(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[8]
A61K 9/127 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0012027
(43) 공개일자 2006년02월06일

(21) 출원번호 10-2005-7023867(분할)
(22) 출원일자 2005년12월12일
(62) 원출원 특허10-1998-0700208
원출원일자 : 1998년01월12일
심사청구일자 2001년07월11일
번역문 제출일자 2005년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US1996/011642
(87) 국제공개번호 WO 1997/03652
국제출원일자 1996년07월12일
국제공개일자 1997년02월06일

(30) 우선권주장 08/502569 1995년07월14일 미국(US)

(71) 출원인 스카이파마 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 사이언스 센터 드라이브 10450

(72) 발명자 김 신일
미국, 캘리포니아 92705, 솔라나 비치, 포드 애비뉴 548
쉐라드 비. 머댄드
미국, 캘리포니아 92122, 샌 디에고 #1, 카르길 애비뉴 8155
안드라스 그루버
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 카미니토 델 자피로 4336
김 태희
미국, 캘리포니아 92126, 샌 디에고, 메이어 서클 10174

(74) 대리인 나영환
김성기

심사청구 : 있음

(54) 치료용 화합물을 경막외에 투여하는 서방성 약물 전달시스템

요약

약물 전달 시스템은 경막외 투여되는 치료용 생물학적 활성 화합물을 서방성으로 전달한다. 바람직한 실시태양에서, 상기 생물학적 활성 화합물은 아편양제제이며, 이것은 다중 소포 리포좀의 비-동심원의 내부 수성 챔버 또는 이층내에서 캡슐화된다. 아편양제제는 무통증을 지속시키기 위한 단일투여량으로 리포좀이 경막외에 도입되는 경우 연장된 시간동안 방출된다.

대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 위에서 아래로 10, 50, 175 또는 250 ㎍의 투여량으로 리포좀-캡슐화된 황산 모르핀(DTC401)(○) 또는 유리 황산 모르핀(●)의 일회 경막외 투여후의 시간에 대한 레트에서의 통각 소실 효과를 기록한 일련의 4개의 그래프이다. 통각 소실의 세기는 "가능한 최대 통각 소실의 백분율%(MPA%)"로서 표현한다. 각각의 데이터 점은 5 또는 6 마리의 동물들의 평균 및 표준 오차(SEM)를 나타낸다.

도 2는 레트에 DTC401(○), 유리 황산 모르핀(●)을 일회 경막외 투여한 후, 또는 유리 황산 모르핀을 일회 피하내 투여(●)한 후, 레트에서 측정되는 최고통각 소실의 투여량-응답 곡선을 보여주는 그래프이다. 평균 최고 MPA(%) SEM은 5 또는 6 마리의 동물로부터 산출하였다.

도 3은 DTC401(○) 또는 유리 황산 모르핀(●)을 일회 경막외 투여한 레트에서, 통각 소실-시간 곡선 아래의 면적(AUC)에 의해 측정된 통각 소실 효과의 합계를 비교하는 그래프이다. 각각의 데이터 점은 5 또는 6 마리의 동물들의 평균 및 표준 오차(SEM)를 나타낸다.

도 4는 위에서 아래로 10, 50, 175, 1000 또는 2000 ㎍의 경막외 DTC401(○) 또는 유리 황산 모르핀(●)을 일회 경막외 투여한 후 레트에서의 시간에 대한 헤모글로빈 산소 포화율(SpO_2) %을 비교하는 일련의 5개의 그래프이다. 각각의 데이터 점은 5 마리의 동물들의 평균 및 표준 오차(SEM)를 나타내나, 단 50 ㎍ 투여량의 군은 n=3이다.

도 5는 DTC401(○) 또는 유리 황산 모르핀(●)을 일회 경막외 투여한 레트에서의 최대 호흡 억제 투여량-응답 곡선을 보여주는 그래프이다. SpO_2의 최저치를 경막외 모르핀 투여량에 대해 플롯하였다. 각각의 데이터 점은 5 마리의 동물들의 평균 및 표준 오차(SEM)를 나타내나, 단 50 ㎍ 투여량의 군은 n=3이다.

도 6은 DTC401(흰 원) 또는 유리 황산 모르핀(●) 250 ㎍을 경막외 투여한 후 레트에서 뇌척수액(상단 패널) 및 혈청(하단 패널)에서의 약물동력학을 비교하는 두개의 그래프이다. 각각의 데이터 점은 3 또는 4마리의 동물들의 평균 및 표준 오차(SEM)를 나타낸다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 약물 전달 시스템으로부터 치료용 화합물의 방출을 제어하는 것에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 치료용 화합물을 리포좀 제제로부터 서방속도(sustained rate of release)로 경막외에 투여하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 또한 살아있는 척추동물에 경막외 카테터(catheter)를 장착하는 방법에 관한 것이다.

수술후 통증의 처리는 환자 및 의사, 특히 회복실에서 마취로부터 깨어난 환자에게 심각한 문제이다. 통증을 제어하기 위해 투여되는 전신성 아편양제제(阿片樣製劑)의 투여량이 너무 과다하면, 생명을 위협할 정도의 호흡 억제를 잠재적으로 일으킬 수 있다. 한편, 수술후 통증완화를 위한 투여량이 너무 적거나 투여가 느리면, 마취에서 깨어난 환자는 참을 수 없는 심각한 통증을 느낄 수 있다. 또한, 복부 수술 또는 흉곽 수술후 통증이 잘 제어되지 못하면, 흉부 벽, 복부 또는 횡격막의 환기 운동을 저해하여 결과적으로 폐의 부전(不全)확장을 일으킨다는 것이 알려졌다(P.R. Bromage, Textook of Pain, P.D. Wall 등(Eds.): Churchill Livingston, 1989, pp 744-753).

척수내에 아편양제제 수용체가 존재한다는 것은 1970년대에 발견되었다. 1979년 초기의 임상 효과 보고서(M. Behar 등., Lancet **1**:527-529, 1979) 이후, 경막외 아편양제제 투여는 수술후 통증 제어에 있어서 매우 일반적인 것이 되었다(T.I. lonescu 등., Act. Anaesth. Belg. **40**:65-77, 1989;C. Jayr 등., Anesthesiology 78:666-676, 1993;S. Lurie 등. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology **49**:147-153, 1993). 경막외에 투여된 아편양제제는 신체운동 또는 혈관운동 제어기능 상실 또는 의식 저하를 초래하지 않으면서 척추레벨에서의 양호한 국소 통각 소실을 달성하는 잇점을 갖는다.

주사용 아편양제제는 수술후 및 분만후 처치에서 광범위하게 경막외에 사용된다. 수술후 및 분만후 통증은 대개는 수일간 지속되나, 주사용 아편양제제는 활성 지속기간이 비교적 짧다(W.G. Brose 등., Pain 45:11-15, 1991; R.H.Drost 등., Arzneim-Forsch/Drug Res. 38:1632-1634, 1988; G.K.Gourlay 등., Pain 31:297-305, 1987). 그러므로, 통증의 적절한 제어를 유지하기 위해서는 연속적인 주입 또는 반복된 주사를 요한다(J.W. Kwan, Am. J. Hosp. Pharm.47(Suppl 1):S18-23, 1990;J.S. Anulty, International Anesthesiology Clinics 28:17-24, 1990; R.S. Sinatra, The Yale Journal of Biology and Medicine 64:351-374, 1991). 또한 연속적인 주입 또는 반복된 주사를 위해서 주입 펌프를 구비하거나 또는 주입 펌프를 구비하지 않은 카테터 시스템을 장착할 것을 요하는데, 이들 시스템은 모두 보수와 유지를 위해 의사와 간호사의 귀중한 시간을 소모한다. 또한 반복된 환괴(丸塊) 주사 또는 연속적인 주입은 호흡 억제를 초래할 수 있다.

호흡 억제 및 무호흡이 지연되어 증상을 나타내는 것이 초기 연구에서 가장 관심을 끈 부작용이다(P.R. Bromage, Anesthesia 및 Analgesia 60:461-463, 1981;E.M. Camporesi, 등., Anesthesia 및 Analgesia 62:633-640, 1983; T.L.Yaksh, Pain 11:293-346, 1981). 흉곽, 복부 또는 정형외과 수술을 한 환자 1085명에서의 경막외 모르핀 투여에 관한 최근의 유망한 비-무작위 연구에 따르면, 경막외 모르핀 투여후의 "호흡 억제"율은 0.9%인 것으로 추정되었다(R.Stenseth 등., Act Anaesthesiol. Scand. 29:148-156, 1985). 비교를 위해, 860명의 환자들에서 전신성 모르핀(PO, IV, IM, SC)에 의한 "생명을 위협하는 호흡 억제"의 발생율은 0.9%였다(R.R.Miller 등, Drug Effects in Hospitalized Patients, John Wiley & Sons, New York, 1976). 매우 위험한 환자에서의 경막외 아편양제제 대 전신성 아편양제제(IM 또는 IV)를 비교하는 유망한 무작위 연구에 따르면 경막외 아편양제제를 사용하여 수술후 통증을 제어하는 것이 수술후 합병증의 발생 빈도를 감소시키고 통증을 없애준다는 것이 판명되었다(N.Rawal 등., Anesth. Analg. 63:583-592, 1984; MP. Yeager 등. Anesth. 60:729-736, 1987).

각종 치료제를 다소포성 리포좀과 같은 리포좀에 봉입한 후 상기 치료제를 서서히 방출시키는 것은 척수강내, 피하 및 복강내를 투여 경로로 하는 시험관내 및 동물내 뿐만 아니라 척수강를 투여경로로 하는 인체내에서 이루어진다는 것이 충분히 입증되었다(S. Kim 등, J. Clin. Oncol. 11:2186-2193, 1993; V. Russack 등, Ann Neurol. 34:108-112, 1993; 및 M.C.Chamberlain 등, Arch. Neurol. 50.261-264, 1993). 그러나, 경막외 투여된 화합물의 서방성은 이제까지 당해 기술분야에서는 알려지지 않았다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

그러므로, 치료상 유효한 레벨에서 방출 속도를 지연시키기 위해 아편양제제 및 기타의 치료용 화합물을 단일 투여량으로 경막외 투여하는 신규하고 보다 우수한 방법에 대한 요구가 존재하였다. 본 발명은 일회의 경막외 투여직후의 통각 소실이 최대이며, 이후 수일간에 걸쳐 통각 소실이 서서히 감소하는, 아편양제제와 같은 치료제의 서방성 제제를 제공하는 것에 의하여 선행 기술의 한계를 해결하였다.

발명의 구성 및 작용

발명의 개요

약물 전달 시스템내 치료용 화합물의 경막외 투여는, 유리된 치료용 화합물을 사용하는 것에 비해 놀라울 정도로 큰 서방성 및 치료 효과의 지속기간을 제공한다.

따라서, 본 발명의 일 양태는 약물 전달 시스템을 사용함으로써 치료를 요하는 척추동물에게 경막외적으로 투여되는 치료용 화합물의 방출을 지속시키는 방법을 제공한다.

상기 척추동물은 인간과 같은 포유동물인 것이 바람직하다. 다양한 바람직한 실시태양에서는, 상기 약물 전달 시스템은, 특히 다소포성 리포좀을 사용하는 실시태양에서는 지질계이다.

본 발명은 다양한 치료용 화합물(바람직한 실시태양에서는, 아편양제제 또는 아편제 길항약을 포함함)을 서서히 방출시켜 통각 소실을 조절할 수 있다는 데에 특징이 있다. 또 다른 실시태양에서는 상기 치료용 화합물을 신경영양 인자로서 전달할 수 있다.

또한, 본 발명의 서방성 제제를 사용하는 것은 연속적인 주입, 다중 환 주사 또는 카테터 장착에 대한 요구를 제거함으로써 경막외 통각 소실법에 드는 총경비를 단순화시키고 감소시키며, 또한 전염 가능성을 감소시킨다. 비록 경막외 카테터가 존재한다 하더라도, 주입 빈도수가 감소하므로 유리하다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 아편양제제와 같이 경막외에서 효능을 갖는 치료용 화합물의 경막외 전달을 위한 지질계 서방성 약물 전달 시스템을 제공한다. 경막외 투여에 의하면, 경막에 구멍을 내지 않고 상기 치료용 화합물이 중추 신경계 및 뇌척수액에 서방 속도로 방출된다.

상기 용어 "서방성"이란 치료용 화합물을 지질계 제제에 봉입한 환 투여 형태로 투여하는 경우, 동일한 약제를 유리 상태로 경막외에 환 주입법으로 투여하는 것에 비해 장기간에 걸쳐서 방출된다는 것을 의미한다. 치료용 화합물의 농도가 지속 기간동안 일정하게 유지될 필요는 없다. 일반적으로, 수술후 또는 분만후 환자는 날짜가 지나감에 따라 통증의 양이 감소하는 것을 느낄 것이다. 그러므로, 환자의 통각 소실의 필요성 또한 시간에 따라 감소한다. 본 발명의 경막외 약물 전달 방법을 사용하면, 치료용 화합물의 치료 유효 농도는 수일동안, 바람직하게는 약 2 내지 약 7일 동안에 걸쳐 뇌척수액 및/또는 혈청 중에 유지될 수 있다.

상기 용어 "치료용 화합물"이란 생물학적 프로세스를 조절하여 살아있는 개체내의 바람직하지 않은 기존 증상의 조절 또는 치료에서 소정의 효과를 달성하는 데 사용되는 화학 화합물을 의미한다. 상기 용어 치료용 화합물은 항생제 및 진통제와 같은 비단백질계 화학약제 뿐만 아니라 시토킨, 인터페론, 증식 인자 등과 같은 단백질계 약제를 포괄한다.

약물 전달 시스템은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 본 발명은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로캡슐 또는 비이드 형상의 합성 또는 천연 고분자 및 수중유(oil-in-water) 에멀션, 미셀, 혼합 미셀, 합성 멤브레인 소포 및 재봉입 적혈구를 비롯한 지질계 시스템과 같은 임의의 서방성 제제에 관한 것이다. 이들 시스템은 총체적으로 분산 시스템으로 공지되어 있다. 분산 시스템은 제1 상이 제2 상내에 입자 또는 소적으로 분산되어 있는 2상 시스템이다. 전형적으로, 상기 시스템을 구성하는 입자는 직경이 약 20 nm ~ 50 ㎛이다. 이 입자의 크기는 의약 용액중에 현탁이 가능하며 침 또는 카테터 및 주사기를 사용하여 경막외 공간에 도입될 수 있는 것이어야 한다.

분산 시스템의 조제에 사용되는 재료는 전형적으로 비독성 및 생체분해성이 있어야 한다. 예를 들면, 콜라겐, 알부민, 에틸셀룰로오스, 카제인, 젤라틴, 레시틴, 인지질 및 대두유를 이러한 방법에 사용할 수 있다. 고분자 분산 시스템은 코아세르베이션(coacervation) 또는 미소캡슐화와 유사한 공정에 의해 조제할 수 있다. 필요에 따라, 비중을 변경하여 분산체를 고비중화 또는 저비중화시킴으로써 분산 시스템의 밀도를 변경시킬 수 있다. 예를 들면, 이오헥솔, 이오딕사놀, 메트리즈아미드, 수크로오스, 트레할로오스, 글루코오스, 또는 기타 고비중의 생체적합성분자를 첨가함으로써 분산체 재료를 더욱 고비중화시킬 수 있다.

본 발명에서 사용할 수 있는 분산 시스템의 한 유형은 치료제를 고분자 매트릭스에 분산시킨 것이다. 상기 치료제는 고분자 매트릭스로서 방출되며, 생체외로 배설되는 가용성 생성물로 분해 또는 생분해된다. 폴리에스테르(Pitt 등의 In Controlled Release of Bioactive Materials, R. Banker, Ed, Academic Press, New York, 1980); 폴리아미드(Sidman 등, Journal of Membrane Science, 7:227, 1979); 폴리우레탄(Master 등, Journal of Polymer Science, Polymer Symposium, 66:259, 1979); 폴리오르토에스테르(Heller 등, Polymer Engineering Science, 21:727, 1981); 및 폴리무수물(Leong 등, Biomaterials, 7:364, 1986)을 비롯한 합성 고분자의 몇몇 부류가 이러한 목적으로 연구되어 왔다. PLA 및 PLA/PGA로 된 폴리에스테르에 대해 상당한 연구가 진행되어 왔다. 이것은 간편성 및 안전성의 측면에서 확실하다. 이들 고분자는 생분해성 구조물로서 사용되어 왔으므로 쉽게 구입할 수 있으며, 비독성 락트산 및 비독성 글리콜산으로 분해된다(본 명세서에서 참고로 인용한 미국 특허 제4,578,384호; 미국 특허 제4,785,973호 참조).

고체 고분자 분산 시스템은 괴상 중합법, 계면 중합법, 용액 중합법 및 개환 중합법과 같은 중합 방법을 사용하여 합성될 수 있다(Odian, G., Prinicples of Polymerization, 2판, John Wiley & Sons, 뉴욕, 1981). 이들 중 어떤 방법을 사용해도 광범위한 기계적, 화학적 및 생분해 특성을 갖는 다종 다양한 합성 고분자를 제조한다. 반응 온도, 반응체 농도, 용매 종류, 및 반응 시간의 인자를 변화시킴으로써 특성 및 특징의 상위를 조절한다. 필요에 따라, 고체 고분자 분산 시스템을 처음에는 큰 덩어리 형태로 제조한 후 이어서 이것을 분쇄 또는 가공하여 적당한 생리적 완충액 중에 분산 가능한 입경의 입자로 만들 수 있다(예, 본 명세서에서 참고로 인용한 미국 특허 제4,452,025호; 미국 특허 제4,389,330호; 미국 특허 제4,696,258호 참조).

필요에 따라, 치료용 화합물을 비분산 구조물에 삽입시켜 수술 또는 기계적 수단에 의해 경막외에 이식할 수 있다. 비분산 구조물은 판(slab), 원통 또는 구와 같은 규정된 형상을 갖는 것이다. 상기 치료제가 생분해성 재료로 된 판, 원통 및 구로부터 방출되는 메카니즘은 호펜베르그(Hopfenberg)에 의해 기술되어 있다(In Controlled Release Polymeric

Formulations, pp. 26-32, Paul, D.R. 및 Harris, F.W., 편집, American Chemical Society, 워싱톤 D.C., 1976). 이들 디바이스로부터의 첨가제 방출은 하기 수학식 1에 의한 간단히 표현된다. 여기서, 상기 방출은 주로 매트릭스의 분해에 의해 제어된다.

$$M_t/M_\infty = 1 - [1 - k_o t/C_o \alpha]^n$$

상기 식 중, 구에 대해서는 n = 3, 원통에 대해서는 n = 2, 그리고 판에 대해서는 n = 1이다. α라는 표시는 구 또는 원통의 반경 또는 판의 1/2 두께를 나타낸다. M_t 및 M_∞은 각각 t 시간 및 무한대 시간에서 방출된 약제의 질량이다.

본 발명의 실시에는 공지된 지질계 약물 전달 시스템 중 어떠한 것도 사용할 수 있다. 상기 봉입된 치료용 화합물의 서방 속도가 확립될 수 있는 한, 예를 들면, 다소포성 리포좀(MLV), 다층 리포좀(다층 소포 또는 "MLV"로도 공지됨), 소 단층 리포좀(단층 소포 또는 "SUV"로도 공지됨) 및 대단층 리포좀(대단층 소포 또는 "LUV"로도 공지됨)을 비롯한 단층 리포좀을 모두 사용할 수 있다. 그러나, 바람직한 실시태양에서는, 지질계 약물 전달 시스템은 다소포성 리포좀 시스템이다. 제어 방출 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템의 제작 방법은 1994년 12월 7일자 및 1995년 2월 23일자로 출원된 미국 특허 출원 일련번호 08/352,342 및 08/393,724호 및 PCT 출원 일련번호 US94/12957 및 US94/04490에 상세히 기재되어 있으며 이는 본 명세서에서 참고로 인용한다.

합성 멤브레인 소포의 조성물은 대개는 인지질의 조합물, 일반적으로는 스테로이드, 특히 콜레스테롤과의 조합물이다. 기타 인지질 또는 지질 또한 사용할 수 있다.

합성 멤브레인 소포 제조에 유용한 지질의 예로는 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 스핑고리피드, 세레브로사이드 및 상글리오사이드를 들 수 있다. 인지질의 예로는 달걀 포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디올레오일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜글리세롤, 및 디올레오일포스파티딜글리세롤을 들 수 있다.

치료제를 함유하는 소포를 제조하는 데 있어서, 약제 봉입의 효율, 약제의 불안전성, 수득한 소포 집단의 균일성 및 크기, 약제-지질 비, 투과성, 조제물의 불안정성, 및 제제의 의학적 허용성과 같은 변수를 고려하여야 한다(Szoka 등, Annual Reviews of Biophyics and Bioengineering, **9**:467, 1980;Deamer 등.,in Liposomes, Marcel Dekker, 뉴욕, 1983,27; Hope 등, Chem. Phys. Lipids, **40**:89, 1986).

지질계 아편양제제의 용도는 다른 연구자들에 의해 연구되어 제한적으로 성공하였으나, 아무도 경막외 경로를 통한 연구는 하지 않았었다. 예를 들면, 야편양제제를 봉입한 리포좀의 제조 및 시험관내 활성이 연구되어 왔으나(F.Reig 등, J.Microencapsulation **6**:277-283, 1989), 경막외 생체내에서의 연구는 없었다. 또한, 리포좀 제제에 봉입되고 척수 전달에 의해 레트에 도입되는 알펜타닐(alfentanil)의 항침해수용(antinociception) 효과 및 부작용이 검사되고 있다 (M.S.Wallace 등, Anesth. Analg. **79**:778-786, 1994;C.M.Bernaeds 등, Anesthesiology. **77**:529-535, 1992). 그러나, 이들 화합물은 약물동태학 또는 약물동력학 면에서도 임상 실시에서 그 사용이 보장된 표준 아편양제제의 약물동태학 또는 약물동력학과 크게 다르지 않았다. 이들 연구는 경막외 경로를 통해 투여되는 아편양제제의 서방성 제제를 개발하지는 못하였었다.

치료용 화합물을 포함하는 지질계 약물 전달 시스템은 단일 투여량으로, 예를 들면 경막외 카테터를 통해 전달될 수 있다. 그러나, 바람직한 실시태양에서, 지질계 약물 전달 시스템은 척수를 둘러싼 경막외 공간내로 작은 게이지 바늘을 사용하여 단일 투여량으로 주입되므로, 카테터를 장착할 필요가 없다. 18 내지 25 게이지의 바늘을 사용하는 것이 바람직하다.

경막외 전달에 유용한 치료용 화합물의 대표적인 예는 아편제 모르핀, 하이드로모르폰, 코데인, 하이드로코돈, 레보르파놀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 디아세틸 모르핀, 부프레노르핀, 날부핀, 부토르파놀, 펜타조신, 메타돈, 펜타닐, 수펜타닐 및 알펜타닐을 포함한다. 또한, 날록손 및 날트렉손과 같은 아편제 길항약을 본 발명의 방법을 사용하여 경막외적으로 투여하여 아편제 작용을 역전시키거나 또는 길항시킬 수 있다.

δ-아편양제제, μ-아편양제제, κ-아편양제제 및 ε-아편양제제 수용체와 같은 하나 이상의 신경수용체에 결합하는 펩티드 및 모의 펩티드는 아편양제제로 간주되며, 치료 효과를 위해 본 발명의 방법에 따라 투여될 수 있다. 이러한 화합물로는 엔케팔린, 엔돌핀, 카소모르핀, 키오토르핀, 및 그것의 생리 활성 단편들을 들 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "생리 활

성 단편"이란 완전한 치료용 분자의 생물학적 활성을 실질적으로 보유하는 치료용 화합물의 임의의 부분을 의미한다. 당업자라면 그 단편이 완전 분자의 생물학적 활성을 실질적으로 보유하는가 아닌가를 알거나 또는 쉽게 판정할 수 있을 것이다.

또한, 아편양제제외에도, 서방 속도로 경막외에 투여되었을 때 치료상의 유용성을 갖는 많은 화합물을 본 발명의 실시에 사용할 수 있다. 이들 화합물로는 인슐린양 증식 인자, 모양체 신경영양 인자 및 신경 증식 인자와 같은 신경영양 인자; 도파민, 에피네프린, 노르에피네프린, 및 γ-아미노 부티르산과 같은 신경전달물질 및 그것의 길항제; 테트라카인, 리도카인, 부피바카인 및 메피바카인과 같은 국소 마취제; P 물질 및 관련 펩티드; 및 클로니딘 및 덱스메데토미딘과 같은 α-2-수용체 작용제를 들 수 있다. 또한, 리도카인, 부피라카인 및 테트라카인과 같은 국소 마취제를 아편양제제와 동시에 투여하여 경막외 아편양제제의 효능을 증가시킬 수 있다.

본 발명에서는, 최대 혈중 산소 포화도 또는 약제 투여전의 기준치로부터의 헤모글로빈 산소 포화도(SpO_2)가 감소한 %로 측정되는 바와 같이 황산모르핀과 같은 아편양제제를 삽입한 지질계 약물 전달 시스템이 유리 약제를 경막회 투여한 경우와 비교하여, 호흡 억제를 일으킬 가능성이 가장 적다는 것을 보여준다. 당업자라면 혈중 산소 함량은 펄스 산소 농도계와 같은 시판 장치에 의해 쉽게 측정될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

또한, 다소포성 리포좀 조성물로 제제화되어 경막외 투여되는 서방성 아편양제제의 단일 투여에 의해 통각 소실의 기간을 연장시키는 것도 보여준다. 치료용 약제의 조(槽)CSF 농도는 경막외 일회 투여후 60분 내에 최대가 되며 이어서 수일간에 걸쳐, 예컨대 8일까지 서서히 감소된다. 최대 CSF 농도는, 유리 황산 모르핀을 경막외 투여한 경우에 비해 낮기는 하나, 전달된 통각 소실의 합계(예컨대, 도 1 및 도 3의 곡선 아래의 면적(AUC) 및 표 1 참조)는 경막외 전달된 유리 황산 모르핀에 비해 몇 배로 증가하였다. 예를 들면, 레트에서, 다소포성 리포좀에 봉입된 황산 모르핀(DTC401) 250 ㎍을 경막외 투여한 후에는 봉입되지 않은 황산 모르핀의 동일한 투여량에 비해 혈청 및 CSF 모르핀 농도의 최대값은 각각 17배 및 3.1배 감소하였으나, CSF AUC는 2.8배로 증가하였다.

모르핀의 혈청 농도 및 CSF 농도의 최대치가 감소하므로, 경막외 투여된 모르핀의 제어 방출에 따른 호흡 억제는 인식되지 않았다. 반면, 경막외 투여된 유리 모르핀은 높은 투여량에서는 호흡 억제를 일으켰다.

본 발명의 주된 잇점은 세가지이다. 첫째, 서방성 화합물의 단일 투여량의 경막외 전달 방법은 통상 치료용 화합물의 경막외 환 주사 또는 주입과 연관하여 일어나는 호흡 억제와 같은 투여량 관련 부작용의 위험이 감소된다는 것이다. 둘째, 치료용 화합물을 뇌척수액에, 직접 투여하기 보다는 경막외로 투여함으로써, 상기 치료용 화합물이 뇌 및 척수 전체로 이동하지 않으므로 치료용 화합물의 치료학적으로 유효한 투여량이 장기간, 예를 들면 최고 8일에 걸쳐 경막외 공간내로 국소적으로 방출된다. 마지막으로, 다중 주사 또는 연속적인 주입 없이도 통각 소실이 지속된다.

당업자라면 본 발명의 실시에서 치료상 유효한 방출속도가 유지되는 기간은, 치료하고자 하는 질병의 상태, 치료용 화합물의 특징, 서방성 약물 전달 시스템의 특징 및 봉입되어 환자에게 투여되는 화합물의 총량에 따라 다양하다는 것을 인식할 것이다.

본 발명의 조성물과 관련하여 상기 "치료상 유효한" 이란 용어는 치료용 화합물이 의도하는 특정 약리 효과를 달성하기에 충분한 농도로 약물 전달시스템으로부터 방출되는 것을 의미한다. 예를 들면, 치료용 화합물이 아편양제제이면, 바람직한 약리 효과는 호흡 억제를 수반하지 않는 통각 소실이다. 정확한 투여량은 특정 치료용 화합물 및 소정의 약리 효과 뿐만 아니라 나이, 성별, 평상시의 상태 등과 같은 환자의 인자에 따라 변화할 것이다. 당업자라면 용이하게 이들 인자를 고려하여 과도한 실험에 의존하지 않고도 유효 치료 농도를 확립할 수 있다.

예를 들면, 황산 모르핀을 인체의 경막외에 투여함에 있어서, 적당한 투여량 범위는 1 ㎎ 내지 60 ㎎이다. 효력이 강한 화합물이라면 투여량은 0.01 ㎎ 정도로 충분하며, 효력이 약한 화합물이라면 5000 ㎎이 필요할 수 있다. 전술한 투여량 범위 외의 투여량도 사용할 수 있으나, 이 범위는 경막외 투여를 의도한 실질적인 모든 치료용 물질에 대한 사용 범위를 포용한다.

선행 공개된 레트에서의 경막외 장착법은 요추뼈에 구멍을 천공하고 상기 경막외 공간에 1 cm까지 카테터를 밀어넣는 단계를 포함한다. 본 발명은 수술에 의한 외상 없이 상부(즉, 경부)로부터 카테터 장착을 가능하게 한다. 또한, 카테터 끝은 선행 기술에 기재되어 있는 바와 같이 요추부로 제한하지 않고, 척추를 따라 어떠한 위치에도 설치될 수 있다. 상부로부터 카테터를 장착하는 방법 또한 레트를 제외한, 토끼, 개 및 인간과 같은 동물에 적용할 수 있다.

하기한 실시예들은 본 발명을 실시하는 방법을 예시하고 있다. 그러나 실시예는 예시를 위한 것이며 본 발명은 실시예 중에 기술된 구체적인 재료 또는 조건으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

실시예

실시예 1

A. 염화수소 존재하에서 황산 모르핀을 봉입한 다소포성 리포좀(DTC401)의 조제

단계 1) 깨끗한 1 드램 바이알(1.3 cm 내경 4.5 cm 높이)에, 디올레오일 레시틴(Avanti Polar Lipid, Alabaster, AL) 9.3 μmole, 디팔미토일 포스파디틸글리세롤(Avanti Polar Lipid) 2.1 μmole, 콜레스테롤(Avanti Polar Lipid) 15 μmole 및 트리올레인(Sigma) 1.8 μmole을 함유하는 클로로포름(Spectrum Corp., Gardena, CA) 용액 1 ㎖를 넣었다. 이용액을 지질 성분으로 간주한다.

단계 2) 황산 모르핀(Sigma Chemical Co. 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 20 ㎎/㎖ 및 0.1 N의 염화수소산을 함유하는 수용액 1 ㎖를 지질 성분을 함유하는 상기 1 드램 유리 바이알에 첨가했다.

단계 3) 유중수 에멀션을 제조하기 위해, "단계 2"의 혼합물을 함유하는 유리 바이알을 밀봉하고, 보르텍스 진탕기(카탈로그 #S8223-1, 아메리카 사이언티픽 프로덕츠, McGaw Park, IL)의 헤드에 수평적으로 부착시켜서, 최대속도로 6분간 진탕하였다.

단계 4) 물중에 현탁된 클로로포름 소구체(小球體)를 제조하기 위해, "단계 3"으로부터 얻은 유중수 에멀션을 동일한 부피로 나누고, 끝이 좁은 파스퇴르 피펫을 사용하여, 물 2.5 ㎖, 글루코오스(32 ㎎/㎖) 및 유리 염기 리신(40 mM)(Sigma)를 함유하는 2개의 1 드램 유리 바이알(1.3 cm 내경 4.5 cm 높이)의 각각에 신속히 주입하였다. 각각의 바이알을 그후 밀봉하고, 단계 3에서 사용한 것과 동일한 보르텍스 진탕기의 헤드에 부착시키고 최대속도로 3초간 진탕하여 클로로포름 소구체를 형성하였다.

단계 5) 다소포성 리포좀을 제조하기 위해, "단계 4"의 2개의 바이알내에 조제된 클로로포름 소구체 현탁액을 물 5 ㎖, 글루코오스(32 ㎎/㎖) 및 유리 염기 리신(40 mM)을 함유하는 250 ㎖ 엘렌마이어 플라스크의 하부에 부었다. 상기 플라스크를 진탕중인 수욕내에서 37℃로 유지하면서, 7 L/분의 질소 기체 스트림을 상기 플라스크를 통해 플러쉬하여 10-15분에 걸쳐 클로로포름을 서서히 증발시켰다. 그 후, 5분 동안 600 g에서 원심분리하고, 0.9% NaCl 용액으로 3회 세척하여 리포좀을 얻었다.

B. 제제의 조제

경막외 주사 전, DTC401 및 미봉입 ("유리") 황산 모르핀 대조군을, 50 ㎕ 중에 10, 50, 175, 250 또는 1000 ㎍의 용량을 함유하도록 조절하였다. 또한, 호흡 억제의 연구에 사용하기 위해 황산 모르핀 용량 2000 ㎍을 함유하는 MVL 제제를 75 ㎕ 용량의 주사제로 제제화하였다. 다양한 리포좀 제제 중의 모르핀 농도는, 각 조제물 50 ㎕를 이소프로필 알코올 1 ㎖에 용해시키고, 그 후, 물로 희석하여 얻었다. 모르핀 농도는 공개된 방법(S.P. Joel 등, Journal of Chromatography **430**:394-399, 1988)을 사용하는 HPLC로 분석하였다. 위약(僞藥) 대조군으로, 황산 모르핀을 글루코오스로 대체함으로써 바탕 다소포성 리포좀 조성물을 제조하였다.

실시예 2

A. 동물의 준비

205 ~ 254 g의 체중을 갖는 6 내지 8주된 수컷 스프라구-다우리 레트(Harlan Sprague-Dawley, 샌 디에고, 캘리포니아)을 우리 하나당 1 또는 2마리씩 두어 명암을 12시간씩 교대시키고 음식 및 물을 제한 없이 공급하는 항온 환경하에서 사육하였다. 각 시험 전에 동물들이 상기 환경에 길들여지게 하였다. 동물 각각에 대해 1회만 시험하였다. 실험 동물 공급 협회, 국제 조사 회의의 실험동물의 관리 및 사용에 관한 위원회의 지침에 따라 전체 동물을 사육하였다.

B. 경막외 카테터 삽입법

레트의 꼬리쪽 경막외 카테터 삽입법을 다음과 같이 수행하였다. 할로탄성 통각소실을 유도하고 그 동물을 7 cm 높이로 정의 횡와 상태로 두었다. 머리는 움직이게 하여 동물이 정상 호흡을 유지하도록 주의하였다. 짧은 경사진 19 게이지 바늘을, 척추 꼬리 방향에 대해 약 170갯 각도로 바늘 경사면을 아래쪽으로 향하도록 하여 후두부 목덜미의 정중앙에 삽입하였다. 바늘 끝이 극돌기 또는 C1 척추골 후방 판에 도달할 때까지 바늘을 C1 척추골을 향하여 꼬리쪽으로 전진시켰다. 바늘 끝을 후방 판의 복측 단부로 신중하게 이동시켰다. 이 점에서, 약하게 탄력이 느껴지면 바늘을 추가로 1 ~ 2 mm 전진시켰다. 바늘이 경막을 관통하지 않도록 주의하였다. 경막에로의 우발적인 관통은 바늘의 중심으로부터 또는 연속 배치된 카테터로부터 뇌척수액(CSF)이 플래쉬하는 것으로 알 수 있다. 폴리에틸렌 카테터(PE-10; 길이:12 cm, 내경:0.28 mm; 부피:7.4 ㎕(Beckton Dickinson, 미국 미드랜드주 스파크에 소재))를 바늘을 통해 배면 경막외 공간에 삽입하였다. 상기 카테터를 바늘을 통해 서서히 전진시키고 L1의 근사값(C1으로부터 8 cm)에서 중단하였다. 카테터의 노출 부분을 두피아래로 통과시키고, 펄스-스트링 3-0 실크 봉합사로 고정시켰다. 마지막으로, 카테터를 통상의 생리 식염수 10 ㎕로 세정하고 스텐레스 강 와이어로 막았다. 통각 소실이 개시된 때로부터 봉합까지의 처치는 약 10 내지 15분 간 수행하였다. 동물이 의식을 회복한 후 60 분 동안 관찰하였다. 상기 과정으로부터 완전히 의식을 회복한 상기 동물만을 다음의 실험에 사용하였다.

C. **항외상 수용**

동물을, M. S. Wallace 등(Anesth. Analg. 79:778-786, 1994)에 기술되어 있는 표준 핫 플레이트 시험(52.5 0.5℃)에 공급하는 것에 대해 경막외 카테터 장착 후의 외상수용의 기준치를 구했다. 외상 수용까지의 응답 시간(초단위)은, 동물이 핫 플레이트상에 놓일 때의 시간으로부터 동물이 그들의 뒷발을 핥거나 또는 점프할 때까지의 시간으로 측정하였다.

각 실험 동물의 응답 시간의 기준치(치료전)를 가능한 최대 통각 소실(MPA)의 0%로서 규정하였다. 그 후, 10 ㎍ 내지 250 ㎍의 경막외 모르핀 투여량을 함유하는 DTC401, 미봉입 황산 모르핀 용액, 또는 대조군 MVL 바탕물 각 50 ㎕를 각 동물의 경막외에 주사하였다. 피하 투여된 황산 모르핀(250 ㎍ 내지 1 ㎎의 투여량)의 항외상수용 효과 또한 측정하였다. 전술한 바와 같이 장착된 카테터에 의해 시험 용액을 경막외 투여한 후, 그 경막외 카테터를 0.9% 염화나트륨 10 ㎕로 세정하였다.

그후 특정 시점(미봉입 황산 모르핀의 경우에는 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 12 및 24시간이고, DTC401 및 MVL 바탕물의 경우에는 투여 후 0.5, 1, 6 시간 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8일)에서 항외상수용 효과를 측정하기 위해 상기 동물을 다시 핫 플레이트 테스트하였다. 항외상수용은 각각의 투여량 및 각각의 약제에 대해 5 또는 6 마리의 동물에서 측정하였다. 발 패드의 조직 손상을 막기 위해, 측정 시간의 한계를 60 초로 하였다. 따라서, 60초 이상 지속되는 항외상수용을 100% MPA로 규정하였다. 0% MPA 내지 100% MPA에 상응하는 10 2 내지 60초의 응답 시간은 각각 상기 시험한 용량 범위에 있어서 용량-응답성이 있음을 입증하기 쉽다.

효능 및 호흡 억제 곡선은 각각의 투여량에 대한 시간의 함수로서 플롯하였다. 핫 플레이트 응답성은 월레스 등(상기 참조)에서 개시된 바와 같은 하기 수학식 2의 가능한 최대 통각 소실의 %(%MPA)로서 계산하였다.

$$\%MPA = \frac{\text{투약후잠복기} - \text{투약전잠복기}}{\text{컷오프잠복기} - \text{투약전잠복기}} \times 100\%$$

RSTRIP 컴퓨터 프로그램[Micromath, 미국 유타주 솔트 레이크 시티 소재]을 사용하여 마지막 데이터점까지의 곡선 아래 전면적을 사다리꼴 공식에 따라 계산하였다.

변수의 한 방향 변동 분석(ANOVA)을 사용하여 각종 약물 제제 및 투여 경로에 대한 용량 의존성을 각각 별도로 구했다. 반면, 동일 용량의 제제들을 비교하는 데는 두방향 ANOVA를 사용하였다. 모든 ANOVA 분석에 대해 Newman-Keuls 시험을 수행하여 통계적인 유의성을 구했다. 즉, $p<0.05$를 모든 테스트에 대해 통계적으로 유의성이 있는 것으로 하였다. 모든 데이터를 평균 표준오차(SEM)로서 나타내었다.

도 1의 데이터에 의해 알 수 있는 바와 같이, DTC401을 경막외 투여하면 유리 황산 모르핀을 경막외 투여하는 것과 비교하여 통각 소실의 개시는 동일하였으나, 통각 소실의 지속기간이 현저히 연장되었다. 대조군 MLV 바탕물의 경막외 주사에서는, 항외상수용 효과는 인식되지 않았다(데이터는 도시되지 않음). 경막외 DTC401 및 경막외 및 피하 황산 모르핀에

의한 최대 진통 효과는 도 2에 도시된 바와 같이, 용량에 좌우되며, 경막외 유리 황산 모르핀의 통각 소실 효력의 피크는 경막외 DTC401의 피크보다 높았다. 이것은 피하 투여되는 유리 황산 모르핀의 피크보다 실질적으로 높았다(각각의 비교에 대해 $p<0.05$).

경막외 DTC401을 투여한 동물에 있어서 진통 효과가 실질적으로 연장되는 것은, 도 1 및 도 3의 DTC401에 대한 곡선 아래의 면적값(AUC)이 큰 것으로부터 용이하게 알 수 있다. DTC401과 유리 황산 모르핀 양자에 대해서 100% MPA에 근접한 피크 효과를 보여준 250 ㎍의 용량에서는, 50% MPA로 감소할 때까지의 시간이 황산 모르핀에서는 0.17일이었던 것에 비해 DTC401에서는 3.4일이었다.

D. **호흡 억제**

호흡 억제는 펄스 산소 포화도 측정계에 의해 정량된다. 우리에서 동물을 꺼내어 폴리스티렌 레트 속박수단(Plas Labs, Lansing, MI)에 놓고, 5 분동안 적응시켰다. 오른쪽 뒷발상에 펄스 산소 포화도 측정계(Ohmeta Medical Systemm, 모델 3740, 미국 위스콘신주 메디손 소재) 탐침을 놓고 기준 상태에서의 산소 포화도와, 황산 모르핀 또는 DTC401을 경막외에 환괴로 단일 투여한 후, 특정 시점에서의 산소 포화도를 측정하였다. DTC401 및 유리 황산 모르핀의 투여량은 10 내지 2000 ㎍의 범위이다. 각각의 데이터 점에서 펄스 산소 포화도 측정을 5 내지 6 마리의 동물에 대해 수행하였으나, 50 ㎍ 용량에서는 3마리의 동물을 사용하였다. 헤모글로빈 산소 포화율%(SpO_2)인 펄스 산소 포화도 측정치를 실시간으로 연속하여 모니터하였다. 3분의 기록 기간내에 얻어진 최대값을 산소 포화도로 규정하였다.

도 4는 DTC401 및 황산 모르핀의 각 용량에서 펄스 산소 포화도 측정계에 의해 측정된 헤모글로빈의 산소 포화율%(SpO_2)의 경시적 변화를 도시하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 황산 모르핀의 경우에는, 용량이 증가하면 호흡 억제도 용량에 의존하여 증가하는 반면, DTC401에서는 동일한 용량으로 호흡 억제가 최소로 이루어진다. 한편, SpO_2는 유리 황산 모르핀 또는 DTC401을 경막외 투여한 후 1시간내에 최대 감소하였으며, 어느 제제를 사용하여도 호흡 억제 현상은 지연되지 않았다. 최고 호흡 억제에 관한 황산 모르핀 및 DTC401사이의 차이는 통계적으로 뚜렸하였다($p<0.01$).

E. **약물동역학**

약물동역학의 검사는, 250 ㎍의 DTC401 또는 유리 황산 모르핀을 경막외에 단일 투여한 후 적절한 시점에서 말초 혈액내 및 CSF내 모르핀 농도를 측정함으로써 수행하였다. DTC401의 경우에는, 전술한 바와 같이 경막외 투여 후 0.5시간, 1시간 및 1일, 3일, 5일, 8일째에 샘플을 꺼내었으며 유리 황산 모르핀의 경우에는 경막외 투여 후 0.5, 1, 3, 6, 12, 24시간째에 샘플을 꺼냈다. 3 또는 4마리의 동물을 1군으로 하여 할로탄을 사용하여 마취하였으며, CSF 및 혈액 샘플을 조의 천자(穿刺) 및 심장 천자에 의해 각각 채집하였다. 그 후, 할로탄을 과잉 투여하여 동물들을 치사시켰다. 원심분리에 의해 혈액으로부터 혈청을 분리하고 방사 면역 검정법(RIA)에 의해 추가로 분석할 때까지 CSF 샘플과 함께 -80℃에서 보존하였다.

혈청 및 CSF내의 모르핀 농도는, 모르핀에 대해 특이성이 높은 시판용 RIA 키트[Coat-A-Count™ Serum Morphine, 다이아그노스틱 프로덕츠 코오포레이숀, 미국 캘리포니아주 로스앤젤레스 소재]를 사용하여 제조업자의 지시에 의해 제안된 바와 같이 측정하였다. 모든 측정값은 2회 측정하였다.

도 6은 250 ㎍의 유리 황산 모르핀 또는 DTC401을 주입한 동물에서의 조 CSF 및 혈청 모르핀의 농도를 보여준다. 표 1은 약물동역학 파라미터를 요약한 것이다. DTC401을 경막외 투여한 후의 CSF 및 혈청 모르핀 농도의 피크는 각각 황산 모르핀을 투여한 경우의 32% 및 5.9%였다. DTC401의 경우, CSF 중의 최종 반감기(β)는, 황산 모르핀의 경우에 2.6 시간인 것과 비교하여 82 시간이었다. CSF에서의 곡선 아래 면적(AUC)은 황산 모르핀에 비해 DTC401에서는 2.7배로 증가하나, 혈장에서의 AUC는 거의 동일하였다. 반감기는, 약물동역학 곡선을 2차지수(biexponential) 함수에 고정시킴으로써 계산하였다. RSTRIP 프로그램을 사용하 반복 비선형 회귀에 의해 곡선 고정을 수행하였다.

실시예 3

DTC401의 대규모 조제

단계 1) 깨끗한 스텐레스 강 50 ㎖ 원심관에, 디올레오일 포스파티딜콜린(Avanti Polar Lipids) 46.5 μmole, 디팔미토일 포스파디틸글리세롤(Avanti Polar Lipids) 10.5 μmole, 콜레스테롤(Sigma Chemical Co.) 75 μmole, 트리올레인 9.0 μmole(Avanti Polar Lipids)을 함유하는 클로로포름 용액 5 ㎖를 넣었다. 이 용액을 지질 성분으로 간주한다.

단계 2) 황산 모르핀 5수화물(Mallinckrodt Chemical Inc.) 20 ㎎/㎖ 및 0.1N의 염화수소산을 함유하는 수용액 5 ㎖를 지질 성분을 함유하는 상기 스텐레스 강 원심관에 가했다.

단계 3) 유중수 에멀션을 제조하기 위해, "단계 2"의 혼합물을 TK 혼합기(AutoHomoMixer, 모델 M. 도쿠쇼키카, 오사카, 일본)를 사용하여 분당 9000 회전수(rpm)의 속도로 9분간 교반하였다.

단계 4) 물중에 현탁된 클로로포름 소구체를 제조하기 위해, 4% 글루코오스 및 40 mM의 리신을 함유하는 수용액 25 ㎖를 단계 3의 유중수 에멀션에 가하고 그후 120초 동안 3500 rpm의 속도에서 혼합하였다.

단계 5) 다소포성 리포좀을 제조하기 위해, 원심관내의 클로로포름 소구체 현탁액을, 4%글루코오스 25 ㎖ 및 리신 40 mM의 수용액 25 ㎖를 함유하는 1000 ㎖ 엘렌마이어 플라스크의 하부에 부었다. 상기 플라스크를 진탕용 수욕내에서 37℃로 유지하면서, 7 L/분의 질소 기체 스트림을 상기 플라스크를 통해 플러쉬하여 20 분에 걸쳐 클로로포름을 서서히 증발시켰다. 그 후, 상기 현탁택을 통상의 생리 식염수를 사용하여 4배 희석시키고 5분 동안 600 g에서 원심분리하고, 그 상청액을 경사분리하고 리포좀 펠렛을 통상의 생리 식염수 50 ㎖ 중에 재현탁시킴으로씨 리포좀을 제조하였다.

이상, 본 발명의 설명은 예시 및 설명을 위한 것이다. 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않는 한 다양한 변경이 가해질 수 있다고 인식된다. 따라서, 하기한 청구의 범위는 이러한 변경을 모두 포용하는 것으로 이해되어야 한다.

[표 1]

250 ㎍ 경막외 주사후의 약물동역학 파라미터

	DTC401	MS
Cmax(ng/ml), CSF	1960±1280	6060±3590
Cmax(ng/ml), 혈청	86±20	1460±97
$t_{1/2}\alpha$(시), CSF	5.0	0.85
$t_{1/2}\beta$(시), CSF	82	2.6
$t_{1/2}\alpha$(일), 혈청	0.48	0.68
$t_{1/2}\beta$(시), 혈청	49	5.0
AUC(ng*일*ml^{-1})CSF	1170	432
AUC(ng*일*ml^{-1})혈청	53	58

MS, 황산 모르핀; Cmax, 최대 농도 ; $t_{\frac{1}{2}\alpha}$, 초기 반감기; $t_{\frac{1}{2}\beta}$, 최종 반감기; AUC, 곡선 아래의 면적

발명의 효과

이와 같은 본원발명 서방성 약물전달 시스템은 치료상 유효한 레벨에서 방출 속도를 지연시키기 위해 아편양제제 및 기타의 치료용 화합물을 단일 투여량으로 경막외 투여하는 신규하고 보다 우수한 방법을 제공할 수 있게 되었으며, 또 일회의 경막외 투여직후의 통각 소실이 최대이며, 이후 수일간에 걸쳐 통각 소실이 서시히 감소하는, 아편양제제와 같은 치료제의 서방성 제제를 제공하게 됨으로서 선행 기술의 단점을 개선하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

약 2일 내지 약 7일의 서방속도를 갖는 리포좀에 캡슐화 시킨 치료용 화합물을 포함하며, 수술 후 또는 분만 후 통증치료를 필요로 하는 척추동물 환자의 경막외로 단일 투여량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀(multivesicular liposomal) 약물 전달 시스템.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 치료용 화합물은 아편양제제 또는 신경영양 인자인 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 아편양제제는 펩티드 또는 모의 펩티드, 황산 모르핀, 하이드로모르폰, 코데인, 하이드로코돈, 레보르파놀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 디아세틸 모르핀, 부프레노르핀, 날부핀, 부토르파놀, 펜타조신, 메타돈, 펜타닐, 수펜타닐, 알펜타닐, 아편제 길항약이거나, 또는 엔케팔린, 엔도르핀, 카소모르핀, 키오토르핀 및 이들의 생리활성 단편으로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 아편제 길항약은 날록손 및 날트렉손으로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 5.

제2항에 있어서, 상기 신경영양 인자는 인슐린양 증식 인자, 모양체 신경영양 인자, 신경 증식 인자, 도파민, 에피네프린, 노르에피네프린, γ-아미노 부티르산 및 네오스티그민으로 이루어진 군중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 6.

제1항, 제2항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약물 전달 시스템이 경막외 카테터를 통해 도입되는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 경막외 카테터를 경관 구간으로부터 하류로 삽입하는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 8.

제1항, 제2항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약물 전달 시스템은 경막외 공간 내로 삽입되는 피하 주사 바늘을 통해 도입되는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 9.

서방속도를 갖는 리포좀에 캡슐화 시킨 진통 화합물을 포함하며, 약 2일 내지 약 7일의 서방속도를 갖는 단일 투여량으로 수술 후 또는 분만 후 통증치료를 필요로 하는 환자의 경막외에 투여되는 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 진통 화합물이 아편양제제인 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 아편양제제는 황산 모르핀, 하이드로모르폰, 코데인, 하이드로코돈, 레보르파놀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 디아세틸 모르핀, 부프레노르핀, 날부핀, 부토르파놀, 펜타조신, 메타돈, 펜타닐, 수펜타닐 또는 알펜타닐인 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 황산 모르핀의 투여량은 1 ㎎ 내지 60 ㎎인 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 13.

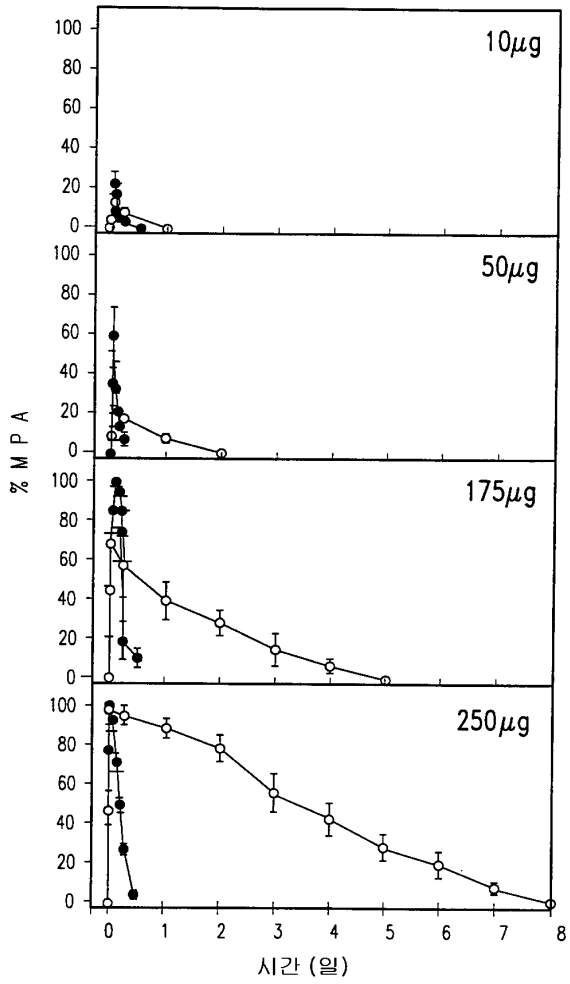
제1항, 제2항 내지 제5항, 제9항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자는 포유동물인 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

청구항 14.

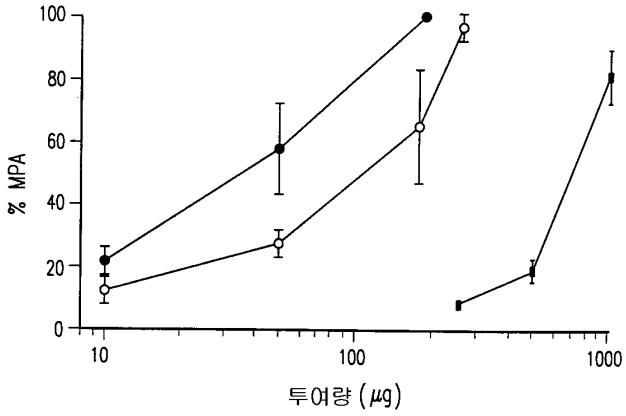
제13항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인 것을 특징으로 하는 서방성 다소포성 리포좀 약물 전달 시스템.

도면

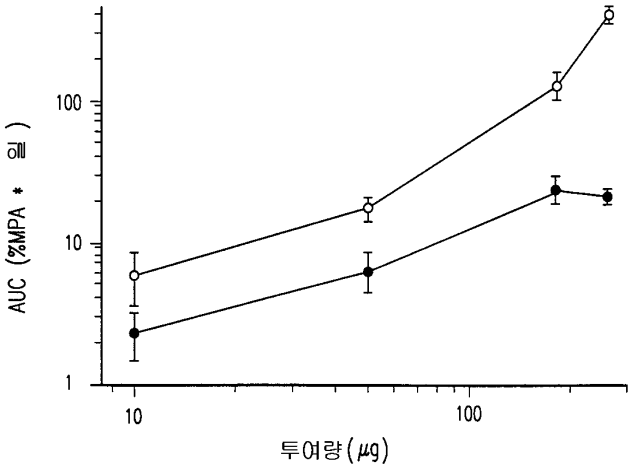
도면1



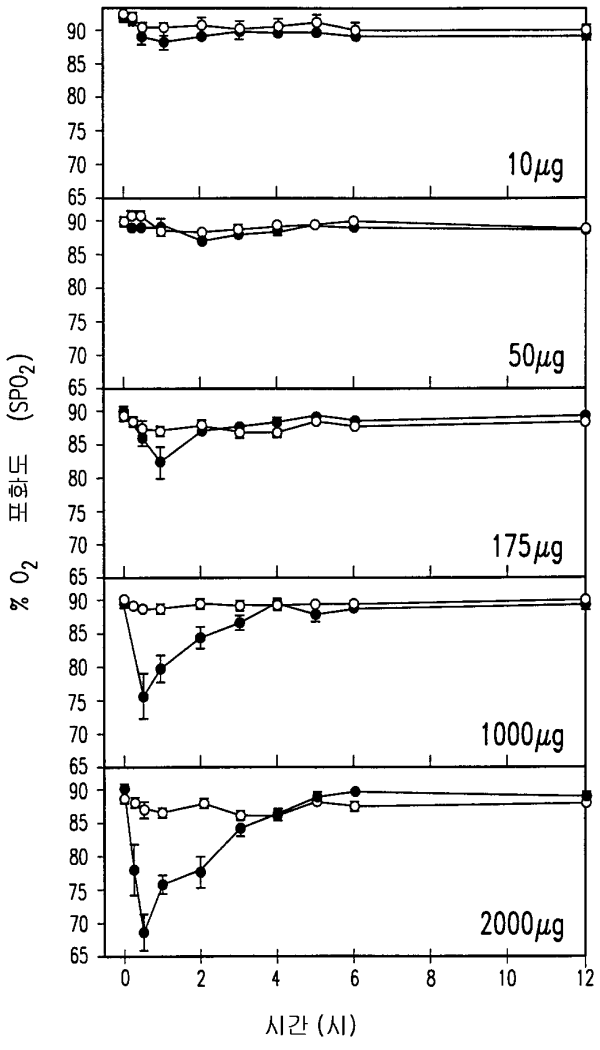
도면2



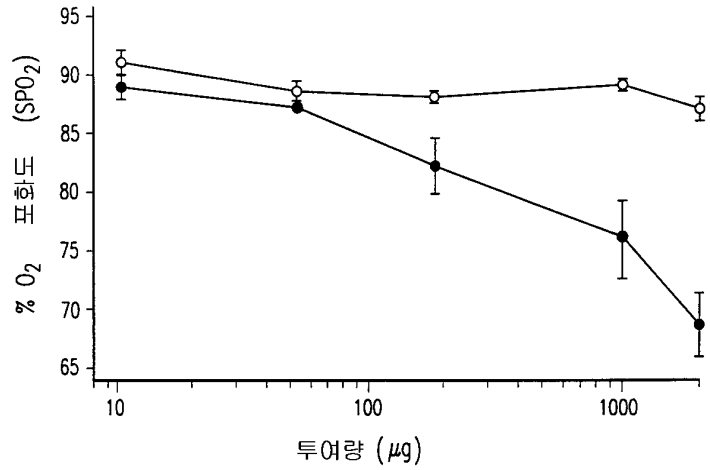
도면3


AUC (%MPA * 일)
100
10
1
10
100
투여량(μg)

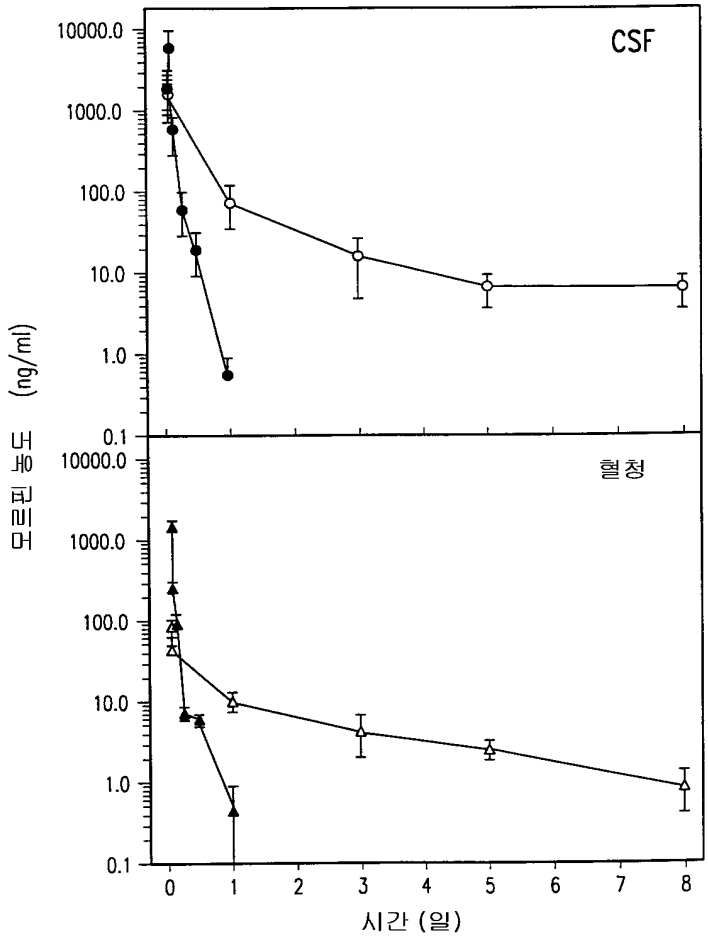
도면4


% O2 포화도 (SPO2)
10μg
50μg
175μg
1000μg
2000μg
90
85
80
75
70
65
0
2
4
6
8
10
12
시간 (시)

도면5


95
90
85
80
75
70
65
% O_2 포화도 (SPO_2)
10
100
1000
투여량 (μg)

도면6


CSF
혈청
10000.0
1000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
모르핀 농도 (ng/ml)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
시간 (일)