



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월19일
(11) 등록번호 10-2145786
(24) 등록일자 2020년08월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61K 31/165 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7010740
(22) 출원일자(국제) 2013년10월02일
심사청구일자 2018년09월03일
(85) 번역문제출일자 2015년04월24일
(65) 공개번호 10-2015-0093656
(43) 공개일자 2015년08월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/070598
(87) 국제공개번호 WO 2014/053579
국제공개일자 2014년04월10일
(30) 우선권주장
12306207.7 2012년10월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
Bulletin of Experimental Biology and
Medicine, 144(5), 692-694쪽(2007.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
비오프로제
프랑스 빠리 에프-75003, 뤼 테 프랑 브로조아 30
(72) 발명자
슈바르츠 장-샤를
프랑스 에프-75014 파리 빌라 쇠라 9
리그노 자비에
프랑스 에프-35760 세인트 그레고아르 스퀘어 두
비비에 루이 4
(74) 대리인
정홍식, 김태현, 이현수

전체 청구항 수 : 총 12 항

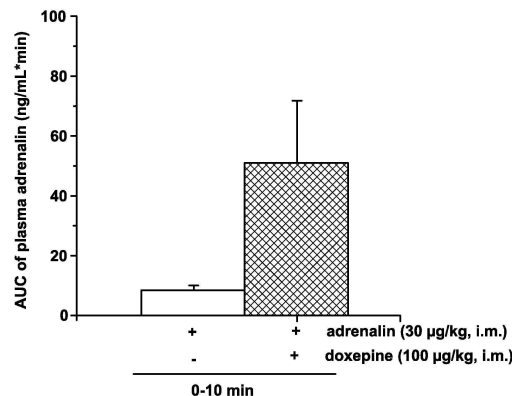
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 쇼크 치료를 위한, 아드레날린과 항우울제의 조합

(57) 요약

본 발명은 항우울제와 아드레날린의 신규 조합에 대한 것이며, 쇼크 치료를 위한 약학 조성물로서의 그 용도에 대한 것이다. 약학 조성물은 주사에 의하여 투여된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/335 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

(72) 발명자

랑드 로랑 프랑수아 제라드

프랑스 에프-35340 에스-프레-리프리 리우-디 르
오 슈망 5

페렝 다비드

프랑스 에프-35850 제베즈 뤼 데 피체르 11

르콩트 잔느 마리

프랑스 에프-75003 파리 뤼 데 프랑-부르주아 30

명세서

청구범위

청구항 1

면역 반응에 의해 유발된 쇼크를 치료하기 위한 용도의 수용액으로서,
아드레날린(adrenalin) 및 항우울제(antidepressant)를 포함하며,
상기 항우울제는,
독세핀(doxepin) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 수용액.

청구항 2

제1항에 있어서,
적어도 하나의 보존제(preservative agent)를 더 포함하는 것인, 수용액.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 아드레날린은,
상기 수용액에서 0.05 mg/ml 내지 1.0 mg/ml 사이의 농도인 것인, 수용액.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 항우울제는,
상기 수용액에서 0.1 mg/ml 내지 10 mg/ml 사이의 농도인 것인, 수용액.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,
상기 수용액은,
아드레날린, 항우울제, 염화나트륨, 보존제 및 물로 구성되는 것인, 수용액.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

면역 반응에 의해 유발된 쇼크를 치료하기 위한 용도의 약학 조성물로서,

제1항에 따른 수용액을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 수용액은,

근간 주사(intramuscular injection) 또는 피하 주사(subcutaneous injection)에 적절한 것인 약학 조성물.

청구항 13

0.05 mg 내지 0.30 mg 사이의 아드레날린 일회분(a dose)을 투여하는 것을 포함하는 제12항에 따른 사용을 위한 약학 조성물.

청구항 14

0.1 mg 내지 3 mg 사이의 항우울제 일회분을 투여하는 것을 포함하는 제12항 또는 제13항에 따른 사용을 위한 약학 조성물.

청구항 15

제10항에 따른 약학 조성물을 포함하는 자동-주사 장치(auto-injection device).

청구항 16

제15항에 있어서,

제10항에 따른 약학 조성물로 미리 채워진 용기(container)를 포함하는 것인, 자동-주사 장치.

청구항 17

제15항에 있어서,

두 개의 용기를 포함하고, 여기에서 하나의 용기는 아드레날린 수용액으로 미리 채워지고, 다른 하나의 용기는 항우울제 수용액으로 미리 채워진 것이며,

상기 장치 내에서, 상기 두 수용액의 혼합에 의하여 제10항에 따른 약학 조성물이 형성되는 것인, 자동-주사 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 쇼크(shocks) 치료를 위한, 아드레날린(adrenalin)과 항우울제(antidepressant)의 신규한 조합에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] "쇼크"로 보통 알려진, 순환 쇼크(Circulatory shock)는 생명을 위협하는 의료상 긴급상황으로 신체의 장기 및 조직이 적절한 혈액을 받지 못하여 적절한 산소를 공급받지 못하는 것이다. 쇼크의 주요 세 가지 타입은 다음과 같다: 심장성 쇼크(cardiogenic shock), 혈액량 감소성 쇼크(hypovolemic shock) 및 혈액분포성 쇼크(distributive shocks). 혈액분포성 쇼크 중에서, 아나필락시스 쇼크(anaphylactic shock) 및 패혈성 쇼크(septic shock)를 예로 들 수 있다.

[0003] 쇼크의 증상들 중에서, 빠른맥(tachycardia), 저혈압(hypotension), 및 낮은 소변량, 혼동(confusion), 또는 허약(weakness)과 같은 종말 기관 관류(end-organ perfusion)를 예로 들 수 있다.

[0004] 일 예로, 본 발명은 쇼크 치료를 위한 항우울제 및 아드레날린의 신규 조합에 대한 것으로서, 응급 치료로 아드

레날린의 투여를 포함한다.

- [0005] 이러한 쇼크들 중에서, 아나필락시스 쇼크(anaphylactic shock)를 예로 들 수 있다. 아나필락시스(anaphylaxis)는, 매우 빠른 시작인 심각한 알러지 반응이고, 이는 많은 신체 기관에 영향을 미치며 죽음을 야기할 수 있다. 이는 비만 세포(mast cell) 및 호염기구(basophil)로부터 염증 매개체(inflammatory mediator) 및 사이토카인의 방출로 인한 것으로, 통상적으로 면역 반응에 기인하고, 또한 때때로 비-면역 메커니즘에 기인하기도 한다.
- [0006] 면역학적 메커니즘에서, 이뮤노글로불린 E(IgE)는 항원에 결합한다. 항원-결합된 IgE는 상기 비만세포 및 호염기구 상에서 FcεRI 수용체(Fc epsilon RI receptor)를 활성화시킨다. 이는 히스타민과 같은 염증 매개체의 방출을 이끌게 된다. 이러한 매개체들은 연이어 기관지 평활근(bronchial smooth muscles)의 수축을 증가시키고, 혈관 확장(vasodilation)을 촉발시키고, 혈관으로부터 체액(fluid) 유출을 증가시키고, 심장근육 디프레션(heart muscle depression)을 야기시킨다.
- [0007] 비-면역학적 메커니즘은 비만세포 및 호염기구의 탈 과립(degranulation)을 직접적으로 야기하는 물질과 관련된다. 이는 조영제(contrast media), 페니실린, 오피오이드(opioids), 온도(뜨거운 또는 차가운), 및 진동(vibration)과 같은 에이전트를 포함한다.
- [0008] 심각한 아나필락시스(anaphylaxis)의 유행은 높고 매년 드라마틱하게 증가하고 있다. 예를 들어, 프랑스에서, 최근 발행물(Monneret-Vautrin, Rev. Fr. Allerg. Immunol. Clin. 2008, 48, 171)에선, 1/10,000 거주자로 유행하고 백만명 중 1명의 사망을 예로 들며, 이 문제의 심각성을 설명한다.
- [0009] 사람 관찰과 동물 연구로부터의 증거의 균형이 제시하길, 아나필락시스 쇼크의 주요 병리학적 특징은 정맥 탄력(venous tone) 및 체액 혈관 밖 유출(fluid extravasation)의 엄청난 감소이고, 이는 정맥 환류량의 감소와 심근 기능의 하락을 야기한다.
- [0010] 쇼크 및 특히, 아나필락시스 반응의 발생에 있어서, 상기 증후들의 개시 이후 수분 내에 아드레날린(adrenalin)(에피네프린 또는 아드레날린(adrenaline)으로도 불림)을 주사하는 것이 생명을 구할 수 있다(Kemp SF et al. Allergy, 2008, 63, 1061 -1070). 아드레날린의 투여는 대부분의 경우에 있어서, 혈관 탄력(vascular tone), 심근 수축성(myocardial contractility), 및 심박출량(cardiac output)을 증가시킬 것이다. 아드레날린은, 아나필락시스 쇼크와 같은 순환 쇼크(circulatory shock), 심장 정지(cardiac arrest), 및 아나필락시스 쇼크와 관련된 심혈관 고통(cardiovascular distress), 출혈 쇼크(hemorrhagic shock), 외상성 쇼크(tramatic shock), 감염성 쇼크(infectious shock) 및 심장 수술로 인한 이차 쇼크에 대한 잘 알려진 응급 치료이다.
- [0011] 그럼에도 불구하고, 이 치료는 항상 성공적이지 않다. 그러므로, 쇼크, 더 상세하게는 아나필락시스 쇼크에 대한 새롭고 개선된 치료의 제공이 요구된다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명자들은 다른 이유들 중에서, 주사 위치로부터 대순환(general circulation)에 도달하기까지 걸리는 지연 때문에, 아드레날린에 의한 치료가 실패할 수 있음을 발견하였다. 주사 이후, 아드레날린의 혈장 레벨 조화는 약간 증가하지만, 인간뿐만 아니라 동물에서 대량의 증가는 약 20분의 지연 후에 일어난다(Simons et al. J Allergy Clin Immunol. 2001 ;108:871 -3.). 이와 같은 지연과 관련한 제2 피크는, 주사 위치에서 아드레날린에 의하여 유발된 국소적 혈관 수축(vasoconstriction)에 기여하는 것으로 보인다.
- [0013] 따라서, 본 발명자들은, 알파-1 아드레날린성 수용체(alpha-1 adrenergic receptor)의 억제 및/또는 노르아드레날린/모노아민 수송체(noradrenalin/monoamine transporter)에 의한 아드레날린 포획의 억제에 의하여 대순환에서 아드레날린의 확산이 개선될 수 있다는 가설을 세웠다.
- [0014] 게다가, 아나필락시스 쇼크의 경우에 있어서, 그리고 이러한 타입의 쇼크와 관련된 다른 메커니즘들에 있어서, 히스타민의 방출은 중요한 역할을 수행하는데, 히스타민이 특히 염증 반응을 촉발하기 때문이다. 히스타민성 수용체(histaminergic receptors)의 네 가지 타입 H1, H2, H3 및 H4이 존재한다. H1 히스타민성 수용체(H1-receptor 또는 H1R)는 평활근(smooth muscle) 및 내피(endothelium)에서 발견되고, 특히 아나필락시스 쇼크 동안 기관지 평활근 수축, 혈장 분출(extravasation) 및 혈관 확장(vasodilatation)에 대하여 책임이 있다. 그러므로, H1-수용체에 대한 작용은 아나필락시스 쇼크의 치료에서 관심사이다. 아나필락시스 쇼크에 관련된 몇몇 또는 모든 메커니즘에 대한 작용을 보이는 아나필락시스 쇼크의 치료가 큰 관심이 될 수 있다.

- [0015] 아드레날린 또는 노르아드레날린(noradrenalin)과 같은 카테콜아민(catecholamines)과 항우울제 사이의 의약 상호작용은 잘 알려져 있다. 항우울제는 아드레날린의 승압 효과(pressor effect)를 증진시키는 것으로 잘 알려져 있다(see Boakes A. J et al. 1973, British Medical Journal, 1, 311-315 and Svedmyr, N. 1968, Life Sciences vol.7, pp.77-84).
- [0016] 그러나, 이러한 의약 상호작용 연구에서, 아드레날린 및 항우울제는 일반적인 약물 치료 조건을 재현하기 위하여 각각 투여된다(항우울제의 경우 장기간 치료): 항우울제는 아드레날린 투여 전 며칠 동안, 하루에 수 회 정맥 경로로 투여된다.
- [0017] 다른 연구들이 정맥 경로로 동시에 투여되는, 노르아드레날린 및 항우울제 사이의 의약 상호작용에 대하여 다루었다 (Elonen E. and Mattila M.J., 1975, Medical Biology 53, 238-244, 및 Elonen E. et al., 1974, European Journal of Pharmacology, 28, 178- 188 참조).
- [0018] 그러나, 상기 언급된 연구들에서 설명되는 투여 조건은 쇼크의 치료에는 적절하지 않은데, 이 상태는 의약의 빠른 투여를 요구하고 정맥 경로는 그러한 긴급 상황의 경우에는 적절하지 않기 때문이다. 쇼크에서, 주사는 가능한 빨리 이루어져야만 하고, 대부분의 경우엔, 비훈련된 직원 또는 자신에 의하여 이루어진다. 그러므로, 상기 실험 연구들은 쇼크 과정 동안 환자 자신에 의한 항우울제와 함께 아드레날린의 투여를 설명하지 않는다. 게다가, 아드레날린이 항우울제와 함께 정맥 경로, 즉 혈액으로 직접적으로 투여된다는 연구들을 통해선, 항우울제와 공동 투여로 제공되는 피하(subcutaneous) 또는 근간(intramuscular)의 아드레날린의 혈액 생체이용률(blood bioavailability)의 속도에 대한 어떠한 영향에 대해서도 용이하게 예측될 수 없다.
- [0019] 본 발명의 목적은, 쇼크에 대한 새롭고 개선된 치료를 제공하는 것으로서, 특히, 아드레날린이 주사되는 위치로부터 대순환(general circulation)으로의 아드레날린의 확산 속도가 개선된, 향상된 치료를 제공하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 목적은 아나필락시스 쇼크의 새롭고 개선된 치료를 제공하는 것으로서, 특히, 아드레날린이 주사되는 위치로부터 대순환으로의 아드레날린의 확산 속도가 개선된, 향상된 치료를 제공하는 것이다.
- [0021] 본 발명의 목적은 아드레날린의 생체이용률이 개선되는, 쇼크의 새로운 치료를 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 목적은 아드레날린의 생체이용률이 개선되는, 아나필락시스 쇼크의 새로운 치료를 제공하는 것이다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 목적은 아나필락시스 쇼크에 관련된 몇몇 메커니즘에 대하여 작용하는, 아나필락시스 쇼크의 치료를 제공하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 목적은 H1 히스타민성 수용체(H1 histaminergic receptor)에 대하여 작용하는, 아나필락시스 쇼크의 치료를 제공하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 목적은 쇼크 치료에 유용한 근간(intramuscular) 및/또는 피하(subcutaneous) 주사에 적절한 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 목적은 아나필락시스 쇼크의 치료에 유용한, 근간 및/또는 피하 주사에 적절한 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 목적은 쇼크 치료에 유용한 자동-주사 장치(auto-injection device)를 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 목적은 아나필락시스 쇼크의 치료에 유용한 자동-주사 장치를 제공하는 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은, 주사 이후 10분 동안, 토끼에게 본 발명에 따른 조합이 주사될 때와, 아드레날린을 단독으로 주사했을 때의 생체이용률을 비교한 것을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 놀랍게도, 본 발명자들은 항우울제와 아드레날린의 조합이 대순환(general circulation)으로 아드레날린의 확산을 개선시키고, 빠르고 일관된 혈장 수준을 유도함을 발견하였다. 또한, 항우울제와 아드레날린의 조합은 아드레날린의 대순환으로의 확산을 가속화시키고/시키거나 방출된 히스타민의 주요한 유해 작용을 차단한다.
- [0031] 본 발명에 따른 아드레날린과 항우울제의 조합은 근간(intramuscular) 또는 피하(subcutaneous) 주사에 의하여 투여되는 것이 바람직하다.

[0032] 바람직하게는 근간 또는 피하 경로로 함께 투여된, 항우울제와 아드레날린의 조합은 아드레날린의 작용을 강화시켜, 상기 두 활성 성분 사이의 시너지를 수반한다. 이러한 효과는 목숨을 구하는 것이므로, 매우 큰 관심 대상이다.

[0033] 그러므로, 본 발명의 하나의 효과는 항우울제와 함께 아드레날린의 투여가 수행되는 것이 쉽다는 것이다. 본 발명에 따른 조합의 다른 효과는, 아드레날린 주사 위치에서 국소적 혈관 수축(vasoconstriction)을 예방하는 국소적 효과로, 이에 의해 개선된 아드레날린의 생체이용률을 얻을 수 있다.

[0034] 그러므로, 본 발명은, 아드레날린-항우울제 조합이 근간 또는 피하 주사된 후 초기 10분 내에 개선된 생체이용률이 있는, 준비된 치료(ready-to-use treatment)인 상기 조합을 허용한다.

[0035] 따라서, 본 발명에 따른 조합은 쇼크에서 큰 관심이 가는 치료로서, 상기 치료는 아드레날린의 빠른 투여를 포함하여 아드레날린의 생체이용률을 개선시켜 목숨을 구할 수 있다.

[0036] 그러므로, 본 발명은 아드레날린 및 항우울제를 포함하는 수용액에 대한 것이다.

[0037] 아드레날린(또는 에피네프린)은 호르몬이면서 신경전달물질(neurotransmitter)이다. 이들은 카테콜아민(catecholamine) 그룹에 속한다. 여기에서 사용된 아드레날린은 아래의 화학구조를 지칭하며, 또한 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다:



[0038]

[0039] 용어 <<항우울제(antidepressant)>>는 우울증의 예방 및/또는 치료를 위해 사용되는 활성 성분을 의미한다. 우울증은, 낮은 자존감, 및 정상적으로 즐거운 활동에 대한 관심이나 기쁨의 상실을 동반하는, 모든 것을 아우르는 우울(low mood)에 의하여 특징지어지는 기분 장애이다.

[0040] 일 실시 예에서, 상기 항우울제는 노르아드레날린/모노아민 수송체(noradrenalin/monoamine transporter)의 억제제일뿐만 아니라, 알파-1 아드레날린 수용체(alpha-1 adrenergic receptor)의 길항제(antagonist) 및 H1 수용체(H1 receptor)의 길항제이다.

[0041] "H1 수용체의 길항제"는 일반적으로 H1-수용체에 대하여 35 nM 보다 낮은 Ki를 갖는 화합물을 의미한다. "알파-1 아드레날린 수용체의 길항제"는 알파-1 아드레날린 수용체에 대하여 200nM보다 낮은 Ki를 갖는 화합물을 의미한다. "노르아드레날린/모노아민 수송체의 억제제"는 노르아드레날린/모노아민 수송체에 대하여 100nM보다 낮은 Ki를 갖는 화합물을 의미한다.

[0042] "Ki"는 리간드 결합 억제에 의하여 획득되는 해리 상수(dissociation constant) 또는 노르아드레날린/아드레날린 흡수 저해에 의하여 획득되는 저해 상수(inhibition constant)이다.

[0043] 항우울제는 다음 부류 중에서 선택될 수 있다:

[0044] - 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs),

[0045] - 세로토닌 길항제 및 재흡수 억제제(Serotonin antagonist and reuptake inhibitors, SARIs),

[0046] - 노르에피네프린 재흡수 억제제(Norepinephrine reuptake inhibitors, NRIs),

[0047] - 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors, NDRI),

[0048] - 노르에피네프린-도파민 방출제(Norepinephrine-dopamine releasing agents, NDRA),

[0049] - 삼환계 항우울제(Tricyclic antidepressants, TCAs), 및

[0050] - 사환계 항우울제(Tetracyclic antidepressants, TeCAs).

[0051] 일 실시 예에서, 항우울제는 삼환계 항우울제(TCAs) 또는 그들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 어느 하나로 부터 선택된다.

- [0052] TCAs는 특히 다음을 포함한다:
- [0053] 아미트리프틸린(amtiripityline), 아목사핀(amoxapine), 아미트리프틸린옥사이드(amtiripitylinoxide), 부트리프틸린(butiripityline), 클로미프라민(clomipramine), 데멕시프틸린(demexiptiline), 데시프라민(desipramine), 디벤제핀(dibenzepin), 디메타크린(dimetacrine), 도솔레핀/도티에핀(dosulepin/dothiepin), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine), 이미프라민옥사이드(imipraminoxide), 로페프라민(lofepramine), 마프로틸린(maprotiline), 미안세린(mianserin), 메리트라센(melitracen), 메타프라민(metapramine), 니트로삭제핀(nitroxazepine), 노르트립틸린(nortriptyline), 녹시프틸린(noxiptiline), 피포페진(pipofezine), 프로피제핀(propizepine), 프로트리프틸린(protriptyline), 퀴누프라민(quinupramine), 아미넵틴(amineptine, 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor)), 및 트리미프라민(trimipramine).
- [0054] 일 실시 예에서, TCAs는 다음을 포함한다:
- [0055] 아미트리프틸린(amtiripityline), 아목사핀(amoxapine), 아미트리프틸린옥사이드(amtiripitylinoxide), 부트리프틸린(butiripityline), 클로미프라민(clomipramine), 데멕시프틸린(demexiptiline), 디벤제핀(dibenzepin), 디메탈크린(dimetacrine), 도솔레핀/도티에핀(dosulepin/dothiepin), 독세핀(doxepin), 이미프라민옥사이드(imipraminoxide), 로페프라민(lofepramine), 마프로틸린(maprotiline), 미안세린(mianserin), 메리트라센(melitracen), 메타프라민(metapramine), 니트로옥사제핀(nitroxazepine), 노르트립틸린(nortriptyline), 녹시프틸린(noxiptiline), 피포페진(pipofezine), 프로피제핀(propizepine), 프로트리프틸린(protriptyline), 퀴누프라민(quinupramine), 아미넵틴(amineptine, 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor)), 및 트리미프라민(trimipramine).
- [0056] 다른 실시 예에서, 항우울제는 다음으로 구성된 군에서 선택된다:
- [0057] 아미트리프틸린(amtiripityline), 아목사핀(amoxapine), 클로미프라민(clomipramine), 독세핀(doxepin), 이미프라민(imipramine), 마프로틸린(maprotiline), 미안세린(mianserin), 노르트립틸린(nortriptyline), 프로트리프틸린(protriptyline) 및 트리미프라민(trimipramine). 더욱 바람직하게, 항우울제는, 독세핀, 트리미프라민, 아미트리프틸린 및 미안세린으로 구성된 군에서 선택된다. 더욱 바람직하게, 상기 항우울제는 독세핀 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 중 어느 하나로부터 선택되고, 바람직하게는 독세핀 클로로하이드레이트(doxepin chlorhydrate), 이미프라민, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염들 중 어느 하나, 바람직하게 이미프라민 클로로하이드레이트(imipramine chlorhydrate) 또는 아미트리프틸린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염들 중 어느 하나, 바람직하게 아미트리프틸린 클로로하이드레이트(amtiripityline chlorhydrate)에서 선택된다.
- [0058] 바람직한 실시예에서, 상기 항우울제는 독세핀 또는 독세핀 클로로하이드레이트이다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 생물학적 유효성(biological effectiveness) 및 활성 성분의 특성 보유하며, 생물학적으로 또는 그 외의 것이 모든 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 산부가 염(acid addition salt)은 무기산 및 유기산으로부터 제조될 수 있고, 반면, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염(base addition salt)은 무기 염기 및 유기 염기들로부터 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염에 대한 검토는 베르지 등(Berge, et al. ((1977) J. Pharm. Sd, vol. 66, 1)) 참조하라. 예를 들어, 상기 염들은, 염화수소산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulfuric acid), 술팜산(sulfamic acid), 인산(phosphoric acid), 질산(nitric acid) 등과 같은 무기산으로부터 유도되거나, 아세트(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 숙신산(succinic acid), 글리콜산(glycolic acid), 스테아린산(stearic acid), 젖산(lactic acid), 말산(malic acid), 타르타르산(tartaric acid), 시트르산(citric acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 팜산(pamoic acid), 말레산(maleic acid), 하이드록시말레산(hydroxymaleic acid), 페닐아세트산(phenylacetic acid), 글루탐산(glutamic acid), 벤조산(benzoic acid), 살리실산(salicylic acid), 술팜산(sulfanilic acid), 푸마르산(fumaric acid), 메탄술폰산(methanesulfonic acid), 및 톨루엔술폰산(toluenesulfonic acid) 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염을 포함한다. 항우울제를 위한 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 클로로하이드레이트(chlorhydrate), 메실레이트(mesilate), 말리에이트(maleate) 및 푸마레이트(fumarate) 중에서 선택된다. 아드레날린을 위한 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 클로로하이드레이트 및 타르트레이트(tartrate)이다.
- [0059] 본 발명은 또한 활성 성분의 수화물(hydrate) 또는 수화된 염 또는 다형 결정 구조(polymorphic crystalline structure), 라세미체(racemate), 부분입체이성질체(diastereomer), 또는 거울상체(enantiomer)를 포함한다.

- [0060] 일 실시 예에서, 본 발명의 용액은, 보존제(preservative agent), 버퍼(buffer), 염화나트륨처럼 혈액과 등장성(isotonic)인 용액을 만드는 물질, 용매, 안정화제(stabilizer) 또는 항균 방부제(antimicrobial preservative)와 같은, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient)를 더 포함한다. 다음과 같은 것들을 예로 들 수 있다: 주사를 위한 나트륨, 염산 또는 물. 사용되는 부형제는 당업자에게 잘 알려져 있다. 이들은 상기 활성 성분의 안정성, 생체이용률, 안전성 또는 효과에 부정적인 영향을 미치지 않거나, 상기 용액이 주사로 투여될 때 독성 또는 지나친 국소적 자극을 일으키지 않아야 한다. 특정 실시 예에서, 본 발명의 용액은 적어도 하나의 보존제를 더 포함한다. 바람직한 실시 예에서, 보존제는 메타중아황산나트륨(sodium metabisulfite), 아황산수소나트륨(sodium bisulfite), 아스코르브산(ascorbic acid) 및/또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 바람직하게, 상기 방부제는 메타중아황산나트륨이다.
- [0061] 특정 실시예에서, 본 발명의 용액은 아드레날린, 항우울제, 염화나트륨(sodium chloride), 보존제 및 물로 구성된다.
- [0062] 일 실시 예에서, 본 발명의 용액에서, 아드레날린은 0.05 mg/ml 내지 1.0 mg/ml 사이의 농도이다. 특정 실시 예에서, 아드레날린은 0.15 mg/ml 내지 1.0 mg/ml 사이의 농도이다. 다른 실시 예에서, 아드레날린은 성인용에 적절한 제형(formulation)에서 0.6 mg/ml 내지 1.0 mg/ml 사이의 농도이다. 다른 실시 예에서, 아드레날린은 유아용에 적절한 제형에서 0.1 mg/ml 내지 0.6 mg/ml 사이의 농도이다.
- [0063] 다른 실시 예에서, 상기 정의된 용액에서, 항우울제는 0.1 mg/ml 내지 10 mg/ml 사이의 농도이다. 바람직하게, 상기 항우울제는 0.3 mg/ml 내지 3 mg/ml 사이의 농도이다.
- [0064] 본 발명은 또한 상기 정의된 용액을 포함하는 약학 조성물에 대한 것이다. 바람직한 실시 예에서, 본 발명은 상기 정의된 용액을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 용액은 주사(injection)에 적절하다. 주사는, 비경구적 투여에 의해 액체 약학 조성물을 신체 내로 주입하는데 사용되는 도구적 방법이다.
- [0065] 주사에 의한다는 것은 바람직하게는, 근간(intramuscular), 피하(subcutaneous) 또는 경피(transcutaneous)로 침투(penetration)하는 것인 투여 방법을 의미한다. 경피 침투(transcutaneous penetration)는, 바늘에 의한 피부 구멍 없이 장치를 이용하여 국소적 압력에 의하여 주사되는 것으로 이해된다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 약학 조성물은 근간 주사 및/또는 피하 주사용으로 적절하다. 바람직하게, 상기 정의된 약학 조성물은 근간 주사에 의하여 투여된다. 일 실시 예에서, 상기 정의된 약학 조성물의 주사는 정맥 내 주사(intravenous injection)가 아니다.
- [0066] 일 실시 예에서, 본 발명의 약학 조성물은 주사된 부피가 0.1 ml 내지 0.5 ml 사이인 단위 투여 형태(unit dosage form)이다. 더욱 바람직하게 주사된 부피는 0.3 ml이다.
- [0067] 또한 본 발명은 쇼크 치료에서 이용되는 상기 정의된 바와 같은 약학 조성물에 대한 것이다.
- [0068] 또한 본 발명은 쇼크 치료를 위한 약학 조성물의 제조를 위하여 상기 정의된 바와 같은 용액의 용도에 대한 것이다.
- [0069] 또한 본 발명은 쇼크 치료에서 그 용도를 위한, 상기 정의된 바와 같은 용액에 대한 것이다.
- [0070] "쇼크"는 순환 쇼크(circulatory shock)로 이해되는 것으로서, 장기 관류(organ perfusion)의 감소에 의하여 특징지어질 수 있다. 순환 쇼크는 급성 및 심각한 병리(pathology)로, 종종 생명-위협적이고, 의사들에게는 잘 알려져 있다.
- [0071] 용어 "쇼크"는 여기 정의된 바와 같은 모든 쇼크를 의미하는 것으로서, 상기 응급 치료는 아드레날린의 투여를 포함하고, 더욱 특히, 아드레날린이 피하 주사에 의하여, 또는 근간 경로에 의한 주사에 의하여 투여된다.
- [0072] 특정 일 실시 예에서, 상기 쇼크는 다음의 군으로부터 선택된다: 아나필락시스 쇼크(anaphylactic shock), 심장 마비(cardiac arrest) 및 아나필락시스 쇼크와 관련된 심혈관 통증(cardiovascular distress), 과출혈성 쇼크(hemorrhagic shock), 외상성 쇼크(traumatic shock), 감염성 쇼크(infectious shock) 및 심장 수술로 인한 이차 쇼크(secondary shock). 특정 실시예에서, 상기 쇼크는 아나필락시스 쇼크이다.
- [0073] 특정 일 실시예에서, 상기 정의된 것과 같은 용액 및/또는 약학 조성물은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 병리의 치료에 사용된다: 아나필락시스 쇼크(anaphylactic shock), 심장 마비(cardiac arrest) 및 아나필락시스 쇼크와 관련된 심혈관 통증(cardiovascular distress), 과출혈성 쇼크(hemorrhagic shock), 외상성 쇼크(traumatic shock), 감염성 쇼크(infectious shock) 및 심장 수술로 인한 이차 쇼크. 특정 실시 예에서, 상기

병리는 아낙필락시스 쇼크이다.

- [0074] "치료"는, 쇼크의 원인의 치료 및/또는 그것의 증상(symptom)의 치료로 이해될 수 있고, 더욱 특히, 그것의 증상의 치료이다.
- [0075] 다른 실시 예에서, 상기 정의된 바와 같은 약학 조성물의 이용은, 0.05 mg 내지 0.35 mg 사이의 아드레날린 일회분(a dose)을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게, 상기 정의된 바와 같은 약학 조성물의 이용은, 유아용으로 0.05 mg 내지 0.15 mg 사이의 아드레날린 일회분 및 성인용으로 0.1 mg 내지 0.30 mg 사이의 아드레날린 일회분의 투여를 포함한다. 더욱 바람직하게, 상기 정의된 바와 같은 약학 조성물의 이용은, 유아용으로 0.1 mg 및, 성인용으로 0.2 mg의 아드레날린 일회분의 투여를 포함한다.
- [0076] 다른 실시 예에서, 상기 정의된 바와 같이 약학 조성물의 이용은, 0.1 mg 내지 3 mg 사이의 일회분으로 항우울제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0077] 상술한 범위들 사이에서 정확한 투여량은, 임상 시험으로 정의될 것이며, 여기서 두 활성 성분의 투여량 비율은, 아드레날린의 최적의 효과를 달성하면서 최고의 안정성을 획득하기 위하여 달라질 것이다.
- [0078] 다른 실시 예에서, 단위 투여 형태(unit dosage form)는 자동-주사 장치에 들어있다. 자동-주사 장치 또는 자동 주사기는 약학 조성물의 일회분을 전달하기 위하여 설계된 의료 장치이다. 이들은 사용하기 쉽고, 바로 사용될 수 있으며, 환자에 의한 자가-투여용으로, 또는 비전문적 사람에 의한 투여를 위한 것이다. 상기 주사 위치는 상기 약학 조성물에 따라 다르나, 통상적으로 허벅지(thigh) 또는 엉덩이(buttocks)이다. 아드레날린용 자동-주사장치는 아나펜(Anapen)®, 에피펜(Epipen)®, 트윈젝트(Twinject)®, 인텔렉트(Intellect)® 또는 크로스젝트(Crossject)®로서 당업자에게 잘 알려져 있다. 이들은 근간 주사, 피하 주사, 또는 경피 침투에 의하여, 주사가 가능한 용액을 투여하는 것을 가능하게 한다.
- [0079] 본 발명은 또한 본 발명의 약학 조성물을 포함하는 자동-주사 장치에 대한 것이다.
- [0080] 일 실시 예에서, 상기 자동-주사 장치는 상기 정의된 약학 조성물로 미리 채워진 용기(container)를 포함한다. 바람직하게, 상기 용기는 미리 채워진 주사기(syringe)이다.
- [0081] 다른 실시 예에서, 상기 자동-주사 장치는 두 개의 용기를 포함하는데, 하나의 용기는 아드레날린 수용액으로 미리 채워져 있고, 다른 하나의 용기는 항우울제 수용액으로 미리 채워져 있으며, 본 발명의 약학 조성물은 상기 장치 내에서 두 용액의 혼합에 의하여 형성된다. 이와 같은 특정 실시 예는, 주사 수행 시에, 상기 두 용액의 투여가 동시에 동일 주사 위치에서 이루어지도록 한다. 상기 수용액은 한편으로 아드레날린을 포함하고 다른 한편으로는 항우울제를 포함하는 상업적으로 이용가능한 주사용 용액일 수 있으며, 상기 개시된 본 발명의 용액과 유사한 농도, 투여 단위 형태, 첨가제를 나타낼 수 있다.
- [0082] 특정 실시 예에서, 상기 정의된 바와 같은 자동-주사 장치는 0.1 ml 내지 0.5 ml 사이인 상기 정의된 약학 조성물의 부피로 주사에 적절한, 적어도 하나의 미리 채워진 용기를 포함한다. 바람직하게 본 발명의 약학 조성물의 주사 부피는 0.3 ml이다.
- [0083] 일 실시 예에서, 아드레날린의 수용액 및 항우울제의 다른 수용액은 분리될 수 있으며, 이들이 동시에, 동일한 주사 위치에서 투여되도록 제공될 수 있다. "동일한 주사 위치"는, 항우울제의 작용 영역으로, 즉, 아드레날린에 의하여 유도된 국소적 혈관 수축을 전체적으로 또는 부분적으로 항우울제가 차단하는 영역을 의미하는 것으로, 이에 따라 전신 생체이용률(systemic bioavailability)을 가속화시키고 아드레날린의 활성을 강화시킬 수 있다. "동시에"는, 항우울제의 작용 시점으로, 즉, 주사된 아드레날린에 의하여 유도된 국소적 혈관 수축을 항우울제가 전체적으로 또는 부분적으로 차단하는 시점을 의미하는 것으로, 이에 따라 전신 생체이용률을 가속화시키고 아드레날린의 활성을 강화시킬 수 있다.
- [0084] 본 발명은 또한 동시 투여를 위하여 쇼크 치료를 위한 용도를 위하여 이러한 각각의 수용액의 조합을 포함한다.
- [0085] 일 실시예에서, 이들 분리된 수용액의 조합은 동시 투여를 위하여 아낙필락시스 쇼크의 치료를 위하여 사용된다.
- [0086] 그러므로, 본 발명은 또한 두 개의 용기를 포함하는 자동-주사 장치에 대한 것으로서, 여기서 본 발명의 약학 조성물이 아드레날린의 수용액 및 항우울제 수용액으로부터 제조되고, 하나의 용기는 아드레날린 수용액으로 미리 채워져 있고, 다른 하나의 용기는 항우울제 수용액으로 미리 채워져 있다. 상기 용기들은 바람직하게는 미리 채워진 주사기(syringe)이다.

- [0087] 본 발명은, 필요로 하는 환자에게 상기 정의된 바와 같은 약학 조성물의 투여를 포함하는 쇼크 치료 방법에 대한 것이다.
- [0088] 일 실시 예에서, 본 발명은 또한 필요로 하는 환자에게 상기 정의된 바와 같은 약학 조성물의 투여를 포함하는 아나필락시스 쇼크의 치료 방법과 관련된 것이다.
- [0089] 항우울제와 아드레날린의 신규한 연계에 의한 증가된 효율은, 다음 실험 예에 설명되는 몇몇 동물 모델에서 증명되었다. 하기 실험 예들은 본 발명의 특정 실시 예에 대한 것일 뿐, 본 발명을 제한하는 것으로 고려될 수 없다.
- [0090] **실험 예:**
- [0091] **실험 예 1:** 토끼에 항우울제와 함께 아드레날린 조합의 시너지(synergy)
- [0092] 프로토콜(protocol):
- [0093] 마취된 토끼에게, 아드레날린 30 $\mu\text{g/kg}$ 만이 포함된 0.3 ml 수용액을 허벅지로 근간 주사를 수행하였다. 0.1 mg/kg의 독세핀과 함께 같은 양의 아드레날린으로 동일한 프로토콜이 수행되었다.
- [0094] 아드레날린의 혈장 레벨(plasma adrenalin level) 및 평균 혈압이 하기에 기재되었다.
- [0095] 결과:
- [0096] 1) 아드레날린만 주사:
- [0097] 주사 이후 수 분 후에 혈장 아드레날린 레벨에서 첫 번째 좁은 피크가 발생되었고, 빠르게 기본 레벨(basal level)로 감소하였다. 유사한 높이를 가진 두 번째의 훨씬 더 큰 피크가 20분 후에 발생하였다. 두 번째 피크의 곡선 아래의 영역(area under the curve, AUC)은 첫 번째 것보다 약 20배 더 크고, 이러한 결과는, 이 두 번째 기간 동안, 지연된 형태로, 다량의 주입량이 대순환에 도달하였다는 것을 나타낸다.
- [0098] 일관된 방식으로, 혈장 아드레날린 피크의 시점에, 두 개의 고혈압 에피소드(hypertensive episode)가 발생하였다.
- [0099] 2) 독세핀과 조합된 아드레날린 주사:
- [0100] 근간 주사 후 처음 10분에 계산된 혈장 아드레날린의 AUC는, 500 % 이상 증가하였지만, 아드레날린만 주사된 후에 획득된 AUC 들과 비교하였을 때, 전체 AUC는 변하지 않았다(도 1 참조).
- [0101] 다시 말해, 독세핀과 아드레날린의 연계는, 그 전체 생체이용률의 변형 없이 아드레날린의 생체이용률을 강하게 가속화시킨다.
- [0102] 일관된 방식으로, 주사 이후 처음 10분 동안 고혈압 반응(hypertensive response)의 AUC는 3배 이상 강화되었다. 혈장 독세핀 레벨 또한 이 처음 10분 동안 피크를 쳤고, 그 이후 두 시간 동안, 히스타민 H1 수용체에 대한 나노몰랄(nanomolar) 아래인 의약의 친화력을 고려하였을 때 히스타민 H1 수용체의 지속 차단에 요구되는 것보다 몇 배 더 높은 농도로 유지되었다.
- [0103] 결론:
- [0104] 아드레날린과 독세핀의 시너지는, 거의 즉각적이고 강화된 고혈압 반응을 초래할 뿐만 아니라, 빠르며 길게 유지되는 H1 수용체의 차단(blockade)을 초래하였다. H1 수용체의 자극은 아나필락시스 쇼크 동안 방출된 히스타민의 해로운 효과 대부분의 원인이 되는 것으로 알려져 있다.
- [0105] **실험예 2: 기니 피그에서 항우울제와 아드레날린 조합의 시너지**
- [0106] 프로토콜:
- [0107] 기니 피그 그룹이 미리 난 알부민(ovalbumine)에 대항하여 미리 면역화되었고, 항원을 주입받았고, 쇼크 증상이 나타나는 초기에, 30 $\mu\text{g/kg}$ 아드레날린만, 또는, 0.1 mg/kg의 독세핀과 조합된 아드레날린을 포함하는 식염 용

액(saline solution)을 근간으로 수여받았다.

결과:

독세핀에 의하여 아드레날린의 혈장 생체이용률의 증가가 토끼에서와 같이 나타났다.

추가로, 오직 52 ± 5분 후에 일어나는 사망이 90%이지만, 아드레날린-치료된 동물의 사망은 57 ± 7분 후에 81%로, 두 수치 사이에 현저한 차이는 없다.

반면, 아드레날린과 함께 독세핀에 의하여 처리된 동물은 사망에서 현저한 감소가 있었고(62%까지), 사망 지연에서 현저한 증가가 있었다(98 ± 15 분).

실험예 3: 기니 피그에서 항우울제와 아드레날린의 조합의 시너지

프로토콜:

기니 피그는 30 µg/kg 아드레날린만, 또는 아미트리프틸린(1 mg/kg)과의 조합, 또는 이미프라민(1 mg/kg)과의 조합을 포함하는 식염 용액을 주입받았다. 아드레날린의 혈장 레벨이 관찰되었다.

결과:

아미트리프틸린과 이미프라민에 의한 아드레날린의 혈장 생체이용률의 가속화가 또한 본 종에서 관찰되었다. 확실히, 아미트리프틸린 또는 이미프라민과 함께인 아드레날린의 근간 주사 이후 처음 15분에서 계산된, 혈장 아드레날린의 AUC는 아드레날린 단독 주사를 받은 동물에서 대응되는 AUC에 비교할 때 약 5배까지 증가되었다.

도면

도면1

