(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/445

(45) 공고일자 2003년02월19일
(11) 등록번호 10-0343314
(24) 등록일자 2002년06월24일

(21) 출원번호 10-1996-0701863
(22) 출원일자 1996년04월10일
번역문제출일자 1996년04월10일
(86) 국제출원번호 PCT/GB1994/02248
(86) 국제출원일자 1994년10월13일
(81) 지정국 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남 중국 에스토니아 그루지야 라이베리아 리투아니아 라트비아 슬로베니아 트리니다드토바고 우즈베키스탄 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 케냐
EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아 키르기즈 몰도바 타지키스탄
EP 유럽특허 : 핀랜드 영국
OA OAPI특허 : 코트디브와르

(65) 공개번호 특1996-0704547
(43) 공개일자 1996년10월09일
(87) 국제공개번호 WO 1995/10276
(87) 국제공개일자 1995년04월20일

(30) 우선권주장 9321061.5 1993년10월13일 영국(GB)

(73) 특허권자 다윈 디스커버리 리미티드
영국, 에스엘1 4이엔, 버크셔, 스라우, 216 배스 로드
(72) 발명자 바드슬리, 하젤, 쥬디스
영국 씨비4 4더블유이 캠브리지, 밀튼 로드, 사이언스 파크, 키 로사이언스 리미티드
마더, 로렌스
호주, 엔에스더블유 2065, 시드니, 세인트 레오나르즈,로얄 놀 스 쇼트 호스피탈
(74) 대리인 김윤배, 이범일

심사관 : 한형미

(54) 만성통증치료에유용한레보부피바카인

명세서

<1> 발명의 분야

<2> 본 발명은 공지의 진통제인 부피바카인(bupivacaine) 또는 1-부틸-N-(2,6-디메틸페닐)-2-피페리딘카복시아미드의 치료상의 신규한 용도에 관한 것이다.

<3> [발명의 배경]

<4> 지속적으로 작용하는 효과적인 국부 마취제인 라세믹 부피바카인은 일부 통증 증후군의 진통제로서 만성 투여시에 사용할 수 있다. 그러나, 라세믹 부피바카인은 심장에 전기 생리학 및 역학적 억제 효과가 있어서 유해하다. 그러므로 심장이 손상된 환자에게는 조심하여 라세믹 부피바카인을 사용하여야 한다.

<5> 레보부피바카인은 덱스부피바카인과 라세믹 부피바카인에 비해서 심장 유해가 적은 것으로 알려졌다(예로, Vanhoutte 등, Br. J, Pharmacol, 103:1275-1281 (1991)과 Denson 등, Regional Anaesthesia, 17:311-316(1992) 을 참조). Vanhoutte 등은 부피바카인 거울상 이성질체가 기니아피그의 단리된 유두근의 전기 생리학 특성에 미치는 효과에 대해 연구하였으며 이는 "부피바카인의 심장 독성은 주로 전기 생리학적 원인인 것으로 보인다'라는 진술에 근거하고 있다.

<6> Berrisford등의 Br. J. Anaesthesia 70:201-204(1993)에는 연속하여 늑간의 신경을 차단하는 동안 개흉술을 받은 환자에게 진통제로 부피바카인 및 그 거울상 이성질체를 투여하는 것에 대해 기재하고 있다. 부피바카인의 주입을 수술후 5일째 아침까지 계속한다.

<7> Du Pen 등의 Pain 49:293-300(1992)에는 만성 경막외의 사용과 난치성 암 통증이 있는 경우에는 0.1 내지 0.5% 농도의 부피바카인을 포함한 오피오이드의 사용에 대해 기재하고 있다. 치료의 평균 기간은 60 내지 120일이고, 가장 긴 주입 기간은 277일이다. 부피바카인 정화치가 점진적으로 감소하였다고 기재되어 있다.

<8> 일반적으로 경막외 및 신경 차단시 적은 단일 복용량으로 이용할 경우에 심장 독성은 임상적인 문제가 되지 않는다. 그러나, 만성 투여의 경우에는, 심근이 국소 마취에서 발생가능한 누적적 심장독성

의 부작용을 견디어 내야만 할 것이다.

<9> 통증을 WHO 진통 등급에 의해 분류하였다, Ashburn과 Lipman의 논문, "Management of Pain in the Cancer Patient" 참조. 가벼운 통증을 완화시키는 1단계에서는 비(non)오피오이드± 보조제로 치료가 필요하다. 만약 통증이 지속되거나 커지면, 비오피오이드± 보조제와 함께 가벼운 통증 완화용의 오피오이드로 치료해야 한다. 만약 상기의 2단계 이상으로 통증이 지속되거나 커지면, 심한 통증 완화용의 오피오이드를 사용하며 비오피오이드 및/또는 보조제는 필요한 경우에 사용한다. 암 및 수술 후 통증은 일반적으로 이 3단계이다.

<10> 사람은 언제라도 상기 통증 중 한 단계를 경험할 수 있다. 격통이 있는 환자는 시간이 지남에 따라 등급이 낮아질 것이다, 만성 통증 혹은 악성 통증이 있는 환자는 시간이 지나면서 "등급이 올라갈" 것이고, 그후에는 질병의 진행과 관련되어 악화되는 통증을 억제하기 위해서 더 강한 효능의 마취제가 필요할 것이다.

<11> 발명의 요약

<12> 본 발명자는 레보부피바카인은 덱스부피바카인보다 심실 또는 뇌조직 내로 적게 흡입된다는 것을 발견하였다. 그러므로 레보부피바카인은 정화치가 향상되는 것으로 나타난다. 이것은 레보부피바카인이 덱스부피바카인보다 심장 독성이 적다는 증거와 결부되어서 레보부피바카인이 만성 통증 치료에 사용되는 실용적인 지속적 작용성 진통제로 사용가능하다는 것을 뒷받침한다. 이 발견은 심장 기능 및 중추 신경계가 손상을 입은 환자 또는 이러한 상태에 걸리기 쉬운 사람에게 특히 이로우며, 대상은 이들로 한정되지 않는다. 특히 암 환자에게 이 진통제가 가장 이로울 수 있다.

<13> 본 발명의 진통제는 단일 이성질체일 수 있으나, 80%이상, 바람직하게는 90%이상, 가장 바람직하게는 99%이상 과량의 거울상 이성질체가 존재하는, 사실상으로는 덱스부피바카인이 없는 것이다. 염화 수소와 같은 어떠한 종래염도 사용할 수 있다.

<14> 발명의 상세한 설명

<15> 본 발명의 목적에 따르면, 만성 통증의 치료는 2일 이상, 바람직하게는 30일 이상 레보부피바카인을 투여하는 것으로, 예를 들면 60일 이상의 레보부피바카인 투여가 포함된다. 상기에서 언급한 바와 같이, 만성 통증은 암과 관련될 수 있다. 다른 적합한 환자는 수술 후 통증 또는 다른 만성 의학 상태로 심각한 통증을 겪는 사람들이다.

<16> 본 발명의 사용에 있어서, 레보부피바카인을 정맥주입으로 투여하기 위해서 용액으로 공급할 수 있다. 이것은 환자가 희망하는 정맥주입의 유도 방법 등을 포함해서 종래의 기구를 사용하여 실시할 수 있다. 레보부피바카인의 효과적인 이용 농도는 직면한 단계에 따라 0.25%, 0.5% 또는 0.75% 등이다. 단일 1회 복용량으로는 60ml까지 허용된다. 일반적인 투여 경로는 침윤, 경막외, 척수 및 말초 신경 차단이다. 마취 습관에 따라 0.125%의 낮은 농도의 진통제를 오피오이드와 함께 혹은 단독으로 계속적으로 공급할 수 있다.

<17> 활성제의 투여는 직접 척수 또는 경막외강으로 들어간다. 그러므로 활성제를 원하는 위치에서 공급될 수 있다. 혈액-뇌 관문을 통과해야 하는 종래의 약과 대조하여, 활성제는 작용 후에 혈액을 통과하여 정화된다. 축적을 피해야 한다, 본 발명은 공지의 부피바카인 활성도 및 레보부피바카인이 라세믹 부피바카인의 다른 성분(덱스부피바카인)만큼 심장과 뇌에 축적되지 않는다는 놀라운 발견에 의존한 것이다.

<18> 임상학자는 라세믹부피바카인 중의 덱스부피바카인 함량과 관련되어서 장기간의 문제를 초래할 가능성없이 본 발명을 이용할 수 있다 만성통증 작용을 완화시키기 위한 본 발명의 치료는 야기된 통증 작용을 피하기 위한 국부 마취제로서의 부피바카인의 사용과는 구분해야 한다.

<19> 여기서 "만성 통증"이라는 용어는 일반적으로 국부 마취제로서의 라세믹 부피바카인의 사용과 관련된 것보다 더 오래 지속되는 통증 상태를 의미한다. 그러므로 본 발명은 경험이 많은 임상학자가 "격통(급성 통증: acute)"이라고 부를 수 있는 고통을 겪는 환자의 치료를 포함한다. 레보부피바카인의 사용과 관련된 독성 위험의 감소는 장기간 투여와 고농도 사용의 근거가 되므로 치료의 중요한 이점이 된다.

<20> 통증의 분류를 표 1에 기재하였다.

<21> 표 1

통증 형태	격 통	만성(비악성) 통증	만성(악성) 통증
지속 시간	수시간 내지 수일	수달 내지 수년	예측 불가능
관련 병리학	있음	거의 없음	일반적으로 존재
예측 가능성	예측 가능	예측 불가능	손상 가능성과 죽음의 두려움으로 통증 증가
관련 문제	거의 없음	우울, 근심	많음, 특히 두려움
신경 전도	빠름	느림	느림
자율 신경계	있음	일반적으로 없음	있거나 없음
생물학적인 사회적 영향	극소	적거나 없음	다양하고, 일반적으로 두드러짐
치료	1차 진통	다양한 형태: 대부분 행동요법, 약은 작은 역할	다양한 형태: 일반적으로 약이 큰 역할

<23> 레보부피바카인은 하기의 이유로 심한 통증의 치료에 있어서 오피오이드의 보조제로서 효과적으로 사용할 수 있다.

<24> 1) 오피오이드를 사용해도 큰 통증이 있을 수 있으며, 중추 또는 구심성 신경도에 영향을 미치는 신경 통증은 오피오이드에 종종 약하게 반응한다.

<25> 2) 대부분의 암환자는 병인이 1 이상인 통증을 갖고 있으며, 각 통증은 별도로 치료해야 한다.

<26> 3) 많이 진행된 통증의 치료에 있어서는, 모르핀 등의 약이 부가적인 진통제에서는 일어나지 않는 상승 한도 효과를 갖지만 부작용이 증가하며 종종 내성이 나타난다.

<27> 4) 대부분의 환자가 경구를 통한 치료를 받지만, 60%의 환자는 삶의 마지막 4주 동안에는 부가적인 또는 다른 경로의 약 투여를 원한다. 수술 후 통증 억제를 위하여 레보부피바카인을 사용하는 것은 더욱 간단한 제안일 수 있다. 부피바카인은 수술 후 통증 억제에 효과가 있으며 헤르니아 봉합술에서 회복되는 환자의 오피오이드 요구량을 감소시킬 수 있음이 증명되었다. 이 연구에서는 폐복 전에 외과 상처에 진통제를 주입하였다. 0.25%의 낮은 농도를 사용하였다, 레보부피바카인을 사용하면, 더 높은 단계에서 향상된 임상 이점이 발생할 수 있었다.

<28> 선택적인 조직 흡수의 증거를 하기에 나타내었다.

<29> 중량이 39 내지 49kg(평균 44, SD 4 kg)인 4마리의 양에게 라세믹부피바카인 염산을 동물용 환약으로 복용량을 증가(40mg부터)하면서 주었다. 치명적인 결과가 나을 때까지 PVC 캐뮬러를 통해 개별로 1일 이상 복용시켰다. 부피바카인 농도를 분석하기 위해 죽은 다음 20분내에 심장과 뇌를 제거하였다. 심장을 대동맥판의 약 20㎜ 위, 우심방 미측단의 20㎜ 아래의 큰 용기로 횡단한다. 혈액을 곧장 심실에서 공수하였으며 왼쪽과 오른쪽의 심실 및 심방의 대표 샘플을 얻고 수분을 흡수시킨 후 분석 때까지 동결시켜서 저장하였다(-20℃). 뇌를 뇌교단 아래에서 횡단하여 제거한 후 수분을 흡수시키고 심장 조직과 마찬가지로 동결시켜서 저장하였다.

<30> 부피바카인 거울상 이성질체의 조직 농도는 표 2에 나타내었다. 치사량(80-200 mg)의 변이성은 사후에 측정된 조직내 농도에 반영되었다. 심방(atrium)과 심실에서 양 부피바카인 이성질체의 농도는 커다란 차이를 나타내었다. 심방과 심실에서 상기 부피바카인 이성질체의 농도의 유의적 차이가 명백하였고(t 테스트로 나뉜 학생에 의하여 양 P=0.03), (-)-(S)-부피바카인보다 (+)-R-부피바카인이 이들 조직에 의하여 더 많이 흡수되었다. 이것은 심방에서는 그렇지 않았다.

<31> 표 2

양의 번호	치명적인 복용량(mg)	거울상 이성질체	조직 농도 (μg/g)		
			심방	심실	뇌
1	80	R-	5.70	9.93	6.91
		S-	6.22	8.44	6.53
		R:S	0.92	1.18	1.06
2	80	R-	3.94	7.70	4.97
		S-	3.65	7.36	4.59
		R:S	1.08	1.05	1.08
3	200	R-	17.9	45.6	12.7
		S-	18.0	44.1	11 7
		R:S	0.99	1.03	1.09
4	200	R-	21.5	34.1	17.2
		S-	21.2	33.3	16.3
		R:S	1.02	1.03	1.08

<33> 라세믹 부피바카인에 비해 레보부피바카인의 다른 이점은 심장 억제효과의 감소이다. 그러므로 특히, 심장이 손상된 환자의 치료 용도로 적합하다. 상기 내용은 키로사이언스 리미티드가 동일자로 출원한 국제출원 PCT/GB94/02249에 보다 상세히 기재되어 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

덱스부피바카인이 없고 레보부피바카인 또는 그 염을 포함하는, 환자의 만성 통증 치료용 약제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자가 암환자인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 통증이 WHO의 등급 중 3단계인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 환자가 오피오이드로 동시에 치료되는 환자인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 환자는 심장이 손상된 환자인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 통증이 2일 이상 지속되는 것인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 통증이 30일 이상 지속되는 것인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 통증이 60일 이상 지속되는 것인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 9

제1항에 있어서, 레보부피바카인이 덱스부피바카인에 비하여 적어도 90% 이상으로 거울상 이성질체적 과량인 만성 통증 치료용 약제.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 통증은 수술 후의 통증인 만성 통증 치료용 약제.

요약

레보부피바카인은 만성 통증의 치료에 유용하다.