(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

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

(45) 공고일자 2003년07월22일
(11) 등록번호 10-0365979
(24) 등록일자 2002년12월11일

(21) 출원번호	10-1996-0701864	(65) 공개번호	특1996-0704548
(22) 출원일자	1996년04월10일	(43) 공개일자	1996년10월09일
번역문제출일자	1996년04월10일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB1994/02249	(87) 국제공개번호	WO 1995/10277
(86) 국제출원일자	1994년10월13일	(87) 국제공개일자	1995년04월20일
(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		

(30) 우선권주장 9321061.5 1993년10월13일 영국(GB)
9408014.0 1994년04월22일 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
그리스트우드, 로버트, 윌리암
영국, 씨비4 4더블유이4 캠브리지, 밀튼 로드, 사이언스 파크, 키로사이언스 리미티드
(74) 대리인 김윤배, 이범일

심사관 : 한형미

(54) 레보부피바카인또는그염을포함하는마취제용약제학적조성물

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> 라세믹 부피바카인은 지속적으로 작용하는 효과적인 국부 마취제이며 경막외에서 공급할 수 있다. 그러나, 라세믹 부피바카인은 심장에 전기 생리학 및 역학적 억제 효과가 있어서 심장에 유해하다. 그러므로 심장이 손상된 환자에게는 조심하여 라세믹 부피바카인을 사용하여야 한다.

<5> 레보부피바카인은 덱스부피바카인 및 라세믹 부피바카인에 비해서 심장 유해가 적은 것으로 알려졌다. 예를 들면, Vanhoutte 등, Br. J. Pharmacol, 103 : 1275-1281(1991) 및 Denson 등, Regional Anaesthesia,17:311-316(1992)을 참조). Vanhoutte 등은 부피바카인 거울상 이성질체가 기니아피그의 단리된 유두근이 가지고 있는 전기 생리학적 특성에 미치는 효과에 대해 연구하였으며 이 연구는 "부피바카인의 심장 해독성은 주로 전기 생리학적 원인인 것으로 보인다"라는 진술에 근거하고 있다.

<6> 진통제가 필요한 많은 환자들은 항고혈압제 등의 다른 약물과 함께 치료를 받는다. 이러한 약물의 대부분은 심장 억제제이다. 특히, 심장 억제 효과는 부피바카인과 베라파밀 등의 Ca^{2+} 채널 억제물을 투여한 후에 단리된 기관에서 관찰된다.

<7> 발명의 요약

<8> 놀랍게도, 전기 생리학적 성질에서 뿐만 아니라 역학적 특성에서도 레보부피바카인이 심장에 미치는 효과가 감소한다는 것이 발견되었다. 라세믹 부피바카인은 심장에 미치는 전기 생리학적 및 역학적 억제 효과가 있으나 이러한 효과가 연결되어 있다는 증거가 없다.

<9> 특히, 사람에게서 레보부피바카인은 라세믹 부피바카인보다 심장박동, 심장 및 촉진성 지표에 영향을 적게 미친다는 것이 발견되었다. 이러한 것은 심근 수축성의 지표이므로, 상기 발견은 레보부피바카

인이 라세믹 부피바카인보다 심장을 덜 억제한다는 것을 의미한다. 이러한 발견은 심장이 손상된 환자 및 심장 억제 효과의 약물이나 세포독성 약물로 함께 치료를 받는 환자와 같은 억제된 심근 수축성이 있거나 심근 수축성이 억제되기 쉬운 환자에게 더 안전하게 지속적으로 작용하는 국부 마취제 용도로서의 부피바카인 사용을 뒷받침한다. 동일한 이유에서 심장 억제 효과를 최소로 해야 하는 교감 신경 차단 수술 후에는 레보부피바카인이 또한 유리한 치료 효과를 가질 수 있다.

<10> 본 발명의 진통제는 단일 이성질체일 수 있으나, 80%이상, 바람직하게는 90%이상, 가장 바람직하게는 99%이상으로 거울상 이성질체가 과량 존재하는, 사실상 덱스부피바카인이 없는 것이다. 예로, 염화수소 등의 모든 종래염이 사용가능하다.

발명의 상세한 설명

<11> 본 발명의 목적에 따르면, "억제된 심근 수축성"은 환자가 뉴욕 심장 협회 등급의 2, 3 또는 4단계의 심장 손상을 겪고 있거나 심장이 손상되기 쉬운 것을 의미한다. 뉴욕 심장 협회의 지시에는 감소된 심장 수축력과 관련된 다양한 치료의 지시가 있으며, 이전의 지식에 근거하여 부피바카인 또는 그 이성질체의 사용을 금기하여 왔다. 어떤 환자 집단에서는 심장의 역학적 효능 감소가 주된 문제가 된다.

<12> 본 발명과 관련되어 있고, 따라서 진통제로서 레보부피바카인을 사용하는 것이 적합한 특정 지시에는 고혈압, 신장병, 바이러스병, 알코올 의존증 또는 알코올 의존 효과, 주요 국소 빈혈 및 당뇨병이 포함된다. 또한 본 발명은 노약자에게 진통제로 공급하는 경우와 심장 수술 또는 여러가지 기관의 손상에 따른 색전후, 쇼크, 심근경색 후(post)성 위험이 있는 경우에 사용할 수 있다.

<13> 레보부피바카인의 효과적인 이용 농도는 직면한 단계에 따라 예를 들면, 0.25%, 0.5% 또는 0.75%이다. 단일 1회 복용량으로는 60ml까지 허용된다. 일반적인 투여 경로는 침윤, 경막외, 척수 및 말초 신경 차단이다. 또한, 마취 습관에 따라 0.125%의 낮은 농도의 진통제를 단독으로 또는 오피오이드와 함께 계속적으로 주입할 수 있다. 이러한 주입은 대개 진통 중에 실시하고 주입이 수시간보다는 수일동안 계속되는 만성 통증의 치료와는 구분된다.

<14> 라세믹 부피바카인에 비해 레보부피바카인이 부가적으로 가지고 있는 이점은 심장 및 뇌로의 흡수가 감소된 점이다. 그러므로 특히 만성 통증의 치료에 적합하다. 상기의 내용은 키로사이언스 리미티드가 본 출원과 동일자로 출원한 국제출원 PCT/GB94/02248에 더욱 상세히 기재되어 있다.

<15> 하기의 내용은 본 발명의 근거가 되는 증거를 제시한다.

<16> 레보부피바카인이 심장 혈관 및 중추 신경에 미치는 효과를 건강한 남성 지원자에서 추출한 라세미체(마르케인)로 비교하였다. 약물을 2중 맹검의 교차 방법으로 정맥 주사로 주입하였다. 주입 속도는 각 약물에 대해서 10 mg/분으로 하였고, 주입은 최대 150mg까지 또는 CNS 효과(이명, 혀 또는 입술의 마비와 입의 건조가 포함)가 처음으로 검출될 때까지 계속하였다. 지원자들은 먼저 리그노케인을 시험 약물로 투여하여 국부 마취제의 CNS 효과를 검사하였다. 심장 수축 및 심장 확장 혈압, ECG을 포함해서 흉관을 경유한 전기적 바이오임피던스 기술(BoMed NCCOM3-R7)과 대동맥 혈류를 사용한 심장 지표 및 박동 지표를 측정해서 심장 혈관의 한정 요소 범위를 측정하였다. 라세믹 부피바카인을 주입한 이전의 연구 결과에 근거하여 부피바카인 투여 후에 관찰되는 주요 심장 혈관의 변화는 심근 수축도와 관련이 있을 것으로 예측되었다. 그러므로, 촉진 지표는 배출의 개시동안 혈류의 초기 최대 촉진을 나타내는 것으로, 이 연구에서 심근 수축도를 추정하기 위해 측정하였다.

<17> 라세미체와 같이 레보부피바카인도 내성이 크다. 레보부피바카인과 라세미체의 평균 전체 복용량은 각각 54.0mg 및 45.6mg이였고, 주입이 끝난 후의 혈장 농도는 각각 2.384 ㎍/ml 및 1.87 ㎍/ml (n=12)이였다. 레보부피바카인은 평균 전체 복용량과 혈장 농도가 높음에도 불구하고 심장 변수에서 라세미체보다 평균값 변화가 더 적었다. 심근 수축도 지표는 부피바카인에 의해 $1.36S^{-2}$ 에서 $1.18S^{-2}$로 상당히 감소되었으며, 감소량은 $0.18S^{-2}$ 또는 13%이였다. 레보부피바카인의 경우에는 예비 복용수치가 $1.34S^{-2}$이며 주입을 끝낸 후에는 $1.28S^{-2}$로 감소되었고 감소량은 $0.06S^{-2}$ 또는 4.5%이였다. 약물 치료간의 차이가 매우 컸다($p < 0.02$, n=12). 심근 수축도의 변화를 반영하는데 적합한 한정 요소인 박동 지수에 대한 결과와 유사하였다. 부피바카인은 이것을 55.3에서 44.4 ml/M^2로 감소시켰고, 감소량은 10.9 ml/M^2 또는 20%였다. 레보부피바카인의 경우에 예비 복용 수치는 52.4 ml/M^2이였고, 주입을 끝낸 후에는 49.1 ml/M^2이였으며 감소량은 $3.3ml/M^2$ 또는 6%이였다. 약물 처리간의 차이가 역시 통계적으로 매우 현저했다($p<0.01$,n=12). 심박수와 평균 혈압(증가), 방출 분설 및 심장 지수(감소)를 포함한 다른 한정 요소에서 작은 변화가 발생했다. 촉진 지수와 박동 지수는 부피바카인에 따라 증가하는 경향이 있다.

<18> 부피바카인에 대한 레보부피바카인의 효능을 비교하기 위해서 척골 차단 기술을 사용하여 2번째 연구를 실시하였다. 0.125%, 0.25%와 0.5% 농도의 레보부피바카인과 0.25% 부피바카인(부피는 모두 5ml)을 20명의 지원자에게 2중 맹검 실험으로 비교하였다. 자료의 예비 분석 결과는 지각 중추 차단의 측면에서 볼 때, 부피바카인 0.25%에 대한 지각 중추 차단의 지속시간이 레보부피바카인 0.25%의 경우와 비슷하므로 레보부피바카인이 부피바카인에 필적할만한 효능이 있음을 나타내었다.

<19> 레보부피바카인의 이러한 결과는 이 국부 마취제가 현재 임상적으로 사용되는 라세미체와 비교해서 사람에게 심장독성을 야기시킬 가능성이 더 낮다는 증거를 제공한다. 이것은 레보부피바카인이 라세미체와 비슷한 마취 효능을 갖는다는 증거와 함께 레보부피바카인이 임상에서 더 안전한 국부 마취제일 것이라는 것을 제시한다. 이것은 산과적 용도와 라세미체의 부수적인 정맥 주사가 위험한 결과를 가질 수 있는 큰 망상 조직 차단에서 특히 중요하다. 또한, 심근 억제를 야기하는 경향이 더 적어서 손상된 심장 기능을 갖는 환자에게 더 유익하다.

<20> 단독 거울상 이성질체에서 얻어진 예비 임상 결과에 근거하면, 레보부피바카인의 감소된 심장독성은 사람의 심장에 대한 직접적인 작용을 감소시킬 것이다. 그러나, 부가적인 요인이 감소된 심장독성에

기여할 수 있다. 최근, 사람에서 부피바카인 이성체의 입체 선택적인 혈장 결합이 보고되었는데, 레보부피바카인의 혈장 결합은 덱스부피바카인에 대한 결합보다 약 50% 더 높았다. 이러한 향상된 결합력은 우발적인 혈관내 투여의 예후를 감소시킬 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

레보부피바카인 또는 그 염을 포함하고, 억제된 심근 수축도를 갖고 있거나 억제된 심근 수축도를 갖기 쉬운 환자의 마취제용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자가 고혈압, 신장병, 심근경색 후(post), 국소빈혈증, 당뇨병, 바이러스 또는 알코올 의존증 환자인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 환자가 심장 수술, 여러 기관의 손상 또는 판막 교체를 경험했거나 심장 페이스 메이커를 장치한 환자인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자가 심장 억제제 약물로 동시에 치료받는 환자인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 환자가 베라파밀과 같은 Ca^{2+} 채널 차단제를 투여하면서 항고혈압 치료를 동시에 받는 환자인 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 환자가 세포독성이 있는 약물로 동시 치료를 받고 있는 환자인 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 레보부피바카인이 덱스부피바카인에 비하여 적어도 90% 이상으로 거울상 이성질체 과량인 약제학적 조성물.

청구항 8

레보부피바카인 또는 그 염을 포함하는 산과의 마취제용 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 레보부피바카인은 덱스부피바카인에 비하여 적어도 90% 이상으로 거울상 이성질체 과량인 약제학적 조성물.

요약

레보부피바카인은 손상된 심근 수축도를 갖고 있거나 심근 수축도가 손상되기 쉬운 환자에게 진통제로서 유용하다.