

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 특2001-0033978
A61K 31/425 (43) 공개일자 2001년04월25일

(21) 출원번호 10-2000-7007567
(22) 출원일자 2000년07월08일
 번역문제출일자 2000년07월08일
(86) 국제출원번호 PCT/IL1999/00003 (87) 국제공개번호 W0 1999/34785
(86) 국제출원출원일자 1999년01월05일 (87) 국제공개일자 1999년07월 15일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나
 감비아 짐바브웨
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐
 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스
 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투
 칼 스웨덴 핀란드 사이프러스
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카
 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소
국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바
 이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스
 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀
 란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기
 즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레
 소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니
 아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아
 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간
 다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수
 단 스웨덴 싱가포르 가나 감비아 짐바브웨 인도네시아 유고슬라비아
 시에라리온 크로아티아 그레나다 인도

(30) 우선권주장 122883 1998년01월09일 이스라엘(IL)
 127102 1998년11월17일 이스라엘(IL)
(71) 출원인 모르-리서치 어플리케이션즈 리미티드 니나 피쉬먼
 이스라엘 49170 페타치 티크바 카리아트 매탈론 피.오. 박스 7590 하시빔
 스트리트 23
(72) 발명자 멜라메드, 엘대드
 이스라엘69341텔아비브라매트아비브타고르스트리트44
 드첼데티, 루쓰
 이스라엘52450라매트갠나탄스트리트7
 지브,아일란
(74) 대리인 이스라엘44418크파-사바체자프스트리트5
 주성민, 김영

심사청구 : 없음

(54) 운동이상증의 치료법

요약

레보도파 유발성 운동이상증 및 지발성 운동이상증은 릴루졸을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 개선된다.

색인어

레보도파 유발성 운동이상증, 지발성 운동이상증, 릴루졸, 도파민작용성, 항정신병약, 파킨슨병

명세서

기술분야

본 발명은 운동이상증, 특히 레보도파 유발성 운동이상증 및 지발성 운동이상증의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

파킨슨병은 나이와 관련된 진행성 신경변성 질병이다. 발병율은 50 내지 59세 인구 중 약 0.5 %, 60 내지 69세 인구 중 1 %, 70 내지 79세 인구 중 2 %이고, 80세 이상의 인구 중에서는 3 % 이상으로 증가한다. 발병율은 유럽에서도 유사하다.

파킨슨병은 선조체(線條體) 도파민의 손실과 함께 흑색질부 치밀층에서 도파민작용성 신경단위의 비교적 선택적인 변성을 특징으로 한다. 병리현상은 흑색질의 탈색 및 세포내 봉입체 (레위체(Lewy bodies))로 나타난다. 이 질병의 주요 특징으로는 정지 진전, 경직, 운동완만증 및 체위 불안정성이 포함된다. 현재 파킨슨병의 운동 징후의 치료법은 도파민 대체법을 기초로 한다. 이것은 일반적으로 데카르복실라제 억제제와 조합된 레보도파의 투여와 관련된다. 외인성 레보도파는 선조중에서 도파민으로 전환되고, 기저 신경절에서 감소된 도파민작용성 농도를 보충한다. 도파민 작용제도 또한 유용할 수 있다. 치료 첫해 동안 환자는 이 치료에 대해 평활하고 안정한 반응을 나타낸다. 그러나, 도파민작용성 제제로 2 내지 5년 동안 만성적으로 치료한 후, 환자의 75 %는 운동 복합이 무기력하고 무능력하게 된다. 가장 통상적인 부작용 중 하나는 레보도파 유발성 운동이상증 (무도병형 불수의 운동)이다. 이것은 질병이 진행됨에 따라 환자의 대다수 (80-100 %)에게서 일어난다. 운동이상증은 초기에 약할 수 있지만, 이것은 더욱더 진행되고 복잡해지고 일반화되고 격렬해질 수 있으며, 심각하게 운동 기능, 언어, 협동 및 체위 안정성에 문제가 발생할 수 있다. 환자 및 그 가족들은 종종, 안면 근육, 눈꺼풀, 입, 뺨, 입술 및 혀, 팔다리 및 심지어 호흡기근에 영향을 줄 수 있는 보기싫하고 기괴한 운동으로 부끄러워한다. 이것은 고통받는 환자의 사회적 퇴보에 대한 주요한 이유 중 하나이다.

이것이 먼저 나타날 때, 초기에 운동이상증은 주로 최고의 투여량 타입으로서, 즉 이것은 레보도파의 혈장 수준이 높을 때 가장 두드러진다. 만성적인 레보도파 치료 후 환자가 늦게 반응 변동을 나타낼 때, 운동이상증은 또한 초기에 그리고 다시 개별 레보도파 투여의 유효한 효과의 말기에 나타날 수 있다. 질병이 더 진전될 때, 운동이상증은 "전체 또는 전혀 없는(all or none)" 형태로 두드러진다. 즉, 운동이상증은 성공적인 레보도파의 단일 경구 투여에 의해 유도되는, "진행중(on)" 기간에 걸쳐 존재한다. 이러한 레보도파 유발성 운동이상증은 또한 파킨슨병의 약물적 치료에서 주요 제한 인자이다.

질병이 진행됨에 따라, 환자에게는 1일 레보도파 투여량 및 다른도파민작용제, 예를 들어 도파민 작용제 및 MAO-B 억제제의 첨가를 증가시키는 것이 필요하다. 이것은, 약물의 감소가 필수인 운동이상증의 빈도, 분포 및 심각도의 신속하고 허용될 수 없는 증가와 절대적으로 관련된다. 운동이상증은 아마도 기본적으로, 신경제거에 과민한 시냅스후 도파민작용성 수용체에 대한 과도한 외인성 도파민의 작용에 의해 일어난다. 통상, 레보도파로부터 형성되는 도파민은 시냅스로의 조절 방출을 위해 도파민작용성 신경 말단의 소낭에 저장된다. 질병이 진행됨에 따라, 흑질 도파민작용성 신경단위는 더욱 변성되고 기저 신경절내의 신경 말단 (미상의 경막 핵)의 손실이 보다 심각해진다.

따라서, 외인성 레보도파의 탈카르복실화는 비-도파민작용성 선조체 구획으로 이동하는 것으로 믿어진다. 생성된 도파민 분자는 저장되지 않기 때문에, 이들은 즉시 시냅스후 도파민작용성 수용체 (주로 D2 아형)과 상호작용하고 과활성화되어 불수의 운동을 야기한다. 운동이상증에 대한 만족스러운 치료법은 없다. 레보도파 및 다른 도파민작용성 약물의 불연속화 또는 감소, 또는 도파민작용성 수용체를 차단하는 신경이완제의 첨가는 비정상적인 운동을 없앨 수 있지만, 파킨슨 증상의 심각한 악화를 야기한다. 레보도파 제제의 조절된 방출은 유용하지 않은 것으로 밝혀졌다.

통상, 행동학 및 정신학적 질병은, 대다수가 도파민 D2 수용체의 차단에 의해 작용하는 "신경이완제"로 불리는 각종 항정신병약의 투여에 의해 치료된다. 항정신병약의 연장된 투여는 종종 "지발성 운동이상증"으로 불리는 불수의 운동의 진행을 일으킨다.

최근에, 신경변성 질병의 전개를 늦추는데 잠재적으로 유용한 약물로서 릴루졸 (2-아미노-6-트리플루오로메톡시 벤조티아졸)이 출현하였다 (Ben Simon 등, New Engl. J. Med., 330:585-91 (1994)). 또한, 이 분자는 각종 실험 조건하에 진경, 국소빈혈 방지 및 신경보호 특성을 나타내는 것으로 알려졌다. 이 분자의 작용 위치 및 메카니즘에 대해서 아직 명백하게 이해되지 않고 있다.

최근에, 헌팅틴병의 모델인 진행성 변성의 모델로서 작용하는, 3-니트로프로판산에 의해 유도되는 비비의 비정상적인 운동을 릴루졸이 감소시키는 것으로 보고되었다 (Palti 등, Exper. Neuro 1.146 12J-141 (1997)).

발명의 상세한 설명

< 발명의 요약 >

본 발명의 일면은 활성 성분으로서 제약상 유효량의 릴루졸을 포함하는, 레보도파 유발성 운동이상증 및 지발성 운동이상증의 개선을 위한 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 다른 일면은 레보도파 유발성 운동이상증 및 지발성 운동이상증의 개선을 위한 제약 조성물의 제조에서의 릴루졸의 용도를 제공한다.

용어 "개선"이란, 예를 들어, 하기 특정화되는 바와 같은 비정상적인 불수의 운동 스케일 (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS)을 사용함으로써 측정될 수 있을 때 상기 유형의 운동이상증을 특징

으로 하는 비정상적인 불수의 운동의 감소를 의미한다.

용어 "레보도파 유발성 운동이상증"이란 예를 들어, 파킨슨병으로 고통받는 환자에게서 만성적인 레보도파의 투여에 의해 야기되는 운동이상증, 즉 무도병형 불수의 운동을 의미한다.

용어 "지발성 운동이상증"이란 도파민작용성 수용체 차단형의 신경이완성 항정신병약의 만성적인 투여에 의해 야기되는 운동이상증을 의미한다.

용어 "릴루졸"은 2-아미노-6-트리플루오로메톡시-벤조티아졸을 의미한다.

용어 "유효량"이란 심각한 부작용을 야기하지 않고 환자의 AIMS에서의 감소를 일으키는 양을 의미한다.

활성 성분의 투여량은 각각의 특별한 지시에 대해 경험적으로 시험되어야 하고, 각종 인자, 예를 들어 환자의 체중, 레보도파 또는 신경이완적 제약 조성물의 투여 시간의 길이, 연령 등에 의존한다. 일반적으로, 투여량은 1일 약 25 내지 약 200 mg, 바람직하게는 1일 약 50 내지 약 200 mg, 가장 바람직하게는 1일 약 50 내지 약 100 mg이다.

본 발명의 제약 조성물은 릴루졸 및 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다.

별법으로, 신경이완제와 같은 운동이상증 유발 약제 (지발성 운동이상증의 경우) 또는 레보도파 (레보도파 유발성 운동이상증의 경우)를 한가지 투여 형태로 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 치료상 유효량의 릴루졸을 레보도파 유발성 운동이상증 또는 지발성 운동이상증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질병의 개선 방법에 관한 것이다.

본 발명의 방법에 따르면, 릴루졸은 운동이상증 유발 약제 (예를 들어 신경이완제 또는 레보도파)를 동시가 아닌 별도로 투여될 수 있거나, 또는 별법으로 두가지의 의약을 동시에 투여하거나 또는 두가지 의약을 단일 투여 형태로 형성함으로써 운동이상증 유발 약제와 함께 투여될 수 있다.

이제, 본 발명은 몇몇 비제한적인 실시예를 참고로 기술될 것이다.

I. 임상 과정

운동이상증을 특징으로 하는 진행된 파킨슨병으로 고통받는 12명의 환자 및 지발성 운동이상증에 대한 적합한 기준을 갖는 12명의 환자가 불수의 운동에 대한 릴루졸의 영향을 평가하기 위한 개방 실험에 참여하였다.

파킨슨병 환자는 임상 실험전 3개월 동안 최적의 도파민작용성 치료를 받았다. 이미 신경이완 치료를 받았고 지발성 운동이상증이 있는 환자는 신경이완제의 투여량을 감소시키지 않고, 이들이 받는 다른 치료를 중단하지 않았다.

파킨슨병 환자의 임상 평가는 단일화된 파킨슨병 등급 스케일 (Unified Parkinson's disease Rating Scale, UPDRS)을 사용함으로써 수행하였고, 불수의 운동의 평가는 비정상적인 불수의 운동 스케일 (AIMS)에 의해 수행하였다.

지발성 운동이상증이 있는 환자의 평가는 AIMS를 이용하여 수행하였다. 시험은 6주 동안 수행하였다. 시험의 시작 전에, 환자는 혈액 및 소변 테스트, 가슴 X-선 촬영, ECG 및 일반적인 신체 및 신경 평가를 실시하였다. 임상 시험 동안, 환자는 1일 2회 25 mg의 초기 투여량의 릴루졸로 치료하고, 1주 후 투여량을 1일 2회 50 mg으로 증가시켰다. 환자를 2주마다 1회 모니터링하여 혈액 카운트 및 SMA (생화학적 혈액 테스트)를 수행하였다. 또한, 별도로 불수의 운동의 임상 평가를 2명의 독립적인 내과의를 의해 수행하였다. 임상 시험 동안, 환자에게 운동이상증의 심각도를 분류하고 하기 스케일에 따라 일일 기능을 평가하는 상세한 일지를 작성하도록 요청하였다.

<운동이상증의 강도>

- 0 - 운동이상증이 없음
- 1 - 약간의 운동이상증
- 2 - 중간정도의 운동이상증
- 3 - 심각한 운동이상증

<일일 기능의 등급>

- 1 - 기본 상태와 비교할 때 일일 기능의 개선
- 2 - 일일 기능에서 개선이 없음
- 3 - 기본 상태와 비교할 때 일일 기능의 악화

임상 시험의 말기에 환자에게 혈액 테스트, ECG, 및 신경과 정신적 평가를 수행하였다.

또한, 환자에게 시험 말기부터 2주의 통상적인 검사를 행하였다.

II. 임상 시험

심각한 레보도파 유발성 운동이상증을 갖고 진행된 파킨슨병으로 고통받는 6명의 환자를 불수의 운동을 감소시키는데 릴루졸의 안정성, 내성 및 효능에 대해 평가하였다.

환자들은 임상 시험 전 3개월 동안 최적의 항파킨슨병 약물 치료를 받았다. 연구 기간은 6주이었다. 처음 2주는 기본 데이터를 축적하도록 하였다. 환자들은 불수의 운동이 존재하는지를 매일 깨어있는 시

간에 그의 심각도 (약/보통 및 심각함)를 표시하는 운동이상증 일지를 기록하였다. 각 환자들에게 4일 동안 아침에 1회 릴루졸 정제 (25 mg)의 반을 투여하였다. 이어서 투여량을 추가 4일 동안 1일 2회 (아침에 1회 및 오후중 초기에 1회) 25 mg으로 증가시켰다. 이어서, 투여량을 추가의 3주 동안 2개의 50 mg 정제 (1일 총 100 mg)로 더 증가시켰다. 환자들은 계속 시험 기간에 걸쳐 그들의 운동이상증에 대해 기재하였다.

< 결과 >

릴루졸로의 치료는 운동이상증을 감소시키는데 유효한 것으로 밝혀졌다. 운동이상증을 나타내는 평균 일일 깨어있는 시간은 치료전의 6.92 ± 3.67 시간에서 치료 동안 ($p < 0.01$; 페어드 t-테스트)의 5.26 ± 4.23 시간으로 약 24 % 감소되었다. 심각한 운동이상증으로 보내는 평균 일일 깨어있는 시간은 치료 전의 2.76 ± 1.77 시간에서 치료 동안 ($0.01 < p < 0.05$; 페어드 t-테스트)의 1.94 ± 2.40 시간으로 약 30 % 감소되었다.

환자들이 릴루졸로 치료받을 때는 파킨슨병 징후 및 증상이 악화되지 않았다. 마찬가지로, 레보도파 및 다른 항파킨슨병약의 효능, 및 "진행중" 기간에 소비된 전체 일일 시간이 감소되지 않았다.

릴루졸은 양호한 내성을 가졌고, 부작용이 없었다. 이러한 예비 개방형 연구는, 릴루졸 (50 mg, 1일 2회)의 투여가 파킨슨병 징후의 악화를 야기하지 않고 레보도파의 효능을 억제하지 않고 파킨슨병을 앓고 있는 환자에게서 레보도파 유발성 운동이상증을 감소시킬 수 있다는 것을 나타내었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

활성 성분으로서 제약상 유효량의 릴루졸을 포함하는, 레보도파 유발성 운동이상증 및 지발성 운동이상증의 개선을 위한 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 1일에 릴루졸 약 25 내지 약 200 mg을 투여하기 위한 투여 형태인 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 1일에 릴루졸 약 50 내지 약 100 mg을 투여하기 위한 투여 형태인 제약 조성물.

청구항 4

치료상 유효량의 릴루졸을 레보도파 유발성 운동이상증 또는 지발성 운동이상증의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질병의 개선 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 릴루졸이 레보도파 또는 항정신병약과 조합되는 것인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 릴루졸이 1일 약 25 내지 약 200 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 릴루졸이 1일 약 50 내지 약 100 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

레보도파 유발성 운동이상증 또는 지발성 운동이상증의 개선을 위한 제약 조성물의 제조에서의 릴루졸의 용도.

청구항 9

제8항에 있어서, 제조된 제약 조성물이 1일에 릴루졸 25 내지 200 mg을 투여하기 위한 투여 형태인 용도.

청구항 10

제9항에 있어서, 제조된 제약 조성물이 1일에 릴루졸 50 내지 200 mg을 투여하기 위한 투여 형태인 용도.

청구항 11

제10항에 있어서, 제조된 제약 조성물이 1일 릴루졸 50 내지 100 mg을 투여하기 위한 투여 형태인 용도.