

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/44

(45) 공고일자 2000년07월 15일

(11) 등록번호 10-0262177

(24) 등록일자 2000년04월 27일

(21) 출원번호	10-1993-0000585	(65) 공개번호	특1994-0000107
(22) 출원일자	1993년01월 19일	(43) 공개일자	1994년01월 17일
(30) 우선권 주장	156961/1992 1992년06월 16일	일본(JP)	
(73) 특허권자	비타카인 세이야쿠 가부시키가이샤 야끼요시 마사다까 일본국 오오사카후 모리구찌시 하시바니시노초 2초메 77반찌		
(72) 발명자	효오도 마사요시 일본국 오오사카후 다카쓰끼시 고소베쵸 4쵸메 10-10반찌 야끼요시 마사다까 일본국 효오고 아시야시 이세쵸 12-27반찌		
(74) 대리인	운동열		

심사관 : 여호선

(54) 동통 처치용 조성물, 동통 처치 방법 및 동통 경감작용 증강조성물

요약

본 발명은 활성 성분으로서 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘 및 소염제 스테로이드를 함유하는 동통처치용 조성물; 상기 조성물을 동통 부위에 투여하는 것을 특징으로 하는 동통 경감 방법에 관한 것이고, 더 나아가 본 발명은 활성 성분으로서 소염제 스테로이드를 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물로서 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염 및 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물의 동통 경감 작용을 증강시키는 조성물을 제공하고 소염제 스테로이드의 신규 용도로서 동통 처치에 사용하는 용도를 제공하는 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

동통 처치용 조성물, 동통 처치 방법 및 동통 경감작용 증강조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 주사할 수 있는 동통 처치용 조성물, 동통 처치 방법 및 소염제 스테로이드의 신규 용도에 관한 것이다.

통상적으로, 류머티즘성 질환 및 운동기 질환에 의하여 야기되는 통증은 넓은 의미에서 일반적으로 진통제로 언급되는 비스테로이드계 항염증제, 국소 마취제, 진정제등을 사용하여 처치하여 왔으며, 덧붙여 다른 작용을 갖는 혈관 수축제, 혈관 확장제 및 근육이완제를 사용하여 처치하기도 하고 이들을 조합하여 사용하기도 한다. 여러개의 약물을 사용하는 이러한 처치는 동통 발현 메카니즘 및 약물 작용 메카니즘에 기초를 두고 있다. 예를 들면, 비스테로이드계 항염증제는 동통 생성 물질인 프로스타글란딘의 합성을 억제하는 병인대항성 효과(etiotropic effect)를 나타내고 반면에 국소 마취제는 국소 동통원으로부터 중앙으로의 신경 자극의 전달을 차단하는 증상에 대한 효과(symptomatic effect)를 나타내는데, 이러한 약물들의 조합은 여러 부위에 그들의 여러 작용에 의한 상승효과를 나타내는 것을 목적으로 하고 있다. 이러한 상승 효과를 달성하기 위하여 조제된 약물의 전형적인 예로는 네오 비타카인 주사제(Neo Vitacain injection[®], VITACAIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., Japan)가 있는데, 이는 활성 성분으로서 염산 디부카인, 살리실산 나트륨 및 브롬화 칼슘을 함유하고 하기에 나타낸 조성을 갖는 국소 주사제이다.

이 주사제는 머리의 신경통, 근육통, 류머티즘, 하배부 동통 등의 동통처치에 유용한 진통제로서 눈에 띄게 효과적이다. 네오 비타카인 주사제[®] 및 이와 유사한 동통 처치용 치료 조성물의 유용성은 만약 이들의 효과가 더 향상될 경우 크게 증강될 것이다.

네오 비타카인 주사제^R의 조성(100ml):

염산디부카인	100mg
살리실산 나트륨	300mg
브롬화 칼슘	200mg
염산 티아민	200mg
염산 피리독신	100mg
판토텐산 칼슘	100mg

본 발명의 목적은 동통성 질병에 효과적인 신규의 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 동통성 질병을 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 소염제 스테로이드를 동통 경감 작용 증강 조성물에 함유시켜 사용하는 새로운 용도를 제공하는 것으로 이것은 동통처치를 위하여 네오 비타카인 주사제^R와 같은 다른 진통제와 함께 사용된다.

상술한 목적을 달성하기 위하여 집중적으로 연구한 결과 본 발명자들은 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물에 소염제 스테로이드를 첨가하여 얻은 조성물이 통상의 동통처치용 시약의 동통경감 효과보다 우수한 동통경감 효과를 가지며, 또 상기의 조성물이 동통처치에 대단히 유용하다는 것을 발견하였다. 덧붙여, 본 발명자들은 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘 및 소염제 스테로이드를 함유하는 조성물을 사용하는 처치가 동통을 감소시키기 위한 매우 효과적인 방법임을 발견하였다. 더 나아가, 본 발명자들은 소염제 스테로이드가 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물의 동통경감 효과를 증강시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 이러한 발견에 기초하여 본 발명자들은 본 발명을 완성하였다.

즉, 본 발명은

1. 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘 및 소염제 스테로이드를 함유하는 주사할 수 있는 동통처치용 조성물;
2. 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘 및 소염제 스테로이드를 함유하는 조성물을 동통부위에 주사하는 것을 특징으로하는 동통처치 방법;
3. 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물의 동통경감 작용을 증강시키기 위한 조성물로서 소염제 스테로이드 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 조성물; 및
4. 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물의 동통경감 작용을 증강시키기 위한 조성물에 함유시키는 것으로서의 소염제 스테로이드의 용도에 관한 것이다.

본 명세서에서 동통은 특히 국소 영역 또는 국소 부위에서의 동통을 의미하고 근막의 동통, 건갑주위의 관절염, 신경통 증상 및 운동기 질환을 수반하는 경피성 동통, 근육통 및 관절통을 포함한다. 특정한 예에는 후두 신경통, 측두 신경통, 근육통, 신경통, 만성 류머티즘, 하배부의 동통, 배통, 자율신경 민감에 기인하는 동통, 편두통, 삼차신경의 동통, 오십 어깨(frozen shoulder), 자율 신경 장애에 기인하는 동통(동통성 불면증, 폐경성 신경통)이 포함된다.

본 명세서에서 동통의 처치란 상술한 동통들을 제거하거나 경감시킬 목적으로 행하는 처치를 의미한다.

본 발명에서 사용되는 디부카인은 통상 염의 형태이고 바람직하게는 염산 디부카인을 사용한다.

본 발명의 약학적 조성물에서 사용되는 소염제 스테로이드는 이들이 주사제로서 사용될 수 있는 한 어떤 소염제 스테로이드라도 사용할 수 있고, 이들의 예에는 덱사메타손, 베타메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 이들의 염이 포함된다. 이러한 소염제 스테로이드는 통상 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용되고 아세트산 덱사메타손, 팔미트산 덱사메타손, 인산 덱사메타손 나트륨, 메타솔포벤조산 덱사메타손 나트륨, 아세트산 베타메타손, 인산 베타메타손 나트륨, 아세트산 프레드니솔론, 부틸아세트산 프레드니솔론, 숙신산 프레드니솔론 나트륨, 아세트산 메틸프레드니솔론 및 숙신산 메틸프레드니솔론 나트륨을 예로 들 수 있으며, 바람직하게는, 인산 덱사메타손 나트륨, 인산 베타메타손 나트륨 및 아세트산 메틸프레드니솔론을 사용할 수 있다.

본 발명에서 사용되는 약학적으로 허용되는 살리실산의 염은 알칼리 금속염을 예로 들 수 있고, 바람직하게는 나트륨염을 사용할 수 있다.

본 발명의 동통처치용 조성물은 약학적으로 허용되는 살리실산의 염을 디부카인 100중량부당 100~1000중량부, 바람직하게는 200~500중량부의 비율로, 브롬화 칼슘을 디부카인 100중량부당 50~500중량부, 바람직하게는 100~300중량부의 비율로 함유한다. 소염제 스테로이드의 비율은 소염제 스테로이드의 종류에 따라서 달라진다. 즉, 덱사메타손 및 베타메타손은 통상 디부카인 100중량부당 4~80중량부, 바람직하게는 6~40중량부가 함유되고, 프레드니솔론 및 메틸프레드니솔론은 통상적으로 디부카인 100중량부당 80~2000중량부, 바람직하게는 100~1000중량부 함유된다.

표 1에는 예를 들면 네오 비타카인 주사제^R 5ml에 첨가되는 여러가지 소염제 스테로이드의 양을 상세하게

나타내었다. 하기에 나타난 양은 소염제 스테로이드를 기초로 한 것으로, 실제 사용시 이들은 바람직하게 사용하고 있는 염의 양으로 다시 계산한다.

[표 1]

첨가되는 스테로이드	정상적인 양(mg)	바람직한 양(mg)
덱사메타손	0.2~ 4.0	0.3~ 2.0
베타메타손	0.2~ 4.0	0.3~ 2.0
메틸프레드니솔론	4.0~ 80.0	5.0~40.0
프레드니솔론	5.0~100.0	5.0~50.0

본 발명의 조성은 약학적 제제의 처방의 측면에서 통상 허용되는 부가제를 포함한다. 예를 들면 담체, 안정제(예를 들면, 크레아티닌), 가용화제(예를 들면, 글리세린), 현탁제(예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스), 완충액(예를 들면, 시트르산, 탄산수소나트륨), 유화제(예를 들면, 지방산 모노글리세리드, 솔비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 등), 방부제(예를 들면, p-옥시벤조산 메틸, p-옥시벤조산 프로필 등) 및 항산화제(예를 들면, t-부틸히드록시아니졸)를 액체 조성물에 첨가할 수 있고 분말 조성물에는 부형제를 더 첨가할 수 있다.

본 발명에 있어서, 상술한 조성물은 바람직하게는 동통부위의 위치에 주사하고 이러한 이유로 본 발명의 동통처치용 조성물은 사용시 주사제로 제조될 수 있다면 어떤 제형이어도 좋다.

이들 제형의 예에는 수용액, 현탁액, 유화액 및 사용시 용해 또는 현탁 또는 유화되는 분말을 포함한다. 이들은 통상의 방법으로 제조한다. 수용액, 현탁액 및 유화액의 pH는 바람직하게는 pH 4에서 pH 7의 범위 이내이고, 특히 바람직하게는 약 pH 6이다. 이 pH범위내에서는 덱사메타손의 산성범위에서의 불안정과 염산 디부카인의 알칼리 범위에서의 불안정에도 불구하고 오랜 기간동안 저장이 가능하며 제제의 pH는 통상적인 방법을 사용하여 상기 범위로 조정한다. 또한, 분말 조성물은 멸균수 또는 멸균 식염수에 용해시킬 때 그들의 pH를 4에서 7사이의 범위, 바람직하게는 약 pH 6으로 조정하는 방식으로 제조한다.

본 발명의 동통처치용 조성물 및 동통 경감 작용 증강 조성물은 사람, 개, 소, 말 및 고양이와 같은 포유 동물, 특히 사람에게 투여한다.

본 발명의 동통처치용 조성물 및 동통 경감 작용 증강 조성물은 근육, 건초 및 관절강과 같은 곳에 국소적으로 주사한다.

본 발명의 동통처치용 조성물의 투여량은 환자의 나이, 증상, 투여 부위 및 사용되는 약제에 따라 다르고 표 1에 나타난 네오 비타카인 주사제[®] 5ml에 첨가되는 소염제 스테로이드의 양으로 상술한 처방의 치료용 조성물을 투여한다. 예를 들면, 통상 부위당 0.1~25ml, 바람직하게는 0.5~5ml, 즉 염산디부카인 0.1~25mg, 바람직하게는 0.5~5mg, 살리실산 나트륨 0.1~250mg, 바람직하게는 1~25mg 및 브롬화 칼슘 0.05~125mg, 바람직하게는 0.5~15mg에 소염제 스테로이드 0.004~500mg을 첨가한 것으로, 소염제 스테로이드로서 덱사메타손 및/또는 베타메타손은 0.004~20mg, 바람직하게는 0.03~2mg, 및/또는 메틸프레드니솔론 및/또는 프레드니솔론은 0.08~500mg, 바람직하게는 0.5~50mg이 사용된다.

본 발명의 통증처리 방법은 오래 지속되는 강력한 동통처리 효과를 나타내기 때문에 간헐적으로 투여할 수 있다. 투여 빈도는 환자의 나이, 증상 및 동통위치에 따라 다르며, 일주일에 한번 또는 두번 또는 2주에 1번~4번 투여로 충분한 효과를 얻을 수 있다.

본 발명의 동통처리 방법은 우수한 동통경감 효과를 나타낼 뿐만 아니라 주사바늘로 찌를 때 및 약제 투여시의 통증을 감소시킨다.

본 발명에서 동통 경감 작용 증강 조성물은 동통경감 작용을 갖는 화합물 또는 조성물에 첨가하여 사용할 때, 또는 상기 화합물 또는 조성물과 함께 그러나 별개로 사용할 때 동통 경감 작용을 강화시키는 작용을 갖는 조성물을 포함하는 일반적인 개념이다. 본 발명에서, 상기 조성물은 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염 및 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물에 첨가하거나, 상기 조성물과 함께 별개로 사용할 때 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염 및 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물이 갖는 동통감소 효과를 부가적으로 증강시킬 수 있는 활성 성분으로서 소염제 스테로이드를 함유하는 조성물을 의미한다.

본 발명의 동통 경감 작용 증강 조성물은 주사가 가능한 용액, 현탁액 또는 유화액 또는 사용시 주사제로 용해, 현탁 또는 유화될 수 있는 분말의 제형일 수 있다.

상술한 동통처치용 조성물에 첨가할 수 있는 부가제는 동통 경감 작용 증강 조성물에도 또한 첨가될 수 있다.

동통 경감 작용 증강 조성물은 동통 처치용으로 사용할 때 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염 및 브롬화 칼슘을 함유하는 주사가 가능한 조성물 특히 네오 비타카인 주사제[®]에 혼합, 첨가하여 사용하거나, 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염 및 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물과 함께 별개로 사용한다.

동통 경감 작용 증강 조성물은 바람직하게는 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염 및 브롬화 칼슘을 함유하는 주사가 가능한 조성물과의 혼합물로 사용한다. 동통 경감 작용 증강 조성물을 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘을 상술한 동통처치용 조성물에서와 동일한 양으로 함유하는

조성물에 소염제 스테로이드를 기초로 하여 첨가한다. 즉 동통 경감 작용 증강 조성물을 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염, 브롬화 칼슘 전체 양 100중량부당 소염제 스테로이드를 기초로 하여 0.25~800중량부 첨가한다.

본 발명에서 사용되는 각 성분과 디부카인, 약학적으로 허용되는 살리실산의 염 및 브롬화 칼슘을 함유하는 조성물은 통상적으로 약제로서 사용되고 상술한 투여량에 있어서 이들 약제의 안전성은 이미 알려져 있다. 예를 들면, 네오 비타카인 주사제^R의 급성독성은 LD₅₀으로 나타내면 34ml/4g이고 여기에 상술한 양 만큼 소염제 스테로이드를 첨가하거나 소염제 스테로이드를 네오 비타카인 주사제와 함께 별도로 사용할 경우 독성의 증가는 일어나지 않았다.

[실시에 1]

(주사제 처방, 100ml)

염산 디부카인	100mg
살리실산 나트륨	300mg
브롬화 칼슘	200mg
염산 티아민	200mg
염산 피리독신	100mg
판토텐산 칼슘	100mg
인산 덱사메타손 나트륨	20mg

[실시에 2]

(주사제 처방, 100ml)

염산 디부카인	100mg
살리실산 나트륨	300mg
브롬화 칼슘	200mg
인산 베타메타손 나트륨	20mg

[실시에 3]

(주사제 처방, 100ml)

인산 베타메타손 나트륨	200mg
아황산 나트륨	30mg
p-옥시벤조산	75mg
크레아티닌	400mg

[실시에 4]

(동통 경감작용 증강조성물, 주사제 처방, 100ml)

아세트산 메틸프레드니솔론 2g

프로필렌 글리콜 3g

본 발명의 동통처리용 조성물의 동통 경감 작용 및 동통처리용 약제에 대한 본 발명의 동통 경감 작용 증강 조성물의 증강효과를 하기에서 상세히 설명할 것이다.

[실험예 1]

2달동안 근막의 하배부 동통을 앓고 있는 환자(남자, 63세)에게 하기의 약제를 일주일에 한번씩 투여하여 매주 투여하기 전의 동통정도와 비교하였다. 동통을 평가함에 있어서 초기 동통은 10으로, 동통이 없음을 0으로 놓았다. 이러한 동통의 평가는 하기의 실험에서도 마찬가지이다.

투여한 약제

A : 네오 비타카인 3ml

B : 네오 비타카인 3ml + 인산 덱사메타손 나트륨 0.5mg

투여 부위

약제 A : 왼쪽 요부 부위

약제 B : 오른쪽 요부 부위

결과를 표 2에 요약하였다.

소염제 스테로이드를 네오 비타카인에 첨가한 경우 네오 비타카인만을 사용한 경우보다 더 일찍 통증이 제거되었고, 이것은 동통처리 효과의 뛰어난 증강을 나타내는 것이다.

[표 2]

	1회 투여전	2회 투여전	3회 투여전	4회 투여전	5회 투여전
네오 비타카인	10	6	4	3	1
네오 비타카인 + 스테로이드	10	4	0	-	-

[실험예 2]

3달동안 양손 엄지 손가락의 건초염을 앓고 있는 환자(여자, 27세)에게 하기의 약제를 일주일에 한번씩 투여하여 그 효과를 실험예 1에서와 같은 방법으로 평가하였다.

투여한 약제

A : 네오 비타카인 0.5ml

B : 네오 비타카인 0.5ml + 인산 덱사메타손 나트륨 0.1mg

투여 부위

약제 A : 오른손 엄지 손가락

약제 B : 왼손 엄지 손가락

결과를 표 3에 요약하였다.

네오 비타카인만을 사용한 경우보다 네오 비타카인에 소염제 스테로이드를 첨가한 경우 동통의 제거가 빨랐고 이것은 동통처치의 뛰어난 증강 효과를 나타내는 것이다.

[표 3]

	1회 투여전	2회 투여전	3회 투여전	4회 투여전
네오 비타카인	10	7	5	3
네오 비타카인 + 스테로이드	10	3	0	-

[실험예 3]

목덜미 부위의 근막 동통(텐추, tenchu 신드롬)을 1달동안 앓고 있는 환자(남자, 46세)에게 하기의 약제를 특별히 오른쪽 및 왼쪽 목덜미 부위의 텐추(tenchu) 부분에 투여하여 그 효과를 실험예 1에서와 같은 방법으로 평가하였다.

투여한 약제

A : 네오 비타카인 2ml

B : 네오 비타카인 2ml + 아세트산 메틸프레드니솔론 4mg

투여 부위

약제 A : 왼쪽 목덜미 부위

약제 B : 오른쪽 목덜미 부위

결과를 표 4에 요약하였다.

네오 비타카인만을 사용하였을 경우보다 네오 비타카인에 소염제 스테로이드를 첨가한 경우 동통의 제거가 빨랐고 이것은 동통치료 효과의 현저한 증강을 나타내는 것이다.

[표 4]

	1회 투여전	2회 투여전	3회 투여전	4회 투여전	5회 투여전
네오 비타카인	10	7	5	4	4
네오비타카인 + 스테로이드	10	4	2	2	0

(57) 청구의 범위

청구항 1

디부카인, 약학적으로 허용되는 살리살산의 염, 브롬화 칼슘 및 소염제 스테로이드를 함유하는 주사할 수 있는 동통치료용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 동통치료용 조성물이 pH4 ~ pH7을 갖는 액체인 것을 특징으로 하는 동통치료용 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 동통치료용 조성물이 디부카인 100중량부, 약학적으로 허용되는 살리살산의 염 100~1,000중량부, 브롬화 칼슘 50~500중량부 및 소염제 스테로이드 4~2,000중량부를 함유하는 것을 특징으로 하는 동통치료용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 동통치료용 조성물이 한 부위에 투여당 염산 디부카인 0.1~25mg, 약학적으로 허용되는 살리살산의 염 0.1~250mg, 브롬화 칼슘 0.05~125 mg 및 소염제 스테로이드 0.004~500mg을 함유하는 것을 특징으로 하는 동통치료용 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 소염제 스테로이드가 덱사메타손, 베타메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 이들의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 1종인 것을 특징으로 하는 동통치료용 조성물.

