

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁶
A61K 31/445

(45) 공고일자 2005년09월22일
(11) 등록번호 10-0516676
(24) 등록일자 2005년08월30일

(21) 출원번호	10-1999-7007975	(65) 공개번호	10-2000-0075896
(22) 출원일자	1999년09월02일	(43) 공개일자	2000년12월26일
번역문 제출일자	1999년09월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB1998/000657	(87) 국제공개번호	WO 1998/38996
국제출원일자	1998년03월03일	국제공개일자	1998년09월11일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 기니 비사우, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

(30) 우선권주장 9704352.5 1997년03월03일 영국(GB)

(73) 특허권자 다윈 디스커버리 리미티드
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 스타우 208 베스 로드

(72) 발명자 제너리,브라이언,알버트
영국캠브리지씨비44더블유이밀턴로드캠브리지사이언스파크키로사이언스리미티드내

(74) 대리인 김윤배

심사관 : 이현송

(54) 안면 수술에서의 레보부피바카인의 용도

요약

레보부피바카인은 안면 수술 중 또는 안면 수술 후, 특히 치과수술 또는 안과수술에서 인간 환자를 마취시키거나 통증을 없애기 위해 사용된다.

명세서

기술분야

본 발명은 레보부피바카인 또는 (S)-1-부틸-N-(2,6-디메틸페닐)-2-피페리딘카르복스아미드의 신규한 치료 용도에 관한 것이다.

배경기술

라세미 부피바카인은 효과적인 지속성 국소 마취제이고, 경막외 마취제로서 투여될 수 있다. 그러나, 라세미 부피바카인은 심장에 전기생리적 및 물리적 억제 효과가 있어서, 심장에 유해하다. 따라서, 심장병에 걸릴 위험이 있는 환자에게 주의하여 사용하여야 하고, 높은 투여량(복용량; dose) 및 고농도로의 사용은 금기시된다.

특히, 부피바카인은 분만한 여성 및 비어 차단 기술(Bier's block technique)에서 사용되는 경우를 포함하여 다수의 환자를 사망시켰다. 사망률이 상대적으로 낮음에도 불구하고, 이러한 염려는 부피바카인 0.75%를 조산술에서 사용하는 것을 중단시키고, 부피바카인을 비어 차단에서 사용하는 것을 금지하기에 충분했다.

그 외에, 높은 투여량으로 신경계에 대한 부피바카인의 직접적인 작용 방식때문에, 부피바카인은 일견하여 그의 마취 활성과 관련하여 바람직하지 않은 중추 신경계(CNS) 부작용을 갖는 것으로 알려져 있다. 실제로 CNS 부작용의 발생은, 국소 침윤, 신경 차단, 수술영역(field) 차단, 경막외 및 척수 차단 등의 기술을 사용하는 일반적인 임상실험에서, 부피바카인 약제의 사용을 제한하는 중요한 요인 중 하나이다.

레보부피바카인은 텍스트로부피바카인 및 라세미 부피바카인에 비하여 심장 유해가 적은 것으로 시사되어 왔다(예를 들면, Vanhoutte *et al*, Br. J. Pharmacol. 103:1275-1281(1991)과 Denson *et al*, Regional Anaesthesia, 17:311-316(1992)을 참조). 그러나, 이들 보고서는 시험관 내의 작업에 기초한 것이고, 어떤 포유류에 대하여 반드시 추정될 수 없고, 사람에게 대해서도 확실하게 추정될 수 없다.

인간 생체 내에서 레보부피바카인의 놀랍고도 유효한 효용은 처음으로 WO-A-9510276, WO-A-9510277 및 Gristwood *et al*, Exp. Opin. Invest. Drugs 3(11):1209-12(1994)에서 명시되었다.

유효하고 안전한 지속성 마취제는 안면 수술에서의 사용에 있어서 특히 유익하다. 그러나, 국소 마취 및 수술 후 무통증을 위한 이러한 화학물의 투여는, 눈주위 및 잇몸 등의 신경 및/또는 혈관의 크기 때문에, 적은 양이 투여되어야 하는 특별한 문제가 있다. 이것은 낮은 효능과 관련된다. 따라서, 고농도 약제가 필요하다.

리그노카인은, 특히 치과학에서 널리 쓰이고 있다. 그러나, 이것은 신경독성과 관련있다. 적당한 차단 깊이와 작용의 지속기간을 주기 위하여, 리그노카인은 일반적으로 에피네프린과 함께 투여한다. 이것은 또한 심계항진 및 졸도 등의 바람직하지 않은 효과를 일으킨다. 보다 안정한 약제가 바람직하다.

발명의 상세한 설명

레보부피바카인의 사용이 일정한 영역에서 부피바카인 보다 유리하다는 것은 이미 알려져 있는 반면, 안면 수술에서의 가치, 특히 안과학 및 치과학에서 가치가 있다는 것을 제안하는 아무런 증거도 없었다. 본 발명은 레보부피바카인이 상기 목적에 대하여, 유효하고 특히 안전한 마취제라는 놀라운 발견에 기초한 것이다. 구체적으로, 이것은 부피바카인보다 신경독성이 적고, 이점에 있어서 리그노카인(이것이 단독으로 또는 포도당 또는 에피네프린과 조합하여 투여되는 경우) 보다 안정하다. 이것은 혈관수축 효과를 가질 수 있다. 이것은 투여 부위가 신경 및/또는 혈관이 매우 큰 경우 유용한데, 에피네프린이 필요없거나 덜 필요하기 때문이다. 임상적인 투여량 범위에서의 부작용에 대한 가능성이 감소되었다.

본 발명의 방법에 있어서, 레보부피바카인은 경막외 또는 척수 공간으로 주입 또는 주사, 또는 신경차단 또는 수술영역 차단을 달성하기 위한 종래의 수단 중 어떤 것에 의한 투여를 위한 용액으로 제공될 수 있다. 통상적으로 라세미체로 제공

된 마취제 차단 외에, 약제에 전신 노출의 위험이 있고, 이로 인해 CNS 부작용이 특히 높은 경우, 레보부피바카인은 또한 몸의 영역에 차단을 제공하는데 유용하다. 이 예로는, 예를 들어, 후자에 대해서는 늑간 차단을 사용하는 벌어진 상처 및 혈관 영역을 포함한다. 특히 안과 용도에 대하여, 이것은 국부적으로 적용될 수 있다.

레보부피바카인의 투여는 연속 또는 볼러스(bolus) 투여일 수 있다. 이것은, 예를 들면, 환자가 원하는 바와 같이 주입을 피하는 수단을 포함하여, 통상의 기구를 사용하여 수행될 수 있다. 환자에게 투여되는 1일 투여량은 라세미 부피바카인 투여에 대해 알려진 비교적 낮은 범위에 있을 수 있으나, 레보부피바카인의 감소된 CNS 부작용때문에, 라세미 약제에 대한 통상 투여량보다 많은 양일 수 있다. 레보부피바카인의 총 투여량은 환자 체중 kg당 약 2mg 또는 그 이상일 수 있다.

투여되는 레보부피바카인의 농도는 라세미 약제에 대하여 통상적으로 사용된 농도, 예를 들면 0.25%w/v부터의 농도일 수 있다. 그러나, 특히 안과학에 대하여, 이 농도는 상기 농도보다 높을 수 있고, 예를 들면, 적어도 0.75%w/v이고, 최대 1.5%w/v일 수 있다. 그러나, 바람직하기는 레보부피바카인의 농도는 0.5%w/v 내지 1%w/v의 범위이다. 이 용액은 수용성인 것이 바람직하다.

상기 용액은 전형적으로 1 내지 15ml의 단위 투여량으로 조제할 수 있고, 바람직하기는 약 10ml로 조제할 수 있다. 그러나, 단위 투여량은, 예를 들면 40ml 또는 그 이상으로 높일 수 있다. 단위 투여량은 앰플 형태에 있을 수 있고, 이것은 적합한 어떤 재료, 예를 들면 유리 또는 적당히 불침투성의 플라스틱 재료로 만들 수 있다. 적어도 25mg, 그러나 바람직하기는 200mg 미만의 레보부피바카인을 포함하는 단위 투여량이 투여될 수 있고, 더욱 바람직하기는 단위 투여량은 25 내지 100 mg 이다.

라세미 약제에 대하여 현재 사용되고 있는 농도 및 상기한 고농도를 포함하는 농도 범위에 걸친 레보부피바카인의 투여는, 레보부피바카인에 의해 경험되는 감소된 CNS 부작용의 결과로서, 현재보다 상당히 긴 기간 동안 행해질 수 있다. 예를 들면, 레보부피바카인은 환자에게 적어도 24시간 동안, 흔히 최대 72시간 이상 안전하게 투여될 수 있다. 물론, 이것은 라세미 약제에 대하여 이미 사용되는 기간과 유사하게, 예를 들면 3 내지 10시간 동안 투여될 수 있다. 레보부피바카인은 수술 후의 무통증을 유지하는데 특히 가치가 있을 수 있다.

본 발명의 방법은 단지 수술만을 필요로 하는 건강한 환자에게 수술을 실시하는 경우 특히 유용하다. 이 환자는, 또한 심장병에 걸릴 위험 또는 CNS-이상의 위험이 있을 수 있거나, 또는 심장병이나 낮은 CNS 역치를 갖는, CNS-관련 증상에 걸리기 쉬울 수 있다.

레보부피바카인은, 본 발명에 따라서, 예를 들면 사랑니 제거를 위한 치과 수술과 관련하여 사용하기에 적합하다. 또한, 이것은 예를 들면 안구 주위 또는 안구 후부의 차단에서 백내장 제거 등의 눈교정 수술 동안 사용될 수 있다.

레보부피바카인 및 라세미체는 동등한 효력을 갖지만, 레보부피바카인은 신경혈관계에 대한 최소한의 효과 등의 바람직한 특성과, 좋은 혈액동태 프로파일(haemodynamic profile)을 가질 수 있다.

본 발명의 목적을 위하여, 레보부피바카인은 에난티오머 과량체(enantiomeric excess)가 적어도 90%, 가장 바람직하기는 적어도 99%이며, 실질적으로 텍스트로부피바카인이 없다. 본 발명 전체에서, 부피바카인 및 그의 에난티오머는 제약적으로 허용가능한 이들의 염을 포함한다.

실시예

일측성 또는 양측성 매복 제 3 구치를 뽑는 환자에서 수술 후 통증이 경감될 때에, 레보부피바카인 0.75%, 리그노카인(아드레날린과 함께) 2% 및 위약(placebo)(0.9% NaCl)의 효능을 비교하고, 연구 투약의 안정성을 비교하기 위하여 연구를 해 왔었다. 이것은 단일 중심의 무작위화된 이중 블라인드 스터디(blind study)였다. 군 당 30 환자를 무작위로 선택하여 단측성 및 양측성으로 치아를 뽑은 것으로 무작위화를 계층화 하였다. 가시적인 아날로그 스케일 통증 평점을 행하였다. 모든 구급 투여의 시간을 기록하였고, 차단의 상쇄 시간을 기록하였다.

각 매복 아래턱 치아에 대하여, 아랫쪽 치조 신경 차단으로서 2ml를 투여하였고, 구강 침윤으로서 1ml를 투여하였다. 각 윗턱 치아에 대하여, 구강 침윤으로서 1ml를 투여하였고, 구개간 침윤으로서 0.5ml를 투여하였다.

레보부피바카인, 리그노카인 및 위약은 일측성 또는 양측성 매복 제 3 구치를 뽑는 환자에게 유사하게 안전한 프로파일을 가졌다. 그러나, 구급 투여에 대한 시간을 수술 완료부터 투여 중지까지로 또는 구급 투약을 하지 않았던 환자에 대하여 48시간으로 구급 투여에 대한 시간을 설정하였을 때, 구급 무통증에 대하여 첫번째 요구가 있기까지의 평균 시간은 다른 2

개의 처리군에서의 환자와 비교하여 레보부피바카인군에서의 환자에 대하여 약 3배가 높았다. 중간치는 위약군(45분)에 대하여 가장 낮았고, 이어서 리그노카인군(55분)이었으나, 레보부피바카인(87.5분)에 대해서는 훨씬 높았다. 표준 편차는 다른 군보다 레보부피바카인에 대하여 약 5배 컸으며, 이것은 상기 군에서 구급 투약에 대한 최대 시간이 48시간인 반면, 다른 처리군에 대하여 최대시간은 8시간 이하이기 때문이다.

추가적인 연구에서, 안과 전분절 수술(ophthalmic anterior segment surgery)을 받는 환자의 구근 부근에서, 레보부피바카인 0.75%를 부피바카인 0.75%와 비교하여, 이들의 상대적 효능을 결정하였다. 차단에 대한 개시에서, 중대한 차이는 발견되지 않았다. 레보부피바카인의 상대적 값은 건강한 남성 지원자에서 QT 분산 및 단일 평균 ECG에 대한 레보부피바카인 0.5% 및 라세미 부피바카인 0.5%의 효과를 비교하는, 또 다른 연구 결과로서 알 수 있었다.

이 마지막 연구는 단독으로 두 경우에서, 약제 10mg/분에서 최대로 150mg/분까지의 정맥내 주입을 포함하였다. 평가는 ECG 모니터링을 포함하였다. 특히, 자율 NS 질병(홍조), 중추신경 질병(두통, 흉부 통증), 중추신경/말초신경 질병(현기증, 감각저하, 감각이상), 청각 질병(이명), 기타 질병(미각 약화)을 관찰하였다.

레보부피바카인을 사용하여 말초신경/제어 신경계 질병 및 청각 질병(이명)이 상당히 감소됨을 알 수 있었다. 이러한 증상은 현재 사용되는 약제(이들은 머리 및 목 수술의 사용으로 제한된다)를 사용하는 임상 셋팅에서 일반적으로 알 수 있었다.

사상(event)의 전체 빈도를 아래의 표에 나타내었다.

	부피바카인 0.5% (n=22)		부피바카인 0.5% (n=11)		레보부피바카인 0.5% (n=11)	
	n	%	n	%	n	%
사상이 없는 환자	-	-	1	9	4	36
10이상의 사상이 있는 환자	22	100	10	91	7	64

75mg이상을 투여한 상기 환자에 대해서, QTc 결과는 다음과 같다.

부피바카인 75mg 이상 0.024

레보부피바카인 75mg 이상 0.003

P 값 0.002

이들 결과의 중요성은 또한, 안면 수술에 대하여, 다량의 약제의 단일 투여량은 75mg 이상일 수 있다는 사실에 있다. 임상적으로, 레보부피바카인 0.75% 내지 1%의 10mg가 바람직하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

활성성분으로서 레보부피바카인을 포함하고, 안면 수술 중에 또는 안면 수술 후에 인간 환자에게 마취 또는 무통증을 제공하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 수술이 치과수술인 약제학적 조성물.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 수술이 안과수술인 약제학적 조성물.

청구항 4.

제 1항 내지 제 3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 레보부피바카인이 단일 투여량으로 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 상기 투여량은 75mg 이상의 레보부피바카인을 포함하는 약제학적 조성물.