(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/551 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0030175
(43) 공개일자 2006년04월10일

(21) 출원번호 10-2004-0078958
(22) 출원일자 2004년10월05일

(71) 출원인 경북대학교 산학협력단
대구 북구 산격3동 경북대학교

(72) 발명자 이양수
대구광역시 수성구 수성동4가 보성아파트 109동 1806호

(74) 대리인 이현실
장성구

심사청구 : 있음

(54) 무정위성 운동 치료용 약학조성물

요약

본 발명은 클로나제팜 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 무정위성 운동 치료용 약학조성물에 관한 것으로, 본 발명의 약학 조성물은 내성 및 부작용 없이 무정위성 운동을 효과적으로 치료할 수 있다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 클로나제팜 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 무정위성 운동 치료용 약학조성물에 관한 것이다.

무정위성 운동(athetoid movement; athetosis)이란, 무정위성형 뇌성마비에서 흔히 볼 수 있는 것으로, 환자가 가만히 있고자 하나 자신의 의지와 관계없이 몸이 움직인다고 해서 "정위되지 않는다"는 의미로 이름이 붙여진 것이다. 무정위성 운동은 얼굴, 목, 팔에서 심하게 나타나며 다리에서는 약하게 나타난다.

무정위성형 뇌성마비(athetosis-type cerebral palsy)는 기저핵의 병변에 의해 발생하며, 상기 무정위성 운동을 특징으로 하는데, 특히 환자가 몸의 균형을 잡지 못하고 손과 발의 협응 동작이 좋지 않으며 계속 목을 돌리는 증상을 보여, 목 근육의 비대와 같은 목의 퇴행성 변화가 나타나고, 나아가 이는 척수 손상까지 유발시켜 보행이 가능했던 환자라도 걷지 못하게 되는 등 다른 여러 합병증을 유발시킨다. 상기 무정위성 운동이 얼굴이나 혀의 근육에 나타나는 경우에는 구음 장애, 찡그림, 침흘림 등의 증상이 나타난다. 따라서, 무정위성 운동 환자에 있어서 이러한 무정위성 운동을 줄이는 것이 환자의 손과 발의 협응 동작을 개선시킬 뿐만 아니라 추가로 발생하는 합병증을 예방하기 위하여 매우 중요하다.

한편, 클로나제팜(clonazepam; $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$)은 백색 내지 엷은 황색의 결정 또는 결정성 가루로 냄새는 없고 약 240℃의 융점을 갖는 물질로서, 현재까지 간질 치료제로서 사용되고 있다. 하지만, 클로나제팜이 무정위성 운동을 효과적으로 치료하는데 이용될 수 있다고 보고된 바는 아직까지 없다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 클로나제팜의 무정위성 운동을 치료하기 위한 새로운 용도를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라, 본 발명은 클로나제팜 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 무정위성 운동 치료용 약학조성물을 제공한다.

본 발명은 클로나제팜의 무정위성 운동 치료의 새로운 적응증에 관한 발명이다.

클로나제팜(clonazepam; 5-(o-클로로페녹시)-1,3-디하이드로-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-온)은 간질치료제로, 특히 간질 및 부분발작(초점발작), 원발성 및 2차적으로 전신화된 대발작, 유·소아의 간질(특히 정형·비정형성 결신발작) 치료제로 사용되고 있으며, 클로노핀(Klonopin^{TM}) 또는 리보트릴(Rivotril^{TM})의 상품명으로 판매되고 있다.

무정위성 운동은 특히 사지에서 일어나는 느리고 비틀거리거나 꾸불꾸불한 불수의 운동을 의미하는 것으로, 이 운동 장애는 축근(axial muscle)과 두경부 근육에도 나타나며 운동이 서로 뒤섞여 지속적인 운동성 연축(mobile spasm)을 일으킨다. 이러한 무정위성 운동은 핵황달, 영유아 뇌막염으로 인한 뇌성마비에서 주로 나타나며, 성인이 되고 난 후 기저핵의 병변 또는 외상에 의해서도 나타난다.

무정위성 운동을 치료하기 위하여 상기 클로나제팜은 단독으로 이용될 수 있고 또한 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 제공될 수도 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 염에는 알칼리금속 수산화물, 알칼리금속 중탄산염, 알칼리금속 탄산염 등과 같은 무기염기와 1차, 2차, 3차 아민 아미노산과 같은 유기염기가 포함된다.

본 발명에 따른 약학조성물을 이용하여 무정위성 운동을 치료하는 방법은 다음과 같다.

우선, 무정위성 운동의 빠른 치료를 위해서는 본 발명의 약학조성물의 유효성분을 0.005 내지 0.03 mg/kg체중의 양으로 1일 3회 분할 투여하고, 졸리움이나 근력 약화 현상이 나타나면 1일 투여횟수를 3회에서 1 내지 2회로 변경한다.

무정위성 운동을 서서히 치료하기 위해서는 본 발명의 약학조성물의 유효성분을 0.005 내지 0.01 mg/kg체중의 양으로 하루 1회 투여하고, 3 내지 7일마다 20 내지 40%씩 증량한다.

이 경우, 본 발명의 약학조성물의 유효성분의 투여량은 1일 0.03 mg/kg체중을 넘지 않도록 한다.

이는 클로나제팜이 간질 치료를 위해 사용되는 경우의 용량, 즉, 성인의 경우 1일 1.5 mg을 초과하지 않게 3회 동량 분할 투여 후, 3일 간격으로 0.5 mg씩 증량시켜 사용한 후, 유지 용량으로써 1일 3 내지 6 mg 투여하는 것보다 적은 용량이기 때문에, 내성이나 졸리움 및 근력 약화와 같은 부작용을 최소화하면서 효과적으로 무정위성 운동을 치료할 수 있다.

즉, 통상적인 벤조디아제핀계 약물은 불안, 근심 또는 정서적 긴장 등을 완화시키는데 효과적인 용량에서 골격근을 경하게 이완시키나, 이 경우 진정 효과가 강하여 제한적으로 사용할 수밖에 없는 문제점이 있다. 그러나, 본 발명의 클로나제팜은 진정 효과가 나타나지 않는 소용량에서 근육이완 작용이 나타낸다. 이러한 특성을 고려하여 무정위성 운동 환자에 이를 사용하였으며 무정위성 운동을 감소시킴으로써 환자의 상태를 호전시킬 수 있음을 발견하였다.

본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 효과를 저해하지 않는 범위 내에서 경구투여용으로 허용가능한 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있는데, 예를 들어, 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또

는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.

따라서, 본 발명은 클로나제팜 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 하나 이상의 부형제를 포함하는 약학조성물을 제공한다.

이하에서 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 단, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<실시예>

무정위성 운동을 앓는 8명의 환자들을 대상으로 본 발명에 따른 약학조성물을 투여하여 치료했다. 각 증상별 환자에 대한 구체적인 투여계획 및 치료효과는 다음과 같다.

실시예 1: 19세 남자(체중: 45kg), 경증 무정위성 운동 환자

혼자서 보행이나 앉는 것은 가능하나, 보행시 발끝이 끌리고, 얼굴을 찡그리는 증상을 보이는 환자에게 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 하루 한번 0.011 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 얼굴을 찡그리는 증상 및 목을 돌리는 증상이 줄어들고, 발끝이 끌리는 증상도 훨씬 개선되었다. 별다른 내성이나 부작용은 나타나지 않았다.

실시예 2: 36세 남자(체중: 55kg), 경증 무정위성 운동 환자

경증 무정위성 운동 환자로 얼굴에 찡그림이 나타났고 손이 떨리는 현상이 나타났다. 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 1주일에 한번 0.018 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 손이 떨리는 증상이 호전되었다. 별다른 내성이나 부작용은 나타나지 않았다.

실시예 3: 10세 여자(체중: 20kg), 중증 무정위성 운동 환자

혼자서 보행 및 일상생활이 불가능한 중증 무정위성 운동 환자에게 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 하루 한번 0.005 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 목을 돌리는 증상이 현저히 감소했고 대운동 기능의 장애도 없었다.

실시예 4: 24세 남자(체중: 45kg), 중증 무정위성 운동 환자

혼자서 보행이 불가능하고 컴퓨터를 사용하는 경우 몸이 돌아가서 불편해하는 환자에게 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 하루 두 번 0.022 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 몸이 돌아가는 증상이 현저히 감소했으며, 별다른 내성이나 부작용은 나타나지 않았다.

실시예 5: 28세 여자(체중: 50kg), 중증 무정위성 운동 환자

혼자서 보행이 불가능하고 십자수를 놓지 못하는 환자를 대상으로 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 하루 한번 0.012 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 다른 사람이 도와주는 경우 보행이 훨씬 쉬워졌으며 십자수도 스스로 놓을 수 있게 되었다. 별다른 내성이나 부작용은 나타나지 않았다.

실시예 6: 14세 남자(체중: 17kg), 중증 무정위성 운동 환자

혼자서 보행 및 앉는 것이 불가능하고 목이 자꾸 돌아가는 무정위성 운동 환자에게 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 하루 한번 0.015 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 수의로 목을 돌리는 것을 조절할 수 있게 되었다.

실시예 7: 14세 남자(체중: 16kg), 중증 무정위성 운동 환자

혼자서 보행 및 앉는 것이 불가능하고 휠체어에 앉을 때 고개가 뒤로 자동으로 젖혀지던 환자에게 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 하루 한번 자기 전에 0.016 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 입 벌리는 증상 및 목 돌리는 증상이 감소하였으며 고개가 뒤로 젖혀지는 증상도 줄어들었다. 별다른 내성이나 부작용은 나타나지 않았다.

실시예 8: 17세 남자(체중: 31kg), 중증 무정위성 운동 환자

혼자서 보행 및 앉는 것이 불가능하고 손발이 딱딱해진 무정위성 운동 환자에게 클로나제팜(한국 로슈, 리보트릴정™ 0.5mg)을 하루 한번 0.016 mg/kg/일의 양으로 투여한 결과, 손발이 부드러워지고 보행이 훨씬 개선되었다.

위에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 약학조성물을 투여한 경우, 별다른 내성이나 부작용 없이 무정위성 운동의 개선 효과를 볼 수 있었다.

발명의 효과

본 발명의 무정위성 운동 치료용 약학조성물은 클로나제팜을 함유함으로써 내성 및 진정 효과 등의 부작용을 최소화하면서 무정위성 운동을 효과적으로 치료할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

클로나제팜(clonazepam) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 무정위성 운동 치료용 약학조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

무정위성 운동이 뇌성마비, 기저핵의 질병 또는 외상에 의해 나타나는 것을 특징으로 하는 약학조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

0.005 내지 0.03 mg/kg체중을 1일 3회로 나누어 투여하고, 약의 효과에 따라 용량을 조절하는 것을 특징으로 하는 약학조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

0.005 내지 0.01 mg/kg체중을 하루 1회 투여하고, 3 내지 7일마다 20 내지 40%씩 증량하여 투여되는 것을 특징으로 하는 약학조성물.