



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 31/5517 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년05월02일 10-0712571 2007년04월23일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2003-7010718	(65) 공개번호	10-2004-0010592
(22) 출원일자	2003년08월14일	(43) 공개일자	2004년01월31일
심사청구일자	2005년03월18일		
번역문 제출일자	2003년08월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/ES2002/000061	(87) 국제공개번호	WO 2002/64213
국제출원일자	2002년02월08일	국제공개일자	2002년08월22일

(30) 우선권주장      P200100342      2001년02월15일      스페인(ES)

(73) 특허권자      하이디엄, 인크.  
미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤리스 스위트 650 산타 모니카 불러바드 11111

(72) 발명자      레가르다아바네즈, 후안호세  
스페인에-28007마드리드론세스발레스2

(74) 대리인      장수길  
김영

(56) 선행기술조사문헌  
1020037010718 - 686376

심사관 : 이재정

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 코카인 중독증의 치료용 약제를 제조하기 위한플루마제닐의 용도

(57) 요약

본 발명은 코카인 중독증의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 플루마제닐(flumazenil)의 용도에 관한 것이다. 플루마제닐은 코카인 중독증의 치료를 위한 치료적 유효량이 투여될 때까지 짧은 간격으로 소량씩 순차 투여될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.  
삭제

청구항 4.  
삭제

청구항 5.  
삭제

청구항 6.  
삭제

청구항 7.  
삭제

청구항 8.  
삭제

청구항 9.  
삭제

청구항 10.  
삭제

청구항 11.  
삭제

청구항 12.  
삭제

청구항 13.  
삭제

청구항 14.  
삭제

청구항 15.  
삭제

청구항 16.  
삭제

청구항 17.  
삭제

청구항 18.  
삭제

청구항 19.

에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 및 제약 상 허용가능한 담체를 포함하는, 코카인 중독증(cocaine dependency) 치료용 제약 조성물.

**청구항 20.**

각 제제가 0.1 내지 0.3mg의 에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 투여량을 포함하며 1 내지 15분 간격으로 순차 투여되는, 코카인 중독증 치료용 제약 제제들을 포함하는 약물.

**청구항 21.**

제20항에 있어서, 제제들이 1.5 내지 2.5mg/일의 에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 총 투여량을 제공하는 약물.

**청구항 22.**

제20항에 있어서, 각 제제가 0.2mg의 에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 투여량을 포함하는 약물.

**청구항 23.**

제20항에 있어서, 각 제제가 3분 간격으로 순차 투여되는 약물.

**청구항 24.**

제20항에 있어서, 제제들이 2mg/일의 에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 총 투여량을 제공하는 약물.

**청구항 25.**

제20항에 있어서, 각 제제가 경구적으로 또는 비경구적으로 투여되는 약물.

**청구항 26.**

제20항에 있어서, 각 제제가 정맥내 투여되는 약물.

**청구항 27.**

각 제제가 0.2mg의 에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 투여량을 포함하며 3분 간격으로 순차 투여되어 약 2mg/일 이하의 에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 총 투여량을 제공하는, 코카인 중독증 치료용 제약 제제들을 포함하는 약물.

## 청구항 28.

에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트 투여량 약 0.2mg 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 코카인 중독증 치료용 제약 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 코카인 중독증 (dependency)의 치료에서 플루마제닐(flumazenil)을 함유하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

코카인은 각성도를 증가시키고(피로를 감소시키고), 집중력을 증가시키고, 식욕을 감소시키고, 신체 저항을 증가시키며, 행복감 또는 도취감의 상태를 유도할 수 있는 강력한 자극 효과를 갖는 약물이다.

코카인은 경구 섭취하거나, 분말 형태로 코로 흡입하거나, 또는 일반적으로 정맥내로 직접 주사될 수 있다. 중탄산 나트륨과 함께 가열되면, 흡연할 수 있는 크랙(crack)이라 불리는 베이스로 전환된다.

코카인은 혈압 및 심장 박동을 증가시키고, 치명적인 심장 발작을 일으킬 수 있다. 다른 효과로는 위장관 장애, 장 손상, 강한 신경질, 어떤 것이 피부 아래에서 움직이고 있다는 느낌, 간질 발작, 환각, 수면 장애, 집착 섬망 및 폭력 행위가 있다.

코카인의 효과가 짧게 (약 30분) 지속된다는 점때문에, 코카인 사용자들은 일반적으로 약물을 반복 투여한다. 코카인에 의해 야기된 신경과민을 일부 감소시키기 위하여, 많은 중독자들은 헤로인 또는 신경계 억제제, 예컨대 알콜을 사용한다.

코카인 금단 증후군은 코카인의 사용을 중지한 코카인 중독자에게서 발생하는 증후군이다. 이 증후군의 전형적인 반응으로는 과도한 피로 및 우울증, 즉 약물의 효과와 반대되는 반응이 있고, 종종 약물의 사용을 중단하면 자살 경향이 나타난다.

코카인 중독증은 일반적으로 초기에는 정신사회요법에 의해 치료된다. 그러나, 이러한 정신사회요법에 반응하지 않는 중증의 코카인 중독증을 앓고 있는 환자 또는 개체는 약리학적 치료를 받을 수도 있다. 현재, 코카인 금단 증후군을 위한 참으로 효과적인 치료법은 없다.

코카인 중독증의 증상을 감소시키고 코카인 금단 증후군과 싸우기 위한 다양한 약리학적 치료에 대한 검토를 문헌 ["Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine and Opioids", produced by the Work Group On Substance Use Disorders of the American Psychiatric Association and published in Am. J. Psychiatry 152:11, Nov. 1995 Supplement, pp. 36-39]에서 찾을 수 있다.

이 문헌에는 약 20가지의 상이한 약학 제품이 코카인 중독증의 효과적인 약물학적 치료법을 찾고자 하는 목적으로 연구되었다고 기술되어 있으나, 아직까지 참으로 효과적인 치료법은 없다. 가장 유망한 결과는 데시프라민(desipramine) 및 아만타딘(amantadine)에 의해 얻어진 것으로 보이지만, 연구 결과 아마 코카인 중독자 집단 및 약물 투여 경로의 차이로 인하여, 제안된 긍정적인 예상을 확인할 수 없었다. 시험된 다른 약제는 카르바마제핀(carbamazepine), 퍼골라이드( pergolide), 카르비도파/L-도파(carbidopa/L-dopa), 플루옥세틴(flouxetine), 플루펜시솔(flupenthixol), 부프로피온(bupropion), 마프롤리틴(maprolitine), 페넬진(phenelzine), 부프레노르핀(buprenorphine) 및 메타돈(methadone)이었다.

마찬가지로, 상기 언급된 문헌에는 도파민 작용약, 예를 들어 아만타딘에 의한 치료가 코카인 금단 증후군의 증상을 감소시킨다고 기술되어 있지만, 나중 두 연구는 이러한 결과를 확인시키지 못했다. 브로모크립틴(bromocriptine)에 의한 초기

연구는 코카인 금단 증후군의 치료에 약간의 결과를 가져왔으나, 이 역시 그 후 확인되지 않았다. 사실, 모스코비츠 (Moscoviz) 등(문헌[J. Gen. Intern. Med. 1993, 8:1-4])은 외래환자에게서 브로모크립틴과 위약 사이에 유의적인 감소를 찾을 수 없었다.

상기 문헌중 어느 것에서도 코카인 중독증의 치료에서 플루마제닐의 사용이 고려된 바 없다.

플루마제닐[에틸 8-플루오로-5,6-디히드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-a][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실레이트]은 벤조디아제핀 수용체에 의해 중추신경계에 작용하는 효과를 선택적으로 방해하는 벤조디아제핀 길항물질이다. 이 활성 성분은 벤조디아제핀의 중추 진정 효과를 중화하는데 필요하고, 따라서 입원 환자에서 벤조디아제핀으로 유도 및 유지되는 전신마취를 종결시키거나, 또는 입원환자 또는 외래환자로서 간단한 진단 또는 치료 과정을 받고 있는 환자에서 벤조디아제핀에 의해 일어난 진정을 중지시키도록 마취에 통상 사용된다.

## **발명의 요약**

본 발명은 코카인 중독증의 치료 방법을 개발하는 문제에 관한 것이다.

본 발명에 의해 제공된 해결책은 코카인 중독증의 치료에서 플루마제닐의 사용을 기본으로 한다.

따라서, 본 발명의 하나의 목적은 코카인 중독증의 증상을 감소시키거나 또는 근절하기 위한 플루마제닐의 용도에 있다.

본 발명의 또 하나의 목적은 코카인 중독증의 치료용 약제를 제조하기 위한 플루마제닐의 용도에 있다.

본 발명의 다른 또 하나의 목적은 코카인 중독증의 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 플루마제닐을 투여함을 포함하는, 코카인 중독증의 치료 방법에 있다.

## **발명의 상세한 설명**

본 발명은 코카인 중독증의 치료를 위한 약제의 제조에서의 플루마제닐의 용도에 관한 것이다. 본 설명에서 사용된 의미로, "코카인 중독증"이란 용어는 코카인 남용, 코카인 금단 증후군 및 재발을 포함한다.

하나의 실시양태로, 플루마제닐은 코카인 중독증의 치료를 위한 치료적 유효량이 투여될 때까지 소량씩 짧은 시간 간격으로 순차 투여된다.

보다 구체적으로, 본 발명은 코카인 중독증을 치료하기 위한 치료적 유효량, 일반적으로 1.5 내지 2.5mg/일의 플루마제닐이 투여될 때까지, 1 내지 15분의 시간 간격으로 0.1 내지 0.3mg의 플루마제닐의 순차 투여를 위한 약제를 제조하기 위한 플루마제닐의 용도에 관한 것이다.

치료적으로 유효한 1일 투여량의 플루마제닐은 단일 투여로 투여될 수 있었지만, 놀랍게도 플루마제닐은 코카인 중독증을 치료하기 위한 플루마제닐의 치료적 유효량에 도달할 때까지, 코카인 중독증 환자에게 소량씩, 순차적으로, 비교적 짧은 시간 간격으로 나뉘어 안전하게 투여될 수 있음이 발견되었다. 이러한 놀라운 발견은 플루마제닐을 소량의 연속 투여량으로 투여하여 매우 짧은 시간에 코카인 중독증을 치료하는 것이 가능함을 뜻하는데, 이는 환자에게 부작용의 위험을 감소시키고 코카인 중독증의 증상을 치료하기 위한 플루마제닐의 더 나은 용도를 제공한다.

실시에 1은 환자에게 2mg/일의 플루마제닐을 매 3분마다 0.2mg의 투여량으로 나누어 투여함으로써 치료된 환자중 높은 비율에서 코카인 중독증의 증상을 근절함을 나타낸다.

따라서, 특정 실시양태로, 본 발명은 코카인 중독증을 치료하기 위한 2mg/일의 치료적 유효량의 플루마제닐이 투여될 때까지, 0.2mg의 플루마제닐을 3분 간격으로 순차 투여하기 위한 약제를 제조하기 위한 플루마제닐의 용도에 관한 것이다.

플루마제닐은 임의의 적당한 투여 경로에 의해, 예를 들어 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 수 있고, 이를 위해 사용될 투여 형태에 적당한 부형제로 제형화될 것이다. 하나의 실시양태로, 플루마제닐은 정맥내 투여된다.

본 발명은 또한 코카인 중독증의 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 플루마제닐, 일반적으로 1.5 내지 2.5mg/일의 플루마제닐을 투여함을 포함하는, 코카인 중독증의 치료 방법에 관한 것이다.

하나의 실시양태로, 본 발명에 의해 제공되는 코카인 중독증의 치료 방법은 코카인 중독증을 치료하기 위한 플루마제닐의 치료적 유효량에 도달할 때까지, 코카인 중독증의 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 플루마제닐, 일반적으로 1.5 내지 2.5mg/일의 플루마제닐을 0.1 내지 0.3mg의 플루마제닐로 나누어 순차 투여를 목적으로 1 내지 15분의 시간 간격으로 투여함을 포함한다.

특정 실시양태로, 본 발명은 2mg/일의 플루마제닐에 도달할 때까지 코카인 중독증의 치료가 필요한 환자에게 2mg/일의 플루마제닐을 0.2mg의 플루마제닐로 나누어 순차 투여를 목적으로 매 3분마다 투여함을 포함하는, 코카인 중독증의 치료 방법을 제공한다.

본 발명에 의해 제공되는 코카인 중독증의 치료 방법은 치료가 시작될 때 급성 또는 비보상성 질병을 앓고 있지 않거나, 또는 플루마제닐의 경우 금기되는 약물을 투약하고 있지 않는 임의의 환자에게 적용가능하다. 일반적으로, 본 발명에 의해 제공되는 코카인 중독증의 치료 방법은 완전한 의학적 및 생리학적 검사로 시작한다. 일반적으로, 플루마제닐의 투여 전후에, 코카인 금단 증상, 심작 박동 및 혈압을 평가한다. 환자가 불안 위기를 나타내면, 플루마제닐의 투여 전에, 적당한 치료제, 예를 들어 클로메티아졸(clomethiazole)을 투여하는 것이 가능하다. 마찬가지로, 환자가 유의적인 불쾌 반응을 나타내면, 집중 치료 조건하에, 예를 들어 프로포폴(propofol)에 의한 진정하에 플루마제닐의 제1 투여를 수행한다. 플루마제닐의 투여는 경구적으로 또는 정맥내로, 예를 들어 적당량을 함유하는 알약에 의해 환자의 반응을 관찰하면서 수행할 수 있다. 입원 치료가 끝나면, 치료 프로그램의 일부로서, 환자는 약리학적 치료를 계속해야 하며, 임의적으로 그의 경과를 평가하기 위해 담당 치료사와 함께 토의를 계속해야 한다.

하기 실시예는 본 발명을 증명하며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

## 실시예

### 순차적으로 소량의 플루마제닐에 의한 환자의 치료

#### 1.1 실험 프로토콜

3명의 코카인 중독자(남성 2명 및 여성 1명)가 코카인의 사용을 중단하기 위하여 자발적으로 치료 프로그램에 참가하였다. 이들 환자들에게 적당한 정보를 제공하였고, 이들로부터 상응하는 고지에 입각한 동의를 얻었다. 환자들에게 금단 증상의 더 나은 평가가 가능하도록 치료가 행해진 아침에 코카인을 사용하지 말 것을 경고하였다.

하기 표 1은 코카인 사용과 관련하여 치료된 환자의 특징을 요약한 것이다.

**[표 1]**  
코카인 사용과 관련된 환자의 특징

	환자 코드	
연령(세)	P01	27
	P02	31
	P03	35
매일 코카인을 사용하기 시작한 연령(세)	P01	25
	P02	30
	P03	33
치료하기 전 최근 30일동안 사용한 양(mg)	P01	6,000
	P02	5,000
	P03	500
사전 해독 수	P01	0
	P02	0
	P03	0

치료를 시작하기 전에, 환자들은 완벽한 의학적 및 생리학적 검사를 받았다. 아침 내내 환자들의 모니터링은 모든 시리즈(적혈구, 백혈구 및 혈소판)의 완벽 계수에 의한 철저한 혈액 분석, 생화학적 프로파일(크레아틴, 글루코즈, 우레아, 콜레스테롤(HDL 및 LDL), 트리글리세라이드, 알칼리 포스파타제, LDH(젖산 탈수소효소) 및 전 단백질), 간 기능 검사(GOT, GPT, GGT, 빌리루빈), 심전도, 및 필요하다면 임신 시험 및 x선 검사를 포함하였다. 제외 기준은 급성 또는 비보상성 질병을 포함하였다. 입원전 인터뷰 및 시험이 수행된 후 제외된 환자는 없었다.

플루마제닐의 투여 전후에, 임상 기준은 물론, 심장 박동 및 혈압을 사용하여 금단 증상을 평가하였다.

하기 표 2는 입원중 행한 치료 프로토콜을 나타낸다.

**[표 2]**  
입원중 행한 프로토콜

시간	입원날	2일째	퇴원날
9:00 a.m.		클로메티아졸 192mg 복합 비타민 B 피라세탐 3g(경구) 비타민, 미네랄, 단백질 및 아미노산과 함께 음용	클로메티아졸 192mg 복합 비타민 B 피라세탐 3g(경구) 비타민, 미네랄, 단백질 및 아미노산과 함께 음용
11:00 a.m.		플루마제닐 2mg	
1:00 p.m.	클로메티아졸 192mg 복합 비타민 B 피라세탐(piracetam) 3g(경구)		
4:30 p.m.	플루마제닐 2mg		
7:30 p.m.	복합 비타민 B	복합 비타민 B 디술피람(disulfiram) 250mg	
9:30 p.m.	클로메티아졸 384mg	클로메티아졸 384mg	

플루마제닐을 매 3분마다 0.2mg의 투여량으로 투여하였는데(총 2mg/일까지), 그 이유는 플루마제닐의 효과는 투여한 지 1 내지 2분 후에 알 수 있기 때문이다. 이러한 투여량은 금단과 관련된 불리한 부작용이나 또는 다른 약제학 또는 정신병리학과의 상호반응을 최소화하도록 정해졌다. 1시간 미만의 시간내에 플루마제닐 2mg을 투여함으로써, GABA B 수용체가 55%보다 많이 점유되었다.

뚜렷한 불안을 나타낸 환자에게 플루마제닐을 투여하기 30분 전에 클로메티아졸 192mg을 추가로 투여하였다. 플루마제닐의 초기 투여를 시작하기 전에, 환자의 반응을 평가하기 위하여 플루마제닐 0.1mg의 알약을 투여하는 것으로 이루어지는 시험을 수행하였다. 유의적인 불쾌 반응을 나타낸 환자의 경우, 집중 치료 조건하에 프로포폴에 의해 진정시키면서 플루마제닐의 초기 투여를 수행하였다.

병원으로부터 퇴원하기 전에, 하기의 약을 처방하였다:

복합 비타민 B: 1개월 1-1-0(아침-점심-저녁);

피라세탐 3g: 1주 1-0-0; 피라세탐 800mg: 1개월 1-1-0;

플루옥세틴 20mg; 2개월 1-0-0; 및

클로메티아졸 192mg; 제1주 1-0-1, 및 제2 주동안에는 0-0-0으로 감소.

## 1.2 결과

치료받은 3명의 환자중에서, 2명의 환자에게서 초기 시험 결과 긍정적이었고, 플루마제닐의 제1 투여는 집중 치료실에서 프로포폴에 의해 진정시키면서 수행하였다.

### 플루마제닐의 제1 투여후의 결과

환자의 금단 증상학은 3명의 환자중 어느 누구에게서도 신체적 또는 심리학적 증상을 단 하나도 발견할 수 없었음을 나타내었다.

처음에 정상이었던 환자의 심장 박동치[ $67 \pm 5$  분당 박동수(b.p.m.)]는 플루마제닐을 전체 투여하는 동안 안정하게 유지되었고, 단 진정의 사용이 필요한 2명의 환자에게서 플루마제닐의 제1 및 제2 알약을 투여한 후  $15 \pm 5$  b.p.m.으로 증가하였다.

환자들의 수축기 혈압값도 또한 환자의 일부분에서의 고통을 반영하는 유의적인 변화를 겪지 않았다. 플루마제닐의 투여를 통하여,  $110 \pm 10$ mmHg의 초기 값에 있어서, 3명의 환자의 경우 이 값에서  $10 \pm 5$ mmHg 감소하였다.

환자의 확장기 혈압값은 처음에  $75 \pm 5$ mmHg이었고, 처음 값과 똑같이 진행되다가, 약간 더 현저하게 떨어졌다( $15 \pm 5$ mmHg)

### 플루마제닐의 제2 투여후의 결과

환자들의 금단 증상학은, 제1 투여에 있어서, 어느 환자에게서도 신체적 증상을 단 하나도 발견할 수 없었고, 3명은 약물과 관련된 "생각" 및 "기억"이 뚜렷하게 낮은 강도를 나타내었다고 진술하였다.

환자들의 심장 박동치( $65 \pm 5$  b.p.m.)는 플루마제닐을 전체 투여하는 동안 안정하게 유지되었고, 어느 때나 증가된 피크를 나타내지 않았다.

환자들의 수축기 혈압값도 또한 유의적인 변화를 겪지 않았는데, 제1 투여때의 값과 실질적으로 동일한 값을 나타내었고, 플루마제닐을 투여하는 동안 초기 값은  $115 \pm 5$ mmHg이었고, 3명의 환자의 경우 이 값에서  $10 \pm 5$ mmHg 감소하였다.

환자들의 확장기 혈압값은 처음에  $75 \pm 5$ mmHg이었고, 처음 값과 똑같이 진행되다가, 다시 약간 더 현저하게 떨어졌다( $15 \pm 5$ mmHg).

식욕 및 수면과 같은 정신생리학적 기능은 입원중에 제1일 밤부터 점진적으로 매우 빨리 되돌아왔고, 퇴원할 때는 실질적으로 정상이었다.

입원 2일째, 환자들은 오후동안 병상밖에서 수시간을 보내도록 허용되었다.

아마도, 가장 놀라운 결과는 불안 및 코카인을 사용하고자 하는 욕구의 부재에 관한 대다수 환자들로부터의 자발적인 보고이다.