



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0002434
(43) 공개일자 2017년01월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7031373
- (22) 출원일자(국제) 2014년05월09일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년11월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/PT2014/000029
- (87) 국제공개번호 WO 2015/171005
국제공개일자 2015년11월12일

- (71) 출원인
테크니메테 소시에다데 테크니코-메디시날 에스. 에이.
포르투갈 피-2710-089 신트라 아브룬헤이라 넘버 2 루아 타파다 그란데
- (72) 발명자
파르달 필리페, 아우구스토 유제니오
포르투갈 피-1800-331 리스보아 넘버 8 루아 사 라젠토 조세 파울로 도스 산토스
유프라시오 페드로소, 페드로 필리페
포르투갈 피-1600-075 리스보아 넘버 14 - 9° 비 루아 조아킴 로샤 카브랄
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박장원

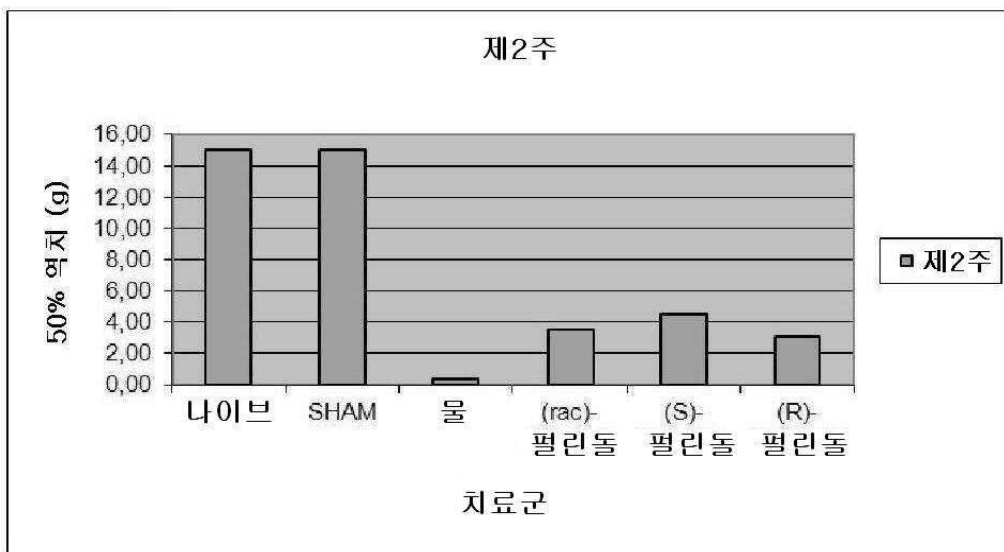
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **의약으로서 사용되기 위한 (S)-펄린돌 및 약학적으로 허용 가능한 그의 염**

(57) 요약

(S)-펄린돌 및 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들을 포함하는 통증의 치료 및 예방에 사용되기 위한 약학적 조성물

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

알메이다 페코렐리, 수자나 마르퀘스

포르투갈 피-2755-254 알카비데체 머췌스 넘버°

138 루아 카밀로 페사냐

카시미로 카익사도, 카를로스 알베르토 유프라시오

포르투갈 피-2640-433 마프라 룡고 다 빌라 넘버°

5 루아 스투 도 소코로

로페스, 아나 소피아 다 콘세이사오

포르투갈 피-2665-364 밀하라도 포보아 다 갈레가 넘버° 3 - 1° 트라스-메이오 트라베사 도 발리노

다밀, 주아오 카를로스 라모스

포르투갈 피-2565-433 토레스 베드라스 막시알 에 르메게이라 넘버° 15 루아 시다데 토레스 베드라스

명세서

청구범위

청구항 1

통증의 치료 또는 예방에 사용되기 위한 (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 2

제1항에 있어서, (S)-펄린돌은 광학이성질체적으로 순수한 것인(R)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 3

제1항 및 제2항에 있어서, 적어도 1종의 부가적인 진통제와의 조합 요법에서 사용되기 위한 것인 (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 조합 요법은 활성 물질들을 동시 투여 또는 순차 투여하는 것으로부터 선택된 별도의 조합 요법 또는 고정-투여량 조합 요법을 포함하는 것인 (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 5

제3항 및 제4항에 있어서, 통증 치료시 적어도 1종의 부가적인 진통제의 효과를 증강시키기 위해 사용되는 것인 (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, (S)-펄린돌 (R)-만텔레이트염의 형태인 것인 (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, (S)-펄린돌 메실레이트염의 형태인 것인 (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, (S)-펄린돌 시트레이트염의 형태인 것인 (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 9

제3항 내지 제8항에 있어서, 적어도 1종의 부가적인 진통제는 나트륨 채널 저해제(카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 에슬리카르바제핀, 페니토인, 발프로산), 칼슘 채널 길항제 (프레가발린), 이온지향성 및 대사지향성 글루타메이트 수용체 길항제, 감마-아미노부티르산 활성 증진제 (가바펜틴) 또는 μ , κ , 및 δ 아편유사체 수용체 작용제, 부분적인 작용제/길항제 및 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는 신경 흥분항진을 감소시키는 화합물인 것인, (S)-펄린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 10

제3항 내지 제8항에 있어서, 적어도 1종의 부가적인 진통제는 파라세타몰, 비스테로이드계 소염 약물아세틸살리신산, 디클로페낙, 나부메톤, 니메술리드, 나부메톤, 에토돌락, 피록시캠, 라이신 클로닉시네이트, 디플루니살, 아세메타신, 글루코메타신, 인도메타신, 프로글루메타신, 옥사메타신, 솔린달, 아세클로페낙, 펜티아작, 케토프롤락, 조메피락, 멜록시캠, 테녹시캠, 로르녹신, 페노프로펜, 펜부페노, 플루르비프로펜, 베녹사프로펜, 이부프

로펜, 케토프로펜, 텍스케토프로펜, 피르프로펜, 인도프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 티아프로펜, 텍시부프로펜, 메클로페남산, 메페남산, 플루페남산, 툴페남산, 니플루민산, 에토페나메이트, 아자프로파론, 오르코테인, 페프라존, 모르니플루메이트, 테니담, 글리모사미노글리칸, 폴리설페이트, 셀레콕시브, 로페콕시브, 파레콕시브, 발데콕시브, 및 에토리콕시브, 글루코사민 또는 디아세레인으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인 것인, (S)-필린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 11

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 통증은 신경병 통증인 것인 (S)-필린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 12

선행하는 항들 중 어느 하나의 항에 기재된 (S)-필린돌 광학이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 약학적으로 허용가능한 캐리어, 비히클 또는 부형제를 포함하는, 통증 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 (S)-필린돌 광학이성질체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이를 함유하는, 통증의 치료 및 예방을 위한 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] **종래 기술 배경**

[0003] 통증 상태의 치료는 의약에 있어 극히 중요하며 전세계적으로 통증의 치료 및 예방을 위한 부가적인 치료법이 요구되고 있다.

[0004] 통증은 환자들이 그 의학적 주의를 구하는 가장 흔한 증상이다. 비록 이에 대한 정확한 정의는 없지만, 실제 또는 잠재적인 조직 손상과 연관된 불쾌한 감각적 또는 감정적 경험이라 정의될 수 있으며, 또는 이러한 손상 관점에서 기술된다 (International Association for the Study of Pain, IASP).

[0005] 통증은 복합적인 발병요인을 제시하는 매우 복합적인 증상이다. 통증의 존재는 의학 분야에서 다수의 증후군 및 질병에서 설명되고 있다. 몇몇 형태에서, 통증은 다양한 특성의 불능, 일상 활동을 영위하는데 있어서의 어려움, 분위기, 프로페셔널한 퍼포먼스 및 사회적 관계의 간섭으로 나타난다.

[0006] 뿐만 아니라, 통증의 해석은 개체마다 차이가 있을 뿐 아니라, 개체 자신에 있어서도, 그의 생애의 다른 시기들에 따라 다양하며, 신체, 생물학적, 사회-문화적 및 감정적 상태에 미치는 여러 시간대에 따라 달라진다

[0007] 국소해부학적 분포와 관련하여, 통증을 3가지, 즉 말초 통증, 중추 통증 및 심인성 통증으로 분류할 수 있다.

[0008] 말초 통증은 신경 임펄스를 전달하는 한편, 통증 센세이션의 기원이 되는 말초 신경 섬유에서의 유기적인 질병의 결과로 생긴다. 말초 통증은 또한 표재성(superficial) 말초 통증과 심부(deep) 말초 통증으로 나뉜다. 전자는 급성의 침투성이고 통증의 기원 지점에 위치한다. 심부 말초 통증은 몸통증(somatic)과 내장통증(visceral) 것으로 분류될 수 있을 것이다. 몸의 심부 말초 통증은 국소화되거나(통증이 아픈 자극의 기원점에 위치함) 또는 방사상(통증이 확산되어 아픈 자극의 기원점으로부터 멀어짐)이다. 마지막으로, 심부 내장 말초 통증은 국소해부학적으로 한정짓기가 어렵다.

[0009] 중추 통증은 척수, 연수(*medulla oblongata*), 시상 또는 대뇌 피질과 같은 중추신경의 신경학적 손상에 기인하는 자발 통증이다.

[0010] 심인성 통증은 유기적인 기질을 갖지 않는 아프다는 감각으로서 정의된다. 이 통증은 특정의 해부학적 위치를 필요로 하는, 오로지 정신적인 것인 통증이다.

[0011] 병심리학적 관점에서 볼 때, 통증은 통각수용적(nociceptive)이거나 신경병성(neuropathic)이다.

[0012] 통각수용적 통증은 비-신경 조직에 실질적 또는 위협적 손상을 일으키는 통증으로 정의될 수 있으며 이는 통각수용기의 활성화에 기인한다. 통각수용적 통증은 몸통증이거나 내장통증으로 분류될 수 있다. 몸통증은 예컨대

뼈, 관절, 근육 또는 피부와 같은 체세포에 있어서의 통각수용적 수용체의 활성화에 기인한다. 내장통증에서는 내장의 통각수용기가 다른 병인성 메카니즘(예컨대 기계적 손상, 염증, 방사능, 독성 물질)에 의해 활성화된다. 내장 및 몸의 통각수용적 통증 두 가지 모두 급성 또는 만성적일 수 있다. 내장 통증은 특징화하기가 보다 어렵고 보통의 통증 치료보다 덜 민감하다. 몇몇 통증 증후군(예컨대 암 통증)은 내장 및 몸의 통각수용적 통증 두 가지 요소를 모두 포함한다.

- [0013] 신경병 통증은 몸감각(somatosensory) 시스템 (즉 말초 신경, 후근 신경절 또는 후근 또는 중추신경계)에 영향을 미치는 질병이나 병변의 직접적인 결과로서 일어나는 통증으로서 정의할 수 있다.
- [0014] 신경 조직에 대한 손상 또는 장애를 만들어내는 것으로 알려진 병리학적 과정의 대부분은 신경병통증의 잠재적인 원인일 수 있다; 바이러스성, 세균성, 무균성 염증, 신생물이나 기타 구조적 병변으로 인한 압력, 퇴행성, 허혈, 자가면역, 독성, 트라우마 또는 내분비/대사적 대사들 모두가 신경병 통증의 원인과 연관되어 있다.
- [0015] 그러나, 가장 흔하게 연구된 신경병 통증 상태는 당뇨병성 신경병 통증 (당뇨병성 NP), 포진후 신경통 (PHN), 삼차 신경통 및 중추신경병 통증 (척수 손상 (SCI), 중추 뇌졸중후 통증(CPSP) 및 다발경화증 관련 통증)이다.
- [0016] 그 밖의 신경병 통증 상태로는 HIV 감염과 연관된 신경병증(HIV 신경병증), 외상후 또는 수술후 신경병 통증, 만성 신경근병증, 압과 연관된 신경병 통증, 환상 통증 및 다발-병인성 신경병 통증을 들 수 있다.
- [0017] 신경병증은 신경에 영향을 미치는 기능성 질병 또는 병리학적 변화이다. 이것은 만일 이것이 단일의 신경줄기와 관련된 경우에는 단일신경병증이라 칭해지고, 만일 수 개의 신경줄기와 연속적으로 연관될 경우에는 다중 단일신경병증이라 칭해지며, 만일 확산적으로 그리고 쌍방적으로 수 개의 신경 줄기와 연결될 경우에는 다발신경병증이라 칭해진다.
- [0018] 말초 신경병증은 감각성(sensory), 운동성(motor) 또는 자율성(autonomic)일 수 있다. 가장 흔한 운동성 발현은 근육 연축, 클로누스(clonus), 근다발수축(fasciculations), 근위축증(amyotrophy) 및 근육 강도 및 기민성 상실일 수 있다.
- [0019] 네거티브 감각성 소견에는 통각저하증 및 감각저하증이 포함된다. 한편, 포지티브 감각성 소견에는 자통(pricking), 저림 또는 이명 등의 감각 외에도 감각이상, 감각장애, 통각과민, 통각과민 및 이질통증이 포함된다. 신경병증의 예로는 말초 다발신경병증을 들 수 있는데, 걷는 것에 의해 악화되고 족부나 손가락 끝에 작열통이나 바늘로 찌르는 듯한 자통 감각, 이질통증, 족부 감각저하증, 및 아킬레스 반응의 부재; 수 초 동안 윗입술과 코에서 쇼크와도 같은 심각한 급성 통증을 일으키고 씹거나 칫솔질에 의해 악화되며 신경학적 검사시 변화를 수반하지 않음을 특징으로 하는 삼차 신경통증; 첫째, 둘째 및 셋째 손가락과 손바닥에서 급성 통증, 저림 감각 및 저하된 민감성에 의해 특징지어지고, 야간에 악화되며 엄지를 벌릴때(thumb abduction) 근육 강도 감소 및 포지티브 팔렌(Phalen) 테스트를 특징으로 하는 손목굴 증후군; 허벅지 측면의 작용통과 자통 감각 및 피부 과민성의 제한된 영역 존재를 특징으로 하는 외측대퇴피신경의 단일신경병증; 소포 출현 후 흉부상에 배너같은 분포와 함께 작열통을 동반하고, 피부 치유 후에도 개선되지 않고, 고색소 피부 반점 및 이질통증을 특징으로 하는 포진후 신경통을 들 수 있다.
- [0020] 개인 및 사회적인 복지에 미치는 통증의 영향은 최근 수십년간 증가일로에 있다.
- [0021] 이와 관련하여, 신경병 통증은 관리하기가 가장 어려운 통증 증후군의 하나로 널리 인식되고 있으며 치료 결과도 대개 만족스럽지 못하다. 신경병 통증은 유럽 전체 인구의 7-8%에 영향을 미칠 정도로 매우 만연해 있다 (European Federation of Neurological Societies guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain, 2010).
- [0022] 신경병 통증의 관리는 복잡다단한 노력을 필요로 하며 종종 환자와 치료의사를 좌절하게 한다. 기저의 생리병리학적 프로세스 변화에 목적이 있는 것이 아니거나, 또는 치료이하(sub-therapeutic) 투여량으로 투여되는 작용 메카니즘을 갖는 약물들이 통증 및 특히 신경병 통증의 치료에 흔히 이용된다.
- [0023] 이는 약물에 대한 작용 메카니즘의 상대적으로 불완전한 이해와 현재 이용가능한 진통제의 제한된 효과로부터 비롯된 것이다. 치료적 접근법은 의사마다 매우 다르며 다루기 힘든 만성 통증 증후군은 학제간 접근법과 보다 강력한 약물 요법을 보장한다.
- [0024] 진통제 약물 사용 후 단계적인 접근법이 뒤따른다. 제1 단계는 약한 통증에 대응하는 것으로, 비-아편유사제 진통제 약물(소염 약물 및 파라세타몰)로 처리하여야 하고; 제2 단계는 중간 정도의 통증에 대한 것으로, 약한 아편유사제가 사용되며 세 번째 단계에서는, 심한 통증에 대한 것으로 강력한 아편유사제가 처방된다. 통증의 강

도에 따라, 적절한 투여량과 함께, 대응하는 수준에서 출발하여야 한다. 만일 통증이 지속되거나 악화되면, 약물 투여량을 최적화하여야 한다.

- [0025] 진통제 약물은 2가지로 크게 분류될 수 있는데; 비-아편유사제 및 아편유사제 진통제 약물이 그것이다.
- [0026] 비-아편유사제 진통제 약물로는 파라세타몰 및 비스테로이드계 소염 약물(NSAIDs)을 들 수 있다. 파라세타몰은 그 작용 메카니즘이 잘 알려져 있지 않지만 중추 작용에 관여하는 것으로 추정된다. 대량을 즉시 또는 만성적으로 투여하면 설프리드릴 래디칼의 고갈과 연계된 간독성 위험이 있다.
- [0027] 비스테로이드계 소염 약물은 사이클로옥시게나제 (COX) 억제, 염증 프로세스 및 통증과 연관된 프로스타글란딘 (PG)의 합성 저해에 의해 작용한다. 이들은 아세틸살리신산 (AAS), 이부프로펜 또는 디클로페낙과 같이 비선택적으로 COX₁ 및 COX₂를 억제하거나, 또는 셀레쿠시브, 로페쿠시브 또는 에토리쿠시브와 같이 COX₂만을 선택적으로 저해할 수 있다. 비스테로이드계 소염 약물은 위장관 (구역질, 상복부통증, 궤양화, 출혈), 신장 (급성 신부전, 간질 신장염), 혈액학적 (혈소판 항응집, 출혈) 또는 과민성 반응 등을 비롯하여 몇가지 부작용을 나타낸다. 이러한 효과는 비선택적 NSAIDs의 경우가 가장 약명이 높다. COX₂ 저해제의 주요 부작용은 프로스타글란딘 억제에 의한, 증가된 심혈관 질환 위험성이다. 비스테로이드계 소염 약물 치료는 위장관의 유해 반응 위험성 증가와 연관이 있다.
- [0028] 소위 약한 아편유사제 약물로는 트라마돌, 하이드로코돈 및 텍스트로프로폭시펜과 같은 약물을 들 수 있다. 이 약물들은 높은 투여량에서 유해 반응 빈도가 증가하기 때문에 최대 약량학을 갖는다. 트라마돌은 아편유사제 μ 수용체에 결합하여 세로토닌의 신경 재흡수를 억제함으로써 작용하는 코데인의 합성 유도체이다. 트라마돌은 간에서 대사되어, 신장에서 소거되므로, 신부전을 앓는 환자에 있어서는 투여량 감소 또는 투여 간격 연장이 요구될 수 있다.
- [0029] 하이드로코돈은 코데인과 텍스트로프로폭시펜의 합성 유도체로서 메타돈과 유사한 구조를 나타낸다. 약한 통증 내지 보통 통증을 갖는 환자들은 파라세타몰 또는 NSAID와 연관된 약한 아편유사제로 치료되어야 한다. 만일 통증을 치료적 투여량으로도 제어할 수 없을 경우에는, 이 그룹 내의 다른 약물로 갈아탈 것을 고려해서는 아니며 보다 강력한 아편유사제를 사용하여야 한다.
- [0030] 아편유사제는 수용체 μ , κ , 및 δ 에 결합함으로써 작용하며 이들의 고유한 활성에 따라, 작용제 (모르핀, 펜타닐, 메타돈, 옥시코돈, 하이드로모르폰 및 페티딘), 부분 작용제/길항제 (부프레노르핀) 및 작용제/길항제 (펜타조신)으로 분류된다. 순수한 작용제는 μ 수용체 및 그 밖의 수용체에 대해 영향력을 발휘하는 약물이다. 부분 작용제/길항제는 수용체에 대해 부분적인 작용제 효과를 나타내고 적어도 1종의 수용체에서 길항제 효과를 나타내는 것이고, 작용제/길항제는 수용체에 대해서는 순수한 작용제 효과를, 그리고 적어도 1종의 수용체에 대해 길항제 효과를 발휘한다.
- [0031] 아편유사제는 예측가능한 바람직하지 못한 부작용을 유도하는데, 이러한 부작용이 최소화되지 않을 경우, 투여량 적정 및 환자의 치료 순응성을 해칠 수 있다. 부작용으로는 호흡곤란, 구역질 및 구토, 변비, 노측적, 이상황홀감, 진정, 축동, 진해 작용, 고혈압, 서맥, 인지 변화 (환각, 망상 관념), 통각과민, 간대성근경련증, 소화불량, 가려움증, 내성 및 의존성을 들 수 있다.
- [0032] 모르핀은 경구 또는 비경구 경로(피하 및 정맥내)로 투여될 수 있다. 정맥내 투여는 특별한 주의를 요하며 입원 환자에 대해서만 이용할 수 있다는 제약이 있다. 피하 투여를 위해 주입 펌프가 이용된다.
- [0033] 트리스클릭 항우울제(아미트립틸린, 노르트립틸린 및 데시프라민)가 진통제 약물과 조합되어 사용되며, 특히 아편유사제는 대부분 신경병 통증 치료시 조합적으로 사요오딘다. 항콜린 작용으로 인해, 유해 반응에는 변비, 구강건조증, 노측적 및 빈맥이 포함된다.
- [0034] 항경련제 (카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페니토인, 소듐 발프로에이트, 클로나제팜, 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린) 역시도 통증, 특히 신경병 통증에 이용된다. 카르바마제핀 및 페니토인은 간 독성, 백혈구감소증 및 저혈소판증을 일으킬 수 있기 때문에, 혈청 농도를 모니터링할 필요가 있다.
- [0035] 코르티코스테로이드 중에서는 텍사메타손이 통증 치료에 가장 흔히 이용되는데, 이 약물은 위장관 질환, 당뇨병, 신경-정신 질환 및 근위(proximal) 근육병증의 개시와 연관이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0036] 그러므로 본 발명이 속한 기술 분야에서는 질병의 한 증상 뿐 아니라 질병 자체로서의 통증을 치료하는데 적합한 새로운 치료적 접근이 여전히 필요한 실정이다.
- [0037] 본 발명이 해결하고자 하는 문제는 단독으로 또는 다른 진통제와 조합하여 부작용은 감소되면서 목적하는 진통 활성은 유지하는, 효과적인 치료를 제공하는 통증 치료를 위한 대안적이고도 신규한 그리고 효과적인 물질을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

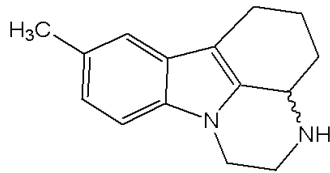
발명의 간단한 설명

- [0038] 본 발명은 광학 활성적인 화합물 (S)-펨린돌 광학이성질체가 유리한 진통 작용을 나타내고, 통증의 치료 및 예방에 유용하다는 발견에 기초한 것이다.
- [0039] 본 발명의 발명자들은 놀랍게도 광학 활성적인 (S)-펨린돌 광학이성질체가 통증의 동물 모델에서 진통 활성을 나타냄을 발견하였는데, 이는, 통증, 특히 신경병 통증을 치료 및 예방에 있어서 (S)-펨린돌 광학이성질체의 예기치 못한 활성을 설명해주는 것이다.
- [0040] 또한 (S)-펨린돌 광학이성질체의 진통 효과는 (R)-펨린돌 및 (rac)-펨린돌에 비해 예기치않게 더 높은 것으로 나타났다.
- [0041] (S)-펨린돌은 유일한 활성 성분으로서 단독으로 사용되거나 또는 부가적인 진통제와 함께 조합 치료시 통증, 특히 신경병 통증을 치료 및 예방을 위한 효과적인 물질인 것으로 나타났는데, 조합 사용되는 경우 (S)-펨린돌은 부가적인 진통제의 효과를 증강시키는 것으로 입증되었다.
- [0042] 본 발명의 목적은 그러므로 통증 치료를 위한 진통제로서 (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공하는데 있다.
- [0043] 본 발명의 또 다른 목적은 통증 치료를 위하여, 단독으로 또는 적어도 1종의 부가적인 진통제와의 조합 치료의 일부로서 (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공하는데 있다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 목적은 통증 치료를 위하여, (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 허용가능한 캐리어, 비히클 및/또는 적절한 부형제와 함께 포함하는, 약학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [0045] 본 발명의 또 다른 목적은 통증 치료를 위하여, (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 이와 조합된 적어도 1종의 부가적인 진통제를 허용가능한 캐리어, 비히클 및/또는 적절한 부형제와 함께 포함하는 의약 조성물을 제공하는데 있는 것으로, 여기서 (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 또 다른 진통제는 양자 모두 동시 투여 또는 순차 투여와 같은 분리된 투여량 또는 고정-투여량으로 투여되도록 조성된다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 목적은 통증 치료시 부가적인 진통제와 조합 사용시 (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이 상기 부가적인 진통제의 효능을 증강시키도록 하는데 있다.
- [0047] 본 발명은 또한 통증 치료를 필요로 하는 대상자에게 (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 단독으로 또는 적어도 1종의 부가적인 진통제와 조합하여 투여하는 것을 특징으로 하는, 통증의 치료방법을 제공한다.
- [0048] 본 발명은 또한 통증 치료를 필요로 하는 대상자에게 (S)-펨린돌 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 부가적인 진통제와 조합하여 투여함을 특징으로 하는, 부가적인 진통제의 효능을 증강시킴으로써, 상기 대상자의 통증을 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

- [0051] 본 발명의 문맥 상, 다음의 용어들은 아래에 설명되는 의미를 갖는다:
- [0052] 본 발명에서 사용된 "통증"이라는 용어는 실제 또는 잠재적인 조직 손상과 연관되거나 또는 이러한 손상 관점에서 설명되는 불쾌한 감각적 또는 감정적 경험을 포괄한다. 여기에는: 말초 통증, 중추 통증, 및 심인성 통증이 포함되며, 표재성 말초 통증, 심부 말초 통증, 몸의 심부 통증, 내장의 심부 말초 통증, 척수, 연수(*medulla oblongata*), 시상 또는 대뇌 피질과 같은 중추신경의 신경학적 손상에 기인하는 통증, 및 유기적인 기질을 갖지 않는 심인성 통증이 포함된다.

- [0053] 또한, "통증"은 통각수용적 또는 신경병 통증을 포함한다. 통각수용적 통증은 비-신경 조직에 실질적 또는 위협적 손상을 일으키는 통증으로 정의될 수 있으며 이는 통각수용기의 활성화에 기인하고 몸통증이거나 내장통증으로 분류될 수 있다. 몸통증은 체세포 (예컨대 뼈, 관절, 근육 또는 피부)에 있어서의 통각수용적 수용체의 활성화에 기인한다. 내장통증에서는 내장의 통각수용기가 다른 병인성 메카니즘(예컨대 기계적 손상, 염증, 방사능, 독성 물질)에 의해 활성화된다. 내장 및 몸의 통각수용적 통증 두 가지 모두 급성 또는 만성적일 수 있으며, 암 통증을 포함한다.
- [0054] 본 발명에 따른 "신경병 통증(neuropathic pain)"은 몸감각(somatosensory) 시스템 (즉 말초 신경, 후근 신경절 또는 후근 또는 중추신경계)에 영향을 미치는 질병이나 병변의 직접적인 결과로서 일어나는 통증으로서 정의할 수 있으며 다음과 연관된 통증이 이에 포함된다:
- [0055] - 신경에 영향을 미치는 기능성 질병 또는 병리학적 변화인 신경병증으로서, 예컨대 단일의 신경줄기와 관련된 경우의 단일신경병증, 수 개의 신경줄기와 연속적으로 연관될 경우의 다중 단일신경병증, 및 확산적으로 그리고 쌍방향적으로 수 개의 신경 줄기와 연결될 경우의 다발신경병증.
- [0056] - 감각성(sensory), 운동성(motor) 또는 자율성(autonomic)일 수 있는 말초 신경병증. 가장 흔한 운동성 발현에는 근육 연축, 클로누스(clonus), 근다발수축(fasciculations), 근위축증(amyotrophy) 및 근육 강도 및 기민성 상실 포함된다.
- [0057] - 통각저하증 및 감각저하증과 같은 네거티브 감각성 소견.
- [0058] - 자통(pricking), 저림 또는 이명 등의 감각 외에도 감각이상, 감각장애, 통각과민, 통각과민 및 이질통증과 같은 포지티브 감각성 소견.
- [0059] 그 밖에도, 신경병 통증의 예로는: 당뇨병성 신경병 통증 (당뇨병성 NP), 포진후 신경통 (PHN), 삼차 신경통 및 중추신경병 통증 (척수 손상 (SCI), 중추 뇌졸중후 통증(CPSP) 및 다발경화증 관련 통증), HIV 감염과 연관된 신경병증(HIV 신경병증), 외상후 또는 수술후 신경병 통증, 만성 신경근병증, 암과 연관된 신경병 통증, 환상 통증 및 다발-병인성 신경병 통증, 말초 다발신경병증을 들 수 있는데, 걷는 것에 의해 악화되고 족부나 손가락 끝에 작열통이나 바늘로 찌르는 듯한 자통 감각, 이질통증, 족부 감각저하증, 및 아킬레스 반응의 부재에 의해 특징지어지는 말초 다발신경병증; 수 초 동안 윗입술과 코에서 쇼크와도 같은 심각한 급성 통증을 일으키고 씹거나 칫솔질에 의해 악화되며 신경학적 검사시 변화를 수반하지 않음을 특징으로 하는 삼차 신경통증; 첫째, 둘째 및 셋째 손가락과 손바닥에서 급성 통증, 저림 감각 및 저하된 민감성에 의해 특징지어지고, 야간에 악화되며 엄지를 벌릴때(thumb abduction) 근육 강도 감소 및 포지티브 팔렌(Phalen) 테스트를 특징으로 하는 손목굴 증후군; 허벅지 측면의 작용통과 자통 감각 및 피부 과민성의 제한된 영역 존재를 특징으로 하는 외측대퇴피신경의 단일신경병증; 소포 출현 후 흉부상에 배너같은 분포와 함께 작열통을 동반하고, 피부 치유 후에도 개선되지 않고, 고색소 피부 반점 및 이질통증을 특징으로 하는 포진후 신경통을 들 수 있다.
- [0060] "부가적인 진통제의 효과를 증강시킨다"는 용어는 아편유사제 및 아편제를 비롯한 적어도 1종의 부가적인 진통제와 (S)-펨린돌을 동시에 또는 순차적인 형태와 같이 분리된 투여량 또는 고정-투여량으로 공동투여하는 것이, 전자의 진통 효과를 증강시켜, 활성물질의 투여량을 감소시킬 수 있고 유해 반응, 의존성 및 내성성이 일어날 위험을 감소시킬 수 있음을 의미한다.
- [0061] 본 발명의 목적 상, 카이랄 크로마토그래피 또는 비선광도에 의해 계산된 광학이성질체 순도가 97% 이상이면, 광학이성질체적으로 순수한 것으로 간주한다.
- [0062] 본 발명의 목적 상, "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 적절한 의학적 평가 범위에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 유사 반응을 나타냄이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 장기와 접촉 사용되는데 적합하고, 합리적인 이점/위험 비율과 일치하는 염들을 가리킨다. 약학적으로 허용가능한 염들은 기술적으로 잘 알려져 있다. 본 발명의 문맥 상 바람직한 염들을 명세서에 제시한다.
- [0063] 본 발명에서 "약학적으로 허용가능한 캐리어, 비히클 또는 부형제"라 함은, 통상의 기술자에게 이미 공지인 모든 종류의 고체, 반고체 또는 불활성 플루이드 부형제, 충전제, 캡슐 보조물질 또는 제형화 보조물질을 일컫는다.
- [0064] 펨린돌, 즉 2,3,3a,4,5,6-헥사히드로-8 메틸-1H-피라지노 [3, 2, 1-j, k] 카르바졸은 다음 화학식을 갖는 테트라시클릭 화합물이다:



[0065]

[0066]

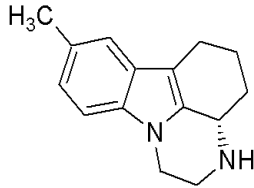
[0067]

[0068]

필린들은 이제까지 우울증 치료용 의약으로 유용한 모노아민 옥시다제 A (MAO-A)의 가역적 저해제이다.

필린들은 비대칭 탄소 원자를 갖지만, 오늘날까지는 오직 광학이성질체 (R) 및 (S)가 동량으로 혼합된 혼합물에 대응하는 라세메이트, 즉 (rac)-필린들만이 의약으로 이용되어왔다.

(S)-필린들 광학이성질체는 다음의 화학식을 갖는다:



[0069]

[0070]

[0071]

[0072]

[0073]

[0074]

[0075]

[0076]

[0077]

[0078]

[0079]

본 발명의 목적 상, (S)-필린들 광학이성질체는, 예컨대, 문헌 [P.Chiap et al. in "Automated determination of pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-column packed with restricted access material to a chiral liquid chromatographic column" *Journal of Pharmaceutical 및 Biomedical Analysis*, 27(2002) 447-455]에 설명된 방법에 의해 수득될 수 있다.

이 방법에 의하면, (S)-필린들은 라세믹 필린들을 R-페네틸이소시아네이트에 의해 유도화시키고, 대응하는 부분 입체이성질체들을 LC, 가수분해 및 재결정에 의해 분리함으로써 합성할 수 있다.

본 발명에서 제공되는 (S)-필린들은 광학이성질체적으로 순수하다.

본 발명 광학 활성적인 (S)-필린들 광학이성질체가 통증의 동물 모델에서 진통 활성을 나타낸다는 발견에 기초하는데, 이는 통증, 특히 신경병 통증의 치료 및 예방에 있어서 (S)-필린들 광학이성질체의 예기치 못한 활성을 설명해주는 것이다.

그러므로, 본 발명은 통증, 특히 모든 유형의 말초 신경병증과 연관된 통증을 포함하는 신경병 통증을 예방 및 치료하기 위한 대체 물질 및 신규 물질로서 (S)-필린들 광학이성질체 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

본 발명의 발명자들은 통증의 치료 및 예방에 있어서, (S)-필린들 광학이성질체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 유일한 활성 성분으로서 단독으로 사용될 수도 있고, 적어도 1종의 부가적인 진통제와의 조합 요법의 일부로서 사용될 수도 있음을 발견하였다.

(S)-필린들 광학이성질체는 통증, 보다 구체적으로는 신경병 통증의 예방 및 치료에 개선된 효능을 제공한다. 이에 더해, (S)-필린들은 다른 진통제 약물에 비해 더 안전한 프로파일을 나타낸다. (S)-필린들은 아편유사제의 부작용, 특히, 그중에서도 노축적, 구역질 및 구토, 호흡 효과 (호흡곤란) 및 내성과 같은 부작용을 일으키지 않는다. 뿐만 아니라, (S)-필린들을 사용함으로써 신장 손상, 위장관 출혈, 혈소판 억제, 고혈압 및 울혈성 심부전을 비롯한 비스테로이드계 소염 약물(NSAIDs)과 관련된 부작용이 극복된다. 고통은 NSAID 투여와 관련된 유해한 위장관 사례에 있어 일차적인 위험 인자이다. NSAID-유도된 상부 위장관 출혈로 입원한 환자들의 사망률은 거의 5-10%에 달한다.

실제로 (S)-필린들 광학이성질체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 부가적인 진통제와의 조합 요법에서 사용시, 이들 부가적인 진통제들의 진통 효과가 증강됨으로 해서, 더 적은 양의 활성성분으로도 원하는 치료효과를 달성할 수 있고 그에 따라 이들 진통제 약물의 유해 반응, 의존성 및 내성이 일어날 위험성이 감소된다.

(S)-필린들 광학이성질체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 적어도 1종의 부가적인 진통제와 공동투여하면 비조합요법에서의 필요량에 비해 진통제의 투여량을 25 - 50% 감소시킬 수 있다.

(S)-필린들 및 부가적인 진통제의 조합 요법 사용에는 (S)-필린들 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 적어도 1종(2종, 3종, 4종 등)의 부가적인 진통제와 공동투여하는 것이 포함되며, 여기서 활성성분의 제형은 고정-

투여량(단일 생성물) 또는 분리된 투여 제품일 수 있으며, 각각의 활성성분은 동시 투여 형태 또는 순차 투여 형태에 적합한 형태로 제형화된다.

- [0080] 본 발명은 상기 생성물의 조합 요법 사용을 위해, 상기 생성물을 사용지침과 함께 조합 팩(combination pack)에 제공하는 것을 포함한다.
- [0081] (S)-펨린돌 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 조합 요법으로 본 발명에 따라 사용될 부가적인 진통제 또는 약물에는, 다음 리스트 중 적어도 1종의 화합물 또는 약물이 포함된다: 신경 흥분항진을 감소시키는 화합물, 예컨대 나트륨 채널 저해제(카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 에슬리카르바제핀, 페니토인, 발프로산), 칼슘 채널 길항제(프레가발린), 이온지향성 및 대사지향성 글루타메이트 수용체 길항제, 감마-아미노부티르산 활성 증진제(가바펜틴) 또는 μ , κ , 및 δ 아편유사제 수용체 작용제, 부분적인 작용제/길항제 및 길항제.
- [0082] 이에 더해, 통증, 보다 구체적으로는 모든 유형의 말초 신경병증과 연관된 신경병 통증에 시달리거나 장래에 시달릴 수 있는 환자들은 본 발명에 따라 고정 요법으로 또는 분리된 조합 요법으로서, (S)-펨린돌 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 다음 리스트로부터 선택된 적어도 1종의 화합물 또는 약물을 사용함으로써 이로운 효과를 누릴 수 있다: 신경 흥분성 항진(neuronal hyperexcitability) 감소 이외의 모든 작용 메커니즘을 갖는 화합물들, 예컨대, 파라세타몰, 비스테로이드계 소염 약물(아세틸살리신산, 디클로페낙, 나부메톤, 니메술리드, 나부메톤, 에토돌락, 피록시카, 라이신 클로닉시네이트, 디플루니살, 아세메타신, 글루코메타신, 인도메타신, 프로글루메타신, 옥사메타신, 숄린다, 아세클로페낙, 펜티아작, 케토프롤락, 조메피락, 벨록시카, 테녹시카, 로르녹신, 페노프로펜, 펜부페노, 플루르비프로펜, 베녹사프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 텍스케토프로펜, 피르프로펜, 인도프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 티아프로펜, 텍시부프로펜, 메클로페남산, 메페남산, 플루페남산, 톨페남산, 니플루민산, 에토포나메이트, 아자프로파존, 오르코테인, 페프라존, 모르니플루메이트, 테니답, 글리모사미노글리칸, 폴리셀페이트, 셀레콕시브, 로페콕시브, 파레콕시브, 발데콕시브 및 에토리콕시브), 글루코사민 또는 디아세레인.
- [0083] 본 발명은 또한 약학적으로 유용한 조성물을 제조하기 위한 공지 방법에 따라 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 캐리어와 조합하여 약학적 조성물로 함께 조성되는 (S)-펨린돌 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0084] 이러한 제형은 공지의 그리고 통상의 기술자에게 용이하게 입수가 가능한 여러가지 소스에 상세히 기재되어 있다. 예컨대, 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Allen, Loyd V., Jr 편집, 제22판]은 본 발명과 연계하여 이용가능한 제형들의 제조 방법을 설명하고 있다.
- [0085] 본 발명의 의약 조성물은 인간 및 기타 포유동물에게 경구(액체 또는 고체 형태), 직장내, 비경구, 수조내(intracisternally), 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 드롭스의 형태), 볼내(buccally) 또는 구내 또는 비내 스프레이의 형태로 투여되도록 제형화될 수 있다. 본 발명에서 "비경구"라는 용어는 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하, 관절내 주사 및 주입을 비롯한, 투여 방식을 가리킨다.
- [0086] 비경구 투여용 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 멸균 또는 비멸균된 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액에서 재조성되기 위한 분말을 포함한다.
- [0087] 필요하다면, 보다 효과적인 분배를 위해, 본 발명의 화합물을 폴리머 매트릭스, 리포솜 및 미소구체와 같은 연장된 조절 방출 시스템 또는 직접 투여 시스템에 내장시킬 수 있다.
- [0088] 개체에게 투여되는 (S)-펨린돌 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 투여량은 소망되는 반응에 따라 달라지며 치료 대상자, 대상자의 연령, 건강상태, 체중, 치료 빈도 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따라 상정되는 투여량 수준은 경구 투여시 0.1 내지 10 mg/kg, 정맥내 투여시 0.01 내지 10 mg/kg이다.
- [0089] (S)-펨린돌 분자는 염기성 특성을 갖는 2차 아민기를 가지므로, 본 발명의 문맥 상, 약학적으로 허용가능한 산 염일 수 있는, 산 염을 쉽게 형성한다.
- [0090] 대표적인 약학적으로 허용가능한 산 염의 예로는 아세테이트, 아디페이트, 알지네이트, 시트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이셀페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 푸마레이트, 글리세로포스페이트, 헤미셀페이트, 헥사노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 요오드화수소, 2-히드록시에탄설포네이트(이세티오네이트), 락테이트, 말리에이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 포스페이트,

글루타메이트, 바이카보네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트 및 만텔레이트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0091] 본 발명의 (S)-펄린돌 화합물과 바람직한 약학적으로 허용가능한 산 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산 및 메탄설포산, 시트르산, 만텔산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0092] 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은: (S)-펄린돌-(R)만텔레이트염, (S)-펄린돌 메실레이트염 및 (S)-펄린돌 시트레이트염이다.

[0093] 하기 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 것으로서 본 발명이 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0094] 도 1A는 제2주 치료 기간 동안 (TW2) 다음 그룹에서 활발한 도피(withdrawal) 반응을 일으키는 평균 최소력(g)을 나타내는 것이다: 나이브 대조군 (음성 대조군), 거짓(sham) 대조군, SNI 플러스 물 (양성 대조군), SNI 플러스 (rac)-펄린돌 20 mg/kg, SNI 플러스 (S)-펄린돌 20 mg/kg 및 SNI 플러스 (R)-펄린돌 20 mg/kg.

도 1B는 제3주 치료 기간 동안 (TW3) 다음 그룹에서 활발한 도피(withdrawal) 반응을 일으키는 평균 최소력(g)을 나타내는 것이다: 나이브 대조군 (음성 대조군), 거짓(sham) 대조군, SNI 플러스 물 (양성 대조군), SNI 플러스 (rac)-펄린돌 20 mg/kg, SNI 플러스 (S)-펄린돌 20 mg/kg 및 SNI 플러스 (R)-펄린돌 20 mg/kg.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] **실시예**

[0096] **실시예 1:**

[0097] S-펄린돌 히드로클로라이드의 정제

[0098] 정제의 제조는 직접 압착에 의해 진행되었으며, 모든 성분들을 혼합하고, 이들을 체에 통과시키고 소망되는 상대 대기 습도에서 적절한 압착력을 가하여 압착시키는 것을 포함한다.

[0099] 정성 및 정량적 조성 (양은 총 조성물의 중량%로 주어짐)

| | |
|------------------|-------|
| (S)-펄린돌 히드로클로라이드 | 25,00 |
| 콜로이드성 이산화규소 | 1,50 |
| 락토스 일수화물 | 45,50 |
| HPMC | 2,00 |
| 미정질 셀룰로스 | 21,00 |
| 크로스카르멜로스 나트륨 | 4,00 |
| 칼슘 스테아레이트 | 1,00 |

[0100]

[0101] S-펄린돌 히드로클로라이드의 정제

[0102] 정제의 제조는 습식 과립화 및 압착에 의해 진행되며, 활성 성분을 적절한 용액으로 과립화시키고, 건조한 다음 체에 통과시키고 필요한 부형제를 첨가한 다음 요구되는 상대 대기 습도에서 적절한 압착력을 가하는 것을 포함한다.

[0103] 정성 및 정량적 조성 (양은 총 조성물의 중량%로 주어짐)

| | |
|------------------|-------|
| (S)-펄린돌 히드로클로라이드 | 25,00 |
| 미정질 셀룰로스 | 15,00 |
| 락토스 일수화물 | 50,00 |
| HPMC | 4,00 |
| 크로스카르멜로스 나트륨 | 5,00 |
| 칼슘 스테아레이트 | 1,00 |

[0104]

[0105] **실시예 2:**

[0106] 이 생체내(*in vivo*) 분석은 통증 치료에 있어서 (S)-펄린돌 광학이성질체의 이로운 효과를 나타낸다.

[0107] 이 목적을 위해, 본 발명자들은 기술적 측면에서 실시가 용이하고, 결과적인 대상자에 대한 손상이 최소 가변적인, 부분적 신경계거 모델로서 개발된, Decosterd 및 Woolf (Pain, 2000)에 의해 설계된 동물 모델을 선택하였다. 가장 중요한 것은 이 모델에 의해 손상된 일차 감각 뉴런 및 이웃하는 온전한 감각 뉴런 양자 모두에서의 변화를 직접 측정할 수 있음으로 해서, 통증이 병생리학에 대한 이들의 상대적인 기여도를 조사할 수 있다는 것이다.

[0108] 이 모델의 기본적인 개념은 좌골신경의 3개의 원위부 말단 줄기 중 1개(비복신경)를 제외한 2개(경골 신경과 총비골 신경)가 축색절단될 경우 어떠한 일이 벌어지는지를 관찰하는 것이다; 그러므로, 이 모델은 SNI(spared nerve injury) 모델이라 칭해진다.

[0109] SNI 모델은 임상적인 신경병 통증의 많은 특징들을 밀접하게 모방하는 기계적 민감성 및 열 반응성에서 실질적이고 연장된 변화를 나타내는 강인한 모델인 것으로 입증되었다.

[0110] 모든 절차는 다 자란(200-250 g) 수컷 Sprague-Dawley 종의 래트에 대해 수행하였다. 할로테인(2%) 마취시켜, 허벅지 측부 표면의 피부를 절개하고 대퇴이두근을 통해 만들어진 색선을 통해 좌골 신경 및 그의, 3가지 말단 가지, 즉: 비복, 총비골 및 경골 신경을 노출시켰다. SNI 절차는 축색 절단 및 비복 신경을 온전하게 되돌리는 경골 및 총비골 신경의 접합을 포함한다. 총비골 및 경골 신경을 5.0 실크로 단단히 접합시키고 접합부의 원위부를 잘라내서 원위 신경 절단단(distal nerve stump)의 2±4 mm를 제거하였다. 온전한 비복 신경과의 접촉 또는 잡아당김을 피하기 위해 세심하게 주의하였다. 근육과 피부를 2개 층에서 닫았다. 거짓(sham) 대조군에서는 어떠한 병변도 없이 좌골 신경 및 그의 가지들을 노출시켰다.

[0111] 본 프레이(Von Frey) 테스트는 본 프레이 헤어라 칭해지는 눈금이 매겨진 얇은 플라스틱 필라멘트를 테스트 대상 동물의 뒷 발바닥 표면에 적용하는, 기계적 민감도 분석법이다. 이들 필라멘트는 뒷 발 도피를 일으키는 것을 결정하는데 사용되는 다양한 강성도를 나타낸다. 각각의 필라멘트는 약한 강성도로 시작해서, 각 래트의 양쪽 뒷 발바닥 표면에 적용된다. 이 프로세스는 반사가 일어나서 뒷 발이 계속 도피될 때까지 본 프레이 헤어의 강성도를 증가시키면서 반복하는 것이다. 이것은 도피 역치(withdrawal threshold)라 정의되며, 그램 단위로 측정되고 기계적 이질통증의 지표가 된다.

[0112] 본 실시예에서는 동물을 6개 그룹(그룹 당 *n*= 7)으로 나누었다: 나이브 대조군 (음성 대조군), 거짓(sham) 대조군, SNI 플러스 물 (양성 대조군), SNI 플러스 (rac)-펄린돌 20 mg/kg, SNI 플러스 (S)-펄린돌 20 mg/kg, SNI 플러스 (R)-펄린돌 20 mg/kg 및 SNI 플러스 (rac)-펄린돌 20 mg/kg.

[0113] 거짓 대조군, SNI 플러스 물 (양성 대조군), SNI 플러스 (rac)-펄린돌, SNI 플러스 (S)-펄린돌 및 SNI 플러스 (R)-펄린돌 그룹에 대해 외과시술 절차를 마친 후, 기계적 이질통증의 완전한 유도를 목표로, 7주일(7 wk) 동안 동물들을 가두었다. 3주일(3 wk) 후, 치료 기간을 개시하고 물 또는 테스트 물질(rac-펄린돌, S-펄린돌 및 R-펄린돌) 중 하나를 복강내(ip) 경로로 매일 투여하였다.

[0114] 이 분석에 사용된 제형은 다음과 같다:

[0115] S-펠린돌 히드로클로라이드의 복강내 용액

| 화합물 명칭 | 포물라 | | 기능 카테고리 |
|------------------|-------|--------|---------|
| | µg/ml | % | |
| 활성 화합물: | µg/ml | % | |
| (S)-펠린돌 히드로클로라이드 | 5720 | 100,00 | 활성 화합물 |
| 부형제: | µg/ml | % | |
| 정제수 | --- | --- | 용매 물질 |

[0116]

[0117] R-펠린돌 히드로클로라이드의 복강내 용액

| 화합물 명칭 | 포물라 | | 기능 카테고리 |
|------------------|-------|--------|---------|
| | µg/ml | % | |
| 활성 화합물: | µg/ml | % | |
| (R)-펠린돌 히드로클로라이드 | 5720 | 100,00 | 활성 화합물 |
| 부형제: | µg/ml | % | |
| 정제수 | --- | --- | 용매 물질 |

[0118]

[0119] 펠린돌 히드로클로라이드의 복강내 용액

| 화합물 명칭 | 포물라 | | 기능 카테고리 |
|--------------------|-------|--------|---------|
| | µg/ml | % | |
| 활성 화합물: | µg/ml | % | |
| (rac)-펠린돌 히드로클로라이드 | 5720 | 100,00 | 활성 화합물 |
| 부형제: | µg/ml | % | |
| 정제수 | --- | --- | 용매 물질 |

[0120]

[0121] 활성 성분이 물에 완전히 용해될 때까지 용해시킴으로써 (S)-펠린돌 히드로클로라이드, (R)-펠린돌 히드로클로라이드 및 (rac)-펠린돌 히드로클로라이드를 제조하였다.

[0122] 치료 제2주 및 제3주차에 기계적 이질통증을 테스트하였다. 동물들을 뜯 철사 우리에 넣고 본 프레이 모노필라멘트의 강도를 증가시키면서 발바닥 표면에 자극을 가하였다. 반복된 여러 자극 중 하나에 활발한 도피 반응을 일으킨 최저 힘으로서 역치를 구하였다 (Tal 및 Bennett, 1994). 발의 측부 및 중앙 발바닥 표면 및 등쪽면 (dorsal surface)도 테스트하였다.

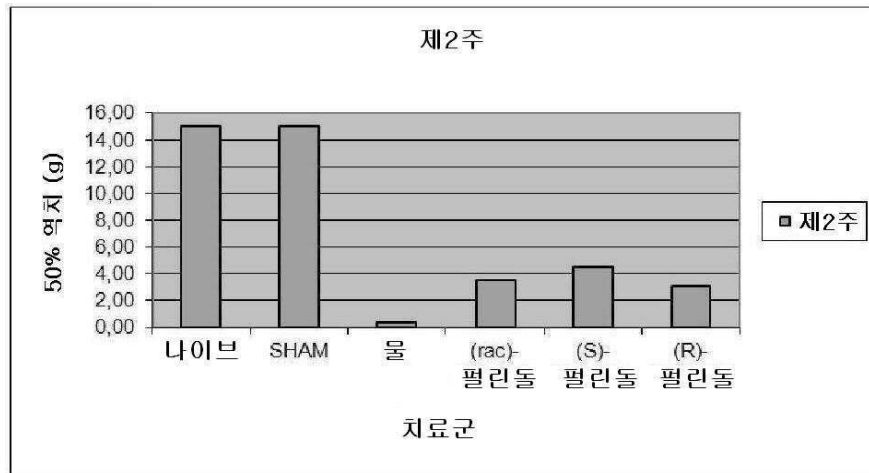
[0123] 활발한 도피 반응을 일으킨 평균 최저력 (g)은 양성 대조군의 경우 wk2 말기에서 0,41g이었고, wk3 말기에서 0,14g이었다. 이러한 값은 나이브 대조군(음성 대조군) 및 거짓 대조군에서 얻어진 값에 비해 훨씬 낮은 것이었는데, 이들 양 대조군에서는 wk2 및 wk3 말기에 얻어진 최저력이 15 g이었다. 도 1A 및 도 1B 참조.

[0124] SNI 플러스 (S)-펠린돌 20 mg/kg i.p. 활성 치료군의 경우, 평균 최저력(각각 wk2 및 wk3에서 4,51 g 및 7,43 g)은 놀랍게도 SNI 플러스 (R)-펠린돌 20 mg/kg i.p. 활성 치료군의 경우(평균 최저력이 각각 wk2 및 wk3에서 3.08 g 및 1.39 g인 것으로 보고됨) 및 SNI 플러스 (rac)-펠린돌 20 mg/kg의 활성 치료군 (이 경우 평균 최저력은 wk2 및 wk3에서 각각 3.50 g 및 2.08 g인 것으로 보고됨)에 비해 향상된 것으로 나타났다. 도 1A 및 도 1B 참조.

[0125] 이러한 예기치 못한 결과는 통증, 특히 신경병 통증 증후군 치료에 있어 (S)-펠린돌의 장점을 뒷받침하는 것일 뿐 아니라, 상기 치료시, (rac)- 및 (R)-펠린돌 화합물에 대한 (S)-펠린돌의 예기치 못한 탁월한 효과를 나타내는 것이다.

도면

도면1a



도면1b

