

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/195

(45) 공고일자 2005년12월20일
(11) 등록번호 10-0537707
(24) 등록일자 2005년12월13일

(21) 출원번호	10-2000-7002400	(65) 공개번호	10-2001-0023745
(22) 출원일자	2000년03월07일	(43) 공개일자	2001년03월26일
번역문 제출일자	2000년03월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/017083	(87) 국제공개번호	WO 1999/12537
국제출원일자	1998년08월18일	국제공개일자	1999년03월18일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 싱가포르, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로,

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, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 60/058,207 1997년09월08일 미국(US)

(73) 특허권자 워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자 매그너스-밀러, 레슬리
미국07039뉴저지주리빙스톤록클리지드라이브68

설틀,더글라스,에이.
미국07901뉴저지주서미트에지몬트애브뉴30

(74) 대리인 주성민
김영

심사관 : 김희진

(54) 항간질 화합물을 포함하는 진통제 조성물 및 이의 사용 방법

요약

본 발명은 진통제, NMDA 수용체 길항물질 및 NSAID로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물과 함께 통증 경감 특성을 지닌 항간질 화합물의 신규 병용 제제 및 이를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이 신규 병용 제제 중의 통증 경감 특성을 지닌 항간질 화합물의 투여 결과, 통증의 빈도 및 강도가 감소되었다. 또한, 이 신규 병용 제제를 사용함으로써, 더 많은 투여량의 단일 약물을 투여하여 유사한 치료 효과를 나타내는 것에 비해 원치 않는 부작용의 발생도 감소될 수 있다. 본 발명은 또한, 포유 동물의 통증 치료를 위한 유효량의 신규 병용 제제에 관한 것이다.

색인어

항간질 화합물, 가바펜틴, 프레가발린, 나프록센, 통증 경감 특성, 병용제제

명세서

기술분야

본 발명은 통증 경감 특성을 나타내는 항간질 화합물과, 진통제, N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 길항물질 및 비스테로이드계 항염증성 약물(NSAID)로 구성된 군으로부터 선택된 화합물의 신규 병용 제제(combination) 및 이를 포함하는 제약 조성물(composition)에 관한 것이다. 이 신규 병용 제제에 있어서 통증 경감 특성을 나타내는 항간질 화합물의 투여는 통증의 빈도와 강도에 있어 감소를 증진시킨다는 것이 밝혀지게 되었다. 또한, 이 신규 병용 제제를 사용함으로써, 단일 약물을 더 많은 양 투여하여 유사한 치료 효과를 내는 것에 비하여 원치 않는 부작용의 발생이 감소될 수 있다는 것을 알게 되었다. 본 발명은 또한 포유동물의 통증 치료를 위해서 유효량의 이 신규 제약 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

단일 약제를 투여하는 수많은 치료법이 통증 경감을 위해 일반적으로 추천된다. 마취성 및 비마취성 진통제, 및 NSAID 중 하나를 투여하면 통증 경감의 특성을 나타내는 것은 알려져 있다. 가바펜틴(gabapentin) 및 프레가발린(pregabalin)과 같은 몇몇 항간질 약물 또한 통증 경감 특성을 나타낸다.

기존의 단일 약물의 통증 경감 방법으로 수득되는 이점에도 불구하고, 이 방법은 단점을 가지고 있다. 문제점 중 하나는 오늘날 사용되는 많은 통증 치료법에 의해 야기되는 원치 않는 부작용의 발생에 관한 것이다. 모르핀과 같은 마취성 진통제의 단독 투여의 결과로, 잘 알려진 중독 효과 및 상당한 중추 신경계(CNS) 부작용 및 위장의 부작용이 나타나기 때문에, 마취성 진통제를 통증 치료에 사용하는 경우는 드물다. 통증 치료를 위해 단독으로 종종 사용되는 다른 부류의 약물인 이부프로펜(ibuprofen) 및 나프록센(naproxen)과 같은 비스테로이드계 항염증성 약물은 위장관의 자극 때문에 문제가 된다.

기존의 통증 치료법의 또다른 문제점은 그 효과에 관련한 것이다. 기존의 통증 경감 방법에 이용되는 많은 단일 활성 성분이 매우 심각한 통증 상태에서는 치료상 허가된 최대 투여량을 사용하여도 적절한 통증 경감의 효과를 나타낼 수가 없다. 적절한 통증 경감 효과를 나타낼 수 없을 뿐만 아니라, 투여량이 증가됨에 따라 인식력 손상, 구토 및 변비와 같은 원치 않는 부작용이 증가될 수도 있다.

이러한 문제점들에 비추어, 향상된 치료 효과(즉, 통증의 빈도 및(또는) 강도의 감소)를 나타내고(내거나), 기존의 여러 방법에 의해 야기되는 원치 않는 부작용의 발생을 감소시키는 향상된 통증 치료법이 필요로 된다는 것이 명백하다.

<발명의 개요>

본 발명은 놀랍게도 통증 경감 특성을 지닌 항간질 화합물을 진통제, NMDA 수용체 길항물질 및 NSAID로 구성된 군으로부터 선택된 화합물과 공동 투여하였을 때, 예상하지 못한 향상된 통증 경감 효과를 보인다는 것을 밝혀내었다,

본 발명은 통증 경감 특성을 나타내는 가바펜틴 및 프레가발린과 같은 항간질 화합물, 및 NMDA 수용체 길항물질, 진통제 및 NSAID로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함하는 통증 경감용 병용 제제에 관한 것이다. 또한, 통증 경감 특성을 가진 항간질 화합물과 상기 화합물들을 공동 투여함으로써, 유사한 치료효과를 나타내기 위해 더 많은 투여량의 단일 약물을 투여한 경우에 비해 원치 않는 부작용의 발생을 감소시킬 수 있다고 믿어진다.

본 발명은 또한 특정 항간질 화합물과, NMDA 수용체 길항물질, 진통제 및 NSAID로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물의 신규 병용 제제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체와 병용된다. 신규 제약 조성물은 당업자에게 공지된 광범위하게 다양한 제약학적 수송체계로, 바람직하게는 경구 및 비경구 투여 형태로 제조된다.

본 발명은 또한 통증 경감을 위해 신규 제약 조성물로 통증으로 괴로워하는 포유동물을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 신규 항간질 병용 제제를 포함하는 제약 조성물을 통증 경감을 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 다양한 투여량의 가바펜틴 및 나프록센 나트륨으로 된 1:1로 고정된 병용 제제(1 중량부의 나프록센 나트륨에 대해 1 중량부의 가바펜틴)의 항통각과민 작용을 나타낸다.

도 2는 다양한 투여량의 가바펜틴 및 나프록센 나트륨으로 된 50:1로 고정된 병용 제제(1 중량부의 나프록센 나트륨에 대해 50 중량부의 가바펜틴)의 항통각과민 작용을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

진통제, NSAID 및 NMDA 수용체 길항물질로 구성된 군으로부터 선택된 화합물과 함께, 통증 경감 특성을 나타내는 항간질 화합물을 공동 투여함으로써 진통 효과를 향상시킬 수 있다는 것이 예상외로 밝혀지게 되었다. 본 명세서에서 사용된 "공동 투여"는 NMDA 수용체 길항물질, 진통제 및 NSAID로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 투여하기 전, 투여하는 동안 또는 투여한 뒤에 항간질 화합물을 투여하는 방법을 포함한다.

본 명세서에 기재된 신규 병용 제제 사용의 이점은 통증의 빈도 및(또는) 강도가 감소된다는 것이다. 또다른 잠재적인 이점은 투여량 및 원치 않는 부작용을 저감시키는 것을 포함하여 통증 억제가 전반적으로 향상된다는 것이다.

본 발명에 사용되는 진통제로는 예를 들어, 비마취성 진통제 또는 마취성 진통제 화합물이 있다.

비마취성 진통제는 일반적으로 비중독성으로 통증을 경감시키는 화합물로 정의된다. 비마취성 진통제의 예로는 아세트아미노펜이 포함되며, 이에 한정되지는 않는다.

마취성 진통제는 일반적으로 포유 동물의 통증 치료를 위해 투여하였을 때, 중독성이 되는 화합물로 정의된다. 마취성 진통제의 예로는 아편제, 아편 유도체, 아편양제제 및 이들의 제약상 허용가능한 염이 포함되며, 이에 한정되지는 않는다. 마취성 진통제의 구체적인 예로는 알펜타닐, 알파프로딘, 아닐레리딘, 베지트라미드, 코데인, 디히드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 펜타닐, 헤로인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 이소메타돈, 레보메토르판, 모르핀, 네페리딘, 페노모르판, 페노페리딘, 피리트라디드, 풀코딘, 프로헵타조인, 프로페리딘, 프로피란, 라세모르아미드, 테바콘, 트리메페리딘 및 이들의 제약상 허용가능한 염이 포함되며, 이에 한정되지는 않는다.

신규 병용 제제로 사용될 수 있는 NMDA 수용체 길항물질은 NMDA 하위군의 신경세포 글루타메이트 수용체에서 NMDA의 작용을 차단하거나 감소시키는 화합물이다. NMDA 수용체는 중추 신경계 영역에 있으며, NMDA에 의해 선택적으로 활성화되어 NMDA가 결합하면 생물학적 효과를 나타낸다. NMDA 수용체 길항물질의 예로는 텍스트로메토르판 및 케타민이 포함되며, 이에 한정되지는 않는다.

본 명세서에 기재된 신규 병용 제제로 유용한 또다른 화합물을 나타내는 용어 "NSAID"는 비스테로이드계 항염증성 화합물을 말한다. NSAID는 시클로옥시제나제를 저해하는 능력에 따라 분류된다. 시클로옥시제나제 1 및 시클로옥시제나제 2가 시클로옥시제나제의 두가지 주요 이소형태이고, 대부분의 표준 NSAID는 두 이소형태의 혼합 저해제이다. 대부분의 표준 NSAID는 구조적으로 5가지의 범주 즉, (1) 프로피온산 유도체(예를 들어, 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페나

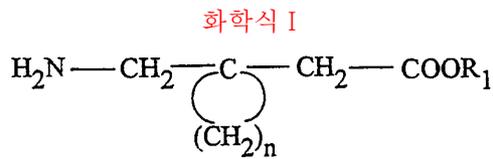
크 및 케토프로펜); (2) 아세트산 유도체(예를 들어, 톨메틴 및 슐린다크); (3) 폐남산 유도체(예를 들어, 메페남산 및 메클로페남산); (4) 비페닐카르복실산 유도체(예를 들어, 디플루니살 및 플루페니살); (5) 옥시카뮬류(예를 들어, 피록시카뮬, 수독시카뮬 및 이속시카뮬) 중 하나에 해당된다. 다른 유용한 NSAID로는 아스피린이 있다.

최근 선택적으로 시클로옥시제나제 2를 저해하는 NSAID의 또다른 부류가 기재되었다. 이들 화합물은 통증을 경감시키고 염증성 반응을 억제하며, 혼합 저해제의 일반적인 독성인 위점막 손상을 일으키지 않는다. 선택적 시클로옥시제나제 2 저해제의 예로는 (Z)-5-[[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘 메탄술폰네이트(1:1), 셀레콕시브, 멜록시카뮬 및 이들의 제약상 허용가능한 염이 있다.

"항간질 화합물"이란 용어는 일반적으로 재발성 운동 발작, 무의식적이거나 무의식적이지 않은 감각 또는 정신 장애, 또는 경련성 움직임의 특징을 지닌 장애를 치료하는 제약상 허용가능한 활성 성분으로 정의된다. 진통 활성을 지닌 항간질 화합물의 예로는 가바펜틴, 프레가발린, 카르바마제핀, 라모트리진, 페니토인, 포스페니토인 및 이들의 유사체가 포함되며, 이에 한정되지는 않는다.

본 발명이 기존의 통증을 경감시키는 것뿐 아니라, 촉박한 통증 야기 상황으로 인한 통증을 억누르거나 억제하는 데에도 적용되므로, 본 명세서에는 "통증 경감 특성"이란 용어를 일반적으로 "통증 억누름(suppression)," "통증 감소(reducing)," 및 "통증 억제(inhibit)"의 표현을 포괄하는 것으로 정의한다.

본 발명의 바람직한 실시태양으로, 통증 경감 특성을 지닌 항간질 화합물은 아래의 화학식(I)의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염을 포함한다.

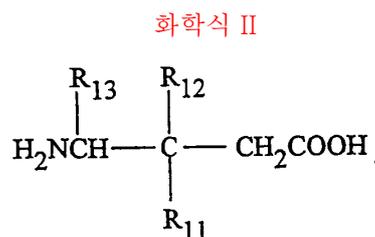


(상기 식에서, R₁은 수소 또는 저급 알킬기이고 n은 4 내지 6의 정수이며 환형 고리는 임의로 치환됨). 저급 알킬기는 탄소 수가 8개 이하인 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기를 포함한다. 특히 바람직한 실시태양으로는 R₁이 수소이고, n이 5인 화학식(I)의 화합물(일반적으로 가바펜틴으로 알려진 1-(아미노메틸)-시클로헥산 아세트산)을 사용한다.

상기 화학식(I)의 바람직한 다른 화합물로는 에틸 1-아미노메틸-1-시클로헥산-아세테이트, 1-아미노메틸-1-시클로헥탄-아세트산, 1-아미노메틸-1-시클로펜탄-아세트산, 메틸-1-아미노메틸-1-시클로헥산-아세테이트, n-부틸 1-아미노메틸-1-시클로헥산-아세테이트, 메틸 1-아미노메틸-1-시클로헥탄-아세테이트, n-부틸 1-아미노메틸-1-시클로헥탄-아세테이트, 톨루엔 술폰네이트, 1-아미노메틸-1-시클로펜탄-아세테이트, 벤젠-술폰네이트 및 n-부틸 1-아미노메틸-1-시클로펜탄-아세테이트가 포함되며, 이에 한정되지는 않는다.

환형 고리가 예를 들어, 메틸기 또는 에틸기와 같은 알킬기로 치환된 상기 화학식(I)의 또다른 바람직한 화합물로는 (1-아미노메틸-3-메틸시클로헥실)아세트산, (1-아미노메틸-3-메틸시클로펜틸)아세트산 및 (1-아미노메틸-3,4-디메틸시클로펜틸)아세트산이 포함되며, 이에 한정되지는 않는다.

본 발명의 또다른 바람직한 실시태양으로, 통증 경감 특성을 지닌 항간질 화합물은 화학식(II)를 포함하는 화합물, 이들의 부분 입체 이성질체 또는 거울상 이성질체, 또는 이들의 제약상 허용가능한 염을 포함한다.



(상기 식에서, R₁₁은 탄소수 1 내지 6의 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기, 페닐기 또는 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬기이고 R₁₂는 수소 또는 메틸기이며 R₁₃은 수소, 메틸기 또는 카르복실기임).

화학식(II)의 가장 바람직한 화합물은 R₁₂ 및 R₁₃이 둘다 수소이고, R₁₁이 -(CH₂)₀₋₂-iC₄H₉인 (R),(S) 또는 (R,S) 이성질체 화합물이다. 본 발명의 더욱 바람직한 실시태양에서는 3-아미노메틸-5-메틸-헥산산을 사용하고, 특히 프레가발린으로 일반적으로 알려진 (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산을 사용한다. 또다른 바람직한 화합물로는 3-(1-아미노에틸)-5-메틸헥산산이 있다.

본 발명의 바람직한 실시태양으로, 병용 제제는 NSAID, 진통제 및 NMDA 수용체 길항물질로 구성된 군으로부터 선택된 화합물과 함께 화학식(I)의 화합물을 포함한다. 본 발명의 더욱 바람직한 실시태양으로, 병용 제제가 항간질 약물로서 가바펜틴을 함유한다.

가바펜틴은 통증 경감 특성이 있을 뿐만 아니라, 극도로 내성이 강하고 실질적으로 약물 상호작용을 나타내지 않는다. 통증 경감 특성을 나타내는 가바펜틴과 같은 항간질 화합물의 이러한 독특한 특성 및 작용 메커니즘에 의해, 병용 제제로 사용하지 않을 때보다 상기 기재된 병용 제제로 사용할 때, 통증 경감 효과가 좋아질 수 있다. 병용 제제를 사용함으로써 약물의 투여량을 감소시킬 수 있고, 이로써 환자에게 발생하는 부작용을 잠재적으로 감소시킬 수 있다는 추가의 이점이 있다.

병용 제제 중 활성 성분의 양은 병용 제제가 투여되는 포유 동물, 치료될 통증의 유형, 다른 활성 성분의 존재 유무 등에 따라 변한다. 일반적으로, 주어진 조성물 중 항간질 화합물 및 다른 활성 화합물의 양과 투여 형태는 통상의 절차를 이용하여 쉽게 결정할 수 있다.

또한, 본 발명은 통증 경감 특성을 지닌 항간질 화합물과 진통제, NSAID 및 NMDA 수용체 길항물질로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 공동 투여하여, 포유 동물의 통증을 경감시키는 치료방법에 관한 것이다. 포유 동물이 겪는 치료가능한 통증의 유형은 다양하며, 의학 전문가에게 공지되어 있다. 포유 동물의 통증의 예로는 중추성 통증, 말초성 통증, 구조 조직 또는 연질 조직 관련 통증, 진행성 질병 관련 통증(즉, 종양학) 및 신경병증 통증 상태가 포함되며, 이들 모두의 급성 통증(즉, 급성 손상 또는 외상, 외과수술 전후의 통증, 편두통과 같은 두통), 만성 통증(즉, 당뇨병의 말초 신경병증 및 포진 후의 신경통과 같은 신경병증 통증 상태) 및 염증 증상(즉, 골 또는 류마티스성 관절염, 급성 상해 또는 외상의 후유증)이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

본 발명의 병용 제제 또는 이의 염을 포함하는 제약 조성물은 제약 담체와 함께 단위 투여 형태로 활성 화합물을 제제화함으로써 제조된다. 적합한 단위 투여 형태의 몇몇 예로는 정제, 캡슐, 환제, 분말제, 수용성 및 비수용성의 경구투여용 용액제 및 현탁액제, 및 비경구투여용 용액제(하나 또는 다수개의 투여 단위를 함유하는 용기에 포장되고 개별 투여 단위로 나누어질 수 있음)이 있다. 제약 희석제를 비롯한 제약 담체의 몇몇 적합한 예로는 젤라틴 캡슐; 락토오스 및 수크로오스와 같은 당류; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트와 같은 셀룰로오스 유도체; 젤라틴; 탈크; 스테아르산; 마그네슘 스테아레이트; 땅콩유, 목화씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마유와 같은 식물성 유; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨; 폴리에틸렌 글리콜; 물, 아가(agar), 알긴산; 생리 염수 및 포스페이트 완충 용액; 및 제약 조성물에 일반적으로 사용되는 다른 상용성 물질이 있다. 또한 본 발명의 조성물은 색소, 향료 및(또는) 보존제와 같은 다른 성분을 함유할 수도 있다. 이런 물질들을 함유한다면, 보통 비교적 소량 사용된다. 경우에 따라, 이 조성물은 다른 적합한 약리 활성 성분을 함유할 수도 있다.

본 발명의 병용 제제는 경구투여 또는 비경구투여가 바람직하다. 투여량은 투약 포유 동물 및 여러 다른 요소에 따라 변한다.

실시에

<실시에 1>

본 실험의 목적은 래트(rat)에 있어서 원형 NSAID와 가바펜틴의 병용 투여의 항통각 효과 및 항염증 효과를 특성화하는 것이었다. 본 실시예에서 가바펜틴, 나프록센 나트륨 및 가바펜틴과 나프록센 나트륨의 병용 제제를 표준 래트 카라게난 족저(footpad) 열 통각과민 분석법으로 평가하였다. 이 분석법은 시험 동물의 족저에 주입하였을 때 무균 염증을 야기시켜

통증 역치를 낮추는 해초(카라게난) 추출물을 사용한다. 가바펜틴과 같은 진통 특성을 지닌 항간질 약물은 통증 역치를 정상 상태로 상승시켜서, 이 약제를 투여하지 않은 대조 동물보다 더 오랜 시간동안 외부 원인에 의한 통증을 견딜 수 있게 해준다.

도 1에 도시된 것과 같이, 가바펜틴 및 나프록센 나트륨(투여 120 분 후의 가바펜틴; 투여 120 분 후의 나프록센 나트륨)을 각각 단독으로 사용하였다. 각 데이터 점은 평균 및 평균의 표준 오차를 나타낸다. 각 약물에 따른 데이터는 최소 자승 직선 회귀법을 이용하여 직선으로 맞추었다. 1:1의 투여량 비로 이론적 투여량-상가(相加:additive) 선(점선)을 문헌 [Tallarida, 1992]에 기재된 것과 같이 결정하였다. 1:1의 투여량 비(가바펜틴-나프록센 나트륨 혼합물 1:1)로 실험적 측정을 하여 이론적 투여량-상가 선과는 상당히 다르다는 것을 발견하였다. 따라서, 동시에 주어진 두 치료제 병용 제제에 대해 상가치를 초과하는 효과가 측정되었다. 도 2에 도시된 것처럼, 이론적 투여량-상가 선(점선) 및 실험 데이터(빈 상자) 둘다 나프록센 나트륨에 대한 가바펜틴의 비를 50:1로 하여 측정한 것을 제외하고는 도 1에 기재된 것과 같이 실험을 수행하였고, 동시에 주어진 두 치료제 병용 제제에 대해 상가치를 초과하는 효과가 유사하게 측정되었다.

요약하면, 가바펜틴(3-100 mg/kg PO) 및 나프록센 나트륨(0.3-30 mg/kg PO) 둘다 래트 카라게난 족저 모델(하르그리브스 테스트(Hargreaves Test))에서 항통각과민 작용을 나타낸다는 것을 데이터를 통해 알 수 있다. 고정된 비율(1 mg 가바펜틴/1 mg 나프록센 나트륨 또는 1:1 비율)의 병용 제제는 항통각과민성을 나타내었고, 상당히 상가치를 초과하는 효과(상승 작용)를 나타냈다. 예를 들어, 1:1 투여량 비의 나프록센 나트륨(0.05 mg/kg)과 가바펜틴(0.05 mg/kg)(둘다 개별적으로 투여할 때의 ED₅₀의 1/10보다 적은 양임)을 병용 투여하여 최대 항통각과민 효과를 나타내었다(표 1). 고정된 비율(50 mg 가바펜틴/1 mg 나프록센 나트륨)의 병용 제제도 상가 효과에 비해 큰 상당한 경향의 항통각과민성을 나타내었다.

가바펜틴 및 나프록센 나트륨 병용 제제는 급성 및 만성 통증을 경감시키는 능력에 있어서 상승 효과를 보인다는 것을 데이터를 통해 확인할 수 있다. 또한 가바펜틴 및 나프록센 나트륨의 가장 바람직한 병용 제제는 1:1 정도(어느 정도 적절한 한도 내에서)로 고정된 비율의 병용 제제라는 것을 데이터를 통해 확인할 수 있다.

[표 1]

카라게난 래트 족저 열 통각과민 시험에 있어서 가바펜틴, 나프록센 및 두 고정된 비율의 병용 제제에 대해 측정된 ED ₅₀ 값	
약물 치료제	ED ₅₀ 값 †
가바펜틴	17 mg/kg(2.4-46 mg/kg) †
나프록센 나트륨	0.36 mg/kg(0.007-1.26 mg/kg) †
이론적 1:1(가바펜틴:나프록센)	[0.35 mg/kg 가바펜틴 및 0.35 mg/kg 나프록센]으로 병용된 총량 0.7 mg/kg
실험적 1:1(가바펜틴:나프록센)	[0.00011 mg/kg 가바펜틴 및 0.00011 mg/kg 나프록센]**으로 병용된 총량 0.00022 mg/kg(n.d.-0.0020) †
이론적 50:1(가바펜틴:나프록센)	[8.8 mg/kg 가바펜틴 및 0.18 mg/kg 나프록센]으로 병용된 총량 9.0 mg/kg
실험적 50:1(가바펜틴:나프록센)	[0.75 mg/kg 가바펜틴 및 0.015 mg/kg 나프록센]*으로 병용된 총량 0.77 mg/kg(0.06-3.18 mg/kg) †
† 실험적 ED ₅₀ 값의 95% 신뢰 한계가 괄호 안에 표시됨	
* 병용시의 이론적 상가 ED ₅₀ 보다 상당히 낮음, p<0.05	
** 병용시의 이론적 상가 ED ₅₀ 보다 상당히 낮음, p<0.001	
n.d.-측정 불능	

<방법>

동물

수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트(200-250 g, 사스코(Sasco) 실험실)를 사용하였다. 래트는 12 시간의 명암 사이클 하에서 우리당 5마리로 먹이 및 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 하면서 집단 사육하였다. 래트에게 약물 및 약물 병용 제제를 1회 투여하였다. 모든 약물을 위관 영양법으로 경구투여하였다.

실험 설계

먼저 (1) 가바펜틴 단독 및 (2) 원형 NSAID(예를 들어, 나프록센) 단독에 대한 투여량-효과 곡선을 결정하였다. 최고 효과를 나타낼 때, 각 제제의 ED₅₀ 값 및 95% 신뢰 한계를 측정하였다. 이들 값을 측정한 후에, NSAID와 고정된 투여량 비로 투여된 가바펜틴에 대한 투여량 효과 곡선을 작성하였다. 약물들의 최대 효과가 일치하도록 투여하였다. 병용된 약물에 대해 ED₅₀ 값 및 95% 신뢰 한계를 측정하였다.

항통각성의 측정

카라게난-유발 열 통각과민: 래트를 유리바닥이 25°C로 유지되는 시험실에 적응시켰다. 30분 후, 각 뒷발의 아랫면에 유리를 통하여 고강도 광선을 집중시켰고, 광선으로부터 발이 물러나는 반사작용의 잠복시간이 거의 0.1초로 측정되었다. 이 잠복시간을 발 물러남 잠복시간(PFL)이라 칭하였다. 각 발에 20분 간격으로하여 PFL을 두번 측정하고, 두번째 측정을 기준선 반응 잠복시간으로 하였다. 기준선 PFL을 측정한 후에, 2% 람다-카라게난 100μL를 한 뒷발의 발바닥에 주입하고, 동물을 시험실로 다시 옮겼다. 두 시간 후에, 열 통각과민이 최고가 되고 안정되었을 때, 각 부형약, 가바펜틴, 나프록센, 또는 가바펜틴과 나프록센 혼합물을 위관 영양법으로 투여하였다. 다음, 동측 및 대측 뒷발의 반응 잠복시간을 15, 30, 45, 60, 90 및 120분 뒤에 재측정하였다. 경구투여 120분 후의 데이터를 추가 분석을 위해 얻었다.

통계 분석

데이터를 평균±SEM으로 나타내었다. 부형약의 효과와 약물의 효과를 비교하기 위해 반복 측정치에 대한 2원 편차 분석법을 사용하였다. 가바펜틴 및 NSAID의 투여량-효과 선을 각 데이터를 이용하여 작성하였고, ED₅₀ 값 및 95% 신뢰 한계를 최소 자승 직선 회귀법으로 구하였다. 전체 투여량을 이용하여 병용 제제 중의 약물에 대해 유사한 분석을 수행하였다. 가바펜틴, 나프록센 및 가바펜틴과 나프록센의 병용 제제에 대해 평행한 투여량-효과 선이 얻어졌기 때문에, 문헌 [Tallarida, 1992; Tallarida 등, 1989]에 기재된 것에 따라 평행선 분석을 수행하였다. 실험적으로 유도된 병용 제제의 투여량-효과 선의 위치와 이론적 투여량-상가 선의 위치를 비교 분석하였다. 이론적 투여량-상가 선의 왼쪽 또는 오른쪽으로의 상당한 이동은 약물이 각각 상가 효과를 초과하는(상승효과) 방식 또는 상가 효과보다 낮은(길항효과) 방식으로 상호 작용하였다는 것을 나타낸다.

앞선 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 단지 실례의 목적으로 나타낸 것일 뿐이고, 본 명세서에 부가되는 청구항에 정의된 것과 같이 본 발명의 영역을 한정하는 것일 수는 없다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

치료 유효량의 프레가발린(pregabalin)과,

치료 유효량의, 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 나프로신(naprosyn), 디클로페나크(diclofenac), 케토프로펜(ketoprofen), 톨메틴(tolmetin), 술린다크(sulindac), 메페남산(mefenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid), 디플루니살(diflunisal), 플루페니살(flufenisal), 피록시캄(piroxicam), 수독시캄(sudoxicam), 이속시캄(isoxicam), 아스피린, (Z)-5-[[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리디논 메탄술포네이트(1:1), 셀레콕시브(celecoxib) 및 멜록시캄(meloxicam)으로 구성된 군으로부터 선택된 NSAID(비스테로이드계 항염증성 약물)

와의 통증 경감용 병용 제제.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

치료 유효량의 가바펜틴(gabapentin)과,

치료 유효량의, 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페나크, 케토프로펜, 톨메틴, 숄린다크, 메페남산, 메클로페남산, 디플루니살, 플루페니살, 피록시캄, 수독시캄, 이속시캄, 아스피린, (Z)-5-[[[3,5-비스(1,1-디메틸에틸)-4-히드록시페닐]메틸렌]-2-이미노-4-티아졸리딘논 메탄술포네이트(1:1), 셀레콕시브 및 멜록시캄으로 구성된 군으로부터 선택된 NSAID

와의 통증 경감용 병용 제제.

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

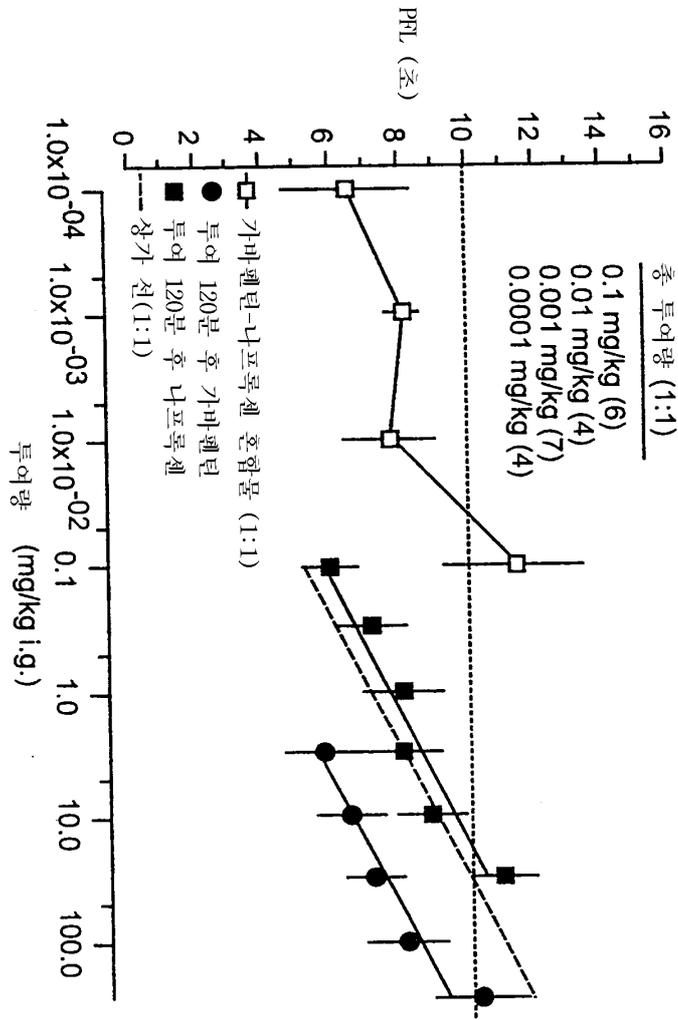
청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

도면1



도면

도면2

