



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2007-0036056
A61K 31/54 (2006.01) (43) 공개일자 2007년04월02일

(21) 출원번호	10-2006-7025162	(87) 국제공개번호	WO 2005/105101
(22) 출원일자	2006년11월29일	국제공개일자	2005년11월10일
심사청구일자	없음		
번역문 제출일자	2006년11월29일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2005/004344		
국제출원일자	2005년04월22일		

(30) 우선권주장 10 2004 021 281.3 2004년04월29일 독일(DE)

(71) 출원인 베링거인겔하임베트메디카게엠베하
독일 55216 인겔하임 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자 프리톤 가브리엘
독일 55411 빈젠 데르 시글리츠 슈트라쎄 27
랑 인고
독일 55218 인겔하임 안 데어 셀처 뮐 40아

(74) 대리인 이범래
장훈

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 수의학 약물에서 멜록시캄 제형의 용도

(57) 요약

본 발명은, 포유동물에서 염증성 질환, 특히 유선염의 유방내 치료를 위한 수의학용 조성물을 제조하는데 있어서, 멜록시캄 또는 유기 또는 무기 염기의 약리학적으로 허용되는 멜록시캄 염, 하나 이상의 비히클 및 하나 이상의 적합한 첨가제를 함유하는 제형의 용도에 관한 것이다. 상기 유방내 투여는, 표적 조직 내에서 매우 신속하게 효과적인 농축을 가져온다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

포유동물에서 염증성 질환의 유방내 치료를 위한 수의학용 조성물을 제조하는데 있어서, 멜록시캄 또는 유기 또는 무기 염기의 약리학적으로 허용되는 멜록시캄 염, 하나 이상의 비히클 및 하나 이상의 적합한 첨가제를 함유하는 제형의 용도.

청구항 2.

제1항에 있어서, 유선염의 유방내 치료를 위한 수의학용 조성물을 제조하기 위한 제형의 용도.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 멜록시캄 또는 멜록시캄 염의 양이 적용 당 1 내지 50 mg임을 특징으로 하는 제형의 용도.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 비히클이 물 및/또는 오일로부터 선택됨을 특징으로 하는 제형의 용도.

청구항 5.

제4항에 있어서, 수용액, 하이드로겔, 유탁액 또는 현탁액의 형태임을 특징으로 하는 제형의 용도.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 멜록시캄 염이 나트륨, 칼륨, 암모늄 또는 메글루민 염임을 특징으로 하는 제형의 용도.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 완충제, 가용화제, 겔화제, 점도 증강제, 보존제, 오일, 산화방지제, 유화제, 발포제, 등장화제, 분사제 가스 및/또는 점증제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 함유함을 특징으로 하는 제형의 용도.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 수성 제형의 pH가 8.0 내지 10임을 특징으로 하는 제형의 용도.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 멜록시캄, 메글루민, 폴리에틸렌글리콜, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 에탄올, 글리신, 물 및 임의로 수산화나트륨, 염산 및/또는 이나트륨 EDTA를 함유하거나 이로써 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는 제형의 용도.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 멜록시캄, 하나 이상의 오일, 하나 이상의 산화방지제 및 임의로 하나 이상의 점증제를 함유하거나 이로써 필수적으로 이루어짐을 특징으로 하는 제형의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 수의학에 있어서, 특히 식량 생산 동물에서 유선염의 치료를 위한 멜록시캄 제형의 신규 용도에 관한 것이다.

배경기술

유선염은 젖소에게 가장 중요한 질병 중의 하나이고 세계 낙농업계 손실의 중대한 원인이다. 미국 국립 유선염 협의회(NMC: US National Mastitis Council)는, 낙농업계의 연간 손실이 미화 18억 내지 20억 달러 또는 소 한 마리당 미화 185 내지 200 달러에 이를 것으로 추정한다. 폐기된 우유로 인한 손실만도 미화 10억 달러에 이를 것으로 여겨진다. 모든 젖소의 최대 50%가 유선염에 걸릴 것으로 생각된다.

유선염은 유선의 염증으로서, 생산 감소 또는 도태율의 증가로 인해 낙농업계에 심각한 손실을 초래한다. 유선염을 일으키는 병원균은, 유방과 연관된 전염성 병원균(즉, 스태필로코코스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코코스 아갈락티에(*Streptococcus agalactiae*) 및 스트렙토코코스 디스갈락티에(*Streptococcus dysgalactiae*)) 및 암소의 환경에 존재하는 환경 병원균(콜리형 세균, 스트렙토코코스 아갈락티에 이외의 스트렙토코코스, 및 코아굴라제(coagulase)-음성 스트렙토코코스)로 구분될 수 있다.

감염은 병의 심각한 징후를 나타내어 임상적으로 분명하거나 분명한 증세 없이 준임상적일 수 있다. 일반적 임상 징후는, 직장 온도의 증가(고열에 이름) 및 암소의 전반적 건강 상태의 심각한 악화(사료 섭취의 전무 또는 감소, 전반적 상태의 손상)를 나타낸다. 국소 임상 징후는 감염된 유방구(udder quarter)의 전형적 염증 반응(적색, 종창, 가운 및 통증)과 관련된 육안상의 우유 질의 변화를 포함한다. 임상적 및 준임상적 유선염은 모두 우유 생산을 감소시킨다. 젖소의 유방 감염의 정도는 우유에 존재하는 체세포 수의 측정을 통해 통상적으로 평가된다.

유방의 감염을 치료 및 예방하기 위하여 항생제가 통상적으로 사용되며, 다양한 제품이 이용될 수 있다. 비록 새로운 항생제 발표가 계속 소개되고 있으나, 동물 보건 회사 및 낙농업계는 유선염의 치료, 방지(metaphylaxis) 및 예방을 위한 대안을 점점 찾고 있다. 항생제는 통상적으로 유방내 주사에 의해 투여되며, 감염이 심각한 경우에 항생제가 추가로 비경구적으로 투여될 수 있다. 유방내 제제는 폐기가능한 1회용 주사기 또는 관으로 제공된다.

염증(소염) 및 체온(해열)을 감소시키기 위하여, 스테로이드계 소염제(SAID)를 항생제와 함께 사용하는 것이 익히 정립되었다. 비경구 및/또는 유방내 항생제 요법과 병용하여, SAID를 전신 투여할 수 있다. 유방내 치료를 위해, 여러 제품이 복합 제품(항생제 및 SAID)으로서 이용될 수 있다. 그러나, 이들 제품의 대부분은, 예를 들어 오래된 데이터 및 추가적 제품 공급을 위한 대대적인 투자의 필요성 때문에, 재등록되지 않았다. 비록 스테로이드 주사자가 현재는 가장 큰 시장 규모를 갖지만, 미래에는 사라질 것 같다.

최근에, NSAID(비-스테로이드계 소염제)가 SAID에 비해 면역억제 효과를 나타내지 않으며 염증(소염), 통증(진통), 체온(해열) 및 내독소 관련 징후의 감소에서 입증된 효능을 보이기 때문에, 유선염 치료, 즉 급성 임상 유선염의 경우에 NSAID(비-스테로이드계 소염제)의 가치가 크게 중요해졌다. 현재, 소를 위한 여러 NSAID가 시판되고 있으며, EU 내 여러 국가에서 허가되었다: 플루닉신 메글루민(flunixin meglumine)(Finadyne^R Injection, Schering-Plough Animal Health), 케토프로펜(ketoprofen)(Ketofen^R 10%, Merial), 멜록시캄(Metacam^R, Boehringer Ingelheim) 및 톨펜아미드 산(tolfenamid acid)(Tolfedine^R). 모든 제품은 비경구 투여용으로 허가되었다.

NSAID 플루닉신 메글루민의 유방내 사용에 대한 제1 예비 데이터가 이용가능하다 [참조 문헌: Fitzpatrick, J., Young F.J., Eckersall, D., Logue D.N., Knight C. J., Nolan, A., 1998, Recognizing and controlling pain and inflammation on mastitis Proceedings, British Mastitis Conference]. 플루닉신은, 슈어링-플로우 애니멀 헬스(Schering-Plough Animal Health)에 의해 제조된 항생제(아목시실린/클라불란산)와 함께, 특별히 제조된 비히클로 유방내 주입되었다. 그러나, 플루닉신의 사용은 통증 감지에 있어 유의한 효과를 갖지 않으며, 즉 유선염 증례의 유방내 치료는 통증에 대한 반응을 증가시키는 부작용을 야기시켰다. 이는 국소 투여되었을 때 NSAID 플루닉신의 자극에 의해 야기될 수 있다. 이러한

결과는 NSAID의 국소 투여에 관한 문헌들에 기재되어있다 [참조 문헌: Loscher W., Ungemach F.R. und Kroker R., Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 5. überarbeitete Auflage, aus: Lokale Therapie (Haut, Euter, Auge) Ungemach F.R., Kietzmann M. und Ehinger A.M., S. 445, 2002].

현재, 수유 암소의 급성 유선염 증례의 치료를 위한 NSAID 유방내 주사제는 시판되고 있지 않다.

그러나, 멜록시캄의 약제학적 용도 또는 특성에 관한 선행 기술이 존재한다:

EP-A-0 002 482는 특히, 활성 물질의 메글루민 염, 염화나트륨 및 물로 이루어진 멜록시캄의 2% 주사 용액의 예를 보여 준다.

EP-A-0 945 134에는, 멜록시캄 및 이의 염, 즉 나트륨 염, 암모늄 염 및 메글루민 염의 수용액에서의 pH-의존 용해도 특징이 기재되어있다.

WO 99/59634 A1에는 0.5% 멜록시캄을 함유하는 점안 용액이 기재되어있다.

추가로, 시판 중인 0.5% 및 2% 멜록시캄 용액은 작은 동물들, 소 및 돼지에 사용된다. 징후는 예를 들어 호흡기 질환, 과행 및 유선염과 같은 염증 질환이다.

최종적으로, WO 03/049733에는, 용해된 멜록시캄 염 35 내지 100 mg/ml 및 포유동물의 호흡기 질환 및 염증을 치료하는데 적합한 하나 이상의 첨가제를 함유하는 무침 주사용, 고농축 안정성 멜록시캄 용액이 기재되어있다.

따라서, 본 발명의 목적은, 공지된 NSAID의 사용과 관련된 위에 언급된 문제를 극복한, 염증 질환, 특히 유선염, 특별히 급성 증례의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 치료제는 항생제의 보조 치료제 및/또는 전신 치료제로서 사용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

놀랍게도, 적당한 멜록시캄 제형이, 유방에서의 국소 임상 징후를 감소시키고 통증을 완화시키기 위하여, 급성 유선염 증례의 유방내 치료에 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

따라서, 본 발명은, 포유동물에서 미생물에 의해 야기된 질환의 유방내 치료를 위한 수의학용 조성물을 제조하는데 있어서, 특히 유선염의 유방내 치료를 위한 수의학용 조성물을 제조하는데 있어서, 멜록시캄 또는 유기 또는 무기 염기의 약제학적으로 허용되는 멜록시캄 염, 하나 이상의 비히클 및 하나 이상의 적당한 첨가제를 함유하는 제형의 용도를 제공한다.

이미 기재된 바와 같이, 선행 기술에 지금까지 공지된 NSAID는 유방내 사용을 위한 것이 아니다. 위에 언급된 연구들은 NSAID의 국소 투여, 예를 들면 유방내 주입이 통증에 대한 반응을 증가시키는 부작용을 일으킨다는 것을 보여주었다. 결과적으로, NSAID 중의 하나, 즉 멜록시캄이 다른 NSAID에 의해 제공되는 부작용을 나타내지 않으면서 유방 상에 직접 사용될 수 있거나, 유방 속에 적용될 수 있으며 탁월한 치료 효과를 가져오리라는 것을 기대할 수 없었다.

실제로, 본 발명의 멜록시캄 제형의 사용은, 유선염과 같은 염증성 질환이 있는 유방구(udder quarter) 내의 유두관을 통해 도입되는 경우, 국소 염증 증상의 감소를 가져온다. 본 발명에 따라 사용되는 멜록시캄 제형은 국소 소염 효과를 나타내므로, 임상적 개선 뿐만 아니라, 염증 매개인자 농도의 감소를 가져온다.

멜록시캄 함유 제형은 우수한 국소 관용성(tolerance)을 갖는다. 유방내 투여는 표적 조직 내에 매우 신속히 효과적인 농축을 가져온다.

바람직한 태양에 따르면, 본 발명에 따른 제형은 멜록시캄 또는 멜록시캄 염을 0.1 내지 50 mg/ml, 바람직하게는 0.5 내지 30 mg/ml, 보다 바람직하게는 1 내지 20 mg/ml, 특히 바람직하게는 2 내지 15 mg/ml, 특별히 바람직하게는 3 내지 8 mg/ml, 특별히 4 내지 6 mg/ml의 농도로 함유한다. 가장 바람직한 농도는 5 mg/ml이다.

본 발명에 따르면, 유방구 당 바람직한 멜록시캄 또는 멜록시캄 염의 양은 1 내지 100 mg, 바람직하게는 5 내지 60 mg, 보다 바람직하게는 10 내지 40 mg, 특히 바람직하게는 15 내지 40 mg, 특별히 바람직하게는 20 내지 40 mg, 특별히 25 내지 35 mg이다. 가장 바람직한 양은 30 mg이다.

따라서, 당해 활성 물질은 1 내지 50mg의 적은 양으로 투여된다. 따라서, 염증 질환을 치료하는데 요구되는 약제의 사용을 최소화시키는 것이 가능하다.

본 발명에 사용된 멜록시캄-함유 제형은, 멜록시캄 또는 멜록시캄 염에 추가하여, 하나 이상의 비히클 및 하나 이상의 첨가제를 함유할 수 있다. 비히클에 따라, 다른 첨가제가 적절히 선택될 수 있다. 비히클은 물 및/또는 오일로부터 선택될 수 있으므로, 수성계 또는 유성계가 생성되며; 중간계도 또한 가능하다.

본 발명에 따른 "수성계" 또는 "유성계"란 용어는 비히클의 주요 부분이 물 또는 오일로부터 유래된 것으로 이해하여야 할 것이다. "비히클"은, 제형이 수용액과 같은 용액, 하이드로겔; 마이크로에멀전, 수중유 유탁액 또는 유중수 유탁액과 같은 유탁액, 또는 현탁액 등으로 형성되도록, 활성 물질, 즉 멜록시캄 및 첨가제를 필수적으로 분산시키는 매질 또는 담체인 것으로 이해하여야 할 것이다.

본 발명에 있어서, "용액"이란 표현은 분산계 뿐만 아니라 참용액 및 중간 단계를 포함하는 것으로 이해하여야 할 것이다.

수성계가 선택된다면, 멜록시캄이 염의 형태로 사용된다. 본 발명에서 사용된 멜록시캄 염은 메글루민, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 염일 수 있으며, 멜록시캄 메글루민 염이 바람직한 것으로 언급된다.

메글루민 및 멜록시캄은 9:8 내지 12:8의 몰비, 바람직하게는 11:8의 몰비, 특히 약 10:8의 몰비로 사용될 수 있다.

수성 매질에서, 첨가제가 가용화제, 보존제, 최적 pH 범위를 달성하기 위한 완충 물질 및 임의의 다른 첨가제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다면 유리할 것이다. 당해 계는 임의로 적당한 겔화제 및/또는 점도 증강제를 함유하므로, 점성 수용액 또는 하이드로겔로 될 수 있다. 적합한 계는 멸균 점성 수용액 또는 하이드로겔, 멸균 유탁액 (예: 수중유), 또는 멸균 유성 현탁액일 수 있다.

추가 첨가제가 시트르산, 레시틴, 글루콘산, 타르타르산, 인산 및 EDTA 또는 이의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

유성계가 선택된다면, 첨가제는 바람직하게는 하나 이상의 오일, 하나 이상의 산화방지제 및 임의로 하나 이상의 점증제로부터 선택될 수 있다. 다른 첨가제가 존재할 수 있는 것은 당연한 일이다.

적합한 제형은, 활성 물질인 멜록시캄을 매우 낮은 농도, 예를 들면 0.1 내지 수 %, 예컨대 약 2%로 함유하고, 제형 중에 첨가제가 존재하는 유방내 사용(예를 들어, 유럽 약전(Ph. Eur.)의 요건에 따름)을 위한 제제이며, 이는 본원에서 이후 상세히 설명될 것이다.

첨가제는 완충제, 가용화제, 겔화제, 점도 증강제, 보존제, 오일, 산화방지제, 유화제, 발포제, 등장화제, 분사제 가스 및/또는 점증제로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 그러나, 첨가제가 수성계 또는 유성계 하에서 논의되더라도, 필요하거나 원한다면, 상기 첨가제가 다른 계에 존재할 수도 있다.

수성계의 바람직한 첨가제:

가용화제로는, 수의학 분야에서 적합한 모든 공지된 가용화제, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (예: 폴록사머(Poloxamer) 188), 글리코푸롤, 아르기닌, 리신, 피마자유, 프로필렌글리콜, 솔케탈(solketal), 폴리소르베이트, 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 크실리톨, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 콜레스테롤, 12-하이드록시스테아르산-PEG660-에스테르, 프로필렌글리콜 모노스테아레이트, 폴리옥시-40-수소화 피마자유, 폴리옥실-10-올레일-에테르, 폴리옥실-20-세토-스테아릴에테르 및 폴리옥실-40-스테아레이트, 또는 소르비톨, 만니톨 및 크실리톨의 혼합물, 바람직하게는 폴리에틸렌글리콜, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 글리코푸롤, 폴리비닐피롤리돈, 레시틴, 콜레스테롤, 12-하이드록시-스테아르산-PEG660-에스테르, 프로필렌글리콜 모노스테아레이트, 폴리옥시-40-수소화 피마자유, 폴리옥실-10-올레일-에테르, 폴리옥실-20-세토스테아릴에테르 및 폴리옥실-40-스테아레이트가 사

용될 수 있다. 특히 바람직한 것은 폴리에틸렌글리콜, 글리코푸롤 및 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌-공중합체, 특히 폴리에틸렌글리콜 (예: 마크로골(Macrogol) 300) 및 폴리옥시틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (예: 폴록사머 188)가 있다.

약제 분야에서 사용될 수 있는 것으로 공지된 모든 보존제, 예를 들면 에탄올, 벤조산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염, 소르브산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페닐에탄올, 페닐수은 니트레이트, 메틸-, 에틸-, 프로필- 또는 부틸-p-하이드록시벤조에이트, 페놀, m-크레솔, p-클로로-m-크레솔 또는 벤잘코늄 클로라이드가 사용될 수 있다. 특히 바람직한 것은 에탄올, 벤조산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염, 소르브산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염, 클로로부탄올, 벤질알코올, 페닐에탄올 및 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸 p-하이드록시벤조에이트이며, 보다 바람직하게는 에탄올, 벤조산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염, 소르브산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염이며, 특별히 바람직하게는 에탄올이다.

본 발명에 따른 수성 매질을 함유하는 제형이 알카리 범위의 pH 값을 갖는다면 유리할 것이다. 이때, pH 값은 8 내지 10, 바람직하게는 8.5 내지 9의 범위, 보다 바람직하게는 8.7 내지 8.9, 특히 8.8로 조정될 수 있다. 그러나, 산성 범위의 pH 값도 가능하지만, 알카리 pH 범위가 특히 바람직하다. 보다 알카리성 범위에서는, 멜록시감-함유 제형이 수성 함유액인 경향이 있는 반면에, 보다 산성 범위에서는 이는 차라리 현탁액인 경향이 있다.

따라서, 8 내지 10의 pH 값을 달성하는데 사용되는 완충제는, 예를 들면 글리신, 글리신과 HCl의 혼합물, 글리신과 수산화 나트륨 용액의 혼합물 및 이의 나트륨 및 칼륨 염, 칼륨수소 프탈레이트와 염산의 혼합물, 칼륨수소 프탈레이트와 수산화 나트륨 수용액의 혼합물 또는 글루탐산과 글루타메이트의 혼합물일 수 있다. 글리신, 글리신과 HCl의 혼합물, 및 글리신/수산화나트륨 수용액의 혼합물, 특별히 글리신이 특히 바람직하다.

적합한 젤화제는 예를 들면 셀룰로스 유도체, 예컨대 하이드록시에틸 셀룰로스이다.

다른 적합한 첨가제는 예를 들어 시트르산, 레시틴, 글루콘산, 타르타르산, 인산, 염화나트륨 및 EDTA와 같은 등장화제 또는 이의 알카리 금속 염이다.

바람직하게 사용되는 본 발명의 제형은, 메글루민 또는 멜록시감의 나트륨 염 이외에, 가용화제로서 폴리에틸렌글리콜, 글리코푸롤 및/또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 특히 폴리에틸렌글리콜 (예: 마크로골(Macrogol) 300) 및/또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 (예: 폴록사머 188); 보존제로서 에탄올, 벤조산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염 또는 소르브산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염, 특히 에탄올; 및 완충제로서 글리신, 글리신/HCl의 혼합물 또는 글리신/수산화나트륨 용액의 혼합물, 바람직하게는 글리신, 및 추가적 첨가제로서 임의의 이나트륨 EDTA를 함유한다.

유성계의 바람직한 첨가제:

적당한 유성 성분은, 약제를 제조하는데 있어서 선행 기술로부터 공지된 임의의 활성 물질일 수 있으며, 예를 들면 식물성 기름, 특히 목화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 평지씨유, 참깨유 및 두유, 또는 적당한 쇠 길이의 트리글리세리드, 예컨대 분획화된 코코넛 오일, 또는 이소프로필미리스테이트, -팔미테이트 또는 미네랄 오일 또는 에틸올레이트 또는 이의 혼합물일 수 있다. 바람직한 오일은 식물성 기름, 예를 들면 옥수수씨유, 참깨유 및 땅콩유로부터 선택될 수 있다.

사용된 산화방지제는 선행 기술로부터 공지된 임의의 산화방지제일 수 있으며, 바람직하게는 세사몰(sesamol), 알파-토코페롤 (비타민 E), 부틸하이드록시톨루엔 (BHT) 또는 부틸하이드록시아니솔 (BELA)이다.

알루미늄 모노스테아레이트, 수소화 피마자유, 카복시메틸 셀룰로스 또는 이의 염과 같은 점증제의 사용이 또한 적합할 수 있다.

존재할 수 있는 그외 첨가제는 유화제, 발포제 및 분사제 가스일 수 있다.

사용된 바람직한 유화제로는, 선행 기술로부터 공지된 유화제 이외에, 피마자유의 폴리옥시에틸렌 유도체 또는 폴리옥시에틸렌 알킬에테르가 포함된다.

사용된 발포제는 약품 인가 법 하에 허용되고 선행 기술로부터 공지된 임의의 발포제일 수 있으며, 바람직하게는 다양한 지방산의 폴리옥시에틸렌 소르비탄에스테르 (폴리소르베이트)이다.

적합한 분사제 가스는 의학 분야에서의 사용을 위해 인가되고 선행 기술로부터 공지된 모든 분사제 가스일 수 있으며, 예를 들어 CO₂, N₂O, N₂, 프로판/부탄 혼합물, 이소부탄, 클로로펜타플루오로에탄 (CClF₂-CF₃), 옥타플루오로사이클로부탄 (C₄F₈)이다.

일부 제형이 예로써 실험 편에서 후술될 것이다.

수성계 또는 유성계인 본 발명에 따른 제형은 주위 온도에서 수 주 이상 개방하여 둔 후에도 통상의 보존 기간을 가질 수 있다.

본 발명에 따라 사용된 제형은 미생물에 의해 유도된 질환, 특히 유선염, 더구나 급성 증례를 치료하는데 적합하다. 이는 포유동물, 특히 노동 동물 또는 농장 동물을 치료하는데 적합하다. 당해 치료제는, 전신 및/또는 국소로 투여되는 항생제와 함께 주어질 수 있다.

본 발명에 따른 제형은 문헌에 공지된 제형 제조 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 적당한 첨가제가 멜록시캄/멜록시캄 염 제제에 첨가될 수 있다.

본 발명의 멜록시캄 함유 제형은 크림제, 연고제, 로션제, 유중수 또는 수중유 유탁액, 에어로졸 포음 또는 주사기 제형의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 종류의 약제 형의 제조는 선행 기술에 그 자체가 익히 공지된 되어있다.

바람직하게는, 주사기 제형이 사용되어 진다. 주사기는, 당해 제형을 유방내로, 즉 유두관을 통해 유방으로 주사할 수 있는 수단을 포함하며, 당해 제형은 1회용으로 사용되고 폐기될 수 있으며, 적당한 개구부, 도관 또는 뚫힌 바늘과 같은 전달 시스템을 함유하는 포장재, 저장기, 약병(phiole), 시린지 또는 튜브 등에 존재한다. 이러한 유방내 적용형은 표적 기관 내에서 우수한 분포 및 활성의 증가를 달성할 수 있다.

본 발명의 이점은 다양하다:

본 발명에 따른 제형의 사용은, 염증 질환, 특히 유선염의 치료를 위해 유방내 투여될 수 있는 활성물질 멜록시캄/멜록시캄 염의 제제를 제공함으로써, 선행 기술에서 발생하였던 문제를 극복한다.

비록 유방 조직이 극히 민감한 조직이지만, 본 발명의 멜록시캄 제형의 사용은 우수한 국소 관용성을 가진다. 비경구 투여로만 사용될 수 있는 공지된 다른 NSAID는 유방내 적용하기에 적합하지 않은데, 이는 이들이 조직 자극을 일으키기 때문이다.

반대로, 본 발명의 멜록시캄 제형의 사용은, 염증 질환, 예를 들어 유선염이 있는 유방구에 도입된 경우, 국소 염증 증상의 감소를 가져온다. 멜록시캄 제형은 국소 소염 효과를 나타내므로, 임상 개선뿐만 아니라 염증 매개인자 농도의 감소를 가져온다. 게다가, 유방내 투여는 표적 조직 내에 매우 신속하게 효과적인 농축을 가져온다.

본원에서 이후에 기재되는 실험적 결과는, 본 발명에서 소량의 멜록시캄의 사용으로 포유동물의 유선염의 치료를 기대할 수 있다는 명백한 증거를 제공한다.

상기된 본 발명은 이후, 본 명세서로부터 당업자에게는 명백한, 다양한 다른 양태를 보여주는 실시예에 의해 설명될 것이다. 그러나, 실시예 및 상세한 설명은 단지 설명을 위한 것이지, 본 발명을 제한하는 것으로 간주하여서는 안된다는 것을 분명히 지적하는 바이다.

실시예

아래의 실시예 1 내지 3에서, 수성계 또는 유성계 중에 멜록시캄 또는 멜록시캄 염을 함유하는 본 발명에 따른 제형은 유방내 사용을 위해 제조되었다(유럽 약전의 요건에 따름). 당해 제형은 아래의 표 1 내지 3에 기재된다.

또 다른 실시예 4 및 5는, 본 발명의 제형의 국소 조직 관용성 및 효능을 보여주기 위하여 수행된 연구에 대해 기술한다.

실시예 1:

본 발명의 제형 1은 주사기 용액의 형태로 제조되었다.

[표 1]

성분	g/100 ml
멜록시캄	0.500
메글루민	0.3125
글리코푸롤	10.000
폴록사머 188	5.000
에탄올	15.000
염화나트륨	0.600
글리신	0.500
수산화나트륨	pH 8.7 를 수득하기에 충분한량
주사용 수	ad 100 ml

실시예 2:

본 발명의 제형 2는 주사기 용액의 형태로 제조되었다.

[표 2]

성분	g/100 ml
멜록시캄	0.500
메글루민	0.3125
글리코푸롤	10.000
폴록사머 188	5.000
카복시메틸셀룰로스 나트륨	5.000
에탄올	15.000
염화나트륨	0.600
글리신	0.500
수산화나트륨	pH 8.7 를 수득하기에 충분한 양
주사용 수	ad 100 ml

실시예 3:

본 발명의 제형 3은 유성 현탁액의 형태로 제조되었다.

[표 3]

성분	g/100 ml
멜록시캄	2.000
알루미늄 모노스테아레이트	2.000
알과 토크페롤	0.050
참깨유	ad 100 ml

실시예 4:

- 국소 조직 관용성 연구 -

수유 암소의 유선에서 멜록시캄의 관용성을 조사하는 연구가 1983년 수행되었다 [참조: Ziv G., 1983, Udder irritation studies with compound UH-AC 62 XX in cows, Internal Report of Boehringer Ingelheim GmbH (지금까지 발행되지는 않았음)]. 전부 12 마리의 암소가 본 연구에 포함되었다: 8마리의 암소는 정상 유방을 가졌다. 즉 병원균이 전혀 분리되지 않았고 체세포 계수 (SCC)가 500,000개 세포/ml(우유) 미만이었다. 4 마리의 암소는 젖을 분비하는 유방구 중 하나 이상에서 750,000개 세포/ml(우유)를 나타내었다.

멜록시캄을 땅콩유 중에 용해시키고, 10mg의 멜록시캄을 함유하는 10 ml 용적을 유방에 주입하였다. 두 개의 좌측 유방구를 멜록시캄으로 처리한 반면, 우측의 유방구에는 10 ml 땅콩유를 주입하였다 (대조군). 8 마리의 암소 (정상 유방 분비를 갖는 4 마리 및 증가된 체세포 계수를 갖는 4 마리)에는, 상기 치료제를 1회 투여하였으며, 또 다른 4 마리의 암소 (정상 유방 분비)에는 24 시간 후 치료를 반복하였다. 1회 및 반복된 치료 후 SCC가 일시적으로 약간 상승하였으나, 체세포 계수는 결코 정상 유방구에서는 500,000 SCC/ml를 넘지 못했으며, 치료 후 2일 또는 3일째에 치료 전 수준으로 감소하였다. 일반적으로, 멜록시캄을 사용한 치료는, 대조군 유방구에 비해 단지 다소 높은 SCC를 초래했다. 일시적인 염증이 있는 유방구에서는, 멜록시캄 또는 땅콩유의 주입 후에 SCC가 높게 유지된다. SCC의 증가는 낮은 국소 관용성을 나타내는 것이다.

따라서, 멜록시캄은, 유방구 당 10 mg 멜록시캄의 용량으로 유방내에 투여되는 경우에, 정상 유방구 및 일시적 염증이 있는 유방구에서 조직 자극을 전혀 일으키지 않았다.

실시예 5:

- 효능 및 투여량 결정 -

연구 계획 및 방법

대응 그룹을 이용한 맹검-생체내 연구를 2003년 수행하였다. 본 연구는 GLP(Good Laboratory Practices)에 따라 수행되었다.

하나의 뒤쪽 유방구에 이. 콜라이(*E. coli*) 내독소 026:B6 지질다당류를 유방내 주입하는 방법으로, 20 마리의 수유 암소에서 임상적 유선염을 실험적으로 유발하였다. 내독소-시험감염(challenge) 한지 2 시간 후, 시험감염된 유방구에 멜록시캄을 실험상의 제형으로 국소 투여하여 치료하였다. 상기 암소들을, 각각 5 마리의 암소를 포함하는 4개의 치료 그룹으로 나누었다: 내독소-시험감염된 유방구 당 미치료, 10 mg 멜록시캄, 30 mg 멜록시캄, 및 50 mg 멜록시캄 치료 그룹.

상기 동물들을 내독소-시험감염 전, 및 내독소-시험감염 후 2h (치료 전), 4h, 6h, 8h, 10h, 24h, 34h, 48h, 72h, 7일 및 14일째에 임상 검사를 하였다.

시험감염된 유방구의 크기는 아래의 스코어를 사용하여 기록하였다:

0 정상

1 20% 이하로 약간 증가

2 20 내지 50% 증가

3 50% 이상 증가

2분 동안의 반추위(ruminal) 수축을, 좌측 허리주위 와(paralumbal fossa)에서 청진에 의해 조사하였다. 어떠한 종류의 통증 상태에서도, 반추동물의 반추위 수축의 빈도가 감소하는 경향이 있다.

염증의 관련 매개체인 트롬복산 B₂ (TBX)의 분석을 위한 우유 샘플을, 내독소-시험감염 전, 및 내독소-시험감염 후 2h (치료 전), 4h, 6h, 8h, 10h 및 24h째에 내독소-시험감염된 유방구에서 채취하였다.

우유 체세포 계수 (SCC)를 내독소-시험감염 전, 및 시험감염 후 10h, 24h, 34h, 48h, 72h, 7일 및 14일째에 측정하였다.

결과

내독소-시험감염 2 시간 후, 암소들은 유선염의 전신 및 국소 증상을 나타내었다. 암소들은 일반적 태도를 벗어난 모습을 보였으며, 호흡 속도가 증가하였고, 직장 온도가 증가하였으며, 반추위 수축의 빈도가 감소하였다. 국소 증상은 시험감염된 유방구에서의 종창, 통증 및 변화된 분비이었다. 이들 증상은 내독소 시험감염한지 4-6 시간 후 가장 심하였다. 이후, 이는 내독소-시험감염 후 24 시간 동안 감소하였다.

시험감염 후 24 시간 동안 내독소-시험감염된 유방구의 크기는 도 1에 표시하였다.

주의: 모든 그래프에서, 치료 그룹에 의한 평균 \pm 95% 신뢰 구간이 표시된다. 화살표는 멜록시캄의 치료 - 검사 직후 2시간째 - 를 나타낸다.

내독소-시험감염 전 - 0 시간째에, 모든 유방구의 스코어는 0이었다. 2 시간째 - 치료 전 - 에, 유방구는 크기 면에서 어느 정도의 증가를 나타내었다. 치료되지 않은 유방구가 시험감염 후 24 시간 동안 더 커지는 명백한 성향이 있었다. 이러한 차이의 관련성을 설명하기 위하여, 미치료 그룹 및 10 시간째에 30 mg 멜록시캄으로 치료한 그룹을 예로써 비교하였다. 미치료 그룹에서 평균 \pm 표준 편차(S.D.)는 2.2 ± 0.84 인 반면, 30 mg 멜록시캄 그룹에서 이는 1.2 ± 0.44 이었다. 따라서, 표준화된 차이, 즉 S.D.로 나눈 평균치의 차이는, 최악의 시나리오로서 큰 S.D. (미치료 그룹)를 가지고 계산하였을 때, 1.2이었다. 표준화된 차이의 코헨(Cohen)의 평가에 따르면, 0.8 초과인 표준화된 차이는 큰 것으로 간주된다.

반추위 수축의 빈도는, 시험감염 후 모든 치료 그룹 중 2 내지 6 시간에서 최소한으로 감소하였다 (도 2 참조: 2분간의 반추위 수축). 반추위 수축의 빈도는 멜록시캄-치료된 암소에서 조기에 증가하는 경향이 있었다. 24시간째에, 미치료 그룹에서 평균 \pm S.D.는 2.4이었으며, 30 mg 멜록시캄 그룹에서 이는 3.4 ± 0.55 이었다. 따라서, 보다 큰 S.D. (미치료 그룹)으로 계산된 표준화된 차이는 0.9이었다. 이는 코헨에 따르면 큰 차이를 나타낸다 (상기 참조).

시험감염된 유방구의 우유 중의 TBX-농도는 시험감염 전에는 낮았다. 시험감염 후, TBX-농도의 상당한 증가가 관찰되었다 (도 3 참조: 내독소-시험감염된 유방구의 우유 중의 트롬복산 B₂ 농도). 정량화의 하한은 0.3 ng/ml이고, 상한은 4 ng/ml이었다. 이들 한계치를 넘는 값은 각각 0.3 및 4 ng/ml로 설정하였다. 치료된 유방구에서 TBX-농도는 미치료 유방구에서 보다 낮은 피크 농도에 도달하였다. 또한, TBX-농도가 더 신속히 감소하는 경향이 있었다. 미치료된 유방구와 멜록시캄 치료된 유방구 사이의 차이는 명백히 관련이 있다. 시험감염 후 6시간째 - 피크 TBX 농도를 갖는 시간 - 에, 미치료된 유방구 및 30mg 멜록시캄으로 치료된 유방구의 95% 신뢰 구간은 중첩되지 않았으므로, 통계학적으로 유의적인 차이를 나타낸다.

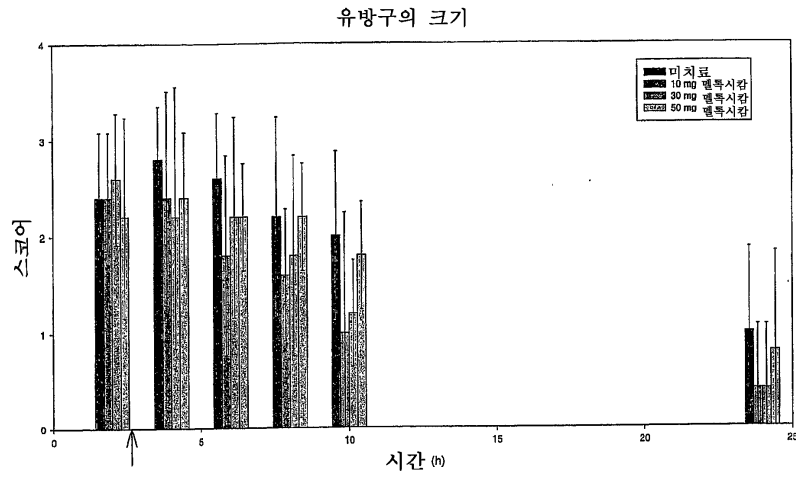
임상 연구 및 SCC는, 치료 후 2주 경과시 멜록시캄 치료의 낮은 국소 관용성의 징후를 전혀 나타내지 않았다.

결론

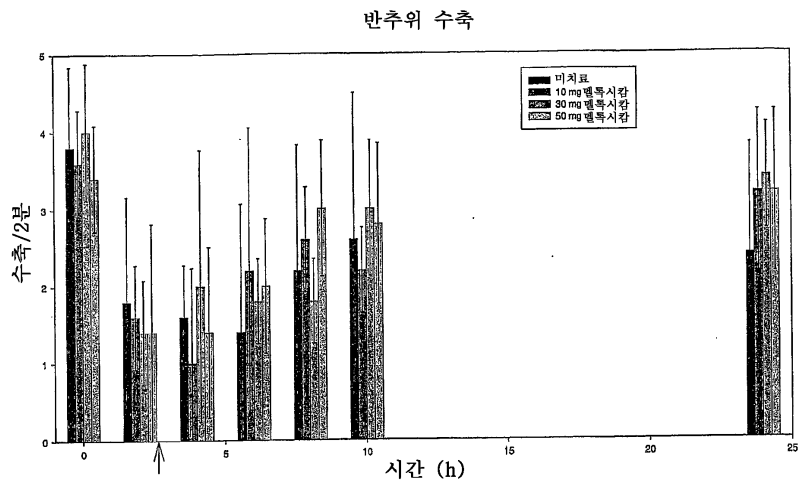
감염된 유방구 당 10 내지 50 mg 용량의 멜록시캄으로 유방내 치료하면, 내독소-유도된 소의 유선염으로 인한 국소 염증 및 통증이 감소되었다. 국소 및 전신 관용성이 우수하였다.

도면

도면1



도면2



도면3

