



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월15일
(11) 등록번호 10-1122495
(24) 등록일자 2012년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7076 (2006.01) *A61K 31/197*
(2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7010441
(22) 출원일자(국제) 2003년12월09일
 심사청구일자 2008년11월19일
(85) 번역문제출일자 2005년06월09일
(65) 공개번호 10-2005-0089815
(43) 공개일자 2005년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/005379
(87) 국제공개번호 WO 2004/052377
 국제공개일자 2004년06월24일
(30) 우선권주장
 0228723.3 2002년12월09일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌
Journal of Medicinal Chemistry 24:
947-954(1981)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 통증, 특히 통각과민의 치료를 위한스퐁고신 (2-메톡시아데노신) 의 용도

(57) 요 약

특히 통각과민의 치료를 위한 진통제로서의 스퐁고신 (2-메톡시아데노신) 의 용도가 기재되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

통증의 예방, 치료 또는 개선을 위한 스포고신, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 의약.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 통증이 통각파민인 의약.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 통각파민이 신경병성 통증인 의약.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 감각 뉴런에 대한 손상을 초래하는 질환에 의해 초래되거나 이와 연관된 것인 의약.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 장 통증, 췌장 통증, 골반/회음 통증, 하부 (lower) 요통을 포함하는 요통, 흉통, 심장통, 골반 감염 질환(PID)을 포함하는 골반 통증, 관절통, 경부통, 산과적 통증 (분만 또는 제왕절개), 암 통증, HIV 통증, 환지통, 척추 수술후 통증을 포함하는 수술 후 통증, 만성 신경병성 통증, 총상, 노상 교통 사고, 또는 화상에 의해 초래된 통증을 포함하는 물리적 외상 후 통증, 흉터 조직 통증, 급성 대상포진 통증, 암으로부터 유발된 급성 췌장염 패탄성 통증을 포함하는 급성 췌장염 패탄성 통증, 헤르페스 후 신경통, 또는 삼차 신경통의 예방, 치료 또는 개선, 또는 당뇨병성 신경병증, 다발신경병증, 근섬유통, 근막 통증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 좌골신경통 또는 허리 신경근병증, 척추관협착증, 측두 하악 장애, 신산통, 월경곤란증/자궁내막증에 의해 초래되거나 또는 이에 연관된 신경병성 또는 기타 통증의 예방, 치료 또는 개선을 위한 의약.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 통각파민이 염증성 통증인 의약.

청구항 7

제 1 항, 제 2 항 또는 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 염증성 또는 면역성 질환에 의해 초래되거나 또는 이에 연관된 것인 의약.

청구항 8

제 1 항, 제 2 항 또는 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 장 통증, 요통, 암 통증, 섬유근육통, 수술후 통증의 예방, 치료 또는 개선, 또는 골관절염, 류마티스 관절염, 류마티스양 척추염, 통풍 관절염과 같은 관절염성 상태, 또는 천식, 만성 폐쇄 폐질환, 섬유증, 다발경화증, 패혈증, 패혈 쇼크, 내독성 쇼크, 그람음성 쇼크, 독성 쇼크, 출혈 쇼크, 성인성 호흡곤란증후군, 뇌 말라리아, 장기 이식 거부, 암에 대한 속발성 통증, HIV, 만성 폐렴 질환, 규소폐증, 폐연화증 (pulmonary sarcosis), 골흡수 질환, 재관류 손상, 이식편 대 숙주 거부, 다발경화증, 중증 근무력증, 동종이식거부, 감염에 의한 발열 및 근육통, AIDS 관련 증후군 (ARC), 흉터종 형성, 흉터 조직 형성, 크론씨 병, 궤양성 대장염 및 발열 (pyresis), 과민대장증후군, 골다공증, 뇌 말라리아, 세균성 수막염, 또는 암포테리신 B 처리, 인터류킨-2 처리, OKT3 처리, 또는 GM-CSF 처리의 부작용에 의해 초래되거나 또는 이와 연관된 염증성 또는 기타 통증의 예방, 치료 또는 개선을 위한 의약.

청구항 9

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 스포고신이 또다른 진통제와 함께 포함되는 의약.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 기타 진통제가 아편유사제 수용체 아고니스트 또는 부분 아고니스트, 시클로옥시게나아제 저

해제, 나트륨 또는 칼륨 채널 조절자, 선택성 세로토닌 재흡수 저해제 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI), 또는 신경병성 통증을 치료하는 약제인 의약.

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

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 스포고신이, 투여량이 투여되는 대상체와 동종의 동물에서 서맥, 저혈압 또는 빈맥의 부작용을 일으키는 스포고신의 최소 혈장 농도의 1/5 내지 1/1000 의 혈장 농도를 제공하는 투여량으로 포함되는 의약.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 투여량이, 부작용을 일으키는 최소 투여량의 1/5 내지 1/100 인 의약.

청구항 21

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 스포고신이, 투여량이 투여되는 대상체와 동종의 동물에서 서맥, 저혈압 또는 빈맥의 부작용을 일으키는 스포고신의 최소 투여량의 1/5 내지 1/50 인 투여량으로 포함되는 의약.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 투여량이, 부작용을 일으키는 최소 투여량의 1/5 내지 1/10 인 의약.

청구항 23

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 스포고신이 6 mg/kg 미만의 양으로 포함되는 의약.

청구항 24

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 스포고신이 0.01 mg/kg 이상 6 mg/kg 미만의 양으로 포함되는 의약.

청구항 25

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 스폼고신이 0.1 mg/kg 이상 6 mg/kg 미만의 양으로 포함되는 의약.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 스폴고신이 0.1 내지 1 mg/kg 의 양으로 포함되는 의약.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 또는 비경구 투여용 의약.

청구항 30

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 1 일 2 또는 3 회의 빈도의 투여용 의약.

청구항 31

제 19 항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 의약.

청구항 32

제 21 항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 의약.

청구항 33

제 26 항에 있어서, 스폴고신이 0.2 내지 1 mg/kg 의 양으로 포함되는 의약.

청구항 34

제 29 항에 있어서, 스폴고신이 설하, 경피, 경막내 또는 점막내로 투여되는 의약.

청구항 35

스포고신, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 통증의 예방, 치료 또는 개선을 위한 약학 조성물.

명세서

[0001]

본 발명은 진통제 및 상기 진통제를 사용한 통증의 예방, 치료 또는 개선 방법에 관한 것이다.

[0002]

통증은 2 가지 요인을 갖는데, 각각 감각 뉴런의 활성화를 수반한다. 제 1 요인은 감각 뉴런이, 예를 들어 피부 위의 열 또는 압력의 결과 자극되는 경우 조기 또는 중기 상이다. 제 2 요인은 이미 손상된 조직을 자극하는 감각 메카니즘의 감수성 증가의 결과이다. 상기 제 2 요인은 통각과민으로 지칭하는데, 이는 조직 손상으로부터 오는 만성 통증의 모든 형태에 수반되나, 통증 지각의 조기 또는 중기 상에 있지 않다.

[0003]

그러므로, 통각과민은 조직 손상으로 초래되는 높아진 통증의 상태이다. 상기 상태는 상해를 입은 개인에 의해 당연히 손상된 조직의 보호를 고양하여 조직 복구를 위한 시간을 부여하도록 고안된 신경계의 자연스러운 응답성이다. 상기 상태의 두 가지 기초가 되는 원인이 있는데, 감각 뉴런 활성의 증가 및 척수에서 발생하는 조직손상 정보의 신경세포 처리에서의 변화이다. 통각과민은 만성 염증 상태에서의 허약 (예를 들어, 류마티스 관절염), 및 감각 신경 손상이 발생하는 경우 (예를 들어, 신경병성 통증)에 발생할 수 있다.

- [0004] 진통제의 2 가지 주요 계통이 공지되어 있다: (i) 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAIDs) 및 연관된 COX-2 저해제, 및 (ii) 모르핀계의 아편제. 두 계통의 진통제가 모두 정상적인 중간 또는 침해성 통증 제어에 유효하다. 그러나, 이들은 일부 유형의 통각성 통증 (hyperalgesic pain), 예컨대 신경병성 통증에 대해서는 덜 유효하다. 다수의 의학 실무자들은, 아편제 화합물의 투여로 인한 부작용 및 환자가 이에 중독될 수 있는 가능성때문에, 신경병증 통증에 효과를 내기 위해 필요한 높은 투여량에서는 아편제를 처방하는 것을 꺼려 한다. NSAIDs 는 아편제보다 훨씬 덜 강력하여, 훨씬 더 높은 투여량의 상기 화합물이 필요하다. 그러나, 이는 이들 화합물이 위장관의 염증을 초래하므로 바람직하지 않다.
- [0005] 아데노신 A1 수용체 아고니스트는 강력한 진통제로서 작용하는 것으로 공지되어 있으며 (Sawynok, Eur J Pharmacol. (1998) 347, 1-11), 아데노신 A2A 수용체 아고니스트는 항염증제로서 작용하는 것으로 공지되어 있다. 그러나, 아데노신계 요법의 개발은, 이들이 허용되지 않는 부작용을 가지므로 일반적으로 배제되어 왔다. 선택적인 A1 수용체 아고니스트는 서맥을 초래하며, A2A 수용체 아고니스트는 저혈압 및 빈맥을 유발하는 광범위한 혈관확장을 초래한다.
- [0006] 따라서, 신경병성, 염증성 및 기타 통각과민성 증후군에서의 통증 인지를 제어할 만큼 충분히 강력하며, 심각한 부작용을 갖지 않거나 또는 환자에게 중독되도록 하지 않는 진통제를 제공할 필요가 있다.
- [0007] 스폴고신은 1945년에 열대 해양 해면인 크립토테티아 크립타 (Cryptotethia crypta)로부터 최초로 분리된 화합물이다 (Bergmann and Feeney, J. Org. Chem. (1951) 16, 981, Ibid (1956) 21, 226). 스폴고신은 자연에서 발견된 최초의 메톡시퓨린이며, 2-메톡시아데노신 또는 9H-퓨린-6-아민, 9- α -D-아라비노퓨라노실-2-메톡시로도 공지되어 있다.
- [0008] 상기 스폴고신의 최초의 생물학적 활성을, 상기 화합물이 래트에서 근육 이완, 저체온증, 저혈압 및 항염증 활성을 갖는다는 것을 보여준 Bartlett 등에 의해 기재되었다 (J. Med. Chem. (1981) 24, 947-954) (항염증 활성을 래트 발바닥에서의 카라기난 유도성 부종의 저해로 평가되었다).
- [0009] 래트 아데노신 A1 및 A2A 수용체에 대한 스폴고신의 친화성이 측정되었다. 수득된 Kd 값은 A1 수용체에 대해 340 nM 였고, A2A 수용체에 대해 1.4 μ M 였다 (Daly et al., Pharmacol. (1993) 46, 91-100). 기니피그에서는, 스폴고신의 효능이 분리된 심장 시편에서 시험되었으며, 수득된 EC50 값은 아데노신 A1 및 A2A 수용체에 대해 각각 10 μ M 및 0.7 μ M 였다 (Ueeda et al J Med Chem (1991) 34, 1334-1339). 1990년대 초기에, 다른 아데노신 수용체 (A2B 및 A3 수용체) 가 클로닝되었으나, 상기 수용체에 대한 스폴고신의 활성을 전혀 연구되지 않았다. 상기 화합물의 낮은 잠재력 및 열악한 수용체 선택성은 이것이 더욱더 강력한 수용체 선택성의 신규 화합물이 합성될 수 있을 것으로서는 크게 무시당하도록 했다.
- [0010] 놀랍게도, 포유동물에 투여했을 경우 스폴고신이, 퓨린 수용체 아고니스트의 사용으로부터 예상되는 심각한 부작용없이 증가된 통증 감각 (예컨대, 신경병성 및 염증성 통각과민)의 상태에서의 현저한 통증 경감을 제공한다는 것을 발견했다.
- [0011] 본 발명에 따르면, 통증의 예방, 치료 또는 개선을 위한 의약 제조에서의 스폴고신의 용도가 제공된다.
- [0012] 용어 "스풀고신"은 본원에서 스폴고신 자유 염기 또는 스폴고신의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하도록 사용된다.
- [0013] 본 발명에 따른 스폴고신의 사용은 특히 상기 기재된 바와 같은 통증의 조기 또는 중기 상 이외의 통증의 예방, 치료 또는 개선에 관한 것이고, 특히 통각과민의 예방, 치료 또는 개선에 관한 것이다.
- [0014] 본 발명에서는 또한 통증의 예방, 치료 또는 개선이 필요한 대상에게 스폴고신을 투여하는 것을 포함하는, 통증 (특히 통각과민)의 예방, 치료 또는 개선 방법을 제공한다.
- [0015] 스폴고신은 아데노신 수용체를 활성화하는 것으로 공지된 것보다 훨씬 더 낮은 농도를 제공하는 것으로 예상되는 투여량으로 투여하는 경우에도 신경병성 및 염증성 통증으로 고생하는 포유류에서의 통증 인지 방해에 유용한 것으로 발견되었다. 따라서, 스폴고신은 다른 아데노신 수용체 아고니스트의 투여와 연관된 심각한 부작용을 초래하지 않고 신경병성 및 염증성 통증을 치료할 수 있다.
- [0016] 스폴고신 투여 후에는 정상적인 생리학적 통각에 대한 아무런 진통 효과가 관찰되지 않았다.
- [0017] 통각과민은 감각 신경에 직접, 또는 감각 신경에 의해 자극되는 조직에 대한 조직 손상의 결과이므로, 통증 인지에 포함된 통각과민의 요인인 다수의 질환 및 상태가 있다.

- [0018] 스폼고신은 장 통증, 요통, 암 통증, HIV 통증, 환지통, 수술 후 통증, 당뇨병 신경병증, 다발신경병증, 헤르페스 후 신경통 및 삼차 신경통을 포함하는 신경 장애의 결과로서 초래되는 통각과민의 예방, 치료 또는 개선을 위한 항-통각과민제로서 사용될 수 있다.
- [0019] 신경병성 통증의 요인을 포함하는 감각 신경에 대한 손상을 수반하는 기타 질환 또는 상태에는, 체장 통증, 골반/회음 통증, 하부 (lower) 요통, 흉통, 심장통, 골반 통증/PID, 관절통 (예를 들어, 건염, 윤활낭염, 급성 관절염에 동반되는 것), 경부통, 산과적 통증 (분만 또는 제왕절개), 만성 신경병성 통증, 척추 수술후 통증, 물리적 외상 후 통증 (총상, 노상 교통 사고, 또는 화상에 의해 초래된 통증을 포함), 흉터 조직 통증, 급성 대상포진 통증, 급성 체장염 파탄성 통증 (암), 또는 근섬유통, 근막 통통 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 좌골신경통 또는 허리 신경근병증, 척추관협착증, 축두 하악 장애, 신산통, 월경곤란증/자궁내막증에 의한 것이거나 또는 이와 연관된 신경통 또는 기타 통증의 예방, 치료 또는 개선에 대한 것이 포함된다.
- [0020] 스폼고신은 장 통증, 요통, 암 통증, 근섬유통, 수술 후 통증, 골관절염, 및 류마티스 관절염을 포함하는 염증성 질환의 결과로서 초래되는 통각과민의 예방, 치료 또는 개선을 위한 항-통각과민제로서 사용될 수 있다.
- [0021] 만성 염증과 연관되므로 통각과민이 통증 인지에 중요한 역할을 하는 기타 질환 및 상태에는, 기타 관절염성상태, 예컨대 류마티스양 척추염, 통풍 관절염, 또는 천식, 만성 폐쇄 폐질환, 섬유증, 다발경화증, 폐혈증, 폐혈쇼크, 내독성 쇼크, 그람음성 쇼크, 독성 쇼크, 출혈 쇼크, 성인성 호흡곤란증후군, 뇌 말라리아, 장기 이식 거부, 암에 대한 속발성 통증, HIV, 만성 폐렴 질환, 규소폐증, 폐연화증 (pulmonary sarcosis), 골흡수 질환, 재관류 손상, 이식편 대 숙주의 거부, 다발경화증, 중증 근무력증, 동종이식거부, 감염에 의한 발열 및 근육통, AIDS 관련 증후군 (ARC), 흉터종 형성, 흉터 조직 형성, 크론씨 병, 궤양성 대장염 및 발열 (pyresis), 과민대장증후군, 골다공증, 뇌 말라리아, 세균성 수막염, 또는 암포테리신 B 처리, 인터류킨-2 처리, OKT3 처리 또는 GM-CSF 처리의 부작용이 포함된다.
- [0022] 다수의 상기 언급된 질환 또는 상태에 수반되는 통증은 NSAIDs 및 아편제에 대해 비교적 저항성이다.
- [0023] 스폼고신이 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 투여될 수 있다는 것을 알 수 있다.
- [0024] 스폼고신의 적절한 투여량은 치료될 대상의 연령, 성별 및 체중, 및 투여 경로에 따라 가변적이다.
- [0025] 바람직하게는, 스폼고신은 투여량이 투여될 대상과 동종의 동물에서 서맥, 저혈압 또는 빈맥 부작용을 일으키는 최소 혈장 농도의 1/5 내지 1/1000 의 농도, 바람직하게는 1/5 내지 1/100 의 혈장 농도를 제공하도록 하는 투여량으로 투여된다.
- [0026] 대안적으로는, 스폼고신은, 투여량이 투여될 대상과 동종의 동물에서 서맥, 저혈압 또는 빈맥 부작용을 일으키는 스폼고신의 최소 투여량의 1/5 내지 1/50, 바람직하게는 1/5 내지 1/10 의 투여량으로 투여된다.
- [0027] 바람직하게는, 스폼고신은 6 mg/kg 미만, 바람직하게는 0.01 mg/kg 이상, 더욱 바람직하게는 0.05 mg/kg 이상, 가장 바람직하게는 0.1 mg/kg 이상의 투여량으로 투여된다. 더욱 바람직하게는, 스폼고신은 0.1 내지 1 mg/kg, 또는 0.2 내지 1 mg/kg 의 투여량으로 투여된다.
- [0028] 따라서, 70 kg 인간 대상체에 대한 바람직한 투여량은 420 mg 미만, 바람직하게는 0.7 mg 이상, 더욱 바람직하게는 3.5 mg 이상, 가장 바람직하게는 7.0 mg 이상이다. 더욱 바람직하게는 7 내지 70 mg, 또는 14 내지 70 mg 이다.
- [0029] 스폼고신은 임의의 적합한 경로, 바람직하게는 경구, 비경구, 설하, 경피, 경막내, 또는 점막내 투여될 수 있다.
- [0030] 바람직하게는 스폼고신은 1 일 2 또는 3 회 투여된다.
- [0031] 스폼고신이 또다른 진통제와 투여되는 경우, 추가적인 진통 효과가 수득될 수 있다는 것을 발견했다. 따라서, 스폼고신 및 기타 진통제가 원하는 수준의 진통 효과를 수득하기 위해, 각 약제가 단독으로 투여되는 경우 각각이 상기 수준을 달성하기 위해 필요한 것보다 더 적은 양으로 투여될 수 있다. 더 적은 양의 각각의 약제가 투여될 수 있으므로, 약제의 더 높은 투여량의 투여와 연관된 부작용이 경감된다. 대안적으로, 증가된 수준의 진통 효과가 스폼고신 및 더 많은 투여량의 기타 진통제 투여로 수득될 수 있다.
- [0032] 또다른 진통제와 투여되는 경우 바람직한 스폼고신의 투여량은 스폼고신 단독의 투여를 위한 상기 기재된 바람직한 투여량보다 더 적다.

[0033] 다른 진통제가 스포고신과 동일한 방식으로 작용하지 않는 경우 추가적인 진통 효과가 달성되는 것으로 여겨진다. 스포고신과 투여될 수 있는 적합한 기타 진통제에는, 아편유사제 (opioid) 수용체 아고니스트 및 부분 아고니스크 (예컨대, 모르핀, 디아모르핀, 펜타닐, 보프레노르핀, 코데인, 또는 이의 유도체), 시클로옥시케나 아제 저해제 (예컨대, 아스파린, 파라세타몰, 이부프로펜, 디클로페낙, 또는 이의 유도체), 나트륨 또는 칼륨 채널 조절자 (예컨대, 리그노케인, 또는 가바펜틴), 또는 선택성 세로토닌 재흡수 저해제 (SSRI's) (예컨대, 팍실) 이 포함된다.

[0034] 하기 실시예 4 는 스포고신의 항-통각파민성 특징이 아편유사제 수용체 안타고니스트 날록손의 공동투여에 의해 영향받지 않음을 보여, 스포고신이 아편유사제 수용체를 통해 작용하지 않음을 나타낸다. 하기 실시예 5는 스포고신 및 가바펜틴의 공동투여의 추가적인 진통 효과를 증명한다. 가바펜틴은 신경병성 통증에 유효하다. 통증 치료를 위해 고안된 기타 진통제가 스포고신과 함께 추가적인 진통 효과를 가질 것으로 예상된다. 상기 약제들에는 토파막스, 프레가발린, 지코니타이드 및 칸나비노이드 유도체가 포함된다.

[0035] 본 발명의 구현예는 첨부된 도면을 참고로 하여 하기 설명되는 하기 실시예에 기재된다:

[0036] 도 1은 카라기난 유도성 통각파민에 대한 스포고신 (0.6 mg/kg p.o.)의 항-통각파민 작용을 나타낸다. 항-통각파민 효과의, A: 시간 경과 의존성 (*p<0.05, **p<0.01 대 비히클 (Sidak 의 것), p>0.05 대 스포고신 및 IND (Dunnett 의 것)에 대해 5 시간에 걸친 BL); B: 항-통각파민 효과의 투여량 의존성;

[0037] 도 2는 신경병성 통증의 만성 연축 손상 모델에서의 스포고신 (0.6 mg/kg p.o.)의 항-통각파민 작용을 보여준다 (*p<0.05, **p<0.01 대 비히클 (ANOVA Sidak 의 것));

[0038] 도 3은 A: 정상 래트에서의 혈압 및 B: 심박수에 대한 스포고신 (0.6 mg/kg p.o.)의 영향을 보여준다.

[0039] 도 4는 신경병성 통증의 만성 연축 손상 모델에서의 날록손 존재시 및 부재시 스포고신 (0.6 mg/kg p.o.)의 영향을 보여준다.

[0040] 도 5는 신경병성 통증의 만성 연축 손상 모델에서의 스포고신 및 가바펜틴의 부가적인 영향을 보여준다.

실시예

실시예 1

[0043] 도 1: A. 스포고신 (0.624 mg/kg p.o.)은 인도메타신 (3 mg/kg, po)에 필적하는 효능으로 카라기난 (CGN) 유도성 열 통각파민 (CITH)을 저해한다.

[0044] B. 투여 후 3 시간 째에 스포고신에 대한 농도-응답성 관계. 카라기난 (2%, 10 마이크로리터)을 오른쪽 뒷발바닥에 투여했다. 열원을 처리 및 비처리 뒷발바닥에 근접하게 두었으며, 발바닥 피하기 대기시간에서의 차이가 나타난다. 스포고신을 카라기난과 동시에 투여했다.

실시예 2

[0046] 도 2: 스포고신 (0.624 mg/kg p.o.)은 래트 좌골 신경의 만성 연축 손상에 의해 초래된 열 통각파민을 저해한다. 마취 하에, 좌골 신경을 오른쪽 다리 중에 내보이도록 하고 4 개의 느슨한 결찰사를 신경 다발 주변에 매었다. 약 2 주 후, 래트는, 오른쪽 및 왼쪽 발바닥의 발바닥 피하기 대기시간에서의 차이로 판단하건데, 수술된 다리에서 열 통각파민이 발생했다. 스포고신의 투여는, 피하기 대기시간 사이의 차이 감소로 나타난 바와 같이 통각파민을 감소시켰다. 스포고신은 카르바마제핀 (CBZ, 100 mg/kg s.c.) 이상으로 유효했다.

실시예 3

[0048] 도 3: 스포고신 (0.624 mg/kg p.o.)은 혈압 및 심박수에 심각한 영향이 없다. 이식가능한 복사원격측정 장치를 군 당 6 마리의 복강에 위치시켰다. 장치의 압력 카테터를 복부대동맥에 삽입하고, 2 개의 전극으로 리드 II (lead II) 위치 (복강/우측 어깨의 왼쪽 측면)의 피부 밑에 터널을 형성했다. 각각의 래트를 데이터 입수를 위한 복사수용기 (DSI) 상의 그들 자신의 우리에 위치시켰다. A: 혈압, B: 심박수.

실시예 4

[0050] 도 4: 날록손 (1 mg/kg s.c.)의 존재 및 부재 하 모두, 스포고신 (1.2 mg/kg p.o.)은 래트 좌골 신경의 만성 연축 손상에 의해 초래된 정적 무해자극통증을 저해한다. 마취 하에, 좌골 신경을 오른쪽 다리 중에 내보이

도록 하고, 4 개의 느슨한 결찰사를 신경 다발 주변에 매었다. 약 2 주 후, 래트는, 오른쪽 및 왼쪽 발바닥의 발바닥 피하기 대기시간에서의 차이로 판단하건데, 수술된 다리에서 정적 무해자극통증이 발생했다. 스퐁고신의 투여는, 날록사민의 존재 및 부재 하에 증가된 발바닥 피하기 역치 (paw withdrawal threshold: PWT)에서의 증가로 나타난 바와 같이 통각과민을 감소시켰다. Veh: 비히클

[0051] 실시예 5

도 5: 스퐁고신 및 가바펜틴은 래트 좌골 신경의 만성 연축 손상에 의해 초래된 정적 무해자극통증을 저해한다. 스퐁고신 및 가바펜틴을 도면에 나타낸 바와 같이 상이한 비율로 투여했다 (p.o.). 투여된 전체 투여량을 가로축에 나타냈으며, 발바닥 피하기 역치 (PWT)는 세로축에 나타냈다. 두 화합물의 유효성이 추가적인 경우 예측되는 항-통각과민 효과 (각각의 약제 단독으로 수득되는 투여량 응답성 곡선으로부터 유도)는 (•)으로 나타낸다. 관찰된 효과는 (■)로 나타낸다. 관찰된 효과가 추가에 의해 예측되는 것과 현저히 다르다는 것이 분명하다.

[0053] 스퐁고신은 아데노신 수용체를 활성화하는 것으로 공지된 것보다 훨씬 더 낮은 농도를 제공하는 것으로 예측되는 투여량으로 투여되는 경우에도 신경병성 및 염증성 통증을 겪는 포유류에서의 통증 인지 저해에 유효하다.

상기 투여량으로, 동물의 심혈관 상태에서 변화를 초래하도록 심장 A1 수용체도 혈관 A2A 수용체도 충분히 자극되지 않는다는 것을 알 수 있다.

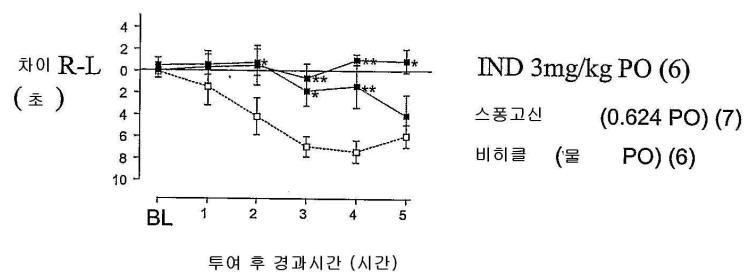
[0054] 따라서, 스퐁고신은 장 통증, 요통, 암 통증, 근섬유통, HIV 통증, 환지통, 골관절염, 류마티스 관절염, 헤르페스 후 신경통, 삼차 신경통, 다발신경병증, 당뇨병 신경병증 및 수술후 통증을 포함하는 신경 장애 또는 염증성 질환의 결과로 초래되는 통각과민의 치료를 위해 경구투여될 수 있는 항-통각과민제로서 사용될 수 있다.

도면

도면1

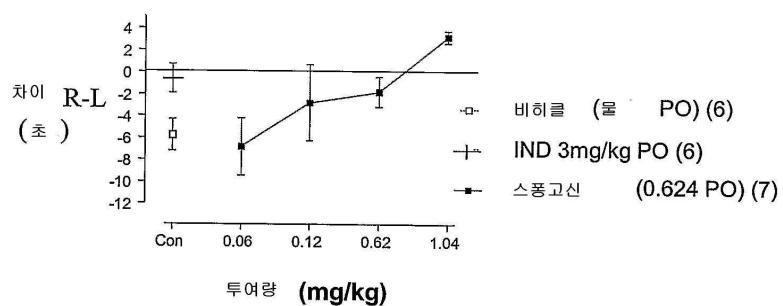
A)

차이 R-L

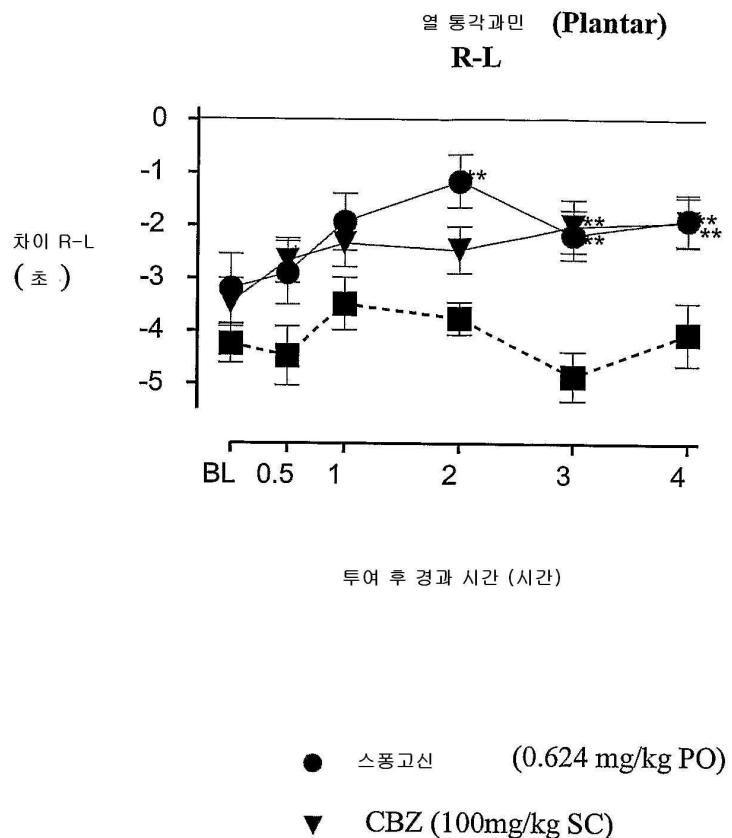


B)

CGN 3 시간 후

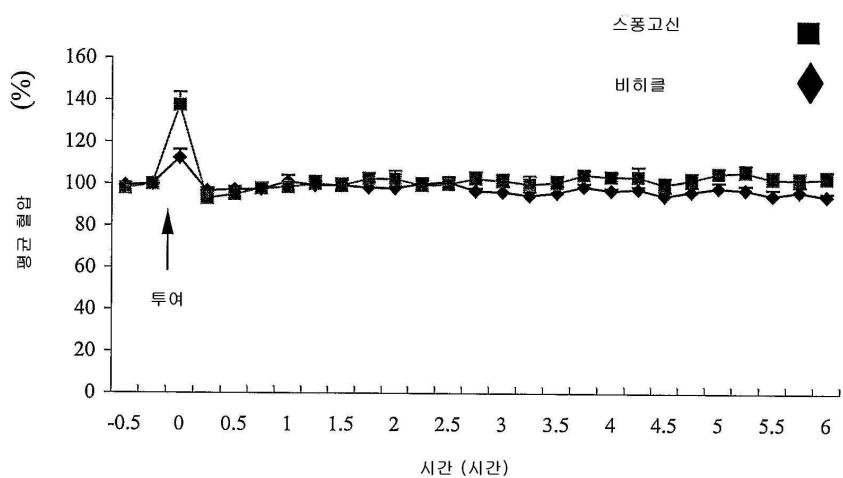


도면2

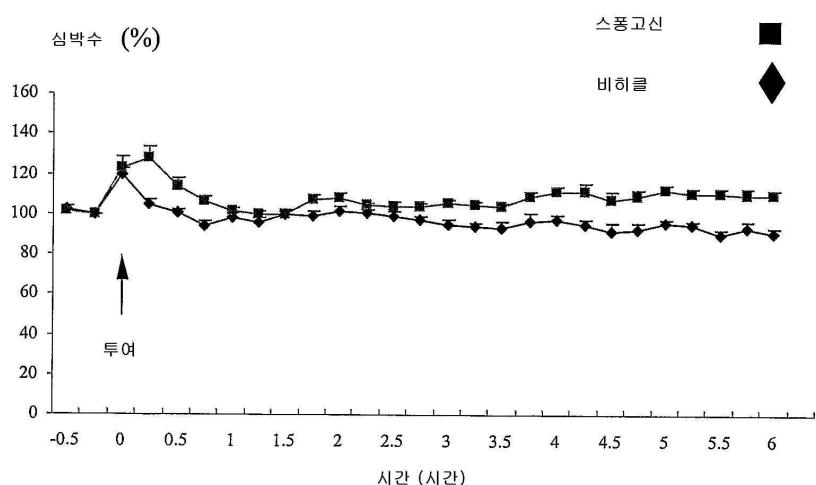


도면3

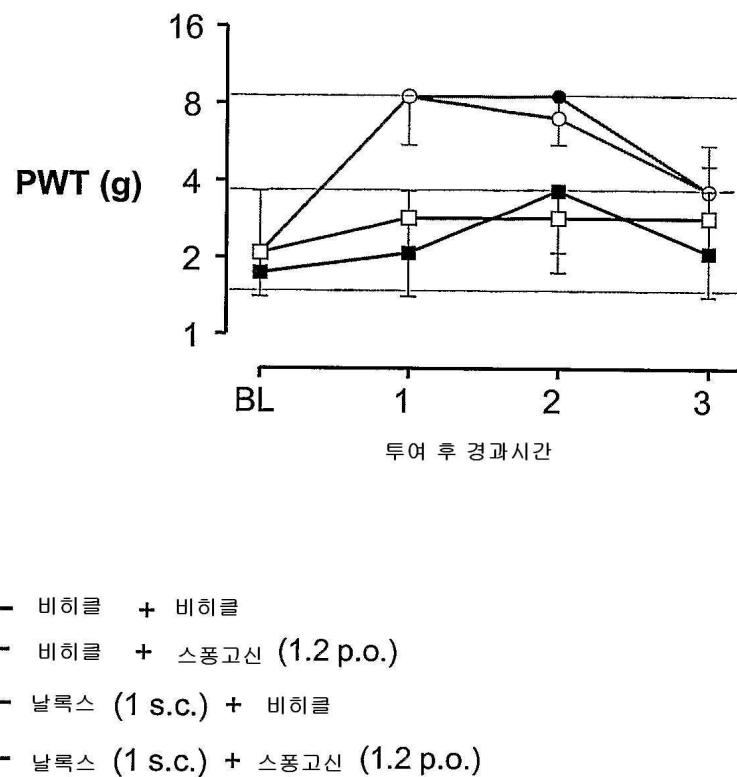
A)



B)

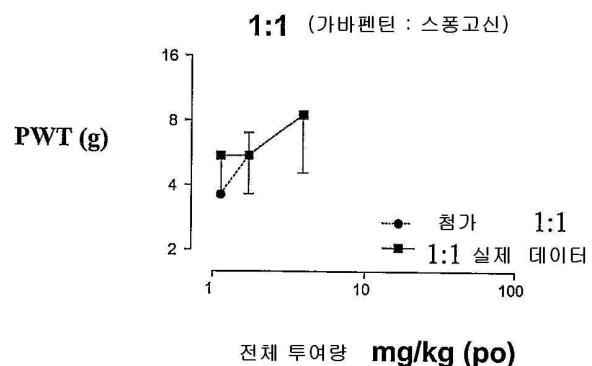


도면4

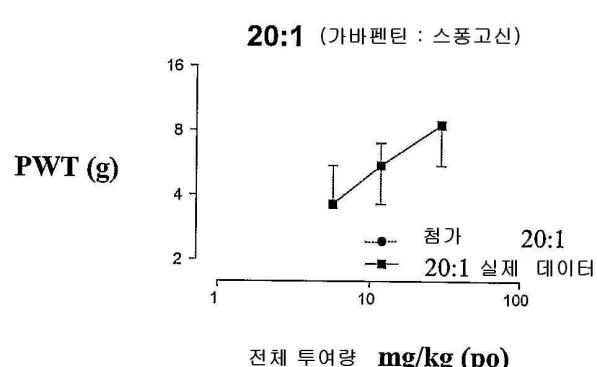


도면5

A)



B)



C)

