



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월08일

(11) 등록번호 10-1479519

(24) 등록일자 2014년12월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 33/36 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7018389

(22) 출원일자(국제) 2008년02월01일

심사청구일자 2013년01월31일

(85) 번역문제출일자 2009년09월02일

(65) 공개번호 10-2009-0122348

(43) 공개일자 2009년11월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/052751

(87) 국제공개번호 WO 2008/097824

국제공개일자 2008년08월14일

(30) 우선권주장

12/068,006 2008년01월31일 미국(US)

60/899,007 2007년02월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP01736161 A2*

US20050163863 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

파나팩스 인코포레이티드

미국, 뉴저지 07624, 클리스터, 트루먼 코트 14

(72) 발명자

황, 마이클

미국, 뉴욕 10514, 차파쿠아, 볼더 트레일 6

양용진

경기 성남시 분당구 구미로144번길 54-8 (구미동,
에스케이타운하우스)

(74) 대리인

특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 윤동준

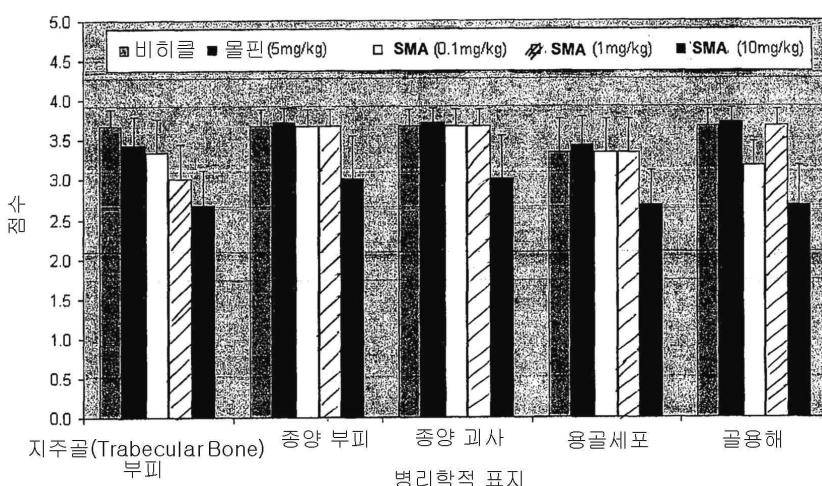
(54) 발명의 명칭 통증 및 염증 치료를 위한 비소 화합물의 용도

(57) 요약

본 발명은 고통스러운 감각과민 및/또는 염증성 증상의 치료를 위한 소듐 메타 아르세나이트(sodium meta arsenite, NaAsO_2), 아르세닉 트리옥시드(arsenic trioxide, As_2O_3), 및 아르세닉 헤唆시드(arsenic hexoxide, As_2O_6) 또는 이의 조합과 같은 비소 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 비소 화합물을 포함하는 통증, 염증 및 면역학적 및 자가면역 질환 및 질병 치료용 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

개별적인 병리학적 점수에 대한 SMA의 효과



특허청구의 범위

청구항 1

소듐 메타 아르세나이트(sodium meta arsenite)를 포함하는, 경구 투여용으로 제형화된 포유류의 비-암(non-cancer) 관련 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 염증은 천식과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 염증은 폐질환(pulmonary disease)과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 염증은 자가면역 질환과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 염증은 관절염과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

소듐 메타 아르세나이트를 포함하는, 경구 투여용으로 제형화된 포유류의 조직 또는 장기 거부반응 치료용 약학 조성물.

청구항 8

소듐 메타 아르세나이트를 포함하는, 경구 투여용으로 제형화된 포유류의 비-암(non-cancer) 관련 통증 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 통증은 내장 통증, 수술-후 통증, 중추성 통증(central pain), 만성 통증, 또는 척수(spinal) 통증인, 통증 치료용 약학 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 약학 조성물은 0.5mg/kg 내지 70mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트 투약량을 포함하는, 통증 치료용 약학 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서,

상기 약학 조성물은 10mg/kg 내지 30mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트 투여량을 포함하는, 통증 치료용 약학 조성물.

청구항 13

소듐 메타 아르세나이트의 적어도 하나의 투여량을 포함하는, 포유류의 비-암(non-cancer) 관련 통증을 치료하기 위한 경구 투여용 키트.

청구항 14

소듐 메타 아르세나이트의 적어도 하나의 투여량을 포함하는, 포유류의 비-암(non-cancer) 관련 염증을 치료하기 위한 경구 투여용 키트.

청구항 15

제4항에 있어서,

상기 자가면역 질환은 류프스(Lupus)인, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 16

제4항에 있어서,

상기 자가면역 질환은 류마티스성 관절염인, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 염증은 다발성 경화증과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 염증은 크론씨병과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 염증은 궤양성 대장염과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 염증은 I형 당뇨병과 관련된, 염증 치료용 약학 조성물.

청구항 21

제8항에 있어서,

상기 통증은 포진 신경통(herpes neuralgia)에 의해 야기된, 통증 치료용 약학 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

명세서**기술 분야**

[0001]

본 발명은 2007.2.2일에 출원된 가출원 일련 번호 60/899,007에 대해 우선권을 주장하며, 이는 본 명세서에 참고문헌으로 편입된다.

[0002]

본 발명은 비소 화합물을 이용한 통증 및 염증의 치료뿐만 아니라 자가면역 및 면역학적 질환의 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게, 상기 본 발명의 방법 및 조성물은 통증, 염증, 및 자가면역 및 면역학적 질환을 치료하기 위한 소듐 메타 아르세나이트(sodium meta arsenite, $NaAsO_2$), 아르세닉 트리옥시드(arsenic trioxide, As_2O_3), 및/또는 아르세닉 헤唆시드(arsenic hexoxide, As_4O_6) 또는 이의 염의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003]

통증 인식, 또는 감각은 노시셉터(nociceptor)라고 지칭되는 특화된 감각 뉴런의 말초 종말에 의해 매개된다. 매우 다양한 물리적 및 화학적 자극이 포유류 내의 이러한 뉴런의 활성화를 유도하여 잠재적으로 해로운 자극의 인식을 유발한다. 그러나, 부적절하거나 과도한 노시셉터의 활성화는 급성 또는 만성 통증을 악화시키는 결과를 가져올 수 있다.

[0004]

일반적으로 통증은 피부에서 통증 수용체를 구성하는 자유 신경 말단뿐만 아니라 특정한 내부 조직이 기계적, 열적, 화학적 또는 다른 유해한 자극에 제공되는 경우에 나타난다. 상기 통증 수용체는 구심성뉴런(afferent neuron)을 따라 중추신경계로 그리고 그곳으로부터 뇌로 신호를 전달할 수 있다.

[0005]

통증의 원인은 염증, 물리적 상해, 감염성 질병, 화학적 또는 무산소(anoxic) 상해, 근경련 및 신경병성 사건 또는 종후군의 별명을 포함할 수 있다. 제대로 치료되지 않은 통증은 기능의 제한, 이동성의 감소, 수면의 악화, 및 삶의 질의 현저한 손상에 의해 통증을 겪는 환자에게 파괴적일 수 있다.

[0006]

염증은 통증, 발열, 발적, 종창 및 기능 상실의 전통적인 신호에 의해 급성 형태로 특징되는 생리학적 상태이다. 염증성 통증은 조직이 손상된 경우에 발생할 수 있다. 예를 들어, 물리적, 화학적 및 열적 사건(event), 수술, 감염 및 자가면역질환이 조직 손상 및 염증을 유발할 수 있다. 조직이 손상되면, 내생적인(endogenous) 통증-유발 물질의 호스트(host), 예를 들어 브래디키닌 및 히스타민이 손상된 조직으로부터 방출될 수 있다. 상기 통증-유발 물질은 감각 신경 말단 상의 수용체에 결합할 수 있으며, 그에 따라 구심성 통증 신호를 개시할 수 있다.

[0007]

나아가, 통증-유발 물질은 통각(nociceptive) 구심성 말단으로부터 방출될 수 있고, 감각 말단으로부터 방출된 신경펩티드(neuropeptide)는 염증성 반응을 현저하게 할 수 있다. 따라서, 염증 기간 동안 펩티드 말초 섬유의

급속한 성장 및 웨티드 함량의 증가가 발생할 수 있으며, 많은 섬유들이 물질P(SP) 및 칼시토닌 유전자 관련 웨티드(CGRP)의 공존을 나타낸다. 물질 P는 내피세포의 수축을 유발할 수 있으며, 이는 차례로 혈장의 유출을 유발하여 다른 물질들(브래디키닌, AIP, 히스타민)이 상해 위치 및 구심성 말단에 대해 인접성을 획득하도록 한다. 감각 신경 말단에 의한 물질 P의 방출은 또한 비만세포(mast cell)를 감과립(degranulate)할 수 있다.

[0008] 이러한 과정은 히스타민 및 세로토닌과 같은 염증 매개체의 방출 및 브래디키닌의 생성을 촉매하는 단백질 가수분해(proteolytic) 효소의 방출에 기인하는 신경성(neurogenic) 염증에 있어서 중요한 인자인 것으로 생각된다. CGRP는 명백히 혈장 유출(plasma extravasation)을 생성하지 않지만, 강력한 혈관확장제이고 또한 SP 및 다른 염증 매개체와 상승적으로 작용하여 혈장 유출을 향상시킨다. 상술한 모든 염증 매개체는 노시셉터를 민감하게 하거나 또는 통증을 유발할 수 있다. 따라서, 염증 매개체의 방출 및/또는 활성화의 억제는 예를 들어 천식, 관절염, 피부염, 비염, 방광염, 치은염, 혈전정맥염, 녹내장, 아스트로-간질병(astro-intestinal disease) 또는 편두통과 같은 통증적인 염증성 질병의 치료에 있어서 유용할 수 있다.

[0009] 염증성 통증은 일반적으로 가역적이고 상처 조직이 회복되거나 자극을 유발하는 통증이 제거되면 진정되지만 만성 염증성 통증의 치료를 위한 현재의 방법은 많은 결점 및 결함을 갖는다. 따라서, 통증 증상의 치료를 위한 진통제의 전형적인 경구, 비경구 또는 국부적(topical) 투여, 예를 들어 염증성 통증 유발 인자의 치료를 위한 항생물질은 광범위한 전신적인(systematic) 분포와 바람직하지 않은 부작용의 결과를 가져올 수 있다. 나아가, 염증성 통증에 대한 현재의 치료법은 약효의 짧은 지속기간을 겪고 있으며, 이는 바람직하지 않은 약의 내성 및 저항성 증가, 항체 발생 및/또는 약 의존성 및 중독성의 결과를 가져올 수 있는 빈번한 약의 재투여를 요구한다. 더욱이, 빈번한 약 투여는 환자에 대한 투약계획의 비용을 증가시키고 환자를 투약 스케줄에 얹메이도록 한다.

[0010] 염증 및 근육 통증에 대한 치료의 예는 아스피린 및 이부프로펜을 포함하는 비-스테로이드 항-염증약(NSAIDs); 및 몰핀과 같은 오피오이드(opioids)를 포함한다.

[0011] NSAIDs는 손상된 조직으로부터 방출되는 프로스타글란дин 생산의 억제에 의해 통증을 완화시킨다. 프로스타글란дин은 관절염 질환(arthritic disease)에서의 통증 및 염증의 말초 매개체인 것으로 나타났으며, 이들 농도의 감소는 통증의 완화를 제공한다. 프로스타글란дин은 척수 및 뇌에서 통증의 매개에 관여하는 것으로 제안되었으며, 이는 염증 또는 말초 조직 손상과 관련되지 않은 몇몇 통증 상태에서의 NSAIDs의 진통 효과를 설명할 수 있다. 그러나, 프로스타글란дин은 통증의 몇몇 매개체 중 하나일뿐이다. 이와 같은, NSAIDs는 활성의 상한을 가지며 이를 초과하는 증가량의 투여량은 더 이상의 통증 완화를 제공하지 않는다.

[0012] 나아가, NSIADs는 이들의 유용성을 제한하는 부작용을 갖는다. 예를 들어, 이들은 소화관(gastro-intestinal tract)의 자극을 유발할 수 있고 연장된 사용은 소화관의 광범위한 궤양의 발달을 유발할 수 있다. 이는 특히 관절염 증상에 대하여 NSAIDs를 자주 사용하는 중장년층 환자에서 나타난다.

[0013] 오피오이드(opioid)의 치료학적 작용은 뇌 및 척수를 포함하는 중추신경계에 대한 것이다. 오피오이드는 1차 감각 구심성 신경(주로 C-섬유)과 투사(projection) 뉴런 사이의 신경전달 효율을 억제한다. 이들은 이러한 시냅스 양쪽 요소의 연장된 과분극 유발에 의해 이를 획득한다. 오피오이드의 사용은 악성 종양에 의해 유발된 대부분의 유형의 급성 통증 및 만성 통증의 완화에 있어서 효과적이다. 그러나 오피오이드 무통증(analgesia)에 대해 부분적으로 또는 완전히 난치성인 다수의 만성 악성 통증 증상이 있으며, 특히 예를 들어 종양 형성 및 성장에 의한 신경압박과 관련되는 경우이다. 불행하게도 오피오이드는 호흡기계의 기능 저하, 변비 및 졸음(sedation), 다행증(euphoria) 및 약물 의존성을 포함하는 정신활성 효과를 포함하는 바람직하지 않은 부작용도 갖는다. 이러한 부작용은 무통각(analgesia)을 나타내는 투여량과 유사한 투여량에서 발생하고, 따라서 환자에서 줄 수 있는 투여량을 제한한다. 나아가, 몰핀 및 헤로인과 같은 오피오이드는 남용에 있어서 잘 알려진 약으로 종종 약 내성 및 신체적 의존성의 빠른 증가를 유도한다. 내성의 발달, 동일한 통각상실 효과를 나타내기 위

해 요구되는 약의 투여량 및 빈도가 시간에 따라 증가한다. 이는 만성 연속(unremitting) 통증 상태를 완화시키는데 요구되는 투여량이 상술한 부작용에 의해 생명을 위협하는 상태를 유발할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "만성(chronic)"의 용어는 한달의 기간 동안 또는 그 이상 지속되는 통증을 의미한다. "급성 통증(acute pain)"은 만성 통증의 지속 기간보다 짧고 높은 강도의 통증으로서 정의된다.

[0014]

염증으로부터 유발된 통증 및 근경련(Muscle spasm)이 일차 감각 뉴런 자유 말단의 기계적 또는 화학적 자극에 의해 개시될 수 있으나, 신경병증성 통증(neuropathic pain)은 말초, 자유 신경 말단에 대한 개시 자극을 필요로 하지 않는다. 신경병증성 통증은 지속적 또는 만성 통증 증후군으로서 이는 신경계, 상기 말초 신경, 후근신경절(dorsal root ganglion), 감각신경(dorsal root), 또는 중추신경계에 대한 손상의 결과일 수 있다.

[0015]

신경병증성 통증은 자극의 부재 하에서 통증 신호 전달을 수반하고, 전형적으로 신경계에 대한 손상의 결과이다. 대부분의 경우에서, 이러한 통증은 말초 신경계에 대한 초기 손상(예를 들어, 직접 상해 또는 전신 질환에 의해)에 후속되는 말초 및 중추 신경계 내의 감작(sensitization) 때문에 발생하는 것으로 생각된다. 신경병증성 통증은 전형적으로 격렬하고(burning), 쑤시며(shooting) 그 강도가 꾸준하고 종종 이를 유발한 초기의 상해 또는 질병의 과정보다 더욱 중증일 수 있다.

[0016]

신경병증성 통증에 대해 존재하는 치료는 대부분 효과가 없다. 물핀과 같은 아편제(opiates)는 강력한 진통제이지만, 이들의 유용성은 약 내성의 빠른 전개, 신체의 중독 및 금단(withdrawal) 특성뿐만 아니라 호흡기 쇠약, 정신상태의 변화, 및 변비, 메스꺼움, 구토, 및 내분비 및 자율 신경계의 변화(alternation)를 수반하는 감소된 장 운동성과 같이 일찍이 언급된 불리한 부작용 때문에 제한된다. 나아가, 신경병증성 통증은 통상적인 오피오이드(opioid) 진통제 처방 계획에 대해 빈번하게 비-반응성(non-responsive) 또는 오직 부분적인 반응성이다. N-메틸-D-아스파테이트 길항제 캐타민 또는 알파(2)-아드레날린성 길항제 클로니딘의 사용은 급성 또는 만성 통증을 감소시킬 수 있고, 오피오이드 소비량을 감소시킬 수 있도록 하지만, 이러한 제제는 종종 중대한 부작용 때문에 견디기 힘들다.

[0017]

신경병증성 통증 증후군은 이질통(alldynia), 대상포진후 신경통 및 삼차신경통과 같은 다양한 신경통, 환상통, 및 반사성 교감 신경 이영양증(reflex sympathetic dystrophy) 및 작열통과 같은 복합부위통증을 포함한다. 작열통은 종종 통각과민 및 이질통과 결합된 저절로 나타나는 타는 듯한 통증(spontaneous burning pain)으로 특징된다.

[0018]

불행하게도, 적절하고, 예측가능하고 특이적으로 신경병증성 통증(Woolf C 등, *Neuropathic Pain: A etiology, Symptoms, Mechanisms, and Management*, Lancet 1999; 353: 1959-64)을 치료하기 위한 확립된 방법이 현존하지 않으며 신경병증성 통증의 치료 방법은 겪고 있는 통증을 감소 또는 제거하기보다는 단순히 환자가 심리적 또는 작업치료(occupational therapy)를 통해 극복하는 것을 도와주려는 시도로 이루어진다.

[0019]

따라서, 염증성 통증을 포함하는 꾸준한 만성 및 급성 통증의 치료를 위한 향상된 방법 또는 화합물에 대한 요구가 잔존한다. 면역학적 및 자가면적 질환 및 증상의 치료에 대한 향상된 방법 및 제제에 대한 요구 또한 잔존한다. 이는 본 명세서에 개시된 비소(arsenic) 화합물의 투여에 의해 획득된다.

발명의 상세한 설명

[0020]

본 발명은 공지 기술에서 언급된 제한을 처리하고 염증 및/또는 만성, 급성, 및/또는 통증을 감소시키는 새로운 방법을 제공한다. 본 발명은 소듐 메타 아르세나이트($NaAsO_2$), 아르세닉 트리옥시드(As_{203}), 및/또는 아르세닉 헤唆시드(arsenic hexoxide, As_4O_6) 또는 이의 염과 같은 비소 화합물이 염증 및 통증의 저감에 사용될 수 있는

것을 발견하고 이를 증명하는 것에 기초한다.

[0021] 본 명세서는 본 발명의 일 견지에 따라 만성 및/또는 급성을 겪는 포유류(예컨대, 인간)의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 견지의 특정 구현에 따르면, 본 명세서는 예를 들어 내장통증(visceral pain)(췌장염과 같은), 암 관련 통증(전이성 암(metastatic cancer)), 중추성 통증(central pain) 증후군(뇌졸증(stroke)에 의해 유발된 통증과 같은), 수술 후 통증 증후군(예를 들어 유방절제술 후 증후군(postmastectomy syndrome)), 뼈 및 관절 통증(골관절염), 척추 통증(예를 들어 급성 및 만성 허리 통증), 근막 통증(근육의 손상), 수술후, 수술기주위(perioperative) 통증 및 선행 진통(Preemptive Analgesia), 만성 통증, 월경통뿐만 아니라 앙기나(angina) 관련 통증, 및 다양한 기원의 염증성 통증(예를 들어 천식, 골관절염, 류마티스 관절염)을 포함하는 통증을 치료 또는 예방하기 위한 비소 화합물, 바람직하게는 소듐 메타 아르세나이트(NaAsO₂), 아르세닉 트리옥시드(As₂O₃), 및/또는 아르세닉 헤속시드(arsenic hexoxide, As₄O₆) 또는 이의 염의 사용 방법을 제공한다.

[0022] 예시적인 구현에서, 본 발명은 국소, 경구 또는 비경구 조성물의 제조에 있어서 급성 및 만성 감각과민(hyperalgesia)의 치료를 위한 소듐 메타 아르세나이트(NaAsO₂), 아르세닉 트리옥시드(As₂O₃), 및/또는 아르세닉 헤속시드(arsenic hexoxide, As₄O₆) 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

[0023] 본 발명의 일 견지로 치료학적으로 충분한 양의 무기 비소(arsenic) 화합물, 예를 들어 소듐 메타 아르세나이트(NaAsO₂), 아르세닉 트리옥시드(As₂O₃), 및/또는 아르세닉 헤속시드(arsenic hexoxide, As₄O₆)를 포유류에 투여하는 것을 포함하는 염증의 치료 방법이 제공되며, 여기서 상기 화합물의 투여는 포유류의 염증 증상에 대해 임상적으로 현저한 향상의 결과를 가져온다. 본 발명의 일 구현으로, 임상적으로 현저한 염증 상태의 향상은 하기 중 하나 이상을 포함한다: a) 통증의 감소 또는 억제; b) 종창(swelling)의 감소 또는 억제; c) 발적의 감소 또는 억제; d) 침범된 조직의 온도의 감소 또는 억제; 및 e) 기능 상실의 감소 또는 억제.

[0024] 히스타민, 시토카닌 및 다른 폴리펩티드의 방출이 천식 환자의 폐와 같은 염증성 상태에서 일어나는 것은 본 발명의 목적을 이론화하였지만 이에 의지하는 것은 아니다. 따라서, 일 구현으로, 본 발명의 방법은 염증 및/또는 예를 들어 천식성 기도 및 암 관련 괴사에 나타난 조직 손상의 치료를 위한 소듐메타아르세나이트의 국부적(lacal) 또는 전신적 투여를 포함한다.

[0025] 다른 구현으로, 본 발명의 방법은 환자의 손상된 조직 부위에서 염증을 치료하기 위한 소듐 메타 아르세나이트, 아르세닉 트리옥시드, 및/또는 아르세닉 헤속시드 국부적인 투여를 제공한다.

[0026] 다른 구현으로, 본 발명은 예를 들어 암 관련 또는 자가면역 유래 조직 섬유증(fibrosis)과 같은 염증과 관련된 통증 및/또는 조직 손상의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 방법으로 치료할 수 있는 면역 및 자가면역 질환의 예는 내분비, 신경근, 결합조직, 심폐(cardio-pulmonary), 골격, 위장 계의 면역 및 자가면역 질환을 포함한다. 특히, 본 발명의 비소 화합물은 자가면역 질환 및 다발성 경화증 및 다른 면역 관련 증상과 같이 면역학적으로 매개된 질병의 치료에 사용될 수 있다.

[0027] 다른 구현으로, 박테리아, 바이러스, 기생충 감염을 포함하는 감염성 질병에 의해 유발된 염증 및 통증이 본 발명의 방법에 의해 치료된다.

[0028] 본 발명의 방법은 치료학적 유효량의 소듐 메타 아르세나이트, 아르세닉 트리옥시드, 및/또는 아르세닉 헤속시드의 적절한 투여를 포함한다. 바람직한 구현으로, 상기 치료량은 약 10 μ g 내지 약 200 mg의 범위이며, 바람직하게는 분할된 투여량으로 비경구, 경막내, 경구로 흡입 또는 국소적(topically)으로 투여된다. 바람직한 총

일일 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 70mg이며, 가장 바람직하게는 약 10mg/kg이다.

[0029]

본 발명의 목적으로 소듐 메타 아르세나이트, 아르세닉 트리옥시드, 및/또는 아르세닉 헤唆시드가 자가면역 항체의 제조 및 조직의 손상과 관련된 백혈구 및 임파구를 억제 및/또는 고갈시키는 것이 더욱 이론화되나 이에 의존하는 것은 아니다. 따라서, 예시적인 구현으로, 본 발명의 방법은 자가면역 유래 염증 및/또는 조직 손상의 치료를 위한 소듐 메타 아르세나이트, 아르세닉 트리옥시드, 및/또는 아르세닉 헤唆시드의 국부적 또는 전신적인 투여를 제공한다.

[0030]

본 명세서에서 사용된 용어 "감각과민(hyperalgesia 또는 hyperalgesic sensation)"은 통증에 대한 극한 민감성을 나타내며, 하나의 형태로 신체 연조직 내의 노시셉터(nociceptor) 손상에 의해 유발된다. 감각과민은 병소, 분리된(discrete) 영역, 또는 더욱 분산된 전신(body-wide) 형태로 경험될 수 있다. 조절(conditioning) 연구는 후자의, 분산된 형태의 습득된(learned) 감각과민을 경험할 수 있음을 확인하였다. 상기 병소 형태는 전형적으로 상해와 관련되고, 두 개의 아류형으로 구분된다: 일차 감각과민은 손상된 조직에서 직접 발생하는 통증 민감성을 나타낸다. 이차 감각과민은 손상되지 않은 주변 조직에서 발생하는 통증 민감성을 나타낸다.

[0031]

상술한 일반적인 기술 및 하기의 상세한 설명은 예시 및 설명을 위한 것으로 본 발명을 제한하는 것이 아니다.

상세한 설명

[0032]

본 발명은 통증 및/또는 염증성 질환 또는 증상을 겪는 포유류(예컨대, 인간)의 치료 방법을 제공한다. 특정 구현으로, 이러한 방법은 소듐 메타 아르세나이트($NaAsO_2$), 아르세닉 트리옥시드(As_2O_3), 및/또는 아르세닉 헤唆시드(arsenic hexoxide, As_4O_6) 또는 이의 염을 국부적 또는 전식적으로 투여하여 염증 및 급성 및/또는 만성 통증을 치료하는 것을 포함한다.

[0034]

특정 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트($NaAsO_2$), 아르세닉 트리옥시드(As_2O_3), 및/또는 아르세닉 헤唆시드(arsenic hexoxide, As_4O_6) 또는 이의 염은 예를 들어 내장 통증(visceral pain)(췌장염, 간질성방광염, 신산통(renal colic), 전립선염, 만성 골반통과 같은), 암 관련 통증, 예를 들어 성기통, 환상지통, 근결출(root avulsion), 신경근병증, 고통스러운(painful) 외상성 단일신경병증, 고통스러운 포착성신경병증(entrapment neuropathy), 수근관(carpal tunnel) 증후군, 척골 신경병증, 족근관(tarsal tunnel) 증후군, 고통스러운 당뇨병성 신경병증, 고통스러운 말초신경병증, 삼차 신경병증과 같은 "통(dynias)", 중추성 통증(central pain) 증후군(실질적으로 뇌졸중(stroke), 다발성 경화증, 척수 상해를 포함하지만 이에 제한되지 않는 신경계의 어떠한 수준에서 어떠한 손상에 의해 잠재적으로 유발된), 및 수술-후 통증 증후군(예를 들어 유방절제술-후 증후군(post-mastectomy syndrome), 개흉술후(post-thoracotomy) 통증 증후군, 절단부 통증), 뼈 및 관절 통증(골관절염), 척추 통증(예를 들어 급성 및 만성 허리 통증, 목 통증, 척추관 협착증), 어깨 통증, 반복 운동(repetitive motion) 통증; 치통, 인후염, 암 통증, 근막 통증(근육의 손상, 섬유조직염), 수술후, 수술기주위(perioperative) 통증(일반적인 수술, 정형외과, 및 부인과를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아님) 및 선행 진통(Preemptive Analgesia)과 같은 급성 통증; 만성 통증, 월경통(일차 및 이차)뿐만 아니라 양기나(angina) 관련 통증, 및 면역학적 반응 및 자가면역 질환(예를 들어, 골관절염, 류마티스 관절염, 류마티스성 질환, 건초염(teno-synovitis) 및 통풍, 강직성 척추염, 윤활낭염, 루프스(Lupus))을 포함하는 다양한 기원의 염증성 통증을 포함하는 통증의 치료 또는 예방을 위해 사용된다.

[0035]

본 발명의 비소 화합물은 또한 군벌두통, 예방 및 즉시 사용(acute use)을 포함하는 편두통을 포함하는 두통, 뇌졸중, 폐쇄성 두부 손상, 암, 폐혈증, 치은염, 골다공증, 전립성 비대증 및 과민성 방광의 치료에 사용될 수 있다.

[0036]

당해 기술 분야의 숙련자는 통증이 왜래의(heterogenous) 장애인 것을 이해할 것이다. 본 발명에 따른 상기 방법 및 조성물에서, 상기 용어 "통증(pain)"은 급성 및 지속성 통증을 포함하는 모든 형태의 통증을 언급하는 것이다. 바람직하게, 상기 용어는 당뇨병성 신경병증, 섬유조직염, 신체형 장애(Somatoform disorder)와 관련된 통증, 관절염 통증, 암 통증, 목 통증, 어깨 통증, 등 통증, 군발두통, 긴장형 두통(Tension-type headache), 편두통, 포진 신경통(herpes neuralgia), 환상지통, 중추성 통증, 치통, NSAID-내성 통증, 내장통증, 수술성 통증, 수술 후 통증, 골 손상 통증, 분만 및 해산 동안의 진통, 헛볕에 탄 것을 포함하는 화상 유래 통증, 산후통, 앙기나 통증 및 방광염을 포함하는 비뇨생식기-관련 통증과 같은 지속성 통증을 나타내지만 이에 제한되는 것은 아니다. 지속적인 통증은 또한 바람직하게는 수용성 통증(nociceptive pain) 또는 통증수용(nociception)을 나타낸다.

[0037]

본 발명에 따른 다른 구현으로 치료학적으로 충분한 양의 무기 비소 화합물, 예를 들어 소듐 메타 아르세나이트(NaAsO₂)를 포유류에 투여하는 것을 포함하는 염증 치료 방법이 제공되며, 상기 화합물의 투여는 포유류의 염증성 증상에 있어서 임상적으로 현저한 향상의 결과를 가져온다. 본 발명의 일 구현으로, 염증성 상태에 있어서 상기 임상적으로 현저한 향상은 하기의 하나 이상을 포함한다: a) 통증의 감소 또는 억제; b) 종창(swelling)의 감소 또는 억제; c) 발적의 감소 또는 억제; d) 열의 감소 또는 억제; 및 e) 기능 상실의 감소 또는 억제.

[0038]

천식은 기도의 질병으로 염증 및 기관지-협착의 두 요소를 포함한다. 천식에 대한 치료 계획은 그 증상의 중증도에 기초한다. 약한 경우는 치료하지 않거나 또는 기관지 협착 요소에 영향을 미치는 흡입 베타(β)-길항제만으로 치료하는 한편, 보다 심각한 천식 환자는 전형적으로 본질적으로 대부분 항염증성인 흡입 코르티코스테로이드로 경기적으로 치료한다.

[0039]

본 발명의 다른 특정 구현으로, 소듐 메타 아르세나이트는 과반응 기도의 치료 또는 예방 및 예를 들어 알레르기성 천식(아토피성 또는 비-아토피성)을 포함하는 천식과 같은 기도의 질병과 관련된 염증성 사건의 치료 또는 예방뿐만 아니라 운동 유발성 기관지협착, 직업선 천식(occupational asthma), 천식의 바이러스성 또는 박테리아성 악화, 다른 비-알레르기성 천식 및 "천명성유아증후군(wheezy infant syndrome)"에 사용된다.

[0040]

만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)은 염증 및 기관지협착 요소를 갖는 다른 일 반적인 질병이다. 상기 질병은 잠재적으로 치사적이며, 상기 증상의 질병률 및 사망률이 상당하다. 현재, 상기 질병의 진향을 바꿀 수 있는 알려진 약학적 치료가 없다.

[0041]

본 발명의 비소 화합물, 예를 들어 본 발명의 예시적인 일 구현에 따른 소듐 메타 아르세나이트는 또한 폐기종, 성인 호흡 장애 증후군, 기관지염, 폐렴, 알레르기성 비염(계절적인 및 계속적인) 및 운동성(vasomotor) 비염을 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환의 치료에 사용될 수 있다. 또한 알루미늄증, 탄분증, 석면폐, 석분증(chalcosis), 첨모탈락증(ptilosis), 철침착증, 규폐증, 연초폐(Tabacosis) 및 면폐증을 포함하는 진폐증에 대해 효과적이다.

[0042]

나아가, 소듐 메타 아르세나이트와 같은 본 발명의 상기 비소 화합물은, 본 발명의 다른 구현에 따라, 크론씨병 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 과민성대장 증후군, 궤장염, 신장염, 방광염(산질성 방광염), 포도막염, 건선 및 습진과 같은 염증성 피부 질환, 류마티스 관절염 및 화상과 관련된 외상으로부터 유래된 부종, 염좌(sprain) 또는 골절, 뇌부종 및 혈관신경부종의 치료에 사용될 수 있다. 이는 당뇨병성 혈관장애, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 후모세판 저항성(post capillary resistance) 또는 소도염(insulitis)(예를 들어, 고혈당증, 이뇨(diuresis), 단백뇨 및 증가된 아질산염 및 칼리크레인 비뇨기 배출)과 관련된 당뇨병성 증상의 치료에 사용될 수 있다. 상기 본 발명의 비소 화합물, 바람직하게 소듐 메타 아르세나이트는 위장관 또는 자궁의 경련의 치료를 위한 민무늬근 이완제로 사용될 수 있다. 나아가, 이들은 간 질환, 다발성경화증, 심장혈관질환, 예를 들어 죽상동맥경화증, 심부전, 심근경색; 신경 변성

질환(Neurodegenerative disease), 각각 파킨슨씨병 및 알츠하이머병, 간질, 폐혈성 쇼크에 대해서도 예를 들어 항-저혈량성(anti-hypovolemic) 및/또는 항저혈압제로서 효과적일 수 있다.

[0043] 다른 구현으로, 본 발명의 비소 화합물은 염증성 간질환 또는 다발성경화증의 예방 및/또는 치료를 위해 사용된다.

[0044] 다른 구현은 본 발명에 따라 국소 염증의 치료, 완화 또는 억제를 위한 국소적(topical) 조성물의 비소 화합물, 특히 소듐 메타 아르세나이트의 용도를 제공한다. 일 구현으로, 상기 비소 화합물, 예를 들어 소듐 메타 아르세나이트는 포유류에 투여되어 히스타민 방출을 감소 또는 억제한다.

[0045] 다른 구현으로, 본 발명에 따라, 소듐 메타 아르세나이트 또는 본 발명의 다른 비소 화합물은 포유류(예컨대, 인간)에 투여되어 면역-매개 및/또는 예를 들어 전신성 홍반성 루푸스(Systemic Lupus Erythematosus, SLE), 자가면역 류마티스성 관절염(autoimmune rheumatoid arthritis, RA), 전신성 혈관염; 인슐린-의존성 당뇨병(IDDM; 1형 당뇨병, 염증성장질환), 이식편대 속주질환 (Graft-versus-Host disease, GVHD), 셀리악병, 자가면역 갑상선 질환, 쇼그伦(Sjogren) 증후군, 자가면역 위염, 케양성 대장염; 크론씨병; 자가면역 간염, 원발담즙성간경화(primary biliary cirrhosis); 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 피부(cutaneous) 자가면역 질환, 자가면역 확장성 심근병증, 다발성경화증(MS), 중증근무력증(MS), 혈관염(예를 들어 타카야수동맥염(Takayasu's arteritis) 및 웨게너육아종증(Wegener Granulomatosis)), 근육의 자가면역 질환, 강직성 척추염과 같은 자가면역 신경근 질환, 및 급성 파종성 뇌염; 면역 매개 신경병증; 고환의 자가면역 질환, 자가면역 난소 질환, 자가면역 포도막염, 그레이브스병, 건선, 강직성 척추염, 에디슨병, 하시모토 갑상선염, 특발성 혈소판감소성 자반증, 웨게너씨병(Wegener's disease) 및 쳐그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군과 같은 자가면역 폐질환; 천식, 침윤성(infiltrative) 폐질환, 과민성 폐질환 및 유육종증과 같은 자가면역 폐질환; 경피증 및 다발성근염을 포함하는 피부근염(dermatomyositis); 및 백반증과 같은 자가면역 질환과 관련된 염증성 증후군을 치료 또는 완화시킨다.

[0046] 본 발명의 방법은 염증의 진행을 늦추거나 정지시키고, 적어도 몇몇 증상, 기능을 향상시키고 그리고/또는 생존률 및 회복을 증가시킬 것으로 기대된다.

[0047] 본 발명의 다른 특정 견지에 따라, 소듐 메타 아르세나이트($NaAsO_2$), 아르세닉 트리옥시드(As_2O_3), 및/또는 아르세닉 헤唆시드(arsenic hexoxide, As_4O_6) 또는 이의 염은 인간에서 자가면역 질환의 발병과 관련된 백혈구 또는 림프구 및 이의 분비를 억제하거나 고갈(deplete)시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 이러한 견지의 일 구현에 따르면, 소듐 메타 아르세나이트의 투여는 자가 항체, B 세포 생산 자가 항체 및/또는 자가 반응성 T세포 수준을 감소시키는 결과를 가져올 수 있다. 이러한 어떠한 세포 유형 또는 이들의 분비 감소는 예를 들어 치료 전 수준과 비교할 때 적어도 10%, 20%, 30%, 50%, 70%, 또는 그 이상일 수 있다.

[0048] 본 발명에 따르면, 본 발명의 비소 화합물은 단독으로 또는 다른 알려진 통증 및/또는 예를 들어 NSAIDs와 같은 항염증 약과 조합으로 사용될 수 있다. 비소 화합물의 조합 또한 고려할 수 있다.

[0049] 상술한 질병 및 증상의 동물 모델이 당해 기술분야에 일반적으로 알려져 있고, 본 발명의 화합물의 잠재적인 유용성을 평가하는데 적절할 수 있다. 최종적으로, 본 발명의 화합물은 또한 연구를 위한 도구(*in vivo* 및 *in vitro*)로서도 유용하다.

[0050] 본 발명의 방법은 예를 들어 류마티스 관절염-관련 통증 또는 천식 관련 염증과 같이 통증 및/또는 염증을 갖는 포유류를 치료하는데 사용될 수 있다. 포유류의 예는 인간 또는 다른 영장류(예컨대 침팬지), 설치류(예컨대 마

우스, 랫트, 또는 돼지쥐(guinea pig)), 토끼, 고양이, 개, 말, 소, 및 돼지를 포함한다. 상기 환자 중 몇몇에서, 상기 치료는 진행을 억제하고 통증 및/또는 염증 증상을 개선하는 결과를 가져올 것으로 기대된다.

[0051]

투여 방법

[0052]

정맥내, 피하내, 근육내 및 경막내(Intrathecal)와 같은 비경구 투여를 포함하는 어떠한 적절한 투여 방법이 본 발명에 따라 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 경구, 비강, 직장 또는 질 투여 또한 이용될 수 있으며; 종양 내에 직접; 경피 폐취; 임플란트 장치(특히 느린 방출을 위해); 흡입, 지속성(long-acting) 데포(depot) 투여, 및 마지막으로 국소(topical) 투여가 사용될 수 있다. 상기 투여 방법은 사용되는 비소 화합물의 유형 및 치료될 질병에 따라 다라질 수 있다.

[0053]

사용될 약학적 조성물은 생리학적으로 허용되는(수성 또는 유기) 멸균 용액, 콜로이드 서스펜션, 크림, 연고, 페이스트, 캡슐, 캠플릿, 정제 및 교감(cachets)의 형태일 수 있다. 본 발명의 비소 화합물을 포함하는 상기 약학적 조성물은 밀봉된 멸균 유리용기 및/또는 앰플에 저장될 수 있다. 나아가, 상기 활성 성분은 마이크로-캡슐화, 리포좀, 노이즈(noisome) 또는 리포폼(lipofoam) 내에 단독으로 또는 표적(targeting) 황체와 결합하여 캡슐화될 수 있다. 지연된 느린 또는 지속된 방출 형태의 투여 또한 포함되는 것을 인식해야한다.

[0054]

제형

[0055]

본 발명의 비소 화합물은 통증 및 염증의 치료를 위해 포유류에 투여하기 위해 약학적 제제로 조제될 수 있다.

[0056]

경구 구여로, 상기 약학적 제제는 액체형, 예를 들어 용액, 시럽 또는 서스펜션이거나, 사용 전에 물 또는 다른 적절한 비히클(vehicle)로 재구성되는 약제품(drug product)으로서 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 혼탁화제(suspending agent)(예컨대, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 에멀션화제(emulsifying agent)(예컨대, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예컨대, 아몬드 오일(oil), 오일리(oily) 에스테르, 또는 단편(fractionated) 식물성 오일); 및 방부제(예컨대, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 같이 약학적으로 허용되는 첨가제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 예를 들어 결합제(binding agent)(예컨대, 전젤라틴화 메이즈(pregelatinized maize) 전분, 폴리비닐 피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 충전제(예컨대, 락토즈, 미정질 셀룰로오스 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트); 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 황석 또는 실리카); 봉해제(disintegrant)(예컨대, 감자 전분 또는 소듐 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(wetting agent)(예컨대, 소듐 로릴 세ղ레이트)와 같은 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조된 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 상기 정제는 당해 기술분야에 잘 알려진 방법에 의해 코팅될 수 있다.

[0057]

경구 투여를 위한 조제는 적절하게 제형화되어 활성 화합물의 조절된 방출을 제공할 수 있다.

[0058]

구강 투여를 위해, 상기 조성물은 통상적인 방법으로 제형화되어 정제 또는 로젠지(lozenge)의 형태를 가질 수 있다.

[0059]

흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 사용을 위한 화합물은 통상적으로 가압된 팩(pack) 또는 네뷸라이저(nebulizer)로부터 에어로졸 스프레이의 형태로, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 기체와 같은 적절한 추진체의 사용과 함께 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우에 투약 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브의 제공에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 흡입제 또는 취입기에서의 사용을 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지(cartridges)는 상기 화합물의 파우더 및 락토즈나 전분과 같은 적절한 파우더 베이스 혼합물을 함유하여 배합될 수 있다.

[0060] 상기 화합물은 예를 들어 볼루스(bolus) 주사 또는 연속적인 주입(infusion)에 의한 주사에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 멸균이다. 주사를 위한 제형은 예를 들어 앰플 내 또는 다-투약(multi-dose) 용기 내의 단위 투약(unit dosage) 형태로 첨가된 보존제와 함께 존재할 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내 서스펜션, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있고, 서스펜딩제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 배합제(formulatory agent)를 함유할 수 있다. 택일적으로, 상기 활성 성분은 사용 전에 예를 들어 빌열인자(pyrogen)-프리(free) 멸균수와 같은 적절한 비히클과 함께 구성(constitution)을 위한 분말 형태일 수 있다.

[0061] 상기 화합물은 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 정체관장(retention enema)과 같은 직장 조성물 내에 제형화될 수 있다.

[0062] 상술한 제형에 추가로, 상기 화합물은 또한 데포 제제(depot preparation)로서 배합될 수 있다. 이러한 지속성 제형은 피하 주입(implantation)(예를 들어, 피하 또는 근육 내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 화합물은 적절한 중합성 또는 소수성 물질(예컨대, 허용가능한 오일(oil) 내 에멀젼으로 씨) 또는 이온교환수지, 또는 예를 들어 난용성 염과 같은 난용성 유도체와 함께 배합될 수 있다. 리포좀 및 에멀젼은 친수성 약을 위한 전달 비히클 또는 담체의 잘 알려진 예이다.

[0063] 상기 조성물은 필요한 경우 팩(pack) 또는 디스펜서 장치(dispenser device) 내에 존재할 수 있으며, 이는 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 단위 투약 형태를 함유할 수 있다. 상기 팩은 예를 들어 블리스터(blister) 팩과 같이 금속 또는 플라스틱 박(foil)을 포함한다. 상기 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 지시를 수반할 수 있다.

[0064] 본 발명은 또한 본 발명의 치료학적 투약 계획을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 약학적으로 허용되는 형태의 하나 이상의 치료학적 유효량의 비소 화합물의 용기를 포함한다. 본 발명의 키트의 바이알(vial) 내 비소 화합물은 약학적으로 허용되는 용액의 형태, 예를 들어 멸균 식염수, 텍스트로스 용액, 또는 완충 용액, 또는 다른 약학적으로 허용되는 멸균 유체와의 조합일 수 있다. 택일적으로, 상기 복합물은 감압 하에서 동결건조(lyophilize)되거나 건조될 수 있고(desiccate), 이 경우, 상기 키트는 임의로 약학적으로 허용되는, 바람직하게는 멸균의, 용액(예컨대, 식염수, 텍스트로스 용액 등)을 용기에 추가로 포함하여 주사(injection) 목적을 위한 용액을 형성하기 위해 복합물(complex)을 재구성한다. 상기 키트는 또한 통증 및/또는 염증의 치료를 위한 다른 치료제를 적절한 양으로 포함할 수 있다. 이러한 다른 치료제는 키트 내에 포함된 비소 화합물과 함께 복합약으로서 제형화되거나, 또는 별개로 제형화될 수 있다.

[0065] 다른 구현으로, 본 발명의 키트는 상기 복합물의 주사를 위해 바람직하게는 멸균 형태로 패킹된 바늘(needle) 또는 실린지(syringe) 및/또는 패킹된 알콜 패드를 추가로 포함한다. 임의로 임상 또는 환자에 의한 비소 화합물의 투여를 위한 설명서가 포함된다.

[0066] 통증 및/또는 염증의 급성 또는 만성 관리에서 비소 화합물의 치료학적 투여량(dose) 규모는 치료될 증상의 종증도 및 투여 경로에 따라 다양하다. 상기 투여량, 및 아마도 빈도 또한 환자의 연령, 체중, 상태 및 반응에 따라 다양하다. 일반적으로, 본 명세서에 설명된 증상에 대한 총 일일 투여량의 범위는 통상적으로 약 10 μ g 내지 약 200mg으로, 분할된 투여량으로 비경구 또는 경구 또는 국소적(topically)으로 투여된다. 바람직한 총 일일 투여량은 약 0.5mg/kg 내지 약 70mg/kg의 활성 성분이며; 가장 바람직하게는 약 10mg/kg이다.

[0067] 하나의 동물에서 획득한 효과적인 투약량은 당해 기술분야에 알려진 변경 인자를 사용하여 인간을 포함하는 다

른 동물에서의 사용을 위해 변경될 수 있다. 예를 들어 Freireich 등, Cancer Chemother. Reports 50(4):219-244(1966) 및 동등한 표면적 투약 인자에 대한 표 1을 참고할 수 있다.

표 1

From: To:	마우스(20g)	랫트(150g)	원숭이(3.5kg)	개(8kg)	인간(60kg)
마우스(20g)	1	0.5	0.25	0.17	0.08
랫트(150g)	2	1	0.5	0.25	0.14
원숭이(3.5kg)	4	2	1	0.6	0.33
개(8kg)	6	4	1.7	1	0.5
인간(60kg)	12	7	3	2	1

[0069] 혈장 수준에 의해 확인된 바와 같이 바람직한 혈액 수준이 비소 화합물의 연속적인 주입에 의해 유지될 수 있다. 주치의는 독성, 또는 골수, 간 또는 신장 기능장애에 기인하여 어떻게 치료를 그리고 언제 종결, 중단 또는 낮은 수준으로 조절하는지를 인지해야 한다. 반대로, 주치의는 또한 만약 임상적 반응이 부적절한 경우(방해하는(recluding) 부작용) 치료를 어떻게 그리고 언제 높은 수준으로 조절해야하는지 또한 인지해야한다.

[0070] 게다가, 어떠한 적절한 투여 경로가 환자에게 비소 화합물의 효과적인 투여를 제공을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 질, 경피, 비경구(피하, 근육내, 경막내 등)가 사용될 수 있다. 투약 형태는 정제, 트로키, 교갑(cachet), 분산, 서스펜션, 용액, 캡슐, 패치 등을 포함한다(Remington's Pharmaceutical Sciences 참고).

[0071] 상기 본 발명의 약학적 조성물은 비소 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 포함하고, 또한 약학적으로 허용되는 담체, 및 예를 들어 통상적인 통증 치료 의약과 같은 임의의 다른 치료 성분을 포함할 수 있다. 상기 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 무기 및 유기 산 및 염기를 포함하는 약학적으로 허용되는 비-독성 산 및 염기로부터 제조된 염을 나타낸다.

[0072] 약학적 조성물은 경구, 직장, 점막 경로, 경피, 비경구(피하, 근육 내, 경막 내 및 정맥 내 포함)에 적절한 조성물을 포함하지만, 어떠한 주어진 경우에서 가장 적절한 경로는 치료될 증상의 특성 및 증증도에 의존한다.

[0073] 정맥 주사 또는 주입 조성물이 사용되는 경우, 사용을 위한 적절한 투여 범위는 예를 들어 약 0.5mg 내지 약 150mg의 총 일일 투여량이다.

[0074] 나아가, 상기 비소(arsenic) 담체(carrier)는 셀룰로오스 아세테이트 멤브레인과 같이 약 전달 장치로서 사용되는 대전된(charged) 및 비대전된(uncharged) 매트릭스를 통해 전달되거나, 또한 항체 또는 특정한 항원에 부착된 용해성 리포좀(Fusogenic liposome)과 같이 표적된 전달 시스템을 통해 전달될 수 있다.

[0075] 특정한 용도에서, 비소 화합물은 활성 성분으로서 결합한 혼합물(intimate admixture) 내에 통상적인 약학적 합성(compounding) 기술에 따라 약학적 담체와 함께 결합될 수 있다. 상기 담체는 예를 들어 경구 또는 비경구 투여에 바람직한 제형(정제, 캡슐, 분말, 정맥내 주사 또는 주입을 포함)에 의하여 넓은 다양성의 형태를 가질 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물의 조제에서 어떠한 통상의 약학적 매질, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제(flavoring agent), 보존제, 색소제 등이 사용될 수 있고; 경구 액체 제제의 경우, 예를 들어 서스펜션, 용액, 엘릭시르, 리포좀 및 에어로졸; 그리고 전분, 설탕, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제(granulating agent), 윤활제, 결합제, 봉해제 등이 경구 고형 제제의 경우, 예를 들어 파우더, 캡슐 및 정제에

사용될 수 있다. 정맥내 주사 또는 주입과 같은 비경구 투여 형태를 위한 조성물의 조제에 있어서, 당해 기술 분야에 알려진 유사한 약학적 매질, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 완충제, 설탕, 보존제 등이 사용될 수 있다. 이러한 비경구 조성물의 예는 텍스트로즈 5% w/v, 일반 식염수 또는 다른 용액을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 비소 화합물의 총 투여량은 예를 들어 약 2ml 내지 약 2000ml 범위의 정맥용 유체 (intravenous fluid)의 바이알 내로 투여될 수 있다. 희석 유체의 부피는 투여된 총 투여량에 따라 다양하다.

[0076] 본 발명의 다른 구현은 본 명세서에 기재된 본 발명의 상세한 설명 및 수행을 고려하여 당해 기술 분야의 숙련자에게 명백할 것이다.

실시 예

실시예 1. 진통 활성 실험에 대한 동물 모델의 사용

화학적-유발 통증에 대한 동물 모델을 사용하여 다양한 농도의 소듐 메타 아르세나이트 및 아르세닉 트리옥시드의 진통 활성을 결정하였다.

[0080] **마우스 포르말린 실험.** 소듐 메타 아르세나이트 또는 아르세닉 트리옥시드를 경구(PO) 또는 복강(IP) 내로 각각 체중 24+/- 2g의 10마리 CD-1(Crl.) 유래 수컷 마우스 그룹에 투여하였다. 소듐 메타 아르세나이트 및 비히클 (증류수) 또는 아르세닉 트리옥시드 및 비히클을 각각 포르말린 0.02 ml, 2% 용액의 서브플랜타(subplantar) 주사 한 시간 전에 투여하였다. 포르말린-유도 뒷다리 리킹(licking) 시간을 포르말린 주사 후 후속하는 0 내지 35분 기간 동안 5분 간격으로 50% 또는 그 이상($\geq 50\%$)까지의 현저한 진통 효과를 기록하였다. 소듐 메타 아르세나이트 또는 아르세닉 트리옥시드로 획득된 결과를 비히클(대조구) 단독으로 획득된 결과와 비교하기 위해 One-way ANOVA 및 후속적인 Dunnett's 실험을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 유의수준이 P<0.05에서 고려되었다. 상기 결과를 하기에 요약하였다:

소듐메타아르세나이트

처리	경로	투여량 mg/kg	뒷다리 리킹(licking) 시간(초)(평균±SEM) 시간(분)							
			0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	20-30	30-	
35										
비히클 4.8±10.6	PO	-	66.7±6.4	0.9±0.9	10.1±4.3	81.7±20.7	72.4±25.4	30.8±10.1		
SMA 6.6±4.2	PO	10	51.2±5.2	0.1±0.1	4.7±4.6	6.5±4.5	20.5±10.8	29.2±7.6		
SMA 21.3±9.7	PO	1	54.9±6.3	2.7±1.8	7.6±2.8	44.6±13.5	55.7±13.9	45.0±19.3		
SMA 4.9±1.8	PO	0.1	76.1±8.6	4.3±4.2	24.0±10.4	69.4±13.0	46.0±11.8	44.6±13.0		
몰핀 3.3±1.8	PO	30	20.8±3.6	0.1±0.1	2.01.8	2.0*±2.0	10.4±8.2	16.2±8.4		

[0083] SMA: 소듐 메타 아르세나이트

[0084] * P < 0.05 대 비히클 대조구 그룹

[0085] 상기 결과는 포르말린 투여 후 15-20 분에서 현저한 진통 활성을 유발한 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트의 경구 투여를 나타낸다. 포르말린 주사 후 상기 전기(0-5분) 및 후기(15-25분) 단계 동안의 상기 기준, 모르핀은 예상과 같이 현저한 진통 효과를 유발하였다.

[0086] 아르세닉 트리옥시드

[0087]

처리	경로	투여량 mg/kg	뒷다리 리킹 시간(초)(평균±SEM) 시간(분)						
			0~5	5~10	10~15	15~20	20~25	20~30	30~
35 비히클 12.4	IP	5 ml/kg X SEM	78.9 6.8	8.5 2.7	40.5 10.5	58.7 18.8	78.8 15.0	61.3 20.2	20.7
AT 0.0 0.0	IP	10mg/kg X SEM	9.0* 6.3	0.3* 0.3	0.0* 0.0	0.0* 0.0	0.0* 0.0	0.0* 0.0	
AT 30.0 18.8	IP	1mg/kg X SEM	74.6 11.3	2.6* 1.5	15.6* 5.5	40.0 13.3	57.1 18.1	53.5 15.3	
몰핀 40.8 11.5	IP	10mg/kg X SEM	29.7* 5.2	0.0* 0.0	0.7* 0.7	3.3* 1.7	22.8* 13.8	30.1 6.4	

[0088]

AT: 아르세닉 트리옥시드

[0089]

* $P < 0.05$ 대 비히클 대조구 그룹 Dunnett's 실험이 후속되는 one-way ANOVA 사용

[0090]

아르세닉 트리옥시드 10mg/kg의 복강 투여는 포르말린 투여 후 0~5, 5~10, 10~15, 15~20, 20~25 및 25~30분 간격의 포르말린 투여에 대한 리킹(licking) 반응의 현저한 억제를 유발하였으며, 반면 낮은 투여량의 아르세닉 트리옥시드(1mg/kg)에 대한 반응은 포르말린 투여 후 5~10 및 10~15 분의 간격에 제한되었다. 동시에 실행된 기준 몰핀 HCl은 포르말린 투여 후 0~25분에서 진통 효과와 관련되었다.

[0091]

아세트산-유발된 통증 반응 분석. 진통 활성 가능성에 대해 마우스의 아세트산-유발된 통증 반응 분석에서 소듐 메타 아르세나이트를 평가하였다. 마우스에서 진통 효과 가능성을 위해 소듐 메타 아르세나이트 경구로 10, 1 및 0.1 mg/kg의 투여량으로 투여하였다. 종류수를 비히클로서 사용하였다. 아세트산(0.5%, 20ml/kg IP) 주사 한 시간 전에 소듐 메타 아르세나이트를 24±2g 체중의 10 CD-1 유래 수컷 마우스 그룹에 경구로 투여하였다. 현저한 진통 활성은 아세트산 투여 후 5~10분에서 대조 그룹과 비교할 때 50% 또는 그 이상($\geq 50\%$)까지의 뒤틀림(writhing) 반응 수의 감소로 정의되었다.

[0092]

10mg/kg의 소듐 메타 아르세나이트의 투여는 현저한 진통 효과와 관련되었다(평균 7 뒤틀림 사건에 대해 대조구의 경우 16). 낮은 투여량의 소듐 메타 아르세나이트는 진통 효과가 없었다.

[0093]

실시예 2. 소듐 메타 아르세나이트 및 아르세닉 트리옥시드의 항-염증 활성 실험에 대한 동물 모델의 사용

[0094]

마우스에서 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide) 유발된 패혈성 쇼크(septic shock)에 대한 보호 효과 가능성에 대해 소듐 메타 아르세나이트 및 아르세닉 트리옥시드를 실험하였다.

[0095]

LPS-유발된 전(Pro)-염증성 사이토카인 생산. 리포폴리사카라이드(LPS; 30mg/kg IP; 대장균(*Escherechiae coli* 055: B5)) 투여 한시간 전에, 소듐 메타 아르세나이트를 0.1, 1 및 10mg/kg의 투여량으로 경구로 투여하였다. LPS 투여 2 시간 후, 0.1ml 혈액 샘플을 후안와(retro-orbital)를 통해 마우스로부터 획득하고 원심분리하여 Luminex에 의한 사이토카인의 측정을 위해 혈장을 수득하였다. 혈액 수집 후, 사망률을 모니터하고 2일의 기간 동안 12 시간마다 기록하였다. 50% 또는 그 이상($\geq 50\%$)까지의 사망률 감소는 현저한 보호를 지시한다. 상기 결과를 하기 표에 나타내었다:

[0096] 소듐메타아르세나이트:

경로	투여량	%보호
PO	10 mg/kg	25
PO	1.0 mg/kg	25
PO	0.1 mg/kg	12
덱사메타손 21-아세테이트(Dexamethasone 21-acetate)		
PO	3. mg/kg	(75)

[0098] 상기 결과는 0.1, 1.0 및 10mg/kg PO 투여량의 소듐 메타 아르세나이트가 마우스에서 LPS-유발된 폐혈성 쇼크에 대해 중간 정도의 보호를 제공하는 것을 나타낸다. 소듐 메타 아르세나이트의 1 및 10 mg/kg PO에서 IL-1 β 분비의 현저한 억제 및 10 mg/kg에서 IL-6(3 mg/kg의 덱사메타손에 대한)의 억제 또한 관찰되었다. 소듐 메타 아르세나이트는 TNF- α , KC 또는 MCP-1의 분비에 대해 영향이 없었다.

[0099] 폐 조직에서 LPS-유발된 호중구증가(neutrophilia). 폐조직에서 LPS-유발된 호중구증가의 마우스 모델에서 보호 활성 가능성에 대해 소듐 메타 아르세나이트를 평가하였다. 0.1, 1 및 10mg/kg 투여량의 소듐 메타 아르세나이트를 LPS 투여 2 시간 전에 경구(PO)투여하였다. LPS 투여 24시간 후, 총 세포 및 특이(differential) 세포의 수를 세기 위해 기관지폐포 세척액(branchoaveolar lavage fluid)을 각 동물로부터 회수하였다.

[0100] 10 mg/kg PO에서의 소듐 메타 아르세나이트는 세포 수의 어떠한 현저한 변화와 관련되지 않았다. 그러나, 1 mg/kg에서 백혈구(총) 및 호중성백혈구(neutrophil)(특이)의 현저한 감소 및 LPS로 처리된 비히를 대조구에 대한 단핵세포(monocyte) 수를 관찰하였다.

[0101] 1mg/kg PO 덱사메타손은 총 백혈수 세포뿐만 아니라 특이 호중성백혈구 및 단핵세포 수의 관점에서 대조구와 관련하여 현저한 보호를 제공하였다.

[0102] 10 mg/kg, 그러나 1 또는 0.1 mg/kg 이 아닌, 소듐 메타 아르세나이트의 투여는 기준인 덱사메타손과 유사하게 TNF- α 의 현저한 억제와 관련된다. 1 mg/kg, 그러나 0.1 또는 10 mg/kg이 아닌, 소듐 메타 아르세나이트의 투여는 덱사메타손과 유사하게 KC의 현저한 억제와 관련된다. 상기 KC 효과는 투여량-관련된 것으로 나타나지는 않는다. 무(no)농도의 소듐 메타 아르세나이트에서 IL-1 β , IL-6 또는 MCP-1의 분비가 기관지폐포 세척액에서 관찰되었다.

[0103] 실시예 3. 면역 억제 연구

[0104] 오금립프질증식(hyperplasia of popliteal lymph node)이 이식 연구에 대해 신뢰할 수 있는 수용자 내 립프계 반응의 표지로서 사용되었다. 마우스 내의 상기 종속영양생물(heterotrophic) 심장 이식 모델이 면역억제제를 평가하기 위해 성공적으로 사용되었다. PLN 증식(hyperplasia) 분석 및 심장 이식 모델의 조합을 사용하여 동종 반응성(alloreactive) 증식 및 동종거부성(allorejection) 모두에서의 수용자 립프구 효능과 관련한 정보를 획득하였다. 상기 결과는 소듐 메타 아르세나이트가 면역억제 효과를 갖는 것을 나타낸다.

[0105] 심장 이식. 증여자 심장을 수용자 마우스에 기술된 바와 같이 이식한다(Chen 등, Transplantation, 56:661-666, 1993; Chen 등, The Journal of Immunology, 152:3107-3318, 1994). 상기 이식된 증여자 심장을 매일 체크하고 소듐 메타 아르세나이트를, 가장 처음, 이식조직이 거부될 때까지, 2주간 투여하였다.

[0106] 상기 심장 이식 모델에서, 보다 높은 투여량(10mg/kg)의 소듐 메타 아르세나이트는 동종항원(alloantigen)으로 처리된 동물 모델에서 약한 면역억제 효과 및 이식에 대해 전체적으로 긍정적인 효과를 나타냈다. 소듐 메타 아르세나이트는 보다 높은 투여량에서 동종항원에 대한 숙주 텁프구의 반응을 절충(compromise)할 수 있는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 상기 비소 화합물은 또한 면역억제제이다.

실시예 4. 타입-II 콜라겐 유발된 관절염

[0108] 팫트 콜라겐 관절염은 전임상 또는 임상 연구 하 또는 이러한 질병에서 현재 치료제로서 사용되는 다양한 항-관절염 제제의 전임상 실험을 위해 광범위하게 사용되는 다발관절염(polyarthritis)의 실험적인 모델이다. 이러한 모델의 특징은 쉽게 측정할 수 있고, 신뢰할 수 있는 다관절형(polyarticular) 염증의 개시 및 강한 진행, 판누스(pannus) 형성 및 느린 뼈흡수 완화를 수반하는 현저한 연골 파괴 및 골막성 뼈의 증식이다. II-1 생성 또는 활성을 억제하는 치료제는 특히 이러한 실험 시스템에서 활성이지만, 다른 형태의 항-염증제는 우수한 활성을 갖는다.

[0109] 이러한 연구는 마우스에서 타입II 콜라겐 관절염이 진행함에 따라 발생하는 염증(다리 종창), 연골 파괴 및 뼈흡수의 억제를 위해 각각 매일 투여된 소듐 메타 아르세나이트의 투여량 반응성 경구(PO) 효능 및 아르세나이트 트리옥시드의 복막내(IP) 효능을 결정하기 위해 착수되었다.

[0110] 동물(그룹 당 8, 정상 그룹 당 4)을 이소플루란으로 마취하고 2mg/ml 소(bovine) 타입 II 콜라겐(Elastin products, Owensville, Missouri)을 포함하는 300 μ l Freund's 불완전 항원보강제(incomplete adjuvant)(Difco, Detroit, MI)를 꼬리의 기부 및 등 위의 양 편에 0일 및 6일에 주사하였다. IP 또는 경구 경로(24시간 간격에서 QD)의 투여를 상기 연구의 0일에 시작하고 16일 동안 계속하였다. 실험 그룹은 하기와 같다:

소듐메타아르세나이트:

그룹	N	처리: 경구, QD 0-16일, 5ml/kg
1	4	정상대조구 + 물
2	10	관절염 + 물
3	10	관절염 + 소듐 메타 아르세나이트 10 mg/kg
4	10	관절염 + 소듐 메타 아르세나이트 5 mg/kg
5	10	관절염 + 소듐 메타 아르세나이트 0.1 mg/kg
6	10	관절염 + MTX 0.075 mg/kg

아르세닉트리옥시드:

그룹	N	QD 처리 0-16일, 10ml/kg IP 그룹 1-4
1	4	정상대조구 + 비히클 IP
2	8	관절염 + 비히클
3	8	관절염 + 아르세닉 트리옥시드 10 mg/kg IP
4	8	관절염 + 아르세닉 트리옥시드 1 mg/kg IP
5	8	관절염 + 아르세닉 트리옥시드 10 mg/kg PO(5ml/kg)

[0115] 팫트는 연구의 0, 3, 6, 9-17일에 체중을 달고 복사뼈관절(ankle)의 캘리퍼(caliper)를 9일(또는 관절염의 0일)부터 시작해서 매일 측정하였다. 17일에서의 최종 체중 측정 후, 동물을 혈청(serum)을 위해 마취하고 그 후 안락사 시켜서 조직을 수집하였다. 내측 및 측부 복사뼈 수준으로 뒷다리를 절개하여, 무게를 재고 현미경을 위

해 포르말린에 무릎 관절과 함께 놓았다. 간, 비장 및 흉선을 각 동물로부터 제거하고 무게를 재고 폐기하였다.

[0116] 그룹(관절염) 당 6 마리의 동물을 이용하여 PK 샘플링을 16일에 하기와 같이 수행하였다: 동물 1, 2, 3을 투여-전 방혈, 2 및 8 시간 샘플; 동물 6, 7 및 8을 1, 4 및 12 시간 투여-후 방혈 샘플.

[0117] 소듐 메타 아르세나이트-처리된 랫트의 형태론적 병리학에 착수하였으나, 아르세닐 트리옥시드-처리된 동물에 대해서는 착수하지 않았다. 이러한 실험을 위해, 보존되고 칼슘을 제거한 복사뼈 및 무릎 관절을 반 종방향(half longitudinally)(복사뼈) 또는 전두면(무릎)으로 절단하고, 등급이 매겨진 알콜 및 수세액(clearing agent)을 통해 처리하고, 파라핀에 침윤시키고 파묻고, 절단하여 Toluidine Blue로 염색하였다. 공인된(Board certification) 수의병리학자에 의해 모든 조직을 현미경으로 검토하였다.

[0118] 콜라겐 관절염 복사뼈 및 무릎은 염증, 판누스(pannus) 형성 및 뼈흡수에 대한 0-5(0=정상; 5=중증)의 점수가 매겨졌다. 몸체/다리 무게의 통계학적 분석, 다리 AUC(area under the curve) 파라미터 및 조직병리학적 파라미터를 Student's t-test를 이용하여 5% 유의 수준으로 설정된 유의수준에서 평가하였다.

[0119] 다리 무게 및 AUC의 퍼센트 억제를 하기 식을 이용하여 계산하였다:

$$\% \text{ 억제} = A-B/A \times 100$$

$$A = \text{평균 질병 대조구} - \text{평균 정상}$$

[0122]

$$B = \text{평균 처치} - \text{평균 정상}$$

[0123] 결과: 소듐메타아르세나이트: 비히를 처리된 질병 대조구 랫트와 비교할 때 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(100% 억제), 또는 MTX(96%)의 처리에 의해 체중 손실(관절염에 기인)이 현저하게 억제되었다. 계산된 ED_{50} 값= 1.929 mg/kg.

[0124] 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(9, 11-17일) 또는 MTX(10-17일)로 처리된 랫트에서 복사뼈 직경의 현저한 억제가 나타났다.

[0125] 복사뼈 직경(AUC)의 억제가 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(73% 억제), 또는 MTX(97%) 처리된 랫트에서 질병 대조구와 비교할 때 현저하였다. 계산된 ED_{50} 값= 8.499 mg/kg.

[0126] 최종 다리 무게의 억제가 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(83% 억제), 또는 MTX(95%)로 처리된 랫트에서 질병 대조구와 비교할 때 현저하였다. 계산된 ED_{50} 값= 7.116 mg/kg.

[0127] 상대적인 간 무게가 10mg/kg 소듐메타아르세나이트(질병 대조구를 넘어 17% 증가) 처리된 랫트에서 정상 및 관절염 대조구를 넘어 증가하였다.

[0128] 상대 비장 무게가 질병 대조구 랫트와 비교할 때 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(10%), 또는 MTX(10%) 처리에 의해 감소되었다.

[0129] 상대 흉선 무게가 1 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(20%) 처리된 랫트에서 질병 대조구와 비교할 때 현저하게 감소하였다.

[0130] 모든 비히를 처리된 질병 대조구 랫트는 최소 내지 중간의 판누스 및 뼈 흡수, 및 최소 내지 현저한 연골 손상과 함께 중증 활액막염(synovitis) 및 관절주위 염증을 복사뼈 관절의 적어도 하나 그리고 통상적으로 모두에서 나타내었다. 반대로 모든 복사뼈 관절의 조직병리학적 파라미터는 정상(normal)에 대해 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(85% 억제, 또는 MTX(97%) 처리된 랫트에서 현저하게 억제되었다. 계산된 ED_{50} 값= 7.080 mg/kg.

[0131] 모든 열개의 비히를 처리된 질병 대조구 랫트는 최소 내지 중간 판누스 및 뼈흡수, 및 연골 손상과 함께 중간 내지 중증 활액막염 및 관절주위(periarticular) 염증을 적어도 하나의 무릎 관절에 가졌다. 반대로, 무릎 조직병리학 파라미터는 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(87% 억제), 또는 MTX(100%) 처리된 랫트에서 정상(normal)에 대해 현저하게 억제하였다. 계산된 ED_{50} 값= 7.924 mg/kg.

[0132] 이러한 연구로부터 획득한 결과는 랫트를 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트로 경구로 매일 처리하는 것이 효과적으로 타입 II 콜라겐 관절염의 진행과 관련된 임상적 및 병리학적 변화를 억제하는 것을 나타낸다.

[0133] 결과: 아르세닉 트리옥시드 및 소듐 메타 아르세나이트: 체중 손실이 10 mg/kg 아르세닉 트리옥시드(55% 억제)로 IP, QD처리, 또는 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(85%)의 PO, QD 처리에 의해 비히를 처리된 질병 대조구 랫트와 비교할 때 현저하게 억제되었다.

[0134] 복사뼈 관절 직경 감소의 현저한 억제가 10 mg/kg 아르세닉 트리옥시드(10-17일), 또는 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(11-17일) 처리된 랫트에서 관찰되었다. 복사뼈 관절 직경 AUC 억제는 질병 대조구와 비교할 때 10 mg/kg 아르세닉트리옥시드(80% 억제)의 IP, QD처리; 및 10 mg/kg 소듐메타아르세나이트(66%)의 PO, QD 처리된 랫트에서 현저하였다.

[0135] 최종 다리 무게의 억제가 질병 대조구와 비교할 때 10 mg/kg 아르세닉 트리옥시드(71% 억제)로 IP, QD처리되거나, 또는 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(69%)의 PO, QD 처리된 랫트에서 현저하였다.

[0136] 상대적인 간 무게는 1 또는 10 mg/kg 아르세닉 트리옥시드(각각, 6% 및 10%), 또는 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(14%)로 처리된 랫트에 대해 관절염 대조구를 넘어 증가하였다.

[0137] 상대적인 비장 무게는 질병 대조구 랫트와 비교할 때 10 mg/kg 아르세닉 트리옥시드(21%) 또는 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(10%) 처리에 의해 정상 및 관절염 대조구 아래로 감소하였다. 상대적인 흉선 무게는 10 mg/kg 아르세닉 트리옥시드로 처리된 관절염 대조구 아래로 감소되었다.

[0138] 본 연구의 상기 결과는 랫트에 10 mg/kg 아르세닉 트리옥시드를 복강투여로 매일 처리하거나, 또는 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트를 경구로 매일 처리하는 것은 타입 II 콜라겐 관절염의 진행과 관련되 임상적 변화를 효과적으로 억제하는 것을 나타낸다.

[0139] 실시예 5. 보조약(adjuvant) 유발된 관절염

[0140] 본 연구는 확립된 보조약 관절염의 관절주변 염증 및 뼈흡수 억제에 있어서 소듐 메타 아르세나이트(0-13일 PO,

QD)의 효능을 평가하기 위해 수행되었다. 랫트 보조약 관절염은 다양한 항-관절염 제제의 전임상 실험을 위해 광범위하게 사용되는 다발관절염(polyarthritis)의 실험적인 모델이다. 이러한 모델의 특징은 신뢰할 수 있는 개시 및 강한 진행, 용이한 측정, 다관절의 염증, 현저한 뼈흡수 및 골막성 뼈의 증식이다. 연골 파괴가 일어나지만, 이는 발생하는 상기 염증 및 뼈 파괴와 비교할 때 비교적 가볍다. 보조약 모델의 사용은 관절을 제외한 다양한 조직에서의 병적 변화의 연구 기회를 제공한다.

[0141] 동물을 랜덤으로 그룹(보조약에 대해 그룹 당 8, 정상 대조구에 대해 그룹 당 4)에 배당하고 이소프란으로 마취하고 리포이드 아민(60mg/ml)을 함유하는 100 μ l Freund's 완전 항원보강제(complete adjuvant)(Sigma, st. Louis, MO)를 꼬리의 기부에 0일에 주사하였다. PO 경로에 의한 투여는 비히클(물), 소듐 메타 아르세나이트(3, 10 또는 30mg/kg) 또는 메토트렉세이트(methotrexate)(MTX)(0.1mg/kg)로 0일(예방치료)에 시작하였다. 처리는 13일까지 계속하였다. 실험 그룹은 하기와 같다:

그룹	N	처리: PO, QD 0-13일
1	4	정상 대조구 + 물
2	8	보조약 + 물
3	8	보조약 + 소듐 메타 아르세나이트 30 mg/kg
4	8	보조약 + 소듐 메타 아르세나이트 10 mg/kg
5	8	보조약 + 소듐 메타 아르세나이트 3 mg/kg
6	8	보조약 + MTX 0.1 mg/kg

[0143] 투여량 부피가 조절된 0, 4 및 8-13일에 랫트의 무게를 쪼았다. 7일에(종창 개시 전, 그러나 전신 질환의 화합 후), 복사뼈 관절을 캘리퍼 측정하였다. 복사뼈 관절을 8-14일에 다시 측정하였다. 최종 체중이 14일에 취해졌다. 14일에, 동물을 마취시키고 뒷다리, 간 및 비장을 제거하고 무게를 쪼았다. 다리 및 비장을 포르말린에 두고 H&E 및 현미경을 위해 처리하였다.

[0144] 보조약 관절염 복사뼈 관절(오른쪽만)에 염증 및 뼈흡수에 대한 0-5(0=정상; 5=중증)의 점수를 주었다. 복사뼈 관절 직경의 통계학적 분석이 투여량 곡선(AUC) 하 면적을 결정하여 분석되었다. AUC의 계산을 위해, 각 랫트에 대한 복사뼈 관절의 매일의 측정(캘리퍼를 이용)을 마이크로소프트 엑셀에 넣었으며, 여기서 질병 개시 후 종결 일까지 치료한 날 사이의 면적이 계산된다. 각 그룹의 평균이 결정되고 관절염 대조구에 대한 % 억제를 치료된 정상 동물의 값과 비교하여 계산하였다. 각 그룹의 다리 무게, 비장 및 간 무게 및 조직학 파라미터(평균 \pm SE) 차이를 Student's t 실험 또는 상기 자료를 본 후 결정된 다른 적절한 분석을 이용하여 분석하였다. 상기 두 경우에서, 유의수준은 $p\leq 0.05$ 에서 설정되었다.

[0145] 다리 무게 및 AUC의 퍼센트 억제를 하기 식을 이용하여 계산하였다:

$$\% \text{ 억제} = \frac{A-B}{A} \times 100$$

$$A = \text{평균 질병 대조구} - \text{평균 정상}$$

$$B = \text{평균 처리} - \text{평균 정상}$$

[0149] % 억제 대 상기 투여량 농도의 자연 log를 플롯(plotting)하고 S자형 투여량-반응 곡선(가변 기울기)을 유도하여 ED_{50} 을 계산하였다. 상기 제로(zero) 농도 투여량(비히클 그룹)을 주어진 투여량의 최소보다 낮은 2 log 단위의 투여량 값을 정하여 그래프에 편입하였다. 곡선의 제약(constraints)은 0 및 100%로 설정하였다. 상기 곡선의 방정식을 산출하기 위해 소프트웨어를 사용하고 동물이 상기 파라미터의 50% 억제(ED_{50})를 보여주는 지점에서 농도를 계산하였다.

[0150] 결과. 시간에 따른 평균 체중의 감소(관절염 때문에)가 비히를 처리된 대조구 랫트와 비교할 때 0.1mg/kg MTX(유의(significant) 날 10-14)로 PO 처리된 랫트에서 억제되었다. 비히를 대조구와 비교할 때 30mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(4, 8, 9일)로 처리된 랫트에서 시간에 따른 평균 체중 손실이 현저하게 증가하였다.

[0151] 0.1mg/kg MTX(91% 억제) 처리된 랫트에서 0일로부터의 체중 손실의 억제가 현저하였다. 상기 비히를 대조구와 비교할 때 소듐 메타 아르세나이트(3, 10 및 30 mg/kg) 처리에 의해 0일로부터의 체중 손실이 현저하지 않게(2-14%) 억제되었다.

[0152] 비히를 대조구와 비교할 때 3mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(유의(significant) 날 9), 10mg/kg 소듐메타아르세나이트(유의 날 8-14), 30 mg/kg 소듐메타아르세나이트(유의 날 8-14), 및 0.1 mg/kg MTX(유의 날 8-14) PO 처리된 랫트에서 복사뼈 관절 칙경 증가의 현저한 억제가 관찰되었다.

[0153] 비히를 대조구와 비교할 때 복사뼈 칙경 AUC 증가의 현저한 투여량 반응성 억제가 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(46% 억제), 30 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(83% 억제) 및 0.1 mg/kg MTX(96% 억제)로 PO 처리된 랫트에서 관찰되었다. 소듐 메타 아르세나이트에 대해 계산된 $ED_{50}=10.62$ mg/kg.

[0154] 비히를 대조구와 비교할 때 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(28% 억제), 30mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(83% 억제), 및 0.1mg/kg MTX(99% 억제)로 PO 처리된 동물에서 관절염에 기인한 최종 다리 중량의 증가가 현저하였고 투여량-응답성으로 억제되었다. 소듐 메타 아르세나이트에 대해 계산된 $ED_{50}=14.21$ mg/kg.

[0155] 비히를 대조구와 비교할 때 상대적인 비장 무게(염증 및 향상된 골수외조혈(extramedullary hematopoiesis)에 기인한 증가)가 현저하게 그리고 투여량-응답성으로 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(50% 감소), 30 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(91% 감소), 및 0.01 MTX(77% 감소)로 PO 처리된 랫트에서 정상을 향해 감소되었다.

[0156] 상대적인 간 무게가 현저하게 MTX(100% 감소)로 처리된 랫트에서 정상을 향해 감소되었다. 상대적인 소듐 메타 아르세나이트(3, 10 및 30mg/kg)로 처리된 랫트에서 간 무게가 비-현저하게(non-significantly) 감소되었다(7-29%).

[0157] 비히를 대조구와 비교할 때 조직병리학적 뼈흡수가 10 mg/kg 소듐메타아르세나이트(59% 억제), 30 mg/kg 소듐메타아르세나이트(81% 억제), 및 0.1 mg/kg MTX(100% 억제)로 PO 처리된 랫트에서 현저하게 그리고 투여량-응답성으로 억제되었다. 소듐메타아르세나이트에 대해 계산된 $ED_{50}=9.243$ mg/kg.

[0158] 비히를 대조구와 비교할 때 조직병리학적 염증의 현저하고 투여량-응답성의 억제가 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(24% 억제), 30 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(76% 억제), 및 0.1 mg/kg MTX(99% 억제)로 PO 처리된 랫트에서 관찰되었다. 소듐 메타 아르세나이트에 대해 계산된 $ED_{50}=17.25$ mg/kg.

[0159] 비히를 대조구와 비교할 때 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(36% 억제), 30 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트 81% 억제), 및 0.1 mg/kg MTX(97% 억제) 처리에 의해 복사뼈 관절 치수(등쪽에서 배쪽으로(dorsal to ventral))가 현저하고 투여량-응답성으로 억제되었다. 소듐 메타 아르세나이트에 대해 계산된 $ED_{50}=13.65$ mg/kg.

[0160] 비히를 대조구와 비교할 때 비장의 염증 및 림프구 위축(lymphoid atrophy)이 10 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트

(각각, 32% 및 29% 억제), 30 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트(각각 89% 및 39% 억제) 및 0.1 mg/kg MTX(각각, 100% 및 50% 억제)를 수여받은 랫트에서 현저하고 투여량-응답성으로 억제되었다.

[0161] 이러한 연구 결과는 10 mg/kg(QD), 또는 30 mg/kg(QD2) 소듐 메타 아르세나이트의 경구(PO) 처리가 효과적으로 그리고 투여량-응답성으로 보조제 관절염의 진행과 관련된 임상적이고 조직병리학적인 변화를 억제하는 것을 나타낸다. 30 mg/kg 소듐 메타 아르세나이트의 일일 투여량은 독성이 있었으나(체중 변화에 기초), 상기 질병의 활성 상태 동안의 다른 일일 투여량은 잘 견뎌졌고(tolerated) 체중을 10일에서 연구 종료까지 질병 대조구와 추적하였다(tracked with).

실시예 6. 종양 유발된 골용해(osteolysis)의 소듐 메타 아르세나이트 처리

[0163] 본 연구에서, 종양-유발된 골용해를 위한 후보 치료요법인 소듐 메타 아르세나이트를 골암의 동질유전자(syngeneic) 랫트 모델을 이용하여 평가하였다. 요컨대, 상기 랫트 유선암종(mammary gland carcinoma) 세포주, MRMT-1을 경골 상단부(proximal tibia)의 골수강(marrow space)에 1일에 주입하고 상기 동물을 경구 위관영양(gavage)으로 매일 한 번씩 1-14일에 비히를 소듐 메타 아르세나이트를 투여하였다. 몰핀을 참고 항목으로 사용하여 행동 실험 바로 전에 투여하였다. 실험 기간의 결말에서, 종양 골용해의 방사선사진(radiographic) 확인을 위해 왼쪽 경골을 절제하였다. 방사선 사진을 이용하여 마이크로-CT 스캐닝을 위해 각각의 그룹으로부터 두 개의 대표적인 뼈를 선택하였다. TRAP 엔색 및 용골세포(osteoclastic) 활성(표면 재흡수)의 평가를 위해 그리고 뼈 구조 및 종양 존재량의 조직병리학적 판단을 위해 모든 뼈 샘플의 칼슘을 제거하였다(decalcified). 소듐 메타 아르세나이트 효능은 종양 접종된, 비히를-처리된 그룹과의 비교에 기초하였다.

[0164] 상기 조직병리학적 결과는 10 mg/kg 투여량 수준에서 소듐 메타 아르세나이트가 암-유발된 뼈 손상의 다양한 견지의 향상에 대해 긍정적 경향을 보이는 것을 보여주었다. 상기 자료는 10mg/kg 소듐 메타 아르세나이트가 종양-유발된 용골세포 및 골용해를 개선하는 방향으로 강한 긍정적인 경향을 갖는 것을 나타낸다. 상기 자료는 도 1에 나타내었다.

실시예 7. 경구 및 I.V 투여에 후속적인 소듐 메타 아르세나이트의 약물동태학적(pharmacokinetic) 프로파일

[0166] 수컷 CD-1 마우스에서 소듐 메타 아르세나이트의 경구(PO) 및 정맥(IV) 투여에 후속적인 혈장 및 뇌의 약물동태학적 프로파일이 결정되었다. 73 마리의 수컷 CD-1(ICR) 알비노 마우스(대략 4주 연령, 실험 시작 시 18-27g)를 랜덤으로 치료 그룹에 배당하였다. 실험 약의 투여 2시간 전에 동물을 금식시킨다. 상기 동물을 표적된 투여량 부피 10mL/kg으로 10mg/kg(PO) 또는 5mg/kg(IV)로 처리한다. 투여 후, 이소루란 마취 하에서 대정맥을 통해 투여-후 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 1440, 1920, 2880, 3360, 및 4320 분에 혈액 샘플(0.2 내지 0.3mL)을 획득한다. 각 혈액 수집에 즉시 후속하여, 상기 동물을 희생하여 투여-후 5, 30, 60, 120, 240, 480, 1440, 2880 및 4320 분에 뇌를 수집하였다.

[0167] 상기 혈장 및 전체 뇌 샘플을 농축된 질산으로 105°C의 텐플론 범브(Teflon bumb)에서 소화시킨다. ICP-MS에 의한 분석을 위해 상기 소화물(digestate)을 40mL로 희석시킨다. 상기 소화물을 유도결합플라즈마(Inductively Coupled Plasma)로 흡인하여(aspirate) 결과 이온이 진공 경계면에 의해 사중극자(quadrupole) 질량 분석기로 추출된다. 상기 샘플 내의 비소 양을 질(mass)량 75의 표준 용액에서 비교 t 반응에 의해 측정하였다. NRCC-DOLT-3 및 DORM-2를 표준 참고 물질로서 분석하였다.

[0168] 테이터에 대한 상기 연구 샘플 농도를 분석하여 비구획적(noncompartmental) 분석에 의해 후속하는 PK 파라미터를 유도하였다(WinNonlin, version 2.1):

파라미터	단위	주
T_{max}	시간	최대 농도 도달 시간

C_{max}	Ng/mL	시간 틀 내 최고 농도
AUC_{all}	Ng·hr/mL	곡선 아래 농도, 삽입을 위한 긴-선형 사다리꼴(long linear trapezoidal) 방법으로부터 유래
F%	%	경구 투여된 동물의 생물학적 이용가능성

[0170] 상기 결과를 하기 표에 나열하였다:

[0171] 혈장 PK 결과: 소듐 메타 아르세나이트(PO, 10 mg/kg)

약물동태학적(PK) 파라미터	단위	PK 결과(N=3)
AUC_{all}	mg*시간/Kg	6.85
C_{max}	Mg/Kg	0.52
T_{max}	시간	4
F%	%	101%

[0173] 각각의 수집 시점에서의 평균(N=3) 농도 값을 이용하여 약물동태학적 분석을 완성하였다.

[0174] 혈장 PK 결과: 소듐 메타 아르세나이트(IV, 5 mg/kg)

약물동태학적(PK) 파라미터	단위	PK 결과(N=3)
AUC_{all}	mg*시간/Kg	3.38
C_{max}	Mg/Kg	0.41
T_{max}	시간	0.25
F%	%	N/A

[0176] 각각의 수집 시점에서의 평균(N=3) 농도 값을 이용하여 약물동태학적 분석을 완성하였다.

[0177] N/A: 적용불가능(Not applicable)

[0178] 뇌 PK 결과: 소듐 메타 아르세나이트(PO, 10 mg/kg)

약물동태학적(PK) 파라미터	단위	PK 결과(N=3)
AUC_{all}	mg*시간/Kg	6.73
C_{max}	Mg/Kg	0.33
T_{max}	시간	8
F%	%	87%

[0180] 각각의 수집 시점에서의 평균(N=3) 농도 값을 이용하여 약물동태학적 분석을 완성하였다.

[0181] 뇌 PK 결과: 소듐 메타 아르세나이트(IV, 5 mg/kg)

약물동태학적(PK) 파라미터	단위	PK 결과(N=3)
AUC_{all}	mg*시간/Kg	3.86
C_{max}	Mg/Kg	0.32
T_{max}	시간	4

F%	%	N/A
----	---	-----

[0183]

각각의 수집 시점에서의 평균(N=3) 농도 값을 이용하여 약물동태학적 분석을 완성하였다.

[0184]

N/A: 적용불가능(Not applicable)

도면의 간단한 설명

[0077]

도 1은 소듐 메타 아르세나이트로 처리한 랙트(rat)에서 종양 존재(burden)에 의해 유발된 골괴사 및 염증의 병리조학적(histopathologic) 평가를 통해 획득한 자료의 막대 그래프를 나타낸 것이다.

도면

도면1

개별적인 병리학적 점수에 대한 SMA의 효과

