



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월18일
(11) 등록번호 10-0884493
(24) 등록일자 2009년02월12일

- (51) Int. Cl.
A61K 47/44 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2003-7008167
- (22) 출원일자 2003년06월18일
심사청구일자 2006년12월19일
번역문제출일자 2003년06월18일
- (65) 공개번호 10-2003-0072565
- (43) 공개일자 2003년09월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2001/051605
국제출원일자 2001년12월19일
- (87) 국제공개번호 WO 2002/85414
국제공개일자 2002년10월31일
- (30) 우선권주장
60/256,711 2000년12월19일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US5091188 A
US5955451 A*
US5154930 A
논문 Eur. J. Pharmacology (1985) 외.
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
더 보드 오브 리전츠 오브 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템
미국 텍사스주 78701 오스틴 웨스트 7번 스트리트 201
- (72) 발명자
리치텐버거레나드
미국텍사스주77096휴스턴다빌5427
- (74) 대리인
이병호, 장훈

전체 청구항 수 : 총 15 항

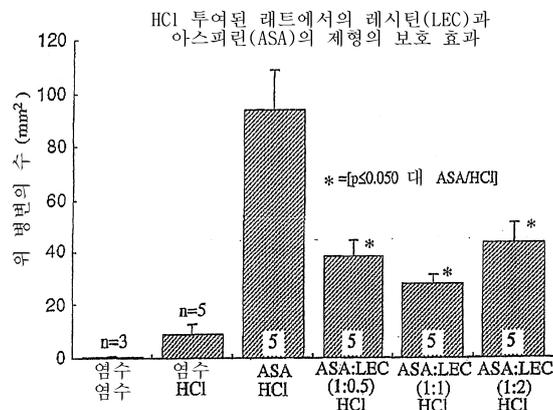
심사관 : 이선화

(54) 위장관을 보호하고 개선된 치료학적 활성을 제공하기 위한, 레시틴 오일과 NSAID의 제형을 사용하는 방법 및 조성물

(57) 요약

신규한 약제학적 조성물을 제공하여 비스테로이드계 소염제(NSAID)를 직접 인지질 함유 오일(예: 레시틴 오일)에 또는 인지질이 부가된 생체 적합성 오일에 부가하여 낮은 위장(GI) 독성 및 염증, 동통, 열, 혈소판 응집, 조직 궤양화 및/또는 기타 조직 질환을 치료 또는 예방하기 위한 개선된 치료학적 활성을 갖는 NSAID 함유 제형을 제조한다. 본 발명의 조성물은 내부 투여, 경구 투여, 직접 투여 또는 국소 투여를 위해 비수성 용액, 페이스트, 현탁액, 분산액, 콜로이드성 현탁액의 형태이거나, 수성 유액 또는 미세 유액의 형태이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

레스틴 오일, 정유, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 동물성 오일 및 이의 혼합물 또는 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생체 적합성 오일 및 인지질을 포함하는 오일계(oil-based) 담체 속에 분말로서 직접 혼합된 비스테로이드 소염제(NSAID)를 포함하고,

이때, 상기 인지질은 담체 중 10 내지 90 중량%의 농도로 존재하여 위장관(GI) 궤양화, GI 출혈, 간 손상, 신장 손상, 심혈관계 부작용 또는 이의 조합으로부터 선택되는 NSAID의 병원성 효과를 예방하거나 감소시키고; 상기 NSAID는 조직 염증, 동통, 열, 협심증, 심근경색, 혈전증, 졸중, 심장발작, 난소암, 결장암, 알츠하이머 병 또는 이의 조합으로부터 선택된 질환을 동시에 예방, 감소, 치료 또는 완화시키는,

비-수성 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 담체중 인지질 농도가 10 내지 40중량%인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 인지질 농도가 10 내지 30중량%인 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 인지질 농도가 10 내지 20중량%인 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, NSAID:담체의 중량비가 10:1 내지 1:10인 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 중량비가 2:1 내지 1:1인 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, NSAID가 아스피린, 살리실레이트, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 셀린다, 이부프로펜, 케토프로펜, 옥사프로젠, 케토틀락, 나부메톤, 메클로페남산, 피록시캄, 디플루니살, 옥시펜부타존, 페닐부타존, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브(valdecoxib), 에토리콕시브(etoricoxib), 루미라콕시브(lumiracoxib), 아세트아미노펜, 또는 이들의 혼합물 및 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 염증, 동통, 열, 협심증, 심근경색, 혈전증, 졸중, 심장 발작, 난소암, 결장암, 알츠하이머 병 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 질환을 예방, 감소, 치료 또는 완화시키기 위하여 NSAID의 치료학적 활성 또는 효능을 증가시키는 조성물.

청구항 10

NSAID를, 레시틴 오일, 정유, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일, 동물성 오일 및 이의 혼합물 또는 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 생체 적합성 오일 및 인지질을 함유하는 오일계-담체 속에 분말로서 직접 첨가하는 단계를 포함하고,

여기서, 상기 인지질은 담체 중 10 내지 90 중량%의 농도로 존재하여 위장관(GI) 궤양화, GI 출혈, 간 손상, 신장 손상, 심혈관계 부작용 또는 이의 조합으로부터 선택되는 NSAID의 병원성 효과를 예방하거나 감소시키고; 상

기 NSAID는 조직 염증, 동통, 열, 협심증, 심근경색, 혈전증, 졸중, 심장발작, 난소암, 결장암, 알츠하이머 병 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 질환을 동시에 예방, 감소, 치료 또는 완화시키는,

비-수성 비스테로이드 소염제(NSAID) 제제를 제조하는 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

제10항에 있어서, 담체중 인지질 농도가 10 내지 40중량%의 인지질인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 인지질 농도가 10 내지 30중량%의 인지질인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 인지질 농도가 10 내지 20중량%의 인지질인 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, NSAID:담체의 중량비가 10:1 내지 1:10인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 중량비가 2:1 내지 1:1인 방법.

청구항 17

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, NSAID가 아스피린, 살리실레이트, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 설린당, 이부프로펜, 케토프로펜, 옥사프로젠, 케토롤락, 나부메톤, 메클로페남산, 피록시캄, 디플루니살, 옥시펜부타존, 페닐부타존, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브(valdecoxib), 에토리콕시브(eticorcoxib), 루미라콕시브(lumiracoxib), 아세트아미노펜, 또는 이들의 혼합물 및 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

명세서

<1> 관련 출원

<2> 본원은 미국 임시 특허원 일련 번호에 대한 임시 우선권을 주장한다.

<3> 발명의 배경

<4> 1. 발명의 분야

<5> 본 발명은 생체 적합성 오일 및 비스테로이드계 소염제(NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drug)를 포함하는 독특한 조성물에 관한 것으로, 여기서 오일 또는 이의 성분들은 NSAID의 GI 독성을 감소시키고, 기타 질환(예: 졸중, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 심혈관계 질환, 난소암, 결장암, 알츠하이머 병, 관절염, 포도막염 및 점막염) 뿐만 아니라, 염증, 동통, 열 및 혈전증을 치료하는 약제의 치료학적 활성을 개선시키는 데 효과적이다.

<6> 보다 특히, 본 발명은 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드 또는 이의 혼합물일 수 있고, 내부 투여, 경구 투여 및/또는 국소 투여될 수 있는 약제를 형성하기 위해 NSAID가 인지질을 포함하는 생체 적합성 오일로 분말로서 직접 혼합된 제형에 관한 것이다.

<7> 2. 관련 기술의 설명

<8> NSAID는 먼저 아스피린으로 발견되었고, 열, 염증, 동통, 혈전증 및 발암 현상을 포함하는 수많은 생물학적 병원성 과정을 억제하는 능력을 갖는 화합물 그룹을 구성한다. 이들의 대단한 치료학적 잠재력의 결과로서, NSAID는 세계 대중들 사이에서 의사의 처방 없이 팔 수 있는 약제 및 처방 약제로서 모두 상당히 소비되고 있다. 이들의 유용성으로 인하여, 규칙적으로 류마티스 관절염 또는 골관절염으로 고생하는 3천만 내지 4천만 미국인 및, 염증 및 다른 염증 상태 또는 손상에 의해 유발되는 동통, 월경불순통, 열, 혈전증의 발병과 관련된 심혈관계 질환, 난소암, 결장암 및 알츠하이머 병을 치료/예방하기 위한 약제를 투여받는 셀 수 없는 다른 사람들을 포함하는 대중적 소비의 상당한 비율이 NSAID를 소비하고 있다^{1,2}. 특히 연세가 지긋한 분들중 계속 증가되는 NSAID 용량으로 인한 문제점은 이들 약제가 통상 위장(GI)의 부작용³⁻⁶을 유도한다는 것이다.

<9> 위 및 소장에서, 약제는 일부 개개인에 있어서 소화불량(위통, 가슴쓰림, 고장증 또는 메스꺼움), 미란, 위염/십이지장염 및 궤양을 유발한다. 빈혈(다양한 정도의) 또는 출혈로 인해 유발될 수 있고, 가장 심각한 경우에는 생명의 위협이 될 수 있는 위장 출혈이 또한 NSAID 사용자에게 있어서 유발될 수 있다^{7,8}. 이들 GI 합병증 중 하나 이상이 정기적인 NSAID 사용자의 20 내지 40%에서 발생하는 것으로 추정된다. 큰 NSAID 시장에, 심지어 드문 GI 합병증으로 추정되는 76,000명의 미국인이 병원으로 보내지고 있고, 매년 7,600명이 죽는 것으로 추정된다.

<10> NSAID 작용의 이해에 대한 주요한 기여 중 하나가, NSAID 그룹의 화학적으로 상이한 성분이 산화 및 과산화의 순차적인 단계에 의해 아라키돈산을 프로스타글란딘 G₂ 및 H₂로 전환시키는 것을 촉매하는 효소인 사이클로옥시게나제(COX)의 활성을 억제하는 능력을 공유한다고 보고하고 있는 앞서 1970년대의 베인(Vane) 및 동료와의 선구적인 연구로부터 발표되었다⁹⁻¹¹. 이어서, 프로스타글란딘 H₂는 특정 프로스타글란딘 합성 효소에 의해 촉매화되는 과정에 의해 표적 세포에서 몇개의 에이코사노이드 중 하나로 전환된다. 따라서, COX 활성을 가역적 또는 비가역적으로 억제함으로써, NSAID는 프로스타글란딘의 특별한 조직 또는 세포의 유체를 고갈시킬 수 있고, 이는 조직 염증을 촉진시킨다고 기술하고 있다¹². 이들 발표 직후, 로버트와 그의 협력자들(Upjohn Company)은 특정 그룹의 프로스타글란딘이 이들 지질 매개체의 "세포 보호성(cytoprotective)" 특성을 나타내는, 수많은 궤양 유발 화합물 및/또는 상태로부터 GI 상피를 보호하는 상당한 특성을 공유한다고 제시하였다¹³. 이들 두 주요 연구를 근거로 하여, NSAID는 점막의 COX 활성을 억제하고, "세포 보호성" 프로스타글란딘의 조직을 상실시킴으로써 GI 상피에 대한 손상 및 궤양화를 유도한다고 결론지을 수 있다.

- <11> 아라키돈산 대사작용의 이해에 있어서 이후 및 가장 최근의 발전은 1990년대 초에 이루어졌고, 수많은 연구자들¹⁴⁻¹⁸이 두번째 COX 이소자임(오늘날, COX-2로 불리움)을 확인하고 클론화했을 때, 이는 본래 기술된 효소(오늘날, COX-1으로 불리움)와 구조적으로 기능적으로 관련이 있었다. GI 점막을 포함하는 대부분의 조직에서 구성적으로 발현되는 COX-1과 대조적으로, COX-2는 주로 사이토킨 및 염증의 다른 매개체에 의해 유도될 수 있는 것으로 기술되고 있다. COX-2가 염증 부위에서 선택적으로 발현되고, 염증이 없는 GI 점막¹⁹⁻²³에서 낮거나 감지할 수 없는 수준으로 발현된다는 증거와 함께, 이들 발견을 근거로, 수많은 제약회사들은 선택적으로 COX-2를 억제하는 화합물의 개발에 나섰다.
- <12> 이러한 노력으로 먼저 두 개의 COX-2 선택적인 억제제인, 셀레브렉스(Celebrex)(Celecoxib) 및 비옥스(Vioxx)(Rofecoxib)를 개발하게 되었다. 데이터와 관련된 예비 임상적 및 임상적 데이터는 이들 화합물이 치료학적으로 효과적이며, GI 점막에 대해 독성이 낮다고 기술하고 있다. 이들 신규 화합물은 의학 및 지역사회에 모두 대단한 자극을 주었고, 이는 이들 약제가 시판된 처음 2년간을 셀레브렉스 및 비옥스 처방으로 채운 수많은 기록으로 남기게 되었다²⁴.
- <13> NSAID-유도되는 GI 손상을 연구하는 본 발명자 및 다른 연구가의 주요 관심사는 COX 억제 및 GI 손상과 출혈 사이의 관계가 매우 강하지 않다는 점이다. 예를 들면, 리굼스키(Ligumsky)와 동료들은 1980년대 초 점막 손상으로부터 COX 억제가 분리된다고 보여주는 쥐 및 개에 대한 일련의 논문을 발표했다²⁵⁻²⁷. 먼저, 그들은 아스피린 및 이의 대사물질인, 살리실산이 심지어 아스피린이 "세포 보호성" 프로스타글란딘의 조직을 상실시킴에도 불구하고, 개의 위 점막에 대해 손상을 유도하는 동등한 능력을 갖는 반면에, 살리실산은 COX 억제 활성을 나타내지 않는 것으로 기술하였다²⁵. 후속되는 설치류 연구에서, 점막의 COX 활성은 NSAID를 위장내 투여하는 경우에 쥐의 위에서만 형성되는 궤양화에도 불구하고, 아스피린을 피하 또는 위장내 투여하는 경우와 무관하게 90%를 초과한 만큼 억제된다고 기술하고 있다²⁶⁻²⁷. 윌틀(Wittle)은 또한 장 병변만이 NSAID 투여한 지 48시간 후에 발병되기 시작하고, 이때 COX 활성(이는 완전히 3시간 미만내에 억제됨, 후-인도메타신)은 정상으로 복귀됨에 따라, COX 억제를 유도하는 인도메타신 효과와 소장의 점막 손상간의 분리를 보고하였다²⁸.
- <14> 점막의 COX 억제가 직접 - 장질환을 유도하는 - NSAID의 발병 과정에 관여되지 않을 수 있다고 제안하는 증거가 또한 아스피린의 정맥내 투여가 NSAID의 경구 투여와는 대조적으로 사람의 위 점막에 대해 감지 가능한 조직학적 손상을 유발하지 않는다고 보고한, 일부 임상적 연구에 의해 지지됨을 알아야 한다²⁹. NSAID 치료한 지 2 내지 4주 후에, 사람의 위 점막은 경구용 아스피린 또는 인도메타신의 유해한 작용에 대해 내성을 가지게 되고, 이러한 선택적 반응은 연구 기간 동안 완전히 차단된 COX 활성의 회복과 무관하다고 또한 보고되고 있다³⁰.
- <15> 마지막으로, NSAID가 주로 점막의 COX-1을 억제함으로써 GI 손상을 유도한다는 가설은 표적 유전자 파괴로 인하여 이소자임이 결핍된 마우스가 자발적인 점막 궤양이 발병되기 쉽고, 이들의 야생형 한배 새끼들보다 NSAID에 더욱 민감하리라는 것을 예상할 수 있다. 랑엔바흐(Langenbach)와 동료들³¹은 COX-1 결핍 동물들에서는 GI 질환을 감지할 수 없고, 어떤 것들은 인도메타신 유도된 궤양 발병에 대해 더욱 내성이 있을 수도 있다고 보고하고 있다. 문제를 더욱 혼동스럽게 만드는 것은, 모햄(Morham) 등³²이 후속 연구에서 COX-2 녹아웃된 마우스가 생존하지 못하고, 종종 신장 질환 뿐만 아니라, 복막염으로 죽기 쉽다고 보고하고 있다. COX-2 억제가 유해할 수 있는 가능성은 또한 근위 및 원위 소화관의 궤양 치유가 동물을 선택적인 COX-2 차단제로 치료한 경우 악화된다고 보고한 다수의 동물 연구에 의해 지지되어 오고 있다³³⁻³⁴. 사람에서 유사한 합병증은 지금까지 보고되고 있지 않다.
- <16> 상기 언급한 증거를 근거로, NSAID가 GI 점막 손상을 유도할 수 있는 다른 메카니즘, 및 이 정보가 이들 화합물의 GI 독성을 감소시키거나 예방하기 위한 다른 대안의 개발에 어떻게 사용될 수 있는 지를 연구할 수밖에 없는 상황이 있을 수 있다. 위장질환을 유도하는 NSAID의 다른 잠재적인 목표는 점막의 혈류를 감소시키고, 혈관벽에 대한 백혈구 부착을 유도하며, 산화적 인산화와 커플링되지 않고, 이들의 프로토토포어 특성(protonophore characteristics)으로 인한 세포성 산성화를 유도하며, 점막의 소수성 비습윤성 특성을 감소시킴으로써, 루미날 산에 대한 조직의 수용성을 증가시키기 위한 이들 약제의 능력이다³⁵⁻⁴⁰. 이러한 후자의 특성은 지난 15 내지 20년 동안 발명자의 실험실에서 초점이 되어왔다.

- <17> 1983년에, 본 발명자의 실험실은 개의 위 점막이 접촉각 분석에 의해 측정되는 바와 같이, 독특하게 소수성인 표면을 갖는다는 초기 관찰을 완성하였다⁴¹⁻⁴². 그 이후로, 본 발명자 및 다른 연구원들은 위 점막의 이러한 비습윤성 표면 특성이 설치류 및 사람을 포함하는 다수의 다른 종에서 발견됨을 밝혀내었다^{40,43,44}. 더욱이, 생화학 및 형태학적 기술이 모두 이러한 특성이 점액 겔 층내에서 계면 활성제 형 인지질의 세포외 라이닝 및 점액 겔 층을 피복시키는 데 기여할 수 있음을 밝히기 위하여 사용되었다⁴⁵⁻⁴⁷. 본 발명자의 실험실은 또한 NSAID를 포함하는, 위 점막에 손상을 주는 많은 제제가 비습윤성(소수성)에서 습윤성(친수성) 상태로 조직을 신속히 변화시키는 능력을 가지며, 이러한 유해한 작용은 합성 또는 정제된 인지질의 투여에 의해 감소될 수 있음을 관찰하였다.
- <18> 최근 몇년간, 연구는 NSAID-인지질 상호작용의 메커니즘에 초점이 맞추어져 왔다. 이들 연구에서, 본 발명자의 실험실은 NSAID가 점액 겔 층 내 및 그 위에서 쓰비터 이온성 인지질(예: 포스파티딜콜린(PC))과 화학적으로 결합함으로써 점막 손상을 유도할 수 있다는 부정할 수 없는 증거를 입증하였고, 이때 정전기적 결합 부위는 쓰비터 이온성 인지질, 포스파티딜콜린(PC)의 양전하 콜린 헤드 그룹과 NSAID의 음전하(카복실 또는 설포닐) 그룹 사이에 존재한다⁵². 이러한 정보를 근거로 하여, 본원의 발명자 그룹은 투여 전에 합성되거나 정제된 PC와 미리 화학적으로 결합된 다수의 NSAID의 GI 독성을 평가하였고, 이들 신규 약제가 래트에서 변형되지 않은 NSAID보다 GI 병변 정보 및 출혈에 있어서 훨씬 덜 유해하다는 증거를 수득하였다. 사람의 질환에 대한 이러한 접근의 적용성은 최근 파일럿 임상 연구에서 정제된(순도 93%) PC를 사용하는 PC - 아스피린이 파일럿 더블 블라인드, 크로스-오버 연구(pilot double blind, cross-over study)에서 4일 동안 변형되지 않은 아스피린보다 사람의 대장에서 훨씬 적은 위 병변을 유도한다고 발표함으로써 확인되었다⁵³.
- <19> 흥미롭게도, 본 발명자의 실험실은 또한 PC-NSAID가 열, 염증/동통, 혈전증 및 골소종증의 동물 모델에서 변형되지 않은 약제에 비하여 우수한 치료학적 효능 및 잠재력을 가지며, 이는 이들의 낮은 위 독성이 생체 적합성의 감소에 의해 단순히 설명될 수 없음을 나타내는 것임을 밝혀내었다^{52,54}.
- <20> PC(다른 유사 인지질) 및 NSAID의 혼합물이 NSAID 투여의 감소된 병원성 효과를 유도하지만, 이들 혼합물의 경구 투여는 혼합물이 NSAID 단독인 경우보다 유효량당 더 많은 용량을 요하기 때문에 적절치 못하다. 따라서, 조성물중 NSAID 농도는 증가시킬 수 있으면서, 이때 담체는 NSAID의 병원성 효과를 감소시키고, 경구, 장내 또는 국소 투여에 적합한 형태인 NSAID 및 담체의 조성물에 대한 요구가 당해 분야에 존재한다. 더욱이, 특히 아스피린 함유 약제에 대해 개선된 반감기를 갖는 NSAID 조성물에 대한 요구가 당해 분야에 존재한다.
- <21> 발명의 요약
- <22> 일반적인 조성물
- <23> 본 발명은 비수성 유체 담체중 비교적 고농도의 비스테로이드계 소염제(NSAID)를 포함하는 조성물을 제공한다.
- <24> 본 발명은 생체 적합성 오일 및 인지질을 포함하는 비수성 유체 담체중 NSAID의 조성물을 제공한다.
- <25> 본 발명은 인지질 풍부한 생체 적합성 오일을 포함하는 비수성 유체 담체중 NSAID의 조성물을 제공한다.
- <26> 본 발명은 또한 비수성 유체 담체중 비교적 고농도의 NSAID를 포함하는 조성물을 제공하며, 이때 담체 또는 이의 구성성분들은 NSAID의 병원성 효과를 감소시키고, NSAID의 생체 적합성을 증가시키며, 사람을 포함하는 동물에서 비교적 소수성 장벽에 대한 NSAID 유용성을 증가시키는 작용을 한다.
- <27> 본 발명은 또한 비수성 유체 담체중 비교적 고농도의 NSAID, 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키고, NSAID의 생체 유용성을 증가시키며, 사람을 포함하는 동물에서 비교적 소수성 장벽에 대한 NSAID 유용성을 증가시키기에 충분한 양으로 존재하는 인지질을 포함하는 조성물을 제공한다.
- <28> 본 발명은 NSAID의 병원성 효과를 감소시키고, NSAID의 생체 유용성을 증가시키며, 사람을 포함하는 동물에서 비교적 소수성 장벽에 대한 NSAID 유용성을 증가시키기에 충분한 양으로 존재하는 인지질 및 생체 적합성 오일을 포함하는 비수성 유체 담체중 비교적 고농도의 NSAID를 포함하는 조성물을 제공한다.
- <29> 인지질의 존재는 또한 NSAID의 일반적인 병원성 및/또는 독성을 감소시킨다. 따라서, 인지질은 아세트아미노펜의 투여로 인한 간 손상 및/또는 다른 NSAID(예: 이부프로펜) 또는 COX-2 억제제의 투여로 인한 신장 및/또는 심혈관계 부작용을 감소시키고/시키거나 방지한다.

<30> 일반적인 조성물을 제조하는 일반적인 방법

<31> 본 발명은 또한 NSAID와 담체를 혼합하여 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 이들의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 비수성 유체 담체중 NSAID를 포함하는 조성물의 제조방법을 제공한다.

<32> 본 발명은 또한 NSAID와 담체를 혼합하여 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 인지질-NSAID 결합 착화합물을 포함하는 이들의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 인지질을 포함하는 비수성 유체 담체중 NSAID를 포함하는 조성물의 제조방법을 제공한다.

<33> 본 발명은 또한 NSAID와 담체를 혼합하여 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 포스파티딜콜린-NSAID 결합 착화합물을 포함하는 이들의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 비수성 유체 담체중 NSAID를 포함하는 조성물의 제조방법을 제공한다.

<34> 본 발명은 또한 NSAID와 담체를 혼합하여 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 이들의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 비수성 유체 담체중 NSAID를 포함하는 조성물의 제조방법을 제공하며, 이때 담체는 인지질 함유 생체 적합성 오일 또는 생체 적합성 오일 및 인지질 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

<35> 유화 조성물

<36> 본 발명은 또한 비수성 담체를 포함하는 조성물의 수성 유액을 제공하며, 이때 담체는 생체 적합성 오일, 치료학적으로 유용한 효과를 생성하기에 충분한 양의 인지질 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하고, NSAID는, 존재하는 경우, 인지질의 양은 또한 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분하다. 수성 유액은 또한 연장된 시간 동안 유액 상태로 조성물을 유지하기 위한 생체 적합성 유화제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 유화 조성물의 입자 크기는 역효과의 유발 없이 조직 또는 기관 부위로 조성물을 경구 투여하거나 주사할 수 있도록 충분히 작다. 정맥내 또는 동맥내 주사 가능한 형태의 경우에, 미세 유액이 바람직하며, 이때 평균 입자 크기는 0.5 내지 약 10 μ m, 바람직하게는 약 1 내지 5 μ m으로 감소시킬 수 있다.

<37> 본 발명은 또한 비수성 담체를 포함하는 조성물의 수성 미세 유액을 제공하며, 이때 담체는 생체 적합성 오일, 치료학적으로 유용한 효과를 생성하기에 충분한 양의 인지질 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하고, NSAID는, 존재하는 경우, 인지질의 양은 또한 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분하다. 수성 유액은 또한 연장된 시간 동안 유액 상태로 조성물을 유지하기 위한 생체 적합성 유화제를 포함할 수 있다.

<38> 유화 조성물의 제조방법

<39> 본 발명은 또한 제시된 양의 원하는 본 발명의 비수성 조성물을 유화제의 존재 또는 부재하에 수용액으로 가하고, 조성물 및 용액을 유액을 형성하기에 충분한 시간 동안 혼합하는 단계를 포함하며, 이때 유화제는 존재하는 경우, 안정한 유액을 형성하기에 충분한 양으로 존재하는, 본 발명의 수성 유액의 제조방법을 제공한다.

<40> 본 발명은 또한 제시된 양의 원하는 본 발명의 비수성 조성물을 유화제의 존재 또는 부재하에 수용액으로 가하고, 조성물 및 용액을 유액을 형성하기에 충분한 시간 동안 혼합하며, 유액을 미세 유화 조건하에 전단시켜 미세 유액을 형성하는 단계를 포함하며, 이때 유화제는 존재하는 경우, 안정한 미세 유액을 형성하기에 충분한 양으로 존재하는, 본 발명의 수성 미세 유액의 제조방법을 제공한다.

<41> 유화제가 임의적인 이유는 인지질 자체가 다소 유화 특성을 가지기 때문이다.

<42> 염증 치료용 조성물

<43> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 NSAID 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하고, 점막 독성 및/또는 자극이 감소되면서 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 반응을 나타내는 데 통상 필요량 미만의 NSAID 용량에서 조직 염증을 감소시키는, 조직 염증 감소용 조성물을 제공한다.

<44> 본 발명은 또한 조직, 기관 및/또는 절개부의 염증을 감소시키기 위한 수술후 치료법을 제공하며, 이때 조성물은 치료학적 유효량의 NSAID 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하는 비수성 담체를 포함하거나, 조성물은 비수성 담체 조성물이 분산되는 수용액(예: 유액 또는 미세 유액)을 포함하고, 이때 조성물은 점막 독성 및/또는 자극이 감소되면서 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 반응을 나타내는 데 통상 필요한 용량 미만인 NSAID 용량에서 조직 염증을 감소시킨다. 물론, 조성물은 연고제, 분무제 또는, 와이프 상에 피복되거나, 생분해 가능한 기관 위에 피복될 수 있다.

<45> 혈소판 응집 치료용 조성물

<46> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 NSAID 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하는 비수성 담체 또는, 비수성 담체 조성물이 분산되는 수용액(예: 유액 또는 미세 유액)을 포함하는 혈소판 응집을 감소시키기 위한 조성물을 제공하며, 이때 조성물은 점막 독성 및/또는 자극이 감소되면서 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 반응을 나타내는 데 통상 필요한 용량 미만인 NSAID 용량에서 혈소판 응집을 감소시킨다.

<47> 발열 상태 치료용 조성물

<48> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 NSAID 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하는 비수성 담체 또는, 비수성 담체 조성물이 분산되는 수용액(예: 유액 또는 미세 유액)을 포함하고, 점막 독성 및/또는 자극이 감소되면서 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 반응을 나타내는 데 통상 필요한 용량 미만인 NSAID 용량에서 항-발열 활성을 갖는, 항-발열 활성을 위한 조성물을 제공한다.

<49> 퀘양화 조직 치료용 조성물

<50> 본 발명은 또한 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액, 또는 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 비수성상을 포함하는 퀘양화 조직을 치료하기 위한 조성물을 제공한다(이때, 인지질은 조직 퀘양화를 감소시키기에 충분한 양으로 존재하고, NSAID는, 존재하는 경우, 조직의 퀘양화 영역의 염증을 감소시킨다).

<51> 구강 퀘양화 치료용 조성물

<52> 본 발명은 또한 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액을 포함하고, 이때 인지질은 구강 퀘양화를 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID는, 존재하는 경우, 구강의 퀘양화 영역의 염증을 감소시키고, 인지질의 양은 구강 퀘양화를 감소시킬 뿐만 아니라, NSAID 유도된 조직 손상을 감소시키거나 예방하기에 충분하게 존재하는 구강 세척액을 제공한다.

<53> 구강, 식도 및 GI 관 퀘양화 치료용 조성물

<54> 본 발명은 또한 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액을 포함하고, 이때 인지질은 구강, 식도 및/또는 GI 관 퀘양화를 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID는, 존재하는 경우, 구강, 식도 및/또는 GI 관의 퀘양화 영역의 염증을 감소시키고, 인지질의 양은 구강, 식도 및/또는 GI 관 퀘양화를 감소시킬 뿐만 아니라, 존재하는 경우, NSAID 유도된 조직 손상을 감소시키기에 충분하게 존재하는, 마실 수 있는 약제를 제공한다.

<55> 눈의 염증 치료용 조성물

<56> 본 발명은 또한 수용액중 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액을 포함하고, 이때 인지질은 눈의 염증 및/또는 퀘양화나 자극을 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID는, 존재하는 경우, 눈의 공막, 포도막, 수정체 또는 맥락망막 영역의 염증을 감소시키고, 인지질의 양은 눈의 염증을 감소시킬 뿐만 아니라, NSAID 유도된 조직 손상을 감소시키거나 예방하기에 충분하게 존재

하는 점안액을 제공한다.

<57> 케양화 조직의 치료방법

<58> 본 발명은 또한 본 발명의 유액 또는 미세 유액의 투여를 통한 구강, 식도, GI 관 및/또는 눈의 염증 및/또는 케양화 질환의 치료방법을 제공한다.

<59> 중추 및/또는 말초 신경계 외상 치료용 조성물

<60> 본 발명은 또한 인지질 및 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 비수성 담체 또는, 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 비수성상을 포함하고, 이때 인지질은 NSAID가 외상 부위로 보다 많이 이동되어 염증을 감소시킬 수 있도록 혈액-뇌 장벽을 통한 또는 중추 신경계(CNS) 또는 말초 신경계(PNS)로의 NSAID의 이동을 증가시키며, NSAID는 염증, 혈소판 응집, 동통(외상수용) 감각, 세포 사멸 및/또는 염증으로 인한 아포토시스(apoptosis)를 감소시키는, 척수, 졸중 및/또는 외상성 뇌손상을 경구 또는 장내 치료하기 위한 조성물을 제공한다.

<61> 중추 및/또는 말초 신경계 외상의 치료방법

<62> 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 경구 투여하고/하거나, 주사를 통해 직접 투여함으로써 척수, 졸중 및/또는 외상성 뇌손상을 치료하는 방법을 제공하며, 이때 직접 투여는 정맥(정맥내 투여), 동맥(동맥내 투여)으로 또는 외상 부위(직접 투여)로 직접 수행할 수 있고, 여기서 인지질은 NSAID가 외상 부위로 보다 많이 이동되어 염증을 감소시킬 수 있도록 정맥내 및 동맥내 투여를 위해 혈액-뇌 장벽을 통한 NSAID의 이동을 증가시키며, 인지질은 모든 투여 형태에서 NSAID의 병원성 효과를 감소시킨다.

<63> 본 발명은 또한 척수 손상(예: 만성 동통 증후군), 졸중 및/또는 외상성 뇌손상의 증상을 완화시키기 위한 약제를 제공하며, 이때 약제는 인지질을 포함하는 오일 기본 담체에 비교적 고농도의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액으로, NSAID 및 인지질은 약제에서 결합 착화합물을 형성하고, 조성물은 외상 조직의 팽윤을 감소시키기에 충분한 농도의 NSAID 및 외상 조직에 대한 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 농도의 인지질을 포함한다.

<64> 알쯔하이머 병 치료용 조성물

<65> 본 발명은 또한 생체 적합성 오일, 인지질 및 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는, 알쯔하이머 병과 관련된 증상을 예방, 치료 또는 완화시키기 위한 조성물을 제공하며, 이때 NSAID 및 인지질은 알쯔하이머 병의 증상의 개시를 방지하거나, 알쯔하이머 병의 증상을 완화시키는 작용을 한다.

<66> 알쯔하이머 병의 치료방법

<67> 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 치료방법에 따라 경구 및/또는 장내 투여하는 단계를 포함하는, 알쯔하이머 병과 관련된 증상의 예방, 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

<106> 본 발명자는 인지질 및 임의로 NSAID를 포함하는 비수성 유체인 생체 적합성 담체를 포함하는 독특한 약제학적 제형이 점막 조직 케양화의 회복을 개선시키고/시키거나, NSAID 투여의 병원성 효과를 감소시키기 위하여 제조될 수 있음을 발견하였다. NSAID는, 존재하는 경우, NSAID 대 담체의 중량비는 일반적으로 약 10:1 내지 약 1:10이며, 이는 NSAID에 대해 낮은 GI 독성 및 개선된 치료학적 활성의 예상밖의 특성을 갖는 담체중 NSAID의 고농축 혼합물을 생성한다. 바람직하게는, NSAID 대 담체의 중량비는 약 5:1 내지 약 1:5이고, 특히 약 2:1 내지 1:2이며, 특히 약 2:1 내지 1:1이다.

<107> NSAID를 포함하는 조성물에 있어서, 본 발명은 NSAID-유도된 케양 질환 및 뒷발의 급성 염증의 설치류 모델에서 수행하기 위하여 감소시켜 왔다. 제형은 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 이들의 혼합물의 형태일 수 있다.

- <108> NSAID를 포함하지 않는 조성물에 있어서, 인지질 자체는 조직의 궤양화, 특히 방사선 치료법 및/또는 화학요법에 의해 유발되는 조직 궤양화의 예방 및/또는 감소시 치료학적으로 유용한 효과를 부여할 수 있다.
- <109> 비수성 유체인 생체 적합성 담체는 생체 적합성 오일 또는, 생체 적합성 오일이나 오일 유사 물질의 혼합물을 포함한다. 생체 적합성 오일 또는 오일 혼합물은 본래 인지질을 포함하거나, 이에 부가된 인지질을 가질 수 있다. 본래 또는 담체에 부가를 통해 존재하는 인지질의 양은 조직의 궤양화를 예방, 감소 또는 치료하기에 충분하거나, 제형이 NSAID를 포함하는 경우에는, NSAID의 병원성 효과(예: GI 궤양화, 출혈, 간 손상, 신장 손상 및/또는 심혈관계 질환 및/또는, 고혈압, 동맥경화증, 혈전증, 협심증, 졸중 및 심근경색 등의 부작용)를 감소시키기에 충분해야 한다.
- <110> 본 발명자는 또한 상기 조성의 수성 유액 또는 미세 유액이 다양한 형태의 암의 방사선 치료 및/또는 화학요법에 의해 형성되거나 유발되는 구강, 식도 및 GI 궤양화를 치료하기 위하여 형성될 수 있다고 밝혔다. 유액 또는 미세 유액은 방사선 치료 및/또는 화학요법 후에, 도중에, 전에 투여되고/되거나, 상기 치료 전에, 도중에 및/또는 그 이후에 투여를 포함하여 혼합된 방식으로 투여될 수 있다.
- <111> 앞의 문헌 및 특허에서, 본 발명자 및 다른 발명자에 의해 모두, 인지질 및 NSAID를 포함하는 조성물은 먼저 성분들을 유기 용매(예: 메탄올, 에탄올 또는 클로로포름)에 용해시키고, 용매를 증류 또는 증발에 의해 제거하거나, NSAID를 인지질을 가한 수용액에 용해시킨 다음, 동결건조시킴으로써 제조된다. 이들 공정은 두 성분들을 화학적으로 상호작용시켜 착화합물을 형성할 수 있도록 한다. 이들 공정은 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC)과 같이 합성적으로 제조된 인지질로서 또는 정제되거나 반정제된 화합물로서 포스파티딜콜린(PC)을 가장 종종 사용한다.
- <112> 본 발명은 광범위하게 인지질 및 임의로 NSAID를 포함하는 비수성, 유체 담체를 포함하는 약제학적 제형 또는 조성물에 관한 것이다(여기서, 인지질은 조직 궤양화 및/또는 염증을 예방, 감소 또는 치료하기에 충분한 양으로 존재하고, NSAID가 존재하는 경우, 인지질은 NSAID의 병원성 효과를 감소시킬 수 있는 양으로 존재한다). 제형은 일반적으로 점성 액체, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 이들의 혼합물이며, 경구 투여, 직접 투여, 내부 투여되거나 국소 투여될 수 있다.
- <113> 본 발명은 광범위하게 인지질 및 NSAID를 포함하는 비수성, 유체 담체를 포함하는 약제학적 제형 또는 조성물에 관한 것으로, 여기서 인지질은 조직 궤양화를 예방, 감소 또는 치료하고, NSAID의 GI 독성을 감소시키기에 충분한 양으로 존재한다. 비수성 유체의 사용으로 NSAID의 치료학적 유효량의 용량을 감소시키기 위하여 고농도의 NSAID를 갖는 조성물을 형성할 수 있게 되었다. 제형은 일반적으로 점성 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 이들의 혼합물이며, 경구 투여, 내부 투여 또는 국소 투여될 수 있다.
- <114> 본 발명은 또한 광범위하게 고체 NSAID와 비수성 담체를 혼합하는 단계를 포함하는, 약제학적 제형의 제조방법에 관한 것으로, 여기서 담체는 NSAID의 병원성 효과를 감소시키면서 고농도의 NSAID 조성물을 형성하기 위하여 인지질 함유 생체 적합성 오일 또는 생체 적합성 오일 및 인지질이나, 이들의 혼합물을 포함한다.
- <115> 본 발명은 또한 광범위하게 NSAID 및 인지질을 포함하는 비수성 유체 담체를 포함하는 유효량의 약제학적 제형의 투여에 의한 염증, 동통 또는 다른 NSAID 치료 가능한 병변의 치료방법에 관한 것으로, 여기서 인지질은 NSAID 병변을 감소시키기에 충분한 양으로 존재하고, NSAID는 치료학적 유효량으로 존재하며, 인지질-NSAID 혼합물은 용량당 투여될 NSAID의 양이 동일한 치료학적 효과를 나타내기 위한 인지질 부재하의 NSAID의 동일한 양보다 적어질 수 있도록 한다.
- <116> 본 발명은 또한 광범위하게 생체 적합성 오일 또는 이들의 혼합물인 비수성 담체중 인지질 및 임의로 NSAID를 포함하는 유효량의 약제학적 제형을 투여함으로써 궤양화 조직을 예방, 감소 및/또는 치료하고/하거나, 염증, 동통 또는 조직 염증 및/또는 궤양화와 관련된 다른 NSAID 치료 가능한 병변을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- <117> 특히, 본 발명자는 정제되지 않은 레시틴 오일과 같은 인지질을 포함하는 생체 적합성 오일을 함유하는 특별한 약제학적 제형이 본래 인지질을 포함하며, 생성된 제형은 낮은 GI 독성 및 개선된 치료학적 활성의 예상밖의 특성을 갖는 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 이들의 혼합물이거나 조성물로 나타남을 발견하였다.
- <118> 조성물은 생체 적합성 오일 및 인지질과, 임의로 NSAID를 혼합하여 용이하게 제조하며, 이때 NSAID는 분말로서 직접 조질 또는 반조질의 레시틴 오일에 가하여 페이스트, 반고체, 분산액 또는 콜로이드성 현탁액이나 유사한 조성물을 형성하며, 이는 경구 투여를 위해 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀 또는 베지캡(vegicap)[제조원: 미국 켈

리포니아주에 소재하는 비타허브 뉴트라서티칼스 오브 플라센티아(VitaHerb Nutraceuticals of Placentia)]으로 가하거나, 내부 투여를 위해 주사하거나, 국소 투여를 위해 피부에 적용시킬 수 있다. 예상밖의 관찰은 이러한 간단한 제형이 상기 기술한 통상의 방법으로 제조된 PC-NSAID와 유사하게, 도 1, 2 및 15에 제시된 바와 같이 NSAID-유도된 케양 질환의 설치류 모델에서 상당히 낮은 위장(GI) 독성을 가지며, 또한 도 3 및 4에 제시된 바와 같은 급성 발 염증의 모델과, 도 7 및 8에 제시된 바와 같은 만성 척수 손상 모델에서 염증/동통을 치료하는 개선된 치료학적 활성을 갖는다는 것이다.

<119> 일반적으로, NSAID 대 인지질 함유 오일의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 4:1 내지 약 1:4, 특히 약 2:1 내지 약 1:2이고, 특히 약 2:1 내지 약 1:1의 범위이다. 본래 인지질을 함유하는 본 발명의 수행 시 유용한 오일의 경우, 오일은 일반적으로 약 10 내지 약 15중량%의 인지질, 바람직하게는 약 10 내지 약 20중량% 및 특히, 약 10 내지 약 40중량%의 인지질을 포함한다. 그러나, 다소 과량 및 소량의 인지질이 또한 사용될 수 있다. 그러나, 약 10중량%보다 훨씬 적은중량%는, 치료학적 유효량 또는 부가되는 NSAID와 결합되기에 충분한 양으로 여겨지는 반면에, 약 40중량%보다 많은 중량%로, 정제된 인지질이 본래 인지질을 포함하는 생체 적합성 오일(예: 레시틴 오일)에 부가되어질 수 있다. 소량의 인지질(약 10중량% 미만)을 함유하는 생체 적합성 오일의 경우, 인지질을 오일에 가한다. 이러한 오일-인지질 혼합물은 약 90중량%만큼 높은 인지질 농도로 제조될 수 있다. 그러나, 바람직한 혼합물은 약 10 내지 약 90중량%, 특히 약 20 내지 약 80중량%, 보다 특히는 약 20 내지 약 60중량% 및 특히 약 20 내지 약 40중량%의 인지질을 포함한다.

<120> 일반적으로, 일반적인 사용을 위한 본 발명의 NSAID 함유 조성물의 양은 용량당 5 내지 500mg의 범위이다. 물론, 보다 적거나 많은 용량의 제형이 제조될 수 있지만, 이러한 용량 범위는 통상 시판중인 NSAID에 허용되는 범위를 포함한다. 바람직하게는, NSAID 용량 범위는 용량당 약 10 내지 약 325mg, 특히 약 25 내지 약 200mg이며, 특히 약 50 내지 약 100mg이다. 각각의 NSAID는 정제 등에 따라 상이한 용량 범위를 가지며, 이러한 범위는 그 용어가 본 명세서에 사용된 바와 같이 환자가 일반적으로 NSAID를 함유하는 제형을 투여받을 때 직면하는 모든 범위를 포함하는 것을 의미함을 알아야 한다. 또한, 본 발명의 조성물은 단지 NSAID만을 포함하지 않고, 인지질을 함유하는 비수성 유체 담체에 NSAID를 함유하며, 이때 인지질의 양은 NSAID는, 존재하는 경우, NSAID의 병원성 효과를 감소시키면서 NSAID의 치료학적 효능을 개선하기에 충분해야 함을 알아야 한다. 이들 NSAID 병원성 효과는 물론 NSAID 특이적이지만, 제한 없이 GI 손상(예: 케양화, 출혈 등)(대부분, 모두 NSAID가 아니라면), 간 손상(예: 아세트아미노펜), 신장 손상(예: 이부프로펜, 아세트아미노펜, COX-2 억제제), 심장 손상(예: COX-2 억제제) 등을 포함한다. NSAID-인지질은 착화합물을 결합하기 때문에, 제시된 치료학적 효과 또는 반응(열 감소, 염증 감소, 혈소판 응집 감소 등)을 나타내는 데 필요한 NSAID의 mg 용량은 감소된다. 감소는 mg 용량으로 1배 감소 내지 15배 감소의 범위일 수 있다. 바람직하게는, 범위는 mg NSAID 용량으로 약 1배 감소 내지 약 10배 감소이다. 인지질-NSAID 혼합물을 포함하는 조성물에 의해 부여되는 증가된 생체 활성은 NSAID의 독성에서 대등한 증가를 유발하지 못하지만, 놀랍게도 본 원에 제시된 데이터에 의해 입증된 바와 같이 NSAID의 독성을 감소시킨다.

<121> 관절염, 알츠하이머 병, CNS 및 PNS 외상과 같은 보다 심각한 상태 또는 NSAID 및/또는 인지질로 치료 가능한 다른 보다 심각한 상태의 경우에, NSAID 하루 용량 요건은 일반적으로 훨씬 높다. 통상, 1일 용량은 하루에 약 100 내지 약 5000mg, 바람직하게는 약 500 내지 약 3000mg이고, 특히 약 750 내지 약 3000mg이며, 특히 약 1000 내지 약 3000mg의 범위이다. 또한, 인지질-NSAID 혼합물의 개선된 효능은 그 용량이 NSAID의 병원성 또는 독성에 있어서의 동시 증가 없이 더 큰 치료학적 효능을 나타낼 수 있도록 한다. 물론, NSAID의 생체 활성에 있어서의 이러한 개선은 보다 적은 용량으로 NSAID를 투여할 수 있도록 한다.

<122> 일반적인 경험으로, 본 발명의 제형으로 NSAID를 투여하는 경우에, NSAID는 NSAID의 독성을 감소시키면서 NSAID 활성을 개선시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하는 비수성 담체, 생체 적합성 오일에 용해시키거나, 분산시키거나, 현탁시키거나 달리 혼합하며, 용량의 요건은 환자, 상태 및 다른 요인에 따라 특정 상태를 치료하는 데 필요한 제시된 용량의 5%만큼 낮게 내지 그 용량의 100%까지 일 수 있다. 바람직하게는, 용량은 특정 상태를 치료하는 데 필요한 제시된 용량의 약 10 내지 약 90%이고, 특히 특정 상태를 치료하는 데 필요한 제시된 용량의 약 10 내지 약 50%일 수 있다. 제시된 상태에 대해 제시된 NSAID에 대한 제시된 용량 요건은 내과의사 데스크 문헌(Physicians Desk Reference; PDR), AMA 문헌 또는 FDA 문헌 등의 문헌에서 확인할 수 있고, 또한 범위를 형성한다.

<123> 본 발명의 조성물은 또한 (1) 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E 또는 사람 및 동물에 대한 소비를 위해 FDA에 의해 승인된 다른 산화 방지제 및 이들의 혼합물 또는 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 양의 산화 방지제; (2) 구리, 아연, 금, 알루미늄 및 칼슘과 이들의 혼합물 또는 조합물로 이루어진 그룹

으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 양의 다가 양이온; (3) 디메틸설폭시드/DMSO, 프로필렌 글리콜/PPG 및 중간쇄 트리글리세라이드/MCT와 이들의 혼합물 또는 조합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 양의 유효성, 확산성 또는 투과성을 촉진시키기 위한 제제; (4) 약제학적으로 허용되는 양의 식품 착색 또는 비독성 염료; (5) 약제학적으로 허용되는 양의 향미 증진제; (6) 부형제 및/또는 (7) 보조제를 포함할 수 있다.

<124> 일반적인 조성물

<125> 본 발명은 비수성 유체 담체에 비교적 고농도의 비스테로이드계 소염제(NSAID)를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 담체는 생체 적합성 오일 및 인지질 또는 인지질 풍부한 생체 적합성 오일을 포함한다. 담체는 본래 및/또는 부가를 통해, NSAID의 병원성 효과를 감소시키고, NSAID의 생체 유효성을 증가시키며, 사람의 몸을 포함하는 동물 몸에서 비교적 소수성인 장벽을 통과하는 NSAID의 생체 유효성을 증가시키기에 충분한 양의 인지질을 포함한다. 바람직하게는, 생성된 조성물은 비교적 고농도의 인지질-NSAID 결합 착화합물을 포함한다. 특히, 생성된 조성물은 비교적 고농도의 포스파티딜콜린-NSAID 결합 착화합물을 포함한다.

<126> 본 발명은 인지질 및 생체 적합성 오일을 포함하는 비수성 유체 담체에 비교적 고농도의 NSAID를 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 인지질은 NSAID의 병원성 효과를 감소시키고, NSAID의 생체 유효성을 증가시키며, 사람의 몸을 포함하는 동물 몸에서 비교적 소수성인 장벽을 통과하는 NSAID의 생체 유효성을 증가시키기에 충분한 양으로 존재하고, 이때 조성물 용량은 치료학적 유효량의 NSAID 및/또는 인지질을 전달하기에 충분해야 하며, NSAID의 양은 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 효과를 나타내는 데 필요한 NSAID의 양보다 1 내지 10배 적다. 바람직하게는, 생성된 조성물은 비교적 고농도의 인지질-NSAID 결합 착화합물을 포함한다. 특히, 생성된 조성물은 비교적 고농도의 포스파티딜콜린-NSAID 결합 착화합물을 포함한다.

<127> 본 발명의 조성물중 인지질의 존재는 또한 NSAID의 일반적이고 특정한 병원성 효과를 감소시킨다. 따라서, 인지질은 아세트아미노펜의 투여로 인한 간 손상 및/또는 다른 NSAID(예: 이부프로펜 또는 COX-2 억제제)의 투여로 인한 신장 및/또는 심장 손상을 감소 및/또는 예방한다.

<128> 일반적인 조성물의 일반적인 제조방법

<129> 본 발명은 또한 NSAID와 담체를 혼합하여 NSAID 농도가 비교적 높은, 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액 또는 이들의 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 비수성 유체 담체중 NSAID를 포함하는 조성물의 제조방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 담체는 인지질 함유 생체 적합성 오일 또는 생체 적합성 오일 및 인지질을 포함한다. 바람직하게는, 생성된 조성물은 비교적 고농도의 인지질-NSAID 결합 착화합물을 포함한다. 특히, 생성된 조성물은 비교적 고농도의 포스파티딜콜린-NSAID 결합 착화합물을 포함한다.

<130> 유화 조성물

<131> 본 발명은 또한 비수성 담체를 포함하는 조성물의 수성 유액에 관한 것으로, 이때 담체는 생체 적합성 오일, 치료학적으로 유용한 효과를 생성하기에 충분한 양의 인지질 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하고, NSAID가 존재하는 경우, 인지질의 양은 또한 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분하다. 수성 유액은 또한 연장된 시간 동안 유액 상태로 조성물을 유지하기 위한 생체 적합성 유화제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 담체는 인지질 함유 생체 적합성 오일 또는 생체 적합성 오일 및 인지질을 포함한다. 바람직하게는, 생성된 유액은 인지질-NSAID 결합 착화합물 농도가 비교적 높은 조성물을 포함한다. 특히, 생성된 조성물은 비교적 고농도의 포스파티딜콜린-NSAID 결합 착화합물을 포함한다.

<132> 본 발명은 또한 비수성 담체를 포함하는 조성물의 수성 미세 유액에 관한 것으로, 이때 담체는 생체 적합성 오일, 치료학적으로 유용한 효과를 생성하기에 충분한 양의 인지질 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하고, NSAID가 존재하는 경우, 인지질의 양은 또한 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분하다. 수성 유액은 또한 연장된 시간 동안 유액 상태로 조성물을 유지하기 위한 생체 적합성 유화제를 포함할 수 있다. 수성 미세 유액은 또한 연장된 시간 동안 조성물을 미세 유액 상태로 유지하기 위한 생체 적합성 유화제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 담체는 인지질 함유 생체 적합성 오일 또는 생체 적합성 오일 및 인지질을 포함한다. 바람직하게는, 생성된 유액은 인지질-NSAID 결합 착화합물 농도가 비교적 높은 조성물을 포함한다. 특히, 생성된

조성물은 비교적 고농도의 포스파티딜콜린-NSAID 결합 착화합물을 포함한다.

<133> 유화 조성물의 제조방법

<134> 본 발명은 또한 제시된 양의 원하는 본 발명의 비수성 조성물을 유화제의 존재 또는 부재하에 수용액으로 가하고, 조성물 및 용액을 유액을 형성하기에 충분한 시간 동안 혼합하며, 이때 유화제는 존재하는 경우, 안정한 유액을 형성하기에 충분한 양으로 존재하는, 본 발명의 수성 유액의 제조방법에 관한 것이다.

<135> 본 발명은 또한 제시된 양의 원하는 본 발명의 비수성 조성물을 유화제의 존재 또는 부재하에 수용액으로 가하고, 조성물 및 용액을 유액을 형성하기에 충분한 시간 동안 혼합하며, 유액을 마이크로 유화 조건하에 전단시켜 미세 유액을 형성하는 단계를 포함하며, 이때 유화제는 존재하는 경우, 안정한 미세 유액을 형성하기에 충분한 양으로 존재하는, 본 발명의 수성 미세 유액의 제조방법에 관한 것이다.

<136> 유화제가 임의적인 이유는 인지질 자체가 다소 유화 특성을 가지기 때문이다.

<137> 염증 치료용 조성물

<138> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 NSAID 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하고, 이때 조성물은 점막 독성 및/또는 자극이 감소되면서 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 반응을 나타내는데 통상 필요한 용량 미만인 NSAID 용량에서 조직 염증을 감소시키는, 조직 염증을 감소시키기 위한 조성물에 관한 것이다.

<139> 혈소판 응집 치료용 조성물

<140> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 NSAID 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하는 비수성 담체를 포함하고, 점막 독성 및/또는 자극이 감소되면서 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 반응을 나타내는데 통상 필요한 용량 미만인 NSAID 용량에서 혈소판 응집을 감소시키는, 혈소판 응집을 감소시키기 위한 조성물에 관한 것이다.

<141> 발열 상태 치료용 조성물

<142> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 NSAID 및 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 양의 인지질을 포함하는 비수성 담체를 포함하고, 점막 독성 및/또는 자극이 감소되면서 인지질의 부재하에 동일한 치료학적 반응을 나타내는데 통상 필요한 용량 미만인 NSAID 용량에서 항-발열 활성을 갖는, 항-발열 활성을 위한 조성물에 관한 것이다.

<143> 퀘양화 및/또는 염증 조직 치료용 조성물

<144> 본 발명은 또한 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액을 포함하는 퀘양화 조직을 치료하기 위한 조성물에 관한 것으로, 이때 인지질은 조직 염증 및/또는 퀘양화를 감소시키기에 충분한 양으로 존재하고, NSAID가 존재하는 경우, 조직의 감염 영역의 염증을 감소시킨다.

<145> 구강 퀘양화 및/또는 염증 치료용 조성물

<146> 본 발명은 또한 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액을 포함하고, 이때 인지질은 구강 퀘양화 및/또는 염증을 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID가 존재하는 경우, 구강의 감염 영역의 염증을 감소시키는 구강 세척액에 관한 것이다.

<147> 구강, 식도 및 GI 관 퀘양화 치료용 조성물

- <148> 본 발명은 또한 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액을 포함하고, 이때 인지질은 구강, 식도 및/또는 GI 관 염증 및/또는 궤양화를 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID가 존재하는 경우, 구강, 식도 및/또는 GI 관의 감염 영역의 염증을 감소시키는, 마실 수 있는 약제에 관한 것이다.
- <149> 눈의 염증 치료용 조성물
- <150> 본 발명은 또한 수용액중 인지질, 생체 적합성 오일 및 0 내지 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 수성 유액 또는 미세 유액을 포함하고, 이때 인지질은 눈의 염증 또는 자극을 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID가 존재하는 경우, 포도막염 또는 관련된 눈 질환과 관련된 눈의 염증을 감소시키는 점안액에 관한 것이다.
- <151> 궤양화 및/또는 염증 조직의 치료방법
- <152> 본 발명은 또한 본 발명의 유액 또는 미세 유액의 투여를 통한 구강, 식도, GI 관, 눈 및/또는, 다른 염증 및/또는 궤양화 조직의 치료방법에 관한 것이다.
- <153> 중추 및/또는 말초 신경계 외상 치료용 조성물
- <154> 본 발명은 또한 인지질 및 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 비수성 담체 또는, 인지질 및 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 비수성 담체가 분산되는 수용액(예: 유액 또는 미세 유액)을 포함하고, 이때 인지질은 혈액-뇌 장벽을 통한 NSAID의 이동을 증가시켜 보다 많은 NSAID가 외상 부위로 이동되어 염증을 감소시킬 수 있도록 하며, NSAID가 존재하는 경우, 염증, 혈소판 응집, 항발열 활성 및 염증으로 인한 세포 사멸을 감소시키는, 척수, 졸중 및/또는 외상성 뇌손상을 경구 또는 장내 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다.
- <155> 중추 및/또는 말초 신경계 외상의 치료방법
- <156> 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 정맥(정맥내 투여), 동맥(동맥내 투여)으로 또는 직접 외상 부위(직접 투여)로 주사함으로써 척수, 졸중 및/또는 외상성 뇌손상을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 인지질은 정맥내 및 동맥내 투여를 위해 혈액-뇌 장벽 또는 다른 신경원성 장벽을 통한 NSAID의 이동을 증가시켜 보다 많은 NSAID가 외상 부위로 이동되어 염증을 감소시킬 수 있도록 하고, 인지질은 모든 투여 형태에서 NSAID의 병원성 효과를 감소시킨다.
- <157> 본 발명은 또한 척수, 졸중 및/또는 외상성 뇌손상의 증상을 완화시키기 위한 약제에 관한 것으로, 이때 약제는 인지질을 포함하는 오일 기본 담체 또는 수성 담체에 비교적 고농도의 NSAID를 포함하며, NSAID 및 인지질은 약제에서 결합 착화합물을 형성하고, 조성물은 외상 조직의 팽윤을 감소시키기에 충분한 농도의 NSAID 및 외상 조직에 대한 NSAID의 병원성 효과를 감소시키기에 충분한 농도의 인지질을 포함한다.
- <158> 알쯔하이머 병 치료용 조성물
- <159> 본 발명은 또한 생체 적합성 오일, 인지질 및 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는, 알쯔하이머 병과 관련된 증상을 예방, 치료 또는 완화시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 이때 NSAID 및 인지질은 알쯔하이머 병의 증상의 개시를 방지하거나, 알쯔하이머 병의 증상을 완화시키는 작용을 한다.
- <160> 알쯔하이머 병의 치료방법
- <161> 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 치료방법에 따라 경구 및/또는 장내 투여하는 단계를 포함하는, 알쯔하이머 병과 관련된 증상의 예방, 치료 또는 완화 방법에 관한 것이다.
- <162> 절개부 치료용 조성물
- <163> 본 발명은 또한 생체 적합성 오일, 인지질 및 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는, 발생한 수술로 유도된 국부

염증을 감소시키고 치유를 촉진시키기 위한 절개부 치료용 조성물에 관한 것으로, 여기서 NSAID 및 인지질은 염증 및 관련된 증상을 감소시키고, 치유를 촉진시키는 작용을 한다.

<164> 절개부의 치료방법

<165> 본 발명은 또한 생체 적합성, 인지질 및 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 조성물을 수술 도중 및 수술후에, 그러나 봉합 전에 수술 부위로 적용시키는 단계를 포함하는, 발생한 수술로 유도된 국부 염증을 감소시키고 치유를 촉진시키기 위한 절개부의 치료방법에 관한 것으로, 여기서 NSAID 및 인지질은 염증 및 관련된 증상을 감소시키고, 치유를 촉진시키는 작용을 한다. 본 발명의 바람직한 치료용 제형에는 유액 또는 미세 유액이나, 본 발명의 조성물의 유사한 제형의 분무 적용이 포함된다.

<166> 방사선 치료 및/또는 화학요법에 의해 유발되는 궤양화 및/또는 염증 완화용 조성물

<167> 본 발명은 또한 점막염 또는 관련 상태와 같은 특정 암의 방사선 치료 및/또는 화학요법에 의해 유발되는 조직 궤양화를 완화시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 이는 생체 적합성 오일, 인지질 및 임의로 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하고, 인지질은 점막염과 관련된 궤양화 또는 염증을 예방 및/또는 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID가 존재하는 경우, 인지질은 궤양화 또는 염증을 예방하고/하거나 감소시킬 뿐만 아니라, NSAID가 상태를 더욱 악화시키지 않도록 보장하기에 충분한 양으로 존재한다. 바람직하게는, 화학요법의 경우, 화학요법 제제는 본 발명의 적절히 제형화된 조성물과 함께 투여한다. 따라서, 화학요법 제제를 경구 투여하는 경우에, 제제는 본 발명의 적절히 제형화된 조성물과 혼합할 수 있으며, 단 환자에게 투여되는 본 발명의 조성물의 성분과 제제사이에 역 상호작용이 없어야 한다. 화학요법 제제와 본 발명의 조성물의 성분들 사이에 역 상호작용이 발생되거나, 제제를 주사로 투여하는 경우, 본 발명의 조성물은 화학요법 제제와 함께 점막염 에피소드의 지속시간을 예방하거나 감소시키기에 충분한 시간 동안 경구 투여한다.

<168> 방사선 치료 및/또는 화학요법에 의해 유발되는 궤양화 및/또는 염증의 완화 방법

<169> 본 발명은 또한 생체 적합성 오일, 인지질 및 임의로 치료학적 유효량의 NSAID를 포함하는 유효량의 본 발명의 조성물(여기서, 인지질은 점막염과 관련된 궤양화 또는 염증을 예방 및/또는 감소시키기에 충분한 양으로 존재하며, NSAID는, 존재하는 경우, 인지질은 궤양화를 예방하고/하거나 감소시킬 뿐만 아니라, NSAID가 상태를 더욱 악화시키지 않도록 보장하기에 충분한 양으로 존재한다)을 방사선 치료 또는 화학요법 전에, 이와 동시에 및/또는 그 후에 신체의 감염 부위로 투여하는 단계를 포함하는, 방사선 치료 및/또는 화학요법 등의 의학적 치료법에 의해 유발되는 다른 궤양화 상태 또는 점막염을 예방하고/하거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 조성물은 경구 투여를 위해 고안되며, 점막염 에피소드의 지속시간을 예방 및/또는 치료 및/또는 감소시키기 위하여 방사선 치료 및/또는 화학요법 전에 및 이와 동시에 투여한다.

<170> 본 발명의 조성물의 경구 투여의 경우에, 조성물은 바람직하게는 유액 또는 미세 유액 등의 형태로 작은 방울로서 수용액에 분산시킨다. 작은 방울은 유화제, 현탁제 및 구강 세척액에서 통상 발견되는 다른 성분 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 특정 구강 세척제 또는 본 명세서에 참조로 인용된 미국 특허 제5,407,663호, 제5,236,699호, 제5,130,146호 및 제5,085,850호에 기술된 제형을 포함하는 구강 위생용 제형과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 페이스트, 함당정제의 형태 또는 경구 투여에 통상 사용되는 다른 형태로 경구 투여될 수 있다. 물론, 조성물은 또한 캡셀, 젤 캡셀 등에 포함될 수 있다.

<171> 국소 투여의 경우, 본 발명의 조성물은 연고, 페이스트, 오일, 유액, 미세 유액이나, 이들의 혼합물 또는 조합물의 형태일 수 있다. 더욱이, 조성물은 연고 및 향장 산업에 통상 사용되는 다른 성분들과 혼합될 수 있다.

<172> 유액

<173> 본 발명의 조성물은 유액으로서 제조되어 제형화될 수 있다. 유액은 통상 대개 직경이 0.1 μ m을 초과하는 방울의 형태로 다른 것에 하나의 액체가 분산된 불균질 시스템이다[참조: Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 199; Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and

Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 2, p. 335; Higuchi et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301]. 유액은 종종 철저히 혼합되고 서로에 대해 분산된 두 개의 비혼화성 액상을 포함하는 이상 시스템이다. 일반적으로, 유액은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 형태일 수 있다. 수성상이 벌크한 오일 상으로 미분되고, 미세한 방울로서 분산되는 경우에, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 유액이라 불리운다. 또한, 오일 상이 벌크한 수성상으로 미분되고, 미세한 방울로서 분산되는 경우에, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 유액이라 불리운다. 유액은 수성상, 오일 상중 용액으로서 또는 그 자체가 별도의 상으로서 존재할 수 있는 활성 약제 및 분산된 상 이외에, 부가 성분들을 함유할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 산화 방지제 등의 약제학적 부형제가 또한 필요한 경우에 유액에 존재할 수 있다. 약제학적 유액은 또한 둘 이상의 상으로 구성되는, 예를 들면, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 유액의 경우와 같은 다중 유액일 수 있다. 이러한 착화합물 제형은 종종 간단한 이상 유액이 제공하지 못하는 특정 장점을 제공한다. o/w 유액중 개개의 오일 방울이 작은 물 방울을 감싸는 다중 유액은 w/o/w 유액을 구성한다. 마찬가지로, 오일 연속상으로 안정화된 물의 용적에 둘러싸인 오일 방울의 시스템은 o/w/o 유액을 제공한다.

<174> 유액은 다소 열역학적인 안정성을 특징으로 한다. 종종, 유액의 분산되거나 비연속적인 상이 외부 또는 연속상으로 잘 분산되어, 유화제 또는 제형의 점도에 의해 이러한 형태로 유지된다. 유액의 상 중 하나는 유액 스타일 연고 기재 및 크림의 경우에서와 같이 반고체 또는 고체일 수 있다. 유액을 안정화시키는 다른 방법은 유액의 상으로 혼입시킬 수 있는 유화제의 사용을 수반한다. 유화제는 광범위하게 4개의 범주로 분류될 수 있다: 합성 계면 활성제, 자연적으로 존재하는 유화제, 흡수 기재 및 미세하게 분산된 고체[참조: Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 199].

<175> 표면 활성제로서 또한 공지된 합성 계면 활성제는 유액 제형에서 광범위한 적용성이 밝혀졌고, 문헌에서 확인된다[참조: Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 285; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, Volume 1, p. 199]. 계면 활성제는 통상 양쪽성이며, 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면 활성제의 친수성 대 소수성 특성의 비는 친수/친유기 평형(HLB)으로 표시되며, 제형의 제조시 계면 활성제를 분류하고 선택하는 유용한 기준이 된다. 계면 활성제는 친수성 그룹의 특성을 근거로 하여 상이한 그룹으로 분류될 수 있다: 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성[참조: Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 285].

<176> 유액 제형에 사용되는 자연적으로 존재하는 유화제에는 라놀린, 밀납, 포스파티드, 레시틴 및 아카시아가 포함된다. 흡수 기재는 이들이 물을 흡수하여 w/o 유액을 형성하지만, 이들의 반고체 특성을 유지할 수 있도록 하는 친수성 특성을 갖는다(예: 무수 라놀린 및 친수성 와셀린). 미분 고체가 또한 특히, 계면 활성제와 함께 점성 제제에 양호한 유화제로서 사용되어 왔다. 이들은 극성 무기 고체(예: 중금속 수산화물), 비팽윤성 점토(예: 벤토나이트, 애터필사이트, 핵토라이트, 카올린, 몬트모릴로나이트, 콜로이드성 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드성 마그네슘 알루미늄 실리케이트), 안료 및 비극성 고체(예: 카본 또는 글리세릴 트리스테아레이트)를 포함한다.

<177> 다양한 비유화성 물질이 또한 유액 제형에 포함되며, 유액의 특성에 기여한다. 이들에는 지방, 오일, 왁스, 지방산, 알콜, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 방부제 및 산화 방지제가 포함된다[참조: Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 335; Idson, Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 199].

<178> 친수성 콜로이드 또는 하이드로콜로이드는 다당류(예: 아카시아, 한천, 알긴산, 카라기난, 구아 검, 카라야 검 및 트라가칸트), 셀룰로즈 유도체(예: 카복시메틸셀룰로즈 및 카복시프로필셀룰로즈) 및 합성 중합체(예: 카보머, 셀룰로즈 에테르 및 카복시비닐 중합체) 등의 자연적으로 존재하는 검 및 합성 중합체를 포함한다. 이들은 물에 분산되거나 팽윤되어 분산된 상 방울 주위에 강한 계면 필름을 형성하여, 외부상의 점도를 증가시킴으로써 유액을 안정화시키는 콜로이드 용액을 형성한다.

<179> 유액은 종종 마이크로브의 성장을 용이하게 지지할 수 있는 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 포스파티드 등의 수많은 성분들을 포함하므로, 이들 제형은 종종 방부제를 포함한다. 유액 제형에 포함되는 통상 사용되는 방부제에

는 파라벤, 프로필 파라벤, 4급 암모늄 염, 벤즈알코늄 클로라이드, p-하이드록시벤조산의 에스테르 및 붕산이 포함된다. 산화 방지제가 또한 유액 제형에 통상 부가되어 제형의 품질 저하를 방지한다. 사용되는 산화 방지제는 유리 라디칼 스캐빈저(예: 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔) 또는 환원제(예: 아스코르브산 및 나트륨 메타비설파이트) 및 산화 방지제 상승제(예: 시트르산, 타르타르산 및 레시틴)일 수 있다.

<180> 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 유액 제형의 적용 및 이들의 제조방법은 문헌에서 확인된다[참조: Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 199]. 경구 투여를 위한 유액 제형은 제형의 용이성, 흡수 및 생체 유용성의 측면에서 효능의 이유로 매우 광범위하게 사용되어 왔다[참조: Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 199]. 광유 기재 락사티브, 오일 가용성 비타민 및 고지방 영양 제제가 물질들중 o/w 유액으로서 통상 경구 투여되어 왔다.

<181> 미세 유액

<182> 본 발명의 한 양태로, 본 발명의 조성물은 미세 유액으로서 제형화된다. 미세 유액은 단일의 광학적으로 등방성이고 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 오일 및 양쪽성 물질의 시스템으로서 정의될 수 있다[참조: Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245]. 통상, 미세 유액은 먼저 오일을 계면 활성제 수용액에 분산시킨 다음, 투명한 시스템을 형성하기에 충분한 양의 제4 성분, 일반적으로 중간 쇠길이의 알콜을 가함으로써 제조되는 시스템이다. 따라서, 미세 유액은 또한 계면 활성제 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 두 개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정하고 등방성적으로 맑은 분산액으로서 기술되어 왔다[참조: Leung and Shah, Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215]. 미세 유액은 통상 오일, 물, 계면 활성제, 공계면 활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5개 성분의 혼합을 통해 제조된다. 미세 유액이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 형태인지는 사용되는 오일 및 계면 활성제의 특성 및 계면 활성제 분자의 극성 헤드와 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적 충전에 따라 좌우된다[참조: Schott, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p 271].

<183> 상 다이어그램을 사용하는 현상학적 접근이 광범위하게 연구되어 왔고, 당해 분야의 숙련가에게 미세 유액을 어떻게 제형화하는 지에 대한 상당한 지식을 제공하였다[참조: Rosoff, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker(Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 335]. 통상의 유액에 비하여, 미세 유액은 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정한 방울의 제형에 수불용성 약제를 용해시키는 장점을 제공한다.

<184> 미세 유액 제제에 사용되는 계면 활성제에는 이로써 제한되는 것은 아니지만, 단독으로 또는 공계면 활성제와 혼합된 이온성 계면 활성제, 비이온성 계면 활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올리에이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올리에이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올리에이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올리에이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올리에이트(SO750), 데카글리세롤 데카올리에이트(DA0750)가 포함된다. 공계면 활성제, 대개는 단쇄 알콜(예: 에탄올, 1-프로판올 및 1-부탄올)은 계면 활성제 필름으로 통과되어, 결과적으로 계면 활성제 분자중에 생성되는 공극으로 인해 무질서한 필름을 생성함으로써 계면 유동성을 증가시키는 작용을 한다. 그러나, 미세 유액은 공계면 활성제의 사용 없이 제조될 수 있으며, 알콜 부재 자체 유화 미세 유액 시스템이 당해 분야에 공지되어 있다. 수성상은 통상 이로써 제한되는 것은 아니지만, 물, 약제 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜의 유도체일 수 있다. 오일 상은 이로써 제한되는 것은 아니지만, Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간쇄(C8-C12) 모노, 디 및 트리-글리세라이드, 폴리옥시에틸화 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알콜, 폴리글리콜화 글리세라이드, 포화 글리콜화 C8-C10 글리세라이드, 식물성 오일 및 실리콘 오일을 포함한다.

<185> 미세 유액은 약제 가용화 및 개선된 약제의 흡수성 면에서 특히 관심이 간다. 지질 기본 미세 유액(o/w 및 w/o 모두)이 펩티드를 포함하는 약제의 경구 생체 유용성을 개선시키기 위하여 제안되어 왔다[참조: Constantinides

et al., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390; Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205]. 미세 유액은 개선된 약제 가용화, 효소적 가수분해로부터 약제의 보호, 막 유도성 및 투과성에 있어서의 계면 활성제 유도된 변화로 인한 약제 흡수의 가능한 개선, 제조의 용이성, 고체 투여 형태로 경구 투여의 용이성, 개선된 임상적 효능 및 감소된 독성의 장점을 부여한다[참조: Constantinides et al., *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385; Ho et al., *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143]. 종종, 미세 유액은 이들의 성분이 주위 온도에서 함께 존재하는 경우에 자발적으로 형성될 수 있다. 미세 유액은 또한 항장 및 약제학적 적용시 모두 활성 성분의 경피 전달에 효과적이다. 본 발명의 미세 유액 조성물 및 제형은 위장관, CNS, PNS, 질, 입, 식도, 구강, 비강, 정맥동강 및 다른 투여 부위내의 장벽과 같은 소수성 장벽을 통한 인지질 및/또는 NSAID-인지질 혼합물의 개선된 국부 세포의 치료학적 반응 및 흡수 뿐만 아니라, 위장관을 통한 경구 투여시 인지질 및/또는 NSAID-인지질 혼합물로부터의 증가된 치료학적 반응을 용이하게 한다.

<186> 본 발명의 미세 유액은 또한 부가 성분 및 부가제(예: 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라솔 및 제형의 특성을 개선시키고, 본 발명의 인지질 및/또는 NSAID-인지질 혼합물 함유 제형의 흡수를 개선하는 침투 증진제)를 함유할 수 있다. 본 발명의 미세 유액에 사용되는 침투 증진제는 5개의 광범위한 범주 - 계면 활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트화제 및 비킬레이트화 비계면 활성제 - 중 하나에 속하는 것으로서 분류될 수 있다[참조: Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92]. 이들 그룹은 각각 상기에서 논의 되었다.

<187> 본 발명에 사용하기에 적합한 인지질에는 제한 없이, 디미리스토일, 포스파티딜콜린, 디스테아로일 포스파티딜콜린, 디리놀레오일-포스파티딜콜린(DLL-PC), 디팔미토일-포스파티딜콜린(DPPC), 대두 포스파티딜콜린(Soy-PC 또는 PCs) 및 계란 포스파티딜콜린(Egg-PC 또는 PC_E)이 포함된다. DPPC, 포화 인지질에서, 포화 지방족 치환체인 R₁ 및 R₂는 CH₃-(CH₂)₁₄이고, R₃은 CH₃이며, X는 H이다. DLL-PC, 불포화 인지질에서, R₁ 및 R₂는 CH₃-(CH₂)₄-CH=CH-CH₂-CH=CH-(CH₂)₇이고, R₃은 CH₃이며, X는 H이다. 불포화 인지질의 혼합물인 계란 PC에서, R₁은 주로 포화 지방족 치환을 함유하며(예: 팔미트산 또는 스테아르산), R₂는 주로 불포화 지방족 치환을 함유한다(예: 올레산 또는 아라키돈산). 대두-PC에서, 이는 포화 인지질(팔미트산 및 스테아르산) 이외에, 불포화 인지질의 혼합물이다(올레산, 리놀레산 및 리놀렌산). 바람직한 쓰비터 이온성 인지질에는 제한 없이, 디팔미토일 포스파티딜콜린, 포스파티딜 콜린 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

<188> 적절한 NSAID에는 제한 없이, 프로피온산 약제[예: 페노프로펜 칼슘(Nalfon. RTM.), 플루르비프로펜(Ansaid. RTM.), 수프로펜, 베녹사프로펜, 이부프로펜(처방 Motrin. RTM.), 이부프로펜(200mg, the counter Nuprin, Motrin 1B. RTM에 대해), 케토프로펜(Orduis, Oruvall. RTM.), 나프록센(Naprosyn. RTM.), 나프록센 나트륨(Aleve, Anaprox, Aflaxen. RTM.) 또는 옥사프로진(Daypro. RTM.) 등]; 아세트산 약제[예: 디클로페낙 나트륨(Voltaren. RTM.), 디클로페낙 칼륨(Cataflam. RTM.), 에토돌락(Lodine. RTM.), 인도메타신(Indocin. RTM.), 케톨락 트로메타민(Acular, Toradol. RTM. 근육내) 또는 케톨락(경구용 Toradol. RTM.) 등]; 케톤 약제[예: 나부메톤(Relafen. RTM.), 설린닥(Clinoril. RTM.) 또는 톨메틴 나트륨(Tolectin. RTM.) 등]; 페나메이트 약제[예: 메클로페나메이트 나트륨(Meclomen. RTM.), 메클로페남산(Ponstel. RTM.) 등]; 옥시캄 약제[예: 피록시캄(Dolibid. RTM.) 등]; 살리실산 약제[예: 디플루니살(Feldene. RTM.) 또는 아스피린 등]; 피라졸린산 약제[예: 옥시펜부타존(Tandearil. RTM.) 또는 페닐부타존(Butazolodin. RTM.) 등]; 아세트아미노펜(Tylenol. RTM.) 등; COX-2 억제제(예: 셀레브렉스, 비옥스 등) 또는 이들의 혼합물이나 조합물이 포함된다.

<189> 적절한 생체 적합성 유화제에는 제한 없이, 사람 또는 동물용 소비나, 내부 용도로 승인된 이온성 또는 비이온성 유화제 또는 계면 활성제가 포함된다. 그 예로는 아세틸화 모노글리세라이드, 지방산의 알루미늄염, 카로브린 검(로우커스트 콩 검), 커들란, 식용 지방 또는 오일의 모노- 및 디글리세라이드의 디아세틸 타르타르산 에스테르 또는, 식용 지방 형성 지방산, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트, 인산이나트륨(X-ref - 인산나트륨, 모노-, 디- 및 트리-), 에톡시화 모노- 및 디-글리세라이드, 유케우마 코토니 추출물, 유케우마 스피노줌 추출물, 지방산, (알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨)의 염, 베타-아밀라제로 처리한 n-옥테닐 석신산 무수물과 에스테르화된 식품 전분, 푸라졸리돈, 푸르셀레란; 암모늄, 칼슘, 칼륨 또는 나트륨의 푸르셀레란 염, 카티 검, 기가티나 추출물, 지방산의 글리세릴-락토 에스테르, 헥시톨 올레레이트, 하이드록시화 레시틴, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜의 락틸화 지방산 에스테르, 지방산의 락틸산 에스테르, 레시틴, 하이드록시화 레시틴, 메틸 에틸 셀룰로즈; 식용 지방 또는 오일이나, 식용 지방 형성 산의 모노- 및 디글리세라이드, 모노이소프로필 시트레이트; 식용 지방 또는 오일이나, 식용 지방 형성 지방산의 모노- 및 디글리세라이드의 인산이나트륨 유도체, Myrj 45(폴리옥시에틸렌 8-스테아레이트), 소 담즙 추

출물, 펙틴(개질된 펙틴 포함), 폴리에틸렌 글리콜 (400) 디올레에이트, 지방산의 폴리글리세롤 에스테르, 폴리옥시에틸렌 글리콜 (400) 모노- 및 디-올레에이트, 폴리소르베이트 60(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트), 폴리소르베이트 65(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리소르베이트 80(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레에이트), 지방산의 칼륨염, 프로필렌 글리콜 알기네이트(알긴산의 프로필렌 글리콜 에스테르), 지방 및 지방산의 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-에스테르, 유채씨유, 완전 수소화되고 초글리세린화된 나트륨산 피로포스페이트, 인산알루미늄나트륨, 하이포아인산나트륨, 나트륨 라우릴 설페이트, 메타인산 나트륨, 나트륨 메틸설페이트, 나트륨 펙티네이트, 지방산의 나트륨염, 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 나트륨 설포-아세테이트 유도체(모노- 및 디-글리세라이드), 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 석신화 모노글리세라이드, 석시스테아린(스테아로일 프로필렌 글리콜 수소 석시네이트), 슈크로즈 아세테이트 이소부티레이트(SAIB), 슈크로즈 지방산 에스테르, 황산화 부틸 올레에이트, 인산삼나트륨, 크산탄 검 등이나, 이들의 혼합물 또는 조합물이 포함된다.

<190> 적절한 중성 지질에는 제한 없이, 트리글리세라이드와 같은 중성 지질이 포함된다. 트리글리세라이드와 같은 대표적인 중성 지질의 부분 목록에 있어서, 특히 미국 특허 제4,950,656호 및 제5,043,329호를 참조한다. 포화 및 불포화 트리글리세라이드가 모두 본 조성물에 사용될 수 있으며, 트리팔미틴(포화), 트리올레인 및 트리리놀레인(불포화)과 같은 트리글리세라이드가 포함된다. 그러나, 이들 특별한 트리글리세라이드는 단지 편의상 여기에 제시된 것이며, 다양한 유용한 트리글리세라이드의 대표적인 예로, 추가로 포함시키고자 하지 않는다.

<191> 적절한 생체 적합성의 생분해성 중합체의 비제한적 예로는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리카프롤락톤, 폴리무수물, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리에스테라미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케달, 폴리카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리포스파젠, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 석시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리(메틸 비닐 에테르), 폴리(말레산 무수물), 키틴, 키토산 및 이들의 공중합체, 삼원 공중합체 또는 고급 폴리-단량체 중합체 또는 이들의 혼합물이나 조합물이 포함된다. 바람직한 생분해성 중합체는 모두 가수분해에 의해 분해된다.

<192> 통상, 중합체는 표면 침식성 중합체(예: 폴리 무수물) 또는 벌크한 침식성 중합체(예: 폴리오르토에스테르)이다. 폴리(1-락트산)(PILA), 폴리(d1-락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리카프롤락톤, 이들의 공중합체, 삼원 공중합체 또는 고급 폴리-단량체 중합체나, 이들의 조합물 또는 혼합물이 바람직한 생체 적합성의 생분해성 중합체이다. 바람직한 생분해성 공중합체는 종종 폴리(d1-락트-코-글리콜산)(PLG)으로 불리우는 락트산 및 글리콜산의 공중합체이다. 폴리(DL-락트-코-글리콜산)의 공단량체(라티드: 글리콜리드)의 비는 바람직하게는 약 100:0 내지 약 50:50의 락트산 대 글리콜산이다. 가장 바람직하게는, 공단량체 비는 약 85:15 내지 약 50:50의 락트산 대 글리콜산이다. 바람직하게는, 약 85:15 내지 약 50:50의 PLG:PLA인 PLA와 PLG의 혼합물이 중합체 물질을 제조하는 데 또한 사용된다.

<193> 사람의 임상적 용도로 승인된 합성 중합체중, PLA, PILA, PGA, PLG 및 이들의 혼합물 또는 배합물이 있다. 이들은 현재 다른 의학 및 약제학적 적용 뿐만 아니라, 수술용 봉합 물질로서 및 서방출 장치에 사용된다. 이들은 생체 적합하고, 이들의 분해 생성물은 저분자량 화합물(예: 락트산 및 글리콜산)로, 이는 통상의 대사 경로로 도입된다. 더욱이, 폴리(락트-코-글리콜산)의 공중합체는 락트산 대 글리콜산의 공중합체 비를 간단히 변화시킴으로써 수일 내지 수년 동안의 큰 스펙트럼의 분해 속도를 갖는 장점을 제공한다.

<194> 생물학적 적용시 사용되는 중합체의 생체 분해성을 개선하기 위하여, 본 발명의 조성물은 또한 조성물에 사용되는 중합체의 생체 분해를 용이하게 할 수 있는 효소의 부가를 포함할 수 있다. 바람직한 효소 또는 유사한 시약에는 에스테르-가수분해 능력을 갖는 프로테아제 또는 하이드롤라제가 있다. 이러한 효소에는 제한 없이, 프로테이나제 K, 브로멜라민, 프로나제 E, 셀룰라제, 텍스트라나제, 엘라스타제, 플라스민, 스트렙토키나제, 트립신, 키모트립신, 파파인, 키모파파인, 콜라게나제, 서브틸리스, 클로스트리도펩티다제 A, 펩신, 카복시펩티다제 A, 펙티나제, 펙티네스테라제, 옥시도리덕타제 또는 옥시다제 등이 포함된다. 적절한 양의 이러한 분해 증진제의 포함이 이식물 지속기간을 조절하기 위하여 사용될 수 있다.

<195> 적절한 화학 및/또는 방사선 치료제(상표명)에는 제한 없이, 백금 착화합물, 착화합물화 금(III), 팔라듐 착화합물, 알리트레티노인(Panretin), 알로푸리놀(Zyloprim), 알트레타민(Hexalen), 아미포스틴(Ethyol), 아나스트로졸(Arimidex), 삼산화아르센(Trisenox), 벡사로텐(Targretin), 블레오마이신(Blenoxane), 부설판 정맥내 투여용(Busulfex), 부설판 경구용(Myleran), 카페시타빈(Xeloda), 카보플라틴(Paraplatin), 폴리페프로산 20 이식물을 갖는 카무스틴(Gliadel Wafer), 셀레렉시브(Celebrex), 클로람부실(Leukeran), 시스플라틴(Platinol), 클라드리빈(Leustatin(2-CdA)), 사이클로포스파미드(Cytosan), 시타라빈 리포조말(DepoCyt), 다우노루비신 리포

조말(DanuoXome), 다우노루비신 다우노마이신(Daunorubicin), 다우노루비신 다우노마이신(Cerubidine), 텍스라 족산(Zinecard), 도세탁셀(Taxotere), 독소루비신(Adriamycin PFS 주사), 독소루비신 리포소말(Doxil), 엘리엇 트 비 용액(Elliott's B Solution), 에피루비신(Ellence), 에스트라무스틴(Emcyt), 에토포시드 포스페이트(Etopophos), 에토포시드(VP-16(Vepesid)), 액세메스탄(Aromasin), 플루다라빈(Fludara), 플루오로우라실(5-FU(Adrucil)), 겐타미신(Gemzar), 겐투주맵-오조가마이신(Mylotarg), 고세렐린 아세테이트(Zoladex Implant), 하이드록시우레아(Hydrea Capsules), 이다루비신(Idamycin), 이포스파미드(IFEX), 이마티니브 메실레이트(Gleevec), 이리노테칸(Camptosar), 레트로졸(Femara), 류코보린(Leucovorin), 레바미솔(Ergamisol), 멜팔란 L-PAM(Alkeran), 메스나(Mesnex), 메토티렉세이트(Methotrexate), 메톡살렌(Uvadex), 미톡산트론(Novantrone), 파클리탁셀(Paxene), 파클리탁셀(Taxol), 파미드로네이트(Aredia), 페가테마세(Adage(Pegademase Bovine)), 펜 토스타틴(Nipent), 포르피머 나트륨(Photofrin), 스트렙토조신(Zanosar), 활석(Sclerosol), 타목시펜(Nolvadex), 테모졸라미드(Temodar), 테니포시드 VM-26(Vumon), 토포테칸(Hycamtin), 토레미펜(Fareston), 트 레티노인 ATRA(Vesanoid), 발루비신(Valstar), 비노렐빈(Navelbine) 또는 이들의 혼합물이나 조합물이 포함된다. 물론, 방사선 치료법은 또한 통상의 방사선 치료법을 포함할 수 있다.

- <196> 본 발명은 바람직하게는 정제되지 않은 레시틴 오일의 사용에 관한 것이지만, 본 발명은 제한 없이, 인지질을 함유하는 사람에 소비 가능한 오일을 포함하는, 인지질을 함유하는 특성의 생체 적합성 오일을 사용할 수 있다.
- <197> 적합한 생체 적합성 오일에는 제한 없이, 천연 오일(예: 식물 또는 동물성 오일이나, 이들의 유도체) 또는 합성 오일 및, 특히 인지질이 풍부한 천연 오일(예: 대두로부터 추출한 레시틴 오일)을 포함하는 FDA에 의해 사람 또는 동물용으로 소비하는 것에 대해 승인된 오일이 포함된다. 이러한 오일의 예로는 땅콩유, 카놀라 유, 아보카도유, 홍화씨유, 올리브유, 옥수수유, 대두유, 참깨유, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 F 또는 어유 등과 같은 정유, 식물성 오일, 수소화된 식물성 오일 및 동물성 오일이 포함된다.
- <198> 본 발명의 제형 또는 조성물은 또한 산화 방지제(예: 비타민 A, C, D, E 등), 미량의 금속 및/또는 다가 양이온(예: 알루미늄, 금, 구리, 아연, 칼슘 등), 계면 활성제 및/또는 용매(예: 프로필렌 글리콜/PPG, 디메틸 설폭시드/DMSO, 중간쇄 트리글리세라이드/MCT 등)와 같은 다른 화학물질을 포함할 수 있으며, 이들이 안정성, 유효성/확산성, 투과성, 유효성 및 소비자 수용성을 개선시키기 위하여 제조되는 경우에, 비독성 염료 및 향미 증진제를 제형에 가할 수 있다.
- <199> 인지질, 바람직하게는, PC 및 NSAID를 포함하는 본 발명의 제형은 경구 투여를 위해 연질 젤라틴 캡셀 또는 경질 젤라틴이나 베지캡을 충전시키기 위하여 사용되거나, 염증, 궤양화 및/또는 자극받은 조직 또는 피부에 국소 투여하기 위하여 용액, 페이스트, 반고체, 분산액, 현탁액, 콜로이드성 현탁액이나 이들의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- <200> 이러한 제형의 한 바람직한 양태는 GI 독성에 대해 시험된 레시틴 오일 기본 PC-NSAID 조성물이다. 시험된 세 개의 제형은 아스피린, 인도메타신 및 이부프로펜과 혼합된 레시틴 오일을 포함한다. 이 연구에서, 아스피린은 35% PC를 함유하는 대두 레시틴 오일인, 포잘 35 SB와 혼합하고, 18mg/kg의 아스피린 용량으로 단식시킨 래트에 위내 투여하며, 이때 NSAID:레시틴 오일의 중량비는 체계적으로 1:0.5 내지 1:1, 내지 1:2로 변화시킨다. 또한, 다른 그룹의 래트에 레시틴 오일의 부재하에 동일한 용량의 아스피린 또는, 동일한 용량의 염수를 투여한다. 45분 후에, 모든 동물에 0.6N HCl 1ml를 위내 투여하고, 15분 후에, 동물을 안락사시켜, 이들의 위를 개방하고, 위 병변을 제시된 방법에 의해 평가한다⁵⁰⁻⁵².
- <201> 도 1에 제시된 바와 같이, 데이터로부터 아스피린만을 투여한 래트에서 관찰되는 다수의 위 병변과는 대조적으로, 세 개의 아스피린:레시틴 제형으로 모두 처리한 래트는 상당히 작은 수의 위 병변을 가짐을 알 수 있다.
- <202> 비-아스피린 NSAID, 인도메타신 및 이부프로펜의 위 독성을 평가하기 위하여, 다른 궤양 모델이 사용된다 - GI 출혈은 앞서 기술한 바와 같이 최종 시점이다⁵². 이 모델에서, NSAID는 단독으로 또는 레시틴 오일 포잘 35 SB와 함께 NSAID:레시틴의 중량비가 1:1이 되도록 단식시킨 래트에게 위내 투여된다. 대조용 래트에는 동등한 양의 염수를 투여한다. 래트가 NSAID의 GI 손상 효과에 대해 더욱 민감해지도록 하기 위하여, 모든 래트는 또한 18 내지 20시간의 연구 기간 동안 3회 산화질소(NO) 합성효소 억제제, L-NAME(20mg/kg)로 주사한 다음, 동물을 안락사시키고, GI 관의 말단 20cm를 염수 2ml로 세척하여, 분출물은 헤모글로빈 분석을 위해 - GI 출혈의 지수로서 수거한다. 이들 실험 결과는 하기의 도 2 및 3에 제시되어 있다.
- <203> 이제 도 2를 참조해 보면, 데이터로부터 10mg/kg의 용량인 인도메타신이 1:1의 NSAID:레시틴 중량비로 포잘 35 SB와 함께 혼합된 인도메타신이라면 동등한 용량으로 위내 투여된 래트에서 현저히 상당히 감소되는 GI 출혈에

있어서 심각한 증가를 유도함을 알 수 있다.

- <204> 도 3을 참조해 보면, 데이터로부터 100mg/kg의 용량인 이부프로펜(이는 설치류 모델 시스템에서 통상의 NSAID의 최소 독성 중 하나로 여겨짐)이 1:1의 NSAID:레시틴 중량비로 포잘 35 SB와 함께 혼합된 동등한 용량의 이부프로펜을 위내 투여한 래트에서 상당히 감소되는 GI 출혈에 있어서 적절한 증가를 유도함을 알 수 있다.
- <205> 이어서, 앞서 기술된 방법은 NSAID-레시틴 제형(NSAID 단독에 비하여)의 소염/진통 활성을 평가하기 위하여 사용된다. 이는 급성 염증 반응을 유도하기 위하여 래트의 좌측 뒷발에 완전 프로인트 보조제(CFA; Complete Freund's Adjuvant) 0.1ml를 주사하여 수행한다. 4일 후, 밤새 단식시킨 래트에 단독으로 또는 1:1의 NSAID:레시틴 중량비로 포잘 35 SB와 함께 NSAID(아스피린, 인도메타신 또는 이부프로펜)를 위내 투여한다(단, 아스피린의 경우에는, 다른 비로 또한 평가됨). 2시간 후에, 랜달-셀리토 기술(Randall-Sellito technique)(55)을 사용하여 래트의 압력에 대한 동통 민감성을 측정한다. 이는 염증이 있는 발 또는 반대측의 염증이 없는 발에 동물이 동통 감각의 첫번째 사인을 나타낼 때 까지(뒷발에 대한 숫자의 유성음화 또는 연장) 압력을 점차 증가시켜 수행하며, 이는 래트의 동통 역치로서 표시된다. 따라서, 낮은 동통 역치는 염증이 있는 발이 압력에 대해 매우 민감함을 나타내는 반면에, 증가된 동통 역치는 낮은 동통 민감성 또는 진통을 나타낸다. 결과는 도 4 내지 6에 도시되어 있다.
- <206> 이제 도 4를 참조해 보면, 데이터로부터 10mg/kg의 용량인 아스피린은 래트의 감염된 발의 동통 역치를 증가시키는 적절한 능력을 갖는 반면에, 시험되는 모든 중량비로 레시틴과 함께 투여되는 경우에, 동일한 양의 아스피린의 진통 활성은 상당히 개선됨을 알 수 있다.
- <207> 이제 도 5를 참조해 보면, 데이터로부터 25mg/kg의 용량인 이부프로펜은 래트의 염증이 있는 발의 통압 역치를 증가시키는 상당하지는 않지만 적절한 능력을 갖는 반면에, 1:1의 중량비로 레시틴 오일과 함께 투여되는 경우에 동일한 양의 이부프로펜의 진통 활성은 상당히 개선됨을 알 수 있다.
- <208> 도 6을 참조해 보면, 데이터는 4mg/kg의 용량인 인도메타신을 나타낸다. 데이터로부터 페이스트 형 조성물은 개질되지 않은 INDO에 비하여 개선된 동통 취급 활성 및 대조용 염수에 비해서는 매우 훨씬 개선된 동통 취급 활성을 제공함을 알 수 있다.
- <209> NSAID 및 중추와 말초 신경계 외상 및 손상
- <210> 염증의 과정은 척수 손상(SCI) 등의 CNS에 대한 급성 외상 손상[A1] 및 알츠하이머 병(AD)과 같은 지연되는 신경변성 질환[A2]과 모두 관련된 진행성 병리생리학에서 주요 요소이다. 염증의 과정은 SCI에서 통상 관찰되는 운동 기능의 점진적 저하 및 만성 동통의 발병과, AD에서 관찰되는 기억 및 인지 기능의 손실을 직접 유발하거나, 이에 기여하는 것으로 여겨진다. 최근에, 소염제의 사용이 외상성 SCI의 설치류 모델[A3]에서 조직 손실 및 기능 결핍을 약화시키는 효능을 나타내고 있다.
- <211> 보다 좀더 살펴보면, 몇몇 최근의 전염병학 연구에서 비스테로이드계 소염제(NSAID)의 만성적 소비가 AD의 위험을 50%까지 감소시킬 수 있다고 제시하고 있다[A4]. 염증 상태의 특성에 따라 급성 또는 만성 NSAID 치료법이 사용될 수 있음을 알 수 있기 때문에, NSAID는 낮은 용량에서 효과적이고, 최소한의 부작용으로 잘 치유된다는 것이 중요하다. 우리 대중의 40% 이하가 만성적 NSAID 소비에 대한 반응으로 위장(GI) 증상을 나타내고 있고, 이는 소화불량 내지 소화성 궤양 및 출혈의 생명에 위협적인 상황의 유도까지를 포함할 수 있음을 잘 알 수 있다[A5].
- <212> 1995년에, PI 실험실은 사이클로옥시게나제(COX) 활성을 억제하는 것 이외에, NSAID가 대부분 아마도 인지질의 표면 라이닝과 화학적으로 결합함으로써 상부 GI 관의 표면 소수성 장벽을 약화시키는 능력을 갖는다고 보고하였다[A6]. 더욱이, 본 발명자는 실험실용 동물 및 사람에게 있어서, NSAID의 유해한 효과는 약제가 합성 그룹 또는 정제 추출물(예: 대두 레시틴으로부터)로서 나타나는 바와 같은 가장 압도적인 인지질인 포스파티딜콜린(PC)과 화학적으로 결합하는 경우에 방지될 수 있음을 밝혔다[A6, A7]. 흥미롭게도, 이들의 낮은 GI 독성 이외에, PC-NSAID는 또한 아마도 이들의 증가된 막 투과성 및 COX 억제 활성에 기인하는, 열, 염증 및 동통을 억제하는 개선된 치료학적 활성을 갖는다고 기술하였다[A6, A8, A9].
- <213> 따라서, 본 발명의 조성물은 신경성 염증을 약화시키고, SCI 및 AD를 포함하는 몇몇 신경학적 상태와 관련된 병리생리 기능을 감소시킨다.

- <214> 경구 투여되는 PC-이부프로펜은 말초 신경 결찰과 관련된 염증 의존성 통각과민을 감소시킨다
- <215> 좌골 신경 주위에 4개의 느슨한 만성 통풍 봉합의 결찰을 배치시키면 동측 뒷발에 적용된 압력 또는 열에 대한 통각과민 반응에 의해 나타나는 바와 같이, 감염된 신경의 몇몇 말초 신경 염증 및 수술한 지 2 내지 4일 후에 신경병증 동통이 유도된다고 보고하고 있다[A10, A11]. 래트에서 이러한 유도 기술을 사용한 말초 신경 염증을 PC-NSAID 치료 효과 및 통각과민 반응의 감소. 이러한 설치류 모델은 우측 또는 좌측 좌골 신경의 신경 염증을 유도하는 데 사용된다. 샴(Sham) 작업을 반대측면에 대해 수행한다. 수술한 지 2일 후에, 래트를 랜덤하게 다음의 실험 그룹(12마리의 래트/그룹)으로 분포시킨다: 염수 대조용; 이부프로펜(15mg/kg) 및 PC-이부프로펜(NSAID와 동량). 래트에 다음 2일 동안 시험 NSAID 제형을 투여(b.i.d.)하고, 통각의 몇몇 거동적 표지를 2일 간의 투여 기간 전 및 후에 뒷발 모두에 대해 평가한다. 효능을 평가하는 데 사용되는 거동적 분석은 다음과 같다: 감염된 뒷발의 방어 거동; 열에 대한 발의 움추림 잠재성; 폰 프레이 모발 자극에 대한 발의 움추림 반응 및 뒷발에 압력 적용에 대한 동통 반응[A8]. 안락사시, 결찰 및 대조용 신경은 염증의 표지를 위해 거시적 및 조직학적 검사를 위해 모두 절개한다. 이들 연구 결과로부터, PC-이부프로펜의 진통 활성은 뒷발 염증을 모델에서(프로인트 보조제로 유도) 이부프로펜 단독인 경우보다 상당히 더 크고, PC-이부프로펜은 또한 폰 프레이 모발 자극 및 열에 대한 발의 움추림 반응을 측정함으로써 평가되는 바와 같이, 좌골 신경 결찰로 인한 동통 감수성을 완화시키는 데 보다 효과적임을 알 수 있다.
- <216> 경구 투여되는 PC-이부프로펜은 타박상 SCI의 래트 모델에서 조직 손실을 감소시키고, 운동 기능을 개선시키며, 만성 동통 증후군의 발병을 완화시킨다
- <217> 최근에, 단일 용량의 소염제의 투여는 어른 래트에서 척수 병변의 크기를 감소시키는 것으로 나타났다[A3]. 이들 NSAID 치료된 래트는 처리되지 않은 래트에 비하여 보다 큰 운동성 활성을 나타내며, 신경증적 동통의 통각과민 및 역학적-이질통증(접촉 유도된 동통) 특성의 증상을 감소시킨다. 만성적 신경증적 동통의 발병은 척수 손상에 이어서 모두 너무 빈번히 발생되고, 영구적인 환자의 고통이 될 수 있다. 만성적 중추 동통의 발병을 예방하거나 완화하는 잘 허용되고 있는 효과적인 치료법의 개발이 필사적으로 요구된다. 경구 투여되는 PC-NSAID는 조직 손상을 감소시키고, 운동성 성과를 개선시키며, SCI와 관련되는 만성 동통 증후군을 방지한다.
- <218> PC-이부프로펜은 AD의 유전자 변형 마우스 모델에서 알츠하이머 형 병리생리 기능의 발생을 감소시키는 데 있어서 이부프로펜보다 효과적이다
- <219> 최근의 임상적 증거는 NSAID가 AD의 개시 위험을 상당히 감소시킬 수 있음을 제시하고 있다. AD에 대한 치료법을 고안하는 데 있어서의 주요 문제점은 적절한 동물 모델의 결여이다. 최근 성립된 사람의 β -아밀로이드-과잉 발현 Tg2576 마우스가 아밀로이드 플라크-형성, 소교세포 활성화, 정상세포 반응성 및 이영양증 신경돌기를 포함하는 연령 의존성 기억, 인지 및 병리조직학적 결핍을 설명하는 편리한 설치류 모델을 제공한다[A19-A21]. 이부프로펜은 최근 Tg2576 마우스 AD 모델에서 아밀로이드-플라크, 이영양증 신경돌기 및 활성화된 소교세포의 수를 감소시키는 것으로 나타났다[A21].
- <220> PC-NSAID의 저장 수명의 최적화
- <221> PC-NSAID의 성공적인 상품화는 실온 조건하에 장시간 동안 안정하게 유지되는 제형을 필요로 한다. 이것이 이부프로펜과 같은 대부분의 NSAID에 대해서는 문제가 되지 않지만, 물에 노출되는 경우에 살리실산으로 신속히 가수분해되는 아스피린의 경우에는 문제가 된다. 본 발명의 제형은 비수성 담체(예: 레시틴 오일 또는 특정한 다른 인지질을 포함하는 생체 적합성 오일)에 용해되고/되거나 분산된 NSAID를 기본으로 한다. 이러한 환경은 소수성이기 때문에, 이들은 아스피린 기본 제형에서 아스피린 안정성을 개선시킬 수 있다.
- <222> 중추 및 말초 신경계 외상 및 손상에 대한 실험적 결과
- <223> 이들 실험은 PC-이부프로펜이 척수 손상(SCI)의 유용한 치료법임을 설명한다. 결과는 PC-이부프로펜, 이부프로펜 및 염수를 비교하면서, 척수 손상(SCI)후 6주 동안 하루에 2회씩 체중 kg당 25mg의 NSAID로 래트를 치료한

효과를 입증한다.

- <224> 도 7a 및 도 7b를 참조해 보면, 랜달 셀리토 기술을 사용하는 염수 처리된 SCI 래트에 있어서의 통압 역치의 감소에 의해 입증되는 바와 같이, 그래프로 표시된 데이터는 SCI가 래트를 통각과민하게 만든다고 나타내고 있다. 대조적으로, SCI로 인한 통각과민은 이부프로펜 또는 PC-이부프로펜으로 치료한 SCI 래트에서는 나타나지 않으며, PC-이부프로펜이 개질되지 않은 이부프로펜보다 우수하게 나타난다. 이러한 데이터는 두 방법으로 나타난다. 도 7a에서, 데이터는 기록에 따라(정규화 없이) 직접 도시한 반면에, 도 7b에서는, 각 동물에 대한 데이터 값을 그 자신의 기준 수술전 값과 비교하였다. 데이터의 이러한 그래프 표시는 아마도 SCI에 이어지는 NSAID의 유용한 효과를 대부분 확인할 수 있다.
- <225> 이제, 도 8을 참조해 보면, SCI가 있는 래트에서 PC-이부프로펜의 우수한 진통 활성이 또한 두번째 거동 시험으로 설명되며, 이때 하나는 직경이 증가되는(힘과 동등하게) 섬유[폰 프레이(von Frey)] 두발에 대한 뒷발의 자극에 관한 뒷발 반응 %를 측정한다. 이 경우에, 보다 낮은 수가 진통의 척도인 반면에, 랜달 셀리토 시험을 사용하는 경우에는, 보다 높은 통압 역치값이 진통의 척도가 됨을 주시해야 한다.
- <226> 이제, 도 9를 참조해 보면, 이부프로펜으로 치료한 SCI 래트는 PC-이부프로펜으로 치료한 래트와 대조적으로, 6주간의 연구 기간 동안 중량이 증가되지 않음이 입증된다. SCI된 래트가 이부프로펜 단독에 비하여 온화한 독성 반응을 가질 수 있다는 이러한 제안은 또한 혈액 노 질소(신장 독성의 증거) 및 락틱 디하이드로게나제(LDH, 간 독성의 증거)의 경미한 감소에 의해 제시된다.
- <227> 도 10을 참조해 보면, 확립된 BBB 시험으로 평가된 바와 같이, SCI 후에 운동 기능의 회복이 개질되지 않은 이부프로펜으로 치료한 래트에서 약화되는 반면에, 운동 기능 회복의 이러한 척도에서는 염수와 PC-이부프로펜 사이에 차이가 없는 것으로 나타났다.

<228> 혈전증 질환의 치료를 위한 효과적인 제형으로서의 PC-NSAID

- <229> 생체 적합성 오일에 인지질(예: 포스파티딜콜린(PC)) 및 NSAID, 특히 아스피린을 포함하는 본 발명의 제형은 혈전증, 줄증 및 심근경색을 포함하는 혈전증 질환을 치료하는 데 효과적인 제형이다. 개선된 GI 안정성 이외에, PC-아스피린은 통상의 아스피린보다 혈소판 응집 및 혈전 형성의 보다 효능있는 억제제이다. 아스피린(ASA)은 본래의 아스피린에 비하여 동일하거나 개선된 열, 동통 및 염증 감소 활성을 갖지만, 궤양화 및 출혈의 아스피린의 심각한 위장의 부작용 없이 결합 착화합물을 형성하기 위하여 쓰비터 이온성 인지질과 화학적으로 결합된다. 인지질 착화합물화된 아스피린은 동맥 혈전증의 생체내 모델에서 혈전증 형성을 방지하는 데 아스피린 단독보다 효능있는 것이 흥미롭다. 따라서, 본 발명의 PC-아스피린 제형은 혈소판 응집 및 혈전 형성을 억제하고, 혈전증 질환의 증상을 감소시킨다.
- <230> 혈전증 동맥 폐쇄성 질환(예: 심근경색(MI) 및 줄증)은 미국 및 서구 사회의 주요 원인이다. 미국 심장 협회에 따르면, 백만명의 미국인이 최근 급성 심근경색으로 고통받고 있다. 동맥 혈전증의 발생을 효과적으로 감소시킬 수 있는 약제가 임상적으로 대단히 중요하다. 혈전증이 동맥 폐쇄성 질환의 개시 및 진행시 결정적인 과정이기 때문에, 신규의 특정 혈전증 치료제를 개발하는 도전적인 이유가 존재한다. 동맥 혈전증은 혈액 세포, 혈관벽 및 혈장 단백질 사이의 일련의 세포적 및 생화학적 상호작용을 포함하는 복잡한 과정이다(B1). 혈액의 혈소판은 이들 상호작용에서 중요한 역할을 한다(B2). 이는 손상된 혈관벽에 부착되어, 세포 활성화, 분비 및 응집을 수행한다. 활성화된 혈소판은 혈액 응고를 가속화하고, 이의 분비된 분자는 혈관의 평활근 세포 증식을 촉진한다. 혈소판이 동맥 혈전증에서 작용하는 중요한 역할의 측면에서, 수년 동안 혈소판 기능의 억제를 기본으로 하는 항혈전증 약제를 개발하려는 주요 노력이 있어왔다(B3). 그러나, 몇몇 화합물은 임상적으로 중요하였다. 실제로, 아스피린은 주요 약제로 존재하며, 프로토 타입의 항혈소판 제제가 이의 효능 및 경비의 측면으로 인하여 임상적으로 사용된다. 이는 MI 및 줄증의 1차 및 2차 예방시 효과적이다(B4-B7). 그러나, 아스피린의 최적 치료학적 용량에 대해서는 확실치 않으며, 환자의 40% 이상이 위장 독성으로 인하여 아스피린 또는 심지어 장용피복된 아스피린을 사용할 수 없다. 특히, 심지어 매우 낮은 용량의 아스피린(10 내지 80mg)이 상당수의 사람에게 있어서 위 침식성 손상 및 출혈을 유도한다는 최근 보고와 관련이 있다. 이는 현재 GI 출혈에 대한 가장 큰 그룹의 병원 관계자들이 통상 개개인에게 심혈관계 위험 감소를 위해 낮은 용량의 아스피린을 만성적으로 투여하는 이유를 설명할 수 있게 한다(B8).
- <231> 아스피린 및 다른 비스테로이드계 소염제(NSAID)의 주요 작용 형태는 오랫동안 프로스타글란딘 합성을 억제하는 이들의 능력을 통해 알려져 왔다. 두 개의 사이클로옥시게나제 이소자임인, COX-1 및 COX-2가 기술되어 왔고,

NSAID는 COX 이소 형태 모두의 활성을 차단한다(B9-B12). 아스피린은 혈소판에서 COX-1 활성을 억제하여 트롬복산 A₂(TXA₂) 생성을 차단함으로써 항혈소판 효과를 나타낸다. 그러나, 아스피린은 또한 혈관 내피세포에서 동일한 효소를 억제함으로써, 프로스타사이클린(PGI₂)의 생성을 방지한다(B13, B14). 혈전증 또는 동맥경화의 진행을 개선시킬 수 있는 이러한 내피 COX의 억제는 "아스피린 딜레마(aspirin dilemma)"라 불리우며, 이의 임상적 용도시 단점이 된다. 이러한 딜레마는 저용량의 아스피린의 사용을 유도하였고, 이는 TXA₂의 생성을 억제하면서, 남은 PGI₂는 혈관확장을 유지하면서 혈소판 응집을 감소시키기 위한 최적의 항혈전증 상태를 제공할 수 있다고 제안하였다. 따라서, 유용한 PGI₂ 대 TXA₂의 비는 불안정한 협심증, 심근경색, 일과성 허혈성 발작 및 졸중의 치료 및 예방을 위한 심오하게 포함될 수 있다. 적절한 용량의 섭취, 제형 및 투여 경로에 의해, 아스피린은 아마도 혈관의 PGI₂ 생성에 의한 최소한의 간섭으로, 혈소판 TXA₂ 생성을 방지할 수 있다(B15-B17).

<232> 혈전증의 치료 및/또는 예방시 NSAID의 사용

<233> 아스피린을 포함하는 NSAID는 대중들 사이에서 가장 많이 소비되는 약제로, 이들의 용도는 열, 동통 및 염증의 치료시 이 그룹의 약제의 상당한 효능으로 인하여 지난 수십년 동안 지수적 속도로 증가되고 있다(B18). 최근에 아스피린을 만성적으로 투약한 개개인이 심혈관계 질환(협심증, 심근경색, 혈전증 및 졸중)의 발생시 일반적인 대중들보다 낮은 발생률을 가지고, 이 약제로 자체 치료한 사람의 수가 급증되어, 아스피린의 총 일년 매출의 35 내지 40%로 예상됨이 입증되었다(B19). 결과적으로, 대중의 1% 이하가 하루 기준으로 아스피린을 복용하는 것으로 예상된다. 그 결과, FDA는 오늘날 졸중, 협심증 및 심장 발작의 위험을 감소시키기 위한 아스피린의 사용을 승인하였다. 그러나, 아스피린의 최적 치료학적 용량에 대해서는 확실치 않다. 대중의 평균 연령이 증가함에 따라 계속 예상되는 NSAID 사용의 지수적 증가를 방해하는 한 측면은 이 그룹의 화합물이 사용자의 상당 비율에 있어서 심각한 부작용을 유도하며, 위장 출혈 및 궤양화가 가장 우세하다는 것이다(B20). 특히, 매우 낮은 용량의 아스피린 10 내지 75mg이 사람에게 있어서 상당한 위 침식성 손상 및 출혈을 유도한다는 최근 보고와 관련이 있다(B8).

<234> 아스피린 투여 용량은 쓰비터 이온성 인지질(예: PC)과 결합시 상당히 감소되어, 약제의 이익:위험비의 현저한 개선을 유발할 수 있다. 인지질 착화합물화된 아스피린은 선택적으로 혈관 PGI₂에 대한 혈소판 TXA₂ 생성을 억제하고, 착화합물화되지 않은 아스피린의 작용에 비하여, 인지질/아스피린 착화합물의 혈소판 및 내피 COX 활성에 대한 이러한 미분된 효과는 이의 개선된 항혈전증 활성에 대해 중요함을 알 수 있다. 이러한 관찰은 동맥 혈전증의 생체내 모델에서 낮은 용량의 인지질 착화합물화된 아스피린이 실험 지속시간 동안 혈전 형성 및 혈관 폐쇄를 방지하는 반면에, 이러한 역치 용량 아래에서는, 아스피린 단독은 시간내에 혈전 형성 및 혈관 폐쇄를 방지하지 못한다는 사실에 의해 또한 지지된다. PC-아스피린의 부가 잇점은 통상의 아스피린보다 훨씬 덜한 위 점막 손상을 생성하므로써, 위장의 부작용 없이 효과적인 항혈전증 제제로서 PC-아스피린 착화합물의 개발이 광범위하고, 경비가 절감되는 임상적 적용을 가지게 되었다는 점을 또한 강조해야 한다.

<235> 기본적인 조사자의 결과:

<236> 1995년에, 리치텐버거(Lichtenberger) 및 그의 동료들(B21)은 래트에서 경구 투여된 아스피린 및 다수의 다른 NSAID(디클로페낙, 인도메타신 및 나프록센)의 급성 GI 유해 작용이 약제를 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC), 합성 PC 또는 대두 레시틴의 정제 추출물과 미리 결합시키는 경우에 현저히 감소될 수 있다고 보고하였다. 최근, 본 발명자는 파일럿 더블 블라인드 크로스오버 임상 연구 결과를 보고하였으며(B22), 여기에서 16명의 건강한 지원자에게 아스피린 또는 PC에 착화합물화된 아스피린(650mg t.i.d.)을 4일간의 연구 기간 동안 경구 투여하고, 점막 손상을 비데오-엔도스코피로 평가한다. 도 11에 제시된 바와 같이, PC-아스피린 착화합물은 동일한 양의 개질되지 않은 아스피린에 비하여, 허용되는 개개인의 70%만큼 위 침식의 수를 상당히 감소시킨다. 위독성의 이러한 감소는 아스피린 및 PC-아스피린 모두가 도 12에 제시된 바와 같이 85%보다 많이 상악동의 COX 활성을 억제하는 대등한 능력을 갖기 때문에, 약제의 COX 억제 활성의 변화에 관련되지 않는다.

<237> 본 발명자의 실험실은 또한 래트에서 열, 염증 및 동통을 억제하는 아스피린의 치료학적 활성이 NSAID를 PC와의 화학적 결합으로 투여하는 경우에 일관되게 개선되며, 이의 치료학적 효능은 개질되지 않은 NSAID에 비하여 5 내지 10배로 증가된다고 보고하였다(B23). 관절염의 설치류 모델을 사용하는 부가의 연구로 또한 관절 염증 및 동통을 억제하는 NSAID의 효능이 약제를 PC와 화학적으로 결합시켜 위내 투여하는 경우에 개선된다는 확실한 증거를 제공하게 되었다.

- <238> 혈소판 및 혈관 조직에서 TXA₂ 및 PGI₂를 각각 생성하는 능력에 대한 인지질-아스피린 착화합물(등몰량의 두 체를 함유함)의 효과의 생체의 동물 연구를 수행한다. 래트에 개질되지 않거나 DPPC-결합된 아스피린(20mg/kg)을 위내 투여하고, 30분 후에, 혈액을 채취하여, 혈소판 풍부한 혈장을 제조하고, 아라키돈산에 의해 응집을 유도한다. 염수 대조용에 비하여, 개질되지 않은 아스피린 또는 DPPC-아스피린으로 각각 처리한 래트의 혈소판에서 TXB₂(TXA₂의 안정한 대사물질) 생성이 감소된다. PC-아스피린은 또한 도 13a에 제시된 바와 같이 TXB₂의 생성을 또한 억제한다.
- <239> 이어서, 이러한 생체의 접근은 혈관의 (내피) PGI₂를 측정하기 위하여 사용된다. 약제 투여한 지 1시간 후에 절개한 복부 대동맥은 아라키돈산(AA, 25mM)과 이를 배양시켜 6-케토 PGF_{1α}(PGI₂의 안정한 대사물질)를 생성하는 이의 능력에 대해 평가한다. 도 13b에 제시된 바와 같이, 아스피린은 6-케토 PGF_{1α}의 생성을 상당히 억제하는 반면에, DPPC 단독 및 ASA와 착화합물화된 DPPC는 대조용에 비하여 효과가 없다. 따라서, PC-아스피린의 투여에 의해 혈소판 사이클로옥시게나제의 선택적인 억제를 성취하고, 혈관의 프로스타사이클린 생체합성을 보존할 수 있다.
- <240> 그 다음에, PC의 존재 또는 부재하에 아스피린의 항혈전증 효과를 동맥의 혈전 형성의 생체내 모델에서 평가한다. 방법(B24)에 따라, 마취시킨 토끼의 좌측 경동맥은 형성된 혈전에 의한 혈관의 50% 폐쇄에 상응하는, 평균 경동맥 혈류 속도가 대조용 값의 50%만큼 크게 증가되는 시점에서 양극 전류를 적용시킨다. 이때, 전류는 불연속적이고, 시험 약제는 혈류를 다음 2 내지 3시간 동안 모니터하면서 정맥내 투여한다. 도 14a로부터, 경동맥의 혈류 속도는 염수 또는 인지질 만으로 처리한 대조용 토끼(폐쇄까지 평균 시간 = 40 ± 17)에서 60분 이내에 0(혈관의 완전한 혈전 폐쇄의 척도)으로 떨어짐을 알 수 있다. 대조적으로, 5 내지 20mg/kg 용량 범위로 개질되지 않은 아스피린을 투여한 토끼는 2 내지 3시간의 실험 지속기간 동안 혈관 폐쇄를 일으키지 않는다(데이터는 제시되지 않음). 흥미롭게도, 아스피린의 용량을 2.5mg/kg으로 감소시키면, 인지질과 착화합물화된 아스피린은 여전히 혈전 형성을 방지하는 데 효과적인 반면에(착화합물의 투여후 180분을 초과함), 아스피린 단독(역치 용량 아래에서)은 도 14a에 제시된 바와 같이 61 ± 15분 이내에(n = 4) 혈전 형성 및 혈관 폐쇄를 방지할 수 없음이 관찰된다. 더욱이, 2.5mg/kg의 용량으로 아스피린-인지질 착화합물을 투여한 토끼에서 형성되는 혈전의 중량은 도 14b에 제시된 바와 같이 본래의 아스피린, 염수 또는 인지질 만을 단독으로 처리한 것보다 상당히 작다.
- <241> 6-케토 PGF_{1α}(PGI₂의 대사물질) 및 TXA₂ 농도를 또한 감염된 경동맥에서 측정한다. 염수 대조용 토끼에서, 혈전이 형성되는 감염된 동맥의 PGI₂ 대 TXA₂의 비는 혈전이 생성되지 않는 감염되지 않은(정상) 경동맥보다 상당히 낮다(증가된 TXB₂ 생성 때문). 이러한 PGI₂ 대 TXA₂의 비는 토끼를 아스피린(2.5mg/kg) 또는 인지질만으로 처리하는 경우에 다소 개선되지만, 혈전 형성을 방지하기에는 충분치 않다. 대조적으로, 동일한 용량의 PC-아스피린을 투여한 토끼의 PGI₂ 대 TXA₂의 비는 상당히 개선되며, 도 14c에 제시된 바와 같이 염수 처리된 토끼의 정상 동맥(양극 전류에 노출되지 않음)에서 측정되는 비와 상당히 상이하지 않다.
- <242> PC-아세트아미노펜 제형
- <243> 도 15는 1:2 비의 아세트아미노펜(Tylenol):P35 SB가 단식시킨 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)에 타이레놀만을 또는 상기의 타이레놀:P35 SB 혼합물을 경구 투여한 지 24시간 후에, 간 효소 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST)의 증가에 의해 나타나는 바와 같이 간 손상으로부터의 보호를 래트에 제공함을 나타내는 데이터를 그래프로 도시한 것이다. 데이터는 몇몇 통계적인 시험에 의해, AST 수준이 염수 대조용 값에 대한 타이레놀 처리된 래트에서 상당히 증가되지만, 1:2 중량비의 타이레놀:P35 SB 혼합물을 투여한 래트에서는 증가되지 않음을 나타냄을 알 수 있다.

<244>

참조 문헌

1. Furst DE, Paulus HE. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Arthritis and Allied Conditions* (McCarty DJ, Koopman WJ, Eds) Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, pg 567-602.
2. Pelletier J-P. Pathological pathways of osteoarthritis. In: *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Research and Clinical Perspective*. Royal Society of Medicine Press, London, 1994, 1-14.
3. Jiang Y, Zhao J, Genant HK, Dequeker J, Geusens P. Bone mineral density and biomechanical properties of spine and femur of ovariectomized rats treated with naproxen. *Bone* 22: 509-514, 1996.
4. Walt R., Katschinski B, Logan R, Ashley J, Langman M. Rising frequency of ulcer perforation in elderly people in the United Kingdom. *Lancet* 489-492, 1986.
5. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russel RI: Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl J. Med.* 327:749-754, 1992.
6. Kurata JH, Abbey DE. The effect of chronic aspirin use on duodenal and gastric ulcer hospitalizations. *J. Clin. Gastroenterol.* 12(3):260-266, 1990.
7. Symmons DPM. Mortality in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheum.* 27 (Suppl 1): 44-54, 1988.
8. Henry DA, Johnston A, Dobson A, Duggan J. Fatal peptic ulcer complications and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and corticosteroids. *Br. Med. J.* 295:1227-1229, 1987.

<245>

9. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 231:232-251, 1971.
10. Ferreira SH, Vane JR. New aspects of the mode of action of NSAIDs. *Ann Rev Pharmacol* 14: 57-70, 1974
11. Whittle BJR, Higgs GA, Eakin KE, Moncada S, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature* 284:271-273, 1980.
12. Bergstrom S, Duner H, von Euler US, Pernow B, Sjoval J. Observations on the effects of infusions of prostaglandin E in man. *Acta Physiol Scand.* 45: 145-152, 1959.
13. Robert A. Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ: Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCL, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 70: 359-370, 1979.
14. Mitchell JA, Akarasreenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of NSAIDs as inhibitors of constitutive and inducible cyclo-oxygenase. *P.N.A.S.* 90:11693-11697, 1993.
15. Masferrer JL, Zioeifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, Isakson PC, Seibert K. Selective inhibition of inducible cyclo-oxygenase-2 *in vivo* is anti-inflammatory and non-ulcerogenic. *P.N.A.S.*91:3228-3232, 1994.
16. Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen responsive gene encoding prostaglandin synthesis is regulated by mRNA splicing. *P.N.A.S.* 88: 2692-2696, 1991.
17. O'Banion MK, Sardowski HB, Winn V, Young DA. A serum and glucocorticoid regulated 4-kilobase RNA encodes a cyclooxygenase -related protein. *J Biol Chem* 266:23261-7, 1991.
18. Meade EA, Smith WL, Dewitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 268: 6610-6614, 1993.
19. Masferrer JL, Zioeifel BS, Manning PT, Hauser SD, Leahy KM, Smith WG, Isakson PC, Seibert K. Selective inhibition of inducible cyclo-oxygenase-2 *in vivo* is anti-inflammatory and non-ulcerogenic. *P.N.A.S.* 91:3228-3232, 1994. mRNA encodes a

cyclooxygenase -related protein. *J Biol Chem* 1991; 266: 23261-7.

20. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 24(Suppl 49): 9-14, 1997.
21. Bjarnason I, Macpherson A, Rotman H, Schupp, Hayllar J. A randomized double-blind, cross- over study on the gastroduodenal tolerability of a highly specific cyclooxygenase-2 inhibitor, flosulide and naproxen. *Scand J Gastroenterol* 32: 126-130, 1997.
22. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE et. al. Preliminary safety and efficacy of SC-58635, a novel COX-2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 41: 1591-1602, 1998.
23. Laine L, Harper S, Simon T, Bath T, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of Rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 117: 776-783, 1999.
24. Will super aspirin supersede aspirin *Modern Drug Discovery* May/June 54-59, 1999.
25. Ligumsky M, Grossman MI, Kauffman Jr GL. Endogenous gastric mucosal prostaglandins: their role in mucosal integrity. *Am. J. Physiol.* 242:G337-341, 1982..
26. Ligumsky M, Golanska EM, Hansen DG, Kauffman Jr GL. Aspirin can inhibit gastric mucosal cyclo-oxygenase without causing lesions in the rat. *Gastroenterology* 84; 756-761, 1983.
27. Ligumsky M, Sestieri M, karmeli F, Zimmerman J, Okon E, Rachmilewitz D. Rectal administration of nonsteroidal antiinflammatoruy drugs. *Gastroenterology* 98: 1245-1249,1990.
28. Whittle BJR. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. *Gastroenterology* 80:94-98, 1981.
29. Ivey KK, Paone DB, krause WJ. Acute effect of systemic aspirin on gastric mucosa in man. *Dig. Dis Sci.* 25: 97-99, 1980.
30. Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, Stachura J, Domschke W. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued aspirin administration in human subjects. *Gastroenterology* 114: 245-255, 1998.

<247>

31. Langerbach R, Morham SG, Tiano HF, Loftin CD et. al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 83:483-492, 1995.
32. Morham SG, Langenbach R, Loftin CD et. al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 83: 473-482, 1995.
33. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K et. al. Induction of COX-2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 112: 387-397, 1997.
34. Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA, Wallace JL. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 98: 2076-2085, 1996.
35. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 112: 1000-1016, 1997.
36. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol*. 259: G462-467, 1990.
37. McCafferty D-M, Granger DN, Wallace JL. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic vs healthy rats. *Gastroenterology* 109; 1173-1180, 1995.
38. Mahmud T, Rafi, SS, Scott, DL, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Arthritis Rheum* 39: 1998-2003, 1996.
39. McCormack K, Brune K. Classical absorption theory and the development of gastric mucosal damage associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Toxicol* 60: 261-269, 1987.
40. Lichtenberger, LM. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Ann. Rev. Physiol.* 57: 565-583, 1995.
41. Hills BA, Butler BD, Lichtenberger LM. Gastric Mucosal Barrier: The hydrophobic lining to the lumen of the stomach. *Am. J. Physiol.: Gastrointestinal and Liver Physiology* 7:G561-68, 1983.
42. Lichtenberger LM, Graziani LA, Dial EJ, Butler BD, Hills BA. Role of surface-active

- phospholipids in gastric cytoprotection. *Science* 219:1327-29, 1983.
43. Spychal RT, Marrero JM, Saverymuttu SH, Northfield TC. Measurement of the surface hydrophobicity of human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 97: 104-11, 1989.
 44. Go MF, Lew GM, Lichtenberger LM, Genta RM, Graham DY. Gastric mucosal hydrophobicity and *Helicobacter pylori*: response to antimicrobial therapy. *Am J Gastroenterol* 88: 1362-65, 1993.
 45. Butler BD, Lichtenberger LM, Hills BA. Distribution of surfactants in the canine GI tract and their ability to lubricate. *Am. J. Physiol: Gastrointestinal and Liver Physiology* 7:G 645-51, 1983..
 46. Kao Y-CJ, Lichtenberger LM. A method to preserve extracellular surfactant-like phospholipids on the luminal surface of the rodent gastric mucosa. *J. Histochem. Cytochem.*38:427-31, 1990.
 47. Kao Y-CJ, Lichtenberger LM. Phospholipid- and neutral-lipid-containing organelles of rat gastroduodenal mucous cells. *Gastroenterology* 101:7-21, 1991.
 48. Goddard PJ, Lichtenberger LM. Does aspirin damage the canine gastric mucosa by reducing its surface hydrophobicity? *Am. J. Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology* 15:G421-30, 1987.
 49. Goddard PJ, Kao Y-CJ, Lichtenberger LM. Luminal surface hydrophobicity of canine gastric mucosa is dependent on a surface mucous gel. *Gastroenterology* 98:361-70, 1990.
 50. Dial EJ, Lichtenberger LM. A role for milk phospholipids in protection against gastric acid. *Gastroenterology* 87: 379-385, 1984.
 51. Lichtenberger LM, Romero JJ, Kao Y-C, Dial EJ. Gastric protective activity of mixtures of saturated polar and neutral lipids in rats. *Gastroenterology* 99:311-326, 1990.
 52. Lichtenberger LM, Wang Z-M, Romero JJ, Ulloa C, Perez JC, Giraud M-N, Barreto JC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: Insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nature Medicine* 1: 154-158, 1995.
 53. Anand BS, Romero JJ, Sanduja SK, Lichtenberger LM. Phospholipid association reduces the gastric toxicity of aspirin in human subjects. *Am J Gastroenterol* 94: 1818-

1822,1999.

54. Lichtenberger LM, Ulloa C, Vanous AL, Romero JJ, Dial EJ, Illich PA, Walters ET. Zwitterionic phospholipids enhance aspirin's therapeutic activity, as demonstrated in rodent model systems. *JPET* 1996; 277: 1221-1227.
55. Randall LO, Selitto JJ. A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 111: 409-411, 1957.0
- A1. Faden, A.I., *Experimental neurobiology of central nervous system trauma*. Crit Rev Neurobiol, 1993. 7(3-4): p. 175-86.
- A2. Rogers, J., et al., *Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis*. Neurobiol Aging, 1996. 17(5): p. 681-6.
- A3. Hains, B.C., J.A. Yucra, and C.E. Hulsebosch, *Reduction of pathological and behavioral deficits following spinal cord contusion injury with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor NS-398*. J Neurotrauma, 2001. 18(4): p. 409-23.
- A4. Stewart, W.F., et al., *Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use*. Neurology, 1997. 48(3): p. 626-32.
- A5. Gabriel, S.E., L. Jaakkimainen, and C. Bombardier, *Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis*. Ann Intern Med, 1991. 115(10): p. 787-96.
- A6. Lichtenberger, L.M., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury*. Nat Med, 1995. 1(2): p. 154-8.
- A7. Anand, B.S., et al., *Phospholipid association reduces the gastric mucosal toxicity of aspirin in human subjects*. Am J Gastroenterol, 1999. 94(7): p. 1818-22.
- A8. Lichtenberger, L.M., et al., *Zwitterionic phospholipids enhance aspirin's therapeutic activity, as demonstrated in rodent model systems*. J Pharmacol Exp Ther, 1996. 277(3): p. 1221-7.
- A9. Lichtenberger, L.M., et al., *Phosphatidylcholine association increases the anti-inflammatory and analgesic activity of ibuprofen in acute and chronic rodent models of joint inflammation: relationship to alterations in bioavailability and cyclooxygenase-inhibitory potency*. J Pharmacol Exp Ther, 2001. 298(1): p. 279-87.

- A10. Clatworthy, A.L., et al., *Role of peri-axonal inflammation in the development of thermal hyperalgesia and guarding behavior in a rat model of neuropathic pain*. *Neurosci Lett*, 1995. **184**(1): p. 5-8.
- A11. Coggeshall, R.E., et al., *Is large myelinated fiber loss associated with hyperalgesia in a model of experimental peripheral neuropathy in the rat?* *Pain*, 1993. **52**(2): p. 233-42.
- A12. Carlson, S.L., et al., *Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury*. *Exp Neurol*, 1998. **151**(1): p. 77-88.
- A13. Hirst, W.D., et al., *Expression of COX-2 by normal and reactive astrocytes in the adult rat central nervous system*. *Mol Cell Neurosci*, 1999. **13**(1): p. 57-68.
- A14. Resnick, D.K., et al., *Role of cyclooxygenase 2 in acute spinal cord injury*. *J Neurotrauma*, 1998. **15**(12): p. 1005-13.
- A15. Plunkett, J.A., et al., *Effects of interleukin-10 (IL-10) on pain behavior and gene expression following excitotoxic spinal cord injury in the rat*. *Exp Neurol*, 2001. **168**(1): p. 144-54.
- A16. Basso, D.M., M.S. Beattie, and J.C. Bresnahan, *A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats*. *J Neurotrauma*, 1995. **12**(1): p. 1-21.
- A17. Grill, R., et al., *Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes corticospinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury*. *J Neurosci*, 1997. **17**(14): p. 5560-72.
- A18. Rabchevsky, A.G., et al., *Cyclosporin A treatment following spinal cord injury to the rat: behavioral effects and stereological assessment of tissue sparing*. *J Neurotrauma*, 2001. **18**(5): p. 513-22.
- A19. Hsiao, K., et al., *Correlative memory deficits, Aβ elevation, and amyloid plaques in transgenic mice*. *Science*, 1996. **274**(5284): p. 99-102.
- A20. Hsiao, K., *Transgenic mice expressing Alzheimer amyloid precursor proteins*. *Exp Gerontol*, 1998. **33**(7-8): p. 883-9.
- A21. Lim, G.P., et al., *Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease*. *J Neurosci*, 2000. **20**(15): p. 5709-14.
- A22. Morris, R., *Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in*

the rat. J Neurosci Met, 1984. 11(1): p. 47-60.

A23. Lichtenberger, L.M., R. Darling, and J.J. Romero, *Effect of luminal damaging agents on the gastric mucosal barrier and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase (COX) knockout mice.* Gastroenterology, 2001. 120: p. A-143.

B1. Wu KK. Thrombogenesis, Atherogenesis and Hypercoagulability in "Thromboembolic Disorders" edited by Wu KK. PSG Publisher, Littleton, Mass, 1984, pp 5-18.

B2. Schafer AI, Handin RI. The role of platelets in thrombotic and vascular disease. Progr Cardiovasc Dis 22:31, 1979.

B3. Fuster V, Chesbro JH. Platelet inhibitor drugs in management of arterial thromboembolic and atherosclerotic disease. Mayo Clinic Proc. 56:265, 1981.

B4. Fields WS, Lemak NA, Frankowsk RF, Hardy RJ. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Stroke 8:301-314, 1977.

B5. Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfide pyrazone in threatened stroke. New Eng J Med 299:53-59, 1978.

B6. Lewis HD Jr, Davis JW, Arclirbald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in man with unstable anginas. Results of a VA cooperative study. N Eng J Med 313: 396, 1983.

B7. The Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group Preliminary Report: Findings from the aspirin component of the ongoing physicians health study. N Eng J Med 318:362, 1988.

B8. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury. Gastroenterology 117: 17-25, 1999.

B9. Vane J. Towards a better aspirin. Nature 367:215-216, 1994.

B10. Smith WL, DeWitt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Seminars in Nephro. 15:179, 1995.

B11. Rome LH, Lands WEM. Structure requirements for time dependent inhibition of

- prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:4863-4865, 1975.
- B12. Laneuville O, Breuer DK, DeWitt DL et. al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2 by non steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharm Exp Ther* 271:927-934, 1994.
- B13. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature* 231:232, 1971.
- B14. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets I. Acetylation of a particular fraction protein. *J Clin Invest* 56:624-632, 1975.
- B15. Hennekens CH, Buring JE. Aspirin and cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med* 65:57-68, 1989.
- B16. Viinikka L. Acetylsalicylic acid and the balance between prostacyclin and thromboxane. *Scand J Clin Lab Invest* 50(supple 201): 103, 1990.
- B17. Lekstrom JA, Bell WR. Aspirin in the prevention of thrombosis. *Med* 70:161, 1991.
- B18. Gabriel SE, Fehring RA. Trends in the utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States, 1986-1990. *J Clin Epidemiol* 45: 1041-1044, 1992.
- B19. Keifer DM; A century of pain relief. *Today's Chemist at Work*, December 38-42, 1997.
- B20. Gabriel SE, Jaakkimainen R, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Int Med* 115: 787-796, 1991.
- B21. Lichtenberger LM, Wang ZM, Romero JJ, Ulloa C, Perez J, Giraud M-N, Barreto JC. NSAIDs associate with zwitterionic phospholipids: Insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced G.I. injury. *Nature Medicine* 1:154-158, 1995.
- B22. Anand BS, Romero JJ, Sanduja SK, Lichtenberger LM. Evidence that phospholipid reduces the gastric toxicity of aspirin in human subjects. *Am J Gastroenterol* 94: 1818-1822, 1999.
- B23. Lichtenberger LM, Ulloa C, Vanous AL, Romero JJ, Dial EJ, Illich PA, Walters ET. Zwitterionic phospholipids enhance aspirin's therapeutic activity, as demonstrated in rodent

model systems. *J Pharm Exp Therap* 277:1221-1227, 1996.

B24. Benedict CR, Refino CJ, Keyt BA, Pakala R, Paoni NF, Thomas R, Bennett WF. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 92: 3032-3040, 1995.

B25. Blake PR, Summers MF. NOESY-1-1 Ech spectroscopy with eliminated radiation damping. *J Magn Res* 86: 622-625, 1990.

B26. Pinon JF. In vivo study of platelet aggregation in rats. *J Pharmacol Methods* 12:79, 1984.

B27. Triplett DA, Harms CS, Newhouse P, Clark C. Platelet Function: Laboratory evaluation and clinical application. Edited by Triplett DA. American Society of Clinical Pathologists, Chicago, 1978.

B28. Sanduja SK, Mehta K, Xu X-M, Sanduja R and Wu KK. Differentiation associated expression of prostaglandin H and thromboxane A synthases in monocytoid leukemia cell lines. *Blood* 78:3178-3185, 1991.

B29. Sanduja SK, Tsai AL, Aleksic NM, Wu, K.K. Kinetic of Prostacyclin Synthesis in PGHS-1 Overexpressed Endothelial cells. *Am.J.Physiol.* 267: C1459-1466, 1994.

B30. Gambino MC, Cerletti C, Marchi S, Garattini S, Gaetano GD. How intravenous administration of low dose aspirin inhibits both vascular and platelet cyclooxygenase activity: an experimental study in the rats. *Expt Bio Med* 182:287, 1986.

B31. Pierangeli SS, Barker JH, Stikovac D, Ackerman D, Anderson G, Barquinero J, Acland R, Harris EN. Effect of human IgG antiphospholipid antibodies on an in vivo thrombosis model in mice. *Thromb Haemost* 71: 670-674, 1994.

B32. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic antibodies in mice. *Circulation* 96: 4380-4384, 1997.

B33. Pierangeli SS, Liu X, Antonov JT, Sparrow JT, Harris EN, Myones BL. Induction of pathogenic anticardiolipin antibodies in a murine model. *Arthritis Rheum* 41: S135, 1998.

B34. Myones BL, Antonov IV, Fedorova LI, Volgin AY, Liu X, Espinola R, Harris EN, Pierangeli SS. Complexes of protein and saturated cardiolipin are capable of binding

antiphospholipid antibodies and inducing thrombogenic antiphospholipid antibodies in a murine model. *Arthritis Rheum* 42: S369, 1999.

중결

본 명세서에 인용된 모든 참조문헌은 참조로 인용된 것이다. 본 발명이 상세하고 완전히 기술되었지만, 첨부된 청구의 범위내에서, 본 발명은 구체적으로 기술된 것과 달리 수행할 수 있음을 알아야 한다. 본 발명은 이의 바람직한 양태를 참조로 기술되었지만, 본 명세서를 읽어봄으로써, 당해 분야의 숙련가는 상기 및 이후의 청구의 범위에 기술된 바와 같은 본 발명의 범위 및 취지로부터 벗어나지 않고 변화 및 변형이 가능할 수 있음을 알 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

본 발명은 첨부된 도면과 함께 하기의 상세한 설명을 참고하여 보다 잘 이해할 수 있을 것이며, 여기서 동일한 부분은 동일하게 넘버링하였다.

도 1은 아스피린(ASA)만 투여된 래트에서 관찰되는 다수의 위 병변과는 대조적으로, ASA:레시틴[LEC, 레시틴 오일을 사용함, 포잘(Phosal) 35 SB]의 중량비가 약 1:0.5, 1:1 및 약 1:2인 세 개의 아스피린: LEC 제형으로 모

두 치료한 래트는 상당히 적은 수의 위 병변을 가짐을 도시한 것이다.

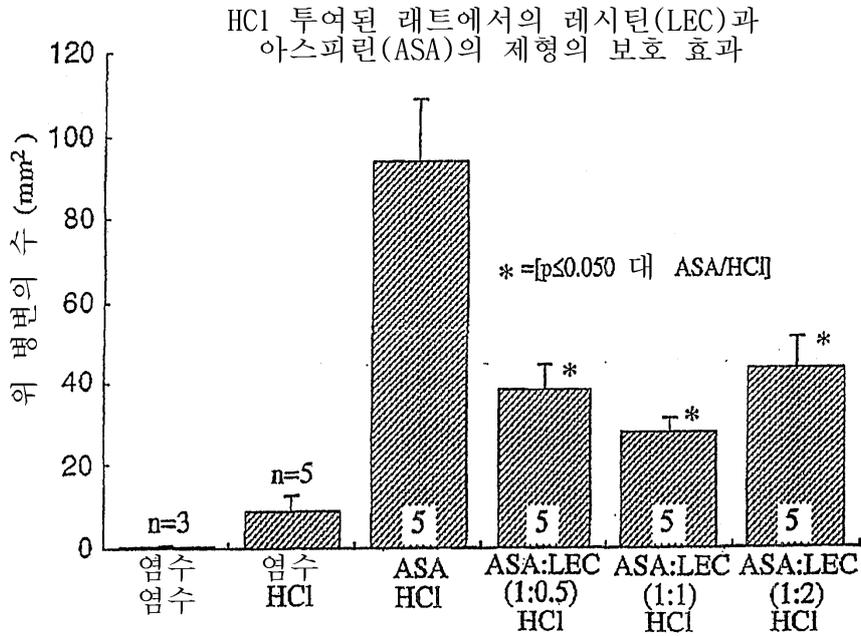
- <70> 도 2는 10mg/kg의 용량인 인도메타신이, NSAID:레시틴의 중량비가 1:1인 포잘 35 SB와 함께 동등한 양의 인도메타신을 위장내 투여한 래트에서 현저히 상당히 감소된 GI 출혈에 있어서 심각한 증가를 유도함을 도시한 것이다.
- <71> 도 3은 100mg/kg의 용량인 이부프로펜(이는 래트에서 통상의 NSAID의 최소 독성 중 하나로 여겨짐)이, NSAID:레시틴의 중량비가 1:1인 포잘 35 SB와 함께 동등한 양의 이부프로펜을 위장내 투여한 래트에서 상당히 감소된 GI 출혈에 있어서 적절한 증가를 유도함을 도시한 것이다.
- <72> 도 4는 10mg/kg의 용량인 아스피린이 래트의 감염된 발의 동통 역치를 증가시키는 적절한 능력을 갖는 반면에, 동등한 양의 아스피린의 진통 활성은 시험되는 모든 중량비의 레시틴 오일과 함께 투여되는 경우에, 상당히 개선됨을 도시한 것이다.
- <73> 도 5는 25mg/kg의 용량인 이부프로펜이 래트의 염증이 있는 발의 통압 역치를 증가시키는 상당하지는 않지만 적절한 능력을 갖는 반면에, 동등한 양의 이부프로펜의 진통 활성은 중량비가 1:1인 레시틴 오일과 함께 투여되는 경우에, 상당히 개선됨을 도시한 것이다.
- <74> 도 6은 4mg/kg의 용량인 인도메타신이 래트의 염증이 있는 발의 통압 역치를 증가시키는 상당하지는 않지만 적절한 능력을 갖는 반면에, 동등한 양의 인도메타신의 진통 활성은 중량비가 1:1인 레시틴 오일과 함께 투여되는 경우에, 상당히 개선됨을 도시한 것이다.
- <75> 도 7a는 척수 손상(SCI; Spinal Cord Injury)에 의해 유도된 통각과민이 PC-이부프로펜 및 이부프로펜으로 치료함으로써 역전된 관련 데이터를 그래프로 도시한 것이다.
- <76> 도 7b는 척수 손상(SCI)에 의해 유도된 통각과민이 PC-이부프로펜 및 이부프로펜으로 치료함으로써 역전된 관련 데이터를 그래프로 도시한 것이다.
- <77> 도 8은 척수 손상된 지 5주후, 래트의 PC-이부프로펜 및 이부프로펜의 진통 활성과 관련된 데이터를 그래프로 도시한 것이다.
- <78> 도 9는 PC-이부프로펜 및 이부프로펜으로 치료한 척수 손상된 래트에서 6주 동안의 체중 증가에 관련된 데이터를 그래프로 도시한 것이다.
- <79> 도 10은 PC-이부프로펜 및 이부프로펜으로 치료한 척수 손상(SCI) 후의 회복된 운동 기능에 관련된 데이터를 그래프로 도시한 것이다.
- <80> 도 11은 PC-아스피린 착화합물이 동등한 양의 변형되지 않은 아스피린에 비하여 감수성이 예민한 대상에 있어서 70% 만큼 위 침식의 수를 상당히 감소시키며, 위 독성의 이러한 감소는 약제의 COX 억제 활성의 변화와 관련이 없음을 그래프로 도시한 것이다.
- <81> 도 12는 아스피린 및 PC-아스피린이 상악동의 COX 활성을 85% 초과로 억제하는 대등한 능력을 가짐을 그래프로 도시한 것이다.
- <82> 도 13a 및 도 13b는 염수, DPPC, ASA(20mg/kg) 또는 DPPC와 착화된 ASA를 경구 투여한 지 30분 후, 래트 혈소판의 TXB₂의 농도를 그래프로 도시한 것이다. PRP를 제조하고, AA(2mM)에 의해 응집을 유도한다. TXB₂는 RIA로 측정한다. 결과는 평균 ± SEM으로 표현되며, n = 3이다. * = p < 0.050 대 ASA - 약어: DPPC = 디팔미토일포스파티딜콜린; AA = 아라키돈산; pRP = 혈소판 풍부한 혈장; TXB = 트롬복산.
- <83> 도 13b는 복부 대동맥에 의한 6KPGF1a 생성시 래트에 20mg/kg의 ASA 단독 또는 DPPC와 착화된 ASA의 위내 투여 효과를 그래프로 도시한 것이다. 1시간 후에, 대동맥을 제거하고, 각각의 대동맥 환은 25mM의 AA를 함유하는 트리스-HCl 완충액에서 10분 동안 370℃에서 배양시킨다. 6KPGF1a는 RIA로 측정한다. * = p < 0.050 대 ASA; ** = p < 0.001 vs 염수; n = 4.
- <84> 도 14a는 염수 또는 PC 대조용 그룹과 함께, 2.5mg/kg의 변형되지 않은 아스피린 또는 DPPC와 착화합물화된 아스피린의 투여로 혈전 형성 도중 토끼로부터 혈류 속도(kHz)의 대표적인 기록을 그래프로 도시한 것이다.
- <85> 도 14b는 토끼 동맥의 혈전증 모델에서 혈전 위에 DPPC의 존재 또는 부재하에 2.5mg/kg의 아스피린의 효과를 그래프로 도시한 것이다. * = p < 0.001 대 ASA.

- <86> 도 14c는 토끼 동맥의 혈전증 모델의 경동맥의 PGI2 대 TXA2 비로 DPPC의 존재 또는 부재하에 2.5mg/kg의 아스피린의 효과를 그래프로 도시한 것이다.
- <87> 도 15는 단식시킨 래트에 아세트아미노펜(800mg/kg) 단독으로 또는 1:1 및 1:2의 중량비인 P35SB와 함께 경구 투여한 지 24시간 후에, 효소 아스파테이트 트랜스아미나제(AST)의 혈장 수준의 상승에 의해 제시되는 바와 같은, 래트의 간 손상과 관련된 데이터를 그래프로 도시한 것이다.
- <88> 용어 정의
- <89> 다음의 용어들은 하기에 제시되는 의미를 가지며, 이는 이들의 일반적으로 허용되는 의미에 상응하거나 상응하지 않을 수 있다.
- <90> 용어 "NSAID"는 제한 없이, 이부프로펜, 피록시카, 살리실레이트, 아스피린, 나프록센, 인도메타신, 디클로페낙, 아세트아미노펜, COX2 억제제 또는 이들의 특정 혼합물을 포함하는, 비스테로이드계 소염제로서 일반적으로 분류되는 다양한 약제를 의미한다.
- <91> 용어 "필수적으로 부재(essentially free)"는 생물학적으로 불활성이고/이거나, 활성이 없는 양으로 제시되는 성분을 포함하는 조성물을 의미하며, 바람직하게는 조성물은 제시된 성분의 약 0.10중량% 미만인 양으로 존재하고, 특히 약 0.01중량% 미만인 양이 바람직하다.
- <92> 용어 "비교적 고농도"는 NSAID 대 담체의 중량비가 약 10:1 내지 약 1:10임을 의미한다. 바람직하게는, NSAID 대 담체의 중량비는 약 5:1 내지 약 1:5, 특히 약 2:1 내지 1:2이고, 특히 약 2:1 내지 1:1이다.
- <93> 용어 "쯔비터 이온성 인지질"은 이로써 제한되는 것은 아니지만, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 스펅고미엘린 및 다른 세라미드와, 다양한 다른 쯔비터 이온성 인지질을 포함하는, 광범위한 인지질을 포함한다.
- <94> 용어 "생체 적합성 오일(bio-compatible oil)"은 FDA에 의한 사람에 대한 소비 또는 동물에 대한 소비에 대해 승인된 오일을 의미한다.
- <95> 용어 "내부 투여(internal administration or internally administered)"는 혈류, 조직 부위 또는 기관 등으로 소화관을 먼저 통과하지 않고 조성물을 직접 보내는 특정 기술을 통한 투여를 의미한다.
- <96> 용어 "경구 투여(oral administration or oral administered)"는 입을 통한 투여를 의미한다.
- <97> 용어 "국소 투여"는 피부, 점액 겔 층, 눈, 수술 과정 도중 노출된 조직 및/또는 기관이나, 다른 노출된 신체 조직 등의 표면으로 투여함을 의미한다.
- <98> 용어 "결합 착화합물(association complex)"은 NSAID와 쯔비터 이온성 인지질 사이의 상호작용과 같은, NSAID와 인지질 사이의 비공유 화학 및/또는 물리적 결합을 의미한다.
- <99> 용어 "쯔비터 이온성(zwitterionic)"은 분자가 생물학적 pH에서 양전하 및 음전하 작용기를 모두 포함함을 의미한다.
- <100> 용어 "음이온성 인지질"은 생물학적 pH에서 전반적인 음전하를 가지는 인지질을 의미한다.
- <101> 용어 "중성 지질"은 전하가 없는 지질을 의미한다.
- <102> 용어 "유액"은 제2 상중 제1 상의 작은 방울의 형태인 다른 비혼화성상 중 하나의 비혼화성 상의 현탁액을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 유액은 신속히 분리되거나, 전혀 분리되지 않는 현탁액을 포함함으로써, 안정하고, 불안정한 유액을 포함한다.
- <103> 용어 "안정한 유액"은 제조한 지 적어도 1일 후에 분리되지 않는, 바람직하게는 1주 이상 동안 분리되지 않는, 특히 한달 이상 후에도 분리되지 않고, 특히 유액으로 무한히 유지되는 수중유 혼합물을 의미한다.
- <104> 용어 "안정한 미세 유액"은 제조한 지 적어도 1일 후에 분리되지 않는, 바람직하게는 1주 이상 동안 분리되지 않는, 특히 1달 이상 후에도 분리되지 않고, 특히 유액으로 무한히 유지되는 수중유 혼합물을 의미한다.
- <105> 용어 "비교적 소수성인 장벽"은 소수성 특성을 가지며, 일반적으로 장벽을 통한 친수성 제제의 이동을 저지하거나 감소시키는 임의의 외부, 내부, 세포 또는 아세포 장벽을 의미한다. 이러한 장벽에는 제한 없이, 점액 겔

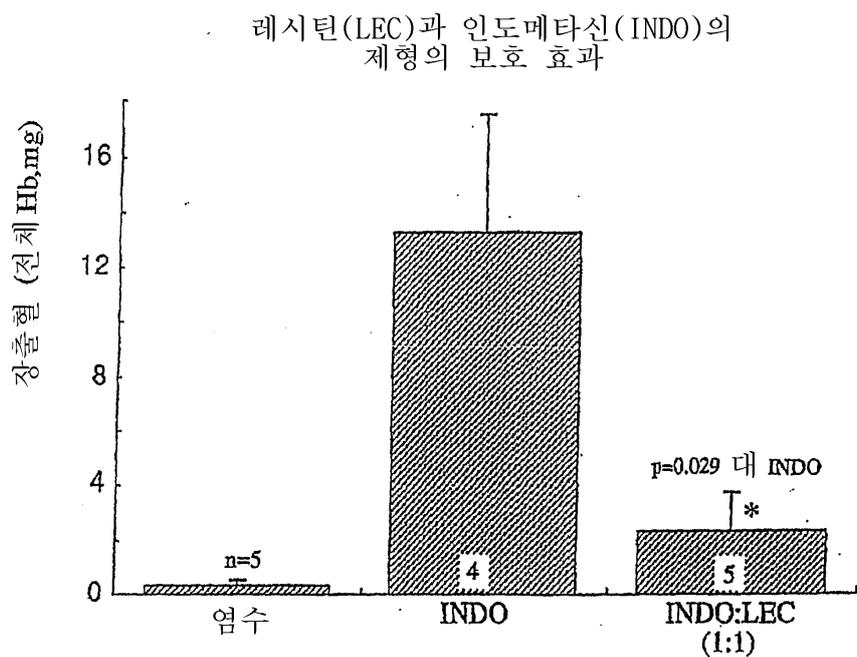
층, 플라즈마 램마(세포막), 혈액-뇌 장벽 또는, 친수성 물질보다 이를 통해 소수성 물질을 보다 용이하게 통과 시키는, 사람을 포함하는 동물의 다른 특정 장벽이 포함된다.

도면

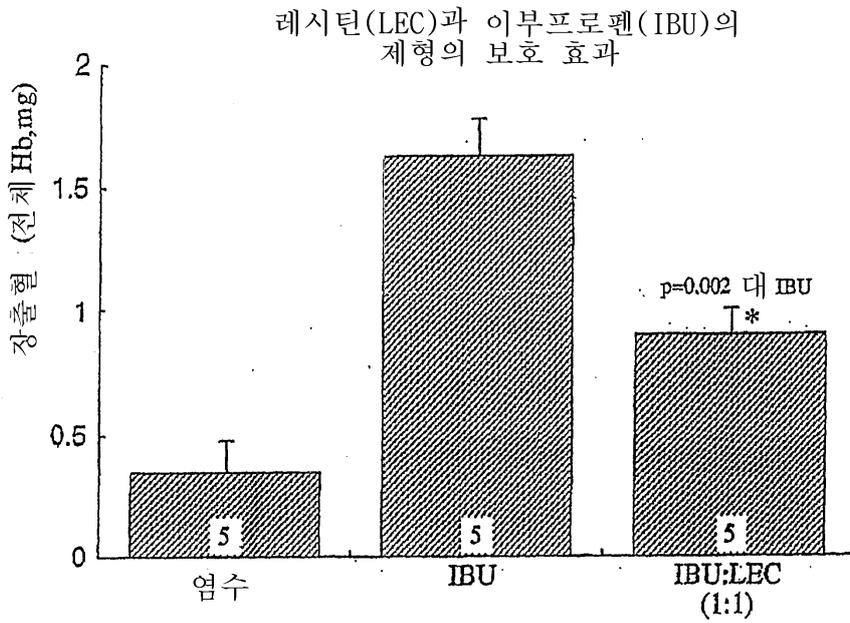
도면1



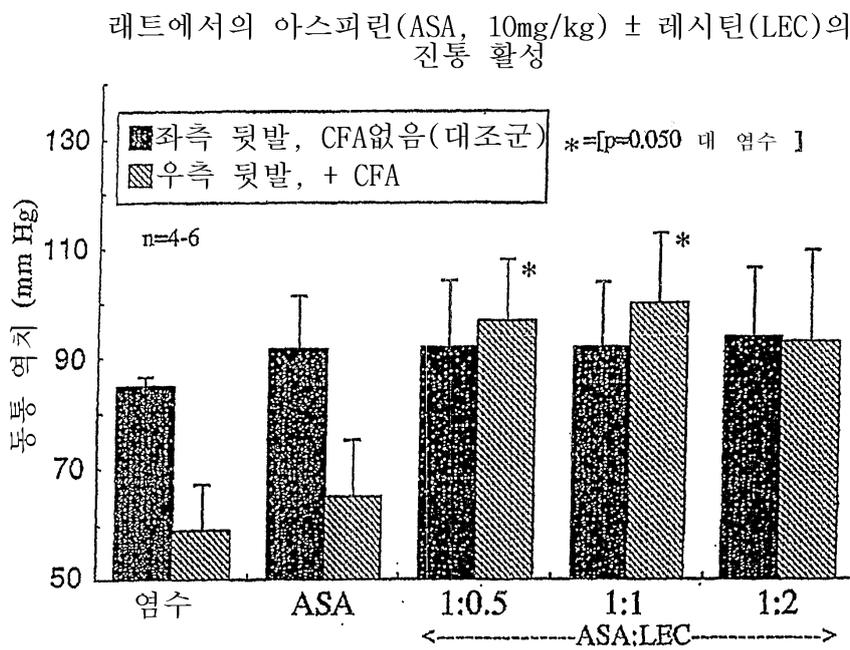
도면2



도면3

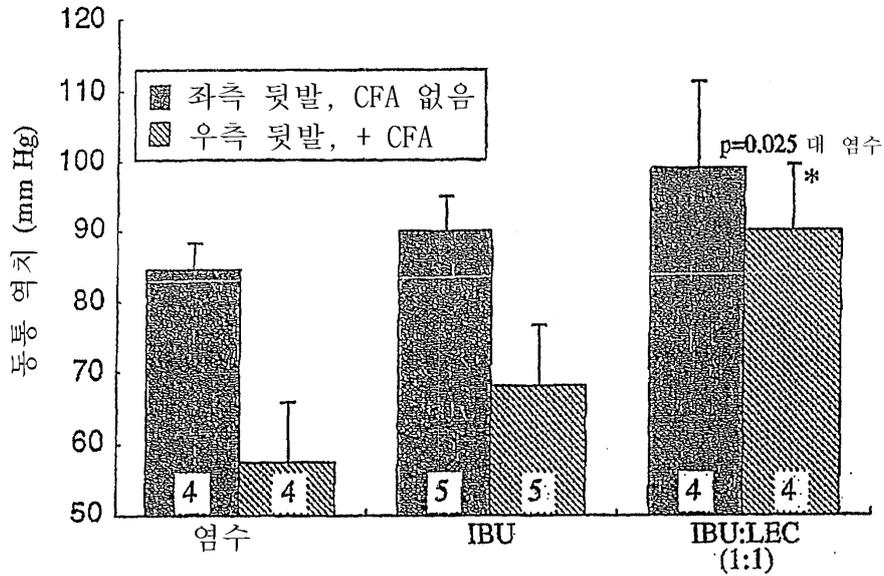


도면4



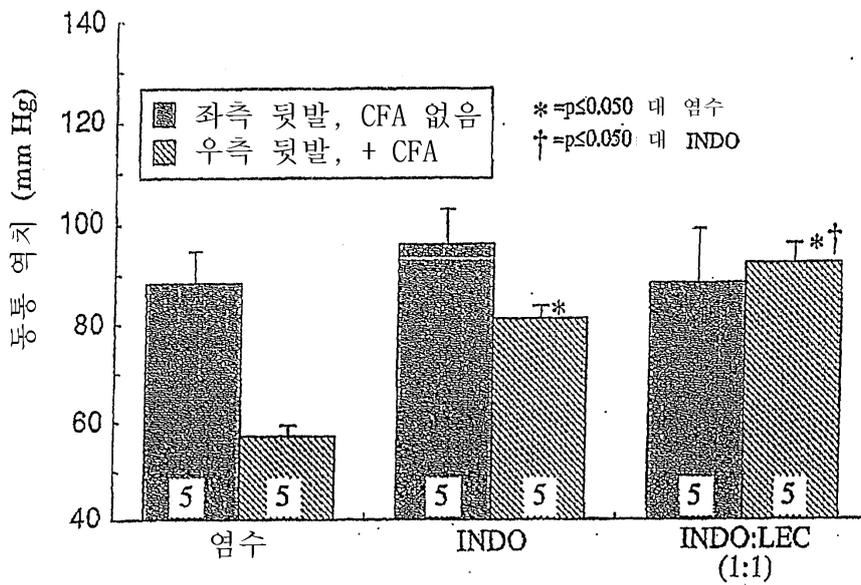
도면5

랫에서의 이부프로펜 (IBU, 25mg/kg) ± 레시틴 (LEC)의
진통 활성



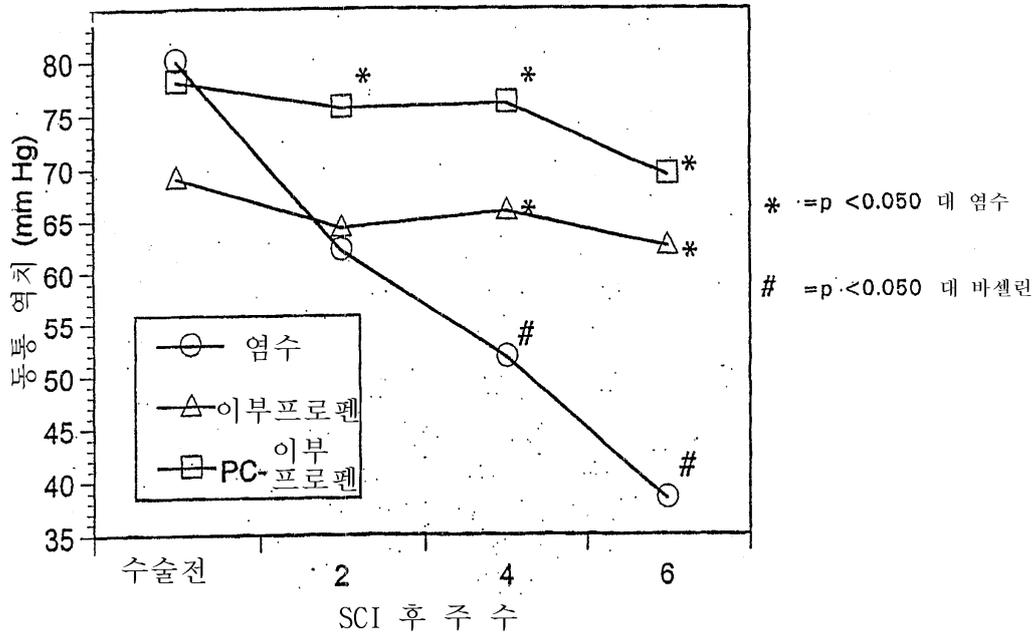
도면6

랫에서의 인도메타신 (INDO, 4mg/kg) ± 레시틴 (LEC)의
진통 활성



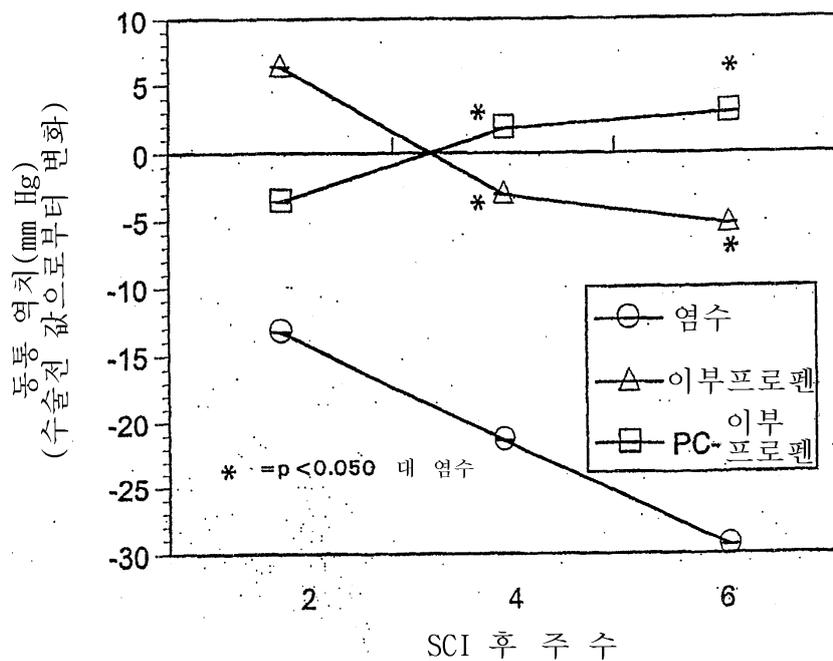
도면7a

PC-이부프로펜 및 이부프로펜으로 처리하여 척수 손상(SCI)에 의해 유발된 [란다셀 젤리토 기술(Randall Selitto technique)에 의해 평가된] 통각과민을 역전시킴



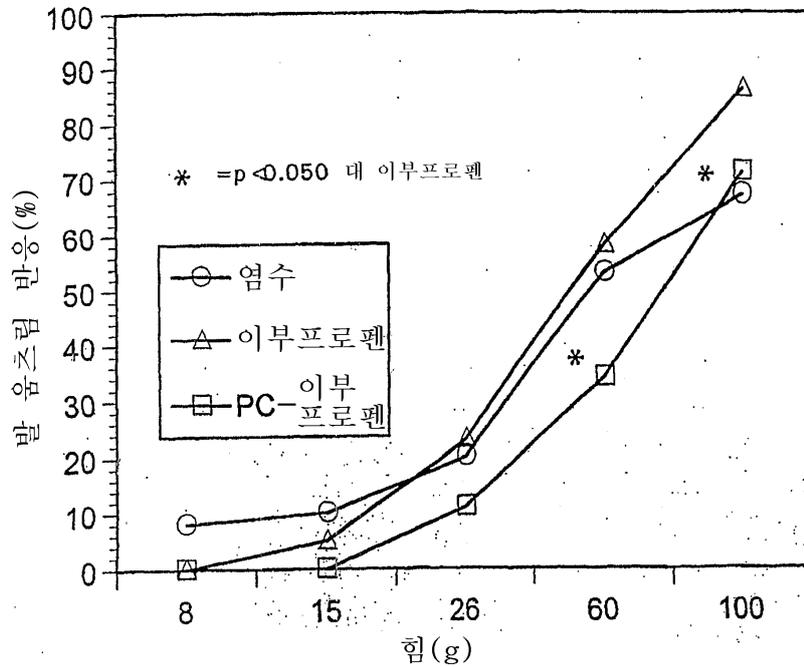
도면7b

PC-이부프로펜 및 이부프로펜으로 처리하여 척수 손상(SCI)에 의해 유발된 [란다셀 젤리토 기술(Randall Selitto technique)에 의해 평가된] 통각과민을 역전시킴



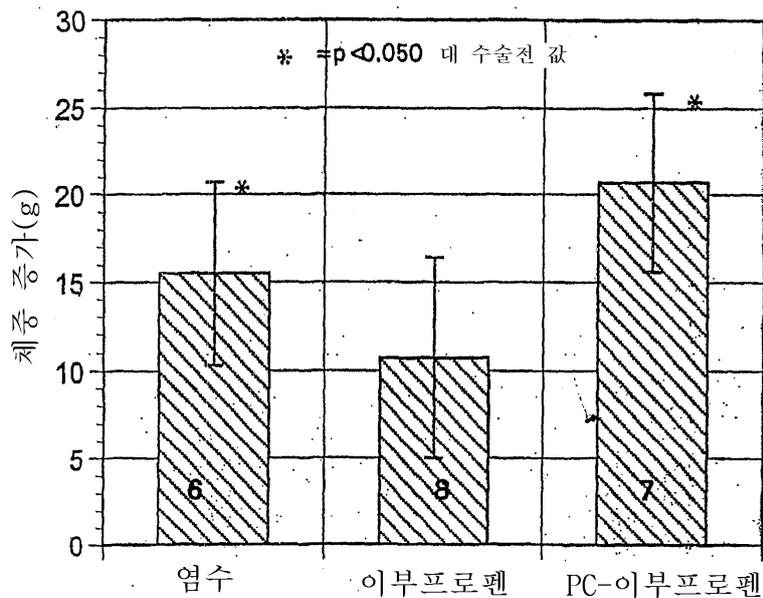
도면8

PC-이부프로펜의 [폰 프레이(von Frey) 두발 자극에 의해 평가된] 진통 활성이 척수 손상 5주 후 래트에서의 이부프로펜의 진통 활성보다 우수함



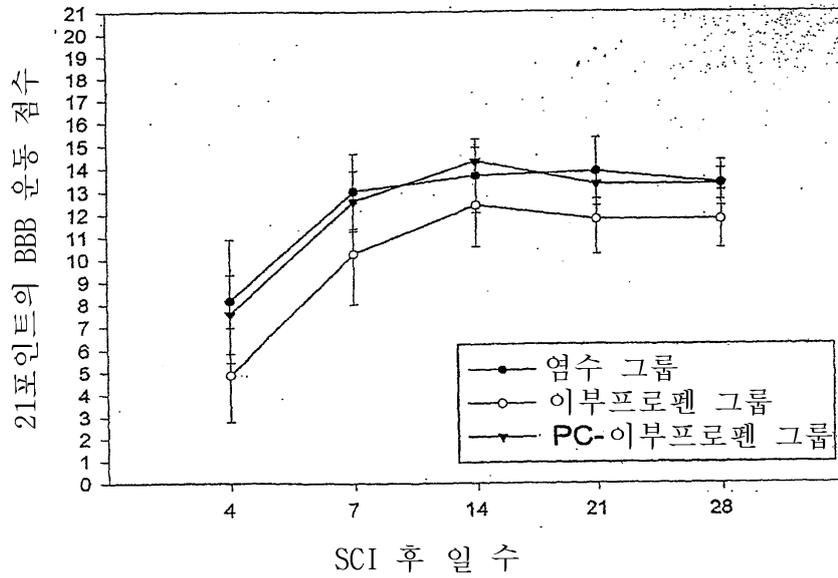
도면9

식염수, 이부프로펜 및 PC-이부프로펜으로 처리한 척수 손상된 래트에서의 6주에 걸친 체중 증가



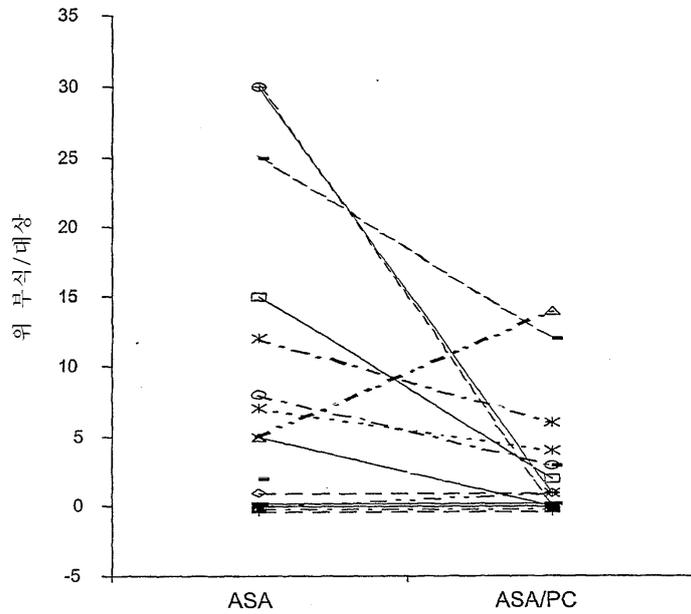
도면10

식염수, 이부프로펜 및 PC-이부프로펜으로 처리한 래트에서의 척수 손상(SCI, BBB^a 시험으로 평가됨) 후의 운동 기능의 회복

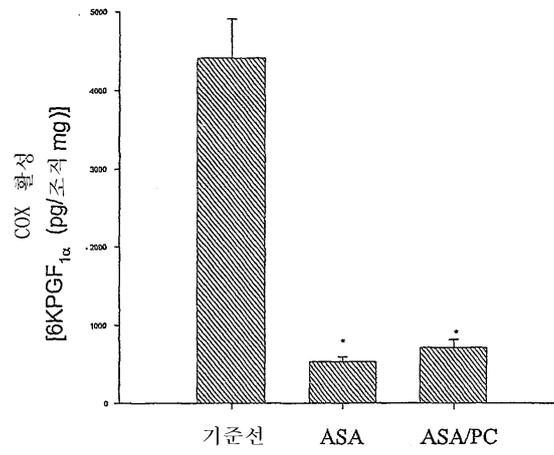


^a바소, 비터, 브레스나한

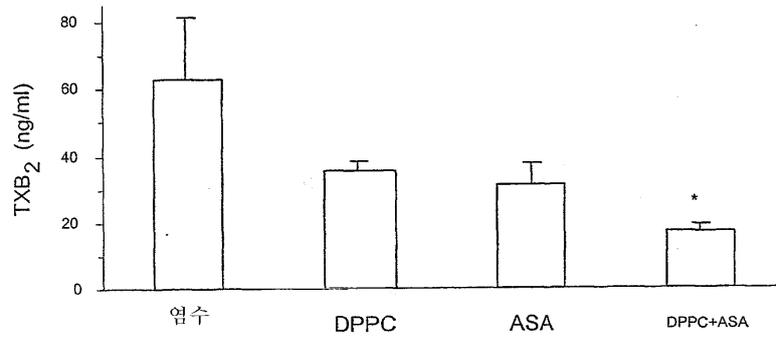
도면11



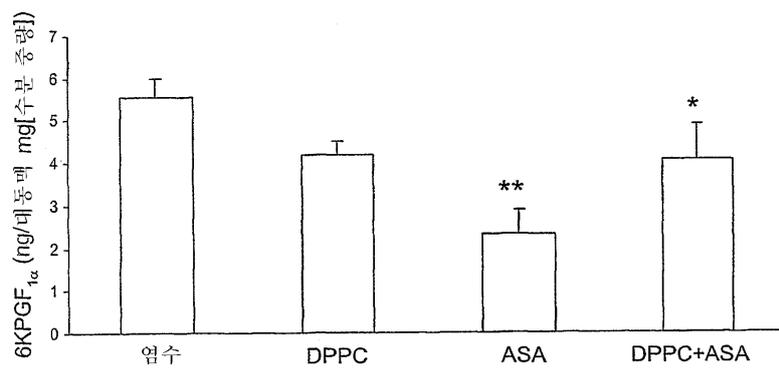
도면12



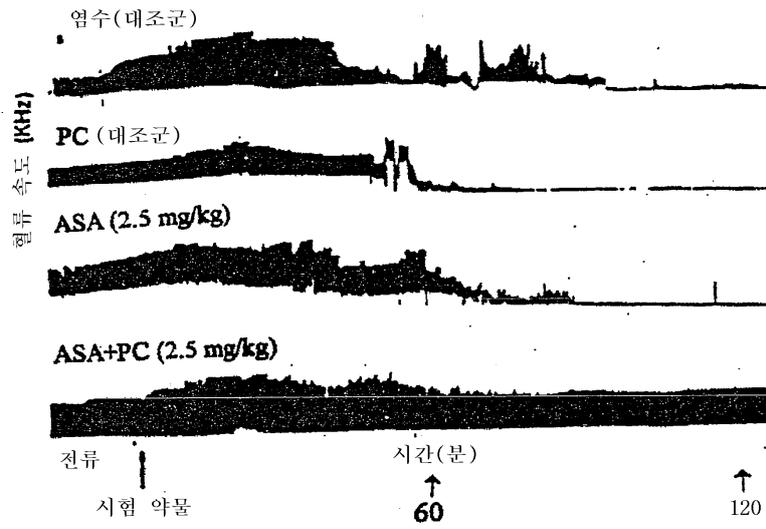
도면13a



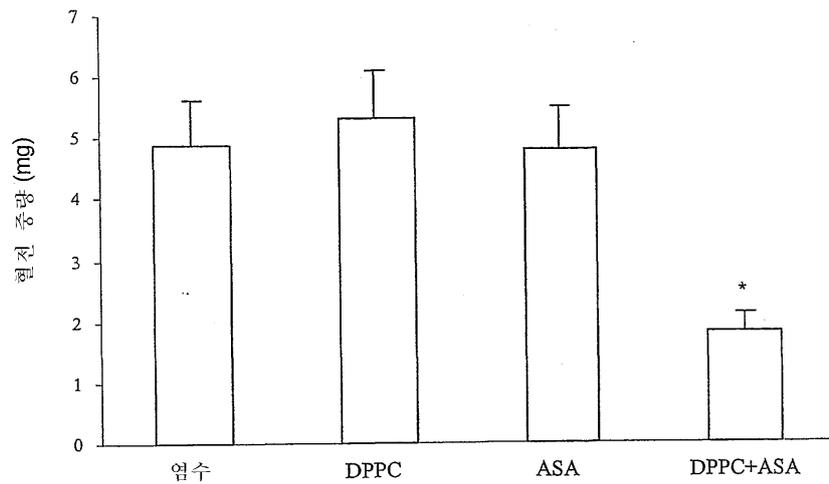
도면13b



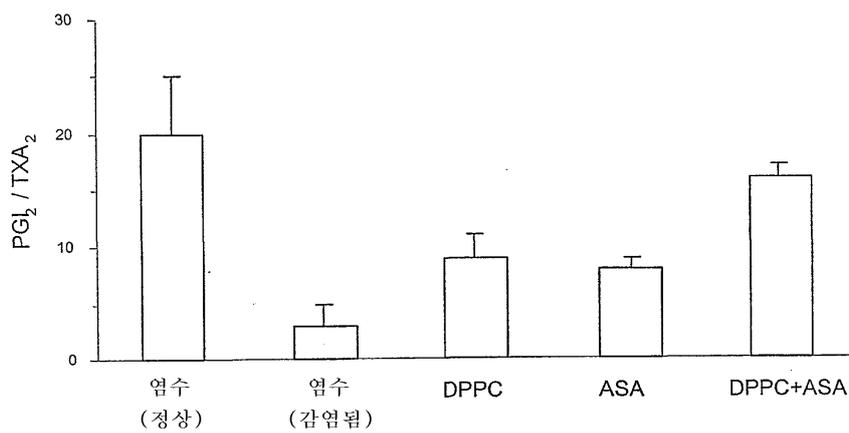
도면14a



도면14b

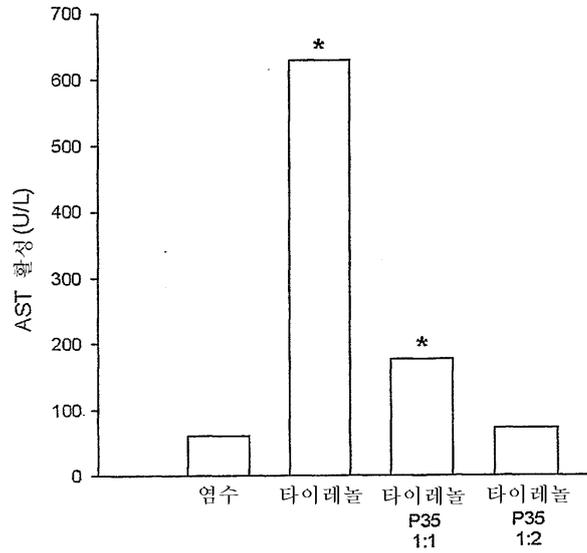


도면14c



도면15

랫에서의 아세트아미노펜(타이레놀)
-유발된 간 손상(AST 활성)에 대한
포살(Phosal) 35 SB(P35)의 보호 효과



*식염수 그룹과 비교하여 P<0.05; 각각의 그룹에 대해 N=9 내지 10