



공개특허 10-2019-0110561



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0110561  
(43) 공개일자 2019년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/4174* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/12* (2006.01) *A61P 25/02* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 9/0014* (2013.01)  
*A61K 31/4174* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7023046  
(22) 출원일자(국제) 2018년01월05일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2019년08월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/012579  
(87) 국제공개번호 WO 2018/129313  
국제공개일자 2018년07월12일

(30) 우선권주장

62/443,174 2017년01월06일 미국(US)

(71) 출원인

클렉시오 바이오사이언시스 리미티드  
이스라엘 예루살렘 나훔 하프트자디 스트리트 21  
279

(72) 발명자

치포리, 오메르  
이스라엘 4283500 샤르 에프라임 피. 오. 박스  
자만스카이, 마크  
이스라엘 5221436 라마트 간 아즈리엘 22/23

(74) 대리인

양영준, 이상영

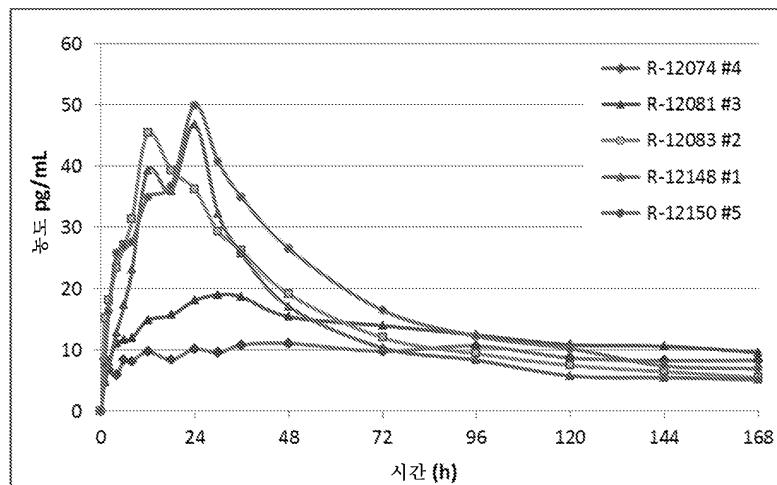
전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 국소 테토미딘 제제

### (57) 요약

하기를 포함하는 국소 제제이며: 약 0.001 내지 약 3 wt% 테토미딘 또는 그의 염; 및, 대상체의 피부에의 국소 투여에 적합한 담체로서, 제제의 최대 40 중량%의 양으로 존재하는 수흔화성 가용화제를 임의로 포함하는 담체; 여기서 제제는 4.5 내지 9의 pH를 가지며, 여기서 제제는 통증에 대한 지속적인, 실질적 비-전신 치료를 제공하는 것인 국소 제제가 본원에 개시된다. 또한, 통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 국소 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 제공하는 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 47/12* (2013.01)

*A61P 25/02* (2018.01)

*A61P 25/04* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기를 포함하는 국소 제제이며:

약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염; 및,

인간 대상체의 피부에의 국소 투여에 적합한 담체로서, 제제의 0.1 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 수흔화성 가용화제를 임의로 포함하는 담체;

여기서 제제는 4.5 내지 9의 pH를 가지며,

여기서 제제는 통증에 대한 지속적인, 실질적 비-전신 치료를 제공하는 것인

국소 제제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 인간 대상체에게의 제제의 국소 투여가 인간 대상체의 피부에서 데토미딘 또는 그의 염의 데포의 형성을 유도하기에 효과적인 것인 국소 제제.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 0.008 내지 3 wt%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01 내지 2 wt%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01 내지 1.5 wt%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 0.033 내지 1 wt%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 0.033 내지 0.33 wt%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 알콜을 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 당 알콜을 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 디올 또는 폴리올을 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 폴리에테르 알콜을 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 지방산, 유기 용매, 왁스, 또는 오일을 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 또는 그의 조합물을 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 0.1 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제가 0.1 내지 10 중량%의 양으로 존재하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가, 제제를 약 5.2 내지 약 8.5의 pH에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가, 제제를 약 5.5 내지 약 8.2의 pH에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 데토미딘 또는 그의 염의 데포가 인간 대상체의 피부의 피하 층, 표피, 또는 진피 중 하나 이상에서 형성되는 것인 국소 제제.

#### 청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 데포가 데토미딘 또는 그의 염의 결정을 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 데토미딘 또는 그의 염 이외에 또 다른 치료제를 추가로 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 다른 치료제가 진통제를 포함하는 것인 국소 제제.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 중점제, 보존제, 침투 증진제, 왁스, 유화제, 연화제, 보습제, 컨디셔닝제, 항산화제, 및 점도 조절제 중 1종 이상을 추가로 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 23

통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체에서 통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 제공하는 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 통증이 신경병증성 통증인 방법.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 상기 통증이 당뇨병성 신경병증성 통증인 방법.

**청구항 26**

제23항에 있어서, 상기 통증이 대상포진후 신경통인 방법.

**청구항 27**

제23항에 있어서, 제제를 인간 대상체에게 1일 1회 또는 2회 기준으로 국소 투여하는 것인 방법.

**청구항 28**

인간 대상체에게 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 데토미딘 또는 그의 염의 피하 데포를 형성하는 방법이며, 여기서 데토미딘 또는 그의 염은 인간 대상체에서 통증의 지속적인, 비-전신 치료를 제공하기 위해 상기 데포로부터 상기 인간 대상체로 방출되는 것인 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 데포가, 1일 1회 또는 2회 기준으로 인간 대상체에게의 제제의 투여가 인간 대상체에서 통증의 지속적인, 비-전신 치료를 제공하기에 충분할 정도로, 충분한 양의 데토미딘 또는 그의 염을 환자에게 방출하는 것인 방법.

**청구항 30**

제1항에 있어서, 최대 1%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하며, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 48시간 동안에 상기 인간 대상체에서 약 500 pg/mL 이하의 상기 데토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도를 생성하는 제제.

**청구항 31**

제1항에 있어서, 최대 1%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하며, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 72시간 동안에 상기 인간 대상체에서 약 500 pg/mL 이하의 상기 데토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도를 생성하는 제제.

**청구항 32**

제1항에 있어서, 최대 1%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하며, 상기 인간 대상체에 대한 상기 제제의 국소 적용 후 처음 96시간 동안에 상기 인간 대상체에서 약 500 pg/mL 이하의 상기 데토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도를 생성하는 제제.

**청구항 33**

제1항에 있어서, 최대 1%의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하며, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 후 상기 인간 대상체에서 약 800 pg/mL 이하의 상기 데토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도를 생성하는 제제.

**청구항 34**

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 진피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 120 ng을 생성하는 제제.

**청구항 35**

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 진피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 180 ng을 생성하는 제제.

**청구항 36**

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 1200  $\text{ng}$ 을 생성하는 제제.

**청구항 37**

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 4800  $\text{ng}$ 을 생성하는 제제.

**청구항 38**

제30항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 2000  $\text{ng}$ 을 생성하는 제제.

**청구항 39**

제30항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 2400  $\text{ng}$ 을 생성하는 제제.

**청구항 40**

제1항에 있어서, 상기 제제를 최대 4일 동안 인간 대상체에게 1일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것이 데토미딘 또는 그의 염의 전신 치료 효과를 달성하는데 필요한 것보다 적은 상기 인간 대상체 중 혈장 농도를 초래하는 것인 제제.

**청구항 41**

하기를 포함하는 국소 제제이며:

약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염; 및,

인간 대상체의 피부에의 국소 적용에 적합한 담체,

여기서 제제는 상기 제제의 1일 2회 투여의 4일 후 약 1600  $\text{pg}/\text{mL}$  이하의 최대 혈장 농도를 생성하면서 인간 대상체에서 통증 경감을 제공하기에 효과적인 것인

국소 제제.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 투여의 3일 후 약 1400  $\text{pg}/\text{mL}$  이하의 최대 혈장 농도를 생성하는 국소 제제.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 투여의 2일 후 약 1200  $\text{pg}/\text{mL}$  이하의 최대 혈장 농도를 생성하는 국소 제제.

**청구항 44**

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 투여의 첫날 후 약 800  $\text{pg}/\text{mL}$  이하의 최대 혈장 농도를 생성하는 국소 제제.

**청구항 45**

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의

진피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 120  $\text{ng}$ 을 생성하는 국소 제제.

#### 청구항 46

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 진피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 180  $\text{ng}$ 을 생성하는 국소 제제.

#### 청구항 47

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 1200  $\text{ng}$ 을 생성하는 국소 제제.

#### 청구항 48

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 4800  $\text{ng}$ 을 생성하는 국소 제제.

#### 청구항 49

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 000  $\text{ng}$ 을 생성하는 국소 제제.

#### 청구항 50

제41항에 있어서, 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 상기 인간 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 상기 데토미딘 또는 그의 염  $\text{mg}$ 당 적어도 약 2400  $\text{ng}$ 을 생성하는 국소 제제.

#### 청구항 51

제41항에 있어서, 상기 제제를 최대 4일 동안 인간 대상체에게 1일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것이 데토미딘 또는 그의 염의 전신 치료 효과를 달성하는데 필요한 것보다 적은 상기 인간 대상체 중 혈장 농도를 초래하는 것인 제제.

#### 청구항 52

제41항에 있어서, 0.008 내지 3  $\text{wt\%}$ 의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 53

제41항에 있어서, 0.01 내지 2  $\text{wt\%}$ 의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 54

제41항에 있어서, 0.01 내지 1.5  $\text{wt\%}$ 의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 55

제41항에 있어서, 0.033 내지 1  $\text{wt\%}$ 의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 56

제41항에 있어서, 0.033 내지 0.33  $\text{wt\%}$ 의 상기 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제.

#### 청구항 57

제41항에 있어서, 상기 담체가 수환화성 가용화제를 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 알콜을 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 59**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 당 알콜을 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 60**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 디올 또는 폴리올을 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 61**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 폴리에테르 알콜을 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 62**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 지방산, 유기 용매, 왁스, 또는 오일을 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 63**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 또는 그의 조합물을 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 64**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 0.1 내지 40 중량%의 양으로 존재하는 것인 국소 제제.

**청구항 65**

제57항에 있어서, 상기 가용화제가 0.1 내지 10 중량%의 양으로 존재하는 것인 국소 제제.

**청구항 66**

제41항에 있어서, 상기 담체가, 제제를 pH 4.5 내지 9에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 67**

제66항에 있어서, 완충제가 제제를 약 5.2 내지 약 8.5의 pH에서 유지하기에 효과적인 것인 국소 제제.

**청구항 68**

제66항에 있어서, 완충제가 제제를 약 5.5 내지 약 8.2의 pH에서 유지하기에 효과적인 것인 국소 제제.

**청구항 69**

제41항에 있어서, 상기 담체가 완충제 및 가용화제를 포함하며, 여기서 가용화제 및 완충제는 조합하여 상기 제제 중에 데토미딘 또는 그의 염을 데토미딘 또는 그의 염에 대한 포화점의 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 또는 95% 초과로 용해시키는 것인 국소 제제.

**청구항 70**

제41항에 있어서, 데토미딘 또는 그의 염 이외에 추가의 치료제를 추가로 포함하는 국소 제제.

**청구항 71**

제70항에 있어서, 상기 추가의 치료제가 진통제를 포함하는 것인 국소 제제.

**청구항 72**

제41항에 있어서, 증점제, 보준제, 침투 증진제, 왁스, 유화제, 연화제, 보습제, 컨디셔닝제, 및 점도 조절제 중 1종 이상을 추가로 포함하는 국소 제제.

**청구항 73**

통증의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 제41항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체에서 통증에 대한 치료를 제공하는 방법.

**청구항 74**

제73항에 있어서, 상기 통증이 신경병증성 통증인 방법.

**청구항 75**

제73항에 있어서, 상기 통증이 당뇨병성 신경병증성 통증인 방법.

**청구항 76**

제73항에 있어서, 상기 통증이 대상포진후 신경병증인 방법.

**청구항 77**

제73항에 있어서, 제제를 인간 대상체에게 1일 1회 또는 2회 기준으로 국소 투여하는 것인 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 1월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 62/443,174를 우선권 주장하며, 이 가출원의 전문 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본 개시내용은 데토미딘을 함유하는 제제 및 이러한 제제를 사용하여 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005]

통증은 어느 정도는 인간이 경험하는 거의 모든 의학적 병태를 수반하는 가장 흔한 증상이다. 통증이 충분히 심할 경우, 그것은 기능하는 환자의 능력과 삶의 질을 방해한다. 통증의 흔한 형태는 말초 신경계의 손상의 결과로서 발생하는 병태인, 말초 신경병증과 연관된 것이다.

[0006]

말초 신경병증의 증상은 범위가 저림 또는 얼얼한 느낌으로부터, 따끔따끔한 감각 (감각이상), 또는 근력 약화에 이를 수 있다. 신체 부위가 비정상적으로 민감하게 되어 과장되게 강렬하거나 왜곡된 경험의 접촉 (이질통)을 야기할 수 있다. 증상이 심한 경우, 이들은 작열통, 근육 소모, 마비, 또는 기관 또는 선 기능장애를 포함할 수 있다.

[0007]

수많은 형태의 말초 신경병증이 있으며, 이러한 형태는 상이한 패턴을 따를 수 있다. 증상은 급성 또는 만성일 수 있으며, 수일, 수주 또는 수년의 기간에 걸쳐 발생할 수 있다. 길랑-바雷 증후군을 포함하는 급성 신경병증은, 갑자기 나타나고, 급속히 진행되며, 손상된 신경이 치료됨에 따라 서서히 해결되는 증상을 포함한다. 만성 신경병증과 연관된 증상은 미묘한 시작과 느린 진행을 포함할 수 있으며, 경감의 기간 후에 재발이 발생할 수 있다. 다른 개인들은 일정 수준의 중증도에 도달한 다음에 장기적인 기간 동안 동일한 상태로 머무는 증상을 경험할 수 있으며, 시간 경과에 따라 또 다른 만성 신경병증이 악화될 수 있다.

[0008]

당뇨병성 신경병증은 말초 신경병증의 가장 흔한 형태 중 하나이다. 이 형태에서, 신경 손상이 진행성이며: 양쪽 발에서 통증과 저림이 먼저 발생한 후에, 양쪽 다리 위로 점진적으로 진행될 수 있다. 나중에, 손가락, 손, 및 팔이 영향을 받을 수 있다. 말초 신경병증의 또 다른 형태는 대상포진후 신경통이며, 이는 결국 수두 (헤르페스 조스터(*herpes zoster*)) 바이러스에 의해 야기되는 대상포진의 합병증이다. 대상포진후 신경통은 신경 섬유 및 피부에 영향을 미치며 대상포진의 발진 및 물집이 사라진 후 오랜 기간 동안 지속되는 작열통을 야기할 수 있다.

[0009]

일반적으로 제어가 어렵긴 하지만, 신경병증성 통증을 치료하기 위한 다양한 전략이 효율적으로 사용되어 왔다.

비스테로이드 항염증 약물 (NSAID)과 같은 처방전 없이 구입할 수 있는 진통제는 경미한 통증 치료에 사용될 수 있다. 만성 신경병증성 통증에 사용되는 의약은 몇몇 부류의 약물: 항우울제, 항경련약, 항부정맥약, 및 마약에 해당한다. 항우울제 (예컨대 트리시클리 항우울제 예컨대 아미트립틸린 또는 보다 신약인 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 예컨대 둘록세틴 히드로클로라이드 또는 벤라팍신) 및 항경련약 (간질 치료에 사용되는 다른 의약이 있긴 하지만, 예컨대 가바펜틴, 프리가발린, 토피라메이트, 및 카르바마제핀)이 현재 신경병증성 통증을 제어하기 위한 의약의 가장 효과적인 유형을 나타낸다. 멕실레틴은 만성 통증성 신경병증의 치료에 또한 사용될 수 있는 항부정맥약이다. 마약은 선행 의약 중 어느 한 의약에 반응하지 않는 통증에 대해 처방되었다. 그러나, 마약 의약은 의존과 중독을 야기할 수 있으므로, 그의 사용은 다른 치료가 실패한 상황에 제한된다.

[0010] 특정 국소 투여된 의약은 신경병증성 통증을 해결하는데 사용되어 왔다. 마취제인 리도카인, 및 말초 통증 수용체를 변형시키는 캡사이신이 2가지 중요한 예를 나타낸다. 국소제는 헤르페스 조스터 신경통 (대상포진)으로부터 유래하는 것과 같은 국한적 만성 통증에 일반적으로 가장 적합하다.

[0011] 말초 신경병증 및 급성 또는 만성 영향을 부과하는 다른 병태와 연관된 통증을 완화하기 위한 추가적 전략에 대한 필요성이 지속된다.

### 발명의 내용

[0012] 본 개시내용은 하기를 포함하는 국소 제제이며: 약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염; 및, 대상체의 피부에의 국소 투여에 적합한 담체로서, 제제의 최대 40 중량%의 양으로 존재하는 수흔화성 가용화제를 임의로 포함하는 담체; 여기서 제제는 4.5 내지 9의 pH를 가지며, 여기서 제제는 통증에 대한 지속적인, 실질적 비-전신 치료를 제공하는 것인 국소 제제를 제공한다. 이러한 제제는 국소 적용 후 대상체의 피부에서 데토미딘 또는 그의 염의 데포를 형성할 수 있다.

[0013] 본 개시내용은 또한 통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 필요로 하는 대상체에게 선행 유형 중 어느 한 유형에 따른 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 또한, 대상체에게 상기에 따른 제제 또는 달리 본원에 개시된 같은 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 데토미딘 또는 그의 염의 피하 데포를 형성하는 방법이며, 여기서 데토미딘 또는 그의 염은 대상체에서 통증의 지속적인, 비-전신 치료를 제공하기 위해 데포로부터 대상체로 방출되는 것인 방법이 개시된다.

[0015] 본 개시내용은 하기를 포함하는 국소 제제이며: 약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염; 및, 대상체의 피부에의 국소 적용에 적합한 담체, 여기서 제제는 제제의 1일 2회 투여의 4일 후 1600 pg/mL 이하의 최대 혈장 농도를 생성하면서 상기 대상체에서 통증 경감을 제공하기에 효과적인 것인 국소 제제를 또한 제공한다.

[0016] 또한, 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 선행 유형 중 어느 한 유형에 따른 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 통증에 대한 치료를 제공하는 방법이 제공된다.

[0017] 추가적 실시양태는 본원의 개시내용에 기초하여 쉽게 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 미니 돼지 생체내 모델을 사용하여 시험관내 투과성 및 약동학에 대한 본 발명의 제제의 평가에 따라 모든 시험된 제제에 대한 혈장 농도 곡선을 제시한다.

도 2a, 2b 및 2c는 본 발명의 제제의 시험으로부터 기인한 약동학적 파라미터의 분석 결과를 제공한다.

도 3a 및 도 3b는  $ng/cm^2$ 로 표시된 바와 같은, 본 발명의 제제의 적용 후, 표피 및 진피 각각에서의 데토미딘 HCl의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다.

도 4a 및 도 4b는 적용된 용량의 백분율로 표시된 바와 같은, 표피 및 진피 각각에서의 데토미딘 HCl의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다.

도 5는 수술 직후 국소 적용 후 처음 몇 시간 동안에 측정된 바와 같은 실시예 2에 기재된 몇몇 시험된 제제 각각에 대한 돼지에서의 폰 프라이(von Frey) 반응을 제시한다.

도 6은 4일에 걸쳐 매일 아침 국소 적용 후 1시간에 측정된 바와 같은 실시예 2에 기재된 시험된 제제 각각에

대한 돼지에서의 폰 프라이 반응을 제시한다.

도 7은 4일에 걸쳐, 전날 저녁의 용량 약 15-17시간 후, 및 당일의 처음 용량 전에 측정된 바와 같은 실시예 2에 기재된 시험된 제제 각각에 대한 돼지에서의 폰 프라이 반응을 제시한다.

도 8은 생체내 미니 돼지 모델에서 본 발명의 데토미딘 제제의 약동학적 평가에 따라, 제0일에 처음 용량 후 및 제1-4일 각각에 처음 용량 전에 시간 경과에 따른 시험 제제에 대해 측정된 혈장 농도를 제시한다.

도 9는 생체내 미니 돼지 모델에서 본 발명의 데토미딘 제제의 약동학적 평가의 제4일에 최종 용량 후 시간 경과에 따른 시험 제제에 대해 측정된 혈장 농도를 제시한다.

도 10은 본 개시내용에 따른 시험 제제의 적용으로부터 기인한 진피에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다.

도 11은 본 개시내용에 따른 시험 제제의 적용으로부터 기인한 표피에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다.

도 12는 본 개시내용에 따른 시험 제제의 적용으로부터 기인한, 각질층, 스트립 1-10에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다.

도 13은 본 개시내용에 따른 시험 제제의 적용으로부터 기인한, 각질층, 스트립 11-20에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다.

도 14는 본 개시내용에 따른 시험 제제의 투여 후 시간 경과에 따른 시험 돼지의 심박수의 평가 결과를 제시한다.

도 15a는 수술 직후 국소 적용 후에 측정된 바와 같은, 실시예 4에 기재된 제제, 즉 0.1% 클로니딘을 함유하는 제제, 나로핀(Naropin)® (로피바카인 HC1), 및 위약 제제에 대한 돼지에서의 폰 프라이 반응을 제시한다. 도 15b는 5일에 걸쳐 매일 아침 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 이를 각각에 대한 돼지에서의 폰 프라이 반응을 제시한다.

도 16a는 수술 직후 국소 적용 후에 측정된 바와 같은, 실시예 4에 기재된 제제, 즉 0.1% 데토미딘을 함유하는 제제, 나로핀® (로피바카인 HC1), 및 위약 제제에 대한 폰 프라이 반응에서의 비교를 제공한다. 도 16b는 5일에 걸쳐 매일 아침 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 이를 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다.

도 17a는 수술 직후 국소 적용 후에 측정된 바와 같은, 실시예 4에 기재된 제제, 즉 실험용 데토미딘 제제, 위약 제제, 나로핀® (로피바카인 HC1)의 주사제, 및 0.1% 클로니딘 제제에 대한 폰 프라이 반응에서의 비교를 제공한다. 도 17b는 5일에 걸쳐 매일 아침 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 이를 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다.

도 18은 관련 연구의 모든 날에 걸쳐 실험용 제제 중에서의 폰 프라이 반응의 비교를 제공한다.

도 19는 수술 직후 국소 적용 후 처음 몇 시간 동안에 측정된 바와 같은 실시예 5에 기재된 몇몇 실험용 제제 각각에 대한 돼지에서의 폰 프라이 반응을 제시한다.

도 20은 5일에 걸쳐 매일 아침 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 실시예 5에 기재된 실험용 제제 각각에 대한 돼지에서의 폰 프라이 반응을 제시한다.

도 21은 5일에 걸쳐, 전날 저녁의 용량 약 15-17시간 후, 및 당일의 처음 용량 1시간 전에 측정된 바와 같은 실시예 5에 기재된 실험용 제제 각각에 대한 돼지에서의 폰 프라이 반응을 제시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명은 본 개시내용의 일부를 형성하는 첨부 도면 및 실시예와 관련하여 취해진 하기 상세한 설명을 참조하여 보다 쉽게 이해될 수 있다. 이를 발명은 본원에 기재되고/거나 제시된 특정 생성물, 방법, 조건 또는 파라미터에 제한되지는 않으며, 본원에 사용된 전문용어는 단지 예로서 특정한 실시양태를 기재하기 위한 것이며, 청구된 발명을 제한하고자 하는 것이 아님을 이해하여야 한다.

[0020] 이 문헌에 인용되거나 기재된 각각의 특허, 특허출원, 및 간행물의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0021] 상기 및 개시내용 전체에 걸쳐 이용된 바와 같이, 하기 용어 및 약어는, 달리 명시되지 않는 한, 하기 의미를

갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0022] 본 개시내용에서 단수 형태는 복수 언급대상을 포함하며, 특정한 수치에 대한 언급은 문맥이 달리 분명히 명시하지 않는 한, 적어도 그 특정한 값을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "입자"에 대한 언급은 이러한 입자 중 하나 이상 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 그의 균등물에 대한 언급이다. 특정 요소가 X, Y, 또는 Z"일 수 있음"을 나타내는 경우, 이러한 이용에 의해 모든 경우에서 요소에 대한 다른 선택을 제외하고자 하는 것은 아니다.

[0023] 값이 근사치로서 표현되는 경우, 선행어 "약"의 사용에 의해, 특정한 값이 또 다른 실시양태를 형성하는 것이 이해될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "약 X" (여기서 X는 수치임)는 바람직하게는 나열된 값의 ±10%를 지칭한다. 예를 들어, 어구 "약 8"은 바람직하게는 7.2 내지 8.8 (경계값 포함)의 값을 지칭하며; 또 다른 예로서, 어구 "약 8%"는 바람직하게는 7.2% 내지 8.8% (경계값 포함)의 값을 지칭한다. 존재하는 경우, 모든 범위는 포괄적이며 조합가능하다. 예를 들어, "1 내지 5"의 범위가 나열되는 경우, 나열된 범위는 범위 "1 내지 4", "1 내지 3", "1-2", "1-2 & 4-5", "1-3 & 5" 등을 임의로 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 게다가, 대안의 목록이 분명히 제공되는 경우, 이러한 목록은 대안 중 어느 한 대안이 제외될 수 있는 실시양태를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, "1 내지 5"의 범위가 기재되는 경우, 이러한 기재는 1, 2, 3, 4 또는 5 중 임의의 것이 제외되는 상황을 뒷받침할 수 있으며; 따라서 "1 내지 5"의 나열은 "1 및 3-5, 그러나 2는 아님", 또는 간단히 "여기서 2는 포함되지 않는다"를 뒷받침할 수 있다. 어구 "적어도 약 x"는 "약 x" 및 "적어도 x" 둘 다를 포함하려는 의도이다.

[0024] 본 개시내용은, 특히, 약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제, 및 이러한 제제의 국소 투여에 의한 통증 치료 방법에 관한 것이다. 상기 언급된 바와 같이, 통증은 아마도 인간이 경험할 수 있는 거의 모든 의학적 형태를 수반하는 가장 혼란 증상이며, 말초 신경병증으로부터 유래하는 것들을 포함한, 통증의 특정 형태는 치료하기가 어려운 상태로 남아 있다. 본 발명자들은 장기적인 기간에 걸쳐 통증 경감을 제공하는 데토미딘 또는 그의 염을 함유하는 신규 국소 제제를 개발하였다. 작동의 임의의 특정한 이론에 구속되는 것을 의도하지는 않지만, 특정 경우에, 이 유익한 효과는 제제가 대상체의 피부에 데토미딘 또는 그의 염의 데포의 형성을 유도하여, 시간 경과에 따라 데포로부터 약물의 방출에 의해 약물의 지속적인 효과를 허용하고, 약물의 전신 영향을 최소화하거나 피할 수 있다는 사실로부터 적어도 부분적으로 기인할 수 있다. 비록 본 발명의 제제가 수많은 형태의 국한된 통증의 치료를 제공할 수 있긴 하지만, 말초 신경병증으로부터 유래하는 통증을 치료하는 제제의 능력이 특히 유익하다. 이러한 제제를 사용하는 본 발명의 제제 및 방법에 의해 부여되는 이들 및 다른 이점은 본원에서 보다 완전히 기재된다.

[0025] 데토미딘은 진정 및 진통 특성을 가진 합성 알파-2 아드레날린수용체 효능제이다. 이는 현재 말 및 다른 대형 동물에 대한 여러 가지의 경미한 수술 및 진단 절차와 관련하여 진정제 및 마취제 예비의약으로서 도르모세단 (DORMOSEDAN)® (조에티스 서비스 엘엘씨(Zoetis Services LLC), 뉴저지주 파시파니)이라는 상표명으로 처방에 의해 판매되고 있다. 이는 진통의 정도와 진정의 깊이를 증가시키기 위해 혼히 부토르파놀과 조합되며, 또한 짧은 기간의 정맥 마취를 위해 케타민과 함께 사용될 수 있다. 도르모세단® 주사제의 투여 경로는 전형적으로 근육내 또는 정맥내이나, 상기 약물은 설하 경로에 의해 투여될 수 있는 젤 (도르모세단 젤®)로도 입수가능하다.

[0026] 상기 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 인간 대상체에서 통증을 치료하기에 효과적인 데토미딘 또는 그의 염을 포함하는 국소 제제에 관한 것이다. 작동의 임의의 특정한 이론에 구속되는 것을 의도하지는 않지만, 본 발명의 제제는 놀랍게도 대상체의 피부에의 국소 적용 후에 데토미딘 또는 그의 염의 데포를 형성할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 "데포"는 국한된 덩이로 약물의 축적 또는 침착을 나타내며, 그로부터 약물이 주위 조직으로 점차적으로 방출되어, 통증 치료를 위한 지속적인 비-전신 효과를 제공한다. 본 발명의 제제는 대상체의 피부의 피하 조직 (하피), 표피, 또는 진피에 데토미딘 또는 그의 염의 데포의 형성을 초래할 수 있다. 제제는 활성제에 대한 전신 노출을 제한하고 표피 피부층의 피부 통각수용기에서 표적 결속을 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 데포는 데토미딘 또는 그의 염의 결정을 포함한다. 이러한 결정은 제제가 국소 적용된 대상체의, 그의 층 중 하나 이상을 포함하여, 피부 내에서 형성되며, 즉 결정은 대상체의 피부 내로의 데토미딘 또는 그의 염의 전달 후에 형성된다.

[0027] 이들 및 기타 특징에 따라서, 하기를 포함하는 국소 제제이며: 약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염; 및, 대상체의 피부에의 국소 투여에 적합한 담체로서, 제제의 최대 40 중량%의 양으로 존재하는 수흔화성 가용화제를 임의로 포함하는 담체; 여기서 제제는 4.5 내지 9의 pH를 가지며, 여기서 제제는 통증에 대한 지속적인,

실질적 비-전신 치료를 제공하는 것인 국소 제제가 제공된다. 대상체에게의 제제의 국소 투여는 대상체의 피부에서 데토미딘 또는 그의 염의 데포의 형성을 유도하기에 효과적일 수 있다

[0028] 제제는 약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염을 함유한다. 예를 들어, 제제는 약 0.005 내지 약 3, 약 0.003 내지 약 3, 약 0.008 내지 3, 약 0.01 내지 약 3, 약 0.01 내지 약 2, 약 0.01 내지 약 1.5, 약 0.01 내지 약 1, 0.033 내지 약 1, 0.033 내지 약 0.33, 약 0.05 내지 약 3, 약 0.1 내지 약 3, 약 0.1 내지 약 2.5, 약 0.1 내지 약 2, 약 0.1 내지 약 1.5, 약 0.1 내지 약 1, 약 0.33 내지 약 1, 약 0.5 내지 약 1, 또는 약 0.5 내지 약 0.75 wt% 데토미딘 또는 그의 염, 또는 약 0.001, 약 0.002, 약 0.003, 약 0.005, 약 0.007, 약 0.008, 약 0.009, 약 0.01, 약 0.03, 약 0.05, 약 0.075, 약 0.08, 약 0.09, 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.33, 약 0.5, 약 0.7, 약 0.75, 약 0.8, 약 1.0, 약 1.2, 약 1.25, 약 1.33, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.33, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 또는 약 3 wt%의 데토미딘 또는 그의 염을 포함할 수 있다.

[0029] 데토미딘은 유리 염기 형태로 또는 염으로서 제제에 존재할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 데토미딘의 예시적인 제약상 허용되는 염 형태를 쉽게 확인할 수 있다. 데토미딘의 적합한 제약상 허용되는 염은 데토미딘 비타르트레이트, 데토미딘 비타르트레이트 수화물, 데토미딘 히드로클로라이드, 데토미딘 p-톨루엔술포네이트, 데토미딘 포스페이트, 데토미딘 티오세미카르바존, 데토미딘 술페이트, 데토미딘 트리플루오로아세테이트, 데토미딘 2.5수화물, 데토미딘 비타르트레이트 2.5수화물, 데토미딘 펜타플루오로프로피오네이트, 데토미딘 p-니트로페닐히드라존, 데토미딘 o-메틸옥심, 데토미딘 세미카르바존, 데토미딘 히드로브로마이드, 데토미딘 무케이트, 데토미딘 올레이트, 이염기성 데토미딘 포스페이트, 일염기성 데토미딘 포스페이트, 데토미딘 무기염, 데토미딘 유기 염, 데토미딘 아세테이트 3수화물, 데토미딘 비스(헵타플루오로부티레이트), 데토미딘 비스(메틸카르바메이트), 데토미딘 비스(펜타플루오로프로피오네이트), 데토미딘 비스(피리딘 카르복실레이트), 데토미딘 비스(트리플루오로아세테이트), 데토미딘 클로르히드레이트, 및 데토미딘 술페이트 5수화물을 포함한다. 현재 개시된 투여 형태의 특정 실시양태에서, 데토미딘은 히드로클로라이드 염으로서 존재한다.

[0030] 제제는 대상체의 피부에의 국소 투여에 적합한 담체를 또한 포함한다. 담체는, 예를 들어, 가용화제, 완충제, 또는 이들 둘 다를 포함할 수 있다. 하기에 기재된 바와 같이, 제제는 국소 형태를 제조하기 위해 1종 이상의 추가적 성분, 예컨대 증점제 또는 젤화제, 보존제, 항산화제, 침투 증진제, 유화제, 연화제, 또는 보습제를 또한 포함할 수 있다.

[0031] 따라서, 제제는 약 최대 40 중량%의 1종 이상의 가용화제, 예컨대 수흔화성 가용화제를 포함할 수 있다. 수흔화성 가용화제의 총량은, 예를 들어, 본 제제 중 약 0.1 내지 약 40, 약 0.1 내지 약 30, 약 0.1 내지 약 20, 약 0.1 내지 약 10, 또는 약 0.1 내지 약 5 중량%, 또는 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3.0, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 약 3.9, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 12, 약 14, 약 16, 약 18, 약 20, 약 22, 약 25, 약 27, 약 30, 약 32, 약 35, 약 37, 또는 약 40 wt%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 가용화제, 예를 들어, 수흔화성 가용화제의 총량은 제제 중 데토미딘 또는 그의 염의 양의 2배 이하, 3배 이하, 또는 4배 이하이다.

[0032] 본 발명의 제제를 위한 예시적인 수흔화성 가용화제는 알콜, 예컨대 당 알콜, 디올, 폴리올 또는 폴리에테르 알콜, 지방산, 유기 용매, 왁스, 오일, 폴록사며, 시클로덱스트린, 또는 그의 임의의 조합물을 포함한다. 예를 들어, 가용화제는 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대 PEG 3350), 프로필렌 글리콜, 폴록사며 124, 폴록사며 407, 라브라솔(Labrasol)® (카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드), 클렙토스(Kleptose)® HPB, 카피티솔(Captisol)® 술포부틸에테르  $\beta$ -시클로덱스트린, 또는 그의 조합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 수흔화성 가용화제는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 그의 임의의 조합물이다. 예를 들어, 수흔화성 가용화제는 글리세롤 및 프로필렌 글리콜 둘 다를 포함할 수 있다.

[0033] 본 발명의 제제는 제제의 pH를 약 4.5 내지 약 9에서 유지하기에 효과적인 완충제를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어 완충제는 pH를 약 5.0 내지 약 9, 약 5.0 내지 약 9, 약 5.0 내지 약 8.5, 약 5.0 내지 약 8.2, 약 5.0 내지 약 8, 약 5.0 내지 약 6.0, 약 5.0 내지 약 5.5, 약 5.2 내지 약 9, 약 5.2 내지 약 8.5, 약 5.2 내지 약 8.2, 약 5.2 내지 약 8, 약 5.2 내지 약 7, 약 5.2 내지 약 6, 약 5.2 내지 약 5.5, 약 5.5 내지 약 9, 약 5.5 내지 약 8.5, 약 5.5 내지 약 8.2, 또는 약 5.5 내지 약 8에서, 또는 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1,

약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9, 약 8.0, 약 8.1, 약 8.2, 약 8.3, 약 8.4, 약 8.5, 약 8.6, 약 8.7, 약 8.8, 약 8.9, 또는 약 9.0에서 유지하기에 효과적일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제의 pH는 약 4.5 내지 약 7, 예를 들어 약 4.5 내지 약 6, 약 5 내지 약 6, 또는 약 5.5일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제의 pH는 약 7 이하, 예컨대 약 6 이하일 수 있다. 제제의 pH를 원하는 수준에서 유지하는데 사용될 수 있는 완충제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 확인될 수 있으며, 예를 들어, 물, 포스페이트 완충제, 인산나트륨 완충제, 트리스 완충제, 또는 시트레이트 완충제를 포함할 수 있다. 본 발명의 제제에서, 완충제는 제제의 다른 성분과 조합될 때 성분의 총량을 100 wt%가 되도록 하는 양으로 존재할 수 있다.

[0034] 본 발명의 제제는 대상체의 피부에의 국소 적용을 위해 디자인되었다. 따라서, 제제는 경구 투여용 또는 주사용으로 구성되지 않는다. 달리 말하면, 제제는 비-경구 및 비-주사제이다.

[0035] 제제는 적용 후에 피부 표면으로부터 적어도 부분적으로 중발하는 휘발성 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 완충제 성분은 수성이며, 수성 완충제 내에 함유된 물은 휘발성 용매를 나타낸다. 적어도 부분적 중발 후에 잔류하는 제제의 부분은 "비휘발성" 또는 "잔류" 상으로 지칭될 수 있고, 피부 표면으로부터 중발하는 제제의 휘발성 성분(들)은 "휘발성" 상을 나타낸다. 본 발명의 제제에서, 데토미딘 또는 그의 염은 휘발성 상의 중발 후에 비휘발성 상 내에서 그의 포화점에 있거나 또는 포화점에 가깝다. 예를 들어, 데토미딘 또는 그의 염은 본 발명의 제제의 국소 적용 후에 활성제의 포화점의 약 75% 이상으로 잔류 상에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 데토미딘 또는 그의 염은 데토미딘 또는 그의 염의 포화점의 약 77, 약 80, 약 82, 약 84, 약 85, 약 87, 약 88, 약 90, 약 92, 약 94, 약 95, 약 96, 약 97, 약 98, 또는 약 99% 이상으로 잔류 상에 존재한다.

[0036] 특정 실시양태에서, 제제는 국소 적용 후에 잔류 상에서 데토미딘 또는 그의 염의 농도를 증가시키는 것을 돋는 불활성 부형제를 포함할 수 있다. 사실상, 이러한 부형제는 잔류 상의 다른 성분으로부터의 데토미딘 또는 그의 염의 "염석"을 야기할 수 있어, 대상체의 피부 표면 상에서의 데토미딘 또는 그의 염의 활성을 증가시키는 효과를 가질 수 있으며 피부를 통한 약물의 투과성을 촉진시킬 수 있다. 이러한 불활성 부형제는, 예를 들어, 폴리올 또는 단순 당, 예컨대 수크로스, 텍스트로스, 트레할로스, 만니톨, 소르비톨, 또는 크실리톨을 포함할 수 있다.

[0037] 상기 언급된 바와 같이, 그리고 이하에 보다 완전히 기재된 바와 같이, 본 발명의 제제는 통증에 대한 지속적인, 실질적 비-전신 치료를 제공한다. 제제가 통증 치료를 제공할 수 있는 기간은 1일 1회 국소 적용될 때 최대 24시간에 걸쳐서 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 바람직하게는 하루에 2회 적용되고, 이러한 경우에 2회 국소 투여 중 제1 투여에 의해 제공되는 통증의 치료는 제2 국소 투여까지 지속되는 지속기간을 가지며, 제2의 일일 국소 투여는 다음날의 제1 국소 투여까지 지속되는 지속기간을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, "실질적 비-전신"은 제제가 국소 적용되는 신체의 부위 (예를 들어, 신체 부분)에, 그 신체의 부위 밖에 최소한의 의학적으로 관련된 효과가 있거나 어떠한 의학적으로 관련된 효과도 없거나, 단지 어떠한 최소한의 의학적으로 관련된 전신 효과도 없거나 어떠한 의학적으로 관련된 전신 효과도 없이, 국한되는 치료 효과를 지칭한다.

[0038] 국소 적용을 위해 디자인된 것이므로, 본 발명의 제제는, 예를 들어, 크림, 품, 젤, 로션 또는 연고의 것을 포함한, 임의의 적합한 형태를 취할 수 있다. 필요에 따라 그리고 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용에 따른 제제는 국소 형태를 제조하기 위해 1종 이상의 추가적 성분, 예컨대 증점제 또는 젤화제, 보존제, 항산화제, 침투 증진제, 유화제, 연화제, 또는 보습제를 추가로 포함할 수 있다.

[0039] 증점제 또는 젤화제는 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 크산탄 겹, 카르보머 (아크릴레이트 및 아크릴산 및 그의 유도체 중합체, 예컨대 카르보폴® 980 (가교결합된 폴리아크릴레이트 중합체)), 포비돈 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), 폴록사미, 폴리아미드-3 (예를 들어, 올레오크라프트(OleoCraft)™ HP33), 및 다른 적절한 작용제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0040] 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 파라벤, 소르보산 및 그의 염, 벤조산 및 그의 염, 세트리모늄 브로마이드 및 클로라이드 염, 폐녹시에탄올, 및 기타 작용제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0041] 항산화제는 소듐 메타비슬피트, 아스코르브산, 토코페릴 아세테이트 (순수 수성 제제의 경우), 및 BHT 또는 BHA (소수성 제제의 경우)를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0042] 침투 증진제는 트랜스큐톨(Transcutol)® P (고도로 정제된 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 EP/NF) 또는 디메

틸이소소르비드 (DMI)를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0043] 유화제는 트윈(Tween), 스팬(Span), 폴록사마 (124, 407, 188), Brij S2 및 Brij 721, 크로덱스(Crodex) M (세테아릴 알콜 및 포타슘 세틸 포스페이트), 크로다포스(Crodafos) CES (세테아릴 알콜 및 디세틸 포스페이트 및 세테쓰(Ceteth)-10 포스페이트 (크로다포스 CES), 시트룰 DPHS (PEG 30 디폴리히드록시스테아레이트), 시클로펜타실록산, 또는 마크로콜 히드록시스테아레이트를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0044] 연화제는 미글리올(Migliol) 810 또는 812 (카프릴릭-카프릭 트리글리세리드), 이소프로필 이소스테아레이트 (크로다몰(Crodamol) IPIS), 이소스테아릴 이소스테아레이트 (크로다몰 ISIS), PPG-11 스테아릴 에테르 (아를라몰(Arlamol) PS11E), 마크로콜 6 글리세롤 카프릴로카프레이트 (글리세록스(Glycerox) 767HC), 또는 라브라솔® (카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드)를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0045] 보습제는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 1,3-프로판디올 또는 1,2-펜탄디올을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0046] 본 발명의 제제는 유일한 치료제로서 테토미딘 또는 그의 염을 함유할 수 있다. 다른 실시양태에서, 제제는 테토미딘 또는 그의 염 이외에 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제제는 진통제 (예컨대 NSAID, 오피오이드, 또는 아세트아미노펜), 항우울제 (예컨대 트리시클릭 항우울제), 항경련제, 또는 국소 마취제 (예컨대 리도카인, 프릴로카인, 테트라카인, 벤조카인, 프록시메타카인 등)를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 제제는 1종 이상의 추가적  $\alpha$ -2-아드레날린성 효능제를 추가로 포함할 수 있다. 바람직한  $\alpha$ -2-아드레날린성 효능제는 클로니딘, 로미피딘, 브리모니딘, 엑스메데토미딘, 및 그의 염을 포함한다.

[0047] 특정 실시양태에서, 제제는 최대 약 1%의 테토미딘 또는 그의 염을 포함하고, 다음 중 어느 하나 이상을 생성한다: 상기 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 48시간 동안에 대상체에서 약 500 pg/mL 이하의 테토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 72시간 동안에 대상체에서 약 500 pg/mL 이하의 테토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도; 대상체에 대한 제제의 국소 적용 후 처음 96시간 동안에 대상체에서 약 500 pg/mL 이하의 테토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 후 대상체에서 약 800 pg/mL 이하의 테토미딘 또는 그의 염의 혈장 농도; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 진피  $\text{cm}^2$ 당 테토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 120 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 진피  $\text{cm}^2$ 당 테토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 180 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 테토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 1200 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 테토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 4800 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 테토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 2000 ng; 또는, 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 테토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 2400 ng.

[0048] 제제를 최대 4일 동안 대상체에게 1일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것이 테토미딘 또는 그의 염의 전신 치료 효과를 달성하는데 필요한 것보다 적은 대상체 중 혈장 농도를 초래할 수 있다.

[0049] 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.01 내지 5 wt% 테토미딘 히드로클로라이드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 젤화제, 및 제제를 pH 약 4.5 내지 약 8.2에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 0.01 내지 3 wt% 테토미딘 히드로클로라이드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 셀룰로스 젤화제, 및 제제를 pH 약 4.5 내지 약 6에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 국소 제제는 0.05 내지 3 wt% 테토미딘 히드로클로라이드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 셀룰로스 젤화제, 및 제제를 pH 약 5 내지 약 6에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 국소 제제는 0.1 내지 2 wt% 테토미딘 히드로클로라이드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 셀룰로스 젤화제, 및 제제를 pH 약 5 내지 약 5.5에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 국소 제제는 0.1 내지 1 wt% 테토미딘 히드로클로라이드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 제제를 pH 약 5 내지 약 5.5에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 국소 제제는 0.1 내지 1 wt% 테토미딘 히드로클로라이드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 히드록시에틸 셀룰로스, 및 제제를 pH 약 5.2 내지 약 5.5에서 유지하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 이들 실시양태 중 어느 것이든 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 더욱이, 이들 실시양태 중 어느 것이든 국소 적용 후에 대상체의 피부에 테토미딘 또는 그의 염의 테포를 생성하기에 효과적일

수 있다.

[0050] 본 개시내용은 하기를 포함하는 국소 제제이며: 약 0.001 내지 약 3 wt% 데토미딘 또는 그의 염; 및, 대상체의 피부에의 국소 적용에 적합한 담체; 여기서 제제는 상기 제제의 1일 2회 투여의 4일 후 약 1600 pg/mL 이하의 최대 혈장 농도를 생성하면서 대상체에서 통증 경감을 제공하기에 효과적인 것인 국소 제제에 관한 것이다.

[0051] 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.01 내지 1 wt% 테토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.01 내지 1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.01 내지 0.5 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.01 내지 0.5 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.01 내지 0.5 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 5.5의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.03 내지 0.2 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.03 내지 0.2 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.05 내지 0.15 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 0.05 내지 0.15 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 겔화제, 수흔화성 가용화제, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 겔화제, 약 0.1% 내지 약 50%의 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 겔화제, 약 0.1% 내지 약 30%의 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 겔화제, 약 0.1% 내지 약 10%의 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 겔화제, 약 0.1% 내지 약 1%의 수흔화성 가용화제, 및 약 4.5 내지 약 7의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 겔화제, 약 0.1% 내지 약 1%의 수흔화성 가용화제, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 겔화제, 약 0.1% 내지 약 1%의 수흔화성 가용화제, 및 약 5.5의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 히드록시에틸 셀룰로스, 약 0.1% 내지 약 1%의 글리세린, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1% 내지 약 3%의 히드록시에틸 셀룰로스, 약 0.1% 내지 약 1%의 글리세린, 및 약 5.5의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1.75%의 히드록시에틸 셀룰로스, 약 0.3%의 글리세린, 및 약 5 내지 약 6의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 국소 제제는 약 0.1 wt% 데토미딘 히드로클로라이드, 약 1.75%의 히드록시에틸 셀룰로스, 약 0.3%의 글리세린, 및 약 5.5의 pH를 제공하기에 효과적인 완충제를 포함한다.

[0052] 본 발명의 제제의 담체 성분은 수흔화성 가용화제 및 완충제 중 하나 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 하기에 달리 특정하지 않는 한, 이러한 제제는 다른 본 발명의 제제에 대하여, 데토미딘 또는 그의 염의 양; 데토미딘의 가능한 염 형태의 아이덴티티; 가능한 수흔화성 가용화제의 존재, 및, 존재하는 경우, 양 및 유형; 제제의 pH;

원하는 pH를 유지하기 위한 가능한 완충제의 아이덴티티; 피부에의 적용 후에 제제의 잔류 상에서의 그의 포화 점에 대한 데토미딘 또는 그의 염의 백분율; 임의적인 추가적 치료제의 존재 및 아이덴티티; 국소 적용 후에 잔류 상에서 데토미딘 또는 그의 염의 농도를 증가시키는 것을 돋는 불활성 부형제의 존재; 및, 추가의 치료제 또는 불활성 부형제 이외의 임의적 추가적 성분의 존재 및 아이덴티티를 포함한, 상기 기재된 특성 중 어느 하나 이상을 공유할 수 있다. 따라서, 상기에서 제공된 이들 특성에 대한 상세한 설명은 본 발명의 제제에도 적용될 수 있다.

[0053] 특정 실시양태에서, 제제는 최대 1%의 데토미딘 또는 그의 염을 포함하고, 다음 중 어느 하나 이상을 생성한다: 제제의 1일 2회 투여의 3일 후 약 1400 pg/mL 이하의 최대 혈장 농도; 제제의 1일 2회 투여의 2일 후 약 1200 pg/mL 이하의 최대 혈장 농도; 제제의 1일 2회 투여의 첫날 후 약 800 pg/mL 이하의 최대 혈장 농도; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 진피  $\text{cm}^2$ 당 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 120 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 진피  $\text{cm}^2$ 당 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 180 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 1200 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 24시간 동안에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 4800 ng; 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 2000 ng; 또는, 제제의 1일 2회 국소 투여의 처음 96시간 동안에 그리고 처음 24시간 후에 임의의 시점에서 대상체의 표피  $\text{cm}^2$ 당 데토미딘 또는 그의 염 mg당 적어도 약 2400 ng.

[0054] 제제를 최대 4일 동안 대상체에게 1일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것이 데토미딘 또는 그의 염의 전신 치료 효과를 달성하는데 필요한 것보다 적은 대상체 중 혈장 농도를 초래할 수 있다. 한 실시양태에 따라, 제제를 적어도 4일 동안 대상체에게 1일 1회 또는 2회 제제를 국소 투여하는 것은 데토미딘 또는 그의 염의 전신 치료 효과를 달성하는데 필요한 것보다 적게 유지되는 대상체 중 혈장 농도를 초래한다. 바람직하게는, 국소 투여는 치료량 이하의 전신 혈장 농도를 유지하면서 수주, 수개월, 또는 그 초과 동안 계속될 수 있다.

[0055] 본 발명은 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 유효량의 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 통증을 치료하는 방법을 또한 제공한다. 본 개시내용은 통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 개시된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 통증에 대한 지속적인, 비-전신 치료를 제공하는 방법을 또한 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 통증은 신경병증성 통증이다. 특정 실시양태에서, 신경병증성 통증은 대상포진후 신경통이다. 특정 실시양태에서, 신경병증성 통증은 당뇨병성 말초 신경병증이다.

[0056] 또한, 대상체에게 상기 기재된 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 제제를 국소 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 데토미딘 또는 그의 염의 피하 (즉, 피부 표면 아래) 데포를 형성하는 방법이며, 여기서 데토미딘 또는 그의 염은 대상체에서 통증의 지속적인, 비-전신 치료를 제공하기 위해 데포로부터 대상체로 방출되는 것인 방법이 제공된다. 이러한 방법에 따라, 데토미딘 또는 그의 염의 피하 데포는 대상체의 피부의 피하 조직 (하피), 표피 또는 진피에서 형성될 수 있다. 데포는, 1일 1회 또는 2회 기준으로 대상체에게 제제의 투여가 대상체에서 통증의 지속적인, 비-전신 치료를 제공하기에 충분할 정도로, 충분한 양의 데토미딘 또는 그의 염을 환자에게 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 데포는 대상체의 피부의 적어도 표피 및 진피 층에서 형성된다. 추가 실시양태에서, 보다 높은 농도의 데토미딘이 진피 층과 비교해서 표피 층에서 관찰된다.

[0057] 상기 방법 중 어느 한 방법이 치료를 제공하는 통증은 급성 또는 만성 여부와 상관 없이 국소 치료가 관련되는 임의의 유형의 통증일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법을 사용하여 치료가 제공되는 통증은 체성통 (신체 표면 또는 근골격 조직에서 통증 수용체의 활성화, 예컨대 수술 후 통증에 의해 야기됨), 내장 통증 (내부 신체 구조 또는 기관의 손상 또는 부상에 의해 야기됨), 또는 신경병증성 통증 (예를 나타내는 대상포진후 신경통 및 당뇨병성 신경병증)일 수 있다. 본 방법에 따라 치료될 수 있는 통증의 예시적인 유형은 손목 터널 증후군, 복통, 고관절통, 무릎 및 다른 관절 통증, 이상근 증후군으로부터 유래하는 통증, 요통, 목 또는 어깨 통증, 급성 또는 만성 근육통, 삼차 신경통 (좌골 신경통), 대상포진후 신경통, 좌골 신경통 통증, 지주막염 (척추 통증), 복합 부위 통증 증후군으로부터의 통증, 환상 사지 통증 당뇨병-관련 신경 통증 (신경병증), 우울증 또는 불안증으로부터 유래하는 통증, 및 구획 증후군으로부터의 통증을 포함한다.

[0058]

현재 개시된 방법에 따라, 국소 투여는 통상적인 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 치료를 원하는 신체 부위 상의 피부 영역 상으로 제제를 도포한 다음에 문지르는데 사용되는, 의사 또는 대상체의 손 (바람직하게는 장갑을 낀)에 제제의 분취액을 전달함으로써 투여가 수행될 수 있다. 제제는 선택된 방식으로 1일 1회 또는 1일 2회 기준으로 국소 투여될 수 있다. 방법이 제제를 1일 2회 기준으로 적용하는 것을 포함하는 경우, 적용 사이의 적절한 시간적 간격이 사용되어야한다. 예를 들어, 대상체가 하루 16시간 기간 동안 깨어 있다면, 제1 적용은 아침에 수행될 수 있고, 제2 적용은, 저녁에, 예를 들어, 취침 전에 수행될 수 있다.

[0059]

본 발명은 데토미딘 또는 그의 염이 데토미딘 또는 그의 염에 대해 본원에 기재된 동일한 양 및 농도로 상이한 활성 성분으로 대체되는, 본원에 기재된 각각의 국소 제제의 변형된 형태, 및 이러한 제제를 사용하여 국소 투여하여 본원에 기재된 통증을 치료하는 방법의 변형된 형태를 또한 제공한다. 데토미딘 또는 그의 염 대신에 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 활성 성분은 다른  $\alpha$ -2-아드레날린성 효능제를 포함한다. 바람직한  $\alpha$ -2-아드레날린성 효능제는 로미페딘, 브리모니딘, 텍스메데토미딘, 및 그의 염을 포함한다. 또 다른 바람직한  $\alpha$ -2-아드레날린성 효능제는 클로니딘 또는 그의 염이며, 클로니딘 히드로클로라이드가 특히 바람직하다.

[0060]

### 실시예

[0061]

하기 실시예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 본원에 청구된 방법, 조성물 및 성분이 제조되고 평가되는 방법의 완전한 개시내용 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 본 발명을 순수하게 예시하고자 하는 것이며, 본 발명자들이 그의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0062]

### 실시예 1 - 0.1% 데토미딘 제제의 단일 용량의 약동학적 분석

[0063]

데토미딘 HCl을 함유하는 국소 제제를 미니 돼지 생체내 모델을 사용하여 생체내 투과성 및 약동학을 시험하기 위해 제조하였다. 시험된 제제는 하기 표 1에 기재되어 있다.

[0064]

표 1

제제	겔					연고 분산된 DS 연고
	pH 6.2	pH 7.2	pH 8.2	pH 7.2	pH 7.2	
배치 번호	R-12074	R-12083	R-12081	R-12148	R-12522	R-12150
데토미딘 HCl	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	1.0%	0.1%
히드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	---
프로필렌 글리콜	---	30.0%	---	30.0%	30.0%	---
글리세린	30.4%	0.4%	30.4%	0.4%	4.0%	---
트랜스큐톨 P	---	---	---	10.0%	10.0%	---
메틸 파라벤	0.15%	0.15%	0.25%	0.15%	0.15%	---
프로필 파라벤	0.15%	0.15%	0.05%	0.15%	0.15%	---
포스페이트 완충제 (0.1M)	Ad 100%	Ad 100%	---	Ad 100%	Ad 100%	---
트리스 완충제 (0.1M)	---	---	Ad 100%	---	---	---
미글리올 810	---	---	---	---	---	20.0%
백색 바셀린	---	---	---	---	---	Ad 100%

[0065]

연구 디자인은 다음과 같았다: 과팅겐(Göttingen) 미니 돼지, n=3, 24시간 동안 단일 용량이 적용됨. 용량: 5  $\mu$ l/cm<sup>2</sup>, 0.22 mg/kg/일, BSA의 10% 투여는 7 kg 미니 돼지에서 302.44 cm<sup>2</sup>와 동등하다. 약 1.5 mg의 데토미딘 HCl을 각각의 미니 돼지에 적용하였다. 혈액 샘플은 치료 후 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 72, 96, 120, 144 및 168시간에 채취하였다. 생분석: 데토미딘 (LLOQ-25 pg/ml) 및 주요 대사산물 카르복시-데토미딘 (LLOQ 50 pg/ml). PK 분석을 위한 피부 생검을 12시간 및 24시간에 행하였다. 각질층, 표피 및 진피 층을 개별적으로 분석하였다. 조직병리학적 평가를 위한 피부 생검을 24시간 및 168시간에 행하였다.

[0067] 모든 시험된 제제에 대한 혈장 농도 곡선 (정량가능 한계 미만 (BLQ)인 그러한 항복 값을 포함)은 도 1에 제시되어 있다. 가장 낮은 혈장 수준 및 가장 느린 침투 속도는 글리세린-기재 겔 (배치 R-12074 및 R-12081)로부터 기인하였다. 프로필렌 글리콜 (PG)-기재 제제는 보다 빠르게 침투하여, Tmax를 12-24시간까지 달성하였다. 연고의 침투는 PG-기재 겔에 필적하였다.

[0068] 도 2a, 2b 및 2c는 전신 효과를 피하는 능력에 대한 본 발명의 제제의 시험으로부터 기인한 약동학적 파라미터 (각각 Cmax, Tmax, 및 AUClast)의 분석 결과를 제공한다. 글리세린으로 제제화된 제제 R-12074 및 R-12081은 연고 (R-12150) 또는 프로필렌 글리콜 (PG)을 함유하는 제제와 비교해서 보다 낮은 전신 노출을 제시하였다. 가장 낮은 전신 노출은 R-12074 (글리세린 함유)로 달성되었다. 트랜스큐톨 (침투 증진제)을 사용하거나 사용하지 않고 필적하는 전신 노출이 달성되었다. 연고의 침투 특성은 PG + 트랜스큐톨을 기재로 하는 제제와 필적하였다.

[0069] 도 3a 및 도 3b는  $\text{ng}/\text{cm}^2$ 로 표시된 바와 같은, 표 1에 기재된 본 발명의 제제의 적용 후, 표피 및 진피 각각에서의 데토미딘 HCl의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다. 12시간까지, 제제 모두는 필적하는 침투 및 축적을 제시하였다. 24시간에, 12시간 (연고 제외)과 비교해서 약물 축적의 증가가 달성되었다. 모든 제제에 대해 높은 CV%를 수득하였다. 하기 표 2는 12시간 및 24시간에 표피 및 진피에서 시험된 제제 각각에 대한 변동 계수 백분율을 제공한다.

표 2

	표피 12h	진피 12h	표피 24h	진피 24h
VC%				
R-12148 #1	121	167	36	110
R-12083 #2	121	76	91	96
R-12081 #3	89	99	54	11
R-12074 #4	161	113	85	127
R-12150 #5	85	75	173	113

[0071]

[0072] 도 4a 및 도 4b는 적용된 용량의 백분율로 표시된 바와 같은, 표피 및 진피 각각에서의 데토미딘 HCl의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다. 12시간 후, 적용된 용량의 10-26%가 표피에 침투하였고, 적용된 용량의 0.3-1.3%가 진피에 침투하였다. 24시간에, 적용된 용량의 9-85%가 표피에 침투하였고, 적용된 용량의 1-5%가 진피에 침투하였다. 이 데이터는 적용된 용량의 높은 비율을 피부에서 24시간 후에 발견할 수 있었음을 제시하였다.

#### 실시예 2 - 돼지에서 수술 후 통증 모델에서의 생체내 시험

[0074] 대상체가 자극 (통증 반응)으로부터 회피하도록 유도하는 관심 통증성 부위에 적용되는 힘을 측정하는, 폰 프라이 시험을 사용하여 데토미딘을 함유하는 본 발명의 국소 제제의 평가를 수행하였다. 측정된 힘이 클수록, 진통제 제제의 효능이 더 높아진다. 시험 군당 6마리의 돼지가 있었다. 근육을 무손상으로 유지시키면서, 각각의 시험 동물의 왼쪽 엎구리에서 6-7 cm 길이의 피부 및 근막 절개를 행하였다. 절개는 근막이 균질인 부위에 있었다. 그 다음에 피부 절개를 무균 봉합사를 사용하여 폐쇄하였다. 각각의 제제를 절개에 아주 가까이에서 약  $3 \mu\text{L}/\text{cm}^2$ 의 용량으로 적용하였다 (총 적용 = 약  $150 \mu\text{L}$ ). 제제는 절개에 직접 적용하지 않았다. 총 시험 기간은 5일이었으며, 각각의 제제를 수술 당일 (0 일)에 적용한 다음에 그 다음 4일 (제1-4일) 동안 1일 2회, 아침에 1회 그리고 다시 약 6-8시간 후에 적용하였다. 나로핀® (로피바카인 1%)을 6마리 동물의 별도 군에서 양성 대조군으로서 사용하고, 1일 1회 ( $5 \text{ mL SC} = 50 \text{ mg}/\text{용량}$ ) 투여하였다.

[0075] 수술 후 통증은 폰 프라이 방법론을 사용하여 평가하였다. 폰 프라이 필라멘트 (유고 바실(Ugo Basile))를 엎구리 피부의 표면에 대한 절개선 인접에서 대략  $\sim 0.5 \text{ cm}$ 에서 적용하였다. 필라멘트의 그램 수가 증가함에 따라, 엎구리 피부에 대한 힘은 증가한다. 최대 힘은 60 g이었다. 필라멘트를 동물이 자극으로부터 회피될 때 까지 적용하였다. 각각의 필라멘트를 3-5회 적용하였다. 회피가 달성되지 않는다면, 보다 두꺼운 필라멘트를 적용하였다. 회피가 달성된다면, 보다 얇은 필라멘트를 적용하였다 (보다 두꺼움 또는 보다 얇음은 보다 높은/보다 두꺼운 또는 보다 낮은/보다 약한 그램 힘을 지칭함). 필라멘트 두께를 교호 (3회)함으로써, 회피 반응을 달성하는데 필요한 힘을 결정하고 기록하였다. 회피 반응은 달아나는 것에 의해 또는 엎구리의 뒤틀림에 의해 자극으로부터 멀어지는 행동으로서 간주되었다. 꼬리 흔들기만으로는 회피 반응으로서 간주되지 않았다. 동물

이 순응한 특수 배정된 연구원에 의해 돼지가 급이되는 동안 자극이 옆구리에 가해졌다. 이 절차는 연구 제0일에, 수술 후 1, 3, 5 및 7시간에 수행하였다. 그 다음에 다시 연구 제1-4일에 AM 투여 전후 1시간. 투여 전 시험은 용량 사이의 지속기간을 평가하고자 하였고 투여 후 시험은 투여 후 즉시 효과 및 임의의 축적 다중 투여 효과를 평가하였다. 각각의 시점에서 혈액을 채취하고, 연구 종료시, 혈액 및 조직을 수집하였다. 시험된 제제는 하기 표 3에 제시되어 있다:

표 3

배치 번호	R-12693	R-12635	R-12668	R-12669	R-12694	R-12418
데토미딘 HCl	0.33%	1.0%	0.33%	1.0%	-	-
클로니딘 HCl	-	-	-	-	1.0%	-
히드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.60%	1.75%	1.75%
프로필렌 글리콜	-	-	30.0%	40.0%	30.0%	-
글리세린	30.0%	30.0%	-	-	-	30.4%
메틸 파라벤	0.25%	0.25%	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%
프로필 파라벤	-	-	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%
인산나트륨 완충제 (0.1M)	pH 6.2 Ad 100%	pH 6.2 Ad 100%	pH 7.2 Ad 100%	pH 7.2 Ad 100%	-	pH 6.2 Ad 100%
트리스 완충제 (0.1M)	-	-	-	-	pH 8.2 Ad 100%	-

[0076]

도 5는 수술 직후 국소 적용 후 처음 몇 시간 동안에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 스케일은 제제의 적용 후 시간 단위이다. 도 6은 4일에 걸쳐 각각의 국소 적용 후 1시간에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 도 7은 4일에 걸쳐, 전날 저녁의 용량 15시간 후, 및 당일의 처음 용량 전에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다.

[0077]

도 5는 수술 직후 국소 적용 후 처음 몇 시간 동안에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 스케일은 제제의 적용 후 시간 단위이다. 도 6은 4일에 걸쳐 각각의 국소 적용 후 1시간에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 도 7은 4일에 걸쳐, 전날 저녁의 용량 15시간 후, 및 당일의 처음 용량 전에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다.

[0078]

이 약력학 연구는 수술 후 통증 모델을 사용하여 국내 돼지에서 수행하였다. 각각 2종의 상이한 용량 강도 (0.33% 및 1.0%)로 데토미딘의 2종의 상이한 본 발명의 제제를 맹검 방식으로 b.i.d. 국소 투여하였다. 이들을 PG에서 클로니딘 (1%)과 그리고 나로핀 (로피바카인)과 비교하였다. 통증은 폰 프라이 필라멘트를 사용하여 측정하였다. 수술 전에, 반응을 불러 일으키는 폰 프라이에 의해 측정된 최소 힘은 60 그램이었다. 수술 후, 필요할 평균 힘은 약 4 그램이었으며, 5일 연구 동안에 일정하게 유지되었다.

[0079]

양성 대조군인, 로피바카인은 5일의 과정에 걸쳐 통증 반응 (회피)을 유도하는데 필요한 12-23 그램에 의해 입증되는 바와 같이 통증 민감성을 일관되게 감소시켰다. 클로니딘은, 일주일의 과정에 걸쳐, 반응을 불러 일으키는데 필요한 20 g의 힘에 또한 도달하였다.

[0080]

데토미딘은, 글리세린 제제 중에서, 폰 프라이 시험에 의해 측정된 바와 같이 위약과 비교하여 돼지에서의 통증을 효과적으로 약화시켰다. 글리세린 중 1% 데토미딘과 글리세린 중 0.33% 데토미딘은 5일 기간에 걸쳐 그의 효능이 거의 동일하여, 돼지에게 폰 프라이 필라멘트를 느끼게 하는데 18 g의 힘을 필요로 하였다. 이원 RM ANOVA에 의하면 이들 두 군 사이의 치료 뿐만 아니라 이들과 로피바카인과 클로니딘 제제 사이의 치료로 인한 어떠한 유의한 차이도 제시하지 않았다.

[0081]

수술 후 첫날 동안에, 글리세린 중 1%의 데토미딘은 투여 3시간 이내에 효과적이었다. 글리세린 제제는 효능이 덜한 PG 제제에서 보이지 않은 용량-반응 효과를 제시하였다.

[0082]

실시예 3 - 추가적 데토미딘 제제의 약동학적 분석

[0083]

미니 돼지 생체내 모델을 사용하여 약동학을 시험하기 위해 데토미딘 HCl을 함유하는 추가적 국소 제제를 제조하였다. 시험된 제제 및 연구 디자인은 하기 표 4 및 5에 기재하였다.

[0085]

표 4

제제	R-12632	R-12635	R-12636	R-12668	R-12669
데토미딘 HCl	0.10%	1.00%	0.10%	0.33%	1.00%
히드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	1.60%
프로필렌 글리콜	-	-	30.00%	30.00%	40.00%
글리세린	30.00%	30.00%	-	-	-
메틸 파라벤	0.25%	0.25%	0.15%	0.15%	0.15%
프로필 파라벤	0.05%	-	0.15%	0.15%	0.15%
포스페이트 완충제 (0.1M)	pH 6.2 Ad 100%	pH 6.2 Ad 100%	pH 7.2 Ad 100%	pH 7.2 Ad 100%	pH 7.2 Ad 100%

[0086]

표 5

군	제제	군당 동물	데토미딘 농도(용량)	용량 부피 (mg/cm <sup>2</sup> )	BSA(%)
1	R-12632	3	0.1% (0.44 mg/kg/일)	5	10
2	R-12635	3	1% (4.4 mg/kg/일)	5	10
3	R-12636	3	0.1% (0.44 mg/kg/일)	5	10
4	R-12668	3	0.33% (1.45 mg/kg/일)	5	10
5	R-12669	4	1% (4.4 mg/kg/일)	5	10

[0088]

[0089]

연구 디자인. 5종의 제제 (0.1% 및 1% 데토미딘을 가진 Gly, 및 0.1%, 0.33%, 및 1% 데토미딘을 가진 PG)를 암컷 미니 돼지 군에 1일 2회 반복하여 적용하였다. 혈장을 처리 기간 및 마지막 용량 적용 후 최대 14일 (336시간) 동안 수집하였다. 24시간 후, 사전-용량 샘플만을 수집하였다. 피부 생검을 사전-용량, 처음 용량 후 24시간, 48시간, 72시간에, 그리고 마지막 용량 적용 후 12시간 및 14일에 수집하였다. ECG를 사전-용량 및 처음 용량 후 24시간에 그리고 마지막 용량 적용 후 12시간에 기록하였다. 안전성 평가는 임상 징후 관찰, 적용 부위에서의 피부 반응의 평가 및 처음 용량 후 24시간 및 마지막 용량 후 60시간에 수집된 피부 생검의 조직병리학적 검사를 또한 포함하였다. 각질층, 표피 및 진피 층을 개별적으로 분석하였다.

[0090]

도 8은 제0일에 처음 용량 후 및 제1-4일 각각에 처음 용량 전에 시간 경과에 따른 각각의 제제에 대해 측정된 혈장 농도를 제시한다. 도 9는 약동학적 평가의 제4일에 최종 용량 후 시간 경과에 따른 시험 제제에 대해 측정된 혈장 농도를 제시한다. 이를 결과는 글리세린 및 프로필렌-기재 제제 둘 다에 대해 혈장 수준이 용량-비례적이었음을 제시한다. PG-기재 제제는 Gly-기재 제제와 비교해서 침투의 정도가 보다 높아 각각 2 및 1.4 배 더 높은 C<sub>max</sub> 및 AUC를 달성하는 것으로 제시하였다. 최대 1.6 ng/ml의 최고 혈장 수준이 PG 1% 제제에 의해 생성되었다. 필적하는 C<sub>max</sub>는 Gly 1% 및 PG 0.33% 제제로 달성되었으나, AUC는 Gly 1%의 경우 1.7배 더 높았다. 글리세린-기재 제제는 PG-기재 제제와 비교하여 더 느린 걸보기 제거 속도를 제시하였다. 작동의 임의의 특정한 이론에 구속되는 것을 의도하지는 않지만, 글리세린-기재 제제가 보다 상당한 데포의 형성을 초래하여, 이 데포로부터 데토미딘이 점차적으로 방출되어, 보다 느린 걸보기 제거 속도를 생성하는 것이 가능하다.

[0091]

도 10은 시험 제제의 적용으로부터 기인한 진피에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다. 도 11은 표피에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다. 표피에서의 약물 수준은 진피에서보다 10-100 배 높았다. Gly-기재 제제와 PG-기재 제제 간에 최소한의 차이가 관찰되었으나, 진피 및 표피 둘 다에서 1% 강도를 사용하여 보다 높은 데토미딘 수준이 달성된 것으로 나타났다; 그러나, 상이한 제제로부터의 진피 및 표피에서의 약물 수준의 비교는 동물 도처의 높은 변동성으로 인해 세심한 주의로 처리하여야 한다. 피부를 통한 용량-의존성 침투는 각질층의 보다 깊은 층에서 1% 제제 (PG 및 Gly)로 달성되는 보다 높은 수준에 의해 뒷받침될 수 있다. 도 12는 시험 제제의 적용으로부터 기인한, 각질층, 스트립 1-10에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시하고, 도 13은 시험 제제의 적용으로부터 기인한, 각질층, 스트립 11-20에서의 시간 경과에 따른 데토미딘의 축적 정도의 평가 결과를 제시한다. 이를 조사의 목적상, 보다 높은 스트립 번호는 보다 깊은 (보다 낮은) 수준의 각질층에 상응한다. 이를 결과는 각질층 스트립 1-10에서의 데토미딘 수준이 스트립 11-20에서보다 10배 더 높고 표피와 비교되었음을 제시한다. 스트립 11-20에서 Gly 1%를 사용하여 약물의 보다 높은 농도가 달성되었다.

[0092] 도 14는 시험 제제의 투여 후 시간 경과에 따른 시험 돼지의 심박수의 평가 결과를 제시한다. 데이터는, 안전성의 관점에서, 어떠한 부정적인 심혈관 효과도 기록되지 않았음을 나타내며, 즉 심박수에서의 어떠한 저하도 관찰되지 않았으며, 처리 중 어느 한 처리로 인한 어떠한 가시적인 피부 자극성도 관찰되지 않았음을 제시한다.

[0093] **실시예 4 - 돼지에서 수술 후 통증 모델에서의 추가적 제제의 생체내 시험**

[0094] 폰 프라이 시험 (실시예 2에서 상기 기재한 것과 유사하나, 제5일을 포함)을 사용하여 데토미딘을 함유하는 추가적 국소 제제의 평가를 수행하였다. 투여는 1일 2회이었다. 폰 프라이 측정은 첫날에 적용한 후 1, 3, 5 및 7시간에 수행하였다. 연일, 폰 프라이 측정은 아침 투여 1시간 후에 수행하였으나 1시간 전에는 수행하지 않았다. 시험된 제제 및 위약은 하기 표 6에 기재하였다:

[0095] 표 6

데토미딘 농도	1.00%	0.10%	위약	0.033%	0.01%
배치 번호	R-14432	R-14516	R-14513	R-14519	R-14520
데토미딘 HCl	1.00%	0.10%	-	0.03%	0.01%
히드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%
글리세린	3%	0.30%	3.00%	0.30%	0.30%
프로필렌 글리콜	1%	0.10%	1.00%	0.10%	0.10%
트랜스큐톨 P	-	-	-	0.10%	0.10%
물 중 0.5% 졸로서 벤즈알코늄 클로라이드	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
완충제 시트레이트 0.2M	-	-	25%	-	-
Ad 100%	완충제 시트레이트 0.2M pH 5.2	완충제 시트레이트 0.05M pH 5.5	물	완충제 포스페이트 0.05M pH 7.2	트리스 완충제 0.05M pH 8.2

[0096]

[0097] 1.0% 나로핀® (로피바카인 HCl) 5 mL SC 주사제를 함유하는 양성 대조군 제제 및 0.10% 클로니딘을 함유하는 비교용 제제 (후자는 달리 배치 번호 R-14515의 특성을 가짐)를 또한 제조하였다. 0.33% 데토미딘 HCl, 1.75% 히드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔(Natrosol) 250HH), 1% 글리세린, 0.33% 프로필렌 글리콜, 물 중 0.5% 졸로서의 0.02% 벤즈알코늄 클로라이드, 및 100%까지의 시트레이트 완충제 0.05 M pH 5.5를 포함하는 제제 (배치 R-14515)를 또한 제조하였으나, 이 제제는 시험하지 않았다.

[0098]

도 15a는 수술 직후 국소 적용 후에 측정된 바와 같은, 0.1% 클로니딘을 함유하는 제제, 나로핀® (로피바카인 HCl), 및 위약 제제에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 스케일은 제제의 적용 후 시간 단위이다. 도 15b는 5일에 걸쳐 각각의 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 이를 물질 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 도 16a는 수술 직후 국소 적용 후에 측정된 바와 같은, 0.1% 데토미딘을 함유하는 제제, 나로핀® (로피바카인 HCl), 및 위약 제제에 대한 폰 프라이 반응에서의 비교를 제공한다. 스케일은 제제의 적용 후 시간 단위이다. 도 16b는 5일에 걸쳐 각각의 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 이를 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다.

[0099]

이들 결과는 0.1% 데토미딘 제제가 첫날에는 양성 대조군만큼 적어도 효과적이었으며, 장기적인 기간에 걸쳐 상당히 더 우수한 결과를 제공하였음을 입증한다.

[0100]

도 17a는 수술 직후 국소 적용 후에 측정된 바와 같은, 모든 실험용 제제, 뿐만 아니라, 위약 제제, 나로핀® (로피바카인 HCl), 및 0.1% 클로니딘 제제에 대한 폰 프라이 반응에서의 비교를 제공한다. 스케일은 제제의 적용 후 시간 단위이다. 도 17b는 5일에 걸쳐 각각의 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 이를 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 도 18은 연구의 모든 날에 걸쳐 용량 강도 중에서의 폰 프라이 반응의 비교를 제공한다. 이를 비교는 상이한 데토미딘 강도 제제의 종 모양 효능 반응을 입증한다.

[0101]

**실시예 5 - 돼지에서 수술 후 통증 모델에서의 추가적 제제의 생체내 시험**

[0102]

폰 프라이 시험 (실시예 4에서 상기 기재한 것과 유사함)을 사용하여 데토미딘을 함유하는 추가적 국소 제제의 평가를 수행하였다. 시험된 제제 및 위약은 하기 표 7에 기재하였다:

[0103]

표 7

	R-13392	R-13391	R-13558	R-13510	R-13557	R-13556	R-13559
데토미딘 HCl	0.10%	0.33%	1.00%	-	-	-	-
클로니딘 HCl	-	-	-	-	0.10%	1.00%	0.10%
히드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HH)	1.75%	1.50%	1.50%	1.50%	1.75%	1.50%	-
카르보풀 980	-	-	-	-	-	-	1.00%
글리세린	12%	20%	20%	20%	3%	10%	2%
프로필렌 글리콜	3%	-	-	-	3%	10%	1%
PEG 3350	7%	12%	12%	12%	7%	12%	-
벤즈알코올 클로라이드	0.20%	0.20%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	-
메틸 파라벤	-	-	-	-	-	-	0.10%
NaOH	-	-	0.13%	-	0.01%	0.14%	pH 8.0까지 약 2.75%
포스페이트 완충제 0.1M pH 6.4	-	-	10%	-	-	-	-
완충제 Ad 100%	트리스 0.4M pH 8.2	트리스 0.4M pH 8.2	물	포스페이트 0.1M pH 6.4	카르보네이트 0.1M pH 9.2	카르보네이트 0.1M pH 9.2	물

[0104]

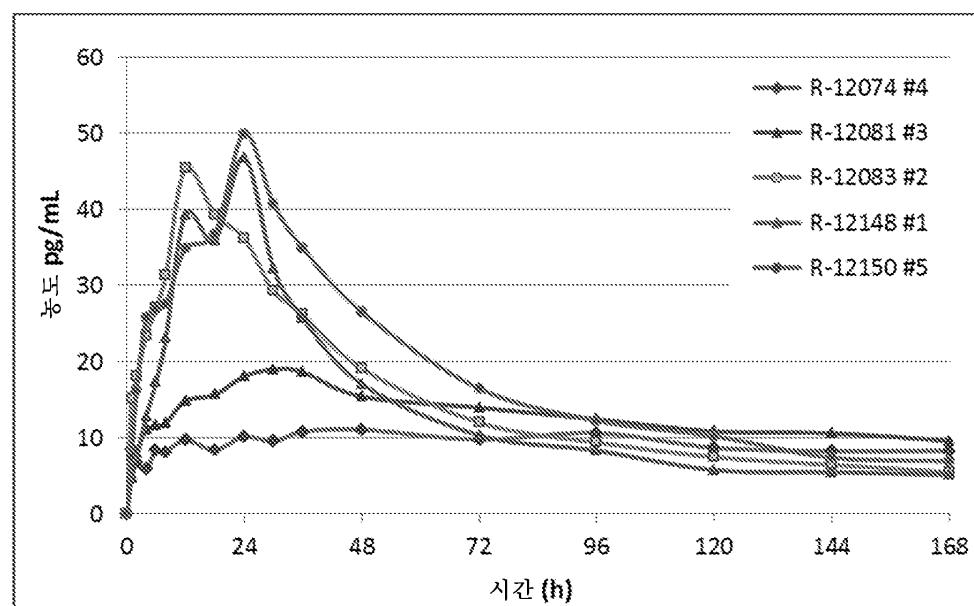
1.0% 나로핀® (로피바카인 HCl) 5 mL SC 주사제를 함유하는 양성 대조군 제제를 또한 제조하였다.

[0105]

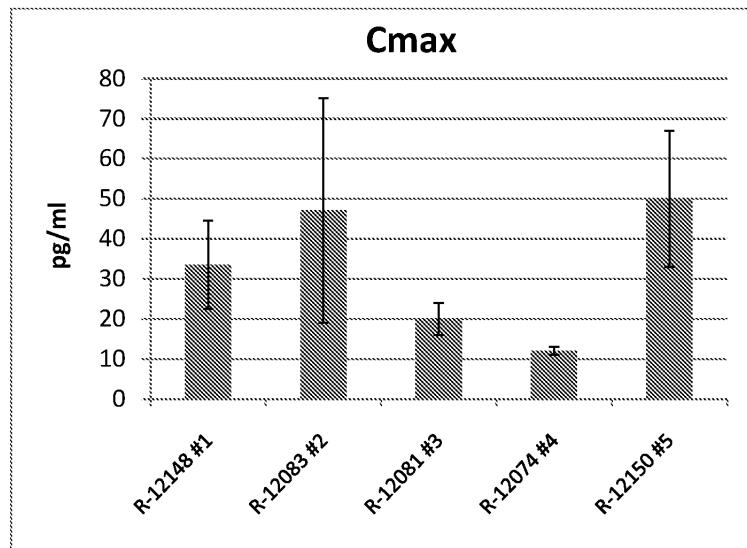
도 19는 수술 직후 국소 적용 후 처음 몇 시간 동안에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 스케일은 제제의 적용 후 시간 단위이다. 도 20은 5일에 걸쳐 각각의 국소 적용 1시간 후 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다. 도 21은 5일에 걸쳐, 전날 저녁의 용량 15시간 후, 및 당일의 처음 용량 전에 측정된 바와 같은 시험된 제제 각각에 대한 폰 프라이 반응을 제시한다.

## 도면

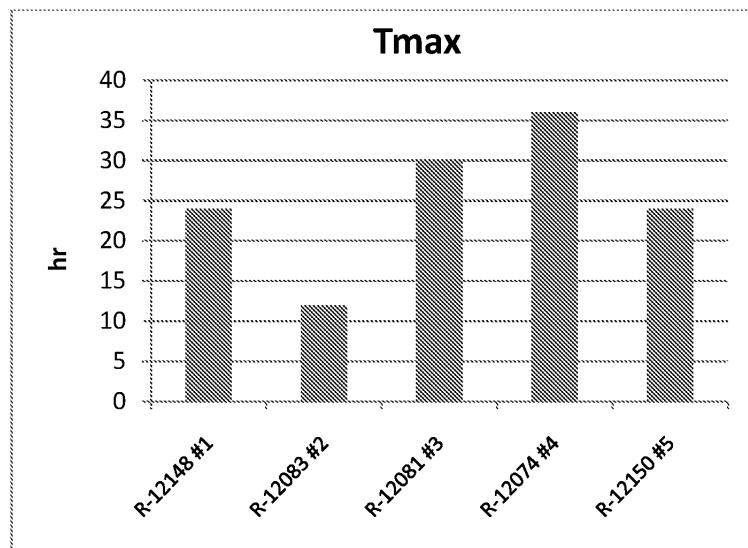
### 도면1



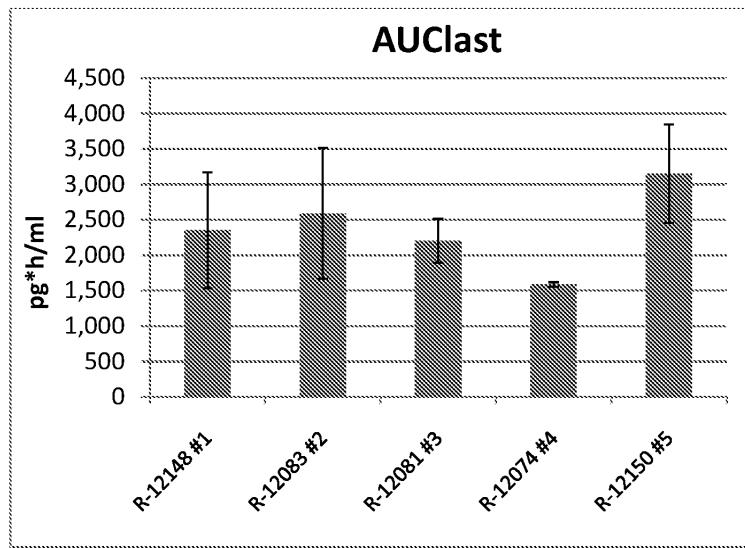
도면2a



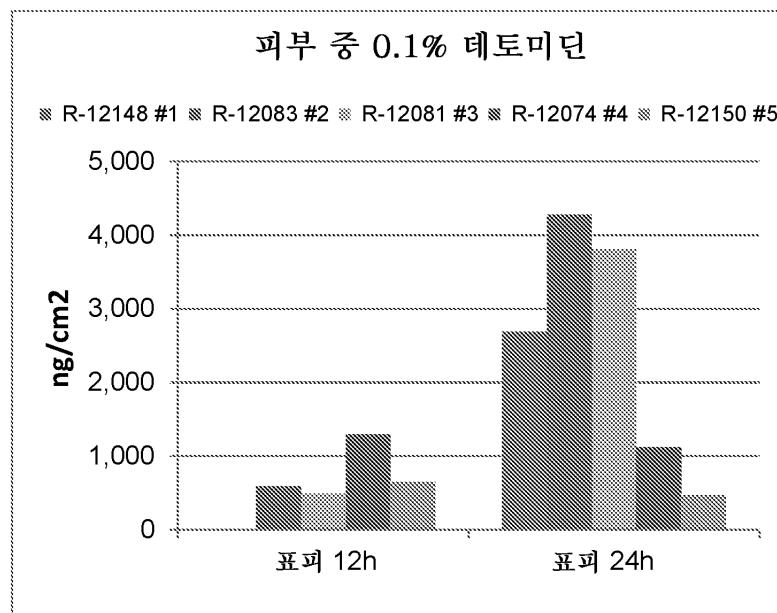
도면2b



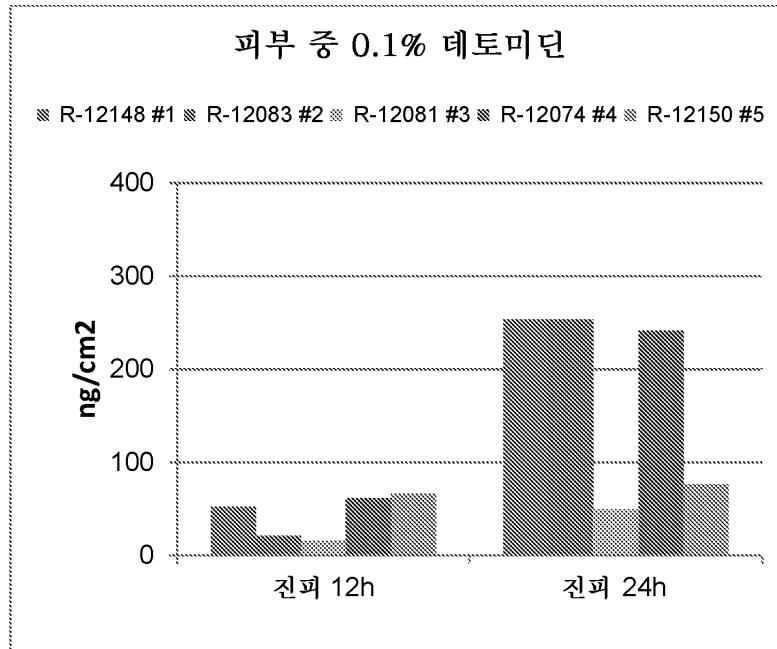
## 도면2c



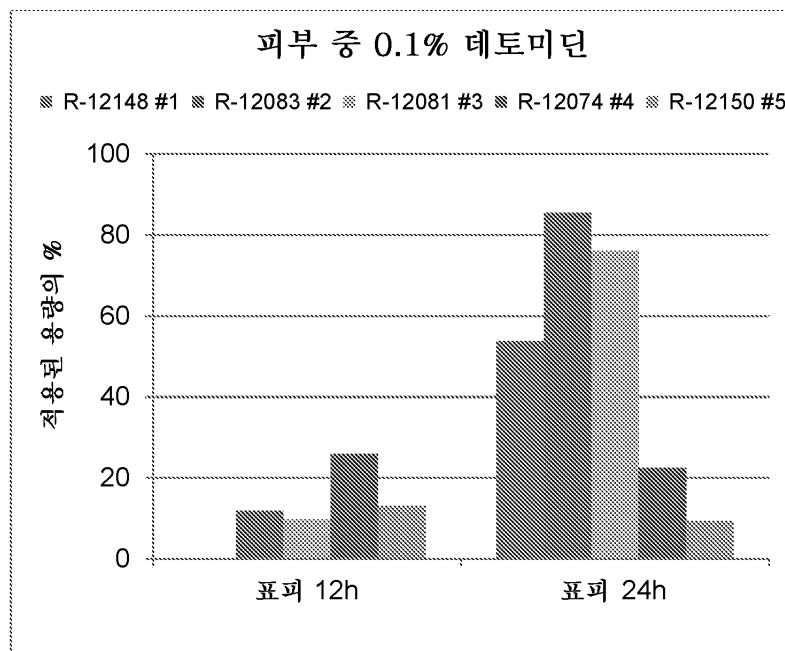
## 도면3a



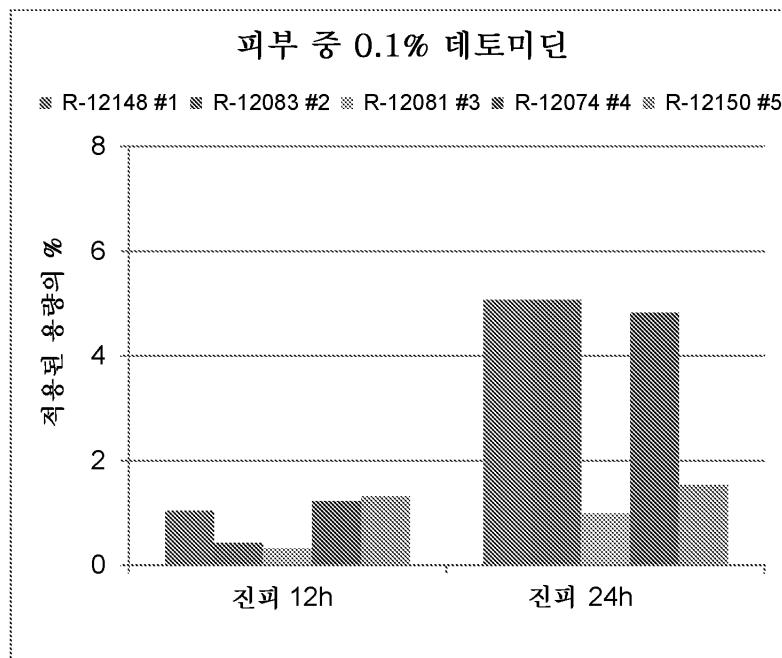
## 도면3b



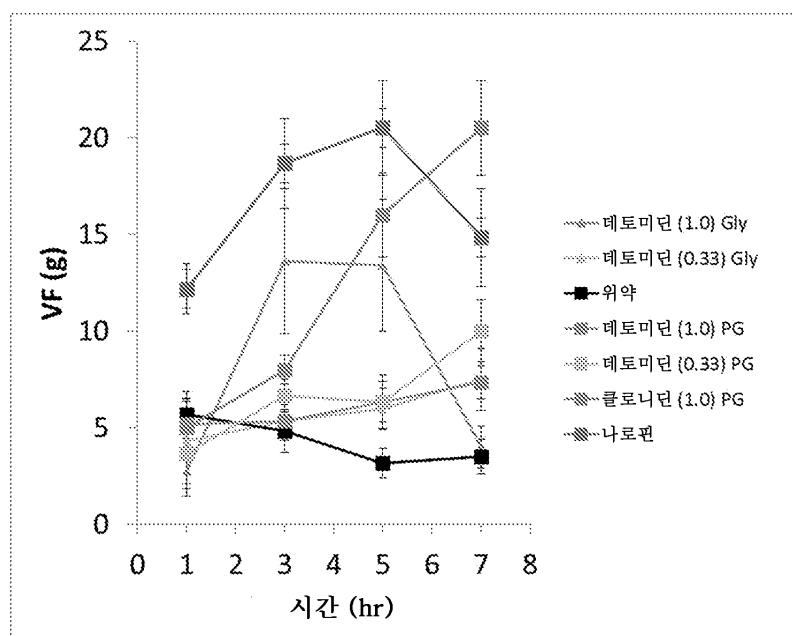
## 도면4a



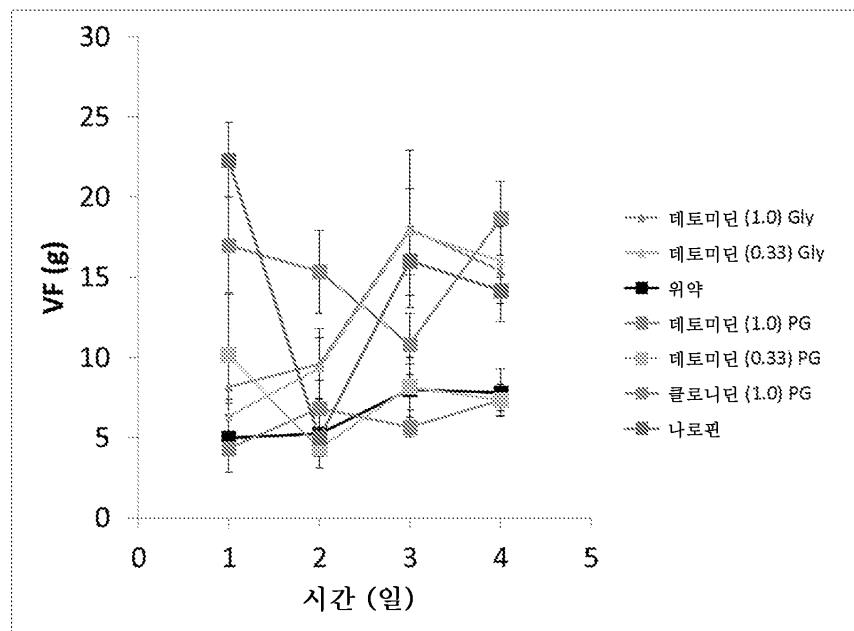
## 도면4b



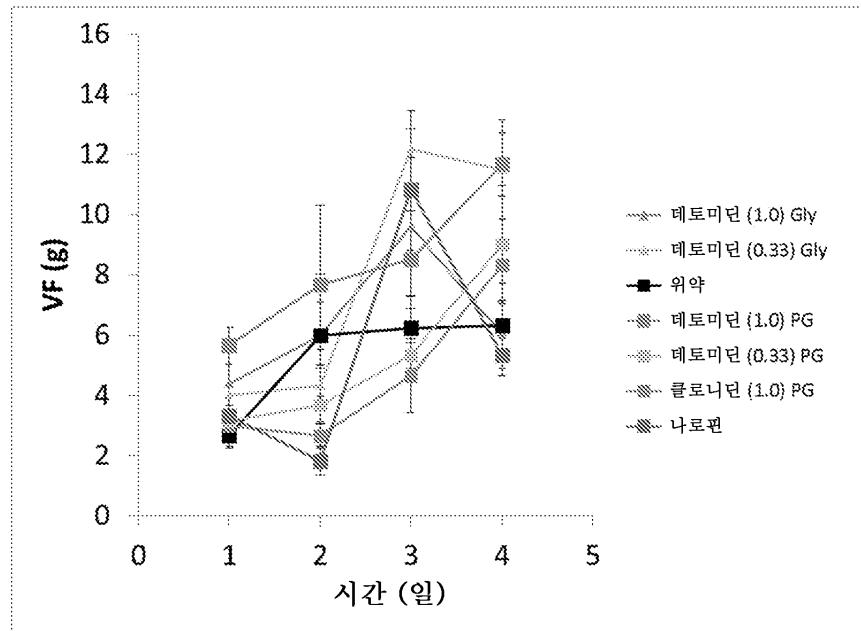
## 도면5



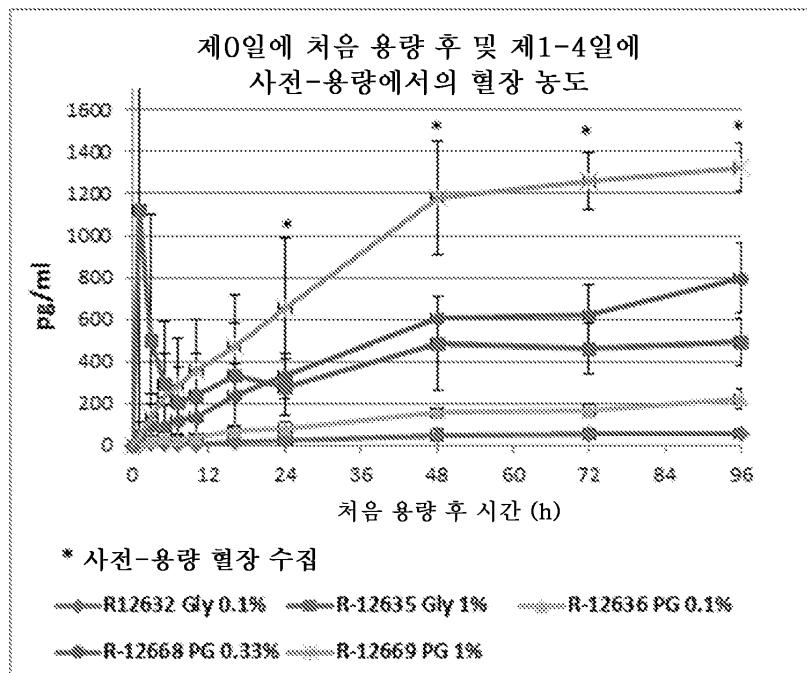
도면6



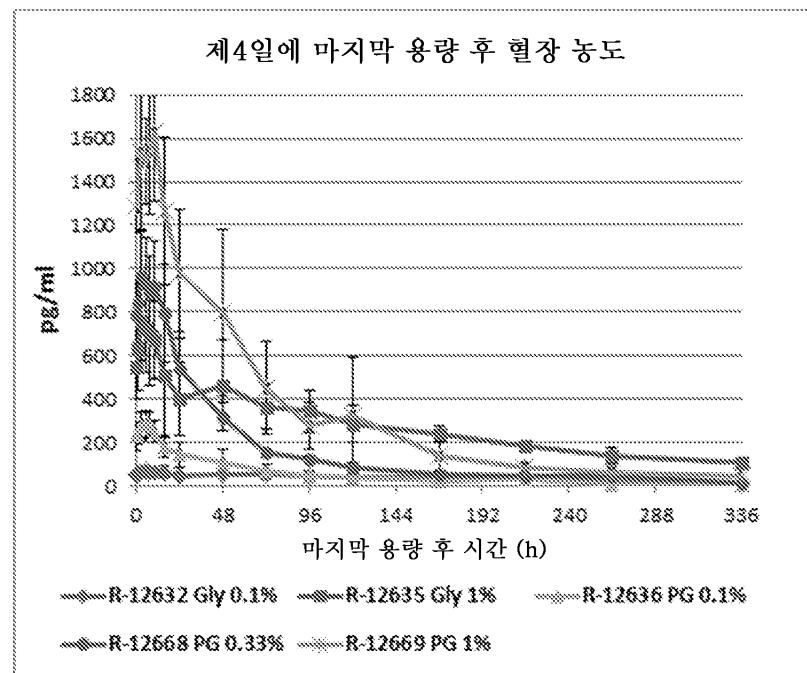
도면7



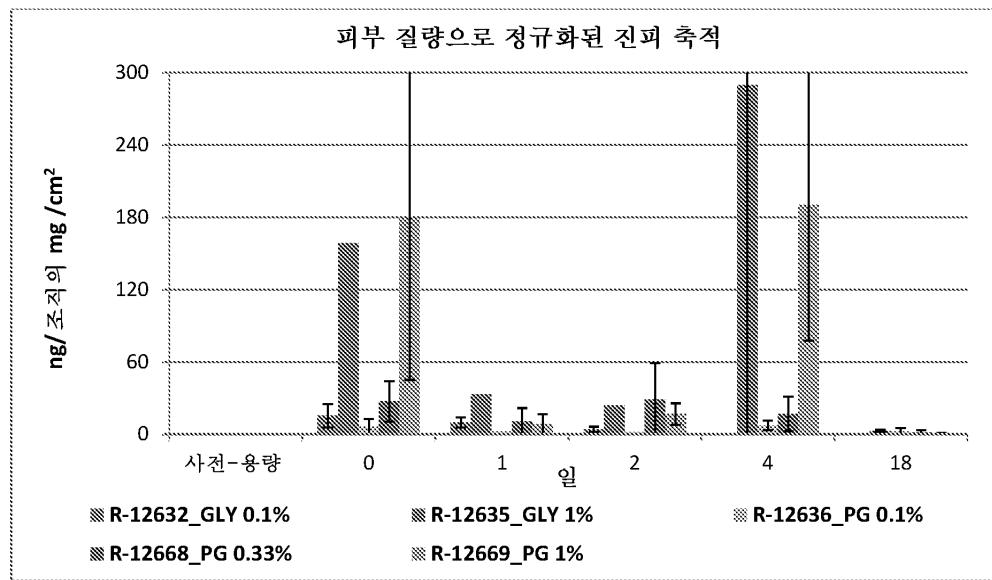
## 도면8



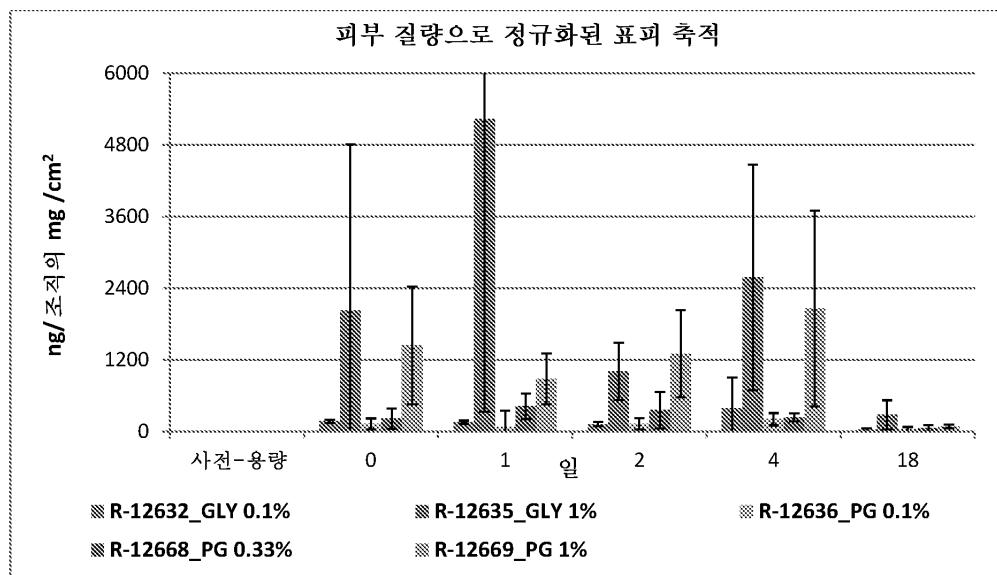
## 도면9



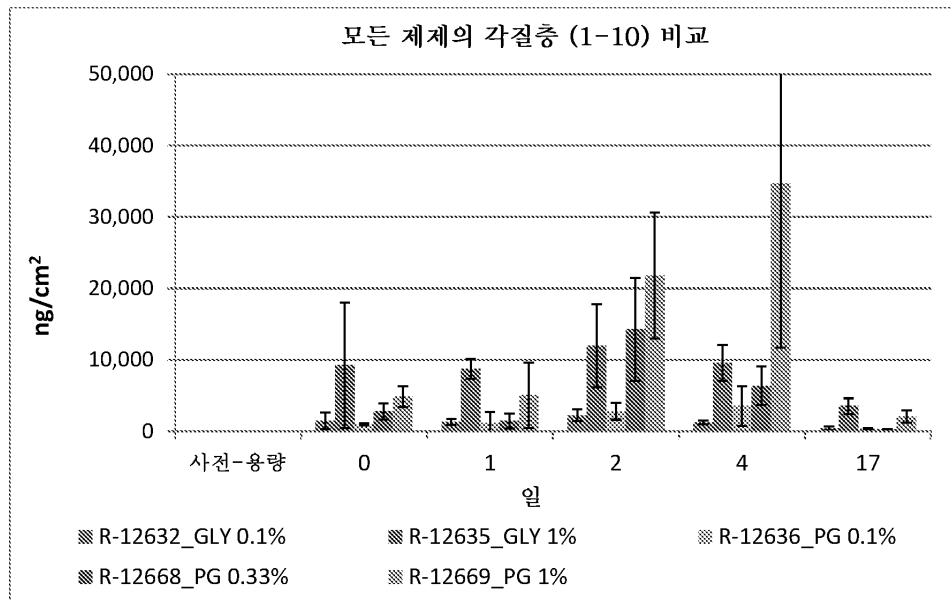
도면10



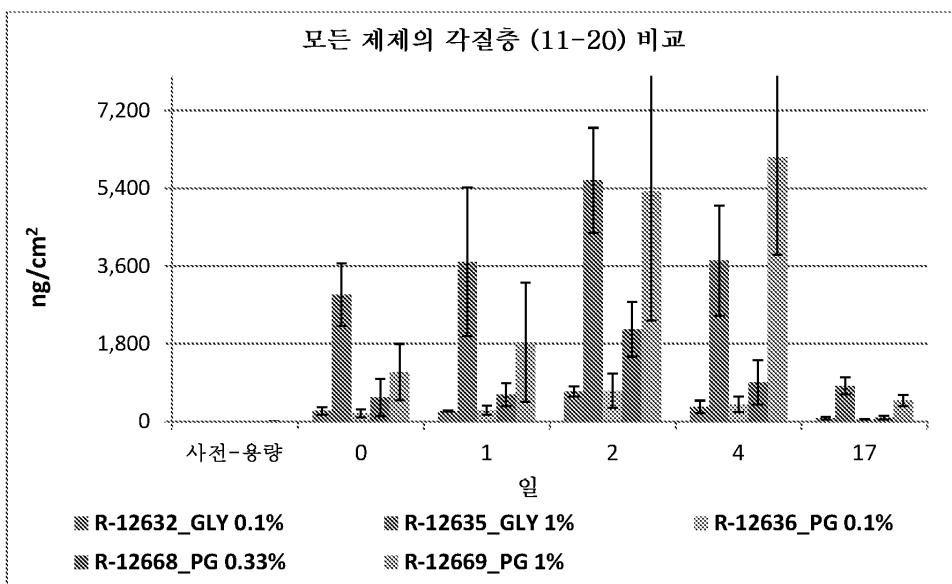
도면11



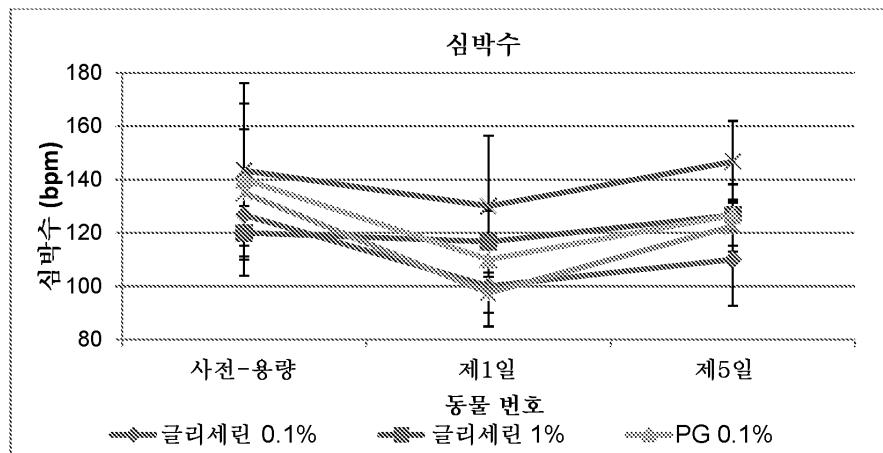
## 도면12



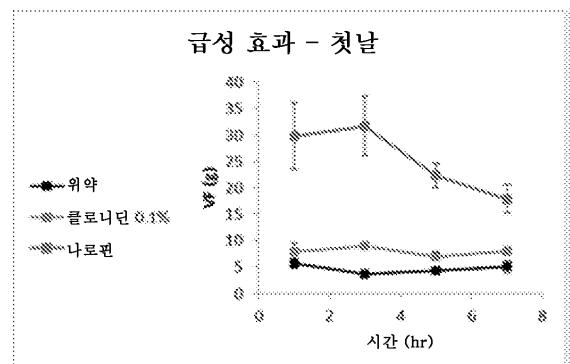
## 도면13



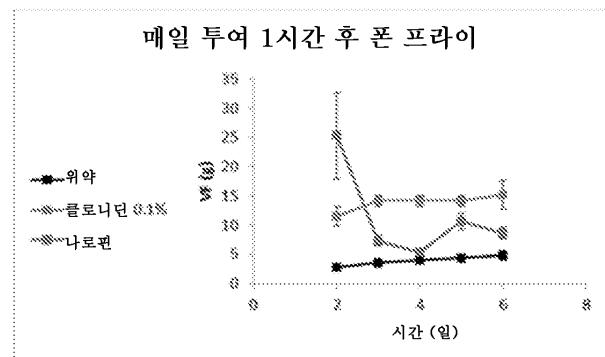
도면14



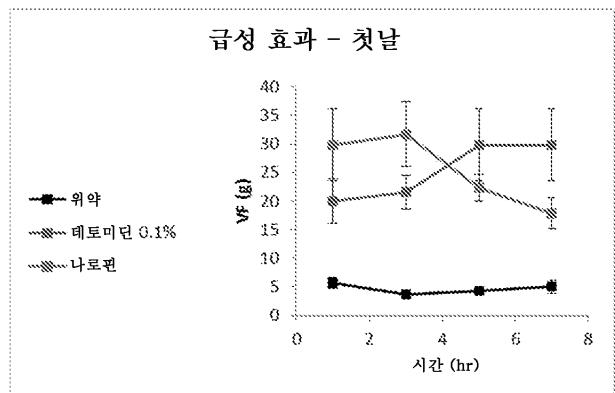
도면15a



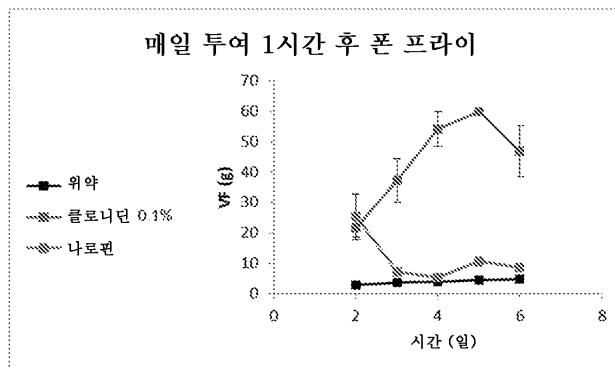
도면15b



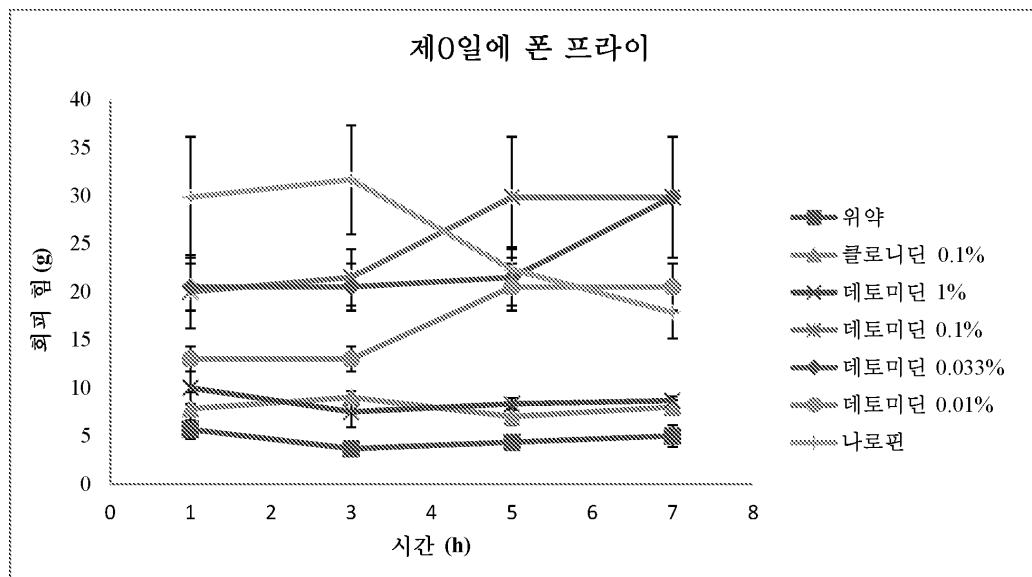
도면16a



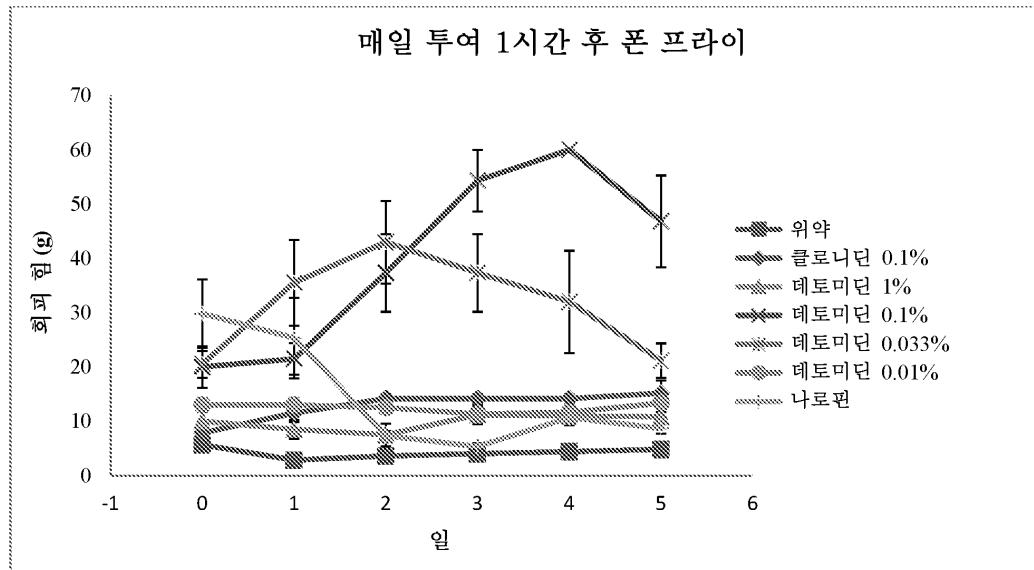
도면16b



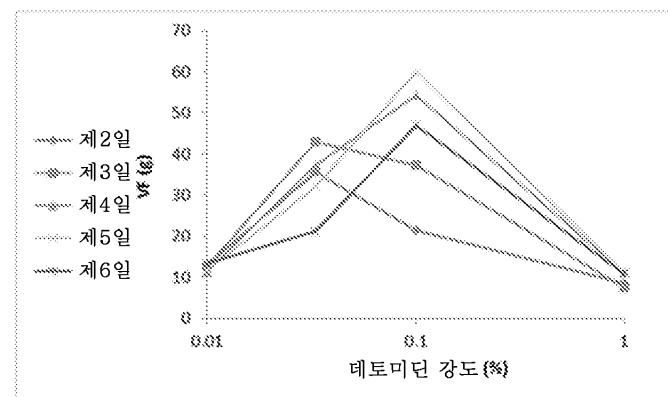
도면17a



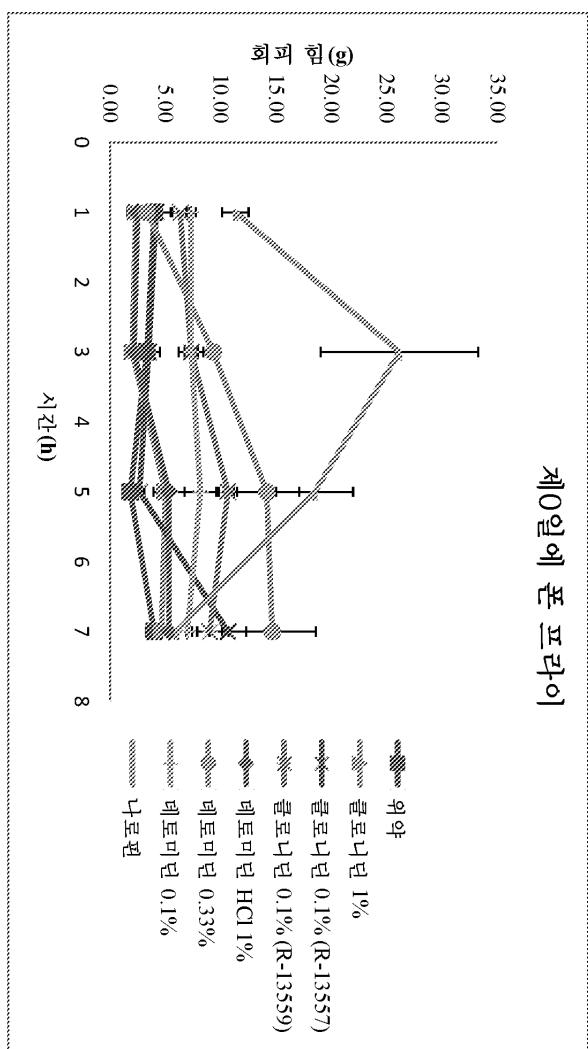
도면17b



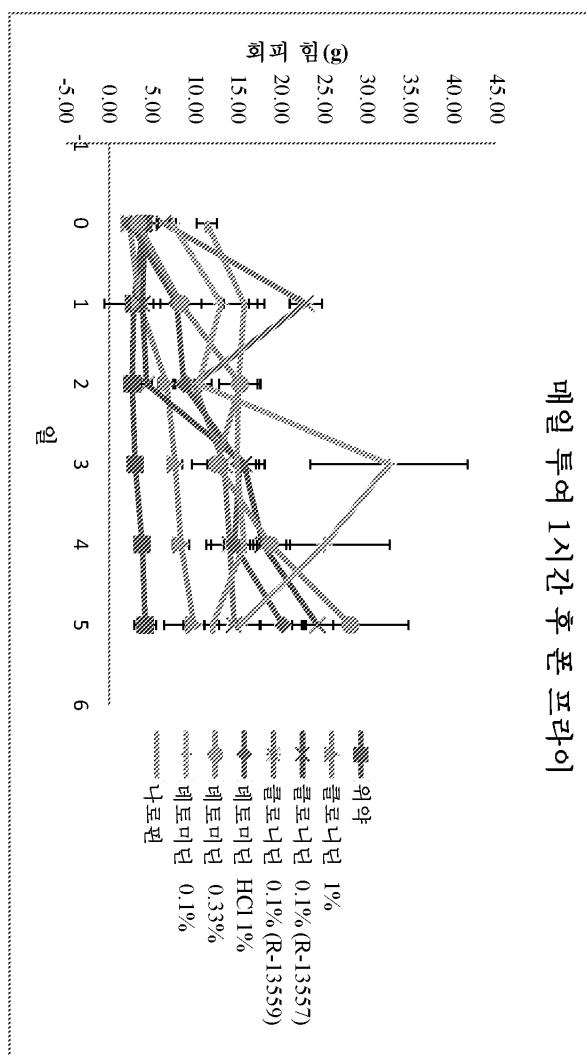
도면18



## 도면19



도면20



도면21

