



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0029740

(43) 공개일자 2007년03월14일

(21) 출원번호 10-2006-7025877

(22) 출원일자 2006년12월08일

심사청구일자 2006년12월08일

번역문 제출일자 2006년12월08일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/001904

(87) 국제공개번호 WO 2006/000903

국제출원일자 2005년05월27일

국제공개일자 2006년01월05일

(30) 우선권주장 0412878.1 2004년06월09일 영국(GB)
0425061.9 2004년11월12일 영국(GB)
60/588,652 2004년07월16일 미국(US)
60/634,427 2004년12월07일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 휴지스, 버나데트
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리
서치 앤드 디벨롭먼트
맥켄지, 이안
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리
서치 앤드 디벨롭먼트
스토커, 말콤, 존
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리
서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 주성민
김영

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 통증 치료를 위한 레복세틴의 용도

(57) 요약

본 발명은 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 암 통증, 요통, 염증성 통증, 근골격계 장애, 내장 통증, 긴장/염좌로 인한 통증, 수술후 통증, 외상후 통증, 화상, 신성 산통, 급성 통증, 중추신경계 손상, 두통 및 악안면 통증 중에서 선택된 통증 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 개시한

다. 본 발명은 또한, 알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도, 및 지적 능력 또는 기분 향상제로서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 압 통증, 요통, 염증성 통증, 근골격계 장애, 내장 통증, 긴장/염좌로 인한 통증, 수술후 통증, 외상후 통증, 화상, 신성 산통, 급성 통증, 중추신경계 손상, 두통 및 악안면 통증 중에서 선택된 통증 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 2.

제1항에 있어서, 통증 상태가 신경병증성 통증인 용도.

청구항 3.

제1항에 있어서, 통증 상태가 침해수용성 통증인 용도.

청구항 4.

제1항에 있어서, 통증 상태가 압 통증인 용도.

청구항 5.

제1항에 있어서, 통증 상태가 염증성 통증인 용도.

청구항 6.

제1항에 있어서, 통증 상태가 내장 통증인 용도.

청구항 7.

유효량의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에 있어서의 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 압 통증, 요통, 염증성 통증, 근골격계 장애, 내장 통증, 긴장/염좌로 인한 통증, 수술후 통증, 외상후 통증, 화상, 신성 산통, 급성 통증, 중추신경계 손상, 두통 및 악안면 통증 중에서 선택된 통증 상태의 치료 방법.

청구항 8.

알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자에서의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 9.

제8항에 있어서, (S,S)-레복세틴의 제약상 허용가능한 염이 숙시네이트인 용도.

청구항 10.

제8항 또는 제9항에 있어서, 통증이 신경병증성 통증인 용도.

청구항 11.

제10항에 있어서, 신경병증성 통증이 포진후 신경통인 용도.

청구항 12.

통증 치료가 필요한 알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자에게 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자에서의 통증 치료 방법.

청구항 13.

지적 능력 향상제 또는 기분 향상제로서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 14.

지적 능력 또는 기분의 향상이 필요한 환자에게 유효량의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 지적 능력 또는 기분의 향상 방법.

명세서**기술분야**

본 발명은 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴(reboxetine)의 수많은 신규한 통증 치료 용도에 관한 것이다.

배경기술

미국특허 제 4,229,449 호에는 유용한 항우울성을 갖는, 화합물 (RR,SS)-2-[α -(2-에톡시페녹시)벤질]모르폴린 및 이의 제약상 허용가능한 염이 개시되어 있다. 이러한 화합물은 라세미 레복세틴으로도 알려져 있다.

많은 유기 화합물이 광학 활성 형태로서 존재하는데, 다시 말해 이들은 평면-편광의 평면을 회전시킬 수 있는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기술할 때, 접두사 R 및 S는 분자의 키랄 중심(들)에 대한 절대 배위를 표시하는데 사용된다. 주어진 화학구조의 경우, 한 쌍의 거울상이성질체 각각은 서로 겹쳐지지 않는 거울상을 갖는다는 것만 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 거울상이성질체로서 지칭될 수도 있는데, 이러한 이성질체의 1:1 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물 또는 라세미 혼합물이라고도 불린다.

2개의 키랄 중심이 1개의 분자 내에 존재하는 경우에는, 4개의 가능한 입체이성질체 (R,R), (S,S), (R,S) 및 (S,R)이 존재한다. 이 중에서, (R,R) 및 (S,S)는 한 쌍의 거울상이성질체(서로 거울상임)의 예로서, 이들은 임의의 기타 거울상이성질체 쌍처럼 전형적으로 화학적 성질 및 용점을 공유한다. 그러나, (R,R) 및 (S,S)의 거울상은 (R,S) 및 (S,R)과 겹쳐지지 않는다. 이러한 관계를 부분입체이성질이라고 한다.

화학적으로, 라세미 레복세틴은 2개의 키랄 중심을 갖고, (R,R) 및 (S,S) 거울상이성질체쌍으로서 정의된다. 현재, 레복세틴은, 거울상이성질체 (R,R)과 (S,S)가 1:1의 비로 혼합된 라세미 혼합물로서만 상업적으로 입수가능하며, 본원에서 일반명 "레복세틴"이라고 지칭되는 것은 이러한 거울상이성질체 혼합물 또는 라세미 혼합물을 지칭한다. 레복세틴은 "에드로낙스(EDRONAX, 등록상표)", 프로리프트(PROLIFT, 등록상표), 베스트라(VESTRA, 등록상표) 및 노레복스(NOREBOX, 등록상표)라는 상표명으로서 상업적으로 판매된다.

(S,S)-레복세틴 및 관련 화합물은 본원에서 전문이 참고로 인용된 GB-A-2167407에 개시되어 있다.

레복세틴은 대부분의 항우울제처럼 작용하지 않는다. 트리스클릭 항우울제 및 심지어는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와는 다르게, 레복세틴은 8-OH-DPAT 저체는 시험에서 비효과적이어서, 레복세틴은 SSRI가 아님을 알 수 있었다. 본원에서 전문이 참고로 인용된 문헌[Brian E.Leonard, 'Noradrenaline in basic models of depression.' European Neuropsychopharmacol, 7 Suppl. 1 pp. S11-6 및 S71-3(1997년 4월)]을 참고한다. (S,S)-레복세틴은 단지 한계 수준의 세로토닌 재흡수 억제 활성을 갖고 도파민 재흡수 억제 활성을 갖지 않는, 선택적 노르에피네프린(norepinephrine) 재흡수 억제제이다. 레복세틴은 상이한 동물 모델에서 항콜린성 결합 활성을 나타내지 않으며, 실질적으로는 모노아민 산화효소(MAO) 억제 활성을 갖지 않는다.

(S,S)-레복세틴은 세로토닌 재흡수보다 노르에피네프린 재흡수에 대해 크게 개선된 선택성을 갖는 것으로 알려져 있다. 따라서, WO 01/01973에는 약 5000 이상의 세로토닌(K_i)/노르에피네프린(K_i)의 약리학적 선택성을 갖는 화합물을 포함하는 조성물을 치료 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 노르에피네프린 재흡수의 선택적 억제 방법이 개시되어 있다. 이 문헌에는 추가로, 만성 통증, 말초 신경병증, 섬유근통 및 기타 신체형 장애, 및 편두통의 치료를 포함하는, (S,S)- 및 라세미 레복세틴의 수많은 신규한 용도가 개시되어 있다.

많은 유형의 통증 상태의 개선된 치료법에 대한 중요한 의학적 요구가 존재한다. 놀랍게도, 본 발명의 발명자들은 본 발명에 이르러, (S,S)- 및 라세미 레복세틴을 상기 문헌에 개시된 것들 외에도 추가의 통증 상태의 치료에 사용할 수 있다는 것을 발견하였다.

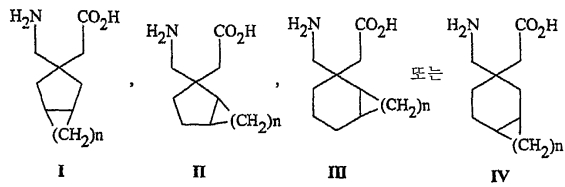
알파-2-델타 수용체 리간드는 임의의 아형의 인간 칼슘 통로 알파-2-델타 아단위에 결합하는 임의의 분자이다. 칼슘 통로 알파-2-델타 아단위는 문헌에 기술된 수많은 수용체 아형을 포함한다. 예를 들면 문헌[N.S.Gee, J.P.Brown, V.U.Dissanayake, J.Offord, R.Thurlow, 및 G.N.Woodruff, J-Biol-Chem 271(10): 5768-76, 1996, (제 1 형)]; 문헌[Gong,J.Hang, W.Kohler, Z.Li, 및 T-Z.Su, J.Membr.Biol. 184(1): 35-43, 2001, (제 2 형 및 제 3 형)]; 문헌[E.Marais, N.Klugbauer, 및 F.Hofmann, Mol.Pharmacol.59(5): 1243-1248, 2001. (제 2 형 및 제 3 형)] 및 문헌[N.Qin, S.Yagel, M.L.Momplaisir, E.E.Codd, 및 M.R.D'Andrea. Mol.Pharmacol. 62(3):485-496, 2002, (제 4 형)]을 참고한다. 이들은 GABA 유사체로서 알려져 있을 수도 있다.

알파-2-델타 리간드는 수많은 적응증을 갖는다고 기술되어 왔다. 가장 잘 알려진 알파-2-델타 리간드인 가바펜틴(gabapentin)(뉴론틴(Neurontin, 등록상표))인 1-(아미노메틸)-시클로헥실아세트산이, US-A-4024175를 포함하는 특허군의 특허문헌에 최초로 기술되었다. 이 화합물은 간질 및 신경병증성 통증의 치료용으로서 승인되어 있다.

두번째의 알파-2-델타 리간드인 프레가발린(pregabalin)인 (S)-(+)-4-아미노-3-(2-메틸프로필)부탄산은 EP-A-641330에는 간질 치료에 유용한 항경련제로서 기술되어 있고, EP-A-934061에는 통증 치료용으로서 기술되어 있다.

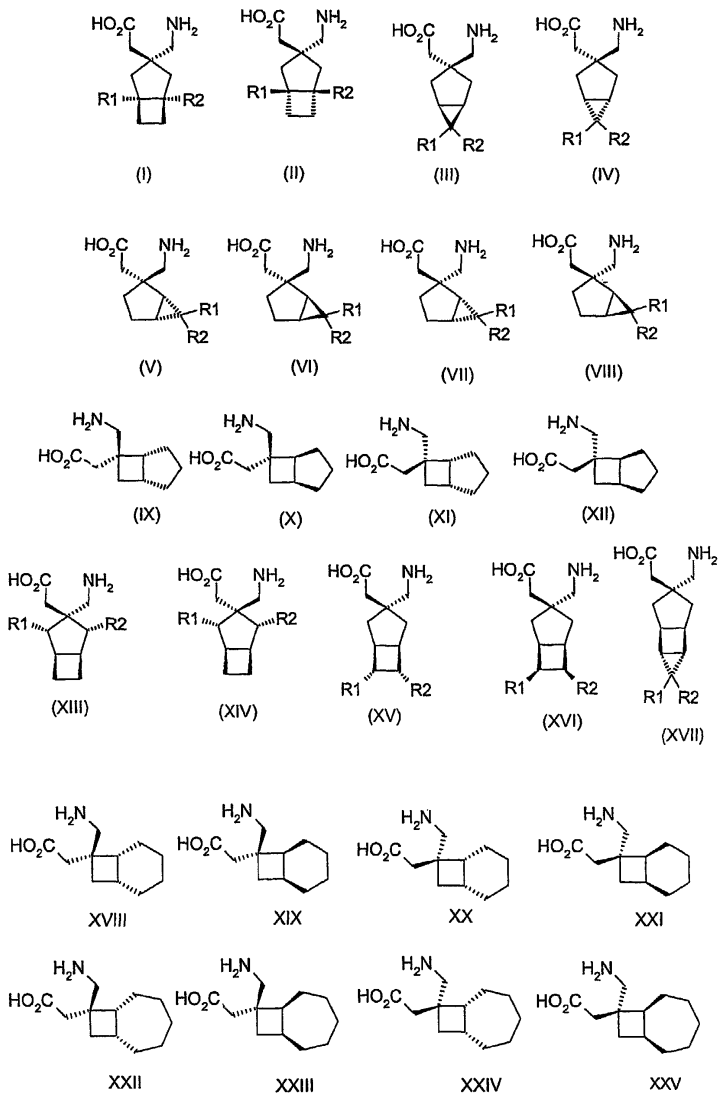
추가의 알파-2-델타 리간드가 하기 문헌에 기술되어 있다.

국제특허출원공개 제 WO-A-01/28978 호에는 하기 화학식을 갖는, 일련의 신규한 비시클릭 아미노산, 이의 제약상 허용 가능한 염 및 전구약물이 기술되어 있다:



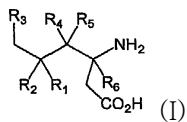
상기 식에서, n은 1 내지 4의 정수이다. 입체중심이 존재하는 경우, 각 중심은 독립적으로 R 또는 S일 수 있고, 바람직한 화합물은 n이 2 내지 4의 정수인 상기 화학식 I 내지 IV의 화합물이다.

국제특허출원공개 제 WO-A-02/85839 호에는, 통증을 비롯한 수많은 적응증의 치료에 사용하기 위한, 하기 화학식을 갖는 알파-2-텔타 리간드가 기술되어 있다:



상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, 직선형 또는 분지형의 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 6의 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되는데, 단 화학식 XVII의 트리시클로옥탄 화합물의 경우만 제외하고, R¹ 및 R²는 동시에 수소는 아니다.

국제특허출원공개 제 WO-A-03/082807 호에는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 기술되어 있다:



상기 식에서,

R₁은 수소, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₂는 수소, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₁과 R₂는, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 3원 내지 6원 시클로알킬 고리를 형성하고;

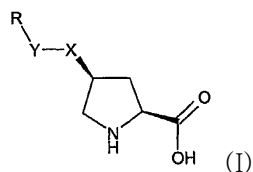
R₃는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₃)알킬, 페닐, 페닐-(C₁-C₃)알킬, 피리딜, 피리딜-(C₁-C₃)알킬, 페닐-N(H)-, 또는 피리딜-N(H)-이고, 상기 알킬 잔기는 각각 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자, 바람직하게는 0 내지 3 개의 불소 원자로 치환될 수 있고, 상기 페닐 및 상기 피리딜 및 상기 페닐-(C₁-C₃)알킬 및 상기 피리딜-(C₁-C₃)알킬의 페닐 및 피리딜 잔기는 각각 임의로, 클로로, 플루오로, 아미노, 니트로, 시아노, (C₁-C₃)알킬아미노, 임의로 1 내지 3 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₃)알킬 및 임의로 1 내지 3 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₃)알콕시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환체, 바람직하게는 0 내지 2 개의 치환체로 치환될 수 있고;

R₄는 수소, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₅는 수소, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₆는 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이다.

국제특허출원공개 제 WO-A-04/039367 호에는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이 기술되어 있다:

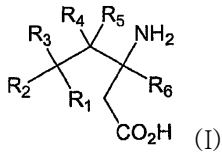


상기 식에서,

X는 O, S, NH 또는 CH₂이고 Y는 CH₂ 또는 직접 결합이거나, Y는 O, S 또는 NH이고 X는 CH₂이고;

R은 3원 내지 12원 시클로알킬, 4원 내지 12원 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 임의의 고리는 임의로, 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 히드록시카르보닐, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알케닐, (C₁-C₆)알키닐, (C₁-C₆)알콕시, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알킬아미노, 디-(C₁-C₆)알킬아미노, 아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬아미노(C₁-C₆)알킬, 디-(C₁-C₆)알킬아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실, (C₁-C₆)아실옥시, (C₁-C₆)아실옥시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)아실아미노, (C₁-C₆)알킬티오, (C₁-C₆)알킬티오카르보닐, (C₁-C₆)알킬옥소, (C₁-C₆)알콕시카르보닐, (C₁-C₆)알킬술포닐, (C₁-C₆)알킬술포닐아미노, 아미노술포닐, (C₁-C₆)알킬아미노술포닐, 디-(C₁-C₆)알킬아미노술포닐, 3원 내지 8원 시클로알킬, 4원 내지 8원 헤테로시클로알킬, 페닐 및 모노시클릭 헤테로아릴 중에서 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

국제특허출원공개 제 WO-A-05/030700 호에는 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용가능한 염이 기술되어 있다:



상기 식에서,

R₁은 수소 원자, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₂는 수소 원자, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₁과 R₂는, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 3원 내지 6원 시클로알킬 고리를 형성하고;

R₃는 수소 원자, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬-(C₁-C₃)알킬, 페닐, 페닐-(C₁-C₃)알킬, 피리딜 또는 피리딜-(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬 및 시클로알킬 잔기 또는 치환체는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자, 바람직하게는 0 내지 3 개의 불소 원자로 치환되고, 상기 페닐 및 피리딜 치환체 및 상기 페닐-(C₁-C₃)알킬 및 상기 피리딜-(C₁-C₃)알킬 치환체의 페닐 및 피리딜 잔기는 임의로, 클로로, 플루오로, 아미노, 니트로, 시아노, 히드록시, (C₁-C₃)알킬아미노, 임의로 1 내지 3 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₃)알킬 및 임의로 1 내지 3 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₃)알콕시 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환체, 바람직하게는 0 내지 2 개의 치환체로 치환되고;

R₄는 수소 원자, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₅는 수소 원자, 또는 임의로 1 내지 5 개의 불소 원자로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

R₄와 R₅는, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 3원 내지 6원 시클로알킬 고리를 형성하고;

R₆는 수소 원자 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

단 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 동시에 수소 원자는 아니다.

추가로 구체적인 알파-2-델타 리간드는 가바펜틴, 프레가발린, 3-메틸가바펜틴, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, (2S,4S)-4-(3-플루오로-페녹시메틸)-피롤리딘-2-카르복실산, (2S,4S)-4-(2,3-디플루오로벤질)-피롤리딘-2-카르복실산, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)프롤린, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-헵탄산 및 (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-옥탄산, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함한다.

가바펜틴은 수많은 환자에서의 통증의 치료에서 성공적으로 적용되어 왔다. 예를 들면, 문헌[M.Backonja et al., JAMA, 280, 1831-1836(1998)]에는 당뇨병의 말초 신경병증으로 인한 통증의 완화에 있어서 가바펜틴의 효능 및 안전성이 보고되어 있다. 플라시보를 투여받은 환자에 비해 가바펜틴으로 치료한 환자의 경우에 통증에 대한 1차 효능 척도 뿐만 아니라 수많은 2차 효능 척도 둘 다에서 통계학적으로 유의한 점수가 기록되었다. 가바펜틴을 투여받은 환자의 약 60%가, 환자 전반적 인상 척도(Patient Global Impression of Change)(이것은 1 내지 7의 점수로 표시되며, 1은 상태가 상당히 개선됨을 나타내고, 2는 중간 정도로 개선됨을 나타내고, 3은 최소로 개선됨을 나타내고, 4는 변화가 없음을 나타내고, 5는

최소로 악화됨을 나타내고, 6은 중간 정도로 악화됨을 나타내고, 7은 상당히 악화됨을 나타냄)에서 적어도 중간 정도의 개선(즉 1 또는 2의 점수)을 보였다. 문헌["A randomized, placebo-controlled trial", R.H.Dworkin et al., Neurology 60, 1274-1283(2003)]을 참고한다.

상기 연구에서 알 수 있는 바와 같이, 알 수 없는 이유 때문에, 가바펜틴과 같은 알파-2-델타 리간드를 사용한 치료에 불응성인, 통증, 특히 신경병증성 통증을 겪는 환자들이 여전히 일정 비율로 존재한다. 본 발명의 취지상, "치료에 불응성인 환자"란 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화(즉 3 이상의 점수)를 나타낸 환자로서 정의된다.

문헌[D.A.Simpson, Journal of Clinical Neuromuscular Disease, 3(2), 53-62(2001)]에는 가바펜틴이 통증성 당뇨병성 신경병증의 치료에 효과가 있다고 보고되어 있다. 이러한 문헌에는 추가로, 세로토닌과 노르에피네프린 둘 다의 재흡수의 잠재적 억제제일 뿐만 아니라 도파민 재흡수의 약한 억제제인 벤라팍신(venlafaxine)을 가바펜틴과 함께 투여받은 환자는, 통증 완화, 기분 장애 및 삶의 질에 있어서 상당한 개선을 보였다고 개시되어 있다. 저자는 벤라팍신과의 병용투여는 가바펜틴 단일요법에 불응성인 환자에 있어서 효과적이라고 결론지었다.

본 발명의 발명자들은, 놀랍게도, 높은 선택성의 노르에피네프린 재흡수 억제제인 (S,S)-레복세틴은 가바펜틴과 같은 알파-2-델타 리간드를 사용한 치료에 불응성인 환자에서 통증을 치료하는데 효과적이라는 것을 발견하였다. 이는, 종래기술 문헌의 교시를 근거로 예상했던 바와는 대조적인 것인데, 지금까지는 화합물이 가바펜틴에 불응성인 환자의 치료에서 효과적이라면, 이러한 화합물이 세로토닌과 노르에피네프린 둘 다의 재흡수 억제 활성을 가져야 한다고 생각해 왔다.

본 발명의 발명자들은 또한 놀랍게도, (S,S)- 및 라세미 레복세틴은 지적 능력 및 기분 향상제로서도 효능을 나타낸다는 것을 발견하였다.

발명의 요약

본 발명의 첫번째 양태에 따르면, 신경병증성 통증(당뇨병성 신경병증, 포진후 신경통, 암 신경병증, HIV 신경병증, 삼차신경통, 환지통, 수근관 증후군, 만성 알콜중독, 갑상선기능저하증, 요독증 또는 비타민 결핍으로 인한 신경병증성 통증, 중추성 뇌졸중후 통증, 및 다발경화증, 척수손상, 파킨슨병 및 간질로 인한 통증을 포함하는, 신경계의 병변 또는 기능부전으로 인한 통증으로서 정의됨); 침해수용성 통증(중간 내지 중증의 급성 침해수용성 통증을 포함), 암 통증(종양 관련 통증, 예를 들면 골통증, 두통, 안면 통증, 내장 통증, 항암치료와 관련된 통증, 예를 들면 화학치료후 증후군, 만성 외과수술후 통증 증후군, 방사선치료후 증후군, 및 암과 관련된 급성 통증 증후군, 예를 들면 화학치료 독성, 면역치료, 호르몬치료 및 방사선치료와 같은 치료적 상호작용으로 인한 것을 포함); 요통(추간관 탈출 또는 파열, 또는 요추후방관절, 천장관절, 척추주위근 또는 후종인대의 이상으로 인한 요통을 포함), 염증성 통증(관절통, 류마티스성 질환, 류마티스성 관절염 및 증상을 유발시키는 골관절염을 포함); 근골격계 장애(근육통, 척추염, 혈청-음성(비-류마티스성) 관절증, 비-관절 류마티즘, 디스트로피 결손형 근이양증, 글리코겐 분해, 다발성 근육염 및 화농성 근육염을 포함); 내장 통증, 예를 들면 심장 및 혈관 통증(협심증, 심근경색증, 승모관협착증, 심막염, 레이노 현상, 경화부종 및 골격근 허혈로 인한 통증을 포함); 위장장애로 인한 통증(소화기 내장 통증, 비-소화기 내장 통증, 기능성 장 장애(FBD), 염증성 장 질환(IBD), 위식도 역류, 소화불량, 과민성 장 증후군(IRS), 기능성 복통 증후군(FAPS), 크론병, 회장염 및 궤양성 대장염, 월경통, 골반통, 방광염 및 췌장염과 관련된 통증을 포함); 긴장/염좌로 인한 통증; 수술후 통증(임의의 유형의 외과수술 후의 통증); 외상후 통증; 화상; 신성 산통; 급성 통증; 중추신경계 손상; 두통(군집성 두통을 포함); 및 악안면 통증(치통 및 측두하악근막 통증을 포함) 중에서 선택된 통증 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도가 제공된다.

두번째 양태에서, 본 발명은 유효량의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간을 비롯한 포유동물에 있어서의 신경병증성 통증(당뇨병성 신경병증, 포진후 신경통, 암 신경병증, HIV 신경병증, 삼차신경통, 환지통, 수근관 증후군, 만성 알콜중독, 갑상선기능저하증, 요독증 또는 비타민 결핍으로 인한 신경병증성 통증, 중추성 뇌졸중후 통증, 및 다발경화증, 척수손상, 파킨슨병 및 간질로 인한 통증을 포함하는, 신경계의 병변 또는 기능부전으로 인한 통증으로서 정의됨); 침해수용성 통증(중간 내지 중증의 급성 침해수용성 통증을 포함), 암 통증(종양 관련 통증, 예를 들면 골통증, 두통, 안면 통증, 내장 통증, 항암치료와 관련된 통증, 예를 들면 화학치료후 증후군, 만성 외과수술후 통증 증후군, 방사선치료후 증후군, 및 암과 관련된 급성 통증 증후군, 예를 들면 화학치료 독성, 면역치료, 호르몬치료 및 방사선치료와 같은 치료적 상호작용으로 인한 것을 포함); 요통(추간관 탈출 또는 파열, 또는 요추후방관절, 천장관절, 척추주위근 또는 후종인대의 이상으로 인한 요통을 포함), 염증성 통증(관절통, 류마티스성 질환, 류마티스성 관절염 및 증상을 유발시키는 골관절염을 포함); 근골격계 장애(근육통, 척추염, 혈청-음성(비-류마티스성) 관절증, 비-관절 류마티즘, 디스트로피 결손형 근이양증, 글리코겐 분해, 다발성 근육염 및 화농성 근육염을 포함); 내장 통증, 예를 들면 심장 및 혈관 통증(협심증, 심근경색증, 승모관협착증, 심막염, 레이노 현상, 경화부종 및 골격근 허혈로 인한 통

증을 포함); 위장장애로 인한 통증(소화기 내장 통증, 비-소화기 내장 통증, 기능성 장 장애(FBD), 염증성 장 질환(IBD), 위식도 역류, 소화불량, 과민성 장 증후군(IRS), 기능성 복통 증후군(FAPS), 크론병, 회장염 및 궤양성 대장염, 월경통, 골반통, 방광염 및 채장염과 관련된 통증을 포함); 긴장/염좌로 인한 통증; 수술후 통증(임의의 유형의 외과수술 후의 통증); 외상후 통증; 화상; 신성 산통; 급성 통증; 중추신경계 손상; 두통(군집성 두통을 포함); 및 악안면 통증(치통 및 측두하악근막 통증을 포함) 중에서 선택된 통증 상태의 치료 방법을 포함한다.

세번째 양태에서, 본 발명은 알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자에서의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

네번째 양태에서, 본 발명은 추가로, 통증 치료가 필요한 알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자에게 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자에서의 통증 치료 방법을 제공한다.

다섯번째 양태에서, 본 발명은 추가로 지적 능력 또는 기분 향상제로서 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

여섯번째 양태에서, 본 발명은 지적 능력 또는 기분의 향상이 필요한 환자에게 유효량의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 지적 능력 또는 기분의 향상 방법을 제공한다.

본 발명의 기타 이점 및 바람직한 양태가 하기에 기술되어 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 용도 및 방법에서는, (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 사용할 수 있다. 본원에서 사용된 "광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴" 및 "(R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는"이라는 어구는 조성물이 (R,R)-레복세틴에 비해 (S,S)-레복세틴을 보다 많은 비율로 함유함을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 이러한 어구는 조성물이 90 중량% 이상의 (S,S)-레복세틴 및 10 중량% 이하의 (R,R)-레복세틴을 함유함을 의미한다. 더욱 바람직한 실시양태에서, 이러한 어구는 조성물이 97 중량% 이상의 (S,S)-레복세틴 및 3 중량% 이하의 (R,R)-레복세틴을 함유함을 의미한다. 더욱 더 바람직한 실시양태에서, 이러한 어구는 조성물이 99 중량% 이상의 (S,S)-레복세틴 및 1 중량% 이하의 (R,R)-레복세틴을 함유함을 의미한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 본원에서 사용된 "광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴" 및 "이의 (R,R)-입체이성질체를 실질적으로 함유하지 않는"이라는 어구는 조성물이 99 중량% 초과 (S,S)-레복세틴을 함유함을 의미한다. 상기 %는 조성물 내에 존재하는 레복세틴의 총량을 기준으로 한다.

본 발명의 첫번째 및 두번째 양태는 앞에서 열거된 통증 상태 중에서 선택된 통증 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

본원에서 사용된 "치료"라는 용어는 치유적, 예방적 및 완화적 치료를 지칭한다는 것을 알 것이다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴은 염기성 기를 함유하므로, 산과 반응함으로써, 제약상 허용가능한 염으로 변환될 수 있다.

적합한 산부가염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예는 아세트산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 베실산염, 중탄산염/탄산염, 이황산염/황산염, 붕산염, 캄실산염, 시트르산염, 에디실산염, 에실산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루세프산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 옥플루오르화인산염, 히벤즈산염, 염산염/염화물, 브롬화수소산염/브롬화물, 요오드화수소산염/요오드화물, 이세티온산염, 락트산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메실산염, 메틸황산염, 나프틸산염, 2-나프실산염, 니코틴산염, 질산염, 오로트산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 인산염/수소인산염/이수소인산염, 당산염, 스테아르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 토실산염 및 삼플루오르화아세트산염을 포함한다. 염의 바람직한 예는 메실산염, 푸마르산염 및 숙신산염을 포함하고, 숙신산염이 특히 바람직하다.

적합한 염을 재검토하려면, 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl 및 Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]을 참고한다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 용액과 원하는 산을 적당하게 혼합함으로써, (S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 제약상 허용 가능한 염을 통상적인 방식으로 용이하게 제조할 수 있다. 염이 용액으로부터 침전될 수 있고, 이것을 여과하여 수집하거나 용매를 증발시킴으로써 회수할 수 있다. 염 내에서의 이온화도는 완전 이온화 내지 거의 비-이온화의 범위로 다양할 수 있다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 결정질 또는 비결정질 물질로서 투여할 수 있다. 이것을 예를 들면 침전, 결정화, 동결건조, 분무건조 또는 증발건조와 같은 방법을 사용하여, 고체 플러그, 분말 또는 필름으로서 수득할 수 있다. 극초단파 또는 라디오파 건조를 이러한 목적에 사용할 수 있다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 단독으로 또는 1종 이상의 기타 약물과의 조합(또는 이들의 임의의 조합)으로서 투여할 수 있다. 일반적으로, 이것을 1종 이상의 제약상 허용가능한 부형제와 함께 제제로서 투여할 수 있다. "부형제"라는 용어는 본원에서는 본 발명의 화합물 이외의 임의의 성분을 기술하는데 사용된다. 부형제는 특정 투여방식, 용해도 및 안정성에 미치는 부형제의 효과, 및 제형의 본질에 따라 크게 다르게 선택될 것이다.

해당 분야의 숙련자라면 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 전달에 적합한 제약 조성물 및 이의 제조 방법을 명백하게 알고 있을 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법을 예를 들면 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", 제 19 판 (Mack Publishing Company, 1995)]에서 찾을 수 있다.

본 발명에 따라, (S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 경구 투여할 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관에 들어가도록 연하를 포함할 수 있고, 화합물이 구강으로부터 바로 혈류로 들어가도록 흡입 또는 설하 투여를 사용할 수 있다.

경구 투여에 적합한 제제는 고체 제제, 예를 들면 정제, 입자, 액체 또는 분말을 함유하는 캡슐, 로젠지(액체-충전된 것을 포함), 저작정, 멀티- 및 나노-입자, 겔, 고용체, 리포솜, 필름(점막부착형을 포함), 오벌(ovule), 분무제 및 액체 제제를 포함한다.

액체 제제는 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제제를 연질 또는 경질 캡슐 내의 충전제로서 사용할 수 있고, 이것은 전형적으로 담체, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스, 또는 적합한 오일, 및 1종 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함한다. 예를 들면 사제로부터 분배된 고체를 물에 타서, 액체 제제를 제조할 수도 있다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴을, 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, Liang 및 Chen(2001)]에 기술된 바와 같은 속용해성, 속봉해성 제형으로서 사용할 수도 있다.

정제 제형의 경우, 투여량에 따라서는, 약물은 제형의 1 내지 80 중량%, 더욱 전형적으로는 제형의 5 내지 60 중량%를 구성할 수 있다. 약물 외에도, 정제는 일반적으로 봉해제를 함유한다. 봉해제의 예는 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세정질 셀룰로스, 저급 알길-치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 전분, 전호화 전분 및 알긴산나트륨을 포함한다. 일반적으로 봉해제는 제형의 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 내지 20 중량%를 구성한다.

결합제는 일반적으로 응집성을 정제 제제에 부여하는데 사용된다. 적합한 결합제는 미세정질 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 고무, 폴리비닐피롤리돈, 전호화 전분, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 정제는 희석제, 예를 들면 락토스(일수화물, 분무건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세정질 셀룰로스, 전분 및 인산수소칼슘 이수화물을 함유할 수도 있다.

정제는 임의로 표면활성제, 예를 들면 소듐 라우릴 술페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 활택제, 예를 들면 이산화규소 및 활석을 포함할 수도 있다. 이들이 존재하는 경우, 표면활성제는 정제의 0.2 내지 5 중량%를 구성할 수 있고, 활택제는 정제의 0.2 내지 1 중량%를 구성할 수 있다.

정제는 일반적으로 윤활제, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 스테아르산마그네슘과 소듐 라우릴 술페이트의 혼합물을 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3 중량%를 구성한다.

기타 가능한 성분은 향산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛-은폐제를 포함한다.

예시적인 정제는 약 80% 이하의 약물, 약 10 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 내지 약 10 중량%의 봉해제, 및 약 0.25 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다.

정제 블렌드를 직접 또는 롤러로써 압축시켜 정제를 형성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부를 또 다르게는 습식-, 건식- 또는 용융-과립화, 용융 응고, 또는 정제화 전에 압출할 수 있다. 최종 제제는 1개 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있고, 심지어는 캡슐화될 수도 있다.

정제의 제조 방법은 문헌["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 제 1 권", H.Lieberman 및 L.Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980(ISBN 0-8247-9618-X)]에 논의되어 있다.

경구 투여용 고체 제제를 속방출형 및/또는 변형-방출형이 되도록 제조할 수 있다. 변형-방출형 제제는 지연-방출형, 지속-방출형, 펄스-방출형, 제어-방출형, 표적화-방출형 및 프로그래밍화-방출형을 포함한다.

본 발명의 목적에 적합한 변형-방출형 제제는 미국특허 제 6,106,864 호에 기술되어 있다. 고에너지 분산액 및 삼투 및 코팅된 입자와 같은 기타 적합한 방출 기술에 관한 상세한 정보는 문헌[Verma et al., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]에 기술되어 있다. 슈잉검을 사용하여 제어-방출을 달성하는 것이 WO 00/35298에 기술되어 있다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 혈류, 근육 또는 내부 기관에 직접 투여할 수도 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 초내, 심실내, 요도내, 흉내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘(미세 바늘을 포함) 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 기술을 포함한다.

비경구 제제는 전형적으로 부형제, 예를 들면 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는 3 내지 9의 pH)를 함유할 수 있는 수용액이지만, 어떤 경우에는, 보다 적합하게는 멸균 비-수성 용액으로서 제조되거나 발열원을 갖지 않는 멸균수와 같은 적합한 비히클과 함께 사용되는 건조 형태로서 제조될 수 있다.

해당 분야의 숙련자에게 공지된 표준 제약 기술을 사용하여, 멸균 상태에서 예를 들면 동결건조를 사용한 비경구 제제의 제조를 용이하게 수행할 수 있다.

비경구 용액의 제조에 사용되는 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 용해도를, 용해도-개선제를 도입시킴과 같은 적당한 배합 기술을 사용하여, 증가시킬 수 있다.

비경구 투여용 제제를 속방출형 및/또는 변형-방출형 제제로서 제조할 수 있다. 변형-방출형 제제는 지연-방출형, 지속-방출형, 펄스-방출형, 제어-방출형, 표적화-방출형 및 프로그래밍화-방출형을 포함한다. 따라서 본 발명의 화합물을, 활성 화합물을 변형-방출하는 이식된 데포(depot)로서 투여하기 위한, 고체, 반고체 또는 요변성 액체로서 제조할 수 있다. 이러한 제제의 예는 약물-코팅된 스텐트 및 PGLA 미소구체를 포함한다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 피부 또는 점막에 국소적으로 투여(즉 피부 또는 경피 투여)할 수도 있다. 이러한 목적에 전형적인 제제는 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 산제, 드레싱, 발포제, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 밴드 및 미세유화액을 포함한다. 리포솜도 사용할 수 있다. 전형적인 담체는 알콜, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투개선제를 도입시킬 수도 있는데, 예를 들면 문헌[J Pharm Sci, 88(10), 955-958, Finnin 및 Morgan(1999년 10월)]을 참고한다.

기타 국소 투여 수단은 전기영동, 이온영동, 음성영동, 초음파영동, 및 미세바늘 또는 바늘 없는(예를 들면 파우더젝트(Powderject, 등록상표), 바이오젝트(Bioject, 등록상표) 등) 주사를 포함한다.

국소 투여용 제제를 속방출형 및/또는 변형-방출형으로 제조할 수 있다. 변형-방출형 제제는 지연-방출형, 지속-방출형, 펄스-방출형, 제어-방출형, 표적화-방출형 및 프로그래밍화-방출형을 포함한다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴을, 비강내로 또는 흡입에 의해, 전형적으로는 건조 분말 흡입기로부터 건조 분말의 형태(단독으로, 또는 혼합물로서, 예를 들면 락토스와와 건조 블렌드로서, 또는 예를 들면 포스파티딜콜린과 같은 인지질과 혼합된 혼합 성분 입자로서)로서 투여하거나, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 같은

적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않는, 가압 용기, 펌프, 분무기, 아토마이저(atomiser)(바람직하게는 미세한 연무를 제공하도록 전기유체역학을 이용하는 아토마이저), 또는 네블라이저(nebuliser)로부터의 에어로졸 분무로서 투여할 수 있다. 비강내 투여의 경우, 분말은 생접착제, 예를 들면 키토산 또는 시클로텍스트린을 포함할 수 있다.

가압 용기, 펌프, 분무기, 아토마이저 또는 네블라이저는, 예를 들면 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성 물질을 분산, 가용화 또는 확산시키기에 적합한 또 다른 물질, 또는 용매로서의 추진제, 및 임의적 계면활성제, 예를 들면 소르비탄 트리올레이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 용액 또는 현탁액을 함유한다.

약물을, 건조 분말 또는 현탁액 제제에 사용하기 전에, 흡입에 의한 전달에 적합한 크기(전형적으로 5 마이크론 미만)가 되게 미분시킨다. 이를, 임의의 적당한 분쇄 방법, 예를 들면 나선 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하는 초임계 유체 처리, 고압 균질화 또는 분무 건조를 사용하여, 달성할 수 있다.

흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐(예를 들면 젤라틴 또는 HPMC로부터 제조됨), 블리스터 및 카트리지를, (S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 분말 혼합물, 적합한 분말 기재, 예를 들면 락토스 또는 전분, 및 성능개선제, 예를 들면 1-류신, 만니톨 또는 스테아르산마그네슘을 함유하도록 제조할 수 있다. 락토스는 무수물이거나, 일수화물의 형태일 수 있고, 바람직하게는 후자이다. 기타 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프럭토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.

미세한 연무를 제공하도록 전기유체역학을 이용하는 아토마이저에서 사용하기에 적합한 용액 제제는 1회 작동시 1 μ g 내지 20mg의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 함유할 수 있고, 작동 부피는 1 내지 100 μ l의 범위일 수 있다. 전형적인 제제는 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 염화나트륨을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용될 수 있는 대체 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

적합한 향미제, 예를 들면 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예를 들면 사카린 또는 사카린 소디움을, 흡입/비강내 투여용으로 의도된 본 발명의 제제에 첨가할 수 있다.

예를 들면 폴리(DL-락트산-코글리콜산)(PLGA)을 사용하여, 흡입/비강내 투여용 제제를 속방출형 및/또는 변형-방출형으로 제조할 수 있다. 변형-방출형 제제는 지연-방출형, 지속-방출형, 펄스-방출형, 제어-방출형, 표적화-방출형 및 프로그래밍 방출형을 포함한다.

건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우, 단위 투여량은, 계량된 양을 전달하는 밸브를 통해 결정된다. 본 발명에 따르는 단위 투여량은 전형적으로 계량된 투여량 또는 "퍼프(puff)"를 투여하도록 조정된다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴을, 전형적으로는 등장성의, pH-조절된, 멸균 식염수 중의 미립화 현탁액 또는 용액의 액적 형태로서, 눈 또는 귀에 직접 투여할 수도 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 기타 제제는 연고, 생분해성(예를 들면 흡수성 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성(예를 들면 실리콘) 이식물, 웨이퍼, 렌즈 및 입상 또는 소포성 시스템, 예를 들면 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예를 들면 가교결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히아루론산, 셀룰로스성 중합체, 예를 들면 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로다당류 중합체, 예를 들면 겔란검을 보존제, 예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 도입시킬 수 있다. 이러한 제제를 이온영동으로써 전달할 수도 있다.

눈/귀 투여용 제제를 속방출형 및/또는 변형-방출형으로 제조할 수 있다. 변형-방출형 제제는 지연-방출형, 지속-방출형, 펄스-방출형, 제어-방출형, 표적화-방출형 및 프로그래밍 방출형을 포함한다.

바람직하게는, 조성물(예를 들면 정제, 사제 또는 캡슐)의 1일 투여량은 약 0.1 내지 약 10 mg의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 함유한다. 더욱 바람직하게는, 각 투여량의 조성물은 약 0.5 내지 약 10 mg의 활성 성분 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 함유한다. 이러한 제형은 약 0.5 내지 약 2.5 mg의 1일 전체 투여량을 1회 또는 2회로 경구 투여할 수 있게 허용한다. 이는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 또는 2.5 mg의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴을 함유하는 정제를 허용한다.

본 발명에 따르면, (S,S)-레복세틴은 알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자에서의 통증 치료에 유용하다. 본 발명의 취지상, "알파-2-델타 리간드에 불응성인 환자"란, 알파-2-델타 리간드를 투여받을 때, 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화를 보인, 즉 3 이상의 점수를 보인 환자로서 정의된다.

한 실시양태에서, 알파-2-델타 리간드는 가바펜틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 따라서 바람직한 실시양태에서, 본 발명은, 가바펜틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염에 불응성인 환자(다른 말로 하자면, 가바펜틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여받을 때, 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화를 보인, 즉 3 이상의 점수를 보인 환자)의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 알파-2-델타 리간드는 프레가발린 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 따라서 바람직한 실시양태에서, 본 발명은, 프레가발린 또는 이의 제약상 허용가능한 염에 불응성인 환자(다른 말로 하자면, 프레가발린 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여받을 때, 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화를 보인, 즉 3 이상의 점수를 보인 환자)의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 알파-2-델타 리간드는 [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로-[3.2.0]헵트-6-일]아세트산 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 따라서 바람직한 실시양태에서, 본 발명은, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로-[3.2.0]헵트-6-일]아세트산 또는 이의 제약상 허용가능한 염에 불응성인 환자(다른 말로 하자면, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로-[3.2.0]헵트-6-일]아세트산 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여받을 때, 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화를 보인, 즉 3 이상의 점수를 보인 환자)의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 알파-2-델타 리간드는 (1a,3a,5a)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 따라서 바람직한 실시양태에서, 본 발명은, (1a,3a,5a)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 또는 이의 제약상 허용가능한 염에 불응성인 환자(다른 말로 하자면, (1a,3a,5a)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여받을 때, 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화를 보인, 즉 3 이상의 점수를 보인 환자)의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 알파-2-델타 리간드는 (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 따라서 바람직한 실시양태에서, 본 발명은, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린 또는 이의 제약상 허용가능한 염에 불응성인 환자(다른 말로 하자면, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여받을 때, 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화를 보인, 즉 3 이상의 점수를 보인 환자)의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 알파-2-델타 리간드는 (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)프롤린 또는 이의 제약상 허용가능한 염이다. 따라서 바람직한 실시양태에서, 본 발명은, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)프롤린 또는 이의 제약상 허용가능한 염에 불응성인 환자(다른 말로 하자면, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)프롤린 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 투여받을 때, 환자 전반적 인상 척도에서 최소의 개선 또는 악화를 보인, 즉 3 이상의 점수를 보인 환자)의 통증 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 (R,R)-레복세틴을 실질적으로 함유하지 않는 광학적으로 순수한 (S,S)-레복세틴 또는 이의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다.

(S,S)- 또는 라세미 레복세틴은 본 발명에 따라 신경병증성 통증의 치료에 사용될 수 있다. 신경병증성 통증의 치료에 있어서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 활성을 하기 시험 프로토콜에 따라 측정할 수 있다.

동물: (영국 켄트 마게이트 소재의) 찰스 리버(Charles River)에서 입수된 수컷 스프라그 돌레이(Sprague Dawley) 래트(200 내지 250 g)를 6마리씩 무리지어 우리에 넣는다. 모든 동물을 12시간의 명/암 주기에서(07:00에 조명을 밝힘) 물과 음식을 임의대로 주면서 관리한다. 모든 실험은, 약물 치료 여부를 알지 못하는 관찰자에 의해 수행되었다.

래트에서의 CCI 수술

동물을 이소플루란으로 마취한다. 이전에 문헌[Bennett and Xie, 1988]에 의해 기술된 바와 같이, 좌골신경을 결찰한다. 이러한 과정 동안에는 동물을 자동보온 담요 상에 놓는다. 수술 준비가 끝난 후, 대퇴이두근을 통해 둔개를 수행함으로써,

총좌골 신경을 대퇴부 중앙에서 노출시킨다. 좌골 삼분지 근처에서 약 7mm의 신경을 조직으로부터 떼어내고 4개의 결찰사(4-0 실크)를 상기 신경 주위에 약 1 mm의 간격을 두고 느슨하게 묶는다. 절개부를 여러 층으로 나누어 봉합하고, 상처를 국소용 항생제로 치료한다.

이질통의 평가

세메스-웨인스테인 본 프레이 헤어(Semmes-Weinstein von Frey hair; 미국 일리노이주 소재의 스톨팅(Stoelting))를 사용하여 정적 이질통을 측정한다. 동물을, 발바닥으로의 접근을 허용하도록, 바닥이 철망으로 된 우리에 넣는다. 실험을 시작하기 전에, 동물을 이러한 환경에 적응시킨다. 동물의 오른쪽 뒷발의 발바닥 표면을, 강도가 높아지는 순서(0.7, 1.2, 1.5, 2, 3.6, 5.5, 8.5, 11.8, 15.1 및 29 g)의 본 프레이 헤어로 6초 이하 동안 건드림으로써 정적 이질통을 시험한다. 일단 움츠림 반응이 일어나면, 강도가 그 다음으로 약한 본 프레이 헤어부터 시작하여, 아무런 반응이 일어나지 않을 때까지 발을 재시험한다. 가장 강도가 센 29g의 헤어는 반응을 일으킬 뿐만 아니라 발을 들어올리게 하므로, 한계점(cut off point)이다. 반응을 일으키는데 요구되는 가장 낮은 강도는 PWT(g으로 표시)로서 기록된다.

뒷발의 발바닥 표면을 면봉으로 가볍게 침으로써 동적 이질통을 평가한다. 일반적 운동 활동을 기록하는 것을 피하기 위해서, 활동적이지 않은, 환경에 완전히 적응된 래트를 사용하여 본 절차를 수행하도록 주의한다. 매시점마다 3회 이상의 측정을 수행하며, 그것을 평균내어 발 움츠림 잠복기(PWL)를 수득한다. 15초 이내에 어떤 반응도 일어나지 않으면, 이 절차를 종결하고, 동물이 이러한 움츠림 시간을 갖는 것으로 한다. 따라서 15초는 효과적으로 움츠림이 없음을 나타낸다. 움츠림 반응은 종종 발을 반복적으로 주춤거리거나 핥음을 동반한다. 면봉으로 치기 8초 전에, 동물이 면봉의 자극에 반응한다면, 동적 이질통이 존재하는 것으로 본다.

(S,S)- 및 라세미 레복세틴을 본 발명에 따라 침해수용성 통증의 치료에 사용할 수도 있다. 침해수용성 통증의 치료에 있어서의 (S,S)- 및 라세미 레복세틴의 활성을 하기 시험 프로토콜에 따라 측정할 수 있다.

핫플레이트

실험 절차: 찰스 리버 수컷 스프라그 돌레이 래트(75 내지 200 g)를 55±5 °C로 유지되는 핫플레이트(이탈리아 소재의 우고 바실(Ugo Basile)) 상에 놓는다. 동물을 핫플레이트 상에 놓은 시점과 앞발 또는 뒷발을 핥거나 흔들거나 표면으로부터 뛰어오른 시점 사이의 시간을 측정한다. 기준선(baseline) 측정을 수행하고, 약물 투여 후에 동물을 재평가한다. 핫플레이트 잠복기에 대한 한계시간은 조직 손상을 방지하기 위해 20초로 설정된다.

난소자궁적출(OVX)

실험 절차: 찰스 리버 암컷 스프라그 돌레이 래트(175 내지 200 g)를 마취실에 넣고 2% 이소플루란 O₂ 혼합물로 마취시킨다. 수술 동안, 노즈콘(nose cone)을 통해 마취를 유지한다. OVX를 백선에서 중앙 절개부(길이 2cm)를 통해 수행하며, 그 동안에는 동물을 가열담요 상에 둔다. 난소 인대 및 경부를, 싱글 클램프 기술(single clamp technique)을 사용하여, 5-0 실크로써 결찰한다. 이어서 난소 및 자궁을 적출한다. 복벽을 4가닥의 단순 단절 봉합사를 사용하여 봉합하고, 4개의 상처 클립을 사용하여 피부를 봉합한다. 곧이어 수술 동물을 개별 플렉시글래스 챔버에 넣는다. 일단 동물이 마취에서 깨어나면, 다양한 시점에서 30분 동안 동물의 복부의 자세를 기록한다. 기록된 자세는 곱사등 자세, 뒷다리를 안쪽으로 움직임으로써 복부 근육이 수축하는 자세, 신체를 쭉 펴는 자세, 및 바닥에 대해 하복부를 짓누르는 자세이다. 이러한 각 거동을 하나의 자세로서 기록한다.

브레난(Brennan)

실험 절차: 찰스 리버 수컷 스프라그 돌레이 래트(125 내지 250 g)를 마취실에 넣고 2% 이소플루란 O₂ 혼합물로 마취시킨다. 수술 동안, 노즈콘을 통해 마취를 유지한다. 오른쪽 뒷발의 발바닥을 50% 에탄올로 세정한다. 발바닥의 피부 또는 근육을 통해, 발뒤꿈치의 근위 가장자리부터 0.5 cm 떨어진 곳에서부터 시작하여 발끝까지, 11호 칼날을 사용하여, 종방향 길이 1 cm의 절개부를 만든다. 족저근을 검자를 사용하여 들어올리고 종방향으로 절개하며, 근육 기점과 착점은 그대로 둔다. 조심스럽게 눌러 지혈한 후, 피부를 꼬인 실크로 된 단순 봉합사 2가닥을 사용하여 봉합한다.

거동 종결점 측정

짧은 자극 이질통

실험 절차: 이질통을 평가하기 전에, 동물을 바닥이 철망으로 된 시험 우리에 적응시킨다. 동물의 뒷발의 발바닥 표면에, 강도가 높아지는 순서(0.6, 1, 1.4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 및 26 g)의 본 프레이 헤어(미국 일리노이주 우드데일 소재의 스톨팅)를 적용함으로써 좁은 자극 이질통을 시험한다. 각 본 프레이 헤어, 최장 6초 동안 또는 움츠림 반응이 일어날 때까지, 발에 적용한다. 일단 본 프레이 헤어에 대해 움츠림 반응이 일어나면, 움츠림을 일으킨 본 프레이 헤어보다 낮은 강도의 필라멘트부터 시작하여 강도가 낮아지는 순서로 나머지 필라멘트를 사용하여, 아무런 반응이 일어나지 않을 때까지 발을 재시험한다. 가장 강도가 센 29g의 헤어는 반응을 일으킬 뿐만 아니라 발을 들어올리게 하므로, 한계점이다. 각 동물의 양쪽 뒷발을 이러한 방식으로 시험한다. 반응을 일으키는데 요구되는 가장 낮은 강도는 발 움츠림 역치(PWT)(g으로 표시)로서 기록된다. 정상적인 래트에는 해가 없는 4g 이하의 자극에 동물이 반응한다면, 정적 이질통이 존재한다고 본다.

동적 이질통

실험 절차: 뒷발의 발바닥 표면을 면봉으로 가볍게 침으로써 동적 이질통을 평가한다. 일반적 운동 활동을 기록하는 것을 피하기 위해서, 활동적이지 않은, 환경에 완전히 적응된 래트를 사용하여 본 절차를 수행하도록 주의한다. 매시점마다 2회 이상의 측정을 수행하며, 그것을 평균내어 발 움츠림 잠복기(PWL)를 수득한다. 15초 이내에 어떤 반응도 일어나지 않으면, 이 절차를 종결하고, 동물이 이러한 움츠림 시간을 갖는 것으로 한다. 따라서 15초는 효과적으로 움츠림 없음 시간을 나타낸다. 움츠림 반응은 종종 발을 반복적으로 주춤거리거나 핥음을 동반한다. 면봉으로 치고 나서 8초 이내에, 동물이 면봉의 자극에 반응한다면, 동적 이질통이 존재하는 것으로 본다.

복사열 발 움츠림

실험 절차: 하그리브스(Hargreaves) 등(1988)의 방법을 변형한 방법에 따르는, 래트 발바닥 시험(이탈리아 소재의 우고 바실)을 사용하여 열적 발 움츠림을 평가한다. 래트를 높은 유리 탁자 상의 3개의 개별 퍼스펙스 상자로 이루어진 장치에 적응시킨다. 이동식 복사열 공급원을 탁자 밑에 놓고, 뒷발에 조준하고, 발 움츠림 잠복기(PWL)를 기록한다. 조직 손상을 방지하기 위한 22.5s의 한계점이 자동적으로 생긴다. PWL을 각 동물의 양쪽 뒷발에 대해 2 내지 3 회 측정하고, 그것을 평균내어 왼쪽 뒷발과 오른쪽 뒷발에 대한 기준선을 정한다. 이 장치들, 약 10 초의 PWL을 제공하도록 보정한다.

체중 부하

실험 절차: 동물을 "인커패시턴스(incapacitance) 시험기"(영국 노포크 디스 소재의 린톤 인스트루먼트즈(Linton Instruments))를 사용하여 체중-부하 시험에서의 과민증에 대해 시험하였다. 래트를, 앞다리가 퍼스펙스 경사 위에 있도록 위치시키고, 각 뒷발 밑에 있는 힘변환기를 사용하여, 뒷다리 체중 분포를 측정한다. 각 동물을 장치 내에 넣고, 뒷발에 의한 체중 부하를 기록한다. 같은쪽 (손상된) 발의 체중 부하를 반대쪽 (정상) 발의 체중 부하로부터 뺄으로써 체중 부하의 차를 계산하여 원자료를 형성한다.

(S,S)- 및 라세미 레복세틴을 본 발명에 따라 염증성 통증의 치료에 사용할 수도 있다. 염증성 통증의 치료에 있어서의 (S,S)- 및 라세미 레복세틴의 활성을 하기 시험 프로토콜에 따라 측정할 수 있다.

래트에서의 CFA-유도된 체중 부하 결손

생후 7주된 수컷 SD 래트를 밤새 단식시킨다. 액체 파라핀(와코(Wako)) 100 μ l 중의 CFA(결핵균(Mycobacterium Tuberculosis) H37 RA(디프코 래보러토리즈(Difco Laboratories) 300 μ g)를 래트의 오른쪽 뒷발의 발바닥에 주사한다. CFA를 투여한 지 2일 후, 왼쪽(같은쪽) 다리와 오른쪽(반대쪽) 다리의 뒷발 체중분포의 변화를, 린톤 인커패시턴스 시험기(영국 린톤 인스트루멘테이션(Linton Instrumentation))를 사용하여, 통증 지수로서 측정한다. 0.1 % MC(와코)에 현탁된 시험 화합물을 체중 100g당 1 ml의 부피로 경구 투여한다. 각 동물을 장치 내에 넣고, 약물 투여하기 전 및 약물 투여한 지 1시간, 2시간 및 4시간 후에, 뒷발에 의한 체중 부하를 측정한다.

래트에서의 카라기닌-유도된 기계적 통각과민증

생후 4주된 수컷 SD 래트를 밤새 단식시킨다. λ -카라기닌(식염수 중 1% w/v 용액 0.1 ml, 즈시카가쿠(Zushikagaku))를 발바닥에 주사함으로써 통각과민증을 유도한다. 카라기닌을 주사한 지 5.5 시간 후, 시험 화합물(체중 100g당 0.1% 메틸 셀룰로스 1ml)을 경구 투여한다. 카라기닌을 주사한 지 3.5 시간, 4.5 시간, 6.5 시간 및 7.5 시간 후 통증측정기(analgesimeter)(우고 바실)를 사용하여 발 움츠림 역치(g으로 표시)를 측정한다(문헌[Randall L.O. & Selitto I.J., Arch.Int.Pharmacodyn. 111, 409-419, 1957]을 참고).

랫트에서의 카라기닌-유도된 열적 통각과민증

생후 4주된 수컷 SD 랫트를 밤새 단식시킨다. λ -카라기닌(식염수 중 1% w/v 용액 0.1 ml, 즈시카가쿠)를 랫트의 오른쪽 뒷발의 발바닥에 주사함으로써 통각과민증을 유도한다. 카라기닌을 주사한 지 5 시간 후, 시험 화합물(체중 100g당 0.1% 메틸셀룰로스 1ml)을 경구 투여한다. 랫트를 발바닥 시험 장치(우고 바실)의 플라스틱 우리에 넣고, 이동식 복사열 공급원을 랫트의 오른쪽 뒷발에 조준한다. 카라기닌을 주사하기 전 및 카라기닌을 주사한 지 3시간, 4시간, 6시간 및 7 시간 후에, 열적 발-움츠림 잠복기(초)를 측정한다.

(S,S)- 및 라세미 레복세틴을 본 발명에 따라 내장 통증의 치료에 사용할 수도 있다. 내장 통증의 치료에 있어서의 (S,S)- 및 라세미 레복세틴의 활성을 하기 시험 프로토콜에 따라 측정할 수 있다.

몇몇 모델이, (S,S)- 및 라세미 레복세틴이 내장 장애의 치료에 효과적인지를 결정하는데 사용될 수 있다. 이러한 모델은 LPS 모델(문헌[Eutamene H et al., J Pharmacol Exp Ther 2000 295(1):162-7]을 참고), TNBS 모델(문헌[Diop L. et al., Gastroenterology 1999, 116, 4(2):A986]을 참고), IBD 모델(문헌[Clemett D, Markham A, Drugs 2000 4월; 59(4):929-56]을 참고), 채장 통증 모델(문헌[Isla AM, Hosp Med 2000 6월; 61(6):386-9]을 참고) 및 비-소화기 내장 통증 모델(문헌[Boucher M et al., J Urol 2000 7월; 164(1):203-8]을 참고)을 포함한다.

랫트에서의 TNBS-유도된 만성 내장 이질통

깨어있는 랫트에서의 결장 팽창의 본 실험 모델에서는, 트리니트로벤젠술폰산(TNBS)을 근위 결장에 미리 주사함으로써 내장 통증 역치를 낮춘다.

물질 및 방법: 체중이 340 내지 400 g인 수컷 스프라그-돌레이 랫트를 사용한다. 동물을 조절된 환경($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ 의 습도, 오전 8:00에서 오후 8:00까지 조명을 밝힘)에서 3마리씩 우리에 넣는다. 0일째에, 마취 상태에서(케타민 80 mg/kg, 복강내투여; 아세프로마진 12 mg/kg, 복강내투여), TNBS(에탄올 30% 중 50 mg/kg) 또는 대조 랫트의 경우에는 식염수(1.5 ml/kg)를 근위 결장벽(맹장에서 1cm 떨어지게)에 주사한다. 수술 후, 동물을 개별적으로 폴리프로필렌 우리에 넣고, 조절된 환경($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ 의 습도, 오전 8:00에서 오후 8:00까지 조명을 밝힘)에서 7일 동안 관리한다. TNBS를 투여한 지 7일 후에, 풍선(길이 5 내지 6 cm)을 항문으로 삽입하고, 카테터를 꼬리 기부에 테이프로 감음으로써 제자리에 고정시킨다(풍선 끝이 항문으로부터 5 cm 밖으로 나옴). 결장 팽창 주기를 수행하기 1시간 전에 시험 화합물을 경구 투여하고, 풍선을, 0 mmHg으로부터 7 mmHg까지, 각 단계마다 5 mmHg(0.667 kPa)씩 30초 동안, 점차 부풀린다. 표준 자동압력 조절장치(barostat)를 사용하여 각 결장 팽창 주기를 제어한다. 역치(mmHg)는 최초 복부 수축을 유발한 압력에 상응하며, 이 때 팽창 주기를 중단한다. 동일한 동물에 대해 4회의 팽창 주기를 수행한 후에, 결장 역치를 결정한다.

랫트에서의 LPS-유도된 직장 과민증

박테리아 지질다당(LPS)의 복강내투여는 깨어있는 랫트에서 직장 통각과민증을 유도한다고 알려져 있다.

물질 및 방법: 동물을 근전도검사를 위해 외과수술 처치를 한다: 랫트에 아세프로마진(0.6 mg/kg) 및 케타민(120 mg/kg)을 복강내투여함으로써 랫트를 마취한다. 3개의 전극으로 이루어진 3개의 그룹을 복부 외경사근에, 서혜부 인대 바로 위에 이식한다. 전극을 목 뒤쪽에서 노출시키고 피부에 부착된 유리관으로 보호한다. 동물을 개별적으로 폴리프로필렌 우리에 넣고 온도-조절된 방(21°C)에서 관리한다. 먹이(프랑스 에피너리 소재의 UAR 펠렛(UAR pellets)) 및 물을 임의대로 공급한다.

수술 후 5일째에 근전도검사를 시작한다. 뇌파측정기(프랑스 파리 소재의 미니 VIII 알바(Mini VIII Alvar))를 사용하여, 저주파 신호($< 3\text{Hz}$)를 없애기 위해 짧은 시간상수(0.03초) 및 3.6 cm/분의 종이 속도를 사용하여, 복부 가로무늬근의 전기적 활성을 기록한다. 극파(spike burst)가 복부 수축의 지표로서 기록된다.

팽창 절차: 랫트를 플라스틱 터널(직경 6 cm \times 길이 25 cm)에 넣는데, 여기서는 풍선이 손상되는 것을 방지하기 위해, 랫트는 움직이거나 탈출하거나 몸을 돌릴 수 없다. 실험 동안 스트레스 반응을 최소화하기 위해서, 직장 팽창 전 4일 동안 동물을 이러한 환경에 적응시킨다. 팽창에 사용된 풍선은 동맥 색전적출용 카테터(포가티(Fogarty), 에드워즈 래보러토리즈 인코포레이티드(Edwards Laboratories Inc.))이다. 풍선(직경 2 mm \times 길이 2 cm)을, 항문으로부터 1 cm 떨어지게 직장

삽입함으로써 직장 팽창을 수행하고, 카테터를 꼬리 기부에 고정시킨다. 풍선을, 미온수를 사용하여, 0 ml로부터 1.2 ml까지, 각 단계마다 0.4 ml씩 5분 동안, 점차 부풀린다. 가능한 누수를 감지하기 위해서, 팽창 주기가 끝날 즈음에 주사기로 물을 완전히 제거함으로써, 풍선으로 주입되는 물의 부피를 점검한다.

실험 프로토콜: 래트에 LPS(1 mg/kg(대장균(*Escherichia coli*), 혈청형 O111:B4) 미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마-알드리치 케미칼 캄파니(Sigma-Aldrich Chemical Co.)) 또는 이의 비히클을 복강내 주사하고, 이것을 투여한 지 9 시간 및 12시간 후 직장 팽창과 동시에 복부 수축의 근전도검사를 수행한다. 통각과민증에서의 (S,S)- 또는 라세미 레복세틴의 항-침해수용성을 결정하기 위해, 시험 화합물 또는 비히클(NaCl 0.9%, 0.3 ml/래트)을, 직장 팽창 1시간 전 및 LPS (1 mg/kg, 복강내투여)의 주사 후(12시간)에, 경구 투여한다.

약물: 모든 화합물을 사용 직전에 멸균 NaCl(0.9% 등장성 식염수)에 용해시킨다.

실시에

하기 연구를 수행하여, 가바펜틴(GBP) 치료에 불응성인 포진후 신경통(PHN) 환자의 치료에 있어서의 (S,S)-레복세틴의 효능을 평가하였다.

연구 집단: 대상 포진 피부 발진을 치유한 후 3개월을 초과하는 기간 동안 통증을 겪는 동시에, GBP 치료에 불응성인 18세 이상의 남녀 환자. PHN을 겪은 기간에는 상한이 없다. GBP 치료에 불응성인 환자란, 2주 동안 GBP(1800 mg/일)을 투여 받은 후 환자 전반적 인상 척도(PGIC)에서 개선을 보이지 않거나 최소의 개선을 보인 환자, 또는 1800 mg/일 이하의 GBP를 견디내지 못하는 환자로서 정의된다.

연구의 설계: PHN을 겪는, 18세 이상의 환자에 대해, 무작위적으로, 이중맹검법으로, 플라시보-대조하여, 2-치료군(플라시보 및 활성 화합물)에 대해, 연령별로 연구한다. 이러한 연구는 다음의 3기로 이루어진다: (i) 4주의 GBP 치료를 포함하는 7주 선별(screening), (ii) 5주 무작위화 치료, 및 (iii) 1주 추적 기간.

가입 기준을 충족시키는 모든 환자는, 우선 1일 통증 일지를 작성하는 1주 준비 기간에 들어간다. 이어서 통증의 중증도가 연구에 포함되는 적절한 기준을 충족시키는 경우, 이 환자들은 GBP로 치료되는 4주 기간에 들어간다. 이어서 환자들은, 무작위화 치료 기간에 들어가기 전에, 2주 휴약 기간에 들어간다. GBP 치료 기간이 끝날 즈음에 치료에 실패한 것으로 판명되고 2주 휴약 기간 후 무작위화 기준을 충족시킨 환자에게, 연령별 무작위화 방식에 따라, 5주 동안 플라시보 또는 (S,S)-레복세틴을 무작위화한다.

GBP 투여 계획은 하기 표에 명시된 바와 같다.

| 일 | 1 | 2 | 3-6 | 7-9 | 10-12 | 13-28 |
|------|-----|-----|-----|------|-------|-------|
| mg/일 | 300 | 600 | 900 | 1200 | 1500 | 1800 |
| 투여계획 | OD | BID | TID | TID | TID | TID |

OD = 1일 1회; BID = 1일 2회; TID = 1일 3회

(S,S)-레복세틴 또는 플라시보의 무작위화를, 75세 미만(<75, 비-노인) 또는 75세 이상(≥ 75 , 노인)으로 연령별로 수행하였다. 이러한 2개의 연령별 그룹에 하기 방식으로 약물을 투여하였다.

| 일(치료) | 1-7 | 8-14 | 15-21 | 22-28 | 29-35 |
|--------------------|-----|------|-------|-----------|-----------|
| 비-노인 투여량 (mg/일) | 2 | 4 | 6 | 4 또는 6 | 4 또는 6 |
| 노인 투여량 (mg/일) | 1 | 2 | 3 | 2, 3 또는 4 | 2, 3 또는 4 |
| 투여계획 | OD | OD | OD | OD | OD |

비-노인 환자

6 mg/일에서 우수한 내약성을 갖는 비-노인 환자를, 나머지 이중 맹검 기간동안, 이러한 투여량으로 유지하였다. 이러한 환자들 중 낮은 내약성을 나타내는 경우, 치료가 끝나는 3주 및 4주 쯤에, 투여량을 6 mg/일로부터 4 mg/일로 감소시킬 수 있다. 단지 이 정도의 투여량 감소만이 연구에서 허용가능하다.

노인 환자

3 mg/일에서 우수한 내약성을 갖는 환자의 경우, 투여량을 3주가 끝날 즈음에 4 mg/일로 통상적인 방식으로 증가시켰다 (V6). 낮은 내약성을 나타내는 경우, 단일 단계 투여량 감소를 하기 방식으로 허용한다: (i) 3주가 끝날 즈음에 3 mg/일로부터 2 mg/일로 투여량 감소, (ii) 4주가 끝날 즈음에, 4 mg/일로부터 3 mg/일로 감소시키거나 3 mg/일로부터 2 mg/일로 감소. 따라서 환자는 2, 3 또는 4 mg/일을 투여받는다.

종결점

| | |
|---------|---|
| 1차 종결점: | <ul style="list-style-type: none"> ● 주-평균 통증 점수에서 기준선으로부터 변화함. 통증 세기는 0 내지 10의 1일 통증 일지 점수를 기준으로 함 |
| 2차 종결점: | <ul style="list-style-type: none"> ● 반응기 속도(기준선으로부터 종결점까지 평균 통증 점수가 30% 및 50% 감소) ● 1일 수면 일지로부터 산출된 주-평균 수면 방해 점수 ● 에스에프-맥길(SF-McGill) 통증 평가설문지 ● 환자 전반적 인상 척도 ● 임상 전반적 인상 척도 ● 환자 보고서 ● SF-36 ● 병원용 불안 및 우울 척도 |