(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월15일
(11) 등록번호 10-2796937
(24) 등록일자 2025년04월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/737 (2006.01) *A61B 5/00* (2021.01)
A61B 5/055 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/737 (2013.01)
A61B 5/055 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2020-7025964
(22) 출원일자(국제) 2019년02월27일
심사청구일자 2022년02월21일
(85) 번역문제출일자 2020년09월08일
(65) 공개번호 10-2021-0003087
(43) 공개일자 2021년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2019/050163
(87) 국제공개번호 WO 2019/165498
국제공개일자 2019년09월06일
(30) 우선권주장
2018900650 2018년02월28일 오스트레일리아(AU)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140012655 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
패러다임 바이오파마슈티컬스 리미티드
호주 빅토리아 3000 멜버른 500 콜린스 스트리트 레벨 15
(72) 발명자
레니, 폴
호주 사우스 오스트레일리아 5024 웨스트 비치 10 심콕 스트리트
크리슈난, 라비
호주 사우스 오스트레일리아 5070 로이스톤 파크 63 바탐스 로드
(74) 대리인
특허법인필앤온지

전체 청구항 수 : 총 20 항 심사관 : 정성희

(54) 발명의 명칭 **다황화된 다당류를 이용한 수술 후 관절통의 치료**

(57) 요 약

본 발명은 포유동물의 수술 후(post-operative) 관절통의 치료를 위한 다황화된 다당류 및 이의 조성물의 의학적 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 포유동물의 관절성형(joint arthroplasty) 후 무균성(aseptic) 지속 통증의 치료에서 다황화된 다당류 및 이의 조성물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61B 5/417 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate) 또는 이의 허용 가능한 염을 포함하는, 포유동물의 수술 후 무균성 지속 관절통(aseptic persistent post-operative joint pain)을 치료하기 위한 조성물로서, 상기 수술 후 무균성 지속 관절통은 관절성형(joint arthroplasty)으로 인한 관절 내 통증인 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 펜토산 폴리설페이트 또는 이의 허용 가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 사용되는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 포유동물의 수술 후 무균성 지속 관절통의 치료를 위한 약제(medicament)의 제조에 사용되는 것이고, 여기서 수술 후 무균성 지속 관절통은 관절성형으로 인한 관절 내 통증인 것인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 발목, 팔꿈치, 손가락, 엉덩이, 무릎, 어깨 및 손목으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 연결성 관절(articulating joint)에 있는 것인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 무릎인 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관절성형(joint arthroplasty)은 족관절부분치환술(partial ankle arthroplasty), 주관절부분치환술(partial elbow arthroplasty), 손가락관절부분치환술(partial finger arthroplasty), 고관절부분치환술(partial hip arthroplasty), 슬관절부분치환술(partial knee arthroplasty), 견관절부분치환술(partial shoulder arthroplasty) 및 완관절부분치환술(partial wrist arthroplasty)로 이루어진 군으로부터 선택되는 관절부분치환술(partial joint arthroplasty)인 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관절성형(joint arthroplasty)은 관절전치환술(total joint arthroplasty)인 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 관절전치환술(total joint arthroplasty)은 족관절전치환술(total ankle arthroplasty), 주관절전치환술(total elbow arthroplasty), 손가락관절전치환술(total finger arthroplasty), 고관절전치환술(total hip arthroplasty), 슬관절전치환술(total knee arthroplasty), 견관절전치환술(total shoulder arthroplasty) 및 완관절전치환술(total wrist arthroplasty)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무균성 지속 통증은 무균성 보철 풀림(aseptic prosthetic loosening), 보철 마모(prosthetic wear), 불안정(instability), 재발성 혈관절증(recurrent hemarthrosis), 슬개골 활강 이상(patellar maltracking) 및 강직(stiffness)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 상태에 의해 유발되는 관절내 지속 통증(intra-articular persistent pain)인 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물은 수술 후 관절통에 더하여 추가적인 관절염 상태를 앓고 있고, 여기서 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염(rheumatic arthritis), 골관절염(osteoarthritis) 또는 퇴행성 골관절염(degenerative osteoarthritis)인 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 수술 후 통증의 영향을 받는 관절과 다른 제2 관절에 있고, 제2 관절 내 통증이 감소되는 것인 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 펜토산 폴리설페이트의 나트륨염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘염(MgPPS), 펜토산 폴리설페이트의 칼슘염(CaPPS) 및 펜토산 폴리설페이트의 아연염(ZnPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 나트륨 펜토산 폴리설페이트 (NaPPS)인 것인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 펜토산 폴리설페이트 또는 이의 허용 가능한 염을 포유동물 당 용량(mammal per dose) 약 0.5 내지 약 2 mg/kg; 약 0.5 내지 약 1 mg/kg; 약 1.0 내지 약 1.5 mg/kg 또는 약 1.5 내지 약 2.0 mg/kg의 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것이거나, 또는 여기서 상기 유효량은 약 25 mg 내지 약 4000mg 범위의 고정 용량(fixed dose)인 것인 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 유효량은 포유동물 당 용량(mammal per dose) 약 0.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg인 것인 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 고정 용량은 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 또는 약 4000 mg인 것인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 피하(SC) 주사, 근육 내(IM) 주사, 정맥 내(IV) 주사, 관절 내(IA) 주사 또는 관절 주위 주사에 의한; 국소 투여에 의한; 좌약을 통한 또는 경구 투여에 의한 것인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 인간 환자에게의 투여는 1일 1회, 주 2회 또는 주 3회 치료 요법으로 투여하는 것인 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 인간에게의 투여는 투여(dosage) 사이가 최소 3일 내지 최대 4일인 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것인 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 환자의 통증은 수치 등급 척도(numerical rating scale; NR

S)를 사용하여 결정될 때 감소하는 것인 조성물.

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

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 포유동물의 수술 후(post-operative) 관절통의 치료를 위한 다황화된(polysulfated) 다당류 및 이의 조성물의 의학적 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 관절성형(joint arthroplasty) 후 무균성(aseptic) 지속 통증의 치료에서 다황화된 다당류의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 관절성형(joint arthroplasty)에서 수술 후 통증(post-operative pain)

[0003] 관절성형 또는 교체는 비수술적 치료가 성공적이지 않은 것으로 판명된 말기 골관절염 및 류마티스 관절염과 같은 쇠약해지는 질병(debilitating disease)의 고통에서 벗어나 환자가 살아갈 수 있는 기회를 제공한다. 관절성형은 통증 완화 효과가 좋고 삶의 질을 향상시키지만, 그럼에도 불구하고 최대 20%의 환자가 지속적인 통증을 호소한다 [1]. 특히 무균성 지속 통증은 수술 후 1 년이 지나도 해결되지 않을 수 있다. 이는 통증을 줄이기 위해 관절 성형을 선택한 환자에게 분명히 불만족스러운 것이다. 또한 불만족스러운 임상 결과는 의료 시스템 비용을 증가시킨다.

[0004] 수술 후 관절통을 조기에 정확하게 진단하는 것이 치료 최적화의 핵심이다. 패혈성 통증 또는 치환물 주변 골절(periprosthetic fracture)로 인한 통증의 진단은 비교적 분명한 반면 무균성 통증의 진단은 그렇게 명확하지 않다. 따라서, 무균성 지속적 수술 후 관절통의 성공적인 치료가 어려워진다.

[0005] 최근 연구에 따르면 슬관절전치환술(total knee arthroplasty) 후 무균성 지속적 관절통은 관절 외 골관절염 또는 무혈관 괴사와 같은 관절 외 원인 또는 대부분의 경우 보철 풀림(prosthetic loosening), 보철 마모(prosthetic wear), 불안정성, 재발성 혈관절증(recurrent hemarthrosis), 슬개골 활강 이상(patellar maltracking), 건파열(tendon rupture) 및 경직(stiffness)을 포함한 여러 관절 내 원인으로 인해 발생할 수 있다. 무균성 지속 통증의 치료는 궁극적으로 재수술을 포함하는 것으로 보고되었다 [1].

[0006] 재수술은 복잡하고 통증이 줄어들지 않을 위험이 있으며 어떤 경우에는 해로울 수 있다. 대안은 체중 부하 감소 및 물리 치료와 결합된 진통제 또는 항염증제를 사용하는 표준 비수술적 치료이다 [2]. 그러나 비스테로이드성 항염증제 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID)와 코르티코스테로이드는 뼈 치유와 연골의 신진 대사에 부정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다 ([3] - [6]). 지속적인 코르티코스테로이드 치료를 받는 대상체에서 외상성 및 자발성 골절 위험 모두가 증가한다 [5].

[0007] 그러므로, 수술 후 관절통, 특히 진단하기 어렵고 치료하기 어려운 무균성 지속 통증 관리에 현재 이용 가능한 제한된 수의 옵션을 확장하기 위해 NSAID 또는 코르티코스테로이드의 부정적인 영향이 없는 의약품에 대한 필요성이 있다.

[0008] 다황화된 다당류(Polysulfated polysaccharides)

[0009] 헤파린 및 펜토산 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 푸칸 등과 같은 구조적으로 관련된 다황화된 다당류는 항응고제로서 수년간 사용되어 왔다[7-12]. 펜토산 폴리설페이트(Pentosan polysulfate; PPS)는 헤파린보다 약한 항응고제[7, 9, 11]이지만 수술 후 및 예방적으로 혈전 용해제로 사용되어 왔다[12]. 경구 및 척수강 내 경로를 통해 투여될 때 PPS는 간질성 방광염(방광의 염증)의 치료에 사용되었다[13-15]. 실제로 PPS는 현재 간질성 방광염으로 처방되는 약물 ELMIRON®의 활성제이다. 천식, 알레르기성 비염 및/또는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 같은 염증성 질환의 치료에서 PPS의 잠재적인 사용은 [16]에 설명되어 있고, 골다공증에서 PPS의 사용은 [17]에; 그리고 골수 부종에서 PPS의 사용은 [18]에 설명되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] **요약**

[0011] 본 발명은 PPS 치료가 관절성형(joint arthroplasty) 후 대상체의 지속적인, 수술 후(post-operative) 통증을 감소시킨다는 놀라운 발견에 기초한다. 본 발명은 또한 PPS 치료가 대상체에게서 골관절염(osteoarthritic) 통

증 및 지속적인, 수술 후 관절통을 감소시킨다는 놀라운 발견에 기초한다. 통증 감소 외에도, PPS 치료는 보고된 부작용이 없이 관절 기능을 개선하고 골수 부종 병변(bone marrow edema lesions)을 줄이는 것으로 밝혀졌다.

[0012] 따라서, PPS는 잠재적인 통증 감소 활성을 갖는 NSAID 및 코르티코스테로이드에 대해 개선된 대안적인 약학적 옵션일 수 있다. 이 발견은 수술 후 통증을 앓고 있는 대상체에게 치료 옵션으로서 및 수술 후 통증 및 골관절염과 같은 관절염 상태를 앓고 있는 대상체에게 치료 옵션으로서 PPS의 잠재적인 효과를 암시한다.

[0013] 제1 측면에 따르면, 포유동물의 수술 후 관절통을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 포유동물에게 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 제2 측면에 따르면, 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염, 및 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0015] 제3 측면에 따르면, 포유동물의 수술 후 관절통의 치료에 사용하기 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염, 및 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0016] 제4 측면에 따르면, 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.

[0017] 제5 측면에 따르면, 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한 약제(medicament)의 제조를 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도가 제공된다.

[0018] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 출원과 관련하여 사용된 과학적 및 기술적 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 또한, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수형은 복수를 포함하고 복수형은 단수를 포함할 것이다. 따라서, 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나(a 또는 an)" 및 "상기(the)"는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 그러므로, 문맥에서 명백하게 달리 명시하지 않는 한 용어 "연결성 관절(an articulating joint)"은 "하나 또는 그 이상의 연결성 관절(one or more articulating joints)"을 의미한다.

[0019] 달리 언급되거나 문맥상 암시되지 않는 한, 본 명세서에서 제공된 정의와 관련하여, 정의된 용어 및 문구는 제공된 의미를 포함한다. 달리 명시적으로 언급되거나 문맥상 명백하지 않은 한, 아래의 용어 및 문구는 해당 용어 또는 문구가 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 획득된 의미를 배제하지 않는다. 정의는 특정 실시예를 설명하는 데 도움을 주기 위해 제공되며, 청구된 발명을 제한하려는 것이 아닌데, 이는 본 발명의 범위가 청구항에 의해서만 제한되기 때문이다.

[0020] 본 명세서 전체에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태 및 구성 요소는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식은 편의를 위해 포함되며 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 설명은 구체적으로 지시되지 않는 한, 가능한 모든 하위 범위 및 그 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 5와 같은 범위의 설명은 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 2 내지 3, 2 내지 4, 2 내지 5, 3 내지 4 등과 같은 하위 범위뿐만 아니라, 인용된 범위 내의 개별 및 부분 수, 예를 들어 1, 2, 3, 4 및 5를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 이는 개시된 범위의 폭에 관계없이 적용된다. 특정 값이 필요한 경우, 이들은 명세서에 표시될 것이다.

[0021] 용어 "허용 가능한 부형제"는 용매, 희석제, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등과 같은, 본 명세서에 기술된 화합물 또는 그의 용도에 생리학적으로 양립 가능하고 유해하지 않은, 부형제 또는 제제를 포함한다. 약학적 활성 물질의 조성물을 제조하기 위한 이러한 담체 및 제제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다(예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005 참조).

[0022] "허용 가능한 염"이라는 용어는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트 등과 같은 무기산 염; 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르트레이트 등과 같은 유기산 염; 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등과 같은 술포네이트; 아르기네이트, 아스파라기네이트, 글루타메이트 등과 같은 아미노산 염; 나트륨염, 칼륨염, 세슘염 등과 같은 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속; 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등의 유기 아민염 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0023] 염기 염(base salts)은 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 아연, 암모늄과 같이 약학적으로 허용 가능한 양

이온으로 형성된 것들, 트리에틸아민으로부터 형성된 염과 같은 알킬암모늄, 에탄올아민으로 형성된 염과 같은 알콕시 암모늄, 및 에틸렌디아민, 콜린 또는 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 또는 히스티딘으로부터 형성된 염들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 허용 가능한 염의 유형 및 이들의 형성에 대한 일반적인 정보는 당업자에게 공지되어 있고 " *Handbook of Pharmaceutical salts*" P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCH 와 같은 일반적인 문헌에 기술되어 있다.

[0024] 용어 "투여(administration of)" 및/또는 "투여하는 것(administering a)"은 치료를 필요로 하는 개체에게 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0025] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정량으로 포함하는 제품뿐만 아니라 특정 성분을 특정량으로 조합하여 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포함하는 것으로 의도된다.

[0026] 본 명세서에서, "포함하다(comprise)"라는 단어, 또는 "포함하다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은, 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계들의 그룹을 포함하는 의미로 이해될 것이지만, 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계들의 그룹을 배제하는 것은 아닌 것으로 이해될 것이다.

[0027] 본 발명은 포유동물 대상체의 치료에 관한 것이다. "포유동물" 대상체의 치료는 또한 "환자" 또는 "개인"의 치료로 지칭될 수 있다. "포유동물" 대상체는 치료의 필요성을 암시하는 특정 증상 또는 증상의 임상적 발현을 나타내었거나, 상태에 대해 치료되거나, 치료될 상태로 진단된 대상체이다.

[0028] 따라서, 본 발명은 달리 구체적으로 지시되지 않는 한, 인간 및 다른 비-인간 포유동물에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 인간은 남성 또는 여성일 수 있다. 다른 비-인간 포유동물은 영장류, 가축 및 농장 동물(예: 양, 말, 소, 돼지), 고양이 및 개와 같은 애완 동물, 수행 동물(예: 경주마, 낙타, 그레이하운드), 실험실 테스트 동물(예: 마우스, 토끼, 랫트, 기니피그)뿐만 아니라 야생에서 일반적으로 존재하지만 동물원, 야생 동물 공원 등에 위치한 덕분에 치료 받기 쉬운 포유동물일 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료하는(treating)", "치료하다(treat)" 또는 "치료(treatment)" 및 그 변형은 임상 병리 과정 동안 대상체의 자연 과정을 변경하도록 설계된 임상 개입을 지칭한다. 바람직한 치료 효과는 질병 진행률 감소, 질병 상태 개선 또는 완화, 및 완화 또는 예후 개선을 포함한다. 예를 들어, 상기 치료 결과 중 하나 이상이 달성되는 경우, 대상체는 성공적으로 "치료된다". 본 명세서에 사용된 용어 "치료하는(treating)", "치료하다(treat)" 또는 "치료(treatment)" 및 이의 변형은 "예방하는(preventing)", "예방하다(prevent)" 또는 "예방(prevention)"을 포함하며, 이는 임상 병리학 과정의 진행을 방지하도록 설계된 임상 개입을 지칭하는 것으로 이해될 수 있다.

[0030] "유효량"은 특정 질환(예를 들어, 골수 부종)의 측정 가능한 개선에 영향을 미치는 데 필요한 최소 농도 또는 양을 나타내는 "치료적 유효량"을 포함한다. 본 명세서의 유효량은 환자의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중과 같은 요인 및 PPS가 개체에서 원하는 반응을 이끌어내는 능력에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 또한 PPS의 임의의 독성 또는 유해 효과가 치료적으로 유리한 효과에 의하여 압도당하는 것이다. "유효량"은 또한 원하는 예방 결과를 생성하는 데 필요한 약물의 양 또는 약물 투여 속도를 지칭하는 "예방적 유효(prophylactically effective)"양을 포함한다.

과제의 해결 수단

[0031] **구현예의 설명(Description of Embodiments)**

[0032] 본 발명은 포유동물에게 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 수술 후 관절통의 치료 방법에 관한 것이다.

[0033] 바람직하게는, 상기 수술 후 관절통은 적어도 하나의 연결성 관절(articulating joint)에 있다. 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 바람직하게는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 발목, 팔꿈치, 손가락, 엉덩이, 무릎, 어깨 및 손목. 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 무릎이다.

[0034] 바람직하게는, 상기 수술 후 통증은 관절성형으로 인한 것이다.

[0035] 상기 관절성형은 바람직하게는 관절전치환술(total joint arthroplasty)이다. 바람직하게는, 상기 관절전치환술은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 족관절전치환술(total ankle arthroplasty), 주관절전치환술(total elbow arthroplasty), 손가락관절전치환술(total finger arthroplasty), 고관절전치환술(total hip

arthroplasty), 슬관절전치환술(total knee arthroplasty), 견관절전치환술(total shoulder arthroplasty) 및 완관절전치환술(total wrist arthroplasty). 상기 관절전치환술은 바람직하게는 슬관절전치환술이다.

[0036] 상기 관절성형은 바람직하게는 관절부분치환술(partial joint arthroplasty)이다. 바람직하게는, 상기 관절부분치환술은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 족관절부분치환술(partial ankle arthroplasty), 주관절부분치환술(partial elbow arthroplasty), 손가락관절부분치환술(partial finger arthroplasty), 고관절부분치환술(partial hip arthroplasty), 슬관절부분치환술(partial knee arthroplasty), 견관절부분치환술(partial shoulder arthroplasty) 및 완관절부분치환술(partial wrist arthroplasty). 상기 관절부분치환술은 바람직하게는 슬관절부분치환술이다.

[0037] 바람직하게는, 상기 수술 후 관절통은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 급성 통증; 만성 통증; 일반 통증(general pain) 및 지속 통증(persistent pain). 상기 수술 후 관절통은 바람직하게는 지속 통증이다. 바람직하게는, 상기 지속 통증은 패혈성(septic) 지속 통증이다. 상기 지속 통증은 바람직하게는 치환물 주변 골절(periprosthetic fracture)로 인해 발생한다.

[0038] 바람직하게는, 상기 지속성 통증은 무균성 지속 통증이다. 상기 무균성 지속 통증은 바람직하게는 관절 내 무균성 지속 통증이다. 바람직하게는, 상기 관절 내 무균성 지속 통증은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상태에 의해 발생한다: 보철 풀림(prosthetic loosening), 보철 마모(prosthetic wear), 불안정성, 재발성 혈관절증(recurrent hemarthrosis), 슬개골 활강 이상(patellar maltracking), 건파열(tendon rupture) 및 경직(stiffness). 상기 무균성 지속 통증은 바람직하게는 관절 외 무균성 지속 통증이다. 바람직하게는, 관절 외 무균성 지속 통증은 관절 외 골관절염 또는 관절 외 무혈성 괴사에 의해 유발된다.

[0039] 바람직하게는, 상기 포유동물은 수술 후 관절통에 더하여 추가적인 관절염 상태를 앓고 있다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 류마티스 관절염 또는 골관절염으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염이다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 골관절염이다. 바람직하게는, 상기 골관절염은 퇴행성 골관절염이다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 수술 후 통증의 영향을 받는 관절과 다른 제2 관절에 있다. 바람직하게는, 상기 제2 관절은 하나의 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 다른 무릎 관절이다. 인간 환자에서 상기 제2 무릎 관절은 바람직하게는 왼쪽 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 오른쪽 무릎 관절이다.

[0040] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다: 고분자량 헤파린(high molecular weight heparin), 저분자량 헤파린(low molecular weight heparins), 헤파란 설페이트(heparan sulfates), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate), 콘드로이틴 폴리설페이트(chondroitin polysulfate), 키토산 폴리설페이트(chitosan polysulfate), 더마탄 폴리설페이트 설로덱시드(dermatan polysulfate sulodexide), 덱스트란 설페이트(dextran sulfate), 폴리설페이티드 이눌린(polysulfated inulin), 설페이티드 락토비온산 아미드(sulfated lactobionic acid amide), 설페이티드 비스-알돈산 아미드(sulfated bis-aldonic acid amide), 수크로스 옥타설페이트(sucrose octasulfate), 푸코이단-1(fucoidan-1), 푸코이단-2(fucoidan-2), 설페이티드 베타-사이클로덱스트린(sulfated beta-cyclodextrin), 설페이티드 감마-사이클로덱스트린(sulfated gamma-cyclodextrin) 및 이노시톨 헥사설페이트(inositol hexasulfate)를 포함하나 이에 제한되지 않는 작은 설페이티드 화합물들(small sulfated compounds).

[0041] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다: 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트. 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다: 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트.

[0042] 바람직하게는, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다: 펜토산 폴리설페이트의 나트륨염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘염(MgPPS), 펜토산 폴리설페이트의 칼슘염(CaPPS) 및 펜토산 폴리설페이트의 아연염(ZnPPS).

[0043] 바람직하게는, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 나트륨 펜토산 폴리설페이트 (NaPPS)이다.

[0044] 바람직한 일 구현예에서, NaPPS는 독일 게레트스리트(Geretsried)의 Bene-PharmaChem GmbH & Co KG에 의해 미국 FDA 및 유럽 공동체 EMEA에 수록된 사양으로 제조된다.

[0045] 바람직하게는, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 2 mg/kg의 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것에 의한다. 상기 유효량은 바람직하게는 포유동물 당 용량의 약

0.5 내지 약 1 mg/kg; 약 1.0 내지 약 1.5 mg/kg 또는 약 1.5 내지 약 2.0 mg/kg의 범위에 있다. 바람직하게는, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg 또는 2.0 mg/kg이다. 상기 유효량은 바람직하게는 포유동물 당 용량의 약 2 mg/kg이다.

[0046] 바람직하게는, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것이며, 여기서 상기 유효량은 약 25 mg 내지 약 4000 mg 범위의 고정 용량이다. 상기 고정 용량은 바람직하게는 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg이다. 바람직하게는, 상기 고정 용량은 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 또는 약 4000 mg이다.

[0047] 당업자는 다양한 경로로 투여하기에 적합한 PPS 및 PPS 조성물이 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005와 같은 이 분야의 표준 교과서를 참조하여 제형화될 수 있음을 인식할 것이다. 이들 조성물은 주입, 경구(위장 약물 흡수 연장제 및 증강제를 함유하는 정제 및 캡슐 포함), 정맥 내 등을 포함한다.

[0048] 바람직하게는, 상기 치료는 다음과 같다: 주사를 투여함; 국소 투여; 좌약 또는 경구 투여. 상기 치료는 바람직하게는 주사를 투여하는 것이다. 바람직하게는, 상기 주사는 피하(SC) 주사, 근육 내(IM) 주사, 정맥 내(IV) 주사, 관절 내(IA) 주사 또는 관절 주위 주사로부터 선택된다. 상기 치료는 바람직하게는 피하(SC) 주사를 투여하는 것이다. 바람직하게는, 상기 피하(SC) 주사는 느린 SC 주사이다.

[0049] 바람직하게는, 인간에게의 투여는 1일 1회, 주 2회 또는 주 3회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 인간에게의 투여는 바람직하게는 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 바람직하게는, 인간에게의 투여는 투여(dosage) 사이가 최소 3일 내지 최대 4일인 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 인간에게의 투여는 바람직하게는 3주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 바람직하게는, 6주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다.

[0050] 바람직하게는, 치료 요법에서 투여되는 다황화된 다당류의 총 용량은 약 200 내지 4000 mg이다.

[0051] 상기 치료는 개인에 맞게 조정될 수 있음이 인식될 것이다. 예를 들어, 상기 투여(dosage)는 더 무겁거나 더 가벼운 체중을 갖는 개체에 따라 조정될 것이다. 상기 치료 요법은 대상체가 경험하는 통증의 심각도에 따라 조절될 수 있다. 환자가 고수준의 통증을 경험하는 일부 경우에, 가능한 빨리 PPS의 치료적 로딩에 도달하는 것이 바람직하다. 이를 위해서는, 예를 들어 통증이 해결될 때까지 매일 약 1.0 mg/kg 이상의 PPS를 투여하는 것이 필요할 수 있다.

[0052] 주사(injection)에 의하여 투여하는 경우, 이는 일반적으로 간호사/의사에 의한 임상 상황에서 수행될 것이다. 당업자는 성공적인 치료의 열쇠는 조직 병변 부근에서 최적의 치료 용량을 달성하기 위해 대상체에게 충분한 PPS를 투여하는 것임을 이해할 것이다. PPS가 결합 조직에 축적되는 것으로 알려져 있기 때문에, 로딩은 시간이 지남에 따라, 예를 들어 4-5일에 걸쳐 1mg PPS/kg의 일일 용량으로 달성될 수 있다. 심각한 만성 질환의 경우, 대상체는 1년에 1회 이상의 치료 과정을 필요로 할 수 있고 1년에 2회 또는 3회일 수도 있다.

[0053] 안전성의 관점에서, 장기간에 걸쳐 투여 빈도가 감소된 저용량 범위(1-2mg PPS/kg 또는 약 25-50mg의 고정 용량)가 바람직하다. 이는 PPS가 공지된 항응고제이고 기저 APT가 고용량(> 3mg PPS/kg 또는 약 150-200mg의 고정 용량)으로 상승하여 임의의 열린 상처의 출혈을 잠재적으로 유발할 수 있기 때문이다.

[0054] 주입에 의한 투여가 바람직하지만, PPS의 경구 또는 국소 제제는 초기 IM 또는 SC PPS 치료에 대한 후속 조치(유지 용량)로써 사용될 수 있다. 이것은 경구 투약에도 적용될 수 있다. IV 투입(infusion)에 의한 투여의 경우, 매일 0.5-1 mg PPS/kg의 저용량이 바람직하다.

[0055] 본 발명은 또한 다황화된 다당류와 다른 치료제와의 공동 투여를 고려한다. 다른 치료제가 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 때, 이들은 예를 들어 PDR(Physician Desk Reference)에 언급된 양으로 또는 이와 달리 당 업계에서 통상의 기술자에 의해 결정된 양으로 사용될 수 있다.

[0056] 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준 및 용량의 빈도는 변할 수 있으며, 사용된 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 그 화합물의 작용 길이, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 상태의 중증도 및 요법을 받는 숙주를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이라는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 큰 동물은 더 많은 용량이 필요하다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 말과 같은 큰 동물은 약 4000mg의 고정 용량이 필요할 수 있다.

[0057] 본 발명의 치료의 적합성 결정은 이미징 기술의 사용을 통해 확립될 수 있다. 예를 들어, 관절 상태, 질병 또는 장애의 진단은 MRI를 이용하여 골수 부종 병변 (BMELs)의 진단에 의해 수행될 수 있다.

[0058] 골수 부종 병변(Bone Marrow Edema Lesions)

[0059] 골수 부종 병변(BMEL)은 연골 하 뼈에서 발생하는 변화이며, 예를 들어, 골관절염 환자에서 통증([19]-[21]) 및 연골 변성([22]-[25])을 포함한 증상의 심각성을 나타내는 MRI에 의해 감지된다. BMEL은 일반적으로 지방-억제된 양성자 밀도 또는 T2-가중 시퀀스를 사용하여 평가된다. 지방 억제 T2-가중 및 지방 억제 양성자 밀도 가중 시퀀스에서 BMEL은 초강력 신호로 나타난다[26].

[0060] BMEL과 관련된 MRI 신호는 섬유질(trabecular) 미세 골절 부위의 혈액 및 간질액(침윤성 대식세포 포함) 농도의 증가와 골수 내 붕괴로 인해 발생하는 것으로 생각된다[26]. 개선된 공간 분해능과 다중 평면 재구성은 특히 연골의 영상화를 위해 3D 빠른 스핀 에코 시퀀스의 잠재적 역할을 제공한다[27].

[0061] 이와 관련하여, MRI를 이용한 BMEL 평가는 무릎 골관절염과 같은 골관절염 상태를 모니터링하는 데에 있어 상당한 관심을 받고 있다.

[0062] BMELS 및 무릎 골관절염

[0063] 무릎 골관절염 환자는 무릎의 MRI에서 신호 강도가 증가한 부위로 나타나는 BMEL을 나타낼 수 있으며, 확립된 질병에서 BMEL은 무릎 통증[20], 무릎 골관절염의 방사선학적 진행을 포함한 질병 중증도 및 질병 진행[28] 및 MRI에 기초한 연골 손실([23], [29])과 관련이 있다. 또한, 진행성 골관절염에서 BMEL은 연골 손실의 증가와 함께 지속되고 크기가 더 커지는 경향이 있다[23]. 게다가 BMEL의 중증도는 무릎 관절성형(knee arthroplasty)의 위험과 관련이 있는 것으로 나타났다[30].

[0064] BMEL과 통증 및 연골 상실의 강한 연관성은 예를 들어 무릎 골관절염의 진행 및 치료 효과(therapy)를 모니터링하기 위한 이러한 구조적 병변을 목표로 하는 약학적 관심을 고조시켰다([31]-[33]). 그러므로, MRI에 의한 BMELS 영상은 관절에 미치는 상태, 질병 또는 장애를 진단하는 도구가 될 뿐만 아니라, 임상 결과를 측정하는 도구가 되었다.

[0065] 본 발명은 임상 결과로서 포유동물에서의 통증의 감소 및/또는 포유동물에서의 기능 개선을 고려한다. 환자 보고 결과 측정 도구를 사용하여 임상 결과를 측정할 수도 있다. 환자가 보고한 통증 및/또는 기능적 결과가 사용될 수 있다. 여기에는 통증에 대한 수치 등급 척도(Numerical Rating Scale; NRS)[34]; 기능에 대한 리스홀름(Lysholm) 무릎 점수[35]; 통증, 증상, 기능 및 삶의 질에 대한 무릎 부상 및 골관절염 결과 점수(Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; KOOS)[36] 가 포함된다.

[0066] 바람직하게는, 포유동물의 통증은 통증 스코어링(scoring) 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 상기 수술 후 관절통은 바람직하게는 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 바람직하게는, 상기 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 두 번째 관절의 통증은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 상기 수술 후 관절통 및 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 바람직하게는 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다.

[0067] 바람직하게는, 인간 환자의 통증이 환자 결과 보고 측정 도구를 사용하여 결정될 때 감소된다. 상기 환자 결과 보고 측정 도구는 바람직하게는 등급 척도이다. 바람직하게는, 상기 등급 척도는 상술한 수치 등급 척도(numerical rating scale; NRS)이다.

[0068] 포유동물의 기능은 바람직하게는 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다. 바람직하게는, 포유동물의 관절 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다. 상기 포유동물의 무릎 관절 기능은 바람직하게는 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다.

[0069] 바람직하게는, 인간 환자의 무릎 관절 기능은 환자 보고 결과 측정 도구를 사용하여 결정될 때 개선된다. 상기 환자 보고 결과 측정 도구는 바람직하게는 상술한 리스홀름 무릎 점수이다.

[0070] 바람직하게는, 상기 골수 부종 병변의 존재가 감소된다. 골관절염과 관련된 상기 골수 부종 병변의 존재가 바람직하게는 감소된다. 바람직하게는, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 감소된다. 골수 부종 병변의 부피는 바람직하게는 감소된다. 바람직하게는, 골수 부종 병변의 감소는 자기 공명 영상 (MRI)에 의해 평가된다.

[0071] 바람직하게는, 상기 골수 부종 병변의 존재가 용해(resolve)된다. 골관절염과 관련된 상기 골수 부종 병변의 존

재가 바람직하게는 용해된다. 바람직하게는, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 용해된다. 상기 골수 부종 병변의 용해(resolution)는 바람직하게는 자기 공명 영상 (MRI)으로 평가된다.

[0072] 본 발명은 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염, 및 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0073] 본 발명은 포유동물의 수술 후 관절통의 치료에 사용하기 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염, 및 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0074] 본 발명은 또한 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한 상기 기재된 조성물 또는 포유동물의 수술 후 관절통의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 조성물을 고려하고, 여기서: 바람직하게는, 상기 수술 후 관절통은 적어도 하나의 연결성 관절에 있다. 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 바람직하게는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 발목, 팔꿈치, 손가락, 엉덩이, 무릎, 어깨 및 손목. 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 무릎이다.

[0075] 바람직하게는, 상기 수술 후 통증은 관절성형으로 인한 것이다.

[0076] 상기 관절성형은 바람직하게는 관절전치환술(total joint arthroplasty)이다. 바람직하게는, 상기 관절전치환술은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 족관절전치환술(total ankle arthroplasty), 주관절전치환술(total elbow arthroplasty), 손가락관절전치환술(total finger arthroplasty), 고관절전치환술(total hip arthroplasty), 슬관절전치환술(total knee arthroplasty), 견관절전치환술(total shoulder arthroplasty) 및 완관절전치환술(total wrist arthroplasty)로 구성된 군에서 선택된다. 상기 관절전치환술은 바람직하게는 슬관절전치환술이다.

[0077] 상기 관절성형은 바람직하게는 관절부분치환술(partial joint arthroplasty)이다. 바람직하게는, 상기 관절부분치환술은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 족관절부분치환술(partial ankle arthroplasty), 주관절부분치환술(partial elbow arthroplasty), 손가락관절부분치환술(partial finger arthroplasty), 고관절부분치환술(partial hip arthroplasty), 슬관절부분치환술(partial knee arthroplasty), 견관절부분치환술(partial shoulder arthroplasty) 및 완관절부분치환술(partial wrist arthroplasty)로 구성된 군에서 선택된다. 상기 관절부분치환술은 바람직하게는 슬관절부분치환술이다.

[0078] 바람직하게는, 상기 수술 후 관절통은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 급성 통증; 만성 통증; 일반 통증 및 지속 통증. 상기 수술 후 관절통은 바람직하게는 지속 통증이다. 바람직하게는, 상기 지속 통증은 패혈성(septic) 지속 통증이다. 상기 지속 통증은 바람직하게는 치환물 주변 골절(periprosthetic fracture)로 인해 발생한다.

[0079] 바람직하게는, 상기 지속성 통증은 무균성 지속 통증이다. 상기 무균성 지속 통증은 바람직하게는 관절 내 무균성 지속 통증이다. 바람직하게는, 상기 관절 내 무균성 지속 통증은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상태에 의해 발생한다: 보철 풀림(prosthetic loosening), 보철 마모(prosthetic wear), 불안정성, 재발성 혈관절증(recurrent hemarthrosis), 슬개골 활강 이상(patellar maltracking), 건파열(tendon rupture) 및 경직(stiffness). 상기 무균성 지속 통증은 바람직하게는 관절 외 무균성 지속 통증이다. 바람직하게는, 관절 외 무균성 지속 통증은 관절 외 골관절염 또는 관절 외 무혈성 괴사에 의해 유발된다.

[0080] 바람직하게는, 상기 포유동물은 수술 후 관절통에 더하여 추가적인 관절염 상태를 앓고 있다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 류마티스 관절염 또는 골관절염으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염이다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 골관절염이다. 바람직하게는, 상기 골관절염은 퇴행성 골관절염이다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 수술 후 통증의 영향을 받는 관절과 다른 제2 관절에 있다. 바람직하게는, 상기 제2 관절은 하나의 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 다른 무릎 관절이다. 상기 제2 무릎 관절은 바람직하게는 왼쪽 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 인간 환자의 오른쪽 무릎 관절이다.

[0081] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린(high molecular weight heparin), 저분자량 헤파린(low molecular weight heparins), 헤프란 설페이트(hepran sulfates), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate), 콘드로이틴 폴리설페이트(chondroitin polysulfate), 키토산 폴리설페이트(chitosan polysulfate), 더마탄 폴리설페이트 설로덱시드(dermatan polysulfate sulodexide), 덱스트란 설페이트(dextran sulfate), 폴리설페이티드 이눌린(polysulfated inulin), 설페이티드 락토비온산 아미드(sulfated lactobionic acid amide), 설페이티드 비스-알돈산 아미드(sulfated bis-aldonic acid amide), 수크로스 옥타

설페이트(sucrose octasulfate), 푸코이단-1(fucoidan-1), 푸코이단-2(fucoidan-2), 설페이티드 베타-사이클로덱스트린(sulfated beta-cyclodextrin), 설페이티드 감마-사이클로덱스트린(sulfated gamma-cyclodextrin) 및 이노시톨 헥사설페이트(inositol hexasulfate)를 포함하나 이에 제한되지 않는 작은 설페이티드 화합물들(small sulfated compounds)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0082] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0083] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0084] 바람직하게는, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 펜토산 폴리설페이트의 나트륨염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘염(MgPPS), 펜토산 폴리설페이트의 칼슘염(CaPPS) 및 펜토산 폴리설페이트의 아연염(ZnPPS).

[0085] 바람직하게는, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 나트륨 펜토산 폴리설페이트 (NaPPS)이다.

[0086] 바람직한 일 구현예에서, NaPPS는 독일 게레트스리트(Geretsried)의 Bene-PharmaChem GmbH & Co KG에 의해 미국 FDA 및 유럽 공동체 EMEA에 수록된 사양으로 제조된다.

[0087] 바람직하게는, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 2 mg/kg의 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것에 의한다. 상기 유효량은 바람직하게는 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 1 mg/kg; 약 1.0 내지 약 1.5 mg/kg 또는 약 1.5 내지 약 2.0 mg/kg의 범위에 있다. 바람직하게는, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 0.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg이다. 상기 유효량은 바람직하게는 포유동물 당 용량의 약 2 mg/kg이다.

[0088] 바람직하게는, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것이며, 여기서 상기 유효량은 약 25 mg 내지 약 4000 mg 범위의 고정 용량이다. 상기 고정 용량은 바람직하게는 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg이다. 바람직하게는, 상기 고정 용량은 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 또는 약 4000 mg이다.

[0089] 바람직하게는, 상기 치료는 다음과 같다: 주사를 투여함; 국소 투여; 좌약 또는 경구 투여. 상기 치료는 바람직하게는 주사를 투여하는 것이다. 바람직하게는, 상기 주사는 피하(SC) 주사, 근육 내(IM) 주사, 정맥 내(IV) 주사, 관절 내(IA) 주사 또는 관절 주위 주사로부터 선택된다. 상기 치료는 바람직하게는 피하(SC) 주사를 투여하는 것이다. 바람직하게는, 상기 피하(SC) 주사는 느린 SC 주사이다.

[0090] 바람직하게는, 인간에게의 투여는 1일 1회, 주 2회 또는 주 3회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 인간에게의 투여는 바람직하게는 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 바람직하게는, 인간에게의 투여는 투여(dosage) 사이가 최소 3일 내지 최대 4일인 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 인간에게의 투여는 바람직하게는 3주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 바람직하게는, 6주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다.

[0091] 바람직하게는, 치료 요법에서 투여되는 다황화된 다당류의 총 용량은 약 200 내지 약 4000 mg이다.

[0092] 바람직하게는, 포유동물의 통증은 통증 스코어링(scoring) 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 상기 수술 후 관절통은 바람직하게는 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 바람직하게는, 상기 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 상기 수술 후 관절통 및 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 바람직하게는 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다.

[0093] 바람직하게는, 인간 환자의 통증이 환자 결과 보고 측정 도구를 사용하여 결정될 때 감소된다. 상기 환자 결과 보고 측정 도구는 바람직하게는 등급 척도이다. 바람직하게는, 상기 등급 척도는 상술한 수치 등급 척도(numerical rating scale; NRS)이다.

[0094] 포유동물의 기능은 바람직하게는 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다. 바람직하게는, 포유동물의 관절 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다. 포유동물의 무릎 관절 기능은 바람직하게는 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다.

[0095] 바람직하게는, 인간 환자의 무릎 관절 기능은 환자 보고 결과 측정 도구를 사용하여 결정될 때 개선된다. 상기 환자 보고 결과 측정 도구는 바람직하게는 상술한 리스홀름 무릎 점수이다.

[0096] 바람직하게는, 상기 골수 부종 병변의 존재가 감소된다. 골관절염과 관련된 상기 골수 부종 병변의 존재가 바람직하게는 감소된다. 바람직하게는, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 감소된다. 골수 부종 병변의 부피는 바람직하게는 감소된다. 바람직하게는, 골수 부종 병변의 감소는 자기 공명 영상 (MRI)에 의해 평가된다.

[0097] 바람직하게는, 상기 골수 부종 병변의 존재가 용해(resolve)된다. 골관절염과 관련된 상기 골수 부종 병변의 존재가 바람직하게는 용해된다. 바람직하게는, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 용해된다. 상기 골수 부종 병변의 용해(resolution)는 바람직하게는 자기 공명 영상 (MRI)으로 평가된다.

[0098] 본 발명은 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0099] 본 발명은 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.

[0100] 본 발명은 또한 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도 또는 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도를 고려하고, 여기서: 바람직하게는, 상기 수술 후 관절통은 적어도 하나의 연결성 관절에 있다. 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 바람직하게는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 발목, 팔꿈치, 손가락, 엉덩이, 무릎, 어깨 및 손목. 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 무릎이다.

[0101] 바람직하게는, 상기 수술 후 통증은 관절성형으로 인한 것이다.

[0102] 상기 관절성형은 바람직하게는 관절전치환술(total joint arthroplasty)이다. 바람직하게는, 상기 관절전치환술은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 족관절전치환술(total ankle arthroplasty), 주관절전치환술(total elbow arthroplasty), 손가락관절전치환술(total finger arthroplasty), 고관절전치환술(total hip arthroplasty), 슬관절전치환술(total knee arthroplasty), 견관절전치환술(total shoulder arthroplasty) 및 완관절전치환술(total wrist arthroplasty)로 구성된 군에서 선택된다. 상기 관절전치환술은 바람직하게는 슬관절전치환술이다.

[0103] 상기 관절성형은 바람직하게는 관절부분치환술(partial joint arthroplasty)이다. 바람직하게는, 상기 관절부분치환술은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 족관절부분치환술(partial ankle arthroplasty), 주관절부분치환술(partial elbow arthroplasty), 손가락관절부분치환술(partial finger arthroplasty), 고관절부분치환술(partial hip arthroplasty), 슬관절부분치환술(partial knee arthroplasty), 견관절부분치환술(partial shoulder arthroplasty) 및 완관절부분치환술(partial wrist arthroplasty)로 구성된 군에서 선택된다. 상기 관절부분치환술은 바람직하게는 슬관절부분치환술이다.

[0104] 바람직하게는, 상기 수술 후 관절통은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 급성 통증; 만성 통증; 일반 통증 및 지속 통증. 상기 수술 후 관절통은 바람직하게는 지속 통증이다. 바람직하게는, 상기 지속 통증은 패혈성(septic) 지속 통증이다. 상기 지속 통증은 바람직하게는 치환물 주변 골절(periprosthetic fracture)로 인해 발생한다.

[0105] 바람직하게는, 상기 지속성 통증은 무균성 지속 통증이다. 상기 무균성 지속 통증은 바람직하게는 관절 내 무균성 지속 통증이다. 바람직하게는, 상기 관절 내 무균성 지속 통증은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상태에 의해 발생한다: 보철 풀림(prosthetic loosening), 보철 마모(prosthetic wear), 불안정성, 재발성 혈관절증(recurrent hemarthrosis), 슬개골 활강 이상(patellar maltracking), 건파열(tendon rupture) 및 경직(stiffness). 상기 무균성 지속 통증은 바람직하게는 관절 외 무균성 지속 통증이다. 바람직하게는, 관절 외 무균성 지속 통증은 관절 외 골관절염 또는 관절 외 무혈성 괴사에 의해 유발된다.

[0106] 바람직하게는, 상기 포유동물은 수술 후 관절통에 더하여 추가적인 관절염 상태를 앓고 있다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 류마티스 관절염 또는 골관절염으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염이다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 골관절염이다. 바람직하게는, 상기 골관절염은 퇴행성 골관절염이다. 상기 추가적인 관절염 상태는 바람직하게는 수술 후 통증의 영향을 받는 관절과 다른 제2 관절에 있다. 바람직하게는, 상기 제2 관절은 하나의 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을

받는 관절은 다른 무릎 관절이다. 상기 제2 무릎 관절은 바람직하게는 왼쪽 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 인간 환자의 오른쪽 무릎 관절이다.

[0107] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린(high molecular weight heparin), 저분자량 헤파린(low molecular weight heparins), 헤프란 설페이트(hepran sulfates), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate), 콘드로이틴 폴리설페이트(chondroitin polysulfate), 키토산 폴리설페이트(chitosan polysulfate), 더마탄 폴리설페이트 설로덱시드(dermatan polysulfate sulodexide), 덱스트란 설페이트(dextran sulfate), 폴리설페이티드 이눌린(polysulfated inulin), 설페이티드 락토비온산 아미드(sulfated lactobionic acid amide), 설페이티드 비스-알돈산 아미드(sulfated bis-aldonic acid amide), 수크로스 옥타설페이트(sucrose octasulfate), 푸코이단-1(fucoidan-1), 푸코이단-2(fucoidan-2), 설페이티드 베타-사이클로덱스트린(sulfated beta-cyclodextrin), 설페이티드 감마-사이클로덱스트린(sulfated gamma-cyclodextrin) 및 이노시톨 헥사설페이트(inositol hexasulfate)를 포함하나 이에 제한되지 않는 작은 설페이티드 화합물들(small sulfated compounds)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0108] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0109] 바람직하게는, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0110] 바람직하게는, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 펜토산 폴리설페이트의 나트륨염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘염(MgPPS), 펜토산 폴리설페이트의 칼슘염(CaPPS) 및 펜토산 폴리설페이트의 아연염(ZnPPS).

[0111] 바람직하게는, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 나트륨 펜토산 폴리설페이트 (NaPPS)이다.

[0112] 바람직한 일 구현예에서, NaPPS는 독일 게레트스리트(Geretsried)의 Bene-PharmaChem GmbH & Co KG에 의해 미국 FDA 및 유럽 공동체 EMEA에 수록된 사양으로 제조된다.

[0113] 바람직하게는, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 2 mg/kg의 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것에 의한다. 상기 유효량은 바람직하게는 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 1 mg/kg; 약 1.0 내지 약 1.5 mg/kg 또는 약 1.5 내지 약 2.0 mg/kg의 범위에 있다. 바람직하게는, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 0.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg이다. 상기 유효량은 바람직하게는 포유동물 당 용량의 약 2 mg/kg이다.

[0114] 바람직하게는, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것이며, 여기서 상기 유효량은 약 25 mg 내지 약 4000 mg 범위의 고정 용량이다. 상기 고정 용량은 바람직하게는 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg이다. 바람직하게는, 상기 고정 용량은 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 또는 약 4000 mg이다.

[0115] 바람직하게는, 상기 치료는 다음과 같다: 주사를 투여함; 국소 투여; 좌약 또는 경구 투여. 상기 치료는 바람직하게는 주사를 투여하는 것이다. 바람직하게는, 상기 주사는 피하(SC) 주사, 근육 내(IM) 주사, 정맥 내(IV) 주사, 관절 내(IA) 주사 또는 관절 주위 주사로부터 선택된다. 상기 치료는 바람직하게는 피하(SC) 주사를 투여하는 것이다. 바람직하게는, 상기 피하(SC) 주사는 느린 SC 주사이다.

[0116] 바람직하게는, 인간에게의 투여는 1일 1회, 주 2회 또는 주 3회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 인간에게의 투여는 바람직하게는 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 바람직하게는, 인간에게의 투여는 투여(dosage) 사이가 최소 3일 내지 최대 4일인 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 인간에게의 투여는 바람직하게는 3주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다. 바람직하게는, 6주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이다.

[0117] 바람직하게는, 치료 요법에서 투여되는 다황화된 다당류의 총 용량은 약 200 내지 약 4000 mg이다.

[0118] 바람직하게는, 포유동물의 통증은 통증 스코어링(scoring) 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 상기 수술 후 관절통은 바람직하게는 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 바람직하게는, 상기 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소된다. 상기 수술 후 관절통 및 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 바람직하게는 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소

된다.

[0119] 바람직하게는, 인간 환자의 통증이 환자 결과 보고 측정 도구를 사용하여 결정될 때 감소된다. 상기 환자 결과 보고 측정 도구는 바람직하게는 등급 척도이다. 바람직하게는, 상기 등급 척도는 상술한 수치 등급 척도(numerical rating scale; NRS)이다.

[0120] 포유동물의 기능은 바람직하게는 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다. 바람직하게는, 포유동물의 관절 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다. 포유동물의 무릎 관절 기능은 바람직하게는 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선된다.

[0121] 바람직하게는, 인간 환자의 무릎 관절 기능은 환자 보고 결과 측정 도구를 사용하여 결정될 때 개선된다. 상기 환자 보고 결과 측정 도구는 바람직하게는 상술한 리스홀름 무릎 점수이다.

[0122] 바람직하게는, 상기 골수 부종 병변의 존재가 감소된다. 골관절염과 관련된 상기 골수 부종 병변의 존재가 바람직하게는 감소된다. 바람직하게는, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 감소된다. 골수 부종 병변의 부피는 바람직하게는 감소된다. 바람직하게는, 골수 부종 병변의 감소는 자기 공명 영상 (MRI)에 의해 평가된다.

[0123] 바람직하게는, 상기 골수 부종 병변의 존재가 용해(resolve)된다. 골관절염과 관련된 상기 골수 부종 병변의 존재가 바람직하게는 용해된다. 바람직하게는, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 용해된다. 상기 골수 부종 병변의 용해(resolution)는 바람직하게는 자기 공명 영상 (MRI)으로 평가된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] **예시적 구현예**

[0125] 1. 포유동물에게 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 수술 후 관절통을 치료하는 방법.

[0126] 2. 예시적 구현예 1에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 적어도 하나의 연결성 관절에 있는 것인 방법.

[0127] 3. 예시적 구현예 2에 있어서, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 발목, 팔꿈치, 손가락, 엉덩이, 무릎, 어깨 및 손목으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0128] 4. 예시적 구현예 3에 있어서, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 무릎인 것인 방법.

[0129] 5. 예시적 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 수술 후 통증은 관절성형으로 인한 것인 방법.

[0130] 6. 예시적 구현예 5에 있어서, 상기 관절성형은 관절전치환술인 것인 방법.

[0131] 7. 예시적 구현예 6에 있어서, 상기 관절전치환술은 족관절전치환술, 주관절전치환술, 손가락관절전치환술, 고관절전치환술, 슬관절전치환술, 견관절전치환술 및 완관절전치환술로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0132] 8. 예시적 구현예 7에 있어서, 상기 관절전치환술은 슬관절전치환술인 것인 방법.

[0133] 9. 예시적 구현예 5에 있어서, 상기 관절성형은 관절부분치환술인 것인 방법.

[0134] 10. 예시적 구현예 9에 있어서, 상기 관절부분치환술은 족관절부분치환술, 주관절부분치환술, 손가락관절부분치환술, 고관절부분치환술, 슬관절부분치환술, 견관절부분치환술 및 완관절부분치환술로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0135] 11. 예시적 구현예 10에 있어서, 상기 관절부분치환술은 슬관절부분치환술인 것인 방법.

[0136] 12. 예시적 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 급성 통증; 만성 통증; 일반 통증(general pain) 및 지속 통증(persistent pain)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0137] 13. 예시적 구현예 12에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 지속 통증인 것인 방법.

[0138] 14. 예시적 구현예 13에 있어서, 상기 지속 통증은 패혈성 지속 통증인 것인 방법.

[0139] 15. 예시적 구현예 13에 있어서, 상기 지속 통증은 치환물 주변 골절로 인해 발생하는 것인 방법.

[0140] 16. 예시적 구현예 13에 있어서, 상기 지속성 통증은 무균성 지속 통증인 것인 방법.

[0141] 17. 예시적 구현예 16에 있어서, 상기 무균성 지속 통증은 관절 내 무균성 지속 통증인 것인 방법.

[0142] 18. 예시적 구현예 17에 있어서, 상기 관절 내 무균성 지속 통증은 무균성 보철 풀림(prosthetic loosening), 보철 마모(prosthetic wear), 불안정성, 재발성 혈관절증(recurrent hemarthrosis), 슬개골 활강 이상(patellar maltracking), 건파열(tendon rupture) 및 경직(stiffness)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상태에 의해 발생하는 것인 방법.

[0143] 19. 예시적 구현예 16에 있어서, 상기 무균성 지속 통증은 관절 외 무균성 지속 통증인 것인 방법.

[0144] 20. 예시적 구현예 19에 있어서, 상기 관절 외 무균성 지속 통증은 관절 외 골관절염 또는 관절 외 무혈성 괴사에 의해 유발되는 것인 방법.

[0145] 21. 예시적 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유동물은 수술 후 관절통에 더하여 추가적인 관절염 상태를 앓고 있는 것인 방법.

[0146] 22. 예시적 구현예 21에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염 또는 골관절염으로부터 선택되는 것인 방법.

[0147] 23. 예시적 구현예 22에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염인 것인 방법.

[0148] 24. 예시적 구현예 22에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 골관절염인 것인 방법.

[0149] 25. 예시적 구현예 24에 있어서, 상기 골관절염은 퇴행성 골관절염인 것인 방법.

[0150] 26. 예시적 구현예 21 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 수술 후 통증의 영향을 받는 관절과 다른 제2 관절에 있는 것인 방법.

[0151] 27. 예시적 구현예 26에 있어서, 상기 제2 관절은 하나의 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 다른 무릎 관절인 것인 방법.

[0152] 28. 예시적 구현예 27에 있어서, 인간 환자에서 상기 제2 무릎 관절은 왼쪽 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 오른쪽 무릎 관절인 것인 방법.

[0153] 29. 예시적 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린(high molecular weight heparin), 저분자량 헤파린(low molecular weight heparins), 헤파란 설페이트(heparan sulfates), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate), 콘드로이틴 폴리설페이트(chondroitin polysulfate), 키토산 폴리설페이트(chitosan polysulfate), 더마탄 폴리설페이트 설로덱시드(dermatan polysulfate sulodexide), 덱스트란 설페이트(dextran sulfate), 폴리설페이티드 이눌린(polysulfated inulin), 설페이티드 락토비온산 아미드(sulfated lactobionic acid amide), 설페이티드 비스-알돈산 아미드(sulfated bis-aldonic acid amide), 수크로스 옥타설페이트(sucrose octasulfate), 푸코이단-1(fucoidan-1), 푸코이단-2(fucoidan-2), 설페이티드 베타-사이클로덱스트린(sulfated beta-cyclodextrin), 설페이티드 감마-사이클로덱스트린(sulfated gamma-cyclodextrin) 및 이노시톨 헥사설페이트(inositol hexasulfate)를 포함하나 이에 제한되지 않는 작은 설페이티드 화합물들(small sulfated compounds)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0154] 30. 예시적 구현예 29에 있어서, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0155] 31. 예시적 구현예 30에 있어서, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 펜토산 폴리설페이트의 나트륨염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘염(MgPPS), 펜토산 폴리설페이트의 칼슘염(CaPPS) 및 펜토산 폴리설페이트의 아연염(ZnPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0156] 32. 예시적 구현예 31에 있어서, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 나트륨 펜토산 폴리설페이트 (NaPPS)인 것인 방법.

[0157] 33. 예시적 구현예 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 2 mg/kg의 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것인 방법.

[0158] 34. 예시적 구현예 33에 있어서, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 1 mg/kg; 약 1.0 내지 약 1.5 mg/kg 또는 약 1.5 내지 약 2.0 mg/kg의 범위에 있는 것인 방법.

[0159] 35. 예시적 구현예 33에 있어서, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 0.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg인 것인 방법.

[0160] 36. 예시적 구현예 33에 있어서, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 2 mg/kg인 것인 방법.

[0161] 37. 예시적 구현예 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것이며, 여기서 상기 유효량은 약 25 mg 내지 약 4000 mg 범위의 고정 용량인 것인 방법.

[0162] 38. 예시적 구현예 37에 있어서, 상기 고정 용량이 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg인 것인 방법.

[0163] 39. 예시적 구현예 37에 있어서, 상기 고정 용량이 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 또는 약 4000 mg인 것인 방법.

[0164] 40. 예시적 구현예 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 주사를 투여하는 것에 의한; 국소 투여에 의한; 좌약을 통한 또는 경구 투여에 의한 것인 방법.

[0165] 41. 예시적 구현예 40에 있어서, 상기 치료는 주사를 투여하는 것에 의한 것인 방법.

[0166] 42. 예시적 구현예 41에 있어서, 상기 주사는 피하(SC) 주사, 근육 내(IM) 주사, 정맥 내(IV) 주사, 관절 내(IA) 주사 또는 관절 주위 주사로부터 선택되는 것인 방법.

[0167] 43. 예시적 구현예 42에 있어서, 상기 치료는 피하(SC) 주사를 투여하는 것이거나 또는 느린 피하(SC) 주사를 투여하는 것인 방법.

[0168] 44. 예시적 구현예 40 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 인간에게의 투여는 1일 1회, 주 2회 또는 주 3회 치료 요법으로 투여하는 것인 방법.

[0169] 45. 예시적 구현예 44에 있어서, 인간에게의 투여는 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것인 방법.

[0170] 46. 예시적 구현예 45에 있어서, 인간에게의 투여는 투여(dosage) 사이가 최소 3일 내지 최대 4일인 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것인 방법.

[0171] 47. 예시적 구현예 46에 있어서, 인간에게의 투여는 3주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이거나 또는 6주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것인 방법.

[0172] 48. 예시적 구현예 47에 있어서, 상기 치료 요법에서 투여되는 다황화된 다당류의 총 용량은 약 200 내지 약 4000 mg인 것인 방법.

[0173] 49. 예시적 구현예 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 포유동물의 통증은 통증 스코어링(scoring) 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 방법.

[0174] 50. 예시적 구현예 49에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 방법.

[0175] 51. 예시적 구현예 49에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 방법.

[0176] 52. 예시적 구현예 49에 있어서, 상기 수술 후 관절통 및 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 방법.

[0177] 53. 예시적 구현예 49 내지 52에 있어서, 인간 환자의 통증은 환자 결과 보고 측정 도구를 사용하여 결정될 때 감소하는 것인 방법.

[0178] 54. 예시적 구현예 53에 있어서, 상기 환자 결과 보고 측정 도구는 등급 척도인 것인 방법.

[0179] 55. 예시적 구현예 54에 있어서, 상기 등급 척도는 상술한 수치 등급 척도 (NRS)인 것인 방법.

[0180] 56. 예시적 구현예 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 포유동물의 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선되는 것인 방법.

[0181] 57. 예시적 구현예 56에 있어서, 포유동물의 관절 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선되는 것인 방법.

[0182] 58. 예시적 구현예 57에 있어서, 포유동물의 무릎 관절 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선되는 것인 방법.

[0183] 59. 예시적 구현예 58에 있어서, 인간 환자의 무릎 관절 기능은 환자 보고 결과 측정 도구를 사용하여 결정될 때 개선되는 것인 방법.

[0184] 60. 예시적 구현예 59에 있어서, 상기 환자 보고 결과 측정 도구는 상술한 리스홀름 무릎 점수인 것인 방법.

[0185] 61. 예시적 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 존재가 감소되는 것인 방법.

[0186] 62. 예시적 구현예 61에 있어서, 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 감소되는 것인 방법.

[0187] 63. 예시적 구현예 62에 있어서, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 감소되는 것인 방법.

[0188] 64. 예시적 구현예 61 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 부피가 감소되는 것인 방법.

[0189] 65. 예시적 구현예 64에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 감소는 자기 공명 영상 (MRI)에 의해 평가되는 것인 방법.

[0190] 66. 예시적 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 존재가 용해(resolve)되는 것인 방법.

[0191] 67. 예시적 구현예 66에 있어서, 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 용해되는 것인 방법.

[0192] 68. 예시적 구현예 67에 있어서, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 용해되는 것인 방법.

[0193] 69. 예시적 구현예 66 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 용해(resolution)는 자기 공명 영상 (MRI)으로 평가되는 것인 방법.

[0194] 70. 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염, 및 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물.

[0195] 71. 포유동물의 수술 후 관절통의 치료에 사용하기 위한, 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염, 및 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물.

[0196] 72. 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도.

[0197] 73. 포유동물의 수술 후 관절통의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염의 용도.

[0198] 74. 예시적 구현예 70 또는 71의 조성물 또는 예시적 구현예 72 또는 73의 용도에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 적어도 하나의 연결성 관절에 있는 것인 조성물 또는 용도.

[0199] 75. 예시적 구현예 74에 있어서, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 발목, 팔꿈치, 손가락, 엉덩이, 무릎, 어깨 및 손목으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0200] 76. 예시적 구현예 75에 있어서, 상기 적어도 하나의 연결성 관절은 무릎인 것인 조성물 또는 용도.

[0201] 77. 예시적 구현예 70 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 상기 수술 후 통증은 관절성형으로 인한 것인 조성물 또는 용도.

[0202] 78. 예시적 구현예 77에 있어서, 상기 관절성형은 관절전치환술인 것인 조성물 또는 용도.

[0203] 79. 예시적 구현예 78에 있어서, 상기 관절전치환술은 족관절전치환술, 주관절전치환술, 손가락관절전치환술, 고관절전치환술, 슬관절전치환술, 견관절전치환술 및 완관절전치환술로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물 또는 용도.

[0204] 80. 예시적 구현예 79에 있어서, 상기 관절전치환술은 슬관절전치환술인 것인 조성물 또는 용도.

[0205] 81. 예시적 구현예 77에 있어서, 상기 관절성형은 관절부분치환술인 것인 조성물 또는 용도.

[0206] 82. 예시적 구현예 81에 있어서, 상기 관절부분치환술은 족관절부분치환술(partial ankle arthroplasty), 주관절부분치환술(partial elbow arthroplasty), 손가락관절부분치환술(partial finger arthroplasty), 고관절부분치환술(partial hip arthroplasty), 슬관절부분치환술(partial knee arthroplasty), 견관절부분치환술(partial shoulder arthroplasty) 및 완관절부분치환술(partial wrist arthroplasty)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0207] 83. 예시적 구현예 82에 있어서, 상기 관절부분치환술은 슬관절부분치환술인 것인 조성물 또는 용도.

[0208] 84. 예시적 구현예 70 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 급성 통증; 만성 통증; 일반 통증 및 지속 통증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0209] 85. 예시적 구현예 84에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 지속 통증인 것인 조성물 또는 용도.

[0210] 86. 예시적 구현예 85에 있어서, 상기 지속 통증은 패혈성 지속 통증인 것인 조성물 또는 용도.

[0211] 87. 예시적 구현예 85에 있어서, 상기 지속 통증은 치환물 주변 골절로 인해 발생하는 것인 조성물 또는 용도.

[0212] 88. 예시적 구현예 85에 있어서, 상기 지속성 통증은 무균성 지속 통증인 것인 조성물 또는 용도.

[0213] 89. 예시적 구현예 88에 있어서, 상기 무균성 지속 통증은 관절 내 무균성 지속 통증인 것인 조성물 또는 용도.

[0214] 90. 예시적 구현예 89에 있어서, 상기 관절 내 무균성 지속 통증은 무균성 보철 풀림, 보철 마모, 불안정성, 재발성 혈관절증, 슬개골 활강 이상, 건파열 및 경직으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상태에 의해 발생하는 것인 조성물 또는 용도.

[0215] 91. 예시적 구현예 90에 있어서, 상기 무균성 지속 통증은 관절 외 무균성 지속 통증인 것인 조성물 또는 용도.

[0216] 92. 예시적 구현예 91에 있어서, 상기 관절 외 무균성 지속 통증은 관절 외 골관절염 또는 관절 외 무혈성 괴사에 의해 유발되는 것인 조성물 또는 용도.

[0217] 93. 예시적 구현예 1 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 상기 포유동물은 수술 후 관절통에 더하여 추가적인 관절염 상태를 앓고 있는 것인 조성물 또는 용도.

[0218] 94. 예시적 구현예 93에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염 또는 골관절염으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0219] 95. 예시적 구현예 94에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 류마티스 관절염인 것인 조성물 또는 용도.

[0220] 96. 예시적 구현예 94에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 골관절염인 것인 조성물 또는 용도.

[0221] 97. 예시적 구현예 96에 있어서, 상기 골관절염은 퇴행성 골관절염인 것인 조성물 또는 용도.

[0222] 98. 예시적 구현예 93 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태는 수술 후 통증의 영향을 받는 관절과 다른 제2 관절에 있는 것인 조성물 또는 용도.

[0223] 99. 예시적 구현예 98에 있어서, 상기 제2 관절은 하나의 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 다른 무릎 관절인 것인 조성물 또는 용도.

[0224] 100. 예시적 구현예 99에 있어서, 상기 제2 무릎 관절은 왼쪽 무릎 관절이고, 수술 후 통증의 영향을 받는 관절은 인간 환자의 오른쪽 무릎 관절인 것인 조성물 또는 용도.

[0225] 101. 예시적 구현예 70 내지 100 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 72 내지 100 중 어느 하나의 용도에 있어서, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린(high molecular weight heparin), 저분자량 헤파린(low molecular weight heparins), 헤파란 설페이트(heparan sulfates), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate), 콘드로이틴 폴리설페이트(chondroitin polysulfate), 키토산 폴리설페이트(chitosan polysulfate), 더마탄 폴리설페이트 설로덱시드(dermatan polysulfate sulodexide), 덱스트란 설페이트(dextran sulfate), 폴리설페이티드 이눌린(polysulfated inulin), 설페이티드 락토비온산 아미드(sulfated lactobionic acid amide), 설페이티드 비스-알돈산 아미드(sulfated bis-aldonic acid amide), 수크로스 옥타설페이트(sucrose octasulfate), 푸코이단-1(fucoidan-1), 푸코이단-2(fucoidan-2), 설페이티드 베타-사이클로덱스트린(sulfated beta-cyclodextrin), 설페이티드 감마-사이클로덱스트린(sulfated gamma-cyclodextrin) 및

이노시톨 헥사설페이트(inositol hexasulfate)를 포함하나 이에 제한되지 않는 작은 설페이티드 화합물들(small sulfated compounds)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0226] 102. 예시적 구현예 101에 있어서, 상기 다황화된 다당류는 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트(PPS), 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0227] 103. 예시적 구현예 102에 있어서, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 펜토산 폴리설페이트의 나트륨염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘염(MgPPS), 펜토산 폴리설페이트의 칼슘염(CaPPS) 및 펜토산 폴리설페이트의 아연염(ZnPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0228] 104. 예시적 구현예 103에 있어서, 상기 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 나트륨 펜토산 폴리설페이트 (NaPPS)인 것인 조성물 또는 용도.

[0229] 105. 예시적 구현예 70 내지 104 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 72 내지 104 중 어느 하나의 용도에 있어서, 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 2 mg/kg의 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것인 조성물 또는 용도.

[0230] 106. 예시적 구현예 105에 있어서, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 0.5 내지 약 1 mg/kg; 약 1.0 내지 약 1.5 mg/kg 또는 약 1.5 내지 약 2.0 mg/kg의 범위에 있는 것인 조성물 또는 용도.

[0231] 107. 예시적 구현예 105에 있어서, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 0.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 또는 약 2.0 mg/kg인 것인 조성물 또는 용도.

[0232] 108. 예시적 구현예 105에 있어서, 상기 유효량은 포유동물 당 용량의 약 2 mg/kg인 것인 조성물 또는 용도.

[0233] 109. 예시적 구현예 70 내지 104 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 72 내지 104 중 어느 하나의 용도에 있어서, 상기 치료는 다황화된 다당류 또는 이의 허용 가능한 염을 유효량으로 포유동물에게 투여하는 것이며, 여기서 상기 유효량은 약 25 mg 내지 약 4000 mg 범위의 고정 용량인 것인 조성물 또는 용도.

[0234] 110. 구현예 109에 있어서, 상기 고정 용량이 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg인, 조성물 또는 용도.

[0235] 111. 구현예 109에 있어서, 상기 고정 용량이 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 또는 약 4000 mg인, 조성물 또는 용도.

[0236] 112. 예시적 구현예 70 내지 111 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 74 내지 111 중 어느 하나의 용도에 있어서, 상기 치료는 주사를 투여하는 것에 의한; 국소 투여에 의한; 좌약을 통한 또는 경구 투여에 의한 것인 조성물 또는 용도.

[0237] 113. 예시적 구현예 112에 있어서, 상기 치료는 주사를 투여하는 것에 의한 것인 조성물 또는 용도.

[0238] 114. 예시적 구현예 113에 있어서, 상기 주사는 피하(SC) 주사, 근육 내(IM) 주사, 정맥 내(IV) 주사, 관절 내(IA) 주사 또는 관절 주위 주사로부터 선택되는 것인 조성물 또는 용도.

[0239] 115. 예시적 구현예 114에 있어서, 상기 치료는 피하(SC) 주사를 투여하는 것이거나 또는 느린 피하(SC) 주사를 투여하는 것인 조성물 또는 용도.

[0240] 116. 예시적 구현예 112 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 인간에게의 투여는 1일 1회, 주 2회 또는 주 3회 치료 요법으로 투여하는 것인 조성물 또는 용도.

[0241] 117. 예시적 구현예 116에 있어서, 인간에게의 투여는 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것인 조성물 또는 용도.

[0242] 118. 예시적 구현예 117에 있어서, 인간에게의 투여는 투여(dosage) 사이가 최소 3일 내지 최대 4일인 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것인 조성물 또는 용도.

[0243] 119. 예시적 구현예 118에 있어서, 인간에게의 투여는 3주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것이거나 또는 6주 동안 주 2회 치료 요법으로 투여하는 것인 조성물 또는 용도.

[0244] 120. 예시적 구현예 119에 있어서, 상기 치료 요법에서 투여되는 다황화된 다당류의 총 용량이 약 200 내지 4000 mg인 것인 조성물 또는 용도.

[0245] 121. 예시적 구현예 70 내지 120 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 72 내지 120 중 어느 하나의 용도에 있어서, 포유동물의 통증은 통증 스코어링(scoring) 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0246] 122. 예시적 구현예 121에 있어서, 상기 수술 후 관절통은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0247] 123. 예시적 구현예 121에 있어서, 상기 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0248] 124. 예시적 구현예 121에 있어서, 상기 수술 후 관절통 및 추가적인 관절염 상태로 영향을 받는 제2 관절의 통증은 통증 스코어링 방법에 의해 결정될 때 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0249] 125. 예시적 구현예 121 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 인간 환자의 통증은 환자 결과 보고 측정 도구를 사용하여 결정될 때 감소하는 것인 조성물 또는 용도.

[0250] 126. 예시적 구현예 125에 있어서, 상기 환자 결과 보고 측정 도구는 등급 척도인 것인 조성물 또는 용도.

[0251] 127. 예시적 구현예 126에 있어서, 상기 등급 척도는 상술한 수치 등급 척도 (NRS)인 것인 조성물 또는 용도.

[0252] 128. 예시적 구현예 70 내지 127 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 72 내지 127 중 어느 하나의 용도에 있어서, 포유동물의 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선되는 것인 조성물 또는 용도.

[0253] 129. 예시적 구현예 128에 있어서, 포유동물의 관절 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선되는 것인 조성물 또는 용도.

[0254] 130. 예시적 구현예 129에 있어서, 포유동물의 무릎 관절 기능은 기능 스코어링 방법에 의해 결정될 때 개선되는 것인 조성물 또는 용도.

[0255] 131. 예시적 구현예 130에 있어서, 인간 환자의 무릎 관절 기능은 환자 보고 결과 측정 도구를 사용하여 결정될 때 개선되는 것인 조성물 또는 용도.

[0256] 132. 예시적 구현예 131에 있어서, 상기 환자 보고 결과 측정 도구는 상술한 리스홀름 무릎 점수인 것인 조성물 또는 용도.

[0257] 133. 예시적 구현예 70 내지 132 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 72 내지 132 중 어느 하나의 용도에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 존재가 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0258] 134. 예시적 구현예 133에 있어서, 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0259] 135. 예시적 구현예 134에 있어서, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0260] 136. 예시적 구현예 133 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 부피는 감소되는 것인 조성물 또는 용도.

[0261] 137. 예시적 구현예 136에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 감소는 자기 공명 영상 (MRI)에 의해 평가되는 것인 조성물 또는 용도.

[0262] 138. 예시적 구현예 70 내지 132 중 어느 하나의 조성물 또는 예시적 구현예 72 내지 132 중 어느 하나의 용도에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 존재가 용해(resolve)되는 것인 조성물 또는 용도.

[0263] 139. 예시적 구현예 138에 있어서, 골관절염과 관련된 상기 골수 부종 병변의 존재가 용해되는 것인 조성물 또는 용도.

[0264] 140. 예시적 구현예 139에 있어서, 제2 관절에서 골관절염과 관련된 골수 부종 병변의 존재가 용해되는 것인 조성물 또는 용도.

[0265] 141. 예시적 구현예 139 내지 140 중 어느 하나에 있어서, 상기 골수 부종 병변의 용해(resolution)는 자기 공명 영상 (MRI)으로 평가되는 것인 조성물 또는 용도.

[0266] **실시예**

[0267] 실시예 1 - 왼쪽 무릎 골관절염으로 고통 받는 환자 및 오른쪽 슬관절전치환술 후 지속 통증으로 고통 받는 환자에서 통증 및 기능의 임상 결과에 PPS가 미치는 영향

[0268] 실시예 1은 자기 공명 영상 (MRI)으로 평가한 바와 같이, 골수 부종 병변 (BMEL)이 있고 왼쪽 무릎에 퇴행성 골관절염을 앓고 있는 PPS로 치료 받은 환자의 안전성, 내약성 및 결과에 관한 연구이다.

[0269] 상기 환자는 TGA 특별 접근 계획(Special Access Scheme) (B) 하에서 PPS로 치료되었다 (PPS의 주사 가능한 형태가 호주에서 등록된 제품이 아니기 때문에, 환자를 위한 치료로써 PPS를 사용하기 위한 승인은 SAS (Special Access Scheme) 하에서 호주 정부 보건부 - 치료 상품 관리국으로부터 획득되었다.).

[0270] 60세 정도의 여성 환자는 오른쪽 무릎에 말기 골관절염 (OA)이 있었다. 그녀는 오른쪽 무릎에 인공무릎관절전치환술(total knee replacement; TKR)을 받았으며 교체 후 관절로 인해 무균성 지속 통증이 있었다. 그녀는 또한 왼쪽 무릎에 통증 (퇴행성 골관절염)이 있었으며 그 관절에 TKR을 받도록 권장되었다.

[0271] 그녀는 PPS로 치료를 받았다. 상기 치료 요법은 2mg/kg 체중(mg/kg of body weight)의 바람직한 용량으로 PPS를 3주 동안 주 2회 피하 주사 (총 6회 주사)로 투여하는 것으로 구성되었다.

[0272] 그녀의 왼쪽 (자연(natural)) 관절은 수치 등급 척도(NRS) 통증 점수 8/10에서 0/10, 리스홀름 무릎 기능 점수 58/100 (보통)에서 99/100 (우수)가 되었고, 자기 공명 영상 (MRI)으로 평가한 바와 같이 골수 부종 병변 크기가 감소하였다. 치료 전 MRI (기준선): 최대 2/3의 골수 부종 단계를 보임; 20 mm 미만의 중간 정도의 골수 부종 병변 크기. 치료 후 MRI (PPS 후): 무시할 수 있는 골수 부종 단계를 보임; 5 mm 미만의 최소 골수 부종 병변 크기.

[0273] 왼쪽 무릎의 골관절염에 관한 이러한 단일 전신(systemic) 치료 후, 오른쪽 인공 관절의 무균성 지속 통증도 가라 앉거나 멈추고 0으로 떨어졌다. 오른쪽 무릎의 개선된 통증 반응은 왼쪽 무릎의 개선과 관련하여 동시적이고 즉각적이었다. 또한 오른쪽 무릎의 개선된 통증 반응은 왼쪽 무릎의 개선으로 인한 것이 아니거나 왼쪽 무릎의 재활 또는 개선에 대한 보상과 관련이 있다는 것이 관찰되었다.

[0274] 요약하면, 연구에 참여한 환자는 다음과 같은 특성을 가졌다:

[0275] • 높은 NRS 통증 점수

[0276] • 리스홀름 무릎 점수에 의해 결정된 보통의 관절 기능

[0277] • 골수 부종 병변의 MRI 증거

[0278] 상기 프로토콜은 다음과 같은 특징을 갖는다:

[0279] • 치료 요법: 3주 동안 2x 주간으로 PPS 피하 주사 (권장 용량 2 mg/kg) (총 6회 주사)

[0280] BMEL 평가, 통증 및 기능적 결과 점수를 포함한 임상 결과를 **표 1**에 나타내었다.

표 1

[0281] **표 1.** 임상 결과

환자, 60세, F	PPS 이전 /NRS 통증	PPS 이후/ NRS 통증	PPS 이전 / 리스홀름 무릎 점수	PPS 이후 / 리스홀름 무릎 점수	PPS 이전 /MRI	PPS 이후 /MRI
왼쪽 무릎 (퇴행성 OA)	8	0	58	99	< 20 mm	< 5 mm

[0282] 표 1 범례

[0283] 수치 등급 척도(NRS)[34]는 11-포인트 척도(0-10)이다. 통증이 없는 상태는 0이고 상상할 수 있는 최악의 통증은 10이다.

[0284] 리스홀름 무릎 점수[35]는 0-100의 총 점수이고 다음과 같은 리스홀름 무릎 점수 척도의 8가지 기능적 구성 요소로부터 얻어진 결과에 근거하여 계산된다: 절뚝거림(Limp) (5점), 지지(Support) (5점), 맞물림(Locking) (15점), 불안정성 (25점), 통증 (25점), 붓기 (10점), 계단 오르기 (10점) 및 쪼그리고 앉기 (5점). 상기 총 점

수는 다음과 같이 등급 카테고리에 지정된다: 95-100은 기능이 우수함(excellent)을, 84-94는 양호함(good)을, 65-83은 보통(fair)을, <65는 열악함(poor)을 나타낸다.

[0285] 결론적으로, 퇴행성 골관절염과 관련된 왼쪽 무릎의 통증 및 TKR 후 오른쪽 무릎의 무균성 지속 통증으로 고통받는 환자에서 TGA SAS(B) 하에서 PPS를 사용한 경우 부작용이 보고되지 않았다.

[0286] 3주 동안 매주 두 번(총 6회 주사) PPS의 피하 주사(선호 용량 2 mg/kg)는 자기 공명 영상으로 평가한 바와 같이, 명확하게 눈에 띄는 BMEL 감소를 가져 왔고, 왼쪽 무릎 관절의 통증 및 이동성 점수를 개선했다.

[0287] 놀랍게도 수술 후 오른쪽 인공 슬관절(knee joint)의 무균성 지속 통증도 가라 앉거나/멈추고 0으로 떨어졌다. 놀랍게도 개선된 오른쪽 무릎의 통증 반응은 왼쪽 무릎의 개선으로 인한 것이 아니거나 왼쪽 무릎의 재활 또는 개선에 대한 보상과 관련 있었다.

[0288] 본 개시의 광범위한 일반적인 범위를 벗어나지 않으면서, 전술한 실시예들에 대해 많은 변형 및/또는 수정이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다. 그러므로, 본 실시예는 모든 면에서 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 한다.

[0289] **참조문헌**

[0290] 1. Lim HA, Song EK, Seon JK, Park KS, Shin YJ, Yang HY, Causes of Aseptic Persistent Pain after Total Knee Arthroplasty. Clinics in Orthopedic Surgery. 2017;9(1):50-56.

[0291] 2. Mayerhoefer ME, Krmaer J, Breitenseher MJ, Norden C, Vakil-Adli A, Hofmann S *et al*. Short-term outcome of painful bone marrow oedema of the knee following oral treatment with iloprost or tramadol: results of an exploratory phase II study of 41 patients. Rheumatology. 2007;46(9):1460-5.

[0292] 3. Batemen D, Kennedy J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. British Medical Journal. 1995;310:817-8.

[0293] 4. Brandt KD. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used to treat osteoarthritis? Rheumatic diseases clinics of North America. 1993;19(1):29-44.

[0294] 5. O'Mahony D. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis and fractures. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 1999;24(2):83-5.

[0295] 6. Miyata N, Kumagai K, Osaki M, Murata M, Tomita M, Hozumi A, et al. Pentosan reduces osteonecrosis of femoral head in SHRSP. Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993). 2010;32(8):511-6.

[0296] 7. Scully MF, Weerasinghe KM, Ellis V, Djazaeri B, Kakkar VV. Anticoagulant and antiheparin activities of a pentosan polysulphate. Thrombosis Research 1983; 31(1):87-97.

[0297] 8. Krupinski K, Breddin HK, Casu B. Anticoagulant and antithrombotic effects of chemically modified heparins and pentosan polysulfate. Haemostasis 1990; 20(2):81-92.

[0298] 9. Shanmugam M, Mody KH. Heparinoid-active sulphated polysaccharides from marine algae as potential blood anticoagulant agents. Current Science 2000; 79(12):1672-1683.

[0299] 10. Vongchan P, Sajomsang W, Kasinrerk W, Subyen D, Kongrawelert P. Anticoagulant activities of the chitosan polysulfate synthesized from marine crab shell by semi-heterogeneous conditions. Science Asia 2003; 29:115-120.

[0300] 11. Vinazzer H. Prevention of recurrence of cerebrovascular thromboses. A randomized comparative study acetylsalicylic acid and sodium pentosan polysulfate. Fortschr Med 1987; 105(5):79-85.

[0301] 12. Losonczy H, David M, Nagy I. Effect of pentosan polysulfate on activated partial thromboplastin time, thrombin time, euglobulin clot lysis and tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in patients with thromboembolic disease. Semin Thromb Hemost 1991; 17(4):394-8.

[0302] 13. Anderson VR, Perry CM. Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain

or discomfort in interstitial cystitis. Drugs 2006; 66(6):821-35.

[0303] 14. Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, Jackson JL. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. Arch Intern Med 2007; 167(18):1922-9.

[0304] 15. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, Davis J, Regan LR. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. J Urol 2008; 179(1):177-85.

[0305] 16. WO 2008/144836. Sulphated xylans for treatment or prophylaxis of respiratory diseases.

[0306] 17. WO 2002/41901. Treatment of osteoporosis.

[0307] 18. WO 2012/103588. Treatment of bone marrow (oedema) with polysulfated polysaccharides.

[0308] 19. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F. The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009;68(6):904-8.

[0309] 20. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, *et al*. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. Annals of internal medicine. 2001;134(7):541-9.

[0310] 21. Zhai G, Blizzard L, Srikanth V, Ding C, Cooley H, Cicuttini F, *et al*. Correlates of knee pain in older adults: Tasmanian Older Adult Cohort Study. Arthritis and rheumatism. 2006;55(2):264-71.

[0311] 22. Roemer FW, Guermazi A, Javaid MK, Lynch JA, Niu J, Zhang Y, *et al*. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68(9): 1461-5.

[0312] 23. Hunter DJ, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin S, LaValley MP, *et al*. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 2006;54(5):1529-35.

[0313] 24. Wluka AE, Wang Y, Davies-Tuck M, English DR, Giles GG, Cicuttini FM. Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs. Rheumatology (Oxford, England). 2008;47(9):1392-6.

[0314] 25.Wluka AE, Hanna F, Davies-Tuck M, Wang Y, Bell RJ, Davis SR, *et al*. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):850-5.

[0315] 26. Starr AM, Wessely MA, Albastaki U, Pierre-Jerome C, Kettner NW. Bone marrow edema: pathophysiology, differential diagnosis, and imaging. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 2008;49(7):771-86.

[0316] 27. Altahawi FF, Blount KJ, Morley NP, Raithel E, Omar IM. Comparing an accelerated 3D fast spin-echo sequence (CS-SPACE) for knee 3-T magnetic resonance imaging with traditional 3D fast spin-echo (SPACE) and routine 2D sequences. Skeletal radiology. 2017;46(1):7-15.

[0317] 28. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, *et al*. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. Annals of internal medicine. 2003;139(5 Pt 1):330-6.

[0318] 29. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, Abram F, Choquette D, Haraoui B, *et al*. Correlation between bone lesion changes and cartilage volume loss in patients with osteoarthritis of the knee as assessed by quantitative magnetic resonance imaging over a 24-month period. Ann Rheum Dis. 2008;67(5):683-8.

[0319] 30. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, Pelletier JM, Abram F, Berry PA, et al. Bone marrow lesions in

people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. Rheumatology (Oxford, England). 2010;49(12):2413-9.

[0320] 31. Lowitz T, Museyko O, Bousson V, Laouisset L, Kalender WA, Laredo JD, *et al*. Bone marrow lesions identified by MRI in knee osteoarthritis are associated with locally increased bone mineral density measured by QCT. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(7):957-64.

[0321] 32. Laslett LL, Dore DA, Quinn SJ, Boon P, Ryan E, Winzenberg TM, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1322-8.

[0322] 33. Varenna M, Zucchi F, Failoni S, Becciolini A, Berruto M. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. Rheumatology (Oxford, England). 2015;54(10):1826-32.

[0323] 34. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. Journal of pain and symptom management. 2011;41(6):1073-93.

[0324] 35. Briggs KK, Kocher MS, Rodkey WG, Steadman JR. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee score and Tegner activity scale for patients with meniscal injury of the knee. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2006;88(4):698-705.

[0325] 36. Roos EM, Lohmander LS. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. Health Qual Life Outcomes 2003;1:64.