



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년03월19일

(11) 등록번호 10-1840079

(24) 등록일자 2018년03월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/737 (2006.01) *A61K 31/727* (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7022985
- (22) 출원일자(국제) 2012년02월02일
 심사청구일자 2016년12월29일
- (85) 번역문제출일자 2013년08월30일
- (65) 공개번호 10-2014-0012655
- (43) 공개일자 2014년02월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2012/000091
- (87) 국제공개번호 WO 2012/103588
 국제공개일자 2012년08월09일
- (30) 우선권주장
 2011900325 2011년02월02일 오스트레일리아(AU)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2002041901 A1
 WO2009070842 A1
 Current Therapeutic Research. 2005. Vol.66,
 No.6, pp.552-571.
- (73) 특허권자
 패러다임 헬스 사이언스 피티와이 리미티드
 호주 뉴 사우스 웨일즈 2094 페어라이트 로더데일
 애비뉴 69
- (72) 발명자
 교쉬 피터
 호주 뉴 사우스 웨일즈 2094 페어라이트 로더데일
 애비뉴 69
- (74) 대리인
 제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 5 항

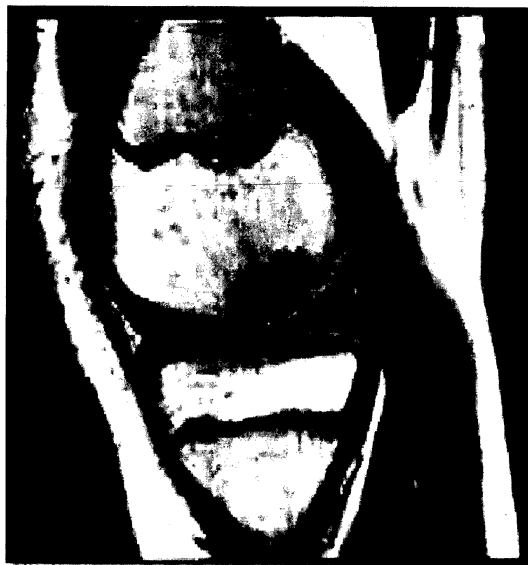
심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 폴리설페이트화된 폴리사카라이드에 의한 골수 부종(수종)의 치료

(57) 요약

본 발명은 유효량의 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염을 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



명세서

청구범위

청구항 1

펜토산 폴리설페이트, 펜토산 폴리설페이트의 나트륨 염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘 염(MgPPS), 및 펜토산 폴리설페이트의 칼슘 염(CaPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리설페이트화된 폴리사카라이드를 포함하는, 골관절염을 앓지 않는 포유동물의 골수 부종을 치료하기 위한 약학 조성물로서,

복용량당 1 mg/kg 내지 2 mg/kg의 상기 폴리설페이트화된 폴리사카라이드가 상기 포유동물에게 매일 1회, 매주 3회 또는 매주 2회 투여되는, 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

폴리설페이트화된 폴리사카라이드가 나트륨 펜토산 폴리설페이트인, 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

치료가 근육내(IM) 또는 피하(SC) 경로에 의한 주사액 투여, 정맥내(IV), 관절내(IA), 관절주위, 국소적, 좌약 또는 경구 투여에 의해 수행되는, 약학 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

치료가 주사액 투여에 의해 수행되는, 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

치료 섭생으로 투여되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드의 전체 복용량이 200 mg 내지 2000 mg인, 약학 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 포유동물의 근골격계내에 존재할 수 있는 증후성 골수 부종의 치료를 위한 설펜이트화된 폴리사카라이드의 의학적 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 골수 부종(BME)은, 단독으로 및 다수의 다른 의학적 상태들, 예를 들어 골절, 스테로이드 요법의 만성적인 사용(저코르티손증), 알콜 남용, 활성화된 단백질 C(APC) 내성, 프로트롬빈 돌연변이 또는 고호모시스테인혈증 및 류마티스성 관절염과 함께 발생할 수 있는 흔한 다인성 질환이다. 그러나, 골수 병변에 대해 통상적으로 관련된 공지된 기존 질환이 없는 환자에게서 골수 병변의 출현은 상기 상태를 골수 부종 증후군(BMES)으로서 분류하게 한다. 이러한 유형의 BME는 자기 공명 영상화(MRI)를 사용하여 쉽게 확인되며 일반적으로, 그러나 반드시 아니지만, 휴식 시 및 신체 활동을 수행하는 중에 통증을 동반한다[1-5]. 골수 부종은 또한 골명, 골수 타박상 또는 골수 병변으로서 기술되어 왔으며 흔히 선행의 외상성 손상과 관련된다. 예를 들어 무릎 관절의 급성 전방 십자인대(ACL) 파열 또는 유사한 외상 후 관절 손상이 지속되어 온 환자의 80%는, T1-강조 영상 상에서 감소된 신호 강도 및 관절내 골수 공간의 T2-강조 MRI 영상 상에서 증가된 신호 강도의 부위들을 동반하는 상기 관절로부터 발산되는 통증의 증상을 나타낸다. 상기와 같은 MRI 영상은 상기 골수내 부위에서의 세포 간질액의 국소화와 일치하며 통상적으로 최고의 접촉 손상이 지속된 구역에 직접 인접하여 위치한다[1-8]. 상기 ACL 파열의 경우 대퇴골 외측 관절융기 및 후방 외측 경골 고평부 바로 아래의 연골하 골수가 가장 현저한 MRI 신호를 나타내지만 다른 부위들, 예를 들어 고 장력 압박이 또한 가해지는 인대 삽입 지점들이 종종 관련될 수 있다. MRI에 의해 측정된 바와 같은 상기 BME의 크기는 환자의 무릎 관절의 활동 및 휴식 통증의 강도와 상관이 있는 것으로 보고되었다. 더욱이, MRI 추적 검사로부터, 상기 병변의 크기 감소가 일반적으로 관절 통증의 감소와 관련됨이 주목되었다[1-8].

[0003] MRI가 BME의 진단에 가장 신뢰할 수 있는 비-침습적인 방법임은 명백하지만, BME의 평가를 최적화하고 그 크기의 반-정량화를 성취하기에 가장 적합한 MR 펄스 신호에 관한 논쟁은 여전히 진행 중이다. 이 점은 BME와, 통증 및 관절 기능의 지수와의 상관성 및 이들 매개변수가 의학적 치료의 다양한 양상에 어떻게 응답하는지에 관하여 중요하다. 최근에 공개된 연구[9]에서, 연골하 BME 병변 및 연골하 낭종에 대한 반-정량적인 평가를, 3 테슬라(Teslar)(3T) MRI 장비 상에서 중간-강조(IW) 지방-억제(fs) 스핀 에코 및 이중 에코 정상 상태(DESS) 시퀀스를 사용하여 비교하였다. 상기 조사는 상기 IW fs 시퀀스가 보다 많은 연골하 BME 병변을 확인하고 상기 병변의 크기 정도를 보다 양호하게 한정함을 보였다. 상기 DESS 시퀀스는 연골하 낭종으로부터 연골하 BME 병변의 구분을 개선시킨 반면, 상기 IW fs 시퀀스는 병변 크기의 측정에 더 우수한 것으로 간주되었다[9]. 보다 고 해상도의 MRI 장비 사용과 결합된 중간-강조(IW) 지방-억제(fs) 스핀 에코 신호 분석의 차후의 적용은 확실히 상기 BME의 정량화를 개선시키는 작용을 할 것이며 급성 근골격 질환 및 질환에 있어서 통증 및 기능 장애의 근원적인 원인으로서는 상기 병변의 편재를 입증할 것이다.

[0004] 이와 관련하여 BME를 생성시키는 연골하 또는 골연골 손상이 또한 고관절[10,11], 발 및 발목 관절[12-13], 손목 관절[14] 및 척추의 추체[15]에 대해 보고되었다. 흥미롭게도, 오른쪽 무릎 관절 내측 측부 인대 염좌 후에 상기 내측 구획 압박을 교정하기 위해 측부 신발 웨지의 사용을 처방 받은 환자에 대해 개시된 바와 같이, 심지어 관절을 가로지르는 낮은 충격 역학적 응력조차 고통스러운 BME를 일으킬 수 있다. 몇주간 상기 교정용 장치를 사용한 후에, 상기 환자는 악화되는 통증과 MRI 병변 강도의 증가를 나타내었다. 상기 구두안창 사용의 중단은 상기 통증을 감소시켰고 상기 BME를 제거하였다[16].

[0005] 연골하 BME는 활액 관절로 국한되지 않는다. 치골 결합은 썩어 모양의 섬유연골성 디스크에 의해 연결된 2 개의 골반뼈로 구성된 반관절이다. 고정판(bone plate)에 대한 상기 섬유연골 결합의 계면 바로 아래에 골수를 함유하는 해면골이 존재한다. 심한 역학적 응력, 특히 장력/회전 활동에 대한 반응으로 상기 해면골은 피로 스

트레스 손상을 겪어 미세골절을 유도하고 절정에 이르러 골수 부종을 야기한다. 이러한 유형의 골반 손상은 집합적으로 서혜부 통증, 스포츠 헤르니아(부적절한 명칭), 운동 치골 힘줄 염증, 또는 치골염이라 개시되었다. 상기 손상은 선수, 특히 장거리 달리기 선수, 축구 선수, 테니스 선수 및 호주식 축구(AFL) 선수에게서 가장 흔하게 나타난다[17-19]. 상기 AFL 연구에서 MRI 신호 강도에 의해 한정되는 바와 같은 치골 BME의 발병률은 77%인 것으로 나타났다. 이러한 골수 병변은 또한 치골 결합에서 섬유연골성 낭종 및 2차 퇴행성 변화를 포함한 다른 MRI 이상과 관련되었다. 상기 MRI 이상은 임상적으로 측정된 바와 같이 상기 치골 결합의 서혜부 통증 및 압통의 선수 과거력과 상관성이 있었다[17]. 최근의 상기 AFL의 발행물에서 서혜부 통증(치골염 포함)이 상기 AFL 선수 기간 상실의 3 가지 가장 일관된 원인들 중 하나인 것으로 보고된 것은 중요하다[20].

[0006] 이미 지적된 바와 같이 연골하 골수 중 세포 간질액의 증가는 BME의 표시이다. 상기와 같은 연골하 병변은, 치료되지 않은 경우, 골 괴사 및 해면골 골절 및 상실(국소화된 골다공증)로 진행하고, 이에 의해 위에 놓인 관절 연골에 대한 아래에 놓인 역학적 지지체를 약화시킬 수 있다. 또한, 상기 연골하 골 구조 손상에 대한 후속의 체계화되지 못한 보수는 연골하 고정판을 두껍고 딱딱하게 하여 하중에 대한 역학적 변형에 덜 순응성으로 만들고 이에 의해 인접한 관절 연골 상에 보다 높은 국소화된 응력을 부여하며, 따라서 그의 퇴행 및 골관절염(OA)으로의 진행을 가속화할 수 있다[21,22]. 따라서 연골하 BME의 국소해부학적 위치와 인접한 관절 연골 중 퇴행성 변화 및 OA로의 진행 간에 강한 관계가 존재하여야 할 것으로 예상할 수 있다. 이러한 해석에 대한 지지가 최근의 연구에서 제공되었으며, 상기 연구에서 연골하 BME(낭종으로서 보고됨)가 T1-강조 지방 억제 MRI에 의해, 참가한 OA 환자의 47.7%에서 검출되었다. 상기 낭종의 중증도에 대한 2 년의 추적검사 기간 동안 MRI 높은-신호는, 내측 구획 중 연골 부피 손실 및 전체 관절 교체를 받을 위험성에 의해 측정된 바와 같이, OA 질병 진행과 상관되었다[23]. BME가 있는 다수의 보다 어린 개인들은 OA의 동반되는 방사선학적 또는 MRI 증거를 나타내지 않기 때문에, 연골 퇴행(OA 관절의 특징적인 병적인 특성으로서 간주된다)을 기존 BME에 대한 2차 사건으로서 발생할 수 있는 것으로 볼 수 있다. 이러한 결론은, 연골하 해면골의 파손(BME 병변에서 존재하는 바와 같다)에 이은, 체계화되지 못한 보수로 인한 상기 해면골의 2차 골화(석회화된 연골)의 중심의 역학적 경직화 및 재활성화가 OA의 1차 원인임을 가정한 라딘(Radin)과 동료들의 초기 연구와 일치한다[21,22].

[0007] BME 또는 낭종의 외상성 스트레스 기원에 대한 추가적인 지지는 경주마의 연구에 의해 제공되었다[24]. 곡예 경주마의 근위 중수골 부위는 빈번한 절름발이 부위이다. 그러나, 지금까지 상기 통증의 기원을 정확하게 진단하기 어려웠다. 절름발이 말 군의 근위 중수골/원위 손목뼈에 대한 일정한 MRI 영상의 고찰은 세 번째 중수골의 T2 구배 에코 신호의 광범위한 높은 강도 및 T1 영상의 강도 감소를 밝혀내었으며[24], 이는 본 발명에 인용된 문헌으로부터 상기 절름발이의 기원에 대한 설명을 제공하는 기존의 BME와 일치한다.

[0008] 증후성 BME에 대한 전통적인 의학적 치료는 휴식 및 병든 관절/해부학적 부위의 고정화이다. 통증 및 관절 기능장애의 증상은 3 내지 12 개월에 걸쳐 자발적으로 해소될 수 있지만, 이 기간 동안 상기 환자의 삶의 질은 실질적으로 감소될 수 있다. 수술후 환자 및 MRI에 의해 확인된 BME를 갖는 다른 환자들의 경우 진통제 또는 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID)이 종종 처방된다. 상기 상태에 대한 이들 약물의 사용에 대한 근거는 상기 약물이 BME의 증상을 없앨 것이라는 것이다. 그러나, 이들 약물은 BME의 원인인 근원적인 병태생리학에 대해 치료 효과가 없거나 거의 없기 때문에, 상기 약물이 임의의 이로운 효과를 성취할 수 있다는 증거는 없다. 일부의 경우 코르티코스테로이드의 주사가, 특히 경기장에 출전이 경기의 결과에 중요한 것으로 생각되는 스포츠 선수에게서, BME를 치료하는데 사용되었다. NSAID 및 코르티코스테로이드가 특히 연골 및 뼈의 대사에 부정적인 영향을 미침을 입증한 잘 확립된 문헌[25-30]을 근거로, 상기와 같은 약물치료는 자연적인 조직 치유 과정을 방해할 수 있으므로 사용이 금지될 수 있다. 더욱이, 코르티코스테로이드는 그의 공지된 응혈촉진성, 항염소용해성 및 골다공성 유도 효과[28-30]로 인해 심지어 상기 문제를 확대시킬 수 있다. 상기와 같은 약물학적 활성들은 골수 공간으로부터 혈전의 제거를 지연시키고 상기 골수 병변 부위내 새로운 골 침착을 억제할 것이다.

[0009] 헤파린 및 구조적으로 관련된 폴리설페이트화된 폴리사카라이드, 예를 들어 펜토산 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 푸칸 등이 혈액응고 방지제로서 수년간 사용되어 왔다[31-36]. 펜토산 폴리설페이트(PPS)는 헤파린보다 약한 혈액응고 방지제이나[31,33,35], 수술 후 및 예방학적으로 혈전용해제로서 사용되어 왔다[36]. 그러나, 경구 및 척추 강내 경로를 통해 제공될 때 PPS는 현재 간질성 방광염(방광의 염증)의 치료에 처방된다[37-39]. PPS는 또한 OA에 대한 질병경과 변형 약물로서 제안되었으며[40] OA 환자에게서 증상 완화를 나타내었다[41,42].

발명의 내용

- [0010] 본 발명자는 펜토산 폴리설페이트(PPS) 또는 구조적으로 관련된 폴리설페이트화된 폴리사카라이드가, 해면골의 국소화된 붕괴 및 그의 근골격계의 골수 공간 중 세포 간질액의 존재에 대한 방사선촬영 또는 MRI 증거와 함께 통증 및 손상된 기능의 증상에 의해 확인된 바와 같이, BME가 있는 포유동물에게 경구로 또는 전신적으로 투여될 때 상기 임상적 증상을 치료학적으로 해소할 수 있고 BME의 크기를 감소시킬 수 있음을 발견하였다. 또한 본 발명자에 의해 PPS 또는 구조적으로 관련된 폴리설페이트화된 폴리사카라이드가, 상기 BME 및 관련된 의학적 상태로부터 발생하는 통증을 생성시키는 혈관 및 세포 변화의 주요 매개체로서 가정되는 상기 BME 중의 세포에 의한 종양 괴사 인자 알파(TNF- α)의 국소적인 생산을 약화시킬 수 있음이 발견되었다.
- [0011] 따라서, 본 발명은 유효량의 폴리설페이트화된 폴리사카라이드를 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법이다.
- [0012] 또 다른 태양에서, 본 발명은 유효량의 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 포유동물의 골수 부종의 치료를 위한 조성물이다.
- [0013] 추가의 태양에서, 본 발명은 골수 부종의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 폴리설페이트화된 폴리사카라이드의 용도이다.
- [0014] 명확성을 위해서, 골수 부종(BME)을 하기와 같이 정의할 수 있다:
- [0015] 육안으로 보이지 않는 뼈에 대한 손상을 종종 골 타박상 또는 골멍이라 칭하며 이는 방사선 촬영에 의해 또는 자기 공명 영상화(MRI)에 의해 골수 낭종 또는 골수 부종으로서 쉽게 입증된다. 이들 병변은 MRI T1-강조 영상 상에서 감소하는 신호 강도 및 T2-강조 영상 상에서 증가하는 신호 강도로서 나타난다. 상기 MRI 신호는 상기 골수내 해면골 소주 미세골절 및 붕괴 구역 중 세포 간질액의 증가하는 농도로부터 발생하는 것으로 생각된다. 이들 병변은 상기 뼈에 대한 직접적인 타격, 서로 충돌하는 인접 뼈의 압박력, 또는 예를 들어 뼈에 대한 인대 또는 힘줄의 결합 부위에서의 박리 손상 중 발생하는 견인력의 결과일 수 있다. 다른 상황에서 몇몇 운동 활동 중 발생할 수 있는 과도한 회전/전단/신장 응력이, 치골 결합에서 빈번히 나타나고 "서혜부 통증"으로서 진단되는 바와 같이 조직내 부종성 병변의 발생을 일으킬 수 있다.
- [0016] 본 명세서 전체를 통해서 "포함하다"란 단어, 또는 "포함하는"과 같은 어미변화들은 진술된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소들, 정수들 또는 단계들의 군의 포함을 의미하지만, 임의의 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소들, 정수들 또는 단계들의 군의 제외를 의미하는 것은 아닌 것으로 이해될 것이다.
- [0017] 본 명세서에 포함된 문헌, 행위, 물질, 장치, 물품 등에 대한 임의의 논의를, 이들 주제 중 어느 하나 또는 전부가 종래 기술의 기초의 일부를 형성하거나 본 출원의 각 청구항의 우선일 이전에 존재했기 때문에 본 발명에 관련된 분야의 통상적인 일반적인 지식이었다는 용인으로서 간주해서는 안 된다.
- [0018] 본 발명은 포유동물의 치료에 관한 것이다. 그러나, 본 발명의 명세에 구체적으로 지시되지 않는 한이란, 달리 구체적으로 지시되지 않는다면 인간 및 다른 포유동물에 적용할 수 있음으로 이해되어야 한다. 다른 포유동물들 중에서도 사육용 애완동물, 예를 들어 고양이 및 개, 가축, 예를 들어 소, 양, 염소, 말, 낙타 등뿐만 아니라, 대개는 야생에 존재하지만 동물원, 야생생물 공원 등에 놓이기 때문에 치료가 가능할 수 있는 포유동물들을 언급할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1a는 좌측 대퇴골과의 연결부 뼈 중 골수 부종의 존재를 보이는 환자 PR의 MRI(T1-강조 스캔)이다. 부종은 관절 연결 바로 아래 반-원 부위의 감소된 신호 강도에 의해 입증된다. 상기 MRI를 초기 관절 손상에 이어서 5일간 촬영하였다.
- 도 1b는 펜토산 폴리설페이트의 10 x 100 mg/ml IM 주사 과정을 완료한 후 1주일간 촬영한 환자 PR의 MRI(T1-강조 스캔)이다. 좌측 대퇴골과 중 골수 부종의 부재에 주목하시오. 도시된 MRI 영상의 배율은 도 1a의 경우보다 약간 더 높다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 상기 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 계열은 하나 이상의 설페이트 에스터 기가 공유 결합된 2 개 이상의 당 고리를 함유하는 임의의 천연 또는 반-합성/합성 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 그의 생물학적 활성 단

편인 것으로 생각될 수 있으며, 헤파린 및 펜토산 폴리설페이트에 의해 예시된다.

- [0021] 상기 폴리설페이트화된 폴리사카라이드-금속 복합체의 제조는 미국 특허 제 5,668,116 호에 상세히 개시되어 있으며 상기 특허의 전체 내용은 본원에 참고로 인용된다.
- [0022] 폴리설페이트 폴리사카라이드 및 PPS에 대한 추가의 정보를 WO 02/41901에서 찾을 수 있으며, 상기 문헌의 전체 내용은 본원에 참고로 인용된다.
- [0023] 바람직한 실시태양에 따라, 본 발명에 사용되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드를 비제한적으로 천연 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 술포텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아마이드, 설페이트화된 비스-알돈산 아마이드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린, 및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트 중에서 선택할 수 있다.
- [0024] 따라서 하나의 실시태양에서, 본 발명은 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 술포텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아마이드, 설페이트화된 비스-알돈산 아마이드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린 및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 유효량을 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법이다.
- [0025] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 천연 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 술포텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아마이드, 설페이트화된 비스-알돈산 아마이드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린 및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 포유동물의 골수 부종을 치료하기 위한 조성물이다.
- [0026] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 골수 부종의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 천연 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 술포텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아마이드, 설페이트화된 비스-알돈산 아마이드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린 및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 용도이다.
- [0027] 바람직한 폴리설페이트화된 폴리사카라이드는 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트 및 헤파린(고분자량 및 저분자량 분획)을 포함한다. 헤파린, 분별된 헤파린, 및 펜토산 폴리설페이트 구조 및 식별 방법의 충분한 서술에 대해서 영국 및 미국 약전을 또한 참조하시오.
- [0028] 따라서 하나의 실시태양에서, 본 발명은 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 유효량을 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법이다.
- [0029] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 포유동물의 골수 부종을 치료하기 위한 조성물이다.
- [0030] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 골수 부종의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 용도이다.
- [0031] 바람직한 폴리설페이트화된 폴리사카라이드는 펜토산 폴리설페이트, 펜토산 폴리설페이트의 나트륨 염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘 염(MgPPS), 및/또는 펜토산 폴리설페이트의 칼슘 염(CaPPS)이다.

- [0032] 따라서 하나의 실시태양에서, 본 발명은 펜토산 폴리설페이트, 펜토산 폴리설페이트의 나트륨 염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘 염(MgPPS), 및/또는 펜토산 폴리설페이트의 칼슘 염(CaPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드의 유효량을 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법이다.
- [0033] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 펜토산 폴리설페이트, 펜토산 폴리설페이트의 나트륨 염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘 염(MgPPS), 및/또는 펜토산 폴리설페이트의 칼슘 염(CaPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드의 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 포유동물의 골수 부종을 치료하기 위한 조성물이다.
- [0034] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 골수 부종의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 펜토산 폴리설페이트, 펜토산 폴리설페이트의 나트륨 염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘 염(MgPPS), 및/또는 펜토산 폴리설페이트의 칼슘 염(CaPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 용도이다.
- [0035] 가장 바람직한 폴리설페이트화된 폴리사카라이드는 베네-파마켄 게엠베하 운트 코 카게(Bene-PharmaChem GmbH & Co KG)(독일 게레트스리드 소재)에 의해 미국 FDA 및 유럽 공동체 EMEA에 제출된 명세서에 따라 제조된 나트륨 펜토산 폴리설페이트이다.
- [0036] 따라서, 하나의 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 나트륨 펜토산 폴리설페이트를 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법이다.
- [0037] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 유효량의 나트륨 펜토산 폴리설페이트 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 포유동물의 골수 부종을 치료하기 위한 조성물이다.
- [0038] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 골수 부종의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 나트륨 펜토산 폴리설페이트의 용도이다.
- [0039] 적합한 담체 조성물 및 제형과 함께 제조, 단리 및 정제 방법들이 본 출원에 포함된다.
- [0040] "폴리설페이트화된 폴리사카라이드" 및 "하이퍼설페이트화된 폴리사카라이드"란 용어를 호환적으로 사용할 수 있다.
- [0041] 본 발명에서, PPS의 투여를 근육내(IM) 및 피하(SC) 경로를 사용하는 주사에 의해 수행하거나, 정맥내(IV), 관절내(IA), 관절주위, 국소적으로, 좌약을 통해서 또는 경구 투여할 수 있다. 주사 경로가 바람직하다.
- [0042] 따라서, 하나의 실시태양에서, 본 발명은 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 솔로텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아미드, 설페이트화된 비스-알돈산 아미드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린 및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 유효량을, 근육내(IM) 또는 피하(SC) 경로를 사용하는 주사, 정맥내(IV), 관절내(IA), 관절주위, 국소적, 좌약 및 경구 투여로부터 선택되는 방법에 의해 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법이다.
- [0043] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 천연 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 솔로텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아미드, 설페이트화된 비스-알돈산 아미드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린 및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 근육내(IM) 또는 피하(SC) 경로를 사용하는 주사, 정맥내(IV), 관절내(IA), 관절주위, 국소적, 좌약 및 경구 투여로부터 선택되는 방법에 의해 투여함으로써 포유동물의 골수 부종을 치료하기 위한 조성물이다.
- [0044] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 천연 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 솔로텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아미드, 설페이트화된 비스-알돈산 아미드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린

및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염을 근육내(IM) 또는 피하(SC) 경로에 의한 주사, 정맥내(IV), 관절내(IA), 관절주위, 국소적, 좌약 및 경구 투여로부터 선택되는 방법에 의해 투여함으로써 골수 부종을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 상기 폴리설페이트화된 폴리사카라이드의 용도이다.

- [0045] 최근 50년 정도 동안 베네-파마켄은 그의 PPS를, 100 mg PPS/ml를 함유하는 1 ml 유리 앰플로 공급하여 왔다. 상기 멸균 주사용 제품은 바로 사용이 가능한 이용성 때문에 본 발명에 사용하기에 바람직하다.
- [0046] 전형적으로, 각각의 투여 시 평균 70 kg의 개인에게 약 1 내지 2 mg/kg PPS, 즉 1 내지 2 앰플의 상기 베네-파마켄 주사용 제형을 투여한다. 보다 무겁거나 보다 가벼운 체중의 개인의 경우, 상기 1 내지 2 mg/kg의 PPS 복용량은 상응하게 조절될 수 있다. 그러나, 편의상 단일 복용량, 예를 들어 적합한 완충제 2 ml 중에 용해된 200 mg PPS의 단일 복용량을, 주사 전에 상기 유리 앰플을 열고 주사기를 충전할 필요성을 피하기 위해 2 ml의 미리충전된 멸균 주사기로서 제조할 수 있다.
- [0047] 수의학적 용도를 위해서 1000 mg PPS(또는 더 많은 PPS 양)를 함유하는 10 ml 바이알을 수회 복용량 용도로 사용할 수 있으며 상기 수회 복용량은 필요한 분량을 멸균 주사기로 흡출함으로써 약 2 내지 3 mg/kg PPS로서 투여된다. 상기와 같은 투여를, 예를 들어 보다 큰 질량으로 인해 보다 많은 양의 PPS가 필요한 말의 치료에 적용할 수 있다.
- [0048] 인간 치료의 경우, 하나의 섭생은 환자가 경험한 통증의 중증도에 따라 하루에 1 회 또는 매주 3 회 투여되는 상기 베네-파마켄 PPS 5 내지 10 x 1 ml 앰플 또는 3 내지 6 x 2 ml의 미리충전된 주사기를 포함할 수 있다.
- [0049] 그러나, 환자가 높은 수준의 통증을 경험하는 일부의 경우에, 가능한 한 빨리 상기 PPS의 치료 부하에 도달하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어 상기 통증이 해소될 때까지 약 1.0 mg/kg 이상의 PPS를 매일 투여하는 것이 필요할 수 있다.
- [0050] 예를 들어, 일례로, 환자가 고통받는 통증이 환자를 너무 쇠약케하는 경우 상기 환자에게 상기 통증이 해소될 때까지 7일의 기간에 걸쳐 총 7 회의 근육내 주사(7 x 1 ml 앰플 PPS[7 x 100 mg])를 제공하였다. 이는 하루에 1.0 mg/kg 바로 위의 PPS에 필적하였다.
- [0051] 상기 PPS를 주사에 의해 투여하는 경우, 이는 통상적으로는 상기 PPS가 간호사/의사에 의해 투여되는 임상적 상황에서 수행될 것이다. 상기와 같은 상황에서, 수주에 걸쳐 주당 2 내지 3 회의 방문(주사)이면 충분한 치료 섭생을 구성할 것으로 예상된다. 성공적인 치료의 핵심은 상기 환자에게 조직 병변 부근에서 최적의 치료 복용량을 성취하기에 충분한 PPS를 투여하는 것이다. PPS가 결합 조직 중에 축적되므로, 시간이 지남에 따라 부하가 달성될 수 있다, 예를 들어 7 내지 10일 동안 1 mg PPS/kg(100 mg PPS 앰플)의 매일 복용량 또는 4 내지 5일에 걸쳐 매일 2 mg PPS/kg(2 x 100 ml PPS 앰플 또는 1 x 2 ml 미리충전된 주사기). 상기와 같은 프로토콜을 사용하여 상기 환자는 최종적으로 치료 과정으로서 총 약 200 내지 2000 mg의 PPS, 바람직하게는 약 1000 mg을 제공받을 것이다.
- [0052] 안전성의 관점에서 보다 긴 기간(5 내지 10 일) 동안 보다 낮은 복용량 범위(1 내지 2 mg PPS/kg)가 바람직하다. 이는 PPS가 공지된 혈액응고 방지제이며 기본 APT가 보다 높은 복용량(>3 mg PPS/kg)에 의해 상승될 수 있고 이는 임의의 개방 상처의 출혈을 잠재적으로 조장할 수 있기 때문이다.
- [0053] IV 주입에 의한 투여의 경우, 매일 0.5 내지 1 mg PPS/kg의 보다 낮은 복용량이 바람직하다.
- [0054] 주사에 의한 투여가 바람직하지만, PPS의 경구 또는 국소 제형을 초기 IM 또는 SC PPS 치료에 대한 사후 관리(유지 복용량)로서 사용할 수 있다. 이를 또한 예를 들어 매일 기준으로 NaPPS의 100 mg 캡슐을 사용하여 경구 투여에 적용할 수 있으며, 칼슘 PPS 유도체가 바람직하다.
- [0055] 상기 칼슘 PPS는, 상기 베네 NaPPS의 나트륨 이온의 교환에 의해서 또는 PPS의 수소 형태의 칼슘 하이드록사이드에 의한 중화에 의해서 제조될 수 있다.
- [0056] 당해 분야의 숙련가들은 다양한 경로에 의한 투여에 적합한 조성물을 당해 분야의 표준 교과서, 예를 들어 문헌 [Remington's Practice of Pharmacy]을 참조하여 제형화할 수 있다. 이들 조성물은 주사, 경구(위장 약물 흡수 증량제 및 촉진제를 함유하는 정제 및 캡슐 포함), 정맥내 등에 의한 것을 포함한다.
- [0057] 본 발명의 치료의 적합성의 결정 또는 다른 말로 골수 부종의 진단을 통증의 증상과 함께 MRI의 사용을 통해 확립할 수 있다. 예를 들어 MRI T1-강조 영상 상의 감소된 신호 강도 및 T2-강조 영상 상의 증가된 신호 강도로

서.

[0058] 본 발명의 특성을 보다 잘 이해하기 위해서, 이제 다수의 실시예들을 개시할 것이다.

[0059] **예시적인 실시태양**

[0060] A. 유효량의 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염을 골수 부종의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 골수 부종의 치료 방법.

[0061] B. 유효량의 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 포유동물의 골수 부종을 치료하기 위한 조성물.

[0062] C. 골수 부종의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 폴리설페이트화된 폴리사카라이드 또는 이의 염의 용도.

[0063] D. 폴리설페이트화된 폴리사카라이드가 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 헤파란 설페이트, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트, 키토산 폴리설페이트, 더마탄 폴리설페이트 술포텍사이드, 텍스트란 설페이트, 폴리설페이트화된 이눌린, 설페이트화된 락토비온산 아미드, 설페이트화된 비스-알돈산 아미드, 슈크로스 옥타설페이트, 푸코이단-1, 푸코이단-2, 설페이트화된 베타-사이클로텍스트린, 설페이트화된 감마-사이클로텍스트린 및 설페이트화된 소 화합물, 예를 들어 비제한적으로 이노시톨 헥사설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 예시적인 실시태양 A에 따른 방법, 예시적인 실시태양 B에 따른 조성물 또는 예시적인 실시태양 C에 따른 용도.

[0064] E. 폴리설페이트화된 폴리사카라이드가 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린, 펜토산 폴리설페이트, 콘드로이틴 폴리설페이트 및 키토산 폴리설페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 예시적인 실시태양 D에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0065] F. 폴리설페이트화된 폴리사카라이드가 펜토산 폴리설페이트, 펜토산 폴리설페이트의 나트륨 염(NaPPS), 펜토산 폴리설페이트의 마그네슘 염(MgPPS), 및 펜토산 폴리설페이트의 칼슘 염(CaPPS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 예시적인 실시태양 E에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0066] G. 폴리설페이트화된 폴리사카라이드가 나트륨 펜토산 폴리설페이트인 예시적인 실시태양 F에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0067] H. 치료가 근육내(IM) 또는 피하(SC) 경로에 의한 주사액 투여, 정맥내(IV), 관절내(IA), 관절주위, 국소적, 좌약 또는 경구 투여에 의해 수행되는 예시적인 실시태양 A 내지 G에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0068] I. 치료가 주사액 투여에 의해 수행되는 예시적인 실시태양 H에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0069] J. 유효량이 복용량당 약 1 내지 2 mg/kg 포유동물인 예시적인 실시태양 A 내지 I에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0070] K. 인간에의 투여가 매일 1 회 또는 매주 3 회의 치료 섭생으로 투여함에 의해 수행되는 예시적인 실시태양 J에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0071] L. 치료 섭생으로 투여되는 폴리설페이트화된 폴리사카라이드의 전체 복용량이 약 200 내지 2000 mg인 예시적인 실시태양 K에 따른 방법, 조성물 또는 용도.

[0072] **발명을 수행하기 위한 방식**

[0073] **실시예**

[0074] **실시예 1**

[0075] 일반적으로 건강이 양호한 53 세의 남성 환자(PR)가, 오솔길에서 조깅 중 발을 헛디디 옆으로 넘어져서 그의 오른쪽 무릎이 포장도로에 부딪혔다. 다음날 그 무릎이 부풀어 올랐고 극심한 통증이 있었으며 의사가 검사했을 때 경골에 대한 측부인대 결합의 박리로서 진단되었다. 상기 진단은 MRI에 의해 확인되었으며 MRI는 또한 대퇴부 연골하 뼈 중 큰 연골하 BME의 존재를 나타내었다(도 1a). 손상의 수술적 복원 지속 후 5 일째에 상기 경골에 고정되지 않은 인대 뼈의 재결합을 수행하였다. 그러나, 상기 무릎 통증은 그 후에도 지속되었으며 진통제나 NSAID의 사용에 의해 경감되지 않았다. 상기 수술 후 5 주째에, 5 주간 매주 2 회 근육내 투여되는 PPS,

100 mg/ml 주사의 과정을 개시하였다(총 10 회 주사). 6 번째 주사를 받은 후에, 상기 통증과 관절 팽창이 사라졌으며 상기 PPS 주사 과정 완료 후 1 주일째에 상기 관절을 다시 T1-강조 MRI에 의해 재조사하였다. 도 1b로부터 자명한 바와 같이, PPS 치료의 개시 시에 존재했던 BME는 PPS의 투여 후 완전히 해소되었다.

[0076] 실시예 2

건강이 양호한 26 세의 은퇴한 여성 피겨 스케이터(JP)가, 이사 중 심하게 발목으로 넘어졌다. 상기 발목은 광범위한 타박상을 나타내었고 그녀는 1 주일 동안 상기 관절을 쉬었으며 어느 정도 통증이 가라 앉았다. 그러나, 상기 통증은 체중 지탱 시 여전히 격심하였고 JP는 그녀가 치료를 위해 찾은 물리치료사인 정형외과 족부 전문의에게 진찰을 받았다. 6 주의 물리치료 후에, 상기 팽창 및 타박상이 감소하였으나 상기 발목 관절로부터 기원하는 통증은 여전히, 특히 체중 지탱 시 존재하였다. 상기 정형외과 전문의에게 두 번째 방문한 결과 MRI 스캔을 생성하였으며 이는 상기 관절의 충돌된 뼈에서 BME를 밝혀냈다. JP는 그녀의 정형외과 전문의에 의해 계속해서 물리 요법을 받을 것을 권유받았지만, 통증이 여전히 지속되었고 10 일에 걸쳐 PPS(100 mg)의 6 회 피하 주사 과정에 의해 해소되었다.

[0078] 실시예 3

대략 5 도의 내반슬이 있는 건강한 70 세 남성(PG)이 국제선 비행을 타기 위해 급하게 돌진하던 중에 공항 터미널에서 계단에서 미끌어져 그의 왼쪽 발이 지면과 뜻밖에 강하게 충돌하였다. 목적지에 도착한 후 그날 저녁 늦게, PG는 밤 동안 잠자리에 들었으나 아침 이른 시간에 그의 왼쪽 무릎 관절의 내측 구획으로부터 기원하는 강하게 욱신거리는 통증으로 잠이 깼다. 3 시간마다의 경구 진통제는 상기 무릎 통증을 현저하게 감소시키지 못했으며 다음날 PG는 매일 투여되는 PPS(100 mg)의 근육내 주사 과정을 시작하였다. 5 번째 주사 후 상기 무릎 통증이 실질적으로 가라앉았으며 7 번째 주사 후에는 완전히 해소되었다. 갑작스러운 높은 역학적 충격에 의해 초래된 연골하 골 타박상(BME)에 이어서 상기 개인이 경험한 쇠약성 관절 통증은 상기 PPS 치료 과정 후 수 개월 동안 재발하지 않았으며 이는 상기 BME의 해소와 일치하였다.

당해 분야의 숙련가는 광범위하게 개시된 바와 같은 본 발명의 범위로부터 이탈됨 없이, 본 발명에 대해 특정한 실시태양들에 나타난 바와 같이 다수의 변화 및/또는 변경을 수행할 수 있음을 알 것이다. 따라서 본 발명의 실시태양은 모든 태양들에서 예시로서 간주되며 제한으로서 간주되지 않는다.

[0081]

참고문헌

1. Nakame A, Engebretsen L, Bahr R, Krosshaug T, Ochi M. Natural history of bone bruises after acute knee injury: clinical outcome and histopathological findings. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14:1252-1258.
2. Boks SS, Vroegindewij D, Koes BW, Bernsen RM, Hunink MG, Bierma-Zeinstra SM. Clinical consequences of posttraumatic bone bruise in the knee. *Am J Sports Med* 2007; 35(6):990-5.
3. Gönç U, Kayaalp A, Irgit K. Bone bruises of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41 Suppl 2:98-104.
4. Thiryayi WA, Thiryayi SA, Freemont AJ. Histopathological perspective on bone marrow oedema reactive bone change and haemorrhage. *Eur J Radiol* 2008; 67(1):62-7.
5. Unay K, Poyanli O, Akan K, Guven M, Demircay C. The relationship between bone marrow edema size and knee pain. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; 17(11):1298-304.
6. Theologis AA, Kuo D, Cheng J, Bolbos RI, Carballido-Garnio J, Ma CB, Li X. Evaluation of bone bruises and associated cartilage in anterior cruciate ligament-injured and -reconstructed knees using quantitative 1 tesla magnetic resonance imaging: 1-year cohort study. *Arthroscopy* 2011; 27(1):65-76.
7. Davies NH, Niall D, King LJ, Lavelle J, Healy JC. Magnetic resonance imaging of bone bruising in the acutely injured knee – short-term outcome. *Clin Radiol* 2004; 59(5):439-45.
8. Szkopek K, Warming T, Neergaard K, et al. Pain and Knee function in relation to degree of bone bruise after acute anterior cruciate ligament rupture. *Scand J Med Sci Sports* 2011; April 8, doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01297.x. [Epub ahead of print].
9. Hayashi D, Guermazi A, Kwok CK, et al. Semiquantitative assessment of subchondral bone marrow edema-like lesions and subchondral cysts of the knee at 3T MRI: A comparison between intermediate-weighted fat-suppressed spin echo and Dual Echo Steady State sequences. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011; 12: 198 – 206.
10. Hoffman S. The painful bone marrow edema syndrome of the hip joint. *Wien Klin Wochenschr.* 2005; 117(4):111-20.

[0082]

11. Koo H-K, Ahn I-O, Kim R, Song H-R, Jeong S-T, Na J-B, Kim Y-S Cho S-H. Bone Marrow Edema and associated pain in early stage osteonecrosis of the femoral head: prospective study with serial MR images. *Radiology* 1999; 213:715-22.
12. O'Loughlin PF, Heyworth BE, Kennedy JG. Current concepts in the diagnosis and treatment of osteochondral lesions of the ankle. *Am J Sports Med* 2010; 38:392-404.
13. Orr JD, Sabesan V, Major N, Nunley J. Painful bone marrow edema syndrome of the foot and ankle. *Foot Ankle Int* 2010; 31(11):949-53.
14. Fatiadou A, Patel A, Morgan T, Karantanas AH. Wrist injuries in young adults: The diagnostic impact of CT and MRI. *Eur J Radiol.* 2010 Jun 14.
15. Voormolen MHJ, van Rooij WJ, van der Graaf Y, et al. Bone marrow edema in osteoporotic vertebral compression fractures after percutaneous vertebroplasty and relation with clinical outcome. *American J Neuroradiology.* 2006; 27: 983 - 988.
16. Chaler J, Torra M, Dolz JL, Müller B, Garreta R. Painful lateral knee condyle bone marrow edema after treatment with lateral wedged insole. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(5):429-33.
17. Verrall GM, Slavotinek JP, Fon GT. Incidence of pubic bone marrow oedema in Australian Rules football players: relation to groin pain. *Br J Sports Med* 2001; 35:28-33.
18. Lovell G, Galloway H, Hopkins W, Harvey A. Osteitis pubis and assessment of bone marrow edema at the pubic symphysis with MRI in an elite junior male soccer squad. *Clin J Sport Med* 2006; 16(2):117-22.
19. Omar IM, Zoga AC, Kavanagh EC, Koulouris G, Bergin D, Gopez AG, Morrison WB, Meyers WC. Athletic pubalgia and "sports hernia": optimal MR imaging technique and findings. *Radiographics* 2008; 28(5):1415-38.
20. Orchard J, Seward H. 2009 Injury Report – Australian Football League. Wednesday 12 May 2010.
21. Radin EI and Paul IL. The importance of bone in sparing articular cartilage from impact. *Clin Orthop Related Res.* 1971; 78: 342 – 344.
22. Radin ER, Paul IL, Rose RM. The pathogenesis of primary osteoarthritis. *Lancet* 1972; June 24: 1395 – 1396.

[0083]

23. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Abram F, Wang YU, Cicuttini F. The association between subchondral bone cysts and tibial cartilage volume and risk of joint replacement in people with knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Research and Therapy* 2010; 12:R58.
24. Powell SE, Ramzan PH, Head MJ, Shepherd MC, Baldwin GI, Steven WN. Standing magnetic resonance imaging detection bone marrow oedema-type signal pattern associated with subcarpal pain in 8 racehorses: a prospective study. *Equine Vet J* 2010; 42(1):10-7.
25. Brandt KD. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used to treat osteoarthritis? *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1993; 19:29-44.
26. Huskisson EC, Berry H, Gishen P, Jubb RW, Whitehead J. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *Journal of Rheumatology* 1995; 22:1941-6.
27. McKenzie LS, Horsburgh BA, Ghosh P, Taylor TKF. Effect of anti-inflammatory drugs on sulphated glycosaminoglycan synthesis in aged human articular cartilage. *Ann rheum Dis* 1976; 35(6):487-497.
28. Werb Z. Biochemical actions of glucocorticoids on macrophages in culture. Specific in activator secretion and effects on other metabolic functions. *JEM* 1978; 147(6):1695-1712.
29. Romas E. Corticosteroid-induced osteoporosis and fractures. *Australian Prescriber* 2008; 31(2):45-49.
30. Kream B. Clinical and basic aspects of glucocorticoid actions in bone. in *Principle of Bone Biology Vol 1 Chapter 44*; Eds: Bilezikian, Raisz LG, Roc GA. Elsevier BV Netherlands 2008 Academic Press New York.
31. 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.
32. Krupinski K, Breddin HK, Casu B. Anticoagulant and antithrombotic effects of chemically modified heparins and pentosan polysulfate. *Haemostasis* 1990; 20(2):81-92.

[0084]

33. Shanmugam M, Mody KH. Heparinoid-active sulphated polysaccharides from marine algae as potential blood anticoagulant agents. *Current Science* 2000; 79(12):1672-1683.
34. Vongchan P, Sajomsang W, Kasinrerak 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Ghosh P. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosan polysulfate for its treatment. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28:211-67.
41. Ghosh P, Edelman J, March L, Smith M. Effects of pentosan polysulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Current Ther Research* 2005; 6:552-71.
42. Kumagai K, Shirabe S, Miyata N et al. Sodium pentosan polysulfate resulted in cartilage improvement in knee osteoarthritis – an open clinical trial. *BMC Clin Pharm* 2010; 10:1-9.

[0085]

도면

도면1a



도면1b

