



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0038575
(43) 공개일자 2014년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/40 (2006.01) A61K 31/724 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7007290(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년03월22일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2008-7024795
원출원일자(국제) 2007년03월22일
심사청구일자 2012년01월27일
(85) 번역문제출일자 2014년03월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/064678
(87) 국제공개번호 WO 2007/112272
국제공개일자 2007년10월04일
(30) 우선권주장
60/786,486 2006년03월28일 미국(US)

(71) 출원인
자블린 파머슈티칼스 인코포레이티드
미국, 02140 매사추세츠, 캄브리지, 캄브리지 파크 드라이브 125
(72) 발명자
라이트, 커티스
미국, 01966 매사추세츠, 록포트, 서미트 애브뉴 21
카르, 다니엘, 비.
미국, 02467 매사추세츠, 체트넛 힐, 해몬드 스트리트 935
메르멜스타인, 프레드, 에이취.
미국, 02468 매사추세츠, 뉴턴, 폴슨 로드 145
(74) 대리인
조용식

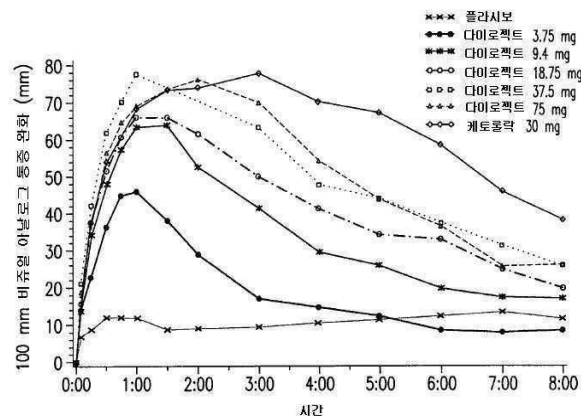
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 저 복용량의 디클로페낙 및 베타-사이클로옥트린 제형

(57) 요약

본 발명은 마취를 유발하기에 유효한 단위 복용량의 디클로페낙 화합물; 및 베타-사이클로옥트린 화합물을 함유하며; 여기서, 디클로페낙 화합물의 복용량은 10 mg 보다 적게 되는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 약학적 조성물로 마취를 필요로 하는 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 37.5mg보다 많지 않은 디클로페낙 화합물을 포함하는 복용량; 및
- (b) 베타-사이클로텍스트린 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 비경구적으로 투여하는 것을 포함하며;
- 여기서,
- (i) 상기 약학적 조성물의 투여는 6시간 투여 후 100 mm 비주얼 아날로그 스케일에 기초된, 적어도 134의 전체 통증 스코어를 제공하기에 충분한 것인 마취를 필요로 하는 인간을 제외한 포유동물을 치료하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 디클로페낙 화합물은 디클로페낙 소듐염을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 정맥 내로 투여됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 포유동물에 베타-사이클로텍스트린 화합물과 비경구적으로 투여되어 질 때 75mg의 디클로페낙 화합물에 의해 제공되어 지는 것과 같은 최대 백분율의 전체 통증 스코어를 제공함을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

- (a) 37.5mg보다 많지 않은 디클로페낙 화합물; 및
- (b) 베타-사이클로텍스트린 화합물을 포함하는 포유동물에 비경구 투여용 약학적 조성물로;
- 여기서, 포유동물에 비경구 투여에 의해:
- (i) 상기 약학적 조성물이 6시간 투여 후 100 mm 비주얼 아날로그 스케일에 기초된, 적어도 134의 전체 통증 스코어를 제공하기에 충분한 것인 마취용 약학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

최대 백분율의 전체 통증 스코어는 포유동물에 베타-사이클로텍스트린 화합물과 비경구적으로 투여되어 질 때 75mg의 디클로페낙 화합물에 의해 제공되어 지는 것과 같은 것임을 특징으로 하는 마취용 약학적 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 디클로페낙 화합물은 디클로페낙 소듐염을 특징으로 하는 마취용 약학적 조성물.

청구항 8

제 5항에 있어서,

상기 사이클로텍스트린 화합물은 2-하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린염을 특징으로 하는 마취용 약학적 조성물.

청구항 9

제 5항에 있어서,

상기 조성물은 안정화제를 더 포함함을 특징으로 하는 마취용 약학적 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 디클로페낙 화합물의 복용량은 18.75mg임을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 디클로페낙 화합물의 복용량은 37.5mg임을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 5항에 있어서,

상기 디클로페낙 화합물의 복용량은 18.75mg임을 특징으로 하는 마취용 약학적 조성물.

청구항 13

제 5항에 있어서,

상기 디클로페낙 화합물의 복용량은 37.5mg임을 특징으로 하는 마취용 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 크로스-레퍼런스(Cross-Reference to Related Applications)

[0002] 본 출원은 그 전체로 여기에서 레퍼런스로 편입되어진 개시사항을, 2006년 3월 28일자로 출원된 미국 가특허 출원 제60/786,486호에 기초하여 35 U.S.C. § 119 하에 우선권을 주장한다.

[0003] 본 발명은 디클로페낙 및 베타-사이클로텍스트린을 포함하는 약학적 조성물로 마취를 필요로 하는 대상물을 치료하는 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 자세하게는, 본 조성물은 낮은 복용량의 디클로페낙, 즉 10 mg 보다 낮은 복용량을 포함한다.

배경기술

[0004] 디클로페낙은 비경구 및 경구 양자의 복용 형태로 급성 및 만성 통증에 사용된 잘 알려진 비-스테로이드성 항-염증성 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug; "NSAID")이다. 경구 복용량은 100 내지 200 mg/일의 범위이고, 반면 비경구 복용량은 주입이나 또는 간헐적(분할) 복용량으로 75 내지 150 mg/일 (1 내지 2 mg/kg/day)의 범위이다. 경구 또는 비경구 형태의 독성은 대부분 유의성 있는 것인 위장, 출혈, 신장, 간장, 심혈관 및 알러지(과민성 및 심한 피부 알러지)로 매우 잘 알려져 있다.

[0005] 디클로페낙의 비경구적 사용은 비경구적 제재가 희망하는 복용량의 근육 내 (IM) 투여가 가능하도록 하는 농도 (75 mg/3 ml)를 달성하기 위해 비-극성 용매를 포함하여야 하는, 한정된 용해성에 기인하여 제한적으로 사용되어져 왔다. 이 용해성은 희석된(100-500 ml 희석액) 제품의 IM 사용 및/또는 서방형 정맥 내(IV) 투여로 비경구적 용도를 제한하여 왔다.

[0006] 이들 양자가 레퍼런스로 여기에 합체되어 지는, U.S. 특허번호 5,679,660호와 2004년 11월 30일 출원되고 2005년 10월 27일 US 2005/0238674 A1으로 공개된 계류중인 출원 일련번호 10/999,155호는 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린을 갖는 디클로페낙의 신규한 제형을 개시하고 있으며, 이는 보다 진한 제재를 가능하게 하고 따라서 빠른 정맥 내 투여를 가능하게 한다. 데이터는 진한 디클로페낙/베타-사이클로텍스트린 제형이 많을수록 시판의 제품보다 작용의 발현이 빠르다는 것을 보여준다.

[0007] 약학적 제형에서의 개선의 결과로, 투여의 용이성 및 작용의 보다 빠른 발현 이외에, 다른 이점은 관찰되지 않았다. 이러한 부분에서, 본 발명은 베타-사이클로텍스트린으로 비-스테로이드성 항-염증 약물을 제형화 하는 것은 약물의 용해성 및 안정성을 개선할 뿐 아니라, 이것은 또한 효율성을 증가한다는 놀라운 발견으로부터 이루어졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 디클로페낙 및 베타-사이클로텍스트린을 포함하는 약학적 조성물로 마취를 필요로 하는 대상물을 치료하는 약학적 조성물 및 방법을 제공하고자 하는 것이다

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 마취를 유도하기에 유효한 단위 복용량의 디클로페낙 화합물; 및 베타-사이클로텍스트린 화합물을 포함하는 약학적 조성물로, 여기서 디클로페낙 화합물의 복용량은 10 mg 보다 낮은 약학적 조성물에 관한 것이다. 이 복용량은 디클로페낙 및 베타-사이클로텍스트린 화합물의 제형을 위해 이전에 보고되거나 또는 더욱이 제안된 어떠한 유효한 복용량보다 적다. 디클로페낙 화합물은 디클로페낙 염, 즉, 예시되는 인프라로서 디클로페낙 소디움일 수 있다. 베타-사이클로텍스트린 화합물은 예시되는 인프라로서 2-하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린일 수 있다.

[0010] 이 약학적 조성물은 더욱이 모노티오글리세롤과 같은 안정화제를 포함할 수 있다.

[0011] 특정한 실시형태에서는, 약학적 조성물은 약 9.4 mg, 약 5 mg 이하, 그리고 더욱이는 약 3.75 mg의 디클로페낙 복용량을 제공한다.

[0012] 본 발명은 더욱이 상술한 바와 같은 본 발명의 약학적 조성물을 투여함에 의해 마취가 필요한 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다. 특정한 실시형태에서는, 포유동물은 인간이다. 특히, 약학적 조성물은 정맥 내로 투여되어 질 수 있다.

[0013] 본 발명의 유익한 방법은 마찬가지로 다른 제형에 속한다는 것이다. 따라서, 본 발명은 마취를 유도하기에 유효한 복용량의 디클로페낙 화합물; 및 베타-사이클로텍스트린 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여함에 의해 마취가 필요한 포유동물을 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 여기서 디클로페낙 화합물의 복용량은 약 일 일당 1.3 mg/kg 보다 낮다.

[0014] 특정한 실시형태에서, 디클로페낙의 복용량은 일 일당 0.65 mg/kg 보다 적거나, 일 일당 0.33 mg/kg 보다 적거나, 또는 일 일당 0.165 mg/kg 보다 적다.

[0015] 치료 방법의 다른 실시형태에서, 본 발명은 마취를 유도하기에 유효한 복용량의 디클로페낙 화합물; 및 베타-사이클로텍스트린 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여함에 의해 마취를 필요로 하는 포유동물을 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 여기서 디클로페낙 화합물의 복용량은 특정한 경로로의 투여에 대해 승인된 최소보다 적다.

발명의 효과

[0016] 디클로페낙 화합물의 복용량은 최소 승인된 복용량과 같은 통증 완화의 동일한 효율성을 가질 수 있으며, 또는 이것은 최소 승인된 복용량에 대해 약 70% 내지 약 100% 또는 약 40% 내지 약 70%의 통증 완화의 효율성을 가질 수 있다. 부가적으로, 디클로페낙 화합물의 복용량은 최소 승인된 복용량과 같은 통증 완화의 동일한 지속성을 가질 수 있으며, 또는 이것은 최소 승인된 복용량에 대해 약 삼분의 이 내지 동일한, 또는 약 삼분의 일 내지 약 삼분의 이의 통증 완화의 지속성을 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 투여된 제형 강도에 기초한 시간(시)에 걸쳐 환자에게 제공된 100 mm 비주얼 아날로그 통증 완화(mm)의 그래프를 나타낸다. 시험된 제형은 플라시보, 3.75 mg 다이로젝트, 9.4 mg 다이로젝트, 18.75 mg 다이로젝트, 37.5 mg 다이로젝트, 75 mg 다이로젝트, 및 30 mg 케토롤락을 포함한다.

도 2는 제형의 mg에 걸쳐 관찰된 통증상실 피크(mm VAS)에 대한 복용량-반응 곡선을 도시한다. 디클로페낙 및

케토롤락 제형 양자가 시험되었다.

도 3은 단일 복용량 상태에서 제-치료에 대한 중앙 시간(시)을 사용하여 시험된 복용량-지속성 상관관계를 도시한다. 디클로페낙의 두 제형이 시험되었다.

도 4는 디클로페낙의 복용량(mg)에 의한 NSAID 부작용을 갖는 환자의 백분율을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명은 베타-사이클로텍스트린 화합물을 갖는 디클로페낙 화합물의 제형을 제공한다. 이들 제형은 예상외로 현재 권해지고 있는 디클로페낙의 복용량보다 낮은 복용량에서도 통증 완화의 유의성 있는 효율성 및 지속성을 제공한다. 더욱 특히, 감소된 복용량 및 복용에 있어서, 이 제형은 최소 승인 복용량 및 복용에서와 같은 수준의 마취 효율성과 같은 마취 지속성을 제공한다.
- [0019] 이런 점에서, 본 발명은 완만 내지 심각한 수술 후 통증의 치료를 위한 케토롤락 및 플라시보에 대한 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린으로 용해된 디클로페낙의 효율성의 비교 결과에 기초되어 진다. 몇몇 복용량 준위에서 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린으로 용해된 디클로페낙의 효율성은 작용의 보다 빠른 발현을 제시한다. 가장 현저하게는, 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린으로 제형화된 디클로페낙은 현재 권해지고 있는 디클로페낙의 복용량의 약 50%, 약 25%, 약 12.5% 및 약 5%에서 단일-복용량 효율성을 제공한다. 이것은, 제형에 대한 공지된 인체 약동학적 결과와 조합하여, 약물에 대한 노출의 정도와 기간을 감소함에 의해 예견된 낮은 독성 위험으로 이 NSAID의 감소된 전체 일일 복용량을 제공한다. 이것은 신규한 발견이고 임상적으로 중요한 것이다.
- [0020] 시험된 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린으로 용해된 디클로페낙의 최소 유효 복용량은 3.75 mg으로, 만일 디클로페낙 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린으로 용해되어 진다면, 디클로페낙은 수술 후의 마취에 필요하다고 종래에 고려되어 진 것보다 낮은 복용량으로 투여되어 질 수 있다는 것을 입증한다.
- [0021] 용어 "디클로페낙 화합물"은 디클로페낙이나 약학적으로 허용될 수 있는 디클로페낙 염을 의미한다. 디클로페낙의 약학적으로 허용될 수 있는 염은, 예를 들어 나트륨이나 칼륨과 같은 알칼리 금속 염, 또는 아민, 즉 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄ 알킬아민, 예를 들어 디에틸- 또는 트리에틸-아민, 하이드록시-C₂-C₄ 알킬아민, 예를 들어 에탄올아민, 또는 하이드록시-C₂-C₄ 알킬-C₁-C₄ 알킬아민, 예를 들어 디메틸에탄올아민 같은 아민으로 형성된 염, 또는 4차 암모늄 염, 예를 들어 테트라메틸암모늄 염 또는 디클로페낙의 염소 염일 수 있다(예를 들어, U.S. 특허번호 5,389,681 참고). 바람직하기로는, 디클로페낙은 디클로페낙 소디움이다.
- [0022] 비경구적 투여를 위한 본 발명의 적절한 제형은 사이클로텍스트린 함유 복합체를 포함한다. 하나 또는 그 이상의 수산화되거나 또는 비수화된 사이클로텍스트린류가 본 발명의 화합물의 수용성 및 효율성을 증가하고 안정화하기 위해 사용되어 질 수 있다. 이러한 목적을 위해 유용한 사이클로텍스트린류는 베타-사이클로텍스트린류를 포함한다.
- [0023] 여기서 사용된 것으로 용어 "베타-사이클로텍스트린"은 상대적으로 친수성인 중앙 공 및 소수성인 외곽 표면을 포함하는 D-글루코피라노제의 고리형 알파-1,4-결합 올리고사카라이드류를 언급한다. 특정한 효율성이 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린을 이용한 본 발명에서 관찰되었지만, 그러나 기타 치환된 및 비치환된 베타-사이클로텍스트린류 또한 본 발명의 실행에서 사용되어 질 수 있다. 이용되어 질 수 있는 사이클로텍스트린류의 부가적인 예는 U.S. 특허번호 4,727,064, 4,764,604, 5,024,998, 6,407,079, 6,828,299, 6,869,939 및 Jambhekar 등, 2004 Int. J Pharm. 2004, 270(1-2) 149-66에 개시되어 있다. 제형은 U.S. 특허번호 5,679,660 및 5,674,854에 기술된 바와 같이 제조되어 질 수 있다.
- [0024] 본 발명에 따른 사용을 위한 "약학적 조성물"은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용될 수 있는 담체나 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화되어 질 수 있다. 여기서 사용된 것으로서, "약학적으로 허용될 수 있는" 담체나 부형제에서, 용어 "약학적으로 허용될 수 있는"은 포유동물, 더욱 특히는 인간에 사용에 대해 연방 또는 주 정부의 담당관에 의하여 승인되거나 또는 U.S. 약전이나 다른 일반적으로 인정된 약전에 리스트 된 것을 의미한다. 약학적 조성물은 고체 복용 형태, 즉 입 주위, 비강을 통해(분말) 또는 직장(좌제) 투여; 및 액체 복용 형태, 즉 비경구 투여(주사), 비강을 통해(스프레이) 또는 입 주위 투여를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 정맥 내로 또는 근육 내로 투여를 위해, 특히 정맥 내로 투여를 위해 제형된 액체 조성물이다.

- [0025] 여기서 사용된 것으로서, 용어 "안정화제"는 셀파이트 염에 대한 필요성을 회피하고 그리고 보존 수명을 증진하기 위해 본 발명의 약학적 조성물에 임의적으로 사용된 화합물을 언급한다. 최적의 안정화제는 항산화제, 특정적으로 모노티오글리세롤 및 U.S. 특허 공고 2005/0238674에 기술된 것을 포함한다.
- [0026] 용어 "복용"은 mg/kg/day의 관점에서 표현된 제형을 포함하도록 의도된 것이다. 복용은 특정한 복용 요법에 따라 투여된 성분의 양이다. "복용량"은 단위 부피 또는 질량으로 대상에 투여되어 진 제제의 양, 즉 제제의 mg으로 표현된 절대 단위 복용량이다. 복용량은 제형에 있어서 제제의 농도, 즉 리터 당 몰(M), 부피 당 질량(m/v) 또는 질량 당 질량(m/m)에 의존한다. 특정한 복용은 제형의 복용량의 투여 요법에 기인하기 때문에, 두 용어는 서로 아주 밀접하게 관련되어 진다. 어떤 경우에는 특정한 의미가 내용으로부터 명백할 것이다.
- [0027] 용어 "포유동물"은 털로 다소간 덮여 있는 피부를 가진 온혈 척추동물을 포함하는 것을 의도한다. 가장 바람직하기로는, 포유동물은 인간이 대상이지만, 그러나 척추동물은 또한 인간이 아닌 동물일 수 있다. 따라서, 본 발명은 수의학 의료, 즉 개과 또는 고양이 과와 같은 애완동물, 농장 동물, 노역 동물 또는 서커스나 동물원에 있는 동물의 통증을 치료하는데도 매우 유용하다. 본 발명은 말, 즉 서러브레드 및 기타 종족의 말, 로데오 말, 서커스 말, 및 마장마술 말과 같이 특히 스포츠에 있어서의 말의 통증 치료에 특히 가치가 있다. 본 발명의 특정한 이점은, 디클로페낙의 복용의 효율성을 증가함에 의해, 특정한 스포츠 관리 당국에 의해 허락된 최대한의 허용 복용량 아래로 되는 치료적 복용을 투여하는 것이 가능하다는 것이다.
- [0028] 용어 "최소 허용 복용량"은 인간 또는 수의학으로 안전하고 유효한 것으로 적절한 미합중국 또는 외국 관리 당국에 의해 완전 관리 승인을 수용한 최소한의 복용을 언급한다.
- [0029] 복용량 또는 양에 적용된 것으로서 용어 "치료적으로 유효한"은 그의 필요에 따라 포유동물에 투여에 의한 소망하는 활성을 초래하기에 충분한 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 언급한다. 항진균제를 포함하는 약학적 조성물에 대해서 여기서 사용된 것으로서, 용어 "치료적으로 유효한 양/복용량"은 포유동물에 투여에 의한 효과적인 반응을 발생하기에 충분한 화합물 또는 약학적 조성물의 양/복용량을 언급한다.
- [0030] 여기서 사용된 것으로 용어 "양"은 내용에 대해 적절하기로는 농도 또는 양을 언급한다. 본 발명에서 화합물의 유효한 양은 마취를 필요로 하는 환자/대상을 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 치료적으로 유효한 양을 구성하는 약물의 유효한 양은 특정한 약물의 역가, 제형의 투여의 경로, 및 제형을 투여하기 위해 사용된 기계적 시스템과 같은 인자에 따라 다양하게 변한다. 특정한 약물의 약학적으로 유효한 양은 이러한 인자들을 고려하여 이 분야의 통상인에 의해 선택되어 질 수 있다.
- [0031] 용어 "약" 또는 "대략"은 이 분야의 통상인에 의해 결정되어 질 수 있는 특정한 값에 대한 허용가능한 에러 범위 내를 의미하는 것으로, 이는 부분적으로 그 값이 어떻게 측정 또는 결정되는가 하는 것, 즉 측정 시스템의 한계에 의존한다. 예를 들어, "약"은 기술의 관행에 있어서, 3 표준 편차보다 3 또는 그 이상 이내를 의미할 수 있다. 대안적으로, '약'은 주어진 값의 20%까지, 바람직하기로는 10%까지, 더욱 바람직하기로는 5%까지, 가장 바람직하기로는 1%까지의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정에 대해서, 이 용어는 값의 증폭의 정도, 바람직하기로는 5배 이내, 그리고 가장 바람직하기로는 2배 이내를 의미할 수 있다.
- [0032] 여기서 사용된 것으로서, 용어 "치료"는 여기서의 대상물에 있어서 질병의 적어도 하나의 증상을 완화 또는 감소하는 것을 의미하기 위해 사용되었다. 본 발명의 의미 안에서, 용어 "치료"는 또한 발현(즉, 질환의 임상적 명확화 이전의 기간)을 제지, 지연 및/또는 질환이 발전하거나 또는 악화되는 위험을 감소하는 것을 나타낸다.
- [0033] **치료의 방법**
- [0034] 위에서 나타난 바와 같이, 본 발명의 신규한 복용 제형은 통증 치료, 즉 마취를 위해 디클로페낙을 투여하기에 적절하다. 본 발명의 다양한 실시형태는 희망하는 효과를 위한 전체 복용을 달성하는 단위 복용량의 투여에 대해 제공한다. 실시예는 최소 허용 복용량의 약 5%(그리고 허용 일일 복용의 약 5% 또는 2.5%)인 3.75 mg 복용량의 디클로페낙의 효율성을 입증한다. 그러나, 이 복용량은 최소한의 승인 복용량에 비해 약 40%의 통증 완화와 삼분의 일의 지속성을 제공한다. 환자에게 허용될 수 있는 통증완화의 수준 및 지속성을 달성하기 위한 보다 양호한 결과가 이 복용량의 디클로페낙으로 복용 요법을 선택함에 의해, 즉 투여의 빈도를 증가함에 의해 달성되어 질 수 있다. 마찬가지로, 보다 높은 복용량 제형이 이러한 완화를 제공할 수 있었다. 이러한 보다 높은 복용량 제형은 그럼에도 불구하고 어떠한 승인된 제형보다도 낮고, 그리고 이 복용 요법은 현행 승인 최소 복용 요법보다 더 적은 디클로페낙의 투여를 초래한다.
- [0035] 본 발명의 유의성 있는 이점은 디클로페낙의 보다 낮은 복용량과 전체 일일 복용으로 효율성을 달성하는 능력으

로부터 유래한다. 결론적으로, 복용을 감소하고 그리고 따라서 독성을 감소하는 것이 가능하다.

- [0036] 특정한 실시형태에 있어서, 단위 복용량(즉, 환자에게 단 한 번으로 투여되는 활성 약물의 양)은 승인된 최소 복용량의 약 70%보다 많지 않고, 약 50%보다 많지 않고, 약 25%보다 많지 않고, 약 12.5%보다 많지 않고, 그리고 약 5%보다 많지 않다. 승인된 최소 복용량의 약 50%이거나 또는 그보다 많은 복용량은 최소한 유효 복용량과 동일한 통증 완화의 수준 및 지속성을 보여줄 수 있다. 더욱이, 보다 낮은 복용량 제형의 투여 빈도를 증가함에 의해, 환자는 승인된 복용량과 동일한 수준의 통증 완화의 효율성과 지속성을, 감소된 독성으로 달성할 수 있다.
- [0037] 그런 다음, 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 감소된 준위에서조차도 환자의 필요에 충분한 마취 효과를 달성하도록 단위 복용량을 감소함에 의해 디클로페낙 및 베타-사이클로텍스트린의 복용량 감소를 적정하는 것을 제공하여, 복용 빈도를 증가함에 의해 최소 승인 복용량 보다도 여전히 낮은 효과적 일일 복용이 달성되어 질 수 있다. 용어 "효과"는 플라시보를 섭취한 환자에 대해 디클로페낙을 함유한 제형을 섭취한 환자의 반응에 있어서 통계적으로 유의성 있는 차이가 있다는 것을 의미한다. 본 발명의 제형은 비경구적, 입 주위, 코를 통해, 그리고 직장을 포함하는 어떠한 경로를 통해 달성되어 질 수 있다. 투여의 특정한 비경구적 경로는 정맥 내 및 근육 내 주사를 포함한다.
- [0038] 본 발명의 제형은 예방적으로 또는 통증의 발현 후 중 어느 하나 또는 양자에 있어 투여에 의해 통증을 치료하기에 적절하다. 따라서, 여기서 사용된 것으로, 용어 "치료"(이의 어떤 문법적 형태에서)는 통증의 발현 전에 또는 후에 또는 양자에 본 발명의 제형의 투여를 통해 통증을 감소하는 것을 의미한다. 특히, 제형은 편두통, 외상, 월경곤란증, 신장 또는 담석산통, 수술 후 통증, 통풍, 관절염, 암관련 통증, 근골격 통증, 허리와 엉덩이 통증, 심유근육통, 및 감염 유래의 통증을 포함하는, 두통과 같은 인간 및 동물에 있어서의 급성 통증의 증상의 치료에 적절하다. 실제로, 디클로페낙의 저 복용은 항염증 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않고, 그래서 감염성 유래의 통증의 치료에서, 이것은 마취를 달성하면서도 감염 물질에 대한 면역 반응에 대해 거의 영향을 미치지 않을 것이다.
- [0039] 특정한 실시형태에 있어서, 아래에 예시된 바와 같이, 본 제형은 하나 또는 그 이상의 사랑니의 수술적 발체로부터의 수술 후 치통을 치료하기에 효과적이다. 부가적으로, 비록 특정한 작용의 메카니즘에 결합되어 지는 것을 의도하는 것은 아니지만, 본 발명의 제형은 즉각적으로 수술 후 통증을 연속적 감소로 되는, 수술 동안 또는 수술 후 프로스타글란딘의 형성을 방지하기 위해 예방적으로 사용되어 질 수 있다. 더욱이, 본 발명의 제형은 NF- κ B와 같은 핵 전사 인자를 조정하거나 또는, 예를 들어 Ocana, Maria et al., Potassium Channels and Pain: Present Realities and Future Opportunities, 500 Eur. J. Pharm. 203 (2004)에 기술된 바와 같은 이온 채널 활성을 조정하기 위해 사용되어 질 수 있다.
- [0040] **실시예**
- [0041] 본 발명은, 발명을 제한하기 위한 것이 아니라 본 발명의 예시로서 제공되는 다음의 실시예를 참고로 보다 잘 이해되어 질 것이다.
- [0042] **실시예 1: 투여된 복용량에 기초하여 환자에 부여된 통증 완화의 분석**
- [0043] 336-환자, 일곱 처리 암, 랜덤화 되고, 더블-블라인드, 단일-복용량, 그리고 플라시보- 및 비교측정기-제어된, 평행-군 연구가 수행되었다. 환자는 랜덤하게 할당되어 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린으로 용해된 디클로페낙 소듐(이후, "DIC"라 칭함), 케토롤락 트로메타민 또는 플라시보의 단일 복용량을 수용하였다.
- [0044] 볼러스 IV의 주사가 가능한 2 ml 용액이 디클로페낙 소듐을 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린으로 용해함에 의해 준비되었다. 제형의 강도는 다음과 같다:
- [0045] 제형: 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린으로 용해된 디클로페낙 소듐
- [0046] 강도: 75 mg, 37.5 mg, 18.75 mg, 9.4 mg 및 3.75 mg
- [0047] 복용: 볼러스 IV 주사 (15초 이하임)
- [0048] 팻찌 번호: 063004 (PPS04010)
- [0049] 제조자: Precision Pharma 사에 의해 Javelin에 대해 제조됨.

[0050] 보관 조건: 실온

[0051] 활성 조절/비교측정자:

[0052] 제형: 케토롤락 트로메타민

[0053] 강도: 30 mg

[0054] 복용: 볼러스 IV 주사 (15초 이하임)

[0055] 팻찌 번호: 21-430-DK

[0056] 제조자: Abbott Labs 사.

[0057] 보관 조건: 실온

[0058] 통증은 구원 약물의 제일 복용량의 바로 직전에 그리고 연구 약물의 투여 후 기저 라인(즉, 0시: 비주열 아날로 그 스케일(VAS) 및 절대적인 통증 강도만), 5, 15, 30 및 45 분에, 그리고 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 및 24 시간에 각 환자에 의해 시금되었다. 각 후-복용량 기간에 있어서, 통증 강도(절대적 및 VAS) 및 통증 완화(절대적 및 VAS)의 준위가 각 환자에 의해 시금되었다. 환자에게는 또한 지각할 수 있는 상당한 정도 및 의미 있는 통증 완화를 측정하기 위해 두 개의 스톱워치가 제공되었다.

[0059] 복용량-반응의 백분율이 스텝-다운 시험 과정으로 시험되었다. 전체 통증 완화(TOTPAR), 피크 통증 완화, 통증 강도 차이(SPID), 통증 강도 차이에 있어서 함께 피크 감소(SPRID) 및 환자 글로벌 평가가 인자로서 치료, 중앙 및 기저 라인 절대적 통증 강도로 편차 분석(ANOVA)으로 평가되었다. 상호작용의 가능성이 조사되었다. 플라스이보 및 케토롤락 군과 DIC 군의 비교는 듀넛 테스트(Dunnett's test)로 수행되었다. 순차적 DIC 복용량 준위에 대한 선상의 복용량 반응의 존재는 TOTPAR, SPID 및 SPRID에 대해 직교 대비로 시험되었다. TOTPAR, SPID, 및 SPRID에 대한 개개의 DIC 복용량 준위 대 플라스이보의 시험은 튜키, 시미네라, 및 헤이즈 스텝-다운 시험 절차로 수행되었다. 평균, 표준 편차, 및 샘플 사이즈는 각 처리 군에 대해 나타내어 졌다. 유의성 있는 p-값(0.05와 같거나 또는 이 보다 적은 것)이 과정의 각 단계에 대해 나타내어 졌다. 비-유의성 있는 p-값은 삼점쇄선으로 나타내어 졌다. 지각할 수 있는 완화의 발현 시간 및 의미있는 완화의 발현 시간이 생존 분석 기술로 분석되어 졌다. 이들 변수들은 관찰의 횟수, 평균, 표준편차, 중앙값, 및 범위로 요약되어 졌다. 로그-랭크 테스트(Log-rank tests)가 생존 분포에 대해 치료를 비교하기 위해 사용되었다. 각 처리 군에 대한 이벤트의 중간 시간이 카프란-메이어 프로덕트 리미트 평가자(Kaplan-Meier product limit estimator)로 평가되었다. 각각 평가된 이벤트에 대한 중간 시간에 대한 95% 신뢰 구간이 계산되었다.

[0060] 이 연구의 결과는 매우 긍정적이고 신규하였으며, 그리고 이전의 경험으로부터 디클로페낙으로 예기되어 질 수 없었던 것이다. 복용량은 현재로 권장되고 있는 1 mg/kg(50 mg 즉시 방출 또는 구강으로 100 mg 서방출형 또는 근육 내로 또는 정맥 내로 75 mg)의 최소한으로 유효한 복용량에 기초하여 선택되어 졌다. 이들 복용량에 기초하여 시험 조건은 전체 복용(75 mg), 절반 복용(37.5 mg), 가능한 유효한 복용량(18.75 mg) 그리고 두 개의 플라스이보 복용량(9.75 & 3.4 mg)이었다. 밝혀진 것은 다음과 같다:

표 1

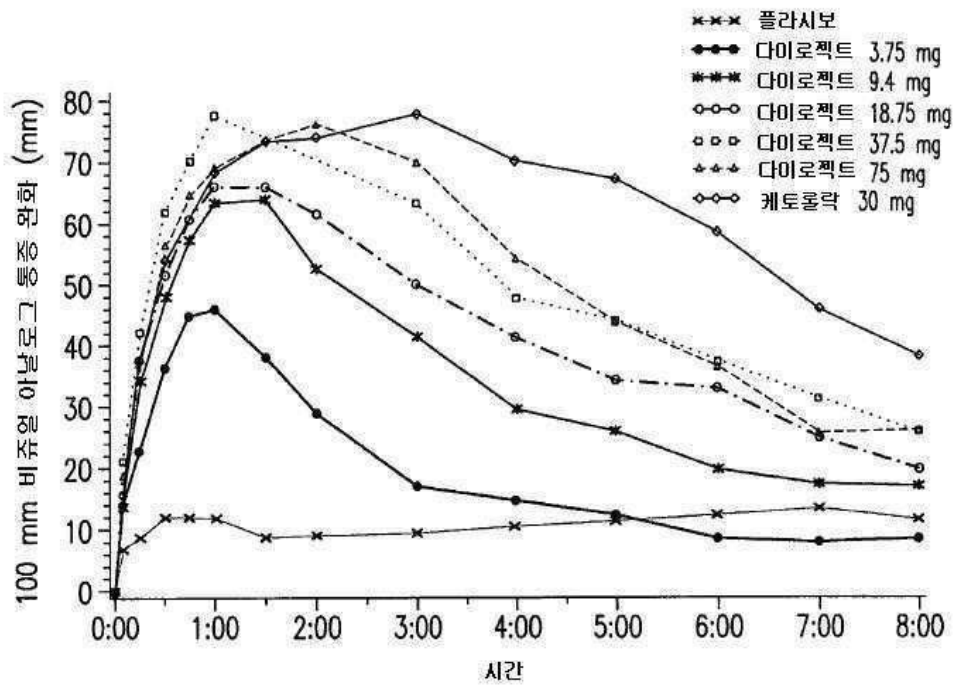
[0061] TOTPAR (0-6 시간으로 등급된 통증 완화 VAS 0-100 mm의 총화)

처리군	결과	최대 효과 %
플라스이보	62.8(SEM 9)	17%
DIC 3.75mg	134.1(SEM 8)	38%
DIC 9.4mg	237.6(SEM 15)	68%
DIC 18.75mg	284.4(SEM 21)	82%
DIC 37.5mg	348.2(SEM 30)	100%
DIC 75mg	346.3(SEM 27)	100%
케토롤락	400.3(SEM 36)	100%

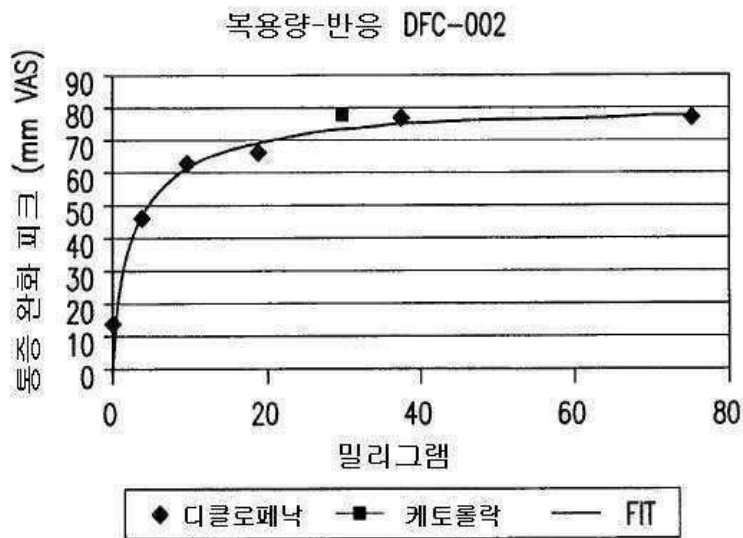
- [0062] 투여된 제형 강도에 기초하여 환자에게 제공된 통증 완화의 대응하는 그래프에 대한 도 1 참고.
- [0063] **실시예 2: 디클로페낙의 보다 낮은 복용량에서 통증 완화의 유효성 및 지속기간의 분석**
- [0064] 이를 더 탐구하기 위해, 동일한 연구에서 복용량-지속기간 상관관계가 단일-복용량 상에서 재치료에 대한 중간 시간을 사용하여 시험되었다. 실시예 1에서의 연구의 결과를 유용하면, 통증 완화의 유효성 및 지속기간이 완전하게 분석되었다. 현재 권장되고 있는 최소한으로 유효한 복용량(1 mg/kg)의 각각 5% 및 12%에 지나지 않음에도 불구하고, DIC의 최저 IV 복용량(3.75 mg)은 최대 복용량의 38%의 효과를 가지고, 다음으로 가장 낮은 복용량(9.4 mg)은 최대 가능한 효과의 68%를 가진다. 도 2는 연구에서 관찰된 통증상실 피크에 대한 복용량-반응의 그래프적 설명을 포함한다.
- [0065] 도 3은 단일 복용량 상태에서 재치료에 대한 중간 시간을 사용하여 시험된 복용량-지속기간 상관관계를 도시한다. 마취적 반응 피크는 치통에 대해 4-8 밀리그램의 디클로페낙의 복용량에서 50% 반응을 가지고 약 80% 통증 완화였다. 유사한 마취적 반응 피크가 30 밀리그램의 케토롤락에서 관찰되었다. 복용량 반응 곡선의 형상을 보면, 보다 낮은 복용량의 DIC 제형이 75 밀리그램의 현행 확립된 복용량의 디클로페낙과 동일한 효과를 달성하였다는 것이 명백하다.
- [0066] 발견은 약 20밀리그램 보다 모든 복용량(18밀리그램)에서 6시간의 효과 지속기간을 보였다.
- [0067] 모든 약물에 대해서, 권장된 복용량보다 아주 낮은 복용량에서 유의성 있는 활성의 발견은 대규모 치료적 인덱스(유효적 복용량과 독성 복용량 사이의 범위)에 기인하여 거의 유의성이 없을 수 있다. 반대로는 비경구적 NSAIDs에 대해서는 진정한 것이다; 이들 약물의 복용량을 증가하는 것은 증가하는 독성 위험에 기인하여 이들의 실용성을 급속하게 감소한다는 것은 종래의 기술에서 잘 확립되어져 있다.
- [0068] 따라서, 디클로페낙의 신규한 제형으로 통상적인 복용량의 5%-12%가 희망하는 치료적 효과의 38-68%를 제공할 수 있다는 발견은 현저하고 전혀 예기치 못한 것이다. 이것은 새로운 제형으로 가능한 높은 초기 혈액 수준이 보다 낮은 독성 위험을 가져오는 보다 낮은 일일 복용량을 허용하는 가능성을 이끌어 낸다.
- [0069] 이 발견은 현재의 디클로페낙의 복용(75-200 mg/day)보다도 낮은 일일 복용량(25-75 mg/day)으로 유효성을 입증하며, 보다 낮은 독성의 기대를 제공하는 보다 양호한 복용 패러다임(Q 12 시간 보다 적음)을 예견한다. 이 연구로부터 이용가능한 데이터로부터 보다 낮은 독성의 증거가, 공지된 복용량과 독성의 상관관계에 기초하여 제안된다.
- [0070] 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린에 의해 허용된 신규한 디클로페낙 제형은 현재 권장된 복용량의 디클로페낙의 50%, 25%, 12.5% 및 5%에서 단일-복용량 유효성의 증거를 제공하는 것을 보여 주었다. 제형에 대한 공지된 인간 약동학적 결과와 조합하여 이것은 약물에의 노출의 정도와 기간을 감소함에 의해 예견된 보다 낮은 독성위험으로 이 NSAID의 감소된 전체 일일 복용량을 지지한다.
- [0071] 본 발명은 여기에 기술된 특정한 실시형태에 의한 범위로 한정되게 하기 위한 것은 아니다. 실질적으로, 여기에 기술된 것에 부가하여 본 발명의 다양한 변경은 상기한 상세한 설명 및 첨부된 도면으로부터 이 기술분야의 통상인에게 명백하게 될 것이다. 이러한 변경은 첨부되는 청구범위의 범위 내로 될 것이다.
- [0072] 특허, 특허출원 공개공보, 제품설명 및 프로토콜들이 이 출원 전반을 통해 인용되어 지고, 이 개시사항들은 모든 목적으로 이들의 전체로 레퍼런스로 여기에 함체되어 진다.

도면

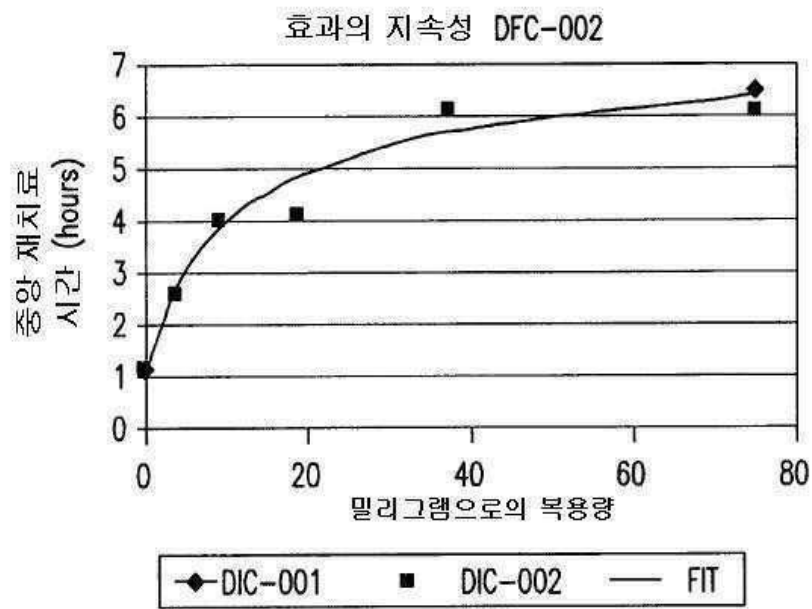
도면1



도면2



도면3



도면4

