



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0035637  
(43) 공개일자 2008년04월23일

(51) Int. Cl.

A61K 31/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7003791

(22) 출원일자 2008년02월18일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년02월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/040576

국제출원일자 2006년10월16일

(87) 국제공개번호 WO 2007/050369

국제공개일자 2007년05월03일

(30) 우선권주장

60/729,844 2005년10월24일 미국(US)

(71) 출원인

테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애비뉴1718

(72) 발명자

슈도, 주타로

미국, 캘리포니아 95130, 산 호세, 반더빌트 드라이브 4829

마치다, 유지

일본, 카가와 769-2704, 히가시카가와, 키라이 510

카와바타, 세이치로

일본, 카가와 769-2602, 히가시카가와, 카와히가시 61-3

(74) 대리인

박경재

전체 청구항 수 : 총 24 항

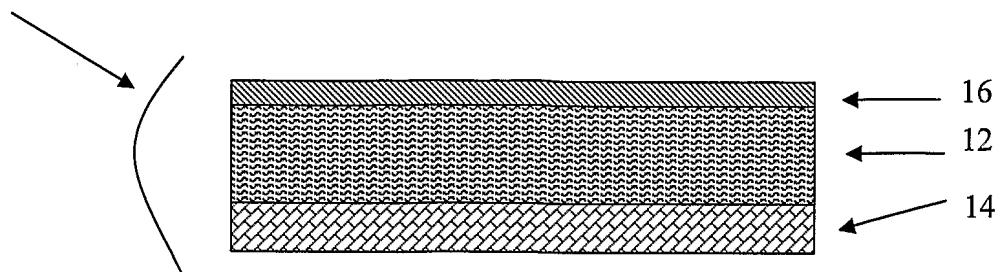
(54) 엔,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드의 국소 통증 경감조성을 및 그의 사용 방법

### (57) 요 약

본 발명에 따라, N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드의 국소 통증 경감 조성을 및 그의 사용 방법들이 제공된다. 본 발명의 조성물은 국소 제형, 예를 들면 패치, 젤, 크림 또는 발포체 중에 통증 경감 효과량의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함한다. 또한, 통증 경감 용도로 본 발명의 조성물들의 사용 방법들이 제공된다.

대표도 - 도1

10



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

통증 경감 효과량의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함하는 국소 통증 경감 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 국소 조성물은 약 0.1 내지 30%의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 국소 조성물은 약 2 내지 20%의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 국소 조성물은 국소 패치인 조성물.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 국소 패치는 하이드로겔 패치인 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 국소 조성물은 겔인 조성물.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 국소 조성물은 크림인 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 국소 조성물은 밸포체인 조성물.

### 청구항 9

통증 환자를 치료하는데 효과적인 양의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함하는 국소 통증 경감 조성물을 상기 환자에게 국소 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 겪는 환자에서 통증의 치료 방법.

### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 국소 조성물은 상기 통증에 근접한 위치에 있는 상기 환자에게 국소 투여되는 것인 방법.

### 청구항 11

제9항에 있어서, 상기 국소 조성물은 약 0.1 내지 30%의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함하는 것인 방법.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 국소 조성물은 약 2 내지 20%의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함하는 것인 방법.

### 청구항 13

제9항에 있어서, 상기 국소 조성물은 국소 패치인 방법.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 국소 패치는 하이드로겔 패치인 방법.

**청구항 15**

제9항에 있어서, 상기 국소 조성물은 젤인 방법.

**청구항 16**

제9항에 있어서, 상기 국소 조성물은 크림인 방법.

**청구항 17**

제9항에 있어서, 상기 국소 조성물은 발포체인 방법.

**청구항 18**

제9항에 있어서, 상기 통증은 등 통증, 소소한 스포츠 부상, 편두통, 경직된 어깨, 류머티스성 관절염, 손목 터널 증후군(carpal tunnel syndrome), 관절 염증, 명, 근육의 피로감, 뼈 골절, 반사 교감 신경 이양증 및 당뇨병적 통증으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 19**

제9항에 있어서, 상기 환자가 포유동물인 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 방법.

**청구항 21**

(a) 통증 경감 효과량의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함하는 국소 통증 경감 조성물; 및

(b) 통증 경감을 필요로 하는 환자에게 통증 경감을 제공하기 위해 상기 조성물을 사용하기 위한 지시문을 포함하는 키트.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 키트는 복수 개의 상기 조성물들을 포함하는 것인 키트.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 상기 복수 개의 조성물들은 별개의 용기들 내에 존재하는 것인 키트.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 별개의 용기들은 밀봉된 파우치들인 키트.

**명세서****기술분야**

<1> 35 U.S.C. § 119(e)에 따라, 본원 발명은 2005년 10월 24일자로 출원된 미합중국 특허 출원 제60/729,844호의 출원일에 대한 우선권을 주장하며; 그의 개시 내용을 참고 문헌으로서 여기 인용한다.

**배경기술**

<2> 진행중인 연구 분야는 경피 진통제(analgesic) 제형들을 사용하여 통증을 감소 또는 제거하는 안전하고 효과적인 방법들의 발전이다. 시간이 경과함에 따라, 여러 가지 그러한 진통제 제형들이 개발되었다. 이들은 아스피린 또는 임의의 많은 비스테로이드성 항염증제를 함유하는 로션 및 연고들을 포함한다.

<3> 그러나, 많은 현행 국소 통증 작용제들은 전체적으로 만족스럽지 못하다. 예를 들면, 오피오이드류(opioids)는 환자들에서 강한 중독을 유발할 수 있다. NSAIDs는 오심, 구토, 변비, 및 혈액 응고 등의 여러 가지 바람직하지 못한 부작용을 유발할 수 있다. 국소 마취제들은 피부 물집, 느린 심박수 및 현기증 등의 여러 가지 바람직하지 못한 부작용들을 유발할 수도 있다.

<4> 그로써, 현재 입수할 수 있는 전통제 제형들의 다수는 통증을 어느 정도까지 감소시킬 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 단기간 후에 더 오랫동안 지속적인 통증 경감을 제공하는 신규 제형들을 식별하는데 관심이 지속되고 있다.

<5> 따라서, 신규한 국소 통증 경감 작용제들의 개발에 관심이 지속된다.

<6> 관련 참조 문헌들

<7> 관련 미합중국 특허 4,296,255; 4,296,093; 4,230,688; 4,226,988; 4,193,936; 4,153,679; 4,150,052; 4,070,496; 4,070,499; 4,060,091; 4,059,118; 4,034,109; 4,033,994; 4,032,661; 4,020,153; 5,266,592; 4,459,425; 5,773,410; 6,267,974; 6,592,884; 5,959,161; 6,328,982; 6,359,168; 6,214,788; 5,608,119; 6,769,428; 6,455,080; 6,656,456; 6,821,507; 6,740,311; 6,677,391; 6,497,859; 6,769,428 및 6,719,995; 일본국 특허 2004059474; 미합중국 특허 출원 20040067970.

<8> 발명의 개요

<9> N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드의 국소 통증 경감 조성물 및 그의 사용 방법이 제공된다. 본 발명의 조성물들은 국소 제형, 예를 들면 패치, 젤, 크림, 분무제 또는 발포제 중에 통증 경감 효과량의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함한다. 또한, 통증 경감 용도로 본 발명의 조성물들을 사용하는 방법들이 제공된다.

**실시 예**

<71> 실시예들 및 비교예들이 아래 주어지지만, 제조 방법은 그것으로 제한되지 않는다.

<72> 실시예 1. WS-23 국소 패치 제제들에 의한 통증의 치료

<73> A. 패치 제제

<74> 국소 5% WS-23 패치 제제들은 다음과 같이 제조된다:

<75> 젤 접착제 베이스의 제조를 위해, 5% WS-23은 12% 피마자유, 0.15% 메틸 파라벤, 8% 소듐 폴리아크릴레이트, 0.4% 타르타르산, 3% 폴리비닐 알콜, 0.04% 알루미늄 가교제, 4% 셀룰로스 검, 20% 글리세린 및 47.71% 물과 잘 혼합된다.

<76> 이어서, 결과의 젤 접착제 베이스는 1000 g/m<sup>2</sup>의 중량으로 PET 부직포 직물 상으로 스프레드된다. 이어서, 결과의 생성물은 PP 필름으로 라미네이트되고, 이어서 10cm X 14 cm로 절단된다.

<77> B. 프로토콜

<78> 국소 패치 제제는 4주 동안 1일 8시간 동안 환자들의 허리에 도포되었다.

<79> C. 결과

환자 이니셜	통증 레벨				
	0일	7일	14일	21일	28일
Y.M.	06	05	05	04	04
M.S.	04	03	04	02	02
A.N.	04	03	02	02	01

<81> \* 통증 레벨:

<82> 10: 무능, 통증을 치료해야 함.

<83> 08: 심함, 집중할 수 없고, 모든 일들 중 단순한 일만을 할 수 있음.

<84> 06: 중간, 약간의 물리적 활동을 연속적으로 할 수 있음.

<85> 04: 내성, 다소 무시될 수 있음.

<86> 02: 경증, 표면에 나타나지 않은 경미한 통증을 인식.

<87> 00: 통증 없음

<88> 실시예 2. 경직된 어깨의 치료

<89> A. 국소 젤 제제-

<90> 국소 20% WS-23 경피 젤 제제들은 다음과 같이 제조된다:

<91> 20% WS-23은 20% Deet, 0.15% 메틸 파라벤, 20% 물, 5% 카르보머 및 34.85% 에탄올과 잘 혼합된다. 이어서, 결과의 혼합물을 투브에 넣고 밀봉한다.

<92> B. 프로토콜

<93> 국소 젤 제제는 1주 동안 한번에 8시간 동안 매일 2회 환자들의 우측 또는 좌측 어깨에 도포되었다.

<94> C. 결과:

통증 레벨		
환자 이니셜	0일	7일
H.T.	08	05
T.S.	06	05
M.H.	06	04

<96> 상기 사용된 척도는 (상기) 1.C.에 사용된 동일한 척도이다.

<97> 실시예 3. 손목 터널 증후군의 치료

<98> A. 국소 크림 제제-

<99> 국소 20% WS-23 경피 크림 제제들은 다음과 같이 제조된다:

<100> 20% WS-23은 40% 프로필렌 글리콜, 7% 물, 0.2% 메틸 파라벤, 0.1% 프로필 파라벤, 3% 왁스, 1.7% 글리세릴 모노스테아레이트, 1.3% 경화된 피마자유, 1% 폴리소르베이트, 2% 이소프로필 미리스테이트, 7% 스테아릴 알콜 및 16.7% VASELINE<sup>TM</sup> 바셀린 젤리와 잘 혼합되었다. 이어서, 결과의 혼합물을 투브에 넣어져 밀봉된다.

<101> B. 프로토콜

<102> 국소 크림 제제는 2주 동안 한번에 8시간 동안 매일 2회 환자의 손 등에 도포되었다.

<103> C. 결과

통증 레벨				
환자 이니셜	0일	7일	14일	21일
M. I.	06	05	05	05
S.T.	05	04	04	03
H.M.	07	04	04	04

<105> 상기 사용된 척도는 (상기) 1.C.에 사용된 동일한 척도이다.

<106> 실시예 4. 편두통의 치료

<107> A. 국소 연고 제제-

<108> 국소 20% WS-23 경피 연고 제제들은 다음과 같이 제조된다:

<109> 20% WS-23은 25% Deet, 10% 스테아릴 알콜, 10% 밀랍 및 60% VASELINE<sup>TM</sup> 바셀린 젤리와 잘 혼합되었다. 이어서, 결과의 혼합물을 투브에 넣어져 밀봉된다.

<110> B. 프로토콜

<111> 국소 연고 제제는 2일 동안 하루 8시간 동안 환자의 각각의 관자놀이에 도포되었다.

&lt;112&gt; C. 결과

&lt;113&gt;

환자 이니셜	통증 레벨		
	0일	1일	2일
A.O.	04	01	00
Y.K.	05	03	01
M.O.	05	02	00

&lt;114&gt; 상기 사용된 척도는 (상기) 1.C.에 사용된 동일한 척도이다.

&lt;115&gt; 상기 결과들 및 고찰로부터 본 발명이 중요한 신규 국소 통증 경감 활성제를 제공하고, 그의 조성물이 부작용의 결여를 포함하여, 현재 사용되는 국소 활성제들에 비해 장점을 제공하는 것이 명백하다. 그로써, 본 발명은 당업계에 현저히 기여한다.

&lt;116&gt; 상기 발명은 분명한 이해를 목적으로 예시 및 실시예들로 일부 상세히 기재되었지만, 특정 변화들 및 변형들이 첨부된 특허 청구의 범위의 정신 또는 범위에서 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 본원 발명의 가르침에 비추어 당업계의 통상의 기술을 가진 자들에게 명백할 것이다.

&lt;117&gt; 따라서, 상기한 바는 단지 본 발명의 원리를 예시한다. 본원에 명확하게 개시되거나 도시되지 않았더라도, 본 발명의 원리를 구현하고, 그의 정신 및 범위에 포함되는 여러 가지 방법들을 당업계의 숙련자들이 고안할 수 있음을 명백할 것이다. 더욱이, 본원에 인용된 모든 실시예들 및 조건부 언어들은 원칙적으로 본 발명의 원리들 및 당업계에 종사하는 발명자들이 공헌한 개념들을 이해하는 독자를 보조하도록 의도되고, 그와 같이 구체적으로 채인용된 실시예들 및 조건들에 대한 제한이 없는 것으로서 해석되어야 한다. 더욱이, 본 발명의 원리, 국면들, 및 실시예들 뿐만 아니라 그의 특정 구체예들을 채인용하는 본원의 모든 진술들은 그의 구조적 및 기능적 등가물들 모두를 포함하도록 의도된다. 추가로, 그러한 등가물들은 현재 공지된 등가물들 및 장래에 개발될 등가물들, 즉 구조와 무관하게 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 소자들을 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 발명의 범위는 본원에 도시되고 개시된 전형적인 구체예들로 제한되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 정신 및 범위는 첨부된 특허 청구의 범위에 의해 구현된다.

### 도면의 간단한 설명

&lt;10&gt;

도 1은 본 발명에 따른 국소 패치 제제(preparation)의 단면도.

&lt;11&gt;

특정 구체예들의 설명

&lt;12&gt;

N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드의 국소 통증 경감 조성물 및 그의 사용 방법이 제공된다. 본 발명의 조성물들은 국소 제형, 예를 들면 패치, 젤, 크림, 연고, 분무제 또는 발포제 중에 통증 경감 효과량의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드를 포함한다. 또한, 통증 경감 용도로 본 발명의 조성물들을 사용하는 방법들이 제공된다.

&lt;13&gt;

본 발명을 더욱 상세히 기술하기 전에, 본 발명이 개시된 특정 구체예들로 제한되지 않고, 그러한 실시 형태들은 물론 변화할 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 특정 구체예들만을 기재할 목적을 갖는 것으로, 본 발명의 범위는 첨부된 청구 범위에 의해서만 제한될 것이므로, 제한되는 것으로 해석되지 않음을 이해해야 한다.

&lt;14&gt;

일정 범위의 값들이 제공되는 경우, 문맥이 달리 분명히 지시하지 않는 한 하한치 단위의 십분의 일에 대한 각각의 개입 값은 그 범위의 상한치와 하한치 사이 및 임의의 다른 진술된 범위 또는 그러한 진술된 범위의 개입 값 사이에서 본 발명에 포함되는 것을 이해해야 한다. 이를 작은 범위의 상한치 및 하한치는 작은 범위에 독립적으로 포함될 수 있고, 또한 본 발명에 포함되고, 진술된 범위 내의 임의의 특별히 배제된 한계치에 적용된다. 진술된 범위가 한계치들 중의 하나 또는 모두를 포함하는 경우, 이를 포함된 한계치들 중의 하나 또는 모두를 배제하는 범위들은 또한 본 발명에 포함된다.

&lt;15&gt;

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 당업계의 통상의 기술을 가진 자들이 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 개시된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법들 및 재료들이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수도 있지만, 대표적인 예시적인 방법들 및 재료들이 이하 기재된다.

- <16> 본원에 언급된 모든 공고 문헌들 및 특허들은 각각의 개별 공고 또는 특허가 참고 문헌으로 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 지시되고, 그 공고 문헌들에 인용된 것과 관련한 방법들 및/또는 재료들을 개시하고 기재하기 위해 참고로 본원에 포함되는 바와 같이 참고 문헌으로 본원에 인용된다. 임의의 공고의 인용은 출원일 전에 그의 개시 내용들에 대한 것이고, 본 발명이 선행 발명 덕분에 그러한 공고 문헌에 선행할 자격이 없음을 승인하는 것으로서 해석되지 않아야 한다. 더욱이, 제공된 공고 일들은 독립적으로 확인되어야 할 필요가 있는 실제 공고일들과 상이할 수 있다.
- <17> 본원 명세서 및 첨부된 특허 청구의 범위에 사용된 바와 같이, "하나(a)", "한 개(an)" 및 "그(the)"라는 단수 형태는 문맥에서 분명히 달리 지적하지 않는 한 복수 개의 지시 대상을 포함하는 것에 주의해야 한다. 또한, 특허 청구의 범위는 임의의 임시 요소들을 배제하도록 초안될 수 있음에 주의하자. 그와 같이, 이러한 진술은 청구 요소들의 재인용 또는 "부정적인" 제한의 사용과 관련하여 "단독으로", "유일하게" 등의 배타적 용어의 사용에 대한 전례적인 근간으로 작용하도록 의도된다.
- <18> 본원 개시 내용을 읽게 됨에 따라 당업계의 숙련자들에게 명백해지듯이, 본원에 개시되고 예시된 개별 구체예들 각각은 본 발명의 범위 또는 정신에서 벗어나지 않는 임의의 다른 여러 구체예들의 특징들로부터 용이하게 분리될 수 있거나 또는 조합될 수 있는 이산적인 성분들 및 특징들을 갖는다. 임의의 재인용된 방법은 재인용된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.
- <19> 본 발명의 여러 가지 대표적인 구체예들을 추가로 개시하면, 대표적인 국소 조성물들이 먼저 상세히 검토되고, 이어서 본 발명의 조성물들이 사용될 수 있는 대표적인 방법들 및 용도들 뿐만 아니라 본 발명의 방법들에 사용될 수 있는 본 발명의 조성물들의 대표적인 키트들이 검토된다.
- <20> 국소 통증 경감 조성물
- <21> 상기 요약된 바와 같이, 본 발명은 국소 통증 경감 조성물들 및 통증 경감을 필요로 하는 환자, 예를 들면 통증으로 고통받는 것으로 알려진 환자를 치료하는데 있어서 이를 조성물의 사용 방법들에 관한 것이다. 본 발명의 국소 통증 경감 조성물들의 특징은 통증 경감 효과량의 N,2,3-트리메틸-2-이소프로필부타미드(또한, WS-23; CAS#51115-67-4로도 공지됨)의 존재이다. WS-23 활성제는 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 생산될 수 있고, 여기서 대표적인 프로토콜은 미합중국 특허 제4,296,255호에 개시되어 있다. 통증 경감 효과량은 조성물에 존재하는 WS-23 활성제의 양이 본 발명의 방법들에 따라 환자에게 국소로 도포될 때, 환자가 통증 경감을 경험하고, 예를 들면 아래 실험 섹션에 보고된 척도를 사용하여 측정된 바와 같이, 통증 경감은 통증의 완전한 중단 뿐만 아니라, 통증의 크기의 일부 측정 가능한 감소를 의미하도록 사용되기에 충분한 것을 의미한다. 대표적인 구체예들에서, 국소 조성물 중의 WS-23 활성제의 양은 약 0.1 내지 30%(w/w); 예를 들면 약 2 내지 20%(w/w) 범위이다.
- <22> 국소 조성물은 패치, 예를 들면 하이드로겔 패치; 겔; 크림; 발포제; 로션; 분무제; 연고; 테일; 플래스터 등을 포함하지만 이들로만 제한되지 않는 여러 가지 상이한 국소 도포용 포맷들 중에 존재할 수 있다.
- <23> 관심을 끄는 대표적인 구체예들에서, 국소 제형은 국소 패치이다. 특정 구체예들에서, 본 발명의 국소 패치 제제들은 겔 접착제 베이스의 존재로 특징되고, 하이드로겔 패치 제제들로서 검토될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 도 1에 나타낸 구체예 등의 국소 패치 제제들(10)은 일반적으로 겔 접착제 베이스(12), 지지체(13) 및 릴리스 라이너(16)로 구성되어 있다. 이 겔 접착제 베이스는 대표적인 구체예들에서 중합체, 접착제 수지들, 용해제들, 증점제들, 가소제들, pH 조절제들, 가교제들, 함수제들, 보존제들 등의 혼합물 (활성제에 부가하여)이다. 더욱이, 국소용 패치 제제들은 특히 감각을 자극하는 특성들과 연관된 다른 생리학상 허용되는 부형제들 또는 기타 소소한 부가제들, 예를 들면 방향제, 염료, 유화제, 완충제, 항생제, 안정제 등을 함유할 수도 있다.
- <24> 지지체는 일반적으로 인체의 움직임에 부합될 수 있는 가요성 물질로 제조되고, 예를 들면 플라스틱 필름들, 여러 가지 부직포 직물들, 직포 직물들, 스판덱스 등을 포함한다.
- <25> 릴리스 라이너는 일반적으로 임의의 편리한 물질로 제조되고, 여기서 대표적인 릴리스 필름들은 폴리에스테르류, 예를 들면 PET 또는 PP 등을 포함한다.
- <26> 이들 대표적인 구체예들의 국소 패치 제제는 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 패치들을 제조하기 위한 하나의 편리한 프로토콜은 상기 성분들을 혼합한 유니폼을 통해 겔 접착제 베이스를 제조하고, 이어서 지지체 상으로 페이스트를 코팅하고, 이어서 결과의 생성물을 특정한 크기로 절단함으로써 목적

하는 국소 패치 제제를 얻는 것을 포함한다. 제조 프로토콜의 더욱 상세한 설명을 위해, 미합중국 특허 5,827,529호 및 미합중국 특허 출원 60/615,320, WO 02/078757 및 WO 02/078756 및 미합중국 특허 5,120,544; 5,160,328; 5,270,358; 5,423,737; 5,476,443; 5,489,262; 5,501,661; 5,827,529; 6,039,940; 6,096,333; 6,214,374; 6,296,869; 6,348,212; 6,455,065 참조; 이들의 개시 내용들은 본원에 참고 문헌으로서 인용된다.

<27> 상기 제조 프로토콜들은 단지 대표적인 것임을 이해해야 한다. 상기한 바와 같이 본 발명의 국소 제형들을 생산할 수 있는 임의의 편리한 프로토콜이 사용될 수 있다.

<28> 관심을 끄는 대표적인 구체예들에서, 국소 제형은 당업계에 공지된 바와 같이, 젤 및 크림이다. 젤, 크림 제제들은 일반적으로 물, 수용성 중합체들, 보존제들, 알콜들, 다가(polyvalent) 알콜들, 유화제들, VASELINE™ 바셀린 젤리, 왁스, 용매, 중점제들, 가소제들, pH 조절제들, 함수제들 등의 혼합물(활성제 외)이다. 더욱이, 젤 및 크림 제제들은 특히 감각을 자극하는 특성들과 연관된 다른 생리학상 허용되는 부형제들 또는 기타 소소한 부가제들, 예를 들면 방향제, 염료, 유화제, 완충제, 항생제, 안정제 등을 함유할 수도 있다.

<29> 이들 대표적인 구체예들의 국소 젤 및 크림 제제들은 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 제조될 수 있다.

<30> 관심을 끄는 대표적인 구체예들에서, 국소 제형은 당업계에 공지된 바와 같이, 연고이다. 연고 제제는 일반적으로 활성제 외에, 왁스, VASELINE™ 바셀린 젤리, 보존제들, 고급 알콜들, 다가 알콜들, 유화제들, 용매, 중점제들, 가소제들 등의 혼합물이다. 더욱이, 연고 제제들은 특히 감각을 자극하는 특성들과 연관된 다른 생리학상 허용되는 부형제들 또는 기타 소소한 부가제들, 예를 들면 방향제, 염료, 유화제, 완충제, 항생제, 안정제 등을 함유할 수도 있다.

<31> 이들 대표적인 구체예들의 국소 패치 제제들은 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 제조될 수 있다.

<32> WS-23 국소 조성물들의 사용 방법

<33> 본 발명의 국소 조성물들은 환자의 통증을 치료하는 용도에 사용된다. 그로써, 본 발명의 조성물은 환자의 통증을 치료하는 방법에 사용되고, 여기서 환자는 통증을 겪는 것으로 공지되어 있고, 조성물은 그러한 통증을 치료하기 위해 사용된다.

<34> 본 발명의 방법들을 실시하는데 있어서, 국소용 조성물은 임의의 편리한 국소 부위에 투여될 수 있다. 관심을 끄는 국소 부위들은 팔, 다리, 상체, 머리 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 도포에 이어 국소 조성물에 의해 커버되는 표면 영역은 목적하는 양의 작용제 투여를 제공하기에 충분해야 하고, 대표적인 구체예들에서 약 1 내지 200 cm<sup>2</sup>, 많은 구체예들에서 약 10 내지 180 cm<sup>2</sup>, 보편적으로 약 100 내지 150 cm<sup>2</sup>, 예를 들면 140 cm<sup>2</sup> 범위이다.

<35> 대표적인 구체예들에서, 조성물이 도포 부위에 유지되는 시간은 약 48시간을 초과하지 않고, 대표적인 구체예들에서 약 24시간을 초과하지 않는다. 그러나, 제제가 도포 부위에 유지되는 시간은 대표적인 구체예들에서 적어도 약 15 내지 30분이고, 보편적으로 적어도 약 1시간이다.

<36> 본 발명의 방법들을 실시하는데 있어서, 국소 조성물의 주어진 복용량은 주어진 시간, 예를 들면 처리되는 통증 상태 경과에 걸쳐 단일회 또는 다수의 횟수로 도포될 수 있고, 여기서 다수의 조성물들이 투여될 때 투약 스케줄은 주어진 시간에 걸쳐 매일, 매주, 격주로, 매월 등으로 투여된다.

<37> 본 발명의 방법들에서, WS-23 활성제를 포함하는 국소 조성물은 통증 부위에 근접한 환자의 각질화된 피부 부위에 도포되고, 여기서 "통증 부위"라는 어구는 환자에 의해 인지되는 통증의 위치를 의미하도록 사용된다. 통증 부위는 여러 신체 위치에 존재할 수 있다. 조성물이 도포되는 피부 부위(즉, 도포 부위)는 통증 부위에 충분히 근접할 수 있고, 피부 부위는 통증 부위의 영역을 중첩함으로써, 피부 표면과 조성물의 접촉에 따라, WS-23 활성제는 통증 부위에 용이하게 도달할 수 있고, 그의 활성을 발휘한다. 국소 조성물이 도포되는 특정 피부 부위는 통증 부위의 위치에 반드시 의존할 것이다. 예를 들면, 두통을 치료함에 있어서, 국소 도포는 환자의 육신에 도포될 수 있다. 마찬가지로, 등의 통증을 치료하기 위해, 국소 조성물은 환자의 국소적인 등 위치에 도포될 수 있다. 대표적인 구체예들에서, 통증 부위와 투여 부위 사이의 거리는 약 3 cm를 초과하지 않고, 대표적인 구체예들에서, 약 1 cm를 초과하지 않는다.

<38> 본 발명의 조성물들은 일반적으로 목적하는 양의 통증 경감에 충분한 시간이 달성되도록 피부 부위에 도포되고, 여기서 대표적인 구체예들에서, 국소 조성물은 0.25 내지 24시간, 예를 들면 약 1 내지 약 8시간을 포함하여 약

0.5 내지 10시간 범위의 사간 동안, 환자가 WS-23 활성제의 활성으로 인해 통증 경감을 경험하는 시간 동안 표적 피부 부위에 도포된다.

<39> 통증이 국소 조성물의 제거에 이어 재발하는 경우, 새로운 국소 조성물이 도포된다. 이 과정은 필요에 따라 반복될 수 있고, 통증 경감을 달성하기 위해 요구된다. 대표적인 구체예들에서, 환자는 도포 후 곧 통증 경감을 경험한다. 특정 구체예들에서, 환자는 국소 조성물의 도포 후 약 0.25 내지 30분에, 보편적으로 국소 조성물의 도포 후 약 5 내지 30분에 적어도 일부 통증 경감을 경험할 것이다.

<40> 도포된 조성물의 양은 보편적으로 숙주가 통증 경감을 경험하도록 통증 부위에 중첩하는 대부분의 피부 영역을 커버하기에 충분할 것이다. 도포되는 국소 조성물의 정확한 양은 실험에 의해 측정될 수 있다. 예를 들면, 도포되는 조성물의 양은 그 영역의 적어도 약 50%, 더욱 보편적으로는 적어도 약 75%를 커버하기에 충분할 것이다. 용액들, 분산액들, 젤들, 로션들, 크림제들 등을 위해, 조성물은 그 영역 및 그에 임의로 도포된 커버링 상으로 스프레드될 수 있다. 폐처용으로, 적절한 크기의 패치가 피부 부위를 포함하는 영역 상으로 배치될 수 있다.

<41> 편리하게는, 조성물은 단위 복용량 포맷으로 제공될 수 있고, 그의 포맷들은 당업계에 공지되어 있다.

<42> 국소 조성물의 도포에 따라, WS-23 활성제는 피부 표면을 침투하고, 환자는 통증 경감을 경험한다. 결과적으로, 환자는 통증의 세기의 적어도 부분적인 진정을 경험하고, 일부 경우에 통증의 완전한 중단을 경험할 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법들에 따른 국소 조성물들의 도포는 통증을 겪는 숙주의 치료를 초래한다.

<43> 다양한 숙주들이 본 발명의 방법들에 따라 치료 가능하다. 일반적으로, 그러한 숙주들은 "포유 동물" 또는 "포유류"이고, 여기서 이들 용어들은 포유류 부류에 속하는 유기체들을 기재하도록 광의로 사용된다. 흥미로운 것은 본 발명의 방법들에 의한 영장류(예, 인간, 침팬지 및 원숭이들)의 치료이고, 여기서 본 발명의 방법들은 통증으로 고통받는 인간들의 치료에 특히 적합하다.

<44> 대표적인 구체예들에서, 본 발명의 방법들은 통증의 존재로 특성화되는 증상의 치료에 사용된다. 치료는 통증의 최소한의 완화를 환자가 경험하는 것을 의미하고, 여기서 완화는 파라메터의 크기의 감소, 예를 들면 치료되고 있는 병리학적 증상과 연관된 통증 등급, 그와 연관된 부작용을 의미하도록 광의로 사용된다. 그로써, 치료는 통증이 완전히 억제되는, 예를 들면 통증이 발생하는 것을 방지하거나, 또는 정지하거나, 또는 종결됨으로써, 숙주가 더 이상 통증을 받지 않도록 하는 상황들, 또는 적어도 병리학적 증상을 특성화하는 증상들을 포함할 수 있다. 대표적인 구체예에서, 본 발명의 방법들은 아래 실험 섹션에 보고된 통증 스케일에 대해 측정된 바, 적어도 약 1점의 크기의 변화를 초래하고, 예를 들면 적어도 약 3 점 이상 등을 포함하여 적어도 약 2 점 이상을 초래한다. 그로써, 치료는 통증 증상의 치유 및 관리 모두를 포함한다.

<45> 대표적인 구체예들에서, 본 발명의 방법들에 따라 치료된 통증 증상은 다음 중 1개 이상이다: 아래 더욱 상세히 검토되는 바의 등 통증, 편두통, 경직된 어깨, 류머티스성 관절염, 손목 터널 증후군(carpal tunnel syndrome), 관절 염증, 명, 근육의 피로감, 뼈 골절, 반사 교감 신경 이양증 및 당뇨병적 통증.

<46> 대표적인 특정 용도들

<47> 본 발명의 조성물들은 상기한 바의 통증 영역에 이 조성물들을 국소 도포함으로써 많은 증상들과 연관된 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 구체적으로, 본원의 조성물들은 관절염, 목 통증, 어깨 통증, 등 통증, 수술 통증, 수술 전 및 수술 후 통증, 일시적 하악골 관절 증후군, 손목 터널 증후군, 및 뼈 부상 통증을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 통증의 치료에 사용될 수 있다.

<48> 본원 조성물들은 골 관절염, 자가-면역 질환, 예를 들면 류머티스성 관절염 및 건선 관절염, 통풍, 유사 통풍, 교착성 척추염, 청소년 관절염, 전신 홍반성 루프스, 염증과 연관된 관절염, 경피증, 섬유근육통과 연관된 통증을 치료하기 위해 사용될 수도 있다.

<49> 또한, 본원의 조성물들은 근육 통증, 근육 긴장과 연관된 통증, 피로, 척추 만곡, 마이너 및 메이저 척추 디스크 압박, 편치된 신경, 접질리거나 또는 뼈 근육 및 신경 긴장을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

<50> 더욱이, 본 발명의 조성물들은 외상성 부상, 혈종, 근염, 허리 증후군, 척추강 협착증, 관절 통증, 골통증 및 전이 암, 예를 들면 유방, 폐 암에 의해 유발된 뼈 골절과 연관된 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 일반적으로 암과 연관된 근육, 뼈 및 관절 통증을 치료하기 위해 사용될 수도 있다.

<51> 본 발명의 조성물들은 골반 골절을 포함하여, 허리 척수 및 기타 부위의 골다공성 골절, 및 외상성 뼈 골절과

연관된 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 관절 통증과 관련하여, 본원의 조성물들은 전체적인 관절 강성을 감소시키고, 관절 가동성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

<52> 본 발명의 조성물들은 수술 전 및 수술 후 정형 외과 수술과 연관된 통증을 치료하기 위해 사용될 수도 있다. 예를 들면, 본 발명의 조성물들은 관절경 검사 전 또는 후, 특히 어깨 또는 무릎에서 그러한 통증을 치료하도록 적용될 수 있다.

<53> 또한, 본 발명의 조성물들은 수술 후 정형 외과적 회복과 연관된 통증, 힘줄, 근육 및 뼈 회복, 뿐만 아니라 힙(hip) 또는 무릎 대체물을 포함하는 관절 대체물을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 뼈 골절은 뼈들을 함께 고정시키기 위해 플레이트들, 스크류들 또는 다른 부착 수단들의 사용을 필요로 한다. 이들 디바이스들의 대체는 수술을 요구하고, 그로부터 초래되는 수술 후 통증은 본 발명의 조성물들에 의해 치료될 수 있다.

<54> 더욱이, 본원의 조성물들은 척추 간판 탈출증(추간판 헤르니아), 근-클리에이티드 허리 디스크, 탈수성 허리 디스크(허리 및 경부를 포함함), 파손된 디스크, 편타성 상해, 섬유 근육통, 늑간 늑골 통증, 근육 파열, 건염, 윤활낭염, 연골 파열, 건 파열, 및 뼈 돌기에 의해 유발된 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물들은 긴장, 염증 또는 염좌된 관절에 대한 응답, 관절염 변화, 불량한 자세 또는 작업 습관, 외상, 전신 질환 및 인접한 병리학을 포함하는 많은 원인들과 연관된 극히 통상적인 증상, 경부 근육 활동 항진(경련) 등의 통증을 치료하기 위해 사용될 수도 있다.

<55> 본 발명의 조성물들은 스포츠 관련 부상들에 의해 유발된 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 스포츠-관련 부상들은 혈종, 명, 염좌(예, 발목 염좌), 근육 경련(예, 인장된 근육), 부분 건 파열, 건염, 윤활낭염, 근염, 외상성 관절염 및 관절 탈구의 후-삽입을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 스포츠 관련 부상과 연관된 통증을 치료하는데 있어서, 본 발명의 조성물들은 본원에 개시된 바의 통증 부위에 도포될 수 있다. 본 발명의 조성물들은 무엇보다도 물리요법, 침술, 웨이트-트레이닝, 바이오퍼드백 기술 등의 스포츠-부상 요법 기술들과 병행하여 사용될 수 있다.

<56> 본 발명의 조성물은 고령자에게 독특한 통증의 치료에 사용될 수도 있다. 고령자들이 겪는 뼈, 관절 또는 근육 통증의 다수는 그 소스들의 합병증으로 초래된다. 이들 소스들의 일부는 공지되어 있고, 나머지는 그렇지 않다. 특정한 경우, 그러한 통증은 노화 과정으로 초래된 질병의 자연적인 결과이고, 이는 무엇보다도 감소된 운동 근육 기능, 위축증, 규정식 변화(dietary changes)가 수반되는 통증을 포함한다. 결과적으로, 고령자의 통증 관리는 난해하다. 빈번하게, 고령자들은 이들의 통증을 효율적으로 관리하기 위해 매일 다중 투약 섭취를 필요로 한다. 이는 투약의 부작용, 약물들의 혼합에 있어서 부작용, 뿐만 아니라 매일 기준으로 요구되는 투약 양생법을 관리하기 위한 과다 비용 및 노력 등의 현저한 단점들을 노령자들에게 부과한다.

<57> 따라서, 고령자의 뼈, 관절 또는 근육 통증을 치료하기 위해 본 발명의 조성물들을 사용함으로써, 이들이 이미 섭취하건, 또는 장래 섭취를 필요로 하는 통증 경감 투약의 양을 최소화하는데 효과적일 수 있다. 또한, 고령자들의 통증은 이러한 연령 그룹에서 우울증, 불활동성 및 부동성에 기여한다. 본 발명의 조성물들의 사용으로 초래되는 통증의 감소는 고령 환자의 큰 독립성, 증가된 활성, 사회화, 식욕 및 전체적인 복지 감각을 초래할 수 있다.

<58> 또한, 본 발명의 조성물들은 물리요법에 대한 부속물로서 이용될 수 있다. 일반적으로, 물리요법은 근육, 건(tendons), 뼈, 및 관절들을 강화 및/또는 치료하기 위한 수동적 및 능동적 치료 또는 방법론을 포함한다. 물리요법의 결점들은 환자에 대한 통증 및 불쾌감을 포함한다. 본 발명의 제형들은 그러한 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 제형은 물리 치료 전, 그 동안, 및/또는 그 후에 통증 영역(본원에 개시된 바)에 도포될 수 있다.

<59> 본 발명의 조성물들은 또한 고정된 조직과 연관된 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 손상된 근육, 뼈, 건 및 관절의 치료는 종종 그 조직들이 연장된 기간 동안 고정될 것을 필요로 한다. 이러한 상황에서, 조직은 고정기, 삼각 봉대, 봉대, 반창고 및 부목(splints)을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 각종 디바이스들에 의해 고정 유지된다. 종종, 디바이스가 제거되고, 이 후 연속될 때, 환자는 고정된 영역 내에서 또는 그 근처에서 근육, 뼈, 건 및/또는 관절 통증을 경험한다. 본 발명의 제형은 본원에 개시된 방식으로 통증 영역에 제형을 도포함으로써 그러한 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

<60> TENS 또는 피하 전기-신경 자극은 높은 전압, 지각 전류에 의해 특성화되고, 통증을 봉쇄하기 위해 사용된다. 본 발명의 조성물들은 통증 치료의 효과를 증가시키기 위해 전기 신경 근육 자극과 관련하여 사용될 수 있다. 예를 들면, 전기 신경 근육 자극에 의한 치료 전 또는 후, 본 발명의 조성물은 본원에 개시된 방식으로 침범된

(affected) 영역에 도포될 수 있다.

- <61> 본 발명의 조성물은 마취제, 예를 들면 리도케인(스테로이드류의 존재 또는 부재하)의 국소 또는 다른 주사와 병행하여 사용될 수도 있다. 예를 들면, 리도케인(스테로이드류의 존재 또는 부재하)을 함유하는 바늘이 통증 부위에 중첩하는 피부로 주사될 수 있다. 이러한 피부 영역은 주사 전 또는 후에 주사 부위에 또는 그 둘레에 본 발명의 조성물을 도포함으로써 추가로 마취될 수 있다.
- <62> 또한, 본 발명의 조성물은 통증을 완화시키기 위해 경구 진통제 또는 항염제(예, NSAIDS 및 Cox-2-억제제들)와 병행하여 사용될 수 있다. 그러한 방식으로 사용될 때, 본원의 조성물은 개선된 및/또는 부가적인 통증 경감 효과를 제공할 수 있다.
- <63> 본 발명의 조성물은 가열된 패드 또는 뜨거운 타월 등의 핫 팩들을 포함하지만 이들로만 제한되지 않는 열 치료 디바이스들과 병행하여 사용될 수 있다. 그러한 디바이스들은 또한 깊은 조직 열 치료인 투열 요법(Diathermy)을 포함할 수도 있고, 여기서 부상된 조직들의 온도는 고주파수 전류, 초음파, 또는 마이크로파 방사선에 의해 증가된다. 투열 요법은 통증을 감소시키고, 근육 경련을 이완시키고, 연조직 연축을 감소시키고, 염증을 삭히고, 치료를 촉진시키기 위해 사용된다. 본 발명의 조성물들은 증진된 및/또는 부가적인 경감 효과를 제공하기 위해 핫 팩들 또는 투열 요법과 병행하여 사용될 수 있다.
- <64> 더욱이, 본 발명의 조성물은 코데인, 오피에이트류, 옥시-콕콘틴, 페르코세트(Percocet), 테모롤, 및 비카딘 등의 모르핀형 작용제들과 병행하여 사용될 수 있다. 그러한 방식으로 사용될 때, 본 발명의 임의의 제형들과 함께 모르핀형 작용제들은 그렇지 않으면 거의 부작용 없이 더 많은 복용량의 오피오이드류를 요구할 수 있는 진통제 효과를 달성할 수 있다.
- <65> 또한, 본 발명의 조성물은 바이오퍼드백(biofeedback) 기술들과 병행하여 사용될 수 있다. 바이오퍼드백은 특정 생리학적 과정들을 감시하고 제어함으로써 스트레스 감소를 달성하고, 근심을 감소시키고, 정신 신체 증상을 완화시키는데 유용한 기술이다. 본 원의 조성물들과 병용한 바이오퍼드백 기술들은 환자가 그 또는 그녀의 생리적 과정에 걸쳐 더 큰 제어를 달성할 수 있게 하고, 그러한 기술들의 사용을 통해서보다 더욱 큰 통증의 감소를 달성하게 한다.
- <66> 본 발명의 조성물들은 침술과 병용하여 사용될 수 있다. 침술은 일반적으로 신체 표면 상의 특정 지점에 작은 침들을 삽입하는 것을 포함한다. 침술은 통증 경감에 있어 효능이 입증되었다. 침술은 또한 골관절염, 허리 통증, 손목 터널 증후군(carpal tunnel syndrome), 섬유근육통, 및 만성 통증을 유발하는 기타 증상들의 치료에 유용하다. 본원의 조성물들은 침술과 병용하여 사용될 때 증진된 및/또는 부가적인 경감 효과를 제공할 수 있다.
- <67> 키트들
- <68> 키트들이 역시 제공되고, 본원의 키트들은 적어도 상기한 바와 같이 1개 이상의 국소 조성물들 또는 제제들을 포함한다. 키트들 내의 본 발명의 국소 제제들은 아래 기재되는 바와 같이 패키지 내에 존재할 수 있다. 바람직한 경우, 키트들의 국소 조성물은 사용할 때까지 조성물들을 보존하기 위해 개별 파우치들 또는 유사한 용기들 내에 존재할 수 있다.
- <69> 본 발명의 키트들은 설명서가 전형적으로 패치를 어디에 도포할지에 관한 정보, 투약 스케줄 등을 포함하는 경우, 패치들을 어떻게 사용할지에 관한 설명서들을 포함할 수도 있다. 이 설명서들은 일반적으로 적절한 기록 매체 상에 기록된다. 예를 들면, 설명서들은 종이 또는 플라스틱 등의 기판 상에 인쇄될 수 있다. 그와 같이, 설명서는 패키지 삽입물로서 키트들 내에 이 키트 또는 그의 성분들(즉, 패키징 또는 서브 패키징과 연관됨)의 용기의 라벨링 등에 존재할 수 있다. 다른 구체예들에서, 설명서는 적절한 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체, 예를 들면 CD-ROM, 디스크 등에 존재하는 전자 저장 데이터 파일로서 존재한다.
- <70> 다음 실시예들 및 비교예들은 예시할 목적으로 제공된 것으로 제한시키고자 함이 아니다.

도면

도면1

