(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0083272
(43) 공개일자 2023년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4402 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4402 (2013.01)
A61P 25/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7008699
(22) 출원일자(국제) 2021년09월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/074906
(87) 국제공개번호 WO 2022/053598
국제공개일자 2022년03월17일
(30) 우선권주장
20306009.0 2020년09월11일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
아시스땅스 퍼블리끄-오삐또 드 빠리
프랑스 75012 파리 불바르 디드로 55
쌩뜨레 나티오날 데 라 르세르쉬 생띠끄
프랑스 75016 파리 뤼 미셸 엔지 3
(72) 발명자
그레코 셀린느
프랑스 75012 파리 비디. 드 뤼이이 76
델마스 패트릭
프랑스 13880 블로 아베뉴 드 툴루즈 로트렉 29
(74) 대리인
유미특허법인

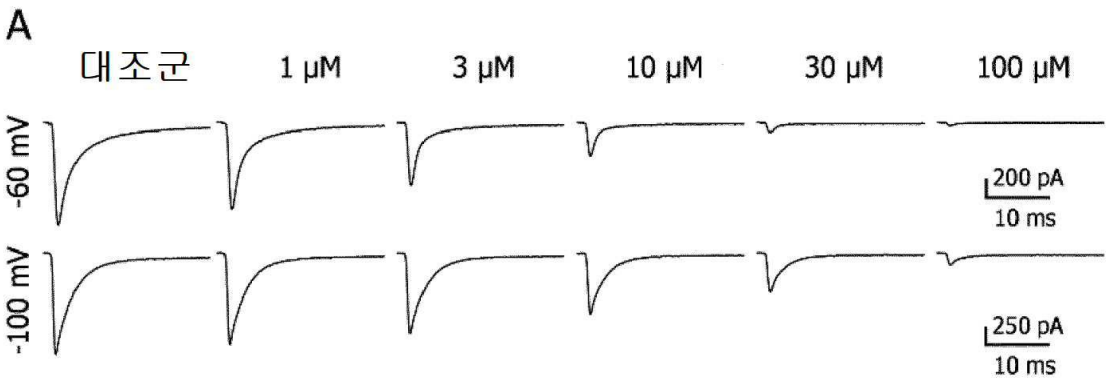
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **신경병성 통증의 국소 치료에 사용하기 위한 메피라민**

(57) 요 약

본 발명은 신경병성 통증의 국소 치료 및 예방에 사용하기 위한, 메피라민(mepyramine), 이의 전구약물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물, 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



명 세 서

청구범위

청구항 1

신경병성 통증의 국소 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 메피라민(mepyramine), 이의 전구약물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 2

신경병성 통증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 메피라민, 이의 전구약물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물을 포함하는 국소 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 신경병성 통증은 홍색사지통증(erythromelalgia), 화학요법-유도 말초 신경병증(CIPN: chemotherapy-induced peripheral neuropathy), 압력 마비 유전성 신경병증(HNPP: hereditary neuropathy with pressure palsies), 동통성 신경영양장애(algoneurodystrophy), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 항-MAG 말초 신경병증(anti-MAG peripheral neuropathy), 아밀로이드 신경병증(amyloid neuropathy), 전신 비만세포증(systemic mastocytosis) 및 약물-유도 말초 신경병증(drug-induced peripheral neuropathy)을 포함하는 군으로부터 선택되는 질환에 의해 야기되는, 국소 조성물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 조성물은 용액, 겔, 크림, 연고, 로션, 스프레이, 에어로졸 스프레이, 에어로졸 폼(foam) 또는 패치의 형태로 있는, 국소 조성물.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 최종 조성물의 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 30 중량% 농도, 바람직하게는 10 중량% 농도, 더 바람직하게는 20 중량% 농도로 존재하는, 국소 조성물.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 조성물은 단위 투여 형태로 제형화되는, 국소 조성물.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 조성물은 영향을 받는 영역에 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 2일마다 1회, 매주 3회, 매주 2회 또는 매주 1회 적용되는, 국소 조성물.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

투과 증강제를 추가로 포함하는, 국소 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신경병성 통증의 국소 치료 및 예방에 사용하기 위한, 메피라민(mepyramine), 이의 전구약물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물, 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 신경병성 통증은 말초 섬유 및 중추 뉴런을 포함한 체성감각계의 병변 또는 질환에 의해 야기되고, 일반 인구의 7% 내지 10%에 영향을 미친다. 신경병성 통증의 다수의 원인은 설명되어 왔고, 이의 발생빈도는 고령화 세계 인구로 인해 증가하는 경향이 있다. 신경병성 통증은 갑작스럽게 시작하거나 빠르게 해결되지 않으며; 이는 지속적인 통증 증상을 유발하는 만성 병태이다. 신경병성 통증은 증가된 약물 처방 및 의료인에게의 방문과 연관이 있다. 환자는 전형적으로 뚜렷한 통증 감각, 예컨대 얼얼함(tingling), 따끔거림(prickling) 또는 충격, 찌르기, 작열감, 감전으로 묘사되는 통증 또는 통증이 없는 자극(예컨대 가벼운 접촉)으로 인한 통증을 겪는다. 수면 장애, 불안 및 우울증은 신경병성 통증을 갖는 환자에서 빈번하고 중증이며, 삶의 질은 손상된 또는 자극된 신경으로부터 비롯되지 않는 만성 비(非)신경병성 통증을 갖는 환자보다 만성 신경병성 통증을 갖는 환자에서 더 저하된다.

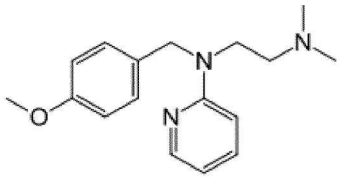
[0003] 신경병성 통증을 앓고 있는 환자는 전형적으로 전통적인 진통제(파라세타몰(paracetamol), 비스테로이드성 항염증 약물) 또는 약한 오피오이드에 반응하지 않는데, 왜냐하면 이들은 신경병성 통증과 연관된 유형의 증상을 치료하는 데 초점을 맞추고 있지 않기 때문이다. 많은 환자는 심지어 증거-중심(evidence-based) 치료로도 만족할 만한 통증 완화를 달성하지 않거나, 부작용때문에 유효 용량을 견디지 못한다. 의약이 완화를 제공하지 못할 때, 불응성 신경병성 통증을 갖는 선택된 환자에서 개입 요법(interventional therapy)이 고려될 수 있다.

[0004] 그러므로, 실제 치료와 비교하여 부작용을 갖지 않거나 적게 갖는 대안적이고 효과적인 치료에 대한 진정한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 신경병성 통증을 치료하거나 예방하기 위한 국소 조성물을 제공함으로써 이러한 필요성을 만족시키는 것으로 여겨진다.

[0006] 메피라민은 화학식 (I)의 1세대 항히스타민이다:



(I) 메피라민

[0007]

[0008] 메피라민은 전형적으로 히스타민 H1 수용체 역작용제로서 사용된다. 이는 수용체의 G 단백질-연결 형태에 결합하고, Gq/11-매개 신호전달을 방해하는 H1 수용체의 G 단백질-연결 불활성 상태를 촉진한다. 메피라민은 이펙터 세포 표면 상의 H1-수용체 부위에서 결합을 위해 히스타민과 경쟁하여, 히스타민 부종(histaminic edema), 발적(flare), 및 소양증(pruritus)의 억제를 초래한다.

[0009] 발명자들은 메피라민이 나트륨 채널 Nav1.7에 미치는 저해 효과를 갖고 이는 통증 감지에서 중심적인 역할을 갖는 것으로 여겨지며, 이 화합물은 실제 치료와 비교하여 부작용이 없이 신경병성 통증의 국소 치료 및 예방에 사용될 수 있음을 놀라운 방식으로 실증하였다.

[0010] 그러므로, 본 발명은 신경병성 통증의 국소 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 메피라민, 이의 전구약물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다.

[0011] 나아가, 본 발명은 신경병성 통증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 국소 조성물에 관한 것이다.

[0012] 나아가, 본 발명은 신경병성 통증을 치료하고/하거나 예방하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법을 필요로 하는 환자에게 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 나아가, 본 발명은 신경병성 통증을 치료하고/하거나 예방하기 위한 국소 의약의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0014] 본원에 사용된 바와 같은 "메피라민"("피릴아민"이라고도 함)은 분자 N,N-디메틸-N'-(4-메톡시벤질)-N'-(2-피리딜) 에틸렌디아민, 이의 거울상이성질체, 라세미 혼합물, 다형체, 염, 용매화물, 에스테르 또는 수화물을 지칭한다.

[0015] 본 발명에서, "전구약물"은 투여 후 약물학적 활성 약물로 대사되는(즉, 체내에서 전환되는) 화합물을 의미한다. 본 발명에서, 표현 "메피라민의 전구약물"은 투여 후 메피라민으로 대사되는 임의의 화합물을 의미한다.

[0016] 본 발명에서, "약학적으로 허용 가능한"은 약학적 조성물의 제조에서 유용하고, 수의학 및 인간 약학적 용도 둘 다에 대해 일반적으로 안전하며, 무독성이고, 생물학적으로나 다르게도 바람직하지 않은 것이 아니며, 허용 가능함을 의미하고자 한다.

[0017] 화합물의 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본원에 정의된 바와 같이 약학적으로 허용 가능하고 부모(parent) 화합물의 원하는 약물학적 활성을 갖는 염을 의미하고자 한다.

[0018] 메피라민의 염은 적용 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 메피라민의 약학적으로 허용 가능한 염은 메피라민 말레에이트(이는 상표명 "Anthisan" 하에 상업적으로 입수 가능함) 또는 피릴아민 아세테이트를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0019] 본 발명에서, 용어 "신경병성 통증"은 체성감각 신경계의 병변 또는 질환에 의해 야기되는 통증을 의미한다.

[0020] 일 구현예에서, 신경병성 통증은 홍색사지통증(erythromelalgia), 화학요법-유도 말초 신경병증(CIPN: chemotherapy-induced peripheral neuropathy), 압력 마비 유전성 신경병증(HNPP: hereditary neuropathy with pressure palsies), 동통성 신경영양장애(algoneurodystrophy), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 항-MAG 말초 신경병증(anti-MAG peripheral neuropathy), 아밀로이드 신경병증(amyloid neuropathy), 전신 비만세포증(systemic mastocytosis) 및 약물-유도 말초 신경병증(drug-induced peripheral neuropathy)을 포함하는 군으로부터 선택되는 질환에 의해 야기된다.

[0021] "홍색사지통증"(또는 "지단홍통증(erythermalgia)")은 발과 덜 보편적으로는 손에 주로 영향을 미치는 희귀 병태이다. 이는 영향을 받는 사지의 강렬한 타는 듯한 통증, 중증 발적(severe redness)(홍반(erythema)), 및 증가된 피부 온도를 특징으로 한다. 최근의 보고는, 신경병성 구성요소를 나타내는 원심성 작은 신경 섬유의 관여를 밝혀내었다. 지단홍통증은 미지의 원인으로 무작위로(산발적으로) 발생하는 것으로 보일 수 있거나 가족력일 수 있으며, 이는 상염색체 우성 유전을 시사한다. 원발성 홍색사지통증은 전압-개폐 나트륨 채널 하위유형 Nav1.7을 인코딩하는 전압-개폐 나트륨 채널 α-하위단위 유전자 *SCN9A*의 돌연변이와 관련이 있어 왔다.

[0022] "화학요법-유도 말초 신경병증"(또는 "CIPN")은 항신생물제에 의해 야기되는 가장 빈번한 부작용 중 하나이다. 암 환자 중에서 이의 높은 유병률(prevalence)로 인해, CIPN은 암 환자와 생존자 둘 다에 대해 주요 문제를 이룬다. 말초 감각, 운동 및 자율 뉴런에 손상을 야기하여, CIPN의 발증을 초래하는 6개의 주요 성분이 존재한다: 백금-기초 항신생물제, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid), 에토필론(epothilone)(익사베필론(ixabepilone)), 탁산(taxane), 프로테아솜 저해제(보르테조밉(bortezomib)) 및 염증조절 약물(탈리도마이드(thalidomide)). 임상적으로, 감각계가 통상 처음으로 발증하며, 발과 손에 관여하고, 보편적으로 가장 큰 결함을 나타내는 사지의 가장 원위부와 함께 전형적인 "장갑 및 스타킹(glove and stocking)" 신경병증으로서 존재한다. 증상은 저림(numbness), 얼얼함, 변경된 터치 감각(altered touch sensation), 진동 장애(impaired vibration), 접촉 및 따뜻하거나 차가운 온도에 의해 유도된 감각이상증(paresthesia) 및 이상감각증(dysesthesia)을 포함한다. 더욱이, 기계적 또는 열적 이질통(allodynia) 또는 통각 과민증(hyperalgesia), 뿐만 아니라 자발적 작열감(spontaneous burning), 총격 또는 감전과 같은 통증을 포함한 통증 감각이 빈번하게 발생한다. 심한 경우, 이들 증상은 감각 지각 상실로 진행될 수 있다.

[0023] "압력 마비 유전성 신경병증"(또는 "HNPP")은 신경이 압력, 상해, 및 사용에 대해 점점 민감해지게 되는 유전성 장애이다. 신경에의 압력은 얼얼한 감각, 저림, 통증, 약화, 근위축 및 심지어 영향을 받는 영역의 마비를 야기할 수 있다.

[0024] "동통성 신경영양장애"(또는 "복합 부위 통증 증후군(Regional Pain Syndrome Complex)" 또는 "SDRC")는 홍반, 부종, 기능적 장애, 감각 및 혈관운동 장애를 특징으로 하는 통증 질환이다. CRPS의 진단은 임상적 징후 및 증

상에만 기초하고, 다른 형태의 만성 통증과 비교하여 배제된다.

[0025] "당뇨병성 신경병증"은 당뇨병을 갖는 사람 중 50%에 영향을 미칠 수 있는 중증 당뇨 합병증이다. 당뇨병성 신경병증은 가장 종종 다리 및 발의 신경을 손상시킨다. 영향을 받는 신경에 따라, 당뇨병성 신경병증 증상은 다리와 발에서의 통증과 저림으로부터 소화계, 요도, 혈관 및 심장에의 문제까지의 범위일 수 있다.

[0026] "항-MAG 말초 신경병증"은 신체 자체의 면역계가 핵심 당단백질(미엘린-연관 당단백질, 또는 MAG)에 대한 항체를 발달시킬 때 발생하는 매우 희귀한 질환이다. MAG는 건강한 말초 신경계를 유지시키는 데 필수적이다. 장애는 주로 사지(손과 발)에서의 원위부 감각 상실, 영향을 받는 사지에서의 얼얼한 감각, 경증 내지 중등도의 떨림(tremor), 및 보행 곤란을 유발할 수 있는 불량한 균형을 특징으로 한다.

[0027] "아밀로이드 신경병증"은 다양한 스펙트럼의 임상 소견과 함께 존재할 수 있는 이종성 장애 군인 "아밀로이드증(amyloidosis)"의 부분이다. 상기 장애는 불용성의 해체된 원섬유 단백질의 조직 침착을 특징으로 하며, 이는 궁극적으로 정상 조직 구조 및 기능의 교란을 유발한다. 현재까지, 30개의 단백질이 주요 아밀로이드 원섬유 구성요소로서 식별되었다. 병인에 따라, 아밀로이드 침착물은 다양한 기관계에 영향을 미칠 수 있고, 또한 말초 운동, 감각 및 자율 신경에 영향을 미칠 수 있다.

[0028] "전신 비만세포증"은 하나 이상의 기관에서 비만 세포 축적을 특징으로 하는 희귀 질환의 스펙트럼의 부분이다. 이는 3개의 주요 군으로 분류된다: 피부에 대해 제한된 관여를 갖는 피부 비만세포증(CM: cutaneous mastocytosis); 신경병성 통증을 야기하는 신경, 위장관 또는 골수와 같은 다른 조직 및 피부의 침윤을 갖는 전신 비만세포증(SM).

[0029] "약물-유도 말초 신경병증"은 현재의 임상에 사용되는 약물에 의해 야기되고, 순수하게 감각 신경병증 또는 혼합 감각운동 신경병증을 야기할 수 있다. 이들은 항미생물제, 예컨대 이소니아지드(isoniazid), 에탐부톨(ethambutol), 에티온아미드(ethionamide), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 및 메트로니다졸(metronidazole); 항신생물제, 특히 빈카 알칼로이드; 심혈관 약물, 예컨대 퍼헥실린(perhexiline) 및 하이드랄라진(hydrallazine); 수면제(hypnotics) 및 항정신제(psychotropics), 주목할 만하게는 메타퀄론(methaqualone); 항류마티스제, 예컨대 금, 인도메타신(indomethacin), 및 클로로퀸(chloroquine); 항경련제, 특히 페니토인(phenytoin); 및 다른 약물을 포함한다.

[0030] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물은 환자에서 전압-개폐 나트륨 채널 NaV1.7을 저해하기 위해 투여된다.

[0031] "치료"란 본 발명에 따르면, 신경병성 통증의 발증의 저해, 보다 특히 이의 억제, 바람직하게는 이의 소멸을 의미한다.

[0032] "예방"이란 본 발명에 따르면, 신경병성 통증의 출현을 예방하거나 지연시키는 것을 의미한다.

[0033] 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 인간 또는 동물에게 적용된다.

[0034] "국소"란 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물이 피부 표면 또는 점막 상에 적용됨으로써 투여될 수 있음을 의미한다.

[0035] 본 발명에 따른 국소 조성물은 특히 국소 적용을 가능하게 하는 임의의 형태, 예컨대 크림, 겔, 연고, 용액, 로션, 스프레이, 에어로졸 스프레이, 에어로졸 폼(foam) 또는 패치일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물은 크림 또는 겔 형태로 있을 것이다.

[0036] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 어플리케이터, 예컨대 롤온, 스틱, 함침 와이프(impregnated wipe) 또는 함침 글러브(impregnated glov)에 의해 피부에 적용될 수 있다.

[0037] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물은 또한 펌프 팩으로부터 또는 에어로졸 용기로부터 분배될 수 있다.

[0038] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 최종 조성물의 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 30 중량%, 특히 5 중량% 내지 30 중량%, 보다 특히 10 중량% 내지 20 중량% 농도의 본 발명에 따른 화합물을 포함한다.

[0039] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 최종 조성물의 중량을 기준으로 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19% , 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 25 중량%, 26 중량

%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량% 또는 30 중량% 농도의 본 발명에 따른 화합물을 포함한다.

[0040] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 10% 농도의 본 발명에 따른 화합물을 포함한다.

[0041] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 20% 농도의 본 발명에 따른 화합물을 포함한다.

[0042] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 단위 투여 형태로 제형화된다.

[0043] 본 발명에 따른 화합물 또는 국소 조성물은 일일 하나 이상의 횟수로 투여될 것이며, 연속기간은 통증 강도에 따라 변할 수 있고, 당업자 또는 의사에 의해 쉽게 조정 가능하다.

[0044] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 영향을 받는 영역에 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 2일마다 1회, 매주 3회, 매주 2회 또는 매주 1회 적용된다.

[0045] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 통증 에피소드 전에 적용된다.

[0046] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 통증 에피소드 동안에 적용된다.

[0047] 일 구현예에서, 국소 조성물은 홍색사지통증, 화학요법-유도 말초 신경병증(CIPN), 압력 마비 유전성 신경병증(HNPP), 동통성 신경영양장애, 당뇨병성 신경병증, 항-MAG 말초 신경병증, 아밀로이드 신경병증, 전신 비만세포증 및 약물-유도 말초 신경병증을 포함하는 군으로부터 선택되는 질환에 의해 야기되는 신경병성 통증을 치료하거나 예방하기 위해 10% 농도의 메피라민을 포함한다.

[0048] 일 구현예에서, 국소 조성물은 홍색사지통증, 화학요법-유도 말초 신경병증(CIPN), 압력 마비 유전성 신경병증(HNPP), 동통성 신경영양장애, 당뇨병성 신경병증, 항-MAG 말초 신경병증, 아밀로이드 신경병증, 전신 비만세포증 및 약물-유도 말초 신경병증을 포함하는 군으로부터 선택되는 질환에 의해 야기되는 신경병성 통증을 치료하거나 예방하기 위해 20% 농도의 메피라민을 포함한다.

[0049] "약학적으로 허용 가능한 부형제"란 본 발명에 따라, 조성물의 다른 성분과 상용적이고 인간 또는 동물에게 투여될 때 어떠한 부작용, 알레르기 반응 또는 다른 바람직하지 못한 반응을 생성하지 않는 부형제를 의미한다.

[0050] 본 발명에 따르면, "부형제"란 특히 하나 이상의 계면활성제, 예를 들어 마크로골, 하이드록시 스테아레이트, 에톡실화된 지방산 에스테르, 에톡실화된 지방 알코올; 하나 이상의 용매화물, 예컨대 옥틸도데칸올, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트; 하나 이상의 수용성(hydrosoluble) 중합체, 예를 들어 PVP, 히알루론산 또는 소듐 히알루로네이트; 하나 이상의 증점제, 예컨대 천연 또는 반합성 검(gum); 하나 이상의 겔화제, 예를 들어 카르보머; 하나 이상의 무기 충전제, 예를 들어 아연 옥사이드, 활석(talc), 점토(clay); 하나 이상의 유화제, 예컨대 세테아릴 알코올; 하나 이상의 보존제, 예를 들어 페녹시에탄올; 하나 이상의 항균제; 하나 이상의 소독제; 하나 이상의 항산화제, 예를 들어 토코페롤 아세테이트; 하나 이상의 킬레이트제, 예를 들어 EDTA; 하나 이상의 안료; 하나 이상의 향료(fragnance); 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 pH 조정제, 예컨대 염, 산, 염기; 또는 이들의 혼합물을 의미한다.

[0051] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 투과 증강제를 추가로 포함한다.

[0052] "투과 증강제"란 본 발명에 따라, 피부의 표면에 적용된 약물의 경피 투과를 촉진하는 화학 성분을 의미한다. 예를 들어, 투과 증강제는 알코올, 아미드, 에스테르, 글리콜, 지방산, 피롤리돈, 설폭사이드, 계면활성제, 테르펜, 우레아, 사이클로덱스트린, 물, 비타민 E 또는 인지질 중에서 선택될 수 있다.

[0053] 일 구현예에서, 국소 조성물은 상기 화합물의 경피 확산을 가능하게 하는 염기를 추가로 포함한다. 특히, 이러한 염기는 Excipial Hydrocreme®, Codexial Obase®, Pentravan®, Pentravan® Plus, Phytobase®, Lipovan® 및 플루로닉 레시틴 오르가노겔(PLO: Pluronic Lecithin Organogel), 바람직하게는 Pentravan®, 바람직하게는 Excipial Hydrocreme® 또는 Codexial Obase®를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0054] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 최종 조성물의 중량을 기준으로 0.1 내지 30 중량% 농도, 바람직하게는 10 중량% 농도, 더 바람직하게는 20 중량% 농도의 메피라민을 포함한다.

[0055] 일 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 Excipial Hydrocreme®의 염기 내 최종 조성물의 중량을 기준으로 0.1 내지 30 중량% 농도, 바람직하게는 10 중량% 농도, 더 바람직하게는 20 중량% 농도의 메피라민을 포함한다.

[0056] 하기 실시예는 당업자에게 완전한 개시내용 및 본 발명의 제조 및 사용 방법의 설명을 제공하기 위해 제시되며,

발명자들이 자신의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하려는 것도 아니고 이들은 아래 실험이 수행되는 모든 또는 유일한 실험임을 나타내고자 하는 것도 아니다. 본 발명이 이의 구체적인 구현예를 참조로 하여 설명되긴 하였지만, 당업자는 다양한 변화가 이루어질 수 있고 등가물이 발명의 진정한 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 치환될 수 있음을 이해해야 한다. 이에 더하여, 많은 변형은 특정 상황, 물질, 주제 조성물, 과정, 과정 단계 또는 단계들을 본 발명의 목적, 사상 및 범위에 적응하려고 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 있고자 한다.

도면의 간단한 설명

[0057] **도 1. a)** 증가하는 농도의 메피라민(0 내지 100 μM)의 존재 하에 인간 Nav1.7 전류 트레이스(current trace)의 계통이다. 전류는 -100 mV(상단) 또는 -60 mV(하단)의 유지 전위에서 0 mV까지 50 ms 탈분극 펄스에 의해 유도되었다. 전압 단계는 15초마다 적용되었다. **b)** a에서와 같은 실험으로부터 유도된 메피라민에 의한 인간 Nav1.7 저해에 대한 누적 용량-반응 곡선이다. IC_{50} 값은 -60 mV의 Vh에서 4 ± 0.1 μM(빈 원) 또는 -100 mV의 Vh에서 15.3 ± 0.1 μM(채워진 원)이었다. 각각의 데이터 포인트는 평균 ± SEM이다(n = 4 내지 10). **c)** hNav1.7 전류의 대표적인 I-V 곡선 계통은 세포가 -100 mV의 유지 전위로부터 다양한 전위로 탈분극된 프로토콜(삽입)을 사용하여 기록되었다. **d)** c에서와 같이 실험으로부터 수득된 정규화된 인간 Nav1.7 활성화 곡선이다. 곡선은 1차 볼츠만 관계(n = 16)를 사용하여 적합화되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] **실시예**

[0059] **실시예 1 - 메피라민은 이종성으로 발현된 인간 Nav1.7 채널을 저해한다.**

[0060] 방법

[0061] 인간 배아 신장(HEK) 293T 세포를 Hao *et al.*(Neuron, 2013, 77:899-914)에 기재된 바와 같이 배양하고, 인간 Nav1.7(hNav1.7) 및 녹색 형광 단백질 클론으로 공동-형질주입한 후 48시간째에 기록하였다. 세포내 용액으로 충전되었을 때 2 내지 3 MΩ의 저항을 갖는 보로실리케이트 전극(Harvard Apparatus)을 사용하여 패치 클램프 기록을 수행하였다. 기록은 실온(20℃ 내지 24℃)에서 Axopatch 200B 증폭기(Axon Instruments)를 사용하여 이루어지고, 1 kHz에서 여과되고, 5 내지 20 kHz에서 디지털 샘플링되었다. pClamp 10.2로 데이터 획득을 수행하고, Prism 4 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0062] 전압 클램프 프로토콜의 경우, P/6 프로토콜을 사용하여 전류를 누출-차감하였다. 75% 내지 80% 직렬 저항 보상을 사용하여 전압 오류를 최소화하였다. 세포내 피펫 용액은 (mM): 130 CsCl, 10 Hepes, 8 NaCl, 0.4 NaGTP, 4 MgATP, 1 $MgCl_2$, 1 $CaCl_2$ 및 10 EGTA(CsOH, 약 300 mOsm/l로 pH7.3으로 조정됨)로 구성되었다. 세포외 용액은 감소된 Na+ 농도(mM)를 가졌다: 55 TEACl, 100 수크로스, 30 NaCl, 3 KCl, 2.5 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 10 HEPES, 10 글루코스(pH 7.35, 300 mOsm/l). 메피라민(50 μM, Sigma) 스톡 용액을 증류수에 용해시켰다. 세포를 5 mL/분의 유속으로 배쓰 용액으로 관류시켰다.

[0063] 메피라민에 대한 용량-반응 곡선을 힐(Hill) 방정식으로 적합화하였다: $I/I_{최대} = [M]^{nH}/(IC_{50}{}^{nH} + [M]^{nH})$, 여기서 IC_{50}은 반치 최대 저해 농도(half-maximal inhibitory concentration)이고, nH는 힐 계수이다. 볼츠만 함수를 사용하여 활성화 곡선(G-V)을 적합화하였다: $G/G_{최대} = 1/(1 + \exp^{[(V1/2 - V)/k]})$, 여기서 $G/G_{최대}$는 정규화된 전도도(conductance)이며, $V_{1/2}$은 반치-최대 전도도 활성화 전압(voltage of half-maximum conductance activation)이고, k는 경사 인자(steepness factor)이다. 데이터는 평균 ± SEM으로 제시되었다.

[0064] n이 7 초과이면 데이터를 정규성에 대해 검정한 다음, 본 발명자들은 적절하다면 모수(parametric) 또는 비모수(nonparametric) 통계 검정을 사용하였다. 7 미만의 샘플에 대한 통계 분석은 만-휘트니 비모수 검정(Mann-Whitney non-parametric test) 및 윌콕슨 검정(Wilcoxon's test)을 사용하였다. 둔스 사후검정(Dunns posttest)와 함께 크루스칼-왈리스 검정 또는 분산 검정의 양방향 분석과 뒤이어 본페로니 사후검정(Bonferroni posttest)을 사용하여 행동 검정을 분석하였다. 도면 범례는 특정 실험에 어떤 검정이 사용되었는지 명시한다. $p < 0.05$이면 차이는 유의한 것으로 간주되었다.

[0065] 결과

[0066] 도 1에 도시된 바와 같이, 메피라민은 이종성으로 발현된 인간 Nav1.7 채널을 저해한다. 더욱이, 이들 결과는 메피라민이 히스타민의 부재 하에 그리고 H1 수용체의 부재 하에 HEK 세포에서 Nav1.7 채널을 저해함을 보여주고, 이는 메피라민의 효과가 H1 수용체에 독립적임을 나타낸다.

[0067] **실시예 2 - 메피라민을 이용한 국소 치료는 신경병성 통증을 감소시킨다.**

[0068] 항우울제 또는 항간질제 치료에서 양성 결과가 없고 국소 아미트립틸린(amitriptyline) 또는 국소 암브록솔(ambroxol)의 효과가 없는 신경병증을 앓고 있는 29명의 환자를 일일 2회 메피라민 10% 크림의 적용으로 치료하였다.

[0069] **환자:**

[0070] 환자 1, 남성, 4세, 홍색사지통증

[0071] 환자 2, 여성, 10세, 홍색사지통증

[0072] 환자 3, 남성, 15세, 홍색사지통증

[0073] 환자 4, 남성, 48세, 화학요법-유도 말초 신경병증(CIPN)

[0074] 환자 5, 여성, 57세, 압력 마비 유전성 신경병증(HNPP)

[0075] 환자 6, 여성, 19세, 동통성 신경영양장애

[0076] 환자 7, 여성, 38세, 홍색사지통증

[0077] 환자 8, 남성, 16세, 홍색사지통증

[0078] 환자 9, 여성, 60세, 홍색사지통증

[0079] 환자 10, 남성, 58세, 화학요법-유도 말초 신경병증(CIPN)

[0080] 환자 11, 남성, 80세, 아밀로이드 신경병증

[0081] 환자 12, 여성, 62세, 당뇨병성 신경병증

[0082] 환자 13, 여성, 72세, 항-MAG 신경병증

[0083] 환자 14, 여성, 52세, 비만세포증 유도-신경병증(mastocytosis induced-neuropathy)

[0084] 환자 15, 남성, 66세, 약물-유도 신경병증

[0085] 환자 16, 여성, 69세, 좌골 신경 손상

[0086] 환자 17, 남성, 25세, 지단홍통증

[0087] 환자 18, 남성, 34세, CIPN

[0088] 환자 19, 여성, 75세, CIPN

[0089] 환자 20, 남성, 9세, 외골성 질환과 관련된 신경병증(neuropathy related to exostosing disease)

[0090] 환자 21, 여성, 46세, COVID19-유도 지단홍통증

[0091] 환자 22, 여성, 75세, 방사선-유도 신경총병증(Radiation-induced plexopathy)

[0092] 환자 23, 여성, 65세, 미확인 말초 신경병증(undetermined peripheral neuropathy)

[0093] 환자 24, 여성, 8세, 지단홍통증

[0094] 환자 25, 남성, 15세, 팔꿈치 외상후 신경병증(post-traumatic neuropathy of the elbow)

[0095] 환자 26, 남성, 49세, CIPN

[0096] 환자 27, 여성, 53세, 단순 수포성 표피박리증으로 인한 말초 신경병증(손)(peripheral neuropathy (hands) due to Epidermolysis bullosa simplex)

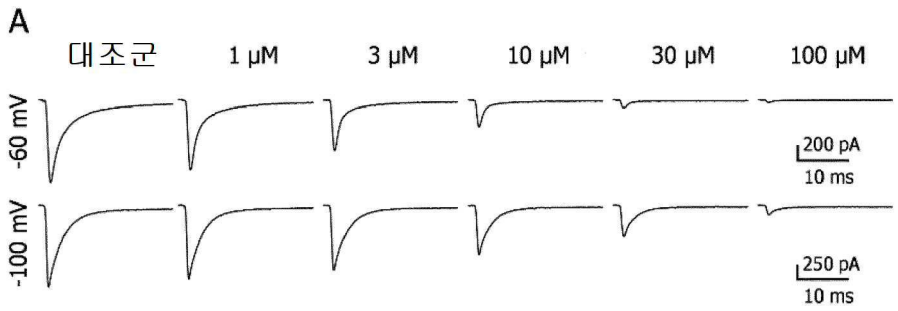
[0097] 환자 28, 여성, 77세, CIPN

[0098] 환자 29, 남성, 76세, CIPN

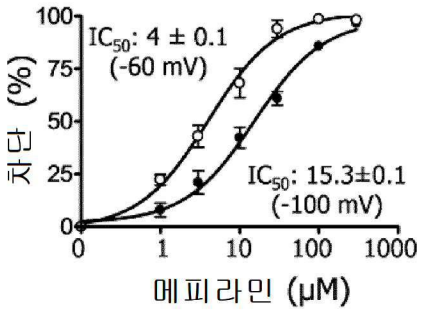
[0099] 시험된 모든 환자에 대해, 7일 이내에 작열감, 얼얼함, 전기 충격 소실을 갖는 신경병성 통증의 극적인 완화, 1개월 내에 얼얼함의 완전한 완화, 및 1개월째에 평균 4점의 감소(0(통증 없음) 내지 10(상상할 수 있는 최악의 통증)의 VAS 통증 점수를 사용)가 관찰되었다. 하루에 수회 피크 작열감을 경험하는 홍색사지통증으로 인한 신경병성 통증을 갖는 8명의 환자에 대해, 통증 피크 동안 국소 메피라민의 적용은 위기가 10분 이내에 사라질 수 있다.

도면

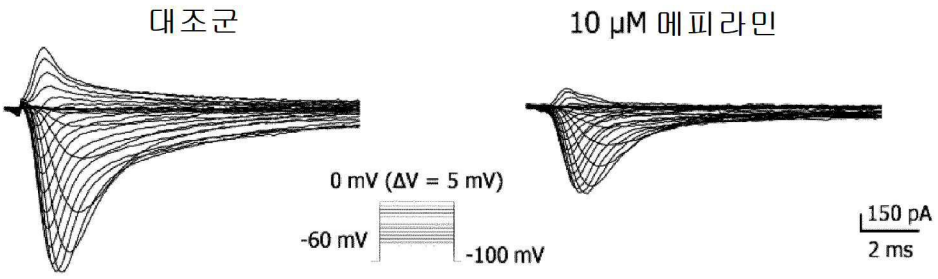
도면1a



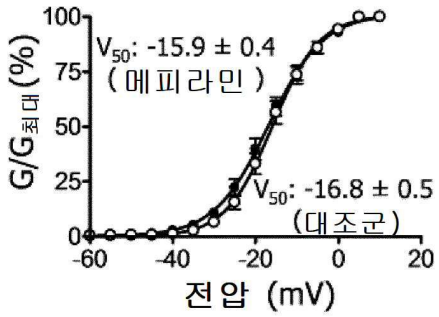
도면1b



도면1c



도면1d


100
75
50
25
0
G/G최대 (%)
V50: -15.9 ± 0.4
(메피라민)
V50: -16.8 ± 0.5
(대조군)
-60
-40
-20
0
20
전압 (mV)