



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0105935
 (43) 공개일자 2013년09월26일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/485</i> (2006.01) <i>A61P 25/04</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7023116(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2009년07월07일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2011-7002665
 원출원일자(국제) 2009년07월07일
 심사청구일자 2011년02월01일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년08월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/058630</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/003963
 국제공개일자 2010년01월14일</p> <p>(30) 우선권주장
 08159802.1 2008년07월07일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 유로-셀티큐 에스.에이.
 룩셈부르크 엘-1653 룩셈부르크 샤를 드 골 아브
 뉘 2</p> <p>(72) 발명자
 호프, 미카엘
 독일 65520 바트 캄페르크 딜렌부르거 슈트라쎄
 17
 라이엔데커, 페트라
 독일 35619 브라운펠스 노이티차이너 슈트라쎄 7
 체</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 양영환</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **요폐의 치료를 위한 아편유사제 길항제의 용도**

(57) 요약

본 발명은 요폐의 치료를 위한 아편유사제 길항제의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하나 이상의 아편유사제 (opioid) 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 요폐의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아편유사제 길항제가 날록손 (naloxone), 날트렉손 (naltrexone), 날부핀 (nalbuphine) 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 아편유사제 길항제가 날록손 히드로클로라이드인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 즉시 방출 투여형인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 제어 방출 투여형인 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 매트릭스를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 코팅을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 투여형이 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 유럽 약전 패들 시험에 따라 측정시 상기 투여형이 다음과 같은 속도로 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방출하는 것인 제약 조성물:

- 15분째에 10 내지 30 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 1시간째에 30 내지 50 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 2시간째에 45 내지 65 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 4시간째에 60 내지 85 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 7시간째에 70 내지 95 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염, 및
- 10시간째에 80 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 하나 이상의 추가 제약 활성 물질을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 추가 제약 활성 물질이 아편유사제 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 추가 제약 활성 물질이 옥시코돈 (oxycodone), 모르핀 (morphine), 히드로모르폰 (hydromorphone), 옥시모르폰 (oxymorphone) 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 군으로부터 선택된 것

인 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 추가 제약 활성 물질이 옥시코돈 히드로클로라이드인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 유일한 제약 활성 물질로서의 날록손 히드로클로라이드 및 옥시코돈 히드로클로라이드를 1:2의 중량비로 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 14

요폐의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 아편유사제 길항제가 날록손, 날트렉손, 날부핀 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함하는 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 아편유사제 길항제가 날록손 히드로클로라이드인 용도.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 즉시 방출 투여형인 용도.

청구항 18

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 제어 방출 투여형인 용도.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 매트릭스를 포함하는 것인 용도.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 코팅을 포함하는 것인 용도.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 유럽 약전 패들 시험에 따라 측정시 상기 투여형이 다음과 같은 속도로 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방출하는 것인 용도:

- 15분째에 10 내지 30 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 1시간째에 30 내지 50 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 2시간째에 45 내지 65 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 4시간째에 60 내지 85 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 7시간째에 70 내지 95 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염, 및
- 10시간째에 80 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염.

청구항 22

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 하나 이상의 추가 제약 활성 물질을 포함하는 것인 용도.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 추가 제약 활성 물질이 아편유사제인 용도.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 추가 제약 활성 물질이 옥시코돈, 모르핀, 히드로모르폰, 옥시모르폰 또는 이들의 제약 상 허용되는 염을 포함하는 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 추가 제약 활성 물질이 옥시코돈 히드로클로라이드인 용도.

청구항 26

제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 유일한 제약 활성 물질로서의 날록손 히드로클로라이드 및 옥시코돈 히드로클로라이드를 1:2의 중량비로 포함하는 것인 용도.

청구항 27

적어도 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며 제어 방출 투여형인, 요폐를 유발하는 아편유사제-기반 통증 요법을 달리 중단해야 하는 환자에서 통증을 치료하기 위한 경구 제약 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 포함하는 제약 조성물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 옥시코돈 및 날록손 또는 이들의 히드로클로라이드 염을 2:1의 중량비로 포함하는 제약 조성물.

청구항 30

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단위 용량 당 5 내지 160 mg의 양으로, 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단위 용량 당 2.5 내지 80 mg의 양으로 포함하는 제약 투여형.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 즉시 방출 투여형인 제약 조성물.

청구항 32

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 제어 방출 투여형인 제약 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 매트릭스를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 코팅을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 유럽 약전 패들 시험에 따라 측정시 상기 투여형이 다음과 같은 속도로 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방출하는 것인 제약 조성물:

15분째에 10 내지 30 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
 1시간째에 30 내지 50 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
 2시간째에 45 내지 65 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
 4시간째에 60 내지 85 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
 7시간째에 70 내지 95 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염, 및
 10시간째에 80 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염; 및
 15분째에 10 내지 30 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
 1시간째에 30 내지 50 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
 2시간째에 45 내지 65 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
 4시간째에 60 내지 85 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
 7시간째에 70 내지 95 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염, 및
 10시간째에 80 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염.

청구항 36

요폐를 유발하는 아편유사제-기반 통증 요법을 달리 중단해야 하는 환자에서 통증을 치료하기 위한 제어 방출 투여형인 경구 제약 조성물의 제조에 있어서, 적어도 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 조성물이 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 포함하는 것인 용도.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 조성물이 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 2:1의 중량비로 포함하는 것인 용도.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단위 용량 당 5 내지 160 mg의 양으로, 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단위 용량 당 2.5 내지 80 mg의 양으로 포함하는 것인 용도.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 즉시 방출 투여형인 용도.

청구항 41

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 제어 방출 투여형인 용도.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 매트릭스를 포함하는 것인 용도.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 제어 방출 투여형이 제어 방출 코팅을 포함하는 것인 용도.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여형이 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손

또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고, 유럽 약전 패들 시험에 따라 측정시 상기 투여형이 다음과 같은 속도로 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방출하는 것인 용도:

- 15분째에 10 내지 30 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
- 1시간째에 30 내지 50 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
- 2시간째에 45 내지 65 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
- 4시간째에 60 내지 85 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염,
- 7시간째에 70 내지 95 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염, 및
- 10시간째에 80 중량%의 옥시코돈 또는 그의 상기 염; 및
- 15분째에 10 내지 30 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 1시간째에 30 내지 50 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 2시간째에 45 내지 65 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 4시간째에 60 내지 85 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,
- 7시간째에 70 내지 95 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염, 및
- 10시간째에 80 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 요폐의 치료를 위한 아편유사제 (opioid) 길항제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 요폐는, 상당한 수의 환자가 앓고 있으며 다양하고 종종 무관한 기저 요인으로부터 발생하는 병태이다.
- [0003] 요폐는 단속적 배뇨, 복압 배뇨 (straining), 급뇨 및 불완전 배뇨를 수반하는 요류 감소의 증상으로 정의된다. 급성 및 만성 요폐는 구분되어야 한다.
- [0004] 요폐는 요급 또는 범람 실금을 유발할 수 있다. 요폐는 복부 팽만 및 통증을 초래할 수 있다. 장기간의 요폐는 요로 감염 (UTI)을 일으키는 경향이 있고, 방광압을 증가시켜 폐쇄성 요로병증을 유발할 수 있다. 따라서, 만성 요폐의 결과에는 방광 결석의 발생, 배뇨근 긴장의 소실, 수신증, 배뇨근 비대증 및 방광벽내 계실이 포함될 수 있다. 특히 급성 요폐는 매우 고통스러울 수 있다.
- [0005] 여러가지 요인, 질환, 병태는 요폐 발생의 원인으로 작용할 수 있다. 이들은, 예를 들어 양성 전립선 비대증, 전립선암 또는 여타 골반암, 요도 판막 이상과 같은 선천성 이상, 배뇨근 실조, 할례, 방광 손상, 요도 폐쇄, 배뇨공포증 (paruresis), 분변 매복, 급성 또는 만성 전립선염, 방광내 혈병, 후굴 임신 자궁, 척수 마취 또는 수술후 병태, 척수 손상, 요도 파열, 항문 통증, 요로 결석일 수 있다. 또한, 항콜린제, 항우울제, 아편유사제와 같은 약물이 신경계 및 평활근에서의 작용을 통해 요폐를 일으킬 수 있다.
- [0006] 신장 기능이 정상일 수 있어도 요폐가 종종 발생하며, 이때 소변이 생성되어도 배출될 수 없다. 따라서, 그 치료적 목표는 소변의 생성을 증가시키는 것이 아니라 소변의 배출을 용이하게 하는 것이다.
- [0007] 급성 및 만성 요폐의 치료법은 다양할 수 있다. 급성 요폐의 경우, 요도 또는 치골위 방광절개술을 통한 방광내 카테터 삽입이 우선적인 치료적 개입일 수 있다. 예를 들어 전립선 비대증에 기초한 만성 요폐의 경우, 알파 리덕타제 억제제와 같은 약제 치료, 또는 개복 전립선절제술 또는 경요도 절제술 (TURP)을 통한 전립선의 수술적 절제가 최선일 수 있다.
- [0008] 이러한 원리들은 일반적인 치료 경로로 확립되었지만, 치료 옵션은 다양할 수 있으며 요폐의 다양한 병리생리학적 요인에 따라 적합화되어야 한다. 언급된 바와 같이, 요폐에 사용되는 약제는, 예를 들어 알파 1 수용체 차단제 (독사조신, 프라조신, 페녹시벤즈아민, 펜톨라민, 탐솔로신, 알푸조신 및 테트라조신) 또는 5 알파 리덕타제 억제제 (피나스테리드, 두타스테리드)이다. 아편유사제-유발성 요폐의 경우에는 이용가능한 특정 치료법이

존재하지 않는다.

[0009] 추가적인 제약 투여형 및 치료 요법에 대한 지속적인 요구는 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 한 목적은 인간에서의 요폐 치료가 가능한 신규 제약 투여형을 제공하는 것이다.
- [0011] 또한, 요폐의 치료를 위한 공지된 제약 제제의 신규 용도를 제공하는 것이 목적이다.
- [0012] 본 발명의 또다른 목적은 인간에서 요폐를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 다음 기재로부터 명백해질 상기 및 여타 목적은 독립 청구항의 주제 사항에 의해 달성된다. 본 발명의 바람직한 실시양태 중 일부는 종속 청구항의 주제 사항이다.
- [0014] 한 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 요폐의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0015] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 요폐의 치료를 위한 제약 조성물의 제조에 있어서 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0016] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여함으로써 요폐를 앓는 인간을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0017] 본 발명에 따라 사용될 수 있고/거나 제조될 수 있는 제약 조성물은 바람직하게는, 날록손 (naloxone), 메틸날트렉손, 날트렉손 (naltrexone) 또는 날부핀 (nalbuphine)을 포함하는 군으로부터 선택된 아편유사제 길항제를 포함한다.
- [0018] 바람직하게는, 아편유사제 길항제는 날록손이다. 날록손의 바람직한 제약상 허용되는 염은 날록손 히드로클로라이드이다.
- [0019] 특히 바람직한 실시양태는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예컨대, 히드로클로라이드 염)을 유일한 아편유사제 길항제 또는 심지어 유일한 제약 활성 물질로서 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0020] 본 발명에 따른 제약 조성물은 비-아편유사제-유발성 요폐의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0021] 본 발명에 따른 제약 조성물은 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 즉시 또는 제어된 방식으로 방출할 수 있다.
- [0022] 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제어 방출 제약 조성물은 즉시 방출을 위해 제제화된 약 30% 이하의 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있으나, 제어 방출 투여형으로 분류될 수 있다.
- [0023] 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제어 방출 제약 조성물은 제어 방출 특성을 제공하기 위한 매트릭스 및/또는 코팅을 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명에 따른 제약 조성물은 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염에 더하여 추가의 제약 활성 물질을 포함할 수 있다. 특히 환자가 앓는 요폐가 중등증 내지 중증 통증을 유발하는 경우, 상기 물질에는 바람직하게는 아편유사제 진통제 또는 그의 제약상 허용되는 염이 포함될 수 있다. 아편유사제 진통제는 바람직하게는, 옥시코돈 (oxycodone), 모르핀, 히드로모르폰, 옥시모르폰, 부프레노르핀, 노르옥시모르폰, 트라마돌 등을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0025] 바람직한 추가의 제약 활성 물질은 옥시코돈이다. 그의 바람직한 제약상 허용되는 염은 옥시코돈 히드로클로라이드이다.
- [0026] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 투여형은 날록손 히드로클로라이드 및 옥시코돈 히드로클로라이드를 1:2의 중량비로 포함한다. 바람직하게는, 투여형은 앞서 언급된 활성 물질을 유일한 제약 활성 물질로서 포함한다.
- [0027] 본 발명에 따른 제약 조성물은 바람직하게는 경구 적용을 위해 제제화될 수 있다. 따라서, 이들은 액제, 정제,

환제, 캡슐, 과립, 스페로이드형 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 제약 투여형은 다중미립자 투여형일 수 있다.

[0028] 본 발명의 또다른 실시양태는, 적어도 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며 제어 방출 투여형인, 요폐를 유발하는 아편유사제-기반 통증 요법을 중단해야 하는 환자에서 통증을 치료하기 위한 경구 제약 조성물에 관한 것이다.

[0029] 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 포함한다.

[0030] 한 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 2:1의 중량비로 포함한다.

[0031] 조성물은 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예컨대, 히드로클로라이드 염) 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예컨대, 히드로클로라이드 염)을 유일한 제약 활성 물질로서 포함할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0032] 본 발명의 발명자들은, 활성 물질인 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 포함하는 제어 방출 조성물의 형태로 날록손을 경구 투여하면 아편유사제-유발성 요폐가 유의하게 감소된다는 점을 발견하였다. 이러한 발견에 기초하여, 본 발명은 인간 환자에서 비-아편유사제-유발성 요폐를 비롯한 요폐의 치료를 위한 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0033] 앞서 언급된 바와 같은 특정 측면 및 몇몇 바람직한 실시양태를 보다 상세하게 기술하기에 앞서, 각 맥락에 의해 달리 명시되지 않는다면, 제공된 하기 정의는 본 명세서 전체에 걸쳐 주어진 의미를 갖는다.

[0034] 이하에 예시적으로 기술된 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 제한(들)의 임의의 요소(들)의 부재 하에 적합하게 실시될 수 있다.

[0035] 본 발명은 특정 실시양태와 관련하여 기술될 것이나, 본 발명이 그에 제한되지는 않으며 특허청구범위에 의해서만 제한된다.

[0036] 용어 "포함하는"이 본 명세서 및 특허청구범위에서 사용되는 경우, 이 용어는 다른 요소를 배제하지는 않는다. 본 발명의 목적상, 용어 "이루어진"은 용어 "포함하는"의 바람직한 실시양태이다. 또한, 이하에서 한 군이 적어도 특정 개수의 실시양태를 포함하도록 정의되는 경우, 이는 한 군이 바람직하게는 이들 실시양태만으로 이루어짐을 개시하는 것으로 이해해야 한다.

[0037] 단수 명사의 언급시에 부정관사 또는 정관사 (즉, "a", "an" 또는 "the")가 사용되는 경우, 이는 달리 구체적으로 서술되지 않는다면 그 명사의 복수형을 포함한다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "약" 및 "대략"은 해당 특징부의 기술적 효과를 여전히 보장할 것으로 당업자가 이해하는 정확성 구간을 나타낸다. 이 용어는 통상적으로, 표시된 수치로부터 ±10%, 바람직하게는 ±5%의 편차를 나타낸다.

[0038] 앞서 이미 언급된 바와 같이, 본 발명은 하나 이상의 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 요폐의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0039] 본 발명에 따르면, "아편유사제 길항제"는 아편유사제 효능제 (아편유사제 진통제로도 지칭됨)의 작용에 대항하는 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 WHO의 ATC 분류에서도 찾아볼 수 있다. 본 발명에 따른 아편유사제 길항제는 날록손, 날트렉손, 날메메펜, 날로르펜, 날부핀, 날록소나진, 메틸 날트렉손, 케틸시클라조센, 노르베 날토르피넨, 날트렌돌, 6-β-날록솔 및 6-β-날트록손을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 아편유사제 길항제는 날록손이다.

[0040] 아편유사제 길항제 또는 이하 언급되는 다른 제약 활성 물질 중 임의의 것은 본 발명의 제약 투여형 중에 유리 염기로서 존재할 수 있다. 그러나, 아편유사제 길항제 또는 이하 언급되는 다른 제약 활성 물질 중 임의의 것은 그의 제약상 허용되는 염의 형태로도 존재할 수 있다. 이러한 염에는, 예를 들어 히드로클로라이드 염, 술페이트 염, 비술페이트 염, 타르트레이트 염, 니트레이트 염, 시트레이트 염, 비타르트레이트 염, 포스페이트 염, 말레이트 염, 말레에이트 염, 히드로브로마이드 염, 히드로요오다이드 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염 등이 포함된다. 또한, 이하 언급되는 제약 활성 물질은 리튬, 나트륨 및 칼륨을 비롯한 알칼리 금속의 금속 염과 같은 염기 부가염으로서 존재할 수 있다. 물론, 제약 활성 물질은 유리 염기의 유도체의 형태로도 존재할 수 있다. 이러한 유도체에는, 예를 들어 에스테르가 포함된다.

- [0041] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 날록손 히드로클로라이드를 아편유사제 길항제로서 사용한다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약 투여형에는 아편유사제 길항제, 바람직하게는 날록손, 보다 바람직하게는 날록손 히드로클로라이드가 유일한 제약 활성 물질로서 사용된다.
- [0042] 제약 투여형은 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 제약 부형제 및 그 제조 방법은 본 발명에 따른 제약 투여형에 특정 방출 특성을 부여하도록 선택될 수 있다. 본 발명에 따른 제약 투여형은 방출 특성에 따라 즉시 방출 투여형 또는 제어 방출 투여형으로 분류될 수 있다.
- [0043] 통상적으로, 용어 "즉시 방출 투여형"은 투여후 30분 내에 약 70 중량%의 제약 활성 물질, 예컨대 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방출하는 제약 투여형을 기술하기 위해 사용된다. 방출은 통상적으로, 유럽 약전 패들 시험 (50 rpm, 900 ml 0.1 N HCl (pH 1.2), 270 nm에서의 UV 검출 이용)을 이용하여 측정한다.
- [0044] 통상적으로, 용어 "제어 방출 투여형"은, 제약 투여형이 즉시 방출 (IR) 제약 투여형이 아니며 연장된 치료적 활성이 달성되도록, 앞서 언급된 시간보다 긴 기간에 걸쳐 투여형으로부터 활성 물질(들)을 방출하는 것을 강조하기 위해 사용된다. 이러한 경우, 제어 방출 투여형은 "지속 방출 투여형"으로도 지칭된다.
- [0045] 따라서, 용어 "제어 방출" 및 "지속 방출"은 연장된 기간에 걸쳐 투여형으로부터 제약 활성 화합물을 방출하는 것을 나타낸다. 일반적으로, 본 발명의 맥락에서 제어 방출 투여형은 본원에 언급된 바와 같은 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 추가의 제약 활성 물질 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제약 투여형으로부터 4시간 이상의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 의미한다. 바람직하게는, 투여형으로부터의 제약 활성 물질 방출은 6시간 이상, 8시간 이상, 10시간 이상, 12시간 이상 또는 14시간 이상의 기간에 걸쳐 진행될 수 있다.
- [0046] 앞서 언급된 유럽 약전 패들 시험은 활성 물질(들)의 방출을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 시험관내 방출 데이터의 맥락에서 유럽 약전 패들 시험이 언급되는 경우, 이는 측정된 데이터의 평가 방법이 약전에 언급되어 있더라도 측정 방법만을 의미할 뿐, 어떠한 방식으로든 그러한 평가를 의미하지는 않는다. 따라서, 표시된 방출 값은 달리 명시되지 않는다면, 그러한 측정값의 평균값을 나타내지 않는다.
- [0047] 본 발명에 따른 제어 방출 제약 투여형은, 즉시 방출 투여형에 비해 감소된 빈도로 투여될 수 있도록 제약 활성 물질을 연장된 기간에 걸쳐 방출할 수 있다. 본 발명에 따른 제어 방출 제약 제제는 투여 빈도에 따라, 3회/일, 2회/일 또는 1회/일 투여형으로 분류될 수 있다. 2회/일 또는 1회/일 투여형이 바람직하다.
- [0048] 용어 "제어 방출 제약 투여형"은 위와 같은 투여형을 나타내는 것으로 이해해야 한다. 이에 따라, 제어 방출을 제공하는 투여형의 분류는 완전한 투여형의 시험관내 방출 데이터에 기초하여 결정되어야 한다. 따라서, 투여형이 앞서 언급되고 이하에서 보다 상세하게 기술되는 바와 같이 연장된 기간에 걸쳐 활성 물질(들)을 방출하는 경우, 이것이 즉시 방출 특성을 제공하도록 제제화된 일부 제약 활성 물질(들)을 추가로 포함하더라도 상기 투여형이 제어 방출 투여형인 것으로 간주될 것이다. 통상적으로, 즉시 방출을 위해 제제화될 수 있는 투여형 내에 포함된 제약 활성 물질의 양은 30% 이하일 수 있으며, 이때 전체 투여형은 여전히 제어 방출 투여형으로 분류된다. 즉시 방출 상은 치료적 효과의 신속한 달성을 가능하게 할 수 있는 한편, 제어 방출 부분은 순수한 즉시 방출 투여형의 경우보다 긴 기간에 걸쳐 치료적 효과가 유지되도록, 연장된 기간에 걸쳐 활성 물질이 방출되게 할 것이다.
- [0049] 제어 방출 특성은 다양한 제제화 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0050] 예를 들어, 제약 투여형은, 투여형의 지속 방출 특성을 달성하기 위해 제약 활성 물질이 매립된 제어 방출 매트릭스를 포함할 수 있다.
- [0051] 또다른 실시양태에서, 제약 투여형의 제어 방출 특성을 달성하기 위해 코팅 접근법이 이용될 수 있다.
- [0052] 물론, 활성 물질의 제어 방출의 달성을 위한 접근법들, 즉 매트릭스의 사용 또는 코팅의 사용이 조합될 수도 있다. 당업자는 또한, 예를 들어 삼투압 구동 제어 방출 투여형을 비롯한 투여형의 지속 방출을 달성하기 위한 다른 기술적 접근법을 알고 있다.
- [0053] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에는, 예를 들어 길항제 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 제어 방출을 달성하기 위한 매트릭스를 포함하는 제약 투여형이 고려된다. 이를 위해, 제어 방출 매트릭스는 투여형 내에 존재하는 실질적인 양의 아편유사제 길항제를 포함할 수 있다. 통상적으로, 제어 방출 매트릭스 시스템이 사용되는 경우, 아편유사제 길항제와 같은 제약 활성 물질이 매트릭스-형성 물질 전체에 걸쳐 분산될 것이다.

- [0054] 매트릭스-형성 물질은 침식 매트릭스, 확산 매트릭스, 또는 침식 및 확산 매트릭스의 특성이 조합된 매트릭스 시스템을 달성하도록 선택될 수 있다. 제어 방출 매트릭스에 포함되기에 적합한 물질에는 다음 물질들이 포함된다.
- [0055] (a) 친수성 또는 소수성 중합체, 예컨대 검, 셀룰로스 에테르, 아크릴 수지 및 단백질 유래 물질. 이들 중합체 중에서 셀룰로스 에테르, 특히 알킬셀룰로스가 바람직하다. 제제는 1 중량% 내지 80 중량%의 1종 이상의 친수성 또는 소수성 중합체를 편리하게 함유할 수 있다.
- [0056] (b) 소화가능한 장쇄 (C_8 - C_{50} , 특히 C_{12} - C_{40})의 치환 또는 비치환 탄화수소, 예컨대 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세롤 에스테르, 미네랄 및 식물성 오일 및 왁스. 25 내지 90 °C의 용점을 갖는 탄화수소가 바람직하다. 이들 장쇄 탄화수소 물질 중에서 지방 (지방족) 알콜이 바람직하다. 제제는 60 중량% 이하의 1종 이상의 소화가능한 장쇄 탄화수소를 편리하게 함유할 수 있다.
- [0057] (c) 폴리알킬렌 글리콜. 제제는 60 중량% 이하의 1종 이상의 폴리알킬렌 글리콜을 적절하게 함유할 수 있다.
- [0058] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 제약 투여형에는 제약 투여형으로부터 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 지속 방출을 달성하기 위한 확산 매트릭스가 사용될 것이다.
- [0059] 이를 위해, 확산 매트릭스는 소수성 중합체 및/또는 C_{12} - C_{36} 지방 알콜로부터 제조될 수 있다.
- [0060] 소수성 중합체의 경우, 소수성 셀룰로스 에테르, 특히 에틸 셀룰로스를 사용하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0061] 지방 알콜의 경우, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸스테아릴, 세틸 및/또는 세틸알콜을 사용하는 것이 바람직하게 고려될 것이다. 스테아릴 알콜을 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0062] 특히 바람직한 실시양태는 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제어 방출 특성이 소수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스, 및 지방 알콜로부터 제조된 확산 매트릭스에 의해 제공되는 제약 투여형에 관한 것이다. 예를 들어, 앞서 언급된 에틸 셀룰로스 및 스테아릴 알콜의 조합으로부터 제조될 수 있는 본 발명의 몇몇 바람직한 실시양태의 매트릭스는, 실질적으로 비-팽윤성의 확산 매트릭스일 것이다.
- [0063] 용어 "실질적으로 비-팽윤성의 확산 매트릭스"는 매트릭스가 실질적으로 비-침식성일 것이라는 점, 즉 유체와 접촉시 매트릭스의 크기가 유의하게 증가하지 않을 것임을 의미한다. 통상적으로, 실질적으로 비-팽윤성의 확산 매트릭스의 부피는 수용액과 접촉시 최대 100%까지, 바람직하게는 최대 75%까지, 보다 바람직하게는 최대 50%까지, 보다 더 바람직하게는 최대 25%까지, 가장 바람직하게는 최대 10%까지 또는 최대 5%까지 부피 증가할 것이다.
- [0064] 소수성 중합체 (소수성 셀룰로스 에테르 (예컨대, 에틸 셀룰로스)가 제어 방출 (비-팽윤성) 확산 매트릭스를 제공하는 성분들 중 유일한 성분 또는 한 성분으로서 바람직함)를 포함하는 소수성 중합체를 포함하는 제약 투여형의 경우, 5 내지 20 중량%, 바람직하게는 6 내지 15 중량%, 보다 바람직하게는 7 내지 10 중량%의 양의 상기 중합체가 사용될 것이다. 백분율은 제약 투여형의 총 중량을 기준으로 한 매트릭스-형성 물질의 양을 나타낸다.
- [0065] 제어 방출 확산 매트릭스를 제공하는 성분들 중 유일한 성분 또는 한 성분으로서 지방 알콜을 포함하는 제약 투여형의 경우, 매트릭스 중에 10 내지 40 중량%, 바람직하게는 15 내지 35 중량%, 보다 바람직하게는 17 내지 25 중량%의 양의 지방 알콜이 사용될 것이다. 상기 백분율은 또한, 투여형의 총 중량을 기준으로 한 지방 알콜의 양을 나타낸다.
- [0066] 또한, 당업자는 제어 방출 매트릭스가 다른 제약상 허용되는 성분 및 제약 분야에서 통상적인 부형제, 예컨대 희석제, 윤활제, 충전제, 결합제, 유동제, 착색제, 향미제, 계면활성제, pH-조정제, 점착방지제도 함유할 수 있음을 알고 있다. 전형적으로, 이러한 부형제는 제약 투여형의 전체 방출 거동에 실질적인 영향을 미치지 않을 것이다.
- [0067] 충전제의 전형적인 예로는 락토스, 글루코스, 사카로스, 전분 및 그의 가수분해물, 미정질 셀룰로스, 칼슘 수소 포스페이트와 같은 칼슘 염 등이 포함된다. 과립화 보조제에는 특히 포비돈이 포함된다. 유동제 및 윤활제에는 특히 고분산 실리카, 탈크, 마그네슘 옥사이드 및 마그네슘 스테아레이트가 포함된다. 매트릭스-기반 투여형에는, 예를 들어 코스메틱 코팅이 포함될 수 있다.
- [0068] 앞서 언급된 바와 같이, 제약 투여형의 제어 방출 특성은 투여형으로부터의 활성 물질 방출을 제어하는 필름 코

팅에 의해서도 달성될 수 있다. 이를 위해, 제약 투여형은 아편유사제 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 결합되는 담체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 네파레일 비드, 당 비드 등 (제약 활성 물질이 이들 위에 또는 이들 내에 배치됨)이 사용될 수 있다.

[0069] 이에 따라, 상기 활성 물질-결합 담체는 제어 방출 특성을 제공하는 코팅으로 오버코팅될 수 있다. 적합한 제어 방출 코팅 물질에는 셀룰로스 에테르 및/또는 아크릴 중합체 수지와 같은 소수성 중합체가 포함된다. 에틸 셀룰로스가 바람직할 수 있다.

[0070] 제어 방출 코팅은 다른 성분, 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 친수성 중합체를 포함하는 친수성 물질을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 코팅의 제어 방출 특성의 조정을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 HPMC의 경우, 물질은 공극 형성제로 기능할 수 있다. 물론, 코팅은 추가의 제약상 허용되는 부형제도 포함할 수 있다.

[0071] 연장 방출을 제공하기 위한 코팅이 사용되는 제어 방출 투여형은 코팅 위에 즉시 방출 상의 활성 물질을 포함할 수 있으며, 통상적으로 여전히 제어 방출 투여형으로 분류될 수 있다.

[0072] 또한, 당업자는 앞서 언급된 바와 같은 제어 방출 매트릭스 및 코팅뿐만 아니라 전체로서의 제약 투여형도 앞서 언급된 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0073] 앞서 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 제약 투여형은 요폐의 치료를 위해 사용될 수 있다. 요폐는 다양하고 어떤 경우에는 무관한 기저 요인으로부터 발생할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 제약 투여형은 비-아편유사제-유발성 요폐의 치료를 위해 사용된다.

[0074] 요폐는 방광 기능이상 및 배경기술 섹션에 언급된 바와 같은 여타 기저 요인으로부터 발생할 수 있다.

[0075] 앞서 언급된 바와 같이, 바람직한 아편유사제 길항제는 날록손일 수 있다. 본 발명에 따른 제제에서 사용되는 아편유사제 길항제의 바람직한 제약상 허용되는 염은 날록손 히드로클로라이드일 수 있다.

[0076] 통상적으로, 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염은 투여형 중에서 약 1 내지 약 80 mg, 약 1 내지 약 40 mg, 바람직하게는 약 2 mg, 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg의 날록손 히드로클로라이드에 해당하는 양으로 사용될 수 있다. 이러한 양은 투여형 중의 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예컨대, 날록손 히드로클로라이드)의 양을 나타낸다. 투여형은 여러개로 투여될 수 있기 때문에, 날록손 또는 그의 염의 투여량은 높을 수 있다.

[0077] 바람직하게는, 본 발명에 따른 투여형은 제어 방출 투여형일 것이며, 경구 투여를 위해 제제화될 것이다.

[0078] 특히 바람직한 실시양태는 단위 용량 당 1 내지 40 mg의 날록손 히드로클로라이드를 포함하며 경구 투여를 위해 제제화된, 요폐의 치료를 위한 제어 방출 제약 제제에 관한 것이다.

[0079] 가장 바람직한 실시양태 중 하나에서, 본 발명은 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 단위 용량 당 2.5 내지 20 mg의 날록손 히드로클로라이드에 해당하는 양으로 포함하며, 유럽 약전 패들 시험 (50 rpm, 900 ml 0.1 N HCl (pH 1.2), 270 nm에서의 UV 검출 이용)에 따라 측정시 다음과 같은 시험관내 용해 속도에 따라 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 방출하는, 요폐의 치료를 위한 제어 방출 경구 제약 투여형에 관한 것이다:

[0080] 15분째에 10 내지 30 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,

[0081] 1시간째에 30 내지 50 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,

[0082] 2시간째에 45 내지 65 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,

[0083] 4시간째에 60 내지 85 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,

[0084] 7시간째에 70 내지 95 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염, 및

[0085] 10시간째에 80 중량% 이상의 날록손 또는 그의 상기 염.

[0086] 또다른 실시양태에서, 제약 투여형은 미국 약전 배스킷 (Basket) 방법 (pH 1.2, 270 nm에서의 UV 검출 이용)에 따라 측정시 다음과 같은 시험관내 용해 속도를 나타낼 수 있다:

[0087] 15분째에 15 내지 30 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,

[0088] 2시간째에 45 내지 70 중량%의 날록손 또는 그의 상기 염,

- [0089] 7시간째에 80 중량% 이상의 날록손 또는 그의 상기 염, 및
- [0090] 12시간째에 90 중량% 이상의 날록손 또는 그의 상기 염.
- [0091] 요폐는 일반적으로, 요폐를 앓는 환자에게 고통스러운 병태이기 때문에, 아편유사제 진통제를 추가의 제약 활성 물질로서 포함시키는 것이 고려될 수 있다. 물론, 그의 제약상 허용되는 염도 추가의 제약 활성 물질로서 사용할 수 있다.
- [0092] 용어 "아편유사제 효능제"는 당업계에서 공지된 바와 같이 사용된다. 본 발명의 목적상, 이 용어는 용어 "아편유사제 진통제"와 동등한 것으로 간주될 것이다. 통상적으로, 제약 활성 물질이 세계 보건 기구 (WHO)의 해부학적 치료학적 화학적 분류 (ATC 분류)에 따라 아편유사제 진통제의 N02A 군에 속하는 경우, 이는 아편유사제 진통제 또는 아편유사제 효능제로 간주될 것이다. 바람직하게는, 아편유사제 효능제는 모르핀, 옥시코돈, 히드로 모르폰, 프로폭시펜, 니코모르핀, 디히드로코데인, 디아모르핀, 파파베레툼, 코데인, 에틸모르핀, 페닐피페리딘 및 그의 유도체, 메타돈, 엑스트로프로폭시펜, 부프레노르핀, 펜타조신, 티리딘, 트라마돌, 히드로코돈을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 본 발명에 따른 사용가능한 진통제의 추가적인 예는 메페리딘, 옥시모르폰, 알파프로딘, 아닐레리딘, 텍스트로모라미드, 메토폰, 레보르파놀, 페나조신, 에토헤타진, 프로피람, 프로파돌, 페남프로미드, 티암부텐, 풀코데인, 코데인, 디히드로코데인, 펜타닐, 3-트랜스-디메틸아미노-4-페닐-4-트랜스-카르브에톡시- Λ' -시클로헥센, 3-디메틸아미노-0-(4-메톡시페닐-카르바모일)-프로피오페논 옥심, (-) β -2'-히드록시-2,9-디메틸-5-페닐-6,7-벤조모르판, (-)2'-히드록시-2-(3-메틸-2-부테닐)-9-메틸-5-페닐-6,7-벤조모르판, 피리니트라미드, (-) α -5,9-디에틸-2' 히드록시-2-메틸-6,7-벤조모르판, 에틸 1-(2-디메틸아미노에틸)-4,5,6,7-테트라히드로-3-메틸-4-옥소-6-페닐-인돌-2-카르복실레이트, 1-벤조일메틸-2,3-디메틸-3-(m-히드록시-페닐)-피페리딘, N-알릴-7 α -(1-R-히드록시-1-메틸부틸)-6,14-엔도-에타노테트라히드로노르오리파빈, (-)2'-히드록시-2-메틸-6,7-벤조모르판, 노르아실메타돌, 페노페리딘, α -d1-메타돌, α -1-메타돌, β -d1-아세틸메타돌, α -1-아세틸메타돌 및 β -1-아세틸메타돌이다. 본 발명에 따른 바람직한 아편유사제 효능제는 옥시코돈, 히드로코돈, 히드로모르폰, 모르핀, 코데인, 디히드로코데인, 옥시모르폰 및 펜타닐이다. 아편유사제 효능제로는 옥시코돈이 특히 바람직할 수 있다.
- [0093] 특히 바람직한 제약상 허용되는 염은 옥시코돈 히드로클로라이드이다.
- [0094] 당업자는, 아편유사제 효능제가 요폐로 인한 통증을 치료하면서 요폐가 아편유사제 처치로부터의 부작용으로 나타나는 것을 방지할 수 있도록 아편유사제 효능제의 양을 선택하고 아편유사제 효능제 및 길항제의 비율을 선택하는 것을 알 것이다.
- [0095] 통상적으로, 옥시코돈이 추가의 제약 활성 물질로서의 아편유사제 진통제로 사용되는 경우, 이는 단위 용량 당 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 또는 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드에 해당하는 양으로 포함될 것이다.
- [0096] 아편유사제 길항제가 날록손 히드로클로라이드이고, 아편유사제 효능제가 옥시코돈 히드로클로라이드인 경우, 이들 제약 활성 물질은 1:2의 날록손 히드로클로라이드 대 옥시코돈 히드로클로라이드 중량비로 조합될 수 있다. 이러한 경우, 본 발명에 따른 제약 투여형은 옥시코돈을 단위 용량 당 최대 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 또는 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드에 해당하는 양으로, 날록손을 단위 용량 당 최대 2.5, 5, 10, 20, 40, 50 또는 80 mg의 날록손 히드로클로라이드에 해당하는 양으로 포함할 수 있다. 이러한 투여형은 바람직하게는 제어 방출 투여형일 수 있으며, 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0097] 가장 바람직한 실시양태 중 하나에서, 본 발명은 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 2:1의 중량비 (옥시코돈 히드로클로라이드가 단위 용량 당 10 내지 40 mg의 양으로 존재하고, 날록손 히드로클로라이드가 단위 용량 당 5 내지 20 mg의 양으로 존재함)로 포함하는, 요폐 및 이로 인한 통증을 치료하기 위한 제어 방출 경구 제약 투여형에 관한 것이다.
- [0098] 바람직하게는, 상기 제어 방출 투여형은 유럽 약전 패들 시험 (50 rpm, 900 ml 0.1 N HCl (pH 1.2), 270 nm에서의 UV 검출 이용)에 따라 측정시 다음과 같은 시험관내 용해 속도에 따라 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 방출한다:
- [0099] 15분째에 10 내지 30 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,
- [0100] 1시간째에 30 내지 50 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,

- [0101] 2시간째에 40 내지 65 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,
- [0102] 4시간째에 60 내지 85 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,
- [0103] 7시간째에 70 내지 95 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드, 및
- [0104] 10시간째에 80 중량% 이상의 옥시코돈 히드로클로라이드; 및
- [0105] 15분째에 10 내지 30 중량%의 날록손 히드로클로라이드,
- [0106] 1시간째에 30 내지 50 중량%의 날록손 히드로클로라이드,
- [0107] 2시간째에 45 내지 65 중량%의 날록손 히드로클로라이드,
- [0108] 4시간째에 60 내지 85 중량%의 날록손 히드로클로라이드,
- [0109] 7시간째에 70 내지 95 중량%의 날록손 히드로클로라이드, 및
- [0110] 10시간째에 80 중량% 이상의 날록손 히드로클로라이드.
- [0111] 또다른 실시양태에서, 제약 투여형은 미국 약전 배스킷 방법 (pH 1.2, 270 nm에서의 UV 검출 이용)에 따라 측정 시 다음과 같은 시험관내 용해 속도를 나타낼 수 있다:
- [0112] 15분째에 15 내지 30 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,
- [0113] 2시간째에 45 내지 70 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,
- [0114] 7시간째에 80 중량% 이상의 옥시코돈 히드로클로라이드, 및
- [0115] 12시간째에 90 중량% 이상의 옥시코돈 히드로클로라이드; 및
- [0116] 15분째에 15 내지 30 중량%의 날록손 히드로클로라이드,
- [0117] 2시간째에 45 내지 70 중량%의 날록손 히드로클로라이드,
- [0118] 7시간째에 80 중량% 이상의 날록손 히드로클로라이드, 및
- [0119] 12시간째에 90 중량% 이상의 날록손 히드로클로라이드.
- [0120] 본 발명의 또다른 실시양태는 적어도 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며 경구 제어 방출 투여형인, 요폐를 유발하는 아편유사제-기반 통증 요법을 달리 중단해야 하는 환자에서 통증을 치료하기 위한 경구 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0121] 중등증 내지 중증 통증의 아편유사제-기반 치료는 부작용으로서 요폐를 일으킬 수 있는 것으로 관찰되었다. 몇몇 환자에서, 상기 부작용의 영향은 아편유사제 요법이 중단되어야 하는 정도에 이를 수 있다.
- [0122] 그러나, 아편유사제 효능제 옥시코돈 및 아편유사제 길항제 날록손 또는 이들 제약상 허용되는 염을 조합함으로써, 유일한 제약 활성 물질로서의 아편유사제 효능제에 기초한 통증 치료를 달리 중단해야 하는 통증을 앓는 환자를 치료할 수 있다. 따라서, 상기 제약 투여형은 특히, 노년층과 같이 손상된 요로계 활동을 겪는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0123] 바람직하게는, 상기 제약 조성물은 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 포함한다.
- [0124] 한 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 2:1의 중량비로 포함한다.
- [0125] 상기 제제는 바람직하게는, 중등증 내지 중증 통증의 치료를 위해 사용된다.
- [0126] 조성물은 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예컨대, 히드로클로라이드 염) 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예컨대, 히드로클로라이드 염)을 유일한 제약 활성 물질로서 포함할 수 있다.
- [0127] 상기 제제는 제어 방출 제제이며, 제어 방출 매트릭스, 제어 방출 코팅 또는 여타 제어 방출 기능부에 기초할 수 있다. 옥시코돈 및 날록손을 포함하는 제어 방출 제제의 구조, 조성, 부형제, 시험관내 방출 데이터, 활성 물질의 양 등에 있어서는 앞서 언급된 구절들을 참조한다.
- [0128] 통상적으로, 옥시코돈이 추가의 제약 활성 물질로서의 아편유사제 진통제로 사용되는 경우, 이는 단위 용량 당

5, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 또는 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드에 해당하는 양으로 포함될 것이다.

[0129] 아편유사제 길항제가 날록손 히드로클로라이드이고, 아편유사제 효능제가 옥시코돈 히드로클로라이드인 경우, 이들 제약 활성 물질은 1:2의 날록손 히드로클로라이드 대 옥시코돈 히드로클로라이드 중량비로 조합될 수 있다. 이러한 경우, 본 발명에 따른 제약 투여형은 옥시코돈을 단위 용량 당 최대 5, 10, 20, 40, 80, 100, 120 또는 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드에 해당하는 양으로, 날록손을 단위 용량 당 최대 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 50, 60 또는 80 mg의 날록손 히드로클로라이드에 해당하는 양으로 포함할 수 있다. 이러한 투여형은 바람직하게는 제어 방출 투여형일 수 있으며, 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다.

[0130] 가장 바람직한 실시양태 중 하나에서, 본 발명은 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 2:1 중량비 (옥시코돈 히드로클로라이드가 단위 용량 당 10 내지 40 mg의 양으로 존재하고, 날록손 히드로클로라이드가 단위 용량 당 5 내지 20 mg의 양으로 존재함)로 포함하는, 요폐 및 이로 인한 통증의 치료를 위한 제어 방출 경구 제약 투여형에 관한 것이다. 바람직하게는, 제어 방출 투여형은 유럽 약전 패들 시험 (50 rpm, 900 ml 0.1 N HCl (pH 1.2), 270 nm에서의 UV 검출 이용)에 따라 측정시 다음과 같은 시험관내 용해 속도에 따라 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 방출한다:

[0131] 15분째에 10 내지 30 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,

[0132] 1시간째에 30 내지 50 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,

[0133] 2시간째에 40 내지 65 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,

[0134] 4시간째에 60 내지 85 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,

[0135] 7시간째에 70 내지 95 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드, 및

[0136] 10시간째에 80 중량% 이상의 옥시코돈 히드로클로라이드; 및

[0137] 15분째에 10 내지 30 중량%의 날록손 히드로클로라이드,

[0138] 1시간째에 30 내지 50 중량%의 날록손 히드로클로라이드,

[0139] 2시간째에 45 내지 65 중량%의 날록손 히드로클로라이드,

[0140] 4시간째에 60 내지 85 중량%의 날록손 히드로클로라이드,

[0141] 7시간째에 70 내지 95 중량%의 날록손 히드로클로라이드, 및

[0142] 10시간째에 80 중량% 이상의 날록손 히드로클로라이드.

[0143] 또다른 실시양태에서, 제약 투여형은 미국 약전 베스킷 방법 (pH 1.2, 270 nm에서의 UV 검출 이용)에 따라 측정시 다음과 같은 시험관내 용해 속도를 나타낼 수 있다:

[0144] 15분째에 15 내지 30 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,

[0145] 2시간째에 45 내지 70 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드,

[0146] 7시간째에 80 중량% 이상의 옥시코돈 히드로클로라이드, 및

[0147] 12시간째에 90 중량% 이상의 옥시코돈 히드로클로라이드; 및

[0148] 15분째에 15 내지 30 중량%의 날록손 히드로클로라이드,

[0149] 2시간째에 45 내지 70 중량%의 날록손 히드로클로라이드,

[0150] 7시간째에 80 중량% 이상의 날록손 히드로클로라이드, 및

[0151] 12시간째에 90 중량% 이상의 날록손 히드로클로라이드.

[0152] 특히 바람직한 실시양태에서, 투여형은 10 mg의 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 5 mg의 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 20 mg의 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 10 mg의 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 40 mg의 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 20 mg의 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다.

- [0153] 옥시코돈 및 날록손 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 2:1의 중량비로 포함하는 본 발명에 따른 경구 제어 방출 제약 투여형은 건강한 인간 대상체로의 단일 용량 투여 후 옥시코돈에 대해 약 1 내지 약 17 시간, 약 2 내지 약 15 시간, 약 3 내지 약 8 시간, 또는 약 4 내지 약 5 시간의 평균 t_{max} 를 제공한다.
- [0154] 상기 투여형은 또한, 건강한 인간 대상체로의 단일 용량 투여 후 옥시코돈에 대해 약 100 ng·h/mL 내지 약 600 ng·h/mL, 약 400 ng·h/mL 내지 약 550 ng·h/mL, 또는 약 450 내지 약 510 ng·h/mL의 평균 AUCt 값을 제공할 수 있다.
- [0155] 또다른 실시양태에서, 상기 투여형은 건강한 인간 대상체로의 단일 용량 투여 후 옥시코돈에 대해 약 5 ng/mL 내지 약 50 ng/mL, 약 30 ng/mL 내지 약 40 ng/mL, 또는 약 35 ng/mL의 평균 C_{max} 를 제공한다.
- [0156] C_{max} 값은 활성 물질, 즉 옥시코돈 및/또는 날록손 (또는 이들의 염)의 최대 혈장중 농도를 나타낸다.
- [0157] t_{max} 값은 C_{max} 값에 도달하는 시점을 나타낸다. 다시 말하면, t_{max} 는 최대 관측 혈장중 농도의 시점이다.
- [0158] AUC (곡선하 면적) 값은 농도 곡선의 면적에 해당한다. AUC 값은 혈액 순환계로 흡수된 활성 물질, 즉 옥시코돈 및 날록손의 총량에 비례하며, 따라서 생체이용률의 척도이다.
- [0159] AUCt 값은 투여 시점부터 최종 측정가능한 농도까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적의 값이다. AUCt 값은 일반적으로, 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 계산한다. 가능한 경우, λZ (종말 단계 속도 상수)는 종말 log-선형 단계에서 결정되는 지점들을 이용하여 추정한다. $t_{1/2Z}$ (겉보기 종말 단계 반감기)는 통상적으로, λZ 에 대한 $\ln 2$ 의 비율로부터 결정된다. 최종 측정 시점부터 무한대까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적은 λZ 에 대한 최종 관측 혈장중 농도 (C_{last})의 비율로부터 계산될 수 있다. 이어서, 이를 AUCt에 더하여 AUCinf (투여 시점부터 무한대까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적)를 산출한다.
- [0160] 용어 "생체이용률"은 본 발명의 목적상, 단위 투여형으로부터 옥시코돈 및 날록손 또는 이들의 제약상 허용되는 염과 같은 활성 물질이 흡수되는 정도로서 정의된다.
- [0161] 용어 " $T_{1/2}$ "은 본 발명의 목적상, 아편유사제 효능제, 바람직하게는 옥시코돈, 및 아편유사제 길항제, 바람직하게는 날록손의 흡수가능한 용량의 절반이 혈장으로 이동하는 데 필요한 시간으로서 정의된다. 이 값은 "겉보기" 흡수 반감기보다는 "참"값 (제거 과정의 영향이 고려됨)으로서 계산될 수 있다.
- [0162] 혈장 곡선을 그리는 파라미터들은 임상 시험에서, 우선 활성 물질 (예컨대, 옥시코돈 및 날록손)을 수많은 피시험자에게 단 1회 (once-off)의 투여를 수행함으로써 얻어질 수 있다. 이어서, 개별 피시험자의 혈장 값의 평균을 구한다 (예를 들어, 평균 AUC, C_{max} 및 t_{max} 값을 얻음). 본 발명의 맥락에서, AUC, C_{max} 및 t_{max} 와 같은 약력학적 파라미터는 평균값을 나타낸다. 또한, 본 발명의 맥락에서, 생체내 파라미터, 예컨대 AUC, C_{max} , t_{max} 값 또는 진통제 효능은 단일 용량을 인간 환자 및/또는 건강한 인간 대상체에게 정상 상태에서 투여한 후에 얻어진 파라미터 또는 값을 나타낸다.
- [0163] 건강한 인간 대상체에서 평균 t_{max} , C_{max} 및 AUC와 같은 약력학적 파라미터를 측정하는 경우, 통상적으로 이들은 대략 16 내지 24명의 건강한 인간 대상체의 시험 집단에서 시간에 따른 혈장 값의 증가를 측정함으로써 얻어진다. 일반적으로, 유럽 의약품 평가청 (EMA) 또는 미국 식품의약국 (FDA)과 같은 규제 기관은, 예를 들어 20 또는 24명의 피시험자로부터 얻어진 데이터를 허용할 것이다. 그러나, 참가자가 보다 적은 최초 시험도 허용될 수 있다.
- [0164] 본 맥락에서 용어 "건강한" 인간 대상체는 신장, 체중 및 생리학적 파라미터 (예컨대, 혈압 등)에 있어서 평균 값을 갖는, 일반적으로 코카시아인 기원의 전형적인 남성 또는 여성을 나타낸다. 본 발명의 목적을 위한 건강한 인간 대상체는 국제 임상 시험 조화 협회 (ICH)의 추천에 기초 및 일치하는 포함 기준 및 제외 기준에 따라 선택된다. 본 발명의 목적상, 건강한 대상체는 실시예 7에 열거된 포함 기준 및 제외 기준에 따라 식별될 수 있다.
- [0165] 따라서, 포함 기준은, 예를 들어 18세 이상 내지 45세 이하의 연령; 19 내지 29 kg/m^2 범위 내의 BMI, 및 남성의 경우 60 내지 100 kg 및 여성의 경우 55 내지 90 kg의 체중 범위 내; 여성은 비-수유자 및 비-임신자이어야 하며, 연구 약물을 투여받기 전 24시간 내에 소변 β -hCG 임신 시험에서 음성을 나타내야 함; 병력, 신체 검사, 임상 실험실 시험, 바이탈 사인 및 ECG에서 유의하게 비정상적인 발견이 없는 것으로 입증된 전체적으로 우수한

건강 등을 포함한다.

- [0166] 제외 기준은, 예를 들어 연구 약물의 최초 용량 투여후 3개월 동안 임의의 연구 약물 또는 플라시보에 대한 노출, 연구 약물의 최초 용량 투여전 30일 이내에 임의의 유의한 질병, 병력, 신체 검사 또는 실험실 분석을 위한 예비연구 스크리닝에서 확인된 임상적으로 유의한 임의의 이상, 연구 약물의 최초 용량 투여전, 21일 동안 임의의 처방 약물 (폐경후 여성에 대한 HRT 및 피임제 약물 제외)의 사용 또는 연구 약물의 최초 용량 투여전 7일 동안 산 조절제, 비타민, 허브 제품 및/또는 미네랄 보충제를 비롯한 처방불필요 약물 (over the counter medication)의 사용, 위장관 약물 흡수를 방해하는 것으로 알려진 동반 의학적 상태 (예를 들어, 지연된 위 배출, 흡수장애 증후군), 분배를 방해하는 것으로 알려진 동반 의학적 상태 (예를 들어, 비만증), 대사 또는 배설을 방해하는 것으로 알려진 동반 의학적 상태 (예를 들어, 간염, 사구체신염), 조사자의 의견으로서 대상체가 연구를 안전하게 완수할 수 있는 능력을 악화시킬 이력 또는 동반 의학적 상태, 약리학적 치료가 필요한 대상체의 발작 장애의 이력, 5개비/일 초과 흡연의 현재 이력, DSM-IV 기준에 따른 물질 또는 알콜 남용의 현재 또는 과거 이력의 증거가 있는 대상체, 하루에 둘 이상의 알콜 음료를 규칙적으로 소비하는 것으로 보고하였거나 스크리닝시 혈중 알콜 수준이 0.5% 이상인 대상체, 연구 약물의 최초 용량 투여전 3개월 동안 500 mL 초과 혈액 또는 혈액 생성물의 기증 또는 여타 심각한 실험, 스크리닝시 채취한 소변 시료에서 에탄올, 아편, 바르비투레이트, 암페타민, 코카인 대사물질, 메타돈, 프로폭시펜, 펜시클리딘, 벤조디아제핀 및 칸나비노이드에 대한 예비연구 스크리닝에서의 임의의 양성 결과, 옥시코돈, 날록손 또는 관련 화합물에 대한 공지된 민감성 등을 포함한다.
- [0167] 환자에서 평균 t_{max} , C_{max} 및 AUC와 같은 약력학적 파라미터가 얻어지는 경우, 환자 군은 전형적으로 10 내지 200 명의 환자를 포함할 것이다. 적당한 환자 수는, 예를 들어 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 또는 150명의 환자일 것이다. 환자는 치료될 병태의 증상에 따라 선택될 것이다. 본 발명의 목적상, 환자는 실시예 7의 포함 기준 및 제외 기준에 따라 선택될 수 있다. 따라서, 환자는, 예를 들어 18세 이상이고, 중양 및 비-중양 기원의 중증 만성 통증을 앓고 있으며, WHO 단계 II 또는 III 진통제 등에 대해 불충분한 효능 및/또는 내성을 나타낼 것이다. 현재 알콜 또는 약물 남용, 현재 중증 심혈관 및 호흡기 질환, 중증 간 및 신장 기능부전 등의 적응증이 존재하는 경우, 환자는 약력학적 파라미터의 결정에서 고려되지 않을 것이다.
- [0168] 상기 및 하기에 나타낸 바와 같은 약력학적 파라미터의 값들은 실시예 7에서 얻은 데이터에 기초하여 추론되었으며, 이들 모두는 건강한 인간 대상체에서의 단일 용량 연구에 관한 것으로 이해해야 한다. 그러나, 비교 결과는 건강한 인간 대상체에서의 정상 상태 투여시 또는 인간 환자에서 단일 용량 및 정상 상태 투여시에 얻어질 것으로 추정된다.
- [0169] 약력학적 파라미터 계산은 윈논린 엔터프라이즈 에디션 (WinNonlin Enterprise Edition) 버전 4.1을 이용하여 수행할 수 있다.
- [0170] 용어 "정상 상태"는, 주어진 약물에서 달성된 혈장중 수준이 후속 약물 용량과 함께, 최소 유효 치료 수준 이상 이면서 옥시코돈에 대한 최소 독성 혈장중 수준 미만인 수준으로 유지되는 것을 의미한다. 옥시코돈과 같은 아편유사제 진통제의 경우, 최소 유효 치료 수준은 소정의 환자에서 달성된 통증 경감의 수준에 따라 부분적으로 결정될 것이다. 의학 분야의 숙련자는, 통증 측정이 매우 주관적이며 환자들 사이에서 큰 개인차가 발생할 수 있음을 잘 이해할 것이다. 각 용량의 투여 후에 농도가 최대점을 넘은 다음 다시 최소점으로 하락한다는 것은 분명하다.
- [0171] 정상 상태는 다음과 같이 설명될 수 있다: 최초 용량이 투여되는 시간인 $t = 0$ 의 시간에서, 농도 C 도 0이다. 이어서, 농도는 제1 최대점을 넘은 다음, 제1 최소점으로 하락한다. 농도가 0으로 하락하기 전에 또다른 용량을 투여하여, 두번째 농도 증가가 0에서 출발하지 않도록 한다. 제1 농도 최소점에 의거하여, 제2 용량이 투여된 후 제2 최대점 (제1 최대점을 초과함)을 넘어서, 제2 최소점 (제1 최소점을 초과함)으로 하락한다. 따라서, 흡수 및 제거가 균형을 이루는 지점으로 수준이 떨어질 때까지 활성 물질의 반복된 용량 및 관련 단계적 축적으로 인해 혈장 곡선이 상승한다. 흡수 및 제거가 평형을 이루며 농도가 정해진 최소점과 정해진 최대점 사이를 끊임없이 왕복하는 상태를 정상 상태라 부른다.
- [0172] 용어 "유지 요법" 및 "만성 요법"은 본 발명의 목적상, 환자가 아편유사제 진통제에 의해 앞서 정의된 정상 상태로 적정된 후에 환자에게 투여되는 약물 요법으로 정의된다.
- [0173] 본 발명은 지금까지 바람직한 실시양태들 중 일부를 참조하여 기술되었다. 그러나, 이는 본 발명이 어떤 방식으로든 제한됨을 의미하지는 않는다.

발명의 효과

[0174] 본 발명의 발명자들은, 활성 물질인 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드를 포함하는 제어 방출 조성물의 형태로 날록손을 경구 투여하면 아편유사제-유발성 요폐가 유의하게 감소된다는 점을 발견하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0175] 실시예 1: 분무 과립화에 의한, 비-팽윤성 확산 매트릭스 중에 다양한 옥시코돈/날록손 양을 갖는 정제의 제조

[0176] 하기 나열된 성분의 양을 본 발명에 따른 옥시코돈/날록손 정제의 제조에 사용하였다.

[0177] [표 1]

제제 (명칭)	OXN_1	OXN_2	OXN-3
옥시코돈 HCl	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
날록손 HCl	-	5.0 mg	10.0 mg
락토스 플로우 Lac 100	59.25 mg	54.25 mg	49.25 mg
포비돈 30	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
슈어틸리즈®	10.0 mg 고체 물질	10.0 mg 고체 물질	10.0 mg 고체 물질
스테아릴 알콜	25.0 mg	25.0 mg	25.0 mg
탈크	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
Mg-스테아레이트	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg

[0178] 사용한 슈어틸리즈® E-7-7050 중합체 혼합물은 하기 조성을 가졌다.

[0180] [표 2]

슈어틸리즈®
에틸셀룰로스 20 cps
디부틸세바케이트
암모늄히드록시드
올레산
이산화규소
물

[0182] 정제의 제조를 위해, 옥시코돈 HCl, 날록손 HCl, 포비돈 30 및 락토스 플로우 Lac 100을 텀블링 혼합기 (볼레 (Bohle))에서 혼합한 후, 유동화 배스 과립화 장치 (GPCG3)에서 슈어틸리즈® E-7-7050을 사용하여 분무-과립화 하였다. 물질을 코밀 (Comill) 1.4 mm 체 상에서 걸렀다. 고-전단 혼합기 (콜렛 (Collette))에서, 용융된 지방 알콜을 이용하여 추가의 과립화 단계를 수행하였다. 이러한 방법으로 제조된 모든 정제 코어의 중량은 건조 물질을 기준으로 123 mg이었다.

[0183] 실시예 2: 압출에 의한, 비-팽윤성 확산 매트릭스 중에 옥시코돈 및 날록손을 갖는 정제의 제조

[0184] 하기 나열된 성분의 양을 본 발명에 따른 옥시코돈/날록손 정제의 제조에 사용하였다.

[0185] [표 3]

제제 (명칭)	OXN_4
옥시코돈 HCl	20 mg
날록손 HCl	10 mg
폴리돈 30	6 mg
락토스 플로우 Lac 100	49.25 mg
에틸셀룰로스 45 cpi	10 mg
스테아릴 알콜	24 mg
탈크	2.5 mg
Mg-스테아레이트	1.25 mg

[0186]

[0187] 나열된 양의 옥시코돈 HCl, 날록손 HCl, 에틸셀룰로스 45 cpi, 포비돈 30, 스테아릴 알콜 및 락토스 플로우 Lac 100을 텀블링 혼합기 (볼레)에서 혼합하였다. 이후, 상기 혼합물을 마이크로 18 GGL (독일 뉘른베르크 소재의 라이스트리츠 아게 (Leistritz AG)) 타입의 이방향-회전 2축 스크류 압출기로 압출시켰다. 가열 존 1의 온도는 25℃이고, 가열 존 2의 온도는 50 ℃이고, 가열 존 3 내지 5의 온도는 60 ℃이고, 가열 존 6 내지 8의 온도는 55 ℃이고, 가열 존 9의 온도는 60 ℃이고, 가열 존 10의 온도는 65 ℃였다. 스크류 회전 속도는 150회전/분 (rpm)이고, 생성된 용융 온도는 87℃이고, 공급률은 1.5 kg/h이고, 노즐 개구의 직경은 3 mm였다. 압출된 물질을 프레비트 (Frewitt) 0.68 x 1.00 mm 체로 걸렀다. 이어서, 분쇄된 압출물을 탈크 및 마그네슘 스테아레이트 (1 mm 수동 체 상에서 첨가됨)와 혼합한 후, 정제로 압축하였다.

[0188] 분무 과립화에 의해 제조된 슈어틸리즈[®]-기재 비-팽윤성 확산 매트릭스를 또한 갖는 옥시코돈/날록손 정제 (실시예 1 참조)와 비교시, 상기 압출된 제제는 보다 적은 성분을 포함한다.

[0189] **실시예 3: 실시예 1의 옥시코돈/날록손 정제의 방출 프로파일**

[0190] 활성 화합물의 방출은 12시간의 기간에 걸쳐 측정하였고, HPLC를 사용하여 pH 1.2에서 USP에 따른 배스킷 방법을 적용하였다. 정제 OXN_1, OXN_2 및 OXN_3을 시험하였다.

[0191] 다양한 옥시코돈 양의 방출률은 날록손의 양에 무관하게 동일 (무변화) 수준으로 유지된다. 상응하게, 다양한 옥시코돈 양에서 날록손에 대한 무변화 방출 프로파일이 관측된다.

[0192] [표 4]

시간 (분)	OXN 1	OXN 2	OXN 2	OXN 3	OXN 3
	Oxyc.	Oxyc.	Nal.	Oxyc.	Nal.
0	0	0	0	0	0
15	26.1	24.9	23.5	22.8	24.1
120	62.1	63	61	57.5	60.2
420	91.7	94.5	91.9	89.4	93.5
720	98.1	99.6	96.6	95.7	100.6

[0193]

[0194] 방출 값은 옥시코돈 또는 날록손에 관한 것이며 (제2행), 백분율로서 제공된다. Oxyc. 및 Nal.은 옥시코돈 및 날록손을 의미하며, 측정된 화합물을 나타낸다.

[0195] **실시예 4: 다양한 pH-값에서 실시예 2의 옥시코돈/날록손 정제의 방출 프로파일**

[0196] 정제로부터의 활성 화합물 방출은 pH 1.2에서 12시간에 걸쳐 측정하거나, 또는 pH 1.2에서 1시간 동안, 이어서 pH 6.5에서 11시간 동안 측정하였다. 방출률은 HPLC를 사용하여 USP에 따른 배스킷 방법으로 결정하였다.

[0197] 하기 방출률은 pH 1.2에서 12시간 동안 측정하였다.

[0198] [표 5]

시간 (분)	OXN 4	OXN 4
	Oxyc.	Nal.
0	0	0
15	24.1	24.0
120	62.9	63.5
420	92.9	93.9
720	96.9	98.1

[0199]

[0200] 하기 방출률은 pH 1.2에서 1시간 동안 및 pH 6.5에서 11시간 동안 측정하였다.

[0201] [표 6]

시간 (분)	OXN_4	OXN_4
	Oxyc.	Nal.
0	0	0
60	48.1	49.2
120	65.0	64.7
240	83.3	81.8
420	94.1	92.3

[0202]

[0203] 방출률은 옥시코돈 및 날록손에 관한 것이며 (제2행), 백분율로서 제공된다. Oxyc. 및 Nal.은 옥시코돈 및 날록손을 의미하며, 측정된 화합물을 나타낸다.

[0204] 실시예 5: 압출에 의한, 비-평윤성 확산 매트릭스 중에 다양한 옥시코돈/날록손 양을 갖는 정제의 제조

[0205] 하기 나열된 양의 성분을 본 발명에 따른 옥시코돈/날록손 정제의 제조에 사용하였다.

[0206] [표 7]

제제 (명칭)	OXN_5	OXN_6	OXN_7	OXN_8
옥시코돈 HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
날록손 HCl	1 mg	1 mg	1 mg	10 mg
락토스 플로우 Lac 100	58.25 mg	58.25 mg	58.25 mg	49.25 mg
콜리돈® 30	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
에틸셀룰로스	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
스테아릴 알콜	24 mg	24 mg	24 mg	24 mg
탈크	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg
Mg-스테아레이트	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg

[0207]

[0208] 하기 파라미터를 이용하여 앞서 기재된 바와 같이 (실시예 2) 압출을 수행하였다.

[0209] OXN_5: 온도: 55-63 °C

[0210] rpm (스크류): 150 rpm

[0211] 공급률: 1.5 kg/h

[0212] OXN_6: 온도: 55-63 °C

[0213] rpm (스크류): 155 rpm

[0214] 공급률: 1.5 kg/h

[0215] OXN_7: 온도: 55-63 °C

[0216] rpm (스크류): 155 rpm

[0217] 공급률: 1.5 kg/h

[0218] OXN_8: 온도: 55-63 °C

[0219] rpm (스크류): 160 rpm

[0220] 공급률: 1.75 kg/h

[0221] 하기 파라미터 및 통상적인 정제화 장치를 이용하여 정제 제조를 수행하였다.

[0222] OXN_5: rpm: 40 rpm

[0223] 압력: 9 kN

[0224] OXN_6: rpm: 42 rpm

[0225] 압력: 8.9 kN

- [0250] rpm (스크류): 160 rpm
- [0251] 공급률: 1.75 kg/h
- [0252] OXN_13: 온도: 55-63 °C
- [0253] rpm (스크류): 150 rpm
- [0254] 공급률: 1.5 kg/h
- [0255] OXN_14: 온도: 55-63 °C
- [0256] rpm (스크류): 150 rpm
- [0257] 공급률: 1.5 kg/h

[0258] 하기 파라미터 및 통상적인 정제화 장치를 이용하여 정제 제조를 수행하였다.

- [0259] OXN_9: rpm: 39 rpm
- [0260] 압력: 11 kN
- [0261] OXN_10: rpm: 39 rpm
- [0262] 압력: 10.5 kN
- [0263] OXN_11: rpm: 36 rpm
- [0264] 압력: 9.5 kN
- [0265] OXN_12: rpm: 36 rpm
- [0266] 압력: 7.8 kN
- [0267] OXN_13: rpm: 39 rpm
- [0268] 압력: 9 kN
- [0269] OXN_14: rpm: 39 rpm
- [0270] 압력: 7.5 kN

[0271] 활성 화합물의 방출은 12시간의 기간에 걸쳐 측정하였고, HPLC를 사용하여 pH 1.2에서 USP에 따른 배스킷 방법을 적용하였다. 정제 OXN_9, OXN_10, OXN_11, OXN_12, OXN_13 및 OXN_14를 시험하였다.

[0272] [표 10]

시간 (분)	OXN 9		OXN 10		OXN 11		OXN 12		OXN 13		OXN 14	
	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal	Oxyc.	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16.6	16.2	17.4	17.2	26.1	26.8	21.8	21.9	18.5	18.2	18.4	18.2
120	47.6	46.9	49.6	49.7	71.1	73.0	61.2	61.8	52.8	52.8	53.3	53.3
420	82.7	84.5	84.6	85.7	94.3	96.6	93.2	94.7	86.3	86.3	87.2	88.2
720	95	97	95.2	95.8	94.9	97.9	96.4	97.9	94.8	94.8	95.7	96.5

- [0273]
- [0274] 방출 값은 옥시코돈 또는 날록손에 관한 것이며 (제2행), 백분율로서 제공된다. Oxyc. 및 Nal.은 옥시코돈 및 날록손을 의미하며, 측정된 활성 화합물을 나타낸다.

[0275] **실시에 7: 다양한 농도의 옥시코돈과 날록손의 고정 조합물, 및 옥시제식(Oxygesic)[®]과 날록손 CR의 조합물의 약력학 및 생체이용률 특성**

[0276] 1. 목적

[0277] 본 연구의 목적은 (i) 제어-방출 고정 조합물 정제 제제로 투여시 옥시코돈과 날록손 및 이들의 주요 대사물질의 약력학 및 생체이용률 파라미터를 평가하고; (ii) 3가지 상이한 농도의 고정 조합물, 즉 OXN 10/5, OXN 20/10 및 OXN 40/20 사이의 상호교환성을 평가하고; (iii) 고정 조합물 제형과, 날록손 CR 정제와 함께 제공되는 시판용 옥시제식[®]의 약력학 및 생체이용률을 비교하는 것이다.

- [0278] 2. 시험 집단
- [0279] 총 28명의 건강한 성인 남성 및 여성 대상체를 무작위로 선별하여, 24명의 대상체가 연구를 완수하여 타당한 약력학적 데이터를 제공하게 될 목적으로 연구 약물을 투여하였다.
- [0280] 포함 기준
- [0281] 연구에 포함된 대상체는 하기 기준 모두를 충족시키는 자들이었다:
- [0282] ● 임의의 인종 군의 남성 또는 여성;
- [0283] ● 18세 이상 및 45세 이하의 연령;
- [0284] ● 19 내지 29 kg/m² 범위 내의 BMI, 및 남성의 경우 60 - 100 kg 및 여성의 경우 55 - 90 kg의 체중 범위 내;
- [0285] ● 여성은 비-수유자 및 비-임신자이어야 하며, 연구 약물을 투여받기 전 24시간 내에 소변 β-hCG 임신 시험에서 음성을 나타내야 함. 잠재적으로 임신가능한 여성 대상체는 신뢰할만한 형태의 피임 (예를 들어, 자궁내 장치, 경구 피임제, 장벽법)을 사용하여야 함. 폐경후인 여성 대상체는 1년 이상 동안 폐경후 상태이어야 하며, HRT의 부재시에 상승된 혈청 FSH를 가져야 함;
- [0286] ● 병력, 신체 검사, 임상 실험실 시험, 바이탈 사인 및 ECG에서 유의하게 비정상적인 발견이 없는 것으로 입증된 전체적으로 우수한 건강. 바이탈 사인 (양와위 상태로 3분 후)은 하기 범위 내여야 함: 경구 체온 35.0 - 37.5 °C; 수축 혈압 90 - 140 mmHg; 이완 혈압, 50 - 90 mmHg; 및 맥박 40 - 100 bpm. 혈압 및 맥박은 선 자세로 3분 후에 다시 되돌아옴. 양와위를 유지한 지 3분 후, 수축 혈압이 20 mmHg 이하로 하락하고, 이완 혈압이 10 mmHg 이하로 하락하고, 맥박이 20 bpm 이하로 증가하여야 함; 안내후 서면 동의서를 받음; 연구 동안 공급된 모든 음식을 적극적으로 섭취함.
- [0287] 제외 기준
- [0288] 연구에서 제외되는 대상체는 하기 기준 중 임의의 기준을 충족시키는 자들이다:
- [0289] ● 연구 약물의 최초 용량 투여후 3개월 동안 임의의 연구 약물 또는 플라시보에 대한 노출;
- [0290] ● 연구 약물의 최초 용량 투여전 30일 이내에 임의의 유의한 질병;
- [0291] ● 병력, 신체 검사 또는 실험실 분석을 위한 예비연구 스크리닝에서 확인된 임상적으로 유의한 임의의 이상;
- [0292] ● 연구 약물의 최초 용량 투여전, 21일 동안 임의의 처방 약물 (폐경후 여성에 대한 HRT 및 피임제 약물 제외)의 사용 또는 연구 약물의 최초 용량 투여전 7일 동안 산 조절제, 비타민, 허브 제품 및/또는 미네랄 보충제를 비롯한 처방불필요 약물의 사용;
- [0293] ● 위장관 약물 흡수를 방해하는 것으로 알려진 동반 의학적 상태 (예를 들어, 지연된 위 배출, 흡수장애 증후군), 분배를 방해하는 것으로 알려진 동반 의학적 상태 (예를 들어, 비만증), 대사 또는 배설을 방해하는 것으로 알려진 동반 의학적 상태 (예를 들어, 간염, 사구체신염);
- [0294] ● 조사자의 의견으로서 대상체가 연구를 안전하게 완수할 능력을 손상시킬 이력 또는 동반 의학적 상태;
- [0295] ● 약리학적 치료가 필요한 대상체의 발작 장애의 이력;
- [0296] ● 5개비/일 초과 흡연의 현재 이력;
- [0297] ● DSM-IV 기준3에 따른 물질 또는 알콜 남용의 현재 또는 과거 이력의 증거가 있는 대상체, 또는 조사자의 의견으로서, 중독 또는 물질 남용 행동을 보인 대상체;
- [0298] ● 하루에 둘 이상의 알콜 음료를 규칙적으로 소비하는 것으로 보고하였거나 스크리닝시 혈중 알콜 수준이 0.5 % 이상인 대상체;
- [0299] ● 연구 약물의 최초 용량 투여전 3개월 동안 500 mL 초과와 혈액 또는 혈액 생성물의 기증 또는 여타 심각한 실험;
- [0300] ● 스크리닝시 HIV 시험에서 양성을 나타내거나 또는 HIV에 걸릴 위험이 높은 활동에 참여하였거나; 스크리닝시 B형 간염 표면 항원 시험에서 양성을 나타내거나; 스크리닝시 C형 간염 항체 시험에서 양성을 나타내는 등 혈액 샘플을 통한 감염 전달 위험이 있음;

- [0301] ● 스크리닝시 채취한 소변 시료에서 에탄올, 아편, 바르비투레이트, 암페타민, 코카인 대사물질, 메타돈, 프로폭시펜, 펜시클리딘, 벤조디아제핀 및 칸나비노이드에 대한 예비연구 스크리닝에서의 임의의 양성 결과;
- [0302] ● 옥시코돈, 날록손 또는 관련 화합물에 대한 공지된 민감성;
- [0303] ● 옥시제식[®]에 대한 설명서에 상세히 나와 있는 금기사항 및 주의사항;
- [0304] ● 주치의 (있는 경우)에게 알리기를 거부함;
- [0305] ● 조사자가 본 제외 기준에 명시적으로 언급되어 있지 않은 이유로 적합하지 않은 대상체라고 여김.
- [0306] 표 11에 인구통계학적 데이터가 나타나 있다.
- [0307] [표 11]

대상체의 인구통계자료 및 여타 기준 시점 특성: 안전 집단

	남성 (N = 22)	여성 (N = 6)	전체 (N = 28)
특성			
인종, n (%)			
코카시아인	22 (100%)	6 (100%)	28 (100%)
연령 (세)			
평균 ± SD	32.6 ± 5.28	31.0 ± 6.32	32.3 ± 5.44
범위 (최소, 최대)	25,41	24,42	24,42
신장 (cm)			
평균 ± SD	179.1 ± 4.84	168.0 ± 8.72	176.7 ± 7.33
범위 (최소, 최대)	165,187	159,181	159,187
체중 (kg)			
평균 ± SD	77.8 ± 9.04	67.0 ± 3.03	75.5 ± 9.25
범위 (최소, 최대)	62,97	63,71	62,97
체질량 지수 (kg/m ²)			
평균 ± SD	24.2 ± 2.56	23.9 ± 2.50	24.2 ± 2.50
범위 (최소, 최대)	20,29	20,27	20,29

- [0308]
- [0309] 3. 연구 설계, 시험 처치 용량 및 투여 방식
- [0310] 시험 생성물의 제조
- [0311] 옥시코돈:날록손 비율이 2:1인 용융 압출 옥시코돈/날록손 제어-방출 정제 제제를 제조하였다. 이용가능한 용량 강도는 3가지, 즉 OXN 10/5, OXN 20/10, 및 OXN 40/20이고, 여기서 첫번째 숫자는 옥시코돈 히드로클로라이드의 mg 양이고, 두번째 숫자는 날록손 히드로클로라이드의 mg 양이다 (표 12 참조). OXN 20/10 및 OXN 40/20은 동일 과립으로부터의 것인 반면, OXN 10/5는 활성 성분 대 부형제의 비율에 있어서 약간 상이한 조성을 갖는다.
- [0312] 본 실시예에 따른 옥시코돈/날록손 정제 (OXN 정제)는 2:1 비율의 옥시코돈 및 날록손의 고정 조합물을 함유한다. 정제 조성은 하기에 요약되어 있다 (표 12 참조).
- [0313] 20/10 mg 및 40/20 mg 정제는 동일한 과립으로부터 제조되며 이들 두 정제 강도는 조성에 따라 비례한다. 본 실시예에 따른 옥시코돈/날록손 연장 방출 정제 (OXN 정제)는 스테아릴 알콜 및 에틸셀룰로스의 매트릭스를 지연제로서 사용하는 제어 방출 정제이다. 이 정제는 강도 10/5 mg, 20/10 mg 및 40/20 mg (모두 히드로클로라이드로서)의 옥시코돈 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드의 조합물을 함유한다. 옥시코돈/날록손 연장 방출 정제의 성분 및 정량적 조성에 대한 완전한 내역은 하기 표 12에 제시되어 있다.

[0314] [표 12]

옥시코돈/날록손 연장 방출 정제.

성분	양 (mg/정제)			기능	표준 참고
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
옥시코돈 히드로클로라이드 ¹⁾	10.50	21.00	42.00	활성 성분	USP*/ H.S.E.
이하에 상응함					
무수 옥시코돈 히드로클로라이드	10.00	20.00	40.00		
옥시코돈 염기	9.00	18.00	36.00		
날록손 히드로클로라이드 디하이드레이트	5.45	10.90	21.80	활성 성분	Ph. Eur.*
이하에 상응함					
무수 날록손 히드로클로라이드	5.00	10.00	20.00		
날록손 염기	4.50	9.00	18.00		
포비돈 K30	5.00	7.25	14.50	결합제	Ph. Eur.*
에틸셀룰로스 N 45	10.00	12.00	24.00	지연제	Ph. Eur.*
스테아릴 알콜	25.00	29.50	59.00	지연제	Ph. Eur.*
락토스 모노히드레이트	64.25	54.50	109.00	희석제	Ph. Eur.*
정제된 탈크	2.50	2.50	5.00	활택제	Ph. Eur.*
마그네슘 스테아레이트	1.25	1.25	2.50	윤활제	Ph. Eur.*
코어 합계	123.95	138.90	277.80		
필름 코트 ^o					
오파드라이(Opad ry) II HP 화이트 - 85F18422	3.72			코팅	공급업체 명세서

[0315]

오파드라이 II HP 핑크 - 85F24151		4.17		코팅	공급업체 명세서
오파드라이 II HP 옐로우 85F32109			8.33	코팅	공급업체 명세서
정제된 탈크	0.12	0.14	0.28	광택	Ph. Eur.*
필름정제 합계	127.79	143.21	286.41		* 최신판

¹⁾ 예상 수분 함량을 기초로 계산됨

^o 정성적 조성 : 표 12 참조

[0316]

[0317] [표 13]

필름 코트의 정성적 조성

오파드라이 II HP	화이트 85F1842 2	핑크 85F2415 1	옐로우 85F3210 9	표준 참고
부분 가수분해된 폴리비닐알콜	+	+	+	Ph. Eur. *
이산화티탄 (E 171)	+	+	+	Ph. Eur. *
마크로골 3350	+	+	+	Ph. Eur. *
탈크	+	+	+	Ph. Eur. *
적색 산화철 (E 172)		+		NF* /유럽공동체 지침(EC Directive)
황색 산화철 (E 172)			+	NF* /유럽공동체 지침
				* 최신판

[0318]

[0319] 연구 설계

[0320] 본 연구는 비맹검, 단일 용량, 4개 처치군, 4회 기간, 무작위 교차 연구로서, 건강한 대상체를 대상으로 하였다. 처치는 단식 상태에서 하기와 같이 경구적으로 제공되었다.

[0321] - 처치 A: 4 x 0xn 10/5 정제

[0322] - 처치 B: 2 x 0xn 20/10 정제

[0323] - 처치 C: 1 x 0xn 40/20 정제

[0324] 기준 치료제는 옥시제식[®] 20 mg 정제였다. 날록손은 날록손 10 mg CR 분무 과립화 정제의 형태의 것을 사용하였다. 따라서, 기준 처치는 다음과 같다.

[0325] - 처치 D: 옥시제식[®] 20 mg 정제 2개 및 날록손 CR 10 mg 정제 2개

[0326] 치료 기간에는, 21일의 스크리닝 기간, 및 각각 연구 약물의 단일 용량 투여 후 7일의 체외배출(wash-out) 기간을 가진 4회의 연구 기간이 포함되었다. 연구 기간 4의 투여 후에 7 내지 10일의 연구후 의학적 조사가 있었고, 연구 중단 후 7 내지 10일의 기간이 있었다. 총 기간은 49 내지 52일이었다.

[0327] 치료 일정은 4회의 연구 기간 각각에서 연구 약물의 단일 용량을 투여하는 것이었다. 각 연구 약물의 투여는 7일의 체외배출 기간을 두고 분리되었다.

[0328] 등록된 집단은 본 연구에 참가하는 안내후 서면 동의서를 제출한 대상체 집단으로 정의되었다. 약력학을 위한 전체 분석 집단은 하나 이상의 처치에 대해 계산된 하나 이상의 유효한 약력학적 파라미터를 갖는 대상체로 정의되었다.

[0329] 4. 약력학적 평가

[0330] 약물 농도 측정

[0331] 각 4회의 연구 기간 동안에 투여 직전에 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 및 96시간에, 각 대상체에 대하여 옥시코돈, 노르옥시코돈, 옥시모르폰, 노르옥시모르폰, 날록손, 6β-날록솔 및 날록손-3-글루쿠로니드 농도를 측정하기 위한 혈액 샘플을 수득하였다 (연구 기간당 22개 혈액 샘플). 또한 가능한 경우 혈액은 심각하거나 또는 심한 예상치 못한 유해 사례가 처음 보고된 시점 및 그를 해결한 시점에 채취되었다.

[0332] 각 혈장 측정 시점에, 전완 (forearm) 정맥으로부터 6 mL의 정맥 혈액을 K2 EDTA 항응고제가 담긴 튜브 내로 채취하였다. 모든 샘플은 통상적인 샘플 취급 절차에 따라 처리되었다.

- [0333] *약력학적 파라미터*
- [0334] 옥시코돈, 노르옥시코돈, 옥시모르폰, 노르옥시모르폰, 날록손, 6β-날록솔 및 날록손-3-글루쿠로니드의 혈장중 농도로부터 하기 약력학적 파라미터를 계산하였다.
- [0335] - 최종 측정가능한 농도로 계산된 혈장중 농도 시간 곡선하 면적 (AUCt);
- [0336] - 투여 시점에서부터 무한대까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적 (AUCINF);
- [0337] - 최대 관측 혈장중 농도 (C_{max});
- [0338] - 최대 관측 혈장중 농도의 시점 (t_{max});
- [0339] - 종말 단계 속도 상수 (λZ);
- [0340] - 걸보기 종말 단계 반감기 ($t_{1/2Z}$).
- [0341] 옥시코돈, 노르옥시코돈, 옥시모르폰, 노르옥시모르폰 및 날록손-3-글루쿠로니드의 경우, AUC 값은 ng·h/mL 단위로, C_{max} 값은 ng/mL 단위로 제시되었다. 날록손 및 6β-날록솔의 경우, AUC 값은, 낮은 농도로 인해, pg·h/mL 단위로, C_{max} 값은 pg/mL 단위로 제시되었다.
- [0342] AUCt, AUCINF 및 C_{max} 는 일차적 파라미터로 간주되었다.
- [0343] AUCt는 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 계산되었다. 가능한 경우, λZ 는 종말 log-선형 단계에 있는 것으로 측정된 지점들을 이용하여 추정되었다. $t_{1/2Z}$ 는 λZ 에 대한 ln 2의 비율로부터 결정되었다. 최종 측정된 지점부터 무한대까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적은 λZ 에 대한 최종 관측 혈장중 농도 (C_{last})의 비율로부터 계산되었다. 이어서, 이를 AUCt에 더하여 AUCINF를 산출하였다.
- [0344] 모든 약력학적 계산은 윈논린 엔터프라이즈 에디션 버전 4.1로 수행하였다.
- [0345] *통계학적 방법*
- [0346] 옥시코돈의 C_{max} 및 AUCINF는 4가지 처치의 동등성을 평가하기 위해 중요하였다. AUCt는 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 계산되었다. 가능한 경우, λZ 는 종말 log-선형 단계에 있는 것으로 측정된 지점들을 이용하여 추정되었다. $t_{1/2Z}$ 는 λZ 에 대한 ln 2의 비율로부터 결정되었다. 최종 측정된 지점부터 무한대까지의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적은 λZ 에 대한 최종 관측 혈장중 농도 (C_{last})의 비율로부터 계산되었다. 이를 AUCt에 더하여, 투여 시간과 무한대 사이의 혈장중 농도-시간 곡선하 면적 (AUCINF)을 산출하였다.
- [0347] 하기 관심 비교 사항에서 정의되는 차이에 대하여, 용량-조정 상대 전신 생체이용률 (Frelt, 및 FrelINF) 및 C_{max} 비율은 각각 AUCt, AUCINF 및 C_{max} 값의 비율로부터 수득하였다.
- [0348] 고정 조합물 A 대 개방 조합물 D
- [0349] 고정 조합물 B 대 개방 조합물 D
- [0350] 고정 조합물 C 대 개방 조합물 D
- [0351] 고정 조합물 A 대 고정 조합물 B
- [0352] 고정 조합물 A 대 고정 조합물 C
- [0353] 고정 조합물 B 대 고정 조합물 C
- [0354] 약력학을 위한 전체 분석 집단을 분석에 사용하였다.
- [0355] 대사물질: 가능한 경우, 각 처치에 대하여 모 약물의 AUCt 및 AUCINF 비율을 추정하였다.
- [0356] 5. 임상 약리학 결과
- [0357] 옥시코돈, 날록손-3-글루쿠로니드 및 날록손에 대한 약력학적 파라미터는 각각 표 14 내지 19에 제시되어 있다.

[0358] [표 14]

옥시코돈의 경우의 처치에 의한 약력학적 파라미터의 요약:
 약력학을 위한 전체 분석 집단

약력학적 파라미터	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
산술 평균 (SD)	473.49 (72.160)	491.22 (82.181)	488.89 (91.040)	502.28 (84.128)
기하 평균	468.29	484.58	481.08	495.72
AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	22	22	22
산술 평균 (SD)	475.06 (72.182)	497.17 (81.687)	491.22 (93.458)	509.11 (82.963)
기하 평균	469.87	490.65	483.04	502.80
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
산술 평균 (SD)	34.91 (4.361)	35.73 (4.931)	34.46 (5.025)	40.45 (4.706)
기하 평균	34.66	35.41	34.12	40.19
tmax (h)				
N	24	23	23	23
중앙값 (최소, 최대)	3.5 (1.0, 6.0)	4.0 (2.0, 8.0)	3.0 (1.0, 6.0)	2.5 (0.5, 8.0)
t1/2Z				
N	24	22	22	22
산술 평균 (SD)	4.69 (0.775)	4.87 (0.995)	4.83 (0.975)	5.01 (0.802)

[0359]

[0360] [표 15]

옥시코돈의 AUCt, AUCINF, Cmax의 비율 및 tmax 및 반감기의 차이에 대한 요약
 - 약력학을 위한 전체 분석 집단

약력학적 계량	4 x OXN 10/5 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	2 x OXN 20/10 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	1 x OXN 40/20 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
비율 (%)	94.9	98.2	98.0	96.7	96.8	100.2
90%CI	91.5, 98.5	94.5, 102.0	94.4, 101.7	93.1, 100.4	93.3, 100.5	96.5, 104.0
AUCINF(ng.h/ mL)						
비율 (%)	94.5	98.2	97.8	96.2	96.5	100.4
90%CI	90.9, 98.1	94.5, 102.1	94.1, 101.7	92.6, 99.9	92.9, 100.3	96.5, 104 .3
Cmax (ng/mL)						
비율 (%)	86.2	88.4	85.8	97.5	100.5	103.1
90%CI	82.2, 90.4	84.2, 92.8	81.8, 90.0	92.9, 102.3	95.8, 105.4	98.2, 108.1
tmax (h)						
차이	0.49	1.11	0.14	-0.63	0.35	0.97
90%CI	-0.19, 1.16	0.42, 1.80	-0.54, 0.82	-1.31, 0.05	-0.33, 1.02	0.29, 1.6 6
t1/2Z (h)						
차이	-0.27	-0.11	-0.11	-0.16	-0.16	0.00
90%CI	-0.60, 0.05	-0.44, 0.23	-0.44, 0.22	-0.49, 0.16	-0.49, 0.16	-0.33, 0.33

[0361]

[0362] [표 16]

날록손-3-글루쿠로니드의 경우의 처치에 의한 약력학적 파라미터의 요약:
약력학을 위한 전체 분석 집단

약력학적 파라미터	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
산술 평균	539.93	522.45	520.10	523.37
(SD)	(142.241)	(128.569)	(133.175)	(119.752)
기하 평균	520.14	506.63	502.26	509.38
AUCINF(pg.h/mL)				
N	22	21	22	22
산술 평균	562.53	520.97	527.94	537.25
(SD)	(130.732)	(133.172)	(135.424)	110.829
기하 평균	546.73	504.34	509.62	525.91
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
산술 평균	62.01	63.62	61.95	63.55
(SD)	(15.961)	(19.511)	(18.369)	(16.748)
기하 평균	59.93	60.70	59.34	61.55
tmax (h)				
N	24	23	23	23
중간값	1.0	0.5	1.0	1.0
(최소, 최대)	(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)	(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)
t1/2Z				
N	22	21	22	22
산술 평균	8.48	7.93	7.81	7.66
(SD)	(3.066)	(2.402)	(2.742)	(1.717)

[0363]

[0364] [표 17]

날록손-3-글루쿠로니드의 AUCt, AUCINF, C_{max}의 비율 및 T_{max} 및 반감기의
차이에 대한 요약 - 약력학을 위한 전체 분석 집단

약력학적 계량	4 x OXN 10/5 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	2 x OXN 20/10 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	1 x OXN 40/20 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
비율 (%)	101.0	98.8	98.6	102.2	102.4	100.2
90%CI	95.6, 106.8	93.4, 104.5	93.3, 104.3	96.7, 108.1	97.0, 108.2	94.8, 105.9
AUCINF(pg.h/mL)						
비율 (%)	102.1	98.2	99.0	104.0	103.1	99.2
90%CI	96.3, 108.3	92.3, 104.2	93.4, 105.0	97.9, 110.5	97.3, 109.3	93.5, 105.2
Cmax (pg/mL)						
비율 (%)	95.4	96.5	95.1	98.8	100.3	101.5
90%CI	88.5, 102.8	89.4, 104.1	88.2, 102.5	91.7, 106.6	93.1, 108.0	94.1, 109.3
tmax (h)						
차이	-0.34	-0.16	-0.42	-0.18	0.08	0.26
90%CI	-0.84, 0.17	-0.67, 0.35	-0.93, 0.10	-0.69, 0.33	-0.43, 0.59	-0.26, 0.77
t1/2Z (h)						
차이	0.87	0.37	0.32	0.50	0.56	0.06
90%CI	-0.02, 1.77	-0.53, 1.28	-0.58, 1.21	-0.41, 1.41	-0.33, 1.45	-0.85, 0.96

[0365]

[0366] [표 18]

날록손의 경우의 처치에 의한 약력학적 파라미터의 요약: 약력학을 위한 전체 분석 집단

약력학적 파라미터	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
산술 평균(SD)	0.84	0.89	0.87	0.97
기하 평균	(0.656)	(0.749)	(0.718)	(0.976)
	0.67	0.70	0.68	0.72
AUCINF (pg.h/mL)				
N	2	6	0	1
산술 평균(SD)	-	1.64	-	-
기하 평균	-	(1.043)	-	-
	-	1.45	-	-
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
산술 평균(SD)	0.07	0.08	0.08	0.08
기하 평균	(0.065)	(0.106)	(0.071)	(0.101)
	0.06	0.06	0.06	0.06
tmax (h)				
N	24	23	23	23
중간값	4.0	5.0	2.0	1.0
(최소, 최대)	(0.5, 12.0)	(0.5, 24.0)	(0.5, 12.0)	(0.5, 24.0)
t1/2Z				
N	4	9	4	4
산술 평균(SD)	9.89	12.85	13.83	11.02
	(3.137)	(11.924)	(1.879)	(1.075)

[0367]

[0368] [표 19]

날록손의 AUCt, AUCINF, Cmax 의 비율 및 Tmax 및 반감기의 차이에 대한 요약 - 약력학을 위한 전체 분석 집단

약력학적 계량	4 x OXN 10/5 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	2 x OXN 20/10 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	1 x OXN 40/20 / 2 x 옥시제식 20 + 2 x 날록손 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
비율 (%)	94.2	99.4	94.1	94.7	100.1	105.7
90%CI	82.0, 108.2	86.3, 114.5	81.8, 108.1	82.4, 108.9	87.3, 114.9	92.0, 121.5
AUCINF (pg.h/mL)						
비율 (%)	-	-	-	-	-	-
90%CI	--	--	--	--	--	--
Cmax (pg/mL)						
비율 (%)	102.4	108.8	104.1	94.1	98.4	104.5
90%CI	88.0, 119.2	93.1, 127.0	89.3, 121.2	80.8, 109.7	84.6, 114.4	89.7, 121.8
tmax (h)						
차이	-0.71	0.12	-2.03	-0.83	1.32	2.15
90%CI	-2.96, 1.54	-2.17, 2.42	-4.31, 0.24	-3.10, 1.44	-0.93, 3.57	-0.12, 4.43
t1/2Z (h)						
차이	-3.55	0.79	2.30	-4.35	-5.85	-1.51
90%CI	-12.92, 5.82	-23.09, 24.67	-22.06, 26.67	-28.49, 19.80	-30.48, 18.77	-8.80, 5.78

[0369]

[0370] 6. 데이터 분석

[0371] a) 옥시코돈 결과

[0372] - AUCt

[0373] 옥시코돈에 대해 얻어진 AUCt 값은 처치군 사이에 매우 일치하였다. 각 처치군의 평균 AUCt 값은 473 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) 내지 502 ng.h/mL (2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg)였다.

[0374] AUCt에 있어서, 각 고정 조합물 정제는 기준 처치군 및 서로에 대해 동등한 옥시코돈의 이용률을 제공하였다. 모든 상대 생체이용률 계산은 생물학적 증가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계 내에 있는 90% 신뢰

구간을 가졌다.

[0375] - $t_{1/2Z}$

[0376] 옥시코돈에 대해 얻어진 $t_{1/2Z}$ 값은 처치군 사이에 일치하였다. 각 처치군의 평균 $t_{1/2Z}$ 값은 4.69 h (4 x OXN 10/5) 내지 5.01 h (2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg)이었다. 수행된 비교 중 어느 것에서도 처치군에 대한 $t_{1/2Z}$ 값 사이에 통계적 차이가 없었다.

[0377] - AUCINF

[0378] 옥시코돈에 대해 얻어진 AUCINF 값은 처치군 사이에 매우 일치하였다. 각 처치군의 평균 AUCINF 값은 475 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) 내지 509 ng.h/mL (2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg)이었다.

[0379] AUCINF에 있어서, 각 고정 조합물 정제는 기준 처치군 및 서로에 대해 동등한 옥시코돈의 이용률을 제공하였다. 모든 상대 생체이용률 계산은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다.

[0380] - C_{max}

[0381] 옥시코돈에 대해 얻어진 C_{max} 값은 고정 조합물 처치군 사이에 일치하였고, 34.46 ng/mL (1 x OXN 40/20) 내지 35.73 ng/mL (2 x OXN 20/10)이었다. 2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg에 대한 C_{max} 값은 40.45 ng/mL로 약간 높았다

[0382] 고정 조합물 정제를 서로 비교한 C_{max} 비율은 97.5% 내지 103.1%의 범위였고, 각각은 80 내지 125% 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다. 2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg에 대한 평균 C_{max} 값이 높다는 것은 고정 조합물 정제를 기준 제품과 비교한 C_{max} 비율이 낮다는 것을 의미하며, 상기 비율은 85.8% 내지 88.4%였다. 그러나, 상기 C_{max} 비율은 80 내지 125% 내에 있는 90% 신뢰 구간과 여전히 연관되어 있었다.

[0383] - t_{max}

[0384] 고정 조합물 정제에 대한 중간 t_{max} 값은 3 h (1 x OXN 40/20) 내지 4 h (2 x OXN 20/10)의 범위였다. 상기 2 개의 처치군 사이의 차이는, 비록 작아보일지라도, 통계학적으로 유의하였다. 2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg에 대한 중간 t_{max} 는 2.5 h이고, 상기 기준 처치군과 2 x OXN 20/10 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다.

[0385] b) 날록손-3-글루쿠로니드 결과

[0386] - AUCt

[0387] 날록손-3-글루쿠로니드에 대해 얻어진 AUCt 값은 처치군 사이에 매우 일치하였다. 각 처치군의 평균 AUCt 값은 520 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) 내지 540 ng.h/mL (4 x OXN 10/5)이었다.

[0388] AUCt에 있어서, 각 고정 조합물 정제는 기준 처치군 및 서로에 대해 동등한 날록손-3-글루쿠로니드의 이용률을 제공하였다. 모든 상대 생체이용률 계산은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다.

[0389] - $t_{1/2Z}$

[0390] 날록손-3-글루쿠로니드에 대해 얻어진 $t_{1/2Z}$ 값은 처치군 사이에 일치하였다. 각 처치군의 평균 $t_{1/2Z}$ 값은 7.66 h (2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg) 내지 8.48 h (4 x OXN 10/5)이었다. 수행된 비교 중 어느 것에서도 처치군에 대한 $t_{1/2Z}$ 값 사이에 통계적 차이가 없었다.

[0391] - AUCINF

[0392] 날록손-3-글루쿠로니드에 대해 얻어진 AUCINF 값은 처치군 사이에 매우 일치하였다. 각 처치군의 평균 AUCINF 값은 521 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) 내지 563 ng.h/mL (4 x OXN 10/5)이었다.

[0393] AUCINF에 있어서, 각 고정 조합물 정제는 기준 처치군 및 서로에 대해 동등한 날록손-3-글루쿠로니드의 이용률을 제공하였다. 모든 생체이용률 계산은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계 내에 있는

90% 신뢰 구간을 가졌다.

- [0394] - C_{max}
- [0395] 날록손-3-글루쿠로니드에 대해 얻어진 C_{max} 값은 고정 조합물 처치군 사이에 일치하였다. 각 처치군의 평균 C_{max} 값은 61.95 ng.mL (1 x OXN 40/20) 내지 63.62 ng.mL (2 x OXN 20/10)이었다.
- [0396] 각 고정 조합물 정제는 기준 처치군 및 서로에 대해 동등한 날록손-3-글루쿠로니드 C_{max} 를 제공하였다. 모든 C_{max} 비율 계산은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다.
- [0397] - t_{max}
- [0398] 모든 처치군에 대한 중간 t_{max} 값은 0.5 h (2 x OXN 20/10) 내지 1 h (4 x OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 및 2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg)이었다. 처치군 중 어느 것에서도 중간 t_{max} 값 사이에 유의한 차이가 없었다.
- [0399] - 날록손-3-글루쿠로니드:날록손 AUCt 비율
- [0400] 평균 날록손-3-글루쿠로니드:날록손 AUCt 비율은 852.25 (2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg) 내지 933.46 (4 x OXN 10/5)이었다.
- [0401] - 날록손-3-글루쿠로니드:날록손 AUCINF 비율
- [0402] 날록손에 대한 AUCINF 추정값이 없다는 것은 평균 날록손-3-글루쿠로니드:날록손 AUCINF 비율이 오로지 2 x OXN 20/10 정제에 대해서만 계산될 수 있다는 것을 의미하였다. 이는 5개의 대상체의 데이터를 기초로 하여 평균 날록손-3-글루쿠로니드:날록손 AUCINF 비율이 414.56임을 제시하였다.
- [0403] c) 날록손 결과
- [0404] 날록손 농도는 예상한 바와 같이 낮았고, 따라서 이러한 결과는 전체 약력학적 평가를 뒷받침하지 못했다.
- [0405] - AUCt
- [0406] 날록손에 대해 얻어진 AUCt 값은 처치군 사이에 일치하였다. 각 처치군의 평균 AUCt 값은 0.84 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) 내지 0.97 ng.h/mL (2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg)이었다.
- [0407] AUCt에 있어서, 각 고정 조합물 정제는 기준 처치군 및 서로에 대해 동등한 날록손의 이용률을 제공하였다. 모든 생체이용률 계산은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다.
- [0408] - $t_{1/2Z}$
- [0409] 세미-log 스케일로 플롯팅했을 때 프로파일 말단부의 혈장중 농도가 언제나 직선에 가깝게 되는 것이 아니었기 때문에, 모든 대상체의 날록손에 대한 $t_{1/2Z}$ 값은 신뢰성있게 계산될 수 없었다. 상기 평균값은 4 내지 9명의 대상체 수를 기준으로 하였다.
- [0410] 날록손에 대해 얻어진 평균 $t_{1/2Z}$ 값은 9.89 h (4 x OXN 10/5) 내지 13.83 h (1 x OXN 40/20)이었다. 평균값에 기여한 $t_{1/2Z}$ 값은 광범위하나, 수행된 비교 중 어느 것에서도 처치군에 대한 $t_{1/2Z}$ 값 사이에 통계학적 차이가 없었다.
- [0411] - AUCINF
- [0412] 우수한 $t_{1/2Z}$ 값을 갖는 상기 대상체에 대해 AUCINF 값을 계산하였다. AUC의 외삽 부분이 AUCINF 값의 20% 초과를 차지하기 때문에 AUCINF 값 중 일부는 보고될 수 없었다. 1.64 ng.h/mL의 평균 AUCINF 값은 오로지 2 x OXN 20/10 정제에 대해서만 보고될 수 있었다. 다른 처치군 중 어느 것도 평균 AUCINF 값을 기록하기에 충분한 데이터를 갖지 못했다. 처치군간 비교에 불충분한 데이터가 존재하였다.
- [0413] - C_{max}

- [0414] 각 처치군의 평균 C_{max} 값은 0.07 ng/mL (4 x OXN 10/5) 내지 0.08 ng/mL (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 및 2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg)이었다.
- [0415] 각 고정 조합물 정제는 서로에 대해 동등한 날록손 C_{max} 를 제공하였다. 상기 고정 조합물 정제를 비교한 모든 C_{max} 비율은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다.
- [0416] 상기 고정 조합물 정제를 기준 제품과 비교하였을 때, 2 x OXN 20/10 정제 대 2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 80 내지 125% 한계를 넘는 90% 신뢰 구간을 가졌다. 다른 고정 조합물 정제는 기준 제품에 대해 동등한 날록손 C_{max} 를 제공하였다.
- [0417] - t_{max}
- [0418] 처치군에 대한 중간 t_{max} 값은 1 h (2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg) 내지 5 h (2 x OXN 20/10)이었다. 각 처치군에 대한 t_{max} 값은 광범위하였다. 처치군 중 어느 것에서도 중간 t_{max} 값 사이에 유의한 차이가 없었다.
- [0419] 7. 임상 약리학 논의 및 결론
- [0420] 낮은 경구 생체이용률은 날록손의 완전한 약력학적 평가를 막는다. 이는, 낮은 혈장중 농도의 경우에 대부분의 대상체에서 날록손의 AUCINF 값을 추정할 수 없었다는 점으로서 확인되었다. 날록손-3-글루쿠로니드는 훨씬 높은 농도로 혈장 내에 존재하며, 다수의 대상체에서 날록손-3-글루쿠로니드에 대한 AUCINF 추정값이 얻어졌다. 고정 조합물 정제의 날록손 성분에 대한 결론은 날록손-3-글루쿠로니드 파라미터를 기초로 하였다.
- [0421] a) 옥시코돈
- [0422] 2 x 옥시제식 20 mg + 2 x 날록손 CR 10 mg과 고정 조합물 정제에 대한 평균 혈장중 옥시코돈 농도-시간 곡선은 거의 겹쳐졌다.
- [0423] 옥시코돈에 대한 생물학적 등가성 평가를 수행하였다. 각 생물학적 등가성 비교는, Frelt, FrelINF 및 C_{max} 비율에 대한 생물학적 등가성에 대한 용인가능성 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다. 옥시코돈 결과에 따르면, 각 고정 조합물 정제 강도가 서로에 대해, 그리고 날록손 CR 정제와 함께 주어진 옥시제식에 대해 생물학적 등가였다. 임의의 처치군에 대한 t_{max} 또는 $t_{1/2Z}$ 값 중 어느 것에서도 통계학적 차이가 없었으며, 이는 생성물의 유사성을 추가로 입증한다.
- [0424] 기준 제품의 투여 후에 달성된 혈장중 옥시코돈 농도는 이전 연구의 옥시코돈 (OxyContin) 투여 후에 나타난 용량-조정 옥시코돈 농도와 유사하였다. 고정 조합물 정제에 대한 평균 C_{max} 값은 다소 낮았으나, 이를 기준 제품과 비교하였을 때, C_{max} 비율은 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 한계 내에 있는 신뢰 구간을 가졌다.
- [0425] b) 날록손
- [0426] 평균 혈장중 날록손 농도는 0.1 ng/mL 미만으로 낮고, 8 내지 16시간 동안에 제2 피크가 나타났기 때문에 2상인 것으로 판단되었다.
- [0427] 모든 대상체가 정량화될 수 있는 혈장중 날록손 농도를 가졌지만, 개별 대상체의 혈장중 날록손 농도는 낮으며 매우 가변적이었다. 최대 관측 혈장중 날록손 농도는 0.07 내지 0.08 ng/mL이었다.
- [0428] 이전 연구로부터 날록손의 약력학적 프로파일을 조사하였다. 평균적으로, 1 mg의 단일 용량에 대해 용량-조정 상기 연구에서 평균 C_{max} 값은 4 내지 15 pg/mL의 범위였으며, 이는 본원에서 관찰된 낮은 혈장중 날록손 농도가 이전 연구에서 측정된 상기 수준과 일치한다는 점을 입증한다.
- [0429] 날록손에 대한 생물학적 등가성 평가를 수행하였다. 혈장중 날록손 농도의 가변성으로 인해, AUCINF 또는 이에 따른 FrelINF 값을 추정할 수 없었다. 생체이용률 추정값은 Frelt 값을 기초로 하였다. 각 생물학적 등가성 비교는 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다. 날록손에 대한 평균 C_{max} 값은 필적할 만하며, 6개의 생체이용률 비교 중 5개는 생물학적 등가성에 대한 기준을 충족하는 90% 신뢰 구간을 가졌다.

- [0430] 처치군에 대한 t_{max} 및 $t_{1/2Z}$ 값은 가변적이었으나, 상기 2개의 파라미터에 대한 처치군 중 어느 것에서도 유의한 차이가 없었다.
- [0431] 예상한 바와 같이, 고정 조합물 정제 및 옥시제식 플러스 날록손의 투여 후에 혈장 내에 나타난 날록손-3-글루쿠로니드의 수준은, 달성된 날록손의 수준보다 훨씬 높았으며, 이에 따라 날록손-3-글루쿠로니드:날록손 AUCt 비율은 약 900이었다. 또한, 6β -날록솔은 날록손보다 높은 양으로 측정되었으며, 이에 따라 6β -날록솔:날록손 AUCt 비율은 약 22였다. 상기 대사물질:모 AUCt 비율은 고정 조합물 정제와 기준 처치군 사이에 일치하였다.
- [0432] c) 날록손-3-글루쿠로니드
- [0433] 평균 혈장중 날록손-3-글루쿠로니드 수준은 날록손보다 높았으며, $FrelINF$ 값을 기초로 하여 생체이용률을 평가할 수 있었다.
- [0434] 날록손-3-글루쿠로니드에 대한 생물학적 등가성 평가를 수행하였다. 각 생물학적 등가성 비교는 $Frelt$, $FrelINF$ 및 C_{max} 비율에 대한 생물학적 등가성에 대한 용인가능성의 한계 내에 있는 90% 신뢰 구간을 가졌다. 날록손-3-글루쿠로니드 결과에 따르면, 각 고정 조합물 정제 강도가 서로에 대해, 그리고 옥시제식 + 날록손에 대해 생물학적 등가였다. 임의의 처치군에 대한 t_{max} 또는 $t_{1/2Z}$ 값 중 어느 것에서도 통계학적 차이가 없었으며, 이는 생성물의 유사성을 추가로 입증한다.
- [0435] 이어서, 진통제 효능에 대하여 제어 방출 옥시코돈 히드로클로라이드 제제인 옥시제식[®]과 비교하는 임상 연구 및 약물 부작용 감시(pharmacovigilance) 연구에서 상기 제제를 시험하였다. 1000명 초과와 환자가 참여한 상기 임상 시험 및 약물 부작용 감시 연구에서는 옥시코돈/날록손 조합물 처치군의 경우, 전형적인 아편유사제-유도된 부작용, 예컨대 요폐를 비롯한 비뇨기 장애가 드문 빈도로 감소된 것으로 나타났다. 이는 날록손이 요폐를 치료할 수 있음을 나타낸다.