

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0135557

(43) 공개일자 2019년12월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/485 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/485 (2013.01)
A61K 9/0095 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7035201(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2006년01월17일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7004572
 원출원일자(국제) 2006년01월17일
 심사청구일자 2017년03월17일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2006/050252
- (87) 국제공개번호 WO 2006/077212
 국제공개일자 2006년07월27일
- (30) 우선권주장
 60/645,490 2005년01월18일 미국(US)
- (71) 출원인
 유로-셀티큐 에스.에이.
 룩셈부르크 엘-2350 룩셈부르크 뤼 장 피레 1
- (72) 발명자
 드류즈 아스브요른 모어
 덴마크 디케이-8600 실케보르 라벤 히멜비에르그 바이 1
 닐센 라르 아렌트
 덴마크 디케이-9000 올보르그 엠 에이 술츠 바이 7
- (74) 대리인
 양영준, 김영

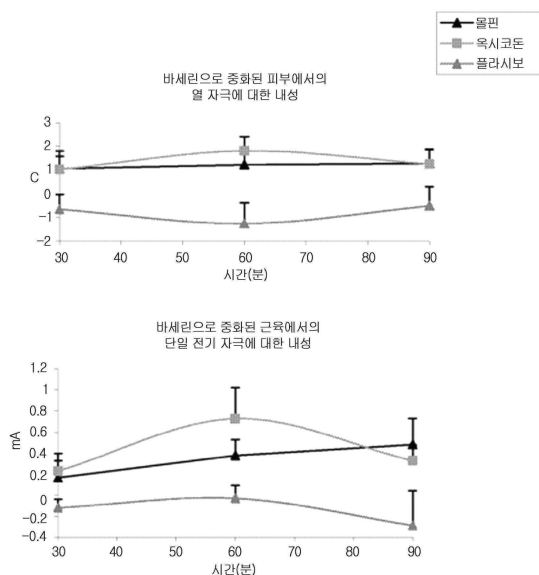
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 내장통 치료용 옥시코돈의 사용

(57) 요약

오피오이드 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 진통 약물을 투여함으로써 중등도 내지 고도 내장통을 효과적으로 치료할 수 있다. 내장통 및 특히 급성(비-만성적인) 내장통은 옥시코돈을 몰핀과 같은 다른 오피오이드의 대응하는 투약량보다 더 낮은 투약량으로 투여함으로써 효과적으로 치료될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

내장통 치료를 위한 의약 제조에 사용하기 위한 옥시코돈 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 내장통(visceral pain)의 치료에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] 내장통, 특히 급성 내장통의 효과적인 치료에 적합한 진통 약물(analgesic medication)에 대한 요구가 지속되고 있다. 내부 기관으로부터의 심부통(Deep pain)은 서구권에서 의사를 방문하고 장기간 병가를 내는 일반적인 원인이다. 내장통의 원인은 유기적 및 기능적 질환으로 나타날 수 있지만, 이들은 신경계(nervous system)의 복합적인 활동인 것이 일반적이다. 많은 경우에 있어서, 상기 내장통은 본래 원인이 전체적으로 또는 부분적으로 제거되었음에도 불구하고 지속된다. 많은 경우, 심각한 내장통을 완화하기 위한 치료에 몰핀(morphine)이 쉽게 사용된다.

[0003] 또한, 원치 않는 효과의 가능성을 줄이면서 높은 효율로 통증을 완화할 수 있는 진통 약물에 대한 필요성이 지속되고 있다. 따라서, 높은 투약량에서 또는 어떠한 특정 진통제에 있어서 관찰되는 원치 않는 효과 및 특히 부작용을 피하거나 또는 적어도 줄이기 위하여는, 낮은 투약량으로도 높은 효율로 통증을 제거할 수 있는 진통 약물이 가장 바람직하다.

[0004] 오피오이드(opioids)의 처방 빈도가 증가함에도 불구하고, 내장통에 대한 그들의 효과에 대한 지식은 제한적이다. 그러나, 오피오이드는 진통 효과와 더불어 예를 들어, 호흡 저하(respiratory depression), 메스꺼움(nausea), 구토(vomiting), 현기증(dizziness), 정신 혼탁(mental clouding), 불쾌감(dysphoria), 가려움증(pruritus), 변비(constipation), 담도압 증가(increased biliary tract pressure), 요폐(urinary retention) 및 저혈압(hypotension)과 같은 많은 원치않는 효과 또한 유발하는 것으로 알려져 있다.

[0005] 환자에 대한 특정 활성제(active agents)의 효과는 매우 다양하다. 내장통은 많은 면에서 피부 통증과 다르고, 종종 이보다 치료하기 더 어렵다.

[0006] 문헌에서는, 내장 질환과 관련된 상이한 유형의 통증에 대하여 제시되어 있다. 이들 형태는 진성 또는 국부 내장통(localized visceral pain), 국부 체성통(localized parietal pain), 및 연관 체성통(referred parietal pain)을 포함한다. 특히, 본 발명은 진성 또는 국부 내장통의 치료에 관한 것이다.

[0007] 진성 내장통(True visceral pain)은 질병의 초기에 자주 발생하며, 불분명한(vague) 통증, 광범성(diffuse) 통증, 둔통(dull pain), 동통(aching pain)으로 특징지어지고, 국부적이지만 사방으로 뻗는 경향을 가질 수 있다. 이는 불안감(malaise)을 수반할 수 있으며, 심각한 경우에는 발한(sweating), 혈관운동 반응(vasomotor responses), 서맥(bradycardia), 메스꺼움(nausea) 및 구토(vomiting), 및 때로는 경고 반응(alarm reaction)과 같은 강한 자율신경계 증상(autonomic phenomena)을 유발한다. 이는 일반적으로 체내의 정중선(midline) 및 심부(deep in the body)에서 감지된다.

[0008] 내장통은 다양한 질환으로 존재한다. 예를 들면, 췌장염 통증(pancreatitis pain), 분만통(labor pain), 장폐색증(ileus)과 관련한 복부 수술(abdominal surgery)로부터의 통증, 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome)에서의 통증, 비궤양성 소화 불량(nonulcer dyspepsia) 또는 생리 불순(dysmenorrhea)에서의 복통(abdominal pain)이 그것이다. 또한, 간 통증(liver pain), 신장 통증(kidney pain), 상복부 통증(epigastric pain), 흉막 통증(pleural pain), 및 고통스러운 담관 산통(biliary colic), 맹장염 통증(appendicitis pain)은 모두 내장통이 될 것으로 여겨진다. 초기 심근경색증(myocardial infarction)으로부터의 흉골하 동통(Substernal pain)이나 압력도 내장통이다. 위, 십이지장(dudenum) 또는 대장(colon)의 질환은 내장통을 유발

할 수 있다. 더 많은 질환들이 존재한다.

발명의 내용

- [0010] 본 발명의 실시예에 따르면, 오피오이드 옥시코돈 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염을 포함하는 진통 약물을 투여함으로써 중등도 내지 고도(moderate to severe) 내장통을 효과적으로 치료하는 것이 가능함을 알 수 있다. 또한, 내장통 및 특히 급성(즉, 비-만성의) 내장통은 몰핀과 같은 다른 오피오이드의 대응 투약량보다 더 낮은 투약량의 옥시코돈을 투여함으로써 효과적으로 치료할 수 있다. 따라서, 특히 본 발명은 옥시코돈을 상대적으로 낮은 투약량으로 투여함으로써 중등도 내지 고도 내장통을 효과적으로 치료하는 방법에 관한다.
- [0011] 본 발명의 실시예에 따르면, 특정 투약량의 옥시코돈으로 내장통을 치료하는 것은 더 높은 대응 투약량의 몰핀으로 동일한 내장통을 치료하는 것보다 더 효과적인 반면, 표재성(cutaneous) 또는 근육성 통증은 옥시코돈 또는 몰핀의 대응 투약량(corresponding dosage)을 투여하여 치료할 때 거의 같은 효과가 관찰된다. 다르게 말하면, 본 발명에 따르면 내장통 및 특히 급성 중등도 내지 고도 내장통은 상대적으로 낮은 투약량으로 옥시코돈을 투여함으로써 효과적으로 치료될 수 있으나, 상기 몰핀의 "대응 투약량"은 같은 내장통을 치료함에 있어서 덜 효과적이다. 본 발명에 따른 몰핀의 "대응 투약량"은 몰핀의 동일한 양적 합계를 의미하지는 않지만, 일반적으로 몰핀의 동등한 효력을 나타내는 양(equipotent amount), 즉 환자에게 유사한 통증 해소를 제공하는 몰핀의 양을 의미한다. 구강 투여에서 옥시코돈에 대한 몰핀의 일반적인 동등한 효력을 나타내는 중량비는 약 2:1이다(상기 대응 분자비는 약 1.8:1).
- [0012] 본 발명의 다른 실시예는 환자의 중등도 내지 고도 내장통을 선택적으로 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 무통증(analgesia)을 필요로 하는 환자에게 이를 제공하기 위하여 유효량의 옥시코돈을 투여하는 것을 포함한다. 당업자에게 효력이 동등한 것으로 여겨져 왔던 다른 오피오이드(몰핀과 같은)가 덜 효과적인 반면, 이러한 특정 통증이 낮은 투약량의 옥시코돈을 투여함으로써 효과적으로 치료될 수 있다는 것에 대하여는 본 발명 이전에 알려진바 없기 때문에, 본 발명은 중등도 내지 고도 내장통을 선택적으로 치료하는 방법을 최초로 제공한다.
- [0013] 본 발명에 따라, 오로지 급성 내장통으로만 고통받는 환자는 이러한 목적에 일반적으로 사용되는 오피오이드(몰핀, 하이드로몰폰, 옥시몰폰, 코데인, 및 하이드로코돈 등)로 치료되는 것이 아니라 옥시코돈으로 치료된다. 따라서, 본 발명은 상기 오피오이드 옥시코돈에 대한 새로운 치료법을 제공한다.
- [0014] 본 발명의 다른 실시예는 이미 몰핀이나 이들의 염으로 치료받은 환자의 중등도 내지 고도 내장통을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은:
- [0015] (a) 몰핀 치료를 중단하는 단계; 및
- [0016] (b) 옥시코돈 또는 그의 염을 몰핀 또는 그의 염의 중량의 50% 미만의 양으로 투여하는 단계
- [0017] 를 포함한다.
- [0018] 본 발명의 다른 실시예는 이미 하이드로몰폰, 옥시몰폰, 코데인, 하이드로코돈 또는 그들의 염으로 치료받은 환자의 중등도 내지 고도 내장통을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은:
- [0019] (a) 하이드로몰폰, 옥시몰폰, 코데인, 하이드로코돈 또는 그들의 염의 치료를 중단하는 단계;
- [0020] (b) 옥시코돈 또는 그의 염을 하이드로몰폰, 옥시몰폰, 코데인, 하이드로코돈 또는 그들의 염의 동등한 효력을 나타내는(equipotent) 중량보다 더 적은 양으로 투여하는 단계
- [0021] 를 포함한다.
- [0022] 또한, 본 발명에 따른 실시예는 원치 않는 부작용을 줄이거나 없애기 위하여 충분히 낮은 투약량으로 옥시코돈을 투여함으로써 급성 내장통을 치료하도록 한다. 이는 치료 수준(therapeutic level)이 메스꺼움(nausea), 구토(vomiting), 변비(constipation) 및 졸음(drowsiness)과 같이 동시에 발생하는 부작용 없이 또는 더 적은 부작용으로 달성될 수 있음을 의미하고, 이는 옥시코돈의 높은 혈액 수치(blood level)와 관련될 것이다.
- [0023] 더 낮은 옥시코돈의 투약량을 투여함으로써 내장통을 효과적으로 치료할 수 있다는 발견은 즉방성 제제(immediate release formulations) 및 서방성 제제(sustained release formulations)의 사용을 허용한다. 본 발명에 있어서 내장통 및 특히 급성 내장통의 치료는 옥시코돈 함유 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회

제형을 투여하는 것이 좋다. 본 발명에 따르면, 옥시코돈 함유 서방성 제제를 사용하는 것이 특히 바람직하는데, 상기 투약량은 40 mg 옥시코돈을 넘지 않고, 바람직하게는 30 mg 옥시코돈을 넘지 않으며, 보다 바람직하게는 10 mg 옥시코돈을 넘지 않는다. 본 발명에 따르면, 옥시코돈 함유 서방성 제제를 사용하는 것이 가장 바람직하고, 보다 바람직하게는 약 10 mg, 약 9 mg, 약 8 mg, 약 7 mg, 약 6 mg 또는 약 5 mg 옥시코돈을 포함하는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 제형을 사용하는 것이다. 또한, 특정 실시예에서는 예를 들면, APAP나 다른 활성제 없는 옥시코돈 또는 그의 염과 같은 단일 주체(single-entity) 옥시코돈 또는 그의 염을 사용하는 것이 바람직하다.

[0024] 본 발명은 옥시코돈만을 포함하거나 다른 활성제 특히 다른 진통제와 결합된 옥시코돈을 포함하는 진통 약물을 투여함으로써, 체장염 통증, 분만통, 장폐색증과 관련된 복부 수술의 통증, 과민성 대장 증후군에서의 통증, 비궤양성 소화 불량 또는 생리 불순에 의한 복통, 간 통증, 신장 통증, 상복부 통증, 흉막 통증, 및 고통스러운 담관 산통 및 맹장염 통증을 포함하는 내장통을 치료하는 것에 관한다. 또한, 본 발명은 위, 십이지장 또는 대장의 질환, 크론병(Crohn's disease), 담낭(gall bladder)의 통증, 고도 생리통(severe menstrual pain), 및 특정 수술 후 통증 질환(post operative pain conditions)에서 오는 내장통의 치료에 관한다. 또한, 본 발명은 중등도, 중고도(moderately severe), 및/또는 고도 내장통의 치료에 관한다.

[0025] 본 발명에 따른 내장통 치료에 사용되는 제형은 정제(tablet) 또는 캡슐(capsule)과 같은 경구용 제형이 바람직하지만, 좌약 또는 경구적으로, 이식을 통하여, 비경구적으로(parenterally), 혀 밑으로(sublingually) 또는 직장(rectally)으로 투여될 수 있는 임의의 다른 고체나 액체 제형일 수도 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 제제는 경구용 정제, 캡슐 또는 임의의 다른 적절한 경구용 단위 제형이다.

[0026] 본 발명에 따르면, 내장통은 옥시코돈 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 투여함으로써 치료될 수 있다. 상기 "약학적으로 허용 가능한 염"은 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등과 같은 금속 염; 칼슘 염, 마그네슘 염 등과 같은 알칼리 토금속(alkaline earth metal) 염; 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디사이클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등과 같은 유기 아민 염; 하이드로클로라이드(hydrochloride), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 설페이트(sulfate), 포스페이트(phosphate) 등과 같은 무기산 염; 포르메이트(formate), 아세테이트(acetate), 트리플루오로아세테이트(trifluoroacetate), 말레이트(maleate), 푸마레이트(fumarate), 타르트레이트(tartrate) 등과 같은 유기산 염; 메탄설포네이트(methanesulfonate), 벤젠설포네이트(benzenesulfonate), p-톨루엔설포네이트 등과 같은 설포네이트; 아르기네이트(arginate), 아스파라지네이트(asparaginate), 글루타메이트(glutamate) 등과 같은 아미노산 염을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0027] 본 발명에 따라 내장통 치료에 적합한 상기 옥시코돈-함유 제제(Oxycodone-containing formulations)는 즉방성 제제 또는 서방성 제제일 수 있다. 내장통 치료에 있어서는 서방성 제제를 사용하는 것이 좋고, 특히 옥시코돈을 포함하는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 제형을 투여하는 것이 바람직하다.

[0028] 특정 실시예에서, 이러한 경구용 제형은 상기 옥시코돈의 서방성을 제공하기 위하여 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염과 함께 매트릭스(matrix)로 혼합되는 서방성 물질(sustained-release material)을 포함한다. 상기 서방성 물질은 원하는 바에 따라 소수성 또는 친수성일 수 있다. 상기 경구용 제형은 미립자(granule), 스페로이드(spheroids), 매트릭스 다중입자(matrix multiparticulates) 등으로 조제될 수 있고, 이들은 서방성 매트릭스에 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하며, 압축되어 정제 또는 캡슐화 될 수 있다. 상기 경구용 제형은 추가로 다른 약학적으로 허용 가능한 성분(예를 들면, 희석제, 바인더, 착색제, 윤활제 등)을 더 포함할 수 있다.

[0029] 본 발명에 따라 내장통 치료에 사용되는 서방성 매트릭스 제형에 포함될 수 있는 적합한 서방성 물질에는 검(gums), 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers), 아크릴 수지, 단백질 유래 물질(protein derived materials), 왁스, 셀락(shellac)과 같은 친수성 및/또는 소수성 물질, 및 수소화 피마자유(hydrogenated castor oil) 및 수소화 식물성 오일(hydrogenated vegetable oil)과 같은 오일이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 그러나, 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염에 서방성을 부여할 수 있는 임의의 약학적으로 허용 가능한 소수성 또는 친수성 서방성 물질은 본 발명과 함께 사용될 수 있다. 바람직한 서방성 폴리머는 에틸셀룰로오스, 아크릴 및 메타크릴 폴리머 및 코폴리머와 같은 알킬셀룰로오스; 및 셀룰로오스 에테르, 특히 하이드록시알킬셀룰로오스(특히 하이드록시프로필메틸셀룰로오스) 및 카르복시알킬셀룰로오스를 포함한다. 바람직한 아크릴 및 메타크릴 폴리머 및 코폴리머는 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate), 메틸 메타크릴레이트 코폴리머(methyl methacrylate copolymers), 에톡시에틸 메타크릴레이트(ethoxyethyl methacrylates), 에틸 아크릴

레이트(ethyl acrylate), 트리메틸 암모니오에틸 메타크릴레이트(trimethyl ammonioethyl methacrylate), 시아노에틸 메타크릴레이트(cyanoethyl methacrylate), 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머(aminoalkyl methacrylate copolymer), 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 코폴리머(methacrylic acid alkylamine copolymer), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산)(무수물), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아마이드, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 코폴리머를 포함한다.

- [0030] 본 발명에 따라 내장통 치료에 이용될 수 있는 옥시코돈-함유 제제는 예를 들면 WO 02/0875 12 및 EP 0 576 643에 기재되어 있으며, 이들 둘은 참고문헌으로 본 명세서에 병합된다.
- [0031] EP 0 576 643는 고체, 조절 방출(controlled release)되는, 경구용 제형에 관한 것이고, 상기 제형은 매트릭스 내에 치료적 유효량의 옥시코돈 또는 그의 염을 포함한다.
- [0032] EP 0 576 643에 기재된 상기 경구용 제형이 특히 본 발명에 적합하다. EP 0 576 643에 따른 경구용 제형은 "1일 2회" 제제를 포함한다. 상기 경구용 제제는 예를 들면, 캡슐 내의 미립자, 스페로이드 또는 펠릿으로 존재하거나 임의의 다른 적합한 고체 형태로 존재할 수 있다.
- [0033] 본 발명에 따른 상기 경구용 제형은 1 내지 50 mg, 바람직하게는 1 내지 15 mg, 보다 바람직하게는 5 내지 10 mg 및 특히 바람직하게는 약 5 mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 포함한다. 또는, 상기 제형은 동일한 양 또는 등몰(molar equivalent) 양의 다른 옥시코돈 염이나 옥시코돈 염기를 포함할 수 있다.
- [0034] 본 발명에 따른 내장통 치료용 제형의 매트릭스는 조절 방출 매트릭스(controlled release matrix)인 것이 바람직하고, 상기 약물의 방출을 조절하는 코팅을 가지는 정상 방출 매트릭스(normal release matrices)도 사용될 수 있다. 조절 방출 매트릭스에 포함된 적절한 물질은 다음을 포함한다. (a) 검, 셀룰로오스 에테르, 아크릴수지 및 단백질 유래 물질과 같은 친수성 폴리머. 이들 폴리머 중에서, 상기 셀룰로오스 에테르, 특히 하이드록시알킬셀룰로오스 및 카르복시알킬셀룰로오스가 바람직하다. 상기 제형은 1% 내지 80%(중량%)의 적어도 하나의 친수성 또는 소수성 폴리머를 함유할 수 있다. (b) 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 미네랄 및 식물성 오일 및 왁스와 같은 소화성, 긴 사슬(C8-C50, 특히 C12-C40), 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소. 탄화수소는 25℃ 내지 90℃의 녹는점을 가지는 것이 바람직하다. 이들 긴 사슬 탄화수소 물질 중에서, 지방(지방성) 알콜이 바람직하다. 상기 제형은 60%(중량%)까지의 적어도 하나의 소화성, 긴 사슬 탄화수소를 포함할 수 있다. (c) 폴리알킬렌 글라이콜. 상기 제형은 60%(중량%)까지의 적어도 하나의 폴리알킬렌 글라이콜을 포함할 수 있다.
- [0035] 하나의 특히 적합한 매트릭스는 적어도 하나의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오스, 적어도 하나의 C12~C36, 바람직하게는 C14~C22인, 지방성 알콜, 및 선택적으로 적어도 하나의 폴리알킬렌 글라이콜을 포함한다.
- [0036] 상기 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오스는 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 특히 하이드록시에틸 셀룰로오스와 같은 하이드록시(C1 내지 C6) 알킬 셀룰로오스가 바람직하다. 경구용 제형 내의 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오스의 양은 무엇보다도 요구되는 옥시코돈 방출의 정확한 속도에 의해 결정될 것이다. 그러나, 상기 경구용 제형은 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오스를 5% 내지 25% 포함하는 것이 바람직하고, 특히 6.25% 내지 15%(중량에 의함) 포함하는 것이 보다 바람직하다.
- [0037] 적어도 하나의 지방성 알콜의 예로는 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜 또는 스테아릴 알콜을 들 수 있다. 그러나, 특히 바람직한 실시예에서 상기 적어도 하나의 지방성 알콜은 세틸 알콜(cetyl alcohol) 또는 세토스테아릴 알콜(cetostearyl alcohol)이다. 경구용 제형 내의 상기 적어도 하나의 지방성 알콜의 양은 요구되는 옥시코돈 방출의 정확한 속도에 의해 정해질 것이다.
- [0038] 다른 바람직한 실시예에 따르면, 상기 조절 방출 조성물은 전체 제형의 중량에 대하여 약 5 내지 약 25%의 아크릴수지 및 약 8 내지 약 40% 중량의 지방성 알콜을 포함할 수 있다. 특히 바람직한 아크릴수지는 Rohm 제약에서 상업적으로 얻을 수 있는 Eudragit® RS 30D를 포함한다.
- [0039] 상기한 성분에 추가하여, 조절 방출 매트릭스는 적절한 양의 다른 물질, 예를 들면 약학 분야에서 일반적으로 사용되는 희석제, 윤활제, 바인더, 입자화 보조제(granulating aid), 착색제, 방향제 및 유동화제(glidant)를 더 포함할 수 있다.
- [0040] 조절 방출 매트릭스에 대한 대안으로서, 내장통 치료용으로 사용될 제형은 상기 약물의 방출을 조절하는 코팅을 가지는 정상 방출 매트릭스(normal release matrix)를 포함할 수 있다. 이러한 면을 가지는 본 발명의 특히 바람직한 실시예에서, 상기 제형은 활성 성분 및 비수용성 구형화제(spheronising agent)를 함유하는 필름 코팅된

스페로이드(film coated spheroids)를 포함할 수 있다. 상기 스페로이드(spheroid) 라는 용어는 약학 분야에서 알려진 것으로, 0.5 mm 내지 2.5 mm, 특히 0.5 mm 내지 2 mm의 지름을 가지는 구형 입자(spherical granule)를 의미한다. 필름 코팅된 스페로이드 및 상기 언급한 제형의 제조에 대한 상세 내용 또한 EP 0 576 643에 기재되어 있으며, 이는 참고문헌으로 본 명세서에 포함된다.

[0041] 본 발명에 따른 내장통 치료용으로 특히 적합한 조절 방출 옥시코돈-함유 제제는 옥시코돈 하이드로클로라이드, 락토오즈(스프레이 건조된), 포비돈(Povidone), Eudragit® RS 30 D(고체), Triacetin®, 스테아릴 알콜(stearyl alcohol), 탈크 및 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다.

[0042] 옥시코돈을 함유하고 본 발명에 따른 내장통 치료에 적합한 추가적인 서방성 제제는 WO 02/087512에 기재되어 있으며, 이는 참고문헌으로서 본 명세서에 포함된다.

[0043] 본 발명에 따르면, 정상 상태에서(at steady) 경구 투여 후 적어도 약 24시간 동안 진통 효과를 제공하는 제형; 및 상기 환자에게 안정된 상태에서 경구 투여한 후 0.6 내지 0.1의 평균 C24/Cmax 옥시코돈 비율을 제공하는 제형을 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 특정한 실시예에서, 환자에게 투여한 이후의 상기 제형은 상기 제형의 정상 상태에서 투여 후 약 2 내지 약 17시간(예를 들면, 약 2 내지 약 8시간)에 발생하는 생체 내(in-vivo) 옥시코돈의 평균 T_{max} 를 제공한다. 본 발명의 목적에서 상기 "평균"이라는 용어는 약물동태학적(pharmacokinetic) 값(예를 들면, T_{max})을 정의할 때 사용되며, 환자 집단을 통하여 측정된 산술 평균을 의미한다. 본 발명의 특정한 실시예에서, 생체 내 옥시코돈의 평균 T_{max} 는 상기 제형을 정상 상태(steady state)에서 투여한 후 약 6.5 시간 내지 약 17시간에, 약 8 내지 약 16시간에, 약 10 내지 약 16시간에, 또는 약 12 내지 약 16시간에 일어날 수 있다. 상기 "정상 상태"라는 용어는 상기 시스템에 도달하는 상기 약물의 양이 상기 시스템을 떠나는 약물의 양과 거의 같음을 의미한다. 따라서, "정상 상태"에서, 환자의 신체는 약물이 혈류로의 흡수를 통하여 환자의 시스템에서 이용하게 되는 것과 거의 같은 속도로 상기 약물을 제거한다.

[0044] 특정한 실시예에서, 본 발명에 따른 내장통 치료용으로 사용될 수 있는 상기 서방성 경구용 제형은 서방성 물질 및 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 매트릭스를 포함한다. 특정한 실시예에서, 상기 매트릭스는 압축되어 정제로 되고, 상기 매트릭스의 서방성 물질에 선택적으로 코팅제로 코팅되어 상기 옥시코돈 또는 약학적으로 허용가능한 이들의 염의 방출을 조절할 수 있고, 따라서 연장된 기간(extended period of time) 걸쳐서 활성 성분의 혈류 수치가 치료농도 범위(therapeutic range) 내로 유지된다. 특정한 다른 실시예에서, 상기 매트릭스는 캡슐화될 수 있다.

[0045] 특정한 실시예에서, 본 발명에 따라 사용되는 상기 서방성 경구용 제형은 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 단일층 또는 이중층 코어(single layer or bilayer core); 발포성 폴리머(expandable polymer); 상기 코어를 둘러싸는 반투과성 막; 및 상기 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 서방성을 위한 상기 반투과성 막에 배열된 통로(passageway)를 포함하는 삼투성 제형일 수 있으며, 따라서 환자에게 투여되는 연장된 기간에 걸쳐서 활성 성분의 혈류 수치가 치료농도 범위(therapeutic range) 내로 유지된다.

[0046] 특정한 실시예에서, 본 발명에 따라 사용되는 상기 서방성 경구용 제형은 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 발포성 폴리머를 포함하는 실질적으로 균질인 코어(substantially homogenous core); 상기 코어를 둘러싸는 반투과성 막; 및 상기 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 서방성을 위한 상기 반투과성 막에 배열된 통로를 포함하고, 따라서 환자에게 투여되는 연장된 기간에 걸쳐서 활성 성분의 혈류 수치가 치료농도 범위 내로 유지된다.

[0047] 본 발명에 따라 사용되기에 적합한 다른 서방성 경구용 진통성 제형은 EP 1 449 531에 기재되어 있으며, 이는 참고문헌으로서 본 명세서에 포함된다. 상기 제형은 매트릭스에 배열된 5 mg 내지 400 mg 옥시코돈 또는 그의 염을 함유하는 다중입자의 형태로 약학적 압출물(pharmaceutical extrudate)을 포함한다. 또한, EP 1 449 531은 약학적으로 허용 가능한 소수성 물질, 왁스, 지방 알콜, 및 지방산으로부터 선택된 지연제(retardant), 및 약물을 포함하는 용융-압출된(melt-extruded) 경구용 서방성 제형에 부분적으로 관련한다. 상기 압출물은 상기 오피오이드 진통제의 단위 투약량(unit doses)으로 나뉠 수 있다. 상기 다중입자의 단위 투약량은 필요량을 젤라틴 캡슐에 두거나, 또는 상기 압출된 결과물을 좌약 형태로 형성하는 방법으로 고체 약학적 제형, 예를 들면 압축이나 형상화(shaping)를 통한 정제로 만들 수 있다.

[0048] 그 외의 본 발명에 따라 적합한 조절 방출 매트릭스 또는 조절 방출 제형은 다음의 문헌에 기재되어 있다:

[0049] 참고문헌으로서 본 명세서에 포함되는 EP 0 548 448는, 에틸셀룰로오스의 수용성 분산(aqueous dispersion)에서

유래한 코팅을 가지는 안정화된 고체 조절 방출 제형에 대하여 언급하고, 이는 치료학적 활성물질을 함유하는 기질을 에틸셀룰로오스의 수용성 분산으로 코팅한 후, 코팅된 제형이 상승된 온도 및/또는 상승된 상대습도의 저장 조건에의 노출에 의하여 실질적으로 영향을 받지 않는 안정된 용해 프로파일을 달성할 수 있을 때까지, 상기 코팅된 기질을 주위 조건 이상의 적절한 정도로 상승된 온도 및 상대 습도에서 경화시킴으로써 얻어진다.

- [0050] 참고문헌으로서 본 명세서에 포함되는 EP 0 531 611은, 나트륨 알지네이트(sodium alginate) 및 칼슘염의 매트릭스를 가지는 조절 방출 제형에 대해 언급한다. 상기 조성물이 직장으로 투여될 때, 상기 매트릭스는 치료적 활성제 및 적합한 좌제 기재(suppository base)와 결합된다. 상기 조성물이 직장으로 투여될 때, 상기 매트릭스는 고급 지방성 알콜을 더 포함한다.
- [0051] EP 0 553 392, EP 0 630 646 및 EP 0 636 366은 특정 코팅을 가지는 조절 방출 제형을 언급한다. 또한, EP 0 647 448 및 EP 0 698 389는 활성제의 조절 방출 또는 서방성을 제공하는 경구 투여 가능한 오피오이드 제제를 언급한다. 상기한 문헌 각각은 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.
- [0052] 1일 1회 서방성 오피오이드 제제는 미국 특허 제5,478,577; 5,672,360; 5,958,459; 6,103,261; 6,143,322; 5,965,161; 5,958,452 및 5,968,551에 기재되어 있으며, 이들 모두는 참고문헌으로서 본 명세서에 포함된다.
- [0053] 더구나, 본 발명에 따른 내장통 치료용으로 사용할 수 있는 상업적으로 사용 가능한 옥시코돈-함유 경구용 제제도 있다. 이러한 상업적으로 사용 가능한 옥시코돈-함유 제제는 Oxynorm[®] (즉방성 제제) 및 OxyContin[®]을 포함한다. 옥시콘틴(OxyContin)은 조절 방출 진통제로서, 이는 퍼듀 제약(Purdue Pharma L.P.)으로부터 상업적으로 이용가능하다. OxyContin[®]은 10 mg, 20 mg, 40 mg, 및 80 mg 투약 강도(dosage strength)로 사용할 수 있다. 옥시콘틴은 영국의 Napp Pharmaceuticals에서도 5 mg의 투약 강도로 상업적으로 이용가능하다. 본 발명에서는 낮은 투약량 제제가 바람직하다. OxyContin[®]-유사 매트릭스를 가지면서 약 5 mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 포함하는 제형이 특히 바람직하다.
- [0054] 본 특허 출원은 남용 가능성(abuse potential)을 줄이거나 막기 위하여 오피오이드 작용제(opioid agonist) 및 오피오이드 길항제의 조합을 포함하는 제형을 제공하는 것이 바람직하다. 이러한 오피오이드 작용제 및 오피오이드 길항제의 조합을 포함하는 적합한 제형의 예는 WO 99/32119, WO 99/32120, WO 01/58447, WO 03/013479 및 WO 03/013476에 기재되어 있다.
- [0055] 이어서, 본 발명의 다른 면에 대하여 언급한다. 그러나, 본 발명이 이러한 면에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 목적을 위하여 다음 용어들은 다음의 의미를 가지는 것으로 이해되어야 한다:
- [0056] "내장통(visceral pain)"이라는 용어는 본 발명의 목적을 위하여 인체의 내장 내부에서의 통증 및 특히 내부 기관으로부터의 통증을 의미하는 것으로 정의된다.
- [0057] "급성 내장통"이라는 용어는 본 발명의 목적을 위하여 만성적이지 않은 내장통을 의미하는 것으로 정의된다.
- [0058] 진통효과와 관련한 "효과적인(effective)"이라는 용어는 본 발명의 목적을 위하여 인간 환자에 의해 정해지는 것으로서, 허용가능한 수치의 부작용을 가지면서 통증을 충분히 감소시키거나 제거하는 것으로 정의된다.
- [0059] "선택적으로 치료하는(selectively treating)"이라는 용어는 본 발명의 목적을 위하여 특정한 통증, 즉 급성 내장통을 효과적으로 치료하기 위하여 옥시코돈을 선택적으로 이용하는 것으로 정의된다. 몰핀 등으로의 내장통 치료도 어느 정도 진통 효과를 가져오지만, 이러한 진통 효과는 옥시코돈에 비하여 매우 낮고 다른 통증에서도 발견되기 때문에 이를 "선택적"인 것으로 생각되지는 않는다. 즉, 몰핀에 의한 내장통의 치료는 선택적인 효과가 발견되지 않는다.
- [0060] 본 발명은 다음과 같은 태양을 포함한다:
- [0061] 본 발명의 하나의 태양에 따르면, 원치 않는 부작용을 줄이거나 막기 위하여 충분히 낮은 투약량으로 옥시코돈을 투여하는 것을 포함하는, 효과적으로 내장통을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0062] 본 발명의 다른 태양에 따르면, 상기 옥시코돈을 즉시 방출 또는 서서히 방출하는 옥시코돈-함유 제형을 투여하는 것을 포함하는, 효과적으로 내장통을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0063] 본 발명의 다른 태양에 따르면, 몰핀 또는 다른 오피오이드의 동등한 효력을 나타내는 경구 투약량보다 훨씬 더 좋은 효과를 제공하는 투약량으로 옥시코돈을 투여하는 것을 포함하는, 효과적으로 내장통을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 동등한 효력(equipotency)은 피부통 및 근육통의 치료에 대한 것이다.

- [0064] 본 발명의 또다른 태양에 따르면, 환자의 급성 내장통을 선택적으로 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 무통증(analgesia)을 제공하기에 유효량의 옥시코돈을 경구적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0065] 본 발명의 다른 태양에 따르면, 이미 몰핀 또는 그의 염을 경구적으로 투여받은 환자의 중등도 내지 고도 내장통을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:
- [0066] (a) 몰핀의 경구적 치료를 중단하는 단계; 및
- [0067] (b) 옥시코돈 또는 그의 염을 몰핀 또는 그들의 염의 중량에 대하여 50% 이하의 양으로 경구 투여하는 단계를 포함한다. 옥시코돈 또는 그의 염은 몰핀 또는 그의 염 중량에 대하여 45 중량% 이하, 바람직하게는 40 중량% 이하, 보다 바람직하게는 35 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 30 중량% 이하 및 가장 바람직하게는 25 중량% 이하의 양으로 경구적 투여되는 것이 좋다.
- [0069] 또한, 본 발명은 다음의 태양을 포함한다:
- [0070] 동일한 치료 효과를 제공하기 위하여 요구되는 몰핀의 대응 투약량보다 더 낮은 투약량으로 옥시코돈을 투여함으로써 급성 내장통을 치료하는 방법.
- [0071] 동일한 내장통을 효과적으로 치료하기 위하여 요구되는 몰핀의 대응 투약량보다 더 낮은 투약량으로 옥시코돈을 투여함으로써 내장통을 치료하는 방법.
- [0072] 경구용 몰핀의 동등한 효력을 나타내는 투약량보다 더 낮은 투약량의 옥시코돈을 경구적으로 투여함으로써 내장통을 효과적으로 치료하는 방법으로서, 상기 동일한 효능은 피부통 및 근육통에 대한 것인 방법. 상기 몰핀의 투약량에 대한 상기 옥시코돈 투약량의 중량비가 바람직하게는 1:2 이하, 보다 바람직하게는 1:2.5 이하, 보다 더 바람직하게는 1:3 이하 및 가장 바람직하게는 1:4 이하이다.
- [0073] 내장통 치료를 위한 약물(medicament)을 제조하기 위한 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 사용.
- [0074] 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 사용으로서, 상기 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 급성 내장통의 치료를 위한 약물의 제조에 사용된다.
- [0075] 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 사용으로서, 상기 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 내장통을 선택적으로 치료하기 위한 약물의 제조에 사용된다.
- [0076] 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 사용으로서, 상기 약물은 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 함유하는 경구용 제형이다.
- [0077] 인간 환자의 내장통을 조절하기 위한 약물의 제조를 위한 경구용 조절 방출 제형의 사용으로서, 상기 경구용 조절 방출 제형은:
- [0078] a) 5 mg 내지 80 mg의 옥시코돈 또는 그의 염;
- [0079] b) 유효량의 조절 방출 아크릴 수지 매트릭스(상기 아크릴 수지 매트릭스는 상기 제제가 실질적으로 pH-비의존적인 생체 외 용출 특성을 갖도록 하기 위하여 선택됨);
- [0080] c) 약학적 희석제
- [0081] 를 포함한다.
- [0082] 본 발명에 따르면, "실질적으로 pH-비의존적"이라는 용어는 주어진 시간에서 pH 1.2에서 방출되는 옥시코돈의 양과 pH 7.5에서 방출되는 양(900 ml 수용성 버퍼에서 100 rpm으로 USP 바스킷법(USP Basket Method)을 사용하여 생체 외에서 측정함) 사이의 차이를 의미하며, 이는 15%, 바람직하게는 10%(제형 내의 옥시코돈 또는 그의 염의 전체 중량에 대하여) 또는 그 이하이다.
- [0083] 인간 환자의 내장통을 조절하기 위한 약물 제조용 경구용 조절 방출 제제의 사용으로서, 상기 경구용 조절 방출 제제는:
- [0084] a) 약 5 mg 옥시코돈 또는 그의 염;
- [0085] b) 유효량의 조절 방출 아크릴 수지 매트릭스(상기 아크릴 수지 매트릭스는 상기 제제가 실질적으로 pH-비의존적인 생체 외 용출 특성을 갖도록 하기 위하여 선택됨);

- [0086] c) 약학적 희석제
- [0087] 를 포함한다.
- [0088] 다른 태양은 청구항에 기재된다.
- [0089] 본 발명의 다른 태양에 따르면, 중등도 내지 고도 내장통을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 5 mg의 서방성 옥시코돈을 하루에 두 번, 하루에 세 번, 또는 하루에 4 번 반복적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0090] 본 발명의 다른 태양에 따르면, 중등도 내지 고도 내장통을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 10 mg의 서방성 옥시코돈을 하루에 한 번 반복적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0091] 본 발명의 다음의 태양은 본 발명의 상기한 태양 중에서 특정한 또는 바람직한 실시예로 이해되어야 한다:
- [0092] 본 발명에 따르면, 상기 옥시코돈-함유 약물은 정제 또는 캡슐과 같은 고체 경구용 제형의 형태인 것이 바람직하다.
- [0093] 본 발명에 따르면, 상기 옥시코돈-함유 경구용 제형은 상기 옥시코돈의 즉방성을 제공하는 것이 바람직하다.
- [0094] 본 발명에 따르면, 상기 옥시코돈-함유 경구용 제형은 상기 옥시코돈의 서방성을 제공하는 것이 바람직하다.
- [0095] 본 발명에 따르면, 상기 옥시코돈-함유 서방성 제형은 기본적으로 하루에 한 번 또는 하루에 두 번 경구적으로 투여되는 것이 바람직하다.
- [0096] 본 발명에 따르면, 상기 옥시코돈-함유 약물은 약 1 mg 내지 약 50 mg, 바람직하게는 1 내지 15 mg, 보다 바람직하게는 5 내지 10 mg 및 특히 바람직하게는 5 mg의 옥시코돈 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 상기와 동일한 양으로 포함한다. 만약 상기 옥시코돈-함유 약물이 하루에 한 번 또는 하루에 두 번 투여되는 서방성 제형의 형태라면, 일부의 경우에는 옥시코돈의 양이 더 높을 수 있고 약 5 mg 내지 약 160 mg의 범위일 수 있으나, 바람직하게는 40 mg 이하, 보다 바람직하게는 20 이하, 가장 바람직하게는 10 mg이하이다.
- [0097] 본 발명의 다른 태양에 따르면, 환자의 중등도 내지 고도 내장통을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은:
- [0098] (a) 옥시코돈 또는 그의 염을 5 mg의 양으로 함유하는 단위 투약량(unit dose)을 인간 환자에게 투여하는 단계;
- [0099] (b) 상기 인간 환자에서 상기 단위 투약량에 의해 유도된 약역학적 지표(pharmacodynamic parameter)를 모니터링 하고, 반복적인 근거에서 상기 약역학적 지표가 상기 환자의 치료에 적합한지를 결정하는 단계;
- [0100] (c) 상기 약역학적 지표가 만족스럽지 않은 것으로 결정되는 경우, 다른 양의 옥시코돈 또는 그의 염을 가지는 옥시코돈 또는 그의 염의 단위 투약량을 투여함으로써 그 환자에 투여되는 옥시코돈 또는 그의 염의 투약량을 적합하게 적정(titrating)하거나, 또는 상기 약역학적 지표가 적합한 것으로 결정되는 경우, 상기 단위 투약량의 옥시코돈 또는 그의 염의 투약량을 이전에 투여된 양으로 유지하는 단계;
- [0101] (d) 환자에 있어서 적절한 정상-상태(steady-state) 약역학적 지표에 도달할 때까지 옥시코돈 또는 그의 염의 투약량을 조절함으로써 상기 (c) 단계의 적정을 계속하는 단계; 및
- [0102] (e) 치료가 끝날 때까지 옥시코돈 또는 그의 염의 투약량의 투여를 계속하는 단계
- [0103] 를 포함하는 방법을 포함한다. 상기 환자는 5 mg 내지 10 mg의 양으로 옥시코돈 또는 그의 염을 함유하는 단위 투약량으로 적정되는 것이 바람직하다.
- [0104] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 상기 옥시코돈-함유 약물은 다른 활성제, 바람직하게는 다른 오피오이드 또는 비오피오이드 진통제를 포함할 수 있다. 옥시코돈과 다른 활성제의 바람직한 조합은 상기에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

- [0106] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 피부에서의 열 자극 및 근육에서의 단일 전기적 자극에 대한 몰핀, 옥시코돈, 플라시보의 내성을 나타내는 그래프이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 내장에서의 열 자극에 대한 통증 검출 및 내장에서의 기계적 자극(60분 후)을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0107]

실험적 증거

[0108]

상기한 내용은 이하에 언급되는 실험적 증거에 의해서도 지지된다.

[0109]

부분적으로는 환자 간에 존재하는 큰 차이점 및 통증-제거 효능(pain-killing efficacy)의 평가에 영향을 주는 것인, 대부분의 질환이 통증 이외의 많은 증상을 제공한다는 사실에 기인하여 임상 연구는 불충분한 정보를 제공하기 때문에, 이하에서 언급되는 실험적 연구는 건강한 지원자에게 실험용 통증(Experimental pain)을 적용함으로써 다른 약물을 비교하는 것에 기초한다. 실험용 통증은 건강한 지원자에게 통제된 조건하에서 처리될 수 있어서 이러한 편향성은 피할 수 있다. 그러나, 복잡한 임상 상황을 모의 실험하기 위해서는 여러가지 실험 자극이 필요하다. 다른 통증 메커니즘 상에서의 심부 통증(deep pain)에 대한 충분히 구별되는 지식과 오피오이드의 임상 활동 스펙트럼의 평가를 얻기 위해서는 다른 오피오이드를 사용하는 것도 필요하다. 내장통 치료용 다른 오피오이드의 효능을 시험하기 위하여, 피부, 근육 및 내장의 자극에 대한 표준화된 시험 배터리가 사용된다. 혈액 샘플은 플라스마 내의 오피오이드 농도를 결정하는데 사용된다.

[0110]

최근에, 심부 및 내장 자극이 재현가능하도록(reproducibly) 처리될 수 있는 방법이 개발되어 왔다. 이 방법들은 다른 자극을 가지는 통증 시스템을 활성화시키는데, 이는 동일한 실험에서 다양한 신경 통로(nerve pathway)를 활성화할 가능성이 있다. 본 명세서에 기재된 시험에서는 건강한 지원자의 피부, 근육 및 장(bowel)의 다른 유형의 자극에 대한 다른 오피오이드의 효능을 비교하였다. 피부 및 근육통은 압력, 전류(current) 및 온도(피부만)에 의해 처리되었다. 상기 내부 기관의 자극은 식도(oesophagus) 바닥에 위치하는 벌룬(balloon)을 통한 압력에 의해 생성될 수도 있다. 상기 벌룬은 팽창되고 기계적 자극을 생성할 수 있고, 이는 약한 통증/불편함을 느끼게 한다. 또한, 차갑고 뜨거운 자극이 상기 벌룬을 통하여 다른 온도의 물을 통과시킴으로써 가해질 수 있다.

[0112]

목적

[0113]

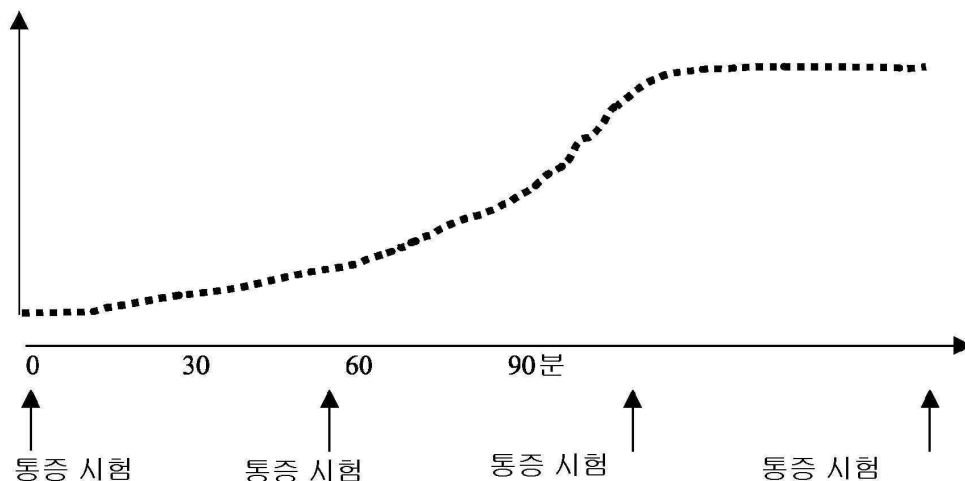
본 연구의 목적은 다른 실험 통증 모델(experimental pain model) 상에서 두개의 다른 오피오이드의 효능을 비교하는 것이었고, 상기 유발된 통증은 임상 통증(clinical pain)과 매우 유사하였다. 따라서, 상기 유발된 실험 통증은 통제된 조건 동안 여러가지 기관에서 다른 말초적 심부/내장 통증 통로를 활성화해야 한다. 상기 시험 동안의 통증의 강도는 연속적으로 잘 정해진 통증 자극의 결과로서 평가되지만, 상기 경구적으로 투여된 오피오이드의 진통 효과는 하기 흐름도에 따라 만들어진다.

[0115]

흐름도

[0116]

경구적으로 투여된 오피오이드의 예상 임상 효능*



[0117]

[0119] * 상기 오피오이드의 플라스마 분석 및 플라스마와 CNS 사이의 그들의 분포에 대한 정보에 지지됨.

[0121] 상기 각각의 실험은 건강한 지원자에 대하여 행해졌고, 이는 18 내지 65세의 24명으로, 남성/여성의 비율이 1:1이며, 이전에 통증을 유발하는 만성 또는 재발성 질병을 가지지 않는다. 상기 대상자들은 상기 시험에 합류되기 이전에 신체 검사를 거쳤고, 소변 검사(단백질 및 당에 대한 덤스틱(dipsticks)) 및 혈액 검사(헤모글로빈, C-반응성 단백질, 혈소판, 류코사이트(leukocytes), 크레아틴, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라아제, 알칼린 포스파타아제, 프로트롬빈 시간)로 임의의 질환에 대하여 스크린 되었다. 상기 보조 시험 각각의 시간은 최대 2시간이 될 것이다. 상기 대상자들은 각 시험 사이에 최소 1주일 간격으로 3번 합류되었다.

[0123] 실험 설계(Trial design) 및 방법

[0124] 일련의 실험에서, 몰핀을 옥시코돈과 비교하였다. 추가로, 두 약물을 플라시보(placebo)와 비교하였다. 상기 약물들은 건강한 피험자들에게 피부, 근육내 및 내장 통증 자극을 포함하는 실험 통증 모델을 이용하여 시험하였다.

[0125] 상기 실험은 블럭-확률화(block-randomised)(3 블럭), 안정된 (오피오이드 서열) 이중-맹검법, 3개의 표지(오피오이드 및 플라시보)를 가지는 플라시보-조절 교차 설계(placebo-controlled cross-over design) 및 개방 치료 조절(open therapeutic control)에 따라 수행되었다. 환자 및 이들 주어진 치료법에 대한 블라인딩은 상기 약물을 다음과 같은 패턴으로 포도 주스(플라시보의 블라인딩을 안전하게 함)와 함께 따름으로써 가능하였다.

오피오이드	플라시보 mg	몰핀 30 mg	옥시코돈 15 mg
	100 ml 포도 주스	15 ml 몰핀 DAK 경구용 용액 2 mg/ml + 85 ml 포도 주스	15 ml 옥시놈(oxynorm) 경구용 용액 1 mg/ml + 85 ml 포도 주스

[0126]

[0127] 각 투약은 적어도 7일을 사이에 두고 행해지며, 이는 충분한 세척되어진다.

[0129] 실험적 통증 모델/통증 자극

[0130] 여러 가지의 분리된 실험이 수행되는데, 상기 플라시보 및 상기 두 오피오이드가 상기 실험적 통증 모델에 대하여 시험된다. 시험에 앞서, 상기 피험자들은 다양한 통증 자극에 대하여 테스트 받았고, 이들을 사용된 스케일(통증의 강도 및 관련 범위)로 계산하도록 교육받았다. 통증 자극은 치료 이전 및 치료 동안(상기 약물의 기제되는 최대 효과에서)에 주어진다. 상기 모델은 피부 자극을 시작으로, 근육 및 식도 자극으로 테스트 되었다. 피부, 근육 및 내장 테스트를 위한 자극은 상기 테스트 동안과 30, 60 및 90분 이후에 다양한 강도로 적용되었다.

[0131] 기계적 자극 상에서 오피오이드의 효과는 피부 및 근육을 압력 통각계(pressure algometer)(소메디아 압력 통각계(Somedia algometer))로 자극하고 상기 식도를 벌론으로 자극하는 것에 의하여 연구되었고, 이러한 횡-단면적 영역은 계산될 수 있다(impedance planimetry: 임피던스 면적 측정). 전기적 자극에 대한 감각은 피부 상에 서와 아래 팔 근육 내에서 연구되었다("단일 및 반복 자극"). 이러한 식으로, 순수한 말초 통증 및 중심 메커니즘("반복 자극")이 연구되었다. 열 자극(thermal stimuli)의 효과는 상기 벌론에 흘려려진 더운 물과 찬 물에 의하여 아래 팔의 피부 상(Somedic thermotest) 및 식도 내에서 측정되었다. 자극-반응 그래프는 모든 유형의 자극에 대하여 생성된다. 상기 통증 강도는 시각적 상사 척도(visual analogue scale: VAS) 상에서 0(무통증) 내지 10(참을 수 없음)의 점수로 계산하였으며, 이는 고통스럽지 않은 자극(상기 척도의 0~4.9)과 고통스러운 자극(상기 척도의 5~10)을 포함한다. 1,3,5의 강도를 가지는 통증 감지 역치(pain detection threshold)와 7의 강도를 가지는 중등도 통증(moderate pain)의 자극이 주어졌다.

[0133] 반응 속도(Kinetics)

[0134] 오피오이드에 대한 플라스마 농도의 변화를 평가하기 위하여, 10 ml의 혈액 샘플을 오피오이드 투약(블랭크 테

스트) 및 투약 30, 45, 60, 90 및 120분 이후에 있어서의 말초 벤플론(peripheral venflon)으로부터 취하였다. 따라서, 전체 240 ml의 혈액이 전체 시험에 사용되었다(4 주).

[0136] 조제 및 투약량(Preparations and Dose)

[0137] 물핀 DAK 경구용 용액 2 mg/ml; 투약량(dose) 30 mg

[0138] 옥시늄 경구용 용액 1 mg/ml; 투약량 15 mg

[0139] 같은 효능을 나타내는 옥시코돈에 대한 물핀의 비율은 중량으로 약 2:1로 추정되었다.

[0141] 데이터의 통계학적 처리

[0142] 상기 통증 역치는 시험 전과 시험 후 30분(예상되는 최초 효과), 60분 및 90분(예상되는 최대 효과)의 다양한 자극에 대하여 측정되었다. 자극은 피부, 근육 및 식도 내에서 자극에 대하여 다른 강도로 생성되었다. 데이터는 전기적으로 저장되어 CRFs에 입력되었다. 상기 시험 이전 및 시험 동안의 진통 효과는 1) 플라시보에 대한 물핀 또는 물핀에 대한 옥시코돈 및 2) 강도 또는 통증 자극 및 종속변수(dependent variable) "통증 스코어"의 인자를 가지는 2-면 차이 분석(2-sided variance analysis)에 의하여 정해진다. 통증 질(pain quality)의 효과는 최대 통증에서 채워지는 "McGill Pain Questionnaire"의 데니쉬 버전(Danish version)에 의해 연구되었다.

[0144] 90분 이후 통증 역치에 대한 효과는 일차 종료점으로 여겨졌다. 나머지 데이터(다른 통증 강도에 대한 효과, 질적 기술 단어 상의 변화, 보고된 통증 영역의 변화)는 이차, 기술 변수(descriptive variable)로 간주되었다. 따라서, 상기 플라즈마 측정은 통증 데이터를 지지하기 위한 기술적 상(descriptive phase)에 사용되는 이차 종료점으로 여겨졌다.

[0146] 결과

[0147] 피부에서 두 오피오이드, 물핀 및 옥시코돈은 플라시보 보다 훨씬 더 진통성이었고, 테스트된 모든 형태에 대하여 물핀과 옥시코돈 사이에 현저한 차이는 없었다(도 1 참조). 또한, 이 연구에서, 2:1(옥시코돈:물핀)의 효능 비율(potency ratio)은 피부 통증에 있어서 "동등한 효력을 나타내는(equipotent)" 것으로 확인되었다.

[0148] 근육에서도, 오피오이드는 플라시보 보다 훨씬 더 진통성이었고, 테스트된 모든 형태에 대하여 물핀과 옥시코돈 사이에 현저한 차이는 없었다(도 1 참조). 또한, 이 연구에서, 2:1(옥시코돈:물핀)의 효능 비율(potency ratio)은 피부 통증에 있어서 "동등한 효력을 나타내는(equipotent)" 것으로 확인되었다.

[0149] 내장(여기에서는 식도)에서, 기계적 자극(벌룬 팽창을 통한)에 대하여 물핀과 플라시보에 비교하여 옥시코돈에서 매우 좋은 진통 효과가 발견되었다(도 2 참조). 그러나, 물핀은 특정한 진통 효과를 나타내었다(플라시보에 비하여).

[0150] 이전의 결과는 내장통 및 특히 급성 내장통이 물핀과 같은 다른 오피오이드의 대응 투약량, 즉 동등한 효력을 나타내는 투약량보다 더 낮은 투약량으로 옥시코돈을 투여함으로써 효과적이고 선택적으로 치료될 수 있음을 명확하게 나타낸다.

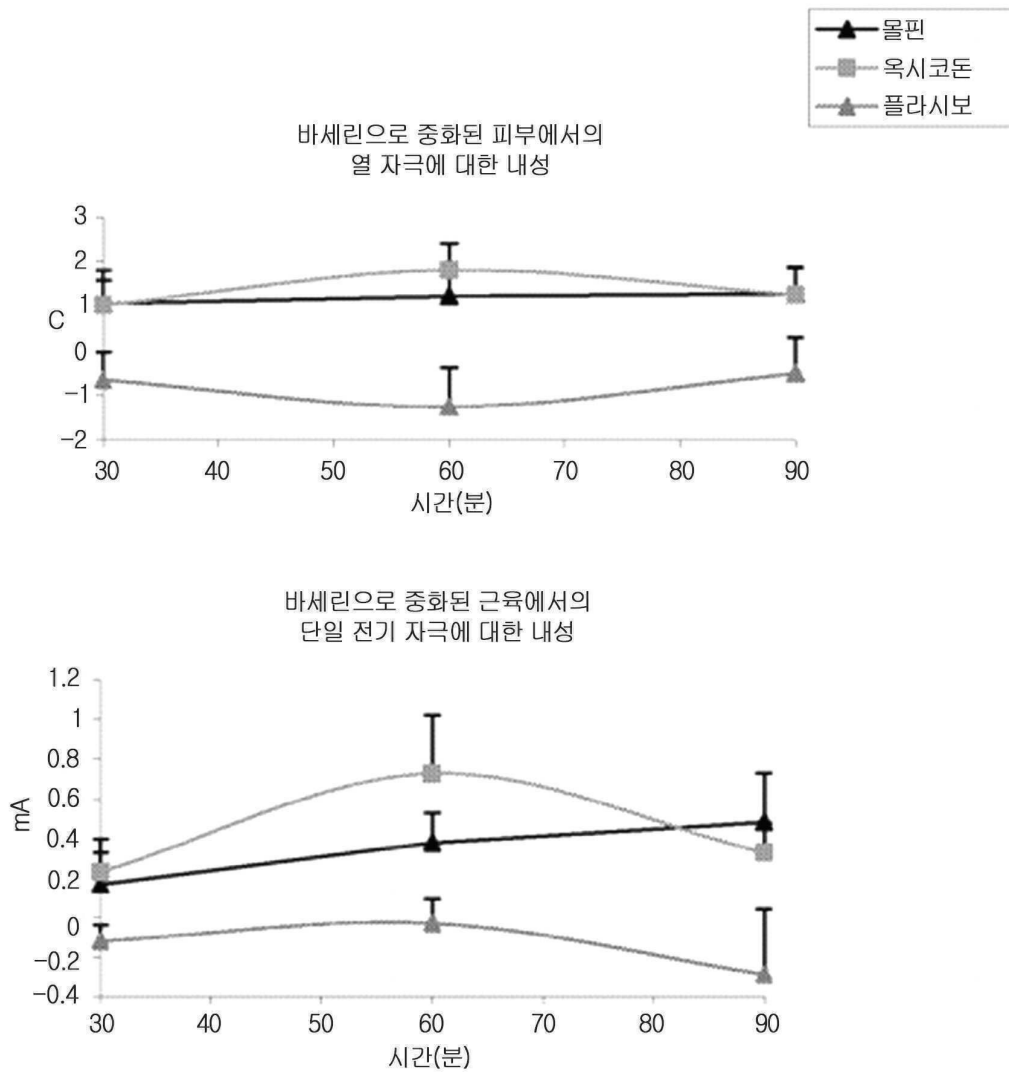
[0151] 본 발명의 상기한 바람직한 실시예에서 상세히 기재한 것과 같이, 상기 문장으로 정의된 본 발명은 상기한 기재에만 한정되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 본 발명의 사상과 범주에서 벗어나지 않는 많은 분명한 변화가 가능하다.

[0152] 본 명세서 또는 본 명세서와 관련된 임의의 문헌에서 언급된 임의의 제조업자의 설명서, 기술서, 제품 설명서, 및 제품에 대한 제품 시트를 포함하는 본 명세서에서 인용된 문헌이나 관련 문헌("본문 인용문헌")은 참고문헌으로서 본 명세서에 편입되고, 본 발명의 실시에서 이용될 수 있다. 본 출원에서의 임의의 문헌의 인용이나 검증은 이 문헌이 본 발명의 선행 기술로서 이용가능함을 허용하는 것은 아니다. 이 명세서에서, "포함하다(comprises)", "포함된(comprised)", "포함하는(comprising)" 등의 용어는 미국 특허법에서의 의미; 예를

들면, 이들은 "함유하다(includes)", "함유된(included)", "함유하는(including)"과 같은 의미를 가질 수 있다.

도면

도면1



도면2

