



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월12일

(11) 등록번호 10-1361479

(24) 등록일자 2014년02월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7015502

(22) 출원일자(국제) 2009년04월28일

심사청구일자 2010년10월18일

(85) 번역문제출일자 2010년07월13일

(65) 공개번호 10-2010-0126270

(43) 공개일자 2010년12월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/041991

(87) 국제공개번호 WO 2009/140059

국제공개일자 2009년11월19일

(30) 우선권주장

12/424,382 2009년04월15일 미국(US)

61/053,571 2008년05월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

JP2001519396 A

전체 청구항 수 : 총 14 항

(73) 특허권자

테크노 가드 컴퍼니 리미티드

일본, 211-0006, 카나가와, 캬와사키, 나카하라-
쿠, 마루코-도리, 1-653-7-205

테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애
비뉴1718

(72) 발명자

나베타, 키치로

일본, 158-0092, 도쿄, 세타가야-쿠, 노게
3-187-2-301

히비, 토루

미국, 캘리포니아 94131-3547, 산 호세, 앤더 레
이크 코트 1375

(74) 대리인

박경재

심사관 : 윤동준

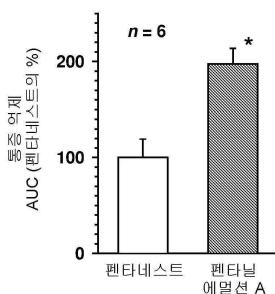
(54) 발명의 명칭 수술 후 통증을 치료하기 위한 마취성 에멀션 제제

(57) 요약

본 출원에는 환자의 수술 후 통증을 치료하는 방법과 조성물이 제공된다. 본 발명의 방법에서, 환자는 유효량의 마취성 에멀션, 예를 들어 펜타닐 에멀션 제제를 투여함으로써 수술 후 통증이 치료된다. 특정 양태에서, 에멀션 제제는 마취성 활성제, 오일, 물 및 계면활성제를 포함한다. 또한, 본 출원에는 상기 에멀션 제제를 제조하는 방법과 에멀션 제제를 포함하는 키트가 제공된다.

대 표 도 - 도3

Fentanest™ (펜타닐 시트레이트 주사제)와 펜타닐 에멀션 A에 의한 통증 세기의 억제
곡선 아래 면적 (Fentanest™의 %)



특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

에멀션 제제로서,

펜타닐파,

오일파,

물파,

계면활성제, 및

유화 증진제를

포함하는, 에멀션 제제.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 펜타닐은 0.1 내지 10 mg/ml의 양으로 존재하는, 에멀션 제제.

청구항 15

제 13항에 있어서, 상기 오일은 0.05 내지 200 mg/ml의 양으로 존재하는, 에멀션 제제.

청구항 16

제 13항에 있어서, 상기 계면활성제는 난황 인지질 또는 대두 인지질로부터 선택되는, 에멀션 제제.

청구항 17

제 13항에 있어서, 상기 에멀션 제제는 유일한 활성제(active agent)로서 펜타닐을 더 포함하는, 에멀션 제제.

청구항 18

제 13항에 있어서, 상기 유화 증진제는 올레산인, 에멀션 제제.

청구항 19

제 13항에 있어서, 상기 에멀션 제제는 글리세린을 더 포함하는, 에멀션 제제.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

에멀션 제제를 포함하는 키트로서,

펜타닐과,

오일과,

물과,

계면활성제; 및

유화 증진제를

포함하는, 에멀션 제제를 포함하는 키트.

청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 펜타닐은 0.1 내지 10 mg/ml의 양으로 존재하는, 에멀션 제제를 포함하는 키트.

청구항 24

제 22항에 있어서, 상기 오일은 0.05 내지 200 mg/ml의 양으로 존재하는, 에멀션 제제를 포함하는 키트.

청구항 25

제 22항에 있어서, 상기 계면활성제는 난황 인지질 또는 대두 인지질로부터 선택되는, 에멀션 제제를 포함하는 키트.

청구항 26

제 22항에 있어서, 상기 에멀션 제제는 유일한 활성제(active agent)로서 펜타닐을 더 포함하는, 에멀션 제제를 포함하는 키트.

청구항 27

제 22항에 있어서, 상기 유화 중진제는 올레산인, 에멀션 제제를 포함하는 키트.

청구항 28

제 22항에 있어서, 상기 에멀션 제제는 글리세린을 더 포함하는, 에멀션 제제를 포함하는 키트.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은, 수술 후 통증을 치료하기 위한 마취성 에멀션 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

연관 출원에 대한 상호 참조

[0003]

본 출원은 35 U. S. C. § 119 (e)에 따라 미국 가출원 번호 제 61/053,571호(2008년 5월 15일 출원, 이의 기재 내용은 본 명세서에 참조로 포함)의 출원일에 대한 우선권을 주장한다.

[0004]

서론

[0005]

통증은 실제적 또는 잠재적 조직 손상과 연관된 불쾌한 감각적 및 감정적 경험으로 정의될 수 있다. 이는 생리학적 및 심리학적 인자 모두에 의해 영향을 받는 복잡한 과정이다. 통증은 보통 주관적인 것이며, 통증을 효과적으로 평가하거나 치료하기 위한 많은 건강 관리 전문가들이 양성되지 않는다.

[0006]

20,000,000명 이상의 환자가 매년 수술 절차를 밟는다. 수술 후 통증(용어 '절개 후 통증'과 상호교환 가능함) 또는 수술 또는 외상 손상 후에 일어나는 통증은 심각하고 종종 난치성의 의료 문제이다.

[0007]

통증은 통상적으로 수술 부위 부근에서 국한된다. 수술 후 통증은 2가지의 임상적으로 중요한 양상, 즉 휴식기 통증, 또는 환자가 움직이지 않을 때 발생하는 통증 및 움직일 때 (기침/재채기, 침대에서 일어날 때, 물리치료 등) 악화되는 기계적 통증을 가질 수 있다. 대수술에 대한 수술 후 통증 관리의 주요 문제는, 통상적으로 사용되는 약물이 회복을 지연시키고, 입원을 장기화하고, 특정한 취약한 환자 그룹을 심각한 합병증의 위험에 빠지게 하는 많은 두드러진 부작용을 갖는다는 것이다.

[0008]

수술 후 통증을 치료하기 위해 사용되는 약제학적 약물에 대한 3가지 주요 부류는, 오피오이드 진통제(opioid analgesics), 국소 마취제 및 비스테로이드성 소염 약물(NSAID)이다. 이들 3가지 부류의 약물 중 2가지, 즉 오피오이드 진통제 및 NSAID는 통상적으로 전신 투여되며, 국소 마취제(예: 채널 차단제)는 수술 동안 비전신적으로 투여된다.

[0009]

수술 후 통증을 경감시키기 위한 약물의 전신 투여는 빈번히 부적합하다. 예를 들어, 수술 후 오피오이드의 전신 투여는 구토, 장기능의 억제, 요축적, 폐기능의 억제, 심혈관 작용, 및 진정을 일으킬 수 있다.

[0010]

수술 후 통증을 치료하기 위해 사용되어온 하나의 오피오이드 진통제는 펜타닐이다. 펜타닐은 유용한 주사 가능한 진통제인 N-(펜에틸-4-페페리딜)프로페온아닐라이드의 일반명이다(미국 특허 제 3,164,600호 참조). 펜타닐은 오피오이드 효능제(opioid agonist)이며, 모르핀 및 메페리딘과 같은 오피오이드에 대한 많은 약역학적 효과를 갖는다. 그러나, 이러한 오피오이드와 비교하여, 펜타닐은 적은 수면 활성을 나타내고, 허스타민 방출을 거의 유도하지 않으며, 호흡 억제가 보다 짧다. 펜타닐은 정맥내, 협내(로젠지-경점막) 및 경피 투여를 위한 것이

시판된다.

[0011] 현재 다양한 주사 가능한 펜타닐 제제가 개발되었다. 이러한 제제 중의 하나는, 펜타닐 시트레이트, 주사용 USP 물, 및 pH를 6.로 올리기에 충분한 수산화나트륨을 포함하는, 상표명 SUBLIMAZE™로 미국에서 시판되는 펜타닐 시트레이트 조성물이다. 상이한 펜타닐 시트레이트 조성물이, 상표명 FENTANEST™으로 유럽에서 시판되고 있으며, 이 조성물은 어떠한 의도적인 pH 조절이 없이 펜타닐 및 주사용 USP 물만으로 이루어진다.

[0012] 주사 가능한 펜타닐 제제의 이용에도 불구하고, 이러한 제제에 대한 피할 수 없는 결점이 존재한다. 예를 들어, 주사 가능한 펜타닐 제제는 원치 않는 중추신경계 매개 부작용, 예를 들어 호흡 억제, 진정 및 현기증을 일으킬 수 있다.

[0013] 따라서, 현재의 주사 제제와 같이 효과적이고 중추신경계 매개 부작용의 발생이 감소된 주사 제제의 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본원에는 환자의 수술 후 통증을 치료하기 위한 방법과 조성물이 제공된다. 본 발명의 방법에서, 환자는 유효량의 마취성 에멀션, 예를 들어 펜타닐 에멀션 제제를 투여함으로써 수술 후 통증이 치료된다. 특정 양태에서, 에멀션 제제는 마취성 활성제, 오일, 물 및 계면활성제를 포함한다. 또한, 본원에는 상기 에멀션 제제를 제조하는 방법 및 에멀션 제제를 포함하는 키트가 제공된다.

발명의 효과

[0015] 본 발명은, 수술 후 통증을 치료하기 위한 마취성 에멀션 제제를 제조하는 효과를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은, 마우스에서 통증-관련된 점수 대 시간에 대한 Fentanest™의 효과를 나타내는 도면.

도 2는, 마우스에서 통증-관련된 점수 대 시간에 대한 펜타닐 에멀션 A의 효과를 나타내는 도면.

도 3은, Fentanest™ 및 펜타닐 에멀션 A에 의한 통증의 억제를 나타내는 도면으로, 이 효과는 곡선 아래 면적 (area under curve)(Fentanest™에 대한 %)으로 나타내는, 도면.

도 4는, Fentanest™ 및 펜타닐 에멀션 A에 의해 유도되는 스트라우브 꼬리(Straub's tail) 반응의 지속 시간을 나타낸다. 제제는 0.10 ml의 용적으로 정맥내 투여되었다. 스트라우브 꼬리 반응은 투여 후 1시간 동안 관측되었으며, 반응의 지속 시간을 합하였다. 나타낸 결과는 반응을 보인 동물에 대한 평균 ± SEM이다. 컬럼 내의 수는 스트라우브 꼬리 반응을 보였던 동물들의 수를 나타낸다. 그룹당 6마리의 동물에게 Fentanest™ 또는 펜타닐 에멀션 A를 투여하였다.

도 5는, Fentanest™에 의해 유도되는 일방향 운동 활성(예: 라운드 행동 (round behavior)의 지속 시간)을 나타낸다. Fentanest™ 및 운반체를 0.10 ml의 용적으로 정맥내 투여하였다. 나타낸 결과는 6마리의 동물에 대한 평균 ± SEM이다. *p < 0.05 (듀넷의 다중 비교: Dunnett's multiple comparisons).

도 6은, 펜타닐 에멀션 A에 의해 유도되는 일방향 운동 활성(예: 라운드 행동의 지속 시간)을 나타낸다. 펜타닐 에멀션 A 및 운반체를 0.10 ml의 용적으로 정맥내 투여하였다. 나타낸 결과는 6마리의 동물에 대한 평균 ± SEM이다. *p < 0.05 (듀넷의 다중 비교).

도 7은, Fentanest™ 및 펜타닐 에멀션 A에 의해 유도되는 일방향 운동 활성(예: 라운드 행동의 지속 시간)의 비교한 것이다. 나타낸 결과는 6마리의 동물에 대한 평균 ± SEM이다. *p < 0.05 (듀넷의 다중 비교).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본원에는 환자의 수술 후 통증을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 본 발명의 방법에서, 환자는 유효량의 마취성 에멀션, 예를 들어 펜타닐 에멀션 제제를 투여함으로써 수술 후 통증이 치료된다. 특정 양태에서, 에멀션 제제는 마취성 활성제, 오일, 물 및 계면활성제를 포함한다. 또한, 본원에는 상기 에멀션 제제를 제조하는 방법 및 에멀션 제제를 포함하는 키트가 제공된다.

- [0018] 본 발명을 상세히 설명하는데 앞서, 본 발명은 기술되는 특정 양태에 한정되지 않으며, 당연히 변화가능하다는 것을 인식해야 한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 양태를 기술하고자 하는 것일 뿐 제한하고자 하는 것이 아니며, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서만 제한될 것이다.
- [0019] 범위의 값이 제공되는 경우, 그 범위의 상한과 하한 사이에서 달리 명시되지 않는 한 하한의 단위의 소수 첫째 자리까지의 각각의 중재 값 및 기술된 범위 내의 임의의 다른 언급된 값 또는 중재 값이 본 발명에 포함된다. 보다 좁은 범위의 상한 및 하한이 독립적으로 보다 좁은 범위에 포함될 수 있으며, 또한 기술된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제되는 한계를 조건으로 하여 본 발명에 포함된다. 기술된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 이들 한계 중 하나 또는 둘 모두를 배제시키는 범위도 본 발명에 포함된다.
- [0020] 일정 범위가 본원에서 용어 "약"으로 시작하는 수치 값으로 제공된다. 용어 "약"은 이 용어가 앞에 붙은 수 및 이 용어가 앞에 붙은 수에 근접한 수에 대한 정확한 지지를 제공하기 위해 사용된다. 어떠한 수가 구체적으로 인용된 수에 근접하는 지의 여부를 결정함에 있어서, 근사치의 비인용된 수는 이러한 수가 제시되는 배경에서 구체적으로 인용된 숫자에 대한 실질적 등가물을 제공하는 수일 수 있다.
- [0021] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술되는 방법 및 물질과 유사하거나 동일한 것들이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있으나, 대표적인 예시적 방법 및 물질들이 기술된다.
- [0022] 본 명세서에 인용된 모든 공개문 및 특허는 각각의 개별적 공개문 또는 특허가 참조로 포함되기 위해 구체적이고 개별적으로 지시되는 바와 같이 참조로 본원에 삽입되며, 공개문이 인용되는 것과 관련된 방법 및/또는 물질들을 기술하기 위해 본원에 참조로 포함된다. 모든 공개물의 인용은 출원일 이전의 기술에 대한 것이며, 본 발명이 앞선 발명에 의해 이러한 공개문보다 앞설 수 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 또한, 제공된 공개문의 공개일자는 실제 공개일과는 다를 수 있으며, 실제 공개일은 독립적으로 확인될 필요가 있다.
- [0023] 본원 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 용어 "하나의"는 달리 명시되지 않는 한 복수의 지시물을 포함한다. 또한, 특허청구범위는 모든 임의 요소를 배제시키도록 작성될 수 있다. 이에, 이러한 기술은 청구 요소의 인용과 연관지어 "단독으로" 또는 "단지"와 같은 배타적 용어의 사용, 또는 "부정적" 제한의 사용에 대한 선행 논거로 사용하고자 하는 것이다.
- [0024] 본 기술을 읽은 당업자에게 자명한 바와 같이, 본원에 기술되고 설명되는 개별 양태들 각각은 본 발명의 범위 또는 취지를 벗어나지 않으면서 다른 수개의 양태들에 대한 특징으로부터 쉽게 구분되거나 이들과 조합될 수 있는 별개의 성분들 및 특징들을 갖는다. 모든 인용된 방법은 인용된 사건의 순서대로 수행되거나 논리적으로 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있다.
- [0025] 하기에서 먼저 에멀션 제제 및 이를 사용하는 방법은 상세히 기술되며, 이어서 이러한 제제를 제조하는 방법 및 이러한 제제를 포함할 수 있는 키트에 대한 검토가 이어진다.
- [0026] 마취성 에멀션 제제
- [0027] 본 발명의 마취성 에멀션 제제는 마취성 활성제를 포함한다. 관심 대상의 마취성 활성제는 오피오이드 수용체 효능제(opioid receptor agonist)이다. 오피오이드 수용체 효능제는 아편제(opiate) 및 오피오이드(opioid)를 포함한다. "아편제" 및 "오피오이드"는 일반적으로 모르핀과 유사한 중독-형성 또는 중독-유지 특성을 갖거나 중독-형성 또는 중독-유지 특성을 갖는 약물로 전환될 수 있는 것으로 특징지어지는 마취성 화합물의 일 부류를 나타내는 거의 동의어이다. 구체적으로, 용어 "아편제"는 기본적인 모르핀 또는 테바인 구조를 포함하고 오피오이드 수용체 효능제 중 임의의 것 또는 모든 것에 대해 얼마간의 친화성을 갖는 화합물을 나타낸다. 아편제의 예는 헤로인, 부프레노르핀, 및 날트렉손이다. "오피오이드"는 기본적인 모르핀 또는 테바인 구조를 포함하지는 않지만 오피오이드 수용체 서브타입 중 임의의 것 또는 모든 것에 대해 얼마간의 친화성을 갖는 임의의 화합물, 펩타이드 등이다. 아편제 및 오피오이드의 비제한적 예는 모르핀, 헤로인, 오피움, 코카인, 펜타닐, 액고닌, 테바인 등을 포함한다. 시판되는 아편제 및 오피오이드 (및 이용 가능한 경우, 예시적인 상표명)는 다음을 포함한다: 알펜타닐("Alfentanil"), 부프레노르핀("Temgesic," 또는 "Subutex"), 카르펜타닐("Carfentanil"), 코데인, 디하이드로코데인, 디프레노르핀, 에토르핀("Immobilon"), 펜타닐("Sublimaze" or "Fentanest"), 헤로인, 하이드로코돈("Vicodin"), 하이드로모르폰("Dilaudid"), LAAM("Orlaam"), 레보르파놀("Levo-Dromoran"), 메페리딘("Demerol"), 메타돈("Dolophine"), 모르핀, 날록손("Narcan"), 날트렉손("Trexan"), 베타-하이드록시 3-메틸펜타닐, 옥시코돈("Percodan"), 옥시모르폰("Numorphan"), 프로폭시펜("Darvon"), 레미펜타닐("Ultiva"), 수펜타닐("Sufenta"), 텔리딘("Valeron"), 및 트라마돌("Ultram"). 이 정의는 천연-유도된 화합물, 합성 화합물 및

반합성 화합물을 포함한 임의의 공급원으로부터의 모든 아편체 및 오피오이드를 포함한다. 또한, 이 정의는, 이 성체, 입체이성체, 에스테르, 및 에테르의 존재가 특정한 화학적 표기 내에서는 가능한 경우라면 언제나, 모든 이성체, 입체이성체, 에스테르, 에테르, 염, 및 이러한 이성체, 입체이성체, 에스테르 및 에테르의 염을 포함한다.

[0028] 본원에서 기술되는 마취성 제제는 에멀션이므로, 이 제제는 제 1 액체와는 혼합되지 않을 제 2 액체 중 작은 구체의 제 1 액체의 혼탁물인 액체 제제이다. 특정 양태에서, 본 발명의 에멀션 제제는 마취성 활성제, 오일, 물 및 계면활성제를 포함한다. 마취성 활성제는 상술된 바와 같은 오피오이드를 포함하며, 일부의 경우 오피오이드는 웬타닐, 즉 N-(1-펜에틸-4-피페리딜)프로피온아닐리드를 포함한다.

[0029] 본 발명의 에멀션 제제의 하나의 양상은, 에멀션 제제가 유효량의 마취성 활성제를 포함하는 것이다. 유효량이란, 목적하는 결과를 제공하는데 충분한 투여량을 의미한다. 예를 들어, 활성제가 마취성인 경우, 유효량은 목적하는 마취 결과를 제공하는 양이다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 유효량은 사용되는 특정 활성제, 치료되는 특정 상처 등에 따라 다양할 수 있다. 본 발명의 에멀션 제제에서의 마취성 활성제의 양은 다양할 수 있으며, 특정 양태에서 0.01 내지 100 mg/ml의 범위이며, 예를 들어 0.1 내지 50 mg/ml (0.1 내지 10 mg/ml 포함)의 범위이다. 특정 양태에서, 에멀션 제제는 유효량의 웬타닐을 포함한다. 웬타닐은 에멀션 제제 중에 유리 염기 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 또는 이의 수화물로 존재할 수 있다. 특정 양태에서, 웬타닐은 조성물 중에 0.1 mg/ml 이상을 포함하는 0.05 mg/ml 이상의 농도로 존재할 수 있으며, 특정 양태에서 0.1 내지 10 mg/ml, 예를 들어 0.1 내지 2 mg/ml (0.1 내지 1 mg/ml 포함)의 범위이다.

[0030] 특정 양태에서, 에멀션 제제는 물 및 오일의 에멀션이다. 제제가 에멀션이므로, 이들은 2개의 비혼화성 (예: 섞일 수 없는) 유체의 혼합물이며, 이 경우 (분산상인) 하나의 유체 (예: 오일 또는 물)가 (연속상인) 다른 유체 (예: 오일 또는 물에 대해 다른 것)에 분산된다. 에멀션에 존재하는 물은 탈이온수, 주사용 USP 물 (WFI) 등을 포함한 임의의 적합한 물일 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명의 에멀션 제제의 특정 양태에는 오일이 존재한다. 관심 대상의 오일은 생리학적으로 허용되는 오일이며, 이로 제한됨이 없이, 단순 지질, 유도된 지질, 천연 식물성 오일 및 지방, 동물성 오일 및 지방, 및 광유로부터 유도되는 복합 지질, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 특정 양태에서, 오일은, 이로 제한됨이 없이, 대두유, 올리브유, 참깨유, 피마자유, 옥수수유, 땅콩유, 홍화유, 포도씨유, 유칼립투스 오일, 중쇄 지방산 에스테르, 단쇄 지방산 에스테르 등을 포함한다. 관심 대상의 동물성 오일 및 지방은, 이로 제한됨이 없이, 대구간유, 물개유(seal oil), 정어리유, 도코사헥사엔산(docosahexaenoic acid) 및 에이코사펜타에노산을 포함한다. 관심 대상의 광유는, 이로 제한됨이 없이, 액체 파라핀(예: n-알칸으로부터 유도되는 오일), 나프тен 오일 (예: 사이클로알칸에 기초한 오일), 및 방향족 오일 (예: 방향족 탄화수소에 기초한 오일)을 포함한다. 이러한 유형의 오일 중 하나 또는 하나 초과의 오일의 배합물이 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 에멀션 제제에 대한 일부 양태는 대두유, 올리브유, 참깨유, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 양태는 대두유, 올리브유, 또는 이들의 조합을 포함한다. 고도로 정제된 오일 및 지방이 특정 양태에서 사용된다. 일부 예에서, 에멀션 제제 중 오일의 양은 0.05 내지 200 mg/ml, 예를 들어 1 내지 200 mg/ml (10 내지 100 mg/ml 포함)의 범위이다.

[0032] 또한, 본 발명의 에멀션 제제의 특정 양태에는 계면활성제가 존재한다. 계면활성제는 약제학적 제제에 사용될 수 있는 임의 유형의 계면활성제를 포함할 수 있으며, 이로 제한됨이 없이, 인지질, 정제된 인지질, 비이온성 계면활성제, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 정제된 인지질은 주요 성분으로서 포스파티딜콜린을 갖는 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜세린, 및 스피고마이엘린을 포함할 수 있다. 예를 들어, 정제된 인지질은 난황 레시틴 및 대두 레시틴을 포함한다. 비이온성 계면활성제는, 이로 제한됨이 없이, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시알킬렌 공중합체, 및 소르비탄 지방산 에스테르를 포함한다. 이를 계면활성제 중의 하나 또는 하나 초과의 계면활성제의 배합물이 사용될 수 있다. 특정 양태에서, 에멀션 제제는 계면활성제를 포함하고, 예를 들어 정제된 인지질이 사용된다. 일부의 경우, 에멀션 제제는 주요 성분으로서 포스파티딜콜린을 갖는 난황 또는 대두로부터 유도되는 정제되거나 수소첨가된 인지질을 포함한다. 본 발명의 에멀션 조성물 중의 오일 및 계면활성제의 배합비는 지질 에멀션이 수득되는 한 특별히 제한되지 않는다. 이에, 계면활성제의 양은 다양할 수 있으며, 특정 양태에서, 0.1 내지 50 mg/ml, 예를 들어 0.1 내지 25 mg/ml (1 내지 20 mg/ml 포함)의 범위이다.

[0033] 또한, 본 발명의 에멀션 제제의 특정 양태는 하나 이상의 유화 증진제를 포함한다. 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 지방산의 어떠한 타입도 유화 증진제로서 사용될 수 있다. 6 내지 22개의 탄소를 포함하는 지방산이 중요하다. 천연 또는 합성의 포화된 지방산 또는 불포화된 지방산이 사용될 수 있으며, 이로 제한됨이 없이 스테

아르산, 올레산, 리놀레산, 팔미트산, 리놀렌산, 미리스트산 등을 포함한다. 특정 양태에서, 에멀션 제제는 정제된 지방산, 예를 들어 올레산을 포함한다. 에멀션 제제 중에 포함되는 유화 증진제의 양은 0.1 내지 10 mg/ml, 예를 들어 1 내지 5 mg/ml의 범위일 수 있다.

[0034] 추가로, 에멀션 제제는 생리학적으로 허용되는 pH를 가질 수 있다. 특정 양태에서, 에멀션 제제의 pH는 3 내지 8, 예를 들어 5 내지 7.5 및 6 내지 7의 범위이다. 일부 예에서, 에멀션 제제는 pH 조절제를 포함한다. 관심 대상의 pH 조절제는, 이로 제한됨이 없이, 수산화나트륨, 염산, 인산 완충 용액, 시트르산 완충 용액 등을 포함한다. 예를 들어, 에멀션 제제의 pH는 적당량의 pH 조절제를 첨가함으로써 목적하는 범위로 조절될 수 있다.

[0035] 제제 중에 존재할 수 있는 다른 첨가제는 안정화제, 예를 들어, 이로 제한됨이 없이, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예: 평균 분자량이 400 이하인 폴리에틸렌 글리콜), D-글루코스, 및 말토즈를 포함한다. 이러한 작용제는 본 발명의 에멀션 제제 중에 0.1 내지 50 mg/ml, 예를 들어 1 내지 25 mg/ml 범위의 양으로 포함될 수 있다.

[0036] 본 발명의 펜타닐 함유 에멀션 제제는 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제(0.1 mg/2 ml, Sankyo Corporation (Tokyo, Japan)로부터 입수 가능)과 비교하여 증가된 효능을 나타낼 수 있다. 하기 실험부에서 설명되는 바와 같이, Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제보다 효능이 큰 펜타닐 에멀션 A와 같은 에멀션 제제가 중요하다. 효능은 투여 후의 다양한 시점에서 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제와 본원에서 기술되는 제제 사이의 통증 세기(예: 통증 관련 점수) 억제를 비교함으로써 측정될 수 있다. 특정 양태에서, 본원에서 기술되는 에멀션 제제는 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제와 비교하여 적어도 유사한 효능을 나타낸다. 예를 들어, 상기 에멀션 제제는 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제보다 5% 이상, 예를 들어 10% 이상 (15% 이상 포함) 높은 효능을 나타낼 수 있다. 특정 양태에서, 도 1 및 2에서 예시되는 바와 같이, Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제 및 펜타닐 에멀션 A는 통증 세기(예: 통증 관련 점수)를 주사한 지 15분 후 각각 61% 및 78%, 주사한 지 30분 후 각각 35% 및 49% 억제한다. 또한, 일부 경우, 펜타닐 에멀션 A에 의한 곡선 아래 면적으로 표현되는 통증 세기(예: 통증 관련 점수)의 감소는, Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제에 대한 곡선 아래 면적보다 50% 이상, 예를 들어 75% 이상(100% 이상 포함)이다. 일부 경우, 도 3에서 예시되는 바와 같이, 본 발명의 에멀션 제제는 곡선 아래 면적으로 표현되는 통증 세기 감소가 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제에 의한 통증 세기 감소의 2배일 수 있다.

[0037] 특정 양태에서, 본원에서 기술되는 에멀션 제제는 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제와 비교하여 감소된 중추신경계 매개 부작용을 나타낸다. 중추신경계 매개 부작용의 감소는 본원에서 기술되는 에멀션 제제와 Fentanest™ 펜타닐 시스레이트 주사 제제 사이의 스트라우브 꼬리 반응 발생을 비교함으로써 관측될 수 있다. 마우스에서 스트라우브 꼬리 반응은 마우스 꼬리의 S-형 배굴 (dorsiflexion)이며, 이는 오피오이드에 대한 민감하고 특이적인 생물검정으로 이용될 수 있다. 스트라우브 꼬리 반응은 허리엉치 척수 수준에서 뒤엉치꼬리 근육에 대한 오피오이드의 작용에 의해 매개된다. 특정 예에서, 본원에서 기술되는 에멀션 제제는 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제와 비교하여 스트라우브 꼬리 반응의 발생을 감소시킨다. 예를 들어, 하기 표 5에서 예시되는 바와 같이, 30 μ g/ml 용량의 펜타닐 에멀션 A를 마우스에 투여한 후 하기 실험부에서 보고되는 검정 프로토콜을 이용하여 측정되는 스트라우브 꼬리 반응의 발생이 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제와 비교하여 50% 이하, 예를 들어 33% 이하였다. 특정 예에서, 펜타닐 에멀션 A에 대한 스트라우브 꼬리 반응의 지속 시간은, 도 4에서 예시되는 바와 같이, Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제의 지속 시간 보다 80% 이하, 예를 들어 75% 이하(36% 이하 포함)였다.

[0038] 또한, 본원에서 기술되는 에멀션 제제의 양상은 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제와 비교하여 감소된 뇌 매개 부작용(예: 일방향 운동 활성, 예를 들어 라운드 행동의 증가)을 나타내는 에멀션 제제를 포함한다. 예를 들어, 30 μ g/ml 용량의 Fentanest™ 펜타닐 시트레이트 주사 제제 또는 펜타닐 에멀션 A의 투여 후 라운드 행동의 지속 시간은, 도 5 및 6에서 예시되는 바와 같이, 하기 실험부에서 보고되는 검정 프로토콜로 측정 시, 각각 40분 및 27분이었다. 특정 양태에서, 라운드 행동의 지속 시간은 본 발명의 에멀션 제제 투여 후 40분 이하, 예를 들어 35분 이하 (30분 이하 포함)이다.

[0039] 본 발명의 에멀션 제제에 대한 추가의 양상은 저장-안정성이 있는 에멀션 제제이다. 저장-안정성이란 조성물이 유의한 상 분리가 없이/없거나 활성제에 대한 활성의 유의한 감소 없이 연장된 기간 동안 저장될 수 있다는 것을 의미한다. 특정 양태에서, 본 발명의 조성물은 25 °C에서 유지되는 경우 6개월 이상, 예를 들어 1년 이상(3년 이상 포함) 동안 안정하다. 용어 "활성제에 대한 활성의 유의한 감소 없이"란 활성제의 활성의 감소가 저장이 끝났을 때 저장 초기의 활성제의 활성과 비교하여 10% 이하, 예를 들어 5% 이하 (3% 이하 포함)인 것을 의미

한다.

[0040] 마취성 애멸션 제제를 사용한 수술 후 통증 치료법

상기 요약되는 바와 같이, 본원에는 수술 후 통증을 치료하는 방법이 제공된다. "수술 후 통증"("절개 후 통증" 또는 "외상 후 통증"과 상호교환 가능함)은 개체의 조직으로의 외적 외상, 예를 들어, 베기, 찌르기, 절개, 눈물, 또는 상처로부터 발생하는 통증(침습적 또는 비침습적인 모든 외과적 시술로부터 발생하는 것을 포함)을 언급한다. 본원에서 사용되는 "수술 후 통증"은 외적 신체적 외상이 없이 발생하는 통증은 포함하지 않는다. 일부 양태에서, 수술 후 통증은 내적 또는 외적 통증이며, (외상과 같이) 상처, 베기, 외상, 눈물 또는 절개는 사고로 발생하거나 (수술 절개와 같이) 의도적으로 발생할 수 있다. 본원에서 사용되는 "통증"은 통각 및 통증 감각을 포함하며, 통증은 통증 점수 및 기타 방법, 예를 들어 당해 기술 분야에 널리 공지된 프로토콜을 사용하는 방법을 이용하여 객관적으로 및 주관적으로 평가될 수 있다. 본원에서 사용되는 수술 후 통증은 이질통증(즉, 정상적으로는 통증을 일으키지 않는 자극에 의한 통증) 및 통각과민(즉, 정상적으로 아픈 자극에 대해 증가된 반응)을 포함하며, 이는 결국 현실적으로 열적 또는 기계적(촉각) 통증일 수 있다. 일부 양태에서, 통증은 열적 민감성, 기계적 민감성 및/또는 휴식기 통증(예: 외적 자극 부재 하에서의 지속적 통증)으로 특징지어진다. 일부 양태에서, 수술 후 통증은 기계적으로 유도되는 통증 또는 휴식기 통증을 포함한다. 다른 양태에서, 수술 후 통증은 휴식기 통증을 포함한다. 통증은 일차 통증(예: 통증-유발 사건으로부터 직접적으로 발생하는 통증) 또는 이차적 통증(예: 통증-유발 사건과 연관되는 것으로서 직접적으로 이로부터 발생하는 것이 아닌 통증)일 수 있다.

따라서, 하나의 양상으로, 본원에는 유효량의 마취성 활성제의 애멸션 제제를 투여함을 포함하는 환자의 수술 후 통증을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 양태에서, 수술 후 통증은 이질통증, 통각과민, 열적으로 유도되는 통증, 기계적으로 유도되는 통증, 휴식기 통증 중 하나 이상을 포함한다. 예를 들어, 수술 후 통증은 기계적으로 유도되는 통증 및/또는 휴식기 통증을 포함할 수 있다. 일부 경우, 수술 후 통증은 휴식기 통증을 포함한다. "치료하는" 또는 "치료"는 적어도 환자를 괴롭히는 상태와 연관된 증상의 억제 또는 개선을 의미하며, 상기 억제 또는 개선은 광의로서 적어도 변수, 예를 들어 치료되는 상태와 연관된 증상, 예를 들어 통증의 크기를 감소시키는 것을 언급하는데 사용된다. 이에, 치료는 또한 상태가 완전히 억제되는, 예를 들어 발생이 예방되거나 중지되는, 예를 들어 완결되어 환자가 더 이상 상기한 상태를 경험하지 않는 상황을 포함한다. 따라서, 치료는 상태의 예방 및 관리 모두를 포함한다. 특정 양태에서 이질통증이 억제, 개선 및/또는 예방되며, 일부 양태에서 통각과민이 억제, 개선 및/또는 예방된다. 일부 예에서, 통증은 만성 통증이다. 기타 예에서, 통증은 외적 외상, 상처 또는 절개에 대한 하나 이상의 부위(들)에서, 인접해서 및/또는 근처에서 발생한다.

본 발명의 방법의 추가의 양상은 본 발명의 애멸션 제제를 투여함으로써 수술 후 통증의 전개 또는 진행을 개선하고/하거나 예방하는 방법을 포함한다. 특정 양태에서, 애멸션 제제는 외적 외상, 상처 또는 절개, 예를 들어 수술을 갖게 할 수 있는 활동에 앞서 투여될 수 있다. 예를 들어, 애멸션 제제는 외적 외상, 상처 또는 절개, 예를 들어 수술을 갖게 할 수 있는 활동보다 30분, 1시간, 2시간, 5시간, 10시간, 15시간, 24시간 또는 그 이상, 예를 들어 1일, 수일, 또는 십지어 1주, 2주, 3주, 또는 그 이상 전에 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 애멸션 제제는 외적 외상, 상처 또는 절개를 갖게 하는 수술 또는 활동 동안 및/또는 후에 투여될 수 있다. 일부 경우, 애멸션 제제는 외적 외상, 상처 또는 절개를 갖게 하는 수술 또는 활동을 한 지 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 30시간, 36시간, 또는 그 이상 후에 투여된다.

본 발명의 방법을 실시함에 있어, 본원에서 기술되는 애멸션 제제는 환자에게 비경구적으로 투여될 수 있다. "비경구 투여"란 환자, 예를 들어 수술 후 통증을 겪는 환자에게 일정량의 애멸션 제제를 소화관 이외의 경로로 전달하는 프로토콜에 의해 투여하는 것을 의미한다. 비경구 투여의 예는, 이로 제한됨이 없이, 근육내 주사, 정맥내 주사, 경피 흡수, 흡입 등을 포함한다. 특정 양태에서, 비경구 투여는 주입 전달 디바이스를 사용하는 주사에 의한다. 환자에게 투여되는 애멸션 제제의 양은 여러 요인, 예를 들어 환자 특성, 선행된 아편체 처리, 통증의 성질 등에 따라 다를 수 있다. 특정 양태에서, 투여되는 활성제의 투여량은 10 내지 250 $\mu\text{g}/\text{용량}$, 예를 들어 10 내지 150 $\mu\text{g}/\text{용량}$, 25 내지 100 $\mu\text{g}/\text{용량}$ 의 범위이다. 이미 개발되어 당업자가 따르는 애멸션 제제에 대한 투여 지침을 본 발명의 애멸션 제제에 이용할 수 있다.

본 발명의 방법에 대한 추가의 양상은 통증 역치를 증가시키는 방법을 포함한다. 본원에서 사용되는 "통증 역치의 증가"는 수술, 절개, 외상 또는 상처와 관련된 통증의 감소, 축소 및/또는 최소화 (감소, 축소 및/또는 최소화된 주관적인 통증 지각을 포함)를 언급한다. 또 다른 양상에서, 본 발명의 방법은 수술로부터의 회복을 증진시키고 상처, 외상, 및/또는 절개로부터의 회복을 증진시킨다.

- [0046] 비록 본원에서는 일반적으로 수술 후 통증을 치료 또는 예방하는 것을 언급했으나, 에멀션 제제는 외적 외상(예: 충격), 손상, 또는 상처에 대한 증가된 위험과 관련된 활동에 앞서 투여될 수 있다. 당업자라면 알 수 있는 바와 같이, 외적 외상, 손상 또는 상처에 대한 증가된 위험을 갖는 활동은 위험한 작업, 격투, 및/또는 스포츠 활동을 포함한다.
- [0047] 특정 양태에서, 본 발명의 방법은 진단 단계를 포함한다. 개체는 임의의 통상적 프로토콜을 이용하여 본 발명의 방법이 필요한 것으로 진단될 수 있다. 또한, 개체는 본 발명의 방법이 필요한 것으로 공지될 수 있다. 예를 들어, 개체는 본 발명의 방법을 실시하기 전에 표적 질환 상태를 겪거나 표적 질환 상태를 겪을 위험이 있는 것으로 결정된다.
- [0048] 통증의 진단 또는 평가는 당해 기술 분야에서 잘 확립되어 있다. 평가는 객관적 측정, 예를 들어 자극에 대한 반응, 얼굴 표현 등과 같은 행동을 관측하는 것에 기초하여 수행될 수 있다. 또한, 평가는 주관적 측정, 예를 들어 다양한 통증 스케일을 이용하는 통증에 대한 환자 설명에 기초될 수 있다 [참조: Katz et al., Surg. Clin. North Am. (1999) 79 (2):231-52; Caraceni et al. J. Pain Symptom Manage (2002) 23(3):239-55].
- [0049] 또한, 통증 경험은 경험 과정에 의해 특징지어질 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 통증 경험은 1, 2 또는 수시간 후 (및 일부 경우, 약 12 내지 18시간에서의 피크에서) 주관적으로 또는 객관적으로 관측된다. 다른 양태에서, 통증 경험은 수술 (또는 상처 또는 외상과 관련된 활동) 후 24, 36, 48, 60, 72 또는 그 이상의 시간에 주관적으로 또는 객관적으로 관측된다.
- [0050] 제조 방법
- [0051] 본 발명의 에멀션 제제는 임의의 적합한 유화 프로토콜을 이용하여 제조될 수 있다. 특정 양태에서, 제조 방법은 활성제, 물 및 오일의 혼합, 및 혼합물의 유화를 포함한다. 예를 들어, 주사 용매, 예를 들어 WFI를 적합한 오일의 잔잔한 혼합물에 가할 수 있다. 먼저, 혼합물을 거칠게(roughly) 유화시킬 수 있다. 예를 들어, 거친 유화를 위해, 호모믹서(Homomixer, Mizuho Industrial Co., Ltd.) 또는 하이 플렉스 디스퍼서(High Flex Disperser, SMT)가 사용될 수 있다. 혼합물을 거칠게 유화시킨 후, 혼합물을, 예를 들어 고압 유화기를 사용하여 미세하게 유화시킬 수 있다. 미세 유화를 위해, 고압 균질기, 예를 들어 가울린 호모게나이저(Gaulin Homogenizer, APV-SMT) 및 마이크로플루다이저(Microfluidizer, Microfluidics, Newton, MA)가 사용될 수 있다. 또한, 미세 유화를 위해, 에멀션 제제는 500 내지 850 kg/cm² 범위의 압력에서 유화 기계에 의해 1회 초과, 예를 들어 2 내지 50회(예: 5 내지 20회) 처리될 수 있다. 제조 방법은 실온에서 또는 실온보다 낮은 온도에서 수행될 수 있다. 특정 양태에서, 제조 방법은 질소 기체를 사용하여 유화 기계를 플러싱하는 것을 포함한다.
- [0052] 유용성
- [0053] 본 발명의 에멀션 제제 및 방법은 수술 후 통증을 예방 또는 치료하는 것을 포함한 다양한 적용에서 이용된다. 따라서, 본 발명의 에멀션 제제 및 방법은 육식동물목(예: 개 및 고양이), 쥐목(예: 마우스, 기니아 피그, 및 래트), 토끼목(예: 래비트) 및 영장목(예: 사람, 침팬지, 및 원숭이)를 포함하는 인간과 인간을 제외한 모든 동물을 포함한 환자에서 수술 후 통증의 치료, 발병 지연 및/또는 예방에 유용한다. 특정 양태에서, 환자, 예를 들어 환자는 사람이다. 또한, 본 발명의 에멀션 제제 및 방법은 내적 또는 외적인 베기, 찌르기 또는 눈물에 의해 조직에 대해 절개된 상처를 갖는 개체에서 유용하다. 이러한 절개된 상처는 외상 상처에 의해 사고로 발생하거나 수술과 같이 고의로 발생할 수 있다.
- [0054] 키트
- [0055] 본원에는 또한 상술된 바와 같은 본 발명의 방법을 실시하는데 사용되는 키트가 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 방법을 실시하기 위한 키트는 단위 용량으로 존재하는 에멀션 제제의 일정량, 예를 들어 앰플, 또는 다수 용량 포맷을 포함한다. 이에, 특정 양태에서, 키트는 에멀션 제제에 대한 하나 이상의 단위 용량 (예: 앰플)을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "단위 용량"은 인간과 동물 환자를 위한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구분된 단위를 나타내고, 각각의 단위는 목적하는 효과를 얻기에 충분한 양으로 계산된 본 발명의 에멀션 제제의 예정량을 포함한다. 본 발명의 에멀션 제제의 단위 용량은 다양한 인자, 예를 들어 사용되는 특정 활성제, 달성될 효과, 및 환자에서 활성제와 관련된 약역학에 따른다. 또 다른 양태에서, 키트는 단일의 다수 용량 에멀션 제제를 포함할 수 있다.
- [0056] 상기 성분에 추가하여, 본 발명의 키트는 본 발명의 방법을 실시하기 위한 설명서를 더 포함할 수 있다. 이들

설명서는 본 발명의 키트에 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 하나 이상이 키트에 존재할 수 있다. 이들 설명서가 존재할 수 있는 하나의 형태는 키트의 패키징, 패키지 삽입물 등에 있는 적합한 매체 또는 기체, 예를 들어 정보가 인쇄된 한 장 이상의 종이 상의 인쇄된 정보이다. 설명서는 정보가 기록된 컴퓨터 판독가능한 매체, 예를 들어 디스크, CD, DVD 등에 존재할 수 있다. 설명서는 먼 위치에서 정보에 접근하도록 인터넷을 통해 사용될 수 있는 웹주소 상에 존재할 수 있다. 다른 편리한 수단도 가능하며 키트에 포함될 수 있다.

[0057] 하기 실시예는 당업자에게 본 발명을 어떻게 제조하고 이용하는가에 대한 충분한 설명을 제공하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니며, 또한 하기 실험부가 수행되는 모든 또는 유일한 실험이라는 것을 나타내기 위한 것이 아니다. 사용되는 수 (예: 양, 온도 등)를 정확히 하고자 했으나, 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨이고, 압력은 대기압 또는 거의 대기압이다.

[0058] 실험

[0059] I. 펜타닐 에멀션 제제 & 제조

[0060] A. 제제 (에멀션, 250ml)

표 1

[0061] 오일상에 대한 성분

	에멀션 A
대두유	25g
정제된 난황 인지질	4.5g
올레산	0.6g

표 2

[0062] 수상 (글리세린 용액)에 대한 성분

	에멀션 A
글리세린	5.52g
정제수	200ml

[0063] B. 펜타닐 에멀션 A의 제조 공정

[0064] 오일상에 대한 성분을 비이커에 가하고, 7,000 rpm으로 교반시키면서 60 °C로 가열하여 성분들을 용해시켰다.

[0065] 25 mg의 펜타닐을 가하고 교반시켰다 (이 공정은 약 10분 동안 수행하였다).

[0066] 50 ml의 글리세린 용액을 혼합물에 적가하고, 10분 동안 10,000 rpm으로 교반하였다.

[0067] 용액을 분리할 수 있는 플라스크에 옮겼다. 잔여 글리세린 용액을 30분 동안 에멀션 기계에서 12,000 rpm으로 교반하면서 가하였다.

[0068] 정제 수를 가해 에멀션의 총 용적으로 250 ml로 만들었다.

[0069] 에멀션을 고압 에멀션 기계인 LAB-1000 (APV, Denmark)를 사용하여 650 Bar의 압력에서 혼합물을 냉각시키면서 20회 유화시켰다.

[0070] 에멀션의 pH가 6 내지 7인 경우 pH 조절이 필요 없으나, 그렇지 않은 경우 염산 용액 또는 수산화나트륨 용액으로 pH를 조절하였다. 이 실험에서는 pH가 6.3 내지 6.7이었으므로 pH 조절을 하지 않았다.

[0071] 고압 유화 후, 에멀션을 여과시키고 (세공 크기: 0.4 μm), 에멀션을 N₂ 기체를 가하면서 앰플에 가하였다.

[0072] 앰플을 오토클레이브 멸균 (10분 동안 121 °C)에 의해 멸균하였다.

[0073] 멸균 후, 앰플을 냉각시키고 저장하였다.

[0074] 멸균된 샘플의 평균 입자 크기를 광-상호관련법 (photo-correlation method)을 이용하는 제타시저 3000HS

(Zetasizer 3000HS, Malvern Instruments, Worcestershire, UK)를 사용하여 측정하였다.

[0075] II. 펜타닐 제제의 수술 후 통증 검정

[0076] 마우스에서 수술 후 통증에 대한 Fentanest™ 및 펜타닐 에멀션 A의 진통 효과를 조사하였다.

[0077] A. 재료 및 방법

[0078] 동물

[0079] 수컷 C57BL/6Cr 마우스가 사용되었다.

[0080] 시험 제제

[0081] 1) Fentanest™ 주사제 (펜타닐 시트레이트, 0.1 mg/2 ml 펜타닐)

[0082] 2) 펜타닐 에멀션 A (0.1 mg/ml 펜타닐; 평균 입자 크기 = 181 nm)

[0083] 투여

[0084] 각각의 제제를 적합한 용매를 사용하여 제조하였다. 각각의 제제를 0.05 ml/10 g 체중의 양으로 정맥내로 주사하였다.

[0085] 수술 후 통증 모델의 제조

[0086] 펜토바비탈 (50 mg/kg, i.p.) 마취 하에 발끝을 향해 뒤꿈치로부터 약 1 cm를 절개하였다. 스테인레스 스틸 스캐팔을 사용하여 피부 아래의 혈관 및 신경을 피하면서 피부, 막 및 근육에 또 다른 1 cm의 절개를 만들었다. 2 개의 절개 면적을 No. 7 봉합사를 사용하여 2회 봉합하고, 상처를 이소딘 (Isodine, Meiji Seika Kaisha Ltd., Tokyo, Japan)을 사용하여 소독하였다.

[0087] 수술 후 통증 검정

[0088] 뒷다리에 대한 기계적 자극에 대한 반응을 수술 후 통증의 지시자로서 사용하였다. 수술 후 통증을 양 뒷다리 (즉, 상처 부위에 대해 동축 및 반대축)에서 측정하였다. 1.6 mN의 세기를 갖는 폰 프레이 필라멘트 (Von Frey filament, North Coast Medical, San Jose, CA, USA)를 측정에 사용하였다. 뒷다리의 발바닥에 폰 프레이 필라멘트를 적용시킨 후, 반응을 3단계로 분류하였다 (0 = 반응 없음; 1 = 뒷다리 올리기; 2 = 뒷다리 흔들고 뒷다리 할기). 폰 프레이 필라멘트에 의한 자극은 상처 부위를 피하면서 가해졌다. 이 절차를 6회 반복하고, 평균을 통증 반응 점수로 간주하였다.

[0089] 수술 후 통증 검정을 맹검법으로 수행하였다: 환자는 모든 제제가 펜타닐을 포함한다고 알고 있었으나 제제의 특징상의 차이는 알지 못했다.

[0090] B. 결과

[0091] 요약

[0092] 투여 후 15분에 피크에 도달한 수술 후 통증의 용량-의존적 억제가 관측되었으며, 효과를 약 60분 동안 관측하였다 (도 1 및 2). 수술 후 통증의 상당한 억제가 16 µg/kg 및 48 µg/kg 용량의 Fentanest™ 주사제 및 펜타닐 에멀션 A 모두에서 관측되었다 (도 1 및 2).

[0093] 펜타닐 또는 제제의 투여 후 억제 효과의 비교

[0094] 투여 후 억제 효과에 있어서 Fentanest™ 주사제 및 펜타닐 에멀션 A 사이에는 차이가 없었다 (이방향 RM ANOVA). 투여한 지 60분 후 곡선 아래 면적에도 유의한 차이가 없었다 (일방향 ANOVA) (도 3).

표 3

이방향 RM ANOVA

	P	F
처리 (주요 효과)	2.141	0.127
처리 x 시간	0.447	0.9737
(상호작용)		
	p<0.05	
펜타닐 시트레이트 주사제 대 에멀션 A		없음

[0096] 투여한 지 15분 후에 Fentanest™ 주사제와 펜타닐 에멀션 A 사이의 억제 효과를 비교한 결과, 유의한 차이가 없었다(도 1 및 2). 그러나, 참조 표준과 비교하여서는, 펜타닐 에멀션 A 제제에 대해 실질적인 억제 효과가 관측되었다(본페로니 t-시험: Bonferroni t-test) (도 2).

[0097] 투여한 지 30분 후에 Fentanest™ 주사제와 펜타닐 에멀션 A 사이의 억제 효과를 비교한 결과, 유의한 차이가 없었다(도 1 및 2). 그러나, 참조 표준과 비교하여서는, 펜타닐 에멀션 A 제제에 대해 지속 효과가 관측되었다(본페로니 t-시험)(도 2).

III. 펜타닐 에멀션 제제의 중추신경계 매개 부작용 평가

A. 스트라우브 꼬리 반응

[0100] 마우스에 오피오이드를 투여하는 경우, 이들의 꼬리가 서며 부리모양이 된다. 이 반응을 스트라우브 꼬리 반응이라 부르며, 중추신경계, 특히 척수에 의해 매개될 수 있다. 마우스에서 30 및 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 용량으로 Fentanest™ 유도된 스트라우브 꼬리 반응을 시험하였다 (표 4). 30 및 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 용량의 펜타닐 에멀션 A를 주사한 후의 스트라우브 꼬리 반응이 보다 낮았다 (표 5). 유사한 결과가 스트라우브 꼬리 반응의 지속 시간에서 관측되었다 (도 4).

표 4

펜타닐 제제에 의해 유도되는 스트라우브의 꼬리 반응

농도 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	마우스 관측	반응자 (%) Fentanest™	반응자 (%) 에멀션 A
0	6	0(0)	0(0)
10	6	3(50)	2(33)
30	6	5(83)	2(33)
50	6	6(100)	4(80)

B. 운동 활성 효과

[0103] 마우스에 고용량의 오피오이드를 투여하는 경우, 운동 활성이 중추신경계에 대한 오피오이드 작용을 통해 증가된다. 운동 활성의 증가는 일방향 운동 활성(즉, 라운드 행동)의 증가로 관측될 수 있다. Fentanest™는 30 및 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 용량에서 운동 활성을 현저히 증가시켰으나, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 용량에서의 유의한 효과가 없었다(도 5). 펜타닐 에멀션 A의 투여 후 운동 활성의 증가는 Fentanest™의 증가보다 낮았다(도 6). Fentanest™ 및 펜타닐 에멀션 A의 효과가 비교되었으며, 도 7에 나타나 있다.

C. 토의

[0105] 스트라우브 꼬리 반응 및 증가된 운동 활성은 주로 중추 신경계에 의해 매개될 수 있기 때문에, 펜타닐 제제의 중추신경계 매개 부작용이 이를 결과로부터 검토되었다. Fentanest™와 비교하여, 펜타닐 에멀션 A은 중추신경계 부작용이 Fentanest™보다 덜 심각하였다. 마우스에서 스트라우브 꼬리 반응의 발생 및 라운드 행동 지속 시간은 펜타닐 에멀션 A의 경우 상당히 낮았다.

[0106] 본 발명을 이해를 돋기 위해 예시를 통해 다소 상세히 기술하였으나, 당업자라면 본 발명의 기술에 비추어 첨부된 특허청구범위의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 특정한 변화 및 변형을 가할 수 있다는 것을 쉽게 알 수 있다.

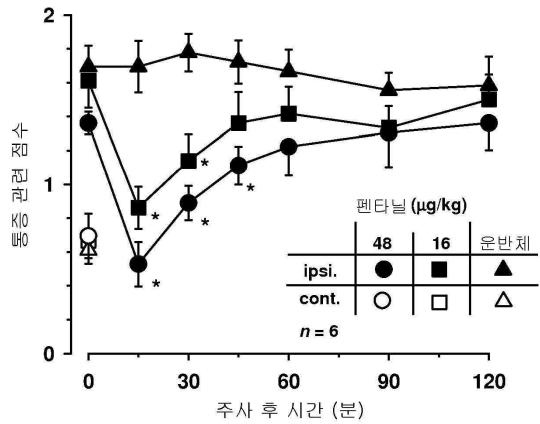
[0107] 따라서, 앞선 기술은 단지 본 발명의 원리를 설명하는 것이며, 당업자라면 비록 본원에 명시되거나 나타내지는 않았지만 본 발명의 원리를 구체화하고 본 발명의 취지 및 범위에 포함되는 다양한 배합을 발명해낼 수 있을 것이다. 또한, 본원에서 인용되는 모든 예 및 조건 용어는 원칙적으로 본 발명의 원리 및 본 발명자들에 의해 제공되는 개념에 대한 이해를 돋고자 한 것으로, 이러한 구체적으로 인용된 예 및 조건으로 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 원리, 양상 및 양태 및 구체적 실시예를 인용하는 본원에서의 모든 기술은 이의 구조적 및 기능적 등가물 모두를 포함한다. 또한, 이러한 등가물은 모두 현재 알려진 등가물 및 앞으로 개발될 등가물 모두, 즉 구조와 무관하게 동일한 기능을 수행하도록 개발되는 모든 요소를 포함한다. 따라서, 본 발명의 범위는 본원

에 기술된 예시적 양태로 제한되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범위 및 취지는 첨부된 특허청구범위에 의해 구체화된다.

도면

도면1

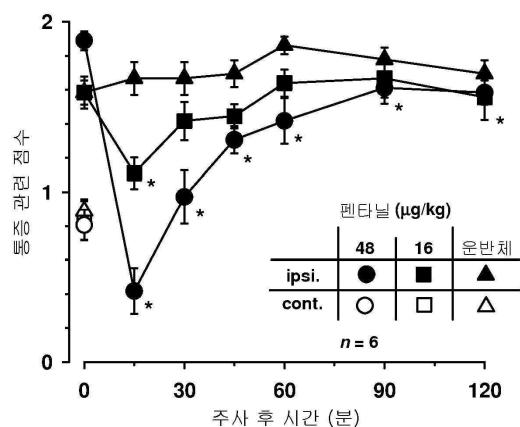
수술 후 통증 검정
Fentanest™(펜타닐 시트레이트 주사액)



* $p < 0.05$ 대 절개전
(랭크에 기준한 프리드만 반복 측정 ANOVA)

도면2

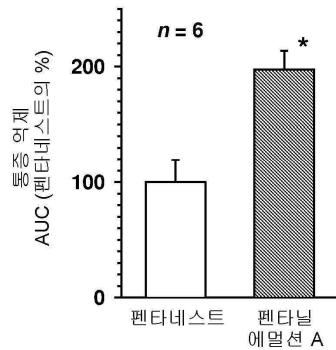
수술 후 통증 검정
펜타닐 에밀션 A



* $p < 0.05$ 대 절개전
(랭크에 기준한 프리드만 반복 측정 ANOVA)

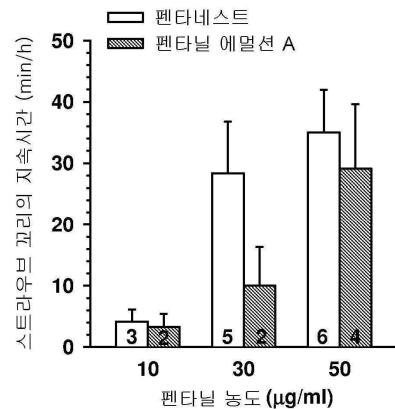
도면3

FentanestTM (펜타닐 시트레이트 주사제)와 펜타닐 에멀션 A에 의한 통증 세기의 억제 곡선 아래 면적 (FentanestTM의 %)



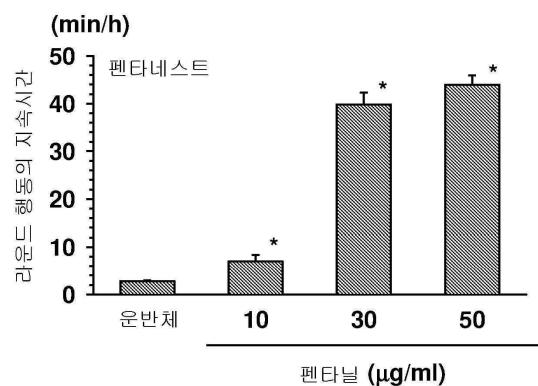
도면4

FentanestTM과 펜타닐 에멀션 A에 의해 유도된 스트라우브 꼬리 반응의 지속시간



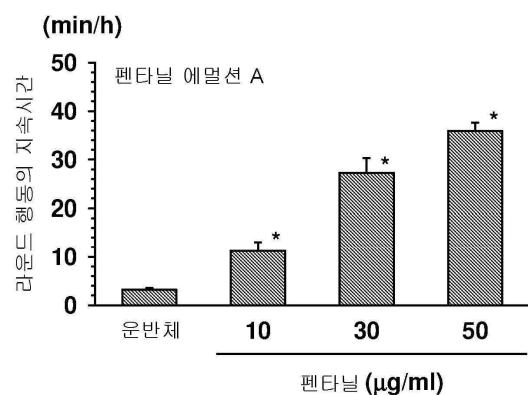
도면5

FentanestTM(펜타닐 시트레이트 주사제)의 일 방향 운동 활성 효과



도면6

펜타닐 에멀션 A의 일방향 운동 활성 효과



도면7

Fentanest™과 펜타닐 에멀션 A의 일 방향 운동 활성

