(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0034153
(43) 공개일자 2022년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 25/36* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0043 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7003843
(22) 출원일자(국제) 2020년05월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월04일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2020/051207
(87) 국제공개번호 WO 2021/005325
국제공개일자 2021년01월14일
(30) 우선권주장
16/506,023 2019년07월09일 미국(US)

(71) 출원인
오렉쏘 에이비
스웨덴, 에스-751 05 업살라, 박스 303
(72) 발명자
새브마르커 요나스
스웨덴 에스이-751 05 업살라 피오 박스 303
랜 로베르트
스웨덴 에스이-751 05 업살라 피오 박스 303
피셔 안드레아스
스웨덴 에스이-751 05 업살라 피오 박스 303
(74) 대리인
제일특허법인(유)

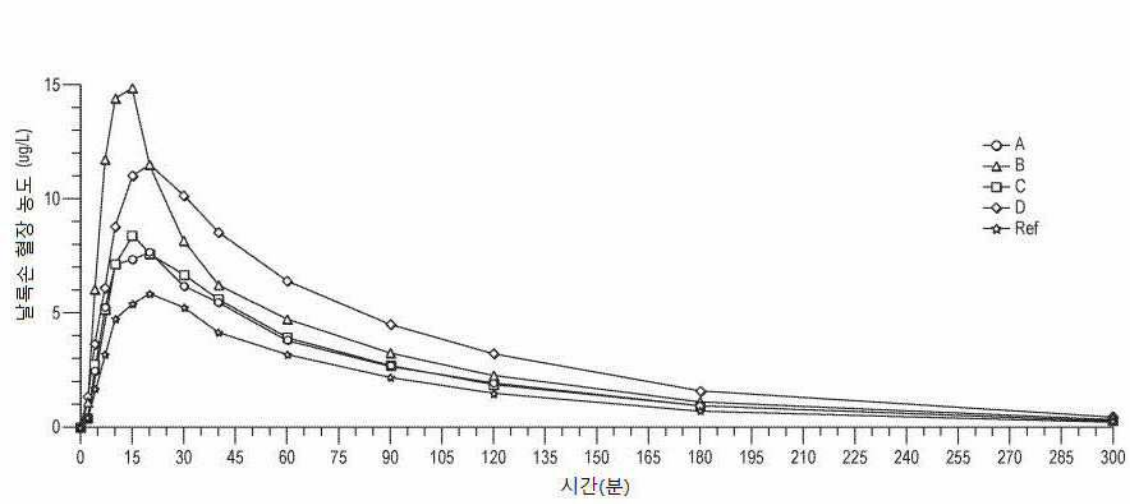
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **경비 전달용 약제학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명에 따르면, 약리학적-유효량의 오피오이드 길항제 및 약제학적-허용가능한 담체를 포함하는, 오피오이드 길항제의 경비 전달을 위한 고체 약제학적 조성물 제형이 제공된다. 상기 조성물은 바람직하게는 분무-건조에 의해 생성되는 분말 형태이고, 이는 그 후 일회용 경비 도포기 내에 로딩된다. 이와 관련하여 바람직한 약제학적-허용가능한 담체는 디사카라이드(예를 들어, 락토스 또는 트레할로스) 및 덱스트린(예를 들어, 사이클로덱스트린 또는 말토덱스트린)을 포함하고, 바람직하게는 함께 조합되어 분무-건조된다. 조성물은 알킬 사카라이드, 바람직하게는 수크로스 모노라우레이트와 같은 수크로스 에스테르를 추가 포함할 수 있다. 상기 조성물 및 도포기는 대상체의 오피오이드 과다 복용의 치료에 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도10



(52) CPC특허분류
A61K 9/1623 (2013.01)
A61K 9/1652 (2013.01)
A61K 9/1682 (2013.01)
A61P 25/36 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

약리학적-유효량의 오피오이드 길항제, 알킬 사카라이드 및 약제학적-허용가능한 담체 물질을 포함하는, 오피오이드 길항제의 경비 전달에 적합한 고체 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 건식 분말 형태인, 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 입자 크기 분포가 약 3 μm 초과인 d10을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서, 상기 분말이 약 10 μm 내지 약 100 μm의 범위 내의 부피-기준 평균 직경을 포함하는 입자 크기 분포를 갖는 것인, 조성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제가 날록손, 날메펜 또는 날트렉손인, 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제가 날록손인, 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제가 날메펜인, 조성물.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체 물질이 저분자량 사카라이드를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 사카라이드가 디사카라이드인, 조성물.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체 물질이 덱스트린을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체 물질이 디사카라이드 및 덱스트린의 조합을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 12

약리학적-유효량의 오피오이드 길항제 및 제 11항에 정의된 바와 같은 약제학적-허용가능한 담체 물질을 포함하는, 오피오이드 길항제의 경비 전달에 적합한 분무-건조된 분말 형태의 고체 약제학적 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 분말이 제 3항 또는 제 4항에 정의된 바와 같은 입자 크기 분포를 갖는 것인, 조성물.

청구항 14

제 12항 또는 제 13항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제가 제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 것인, 조성물.

청구항 15

제 1항 내지 제 11항에 있어서, 또는 제 12항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 사카라이드를 추가 포함하고, 여기에서 상기 알킬 사카라이드가 수크로스 에스테르를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 수크로스 에스테르가 수크로스 모노라우레이트를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 17

제 9항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디사카라이드가 말티톨, 트레할로스, 수크랄로스, 수크로스, 이소말트, 말토스 및 락토스로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 18

제 17항에 있어서, 상기 디사카라이드가 락토스 및/또는 트레할로스를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 19

제 10항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덱스트린이 사이클로덱스트린 또는 말토덱스트린을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 20

제 9항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, α-D-락토스 모노하이드레이트, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 및/또는 말토덱스트린 12DE 중 하나 이상을 포함하는, 조성물.

청구항 21

제 11항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디사카라이드가 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

청구항 22

제 11항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덱스트린이 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 40 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 존재하는 것인, 조성물.

청구항 23

제 1항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 최저 측정가능 유리 전이 온도가 약 35% 이하의 상대 습도에서 측정 시 적어도 약 40℃인, 조성물.

청구항 24

제 2항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 제조 방법에 있어서, 상기 방법은 하기 단계들을 포함하는 것인, 방법:

i) 적절한 휘발성 용매에서 상기 오피오이드 길항제 및 상기 약제학적-허용가능한 담체 물질 및, 존재하는 경우, 상기 알킬 사카라이드를 함께 혼합하는 단계; 및

ii) 단계 i)로부터의 혼합물을 분무-건조시켜 분무-건조된 복수의 입자를 형성하는 단계.

청구항 25

제 24항에 정의된 바와 같은 방법에 의해 수득할 수 있는 조성물.

청구항 26

제 2항 내지 제 23항 또는 제 25항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물을 코에 전달하기에 적합하고/하거나 적당한 경비 도포기 장치에 있어서, 저장소를 포함하거나, 또는 이에 부속되고/되거나 부착되며, 이러한 저장소 내에는 상기 조성물이 포함되는 것인, 경비 도포기 장치.

청구항 27

제 26항에 정의된 바와 같은 도포기 장치의 제조 방법에 있어서, 제 24항에 청구된 바와 같은 방법에 이어 그렇게 형성된 조성물을 상기 도포기 장치 내 또는 이에 부속되거나 부착된 저장소 내에 로딩하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

오피오이드 과다 복용 치료 방법에 사용하기 위한 제 1항 내지 제 23항 또는 제 25항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물.

청구항 29

제 28항에 청구된 바와 같은 용도를 위한 조성물에 있어서, 상기 조성물이 제 26항에 정의된 바와 같은 도포기를 통해 코에 투여되는 것인, 조성물.

청구항 30

오피오이드 과다 복용 치료 방법을 위한 약제의 제조를 위한 제 1항 내지 제 23항 또는 제 25항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.

청구항 31

제 30항에 있어서, 상기 조성물이 제 26항에 정의된 바와 같은 도포기를 통해 코에 투여되는 것인, 용도.

청구항 32

오피오이드 과다 복용 치료 방법에 있어서, 제 1항 내지 제 23항 또는 제 25항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물을 이러한 치료가 필요한 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서, 상기 조성물이 제 26항에 정의된 바와 같은 도포기를 통해 상기 대상체에 투여되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 특히 오피오이드(opioid)/오피에이트(opiate) 과다 복용의 치료에 유용한 오피오이드 길항제를 함유하는 신규 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 조성물을 제조하고 이를 투여 형태로 제형화하는 방법뿐만 아니라 오피오이드/오피에이트 과다 복용의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 본 명세서에서 분명히 사전-공개된 문헌의 목록 또는 논의는 해당 문헌이 최신 기술 또는 통상적인 일반 지식의 일부임을 반드시 인정하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0003] 약물 중독은 전 세계적인 문제이며, 그 중 오피오이드 의존은 주요 사안이다. 오피오이드 및 오이페이트는 중독성이 강하다. 사람들은 종종 기분 전환 목적으로 헤로인(디아모르핀)과 같은 불법 오피오이드를 사용하기 시작하나, 이는 일반적으로 의존으로 이어진다.

[0004] 즉, 지난 약 10년간, 특히 미국에서, 오피오이드-의존성 개인의 신규 코호트(cohort), 즉 전형적으로 통증 치료를 위해 시작된, 처방 오피오이드에 의존하게 된 소위 '화이트 칼라' 중독자가 등장하기 시작하였다.

[0005] 이는 중등도부터 중증의 만성 암 통증뿐만 아니라 급성 통증(예를 들어, 수술 회복 기간 및 돌발성 통증)의 치료에서, 의약용 오이포이드를 진통제로서 점점 더 광범위하게 사용하기 때문에 발생한다. 또한, 만성 비악성(non-malignant) 통증의 관리에서 이의 사용이 증가하고 있다.

[0006] 처방 오피오이드에 중독된 사람들은 때때로 헤로인과 같은 불법('길거리') 약물로 넘어가게 된다. 이는 헤로인이 처방 오피오이드보다 저렴하고 (상대적으로 말해서) 구하기 쉽기 때문일 수 있다.

[0007] 2010년 전 세계적으로 1,550만 명의 오피오이드-의존성 인구가 존재하는 것으로 추산되었다. 오스트랄라시아, 서유럽, 및 북미의 이환율(prevalence)은 전 세계 이환율보다 높았다. 2017년의 약물 및 약물 중독을 위한 유럽 모니터링 센터 보고서에 따르면, 2016년 유럽의 고위험 오피오이드 사용자는 130만 명으로 추산되었다. 오피오이드 위기는 특히 미국에 영향을 미쳤으며, 이는 최근 몇 년 동안 증대되었다.

[0008] 따라서, 오피오이드 의존은 주요 건강 문제이며 장기간의 오피오이드 사용은 약물 과다 복용, 폭력 및 자살로 인한 조기 사망의 위험을 상당히 증가시킬 뿐만 아니라 널리 알려진 다양한 기타 건강 문제와 연결되며, 의료 비용, 생산성 손실, 중독 치료, 및 범죄 활동 측면에서 사회-경제적 영향이 점점 급증하고 있다(Florence 등, *Med. Care.*, **54**, 901 (2016) 참조).

[0009] 오피오이드 중독자는 전형적으로 '거리에서' 오피오이드-기반의 분말 형태(예컨대, 헤로인)의 오피오이드를 직접 구입하여 그들의 중독을 해결한다. 헤로인은 대개 마약 딜러가 판매하기 이전에 첨가제와 혼합(또는 '컷(cut)')되며, 남용자는 그 양과 성분을 거의 항상 알 수 없다. 또한, 예를 들어, 고통의 치료를 위해 의도된 펜타닐 및 이의 유사체와 같은 보다 강력한 오피오이드에 집착하고(being sold) 이를 남용하는 중독자들의 수가 증가하고 있다(예를 들어, Prekupec 등, *J. Addict. Med.*, **11**, 256-265 (2017) 참조).

[0010] 이러한 추가적인 문제를 제외하더라도, 오피오이드는 의료 감독 하에 전달되지 않으면 매우 위험한 약물이다. 특히 상기에서 논의한 순도 및 효능(strength) 문제와 관련하여, 판매되는 불법 약물에 대한 품질 관리가 존재하지 않기 때문에 전체 과정은 '도박'과도 같으며, 이는 과다 복용의 위험 및 가능성을 가중시키는 역할을 한다.

[0011] 오피오이드의 과다 복용은 심박수와 호흡을 저하시켜 저산소증으로 이어진다. 저산소증은 혼수 상태 및 영구적인 뇌 손상을 포함하여, 중추 신경계에 장단기 영향을 미칠 뿐만 아니라 종종 사망으로 이어진다. 오피오이드, 특히 헤로인의 과다 복용은 매우 일반적이다. 2015년에, 약물 과다 복용으로 인한 미국 사망자 수는 52,404 명이었고, 그 중 33,091 명(63.1%)이 오피오이드와 관련이 있었다(Rudd 등, *MMWR*, 65, 1445 (2016) 참조). 사람들이 헤로인을 처음 사용할 때 과다 복용하는 것은 전례 없는 일이 아니다.

[0012] 오피오이드를 과다 복용한 대상체는 긴급 의료 조치가 필요하다. 오피오이드 과다 복용을 효과적으로 치료하기 위해 이용할 수 있는 유일한 약은 오피오이드 수용체 길항제이며, 이는 의도된 것이든(예를 들어, 행복감) 또는 의도되지 않은 것이든 및/또는 잠재적으로 위험한 것이든(호흡 곤란 포함) 관계없이, 자체적으로 오피오이드 효과를 유도하지 않고 오피오이드 수용체에 결합하여 (헤로인과 같은) 오피오이드 작용제를 대체하는 작용을 한다. 오피오이드 길항제의 긴급 투여는 오피오이드 중독(intoxication) 정도를 (때때로 완전히) 감소시키고, 본질적으로, 오피오이드 과다 복용을 '역전'시킬 수 있다.

[0013] 오피오이드 길항제는 사고 및 응급 부서 병원에서 의료 자격을 갖춘 직원이 정맥 주사 용액으로 투여한다. 그러나, 병원 환경 밖에서는, 오피오이드 과다 복용(또는 과다 복용 의심) 치료에 이용가능한 치료법이 상대적으로 적다.

[0014] 상업적으로 이용가능한 두 가지의 이러한 치료법은 오피오이드 길항제인 날록손(naloxone)을 액체 경비(nasal) 스프레이(Narcan®, 한쪽 콧구멍 내로 직접 분무됨), 또는 자동-주입기(Evzio®; 근육 내 또는 피하 주사하여 약물을 전달함)로서 단일 용량 형태로 전달하는 것을 포함한다. 이러한 치료법은 종종 응급 의료요원(즉, 의료 자격이 없는 인원, 예컨대, 구급차 대원, 긴급 의료원, 경찰, 가족, 친구 또는 기타 간병인)이 이용하여 보다 자격을 갖춘 의료 지원이 이용가능 할 때까지 시간을 벌고 있다.

[0015] 이러한 제품들은 의심할 여지없이 생명을 구하는 데 효과적이다. 날록손 및 기타 오피오이드 길항제는 수용성이 높은 약물로, 이는, 예를 들어, 날록손의 유효 용량을 Narcan과 같은 제품의 소량의 액체(100 μL)에 용해시켜 오피오이드 과다 복용을 치료하도록 한다. 이는 긴급 상황에서 이를 신속하게 작용하도록 한다.

[0016] 그러나, 약 3분의 1의 경우에서, Narcan은 과다 복용을 역전시키기 위해 2회 이상의 용량을 필요로 하는 것으로 공지되어 있다. 또한, Narcan은 동결되지 않아야 한다는 단점을 갖는다(그렇지 않으면 이는 분배되지 않음). 이

는 추운 기후, 예를 들어, 제품이 응급 의료요원의 차량 안에 밤새 방치된 경우 문제가 된다.

[0017] 반면, Evzio는 바늘을 필요로 하는 비경구 제품으로, 긴급 상황에서 일부 응급 의료요원에게 심각한 어려움 및/또는 문제가 된다.

[0018] 오피오이드 오용으로부터 기인한 과다 복용 사망의 큰 증가 때문에, 오피오이드 과다 복용 방지 약물 치료에 대한 상당한 수요가 존재하고, 또한 오피오이드 과다 복용을 의심할 여지없이 치료하는 응급 상황에서의 재현성 및 신뢰성뿐만 아니라 그 효능, 개시 및 작용 지속 기간 측면에서 대안적인 및/또는 개선된 약물 치료에 대한 명확한 임상적 필요가 존재한다.

[0019] 상업용 제품인 Narcan 이외에도, 액체 비내(intranasal) 스프레이는 또한 국제 특허 출원 WO 2018/064672호 및 미국 특허 출원 US 2018/0092839A 및 US 2019/0070105A에 개시되어 있다.

[0020] 흡입 또는 비내 투여될 수 있는 오피오이드 길항제를 포함하는 건식 분말 제형은 특히 국제 특허 출원 WO 2010/142696호 및 WO 2019/038756호, 및 미국 특허 출원 US 2018/0092839A에 공지되어 있다.

[0021] Russo 등(*J. Pharm. Sci.*, **95**, 2253 (2006))은 수많은 부형제와 함께 오피오이드 진통제 화합물인 모르핀을 분무-건조하는 것을 개시한다. 분무-건조된 제형은 또한 Vengerovich 등의 *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **163**, 737 (2017)에 개시되어 있으며, 여기에서 응급 처치를 위한 중합체성 담체를 기반으로 하는 서방성-제제를 개발하기 위해 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린을 포함하는 다양한 물질에서 날록손을 미세캡슐화하기 위한 시도가 존재하였다.

[0022] 당 에스테르는 지방산으로 에스테르화된 친수성 당 '헤드 기(head group)'로 이루어진 천연 및 생분해성 비이온성 계면활성제의 한 종류이다. 당 에스테르의 특성은 사용되는 당 및 지방산의 성질, 및 당의 에스테르화 정도에 의존한다. 이들은 천연 제품, 당 및 식용 지방으로 제조되고, 무미, 무취 및 생분해성이며, 권장 허용 일일 섭취량인 30 mg/kg 이하(FAO/WHO 합동 식품첨가물 전문가 위원회(joint Expert Committee on Food Additives; JECFA)에서는 비교적 무독성이다. 당 에스테르, 및 특히 수크로스 에스테르는 식품 및 화장품 산업에서 광범위하게 사용되나, 현재까지는, 약제학적 제형에서는 상대적으로 활용도가 낮다(예를 들어, *Int. J. Pharm.*, **433**, 1 (2012)의 Szűts 및 Szabó-Révész의 리뷰 기사 참조).

[0023] 수크로스 에스테르는 우수한 수-중-유-형(oil-in-water-type) 유화제로 공지되어 있다. 예를 들어, 수크로스 에스테르를 포함하는 에멀젼-기반 조성물은 국제 특허 출원 WO 2005/065652호에 기재되어 있다. 또한 국제 특허 출원 WO 2003/061632호를 참조한다.

[0024] 수크로스 에스테르는 또한 경구(perorally) 투여되는 투여 형태의 사이클로스포린(ciclosporin)과 같은 난용성 약물의 생체이용률을 개선하기 위해 이용되어 왔다(Hahn 및 Sucker, *Pharm. Res.*, **6**, 958 (1989) 참조). (날록손 및 기타 오피오이드 길항제는 수용성이 높다는 점에 유의한다.)

[0025] 수크로스 에스테르를 포함하는 기타 경구 투여 형태는 특히 국제 특허 출원 WO 2016/016431호에 기재되어 있다.

[0026] 국제 특허 출원 WO 2015/095389호 및 WO 2018/089709호, 및 미국 특허 US 9,895,444호는 또한 관련 화합물, 당에테르 및 특히 알킬 글리코시드가 액체 경비 스프레이에서 오피오이드 화합물의 생체이용률을 증가시킬 수 있음을 개시하고 있다. 수크로스 에스테르 또한 상기 문헌들에 언급되어 있다. 유사한 약물 전달 비히클이 미국 특허 출원 US 2016/0045474호에 개시되어 있다. 또한, Kürti 등은 배양 모델에서 상피 투과성(epithelial permeability)에 대한 수크로스 에스테르의 효과를 조사하였으며(*Toxicology in Vitro*, **26**, 445 (2012) 참조), Li 등은 수마트립탄(sumatriptan)을 모델 원료 의약품(drug substance)으로 사용하여 쥐의 생체 내 흡수 연구에서 수크로스 라우레이트를 포함하는 다양한 계면 활성제의 효과를 조사하였다(*Drug Delivery*, **23**, 2272 (2016) 참조).

[0027] 그러나, 출원인이 알고 있는 바로는, 비내 전달을 위해 의도된 고체(예를 들어, 분말) 제형의 수크로스 에스테르를 사용하는 것으로 보고된 바는 없다.

[0028] 본 발명자들은 상업적-이용가능한 제품과 비교하여, 오피오이드 길항제의 생체이용률의 놀랍고 상당한 개선뿐만 아니라, 더욱 놀랍게도, 오피오이드 길항제의 흡수 속도의 증가를 제공하는 건식 분말 조성물의 형태로 오피오이드 길항제를 제형화할 수 있음을 현재 예기치 않게 발견하였다. 특히, 본 발명자들은 이하 개시되는 담체 물질의 특정 조합으로 분무-건조 방법에 의해 생성되는 조성물, 및/또는 수크로스 에스테르와 같은 알킬 사카라이드(alkyl saccharide)를 포함하는 유사한 건식 분말 조성물이 이러한 예기치 못한 효과를 일으킨다는 것을 발견

하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 약리학적-유효량의 오피오이드 길항제, 및 약제학적-허용가능한 담체 물질을 포함하는, 오피오이드 길항제의 경비 전달에 적합한 고체 약제학적 제형/조성물이 제공된다.

[0030] 본 발명의 제 2 양태에 따르면, 약리학적-유효량의 오피오이드 길항제, 선택적으로 알킬 사카라이드, 및 약제학적-허용가능한 담체 물질을 포함하는, 오피오이드 길항제의 경비 전달에 적합한 분말 형태의 고체 약제학적 제형/조성물이 제공된다.

[0031] 바람직하게는, 상기 분말은 분무-건조의 방법에 의해 생성된다. 본 발명의 제 3 양태에 따르면, 약리학적-유효량의 오피오이드 길항제 및 약제학적-허용가능한 담체 물질, 보다 바람직하게는 적어도 두 가지의 약제학적-허용가능한 담체 물질들의 조합을 포함하는 담체 물질을 포함하되, 이러한 담체 물질들 중 적어도 하나는 디사카라이드이고 이러한 담체 물질들 중 적어도 하나는 덱스트린인, 오피오이드 길항제의 경비 전달에 적합한 분무-건조된 분말 형태의 고체 약제학적 제형/조성물이 제공된다.

[0032] 본 발명의 제 1, 제 2 및 제 3 양태의 조성물은 이하 '본 발명의 조성물'로서 함께 지칭된다.

[0033] 용어 '고체'는 제한되지 않을 때 그 형상과 밀도를 유지하고/하거나 분자가 그들 사이의 반발력이 허용하는 한 일반적으로 단단히 압축되는 임의의 물질 형태를 포함하는 것으로 통상의 기술자에 의해 잘 이해될 것이다.

[0034] 본 발명의 조성물에 이용될 수 있는 오피오이드 길항제는 오피오이드 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않으나, 오피오이드 수용체로부터 오피오이드 작용제를 대체할 수 있어 오피오이드 작용제의 약리학적 효과를 역전시키거나 방지할 수 있는 임의의 화합물을 포함하며, 이러한 효과는 의도되거나(행복감, 진정 상태 및/또는 갈망 감소), 또는 의도되지 않은(무의식, 심박수 저하, 폐 기능 저하, 저산소증 등) 것이다. 이와 관련하여, 용어 '오피오이드 작용제'는 외인성 오피오이드 수용체 리간드(즉, 앞서 언급된 것들) 및 내인성 오피오이드 수용체 리간드(예를 들어, 엔돌핀)를 포함한다.

[0035] 따라서, 오피오이드 길항제는 날록손, 날메펜(nalmefene) 및 날트렉손(naltrexone), 또는 이들의 약제학적-허용가능한 염을 포함한다. 이들 화합물의 바람직한 염은 하이드로클로라이드 염을 포함한다. 날록손 및 날메펜(및 어느 하나의 염)이 특히 바람직하다.

[0036] 본 발명의 맥락에서, 용어 '오피오이드 길항제'는 또한 부프레노르핀(buprenorphine)과 같은 오피오이드 수용체의 부분 길항제로 공지된 활성 약제학적 성분을 포함할 수 있다. 부프레노르핀은 μ-오피오이드 수용체에서 부분 작용제이기 때문에 '오피오이드 수용체의 부분 길항제'로서 지칭될 수 있다. 이는 높은 결합 친화도를 가지며, μ-오피오이드 수용체에서 다른 작용제, 예컨대, 메타돈, 헤로인 및 모르핀과 경쟁한다. 부프레노르핀의 오피오이드 작용제 효과는 모르핀과 같은 다른 '완전' 오피오이드 작용제의 최대 효과보다 작으며, '천장(ceiling)' 효과에 의해 제한된다. 따라서, 이 약물은 다른 오피오이드 작용제, 예컨대, 헤로인, 모르핀 또는 메타돈보다 낮은 물리적 의존도를 생성하여 대용 요법(substitution therapy)에 사용된다. 오피오이드-내성이 있는 대상체에서 과다 복용 위험이 감소하고 기분 전환의 가치가 감소한다. 부프레노르핀은 오피오이드 의존 치료를 위한 WHO의 필수 의약품 목록*(List of Essential Medicines)*에 등재되었다. 완전 작용제의 대체는 완전 길항제와 비교하여 더 낮은 정도의 유도 금단(precipitated withdrawal)으로 오피오이드 과다 복용을 역전시킬 수 있기 때문에 본 발명의 맥락에서 부프레노르핀을 유용하게 할 수 있다.

[0037] 본 발명의 조성물에 이용되는 오피오이드 길항제의 양은 오피오이드 수용체 작용제의 효과(외인성 및/또는 내인성 여부와 관계없이)를 길항하고, 금단 증상을 유도하고/하거나 상기에 언급된 약리학적 효과의 역전을 일으키기에 충분해야 한다. 약리학적-적정량의 오피오이드 길항제(또는 이의 염)는 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고 치료되어야 할 병태의 유형 및 중증도, 및 개별 환자에게 가장 적합한 것이 무엇인지에 따라 달라질 수 있다. 이는 또한 제형의 성질뿐만 아니라 투여 경로, 치료되어야 할 병태의 유형 및 중증도뿐만 아니라 치료되어야 할 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 신장 기능, 간 기능 및 반응에 따라 달라질 가능성이 높다.

[0038] 본 발명의 조성물에 이용될 수 있는 오피오이드 길항제의 총량은 포함되는 활성 화합물의 성질에 의존할 것이나, 약 0.1%, 예컨대, 약 1%, 예를 들어, 약 2% 내지 약 95% 이하의 범위일 수 있다. 예를 들어, 오피오이드 길항제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 5%, 예컨대, 약 10%(예를 들어, 약 20%) 내지 약 95%, 예컨대, 약 75%, 예를 들어, 약 50%, 예를 들어, 약 40%일 수 있다.

[0039] 단위 투여당 오피오이드 길항제의 적절한 용량(유리 산/염기로서 계산됨)은 이용되는 오피오이드 길항제에 따라, 약 1 mg 내지 약 60 mg(예를 들어, 약 40 mg), 예컨대, 약 2 mg 내지 약 30 mg(예를 들어, 약 20 mg, 예컨대, 약 10 mg)의 범위이다.

[0040] 날록손의 적절한 용량(유리 염기로서 계산됨)은 약 1 mg 내지 약 20 mg(예를 들어, 약 15 mg), 예컨대, 약 1.5 mg 내지 약 10 mg의 범위이고, 따라서, 약 1.8 mg, 약 5.4 mg, 약 9.0 mg(예를 들어, 약 10.8 mg), 보다 바람직하게는 약 3.6 mg 및 특히 약 7.2 mg일 수 있다.

[0041] 단위 투여당 날메펜의 적절한 용량(유리 염기로서 계산됨)은 약 1.5 mg 및, 특히, 약 3.0 mg을 포함하는, 약 0.5 내지 약 10 mg, 더욱 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 6 mg일 수 있다.

[0042] 단위 투여 형태당 날트렉손의 적절한 용량(유리 염기로서 계산됨)은 약 1 mg 내지 약 20 mg(예를 들어, 약 15 mg), 보다 바람직하게는 약 1.5 mg 내지 약 10 mg일 수 있다.

[0043] 본 발명의 전술한 양태 중 어느 하나와 관련하여, 조성물에 이용될 수 있는 적절한 약제학적-허용가능한 담체 물질은 약제학적 용도 및/또는 비내 전달에 적합하고(및/또는 승인되고), 그 물리적 및/또는 화학적 무결성(integrity)을 유지할 수 있고/있거나, 정상 보관 조건 하에서 고체 상태로 조성물에 존재할 수 있는 오피오이드 길항제 및/또는 임의의 다른 성분(예컨대, 알킬 사카라이드)의 물리적 및/또는 화학적 무결성에 영향을 미치지 않는 임의의 관련 물질을 포함한다.

[0044] 문구 '물리적 및 화학적 무결성 유지'는 본질적으로 화학적 안정성 및 고체 상태 안정성을 의미한다.

[0045] '화학적 안정성'이란, 본 발명의 임의의 조성물이 분리된 고체 형태로 보관될 수 있거나, 정상 보관 조건 하에서 화학적 열화(degradation) 또는 분해(decomposition) 정도가 미미한 상태로 경비 도포기(nasal applicator) 또는 이를 위한 저장소(reservoir)(적절한 약제학적 포장이 있거나 없음)에 로딩될(loaded) 수 있음을 포함한다.

[0046] '고체 상태 안정성'이란, 본 발명의 임의의 조성물이 분리된 고체 형태로 보관될 수 있거나, 정상 보관 조건 하에서 고체 상태 변환의 정도(예를 들어, 결정화, 재결정화, 결정화도 손실, 고체 상태 상 전이(예를 들어, 유리질 또는 고무질 상태 사이, 또는 응집된 형태로의)), 수화, 탈수, 용매화 또는 탈용매화가 미미한 상태로 경비 도포기 또는 이를 위한 저장소(적절한 약제학적 포장이 있거나 없음)에 로딩될 수 있음을 포함한다.

[0047] 본 발명의 조성물에 대한 '정상 보관 조건'의 예는 도포기, 장치, 약물 저장소(예컨대, 캐니스터(canister) 또는 컨테이너(container)) 내에 로딩되는지 여부와 관계없이, 장기간(즉, 약 12 이상, 예컨대, 약 6개월) 동안의 약 -50℃ 내지 약 +80℃(바람직하게는 약 -25℃ 내지 약 +75℃, 예컨대, 약 50℃)의 온도, 및/또는 약 0.1 내지 약 2 bar(바람직하게는 대기압)의 압력, 및/또는 약 460 lux의 UV/가시광선에 대한 노출, 및/또는 약 5 내지 약 95%(바람직하게는 약 10 내지 약 40%)의 상대 습도를 포함한다.

[0048] 이러한 조건 하에서, 본 발명의 조성물은 약 15% 미만, 보다 바람직하게는 약 10% 미만, 및 특히 약 5% 미만으로 적절히 화학적으로 열화/분해, 및/또는 고체-상태 변환되는 것으로 밝혀질 수 있다. 통상의 기술자는 상기-언급한 온도 및 압력에 대한 상한 및 하한이 정상 보관 조건의 극한을 나타내며, 이러한 극한의 해당 특정 조합이 정상 보관 동안에는 경험되지 않을 것임을 인식할 것이다(예를 들어, 50℃의 온도 및 0.1 bar의 압력).

[0049] 이러한 화학적 및, 특히, 물리적 안정성은 분말과 같은 고체 상태 제형에서 매우 중요하며, 이는, 예를 들어, 오피오이드 과다 복용의 치료에 이용될 것이다.

[0050] 분말과 같이 화학적-안정한 및 물리적-안정한 고체 조성물을 수득하기 위한 시도에서 상당한 어려움을 경험할 수 있다는 것은 공지되어 있다. 본 경우, 본 발명의 조성물의 물리적 형태가 정상 보관 조건 하에서 변화하는 경우(예를 들어, 자유 유동성 분말에서 배출되기 어려운 응집된 덩어리로), 경비 도포기로부터, 또는 이를 통해 조성물 분배 시 오피오이드 길항제 용량의 재현 불가능성(또는 심지어 이를 분배할 수 없는 완전한 불능)으로 이어져, 대상체의 생명을 심각한 위험에 빠뜨릴 것이다.

[0051] 본 발명의 특정 조성물(예를 들어, 분말)의 경우, 대기 중 물에 대한 노출은 고체-상태 안정성이 저하된 조성물을 초래할 수 있다. 예를 들어, 특정(예를 들어, 더 높은) 상대 습도에 대한 노출은, 예를 들어, 조해(deliquescence), 및/또는 조성물의 유리 전이 온도 감소, 및/또는 담체 물질과 같은 조성물의 개별 성분, 또는 기타 방식으로 조성물의 물리적 형태에 영향을 미칠 수 있다.

[0052] 따라서, 본 발명의 조성물, 및 이를 포함하는 경비 도포기는 바람직하게는 앞서 정의된 정상 저장 조건 하에서

대기 중 물의 침투(ingress)를 실질적으로 방지하는 컨테이너 내에 포장된다. 이러한 컨테이너는 열-밀봉 알루미늄 파우치 및/또는 열성형 플라스틱과 같은 포장 재료를 포함할 수 있다.

[0053] 따라서, 상기 조성물이 알킬 사카라이드를 포함하는 경우, 적절한 약제학적-허용가능한 고체 담체 물질은 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(하이프로멜로스(hypromellose), HPMC), 하이드록시에틸 셀룰로오스(hydroxyethyl cellulose; HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(hydroxypropyl cellulose; HPC), 메틸 셀룰로오스(methyl cellulose; MC), 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스(carboxymethyl cellulose; CMC), 변성 셀룰로오스 검, 미정질 셀룰로오스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스; 전분, 예컨대, 쌀 전분, 타피오카 전분, 밀 전분 및, 보다 특히, 옥수수 전분 및 감자 전분; 전분 유도체, 예컨대, 전호화 전분(pregelatinized starch), 카르복시메틸 전분뿐만 아니라 적당히 가교된 전분, 변성 전분 및 나트륨 전분 글리콜레이트; 덱스트린, 예컨대, 덱스트린, 사이클로덱스트린 및 선형 또는 분지형 덱스트린, 예컨대, 말토덱스트린(maltodextrin)을 포함하는 폴리사카라이드; 분말 트라가칸스(tragacanth); 맥아(malt); 젤라틴; 활석; 왁스성 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스(suppository wax); 폴리올, 예컨대, 고체 폴리에틸렌 글리콜; 당, 당 알코올 및 사카라이드, 예컨대, 만니톨, 말티톨, 자일리톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 갈락토스, 수크로스, 수크랄로스, 트레할로스, 말토스, 이소말트 및 덱스트로스; 아크릴 중합체, 예컨대, 카르보머(carbomer) 및 이의 유도체; 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone)(포비돈, PVP); 가교 폴리비닐피롤리돈; 폴리에틸렌 옥사이드(polyethylene oxide; PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 천연 중합체, 예컨대, 젤라틴, 나트륨 알기네이트, 펙틴; 스클레로글루칸(scleroglucan); 잔탄 검(xanthan gum); 구아 검(guar gum); 폴리 코-(메틸비닐 에테르/말레산 무수물); 및 크로스카멜로스(예를 들어, 크로스카멜로스 나트륨)를 포함한다. 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(hypromellose acetate succinate; HPMCAS), 코포비돈 및 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol)(PVA, 또는 PVOH) 또한 언급될 수 있다. 임의의 전술한 것의 혼합물이 이용될 수 있다.

[0054] 따라서, 본 발명의 제 1 양태에 따른 조성물은 단일 단위 투여 형태로 압축될 수 있고, 펠렛 또는 알약으로 과립화될 수 있으나, 바람직하게는 건식 자유-유동성 분말 형태로 제공된다. 본 발명의 제 2 및 제 3 양태의 조성물은 건식 자유-유동성 분말 형태로 제공된다. 본 발명의 임의의 양태의 맥락에서, '건식'이란 물 및 기타 액체 용매가 본질적으로 존재하지 않는 것을 포함하며, 이는 약 10% 미만, 예컨대, 약 5% 미만, 보다 바람직하게는 약 3%, 예컨대, 약 2% 미만, 예를 들어, 약 1% 미만의 제형이 물과 같은 액체인 경우를 포함한다.

[0055] 따라서, 본 발명의 조성물은 복수의 입자 형태로 투여될 수 있고, 이 입자는 개별적으로 및/또는 집합적으로 본 발명의 조성물로 이루어지고/이루어지거나 이를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 단순 분말 혼합물, 분말 미소구체, 코팅된 분말 미소구체, 동결진공건조된(lyophilised) 리포솜 분산액, 또는 이들의 조합의 형태로 제조될 수 있다.

[0056] 분말 형태인지 여부와 관계없이, 본 발명의 조성물에 이용될 수 있는 담체 물질(들)의 양은 전형적으로 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 99% 이하(예를 들어, 약 95% 또는 약 90% 이하), 예컨대, 약 10%(예를 들어, 약 25%, 약 35% 포함) 내지 약 85%를 포함하고, 약 50% 내지 약 75%를 포함하는, 약 5% 내지 약 99.9%의 범위이다.

[0057] 또한, 분말 형태인지 여부와 관계없이, 본 발명의 조성물은 통상의 기술자에게 공지된 표준 기술에 의해, 및 표준 장비를 사용하여 제조될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 조성물은 관련 제제에 대하여 해당 기술분야에서 사용되는 통상적인 약제학적 첨가제 및/또는 부형제와 조합될 수 있고, 표준 기술을 사용하여 다양한 종류의 약제학적 제제에 혼입될 수 있다(예를 들어, Lachman 등, "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*", Lea & Febiger, 3판 (1986); "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", Troy(ed.), University of the Sciences in Philadelphia, 21판 (2006); 및 /또는 "*Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*", Aulton 및 Taylor(eds.), Elsevier, 4판, 2013 참조).

[0058] 건식 분말은 오피오이드 길항제를 약제학적-허용가능한 담체 물질 및, 존재하는 경우, 알킬 사카라이드, 및 포함될 수 있는 임의의 기타 성분과 함께 혼합하여 제조할 수 있다. 이용될 수 있는 적절한 기술은 단순 건식 혼합, 과립화(건식 과립화, 습식 과립화, 용융 과립화, 열가소성 펠릿화, 분무 과립화 포함), 압출/구형화 또는 동결-건조를 포함한다.

[0059] 건식 과립화 기술은 또한 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 예를 들어, 이하 기재되는 바와 같이 슬러깅(slugging) 및 롤러 압축(roller compaction)을 포함하는, 1차 분말 입자가 고압 하에 응집되는 임의의 기술을 포함한다.

[0060] 습식 과립화 기술은 통상의 기술자에게 공지되어 있으며 과립화 유체를 사용하여 건식 1차 분말 입자의 혼합물을 덩어리화(massing)하는 것을 수반하는 임의의 기술을 포함하며, 이러한 유체는 휘발성, 불활성 용매, 예컨대, 물, 에탄올 또는 이소프로판올을 단독으로 또는 조합하여, 및 선택적으로 결합제 또는 결합 제제의 존재 하에 포함한다. 이 기술은 습식 덩어리를 체(sieve)에 통과시켜 습식 과립을 생성한 후, 바람직하게는 약 3 중량% 미만의 건조 손실로 건조시키는 것을 수반할 수 있다.

[0061] 용융 과립화는 용융 결합제, 또는 방법 동안 용해하는 고체 결합제(이러한 결합제 물질은 약제학적으로 허용가능한 담체 물질을 포함할 수 있음)의 첨가를 통해 과립을 수득하는 임의의 기술을 포함하는 것으로 통상의 기술자에게 공지되어 있을 것이다. 과립화 후, 상기 결합제는 실온에서 고형화된다. 열가소성 펠릿화는 용융 과립화와 유사하나, 결합제의 가소성 특성이 이용되는 것으로 공지되어 있을 것이다. 두 방법 모두에서, 수득한 응집체(과립)는 매트릭스 구조를 포함한다.

[0062] 압출/구형화는 성분의 건식 혼합, 결합제와의 습식 덩어리화, 압출, 압출물의 균일한 크기의 회전 타원체로의 구형화, 및 건조를 수반하는 임의의 방법을 포함하는 것으로 통상의 기술자에게 공지되어 있을 것이다.

[0063] 분무 과립화는 액체(용액, 현탁액, 용융물)의 건조와 동시에 유동층(fluid bed)에서 과립을 빌드 업(building up)하는 것을 수반하는 임의의 기술을 포함하는 것으로 통상의 기술자에게 공지되어 있을 것이다. 따라서, 이 용어는 과립이 빌드 업 되는 외부 시드(foreign seed)(미립자(germ))가 제공되는 방법뿐만 아니라 일반적으로 임의의 분무 코팅 과립 기술 외 마모 및/또는 균열로 인해 유동층에 고유 시드(미립자)가 형성되는 방법을 포함한다. 분무된 액체는 미립자를 코팅하고 입자의 추가 응집을 돕는다. 이는 그 후 건조되어 매트릭스 형태의 과립을 형성한다.

[0064] 용어 '동결 건조(freeze drying)'는 동결진공건조(lyophilisation) 또는 급속동결건조(cryodesiccation), 및 생성물이 동결되고, 압력이 저하되고, 및 동결된 용매(예를 들어, 물)가 승화에 의해 제거되는 임의의 저온 탈용매화(예를 들어, 탈수) 방법을 포함한다.

[0065] 그러나, 본 발명자들은 본 발명의 조성물이 분무-건조 방법에 의해 제조되는 것을 선호한다.

[0066] 분무-건조는 고온 가스를 사용하는 급속 건조를 통해 액체 스트림을 기화 용매 및 고체 입자로 전환시키는 것을 수반하는 용액 또는 현탁액(슬러리 포함)을 포함하는, 액체로부터 건식 분말을 생성하는 임의의 방법을 포함하는 것으로 통상의 기술자에 의해 이해될 것이며, 이러한 고체 입자는 용액에 사전에 용해된 용질, 및/또는 증발된 액체에 사전에 현탁된 입자를 포함한다.

[0067] 적절한 분무-건조 장비는 비교적 균일한 액적 크기를 갖는 스프레이로 액체를 분산시키는, 스프레이 노즐과 같은 무화(atomization) 수단의 일부 형태를 포함한다. 이러한 수단은 건식 자유-유동성 분말을 생성할 수 있는 임의의 수단을 포함할 수 있으며, 고압 와류 노즐(swirl nozzle), 회전 디스크 및/또는 무화기 휠(atomizer wheel), 고압 단일 유체 노즐, 2-유체 노즐 및/또는 초음파 노즐을 포함할 수 있다.

[0068] 분무-건조기는 단일 효과 또는 다중 효과 분무-건조기일 수 있고, 통합 및/또는 외부 진동 유동층, 입자 분리기, 및/또는 드럼 또는 사이클론(cyclone)일 수 있는 수집 수단(collection mean)을 포함할 수 있다.

[0069] 분무-건조를 이용하여 분말 형태의 본 발명의 조성물을 생성하고, 그렇게 함으로써, 물질을 담체 물질에 캡슐화하거나, 또는 활성 성분, 담체 물질 및 기타 성분의 무정형 복합체를 생성할 수 있다.

[0070] 이와 관련하여, 분말 형태의 본 발명의 조성물은, 특히 분무-건조에 의해 생성되는 경우, 복수의 입자를 포함하는 것으로 간주될 수 있으며, 이러한 입자는 그 자체가 그 성질상 '모노-미립자'이다. '모노-미립자'란, 입자가 균일하거나 불균일한 혼합물을 포함하는 것을 포함하며, 여기에서 활성 성분은 기타 성분(예를 들어, 이러한 것들의 무정형 복합체)의 존재 하에서 담체 물질 내에 무정형 상태로 캡슐화된다. 이와 관련하여, 본 발명의 이러한 조성물은 혼합물 형태의 상이한 성분들의 둘 이상의 별개의 개별 입자의 혼합물, 예컨대, 더 큰 입자와 관련된 활성 성분의 더 작은 입자의 정렬된 또는 상호작용 혼합물을 포함하지 않으나, 흡입 약물 전달 조성물의 경우 분리되고 화학적으로 구별되는 담체 물질 입자를 종종 포함한다(예를 들어, Mehta, *J. Drug Delivery*, Art. ID 5635010, 1-19 (2018) 참조).

[0071] 따라서, 본 발명의 분무-건조된 조성물은 바람직하게는 완전히 무정형 및/또는 주로 무정형(예를 들어, 약 50 중량% 초과, 예컨대, 약 75 중량% 초과, 약 80 중량% 초과 포함, 예컨대, 약 90 중량%, 또는 95 중량% 초과, 약 99 중량% 초과 포함의 무정형)을 포함하는 그 성질상 무정형이며, 앞서 정의된 바와 같이, 정상 보관 조건 하에서 보관 시, 물리적 및 화학적 안정성 모두의 측면에서 우수한 보관-수명을 나타내는 약제학적 생성물을 생성할

수 있다.

[0072] 본 발명의 추가 양태에 따르면, (건식 분말 형태의) 본 발명의 조성물의 제조 방법이 제공되며, 여기에서 상기 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0073] i) 적절한 휘발성 용매에서, 오피오이드 길항제, 알킬 사카라이드(존재하는 경우) 및 약제학적-허용가능한 담체 물질을 함께 혼합하는 단계,

[0074] ii) 단계 i)로부터의 혼합물을 분무-건조시켜 분무-건조된 복수의 입자를 형성하는 단계.

[0075] 바람직한 휘발성 용매는 물, 또는 유기 용매, 예컨대, 저급 알킬 알코올(예를 들어, 에탄올), 할로알칸을 포함한다. 언급될 수 있는 다른 용매는 탄화수소(예를 들어, C_{5-10} 알칸), 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 에틸 아세테이트, 아세톤 등을 포함한다. 임의의 전술한 용매의 혼합물이 이용될 수 있다.

[0076] 본 발명자들은 오피오이드 길항제, 알킬 사카라이드(존재하는 경우) 및 약제학적-허용가능한 담체 물질을 용매와 함께 혼합하여 분무-건조될 수 있는 용액을 생성하는 것을 선호한다.

[0077] 본 발명의 분무-건조된 조성물(본 발명의 제 1, 제 2 또는 제 3 양태에 따른 것인지와 관계없이)을 생성하기 위해 이용될 수 있고, 본원에 언급된 목적하는 특징을 갖는 특히 바람직한 약제학적-허용가능한 담체 물질은 사카라이드, 보다 바람직하게는 디사카라이드, 예컨대, 말티톨, 트레할로스, 수크랄로스, 수크로스, 이소말트, 말토스 및, 특히, 락토스(β-D-락토스 및 α-D-락토스, 특히 α-D-락토스 모노하이드레이트 포함); 및/또는 적절한 담체 물질로서 앞서 언급된 임의의 중합체성 물질(예컨대, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 나트륨 전분 글리콜레이트, 폴리비닐피롤리돈 및, 특히, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 등)을 포함하는 중합체, 및, 특히, 폴리사카라이드, 예컨대, 사이클로덱스트린(예를 들어, α-, β- 및 γ-사이클로덱스트린 및 이들의 유도체, 예컨대, 2-하이드록시프로필-γ-사이클로덱스트린, 설포부틸에테르 β-사이클로덱스트린 나트륨 염, 무작위 메틸화된 β-사이클로덱스트린, 분지형 β-사이클로덱스트린 등 및, 특히, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린)을 포함하는 덱스트린; 및 선형 또는 분지형 덱스트린, 예컨대, DE(덱스트로스 등가물(dextrose equivalent))로 분류되고, DE가 3 내지 20일 수 있는(DE 값이 높을수록, 글루코스 사슬이 더 짧음) 말토덱스트린, 특히 6 내지 15, 예컨대, 8 내지 12의 DE를 갖는 말토덱스트린을 포함한다.

[0078] 또한, 상기-언급된 바람직한 물질 중 둘 이상의 조합이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0079] 단일 담체 물질인지 또는 둘 이상의 담체 물질의 조합인지와 관계없이, 담체 물질은 분말 형태로 본 발명의 분무-건조된 조성물을 생성할 수 있는 것이 바람직하며, 여기에서 상기 조성물은 하기 유리 전이 온도(Tg)를 갖는다:

[0080] (a) 본원에 기재된 바와 같이, 경비 도포기, 또는 약물 저장소 및/또는 컨테이너 내에 쉽게 로딩될 수 있거나, 또는 이러한 도포기에 부속될 수 있는 단단하고/하거나 부서지기 쉬운 '유리질'의 무정형 분말의 물리적 형태로서 그 생성을 가능하게 함; 및

[0081] (b) 이러한 도포기 또는 저장소가 본원에 기재된 바와 같이 포장된 후, 높은 외부 온도(예를 들어, 약 50℃ 내지 약 80℃ 이하)에 노출된 후, 보다 점성 또는 고무질 상태, 및/또는 결정질 상태로 변형되기 보다는, 유리질 상태를 유지할 만큼 충분히 높음.

[0082] 이러한 극단적인 외부 온도는 따뜻하고/하거나 맑은 기후에서 차량(예를 들어, 응급 의료요원의 차량) 내부에서 종종 경험되며, 이러한 차량은 종종 결과적으로 엄청난 열 획득이 될 수 있는, 완전한 태양 아래에서 장기간 주차될 것이다. 본 발명의 조성물의 Tg가 낮은 경우, 상기 조성물은 이러한 고온에 노출된 후 점성/고무질 상태로 변형될 수 있으며, 이는 일단 도포기가 작동되면 상기 도포기 또는 저장소로부터 상기 조성물의 비효율적인 방출(및 그에 따라 오피오이드 길항제의 용량도 마찬가지임)을 야기할 것이다.

[0083] 이와 관련하여, 본 발명자들은 본 발명의 조성물의 최저 측정가능 Tg가 약 35% 이하, 예컨대, 약 30% 이하, 약 25% 이하를 포함(예를 들어, 약 20% 이하, 예컨대, 약 15% 미만, 예를 들어, 약 10% 미만)하는 상대 습도에서 측정 시, 적어도 약 40℃, 예컨대, 적어도 약 50℃, 예컨대, 적어도 약 55℃, 적어도 약 60℃를 포함하는 것을 선호한다. '최저 측정가능 Tg'란, 본 발명의 조성물이 그 성질이 불균일한 입자를 포함할 수 있음을 포함한다. 특히, 하나 초과의 담체 물질이 이용되는 경우, 입자는 개별 및 별개의 Tg 값을 가질 수 있는, 담체 물질의 분리된 영역, 또는 이들의 복합 혼합물을 포함할 수 있다. 최저 측정가능 Tg의 값이 조성물의 물리적 안정성에 강한 영향을 미친다는 것은 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0084] 담체 물질이 하나 이상의 디사카라이드(앞서 정의된 바와 같음) 및 하나 이상의 중합체성 성분(앞서 정의된 바와 같으나, 특히 중합체가 덱스트린인 경우)의 조합을 포함하는 경우, 상기 조합에서 이들 성분의 상대량은 활성 성분의 요구되는 수준의 물리적 및/또는 화학적 안정성을 보장하는 동시에 그것의 물리적 안정성에 영향을 미치는 방식으로 본 발명의 조성물의 Tg를 낮추지 않도록 조정된다. 본 발명자들은 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 50:1 내지 약 1:50의 디사카라이드:중합체(예를 들어, 덱스트린)의 중량 비율이 이용되는 활성 성분에 따라 작용할 수 있음을 발견하였다. 바람직한 비율은 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 10:1 내지 약 1:40(약 1:30 이하 또는 약 1:20 이하 포함), 예를 들어, 약 2:1 내지 약 1:10, 보다 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:8의 디사카라이드:중합체(예를 들어, 덱스트린)의 중량 비율 범위이다.

[0085] 특히, 및 이하에 기재되는 바와 같이, 본 발명자들은 본 발명의 조성물을 분무-건조에 의해 제조 시 하기를 발견하였다:

[0086] (i) 담체 물질로서 디사카라이드를 이용하면 만니톨과 같은 모노사카라이드와 비교하여 오피오이드 길항제의 화학적 안정성이 크게 향상된다. 이는 만니톨이 이전에 어떠한 안정성 문제도 없이 날록손과 같은 오피오이드 길항제와 함께 물리적 혼합물로 사용되어 왔기 때문에 놀라운 일이다.

[0087] (ii) 담체 물질로서 사이클로덱스트린 또는 말토덱스트린과 같은 덱스트린을 이용하는 것은 다른 담체 물질과 비교하여 상당히 개선된 물리적 안정성을 제공한다.

[0088] (iii) 그러나, 이러한 덱스트린을 이용하는 것은 오피오이드 길항제의 예기치 못한 화학적 불안정성을 초래하였다.

[0089] (iv) 이러한 화학적 불안정성은 디사카라이드와 함께 덱스트린을 분무-건조하여 해결할 수 있었다.

[0090] 따라서, 담체 물질의 특히 바람직한 조합은 디사카라이드, 및 특히 트레할로스 및, 보다 바람직하게는, 락토스, 예컨대, α-D-락토스 모노하이드레이트, 및 덱스트린, 및 특히 사이클로덱스트린, 예컨대, 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 또는 말토덱스트린, 예컨대, 말토덱스트린 12DE를 포함한다. 본 발명자들은 담체 물질의 이러한 조합을 적절한 비율로 오피오이드 길항제 및 알킬 사카라이드와 함께 분무-건조하여 앞서 정의된 바와 같은, 정상 보관 조건 하에서 목적하는 물리적 및 화학적 안정성 모두를 갖는 본 발명의 조성물을 생성할 수 있음을 발견하였다.

[0091] 본 발명자들은 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 5%(특히 약 10%) 내지 약 30%, 예컨대, 약 15% 내지 약 25%, 예를 들어, 약 17% 내지 약 24%의 양의 디사카라이드는 날록손과 같은 오피오이드 길항제의 요구되는 수준의 화학적 안정성을 제공하는 동시에 물리적 안정성에 영향을 미치는 방식으로 본 발명의 조성물의 Tg를 낮추지 않는 것을 발견하였다. 따라서, 덱스트린의 적절한 양은 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 30% 내지 약 90% 이하, 예컨대, 약 85% 이하, 약 80% 이하 포함, 및 특히 약 75% 이하, 예컨대, 약 40% 내지 약 70%, 예를 들어, 약 43% 내지 약 67%의 범위이다.

[0092] 이하 기재되는 바와 같이, 본 발명의 조성물은 관련 참조 제품(예를 들어, 날록손의 경우, Narcan 경비 스프레이)과 비교하여, 놀랍게도 우수한 생체이용률, 및 매우 놀랍게도 보다 빠른 흡수를 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이는 보다 신속한 작용 개시를 초래할 가능성이 높다.

[0093] 이는 하기를 포함하는 여러 이유로 매우 예기치 못한 것이다:

[0094] (a) 고체인 본 발명의 조성물과 달리, Narcan과 같은 기존 제품에서 오피오이드 길항제(해당 경우는 날록손)는 흡수 준비가 된 사전-용해된 상태로 제공되며; 및

[0095] (b) 어떤 경우에도, 날록손, 및 본원에 언급된 기타 오피오이드 길항제는 비점막을 통한 투여 시 빠른 작용 개시와 함께 생체이용률이 높은 약물로 공지되어 있다. 따라서, 상기 조성물은 이미 생체이용률이 높고 빠르게 작용하는 것에 대한 치료적 개선을 나타낸다.

[0096] 이하 추가 기재되는 바와 같이, 알킬 사카라이드를 포함하는 본 발명의 조성물은 또한 알킬 사카라이드를 포함하지 않고/않거나 계면활성제로서 작용하는 것으로 공지된 상이한 부형제를 포함하는 상응하는 조성물과 비교하여 놀랍게도 우수한 생체이용률 및 흡수 속도를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 생체 외에서 테스트한 경우, 이러한 알킬 사카라이드는 점막을 통한 날록손과 같은 오피오이드 길항제의 투과를 감소시키는 경향을 나타낸 반면, 이하 열거되는 것들 중 일부를 포함하는 상이한 계면활성제는 투과를 증가시키는 경향을 나타냈다는 점을 고려할 때 이는 매우 놀라운 일이다.

[0097] 본 발명의 조성물에 이용될 수 있는 알킬 사카라이드는 C_{7-18} 알킬 글리코시드와 같은 알킬기에 연결되어 접합되는 임의의 당으로 정의될 수 있는 알킬 글리코시드를 포함한다. 따라서, 알킬 글리코시드는 알킬 말토시드(예컨대, 도데실 말토시드), 알킬 글루코시드, 알킬 수크로시드, 알킬 티오말토시드, 알킬 티오글루코시드, 알킬 티오수크로스 및 알킬 말토트리오시드를 포함할 수 있다. 그러나, 본 발명자들은 알킬 사카라이드가 당 에스테르인 것을 선호한다.

[0098] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 당 에스테르는 트리사카라이드 에스테르, 예컨대, 라피노스 에스테르(raffinose ester), 모노사카라이드 에스테르, 예컨대, 글루코스 에스테르, 갈락토스 에스테르 및 프럭토스 에스테르, 및/또는, 바람직하게는, 디사카라이드 에스테르, 예컨대, 말토스 에스테르, 락토스 에스테르, 트레할로스 에스테르 및, 특히, 하나 이상의 수크로스 에스테르를 포함한다.

[0099] 본 발명의 조성물에 이용되는 수크로스 에스테르는 6 내지 20의 친수성-친유성 평형값을 갖는다. 용어 '친수성-친유성 평형'(hydrophilic-lipophilic balance; HLB)은 통상의 기술자에 의해 잘 이해될 용어이다(예를 들어, ICI Americas Inc에서 발행한 "*The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection*", 1976 (1980 개정됨) 참조, 상기 문헌의 챕터 7(20-21 페이지)은 HLB 값을 결정하기 위한 방법을 제공함). 수크로스 에스테르의 지방산 사슬이 길고 에스테르화 정도가 높을수록, HLB 값이 낮아진다. 바람직한 HLB 값은 10 내지 20, 보다 바람직하게는 12 내지 20이다.

[0100] 따라서, 수크로스 에스테르는 C_{8-22} 포화 또는 불포화 지방산 에스테르, 바람직하게는 포화 지방산 에스테르 및 바람직하게는 C_{10-18} 지방산 에스테르 및 가장 바람직하게는 C_{12} 지방산 에스테르를 포함한다. 이러한 수크로스 에스테르가 형성될 수 있는 특히 적합한 지방산은 에루크산(erucic acid), 베헨산(behenic acid), 올레산(oleic acid), 스테아르산(stearic acid), 팔미트산(palmitic acid), 미리스트산(myristic acid) 및 라우르산(lauric acid)을 포함한다. 특히 바람직한 이러한 지방산은 라우르산이다. 상업적으로-이용가능한 수크로스 에스테르는 상표명 Surfhope® 및 Ryoto®(Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, 일본) 하에 판매되는 것들을 포함한다.

[0101] 수크로스 에스테르는 지방산의 디에스테르 또는 모노에스테르, 바람직하게는 모노에스테르, 예컨대, 수크로스 모노라우레이트일 수 있다. 통상의 기술자는 용어 '모노라우레이트'가 라우르산의 모노-에스테르를 지칭하고, 용어 '라우르산 에스테르' 및 '라우레이트'가 동일한 의미를 가지며 따라서 상호교환 가능하게 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 상업적으로 이용가능한 수크로스 모노라우레이트 제품은 또한 때때로 '수크로스 라우레이트'로서 지칭된다. 소량의 디에스테르 및/또는 고급 수크로스 에스테르, 및 미량의 기타 수크로스 에스테르 및 유리 수크로스를 함유할 수 있는, Surfhope ® D-1216(Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, 일본)과 같은 상업적으로-이용가능한 수크로스 모노라우레이트(또는 수크로스 라우레이트) 제품이 본 발명에 사용하기에 적합하다. 통상의 기술자는 본원에서 특정 수크로스 에스테르에 대한 임의의 언급이 주성분으로서 해당 수크로스 에스테르를 포함하는 상업적으로 이용가능한 제품을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0102] 바람직한 수크로스 에스테르는 단지 하나의 수크로스 에스테르를 함유하며, 이는 단일 수크로스 에스테르(예를 들어, 상업적으로-이용가능한 수크로스 에스테르 제품)가 단일 수크로스 에스테르를 주성분으로서 함유함을 의미한다(상업적으로 이용가능한 제품은 불순물을 함유할 수 있고, 예를 들어, 모노에스테르 제품은 소량의 디에스테르 및/또는 고급 에스테르를 함유할 수 있으며, 이러한 제품은 본 발명의 맥락에서 '단지 하나의 수크로스 에스테르를 함유'하는 것으로 간주될 수 있음). 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 '주성분'은 특정 범위의 에스테르 조성물과 함께 전형적으로 판매되는, 일반적인 상업적으로 이용가능한 계면활성제 제품과 같은 수크로스 에스테르의 혼합물의 주요 성분(예를 들어, 약 50% 초과, 예컨대, 약 70% 중량/중량 또는 부피/부피)을 지칭하는 것으로 이해될 것이다.

[0103] 특히 바람직한 수크로스 에스테르는 수크로스 모노라우레이트이다.

[0104] 본 발명의 조성물 중 알킬 사카라이드의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 0.1% 내지 약 50% 이하, 보다 특히 약 10% 이하, 예컨대, 약 0.5% 내지 약 5%, 바람직하게는 약 0.75% 내지 약 3%(예를 들어, 약 2%, 예컨대, 약 1%)의 범위이다.

[0105] 본 발명의 조성물 내에 포함되는 임의의 알킬 사카라이드 성분에 더하여, 추가로, 선택적인, 추가적인 부형제가 이용될 수 있다.

[0106] 이러한 추가적인 부형제는 하나 이상의 (추가) 계면활성제를 포함할 수 있다. 언급될 수 있는 계면활성제는 폴리옥실 8 스테아레이트(Myrj™ S8), 폴리옥실 32 스테아레이트(Gelucire® 48/16), 폴리옥실 40 스테아레이트

(Myrj™ S40), 폴리옥실 100 스테아레이트(Myrj™ S100), 및 폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트(Kolliphor® HS 15)를 포함하는 폴리옥시에틸렌 에스테르(예를 들어, Myrj™), 폴리옥실 세토스테아릴 에테르(예를 들어, Brij™ CS12, CS20 및 CS25), 폴리옥실 라우릴 에테르(예를 들어, Brij™ L9 및 L23), 및 폴리옥실 스테아릴 에테르(예를 들어, Brij™ S10 및 S20)를 포함하는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들어, Brij™), 및 라우로일 폴리옥실글리세리드(Gelucire® 44/14) 및 스테아로일 폴리옥실글리세리드(Gelucire® 50/13)를 포함하는 폴리옥실글리세리드(예를 들어, Gelucire®), 소르비탄 모노팔미테이트(Span™ 40) 및 소르비탄 모노스테아레이트(Span™ 60)를 포함하는 소르비탄 에스테르(예를 들어, Span™), 폴리소르베이트 40(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 폴리소르베이트 60(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트) 및 폴리소르베이트 20(폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트를 포함하는 폴리소르베이트(Tweens™), 및 나트륨 라우릴 설페이트; 및 모노아실 글리세롤(모노글리세리드), 예컨대, 2-올레오일글리세롤(2-oleoylglycerol), 2-아라키도노일글리세롤(2-arachidonoylglycerol), 모노라우린, 글리세롤 모노미리스테이트(glycerol monomyristate), 글리세롤 모노팔미테이트, 글리세릴 하이드록시스테아레이트 및, 바람직하게는, 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세롤 모노올레이트(예를 들어, Cithrol®) 및 글리세롤 모노카프릴레이트(예를 들어, Capmul®)를 포함한다.

[0107] 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 기타 추가적인 성분(부형제)는 등장성 및/또는 삼투성 제제(예를 들어, 염화나트륨), 스테롤(sterol)(또는 스테로이드 알코올), 예컨대, 콜레스테롤 및 피토스테롤(phytosterol)(예를 들어, 캄페스테롤(campesterol), 시토스테롤(sitosterol), 및 스티그마스테롤(stigmasterol); 항산화제(예를 들어, α-토코페롤, 아스코르브산, 칼륨 아스코르브베이트, 나트륨 아스코르베이트, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔(butylated hydroxyanisole), 도데실 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 프로필 갈레이트, 에틸 올레이트, 모노티오글리세롤, 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 또는 티몰(thymol)); 킬레이트(착화)제(예를 들어, 에데트산(edetic acid; EDTA), 시트르산, 타르타르산, 말산, 말톨 및 갈락토스); 방부제(예를 들어, 벤질 알코올, 붕산, 파라벤, 프로피온산, 페놀, 크레졸, 또는 자일리톨); 점도 조절제 또는 겔화제(예컨대, 하이드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 등을 포함하는 셀룰로오스 유도체, 전분 및 변성 전분, 콜로이드성 이산화규소, 알루미늄 메타실리케이트, 폴리카르보필(예를 들어, Noveon®), 카르보머(예를 들어, Carbopol®) 및 폴리비닐피롤리돈); 점막점착성 중합체, 예컨대, 카르복시메틸 셀룰로오스, 변성 셀룰로오스 검 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC); 전분 유도체, 예컨대, 적당히 가교된 전분, 변성 전분 및 나트륨 전분 글리콜레이트; 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 아크릴 중합체, 예컨대, 카르보머 및 이의 유도체(폴리카르보필, Carbopol® 등); 폴리에틸렌 옥사이드(PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 천연 중합체, 예컨대, 젤라틴, 나트륨 알기네이트, 펙틴; 스클레로글루칸; 잔탄 검; 구아 검; 폴리 코-(메틸비닐 에테르/말레산 무수물); 및 크로스카르멜로스(예를 들어, 크로스카르멜로스 나트륨); pH 완충제(예를 들어, 시트르산, 말레산, 말산, 또는 글리신); 착색제; 경피흡수 촉진제(penetration enhancer)(예를 들어, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 피롤리돈, 또는 트리카프릴린); 기타 지질(중성 및 극성); 및 방향족 카르복실산, 예컨대, 메틸, 하이드록실, 아미노, 및/또는 니트로로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 벤조산, 예를 들어, 톨루산 또는 살리실산을 포함한다.

[0108] 이러한 '추가적인' 부형제의 총량(본 발명의 조성물에 존재하는(또는 존재할 수 있는) 하나 이상의 알킬 사카라이드(들)가 아닌 계면활성제 포함)은 조성물의 총 중량을 기준으로, 약 15 중량% 이하(예를 들어, 약 10 중량%), 예컨대, 약 5 중량% 이하일 수 있다.

[0109] 통상의 기술자는 임의의 추가적인 선택적 성분이 본 발명의 조성물 내에 포함되는 경우, 포함되는 이러한 성분의 성질, 및/또는 이러한 성분의 양이 앞서 기재된 이유로 조성물의 Tg에 해로운 영향을 미치지 않아야 함을 인식할 것이다. 이와 관련하여, 본 발명의 조성물이 분무-건조에 의해 제조되는 경우, 이러한 선택적 성분은 분무-건조 방법에 혼입될 수 있거나(즉, 적절한 휘발성 용매에서 오피오이드 길항제, 선택적 알킬 사카라이드 및 약제학적-허용가능한 담체 물질과 함께 혼합된 후 분무-건조됨), 또는 분무-건조된 복수의 입자에 별도로 포함될 수 있다.

[0110] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 의학(인간 의학 및 수의학), 및 특히 물질(예컨대, 오피에이트를 포함하는, 오피오이드) 과다 복용의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 조성물이 제공된다.

[0111] 과다 복용은 개인이 물리적으로 허용할 수 있는 것보다 더 많은 양의 오피오이드와 같은 남용가능한 물질을 섭취할 때 발생하는 것을 포함하는 것으로 해당 기술분야에서 이해될 것이며, 이는 (오피오이드의 경우) 중추 신

경계 및 호흡 억제, 저산소증, 동공 축소(miosis), 및 수면 무호흡(apnoea)을 초래하며, 이들 중 하나 이상이 신속하게 치료되지 않으면 사망에 이를 수 있다(상기 참조).

[0112] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 물질(예를 들어, 오피오이드) 과다 복용의 치료 방법이 제공되며, 이러한 치료 방법은 본 발명의 조성물을 이러한 병태로 고통받는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0113] 물질(예를 들어, 오피오이드) 과다 복용의 '치료'란, 치료학적(therapeutic), 증상(symptomatic) 및 완화(palliative) 치료에 더하여, 이러한 과다 복용(즉, 과다 복용이 의심되는 경우)의 예방(prophylaxis) 또는 진단을 포함한다. 이는 약물 과다 복용의 치료에 본 발명의 조성물을 이용함으로써, 앞서 언급된 오피오이드 과다 복용 증상의 진행을 저해하거나 방지할 수 있기 때문이다.

[0114] 부프레노르핀과 같은 부분 오피오이드 길항제를 포함하는 본 발명의 조성물 투여 시, 환자가 오피오이드를 확실히 과다 복용하였는지(및, 예를 들어, 벤조디아제핀을 복용하진 않았는지), 및/또는 상기 환자가 오피오이드에 신체적으로 중독되어 있는지 확실히 하기 위한 주의가 필요하다.

[0115] 오피오이드 길항제는 또한 내인성 오피오이드 작용제(예를 들어, 엔돌핀)에 의해 매개되는 병태의 치료에 사용하기 위해 투여될 수도 있으며, 이러한 병태는 중독 행동(예를 들어, 지나친 식사(폭식증(bulimia)), 음주(알코올 중독), 운동, 섹스, 도박 등)으로 나타나는 '엔돌핀-매개 쾌락(endorphin-mediated hedonia)'으로서 집합적으로 분류될 수 있다.

[0116] 따라서, 본 발명의 추가 양태에 따르면 엔돌핀과 같은 내인성 오피오이드 작용제의 활성화에 의해 매개되는 중독 및/또는 중독 행동(폭식증, 알코올 의존, 및 운동, 섹스, 도박 중독 등)의 치료 방법이 제공되며, 이러한 치료 방법은 본 발명의 조성물을 관련 병태로 고통받거나 이에 영향받기 쉬운 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0117] 이러한 중독 및 중독 행동의 경우, '치료'란, 이러한 병태의 완화 및, 특히, 증상 치료에 더하여, 특히 이러한 병태의 예방(방지) 및 진단을 포함한다.

[0118] 본 발명의 조성물은 경비 도포기, 또는 분배기(dispenser)와 같이 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 비내 투여 수단에 의해 비내 투여될 수 있으며, 이는 적합한 용량의 오피오이드 길항제를 본 발명의 조성물 형태로 비강(nasal cavity)에 투여할 수 있음을 의미한다.

[0119] 따라서, 이러한 도포기 수단은 본 발명의 조성물 자체를 수용, 및 보관할 수 있거나, 본 발명의 조성물을, 예를 들어, 분말 형태로 수용 및 보관하는 저장소/컨테이너에 부착될 수 있어야 하며, 그렇게 하는 것이 물의 침투를 포함하는, 조성물의 물리적 및 화학적 무결성의 상당한 손실의 결과가 없어야 함을 의미한다. 이러한 방식으로, 상기 조성물은 최종 사용자에 의해 도포기 장치가 작동되자마자 사용가능할 것이고, 이에 따라 상기 도포기는 본원에 정의된 바와 같은 적절한 용량의 오피오이드 길항제와 함께 조성물(예를 들어, 분말)을 대상체의 비점막으로 전달할 것이다.

[0120] 적절한 도포기 수단은 선행 기술에 기재되어 있다. 본 발명의 조성물(특히 분말 형태인 조성물)과 함께 사용되는 경우, 이러한 조성물은 이러한 도포기 수단에 부착되거나, 그 일부를 형성하는 저장소 내에 로딩될 수 있으며, 이는 도포기 수단, 또는 분배기가 작동될 때까지 수용된다. 하기 '도포기', '분배기', '장치' '도포기 수단', '분배 수단', '도포기 장치' 및 '분배 장치'는 상호교환 가능하게 사용될 수 있고 동일한 것을 의미할 수 있다.

[0121] 따라서, 이러한 도포기 수단은 또한 출구 수단을 통해 상기 저장소로부터 분말 제형을 분출하기 위한 메커니즘을 포함할 수 있으며, 이러한 출구 수단은 적절하게-형상화된 노즐과 같이, 인간의 콧구멍 내에 배치하기 위한 크기의 임의의 것을 포함한다.

[0122] 따라서, 상기 도포기는 단일 투여 단계에서 재현 가능하고 충분한 양의 분말 제형을 (및 장치가 '프라이밍(priming)'을 필요로 하지 않는 방식으로) 제공할 수 있어야 하며, 이는 치료학적 용량의 오피오이드 길항제를 제공할 것이다.

[0123] 분말 형태의 본 발명의 조성물을 투여하기 위해 이용될 수 있는 경비 도포기/흡입 장치는 활성 성분을 폐로 전달하는 분야에 공지된 기술을 기반으로 하여 조정될 수 있는 다회-용량 투여(multiple-dose application), 예컨대, 정량식 흡입 장치(metered dose inhalation devices; MDI), 건식 분말 흡입 장치(dry powder inhalation devices; DPI; 저, 중 및 고저항 DPI 포함) 및 연무 흡입 장치(soft mist inhalation devices; SMI)를 포함할 수 있다.

[0124] MDI에서, 본 발명의 조성물은 추진제(propellant)와 같은 전형적으로 이용되는 용매에 현탁 시 안정한 현탁액을 형성할 수 있어야 하며, 이러한 추진제는 전달 장치의 활성화 시 에어로졸을 형성하기에 충분한 증기압을 갖는다(예를 들어, 탄화수소, 플루오로카본, 수소-함유 플루오로카본, 또는 이들의 혼합물).

[0125] 그러나, 본 발명자들은 비강 도포기가 작동 후 조성물이 이로부터 분배되고, 사용 후에 폐기되는 단일 용량 도포기인 것을 선호한다.

[0126] 이와 관련하여, 적절한 도포기 수단 또는 장치는 US 6,398,074호, US 6,938,798호 또는 US 9,724,713호에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌 모두의 관련 개시내용은 본원에 참조로서 포함된다. 본 출원의 도 1 및 도 2는 각각 US 6,398,074호의 도 1 및 도 2를 기반으로 하고, 도 3 내지 도 7은 각각 US 9,724,713호의 도 19 내지 도 21을 기반으로 한다. 이들 둘 모두 본 발명의 조성물을 비내 투여하기 위해 이용될 수 있는 도포기의 예시이다.

[0127] 도 1에서, 장치는 유출구 채널(40)(즉, 앞서 기재된 바와 같은 '출구 수단'의 일부) 및 사용자가 장치를 작동할 수 있도록 하는 파지 수단(60)을 통합하는 상부 본체/분배기 헤드(1)를 포함한다. 상기 상부 본체/분배기 헤드(1) 내부에는 참조 번호 2로 그 어셈블리에 표시되며, 저장소(10) 및 공기 분사 기류(blast)(20)용 공기 챔버(22)를 통합하는 부품이 장착된다. 상기 부품(2)은 상기 본체(1)와 일체형으로 생성될 수 있다. 상기 상부 본체(1) 및 상기 부품(2)에 대해 슬라이딩될 수 있도록 하부 본체(3)가 또한 제공되며, 사용자는 상기 하부 본체에 미는 힘을 가하여 상기 장치를 작동시킨다.

[0128] 상기 저장소(10)는 본 발명의 조성물의 단일 용량을 포함한다. 상기 저장소(10)는 공기 유입구(11) 및 생성물 유출구(15)를 갖는다. 공기에 투과성인 그리드(grid)를 포함하는 생성물 보유 장치(12)는 조성물이 분배될 때까지 상기 저장소(10)에서 생성물을 유지하기 위해 상기 공기 유입구(11)에 배치된다. 상기 생성물 유출구(15)는, 바람직하게는 밀봉되는 방식으로, 폐쇄 볼(16)에 의해 차단되며, 이는 도포기가 작동되고 및 생성물이 분배될 때 공기의 유동에 의해 그 차단 위치로부터 제거된다.

[0129] 사용자가 상기 장치를 작동시키면, 피스톤(21)이 상기 챔버(22)에 포함되는 공기(20)를 압축하는 방식으로 플런저(plunger)(25)에 압력이 가해진다. 상기 그리드(12)는 공기에 대해 투과성이기 때문에, 상기 챔버(22) 내 공기의 압축은 공기 분사 기류를 생성하여 상기 저장소(10)로 전달되고 결과적으로 이는 상기 생성물 유출구(15)를 차단하는 상기 폐쇄 볼(16)에 가해진다.

[0130] 상기 폐쇄 볼(16)의 치수 및 상기 저장소 생성물 유출구(15)에서의 이의 고정은 상기 공기 분사 기류(20)에 의해 상기 저장소(10)를 통한 최소 사전결정된 압력 생성 시, 상기 볼(16)이 그 차단 위치로부터 제거되도록 한다.

[0131] 상기 폐쇄 볼(16)에 의해 생성된 사전-압축은 그 차단 위치로부터 그것이 제거될 때, 사용자의 손에 축적된 에너지가 상기 플런저(25)와 통합된 상기 피스톤(21)이 상기 챔버(22) 내에서 추진되도록 함으로써 강력한 공기 분사 기류(20), 즉 본 발명의 조성물의 용량을 미세하게 분무하기에 적합한 공기 유동을 생성한다.

[0132] 이 최소 압력에 도달 시, 상기 볼은 상기 장치의 유출구 채널(40)을 향해 빠르게 이동하고 분사 기류 의해 생성된 상기 공기의 유동(20)은 상기 저장소(10) 내에 포함되는 본 발명의 조성물의 실질적으로 모든 용량을 분출한다.

[0133] 바람직하게는, 상기 유출구 채널(40)은 생성물의 용량이 상기 볼(16) 주위를 유동함으로써 상기 유출구 채널(40)을 통해 분출되도록 상기 폐쇄 볼(16)의 직경보다 큰 직경을 갖는다. 작동 후 동일한 장치를 나타내는 도 2에서 도시된 바와 같이, 상기 채널(40)은 상기 볼(16)을 구속하거나 고정하는 수단(41)을 포함하여 생성물 분출 시 상기 장치 밖으로의 그것의 축출(expulsion)을 방지한다.

[0134] 본 발명의 조성물을 비내 투여하기 위해 이용될 수 있는 추가 구현예는 본 출원의 도 3 내지 도 7로서 재현되는, US 9,724,713호의 컬럼 7, 50 번째 라인 내지 컬럼 8, 61 번째 라인 및 도 19 내지 도 23에 제공된다.

[0135] 이 구현예에 있어서, 상기 저장소(10)는 상기 분배기 유출구 채널(40)(즉, 앞서 기재된 '출구 수단'의 일부)을 포함하는 상기 상부 본체/분배기 헤드(1)에 고정되며, 이는 사용자가 장치를 작동할 수 있도록 하는 파지 수단 또는 핑거 레스트(finger rest)(60)를 갖는다. 상기 상부 본체/분배기 헤드(1)의 방사상 숄더(radial shoulder)(37)(도 5 참조)는 유리하게는 상기 상부 본체/분배기 헤드(1)에서 저장소(10)의 조립된 위치를 정의한다.

[0136] 기계적 개방 시스템은 한 세트의 로드(61, 62)를 포함하며, 여기에서 제 2 로드 부분(62)은 상기 장치 작동 시 상기 제 1 로드 부분(61)에 의해 밀리게 된다. 그 작동 스트로크(stroke)의 단부, 즉 분배 위치에서, 상기 로드 세트(61, 62)는 구형인 폐쇄 부품(closure element)(16), 특히 상기에 논의된 제 1 구현예에서와 같은 볼과 협력하여 그 폐쇄 위치로부터 이를 기계적으로 분출시킨다.

[0137] 이 구현예에 있어서, 상기 피스톤(21)은 상기 제 1 로드 부분(61)으로부터 분리되고, 상기 공기 챔버(22) 및 상기 제 1 로드 부분(61)에 고정된 원통형 표면(614) 모두에 대해 슬라이딩된다. 도 7은 도 3 내지 도 6의 장치의 공기 분출기(expeller)의 그 휴지 위치에서의 개략적인 사시도이다.

[0138] 따라서, 상기 공기 챔버(22)는 원통형일 수 있고, 상기 원통형 표면(614)에 형성되고, 특히 그 휴지 위치에서, 상기 피스톤(21)과 협력하는 홈(fluting) 또는 그루브(groove)(615)에서 이는 그 휴지 위치에서 주변 공기와 연통된다. 따라서, 상기 피스톤(21)은 작동 동안 원통형 벽(614) 위로 기밀 방식(airtight manner)으로 슬라이딩되며, 그 휴지 위치에서 상기 홈(615)과 협력하는 내부 립(inner lip)(215)을 포함한다. 상기 피스톤(21)은 또한 작동 동안 상기 공기 챔버(22)에서 상기 피스톤(21)을 이동시키는 가압 부품(pusher element)(25)(상기 제 1 구현예에서 '플런저'로 지칭됨)의 상단 가장자리(top edge)(251)와 협력하는 축방향 연장부(axial extension)(216)를 포함한다.

[0139] 보유 부재(retainer member)(42)는 작동 동안 상기 제 1 로드 부분(61)의 상단 축방향 단부(top axial end)(610)와 접촉하게 되는 축방향 연장부(43)에 의해 아래쪽으로 연장된다.

[0140] 또한, 이 구현예에서, 외부 본체는 존재하지 않고, 상기 공기 챔버(22)의 하단 축방향 가장자리에 조립되는 커버(27)만이 존재한다.

[0141] 상기 공기 챔버(22)의 방사형 플랜지(radial flange)(225)와 상기 제 1 로드 부분(61) 및 상기 원통형 표면(614)을 형성하는 부분 사이에 스프링(80)이 제공되어, 작동 후 공기 분출기를 자동으로 그 휴지 위치로 복귀시킨다.

[0142] 작동 원리는 하기와 같다. 도 3의 휴지 위치에서, 상기 저장소(10)는 상기 보유 부재(42) 및 폐쇄 부품/볼(16)에 의해 밀봉된 방식으로 폐쇄된다. 상기 공기 분출기는 상기 피스톤의(21)의 내부 립(215)과 상기 원통형 표면(614)의 홈(615) 사이의 협력에 의해 대기에 개방된다.

[0143] 장치를 작동시키는 것을 목적하는 경우, 사용자는 상기 가압 부품(25)을 누른다. 이 초기 스트로크 동안, 상기 피스톤의 내부 립(215)은 상기 홈(615)을 이탈하여 상기 원통형 표면(614)과 기밀 방식으로 협력하여 상기 공기 챔버(22)를 폐쇄하게 된다. 동시에, 상기 가압 부품(25)의 상단 가장자리(251)는 상기 피스톤(21)의 축방향 연장부(216)와 접촉하게 되고, 상기 제 1 로드 부분(61)의 상단 축방향 단부(610)는 상기 보유 부재(42)의 축방향 연장부(43)와 접촉하게 된다.

[0144] 그러나, 상기 제 2 로드 부분(62)의 상단 축방향 단부(621)는 도 4에서 관찰할 수 있는 바와 같이, 여전히 상기 폐쇄 부품/볼(16)의 둥근 표면(55)과 접촉하지 않는다.

[0145] 따라서, 계속되는 작동은 상기 공기 챔버 내의 피스톤(21)을 동시에 이동시켜 그 안에 포함되는 공기를 압축시키고, 상기 저장소(10)를 폐쇄하는 그것의 위치로부터 상기 보유 부재(42)를 멀어지도록 이동시킨다. 상기 제 2 로드 부분(62)이 상기 폐쇄 부품/볼(16)의 둥근 표면(55)과 접촉하면, 상기 폐쇄 부품/볼은 그 폐쇄 위치로부터 기계적으로 분출되어, 공기 분출기에 의해 압축된 공기의 영향 하에 상기 조성물이 분출될 수 있도록 한다.

[0146] 분배 위치는 도 5에 도시되어 있다. 도 5에서 관찰할 수 있는 바와 같이, 상기 보유 부재(42)는 상기 공기 분출기에 의해 제공되는 압축 공기의 영향 하에 상기 조성물이 분출되는 동안 상기 제 1 로드 부분(61)으로부터 분리될 수 있다. 이 위치에서, 상기 폐쇄 부품/볼은 상기 저장소(10)로부터 밖으로 분출되어 압축 공기의 영향 하에 유체 또는 분말이 분배될 수 있도록 한다. 따라서, 상기 폐쇄 부품/볼(16)은 상기 상부 본체/분배기 헤드(1)의 스플라인(spline)(3)에 걸리게 되며(jammed), 이러한 스플라인은 특히 상기 폐쇄 부품/볼(16)이 상기 상부 본체 분배기 헤드(1)로부터 밖으로 분출되는 임의의 위험을 방지한다.

[0147] 도 6에 도시된 바와 같이, 사용자가 상기 장치를 느슨하게 하면(relax), 작동 중에 압축되는 상기 스프링(80)이 상기 제 1 로드 부분(61)을 그 휴지 위치를 향해 복귀시킨다. 이는 상기 폐쇄 부품(16) 및 보유 부재(42)를 다시 그들의 폐쇄 위치를 향해, 또는 이에 근접하게, 흡인하는 흡인력(suction)을 생성한다. 따라서, 이는 상기 공기 분출기가 자동으로 그 휴지 위치로 복귀하는 동안 상기 공기 분출기가 더러워지는 것을 방지하기 위해 신규 흡인 경로를 차단하며, 이 때 빈 저장소는 상기 공기 분출기에 여전히 조립된 상태이다. 그러나, 상기 피스

톤(21)은 상기 공기 챔버(22)와의 마찰 및 상기 저장소(30)에서 생성된 흡인력의 결과로 그 분배 위치에 유지되어, 상기 내부 립(21)이 상기 홈(615)과 다시 협력할 때까지 상기 원통형 표면(614)이 상기 피스톤의 내부 립(215) 위로 슬라이딩된다. 이 순간, 상기 공기 챔버(22)는 다시 주변 공기와 연통하게 되고, 휴지 위치로의 복귀에 의해 더 이상 흡인력이 생성되지 않는다. 따라서, 상기 피스톤(21)은 또한 그 휴지 위치를 향해 끌려가게 된다(entrained). 이를 통해 사용 후 상기 저장소를 폐쇄할 수 있다.

[0148] 선택적으로, 상기 상부 본체/분배기 헤드(1) 및 빈 저장소(10)에 의해 형성된 유닛은 상기 공기 분출기로부터 제거되고 전체 저장소를 포함하는 신규 유닛으로 교체될 수 있다.

[0149] 사용될 수 있는 적절한 도포기 장치는 프랑스의 Aptar Pharma(UDS Monopowder)로부터 이용가능한 것들을 포함한다. 본 발명의 조성물(특히 분말 형태의 것들)과 연계하여 사용될 수 있는 도포기 장치의 다른 예는 미국 특허 출원 US 2011/0045088A, 미국 특허 US 7,722,566호(예를 들어, 도 1 및 도 7 참조) 및 US 5,702,362호 및 국제 특허 출원 WO 2014/004400호에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌의 관련 개시내용은 본원에 참조로서 포함된다.

[0150] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 발명의 조성물을 포함하는 도포기 장치의 제조 방법이 제공되며, 여기에서 상기 방법은 상기 조성물을 상기 도포기 장치 내 또는 이에 부속된 저장소 내에 로딩하는 것을 포함한다.

[0151] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 분말을 분배하기에 적합한, 분말 형태의 본 발명의 조성물을 포함하는 도포기 및/또는 분배기 장치가 제공되며, 이러한 도포기/분배기 장치는 하기를 포함한다:

[0152] 본 발명의 조성물이 분배되는 유출구;

[0153] 사용자에 의한 장치의 작동 시 외부적으로 힘을 생성하는 수단(예를 들어, 공기-유동);

[0154] 본 발명의 조성물을 포함하는 적어도 하나의 (선택적으로 교체가능한) 저장소로서, 이러한 저장소는 상기 분배기 유출구와 직접 또는 간접적으로 연통하도록 배치되거나, 또는 배치될 수 있음;

[0155] 상기 조성물이 분배될 때까지 상기 저장소 내에 상기 조성물을 보유하기 위한 상기 장치 및/또는 저장소의 변위가능한(displaceable) 밀봉 수단; 및

[0156] 상기 밀봉 수단과 협력하여 상기 장치 작동 시 본 발명의 조성물이 강제 수단에 의해 기계적으로 분출되도록 하는 기계적 개방 시스템.

[0157] 본 발명의 또 다른 추가 양태에 따르면, 분말을 분배하기에 적합한, 분말 형태의 본 발명의 조성물을 포함하는 도포기 및/또는 분배기 장치가 제공되며, 이러한 도포기/분배기 장치는 하기를 포함한다:

[0158] 분배기 유출구;

[0159] 장치가 작동되는 동안 공기의 유동을 생성하기 위한 공기 분출기로서, 공기 챔버의 휴지 위치와 분배 위치 사이에서 슬라이딩되는 피스톤을 포함하며;

[0160] 상기 피스톤은 상기 공기 챔버 내에서 기밀 방식으로 슬라이딩됨;

[0161] 본 발명의 조성물의 용량을 포함하는 적어도 하나의 저장소로서, 상기 저장소는 상기 공기 분출기에 연결된 공기 유입구를 포함함;

[0162] 상기 디스펜서 유출구에 연결된 조성물 유출구;

[0163] 상기 공기 유입구는 상기 조성물이 분배될 때까지 상기 저장소에 상기 조성물을 보유하기 위한 변위가능한 밀봉 수단(예를 들어, 보유 부재)을 포함하고;

[0164] 상기 조성물 유출구는 상기 저장소의 조성물 유출구에 끼워진 폐쇄 부품에 의해 폐쇄되고;

[0165] 상기 장치는 상기 폐쇄 부품과 협력하여 상기 장치가 작동되는 동안 상기 폐쇄 부품을 그 폐쇄 위치로부터 기계적으로 분출하도록 하는 기계적 개방 시스템을 추가 포함하고; 및

[0166] 상기 공기 분출기의 상기 피스톤은 그 휴지 위치에 있을 때, 상기 공기 챔버와 기밀하지 않은 방식으로 협력함.

[0167] 본 발명의 후자 양태에 있어서, 하기가 바람직하다:

[0168] (i) 그 내부에서 상기 피스톤이 기밀 방식으로 슬라이딩되는 상기 공기 챔버는 실질적으로 원통형이고;

[0169] (ii) 상기 폐쇄 부품은 상기 저장소의 조성물 유출구에 강제로 끼워지고;

[0170] (iii) 상기 공기 챔버는 휴지 위치에서 대기와 연통하고; 및/또는

[0171] (iv) 상기 피스톤은 원통형 표면과 협력하기에 적합한 내부 립을 포함하고, 상기 원통형 표면은 그 휴지 위치에서 상기 피스톤의 상기 내부 립과 기밀하지 않은 방식으로 협력하는 홈을 포함함.

[0172] 이러한 도포기 또는 분배 장치는 상기 분말을 비강(예를 들어, 콧구멍)으로 효율적으로 전달할 수 있도록 하는 적절하고 재현 가능한 분말 분무 패턴 및/또는 플룸(plume) 기하학적 구조를 제공할 수 있다.

[0173] 본 발명의 조성물에서, 평균 입자 크기는 평균 직경을 기준으로 하는, 중량-, 수-, 또는 부피-로서 제공될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 '중량 기준 평균 직경'은 평균 입자 크기가 중량에 의한 입자 크기 분포, 즉, 각 사이즈 등급의 기존 분율(상대량)이 예를 들어, 체 분리(sieving)(예를 들어, 습식 체 분리)에 의해 수득되는 중량 분율로서 정의되는 분포로부터 특성화되고 정의되는 것을 포함하는 것으로 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 용어 '부피 기준 평균 직경'은 중량 기준 평균 직경과 그 의미가 유사하나, 평균 입자 크기가 부피에 의한 입자 크기 분포, 즉, 각 크기 등급의 기존 분율(상대량)이 예를 들어, 레이저 회절에 의해 측정되는 바와 같은 부피 분율로서 정의되는 분포로부터 특성화되고 정의되는 것을 포함하는 것으로 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 '수 기준 평균 직경'은 평균 입자 크기가 수에 의한 입자 크기 분포, 즉, 각 크기 등급의 기존 분율(상대량)이 예를 들어, 현미경 검사에 의해 측정되는 수 분율로서 정의되는 분포로부터 특성화되고 정의되는 것을 포함하는 것으로 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 해당 분야에서 공지된 기타 기기, 예컨대, 예를 들어, Malvern Instruments, Ltd(Worcestershire, 영국), Sympatec GmbH(Clausthal-Zellerfeld, 독일) 및 Shimadzu(Kyoto, 일본)에 의해 판매되는 장비가 입자 크기를 측정하기 위해 이용될 수 있다.

[0174] 본 발명의 맥락에서, 통상의 기술자는 비내 투여를 허용하기 위해 분말이 전형적으로 약 5 μm(예를 들어, 약 10 μm) 내지 약 1,000 μm 이하(예를 들어, 약 500 μm 이하)의 범위 내에서 부피-기준 평균 직경(volume-based mean diameter; VMD)을 가질 것임을 이해할 것이다. 이용되는 도포기 장치에 따라, VMD는 약 10 μm 내지 약 100 μm, 예컨대, 약 20 μm 내지 약 60 μm의 범위일 수 있다.

[0175] 바람직한 입자 크기 분포는 또한 d10이 약 3 μm 초과 내지 약 75 μm 미만(예를 들어, 약 50 μm 이하), 예컨대, 약 10 μm 초과이고, d90이 약 80 μm 내지 약 1,000 μm(예를 들어, 약 500 μm), 예컨대, 약 100 μm 미만인 것들을 포함할 수 있다. 통상의 기술자는 상기 매개변수 'd10'(또는 'Dv(10)')이 샘플 내 물질의 총 부피의 10% 미만이 포함되는 입자 크기 분포의 크기(또는 직경)를 의미한다는 것을 이해할 것이다. 마찬가지로, 상기 'd90'(또는 'Dv(90)')은 물질의 90% 미만이 포함되는 크기를 의미한다.

[0176] 상기 범위 내의 입자 크기 직경 및/또는 VMD를 갖는 분말이란, 벌크 VMD 및/또는 방출된(emitted) VMD, 즉, 초기에 장치에 로딩될 때 및/또는 장치로부터 분출될 때의 입자 크기 분포를 각각 포함한다.

[0177] 입자 크기는 Sympatec 및 Malvern과 같은 제조업체로부터 이용가능한 건식 분산 기술을 포함하는, 건식(또는 습식) 입자 크기 측정 기술과 같은 표준 장비로 측정될 수 있다.

[0178] 바람직한 입자 형상은 구형 또는 실질적으로 구형을 포함하며, 이는 입자가 약 20 미만, 보다 바람직하게는 약 10 미만, 예컨대, 약 4 미만, 및 특히 약 2 미만의 종횡비를 갖고/갖거나 평균 값의 약 50% 이하, 예컨대, 해당 값의 약 30% 이하, 예를 들어, 해당 값의 약 20% 이하인 적어도 약 90%의 입자의 반경(무게 중심에서 입자 표면까지 측정됨) 변화를 가질 수 있음을 의미한다.

[0179] 그럼에도 불구하고, 입자는 불규칙한 형상(예를 들어, '건포도(raisin)'-형상), 바늘-형상, 디스크-형상 또는 직육면체-형상의 입자를 포함하는, 임의의 형상일 수 있다. 비-구형 입자의 경우, 크기는 예를 들어, 동일한 중량, 부피 또는 표면적의 상응하는 구형 입자의 크기로 표시될 수 있다.

[0180] 도포기 및/또는 분배기 장치로부터의 본 발명의 방출된(분배된) 분말 조성물의 분무 각도는 바람직하게는 약 90° 미만이어야 한다.

[0181] 본 발명의 조성물은 로펙시딘(lofexidine)과 같은 오피오이드 금단 증상을 치료하는 것으로 공지된 것들과 같은 추가적인 활성 성분, 및/또는 예를 들어, 부프레노르핀과 같은 오피오이드 의존의 치료에 이용되는 부분 오피오이드 길항제와 함께 제형화될 수 있다(상기 참조).

[0182] 따라서, 이러한 오피오이드 금단 증상 치료제(예컨대, 로펙시딘 또는 부프레노르핀)와 함께 앞서 기재된 바와

같은 적어도 하나의 (바람직하게는 완전) 오피오이드 길항제를 공동-투여하는 것은 이러한 화합물의 부재 하에 본 발명의 조성물 투여 시 관찰될 수 있는 강한 금단 증상을 억제하는 역할을 할 수 있다.

[0183] 따라서, 본 발명의 조성물은 오피오이드 금단 증상의 치료에 사용하기에 적합한 화합물(예컨대, 로펙시딘 또는 부프레노르핀, 또는 이들 중 어느 한 화합물의 약제학적으로 허용가능한(예를 들어, HCl) 염과 함께 제공될 수 있으며, 여기에서 후자의 화합물/치료제는 상기 조성물 내에 포함되는 것이다(즉, 두 활성 성분 모두를 포함하는 단일 약제학적 조성물로 제공됨). 대안적으로, 본 발명의 조성물은 오피오이드 금단 증상의 치료에 사용하기에 적합한 화합물(예컨대, 로펙시딘 또는 부프레노르핀) 또는 이의 염을 포함하는 별도의 조성물과 함께 공동-투여될 수 있다.

[0184] 따라서, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 조성물을 포함하는 약제학적 제제가 추가 제공되며, 이러한 조성물은 오피오이드 금단 증상의 치료에 사용하기에 적합한 화합물(예컨대, 로펙시딘 또는 부프레노르핀) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가 포함하며, 이러한 제제는 이하 '조합 제제(combined preparation)'로서 지칭된다.

[0185] 앞서 정의된 바와 같은 조합 제제의 제조 방법이 추가 제공되며, 이러한 방법은 앞서 정의된 바와 같은 오피오이드 길항제 및 본 발명의 조성물의 기타 성분들과 함께 오피오이드 금단 증상의 치료에 사용하기에 적합한 화합물(예를 들어, 로펙시딘, 부프레노르핀 또는 이의 염)을 회합시키는 것, 및 선택적으로 앞서 기재된 바와 같은 도포기 장치 내에서, 또는 이와 함께(예를 들어, 이에 부착됨) 사용하기 위한 컨테이너 내에 로딩하는 것을 포함한다.

[0186] 이러한 경우, 상기 조합 제제는 오피오이드 금단 증상의 치료에 적합한 화합물을 포함하지 않는 본 발명의 조성물에 대해 앞서 기재된 바와 같은 것들과 동일하거나 유사한 물리적 속성을 가질 수 있으며, 이와 관련하여 관련 개시내용은 본원에 참조로서 포함된다.

[0187] 본 발명의 추가 양태에서, 하기와 같은 성분 (A) 및 (B)를 포함하는 부품 키트가 또한 제공된다:

[0188] (A) 본 발명의 조성물; 및

[0189] (B) 오피오이드 금단 증상의 치료에 사용하기에 적합한 화합물(예를 들어, 로펙시딘 또는 부프레노르핀) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적-허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물,

[0190] 여기에서, 조성물 (A) 및 (B)는 별개의 컨테이너 내에 선택적으로 로딩되거나, 또는 로딩을 위해 제공되며, 이러한 컨테이너는, 예를 들어, 앞서 기재된 바와 같은 조성물을 비강에 투여하기에 적합한 동일, 또는 별개의 도포기 장치 내에서, 또는 이와 함께(예를 들어, 이에 부착됨) 사용하기 위한 것임.

[0191] 이러한 경우, 상기 (B)에 따라 기재된 오피오이드 금단 증상 치료제를 포함하는 약제학적 조성물은 상기 (A)에 따른 것을 포함하여, 본 발명의 조성물에 대해 앞서 기재된 바와 같은 것들과 동일하거나 유사한 물리적 속성을 가질 수 있다. 예를 들어, 오피오이드 금단 증상 치료제를 포함하는 약제학적 조성물은 본 발명의 조성물에 대해 앞서 언급된 것들과 유사한 입자 크기를 갖는 입자를 함유하는 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0192] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 부품 키트를 제조하는 방법이 제공되며, 이러한 방법은 상기 정의된 바와 같은 성분 (A)를 상기 정의된 바와 같은 성분 (B)와 회합시켜 상기 두 성분들이 서로 연계(in conjunction with)하여 투여되기에 적합하게 하는 것을 포함한다.

[0193] 상기 언급한 바와 같이, 두 성분들을 서로 '회합시키는(into association with)' 것이란, 상기 부품 키트의 성분 (A) 및 (B)가 하기와 같을 수 있음을 포함한다:

[0194] (i) 별개의 제형으로서(즉, 서로 독립적으로) 제공된 후, 조합 요법에서 서로 연계하여 함께 사용되거나; 또는

[0195] (ii) 조합 요법에서 서로 연계하여 사용되기 위한 '조합 팩(combination pack)'의 별개 성분으로서 함께 포장되어 제공됨.

[0196] 따라서, 하기를 포함하는 부품 키트가 추가 제공된다:

[0197] (I) 본원에 정의된 바와 같은 성분 (A) 및 (B) 중 하나; 이와 함께

[0198] (II) 해당 성분을 상기 두 성분들 중 다른 하나와 연계하여 사용되기 위한 설명서.

[0199] 본원에 기재된 부품 키트는 반복 투여를 제공하기 위하여, 적절한 양/용량의 오피오이드 길항제/염을 포함하는

하나 초과의 제형, 및/또는 적절한 양/용량의 오피오이드 금단 증상의 치료에 적합한 화합물을 포함하는 하나 초과의 제형을 포함할 수 있다. 하나 초과의 제형(어느 한 활성 화합물 포함)이 존재하는 경우, 이러한 제형은 동일하거나, 또는 어느 한 화합물의 용량, 화학적 조성(들) 및/또는 물리적 형태(들) 측면에서 상이할 수 있다.

[0200] 본원에 기재된 바와 같은 부품 키트와 관련하여, '연계하여 투여(administration in conjunction with)'란, 오피오이드 길항제(또는 이의 염) 및 오피오이드 금단 증상의 치료에 적합한 화합물(또는 이의 염)을 포함하는 각각의 제형을 순차적으로, 별개로 및/또는 동시에 투여하여 관련 질환을 치료하는 것을 포함한다.

[0201] 따라서, 본 발명에 따른 조합 생성물과 관련하여, 용어 '연계하여 투여'는 조합 생성물의 두 성분을 함께 투여하거나, 또는 충분히 근접한 시간으로 (선택적으로 반복하여) 투여하여, 기타 성분의 부재 하에, 어느 한 제형을 단독으로 (선택적으로 반복하여) 투여하는 것보다 더 큰 유익한 효과를 환자에게 제공하는 것을 포함한다. 조합이 관련 병태의 치료 동안 더 큰 유익한 효과를 제공하는지 여부를 결정하는 것은 치료되거나 또는 예방될 병태에 따라 달라질 것이나, 통상의 기술자에 의해 일상적으로 달성될 수 있다.

[0202] 급성 오피오이드 과다 복용을 치료하는 응급 상황이 처리된 후, 오피오이드 금단 증상의 치료에 적합한 화합물(예를 들어, 로펙시딘 또는, 더욱 바람직하게는, 부프레노르핀 또는 이의 염)을 포함하는 추가 조성물을 필요에 따라 또는 목적하는 바에 따라 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 본 발명의 조성물과 형태가 유사할 수 있거나 (및 이와 관련하여 관련 개시내용이 본원에 참조로서 포함됨) 그렇지 않을 수 있다(예를 들어, 설하(sublingual) 제형).

[0203] 오피오이드 금단 증상의 치료에 적합한 화합물이 부프레노르핀인 경우, 적합한 용량은 유리 염기로서 계산 시, 약 1 mg 내지 약 32 mg, 보다 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 20 mg의 범위일 수 있다.

[0204] 오피오이드 금단 증상의 치료에 적합한 화합물이 로펙시딘인 경우, 적합한 용량(예를 들어, 1일 용량)은 유리 염기로서 계산 시, 약 0.1 mg 내지 약 3 mg, 예컨대, 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 범위일 수 있다.

[0205] 단어 '약'이 본원에서 양, 예를 들어, 절대량, 예컨대, 용량, 중량, 부피, 크기, 직경 등, 또는 조성물 또는 조성물의 성분 내의 개별 구성성분의 상대량(농도 및 비율 포함), 기간, 및 매개변수, 예컨대, 온도, 압력, 상대 습도 등의 맥락에서 이용되는 경우, 이러한 변수들은 근사치이며 본원에 명시된 실제 수치로부터 ±10%, 예를 들어, ±5% 및 바람직하게는 ±2%(예를 들어, ±1%)만큼 변화할 수 있음이 인식될 것이다. 이러한 수치가 최초에 백분율로서 제공되는 경우에도 마찬가지이다(예를 들어, '약 10%'는 수치 10에 대하여 ±10%를 의미할 수 있으며, 이는 9% 내지 11% 사이의 임의의 수치임).

[0206] 본 발명의 조성물은 상업적으로-이용가능한 것들(예를 들어, 날록손의 경우, Narcan)을 포함하는, 선행 기술 조성물보다 더 광범위한 범위의 온도에 걸쳐 보관될 수 있다는 이점을 갖는다. 따라서, 본 발명의 조성물은 대상체에 투여되는 오피오이드 길항제의 양에 영향을 미치지 않으면서 저온(예를 들어, 빙점 미만)에 노출될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 이러한 선행 기술 조성물보다 고온에서 보다 물리적 및 화학적으로 안정하다는 이점을 가질 수 있다.

[0207] 본 발명의 조성물은 상업적으로-이용가능한 것들(예를 들어, 날록손의 경우, Narcan)을 포함하는 선행 기술 조성물과 비교하여 오피오이드 길항제의 보다 높은 생체이용률을 제공한다는 상당한 이점을 추가로 갖는다. 본 발명의 조성물은 보다 빠른 흡수와 함께 이러한 보다 높은 생체이용률을 제공하며, 이는 이러한 선행 기술 및/또는 상업적으로-이용가능한 조성물보다 더 빠른 작용 개시로 이어져, 이에 따라 중요하고 중대한 의학적 요구를 충족시킬 가능성이 높다.

[0208] 본원에 기재된 조성물, 약제학적 제형, 용도 및 방법은 또한 앞서 언급된 병태의 치료에 있어서, 오피오이드 과다 복용(또는 폭식증 또는 알코올 의존), 또는 그 외의 치료에 사용하기 위한 것인지 여부와 관계없이, 선행 기술에 공지된 유사한 제형 또는 방법(치료)에 비해 응급 의료요원, 의사 및/또는 환자에게 보다 편리하고, 보다 효과적이고, 보다 독성이 낮고, 보다 광범위한 활성을 갖고, 보다 강력하고, 보다 적은 부작용을 생성하고, 보다 낮은 환자간 변동성(inter-patient variability)을 갖거나, 이는/이들은 다른 유용한 약리학적 특성을 가질 수 있다.

[0209] 본 발명은 첨부된 도면을 참조하여 하기 실시예에 의해 예시되나 결코 제한되지 않는다: 도 1 내지 도 7은 본 발명의 조성물을 분배하는 데 사용될 수 있는 작동기 장치의 도면을 나타내고, 도 8 및 도 9는 생체 외 모델에서 돼지 경비 조직을 통한 날록손, 및 날메펜의 투과를 각각 도시하고; 및 도 10 및 도 11은 상이한 시간 기간에 걸쳐, 임상 시험에서 수득한, 치료에 따른, 시간에 대한 평균 날록손 혈장 농도(선형 스케일)를 도시한다.

[0210] 실시예 1

[0211] 다양한 사카라이드를 포함한 분무-건조 오피오이드 길항제

[0212] 날록손 HCl 디하이드레이트(1.199 g; Johnson Matthey, 영국) 또는 날메펜 HCl(0.600 g; Santa Cruz Biotechnology Inc., 미국) 및 날트렉손 HCl(0.600 g; Mallinckrodt Inc., 미국)을 조성물 및 관주(irrigation)용 정제수에서 담체 물질로서 이용되는(날록손의 경우 56.58 g 및 날메펜과 날트렉손의 경우 28.29 g) 상이한 사카라이드(날록손의 경우 5.088 g 및 날메펜과 날트렉손의 경우 2.554 g)와 함께 별도로 혼합하였고, 상기 혼합물을 하기 일반적인 절차에 따라 분무-건조기 내에 공급하였다.

[0213] 고체 성분을 교반용 막대 자석(magnetic stirring bar)이 장착된 비커 내에서 칭량하고, 물에 용해시켜 25 kHz에서 작동하는 초음파 노즐이 장착된 분무-건조기(ProCepT, 벨기에) 내에 공급하였다. 상기 분무-건조기의 공급 속도는 3.0 g/분으로 설정하였고, 유입구 온도는 180℃로 설정하였으며, 가스 유동은 300 L/분으로 설정하였고, 사이클론 가스는 1.5 bar로 설정하였다.

[0214] 생성된 분무-건조된 분말을 수집하고 충전 중량(fill weight)이 23 mg인, 경비 분말 투여에 적합한 장치(일회용 사용을 위한 단일 샷(shot) 경비 단회 투여(unidose) 장치; UDS Monopowder, Aptar Pharma, 프랑스) 내에 포장하였다. (날록손의 경우, 이는 4 mg의 날록손의 단일 용량을 구성하였음(HCl 염으로서 계산됨).)

[0215] 상기 장치를 40℃ 및 75% 상대 습도(relative humidity; RH)에서 6개월 동안 보관하기 전에 열-밀봉된 알루미늄 파우치에 두었다.

[0216] 보관 후 분무-건조된 혼합물의 화학적 조성, 및 작동 후 상기 장치로부터 방출되는 분말의 양을 결정하였다.

[0217] 불순물의 양이 관련 물질의 백분율(percentage of the related substance; %RS)로서 표시되는, 6개월(6 months; 6M) 후 날록손의 안정성은 하기 표 1에서 상이한 사카라이드에 대해 요약되어 있다. %RS의 초기 값은 모든 샘플에 대해 0.1% 미만이었다.

표 1

사카라이드	말티톨 (Roquette, 프랑스)	갈락토스 (Acros Organics, 벨기에	트레할로스 (Acros Organics, 벨기에	수크로스 (Merck, 독일)	수크로스 (Merck, 독일)
안정성 6M (%RS)	2.44	0.20	0.09	5.40	1.04
방출 용량	2.2 mg	5.3 mg	22.4 mg	4.5 mg	3.8 mg

사카라이드	이소말트 (BENEO-Palatinit, 독일)	만니톨 (Roquette, 프랑스)	말토스 (Merck, 독일)	락토스 (Acros Organics, 벨기에
안정성 (%RS)	1.27	0.99	4.18	0.07
방출 용량	6.1 mg	21.2 mg	3.9 mg	21.4 mg

[0218]

[0219] 예기치 않게, 이전에 날록손과 함께 물리적 혼합물에 사용되어 왔던 만니톨과 같은 특정 모노사카라이드가 이 분무-건조 방법에 이용되면 (날록손의 화학적 안정성 측면에서) 비호환성인 것으로 판명되었다. 이는 일반적으로 호환성인 락토스와 같은 디사카라이드와 대조되어야 한다.

[0220] 또한, 보다 높은 Tg를 갖는 것으로 공지된 폴리사카라이드는 보다 높은 방출 분말 용량을 발생시키는 경향이 있었다. 낮은 Tg로 인한 물리적 변화는 장치에서 분말의 고결(caking) 및 응집을 제공하였다.

[0221] 날메펜 및 날트렉손의 경우, 유사한 경향이 관찰되었다(하기 표 2 참조, 여기에서 초기 %RS 값은 괄호 안에 제공됨).

표 2

API	날메펜	날메펜	날트렉손	날트렉손
사카라이드	락토스	만니톨	락토스	만니톨
안정성 (%RS) 6M 40/75	0.83 (0.77)	1.82 (0.75)	0.33 (0.11)	1.12 (0.08)
방출 용량	21.7 mg	21.6 mg	20.4 mg	19.3 mg

[0222]

[0223] 실시예 2

[0224] 분무-건조된 분말의 물리적 안정성

[0225] 물리적 안정성을 평가하고 보관 중 결정화 위험을 완화하기 위하여, 시차 주사 열량계(differential scanning calorimetry; DSC)를 사용하여 유리 전이 온도(Tg)를 결정하였으며 이는 하기 표 3에 제공되어 있다.

[0226] 일반적으로 담체 물질로서 만니톨, 트레할로스 및 락토스를 사용하여, 상기 실시예 1에 기재된 절차에 따라 조성물을 제조하였다.

[0227] 락토스의 경우, 25℃에서 네 가지의 상이한 RH 조건(10%, 20%, 30% 및 40% RH)에서 평형을 거친 제형의 Tg뿐만 아니라 실제 Tg도 측정하였다(비록 30%는 기록되지 않았음). 만니톨 및 트레할로스의 경우, 수용된 상태(as received)('주변(Ambient)') 및 건조 후('건조(Dried)')의 Tg를 측정하였다.

[0228] 건조된 샘플의 경우, DSC 실행 시작 직전에 자동으로 DSC 앰플 리드(ampoule lid)를 펀칭하여, 약 0.3 mm 직경의 홀(hole)을 도입하였다. 이의 목적은 건식 제형에 대한 유리 전이 온도에 도달하기 전에 임의의 잔존하는 수분이 증발하도록 하고자 하는 것이었다. 따라서, 이 Tg 값은 물과 같은 이용가능한 가소제의 간섭이 없는 실제 Tg에 해당한다.

[0229] 상이한 RH 값에서 평형화된 샘플의 경우, DSC 실행 전반에 걸쳐 상기 DSC 리드를 기밀하였다(gas-tight). 샘플은 상기에 기재된 바와 같이 제조하였다.

표 3

조성물	RH (%)	Tg (℃)
만니톨	건조	-
	주변	-
트레할로스	건조	119
	주변	51
락토스	건조	115
	10	60
	20	57
	30	52
	40	36

[0230]

[0231] 담체 물질로서 트레할로스 또는 락토스를 사용하는 것은 완전히 무정형 조성물을 제공하였으며, 이는 Tg가 발견되지 않고 수분 함량이 1% 미만이었기 때문에 분무-건조기에서 결정화되는 것으로 보이는 만니톨과 대조적이다.

[0232] 실시예 3

[0233] 날록손 및 날메펜의 경비 점막 흡수의 생체 외 평가

[0234] 표준 정적 확산(standard static diffusion)(Franz) 셀(cell) 설정을 이용하고 절개된 돼지 경비 조직을 사용하여 경비 점막 흡수를 위한 생체 외 모델을 설정하였다.

[0235] 날록손 HCl 디하이드레이트, 날메펜 HCl, 벤잘코늄 클로라이드(benzalkonium chloride)(Sigma-Aldrich Sweden AB), 수크로스 모노라우레이트(IMCD Nordic AB) 및/또는 폴리소르베이트 80(Croda Nordic AB)를 함유하는 용액을 표준 기술에 의해 제조하여 하기 표 4에 따른 제형을 제공하였다. 칼륨 포스페이트 완충액(Sigma-Aldrich

Sweden AB)을 첨가하여 하기 표 4에 제시된 pH를 제공하였다.

표 4

제형	1	2	3	4	5	6	7	8
날록손 (mg/mL)	5		5	5	5	5	5	5
날메펜 (mg/mL)		5	5	5	5	5	5	5
벤잘코늄 클로라이드 (mg/mL)	0.1	0.1	0.1					
수크로스 모노라우레이트 (mg/mL)					0.4	2		
폴리소르베이트 80 (mg/mL)							2	
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	6.5

[0236]

[0237] 조직을 통한 확산은 7시간 후에 측정하였으며 투과는 도 8 및 도 9에서 각각 날록손 및 날메펜에 대한 평균(3회 반복) 누적 수송(cumulative transport)($\mu g/cm^2$; SD 포함)으로 도시되어 있다.

[0238] 날록손 및 날메펜 모두에 대하여, 각각 폴리소르베이트 80 및 보다 많은 양의 pH 완충제를 함유하는 제형 7 및 8에서 약간 더 높은 겉보기 투과 계수(apparent permeation coefficient)(Papp)가 관찰되었다. 벤잘코늄 클로라이드 또는 수크로스 모노라우레이트의 경우 상응하는 흡수 향상이 관찰되지 않았다.

[0239] 실시예 4

[0240] 날록손-함유 조성물 B

[0241] 실시예 1에 기재된 일반적인 절차를 이용하여 α-D-락토스 모노하이드레이트(5.026 g; DFE Pharma 독일), 수크로스 모노라우레이트 D-1216(0.062 g; Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, 일본)과 함께, 날록손 HCl 디하이드레이트(1.199 g)로부터 분무-건조된 조성물을 제조하였다.

[0242] 조성물 B는 4 mg의 단일 용량의 날록손을 포함하였다(HCl 염으로서 계산됨).

[0243] 장치를 사용하기 전에 열-밀봉된 알루미늄 파우치(Protective Packaging, 영국)에 두었다.

[0244] Malvern Mastersizer 2000(Malvern Panalytical Ltd, 영국)을 사용하여 기하학적 입자 크기 분포(particle size distribution; PSD)를 측정하였고 고속 스크리닝 임팩터(fast screening impactor; FSI, Copley Scientific, 영국)를 사용하여 공기역학적 입자 크기 분포(aerodynamic particle size distribution; aPSD)를 측정하였다. PSD: d10 = 15 μm 및 d90 = 55 μm; aPSD < 5 μm = 0%.

[0245] PSD 측정을 위한 일반적인 방법: 80 mg 내지 100 mg의 샘플을 5 mL의 실리콘 오일에 분산시키고 20초 내지 30초 동안의 초음파처리 전에 잘 혼합하였다. Malvern Mastersizer 2000(Malvern Panalytical Ltd., 영국)을 사용하여 용액에 대하여 세 가지 측정을 수행하였다.

[0246] aPSD 측정을 위한 일반적인 방법: 로딩된 장치를 적합한 어댑터, 팽창 벌브(expansion bulb) 및 10 미크론 인서트(insert)가 장착된(fitted) 고속 스크리닝 임팩터(FSI, Copley Scientific, 영국)에서 작동시켰다. 유량을 30 ± 0.5 L/분으로 조정하였다. 결과는 필터 단계(< 5 μm)에서 회수되는 미세 입자 질량(fine particle mass; FPM)의 %로서 보고되었다.

[0247] 실시예 5

[0248] 날록손-함유 조성물 A, C 및 D

[0249] 상기 실시예 4에 기재된 바와 같은 것과 동일한 일반적인 절차를 따라 하기 표 5에 따른 조성물을 갖는, 3개의 추가 분무-건조된 분말을 제조하였다.

표 5

날록손-함유 조성물 A	
성분	배치당 양 (g)
날록손 HCl 디하이드레이트	1.199
α-D-락토스 모노하이드레이트	5.088
관주수	56.580
총	62.867
날록손-함유 조성물 C	
성분	배치당 양 (g)
날록손 HCl 디하이드레이트	1.199
α-D-락토스 모노하이드레이트	4.469
Kollidon 30 (BASF, 독일)	0.619
관주수	56.580
총	62.867
날록손-함유 조성물 D	
성분	배치당 양 (g)
날록손 HCl 디하이드레이트	2.398
α-D-락토스 모노하이드레이트	3.889
관주수	56.580
총	62.867

[0250]

[0251] 조성물 A 및 C는 4 mg의 단일 용량의 날록손을 포함하고, 조성물 D는 8 mg의 단일 용량의 날록손을 포함하였다(각각 HCl 염으로서 계산됨). PSD 및 aPSD는 상기 실시예 4의 일반적인 방법을 사용하여 분석되었다(결과는 하기 표 6 참조).

표 6

조성물	A	C	D
d10 (μm)	15	17	17
d90 (μm)	44	57	58
% < 5 μm	0	0	0

[0252]

[0253] 실시예 6

[0254] 비내-투여된 날록손 - 약동학적 연구(건강한 자원자)

[0255] I상 임상 연구를 수행하여 참조 상용 제품 NARCAN® 경비 스프레이('Ref'; 날록손 하이드로클로라이드 액체 경비 스프레이, 4 mg; Adapt Pharma, Inc., Radnor, PA, 미국)와 대하여 네 가지 임상시험용(investigational) 날록손 경비 분말 제형(상기 실시예 4 및 5에 기재된 바와 같이 수득됨)의 생체이용률을 결정하였다.

[0256] 이 연구는 건강한 대상체에서의 단일-중심(single-centre), 개방 표지(open label), 무작위 배정, 단일 용량 5-치료 교차(treatment crossover), 상대적 생체이용률 연구였다. 각 대상체는 4개의 날록손-함유 분말(조성물 A 내지 D) 각각 뿐만 아니라 Ref를 사전-설정된 무작위 배정 일정에 따라 최소 24시간의 휴약 시간으로 분리하여 순서대로 투여받았다.

[0257] 임상시험용 의약품(investigational medicinal product; IMP) 또는 Ref(사용되는 경우)의 제 1 용량을 투여하기 직전에 대상체를 무작위 배정하였다. 컴퓨터-생성 무작위 배정 일정을 사용하여 2명의 대상체가 각각의 치료 순서를 받도록 대상체 수를 10개의 치료 순서(treatment sequence) 중 1개에 (편향되지 않은 Williams 설계에 따라) 할당하였다.

[0258] 투여 28일 전까지 연구에 포함되도록 48명의 대상체를 스크리닝 하였다. 21명의 적격한 대상체(체질량 지수가

18.0 kg/m^2 내지 32.0 kg/m^{2}인 18세 내지 55세의 건강한 남성 및 비임신, 비수유(non-lactating)의 여성 대상체)를 IMP 투여(제-1일) 전 저녁에 임상 유닛(clinical unit)에 입원시켰고 이들은 최종 투여 후(5가지 치료를 모두 받은 후) 24시간이 되어 퇴원할 때까지 현장에 남아 있었다.

[0259] 대상체들은 제1일, 제2일, 제3일, 제4일 및 제5일 아침에 IMP 또는 Ref를 투여받았으며, 수송 필요조건(logistical requirement)에 따라 대상체 사이에 적절한 간격(약 10분)이 주어졌다. 제1일에 좌측 콧구멍부터 시작하여, 투여일마다 다른 콧구멍에 IMP를 투여하였다. 최종 용량 3일 내지 5일 후에 후속 전화 통화가 이루어 대상체의 지속적인 복리(wellbeing)를 보장하였다.

[0260] 등록된 21명의 대상체 모두 IMP를 투여받았다. 분석 목적을 위해, 21명의 대상체 모두를 안전성 모집단, 안전성 분석 데이터세트 및 PK 모집단에 포함시켰다. 1개의 프로파일은 투여 실패로 인해 PK 분석 데이터세트로부터 배제되어, 20명의 대상체가 연구를 완료하여 PK 분석 데이터세트에 포함되었다.

[0261] 비구획(non-compartmental) 분석 방법을 사용하여 날록손의 혈장 농도를 분석하여 하기에 제시된 표준 PK 매개변수의 추정치를 수득하였다:

매개변수	정의
AUC(0-t)	0시간부터 마지막 측정가능 농도까지의 곡선 아래 면적
AUC(0-inf)	0시간부터 무한대까지 외삽된 곡선 아래 면적
AUCextrap	마지막 측정가능 농도를 넘어 외삽된 AUC(0-inf)의 백분율
Cmax	최대 관찰 농도
Tlag	첫 번째 측정가능 농도까지의 시간
Tmax	최대 관찰 농도의 시간
Lambda-z	겉보기 제거 단계의 기울기
T1/2	겉보기 제거 반감기
AUC(0-4 min)	투여 후 0시간부터 4분(0.067시간)까지의 곡선 아래 면적
AUC(0-10 min)	투여 후 0시간부터 10분(0.17시간)까지의 곡선 아래 면적
AUC(0-30 min)	투여 후 0시간부터 30분(0.5시간)까지의 곡선 아래 면적

[0262]

[0263] 안전성 매개변수의 평가는 이상 반응(adverse event; AE), 비내 내약성(intranasal tolerability), 실험실 평가, 활력 징후(vital sign), 심전도(electrocardiogram; ECG) 및 신체 검사 결과의 분석을 포함하였다.

[0264] SAS Software procedure PROC MIXED를 사용하여 로그-변환 노출 매개변수(AUC 및 Cmax)를 표준 방법과 비교하여 상대적 생체이용률을 평가하였다. 각 매개변수에 대해 단일 혼합 효과 모델을 피팅하여 관심 대상인 모든 치료 비교에 대한 기하학적 평균 비율(geometric mean ratio; GMR) 및 상응하는 신뢰 구간(confidence interval; CI)의 추정치를 수득하였다. 모델은 실제 받은 치료, 연구 날짜(즉, 기간) 및 고정 효과로 피팅된 계획된 순서 및 무작위 효과로 피팅된 순서 내의 대상체에 대한 항을 포함하였다. 결과는 선형 스케일로 역-변환되어 제공되었다. 하기 비교가 관심 대상이었다:

[0265] · Ref와 비교한 상대적 생체이용률: AUC(0-t), AUC(0-inf) 및 Cmax에 대한 IMP:Ref GMR을 결정하였다.

[0266] · Ref와 비교한 조기 노출: AUC(0 0-4 min), AUC(0-10 min) 및 AUC(0-30 min)에 대한 IMP:Ref GMR을 결정하였다.

[0267] · IMD 제형의 용량 비례성(dose proportionality): AUC(0-t), AUC(0-inf) 및 Cmax에 대한 8 mg:4 mg GMR을 결정하여 용량을 정규화하였다.

[0268] *결과*

[0269] 치료에 따른, 산술 평균 날록손 혈장 농도 대 시간(선형 스케일)은 도 10 및 도 11(각각, 최초 5시간 및 투여

후 최초 1시간)에 도시되어 있고 하기 표 7에 기재되어 있다. 치료에 따른, 기하학적 평균 날록손 혈장 농도 대 시간(반대수(semi log) 스케일)은 하기 표 7에 기재되어 있다.

표 7

조성물	A	B	C	D	Ref
N	19	20	20	20	20
AUC(0-t) (ng.h/mL)[a]	10.7 (24.8)	14.7 (18.5)	10.9 (27.6)	16.9 (35.9)	7.99 (44.1)
AUC(0-inf) (ng.h/mL)[a]	10.8 (25.3) [n=18]	14.8 (18.6)	11.1 (28.7) [n=18]	17.1 (35.9) [n=18]	8.06 (44.6) [n=19]
AUCextrap (%)[a]	0.955 (50.5) [n=18]	0.688 (43.9)	1.254 (79.7) [n=18]	0.865 (106.0) [n=18]	1.240 (58.0) [n=19]
Cmax (ng/mL)[a]	8.43 (44.2)	15.6 (46.5)	8.94 (35.4)	12.1 (45.4)	5.67 (55.8)
Tlag (h)[b]	0.000 (0.00-0.033)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.034)	0.000 (0.00-0.034)	0.000 (0.00-0.035)
Tmax (h)[b]	0.3333 (0.108-0.667)	0.2500 (0.117-0.500)	0.2500 (0.118-0.500)	0.3333 (0.167-0.667)	0.3333 (0.117-0.502)
Lambda-z (1/h)[c]	0.59019 (20.9) [n=18]	0.57066 (20.6)	0.53326 (31.7) [n=18]	0.50483 (20.0) [n=18]	0.52148 (24.7) [n=19]
T1/2 (h)[c]	1.243 (30.0) [n=18]	1.269 (22.8)	1.471 (43.6) [n=18]	1.425 (20.0) [n=18]	1.404 (23.2) [n=19]

[0270]

[0271] N: 데이터세트의 대상체 수; n: 관찰한 대상체의 수.

[0272] [a]기하학적 평균(기하학적 CV%); [b]중앙값(범위); [c]산술 평균(산술 CV%)

[0273] 상대적 생체이용률(GMR, 90% CI) 분석은 하기 표 8에 나타나 있다.

표 8

비교	AUC(0-t) (%)	AUC(0-inf) (%)	Cmax (%)
A:Ref	136.23 (122.64,151.33)	135.47 (121.33,151.26)	149.56 (125.75,177.87)
B:Ref	184.47 (166.36,204.55)	183.89 (165.28,204.60)	274.68 (231.63,325.74)
C:Ref	136.37 (122.99,151.22)	136.91 (122.58,152.92)	157.57 (132.88,186.86)
D:Ref	211.37 (190.62,234.38)	213.61 (191.25,238.58)	213.07 (179.68,252.67)

[0274]

[0275] 모든 IMP는 Ref보다 날록손의 전체 및 피크 혈장 노출이 유의적으로 더 높게 나타났다. 조성물 B는 평균적으로 Ref보다 대략 84% 더 높은 AUC 및 175% 더 높은 Cmax와 함께, 4 mg 제형의 최고 상대적 생체이용률을 나타냈다(제형 D가 8 mg 날록손 하이드로클로라이드를 포함하였고, 이는 다른 제형의 양의 2배임을 주목함). IMP, A, B, C 및 D는 또한 Ref보다 전체 및 피크 노출 매개변수에서 더 낮은 환자간 변동성(CV)을 나타냈다(표 7 참조).

[0276] 하기 표 9 및 표 10은 절대적(표 9) 및 상대적(표 10) 기준, 치료에 따른 날록손 부분 AUC(기하학적 평균; 기하학적 CV%로서)의 기술 통계(descriptive statistic)를 나타낸다.

표 9

[0277]

조성물	A	B	C	D	Ref
AUC(0-4 min) (ng.h/mL)[a]	0.0412 (149.1)	0.0895 (175.4)	0.0469 (159.6)	0.0543 (262.7)	0.0238 (186.5)
AUC(0-10 min) (ng.h/mL)[a]	0.450 (90.7)	0.991 (87.8)	0.479 (90.2)	0.550 (104.9)	0.267 (103.7)
AUC(0-30 min) (ng.h/mL)[a]	2.70 (46.1)	4.82 (42.9)	2.89 (43.6)	3.86 (52.3)	1.88 (60.8)

표 10

[0278]

조성물	AUC(0-4 min) (%)	AUC(0-10 min) (%)	AUC(0-30 min) (%)	AUC(0-t) (%)
A:Ref	174.56 (109.45,278.41)	167.04 (122.05,228.59)	144.29 (120.63,172.59)	136.23 (122.64,151.33)
B:Ref	376.43 (237.87,595.70)	370.69 (272.29,504.64)	256.89 (215.41,306.36)	184.47 (166.36,204.55)
C:Ref	197.03 (124.51,311.80)	179.25 (131.67,244.03)	153.80 (128.96,183.41)	136.37 (122.99,151.22)
D:Ref	228.33 (144.28,361.33)	205.89 (151.24,280.30)	205.54 (172.35,245.12)	211.37 (190.62,234.38)

[0279] 모든 IMP는 투여 후 최초 4분, 10분 및 30분 동안 Ref보다 상당히 더 높은 날록손의 혈장 노출을 나타냈다. 조성물 B의 경우, 조기 부분 AUC GMR은 이 IMP에 대한 상응하는 AUC(0-t) GMR보다 훨씬 높았으며, 이는 Ref보다 이 제형으로부터의 더 높은 초기 흡수율을 나타낸다.

[0280] 용량 정규화된 GMR로서의 IMP의 용량 비례성 분석(90% CI; 8 mg:4 mg; D:A)은 하기 표 11에 나타나 있다.

표 11

[0281]

비교	AUC(0-t) (%)	AUC(0-inf) (%)	Cmax (%)
D:A	77.58 (69.84, 86.17)	78.84 (70.46, 88.21)	71.23 (59.90, 84.72)

[0282] AUC(0-t), AUC(0-inf) 및 Cmax에 대한 D:A GMR의 스케일 포인트(scaled point) 추정치의 경우, 90% CI는 전적으로 100% 미만이다.

[0283] 모든 IMP는 Ref보다 상당히 더 높은 날록손 노출을 나타냈다. 조성물 A, B, C 및 D는 평균적으로, 각각, 50%, 175%, 58% 및 113% 더 높은 피크 노출(Cmax)과 함께(조성물 D가 8 mg 날록손 하이드로클로라이드를 함유하였고, 이는 다른 조성물의 양의 두 배임을 다시 주목함), Ref에 비해, 각각, 약 36%, 84%, 37% 및 112% 더 높은 전체 노출을 나타냈다.

[0284] 전체 노출 매개변수 AUC(0-t), AUC(0-inf) 및 Cmax에서 대상체간 변동성은 Ref와 비교하여 조성물 A, B, C 및 D 투여 후 더 낮았다.

[0285] 도 10 및, 보다 명확하게 도 11로부터 명확하게 관찰할 수 있는 바와 같이, 0.250시간 내지 0.333시간의 중앙 Tmax 값과 함께, 모든 제형의 빠른 흡수가 관찰되었다. 모든 IMP로부터의 조기 노출(AUC(0-4 min), AUC(0-10 min) 및 AUC(0-30 min)의 측면에서)은 Ref의 그것보다 더 높았다. 투여 후 최초 10분 동안 Ref보다 >270% 더 높은 노출을 나타내는 포인트 추정치와 함께, 조성물 B로부터 흡수가 가장 빨랐다. 이는 앞서 기재된 모든 이유

로 인해, 놀랍고 완전히 예기치 못한 결과이다.

[0286] 날록손의 제거는 1.243시간 내지 1.471시간의 산술 평균 말단 T1/2 값으로, 모든 제형 간에 유사하였다.

[0287] 모든 용량에서 날록손 경비 분말의 경비 투여는 시험 조건 하에서 안전하고 내약성이 우수한 것으로 간주되었다.

[0288] 대상체 참여 중지(withdrawal)로 이어지는 SAE, 심각한 AE 또는 AE는 이 연구에서 보고된 바 없었고, AE 프로파일은 건강한 대상체에서 참조 경비 스프레이에 대한 이전 연구와 유사하였다. 가장 흔하게 보고된 AE는 비염, 두통 및 현기증이었다. 모든 AE는 중증도가 경미하였으며, 전반적으로, IMP의 안전성 프로파일은 건강한 대상체에 대한 날록손 HCl의 이전 경험과 잘 상응하였으며 임의의 안전성 문제를 제기하는 결과는 존재하지 않았다.

[0289] 실시예 7

[0290] 덱스트린을 함유하는 분무-건조된 분말의 물리적 안정성

[0291] 상기 실시예 1에 기재된 바와 같은 일반적인 절차를 이용하여 하기 조성을 갖는 2개의 제형을 제조하였다(백분율은 총 조성물의 중량 기준임):

[0292] *조성물 X*

[0293] 날록손 HCl(35%), 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(Cavasol W7, HP Pharma, Wacker, 독일; 53%), 락토스(Merck, 독일; 10%) 및 Tween 20(Croda Nordica AB, 스웨덴; 1%)

[0294] *조성물 Y*

[0295] 날록손 HCl(17%), 말토덱스트린(Glucidex IT 12 DE, Roquette, 프랑스; 72%), 락토스(10%), 수크로스 모노라우레이트(1%).

[0296] 상기 실시예 2에 기재된 것과 유사한 실험을 설정하여 상이한 RH 값에서 조성물 X 및 Y의 물리적 안정성을 Tg 값으로서 측정하였다. 그 결과는 하기 표 12에 나타나 있다.

표 12

[0297]

조성물	RH (%)	Tg (℃)
X	건조	152
	11	128 / 97
	22	108 / 78
	33	96 / -
	43	81 / 52
Y	건조	158 / -
	11	156 / 97
	22	142 / 85
	33	128 / 70
	43	107 / 51

[0298] 두 덱스트린 모두 담체 물질로서 락토스만을 포함하는 조성물과 비교하여 Tg를 증가시켰으며, 이는 80℃에서 24시간 내지 72시간 보관 후에도 허용가능한 방출 용량을 촉진하였다. 표 10에 제공된 다중 Tg 값은 관련 조성물이 완전히 균일하지 않고, 오히려 저분자량 화합물의 영역과 분리된 더 높은 분자량의 폴리사카라이드 농도가 증가된 영역을 나타냈다.

[0299] 후속-수행된 용출 테스트 또한 고농도의 말토덱스트린이 날록손의 용출에 영향을 미치지 않았음을 나타냈다.

[0300] 실시예 8

[0301] 덱스트린을 함유하는 분무-건조된 분말의 화학적 안정성

[0302] 덱스트린 및 락토스/덱스트린 혼합물의 효과로서 날록손의 화학적 안정성을 조사하기 위해, 상기 실시예 1에 기재된 바와 같은 일반적인 절차를 사용하여 샘플을 제조하였다. 조성물(백분율은 총 조성물의 중량 기준임)은 표 13에 제공되어 있다.

[0303] 불순물의 양이 관련 물질의 백분율(%RS)로서 표시되는, 40℃/75% RH에서의 3개월 및 6개월 후 날록손의 화학적

안정성은 하기 표 13에 상이한 조성물에 대해 요약되어 있다. 모든 초기 %RS 값은 0.1% 미만이었다.

표 13

조성물	3M	6M
날록손 HCl (17%) 락토스 (83%)	0.38 (0.10)	0.07 (0.04)
날록손 HCl (17%) 락토스 (82%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.34 (0.09)	0.19 (0.06)
날록손 HCl (17%) 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱트스린 (82%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.75 (0.62)	3.40 (3.40)
날록손 HCl (17%) 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱트스린 (58%) 락토스 (24%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.09 (0.06)	0.24 (0.21)
날록손 HCl (35%) 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱트스린 (64%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.45 (0.42)	3.05 (3.05)
날록손 HCl (35%) 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱트스린 (45%) 락토스 (19%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.12 (0.09)	0.71 (0.68)
날록손 HCl (17%) 말토덱스트린 12DE (82%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.39 (0.24)	0.29 (0.29)
날록손 HCl (17%) 말토덱스트린 12DE (63%) 락토스 (19%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.12 (0.05)	0.05 (0.05)
날록손 HCl (35%) 말토덱스트린 12DE (64%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.29 (0.29)	0.28 (0.28)
날록손 HCl (35%) 말토덱스트린 12DE (45%) 락토스 (19%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.13 (0.10)	0.11 (0.08)

[0304]

[0305] 표 13에서 괄호 안의 수치는 날록손(이량체)과 관련하여 기록된 불순물인 불순물 E(Imp E)에 대해 측정된 값을 뺀 %RS이다. 이 연구에서, Imp E는 분석 전 샘플 제조 동안 형성되는 것으로 보이며, 이는 통제되지 않은 방식으로 총 %RS 값에 영향을 미치고 사소한 열화 경향의 검출을 방지한다.

[0306] 표 13을 통해 텍스트린은 예기치 않게 날록손의 분해를 유도하나, 락토스를 첨가하면 이러한 효과가 완화된다는 것이 분명하다.

[0307] 실시예 9

[0308] 날메펜-함유 조성물 E, F 및 G

[0309] 본질적으로 상기 실시예 1 및/또는 실시예 4에 기재된 것과 동일한 일반적인 절차를 따라 하기 표 14에 따른 조성물을 갖는, 3개의 날메펜-함유 분무-건조된 분말을 제조하였다. 이 실시예와 다음 실시예에서, 날메펜은 미국 Mallinckrodt Inc.로부터 공급되었다.

표 14

날메펜-함유 조성물 E	
성분	배치당 양 (g)
날메펜 HCl	3.106
α-D-락토스 모노하이드레이트	18.162
수크로스 모노라우레이트	0.206
관주수	193.257
총	214.731
날메펜-함유 조성물 F	
성분	배치당 양 (g)
날메펜 HCl	3.004
α-D-락토스 모노하이드레이트	4.188
말토덱스트린 12DE	12.713
수크로스 모노라우레이트	0.199
관주수	178.852
총	198.956
날메펜-함유 조성물 G	
성분	배치당 양 (g)
날메펜 HCl	3.284
α-D-락토스 모노하이드레이트	9.158
말토덱스트린 12DE	31.298
수크로스 모노라우레이트	0.218
관주수	395.620
총	439.578

[0310]

[0311] 조성물 E 및 F는 3 mg의 단일 용량의 날메펜을 포함하였고, 조성물 G는 3 mg의 단일 용량의 날메펜을 포함하였으나, 이는 절반 농도 및 이중 충전 중량(각각 유리 염기로서 계산됨)에서였다. 상기 실시예 4의 일반적인 방법을 사용하여 PSD 및 aPSD를 분석하였다(결과는 하기 표 15 참조).

표 15

조성물	E	F	G
d10 (μm)	18	20	19
d90 (μm)	51	66	65
% <5 μm	0	0	0

[0312]

[0313] 상기 실시예 2에 기재된 방법을 사용하여, 모든 조성물은 주변 조건에서 약 60℃에서 유리 전이를 나타냈다. 그러나, 조성물 E는 말토덱스트린-함유 조성물 F 및 G에서 관찰할 수 없었던, 100℃ 바로 초과에서 큰 결정화 이벤트(event)를 생성하였다. 또한, 조성물 E는 60% RH의 실온에서 결정화를 거쳤으며, 이는 조성물 F 및 G에서는 관찰되지 않았다.

[0314] 실시예 10

[0315] 날메펜을 함유하는 분무-건조된 분말의 화학적 안정성

[0316] 본질적으로 상기 실시예 1 및/또는 실시예 4에 기재된 일반적인 절차를 사용하여 샘플을 제조하였다. 조성물(백분율은 총 조성물의 중량 기준임)은 하기 표 16에 제공되어 있다.

[0317] 불순물의 양이 관련 물질의 백분율(%RS)로서 표시되는, 40℃/75% RH에서의 3개월 및 6개월 날메펜의 화학적 안정성은 하기 표 16에 상이한 조성물에 대해 요약되어 있다. 모든 초기 %RS 값은 0.1% 미만이었다.

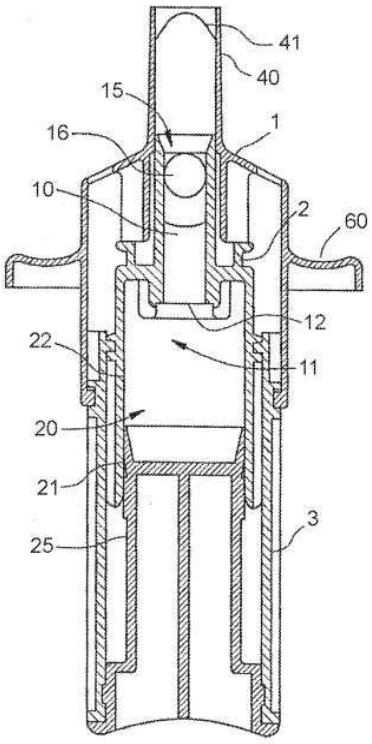
표 16

조성물	3M	6M
날메펜 HCl (15%, 0.45 g) 락토스 (84%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.14	0.05
날메펜 HCl (15%, 0.45 g) 말토덱스트린 12DE (64%) 락토스 (20%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.10	0.00
날메펜 HCl (15%, 0.45 g) 말토덱스트린 12DE (74%) 락토스 (10%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.11	0.07
날메펜 HCl (7.5%, 0.225 g) 말토덱스트린 12DE (71,5%) 락토스 (20%) 수크로스 모노라우레이트 (1%)	0.16	0.00

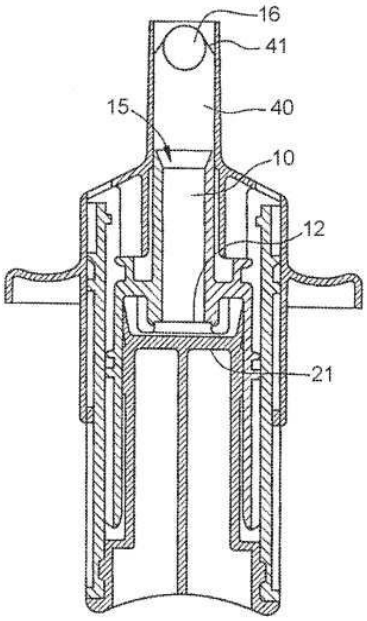
[0318]

도면

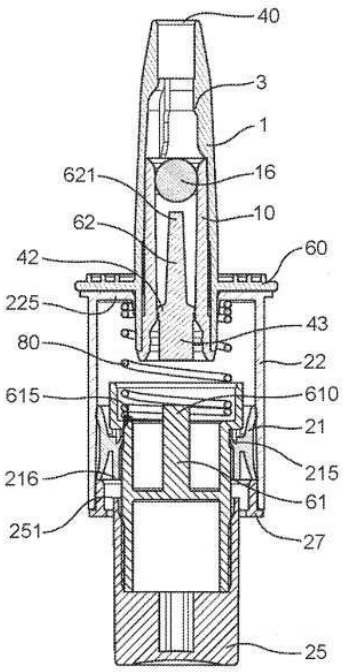
도면1



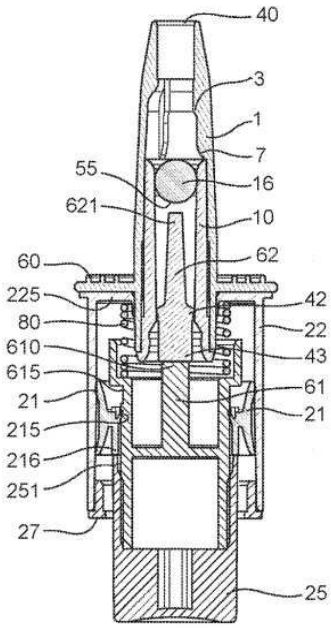
도면2


16
41
15
40
10
12
21

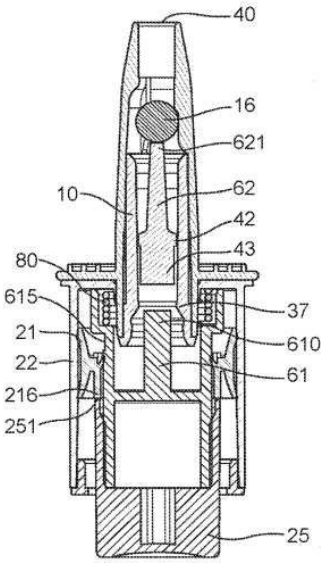
도면3


40
3
1
621
16
62
10
42
60
225
43
80
22
615
610
21
216
215
61
251
27
25

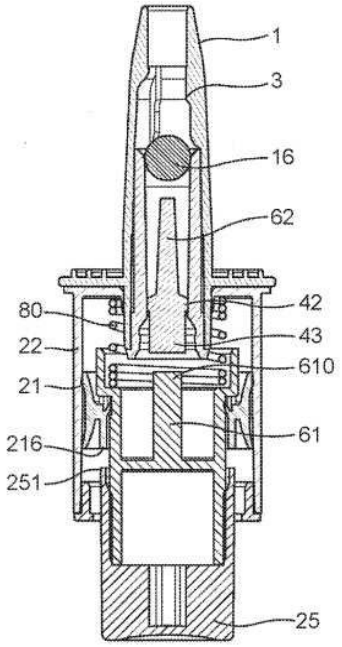
도면4


40
3
1
7
55
16
621
10
60
62
225
42
80
22
610
43
615
61
21
21
215
216
251
27
25

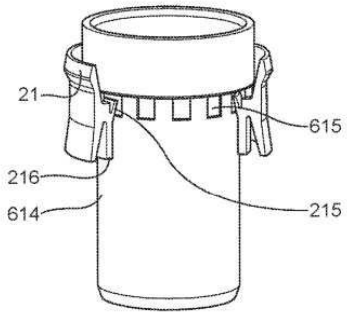
도면5


40
16
621
10
62
42
43
80
615
37
21
610
22
61
216
251
25

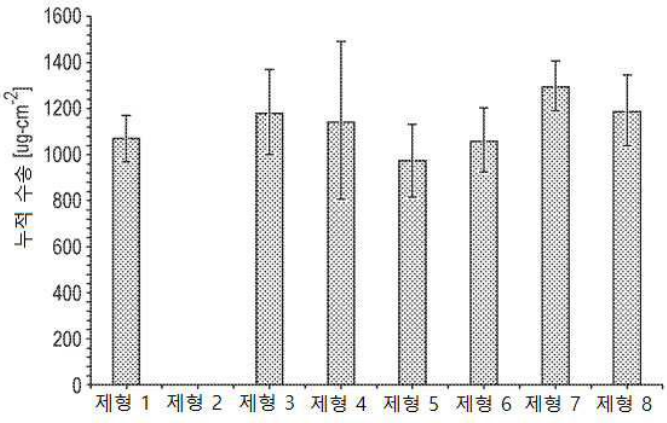
도면6


1
3
16
62
80
42
22
43
610
21
61
216
251
25

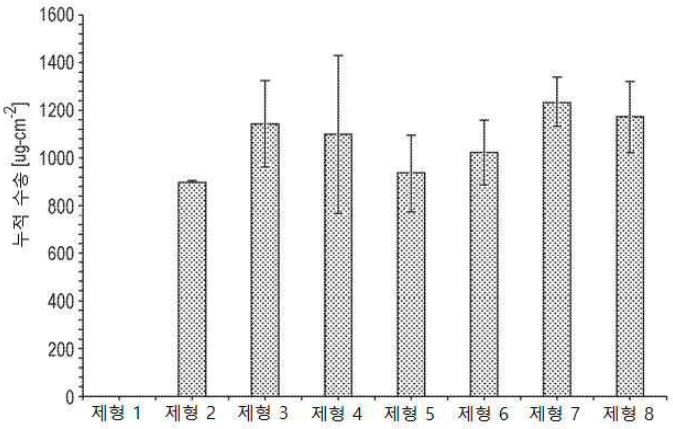
도면7


21
615
216
614
215

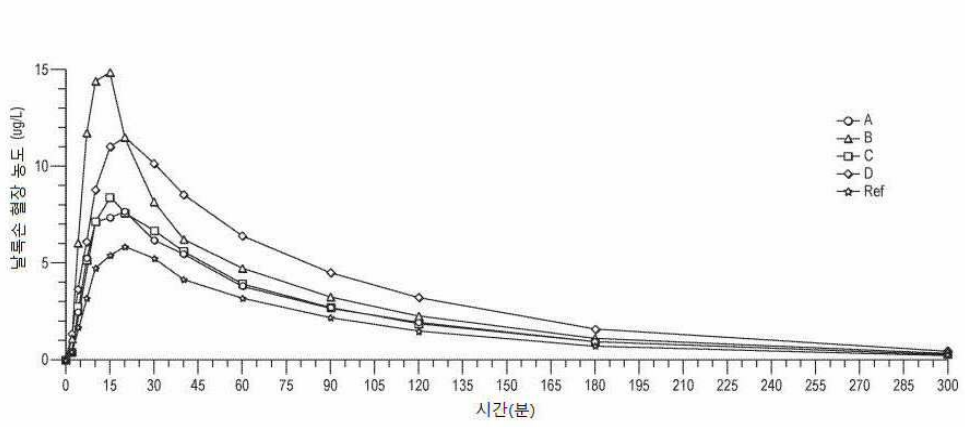
도면8


누적 수송 [ug-cm-2]
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
제형 1
제형 2
제형 3
제형 4
제형 5
제형 6
제형 7
제형 8

도면9



도면10



도면11

