



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0089623
(43) 공개일자 2012년08월13일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
 A61K 9/08 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7001218
 (22) 출원일자(국제) 2010년05월25일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년01월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/036015
 (87) 국제공개번호 WO 2011/008347
 국제공개일자 2011년01월20일
 (30) 우선권주장
 12/570,912 2009년09월30일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 컴버랜드 파마슈티컬즈 인코포레이티드
 미국 테네시 37203 나쉬빌 스위트 950 웨스트 엔드 아베뉴 2525
 (72) 발명자
 파브리브 레오
 미국 노스캐롤라이나주 27519 케리 윌콧 웨이 707
 락 에미 덕스
 미국 테네시주 37211 네쉬빌 로마 코트 401
 (74) 대리인
 특허법인 천지</p> |
|---|--|

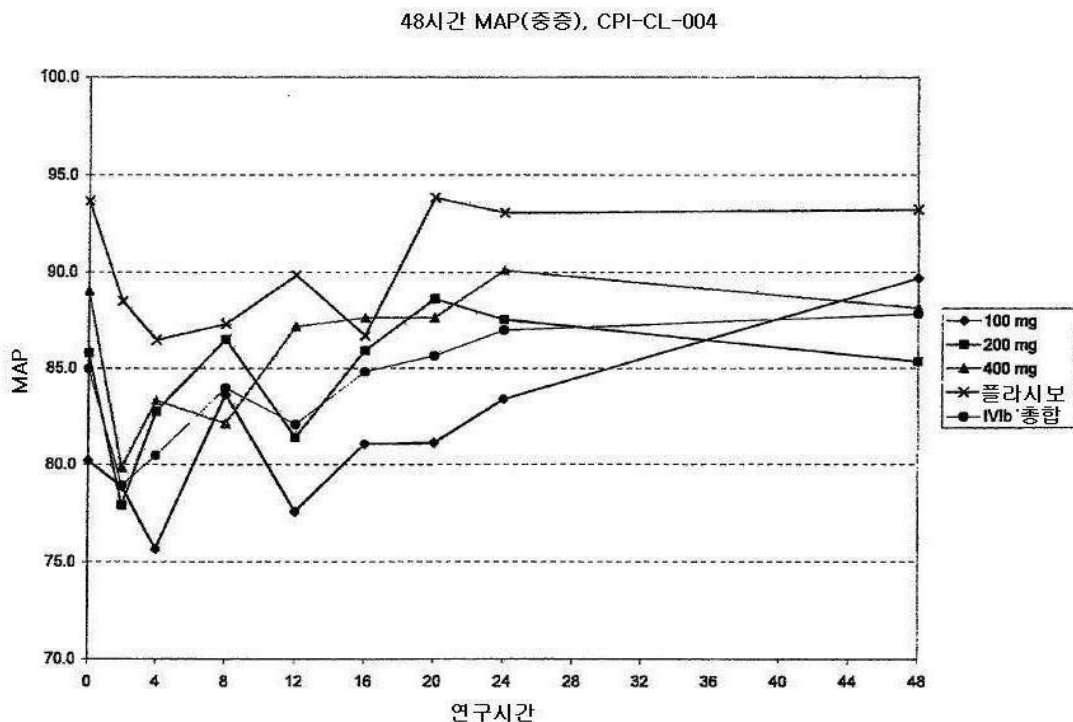
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 정맥내 투여용 이부프로펜을 이용한 환자의 치료

(57) 요약

치료를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법으로, 상기 방법은 중증 환자에게 이부프로펜을 포함하는 정맥내 투여용 약제학적 조성물을 상기 환자에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하며, 투여 간격 동안에 상기 환자들의 평균 동맥압에 대해 평균 동맥압에서의 증가 또는 통계학적으로 유의미한 증가가 없는 효과를 포함하는 임상적으로 관련된 효과를 제공한다.

대표도



(30) 우선권주장

12/646,499	2009년12월23일	미국(US)
12/699,595	2010년02월03일	미국(US)
61/225,778	2009년07월15일	미국(US)
61/230,324	2009년07월31일	미국(US)
61/230,342	2009년07월31일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 인간 환자들에서의 통증, 염증, 및 열로부터 선택되는 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법으로, 상기 방법은 인간 환자들에게 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 통증, 염증, 및 열로 이루어진 군으로부터 선택되는 상기 환자들에서의 적어도 하나의 병태를 치료하는데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자들의 평균 동맥압이 투여 간격 동안에 상기 이부프로펜 투여량의 정맥내 투여 전에 측정된 기준선 수준에서 증가하지 않은 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 이부프로펜을 약 4 내지 약 6시간의 투여 간격으로 약 100mg 내지 약 800mg의 투여량으로 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 환자들은 중증이며, 약 $20.8\mu\text{g/ml}$ 내지 약 $75\mu\text{g/ml}$ 의 평균 C_{max} 를 얻도록 상기 이부프로펜을 4 내지 6시간마다 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

약 $36.8\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 내지 약 $117.5\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 의 평균 AUC를 얻도록 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 4 내지 6시간마다 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 상기 중증 환자들에게 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 아르기닌과 이부프로펜의 수용액인 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 아르기닌 대 이부프로펜의 몰비가 1:1 이하, 0.99:1 이하, 0.98:1 이하, 0.97:1 이하, 0.96:1 이하, 0.95:1 이하, 0.94:1 이하, 0.93:1 이하, 0.92:1 이하, 0.91:1 이하, 0.90:1 이하, 0.60:1 이하로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 7

인간 환자들에게 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 상기 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 환자들에게 평균 동맥압에서의 통계학적으로 유의미한 증가를 제공하지 않는, 인간 환자들을 치료하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 인간 환자들은 중증이며, 비중증 환자군에 투여했을 때 실질적으로 동등한 C_{max} 및 AUC를 제공하는 정맥내 투여용 이부프로펜 투여량의 약 두 배의 투여량으로 상기 환자들에게 정맥내 투여용 이부프로펜을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 중증 환자들에게 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 400mg이고, $25.7\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 약 80% 내지 약 125% 범위 내의 평균 C_{max} 를 제공하는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 중증 환자들에게 투여된 정맥투여용 이부프로펜의 투여량이 400mg이고, $45.9\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 의 약 80% 내지 약 125% 범위 내의 평균 $(\text{AUC})_{0-4}$ 를 제공하는 방법.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 중증 환자들에게 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 800mg이고, $60\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 약 80% 내지 약 125% 범위 내의 평균 C_{max} 를 제공하는 방법.

청구항 12

제8항에 있어서,

상기 중증 환자들에게 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 800mg이고, $94\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 의 약 80% 내지 약 125% 범위 내의 평균 $(\text{AUC})_{0-4}$ 를 제공하는 방법.

청구항 13

제7항에 있어서,

상기 환자들에게 투여된 투여량이 100 내지 1600mg인 방법.

청구항 14

제7항에 있어서,

상기 제1투여요법에서 투여된 이부프로펜의 투여량이 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 800mg, 1000mg, 1200mg, 1400mg, 1600mg, 2400mg, 및 3200mg으로부터 선택되는 방법.

청구항 15

제7항에 있어서,

상기 제1투여요법에서 투여된 이부프로펜의 투여량이 100mg, 200mg, 400mg, 및 800mg으로부터 선택되는 방법.

청구항 16

제7항에 있어서,

상기 투여량의 이부프로펜을 상기 환자들에게 약 4시간 마다, 약 6시간 마다, 및 6시간 이상 마다로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 간격으로 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 17

제7항에 있어서,

상기 약제학적 조성물을 아르기닌과 이부프로펜의 수용액으로서 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 18

치료를 필요로 하는 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법으로, 상기 방법은 이부프로펜을 포함하는 정맥내 투여용 약제학적 조성물을 중증 환자들에게 (i) 약 $8.2\mu\text{g}/\text{ml} \pm$

6.3의 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 100mg의 투여량으로; 또는 (ii) 약 11.5 μ g/ml \pm 2.8의 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 200mg의 투여량으로; 또는 (iii) 약 25.7 μ g/ml \pm 8.3의 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 400mg의 투여량으로 또는 (iv) 60 μ g/ml의 80 내지 125%의 범위 내에서 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 800mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 이부프로펜의 투여량은 상기 환자들에게 평균 동맥압에서의 통계학적으로 유의미한 증가를 제공하지 않는 방법.

청구항 19

제5항에 있어서,

상기 중증 환자들은 혈압상승 보조; 기계적 인공호흡; 중환자실에서 치료를 받거나; 다량의 혈액제제를 투여받거나; 투석을 받고 있거나; 다중 항생제를 받고 있거나; 폐동맥 카테터 또는 동맥 혈압 카테터를 삽입하고 있거나; 그리고 상기 전술한 것 중 어느 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 처치를 받는 환자들인 방법.

청구항 20

제8항에 있어서,

상기 중증 환자들은 혈압상승 보조; 기계적 인공호흡; 중환자실에서 치료를 받거나; 다량의 혈액제제를 투여받거나; 투석을 받고 있거나; 다중 항생제를 받고 있거나; 폐동맥 카테터 또는 동맥 혈압 카테터를 삽입하고 있거나; 그리고 상기 전술한 것 중 어느 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 처치를 받는 환자들인 방법.

청구항 21

제18항에 있어서,

상기 중증 환자들은 혈압상승 보조; 기계적 인공호흡; 중환자실에서 치료를 받거나; 다량의 혈액제제를 투여받거나; 투석을 받고 있거나; 다중 항생제를 받고 있거나; 폐동맥 카테터 또는 동맥 혈압 카테터를 삽입하고 있거나; 그리고 상기 전술한 것 중 어느 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 처치를 받는 환자들인 방법.

청구항 22

심혈관 질환에 대해 증가된 위험도를 가진 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법으로, 상기 방법은 중증 환자들에게 투여량의 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 상기 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는데 유효한 양으로 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 상기 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량은 상기 환자들에게 평균 동맥압에서의 통계학적으로 유의미한 증가를 제공하지 않는 방법.

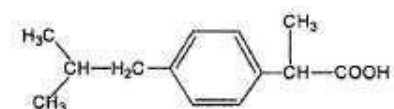
명세서

기술분야

[0001] 유효량의 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하여 중증 환자들을 치료하는 방법들을 제공한다.

배경기술

[0002] 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 국제 일반명 이부프로펜은, 항염증성 약으로 잘 알려져 있으며, 분자량이 206.28이고, 하기와 같은 화학 구조를 갖는다(Merck Index 12th ed., n4925, page 839):



[0003]

[0004] 1960년대에 처음으로 특허를 받은 이부프로펜은, 현재 일반 명칭으로 판매되고 있을 뿐만 아니라 모트린(Motrin®), 아드빌(Advil®)

), 및 누프린(Nuprin®

)의 상표명으로 통증, 염증 및 열 치료용으로 판매되고 있다. 미국 식품의약국은 최근 칼도로르(Caldolor®

)의 상품명으로 판매될 신규 제형의 정맥내 투여용 이부프로펜을 승인하였다.

- [0005] 이부프로펜은 두 개의 거울상 이성질체인 (R)-이부프로펜과 (S)-이부프로펜의 라세미 혼합물((RS)-이부프로펜)로서 용이하게 이용 가능하다. 상기 (S) 거울상 이성질체가 생물학적으로 활성형이지만 상기 (R) 거울상 이성질체가 생체 내에서 활성 (S)형으로 전환되기 때문에, 대부분의 제제들은 상기 라세미 혼합물을 포함한다. 간단히, 이하에서는 상기 용어 "이부프로펜"을 상기 (R) 거울상 이성질체, 상기 (S) 거울상 이성질체, 또는 상기 라세미체 중 어느 하나를 나타내는데 사용할 것이다.
- [0006] 이부프로펜은 아스피린 및 아세트아미노펜과 같은 다른 진통제들에 비해 많은 이점을 가지고 있으나, 물에 거의 용해되지 않는다. 따라서, 이부프로펜의 특정 제형, 특히 주사액을 개발하는데 어려움이 있었다. 몇몇 미국특허들이 이 문제를 다루었다.
- [0007] 예를 들면, 미국특허 제4,309,421호는 비경구 투여에 적합한 이부프로펜과 인지질의 수용성 복합체를 개시하고 있다. 미국특허 제4,859,704호 및 제4,861,797호는 액상 이부프로펜 제형을 제조하기 위한 이부프로펜의 알칼리 금속염의 합성을 개시하고 있다.
- [0008] 다른 미국특허들은 약제학적 활성 성분으로서 염기성 아미노산을 갖는 이부프로펜염을 제조한 후, 상기 염을 용해시켜 액상 제형을 제조하는 것으로 이 문제를 다루고 있다.
- [0009] 예를 들면, 미국특허 제5,200,558호는 주사액을 포함한 다양한 제형에서의, 아르기닌을 포함한 L 및 D 아미노산의 염으로서의 S (+) 이부프로펜의 증가된 진통 효과를 개시하고 있다. 미국특허 제4,279,926호는 프로피온산의 염기성 아미노산염의 통증 제거 및 염증성 병태의 치료를 위한 용도를 개시하고 있다. 유사하게, 미국특허 제5,463,117호는 염기성 아미노산을 이용한 이부프로펜 염의 제조를 개시하고 있다. 마지막으로, 미국특허 제6,005,005호는 이부프로펜과 아르기닌을 함유하는 경구 용도용 액체 조성물을 개시하고 있다.
- [0010] 미국등록특허 제6,727,286 B2호는 우선적으로 아르기닌과 이부프로펜의 수용액을 포함하며, 상기 아르기닌 대 이부프로펜의 몰비가 1:1미만인 약제학적 조성물, 및 그 제조방법을 개시하고 있다. 상기 특허는 또한 아르기닌과 이부프로펜의 수용액을 포함하며, 상기 아르기닌 대 이부프로펜의 몰비가 1:1 미만인 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 통증, 염증, 열 및/또는 이부프로펜에 의해 완화된 기타 병태들로부터 선택되는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 미국등록특허 제6,727,286 B2호의 전체 내용은 이로써 여기에 참조로 포함된다.
- [0011] 미국 식품의약국은 최근 컴버랜드 파카슈티컬 주식회사(Cumberland Pharmaceuticals Inc.)에 의해 칼도로르(Caldolor®
-)란 상품명으로 판매될 신규 제형의 정맥내 투여용 이부프로펜을 승인하였다. 칼도로르는 유효성분으로서 이부프로펜을 함유한다. 칼도로르의 라벨에 기재된 것처럼, "용액 1ml당 주사용수(Water for Injection, 미국약전(USP)) 중 100mg의 이부프로펜을 함유한다. 상기 제품은 또한 아르기닌:이부프로펜 0.92:1의 몰비에서 아르기닌 78mg/mL를 함유한다. 상기 용액의 pH는 약 7.4이다". 칼도로르는 멸균된 것이며, 오직 정맥내 투여용으로 만들어진 것이다.
- [0012] 칼도로르는 항염증, 진통 및 해열 효능을 갖는다. 따라서, 칼도로르는 통증 완화용으로, 그리고 오피오이드 진통제에 대한 보조약으로서 급성인 통증 완화용으로 성인에게 권고된다. 통증 치료를 위해 필요한 경우 칼도로르 400mg 내지 800mg을 6시간 마다 정맥내 투여한다. 칼도로르는 또한 해열용으로 성인에게 권고된다. 열 치료 위해 필요한 경우, 칼도로르 400mg을 정맥내 투여한 후, 4 내지 6시간 마다 400mg 또는 4시간 마다 100 내지 200mg 투여한다.
- [0013] 당업자들은 이부프로펜, 아스피린 및 아세트아미노펜(paracetamol)과 같은 비마약성 진통제의 사용이 독립적으로 혈압의 온건한 증가와 관련된다고 결론을 내렸다. 이부프로펜을 포함하는 NSAID는 새로운 고혈압 발병이나 또는 기존 고혈압의 악화를 야기할 수 있다. 고혈압 환자에 대해서는 이부프로펜을 포함하는 NSAID를 주의하여 사용해야 한다. NSAID 치료의 개시 및 치료요법의 진행 동안에 혈압을 엄격하게 모니터링해야 한다.
- [0014] 이 같은 종류의 약물처치가 아메리카 도처에서 널리 사용되기 때문에 이러한 결론은 공중보건에 있어서 중요한 의미를 갖는다. 고혈압은 심혈관 질환(예를 들면, 심근경색, 심부전, 뇌졸중, 동맥류) 및 신부전의 발생 증가와

관련된다. 미국 심장 협회는 이를 "침묵의 살인자"라고 부른다. 20세 이상의 7,200만 미국인이 고혈압을 가지고 있으며(약 성인 3명중 한 명), 이들 중 50,000명 이상이 매년 고혈압으로 죽는다. 고혈압을 가진 대부분의 사람들은 그들의 병태를 알지 못한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 본 발명의 목적은 치료를 필요로 하는 환자에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 목적은 비스테로이드성 항염증제(NSAID)를 이용하여 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 목적은 혈압의 증가를 야기하지 않는 방법으로 NSAID를 이용하여 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 (예를 들어, 평균동맥압 또는 "MAP"를 측정했을 때) 환자의 혈압 상승 없이 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법으로 NSAID를 이용하여 환자를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 목적은 심혈관 질환에 대해 증가된 위험성을 갖는 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0019] 이들 목적들과 다른 목적들은 본 발명에 의해 달성되며, 상기 발명은 부분적으로, 치료를 필요로 하는 환자에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 정맥내 투여용 NSAID(이부프로펜)을 상기 환자들에게 투여하는 것을 포함하며, 그 결과로 상기 환자들의 평균동맥압은 투여 간격 동안에 이부프로펜 투여량의 정맥내 투여 전에 측정된 기준선 수준에서 증가하지 않는다.
- [0020] 본 발명은 또한 부분적으로, 심혈관 질환에 대해 증가된 위험성을 가진 환자(들)에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택되는 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 환자(들)에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는데 유효한 양으로 투여량의 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 상기 환자(들)에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 상기 투여량의 정맥내 투여용 NSAID (이부프로펜)은 상기 환자(들)의 평균 동맥압에 대해 임상적으로 관련된 효과, 예를 들어 평균 동맥압에서의 증가 또는 통계학적으로 유의미한 증가가 없는 효과를 제공한다.
- [0021] 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 NSAID는 이부프로펜이며, 투여된 상기 투여량은 약 100mg 내지 약 1600mg이다. 일부 구현예들에서, 투여된 상기 이부프로펜의 투여량은 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 800mg, 1000mg, 1200mg, 1400mg, 1600mg, 2400mg, 및 3200mg으로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 투여된 상기 투여량은 100mg, 200mg, 400mg, 및 800mg로부터 선택된다.
- [0022] 상기 NSAID 가 이부프로펜인 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 약제학적 조성물은 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 4 내지 6시간 마다 투여된다
- [0023] 더 바람직한 구현예들에서, 상기 방법들은 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태가 만족스럽게 치료될 때까지 추가 투여량의 NSAID(이부프로펜)를 만성적으로 상기 환자(들)에게 정맥내 투여하는 것을 더 포함한다.
- [0024] 더 바람직한 구현예들에서, 상기 방법들은 NSAID의 정맥내 투여의 투여요법 동안에 규칙적으로 상기 환자(들)의 혈압을 측정하는 것을 더 포함한다.
- [0025] 어떤 구현예들에서, 상기 방법들은 상기 중증 환자에게 이부프로펜을 포함하는 정맥내 투여용 약제학적 조성물을 제1투여요법을 이용하여 투여하는 것을 포함하며, 상기 제1투여요법은 비중증 환자들에 대해 이부프로펜의 제2투여요법을 이용한 정맥내 투여용 약제학적 조성물의 투여로 산출된 제2약물동태학적 프로파일과 거의 동등한 중증 환자들에서의 제1약물동태학적 프로파일을 나타내며, 이것에 의해 상기 중증 환자들의 상기 적어도 하나의 병태를 치료한다.

- [0026] 어떤 구현예들에서, 상기 발명은 또한 부분적으로, 혈압상승 보조 및 기계적 인공호흡 중 적어도 하나를 받아야 하는 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 환자들에게 정맥내 투여용 NSAID(이부프로펜) 약제학적 조성물을 상기 환자들에 대해 바람직한 Cmax 및 AUC를 얻기에 충분한 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 중증 환자들에 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량은, 비중증 환자군에 투여되었을 때 실질적으로 동등한 Cmax 및 AUC를 제공하는 정맥내 투여용 이부프로펜 투여량의 약 두 배이며, 상기 투여량은 상기 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 감소시키며, 상기 환자(들)의 평균 동맥압에 대해 임상적으로 관련된 효과, 예를 들면 평균 동맥압에서의 증가 또는 통계학적으로 유의미한 증가가 없는 효과를 제공한다. 이 같은 구현예들에서, 상기 약제학적 조성물은 상기 환자들에서의 통증, 염증 및 열로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는데 유효한 양으로 약 4 내지 약 6시간의 투여 간격으로, 약 20.8 μ g/ml 내지 약 75 μ g/ml의 평균 Cmax를 얻도록 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 4 내지 6시간 마다 투여된다.
- [0027] 어떤 구현예들에서, 상기 발명은 또한 부분적으로, 혈압상승 보조 및 기계적 인공호흡 중 적어도 하나를 받아야 하는 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 이부프로펜을 포함하는 정맥내 투여용 약제학적 조성물을 상기 중증 환자들에게 (i) 약 8.2 μ g/ml \pm 6.3의 평균 Cmax를 얻도록 이부프로펜 100mg의 투여량으로; 또는 (ii) 약 11.5 μ g/ml \pm 2.8의 평균 Cmax를 얻도록 이부프로펜 200mg의 투여량으로; 또는 (iii) 약 25.7 μ g/ml \pm 8.3의 평균 Cmax를 얻도록 이부프로펜 400mg의 투여량으로 또는 (iv) 약 60 μ g/ml의 80 내지 125% 범위 내에서 평균 Cmax를 얻도록 이부프로펜 800mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 이부프로펜의 투여량은 상기 환자(들)의 평균 동맥압에 대해 임상적으로 관련된 효과, 예를 들어 평균 동맥압에서의 증가 또는 통계학적으로 유의미한 증가가 없는 효과를 제공한다.
- [0028] 일부 구현예들에서, 상기 제1 투여요법은 상기 제2투여요법에서 투여된 이부프로펜의 어떤 투여량보다도 더 높은 적어도 하나의 이부프로펜 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 제1 투여요법은 상기 제2투여요법에서 사용된 어떤 투여 간격보다도 더 짧은 투여 간격을 포함한다. 일부 구현예들에서 중증 환자에 대한 이부프로펜의 상기 제1투여요법에 따른 투여로 산출된 상기 제1약물동태학적 프로파일은, 비중증 환자에 대한 이부프로펜의 상기 제2투여요법에 따른 투여로 산출된 상기 제2약물동태학적 프로파일의 시간에 대한 AUC와 거의 동등한, 시간에 대한 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC)을 포함한다.
- [0029] 일부 구현예들에서, 상기 제1투여요법은 제2투여요법에서 비중증 환자들에 투여된 투여량보다 더 큰 투여량으로 이부프로펜을 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 제1투여요법에서 투여된 상기 투여량은 100 내지 1600mg이다. 일부 구현예들에서, 상기 제1투여요법에서 투여된 상기 투여량은 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 800mg, 1000mg, 1200mg, 1400mg, 1600mg, 2400mg, 및 3200mg으로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 상기 제1투여요법에서 투여된 상기 투여량은 100mg, 200mg, 400mg, 및 800mg으로부터 선택된다.
- [0030] 일부 구현예들에서, 상기 제1투여요법은 상기 제2투여요법에서 사용된 어떤 투여 간격보다도 더 짧은 투여간격을 포함한다. 일부 구현예들에서, 적어도 하나의 병태는 통증이다. 일부 구현예들에서 적어도 하나의 병태는 염증이다. 일부 구현예들에서 적어도 하나의 병태는 열이다.
- [0031] 일부 구현예들에서, 상기 약제학적 조성물은 아르기닌과 이부프로펜의 수용액이다.
- [0032] 일부 구현예들에서, 상기 아르기닌 대 이부프로펜의 몰비는 1:1이하, 0.99:1 이하, 0.98:1 이하, 0.97:1 이하, 0.96:1 이하, 0.95:1 이하, 0.94:1 이하, 0.93:1 이하, 0.92:1 이하, 0.91:1 이하, 0.90:1 이하, 0.60:1 이하로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 상기 약제학적 조성물은 칼도로르(Caldolor[®])이다.
- [0033] 일부 구현예들에서, 상기 중증 환자들에 대해 제1투여요법을 투여하는 것은 상기 제2투여요법이 투여된 비중증 환자에서 달성된 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태의 감소와 거의 동등한 정도로 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 감소시킨다.
- [0034] 상기 발명은 또한 치료가 필요한 중증 환자에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 20.8 μ g/ml 내지 약 75 μ g/ml의 평균 Cmax를 얻도록 4 내지 6시간 마다 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 중증 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0035] 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 방법은 약 $36.8\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 내지 약 $117.5\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 의 평균 AUC를 얻도록 4 내지 6 시간마다 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 상기 중증 환자에게 투여하는 것을 더 포함한다.

[0036] 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 이들 환자들에게 바람직한 C_{max} 및 AUC를 얻기에 충분한 양으로 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 상기 중증 환자들에게 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 중증 환자들에게 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량은, 비중증 환자군에 투여했을 때 실질적으로 동등한 C_{max} 및 AUC를 제공하는 정맥내 투여용 이부프로펜 투여량의 약 두 배이며, 상기 투여량은 상기 중증 환자에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 감소시킨다.

[0037] 여기서 사용된 용어 "치료하다(treat)", "치료(treating)" 또는 "치치(treatment)"는 이부프로펜의 투여에 의해 감소되거나 또는 완화될 수 있는 질병 또는 병태 중 적어도 하나의 증상을 이미 나타내거나, 과거에 나타내었거나, 및/또는 나타낼 위험이 있는 개인에게 이부프로펜을 투여하는 것을 의미한다. 이 같은 질병 및 병태의 예들은 통증, 염증 및 열을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 중증 환자 대 비중증 환자에서의 100mg IVIb의 투여 후 평균 이부프로펜 혈장농도(0 내지 4시간)를 나타낸다.

도 2는 중증 환자 대 비중증 환자에서의 200mg IVIb의 투여 후 평균 이부프로펜 혈장농도(0 내지 4시간)를 나타낸다.

도 3은 중증 환자 대 비중증 환자에서의 400mg IVIb의 투여 후 평균 이부프로펜 혈장농도(0 내지 4시간)를 나타낸다.

도 4는 스트라텀(stratum)에 의해 400mg IVIb 대 플라시보의 시간에 따른 온도를 나타낸다.

도 5는 실시예 1의 연구에서 얻은 중증 환자에서의 평균 동맥압(MAP)을 요약한 표이다.

도 6은 실시예 1의 연구에서 얻은 비중증 환자들에서의 평균 동맥압(MAP)을 요약한 표이다.

도 7은 실시예 1에서 중증 환자들에서의 48시간 MAP를 그래프로 나타낸 것이다.

도 8은 실시예 1에서 비중증 환자들에서의 48시간 MAP를 그래프로 나타낸 것이다.

도 9는 실시예 3의 중증 환자들에서의 IVIb 대 플라시보의 평균 온도 차이를 나타낸다.

여기에 치료를 필요로 하는 중증 환자에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 치료방법이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 발명은 부분적으로, 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하고, 환자들에서의 (예를 들어, 평균 동맥압을 측정했을 때) 혈압의 증가, 고혈압의 악화 또는 새로운 고혈압의 발병을 야기하지 않는 방법으로서의 환자(들)에서의 정맥내 투여용 NSAID의 투여에 관한 것이다. 이부프로펜을 포함하는 NSAID를 이용한 치료가, NSAID를 투여 받은 환자들에게서 새로운 고혈압을 발병시키거나 또는 고혈압의 악화를 야기할 수 있다는 것은 충분히 입증된 사실이기 때문에, 이것은 예상치 못한 것이다. 어떤 바람직한 구현예들에서, 투여량의 NSAID(이부프로펜)은 상기 환자(들)의 평균동맥압에 대해 임상적으로 관련된 효과, 예를 들면 평균 동맥압에서의 증가 또는 통계학적으로 유의미한 증가가 없는 효과를 제공한다.

[0040] 일부 구현예들에서, 상기 환자들은 중증 환자이다. "중증" 환자는 혈압상승 보조, 기계적 인공호흡 중 적어도 하나를 받거나, 예를 들어 병원의 중환자실(Intensive Care Unit, ICU)에서 치료받고 있거나, 다량의 혈액제제, 특히 농축적혈구를 투여받고 있거나, 투석, 특히 지속적 정정맥 혈액여과를 실시중이거나, 다중 항생제를 받고 있거나, 또는 폐동맥 카테터를 삽입하고 있거나 또는 동맥혈압 카테터를 삽입하고 있는 환자이다. 중증 환자들에 대한 이들 기준은 단지 예시일 뿐이며, 당업자는 중증 상태에 있는 환자의 다른 증후가 가능하며, 여기서 사용된 것과 같은, 상기 용어 "중증(critically ill)"에 포함되는 것으로 간주됨을 이해할 것이다. 여기서 사용된 바와 같이, "혈압상승 보조"를 받고 있는 환자란 충분한 혈압을 유지할 수 없어 그 결과로 환자의 혈압을 높이

기 위해 혈압상승제 치료를 받고 있는 환자를 말한다. 혈압상승 보조약에 대한 예는 노르에피네프린(예를 들어 상품명 레보페드(Levophed®

로 판매됨)를 포함한다.

[0041] 여기에 설명된 어떤 방법들은 상기 환자들에게 이부프로펜을 포함하는 정맥내 투여용 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 이부프로펜의 정맥내 투여용 약제학적 조성물들은 볼루스(bolus)를 포함하는 임의의 정맥내 투여 방법을 통해 환자에 투여하기에 적합한 임의의 제형을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 주입속도는 약 30분의 기간에 걸쳐 상기 투여량이 투여되는 것이다. 일부 구현예들에서, 상기 주입속도는 30분 미만의 기간에 걸쳐 상기 투여량이 투여되는 것이다. 일부 구현예들에서, 상기 주입 속도는 30분 이상의 기간에 걸쳐 상기 투여량이 투여되는 것이다.

[0042] 여기에 설명된 상기 치료방법들에 대한 다른 구현예들에서, 이부프로펜을 포함하는 약제학적 제형은 주사 방법을 통해 환자에게 투여된다. 그 같은 구현예들에서 이부프로펜의 약제학적 제형은 주사 방법을 통해 환자에 투여하기에 적당한 제형이다. 적절한 주사 방법들은 정맥내 주사 외에 동맥내 주입, 근육내 주사, 경피 주사 및 피하 주사를 포함한다.

[0043] 정맥내 투여용으로 적절한 담체는 생리식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS) 및 글루코스, 폴리에틸렌글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물과 같은 용해보조제를 함유하는 용액을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0044] 상기 제형은 수용성 부형제를 포함할 수도 있다. 수용성 부형제는 일례로서 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 텍스트로스 주사액, 멸균수 주사액, 텍스트로스 및 락트산 링거 주사액을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 비수용성 비경구 부형제는 일례로서 식물성 유래의 고정유, 면실유, 콘 오일, 세서미 오일 및 피넛 오일을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 정균성 또는 정진균성 농축물들에서의 항균제는, 페놀 또는 크레졸, 수은제, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p 히드록시 벤조산 에스테르, 테메로살(thimerosal), 염화벤잘코늄 및 염화벤제토늄을 포함하는 다중 투여 용기들에 포장된 비경구용 제제들에 포함되어야 한다. 등장화제는 일례로서 염화나트륨 및 텍스트로스를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 완충액은 인산염 및 시트르산염을 포함한다. 항산화제는 황산수소나트륨을 포함한다. 국소마취제는 염산프로카인을 포함한다. 현탁 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리솔베이트 80(TWEEN®

80)을 포함한다. 금속이온들에 대한 금속이온봉쇄 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약제학적 담체는 또한 일례로서 수산화성 부형제로서 에틸알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 프로필렌글리콜을, 그리고 pH 조절제로서 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0045] 일반적으로, 치료적으로 유효한 투여량은 적어도 약 0.1% w/w에서 최대 약 90%w/w 이상의 농도, 예를 들면 1% w/w 이상의 이부프로펜을 함유하도록 제형화된다.

[0046] 여기서 사용된 "투여요법"은 이부프로펜을 포함하는 정맥내 투여용 약제학적 제형을 환자에게 투여하는데 사용된 프로토콜을 의미한다. 일부 구현예들에서, 상기 투여요법은 투여량 및 투여 간격을 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 투여요법은 투여 지속시간을 더 포함한다. 여기서 사용된 "투여 지속시간(dosing duration)"이란 투여량이 투여된 후 시간의 기간을 의미한다. 예를 들면, 400mg의 이부프로펜을 포함하는 다량의 약제학적 조성물이 30분의 투여 기간에 걸쳐 투여되고, 투여량의 투여가 6시간 마다 개시되는 경우, 상기 투여요법은 400mg, 6시간 마다 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예들에서, 상기 투여 지속시간은 간단히 400mg, 6시간 마다로 정의된다.

[0047] 여기서 설명된 일부 구현예들에서, 중증 환자에 대한 투여요법은 비중증 환자들에 대한 이부프로펜의 제2투여요법에 따른 투여에 의해 산출된 제2약물동태학적 프로파일과 거의 동등한, 중증 환자들에서의 제1약물동태학적 프로파일을 나타내는 것으로서 정의된다. 여기서 사용된 바와 같이, 두 프로파일들 간에 거의 동등한 적어도 하나의 파라미터에 의해 정의되는 경우, 두 개의 약물동태학적 프로파일들은 "거의 동등"하다. 그 같은 파라미터들의 비제한적 예들은 시간에 대한 혈장 농도 곡선하 면적(AUC) 및 투여량의 투여 후 도달한 최대 혈장 농도(Cmax)를 포함한다.

[0048] 일부 구현예들에서, 두 개의 약물동태학적 파라미터들은 만약 더 낮은 값이 더 높은 값의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96%이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상인 경우 거의 동일하다.

- [0049] 두 개의 투여요법들의 약물동태학적 프로파일의 비교는, 상기 제1투여요법을 받은 환자들의 집단에서 평균 약물 동태학적 프로파일을 결정하고, 제2투여요법을 받는 환자들의 집단에서 평균 약물동태학적 프로파일을 결정하고, 그리고 나서 두 집단의 투여요법들을 비교하는 것에 의해 이루어진다.
- [0050] 상기 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분들의 양, 반응조건 등등을 표현하는 모든 수들은, 용어 "약"에 의해 모든 경우들에서 변경되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 특별히 명기하지 않는 한, 상기 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수의 파라미터들은 본 발명에 의해 얻고자 원하는 특성들에 따라 변경될 수도 있는 근사값들이다. 적어도, 그리고 청구범위에 대한 균등론의 적용을 제한하려는 시도로서가 아니라, 각각의 수적 파라미터는 유효숫자의 수 및 통상의 대략의 근사치들을 고려하여 이해되어야 한다.
- [0051] 본 발명은, 대표적인 FDA 기준에 의해 정의된 것과 같이, 여기에 개시된 칼도로르(Caldolor[®])
-) 제형들 및 투여들에 생물학적으로 등가인 이부프로펜의 정맥내 투여용 제형들의 용도를 고려한다. 특히, 정맥내 투여용 이부프로펜(Caldolor[®])
-)의 투여를 위해 여기서 고려된 C_{max} 및 AUC 값의 80 내지 125%의 범위 내에서 적어도 하나의 C_{max} 및 AUC 프로파일을 나타내는 그런 제형들과 방법들을 고려한다.
- [0052] 따라서, 어떤 구현예들에서, 상기 발명은 예를 들어, 혈압상승 보조 및 기계적 인공호흡 중 적어도 하나를 받아야 하는 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 약 20.8 μ g/ml 내지 약 75 μ g/ml의 평균 C_{max}를 얻도록, 상기 중증 환자들에게 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 4 내지 6시간 마다 투여하는 것을 포함한다. 상기 20.8 μ g/ml의 평균 C_{max} 값은 실시예 1에서 얻은 약 26(25.7) μ g/ml의 C_{max} 값의 80%를 계산함으로써 얻어진다. 상기 75 μ g/ml의 평균 C_{max}값은 실시예 2-3으로부터 추정된 약 60 μ g/ml의 C_{max}값의 125%를 계산함으로써 얻어진다(문단 076 참조)
- [0053] 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 방법은 약 36.8 μ g.h/ml 내지 약 117.5 μ g.h/ml의 평균 AUC를 얻기 위하여 상기 중증 환자들에게 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 약 400mg 내지 약 800mg의 투여량으로 4 내지 6 시간 마다 투여하는 것을 더 포함한다. 상기 36.8 μ g.h/ml의 평균 AUC값은 실시예 1에서 얻은 약 46(45.937) μ g.h/ml의 AUC값의 80%를 계산함으로써 얻어진다. 상기 117.5 μ g.h/ml의 평균 AUC값은 실시예 2-3에서 추정된 약 94 μ g.h/ml의 125%를 계산함으로써 얻어진다(문단 076 참조).
- [0054] 상기 발명은 또한 혈압상승 보조 및 기계적 인공호흡 중 적어도 하나를 받아야 하는 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 중증 환자들에게 정맥내 투여용 이부프로펜 약제학적 조성물을 그들 환자들에게 바람직한 C_{max} 및 AUC를 얻기에 충분한 양으로 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 중증 환자들에게 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량은, 비중증 환자군에 투여했을 때 실질적으로 동등한 C_{max} 및 AUC를 제공하는 정맥내 투여용 이부프로펜 투여량의 약 두 배이며, 상기 투여량은 중증 환자에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 감소시킨다. 이 방법에 대한 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 중증 환자들에 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 200mg이며, 11.5 μ g/ml의 약 80% 내지 약 125%의 범위 내에서 평균 C_{max}를 제공한다. 이 방법에 대한 어떤 더 바람직한 구현예들에서, 상기 중증 환자에 정맥내 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 200mg이며, 19.6 μ g.h/ml의 약 80% 내지 약 125% 범위 내에서 평균 (AUC)₀₋₄를 제공한다. 이 방법의 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 중증 환자들에 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 400mg이고, 25.7 μ g/ml의 약 80% 내지 약 125% 범위 내에서 평균 C_{max}를 제공한다. 이 방법에 대한 어떤 더 바람직한 구현예들에서, 상기 중증 환자에 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 400mg이고, 45.9 μ g.h/ml의 약 80% 내지 약 125%의 범위 내에서 평균 (AUC)₀₋₄를 제공한다. 이 방법의 다른 구현예들에서, 상기 중증 환자들에 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 800mg이고, 60 μ g/ml의 약 80% 내지 약 125%의 범위 내에서 평균 C_{max}를 제공한다. 이 방법에 대한 어떤 더 바람직한 구현예들에서, 상기 중증 환자들에게 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량이 800mg이고, 94 μ g.h/ml의 약 80% 내지 약 125%의 범위 내에서 평균 (AUC)₀₋₄를 제공한다.
- [0055] 본 발명은 또한 혈압상승 보조 및 기계적 인공호흡 중 적어도 하나를 받아야 하는 중증 환자들에서의 통증, 염증 및 열로부터 선택된 적어도 하나의 병태를 치료하는 방법을 나타내며, 상기 방법은 이부프로펜을 포함하는 정맥내 투여용 약제학적 조성물을 상기 중증 환자에게 (i) 약 8.2 μ g/ml \pm 6.3의 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 100mg의 투여량으로; 또는 (ii) 약 11.5 μ g/ml \pm 2.8의 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 200mg의 투여량으로; 또는 (iii) 약 25.7 μ g/ml \pm 8.3의 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 400mg의 투여량으로 또는 (iv) 60 μ g/ml의 80 내지

125%의 범위 내의 평균 C_{max}를 얻도록 이부프로펜 800mg의 투여량으로 투여하는 것을 포함한다. 이 발명에 대한 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 투여량의 이부프로펜은, 이부프로펜 100mg의 투여량에 대해 약 16.1 μ g.h/ml \pm 14.6의 혈장농도-시간 곡선하 평균면적(AUC)₀₋₄; 이부프로펜 200mg의 투여량에 대해 약 19.6 μ g.h/ml \pm 7.0의 혈장농도-시간 곡선하 평균 면적(AUC)₀₋₄; 이부프로펜 400mg의 투여량에 대해 약 45.9 μ g.h/ml \pm 16.2의 혈장농도-시간 곡선하 평균면적(AUC)₀₋₄; 또는 이부프로펜 800mg의 투여량에 대해 약 94 μ g.h/ml의 80 내지 125%의 범위 내에서 혈장농도-시간 곡선하 평균면적(AUC)_{0-t}을 나타낸다.

[0056] 이 방법에 대한 어떤 바람직한 구현예들에서, 상기 중증 환자들에 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량은 200mg이며, 11.5 μ g/ml의 약 80% 내지 약 125% 범위 내에서 평균 C_{max}를 제공한다. 이 방법에 대한 어떤 더 바람직한 구현예에서, 상기 중증 환자들에 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜의 투여량은 200mg이며, 19.6 μ g.h/ml의 약 80% 내지 약 125%의 범위 내에서 평균 (AUC)₀₋₄를 제공한다.

[0057] 하기의 실시예는 상기한 발명에 대한 구체적인 구현예들을 나타내며, 본 발명의 전체 범위를 대표하는 것은 아니다.

[0058] 실시예 1

[0059] 본 연구는 입원 환자들에게 실시되었으며, 상기 환자들은 병의 심각도에 따라 분류되었다(중증 대 비중증). 중증 환자들은 혈압상승 보조 및/또는 기계적 인공호흡을 받을 때로 정의된다. 환자들은 지시된 투여량으로 정맥내 투여용 이부프로펜(Caldolor[®])을 받았다.

[0060] 본 연구에 적합하도록, 상기 연구에서의 환자들은 다음의 기준을 모두 충족시켰다: 입원하고 있음; (만성이 아니며 최근 7일 이내에) 열이 새롭게 시작되고, 101.0°F(38.3°C) 이상의 온도로 보고됨(온도 측정의 바람직한 방법은 심부 체온 측정임. 만약 비심부 경로가 사용된 경우에는 온도측정이 추가의 측정 경로에 의해 입증되어야 함; 무작위배정 직전에 사용된 상기 온도측정 경로는 투여직전 및 처치 기간 동안의 모든 온도 측정에 대해 사용되었음); 적합한 정맥내 접근을 행함; 그리고 상기 연구의 요구사항들을 이해하고, 따라야 함. 무작위 배정은 무작위배정 당시 환자의 병태 심각도를 근거로 분류되었다(중증 또는 비중증). 무작위 분류된 상기 조사대상의 적어도 33%가 중증이었으며(상기 병원에서 호흡부전용 기계적 인공호흡, 저혈압용 혈압보조 또는 둘 모두가 요구됨), 적어도 33%는 중증이 아니었다.

[0061] 상기 시험제품, 투여량, 및 투여 방식은 정맥내 투여용 이부프로펜: 100, 200 또는 400mg 정맥내 투여였으며; 참고 제품, 투여량 및 투여 방식은 생리식염수, 100ml 정맥내 투여였다. 상기 처치의 지속기간은 6회 투여, 4시간 마다 1 투여이었다. 혈장 이부프로펜 농도는 조사대상의 아집단(n=98)으로부터 기준선 및 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 및 24시간에서 약물동태학적 분석법으로 구했다. 상기 데이터의 분석은 온도 감소에 대한 처치 효과 및 약물동태학에서의 차이를 나타낸 비중증 및 중증 입원환자에서의 열 치료에 대한 정맥내 투여용 이부프로펜(IVIB)의 효능을 평가하도록 설정한다. 비중증 환자들과 비교했을 때 중증 환자에서 모두 투여량의 IVIB에 대해 C_{max} 및 AUC가 현저히 감소한 반면, 약물동태학은 양쪽 환자군 모두에서 첫 처치 지시를 유지하였다. 표 1은 IVIB 투여량 수준 및 스트라텀에 의해 상기 연구에 등록된 환자들로부터 결정된 약물동태학 파라미터들의 요약을 나타낸다.

[0062] IVIB 투여량 수준 및 스트라텀에 의한 약물동태학의 파라미터 요약

표 1

처치, 스트라텀			AUC ₀₋₄ (ug.h/mL)	Cmax ₀₋₄ (ug/mL)	Tmax ₀₋₄ (h)	Cmin _{last} (ug/mL)	Tmin _{last} (h)	Cmin _{end} (ug/mL)	Tmin _{end} (h)	Thalf (h)	AUC ₀₋₄ /투여량
100 mg IVIb	중증	N	9	9	9	9	9	6	6	6	9
		Mean	16.101	8.230	0.6	2.193	4.0	2.3	25.7	2.42	161.01
		Stdev	14.638	6.348	0.2	2.688	0.0	1.8	0.8	1.49	146.38
		Min	3.760	3.679	0.5	0.000	4.0	0.4	24.0	0.19	37.60
		Max	50.307	23.839	1.0	8.180	4.0	4.7	26.0	4.79	503.07
	비중증	N	14	15	15	14	14	14	14	14	14
		Mean	26.328	14.530	0.5	2.945	4.0	2.6	26.0	2.49	263.28
		Stdev	9.954	6.043	0.1	1.166	0.0	1.4	0.0	1.04	99.54
		Min	7.197	5.234	0.5	0.508	4.0	0.3	26.0	1.31	71.97
		Max	42.139	24.667	1.0	4.416	4.0	5.7	26.0	4.90	421.39
200 mg IVIb	중증	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	19.615	11.455	0.5	2.293	3.8	1.9	26.0	2.56	98.07
		Stdev	7.014	2.760	0.0	1.697	0.4	2.1	0.0	1.57	35.07
		Min	9.806	7.885	0.5	0.556	3.0	0.3	26.0	1.26	49.03
		Max	30.987	16.390	0.5	5.393	4.0	6.4	26.0	5.11	154.93
	비중증	N	17	17	17	17	17	17	17	16	17
		Mean	39.510	22.893	0.5	4.732	3.9	3.0	26.0	1.86	197.55
		Stdev	17.383	10.968	0.1	2.743	0.2	3.2	0.0	0.53	86.92
		Min	9.367	7.788	0.5	0.542	3.0	0.3	26.0	1.23	46.83
		Max	70.212	49.913	1.0	10.895	4.0	13.7	26.0	3.36	351.06
400 mg IVIb	중증	N	10	10	10	10	10	9	9	9	10
		Mean	45.937	25.701	0.5	4.689	3.9	5.0	26.0	2.32	114.84
		Stdev	16.195	8.313	0.0	2.936	0.3	4.3	0.0	0.84	40.49
		Min	25.753	16.664	0.5	0.850	3.0	2.0	26.0	1.53	64.38
		Max	80.147	42.542	0.5	10.453	4.0	12.7	26.0	4.01	200.37
	비중증	N	15	15	15	15	15	14	14	14	15
		Mean	87.113	49.128	0.5	10.657	3.8	6.6	26.0	2.22	217.78
		Stdev	29.188	16.141	0.0	4.822	0.4	5.4	0.0	1.05	72.97
		Min	37.351	20.310	0.5	3.677	3.0	1.7	26.0	1.48	93.38
		Max	141.771	72.257	0.5	22.294	4.0	23.8	26.0	5.54	354.43

도 1, 2 및 3은 스트라텀에 의해 상기 처치군에 대한 Cmax를 그래프로 나타낸 것이다.

상기 비중증 및 중증 환자들에서의 열 치료에 대한 IVIb의 효능을 상기 연구에서 나타난 약물동태학적 차이의 임상적 관련성을 보다 잘 이해하기 위해 시험하였다. 도 4는 비중증 및 중증 입원 환자들에서의 체온에 대한 플라시보와 400mg 투여량의 IVId의 효과를 비교한다. 이들 데이터는 병이 심각할수록 IVIb의 Cmax 및 AUC가 더 낮아지며, 이는 치료 효과를 제한하는 것으로 보인다.

4시간째 "치료 의향(ITT)" 군에서, IVIb 400 mg 를 투여한 시험대상군의 31명중 24명(77%)이 플라시보 군의 28명중 9명(32%)과 비교하여 101.0°F(또는 38.3°C) 미만의 온도, p=0.0005를 나타내었으며, 또한 열 감소 및 초기 종말점 충족의 IVIb 400mg 투여 효과를 확실히 입증하였다.

더욱이, 투여량 100mg 및 200mg은 또한 4시간 초기 종말점에서 통계학적으로 유의미한 열 감소를 나타냄을 확인하였다.

상기 100mg 처치군에서 13%의 발생율(n=4) 을 나타낸데 반해 플라시보 군에서는 0% (p=0.045)를 나타낸 균혈증을 제외하고는, 부작용 발생 면에서 플라시보와 비교했을 때 처치군들 사이의 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다(적어도 3명의 시험대상에서 발생하는 부작용으로 제한함). 플라시보와 비교했을 때 어떤 처치군에서도 사망 또는 심각한 부작용의 발생에 있어서 통계학적으로 유의미한 차이가 없었다.

열 감소 지시용으로 유효한 투여량으로서 400mg이 제안되는 한편, 더 낮은 투여량에서 열 감소가 적절하지 않은 경우에는, 열 치료를 위해 800mg까지 투여량을 조정할 수도 있다. 표 2는 AUC₀₋₄ 및 Cmax₀₋₄ 약물동태학적 파라미터들에 대해 중증 대 비중증 환자 스트라텀 사이의 퍼센트(%) 차이를 나타낸다.

400 mg IVIb 투여량 수준 및 스트라텀에서의 약물동태학적 파라미터 차이

표 2

처치, 스트라텀		AUC ₀₋₄ (ug.h/mL)	Cmax ₀₋₄ (ug/mL)
100 mg IVIb	중증	16.10	8.23
	비중증	26.33	14.53
중증/비중증 %차이		61.2%	56.6%
200 mg IVIb	중증	19.62	11.46
	비중증	39.51	22.89
중증/비중증 %차이		49.6%	50.0%
400 mg IVIb	중증	45.94	25.70
	비중증	87.11	49.13
중증/비중증 %차이		52.7%	52.3%

[0071]

[0072]

상기 중증 환자들에서의 AUC 및 Cmax 약물동태학적 파라미터들의 값은 비중증 환자들에서의 파라미터들과 비교하여 대략 50%이었다. 이 같은 차이는 치료될 환자에서의 병증의 심각도에 따라서, 열 치료를 위해서는 투여량이 400mg에서 최대 800mg으로 증가될 필요가 있음을 나타낸다.

[0073]

전체 효능 및 안전성 결과를 근거로, IVIb는 안전할 뿐더러 중증 및 비중증 환자들 둘 모두에서 열 감소에 효과를 나타낸다.

[0074]

도 5 및 6은 실시예 1의 연구에서 얻은 처치(즉, 중증 대 비중증)에 의한 평균 동맥압(MAP)을 요약하여 나타낸 표들이다. 이 데이터는 또한 중증 환자들에서의 48-시간 MAP를 그래프로 나타낸 도 7; 및 비중증 환자들에서의 48-시간 MAP를 그래프로 나타낸 도 8에 나타나 있다.

[0075]

도 5 내지 8에 제시된 데이터로부터, 평균 동맥압의 증가를 야기하기 보다는 투여량의 IVIb가 투여된 중증 및 비중증 환자들은 평균 동맥압의 증가를 경험하지 않았음이 명백하다.

[0076]

실시예 2

[0077]

본 연구는 건강한 성인 자원봉사자들에서의 이부프로펜 주사(IVIb)의 약물동태학, 안전성 및 내약성에 대한 무작위 배정, 이중맹검, 플라시보-대조군, 단일 투여, 교차 연구이다. 5 내지 7분에 걸쳐 투여된 단일 투여량의 IVIb의 약물동태학적 프로파일을 평가하였다.

[0078]

12명의 시험대상은 두 개의 시퀀스(sequence) 중 하나에 동일 비율로 무작위 배정되었다.

[0079]

시퀀스 A: 단일 투여량의 IVIb와 경구용 플라시보가 처치 기간 1일째에 동시에 투여된 후, 단일 투여량의 경구용 이부프로펜과 정맥내 투여용 플라시보가 처치 기간 8일째에 동시에 주어졌다. 2 내지 7일은 약효세척기간이었다.

[0080]

시퀀스 B: 단일 투여량의 경구용 이부프로펜과 정맥내 투여용의 플라시보가 처치 기간 1일째에 동시에 투여된 후, 처치 기간 8일째에 단일 투여량의 경구용 IVIb 과 경구용 플라시보가 동시에 주어졌다. 2 내지 7일은 약효세척기간이었다.

[0081]

각각의 기간에, 시험 대상들은 하기 중 하나로서 단일 투여량의 이부프로펜 800mg을 받았다:

[0082]

· 플라시보 캡슐과 함께 생리식염수 192ml에 IVIb가 100mg/ml 첨가된 용액 8ml;

[0083]

· 생리식염수 IV 200ml와 함께 800mg 정제 이부프로펜.

[0084]

상기 경구 투여량을 약 240ml의 물과 함께 투여하였다.

[0085]

12명의 시험대상 모두에 대해 혈장에서의 약물동태학적 파라미터를 측정하였다. 이부프로펜(IVIb 및 경구용)의 중요 혈장 약물동태학적 파라미터들의 처치에 의한 평균값 (및 표준편차)을 하기 표 3에 제공한다:

표 3

처치	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-tlast} (h*μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (h*μg/mL)	AUC _{0-inf} (h*μg/mL)	t _{1/2} (h)
IVib	120 (13)	188 (37)	191 (36)	196 (37)	2.0 (0.5)
경구용 이부프로펜	63 (12)	189 (36)	191 (36)	196 (36)	1.9 (0.3)

[0086]

[0087]

정중 T_{max}는 IVib의 경우 0.11시간(6.5분)이었으며, 경구용 이부프로펜은 1.50시간이었다.

[0088]

처치들 사이의 비교는 AUC_{0-tlast}의 기하학적 최소 좌승 평균(geometric least squares mean)의 평균비율로부터 결정했을 때, 정맥내 투여용 이부프로펜(IVib)이 경구용 이부프로펜과 동등한 생체이용율을 가짐을 나타내었다(평균 비율 100%, 90% 신뢰구간 90%-112%). 상기 IVib의 평균 C_{max}는 경구 투여량의 값의 약 두 배였다. 5 내지 7분 동안 정맥내 주입이 6.5분인 것과 비교하여, 경구 투여량의 정중 T_{max}는 1.50 시간이었으며, 본 연구에서 정맥내 투여용 이부프로펜(IVib)은 5 내지 7분의 기간에 걸쳐 투여될 때 안전하고 우수한 내성을 나타냄을 알아내었다.

[0089]

실시예 3

[0090]

약물동태학적 샘플들을 얻지 못한 이전 연구에서, IVib(Caldolor®

) 투여는 6시간 마다 최대 800mg IVib이었다. 그 같은 투여요법은 48시간 투여 기간에 걸쳐 열에 대해 유의미하고 일정한 감소를 야기했다. 그 시험에서 대다수의 환자들이 본 실험예에서 보고된 상기 연구에서 정의한 중증으로 간주되었기 때문에, 상기 이전 연구의 결과들은 필요한 경우 최대 투여량이 800mg임을 뒷받침한다.

[0091]

보다 상세하게는, 이것은 중증 패혈증을 앓는 참가자들에서의 정맥내 투여용 이부프로펜의 무작위 배정, 이중 맹검, 플라시보-대조군 연구였다. 중증 패혈증 증후군에 대한 참가자 충족 기준은 병적에 등록되고, 생리식염수, 락탄산 링거액, 또는 D5W (물중 텍스트로스 5%) 중에 희석되어 투여된 정맥내 투여용 이부프로펜 또는 글리신 완충 비히클 중 어느 하나를 받도록 무작위 배정되었다. 참가자들은 이부프로펜 주사 50mg/mL 또는 글리신 완충액으로 이루어진 플라시보 부형제 중 어느 하나를 받았으며, 이 둘 모두는 8회 투여 동안에 6시간 마다 30 내지 60분에 걸쳐 정맥내 투여되었다. 총 30일 동안, 또는 병원 퇴원 또는 사망시까지 참가자들을 관찰하였다.

[0092]

모든 등록된 환자에게 대해 기준선에서 플라시보 군에서의 평균 온도는 100.5±0.12이었고, 이부프로펜 처치군에서는 100.4±0.14 이었다. IVib와 함께 투여 후 2시간 내에 이부프로펜 처치군은 플라시보 처치군 보다 통계학적으로 유의미하게 더 낮은 온도를 나타내었다(100.2±0.14 플라시보, 99.5±0.13 이부프로펜, p=0.001). 상기 차이는 44시간의 평가 동안; 최종 투여량의 IVib의 투여 후 2시간 동안에 계속해서 유의미함을 유지하였다(도 5). IVib의 중단 후 플라시보와 이부프로펜 군 사이에 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다.

[0093]

중증 패혈증을 앓는 시험대상들에게 8회 투여동안 6시간 마다 10mg/kg의 투여량(최대 800mg)으로 정맥내 운반된 이부프로펜은 14일 또는 30일 총사망율을 변화시키지 않으며, 장기의 기능상실 또는 장기 기능상실 역전 비율 또한 변화시키지 않는다. 이부프로펜 투여는 중증 패혈증과 관련된 열, 빈맥, 빈호흡 및 유산증을 감소시킨다. 비교적 높은 투여량의 정맥내 투여용 이부프로펜을 단기간 사용하는 것은 임상적으로 유의미한 부작용 또는 독성을 생성하지 않는다.

[0094]

실시예 2에서 보고된 연구로부터 얻은 약물동태학적 데이터와 함께 본 연구에서 얻은 데이터를 근거로, 중증 환자에서의 800 IVib 투여량으로 얻은 C_{max} 및 AUC 수준은 비중증 환자에서 얻은 C_{max} 및 AUC의 이분의 1(50%)인 것으로 추정된다. 또한, 중증 환자에서의 800mg IVib 투여량은 약 60μg/mL의 80 내지 125%의 범위 내에서 평균 C_{max}, 그리고 약 94μg.h/mL의 80 내지 125%의 범위 내에서 (AUC)₀₋₁₂를 얻을 것으로 추정된다. 상기 C_{max} 도면은 비중증 환자에서의 800 mg IVib 투여량에 대한 C_{max}의 절반값을 계산함으로써 얻어진다(120μg/mL). 상기 AUC는 유사하게 비중증 환자에 대해 얻어진 (AUC)₀₋₁₂의 절반값을 계산함으로써 얻어진다(188μg.h/mL).

[0095]

결론

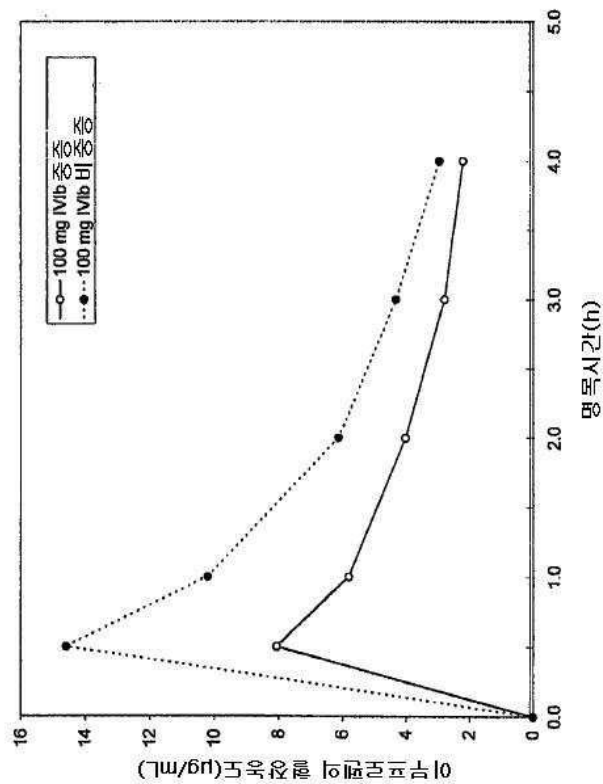
[0096]

여기서 설명된 상기 방법들 및 적용들에 대한 다른 적절한 변경 및 변형들은 적합하며, 상기 발명 및 이의 임의

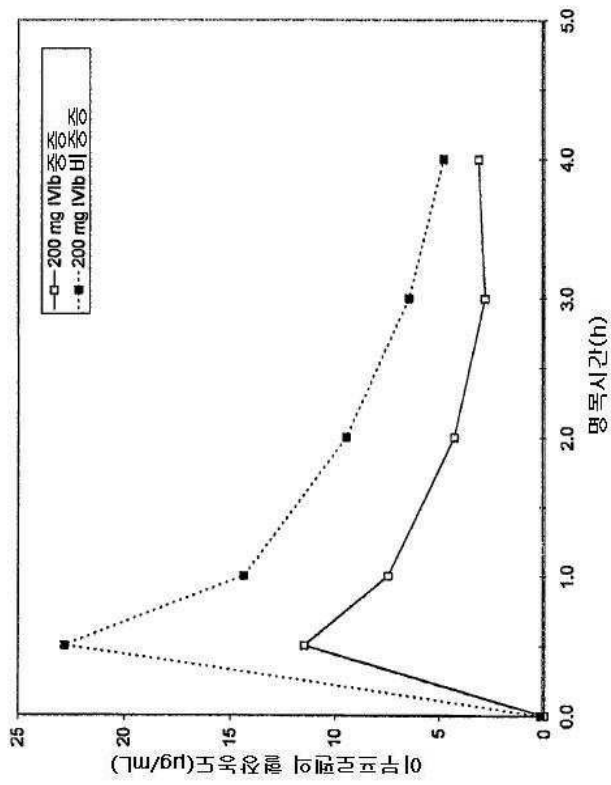
의 구현예의 범위를 벗어남 없이 이루어질 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 상기 발명은 임의의 구현예들과 관련하여 설명되었지만, 상기 발명을 전술한 특정 형태들로 한정하려는 것은 아니며, 오히려 이하의 청구항들에 의해 정의된 것과 같이 본 발명의 목적 및 범위 내에 포함될 수 있는 한 그 같은 대체, 변경 및 대응들을 포함한다.

도면

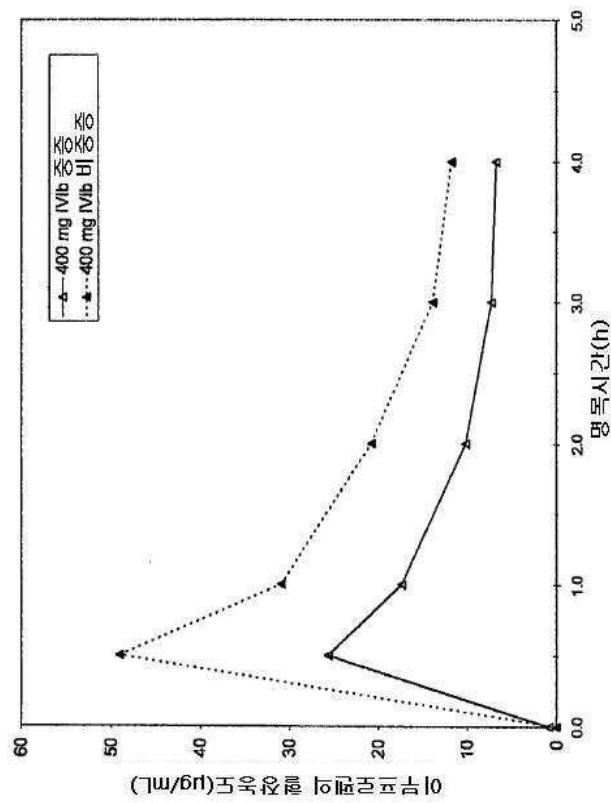
도면1



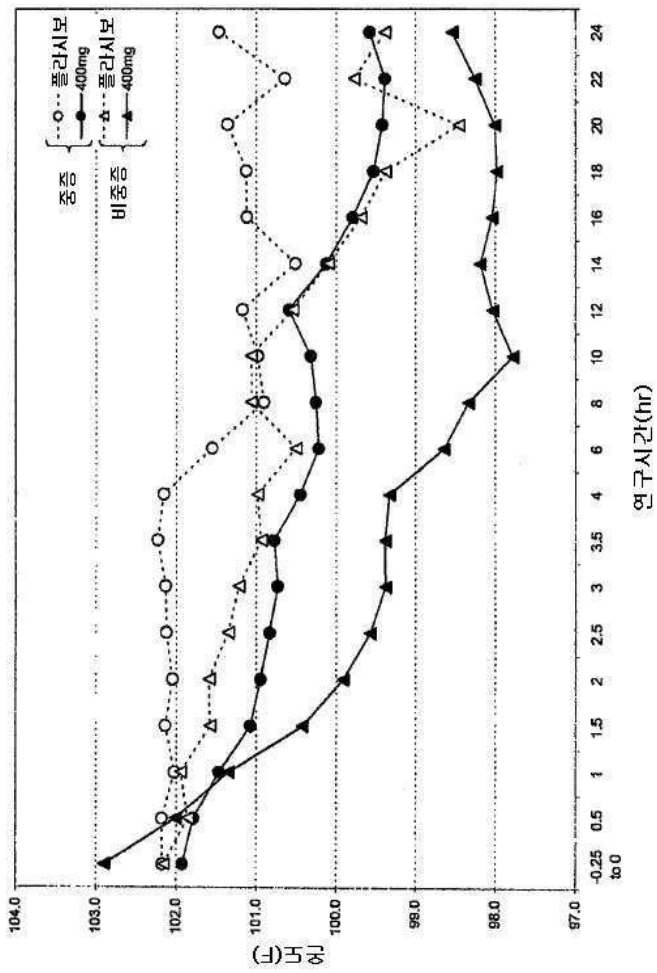
도면2



도면3



도면4



도면5

스트라덤	처치	연구시간													D/C
		-0.25 to 0													
		2	4	8	12	16	20	24	48	72	120	168			
100 mg IVib	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	1	
	평균	80.2	78.9	75.6	73.6	77.5	81.0	81.1	83.4	89.7	80.3	83.8	88.7		
	정중	77.3	76.0	76.0	82.7	78.3	76.5	81.0	81.7	87.5	79.8	83.0	88.7		
	StdDev	14.0	15.3	11.8	17.1	12.9	17.7	13.7	15.2	21.3	10.6	15.4	NA		
	최소	58	58	56	57	48	53	48	57	61	62	61	89		
	최대	105	108	94	121	97	117	103	109	129	98	109	89		
200 mg IVib	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	1	1		
	평균	85.8	77.9	82.8	86.5	81.4	85.9	88.6	87.5	85.3	88.9	87.7	77.0		
	정중	82.7	73.2	77.8	83.5	77.8	81.5	83.2	89.2	82.0	94.2	90.0	77.0		
	StdDev	14.6	18.7	17.5	19.1	12.0	16.3	19.6	15.0	15.4	19.8	14.9	NA		
	최소	69	56	64	65	68	72	69	62	69	50	63	77		
	최대	122	127	113	129	104	124	127	108	118	111	109	77		
400 mg IVib	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	1		
	평균	89.0	79.8	83.3	82.1	87.2	87.6	87.6	90.1	88.1	91.0	89.3	106.0		
	정중	87.5	80.2	78.3	79.7	86.5	83.0	80.7	82.5	84.7	90.5	90.0	106.0		
	StdDev	15.0	12.5	17.9	15.0	20.6	19.2	15.5	14.3	14.8	12.3	14.8	NA		
	최소	64	60	63	61	60	64	72	73	67	72	65	106		
	최대	118	105	127	115	146	127	112	115	115	119	108	106		
클라 시보	N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	11	1	1		
	평균	93.7	88.5	86.5	87.3	89.8	86.7	93.8	93.1	93.2	93.1	86.1	84.7		
	정중	95.0	91.3	80.7	90.0	95.3	85.7	98.0	93.0	98.7	95.0	86.7	84.7		
	StdDev	15.8	18.0	20.4	16.0	16.0	14.4	16.6	16.7	16.4	13.3	12.0	NA		
	최소	61	64	58	53	59	60	64	68	70	66	71	85		
	최대	114	116	130	117	116	116	114	130	123	114	110	85		
IVib 총합	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	37	3	3		
	평균	85.0	78.9	80.5	84.0	82.1	84.8	85.7	87.0	87.8	86.6	86.8	90.6		
	정중	82.7	76.0	77.5	81.8	81.7	79.2	81.0	83.3	84.0	89.0	86.7	88.7		
	StdDev	14.7	15.1	15.9	16.7	15.9	17.6	16.2	14.8	17.1	14.9	14.9	14.6		
	최소	58	56	56	57	48	53	48	57	61	50	61	77		
	최대	122	127	127	129	146	127	127	115	129	119	109	106		
총합	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	48	4	4		
	평균	87.1	81.3	81.9	84.8	86.0	85.3	87.7	88.5	89.2	88.2	86.7	89.1		
	정중	85.3	77.7	78.0	83.0	84.7	81.3	86.0	84.7	85.0	91.0	86.7	86.7		
	StdDev	15.3	16.2	17.1	16.4	16.2	16.8	16.5	15.3	17.0	14.7	14.1	12.3		
	최소	58	56	56	53	48	53	48	57	61	50	61	77		
	최대	122	127	130	129	146	127	127	130	129	119	110	106		

기호설명: D/C=발출, BP=혈압, StdDev=표준편차

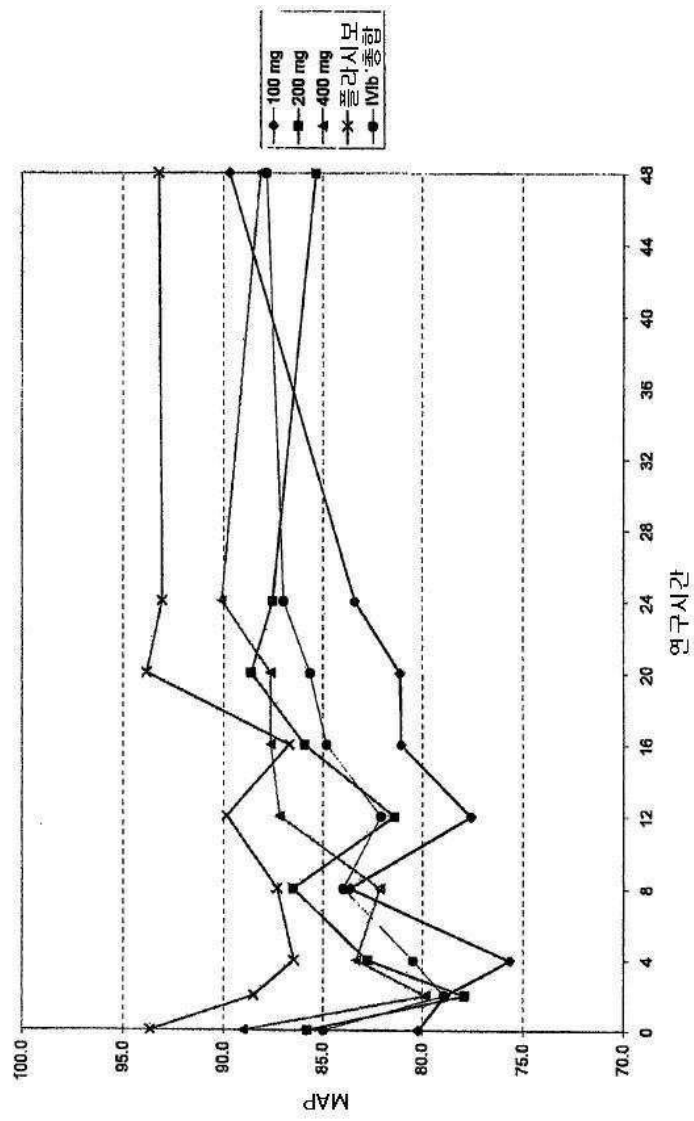
도면6

스트라티	처치	연구시간																D/C
		-0.25 to 0	2	4	8	12	16	20	24	48	72	120	168	1	2			
100 mg IVb	N	17	17	16	17	16	17	17	17	16	16	14	1	1	2			
	평균	82.9	81.2	79.4	79.3	77.2	80.1	77.1	79.2	78.5	79.3	76.3	96.7	77.2	77.2			
	정중	83.3	82.0	77.3	80.0	76.7	80.0	77.0	76.7	78.3	80.0	75.0	96.7	77.2	77.2			
	StdDev	12.2	9.0	8.6	9.4	12.7	16.2	9.4	9.9	11.0	10.5	6.0	NA	16.7	16.7			
	최소	64	70	70	62	40	48	52	63	63	57	67	97	65	65			
	최대	106	99	100	97	99	122	92	100	107	103	93	97	89	89			
200 mg IVb	N	18	17	17	17	17	17	17	18	17	18	15	14	4	4			
	평균	81.9	78.3	75.8	77.7	77.1	76.6	76.4	77.4	79.7	80.8	80.3	75.8	75.8	75.8			
	정중	80.7	76.7	73.3	75.0	76.7	76.7	73.3	73.3	81.7	80.0	77.5	76.3	76.3	76.3			
	StdDev	9.6	8.9	12.4	10.6	11.1	7.7	9.6	10.6	8.6	10.3	10.0	7.2	7.2	7.2			
	최소	63	67	50	55	53	60	61	56	60	60	70	67	67	67			
	최대	97	95	103	97	97	90	97	95	93	98	103	83	83	83			
400 mg IVb	N	17	17	17	16	15	15	16	15	17	17	14	3	3	3			
	평균	86.7	82.4	80.5	81.2	77.0	78.8	81.5	83.3	84.6	86.4	87.4	83.9	83.9	83.9			
	정중	83.3	83.3	77.7	78.3	76.7	73.3	79.2	76.7	83.3	83.3	83.3	82.3	82.3	82.3			
	StdDev	10.9	12.7	12.0	12.1	10.0	9.7	11.5	11.5	11.3	14.5	10.3	15.1	15.1	15.1			
	최소	69	63	63	67	60	66	70	70	71	69	73	70	70	70			
	최대	103	108	113	108	99	98	106	107	105	117	106	100	100	100			
플라 시보	N	15	14	14	15	15	15	15	15	15	15	13	1	1	1			
	평균	83.2	85.0	82.6	84.8	81.2	79.2	76.1	77.9	83.0	81.6	80.7	97.0	97.0	97.0			
	정중	76.7	81.7	78.3	80.0	80.0	73.3	73.3	73.3	80.0	76.7	76.7	97.0	97.0	97.0			
	StdDev	14.1	13.6	13.1	18.1	15.7	12.9	9.7	8.4	13.1	14.7	9.9	NA	NA	NA			
	최소	65	73	70	63	63	63	63	67	70	67	73	97	97	97			
	최대	118	114	115	128	124	108	101	94	120	117	108	97	97	97			
IVb 총합	N	52	51	50	50	48	49	51	49	51	48	42	1	1	9			
	평균	83.8	80.6	78.5	79.4	77.1	78.5	78.2	79.8	80.9	82.3	81.3	96.7	96.7	96.7			
	정중	83.3	80.0	76.7	76.7	76.7	77.0	76.7	76.7	80.0	83.3	79.7	96.7	96.7	96.7			
	StdDev	10.9	10.3	11.2	10.6	11.1	11.7	10.2	10.7	10.5	12.2	9.9	NA	NA	11.2			
	최소	63	63	50	55	40	48	52	56	60	57	67	97	97	97			
	최대	106	108	113	108	99	122	106	107	107	117	106	97	97	100			
총합	N	67	65	64	65	63	66	64	64	66	63	55	2	10	10			
	평균	83.7	81.6	79.4	80.6	78.1	77.8	78.7	79.4	81.4	82.1	81.2	96.8	96.8	96.8			
	정중	83.3	80.0	76.7	76.7	76.7	76.0	76.5	76.7	80.0	80.0	79.3	96.8	96.8	96.8			
	StdDev	11.6	11.1	11.6	12.8	12.3	10.1	11.9	10.2	11.0	12.7	9.8	0.2	11.2	11.2			
	최소	63	63	50	55	40	52	48	56	60	57	67	97	97	97			
	최대	118	114	115	128	124	106	122	107	120	117	108	97	97	100			

기호설명: D/C=발출, BP=혈압, StdDev=표준편차

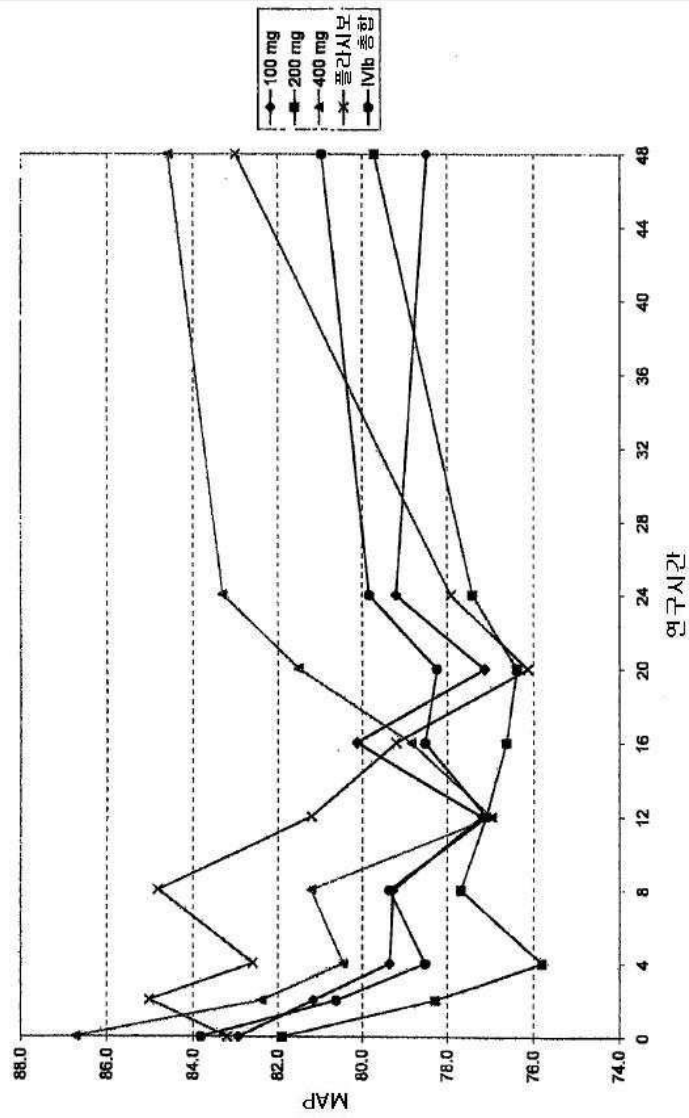
도면7

48시간 MAP(중증), CPI-CL-004



도면8

48시간 MAP(비중중), CPI-CL-004



도면9

