



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월28일

(11) 등록번호 10-1859486

(24) 등록일자 2018년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4164 (2006.01) A61K 31/4174

(2006.01)

A61K 47/32 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7027466

(22) 출원일자(국제) 2010년05월17일

심사청구일자 2015년05월12일

(85) 번역문제출일자 2011년11월18일

(65) 공개번호 10-2012-0008058

(43) 공개일자 2012년01월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/035136

(87) 국제공개번호 WO 2010/132882

국제공개일자 2010년11월18일

(30) 우선권주장

61/178,730 2009년05월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

J Clin Anesth. Vol.18, No. 8 , pp.  
589-593.(2006)\*Br J Clin Pharmacol. Vol.56, No. 6 , pp.  
691-693.(2003)Anesth Analg.Vol.90, No. 3 , pp.  
699-705(2000)

US20050281752 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

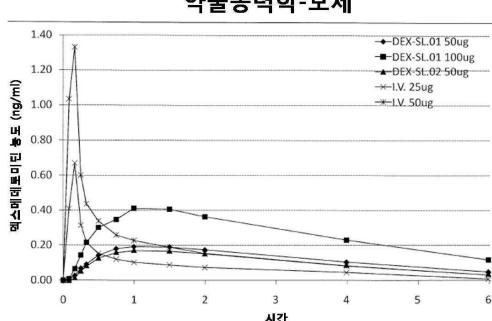
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 설하용 텍스메데토미딘 조성물과 그의 사용 방법

**(57) 요약**

진통성의 설하용 텍스메데토미딘 제제와 그것의 사용방법은 통증 및 다른 건강 문제를 예방, 치료, 조절하기 위해 사용된다.

**대 표 도 - 도1****REC-09-001연구****약물동력학-모체**

(72) 발명자

샤르, 크리스토퍼 토마스

미국, 웨일베니아 19355, 맬번, 부룩먼트 사컬 907

코랭, 존 조세핀

미국, 텍사스 78750, 어스틴, 앤더슨 파크 트래일

11113

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

1회 단위 투여량으로  $5\text{ }\mu\text{g}$ 으로부터  $50\text{ }\mu\text{g}$ 까지의 데스메데토미딘(dexmedetomidine) 또는 약학적으로 허용 가능한 데스메데토미딘 염; 및

인간의 경구 점막 투여를 위한 약학적으로 허용 가능한 매개체(vehicle);

를 포함한 약학적 조성물로서,

상기 조성물은 혀축(buccal) 또는 설하(sublingual) 투여용 조성물이고,

상기 조성물의 투약 직후의 시간 동안 인간은 의식이 있는 상태를 유지할 수 있고 명령에 반응할 수 있으며, 정신이 경각된 상태에서 방향 감각을 유지할 수 있는 상태인 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 인간은 성인인 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 코데인, 옥시코데인, 모르핀, 메타돈, 펜타닐로 이루어진 군으로부터 선택된 오피오이드 진통제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 데스메데토미딘 염은 데스메데토미딘 염산염인 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 데스메데토미딘의 흡수된 혈장 최고농도( $C_{max}$ )는  $0\text{ ng/mL}$  보다 크고  $0.30\text{ ng/mL}$  미만인 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 매개체는 액체인 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 매개체는 수용액인 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물이 투여된 직후의 시간 동안, 상기 인간의 휴식 상태에서의 평균 동맥혈압이 20 mmHg 초과로 변하지 않는 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물의 투여 직후의 시간 동안, 램세이 진정 척도(Ramsay Sedation Scale)상의 진정 레벨을 2 레벨보다 더 크게 높이지 않는 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 통증은 특발성 통증, 신경통, 근육통, 통각파민(hyperalgia) 통증, 통각파민(hyperpathia) 통증, 신경염 통증, 신경병증 통증, 암 관련 또는 유발 통증, 바이러스 감염 관련 또는 유발 통증, 신체적 외상(physical trauma) 관련 또는 유발 통증, 관절염 관련 또는 유발 통증, 두통, 하부 요통, 수술 관련 또는 유발 통증, 화상 관련 또는 유발 통증, 또는 둔기 외상(blunt force trauma) 관련 또는 유발 통증인 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 조성물의 최고점의 혈장 최고농도( $C_{max}$ )가 설하로 투여후 1-2 시간 내에 도달하는 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 텍스메데토미딘 또는 텍스메데토미딘 염은 인간에 의해 스스로 셀프(self)-투약되거나 또는 간병인에 의해 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 통증을 치료 또는 예방하기 위한 경구용 약학적 조성물.

**청구항 14**

제1항에 따른 상기 경구용 약학적 조성물을 포함하는 경구 점막경유 투약(dispensing) 장치.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 투약 장치는 25  $\mu$ L 내지 200  $\mu$ L 부피의 상기 경구용 약학적 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는 경구 점막경유 투약(dispensing) 장치.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 상기 투약 장치는 50  $\mu\text{L}$  내지 100  $\mu\text{L}$  부피의 상기 경구용 약학적 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는 경우 점막경유 투약(dispensing) 장치.

**청구항 17**

제14항에 있어서, 상기 투약 장치는 계량된 복용량을 투여하는 것을 특징으로 하는 경우 점막경유 투약(dispensing) 장치.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 투약 장치는 5  $\mu\text{g}$  또는 50  $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘 또는 텍스메데토미딘 염의 계량된 복용량을 투여하는 것을 특징으로 하는 경우 점막경유 투약(dispensing) 장치.

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

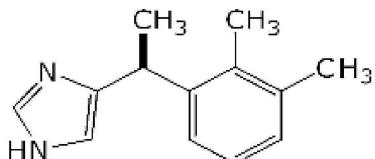
### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 진통성의 설하용(舌下用) 스프레이 제형인 텍스메데토미딘, 약학적으로 허용 가능한 그것의 염, 및 그것의 유도체뿐만 아니라 그의 사용 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 텍스메데토미딘(5-[(1,에스)-1-(2,3-디메틸페닐)에틸]-1H-이미다졸)은 진정성 및 진통성이 있는 비마취성 알파2-아드레날린수용체 효능제이다.



[0003]

텍스메데토미딘

[0005] 현재, 텍스메데토미딘은 진정제로 상용되는 유일한 주사형 제제로서, 의료전문가에 의해 정맥 내로 주사되어야 한다. 비록, 텍스메데토미딘은 진통제의 특징이 있지만, 통상적으로 진통제로서 사용되지는 않는다. 뿐만 아니라, 여러 가지 이유들로 인해, 통상적으로 사용되는 주사형 제제는 자기주입식이 필요한 진통제로서 적절하지 못하다. 예를 들어, 상당한 진정작용 없이, 진통제로 사용하기 위한 (또는 통증을 치료하거나 예방할 수 있는) 자가주입이 가능한 텍스메데토미딘을 기반으로 한 약제의 필요성이 끊임없이 지속적으로 요구되어 왔다.

[0006] [간단한 요약]

[0007] 본 발명은 새로운 진통성의 설하용 스프레이 제형인 텍스메데토미딘, 및/또는 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 그것의 유도체, 그리고 통증을 치료하거나 예방하는데 있어서 그것의 사용 방법에 관한 것이다. 그러한 약학 조성물은 진통 효과를 주기 위한 (예, 통증을 치료하거나 예방) 충분한 분량에서, 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용 가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체 (예, 프로-드러그), 및 약학적으로 허용 가능한 액체 매개체(비히클, Vehicle)이며, 뿐만 아니라 선택적으로 착향료, 가압 추진제, 방부제, 첨가제, 유화제, 베퍼, 착색제 등을 포함한다.

[0008] 한 실시예에서, 약학적으로 허용 가능한 액체 비히클(Vehicle)내에 있는 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용 가능한 그것의 염의 제제로 구성된 약학 조성물을 인간의 구강 점막으로 투약하는 방법을 특징으로 하는 통증을 치료하거나 예방하기 위한 한 방법이 제공되며, 여기에서 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염은 상기의 구강 점막을 통해 흡수되고 진정작용 없이 진통효과를 주는 것을 특징으로 하는 통증을 치료하거나 예방하기 위한 한 방법이 제공된다. 다른 실시예에서, 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염의 투약량은 약 0.05 $\mu$ g/kg에서 약 1.50 $\mu$ g/kg 사이이다. 또 다른 실시예에서, 본 방법은 성인에게 사용되었으며, 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염의 투약량은 약 5 $\mu$ g과 약 50 $\mu$ g 사이에서 사용되었다. 게다가, 그 방법은 상기 인간의 점막을 통해 전신의 순환계로 흡수된 텍스메데토미딘의 혈장 최고 농도(Cmax)는 약 0.30ng/ml보다 낮다는 것을 보여줄 수 있다.

[0009] 또 다른 실시예에서, 통증을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 설명된다. 이 실시예에서는, 투약할 때에, 상기 포유동물의 통증을 치료하거나 방지하기 위해 효과가 있는 분량의 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용할 만한 그것의 염 또는 그것의 프로-드러그를 특징으로 하는, 전신으로 흡수되는 약제 조성물을 포유동물의 구강 점막으로 투약하는 것을 포함하고, 여기에서 그 약제 조성물은 투여 후 1시간 내에 진정작용 없이 진통 효과를 가지게끔 하는 속도로 상기 동물의 순환계 전체에서 생리적으로 활성을 가지는 텍스메데토미딘 분량을 제공한다.

[0010] 또 다른 실시예에서, 진통성의 약제 조성물은 텍스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용 가능한 그것의 염, 또는 그

것의 프로-드러그, 및 상기 진통성의 약제 조성물을 상기 포유동물의 점막으로 투약함으로써, 포유 동물의 점막을 통한 투약이 적절하도록 설정된 상기 약학 조성물인 약학적으로 허용가능한 액체 비히클(Vehicle)로 구성되어 공급된다. 게다가, 그 진통성의 약제 조성물은 상기 포유동물의 혀 아래쪽의 점막으로 투여됨으로써 설하 투여에 적절하도록 설정될 수 있다.

[0011] 또 다른 대표적인 실시예에서, 포유동물에게 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체를 투약하는 방법은 약학적으로 효과를 보이는 분량의 텍스메데토미딘이 상기 포유동물의 구강 점막을 통과하여 그 동물의 순환계 전체로 흡수되는데 효과가 있는 투약량으로, 약학적으로 허용가능한 액체 비히클(Vehicle)내에 있는 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체인 것을 특징으로 하는 스프레이 조성물의 계량된 투약량으로, 그 포유동물의 구강 점막으로 스프레이 하는 것을 포함한다. 점막을 통과하는 흡수에 의해, 텍스메데토미딘은 포유동물에서 통각 상실을 보였다.

[0012] 부가적인 특징은 아래의 상세한 설명과 실시예를 참고로 이해될 수 있다.

#### [발명의 상세한 설명]

[0014] 본 발명은 새로운 진통성의, 설하용 스프레이 제제인 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체와 그리고 통증을 예방, 치료, 조절하는 데 있어서 그것의 사용 방법에 관한 것이다.

[0015] 텍스메데토미딘은 포유 동물에서 진정작용, 마취, 그리고 통각 상실의 원인이 되는 특정적인 알파2-아드레날린 수용체 작용약이다. 인간에게서, 텍스메데토미딘은 집중 치료 상황에서 치료 초기에 관이 삽입되고 기계적으로 호흡하는 환자와, 게다가 수술 또는 그 외의 절차 중이나 그 전인 관이 삽입되어지지 않은 환자들에 대한 진정 작용을 위해 통상적으로 사용된다. 미국특허 제6,716,867호 및 제6,313,311호 참조.

[0016] 인간에게서 텍스메데토미딘의 약물 동력은 정맥 주사(i.v.), 근육 내 주사(i.m.), 그리고 피부를 통한 투여 후에 관찰되었다. 평균적인 제거 반감기는 i.v. 후 1.5시간 있었고, i.m. 후 3시간, 피부를 통한 투여 후 5.6 시간이었다. i.m.과 피부를 통한 투여 후, 혈액에서 최대 농도에 이르는 시간은 각각 1.6-1.7시간과 6시간이었으며, 절대적 생물학적 이용 가능성은 각각 73%와 88%로 평가되었다. "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine", Scheinin et al., Clin. Pharmacol. Ther. 52, 53-46 (1992); The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers, Dyck et al., Anesthesiology 78, 813-20 (1993); 및 "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dexmedetomidine", Kivist et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 46, 345-49 (1994) 참조.

[0017] 또한, 텍스메데토미딘은 구강으로부터 흡수된다. 피험자가 삼키지 않고 입안에 텍스메데토미딘 용액을 가지고 있도록 하는 볼쪽 투여 후에, 볼쪽에서의 평균적인 생물학적 이용 가능성은, 약 1.5시간에서 최대의 농도와 그리고 1.9시간에는 분명한 제거 반감기를 보이면서, 81.8%로 측정되었다. "Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects," Anttila et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 56, 691-93 (2003) 참조.

[0018] 본 발명에 따르면, 텍스메데토미딘은 통증을 개선, 조절, 치유, 예방 또는 치료하는 목적으로 인간 또는 동물 피험자에게 투약될 수 있다. 또 다른 대표적인 실시예에서, 포유동물에게 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체를 투여하는 방법은 그 포유동물의 구강 점막을 통과하여 그 포유동물의 전신의 순환계로 약학적으로 효과를 보이는 텍스메데토미딘 분량을 점막을 통하여 흡수시키기 위하여, 약학적으로 허용되는 액체 비히클(Vehicle)내에 있는 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 유도체로 구성된 스프레이 구성물의 계량된 투약량을 그 포유동물의 구강 점막으로 스프레이하는 것을 포함한다. 점막을 통과하는 흡수에 의해, 텍스메데토미딘은 포유동물에서 통각 상실을 보였다.

[0019] 예를 들면, 암과 다른 병을 앓고 있는 많은 환자들은 장기간의 진통제 치료에도 불구하고 중간 정도의 통증에서부터 심각한 통증을 경험하고, 그리고 이러한 통증은 환자의 활동 증가로 인해 종종 간헐적으로 큰 통증을 야기할 수 있다. 오랫동안 지속되는 진통제의 투약 양을 늘림으로써 이러한 형태의 통증을 중화하기 위한 시도는 종종 진통이 늦게 시작되고 진정작용, 변비 또는 메스꺼움, 그리고 구토와 같은 원치 않은 부작용들을 야기했고, 특히 이러한 부작용은 오피오이드성의 진통제에서 야기된다. 그러나, 본 발명에서 기재된 진통성의 텍스메데토미딘 설하용 스프레이 제제는 통증을 경감, 조절, 치유, 예방, 또는 그리고 치료하면서, 중간 정도의 반응에서

갑자기 급격하게 반응하는 것을 선택할 수 있는 강력한 비마취성의 진통제임을 보였다.

[0020] 본 발명에서 기재된 텍스메데토미딘 제품은 통증을 치료하기 위한 약제 조성물이다. 본 발명에서 사용된 "약학적으로 허용가능한"이라는 단어는 그것의 화합물, 재료, 구성물, 투여 형태, 그리고 사용방법이 정상적인 의료 판단 관점의 범위 내에 있고 과도한 독성, 염증, 알러지 반응 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 인간과 동물의 조직과 접촉해서 사용하는데 적당하고, 반면, 수익성과 위험성의 비율에 합리적이고 원하는 약학적인 반응을 유도하는 것을 포함한다.

[0021] 텍스메데토미딘은 약학적으로 허용가능한 산(acid)을 가지고 있고, 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기본적인 질소 원자를 포함하고 있다. 이러한 관점에서, "약학적으로 허용 가능한 염"이라는 단어는 비교적 무독성이며, 무기, 유기산이 첨가된 텍스메데토미딘의 염을 의미한다. 이러한 염은 텍스메데토미딘의 마지막 선별 또는 추출 동안 그 상황에서 만들어지거나, 또는 별도로 정제된 텍스메데토미딘을 적절한 유기 또는 무기 산과 함께 그것의 자유 염기 형태에서 반응시킨 후, 형성된 그 염기를 분리함으로써 만들어질 수 있다. 또한, 그 염은 스프레이 제제를 생산하기 위해서 공정 과정 동안 만들어질 수 있다. 대표적인 약학적으로 허용가능한 염은 하이드로하리드(브롬화 수소산 및 하이드로클로라이드 포함), 황산, 중황산염, 인산, 질산, 초산, 발레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아레이트, 라우린산염, 벤조산염, 유산염, 인산염, 토실레이트, 구연산, 말레인산염, 푸마르산염, 호박산, 주석산, 나프티레이트염, 메실레이트염, 글루코헵토네이트염, 락토바이오네이트염, 2-하이드로시에칠설포네이트염, 라우릴설포네이트염, 등을 포함한다. "Pharmaceutical Salts, Berge et al., J. Pharm. Sci. 66, 1-9 (1977) 참조. 텍스메데토미딘 염산염은 약학적으로 허용 가능한 염의 한 예이다. 염산염은 물 용해도가 더 크며, 산소로 둘러싸여 있어서 산화에 안정적이기 때문에, 본 발명에 기재된 스프레이 제제형에서 텍스메데토미딘 염산염의 사용은 몇몇 경우에서 텍스메데토미딘 그 자체보다 더 선호될 수 있다.

[0022] 텍스메데토미딘 유도체는 프로-드러그를 만드는 공유 결합 변형을 포함할 수 있다. 투약 중에, 프로-드러그 유도체는 포유류에서 텍스메데토미딘을 만드는 화학적 변화를 겪는다. 프로-드러그는 바이오디스트리부션(Biodistribution) 또는 텍스메데토미딘의 약물 동력을 바꾸거나 또는 그 외의 원하는 특징들을 만들기 위해서 유리하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 활성 있는 약학 구성물을 만들기 위해서, 텍스메데토미딘의 반응 질소는 효소 반응 또는 비 효소 반응, 환원, 산화, 가수분해에 의해 잘리는 작용기로 유도될 수 있다. 프로-드러그의 특정한 형태의 사용이 다음의 참고에서 알려져 있다(R.B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, Chp. 8 참조). 예를 들어, 프로-드러그는 화합물의 마지막 분리와 정제 과정 동안 그 상황에서 만들어지거나, 또는 적당한 유도 작용제를 가지고 프로-드러그의 자유 염기 형태에서 그 정제된 화합물을 별도로 반응시킴으로써 만들 수 있다.

[0023] 텍스메데토미딘 스프레이 조성물은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 용액을 포함하고 있다(무게로, 약 30%에서부터 약 99.995%까지). 이러한 용액들은 텍스메데토미딘 또는 그것의 약학적으로 수용가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체에 대해서 용매, 상호용매, 또는 비용매일 수 있다. 적절한 재료로 상온에서 액체이고, 상온에서 액체 상태로 유지되며, 그리고 주위 압력과 증가된 압력에서도 액체 상태로 있는 것이 선호된다. 유용한 액체가 특별히 한정되지는 않으나, 스프레이 화합물의 목적하는 의학적 사용을 방해하지 않고, 치료 가능한 분량의 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염 또는 유도체를 운반할 수 있어야 한다(예, 텍스메데토미딘 염산염). 약학적으로 허용가능한 액체의 예로는 물, 에탄올, 다이메칠설포시화물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 소염, 약학적으로 허용가능한 오일(예, 콩, 해바라기, 땅콩, 등)과 같은 것들이 있다. 약학적으로 허용가능한 용액은 활성 있는 약학 구성 요소를 녹이거나, 그것의 안정적이고 균일한 부유물을 만들거나, 또는 부유물 또는 용액의 화합물을 만들기 위해 선택된다.

[0024] 제조 단계에서 포함되거나 또는 완성된 조제약 상태에서 담겨질 수 있는 약학적으로 활성 있는 약제 외에, 텍스메데토미딘의 설하용 스프레이 제제는 하나 또는 그 이상의 첨가제를 상기의 구성 요소에 첨가할 수 있다. 첨가제의 예로는 재료를 조절하는 점성물을 포함한다(예, 중합물, 설탕, 설탕 알코올, 고무질, 진흙, 규토와 기타 같은 것들(예, 폴리비닐파로리돈(PVP))(중량비로 약 0.01%에서부터 65%까지). 첨가제의 다른 예로 방부제를 포함한다(예, 알코올, 벤질 알코올, 프로필파라벤, 그리고 메칠파라벤)(중량비로 약 0.001%에서부터 약 10%까지). 또한, 첨가제는 조미료, 감미료(예, 설탕(자당, 포도당, 우선당, 맥아당, 과당, 등), 인공 감미료(사카린, 아스파테임, 아세설팜, 수크라로스), 또는 설탕 알코올(마니톨, 자일리톨, 락ти톨, 말티톨 시럽))(중량비로 약 0.001%에서 65%까지)가 될 수 있다. 첨가제의 또 다른 예로, 베페, pH를 조절하는 시약(예, 수산화 나트륨, 구연산염, 그리고 구연산)(중량비로 약 0.01%에서 5%까지)를 포함할 수 있다. 다른 것들 중에서, 착색제(중량비로 약 0.001%에서부터 5%까지), 향기가 나는 것(중량비로 약 0.001%에서부터 1%까지), 킬레이트 시약(예, EDTA)(중량비로 약 0.001%에서부터 1%까지), UV 흡수제(중량비로 약 0.001%에서부터 10%까지), 그리고 거품 억

제제(예, 저분자량 알코올, 디메티콘, 시메티콘)(중량비로 약 0.001%에서부터 5%까지)가 적당한 첨가제의 예가 된다.

[0025] 설하용 텍스메데토미딘 제제(스프레이, 적가(Dropping) 등의 방법)는 표준 제조 절차에 따라 상기의 구성 요소들을 적당량 혼합함으로써 만들 수 있다. 그러한 첨가제는 환자 또는 피험자의 수용성 또는 맛을 높이고, 생물학적 이용 가능성을 높이고, 유통기한을 그리고, 제조와 포장 단계를 줄이며, 정부규제기관의 요구에 부합하고, 그리고 다른 목적들을 위해 그 제제에 첨가될 수 있다. 각 구성요소의 상대적인 양은 결과적으로 만들어진 제제의 목적하는 약학적, 약물동태적 속성을 저해해서는 안된다.

[0026] 본 발명에서 기재된 진통성의 설하용 텍스메데토미딘 제제는 점막에 직접적으로 투여하기 위해 계획되었다(예, 포유 동물의 구강 점막). 사실상, 약물 전달은 구강 점막을 통과하여 이루어지고, 삼켜서 위장 흡수가 되는 것이 아니다. "점막을 통과하는"이라는 단어는 점막을 통과하거나 통해서 약물이 전달되는 것을 의미한다. 특별히, "구강 점막을 통과하는" 약물의 전달은 구강, 인두, 후두, 호흡관, 상부 위장 기관, 특별히 설하쪽, 볼쪽, 윗잇몸, 그리고 구강의 점막 조직을 통과하여 전달하는 것을 포함한다.

[0027] 글자 뜻대로, "설하"라는 단어는 "혀의 아래쪽"을 의미하고, 그 물질들은 소화기관을 경유하는 것이 아니라, 혀 아래에 있는 혈관을 통하여 빠르게 흡수되는 방식으로 입을 통하여 물질을 투여하는 방법을 의미한다. 설하 흡수는 고도로 혈관이 발달된 설하 점막을 통해 이루어지고, 이로 인해 물질들은 혈류로 직접적으로 접근하고, 위장의 영향 없이, 처음으로 통과하게 되는 간장 대사의 방해 없이, 직접적으로 전신으로 투여된다. 투약의 다른 방법들과 비교해 볼 때, 본 발명의 제제인 텍스메데토미딘의 점막 흡수는 높은 생물학적 이용성을 가지고 빠르게 시작된다는 점이 분명하다. 따라서, 그 제제 내의 활성 있는 약제 구성물의 총량은 감소될 수 있고, 이로 인하여, 있을 수 있는 해로운 부작용을 줄이고, 그리고 제조업자에게 비용대 편의비를 제공할 수 있다.

[0028] 상기 제제는 인간, 인간 반려 동물(예, 고양이, 개), 농장 동물, 그리고 필요에 따라 그 외의 동물들을 포함한 포유동물에게 투여될 수 있다. 사람들은 동물에게 알약, 캡슐, 시럽 등과 같은 전통적인 투약 방법 또는 주사형의 진통 제제로 투약하는데 있어서 종종 문제가 발생한다는 것을 인식하고 있고 본 발명에서 기술된 그 설하용 스프레이형 제제는 특별히 그러한 동물을 치료하는데 유용하다.

[0029] "통각 상실"은 통증 느낌의 경감이나 사라짐을 의미한다. 본 발명에서, "통증"은 다양한 범위의 임상 징후를 포함하고 통증은 다양한 의미를 내포한다. 통각을 지각하는 것은 매우 주관적이고, 사람마다 다른 방식으로 그리고 다른 강도의 통증을 경험한다. 국제적인 통증 연구 협회(The International Association for the Study of Pain)는 통증을 "실질적인 또는 잠재적인 조직 손상과 관련되거나 그 손상으로 표현되는 불쾌한 감각적이고 감정적인 경험"으로써 정의한다. 좀 더 단순히 말하자면, 통증은 고통의 원인이 되고 본인의 신체에 대한 불쾌한 인식과 관련된 어떤 감각적인 경험을 포함한다. 통증의 비-제한적인 형태와 원인은 신경통, 근육통, 통각 과민, 신경염, 신경장애를 포함한다. 통증은 종종 암 또는 관절염과 같은 잠재된 비정상적인 생리학적 문제의 징후이다. 편두통과 두통 같은 몇몇 통증은 분명한 원인이 알려지지 않았다. 통증은 화상, 수술과 같은 신체적 외상에 의해 야기되기도 한다. 대상 포진(수두, 그리고 대상포진)과 같은 바이러스 감염 또한 통증의 원인이 될 수 있다. 알코올 또는 약물 남용에서의 금단 현상이 종종 통증 증상과 관련이 있다. 따라서, 본 발명에서 통증은 매우 다양한 의미를 갖는 것으로 이해되고, 그것의 승인된 사용이 어떤 특정 병이나 상태로 제한된다는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0030] 본 발명에서 사용된 "진정작용"은 환자 또는 피험자가 스스로 그리고 지속적으로 열린 기도와 규칙적인 호흡 상태를 유지하고, 그리고 적절하고 합리적으로 물리적인 반응과 구두 명령에 반응하는 능력을 유지하는 우울한 의식 상태를 의미한다. 본 발명에서 사용된 "상당한 진정작용 없이"는 그 환자가 람세이 진정작용 등급(Ramsay Sedation Scale)에서 레벨 3 이하의 진정 레벨, 다시 말하면, 그 환자가 레벨 1 = 불안하고, 홍분하고, 침착하지 못함; 레벨 2 = 협조적이고, 순응적이고, 차분함; 또는 레벨 3 = 진정되나 명령에 반응하는 레벨 상태에 있음을 의미한다. 본 발명에서 사용된 "상당한 진정작용"은 그 환자 또는 피험자가 람세이 진정작용 등급(Ramsay Sedation Scale)에서 레벨 4 이상을 경험하는 것을 의미하고, 여기에서 레벨 4 = 잠들고; 약하게 미간을 두드렸을 때, 또는 큰 청각 자극에 민첩하게 반응; 레벨 5 = 잠들고; 약하게 미간을 두드렸을 때, 또는 큰 청각 자극에 느리게 반응하고; 레벨 6 = 잠들고; 아픈 자극에도 반응하지 않는 레벨 상태에 있음을 의미한다. 또한, 본 발명에서 사용된 "상당한 진정작용"은 스텐포드 졸음 규모(Stanford Sleepiness Scale)을 기초로 한 환자의 자가 평가와 일치하는데 피험자는 그들의 진정작용 점수를 레벨 3 이상으로 주었으며, 여기에서 레벨 1 = 활동적이거나, 생기있거나, 민첩하거나, 완전히 잠이 깨; 레벨 2 = 높은 수준에서 반응하지만, 최고의 반응은 아님; 집중할 수 있음; 레벨 3 = 깨어있으나, 긴장이 풀린; 반응은 하지만 완전히 민첩하진 않음; 레벨 4 = 약

간 몽롱함, 의기소침함; 레벨 5 = 몽롱함; 깨어있으려 하지 않음; 느려짐; 레벨 6 = 졸림, 명한, 잠들기 않기 위해 노력함; 눕고 싶어함; 또는 레벨 7 = 잠들지 않기 위해 노력하지 않고, 잠들기 직전; 꿈꾼 것처럼 생각함을 나타낸다.

[0031] 본 발명에서 기재된 텍스메데토미딘의 설하용 제제는 아스피린, 이부프로芬, 나프로젠, 세레코집, 아세트아미노펜, 그 외의 사이クロ옥시젠에이즈 반응 억제제 같은 NSAIDA; 코데인, 옥시코데인, 모르핀, 메타돈, 펜타닐과 같은 오피오이드; 페니토인 그리고 카바마제핀과 같은 경련 방지제와 안티아리스민스; 그리고 아미트리프탈린, 이미프라민, 벤라파진, 크로니딘 같은 항우울제 그리고 그외의 활성 있는 알파-2 수용체 작용 화합물과 함께 투여될 수 있다. 그러한 공동 투여는 텍스메데토미딘과 또 다른 통증 치료약이 함께 한번에 투여될 수 있다는 점에서 동시성이 있다. 별개로, 본 발명에서 기재된 설하용 약제 조성물은 보통 속도에서부터 빠르게 작용하는 것을 선택할 수 있기 때문에, 하루종일 또는 때때로 필요할 때, 환자는 구체적인 계획을 가지고 좀 더 오래 지속하는 통증 치료약인 설하용 스프레이 텍스메데토미딘을 투여할 수 있다. 몇몇 경우에서, 초기의 약물 치료를 보충하는 텍스메데토미딘의 시너지 효과로 인해서 좀 더 오랜 시간 지속하는 통증 치료약의 투약량을 줄일 수 있다. 특별히, 텍스메데토미딘은 동등한 약효를 유지하면서 필요한 오피오이드의 투여량은 줄이는 반면, 오피오이드의 효과를 상당히 증가시킬 수 있다.

[0032] 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용할 만한 그것의 염 또는 그것의 유도체의 진통성의 설하용 스프레이 제제(또는 본 발명에 있는 설하용 그리고/또는 볼쪽형 제제)는 계량된 투약량으로 공급되는 것이 선호되고, 이로 인해 이미 정량된 활성 있는 약제 구성요소가 약학적으로 효과가 있는 양으로 피험자에게 적절하게 투약이 된다. 예를 들어, 설하용 스프레이 제제는 계량이 가능한 펌프가 장착된 밀봉된 용기로 구성된 펌프 스프레이 시스템으로 다양한 투약량을 담고 있는 대량의 액체를 담고 있는 상태로 포장될 수 있다. 일반적으로, 환자는 스프레이 펌프를 설하에 한 번 또는 그 이상 작동하는 자가 투여에 의해 치료된다. 본 발명의 실시예에서 설명된 설하쪽-스프레이 전달의 장점은 한번 그리고 불연속적인 작동에 의해 단 한 번의 투약으로 환자에게 적정할 수 있다는 것이다. 이러한 장점은 일반적으로 표준 처방으로 여러 상황에서 광범위하게 적용되는 다른 약물 운반체에서는 없는 것이다(예, 폐치, 정제, 알약, 좌약). 설하용 스프레이 제제의 또 다른 장점은 사용이 용이하고, 특별히 의료 전문가 없이 자가 투약이 가능하다는 것이다.

[0033] 펌프 작동 스프레이의 작동을 위해 예를 들어, 외부의 손, 기계, 또는 전기적으로 시작된 외부 압력을 필요로 하는 특징이 있다. 이것은 작동이 예, 조절된 밸브를 여는 것으로, 조절되는 압력의 방출로 이루어지는 일반적으로 가압된 시스템인, 예, 추진제로 작동하는 에어로졸 또는 압축된 가스 스프레이와는 대조된다. 구체적인 예로, 펌프 스프레이의 본 발명의 제제를 담고 있는 펌프 스프레이가 평균적으로 작은 직경이고 물방울의 크기 분포를 조절할 수 있으면서, 작은 물방울 또는 입자 형태로 투여 가능한 것이 선호된다. 다른 구체적인 예로, 가압된 추진제 가스를(예, 이산화탄소, 질소, 클로로플루오로카본, 하이드로플루오로알카네스, 등) 포함하고 있는 가압된 시스템은 적당한 입자 또는 물방울을 만들 수 있다. 너무 작은 직경의 액체 물방울 또는 입자는 투약시 인간의 폐로 들어갈 수 있다. 적절한 몇몇 구체적인 예에서, 설하로 스프레이하여 운반되는 제제의 물방울은 표면 부위 증가로 사이즈가 커지고, 이는 예, 적가(Dropping) 기구를 가지고 설하에 투약하는 것과는 대조된다. 또한, 그 스프레이 입자의 사이즈와 스프레이의 형태는 활성 있는 구성요소가 구강 점막 외의 다른 신체 시스템(예, 폐)로 흡수되는지의 여부와 관련이 있다.

[0034] 스프레이 펌프 장치는 미리 계량되거나 또는 별도로, 그 장치가 계량된 장치일 수 있다. 미리 계량된 장치는 몇몇 단위 형태(예, 1회분의 투약 양인 용액, 한번 또는 여러 번의 발포 또는 구멍들)로 제조 과정 동안 또는 사용 전 환자에 의해 장치 내로 담을 수 있는 미리 계량된 투약량 전부 또는 투약량의 일부를 담고 있는 것을 선호한다. 전형적인 계량된 장치는 환자가 작동시키면 여러 번의 투약에 충분한 제제가 그 장치에 의해 스스로 계량된 스프레이로 운반되는 저장기를 가진다. 그 장치는 투약되는 약물의 양(즉, 작동 당 투약량), 뿐만 아니라 매 투약 시간의 간격을 계량할 수 있다. 매 투약 사이의 시간 간격을 조절하는 것은 환자에 대한 투약 횟수를 제한하는 것으로, 약물 과용을 막을 수 있다.

[0035] 제조시 고려할 사항으로는, 투약량, 스프레이 물기둥, 그리고 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체가 설하로 운반되는 데 영향을 끼칠 수 있는 입자/물방울 사이즈 분포가 재현되는 것을 포함한다. 유통기한 동안 이러한 요인들의 재현성을 유지하는 것과 그리고 환자가 그것을 사용하는 기간 동안 그 장치의 기능성(예, 스프레이 기계장치, 전자적 특징, 감지기, 기타 같은 종류의 것)을 확실시하는 것은 중요하고, 이런 요인들에서의 어떤 변화는 투약과 흡수에서의 다양성을 야기할 수 있고, 이는 잠재적인 부작용과 치료 효능의 감소를 초래할 수 있다.

[0036]

스프레이 제제의 투약량은 용기 마감 시스템의 특징이 되는 디자인, 재현성, 성능과 관련이 있을 수 있다. 원하는 물방울/입자 사이즈 분포를 공급하는 적절한 장치는 텍스메데토미딘 제품의 올바른 효과를 위한 중요한 요소이다. 또한, 작동 요소는 (예, 힘, 속도, 잡고 그리고 되돌려지는 시간) 그 장치와 관련하여 고려되어야 한다. 게다가, 그 장치는 약제 구성물과 양립할 수 있어야 한다. 게다가, 그 장치는 환자 지침에 따라 사용될 때, 텍스메데토미딘, 그것의 약학적으로 허용가능한 그것의 염, 또는 그것의 유도체를 포함하는 텍스메데토미딘 제제의 부분적인 계량, 지나친 계량을 방지하기 위해 디자인되어야 한다.

[0037]

전형적인 스프레이 운반 장치는 그 장치와 용기로부터 그 제제가 방출되는 기본 단위의 발사장치인 구멍이다. 그 용기는 환자에게 투여하기 전에, 예, 제조 단계, 그 약 물질과 다른 첨가제(예, 본 발명에서 논의된 액체 비히클(Vehicle), 향미료, 감미료, 등)로 채워지는 것이 선호된다. 그 용기는 작동시 방출되는 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염 또는 그것의 유도체의 양을 정량화하는 것을 선호한다. 그 용기 몸체는 예를 들어, 플라스틱, 스테인레스 강철과 같은 강철, 투명한 재료, 또는 그런 종류의 것들의 원통의 구멍을 잘라서 만드는 허용 가능한 재료가 될 수 있으며, 그것의 생산은 매우 간단하다. 방출을 시작할 때 구멍에 비례하여 움직일 수 있는 그 작동기는 그 장치상에 또는 그 장치와 함께 제공될 수 있다. 작동이 진행되면서, 구멍을 통하여 1회 분량의 투약하기 위해서, 그 용기는 예, 구멍을 내는 방식으로 열린다. 작동 시작 후, 다음 단계의 작동 일부 과정 동안 높은 압력이 구축된다. 같은 방향으로 계속되는 작동의 다음 단계에서, 그 용액은 측면 중 한곳의 압력에서 벗어나면서 구멍으로 전달된다. 이러한 방식으로, 그 용액은 그 용기에서 압력의 작용에 의해 구멍을 통하여 밀려나오게 된다.

[0038]

일반적으로, 그 액체 비히클(Vehicle)이 그 구멍에서 방출될 때, 그 액체 물방울은 구멍의 모양과 가정된 압력에 의해 영향받은 궤도를 따른다. 일부 구체적인 예에서, 그 물방울 크기, 스프레이 형상, 그리고 스프레이 패턴은 펌프의 디자인 그리고/또는 제제의 특징에 영향받는다. 일부 구체예에서, 그 작동기, 펌프 디자인, 그리고 그 제제의 특징은 스프레이 대칭성과 모양에 영향을 끼친다. 또한 그 스프레이 패턴은 그 화합물이 흡수될 수 있는 표면 부위를 증가시키고, 삼키는 반사 작용을 감소시키면서 더 넓은 경로로 그 물방울을 분산시키기 위해 최적화될 수 있다. 게다가, 그 스프레이 장치는 환자가 사용하기 용이하고 구강 점막의 특정 위치로 투약하기 용이하도록 디자인될 수 있다.

[0039]

상기 언급된 스프레이의 구체적인 설명은 특정한 것으로 제한되는 것을 의미하지는 않는다. 그 발명품을 사용하는 데 있어서, 텍스메데토미딘을 포함하고 있는 제제들은 별개로 또는 부가적으로 설하쪽 및/또는 불에서 호환되는 형태로 공급될 수 있다. 예를 들어, 적가(Dropping) 장치 또는 유사한 장치에 의해 투여될 수 있는 용액으로써 공급되는 설하용 용액이 발명자에 의해 시도되었다. 또 다른 실시예에서, 그 설하용 제제는 단일 복용을 위해, 환자의 혀 아래쪽으로 개봉된 앰플을 기울일 수 있는 스냅-오프 상판을 가지는, 약학적으로 허용 가능한 단위 선량 앰플로 포장될 수 있다.

[0040]

[실시예]

[0041]

아래의 텍스메데토미딘 설하용 제제는 표 1의 목록에 있는 구성 요소들을 혼합하여 만든다. 각각 구성 요소들의 상대적인 양은 중량으로 나열되었다.

## 표 1

[0042]

구성 요소	배합 시험 No. "29"	배합 시험 No. "27"	배합 시험 No. "28"
텍스메데토미딘 · 염산	0.0295% (w/w)		
포비돈	2.00	4.00	2.00
프로필파라벤	0.02	0.02	0.02
메칠파라벤	0.18	0.18	0.18
말티톨 시럽	25.00	24.00	25.00
무수 구연산	0.026	무첨가	무첨가
구연산 나트륨	0.257	무첨가	무첨가
수산화나트륨 (1 N)	무첨가	원하는 pH**로 QS	원하는 pH**로 QS

에탄올 (190 프리퍼드)	2.00	2.00	2.00
정제수, USP	70.49	QS	QS

[0043] \*\* 원하는 pH는 양자가 가해진 텍스메데토미딘의 pKa ( $pKa = 7.1$ )보다 좀 더 산성인 대략 6.5에서 7.0 사이이다.

[0044] 표 1에서 설명된 배합들은 아래에 표기된 것처럼 포유동물에서 테스트 되었다. 표 1에 있는 3개 배합의 물리학적인 특징은 아래에 있는 표 2에서 설명되었다.

표 2

배합시험 번호	외관	pH	비중 (g/mL)	점성률 (cP)
"27"	투명하며, 약간 옅은 노랑색 액체	6.6	1.070	4.05
"28" *	투명하며, 무색의 액체	6.6	1.075	2.89
"29" **	투명하며, 무색의 액체	6.2	1.078	2.63

[0045] 텍스메데토미딘의 약물 동력학적 연구와 전면적인 생물학적 이용가능성을 평가하기 위해서, 표 1 및 2에서 설명된 각각의 배합시험의 설하용 스프레이 투여를 5마리의 비글(수컷, 5에서 8개월령으로 몸무게는 7.5 kg에서 9.2 kg사이)에서 실시하였다. 동물과 인간의 건강 증진 가능성에 견주어진 그 피험자의 복지와 관련하여, 미 농무성의 동물 복지법(연방규정코드 9 (9 C.F.R.)), 파트 1, 2 그리고 3)의 원칙과 실험동물의 관리 및 사용에 관한 지침서(실험동물연구협회 출판 (ILAR publication), 1996, 국립 아카데미 출판 (National Academy Press))에 명시된 조건에 따라 동물들은 윤리적으로 다루어졌다.

[0046] 설하 투여를 위해, 스프레이 투여는 혀 아래쪽 구강으로 펌프 장치를 한번 누름으로 이루어진다. 적절한 펌프 프라이밍을 위해, 투약 전에 두 번의 발동 작용이 수행된다. 투약 후에, 경정맥의 정맥 천자에 의해 각 실험동물로부터 시간대 별로 다음과 같이 채혈되었다: 0 (투약 전), 투약 후 0.083, 0.167, 0.25, 0.33, 0.5, 1, 2, 그리고 6 시간. 모든 설하용 투약에서 어떤 악영향도 보이진 않았다. 설하 투여 후의 모든 시간대에서, 동물들은 정상적으로 보였다. 채혈 샘플은 항응고제인  $K_2EDTA$  가 들어있는 진공 채혈관에 모았으며, 혈장 샘플은 분석 전까지 냉동 보관되었다.

[0047] 피험자의 몸무게, 약의 투여량, 임상 관찰, 채혈 시간에 기반한 데이터 분석은 설하로 투여된 텍스메데토미딘의 최대농도  $C_{max} = 0.914 \text{ ng/mL}$  그리고 최대시간  $T_{max} = 20$  분의 값을 가진다는 것을 보였다.

[0048] 100 $\mu\text{l}$ 당 50 $\mu\text{g}$ 의 텍스메데토미딘을 첨가하기 위하여 표 3에 나열된 구성 요소들을 혼합함으로써 아래의 설하용 스프레이 제제인 텍스메데토미딘이 만들어졌다.

표 3

구성 요소	배합시험 B No. "33"	배합시험 A No. "34"
텍스메데토미딘 · 염산	0.594	0.594
포비돈, USP	40.0	20.0
프로필파라벤, NF	0.2	0.2
메칠파라벤, NF	1.8	1.8
말티톨 시럽	240	250
에탄올, USP (190 proof)	20	20.0
무수 구연산, USP	무첨가	0.26
구연산 나트륨, USP	무첨가	2.57
정제수, USP (파트 1)	670	680.0
수산화나트륨, NF (4% w/w)	QS pH 7	무첨가
정제수, USP (파트 2)	1000 g 까지 QS	1000 g 까지 QS

추가 참조 (임상)	DEX-SL.02	DEX-SL.01
------------	-----------	-----------

[0051]

표 3에 있는 두 개의 배합시험에 대한 물리적인 특징은 아래에 있는 표 4에서 기술되었다.

표 4

제제	시험 번호	외관	pH	점성률(cP)
B	33	투명하고 아주 약한 노란색의 액체	7.2	4.34
A	34	투명하고 무색인 액체	6.0	3.81

[0052]

위의 모든 제제들은 약학 분야에서 널리 알려져 있는 장비를 사용하여서 만들었다. 실시예에서, 배합 시험 "33B"번은 다음과 같은 절차에 의해 제조되었다. 각각의 구성요소들은 대기조건 (67°F에서 72°F, 상대 습도 41%에서 56%)에서 정량되었다. 메칠파라벤과 프로필바라벤은 알코올에 녹인 후, 물에 처음으로 첨가되었다. 그 혼합물에 포비돈을 첨가한 후 완전히 녹을 때까지 휘저었다. 텍스메데토미딘 염화수소산염(분말 형태)은 그 용액에 첨가되었고, 그 분말 형태가 모두 녹을 때까지 휘저었다. 그런 후, 말티톨 시럽을 첨가하였고 그 용액이 균일하게 보일 때까지 휘저었다. 그 용액의 초기 pH는 3.53이었으며, 수산화 나트륨을 조금씩 떨어뜨려 첨가하면서 pH를 6.99로 맞추었다. 여기에 첨가된 수산화 나트륨 용액은 총 5.7 g 이었다. 38.8g의 물은 총 중량 1000g을 만들기 위해 충분하였다.

[0053]

본 발명에서 기술된 구성 요소들과 방법을 평가하기 위해 인간 임상 연구를 진행하였다. REC-09-001로 언급되는 한 예에서, 임상 단계 1, 한 번의 투약, 3번의 반복 실험이 24명의 건강한 남녀를 대상으로 수행되었다. 피험자들은 다음의 제제와 투여량에 따라 4개의 치료 그룹으로 나뉘었다: 1) 제제 DEX-SL.01 = 50 $\mu$ g (1번의 펌프 작동); 2)제제 DEX-SL.01=100 $\mu$ g (2번의 펌프 작동); 3)제제 DEX-SL.02= 50 $\mu$ g\* (1번의 펌프 작동); 그리고 4) 십분 이상, 통상적으로 사용되는 I.V. - 50 $\mu$ g.

표 5

[0054]

라벨 문구 (g)	w/w %	구성 요소	제품 번호	회분 당 중량 (g)
0.05 % w/w	0.0590	텍스메데토미딘 염화수소산염	AZP-RM-0320	0.59*
	2.000	코리돈 25DR (포비돈 USP)	AZP-RM-0315	20.0
	10.000	말리콜 소루리온, NF (MALTISWEET # 3145)	AZP-RM-0317	100
	0.020	모모소듐 포아스페이드, 일수화물, USP	AZP-RM-169	0.20
	0.500	디소듐 하이드로젠 포스페이트 헤파하이드레이트, USP	AZP-RM-168	5.0
	20.84	알코올, USP 190 Proof	AZP-RM-0071	208.4
	10.000	디에틸렌글리콜모노에틸에테르, NF (트랜스큐톨 HP)	AZP-RM-0352	100.0
	50	정제수, USP/EP (파트 1)	AZP-RM-0037	500
	QS	정제수, USP/EP (파트 2)	AZP-RM-0037	QS
	pH 조절을 위 해 QS	8% w/w 수산화나트륨 용액	AZP-RM-0036	pH 조절을 위 해 QS
QS 조절을 위 해 QS	10%로 회석된 염산, NF	AZP-RM-0341	pH 조절을 위 해 QS	
이론적인 총 중량				1000g

[0055]

\*API는 액체 용액과 약물 A의 C의 상대 밀도에 따라 조절되었다.

[0056]

위의 표 5는 DEX-SL.03/.04의 제제를 나타내며, 여기에서 DEX-SL.03은 50 $\mu$ l 스프레이 펌프 한번으로 투약되는 제제이며, DEX-SL.04는 DEX-SL.03과 동일한 제제로 총 100 $\mu$ l (즉, 50 $\mu$ g 약물)를 적가(Dropping)한다.

[0058]

그 연구의 Period 1 (반복 실험 전)에 있는 많은 수의 피험자가 다음과 같이 투여 후에 저혈압을 보였다: 피험자 R006 (100 $\mu$ g) = 약 2분 동안 기절/어지름증상의 발현; 피험자 R008 (50 $\mu$ g IV)= 투약 후 약 4시간 동안 자세성 저혈압; 피험자 R018 (50 $\mu$ g IV) - 자세성 저혈압이 지속되어 IV 식염수 처리가 필요하였으며, 투약 5시간 후에는 개선되었다; 피험자 R021 (100 $\mu$ g)= 투약 후 1.25시간에 저혈압을 보여 투약 후 4.5시간 되는 시점에 IV 식염수 처리가 필요하였다. 모든 피험자들에게 진정작용이 관찰되었으며, 50 $\mu$ g이 설하로 투여된 그룹보다 100 $\mu$ g 이 설하로 투여된 그룹에서 더 높은 수준의 진정작용을 보였다.

[0059]

비정상적인 높은 수준의 진정작용과 같은 부작용이 관찰되었으므로, 본 발명자들은 Period 2와 그 다음 단계들에 있는 100 $\mu$ g 분량의 투여를 취소했다. 뿐만 아니라, 50 $\mu$ g i.v. 투여량은 25 $\mu$ g으로 줄였다. 또한 본 발명자들은 첫 4시간 동안에는 정해진 활력 징후 측정을 하지 않고, 투약을 하기 전에 각각의 피험자들의 포도당 분석을 하였다. 3명의 피험자는 다음과 같은 이유로 Period 2 전에서 빠지게 되었다: 피험자 R002는 개인적인 이유로 인해; 피험자 R003은 Period 1에서 보여진 AE's로 인해, 그리고 피험자 R024는 Period 2에서 투여되기 전에 지맥을 보였다. 모든 피험자가 두 번의 50 $\mu$ g의 제제를 (설하용 스프레이) 투여받은 것을 확실시하기 위해 나머지 피험자들은 무작위로 다시 선별되었다. Period 2에서 또다시 저혈압이 관찰되었으나, 그 정도는 Period 1에서 보다 약했다. 또한 모든 실험 그룹에서 진정작용이 관찰되었다. REC-09-001 연구에서 다른 점들이 관찰되었으며, 본 발명의 표와 제1도 내지 제6도에서 설명되었다.

[0060]

특히, 제1도 내지 제6도에서 나타난 것처럼, REC-09-001 연구에서, 50 $\mu$ g의 설하용 제제는 약 0.130에서 0.245 ng/ml 사이의 최고농도(Cmax)를 보였고, 100 $\mu$ g의 설하용 제제 (약 0.299에서 약 0.574 ng/ml사이의 최고농도 (Cmax)보다 약한 진정효과를 보였으며, 50 $\mu$ g과 25 $\mu$ g I.V.제제(각각의 최고농도(Cmax)는 약 1.14에서 약 1.72ng/ml사이와 약 0.496과 약 0.844 ng/ml 사이)에서보다 약한 진정효과를 보였다. 또한, 모든 설하용 제제의 최고시간(Tmax)은 평균적으로 60분이었으며, 반면, I.V.제제의 최고시간(Tmax)은 평균적으로 10분이었다.

[0061]

또 다른 실시예에서, REC-09-004로 언급되는 인간 임상연구 1단계가 수행되었다. 본 연구에서는 한 번의 투약을 하였으며, 12명의 건강한 정상인 피험자에게 3번의 반복실험을 하였다. 텍스메데토미딘을 포함하고 있는 3개의 제제는 다음과 같다: 1)기존의 제제: DEX-SL.01 = 50 $\mu$ g (스프레이 - 50의 펌프로 투여되었으며, 2번의 펌프작용으로 50 $\mu$ g의 분량이 투여될 수 있다); 2)새로운 제제: DEX-SL.03 - 50 $\mu$ g (스프레이 - 50 $\mu$ l의 펌프로 투여되었으며, 2번의 펌프작용으로 50 $\mu$ g의 분량이 투여될 수 있다); 그리고 3) 새로운 제제 DEX-SL.04 - 50 (적가(Dropping) - 설하로 투여). 그러나, 이 환자군에서의 약물 동력 (PK) 결과는 REC-09-001연구에서의 PK와 일치하지 않는 것으로 보였다. 따라서, 부가적인 데이터를 얻고 두 개의 추정되는 요인인, 100 $\mu$ l 대 50 $\mu$ l 펌프의 사용과 입 pH의 영향을 평가하기 위하여, 두 번의 부가적인 처치를 하였다. 따라서, 8명의 피험자는 다음과 같은 두 번의 부가적인 연구 Period에 참여하게 되었다: 4)DEX-SL.01 - 50 $\mu$ g (한 번의 작동으로 50 $\mu$ g을 투여하기 위해 100 $\mu$ l의 펌프로 투여되었다); 그리고 5)DEX-SL.01 - 50 (구강 pH를 ~8.0으로 버퍼링하면서). 이 연구의 결과는 제7도 내지 제14도에서 설명되었다. 각각의 제제에 대하여 보여진 것처럼, 텍스메데토미딘의 농도는 0.15ng/ml보다 더 낮은 최고농도 (Cmax) 피크에 접근하면서 2시간 내에 정점에 달한 후, 조금씩 감소하였으나, 최소한 5시간 동안 0.05보다 더 큰 최고 농도 (Cmax)를 유지하였다. .

[0062]

또 다른 실시예에서, REC-09-003으로 언급되는 또 다른 인간 임상 연구 1단계가 수행되었다. 이 연구는 만성적인 요통 (CLBP)을 앓고 있는 24명의 환자에게서 진행되었다; 12명은 오피오이드를 사용하지 않고 있었으며, 나머지 9명은 오피오이드를 사용하고 있었다. 본 연구는 2개의 파트로 나누어 진행되었다. 파트 1은 혈압, 심박수, 통증 상태에서의 진정효과 그리고 통각 상실을 측정하기 위해 계획되었다. 파트1에서, DEX-SL.01 50 $\mu$ g의 제제가 투여되었고 (50 $\mu$ l펌프로 투여됨 (2번의 작동 = 50 $\mu$ g 투여량); 위약효과와 비교되었다. 파트 2는 여러 번의 투여가 안정한지를 평가하고(q. 6시간), 오피오이드를 수반하고 있는 텍스메데토미딘의 효과를 평가하기 위하여 계획되었다. 또한, DEX-SL.01제제 50 $\mu$ g (50 $\mu$ l펌프 (2번의 작동 = 50 $\mu$ g 투여됨)로 투여되었다. 진통 효과는 다음과 같이 측정되었다: 1) 시각 통증 등급 값에 관계되는 고통 강도 점수 (0에서 100까지의 범위), 여기에서 0은 무통을 나타내고 100은 최악으로 생각되는 고통을 나타낸다; 그리고 2) 고통 경감 점수, 여기에서 0은 변화없음, 1은 약간의 경감, 2는 중간 정도의 경감, 3은 많은 경감, 4는 완전한 경감을 나타낸다.

[0063]

REC-09-003의 연구결과는 제7도 내지 제20도에 도시하였다. 그 도면들은 한 번의 투여와 여러 번의 투여에서의 약물 동력을 함께 설명한다. 제7도는 파트 1에서 한 번의 투여에서의 약물 동력을 설명하고, 여기에서는 오피오이드를 사용하는 환자 그룹과 사용하지 않는 환자 그룹에서의 반응 차이는 관찰되지 않았다. 제8도 내지 제10도에 도시된 것처럼, 고통 강도는 그 약물 제제와 위약효과에서는 분명한 차이가 있었다. 제7도는 파트 1에서 관찰된 통증 강도, 통각 상실, 통증 경감을 설명한다. 제11도는 통각 상실과 관련된 관찰 결과를 설명하는 반면,

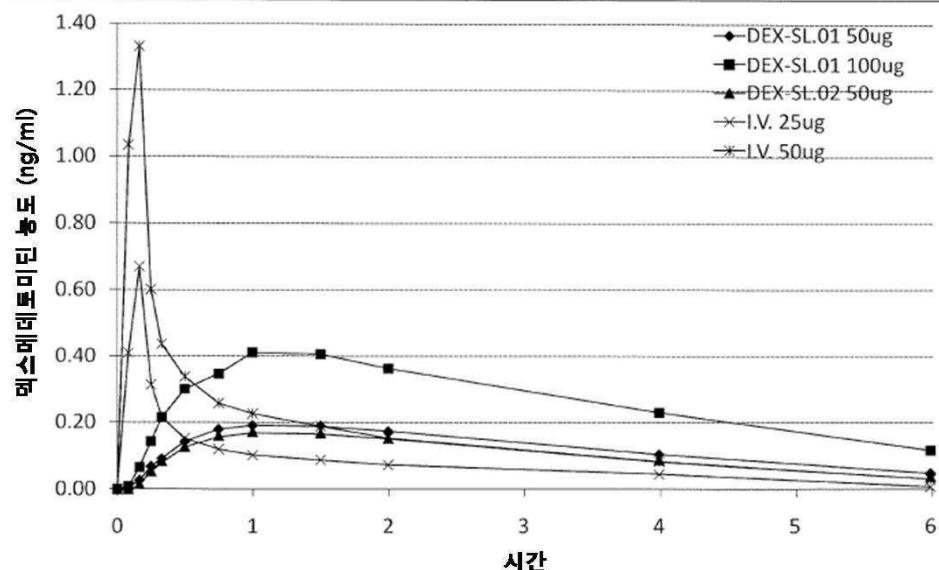
제12도 내지 제14도 각각은 파트 1의 휴식상태에서 심박수, 휴식상태에서 심장 수축시 혈압, 휴식상태에서 심장 확장시 혈압에 대한 관찰 결과를 설명한다.

- [0064] REC-09-003 연구에서 진정작용은 조사자와 환자 모두에게서 측정되었다. 조사자에게는 다음과 같이 램세이 진정작용 측정 (Ramsay Sedation Scale)을 적용하였다: 레벨 1 = 불안하며, 흥분하며, 침착하지 못함; 레벨 2 = 협력적이며, 지향적이며, 조용함; 레벨 3 = 차분하지만 구두명령에 반응함; 레벨 4 = 잠 들고; 미간을 가볍게 두드리거나 큰 청각 자극에 민첩하게 반응; 레벨 5 = 잠들고; 미간을 가볍게 두드리거나 큰 청각 자극에 느리게 반응; 레벨 5 = 잠들고; 아픈 자극에도 무반응.
- [0065] REC-09-003 연구의 피험자들은 진정작용의 정도에 따라 점수를 주면서, 스탠포드 졸림 측정 (Stanford Sleepiness Scale)을 적용하였다: 레벨 1 = 적극적이거나, 활기있거나, 민첩하거나, 또는 방심하지 않는; 레벨 2 = 높은 수준에서 반응하나, 최상으로 반응하진 않음; 레벨 3 = 깨어있으나 긴장을 끈 상태; 반응을 하나 완전하게 민첩하지 못함; 레벨 4 = 약간 둥그랑하고, 의기 소침함; 레벨 5 = 둥그랑하고; 깨어있는 상태로 있는 것에 흥미를 잃음; 천천히 옆드려짐; 레벨 6 = 줄리고, 명한 상태이며, 줄지 않기 위해 노력함; 드러눕고 싶어함; 또는 레벨 7 = 줄지 않기 위해 더 이상 노력하지 않고, 잠들기 직전, 꿈꾼 것처럼 생각함.
- [0066] 주목할 만한 것으로, 램세이 진정작용 측정 (Ramsay Sedation Scale)에서, 기준선과 12시간에서 "2" 등급으로 평가된 모든 피험자들은 진정작용의 최고점을 보였고, 여기에서 DEX-SI.01 피험자 중 43%는 2시간에서 레벨 3으로 등급되었다. 주목할 만한 것으로, 단지 1명의 DEX-SL.01 피험자는 항상 레벨 3보다 더 높게 평가되었다. 스탠포드 졸림 측정 (Stanford Sleepiness Scale)을 기반으로 한 환자의 자가 평가와 관련하여, 모든 피험자들은 기준선에서 레벨 3 또는 그 이하로 등급되었다. 2시간에서 레벨 3보다 높게 자가 평가한 것에서 나타난 것처럼, 졸림의 최고점은 DEX-SL.01 환자 중 69%에게서 경험되었다.
- [0067] REC-09-003 연구의 파트 2에서, 제제의 여러 번의 투여에 대한 효과가 평가되었다. 제15도 내지 제19도에서 설명된 것처럼, q. 6시간에서 DEX-SL.01제제의 약학 동력과 여러 번의 투여의 효과는 약 1시간과 2시간 사이에서 그리고 다시 약 7시간과 7.5시간에서 발생하는 혈액 농도의 최고점을 보이면서, 오피오이드를 사용하는 피험자와 사용하지 않는 피험자에게서 유사했다. 주목할 만한 것으로, 혈액 농도는 각각의 투여 후 약 5시간 동안 0.05 ng/ml 이상으로 유지되었다 - 한 번의 투여에 의한 약학 동력에서의 혈액 농도와 강한 유사성을 보였다. 또한, 제16도에서 보이는 것처럼, q.6 시간의 여러 번의 투약 처방에 대한 통증 강도가 평가되었다. 통증 강도에서 최고점의 감소는 기본적으로 제15도의 약물 동력에서 보여진 C<sub>max</sub>의 최고점과 일치하면서, 각각의 투여 후 대략 2시간 되는 때에서 발생하였다. 유사하게, 제17도 내지 제19도에서 보이는 것처럼, 휴식상태에서의 심박수, 휴식상태에서 심장 확장시 혈압과 심장 수축시 혈압을 기반으로 한 여러 번의 투여에 대한 효과는 각각의 투여에 대한 최고 농도 (C<sub>max</sub>)의 최고점과 일치하는 발생 변화를 보이면서 평가되었다. 다시 튀어 오르는 혈압 패턴/급격한 상승은 제17도에서 보이는 것처럼, 종종 두 번째의 투여 (q. 6시간 후에 짧게)와 관계가 있었다.
- [0068] 이러한 상세한 설명은 실시 예와 관계되어 설명되었지만, 이 분야의 기술자들은 필요한 범위 내에서 여러 가지 사항을 변경할 수 있는 균등물로서 그 요소를 대체할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 게다가, 필요한 범위 내에서 특별한 상황 또는 교습에 따라 재료가 변경될 수 있을 수 있다. 또한, 본 발명의 설명에서 바람직한 실시예가 공개되었고, 그 실시예에서 비록 특정한 단어를 사용하였으나, 달리 언급되지 않았다면, 그 특정한 단어는 단지 포괄적이고 기술적인 의미로 사용되었고, 그리고 제한을 주기 위한 목적이 아니므로, 특히청구범위는 실시예에 의하여 제한되지 않는다. 게다가, 이 분야에서 숙련된 사람은 본 발명에서 논의된 특정 실험 단계를 다른 순서로 나열하거나 또는 결합할 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 그러므로, 작성된 특허청구범위는 본 발명에서 설명된 특정한 실시예로 제한되지 않는다.

도면

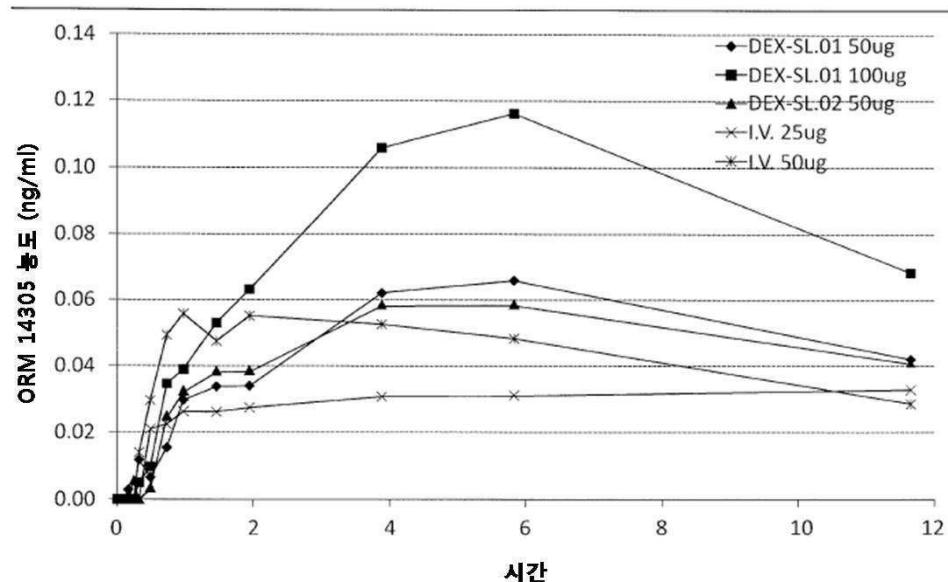
도면1

## REC-09-001연구 약물동력학-모체



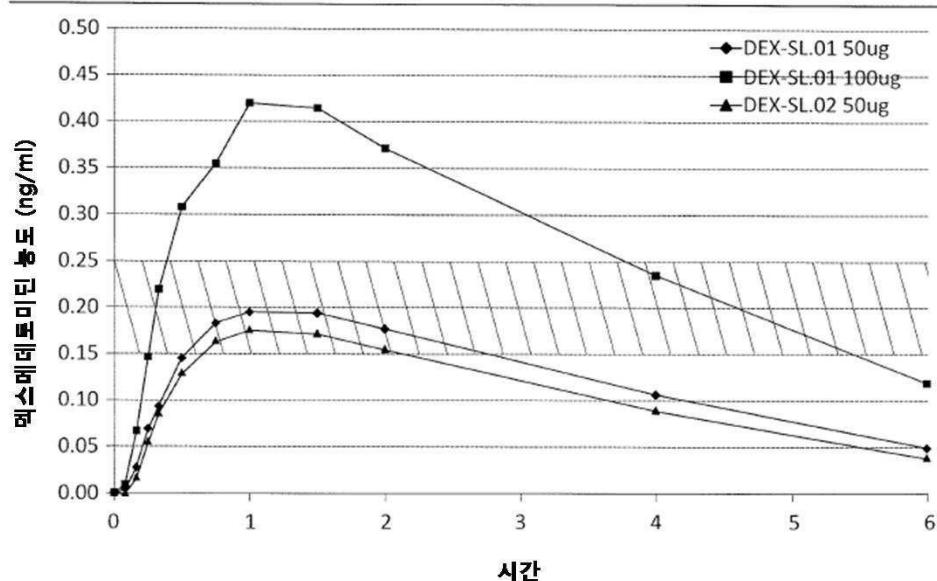
도면2

## REC-09-001연구 약물동력학-대사산물



도면3

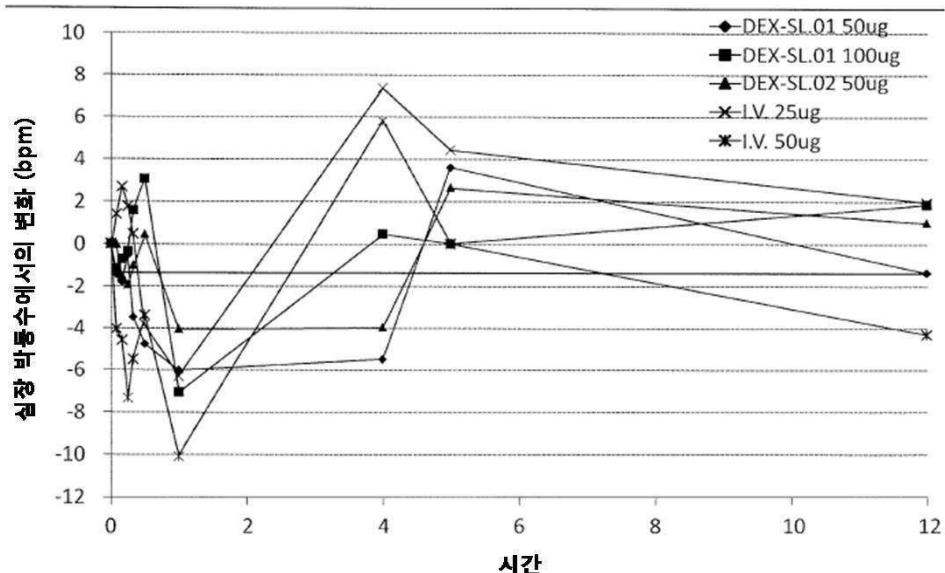
## REC-09-001연구 설하의 약물동력학



도면4

## REC-09-001연구

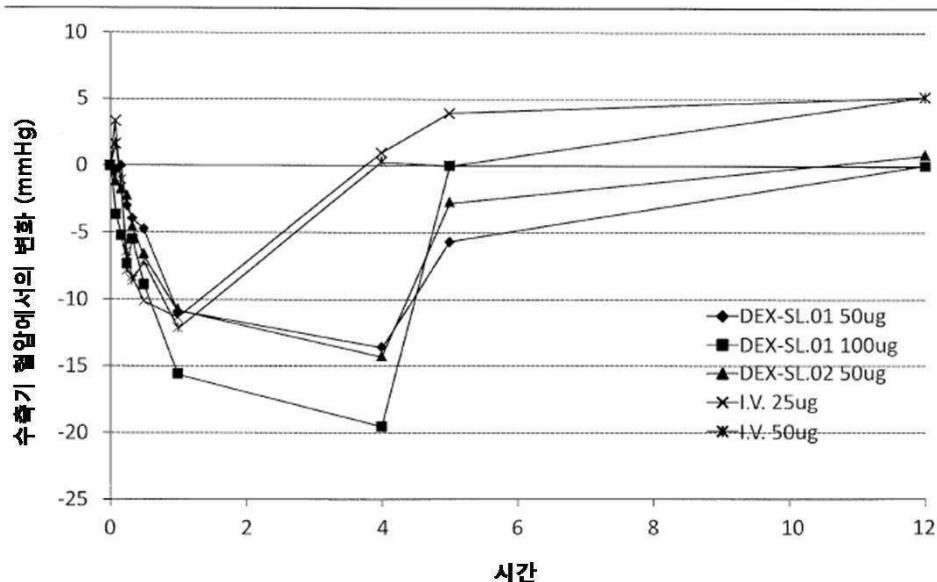
### 휴식상태에서의 심장박동수



도면5

## REC-09-001연구

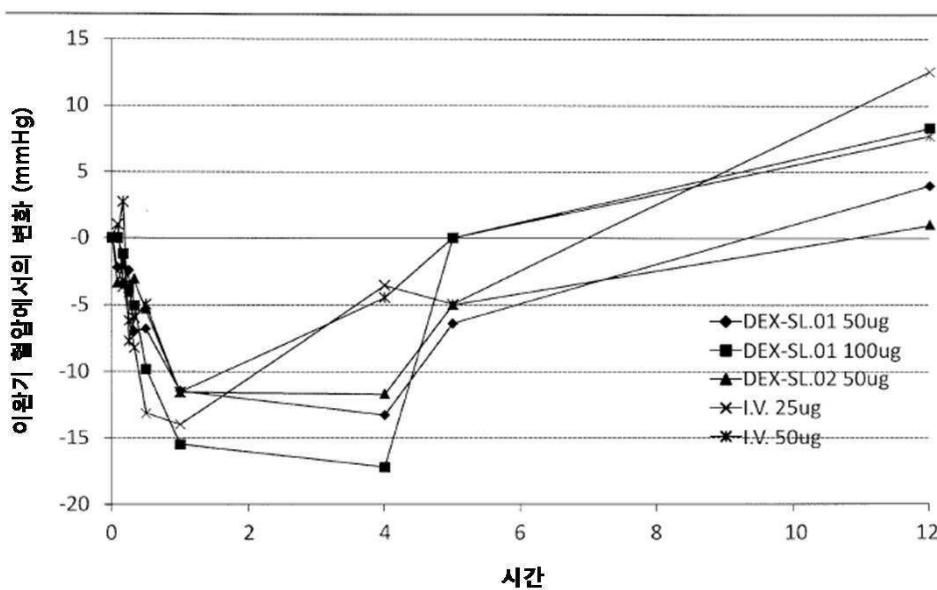
### 휴식상태에서의 이완기 혈압



도면6

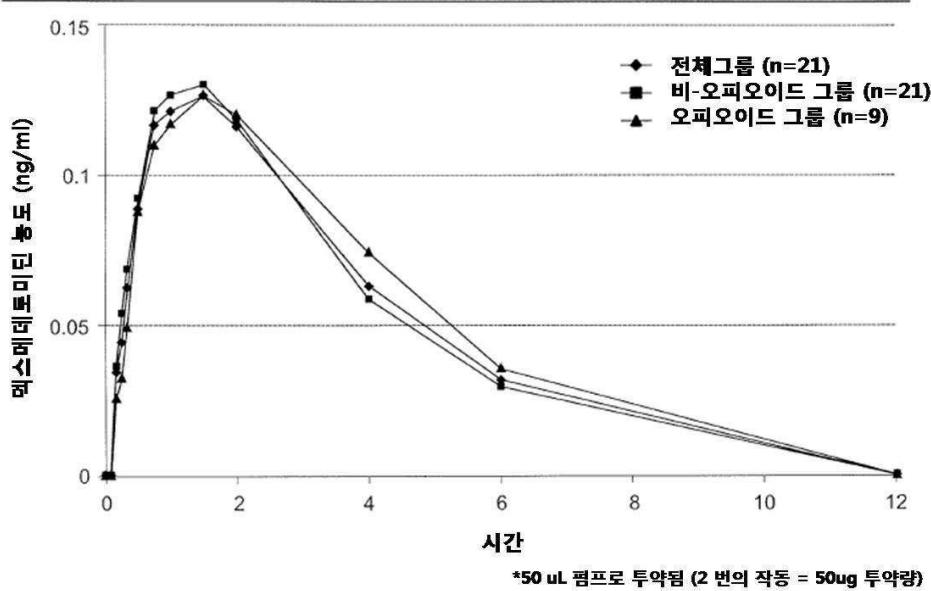
## REC-09-001연구

### 휴식상태에서의 수축기 혈압



도면7

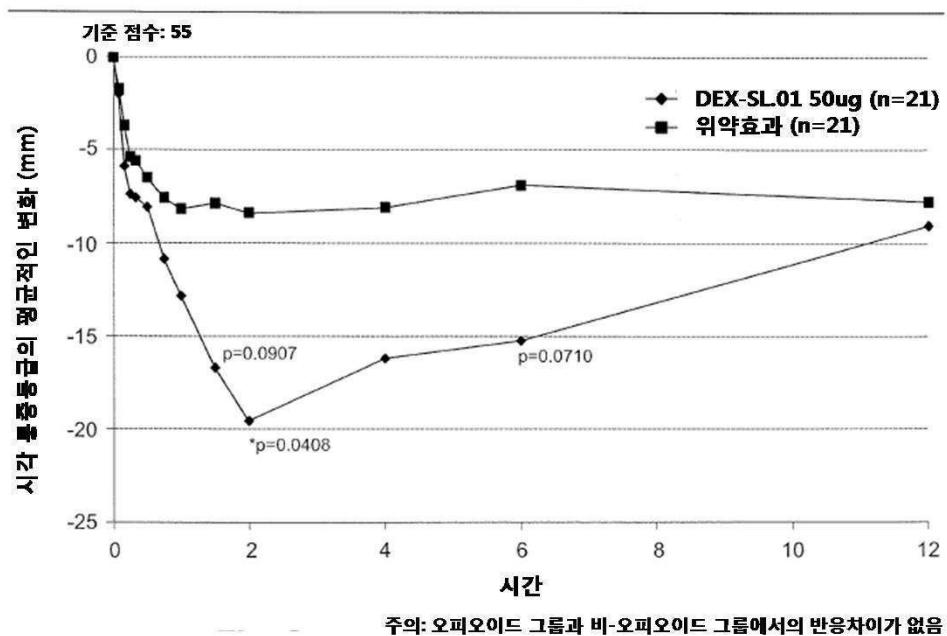
## REC-09-003연구 약물 동력학\* - 한번의 투약



도면8

## REC-09-003연구

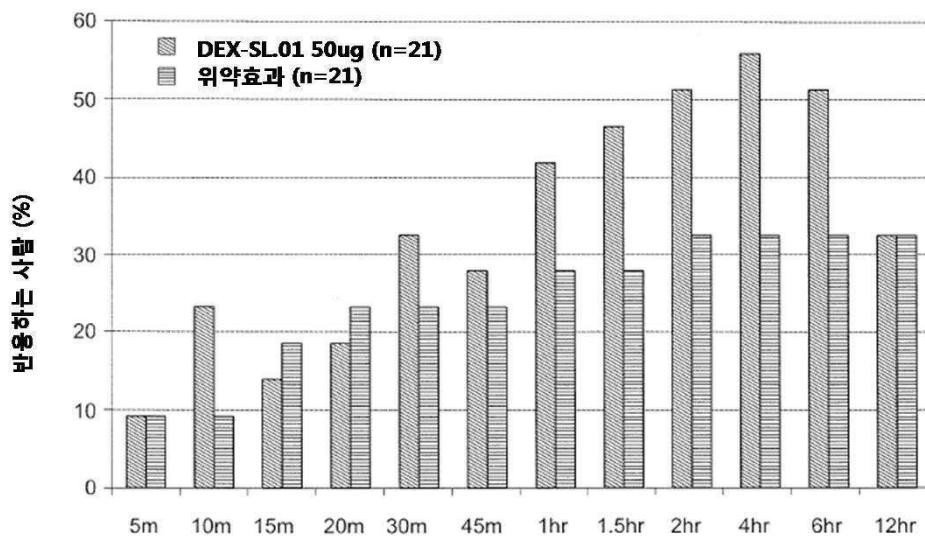
## 통증 강도



+

도면9

## REC-09-003연구 통증 강도 - 반응하는 사람\*

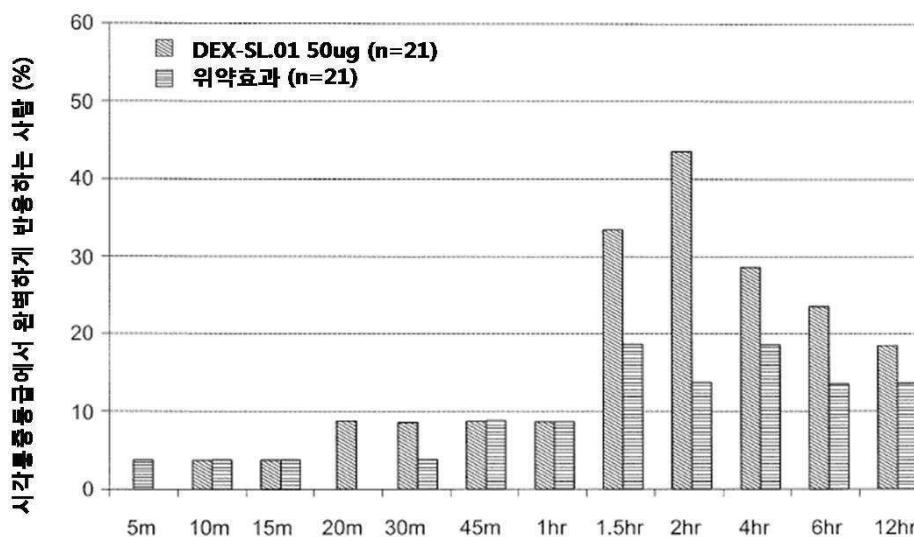


\*기준선에서부터 시작통증등급에서 30%≤ 또는 15 포인트<의 감소로써 정의됨

+

도면10

## REC-09-003연구 통증 강도 - 완벽하게 반응하는 사람\*



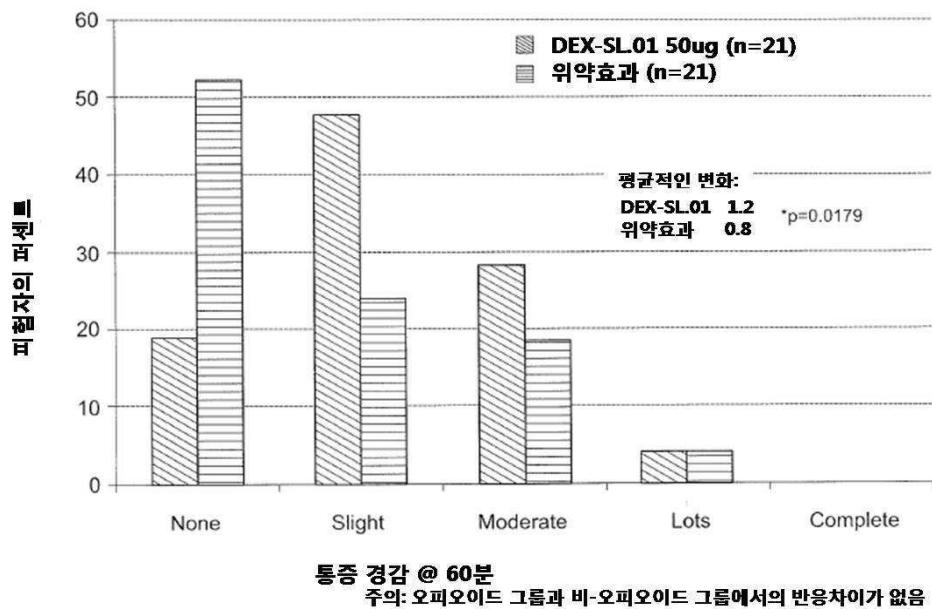
\*기준선에서부터 시각통증등급에서 30%≤ 또는 15 포인트≤의 감소로써 정의됨

+

도면11

## REC-09-003연구

### 진통효과 - 통증경감

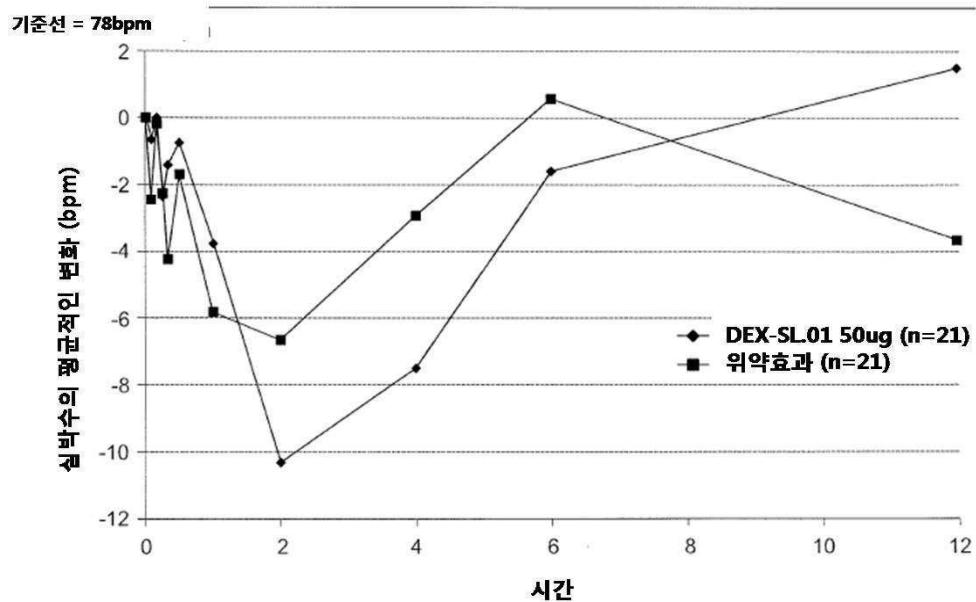


+

도면12

## REC-09-003연구

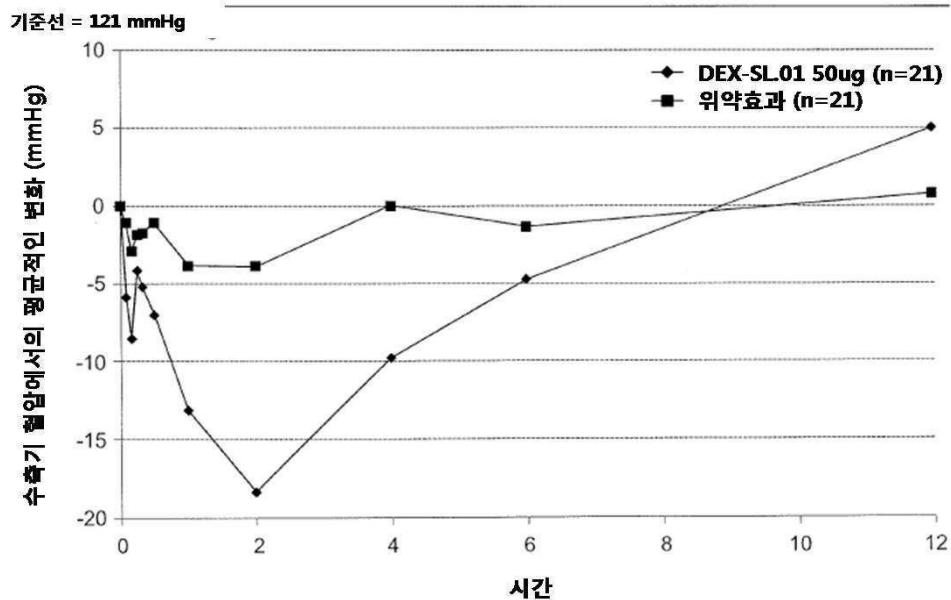
### 휴식상태에서 심박수



도면13

## REC-09-003연구

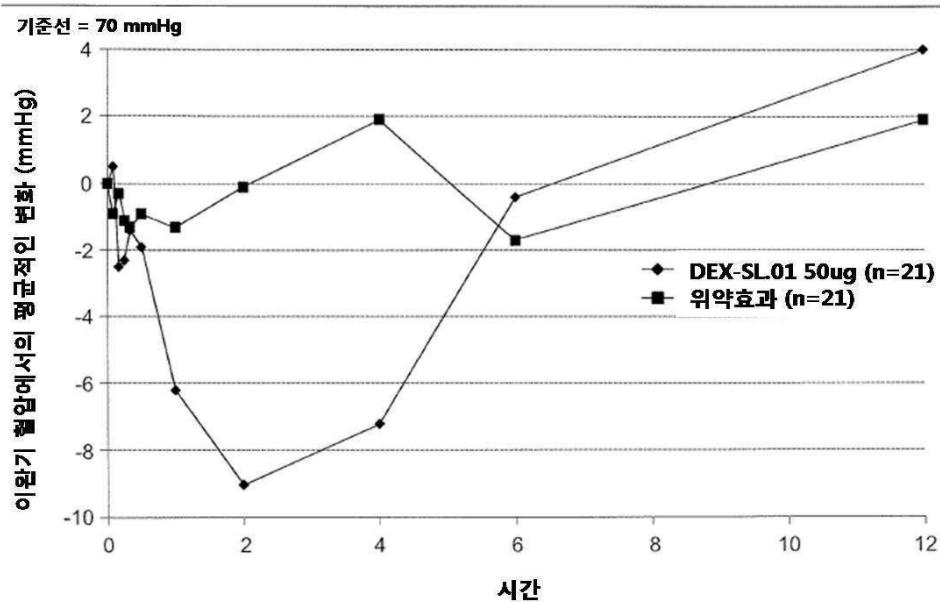
### 휴식상태에서의 수축기 혈압



도면14

## REC-09-003연구

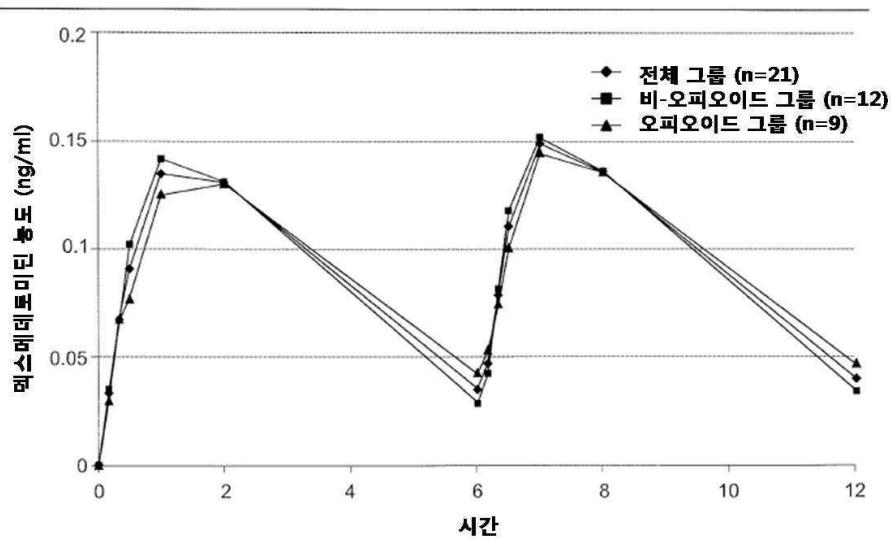
### 휴식상태에서의 이완기 혈압



도면15

## REC-09-003연구

### 약물동력학\* - 여러 번의 투약

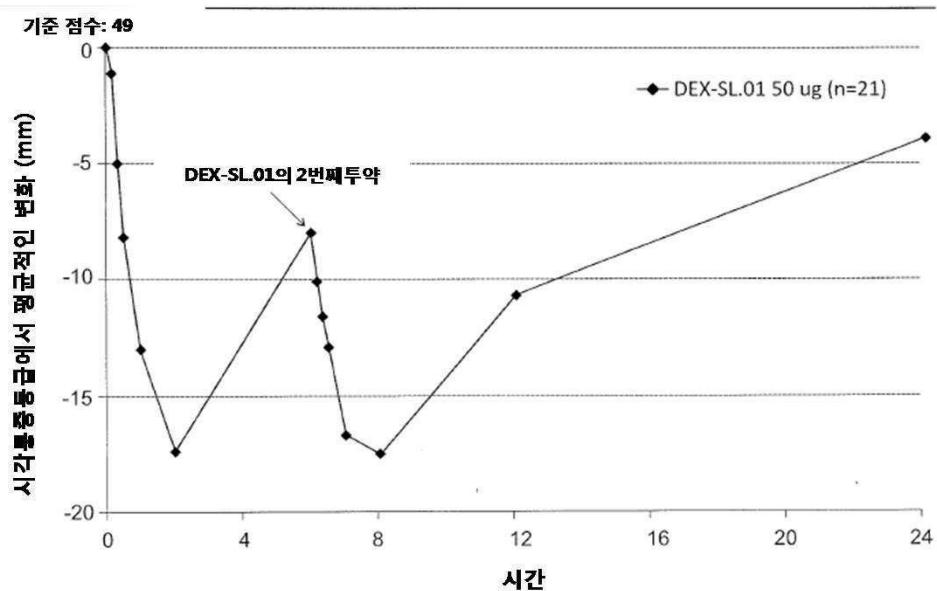


+

도면16

## REC-09-003연구

## 통증 강도

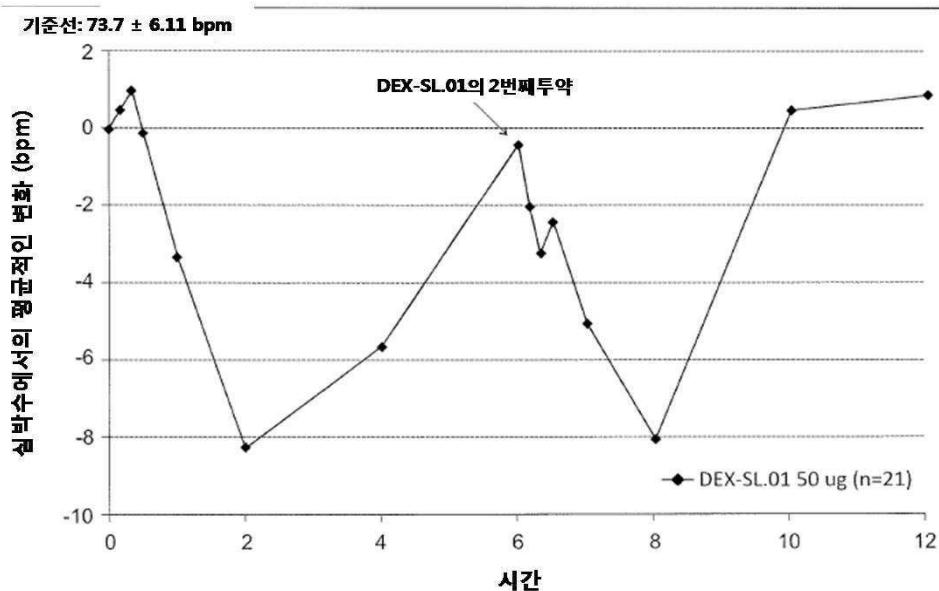


+

도면17

## REC-09-003연구

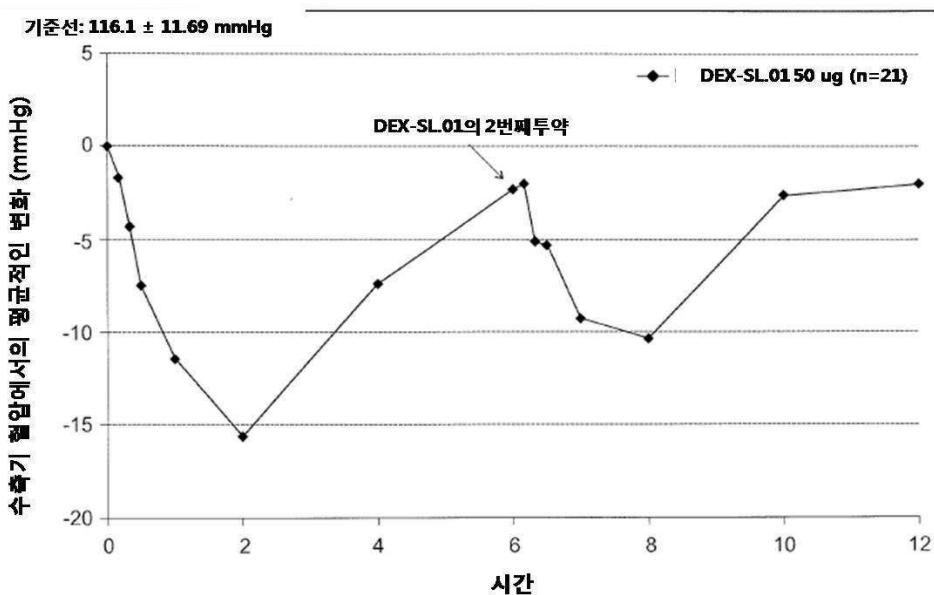
### 심박수



도면18

## REC-09-003연구

### 휴식상태에서의 수축기 혈압

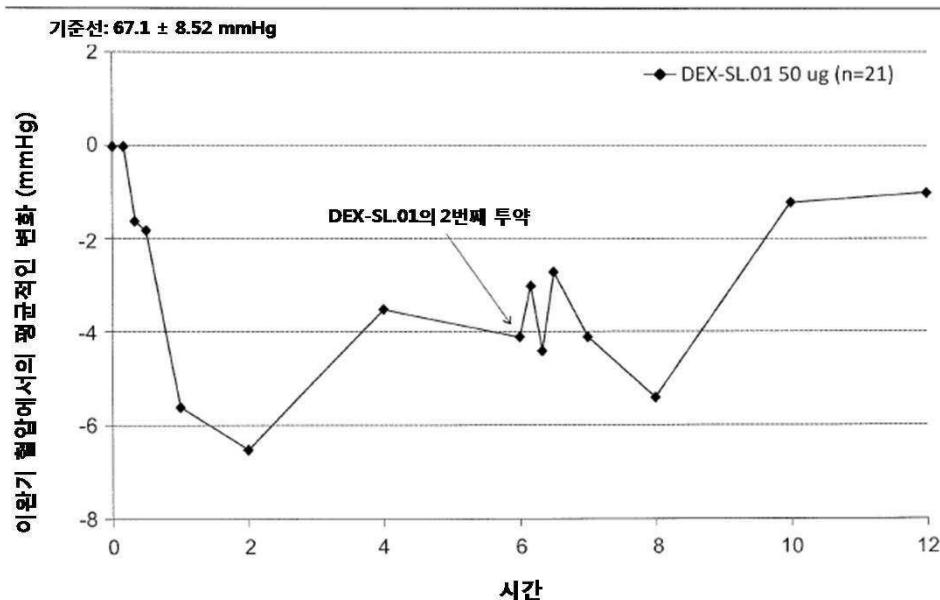


+

도면19

## REC-09-003연구

### 휴식상태에서의 이완기 혈압



+

도면20

## REC-09-003연구

### 유해경험 †(피험자 수)

	<u>Periods 1 &amp; 2 교차</u>		<u>Period 3 DEX-SL.01 50ug</u>		
	DEX-SL.01 50ug (n=21)	위약효과 (n=21)	비-오피오이드 (n=12)	오피오이드 (n=9)	총 (n=21)
어지름증	2	-	2	2	6
두통	1	1	1	1	4
저혈압	2	-	-	1	3
기립성 저혈압	-	-	2	1	3
구강	1	-	1	-	2
편두통	1	1	1	-	2
비충혈	-	2	-	-	2

†한명이상의 피험자에 의해 기록됨

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 10

【변경전】

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 약제 조성물의 투여 직후의 시간 동안,

【변경후】

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물의 투여 직후의 시간 동안,