



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월07일

(11) 등록번호 10-2634829

(24) 등록일자 2024년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)

A61M 11/00 (2006.01) A61M 15/06 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0043 (2013.01)

A61K 31/485 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7034876(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년06월26일

심사청구일자 2022년11월04일

(85) 번역문제출일자 2022년10월06일

(65) 공개번호 10-2022-0167279

(43) 공개일자 2022년12월20일

(62) 원출원 특허 10-2019-7001264

원출원일자(국제) 2017년06월26일

심사청구일자 2020년06월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/039300

(87) 국제공개번호 WO 2017/223566

국제공개일자 2017년12월28일

(30) 우선권주장

62/354,465 2016년06월24일 미국(US)

62/419,736 2016년11월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20140249172 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

오피언트 파마슈티컬스, 인코퍼레이티드

미국, 캘리포니아 90401, 산타 모니카, 스위트
280, 233 월서 블러바드

이지스 세라퓨틱스, 엘엘씨

미국, 캘리포니아 92121, 샌디에고, 스위트 300,
3430 카멜 마운틴 로드

(72) 발명자

크리스탈 로저

미국, 캘리포니아 90401, 산타 모니카, 12
플로어, 401 월서 블러바드

아그라왈 아르바인드

미국, 캘리포니아 90401, 산타 모니카, 12
플로어, 401 월서 블러바드

마조 에드워드 티.

미국, 캘리포니아 92128, 샌디에이고, 스위트
353, 11770 버나도 플라자 코트

(74) 대리인

특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 24 항

심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 알코올 사용 장애의 치료용 조성물, 장치 및 방법

(57) 요약

날트렉손을 포함하는 약학 제형으로 충전되고 프리-프라이밍 되어 있는 장치를 포함하는, 비강 전달용으로 적합화된 약물 제품이 제공된다. 약물 제품을 사용하여 알코올 사용 장애를 치료하는 제형 및 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/186 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61M 11/006 (2015.01)

A61M 15/06 (2013.01)

A61P 25/32 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 1 mg 내지 4 mg의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물;
 (ii) 0.1 mg 내지 0.5 mg의 도데실 말토사이드;
 (iii) 0.2 mg 내지 1.2 mg의 소듐 클로라이드;
 (iv) 0.005 mg 내지 0.1 mg의 벤잘코늄 클로라이드;
 (v) 0.2 mg 내지 0.3 mg의 디소듐 에데테이트; 및
 (vi) 0.05 mL 내지 0.2 mL의 최종 부피를 달성하기에 충분한 양의 물을 포함하고,
 제형의 pH가 3.5 내지 5.4인,
 대상자에서의 알코올 사용 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 비강내 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 0.25 mg의 도데실 말토사이드를 포함하는, 비강내 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 3 mg의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물을 포함하는, 비강내 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 0.05 mL 내지 0.2 mL의 비강내 제형이 대상자에게 전달되는, 비강내 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 0.1 mL의 비강내 제형이 대상자에게 전달되는, 비강내 제형.

청구항 6

(i) 3 mg 내지 4 mg의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물;
 (ii) 0.25 mg의 도데실 말토사이드;
 (iii) 총 0.1 mL에 충분한 양의 물을 포함하고,
 제형의 pH가 3.5 내지 5.4인,
 대상자에서의 알코올 사용 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 비강내 제형.

청구항 7

제6항에 있어서, 방부제 및 등장화제를 추가로 포함하는, 비강내 제형.

청구항 8

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자에의 투여시, Tmax가 25분 이하인, 비강내 제형.

청구항 9

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자에의 투여시, Tmax가 20분 이하인, 비강내 제형.

청구항 10

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자에의 투여시, Tmax가 15분 이하인, 비강내 제형.

청구항 11

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자에의 투여시, 제형의 투여 후 AUC0-inf가, 도데실 말토사이드를 함유하지 않는 3 mg 내지 4 mg의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물의 비강내 제형의 AUC0-inf보다 높은, 비강내 제형.

청구항 12

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자에의 투여시, AUC0-inf가, 도데실 말토사이드를 함유하지 않는 3 mg 내지 4 mg의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물의 비강내 제형의 AUC0-inf보다 50% 높은, 비강내 제형.

청구항 13

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자에의 투여시, AUC0-inf가, 도데실 말토사이드를 함유하지 않는 3 mg 내지 4 mg의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물의 비강내 제형의 AUC0-inf보다 50% 내지 60% 높은, 비강내 제형.

청구항 14

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자에의 투여시, Cmax가, 도데실 말토사이드를 함유하지 않는 3 mg 내지 4 mg의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물의 비강내 제형의 Cmax보다 2배 내지 3배 높은, 비강내 제형.

청구항 15

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자 집단에의 투여시, 투약-후 5분에 날트렉손의 평균 혈장 농도가 12 ng/mL 인, 비강내 제형.

청구항 16

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자 집단에의 투여시, 투약-후 15분에 날트렉손의 평균 혈장 농도가 10 ng/mL인, 비강내 제형.

청구항 17

제6항에 있어서, 비강내 제형의 대상자 집단에의 투여시, 투약-후 30분에 날트렉손의 평균 혈장 농도가 7 ng/mL 인, 비강내 제형.

청구항 18

제6항에 있어서, 0.1 mL의 비강내 제형이 대상자에게 전달되는, 비강내 제형.

청구항 19

- (i) 1% (w/v) 내지 4% (w/v)의 날트렉손 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 또는 용매화물;
- (ii) 0.1% (w/v) 내지 0.5% (w/v)의 도데실 말토사이드;
- (iii) 0.2% (w/v) 내지 1.2% (w/v)의 소듐 클로라이드;
- (iv) 0.005% (w/v) 내지 0.1% (w/v)의 벤잘코늄 클로라이드;
- (v) 0.2% (w/v) 내지 0.3% (w/v)의 디소듐 에테테이트; 및
- (vi) 50 내지 200 마이크로리터의 총 부피를 달성하기에 충분한 양의 물을 포함하고,

제형의 pH가 3.5 내지 5.4인,

수용액으로 제형화된, 비강내 투여용 약학 제형.

청구항 20

제19항에 있어서, 약학 제형이 0.25% (w/v)의 도데실 말토사이드를 포함하는, 약학 제형.

청구항 21

제19항에 있어서, 약학 제형이 1.2% (w/v), 1.6% (w/v), 또는 3.0% (w/v)의 날트렉손 또는 동등한 양의 날트렉손 히드로클로라이드를 포함하는, 약학 제형.

청구항 22

알코올 사용 장애로 고통받는 대상자에게 약학 제형을 비강 전달하는 데 적합한 다회-투약 장치로서,

각각이 제19항에 따른 제형을 갖는, 복수개의 투약량을 포함하는, 장치.

청구항 23

제22항에 있어서, 각각의 투약량에 1.2% (w/v), 1.6% (w/v), 또는 3.0% (w/v)의 날트렉손 또는 동등한 양의 날트렉손 히드로클로라이드를 포함하는, 장치.

청구항 24

제22항에 있어서, 0.05 mL 내지 0.2 mL의 약학 제형이 대상자에게 전달되는, 장치.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2016년 6월 24일 제출된 미국 가특허출원 제62/354,465호 및 2016년 11월 9일 제출된 제62/419,736호의 혜택을 주장하며, 이들의 전문은 본원에 기술되어 있는 것처럼 참고로 포함된다.

[0002] 본원에서는 오피오이드 길항제 날트렉손의 비강내 제형을 투여하는 것을 포함하는 알코올 사용 장애의 치료 방법 및 조성물이 개시된다.

배경 기술

[0003] 충분히 심해진 문제적 음주는 알코올 사용 장애 (AUD)의 의학 진단을 받는다. 2014년에 미국의 18 세 이상의 대략 6.8 % (성인 1630만명)가 AUD를 가졌다. 이것은 1,060만명의 남성과 570만명의 여성을 포함한다. 또한, 2014년에는, 12-17 세 사이의 679,000 명으로 추산되는 청소년 (이 연령대의 2.7 %)이 AUD를 가졌다. 2012년에는, 330만명 사망자 또는 세계 전체 사망자의 5.9% (남성 7.6% 및 여성 4.0%)가 알코올 소비에 기인한 것일 수 있었다 (WHO 전세계 알코올 및 건강 현황 보고서(Global Status Report on Alcohol and Health), 2014).

[0004] 미국에서 AUD로 진단 받으려면 개인이 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)에 명시된 특정 기준을 충족시켜야 한다. 예를 들면, DSM의 제5판에서, 동일한 12-개월 기간동안 11 개의 기준 중에서 두 가지를 충족하는 개인은 AUD 진단을 받는다. AUD 심각도—경증, 중등도, 또는 중증—는 충족되는 기준의 갯수를 기반으로 한다. 유럽에서는, 알콜 사용 장애 식별 검사 (AUDIT)를 사용하여 개인을 스크리닝한다. AUD를 갖는 사람들은 과도하게 음주하며, 결국 자신과 타인을 모두 위험에 빠뜨릴 수 있다.

[0005] 알코올 남용(alcohol abuse)은 유의미하고 반복되는 유해한 결과를 초래하는 음주 패턴이다. 알코올 남용자는 학교, 직장 또는 가정의 주요 의무를 이행하지 못할 수 있다. 알코올 중독증 (알코올 의존증으로도 알려져 있음)을 가진 사람들은 자신의 알코올 사용에 대한 신뢰할 수 있는 통제력을 상실하고 일단 시작하면 음주를 종종 중단할 수 없다. 알코올 의존증(alcohol dependence)은 내성 (동일한 "높음"을 달성하기 위해 더 많이 마셔야 하는 필요)과 만일 음주가 갑자기 중단된다면 금단 증상을 특징으로 한다. 금단 증상에는 메스꺼움, 발한, 초조감, 과민성, 떨림, 환각 및 경련이 포함된다.

[0006] 문제성 음주(Problem drinking)는 유전적, 생리학적, 심리적 및 사회적 요인이 모두 중요한 역할을 하는 복수의 원인을 가지고 있다. 모든 개인이 각각의 원인에 동등하게 영향을 받는 것은 아니다. AUD를 가진 일부에게는, 충동성, 낮은 자부심, 승인 필요성과 같은 심리적 특성이 부적절한 음주를 조장한다. 유전적 요소 때문에 일부 사람들은 알코올 의존증에 특히 취약하게 된다. AUD는 생리학적 변화를 야기하여 더많은 음주를 불편을 피할 수 있는 유일한 길로 만들며, AUD를 갖는 개인들은 금단 증상을 부분적으로 감소 또는 회피하기 위하여 음주할 수도 있다.

[0007] AUD를 갖는 사람들은 의사, 영양사, 정신과 의사, 심리학자, 임상 사회 복지사를 포함한 건강 전문가로부터 또는 12-단계 알콜 익명 회의(Alcoholic Anonymous meeting)에 참석함으로써 카운셀링 및 심리 치료를 구할 수 있다. 그렇지만, 다양한 이유로 인해 그러한 리소스에 대한 접근, 채택 및 성공은 제한 될 수 있다.

[0008] AUD 치료를 위한 약물요법의 사용에 대한 상당한 저항이 존속하며, 현재의 증거로는 AUD 치료에서 약물요법이 미활용됨을 보여준다. 유럽에서는, 경구 날메펜이 승인되어 술을 마시는 도중에 환자가 복용할 수 있다. 그렇지만, 2015 년 1 월부터, 디설피람(disulfiram), 아캄프로세이트(acamprosate) 및 경구 또는 지속방출성 주사가능한 날트렉손이 특히 AUD 치료를 위해 미국 식품 의약품 안전청 (FDA)의 승인을 받은 유일한 약물이다. 그러나 상기 약물치료법들은 모두 치료 개시 전에 알코올을 절제할 수 있거나 금주를 완료했던 환자에게 취해져야 한다. 따라서, 여전히 음주하는 AUD 환자를 치료하는 약물요법에 대한 필요성이 여전히 있다.

[0009] 날트렉손은 오피오이드의 행복 효과를 차단하는 효과로 인해 오피오이드 의존증을 치료하기 위해 처음으로 개발되었다. 경구 투여용 날트렉손 정제 제형은 1984년 이래로 오피오이드 중독을 치료하기 위해 사용되어왔다. 컴플라이언스 (compliance)을 개선하기 위하여, 한달 또는 더 장기간에 한번 투여되는 날트렉손의 장시간 작용형 저장소 형태가 개발되었다. 임상 시험 자료에 따르면, 저장소형 제제는 오피오이드 사용으로 퇴보되는 되는 것을 감소시키는데 효과적인 것이 입증되었다. 현재, FDA 승인을 받은 월 1 회 투여용 날트렉손 (Vivitrol®)의 근육 내 지속방출성 제형 하나 및 경구 제형 하나가 있다. 날트렉손의 비강내(IN) 제형은 니들 또는 지속방출성 제형을 사용하지 않고도 AUD 치료에 사용될 수 있는 잠재력을 갖고 있다. 연구에 의하면 경구 또는 주사가능한 형태로 투여되는 날트렉손을 비롯한 일부 오피오이드 길항제는 음주 및 이에 응답하는 자발성을 감소시킬 수 있음을 보여주었지만, 간단하고 신속하고 순응적인 AUD 치료 수단에 대한 실질적인 필요성은 남아 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0010] 본 명세서에서는 치료적 유효량의 날트렉손 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 IN 제형을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서의 알코올 사용 장애(AUD)의 치료 방법이 개시된다.
- [0011] 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 알코올의 섭취 전에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형 알코올을 섭취하기 약 1-2 시간 전에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 하루 단위로 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 매일 두번 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 매일 세번 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 매일 네번 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 하루 내내 대상자가 필요할 때 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 매일 한번 투여되고, 후속 투여들은 하루 내내 대상자가 필요할 때 추가로 이어진다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 알코올의 섭취와 같은 시간 내에 (contemporaneously) 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 알코올의 섭취에 뒤따라 투여된다.
- [0012] 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 수용액을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 약 4 mg 날트렉손 또는 이의 염을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형의 약 0.1 mL가 대상자에게 전달된다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 40 mg/mL 날트렉손 또는 이의 염을 포함한다.
- [0013] 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 단회(single) 투여로서 하나의 비공(nostril)에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 2회 투여로서, 각각의 비공에 1회 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 4회 투여로서, 각각의 비공에 2회 투여된다.
- [0014] 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량의 날트렉손 을 포함하는 IN 제형은 날록손과 함께 투여된다.
- [0015] 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 흡수증진제를 추가로 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수증진제는 벤잘코늄 클로라이드, 키토산, 시클로렉스트린, 데옥시콜린산, 도데실 말토사이드, 글리코콜린산, 라우레스-9, 타우로콜린산 및 타우로디히드로푸시딘산으로 구성된 군에서 선택된다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수증진제는 인트라베일[®] 알킬 사카라이드이다.
- [0016] 특정의 실시형태에 있어서, IN 제형은 소듐 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 에데테이트 디소듐 및 산으로부터 선택되는 하나 또는 다수의 부형제를 추가로 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 산은 3.5-5.5의 pH를 달성하기에 충분하다.
- [0017] 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 약 4 내지 약 16mg의 날트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 1일당 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 또는 약 16mg의 날트렉손을 포함한다.
- [0018] 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량의 날트렉손은 대상자가 필요할 때 하루 내내 4mg 투약량으로 투여된다.
- [0019] 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량의 날트렉손은 1차 4mg 투약량이 아침에, 및 후속 4mg 투약량이 알코올의 소모 전에 필요할 때 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량의 날트렉손은 1차 4mg 투약량이 아침에, 그리고 후속 4mg 투약량이 알코올의 소모와 같은 시간 내에 필요할 때 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량의 날트렉손은 1차 4mg 투약량이 아침에, 그리고 후속 4mg 투약량이 알코올의 소모 후에 필요할 때에 투여된다.
- [0020] 또한 본원에서는 AUD로 고통받는 대상자에게 약학 조성물을 비강 전달하도록 적합화되고, 치료적 유효량의 날트렉손 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 장치가 개시된다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 장치는 프리-프라이밍(pre-primed)되어 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 장치는 사용 전에 프라이밍될 수 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 장치는 단회-투약 장치이다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 장치는 다회-투약 장치이다.
- [0021] 본원에 사용된 바로서, 하기 용어는 표시된 의미를 갖는다.
- [0022] 수치 범위가 개시되고 "n₁... 내지 n₂" 또는 "n₁... 및 n₂ 사이"의 표기가 사용될 때, n₁ 및 n₂가 숫자인 경우, 다른 지시가 없는 한, 상기 표기는 그들 숫자 및 그들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이 범위는 최종 수치를 포함하여 그들 사이의 정수이거나 연속적일 수 있다. 하나의 예로서, 범위 "2 내지 6 탄소"는 탄소가 정

수 단위로 나오기 때문에, 2, 3, 4, 5 및 6 개의 탄소를 포함한다. 하나의 예로서, 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)"은 1 μM , 3 μM 및 그 사이의 모든 것을 포함하도록 의도되는데, 임의의 갯수의 유효 숫자(예, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM 등)와 비교된다.

[0023] 본원에 사용되는 용어 "흡수 증진제"는 약리학적 활성 약물의 흡수를 개선시키기 위하여 제형에 포함된 기능성 부형제를 지칭한다. 상기 용어는 일반적으로 용해도를 증가시키기 보다는 막투과를 증진시켜 흡수를 증가시키는 기능을 갖는 제제를 의미한다. 이와 같이, 이러한 제제는 종종 투과 증진제로 불린다. 흡수 증진제의 예는 아프로티닌, 벤잘코늄 클로라이드, 벤질 알코올, 카프르산, 세라마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 키토산, 시클로텍스트린, 테옥시콜린산, 데카노일 카르니틴, 도데실 말토사이드, EDTA, 글리코콜린산, 글리코테옥시콜린산, 글리코푸롤, 글리코실화 스펅고신, 글리시르레틴산, 2-히드록시프로필- β -시클로텍스트린, 라우레스-9, 라우르산, 라우로일 카르니틴, 소듐 라우릴 설페이트, 리소포스파티딜콜린, 멘톨, 폴록사머 407 또는 F68, 폴리-L-아르기닌, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜, 키타야 사포닌, 살리실산, 소듐염, β -시토스테롤- β -D-글루코시드, 슈크로스 코코에이트, 타우로콜린산, 타우로데옥시콜린산, 타우로디히드로푸시딘산, 및 테트라데실 말토사이드를 포함한다. 알킬사카라이드 (예, 알킬글리코사이드 및 지방산의 슈크로스 에스테르와 같은 비이온성 알킬사카라이드 계면활성제로서, 지방족 탄화수소 사슬이 각각 클리코사이드 성 또는 에스테르 결합에 의해 슈가 부위에 커플링되어 있음), 시클로텍스트린 (6 또는 그 이상의 모노사카라이드 단위로 구성된 환식 올리고사카라이드로서, 소수성 분자와 용합 착물을 형성하는 중앙 공동을 가지고 있으며, 약물 용해도 및 용해를 증가시키고 저분자량 약물 흡수를 증진시키기 위해 주로 사용되어 왔음), 키토산 (선형 양이온성 폴리사카라이드로서 키토의 데아세틸화에 의해 생산됨), 및 담즙산염 및 그의 유도체 (예를 들면 소듐 클리코콜레이트, 소듐 타우로콜레이트 및 소듐 타우로디히드로푸시데이트)가 최고-내성 흡수 증진제에 속하는 경향이 있다. 예를 들면, 다음 문헌(Aungst, AAPS Journal 14(1):10-8, 2011; Maggio, J. Excipients and Food Chem. 5(2):100-12, 2014)을 참조한다.

[0024] 본원에서 사용되는 용어 "작용제"는 수용체와 상호작용하여 이를 활성화시켜서 상기 수용체의 생리학적 또는 약리학적 응답 특성을 개시시키는 부위를 지칭한다. 본원에 사용되는 용어 "길항제"는, 작용제 (예를 들어, 내인성 리간드)와 동일한 부위에서 수용체와 경쟁적으로 결합하는 부위를 지칭하지만, 이것은 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 세포내 응답을 활성화시키지 않고 이에 의해 길항제 또는 부분 길항제에 의해 세포내 응답을 저해할 수 있다. 길항제는 작용제 또는 부분 작용제의 부재 하에 기본적인 세포내 응답을 감쇠시키지 않는다. 용어 "역작용제"는 수용체의 내인성 형태 또는 수용체의 구성적으로 활성화된 형태에 결합하는 부위를 지칭하는데, 이것은 수용체의 활성 형태에 의해 개시된 기본적인 세포내 응답을 작용제 또는 부분적 작용제의 부재 하에 관찰되는 정상적 기저 수준의 활성도 아래의 저해한다.

[0025] 용어 "알코올 사용 장애"는 미국의 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM, 가장 최근의 개정판, 현재 DSM-V)에 규정된 기준에 의해, 또는 세계건강기구(WHO)의 질병 및 관련 건강 문제점들 국제 통계적 분류(ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 가장 최신 개정판, 현재 ICD-10)와 같이 이에 상응하는 인기 있는 표준에 설정된 유사한 기준에 의해 정의된다. 관련 용어 및 장애는 "알코올 남용" 및 "알코올 의존증" (DSM-IV에서 사용), "알코올 유해 사용" 및 "알코올 의존증 증후군" (ICD-10에서 사용) 및 알코올 중독증을 포함한다.

[0026] 본원에 사용되는 용어 "항균 방부제"는 미생물학적 안정성을 유지하기 위해 약학 조성물에 첨가되는 항균 특성을 갖는 제약학적으로 허용되는 부형제를 지칭한다. 화합물은 방부제와 안정제의 둘다로서 작용한다

[0027] 본 원에서 사용되는 용어 "질환(disease)"은, "장애(disorder)", "증후군" 및 "상태" (건강상태에서와 같은)와 일반적으로 동의어이고 호환적으로 사용될 수 있는데, 이들 모두는 인간 또는 동물의 신체 또는 그의 한 부분에서 정상 기능이 손상된 비정상적인 상태를 반영하며, 전형적으로는 징후와 증상을 구분하여 나타내고, 그리고 인간 또는 동물이 감소된 수명 또는 삶의 질을 갖도록 야기한다.

[0028] 용어 "약학적 조성물"은 본원에서 용어 "약학적 제형" 또는 단지 "제형"과 호환적으로 사용되며, 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 조합된 활성 약학적 성분 (즉, 약물 물질)을 나타낸다.

[0029] 본원에서 사용되는 용어 "등량(equivalent)"은 오피오이드 길항제 날트렉손 및 그의 약학적으로 허용되는 염의 중량이 지정된 중량의 날트렉손 히드로클로라이드와 등물인 것을 지칭한다.

[0030] 본원에서 사용되는 용어 "부형제"는 약물의 활성 성분과 함께 제형화되는 천연 또는 합성 물질을 지칭하는데, 장기간 안정화, 고형 제형의 벌킹업(bulking up)의 목적을 위해, 또는 약물 흡수를 촉진하거나, 점도를 감소하

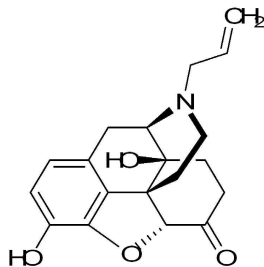
거나, 또는 용해도를 향상하는 등 최종 투약 형태에서 활성 성분에 대한 치료적 증진을 부여하기 위해 포함된다.

[0031] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 질병을 치료하거나, 질병의 하나 이상의 관찰가능한 증상을 감소시키거나, 또는 환자가 현재 경험하고 있는 상태 이후에 종종 뒤따르는 보다 심각한 상태의 증상의 발병 또는 진행을 지연시키거나 완화시키는데 효과적인 용량을 지칭한다. 치료적으로 유효한 용량은 반드시 질병의 모든 증상을 완전히 제거 할 수도 있지만, 반드시 그럴 필요는 없다.

[0032] 용어 "치료가 필요한 상태" 및 치료를 지칭할 때의 용어 "그의 필요가 있는"은 호환적으로 사용되며, 대상자가 치료의 혜택을 받을 것이라는 케어기버 (caregiver) (예, 의사, 간호사, 전문 간호사)에 의해 내려지는 판단을 나타낸다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이, 2 개의 실시형태는 하나가 다른 것과 상이한 것으로 정의될 때에는 "상호 배타적"이다. 예를 들어, 날트렉손 히드로클로라이드의 양이 4 mg으로 구체화된 실시형태는 날트렉손 히드로클로라이드의 양이 2 mg으로 구체화된 실시형태와는 상호 배타적이다. 그렇지만, 날트렉손 히드로클로라이드의 양이 4 mg으로 구체화된 실시형태는, 상기 약학 조성물의 약 10 % 미만인 비인강(nasopharynx) 내로 또는 외부로 배액되는 것을 통해 비강 공동을 떠나는 실시형태와는 상호 배타적이지 않다.

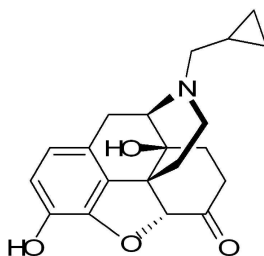
[0034] 본원에서 사용되는 용어 "날록손(naloxone)" 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 의미한다:



[0035]

[0037] 날록손의 CAS 등록번호는 465-65-6이다. 날록손의 다른 명칭은 다음을 포함한다: 17-알릴-4,5a-에폭시-3,14-디히드록시모르피난-6-온; (-)-17-알릴-4,5a-에폭시-3,14-디히드록시모르피난-6-온; 4,5a-에폭시-3,14-디히드록시-17-(2-프로페닐) 모르피난-6-온; 및 (-)-12-알릴-7,7a,8,9-테트라히드로-3,7a-디히드록시-4aH-8,9c-이미노에타노페난트로[4,5-bcd]푸란-5(6H)-온. 날록손 히드로클로라이드는 무수(anhydrous)(CAS 등록번호 357-08-4)일 수 있고, 또한 2수화물 (CAS 번호 51481-60-8)를 형성한다. 그것은 Narcan[®], Nalone[®], Nalossone[®], Naloxona[®], Naloxonum[®], Narcanti[®], 및 Narcon[®]를 비롯하여 다양한 상표명으로 판매되어 왔다.

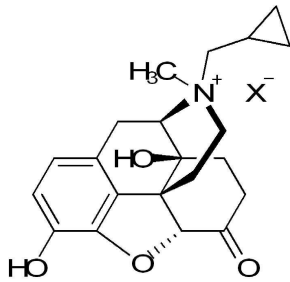
[0038] 본원에서 사용되는 용어 "날트렉손(naltrexone)"은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 의미한다:



[0039]

[0040] 날트렉손의 CAS 등록번호는 16590-41-3이다. 날트렉손의 다른 명칭은 다음을 포함한다: 17-(시클로프로필메틸)-4,5a-에폭시-3,14-디히드록시모르피난-6-온; (5a)-17-(시클로프로필메틸)-3,14-디히드록시-4,5-에폭시모르피난-6-온; 및 (1S,5R,13R,17S)-4-(시클로프로필메틸)-10,17-디히드록시-12-옥사-4-아자헨타시클로[9.6.1.01,13.05,17.07,18]옥타데카-7(18),8,10-트리엔-14-온. 날트렉손 히드로클로라이드(CAS 등록번호 16676-29-2)은 상품명 Antaxone[®], Depade[®], Nalorex[®], Revia[®], Trexan[®], Vivitrex[®], 및 Vivitrol[®]으로 시판되어 왔다.

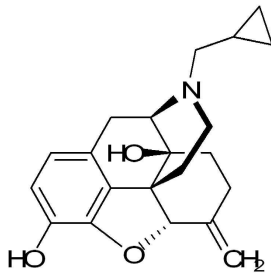
[0041] 본원에서 사용되는 용어 "메틸날트렉손(methylnaltrexone)"은 양이온 (5a)-17-(시클로프로필메틸)-3,14-디히드록시-17-메틸-4,5-에폭시모르피난-17-이움-6-온을 포함하는 약학적으로 허용되는 염을 의미하며, 하기 구조를 갖는 화합물이다:



[0042]

[0043] 상기식에서 X^- 는 약학적으로 허용되는 음이온이다. 메틸날트렉손 브로마이드 (CAS 등록번호 75232-52-7)는 상품명 Relistor®로 시판되어 왔다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "날메펜 (nalmefene)"은 17-시클로프로필메틸-4,5a-에폭시-6-메틸렌모르피난-3,14-디올을 의미하며, 하기 구조를 갖는 화합물이다:



[0045]

[0046] 날메펜 히드로클로라이드 (CAS 등록번호 58895-64-0)는 상품명 Nalmetrene®, Cervene®, Revex®, Arthrene®, 및 Incystene®로 시판되어 왔다..

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "비공(nostril)"은 "콧구멍(naris)"과 같은 의미이다.

[0048] 용어 "오피오이드(opioid) 길항제"는, 날트렉손 및 그의 약학적으로 허용되는 염 이외에도: 날록손, 메틸날트렉손 및 날메펜, 그리고 그들의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날트렉손 히드로클로라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날트렉손 히드로클로라이드 이수화물이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날트렉손 히드로클로라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날록손이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 메틸날트렉손 브로마이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 경비적 투여는 본원에 기재된 장치를 사용하여 달성된다.

[0049] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은, 오피오이드 날트렉손의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 조성물을 지칭하며, 이에 의해 상기 조성물은 포유류(예를 들면 인간, 한정되지 않음)에서 특별하고 유효한 성과를 위해 사용하기 쉽다.

[0050] 본원에서 사용되는 용어 "대상자"는 "환자"와 동의어로 사용되며, 치료적으로 유효한 량의 오피오이드 길항제 날트렉손을 사용한 치료로부터 혜택을 받을 수 있는 상태로 고통받는 임의의 포유동물(바람직하게는 인간, 이로 국한되지 않음)을 지칭한다.

[0051] 본원에서 사용되는 용어 "등장화제"는 제형의 침투압(osmolality)을 개선하는 화합물을 의미하며, 예를 들면 그것을 등장성으로 만든다. 등장화제는 텍스트로스, 락토스, 소듐 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 마그네슘 클로라이드, 소르비톨, 슈크로스, 만니톨, 트레할로스, 라피노스, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시에틸 전분, 글리신 등을 포함한다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "AUC"는 약물 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어

"AUC_{0-t}"은 t=0에서 마지막 측정가능한 농도까지 약물 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "AUC_{0-∞}"은 ∞까지 외삽(extrapolated)된 약물 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "AUC_{0-t/D}"은 0.4 mg IM 날트렉손에 대해 정규화된 AUC_{0-t}를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "AUC_{0-∞/D}"은 0.4 mg IM 날트렉손에 대해 정규화된 AUC_{0-∞}를 의미한다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "생체이용률 (F)"은 투여 부위로부터 흡수되어 변하지 않은 형태로 전신 순환계에 도달하는 약물의 투약량 분율을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "절대 생체이용률"은 흡수된 약물 분율이 그의 IV 생체이용률과 연관이 있을 때 사용된다. 그것은 하기 식을 사용하여 계산될 수 있다:

$$F = \frac{AUC_{\text{extravascular}}}{AUC_{\text{intravenous}}} \times \frac{Dose_{\text{intravenous}}}{Dose_{\text{extravascular}}}$$

[0055] 용어 상대 생체이용률(F_{rel})은 약물 투여의 두 가지 다른 혈관외 경로를 비교하기 위하여 사용되며 하기 식을 사용하여 계산될 수 있다:

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\text{extravascular1}}}{AUC_{\text{extravascular2}}} \times \frac{Dose_{\text{extravascular2}}}{Dose_{\text{extravascular1}}}$$

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "청소율 (CL)"은 약물이 제거되는 속도를 그 혈장 농도로 나눈 것을 지칭하며, 단위 시간당 약물이 완전히 제거되는 혈장의 부피로 주어진다. CL은 제거 속도 상수 (λ)에 분배 부피 (Vd)를 곱한 것과 동일한데, 여기서 여기서, "Vd"는 혈장에서와 동일한 농도에서 신체에 존재하는 약물의 양을 함유하기 위해 필요한 유체 부피이다. 본원에서 사용되는 용어 "겉보기 청소율 (CL/F)"은 약물의 생체이용률을 고려하지 않은 청소율을 의미한다. 그것은 AUC에 대한 투약량의 비율이다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "C_{max}"는 관찰된 최고 혈장 농도를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "C_{max/D}"은 0.4mg IM 날트렉손에 표준화된 C_{max}를 지칭한다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "t_{1/2}" 또는 "반감기"는 약물의 반이 신체로부터 제거되는데 요구되는 시간 또는 약물의 농도가 절반으로 감소되는데 요구되는 시간의 양을 지칭한다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "변동계수(CV)"는 표본 표준편차 대 표본 평균의 비율을 의미한다. 그것은 종종 백분율로 표현된다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "신뢰구간"은 지정된 시간 백분율로 파라미터 참평균값을 포함하게 되는 수치 범위를 지칭한다.

[0062] 본원에서 사용되는 용어 "제거 속도 상수 (λ)"는 신체로부터 약물 제거의 속도 분율을 지칭한다. 이 속도는 1차-속도론에서 일정하며 신체 중의 약물 농도에 독립적이다. λ는 혈장 농도-시간 직선 (대수 y 축척)의 기울기이다. 본원에서 사용되는 용어 "λ_z"는 최종 단계 제거 속도 상수를 의미하는데, 여기서 약물 혈장 농도-시간 곡선의 "최종 단계"는 세미로그 그래프 상에 플로팅될 때 직선이다. 최종 단계는 종종 "제거 단계"로 칭해지는데, 그 이유는 최종 단계 동안 약물 농도를 저하시키는 기본 메커니즘이 신체로부터 약물 제거이기 때문이다. 최종 제거 단계의 두드러진 특징은 혈장 내 약물과 말초 분포 용적의 상대적인 비율이 일정하게 유지된다는 것이다. 상기 "최종 단계" 동안, 약물은 신속하고 느린 분포 용적으로부터 혈장으로 복귀하며, 물질 대사 또는 신장 배설에 의해 혈장으로부터 영구적으로 제거된다.

[0063] **오피오이드 길항제(Opioid Antagonists)**

[0064] 오피오이드 수용체 길항제는 잘 알려진 부류의 화학 제제이다. 그들은 과학 및 특허 문헌에 상세히 기술되어 있다. 날트렉손 및 그의 활성 대사물질 6β-날트렉손은 오피오이드 길항제로서 μ-오피오이드 수용체 (MOR), κ-오피오이드 수용체 (KOR), 및 δ-오피오이드 수용체 (DOR)에 어떠한 작용제 특성도 갖지 않는다. 날트렉손은 오피오이드 수용체를 가역적으로 차단하고 이에 의해 오피오이드의 효과를 약화시킴으로써 작동한다. 알코올 의존증에서 그의 작동 메커니즘이 완전히 이해되지는 않았지만, 이론에 제한됨이 없이, 날트렉손은 주요 남용성 약물 모두가 활성화시킨다고 믿어지는 중독과 관련된 보상의 주요 중추인 것으로 믿어지는 도파민작동성 메조연변 경로 (뇌에서 위험-보상 분석을 위한 주요 중추 중의 하나이자 3차 쾌락 중추)를 조절할 가능성이 높다. 그

작용 메커니즘은 테트라히드로파파베롤라인과 같은 내인성 오피에이트(opiate)에 길항성일 수 있는데, 이들의 생성은 알코올의 존재 하에 증강된다.

[0065] 날트렉손은 히드로클로라이드 염으로 상업적으로 입수가 가능하다. 날트렉손 히드로클로라이드 (17-(시클로프로필 메틸)-4,5 α -에폭시-3,14-디히드록시모르피난-6-온) 는 오피오이드에 중독된 환자의 치료에서 행복감 유발 효과를 방지하는데 사용된다. 그것은 정맥내 투여된 오피오이드에 대한 물리적 의존성을 현저하게 차단하고 오피오이드 의존증으로부터의 철수를 유도하지만, 환자는 날트렉손에 내성 또는 의존성을 발현하지 않는다. 날트렉손은 또한 알코올 중독증의 치료에서 알코올에 대한 갈망을 줄이는데, 특히 심리요법과 결합될 때 효과적이다.

[0066] 날트렉손 히드로클로라이드는 비강내로 투여될 때, 오히려 경구보다는 생체이용률이 현저하게 더 높다. 경구적으로 투여되면, 소화관으로부터 거의 완전히 흡수됨에도 불구하고, 날트렉손은 6- β -날트렉솔로의 초회 통과 대사를 신속하고 광범위하게 이행한다. 그 결과, 전신 순환계에 도달하는 날트렉손의 양은 제한된다. 날트렉손의 경구 생체이용률은 5%로 낮은 것으로 보고되었다. Gonzalez 및 Brogden, Drugs 35:192-213, 1988. 본원에 제시된 연구는 날트렉손의 경구 생체이용률이 유사하게 낮아 약 9%로 밝혀졌다.

[0067] 본원에서는 치료적 유효량의 오피오이드 길항제 날트렉손을 포함하는 약학 조성물을 환자에게 경비 전달하는 것을 이용하는 치료 방법이 제공된다. 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 약 1 내지 약 16mg의 날트렉손과 동등하다. 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 또는 약 16mg의 날트렉손과 동등하다. 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 약 4 mg의 날트렉손 히드로클로라이드와 동등하다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날트렉손 히드로클로라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 무수 날트렉손 히드로클로라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날트렉손 히드로클로라이드 이수화물이다.

[0068] 본원에 기술된 약학 조성물의 많은 실시형태가 날트렉손으로써 기술되고 예시되었지만, 다른 오피오이드 길항제들은 본 명세서의 가르침을 근거로 경비 전달(nasal delivery)을 위해 적용될 수 있다. 실제로, 본원에 기재된 장치 및 약학 조성물이 다른 오피오이드 길항제에 적합할 수도 있다는 것은 본 기술 분야의 통상의 기술자에게 본원의 가르침으로부터 쉽게 명백할 것이다. 본원에 기술된 오피오이드 수용체 길항제는 μ -오피오이드, κ -오피오이드 및 δ -오피오이드 길항제를 포함한다. 유용한 오피오이드 수용체 길항제의 예는 날트렉손, 날록손, 메틸날트렉손, 및 날메펜을 포함한다. 다른 유용한 오피오이드 수용체 길항제가 본 기술분야에 알려져 있다 (예, 미국 특허 제 4,987,136호).

[0070] 약학 제형

[0071] 오피오이드 길항제 날트렉손을 포함하는 약학 조성물들이 또한 제공된다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 오피오이드 길항제 날트렉손 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 담체는 제형의 다른 성분들과 상용성이라는 의미에서 "허용"되어야 하며 그들의 처방(recipient)에게 과도하게 해를 끼쳐서는 안된다. 본 발명의 몇몇 실시형태는 오피오이드 길항제 날트렉손 및 약학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약학 조성물의 제조 방법을 포함한다. 약학 조성물은 본원에 기술된 장치를 사용하여 비강 공동(nasal cavity)에 직접 적용된다. 스프레이의 경우, 이것은 예를 들어 계량 무화(atomization) 분무 펌프를 사용하여 달성될 수도 있다.

[0072] 액체 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 액체 제제 중의 추가 성분들은 항균성 방부제, 예를 들면, 벤잘코늄 클로라이드, 메틸파라벤, 소듐 벤조에이트, 벤조산, 페닐 에틸 알콜 등, 그리고 이들의 혼합물; 계면활성제, 예를 들면, 폴리소르베이트 80 NF, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌(4) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(4) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(5) 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리올레에이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리라우레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 트리스테아레이트 등, 그리고 이들의 혼합물; 등장화제, 예를 들면: 텍스트로스, 락토스, 소듐 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 마그네슘 클로라이드, 소르비톨, 슈크로스, 만니톨, 트레할로스, 라피노스, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시에틸 전분, 글리신 등, 그리고 이들의 혼합물; 및 현탁화제, 예를 들면 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로스 소듐 NF, 폴리아크릴산, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 잔탄 검 등, 그리고 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

- [0073] 이상적으로, AUD를 치료하기 위해 오피오이드 길항제를 알코올의 섭취 전에 비강내로 투여할 때, 오피오이드 길항제는 신속하게, 즉 약 15 내지 약 30분 이내에 흡수되고, 및/또는 약 25 내지 약 40분의 최대 혈장 농도까지의 시간 (T_{max})을 준다. 예를 들면, 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 투여후 처음 15분 이내에 흡수되고 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{max})은 25분 또는 그 이하이다. 또다르게는, 오피오이드 길항제는 투여후 처음 30 이내에 흡수되고 T_{max} 는 40분 또는 그 이하이다.
- [0074] 알킬사카라이드, 시클로텍스트린 및 키토산과 같은 흡수 증진제의 사용은 나트렉손이 흡수되는 속도를 증가시키고 T_{max} 를 감소시킬 수 있다. 그러한 흡수 증진제는 비강 흡수에 대한 두 가지 기본 메커니즘에 영향을 줌으로써 전형적으로 작동한다: 세포들 사이의 단단한 접합부의 개구부를 통한 세포주변 수송, 그리고 벡시클 캐리어를 통해 세포들을 거치는 세포횡단 수송 또는 경세포질 수송.
- [0075] 예를 들면, 인트라베일[®] (Intravail[®])은 알킬사카라이드 1-O-n-도데실- β -D-말토피라노사이드 (또다르게는 라우릴- β -D-말토피라노사이드, 도데실 말토피라노사이드, 도데실 말토사이드 및 DDM; $C_{24}H_{46}O_{11}$ 으로 칭해짐)이다. 알킬사카라이드는 시판되는 음식 및 개인 케어 제품에서 사용되며, 식품 용도에 대해서는 GRAS(Generally Recognized as Safe) 물질로 지정되었다. 그들은 경점막 흡수성의 비자극성 증진제로서, 25% 농도까지의 드레이즈(Draize) 테스트에서 무취, 무미, 비독성, 비돌연변이유발성, 및 비감수성이다. 알킬사카라이드는 경상피 전기 저항의 감소에 의해 표시되는 바와 같이 세포주변 투과성을 증가시킴으로써 흡수성을 증가시키고; 그들은 또한 경세포질수송을 증가시킬 수 있다. 그 효과는 짧게-지속된다. 다른 알킬사카라이드는 테트라데실 말토사이드(TDM) 및 슈크로스 도데카노에이트를 포함한다.
- [0076] 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 약 0.05% 내지 약 2.5% 인트라베일[®]을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 약 0.1% 내지 약 0.5% 인트라베일[®]을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 약 0.15% 내지 약 0.35% 인트라베일[®]을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 약 0.15% 내지 약 0.2% 인트라베일[®]을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 약 0.18% 인트라베일[®]을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 약 0.2% 내지 약 0.3% 인트라베일[®]을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 약 0.25% 인트라베일[®]을 포함한다.
- [0077] 0.18% 인트라베일[®]을 수마트립탄의 비강내 제형에 첨가하면, 최대 혈장 농도는 이미트렉스(Imitrex) 비강 스프레이에 비해 거의 4배 증가하였고 T_{max} 는 1-2시간에서 8-10분으로 감소하였다. 총노출은, 농도-시간 곡선(AUC) 아래의 면적으로 측정할 때, 32% 증가하였다. 나트렉손의 비강내 제형은 바늘 또는 지속방출성 제형의 사용없이 AUD 치료에 사용될 수 있는 잠재성을 갖는다. 인트라베일[®]을 포함시키면 몇몇 적용에서 약물동태학적 파라미터를 개선할 수도 있다.
- [0078] 일부 흡수 증진성 부형제는 세포주변 및/또는 세포횡단 경로를 변경할 수 있고, 다른 것들은 비강 공동 내의 체류시간을 연장하거나 대사 변화를 방지할 수 있다. 흡수증진제가 없다면, 비강 흡수를 위한 분자량 한계는 약 1 kDa이고, 반면 흡수증진제와 함께 약물을 투여하면 1-30 kDa의 분자의 흡수가 가능하게 된다. 그렇지만, 대부분의 흡수 증진제의 비강내 투여는 비강 점막 손상을 야기할 수 있다. Maggio, J. Excipients and Food Chem. 5(2):100-12, 2014.
- [0079] 흡수 증진제의 예는 아프로티닌, 벤잘코늄 클로라이드, 벤질 알코올, 카프르산, 세라마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 키토산, 시클로텍스트린, 데옥시콜린산, 데카노일 카르니틴, 도데실 말토사이드, EDTA, 글리코콜린산, 글리코데옥시콜린산, 글리코푸롤, 글리코실화 스펅고신, 글리시리레탄산, 2-히드록시프로필- β -시클로텍스트린, 라우레스-9, 라우르산, 라우로일 카르니틴, 라우릴 설페이트, 리소포스파티딜콜린, 멘톨, 폴록사머 407, 폴록사머 F68, 폴리-L-아르기닌, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜, 키타야 사포닌, 살리실산, β -시토스테롤- β -D-글루코사이드, 슈크로스 코코에이트, 타우로콜린산, 타우로데옥시콜린산, 타우로디히드로푸시딘산, 및 테트라데실 말토사이드를 포함한다.
- [0080] 본원에 기술된 오피오이드 길항제 나트렉손은 당 기술분야에 공지된 기법을 사용하여 약학 조성물로 제형될 수 있다. 적절한 약학적으로 허용되는 담체는 본원에서 언급된 것들 이외에도 당 기술분야에 공지되어 있다.
- [0081] 본원에 기술된 오피오이드 길항제 나트렉손은 무기 및 유기산을 포함하여 약학적으로 허용되는 무독성 산으로부

터 제조된 약학적으로 허용되는 산부가염을 포함하는 약학적으로 허용되는 염으로서 경우에 따라 존재할 수 있다. 대표적인 산은, 이들로 국한되지 않지만, 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무친산(mucic acid), 질산, 옥살산, 팜모산(pamoic acid), 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔술폰산 등을 포함하며, 예를 들면, 문헌(Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977))에 나열된 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 산부가염은 화합물 합성의 직접 생성물로서 수득될 수도 있다. 또다르게는, 유리 염기는 적절한 산을 함유하는 적절한 용매에 용해될 수 있고, 용매를 증발시키거나 그렇지 않으면 염과 용매를 분리함으로써 그 염을 분리할 수 있다. 본원에서 기술된 오피오이드 길항제 나트렉손은 숙련된 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 표준 저분자량 용매와의 용매화물을 형성할 수 있다.

[0082] 따라서, 본원에서는 나트렉손을 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다. 특정의 실시형태에 있어서, 그 제형은 수용액이다. 특정의 실시형태에 있어서, 그 제형은, 용량 마다, 약 25 및 약 200 μL 사이의 수용액을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 그 제형은, 투약량 마다, 약 50 및 약 200 μL 사이의 수용액을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 그 제형은, 용량 마다, 약 140 μL 이하의 수용액을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 그 제형은, 용량 마다, 약 100 μL 이하의 수용액을 포함한다.

[0083] 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 1% (w/v) 및 약 16% (w/v) 사이의 오피오이드 길항제 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2% (w/v) 및 약 12% (w/v) 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2% (w/v) 및 약 10% (w/v) 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2% (w/v) 및 약 8% (w/v) 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2% (w/v) 및 약 4% (w/v) 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 1% (w/v), 약 2% (w/v), 약 3% (w/v), 약 4% (w/v), 약 5% (w/v), 약 6% (w/v), 약 7% (w/v), 또는 약 8% (w/v)의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 1% (w/v)의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2% (w/v)의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 4% (w/v)의 나트렉손을 포함한다.

[0084] 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 1 mg 및 약 16 mg 사이의 오피오이드 길항제 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2 mg 및 약 12 mg 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2 mg 및 약 10 mg 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2 mg 및 약 8 mg 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2 mg 및 약 4 mg 사이의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 및 약 8 mg의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 1 mg의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 2 mg의 나트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 약 4 mg의 나트렉손을 포함한다.

[0085] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 140 μL 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:

[0086] 약 2mg 및 약 16mg 사이의 나트렉손; 및

[0087] 약 0.2mg 및 약 1.2mg 사이의 등장화제.

[0088] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 140 μL 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:

[0089] 약 2% (w/v) 및 약 16% (w/v) 사이의 나트렉손; 및

[0090] 약 0.2% (w/v) 및 약 1.2% (w/v) 사이의 등장화제.

[0091] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:

[0092] 약 2mg 또는 약 4mg의 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물; 및

[0093] 약 0.2mg 및 약 1.2mg 사이의 등장화제.

[0094] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:

[0095] 약 2% (w/v) 또는 약 4% (w/v)의 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물; 및

- [0096] 약 0.2% (w/v) 및 약 1.2% (w/v) 사이의 등장화제.
- [0097] 특정의 실시형태에 있어서, 등장화제는 소듐 클로라이드이다.
- [0098] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0099] 약 2mg 또는 약 4mg의 날트렉손 히드로클로라이드; 및
- [0100] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드.
- [0101] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0102] 약 4 mg 날트렉손 히드로클로라이드; 및
- [0103] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드.
- [0104] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액을 포함하는 상기 약학 제형이 제공된다.
- [0105] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 4 mg 또는 약 4% (w/v) 날트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 2 mg 또는 약 2% (w/v) 날트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손 히드로클로라이드는 날트렉손 히드로클로라이드 이수화물로서 제공된다.
- [0106] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 흡수 증진제를 추가로 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.005% 내지 약 2.5% 사이의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.05% 내지 약 2.5% 사이의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.1% 내지 약 0.5% 사이의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.25%의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.18%의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 알킬사카라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 알킬사카라이드는 도데실 말토사이드, 테트라데실 말토사이드(TDM) 및 슈크로스 도데카노에이트로부터 선택된다. 특정의 실시형태에 있어서, 알킬사카라이드는 인트라베일[®] (도데실 말토사이드)이다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.005% 내지 약 0.05% 사이의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.005% 내지 약 0.015% 사이의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 0.01%의 흡수 증진제를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 벤잘코늄 클로라이드이다.
- [0107] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 등장화제를 추가로 포함한다.
- [0108] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 140 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0109] 약 2 mg 및 약 16 mg 사이의 날트렉손;
- [0110] 약 0.05 mg 내지 약 2.5 mg의 흡수 증진제; 및
- [0111] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제.
- [0112] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 140 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0113] 약 2 % (w/v) 및 약 16% (w/v) 사이의 날트렉손;
- [0114] 약 0.05 % (w/v) 내지 약 2.5 % (w/v)의 흡수 증진제; 및
- [0115] 약 0.2 % (w/v) 및 약 1.2 % (w/v) 사이의 등장화제.
- [0116] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0117] 약 2 mg 또는 약 4 mg의 날트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0118] 약 0.05 mg 내지 약 2.5 mg의 흡수 증진제; 및
- [0119] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제.
- [0120] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:

- [0121] 약 2 % (w/v) 또는 약 4% (w/v) 의 날트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0122] 약 0.05 % (w/v) 내지 약 2.5 % (w/v)의 흡수 증진제; 및
- [0123] 약 0.2 % (w/v) 및 약 1.2 % (w/v) 사이의 등장화제.
- [0124] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액을 포함하는 상기 약학 제형이 제공된다.
- [0125] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 140 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0126] 약 2 mg 및 약 16 mg 사이의 날트렉손;
- [0127] 약 0.005 mg 내지 약 0.015 mg의 흡수 증진제; 및
- [0128] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제.
- [0129] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 140 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0130] 약 2 % (w/v) 및 약 16% (w/v) 사이의 날트렉손;
- [0131] 약 0.005% (w/v) 내지 약 0.015% (w/v)의 흡수 증진제; 및
- [0132] 약 0.2 % (w/v) 및 약 1.2 % (w/v) 사이의 등장화제.
- [0133] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0134] 약 2 mg 또는 약 4 mg의 날트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0135] 약 0.005 mg 내지 약 0.015 mg의 흡수 증진제; 및
- [0136] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제.
- [0137] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0138] 약 2 % (w/v) 또는 약 4% (w/v) 의 날트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0139] 약 0.005 % (w/v) 내지 약 0.015 % (w/v)의 흡수 증진제; 및
- [0140] 약 0.2 % (w/v) 및 약 1.2 % (w/v) 사이의 등장화제.
- [0141] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액을 포함하는 상기 약학 제형이 제공된다.
- [0142] 특정의 실시형태에 있어서, 등장화제는 소듐 클로라이드이다.
- [0143] 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 인트라베일[®] (도데실 말토사이드)이다.
- [0144] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0145] 약 2 mg 또는 약 4 mg 날트렉손 히드로클로라이드;
- [0146] 약 0.25 mg 인트라베일[®] (도데실 말토사이드); 및
- [0147] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드.
- [0148] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0149] 약 4 mg 날트렉손 히드로클로라이드;
- [0150] 약 0.25 mg 인트라베일[®] (도데실 말토사이드); 및
- [0151] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드.
- [0152] 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 벤잘코늄 클로라이드이다.
- [0153] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:

- [0154] 약 2 mg 또는 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드;
- [0155] 약 0.01 mg 벤잘코늄 클로라이드; 및
- [0156] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드.
- [0157] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0158] 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드;
- [0159] 약 0.01 mg 벤잘코늄 클로라이드; 및
- [0160] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드.
- [0161] 특정의 실시형태에 있어서, 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액을 포함하는 상기 약학 제형이 제공된다.
- [0162] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 4 mg 또는 약 4% (w/v) 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 2 mg 또는 약 2% (w/v) 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 나트렉손 히드로클로라이드는 나트렉손 히드로클로라이드 이수화물로서 제공된다.
- [0163] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 방부제 및/또는 계면활성제인 화합물을 추가로 포함한다.
- [0164] 특정의 실시형태에 있어서, 방부제 및/또는 계면활성제는 벤잘코늄 클로라이드, 메틸파라벤, 소듐 벤조에이트, 벤조산, 페닐에틸알코올 등 및 이의 혼합물; 계면활성제, 예를 들면 폴리소르베이트 80 NF, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 (4) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 (4) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 (5) 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리올레에이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리라우레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 트리스테아레이트 등, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0165] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 안정화제를 추가로 포함한다.
- [0166] 특정의 실시형태에 있어서, 안정화제는 디소듐 에데테이트 (EDTA)이다.
- [0167] 또한 본원에서는 약 200 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0168] 약 2 mg 및 약 16 mg 사이의 나트렉손;
- [0169] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제;
- [0170] 경우에 따라, 약 0.005 mg 및 약 0.015 mg 사이의 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제인 화합물;
- [0171] 경우에 따라, 약 0.005% 내지 약 2.5% 사이의 흡수 증진제;
- [0172] 경우에 따라, 약 0.1 mg 및 약 0.5 mg 사이의 안정화제; 및
- [0173] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0174] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0175] 약 2 mg 및 약 16 mg 사이의 나트렉손;
- [0176] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제;
- [0177] 약 0.005 mg 및 약 0.015 mg 사이의 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제인 화합물;
- [0178] 약 0.005 및 약 0.70 mg 사이의 흡수 증진제인 화합물;
- [0179] 약 0.1 mg 및 약 0.5 mg 사이의 안정화제; 및
- [0180] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0181] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0182] 약 2 mg 또는 약 4 mg의 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;

- [0183] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제;
- [0184] 약 0.005 mg 및 약 0.015 mg 사이의 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제인 화합물;
- [0185] 약 0.005 및 약 0.70 mg 사이의 흡수 증진제인 화합물;
- [0186] 약 0.1 mg 및 약 0.5 mg 사이의 안정화제; 및
- [0187] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0188] 특정의 실시형태에 있어서, 등장화제는 소듐 클로라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제는 벤잘코늄 클로라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수증진제는 벤잘코늄 클로라이드, 키토산, 시클로텍스트린, 테옥시콜린산, 도데실 말토사이드, 글리코폴린산, 라우레스-9, 타우로콜린산 및 타우로디히드로푸시딘산으로 구성된 군에서 선택된다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 인트라베일[®]이다. 특정의 실시형태에 있어서, 안정화제는 에데테이트 디소듐이다. 특정의 실시형태에 있어서, 산은 염산이다.
- [0189] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0190] 약 2 mg 또는 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0191] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드;
- [0192] 약 0.01 mg 벤잘코늄 클로라이드;
- [0193] 약 0.25 mg 인트라베일[®] (도데실 말토사이드);
- [0194] 약 0.2 mg 에데테이트 디소듐; 및
- [0195] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0196] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0197] 약 2 mg 또는 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0198] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드;
- [0199] 약 0.01 mg 벤잘코늄 클로라이드;
- [0200] 약 0.2 mg 에데테이트 디소듐; 및
- [0201] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0202] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0203] 약 2 mg 또는 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0204] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드;
- [0205] 약 0.25 mg 인트라베일[®] (도데실 말토사이드);
- [0206] 약 0.2 mg 에데테이트 디소듐; 및
- [0207] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0208] 특정의 실시형태에 있어서, 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 2.5 mg 및 약 8 mg 사이의 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 2 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 2.5 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 이수화물을 포함한다.
- [0209] 또한 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0210] 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;

- [0211] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제;
- [0212] 약 0.005 mg 및 약 0.015 mg 사이의 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제인 화합물;
- [0213] 약 0.00 및 약 0.50 mg 사이의 흡수 증진제인 화합물;
- [0214] 약 0.1 mg 및 약 0.5 mg 사이의 안정화제; 및
- [0215] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0216] 또한 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0217] 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0218] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제;
- [0219] 경우에 따라, 약 0.005 mg 및 약 0.015 mg 사이의 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제인 화합물;
- [0220] 약 0.005 및 약 0.50 mg 사이의 흡수 증진제인 화합물;
- [0221] 경우에 따라, 약 0.1 mg 및 약 0.5 mg 사이의 안정화제; 및
- [0222] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0223] 또한 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0224] 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0225] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제;
- [0226] 약 0.005 mg 및 약 0.015 mg 사이의 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제인 화합물;
- [0227] 약 0.05 및 약 0.50 mg 사이의 흡수 증진제인 화합물;
- [0228] 약 0.1 mg 및 약 0.5 mg 사이의 안정화제; 및
- [0229] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0230] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 하기를 포함한다:
- [0231] 약 4 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0232] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드;
- [0233] 약 0.01 mg 벤잘코늄 클로라이드;
- [0234] 약 0.18 mg 인트라베일[®] (도데실 말토사이드);
- [0235] 약 0.2 mg 에데테이트 디소듐; 및
- [0236] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0237] 또한 본원에서는 약 100 μ L 이하의 수용액에 하기를 포함하는 비강내 투여용 약학 제형이 제공된다:
- [0238] 약 2 mg 나트렉손 히드로클로라이드 또는 그의 수화물;
- [0239] 약 0.2 mg 및 약 1.2 mg 사이의 등장화제;
- [0240] 약 0.005 mg 및 약 0.015 mg 사이의 방부제 및/또는 양이온성 계면활성제인 화합물;
- [0241] 약 0.00 및 약 0.50 mg 사이의 흡수 증진제인 화합물;
- [0242] 약 0.1 mg 및 약 0.5 mg 사이의 안정화제; 및
- [0243] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0244] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 다음을 포함한다:
- [0245] 약 2 mg 나트렉손 히드로클로라이드 이수화물;

- [0246] 약 0.74 mg 소듐 클로라이드;
- [0247] 약 0.01 mg 벤잘코늄 클로라이드;
- [0248] 약 0.18 mg 인트라베일[®] (도데실 말토사이드);
- [0249] 약 0.2 mg 에테데이트 디소듐; 및
- [0250] pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 산.
- [0251] 특정의 실시형태에 있어서, 상기 오피오이드 길항제는 날트렉손, 날록손 및 날메펜으로부터 선택된다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 오피오이드 길항제는 날트렉손 히드로클로라이드, 또는 그의 수화물이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날트렉손 히드로클로라이드 이수화물이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 메틸날트렉손 브로마이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날록손이다. 특정의 실시형태에 있어서, 오피오이드 길항제는 날메펜 히드로클로라이드이다.
- [0252] 특정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 약 2 내지 약 16mg의 날트렉손을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 또는 약 16mg의 날트렉손 히드로클로라이드를 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 4 내지 약 8mg의 날트렉손 히드로클로라이드와 동등한 양을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 16mg의 날트렉손 히드로클로라이드와 동등한 양을 포함한다.
- [0253] 특정의 실시형태에 있어서, 약학 제형은 약 100 μ L의 수용액이다.
- [0254] 특정의 실시형태에 있어서, 상기 약학 조성물을 상기 환자에게 비강 전달할 때, 상기 약학 조성물의 약 10% 미만은 비인강 내로 또는 외부로 배액되어 비강 공동을 떠난다.
- [0256] **경비약물 전달 장치 및 키트**
- [0257] 또한 본원에서는 치료적 유효량의 오피오이드 길항제 날트렉손 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하며, AUD로 고통받는 대상자에게로 경비 전달에 적합화된 장치에 있는 약학 조성물이 제공된다. 특정의 실시형태에 있어서, 장치는 프리-프라이밍되어 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 장치는 사용 전에 프라이밍된다. 특정의 실시형태에 있어서, 장치는 한 손으로 작동될 수 있다.
- [0258] 비강 전달은 전신 약물 전달을 위해서 특히 신속한 흡수 및 효과가 소망될 때 매력적인 경로이다. 또한, 비강 전달은 불유쾌한 맛, 빈약한 생체이용률, 느린 흡수, 약물 봉해, 부작용(AE)과 관련된 소화관에서의 문제를 해결하는데 도움을 주고, 장기간 경구 날트렉손 관행과 연관된 초회-통과 대사 및 간독성을 회피한다.
- [0259] 액상 비강 제형은 주로 수용액이지만, 현탁제 및 유제도 또한 전달될 수 있다.
- [0260] 일부 응급 의료 서비스 (EMS) 프로그램은, FDA가 승인하지 않은 방법 임에도 불구하고, 기존의 승인된 약물 기술 및 기존 의료 장치를 사용하여 오피오이드 길항제 날록손을 비강내로 투여하는 시스템을 개발하였다. 이것은 주사가능한 제형(1 mg/mL)을 사용하여 시판되는 비강 아토마이저/네블라이저 장치를 통해 비공마다 1 mL를 투여함으로써 달성될 수 있었다. 이 시스템은 FDA-승인된 날록손 주입 제품(루어 장착 팁을 가짐, 바늘 없음)을 점막 무화 장치(Mucosal Atomization Device)(MAD[™] Nasal, Wolfe Tory Medical, Inc.)로 칭해지는 시판 의료 장치와 결합한다. 이러한 주도적 행위(initiative)는 미국의 니들스틱 안전 및 예방법(U.S. Needlestick Safety and Prevention Act) (공법 106-430)과 일치한다. EMS 프로그램은 이런 시스템의 한계를 인지하고 있는데, 그 하나의 한계는 그것이 조립되어 있지 않아 즉시-사용-가능(ready-to-use)하지 않다는 것이다. 비록 이러한 투여 양식은 혼수상태(narcosis)를 역전하는데는 효과가 있지만, 그 제형은 비강 공동에서의 체류를 위해 농축되지 않는다. 비공마다 전달 부피 1 mL는 비강내 약물 투여를 위해 일반적으로 사용되는 것보다 더 많다. 따라서, 비강 공동으로부터 비인강으로 또는 외부로의 배액되기 때문에 비강 공동으로부터 약물이 손실된다. 본원에 기술된 장치들은 즉시 사용 가능하게 개선된 제품으로서 비강 전달을 위해 특별히 최적화되고, 농축되고, 제형화되었다.
- [0261] 정량 분무 펌프(metered spray pump)는 소개된 이후로 경비 약물 전달 시장을 주도해왔다. 펌프는 전형적으로 매 스프레이마다 100 μ L (또는 25-200 μ L의 범위에서의 다른 부피, 및 그 이상)을 전달하며, 생체외(*in vitro*) 시험에서 방출 용량(emitted dose) 및 플룸 지오메트리의 높은 재현성을 제공한다.
- [0262] 표준 정량 분무 펌프의 예로는 다회-투약 "클래식 테크놀로지 플랫폼" 비강 분무 장치를 비롯하여, Aptar

Pharma, Inc.에서 제공하는 것들이 있다. 이러한 장치는 비강 분무 제형의 다회 용량을 유지하는 저장고(예, 50, 100, 150, 200, 60, 또는 120회 용량), 클로저(예, 스크류, 크립프, 또는 스냅온), 및 단회 투약량을 포함하여 매 작동마다 45 내지 1000 μL (예, 50, 100, 140, 150 또는 200 μL)의 유체를 어디에라도 배달하는 액추에이터를 포함한다. 액추에이터는 투약을 카운트하고, 겔 제형을 배달하고, 위아래가 뒤집힌 형상에서도 배달하는 등으로 설계되어 있을 수 있다.

[0263] 전통적인 분무 펌프 시스템에서, 항균 방부제는 액체 제제에서 미생물학적 안정성을 유지하기 위해 전형적으로 요구된다. 그러나 무-방부제 시스템도 이용가능한데, 예를 들면, Aptar사의 APF (Advanced Preservative Free) 시스템은 통기되어 있으며, 공기 흐름을 위한 필터 멤브레인을 포함하며, 산화성 제형을 위한 무-금속 유체 경로를 가지며, 그리고 어떤 방향으로든 사용될 수 있다. Aptar사의 보조 비강 분무 장치 및 다른 것들은 막힘을 방지하는 디스펜서 팁 (고-점도 및 고-휘발성 제형에 유용함), 장기간 불사용 후에 다시 프라임링할 필요가 없는 액추에이터 등에 최적화되어 있다.

[0264] 입자 크기 및 플룸 지오메트리는 일정한 한계 내에서 다양할 수 있으며 펌프의 특성, 제형, 액추에이터의 오리피스 및 적용되는 힘에 따라 달라질 수 있다. 비강 분무의 액적 크기 분포는 비강 공동 내에서 약물의 생체내 (in vivo) 침착에 상당히 영향을 미치기 때문에 중요한 파라미터이다. 액적 크기는 장치 및 제형의 작동 파라미터에 의해 영향을 받는다. 일반적인 중앙 액적 크기는 약 30 및 약 100 μm 사이에 있어야 한다. 만일 액적이 너무 크면 ($>$ 약 120 μm), 침착은 주로 코의 앞 부분에서 일어나며, 그리고 만일 액적이 너무 작으면 ($<$ 약 10 μm), 이들은 흡입되어 폐에 도달할 수 있는데, 이는 안전성의 이유로 피해야 한다. 계면 활성제로서의 능력에서, 벤잘코늄 클로라이드는 전달된 비강 분무 플룸으로부터의 액적의 표면장력에 영향을 미쳐서 좁은 액적 크기 분포(DSD)를 갖는 구형 또는 실질적으로 구형인 입자를 생성하며, 뿐만 아니라 액형 제제의 점도에 영향을 미친다.

[0265] 분사후 전달되는 플룸의 플룸 지오메트리, 액적 크기 및 DSD는 본 기술 분야에 공지된 적절하고, 유효하며 및/또는 교정된 분석 절차에 의해 지정된 실험 및 기기 상태 하에 측정될 수 있다. 이들은 사진, 레이저 회절 및 충돌계 (다단 임팩터, NGI)를 포함한다. 플룸 지오메트리, 액적 크기 및 DSD는 C_{max} , T_{max} , 및 선형적인 투약량 비례와 같은 약물동태학적 결과에 영향을 미칠 수 있다.

[0266] 액적 크기 분포는 D10, D50, D90, 스펠 [(D90-D10)/D50], 및 10 mm 미만의 액적 백분율의 범위로 제어될 수 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 그 제형은 좁은 DSD를 가질 것이다. 특정의 실시형태에 있어서, 그 제형은 30-70 μm 의 $D(v, 50)$ 및 $D(v, 90) < 100 \mu\text{m}$ 를 가질 것이다.

[0267] 특정의 실시형태에 있어서, 10 μm 미만의 액적 백분율은 10% 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 10 μm 미만의 액적 백분율은 5% 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 10 μm 미만의 액적의 백분율은 2% 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 10 μm 미만의 액적 백분율은 1% 미만이다.

[0268] 특정의 실시형태에 있어서, 제형은 장치가 구동되어 분배될 때 1에 가까운 타원형 비율을 갖는 균일한 원형 플럼을 생성할 것이다. 타원형 비율은 분무 흐름(예, "상부"로부터)의 방향에 직각으로 취해지는 분무 패턴의 최대 직경(D_{max}) 및 최소 직경(D_{min})의 지수로서 계산된다. 특정의 실시형태에 있어서, 타원형 비율은 ± 2.0 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 타원형 비율은 ± 1.5 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 타원형 비율은 ± 1.3 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 타원형 비율은 ± 1.2 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 타원형 비율은 ± 1.1 미만이다. 특정의 실시형태에 있어서, 타원형 비율은 약 ± 1.0 이다.

[0269] 상이한 유형의 비강 에어로졸 장치에 대한 입자 발생의 상세사항 및 기계적 원리는 설명되어 있다. 문헌 (Vidgren and Kublik, Adv. Drug Deliv. Rev. 29:157-77, 1998)에 리뷰되어 있다. 전통적인 분무 펌프는 방출된 액체를 공기로서 대체하며, 따라서 오염을 방지하기 위해 방부제가 필요하다. 그렇지만, 방부제의 가능성있는 부정적 효과 (예, 비강 점막의 자극)를 암시하는 연구에 힘입어, 펌프 제조업체는 방부제가 필요없는 다양한 분무 시스템을 개발하였다. 이 시스템은 방출된 액체 부피를 보상하기 위하여 절첩형 가방, 가동성 피스톤, 또는 압축 가스를 사용한다 (www.aptar.com 및 www.rexam.com). 방사된 액체 부피를 보상할 수 있는 절첩형 가방 및 가동성 피스톤을 사용한 해결책은 뒤집힌 채로도 이들이 방출될 수 있다는 추가적인 이점을 제공하면서, 침지 튜브(dip tube) 내로 공기를 흡입하여 후속 분무를 절충해야 하는 위험성이 없다. 이는 환자가 누워 있는 경우와 머리를 아래로 하여 적용(head-down application)하는 것이 권장되는 경우에 일부 제품에 대해 유용할 수 있다. 방부제를 피하기 위해 사용되는 또 다른 방법은 방출된 액체를 대체하는 공기를 무균 공기 필터를 통해 여과하는 것이다. 또한, 일부 시스템에는 팁에 볼 밸브가 있어, 어플리케이터 팁 내부의 액체 오염을 방지한다

(www.aptar.com). 더욱 최근에는 펌프가 측면-구동식으로 설계되어 계절성 및 통년성 알레르기 비염의 진료 지침을 위한 플루티카손 푸로에이트의 전달을 위해 도입되었다. 그 펌프는 민감한 점막 표면과의 접촉을 피하기 위해 더 짧은 팁을 갖도록 설계되었다. 프라이밍 및 리프라이밍의 필요성을 감소시키는 새로운 설계, 그리고 투약량 재현성을 개선시킨 압각점 특징과 증진된 투약량 제어 및 안정성을 위한 투약 계수기 및 체결(lock-out) 메커니즘을 결합시킨 펌프들이 이용가능하다 (www.rexam.com and www.aptar.com).

[0270] 전통적인 단순한 정량 투약 분무 펌프들은 프라이밍(priming) 및 표시된 투약 횟수와 용량 일치를 유지하기 위해 어느 정도의 과충전을 요구한다. 그들은 장기간에 걸쳐 매일 투여될 약물에 매우 적합하지만, 프라이밍 절차와 한정적인 투약량 통제로 인해, 특수 장치를 선택하지 않는다면, 좁은 치료 농도역(therapeutic window)을 갖는 약물에는, 특히 그들이 종종 사용되지 않는다면, 덜 적합하다. 단회 투여 또는 산발적 사용이 의도되는 고가의 약물 및 백신에 대하여, 용량 및 제형의 엄격한 관리가 특히 중요한 경우, 단회-투약 또는 2회-투약 분무장치가 바람직하다 (www.aptar.com). 단회 투여 분무 장치 (MAD ?)의 간단한 변형이 LMA (LMA, 미국 유타주 솔트레이크 시티, www.lmana.com)에 의해 제공된다. 분무 팁을 갖는 노우즈피스(nosepiece)를 표준 주사기에 장착한다. 전달될 액상 약물을 먼저 주사기 내로 흡인한 다음, 분무 팁을 주사기에 장착한다. 상기 장치는, 예를 들어, 만성 부비동염 환자에서 국소 스테로이드를 전달하기 위해 학술 연구에서 그리고 및 백신 연구에서 사용되어 왔다. 1 회 또는 2 회 투약에 대해 동일한 원칙을 기반으로 미리 충전된 장치 (Accuspray ?, Becton Dickinson Technologies, Research Triangle Park, NC, USA; www.bdpharma.com)가, 미국 시장에서 성인과 어린이 둘다에 대해 승인된 인플루엔자 백신 FluMist (www.flumist)를 전달하기 위하여 사용된다. 또 다른 인플루엔자 백신을 전달하기 위한 2회 투약용의 유사한 장치가 스위스 회사에 의해 10년 전에 판매되었다.

[0271] 프리-프라이밍되어있는 단회- 및 2회-투약 장치가 또한 입수가 가능하며, 저장소, 피스톤 및 와류실로 구성된다 (예, 이전에는 Pfeiffer사였던 Aptar사의 UDS UnitDose 및 BDS BiDose 장치를 참조할 것). 스프레이는 액체가 와류실을 통해 배출될 때 형성된다. 이들 장치를 두번째 및 세번째 손가락 사이에 잡고 액추에이터 위에 엄지를 둔다. 일부 장치에 통합된 압각점 메커니즘은 구동력 및 방출된 플럼 특성의 재현성을 보장한다. 현재, Imitrex[®] (www.gsk.com) 및 Zomig[®] (www.az.com; Pfeiffer/Aptar 단회-투약 장치)와 같은 시판되는 경비적 편두통 약물, 시판되는 인플루엔자 백신인 Flu-Mist (www.flumist.com; Becton 단회-투약 분무 장치), 그리고 오피오이드 과다 복용 구제를 위한 날록손의 비강내 제형인 Narcan Nasal[®] (narcan.com, Adapt Pharma)가 상기 유형의 장치를 사용하여 전달되고 있다.

[0272] 특정의 실시형태에 있어서, 매 작동마다 전달되는 투약량에 대한 90% 신뢰구간은 $\pm$ 약 2%이다. 특정의 실시형태에 있어서, 매 작동마다 전달되는 투약량에 대한 95% 신뢰구간은 $\pm$ 약 2.5%이다.

[0273] 역사적으로, 대량의 약물을 예를 들어 점막 무화 장치(mucosal atomizer devices)에 적합화된 주사기로부터 비강내로 투여하는 것은, 제형의 일부가 비공에서 뚝뚝 떨어지거나 비인강으로 내려가는 경향으로 인해 어려움에 처해 있다. 따라서, 특정의 실시형태에 있어서, 상기 약학 조성물을 상기 환자에게 비강 전달할 때, 상기 약물의 약 20% 미만은 배수를 통해 비인강 내로 또는 외부로 이탈한다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 약학 조성물을 상기 환자에게 비강 전달할 때, 상기 약물의 약 10% 미만은 배수를 통해 비인강 내로 또는 외부로 이탈한다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 약학 조성물을 상기 환자에게 비강 전달할 때, 상기 약물의 약 5% 미만은 배수를 통해 비인강 내로 또는 외부로 이탈한다.

[0274] [0018] 흡입 스프레이 약물 제품에 대한 현재의 용기 밀봉 시스템 설계는 기계적 또는 동력 보조 및/또는 스프레이 플룸의 생성용 환자 흡인으로부터의 에너지를 사용하는 사전-계량된 그리고 장치-계량된 프리젠테이션을 모두 포함한다. 사전-계량된 프리젠테이션은 어떤 유형의 유닛들 (예, 단회 또는 다회 블리스터 또는 캐비티) 내에 미리 계량된 투약량 또는 하나의 투약량 분획을 함유하는데, 그 후에는 제조 도중에 또는 사용 전 환자에 의해 그 장치 내로 삽입된다. 전형적인 장치-계량 유닛은 다회 투약에 충분한 제형을 함유하는 저장조를 가지고, 환자에 의해 활성화될 때 장치 자체에 의해 정량 분무로서 전달된다.

[0275] 새로운 경비 약물 전달 방법은, 액체 및 분말 모두를 위한 모든 유형의 분산 기술에 적합화될 수 있는 바, 호흡으로 구동되는 Bi-Directional[™] 기술이다. 이 개념은 상부 기도의 자연 기능적 측면을 이용하여 전통적인 비강 장치의 고유한 한계들 중의 많은 것을 극복할 수 있는 전달 방법을 제공한다. 호흡-구동되는 Bi-Directional[™] 장치는 마우스피스 및 최적화된 절두 원추형 모양과 비강 밸브의 첫 번째 부분을 기계적으로 팽창시키는 편안한 표면을 갖춘 밀봉형 노우즈피스로 구성된다. 사용자는 밀봉 노우즈피스를 하나의 비공 내로, 그것이 비공 입구의 유연한 연결 조직과 시일(seal)을 형성할 때까지 밀어 넣고, 이 지점에서, 비강 삼각형 밸브의 좁은 슬릿-형

상 부분을 기계적으로 팽창시킨다. 그런 다음, 사용자는 부착된 마우스피스를 통해 숨을 내쉰다. 장치의 저항을 무릅쓰고 마우스피스 내로 숨을 내쉬면, 유연한 입천장 (또는 연구개부)은 양성 중인두 압력에 의해 자동적으로 상승되고, 비강 공동을 호흡기계의 나머지 부분으로부터 격리시킨다. 이런 메커니즘은 하나의 비공에 들어가서 비강 중막 둘레를 완전히 통과하여 반대쪽 비공을 통해 배출되는 공기 흐름 내로 액체 또는 분말 입자의 방출을 가능하게 한다.

[0276] 멸균 충전함으로써, 프리-프라이밍된 장치에서는 방부제의 사용이 요구되지 않지만, 과충전이 필요하므로 정량-투약, 다회-투약 분무와 유사한 낭비분이 요구된다. 100 μ L를 방출하기 위해, 비강내 편두통 약물인 이미트렉스 (수마트립탄) 및 조미그(줄미트립탄)에 대해 사용되는 장치 (Pfeiffer / Aptar 단회-투약 장치)에 125 μ L의 부피를 충전하며 2회-투약 설계에 대해서는 그것의 약 절반이다. 무균 약물 제품은 무균 처리 또는 최종 멸균을 사용하여 생산될 수 있다. 최종 멸균은 보통 고품질의 환경 조건 하에 제품 용기를 충전 및 밀봉하는 것을 포함한다. 제품은 이런 유형의 환경에서 충전 및 밀봉되어 제조과정 중의 제품의 미생물 및 미립자 함량을 최소화하고 이후의 멸균 공정이 성공적이 되도록 도와준다. 대부분의 경우, 제품, 용기 및 마개는 생물오염도가 낮지만, 그들은 무균이 아니다. 그런 다음, 최종 용기 내의 제품은 열 또는 조사와 같은 멸균 공정을 거친다. 무균 공정에서, 약물 제품, 용기 및 마개는 먼저 적절하게 분리되어 멸균 방법을 거친 다음, 함께 가져온다. 최종 용기 내에서 제품을 멸균하는 프로세스가 없기 때문에, 용기를 극히 고품질 환경에서 충전 및 밀봉하는 것이 중요하다. 무균 처리는 최종 살균보다 더 많은 변수를 포함한다. 최종 제품으로 무균 조립화 전에, 최종 제품의 개별 부품들은 일반적으로 다양한 멸균 공정을 거친다. 예를 들어, 유리 용기는 건조한 가열을 거치고; 고무 마개는 습윤성 가열을 거치고; 액체 투약 형태는 여과를 거친다. 이들 제조 공정들 각각은 검증 및 통제가 필요하다.

[0278] 치료 방법

[0279] 본원에서는 치료적 유효량의 날트렉손 또는 그의 염 또는 수화물의 비강내 투여를 포함하는 알코올 사용 장애 및 관련 상태의 치료 방법이 제공된다.

[0280] 싱클레어 방법 (Sinclair Method)

[0281] 싱클레어 방법은 음주에 대한 습관-형성 행동을 습관-소거 행동으로 바꾸기 위해 날트렉손과 같은 오피오이드 길항제를 사용하여 약리학적 소멸을 채택한 AUD 치료법이다. 그 효과는 알코올에 대한 갈망을 중독전 상태로 되돌린다.

[0282] 이 방법은 환자가 알코올을 섭취하기 약 1, 약 2, 약 3, 또는 약 4 시간 전에 날트렉손의 경구 투약을 취하는 것으로 구성된다. 상기 경구 날트렉손의 섭취-전 투약은 신체의 거동 및 보상 사이클을 방해하고 이에 의해 사람들이 더 많이 대신에 더적게 마시기를 원하도록 야기한다. 가장 의미있는 것은, 연구를 통해, 상기 방법론은 치료법의 유무에 관계없이 동일하게 효과적이어서, 대상자는 상기 치료 방법을 실제 신체적 결과에 부정적인 충격을 주지 않는 다른 치료법과 결합하거나 않거나를 선택할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 중요하게는, 현재 승인된 AUD 약물 치료법들과는 다르게, 싱클레어 방법은 경구 날트렉손의 사용이 요청되지만, *반면에 개인은 그들의 정상적 음주 행동을 계속한다*는 것이다. 그 결과, 약물 치료 프로토콜의 유지는 금욕 단독 보다는 훨씬 더 높은 것으로 예상된다.

[0283] 싱클레어 방법을 사용하면, AUD의 증식은 6개월 이내에 발생할 수 있다. 그렇지만, 경구 날트렉손의 효능은 느린 징후, 매우 낮은 생체이용률 및 말초 선택성 활성 대사물질 6- β -날트렉솔의 높은 수준에 의해 방해받으며, 주사 가능한 형태의 나트렉손은 니들과 연관된 명백한 어려움을 그 자체로 제시하는데, 예를 들면 의사에 의해 정기적인 간격으로 투여할 필요성이 있다. 따라서 프리-프라이밍되어 있는 단회 또는 다회 비강 분무 펌프로 날트렉손을 비강내 투여하고 흡수 증진제를 사용하면 AUD 치료에서 결과를 유의하게 개선해야 한다. 날트렉손의 비강내 제형은 빠르게 흡수되어, 니들을 사용하지 않고도 빠른 작용 징후 및 높은 생체 이용률을 제공한다.

[0284] 따라서, 본원에서는 치료적 유효량의 날트렉손 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 비강내 제형을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에게서 알코올 사용 장애 또는 관련 상태를 치료하는 방법이 개시된다.

[0285] 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올의 섭취 전에 투여된다.

[0286] 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올을 섭취하기 약 1 내지 약 2시간 전에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올을 섭취하기 약 1시간 전에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올을 섭취하기 약 0.5 내지 약 1시간

전에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올을 섭취하기 약 10 내지 약 30분 전에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올을 섭취하기 약 5 내지 약 10분 전에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올을 섭취하기 직전에 투여된다.

- [0287] 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올의 섭취와 같은 시간대에 투여된다.
- [0288] 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올의 섭취 직후에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 날트렉손을 포함하는 비강내 제형은 알코올의 섭취를 개시한 후 1 시간 이내에 투여된다.
- [0289] 비강내 날트렉손은, 아래 연구에 의해 입증된 바와 같이, 비강 점막을 통한 신속한 업테이크 및 혈장에서 신속한 출현을 가지기 때문에, 비강내 투여는 만일 알코올이라면 섭취하기 훨씬 더 직전에, 및 더욱이 같은 시간대에 또는 후에 대상자에게 날트렉손을 투약하여, 소멸, 절망의 감소 등과 같은 이익을 경험할 것이 예상된다. 흡수 증진제가 이러한 효과를 더할 것이라는 것이 예상된다.
- [0290] 특정의 실시형태에 있어서, 알코올 사용 장애는 알코올 남용이다. 특정의 실시형태에 있어서, 알코올 사용 장애는 알코올 의존증이다. 특정의 실시형태에 있어서, 알코올 사용 장애는 알코올 중독증(alcoholism)이다.
- [0291] 본원에 개시된 방법은 본원에, 예를 들면 상기 "약학 제형" 섹션 및 하기 실시예에 개시된 다양한 실시형태의 제형들을 투여함으로써 달성될 수 있다. 상기 제형들은 본 기술분야에 공지된 장치, 예를 들면 본원에서 "비강 전달 장치 및 키트(Nasal Drug Delivery Devices and Kits)"로 명명된 섹션에 개시된 장치를 사용하여 투여될 수도 있다.
- [0292] 예를 들어, 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 수용액을 포함한다.
- [0293] 특정의 실시형태에 있어서, 약 0.05 - 약 0.2 mL (약 50 - 약 200 μ L)의 상기 제형이 매 투약량마다 대상자에게 전달된다. 특정의 실시형태에 있어서, 약 0.1 mL (약 100 μ L)의 상기 제형이 대상자에게 전달된다.
- [0294] 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 약 40 mg/mL의 농도로 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 약 30 mg/mL의 농도로 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 약 20 mg/mL의 농도로 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 약 10 mg/mL의 농도로 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 약 5 mg/mL의 농도로 있다. 특정의 실시형태에 있어서, 상기 제형은 약 50, 약 60, 약 70, 또는 약 80 mg/mL의 농도로 있다.
- [0295] 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 단회 투여로서 하나의 비공에 투여된다. 특정의 실시형태에 있어서, 비강내 제형은 2회 투여로서 각각의 비공에 1회 투여된다.
- [0296] 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 벤잘코늄 클로라이드, 키토산, 시클로텍스트린, 테옥시콜린산, 도데실 말토사이드, 글리코콜린산, 라우레스-9, 타우로콜린산 및 타우로디히드로푸시딘산으로 구성된 군에서 선택된다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 알킬글리코사이드 또는 알킬사카라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 알킬사카라이드는 도데실 말토사이드, 테트라데실 말토사이드(TDM) 및 슈크로스 도데카노에이트로부터 선택된다. 특정의 실시형태에 있어서, 흡수 증진제는 알킬사카라이드이다. 특정의 실시형태에 있어서, 알킬사카라이드는 인트라베일[®] (도데실 말토사이드)이다.
- [0297] 특정의 실시형태에 있어서, 전달되는 각각의 투약량은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 또는 약 8 mg 날트렉손 또는 그의 염 또는 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 전달되는 각각의 투약량은 약 8 mg 날트렉손 또는 그의 염 또는 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 전달되는 각각의 투약량은 약 4 mg 날트렉손 또는 그의 염 또는 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 전달되는 각각의 투약량은 약 2 mg 날트렉손 또는 그의 염 또는 수화물을 포함한다. 특정의 실시형태에 있어서, 전달되는 각각의 투약량은 약 1 mg 날트렉손 또는 그의 염 또는 수화물을 포함한다.
- [0298] 또한 본원에서는 상기 기술된 임의의 실시형태들이 임의의 하나 이상의 다른 실시형태(들)과 조합될 수 있는 실시형태가 제공되는데, 단 상기 조합은 상호 배타적이지 않다.
- [0299]

[0300] 실시예

- [0301] 하기 실시예들은 본 발명의 바람직한 실시형태를 입증하기 위하여 포함된다. 하기 실시예들은 단지 예시로서 통

상의 기술을 가진 자가 본 발명을 사용하는 것을 돕기 위해 제공되는 것이다. 실시예는 어떤 식으로든 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 기술분야의 기술자들, 본 개시 내용을 비추어 보았을 때, 다수의 변화가 본원에 개시된 특정 구체예에 가하여질 수 있으며, 또한 이와 같은 변화로 본 발명의 사상과 범주를 벗어나지 않고 동일하거나 유사 한 결과를 얻을 수 있다는 것을 이해해야 할 것이다.

[0303] 실시예 1

[0304] 알코올 사용 장애의 치료를 위한 비강내 날트렉손 프로토콜

[0305] 알코올 사용 장애(AUD)를 갖는 개인들은 비강내 날트렉손으로 치료를 받으며 금욕, 감소된 알코올 소모, 및/또는 소멸된 알코올 소모에 대해 검사를 받게된다. AUD를 갖는 개인들은 알코올의 섭취 시에 내인성 오피오이드를 방출하는 것으로 믿어진다. 이들 오피오이드가 뇌에 있는 수용체에 결합하는 것이 알코올의 긍정적 강화(positive reinforcement) 효과의 원인일 수 있다. 오피오이드 길항제 날트렉손은 술을 마시더라도 알코올로부터의 긍정적 강화를 차단하여 알코올 마시기 및 갈망을 소멸시켜야 한다.

[0306] 프로토콜의 하나의 예에 있어서, AUD를 갖는 대상자 (예를 들면, 10-20)는 연구 현장에 입원 환자로 입원하게 된다. 초기 방문은 스크리닝 목적으로, 진단을 확인하고 사전 동의를 얻게 된다. 입원 체류 (예를 들면, 1주 이상) 동안, 각 대상자는 날트렉손의 위약 또는 비강내 투약을 받은 다음 1회 또는 그 이상의 알코올 음료를 소모하게 된다. 날트렉손은 알코올을 소모하기 약 0.25 내지 약 4시간 전에 지정된 투약량 및 지정된 방법으로 투여된다. 투약 치료의 한 예는 매 투여마다 약 1 내지 약 4 mg의 날트렉손을 전달하는 비강내 제형으로, 단회 또는 다회-사용 분무 장치에 의해 전달된다. 투약 치료의 또다른 예는, 4 mg의 날트렉손의 1차 투약량을 아침에, 및 이어서 4 mg의 날트렉손의 후속 투약량을 그 날 중에 환자에 의해 필요할 때 전달하는 비강내 제형이다. 투약 치료의 또다른 예는 1일당 16 mg 까지의 날트렉손을 전달하는 비강내 제형이다. 날트렉손의 비강내 제형은 흡수 증진제, 예를 들면 인트라베일을 함유하거나 함유하지 않을 수도 있다.

[0307] 비강내 날트렉손은 알코올 섭취의 치료후 억제를 개선시킬 것으로 기대된다. 비강내 날트렉손은 또한 알코올 갈망 및 대상자가 그 알코올 갈망의 약리학적 소멸을 표출하는데 요구되는 시간의 양을 감소시킨다고 또한 기대된다.

[0308] 대략적으로 투약 1시간 전에, ECG, 혈압, 심박수, 및 호흡률을 측정하고 시간을 기록한다. 투약 후 대략 1 및 4시간에, ECG를 반복하고 시간을 기록한다. 좌위(5분 후) 심박수, 혈압 및 호흡률을 포함한 생체 신호를 투약-전 및 각각의 투약 후 대략 1 및 4시간에 측정한다. 부작용 (AE)은 기록하고 필요하면 치료를 종결한다. 비강내로만 투여한 후에, 비강 통로를 투약전, 투약후 5분, 30분, 60분, 4시간, 및 24시간에 검사한다.

[0309] 스크리닝, 입원, 및 퇴원 시에, ECG 및 생체 신호를 1일 1회 체크한다. 생체 신호는 또한 날트렉손 투여 후에 그 날 한번 체크된다. AE는 대상자에 의한 자발 보고에 의해, 비강 점막 검사에 의해, 생체 신호, ECG 및 임상 검사실 파라미터의 측정에 의해 평가된다.

[0311] 실시예 2

[0312] 약물동태학적 데이터 분석

[0313] 날트렉손 및 6β-날트렉솔의 비구획 약물동태학적(PK) 파라미터 (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λ_z , 및 겔보기 청소율 (CL/F, 날트렉손에 대해서만))을 결정한다. 다양한 AUD 치료 프로토콜 (예를 들면, 알킬사카라이드와 같은 흡수 증진제를 사용하거나 사용하지 않고 4 mg 비강내 투여; 50 mg 경구 정제)의 PK 파라미터를 날트렉손 2mg 근육내(IM) 투약과 대비한다. AUC 및 C_{max} 를 위한 투약량-조정된 수치를 계산한다. 비강내(IN) 및 경구흡수(PO) 흡수의 상대적인 범위를 투약량-보정된 AUC로부터 평가한다. ANOVA 프레임워크 내에서, IN 및 PO 대 IM 날트렉손 치료에 대한 IN-변환 PK 파라미터의 대조를 수행한다. 각각의 치료들을 IM 날트렉손과 비교하기 위해, AUC 및 C_{max} 파라미터의 기하 최소 제곱 평균의 비율(IN/IM 및 PO/IM)에 대한 90% 신뢰 구간을 구성한다. 이들 90% 신뢰 구간은 로그 스케일을 근거로 하여 최소 제곱 평균들 사이의 차이에 대한 90% 신뢰 구간을 지수화(exponentiation)함으로써 얻어진다.

[0314] AE는 가장 최근 버전의 규제 활동 의학 용어 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities) (MedDRA) 선호되는 용어(preferred terms)를 사용하여 코딩되고, 시스템, 기관, 클래스 (SOC) 지정에 의해 그룹화된다. 연구 약물에 대한 AE의 심각성, 빈도 및 관계는 SOC 그룹별로 선호되는 용어로 표시될 것이다. 4 개의 연구 기간에 대한 별도의 요약이 제공된다: 연구 약물의 각 투약량의 투여 후에 연구 약물의 다음 투약 시점 또는 임상

적 퇴원 때까지. 시작일, 중단일, 심각도, 관계, 성과 및 기간을 포함한 각 개인 AE의 목록이 제공된다.

[0315] 생체 신호, ECG, 및 임상적 실험실 파라미터에서 임상적으로 유의한 변화는 투약 세션에 의한 회수 및 백분율로서 제시된다.

[0317] **실시예 3. 흡수 증진제를 사용한 투약량 선택 및 약학 조성물**

[0318] 비강내 날트렉손은 경우에 따라 흡수-증진 부형제와 함께 제형화될 수 있다.

[0319] 그러한 하나의 부형제는 알킬사카라이드 인트라베일[®]이다. 비(鼻) 제형에서의 인트라베일[®]의 농도는 일반적으로 0.1중량% 및 0.2중량%이었다. 본 연구는 알킬사카라이드의 0.25중량%의 농도를 사용할 것이다. 25% 인트라베일[®]의 농도는 토끼 눈 모델에서 무자극성이었다. 경구 "관찰가능한 효과없음 수준"은 대략 20,000 내지 30,000 mg/kg 체중이다. 비교가능한 비강내 데이터는 없지만, 경구 안정성의 필수적인 결핍은 비강 독성에 필요한 알킬사카라이드의 양은 본 연구에서 투여되는 양보다 훨씬 더 높다는 것을 제시한다.

[0320] 본 연구에 있어서, 날트렉손의 단위 투약량은 4가지 방식으로 투여된다: a) 주사용 멸균수 중의 4 mg IN; b) 0.25% 인트라베일[®]을 갖는 주사용 멸균수 중의 4 mg IN; c) IM 주사로서 2 mg; 및 d) a 50-mg 경구 정제. 비강내 투여는 경구 투여와 대비할 때 흡수 속도를 증가시킬 것으로 기대된다. 인트라베일[®]의 첨가는 비강 통로에서의 흡수 속도를 더욱 증가시킬 것으로 기대된다.

[0322] **실시예 4. 비강내 날트렉손의 약물동태학적 평가**

[0323] 연구 목표. 본 임상 연구의 목적은 2가지로서: 날트렉손의 두 개의 비강내 제형 (인트라베일을 사용한 것과 사용하지 않은 4mg) 및 하나의 경구 제형 (50 mg 정제)의 약물동태학을 날트렉손의 2-mg 근육내 투약량과 비교하여 결정하는 것; 및 비강내 날트렉손의 안전성을, 특별하게는, 염증 (홍반, 부종 및 침식) 및 출혈과 같은 비강 자극의 관점에서 결정하는 것이다. 이를 위하여, 본 연구의 1차 종점은 날트렉손 2mg의 IM 투약과 대비하여 IN 및 경구 날트렉손 제형의 약물동태학적 파라미터(C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , 및 AUC_{0-inf})이다. 2차 종점은 부작용(AE), 생체 신호(심박수, 좌식 혈압, 및 호흡률), 심전도(ECG), 임상적 실험실 변화 및 비강 자극 스케일을 사용한 비강 자극을 포함한다.

[0324] 연구 설계(Study design). 14명의 건강한 지원자를 등록하고 PK 평가를 위해 모든 연구 약물 투여 및 채혈을 완료하였다. 이것은 대략 14명의 건강한 지원자를 포함하는 입원환자 공개-표지, 교차 연구이었다. 각각의 대상자는 각각의 날트렉손 치료를 받았다: 4 mg IN (40 mg/mL 용액을 하나의 비공에 한번 0.1 mL 분무), 4 mg + 인트라베일 IN (0.25% 인트라베일을 함유하는 40 mg/mL 용액을 하나의 비공에 한번 0.1 mL 분무), 2 mg IM, 및 50 mg 경구 정제. 대상자는 입원환자 시설에 13일 동안 체재하며 전체 연구를 완료하였다. 대상자는 퇴원 후 3 내지 5일에 호출되어 AE 및 퇴원 후에 수반되는 약물치료에 관하여 질문을 받았다. 고지를 기초로 하는 동의를 모든 대상자로부터 받았으며, 병력, 신체검사, 임상 화학, 응고 마커, 혈액학, 전염병 혈청학, 소변검사, 소변 약물 및 알코올 독성학 스크린, 생체 신호 및 ECG를 포함하여, 본 연구에 참가할 적격성에 대해 스크리닝되었다.

[0325] 임상적 입원일 다음 날, 대상자들은 연구 약물이 투여되었으며, 모든 치료가 투여될 때까지 투약 사이에는 3일간 휴약 기간을 가졌다. 투약 전과 연구 약물 투여 후 대략 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 분 및 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 및 48 시간에 분석을 위해 채혈하였다. 연구 약물 투여일에, 12-유도 ECG를 투약 이전 1시간과 투약-후 대략 1 및 4시간에 수행하였다. 생체 신호는 투약전에 그리고 투약후 대략 1 및 4시간에 측정되었다.

[0326] 투약일에, 평가 순서는 ECG, 생체신호, 다음으로 동일한 명목 시간에 스케줄화된 때의 PK 채혈이다. PK 채혈의 타겟 시간이 가장 중요하다고 간주되는데, 만일 채혈이 최초 60분 채혈에 대해 스케줄 시간으로부터 ± 1 분 이상 또는 그 후의 스케줄 시점에 대해 ± 5 분 이상이라면, 이것은 프로토콜 편차로 간주되었다. ECG 및 생체 신호는 채혈의 명목 시간 전의 10분 이내에 수집되었다. 스크리닝, 입원 및 퇴원 시에, ECG 및 생체신호는 1일 1회 체크되었다. 생체 신호는 또한 날트렉손 투여 후 그날 1회 체크되었다. 임상적 실험실 측정은 임상적 퇴원 전의 최종 PK 혈액 인출 후에 반복되었다. AE는 대상자에 의한 자발 보고에 의해, 비강 점막 검사에 의해, 생체 신호, ECG 및 임상적 실험실 파라미터의 측정에 의해 평가되었다.

[0327] 포함 및 배제 기준(Inclusion and exclusion criteria): 1. 연령 18 내지 55세(포함)의 남성 및 여성이 본 연구에 포함되었다. 서면 고지된 동의서가 요구되었다. 대상자는:

- [0328] - 비만도지수(BMI)가 18 내지 30 kg/m² (포함)의 범위이아 하며;
- [0329] - 적절한 정맥 접근성을 가져야 하며;
- [0330] - 병력, 신체검사, 임상적 실험실 검사, 생체 신호 및 12-유도 ECG에 의해 결정되는 임상적으로 의미있는 동시발생되는 건강 상태가 없어야 하며;
- [0331] - 연구 전반과 최종 연구 약물 투여 후 90일(여성 30일) 동안, 경구 피임약 이외의 허용가능한 피임법을 사용할 것에 동의해야 하며; 및
- [0332] - 본 연구의 최종 채혈을 통한 입원 이전의 72시간에는 알코올, 잔틴 >500 mg/일을 함유하는 드링크(예를 들면, 코카콜라®, 차, 커피, 등), 포도/포도주스를 섭취하지 않거나 격렬한 운동에는 참여하지 않을 것에 동의해야 한다.
- [0333] 배제 기준은 다음을 포함한다:
- [0334] - 비정상적인 비강 해부학, 비강 증상 (즉, 코막힘, 콧물, 코폴립, 등)을 포함한 임의의 IN 상태;
- [0335] - 스크리닝 및 약물 투여 전에 비강 공동 내로 분무된 제품이 있음;
- [0336] - -1 일차(Day -1) 이전 30 일 이내에 임상시험 약물을 투여받았음;
- [0337] - 처방되거나 처방전 없이 구입할 수 있는 의약품,식이 보조제, 허브 제품, 비타민을 취하였거나 통증 완화용 오피오이드 진통제의 최근 사용 (이들 제품 중 어느 것이라도 최종 사용 14일 이내);
- [0338] - 스크리닝 또는 입원 시에 알콜, 오피오이드, 코카인, 암페타민, 메타암페타민, 벤조디아제핀, 테트라히드로카나비놀(THC), 바르비투레이트, 또는 메타돈에 대한 소변 약물 검사에서 양성임;
- [0339] - 이전 또는 현재의 오피오이드, 알코올, 또는 기타 약물 의존성 (니코틴 및 카페인 제외), 병력에 근거함;
- [0340] - 스크리닝 이전의 그 달에 평균하여 하루 20 개피 이상의 담배를 소모, 또는 날트렉손 투약 전 적어도 1 시간 및 투약 후 2시간 동안 흡연 (또는 임의의 니코틴 함유 물질의 사용)을 금지할 수 없음;
- [0341] - 수축기 혈압 90mmHg 미만 또는 140mmHg 초과; 이완기 혈압 55 mmHg 미만 또는 90 mmHg 초과; 호흡률 분당 8 호흡 이하 또는 20 호흡 이상;
- [0342] - 표준 12-유도 ECG에서, QTcF 간격 > 440 msec 남성 및 >450 msec 여성; 유의되는 급성 또는 만성 내과 질환 (조사자 판단);
- [0343] - 연구 도중에 병용 약물 치료에 대한 필요가 있을 가능성;
- [0344] - -1 일차(Day -1) 이전 60 일 이내에 헌혈 또는 수혈하거나 혈장 또는 혈소판 흡착법(apheresis)을 받았음;
- [0345] - 연구 기간 동안 또는 최종 날트렉손 투여 후 30 일 이내에 임신중이거나, 수유중이거나, 또는 임신 계획 중인 여성;
- [0346] - 스크리닝 시에 B형 간염 표면 항원 (HBsAg), C형 간염 바이러스 항체 (HCVAb) 또는 인간 면역 결핍 바이러스 항체 (HIVAb)에 대한 검사에서 양성임;
- [0347] - 현재 또는 최근 (스크리닝 이전 7 일 이내) 상기도 감염증; 및
- [0348] - 비정상 간 기능 검사 (ALT, AST, 총 빌리루빈) > 정상 상한치의 1.5 배.
- [0349] 연구 약물 및 투약. 날트렉손 히드로클로라이드(HCl)는 말렌크로프트 파마슈티컬사(Mallinckrodt Pharmaceuticals)로부터 입수하였다. IN (40 mg/mL) 제형은 빈스앤어소시에이트사(Vince & Associates)에 약제사 직원에 의해 만들어졌으며; IN 제형용 베히클은 주사용 멸균수이었다. IM 제형 (2 mg/mL)은 빈스앤어소시에이트사에서 약제사 직원에 의해 만들어졌으며; 베히클은 주사용 멸균 염수이었다. IN 날트렉손은 Aptar사의 다회-투약 장치를 사용하여 대상자에게 놓여진 위치(약 45도)에서 투여되었다. 대상자는 날트렉손의 IN 투약량이 투여될 때 코를 통해 호흡하지 않도록 지시받았다. IM 주사용 날트렉손 HCl은 23-g 니들을 사용하여 단회 1-mL 주사로서 대둔근 내로 투여되었다. 경구 투여용 날트렉손 HCl (50 mg 정제)는 상업적 공급업자로부터 공급받아

240 mL 물과 함께 투여되었다.

[0350] 날트렉손은 1, 4, 7 및 10일째에 다음 순서로 투여되었다: 4 mg 날트렉손 IN, 4 mg 날트렉손 더하기 인트라베일[®] IN, 2 mg IM, 및 50 mg 경구. 입원환자용 시설에 13일 동안 체재한 대상자들은 전체 연구를 완결하였고 4차 투약 2일 후에 퇴원하였다.

[0351] PK 평가. 혈액 (4 mL)은 투약 전 및 연구 약물 투여 시작 후 2.5, 5, 10, 1.5, 20, 30, 45, 60분 및 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 및 48 시간에 PK 분석용 소듐 헤파린 함유 튜브에 채집되었다. 혈장은 전혈로부터 분리되어 분석 전까지 $\leq 20^{\circ}\text{C}$ 에서 동결 저장되었다. 날트렉손 및 6 β -날트렉솔 혈장 농도는 제노바이오틱 래보라토리즈사(XenoBiotic laboratories, Inc., Plainsboro, New Jersey)의 탠덤 질량 분석기를 갖는 액체 크로마토그래피에 의해 결정되었다.

[0352] 안전성 평가. 심박수, 혈압, 및 호흡률은 날트렉손 투약 전 대략 1시간 및 투약 후 대략 1 및 4시간에 기록되었다. 12-유도 ECG는 각각의 날트렉손 투약 전의 대략 1시간 및 투약 후의 대략 1 및 4시간에 얻어졌다. ECG 및 생체 신호는 투약후 혈액 채집에 대한 명목 시간 전의 10분 이내에 수행되었다. AE는 연구 약물 투여 시작으로 부터 임상적 퇴원까지 보고되었다. AE는 각각의 투약 세션과 비교하여 보고되었으며 AE와 투여된 날트렉손 투약 유형 사이의 관계를 설정하고자 시도되었다. 비강 통로의 검사는 적격을 확립하기 위해 -1일차에, 그리고 오로지 IN 투여 후의 비강 점막에 대한 자극의 증거를 평가하기 위해 투약전, IN 날트렉손 투여 후 5분, 30분, 60분, 4시간 및 24시간에 수행되었다.

[0353] 분석. $T_{\max}$, AUC_{0-t} , 및 AUC_{0-inf} , $t_{1/2}$, λ_z , 그리고 걸보기 청소율 (CL/F, naltrexone only)을 비롯한 날트렉손 및 6 β -날트렉솔의 비구획 PK 파라미터들을 결정하였다. IN 및 PO 날트렉손에 대한 약물동태학적 파라미터 ($C_{\max}$, $T_{\max}$ 및 AUC)를 IM 날트렉손과 비교하였다. AUC 및 $C_{\max}$ 에 대한 투약량-조절된 값들이 계산되었다. IN 및 PO 흡수의 상대적인 정도(IN 및 PO 대 IM)는 투약량-보정된 AUC로부터 평가되었다. ANOVA 프레임워크 내에서, IN 및 PO 대 IM 날트렉손 치료에 대한 ln-변환 PK 파라미터($C_{\max}$ 및 AUC)의 대조를 수행하였다. 각각의 치료를 IM 날트렉손과 비교하기 위하여, AUC 및 $C_{\max}$ 파라미터의 기하 최소 제곱 평균의 비율 (IN/IM 및 PO/IM)에 대한 90% 신뢰 구간을 구성하였다. 이들 90% CI는 ln 스케일을 근거로 하여 최소 제곱 평균들 사이의 차이에 대한 90% CI를 지수화함으로써 얻어졌다.

[0354] 결과. 결과는 아래의 표 1-5에 기재한다.

표 1

[0355]

표 1. 건강한 대상자에게 단회 IN, IM 또는 경구 투여 후에 날트렉손의 평균 (SD) 농도								
시(hour)	치료							
	4 mg IN		4 mg IN + 0.25% 인트라베일		2 mg IN		50 mg 경구	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.042	0.117	(0.17)	1.15	(0.919)	0.678	(1.69)	0	0
0.083	1.51	(1.62)	11.9	(9.69)	1.04	(1.26)	0.109	(0.232)
0.17	3.4	(3.86)	12.1	(6.36)	2.97	(2)	0.851	(1.5)
0.25	4.36	(3.71)	10.4	(3.93)	3.45	(1.58)	2.5	(3.54)
0.33	4.46	(3.62)	9.81	(2.41)	3.58	(1.46)	4.75	(4.71)
0.5	4.08	(1.99)	7.19	(2.08)	3.43	(1.06)	7.16	(4.69)
0.75	3.39	(1.46)	5.46	(1.48)	3.02	(0.749)	6.9	(3.54)
1	3.19	(1.51)	4.55	(1.78)	2.73	(0.676)	6.34	(2.78)
2	2.33	(0.832)	3.07	(1.27)	2.35	(0.698)	5.22	(1.73)
3	1.5	(0.633)	2	(0.885)	1.79	(0.491)	3.66	(1.76)
4	1.02	(0.369)	1.25	(0.465)	1.3	(0.341)	2.39	(1.16)
6	0.418	(0.193)	0.536	(0.188)	0.584	(0.185)	1.13	(0.462)
8	0.22	(0.0941)	0.267	(0.105)	0.242	(0.0803)	0.596	(0.426)
12	0.0641	(0.021)	0.0726	(0.028)	0.0626	(0.0269)	0.3	(0.183)
16	0.0214	(0.0131)	0.0226	(0.0165)	0.0101	(0.0132)	0.141	(0.104)
24	0.00462	(0.0117)	0	0	0	0	0.0657	(0.0528)
30	0.00187	(0.00674)	0	0	0	0	0.0345	(0.0224)
36	0	0	0	0	0	0	0.0207	(0.0255)

48	0.0018	(0.0065)	0	0	0	0	0	0
----	--------	----------	---	---	---	---	---	---

표 2

[0356]

표 2: 건강한 대상자에게 투여 후의 날트렉손에 대한 평균 (CV%) PK 파라미터				
PK 파라미터	4 mg IN ^a	4 mg IN + 0.25% 인트라베일 ^b	2 mg IM ^c	50 mg 경구 ^c
C _{max} (ng/mL)	5.35 (66.8)	15.7 (52.0)	4.10 (34.0)	9.34 (31.8)
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	1.48 (66.8)	4.35 (52.0)	2.27 (34.0)	0.206 (31.8)
T _{max} (h) ^d	0.50 (0.17, 2.00)	0.17 (0.083, 0.33)	0.33 (0.17, 1.00)	0.50 (0.33, 3.00)
AUC _{0-t} (h · ng/mL)	11.9 (34.1)	18.3 (31.2)	12.1 (25.5)	26.5 (32.3)
AUC _{0-t} /Dose (h · ng/mL/mg)	3.28 (34.1)	5.07 (31.2)	6.71 (25.5)	0.587 (32.3)
AUC _{0-inf} (h · ng/mL)	12.0 (33.7)	18.5 (31.0)	12.3 (25.6)	26.9 (31.8)
AUC _{0-inf} /Dose (h · ng/mL/mg)	3.32 (33.7)	5.10 (31.0)	6.78 (25.6)	0.594 (31.8)
AUC _{extrap} (%)	1.09 (57.0)	0.707 (44.0)	1.01 (71.7)	1.38 (70.1)
CL/F (L/h)	330 (28.9)	214 (33.6)	154 (19.0)	1890 (41.4)
λ _z (1/h)	0.281 (15.1)	0.317 (15.1)	0.361 (16.8)	0.122 (38.0)
t _{1/2} (h)	2.52 (14.9)	2.23 (14.9)	1.97 (15.5)	6.41 (36.6)
F _{rel}	0.481 (36.1) ^c	0.783 (17.7) ^c	NA	0.0903 (37.0)
NA = 적용되지 않음; F _{rel} = IM 투약에 비교된 생체이용률, IM 경로에 비교된 IN 또는 PO 경로에 대한 AUC _{inf} /투약량의 비율로서 계산됨.				
a: N=13; b: N=12; c: N=10; d: 중앙값 (최소, 최대)				

[0357]

4 mg 날트렉손의 IN 투여에 이어서, 투약후 2.5분에서의 평균 농도는 0.117 ng/mL이었다. 0.25% 인트라베일[®]을 제형에 첨가하면, 평균 농도는 2.5분에 10배 더 컸다 (1.15 ng/mL). 투약후 5분에, 인트라베일[®]을 사용하고 사용하지 않은 날트렉손의 평균 농도는 각각 11.9 ng/mL 및 1.51 ng/mL로서, 8배 차이가 있었다. IN 제형에 0.25% 인트라베일[®]을 첨가하면 중앙값 T_{max}를 30분에서 10분으로 감소시키고 C_{max}를 거의 3-배 (15.7 대 5.35 ng/mL)로 증가시켰다. AUC_{0-inf}로 측정되는 총노출은 54% 증가하여, 인트라베일[®]의 주된 효과가 흡수율을 정도 이상으로 증가시키는 것임을 나타내었다.

[0358]

2 mg 날트렉손 IM의 투여 후 2.5 및 5분에 날트렉손의 평균 혈장 농도는 각각 0.678 ng/mL 및 1.04 ng/mL이었다. 2 mg IM 투약 후 20분에 4.10 ng/mL의 평균 C_{max} 값은 4 mg IN 투약 후보다 23% 더 적고 인트라베일[®]이 IN 제형의 일 부분일 때와 비교하여 74% 더 적다.

[0359]

경구 투약 후의 평균 C_{max} 값은 9.34 ng/mL이었는 데, 이것은 비록 단지 4 mg IN에 비교할 때 50 mg을 경구로 투여하였지만, 인트라베일[®]과 함께 IN 투약 후에 관찰된 것보다 더 적다.

[0360]

날트렉손의 평균 최종 반감기 (t_{1/2})는 IM 및 IN 투여 후에 1.97 시간 내지 2.52 시간이었다. t_{1/2}는 경구 투약 후에는 6.41 시간이었다.

[0361]

AUC_{0-inf} 값이 투약량에 대해 보정되면, 0.25% 인트라베일[®]을 사용하거나 사용하지 않는 IN 투약 후의 날트렉손의 상대 생체이용률은 IM 투여와 비교할 때 각각 78% 및 48%이었다. 경구 투약에 대한 상대 생체이용률은 단지 9% 이었고, 위장관 및 간에 의한 광범위한 초회 경로 대사를 나타낸다.

[0362]

IN 투약에 대한 투약량-조절된 PK 파라미터의 통계적 분석은, 기하 최소-제곱 평균 (GM) 투약량-조절된 AUC 및 C_{max}의 항목에서, 매 mg기반(per mg basis)으로 IM 투약의 각각 48% 또는 60%이다. 0.25% 인트라베일[®]와 함께 날트렉손의 IN 투여는 용량-조절된 노출로 결과되는데, 이것은 C_{max} (치료들 사이의 기하 최소-제곱 평균 비율,

188%의 [GMR])의 항목에서는 IM 경로보다 더 높고 AUC (76%의 GMR) 항목에서는 더 낮다. 경구 경로에 대해, 용량-조정된 날트렉손 노출에 대한 GMR은 IM 투약의 대략 9%이었다.

표 3

[0363]

표 3: 건강한 대상자에게 비강내 또는 경구 투여 vs 근육내 투여 후에 날트렉손 약물동태학적 파라미터를 위한 혼합-효과 ANOVA 결과				
PK 파라미터	비교 (2 mg IM 기준)	GMR (%)	GMR의 90% CI (%)	
			하부	상부
C _{max} (ng/mL)	4 mg IN vs 2 mg IM	121	91.1	160
	4 mg IN + 인트라베일 vs 2 mg IM	377	321	442
	50 mg PO vs 2 mg IM	231	190	282
AUC _{0-t} (h · ng/mL)	4 mg IN vs 2 mg IM	96.4	82.6	112
	4 mg IN + 인트라베일 vs 2 mg IM	152	136	169
	50 mg PO vs 2 mg IM	221	182	268
AUC _{0-inf} (h · ng/mL)	4 mg IN vs 2 mg IM	96.4	82.7	112
	4 mg IN + 인트라베일 vs 2 mg IM	151	136	168
	50 mg PO vs 2 mg IM	221	183	268
C _{max} /용량 (ng/mL/mg)	4 mg IN vs 2 mg IM	60.4	45.5	80.2
	4 mg IN + 인트라베일 vs 2 mg IM	188	161	221
	50 mg PO vs 2 mg IM	9.3	7.6	11.3
AUC _{0-t} /용량 (h · ng/mL/mg)	4 mg IN vs 2 mg IM	48.2	41.3	56.2
	4 mg IN + 인트라베일 vs 2 mg IM	75.9	68.1	84.6
	50 mg PO vs 2 mg IM	8.8	7.3	10.7
AUC _{0-inf} /용량 (h · ng/mL/mg)	4 mg IN vs 2 mg IM	48.2	41.4	56.2
	4 mg IN + 인트라베일 vs 2 mg IM	75.7	68	84.2
	50 mg PO vs 2 mg IM	8.9	7.3	10.7
GMR = 치료들 사이의 기하 최소-제곱 평균 비율 (기준의 백분율로 표시됨)				

[0364]

6β-날트렉솔의 C_{max} 값은 IM 투여 후에는 1.5 ng/mL이고 IN 투여 후에는 대략 3 ng/mL이었으며; 50 mg 경구 투약 후에는 C_{max}가 90.7 ng/mL이었다 (표 2-3). 투여된 투약량에 대해 조절되면, C_{max} 값은 IN 및 IM 투약에 대해서는 유사하였지만 (0.833 및 0.838 ng/mL/mg) 경구 투여 후에는 대략 2배 더 높았다 (2.00 ng/mL/mg).

[0365]

AUC_{0-inf}의 수치는 또한 IN 및 IM 투약량(각각 675 h · ng/mL 및 44.0 내지 27.1 h · ng/mL)과 대비하여 경구 투약 후에 상당히 증가하였다. 날트렉손의 초회 통과 대사의 더욱 큰 정도는 날트렉손과 비교된 6β-날트렉솔의 AUC_{0-inf}의 비율에서 분명하였다: IN 및 IM 투약 후에, 그 비율은 대략 2.2 내지 3.7이었으며, 반면 경구 투약 후에는 25이었다.

[0366]

대사산물의 평균 t_{1/2}은 12.4 내지 13.9 시간이었으며 투여 경로와 독립적이었다.

표 4

[0368]

표 4. 건강한 대상자에게 단회 IN, IM 또는 경구 투여 후에 6β-날트렉솔의 평균 (SD) 농도.								
시간	치료							
	4 mg IN		4 mg IN + 0.25% 인트라베일		2 mg IN		50 mg 경구	
0	0	0	0.0682	(0.0257)	0.0661	(0.0256)	0.0454	(0.0141)
0.042	0	0	0.082	(0.0378)	0.0627	(0.0248)	0.0448	(0.0202)
0.083	0.0321	(0.0432)	0.238	(0.146)	0.12	(0.117)	1.4	(3.49)
0.17	0.196	(0.196)	0.994	(0.558)	0.283	(0.281)	14.2	(31)
0.25	0.45	(0.448)	1.86	(0.763)	0.454	(0.293)	31.6	(47.3)
0.33	0.693	(0.624)	2.55	(0.918)	0.677	(0.385)	45.5	(43.7)
0.5	1.11	(0.559)	2.84	(0.748)	0.852	(0.328)	68.7	(41.3)
0.75	1.82	(1.16)	2.93	(0.757)	1.08	(0.452)	60.8	(28.2)
1	1.83	(0.815)	2.73	(0.481)	1.1	(0.404)	58.6	(18.2)
2	2.68	(0.842)	2.9	(0.767)	1.39	(0.462)	54	(16.3)
3	2.61	(0.793)	2.61	(0.708)	1.48	(0.402)	45.8	(15.2)

4	2.37	(0.669)	2.45	(0.598)	1.46	(0.388)	38	(12.2)
6	1.97	(0.554)	2.03	(0.399)	1.3	(0.252)	28.5	(7.52)
8	1.62	(0.418)	1.67	(0.27)	1.08	(0.165)	22.2	(5.51)
12	1.26	(0.299)	1.25	(0.176)	0.81	(0.131)	15.4	(2.85)
16	0.919	(0.229)	0.923	(0.155)	0.595	(0.115)	11.4	(1.78)
24	0.602	(0.194)	0.618	(0.145)	0.365	(0.0808)	8.14	(2.09)
30	0.418	(0.114)	0.457	(0.116)	0.255	(0.0666)	5.93	(1.85)
36	0.292	(0.0868)	0.312	(0.0862)	0.18	(0.0478)	4.35	(1.54)
48	0.184	(0.0645)	0.175	(0.0623)	0.106	(0.0329)	2.43	(0.882)

표 5

[0369]

표 5: 건강한 대상자에게 투여 후의 6β-날트렉솔에 대한 평균 (CV%) PK 파라미터				
PK 파라미터	4 mg IN ^a	4 mg IN + 0.25% 인트라베일 ^b	2 mg IM ^c	50 mg 경구 ^c
C _{max} (ng/mL)	3.01 (33.2)	3.29 (23.7)	1.52 (26.8)	90.7 (30.3)
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	0.833 (33.2)	0.908 (23.7)	0.838 (26.8)	2.00 (30.3)
T _{max} (h) ^d	2.00 (0.75, 6.0)	0.75 (0.25, 4.00)	3.00 (0.75, 4.00)	0.63 (0.25, 3.00)
AUC _{0-t} (h · ng/mL)	40.3 (23.3)	43.0 (17.4)	25.1 (18.3)	614 (19.5)
AUC _{0-t} /Dose (h · ng/mL/mg)	11.1 (23.3)	11.9 (17.4)	13.9 (18.3)	13.6 (19.5)
AUC _{0-inf} (h · ng/mL)	44.0 (23.1)	46.3 (18.3)	27.1 (19.0)	675 (19.9)
AUC _{0-inf} /Dose (h · ng/mL/mg)	12.2 (23.1)	12.8 (18.3)	15.0 (19.0)	14.9 (19.9)
AUC _{extrap} (%)	8.57 (46.1)	7.02 (37.3)	7.02 (29.4)	8.79 (57.3)
λ _z (1/h)	0.0530 (21.8)	0.0553 (15.1)	0.0570 (14.8)	0.0510 (15.8)
t _{1/2} (h)	13.7 (22.7)	12.8 (14.6)	12.4 (13.2)	13.9 (15.9)
*중앙값 (최대, 최소) 통계값은 T _{max} 에 대해 나타냄. 모든 다른 값들은 평균 (편All other values presented as: Mean (변동계수 백분율)로서 나타냄; a: N=13; b: N=12; c: N=10; d: 중앙값 (최소, 최대)				

[0370]

4 mg IN 투약 후에, 남성에게 비해 여성에서 대략 2배 높은 날트렉솔의 평균 C_{max} 를 제외하고는, IN, IM 또는 PO 투여 후의 날트렉솔 또는 6β-날트렉솔의 PK 파라미터에 대해 성별 사이에는 어떠한 임상적으로 유의미한 차이도 없었다.

[0371]

안전성(Safety). 총계로, 안전성 집단의 14명의 대상자 중에서 10명(71%)이 적어도 하나의 AE(임의의 투약 기간, 임의의 약물 관련성)를 경험하였다. 가장 흔한 AE는 신경계 장애 SOC (대상자 7명, 50%)이었고, 현기증은 심각도 또는 속성에 무관하게 가장 흔한 AE (대상자 5명, 36%)이었다. 심각한 AE는 관찰되지 않았고, 중등도 AE는 단 1건 관찰되었으며, 1차 투약(4 mg IN) 후의 현기증의 경우는 연구 제제와 관련이 있다고 간주되었다. 대상자 3명은 예기치 않은 AE(UAE, 현행 제품 포장 첨부문서에서 특성, 심각성 또는 빈도에 관해 기술되어 있지 않은 AE로 정의됨)를 경험하였다: 2명은 연구 약물과 무관한 것으로, 1명은 1일차 투약량 (4 mg IN)의 투여 후의 경미한 실신의 치료 관련 UAE인 것으로 간주되었다. 대상자 3명은 AE (고혈압, 실신, 및 범위를 벗어난 투약 전 생체 신호)로 인해 연구에서 중단되었다.

[0373]

실시예 5. 비강내 날트렉솔의 제형

[0374]

하기 표들은 알코올 사용 장애와 같은 장애의 치료를 위한 비강내 투여용 날트렉솔 제형의 예들을 나타낸다. 표 6은 상기 실험에서 사용된 것과 같은 단순한 수용액 제형을 나타내며, 약 100 μL로 증량하여 분배된다.

표 6

[0375]

실시예	날트렉솔 HCl, 투약량 (mg)	흡수 증진제	투약량당 μL	농도 mg/mL
1	1	n/a	100	10

2	1	인트라베일 0.25%	100	10
3	2	n/a	100	20
4	2	인트라베일 0.25%	100	20
5	3	n/a	100	30
6	3	인트라베일 0.25%	100	30
7	4	n/a	100	40
8	4	인트라베일 0.25%	100	40
9	5	n/a	100	50
10	5	인트라베일 0.25%	100	50
11	6	n/a	100	60
12	6	인트라베일 0.25%	100	60
13	7	n/a	100	70
14	7	인트라베일 0.25%	100	70
15	8	n/a	100	80
16	8	인트라베일 0.25%	100	80

[0376] 표 7은 등장화제, 안정화제, 및/또는 방부제 또는 계면활성제로서 작용하는 화합물과 같은 부형제를 포함하는 수용액 100 μ L 중의 비강내 투여용 제형을 기재한다. EDTA는 디소듐 에데테이트를 나타내고 BZK는 벤잘코늄 클로라이드를 나타낸다.

표 7

[0377]

실시예	날트렉손 HCl	흡수 증진제	등장화제	안정화제	방부제/ 계면활성제
17	2 mg	n/a	NaCl 0.74%	n/a	n/a
18	2 mg	n/a	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
19	2 mg	n/a	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%
20	2 mg	n/a	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%
21	4 mg	n/a	NaCl 0.74%	n/a	n/a
22	4 mg	n/a	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
23	4 mg	n/a	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%
24	4 mg	n/a	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%
25	2 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	n/a	n/a
26	2 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
27	2 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%
28	2 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%
29	4 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	n/a	n/a
30	4 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
31	4 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%
32	4 mg	인트라베일 0.25%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%
33	2 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	n/a	n/a
34	2 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
35	2 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%
36	2 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%
37	4 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	n/a	n/a
38	4 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
39	4 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%
40	4 mg	인트라베일 0.18%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%
41	2 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	n/a	n/a
42	2 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
43	2 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%

44	2 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%
45	4 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	n/a	n/a
46	4 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	n/a
47	4 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	n/a	BZK 0.01%
48	4 mg	벤잘코늄 클로라이드, 0.01%	NaCl 0.74%	EDTA 0.2%	BZK 0.01%

[0378] 또한 pH 3.5-5.5를 달성하기에 충분한 양의 염산을 추가로 함유하는 실시예 1-48A가 제공된다. 상기 산은 약학적으로 허용되어야 하며, 예를 들면 염산이다.

[0380] 다른 실시형태

[0381] 본원에 기재된 상세한 설명은 본 기술분야의 기술자에게 본 개시를 실시함에 도움이 되고자 제공된다. 그러나, 본원에서 기재된 그리고 청구된 개시는 본원에서 개시된 특성의 실시형태에 의한 범위로 제한되지 않아야 하는 이유는, 이들 실시형태가 상기 개시내용의 몇몇의 측면의 예시로서 의도되기 때문이다. 임의의 등가 실시형태는 본 개시내용의 범위 내이도록 의도된다. 사실상, 본원에서 나타내고 그리고 기재된 것에 더하여 실시형태의 다양한 변형은 이전의 설명으로부터 당해 분야의 숙련된 기술자에게 분명해질 것이다. 상기 변형은 또한 첨부된 청구항의 범위 내에 해당하도록 의도된다.

[0382] 본 출원서에 인용된 미국 또는 다른 나라의 모든 참고문헌, 특허 또는 출원은, 이들이 본 명세서에 전체가 기재된 것처럼 참고로 포함된다. 어떠한 불일치가 발생할 경우, 본 명세서에 문언대로 개시된 내용이 우위에 있다