

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0115863 (43) 공개일자 2009년11월09일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/485</i> (2006.01) <i>A61P 25/04</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-7018324 (22) 출원일자 2008년02월15일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2009년09월01일 (86) 국제출원번호 PCT/GB2008/000523 (87) 국제공개번호 WO 2008/104737 국제공개일자 2008년09월04일 (30) 우선권주장 0703967.0 2007년03월01일 영국(GB)	(71) 출원인 레킷트 벙키저 헬스케어(유케이)리미티드 영국 에스엘1 3유에이치 머크셔 슬로우 배스 로드 103-105 (72) 발명자 차플레오 크리스토퍼 보문 영국, 에이치유8 7디에스 헐, 댄숨 레인, 레킷트 벙키저 헬스케어(유케이)리미티드 하이드 네일 영국, 에이치유8 7디에스 헐, 댄숨 레인, 레킷트 벙키저 헬스케어(유케이)리미티드 (74) 대리인 특허법인세신

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 부프레노르핀 및 날록손을 함유하는 개량된 약용 조성물

(57) 요약

본 발명은 인간 환자의 통증 치료용 조성물을 제공하는데, 상기 조성물은 부프레노르핀과 날록손을, 부프레노르핀 대 날록손의 중량 비가 2.1:1 내지 8:1의 범위 내이고, 진통 효과를 제공하는 적정량으로 함유하고, 상기 조성물은 경피 또는 경점막 투여형이다. 또한, 본 발명은 이와 관련된 방법 및 용도를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

인간 환자의 통증 치료용 조성물로서, 상기 조성물은 부프레노르핀과 날록손을, 부프레노르핀 대 날록손의 중량 비가 2.1:1 내지 8:1의 범위 내이고, 진통 효과를 제공하는 적정량으로 함유하고, 경피 투여형이나 경점막 투여형인 것인 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 비는 2.5:1 내지 6:1, 바람직하게는 3:1 내지 5:1, 바람직하게는 3.5:1 내지 4.5:1인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 투여 단위 당 상기 부프레노르핀의 양은 10 μg 내지 8 mg인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 구강-비강으로 투여하기에 적합한 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

인간 환자의 통증 치료 방법으로서, 상기 방법은 부프레노르핀과 날록손을, 부프레노르핀과 날록손의 중량 비가 2.1:1 내지 8:1의 범위 내로 환자에게 경피 또는 경점막 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제 5항에 있어서, 설하 투여를 포함하는 방법.

청구항 7

인간 환자의 통증 치료용 약제의 제조에 있어서 부프레노르핀과 날록손의 용도로서, 상기 약제는 경피 또는 경점막 투여용이고, 상기 부프레노르핀과 날록손은 부프레노르핀 대 날록손의 중량 비가 2.1:1 내지 8:1로 상기 약제 내에 제공되는 것인 용도.

청구항 8

제 5항, 제 6항 또는 제 7항에 있어서, 상기 투여는 전형적으로 1분 내지 10분의 기간을 지속하는 것임을 특징으로 하는 용도.

청구항 9

제 5항, 제 6항, 제 7항 또는 제 8항에 있어서, 상기 부프레노르핀의 투여는 24시간 당 체중 kg 당 0.25 μg 내지 640 μg 의 범위 내인 것을 특징으로 하는 방법 또는 용도.

청구항 10

본 발명에 따라 본 명세서에 실질적으로 설명된 조성물 또는 방법 또는 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 부프레노르핀(buprenorphine) 및 날록손(naloxone)을 함유하는 약용 조성물과, 진통제로서 이러한 조성물의 용도 및 제조에 관한 것이다.

배경기술

<2> 오피오이드(opioid)는 극심한 통증을 완화 조절하는데 있어 특히 효과가 있지만, 불쾌하고 있을지도 모를 위험한 유해 효과로 인해 그 용도가 제한된다. 이러한 유해 효과로는 진정 작용, 호흡 저하, 구역(nausea) 및 위장

문제 등을 들 수 있다. 따라서 유해 효과를 최소화하기 위한 노력들이 이루어져 왔다.

- <3> 많은 오피오이드들이 있으며, 일부는 다른 것들보다도 더욱 심각한 유해 효과를 초래한다. 따라서, 진통 조성물에 사용되는 오피오이드를 신중하게 선택하는 것 자체로도 유해 효과의 발병률 및 중증도(severity)를 감소시킬 수 있다. 특히 적합한 오피오이드는 커다란 물질적 의존성을 일으키지 않고, 작용제(모르핀-유사)와 길항제 특성을 모두 갖는 것으로 입증된 부프레노르핀이다.
- <4> 부프레노르핀(N-시클로프로필메틸-7[알파]-[1-(S)-하이드록시-1,2,2-트리메틸-프로필]6, 14-엔도에타노-6,7,8,14-테트라하이드로노로리파빈의 국제적인 일반명)은, 다른 아편 진통제에서 나타나는 정신병 유발 효과를 나타내지 않는, 효능있는 아편 부분 작용 진통제이다. 그러나, 부프레노르핀은, 비록 이의 부분 작용제 특성들의 직접적인 결과로서의 호흡 저하에 대한 이의 효과에 한계가 있다고 할지라도, 일부 환자에게 구역과 구토, 변비 및 호흡 저하 등의 아편 작용제의 전형적인 부작용을 가져온다.
- <5> 또한, 오피오이드 치료와 기타 약물을 결합시켜 유해 효과의 발병률 및 중증도를 최소화시키면서, 오피오이드의 진통 효과를 강화시키기 위한 시도들이 이루어져 왔다.
- <6> 하나의 접근법은 오피오이드 치료에 비오피오이드 진통제(non-opioid analgesic)를 추가하는 것이다. 항통증수용(antinociception)을 달성하기 위하여 더 낮은 농도의 오피오이드가 사용되어야 하고, 그에 따른 유해 효과의 감소가 있어야 한다는 것이 본원에 있어서의 이론적 해석이다.
- <7> 또 다른 접근법은 오피오이드 작용제와, 적은 투여량의 오피오이드 길항제의 복합 투여(co-administration)이다.
- <8> 만약 오피오이드 길항제의 투여와 관련된, 오피오이드 결합의 효과적인 차단이 이루어진다면, 그러한 제제의 사용이 통증 경감에 있어서는 어떠한 개량도 가져오지 못하고, 그러한 제제가 결합되는 작용제의 부분적인 차단 효과에 의하여 통증이 당연히 증가할 수 있다는 것이 관행적으로 기대되어질 수 있다. 일부 예에 있어서, 항통증수용이 증가될 수 있다는 것이 확인되었지만, 모든 연구가 성공적인 것은 아니어서 인간을 대상으로 하는 연구 결과에서는 오피오이드 길항제와 오피오이드 작용제의 배합 사용에 관련하여 상반된 결과가 발견되었다.
- <9> 이러한 길항제는 마취성 길항제인 날록손(1-N-알릴-14-하이드록시노르하이드로모르피논의 국제적인 일반명)이다.
- <10> GB 2150832는 부프레노르핀의 활성 용량, 및 비경구 투여에 의해 마약 중독자에게 유해한 것으로 밝혀지는데 충분하지만 부프레노르핀의 진통 작용을 완충시키기에는 불충분한 양의 날록손을 함유하는, 설하 투여형 또는 비경구 투여형의 진통 조성물이 기재되어 있다. 바람직하게는, 비경구 투여형은 날록손과 부프레노르핀을 1:3 내지 1:1의 중량비로 함유하고, 또한 설하형은 날록손과 부프레노르핀을 1:2 내지 2:1의 중량비로 함유할 수 있다. GB-A-2150832에서의 시험은 래트를 대상으로 하였다.
- <11> EP 1242087A에는 비경구 단위 투여형 또는 점막을 통해 전달하기에 적합한 단위 투여형 진통 조성물로서, 통증 완화를 달성하는데 필요한 임상 용량 보다 적은 양의 부프레노르핀과, 부프레노르핀 대 날록손의 중량비가 12.5:1 내지 27.5:1의 범위인 정도의 양의 날록손을 포함하는 진통 조성물을 제공하며, 여기에서 부프레노르핀의 진통 활성은 적은 용량의 날록손에 의해 증강된다. EP 1242087A에서의 시험은 래트를 대상으로 하였다.
- <12> 인간을 대상으로 한 연구가 수행되어 오고 있으며, 오피오이드 작용제로서의 부프레노르핀 및 오피오이드 길항제로서의 날록손의 배합 사용에 관한 새로운 연구결과가 이루어지고 있다. 이러한 새로운 연구 결과는 인간에게 효과적인 진통을 가져올 치료적 용량에 대한 우리들의 이해를 넓힌다.

발명의 상세한 설명

- <13> 본 발명의 첫 번째 측면에 따르면, 인간 환자의 통증 치료 방법을 제공하는 것으로, 상기 방법은 부프레노르핀 및 날록손을, 부프레노르핀 대 날록손의 중량 비가 2.1:1 내지 8:1의 범위 내로 환자에게 경피 투여 또는 경점막(transmucosal) 투여를 포함한다.
- <14> 부프레노르핀의 진통 작용은 이러한 투여 모드에서, 얻어지는 날록손의 혈장 농도에 의해 증가되는 것으로 여겨진다.
- <15> 본원에서 사용되는 용어 '부프레노르핀' 및 '날록손'은 단순 관련된, 약학적으로 수용가능한 화합물, 예를 들어 에스테르, 염기 및 염, 예컨대 산 부가염을 포함하는 것을 의미한다. 특히 바람직한 염은 염산염(hydrochloride)이다. 그러나, 본원에 언급된 비와 중량은 부프레노르핀 및 날록손 그 자체(per se)에 관한 것

이다.

- <16> 투여는 몇 분간 소요될 수 있다. 바람직하게 투여는 적어도 1분, 바람직하게는 적어도 2분, 바람직하게는 적어도 3분의 기간에 걸쳐 이루어진다. 바람직하게, 투여는 최대 10분, 바람직하게는 최대 7분, 바람직하게는 최대 5분의 기간에 걸쳐 이루어진다.
- <17> 적절하게는, 본 방법은 부프레노르핀과 날록손을, 최소 2.2:1 또는 2.3:1 또는 2.4:1 또는 2.5:1 또는 3:1 또는 3.5:1의 범위의 중량 비로 인간 환자에게 경피 또는 경점막 투여하는 것을 포함한다.
- <18> 바람직하게는, 본 방법은 부프레노르핀 및 날록손을, 최대 7.5:1 또는 6.8:1 또는 6.4:1 또는 6:1 또는 5.5:1 또는 4.5:1의 범위의 중량 비로 인간 환자에게 경피 또는 경점막 투여하는 것을 사용한다. 특히 바람직한 부프레노르핀 대 날록손의 비는 중량으로 4:1이다.
- <19> 경피 또는 경점막 투여용 단위 투여형은, 예를 들어, 정제, 필름, 스프레이, 패치, 린-인(rub-in) 조성물 또는 로젠지(lozenge)일 수 있다. 두 번째 측면에서 추가로 기술될 수 있는 투여는, 부프레노르핀과 날록손을, 바람직하게는 이러한 형태로 함유하는 약제의 전달을 포함할 수 있다.
- <20> 경피 투여는 진피를 통한 임의의 투여 모드를 포괄할 수 있다. 경점막 투여는 점막을 통한 임의의 투여 모드를 포괄할 수 있고, 투여 부위로는 예를 들어, 질 및 직장 점막과, 바람직하게는 구강-비강 점막, 예를 들어, 코, 목, 볼(buccal) 및 설하 부위 등이 있다. 코 및 설하 투여가 특히 바람직하다.
- <21> 부프레노르핀과 날록손 적절량을 약학적으로 수용가능한 희석제 및/또는 담체와 함께 함유하는 단위 투여형, 즉 물리적으로 분리된 단위로서 상기 방법에서 사용하기 위한 조성물로 제형화하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 단위 투여형은 경피 또는 경점막 투여에 적합한 형태이다.
- <22> 로젠지 또는 정제의 형태로서 본 방법에서 사용하기 위한 조성물은 락토오스, 만니톨, 텍스트로스, 수크로스 또는 이들의 혼합물과 같은 물질로부터 선택되는 가용성 부형제를 적절하게 함유한다. 또한, 이들은 전분과 같은 물질들, 포비돈 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스와 같은 결합제 및 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제로부터 선택되는 과립 및 봉해제를 함유할 수 있다.
- <23> 본 발명의 조성물은 완충제 시스템, 예를 들어, 시트르산 및 시트르산나트륨 등의 유기산 및 이들의 염을 함유할 수 있다.
- <24> 앞서 기술된 바와 같이, 경피 또는 경점막 투여에 적합한 조성물은 당업계의 기술자에 공지된 제조 기술에 의해 제조될 수 있다.
- <25> 본 발명의 두 번째 측면에 따르면, 인간 환자의 통증 치료용 약제의 제조에 있어서 부프레노르핀과 날록손의 용도를 제공하며, 상기 약제는 경피 또는 경점막 투여용이고, 또한, 부프레노르핀과 날록손은 부프레노르핀 대 날록손의 중량 비가 2.1:1 내지 8:1로 상기 약제 내에 제공된다.
- <26> 본 발명의 두 번째 측면에 따른 약제의 제조에 있어서의 부프레노르핀과 날록손의 용도는 첫 번째 측면과 관련하여 기술된 것으로서의 임의의 특징을 포함할 수 있다.
- <27> 따라서, 상기 약제 내의 부프레노르핀과 날록손의 바람직한 비는 바람직하게는 첫 번째 측면과 관련하여 앞에서 정의된 바와 같다.
- <28> 인간에게, EP 1242087B에 기술된 것으로서, 약효의 증강 없이 만족스러운 통증 경감을 얻기 위하여, 체중 kg당 약 40 μ g의 부프레노르핀의 용량이 적절하게 필요하다. 따라서, 50 내지 80kg의 전형적인 체중에 대하여, 부프레노르핀 투여량은 하루 당 부프레노르핀의 2mg 내지 3.2mg이 될 것이다. 이것은 4단위 투여량으로 편리하게 투여될 수 있다.
- <29> 본 발명의 조성물에서 효과가 있도록 하기 위하여 필요한 부프레노르핀의 양은 날록손의 약효 증가가 없는 상태에서 효과가 있도록 하기 위하여 필요한 양보다 적다.
- <30> 중요하게, 날록손의 약효 증가 효과를 갖는 것과, 날록손의 약효 증가 효과를 갖지 않는, 동일한 투여량의 부프레노르핀을 비교하면, 전자의 조성물들(즉, 또한 날록손을 함유)에 의해 달성되는 진통의 크기 및 지속 기간이 현저하게 증가된다. 따라서, 날록손과 배합하여 사용될 때 부프레노르핀의 더 적은 용량으로 동일한 진통 성능이 달성될 수 있다. 치료 범위 내에서 또는 치료 범위를 넘어서, 증가된 진통 효과가 달성될 수 있고 및/또는 감소된 농도의 부프레노르핀이 사용될 수 있다는 것이 제안된다.

- <31> 적절하게는, 본 발명의 조성물(날록손 함유)의 단위 투여량은, 날록손이 포함되지 않은 부프레노르핀의 단위 투여량으로 대응하는 통증 경감을 얻는데 필요한 양 보다 적은 양의 부프레노르핀을 함유한다.
- <32> 적절하게는, 본 발명의 조성물은 단위 용량 당 부프레노르핀을 적어도 10 μg , 바람직하게는 적어도 15 μg , 바람직하게는 적어도 20 μg , 바람직하게는 적어도 30 μg , 및 가장 바람직하게는 적어도 40 μg 함유한다. 이러한 값은 낮은 용량에서 진통을 달성하는 데 있어서의 본 발명의 이점을 반영한다.
- <33> 적절하게는, 본 발명의 조성물은 부프레노르핀을 통상의 임상 실시에서의 상한까지의, 임의의 양으로 함유할 수 있다. 적절하게는, 본 발명의 조성물들은 단위 용량 당 부프레노르핀을 32 mg까지, 바람직하게는 16 mg까지, 바람직하게는 8 mg까지, 바람직하게는 4 mg까지, 바람직하게는 2 mg까지, 바람직하게는 1 mg까지, 바람직하게는 600 μg 까지, 바람직하게는 400 μg 까지, 바람직하게는 200 μg 까지, 바람직하게는 160 μg 까지, 바람직하게는 100 μg 까지 함유할 수 있다.
- <34> 적절하게는, 본 발명에 따르면, 환자에게 24시간 당 (체중의)kg 당 적어도 0.25 μg 의 부프레노르핀이 투여된다. 바람직하게 양은 적어도 0.5 μg , 바람직하게는 적어도 1 μg , 바람직하게는 1.5 μg 및 가장 바람직하게는 적어도 2 μg 이다.
- <35> 적절하게는, 본 발명에 따르면, 환자에게 24시간 당 kg 당 640 μg 까지의 부프레노르핀이 투여된다. 바람직하게 양은 320 μg 까지, 바람직하게는 160 μg 까지, 바람직하게는 80 μg 까지, 바람직하게는 40 μg 까지, 바람직하게는 20 μg 까지, 바람직하게는 16 μg 까지, 그리고 바람직하게는 12 μg 까지이다. 가장 바람직한 양은 8 μg 이하이다.
- <36> 본 발명의 조성물을 적절하게 사용하여 통증 경감을 달성하기 위하여 환자에게 투여하는 부프레노르핀의 양은, 24시간 당 적어도 40 μg , 바람직하게는 적어도 60 μg , 바람직하게는 적어도 80 μg , 바람직하게는 적어도 120 μg 및 가장 바람직하게는 적어도 160 μg 이다.
- <37> 본 발명의 조성물을 적절하게 사용하여 통증 경감을 달성하기 위하여 환자에게 투여하는 부프레노르핀의 양은, 32 mg까지, 바람직하게는 16 mg까지, 바람직하게는 8 mg까지, 바람직하게는 4 mg까지, 바람직하게는 2 mg까지, 바람직하게는 1 mg까지, 바람직하게는 800 μg 까지, 바람직하게는 600 μg 까지, 바람직하게는 400 μg 까지, 바람직하게는 200 μg 까지, 바람직하게는 160 μg 까지, 바람직하게는 100 μg 까지이다.
- <38> 적절하게는, 조성물은 단위 용량 당 날록손을 적어도 1 μg , 바람직하게는 적어도 1.5 μg , 바람직하게는 적어도 2 μg 및 가장 바람직하게는 적어도 4 μg 함유한다.
- <39> 적절하게는, 조성물은 단위 용량 당 날록손을 4 mg까지, 바람직하게는 2 mg까지, 바람직하게는 1 mg까지, 바람직하게는 500 μg 까지, 바람직하게는 300 μg 까지, 바람직하게는 200 μg 까지, 바람직하게는 100 μg 까지, 바람직하게는 80 μg 까지, 및 가장 바람직하게는 50 μg 까지 함유한다.
- <40> 적절하게는, 투여되는 날록손의 양은 24시간 당 체중 kg당 적어도 0.025 μg 의 날록손이다. 바람직하게 양은 적어도 0.05 μg 이고, 바람직하게는 적어도 0.1 μg 이고, 바람직하게는 적어도 0.15 μg , 바람직하게는 적어도 0.2 μg , 가장 바람직하게는 적어도 0.4 μg 이다.
- <41> 적절하게는, 투여되는 날록손의 양은 24시간 당 체중 kg 당 날록손 320 μg 까지이다. 바람직하게 양은 160 μg 까지이고, 바람직하게는 80 μg 까지, 바람직하게는 40 μg 까지, 바람직하게는 20 μg 까지, 바람직하게는 10 μg 까지, 바람직하게는 8 μg 까지, 그리고 바람직하게는 6 μg 까지이다. 바람직하게 양은 24시간 당 체중 kg 당 4 μg 이하이다.
- <42> 적절하게는, 투여되는 날록손의 양은 24시간 당 적어도 5 μg , 바람직하게는 적어도 8 μg , 바람직하게는 적어도 10 μg , 바람직하게는 적어도 15 μg , 그리고 가장 바람직하게는 적어도 20 μg 이다.
- <43> 적절하게는, 투여되는 날록손의 양은 24시간 당 16 mg까지이고, 바람직하게는 8 mg까지, 바람직하게는 4 mg까지, 바람직하게는 2 mg까지, 바람직하게는 1 mg까지, 바람직하게는 500 μg 까지, 바람직하게는 400 μg 까지, 바람직하게는 300 μg 까지, 그리고 가장 바람직하게는 200 μg 까지이다.
- <44> 환자에게 투여될 수 있는 화합물의 양으로 앞서 언급된 것은 성인 환자와 관계된 것이다.
- <45> 투여되는 부프레노르핀과 날록손의 절대량이 얼마이든지, 부프레노르핀 대 날록손의 비로서 본원에 언급된 정들이 충족되어야 한다.
- <46> 본 발명의 세 번째 측면에 따르면, 인간 환자의 통증 치료용 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 부프레노르핀과

날록손을, 부프레노르핀 대 날록손의 중량 비가 2.1:1 내지 8:1의 범위 내이고 진통 효과를 제공하는 적정량으로 함유하고, 경피 투여형이나 경점막 투여형이다.

<47> 적절하게는, 본 조성물은 두 번째 측면에서 기술된 것과 같은 약제를 포함한다.

<48> 본 조성물의 용도는 첫 번째 측면에 따른 방법에서의 용도를 포함할 수 있다.

<49> 세 번째 측면에 따른 본 조성물은 첫 번째 및/또는 두 번째 측면에 관련하여 기술된 것으로서 임의의 특징을 포함할 수 있다.

실시예

<50> 본 발명은 하기의 실시예들을 참고로 하여, 예에 의하여 설명될 것이다.

<51> 약제

<52> 스테아르산마그네슘을 제외한 모든 물질을 750 μ m 체로 걸러 스크리닝하고, 이들을 함께 혼합하여 다음의 조성을 갖는 실하 정제를 제조하였다.

<53>

	mg/정제
부프레노르핀(HCl 염)	0.08
날록손(HCl 염)	0.02
만니톨	18.0
옥수수 전분	9.0
포비돈	1.2
스테아르산마그네슘	0.45
락토오스	60.0 까지

<54> 그런 후에, 혼합된 분말을 수성 과립화 공정을 거치도록 하였고, 50 °C에서 건조시켰다. 생성된 과립을 750 μ m 체를 통과시키고, 스테아르산마그네슘(500 μ m 체를 통하여 미리 체로 칩)와 함께 혼합하였다. 정제 과립을 압착하여 5.56 mm 직경 및 중량 60mg의 정제를 수득하였다.

<55> 통증수용(nociceptive) 검사

<56> 부프레노르핀과, 부프레노르핀 및 날록손 배합물의 항통증수용을 평가하기 위하여 한랭 혈압 반응 검사(CP; cold pressor test)를 하였다. 부프레노르핀과, 부프레노르핀 및 날록손 배합물은 이들의 용해 또는 분산 공정을 가속화시키기 위한 노력을 하지 않고 이들을 용해시키거나 분산시키기 위하여 (통상적으로 수분 후) 허 아래에 정제를 두어 투여하였다. CP 검사는 투여가 완료된 후 대략 20분에 개시하였고, 그 후에 매시간 간격으로 계속하였다. 화합물 형태는 부프레노르핀 염산염과 날록손 염산염 2수화물이었다. CP 검사에서는 2개의 플라스틱 실린더 용기를 사용하였는데, 그 중 하나는 따뜻한 물로 채웠고, 다른 하나는 물과 분쇄 얼음의 배합물로 채워 "슬러시" 농도가 되도록 하였다. 실험 대상은 비우성(non-dominant) 아래팔과 손을 따뜻한 물에 정확하게 2분간 담갔다. 1분 45초에, 담근 팔 상의 혈압 측정 띠(blood pressure cuff)가 확장기 혈압 20 mmHg 아래 압력으로 팽창되었다. 혈압 측정 띠는 차가운 것에 대한 반응을 결정하는 혈류의 역할을 최소화시켰다. 정확하게 2분에, 아래팔을 따뜻한 수조에서 차가운 수조로 옮겼다. 전 과정에 걸쳐 실험 대상의 눈을 가림으로써 주의산만과 시간에 대한 신호 인자를 최소화하였다. 차가운 수조 내에 팔다리를 담근 채로, 실험 대상에게 그들이 처음 통증을 경험하였을 때를 알리도록 하였고(통증 역치, CPTHR), 그런 후에 그들이 더이상 통증을 참을 수 없을 때까지 그들의 팔을 잠기도록 한 채로 있도록 하였다(통증 내성, CPTOL). 통증 역치 시간 및 통증 내성 시간을 차가운 물에 담근 때로부터의 초로 기록하였다. 감각이 없어져(numbness) 통증 내성을 더이상 정확하게 측정할 수 없게

된 후에, 180초의 개시하지 않은 중단(undisclosed cut-off)을 두었다. 통증 내성(CPTOL)은 현재의 검사에 있어서 보고된 통증 반응 변수이다.

<57> 본 검사에서, 통증수용 검사는 배경 잡음과 가청 목소리가 최소화되고, 똑딱 소리가 나는 시계가 없는 동일한 환경에서 수행되었다. 주위 방 온도 및 밝기는 일정하게 유지되었다. 어떠한 경우에도 실험자는 실험 대상의 검사에 있어서의 수행에 관하여 실험 대상과 논의하지 않았고, 평균 통증 내성 시간 또는 임의의 이전의 결과와 관련한 어떠한 질문에 대하여 대답하지 않았다.

<58> 일련의 이중 맹검 연구에서 이들 검사 변수를 사용함으로써, 부프레노르핀 단독에 의하여 얻어지는 진통의 크기 및 지속 기간과 대비하여 배합물 제품에 의하여 얻어지는 진통의 크기 및 지속 기간이 증가된 것에 대한 설명이 가능해졌다.

<59> 배합물의 범위의 값을 정하기 위한 연구가 이루어졌고, 날록손의 함량이 매우 높고 부프레노르핀이 진통에 대하여 적대적인 점과, 날록손의 함량이 매우 낮고, 시너지 증가 효과가 나타나지 않는 점을 정의하였다. 이들 2개의 점 간의 모든 날록손 함량이 부프레노르핀에 대한 날록손의, 유익한 증가 효과를 보였다.