



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0050585
(43) 공개일자 2021년05월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/485 (2006.01) A61K 47/36 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/485 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7012252(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월13일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2015-7015561
원출원일자(국제) 2013년12월13일
심사청구일자 2018년12월13일
- (85) 번역문제출일자 2021년04월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/075096
- (87) 국제공개번호 WO 2014/093871
국제공개일자 2014년06월19일
- (30) 우선권주장
61/737,488 2012년12월14일 미국(US)
13/715,625 2012년12월14일 미국(US)

- (71) 출원인
트레비 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 코네티컷 06510, 뉴 헤이븐, 14 플로어,
195 처치 스트리트
- (72) 발명자
시아시아, 토마스
미국, 매사추세츠 02478, 벨몬트, 108 올리버 로드
- (74) 대리인
특허법인한얼

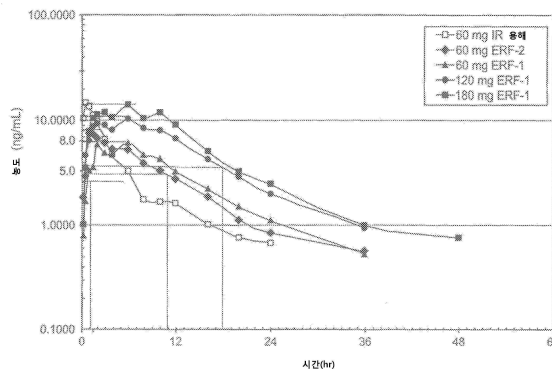
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **소양증을 치료하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 소양증을 항-소양증 조성물로 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/5036 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 항-소양제를 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 소양증의 치료 방법으로서,

상기 항-소양제가 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르인, 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체가 소양증 상태를 앓고 있고, 상기 소양증 상태는 아토피성 피부염, 신경 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 자가 감각성 피부염, 모충 피부염, 피지결핍(asteatosis), 노인성 소양증 피부, 벌레 물림, 감광성 피부염, 두드러기, 양진, 헤르페스, 농가진(impetigo), 습진(eczema), 백선(tinea), 태선(lichen), 건선, 개선(scabies) 및 심상성 여드름, 또는 소양증 합병증을 가진 내장의 질병(visceral diseases complicated with pruritus)을 포함하는, 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 소양증 합병증을 가진 내장의 질병이 악성 종양, 당뇨병, 간 질환, 신부전 또는 임신을 포함하는, 치료 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 대상체가 염증 피부에 속발성인 소양증, 비-발병 피부의 상태로부터 발생하는 소양증, 만성 이차 스크래치(chronic secondary scratch)와 연관된 소양증 또는 기저 질병 상태로부터 기인하는 피부 병변을 포함하는 피부 변화를 앓고 있는, 치료 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 기저 질병 상태는 피부 기원, 전신성 질환 기원, 신경 기원, 심인성 기원 또는 혼합 기원을 포함하는 기원을 갖는, 치료 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 대상체가 요독증성 소양증 또는 결정성 양진을 갖는, 치료 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 1일 2회 약 15mg 내지 약 30mg의 초기 경구 용량으로 투여되고, 이어서 유효량으로 적정되는, 치료 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 1일 1회 약 15mg 내지 약 30mg의 초기 용량으로 투여되고, 이어서 유효량으로 적정되는, 치료 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 약 2 내지 3일 동안 1일 2회 또는 1일 1회 약 15mg 내지 약 30mg의 초기 용량으로 투여되고, 이어서 약 15mg 내지 약 30mg 증분으로 유효량까지 적정되는, 치료 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 항-소양제의 최대 용량이 상기 제제를 1일 2회 대상체에게 투여하는 경우에 약 480mg이거나, 상기 제제를 1일 1회 대상체에게 투여하는 경우에 약 240mg인, 치료 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 AM 투약 및 PM 투약으로 투여되고, 상기 PM 투약은 AM 투약보다 높거나 그 반대인, 치료 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 요독증성 소양증 또는 신장 기능장애를 갖는 대상체에게 1일 2회 약 60mg 또는 약 120mg의 용량으로 투여되거나, 신 기능장애 상태가 없는 대상체에게 1일 2회 약 90mg 또는 약 180mg의 용량으로 투여되는, 치료 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 지속 방출 경구 제형이고, 상기 투여가 대상체에서 약 1ng/ml 내지 약 90ng/ml, 약 5ng/ml 내지 약 85ng/ml, 약 5ng/ml 내지 약 45ng/ml, 약 25ng/ml 내지 약 72ng/ml 또는 약 13ng/ml 내지 약 28ng/mL의 평균 C_{max} 를 제공하는, 치료 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 지속 방출 경구 제형이고, 상기 투여가 대상체에서 약 40ng · hr/mL 내지 약 3000ng · hr/mL, 40ng · hr/mL 내지 약 800ng · hr/mL 또는 30ng · hr/mL 내지 약 360ng · hr/mL의 $AUC_{(0-\infty)}$ 를 제공하는, 치료 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 항-소양제의 하나 이상의 대사산물이 검출가능한 항-소양증 활성을 갖지 않는, 치료 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 2차 항-소양제와 조합하여 투여되지 않는, 치료 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 항-소양제가 지속 방출 경구 제형인, 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 투여가 대상체에서 a) 약 1.5ng/ml 내지 약 195ng/ml의 평균 C_{max} 및 b) 약 20ng · hr/mL 내지 약 4100ng · hr/mL의 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 특징을 갖는 pK 방출 프로파일을 제공하는, 치료 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 투여가 대상체에서 a) 약 1.5ng/ml 내지 약 60ng/ml의 평균 C_{max} 및 b) 약 20ng · hr/mL 내지 약 700ng · hr/mL의 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 특징을 갖는 pK 방출 프로파일을 제공하는, 치료 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 항-소양제가 날부핀 하이드로클로라이드, 만니톨, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 로커스트 빈 검, 크산탄 검, 황산갈슘 이수화물 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 제제로 투여되는, 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

[0002]

본 출원은 2012년 12월 14일자로 출원된 미국 가출원 제61/737,488호 및 2012년 12월 14일자로 출원된 미국 가출원 제13/715,625호를 우선권으로 주장하고, 이들 모두는 이들의 전체가 참조로서 본원에 도입된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 소양증을 항-소양증 조성물로 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 소양증 또는 가려움은 진신 또는 국소의 어느 것일 수 있는 스크래치에 대한 욕구 또는 반사를 자극하는 감각이다. 소양증의 원인은 완전하게 이해되어 있지 않다. 소양증의 병인에 대한 제안된 기여인자는 빈혈증 또는 에리트로포이에틴 결핍의 기타 증상, 피부 비만 세포로부터 히스타민 방출, 피부 건조, 2차 부갑상선기능항진증, 피부에서 증가된 인산칼슘 침착을 갖는 고인산혈증, 및 오피오이드 μ -수용체의 과발현과 함께 내인성 오피오이드 시스템에서의 변경을 포함할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 사용하여 다양한 소양증 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 한 가지 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 항-소양제를 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 소양증의 치료 방법으로서, 상기 항-소양제가 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르인, 치료 방법을 제공한다.

[0007] 한 가지 실시형태에서, 상기 대상체는 소양증 상태를 앓고 있고, 상기 소양증 상태는 아토피성 피부염, 신경 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 자가 감각성 피부염, 모충 피부염, 피지결핍(asteatosis), 노인성 소양증 피부, 벌레 물림, 감광성 피부염, 두드러기, 양진, 헤르페스, 농가진(impetigo), 습진(eczema), 백선(tinea), 태선(lichen), 건선, 개선(scabies) 및 심상성 여드름, 또는 소양증 합병증을 가진 내장의 질병(visceral diseases complicated with pruritus)을 포함한다.

[0008] 또 다른 실시형태에서, 상기 대상체는 염증 피부에 속발성인 소양증, 비-발병 피부의 상태로부터 발생하는 소양증, 만성 이차 스크래치(chronic secondary scratch)와 연관된 소양증 또는 기저 질병 상태에서부터 기인하는 피부 병변을 포함하는 피부 변화를 앓고 있다.

[0009] 또 다른 실시형태에서, 상기 대상체는 요독증성 소양증 또는 결정성 양진을 갖는다.

[0010] 일부 실시형태에서, 상기 항-소양제는 1일 1회 또는 2회 약 15mg 내지 약 30mg의 초기 경구 용량으로 투여되고, 이어서 유효량으로 적정된다.

[0011] 일부 실시형태에서, 상기 항-소양제는 약 2 내지 3일 동안 1일 2회 또는 1일 1회 약 15mg 내지 약 30mg의 초기 용량으로 투여되고, 이어서 약 15mg 내지 약 30mg 증분으로 유효량까지 적정된다.

[0012] 일부 다른 실시형태에서, 항-소양제의 최대 투여량은, 상기 제제가 대상체에 1일 2회 투여되는 경우에는 480 mg이며, 상기 제제가 대상체에 1일 1회 투여되는 경우에는 240 mg이다.

[0013] 또 다른 일부 실시형태에서, 상기 항-소양제는 AM 투약 및 PM 투약으로 투여되고, 상기 PM 투약은 AM 투약보다 높거나 그 반대이다.

[0014] 일부 다른 실시형태에서, 상기 항-소양제는 요독증성 소양증 또는 신장 기능장애를 갖는 대상체에게 1일 2회 약 60mg 또는 약 120mg의 용량으로 투여되거나, 신 기능장애 상태가 없는 대상체에게 1일 2회 약 90mg 또는 약 180mg의 용량으로 투여된다.

[0015] 일부 실시형태에서, 상기 항-소양제는 지속 방출 경구 제형이고, 상기 투여는 대상체에서 약 1ng/ml 내지 약 90ng/ml, 약 5ng/ml 내지 약 85ng/ml, 약 5ng/ml 내지 약 45ng/ml, 약 25ng/ml 내지 약 72ng/ml 또는 약 13ng/ml 내지 약 28ng/mL의 평균 C_{max} 를 제공한다.

[0016] 일부 다른 실시형태에서, 상기 항-소양제는 지속 방출 경구 제형이고, 상기 투여는 대상체에서 약 40ng · hr/mL 내지 약 3000ng · hr/mL, 40ng · hr/mL 내지 약 800ng · hr/mL 또는 30ng · hr/mL 내지 약 360ng · hr/mL의 $AUC_{(0-\infty)}$ 를 제공한다.

[0017] 일부 실시형태에서, 상기 항-소양제는 지속 방출 경구 제형이다.

- [0018] 일부 다른 실시형태에서, 상기 투여는 대상체에서 a) 약 1.5ng/ml 내지 약 195ng/ml의 평균 C_{max} 및 b) 약 20ng · hr/mL 내지 약 4100ng · hr/mL의 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 특징을 갖는 pK 방출 프로파일을 제공한다.
- [0019] 일부 다른 실시형태에서, 상기 투여는 대상체에서 a) 약 1.5ng/ml 내지 약 60ng/ml의 평균 C_{max} 및 b) 약 20ng · hr/mL 내지 약 700ng · hr/mL의 $AUC_{(0-\infty)}$ 의 특징을 갖는 pK 방출 프로파일을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 방법 및 이의 이점은 하기의 비제한적 상세한 설명 및 실시예에 의해 추가로 설명된다.

과제의 해결 수단

- [0021] 수치에 바로 선행하는 경우, 단어 "약"은, 명세서의 문맥이 달리 명시하지 않거나 이러한 해석과 모순되지 않는 한, 당해 수치의 $\pm 10\%$ 의 범위를 의미하고, 예를 들면, "약 50"은 45 내지 55를 의미하고, "약 25,000"은 22,500 내지 27,500 등을 의미한다. 예를 들면, "약 49, 약 50, 약 55, ..." 등의 수치의 목록에서, "약 50"은 선행 및 후속 수치 사이의 절반 이하의 간격(들)까지 연장하는 범위, 예를 들면, 49.5 이상 내지 52.5 이하를 의미한다. 추가로, 문구 "약 수치 미만" 또는 "약 수치 초과"는 본원에 제공된 용어 "약"의 정의에 비추어 이해되어야 한다.
- [0022] 본 명세서 전체에 걸쳐, 다양한 특허, 특허 출원 및 간행물이 참조되어 있다. 이들의 전체로서 이들 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시는 이러한 개시일 이래로 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 바와 같은 당해 기술 상태를 보다 완전하게 기재하기 위해 참조로서 본 명세서에 도입된다. 본 개시는 인용된 특허, 특허 출원 및 간행물과 이러한 개시 사이에 임의의 모순이 있는 경우에 지배된다.
- [0023] 편의상, 명세서, 실시예 및 특허청구범위에 사용된 특정 용어가 여기에 수집된다. 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술분야의 숙련자에게 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0024] 본원에 사용된 용어 "염"은 유리 산의 알칼리 금속 염을 형성하고 유리 염기의 부가 염을 형성하기 위해 통상 사용된 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 염의 성질은 중요하지 않지만, 단 약제학적으로 허용되어야 한다. 용어 "염"은 또한 부가 염의 다형태 뿐만 아니라 수화물 등의 부가 염의 용매화물을 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기 산으로부터 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이다. 적절한 유기 산은 카복실산 및 설 폰산을 함유하는 지방족, 지환족, 방향족, 아릴지방족 및 헤테로사이클릭, 예를 들면, 포름산, 아세트산, 프로 피온산, 석신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 스테아린산, 살리실산, p-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠보산(과모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 톨 루엔설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 설파닐산, 사이클로헥실아미노설폰산, 알켄산, 3-하이드록시부티르산, 갈 락타르산 및 갈락투론산으로부터 선택될 수 있다.
- [0025] 본원에 사용된 용어 "~를 투여하다", "~를 투여하는" 또는 "~의 투여"는 대상체에게 화합물 또는 화합물의 약제 학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 직접 투여하는 것을 지칭한다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "담체"는 담체, 부형제 및 희석제를 포함하고, 신체의 기관 또는 일부로부터 신체의 또 다 른 기관 또는 일부로 약제학적 제제의 운반 또는 수송에 관여하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용 매 또는 캡슐화 물질 등의 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다.
- [0027] 용어 "질환"은, 달리 지시되지 않는 한, 용어 질환, 상태 또는 질병을 의미하기 위해 본 명세서에 사용되고, 용 어 질환, 상태 또는 질병과 상호 교환적으로 사용된다.
- [0028] 용어 "유효량" 및 "치료학적 유효량"은 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되고, 대상체에게 투여되는 경우, 대상체에서 질환의 증상을 감소시킬 수 있는 화합물의 양을 지칭한다. "유효량" 또는 "치료학적 유효량"을 포 함하는 실제 양은, 이로써 한정되지 않지만, 질환의 중증도, 환자의 크기 및 건강 및 투여 경로를 포함하는 다 수의 조건에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 의사는 의학 분야에 공지된 방법을 사용하여 적절한 양을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0029] 본원에 사용된 문구 "약제학적으로 허용되는"은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알려 지 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 타당한 이익/

위험 비에 합치하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭한다.

[0030] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는, 제한 없이, 인간 또는 동물을 포함한다. 예시적 동물은, 이로써 한정되지 않지만, 마우스, 랫트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬치, 비비 또는 붉은털 원숭이 등의 포유동물을 포함한다.

[0031] 대상체와 관련하여 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 대상체의 질환의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 것을 지칭한다. 치료는 질환을 치유, 개선 또는 적어도 부분적으로 완화시키는 것일 수 있다.

[0033] **날부핀**

[0034] 날부핀 HCl (17-(사이클로부틸메틸)-4,5 α -에폭시모르피니안-3,6 α ,14-트리올, 하이드로클로라이드)는 주사가 가능한 형태로 일반 의약으로서 유일하게 현재 이용가능하다. 주사가 가능한 형태의 날부핀은 1978년 이래 승인된 약물 제제로 이용가능하다. 누바인(Nubain[®])은 현재 시판되는 일반 생물학적 동등성 주사가 가능한 제제가 기반하는 날부핀의 혁신적 브랜드 주사가 가능한 형태였다. 주사가 가능한 제제는 분만 동안 수술전 및 수술후 진통 및 산부인과 진통을 위해 평형 마취의 보충으로서 중등도 내지 중도의 통증의 완화에 사용하기 위해 현재 승인되어 있다.

[0036] **오피오이드 수용체**

[0037] 아편제 효과의 매개인자로서 조사된 오피오이드 수용체의 3개 고전적 형태가 있다. 이들 오피오이드 수용체는 뮤("μ"), 카파("κ") 및 델타("δ")로 분류된다. 날부핀은 14-하이드록시모르핀의 유도체이고, 오피오이드 μ-수용체 효능제 옥시모르폰 및 오피오이드 μ-수용체 길항제 날폭손과 구조적으로 관련되어 있다. 구즈테인 등 [참조: Chapter 23: Opioid Analgesics, Goodman & Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 10th Ed., McGraw Hill 2001, pp 569-619]은 날부핀이 오피오이드 μ-수용체를 경쟁적으로 길항시키고 동시에 오피오이드 κ-수용체에서 효능제로서 작용함으로써 이의 임상 약리학적 작용을 발휘하고 따라서 이러한 이중 약리학적 프로세스를 통해 기계적으로 작동하는 약물의 "오피오이드 효능제-길항제" 부류의 구성원임을 보고한다. 가라고즐로우 등[참조: *Neurosci.* 2002 3:19]에 의한 후속의 시험관내 연구는 날부핀이 또한 δ 오피오이드 수용체 길항제임을 나타냈다. 구즈테인 등(상기)는 개발 오피오이드 효능제-길항제 약물을 위한 자극이 호흡 억제 및 중독 가능성이 보다 작은 진통 특성을 갖는 약물을 동정하는 것이었음을 언급한다.

[0039] **소양증 치료에서의 날부핀**

[0040] 첫번째 측면에서, 본 발명은 유효량의 항-소양제를 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 소양증의 치료 방법으로서, 상기 항-소양제가 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르인 치료 방법을 제공한다.

[0041] "날부핀"은 날부핀 유리 염기, 이의 대사산물, 이의 유도체, 이의 용매화물(예: 수화물, 알콜화물 등) 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다. 날부핀의 대사산물은, 예를 들면, 날부핀의 메틸화, 산화/탈수화, 하이드록실화, 이중 하이드록실화, 삼중 하이드록실화, 산화적 메틸화, 글루코사이드 접합, 글루쿠로나이드 접합 및 하이드록시-글루쿠로나이드 접합으로부터 기인하는 글루쿠로나이드 접합 대사산물 및 대사산물들을 포함한다. 예시적 대사산물은 노르날부핀, 6-케토날부핀, 날부핀 3-글루쿠로나이드를 포함할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 대사산물은 삼중 하이드록실화 날부핀, 모노-하이드록실화 날부핀 및 모노-글루쿠로니데이트화 날부핀을 포함한다. 이성체는 날부핀의 C-6β 에피머를 포함한다[참조: Mallinckrodt, 날부핀 하이드로클로라이드 Technical Package August 2003]. 날부핀의 유도체는, 예를 들면, 날부핀의 하이드록실 그룹을 적합한 보호제와 반응시켜 제조한 에테르 또는 기타 화합물 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 에스테르 프로드럭(메톡시 및 에톡시 에스테르 등의 알콕시 에스테르 포함)을 포함할 수 있다.

[0042] 한 가지 실시형태에서, 본 방법에서 사용하기에 적합한 날부핀은 당해 기술분야에 공지된 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 형태이다. 예시적 약제학적으로 허용되는 염은, 제한 없이, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 말레산, 말산, 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 파모산, 라우르산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 미리스트산, 라우릴 황산, 나프탈렌설포산, 리놀레산, 리놀렌산 등을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 항-소양제는 날부핀의 하이드로클로라이드 염이다.

- [0043] 본 발명은 또한 항-소양제의 약제학적으로 허용되는 에스테르를 포함한다. 용어 "에스테르"는, 당해 에스테르를 대상체에게 투여하는 경우에 항-소양제를 방출할 수 있는, 에스테르 관능기(본원에 기재된 바와 같음)를 함유하는 항-소양제의 유도체를 나타낸다. 활성 성분의 방출은 생체내에서 발생한다. 약제학적으로 허용되는 에스테르는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 기술에 의해 제조할 수 있다. 이들 기술은 일반적으로 소정 화합물에서 적절한 관능기를 변형시킨다. 그러나, 이들 변형된 관능기는 생체내에서 화합물의 대사에 의해 본래의 관능기를 재생한다. 에스테르는 하이드록시, 아미노, 카복실산 또는 유사한 그룹이 변형되어 있는 화합물을 포함한다.
- [0044] 하이드록실 그룹에 적합한 약제학적으로 허용되는 에스테르는 에스테르의 생체내 가수분해의 결과로서 친 하이드록시 그룹을 제공하는 포스페이트 에스테르 및 α-아실옥시알킬 에테르 및 관련 화합물 등의 무기 에스테르를 포함한다. 하이드록시에 대한 생체내 가수분해가능한 에스테르 형성 그룹은 알카노일(예: C₁₋₁₀ 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬), 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카보닐(알킬 카보네이트 에스테르를 제공하기 위해), 디알킬카바모일 및 N-(N,N-디알킬아미노에틸)-N-알킬카바모일(카바메이트를 제공하기 위해), N,N-디알킬아미노아세틸 및 카복시아세틸을 포함한다.
- [0045] 본 발명의 방법에 사용된 날부핀은 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 약제학적으로 허용되는 담체와 조합함으로써 약제학적 조성물의 일부를 형성할 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 보조제, 부형제, 희석제, 방출-개질제 및 가용화제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 첨가제를 포함할 수 있다. 조성물은 즉시 방출 제제, 지속 방출 제제, 서방성 제제 또는 지속 방출 제제일 수 있다.
- [0047] **소양증 상태**
- [0048] 본 발명에 따라, 소양증은 임의의 가려움증 또는 소양증 상태, 예를 들면, 스크래치에 대한 욕구 또는 반사를 유발하는 감각을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 아토피성 피부염, 신경 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 자가 감각성 피부염, 모충 피부염, 피지결핍(asteatosis), 노인성 소양증 피부, 벌레 물림, 감광성 피부염, 두드러기, 양진, 헤르페스, 농가진(impetigo), 습진(eczema), 백선(tinea), 태선(lichen), 건선, 개선(scabies) 및 심상성 여드름, 또는 소양증 합병증을 가진 내장의 질병, 예를 들면, 악성 종양, 당뇨병, 간장 질환, 신부전, 혈액투석, 복강 투석 및 임신으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 소양증 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용된다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 피부 변화와 연관된 소양증 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용된다. 예를 들면, 이러한 소양증 상태는 염증 피부에 속발성인 소양증(예: 아토피성 피부염, 건선, 화상), 비-발병 피부의 상태로부터 발생하는 소양증(예: 요독증성 소양증, 담즙성 소양증, 암, 하이드록시에테일 전분 유도된 소양증) 및 만성 이차 스크래치와 연관된 소양증 및 기초 의학적 상태의 결과이거나 아닐 수 있는 기타 유형의 피부 병변(예: 결절성 양진)으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고, 기저 질병 상태는 피부과 기원, 전신 질환 기원, 신경학적 기원, 심원성 기원, 혼합 기원 또는 기타 기원으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 기원인 것으로 조직학적, 방사선학적 또는 기타 조사에 기초하여 분류된다.
- [0050] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 피부의 신경성 염증과 연관된 소양증 상태, 예를 들면, 결절성 양진, 아토피성 피부염, 화상 소양증, 화상, 창상 치유를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용된다. 일부 기타 실시형태에서, 본 발명의 방법은 상승된 물질 P 수준의 신경성 염증과 연관된 소양증 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용된다. 일부 기타 실시형태에서, 본 발명의 방법은 상승된 물질 P 수준과 연관된 소양증 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용된다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 관련 또는 비관련 상태와 연관된 소양증 상태를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용된다. 예를 들면, 소양증 상태는 수성 소양증, 아토피성 피부염, 특발성 소양증, 만성 단순 태선(Lichen simplex chronicus), 결절성 양진, 건선 및 태선을 포함하는 피부과 상태와 연관될 수 있다. 또 다른 예에서, 소양증 상태는 암 관련 소양증, 화학치료 유도된 소양증, HIV 프로테아제 억제제 유도된 소양증, 호지킨 림프종 연관 소양증, 진성 다혈증 등을 포함하는 혈액학적 또는 종양학적 상태와 연관될 수 있다. 또 다른 예에서, 소양증 상태는 담즙성 소양증, 요독증성 소양증 등을 포함하는 대사 상태와 연관될 수 있다. 또 다른 예에서, 소양증 상태는 기관지 소양증, 화상 유도된 소양증, 신경병성 소양증, 모르핀 유도된 소양증, 다발성 경화 연관 소양증, 포스트 헤르페스 소양증, 신경 원인과 연관된 소양증을 포함하는 통증 상태 또는 신경학적 상태와 연관될 수 있다.

- [0052] 한 가지 실시형태에서, 본 발명의 방법은 요독증성 소양증의 치료에 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 결절성 양진의 치료에 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 인간의 치료에 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 인간 이외의 동물의 치료에 사용된다.
- [0054] **제제**
- [0055] 본 발명의 방법은 적합한 양의 항-소양제, 예를 들면, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 함유하는 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 과립제, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 및 경구 용액 또는 현탁액 및 오일-물 에멀전 등의 단위 제형으로 대상체, 예를 들면, 인간 및 동물에게 투여하기 위해 다양한 제제를 사용할 수 있다.
- [0056] 경구 약제학적 제형은 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 제형은 정제, 캡슐제, 과립제 및 벌크 산제일 수 있다. 경구 정제의 유형은 장용성-코팅, 당-코팅 또는 필름-코팅될 수 있는 압축된, 추잉가능한 로젠지 및 정제를 포함한다. 캡슐제는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 과립제 및 산제는 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 기타 성분과 조합하여 비-발포성 또는 발포성 형태로 제공될 수 있다. 다른 실시형태에서, 경구 제형은 삼투압-조절된 방출 경구 전달 시스템(OROS)일 수 있다. 다른 실시형태에서, 경구 제형은 매트릭스-매립된 제형 또는 관련 장치를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 경구 제형은 경구-봉해 정제를 포함할 수 있다.
- [0057] 정제에 사용된 약제학적으로 허용되는 담체는 결합제, 윤활제, 희석제, 봉해제, 착색제, 향미제 및 습윤제를 포함한다.
- [0058] 액체 경구 제형은 수용액, 에멀전, 현탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다.
- [0059] 수용액은, 예를 들면, 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 에멀전은 수중유 또는 유중수일 수 있다. 엘릭시르는 투명한 감미의 하이드로알콜성 제제이다. 엘릭시르에 사용된 약제학적으로 허용되는 담체는 용매를 포함한다. 시럽은 당의 농축 수용액, 예를 들면, 슈크로즈일 수 있고, 보존제를 함유할 수 있다. 에멀전은 하나의 액체가 별개의 액체 전체에 작은 구의 형태로 분산되어 있는 2상 시스템이다. 에멀전에 사용된 약제학적으로 허용되는 담체는 비수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 현탁액은 약제학적으로 허용되는 현탁화제 및 보존제를 사용할 수 있다. 액체 경구 제형으로 재구성되는 비-발포성 과립에 사용된 약제학적으로 허용되는 물질은 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함한다. 액체 경구 제형으로 재구성되는 발포성 과립에 사용된 약제학적으로 허용되는 물질은 유기 산 및 이산화탄소의 공급원을 포함할 수 있다. 착색제 및 향미제는 상기 제형 모두에 사용될 수 있다.
- [0060] 본 발명의 제제의 비경구 투여는 즉시, 서방성(예: 데포), 지속성 및/또는 변형된 방출 제제(예: 본원에 기재된 바와 같음)의 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 제제는 주사 준비상태의 멸균 용액, 피하주사 정제를 포함하여 사용 직전에 용매와 조합될 준비상태의 멸균 건조 가용성 생성물, 주사 준비상태의 멸균 현탁액, 사용 직전에 비히클과 조합될 준비상태의 멸균 건조 불용성 생성물 및 멸균 에멀전을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다. 비경구 제제에 사용된 약제학적으로 허용되는 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 향균제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁화제 및 분산제, 유화제, 금속이온 봉쇄제 또는 킬레이트화제 및 기타 약제학적으로 허용되는 물질을 포함한다.
- [0061] 약제학적 활성 화합물의 농도는 주사가 목적하는 약리학적 효과를 생성하는 유효량을 제공하도록 조정될 수 있다. 정확한 용량은 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 환자 또는 동물의 연령, 체중 및 상태에 의존한다. 단위-용량 비경구 제제는 앰플 또는 바늘 부착 시린지에 팩킹된다. 비경구 투여를 위한 모든 제제는 당해 기술분야에 공지되고 당해 기술분야에서 실시되는 바와 같이 멸균성이어야 한다. 예시적으로, 항-소양제를 함유하는 멸균 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입은 효과적인 투여 방식이다.
- [0062] 직장 투여를 위한 약제학적 제형은 전신 효과를 위한 직장 좌제, 캡슐제 및 정제일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 직장 좌제는 본 발명의 조성물에 함유된 약리학적 및/또는 치료학적 활성 성분을 방출하는 체온에서 용융되거나 연화되는 직장 내로의 삽입을 위한 고체 본체를 의미한다. 직장 좌제에 사용된 약제학적으로 허용되는 물질은 기제 또는 비히클, 및 용점을 상승시키기 위한 제제이다. 기제의 예는 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카보왁스, 폴리옥시에틸렌 글리콜 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드의 혼합물을 포함한다. 다양한 기제의 조합물이 사용될 수 있다. 좌제의 용점을 상승시키는 제제는 스페르마세티

및 왁스를 포함한다. 직장 좌제는 압축 방법 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 직장 좌제의 통상의 중량은 약 2 내지 3gm이다. 직장 투여를 위한 정제 및 캡슐제는 동일한 약제학적으로 허용되는 물질을 사용하여 경구 투여용 제제와 동일한 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0063] 조성물은 미분화 또는 기타 적합한 형태로 현탁될 수 있거나, 보다 가용성의 활성 생성물을 생성하기 위해 유도 제화될 수 있다. 생성되는 조성물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 항-소양제의 용해도를 포함하는 다수의 인자에 의존한다. 유효 농도는 소양증을 치료하거나 완화시키기에 충분하고, 경험적으로 결정될 수 있다. 상기 농도는 일반적으로 화합물의 전신 투여를 위한 농도보다 크다.

[0064] 수득되는 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀전 등일 수 있고, 크림, 겔, 연고, 에멀전, 용액, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 틴크, 페이스트, 폼, 에어로졸, 관주, 분무, 좌제, 밴드 또는 국소 또는 국지 투여에 적합한 임의의 기타 제제로 제형화할 수 있다. 투여 방식은 피부, 두피, 눈 및/또는 비강, 구강 또는 설하 점막에 대한 국소 적용을 포함할 수 있다.

[0065] 상기 조성물의 투여에 적합한 약제학적 및 화장용 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 것으로 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 이러한 담체를 포함한다. 항-소양제는 치료된 개체에 대한 심각한 독성 효과 없이 치료학적으로 유용한 효과를 나타내기에 충분한 양으로 담체에 포함될 수 있다.

[0066] 이들 조성물을 제형화하기 위해, 항-소양제의 중량 분획을 소양증 상태가 완화 또는 개선되도록 유효 농도로 선택된 비히클에 용해, 현탁, 분산 또는 달리는 혼합된다. 일반적으로, 피부를 수화시키는 것을 보조하는 연화제 또는 윤활 비히클은 피부를 건조시키는 에탄올 등의 휘발성 비히클보다 더욱 바람직하다. 인간 피부에 사용하기 위한 조성물을 제조하기에 적합한 기재 또는 비히클의 예는 바셀린, 바셀린과 휘발성 실리콘, 라놀린, 콜드크림(USP) 및 친수성 연고(USP)이다.

[0067] 본 발명의 방법에 사용된 조성물은 피부에 적용되는 경우에 소양증을 완화시킬 수 있다. 상기 조성물은 가려움증의 감소 및 완화를 제공하기 위해 필요에 따라 1일 최대 8회까지 발병 부분에 국소 투여될 수 있다. 완화는 일시적 또는 영구적일 수 있고, 조성물의 단일 투여 후에 입증될 수 있다. 상기 조성물이 국소 제제 이외의 형태로 투여되는 경우, 이는 FDA에 의해 확립된 안전성 가이드라인 범위 내에 있는 소양증의 완화를 제공하기에 충분한 양으로 투여되어야 한다. 환자에게 투여하기에 적절한 양의 결정은 본 발명에 의해 제공된 교시와 관련하여 당해 기술분야의 통상의 숙련가의 범위내이다.

[0068] 국소 투여를 위해 의도되는 본 발명의 조성물의 용액은 항-소양증 양을 전달하기에 효과적인 조성물의 양을 통상 약 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 농도로 함유한다. 용액의 평형은 물, 적합한 유기 용매 또는 기타 적합한 용매 또는 완충제이다. 용액 또는 현탁액으로 제형화되는 이들 조성물은 피부에 적용될 수 있거나, 에어로졸 또는 폼으로 제형화되고 스프레이-온으로 피부에 적용될 수 있다. 에어로졸 조성물은 전형적으로 25% 내지 80% w/w, 바람직하게는 30% 내지 50% w/w의 적합한 추진제를 포함한다. 겔 조성물은 용액 또는 현탁액에 적합한 증점제를 단순히 혼합함으로써 제형화할 수 있다.

[0069] 용액 및 현탁액은 눈 및 점막에 또한 국소 적용될 수 있다. 용액, 특히 안과 사용을 위해 의도된 것들은 적절한 염으로 0.01 내지 10% w/w 등장성 용액(pH 약 5-7)으로 제형화될 수 있고, 바람직하게는 약 0.1% w/w, 최대 약 5% w/w 또는 그 이상의 농도로 본원의 하나 이상의 조성물을 함유한다. 적합한 안과 용액은 당해 기술분야에 공지되어 있다.

[0070] 국소 적용을 위해 의도된 고체 형태의 조성물은 입술 또는 신체의 기타 부분에 적용을 위해 의도된 스틱형 조성물로서 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 유효량의 항-소양제, 예를 들면, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 함유한다. 항-소양제의 양은 전형적으로 약 0.01% w/w 내지 약 5% w/w이다. 고체는 또한 약 40% 내지 98% w/w, 바람직하게는 약 50% 내지 90% w/w의 연화제를 함유한다. 이 조성물은 1% 내지 20% w/w, 바람직하게는 5% 내지 15% w/w의 적합한 증점제 및, 필요한 경우, 유화제 및 물 또는 완충제를 함유할 수 있다.

[0071] 또한, 조성물, 및 상기 조성물을 함유는 제제는 또한 밴드 위에 코팅되거나, 접착제와 혼합되거나, 드레싱에 포함될 수 있다. 따라서, 밴드, 접착제, 드레싱 및 기타 이러한 물질 및 본원에 기재된 바와 같이 제형화된 조성물의 조합물이 제공된다.

[0073] **서방성 제형**

- [0074] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 날부핀 제제는, 각각 이들의 전체가 본원에서 참조로서 도입되는, 미국 특허 출원번호 제60/772,466호 및 제60/710,772호 및 미국 특허출원 제11/509,347호 및 제12/154,496호(각각 미국 특허공보 제2007/0048376호 및 제2009/0030026호로서 공개됨)에 기재된 바와 같이 경구 서방성 날부핀 제제를 포함한다.
- [0075] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 항-소양증 유효량의 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 날부핀의 경구 서방성 제제를 사용할 수 있다. 경구 서방성 제제는 볼루스 주사 또는 즉시 방출 경구 제제에 대해 관찰된 것보다 긴 기간에 걸쳐 약물의 조절된 방출을 제공할 수 있다(예: 적어도 약 8 내지 12시간). 투여 빈도를 감소시키는 것은 본 발명의 방법으로 강화된 환자 편의성 및 적응성의 가능성을 제공한다. 보다 적은 투여 빈도는 또한, 환자가 시간에 걸쳐 약물의 보다 낮은 피크 농도에 노출될 수 있기 때문에, 감소된 부작용을 제공할 가능성을 갖는다.
- [0076] 본 발명의 방법은 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 및 서방성 전달 시스템을 포함하는 조성물을 사용할 수 있다. 서방성 전달 시스템은 (i) 적어도 하나의 친수성 화합물, 적어도 하나의 가교결합제 및 적어도 하나의 약제학적 희석제; (ii) 적어도 하나의 친수성 화합물, 적어도 하나의 가교결합제, 적어도 하나의 약제학적 희석제, 및 1차 가교결합제와는 상이한 적어도 하나의 양이온성 가교결합제; 또는 (iii) 적어도 하나의 친수성 화합물, 적어도 하나의 양이온성 가교결합제 및 적어도 하나의 약제학적 희석제를 포함한다. 또는, 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 및 서방성 시스템에서 소수성 화합물을 사용할 수 있는 서방성 전달 시스템을 포함하는 조성물을 사용할 수 있다.
- [0077] 날부핀은 서방성 전달 시스템에서 균일하게 분산시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 조성물에 약 1mg 내지 약 240mg; 약 1mg 내지 약 150mg; 약 1mg 내지 약 125mg; 또는 약 1mg 내지 약 100mg의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 조성물에 약 5mg 내지 약 80mg; 약 10mg 내지 약 70mg; 약 15mg 내지 약 60mg; 약 40mg 내지 약 80mg; 약 50mg 내지 약 70mg; 또는 약 45mg 내지 약 60mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 조성물에 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 또는 약 240mg의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 조성물에 약 30mg, 약 45mg, 약 60mg, 약 120mg 또는 약 180mg의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 조성물에 약 15mg, 30mg, 90mg, 120mg 또는 180mg의 양으로 존재한다.
- [0078] 또 다른 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예: HCL)은 조성물이 약 15mg, 약 30mg, 약 90mg, 약 120mg 또는 약 180mg의 양으로 존재한다.
- [0079] 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 조성물에 약 10mg 내지 약 420mg; 약 25mg 내지 약 225mg; 약 21mg 내지 약 198mg; 또는 약 80mg 내지 약 200mg; 약 80mg 내지 약 220mg; 약 90mg 내지 약 210mg; 약 100mg 내지 약 200mg; 약 110mg 내지 약 190mg; 약 120mg 내지 약 180mg; 약 130mg 내지 약 170mg; 약 140mg 내지 약 160mg; 약 30mg 내지 약 60mg; 약 60mg 내지 약 180mg; 약 30mg 내지 약 180mg, 약 75mg 내지 약 150mg, 약 80mg 내지 약 160mg, 약 90mg 내지 약 150mg, 약 100mg 내지 약 140mg, 약 110mg 내지 약 130mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 200mg 내지 약 300mg 또는 약 200mg 내지 약 250mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 조성물에 약 75mg 내지 약 150mg의 양으로 존재한다.
- [0080] 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 조성물에 약 30mg, 약 60mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 112mg, 약 115mg, 약 117mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 225mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 300mg, 약 320mg, 약 340mg, 약 360mg, 약 380mg, 약 400mg 또는 약 420mg의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 조성물에 약 112mg의 양으로 존재한다.
- [0081] 조성물 중의 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비율은 일반적으로 약 4:1 내지 약 1:25이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비율은 일반적으로 약 2.5:1 내지 약 1:4이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는

이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비율은 일반적으로 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:3, 약 1:1 내지 약 1.2 및 약 1:2 내지 약 1:3이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비율은 약 1:1, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:4 또는 약 1:5이다.

[0082] 한 가지 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 5중량% 내지 약 80중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 0.5중량% 내지 약 80중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 20중량% 내지 약 80중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 8중량% 내지 약 31중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 12중량% 내지 약 47중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 20중량% 내지 약 78중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에서 약 10중량% 내지 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 15중량% 내지 약 25중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 50중량% 내지 약 85중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 8중량%, 약 9중량%, 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량%, 약 20중량%, 약 22중량%, 약 24중량%, 약 26중량%, 약 28중량%, 약 30중량%, 약 32중량%, 약 34중량% 또는 약 36중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량%, 약 20중량%, 약 22중량%, 약 24중량%, 약 26중량%, 약 28중량%, 약 30중량%, 약 32중량%, 약 33중량%, 약 34중량% 또는 약 35중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 40중량%, 약 45중량%, 약 50중량%, 약 55중량%, 약 60중량%, 약 65중량%, 약 70중량%, 약 80중량% 또는 약 85중량%의 양으로 존재한다.

[0083] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량% 또는 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량%, 약 20중량% 또는 약 22중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 55중량%, 약 60중량%, 약 65중량%, 약 70중량%, 약 80중량% 또는 약 85중량%의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 8중량%, 약 12중량% 또는 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 12중량%, 약 18중량% 또는 약 30중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 40중량%, 약 60중량% 또는 약 70중량%의 양으로 존재한다.

[0084] 한 가지 실시형태에서, 날부핀은 당해 기술분야에 공지된 임의의 약제학적으로 허용되는 염 형태로 존재한다. 예시의 약제학적으로 허용되는 염은 제한 없이 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 말레산, 말산, 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 파모산, 라우르산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 미리스트산, 라우릴 황산, 나프탈렌설포산, 리놀레산, 리놀렌산 등을 포함한다. 한 가지 실시형태는 날부핀의 하이드로클로라이드 염을 포함한다.

[0085] 서방성 전달 시스템은 적어도 하나의 친수성 화합물을 포함한다. 친수성 화합물은 바람직하게는 액체에 대한 노출시에 지속된 속도로 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 방출하는 겔 매트릭스를 형성한다. 겔 매트릭스로부터 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 방출 속도는 위장관 내에서 겔 매트릭스 성분과 수성 상 사이의 약물의 분배 계수에 의존한다. 날부핀 대 친수성 화합물의 중량비는 일반적으로 약 10:1 내지 약 1:10, 약 9:1 내지 약 1:9, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 7:1 내지 약 1:7, 약 6:1 내지 약 1:6, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3 및 약 2:1 내지 약 1:2의 범위이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 대 친수성 화합물의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:1, 약 10:1 내지 약 2:1, 약 9:1 내지 약 1:1, 약 8:1 내지 약 1:1, 약 7:1 내지 약 1:1, 약 6:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 1:1, 약 4:1 내지 약 1:1, 약 3:1 내지 약 1:1 및 약 2:1 내지 약 1:1의 범위이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 대 친수성 화합물의 중량비는 약 6:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 2:1, 약 4:1 내지 약 3:1, 약 4:1 내지 약 2:1 및 약 5:1 내지 약 2:1의 범위이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 대 친수성 화합물의 중량비는 약 1:5, 약 1:4.5, 약 1:4.4, 약 1:4, 약 1:3.5, 약 1:3.3, 약 1:3, 약 1:2.5, 약 1:2, 약 1:1 및 약 1:1.5이다.

- [0086] 서방성 전달 시스템은 일반적으로 친수성 화합물을 약 5중량% 내지 약 80중량%의 양으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 일반적으로 친수성 화합물을 약 5중량% 내지 약 30중량%, 약 8중량% 내지 약 31중량%, 약 10중량% 내지 약 20중량%, 약 20중량% 내지 약 60중량% 또는 약 40중량% 내지 약 60중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 친수성 화합물을 약 8중량% 내지 약 31중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 친수성 화합물을 약 10중량% 내지 약 20중량%의 양으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 친수성 화합물을 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량% 또는 약 20중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 친수성 화합물을 약 12중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 친수성 화합물을 약 8중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 친수성 화합물을 약 20중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 친수성 화합물을 약 28중량%의 양으로 포함한다.
- [0087] 친수성 화합물은 친수성인 것으로 당해 기술분야에 공지된 임의의 화합물이다. 예시의 친수성 화합물은 제한 없이 검, 셀룰로즈 에테르, 폴리비닐 피롤리돈, 단백질-유래 화합물 및 이들의 혼합물을 포함한다. 예시적 검은 제한 없이 헤테로폴리사카라이드 검 및 호모폴리사카라이드 검, 예를 들면, 크산탄, 트라가칸트, 펙틴, 아카시아, 카라야, 알기네이트, 아가, 구아, 하이드록시프로필 구아, 카라기난, 로커스트 빈 검 및 젤란 검을 포함한다. 예시적 셀룰로즈 에테르는 제한 없이 하이드록시알킬 셀룰로즈 및 카복시알킬 셀룰로즈를 포함한다. 일부 실시형태에서, 셀룰로즈 에테르는 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸-셀룰로즈, 카복시 메틸셀룰로즈 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 친수성 화합물은 검이다. 다른 실시형태에서, 친수성 화합물은 헤테로폴리사카라이드 검이다. 추가의 실시형태에서, 친수성 화합물은 크산탄 검 또는 이의 유도체이다. 크산탄 검의 유도체는 제한 없이, 예를 들면, 탈아세틸화 크산탄 검, 크산탄 검의 카복시메틸 에스테르 및 크산탄 검의 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0088] 또 다른 측면에서, 서방성 전달 시스템은 적어도 하나의 가교결합제를 추가로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 가교결합제는 액체의 존재하에 겔 매트릭스를 형성하기 위해 친수성 화합물을 가교결합시킬 수 있는 화합물이다. 본원에 사용된 바와 같이, "액체"는, 예를 들면, 위장액 또는 수용액, 예를 들면, 시험관내 용해 시험에 사용된 것들 등을 포함한다. 서방성 전달 시스템은 일반적으로 가교결합제를 약 0.5중량% 내지 약 80중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 가교결합제를 약 12중량% 내지 약 47중량%의 양으로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 일반적으로 가교결합제를 약 20중량% 내지 약 30중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 일반적으로 가교결합제를 약 15중량% 내지 약 25중량%의 양으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량%, 약 20중량%, 약 21중량%, 약 22중량%, 약 23중량%, 약 24중량% 또는 약 25중량%의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 가교결합제를 약 18중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 가교결합제를 약 12중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 가교결합제를 약 30중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 가교결합제를 약 42중량%의 양으로 포함한다.
- [0089] 예시적 가교결합제는 호모폴리사카라이드를 포함한다. 예시적 호모폴리사카라이드는 제한 없이 갈락토만난 검, 예를 들면, 구아 검, 하이드록시프로필 구아 검 및 로커스트 빈 검을 포함한다. 일부 실시형태에서, 가교결합제는 로커스트 빈 검 또는 구아 검이다. 다른 실시형태에서, 가교결합제는 알긴산 유도체 또는 하이드로콜로이드이다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템이 적어도 하나의 친수성 화합물 및 적어도 하나의 가교결합제를 포함하는 경우, 친수성 화합물 대 가교결합제의 중량비는 약 1:9 내지 약 9:1, 약 1:8 내지 약 8:1, 약 1:7 내지 약 7:1, 약 1:6 내지 약 6:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1 또는 약 1:2 내지 약 2:1이다. 일부 실시형태에서, 친수성 화합물 대 가교결합제의 중량비는 약 1:5, 약 1:4.5, 약 1:4, 약 1:3.5, 약 1:3, 약 1:2.5, 약 1:2, 약 1:1.5 및 약 1:1이다.
- [0091] 서방성 전달 시스템이 적어도 하나의 친수성 화합물 및 적어도 하나의 가교결합제를 포함하는 경우, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 적어도 하나의 친수성 화합물과 적어도 하나의 가교결합제의 합계의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10, 약 9:1 내지 약 1:9, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 7:1 내지 약 1:7, 약 6:1 내지 약 1:6, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3 또는 약 2:1 내지 약 1:2이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 적어도 하나의 친수성 화합물과 적어도 하나의 가교결합제의 합계의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:1, 약 4:1 내지 약 1:1.5, 약

3:1 내지 약 1:1 또는 약 2:1 내지 약 1:1이다. 한 가지 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 적어도 하나의 친수성 화합물과 적어도 하나의 가교결합제의 합계의 중량비는 약 5:1, 약 4:1(즉 1:0.25), 약 3.5:1, 약 3:1, 약 2.5:1, 약 2:1(즉 1:0.5), 약 1.9:1, 약 1.8:1, 약 1.7:1, 약 1.6:1, 약 1.5:1, 약 1.4:1, 약 1.3:1, 약 1.2:1, 약 1.1:1, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4 및 약 1:5이다.

[0092] 서방성 전달 시스템은 당해 기술분야에 공지된 하나 이상의 약제학적 희석제를 추가로 포함한다. 예시적 약제학적 희석제는 제한 없이 모노사카라이드, 디사카라이드, 다가 알콜 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 희석제는, 예를 들면, 전분, 만니톨, 락토즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 미정질 셀룰로즈, 솔비톨, 크실리톨, 프럭토스 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 약제학적 희석제는 수용성이다. 수용성 약제학적 희석제의 비제한적 예는 락토즈, 텍스트로즈, 슈크로즈 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 약제학적 희석제 대 친수성 화합물의 중량비는 일반적으로 약 1:9 내지 약 9:1, 약 1:8 내지 약 8:1, 약 1:7 내지 약 7:1, 약 1:6 내지 약 6:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1 또는 약 1:2 내지 약 2:1이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 희석제 대 친수성 화합물의 중량비는 일반적으로 약 9:1 내지 약 1:1.5이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 희석제 대 친수성 화합물의 중량비는 약 9:1, 약 8.75:1, 약 8.5:1, 약 8.25:1, 약 8:1, 약 7.5:1, 약 7:1, 약 6.5:1, 약 6:1, 약 5.5:1, 약 5:1, 약 4.5:1, 약 4:1, 약 3.5:1, 약 3:1, 약 2.5:1, 약 2:1, 약 1.5:1 또는 약 1:1이다.

[0093] 서방성 전달 시슬메은 일반적으로 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 70% 또는 약 40% 내지 약 60%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 20중량% 내지 약 70중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 50중량% 내지 약 85중량%의 양으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 55중량%, 약 60중량%, 약 65중량%, 약 70중량%, 약 80% 또는 약 85중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 20중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 30중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 40중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 50중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 60중량%의 양으로 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 약제학적 희석제를 약 70중량%의 양으로 포함한다.

[0094] 추가의 측면에서, 서방성 전달 시스템은 하나 이상의 양이온성 가교결합 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 양이온성 가교결합 화합물은 가교결합제 대신에 사용된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 양이온성 가교결합 화합물은 가교결합제에 추가하여 사용된다. 한 가지 실시형태에서, 하나 이상의 양이온성 가교결합 화합물은 액체의 존재하에 겔 매트릭스를 형성하기 위해 친수성 화합물을 가교결합시키기에 충분한 양으로 사용된다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 양이온성 가교결합 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 0.5중량% 내지 약 30중량%, 약 0.5중량% 내지 약 25중량%, 약 0.5중량% 내지 약 20중량%, 약 0.5중량% 내지 약 15중량%, 약 0.5중량% 내지 약 10중량% 또는 약 0.5중량% 내지 약 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 양이온성 가교결합 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 5중량% 내지 약 20중량%, 약 5중량% 내지 약 15중량%, 약 6중량% 내지 약 14중량%, 약 7중량% 내지 약 13중량%, 약 8중량% 내지 약 12중량% 또는 약 9중량% 내지 약 11중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 양이온성 가교결합 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 5중량%, 약 6중량%, 약 7중량%, 약 8중량%, 약 9중량%, 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량% 또는 약 15중량%의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 양이온성 가교결합 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 10중량%의 양으로 존재한다.

[0095] 예시적 양이온성 가교결합 화합물은 제한 없이 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 설페이트, 클로라이드, 보레이트, 브로마이드, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트 및 이들의 혼합물을 포함하여 일가 금속 양이온, 다가 금속 양이온 및 무기 염을 포함한다. 예를 들면, 양이온성 가교결합 화합물은 제한 없이 하나 이상의 황산칼슘, 염화나트륨, 황산칼륨, 탄산나트륨, 염화리튬, 인산칼륨, 붕산나트륨, 브롬화칼륨, 플루오르화칼륨, 중탄산나트륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 시트르산 나트륨, 아세트산 나트륨, 젖산 칼슘, 황산마그네슘, 플루오르화 나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0096] 서방성 전달 시스템이 적어도 하나의 친수성 화합물 및 적어도 하나의 양이온성 가교결합 화합물을 포함하는 경우, 친수성 화합물 대 양이온성 가교결합 화합물의 중량비는 약 1:9 내지 약 9:1, 약 1:8 내지 약 8:1, 약 1:7

내지 약 7:1, 약 1:6 내지 약 6:1, 약 1:5 내지 약 5:1, 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1 또는 약 1:2 내지 약 2:1 범위이다. 한 가지 실시형태에서, 친수성 화합물 대 양이온성 가교결합 화합물의 중량비는 약 1:3 내지 약 3:1 범위이다. 일부 실시형태에서, 친수성 화합물 대 양이온성 가교결합 화합물의 중량비는 약 3:1, 약 2.75:1, 약 2.5:1, 약 2.25:1, 약 2:1, 약 1.8:1, 약 1.6:1, 약 1.4:1, 약 1.2:1, 약 1:1, 약 1:1.25, 약 1:1.5 또는 약 1:2이다. 한 가지 실시형태에서, 친수성 화합물 대 양이온성 가교결합 화합물의 중량비는 약 1:1.25이다. 한 가지 실시형태에서, 친수성 화합물 대 양이온성 가교결합 화합물의 중량비는 약 1.2:1이다. 한 가지 실시형태에서, 친수성 화합물 대 양이온성 가교결합 화합물의 중량비는 약 2:1이다. 한 가지 실시형태에서, 친수성 화합물 대 양이온성 가교결합 화합물의 중량비는 약 2.8:1이다.

[0097] 한 가지 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 5중량% 내지 약 80중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 양이온성 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 0.5중량% 내지 약 30중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 20중량% 내지 약 80중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 8중량% 내지 약 30중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 양이온성 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 10중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 20중량% 내지 약 70중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 5중량% 내지 약 30중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 양이온성 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 5중량% 내지 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 20중량% 내지 약 85중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 10중량% 내지 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 양이온성 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 5중량% 내지 약 15중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 50중량% 내지 약 85중량%의 양으로 존재한다.

[0098] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 8중량%, 약 9중량%, 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량%, 약 20중량%, 약 22중량%, 약 24중량%, 약 26중량%, 약 28중량% 또는 약 30중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 양이온성 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 5중량%, 약 6중량%, 약 7중량%, 약 8중량%, 약 9중량%, 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량% 또는 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 40중량%, 약 45중량%, 약 50중량%, 약 55중량%, 약 60중량%, 약 65중량%, 약 70중량%, 약 80중량% 또는 약 85중량%의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량% 또는 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 양이온성 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 5중량%, 약 6중량%, 약 7중량%, 약 8중량%, 약 9중량%, 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 55중량%, 약 60중량%, 약 65중량%, 약 70중량%, 약 80중량% 또는 약 85중량%의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 적어도 하나의 친수성 화합물은 서방성 전달 시스템에 약 8중량%, 약 12중량% 또는 약 20중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 양이온성 가교결합제는 서방성 전달 시스템에 약 10중량%, 약 12중량% 또는 약 14중량%의 양으로 존재하고; 적어도 하나의 약제학적 희석제는 서방성 전달 시스템에 약 40중량%, 약 60중량% 또는 약 70중량%의 양으로 존재한다.

[0099] 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 0.5% 내지 약 80% 로커스트 빈 검, 약 5% 내지 약 80% 크산탄 검, 약 20% 내지 약 80% 만니톨 및 약 0.5% 내지 80% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 12% 내지 약 47% 로커스트 빈 검, 약 8% 내지 약 31% 크산탄검, 약 20% 내지 약 78% 만니톨 및 약 0.5% 내지 25% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 15% 내지 약 25% 로커스트 빈 검, 약 10% 내지 약 20% 크산탄 검, 약 50% 내지 약 85% 만니톨 및 약 5% 내지 15% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 18% 로커스트 빈 검, 약 12% 크산탄 검, 약 60% 만니톨 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 12% 로커스트 빈 검, 약 8% 크산탄 검, 약 70% 만니톨 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 20% 로커스트 빈 검, 약 30% 크산탄 검, 약 40% 만니톨 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 30% 로커스트 빈 검, 약 20% 크산탄 검, 약 40% 만니톨 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달

시스템은 약 42% 로커스트 빈 검, 약 28% 크산탄 검, 약 20% 만니톨 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다.

- [0100] 이러한 서방성 시스템의 성분의 2개 특성(예: 적어도 하나의 친수성 화합물과 적어도 하나의 가교결합제; 또는 적어도 하나의 친수성 화합물과 적어도 하나의 양이온성 가교결합 화합물)은 이것이 액체에 대한 노출시에 겔 매트릭스를 형성하고 화합물/제제의 신속한 수화 및 고도 겔 강도를 갖는 겔 매트릭스를 형성하는 능력이다. 서방성 겔 매트릭스를 달성하는데 요구되는 이들 2가지 특성은 화합물의 특정한 조합(예: 적어도 하나의 친수성 화합물과 적어도 하나의 가교결합제; 또는 적어도 하나의 친수성 화합물과 적어도 하나의 양이온성 가교결합 화합물)에 의해 최대화된다. 예를 들면, 친수성 화합물(예: 크산탄 검)은 신속한 수화를 제공하는 우수한 물-위킹(wicking) 특성을 갖는다. 친수성 화합물과, 친수성 화합물의 강성 나선형 정렬된 구조를 가교결합시킬 수 있는 물질(예: 가교결합제 및/또는 양이온성 가교결합 화합물)과의 조합은 겔 매트릭스의 예상된 점도(즉 고도의 겔 강도)보다 높은 점도를 제공하도록 상승적으로 작용한다.
- [0101] 일부 실시형태에서, 서방성 조성물은 하나 이상의 습윤제(예: 폴리에톡실화 피마자유, 폴리에톡실화 수소화 피마자유, 피마자유의 폴리에톡실화 지방산, 수소화 피마자유의 폴리에톡실화 지방산), 하나 이상의 윤활제(예: 스테아르산 마그네슘, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등), 하나 이상의 완충제, 하나 이상의 착색제 및/또는 기타 통상의 성분과 추가로 혼합된다.
- [0102] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 사용된 조성물은 추가의 약제학적 부형제를 함유할 수 있다. 예를 들면, 특정한 실시형태에서, 푸마르산을 본원에 기재된 제제에 첨가할 수 있다.
- [0103] 다른 실시형태에서, 비관능성 코팅(예: Opadry[®])을 본원에 기재된 조성물에 첨가할 수 있다.
- [0104] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물은 2차 친수성 화합물을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물은 셀룰로즈 에테르이다. 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물은 하이드록시알킬 셀룰로즈 또는 카복시알킬 셀룰로즈이다. 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물은 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 카복시 메틸셀룰로즈 또는 이들의 혼합물이다. 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물은 에틸 셀룰로즈 또는 왁스(예: 제한 없이 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 백색 왁스 또는 카나바우 왁스 포함)이다. 2차 친수성 화합물은 제제에 약 5중량% 내지 약 45중량%, 약 5중량% 내지 약 25중량%, 약 10중량% 내지 약 20중량% 또는 12중량% 내지 약 18중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물은 제제에 약 5중량%, 약 6중량%, 약 7중량%, 약 8중량%, 약 9중량%, 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량%, 약 20중량%, 약 21중량%, 약 22중량%, 약 23중량%, 약 24중량%, 약 25중량%, 약 30중량%, 약 35중량%, 약 40중량% 또는 약 45중량%의 양으로 존재한다.
- [0105] 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물 대 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 중량비는 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:3 또는 약 1:1 내지 약 1:2 범위이다. 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물 대 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 중량비는 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4 또는 약 1:5이다.
- [0106] 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 6:1 내지 약 1:6, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 2:1 내지 약 1:3, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:6 또는 약 1:2 내지 약 1:6 범위이다. 일부 실시형태에서, 2차 친수성 화합물 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 10:1, 약 8:1, 약 6:1, 약 4:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9 또는 약 1:10이다.
- [0107] 일부 실시형태에서, 경구 서방성 고체 투여 제제는 약 1mg 내지 200mg 날부핀 하이드로클로라이드 및 약 10mg 내지 약 420mg 서방성 전달 시스템을 포함한다. 이들 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 12% 내지 약 42% 로커스트 빈 검; 약 8.0% 내지 약 28% 크산탄 검; 약 20% 내지 약 70% 만니톨; 및 약 5% 내지 약 20% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 5mg 내지 약 80mg 날부핀 하이드로클로라이드 및 약 80mg 내지 약 360mg 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 50mg 내지 약 150mg 날부핀 하이드로클로라이드 및 약 100mg 내지 약 300mg 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용할 수 있다.
- [0108] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 15mg 날부핀 하이드로클로라이드 및 약 25mg 내지 약 225mg, 예를 들면, 약 195mg의 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용할 수 있다. 이들 실시형태

에서, 서방성 전달 시스템은 약 14% 로커스트 빈 겐; 약 9% 크산탄 겐; 약 47% 만니톨; 및 약 8% 황산칼슘 이수화물을 포함한다.

- [0109] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 30mg 날부핀 하이드로클로라이드, 및 약 25mg 내지 약 225mg, 예를 들면, 약 180mg의 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용할 수 있다. 이들 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 18% 로커스트 빈 겐; 약 12% 크산탄 겐; 약 60% 만니톨; 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0110] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 60mg 날부핀 하이드로클로라이드, 및 약 25mg 내지 약 225mg, 예를 들면, 약 120mg의 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다. 이들 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 10% 로커스트 빈 겐; 약 12% 크산탄 겐; 약 60% 만니톨; 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 5mg 내지 약 80mg 날부핀 하이드로클로라이드 및 약 80mg 내지 약 360mg의 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다.
- [0111] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 120mg 날부핀 하이드로클로라이드, 및 약 25mg 내지 약 250mg, 예를 들면, 약 240mg의 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다. 이들 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 18% 로커스트 빈 겐; 약 12% 크산탄 겐; 약 60% 만니톨; 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0112] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 30mg 날부핀 하이드로클로라이드, 및 약 25mg 내지 약 350mg, 예를 들면, 약 270mg 또는 약 360mg의 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다. 이들 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 18% 로커스트 빈 겐; 약 12% 크산탄 겐; 약 60% 만니톨; 및 약 10% 황산칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0113] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 45 내지 약 60mg 날부핀 하이드로클로라이드 및 약 100mg 내지 약 200mg의 서방성 전달 시스템을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다. 이들 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 약 15% 내지 약 25% 로커스트 빈 겐; 약 10% 내지 약 20% 크산탄 겐; 약 50% 내지 약 85% 만니톨; 및 약 5% 내지 약 15% 황산칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0114] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 30mg 날부핀 하이드로클로라이드, 약 32.4mg 로커스트 빈 겐; 약 21.6mg 크산탄 겐; 약 108mg 만니톨; 약 18mg 황산칼슘 이수화물, 약 35mg 하이드록시프로필셀룰로즈, 및 약 1.9mg 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다.
- [0115] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 60mg 날부핀 하이드로클로라이드, 약 21.6mg 로커스트 빈 겐; 약 14.4mg 크산탄 겐; 약 72mg 만니톨; 약 12mg 황산칼슘 이수화물, 약 30mg 하이드록시프로필셀룰로즈, 및 약 1.6mg 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다.
- [0116] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 120mg 날부핀 하이드로클로라이드, 약 43.2mg 로커스트 빈 겐; 약 28.8mg 크산탄 겐; 약 144mg 만니톨; 약 24mg 황산칼슘 이수화물, 약 60mg 하이드록시프로필셀룰로즈, 및 약 3.2mg 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다.
- [0117] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 180mg 날부핀 하이드로클로라이드, 약 64.8mg 로커스트 빈 겐; 약 43.2mg 크산탄 겐; 약 216mg 만니톨; 약 36mg 황산칼슘 이수화물, 약 90mg 하이드록시프로필셀룰로즈, 약 5mg 마그네슘 스테아레이트, 및 약 25mg 푸마르산을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다.
- [0118] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 180mg 날부핀 하이드로클로라이드, 약 48.6mg 로커스트 빈 겐; 약 32.4mg 크산탄 겐; 약 162mg 만니톨; 약 27mg 황산칼슘 이수화물, 약 60mg 하이드록시프로필셀룰로즈, 약 4mg 마그네슘 스테아레이트, 및 약 25mg 푸마르산을 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다.
- [0119] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 약 30mg 날부핀 하이드로클로라이드, 약 32.4mg 로커스트 빈 겐; 약 21.6mg 크산탄 겐; 약 108mg 만니톨; 약 18mg 황산칼슘 이수화물, 약 35mg 하이드록시프로필셀룰로즈, 약 1.9mg 마그네슘 스테아레이트, 및 약 7.4mg 오파드리 II 화이트를 포함하는 경구 서방성 고체 투여 제제를 사용한다.
- [0120] 날부핀의 서방성 제제는 경구 투여가능한 고체 투여 제제이다. 경구 고체 투여 제제의 비제한적 예는 정제, 복수의 과립을 포함하는 캡슐제, 설하 정제, 산제, 과립제, 시럽제 및 구강 제형 또는 장치(예: 구강 패치, 정제 등)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제는 장용 코팅 또는 친수성 코팅을 갖는다.
- [0121] 서방성 전달 시스템은, 당해 성분들을 허용되는 생성물을 생성하기 위해 응집 기술에 의해 함께 유지할 수 있지

만, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 첨가하기 전에, 건식 과립화 또는 습식 과립화에 의해 제조된다. 습식 과립화 기술에서, 성분들(예: 친수성 화합물, 가교결합제, 약제학적 희석제, 양이온성 가교결합 화합물, 친수성 중합체 등)을 함께 혼합하고, 이어서 하나 이상의 액체(예: 물, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 알콜)로 습윤화시켜, 후속적으로 건조되는 습윤 매스를 생성한다. 이어서, 건조 매스는 통상의 장치를 사용하여 서방성 전달 시스템의 과립으로 밀링한다. 이어서, 서방성 전달 시스템을 목적하는 양으로 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 및, 임의로, 하나 이상의 습윤제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 완충제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 2차 친수성 화합물 또는 기타 통상의 성분과 혼합하여 과립화된 조성물을 생성한다. 서방성 전달 시스템 및 날부핀은, 예를 들면, 고전단 혼합기로 블렌딩할 수 있다. 날부핀은 바람직하게는 서방성 전달 시스템에서 미세하게 및 균질하게 분산된다. 정제의 균일한 패치를 제조하기에 충분한 양의 과립화된 조성물은 통상의 압축 압력, 즉 약 2,000 내지 16,000psi에서 통상의 생산 규모 정제기에서 타정에 제공된다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 액체에 대한 노출시에 후속적으로 수화가 곤란한 시점까지 압축되지 않아야 한다.

[0122] 일부 실시형태에서, 날부핀 제제는 건식 과립화 또는 습식 과립화에 의해 제조된다. 서방성 전달 시스템의 성분들은 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르와 함께 첨가된다. 또는, 모든 성분들은 허용되는 생성물을 생성하기 위해 응집 기술에 의해 함께 유지할 수 있다. 습식 과립화 기술에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 및 성분들(예: 친수성 화합물, 가교결합제, 약제학적 희석제, 양이온성 가교결합 화합물, 소수성 중합체 등)을 함께 혼합하고, 이어서 하나 이상의 액체(예: 물, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 알콜)로 습윤화시켜, 후속적으로 건조되는 습윤 매스를 생성한다. 이어서, 건조된 매스는 통상의 장치를 사용하여 과립으로 밀링한다. 임의로, 하나 이상의 습윤화제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 완충제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 2차 친수성 화합물 또는 기타 통상의 성분들은 또한 과립화에 첨가된다. 정제의 균일한 패치를 제조하기에 충분한 양의 과립화된 조성물은 통상의 압축 압력, 즉 약 2,000 내지 16,000psi에서 통상의 생산 규모 정제기에서 타정에 제공된다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 액체에 대한 노출시에 후속적으로 수화가 곤란한 시점까지 압축되지 않아야 한다.

[0123] 과립화된 조성물의 평균 입자 크기는 약 50 μ m 내지 약 400 μ m이다. 일부 실시형태에서, 평균 입자 중량 크기는 약 185 μ m 내지 약 265 μ m이다. 과립화된 조성물의 평균 밀도는 약 0.3g/mL 내지 약 0.8g/mL이다. 일부 실시형태에서, 평균 밀도는 약 0.5g/mL 내지 약 0.7g/mL이다. 과립화로부터 형성된 정제는 일반적으로 약 4Kp 내지 약 22Kp 경도를 갖는다. 과립화의 평균 유량은 약 25 내지 약 40g/초이다.

[0124] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 다층 고체 제형을 사용할 수 있고, 여기서 상기 층들은 상이한 속도로 날부핀 하이드로클로라이드를 방출하도록 제형화된다. 예를 들면, 한 가지 실시형태에서, 2차 층은, 치료학적으로 유의한 혈액 수준이 연장된 기간(예: 약 8 내지 약 12시간)에 걸쳐 유지되도록 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 조절된 속도로 방출하도록 설계된 서방성 전달 시스템 및 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 지속 방출 층이다. 1차 층은, 즉시 기간(예: 약 1 내지 약 2시간)에서 치료학적으로 유의한 혈액 수준을 달성하기 위해 2차 층의 속도보다 빠른 속도로 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 방출하도록 설계된 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 즉시 방출 층이다. 일부 실시형태에서, 1차 층은 서방성 전달 시스템을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1차 층은 서방성 전달 시스템을 포함하지 않는다.

[0125] 일부 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10, 약 9:1 내지 약 1:9, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 7:1 내지 약 1:7, 약 6:1 내지 약 1:6, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2이다. 한 가지 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 추가의 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:2이다. 일부 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 1:1, 약 1:1.2, 약 1:1.4, 약 1:1.6, 약 1:1.8 또는 약 1:2이다. 한 가지 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 1:2이다. 한 가지 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 1:1.4이다. 일부 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 3:1, 약 2.5:1, 약 2:1, 약 1.5:1이다. 한 가지 실시형태에서, 2차 층 대 1차 층의 중량비는 약 2.5:1이다.

[0126] 다층 제형의 서방성 전달 시스템은 (i) 적어도 하나의 친수성 화합물, 적어도 하나의 가교결합제 및 적어도 하나의 약제학적 희석제; (ii) 적어도 하나의 친수성 화합물, 적어도 하나의 가교결합제, 적어도 하나의 약제학적 희석제, 및 1차 가교결합제와는 상이한 적어도 하나의 양이온성 가교결합제; 또는 (iii) 적어도 하나의 친수성 화합물, 적어도 하나의 양이온성 가교결합제 및 적어도 하나의 약제학적 희석제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 1차 층이 서방성 전달 시스템을 포함하는 경우, 1차 층의 서방성 시스템은 2차 층의 서방성 전달 시스템과

동일한 성분을 포함한다(예: 1차 및 2차 층 둘 다는 상기 수록된 실시양태 (i) 내지 (iii) 중의 하나이다). 다른 실시형태에서, 1차 층의 서방성 전달 시스템은 2차 층의 서방성 전달 시스템과 상이한 성분을 포함한다(예: 1차 층은 상기 수록된 실시형태(i)이고, 2차 층은 상기 수록된 실시형태(iii)이다). 어느 하나의 층의 서방성 전달 시스템은 상기 수록된 실시형태 (i) 내지 (iii) 중의 하나일 수 있음이 인식된다. 더욱이, 일부 실시형태에서, 1차 층은 서방성 전달 시스템을 포함하지 않음이 인식된다.

[0127] 서방성 전달 시스템은 일반적으로 2차 층(예: 지속 방출 층)에 약 10mg 내지 약 420mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 110mg 내지 약 200mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 110mg 내지 약 150mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 90mg 내지 약 150mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg 또는 약 200mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 123mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 101mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 92mg의 양으로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 112.5mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 135mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 2차 층에 약 150mg의 양으로 존재한다.

[0128] 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 일반적으로 2차 층에 약 15mg 내지 약 60mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 2차 층에 약 30mg 내지 약 60mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 2차 층에 약 45mg 내지 약 60mg 범위의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 2차 층에 약 15mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 2차 층에 약 30mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 2차 층에 약 45mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 2차 층에 약 15mg, 약 30mg, 약 90mg, 약 120mg 또는 약 180mg의 양으로 존재한다.

[0129] 일부 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10, 약 9:1 내지 약 1:9, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 7:1 내지 약 1:7, 약 6:1 내지 약 1:6, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3 또는 약 2:1 내지 약 1:2이다. 한 가지 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 1:2 내지 약 1:4이다. 한 가지 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:5이다. 일부 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 1:1, 약 1:1.2, 약 1:1.4, 약 1:1.6, 약 1:1.8, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3 또는 약 1:3.5이다. 한 가지 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 1:2.5이다. 또 다른 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 1:3.3이다. 추가의 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 1:3이다. 또 다른 실시형태에서, 2차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 중량비는 약 1:2이다.

[0130] 서방성 전달 시스템이 1차 층(예: 즉시 방출 층)에 존재하는 경우, 이는 일반적으로 약 0mg 내지 약 50mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 1차 층에 약 5mg 내지 약 25mg 또는 약 5mg 내지 약 15mg 범위의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 1차 층에 약 3mg 내지 약 9mg 범위의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 1차 층에 약 4mg 내지 약 6mg의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 1차 층에 약 2mg, 약 4mg, 약 6mg, 약 8mg, 약 10mg, 약 12mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 18mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg 또는 약 50mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 서방성 전달 시스템은 1차 층에 약 6mg의 양으로 존재한다.

[0131] 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 일반적으로 1차 층(예: 즉시 방출 층)에 약 5mg 내지 약 180mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로

로 허용되는 염 또는 에스테르는 1차 층에 약 5mg 내지 약 25mg 또는 약 10mg 내지 약 20mg 범위의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 1차 층에 약 5mg, 약 10mg, 약 11mg, 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg 또는 약 50mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 1차 층에 약 15mg, 약 30mg, 약 90mg, 약 120mg 또는 약 180mg의 양으로 존재한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 1차 층이 서방성 전달 시스템을 포함하는 경우, 1차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비는 약 10:1 내지 약 1:10, 약 9:1 내지 약 1:9, 약 8:1 내지 약 1:8, 약 7:1 내지 약 1:7, 약 6:1 내지 약 1:6, 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2이다. 한 가지 실시형태에서, 1차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비는 약 2:1 내지 약 4:1이다. 일부 실시형태에서, 1차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비는 약 5:1, 약 4.5:1, 약 4:1, 약 3.5:1, 약 3:1, 약 2.5:1, 약 2:1, 약 1.5:1 또는 약 1:1이다. 한 가지 실시형태에서, 1차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비는 약 2.5:1이다. 또 다른 실시형태에서, 1차 층에서 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 대 서방성 전달 시스템의 비는 약 3:1이다.

[0133] 일부 실시형태에서, 다층 제형은 약제학적 봉해제를 추가로 포함한다. 봉해제는 즉시 방출 층으로부터 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 용해 또는 흡수를 촉진시킨다. 약제학적 봉해제의 비제한적 예는 크로스카멜로즈 나트륨, 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 비변형된 전분을 포함한다. 한 가지 실시형태에서, 봉해제는 상기 제형의 1차 층(즉 즉시 방출 층)에 존재한다. 봉해제는 일반적으로 상기 층에 약 1.5mg 내지 약 4.5mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 봉해제는 약 3mg의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 봉해제는 상기 층에 약 2-10중량%의 양으로 존재한다. 한 가지 실시형태에서, 봉해제는 상기 층에 약 5중량%의 양으로 존재한다. 상기 층이 서방성 전달 시스템을 포함하는 경우, 서방성 전달 시스템 대 봉해제의 중량비는 약 5:1 내지 약 1:5 범위이다. 일부 실시형태에서, 서방성 전달 시스템 대 봉해제의 비는 약 1:1 내지 약 3:1 범위이다. 다른 실시형태에서, 서방성 전달 시스템 대 봉해제의 비는 약 2:1 범위이다.

[0134] 일부 실시형태에서, 다층 정제는 먼저 즉시 방출 층을 제조함으로써 제조되고, 지속 방출 층은 별도로 블렌딩한다. 지속 방출 층은 상기 기재된 바와 같이 제조한다. 이어서, 지속 방출 층의 습식 과립을 건조시키고, 적절한 크기로 밀링한다. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 밀링 과립과 혼합한다. 즉시 방출 층은 먼저 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 하나 이상의 희석제(예: 미정질 셀룰로즈)와 혼합하여 제조한다. 이어서, 이러한 혼합물을 임의로 하나 이상의 봉해제와 혼합한다. 이 블렌드를 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 마지막으로, 즉시 방출 층 블렌드 및 지속 방출 층 블렌드를 다층(예: 이층) 정제로 압축한다.

[0135] 본 발명은 유효량, 예를 들면, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 인간 또는 동물에게 투여하여 소양증을 치료하는 방법을 제공한다. 유효량은 소양증 증상을 제거 또는 현저히 감소시키거나 이들 증상을 완화(예를 들면, 날부핀 서방성 제제의 투여 전에 존재하는 증상과 비교하여 가려움증 등의 증상을 감소)시키기에 충분한 양이다. "서방성" 또는 "지속 방출"은, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르가 조절된 속도로 제제로부터 방출되어, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 치료학적으로 유익한 혈액 수준(그러나 독성 수준 미만)이 연장된 기간에 걸쳐 유지되는 것을 의미한다. 또는, "서방성" 또는 "지속 방출"은 목적하는 약리학적 효과가 연장된 기간에 걸쳐 유지되는 것을 의미한다. 본원에 기재된 제제의 임상 시험은 소양증 증상의 완화 기간이 예상된 것보다 길다는 것을 발견한다. 실험적 경구 투여된 날부핀 제형(즉, 즉시 방출 제형)의 반감기는 비교적 짧은, 단지 약 5 내지 7시간인 것으로 보고되어 있다. 더욱이, 공개된 문헌은 즉시 방출 날부핀의 실험 제제에 대한 효과의 지속기간이 단지 약 4시간임을 시사한다. 이들 데이터에 기초하여, 서방성 제제는 대략 6 내지 8 시간 동안 항-소양증 효과의 지속기간을 제공하고, 예를 들면, 매일 2 내지 3회 투여를 가능하게 할 것으로 예상되었다. 그러나, 본원에 기재된 임상 실험에서, 날부핀 서방성 제제는 8시간 이상의 항-소양증 효과를 갖는다. 일부 경우에, 항-소양증 효과의 지속기간은 적어도 약 12시간이고, 따라서 보다 적은 투약 투여의 가능성을 제공한다.

[0136] 특정 이론에 구속되는 것을 바라지 않지만, 항-소양증 효과의 예상된 기간보다 긴 기간은 날부핀의 장간 재순환에 기여한다. 날부핀은 UDP-글루쿠로닐 트랜스퍼라제 등의 효소 시스템과의 효소적 반응을 통해 생체내에서 글루쿠론산 또는 기타 유형의 접합된 대사산물을 형성한다. 장간 재순환은 또한 담즙 중의 친 약물이 담낭으로부

터 장으로 방출되고 재흡수되는 경우에 발생할 가능성이 있다. 형성되는 경우, 접합된 날부편 생성물은 답즙 분비를 통해 위장관으로 수송되고, 이에 의해 약물 접합체가 위장관으로부터 재흡수될 수 있는 날부편을 절단 유리시키는 것으로 생각된다. 서방성 제제는 날부편을 생체내 시스템으로 보다 서서히 방출시키고 보다 많은 약물이 접합되는 것을 가능하게 하여 재순환 및 위장의 후속 재흡수에 이용가능하게 함으로써 항-소양증 효과의 지속기간을 향상시킬 수 있다.

[0137] 특정 실시형태에서, 제제의 특정 성분, 예를 들면, 친수성 화합물(예: 크산탄 겜)의 화학은 당해 성분이 날부편의 용해도에 실질적으로 둔감한 자가-완충제인 것으로 간주되고 pH가 위장관의 길이를 따라 변화하도록 한다. 더욱이 상기 성분들의 화학은 폴리카보필 등의 특정한 공지된 점막-부착성 물질과 유사한 것으로 생각된다. 구강 전달 시스템의 경우, 점막-부착성이 바람직하다. 따라서, 서방성 제제는 위장관에서 뮤신과 완만하게 상호작용하고, 이에 의해 날부편의 일정한 전달 속도가 달성되는 또 다른 방식을 제공한다.

[0138] 상기 언급된 2가지 현상(부력 및 점막-부착성)은 서방성 제제가 위장관의 뮤신 및 유체와 상호작용하고 날부편의 일정한 전달 속도를 제공할 수 있는 메카니즘이다.

[0139] USP 약물 방출 일반 챗터 <711> 용해에 의해 측정하는 경우(이의 전체가 본원에서 참조로서 도입됨), 본 발명의 방법에 사용된 서방성 제제는 일반적으로 1시간 후에 약 15중량% 내지 약 50중량% 날부편의 시험관내 용해, 4시간 후에 약 45중량% 내지 약 80중량% 날부편의 시험관내 용해, 또는 10시간 후에 적어도 약 80중량% 날부편의 시험관내 용해를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 서방성 제제의 시험관내 및 생체내 방출 특성은 하나 이상의 상이한 수분용성 및/또는 수용성 화합물의 혼합물을 사용하여, 상이한 가소제를 사용하여, 서방성 필름의 두께를 변화시켜, 코팅 중의 방출-변형 화합물의 제공을 포함하여 및/또는 코팅을 통한 통로의 제공을 포함시켜 변형된다. 일부 실시형태에서, 용해 속도는 pH 6.8, 37°C 및 15dpm에서 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 측정된다. 일부 실시형태에서, 용해 속도는 37°C 및 15dpm에서 pH 변화(0 내지 1시간 후 pH 1.2, 1시간 후 pH 4.5, 2시간 후 pH 6.8)로 수행된 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 측정된다.

[0140] 일부 실시형태에서, 서방성 제제는 약 6시간 후에 약 50중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 서방성 제제는 약 6시간 후에 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 다른 실시형태에서, 서방성 제제는 약 6시간 내지 약 8시간에서 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 추가의 실시형태에서, 서방성 제제는 약 12시간 후에 약 80중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 다른 실시형태에서, 서방성 제제는 약 12시간 내지 약 24시간에서 약 80중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 다른 실시형태에서, 서방성 제제는 약 8시간 내지 약 12시간에서 약 80중량% 내지 약 100중량%의 시험관내 용해를 갖는다. 다른 실시형태에서, 서방성 제제는 약 1시간 후에 약 15중량% 내지 약 75중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 추가의 실시형태에서, 서방성 제제는 약 1시간 후에 약 50중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 서방성 제제는 약 1시간 후에 약 50중량%의 시험관내 용해 및 약 6시간 내지 약 8시간에서 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 서방성 제제는 약 1시간 후에 약 50중량% 날부편의 시험관내 용해 및 약 12시간 내지 약 24시간에서 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 서방성 제제는 약 1시간 후에 약 50중량% 날부편의 시험관내 용해 및 약 12시간 후에 약 80중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다.

[0141] 정제가 1차 지속 방출 층과 2차 즉시 방출 층을 갖는 다층 제형인 경우, 서방성 제제는 약 1시간 후에 약 25중량% 내지 약 75중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 다층 제형은 약 1시간 후에 약 25중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 다층 제형은 약 1시간 후에 약 50중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 다층 제형은 약 6 내지 8시간 후에 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 다층 제형은 약 8 내지 12시간 후에 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 다층 제형은 약 12 내지 24시간 후에 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다. 일부 실시형태에서, 다층 제형은 약 12시간 후에 약 75중량% 내지 약 100중량% 날부편의 시험관내 용해를 갖는다.

[0142] 정상 또는 손상된(예: 감소된) 신장 기능을 갖는 환자에게 경구 투여되는 경우, 본원에 기재된 서방성 제제는 하기 생체내 특성을 나타낸다: (a) 날부편의 피크 혈장 수준은, 예를 들면, 투여후 요독증성 소양증 또는 신장 장애 없이 대상체에 대해 약 4시간 내지 약 6시간 이내에 발생하거나, 투여 후, 신장 장애 없이 대상체에 대해

약 3 내지 약 5시간 이내에 발생한다; (b) 투여 약 30분으로부터 투여 약 6시간 이내에 날부핀 항-소양증 효과의 개시; (c) 날부핀 항-소양증 효과의 지속기간은 약 2 내지 약 24시간이다; 및 (d) 상대 날부핀 생체이용성은 날부핀의 경구 투여된 수용액과 비교하여 약 0.5, 약 1, 약 1.5 또는 약 0.5 내지 약 1.5이다. 항-소양증 효과의 개시 시간은 투여 및 소양증 증상의 중증도에 적어도 의존할 수 있다. 일부 실시형태에서, 날부핀 항-소양증 효과의 지속기간은 적어도 약 8시간이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 항-소양증 효과의 지속기간은 적어도 약 9시간이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 항-소양증 효과의 지속기간은 적어도 약 10시간이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 항-소양증 효과의 지속기간은 적어도 약 11시간이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 항-소양증 효과의 지속기간은 적어도 약 12시간이다. 일부 실시형태에서, 날부핀 항-소양증 효과의 지속기간은 약 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 15시간 또는 18시간이다. 일부 실시형태에서, 상대적 날부핀 생체이용성은 날부핀의 경구 투여된 수용액과 비교하여 약 0.94이다. 일부 실시형태에서, 상대적 날부핀 생체이용성은 날부핀의 경구 투여된 수용액과 비교하여 약 1.35이다.

[0143] 일부 실시형태에서, 서방성 날부핀 제제는 날부핀 또는 제제는 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 경구 단위 제형을 제공한다. 경구 제형은 적어도 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간 또는 약 24시간에 걸쳐 항-소양증 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, 경구 제형은 약 6 내지 18시간, 약 8 내지 16시간, 약 8 내지 12시간, 약 8 내지 약 24시간, 약 12 내지 약 24시간, 약 18 내지 약 24시간 또는 약 8 내지 10시간에 걸쳐 항-소양증 효과를 제공한다. 경구 제형은 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간 또는 약 24시간에 걸쳐 항-소양증 효과를 제공한다.

[0144] 일부 실시형태에서, 경구 제형은 항-소양증 효과 뿐만 아니라 사이클 효과를 제공하고, 예를 들면, 가려움 감각은 특정한 치료 기간 후에 복귀하지 않는다.

[0145] 일부 실시형태에서, 경구 제형은 하나 이상의 피크, 이어서 플라토 영역을 특징으로 하는 날부핀의 혈장 수준을 제공한다. 플라토 영역은 날부핀의 비교적 일정한 혈장 수준을 갖는 것을 특징으로 한다(예를 들면, 날부핀의 혈장 수준은 시점마다 일정하게 증가 또는 감소하지 않는다). 일부 실시형태에서, 플라토 영역은 날부핀의 일정한 평균 혈장 수준을 갖는 것을 특징으로 한다. 플라토 영역은, 날부핀의 혈장 수준이 일반적으로 하나의 시점에서 후속 시점까지 감소하는 플라토 영역 이후의 영역과 대비된다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역은 적어도 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간 또는 약 12시간의 지속기간을 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역은 적어도 약 1시간 내지 약 12시간, 약 2시간 내지 약 10시간, 약 2시간 내지 약 8시간, 약 2시간 내지 약 7시간 또는 약 4시간 내지 약 10시간, 약 4시간 내지 약 8시간, 또는 약 4시간 내지 약 6시간의 지속기간을 갖는다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역의 각 시점에서 날부핀의 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 75% 내지 약 125% 범위이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역의 각 시점에서 날부핀의 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 80% 내지 약 120% 범위이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역의 각 시점에서 날부핀의 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 85% 내지 약 115% 범위이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역의 각 시점에서 날부핀의 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 90% 내지 약 110% 범위이다.

[0146] 일부 실시형태에서, 플라토 영역 동안 관찰된 날부핀의 최저 혈장 수준은 플라토 영역의 모든 시점에 대해 평균 혈장 수준의 약 25% 이하이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역 동안 관찰된 날부핀의 최저 혈장 수준은 플라토 영역의 평균 혈장 수준의 약 20% 이하이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역 동안 관찰된 날부핀의 최저 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 15% 이하이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역 동안 관찰된 날부핀의 최저 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 75% 내지 약 100% 범위이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역 동안 관찰된 최저 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 80% 내지 약 100% 범위이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역 동안 관찰된 날부핀의 최저 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 85% 내지 약 100% 범위이다. 일부 실시형태에서, 플라토 영역 동안 관찰된 날부핀의 최저 혈장 수준은 플라토 영역에서 평균 혈장 수준의 약 80% 내지 약 95% 범위이다.

[0148] **비용-요별**

[0149] 조성물은 본원에 기재된 방법에서 단일 활성 약제학적 성분 또는 단일 활성 항-소양증 성분으로 투여될 수

있고, 다른 실시형태에서 이들은 또한 소양증에 대한 치료학적으로 효과적이고/이거나 항-소양증 성분의 효과를 보완하는 것으로 공지된 하나 이상의 성분과 조합하여 사용될 수 있다.

[0150] 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 항-소양제와 함께 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-소양제, 예를 들면, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르와 조합된 추가의 화합물은 항히스타민제, 항-염증성 코르티코스테로이드, 국소 항-감염 및 항진균제, 항균제 및 항바이러스제, 세포독성제 및 반-자극물/진통제를 포함한다. 다른 진양제는 항-우울제, 비타민 D, 카파 효능제, 콜 타르 유도체 및 소랄렌 등의 자극물, 온단세트론 등의 5-HT3 길항제, 시메티딘 등의 H2 길항제, 세티리진 등의 H1 수용체 길항제, 타크로리무스 등의 면역조절제, 사이클로스포린 A 등의 면역억제제, μ -길항제, 캡사이신, 카나비노이드, 아마존 정글에서 발견된 다양한 크로톤 종으로부터의 라텍스 추출물(예: zangrado^R), 또는 Nk1 길항제 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 2차 항-소양제와 조합하여 투여되지 않고, 예를 들면, 공-제형화되거나 별도로 투여된다.

[0152] **투약**

[0153] 본 발명의 방법에 사용된 제제는, 당해 제제가 소양증의 치료를 위한 날부핀의 치료학적 유효 혈장 수준을 제공하도록 조절된 방출 제제 중에 날부핀을 도입할 수 있다. 투약 섭생은 1일 1회 기준, 1일 2회 기준, 1일 3회 기준 또는 1일 4회 기준으로 제제의 투여를 위해 선택될 수 있다. 투약의 빈도는 소양증 증상의 효과적 완화를 제공하는 날부핀의 표적 혈장 농도를 제공하도록 선택할 수 있다.

[0154] 일부 실시형태에서, 단일 용량 또는 2, 3 또는 4회 용량의 합계로서 날부핀의 총 1일 용량은 1일 약 15mg 내지 1일 약 480mg(예: 1일 약 15mg, 1일 약 20mg, 1일 약 25mg, 1일 약 30mg, 1일 약 35mg, 1일 약 40mg, 1일 약 45mg, 1일 약 50mg, 1일 약 55mg, 1일 약 60mg, 1일 약 65mg, 1일 약 70mg, 1일 약 75mg, 1일 약 80mg, 1일 약 85mg, 1일 약 90mg, 1일 약 95mg, 1일 약 100mg, 1일 약 105mg, 1일 약 110mg, 1일 약 115mg, 1일 약 120mg, 1일 약 125mg, 1일 약 130mg, 1일 약 135mg, 1일 약 140mg, 1일 약 145mg, 1일 약 150mg, 1일 약 155mg, 1일 약 160mg, 1일 약 165mg, 1일 약 170mg, 1일 약 175mg, 1일 약 180mg, 1일 약 185mg, 1일 약 190mg, 1일 약 195mg, 1일 약 200mg, 1일 약 205mg, 1일 약 210mg, 1일 약 215mg, 1일 약 220mg, 1일 약 225mg, 1일 약 230mg, 1일 약 235mg, 1일 약 240mg, 1일 약 245mg, 1일 약 250mg, 1일 약 255mg, 1일 약 260mg, 1일 약 265mg, 1일 약 270mg, 1일 약 275mg, 1일 약 280mg, 1일 약 285mg, 1일 약 290mg, 1일 약 295mg, 1일 약 300mg, 1일 약 305mg, 1일 약 310mg, 1일 약 315mg, 1일 약 320mg, 1일 약 325mg, 1일 약 330mg, 1일 약 335mg, 1일 약 340mg, 1일 약 345mg, 1일 약 350mg, 1일 약 355mg, 1일 약 360mg, 약 380mg, 약 400mg, 약 420mg, 약 440mg, 약 460mg, 1일 약 480mg 또는 다른 임의의 수치 또는 그 중의 수치 범위)를 포함한다.

[0155] 한 가지 실시형태에서, 단일 용량으로서 또는 2, 3 또는 4개 용량의 합계로서 날부핀의 전체 1일 용량은 15mg, 30mg, 60mg, 120mg, 240mg, 360mg 또는 480mg이다. 예를 들면, 단일 용량으로서 또는 2개 용량의 합계로서 날부핀의 전체 1일 용량은 요독증성 소양증의 경우에 120mg 또는 240mg이다. 또 다른 예에서, 단일 용량으로서 또는 2개 용량의 합계로서 날부핀의 전체 1일 용량은 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체의 치료를 위해 180mg 또는 360mg이다.

[0156] 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 최대 전체 1일 용량은 1일 1회 투여되는 약 75mg 내지 약 180mg, 예를 들면, 이들 사이의 모든 수치 또는 범위를 포함하여, 1일 일회 투여되는 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg 또는 약 180mg이다.

[0157] 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 최대 전체 1일 용량은 1일 1회 투여되는 약 90mg 내지 약 360mg, 예를 들면, 이들 사이의 모든 수치 또는 범위를 포함하여, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 60mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 약 360mg 이내이다.

[0158] 일부 다른 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 최대 전체 1일 용량은

신장 장애의 존재 또는 신장 장애의 부재하에 대상체를 위해 약 480mg이다.

- [0159] 일부 실시형태에서, 투여 섭생은 조절된 방출 제제의 1일 2회 용량이고, 조절된 방출 제제 중의 날부핀의 양은 약 15mg 내지 약 180mg(예를 들면, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)이다. 1일 2회 투여 섭생은 1일 약 15mg 내지 1일 약 360mg(예를 들면, 1일 약 15mg, 1일 약 20mg, 1일 약 25mg, 1일 약 30mg, 1일 약 35mg, 1일 약 40mg, 1일 약 45mg, 1일 약 50mg, 1일 약 55mg, 1일 약 60mg, 1일 약 65mg, 1일 약 70mg, 1일 약 75mg, 1일 약 80mg, 1일 약 85mg, 1일 약 90mg, 1일 약 95mg, 1일 약 100mg, 1일 약 105mg, 1일 약 110mg, 1일 약 115mg, 1일 약 120mg, 1일 약 125mg, 1일 약 130mg, 1일 약 135mg, 1일 약 140mg, 1일 약 145mg, 1일 약 150mg, 1일 약 155mg, 1일 약 160mg, 1일 약 165mg, 1일 약 170mg, 1일 약 175mg, 1일 약 180mg, 1일 약 185mg, 1일 약 190mg, 1일 약 195mg, 1일 약 200mg, 1일 약 205mg, 1일 약 210mg, 1일 약 215mg, 1일 약 220mg, 1일 약 225mg, 1일 약 230mg, 1일 약 235mg, 1일 약 240mg, 1일 약 245mg, 1일 약 250mg, 1일 약 255mg, 1일 약 260mg, 1일 약 265mg, 1일 약 270mg, 1일 약 275mg, 1일 약 280mg, 1일 약 285mg, 1일 약 290mg, 1일 약 295mg, 1일 약 300mg, 1일 약 305mg, 1일 약 310mg, 1일 약 315mg, 1일 약 320mg, 1일 약 325mg, 1일 약 330mg, 1일 약 335mg, 1일 약 340mg, 1일 약 345mg, 1일 약 350mg, 1일 약 355mg, 1일 약 360mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)의 2회 투여에 걸친 전체 1일 용량을 포함한다.
- [0160] 일부 실시형태에서, 1일 2회 투여 섭생은 약 60mg 내지 약 120mg, 내지 약 240mg, 내지 약 360mg 또는 내지 약 480mg의 2회 투여에 걸쳐 전체 1일 용량을 포함할 수 있다.
- [0161] 일부 실시형태에서, 1일 2회 투여 섭생은 임의의 신장 장애를 갖는 대상체에 대해 약 120mg 내지 240mg 또는 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체에 대해 약 180mg 내지 약 360mg의 2회 투여에 걸쳐 전체 1일 용량을 포함할 수 있다.
- [0162] 일부 실시형태에서, 투여 섭생은 조절된 방출 제제의 1일 3회 용량이고, 조절된 방출 제제 중의 날부핀의 양은 약 15mg 내지 약 180mg(예를 들면, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)이다. 1일 3회 용량 섭생은 1일 약 15mg 내지 1일 약 360mg(예를 들면, 1일 약 15mg, 1일 약 20mg, 1일 약 25mg, 1일 약 30mg, 1일 약 35mg, 1일 약 40mg, 1일 약 45mg, 1일 약 50mg, 1일 약 55mg, 1일 약 60mg, 1일 약 65mg, 1일 약 70mg, 1일 약 75mg, 1일 약 80mg, 1일 약 85mg, 1일 약 90mg, 1일 약 95mg, 1일 약 100mg, 1일 약 105mg, 1일 약 110mg, 1일 약 115mg, 1일 약 120mg, 1일 약 125mg, 1일 약 130mg, 1일 약 135mg, 1일 약 140mg, 1일 약 145mg, 1일 약 150mg, 1일 약 155mg, 1일 약 160mg, 1일 약 165mg, 1일 약 170mg, 1일 약 175mg, 1일 약 180mg, 1일 약 185mg, 1일 약 190mg, 1일 약 195mg, 1일 약 200mg, 1일 약 205mg, 1일 약 210mg, 1일 약 215mg, 1일 약 220mg, 1일 약 225mg, 1일 약 230mg, 1일 약 235mg, 1일 약 240mg, 1일 약 245mg, 1일 약 250mg, 1일 약 255mg, 1일 약 260mg, 1일 약 265mg, 1일 약 270mg, 1일 약 275mg, 1일 약 280mg, 1일 약 285mg, 1일 약 290mg, 1일 약 295mg, 1일 약 300mg, 1일 약 305mg, 1일 약 310mg, 1일 약 315mg, 1일 약 320mg, 1일 약 325mg, 1일 약 330mg, 1일 약 335mg, 1일 약 340mg, 1일 약 345mg, 1일 약 350mg, 1일 약 355mg, 1일 약 360mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)의 3회 투여에 걸쳐 전체 1일 용량을 포함할 수 있다.
- [0163] 일부 실시형태에서, 투여 섭생은 1일 1회 용량이고, 제제 중의 날부핀의 양은 약 15mg 내지 약 180mg(예: 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)이다.
- [0164] 일부 실시형태에서, 투여 섭생과 관계 없이, 조절된 방출 제제는 약 15mg, 약 30mg, 약 60mg, 약 90mg, 약 120mg 또는 약 180mg의 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다.
- [0165] 일부 실시형태에서, 날부핀의 1일 용량은 1일 1회 용량, 1일 2회 용량 또는 1일 3회 용량으로 상기 기재된 바와

같이 선택될 수 있고, 환자가 소양증 상태에서부터 충분한 완화를 경험할 때까지 상향으로 적정할 수 있다. 용량의 적정은 1일 1회 용량, 1일 2회 용량 또는 1일 3회 용량으로 기준선 1일 용량의 투여를 포함할 수 있고, 이어서 기준선 1차 1일 용량의 효능 및/또는 부작용 중증도를 측정하기 위해 기준선 1일 용량 수치에서 관찰 기간 후, 의대상체가 적절한 증상 완화를 경험하지 않는 경우, 1차 1일 용량을 증가시킨다. 1일 용량을 증가시키기 전에 기준선 1일 용량에서 관찰 기간은 약 1일 내지 약 21일(예: 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일)일 수 있다. 1일 용량은 약 5mg 내지 약 180mg(예를 들면, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위) 범위의 증분으로 적정할 수 있다. 1일 용량은 하나 이상의 단계로 적정할 수 있다. 1일 용량은 단일 1일 용량 또는 1일 2회 투여 섭생의 각 용량을 증가시켜 적정할 수 있다. 투여량은 단계적이고, 다중 적정 단계인 경우에는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들면, 1일 2회 또는 1일 3회 투여 섭생의 용량은 하향으로 적정할 수 있고, 상응하는 2차 용량(예: 1일 2회 섭생) 또는 상응하는 2차 및 3차 용량(예: 1일 2회 섭생)은 독립적으로 일정하거나 증가된 상태로 유지시켜, 치료학적 효능을 유지시키면서 1일당 전체 용량 수를 감소시킬 수 있다.

[0166] 일부 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 15mg 내지 약 30mg으로 1일 1회 투여되고, 이어서 약 2 내지 3일 동안 용량당 약 30mg으로 1일 2회 투여되고, 이어서 용량당 약 60mg 또는 120mg으로 1일 2회로 증가시킨다. 일부 다른 실시형태에서, 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는, 예를 들면, 임의의 신장 장애가 없는 대상체를 위해 약 15 내지 30mg으로 1일 1회 투여되고, 이어서 약 2 내지 3일 동안 용량당 약 30mg으로 1일 2회 투여되고, 이어서 용량당 약 90mg 또는 180mg으로 1일 2회로 증가시킨다.

[0167] 날부핀 HCl 용액이 식품과 함께 투여되는 경우, AUC는 상재적으로 변화하지 않지만, C_{max} 값은 공복 상태보다 섭식 상태에서 약 1.5배 더 높다. 정제 투여후의 노출(AUC)은 공복 상태하에 94%의 상대 생체이용성을 갖는 용액의 것에 필적한다. 한편, 서방출 날부핀 제제에 있어서, C_{max} 는 평활하고, T_{max} 는 날부핀 HCl 용액과 비교하여 섭식 및 공복 상태 둘 다에서 연장된다. 수용액의 경우 투여 후, 날부핀은 공복 상태하의 연구에 걸쳐 0.5 내지 1시간의 중앙 T_{max} 및 6.87 내지 6.99시간 범위의 평균 혈장 반감기($T_{1/2}$)로 용이하게 흡수된다.

[0168] 일부 실시형태에서, 투여 빈도 및 투여당 용량은, 1일 1회 기준으로 투여되는 경우, 소양증의 치료를 위해 날부핀의 치료학적 유효 혈장 수준을 제공하도록 선택된다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 1.0 내지 약 120ng/ml의 평균 C_{max} , 예를 들면, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.2, 약 2.4, 약 2.6, 약 2.8, 약 3.0, 약 3.2, 약 3.4, 약 3.6, 약 3.8, 약 4.0, 약 4.2, 약 4.4, 약 4.6, 약 4.8, 약 5.0, 약 5.2, 약 5.4, 약 5.6, 약 5.8, 약 6.0, 약 6.2, 약 6.4, 약 6.6, 약 6.8, 약 7.0, 약 7.2, 약 7.4, 약 7.6, 약 7.8, 약 8.0, 약 8.2, 약 8.4, 약 8.6, 약 8.8, 약 9.0, 약 9.2, 약 9.4, 약 9.6, 약 9.8, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 약 30, 약 31, 약 32, 약 33, 약 34, 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 약 45, 약 46, 약 47, 약 48, 약 49, 약 50, 약 51, 약 52, 약 53, 약 54, 약 55, 약 56, 약 57, 약 58, 약 59, 약 60, 약 61, 약 62, 약 63, 약 64, 약 65, 약 66, 약 67, 약 68, 약 69, 약 70, 약 71, 약 72, 약 73, 약 74, 약 75, 약 76, 약 77, 약 78, 약 79, 약 80, 약 81, 약 82, 약 83, 약 84, 약 85, 약 86, 약 87, 약 88, 약 89, 약 90, 약 91, 약 92, 약 93, 약 94, 약 95, 약 96, 약 97, 약 98, 약 99, 약 100, 약 101, 약 102, 약 1 to 3, 약 104, 약 105, 약 16, 약 107, 약 108, 약 109, 약 110, 약 111, 약 112, 약 113, 약 114, 약 115, 약 116, 약 117, 약 118, 약 119, 약 120ng/ml 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위의 평균 C_{max} 를 제공한다.

[0169] 한 가지 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 1.9ng/ml 내지 약 102ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 30ng/ml 내지 약 60ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 2ng/ml 내지 약 15ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 5ng/ml 내지 약 10ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약

10ng/ml 내지 약 20ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 20ng/ml 내지 약 30ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 30ng/ml 내지 약 50ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 50ng/ml 내지 약 60ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다.

[0170] 한 가지 실시형태에서, 조절된 방출 제제는, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 5ng/ml 내지 약 85ng/ml의 평균 C_{max} 또는, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 약 5ng/ml 내지 약 45ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다. 예를 들면, 조절된 방출 제제는, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 24ng/ml 내지 약 71ng/ml의 평균 C_{max} 또는, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 13ng/ml 내지 약 28ng/ml의 평균 C_{max} 를 제공한다.

[0171] 다른 실시형태에서, 본 발명의 제제는 약 0.088(ng/mL)/mg 내지 약 0.245(ng/mL)/mg(예를 들면, 약 0.08(ng/mL)/mg, 약 0.09(ng/mL)/mg, 약 0.1(ng/mL)/mg, 약 0.11(ng/mL)/mg, 약 0.12(ng/mL)/mg, 약 0.13(ng/mL)/mg, 약 0.14(ng/mL)/mg, 약 0.15(ng/mL)/mg, 약 0.16(ng/mL)/mg, 약 0.17(ng/mL)/mg, 약 0.18(ng/mL)/mg, 약 0.19(ng/mL)/mg, 약 0.20(ng/mL)/mg, 약 0.21(ng/mL)/mg, 약 0.22(ng/mL)/mg, 약 0.23(ng/mL)/mg, 약 0.24(ng/mL)/mg 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)의 평균 C_{max} 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 제제는 약 0.15(ng/mL)/mg 내지 약 0.35(ng/mL)/mg의 평균 C_{max} 를 제공한다. 예를 들면, 본 발명에 따라, 서방성 제제는 약 0.2(ng/mL)/mg 내지 약 0.3(ng/mL)/mg의 평균 C_{max} 를 가질 수 있다.

[0172] 한 가지 실시형태에서, 본 발명의 제제는, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 0.2(ng/mL)/mg 내지 약 0.6(ng/mL)/mg의 평균 C_{max} 또는, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 약 0.15(ng/mL)/mg 내지 약 0.25(ng/mL)/mg의 평균 C_{max} 를 제공한다. 예를 들면, 본 발명의 제제는, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 0.4(ng/mL)/mg 내지 약 0.6(ng/mL)/mg의 평균 C_{max} 또는, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 약 0.2(ng/mL)/mg 내지 약 0.3(ng/mL)/mg의 평균 C_{max} 를 제공한다.

[0173] 일부 실시형태에서, 투여 빈도 및 투여당 용량은 약 1ng/ml 내지 약 20ng/ml(예를 들면, 약 1ng/ml, 약 2ng/ml, 약 3ng/ml, 약 4ng/ml, 약 5ng/ml, 약 6ng/ml, 약 7ng/ml, 약 8ng/ml, 약 9ng/ml, 약 10ng/ml, 약 11ng/ml, 약 12ng/ml, 약 13ng/ml, 약 14ng/ml, 약 15ng/ml, 약 16ng/ml, 약 17ng/ml, 약 18ng/ml, 약 19ng/ml, 약 20ng/ml, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)의 평균 C_{min} 을 제공하도록 선택된다. 특정 실시형태에서, 투여 빈도 및 투여당 용량은 약 2ng/ml 내지 약 15ng/ml의 평균 C_{min} 을 제공하도록 선택된다. 다른 실시형태에서, 투여 빈도 및 투여당 용량은 약 5ng/ml 내지 약 10ng/ml, 10ng/ml 내지 약 20ng/ml, 20ng/ml 내지 약 30ng/ml, 30ng/ml 내지 약 40ng/ml, 40ng/ml 내지 약 50ng/ml 또는 50ng/ml 내지 약 60ng/ml의 평균 C_{min} 을 제공하도록 선택된다.

[0174] 한 가지 실시형태에서, 투여 빈도 및 투여당 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 2ng/ml 내지 약 45ng/ml의 평균 C_{min} 또는 임의로, 예를 들면, 임의의 신장 장애 또는 프리 AM 용량을 갖지 않는 대상체를 위해 프리 AM 용량 또는 약 0.5ng/ml 내지 약 25ng/ml의 평균 C_{min} 을 제공하도록 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 투여 빈도 및 투여당 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 5ng/ml 내지 약 60ng/ml의 평균 C_{min} 또는 임의로, 예를 들면, 임의의 신장 장애 및 임의로 프리 PM 용량을 갖지 않는 대상체를 위해 프리 PM 용량 또는 약 2ng/ml 내지 약 20ng/ml의 평균 C_{min} 을 제공하도록 선택된다.

[0175] 특정한 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은 약 30ng · hr/mL 내지 약 950ng · hr/mL, 예를 들면, 약 30, 약 31, 약 32, 약 33, 약 34, 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 70, 75 약 80, 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 약 200, 약 205, 약 210, 약 215, 약 220, 약 225, 약 to 30, 약 235, 약 240, 약 245, 약 250 약 255, 약 260, 약 265, 약 270, 약 275, 약 280, 약 285, 약 290, 약 295, 약 300, 약 305, 약 310, 약 315, 약 320, 약 325,

약 330, 약 335, 약 340, 약 345, 약 350, 약 355, 약 360, 약 365, 약 370, 약 375, 약 380, 약 385, 약 390, 약 395, 약 400, 약 405, 약 410, 약 415, 약 420, 약 425, 약 430, 약 435, 약 440, 약 445, 약 450, 약 455, 약 460, 약 465, 약 470, 약 475, 약 480, 약 485, 약 490, 약 495, 약 500, 약 505, 약 510, 약 515, 약 520, 약 525, 약 530, 약 535, 약 540, 약 545, 약 550, 약 555, 약 560, 약 565, 약 570, 약 575, 약 580, 약 585, 약 590, 약 595, 약 600, 약 605, 약 610, 약 615, 약 620, 약 625, 약 630, 약 635, 약 640, 약 645, 약 650, 약 655, 약 660, 약 665, 약 670, 약 675, 약 680, 약 685, 약 690, 약 695, 약 700, 약 705, 약 710, 약 715, 약 720, 약 725, 약 730, 약 735, 약 740, 약 745, 약 750, 약 755, 약 760, 약 765, 약 770, 약 775, 약 780, 약 785, 약 790, 약 795, 약 800, 약 805, 약 810, 약 815, 약 820, 약 825, 약 830, 약 835, 약 840, 약 845, 약 850, 약 855, 약 860, 약 865, 약 870, 약 875, 약 880, 약 885, 약 890, 약 895, 약 900, 약 905, 약 910, 약 915, 약 920, 약 925, 약 930, 약 935, 약 940, 약 945, 약 950ng · hr/mL, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다.

[0176] 한 가지 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은 약 37ng · hr/mL 내지 약 910ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 200ng · hr/mL 내지 약 500ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 70ng · hr/mL 내지 약 210ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 50ng · hr/mL 내지 약 800ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 60ng · hr/mL 내지 약 720ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제는 약 60ng · hr/mL 내지 약 80ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다.

[0177] 일부 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위한 약 142ng · hr/mL 내지 약 2640ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞) 또는, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 약 49ng · hr/mL 내지 약 600ng · hr/mL의 날부편 AUC_(0-∞)를 제공한다.

[0179] *다른 실시형태에서, 본 발명의 제제는 약 1.392(ng*hr/ml)/mg 내지 약 3.43(ng*hr/ml)/mg(예를 들면, 약 1.4(ng*hr/ml), 약 1.5(ng*hr/ml), 약 1.6(ng*hr/ml), 약 1.7(ng*hr/ml), 약 1.8(ng*hr/ml), 약 1.9(ng*hr/ml), 약 2.0(ng*hr/ml), 약 2.1(ng*hr/ml), 약 2.2(ng*hr/ml), 약 2.3(ng*hr/ml), 약 2.4(ng*hr/ml), 약 2.5(ng*hr/ml), 약 2.6(ng*hr/ml), 약 2.7(ng*hr/ml), 약 2.8(ng*hr/ml), 약 2.9(ng*hr/ml), 약 3.0(ng*hr/ml), 약 3.1(ng*hr/ml), 약 3.2(ng*hr/ml), 약 3.3(ng*hr/ml), 약 3.4(ng*hr/ml) 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위의) 날부편 AUC_(0-inf)를 제공한다.

[0180] 일부 실시형태에서, 본 발명의 제제는 약 20(ng*hr/ml)/mg 내지 약 500(ng*hr/ml)/mg의 날부편 AUC_(0-inf)를 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 제제는 약 30(ng*hr/ml)/mg 내지 약 450(ng*hr/ml)/mg의 날부편 AUC_(0-inf)를 제공한다. 일부 다른 실시형태에서, 본 발명의 제제는 약 30(ng*hr/ml)/mg 내지 약 150(ng*hr/ml)/mg의 날부편 AUC_(0-inf)를 제공한다.

[0181] 일부 기타 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 약 40ng · hr/mL 내지 약 800ng · hr/mL(50ng · hr/mL, 60ng · hr/mL, 70ng · hr/mL, 80ng · hr/mL, 90ng · hr/mL, 100ng · hr/mL, 120ng · hr/mL, 140ng · hr/mL, 160ng · hr/mL, 180ng · hr/mL, 200ng · hr/mL, 300ng · hr/mL, 400ng · hr/mL, 500ng · hr/mL, 600ng · hr/mL, 700ng · hr/mL, 750ng · hr/mL 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위의) 날부편 AUC_(0-inf) 또는, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 약 30ng · hr/mL 내지 약 360ng · hr/mL(40ng · hr/mL, 50ng · hr/mL, 60ng · hr/mL, 70ng · hr/mL, 80ng · hr/mL, 90ng · hr/mL, 100ng · hr/mL, 120ng · hr/mL, 140ng · hr/mL, 160ng · hr/mL, 180ng · hr/mL, 200ng · hr/mL, 220ng · hr/mL, 240ng · hr/mL, 260ng · hr/mL, 280ng · hr/mL, 300ng · hr/mL, 320ng · hr/mL, 360ng · hr/mL 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위의) 날부편 AUC_(0-inf)를 제공한다.

[0182] 일부 기타 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 30mg BID에서 약 1.5ng/ml의 평균 C_{max} 및 약 20hr · ng/mL의 AUC_(0-inf)를 제공한다. 일

부 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 120mg BID에서 약 120ng/ml의 평균 C_{max} 및 약 2000hr · ng/mL의 $AUC_{(0-inf)}$ 를 제공한다.

일부 기타 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 180mg BID에서 약 195ng/ml의 평균 C_{max} 및 약 4100hr · ng/mL의 $AUC_{(0-inf)}$ 를 제공한다.

일부 다른 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 240mg BID에서 약 60ng/ml의 평균 C_{max} 및 약 1600hr · ng/mL의 $AUC_{(0-inf)}$ 를 제공한다.

[0184] *일부 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 30mg BID에서 약 1.5ng/ml의 평균 C_{max} 및 약 20hr · ng/mL의 $AUC_{(0-inf)}$ 를 제공한다. 일부 기타 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 60mg BID에서 약 22ng/ml의 평균 C_{max} 및 약 300hr · ng/mL의 $AUC_{(0-inf)}$ 를 제공한다. 일부 실시형태에서, 조절된 방출 제제의 투여 빈도 및 용량은, 예를 들면, 임의의 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 180mg BID에서 약 60ng/ml의 평균 C_{max} 및 약 700hr · ng/mL의 $AUC_{(0-inf)}$ 를 제공한다.

[0185] 특정 실시형태에서, 본 발명의 방법은 소양증의 회기적 완화를 제공하기 위해 날부핀을 포함하는 구조 용량을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 구조 용량을 날부핀을 약 1mg 내지 약 60mg(예: 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)의 양으로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 구조 용량은 약 3mg 내지 약 30mg의 날부핀을 포함한다. 다른 실시형태에서, 구조 용량은 약 3mg 내지 약 45mg의 날부핀을 포함한다. 구조 용량은 비경구에 의해, 즉시 방출 제형으로 경구에 의해, 또는 구강, 설하, 비강내 또는 직장 제형으로서 투여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 구조 용량은 정제, 캡슐제, 용액제, 로젠지제 또는 좌제이다. 다른 실시형태에서, 구조 용량은 즉시 방출 층에 구조 날부핀 용량을 포함하는 이중 정제에 의해 투여될 수 있고, 상기 정제는 서방성 층에 날부핀 용량을 추가로 포함한다.

[0186] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 2회의 1일 용량 섭생을 사용하고, 1차 1일 용량은 2차 1일 용량보다 작다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 2차 1일 용량은 1차 1일 용량보다 큰 약 5mg 내지 약 180mg 초과(예를 들면, 약 5mg 초과, 약 10mg 초과, 약 15mg 초과, 약 20mg 초과, 약 25mg 초과, 약 30mg 초과, 약 35mg 초과, 약 40mg 초과, 약 45mg 초과, 약 50mg 초과, 약 55mg 초과, 약 60mg 초과, 약 65mg 초과, 약 70mg 초과, 약 75mg 초과, 약 80mg 초과, 약 85mg 초과, 약 90mg 초과, 약 95mg 초과, 약 100mg 초과, 약 105mg 초과, 약 110mg 초과, 약 115mg 초과, 약 120mg 초과, 약 125mg 초과, 약 130mg 초과, 약 135mg 초과, 약 140mg 초과, 약 145mg 초과, 약 150mg 초과, 약 155mg 초과, 약 160mg 초과, 약 165mg 초과, 약 170mg 초과, 약 175mg 초과, 약 180mg 초과, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)이다.

[0187] 일부 실시형태에서, 날부핀의 2차 1일 용량은 상기 기재된 바와 같이 선택할 수 있고, 이어서 환자가 소양증 상태로부터 충분한 완화를 경험할 때까지 상향으로 적정할 수 있다. 용량의 적정은 기준선 2차 1일 용량을 투여할 수 있고, 이어서 기준선 2차 1일 용량의 효능 및/또는 부작용 중증도를 측정하기 위해 기준선 2차 1일 용량 값에서 관찰 기간 후, 대상체가 적절한 증상 완화를 경험하지 않는 경우에 2차 1일 용량을 증가시켜 투여할 수 있다. 2차 1일 용량의 증가 전에 기준선 2차 1일 용량에서 관찰 기간은 약 1일 내지 약 21일(예: 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일)일 수 있다. 2차 1일 용량은 약 5mg 내지 약 180mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위) 범위의 증분으로 적정할 수 있다. 2차 1일 용량은 하나 이상의 단계로 적정할 수 있다. 투여량은 단계적이고, 복수의 적정 단계인 경우에는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0188] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 1일 2회의 투여 섭생을 사용하고, 1차 1일 용량은 2차 1일 용량보다 크다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 1차 1일 용량은 2차 1일 용량보다 약 5mg 내지 약 180mg 초과(예: 약 5mg 초과, 약 10mg 초과, 약 15mg 초과, 약 20mg 초과, 약 25mg 초과, 약 30mg 초과, 약 35mg 초과, 약 40mg 초과, 약 45mg 초과, 약 50mg 초과, 약 55mg 초과, 약 60mg 초과, 약 65mg 초과, 약 70mg 초과, 약 75mg 초과,

약 80mg 초과, 약 85mg 초과, 약 90mg 초과, 약 95mg 초과, 약 100mg 초과, 약 105mg 초과, 약 110mg 초과, 약 115mg 초과, 약 120mg 초과, 약 125mg 초과, 약 130mg 초과, 약 135mg 초과, 약 140mg 초과, 약 145mg 초과, 약 150mg 초과, 약 155mg 초과, 약 160mg 초과, 약 165mg 초과, 약 170mg 초과, 약 175mg 초과, 약 180mg 초과, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)이다.

- [0189] 일부 실시형태에서, 날부핀의 1차 1일 용량은 상기 기재된 바와 같이 선택될 수 있고, 이어서 환자가 소양증 상태로부터 충분한 완화를 경험할 때까지 상향으로 적정할 수 있다. 용량의 적정은 기준선 1차 1일 용량의 투여를 포함할 수 있고, 이어서 기준선 1차 1일 용량의 효능 및/또는 부작용 중증도를 측정하기 위해 1차 기준선 1차 1일 용량 값에서 관찰 기간 후, 대상체가 적절한 증상 완화를 경험하지 않는 경우에 1차 1일 용량을 증가시킬 수 있다. 1차 1일 용량의 증가 전에 기준선 1차 1일 용량에서 관찰 기간은 약 1일 내지 약 21일(예: 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일)일 수 있다. 1차 1일 용량은 약 5mg 내지 약 180mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.
- [0190] 적정 용량은 약 5mg 내지 약 180mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위) 범위의 증분일 수 있다. 1차 1일 용량은 하나 이상의 단계로 적정할 수 있다. 단계적 투여량은, 복수의 적정 단계인 경우, 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0191] 따라서, 기준선 용량 및 하나 이상의 적정 용량을 포함하여 적정 용량으로 1일 1회 투여 섭생에서 전체 1일 용량은 약 5mg 내지 약 180mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.
- [0192] 한 가지 실시형태에서, 초기 용량은 1일 또는 2일 동안 1일 1회 약 15mg 내지 약 30mg, 이어서 2일 내지 3일 동안 1일 2회 약 30mg이고, 이어서, 예를 들면, 요독증성 소양증 또는 신장 장애를 갖는 대상체를 위해 1일 2회 약 60mg 또는 120mg으로 증가시키거나, 예를 들면, 신장 장애를 갖지 않는 대상체를 위해 1일 2회 약 90mg 또는 180mg으로 증가시킨다.
- [0193] 한 가지 실시형태에서, 본 발명의 방법은, (a) 약 15mg, 30mg 또는 60mg 날부핀을 함유하는 조절된 방출 제제 중의 날부핀의 초기 투여 섭생을 1일 1회 또는 1일 2회 기준으로 소양증을 앓고 있는 인간 환자에게 경구 투여하고; (b) 적어도 약 1, 2 또는 3일의 치료 후에 환자의 소양증의 치료에서 날부핀의 투여 섭생의 효과를 측정하고; (c) 상기 환자의 소양의 개선된 치료 효능을 제공하기 위해 단계(b)에서 획득된 정보에 기초하여 경구 조절된 방출 날부핀 제제의 용량 및/또는 투여 간격을 조정하는 것을 포함하여, 인간 환자에서 소양증을 치료하는 것을 포함한다.
- [0194] 다른 실시형태에서, 초기 투여는 1일 1회 또는 1일 2회로 약 15mg, 30mg 또는 60mg이고, 유효 투여는, 예를 들면, 소정의 스케줄, 예를 들면, 약 2일 또는 3일 후에 약 15mg, 30mg 또는 60mg 증분 또는 환자를 치료하는 의사에 의해 계획된 스케줄에 기초하여 적정을 통해 획득된다.
- [0195] 일부 다른 실시형태에서, 최대 1일 용량은 1일 1회의 약 75mg, 150mg, 180mg 또는 240mg이거나, 1일 2회의 240mg, 360mg, 480mg, 600mg 또는 720mg이다. 한 가지 실시형태에서, 최대 1일 용량은, 예를 들면, 신장 장애를 갖거나 갖지 않는 대상체를 위해 1일 1회의 약 240mg 또는 1일 2회의 480mg이다.
- [0196] 일부 실시형태에서, 투여 섭생의 유효성은 소양증 통증 지수(Visual Analog Scale: VAS)를 통한 평가에 의해 측정할 수 있다. 한 가지 실시형태에서, 투여 섭생의 유효성은 점수 통증 지수(Numerical Rating Scale: NRS)를 통한 평가에 의해 측정할 수 있다. 일부 다른 실시형태에서, 투여 섭생의 유효성은 의학적 결과 연구(MOS),

가려움증 MOS 수면 스케일, 병원 불안 및 우울 스케일(HADS), 환자 평가 질환 중증도 스케일 또는 스킨텍스-10 또는 이들의 조합을 통한 평가에 의해 측정할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 투여 섭생의 유효성은 독립적으로 또는 ItchApp, vPGA, 피부과학 라이프 퀄리티 지수(DLQI), 환자 이익 지수(PBI), MOS 수면 스케일 또는 HADS 또는 이들의 조합을 통한 글로벌 평가(PGA)와 조합하여 NRS를 통한 평가에 의해 측정할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 투여 섭생의 유효성은 독립적으로 또는 양진 활성 스코어(PAS), 안티그래피를 사용한 야간 스크래칭, 신경 섬유 밀도 또는 MOR/KOR 밀도와 조합하여 NRS를 통한 평가에 의해 측정할 수 있다.

[0197] 다른 실시형태에서, 날부편의 용량의 유효성을 측정하는 것은 환자의 소양증 통증 지수(VAS) 시험, 간단한 가려움 인벤토리, 스킨텍스-10, 수면 가려움증 MOS, 백크 우울증 지수 및 소양증 질환 중증도의 환자 분류로 이루어진 그룹으로부터 선택된 기기를 사용하는 환자의 소양증 증상의 평가를 포함할 수 있다.

[0198] 일부 실시형태에서, 대상체, 예를 들면, 인간 또는 동물 환자는 1일 2회 투여 섭생으로 초기에 치료할 수 있고, 이어서 환자의 소양증 증상을 치료하기 위해 효과적인 전체 1일 용량에 도달하도록 1차 1일 용량, 2차 1일 용량 또는 둘 다로 적정한 후, 투여 섭생은 1일 1회로 변화시킬 수 있다. 이어서, 1일 2회 투여의 각 용량은 날부편의 치료학적 유효 1일 1회 투여량을 제공하기 위해 상기 기재된 바와 같은 추가로 적정할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 투여 섭생은 1일 2회 용량이고, 각각의 1차 및 2차 용량은 최대 치료 효과 및/또는 최소 부작용 중증도를 달성하도록 적정할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 1일 2회 투여 섭생에서 각각의 1차 및 2차 용량은 약 5mg 내지 약 240mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.

[0199] 일부 실시형태에서, 1일 2회 투여 섭생에서 각각의 1차 및 2차 1일 용량은 독립적으로 약 5mg 내지 약 240mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)의 양으로 적정할 수 있다. 1일 2회 투여 섭생에서 1차 및 2차 용량은 하나 이상의 단계로 독립적으로 적정할 수 있다. 단계적 투여량은, 복수의 적정 단계인 경우, 동일하거나 상이할 수 있다.

[0200] 따라서, 각각의 투여를 위한 기준선 용량 및 각각의 투여를 위한 하나 이상의 적정 용량을 독립적으로 포함하는 1일 2회 투여 섭생에서 전체 1일 용량은 1일 약 5mg 내지 1일 약 480mg(예: 1일 약 15mg, 1일 약 20mg, 1일 약 25mg, 1일 약 30mg, 1일 약 35mg, 1일 약 40mg, 1일 약 45mg, 1일 약 50mg, 1일 약 55mg, 1일 약 60mg, 1일 약 65mg, 1일 약 70mg, 1일 약 75mg, 1일 약 80mg, 1일 약 85mg, 1일 약 90mg, 1일 약 95mg, 1일 약 100mg, 1일 약 105mg, 1일 약 110mg, 1일 약 115mg, 1일 약 120mg, 1일 약 125mg, 1일 약 130mg, 1일 약 135mg, 1일 약 140mg, 1일 약 145mg, 1일 약 150mg, 1일 약 155mg, 1일 약 160mg, 1일 약 165mg, 1일 약 170mg, 1일 약 175mg, 1일 약 180mg, 1일 약 185mg, 1일 약 190mg, 1일 약 195mg, 1일 약 200mg, 1일 약 205mg, 1일 약 210mg, 1일 약 215mg, 1일 약 220mg, 1일 약 225mg, 1일 약 230mg, 1일 약 235mg, 1일 약 240mg, 1일 약 245mg, 1일 약 250mg, 1일 약 255mg, 1일 약 260mg, 1일 약 265mg, 1일 약 270mg, 1일 약 275mg, 1일 약 280mg, 1일 약 285mg, 1일 약 290mg, 1일 약 295mg, 1일 약 300mg, 1일 약 305mg, 1일 약 310mg, 1일 약 315mg, 1일 약 320mg, 1일 약 325mg, 1일 약 330mg, 1일 약 335mg, 1일 약 340mg, 1일 약 345mg, 1일 약 350mg, 1일 약 355mg, 1일 약 360mg, 약 390mg, 약 420mg, 약 450mg, 약 480mg 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.

[0201] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 1일 3회 투여 섭생을 사용하고, 1차 1일 용량은 2차 및 3차 1일 용량보다 적다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 2차 및 3차 1일 용량은 각각 독립적으로 1차 1일 용량보다 약 5mg 내지 약 240mg 초과(예: 약 5mg 초과, 약 10mg 초과, 약 15mg 초과, 약 20mg 초과, 약 25mg 초과, 약 30mg 초과, 약 35mg 초과, 약 40mg 초과, 약 45mg 초과, 약 50mg 초과, 약 55mg 초과, 약 60mg 초과, 약 65mg 초과, 약 70mg 초과, 약 75mg 초과, 약 80mg 초과, 약 85mg 초과, 약 90mg 초과, 약 95mg 초과, 약 100mg 초과, 약 105mg 초과, 약 110mg 초과, 약 115mg 초과, 약 120mg 초과, 약 125mg 초과, 약 130mg 초과, 약 135mg 초과, 약 140mg 초과, 약 145mg 초과, 약 150mg 초과, 약 155mg 초과, 약 160mg 초과, 약 165mg 초과, 약 170mg 초과, 약 175mg 초과, 약 180mg 초과, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.

는 수치 범위)일 수 있다.

[0202] 일부 실시형태에서, 날부편의 1일 3회 투여 섭생에서 각각의 1차, 2차 및 3차 용량은 상기 기재된 바와 같이 선택될 수 있고, 이어서 환자가 소양증 상태로부터 충분한 완화를 경험할 때까지 상향으로 적정할 수 있다. 용량의 적정은 기준선 용량을 투여하고, 이어서 기준선 용량의 효능 및/또는 부작용 중증도를 측정하기 위해 기준선 용량 값에서 관찰 기간 후, 대상체가 적절한 증상 완화를 경험하지 않는 경우, 용량을 증가시키는 것을 포함할 수 있다. 임의의 1차, 2차 및 3차 용량을 위한 기준선에서 관찰 기간은 독립적으로 약 1일 내지 약 21일(예: 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일)일 수 있다. 용량(예: 1일 3회 투여 섭생에서 3개 용량 중의 어느 하나)은 약 5mg 내지 약 180mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위) 범위의 증분으로 적정할 수 있다. 2차 1일 투여량은 하나 이상의 단계로 적정될 수 있다. 단계적 투여량은, 복수의 적정 단계인 경우, 동일하거나 상이할 수 있다.

[0203] 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 1일 3회 투여 섭생을 사용하고, 1차 1일 용량은 2차 및 3차 1일 용량보다 크다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 1차 1일 용량은 2차 및 3차 1일 용량보다 약 5mg 내지 약 240mg 초과(예: 약 5mg 초과, 약 10mg 초과, 약 15mg 초과, 약 20mg 초과, 약 25mg 초과, 약 30mg 초과, 약 35mg 초과, 약 40mg 초과, 약 45mg 초과, 약 50mg 초과, 약 55mg 초과, 약 60mg 초과, 약 65mg 초과, 약 70mg 초과, 약 75mg 초과, 약 80mg 초과, 약 85mg 초과, 약 90mg 초과, 약 95mg 초과, 약 100mg 초과, 약 105mg 초과, 약 110mg 초과, 약 115mg 초과, 약 120mg 초과, 약 125mg 초과, 약 130mg 초과, 약 135mg 초과, 약 140mg 초과, 약 145mg 초과, 약 150mg 초과, 약 155mg 초과, 약 160mg 초과, 약 165mg 초과, 약 170mg 초과, 약 175mg 초과, 약 180mg 초과, 약 190mg 초과, 약 200mg 초과, 약 210mg 초과, 약 220mg 초과, 약 230mg 초과, 약 240mg 초과, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)이다.

[0204] 일부 실시형태에서, 1일 3회 투여 섭생에서 각각의 1차, 2차 및 3차 용량은 상기 기재된 바와 같이 선택할 수 있고, 이어서 환자가 소양증 상태로부터 충분한 완화를 경험할 때까지 상향으로 적정할 수 있다. 용량의 적정은 기준선 용량을 투여하고, 이어서 기준선 용량의 효능 및/또는 부작용 중증도를 측정하기 위해 기준선 용량 값에서 관찰 기간 후, 대상체가 적절한 증상 완화를 경험하는 경우에 용량을 증가시키는 것을 포함할 수 있다. 기준선 용량은 약 5mg 내지 약 240mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.

[0205] 적정 용량은 약 5mg 내지 약 240mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위) 범위의 증분으로 존재할 수 있다. 각각의 1차, 2차 및 3차 용량은 하나 이상의 단계로 적정할 수 있다. 단계적 투여량은, 복수의 적정 단계인 경우, 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 기준선 용량 및 하나 이상의 적정 용량을 포함하여 적정 용량을 갖는 1일 3회 투여 섭생에서 전체 1일 용량은 약 5mg 내지 약 480mg(예: 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 210mg, 약 240mg, 약 270mg, 약 300mg, 약 330mg, 약 360mg, 약 390mg, 약 420mg, 약 450mg, 약 480mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.

[0206] 따라서, 각각의 투여를 위한 기준선 용량 및 각각의 투여를 위한 하나 이상의 적정 용량을 독립적으로 포함하여 1일 3회 투여 섭생에서 전체 1일 용량은 1일 약 5mg 내지 1일 약 480mg(예: 1일 약 15mg, 1일 약 20mg, 1일 약 25mg, 1일 약 30mg, 1일 약 35mg, 1일 약 40mg, 1일 약 45mg, 1일 약 50mg, 1일 약 55mg, 1일 약 60mg, 1일 약 65mg, 1일 약 70mg, 1일 약 75mg, 1일 약 80mg, 1일 약 85mg, 1일 약 90mg, 1일 약 95mg, 1일 약 100mg, 1일

약 105mg, 1일 약 110mg, 1일 약 115mg, 1일 약 120mg, 1일 약 125mg, 1일 약 130mg, 1일 약 135mg, 1일 약 140mg, 1일 약 145mg, 1일 약 150mg, 1일 약 155mg, 1일 약 160mg, 1일 약 165mg, 1일 약 170mg, 1일 약 175mg, 1일 약 180mg, 1일 약 185mg, 1일 약 190mg, 1일 약 195mg, 1일 약 200mg, 1일 약 205mg, 1일 약 210mg, 1일 약 215mg, 1일 약 220mg, 1일 약 225mg, 1일 약 230mg, 1일 약 235mg, 1일 약 240mg, 1일 약 245mg, 1일 약 250mg, 1일 약 255mg, 1일 약 260mg, 1일 약 265mg, 1일 약 270mg, 1일 약 275mg, 1일 약 280mg, 1일 약 285mg, 1일 약 290mg, 1일 약 295mg, 1일 약 300mg, 1일 약 305mg, 1일 약 310mg, 1일 약 315mg, 1일 약 320mg, 1일 약 325mg, 1일 약 330mg, 1일 약 335mg, 1일 약 340mg, 1일 약 345mg, 1일 약 350mg, 1일 약 355mg, 1일 약 360mg, 1일 약 390mg, 1일 약 420mg, 1일 약 450mg, 1일 약 480mg, 또는 이들 내의 임의의 기타 수치 또는 수치 범위)일 수 있다.

[0207] 일부 실시형태에서, 대상체, 예를 들면, 인간 또는 동물 환자는 1일 3회 투여 섭생으로 초기에 치료할 수 있고, 이어서 환자의 소양증 증상을 치료하기에 효과적인 전체 1일 용량에 도달하도록 1차 1일 용량, 2차 1일 용량 및/또는 3차 1일 용량을 적정한 후, 투여 섭생은 1일 2회 용량 또는 1일 1회 용량으로 변화시킬 수 있다. 1일 3회 투여의 각 용량은 날부편의 치료학적 유효 1일 1회 용량에 도달하도록 본원에 기재된 바와 같이 추가로 적정할 수 있다.

[0208] 다른 실시형태에서, 1일 3회 투여 섭생에서 2차 용량은 1차 및 3차 용량보다 많을 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 3차 1일 용량은 각각의 1차 및 2차 용량보다 많을 수 있다. 추가로, 상기 기재된 바와 같이, 1일 3회 섭생에서 각각의 1차, 2차 및 3차 용량은 치료학적 유효 투여 섭생에 도달하기 위해 다른 2개의 용량과 독립적으로 적정할 수 있다.

[0209] 일부 실시형태에서, 단일 1일 투여는 저녁 또는 취침 전에 투여할 수 있다. 다른 실시형태에서, 단일 1일 투여는 아침에 투여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단일 1일 용량은 정오 부근(예: 오전 약 11시 내지 오후 약 1시)에 투여할 수 있다. 1일 2회 투여 섭생에서, 2개 용량은 아침 및 저녁에 투여할 수 있다. 1일 1회 투여 섭생에서, 3개 용량은 아침에 제공된 하나의 용량, 정오에 제공된 하나의 용량 및 저녁에 제공된 하나의 용량으로 투여할 수 있다.

[0210] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은, μ -오피오이드 수용체 길항제인 약제학적 화합물 및 κ -오피오이드 수용체 효능제인 약제학적 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르로 이루어진 유효량의 약제를 소양증을 앓고 있는 대상체, 예를 들면, 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체, 예를 들면, 인간 또는 동물에서 소양증을 치료하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, μ -오피오이드 수용체 길항제인 약제학적 화합물 및 κ -오피오이드 수용체 효능제인 약제학적 화합물은 동일하다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 날부편 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르이다.

[0211] 특정 실시형태에서, 항-소양제는 날부편이고, 대사산물은 글루쿠로니드(페놀 및 사이클로헥산 환 상에서 가능성이 가장 높음), 2개의 하이드록실화된 날부편 대사산물(사이클로부탄 환 상에서) 및 3개의 케톤(사이클로부탄 환의 하이드록실화, 이어서 카보닐로의 산화)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 날부편 대사산물은 노르날부편, 6-케톤날부편 및 날부편 3-글루쿠로니드를 포함한다. 일부 기타 실시형태에서, 날부편 대사산물은 삼중 하이드록실화 날부편, 모노-하이드록실화 날부편 또는 모노-글루쿠로니데이트화 날부편 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-소양제의 하나 이상의 대사산물은 검출가능한 항-소양증 활성을 갖지 않는다. 다른 실시형태에서, 항-소양제의 하나 이상의 대사산물은 항-소양증 활성을 나타낸다.

[0212] 항-소양제의 하나 이상의 대사산물이 항-소양증 활성을 나타내는 실시형태에서, 항-소양제의 투여 섭생은 항-소양증 활성을 나타내는 하나 이상의 대사산물의 청소 속도에 따라 상기 기재된 바와 같이 조정 및/또는 적정될 수 있다. 항-소양제 투여의 이러한 투여 조정 및/또는 적정은, 항-소양증 활성을 또한 나타낼 수 있는 항-소양제 및/또는 하나 이상의 대사산물의 축적을 방지하기 위해, 본 발명의 항-소양제로 치료된 환자에서 독성 효과를 회피하기 위해 수행할 수 있다.

[0213] 일부 실시형태에서, 항-소양제는 완전히 대사된다(예를 들면, 약 100% 대사됨). 다른 실시형태에서, 항-소양제는 완전히 대사되지 않는다(예를 들면, 약 100% 미만 대사됨). 예를 들면, 일부 실시형태에서, 항-소양제는 약 100% 대사, 약 95% 대사, 약 90% 대사, 약 85% 대사, 약 80% 대사, 약 75% 대사, 약 70% 대사, 약 65% 대사, 약 60% 대사, 약 55% 대사, 약 50% 대사, 약 45% 대사, 약 40% 대사, 약 35% 대사, 약 25% 대사, 약 20% 대사, 약 15% 대사, 약 10% 대사, 약 5% 대사, 약 1% 대사되거나, 약 0% 대사된다. 특정 실시형태에서, 투석가능한 항-소양제의 양은 항-소양제 또는 하나 이상의 이의 대사산물의 축적 수준, 예를 들면, 혈장 수준에 의해 측정되거나 모니터링될 수 있다.

- [0214] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 항-소양제 또는 이의 하나 이상의 대사산물의 혈장 농도를 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 모니터링은 통상의 혈액 시험을 통해 환자의 혈액에서 항-소양제 또는 하나 이상의 이의 대사산물의 농도의 측정을 통해 수행할 수 있다. 이러한 시험은 항-소양제 또는 하나 이상의 이의 대사산물의 피크 혈장 농도를 측정하기 위해 적합한 간격으로 수행할 수 있다. 상기 기재된 바와 같은 투여량의 적정은 또한 본 발명의 방법에서 항-소양제 또는 하나 이상의 이의 대사산물의 안전성 수준을 유지하기 위해 혈액 시험(소양증 완화의 치료적 수준을 측정하는 상기 기재된 정량적 측정에 추가하여)을 통해 수행할 수 있다. 항-소양제 또는 하나 이상의 이의 대사산물의 청소 속도가 확립되면, 적절한 투여 섭생을 선택하여 상기 본원에 기재된 바와 같은 표적 C_{max} 및 $AUC_{(0-\infty)}$ 를 제공할 수 있다.
- [0215] 본 발명의 일부 실시형태에 따라, 본 발명의 방법에 따르는 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여는 통계학적으로 유의한 치료 효과를 제공한다. 한 가지 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 미국에서 하나 이상의 규제 당국, 예를 들면, FAD 또는 기타 국가에 의해 제공된 하나 이상의 기준 또는 표준에 기초하여 측정된다. 또 다른 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 규제 당국 승인된 임상 시험 설정 및/또는 절차로부터 수득한 결과에 기초하여 측정된다.
- [0216] 일부 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 적어도 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 또는 2000명의 환자 모집단에 기초하여 측정된다. 일부 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 랜덤화 및 이중 맹검 임상 시험 설정으로부터 수득한 데이터에 기초하여 측정된다. 일부 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 약 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 또는 0.01 이하의 p 값을 갖는 데이터에 기초하여 측정된다. 일부 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 신뢰 구간을 갖는 데이터에 기초하여 측정된다. 일부 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 본 발명에 의해 제공된 방법, 예를 들면, 미국의 FAD에 의해 제공된 방법의 상 III 임상 시험의 승인에 따라 측정된다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 및 임의로 표준 케어와 조합하여 치료된 적어도 300 또는 350명의 환자 모집단의 랜덤화 이중 맹검 임상 시험에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 통계학적으로 유의한 치료 효과는 적어도 300 또는 350명의 환자 모집단의 랜덤화 임상 시험에 의해 주요 효능 파라미터로서 NRS를 사용하여 임의로 소양증 평가를 위한 기타 임의의 통상적으로 허용되는 기준과 조합하여 측정된다.
- [0218] 일반적으로, 통계학적 분석은 규제 당국, 예를 들면, 미국의 FDA 또는 유럽 또는 임의의 기타 국가에 의해 허용된 임의의 적합한 방법을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 통계학적 분석은 비계층적 분석, 로그-랭크 분석, 예를 들면, 카플란-마이어(Kaplan-Meier), 야코브슨-트라우(Jacobson-Truax), 굴리켄-로드-노빅(Gulliken-Lord-Novick), 에드워드-눈날리(Edwards-Nunnally), 하게만-아린델(Hageman-Arrindel) 및 계층 선형 모델링(HLM) 및 콕스 회귀 분석을 포함한다.

발명의 효과

- [0219] 본 발명은 날부핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 사용하여 다양한 소양증 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0220] 도 1은 몇몇 날부핀 조성물에 대한 평균 날부핀 혈장 농도 대 시간의 대수의 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0221] 하기 비제한적 실시예는 본 발명의 다양한 측면을 설명한다.

- [0222] 실시예

- [0223] 실시예 1 내지 3

- [0224] 3개의 서방성 전달 시스템은 3분 동안 고속 혼합/과립기 중에서 크산탄 검, 로커스트 빈 검, 황산갈슘 이수화물 및 만니톨을 무수 블렌딩하여 제조하였다. 초퍼/임펠러를 작동시키는 동안, 물을 무수 블렌딩된 혼합물에 분무하고, 추가의 6분 동안 과립화하였다. 이어서, 과립 공정을 중지하고, 혼합기/과립화 볼을 끊어냈다. 초퍼/임펠러를 작동시키는 동안, 과립을 1분 더 혼합하였다. 과립을 조도에 대해 체크한 후, 초퍼/임펠러를 작동시키는 동안 추가의 물을 과립에 첨가하고, 추가의 3.5분 동안 과립화하였다. 이어서, 과립을 약 4중량% 미만의

LOD(건조감량)으로 건조시켰다. 이어서, 과립을 스크린 #1521-0033을 사용하여 밀링하였다. 성분의 상대량은 표 1에 나열된다.

표 1

[0225]

서방성 전달 시스템 부형제	실시예 1 %	실시예 2 %	실시예 3 %
크산탄 겜, NF	8.0	12.0	20.0
로커스트 빈 겜, FCC	12.0	18.0	30.0
만니톨, USP	70.0	60.0	40.0
황산칼슘 이수화물, NF	10.0	10.0	10.0
주사용 멸균수, USP ¹	-	-	-
총	100.0	100.0	100.0
¹ 주사용 멸균수, USP는 처리 중에 제거된다			

[0227]

실시예 4 내지 7

[0228]

상이한 양의 겜을 함유하는 일련의 정제를 실시예 3의 서방성 전달 시스템을 사용하여 제조하였다. 정제당 성분의 양은 표 2에 나열된다.

표 2

[0229]

성분	실시예 4 Mg	실시예 5 Mg	실시예 6 mg	실시예 7 mg
날부편 HCl, USP	60	60	60	60
서방성 전달 시스템	60 ¹	120 ¹	180 ¹	90 ¹
마그네슘 스테아레이트, NF	0.5	1.8	1.2	0.75
총 중량	120.5	181.8	241.2	150.75
활성:겜	1:0.5	1:1	1:1.5	1:0.75
틀링 사이즈	0.2812"	0.2812"	0.3125"	0.2812"
경도(Kp)	1.2	8.8	8.9	7.2
¹ 실시예 3의 서방성 시스템				

[0230]

정제는 날부편을 혼합기 중의 서방성 전달 시스템과 혼합하여 제조하였다. 마그네슘 스테아레이트를 #30 메시 스크린 체를 통해 통과시킨 다음, 날부편 및 서방성 전달 시스템을 함유하는 무수 블렌드와 혼합하였다. 이 용할 블렌드를 표 2에 구체화된 바와 같은 틀링을 사용하여 압축시켜 지시된 총 중량의 정제를 제조하였다. 실시예 4 내지 7의 정제는 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 USP 절차 약물 방출 일반 챕터 <711> 용해에 따라서 시험관내 방출률(%)에 대해 시험하였다. 시험은 100mM 인산암모늄 완충제 중에서 pH 6.8, 37°C/15dpm(분당 답)에서 수행하였다. 결과는 표 3에 제시된다.

표 3

[0231]

용해 시간 (시간)	실시예 4 pH 6.8	실시예 5 pH 6.8	실시예 6 pH 6.8	실시예 7 pH 6.8
0	0	0	0	0
1	29.3	23.8	19.5	25.0
2	41.8	35.1	29.4	35.9
4	59.2	51.7	45.0	53.0
6	72.9	65.6	56.4	67.1
8	84.2	77.8	65.3	79.6
12	98.1	92.9	81.0	93.9
나머지	4.3	6.9	16.3	6.0
회수율(%)	102.4	98.8	97.3	99.9

[0233] 실시예 8 내지 10

[0234] 상이한 양의 검 및 상이한 서방성 전달 시스템을 함유하는 일련의 정제를 실시예 1 및 2의 서방성 전달 시스템을 사용하여 제조하였다. 정제 당 성분의 양은 표 4에 나열된다.

표 4

성분	실시예 8 mg	실시예 9 Mg	실시예 10 mg
날부핀 HCl, USP	60	60	60
서방성 전달 시스템	225 ²	150 ³	100 ³
마그네슘 스테아레이트	1.43	1.1	0.8
총 중량	286.4	211.1	160.8
활성:검	1:0.75	1:0.75	1:0.5
틀링 사이즈	0.3125"	0.3125"	0.2812"
경도(Kp)	20	17	20
² 실시예 1의 서방성 전달 시스템			
³ 실시예 2의 서방성 전달 시스템			

[0236] 정제는 먼저 날부핀을 실시예 8의 경우 혼합기에서, 실시예 9 및 10의 경우 고전단 과립화기에서 서방성 전달 시스템과 혼합하여 제조하였다. 실시예 9 및 10의 경우, 블렌드를 일관된 과립이 달성될 때까지 물로 과립화한 다음, 70°C에서 30분 동안 유동상 건조기에서 건조시켰다. 이어서, 건조된 과립을 1521-0050 스크린을 사용하여 2500rpm에서 피츠밀(Fitzmill)을 통해 통과시켰다. 마그네슘 스테아레이트를 #30 메시 스크린 체를 통해 통과시킨 다음, 실시예 9 및 10의 경우 밀링 과립과, 실시예 8의 경우 무수 블렌드와 5분 동안 혼합하였다. 유효 블렌드를 표 4에 구체화된 틀링을 사용하여 압축시켜 지시된 총 중량의 정제를 제조하였다. 실시예 8 내지 10의 정제는 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 USP 질차 약물 방출 일반 캡터 <711> 용해에 따라서 시험관내 방출률(%)에 대해 시험하였다. 시험은 37°C/15dpm에서 pH 변화로 수행하였다. pH 변화는 다음과 같다: 최초 시간 동안 pH 1.2, 2차 시간 동안 pH 4.5, 및 2차 시간 및 시험 지속 기간 통과 후 pH 6.8. 결과는 표 5에 제시된다.

표 5

용해 시간 (시간)	실시예 8 pH 변화	실시예 9 pH 변화	실시예 10 pH 변화
0	0.0	0	0
1	19.4	18.8	22.5
2	36.4	39.7	45.3
4	59.0	66.3	73.2
6	72.5	82.6	89
8	79.4	89.8	95.9
12	82.1	92.3	100.1
나머지	0.1	0.1	0.8
회수율(%)	82.2	92.4	100.9

[0239] 실시예 11 내지 16

[0240] 미정질 셀룰로즈(에모코셀(Emococel) 90M)와 함께 검의 양의 영향을 결정하기 위해, 정제의 6개 배치를 실시예 3의 서방성 전달 시스템을 사용하여 제조하였다. 실시예 11 내지 16에 사용된 활성:검 비의 범위는 1:0.25 내지 1:0.5로 가변적이다. 정제의 조성은 표 6에 제시된다.

표 6

[0241]

성분	실시예 11 mg/정제	실시예 12 mg/정제	실시예 13 mg/정제	실시예 14 mg/정제	실시예 15 mg/정제	실시예 16 mg/정제
서방성 전달 시스템	30 ⁴	60 ⁴	60 ⁴	30 ⁴	60 ⁴	60 ⁴
날부핀 HCl	60	60	60	60	60	60
미정질 셀룰로즈	30	30	60	60	120	-
마그네슘 스테아레이트	0.6	0.8	0.9	0.8	1.2	0.6
총 중량(mg)	120.6	150.8	180.9	150.8	241.2	120.6
활성:겉	1:0.25	1:0.5	1:0.5	1:0.25	1:0.5	1:0.5
틀링 사이즈	0.2500"	0.2812"	0.2812"	0.2812"	0.3125"	0.2500"
경도(Kp)	10.2	10	12	13	22	13.2
⁴ 실시예 3의 서방성 전달 시스템						

[0242]

실시예 11 내지 15의 정제는 초기에 마그네슘 스테아레이트를 #30 메시 스크린 체를 통해 이동시켜 제조하였다. 이어서, 날부핀을 5분 동안 블렌더에서 서방성 전달 시스템 및 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩하였다. 운할 블렌드를 표 6에 구체화된 바와 같은 틀링을 사용하여 압축시켜 지시된 총 중량의 정제를 제조하였다. 실시예 16의 정제는 고전단 과립화기에서 날부핀을 서방성 전달 시스템과 혼합하여 제조하였다. 이어서, 블렌드를 일관된 과립이 달성될 때까지 물로 과립화하였다. 이어서, 과립을 70℃에서 40분 동안 유동상 건조기에서 건조시켰다. 이어서, 건조된 과립을 1521-0050 스크린을 사용하여 2500rpm에서 피츠밀을 통해 통과시켰다. 마그네슘 스테아레이트를 430메시 스크린 체를 통해 통과시킨 다음, 5분 동안 밀링 과립과 혼합하였다. 운할 블렌드를 표 6에 구체화된 틀링을 사용하여 압축시켜 지시된 총 중량의 정제를 제조하였다.

[0243]

실시예 11 내지 16의 정제는 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 USP 절차 약물 방출 일반 챕터 <711> 용해에 따라서 시험관내 방출률(%)에 대해 시험하였다. 시험은 실시예 8 내지 10에 대해 상기한 바와 같이, 37℃/15dpm에서 pH 변화로 수행하였다. 결과는 표 7에 제시된다.

표 7

[0244]

용해 시간 (시간)	실시예 11 pH 변화	실시예 12 pH 변화	실시예 13 pH 변화	실시예 14 pH 변화	실시예 15 pH 변화	실시예 16 pH 변화
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	93.2	59.4	94.5	93.4	92.1	17.1
2	94.4	73.0	96.0	94.8	93.4	39.7
4	94.5	84.5	96.0	94.8	93.5	64.4
6	94.5	87.4	96.0	94.8	93.5	74.6
8	94.5	88.7	96.0	94.8	93.5	81.5
12	94.5	90.2	96.0	94.8	93.5	93.1
나머지	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	7.0
회수율(%)	94.5	91.5	96.0	94.8	93.5	100.1

[0246]

실시예 17 및 18

[0247]

2층 정제의 2개 배치는 실시예 2의 서방성 전달 시스템을 사용하여 제조하였다(실시예 17 및 18). 2층 정제에서, 정제의 1차 층은 비교적 느린 서방성을 제공하도록 제형화되었고; 2차 층은 비교적 빠른(즉시) 방출을 제공하도록 제형화되었다. 2층 정제의 시험관내 용해 프로파일을 서방성을 제공하도록 제형화된 단일 층 정제의 용해 프로파일(실시예 9)과 비교하였다. 정제의 조성은 표 8에 제시된다.

표 8

[0248]

성분	실시예 17 mg/정제	실시예 18 mg/정제	실시예 9 mg/정제
지속 방출 층(ER)			

서방성 전달 시스템	112.5 ⁵	112.9 ⁵	150
날부핀 HCl	45	45	60
마그네슘 스테아레이트	0.8	0.8	1.1
ER 중량	158.3	158.3	211.1
즉시 방출 층(IR)			
서방성 전달 시스템	6.05		N/A
날부핀 HCl	15.0		N/A
미정질 셀룰로즈, NF(엠포셀 90 M)	35.7		N/A
크로스카멜로즈 나트륨, NF (프리멜로스 ^R)	3.0		N/A
마그네슘 스테아레이트, NF	0.3		N/A
IR 중량	60.0		N/A
총 중량	218.3	218.3	211.1
활성:겉	1:0.6	1:0.6	1:0.75
틀링 사이즈	0.2812"	0.2812"	0.3125"
경도	N/A	N/A	17
⁵ 실시예 2의 서방성 전달 시스템			

[0249] 지속 방출 층의 경우, 날부핀을 고전단 과립기에서 서방성 전달 시스템과 혼합하였다. 혼합물을 일관된 과립이 달성될 때까지 물로 과립화한 다음, 습윤 피상을 70°C에서 20분 동안 유동상 건조기에서 건조시켰다. 이어서, 건조된 과립을 1521-0050 스크린을 사용하여 2500rpm에서 피즈밀을 통해 통과시켰다. 즉시 방출 층의 경우, 날부핀을 10분 동안 V-블렌더에서 서방성 전달 시스템, 미정질 셀룰로즈(엠포셀^R 90M) 및 크로스카멜로즈 나트륨, NF(프리멜로스^R)와 블렌딩하였다. 마그네슘 스테아레이트를 #30 메시 스크린 체를 통해 통과시켰다. 서방성 층의 밀링 과립을 V-블렌더에서 5분 동안 체질된 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였고, 즉시 방출 층의 무수 블렌드는 별도로 V-블렌더에서 5분 동안 체질된 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였다. 이어서, 지속 방출 층 및 즉시 방출 층의 이러한 운할 블렌드를 표 8에 구체화된 틀링을 사용하여 2층 정제로 압축시켜 지시된 총 중량의 정제를 제조하였다. 실시예 17 및 18의 정제는 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 USP 절차 약물 방출 USP 일반 챕터 <711> 용해에 따라서 시험관내 방출률(%)에 대해 시험하였다. 시험은 실시예 8 내지 10에 대해 상기한 바와 같이, 37°C/15dpm에서 실시예 8 내지 10에 대해 상기한 바와 같이 pH 변화로 수행하였다. 결과는 표 9에 제시된다. 2층 정제와 단일 층 정제의 용해 프로파일을 비교할 목적으로, 실시예 9의 용해 데이터가 또한 표 9에 제시된다.

표 9

용해 시간 (시간)	실시예 17 pH 변화	실시예 18 pH 변화	실시예 9 pH 변화
0	0	0.0	0
1	44.5	42.6	18.0
2	62.8	62.7	39.7
4	83.1	84.3	66.3
6	92.3	92.3	82.6
8	94.0	93.7	89.8
12	94.0	93.9 -	92.3
나머지	0.0	0	0.1
회수율(%)	94.1	93.9	92.4

[0252] 실시예 19 및 20

[0253] 임상 연구를 위해, 2층 정제의 하나의 배치 및 단일 층 정제의 하나의 배치를 실시예 2의 서방성 전달 시스템을 사용하여 제조하였다. 정제의 1차 층은 비교적 느린 서방성을 제공하도록 제형화되었고, 2차 층은 비교적 빠른 (즉시 방출)을 제공하도록 제형화되었다. 정제의 조성은 표 10에 제시된다.

표 10

성분	양 mg/정제 (%)	
	실시에 19(F-2)	실시에 20(F-1)
지속 방출 층 (ER)		
서방성 부형제(30%)	112.5 ⁶	150.0 ⁶
날부핀 HCl	45.0	60.0
마그네슘 스테아레이트, NF	0.8	1.10
주사용 멸균수, USP ·	·	·
Mg/정제 중량 (ER 부분)	158.3	211.1
즉시 방출 층 (IR)		
날부핀 HCl	15.0	
미정질 셀룰로즈, NF	41.7	
크로스카멜로즈 나트륨, NF	3.0	
마그네슘 스테아레이트, NF	0.3	
Mg/정제 중량 (IR 부분)	60.0	
총 중량 (mg/정제)	218.3	211.1
정제제의 형태	2층(ER/IR)	단일 층(ER)
활성 대 검 비	1:0.75	1:0.75
틀링 사이즈	0.3125	0.3125
경도	~11 Kp	~11 Kp
· 주사용 멸균수, USP는 처리 중에 제거된다		
⁶ 실시에 2의 서방성 전달 시스템		

[0254]

[0255]

실시에 19 및 20의 지속 방출 층의 경우, 날부핀을 300rpm에서 임펠러 속도로 초퍼 제거하여 5분 동안 고전단 과립기(6-1 디오스나-파마(Diosna-Pharma) 혼합기 1/6)에서 서방성 전달 시스템과 혼합하였다. 혼합기를 중지시킨 후, 볼을 열어내고, 샘플을 LOD용으로 취하였다. 임펠러 및 초퍼를 300rpm에서 작동시키는 동안, 혼합물을 2분 동안 물로 과립화하였다. 혼합기를 중지시킨 후, 볼을 열어냈다. 임펠러 속도를 500rpm에서, 초퍼 속도를 300rpm에서 작동시키는 동안, 추가의 1분 동안 혼합하여 계속 과립화하였다. 혼합 말기에, 볼을 열어냈다. 임펠러 및 초퍼를 300rpm에서 작동시키는 동안, 추가의 물(약 50.0g)을 첨가하고, 실시에 19의 경우 2분 동안, 실시에 20의 경우 1분 동안 과립화하였다. 일관된 과립을 달성하기 위해, 과립을, 임펠러 및 초퍼를 각각 500 및 300rpm에서 작동시키면서, 실시에 19의 경우 추가의 3분 동안, 실시에 20의 경우 1분 동안 혼합하였다. 이어서, 습윤 과립을 70°C에서 30분 동안 유니-글라트(Uni-Glatt) 유동상 건조기에서 건조시켰다. 이어서, 건조된 과립은 1521-0033 스트린을 사용하여 2200-2700rpm의 속도로 피츠밀, 나이프 전방을 통해 통과시켰다. 마그네슘 스테아레이트를 #30 메시 스크린 체를 통해 통과시켰다. 실시에 19 및 20의 지속 방출 층의 밀링 과립을 5분 동안 4-쿼트 스테인레스 강 쉘을 갖는 V-블렌더에서 체질된 마그네슘 스테아레이트와 개별적으로 혼합하였다. 실시에 20의 경우, 지속 방출 층의 윤활 블렌드를 표 11에 구체화된 틀링을 사용하여 피콜라(Piccola) 정제기로 단일 층 정제로 압축시켜 지시된 총 중량의 정제를 제조하였다.

[0256]

실시에 19의 즉시 방출 층 부분에서, 날부핀을 5분 동안 P-K 블렌더 마스터 V-블렌더에서 미정질 셀룰로즈(엠코 셀 90M)와 블렌딩하였다. 혼합물에, 크로스카멜로즈 나트륨, NF(프리멜로스[®])를 첨가하고, 5분 동안 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 #30 메시 스크린 체를 통해 통과시켰다. 실시에 19의 지속 방출 층 부분의 밀링 과립을 5분 동안 4-쿼트 스테인레스 강 쉘을 갖는 V-블렌더에서 체질된 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였고, 즉시 방출 층 부분의 무수 블렌드는 별도로 5분 동안 4-쿼트 스테인레스 강 쉘을 갖는 V-블렌더에서 체질된 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였다. 이어서, 지속 방출 층 부분 및 즉시 방출 층 부분의 이러한 윤활 블렌드를 표 10에 구체화된 틀링을 사용하여 피콜라 정제기로 2층 정제로 압축시켜 지시된 총 중량의 정제를 제조하였다.

[0257]

실시에 19 및 20의 정제는 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 USP 절차 약물 방출 USP 일반 첩터 <711> 용해에 따라서 시험관내 방출률(%)에 대해 시험하였다. 시험은 37°C/15dpm에서 pH 6.8에서 수행하였다. 결과는 표 11에 제시된다.

표 11

[0258]	용해 시간(h)	실시예 19(F-2)	실시예 20(F-1)
	0	0	0
	1	47	26
	3	69	51
	4	77	61
	6	88	76
	8	95	86
	12	99	96
	나머지	0	2
	회수	99	98

[0259] 이러한 데이터는, 이층(ER/IR) 제제(실시예 19(F-2))가 각각 1 및 4시간 시점에서 단일 층(ER) 제제(실시예 20(F-1))로부터의 속도보다 약 21% 및 16% 더 빨랐다는 것을 증명한다.

[0260] 임상 연구

[0261] 공복 조건하에 단계 I, 비맹검(open label) 5개 치료 암, 단일 용량 점증 연구를 수행하고, 약물동태학적 데이터를 다음 제제로 획득하였다: a) 지속 전달 시스템-날부핀 60mg 2층 정제(IR/ER)(실시예 19 (F-2)), b) 지속 전달 시스템-날부핀 60mg 단일 층 정제(ER)(실시예 20(F-1)), c) 60mg 단일 층 정제(ER, 120mg 총 용량)의 2개 정제, d) 60mg 단일 층 정제(ER, 180mg 총 용량)의 3개 정제 및 e) 날부핀 즉시 방출 60mg 경구 용액의 용량(대조군). 11명의 건강한 지원자를 모든 5개 치료를 완료한 6명의 대상자와 함께 초기에 등록하였다. 약물동태학적 데이터는 산술 및 기하 평균 결과로서 둘 다 이하 요약한다. 각 시점에서 날부핀의 평균 혈액 수준("혈장") 농도는 표 16에 제시된다. 각 제제에 대한 평균 날부핀 혈장 농도 대 시간의 대수 그래프는 도 1에 도시된다.

표 12

[0262]	약물동태학적 파라미터				
	산술 평균 값				
	제제	C _{mas} ng/mL	· Tmax (h)	AUC(0-t) (ng · h/mL)	AUC(0-∞) (ng · h/mL)
	60mg (F-2)	8.58	1.5	75.95	83.87
	60mg (F-1)	7.17	3.5	78.73	90.70
	120mg (F-1)	12.87	6.0	154.63	170.75
	180mg (F-1)	15.59	8.0	200.63	213.22
	60mg 경구	13.75	1.0	61.85	68.50
	용액 (IR)				
	· 보고된 평균 T _{최대} 값				

표 13

[0263]	상대적 생체이용성 (용량 표준화된 산술 평균 값을 기준으로 함)			
		C _{mas} 비	AUC (0-t) 비	AUC (0-∞) 비
	60mg (F-2)/ER	0.62	1.23	1.22
	60mg (F-1)/ER	0.52	1.27	1.32
	120mg (F-1)/ER	0.47	1.25	1.25
	180mg (F-1)/ER	0.38	1.08	1.04

표 14

[0264]

약물동태학적 파라미터 기하 평균 값			
제제	C _{max} ng/mL	AUC(0-t) (ng · h/mL)	AUC(0-∞) (ng · h/mL)
60mg (F-2)	7.58	68.72	77.85
60mg (F-1)	6.28	69.95	85.65
120mg (F-1)	12.24	140.61	158.62
180mg (F-1)	13.67	175.73	189.32
60mg 경구	12.48	56.29	63.14
용액 (IR)			

표 15

[0265]

상대적 생체이용성 (용량 표준화된 산술 평균 값을 기준으로 함)			
	C _{max} 비	AUC (0-t) 비	AUC (0-∞) 비
60mg (F-2)/ER	0.62	1.22	1.23
60mg (F-1)/ER	0.50	1.24	1.36
120mg (F-1)/ER	0.49	1.25	1.26
180mg (F-1)/ER	0.37	1.04	1.00

표 16

[0266]

날부핀 혈장 농도 농도(ng/mL)					
시점 (시간)	60mg IR	60mg (F-1)	60mg (F-2)	120mg (F-1)	180mg (F1)
0	0	0	0	0	0
0.25	10.57	1.83	0.79	1.01	1.00
0.5	14.81	4.69	1.71	2.94	3.55
1	13.53	7.57	3.33	6.51	7.87
1.5	11.20	7.42	3.63	8.81	10.59
2	9.77	6.89	5.88	9.41	11.40
3	6.58	6.18	4.96	9.04	11.90
4	4.65	5.36	4.77	8.20	10.71
6	3.29	5.31	6.18	10.45	14.01
8	1.76	4.00	4.76	8.55	10.59
12	1.67	2.83	3.32	6.77	9.20
16	1.01	1.87	2.24	4.27	5.14
20	0.76	1.13	1.51	2.96	3.27
24	0.68	0.84	1.11	2.02	2.46
36	NT ·	0.57	0.54	0.94	0.98
48	NT	NT	NT	NT	0.75
· 시험되지 않음					

[0267]

일반적으로, F-1(실시에 20) 및 F-2(실시에 19) 제제는 즉시 방출 경구 용액과 비교하여 보다 높은 AUC(0-t 및 0-∞) 및 보다 낮은 C_{max} 값(산술 및 기하 평균 값 둘 다에 대해)을 가졌다. 이러한 차이는 AUC(0-t 및 0-∞)에 대해 중간 정도였고, C_{max}에 대해 중간 정도 내지 상당하였고, F-1 및 F-2 제제와 즉시 방출 경구 용액의 용량 표준화된 비교에 기초하였다. AUC(0-t 및 0-∞)의 최소 차이는 60mg의 비교 용량에서 F-1 및 F-2 제제 사이에서 나타났다. 이러한 데이터는, 서방성 날부핀 제제의 경구 생체이용성이 즉시 방출 대조군 제제의 경구 생체이

용성보다 더 컸다는 것을 입증한다. 구체적으로, 제제 F-2의 경구 이용률은 혈장 농도 시간 곡선하의 면적에 대한 기하 평균 값을 기준으로 하여, 즉시 방출 경구 용액의 경구 이용률보다 23% 더 컸다. 유사하게, 제제 F-1의 경구 생체이용성은 혈장 농도 시간 곡선하의 면적에 대한 기하 평균 값을 기준으로 하여, 즉시 방출 경구 용액의 경구 생체이용성보다 36% 더 컸다.

- [0268] 서방성 제제의 C_{max} 값은 즉시 방출 경구 용액으로 관찰된 C_{max} 의 약 60%였다. 이러한 데이터는, 유해 사상(즉, 부작용)의 가능성이 즉시 방출 제제와 비교하여 서방성 제제로 감소시킬 수 있었음을 시사한다.
- [0269] 보고된 중앙 T_{max} 값은 경구 용액, F-2 및 F-1 제제에 대해 각각 1.0, 1.5 및 3.5시간이었다. 보다 긴 T_{max} 값은 F-1 제제의 2개의 고용량에 대해 관찰되었다(각각 120 및 180mg 용량에 대해 6.0 및 8.0시간).
- [0270] 용량 직선성은 F-1 제제의 모든 3개 용량(60, 120 및 180mg)에 대해 관찰되었다.
- [0271] 도 1에 도시된 바와 같이, 지속 방출 제제에 대한 날부핀의 혈액 혈장 농도는 투여 직후에 하나 이상의 피크, 이어서 플라토 영역으로 신속하게 증가한다. 플라토 기간의 지속 시간은 용량 강도 및 제제의 형태를 기준으로 하지만, 일반적으로 약 1.5시간 내지 약 10시간의 범위이다. 대조적으로, 즉시 방출 제제에 대한 혈액 혈장 수준은 신속하게 최대화하고, 시점마다 날부핀 농도로 즉시 감소된다. 플라토 기간 후에, 한 시점으로부터 다음 시점으로 날부핀 혈액 혈장 농도의 감소가 존재한다.

[0273] 실시예 21

[0274] 날부핀 60mg 지속 방출 정제

[0275] 실시예 21의 60mg 지속 방출 날부핀 정제는 다음과 같이 제조하였다: 날부핀 HCl 및 TIMERx M30A를 고전단 혼합기에 첨가하고, 저속으로 무수 건조시켰다. 이어서, 과립화 용액(주사용수 또는 정제수)을 저속에서 혼합기에 도입하였다. 후속적 혼합물을 고속으로 과립화하고, 유동상 프로세서에서 건조시켰다. 건조된 과립을 밀링하고, 통상의 밀을 통해 치수화하였다. 이어서, 밀링 과립을 확산(팁블) 혼합기로 옮겼다. 마그네슘 스테아레이트를 확산 혼합기에 첨가하고, 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 회전 정제기를 사용하여 압축시켰다. 이어서, 생성되는 정제를 통상의 코팅 팬을 사용하여 비작용성 코팅으로 코팅시켰다.

표 17

[0276] 비작용성 코팅을 갖는 60mg 지속 방출 날부핀 정제

성분	mg/정제
날부핀 HCl	60.0
TIMERx M30A ¹	150.0
(만니톨)	(90.0)
(로커스트 빈 겔)	(27.0)
(크산탄 겔)	(18.0)
(황산칼슘 이수화물)	(15.0)
마그네슘 스테아레이트	1.1
오파 II 퍼플(Opadry II Purple)	6.3
주사용수 또는 정제수	QS
총:	217.4
¹ 실시예 2의 서방성 부형제	

[0277] 실시예 21의 제제는 비작용성 코팅을 첨가하는 것 이외에는, 실시예 9 및 20의 정제 제제와 동일하다.

[0279] 실시예 22

[0280] 날부핀 60mg 지속 방출 정제

[0281] 실시예 22의 60mg 지속 방출 날부핀 정제는 다음과 같이 제조하였다: 날부핀 HCl 및 TIMERx M30A를 고전단 혼합기에 첨가하고, 저속으로 무수 건조시켰다. 이어서, 과립화 용액(주사용수 또는 정제수)을 저속에서 혼합기에

도입하였다. 후속적 혼합물을 고속으로 과립화하고, 유동상 프로세서에서 건조시켰다. 건조된 과립을 밀링하고, 통상의 밀을 통해 치수화하였다. 이어서, 밀링 과립을 확산(텀블) 혼합기로 옮겼다. 하이드록시프로필 셀룰로스를 확산 혼합기에 첨가하고, 블렌딩하였다. 이후, 마그네슘 스테아레이트를 확산 혼합기에 첨가하고, 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 회전 정제기를 사용하여 압축시켰다. 이어서, 생성되는 정제를 통상의 코팅 팬을 사용하여 비작용성 코팅으로 코팅시켰다.

표 18

하이드록시프로필 셀룰로스의 첨가 및 TimeRx 부형체의 감소를 갖는 60mg 지속 방출 날부핀 정제

[0282]

성분	mg/정제
날부핀 HCl	60.0
TIMERx M30A ¹	120.0
(만니톨)	(72.0)
(로커스트 빈 겐)	(21.6)
(크산탄 겐)	(14.4)
(황산칼슘 이수화물)	(12.0)
하이드록시프로필 셀룰로스	30.0
마그네슘 스테아레이트	1.6
주사용수 또는 정제수	QS
총:	211.6
¹ 실시예 2의 서방성 부형체	

[0284]

실시예 23 내지 28

[0285]

실시예 23 내지 28의 날부핀 정제는 다음과 같이 제조하였다: 날부핀 HCl, 만니톨, 크산탄 겐, 로커스트 빈 겐 및 황산칼슘 이수화물을 고전단 혼합기에 첨가하고, 저속으로 무수 건조시켰다. 과립화 용액(주사용수 또는 정제수)을 저속에서 혼합기에 도입하였다. 습윤 과립을 고속으로 과립화하고, 유동상 프로세서에서 건조시켰다. 건조된 과립을 밀링하고, 통상의 밀을 통해 치수화하였다. 밀링 과립을 확산(텀블) 혼합기로 옮겼다. 하이드록시프로필 셀룰로스 및, 경우에 따라, 푸마르산(단지 180mg 제제)을 확산 혼합기에 첨가하고, 블렌딩하였다. 이후, 마그네슘 스테아레이트를 확산 혼합기에 첨가하고, 블렌딩하였다. 최종 블렌드를 회전 정제기를 사용하여 압축시켰다.

표 19

(실시예 23) 30mg 지속 방출 날부핀 정제

[0286]

성분	mg/정제
날부핀 HCl	30.0
만니톨	108.0
하이드록시프로필셀룰로스	35.0
로커스트 빈 겐	32.4
크산탄 겐	21.6
황산칼슘 이수화물	18.0
마그네슘 스테아레이트	1.9
주사용수 또는 정제수	QS
총:	246.9

표 20

(실시예 24) 60mg 지속 방출 날부핀 정제

[0287]

성분	mg/정제
날부핀 HCl	60.0
만니톨	72.0

하이드록시프로필셀룰로즈	30.0
로커스트 빈 겐	21.6
크산탄 겐	14.4
황산칼슘 이수화물	12.0
마그네슘 스테아레이트	1.6
주사용수 또는 정제수	QS
총:	211.6

표 21

(실시에 25) 120mg 지속 방출 날부핀 정제

[0288]

성분	mg/정제
날부핀 HCl	120.0
만니톨	144.0
하이드록시프로필셀룰로즈	60.0
로커스트 빈 겐	43.2
크산탄 겐	28.8
황산칼슘 이수화물	24.0
마그네슘 스테아레이트	3.2
주사용수 또는 정제수	QS
총:	423.2

표 22

(실시에 26) 180mg 지속 방출 날부핀 정제 (방출 1)

[0289]

성분	mg/정제
날부핀 HCl	180.0
만니톨	216.0
하이드록시프로필셀룰로즈	90.0
로커스트 빈 겐	64.8
크산탄 겐	43.2
푸마르산	25.0
황산칼슘 이수화물	36.0
마그네슘 스테아레이트	5.0
주사용수 또는 정제수	QS
총:	660.0

표 23

(실시에 27) 180mg 지속 방출 날부핀 정제 (방출 2)

[0290]

성분	mg/정제
날부핀 HCl	180.0
만니톨	162.0
하이드록시프로필셀룰로즈	60.0
로커스트 빈 겐	48.6
크산탄 겐	32.4
푸마르산	25.0
황산칼슘 이수화물	27.0
마그네슘 스테아레이트	4.0
주사용수 또는 정제수	QS
총:	539.0

표 24

(실시에 28) 15mg 지속 방출 날부핀 정제

성분	mg/정제
날부핀 HCl	15.0
만니톨	117.0
하이드록시프로필셀룰로즈	35.0
로커스트 빈 겔	35.1
크산탄 겔	23.4
황산칼슘 이수화물	19.5
마그네슘 스테아레이트	1.9
주사용수 또는 정제수	QS
총:	246.9

[0291]

[0293] 실시예 29

[0294] 실시예 19의 날부핀 2층 정제의 안전성 및 효능의 단계 II, 랜덤화 이중 맹검 단일 용량 플라시보 조절된 다중-센터 평형 그룹 연구를 수행하였다. 날부핀의 단일 60mg 지속 방출 용량 또는 날부핀의 단일 120mg(2 x 60mg 정제) 용량을 수용한 연구 대상체를 활성제에 랜덤화하였다. 표 25a-b는 관찰된 약물동태학적 파라미터의 요약 을 제공한다.

표 25

표 25a (60mg 단일 용량)

통계	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (시간)	AUC (ng · hr/mL)
N	65	65	65
평균	8.1	4.5	75.2
SD	4.9	2.2	45.2
최소	3.0	0.5	23.6
중앙치	6.6	6	65.3
최대	22.3	12	256.6
%CV	60.4%	48.5%	60.1%
기하 평균	6.9	3.9	64.8

표 25b (120mg 단일 용량)

통계	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (시간)	AUC (ng · hr/mL)
N	66	66	66
평균	16.4	4.3	149.2
SD	10.6	2.7	77.0
최소	4.6	0.5	33.2
중앙치	13.2	3	128.3
최대	77.4	12	450.2
%CV	64.9%	63.8%	51.6%
기하 평균	14.1	3.4	133.1

[0295]

[0297] 실시예 30

[0298] 식이 및 음식 조건하에 건강한 대상체에게 경구 투여된 두 개의 날부핀 지속 방출 정제 제제(실시에 19의 2층 제제 및 실시예 20의 지속 방출 제제)에 대한 음식물의 영향을 평가하기 위한 단계 I, 랜덤화 단일 용량, 4개 기간 크로스-오버 연구를 수행하였다. 각 연구 대상체에게 투여된 총 단일 용량은 120mg(2 x 60mg

정제)이었다. 표 25는 관찰된 약물동태학적 파라미터의 요약을 제공한다.

표 26

치료	통계	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (시간)	AUC _(0-지속) (ng · hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng · hr/mL)
[0299] 실시예 20 120mg 금식의 처방	N	9	9	9	9
	평균	14.1	-	170	183
	SD	6.23	-	59.7	62.9
	최소	4.57	1.50	56.7	61.6
	중앙치 최대	15.1 23.6	6.00 12.00	179 245	195 256
실시예 20 120mg 식이의 처방	N	9	9	9	9
	평균	22.4	-	201	211
	SD	12.7	-	67.2	68.3
	최소	8.77	3.00	70.2	73.9
	중앙치 최대	21.0 48.6	6.00 10.00	219 295	227 307
실시예 19 120mg 금식의 처방	N	9	9	9	9
	평균	18.5	-	160	170
	SD	7.40	-	55.6	54.7
	최소	6.33	1.00	81.5	87.7
	중앙치 최대	18.6 28.7	2.00 6.00	178 239	186 250
실시예 19 120mg 식이의 처방	N	9	9	9	9
	평균	28.0	-	204	214
	SD	16.6	-	68.6	71.0
	최소	11.0	2.00	98.2	111
	중앙치 최대	24.0 63.7	6.00 6.00	227 279	237 295

[0301] 실시예 31

[0302] 금식 조건하에 건강한 대상체에게 경구 투여된 두 개의 날부핀 지속 방출 제제(실시예 19의 1층 제제[ERF-2] 및 실시예 20의 지속 방출 제제[ERF-1])의 대상체내 변동을 평가하기 위한 단계 I, 랜덤화 단일 용량 4개 기간 크로스-오버 연구를 수행하였다. 각 연구 대상체에게 투여된 총 단일 용량은 120mg(2 x 60mg 정제)이었다. 표 27은 관찰된 약물동태학적 파라미터의 요약을 제공한다.

표 27

치료	통계	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (시간)	AUC _(0-지속) (ng · hr/mL)	AUC _(0-∞) (ng · hr/mL)
[0303] ERF-1 (A1)	N	7	7	7	7
	평균	11.3	-	139	162
	SD	7.17	-	75.0	78.8
	최소	3.08	2.00	39.0	47.0
	중앙치 최대	12.1 20.5	6.00 12.00	157 257	173 279
ERF-1 (A2)	N	7	7	7	6
	평균	13.4	-	152	167
	SD	8.81	-	73.5	80.9
	최소	3.70	1.50	44.7	57.3
	중앙치 최대	12.3 30.2	6.00 8.00	128 252	156 263

ERF-2 (C1)	N	7	7	7	6
	평균	14.2	-	148	170
	SD	8.87	-	78.3	78.2
	최소	4.41	1.50	39.7	51.5
	중앙치	8.57	6.00	123	176
	최대	26.6	8.00	259	265
ERF-2 (C2)	N	7	7	7	6
	평균	12.5	-	137	155
	SD	8.02	-	77.5	78.9
	최소	4.88	1.00	44.6	49.8
	중앙치	9.17	2.00	142	161
	최대	26.3	10.00	270	277

[0305] 실시예 32

[0306] 금식 상태의 건강한 성인 대상체에 있어서 (실시예 21의) 날부편 지속 방출 정제의 단계 I, 랜덤화 단일 맹검 플라시보 조절된 복수의 증점 용량 내성 시험. 표 28 및 29는 관찰된 약물동태학적 파라미터의 요약을 제공한다.

표 28

[0307] 단일 용량 투여 약물동태학적 데이터

파라미터	통계	60mg 기간 1	120mg 기간 2	180mg 기간 3	180mg 기간 4
C_{max} (ng/mL)	N	3	5	3	5
	평균	7.920	15.574	27.800	23.420
	SD	1.4722	8.4070	9.9000	10.6302
	최소	7.360	14.900	27.800	21.600
	중앙치	6.81	5.47	17.90	10.30
	최대	9.59	27.80	37.70	39.80
T_{max} (시간)	N	3	5	3	5
	평균	5.67	3.60	5.67	3.00
	SD	1.155	2.074	0.577	2.000
	최소	5.00	4.00	6.00	3.00
	중앙치	5.0	1.0	5.0	1.0
	최대	7.0	6.0	6.0	5.0

표 29

[0308] 복수 용량 약물동태학적 데이터

치료	통계	60mg 기간 1	120mg 기간 2	180mg 기간 3	180mg 기간 4
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	N	3	5	3	5
	평균	12.10	18.76	32.17	29.58
	SD	1.217	1.806	8.810	11.107
	중앙치	11.50	19.00	29.10	27.40
	최소	11.3	15.9	25.3	18.4
	최대	13.5	20.6	42.1	46.7

T _{최대} , ss (시간)	N	3	5	3	5
	평균	5.00	3.40	4.33	5.60
	SD	1.000	2.074	3.215	0.894
	중앙치	5.00	3.00	3.00	5.00
	최소	4.0	1.0	2.0	5.0
	최대	6.0	6.0	8.0	7.0
C _{최소} , ss (ng/mL)	N	3	5	3	5
	평균	3.263	5.974	12.067	7.232
	SD	0.7966	0.9232	1.6653	2.1101
	중앙치	3.450	6.300	12.600	7.440
	최소	2.39	4.85	10.20	4.84
	최대	3.95	7.08	13.40	10.20

[0310] 실시예 33

[0311] (실시예 22의) 날부핀 지속 방출 정제 제제의 대상체내 변동을 평가하기 위한 건강한 대상체에서 단계 I, 랜덤 화 단일 용량 5개 기간 크로스-오버 연구. 표 30은 관찰된 약물동태학적 파라미터의 요약을 제공한다.

표 30

[0312]

파라미터	통계	치료	치료	120mg (금식)	120mg (식이)	경구 용액 치	경구 용액 치
		A1	A2	치료 A	치료 B	료 C	료 D
C _{max} (ng/mL)	N	12	12	12	12	12	12
	평균	12.498	12.903	12.700	18.549	18.503	16.863
	SD	7.1308	5.4062	5.7697	10.6560	7.8579	6.7619
	중앙치	12.100	13.300	11.370	15.950	17.100	14.950
	최소	4.03	3.83	3.93	5.79	8.53	8.62
	최대	32.30	20.30	26.30	41.90	36.30	31.40
T _{max} (시간)	N	12	12	12	12	12	12
	평균	5.250	5.167	5.208	4.625	0.750	2.817
	SD	3.4411	2.6572	2.3400	2.0352	0.3371	0.8055
	중앙치	3.500	6.000	5.750	6.000	0.500	1.900
	최소	2.00	1.00	2.00	1.50	0.50	1.00
	최대	12.00	8.00	10.00	6.00	1.50	4.00
AUC (0-지속)(ng · hr/mL)	N	12	12	12	12	12	12
	평균	159.450	154.391	156.921	169.723	83.793	103.154
	SD	60.2859	59.9296	54.7635	70.0775	24.1551	27.2275
	중앙치	155.720	151.944	158.828	168.859	84.097	101.217
	최소	56.97	54.32	55.65	56.76	51.24	63.89
	최대	260.41	274.17	267.29	282.63	143.74	147.43
AUC (0-∞) (ng · hr/mL)	N	8	8	8	8	8	8
	평균	160.790	161.532	161.161	170.590	85.926	103.053
	SD	61.1655	54.6973	51.8638	69.3711	13.6623	29.5312
	중앙치	152.985	166.487	167.257	162.708	90.056	96.558
	최소	64.80	63.01	63.91	66.16	63.66	70.24
	최대	238.44	258.27	213.18	272.16	104.20	151.97

[0314] 실시예 34

[0315] (실시예 24 내지 28의) 30, 60 120 및 180mg 날부핀 지속 방출 정제 제제의 용량 비례를 결정하기 위한 단계 I

비맹검 단일 용량 5개 기간 크로스-오버 연구. 표 31a-e는 실시예 25, 26, 27 및 28의 60mg, 120mg 및 180mg 제제 각각에 대한 관찰된 약물동태학적 파라미터의 요약을 제공한다.

표 31

표 31a

치료 설명	파라미터	T _{max} (시간) N=22	C _{max} (ng/mL) N=22	AUC ₀₋₂₄ (hr · ng/mL) N=22	AUC _{INF} (hr · ng/mL) N=19
30mg 날부핀 HCl ER 정제	평균	4.159	4.130	42.988	54.993
	SD	1.996	2.338	20.135	20.681
	최소	1.50	1.95	21.26	27.35
	중앙치	3.00	3.82	39.99	53.13
	최대	8.00	12.70	110.41	117.08

표 31b

치료 설명	파라미터	T _{max} (시간) N=24	C _{max} (ng/mL) N=24	AUC ₀₋₂₄ (hr · ng/mL) N=24	AUC _{INF} (hr · ng/mL) N=23
60mg 날부핀 HCl ER 정제	평균	7.417	7.750	94.496	108.798
	SD	2.962	6.034	40.001	38.737
	최소	3.00	2.84	37.56	50.73
	중앙치	6.00	6.07	89.31	103.12
	최대	12.00	29.90	186.60	196.41

표 31c

치료 설명	파라미터	T _{max} (시간) N=19	C _{max} (ng/mL) N=19	AUC ₀₋₂₄ (hr · ng/mL) N=19	AUC _{INF} (hr · ng/mL) N=18
120mg 날부핀 HCl ER 정제	평균	6.316	13.265	192.434	208.312
	SD	2.709	6.458	82.867	90.778
	최소	1.00	6.54	81.41	105.82
	중앙치	6.00	12.80	197.01	205.96
	최대	12.00	34.80	463.17	503.93

표 31d

치료 설명	파라미터	T _{max} (시간) N=15	C _{max} (ng/mL) N=15	AUC ₀₋₂₄ (hr · ng/mL) N=15	AUC _{INF} (hr · ng/mL) N=15
180mg 날부핀 HCl ER 정제 (방출 1)	평균	7.600	21.559	297.460	327.842
	SD	3.043	23.526	154.701	164.674
	최소	2.00	5.89	138.35	148.67
	중앙치	6.00	16.30	274.64	288.86
	최대	12.00	102.00	722.79	760.86

표 31e

치료 설명	파라미터	T _{max} (시간) N=19	C _{max} (ng/mL) N=19	AUC ₀₋₂₄ (hr · ng/mL) N=19	AUC _{INF} (hr · ng/mL) N=18
180mg 날부핀 HCl ER 정제 (방출 2)	평균	8.000	19.182	318.759	339.507
	SD	4.604	11.007	167.371	117.176
	최소	1.00	8.25	151.52	156.52
	중앙치	6.00	17.60	280.56	291.71
	최대	16.00	56.40	877.38	909.86

[0316]

[0317]

[0319] 실시예 35

[0320] 실시예 28의 정제는 장치 USP 유형 III/250mL를 사용하여 USP 절차 약물 방출 일반 첩터 <711> 용해에 따라서 방출률(%)에 대해 시험하였다. 시험은 100mM 인산암모늄 완충제 중에서 pH 6.8 및 pH 6.8, 37°C/15dpm(분당)에서 수행하였다. 결과는 표 32에 제시된다.

표 32

[0321]

용해 시간 (시간)	pH 4.5 (용해율(%))	pH 6.8 (용해율(%))
0	0	0
1	30	41
3	58	64
4	68	71
6	81	84
8	89	92
12	97	101

[0323] 실시예 36

[0324] 실시예 23의 정제를 비작용성 코트로 코팅하였고, 혈액투석중인 신장 장애 환자 및 정상 신장 기능을 갖는 건강한 대상체에서 임상 시험을 시험하였고, pK 데이터는 복수의 상승 증가 용량 후 수집하였다.

표 33

[0325]

날부핀 HCl ER 정제, 30mg 조성

성분	정제 (mg/정제)
날부핀 HCl	30.0
만니톨	108.0
하이드록시프로필셀룰로즈	35.0
로커스트 빈 겔	32.4
크산탄 겔	21.6
황산칼슘 이수화물	18.0
마그네슘 스테아레이트 ¹	1.9
오파 II 화이트	7.4
관개용 멸균수 ²	QS
	254.3

표 34

[0326]

혈액투석(HD) 환자 및 건강한 대상체에서 날부핀 HCl ER 정제의 복수의 상승 경구 용량 후 PK 파라미터의 요약(TREVI 임상 연구 TR01)

파라미터	기술적 파라미터	HD 환자						건강한 대상체				
		30 mg QD	30 mg BID	60 mg BID	120 mg BID	180 mg BID	240 mg BID	30 mg QD	30 mg BID	60 mg BID	120 mg BID	180 mg BID
		{ 1일 }	{ 4일 }	{ 6일 }	{ 9일 }	{ 13일 }	{ 15일 }	{ 1일 }	{ 4일 }	{ 6일 }	{ 9일 }	{ 13일 }
AUCinf (h*ng/mL)	n	4				4	2	7				8
	평균	142.5				2635.38	1524.3	49.53				588.4
	SD	33.29				2038.01	121.38	30.04				214.08
	CV%	23.4				77.3	8	60.7				36.4
	최소 최대	107.51 177				299.8 4543.71	1438.48 1610.13	17.01 84.27				211.08 886.68
AUCtau (h*ng/mL)	n	15	14	10	10	9	3	9	9	9	9	8
	평균	43.2	117.97	221.68	621.79	760.87	789.99	31.53	50.88	106.11	240.37	351.15
	SD	24.97	78.41	145.04	415.94	538.28	509.88	16.93	27.54	60.49	93.68	118.21
	CV%	57.8	64.8	65.4	66.9	70.7	66.2	53.7	54.1	47.6	39	33.7
	최소 최대	2.58 95.79	15.08 274.33	24.1 609.9	78.75 1233.92	130.53 1689.9	420.03 1355	13.37 57.06	18.51 96.94	34.42 192.34	122.53 369.78	139.51 523.25
C _{최소} (ng/mL)	n	15	14	10	10	9	4	9	9	9	9	8
	평균	6.28	13.44	24.78	70.33	82.78	81.42	5.2	6.45	13.46	28	44.21
	SD	3.38	8.31	17.38	48.81	55.81	56.9	2.78	3.58	8.43	11.49	14.54
	CV%	53.5	61.8	70.1	69.4	67.4	69.6	53.5	55.5	47.8	41	32.9
	최소 최대	0.65 12.5	1.65 29.8	2.63 62.5	9 155	14.7 188	4.29 140	2.56 9.3	2.53 12.9	4.9 24.1	17.1 46.9	25.2 68.6
T _{1/2} (h)	n	4				4	2	7				8
	평균	10.49				14.23	20.32	6.81				6.58
	SD	2.22				3.24	0.41	2.79				2.05
	CV%	21.1				22.7	2	41				23.9
	최소 최대	8.1 13.46				10.02 17.77	20.03 20.81	3.92 11.64				4.84 11.88
T _{최대} (h)	n	15	14	10	10	9	4	9	9	9	9	8
	최소	1	0	0	3	2	0	2	2	2	3	2
	중앙치	5	4	5	6	5	6.03	3	2	3	5	4
	최대	18	9	9	9	7.1	12	5	6	6	9	5

표 35

[0327] 혈액투석 환자 및 건강한 대상체에서 용량 및 투여일의 함수로서 수반 (또는 C_{최소}) 날부편 농도(ng/mL)(임상 연구 TR01)

시점	기술적 통계	HD 대상체								건강한 대상체			
		30 mg	30 mg	60 mg	60 mg	120 mg	120 mg	180 mg	240 mg	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg
		{ 2일 }	{ 3일 }	{ 5일 }	{ 6일 }	{ 8일 }	{ 10일 }	{ 11일 }	{ 13일 }	{ 2일 }	{ 5일 }	{ 8일 }	{ 11일 }
PREAM 용량	n	15	4	14	4	14	4	13	4	9	9	9	8
	평균	2.06	6	12.6	11.46	22.2	35.75	38.94	36.03	0.43	5.29	11.3	20.4
	SD	1.34	4.3	8.75	7.13	14.47	26.81	28.12	20.1	0.54	2.96	4.71	11.71
	CV%	65	71.6	69.4	62.3	66.2	75	72.2	55.8	126.4	56	41.7	57.4
	최소 최대	0 4.88	2.63 12.1	2.06 31.2	7.34 22.1	3.12 43	18.1 76.3	5.87 94.7	23.4 65.9	0 1.31	1.6 9.2	3.89 17.2	6.51 42.6
PREPM 용량	n	15	4	14	4	14	4	12	4	9	9	9	8
	평균	5.25	5.57	11.86	10.92	26.73	21.83	50.82	41.85	2.14	5.89	11.59	18.18
	SD	2.78	2.2	8.15	5.88	17.03	6.6	37.16	22.08	1.06	2.68	4.97	8.05
	CV%	53	39.6	68.7	53.8	63.7	30.5	73.1	52.8	49.6	43.6	42.9	33.3
	최소 최대	0.752 10.1	3.48 8.83	1.03 25.4	6.18 19.5	2.2 61.2	16.1 29.4	6.31 109	28.2 74.5	0.868 3.65	2.07 9.36	4.67 16.7	7.37 27.3

[0328] 본원에 기재되고 상기 실시예에 의해 예시된 실시 형태는 본 발명의 예시로서 이해되어야 하고, 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 반대로, 본 개시는 첨부된 특허청구범위에 의해 구체화된 대체물 및 이의 등가물을 포함한다. 본원에 개시된 각 참조문헌은 본원에 이의 전문가 참조로 인용된다.

도면

도면1

