



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년02월07일
(11) 등록번호 10-1012148
(24) 등록일자 2011년01월25일

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/015 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7010700(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년01월12일
심사청구일자 2009년05월25일
(85) 번역문제출일자 2009년05월25일
(65) 공개번호 10-2009-0058596
(43) 공개일자 2009년06월09일
(62) 원출원 특허 10-2005-7012821
원출원일자(국제출원일자) 2004년01월12일
심사청구일자 2007년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/000057
(87) 국제공개번호 WO 2004/062561
국제공개일자 2004년07월29일
(30) 우선권주장
0300531.1 2003년01월10일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
WO2002009707 A1*
US6432440 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아르키메데스 디벨로프먼트 리미티드
영국 노팅엄 엔지7 2티엔 유니버시티 블러바드,
노팅엄 사이언스 앤드 테크놀로지 파크, 알버트
아인슈타인센터
(72) 발명자
캐스틸 조나단 데이비드
영국 노팅엄 엔지7 2티엔 유니버시티 블러바드 노
팅엄 사이언스 앤드 테크놀로지 파크 알버트 아인
슈타인 센터 웨스트 파머슈티컬 서비스즈 드러그
딜리버리 앤드 크리니컬 리써치 센터 리미티드
왓츠 피터 제임스
영국 노팅엄 엔지7 2티엔 유니버시티 블러바드 노
팅엄 사이언스 앤드 테크놀로지 파크 알버트 아인
슈타인 센터 웨스트 파머슈티컬 서비스즈 드러그
딜리버리 앤드 크리니컬 리써치 센터 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 김성길

(54) 펜타닐을 포함하는 경비 전달용 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은

(i) 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염; 및

(ii) (a) 펙틴 및

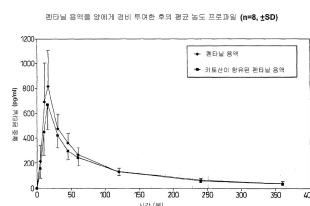
(b) 폴록사머, 및 키토산 또는 그의 염이나 유도체로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 첨가제

의 수용액을 포함하는 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 동물에게 경비 전달하기 위한 조성물로
서,

단, 상기 조성물이 펙틴을 포함할 경우 실질적으로 2가의 금속 이온이 존재하지 않고,

동일한 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액에 비해 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐
의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 10 내지 80%의 펜타닐 최고 혈장 농도(C_{max})를 제공하는
조성물을 제공한다.

대표도



(72) 발명자

래퍼티 윌리엄 콜럼버스 이안

영국 레스터셔 엘리11 3에스유 럭버로우 난판탄 로드 28

스미스 엘런

영국 노팅엄 엔취7 2티엔 유니버시티 블러바드 노팅엄 사이언스 앤드 테크놀로지 파크 엘버트 아인슈타인 센터 웨스트 파머슈티컬 서비스즈 드러그 딜리버리 앤드 클리니컬 리써치 센터 리미티드

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염;

(ii) 7 내지 30%의 에스테르화 정도(DE 값)을 갖는 펙틴; 및

(iii) 조성물의 삼투압이 0.25 - 0.35 osmol/kg이 되도록 하는 함량의, 만니톨, 솔비톨, 텍스트로오스, 수크로오스, 및 트레할로오스로부터 선택된 비금속 이온 삼투압 조절제의 수용액을 포함하는 경비 전달에 의해 급성 또는 만성 통증을 치료 또는 예방하기 위한 조성물로서,

단, 상기 조성물에는 97% 이상 2가의 금속 이온이 존재하지 않고,

동일한 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액에 비해 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 30 내지 70%의 펜타닐 최고 혈장 농도(C_{max})를 제공하는 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서, 펜타닐의 약제학적으로 허용 가능한 염은 펜타닐 시트레이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 펙틴은 10 내지 25%의 DE 값을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 펙틴의 농도는 1 내지 40 mg/mL인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 펙틴의 농도는 2 내지 30 mg/mL인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 펙틴의 농도는 5 내지 25 mg/mL인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 2가의 금속이온이 99% 이상 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 1 항에 있어서, pH가 3.4 내지 5.0인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 농도는 0.2 내지 15 mg/mL(펜타닐 염기로서 표현)인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

(i) 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 0.2 내지 16 mg/mL(펜타닐 유리 염기로 표현); 및

(ii) 7 내지 30%의 DE 값을 갖는 펙틴 5 내지 25 mg/mL의 수용액을 포함하고, 3.4 내지 5.0의 pH 및 0.25 내지 0.35 osmol/kg의 삼투압을 가지며 그 삼투압은 만니톨, 솔비톨, 텍스트로오스, 수크로오스, 및 트레할로오스로부터 선택된 비금속 이온을 이용하여 얻어지고, 경비 전달에 의해 급성 또는 만성 통증을 치료 또는 예방하기 위한 조성물로서,

단, 상기 조성물에는 97% 이상 2가의 금속 이온이 존재하지 않고,

동일한 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액에 비해 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 30 내지 70%의 펜타닐 최고 혈장 농도(C_{max})를 제공하는 조성물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 점적액 형태 또는 스프레이의 형태로 코에 전달되기 적합한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

제 1 항에 따른 조성물을, 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 경비 전달에 의해 급성 또는 만성 통증의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용하는 방법.

청구항 23

제 1 항에 따른 조성물이 로딩된 스프레이 장치.

청구항 24

펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 펙틴과 함께 물 중에서 혼합하는 단계를 포함하는, 제 1 항에 따른 조성물을 제조하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 펜타닐의 경비투여를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 코를 통한 약물 전달의 경로는 작용의 신속한 개시 및 환자 및/또는 간병인에게 편리함을 제공할 수 있다. 특히, 이러한 경로는 약물의 혈액순환으로의 신속한 흡수를 제공할 수 있다. 어떤 경우에는, 투여량의 거의 전부가 흡수될 수 있으며 약물 동태학이 정맥 투여와 비슷할 수 있다. 그러한 신속하고 효과적인 약물 전달은 급격한 통증, 두통, 및 편두통을 포함한 통증과 같은 위기 상황의 치료에 유익할 수 있다(Nasal Systemic Drug Delivery, Chien et al(eds), Dekker, New York, 1987).

[0003] 펜타닐(N-(1-페네틸-4-피페리딜)프로피온아닐라이드)는 강력한 아편계 진통제이며 심각한 급성 통증 및 만성 통증의 치료에 사용될 수 있다.

[0004] 펜타닐은 비강으로부터 신속하게 잘 흡수되는 것으로 보고되었다(Striebel et. al, Brit. J. Anaesthesia, 96, suppl 1, 108, 1993). 또한, 환자에게 진통 효과를 제공하는데 있어서 경비 펜타닐의 효과는 수많은 연구에서 입증되었다(예를 들어, Striebel et al, Brit. J. Anaesthesia, 96, suppl 1, 108 및 109, 1993; Striebel et al, Anaesthesia, 48, 753-757, 1993; Majushree. et al, Can. J. Anesth., 49, 190-193, 2002; Toussaint et al, Can. J. Anesth., 47, 299-302, 2000). 이러한 모든 연구에서, 펜타닐의 경비 투여는 상업적으로 시판되는 주입 제제(Sublimaze®

, Janssen)를 코에 점적하거나 스프레이 함으로써 이루어져 온 것으로 보인다. 상업적으로 시판되는 펜타닐의 주입 제제는 염화나트륨 용액 1 ml 중에 시트레이트염의 형태의 펜타닐 0.05 mg을 함유하며, 치료학적으로 유효한 투여량의 약물을 제공하기 위해 많은 부피의 액체의 경비투여를 필요로 한다.

[0005] 펜타닐은 또한 현재 경피 패치 및 경점막 로젠지로서 상업적으로 시판된다. 경피 패치(예: Durogesic®

, Janssen)는 장기간에 걸쳐 혈장 중에 일정한 농도의 펜타닐을 제공하므로, 말기 질환이나 외상 또는 그 이후의 수술과 관련된 급격한 통증과 같이 심각한 통증의 신속한 경감에는 적절하지 않다. 경점막 로젠지(Actiq®

, Cephalon Inc)는 급격한 통증의 치료에 사용되며, 0.2 내지 1.6 mg 범위의 많은 투여량 강도로 시판된다. 경점막 제제로부터 펜타닐의 흡수는 상대적으로 느리다. 최고 혈장 농도(T_{max})에 도달하는 시간은 20 분 내지 480 분인 것으로 보고되었다(405-409쪽, Physician's Desk Reference, 54th edition, Medical Economics company, Montvale, NJ, 2000).

[0006] 따라서, 펜타닐의 투여를 위한 다른 수단, 예를 들어 경비 경로를 통한 수단이 필요하다.

[0007] 본 명세서의 종래 공개된 문헌의 리스트 또는 논의는 반드시 그 문헌이 당해 기술분야의 일부 또는 통상적인 일반적인 지식의 일부로서 여겨져야 하는 것은 아니다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0008] 본 발명은 상기 문제점 중 하나 이상을 극복한 펜타닐의 경비 전달에 적절한 조성물을 제공한다.

과제 해결수단

[0009] 놀랍게도, 본 발명자들은 실질적인 투여량 부피로 경비로 펜타닐을 투여하고 단순한 수용액을 이용하여 나타나는 경우보다 낮은 최고 혈장 농도 및 연장된 혈장농도-시간 프로파일을 제공하는 것이 가능하다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 이러한 장점이 펜타닐을 포함하는 단순한 수용액의 경비투여에 의해 획득되는 것에 필적하는 생체이용율을 유지하는 동안 획득될 수 있다는 것을 발견하였다.

- [0010] 필적하는 생체이용률이란 혈장 농도 vs. 시간 곡선하 면적(AUC)이 동일한 투여량으로 경비로 투여할 경우의 50% 이상이며, 보다 바람직하게는 60% 이상이며, 가장 바람직하게는 70% 이상이라는 것을 의미한다.
- [0011] 단순 수용액이란 펜타닐 및, 만니톨, 텍스트로오스, 또는 염화나트륨과 같이 용액을 등장으로 만드는 구성성분이 물에 녹아 있는 용액을 의미한다. 단순 수용액은 선택적으로 벤잘코늄 클로라이드와 같은 보존제를 함유할 수 있다. 그러한 단순 수용액의 예는 펜타닐 시트레이트 1.57 mg/mL, 만니톨 48 mg/mL, 및 벤잘코늄 클로라이드 0.15 mg/mL를 포함한다.
- [0012] 본 발명은
- [0013] (i) 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염; 및
- [0014] (ii) (a) 펙틴 및
- [0015] (b) 폴록사머, 및 키토산 또는 그의 염이나 유도체로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 첨가제
- [0016] 의 수용액을 포함하는 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 동물에게 경비 전달하기 위한 조성물로서,
- [0017] 단, 상기 조성물이 펙틴을 포함할 경우 실질적으로 2가의 금속 이온, 특히 칼슘 이온과 같이 펙틴을 겔화하는 물질이 존재하지 않는 조성물을 제공한다.
- [0018] 동일한 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액에 비해, 본 발명의 조성물은 더 낮은 펜타닐의 최고 혈장 농도(C_{max})를 제공하고 선택적으로는 연장된 혈장-농도 시간 프로파일을 제공한다. 본 발명의 조성물을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도(C_{max})는 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 10 내지 80%, 바람직하게는 20 내지 75%, 그리고 보다 바람직하게는 30 내지 70%를 제공한다. 이것은 예를 들어, 펜타닐의 단순 수용액이 1000 $\mu\text{g/mL}$ 의 C_{max} 를 제공한다면 동일한 투여량의 펜타닐이 투여되는 본 발명의 조성물에 의해 생성되는 C_{max} 는 100-800 $\mu\text{g/mL}$, 바람직하게는 200-750 $\mu\text{g/mL}$, 그리고 더욱 바람직하게는 300-700 $\mu\text{g/mL}$ 범위라는 것을 의미한다.
- [0019] 본 발명의 조성물의 경비 투여에 의해 최고 혈중 농도에 도달하는데 소요되는 시간은 바람직하게는 5 내지 60 분이고, 보다 바람직하게는 5 내지 45 분이며, 가장 바람직하게는 5 내지 30 분이다.
- [0020] 펜타닐은 바람직하게는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로서 이용된다. 가장 바람직하게는, 펜타닐 시트레이트가 이용된다.
- [0021] 본 발명의 조성물에서 펜타닐 또는 그의 염의 농도는 바람직하게는 0.05 내지 30 mg/mL이고, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 20 mg/mL이며, 가장 바람직하게는 0.2 내지 16 mg/mL 이다(펜타닐 염기로서 표현).
- [0022] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 당해 기술분야에서 쉽게 이해되고 있는 용어이며, 상업적으로 시판되는 약물 또는 식품에 사용되고/되거나, GRAS(generally regarded as safe) 상태이고/거나 미국약전 또는 유럽약전과 같은 약전에 수록되어 있는 물질을 포함하는 것으로 여겨질 수 있다.
- [0023] 일 측면에서, 본 발명은 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그 염 및 펙틴의 수용액을 포함하고, 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 10 내지 80%의 펜타닐 최고 혈장 농도(C_{max})를 제공하는 조성물을 제공한다.
- [0024] 펙틴은 모든 식물 조직의 세포벽에 존재하는 다당류 물질이다. 상업적으로, 그것은 일반적으로 감귤류의 껍질 내부의 희석된 산 추출물 또는 으깬 사과로부터 얻어진다. 펙틴은 부분적으로 메톡실화된 폴리갈락투론산을 포함하는 불균질한 물질이다.
- [0025] 메틸 에스테르형에서 갈락투론산 모이어티의 비율은 에스테르화 정도(DE: Degree of Esterization)를 나타낸다. 용어 DE는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 에스테르화되는 카르복시기 총 수의 백분율, 즉 5 개의 산 그룹 중 4 개가 에스테르화 된다면 에스테르화 정도를 80%라고 나타내거나, 펙틴의 메톡실 함량으로 나타낼 수 있다. 각각의 이론적 최대값은 각각 100% 및 16% 이다. 여기에서 사용되는 DE는 에스테르화 되는 카르복실기의 총백분율을 말한다. 천연적으로 발견되는 펙틴의 에스테르화 정도(DE)는 매우 다양할 수 있다(60 내지 90%).
- [0026] 펙틴은 낮은 에스테르화 정도를 갖는 것(낮은 메톡실화) 또는 높은 에스테르화 정도를 갖는 것(높은 메톡실화)으로 분류될 수 있다. "낮은 DE" 또는 "LM" 펙틴은 50% 미만의 에스테르화 정도를 갖는 반면에, "높은 DE" 또

는 "HM" 펙틴은 50% 이상의 에스테르화 정도를 갖는다.

- [0027] 펙틴 수용액의 겔화 특성은 펙틴의 농도, 펙틴의 종류, 특히 갈락투론산 유닛의 에스테르화 정도, 및 부가되는 염의 존재에 의해 조절될 수 있다.
- [0028] 바람직하게는, 낮은 DE 펙틴이 본 발명의 조성물에 사용된다. 보다 바람직하게는, 35% 보다 낮은 에스테르화 정도, 예를 들어 5 내지 35%, 바람직하게는 약 10 내지 약 25%와 같이 7 내지 30%, 예를 들어 15 내지 25%를 갖는 펙틴이 본 발명에 사용된다.
- [0029] 낮은 DE 펙틴은 대개 추출된 펙틴을 일반적으로 벤치 규모에서 효소 처리에 의해, 또는 산업적 규모에서 알콜성 불균질 매질 중에서의 산 또는 암모니아 처리에 의해 탈에스테르화 함으로써 제조된다. 암모니아를 이용한 처리는 소위 낮은 DE 아미드화 펙틴을 생성시킨다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "낮은 DE 펙틴"은 아미드화 및 비아미드화의 낮은 DE 펙틴 모두를 포함한다.
- [0030] 낮은 DE 펙틴은 상업적으로 구입할 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 낮은 DE 펙틴이 예는 약 15 내지 25%의 에스테르화 정도를 갖는 CP Kelco사의 SLENDID® 100(Lille Skensved, Denmark)이다.
- [0031] DE 펙틴이 수용액 중에서 겔화되는 주요 기전은 W098/47535에 기재되어 있는 바와 같이 코 점액에서 발견되는 것과 같은 금속 이온에 노출됨으로서 이루어진다.
- [0032] 본 발명의 용액은 저장 시 겔화되어서는 안된다. 따라서, 펙틴을 함유하는 용액에는 실질적으로 2 가 금속이온, 특히 칼슘 이온과 같이 펙틴의 겔화를 유발하는 물질이 존재하지 않는다. 2가 금속이온이 "실질적으로 없다"는 것은 97% 이상, 바람직하게는 99% 이상, 더욱 바람직하게는 99.9% 이상, 특히 99.99% 이상 2가 금속이온이 존재하지 않는다는 것을 의미한다.
- [0033] 본 발명의 조성물이 펙틴을 함유할 경우, 펙틴의 농도는 바람직하게는 1 내지 40 mg/mL, 보다 바람직하게는 2 내지 30 mg/mL, 그리고 가장 바람직하게는 5 내지 25 mg/mL의 범위이다.
- [0034] 펙틴을 함유하는 바람직한 본 발명의 조성물은 펜타닐 0.2 내지 16 mg/mL(펜타닐 염기로서 표현) 및 DE가 7 내지 30%인 펙틴 5 내지 25 mg/mL를 포함하고, 3.4 내지 5.0의 pH 및 0.25 내지 0.35 osmol/kg의 삼투압을 갖는다.
- [0035] 일 측면에서, 본 발명은 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 폴록사머, 및 키토산 또는 그의 염이나 유도체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0036] 폴록사머는 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 코폴리머이다. 그것은 일반 화학식 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ 를 가지며, 여기에서 a는 전형적으로 2 내지 130이고, b는 전형적으로 15 내지 67이다. 폴록사머는 점도 조절제, 가용화제, 또는 유화제와 같은 많은 약제학적 용도를 갖는다. 그것은 본 발명의 조성물에 점증제로서, 그리고 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 10 내지 80%의 펜타닐 최고 혈장 농도(C_{\max})가 얻어지도록 전신순환으로의 펜타닐의 흡수를 조절하고 변경하기 위해 사용될 수 있다.
- [0037] 여러가지 서로 다른 종류의 폴록사머가 BASF과 같은 공급사로부터 상업적으로 입수 가능하며, 분자량의 측면, 그리고 에틸렌 옥사이드 "a" 유닛 및 프로필렌 옥사이드 "b" 유닛의 비율의 측면에 있어서 다양하다. 본 발명에서 사용하기에 적절한 폴록사머는 전형적으로 2,500 내지 18,000, 예를 들어 7,000 내지 15,000 Da의 분자량을 갖는다. 본 발명에서 사용하기에 적절한 상업적으로 입수 가능한 폴록사머의 예는 구조적으로 80 개의 "a" 유닛 및 27 개의 "b" 유닛을 함유하며 분자량이 7680 내지 9510인 폴록사머 188 및 구조적으로 101 개의 "a" 유닛 및 56 개의 "b" 유닛을 함유하며 분자량이 9840 내지 14600인 폴록사머 407(Handbook of Pharmaceutical Excipients, editor A. H. Kippe, third edition, Pharmaceutical Presss, London, UK, 2000)을 포함한다. 바람직하게는, 폴록사머는 폴록사머 188이다.
- [0038] 본 발명의 조성물이 폴록사머를 포함할 경우, 폴록사머는 바람직하게는 50 내지 200 mg/mL, 보다 바람직하게는 65 내지 160 mg/mL, 그리고 가장 바람직하게는 80 내지 120 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.
- [0039] 폴록사머를 포함하는 본 발명의 조성물은 또한 키토산 또는 그의 염이나 유도체를 포함한다.
- [0040] 키토산은 점막 점착 특성을 갖는 양이온성 폴리머이다. 점막 점착은 양으로 하전된 키토산 분자 및 음으로 하

전된 살리실산 그룹 간의 유신에 대한 반응으로부터 유발되는 것으로 여겨진다(Soane et al, Int. J. Pharm., 178, 55-65, 1999).

- [0041] 용어 "키토산"은 모든 키토산 유도체 또는 폴리-N-아세틸-D-글루코사민을 포함하며, 더 많은 비율의 N-아세틸기가 가수분해를 통해 제거된(탈아세틸화) 모든 서로 다른 분자량의 폴리글루코사민 및 글루코사민 물질의 올리고머를 포함한다. 바람직하게는, 키토산은 40% 이상, 바람직하게는 50 내지 98%, 보다 바람직하게는 70% 내지 90% 이상의 탈아세틸화에 의해 키토산으로부터 생성된다.
- [0042] 본 발명에서 사용되는 키토산, 키토산 유도체, 또는 그 염은 바람직하게는 4,000 Da 이상의 분자량, 바람직하게는 10,000 내지 1,000,000 Da, 더욱 바람직하게는 15,000 내지 750,000 Da, 그리고 가장 바람직하게는 50,000 내지 300,000 Da의 분자량을 갖는다.
- [0043] 키토산 염은 본 발명에 사용하기에 적절하다. 적절한 염으로는 니트레이트, 포스페이트, 글루타메이트, 락테이트, 시트레이트, 하이드로클로라이드, 및 아세테이트 염 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 염은 키토산 글루타메이트 및 키토산 하이드로클로라이드이다.
- [0044] 키토산 유도체는 또한 본 발명에 사용하기에 적절하다. 적절한 키토산 유도체로는 에스테르, 에테르, 또는 아실기 및/또는 알킬기의 키토산의 아마이드기가 아닌 히드록시기와의 결합에 의해 형성되는 기타 유도체 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 그러한 예로는 키토산의 O-알킬 에테르 및 키토산의 O-아실에스테르가 있다. 폴리에틸렌 글리콜에 접합된 것과 같은 변경된 키토산이 본 발명에 이용될 수 있다.
- [0045] 본 발명에 사용하기에 적절한 낮은 점도의 키토산 및 중간 점도의 키토산은 NovaMatrix, Drammen, Norway; Seigagaku America Inc., MD, USA; Meron(India) Pvt, Ltd., India; Vanson Ltd, VA, USA; and AMS Biotechnology Ltd., UK를 포함한 다양한 공급원으로부터 획득될 수 있다. 적절한 유도체는 Roberts, Chitin Chemistry, MacMillan Press Ltd., London (1992)에 개시되어 있는 것을 포함한다.
- [0046] 언급될 수 있는 특히 바람직한 키토산 화합물은 NovaMatrix, Drammen, Norway로부터 입수할 수 있는 "ProtosanTM"을 포함한다.
- [0047] 바람직하게는, 키토산 또는 그의 염이나 유도체는 수용성이다.
- [0048] 키토산의 수용액은 키토산 염기 또는 키토산 염기의 유도체를 염산, 젖산, 시트르산, 또는 글루탐산과 같은 약제학적으로 허용 가능한 무기산 또는 유기산 중에 용해함으로써, 또는 키토산염 또는 키토산 유도체의 무기산염을 물에 용해함으로써 제조될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 조성물이 키토산, 키토산염, 또는 키토산 유도체를 포함할 경우, 키토산 농도는 바람직하게는 0.1 내지 20 mg/mL, 보다 바람직하게는 0.5 내지 15 mg/mL, 그리고 가장 바람직하게는 1 내지 10 mg/mL(키토산 염기로서 표현)이다.
- [0050] 바람직한 폴록사머 및 키토산을 함유하는 본 발명의 조성물은 펜타닐 0.2 내지 16 mg/mL(펜타닐 염기로서 표현), 7,000 내지 15,000 Da의 분자량을 갖는 폴록사머 80 내지 120 mg/mL, 및 50,000 내지 300,000 Da의 분자량을 갖는 키토산 또는 그의 염이나 유도체 1 내지 10 mg/mL(키토산 염기로서 표현)을 포함하며, 3.0 내지 5.0의 pH 및 0.4 내지 0.7 osmol/kg의 삼투압을 갖는다.
- [0051] 본 발명의 조성물의 pH는 조절될 수 있다. 예를 들어, 완충 수용액이 사용될 수 있다. 또 다른 방법으로는, 본 발명의 조성물의 pH를 본 발명의 다른 구성성분과 양립 가능한 임의의 약제학적으로 허용 가능한 산성화제 또는 알칼리성화제를 이용하여 조정할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산성화제의 예로는 염산, 아세트산, 시트르산, 메탄술폰산, 젖산, 타르타르산, 푸마르산, 및 말레산 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 약제학적으로 허용 가능한 알칼리성화제의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 메글루민, 트로메타민, 탄산수소나트륨, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 및 트리에탄올아민 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물이 펙틴을 함유할 경우, 원치않는 겔화를 막기 위해, 산성화제 또는 알칼리성화제는 바람직하게는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 이온을 함유하지 않아야 하며, 예를 들어 그것은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 탄산수소나트륨이어서는 안된다.
- [0052] 본 발명의 조성물의 pH는 일반적으로 바람직하게는 3 내지 6이다. 펙틴을 함유하는 본 발명의 조성물의 경우, pH는 보다 바람직하게는 3.2 내지 5.5이고, 가장 바람직하게는 3.4 내지 5.0 이다. 폴록사머 및 키토산을 함유하는 본 발명의 조성물의 경우, pH는 보다 바람직하게는 3.0 내지 5.5이고, 가장 바람직하게는 3.0 내지 5.0이

다.

- [0053] 본 발명의 조성물을 코에 투여할 때(예를 들어, 비강에 투여할 경우) 환자에게 확실히 내약성이 좋도록 하기 위해서는, 본 발명의 조성물이 혈장의 삼투압과 가까운 삼투압을 갖도록 하는 것이 유익하다. 삼투압은 일반적으로 바람직하게는 0.1 내지 1.0 osmol/kg이다. 펙틴을 함유하는 본 발명의 조성물의 경우, 삼투압은 보다 바람직하게는 0.2 내지 0.8 osmol/kg이고, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 0.4 osmol/kg이며, 가장 바람직하게는 0.25 내지 0.35 osmol/kg 이다. 폴록사머 및 키토산을 함유하는 본 발명의 조성물의 경우, 삼투압은 보다 바람직하게는 0.2 내지 0.9 osmol/kg이고, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.8 osmol/kg이며, 가장 바람직하게는 0.4 내지 0.7 osmol/kg 이다.
- [0054] 본 발명의 조성물의 삼투압은 임의의 적절한 물질을 부가함으로써 원하는 값으로 조절될 수 있다. 약제학적 제제의 삼투압을 조절하기 위해서는 금속이온의 염, 특히 염화나트륨이 통상적으로 사용된다. 그러나, 본 발명의 조성물이 펙틴을 포함할 경우, 펙틴은 금속 이온의 존재 하에서 겔을 형성할 수 있기 때문에 금속이온을 사용하는 것은 적절하지 않다. 본 발명자들은 또한 펜타닐 및 키토산을 함유하는 조성물에 금속 이온, 예를 들어 염화나트륨 형태로 나트륨을 부가하는 것은 침전물의 형성을 유발한다는 것을 발견하였다. 따라서, 바람직하게는 금속 이온을 함유하는 물질을 이용하는 것은 피해야 한다. 본 발명자들은 삼투압을 조절하기 위해 폴리히드릭 알콜(예: 만니톨 또는 솔비톨) 또는 당(예: 텍스트로오스, 수크로오스, 또는 트레할로오스)과 같은 비금속 이온 함유 화합물을 이용함으로써, 펙틴-함유 펜타닐 조성물에서의 겔 형성 및 키토산-함유 펜타닐 조성물에서의 침전의 형성을 피할 수 있다는 것을 발견하였다. 삼투압을 조절하기 위해 특히 바람직한 물질은 50 mg/mL 이하의 농도에서의 만니톨 및 텍스트로오스이다.
- [0055] 본 발명의 조성물은 또한 항산화제(예: 소듐 메타바이설파이트), 킬레이트화제(예: 에데트산 또는 그의 염들 중 하나), 보존제(예: 벤잘코늄 클로라이드, 소르빈산 또는 그의 염들 중 하나, 페닐에틸알콜, 및/또는 프로필 히드록시벤조에이트), 감미제(예: 사카린 또는 아스파탐), 방향제(예: 박하), 또는 약제학적 액상 제제에 일반적으로 사용되고 당업자에게 잘 알려져 있는 다른 물질을 함유할 수 있다.
- [0056] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 보존제를 함유하거나 멸균상태이다.
- [0057] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 비발열원성(non-pyrogenic)이다.
- [0058] 본 발명의 조성물은 임의의 적절한 형태로, 예를 들어 점적액 또는 스프레이 형태로 비강으로 투여할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 조성물을 비강에 투여하기 위한 적절한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있을 것이다. 임의의 적절한 방법이 사용될 수 있다. 바람직한 투여방법은 스프레이 장치의 이용이다. 스프레이 장치는, 예를 들어 병, 펌프, 및 작동장치를 포함하는 단일 (유닛) 투여량 또는 다중 투여량 시스템일 수 있으며, Pfeiffer, Valoiss, Bepak, 및 Becton-Dickinson를 포함한 다양한 상업적 공급사로부터 입수 가능하다. US 5,655,517에 기재된 것과 같은 정전기 스프레이 장치 또한 본 발명의 조성물의 경비투여에 적절하다.
- [0060] 스프레이 장치에서, 단일 스프레이 작동에서 분사되는 전형적인 부피의 액체는 0.01 내지 0.15 mL의 범위이다. 경비 스프레이 제품의 전형적인 투여 요법은 하나의 코구멍을 위한 하나의 스프레이 또는 각각의 코구멍을 위한 두 개의 스프레이의 범위이다.
- [0061] 펜타닐 또는 그의 염의 바람직한 투여량은 0.01 내지 5.0 mg(10 내지 5000 μ g), 보다 바람직하게는 0.015 내지 4.0 mg(15 내지 4000 μ g), 그리고 가장 바람직하게는 0.02 내지 3.0 mg(20 내지 3000 μ g)이다.
- [0062] 본 발명은 또한 상기 본 발명의 조성물이 로딩된 스프레이 장치를 제공한다.
- [0063] 본 발명은 또한 상기 본 발명의 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 조성물의 각 구성성분들을 물에서 혼합하는 단계를 포함한다. 주사용수와 같은 정제수가 사용될 수 있다.
- [0064] 본 발명의 조성물은 사람을 포함한 동물에서 급성 및 만성 통증의 치료, 관리, 또는 예방을 위해 이용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 부상 및 사고 외상, 말기 질환, 특히 급격한 통증, 및 수술후 통증과 관련된 매우 다양한 통증 상태의 치료, 관리, 또는 예방을 위해 이용될 수 있다.
- [0065] 본 발명은 또한
- [0066] (a) 펙틴; 및
- [0067] (b) 폴록사머, 및 키토산 또는 그의 염이나 유도체로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를,

[0068] 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 10 내지 80%의 펜타닐 최고 혈장 농도(C_{max})를 제공하도록 하는, 그것을 필요로 하는 인간과 같은 동물에게 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 경비전달 하기 위한 의약을 제조하기 위해 사용하는 방법을 제공한다.

[0069] 특히, 본 발명은

[0070] (a) 펙틴; 및

[0071] (b) 폴록사머, 및 키토산 또는 그의 염이나 유도체로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를,

[0072] 동일한 펜타닐 투여량으로 경비 투여되는 펜타닐의 단순 수용액을 이용하여 얻어지는 최고 혈장 농도의 10 내지 80%의 펜타닐 최고 혈장 농도(C_{max})를 제공하도록 하는, 급성 및 만성 통증의 치료, 관리, 또는 예방을 위해 적절한, 그것을 필요로 하는 인간과 같은 동물에게 펜타닐 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 경비전달 하기 위한 의약을 제조하기 위해 사용하는 방법을 제공한다.

효 과

[0073] 본 발명에 따른 경비 전달용 조성물은 단순 수용액을 경비 투여하는 경우에 필적하는 생체이용율을 유지하면서도 그보다 낮은 최고 혈장 농도 및 연장된 혈장농도-시간 프로파일을 제공할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0074] 본 발명을 다음의 비제한적 실시예에 의해 설명한다.

[0075] 실시예 1 - 펜타닐 시트레이트 1.57 mg/mL(펜타닐 염기 1 mg/mL와 등가) 및 펙틴 10 mg/mL를 함유하는 용액

[0076] 2 g의 펙틴(Slendid 100, CP Kelco, Denmark)를 물 180 mL 중에 교반하면서 용해하였다. 1 mL의 페닐에틸알콜(R.C. Treat, UK) 및 40 mg의 프로필 히드록시벤조에이트(Nipa Laboratories, UK)를 보존제로서 상기 펙틴 용액에 추가하였다. 314 mg의 펜타닐 시트레이트(MacFarlan Smith, Edinburgh, UK) 및 8.3 g의 만니톨(Sigma, Poole, UK)를 펙틴 용액 중에 용해하고, 그 용액을 200 mL 볼루메트릭 플라스크에 옮기고 물을 가하여 200 mL가 되도록 하였다. 그 용액의 pH는 4.2였으며, 삼투압은 0.33 osmol/kg 이었다.

[0077] 실시예 2 - 펜타닐 시트레이트 1.57 mg/mL 및 펙틴 20 mg/mL를 함유하는 용액

[0078] 4 g의 펙틴(Slendid 100)를 물 180 mL 중에 교반하면서 용해하였다. 1 mL의 페닐에틸알콜 및 40 mg의 프로필 히드록시벤조에이트를 상기 펙틴 용액에 추가하였다. 314 mg의 펜타닐 시트레이트 및 8.3 g의 만니톨을 펙틴 용액 중에 용해하고, 그 용액을 200 mL 볼루메트릭 플라스크에 옮기고 물을 가하여 200 mL가 되도록 하였다.

[0079] 그 용액 4 mL를 5 mL 유리병에 옮겼다. 작동기가 구비된 Valois VP7 스프레이 펌프(0.1 mL 부피)(Valois, France)를 그 병에 부착하였다. 그 펌프를 여러 번 분사시킴으로서 프라이밍(priming) 하였다. 프라이밍 될 때, 그 장치를 분사시키자 펜타닐 시트레이트 0.157 mg(펜타닐 염기 0.1 mg과 등가)을 함유하는 액체 스프레이 0.1 mL가 전달되었다.

[0080] 실시예 3 - 펜타닐 시트레이트 1.57 mg/mL, 폴록사머 188 100 mg/mL, 및 키토산 글루타메이트 5 mg/mL를 함유하는 용액

[0081] 50% 벤잘코늄 클로라이드 수용액(Albright & Wilson, UK) 300 mg을 측량하여 10 mL 볼루메트릭 플라스크에 넣고, 그것을 약 8 mL의 물 중에서 분산시킨 다음, 물을 가하여 10 mL가 되도록 하였다.

[0082] 15 mg/mL의 벤잘코늄 클로라이드 용액 2.5 mL 및 물 200 mL를 비이커 중의 폴록사머 25 g에 추가하였다. 그 비이커를 얼음 배쓰에 넣고, 그 내용물을 폴록사머가 녹을 때까지 교반하였다. 1.25 g의 키토산 글루타메이트(Protosan UPG213, Pronova, Norway) 및 11.25 g의 만니톨을 상기 폴록사머 용액에 넣고 녹을 때까지 교반하였다. 펜타닐 시트레이트 393 mg을 약 10 mL의 물 중에서 용해시키고, 상기 폴록사머 용액에 추가하였다. 그 용액을 250 mL 볼루메트릭 플라스크로 옮기고 물을 채워 250 mL가 되도록 하였다.

- [0083] 그 용액의 pH는 3.3이었으며, 삼투압은 0.56 osmol/kg 이었다.
- [0084] 최종 용액 0.123 ml 샘플을 단일 투여량 코 스프레이 장치(Unitdose System, Pfeifferr, Germany)의 유리 바이알에 채웠다. 그 바이알을 고무 클로저(closure)로 밀봉하고 그 장치에 장착하였다. 분사 시, 그 장치는 펜타닐 시트레이트 0.157 mg (펜타닐 염기 1 mg과 등가)을 분출하였다.
- [0085] **실시예 4 - 펜타닐 시트레이트 6.28 mg/mL(펜타닐 염기 4 mg/mL와 등가) 및 펙틴 10 mg/mL를 함유하는 용액**
- [0086] 2.5 g의 펙틴(Slendid 100)를 물 200 mL 중에 교반하면서 용해하였다. 1.28 mL의 페닐에틸알콜 및 50 mg의 프로필 히드록시벤조에이트를 상기 펙틴 용액에 추가하였다. 1.58 mg의 펜타닐 시트레이트 및 9 g의 만니톨을 펙틴 용액 중에 용해하고, 그 용액을 250 mL 볼루메트릭 플라스크에 옮기고 물을 가하여 200 mL가 되도록 하였다.
- [0087] 그 용액의 pH는 3.8이었으며, 삼투압은 0.30 osmol/kg 이었다.
- [0088] 최종 용액 0.123 ml 샘플을 단일 투여량 코 스프레이 장치(Unitdose System, Pfeifferr, Germany)의 유리 바이알에 채웠다. 그 바이알을 고무 클로저(closure)로 밀봉하고 그 장치에 장착하였다. 분사 시, 그 장치는 펜타닐 시트레이트 0.628 mg (펜타닐 염기 0.4 mg과 등가)의 투여량을 함유하는 액체 스프레이 0.1 mL를 방출하였다.
- [0089] **실시예 5 - 펜타닐 시트레이트 1.57 mg/mL 를 함유하는 용액의 제조**
- [0090] 펜타닐 시트레이트 78.5 mg을 물 40 mL 중에 용해하였다. 15 mg/mL의 벤잘코늄 클로라이드 용액 0.5 mL 및 만니톨 2.4 g을 상기 펜타닐 용액에 추가하고, 모든 성분이 용해될 때까지 교반하였다. 그 용액을 50 mL 볼루메트릭 플라스크에 옮기고 물을 가하여 50 mL가 되도록 하였다.
- [0091] **실시예 6 - 펜타닐 시트레이트 1.57 mg/mL 및 키토산 글루타메이트 5 mg/mL를 함유하는 용액의 제조**
- [0092] 키토산 글루타메이트 250 mg을 물 40 mL 중에 용해하였다. 15 mg/mL의 벤잘코늄 클로라이드 용액 0.5 mL, 펜타닐 시트레이트 78.5 mg, 및 만니톨 2.4 g을 상기 키토산 용액에 추가하고, 모든 성분이 용해될 때까지 교반하였다. 그 용액을 50 mL 볼루메트릭 플라스크에 옮기고 물을 가하여 50 mL가 되도록 하였다.
- [0093] **실시예 7 - 펜타닐 경비 제제의 양에서의 약물동태학적 양상**
- [0094] 실시예 5 및 6에서 제조된 용액을 경비로 양에게 투여하였다. 각각 체중이 약 60 kg 나가는 8 마리를 사용하였다. 약물을 무작위의 교차 디자인(randomized crossover design)으로 투여하였으며, 각각의 동물은 각각의 시험 용액 0.3 mL(펜타닐 염기 0.3 mg과 등가)를 투여받았다. 경비 투여를 스프레이 장치를 이용하여 양쪽 콧구멍에 똑같은 부피로 나누어 투여하였다.
- [0095] 혈액 샘플을 수집하고 혈장을 분리하였다. 혈장 샘플을 펜타닐 함량에 대해 LC-MS-MS 방법에 의해 분석하였다.
- [0096] 두 개의 경비 시험 용액에 대한 평균 혈장 농도-시간 곡선을 도 1에 나타내었다. 그 곡선들은 본질적으로 동일하였으며, 펜타닐이 키토산의 존재 및 부존재 하에서 모두 신속하게 흡수된다는 것을 나타내었다.
- [0097] **실시예 8 - 인간 지원자에서 펜타닐 경비 제제 및 경구 제제의 약물동태학적 양상**
- [0098] 3 개의 경비 펜타닐 제제 및 하나의 경점막 로젠지 제제(Actiq[®], Elan Pharmaceuticals, UK)의 약물동태학적 양상을 평가하기 위해 임상 시험을 실시하였다.
- [0099] 경비 제제를 상기 실시예 1, 3, 및 6에 기재된 바와 같이 제조하였다.
- [0100] 그 시험은 18 명의 건강한 성인 자원자 그룹에서 4 가지 방식의 완전한 교차 시험(four-way complete crossover trial)이었다. Pfeiffer Unitdose 장치를 이용하여 경비 투여를 수행하였다. 각각의 사람은 단일 스프

레이를 하나의 콧구멍으로 투여받아, 펜타닐 0.1 mg을 투여받았다. Actiq®

은 펜타닐 200 µg(0.2 mg)을 함유하는 로젠지로서 제공되었다. 로젠지는 약 15 분의 기간에 걸쳐 입속에서 녹임으로써 투여하였다. 혈장 샘플을 각각의 사람으로부터 수집하고 펜타닐 함량을 LC-MS-MS 어세이를 이용하여 분석하였다. 약물동태학적 파라미터를 혈장 데이터로부터 계산하였다.

[0101] 3 가지의 경비 제제 및 하나의 경점막 제제에 대한 혈장 농도 vs 시간 곡선을 도 2에 나타내었다. 약물동태학적 파라미터의 요약은 표 1에 나타내었다.

표 1

[0102] 펜타닐의 약물 동태학적 파라미터 요약

제제	T _{max} (분)	C _{max} (pg/mL)	AUC (pg/ml.h)	Actiq®에 대한 상대적인 생체이용률(%)
경비 키토산 용액	12	647	95747	166
경비 펙틴 용액	21	337	87079	147
경비 폴록사머+키토산 용액	18	442	82614	143
Actiq® (경구 경점막 제제)	101	264	117840	(100)

[0103] 실시예 7에 나타난 양을 이용한 연구 결과에 기초하면, 인간 자원자를 대상으로 한 임상연구에서의 키토산 용액의 약물동태학적 양상은 펜타닐의 단순 수용액을 대표하는 것으로 여겨질 수 있다. 펙틴을 함유하는 경비 제제 및 폴록사머와 키토산의 혼합물을 함유하는 경비 제제는 C_{max}를 경비 키토산 용액에 비해 각각 52% 및 68%로 감소시킬 수 있었다.

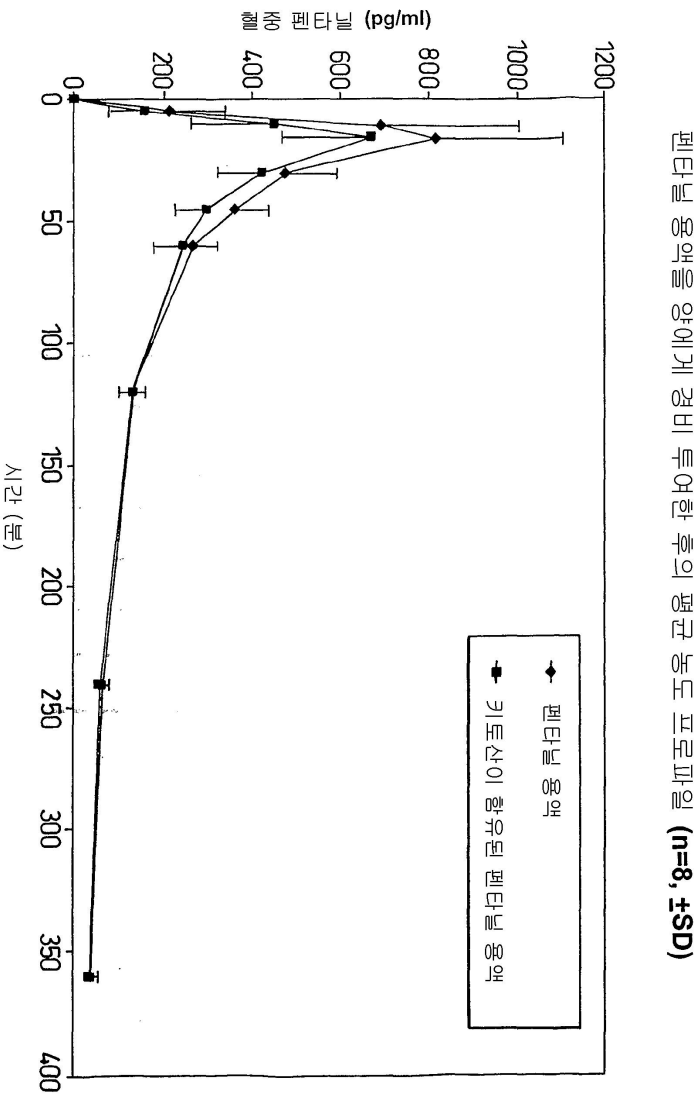
도면의 간단한 설명

[0104] 도 1은 실시예 7에서 얻어진, 키토산을 포함하는 펜타닐 용액 및 키토산을 함유하지 않는 펜타닐 용액을 양에게 투여한 후의 펜타닐의 평균 혈장 농도 프로파일을 나타낸다.

[0105] 도 2는 실시예 8에서 얻어진, 3 개의 경비 제제 및 1 개의 경점막 제제의 펜타닐의 혈장 농도 프로파일을 나타낸다.

도면

도면1



도면2

