



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0027840
 (43) 공개일자 2015년03월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7003922(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년04월21일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2009-7024357
 원출원일자(국제) 2008년04월21일
 심사청구일자 2013년04월19일
- (85) 번역문제출일자 2015년02월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/003178
- (87) 국제공개번호 WO 2008/128740
 국제공개일자 2008년10월30일
- (30) 우선권주장
 07008218.5 2007년04월23일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
그뤼넨탈 게엠베하
 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6
- (72) 발명자
랑게 클라우디아
 독일 40239 뒤셀드로프 퀼베테르슈트라쎄 1
롬바우트 폐르디난트
 네덜란드 앤엘-6343 씨엘 클립먼 테르마르 5
- (74) 대리인
장훈

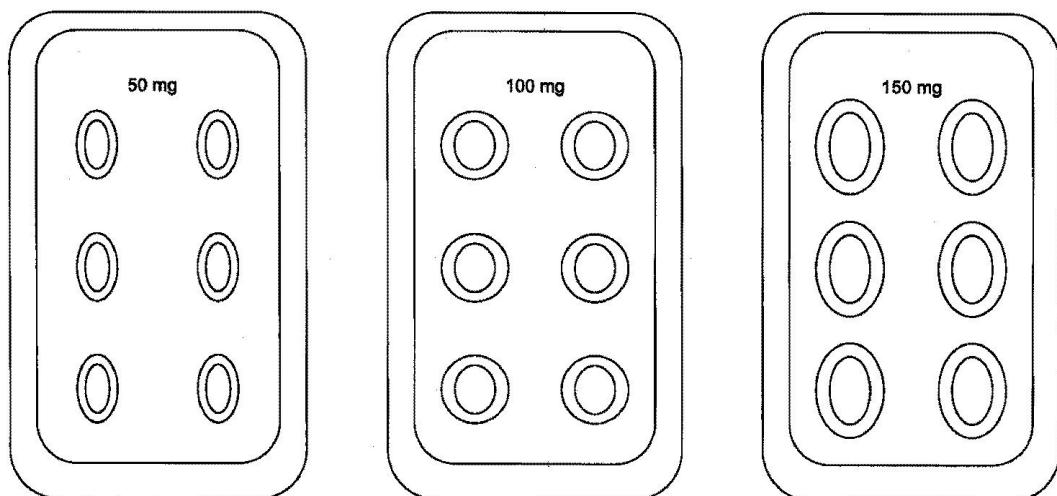
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **타펜타돌의 적정**

(57) 요 약

본 발명은 용량 a의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 A 및 용량 b의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 B를 포함하고, 여기서 용량 a < 용량 b인, 통증의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 타펜타돌의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

- 용량 a의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 A 및
- 용량 b의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 B를 포함하고,
여기서, 용량 a < 용량 b인,
통증 치료용 약물 제조를 위한 타펜타돌의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, 용량 a가 용량 b의 10 내지 90 중량%의 범위 내인, 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약물이 용량 c의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 C를 추가로 포함하고, 여기서 용량 b < 용량 c인, 용도.

청구항 4

제3항에 있어서, 용량 a가 용량 c의 10 내지 65 중량%의 범위 내이고, 용량 b가 용량 c의 35 내지 90 중량%의 범위 내인, 용도.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이 용량 d의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 D를 추가로 포함하고, 여기서 용량 c < 용량 d인, 용도.

청구항 6

제5항에 있어서, 용량 a가 용량 d의 10 내지 55 중량%의 범위 내이고, 용량 b가 용량 d의 35 내지 75 중량%의 범위 내이고, 용량 c가 용량 d의 60 내지 95 중량%의 범위 내인, 용도.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 약물이 용량 e의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 E를 추가로 포함하고, 여기서 용량 d < 용량 e인, 용도.

청구항 8

제7항에 있어서, 용량 a가 용량 e의 10 내지 30 중량%의 범위 내이고, 용량 b가 용량 e의 30 내지 50 중량%의 범위 내이고, 용량 c가 용량 e의 50 내지 70 중량%의 범위 내이고, 용량 d가 용량 e의 70 내지 90 중량%의 범위 내인, 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e가 각각 독립적으로 10 내지 275 mg의 범위 내인, 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이 하나 이상의 투여 단위 A, 하나 이상의 투여 단위 B, 임의로 하나 이상의 투여 단위 C, 임의로 하나 이상의 투여 단위 D 및 임의로 하나 이상의 투여 단위 E를 함유하는 포장 형태인, 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단위 A가 n_A 개의 투여형을 포함하고, 투여 단위 B가 n_B 개의 투여형을 포함하고, 임의의 투여 단위 C가 n_C 개의 투여형을 포함하고, 임의의 투여 단위 D가 n_D 개의 투여형을 포함하고, 임의의 투여 단위 E가 n_E 개의 투여형을 포함하고, 여기서 $n_A = n_B$, $n_A < n_B$ 또는 $n_A > n_B$ 인, 용도.

청구항 12

제11항에 있어서, $n_A \leq n_B \leq$ 임의의 $n_C \leq$ 임의의 $n_D \leq$ 임의의 n_E 인, 용도.

청구항 13

제11항에 있어서, 모든 투여형이 동일하고, $n_A < n_B <$ 임의의 $n_C <$ 임의의 $n_D <$ 임의의 n_E 인, 용도.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, n_A , n_B , 임의의 n_C , 임의의 n_D 및 임의의 n_E 가 서로 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5인, 용도.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E가 연속 투여되도록 적합화된, 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E가 알파벳 순으로 투여되도록 적합화된, 용도.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E가 각각 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 투여되도록 적합화된, 용도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 용량 a가 타펜타돌의 약제학적으로 유효한 통증 치료 용량 미만인, 용도.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E가 각각 고체인, 용도.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이

- (i) 2일 이상의 첫 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화된, 용량 a의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 A,
- (ii) 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 2일 이상의 두 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화된, 용량 b의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 B,
- (iii) 임의로, 상기 두 번째 투여 간격에 이어 2일 이상의 세 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화된, 용량 c의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 C,
- (iv) 임의로, 상기 세 번째 투여 간격에 이어 2일 이상의 네 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화된, 용량 d의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 D 및
- (v) 임의로, 상기 네 번째 투여 간격에 이어 2일 이상의 다섯 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화된, 용량

e의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 E
를 포함하는, 용도.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 약물이

- (i) a일 이상의 연속 일수의 첫 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 a의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 A,
- (ii) 첫 번째 투여 간격에 이어 β일 이상의 연속 일수의 두 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 b의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 B,
- (iii) 임의로, 두 번째 투여 간격에 이어 x일 이상의 연속 일수의 세 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 c의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 C,
- (iv) 임의로, 세 번째 투여 간격에 이어 δ일 이상의 연속 일수의 네 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 d의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 D 및
- (v) 임의로, 네 번째 투여 간격에 이어 ε일 이상의 연속 일수의 다섯 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 e의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 E

를 포함하고;

여기서, a, b, c, d, e 및 a, β, x, δ, ε은 하기 요구조건 P, Q, R 또는 S를 만족하는, 용도.

| [mg]/[일수] | P | Q | R | S |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| (a/a) | (25±5%/≥ 2) | (50±5%/≥ 2) | (100±5%/≥ 2) | (100±5%/≥ 2) |
| (b/β) | (50±5%/≥ 2) | (100±5%/≥ 2) | (150±5%/≥ 2) | (150±5%/≥ 2) |
| (c/x) | (100±5%/≥ 2) | (150±5%/≥ 0) | (250±5%/≥ 0) | (200±5%/≥ 0) |
| (d/δ) | (150±5%/≥ 0) | (200±5%/≥ 0) | | (250±5%/≥ 0) |
| (e/ε) | (200±5%/≥ 0) | (250±5%/≥ 0) | | |

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 통증이 신경병증성 통증, 악성 통증 또는 만성 통증인, 용도.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 정의된 하나 이상의 투여 단위 A, 하나 이상의 투여 단위 B, 임의로 하나 이상의 투여 단위 C, 임의로 하나 이상의 투여 단위 D 및 임의로 하나 이상의 투여 단위 E를 포함하는, 키트.

청구항 24

투여형을 2개 이상의 부분으로 분할하고, 투여형이 소정의 갈라짐(fracture) 부위를 따른 노치에서 수동으로 쪼개질 수 있도록 투여형을 기계적으로 약하게 하는 노치를 포함하고, 소정의 갈라짐 부위를 따른 노치에서 쪼개진 후, 각각의 부분이 약 20 내지 약 130 mg의 타펜타돌을 함유하도록 40 내지 260 mg의 타펜타돌을 함유하는, 타펜타돌 함유 약제학적 경구 투여형.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 노치가 선형이거나 십자형을 나타내는, 투여형.

청구항 26

- 첫 번째 투여 간격 동안 용량 a의 타펜타돌 및
- 첫 번째 투여 간격에 이어 두 번째 투여 간격 동안 용량 b의 타펜타돌(여기서, 용량 a < 용량 b)
을 통증의 치료를 필요로 하는 사람에 투여하는 것을 포함하는, 통증의 치료 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 용량 a 및 용량 b의 타펜타돌이 경구 투여되는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 용량 a 및 용량 b의 타펜타돌이 일일 1회(*sid*), 일일 2회(*bid*) 또는 일일 3회(*tid*) 투여되는, 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 용량 a가 용량 b의 10 내지 90 중량%의 범위 내인, 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 용량 c의 타펜타돌을 두 번째 투여 간격에 이어 세 번째 투여 간격 동안 일일 1회(*sid*), 일일 2회(*bid*) 또는 일일 3회(*tid*) 경구 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 용량 b < 용량 c인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 용량 a가 용량 c의 10 내지 65 중량%의 범위 내이고, 용량 b가 용량 c의 35 내지 90 중량%의 범위 내인, 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 용량 d의 타펜타돌을 세 번째 투여 간격에 이어 네 번째 투여 간격 동안 일일 1회(*sid*), 일일 2회(*bid*) 또는 일일 3회(*tid*) 경구 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 용량 c < 용량 d인, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 용량 a가 용량 d의 10 내지 55 중량%의 범위 내이고, 용량 b가 용량 d의 35 내지 75 중량%의 범위 내이고, 용량 c가 용량 d의 60 내지 95 중량%의 범위 내인, 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 용량 e의 타펜타돌을 네 번째 투여 간격에 이어 다섯 번째 투여 간격 동안 일일 1회(*sid*), 일일 2회(*bid*) 또는 일일 3회(*tid*) 경구 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 용량 d < 용량 e인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 용량 a가 용량 e의 10 내지 30 중량%의 범위 내이고, 용량 b가 용량 e의 30 내지 50 중량%의 범위 내이고, 용량 c가 용량 e의 50 내지 70 중량%이고, 용량 d가 용량 e의 70 내지 90 중량%의 범위 내인, 방법.

청구항 36

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e가 타펜타돌의 일일 용량이 항상 20 내지 550 mg의 범위 내가 되도록 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) a 일 이상의 연속 일수의 첫 번째 투여 간격 동안 일일 2회(*bid*) 용량 a의 타펜타돌,
- (ii) 첫 번째 투여 간격에 이어 β 일 이상의 연속 일수의 두 번째 투여 간격 동안 일일 2회(*bid*) 용량 b의 타펜타돌,
- (iii) 임의로, 두 번째 투여 간격에 이어 x 일 이상의 연속 일수의 세 번째 투여 간격 동안 일일 2회(*bid*) 용량 c의 타펜타돌,

(iv) 임의로, 세 번째 투여 간격에 이어 8일 이상의 연속 일수의 네 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 용량 d의 타펜타돌 및

(v) 임의로, 네 번째 투여 간격에 이어 ε 일 이상의 연속 일수의 다섯 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 용량 e의 타펜타돌

을 경구 투여하는 것을 포함하고;

여기서, a, b, c, d, e 및 α , β , χ , δ , ε 은 하기 요구조건 P, Q, R 또는 S를 만족하는, 방법.

| [mg]/[일수] | P | Q | R | S |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| (a/ α) | (25±5%/ ≥ 2) | (50±5%/ ≥ 2) | (100±5%/ ≥ 2) | (100±5%/ ≥ 2) |
| (b/ β) | (50±5%/ ≥ 2) | (100±5%/ ≥ 2) | (150±5%/ ≥ 2) | (150±5%/ ≥ 2) |
| (c/ χ) | (100±5%/ ≥ 2) | (150±5%/ ≥ 0) | (250±5%/ ≥ 0) | (200±5%/ ≥ 0) |
| (d/ δ) | (150±5%/ ≥ 0) | (200±5%/ ≥ 0) | | (250±5%/ ≥ 0) |
| (e/ ε) | (200±5%/ ≥ 0) | (250±5%/ ≥ 0) | | |

청구항 38

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 타펜타돌이 30일 이상의 연속 일수를 포함한 처방계획으로 투여되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 처방계획의 종료시, 타펜타돌의 투여가 약물 테이퍼링(drug tapering) 없이 종결되는, 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은, 진통제인 타펜타돌을, 바람직하게는 연장 방출(prolonged release) 투여형으로서 투여하기 위한 투약 처방계획(dosing regimen)에 관한 것이다. 상기 투약 처방계획은 부작용의 발생을 감소시키거나 지연시키면서 원하는 진통 효과를 달성한다.

배경 기술

[0002] 화학명이 (-)-(1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀인 타펜타돌(CG5503)은 중등도 내지 다소 중도의 급성 또는 만성 통증의 치료에 효과적인 합성의 중추-작용성 진통제이다. 당해 화합물은 유리 염기 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물로서 사용될 수 있다. 유리 염기의 제조는 유럽 특허 출원 제 EP-A 693 475호로부터 공지되어 있다.

[0003] 급성 또는 만성 통증을 경험하고 있는 환자들은 효과적이고 양호한 내성을 나타내는 진통제 치료 처방계획을 요구한다. 진통제의 2가지 전통적인 범주, 즉 오피오이드 및 비스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID)은 둘 다 효과적이지만, 잠재적으로 심각한 부작용과 관련된다. 내성 및 의존성에 관한 우려는 급성 또는 만성 통증의 치료에 모르핀 및 코데인과 같은 마약의 사용을 최소화시킨다. 만성 NSAID 치료를 받는 환자들은 궤양 및 출혈을 포함한 심각한 위장 증상을 각오하고 있는데, 이는 매년 사망자가 최대 20,000명까지에 이르는 것으로 추산되고 있다.

[0004] 이러한 딜레마의 대안이 중간 정도 내지 중증 통증의 관리에 적응되는 비-NASID 진통제인 타펜타돌이다.

[0005] 타펜타돌은 μ -오피오이드 수용체(MOR) 작용(agonism) 및 노르에피네프린(NE) 재흡수 억제의 이중 모드를 갖는 시험연구 중인 중추 작용성 진통제이다. 타펜타돌의 효능, 안전성 및 약동학적 프로파일은 당해 약물이 만성 통증뿐만 아니라 급성 통증의 치료에도 유용할 수 있음을 나타낸다.

[0006] 타펜타돌의 활성은 대사 활성화와 무관하며, 혈액-뇌 장벽을 용이하게 교차하는 단일 에난티오머로 존재하고; 따라서, 타펜타돌은 투여 후 작용의 빠른 개시를 나타낸다. 대사 효소에 의한 타펜타돌의 생체내변환은 불활성화를 가져오며, 즉 타펜타돌이 활성 대사물을 갖지 않으며, 제거를 위한 주요 대사 경로는 단계 II 글루쿠론산화이다. 단계 I 생체내변환, 예를 들면, 하이드록시화 및 N-탈메틸화는 타펜타돌의 대사적 수명에서 사소한 역

할만을 할 뿐이다. 단계 I 대사 경로의 사소한 판여로 인해, 타펜타돌은 약물-약물 상호작용 및 개개인간의 변동성에 대한 잠재성이 낮다(참조: Tzschentke T. M. et al. Tapentadol Hydrochloride. *Drugs of the Future* 2006, 31, 1053-1061; Evans W. E., Relling, M. V. Pharmaco-genomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapies. *Science* 1999, 286, 487-491).

[0007] 타펜타돌은 양호한 내성을 나타내지만, 기면(somnolence)과 같은 성가신 유해 사례들이, 예를 들면, 치료 개시 동안에 일어날 수 있으며, 이는 조기 치료 중단으로 이어질 수 있다. 타펜타돌의 임상 시험에서 관찰되는 가장 빈번하게 보고되는 유해 사례는 중추 신경계(예를 들면, 기면, 현기증(dizziness/vertigo), 두통) 및 위장관(예를 들면, 변비, 구역질, 구토)과 관련된다(참조: Weber H. et al. *Journal of Pain* 2006, 7, S3; Kleinert R. et al. *Journal of Pain* 2006, 7, 44).

[0008] 기면의 발생은 특히 우려되는데, 약물-유발 기면이 일상 생활의 활력에 부정적인 영향을 미치고, 만성 통증 환자들의 신체 기능을 해칠 수 있기 때문이다. 이에 의해 "삶의 질"이 떨어질 수 있다.

[0009] 부작용의 발생을 감소시키는 각종 개념이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 음식습관, 약물 제형 및/또는 투여 경로를 변화시킬 수 있다. 또한, 관심 약물의 전이나 후에, 이의 부작용을 억제하기 위해서, 제2 약물이 동시에 함께-투여될 수 있다. 그러나, 이러한 행동들은, 예를 들면, 환자에게 그의 습관적인 삶의 스타일을 변화시킬 것을 강요함에 따라 환자 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 또한, 투여 방식을, 예를 들면, 경구에서 직장으로 변화시키는 것을 많은 환자들은 불편하고 비위생적인 것으로 인식한다. 결과로서 감소된 환자 순응도는 요구되는 약물 치료를 종료시키게 될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 통증의 치료에서, 바람직하게는 만성 통증의 치료에서, 타펜타돌의 내성을 개선시켜, 당해 화합물의 효능 및 환자 순응도를 저하시킴 없이, 특히, 가장 빈번하게 보고되는 유해 사례 중 하나인 기면과 다른 유해 사례의 빈도를 감소시키기 위한 것이다.

[0011] 위의 목적이 청구의 범위의 대상에 의해 해결된다.

과제의 해결 수단

[0012] 발명의 개요

[0013] 본 발명은

[0014] - 용량 a의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 A 및

[0015] - 용량 b의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 B를 포함하고,

[0016] 여기서, 용량 a < 용량 b인,

[0017] 통증 치료용 약물 제조를 위한 타펜타돌의 용도에 관한 것이다.

[0018] 바람직하게는, 타펜타돌은 용량 a의 타펜타돌이 첫 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 b의 타펜타돌이 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 두 번째 투여 간격 동안 투여되고, 여기서 용량 a < 용량 b인, 통증 치료용 약물의 제조에 사용된다.

[0019] 놀랍게도, 타펜타돌의 비교적 낮은 용량에서 치료를 개시하고, 적정 처방계획(titration regimen)에 따라, 연속하여 이의 용량을 증가시킴으로써 타펜타돌의 내성이 개선될 수 있음을 알아내었다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1, 2, 3 및 4는 블리스터 포장 형태의 본 발명에 따른 약물의 바람직한 양태를 나타낸다.

도 5 및 6은 임상 시험(실시예 E-1 및 실시예 E-2 대 비교예 C-1 및 C-2)에서 관찰된 기면의 발생에 대한 타펜타돌 연장 방출(PR)의 적정의 효과를 나타낸다.

도 7은 타펜타돌 연장 방출(PR)에 대한 바람직한 적정 처방계획을 개략적으로 나타낸다.

도 8은 임상 시험(실시예 E-1 대 비교예 C-1)에서 관찰된 기면의 발생에 대한 옥시코돈 제어 방출(controlled release, CR)의 적정의 효과를 나타낸다.

도 9 A/B는 비교 임상 시험(비교예 C-1 및 C-2)에서 투여 후, 타펜타돌의 혈청 농도(ng/ml)의 분포의 수학적 분석을 나타낸다.

도 10 A/B는 본 발명에 따른 임상 시도(실시예 E-1 및 E-2)에서 투여 후, 타펜타돌의 혈청 농도(ng/ml)의 분포의 수학적 분석을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 정의

이후에 사용되는 바와 같이, 단어 "타펜타돌"은 (-)-(1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 용매화물을 포함하고자 한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염에는 무기산, 예를 들면, 염산(타펜타돌 HCl), 브롬화수소산 및 황산의 염, 및 유기산, 예를 들면 메탄 살폰산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 옥살산, 석신산, 말산, 타르타르산, 만델산, 락트산, 시트르산, 글루탐산, 아세틸살리실산, 니코틴산, 아미노벤조산, α -리폰산, 히푸르산 및 아스파라긴산의 염이 포함된다. 바람직한 염은 염산염이다.

본 명세서의 목적을 위하여, 타펜타돌의 용량은 유리 염기에 관한 것이다. 이에 따라, 약제학적으로 허용되는 염이 대신 사용될 경우, 이의 용량은 유리 염기의 등가의 용량으로 변경시켜야 한다. 예를 들면, "200 mg"의 용량은 유리 염기 200 mg의 양이거나 유리 염기 200 mg에 상응하는 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 임의의 등가량(예를 들면, 염산 약 233 mg)을 의미한다. 명확히 달리 기술되지 않는다면, 용량은 "일일당"이 아니라 "투여당"이다.

[0024] 통증 치료용 약물의 제조를 위한 타펜타돌의 용도

[0025] 타펜타돌은 중간 정도 내지 중증의 급성 및 만성 통증의 치료에 적응된다.

[0026] 임상 연구들은 타펜타돌 연장 방출(PR)이 만성 관절 통증(힙이나 무릎의 골관절염) 및 요통에 효과적인 치료임을 보여주어 왔다. 또한, 타펜타돌 연장 방출(PR)은 만성 암 통증 및 만성 동통성 당뇨병성 말초 신경병증(DPN)의 치료에 유용한 적응이 있다. 또한, 임상 연구들은 타펜타돌 즉시 방출(immediate release, IR)이 급성 치통, 건막류절제술 후의 급성 통증 및 복강 수술 후의 급성 통증의 치료에 유용함을 밝혀냈다. 또한, 진행 중인 연구들은 고관절 치환술 후의 급성 통증, 복식 자궁절제술 후의 급성 통증(내장성 통증) 및 관절 치환술 대기 환자에서의 급성 통증과 관련되어 있다.

[0027] 타펜타돌은 양호한 내성을 나타내지만, 타펜타돌에 의한 치료의 개시 동안 성가신 유해 사례가 일어날 수 있다. 이를 부작용은 타펜타돌 치료의 조기 중단으로 이어질 수 있다.

[0028] 치료학적 제제의 적정은 임상의들을 실습시킴으로써 중추-작용제, 예를 들면, 항우울제 및 항경련제와 관련된 유해 사례를 최소화하는 데 때때로 사용된다. 적정이 특정 제제와 관련된 유해한 부작용을 최소화시킬 수 있지만, 이것은 또한 당해 제제의 효과의 발생 역시 지연시킬 수 있다.

[0029] 예를 들면, 약물 트라마돌의 느린 적정이 소정의 부작용, 예를 들면, 현기증, 구역질 및 구토의 빈도를 감소시키는 것으로 보고되어 왔다(Ruoff G. E., Slowing the Initial Titration Rate of Tramadol Improves Tolerability. *Pharmacotherapy* 1999, 19, 88-93). 그러나, 이 연구는 또한 기면의 빈도가 트라마돌의 느린 적정에 의해 유의하게 감소되지 않았음을 보여주었다. 트라마돌의 이러한 특이적인 약리학적 거동은 이의 독특한 특성, 특히 이의 라세미 성질, 이의 활성화 대사 경로 및 활성 대사물의 수, 시간에 걸친 약물의 총 효능에 대한 개별 대사물의 상대적인 기여의 변화 및 이의 5-HT 재흡수 억제 작용 기전 등에 기초하는 것 같다. Ruoff 등의 결과는 특정 유해 사례가 영향을 받을 수 있는지의 여부는 물론, 유해 사례가 일반적으로 약물의 적정에 의해 영향을 받을 수 있는지의 여부가 여전히 예측 불가능하다는 견해를 뒷받침한다.

[0030] 본 발명에 이르러, 적정 처방계획에 따른 타펜타돌 치료의 개시가, 치료 동안 약물의 더 큰 내성을 가져오는 이의 치료학적 효과를 유지하면서, 타펜타돌과 관련된 유해한 부작용, 특히 기면을 최소화함이 밝혀졌다.

[0031] 놀랍게도, 특히, 중추 신경계와 관련된 유해 사례, 예를 들면, 기면이 본 발명에 따른 적정에 의해 최소화될 수

있음을 알아내었다. 위장관과 관련된 유해 사례에 관한 한, 본 발명에 따른 타펜타돌의 적정이 또한 유리하다.

[0032] 더욱이, 놀랍게도, 장기간 투약 처방계획의 종료시, 약물 중단에 따른 경도 내지 중간 정도의 금단 증상의 발생이 다른 오피오이드, 예를 들면, 옥시코돈에 비하여 유의하게 더 적음을 알아내었다. 이에 따라, 총 투약 처방계획의 종료시 약물 테이퍼링(하향 적정)에 대한 필요성의 정후가 거의 없다.

[0033] 본 발명의 제1 측면은

- 용량 a의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 A 및

- 용량 b의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 B를 포함하고,

여기서, 용량 a < 용량 b인,

[0037] 통증, 바람직하게는 만성 통증 치료용 약물의 제조를 위한 타펜타돌의 용도에 관한 것이다.

[0038] 본 명세서의 목적을 위하여, "투여 단위"는 단일 투여형 또는 투여형들의 그룹으로 구성될 수 있다. 바꿔 말하면, 투여 단위 X는 n_x 개의 투여형을 포함하며, 여기서 n_x 는 1 이상의 정수이다.

[0039] $n_x = 1$ 일 경우, 투여 단위 X는 단일 투여형을 포함한다. $n_x > 1$ 일 경우, 투여 단위 X는 동시에 투여되도록 적합화되고 고안된 투여형의 그룹을 포함한다. 이 문맥에서, "동시에"는 정확하게 동일한 시간에서가 아니라, 대략적으로 동일한 시간, 예를 들면, 5분 이하의 기간, 바람직하게는 1분 이하의 기간 이내임을 의미한다. 예를 들면, 200 mg의 타펜타돌을 함유하는 투여 단위는 전량의 타펜타돌(200 mg)을 함유하는 단일 투여형($n_x = 1$)이거나 투여형들의 그룹($n_x > 1$), 예를 들면, 각각이 100 mg의 타펜타돌을 함유하는 2개의 투여형($n_x = 2$); 또는 예를 들면, 2개는 각각 50 mg의 타펜타돌을 함유하고, 1개는 100 mg의 타펜타돌을 함유하는 3개의 투여형($n_x = 3$); 또는 예를 들면, 각각 50 mg의 타펜타돌을 함유하는 4개의 투여형($n_x = 4$) 중 어느 하나일 수 있다.

[0040] 이에 따라, 용량 x의 타펜타돌의 투여는 용량 x의 타펜타돌을 함유하는 단일 투여형으로 구성된 투여 단위 X를 투여하거나, n_x 개의 투여형의 그룹($n_x > 1$)으로 구성된 투여 단위 X를 투여함으로써 달성될 수 있는데, 상기 n_x 개의 투여형의 그룹 전체는 용량 x의 타펜타돌을 함유하고, 이 n_x 개의 투여형의 그룹은 동시에 투여되도록 적합화되고 고안되어 있다.

[0041] 바람직하게는, 본 발명은

- 전체가 용량 a의 타펜타돌을 함유하는, n_A 개의 투여형으로 구성된 하나 이상의 투여 단위 A 및

- 전체가 용량 b의 타펜타돌을 함유하는, n_B 개의 투여형으로 구성된 하나 이상의 투여 단위 B

를 포함하고,

[0045] 여기서,

[0046] 용량 a < 용량 b이고,

[0047] n_A 및 n_B 는 서로 독립적으로 1 이상인 정수인,

[0048] 통증 치료용 약물의 제조를 위한 타펜타돌의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, $n_A = n_B$, $n_A > n_B$ 또는 $n_A < n_B$ 이다.

[0049] 바람직하게는, 투여 단위 A 및 투여 단위 B는 고체이다.

[0050] 바람직한 양태에서, 타펜타돌은 용량 a의 타펜타돌이 1일 이상의 첫 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 b의 타펜타돌이 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 두 번째 투여 간격 동안 투여되고, 여기서 용량 a < 용량 b인, 통증, 바람직하게는 만성 통증 치료용 약물의 제조를 위해 사용된다.

[0051] 바람직하게는, 용량 a는 용량 b의 10 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 20 내지 80 중량%, 훨씬 더 바람직하게는 45 내지 70 중량%의 범위 내이다.

[0052] 바람직한 양태에서, 용량 a는 타펜타돌의 약제학적으로 유효한 통증 치료 용량 미만이다. 상기 타펜타돌의 약제학적으로 유효한 통증 치료 용량은 개인적으로 다를 수 있으며, 주어진 대상자에 대한 일상 실험에 의해 결정

될 수 있다. 통상적으로, 최소한의 약제학적으로 유효한 통증 치료 용량은 일일 2회(bid) 50 mg 초과일 것이다. 바람직하게는, 유효한 통증 치료는, 타펜타돌의 낮은 혈청 농도가 사람들에게서 상대적으로 민감한 효과를 나타내는 데 충분하고, 타펜타돌의 더 높은 혈청 농도가 사람들에게서 상대적으로 민감하지 않은 효과를 나타내는 데 필요함을 고려하여, 개인 내 통증에서 5% 이상, 더욱 바람직하게는 10% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 15% 이상의 감소로 간주되어야 하며, 가장 바람직하게는 개인 내 통증에서 20% 이상의 감소이다. 예비 임상 시험은 유의한 통증 치료 효과가 약 5 ng/ml(모집단 평균에서 약 -2 mm 시각 상사 척도(visual analog scale, VAS)) 내지 약 300 ng/ml(모집단 평균에서 -15 mm 시각 상사 척도(VAS))의 범위의 혈청 농도에서 관찰됨을 밝혔다.

[0053] 바람직하게는, 용량 a:용량 b([mg]:[mg])의 비는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

- (25±5%):(50±5%), (25±5%):(75±5%), (25±5%):(100±5%), (25±5%):(125±5%),
(25±5%):(150±5%), (25±5%):(175±5%), (25±5%):(200±5%), (25±5%):(225±5%),
(25±5%):(250±5%);
- (50±5%):(75±5%), (50±5%):(100±5%), (50±5%):(125±5%), (50±5%):(150±5%),
(50±5%):(175±5%), (50±5%):(200±5%), (50±5%):(225±5%), (50±5%):(250±5%);
- (75±5%):(100±5%), (75±5%):(125±5%), (75±5%):(150±5%), (75±5%):(175±5%),
(75±5%):(200±5%), (75±5%):(225±5%), (75±5%):(250±5%);
- (100±5%):(125±5%), (100±5%):(150±5%), (100±5%):(175±5%), (100±5%):(200±5%),
(100±5%):(225±5%), (100±5%):(250±5%);
- (125±5%):(150±5%), (125±5%):(175±5%), (125±5%):(200±5%), (125±5%):(225±5%),
(125±5%):(250±5%);
- (150±5%):(175±5%), (150±5%):(200±5%), (150±5%):(225±5%), (150±5%):(250±5%);
- (175±5%):(200±5%), (175±5%):(225±5%), (175±5%):(250±5%);
- (200±5%):(225±5%), (200±5%):(250±5%) 및
- (225±5%):(250±5%).

[0054]

[0055] 바람직한 양태에서, 시험관내 조건 하에서, 투여 단위 A는 투여 단위 B가 50%의 용량 b를 방출하는 것보다 더 짧거나 더 긴 시간 간격으로 50%의 용량 a를 방출한다. 숙련가는 적합한 시험관내 조건을 충분히 인식하고 있으며, 예를 들면, 방출은 유럽 약전[European Pharmacopoeia], 패들 방법, 100 Upm, 인공 위액에 따라 조사할 수 있다.

[0056]

바람직한 양태에서, 투여 단위 A 및 투여 단위 B는 상이한 경로를 거쳐 투여되도록 적합화되며, 이러한 경로는 바람직하게는 경구, 구강내, 설하, 경첨막, 요내(intralumbally), 복강내, 경피, 정맥내, 근육내, 둔근내, 피내 및 피하내로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 그러나 가장 바람직하게는, 투여 단위 A 및 투여 단위 B는 동일한 경로를 거쳐 투여되도록, 바람직하게는 경구 투여되도록 적합화된다.

[0057]

바람직한 양태에서, 약물은 용량 c의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 C를 추가로 포함하고, 여기서 용량 b < 용량 c이다. 바람직하게는, 용량 a는 용량 c의 10 내지 65 중량%, 더욱 바람직하게는 20 내지 55 중량%의 범위 내이고, 용량 b는 용량 c의 35 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 45 내지 80 중량%의 범위 내이다.

[0058]

바람직한 양태에서, 타펜타돌은 용량 a의 타펜타돌이 1일 이상의 첫 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 b의 타펜타돌이 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 두 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 c의 타펜타돌이 상기 두 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 두 번째 투여 간격 동안 투여되고, 여기서 용량 a < 용량 b < 용량 c인, 통증, 바람직하게는 만성 통증 치료용 약물의 제조에 사용된다.

[0059]

바람직하게는, 용량 a:용량 b:용량 c([mg]:[mg]:[mg])의 비는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

- $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(75\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(100\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(125\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(150\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(175\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(200\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(50\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(25\pm 5\%):(75\pm 5\%):(100\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(75\pm 5\%):(125\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(75\pm 5\%):(150\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(75\pm 5\%):(175\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(75\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(75\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(75\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(25\pm 5\%):(100\pm 5\%):(125\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(100\pm 5\%):(150\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(100\pm 5\%):(175\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(100\pm 5\%):(200\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(100\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(100\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(25\pm 5\%):(125\pm 5\%):(150\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(125\pm 5\%):(175\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(125\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(125\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(125\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(25\pm 5\%):(150\pm 5\%):(175\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(150\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(150\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(150\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(25\pm 5\%):(175\pm 5\%):(200\pm 5\%)$,
 $(25\pm 5\%):(175\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(175\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(25\pm 5\%):(200\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(25\pm 5\%):(200\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(25\pm 5\%):(225\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
- $(50\pm 5\%):(75\pm 5\%):(100\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(75\pm 5\%):(125\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(75\pm 5\%):(150\pm 5\%)$,
 $(50\pm 5\%):(75\pm 5\%):(175\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(75\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(75\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(50\pm 5\%):(75\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(50\pm 5\%):(100\pm 5\%):(125\pm 5\%)$,
 $(50\pm 5\%):(100\pm 5\%):(150\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(100\pm 5\%):(175\pm 5\%)$,
 $(50\pm 5\%):(100\pm 5\%):(200\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(100\pm 5\%):(225\pm 5\%)$,
 $(50\pm 5\%):(100\pm 5\%):(250\pm 5\%)$; $(50\pm 5\%):(125\pm 5\%):(150\pm 5\%)$,
 $(50\pm 5\%):(125\pm 5\%):(175\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(125\pm 5\%):(200\pm 5\%)$,
 $(50\pm 5\%):(125\pm 5\%):(225\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(125\pm 5\%):(250\pm 5\%)$;
 $(50\pm 5\%):(150\pm 5\%):(175\pm 5\%)$, $(50\pm 5\%):(150\pm 5\%):(200\pm 5\%)$,

[0060]

- (50±5%):(150±5%):(225±5%), (50±5%):(150±5%):(250±5%);
 (50±5%):(175±5%):(200±5%), (50±5%):(175±5%):(225±5%),
 (50±5%):(175±5%):(250±5%); (50±5%):(200±5%):(225±5%),
 (50±5%):(200±5%):(250±5%); (50±5%):(225±5%):(250±5%);
- (75±5%):(100±5%):(125±5%), (75±5%):(100±5%):(150±5%),
 (75±5%):(100±5%):(175±5%), (75±5%):(100±5%):(200±5%),
 (75±5%):(100±5%):(225±5%), (75±5%):(100±5%):(250±5%);
 (75±5%):(125±5%):(150±5%), (75±5%):(125±5%):(175±5%),
 (75±5%):(125±5%):(200±5%), (75±5%):(125±5%):(225±5%),
 (75±5%):(125±5%):(250±5%); (75±5%):(150±5%):(175±5%),
 (75±5%):(150±5%):(200±5%), (75±5%):(150±5%):(225±5%),
 (75±5%):(150±5%):(250±5%); (75±5%):(175±5%):(200±5%),
 (75±5%):(175±5%):(225±5%), (75±5%):(175±5%):(250±5%);
 (75±5%):(200±5%):(225±5%); (75±5%):(200±5%):(250±5%);
 (75±5%):(225±5%):(250±5%);
 - (100±5%):(125±5%):(150±5%), (100±5%):(125±5%):(175±5%),
 (100±5%):(125±5%):(200±5%), (100±5%):(125±5%):(225±5%),
 (100±5%):(125±5%):(250±5%); (100±5%):(150±5%):(175±5%),
 (100±5%):(150±5%):(200±5%), (100±5%):(150±5%):(225±5%),
 (100±5%):(150±5%):(250±5%); (100±5%):(175±5%):(200±5%),
 (100±5%):(175±5%):(225±5%), (100±5%):(175±5%):(250±5%);
 (100±5%):(200±5%):(225±5%); (100±5%):(200±5%):(250±5%);
 (100±5%):(225±5%):(250±5%);
 - (125±5%):(150±5%):(175±5%), (125±5%):(150±5%):(200±5%),
 (125±5%):(150±5%):(225±5%); (125±5%):(150±5%):(250±5%);
 (125±5%):(175±5%):(200±5%); (125±5%):(175±5%):(225±5%),
 (125±5%):(175±5%):(250±5%); (125±5%):(200±5%):(225±5%),
 (125±5%):(200±5%):(250±5%); (125±5%):(225±5%):(250±5%);
 - (150±5%):(175±5%):(200±5%), (150±5%):(175±5%):(225±5%),
 (150±5%):(175±5%):(250±5%); (150±5%):(200±5%):(225±5%),
 (150±5%):(200±5%):(250±5%); (150±5%):(225±5%):(250±5%);
 - (175±5%):(200±5%):(225±5%), (175±5%):(200±5%):(250±5%);
 (175±5%):(225±5%):(250±5%) 및
 - (200±5%):(225±5%):(250±5%).

[0061]

[0062] 바람직한 양태에서, 약물은 용량 d의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 D를 추가로 포함하고, 여기서 용량 c < 용량 d이다.

[0063] 바람직한 양태에서, 타펜타돌은 용량 a의 타펜타돌이 1일 이상의 첫 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 b의 타펜타돌이 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 두 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 c의 타펜타돌이 상기 두 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 세 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 d의 타펜타돌이 상기 세 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 네 번째 투여 간격 동안 투여되고, 여기서 용량 a < 용량 b < 용량 c < 용량 d 인, 통증, 바람직하게는 만성 통증 치료용 약물의 제조에 사용된다.

[0064] 바람직하게는, 용량 a는 용량 d의 10 내지 55 중량%, 더욱 바람직하게는 15 내지 50 중량%의 범위 내이고, 용량 b는 용량 d의 35 내지 75 중량%, 더욱 바람직하게는 40 내지 70 중량%의 범위 내이고, 용량 c는 용량 d의 60 내지 95 중량%, 더욱 바람직하게는 65 내지 90 중량%의 범위 내이다.

[0065] 훨씬 더 바람직하게는, 약물은 용량 e의 타펜타돌을 함유하는 하나 이상의 투여 단위 E를 추가로 포함하고, 여

기서 용량 $d < e$ 이다.

[0066] 바람직한 양태에서, 타펜타돌은 용량 a의 타펜타돌이 1일 이상의 첫 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 b의 타펜타돌이 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 두 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 c의 타펜타돌이 상기 두 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 세 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 d의 타펜타돌이 상기 세 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 네 번째 투여 간격 동안 투여되고, 용량 e의 타펜타돌이 상기 네 번째 투여 간격에 이어 1일 이상의 다섯 번째 투여 간격 동안 투여되고, 여기서 용량 $a < b < c < d < e$ 인, 통증 치료용 약물의 제조에 사용된다.

[0067] 바람직하게는, 용량 a는 용량 e의 10 내지 30 중량%, 더욱 바람직하게는 15 내지 25 중량%의 범위 내이고, 용량 b는 용량 e의 30 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 35 내지 45 중량%의 범위 내이고, 용량 c는 용량 e의 50 내지 70 중량%, 더욱 바람직하게는 55 내지 65 중량%의 범위 내이고, 용량 d는 용량 e의 70 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 75 내지 85 중량%의 범위 내이다.

[0068] 바람직하게는, 타펜타돌의 일일 용량은 20 내지 550 mg, 더욱 바람직하게는 30 내지 530 mg, 그리고 가장 바람직하게는 40 내지 520 mg의 범위 내이다.

[0069] 바람직한 양태에서, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E는 각각 일일 1회(sid) 투여되도록 적합화되고, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e는 각각 독립적으로 20 내지 550 mg, 더욱 바람직하게는 30 내지 530 mg, 그리고 가장 바람직하게는 40 내지 520 mg의 범위 내이다.

[0070] 또 다른 바람직한 양태에서, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E는 각각 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화되고, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e는 각각 독립적으로 10 내지 275 mg, 더욱 바람직하게는 15 내지 265 mg, 그리고 가장 바람직하게는 20 내지 260 mg의 범위 내이다.

[0071] 또 다른 바람직한 양태에서, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E는 일일 3회(tid) 투여되도록 적합화되고, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e는 각각 독립적으로 6 내지 180 mg, 더욱 바람직하게는 10 내지 175 mg, 그리고 가장 바람직하게는 13 내지 170 mg의 범위 내이다.

[0072] 본 발명에 따른 약물의 바람직한 양태에서, 투여 단위 A는 n_A 개의 투여형을 포함하고, 투여 단위 B는 n_B 개의 투여형을 포함하고, 임의의 투여 단위 C는 n_C 개의 투여형을 포함하고, 임의의 투여 단위 D는 n_D 개의 투여형을 포함하고, 임의의 투여 단위 E는 n_E 개의 투여형을 포함하고, 여기서 $n_A = n_B$ 또는 $n_A < n_B$ 또는 $n_A > n_B$ 이다. 투여 단위 X에 속하는 n_X 개의 투여형은 동시에, 즉 대략적으로 동일한 시간에 투여되어야 한다. 바람직하게는, $n_A \leq n_B \leq \dots \leq n_C \leq n_D \leq n_E$ 이다.

[0073] 본 발명에 따른 약물은 타펜타돌의 비교적 낮은 용량(용량 a)에서, 바람직하게는 $25 \text{ mg} \pm 5\%$, $50 \text{ mg} \pm 5\%$, $75 \text{ mg} \pm 5\%$ 또는 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 용량에서, 더욱 바람직하게는 타펜타돌의 약제학적으로 유효한 통증 치료 용량 미만에서 치료를 개시하고, 적정 처방계획(용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e)에 따라, 연속하여 이의 용량을 증가시켜 타펜타돌을 투여하도록 적합화된다.

[0074] 통상적으로, 개시 용량 a는 1회뿐만 아니라, 수 일 동안 수 회, 바람직하게는 소정의 기간(첫 번째 투여 간격) 동안, 예를 들면, 3일 동안 일일 2회(bid) 투여된다. 이에 따라, 예를 들면, 개시 용량 a가

[0075] - 상기 첫 번째 투여 간격의 1일째에 2개의 투여 단위 A에 의해 투여되고(예를 들면, 하나의 투여 단위 A는 상기 1일째의 아침에 투여되고, 하나의 투여 단위 A는 저녁에 투여된다),

[0076] - 상기 첫 번째 투여 간격의 2일째에 2개의 추가의 투여 단위 A에 의해 투여되고(예를 들면, 하나의 투여 단위 A는 상기 2일째의 아침에 투여되고, 하나의 투여 단위 A는 저녁에 투여된다),

[0077] - 상기 첫 번째 투여 간격의 3일째에 2개의 추가의 투여 단위 A에 의해 투여된다(예를 들면, 하나의 투여 단위 A는 상기 3일째의 아침에 투여되고, 하나의 투여 단위 A는 저녁에 투여된다).

[0078] 이에 따라, 각각 용량 a의 타펜타돌을 함유하는 총 6개의 투여 단위 A가 이 예시된 첫 번째 투여 간격 동안 타펜타돌을 투여하기 위해서 필요하다.

[0079] 이후에, 첫 번째 투여 간격에 이어, 용량 b를, 예를 들면, 또 3일 기간 동안(두 번째 투여 간격), 예를 들면 일일 2회(bid) 투여함으로써, 적정 처방계획에 따른 타펜타돌의 용량 증가가 실현될 수 있다. 이에 따라, 예를 들면, 연속 용량 b가

[0080] - 상기 두 번째 투여 간격의 1일째에 2개의 투여 단위 B에 의해 투여되고(예를 들면, 하나의 투여 단위 B는 상기 1일째의 아침에 투여되고, 하나의 투여 단위 B는 저녁에 투여된다),

[0081] - 상기 두 번째 투여 간격의 2일째에 2개의 추가의 투여 단위 B에 의해 투여되고(예를 들면, 하나의 투여 단위 B는 상기 2일째의 아침에 투여되고, 하나의 투여 단위 A는 저녁에 투여된다),

[0082] - 상기 두 번째 투여 간격의 3일째에 2개의 추가의 투여 단위 B에 의해 투여된다(예를 들면, 하나의 투여 단위 B는 상기 3일째의 아침에 투여되고, 하나의 투여 단위 B는 저녁에 투여된다).

[0083] 이에 따라, 각각 용량 b의 타펜타돌을 함유하는 총 6개의 투여 단위 B가 이 예시된 두 번째 투여 간격 동안 타펜타돌을 투여하기 위해서 필요하다.

[0084] 이후에, 두 번째 투여 간격에 이어, 용량 c, d 및 e의 타펜타돌, 즉 투여 단위 C, D 및 E를 세 번째, 네 번째 및 다섯 번째 투여 간격 동안 각각 투여함으로써, 적정 처방계획에 따른 타펜타돌의 추가의 용량 증가가 임의로 실현될 수 있다.

[0085] 환자들은 1개, 2개 또는 더 많은 용량의 타펜타돌이, 예를 들면, 보충 진통(supplemental analgesia)으로서 6시간 이상 간격을 두고 25 mg 허용될 수 있다.

[0086] 투여 단위 X가 n_x 개의 투여형을 포함할 수 있기 때문에, 2가지 경우로 구별될 수 있다.

[0087] - $n_x = 1$ 일 때, 투여 단위 X의 어느 투여나, 적정 처방계획 동안 각각의 시점에서 용량 x의 타펜타돌을 함유하는 단일 투여형을 투여함으로써 수행되고;

[0088] - $n_x > 1$ 일 때, 투여 단위 X의 어느 투여나, 적정 처방계획 동안 각각의 시점에서 다수의 투여형, 즉 n_x 개의 투여형을 동시에 투여함으로써 수행되며, 여기서 n_x 개의 투여형의 각각은 용량 x 미만의 양으로 타펜타돌을 함유하지만, 모든 n_x 개의 투여형 전체는 용량 x의 타펜타돌을 함유한다. 투여 단위 X의 n_x 개의 투여형은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0089] $n_x > 1$ 일 때, 투여 단위 X에 속하는 투여형은 동일하거나 상이할 수 있으며, 동일한 포장이나 상이한 포장으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 투여 단위 X의 용량 x가 250 mg이고 n_x 가 2이면, 투여 단위 X의 2개의 투여형의 전체가, 요구되는 용량 x인 250 mg의 타펜타돌을 함유하도록, 제1 투여형은 100 mg의 타펜타돌을 함유할 수 있고 제2 투여형은 150 mg의 타펜타돌을 함유할 수 있거나, 제1 투여형은 200 mg의 타펜타돌을 함유할 수 있고 제2 투여형은 50 mg의 타펜타돌을 함유할 수 있다. 숙련가는 n_x 개의 투여형이 동일한 포장이나 상이한 포장으로 제공될 수 있음을 인식한다. 예를 들면, 200 mg의 타펜타돌을 함유하는 제1 투여형은 제1 포장으로부터 얻을 수 있고, 50 mg의 타펜타돌을 함유하는 제2 투여형은 제2 포장으로부터 얻을 수 있으며, 용량 250 mg의 타펜타돌을 함유하는 투여 단위를 형성하기 위해서 양쪽의 투여형을 조합할 수 있다.

[0090] 이 양태는 도 1에 추가로 설명된다. 예를 들면, 용량 150 mg의 타펜타돌을 함유하는 투여 단위의 투여는

[0091] - 각각 50 mg의 타펜타돌을 함유하는 3개의 투여형(왼쪽);

[0092] - 50 mg의 타펜타돌을 함유하는 하나의 투여형과 100 mg의 타펜타돌을 함유하는 하나의 투여형(중간); 또는

[0093] - 150 mg의 타펜타돌을 함유하는 단일 투여형(오른쪽)

[0094] 을 투여함으로써 실현될 수 있다.

[0095] 바람직하게는, n_A , n_B , 임의의 n_C , 임의의 n_D 및 임의의 n_E 는 서로 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0096] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약물에 들어 있는 모든 투여형은 상이하고/하거나 $n_A = n_B =$ 임의의 $n_C =$ 임의의 $n_D =$ 임의의 $n_E = 1$ 이다.

[0097] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약물에 들어 있는 모든 투여형은 동일하고, 즉 동일한 양의 타펜타

돌을 함유하고, $n_A < n_B <$ 임의의 $n_C <$ 임의의 $n_D <$ 임의의 n_E , 더욱 바람직하게는 $n_A = 1$, $n_B = 2$, 임의의 $n_C = 3$, 임의의 $n_D = 4$ 및 임의의 $n_E = 5$ 이다. 바람직하게는, 용량 $a/n_A =$ 용량 $b/n_B =$ 임의의 용량 $c/n_C =$ 임의의 용량 $d/n_D =$ 임의의 용량 e/n_E 이다.

[0098] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약물은 하나 이상의 투여 단위 A, 하나 이상의 투여 단위 B, 임의로 하나 이상의 투여 단위 C, 임의로 하나 이상의 투여 단위 D 및 임의로 하나 이상의 투여 단위 E를 함유하는 포장 형태로 제공된다.

[0099] 예를 들면, 본 발명에 따른 약물은 각각, 예를 들면, $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 타펜타돌을 함유한 36개의 동일한 투여형을 함유하는 블리스터 포장 형태로 제공될 수 있다. 용량 a의 합계가, 예를 들면, $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 타펜타돌에 이를 경우, 투여 단위 A 각각은 단일 투여형($n_A = 1$)을 포함한다. 예를 들면, 블리스터 포장 내의 6개의 투여형은 투여 단위 A로 마킹할 수 있고/있거나 블리스터 포장 내의 나머지 투여형들과 위치상으로 분리시킬 수 있다. 용량 b의 합계가, 예를 들면, $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 타펜타돌에 이를 경우, 투여 단위 B는 각각 2개의 투여형($n_B = 2$)을 포함한다. 예를 들어, 블리스터 포장 내의 12개의 투여형을 6개의 그룹으로 분할하고, 각각의 그룹은 2개의 투여형을 포함할 수 있다. 어느 그룹이나 투여 단위 B로 마킹할 수 있고/있거나 블리스터 포장 내의 나머지 투여형들과 위치상으로 분리시킬 수 있다. 용량 c의 합계가, 예를 들면, $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 타펜타돌에 이를 경우, 투여 단위 C는 각각 3개의 투여형($n_C = 3$)을 포함한다. 예를 들면, 블리스터 포장 내의 18개의 투여형을 6개의 그룹으로 분할하고, 각각의 그룹은 3개의 투여형을 포함할 수 있다. 어느 그룹이나 투여 단위 C로 마킹할 수 있고/있거나 블리스터 포장 내의 나머지 투여형들과 위치상으로 분리시킬 수 있다. 본 발명에 따른 약물의 이 양태가 도 2 및 3에 추가로 설명된다.

[0100] 대안적으로, 본 발명에 따른 약물은, 예를 들면, 각각이 단일 투여형($n_x = 1$)으로 이루어진 18개의 투여 단위를 함유하는 블리스터 포장 형태로 제공될 수 있다. 이들 투여 단위는 각각 6개의 투여형을 포함하는 3개의 그룹으로 분할할 수 있다. 예를 들면, 블리스터 포장 내의 6개의 투여형은 각각 용량 a, 예를 들면, $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 타펜타돌을 함유할 수 있으며, 투여 단위 A로 마킹할 수 있고/있거나 블리스터 포장 내의 다른 투여형들과 위치상으로 분리시킬 수 있다. 블리스터 포장 내의 또 다른 6개의 투여형은 각각 용량 b, 예를 들면, $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 타펜타돌을 함유할 수 있으며, 투여 단위 B로 마킹할 수 있고/있거나 블리스터 포장 내의 다른 투여형들과 위치상으로 분리시킬 수 있다. 블리스터 내의 나머지 6개의 투여형은 각각 용량 c, 예를 들면, $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 타펜타돌을 함유할 수 있으며, 투여 단위 C로 마킹할 수 있고/있거나 블리스터 포장 내의 다른 투여형들과 위치상으로 분리시킬 수 있다. 본 발명에 따른 약물의 이 양태는 도 4에 추가로 설명된다.

[0101] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약물은 다수의 투여 단위 A, 다수의 투여 단위 B, 임의로 다수의 투여 단위 C, 임의로 다수의 투여 단위 D 및 임의로 다수의 투여 단위 E를 포함한다. 바람직하게는, 이들 투여 단위는 순차적으로, 바람직하게는 알파벳 순으로 투여되도록 적합화된다. 바람직하게는, 모든 투여 단위 A(각각 n_A 개의 투여형을 포함함) 전체는 첫 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화되고, 모든 투여 단위 B의 전체는 첫 번째 투여 간격에 이어, 즉 모든 투여 단위 A 전체의 투여가 완료된 후, 두 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화된다.

[0102] 본 발명의 바람직한 양태에서, 약물은 다수의 투여 단위 A, 다수의 투여 단위 B, 임의로 다수의 투여 단위 C, 임의로 다수의 투여 단위 D 및 임의로 다수의 투여 단위 E를 포함하고, 모든 투여 단위 A는 첫 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화되고, 모든 투여 단위 B는 첫 번째 투여 간격에 이어 두 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화되고, 임의로 모든 투여 단위 C는 두 번째 투여 간격에 이어 세 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화되고, 임의로 모든 투여 단위 D는 세 번째 투여 간격에 이어 네 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화되고, 임의로 모든 투여 단위 E는 네 번째 투여 간격에 이어 다섯 번째 투여 간격 동안 투여되도록 적합화되도록, 이들 투여 단위는 순차적으로, 알파벳 순으로, 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화된 포장 형태로 제공된다.

[0103] 바람직하게는, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E는 각각 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 투여되도록 적합화되며, 일일 2회(bid)가 특히 바람직하다.

[0104] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 약물은

- [0105] (i) 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 첫 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화된 위에 정의된 다수의 투여 단위 A,
- [0106] (ii) 첫 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상, 더욱 바람직하게는 11일 이상의 두 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화된 위에 정의된 다수의 투여 단위 B,
- [0107] (iii) 임의로, 두 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상, 더욱 바람직하게는 14일 이상의 세 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화된 위에 정의된 다수의 투여 단위 C,
- [0108] (iv) 임의로, 세 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 네 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화된 위에 정의된 다수의 투여 단위 D 및
- [0109] (v) 임의로, 네 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 다섯 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화된 위에 정의된 다수의 투여 단위 E
- [0110] 를 포함한다.
- [0111] 특히 바람직하게는, 약물은
- [0112] (i) α 일 이상의 연속 일수의 첫 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 a 의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 A,
- [0113] (ii) 첫 번째 투여 간격에 이어 β 일 이상의 연속 일수의 두 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 b 의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 B,
- [0114] (iii) 임의로, 두 번째 투여 간격에 이어 x 일 이상의 연속 일수의 세 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 c 의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 C,
- [0115] (iv) 임의로, 세 번째 투여 간격에 이어 δ 일 이상의 연속 일수의 네 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 d 의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 D 및
- [0116] (v) 임의로, 네 번째 투여 간격에 이어 ε 일 이상의 연속 일수의 다섯 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 경구 투여되도록 적합화된, 용량 e 의 타펜타돌을 함유하는 다수의 투여 단위 E
- [0117] 를 포함하고;
- [0118] 여기서, a , b , c , d , e 및 α , β , x , δ , ε 는 하기 요구조건 P_{1-9} , Q_{1-9} , R_{1-9} 및 S_{1-9} 의 그룹으로부터 선택된 임의의 요구조건을 만족한다.

| [mg] | d | P ₁ | P ₂ | P ₃ | P ₄ | P ₅ | P ₆ | P ₇ | P ₈ | P ₉ |
|------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| a = 25±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 |
| b = 50±5% | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 |
| c = 100±5% | γ | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 |
| d = 150±5% | δ | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 |
| e = 200±5% | ε | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 |

| [mg] | d | Q ₁ | Q ₂ | Q ₃ | Q ₄ | Q ₅ | Q ₆ | Q ₇ | Q ₈ | Q ₉ |
|------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| a = 50±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| b = 100±5% | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| c = 150±5% | γ | 0/≥ 2 | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |
| d = 200±5% | δ | 0/≥ 2 | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |
| e = 250±5% | ε | 0/≥ 2 | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |

| [mg] | d | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ | R ₉ |
|------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| a = 50±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| b = 100±5% | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| c = 200±5% | γ | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |

| [mg] | d | S ₁ | S ₂ | S ₃ | S ₄ | S ₅ | S ₆ | S ₇ | S ₈ | S ₉ |
|------------|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| a = 100±5% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| b = 150±5% | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| c = 200±5% | γ | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |
| d = 250±5% | δ | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |

[0119]

[0120] 위의 표에서, 예를 들면, "0/≥ 2"는 각각의 용량이 투여되지 않거나, 즉 적정 처방계획이 이 단계("0")를 포함하지 않거나, 각각의 용량이 2일 이상("≥ 2")의 투여 간격 동안 투여됨을 의미한다.

[0121]

[0121] 바람직하게는, 타펜타돌은 용량 a의 타펜타돌이 a 일 동안 일일 2회(bid) 투여되고; 이어서 용량 b의 타펜타돌이 β 일 동안 일일 2회(bid) 투여되고; 이어서, 임의로, 용량 c의 타펜타돌이 γ 일 동안 일일 2회(bid) 투여되고; 이어서, 임의로, 용량 d의 타펜타돌이 δ 일 동안 일일 2회(bid) 투여되고; 이어서, 임의로, 용량 e의 타펜타돌이 ε 일 동안 일일 2회(bid) 투여되고; 여기서, b, c, d, e 및 α, β, γ, δ, ε은 위의 요구조건 P_{1~9}, R_{1~9} 및 S_{1~9}의 그룹으로부터 선택된 임의의 요구조건을 만족하는, 통증 치료용 약물의 제조에 사용된다.

[0122]

[0122] 양태 P₁ 내지 P₉는 만성 통증, 특히 골관절염(힙 또는 무릎) 또는 요통으로 인한 만성 통증의 치료에 특히 유용하다.

[0123]

[0123] 양태 Q₁ 내지 Q₉는 만성 통증, 특히 골관절염(힙 또는 무릎), 요통 또는 동통성 당뇨병성 말초 신경병증(DPN)으로 인한 만성 통증의 치료에 특히 유용하다.

[0124]

[0124] 양태 R₁ 내지 R₉는 만성 통증, 특히 골관절염(힙 또는 무릎) 또는 요통으로 인한 만성 통증의 치료에 특히 유용하다.

[0125]

[0125] 양태 S₁ 내지 S₉는 만성 통증, 특히 만성 악성 종양-관련 통증의 치료에 특히 유용하다.

[0126]

[0126] 바람직하게는, 투여 단위 A, 투여 단위 B, 임의의 투여 단위 C, 임의의 투여 단위 D 및 임의의 투여 단위 E 및 상기 투여 단위들에 각각 속하는 투여형들 각각은

- 경구 투여되도록 적합화되고/되거나;

- 고체이고/하거나 압축되고/되거나 필름 코팅되고/되거나;

- 지속 방출 매트릭스로부터 타펜타돌을 방출시키고/시키거나;

- 투여 단위의 총 중량을 기준으로 0.001 내지 99.999 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 99.9 중량%, 훨씬 더

바람직하게는 1.0 내지 99.0 중량%, 더욱 더 바람직하게는 2.5 내지 80 중량%, 가장 바람직하게는 5.0 내지 50 중량%, 그리고 특히 7.5 내지 40 중량%의 양으로 타펜타돌을 함유하고/하거나;

[0131] - 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하고/하거나;

[0132] - 총 중량이 25 내지 2,000 mg, 더욱 바람직하게는 50 내지 1,800 mg, 훨씬 더 바람직하게는 60 내지 1,600 mg, 더욱 더 바람직하게는 70 내지 1,400 mg, 가장 바람직하게는 80 내지 1,200 mg, 그리고 가장 바람직하게는 100 내지 1,000 mg 범위 내이고/거나;

[0133] - 정제, 캡슐제, 펠릿제 및 과립제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0134] 본 발명에 따른 약물의 또 다른 바람직한 양태에서, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e는 1일, 2일 또는 3일 이하의 개시 단계 동안을 제외한 투여 간격(들) 동안 임의의 시점에서 타펜타돌의 평균 혈청 농도가 0.1 ng/ml 이상, 더욱 바람직하게는 1.0 ng/ml 이상, 훨씬 더 바람직하게는 2.0 ng/ml 이상, 가장 바람직하게는 5.0 ng/ml 이상, 그리고 특히 10 ng/ml 이상이 되도록 독립적으로 선택된다. 가장 바람직하게는, 1일, 2일 또는 3일 이하의 개시 단계 동안을 제외한 투여 간격(들) 동안 임의의 시점에서 타펜타돌의 평균 혈청 농도는 0.1 내지 10,000 ng/ml, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 9,000 ng/ml, 훨씬 더 바람직하게는 2.0 내지 8,000 ng/ml, 더욱 더 바람직하게는 3.0 내지 5,000 ng/ml, 가장 바람직하게는 4.0 내지 500 ng/ml 및 특히 5.0 내지 300 ng/ml의 범위 내이다.

[0135] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 본 발명에 따른 처방계획에 따라 3일 이상의 지속기간 동안 일일 2회(bid) 약물의 투여 후, 타펜타돌의 평균 혈청 농도는 15 ng/ml 이상 또는 20 ng/ml 이상, 더욱 바람직하게는 25 ng/ml 이상 또는 30 ng/ml 이상, 훨씬 더 바람직하게는 35 ng/ml 이상 또는 40 ng/ml 이상, 가장 바람직하게는 45 ng/ml 이상 또는 50 ng/ml 이상, 그리고 특히 55 ng/ml 이상 또는 60 ng/ml 이상이다. 당업자는 타펜타돌의 혈청 농도 및 이의 대사물의 측정 방법을 알고 있다. 이와 관련하여, 그것은, 예를 들면, 문헌[예를 들면, T.M. Tschenk et al., Drugs of the Future, 2006, 31(12), 1053]을 참조할 수 있다.

[0136] 바람직한 양태에서, 타펜타돌은 약물의 투여에 의해,

[0137] - 2일 이상, 더욱 바람직하게는 3일 이상의 선행 투여 간격 동안에는, 24시간 후, 타펜타돌의 평균 혈청 농도가 27 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하, 더욱 바람직하게는 24 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하, 훨씬 더 바람직하게는 20 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하로 달성되고,

[0138] - 상기 선행 투여 간격에 이어 2일 이상, 더욱 바람직하게는 3일 이상의 연속 투여 간격 동안에는, 24시간 후, 타펜타돌의 평균 혈청 농도가 27 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이상, 더욱 바람직하게는 30 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이상, 훨씬 더 바람직하게는 33 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이상으로 달성되는, 통증의 치료를 위한 약물의 제조에 사용된다.

[0139] 또 다른 바람직한 양태에서, 타펜타돌은 약물의 투여에 의해,

[0140] - 2일 이상, 더욱 바람직하게는 3일 이상의 선행 투여 간격 동안에는, 24시간 후, 타펜타돌의 평균 혈청 농도가 45 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하, 더욱 바람직하게는 41 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하, 훨씬 더 바람직하게는 37 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하로 달성되고,

[0141] - 상기 선행 투여 간격에 이어 2일 이상, 더욱 바람직하게는 3일 이상의 연속 투여 간격 동안에는, 24시간 후, 타펜타돌의 평균 혈청 농도가 45 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이상, 더욱 바람직하게는 49 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이상, 훨씬 더 바람직하게는 53 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이상으로 달성되는, 통증의 치료를 위한 약물의 제조에 사용된다.

[0142] 또 다른 바람직한 양태에서, 타펜타돌은 약물의 투여에 의해,

[0143] - 2일 이상, 더욱 바람직하게는 3일 이상의 선행 투여 간격 동안에는, 24시간 후, 타펜타돌의 평균 혈청 농도가 62 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하, 더욱 바람직하게는 60 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하, 훨씬 더 바람직하게는 57 ng/ml±75% (\pm 67%, \pm 50%, \pm 40%, \pm 30% 또는 \pm 20%) 이하로 달성되고,

[0144] - 상기 선행 투여 간격에 이어 2일 이상, 더욱 바람직하게는 3일 이상의 연속 투여 간격 동안에는, 24시간 후,

타펜타돌의 평균 혈청 농도가 $62 \text{ ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$, $\pm 50\%$, $\pm 40\%$, $\pm 30\%$ 또는 $\pm 20\%$) 이상, 더욱 바람직하게는 $64 \text{ ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$, $\pm 50\%$, $\pm 40\%$, $\pm 30\%$ 또는 $\pm 20\%$) 이상, 훨씬 더 바람직하게는 $67 \text{ ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$, $\pm 50\%$, $\pm 40\%$, $\pm 30\%$ 또는 $\pm 20\%$) 이상으로 달성되는, 통증의 치료를 위한 약물의 제조에 사용된다.

[0145] 통상적으로, 선행 투여 간격 동안 투여되는 용량으로부터 연속 투여 간격 동안 투여되는 용량으로 타펜타돌의 용량을 증가시킬(감소시킬) 경우, 주어진 투여 간격 이내에 정상(steady) 상태 조건을 달성하기 위해서는 약 24시간이 필요하다.

[0146] 바람직하게는, 타펜타돌은

[0147] - α 일의 첫 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_α 의 타펜타돌을 제공하고;

[0148] - 이어서, 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 β 일의 두 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_β 의 타펜타돌을 제공하고;

[0149] - 이어서, 임의로, 상기 두 번째 투여 간격에 이어 χ 일의 세 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_χ 의 타펜타돌을 제공하고;

[0150] - 이어서, 임의로, 상기 세 번째 투여 간격에 이어 δ 일의 네 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_δ 의 타펜타돌을 제공하고;

[0151] - 이어서, 임의로, 상기 네 번째 투여 간격에 이어 ε 일의 다섯 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_ε 의 타펜타돌을 제공하고,

[0152] 여기서, α , β , χ , δ , ε 및 C_α , C_β , C_χ , C_δ , C_ε 은 하기 요구조건 T_{1-9} , U_{1-9} , V_{1-9} 및 W_{1-9} 의 그룹으로부터 선택된 임의의 요구조건을 만족하는, 통증의 치료를 위한 약물의 제조에 사용된다.

| [ng/ml] | d | T_1 | T_2 | T_3 | T_4 | T_5 | T_6 | T_7 | T_8 | T_9 |
|-------------------------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| $C_\alpha = 9 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 |
| $C_\beta = 18 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 |
| $C_\chi = 35 \pm 75\%$ | χ | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 |
| $C_\delta = 55 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ |
| $C_\varepsilon = 69 \pm 75\%$ | ε | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ |

| [ng/ml] | d | U_1 | U_2 | U_3 | U_4 | U_5 | U_6 | U_7 | U_8 | U_9 |
|-------------------------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| $C_\alpha = 18 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_\beta = 35 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_\chi = 55 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_\delta = 69 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_\varepsilon = 90 \pm 75\%$ | ε | $0/\geq 2$ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

| [ng/ml] | d | V_1 | V_2 | V_3 | V_4 | V_5 | V_6 | V_7 | V_8 | V_9 |
|--------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| $C_\alpha = 18 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_\beta = 35 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_\chi = 69 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

| [ng/ml] | d | W_1 | W_2 | W_3 | W_4 | W_5 | W_6 | W_7 | W_8 | W_9 |
|--------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| $C_\alpha = 35 \pm 75\%$ | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| $C_\beta = 55 \pm 75\%$ | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| $C_\chi = 69 \pm 75\%$ | χ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |
| $C_\delta = 90 \pm 75\%$ | δ | $0/\geq 2$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 3$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 4$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 5$ | $0/\geq 6$ | $0/\geq 6$ |

[0153]

[0154] 다른 바람직한 양태에서, 위의 표에서 혈청 농도 C_α , C_β , C_χ , C_δ , C_ε 의 마진은 $\pm 75\%$ 대신에 $\pm 67\%$, 더욱 바람직하게는 $\pm 50\%$, 훨씬 더 바람직하게는 $\pm 40\%$ 또는 $\pm 35\%$, 가장 바람직하게는 $\pm 30\%$ 또는 $\pm 25\%$, 그리고 특히 $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 5\%$ 이다.

[0155] 예를 들면, 타펜타돌이 첫 번째 투여 간격에 이어 β 일의 두 번째 투여 간격 동안 투여될 때, 24시간 후, 평균

혈청 농도 C_{β} 의 타펜타돌을 제공하는데, 이는 두 번째 투여 간격을 개시한 후 24시간째에, 평균 혈청 농도가 C_{β} 에 도달했음을 의미한다. 통상적으로, 선행 투여 간격 동안 투여되는 용량으로부터 다음 투여 간격 동안 투여되는 용량으로 타펜타돌의 용량을 증가시킬(감소시킬) 경우, 주어진 투여 간격 이내에 정상 상태 조건을 달성하기 위해서는 약 24시간이 필요하다.

[0156] 본 발명에 따른 약물의 다른 바람직한 양태가 본 발명의 다른 측면과 관련하여 기술된다.

약제학적 부형제

[0158] 본 발명에 따른 약물의 투여 단위 A 및 B 및 임의로 존재하는 투여 단위 C, D 및 E는 각각 1개 이상의 투여형을 포함할 수 있으며, 이러한 투여형들은 또한 타펜타돌 외에도, 첨가제 및/또는 보조 물질을 함유할 수 있다.

[0159] 본 발명과 관련하여 적합한 첨가제 및/또는 보조 물질은 생약 제형(galenical formulation)을 달성하기 위한 선행 기술로부터 전문가에게 공지된 모든 물질이다. 사용하려는 이들 보조 물질 및 이들의 양의 선택은 투여 단위/투여형이 경구, 정맥내, 복강내, 피내, 근육내, 비강내, 구강 또는 국소 투여되는지에 달려 있다. 정제, 츄어블 정제, 코팅 정제, 캡슐제, 과립제, 점적제, 쥬스제 또는 시럽제 형태의 제형이 경구 투여에 적합하며, 액제, 혼탁제, 용이하게 재구성 가능한 건조 제형 및 분무제가 비경구, 국소 및 흡입 투여에 적합하다. 직장에 사용하기 위한 좌제가 추가로 가능하다. 피부를 통한 침투를 촉진시키는 제제가 임의로 첨가된, 용해된 형태로의 데포(depot), 담체 필름 또는 패치로의 사용은 경피 투여를 위한 적합한 형태의 예이다.

[0160] 경구 투여 단위/투여형을 위한 보조 물질 및 첨가제의 예는 붕해제, 윤활제, 결합제, 충전제, 이형제, 임의로 용매, 향미제, 당, 특히 담체 제제, 회석제, 염료, 항산화제 등이다. 좌제의 경우, 특히, 왁스 및 지방산 에스테르가 사용될 수 있으며, 비경구 투여 담체 물질을 위한 조성물의 경우, 보존제, 혼탁 보조제 등이 사용될 수 있다.

[0161] 투여형은 바람직하게는 0.05 중량% 내지 99.5 중량%의 타펜타돌, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 90 중량%, 훨씬 더 바람직하게는 0.5 내지 80 중량%, 가장 바람직하게는 1.0 내지 50 중량%, 그리고 특히 5.0 내지 20 중량%의 타펜타돌을 포함한다.

[0162] 보조 물질은, 예를 들면, 물, 에탄올, 2-프로판올, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글루코오스, 프룩토오스, 락토오스, 수크로오스, 텍스트로오스, 당밀, 전분, 변성 전분, 젤라틴, 소르비톨, 이노시톨, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀락, 세틸 알코올, 폴리비닐파리돈, 파라핀, 왁스, 천연 발생 겔 및 합성 겔, 아카시아 겔, 알기네이트, 텍스트란, 포화 및 불포화 지방산, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설레이트, 식용 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일, 땅콩 오일, 대두 오일, 레시틴, 나트륨 락테이트, 폴리옥시에틸렌 및 폴리프로필렌 지방산 에스테르, 소르비坦 지방산 에스테르, 소르브산, 벤조산, 시트르산, 아스코르브산, 탄닌산, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘, 산화마그네슘, 산화아연, 이산화규소, 산화티탄, 이산화티탄, 황산마그네슘, 황산아연, 황산칼슘, 가성 칼륨(potash), 인산칼슘, 인산이칼슘, 브롬화칼륨, 요오드화칼륨, 탈크, 카올린, 펙틴, 크로스포비돈, 한천 및 벤토나이트일 수 있다.

[0163] 본 발명에 따른 투여 단위/투여형은 제어 방출, 지연 방출, 연장 방출, 지속 방출, 복효(repeat-action) 방출 등일 수 있다. 연장 방출 투여 단위/투여형이 바람직하다.

[0164] 본 발명에 따른 투여 단위/투여형은, 예를 들면, 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. A. R. Gennaro, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), 특히 part 8, chapter 76 to 93]에 기술된 바와 같은, 약제학적 제형의 선행 기술에서 익히-공지된 수단, 장치, 방법 및 공정의 도움으로 제조된다.

[0165] 이에 따라, 예를 들면, 정제와 같은 고체 제형의 경우, 균질한 분포로 타펜타돌을 포함하는 고체 조성물을 형성하기 위해서, 타펜타돌이 약제학적 담체, 예를 들면, 통상의 정제 성분들, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 소르비톨, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘 또는 약제학적으로 허용되는 겔과, 예를 들면, 물과 같은 약제학적 회석제와 함께 과립화될 수 있다. 균질한 분포는 본 명세서에서 타펜타돌이 조성물 전체에 걸쳐 균일하게 분포되어 있어, 이것이 동일한 활성을 갖는 단위 용량 형태, 예를 들면, 정제, 환제 또는 캡슐제로 용이하게 분할될 수 있음을 의미하는 것으로서 이해된다. 지연 방출을 가진 용량 형태를 제공하기 위해서, 고체 조성물은 또한 또 다른 방법으로 코팅될 수 있거나 겔과운당될 수 있다. 적합한 코팅 조성물은, 특히, 예를 들면, 셀락, 세틸 알코올 및/또는 셀룰로오스 아세테이트와 같은 재료를 함유한 중합체 산 및 중합체

산의 혼합물이다.

[0166] 타펜타돌은 경구, 직장내 또는 경피로 사용될 수 있는 투여 단위/투여형으로부터 지연 또는 연장 또는 지속 방식으로 방출될 수 있다. 이에 대응하는 제형, 특히, 하루에 단 2회만 투여되어야 하는 "일일 2회(bid)" 제제의 형태의 제형이 본 발명에 따른 적응에 특히 바람직하다(참조: 미국 출원 제US-A-2005-58706호).

[0167] 타펜타돌의 지연 또는 연장 또는 지속 방출은 매트릭스 중에 타펜타돌을 함유하는 투여 단위/투여형에 의해 달성될 수 있는데, 이 매트릭스는, 예를 들면, 1 내지 80중량%, 특히 5 내지 80중량%의 하나 이상의 친수성 또는 소수성 중합체를 약제학적으로 허용되는 매트릭스 형성제로서 함유하고, 이 매트릭스는 20°C에서의 2중량% 수성 용액에서 점도[모세관 점도계(Pharm. Eu.)를 사용하여 측정된다]가 3,000 내지 150,000 mPa·s인 셀룰로오스 에테르 및/또는 셀룰로오스 에스테르를 약제학적으로 허용되는 매트릭스 형성제로서 포함한다. 바람직한 약제학적으로 허용되는 매트릭스 형성제에는 분자량이 0.5 mio g/mol 초과인 폴리에틸렌 옥사이드, 20°C에서의 2중량% 수성 용액에서 점도가 10,000 mPa·s, 특히 50,000 mPa·s 내지 150,000 mPa·s인 셀룰로오스 에테르 및/또는 셀룰로오스 에스테르가 포함된다. 특히 적합한 약제학적으로 허용되는 매트릭스 형성제는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 카복시메틸 셀룰로오스로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며, HPMC, 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 HPC로 이루어진 그룹으로부터 특히 선택된다. 20°C에서의 2중량% 수성 용액에서 측정된 점도가 약 100,000 mPa·s인 HPMC가 가장 바람직하다.

[0168] 본 발명에 따른 투여 단위/투여형은 단순 정제 및 코팅 정제(예를 들면, 필름 정제 또는 당의정제) 둘 다로 존재할 수 있다. 이들 정제는 통상적으로 둑글거나 양면이 볼록하지만, 정제가 분리되게 할 수 있는 편장의 정제 형상이 또한 가능하다. 샤ퟐ 또는 캡슐 안에 넣어지거나 붕해 정제로 압축될 수 있는 과립제, 스페로이드제, 펠릿제 또는 마이크로캡슐제가 또한 본 발명의 범위 내에 있다.

[0169] 느린 방출 매트릭스 대신에, 활성 성분의 방출을 지연시키는 코팅을 가진 정상 방출 매트릭스를 사용하는 것이 또한 가능하다. 예를 들면, 타펜타돌은 미세결정성 셀룰로오스 및 임의로 추가의 약제학적 보조제(예를 들면, 결합제, 충전제, 활탁제, 윤활제 및 유동 조절제)의 통상의 매트릭스 중에 함유될 수 있는데, 이 매트릭스는 수성 매체에서 타펜타돌의 느린 방출을 제어하는 재료로 피복되거나 코팅된다. 적합한 코팅제에는, 예를 들면, 수-불용성 왁스 및 중합체, 예를 들면, 폴리메타크릴레이트(Eudragit 등) 또는 수-불용성 셀룰로오스, 특히 에틸 셀룰로오스가 포함된다. 코팅 재료는 임의로 또한 수-용해성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐 피롤리돈, 수-용해성 셀룰로오스, 예를 들면, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 다른 수-용해성 제제, 예를 들면, Polysorbate 80 또는 친수성 기공-형성제, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 락토오스 또는 만니톨을 함유할 수 있다.

[0170] 지연 방출 또는 연장 방출 또는 지속 방출 투여형에서 느린 방출 매트릭스 또는 타펜타돌의 방출을 지연시키는 코팅을 가진 정상 방출 매트릭스의 가능성에 대한 대용 또는 보충으로서, 삼투압에 의해 구동되는 방출 시스템이 또한 느린 방출을 달성하는 데 사용될 수 있다. 삼투압에 의해 구동되는 방출 시스템의 실제의 제조의 양태 및 실시예는 미국 특허 제4,765,989호, 제4,783,337호 및 제4,612,008호에서 찾아볼 수 있다.

키트

[0172] 본 발명의 다른 측면은 위에 정의된 하나 이상의 투여 단위 A, 하나 이상의 투여 단위 B, 임의로 하나 이상의 투여 단위 C, 임의로 하나 이상의 투여 단위 D 및 임의로 하나 이상의 투여 단위 E를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0173] 본 발명에 따른 키트는 바람직하게는 각각이 n_A 개의 투여형을 포함하는 다수의 투여 단위 A, 각각이 n_B 개의 투여형을 포함하는 다수의 투여 단위 B, 임의로 각각이 n_C 개의 투여형을 포함하는 다수의 투여 단위 C, 임의로 각각이 n_D 개의 투여형을 포함하는 다수의 투여 단위 D, 및 임의로 각각이 n_E 개의 투여형을 포함하는 다수의 투여 단위를 함유하는 포장을 포함하고, 여기서 n_A , n_B , 임의의 n_C , 임의의 n_D 및 임의의 n_E 는 바람직하게는 서로 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0174] 바람직하게는, 특정 투여 단위 X에 속하는 n_X 개의 투여형(들)은 그룹화되고/되거나 마킹되고/되거나 포장 내에 들어 있는 나머지 투여 단위 및 투여형과 각각 위치상으로 분리된다(참조: 도 2 및 3).

[0175] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 키트 내에 들어 있는 모든 투여형은 동일하며, 즉 동일한 양의 타펜타돌을

함유하며, $n_A < n_B <$ 임의의 $n_C <$ 임의의 $n_D <$ 임의의 n_E , 더욱 바람직하게는 $n_A = 1$, $n_B = 2$, 임의의 $n_C = 3$, 임의의 $n_D = 4$ 및 임의의 $n_E = 5$ 이다. 바람직하게는, 용량 $a/n_A =$ 용량 $b/n_B =$ 임의의 용량 $c/n_C =$ 임의의 용량 $d/n_D =$ 임의의 용량 e/n_E 이다.

[0176] 또 다른 바람직한 양태에서, 투여 단위(들) A에 속하는 투여형은 투여 단위(들) B에 속하는 투여형과 상이하며, 투여 단위(들) B에 속하는 투여형은 또한 투여 단위(들) C에 속하는 투여형과 다르며, 등등이다. 바람직하게는, $n_A = n_B =$ 임의의 $n_C =$ 임의의 $n_D =$ 임의의 $n_E = 1$ 또는 2이다(참조: 도 4).

[0177] 바람직하게는, 본 발명에 따른 키트는 용량 a의 타펜타돌을 a 일 동안 일일 2회(bid) 투여하고, 이어서 용량 b의 타펜타돌을 β 일 동안 일일 2회(bid) 투여하고, 이어서 임의로, 용량 c의 타펜타돌을 x 일 동안 일일 2회(bid) 투여하고, 이어서 임의로, 용량 d의 타펜타돌을 δ 일 동안 일일 2회 투여하고, 이어서 임의로, 용량 e의 타펜타돌을 ε 일 동안 일일 2회 투여하기에 적합한 복수의 투여 단위 및 투여형을 각각 포함하고, 여기서 a, b, c, d, e 및 α , β , x, δ , ε 은 위의 요구조건 P₁₋₉, Q₁₋₉, R₁₋₉ 및 S₁₋₉의 그룹으로부터 선택된 요구조건을 만족한다.

[0178] 본 발명에 따른 키트의 다른 바람직한 양태가 본 발명의 다른 측면과 관련하여 기술된다.

소정의 갈라짐(fracture) 부위를 갖는 투여형

[0180] 본 발명의 또 다른 측면은 투여형을 2개 이상의 부분으로 분할하고, 투여형이 소정의 갈라짐 부위를 따른 노치에서 수동으로 쪼개질 수 있도록 투여형을 기계적으로 약하게 하는 노치(쪼개짐 노치)를 포함하는, 타펜타돌을 함유하는 약제학적 경구 투여형에 관한 것이다. 당해 투여형은 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되도록 적합화되고, 타펜타돌은 지역 매트릭스 중에 포매된다. 매트릭스는 노치에서 투여 단위를 쪼갤 때, 투여형으로부터 타펜타돌의 지역 방출이 감소되지 않음을 확실히 한다. 노치는 선형이거나 십자형을 나타낼 수 있다. 노치가 선형일 때, 투여형은 2개의 이등분으로 쪼개질 수 있으며, 이들은 바람직하게는 대략 동일한 형상, 크기 및 타펜타돌의 함량을 가진다. 노치가 십자형으로 가정할 때, 투여형은 2개의 이등분으로 쪼개질 수 있으며, 각각은 다시 2개의 4등분으로 쪼개질 수 있으며, 이들은 바람직하게는 대략 동일한 형상, 크기 및 타펜타돌의 함량을 가진다. 바람직하게는, 투여형은 40 내지 260 mg의 타펜타돌을 함유한다. 바람직하게는, 소정의 갈라짐 부위를 따른 노치에서 쪼개진 후, 각각의 2등분은 약 20 내지 약 130 mg의 타펜타돌을 함유하며, 각각의 4등분은 약 10 내지 약 65 mg의 타펜타돌을 각각 함유한다.

[0181] 본 발명에 따른 투여형은 적정 처방계획을 실현하는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 타펜타돌이 100 mg±5%의 용량으로 첫 번째 투여 간격 동안, 그리고 200 mg±5%의 용량으로 두 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 투여될 경우, 본 발명에 따른 투여형은 총 200 mg±5%의 타펜타돌을 함유할 수 있다. 첫 번째 투여 간격 동안의 투여의 경우, 각각의 투여형은 수동으로 쪼개지고, 약 100 mg±5%의 타펜타돌을 함유하는 절반만이 투여된다. 첫 번째 투여 간격 후, 투여형은 더 이상 쪼개지지 않고, 그대로 투여된다.

[0182] 투여형이 노치를 따를 쪼개질 때 획득되는 본 발명에 따른 투여형의 개개의 절편들 각각은 바람직하게는, 위에 정의된 바와 같이, 용량 a, 용량 b, 용량 c, 용량 d 및 용량 e 중의 임의의 것 각각에 대응하는 타펜타돌의 용량을 함유한다.

통증의 치료 방법

[0184] 본 발명의 다른 측면은 적정 처방계획에 따른 타펜타돌을, 바람직하게는 본 발명에 따른 약물에 의해, 통증의 치료를 필요로 하는 사람에 투여하는 것을 포함하는 통증의 치료 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 처방계획에서, 타펜타돌이 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 투여되며, 일일 2회(bid)가 특히 바람직하다.

[0185] 이들 용량에 관한 한, 각각의 처방계획은 적정 단계 및 연속 단계로 분할될 수 있다. 본 명세서의 목적을 위하여, "적정"은 소정의 투여 간격 후, 최적 용량에 도달될 때까지 타펜타돌의 용량이 증가되는(또는 감소되는) 것을 의미한다.

[0186] 처방계획은 정적(강제) 또는 동적일 수 있다.

[0187] 바람직하게는, 처방계획은 동적이며, 즉 개개의 대상자에 대하여 최적의 약제학적으로 유효한 용량에 도달될 때 까지 용량이 연속해서 증가된다. 최적의 용량은 개개인마다 다를 수 있으며, 또한 치료하려는 통증의 유형 및

정도에 달려 있다. 바람직하게는, 최적의 용량은 환자의 견해에서 허용되는 부작용을 가지면서 통증의 의미 있는 개선(최대 치료학적 이득)을 제공하는 용량으로 정의된다. 당해 처방계획은 부작용, 예를 들면, 기면의 더 낮은 발생률 또는 중증도를 가져온다.

[0188] 바람직하게는, 대상자가 현재의 용량의 타펜타돌에 기인되는 통증의 개선의 달성을 및 부작용의 발생을 모니터링 한다. 한편으로는 원하는 통증 감소 및 다른 한편으로는 유해 사례의 평가에 따라, 대상자가 타펜타돌의 용량이

- 추가로 증가되어야 하는지(다음 적정 단계 상향),

- 현재의 수준으로 유지되어야 하는지(추가의 적정 단계 없음) 또는

- 감소되어야 하는지(다음 적정 단계 하향)

를 결정한다.

[0193] 바람직하게는, 적정 단계 동안, 타펜타돌이 첫 번째 투여 간격 동안 일정한 첫 번째(초기) 용량으로 일일 2회(bid) 투여된다. 상기 첫 번째 투여 간격 후, 타펜타돌이 두 번째 투여 간격 동안 일정한 두 번째 용량으로 일일 2회(bid) 투여되며, 단, 두 번째 용량은 첫 번째 용량보다 높다.

[0194] 상기 두 번째 투여 간격 후, 적정 단계가 종결될 수 있으며, 즉 타펜타돌의 투여가 상기 일정한 두 번째 용량으로 일일 2회(bid) 계속될 수 있으며, 이에 의해, 연속 단계를 개시한다. 이들 상황하에서는, 적정 단계가 두 번째 투여 간격 동안 투여된 타펜타돌의 용량이 더 이상 증가되지(또는 감소되지) 않는다는 사실에 의해 종료된다. 대안적으로, 상기 두 번째 투여 간격 후, 적정 단계가 계속될 수 있으며, 즉 타펜타돌이 세 번째 투여 간격 동안 일정한 세 번째 용량으로 일일 2회(bid) 투여되며, 단, 세 번째 용량은 두 번째 용량보다 높다.

[0195] 상기 세 번째 투여 간격 후, 적정 단계가 종결될 수 있으며, 즉 타펜타돌의 투여가 상기 일정한 세 번째 용량으로 일일 2회(bid) 계속될 수 있으며, 이에 의해, 연속 단계를 개시한다. 대안적으로, 상기 세 번째 투여 간격 후, 적정 단계가 계속될 수 있으며, 즉 타펜타돌이 네 번째 투여 간격 동안 일정한 네 번째 용량으로 일일 2회(bid) 투여된다. 이 단계에서, 대상자 개개인의 요구에 따라 용량이 추가로 증가되거나 감소될 수 있다.

[0196] 바람직하게는, 적정 단계는 2개 이상의 투여 간격, 바람직하게는 3, 4 또는 5개의 투여 간격을 포함하며, 이들 간격에서는 상이한 용량의 타펜타돌이, 바람직하게는 일일 2회(bid) 투여되는데, 각각 2단계(biphasic), 3단계(triphasic), 4단계(tetraphasic) 및 5단계(pentaphasic) 처방계획이 된다.

[0197] 바람직하게는, 투약 처방계획의 적정 단계는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 이상, 더욱 바람직하게는 14일 이상, 훨씬 더 바람직하게는 7 내지 28일, 가장 바람직하게는 14 내지 28일, 그리고 특히 14 내지 21일을 포함한다.

[0198] 바람직한 양태에서, 투약 처방계획은 2단계(2개의 연속 투여 간격)이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 내지 28일, 더욱 바람직하게는 7 내지 21일, 그리고 가장 바람직하게는 7 내지 14일을 포함하며, 첫 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 두 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이다. 바람직하게는, 두 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 2 내지 11일째에, 더욱 바람직하게는 3 내지 7일째에 시작한다.

[0199] 또 다른 바람직한 양태에서, 투약 처방계획은 3단계(3개의 연속 투여 간격)이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 내지 28일, 더욱 바람직하게는 7 내지 21일, 그리고 가장 바람직하게는 7 내지 14일을 포함하며, 첫 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $25 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 두 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 세 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $200 \text{ mg} \pm 5\%$ 이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이다. 바람직하게는, 두 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 2 내지 11일째에, 더욱 바람직하게는 3 내지 7일째에 시작하고, 세 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 5 내지 22일째에, 더욱 바람직하게는 6 내지 14일째에 시작한다.

[0200] 또 다른 바람직한 양태에서, 투약 처방계획은 4단계(4개의 연속 투여 간격)이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 내지 28일, 더욱 바람직하게는 7 내지 21일, 그리고 가장 바람직하게는 14 내지 21일을 포함하며, 첫 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $25 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 두 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이다. 바람직하게는, 두 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 2 내지 11일째에, 더욱 바람직하게는 3 내지 7일째에 시작하고, 세 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 5 내지 22일째에, 더욱 바람직하게는 6 내지 14일째에 시작한다.

(bid)이고, 세 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $200 \text{ mg} \pm 5\%$ 이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 네 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $250 \text{ mg} \pm 5\%$ 이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이다. 바람직하게는, 두 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 2 내지 11일째에, 더욱 바람직하게는 3 내지 7일째에 시작하고, 세 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 5 내지 16일째에, 더욱 바람직하게는 6 내지 14일째에 시작하고, 네 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 8 내지 22일째에, 더욱 바람직하게는 9 내지 14일째에 시작한다.

[0201] 또 다른 바람직한 양태에서, 투약 처방계획은 5단계(5개의 연속 투여 간격)이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 내지 28일, 더욱 바람직하게는 7 내지 21일, 그리고 가장 바람직하게는 14 내지 21일을 포함하며, 첫 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $25 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 두 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 범위 내이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 세 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 네 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $150 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $200 \text{ mg} \pm 5\%$ 이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이고, 다섯 번째 투여 간격에서의 타펜타돌의 용량은 $200 \text{ mg} \pm 5\%$ 내지 $250 \text{ mg} \pm 5\%$ 이고, 바람직하게는 일일 2회(bid)이다. 바람직하게는, 두 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 2 내지 11일째에, 더욱 바람직하게는 3 내지 7일째에 시작하고, 세 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 5 내지 16일째에, 더욱 바람직하게는 6 내지 14일째에 시작하고, 네 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 8 내지 22일째에, 더욱 바람직하게는 9 내지 14일째에 시작하고, 다섯 번째 투여 간격은 타펜타돌의 투여 개시 후 11 내지 27일째에, 더욱 바람직하게는 12 내지 17일째에 시작한다.

[0202] 투여하려는 개별 용량은 전체 용량을 함유하는 단일 투여 단위로 또는 각각이 상기 전체 용량의 일부를 함유하는 다수의 투여 단위로 투여될 수 있다. 예를 들면, 100 mg 타펜타돌의 용량은 100 mg 을 함유하는 정제로 또는 각각 50 mg 을 함유하는 2개의 정제로 투여될 수 있다.

[0203] 본 발명에 따른 통증, 바람직하게는 만성 통증의 치료 방법은 적정 처방계획을 따른다. 바람직하게는, 상기 방법은

[0204] - 첫 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 용량 a의 타펜타돌 및

[0205] - 첫 번째 투여 간격에 이어 두 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 용량 b의 타펜타돌

[0206] 을 통증의 치료를 필요로 하는 사람에 투여하는 것을 포함하고,

[0207] 여기서, 용량 a < 용량 b이다.

[0208] 바람직하게는, 첫 번째 투여 간격 및 두 번째 투여 간격은 서로 독립적으로 1일 이상, 더욱 바람직하게는 2일 이상, 그리고 특히 3일 이상 지속된다.

[0209] 바람직하게는, 타펜타돌은 경구 투여된다. 바람직하게는, 타펜타돌은 일일 2회(bid) 투여된다. 바람직하게는, 용량 a는 용량 b의 10 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 20 내지 80 중량%, 훨씬 더 바람직하게는 45 내지 70 중량%의 범위 내이다.

[0210] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 방법은 용량 c의 타펜타돌을 두 번째 투여 간격에 이어 세 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 경구 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 용량 b < 용량 c이다. 바람직하게는, 용량 a는 용량 c의 10 내지 65 중량%, 더욱 바람직하게는 20 내지 55 중량%의 범위 내이고, 용량 b는 용량 c의 35 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 45 내지 80 중량%의 범위 내이다.

[0211] 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 방법은 용량 d의 타펜타돌을 세 번째 투여 간격에 이어 네 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 경구 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 용량 c < 용량 d(또는 용량 c > 용량 d)이다. 바람직하게는, 용량 a는 용량 d의 10 내지 55 중량%, 더욱 바람직하게는 15 내지 50 중량%의 범위 내이고, 용량 b는 용량 d의 35 내지 75 중량%, 더욱 바람직하게는 40 내지 70 중량%의 범위 내이고, 용량 c는 용량 d의 60 내지 95 중량%, 더욱 바람직하게는 65 내지 90 중량%의 범위 내이다.

[0212] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 방법은 용량 e의 타펜타돌을 네 번째 투여 간격에 이어 다섯 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 경구 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기

서 용량 d < 용량 e(또는 용량 d > 용량 e)이다. 바람직하게는, 용량 a는 용량 e의 10 내지 30 중량%, 더욱 바람직하게는 15 내지 25 중량%의 범위 내이고, 용량 b는 용량 e의 30 내지 50 중량%, 더욱 바람직하게는 35 내지 45 중량%의 범위 내이고, 용량 c는 용량 e의 50 내지 70 중량%, 더욱 바람직하게는 55 내지 65 중량%의 범위 내이고, 용량 d는 용량 e의 70 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 75 내지 85 중량%의 범위 내이다.

[0213] 바람직하게는, 첫 번째 투여 간격, 두 번째 투여 간격, 임의 세 번째 투여 간격, 임의 네 번째 투여 간격 및 임의 다섯 번째 투여 간격은 서로 독립적으로 1 내지 21일, 더욱 바람직하게는 2 내지 14일을 포함한다.

[0214] 바람직하게는, 본 발명에 따른 방법은

(i) 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 첫 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 용량 a의 타펜타돌,

(ii) 첫 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 두 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 용량 b의 타펜타돌,

(iii) 임의로, 두 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 세 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 용량 c의 타펜타돌,

(iv) 임의로, 세 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 네 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 용량 d의 타펜타돌 및

(v) 임의로, 네 번째 투여 간격에 이어 2일 이상, 바람직하게는 3일 이상의 다섯 번째 투여 간격 동안 일일 1회(sid), 일일 2회(bid) 또는 일일 3회(tid) 용량 b의 타펜타돌

을 투여하는 것을 포함한다.

[0221] 바람직하게는, 하루당 투여 수는 일치시키며, 즉 첫 번째 투여 간격 동안 타펜타돌이 일일 2회(bid) 투여될 경우, 두 번째 투여 간격 동안 타펜타돌은 바람직하게는, 일일 1회(sid)도 일일 3회(tid)도 아닌 역시 일일 2회(bid) 투여된다.

[0222] 본 발명에 따른 방법의 바람직한 양태에서, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e는 어느 투여 간격의 어느 날에 대해서도 타펜타돌의 일일 용량이 20 내지 550 mg, 더욱 바람직하게는 30 내지 530 mg 및 가장 바람직하게는 40 내지 510 mg의 범위 내가 되도록 독립적으로 선택된다.

[0223] 특히 바람직하게는, 본 발명에 따른 방법은

(i) a일 이상의 연속 일수의 첫 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 용량 a의 타펜타돌,

(ii) 첫 번째 투여 간격에 이어 β 일 이상의 연속 일수의 두 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 용량 b의 타펜타돌,

(iii) 임의로, 두 번째 투여 간격에 이어 x일 이상의 연속 일수의 세 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 용량 c의 타펜타돌,

(iv) 임의로, 세 번째 투여 간격에 이어 8일 이상의 연속 일수의 네 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 용량 d의 타펜타돌 및

(v) 임의로, 네 번째 투여 간격에 이어 ε 일 이상의 연속 일수의 다섯 번째 투여 간격 동안 일일 2회(bid) 용량 e의 타펜타돌

을 경구 투여하는 것을 포함하고;

[0230] 여기서, a, b, c, d, e 및 α , β , x , δ , ε 은 위에 기술된 요구조건 P₁₋₉, Q₁₋₉, R₁₋₉ 및 S₁₋₉의 그룹으로부터 선택된 임의의 요구조건을 만족한다.

[0231] 특히 바람직한 양태에서, 대상자들은 50 mg ± 5%의 용량으로 일일 2회(bid) 경구 투여되는 타펜타돌에 의한 치료를 개시한다. 3일 후, 용량이 100 mg ± 5%로 증가된다. 이는 계속되어야 할 최소 용량이다. 이어서, 대상자의 판단에 따라, 상향 적정이 50 mg ± 5%의 증량으로 최소 3일 간격(6회의 연속 용량)에서 일어날 수 있다. 허용되는 최대 용량은 바람직하게는 250 mg ± 5%이다. 대상자의 판단에 따라, 시간 제한 없이 동일한 감량을 이용하는 하향 적정(바람직하게는 최소 용량 이상)이 또한 허용된다.

[0232] 또 다른 특히 바람직한 양태에서, 대상자들은 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 용량으로 일일 2회(bid) 경구 투여되는 타펜타돌에 의한 치료를 개시한다. 3일 후, 용량이 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 로 증가된다. 이는 계속되어야 할 최소 용량이다. 대상자는 다음 4일 동안 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 용량을 유지한다. 이후에, 대상자의 판단에 따라, 상향 적정이 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 증량으로 최소 3일 간격(6회의 연속 용량)에서 일어날 수 있다. 허용되는 최대 용량은 바람직하게는 $250 \text{ mg} \pm 5\%$ 이다. 대상자의 판단에 따라, 시간 제한 없이 동일한 감량을 이용하는 하향 적정(바람직하게는 최소 용량의 이상)이 또한 허용된다.

[0233] 위의 2개의 양태는, 특히 골관절염(힙 또는 무릎), 요통, 동통성 당뇨병성 말초 신경병증(DPN) 및 악성 통증에 의한 만성 통증의 치료에 특히 유용하다.

[0234] 또 다른 특히 바람직한 양태에서, 대상자들은 $100 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 용량으로 일일 2회(bid) 경구 투여되는 타펜타돌에 의한 치료를 개시한다. 이는 계속되어야 할 최소 용량이다. 이어서, 대상자의 판단에 따라, 상향 적정이 $50 \text{ mg} \pm 5\%$ 의 증량으로 최소 3일 간격(6회의 연속 용량)에서 일어날 수 있다. 허용되는 최대 용량은 바람직하게는 $250 \text{ mg} \pm 5\%$ 이다. 대상자의 판단에 따라, 시간 제한 없이 동일한 감량을 이용하는 하향 적정(바람직하게는 최소 용량 이상)이 또한 허용된다.

[0235] 본 양태는 만성 통증, 특히 만성 악성 종양-관련 통증의 치료에 특히 유용하다.

[0236] 바람직하게는, 유용한 개시 용량은 일일 2회(bid) 50 mg 의 타펜타돌 연장 방출(PR)이다. 환자들은 최적의 개별 용량으로 개인적으로 적정되며, 최적의 개별 용량은 환자의 견해에서 허용되는 부작용을 가지면서 통증의 의미 있는 개선(최대 치료학적 이득)을 제공하는 용량으로 정의된다. 상향 적정이 일일 2회(bid) 50 mg 타펜타돌 연장 방출(PR)의 증량으로 간격에서 일어날 수 있다. 하향 적정은 동일한 감량을 이용해야 한다. 사용되는 용량은 통증 완화를 제공하는 최저 용량이어야 한다. 타펜타돌은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다.

[0237] 바람직하게는, 유용한 개시 용량은 일일 2회(bid) 50 mg 의 타펜타돌 연장 방출(PR)이다. 환자들은 최적의 개별 용량으로 개인적으로 적정되며, 최적의 개별 용량은 환자의 견해에서 허용되는 부작용을 가지면서 통증의 의미 있는 개선(최대 치료학적 이득)을 제공하는 용량으로 정의된다. 상향 적정이 일일 2회(bid) 50 mg 타펜타돌 연장 방출(PR)의 증량으로 최소 3일 간격(6회의 연속 용량)에서 일어날 수 있다. 동일한 감량을 이용하는 하향 적정은 시간 제한 없이 수행될 수 있다. 사용되는 용량은 통증 완화를 제공하는 최저 용량이어야 한다. 최대 용량은 일일 2회(bid) 250 mg 타펜타돌 연장 방출(PR)이다. 타펜타돌은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다.

[0238] 본 발명에 따른 방법의 또 다른 바람직한 양태에서, 용량 a, 용량 b, 임의의 용량 c, 임의의 용량 d 및 임의의 용량 e는 타펜타돌의 평균 혈청 농도가 1일, 2일 또는 3일 개시 단계를 제외한 임의의 시점에서, 0.1 내지 $10,000 \text{ ng/ml}$, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 $9,000 \text{ ng/ml}$, 훨씬 더 바람직하게는 2.0 내지 $8,000 \text{ ng/ml}$, 가장 바람직하게는 3.0 내지 $1,000 \text{ ng/ml}$, 그리고 특히 5.0 내지 300 ng/ml 의 범위 내가 되도록 독립적으로 선택된다.

[0239] 본 발명에 따른 방법의 바람직한 양태에서,

[0240] - a 일의 첫 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_a 의 타펜타돌을 제공하고;

[0241] - 이어서, 상기 첫 번째 투여 간격에 이어 β 일의 두 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_β 의 타펜타돌을 제공하고;

[0242] - 이어서, 임의로, 상기 두 번째 투여 간격에 이어 x 일의 세 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_x 의 타펜타돌을 제공하고;

[0243] - 이어서, 임의로, 상기 세 번째 투여 간격에 이어 δ 일의 네 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_δ 의 타펜타돌을 제공하고;

[0244] - 이어서, 임의로, 상기 네 번째 투여 간격에 이어 ε 일의 다섯 번째 투여 간격 동안, 바람직하게는 일일 2회(bid) 타펜타돌이 투여되고, 24시간 후, 평균 혈청 농도 C_ε 의 타펜타돌을 제공하고,

[0245] 여기서, a , β , x , δ , ε 및 C_a , C_β , C_x , C_δ , C_ε 은 하기 요구조건 T_{1-9} , U_{1-9} , V_{1-9} 및 W_{1-9} 의 그룹으로부터

선택된 임의의 요구조건을 만족한다.

| [ng/ml] | d | T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ | T ₅ | T ₆ | T ₇ | T ₈ | T ₉ |
|-------------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| C_a = 9±75% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 |
| C_b = 18±75% | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 |
| C_x = 35±75% | χ | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 |
| C_s = 55±75% | δ | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 |
| C_e = 69±75% | ε | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 |

| [ng/ml] | d | U ₁ | U ₂ | U ₃ | U ₄ | U ₅ | U ₆ | U ₇ | U ₈ | U ₉ |
|-------------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| C_a = 18±75% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| C_b = 35±75% | β | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| C_x = 55±75% | χ | 0/≥ 2 | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |
| C_s = 69±75% | δ | 0/≥ 2 | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |
| C_e = 90±75% | ε | 0/≥ 2 | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |

| [ng/ml] | d | V ₁ | V ₂ | V ₃ | V ₄ | V ₅ | V ₆ | V ₇ | V ₈ | V ₉ |
|-------------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| C_a = 18±75% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| C_b = 35±75% | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| C_x = 69±75% | χ | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |

| [ng/ml] | d | W ₁ | W ₂ | W ₃ | W ₄ | W ₅ | W ₆ | W ₇ | W ₈ | W ₉ |
|-------------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| C_a = 35±75% | α | ≥ 2 | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 |
| C_b = 55±75% | β | ≥ 2 | ≥ 3 | ≥ 3 | ≥ 4 | ≥ 4 | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 6 | ≥ 6 |
| C_x = 69±75% | χ | 0/≥ 2 | 0/≥ 3 | 0/≥ 3 | 0/≥ 4 | 0/≥ 4 | 0/≥ 5 | 0/≥ 5 | 0/≥ 6 | 0/≥ 6 |

[0246]

[0247]

다른 바람직한 양태에서, 위의 표에서 혈청 농도 C_a, C_b, C_x, C_s, C_e의 마진은 ±75% 대신에 ±67%, 더욱 바람직하게는 ±50%, 훨씬 더 바람직하게는 ±40% 또는 ±35%, 가장 바람직하게는 ±30% 또는 ±25%, 그리고 특히 ±20%, ±15%, ±10% 또는 ±5%이다. 통상적으로, 선행 투여 간격 동안 투여되는 용량으로부터 다음 투여 간격 동안 투여되는 용량으로 타펜타돌의 용량을 증가시킬(감소시킬) 경우, 주어진 투여 간격 이내에 정상 상태 조건을 달성하기 위해서는 약 24시간이 필요하다.

[0248]

이미 위에 언급된 바와 같이, 총 투약 처방계획은 통상적으로, 적정 단계에 이어 연속 단계를 포함한다. 바람직한 양태에서, 총 투약 처방계획(적정 단계 + 연속 단계)은 10일 이상의 연속 일수, 더욱 바람직하게는 20일 이상의 연속 일수, 훨씬 더 바람직하게는 30일 이상의 연속 일수, 더욱 더 바람직하게는 50일 이상의 연속 일수, 가장 바람직하게는 70일 이상의 연속 일수, 그리고 특히 90일 이상의 연속 일수를 포함한다.

[0249]

바람직한 양태에서, 총 투여는 적정 단계 후에 종결되고, 후속되는 연속 단계는 완료되며, 즉 연속 단계 후, 어려한 두 번째 적정 단계(예를 들면, 하향 적정, 약물 테이퍼링)도 보충되지 않는다. 바꿔 말하면, 총 투약 처방계획의 종료시, 타펜타돌의 투여가 바람직하게는 즉시 종결되며, 즉 어떠한 중간 용량 없이 연속 단계에서의 전(full) 용량(마지막 상용량)으로부터 0으로 내린다.

[0250]

놀랍게도, 타펜타돌의 경우 장기간 투약 처방계획의 종료시, 약물 중단에 따른 경도 내지 중간 정도의 금단 증상의 발생이 다른 오피오이드, 예를 들면, 옥시코돈에 비하여 유의하게 더 적음을 알아내었다. 이에 따라, 총 투약 처방계획의 종료시 약물 테이퍼링(하향 적정)에 대한 필요성의 징후가 거의 없다.

[0251]

본 발명에 따른 방법의 다른 바람직한 양태가 본 발명의 다른 측면과 관련하여 기재된다.

[0252]

타펜타돌의 적정은 당해 화합물의 진통 특성을 유지하면서 부작용으로 인한 중단을 줄이는 데 효과적이다. 이는 기면과 같은 부작용으로 인해 진통제를 견디는 데 이전에 어려움을 겪은 환자들의 경우에 특히 그렇다. 이 결과는 유해한 부작용으로 인해 진통제의 사용을 중단한 환자들의 누적 비율에 기초한다.

[0253]

[실시예]

[0254]

하기 실시예는 본 발명을 더욱 상세하게 기술하며, 본 발명을 예증하려는 것이며 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0255]

A) 비교예 C-1(적정 없음)

[0256]

설계:

[0257]

힙 및/또는 무릎-관절 골관절염 환자들에서 28일에 걸친 옥시코돈 연장 방출(bid) 20 mg 및 플라세보과 비교하

여, 3개 투여량의 타펜타돌 연장 방출 (*bid*) (25 mg, 50 mg 및 100 mg)의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위 배정, 이중-맹검, 다회 용량, 평행군 연구.

[0258] 대상자:

[0259] 40 내지 75세의 남성 및 여성 환자.

[0260] 375명의 환자, 플라세보, 표준 오피오이드, 타펜타돌로 무작위 배정함.

[0261] 치료 처방계획:

[0262] 1일째: 저녁에만 투여

[0263] 2일째 내지 28일째: *bid*

[0264] 29일째: 저녁에만 투여

[0265] B) 비교예 C-2(적정 없음)

[0266] 설계:

[0267] 만성 요통 환자들에서 플라세보 및 타마돌 연장 방출 100 mg과 비교하여, 타펜타돌 연장 방출 25 mg, 50 mg 및 100 mg의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위 배정, 이중-맹검, 다회 용량, 평행군 연구.

[0268] 대상자:

[0269] 60일 이상 90일 이하의 정기적 치료를 요구하는, 6개월 이상의 요통 병력을 가진 18 내지 75세의 여성 및 남성 환자들.

[0270] 430명의 환자, 플라세보, 트라마돌 100 mg 연장 방출, 3개의 투여형의 타펜타돌로 무작위 배정함.

[0271] 치료 처방계획:

[0272] 28일 동안 매일 *bid*

[0273] C) 실시예 E-1(강제 적정 - 정적 처방계획)

[0274] 설계:

[0275] 무릎의 골관절염으로 인한 만성 통증 환자에서 플라세보 및 옥시코돈 제어 방출(10 mg, 10 mg, 20 mg)과 비교하여, 일일 2회(*bid*) 경구 투여되는 타펜타돌 연장 방출의 2가지 적정 처방계획(25 mg, 50 mg, 100 mg 및 100 mg, 150 mg, 200 mg의 타펜타돌의 유리 염기)의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위 배정, 이중-맹검, 평행군 연구.

[0276] 대상자:

[0277] 무릎의 골관절염으로 진단받은 40세 이상의 남성 및 여성 환자들.

[0278] 치료 처방계획:

[0279] 환자들은 처음 3일 동안 적정 단계의 최저 용량으로 시작하고, 4일째에 중간 용량으로 상향 적정하였다. 대상자들은 다음 11일 동안 중간 용량으로 유지되었다. 이 11일 후, 환자들은 유지 단계를 시작하고, 남은 14일 동안 각각의 처방계획의 최고 용량을 투여받았다. 최고 용량을 투여받은 후 최고 용량을 견딜 수 없는 대상자들은 3일 이상 동안 중간 용량으로 하향 적정되게 하였다. 하향 적정은 고정-용량(fixed-dose) 유지 단계 동안 단 한 번만 허용되었다.

[0280] D) 실시예 E-2(강제 적정 - 정적 처방계획)

[0281] 설계:

[0282] 만성 요통으로 인한 중간 정도 내지 중증의 만성 통증을 가진 환자들에서 일일 2회(*bid*) 경구 투여되는 타펜타돌 연장 방출과 트라마돌 연장 방출(100 mg-150 mg-200 mg) p.o. *bid*의 2가지 적정 처방계획(25 mg-50 mg-100 mg 및 100 mg-150 mg-200 mg)의 효능 및 안전성을 플라세보와 비교하는 무작위화, 이중-맹검, 평행군 연구.

[0283] 대상자:

- [0284] 3개월 이상의 요통으로 진단받은 18세 이상의 남성 및 여성 환자들.
- [0285] 치료 처방계획:
- [0286] 환자들은 첫 번째 용량을 투여받고, 이들의 치료 처방계획 중 최저 용량으로 3일(즉, 6회 용량) 동안 계속하였다. 6회째 용량 후, 환자들은 이들의 치료 처방계획 중 중간 용량으로 적정되었으며, 이 중간 용량으로 11일(즉, 22회 용량) 동안 계속하였다. 상향-적정은 수동적이었다. 연구를 견딜 수 없는 환자들은 이번 연구에서 제외시켰다. 22회째 용량 후, 환자들은 이들의 치료 처방계획 중 최종 용량으로 적정되었으며, 이 최종 용량으로 14일 동안 계속하였다.
- [0287] E) 기면 발생에 대한 타펜타돌에 의한 용량 적정의 영향을 평가하기 위해 Modeling & Simulation (M&S) 사용
- [0288] 용량 적정이 유해 사례의 발전에 대하여 이득을 가져오는지는 PK/PD 모델링 및 시뮬레이션을 이용하여 조사하였다. 용량 적정의 이점의 평가는 통상적인 오피오이드 관련 유해 사례에 대한 지표로서의 기면에 기초하였다. 이것은 또한 가장 일반적으로 일어나는 유해 사례 중 하나이며, 따라서 충분한 신뢰성으로 모델링 및 시뮬레이션이 가능하였다.
- [0289] 비교예 C-1 및 C-2(둘 다 용량 적정 없음)로부터 농도 측정을 실시하였다. 동일한 지시에서 실시예 E-1 및 E-2를 사용하여 용량 적정 하에서의 PK/PD 정보를 얻었다. 모든 연구들에서, 유해 사례를 기재하였다.
- [0290] NONMEM V 레벨 1.1을 이용하여 모든 연구에 걸쳐 모집단 PK 모델을 구축하고, 실시예 E-1 및 E-2의 연구를 위한 기면에 대하여 모집단 PK/PD 모델을 구축하였다. 기면에 대한 PK/PD 모델은 실시예 E-1 및 E-2의 연구로부터의 데이터에 대하여 확립된 것이며, 모집단 PK 모델은 4가지 모든 연구에 대하여 공변량을 갖지 않는다는 것을 고려하여, Trial Simulator 2.1을 이용하여 시뮬레이션을 수행하였다.
- [0291] 결과 PK/PD 기면:
- [0292] 도 5(타펜타돌 - 2차 다항식 피팅에 의한 기면 대 농도의 관찰) 및 도 6(타펜타돌 - 6차 다항식 피팅에 의한 기면 대 농도의 관찰)은 투여량 및 농도가 비교예 C-1 및 C-2의 연구에서 명백히 더 낮음에도 불구하고, 용량 적정이 사용된 실시예 E-1 및 E-2에 비하여 통상적으로 훨씬 더 낮은 농도에서 유해 사례가 발생되었음을 보여준다.
- [0293] 도 6으로부터, 충분한 기면이 존재하는 농도의 범위에서, 용량 적정을 가진 연구들과 용량 적정을 갖지 않은 연구들에 대한 곡선이 거의 평행하게 달리고 있지만, 어떠한 적정도 적용되지 않은 경우 더 낮은 농도로 이동하였음을 알 수 있다. 다항식 회귀의 종료시 아래쪽으로 휘는 것은 높은 농도의 결여에 기인된 것이며, 고차 다항식에서 정상적으로 관찰되는 현상이다.
- [0294] 비교예 C-1 및 C-2의 연구에서 곡선들 및 더 낮은 수의 데이터 점들의 유사성으로 인해, 이 PK/PD 관계에 대하여 어떤 모델도 구축되지 못했다. 대신에, 실시예 E1 및 E2에 대하여 발견된 수는 적합화되었으며, 따라서 비교예 C-1 및 C-2를 시뮬레이팅한 결과는 도 5 및 6에서의 곡선과 유사할 것이다.
- [0295] 모델링에 의해 얻어진 하기 식을 사용하여 용량 적정에 대한 기면 확률을 성립시켰다: $\text{Logit} = -3.4 + 0.000445 * \text{농도}^{1.74}$.
- [0296] 고정 용량의 경우, 도 5 및 6에 기초한 위의 식으로부터 하기 식이 도출되었다: $\text{Logit} = -3.4 + 0.0009 * \text{농도}^{1.74}$.
- [0297] 도 7은 임상 연구에서 타펜타돌에 사용된 적정 처방계획의 개략도를 나타낸다.
- [0298] 결과 PK/PD 시뮬레이션:
- [0299] 모집단 PK 모델을 농도 및 기면 사이의 관계식과 함께 사용하여 2000명의 환자 - 용량 적정(1주 58 mg, 1주 116 mg, 2주 233 mg의 타펜타돌 HC1)을 가진 1000명의 환자와 용량 적정을 갖지 않은(4주 233 mg) 1000명의 환자 - 를 시뮬레이팅하였다. 치료의 네 번째 주의 7일 동안 일일 3회 기면인지를 대상자에게 질문했을 때, 양쪽의 설계에서의 확률이 얼마인지를 시뮬레이팅하였다. 탈락자들은 시뮬레이션 절차에서 고려하지 않았다.
- [0300] 결과는 기면 에피소드의 수가 용량 적정을 가지고 있는 집단에서 훨씬 더 낮았음을 명백히 나타낸다. 치료의 마지막 주에서의 기면 에피소드의 총 수는 고정 용량을 가진 집단에서 33.2%인 데 대하여 용량 적정을 가진 집단에서는 15.5%였다. 기면에 대한 질문을 물어서 도달한 각 시점에서의 평균 농도는 2개의 용량 집단에서 거의 동일하였다. 마지막 방문에서 마지막 농도를 보기만 했을 때, 기면의 발생률은 고정 용량 집단에서 12.9%인 데

대하여 용량 적정 집단에서는 7.6%였다.

[0301] 적정을 사용하지 않은 연구에서는, 총 일일 용량 172 mg 타펜타돌 염기에서 4.3%의 환자에서 기면이 발생되었다(양쪽 연구로부터 합동된 데이터). 그러나, 강제 적정을 사용한 연구에서는, 총 일일 용량 200 mg에서는 6%의 환자에서, 그리고 총 일일 용량 400 mg 타펜타돌 염기에서는 12%의 환자에서 기면이 발생되었다(합동된 데이터).

F) 비교 - 옥시코돈의 적정

도 8(옥시코돈 - 선형 페팅에 의한 기면 대 농도의 관찰)은 실시예 E-1의 적정 처방계획에 따라 옥시코돈을 투여했을 때, 기면 억제에 대한 필적할 만한 효과가 없음을 나타낸다.

G) 타펜타돌의 혈청 농도

도 9 A/B는 비교 임상 시험(비교예 C-1 및 C-2)에서 투여 후, 타펜타돌 농도(ng/ml) 분포의 수학적 분석을 나타낸다.

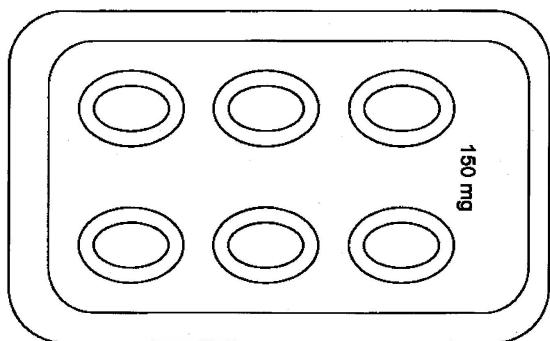
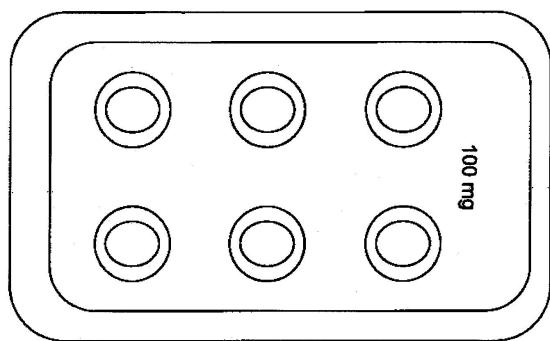
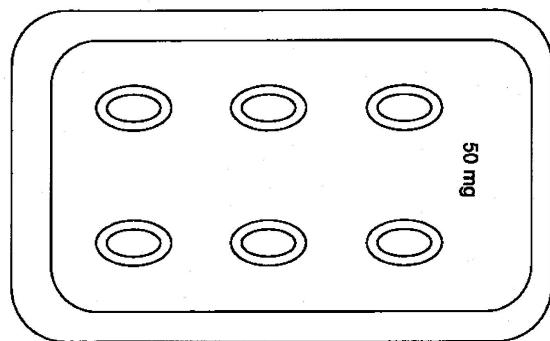
도 10 A/B는 본 발명에 따른 임상 시도(실시예 E-1 및 E-2)에서 투여 후, 타펜타돌 농도(ng/ml) 분포의 수학적 분석을 나타낸다.

H) 실시예 3(투여 처방계획의 종료)

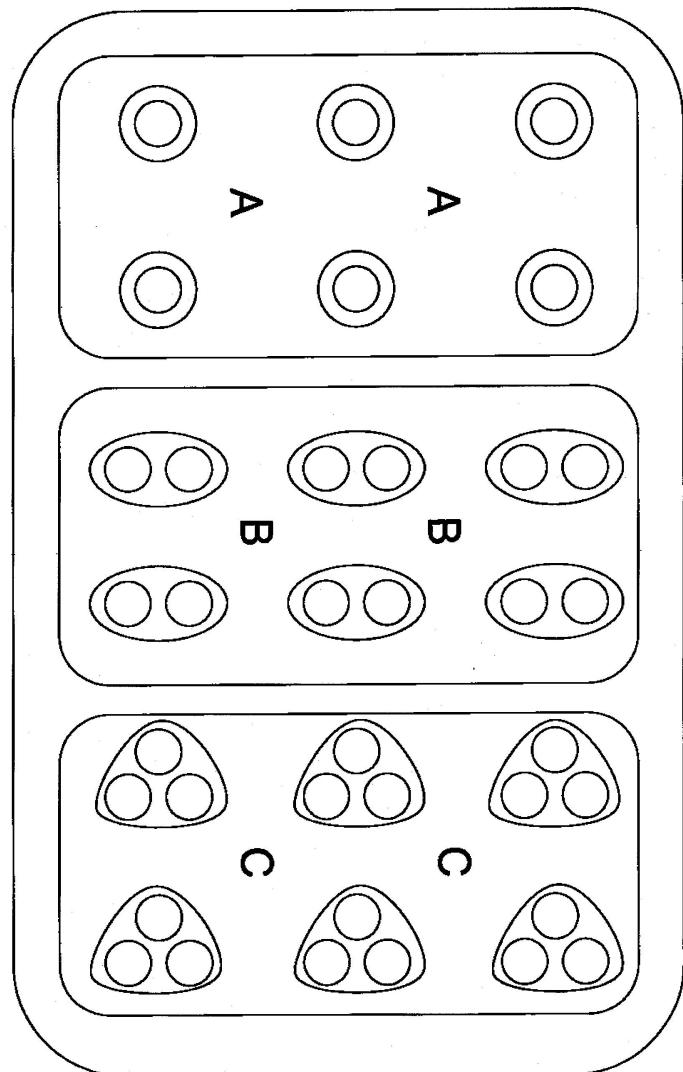
무릎 또는 힙의 골관절염으로부터의 만성 통증의 만성 요통 환자들의 무작위 배정, 이중-맹검, 활성-대조, 평행군, 가변 용량, 다기관 3상 시험으로, 타펜타돌 즉시 방출(IR)에 의한 장기간 치료(90일) 후의 오피오이드 금단 증상을 옥시코돈 IR과 비교하여 평가하였다. 환자들(N = 849)을 4 내지 6시간마다 가변 용량의 타펜타돌 IR(50 또는 100 mg/용량; 최대 600 mg/일) 또는 옥시코돈 IR(10 또는 15 mg/용량; 최대 90 mg/일)로 4:1 비로 무작위로 할당하였다. 임상 오피오이드 금단 점수(Clinical Opioid Withdrawal Score, COWS) 및 자각적 오피오이드 금단 점수(Subjective Opioid Withdrawal Score, SOWS) 설문지를 사용하여 오피오이드 중단 후의 금단 증상을 조사하였다. 연구 약물 치료를 중단한 후 2 내지 4일째의 COWS 평가에 기초하여, 경도 내지 중간 정도 금단 증상을 보고한 환자들은 옥시코돈 IR 집단(29%)보다 타펜타돌 IR 집단(17%)에서 유의하게 더 적었다(코크란-맨틀-헨첼 검정을 이용하여 명목상 $P < 0.05$ 이다). 마지막 연구 약물 섭취 후 2 내지 4일째의 평균 총 SOWS 점수는 타펜타돌 IR 집단(6.9)이 옥시코돈 IR 집단(8.7)보다 더 낮았다. 대응하는 P 값(분산 모델의 분산)은 치료군들 사이에 어떠한 유의한 차이도 없음을 밝혔다. 추가로, 마지막 연구 약물 섭취 후 5일째 이상에서, 평균 총 SOWS 점수는 타펜타돌 IR 집단의 경우 6.3이었으며, 옥시코돈 IR 집단의 경우 7.0이었다(어떠한 유의한 차이도 없다). 이들 연구결과는 금단 가능성은 있더라도, 약물 테이퍼링에 대한 필요성의 징후가 거의 없음을 시사한다.

도면

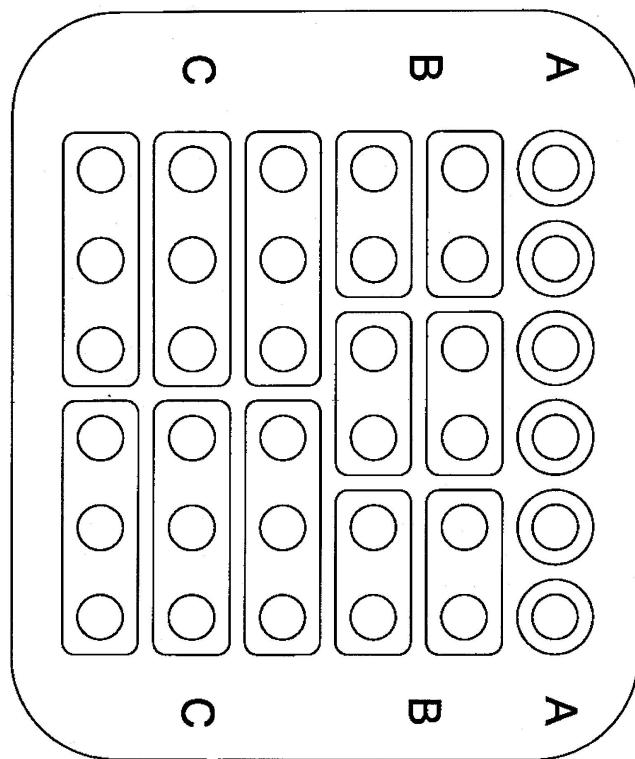
도면1



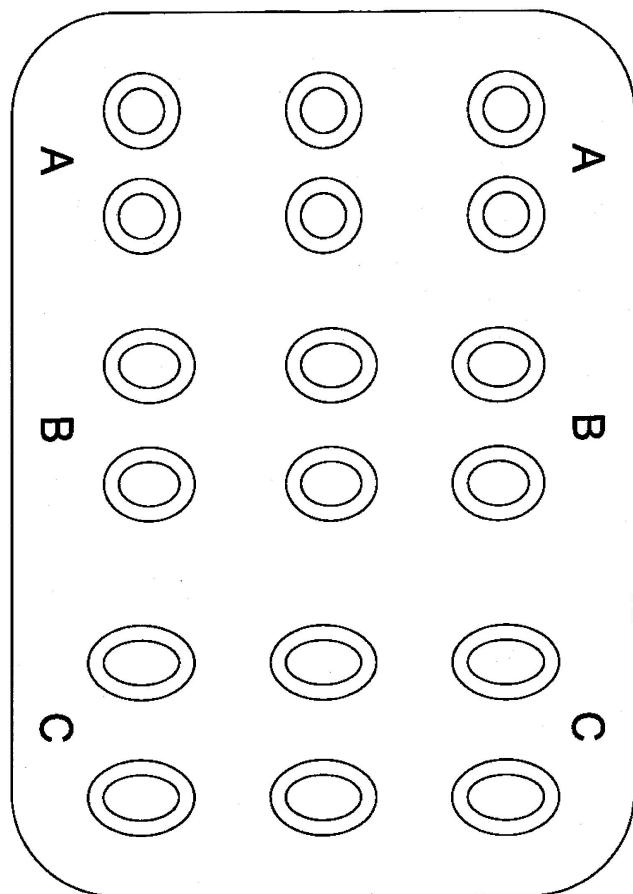
도면2



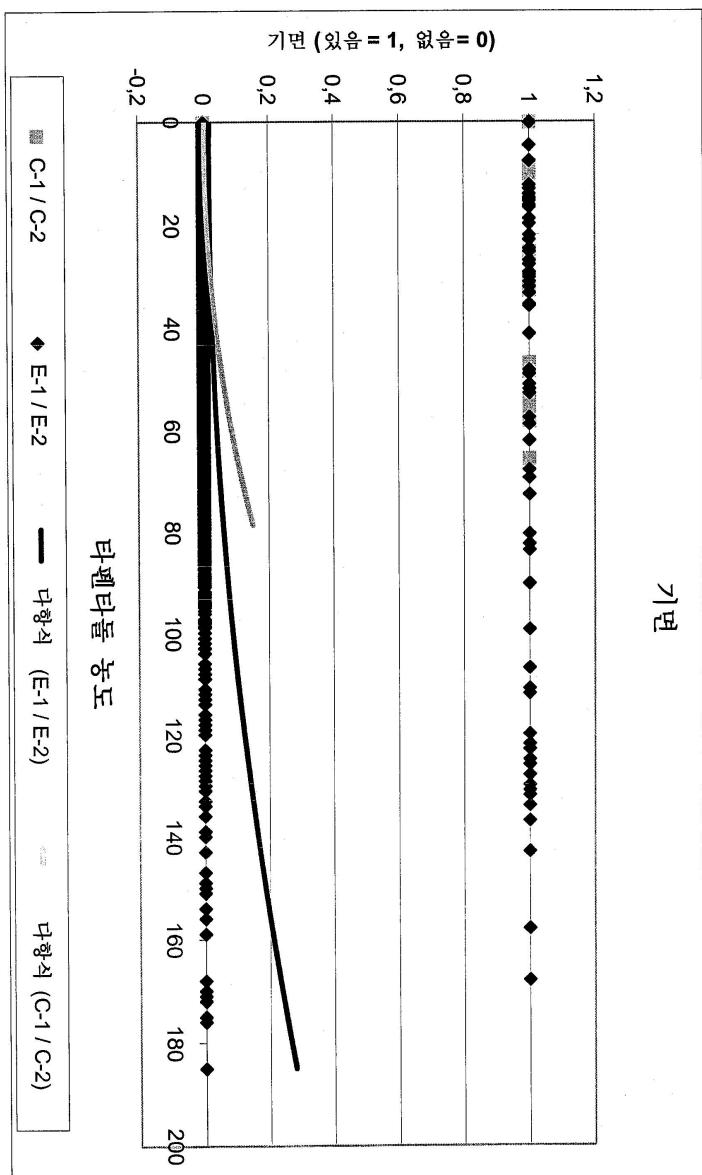
도면3



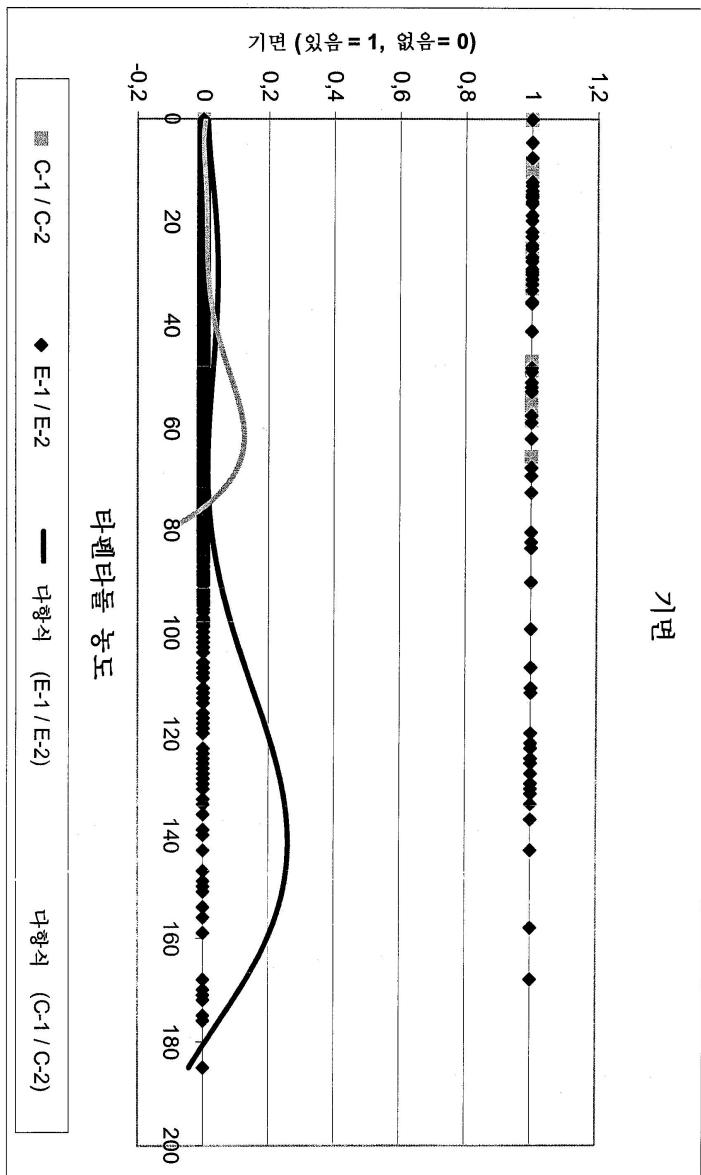
도면4



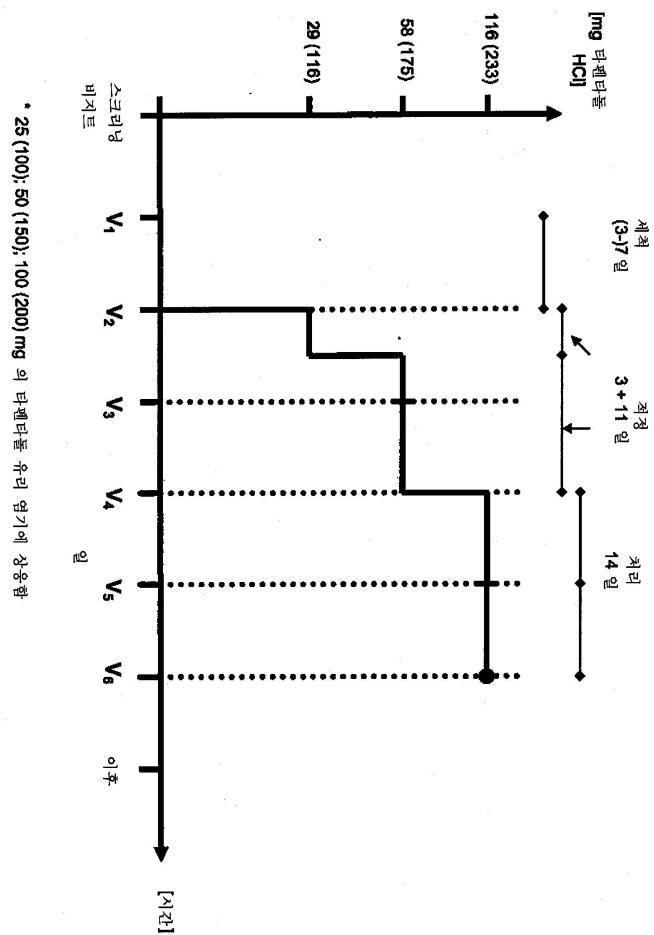
도면5



도면6

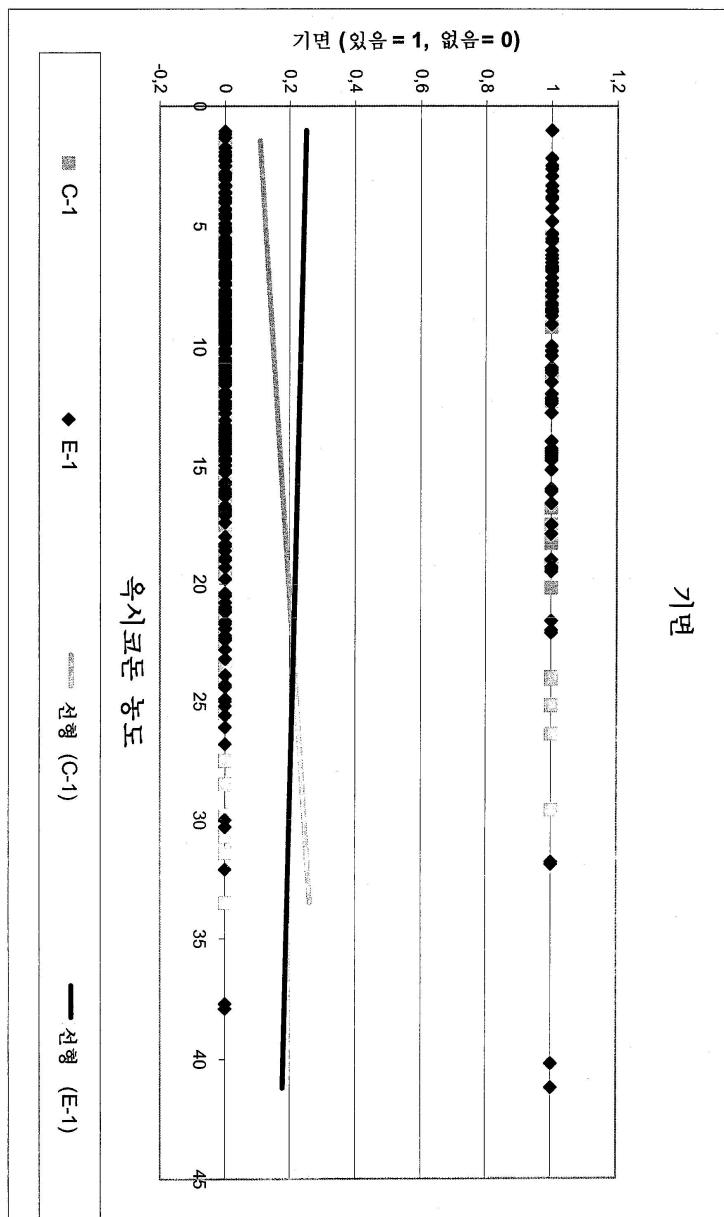


도면7



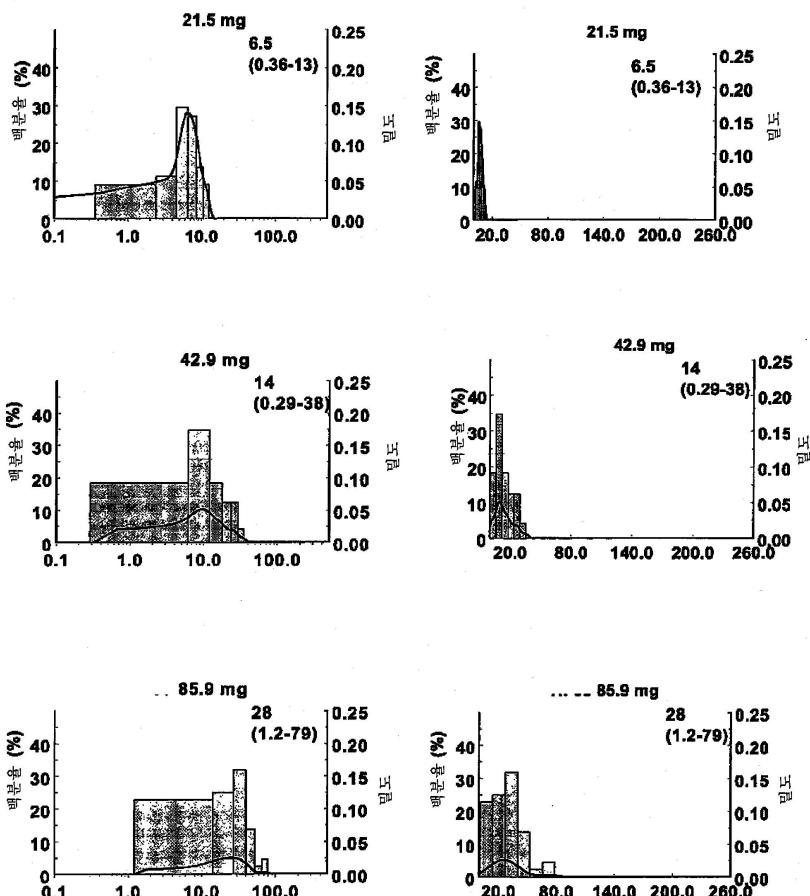
* 25(100); 50(150); 100(200)mg 의 디펜타돌 유리 염기에 상응함

도면8



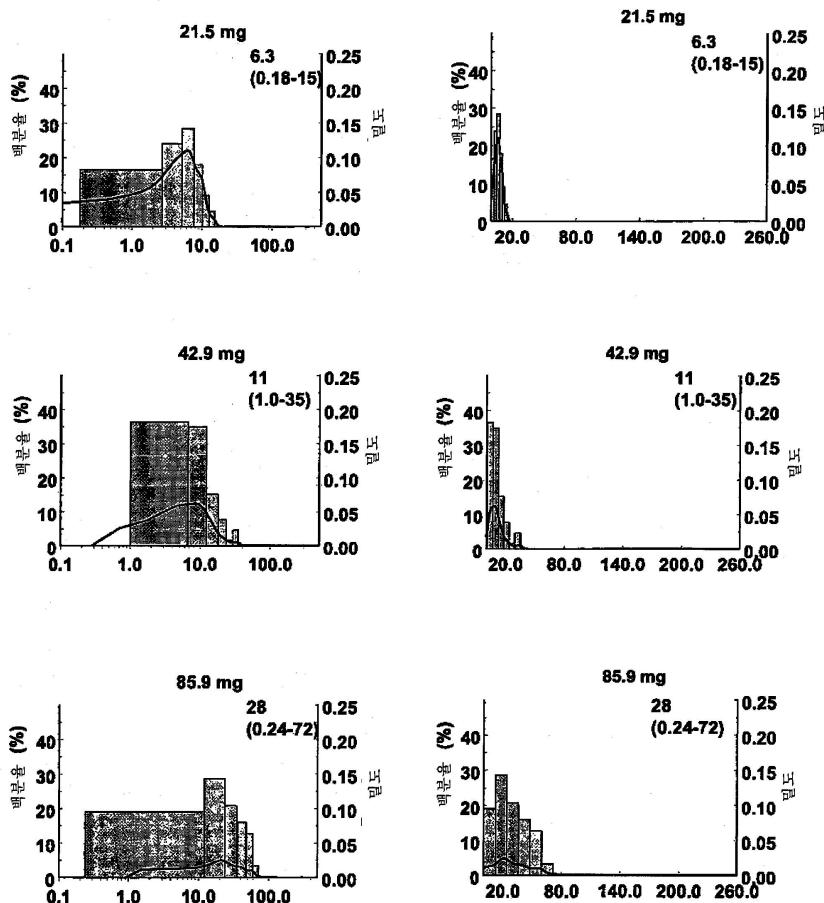
도면9a

C-1



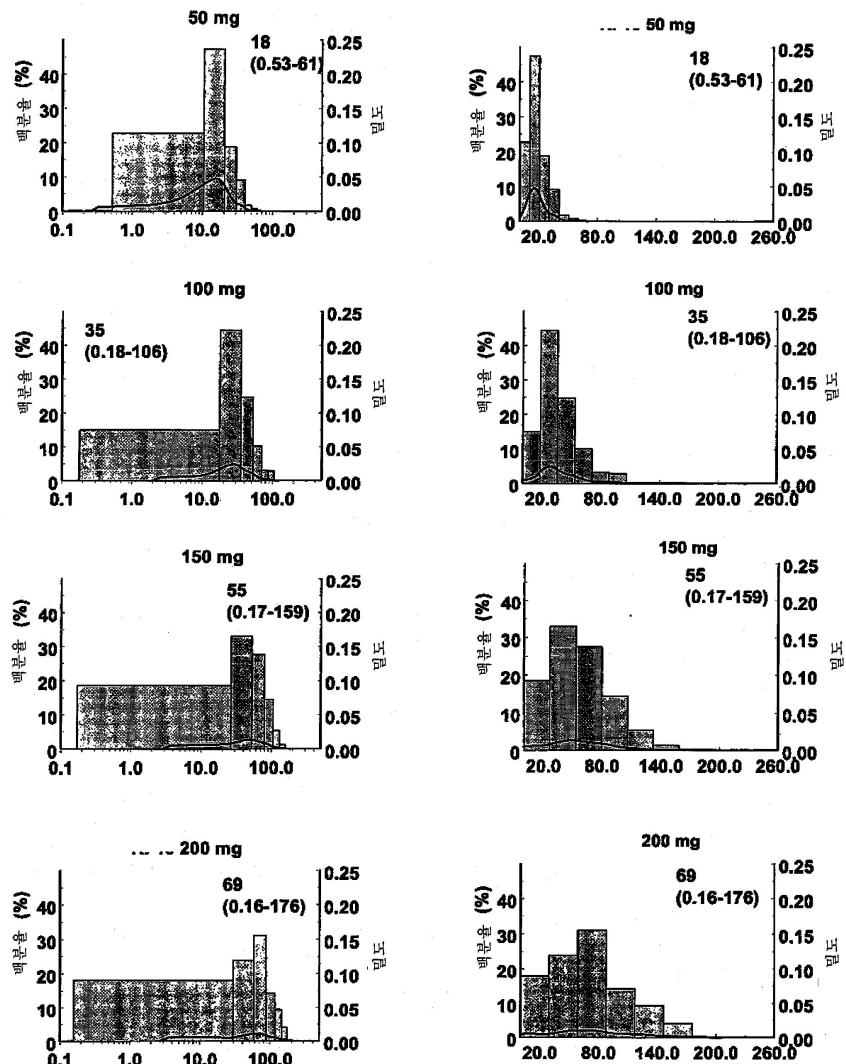
도면9b

C-2



도면10a

E-1



도면10b

E-2

