(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0017668
(43) 공개일자 2016년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/50 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
A61K 9/5073 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7003000(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년10월25일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2013-7010558
원출원일자(국제) 2011년10월25일
심사청구일자 2013년04월25일
(85) 번역문제출일자 2016년02월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/054767
(87) 국제공개번호 WO 2012/056402
국제공개일자 2012년05월03일
(30) 우선권주장
61/406,752 2010년10월26일 미국(US)

(71) 출원인
알파마 파머슈티컬스 엘엘씨
미국, 뉴저지주 08807, 브리지워터, 400 크로싱 불러바드
(72) 발명자
람슨, 마이클 제이.
미국 27513 노스 캐롤라이나 캐리 센터그린 웨이 4000 스위트 300 화이자 인크.
골리, 비레인다르
미국 27513 노스 캐롤라이나 캐리 센터그린 웨이 4000 스위트 3000 화이자 인크
(74) 대리인
양영준, 김영

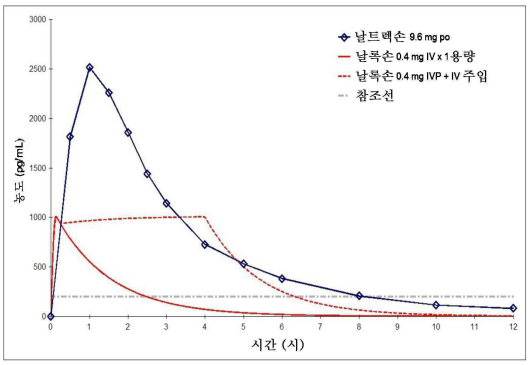
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **오피오이드 과다투여에 의해 유도된 호흡 저하를 약화시키기 위한 제제 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 오피오이드 유발 호흡 저하를 약화시키기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 오피오이드 및 격리된 (sequestered) 오피오이드 길항제를 다중 미립자 투여 제제 내에 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/5078 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

특허청구의 범위

청구항 1

복수의 다층 펠렛을 포함하고 각각의 펠렛이

a) 수용성 코어;

b) 코어를 코팅하는 날트렉손 또는 날트렉손의 제약상 허용되는 염을 포함하는 길항제 층;

c) 길항제 층을 코팅하는 격리성 중합체 층;

d) 격리성 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 또는 오피오이드의 제약상 허용되는 염을 포함하는 효능제 층; 및

e) 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 것인 오피에이트 진통 약물 제제이며,

무손상 상태로 인간에게 투여될 때 날트렉손 또는 날트렉손의 제약상 허용되는 염이 실질적으로 방출되지 않고, 인간에게 투여되기 전에 제제가 조작될 때 인간에서 유도되는 호흡 저하가 날트렉손 또는 날트렉손의 제약상 허용되는 염의 방출에 의해 약화되는 것인,

호흡 저하-매개성 오피오이드 약물을 인간에게 투여한 후 인간에서 약물-매개된 호흡 저하를 약화시키기 위한 의약의 제조에 있어서 오피에이트 진통 약물 제제의 용도.

명 세 서

배 경 기 술

[0001] 격리된 (sequestered) 날트렉손을, 격리성 (sequestering) 중합체 매트릭스의 붕괴시에만 방출되는 제어 방출형 오피오이드 투여 형태의 코어 (core) 내로 통합시킨 킹 파마슈티칼스 (King Pharmaceuticals)의 데액타코어 (deactacore) 플랫폼은 제품을 오용 또는 남용할 때 과량의 오피오이드 및 약물 애호의 효과를 감소시키는 수단으로서 개발되었다. 데액타코어 기술은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 번호 7,682,633 및 7,682,634, 미국 특허 공보 번호 US 20080233156, US 20090131466, US 20040131552, US 20100152221, US 20100151014 및 US 20100143483, 및 PCT 출원 번호 PCT/US08/087030, PCT/US08/087043, PCT/US08/87047 및 PCT/US08/087055에 상세하게 기재되어 있다.

[0002] 진통 약물 엠베다(Embeda)® (ALO-01로도 언급됨)가 데액타코어 기술을 포함한 시판 약물 제제의 예이다. (처방 정보: 엠베다® (모르핀 술페이트 및 날트렉손 히드로클로라이드) 연장 방출 캡슐. 알파마 파마슈티칼스 엘엘씨 (Alpharma Pharmaceuticals LLC, 킹 파마슈티칼스, 인크.의 완전 소유 자회사, 미국 테네시주 브리스톨. 2009년 6월)). 2009년에 상업화된 엠베다®는 치료량의 모르핀 술페이트를 시간 경과에 걸쳐 서서히 방출하는 제어 방출형 펠렛을 함유하는 캡슐 제제이다. 날트렉손 HCl은 모르핀과 1:20 비로 내부 코어 내에 격리되어 있고, 격리성 중합체 매트릭스가 파괴될 때에만 방출된다. 전체를 섭취할 때, 내부 코어는 무손상 상태 (intact)로 남고, 날트렉손은 모르핀의 진통 잠재력을 해치지 않는다. 그러나, 엠베다®를 씹거나 으깨거나 달리 물리적으로 조작하면, 날트렉손이 방출되고, 경구 흡수되고, 뮤 (mu)-오피오이드 수용체에 경쟁적으로 결합하여, 모르핀의 도취 효과를 줄이거나 저하시킨다.

[0003] 데액타코어 플랫폼 내의 날트렉손의 양은 오피오이드 진통제의 효력에 따라 다양하다. 엠베다는 4% 날트렉손 (20:1 비의 모르핀 및 날트렉손)을 이용한다. 연구에서는 12% 이상의 날트렉손이 옥시코돈 및 히드로코돈에 대해 최적일 수 있음을 입증하였다. 오피오이드 및 오피오이드 길항제의 조합에서 도취감 및 약물 애호에 관한 용량 반응이 연구되었지만, 치명적인 오피오이드 과다투여의 1차 메카니즘인 호흡 저하를 비롯한 오피오이드의 다른 약리학적 효과에 관한 날트렉손 용량 반응 관계에 대해서는 거의 알려져 있지 않다 (문헌 [White JM and Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. Addiction. 1999;94(7):961-72]; [Dahan A, Aarts L, and Smith TW. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. Anesthesiology. 2010; 112:226-38]).

[0004] 현재, 날록손이 오피오이드-유도된 활성 및 유해 반응의 신속한 역전에서 구조 의약 (rescue medication)으로서

의 치료 용도를 위한 선택 약물이다 (문헌 [Longnecker DE, Grazis PA, and Eggers GWN. Naloxone for antagonism of morphine-induced respiratory depression. Anesthesia and Analgesia Current Researches 1973; 52(3):447-53]). 비경구 투여될 때, 오피오이드-유도된 호흡 저하를 역전시키는 것에 관한 날록손의 약력학적 효과는 잘 특성화되어 있다 (문헌 [Yassen A, Olofsen E, van Dorp E, Sarton E, Teppema L, Danhof M, and Dahan A. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone. Clin Pharmacokinet. 2007;46(11):965-80]; [Kaufman RD, Gabthuler ML, and Bellville W. Potency, duration of action and pA_2 in man of intravenous naloxone measured by reversal of morphine-depressed respiration. J of Pharmacol and Exp Ther. 1981; 219: 156-62]). 공지된 또는 의심되는 오피오이드 과다투여에서, 오피오이드-유도된 호흡 저하를 역전시키기 위한 날록손의 통상적인 IV 용량은 0.4-2 mg이다 (문헌 [Amercian Hospital Formulary Services (AHFS) Information. Naloxone hydrochloride. 2003:2088-89]). 상기 초기 주입은 빈번한 간격으로 날록손의 다수 주사에 의해 또는 연속 정맥내 주입에 의해 보충될 수 있다. 수술후 상황에서, 호흡 저하를 역전시키기 위해 볼루스 (bolus) 용량의 날록손을 시간당 날록손 3.7 mcg/kg의 연속 IV 주입으로 보충할 수 있다.

[0005] 미국 특허 번호 5,834,477에서는 최소 호흡 저하를 유도하기 위해 오피오이드 효능제 및 길항제 둘 모두를 함유하는 균질 혼합물의 조성물을 설명하고 있다. 상기 특허에서는 수펜타닐 옥살레이트 및 날메펜을 15:1의 몰비로 사용하는 것을 설명하고 있다.

[0006] 래트에서 호흡 저하에 대한 히드로코돈 비타르트레이트 및 날트렉손 히드로클로라이드의 조합물의 효과가 평가되었다 (문헌 [K. Hew, S. Mason, and H. Penton, A Respiratory Safety Pharmacology Assessment of Hydrocodone Bitartrate and Naltrexone Hydrochloride]). 환자에서 호흡 저하에 관한 옥시코돈 및 모르핀의 비교가 실행되었다 (문헌 [Change et. al., A comparison of the respiratory effects of oxycodone versus morphine: a randomized, double-blind, placebo controlled investigation, Anaesthesia 2010]). 상기 연구는 옥시코돈 유도된 호흡 저하의 정도 및 발생 속도가 용량 의존적이고 동등한 용량의 모르핀보다 더 컸음을 결정하였다.

[0007] 날트렉손은 주로 오피에이트 및 알콜 의존증을 치료하기 위해 경구로 만성적으로 투여되므로, 인간에서 구조 의약으로서 날트렉손을 사용하는 것은 상기 약물에 대한 신규한 용도이다. 데액타코어 제제 내에 격리되지 않을 때, 예를 들어 제제를 으깨거나 씹은 후 섭취하면, 오피오이드가 날트렉손보다 더 오래 지속되기는 하지만 날트렉손은 적어도 오피오이드만큼 신속하게 흡수된다 (도 2). 이것은 날트렉손이 급성 오피오이드 과다투여 상황에서 흡수된 각각의 약물의 양에 따라 호흡 저하를 역전시키거나 줄이는 만큼 많은 호흡 저하를 예방할 가능성을 갖는다는 것을 제안할 것이다. 따라서, 날트렉손 및 오피오이드-유도된 호흡 저하 사이의 용량-반응 관계의 보다 나은 이해를 전개하는 것이 임상적으로 중요한 문제이다.

발명의 내용

[0008] **발명의 개요**

[0009] 본 발명은 조작한 (tampering) (예를 들어 으깨거나, 씹거나, 용해시킨) 후에 섭취할 때 오피오이드 길항제를 방출하고, 조작한 후 투여 또는 섭취할 때 호흡 저하를 약화시키는, 격리된 오피오이드 길항제를 포함하는 오피오이드 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 복수의 다층 펠렛을 포함하고 각각의 펠렛이 수용성 코어, 코어를 코팅하는 날트렉손 또는 날트렉손의 제약상 허용되는 염을 포함하는 길항제 층, 길항제 층을 코팅하는 격리성 중합체 층, 격리성 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 또는 오피오이드의 제약상 허용되는 염을 포함하는 효능제 층, 및 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 것인 고체의 제어 방출 경구 투여 형태를 포함하는 오피에이트 진통 약물 제제를 포함한다. 조성물을 인간에게 무손상 상태로 투여할 때 (이는 조성물을 조작하지 않을 것을 의미한다), 실질적으로 모든 날트렉손이 격리된 상태로 남는다. 그러나, 조성물을 조작하면 (이는 조성물 내의 날트렉손 및 오피오이드가 원래의 투여 형태로부터 방출되도록 조성물을 으깨거나, 씹거나, 용해시키거나, 달리 변경시킨 것을 의미한다), 조성물은 조작한 형태의 조성물을 섭취한 개체에서 오피오이드-매개된 호흡 저하를 약화시키기에 충분한 날트렉손을 갖는다.

[0010] 본 발명은 복수의 다층 펠렛을 포함하고 각각의 펠렛이 수용성 코어, 코어를 코팅하는 날트렉손 또는 날트렉손의 제약상 허용되는 염을 포함하는 길항제 층, 길항제 층을 코팅하는 격리성 중합체 층, 격리성 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 또는 오피오이드의 제약상 허용되는 염을 포함하는 효능제 층, 및 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 것인 고체의 제어 방출 경구 투여 형태를 포함하는 오피에이트 진통 약물 제제에 관한

것이고, 여기서 무손상 상태로 인간에게 투여될 때 날트렉손 또는 날트렉손의 제약상 허용되는 염은 실질적으로 방출되지 않고, 인간에게 투여되기 전에 제제가 조작될 때 인간에서 최소 호흡 저하가 유도된다.

[0011] 본 발명은 또한 복수의 다층 펠렛을 포함하고 각각의 펠렛이 수용성 코어, 코어를 코팅하는 날트렉손 또는 날트렉손의 제약상 허용되는 염을 포함하는 길항제 층, 길항제 층을 코팅하는 격리성 중합체 층, 격리성 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 또는 오피오이드의 제약상 허용되는 염을 포함하는 효능제 층, 및 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 것인 고체의 제어 방출 경구 투여 형태를 포함하는 오피에이트 진통 약물 제제를 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에의 호흡 저하-매개성 약물의 투여에 부수적인 인간에서의 약물-매개된 호흡 저하를 약화시키는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1. 날록손을 사용한 IV 치료 이후 날록손 및 날트렉손 (적색) 및 12% 날트렉손을 함유하는 80 mg 경구 용량의 ALO-02 또는 ALO-04로부터의 완전 방출시 (청색) 혈장 농도를 비교하는 그래프.

도 2. 80 mg의 옥시코돈 및 12% (9.6 mg)의 날트렉손을 함유하는 이론적인 으깨진 용량의 ALO-02 후의 날트렉손 및 옥시코돈의 혈장 농도를 비교하는 그래프.

도 3. 변형된 재호흡 (rebreathing) 환기 반응의 그래프.

도 4. 치료에 의한 호기 말기 (End Tidal) CO_2에 대한 평균 (±SD) E_{max} 값에 대한 그래프.

도 5. 옥시코돈 60 mg, 옥시코돈 60 mg + 날트렉손 7.2 mg (12% - ALO-02 내의 날트렉손의 현재의 비), 및 위약의 경구 투여 후 맥박 산소 측정기 (pulse oximetry)로부터 결정한 시간 경과에 따른 평균 (+/-SE) 산소 포화 (SpO_2) 수준의 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 생체 내에서 다른 것에 대해 한 활성제의 효과를 최소화하는 형태 및 방식으로 다수 활성제들을 포함하는 조성물을 포유동물에게 투여하기 위한 조성물 및 방법을 본원에서 제공한다. 특히, 본 발명은 인간에게 투여할 때 호흡 저하를 약화시키는 오피오이드 조성물에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 적어도 2가지 활성제가 제약 조성물의 일부로서 제제화된다. 제1 활성제인 오피오이드는 생체 내에서 치료 효과를 제공할 수 있다. 제2 활성제는 제1 활성제의 길항제일 수 있고, 조성물을 조작하면 호흡 저하를 약화시키는데 유용할 수 있다. 환자에 의한 정상적인 사용 하에 조성물은 무손상 상태로 남고, 길항제는 방출되지 않는다. 그러나, 조성물의 조작시에 (예를 들어 조성물을 으깨거나, 씹거나, 용해시키면), 길항제가 방출되어 오피오이드가 심각한 호흡 저하를 유도하는 것을 예방하거나, 줄이거나, 약화시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 활성제들은 둘 모두 단일 단위 (unit), 예컨대 펠렛 또는 비드 내에 층의 형태로 함유된다. 활성제들은 예를 들어, 제어 방출형 조성물로서 실질적으로 불투과성 장벽으로 제제화할 수 있어서, 조성물로부터 길항제의 방출이 최소화된다. 특정 실시양태에서, 길항제는 시험관내 검정에서 방출되지만, 생체 내에서 실질적으로 방출되지 않는다. 조성물로부터 활성제의 시험관내 및 생체내 방출은 임의의 몇몇 잘 공지된 기술에 의해 측정할 수 있다. 예를 들어, 생체내 방출은 활성제 또는 그의 대사물의 혈장 수준 (즉, AUC, C_{max})을 측정함으로써 결정할 수 있다.

[0014] 한 실시양태에서, 본 발명은 오피오이드 길항제 및 차단제 (blocking agent)를 포함하는 격리성 하위단위 (subunit)를 제공하고, 여기서 차단제는 24시간 초과의 시간 동안 위장관 내에서 격리성 하위단위로부터 오피오이드 길항제의 방출을 실질적으로 방지한다. 상기 격리성 하위단위는 오피오이드 효능제를 또한 포함하는 단일 제약학적 단위 내로 포함된다. 따라서, 제약학적 단위는 오피오이드 길항제가 적용되어 있는 코어 부분을 포함한다. 이어서, 임의로 밀봉 코트 (seal coat)를 길항제 위에 적용한다. 이어서, 밀봉 코트 위에 제약 활성제를 방출가능한 형태로 포함하는 조성물을 적용한다. 이어서, 임의로 동일한 또는 상이한 차단제를 함유하는 추가의 층을 적용하여, 오피오이드 효능제가 시간 경과에 따라 소화관 내에 방출되도록 할 수 있다 (즉, 제어 방출형). 별법으로, 오피오이드 효능제 층은 즉시 방출형으로 존재할 수 있다. 따라서, 오피오이드 길항제 및 오피오이드 효능제는 둘 모두 대개 비드 형태인 단일 제약학적 단위 내에 포함된다.

[0015] 용어 "격리성 하위단위"는 본원에서 사용될 때 길항제를 함유하는 수단을 포함하고, 무손상 상태일 때, 즉, 조작하지 않을 때 위장관 내에서 그의 방출을 방지 또는 실질적으로 방지하는 임의의 제약학적 단위 (예를 들어, 비드 또는 펠렛)를 나타낸다. 용어 "차단제"는 본원에서 사용될 때 격리성 하위단위가 길항제가 방출되는 것을 실질적으로 방지할 수 있도록 하는 수단을 나타낸다. 차단제는 예를 들어, 아래에 보다 상세히 설명하는 바와

같이 격리성 중합체일 수 있다.

[0016] 용어 "실질적으로 방지하다", "방지하다", 또는 그로부터 생겨난 임의의 단어는 본원에서 사용될 때 길항제가 위장관 내에서 격리성 하위단위로부터 실질적으로 방출되지 않는 것을 의미한다. "실질적으로 방출되지 않는"은 길항제가 소량으로 방출될 수 있지만, 방출된 양이 투여 형태를 의도되는 숙주, 예를 들어, 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 경구 투여할 때 진통 효능에 영향을 미치지 않거나 유의하게 영향을 미치지 않는 것을 의미한다. 용어 "실질적으로 방지하다", "방지하다", 또는 그로부터 생겨난 임의의 단어는 본원에서 사용될 때, 반드시 완전한 또는 100% 방지를 의미하지는 않는다. 대신에, 당업자가 잠재적인 이익을 갖는 것으로서 인식하는 방지의 정도는 다양하다. 이와 관련하여, 차단제는 적어도 약 80%의 길항제가 24시간 초과의 시간 동안 위장관 내에서 격리성 하위단위로부터 방출되는 것을 방지하는 정도로 길항제의 방출을 실질적으로 방지하거나 방지한다. 바람직하게는, 차단제는 24시간 초과의 시간 동안 위장관 내에서 격리성 하위단위로부터 적어도 약 90%의 길항제의 방출을 방지한다. 보다 바람직하게는, 차단제는 격리성 하위단위로부터 적어도 약 95%의 길항제의 방출을 방지한다. 가장 바람직하게는, 차단제는 24시간 초과의 시간 동안 위장관 내에서 격리성 하위단위로부터 적어도 약 99%의 길항제의 방출을 방지한다.

[0017] 본 발명의 목적에서, 경구 투여 후 방출된 길항제의 양은 미국 약전 (United States Pharmacopeia; USP26)의 챕터 <711> 용해에 기재된 바와 같은 용해 시험에 의해 시험관 내에서 측정할 수 있다. 예를 들어, 투여 단위로부터 다양한 시간에 방출을 측정하기 위해 37℃에서 900 mL의 0.1 N HCl, 기구 2 (패들 (Paddle)), 75 rpm을 사용한다. 주어진 시간 동안 격리성 하위단위로부터 길항제의 방출의 측정하는 다른 방법은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, USP26 참조).

[0018] 임의의 특정 이론에 매이지 않지만, 본 발명의 격리성 하위단위는 격리성 하위단위로부터 길항제의 삼투압에 의한 방출을 감소시키는 점에서, 본 발명의 격리성 하위단위는 당업계에 공지된 격리된 형태의 길항제의 한계를 극복하는 것으로 생각된다. 또한, 본 발명의 격리성 하위단위는 당업계에 공지된 격리된 형태의 길항제에 비해 더 장기간의 시간 (예를 들어, 24시간 초과) 동안 길항제의 방출을 감소시키는 것으로 생각된다. 치료제가 방출되어 작용한 시간 후에 촉진된 금단 현상 (precipitated withdrawal)이 일어날 수 있으므로, 본 발명의 격리된 하위단위가 길항제 방출의 보다 긴 방지를 제공한다는 사실이 특히 관련된다. 집단 내에서 개체에 대한 위장관 통과 시간은 크게 다르다는 것은 잘 공지되어 있다. 따라서, 투여 형태의 잔류물이 24시간 초과의 시간 동안, 일부 경우에는 48시간 초과의 시간 동안 위장관 내에 유지될 수 있다. 오피오이드 진통제가 장 운동성을 감소시키고, 위장관 통과 시간을 더욱 연장시킨다는 것은 추가로 잘 공지되어 있다. 현재, 24시간에 걸쳐 효과를 갖는 지속-방출형이 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration)에서 승인받았다. 이와 관련하여, 본 발명의 격리성 하위단위는 격리성 하위단위가 조작되지 않을 때 24시간 초과의 시간 동안 길항제의 방출의 방지를 제공한다.

[0019] 본 발명의 격리성 하위단위는 무손상 상태일 때 길항제의 방출을 실질적으로 방지하도록 설계된다. "무손상 상태"는 투여 형태가 조작을 겪지 않는 것을 의미한다. 따라서, 길항제 및 효능제는 무손상 상태의 투여 형태 내에서 서로 분리되어 있다. 용어 "조작하는"은 투여 형태의 물리적인 특성을 변화시키는 기계적, 열적 및/또는 화학적 수단에 의한 임의의 조작을 포함하는 것을 의미한다. 조작하는 것은 예를 들어, 으깨거나 (예를 들어, 막자와 막자사발에 의해), 전단시키거나, 갈거나, 씹거나, 용매 내에 용해시키거나, 가열하거나 (예를 들어, 약 45℃ 초과), 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 본 발명의 격리성 하위단위를 조작할 때, 길항제는 격리성 하위단위로부터 즉시 방출된다. 길항제가 방출되도록 조작한 투여 형태는 "실질적으로 파괴된" 것으로 간주되고, 여기서 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여 형태의 투여 시, 길항제는 호흡 저하를 유도하는 효능제의 능력을 저해하는 것을 비롯하여 대상체 내에서 효능제의 활성을 억제하거나 달리 저해한다. 길항제가 효능제의 활성을 억제하거나 달리 저해하는지 여부는 비제한적으로 본원에 기재된 것을 비롯하여 당업자에게 이용가능한 임의의 약력학 (PD) 또는 약동학 (PK) 측정치를 이용하여 결정할 수 있다. 길항제가 효능제의 작용을 저해하면, 투여 형태들 사이에서 하나 이상의 PD 또는 PK 측정치의 측정에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 대개 관찰된다.

[0020] "하위단위"는 또 다른 하위단위와 합해질 때 투여 형태 (예를 들어, 경구 투여 형태)를 제공할 수 있는 조성물, 혼합물, 입자 등을 포함하는 것을 의미한다. 하위단위는 비드, 펠렛, 과립, 구 등의 형태일 수 있고, 캡슐, 정제 등의 형태의 추가의 동일한 또는 상이한 하위단위와 합해져서 투여 형태, 예를 들어, 경구 투여 형태를 제공할 수 있다. 하위단위는 층과 같은 단위의 일부를 형성하는 보다 큰 단일 단위의 일부일 수 있다. 예를 들어, 하위단위는 길항제 및 밀봉 코트로 코팅된 코어일 수 있고; 이어서, 상기 하위단위는 제약 활성제, 예컨대 오피

오이드 효능제를 포함하는 추가의 조성물로 코팅될 수 있다.

[0021] "치료제의 길항제"는 치료제와 동일한 표적 분자 (예를 들어, 수용체)에 결합하지만, 치료적, 세포내, 또는 생체내 반응을 일으키지 않는 천연 발생 또는 합성의 임의의 약물 또는 분자를 의미한다. 이와 관련하여, 치료제의 길항제는 치료제의 수용체에 결합하여, 치료제가 수용체에 작용하는 것을 방지한다. 오피오이드의 경우에, 길항제는 호흡 저하를 방지할 수 있다.

[0022] 표준 약력학 (PD) 및 약동학 (PK) 측정치는 대상체에 대한 상이한 투여 형태 (예를 들어, 무손상 상태 대 "조작한" 또는 "실질적으로 파괴된" 상태)의 효과를 비교하기 위해 또는 투여 형태가 조작되거나 실질적으로 파괴되었는지 결정하기 위해 사용될 수 있다. 표준 측정치는 예를 들어, 비제한적으로 특히 VAS-약물 애호 (문헌 [Balster & Bigelow, 2003]; [Griffiths et al. 2003]), VAS-전반적인 약물 애호, ARCI 짧은 형태 (문헌 [Martin et al., 1971]), Cole/ARCI (문헌 [Cole et al., 1982]), Cole/ARCI-자극 희열, 주관적인 약물 가치 (문헌 [Griffiths, et al., 1993]; [Griffiths, et al. 1996]), Cole/ARCI 남용 잠재성, ARCI-모르핀 벤제드린 군 (MBG), VAS-양호한 효과, VAS-고조감, VAS-나쁜 효과, VAS-구토감, VAS-구역질, ARCI-LSD, Cole/ARCI-불쾌함-신체적, Cole/ARCI-불쾌함-불쾌감, VAS-임의의 효과, VAS-현기증, ARCI-암페타민, ARCI-BG, Cole/ARCI-자극-운동, VAS-졸림, ARCI-PCAG, Cole/ARCI-진정-정신적, 진정-운동 및/또는 동공측정 (문헌 [Knaggs, et al. 2004]) 중 하나 이상을 비롯한 공지의 PD 표준 또는 스케일 (scale)을 포함한다. 측정치는 평균 및/또는 중간의 투여 0-2 h 후 효과 곡선하 면적 ($AUE_{(0-2h)}$), 투여 0-8 h 후 효과 곡선하 면적 ($AUE_{(0-8h)}$), 투여 0-24 h 후 효과 곡선하 면적 ($AUE_{(0-24h)}$), 겉보기 투여 후 동공 직경 (예를 들어, PC_{min}, $PAOC_{(0-2h)}$, $PAOC_{(0-8h)}$, $PAOC_{(0-24h)}$), 투여 1.5시간 후에 원 스코어 (Raw Score) (HR1.5), 최대 효과 (E_{max}), 최대 효과에 도달하기까지 시간 (TE_{max})을 포함할 수 있다. VAS-약물 애호, VAS-전반적인 약물 애호, Cole/ARCI-자극 희열, 주관적인 약물 가치, Cole/ARCI 남용 잠재성, ARCI-MBG, VAS-양호한 효과, VAS-고조감, 및 동공측정에 대한 E_{max} 측정치가 특히 유용한 정보가 된다.

[0023] 본원에 설명된 조성물에 대해, 모르핀 및 날트렉손의 방출에 관련한 PK 측정치가 유용할 수 있다. 혈액 (예를 들어, 혈장) 또는 다양한 투여 형태를 투여한 환자 내의 모르핀, 날트렉손 및/또는 6-β-날트렉솔 수준의 측정치가 유용하다. 측정할 수 있는 구체적인 PK 파라미터는 예를 들어, 최대 혈장 농도 (C_{max})에서 평균 및/또는 중간 피크 농도, 피크 농도까지 시간 (T_{max}), 제거 속도 상수 (λ_z), 말기 반감기 ($T_{1/2}$), 투여 0시간 후 내지 투여 8시간 후의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC_{0-8h}) (pg*h/ml), 시간-제로 내지 마지막 정량가능한 농도의 시간의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC_{last}) (pg*h/ml), 및 시간-제로 내지 무한대로 외삽한 혈장 농도 시간 곡선하 면적 (AUC_{inf}) (pg*h/ml), 제거 속도 (ke) (1/h), 청소율 (L/h), 및/또는 분포 부피 (L)를 포함한다. 샘플 (예를 들어, 혈액)은 다양한 시점 (예를 들어, 투여 후 약 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12시간 후 중 임의의 시점)에 투여 형태를 투여한 대상체로부터 취할 수 있다. 샘플이 혈액인 경우에, 표준 기술을 이용하여 상기 샘플로부터 혈장을 제조할 수 있고, 그로부터 측정을 수행할 수 있다. 이어서, 평균 및/또는 중간 혈장 측정치를 계산하고, 다양한 투여 형태에 대해 비교할 수 있다.

[0024] 특정 실시양태에서, 투여 형태의 투여 후 관찰된 하나 이상의 상기 표준 측정치는 투여 형태들의 효과 사이의 차이가 약 5-10%, 10-15%, 15-20%, 10-20%, 20-25%, 25-30%, 20-30%, 30-35%, 35-40%, 30-40%, 40-45%, 45-50%, 40-50%, 50-55%, 55-60%, 50-60%, 60-65%, 65-70%, 60-70%, 70-75%, 75-80%, 70-80%, 80-85%, 85-90%, 80-90%, 90-95%, 95-100%, 및 90-100% 중 임의의 범위로 상이한 경우에, 상이한 투여 형태의 투여 후 관찰된 것과 상이한, 감소된 또는 증가된 것으로 간주할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 0%, 5%, 10%, 15%, 20% 또는 25% 미만의 차이가 존재하는 경우에 측정치는 서로 "유사한" 것으로 간주할 수 있다. 차이는 또한 분율 또는 비로서 표현할 수 있다. 예를 들어, 무손상 상태 투여 형태 또는 실질적으로 파괴된 투여 형태에 대해 관찰된 측정치는 예를 들어, 각각 실질적으로 파괴된 투여 형태 또는 무손상 상태 투여 형태의 약 1/2 (이분의 일), 1/3 (삼분의 일), 1/4 (사분의 일), 1/5 (오분의 일), 1/6 (육분의 일), 1/7 (칠분의 일), 1/8 (팔분의 일), 1/9 (구분의 일), 1/10 (십분의 일), 1/20 (이십분의 일), 1/30 (삼십분의 일), 1/40 (사십분의 일), 1/50 (오십분의 일), 1/100 (백분의 일), 1/250 (이백오십분의 일), 1/500 (오백분의 일), 또는 1/1000 (천분의 일) 중 임의의 분율로서 표현할 수 있다. 차이는 또한 비 (예를 들어, 약 0.001:1, 0.005:1, 0.01:1, 0.1:1, 0.2:1, 0.3:1, 0.4:1, 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 또는 1:10 중 임의의 비)로서 표현할 수 있다.

[0025] "유의한", "통계적으로 상이한", "유의하게 감소된" 또는 "유의하게 더 높은"으로 간주하기 위해, 예를 들어, 관찰된 차이(들)에 관련한 수치 또는 측정치를 통계적 분석으로 처리할 수 있다. 기준선 측정치를 수집할 수 있고, 유의한 기준선 효과를 발견할 수 있다. 치료 효과는 기준선 공변량 조정이 공분산 분석 (ANCOVA) 모델에서 이루어진 후 평가할 수 있다. 모델은 고정된 효과 및 대상이 무작위 효과로서 순서 내에 중첩되기 때문에 처리, 기간, 및 순서를 포함할 수 있다. 투여 전 값을 갖는 약력학 측정치에 대해, 모델은 투여 전 기준선 값을 공변량으로서 포함할 수 있다. 선형 혼합 효과 모델은 프로토콜 순응 (per protocol) 집단을 기초로 할 수 있다. p-값이 0.05 미만인 5% 타입 I 오차율은 모든 개별 가설 검증에 대해 "통계적으로 유의한" 것으로 간주될 수 있다. 모든 통계 시험은 양측 (two-tailed) 유의성 기준을 사용하여 수행할 수 있다. 각각의 주요 효과에 대해, 귀무 가설 (null hypothesis)은 "주요 효과가 존재하지 않았다"는 것일 수 있고, 다른 가설은 "주요 효과가 존재하였다"는 것일 수 있다. 각각의 대조치에 대해, 귀무 가설은 "시험쌍 사이에 효과 차이가 존재하지 않았다"는 것일 수 있고, 다른 가설은 "시험쌍 사이에 효과 차이가 존재하였다"는 것일 수 있다. 모든 1차 종점에 대한 다수의 처리 비교로부터 발생하는 타입 I 오차를 제어하기 위해 벤자민 (Benjamin) 및 호흐버그 (Hochberg) 절차를 사용할 수 있다.

[0026] 또한, 통계적 유의성은 분산 분석 (ANOVA) 및 슈이만 (Schuimann)의 2개의 단측 t-시험 절차를 5% 유의성 수준에서 사용함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 투여 형태 사이의 통계적으로 유의한 차이를 결정하기 위해 로그-전환된 PK 노출 파라미터 C_{max}, AUC_{last} 및 AUC_{inf}를 비교할 수 있다. 기하 평균의 비 (시험군/참조군)에 대한 90% 신뢰 구간을 계산할 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여 형태는 로그-전환된 파라미터의 하한 및 상한 신뢰 구간이 서로 대략 70-125%, 80%-125%, 또는 90-125% 중의 임의의 것 내에 존재할 경우 "생물학적으로 동등한" 것으로 언급되거나 "생물학적 동등성"인 것으로 표시될 수 있다. 생물학적으로 동등한 또는 생물학적 동등성은 바람직하게는 로그-전환된 파라미터의 하한 및 상한 신뢰 구간이 약 80%-125%일 경우에 표시된다.

[0027] 시험관 내에서 상이한 조성물로부터 모르핀, 날트렉손 및 6-β-날트렉솔의 방출은 표준 용해 시험 기술, 예컨대 투여 단위로부터 다양한 시간에서의 방출을 측정하기 위해 미국 약전 (USP26)의 챕터 <711> 용해 (예를 들어, 900 mL의 0.1 N HCl, 기구 2 (패들), 75 rpm, 37℃; 37℃ 및 100 rpm 또는 적합한 완충제, 예컨대 500 mL의 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충제 내의 72시간)에 기재된 것을 사용하여 결정할 수 있다. 주어진 시간에 걸쳐 격리성 하위단위로부터 길항제의 방출을 측정하는 다른 방법은 당업계에 공지되어 있고 (예를 들어, USP26 참조), 또한 이용할 수 있다. 상기한 검정은 또한 예를 들어 계면활성제 함유 완충제 시스템 (예를 들어, 0.2% 트리톤 (Triton) X-100/0.2% 아세트산나트륨/0.002 N HCl, pH 5.5 내에서 72 hr)을 사용하여 변형된 형태로 사용될 수 있다. 모르핀, 날트렉손 및 6-β-날트렉솔의 혈액 수준 (예를 들어, 혈장 수준 포함)은 표준 기술을 이용하여 측정할 수 있다.

[0028] 길항제는 치료제의 효과를 무효화하거나 또는 오피오이드 유발 호흡 저하의 유해 효과를 감소시키는 임의의 작용제일 수 있다.

[0029] 치료제는 오피오이드 효능제일 수 있다. "오피오이드"는 진정, 마약성, 또는 다르게는 오피움 또는 그의 천연 또는 합성 유도체를 함유하는 것과 유사한 효과(들)를 갖는 약물, 호르몬, 또는 다른 천연 또는 합성의 화학적 또는 생물학적 물질을 포함하는 의미이다. "오피오이드 효능제"는 때때로 본원에서 용어 "오피오이드"와 교환가능하게 사용되고, "오피오이드 진통제"는 하나 이상의 오피오이드 효능제를 단독으로 또는 조합하여 포함하는 의미이고, 추가로 오피오이드의 베이스, 혼합 또는 조합된 효능제-길항제, 부분적인 효능제, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체, 그의 에테르, 그의 에스테르, 및 이들의 조합을 포함하는 의미이다.

[0030] 오피오이드 효능제는 예를 들어 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 시클라조신, 데소모르핀, 덱스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디히드로코데인, 디히드로에토르핀, 디히드로모르핀, 디메녹사돌, 디메펩탄올, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헵타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 펜타닐, 헤로인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 히드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레발로르판, 레보르파놀, 레보페나실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 멥타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로르핀, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페나조신, 페노모르판, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로펩타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 트라마돌, 틸리딘, 그의 유도체 또는 복합체, 그의 제약상 허용되는 염, 및 이들의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 오피오이드 효능제는 히드로코돈, 히드로모르폰, 옥시코돈, 디히드로코데인, 코데인, 디히드로모르핀, 모르핀, 부프레노르핀, 그의 유도체 또는 복합체, 그의 제약

상 허용되는 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군 중에서 선택된다. 가장 바람직하게는, 오피오이드 효능제는 모르핀, 히드로모르폰, 옥시코돈 또는 히드로코돈이다. 바람직한 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 옥시코돈 또는 히드로코돈을 포함하고, 투여 형태 내에 약 15 내지 약 45 mg의 양으로 존재하고, 오피오이드 길항제는 날트렉손을 포함하고, 투여 형태 내에 약 0.5 내지 약 5 mg의 양으로 존재한다. 15 mg 용량의 히드로코돈에 비해 계산된 이들 오피오이드의 동등 진통 용량 (mg)은 다음과 같다: 옥시코돈 (13.5 mg); 코데인 (90.0 mg), 히드로코돈 (15.0 mg), 히드로모르폰 (3.375 mg), 레보르파놀 (1.8 mg), 메페리딘 (15.0 mg), 메타돈 (9.0 mg), 및 모르핀 (27.0).

[0031] 히드로코돈은 다수의 신경계 및 위장관 작용이 있는 반합성 마약성 진통제 및 진해제이다. 화학적으로, 히드로코돈은 4,5-에폭시-3-메톡시-17-메틸모르피난-6-온이고, 또한 디히드로코데이논으로서 공지되어 있다. 다른 오피오이드처럼, 히드로코돈은 습관성일 수 있고, 모르핀형의 약물 의존증을 유발할 수 있다. 다른 오피움 유도체처럼, 과잉 용량의 히드로코돈은 호흡을 저하시킬 것이다.

[0032] 경구 히드로코돈은 진해제로서 유럽 (예를 들어, 벨기에, 독일, 그리스 이탈리아, 룩셈부르크, 노르웨이 및 스위스)에서 또한 이용가능하다. 비경구 제제가 또한 진해제로서 독일에서 이용가능하다. 진통제로서 사용하기 위해, 히드로코돈 비타르트레이트는 일반적으로 미국에서 중등도 내지 중등도 중증 통증의 경감을 위해 비-오피에이트 약물 (예를 들어, 이부프로펜, 아세트아미노펜, 아스피린 등)과 고정량의 조합으로서만 이용가능하다.

[0033] 오피오이드 효능제가 히드로코돈을 포함하는 실시양태에서, 지속-방출 경구 투여 형태는 투여 단위당 약 8 mg 내지 약 50 mg의 진통 용량의 히드로코돈을 포함할 수 있다. 히드로모르폰이 치료 활성 오피오이드인 지속-방출 경구 투여 형태에서는, 이는 약 2 mg 내지 약 64 mg 양의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 모르핀을 포함하고, 본 발명의 지속-방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg 모르핀 (중량 기준)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 옥시코돈을 포함하고, 지속-방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg 옥시코돈을 포함한다.

[0034] 바람직한 실시양태에서, 오피오이드 길항제는 날트렉손 또는 날트렉손의 염을 포함한다. 이전에 오피오이드에 중독된 환자의 치료에서, 날트렉손은 오피오이드 효능제의 도취 효과를 방지하기 위해 큰 경구 용량 (100 mg 초과)으로 사용되었다. 날트렉손은 델타 부위보다 뮤 부위에 대해 강한 우선적인 차단 작용을 발휘하는 것으로 보고되었다. 날트렉손은 오피오이드 효능제 특성을 갖지 않는 옥시모르폰의 합성 동류물 (congener)로 알려져 있고, 옥시모르폰의 질소 원자 상에 위치하는 메틸기가 시클로프로필메틸기로 교체되었다는 점에서 옥시모르폰과 구조가 상이하다. 날트렉손의 히드로클로라이드 염은 약 100 mg/cc까지 물에 가용성이다. 날트렉손의 약리학적 및 약동학적 특성은 다수의 동물 및 임상 연구에서 평가되었다. 예를 들어, 문헌 [Gonzalez et al. Drugs 35:192-213 (1988)] 참조. 경구 투여 후, 날트렉손은 신속하게 흡수되고 (1시간 이내), 5-40% 범위의 경구 생체이용률을 갖는다. 날트렉손의 단백질 결합은 약 21%이고, 단일-용량 투여 후의 분포 부피는 16.1 L/kg이다.

[0035] 날트렉손은 알콜 의존증의 치료 및 외부에서 투여된 오피오이드의 차단을 위해 정제 형태로 시판된다 (레비아(Revia)®, 듀퐁 (DuPont, 미국 델라웨어주 윌밍턴)). 예를 들어, 문헌 [Revia (naltrexone hydrochloride tablets), Physician's Desk Reference, 51st ed., Montvale, N.J.]; 및 [Medical Economics 51:957-959 (1997)] 참조. 50 mg 레비아®의 투여는 25 mg IV 투여된 헤로인의 약리학적 효과를 24시간까지 차단한다. 만성 투여를 기초로 하여 모르핀, 헤로인 또는 다른 오피오이드와 동시투여될 때, 날트렉손은 오피오이드에 대한 신체적 의존증의 발생을 차단하는 것으로 알려져 있다. 날트렉손이 헤로인의 효과를 차단하는 방법은 오피오이드 수용체에 대해 경쟁적으로 결합함에 의한 것으로 생각된다. 날트렉손은 오피오이드 효과의 완전한 차단에 의해 마약 중독을 치료하기 위해 사용되었다. 마약 중독에 대한 날트렉손의 가장 성공적인 사용은 거동 조절 또는 다른 순응도 향상 방법을 수반하는 포괄적인 직업 또는 갱생 프로그램의 일부로서 양호한 예후를 보이는 마약 중독에서 달성됨이 밝혀졌다. 날트렉손을 사용한 마약 의존증의 치료를 위해, 환자는 적어도 7-10일 동안 오피오이드가 존재하지 않는 것이 바람직하다. 상기 목적을 위한 날트렉손의 초기 투여량은 일반적으로 약 25 mg이었고, 금단 징후가 발생하지 않으면, 투여량은 50 mg/일로 증가될 수 있다. 50 mg의 1일 투여량은 비경구 투여된 오피오이드의 작용의 적절한 임상적 차단을 유도할 것으로 생각된다. 날트렉손은 또한 사회적 및 정신치료 방법의 보조요법으로서 알콜중독의 치료를 위해 사용되었다. 다른 바람직한 오피오이드 길항제는 예를 들어 시클라조신 및 날트렉손을 포함하고, 이 둘은 질소 상에 시클로프로필메틸 치환을 갖고, 경구 경로에 의해 그의 효능을 많이 유지하고, 보다 오래 지속되고, 지속시간은 거의 경구 투여후 24시간에 접근한다.

[0036] 날록손 전신 청소율 및 반감기의 추정을 기초로 하여, 날록손을 4시간에 걸쳐 연속으로 주입하거나 주입하지 않

으면서 0.4 mg의 IV 주사 후의 날록손 농도 프로파일은 도 1에 도시된 바와 같이 시뮬레이션될 수 있고, 여기서 적색 실선은 단일 볼루스 용량 후의 혈장 날록손 농도 프로파일을 나타내고, 파선은 볼루스 용량 및 4시간에 걸친 연속 주입 후의 프로파일을 나타낸다.

[0037] 모든 약물이 12% 날트렉손을 함유하는 80 mg 용량의 ALO-02 (옥시코돈 80 mg)로부터 방출된다면 날트렉손에 대한 농도 프로파일은 날록손에 대한 치료 농도 프로파일과 대조를 이룬다. 이론적으로, 피크 날트렉손 농도는 2500 pg/mL만큼 높이 도달하지만, 전신 순환계에 도달하는 날트렉손의 양은 옥시코돈 격리된 날트렉손 제제가 제제를 오용하려는 시도로 씹거나 으깨질 경우 구조 의약으로서 작용한다 (문헌 [Gonzalez JP and Brogden RN. Naltrexone: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. Drugs. 1988;35:192-213]; [Verebey K, Volavka J, Mute SJ, and Resnick RB. Naltrexone: Disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. Clin Pharm and Ther. 1976;20(3):315-28]; [Willette RE and Barnett G. Narcotic antagonists: naltrexone pharmacochemistry and sustained-release preparation. Department of Health and Human Services. National Institute on Drug Abuse (NIDA), Division of Research. NIDA Research Monotraph 28, 1981]).

[0038] 오피오이드 유발 호흡 저하를 약화시킬 오피오이드 효능제/날트렉손 비는 부분적으로는 오피오이드 효능제에 의존할 것이다. 이상적으로, 상기 비는 제제가 조작될 경우, 조작시에 방출되는 날트렉손의 양이 조작한 제제를 인간에게 투여할 때 호흡 저하의 유도를 방지하도록 하는 것이다. 본 발명의 제제는 또한 오피오이드 남용에 의해 유도된 호흡 저하의 중증도를 감소시키는 오피오이드 효능제/날트렉손 비를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물 내의 옥시코돈 대 날트렉손의 비는 약 2% 내지 약 30%이다. 또 다른 실시양태에서, 조성물 내의 옥시코돈 대 날트렉손의 비는 약 2% 내지 약 20%이다. 한 실시양태에서, 조성물 내의 옥시코돈 대 날트렉손의 비는 약 2:1 (50%) 내지 약 50:1 (2%)이다. 바람직한 실시양태에서, 조성물 내의 옥시코돈 대 날트렉손의 비는 약 5:1 (20%) 내지 약 25:1 (4%)이다. 바람직한 실시양태에서, 조성물 내의 옥시코돈 대 날트렉손의 비는 약 10:1 (10%) 내지 약 20:3 (15%)이다.

[0039] 한 실시양태에서, 조성물 내의 히드로코돈 대 날트렉손의 비는 약 1:1 (100%) 내지 약 100:1 (1%)이다. 바람직한 실시양태에서, 조성물 내의 히드로코돈 대 날트렉손의 비는 약 5:1 (20%) 내지 약 25:1 (4%)이다. 바람직한 실시양태에서, 조성물 내의 히드로코돈 대 날트렉손의 비는 약 10:1 (10%) 내지 약 20:3 (15%)이다.

[0040] 한 실시양태에서, 조성물 내의 모르핀 대 날트렉손의 비는 약 1:1 (100%) 내지 약 100:1 (1%)이다. 바람직한 실시양태에서, 조성물 내의 모르핀 대 날트렉손의 비는 약 5:1 (20%) 내지 약 25:1 (4%)이다. 바람직한 실시양태에서, 조성물 내의 모르핀 대 날트렉손의 비는 약 50:1 (2%) 내지 약 20:3 (15%)이다.

[0041] 호흡은 산소 및 이산화탄소의 교환이다. 호흡의 적절성은 정상 범위 내의 동맥 이산화탄소 및 산소압의 유지의 측면에서 측정할 수 있다. 환기는 대체로 동맥 CO_2 및 O_2를 유지하기에 충분한 폐포 환기의 측면에서 설명된다. 불행하게도, 동맥 혈액 기체압의 연속적인 비침습적 측정은 이용가능하지 않다. 기껏해야 간헐적인 혈액 기체 샘플 채취가 가능하지만, 이것은 침습적인 동맥관의 배치를 필요로 하고, 특정 연구 집단에서 임상적으로 부적절한 것으로 간주될 수 있다. 따라서, 동맥 CO_2 및 O_2의 대용물, 예를 들어 각각 호기 말기 CO_2 (신체로부터 내뿜는 공기 내의 이산화탄소의 수준, 그의 정상 값은 4% 내지 6%이고; 이는 35 내지 45 mm Hg과 동등하다) 및 SpO_2 (맥박 산소 측정기는 산화헤모글로빈의 포화를 비침습적으로 결정하기 위해 선택된 파장의 광을 이용함으로써 동맥 산화헤모글로빈 포화 (SaO_2)의 추정치를 제공한다)

[0042] 환기는 무손상 호흡기 계통 (폐 단위, 개방 기도) 및 무손상 신경 드라이브 (neural drive) (뇌간 호흡 중추, 척수)를 모두 필요로 한다. 환기의 물리적인 성분은 측정할 수 있고 (예를 들어 호흡률, 일회 호흡량), 단독으로 또는 조합되어 (분당 환기량 = 호흡률 x 일회 호흡량) 보고될 수 있다. 신경 드라이브는 유도된 저산소증 및/또는 고탄산혈증에 대한 환기 반응을 측정함으로써 측정할 수 있다. 호흡률은 특히 낮은 또는 불규칙적인 속도에서 관찰자에 의해 측정하기가 곤란할 수 있다. ECG의 전기 임피던스 (electrical impedance) 변화를 사용한 호흡률의 간접적인 측정이 호흡률을 제시할 수 있지만, 이것은 오류가 발생하기 쉽다. 호기 말기 CO_2 흔적의 측정은 호흡유량계에 의한 일회 호흡량 측정이기 때문에 개방 기도에 의존적이다.

[0043] 오피오이드-유도된 호흡 저하의 특징적인 패턴은 깊은 한숨에 의한 환기와 함께 감소된 호흡률 (호흡완서)이다. 환자는 종종 의식이 있지만, 호흡 욕구가 결여될 것이다. 호흡하라는 말을 들은 후, 환자는 그 지시에 순응하여 호흡할 것이다. 중추성 호흡 욕구의 상실은 오피오이드에서 전형적으로 나타나지만, 이 특징을 정량하는 것

은 어렵다.

[0044] 평균 동맥 이산화탄소압은 38 mmHg이고, 나이에 따라 변하지 않는다. 이와 대조적으로, 동맥 산소압은 나이에 따라 변한다 (일반적으로 20 - 29세에서는 94 mmHg이고; 60 - 69세에서는 81 mmHg이다). 또한, 동맥 산소압은 보충 산소의 존재 하에 유의하게 변경된다. 따라서, 동맥 산소압을 보고할 때마다 흡기 산소 분획을 언급하는 것이 중요하다. 호흡 연구 목적을 위해, 보충 산소보다 실내 공기를 호흡하는 대상체로 연구를 수행하는 것이 바람직하다.

[0045] 호흡이 적절한 동맥 CO_2 및 O_2 압의 유지라면, 호흡 저하는 동맥 CO_2 및 O_2 압의 유지 실패로서 규정될 수 있다. 몇몇 논문은 대체로 동맥 혈액 기체 데이타 입수가 어렵고 따라서 다른 호흡 파라미터가 선택되기 때문에 호흡 저하의 특정 역치를 규정하는 어려움을 강조하였다. 현재 어떤 개별적인 파라미터 또는 파라미터의 조합이 호흡 저하를 적절하게 나타내는지에 대한 어떠한 합의도 존재하지 않는다.

[0046] 따라서, 본원의 목적상 호흡 저하의 1차 역치는 순환 혈액 내의 비정상적으로 높은 이산화탄소 수준 ($PaCO_2$ > 45 mmHg)이 존재하는 신체 상태인 고탄산혈증의 발생일 수 있다. 임상적으로 심각한 호흡 저하 동안, 고탄산혈증은 대체로 종종 호흡률의 감소, 호기 말기 부피의 감소, 분당 호흡량의 감소, 동맥 pH의 감소, O_2 포화의 감소 및 호기 말기 CO_2 (ET CO_2) 또는 경피 CO_2 수준의 증가의 임의의 조합으로 나타나는 환기 성능의 감소와 조합되어 발생한다. 날트렉손을 사용한 오피오이드 유발 호흡 저하의 약화는 $P_{ET}CO_2$의 유의한 감소, 환기 성능의 증가, pH의 증가, O_2의 증가 및 과탄산 (hypercapnic) 환기 반응 (HCVR)을 기초로 한 환기-$P_{ET}CO_2$ 관계의 기울기의 증가에 의해 입증될 수 있다. 오피오이드 유발 호흡 저하의 약화는 $P_{ET}CO_2$의 적어도 5% 감소 또는 환기의 적어도 5% 증가 또는 과탄산 환기 반응을 기초로 한 환기-$P_{ET}CO_2$ 관계의 기울기의 적어도 5% 증가로서 규정될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 오피오이드 유발 호흡 저하의 약화는 $P_{ET}CO_2$의 적어도 10% 감소 또는 환기의 적어도 10% 증가 또는 과탄산 환기 반응을 기초로 한 환기-$P_{ET}CO_2$ 관계의 기울기의 적어도 10% 증가를 제공할 것이다. 보다 바람직한 실시양태에서, 오피오이드 유발 호흡 저하의 약화는 $P_{ET}CO_2$의 적어도 20% 감소 또는 환기의 적어도 20% 증가 또는 과탄산 환기 반응을 기초로 한 환기-$P_{ET}CO_2$ 관계의 기울기의 적어도 20% 증가를 제공할 것이다.

[0047] 따라서, 본 발명은 인간에게 투여하기 전에 제제를 조작할 때 인간에서 호흡 저하가 약화되는 오피에이트 진통 약물 제제, 및 이들 제제를 투여하는 방법에 관한 것이다.

[0048] 본 발명의 추가의 실시양태 및 특성화를 다음 비제한적인 실시예에 제공한다.

[0049] **실시예**

[0050] **실시예 1**

[0051] *건강한 지원자에서 모르핀-유도된 호흡 저하에 대한 i.v. 날트렉손의 효과*

[0052] 호흡 저하 연구는 조사자가 결정할 때 전체적으로 우수한 건강 상태의 21 내지 35세 (양쪽 포함)의 건강한 지원자 남성 또는 여성 대상체에서 이중-맹검, 무작위, 4-방식 교차 연구이다.

[0053] **파트 A 투여 기간 I**, 15일 스크리닝 기간 후에, 연구 포함/배제 요건을 만족하는 4명의 대상체의 코호트를 등록하고, 모르핀 술페이트 주사 10 mg (N=3) 또는 위약 (N=1)을 투여하도록 3:1 비로 무작위 배정하였다.

[0054] 각각의 처리 기간 동안, 각각의 대상체를 제-1일의 저녁에 임상시험 유닛 (clinic unit)에 입원시켰다. 제1일에, 대상체에게 연구 약물(들)을 투여하고, 약력학, 약동학, 및 안전성 평가 절차를 수행하였다. 대상체는 제2일의 아침까지 임상시험 유닛에 남아있었고, 이때 조사자의 재량에 따라 임상시험 유닛에서 퇴원하였다.

[0055] 파트 A 투여 기간 1의 완료 시에, 조사자 및 의뢰자 (Sponsor)는 비-맹검 (unblinded) 안전성 및 PD 종점 데이타를 검토하고, 모르핀 술페이트 용량을 20 mg으로 상승시키는 타당성을 결정한다.

[0056] 의학상 안전하고 적절한 것으로 여겨지면, 4명의 대상체의 제2 코호트를 모르핀 술페이트 주사 20 mg (N=3) 또는 위약 (N=1)을 투여하도록 3:1 비로 무작위 배정하였다. 투여 기간 2의 완료 시에, 조사자 및 의뢰자는 비-맹검 안전성 및 PD 종점 데이타를 검토하고, 모르핀 술페이트 용량을 30 mg으로 상승시키는 타당성을 결정한다.

[0057] 의학상 안전하고 적절한 것으로 여겨지면, 4명의 대상체의 제3 코호트를 모르핀 술페이트 30 mg (N=3) 또는 위

약 (N=1)을 투여하도록 3:1 비로 무작위 배정하였다. 투여 기간 3의 완료 시에, 조사자 및 의뢰자는 비-맹검 안전성 및 PD 종점 데이타를 검토하고, B상으로 진행할 모르핀 술페이트 주사의 적절한 용량에 관하여 결정한다.

[0058] 파트 A (IA-IIIA)에서 각각의 투여 기간 동안, 대상체를 약 40시간 (2박 3일) 동안 임상시험 유닛에 한정시키고, 각각의 투여 기간은 적어도 7일의 약효세척 기간에 의해 분리시켰다.

[0059] 최소 4명 및 최대 12명의 대상체를 파트 A에 참여시켰다.

[0060] **파트 B: 처리기**

[0061] 파트 B는 12명의 건강한 지원자에서 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 4-방식 교차 연구이다. 파트 B 15일 스크리닝 기간 후에, 연구 포함/배제 요건을 만족하는 대상체를 등록하고, 아래 제시된 바와 같이 4개의 처리 순서군 (1-4) 중 하나에 무작위 배정하였다. 각각의 대상체에게 모두 4가지 처리 (A, B, C, 및 D)를 투여하고, 여기서 각각의 처리는 적어도 1주 약효세척 기간에 의해 분리시켰다. 파트 B에서 사용된 모르핀 술페이트 주사 용량은 파트 A에서 의학상 안전하고 적절한 것으로 결정된 용량이다.

표 1

처리 계획

순서 군	처리 기간 (I-IV) 및 처리 (A-D)			
	I	II	III	IV
1 (N=3)	C	A	D	B
2 (N=3)	A	B	C	D
3 (N=3)	B	D	A	C
4 (N=3)	D	C	B	A

[0062]

[0063] 처리 A: 모르핀 술페이트* i.v. + 위약 (염수) i.v.

[0064] 처리 B: 모르핀 술페이트* i.v. + 날트렉손* 4% i.v.

[0065] 처리 C: 모르핀 술페이트* i.v. + 날록손* 4% i.v.

[0066] 처리 D: 위약(염수) i.v. + 날트렉손* 4% i.v

[0067] *모르핀 술페이트의 용량 (10, 20, 또는 30 mg)은 연구의 파트 A로부터 결정될 것이다. 파트 B에서 날트렉손 HCl 및 날록손 HCl (길항제)의 용량은 파트 B에서 사용된 모르핀 술페이트 용량의 4%일 것이다 (예를 들어, 10 mg의 모르핀에서 0.4 mg의 길항제, 20 mg의 모르핀에서 0.8 mg의 길항제, 및 30 mg의 모르핀에서 1.2 mg의 길항제).

[0068] 각각의 처리 기간 동안, 각각의 대상체를 제-1일의 저녁에 임상시험 유닛에 입원시켰다. 제1일에, 대상체에게 연구 약물(들)을 투여하고, 약력학, 약동학 및 안전성 평가 절차를 수행하였다. 대상체는 제2일의 아침까지 임상시험 유닛에 남아있었고, 이때 조사자의 재량에 따라 임상시험 유닛에서 퇴원하였다. 대상체는 제2일의 아침까지 임상시험 유닛에 남아있었고, 이때 조사자의 재량에 따라 임상시험 유닛에서 퇴원하였다.

[0069] 파트 B에서 각각의 4가지 처리 기간 (I-IV) 동안, 대상체를 약 40시간 (2박 3일) 동안 임상시험 유닛에 한정시키고, 각각의 처리는 적어도 7일의 약효세척 기간에 의해 분리시켰다. 최종 안전성 평가는 연구 종료시에 수행하였다.

[0070] 모르핀 술페이트, 및 날록손 HCl 및 날트렉손의 정맥내 용액을 얻기 위해 상업적인 공급자를 이용하였다. 정맥내 투여 용액을 시린지로 취하고, 표준 염수 (주사용 0.9% 염화나트륨)로 희석하여 각각의 약물의 투여 용액의 최종 부피가 동일하도록 하였다: 염수 10 mL 중 모르핀 술페이트 = 10 mg; 염수 10 mL 중 날트렉손 = 0.4 mg; 염수 10 mL 중 날록손 = 0.4 mg, 및 위약 = 10 mL의 염수. 모든 연구 약물 (즉, 모르핀 + 위약; 모르핀 + 날트렉손; 모르핀 + 날록손; 및 위약 + 날트렉손)은 시린지 주입 펌프에 의해 전달되는 초미니-부피 튜브에 연결

된 바이-퓨즈 (bi-fuse) 장치를 사용하여 동시에 정맥내 투여하였다. 상기 전달 방법에 의해 임의의 2가지 의약을 최소로 혼합하면서 동시에 주사할 수 있어서, 정맥내 적합성 (compatibility) 문제의 위험을 감소시킨다. 각각의 의약을 2분 시간에 걸쳐 주입하였다. 상기 연구의 수행을 위한 시간 및 사건 스케줄을 표 2에 제시한다.

표 2

시간 및 사건의 전체 스케줄

연구 절차	파트 A[1] (모르핀 용량 선택기)				파트 B[1] (처리기)					연구 기의 종료[2]
	스크리닝기 (파트A)	기간 IA	기간 IIA	기간 IIIA	스크리닝기 (파트B)	기간 I	기간 II	기간 III	기간 IV	
방문 (visit)	1A	2A	3A	4A	1	2	3	4	5	5
고지에 의한 동의	X				X					
포함/배제 기준	X				X					
신체 검사[3]	X				X					X
임상 실험실 시험[4]	X				X					X
바이러스 혈청학[5]	X				X					
활력 징후[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-리드 (Lead) ECG	X				X					
혈청 임신 시험 (여성)	X				X					X
뇨 임신 시험 (여성)		X	X	X		X	X	X	X	
병용 약물 검토	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
연구 약물 투여 1시간 전에 온단세트론 0.4 mg i.v.을 사용한 예비-처리		X	X	X		X	X	X	X	
뇨 약물 시험	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
뇨 알콜 시험	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
무작위 배정		X	X	X	X					
DCRU에의 입원		X	X	X		X	X	X	X	
경피 이산화탄소/ SenTec		6시간 동안 연속 모니터링				6시간 동안 연속 모니터링				
맥박 산소측정		6시간 동안 연속 모니터링				6시간 동안 연속 모니터링				
심장 원격측정[6]		6시간 동안 연속 모니터링				6시간 동안 연속 모니터링				X
호흡률[6]		6시간 동안 연속 모니터링				6시간 동안 연속 모니터링				
BIS 모니터링[7]		6시간 동안 연속 모니터링				6시간 동안 연속 모니터링				
호흡유량계[8]		X	X	X		X	X	X	X	
호흡 유도 체적변동기록법 (Respiratory Inductance Plethysmography)[8]		X	X	X		X	X	X	X	
과탄산 환기 유발검사 (challenge)/반응 (HCVR)[9]		X	X	X		X	X	X	X	
연구 약물 투여		X	X	X		X	X	X	X	
동맥 혈액 기체[10]		X	X	X		X	X	X	X	
PK 혈장 샘플링[11]		X	X	X		X	X	X	X	
동공측정[12]		X	X	X		X	X	X	X	
유해 사건 평가		X	X	X		X	X	X	X	X
DCRU로부터 퇴원		X	X	X		X	X	X	X	

[0071]

[0072] [1] 처리 기간은 용량들 사이에 7일 약효세척 기간에 의해 분리될 것이다

[0073] [2] 파트 B 투여 기간 IV의 투여 후 약 24시간으로서 정의됨.

[0074] [3] 신체 검사는 키, 체중 및 BMI를 포함할 것이다.

[0075] [4] 임상 실험실 시험을 수행할 것이다.

[0076] [5] HIV-1, HIV-2, B형 간염 및 C형 간염 스크리닝.

[0077] [6] 활력 징후 (혈압, 심박수, 호흡률)를 측정할 것이다. 파트 A 및 B 투여 기간 동안, 활력 징후는 투여 후 처음 6시간 동안 연속적으로 모니터링할 것이다. 구강 온도는 스크리닝 동안 및 각각의 투여 기간 (파트 A 및 B) 전에 입원수속 (check-in)에서 취할 것이다.

[0078] [7] BIS 모니터링은 파트 B 투여 기간 후 6시간까지 연속적으로 수행할 것이다.

[0079] [8] 호흡유량계 및 호흡 유도 체적변동기록법 (RIP)을 수행할 것이다.

[0080] [9] 과탄산 환기 유발검사를 기준선 (투여 전 1시간 이내) 및 투여 후 1 및 4시간에 수행할 것이다. HCVR은 기준선 (투여 전 1시간 이내)에서, 호흡 저하의 최하점에서 및 호흡 저하의 회복 후에 평가할 것이다.

[0081] [10] 동맥 혈액 기체를 결정할 것이다.

[0082] [11] PK 샘플링을 수행할 것이다.

[0083] [12] 동공측정을 수행할 것이다.

[0084] 시간 및 사건 스케줄 (표 2)에 개략된 바와 같이, 투여 기간 IA 내지 IIIA (파트 A) 및 I 내지 IV (파트 B) 동안, 대상체는 듀크 임상 연구 유닛 (Duke Clinical Research Unit; DCRU)에서 각각 40시간 재원 동안 아래 개략된 절차에 따를 것이다. 각각의 처리는 연구 약물(들)의 투여 사이에 적어도 1주 약효세척 기간에 의해 분리될 것이다.

[0085] **연구 제-1일 (투여 전날 저녁)**

[0086] 스크리닝 평가를 기초로 한 등록사항 기준을 충족하는 대상체는 적어도 투여 10시간 전에 DCRU에 보고될 것이다. 대상체에게 입원수속 시간에 따라 적절한 식사 및/또는 간식이 제공될 것이다. 아래에 제시된 절차를 수행할 것이다:

[0087] · 대상체를 무작위 배정 스케줄에 따라 처리 순서에 배정할 것이다 (파트 B만).

[0088] · 뇨 임신 시험 (여성만).

[0089] · 뇨 약물 스크린. 시험은 시험을 계속할 대상체에게 음성이어야 한다.

[0090] · 뇨 알콜 시험. 시험은 시험을 계속할 대상체에게 음성이어야 한다.

[0091] · 병용 약물 사용을 결정하고, eCRF 상에 기록한다.

[0092] · 구강 온도를 포함한 활력 징후.

[0093] 모든 대상체는 처리 전에 최소 6시간 동안 감독 하에 금식될 것이다. 물은 투여 2시간 전후를 제외하고 원하는 만큼 허용될 것이다. 입원 기간 동안, 대상체는 항시 감독될 것이다. 담당 의사는 함께 있거나 또는 연구 내내 호출 대기 상태에 있을 것이다.

[0094] **처리일**

[0095] 감독 하에 적어도 6시간의 밤새 금식 후에, 연구 절차를 개시할 것이다. 대상체는 적어도 6시간 동안 약 35도로 침상에 한정될 것이고, 그 동안 대상체는 조용히 드러누워 있고, 연구 약물(들)을 투여하고, 안전성을 모니터링하고, 실험 데이타를 획득하기 위한 조사자 및 담당 스탭에게 협조할 것이다. 온단세트론 0.4 mg i.v.를 파트 A 및 B에서 연구 약물 투여 1시간 전에 제공할 것이다. 모든 연구 약물(들)은 2가지 약물을 동시에 주입할 수 있는 바이-퓨즈 미니-펌프 장치를 사용하여 2분에 걸쳐 동시에 정맥내 투여할 것이다. 호흡유량계는 투여 후 6시간 (파트 A 및 B) 동안 2시간마다 15분 동안 제거될 것이고, 이때 대상체에게 용인될 수 있는 완전 액체 식이가 제공될 수 있다.

[0096] 6시간 시점 후에, 조사자의 재량에 따라, 연구 참여자는 DCRU 스탭에 의해 허용되는 만큼 돌아다닐 수 있다. 이때, 대상체에게 표준 점심이 제공될 것이다. 그 후, 물 또는 보행에 대한 어떠한 제한도 존재하지 않을 것이고, 표준 저녁이 저녁 동안 제공될 것이다. 대상체는 투여 후 24시간 (제2일)까지 DCRU에 남아있을 것이고, 대

상체는 연구 요건을 충족한 후 퇴원할 것이다.

[0097] 각각의 처리는 용량들 사이에서 적어도 1주의 약효세척 기간에 의해 분리될 것이다.

[0098] **약력학적 측정**

[0099] 파트 A 및 파트 B에 기재된 각각의 처리를 위해 다음 절차를 수행한다. 모든 샘플링 시간은 연구 약물(들)의 주입 개시 시간과 관련하여 결정될 것이다.

[0100] 호흡유량계 측정은 연구 약물(들)의 투여 전 -30분, -10, 및 -5분 (투여 전 기준선 값) 및 투여 후 5, 15, 30, 및 45분 및 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 및 6시간에 분당 환기량, 호흡률, 호기 말기 부피 및 CO_2를 결정하기 위해서 이루어진다.

[0101] 동맥 혈액의 간헐적인 샘플링은 -15 min (투여 전) 및 투여 후 5, 15, 및 30분 및 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 및 6시간에 동맥 이산화탄소 수준 ($PaCO_2$), 동맥 pH, 및 산소 포화 (SaO_2)를 측정하기 위해 이루어진다.

[0102] 맥박 산소 측정은 산소 포화 (SpO_2)를 모니터링하기 위해 투여 전 -30분부터 투여 후 6시간까지 연속으로 이루어진다. 이와 유사하게, 심장 원격측정은 심박수 및 혈압을 모니터링하기 위해 사용되고, SenTec 장치는 경피 이산화탄소 ($PtcCO_2$)를 연속적으로 모니터링하기 위해 사용되고, 이중 분광 지수 (BIS) 모니터는 동일한 시간에 걸쳐 의식 수준을 모니터링하기 위해 사용된다. 측정치는 -15 min (투여 전) 및 투여 후 5, 15, 및 30분 및 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 및 6, 8, 12, 및 24시간에 기록한다.

[0103] SenTec 장치는 경피 이산화탄소 ($PtcCO_2$)를 연속적으로 모니터링하기 위해 사용되고, 이중 분광 지수 (BIS) 모니터는 동일한 시간에 걸쳐 의식 수준을 모니터링하기 위해 사용될 것이다.

[0104] 동공측정은 투여 전 -20분 및 투여 후 10, 20, 및 40분 및 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 및 24시간에 수행한다.

[0105] 호흡 유도 체적변동기록법 (RIP)은 투여 전 -30분부터 투여 후 6시간까지 호흡률 및 분당 호흡량을 모니터링하기 위한 2차 척도로서 사용된다.

[0106] 과탄산 환기 반응 (HCVR) 유발검사는 조사자의 재량에 따라 기준선 (투여 전 1시간 이내) 및 투여 후 1시간 및 4시간에 수행한다. 과탄산 환기 반응은 기준선에서, 호흡 저하의 최하점에서, 및 호흡 저하의 회복 후에 평가한다.

[0107] 심장 원격측정은 -30분부터 투여 후 6시간까지 심박수, 혈압, 호흡률을 연속적으로 모니터링하기 위해 사용될 것이다. 그 후, 투여 후 8, 12, 및 24시간 시점에, 대상체가 바닥에 발을 붙이고 앉은 위치에서 활력 징후를 조사할 것이다. 대상체는 혈압 및 심박수 측정치를 얻기 전에 약 2분 동안 조용히 앉아있어야 한다.

[0108] 정맥 혈액의 연속 샘플링은 아래에서 설명되는 바와 같이 수행한다.

[0109] **약동학적 측정**

[0110] **혈액 샘플 수집 및 저장**

[0111] ***파트 A:*** 연구의 파트 A 동안, 혈장 내의 모르핀, M3G, 및 M6G의 농도를 정량하기 위한 목적으로 총 195 mL까지의 혈액 (처리당 13개 샘플 x 샘플당 5 mL x 3회 처리)을 채취하였다. 혈액 샘플을 시간 0 (투여 전) 및 투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24시간에 적절하게 라벨을 붙인 K_2-EDTA 바큐테이너 (Vacutainer)® (수집) 튜브에 수집하였다. 날록손 또는 날트렉손은 연구의 상기 파트 동안 검정하지 않았다.

[0112] 샘플링 후 즉시, 각각의 혈액 수집관을 항응고제가 완전히 혈액과 혼합되도록 보장하기 위해 부드럽게 수회 뒤집고, 이어서 냉동블록 (cryoblock) (또는 빙조)에서 냉각하였다. 수집 후 45분 이내에, 혈액 샘플을 4℃에서 10분 동안 3,000 RPM에서 원심분리하였다. 적절한 피펫팅 기술을 이용하여, 각각의 샘플로부터의 혈장을 연구 및 대상체 정보 (즉, 의뢰자의 이름, 연구 번호, 대상체 ID, 날짜, 공칭 시간, 분석물)에 대한 라벨을 붙인 2개의 폴리프로필렌 스크류 탑 이송 (screw top transfer) 튜브 (하나는 기본 및 다른 하나는 예비용)에 옮겼다. 혈장 샘플은 검정할 때까지 -20±10℃ 또는 더 낮은 온도에서 수직 상태로 저장하였다.

[0113] ***파트 B:*** 연구의 파트 B 동안, 혈장 내의 모르핀 및 날록손 또는 날트렉손 및 관련 대사물 (M3G, M6G, 6-β-날트렉솔)의 농도를 정량하기 위한 목적으로 총 520 mL까지의 혈액 (처리당 13개 샘플 x 샘플당 10 mL x 4회 처리)

을 채취하였다. 혈액 샘플을 시간 0 (투여 전) 및 투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24시간에 적절하게 라벨을 붙인 K_2-EDTA 바큐테이너® (수집) 튜브에 수집하였다.

[0114] 샘플링 후 즉시, 각각의 혈액 수집관을 항응고제가 완전히 혈액과 혼합되도록 보장하기 위해 부드럽게 수회 뒤집고, 이어서 냉동블록 (또는 빙조)에서 냉각하였다. 수집 후 45분 이내에, 혈액 샘플을 4℃에서 10분 동안 3,000 RPM에서 원심분리하였다. 적절한 피펫팅 기술을 이용하여, 각각의 샘플로부터의 혈장을 연구 및 대상체 정보 (즉, 의뢰자의 이름, 연구 번호, 대상체 ID, 날짜, 공칭 시간, 분석물)에 대한 라벨을 붙인 2개의 폴리프로필렌 스크류 탑 이송 튜브 (하나는 모르핀 및 다른 하나는 날록손/날트렉손용)에 옮겼다. 혈장 샘플은 검정할 때까지 -20±10℃ 또는 더 낮은 온도에서 수직 상태로 저장하였다.

[0115] 관심있는 주요 약력학 (PD) 파라미터는 연구 약물의 투여 4시간 이내에 발생하는 최대 효과 (예를 들어, $PaCO_2$ 및 ET CO_2에 대한 E_{max}) 또는 최소 효과 (예를 들어, MV, RR, ET CO_2, 기울기, 및 동맥 pH에 대한 E_{min})를 포함할 것이다. $PaCO_2$, MV에 대한 추가의 지지 파라미터는 기준선 (시간 0)으로부터 투여 후 1시간 (AUE_{0-1h}), 투여 후 2시간 (AUE_{0-2h}), 투여 후 3시간 (AUE_{0-3h}), 투여 후 4시간 (AUE_{0-4h}), 및 투여 후 6시간 (AUE_{0-6h})까지의 시간 경과에 따른 효과 곡선하 면적 및 최대 효과까지의 시간 (T_{max})을 포함할 것이다.

[0116] **1차 종점**

[0117] - 피크 동맥 이산화탄소 ($PaCO_2$)

[0118] **2차 종점**

[0119] - 분당 환기량 (MV)

[0120] - 호흡률

[0121] - 호기 말기 CO_2 (ET CO_2)

[0122] - MV 대 $PaCO_2$ 곡선의 기울기 (과탄산 환기 반응)

[0123] - 동맥 pH

[0124] - 동맥 O_2 포화

[0125] - 경피 이산화탄소 수준 ($PtcCO_2$)

[0126] - 동공 직경

[0127] - 이중 분광 지수 (BIS)

[0128] **약동학적 종점**

[0129] 모르핀, 모르핀-3-글루쿠로니드 (M3G), 모르핀-6-글루쿠로니드 (M6G), 날트렉손, 6-β-날트렉솔, 및 날록손에 대해 적용가능한 경우 다음 약동학적 파라미터를 계산할 것이다:

[0130] - 피크 농도 (C_{max}) 및 피크 농도의 시간 (T_{max})

[0131] - 혈장 농도 시간 곡선하 면적 (AUC)

[0132] - 분포 및 제거 반감기 ($t_{1/2\alpha}$ 및 $t_{1/2\beta}$) 및 평균 체류 시간 (MRT)

[0133] - 전신 청소율 (CL)

[0134] **실시예 2**

[0135] *비-의존성 오피오이드 선호 남성 대상체에서 모르핀-유도된 호흡 저하에 대한 i.v. 날트렉손의 효과*

[0136] 28명의 오피오이드 사용 경험이 있는 비-의존성 남성 대상체에서 단일-용량, 3-방식 교차 연구는 모르핀 술페이트 30 mg과 조합하여 정맥 내로 투여된 날트렉손 HCl 1.2 mg (처리 A)이 단독 투여된 정맥내 모르핀 술페이트 30 mg (처리 B) 또는 표준 염수 (위약, 처리 C)에 비해 모르핀-유도된 호흡 저하를 유의하게 저하시킴을 나타낸

다 (도 4). 모든 대상체를 교차 설계를 사용하여 3개의 순차적인 처리 용량으로 무작위로 배정하였다. 대상체에게 이중-맹검, 교차 방식 (그 사이에 6일의 외래 약효세척 기간이 존재)으로 각각의 투여일에 한 용량을 투여하였다. $EtCO_2$에 대한 예비 분석은 E_{max}, 및 부분적인 AUE에 대해 모든 처리군에 걸쳐 LS 평균의 통계적으로 유의한 차이를 검출하였다 ($p<0.0001$). 모르핀 + 날트렉손 조합군 및 위약군 사이에서 $EtCO_2$ 수준의 차이가 검출되지 않았고 ($p=0.3064$), 이것은 날트렉손에 의한 μ-오피오이드 수용체 상의 모르핀 대체의 PD 효과를 강조한다.

[0137] **실시예 3**

[0138] *옥시코돈-유도된 호흡 저하를 차단하기 위한 날트렉손 용량 범위 연구*

[0139] **설계 및 조사 계획:**

[0140] 연구는 건강한 남성 및 여성 성인 지원자에서 옥시코돈-유도된 호흡 저하에 대한 경구 날트렉손의 효과를 평가하기 위한 무작위, 이중-맹검, 5-방식 교차 연구이다. 호흡 저하를 유발하는 옥시코돈의 역치 용량을 2개 파트 연구로 조사한다. 파트 A (옥시코돈 용량 반응)에서, 건강한 지원자에서 호흡 기능의 식별가능한 감소 (감소된 분당 환기량으로 측정됨)를 안전하게 유도하는 옥시코돈의 적절한 용량을 결정하기 위해 증가하는 단일 용량의 옥시코돈 즉시-방출 (IR) 정제가 건강한 지원자에게 경구 투여될 것이다. 파트 A로부터 선택된 옥시코돈 용량은 옥시코돈-유도된 호흡 저하를 약화시키는 것과 관련하여 날트렉손 용량-반응 관계를 평가하기 위해 건강한 지원자에서 파트 B (날트렉손 용량 반응)에서 사용된다.

[0141] **스크리닝**

[0142] 모든 대상체는 연구 포함/배제 기준을 충족하고 연구의 파트 A 또는 B에 참여할 스크리닝 요건을 모두 갖출 것이 요구될 것이다. 스크리닝은 연구 약물을 투여하기 30일 이전에 수행될 것이다.

[0143] **파트 A: 옥시코돈 용량 반응 및 날트렉손 "시험" 용량**

[0144] 연구의 파트 A는 6명의 건강한 남성 또는 여성 성인 지원자에서 용량-상승 방식으로 이루어졌다. 연구는 아래 설명된 연구 절차에 따라 혼합되지 않은 (unblended) 투여 조건 하에 경구 투여된 단일 40 mg 용량의 IR 옥시코돈과 연관된 안전성 및 약력학 (PD) 종점을 평가하였다. 단일 40 mg IR 옥시코돈 용량이 잘 용인되면, 단일 80 mg 용량의 IR 옥시코돈으로 이루어진 제2 처리를 투여하였다. 그러나, 40 mg IR 옥시코돈 용량이 잘 용인되지 않으면, 옥시코돈의 용량을 20 mg로 감소시켰다. 모든 처리는 적어도 1주의 약효세척 기간에 의해 분리될 것이다.

[0145] 각각의 용량 증가 전에 안전성 및 PD를 평가하였지만, 그 목적은 안전하게 용인되고 45 mmHg를 초과하는 $PaCO_2$ 값을 일으키는 저하된 분당 환기량으로서 정의된 심각한 호흡 저하를 일으킬 수 있는 파트 B에 대한 최대 옥시코돈 용량을 선택하기 위한 것이다 (도 3). 일단 적절한 옥시코돈 용량이 확인되면, 날트렉손을 옥시코돈과 병용 투여하는 것이 옥시코돈 유도된 호흡 저하를 약화시키는지 결정하기 위해서 25 mg "시험 용량"의 날트렉손을 적절한 용량의 옥시코돈과 함께 투여한다. 효능은 $PaCO_2$의 동반하는 감소 및 호흡 저하의 "임상적 역전"으로 간주되는 기준선 값으로의 회복과 함께 분당 환기량의 증가에 의해 결정될 것이다.

[0146] **파트 B: 날트렉손 용량 반응**

[0147] 연구의 파트 B는, 표준 용량의 옥시코돈 (예를 들어, 80 mg)을 표 3 및 아래 "연구 약물(들) 및 식이요법"에 기재된 바와 같이 옥시코돈 용량의 백분율로서 결정되는 가변 (및 맹검) 용량의 날트렉손과 동시 투여하는 무작위 5-방식 교차 설계를 이용하여 12명의 건강한 남성 및 여성 성인 지원자에서 수행하였다. 최종적으로, 처리 A-E에 이용되는 날트렉손의 투여량은 연구의 파트 A로부터 선택된 옥시코돈의 용량 (20 mg, 40 mg 또는 80 mg)에 좌우된다.

표 3

처리에 의한 날트렉손의 용량

처리	날트렉손의 용량(%)	날트렉손의 용량 (mg)		
		OXY 20	OXY 40	OXY 80
A	0	0	0	0
B	1.25%	0.25	0.5	1.0
C	6.0%	1.2	2.4	4.8
D*	12%	2.4	4.8	9.6
E	20%	6.25	12.5	25

[0148] *ALO-02 (12% NTX) 내의 날트렉손의 양

[0149] **연구 절차**

[0150] 각각의 투여 기간 동안, 대상체를 제-1일의 저녁에 임상 연구 유닛 (CRU)에 입원시켰다. 제1일에, 적어도 10시간의 밤새 금식 후에, 연구 절차를 개시할 것이다. HCVR의 기준선 측정은 고산소증 및 저산소증 유발검사 조건하에 수행하였다. 마찬가지로, 호흡 유도 체적변동기록법 (RIP)을 사용하여 동맥 이산화탄소 ($PaCO_2$), 전신 pH, 경피 이산화탄소 ($PtcCO_2$), 일회 호흡량 및 호흡률의 기준선 값을 확립하였다. 대상체는 6시간 동안 35도로 앉은 상태에서 연구되고, 그 동안 대상체는 조용히 누워 있으며, 연구 조건을 제어하고, 연구 약물을 투여하고, 안전성을 모니터링하고, 1차 및 2차 종점에 관한 데이타를 획득하기 위한 조사자 (및 담당 스탭)에게 협조할 것이다.

[0151] 수용액 내의 고정 용량의 IR 옥시코돈 ± 가변량의 날트렉손으로 이루어진 연구 약물 (처리 A-E)을 경구 투여하였다. 적용가능한 경우에, 특정 PD 평가 ($PtcCO_2$, 호흡률, 일회 호흡량)를 수행하고 연속적으로 기록하는 한편, 다른 평가 ($PaCO_2$, 전신 pH)는 프로토콜에 따라 특정 시점 (0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24시간)에 결정하였다. 마찬가지로, 정맥 혈액의 연속 샘플링은 혈장 내의 옥시코돈, 날트렉손 및 관련 대사물 농도의 결정을 위해 투여 전 (시간 0), 투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 및 24시간에 이루어진다.

[0152] 경피 이산화탄소 ($PtcCO_2$)는 동맥 $PaCO_2$를 추정하는 비-침습적 수단으로서 귀 클립 (ear clip)을 사용하여 측정하였다. 심장 모니터는 기본적인 활력 징후를 측정하기 위해 사용된다. 추가로, 호흡 유도 체적변동기록법 (RIP)을 기초로 하여 일회 호흡량 및 호흡률을 측정하기 위해 호흡 동안 흉곽 및 복부의 상대적인 팽창을 측정하는 탄성 밴드를 포함하는 비보메트릭스 라이프 셔트 (VivoMetrics Life Shirt)를 대상체가 착용하였다.

[0153] 고산소증 및 저산소증 유발검사 조건 하의 HCVR은 가장 노동 집약적인 절차로서, 각각의 시험을 완료하기 위해 20분까지의 시간이 소요된다. 이것은 시간 0 (기준선), 및 연구 약물(들)의 투여 후 1, 2, 4, 및 6시간에 이루어진다. 절차는 투명한 플라스틱 레스퍼액트 (RespirAct) 얼굴 마스크를 대상체의 얼굴에 고정시킨 후, CO_2/O_2 기체 혼합물의 대상체에 대한 전달을 조절하는 것을 포함한다. 상기 "재호흡" 기술은 대개 2가지의 상이한 O_2 조건, 즉, 저산소증 (PO_2 50 mmHg) 및 고산소증 (PO_2 150 mmHg) 하에 수행된다. 저산소증 조건은 환기 반응이 중추 및 말초 화학수용체 활성의 생성물이 남도록 말초 화학수용체 활성을 향상시킨다. 이와 대조적으로, 고산소증 조건은 말초 화학수용체 활성을 억제하여, 치명적인 오피오이드 유발 호흡 저하에 관련된 것으로 생각되는 핵심 성분인 중추 화학수용체 활성을 반영한다 (또는 단리한다).

[0154] 투여 후 6시간에, 6시간 HCVR 시험의 만족스러운 완료 후에 동맥관을 제거할 것이다. 투여 후 약 8시간에 대상체는 조사자의 재량에 따라 표준 식사를 먹었다. 그 후, 대상체는 원하는 만큼 돌아다닐 수 있다. 대상체는 제2일의 아침까지 CRU에 남아있었고, 이때 조사자의 재량에 따라 CRU에서 퇴원하였다. 적어도 7일의 약효세척 기간 후에, 대상체를 CRU에 돌려보내고, 처리 기간 II-V 동안 상기 설명된 연구 절차를 반복하였다. 최종 안전성 평가는 연구 종료시에 이루어진다. 각각의 처리 기간 동안, 대상체를 약 40시간 (2박 3일) 동안 CRU에 한정시켰다.

[0155] **대상체 참여의 기간:**

[0156] 스크리닝을 포함하여 약 10주.

[0157] **연구 집단:**

[0158] 연구에서는 파트 A에서 6명의 대상체 및 파트 B에서 12명의 대상체를 완료하기 위한 시도로 24명까지의 대상체를 등록할 수 있다.

[0159] **연구 약물(들) 및 식이요법:**

[0160] 옥시코돈은 5 mg 즉시 방출 정제로서 제공하였다.

[0161] 날트렉손은 50 mg 정제로서 제공하고, 이를 사용하여 날트렉손의 용량을 제조하는 날트렉손의 "원액 용액" (0.5 mg/mL)을 제조하였다. 80 mg 용량의 옥시코돈과 회합된 날트렉손 처리의 예를 아래 제시한다.

[0162] 처리 A: 0 mL의 원액 용액을 150 mL의 사과 주스에 첨가함.

[0163] 처리 B: 2.0 mL의 원액 용액을 148 mL의 사과 주스에 첨가함.

[0164] 처리 C: 9.6 mL의 원액 용액을 140.4 mL의 사과 주스에 첨가함.

[0165] 처리 D: 19.2 mL의 원액 용액을 130.8 mL의 사과 주스에 첨가함.

[0166] 처리 E: 50 mL의 원액 용액을 100 mL의 사과 주스에 첨가함.

[0167] 처리 A-E 후에 각각의 처리와 함께 90 mL의 물을 240 mL의 유체의 총 부피로 투여하였다.

[0168] **통계적 방법:**

[0169] *샘플 크기*

[0170] 연구에서는 A기에서 6명의 대상체 및 B기에서 12명의 대상체를 완료하기 위한 시도로 24명까지의 대상체를 등록할 것이다.

[0171] *분석 집단*

[0172] 안전성 집단은 적어도 1회 용량의 옥시코돈을 투여한 모든 환자로 이루어졌다. PK/PD 집단은 적어도 6시간의 집중적인 PK 샘플링 및 PD 평가를 받은 모든 환자로 이루어졌다.

[0173] *효능 및/또는 PK/PD 분석*

[0174] 1차 종점은 분당 환기량, 동맥 $PaCO_2$, 및 CO_2 곡선에 대한 환기 반응의 기울기이다. 그러나, 모든 PD 및 PK 종점에 대한 데이타를 그래프로 요약하고, 평가가능한 집단에 대한 평균, 표준 편차, 중간, 최소, 최대, 및 95% 신뢰 구간 (CI)을 포함한 기술 통계학을 이용하여 처리에 의해 분류하였다. 날트렉손의 용량 반응을 그래프로 검사하였다. 모든 PD 측정에 대한 시간 과정을 처리에 의해 그래프로 제시한다.

[0175] 모든 PD 종점은 고정 효과 (fixed effect)로서 처리, 기간, 및 순서 및 무작위 효과 (random effect)로서 순서 내의 대상체를 사용한, 교차 연구를 위한 혼합-효과 모델을 이용하여 분석하였다. 모든 처리 차이의 통계적 유의성은 양측 유의성 기준을 사용하여 기록하였다.

[0176] *안전성 분석*

[0177] 모든 AE를 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)를 이용하여 기관계 부류 (System Organ Class) 및 우선 용어 (Preferred Term)로 부호화하고, 연령군 및 처리군에 의해 요약하였다. 처리 응급 AE는 옥시코돈 투여의 시간에 또는 그 후에 시작하는 AE로서 정의하였다. 처리 응급 유해 사건은 다음과 같이 요약하였다:

[0178] · 기관계 부류 및 우선 용어에 의해 분류된 AE가 있는 환자의 수;

[0179] · 최대 강도, 기관계 부류 및 우선 용어에 의한 AE가 있는 환자의 수;

[0180] · 연구 약물에의 관련성, 기관계 부류 및 우선 용어에 의한 AE가 있는 환자의 수;

[0181] · 기관계 부류 및 우선 용어에 의해 분류된 SAE가 있는 환자의 수.

[0182] 임상 실험실 시험 데이타 (화학, 혈액학, 및 소변검사)를 적용가능한 경우에 스크리닝 방문, 수술후 및 처리 기간, 및 처리 후 안전성 추적 평가에 요약하였다. 활력 징후를 각각의 시점에 요약하였다.

[0183] **실시예 4**

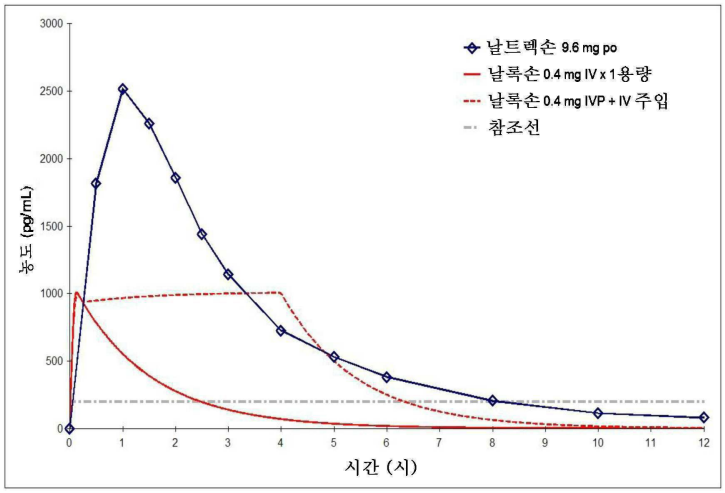
[0184] *건강한 지원자에서 옥시코돈-유도된 호흡 저하에 대한 i.v. 날트렉손의 효과*

[0185] 오피오이드-경험이 있는 성인 대상체에서 옥시코돈-유도된 도취감에 대한 날트렉손 (12% w/w)의 효과를 평가하기 위해 무작위, 위약-대조, 6-방식, 교차 연구를 수행하였다. 본 연구의 안전성 성분으로서, 옥시코돈-유도된 호흡 저하의 징후 및 증상을 모니터링하기 위해 맥박 산소 측정기를 정기적으로 모니터링하였다. 도 5는 옥시코돈 60 mg; 옥시코돈 60 mg + 날트렉손 7.2 mg (12%); 및 위약의 경구 투여 후 맥박 산소 측정기로부터 결정한 시간 경과에 따른 평균(+/-SE) 산소 포화 (SpO_2) 수준을 예시한다.

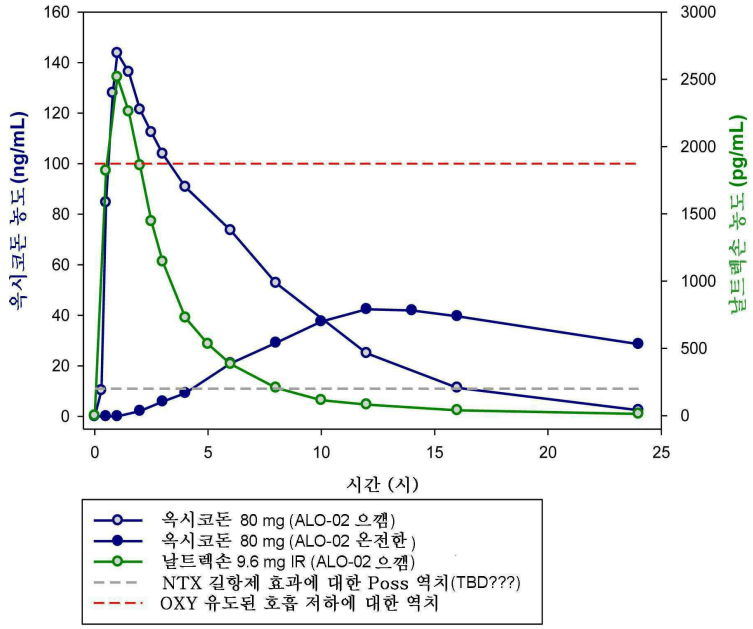
[0186] 결과는 옥시코돈 60 mg의 도취 효과를 줄이는 것에 추가로, 날트렉손은 옥시코돈의 호흡 저하 효과를 약화시킨다는 것을 나타낸다. 약화 효과는 옥시코돈 및 날트렉손 흡수의 근사 피크 시간에서, 대략 투여 1시간 후에 가장 현저하였다.

도면

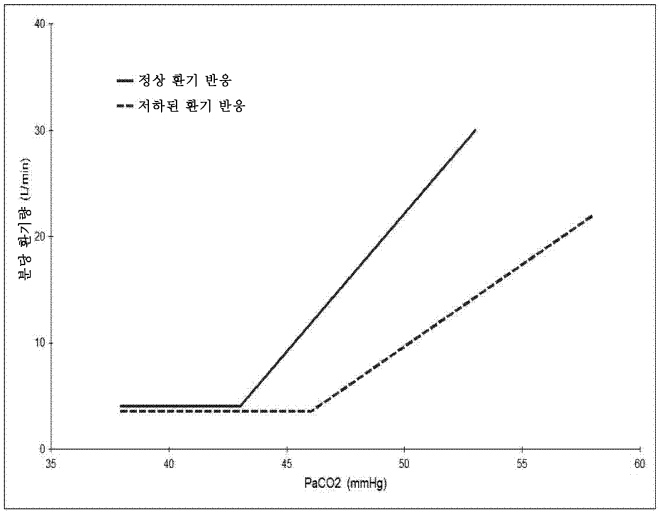
도면1



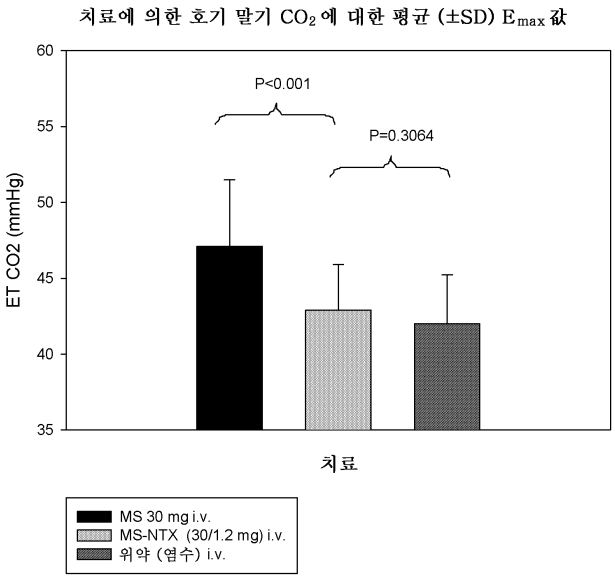
도면2


160
140
120
100
80
60
40
20
0
옥시코돈 농도 (ng/mL)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
날트렉손 농도 (pg/mL)
0
5
10
15
20
25
시간 (시)
옥시코돈 80 mg (ALO-02 으깸)
옥시코돈 80 mg (ALO-02 온전한)
날트렉손 9.6 mg IR (ALO-02 으깸)
NTX 길항제 효과에 대한 Poss 역치(TBD???)
OXY 유도된 호흡 저하에 대한 역치

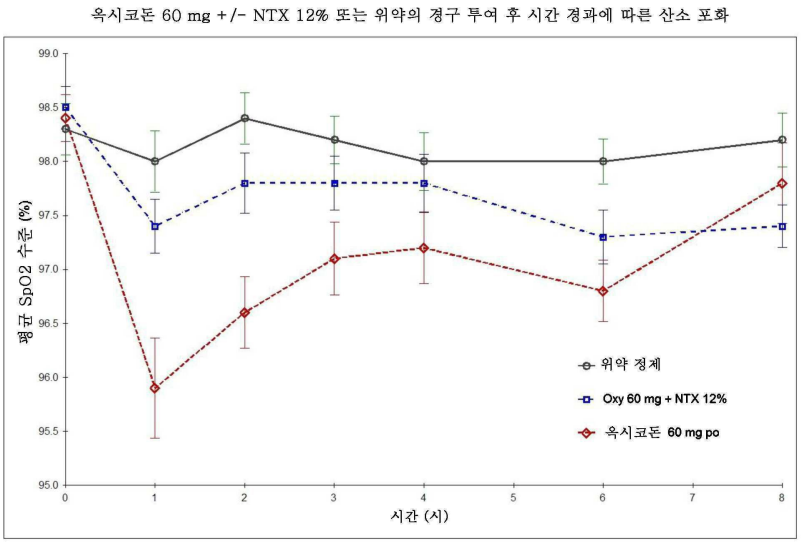
도면3


정상 환기 반응
저하된 환기 반응
분당 환기량 (L/min)
40
30
20
10
0
35
40
45
50
55
60
PaCO2 (mmHg)

도면4


치료에 의한 호기 말기 CO_2에 대한 평균 (±SD) E_{max} 값
P<0.001
P=0.3064
ET CO2 (mmHg)
60
55
50
45
40
35
치료
MS 30 mg i.v.
MS-NTX (30/1.2 mg) i.v.
위약 (염수) i.v.

도면5


옥시코돈 60 mg +/- NTX 12% 또는 위약의 경구 투여 후 시간 경과에 따른 산소 포화
평균 SpO2 수준 (%)
99.0
98.5
98.0
97.5
97.0
96.5
96.0
95.5
95.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
시간 (시)
위약 정제
Oxy 60 mg + NTX 12%
옥시코돈 60 mg po