



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년03월10일
(11) 등록번호 10-0888275
(24) 등록일자 2009년03월04일

(51) Int. Cl.

A61K 31/445 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7001578

(22) 출원일자 2003년02월03일

심사청구일자 2006년07월31일

번역문제출일자 2003년02월03일

(65) 공개번호 10-2003-0034126

(43) 공개일자 2003년05월01일

(86) 국제출원번호 PCT/DK2001/000521

국제출원일자 2001년07월31일

(87) 국제공개번호 WO 2002/09707

국제공개일자 2002년02월07일

(30) 우선권주장

PA200001154 2000년07월31일 덴마크(DK)

(56) 선행기술조사문헌

US05910301 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

니코메드 덴마크 에이에스

덴마크, 4000 로스킬데, 랑게비르크 1

(72) 발명자

그라루프제스퍼

덴마크디케이-4000로스킬데테레텐회즈87

닐센한네블프

덴마크디케이-5700스벤트보르크발테마르스가데21

(74) 대리인

박장원

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 김문경

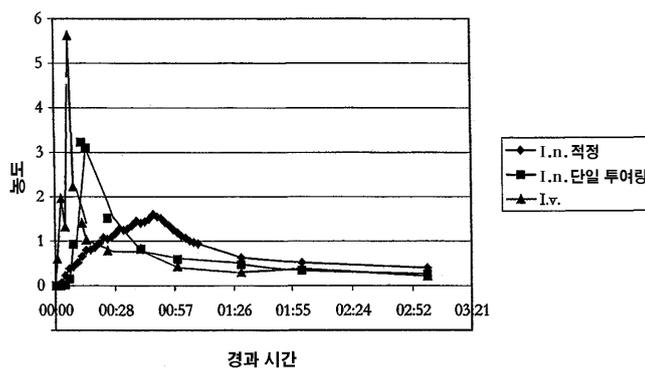
(54) 코 투여용 펜타닐 조성물

(57) 요약

펜타닐의 코 속 투여에 의한 충분한 투여 분량을 사용하는 급성 통증의 치료는 정맥내 투여와 동등한 정도의 작용 개시 시간 및 펜타닐의 코 적정보다 현저하게 신속한 작용 개시를 초래한다. 통증을 감소시키기 위한 충분한 양의 펜타닐의 코 투여는 정맥내 투여와 비교하여 낮은 최대 혈장 농도를 가지며, 낮은 비율의 호흡기 기능 저하, 메스꺼움 및 구토와 같은 부작용을 초래한다. 상기 방법에 사용하기 위한 조성물도 기재되어 있다.

대표도 - 도1

혈장 프로필 i.v., i.n. 단일 투여량 및 i.n. 적정



(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니

특허청구의 범위

청구항 1

95~100 중량%의 물을 포함하는 용매 중의 펜타닐 0.5~20 mg/ml에 상당하는 농도 범위의 펜타닐염 용액을 포함하는 약학적 조성물의 전달을 위한 코 스프레이.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 농도 범위는 펜타닐 0.6~15 mg/ml에 상당하는 것인 코 스프레이.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 농도 범위는 펜타닐 0.75~10 mg/ml에 상당하는 것인 코 스프레이.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 농도는 펜타닐 0.75 mg/ml, 1 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml 또는 10 mg/ml에 상당하는 것인 코 스프레이.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 펜타닐염은 펜타닐 시트레이트인 것인 코 스프레이.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 용매는 등장 살린인 것인 코 스프레이.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 용매는 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함하는 것인 코 스프레이.

청구항 8

95~100 중량% 물을 포함하는 용매 중의 펜타닐 0.5~20 mg/ml에 상당하는 농도 범위의 펜타닐염 용액을 포함하고, 펜타닐 70~500 μ g에 상당하는 양으로 코 스프레이에 의하여 코 속으로 투여되는 것인, 포유동물에서 통증의 치료, 경감 또는 완화를 위한 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 펜타닐 75~300 μ g에 상당하는 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 펜타닐 70 μ g, 80 μ g, 90 μ g, 100 μ g, 125 μ g, 150 μ g, 200 μ g, 250 μ g, 300 μ g, 350 μ g, 400 μ g, 450 μ g 또는 500 μ g에 상당하는 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 펜타닐 75 μ g에 상당하는 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 펜타닐 100 μ g에 상당하는 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 펜타닐 150 μ g에 상당하는 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제8항에 있어서, 펜타닐 200 μg 에 상당하는 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 15

제8항에 있어서, 펜타닐 400 μg 에 상당하는 양으로 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

제8항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 농도는 펜타닐 0.75 mg/ml, 1 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 4 mg/ml, 8 mg/ml 또는 10 mg/ml에 상당하는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

제8항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 급성 통증을 치료, 경감 또는 완화하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 18

제8항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 돌발성 통증을 치료, 경감 또는 완화하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 19

제8항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 진통제를 더 투여하는 것인 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 진통제는 펜타닐 또는 펜타닐염인 것인 약학적 조성물.

청구항 21

95~100 중량% 물을 포함하는 용매 중의 펜타닐 0.5~20 mg/ml에 상당하는 농도 범위의 펜타닐염 용액을 포함하고, 펜타닐 70~500 μg 에 상당하는 양의 코 스프레이에 의한 코 속 투여용으로 제공되는 것인, 포유동물에서 통증의 치료, 경감 또는 완화를 위한 약학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

- 청구항 45
- 삭제
- 청구항 46
- 삭제
- 청구항 47
- 삭제
- 청구항 48
- 삭제
- 청구항 49
- 삭제
- 청구항 50
- 삭제
- 청구항 51
- 삭제
- 청구항 52
- 삭제
- 청구항 53
- 삭제
- 청구항 54
- 삭제
- 청구항 55
- 삭제
- 청구항 56
- 삭제
- 청구항 57
- 삭제
- 청구항 58
- 삭제
- 청구항 59
- 삭제
- 청구항 60
- 삭제

- 청구항 61
삭제
- 청구항 62
삭제
- 청구항 63
삭제
- 청구항 64
삭제
- 청구항 65
삭제
- 청구항 66
삭제
- 청구항 67
삭제
- 청구항 68
삭제
- 청구항 69
삭제
- 청구항 70
삭제
- 청구항 71
삭제
- 청구항 72
삭제
- 청구항 73
삭제
- 청구항 74
삭제
- 청구항 75
삭제
- 청구항 76
삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 펜타닐 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 비침습적 투여(non-invasive administration)에 의하여 돌발성 통증(breakthrough pain)과 같은 급성 통증(acute pain)의 치료에 사용되는 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 적어도 70 μg 의 펜타닐이 투약 단위(dosage unit)로 전달된다. 본 발명의 방법은 정맥내 투여와 거의 동등한 작용 개시 시간으로 급성 통증을 치료하기에 충분한 치료 투약 분량을 투여하는 것을 포함한다. 상기 치료는 통상적으로 비교적 농축된 펜타닐 시트레이트(fentanyl citrate) 조성물을 코 속(intranasal) 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 급성 통증의 치료를 위한 코 투여를 위한 펜타닐의 치료 투약 분량을 만성 통증의 지속적인 치료를 위한 진통제의 전달 시스템과 함께 포함하는 약학적 키트에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 펜타닐은 모르핀과 유사한 약리학적 효과를 갖는 강력한 마취성 진통제이다. 펜타닐은 중량 기준으로 모르핀보다 50 내지 100배 더 강력하다. 펜타닐은 뇌, 척수 및 다른 조직에 분포하는 수용체 상에서 작용하는 μ -수용체 작용물질(μ -receptor agonist)이다. 오피오이드(opioid)는 진통작용(analgesia)과 진정작용(sedation)을 모두 일으킨다. 아편 작용물질(opiate agonist)들은, 고통의 존재가 여전히 인식될 수 있음에도 불구하고, 고통과 불안에 대한 환자의 지각 수준을 변화시킴으로써, 베타-엔돌핀의 방출을 억제하는 것으로 보인다 (1).
- <3> 마취, 수술 후 통증의 치료를 위하여, 그리고 준비약(premedicant)로서, 비경구적(parenteral) 펜타닐의 사용이 알려져 있다. 오피오이드를 필요로 하는 환자들에 있어서 만성 통증을 치료하기 위하여 경피적(transdermal) 펜타닐이 사용된다. 펜타닐 로젠지/수커(lozenge/sucker)(Oralet[®])는 소아 및 성인 환자에게 있어서 수술 전의 불안 완화(axiolysis) 및 진통 작용을 유발한다고 나타나 있다. 경구 점막전달(oral transmucosal) 펜타닐(Actiq[®])은 잠재적으로 지속적인 암의 통증에 대하여 오피오이드 치료를 이미 받았거나 이에 내성이 있는 악성 종양을 갖는 성인에서의 돌발성 암 통증을 치료하기 위하여 사용된다고 알려져 있다. 펜타닐 Oralet[®]은 단지 수술실 세팅(operating room setting)에서의 마취제 예비투약으로서 병원 세팅(hostital setting)에 사용되거나 병원의 다른 모니터링된 마취 케어 세팅(anaesthesia care settings)에서의 진단 또는 치료 과정 전의 의식 진정(conscious sedation)을 유발시킨다고 알려져 있다.
- <4> 통상적인 복용량에 있어서, 모르핀 및 다른 오피오이드 진통제들의 가장 흔한 부작용은 메스꺼움(nausea), 구토, 변비, 졸음 및 정신 착란(confusion)이다. 일반적으로, 장기간 사용으로 인하여 내성이 생긴다. 배뇨가 힘들어지고, 요관 또는 담낭 경련(spasm)이 있을 수 있고, 또한 항이뇨 작용이 있을 수 있다. 건조 구강(dry

mouth), 발한, 안면 홍조, 현기증(vertigo), 서맥(bradycardia), 두근거림(palpitations), 기립성 저혈압(orthostatic hypotension), 저체온증, 불안, 기분의 변화, 환각 및 동공 축소 또한 발생한다. 이들 효과는 입원 환자 및 심한 통증이 없는 환자보다 외래 환자에서 더욱 흔하게 발생하는 경향이 있다. 몇몇 환자들에서는 두개 내 혈압 상승이 발생한다. 많은 복용량에 따르는 근육 강직(muscle rigidity)이 보고되어 있다. 모르핀 및 유사 화합물의 도취 작용(euphoric activity)은 이들의 남용을 유발한다.

<5> 모르핀과 달리, 펜타닐은 많은 양의 히스타민 방출을 유발하지 않는 것으로 보고되었다. 정맥내 투여 후에 일시적인 저혈압이 있을 수 있다. 많은 양의 복용시 근육 강직이 발생할 수 있어서 근육 이완제의 투여를 필요로 할 수 있으며; 중증근무력증(myasthenia gravis) 환자들에게는 주의가 요구된다.

<6> 필요에 따라, 5 분마다 0.027 mg의 분량으로 코 속(intranasal) 투여된 펜타닐은 수술 후 통증 및 암 통증을 경감시키는데 효능이 있다는 것이 나타나 있다 (4-7). 이러한 실험에 있어서, 약물(drug)은 미리 정해진 5 분 간격에서 적은 양의 약제(agent)의 적은 회석 분량으로 전달되었다.

<7> 낮은 농도 및 적은 양의 펜타닐이 코 속 전달되어 왔다. 많은 양과 관련된 호흡기 기능저하(respiratory depression)의 위험 때문에 농도와 복용량을 낮게 유지하였다. 요구-순응 적정(demand-adapted titration)이 부작용의 위험을 회피하는 유일한 방법으로 생각되었다 (4-7). 따라서, 약 50 g/ml의 펜타닐 조성물을 반복적으로 투여, 전달하였다.

<8> 동물 실험 결과(랫)는 코 경로를 사용함으로써 신속한 흡수가 나타남을 보여주었다. 그러므로, 코 경로는 심한 통증의 신속한 경감을 필요로 하는 환자들에게 사용하기에 적합하다. 전신적 효과를 목표로 하는 코 적용의 일반적인 이점은 위생 경제성(health-economic) 주장 및 자가 치료(self-care) 개념을 뒷받침하는 자가 투여(self-administration)의 용이성이다. 또한, 간 대사를 먼저 통과하고 위장 대사를 회피한다.

<9> 정맥내적으로, 50 내지 100 µg 1M 분량이 국부 마취의 예비 투약 및 보조약으로서 효과가 있는 반면, 50 내지 150 µg/kg의 분량이 심장 수술의 마취를 위하여 제안된다. 24 시간 동안의 펜타닐 1.5 µg/kg/hour의 지속적인 정맥내 주입은 자궁적출 수술을 받은 환자에 있어서 큰 호흡기 기능저하 없이 수술 후 진통(analgesia)에 효과가 있다.

<10> 경피성 분량은 25 내지 100 µg/hr 범위이다. 초기 복용량 25 µg/hr를 넘지 않을 것이 추천된다 (1).

<11> 경구 점막전달 펜타닐 시트레이트는 펜타닐 Oralet[®] 및 Actiq[®]으로 시판된다. 5 내지 15 µg/kg (최대 400 µg) 분량의 펜타닐 로젠지/수커(펜타닐 Oralet[®])이 소아과 수술 전의 진통 및 불안 완화를 유도한다고 나타나 있다. 성인의 펜타닐 Oralet[®] 복용량은 5 µg/kg이며, 최대 400 µg이다. 돌발성 암 통증을 갖는 오피오이드 내성 환자를 위한 Actiq[®]의 복용량은 200 내지 1600 µg 범위이다. Actiq[®]의 성인 초기 복용량은 200 µg이다. 환자들은 이러한 초기 복용량을 엄격하게 따라야 하며, 환자가 돌발성 암 통증 에피소드에 대한 Actiq[®]의 단일 투약 단위를 사용하여 적절한 진통 효과를 제공할 수 있는 복용량에 도달할 때까지 투약 분량을 변경하지 않아야 한다.

<12> 분무법(nebulization)을 통한 500 µg/mL (318 µg/mL 펜타닐 기제) 펜타닐 시트레이트 3 mL의 투여는 다양한 외과적 처치를 받은 환자 10 명에 있어서 수술 후 진통에 효과가 있었다. 그러나, 진통 지속기간은 5 내지 90 분으로 매우 다양하였다. 이러한 투여 경로는 효과가 없고 노동 집약적이며 그렇게 때문에 일반적으로 추천되지 않는다 (1).

<13> 로젠지/수커 전달 및 경구 점막전달 투여에 있어서, 진통 작용의 개시가 15분 이내에 나타나는 반면, 펜타닐은 정맥내 투여 후 즉각적으로 진통효과를 발생시킨다.

<14> 펜타닐은 간에서 대사되고 대사산물로서 주로 소변으로 배설된다 (7% 미만의 비변형 약물). 펜타닐의 반감기는 2 내지 4 시간이다. 펜타닐은 성인 및 어린아이에서 10 분의 분포 반감기(distribution half-life)를 갖는다 (1).

<15> **발명의 요약**

<16> 본 발명은 점막 전달을 통하여 펜타닐 상당량의 유효 분량을 전달할 수 있는 신규한 조성물에 관한 것이다. 펜타닐의 정맥내 투여는 점막전달 투여에 비하여 많은 실질적인 단점이 있을 뿐만 아니라, 호흡기 계통의 기능저하와 같은 위험한 부작용과 관련된 피크 프라즈마 농도를 초래한다. 그러나, 정맥내 투여는 작용 개시 시간

(time-to-onset-of-action)이 매우 신속하다는 점에서 본 발명의 펜타닐 점막전달, 경구 및 폐 투여에 대하여 하나의 주요한 이점을 갖는다. 본 발명의 점막전달 조성물은, 환자 자신이 통증 완화를 위하여 필요한 만큼의 투약 단위를 투여하는 "적정(titration)" 법에 있어서, 통증 환자에 의한 수 개의 투약 단위의 투여를 필요로 하며, 대개 4-6 차례의 투여를 필요로 한다. 이러한 "적정"법은, 환자들이 통증, 대개는 급성 통증을 지속적으로 경험하는 동안의 비교적 긴 작용 개시 시간이라는 결과는 낳는다. 본 발명자들은, 특히 다음의 조성물의 단일 투여 후에 있어서, 정맥내 투여와 거의 동등한 작용 개시 시간으로 통증을 완화시키기 위하여, 점막전달에 의하여 펜타닐 등가물의 유효 분량을 투여하는 조성물을 개발하였다.

<17> 따라서, 본 발명의 한 가지 측면은 적절한 용매 내에 펜타닐, 또는 이의 염을 펜타닐 약 0.4 내지 75 mg/mL에 상당하는 농도로 적절한 용매 내에 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<18> 상기한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 신속한 작용의 개시를 달성하기 위한 충분한 농도를 갖고 약물(agent)의 "적정 전달(titration delivery)"을 회피하는 투약 단위로서 전달된다. 따라서, 하나 또는 두 개의 전달 시행(delivery operation)에 있어서, 충분한 양의 약물이 공급되어야 하기 때문에, 투약 단위 또한 본 발명의 중요한 측면이다. 그러므로, 본 발명의 두 번째 측면은, 적절한 용매 내에, 펜타닐 약 0.4 내지 75 mg/mL에 상당하는 농도를 갖는 펜타닐 염 또는 펜타닐을 포함하는 투약 단위에 관한 것이다.

<19> 본 발명의 또 다른 측면은 포유류에서의 통증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 펜타닐, 또는 이의 염을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것으로, 여기서, 상기 약제는 펜타닐 약 0.4 내지 75 mg/mL에 상당하는 농도를 포함하며, 점막전달 투여를 위하여 제제화된 것이다.

<20> 바꾸어 말하면, 약물(agent)의 양이 약제의 중요한 특징이라고 가정하면, 본 발명의 또 다른 중요한 측면은 포유류에서의 통증 치료를 위한 약제의 제조를 위한 펜타닐 또는 이들의 염을 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이며, 여기서, 상기 약제의 투여는 각각 적어도 약 70 μ g에 상당하는 하나 이상의 투약 단위의 전달을 포함하며, 상기 투약단위는 점막전달 투여를 위하여 제제화된 것이다. 상기로부터 분명한 바와 같이, 약제는 충분한 양의 약물을 포함하는 투약 단위를 전달하도록 제제화되어 있다. 따라서, 본 발명의 한 가지 중요한 측면은 포유류에서 통증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 펜타닐, 또는 이들의 염을 포함하는 조성물에 관한 것으로, 여기서, 상기 약제는 투약 단위의 점막전달 투여를 위하여 제제화되고, 상기 투약 단위는 펜타닐 적어도 약 70 μ g에 상당하는 양을 포함한다.

<21> 상기 조성물은 통증 처치와 관련이 있다. 본 발명의 한 가지 중요한 측면은 펜타닐, 또는 이들의 염을 적어도 70 μ g 이상의 펜타닐에 상당하는 투약 단위로 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 환자의 통증을 치료, 완화 또는 경감시키기 위한 방법에 관한 것이다. 바꾸어 정의하면, 본 발명의 이러한 측면은 펜타닐, 또는 이들의 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자의 통증을 치료, 완화 또는 경감시키기 위한 방법에 관한 것으로, 여기서, 상기 조성물은 펜타닐 약 0.4 내지 75 mg/mL에 상당하는 농도를 갖는다.

<22> 본 발명의 또 다른 측면은 펜타닐의 점막 전달을 위한 약학적 매개체(vehicle) 내에 70 μ g내지 2000 μ g의 펜타닐을 포함하는 치료 투약 분량을 환자의 점막(mucosal membrane)에 투여하는 것을 포함하는, 급성 통증 경감을 필요로 하는 환자의 순환기 계통에 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 투여하기 위한 방법에 관한 것이다.

<23> 본 발명의 조성물, 투약 단위 또는 방법을 사용하는 통증 처치는 다른 기술과 결합되어 통증 처치에 대한 다-성분 방법(multi-component strategy)의 일부를 형성할 수 있다. 이러한 방법은, 예컨대, 만성 통증의 처치하기 위하여 공지된 기술 및 통증의 급성 에피소드 동안의 통증의 처치를 위한 본 발명을 이용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 i) 급성 통증의 치료를 위하여 점막 전달을 위한 매개체에 통증의 지속적인 치료를 위한 70 내지 2000 μ g의 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 투약 단위의 전달용으로 제제화된 조성물; 및 ii) 통증의 지속적인 치료를 위한 진통제를 포함하는 키트에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<24> "펜타닐(fentanyl)"이라는 용어는 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 의미하기 위한 것이다. "펜타닐 약 ...에 상당하는(equivalent to about.... of fentanyl)"은 펜타닐 염의 부피, 농도 또는 양에 의하여 정해지는 비-펜타닐(fentanyl free) 기체의 정해진 부피, 농도 또는 양을 의미하기 위한 것이다. 따라서, 조성물에 염을 사용함에도 불구하고, 상기 정해진 양은 비-펜타닐 기체의 양에 관련된 것이며, 펜타닐 염의 양에 관련된 것이 아니다. 가장 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물, 방법 및 용도는 펜타닐 시트레이트

(fentanyl citrate)의 사용을 포함한다.

- <25> "제제화된(formulated)"이라는 용어는 상기 조성물을 사용하는 약제의 제조에 있어서, 부형제, 담체, 매개체, 보전제(preservatives), 안정화제 등의 선택을 의미하기 위한 것이다. "제제화된"이라는 용어는 또한 조성물의 전달을 위한 기구의 선택 또는 조성물의 투여 또는 저장을 위한 격납 기구(containment device)의 선택을 의미하기 위한 것이다.
- <26> "투약 단위(dosage unit)"라는 용어는 하나의 전달 시행에 의한 하나의 투여로 투여된 조성물을 의미하는 것이다. 조성물이 코 전달에 의한 점막전달 투여를 위하여 제제화되는 구체예에 있어서, 투약 단위는 하나의 전달 시행에 의하여 투여되는 약물의 양 또는 투여되는 조성물의 부피가 된다. 전달 시행은 투약 단위를 전달을 시행하는 것이다. 이러한 구체예에 있어서, 전달 시행은 코 스프레이 또는 이 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 다른 방법과 같은 전달 시스템에 의하여 투약 단위를 비강으로 투여하는 것이다. 적절한 기구는, 예컨대, "Pfeiffer and Valois"로부터 상업적으로 입수가 가능하다. "투약 분량(dosage)" 및 "치료 투약 분량(treatment dosage)"은 치료 동안의 투약 단위의 투여에 의하여 적용되는 조성물의 부피 또는 약물의 총량을 의미한다. 치료는 통증의 단일 에피소드 동안의 조성물의 투여와 관련된 것으로, 상기 에피소드는 통증이 완화될 때까지 지속된다.
- <27> "작용 개시 시간(time-to-onset-of-action)"이라는 용어는, 통상적으로 펜타닐의 충분한 혈장 농도의 결과로서, 환자가 통증의 감소를 경험하기 시작하는 순간을 의미하기 위한 것이다. 진통을 위한 충분한 혈장 농도는 환자들에 따라, 환자들의 분류 및 유형, 및 경험하는 통증의 본질에 따라 다양하다. "작용 개시 시간"에서의 "작용(action)"은 통증 감소를 의미한다.
- <28> "작용 지속기간(duration-of-action)"이라는 용어는 환자들이 통증의 감소를 체험하는 동안의 시간을 의미한다.
- <29> 본 발명의 약학 조성물은 펜타닐, 또는 이들의 염을 적절한 용매 내에 펜타닐 약 0.4 내지 75 mg/mL에 상당하는 농도로 포함한다. 상기 조성물은 통상적으로 코 점막을 통한 펜타닐의 전달을 위한 점막전달 투여를 위하여 적절하게 제제화된다.
- <30> 본 발명의 조성물은 통상적으로 약 0.5 ~ 20 mg/mL의 펜타닐에 상당하는 농도를 가지며, 바람직하게는 0.6 ~ 15 mg/mL, 0.7 ~ 12 mg/mL, 보다 바람직하게는 0.75 ~ 10 mg/mL, 가장 바람직하게는 0.75 ~ 8 mg/mL의 펜타닐에 상당하는 농도를 갖는다. 적절한 조성물은 펜타닐 적어도 0.5 mg/mL, 예컨대 0.7 mg/mL, 예컨대 0.75 mg/mL, 예컨대 약 1 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 3.5 mg/mL, 약 4 mg/mL, 약 4.5 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 5.5 mg/mL, 약 6 mg/mL, 약 6.5 mg/mL, 약 7 mg/mL, 약 7.5 mg/mL, 및 약 8 mg/mL에 상당하는 농도를 갖는다.
- <31> 설명한 바와 같이, 조성물은 투약 단위로서 전달되며, 이 때, 투여는 약 10 내지 500 μ l, 예컨대 약 10 내지 200 μ l, 바람직하게는 약 50 내지 150 μ l의 하나 이상의 투약 단위의 전달을 포함한다. 코 점막을 통하여 전달되는 구체예에 있어서, 전달 단위는 주사기(squirt) 또는 분무기에 의하여 제공되는 부피에 해당하며, 조성물 및 투약 단위의 전달을 위하여 사용되는 기구에 따라 달라진다.
- <32> 코 적용이 약 200 μ l를 넘는 경우, 후두(larynx)에 대한 제제(formulation)의 손실 또는 비공을 통한 손실의 위험이 있을 수 있다. 따라서, 코 투여를 위한 제제는 200 μ l를 넘지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 부피는 10 μ l, 25 μ l, 50 μ l, 75 μ l, 100 μ l, 150 μ l, 200 μ l, 250 μ l, 300 μ l, 및 350 μ l 중에서 선택된 부피를 포함하며, 바람직하다면, 부피가 양 비공 모두에 전달될 수 있는 경우에는 400 μ l도 바람직하다.
- <33> 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은, 펜타닐 적어도 약 70 μ g, 예컨대, 80, 90, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, 또는 1950 μ g 상당량을 포함하는 투약 단위, 예컨대 펜타닐 2000 μ g에 상당하는 투약 단위의 코 전달을 위하여 제제화된다.
- <34> 바꾸어 말하면, 상기 조성물은 펜타닐 약 70 내지 2000 μ g, 예컨대 70 ~ 1800 μ g, 바람직하게는 70 ~ 1500 μ g, 70 ~ 1200 μ g, 특히 바람직하게는 70 ~ 1000 μ g, 보다 바람직하게는 70 ~ 500 μ g에 상당하는 투약 단위의 점막 전달을 위하여 가장 바람직하게는 펜타닐 75 ~ 300 μ g에 상당하는 투약 단위의 점막 전달을 위하여 제제화되어 있다.
- <35> 본 발명은 또한 급성 통증의 경감을 필요로 하는 환자의 순환기 계통에 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되

는 염을 투여하는 방법에 관한 것이다. 치료 투약 분량은 제한된 작용 개시 시간 내에 급성 진통을 치료하기에 충분한 정도의 양이다. 급성 통증의 치료에 충분한 혈장 농도를 얻기 위하여, 치료 투약 분량은 펜타닐 적어도 70 μg 에서 2000 μg 까지의 범위 내인 것이 일반적일 것이다. 주사에 의한 펜타닐의 전달에 의하지 아니하고, 허용가능한 기간 내에 펜타닐을 순환기 계통에 투여하기 위하여, 펜타닐은 펜타닐의 점막 전달을 위한 약학적 매개체 내에서 환자의 점막에 투여된다.

- <36> 충분한 통증 경감 투여량은 환자들 사이에서 뿐 만 아니라 한 환자 내에서도 다양하다. 비교적 심하지 않은 급성 통증의 치료를 위하여, 치료 투약 분량은 펜타닐 적어도 70 μg , 바람직하게는 적어도 100 μg , 보다 바람직하게는 적어도 150 μg , 예컨대 200 μg 을 포함할 수 있다. 보다 심한 급성 통증의 치료를 위하여, 치료 투약 분량은 적어도 250 μg , 바람직하게는 적어도 300 μg 의 펜타닐, 보다 바람직하게는, 적어도 400 μg , 예컨대 500 μg 의 펜타닐을 포함한다. 심한 급성 통증을 겪고 있는 환자 또는 펜타닐에 대하여 내성이 생긴 환자들의 경우에는 본 발명에 따라서 보다 많은 투여량이 요구되고 투여될 수 있다. 이러한 많은 투여량은 600 μg 의 펜타닐, 바람직하게는 적어도 800 μg 의 펜타닐, 보다 바람직하게는 적어도 1000 μg 의 펜타닐, 가장 바람직하게는 적어도 1200 μg 의 펜타닐을 함유하는 치료 투약 분량을 포함한다. 1300 μg 의 펜타닐, 바람직하게는 적어도 1400 μg 의 펜타닐, 보다 바람직하게는 적어도 1500 μg 의 펜타닐, 가장 바람직하게는 적어도 1600 μg 의 펜타닐의 치료 투약 분량과 같은 보다 많은 투여량이 요구될 수도 있다. 많은 투여량 치료는 오피오이드 진통제로 정기적인 치료를 받은 환자들에서 일어나며, 소수의 환자들이 1800 ~ 2000 μg 의 펜타닐을 포함하는 치료 투약 분량을 필요로 할 것으로 생각된다.
- <37> 설명한 바와 같이, 점막 전달을 위한 본 발명의 조성물은 이 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 조성물보다 강력한 농도의 것이다. 따라서, 통증을 완화시키는데 효과적인 치료 투약 분량은 통상적으로 두 개를 넘지 않는 투약 단위의 전달을 포함하는 투약에 의하여 달성된다. 바람직한 구체예에 있어서, 조성물은 두 개 이하의 투약 단위가 치료 투약 분량을 포함하도록 제제화된다. 상기 조성물은, 보다 강력함에도 불구하고, 실시예에 나타난 바와 같이, 호흡기 계통의 기능 저하와 같은 부작용의 위험을 상당히 감소시킨다.
- <38> 조성물은 협심증(angina pectoris), 담즙성 산통(colic/biliary pain), 외상, 수술 후 통증, 치통, 구안통(orofacial pain), 교감신경 통증 증후군(sympathetic pain syndrome), 체장 통증, 심근경색 통증, 배부 통증, 암 통증, 드레싱 교체 도중 또는 후 통증 및 수술 전 마취와 같은, 급성 또는 돌발성 통증을 치료, 완화 또는 경감시키기 위한 것이다.
- <39> 항상 펜타닐 투여 후 매우 짧은 시간 내에 통증이 감소된다는 것이 본 발명의 중요한 측면이다. 따라서, 조성물의 투여가 10 분 이하, 예컨대 9분 이하, 바람직하게는 8분 이하의 작용 개시 시간을 갖는 치료 투약 분량 또는 투약 단위의 첫 번째 전달을 위한 투여 직후에 급성 통증이 감소되어야 한다.
- <40> 매우 짧은 작용 개시 시간에 더하여, 본 발명의 매우 중요한 이점은 통증의 감소가 적어도 30 분 이상 지속된다는 것이다. 따라서, 본 조성물의 투여는 적어도 30 분 이상의 기간 동안 유지되는 작용 지속기간을 갖는다. 몇몇 경우에 있어서 작용 지속기간이 치료 투약 분량 투여에 대하여 적어도 한 시간 또는 적어도 1.5 시간 이상의 기간동안 유지되어야 함에도 불구하고, 급성 통증이 통상적으로 짧은 기간동안만 지속된다고 가정하면, 대개 작용 지속기간이 30 분 이상 90 분 이하의 기간동안 유지되는 것이 바람직하며, 30 분 이상 60 분 이하의 기간동안 지속되는 것이 보다 바람직하다.
- <41> 이것이 본 발명의 또 다른 이점이다. 조성물은, 불필요하게 연장된 효과 기간 없이, 신속한 작용 개시를 가지면서도 충분히 긴 작용 지속기간을 제공한다.
- <42> 본 조성물은 매우 신속하게 작용 개시되나 매우 짧은 작용 지속기간을 갖는 정맥내 투여와 비교하여 유사 "지속적 방출" 효과(pseudo "sustained release" effect)를 갖는다. 정맥내 투여는 보다 높은 펜타닐의 피크 혈장 농도를 초래한다. 정맥내 투여된 펜타닐은 투여된 펜타닐의 양에 정비례하는 피크 혈장 농도, 즉, 높은 C_{max} 를 초래한다. 반대로, Striebel (참고 문헌 4-7)에 기재된 바와 같이 코내 "적정(titration)" 투여는 보다 느리게 작용 개시하고, 불필요하게 긴 작용 지속기간을 갖는다.
- <43> 투여 시, 본 조성물은 통상적으로 정맥내 투여의 생체 이용률 (bioavailability)의 75 % 이상의 생체 이용률을 가지며, 바람직하게는 정맥내 투여의 80 % 이상, 보다 바람직하게는 정맥내 투여의 90 % 이상의 생체 이용률을 갖는다. 생체 이용률은, 이 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 바와 같이, 그것의 AUC에 의하여 측정할 수 있다.
- <44> 본 발명의 방법은 약 70 내지 2000 μg 의 펜타닐을 포함하는 투약 단위의 투여를 포함하며, 상기 투여는 바람직

하게, 약 70 ~ 2000 μg 의 치료 투약 분량 범위 내에서, 동일한 양의 펜타닐의 전달되는 투약 단위를 증가에 따라서 $C_{\text{max, nasal}}/C_{\text{max, iv}}$ 비율이 감소하는 결과를 초래한다.

- <45> 또 다른 측면에 있어서, 본 발명의 조성물, 투약 단위, 용도 및 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같이 측정된 급성 통증에 대한 치료 효과에 의하여 특징화된다. 본 발명에 따른 통증을 기록하기 위한 하나의 방법은 통증 감소의 개시의 측정을 포함한다. 치료 투약 분량의 투여 직전에, 예컨대 스톱워치를 작동시켜서, 시간을 측정한다. 환자가 의미있는 통증 감소를 느꼈음을 확신한 때, 그 시간을, 예컨대 스톱워치를 정지시켜서 측정한다. 투여 시, 본 발명의 조성물은 2, 3, 4, 5, 6 및 7과 같이 2 내지 7 범위 내, 바람직하게는 3, 4, 5, 및 6의 통증 감소 점수를 가지며, 상기 점수는 두 개 이하의 투약 단위의 전달에 대한, 바람직하게는 하나의 투약 단위의 전달 후의 PID에 의하여 측정한다.
- <46> 환자들 중 50 % 이상에서 치료 투약 분량의 투여 후 15 분 이내에 효과가 나타난다면 성공적이라 할 수 있을 것이다. 마찬가지로, 효과의 지속기간은 효과의 개시 및 환자가 효과의 종료를 알린 시점 또는 환자가 구조 약물을 필요로 하는 시점 중 먼저 도래하는 시점 간의 차이로서 측정될 수 있다. 적어도 한 시간 반 이상의 통증 경감 지속기간이 환자들의 50 % 이상에서 경험되었다면, 성공적이라 할 수 있을 것이다.
- <47> 또 다른 측정은 11-포인트 수치 평가 스케일 (0 = 통증이 없음, 11 = 참을 수 없는 통증)을 기초로 채점된 통증 강도 (Pain Intensity, PI)이다. PI_i 는 시점 T_i 에서의 통증 강도이다. PI_i 는 치료 전(기본값)에 하나 이상의 다음의 시점(T_i)에서 측정하는데, 의미있는 통증 감소의 시점에서 측정하며, 투여 후 처음 두 시간 동안에는 15 분마다, 다음 두 시간 동안에는 30 분마다 측정한다. 치료 후 15 분 이내의 PI 평균값의 40% 감소가 성공적인 것으로 생각 될 수 있을 것이다. 다른 시점 및 간격은 어렵지 않게 선택할 수 있을 것이다.
- <48> PI_0 는 치료 투약 분량(T_0 시점에서)의 투여 전의 통증 강도 기본값(상기한 바와 같은 스케일을 기초로 한 채점)이다. 통증 강도 차이(Pain Intensity Difference, PID)는 치료 투약 분량 투여 후 시점들에서의 통증 강도 (PI_i)와 비교한 PI_0 이다. 투여 후 15 분 이내에 얻어진 PID 평균이 2이면 성공적이라고 생각할 수 있을 것이다.
- <49> 또 다른 측정은 PID 곡선 아래의 면적 또는 통증 강도 차이의 합(Sum of Pain Intensity Difference, SPID)을 측정하는 것이며, 이 때, PI는 상기된 시점에서 측정한다. 4-시간 SPID의 평균이 3이면 성공적이라고 생각할 수 있을 것이다.
- <50> 한 가지 방법은 본 명세서에 기재된 통증 강도 스케일에 관련된 것으로, 이 때, 통증 감소는, 투여 PI_0 의 시점에 근접하여 측정된 통증 점수 및 투여 후 PI_i 시점에서 측정된 통증 점수를 기초로 하여, 40 % 이상과 같이 적어도 30 % 이상의 통증 강도 차이(PID)로서 측정된다. 투여 후의 시점은 다음의 투여 후 3 분, 5 분, 7 분, 10 분, 15 분, 20 분 및 30분의 시점들 중에서 하나 이상의 시점을 선택할 수 있다. 이들 시점은 측정 목적이 투여의 즉각적인 효과를 측정하는 것일 때 사용된다. 치료 지속기간의 측정을 원한다면, 투여 PI_0 직전 및 투여 후 PI_i 시점에서 측정된 점수에 기초한 통증 강도 차이(PID)로서 통증 경감을 측정하며, 상기 투여 후 시점은 투여 후 45 분, 60 분, 75 분, 90 분 및 120 분의 시점 중에서 선택한다. 다른 한 가지 방법은 투여 후 주어진 시점에서부터 나중 시점까지의 효과를 측정하는 것이며, 이 점에 관하여 바람직한 시간 범위는 개별적으로 선택한다.
- <51> 통증 감소 점수는 본 명세서에 기재된 방법에 의하여 또는 1-100 %의 스케일을 기초로 하여 측정하며, 이때, 100 %는 환자들이 참을 수 없다고 표시한 통증이고 0 %는 전혀 통증이 없는 것이다. 시작에서부터 최대 진통 효과까지 적어도 30 % 이상의 점수를 얻는 것이 바람직하다.
- <52> 또 다른 측정은 상기한 바와 같은 투여 PI_0 직전 및 투여 후 PI_i 시점에서 측정된 점수에 기초한 통증 강도 차이의 합(SPID)이며, 투여 후 시점은 원하는 모든 시점 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 시점을 포함하는 모든 시점에서 선택된다. 바람직한 구체예에 있어서, 통증 강도 차이의 합은 적어도 30 분의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 45 분 동안, 보다 바람직하게는 적어도 60 분 동안, 예컨대 적어도 90 분 동안 측정된 적어도 2 값들로부터 측정된다. 게다가, 통증 강도 차이의 합은 적어도 5 값들, 예컨대, 적어도 7 값들, 바람직하게는 적어도 10 값들, 예컨대, 11, 12 또는 13 값들로부터 측정될 수 있다.
- <53> 펜타닐의 정맥내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도는 호흡기 계통의 기능 저하와 같은 부작용과 관련있다. 도 6a 내지 6d에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 피크 혈장 농도는 원하는 효과(또한, 신속하고 충분히

오래동안 지속되는 효과)를 제공하기에 충분하다. 따라서, 본 발명은, 두 가지 이하의 투약 단위의 투여가, 약 70 내지 2000 μg 의 치료 투약 분량 범위 내에서 상기 투약 단위(들)의 정맥 내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 5 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 갖는, 바람직하게는 약 70 내지 2000 μg 의 치료 투약 분량 범위 내에서 상기 투약 단위(들)의 정맥 내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 30 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 갖는 조성물에 관한 것이다.

<54> 본 발명의 한 중요한 측면에 있어서, 투약 단위의 반복된 투여는 피크 혈장 농도를 증가시키지 않는다. 정맥 내 투여에 있어서, 반복 투여는 혈장 농도를 바람직하지 않은 수준까지 계속적으로 증가시킨다. 반대로, 유리하게, 또한 투여법의 유사 지속적 방출 특성에 의하여 있을 법하게, 투약 단위의 반복되는 점막전달 투여는 혈장 농도를 계속적으로 증가시키지 않는다. 따라서, 본 발명의 중요한 구체예에 있어서, 방법은 약제의 투여가, 약 70 내지 2000 μg 의 치료 투약 분량 범위 내에서, 두 가지 투여법(코 투여 대 정맥내 투여)에 의하여 전달되는 펜타닐의 동등량과 비교할 때 투약 단위가 증가함에 따라서 $C_{\text{max, nasal}}/C_{\text{max, iv}}$ 비율은 감소되는 결과를 초래하도록 한다.

<55> 점막으로부터의 펜타닐 흡수는 전체적으로 매우 빠르며, 우수한 약물 유용성의 결과를 낳는다. 그러나, 본 발명에 있어서, 코 점막이 바람직하다. 환자에 대한 이러한 투여 경로의 편리성에 더하여, 코의 후관 면적 (olfactory area)이 거의 뇌에 가깝다. 그럼에도 불구하고, 치료 투약 분량을 또한 하나 이상의 구강 점막, 기관 점막 및/또는 폐 점막과 같은 호흡관의 점막 중에서 선택되는 점막에 투여할 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에 있어서, 치료 투약 분량을 동일한 치료에 있어서 하나 이상의 위치에 투여할 수 있고, 또한 환자가 개인적 근거로 투여 경로를 선택할 수 있다. 코 투여가 코의 염증을 수반한다면, 밤 동안의 급성 통증은 구강 투여에 의하여 치료할 수 있을 것이다.

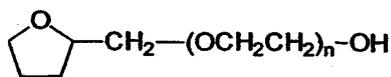
<56> 바람직하게, 조성물은 펜타닐을 그것의 펜타닐 시트레이트 염으로서 포함한다.

<57> 펜타닐 시트레이트는 물에 잘 녹으며, 따라서 점막 전달을 위한 적절한 매개체는 약 95 % ~ 100 %의 물을 포함하는 매개체와 같이, 물을 포함하는 매개체를 포함한다.

<58> 조성물은 통상적으로 등장 살린, 물, 폴리에틸렌 글리콜 또는 이들의 조합을 포함하는 군 중에서 선택되는 용매를 포함한다.

<59> 그러나, 적절한 폴리머를 포함하는 매개체, 바람직하게는 n-에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함하는 약학적 매개체의 용도는 폴리머를 포함하는 액체의 보다 우수한 분무성(sprayability)에 기인하는 것이 바람직 할 수 있다. PEG는 화학식 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$ 로 표현되는 에틸렌 글리콜을 포함하고 상대적으로 낮은 분자량을 갖는 것이 바람직하며, 상기 식 중에서, p는 1 내지 14 범위 내의 정수이다. 이러한 PEG는 PEG 200, PEG 300 및 PEG 400를 포함한다. 특히, PEG 200 및 300이 바람직하다.

<60> 펜타닐의 점막 전달을 위한 약학적 매개체를 위한 다른 바람직한 폴리머는 화학식 I로 표현되는 n-글리코푸롤류(n-glycofurols) 또는 이들의 혼합물 중에서 선택되는 하나 이상의 물질을 포함하며,



<61> I

<62> 바람직하게는, 식 중 n이 1 내지 8 범위의 정수이며, 보다 바람직하게는 1 또는 2 이다. 매개체에 포함된 n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리코푸롤의 양은 0.5 내지 100 %/w 사이일 수 있다. 폴리머의 유익한 효과는 펜타닐의 증가된 안정성을 포함한다. 그러나, 매개체에 포함된 n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리코푸롤의 양이 25 %/w 이하와 같이 30 %/w 이하인 것이 바람직하며, 15 %/w 이하, 10 %/w 이하, 또는 5 %/w 이하인 것이 더욱 바람직하다. 고 농도의 펜타닐을 원한다면 제제 내에 폴리머의 최저 농도를 포함하는 것이 바람직하다.

<63> 본 발명에 따른 약학적 매개체는 매개체에 포함된 n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리코푸롤의 양이 약 100 %/w 이하, 바람직하게는 80 %/w 이하, 더욱 바람직하게는 50 %/w 이하인 것들을 또한 포함한다. 저 농도의 펜타닐을 원한다면, 제제 내에 최고 농도의 폴리머를 포함하는 것이 바람직하다.

- <64> 본 n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리콜푸를에 의하여 얻어지는 매개체 내의 펜타닐에 대한 증가된 안정성은 매개체 내의 펜타닐에 대한 방사(radiation)에 대한 감소된 효과와 관련있다. 폴리머의 존재가 광 스트레스 및 가능하게는 온도 스트레스에 대한 내성을 1 ~ 2.5 %/주 또는 한 달 내에 약 2 ~10 % 만큼 증가시키는 것으로 생각된다.
- <65> 본 발명에 있어서 또 다른 매우 중요한 점은 전달용 기구 및/또는 생산용 장치의 표면에 대한 펜타닐의 감소된 흡수와 관련하여 얻어지는 효과이다. n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리콜푸를을 포함하는 매개체, 폴리머 화합물을 포함하지 않는 매개체 및/또는 n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리콜푸를이 물로 대체된 대응 매개체와 비교할 때, n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리콜푸를을 포함하는 매개체가 보다 고도의 활성 물질을 제공한다. 손실에서의 차이는 특정 기구에 따라 다르며, 1 ~ 20 % 이내일 수 있다.
- <66> 본 발명의 투약 단위는 펜타닐, 또는 그들의 염을, 적절한 용매에, 펜타닐 약 0.4 내지 75 mg/mL에 상당하는 농도로 포함한다. 다시 말해서, 투약 단위는 본 발명의 조성물의 약 10 ~ 500 μ l, 예컨대 약 10 ~ 200 μ l, 바람직하게는 약 50 ~ 150 μ l이다. 투약 단위는 환자에게 투여되며, 환자 개인에게 투여되는 펜타닐의 양은 본 발명의 중요한 특징이다.
- <67> 투약 단위는 점막전달 투여용으로 제제화 되는 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 상기 점막전달 투여가 코 점막을 통한 펜타닐의 전달을 포함한다.
- <68> 설명한 바와 같이, 투약 단위는 충분한 약물(agent)을 포함하며, 여기서, 조성물의 투여는, 두 가지의 투약 단위, 바람직하게는 한 가지의 투약 단위의 전달에 대한 PID에 의하여 측정하였을 때, 2, 3, 4, 5, 6 및 7과 같은 2 내지 7 범위 내, 바람직하게는 3, 4, 5 및 6과 같은 통증 감소 점수를 제공한다.
- <69> 본 발명의 방법은 협심증(angina pectoris), 담즙성 산통(colic/biliary pain), 외상, 수술 후 통증, 치통, 구안통(orofacial pain), 교감신경 통증 증후군(sympathetic pain syndrome), 췌장 통증, 심근경색 통증, 배부 통증, 암 통증, 드레싱 교체 동안 또는 후 통증 및 수술 전 마취와 같은, 급성 또는 돌발성 통증을 치료, 완화 또는 경감시키는 것과 관련된 것이다.
- <70> 바꾸어 말하면, 상기 방법은 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 급성 통증 감소를 필요로 하는 환자의 순환기 계통에 투여하는 것을 포함하며, 이 때, 상기 투여는 펜타닐의 점막 전달을 위한 약학적 매개체 내에 각각 70 ~ 2000 μ g의 펜타닐을 포함하는 두 개 이하의 투약 단위의 치료 투약 분량을 환자의 점막에 투여하는 것을 포함한다.
- <71> 앞에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 중요한 측면은 포유류에서의 통증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 펜타닐, 또는 이들의 염을 포함하는 조성물의 사용에 관한 것으로, 상기 약제의 투여는 각각 펜타닐 적어도 약 70 μ g에 상당하는 하나 이상의 투약 단위의 전달을 포함하며, 상기 투약 단위는 점막전달 투여를 위하여 제제화된 것이다. 또한, 본 발명의 또 하나의 중요한 측면은 펜타닐 또는 이들의 염을 포함하는 약학 조성물을 적어도 70 μ g의 펜타닐에 상당하는 투약 단위로 투여하는 것을 포함하는 환자의 통증을 치료, 완화 또는 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다.
- <72> 다시 정의하면, 본 발명은 포유류에서 통증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 펜타닐 또는 이들의 염을 포함하는 조성물의 사용에 관한 것으로, 상기 약제는 투약 단위의 점막전달 투여를 위하여 제제화되고, 상기 투약 단위는 적어도 약 70 μ g의 펜타닐에 상당하는 양을 포함한다.
- <73> 유사하게, 본 발명의 또 다른 중요한 측면은 포유류에서 통증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 펜타닐 또는 이들의 염을 포함하는 조성물의 용도이며, 이 때, 상기 약제는 펜타닐 약 0.4 ~ 75 mg/mL에 상당하는 농도를 포함하며, 상기 약제는 점막전달 투여를 위하여 제제화된다. 또한, 본 발명의 또 다른 중요한 측면은 펜타닐 또는 이들의 염을 포함하는 약학 조성물의 투여를 포함하는 환자에서의 통증 치료, 완화 또는 경감을 위한 방법으로, 상기 조성물은 펜타닐 약 0.4 ~ 75 mg/mL에 상당하는 농도를 포함한다.
- <74> 높은 피크 혈장 농도는 오피오이드 진통제와 관련된 심각한 부작용과 관련이 있다. 따라서, 본 발명의 목적은 조성물을 제공하는 것으로, 이 때, 상기 두 개 이하의 투약 단위의 투여는, 약 70 ~ 2000 μ g 치료 투약 분량 범위 내에서, 상기 투약 단위(들)의 정맥 내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 5 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 가지며, 바람직하게는, 약 70 ~ 2000 μ g 치료 투약 분량 범위 내에서, 상기 투약 단위(들)의 정맥 내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 30 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 갖는다.
- <75> 본 발명의 중요한 특징은 진통 수준이 조성물의 적정에 의하지 않고 단지 하나 또는 둘 이하의 투약 단위의 투

여에 의하여 달성된다는 것이다. 따라서, 바람직한 구체예에 있어서, 두 개 이하의 투약 단위의 투여가 약 70 ~ 2000 μg 범위의 치료 투약 분량에서, 상기 투약 단위(들)의 정맥 내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 5 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 제공한다. 보다 더 바람직한 구체예에 있어서, 두 개 이하의 투약 단위의 투여가 약 70 ~ 2000 μg 의 치료 투약 분량 범위 내에서, 상기 투약 단위(들)의 정맥 내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 30 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 제공한다.

<76> 본 발명의 또 다른 측면은 의도하는 진통 효과의 감소 없이 펜타닐의 피크 혈장 농도를 감소시키는 중요성과 관련이 있다. 이미 설명한 바와 같이, 본 발명의 중요한 특징은 적은 양을 반복하여 투여하는 단계적인 투여의 "적정"에 의하기보다는, 둘 이하의 투약 단위를 투여하는 것을 포함하는 하나 또는 둘 이하의 전달 시행(delivery operation)에 의하여 통증을 완화시키기에 충분한 전체 진통제 분량을 제공하는 것이다. 본 발명의 방법은 보다 높은 혈장 농도와 보다 빠른 진통효과를 제공한다. 그러나, 극심한 통증의 경우, 치료 투약 분량이 본 발명의 투약 단위의 전달 시행을 둘 보다 많이 필요로 할 수 있다고 예상되고; 상기 투약 단위는 70 μg 이상의 펜타닐을 포함한다. 이들 반복된 투여는 환자들이 오랜 기간 동안 기다리거나 효과가 반복된 자가-투약 전에 나타날 것을 요구하지 않는다. 치료 투약 분량의 감소 없이 최대 농도 수치를 감소시키기 위하여 우선적으로 치료 투약 분량을 분할하여야 한다. 선택적으로, 투약 단위는 환자의 요구를 충족하기 위하여 보다 많은 양의 펜타닐을 포함하도록 주문제작 될 수 있다. 도 1 및 1A 내지 4C에 나타낸 바와 같이, 어느 구체예에 있어서든지, 점막 전달의 느리고 지속적인 유사 방출 특성에 의하여 높은 피크 혈장 농도를 본질적으로 회피할 수 있다.

<77> 따라서, 적절한 구체예에 있어서, 치료 투약 분량의 전달은 15 분을 넘지 않는 시간 이내에 투여되는 네 개 이하, 바람직하게는 세 개 이하, 일반적으로는 두 개 이하, 예컨대 하나 또는 둘의 투약 단위의 투여로 분할하여 할 수 있으며, 이 때, 각각의 투여는 적어도 70 μg 이상의 펜타닐을 포함한다. 치료 투약 분량의 투여가 둘 보다 많은 투약 단위의 투여를 포함하는 구체예에 있어서, 첫 번째 단일 분량의 효과가 치료 투약 분량으로 얻어지는 최대 진통 효과가 실질적으로 떨어지는 수준까지 감소되는 시점에 마지막으로 투여되는 투여 분량을 투여할 수 있다. 주어진 펜타닐 치료 투약 분량으로 최대 진통 효과를 얻기 위하여, 분할된 치료 투약 분량을 5 분 이하의 시간, 바람직하게는 3 분 또는 2 분 이내에 투여한다. 본 발명의 치료 투약 분량의 투여가 수행되는 동안이 몇 분이나에 관계없이, 피크 혈장 농도의 최대값의 감소 및 신속한 작용 개시라는 중요한 특징을 얻을 수 있다.

<78> 따라서, 한 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 방법은 치료 투약 계획에 관련된 것으로, 치료 투약 분량의 각각의 투약 단위 양의 투여에 대하여 분할된 치료 투약 분량의 피크 혈장 농도가 단독 투약 분량으로 투여된 치료 투약 분량의 피크 혈장 농도보다 실질적으로 낮은 결과가 일어난다.

<79> 본 발명의 중요한 측면에 있어서, 투약 단위의 반복된 투여는 피크 혈장 농도의 증가를 초래하지 않는다. 정맥 내 투여에 있어서, 반복된 투여는 혈장 농도를 바람직하지 않은 높은 수준까지 지속적으로 증가시킨다. 반대로, 유리하게, 또한 투여 방법의 유사 지속적 방출 특성에 기인하여 있을 법하게, 투약 단위의 반복된 점막전달 투여는 혈장농도를 지속적으로 증가시키지 않는다. 따라서, 본 발명의 중요한 구체예에 있어서, 방법은 약제의 투여가, 약 70 ~ 2000 μg 의 치료 투약 범위 내에서, 두 가지 투약 방법(코 투여 대 정맥내 투여)에 의하여 전달되는 펜타닐의 동등량과 비교할 때 투약 단위가 증가함에 따라서 $C_{\text{max, nasal}}/C_{\text{max, iv}}$ 비율을 감소시키는 결과를 초래하도록 하는 것이다.

<80> 코 투여와 관련하여, 치료 투약 분량을 각 비공에 대하여 하나 이상의 분량으로 나누는 것이 매우 편리하다. 따라서, 본 발명의 한 측면은 3 내지 4 이하의 개별적인 투약 단위량으로, 바람직하게는 하나 또는 둘의 개별적인 투약 단위량으로 나누어진 치료 투약 분량에 관한 것이다.

<81> 펜타닐을 함유하는 조성물의 적절한 투여 형태는 투약 단위량 부피 50 ~ 400 μl 내에 펜타닐이 용해되거나 분산되거나 현탁되어 있고, 이에 의해서 펜타닐을 각 비공 당 25 ~ 200 μl 의 투약 단위량 부피로 코 점막에 투여할 수 있는 것이다. 적절한 조성물의 예를 실시예에 기재하였으며, 펜타닐의 치료 투약 분량이 5% PEG을 함유하는 매개체 내에 10 mg/ml의 용액 내에 포함되어 있는 매개체를 포함한다.

<82> 본 발명에 따른 점막 전달을 위한 바람직한 방법은 코 경로이며 이에 의하여 적어도 50 %, 또는 적어도 60 %, 바람직하게는 약 70 %의 생체 이용률이 달성될 수 있다. 따라서, 바람직하게, 조성물은 정맥내 투여의 75 % 이상, 바람직하게는 정맥내 투여의 80 % 이상, 보다 바람직하게는 정맥내 투여의 90 % 이상의 생체 이용률을 갖는다.

<83> 설명한 바와 같이, 본 발명의 방법은 높은 혈장 농도를 달성하기 위한 펜타닐의 투여에 관한 것이다. 그러나,

정맥내 투여에 의하여 얻어지는 혈장 농도에서의 피크 혈장 농도는 피하는 것이 바람직하다. 따라서, 바람직한 구체예에 있어서, 방법은 2 개 이하의 투약 단위의 투여가 약 70 ~ 2000 μg 의 치료 투약 범위 내에서, 상기 투약 범위(들)의 정맥내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 5 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 갖는 것이며, 바람직하게는 약 70 ~ 2000 μg 의 치료 투약 범위 내에서, 상기 투약 범위(들)의 정맥내 투여에 의하여 얻어지는 피크 혈장 농도의 30 % 이상 75 % 이하의 피크 혈장 농도를 갖는 것이다.

- <84> 본 발명에 따른 치료 투약 계획은 수술 후 통증, 사고 후 통증 및 돌발성 통증과 같은 급성 통증을 겪고 있는 환자들과 관련된 것이다. 본 발명에 따른 치료 투약 계획은 특히 적절한 지속적인 진통제 치료에도 불구하고 돌발성 통증을 겪고 있는 환자들, 그 중에서도 특히 대체적으로 정기적인 투약 계획으로 투여되는 진통제 치료를 추가적으로 받고 있는 환자들과 관련된 것이다. 이러한 정기적 투약 계획은 모든 편리한 방법일 수 있고, 펜타닐 또는 다른 진통제들을 포함할 수 있다. 하나의 구체예에 있어서, 실질적 정기 투약 계획에 있어서의 진통제는 오피오이드 또는 오피오이드 유사체 또는 펜타닐을 포함하는 이들의 약학적으로 허용되는 염이다. 펜타닐과 같은 실질적 정기 투약 계획의 진통제는 경구적으로, 경피적 경로 또는 저장 기구에 의하여, 또는 이 발명이 속하는 기술분야에 잘 알려진 다른 간편한 방법에 의하여 투여할 수 있다.
- <85> 본 발명의 한 가지 매우 중요한 측면에 있어서, 실질적 정기 투약 계획은 경피성 패치 내에서 투여되는 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- <86> 본 발명의 한 가지 중요한 측면은 기본적인 진통제 치료에 상관없이 환자에게 급성 통증의 치료를 최적화하기 위한 수단을 제공하기 위한 것이다. 전체 치료 투약 분량의 투여에 의하여, 각각의 환자의 통증 강도에 상응하는 펜타닐의 상대적 혈장 농도를 각 환자에게 제공하는 것이 가능하다. 환자가 돌발성 통증을 인지하거나, 어느 정도 통증을 발생시키는 활동을 계획하고 있는 경우, 개별적 사례에 따라서 미리 또는 늦어도 통증이 심해지기 전에 적절한 치료 분량을 투여할 수 있다. 다른 환자들은 충분한 치료 투약 분량을 알 수 있고, 단독 투약 분량으로서 투여되는 치료 분량의 너무 높은 피크 혈장 농도에 기인하는 부작용을 회피하기에 적절하다면, 상기한 바와 같이 투약 분량을 나눌 수 있다.
- <87> 따라서, 한 가지 측면에 있어서, 본 발명은 급성 통증을 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 이 때, 환자는 점수를 사용하여 정기적으로 통증 강도를 측정하고, 통증 점수가 미리 정한 수치를 넘는 경우 각각의 환자 및 통증 정도에 적절한 펜타닐의 치료 투약 분량을 투여한다. 다시 말해서, 치료 투약 분량을 개별적으로 환자 자신에 의하여 측정된 통증 강도에 상호 연관시킬 수 있다.
- <88> 본 발명에 따른 펜타닐의 용도는 펜타닐의 치료 투여 분량이 용액, 분산액, 에멀전, 현탁액, 생체 점착성 및 생체 비점착성 겔, 과우더, 미세분말, 생체 점착성 및 생체 비점착성 패치 또는 로젠지(lozenges) 또는 롤리팝(lollipops)를 포함하여 기술분야에 잘 알려진 점막 전달에 적절한 다른 제형의 형태로 점막으로 전달되는 제제를 포함한다.
- <89> 펜타닐은 주로 액체, 반-고형, 또는 분말 제제의 전달에 적합한 기구를 사용하여 적용하고자 하는 점막에 투여하고, 드롭, 스프레이, 에어로졸, 취분기(insufflators), 흡입기 및 패치의 사용을 포함한다.
- <90> 또한, 본 발명은 급성 통증의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 총 부피가 1 ~ 2000 μl 이거나 총 중량이 1 ~ 2000 μg 인 약학적으로 허용되는 매개체 내에 70 μg ~ 2000 μg 의 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 투약 분량의 치료 투약 분량을 포함한다. 바람직한 펜타닐은 물, n-에틸렌 글리콜(PEG) 및 n-글리코푸롤 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 매개체 내의 펜타닐 시트레이트이다. 바람직한 에틸렌 글리콜은 화학식 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$ (여기서, p는 1 내지 14 범위 내의 정수)으로 표현되며, PEG 200, PEG 300 및 PEG 400에서 선택되는 PEG를 포함한다. PEG 300 및 PEG 200이 가장 바람직하다. n-글리코푸롤은 본 명세서에 기재된 화학식 I에 의하여 표현되며, 여기서 n은 1 내지 8 범위 내의 정수이고, 바람직하게 n은 주로 1 및 2이다.
- <91> 본 발명에 따른 약학적 조성물은 매개체 내에 함유된 n-에틸렌 글리콜 및/또는 n-글리코푸롤의 양이 0.1 에서 100 $\frac{\text{v}}{\text{w}}$ 사이인 조성물을 포함한다.
- <92> 점막 전달을 위하여 적합한 매개체 및 부형제는 클리코콜레이트(glycocholate), 타우로콜레이트(taurocholate) 및 데옥시콜레이트(deoxycholate)와 같은 담즙산 염; 시클로덱스트린(cyclodextrins); 키토산; 폴리사카라이드류; 토마토(*Lycopersicon esculentum*) 응집소(agglutinin), 밀 배아 응집소 및 넷틀(*Urtica dioica*) 응집소와 같은 렉틴류(lectins); 박테리아 인베이션(invasins); 푸시딘산(fusidic acid) 유도체; 소듐 타우로디하이드로

푸시데이트(sodium taurodihydrofusidate, STDHF); 인지질; 리소포스파티딜콜린 (lysophosphatidylcholine, LPC); 디데카노일-L-포스파티딜-콜린(didecanoyl-L-phosphatidyl-choline, DDPC); 코코넛 기름, 땅콩 기름 및 아몬드 기름과 같은 식물 기름; 벤질 알코올; 바시트라신(bacitracin); 소듐 히알루로네이트(sodium hyaluronate); 히알루론산; 폴리아크릴산 및 이들의 유도체; 메틸셀룰로오스; 미세결정질 셀룰로오스(MCC); 카르복시메틸 셀룰로오스; 에틸 (하이드로에틸) 셀룰로오스(EHEC); 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC); 플라스틱 토이드(plastoid) L50; 폴로엑스머(poloaxmers); 프로필렌 글리콜류; 및 지방산을 포함한다.

- <93> 본 발명의 조성물, 투약 단위 또는 방법을 사용하는 통증 치치는 다른 기술들과 결합하여 통증 치치에 대한 다-성분 방법을 형성할 수 있다. 이러한 방법은, 예컨대, 만성 통증의 치료를 위하여 공지된 기술 및 급성 통증 에피소드의 치료를 위한 본 발명을 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 i) 급성 통증의 치료를 위하여 점막 전달을 위한 매개체 내에 통증의 지속적인 치료를 위한 70 내지 2000 μg 의 펜타닐, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 투약 단위의 전달을 위하여 제제화된 조성물; 및 ii) 통증의 지속적인 치료를 위한 진통제를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- <94> 바람직한 키트에 있어서, 통증의 지속적인 치료를 위한 진통제는 패치와 같이 경피성 전달에 적절한 형태의 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염이다.
- <95> 본 발명의 또 다른 측면은 점막 전달을 위한 약학적으로 허용되는 매개체 내에 펜타닐 70 μg 내지 2000 μg 을 포함하는 펜타닐 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염의 치료 투약 분량의 약제 제조를 위한 용도에 관한 것으로, 이는 상기 치료 투약 분량을 환자의 점막에 투여함으로써 상기 약제를 필요로 하는 환자에 있어서 급성 통증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 용도이다.
- <96> 통증의 치료를 위하여, 환자는 진통제를 추가적으로 투여받을 수 있다. 상기 진통제는 이 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 모든 것일 수 있으며, 예컨대, 소듐 오로티오말레이트(sodium aurothiomalate)와 같은 금 화합물; 나프록센(naproxen), 디클로페낙(diclofenac), 플루비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 및 케토로락(ketorolac)과 같은 비 스테로이드계 소염제(NSAIDs); 코데인(codeine), 덱스트로프로폭시펜(dextropropoxyphene), 디하이드로코데인(dihydrocodeine), 모르핀, 디모르핀, 하이드로모르폰(hydromorphone), 메타돈(methadone), 페티딘(pethidine), 옥시코돈(oxycodone), 레보파놀(levorphanol), 펜타닐 및 알펜타닐과 같은 오피오이드 진통제; 파라세타몰(paracetamol)과 같은 파라-아미노페놀 유도체; 및 아스피린과 같은 살리실레이트를 포함하는 군 중에서 선택되는 것들일 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 진통제는 펜타닐 또는 이들의 염이다.
- <97> 실시예들로부터, 코 투여를 위하여 제제화된 본 발명의 펜타닐 조성물이 통증 강도, 통증 강도 차이 및 통증 강도 차이의 합과 관련된 견지에서 정맥내 투여를 위한 제제와 매우 유사한 진통 특성을 갖는다는 것을 알 수 있다. 실험 결과는 두 제제를 사용하여 얻은 총 진통 효과가 다르지 않다는 것을 보여주었다. 이들 관찰과 코 투여 경로의 이점으로 인하여 코로 투여되는 펜타닐이 단독으로 사용되거나 또는 보충적인 통증 치료로서 사용되는 통증을 치료하기 위한 가장 유망한 신규한 방법이 된다.
- <98> 작용 개시 시간(time-to-onset-of-action)과 관련하여, 급성 통증에 대한 진통효과를 얻는데 있어서, 신속한 효과의 개시가 중요하다. 실시예들 및 도 5로부터, 본 실험에 있어서의 개시에 소요되는 시간의 중간값은 정맥내 투여 후에는 1 분이고 코 투여 후에는 7분 인 것으로 나타났다. 실생활 상황에 있어서, 간호사 또는 의사에 의하여 정맥내 주입을 준비하고 주입되기 전까지 시간이 소요되는 반면, 코 투여는 진통의 필요성을 인식한 후 즉시 환자 자신이 행할 수 있다. 따라서, 펜타닐의 자가 코 투여 후에 가장 빠른 통증 감소 효과를 충분히 얻을 수 있을 것이다.
- <99> 작용 지속기간(duration-of-action)과 관련하여, 진통 효과의 지속기간은 정맥내 투여 후 49 분 및 본 발명의 조성물의 코 투여 후 56 분 인 것으로 나타났다. 단일 정맥내 투여량(100 μg 까지) 후의 진통 효과의 지속기간은 30 ~ 60 분인 것으로 나타났다 (16). i.m. 투여 후 지속기간은 1 ~ 2 시간일 수 있다 (16). 최근 간행물은 병원 환자에 있어서의 돌발성 통증(BTP)에 관하여 설명하고 있으며, BTP 에피소드의 72%는 30분 이하로 지속되었다고 설명되어 있다 (16).
- <100> 펜타닐의 혈장 농도의 사용은 임상적으로 유용할 수 있음에도 불구하고, 혈장 농도는 펜타닐에 대한 환자의 민감성을 반영하지 못하며, 따라서, 효능 또는 독성의 유일한 결정자로서 사용하여서는 아니된다. 실험 모집단에서의 $C_{\text{max-nasal}}$ 는 펜타닐 75 μg 에 대해서 0.7 ng/ml에서 펜타닐 200 μg 에 대해서 1.7 ng/ml로 증가하였다. 오피오이드를 투약하지 않은(opioid-naive) 환자들에 있어서, 펜타닐 혈장 농도가 0.2 내지 1.2 ng/mL인 범위 내에서

진통 효과를 느낄 수 있다고 알려져 있으며(16), 이는 상기 연구가 펜타닐의 치료적 진통 혈장 농도에 도달하였음을 확인시켜 주는 것이다. 보다 낮은 $C_{max-nasal}$ 은 혈장 농도와 관련된 부작용과 관련하여 코 투여된 펜타닐에 대하여 보다 유리한 부작용 프로필을 결과할 수 있다.

<101> 특히, 본 발명의 조성물을 사용하는 실험 모집단의 평균 T_{max} (피크 혈장 농도에 도달하기까지 소요되는 시간)는 코 투여의 경우 12.8 분이었고, 정맥내 투여의 경우 6.0 분이였다. 그러나, 설명에 도움이 되는 실례 표 1로부터 알 수 있는 바와 같이, 단지 75 μ g에서도, 3 분 이내에 0.2 ~ 1.2 ng/mL (만약 (16)을 기초로 한다면) 정도의 진통 효과를 얻었다. 그러나, 설명한 바와 같이, 코 투여후 중간 개시 시간은 7분이였다.

실시예

<119> 실시예 1. 펜타닐 코 제제; 조성

<120> 실시예 1.0

<121>	I	펜타닐	0.75 mg ~ 15 mg
<122>	II	염화 나트륨	0 ~ 9 mg
<123>	III	디소듐 에테데이트	0 ~ 4 mg
<124>		디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	0 ~ 15 mg
<125>		소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	0 ~ 15 mg
<126>	IV	정제수 또는 멸균수	1 mL 까지

<127> 펜타닐은 염으로서 제제 내에 포함될 수 있으며, 중량으로 적절하게 조절하여 펜타닐의 알맞은 농도를 달성할 수 있다. 텍스트로스, 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 포타슘 니트레이트 및 소듐 설페이트 데카하이드레이트 또는 이들의 혼합물과 같은 염화 나트륨 대신 또는 이들과 공동하여 다른 탄성-조절제(tonicity-adjusting agents)를 사용할 수 있다. 염산 및 수산화 나트륨과 같은 산과 염기를 사용하여 pH를 적절한 수준으로 조절할 수 있다. 포스페이트 외에 다른 버퍼 염을 단독으로 또는 시트르산, 시트레이트 염 및 칼륨 염과 공동으로 사용할 수 있다. 충분한 미생물적 보존이 벤잘코늄 클로라이드, 소듐 에테데이트, 디소듐 에테데이트, 벤질알콜, 파라벤 또는 이들의 조합의 첨가에 의하여 달성될 수 있다.

<128> 제조:

<129> 고체 성분들을 하나씩 또는 동시에 물에 용해시킨다. 그리고 나서, 제제를 적절한 다수 투약량 또는 단일 투약량 코 스프레이 기구에 채우며, 상기 기구는 전기적 또는 기계적 기록 시스템 및/또는 록-아웃 시스템을 갖출 수 있다.

<130> 실시예 1.1

<131> *펜타닐 코 용액 0.75 mg/ml (75 μ g/dose)의 조성*

<132>	I	펜타닐 시트레이트	1.18 mg
<133>	II	염화 나트륨	7.47 mg
<134>	II	디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<135>		소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<136>	IV	멸균수	1 mL까지

<137> 실시예 1.2

<138> *펜타닐 코 용액 2 mg/ml (200 μ g/dose)의 조성*

<139>	I	펜타닐 시트레이트	3.14 mg
<140>	II	염화 나트륨	7.37 mg
<141>	III	디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg

<142>	소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<143>	IV 멸균수	1 mL까지
<144>	실시예 1.3	
<145>	<i>펜타닐 코 용액 4 mg/ml (400 µg/dose)의 조성</i>	
<146>	I 펜타닐 시트레이트	6.28 mg
<147>	II 염화 나트륨	7.21 mg
<148>	III 디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<149>	소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<150>	IV 멸균수	1 mL까지
<151>	실시예 1.4	
<152>	<i>펜타닐 코 용액 8 mg/ml (800 µg/dose)의 조성</i>	
<153>	I 펜타닐 시트레이트	12.56 mg
<154>	II 염화 나트륨	6.89 mg
<155>	III 디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<156>	소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<157>	IV 멸균수	1 mL까지
<158>	실시예 1.5	
<159>	<i>펜타닐 코 용액 10 mg/ml (1000 µg/dose)의 조성</i>	
<160>	I 펜타닐 시트레이트	15.70 mg
<161>	II 디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<162>	소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<163>	III 멸균수	1 mL까지
<164>	<u>실시예 2. 펜타닐 코 제제 및 조성</u>	
<165>	실시예 2.0	
<166>	조성	
<167>	I 펜타닐	0.75 mg ~ 15 mg
<168>	II 염화 나트륨	0 ~ 9 mg
<169>	III 디소듐 에테이트	0 ~ 4 mg
<170>	디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	0 ~ 4 mg
<171>	소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	0 ~ 4 mg
<172>	IV 폴리에틸렌 글리콜	1 ~ 300 mg
<173>	V 정제수 또는 멸균수	1 mL까지

<174> 펜타닐은 염으로서 제제 내에 포함될 수 있으며, 중량으로 적절하게 조절하여 펜타닐의 알맞은 농도를 달성할 수 있다. 텍스트로스, 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 포타슘 니트레이트 및 소듐 설페이트 테트라하이드레이트 또는 이들의 혼합물과 같은 염화 나트륨 대신 또는 이들과 공동하여 다른 탄성-조절제를 사용할 수 있다. 염산 및 수산화 나트륨과 같은 산과 염기를 사용하여 pH를 적절한 수준으로 조절할 수 있다. 포스페이트 외에 다른 버퍼 염을 단독으로 또는 시트르산, 시트레이트 염 및 칼륨 염과 공동으로 사용할 수 있다.

<175> 펜타닐이 코 스프레이 기구에 사용되는 폴리머 물질로 흡수되는 것을 방해하거나 줄이기 위하여, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 이외의 다른 부형제를 첨가할 수 있다. 이러한 부형제의 예에는 알코올, 글리코푸롤, 폴록사머(poloxamers), 폴리옥시틸렌 캐스터 기름 유도체, 폴리소르베이트(polysorbates), 프로필렌 글리콜 시클로덱스 트린, 인지질 및 담즙염이 있다.

<176> 충분한 미생물적 보존이 벤잘코늄 클로라이드, 소듐 에데테이트, 디소듐 에데테이트, 벤질알콜 또는 파라벤의 첨가에 의하여 달성될 수 있다.

<177> 제조:

<178> 고체 성분들을 하나씩 I와 V의 혼합물에 용해시킨다. 그리고 나서, 제제를 적절한 다수 투약량 또는 단일 투약량 코 스프레이 기구에 채우며, 상기 기구는 전기적 또는 기계적 기록 시스템 및/또는 록-아웃 시스템을 갖출 수 있다.

<179> 실시예 2. 1

<180> 0.1 % PEG을 포함하는 펜타닐 코 용액 0.75 mg/ml (75 µg/dose)의 조성

<181>	I	펜타닐 시트레이트	1.18 mg
<182>	II	염화 나트륨	7.34 mg
<183>	III	디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<184>		소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<185>	IV	폴리에틸렌 글리콜	1 mg
<186>	V	정제수 또는 멸균수	1 mL까지

<187> 실시예 2.2

<188> 5 % PEG을 포함하는 펜타닐 코 용액 0.75 mg/ml (75 µg/dose)의 조성

<189>	I	펜타닐 시트레이트	1.18 mg
<190>	II	염화 나트륨	2.5 mg
<191>	III	디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<192>		소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<193>	IV	폴리에틸렌 글리콜	50 mg
<194>	V	정제수 또는 멸균수	1 mL까지

<195> 실시예 2.3

<196> 10 % PEG을 포함하는 펜타닐 코 용액 0.75 mg/ml (75 µg/dose)의 조성

<197>	I	펜탈 시트레이트	1.18 mg
<198>	II	디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<199>		소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg
<200>	III	폴리에틸렌 글리콜	100 mg
<201>	IV	정제수 또는 멸균수	1 mL까지

<202> 실시예 2.4

<203> 30 % PEG을 포함하는 펜타닐 코 용액 0.75 mg/ml (75 µg/dose)의 조성

<204>	I	펜타닐 시트레이트	1.18 mg
<205>	II	디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트	2 mg

- <206> 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트 2 mg
- <207> III 폴리에틸렌 글리콜 300 mg
- <208> IV 정제수 또는 멸균수 1 mL까지
- <209> 실시예 2.5
- <210> 5 % PEG을 포함하는 펜타닐 코 용액 10 mg/ml (1000 µg/dose)의 조성
- <211> I 펜타닐 시트레이트 15.70 mg
- <212> II 염화 나트륨 0.23 mg
- <213> II 디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트 2 mg
- <214> 소듐 디하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트 2 mg
- <215> IV 폴리에틸렌 글리콜 50 mg
- <216> V 정제수 또는 멸균수 1 mL까지

<217> 실시예 3

<218> 래빗에서의 펜타닐의 코 흡수

<219> 제제

- <220> 정맥내 투여용 250 µg 펜타닐 시트레이트/ml 0.9% 살린
- <221> I 코 투여용 4 mg 펜타닐 시트레이트/ml 0.9% 살린
- <222> II 코 투여용 4 mg 펜타닐 시트레이트/ml 5% PEG300
- <223> III 코 투여용 4 mg 펜타닐 시트레이트/ml 30% PEG300

<224> 연구 계획

<225> 교차(cross-over) 시험법에 있어서, 상기한 제제를 뉴질랜드 화이트 래빗(n=7)에 투여하였다. 400 µl 부피(펜타닐 시트레이트 100 µg에 해당)를 귀 가장자리 정맥에 주사하여 피검체에 정맥내 투약하였다. 25 µl 부피(펜타닐 시트레이트 100 µg에 해당)를 전달하는 피펫을 사용하여 한 쪽 비공에 코속 투여하였다. 60 분까지의 정해진 시간 간격에 500 µl의 혈액 샘플을 취하였다. 그리고 나서, 그 샘플을 원심분리하고 혈장을 분리한 후 동결시켰다. 방사 면역 측정법(radioimmunoassay)을 사용하여 혈장 샘플 내의 펜타닐 함량을 측정하였다.

<226> 계산 결과

<227> 모든 제제에 대하여 0 분에서 60분까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래부분 면적(AUC)을 측정하였다. 각각의 코 제제에 대하여, 방정식 1을 사용하여 생체 이용률을 계산하였다:

<228> 방정식 1.

$$\text{생체이용률} = \frac{AUC_{\text{nasal}}}{AUC_{\text{intravenous}}} \times 100 \%$$

<229>

<230> 혈장 농도-시간 곡선의 육안 검사에 의하여 피크 혈장 농도가 발생하는 시간(T_{max})을 측정하였다.

<231> 결과

<232> 정맥내 제제 및 코 제제에 대한 평균 혈장 농도-시간 프로필을 측정하고 얻어진 약물동력학(pharmacokinetic)적 결과를 아래의 표에 나타내었다.

<233> 0.9 % 살린, 5 % PEG300 및 30 % PEG300 (n=7)의 제제에 있어서의 정맥내 및 코속 투여된 펜타닐 시트레이트 100 µg의 평균 혈장 농도-시간 프로필이다.

<234>

범위	제제 I	제제 II	제제 III
F (%)	45 - 80	53 - 80	43 - 80
T _{max}	2 - 5	2- 5	2 - 5

<235>

아래의 표에, 3 개의 다른 펜타닐 제제 (n=7)에 대한 생체 이용률(F) 및 피크 혈장 농도에 대한 시간(T_{max})을 나타내었다.

<236>

실시예 4

<237>

본 발명에 따른 임상 실험을 위한 프로토콜:

<238>

경구 외과 수술 시행후 수술 후 통증을 갖는 환자에 있어서, 두 개의 다른 제제의 통증 감소의 개시, 지속 및 정도 뿐 아니라, 관용성(tolerability), 약력학적 프로필을 평가하는 교차 연구, 파일러트.

<239>

실험 양상 : 양상 II (치료적 탐색)

<240>

목적:

<241>

본 연구의 목적은 네 가지의 다른 투약량에서의 정맥내 투여와 비교한 펜타닐의 코 속 적용의 통증 감소 정도, 개시 및 지속, 관용성, 약력학적 프로필을 확인하는 것이다.

<242>

실험 계획:

<243>

본 연구는 통제, 이중 맹검법(double blind), 이중 모의법(double dummy), 2-웨이 교차(2-way crossover) 연구로서 계획되었다. 환자들은 균형잡힌 방법으로 네 개의 다른 투약량 수준(2 개의 다른 제제를 통하여 얻어짐)으로 무작위화되었다.

<244>

실험 모집단:

<245>

양 성별, 18 내지 40세 연령, 정상 체중의 양 쪽 하악골 어금니가 외과 수술로 제거된 징후를 갖는 환자들.

<246>

평가:

<247>

기준 통증 강도

<248>

환자로서 포함되기 위해서 기준 통증은 11-포인트 수치 평가 스케일 (NRS)을 기초로 적어도 "5" 이상이어야 한다.

<249>

약력학적 평가

<250>

연구 약물 투여 후 0, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 25, 40, 60, 90, 120, 180 분에 혈액 샘플을 채취할 것이다.

<251>

약력학적 평가는 혈액 샘플 내 펜타닐 농도의 분석 결과를 근거로 이루어 질 것이다.

<252>

통증 강도

<253>

통증 강도는 11-포인트 수치 평가 스케일 (NRS)를 기초로 점수화될 것이다. 통증 강도 차이 및 통증 강도 차이의 합을 평가한다.

<254>

진통 효과의 개시 및 지속

<255>

돌발성 통증에 대한 치료로서 펜타닐의 적합성의 증거를 얻기 위하여, 약물 처리를 구제하는 시간, 지속 및 개시를 측정하였다.

<256>

일반적인 효과

<257>

각 기간 후의 일반적인 효과를 얻었다.

<258>

시험 약물의 관용성(tolerability)

<259>

코 관용성, CNS 효과, 정신 상태에 대한 영향 및 말초 산소 포화도(peripheral oxygen saturation)를 측정한다.

<260>

조사 약물:

- <261> 코 내 적용을 위한 투약량(blow) 당 75 μg 의 펜타닐 및 투약량(blow) 당 100 μg 의 펜타닐.
- <262> 펜타닐을 네 가지 투약량으로 투여한다: 75 μg , 100 μg , 150 μg (75 μg x 2, 투약 사이의 간격: 5 분), 200 μg (100 μg x 2, 투약 사이 간격: 5 분).
- <263> 비교측정(comparator):
- <264> 정맥내 투여되는 75 μg 의 펜타닐 및 정맥내 투여되는 100 μg 의 펜타닐.
- <265> 펜타닐을 네 가지 투약량으로 정맥내 투여한다: 75 μg , 100 μg , 150 μg (75 μg x 2, 투약 사이 간격: 5 분), 200 μg (100 μg x 2, 투약 사이 간격: 5 분).
- <266> 플라시보(placebo):
- <267> 블라인딩(blinding)을 달성하기 위하여, 등장 버퍼 살린의 코 적용 및 i. v. 멸균수를 사용한다.

<268>

	선별/봉입일	첫 번째 시행일	첫 번째 통제 진료	두 번째 시행일	두 번째 통제 진료
알려진 내용	x				
봉입(inclusion)/ 배출(exclusion) 표준	x	x	x	x	x
물리적 검사	x				
과거 및 동반 질병	x	x	x	x	x
약물 남용의 선별을 위 한 소변 샘플		x		x	
임신 선별을 위한 소변 샘플		x		x	
약력학적 분석을 위한 혈액 샘플		x		x	
통증에 대한 데이터		x		x	
산소 포화도		x		x	
관용성		x		x	
부작용		x		x	

- <269> 실험 진료(trial visit) 과정
- <270> 프로토콜에 사용된 약어 및 용어의 정의
- <271> AE: 부작용(adverse event)
- <272> CRF: 상태 보고 형식(Case Report Form)
- <273> SAE: 심각한 부작용
- <274> GCP: 양호한 임상적 실행(Good Clinical PrActiqe)
- <275> ITT : 인텐션-투-트리트(Intention-to-treat)
- <276> PP: 프리-프로토콜(Per-protocol)
- <277> NRS: 수치 평가 스케일(Numeric rating scale)
- <278> IMAFT : 펜타닐
- <279> CI : 신뢰구간(Confidence interval)
- <280> PI : 통증 강도(Pain intensity)
- <281> PID : 통증 강도 차이(Pain intensity difference)
- <282> SPID : 통증 강도 차이의 합(Sum of pain intensity difference)
- <283> AUC: 곡선 아래부분 면적(Area under the curve)

<284> C_{max} : 피크 혈장 농도(Peak plasma concentration)

<285> T_{max} : 피크 혈장 농도가 얻어지는 시간

<286> k_e : 배출 속도 상수(Elimination rate constant)

<287> MRT: 평균 체류 시간(Mean residence time)

<288> HVD: 지속기간의 절반값(Half value duration)

<289> $T_{\geq 75\%C_{max}}$: C_{max} 75% 이상의 혈장 농도 지속기간

<290> 현재, i.v., i.m., 경피적 또는 구강 제제로서 펜타닐을 투여하였다. 본 연구는 펜타닐의 코 속 적용의 통증 감소 측면, 약력학 및 관용성을 조사할 수 있도록 설계되었다. 펜타닐의 코 속 투여는 비침습적이고, 신속한 통증 감소 방법을 제공하여야 한다.

<291> 돌발성 통증(break-through pain)이라는 용어는 일반적으로 오피오이드 치료와 같은 만성 진통제 치료를 받은 환자의 다른 지속적 통증의 배경에서 발생하는 통증의 일시적인 악화를 의미한다. 돌발성 통증의 에피소드를 치료하기 위한 훌륭한 표준은 수 십의 단기간 작용성 경구 모르핀의 보충적 p. n. 투약량이다. 동적인 암 통증의 본질은 p. n. 모르핀 수준과 통증 에피소드의 지속기간 및 강도에 따른 만성적, 장기간-작용성 오피오이드의 투약량 수준의 조절을 필요로 한다.

<292> p. n. 사용을 위한 간단한 모르핀 타블렛의 진통 프로파일은 반 시간 ~ 한 시간 내의 진통 개시, 한 시간 반 ~ 2 시간 후의 피크 효과 및 4 ~ 6 시간의 효과 지속기간을 포함한다. 돌발성 통증의 치료의 최적화는 매우 신속한 작용 개시, 강력하고 용통성 있는 통증 감소 및 단지 돌발성인 에피소드를 커버하고 이로 인하여 부작용을 최소화시키기 위하여 충분히 짧은 지속기간에 초점이 맞추어져야 한다.

<293> 다음의 도 7은 돌발성 통증의 경구 p. n. 치료의 진통 프로파일을 설명하는 것이며, 여기서, 환자를 위한 당일 동안의 전형적인 통증 수준을 장기간 작용의 하루에 두 번으로 방출 제어된 모르핀 및 신속한 작용 p. n. 모르핀 으로부터의 적용 범위로 분할된 통증 제어 치료의 실례와 함께 설명한다. 도 7에 설명된 바와 같이, p. n. 모르핀의 작용이 너무 느리기 때문에 신속하게 발생하는 돌발성 통증을 커버할 수 없다는 것이 분명하다.

<294> 최근, 사용의 용이성 및 보다 우수한 관용성 경향에 의하여 패치 제제 (Durogesic[®])의 경피성 펜타닐의 인기가 점점 증가하고 있다. 암 환자에 있어서 기본적으로 장기간-작용 통증 치료로서의 펜타닐의 사용은 돌발성 통증 에피소드를 커버하기 위하여 설계된 제제에 일반적인 동일 물질의 사용을 요구한다.

<295> 도 8에 설명된 바와 같은 펜타닐 코 제제에 의하여, 돌발성 통증의 성공적인 치료를 얻기 위한 많은 특징을 얻는다: 매우 신속한 작용 개시 - 약 5 분 - 및 강도와 지속기간 모두와 관련하여 결핍을 반영하는 진통의 충분한 투약 분량을 구제하는 분할된 투약 가능성에 기인하는 용통성.

<296> 코 펜타닐 개발의 하나의 목적은 암 환자들을 치료하는 것이다. 본 연구가 경구 외과 수술 후 통증에 기인하는 진통 치료를 필요로 하는 환자에 대하여 유도된 것임에도 불구하고, 구상을 확인하기 위한 본 파일럿 연구는 암 환자들까지 확장된다. 세 번째 어금니(molar) 수술 모델은, 일반적으로 암 환자의 통증 및 행복에 영향을 미치는 많은 인자들로부터의 "잡음(noise)"을 혼동하지 않고, 환자, 절차, 수술 외상의 일률성 및 그로 인한 예언 가능하고 안정된 통증 수준에 기인하는 동질적 통증 모델이 된다는 이점이 있다.

<297> 본 연구에 사용된 투약 스케줄은 우선 수술 후 통증에 대한 i.v./i.m. 펜타닐에 대한 추천을 기초로 하고: 50 ~ 100 μg , 원하는 수준의 진통을 달성하기 위하여 반복됨, 두 번째로, i.v. 펜타닐과 비교하여 71 %의 코 적용 생체 이용률을 갖는 공지된 약력학에 기초한다 (9). 또한, 5 년을 넘는 기간 동안 펜타닐을 원하는 효과를 얻을 때 까지 5 ~ 10 분 간격으로 반복되는 100 μg i.v. 투약 개시에 있어서 통증 치료를 위하여 선택된 약물로서 사용해온 마취전문-지원(anaesthesiologist-staffed) 앰블런스 서비스 'Lægeambulancen'의 급성 통증 치료로부터의 경험에 기초한다. 이러한 세팅에 있어서, 매우 심한 통증을 겪는 환자들에게 400 μg 까지의 투약량을 투여한다. 오래전부터, 안전한 사용을 문서로서 증명하기 위한 병원 기록에 의하여 이러한 투약 계획의 관용성이 체크되어 왔다 (10).

<298> 75 μg 의 낮은 투약량 및 100 μg 의 중간 투약량으로 시작하는 투약량 조사 접근에 의하여 관용성, 작용 개시 및 작용 지속기간을 평가하였다. 5 분 간격으로 투약을 반복하고 이에 의하여 원하는 신속한 개시 및 충분한 작용

지속기간(반 시간 내지 한 시간의 돌발성 통증 에피소드를 처치하도록 설계됨)을 얻고 너무 높은 혈장 농도를 회피함으로써, 보다 높은 투약 수준의 조사를 달성하였다.

<299> 생체 이용률 데이터를 얻기 위하여 교차 실험법을 적용하였다. 치료 투약 분량을 75 µg 1 회 투약, 75 µg 2 회 투약, 100 µg 1 회 투약 및 100 µg 2 회 투약으로 하였다.

<300> 펜타닐은 마취성 진통 약물이기 때문에, 환자들-건강한 자원자들이 아닌-이 실험 대상으로서 선택되어야 한다.

<301> 목적

<302> 본 연구의 목적은 네 가지의 다른 투약량에서의 i.v.(정맥내) 투여와 비교한 펜타닐의 코 속 적용의 통증 감소 개시, 정도, 지속기간, 약력학 프로필, 관용성을 입증하는 것이다.

<303> 실험 계획

<304> 본 연구는 통제, 이중 맹검법, 이중 모의, 2 웨이 교차 연구로서 계획되었다. 환자들은 균형잡힌 방법으로 네 개의 다른 투약량 수준(2 개의 다른 제제를 통하여 얻어짐)으로 무작위화되었다.

<305> 시행 후 절차

<306> 환자들에게 시험 장소(department)를 떠나지 말 것을 요청하였다. 4 시간 이내에 11-포인트 NRS를 기초로 "5" 이상의 통증 강도를 경험하지 못하였다면, 그 환자에는 연구를 수행하지 않았다. 환자가 두 기간 중 각각의 기간에 동일한 투약량의 서로 다른 제제를 투여받는 교차 연구에 있어서, 환자들은 자신이 대조군으로서 역할을 수행한다-이 경우, 생체 이용률 및 약력학 데이터 및 비교 가능한 통증 점수의 훌륭한 계산 결과를 제공한다. 본 연구는 객관적인 통증 점수를 얻기 위하여 이중 맹검법으로 실시하였다.

<307> 방법 및 평가/측정

<308> 4 시간 이내에 11-포인트 NRS를 기초로 "5" 이상의 통증 강도를 경험한 환자들에게 연구 약물 치료(및 필요하다면 구조 약물 치료)를 수행하였다. 안전상의 이유 및 통증 감소의 개시 및 지속기간을 관찰하고 연구 약물 치료의 효과에 관한 CRF의 질문지 부분을 기입하기 위하여, 이들 환자들에게 4 시간 동안 더 가만히 머물러 있기를 요청하였다. 통증 강도, 본 연구 약물의 관용성 및 산소 포화도의 기록을 다음의 시점에서 수행하였다:

<309> - 연구 약물의 흡입 전 (시간 = 0)

<310> - 연구 약물의 흡입 후 처음 2 시간 동안에는 15 분마다

<311> - 시험 장소에 머무는 마지막 2 시간 동안에는 30 분마다.

<312> 동시에, 약력학 연구를 위하여, 연구 약물 투약 후 (0, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 25, 40, 60, 90, 120, 180)분에 혈액 샘플을 채취하였다.

<313> 수술후 샘플링 및 기록의 개요:

<314>

투여 후 시간 (분)	혈액 샘플	통증 강도	관용성	산소 포화도
0	x	x	x	x
1	x			
3	x			
5	x			
7	x			
9	x			
12	x			
15	x	x	x	x
25	x			
30		x	x	x
40	x			
45		x	x	x
60	x	x	x	x
75		x	x	x
90	x	x	x	x

105		X	X	X
120	X	X	X	X
150		X	X	X
180	X	X	X	X
210		X	X	X
240		X	X	X

- <315> 환자들에게 2 개의 스톱워치를 제공하였다. 연구 약물의 투약과 함께 두 개의 시계를 시작시켰다. 한 개의 시계는 환자들이 연구 약물의 효과를 확실히 느낄 때 멈추고, 두 번째 것은 환자들이 통증 재발을 느낄 때 멈추었다. 통증 재발은 "통증 감소가 더 이상 의미 있지 않음"을 의미한다. 환자가 두 번째 스톱워치를 멈추기 전에 구조 약물을 복용하였다면, 구조 약물 복용까지를 "효과 종료 시간(time to effect-end)"으로 사용하였다. "작용 개시"시간 및 "효과 종료"시간을 CRF에 기록하였다. 연구 약물 투여 시간을 CRF에 기록하였다. 연구 약물 치료가 충분한 통증 감소를 가져오지 못한다면, 환자들이 구조 약물(Ibuprofen[®], Nycomed Danmark, 600 mg, 10 pcs.)을 복용 할 수 있도록 하였다. 가능하다면, 추가적인 약물을 복용하기 전에 적어도 1 시간 동안 기다려 줄 것을 환자에게 요청하였다. 환자들이 구조 약물을 집에 가져갈 수 있도록 하였고, 통제 진료(control visit) 시에 남아있는 구조 약물 및/또는 빈 포장 백을 가져올 것을 요청하였다. 관찰 기간의 마지막에 환자들의 본 치료의 일반적인 효과의 점수를 계산하였다.
- <316> 질문지 부분은 시험 약물의 흡입으로부터 그 다음 4 시간을 커버한다. 시험 장소에 머무는 동안 일어난 어떠한 부작용도 기록하였다.
- <317> 첫 번째 통제 진료
- <318> 수술 후 1 주일 후, 환자들은 통제 진료를 위하여 돌아왔다. 모든 부작용, 자박적인보고 및 직접적인 질문 후의 보고 뿐 아니라 구조 및 부수적인 약물의 복용을 CRF에 기록하였다.
- <319> 두 번째 시행 당일
- <320> 통제 진료 후 적어도 1 주일 후에 두 번째 시행을 수행하였다. 첫 번째 시행일의 절차를 반복하였다.
- <321> 시행 후 절차
- <322> 환자들이 통증 감소를 필요로 하고, 또한 그들의 통증 강도가 11-포인트 NRS에서 "5"에 달하지 않는 경우에 시험 약물로 환자를 치료하는 것을 제외하고 첫 번째 시행일의 절차를 반복하였다.
- <323> 두 번째 통제 진료
- <324> 두 번째 시행일 후 1 주일 후에 환자들은 통제 진료를 위하여 돌아왔다. 첫 번째 통제 진료와 동일한 절차를 수행하였다.
- <325> 투여 및 투약 분량
- <326> 환자가 경구 수술 후 적당하게 심한 통증(11-포인트 NRS를 기초로 "5" 이상의 통증 강도)를 경험할 때 연구 약물을 복용하여야 한다. 환자들은 이중 맹검법 연구를 수행하기 위하여 두 제제를 투여받았다. 따라서, 각각의 환자들은 5 분 간격으로 두 가지의 코 적용-한 비공에 하나 씩-을 받았다. 동시에, 환자들에게 5 분 간격으로 두 번 2.0 mL를 i.v. 주사하였다. 적어도 첫 번째 시험 약물의 투약은, 무작위적으로, 펜타닐 코 속 투여 또는 펜타닐 정맥내 투여 중 하나가 될 것이다. 플라시보 코 속 투여 및 정맥내 투여를 두 개의 가장 낮은 투약 분량의 균을 위한 두 번째 투약으로서 사용하였다.
- <327> 기준 통증 강도
- <328> 환자로서 포함되기 위하여 기준 통증이 11-포인트 수치 평가 스케일 (NRS)를 기초로 적어도 "5" 이상이어야 한다.
- <329> 질문: "0이 "무통증"에 해당하고, 10이 "참을 수 없는 통증"에 해당하는 11-포인트 스케일을 기준으로 통증 강도를 체크해 주시기 바랍니다"
- <330> 조사자 또는 간호사가 약물 흡입 시간 및 날짜를 CRF에 기입하였다.

- <331> 약력학 평가
- <332> 최대 4 mL의 혈액 샘플을 상기한 특정 시점에서 채취하였다(총 14개의 샘플, 56 mL에 해당). 샘플들을 5 °C의 냉장 조건 하에서 원심분리하고 혈장을 분리하여 -20 °C에서 저장하였다. 혈장 샘플을 적절하게 포장하여 한 배치씩 실험실로 운반하였다.
- <333> 실험실 절차의 세부 사항은 "Laboratory Analysis protocol"에 기재되어 있다. 약력학 변수를 계산하였다.
- <334> 진통 효과의 개시
- <335> 효과 개시 시간 (첫 번째 스톱위치)
- <336> 진통 효과의 지속기간
- <337> 진통 효과의 상쇄 (두 번째 스톱위치)를 CRF에 기재하였고 효과의 지속기간을 효과의 개시에서 효과의 상쇄까지 간격 길이로서 정의한다. 그러나, 환자가 효과 종료 전에 구조 약물을 요구한다면, 지속기간은 효과 개시 시간부터 구조 약물 시간까지의 기간으로서 측정하였다.
- <338> 통증 강도 (NRS)
- <339> 통증 강도를 11- 포인트 NRS를 기준으로 계산하였다. 연구 약물 흡입 후 첫 번째 2 시간 동안에는 15 분마다, 시험 장소에 머무는 마지막 두 시간 동안에는 30 분마다 기록하였다. PI_i 는 시점 T_i 에서의 통증 강도 값이다(누락된 값들은 "점수 보정(correction of scores)" 하에 기재된 바와 같이 조절하였다).
- <340> 통증 강도 차이 (NRS)
- <341> PI_0 는 통증 강도(T_0 시점)의 기준값이다.
- <342> PID_i 는 T_i 시점에서의 통증 강도 차이 값이다.
- <343> $PID_i = PI_0 - PI_i$
- <344> 통증 강도 차이의 합, SPID, 4 시간
- <345> $CPID_i$ 는 T_i 시점까지 계산된[시간 가중(time weighted)] PID의 합.
- <346> $CPID_i = PID_1 * (T_1 - T_0)$
- <347> $CPID_2 = CPID_1 + PID_2 * (T_2 - T_1)$
- <348> $CPID_i = CPID_{i-1} + PID_i * (T_i - T_{i-1})$
- <349> $SPID = CPID_i$, i 는 N
- <350> 일반적 효과 (5-포인트 스케일, 4 시간)
- <351> 연구 약물 흡입 후 4 시간, 또는 구조 약물 흡입 시점에서, 환자들에게 자신들의 연구 약물의 효과에 대하여 질문하였다. 이는 다음에 기재되는 5-포인트 VRS를 기준으로 수행되었다.
- <352> 질문: "연구 약물에 대하여 어떻게 생각하십니까?"
- <353> 가능한 대답들:
- <354> 효과가 없다 (0); 그저 그렇다 (1); 좋다 (2); 매우 좋다 (3); 및 매우 우수하다 (4) 가 CRFs에 기재되었다.
- <355> 시험 약물의 관용성
- <356> 아래 참조.
- <357> 부작용
- <358> 아래 참조.
- <359> 점수 보정(Correction of scores)

- <360> 진통 지속기간:
- <361> 지속기간 동안, 관찰 기간의 마지막에서 의미있는 효과를 계속적으로 갖는 환자를 위한 관찰 포인트를 검열하기 위하여 고려하였다.
- <362> 통증 강도 및 통증 감소:
- <363> 효과 결여로 탈락된 환자들 또는 연구 약물 치료 후 1 시간에서 4 시간 사이에 구조 약물을 복용한 환자들은 탈락/구조 약물 복용 직전의 통증 강도 점수 또는 악화된 것에 따른 기준값을 유지할 것이다. 통증 감소 점수를 0 으로 기록하였다.
- <364> 이 절차는 약물의 효과를 낮게 어렵할 수 있고 임상 과정을 모방할 수 있다. 아무런 치료도 주어지지 않는다면, 환자의 통증은 일반적으로 동일하거나 증가한 상태로 남아있을 것이며, 환자는 어떠한 통증의 감소도 경험하지 못 할 것이다.
- <365> 구조 약물 투약 시간:
- <366> 연구 약물 투여 후 4 시간 이내에 구조 약물을 필요로 하지 않는 환자는 관찰을 검열하였다고 생각되었다. 일반적인 효과(impression)에 있어서 누락된 데이터는 누락되었고, 따라서 계산에 포함되지 않았다
- <367> 부대 질병(concomitant illness)은 실험의 처음부터 존재하고 변함없이 계속되는 모든 질병을 의미한다. 부대 약물(concomitant medication)은 선별 및 준비(run-in) 기간을 포함하는 실험 기간 동안 복용되는 실험 산물 이외의 모든 약물을 의미한다. 시행 동안 국부 마취 (3% Citanest-Octapressin[®], Astra)하였다. 연구 약물은 코 적용 펜타닐이었으며, 두 가지의 다른 투약량 강도의 코 적용을 위한 펜타닐을 네 개의 다른 치료 군에 사용하였다:
- <368> 750 µg/mL (펜타닐 시트레이트로서)
- <369> Pfeiffer에 의하여 생산된 단일 투여량 코 스프레이 기구에 1회 분량 당 펜타닐 75 µg에 해당하는 100 µL의 확인된 단일 투여량을 전달. Nycomed Pharma사에서 펜타닐 용액의 제조하고 이를 기구에 채우는 것을 수행.
- <370> 1 mg/mL (펜타닐 시트레이트로서)
- <371> Pfeiffer사에 의하여 생산된 단일 투여량 코 스프레이 기구에 1회 분량 당 펜타닐 100 µg에 해당하는 100 µL의 확인된 단일 투여량을 전달. Nycomed Pharma사에서 펜타닐 용액의 제조하고 이를 기구에 채우는 것을 수행.
- <372> 비교 치료, 펜타닐 i.v.
- <373> 단일 투여량 강도의 펜타닐을 사용하여 i.v. 적용을 위하여 사용될 비교 이중 맹검법 제제를 제조하였다: 50 µg/mL (펜타닐 시트레이트로서)의 주입을 위한 펜타닐 용액, Haldid[®], 2 mL 앰플을 Janssen-Cilag사에서 제조하였다. 모든 단일 주입액에 있어서 하나의 주입액 부피가 2 mL가 되도록 하기 위하여 Nycomed Pharma사에서 이 용액을 멸균수에 희석시켜서, 100 µg 군에는 순수 Haldid[®]를 투여하고, 0.5 mL 멸균수로 2.0 mL까지의 주입 부피로 희석된 Haldid[®] 1.5 mL를 투여하였다. .
- <374> 플라시보 처치
- <375> 맹검(blinding)을 위하여 이중 모의 기술을 적용하였다. 모의약으로서 Pfeiffer사에 의하여 생산되고 등장 버퍼 살린으로 채워진 코 적용 기구를 사용하였다. Nycomed Pharma사가 기구를 채웠다. 마찬가지로, Nycomed Pharma의 멸균수를 처치 군 중 두 군의 i.v. 처치의 두 번째 투여량으로써 모의 맹검(dummy blinding)에 사용하였다.
- <376> 분석용 약물
- <377> 실험 조건하에서의 보존 기간(shelf-life)을 체크하기 위하여, 각각의 투여량 강도의 코 전달 기구 10 개 및 시험 약물 앰플 10 개를 실험 약물과 함께 조사 장소에 저장하고, 연구가 종료된 후, Nycomed사에 의하여 분석하였다. 저장 온도는 25 °C보다 낮아야 한다.
- <378> 무작위화(Randomisation) 및 맹검(Blinding)
- <379> 특정 피험자를 위한 치료에 대한 정보를 포함하는 무작위화 숫자를 갖는 봉인된 코드를 각각의 피험자에게 부여

하였다.

<380> 환자들은, 투약 분량 군(75 µg, 100 µg, 150 µg 및 200 µg) 사이 뿐 아니라 처치 군(코 속 적용 및 정맥내 적용) 사이의 균등한 분포를 보장하는, 균형잡힌 방법으로 무작위화되었다.

<381> 분석을 마칠 때까지 펜타닐 분석, 데이터 처리를 수행하는 실험실 직원 및 통계학자들 뿐 아니라 환자 및 직원 들에게도 실험내용을 알리지 않는 이중 맹검으로 연구하였다. 환자와 직원들이 치료에 대하여 내용을 모르고 있기 때문에, 치료 계획은 모든 환자에게 대하여 동일하여야 한다. 이는 코 적용 제제 및 허가되고 시판되는 정맥내(i.v.) 제제를 사용할 요청에 의하여 정맥내 대조제제(control)에 대한 이중-모의 맹검법에 의하여 수행한다. 이중-모의법에 의한 맹검법을 다음과 같이 요약할 수 있다:

<382>

투여량 군	코 적용 기간		정맥내 적용 기간	
	1. 투여량	2. 투여량	1. 투여량	2. 투여량
75 µg	펜타닐 코 적용 플라시보 정맥내 적용	플라시보 코 적용 플라시보 정맥내 적용	펜타닐 정맥내 적용 플라시보 코 적용	플라시보 정맥내 적용 플라시보 코 적용
100 µg	펜타닐 코 적용 플라시보 정맥내 적용	플라시보 코 적용 플라시보 정맥내 적용	펜타닐 정맥내 적용 플라시보 코 적용	플라시보 정맥내 적용 플라시보 코 적용
150 µg	펜타닐 코 적용 플라시보 정맥내 적용	펜타닐 코 적용 플라시보 정맥내 적용	펜타닐 정맥내 적용 플라시보 코 적용	펜타닐 정맥내 적용 플라시보 코 적용
200 µg	펜타닐 코 적용 플라시보 정맥내 적용	펜타닐 코 적용 플라시보 정맥내 적용	펜타닐 정맥내 적용 플라시보 코 적용	펜타닐 정맥내 적용 플라시보 코 적용

<383> * 코 적용 기간 및 정맥내 적용 기간이라는 용어는 설명을 위하여 사용된 것이고, 환자에 대한 치료 순서를 나타내는 것이 아니며, 이는 단지 무작위화에 의한다.

<384> 모든 정맥내 투여는 동일한 방법으로 준비되었다: 1. 앰플에는 항상 1.5 mL이 들어있으며, 2. 앰플에는 항상 0.5 mL가 들어있다. 다음과 같이 투여량을 달리 하였다:

<385>

투여량 군	시간 "0" 투여		시간 "5 분" 투여	
	1. 앰플	2. 앰플	1. 앰플	2. 앰플
75 µg	Haldid [®]	멸균수	멸균수	멸균수
100 µg	Haldid [®]	Haldid [®]	멸균수	멸균수
150 µg	Haldid [®]	멸균수	Haldid [®]	멸균수
200 µg	Haldid [®]	Haldid [®]	Haldid [®]	Haldid [®]

<386> 모든 부작용들을 엄밀하고 객관적인 정의에 기초하여 심각한 것 또는 심각하지 않은 것으로 분류하였다.

<387> 관용성(Tolerability)

<388> 펜타닐의 CNS 효과에 관련된 코 관용성, 징후 및 증상, 및 정신 상태에 대한 펜타닐의 영향을 개별적으로 기록하였다. 미찬가지로, 호흡기 기능 저하의 지표로서 말초 산소 포화도를 기록하였다. 부작용으로 생각되는 이러한 모든 징후 및 증상을 기록하여야 한다.

<389> 시험 약물의 관용성

<390> 이 실험은 코 적용 형태의 관용성에 초점을 두기 때문에, 코 적용과 관련된 특수한 질문들이 포함된다. 이 부분에서 얻어지는 모든 기록들은, 만약 그들이 부작용으로서 분류된다면, 그대로 추가적으로 기록된다. 연구 약물의 흡입 전, 그 이후의 2 시간 동안에는 15 분마다, 시험 장소에 머무르는 마지막 2 시간 동안에는 30 분마다 기록을 수행하였다.

<391> 코 관용성

<392> 0은 효과가 없음에 해당하고 10은 상상할 수 있는 최대의 효과에 해당하는 11-포인트 NRS를 기초로 다음의 효과를 채점하여 주시기 바랍니다.

<393> 코가 쓰리거나 가렵거나 따갑다:

- <394> 목구멍이 쓰리거나 따갑다:
- <395> 코가 마르거나 막힌다:
- <396> 콧물이 흐른다:
- <397> 미각 장애:
- <398> *CNS 효과*
- <399> 11-포인트 NES에 기초하여 다음의 효과를 채점하여 주시기 바랍니다:
- <400> 진정효과(Sedation): 0은 완전히 정상적이고 생기있게 활동적이고 동적인 상태에 해당하고, 10은 완전히 긴장을 풀고, 차분하고, 평온하고 조용한 상태를 의미한다.
- <401> 메스꺼움(Nausea): 0은 완전히 정상이고 메스꺼움이 없는 상태이고, 10은 완전히 구토할 것 같이 메스꺼운 상태를 의미한다.
- <402> *정신적 상태*
- <403> 약물의 정신 상태에 대한 효과를 예/아니오로 대답해 주시기 바랍니다:
- <404> 기분이 좋습니까?
- <405> 당신 주변의 것들이 평상시보다 유쾌합니까?
- <406> 당신의 말소리가 평상시처럼 시끄럽지 않습니까?
- <407> 생기 있다기 보다는 꿈꾸는 것 같이 느끼십니까?
- <408> *산소 포화도*
- <409> 말초 산소 포화도를 경피적으로 측정(UV 탐지기를 갖는 산소포화도 측정기(Pulse oxymetry))하였고 투여 후 처음 2 시간 동안에는 15 분마다, 그 이후에는 30 분마다 기록하였다.
- <410> *통계학적 고려*
- <411> 실험 통계학자들이 통계학적 분석을 맡았다. 실험의 약력학적 목적에 관한 샘플 크기 계산이 제안된 환자의 수가 AUC에 있어서의 예상되는 차이를 탐지하는 실제적인 가능성을 부여한다는 것을 보여준다. 실험 설계는 두 가지의 투여 경로 및 4 가지의 다른 투여량을 포함한다. 아래의 파워 고려는 투여량-AUC 선형성(dose-AUC linearity) 가정에 기초하며, 네 개의 투여량 군의 결합을 참작한다. 이는 결합된 t-테스트를 통하여 두 개의 투여 경로를 비교할 수 있게 한다.
- <412> 펜타닐의 정맥내 투여에 의한 이 전의 실험(ref)에 있어서, C_{max} 변수에 대한 29%의 환자내 변이성을 발견하였다. 일반적으로 C_{max} 와 AUC의 변이성은 동일한 크기라고 예상된다. 동일한 연구에 있어서, 코 투여 및 정맥내 투여 사이에 30%의 AUC 차이가 있다.
- <413> *일차 종결점*
- <414> 첫 번째 종결점, 샘플 크기 및 파워 계산에 따라서 AUC를 선택하여 예상할 수 있는 수준의 체제 사이의 AUC 차이를 탐지 할 수 있는 결과를 정당화시킨다.
- <415> *이차 종결점:*
- <416> *진통 효과의 개시:*
- <417> 개시 시간을 그래프 상에 나타내기 위한 목적으로, Kaplan-Meier 생산물 제한 평가 과정(product limit estimation procedure)을 사용하여 효과 개시 시간의 분포 함수를 개시 시간 변수에 따라 분석하였다. 평균 구조 약물 시간 및 90%의 CI를 계산하였다.
- <418> *진통 효과 지속기간:*
- <419> 진통 효과 지속기간의 중간값 및 90%의 CI를 계산하였다.
- <420> *구조 약물 투약까지의 시간:*

- <421> 개시 시간을 그래프 상에 나타내기 위한 목적으로, Kaplan-Meier 생산물 제한 평가 과정을 사용하여 효과의 개시를 나타내는 환자에 대한 구제 약물 투약 시간의 분포 함수를 개시 시간 변수에 따라 분석하였다. 평균 구조 약물 시간 및 90%의 CI를 계산하였다.
- <422> 구조 약물 투약량을 표로 나타내었다.
- <423> 일반적 효과(5-포인트 스케일):
- <424> 5 카테고리에서의 환자 비율을 그래프로 나타내었다.
- <425> 시험 약물의 관용성
- <426> 코 관용성 (5 개의 다른 11-포인트 스케일 득점의 합계):
- <427> 결과를 표로 나타내었으며 합계 평균 및 90% CI를 계산하였다.
- <428> CNS 효과 (2 개의 다른 11-포인트 스케일 득점의 합계):
- <429> 결과를 표에 나타내었으며, 합계 평균 및 90% CI를 계산하였다.
- <430> 정신 상태에 대한 영향 (기분 좋음(feeling high), 유쾌한 기분(feeling pleased), 목소리가 약하게 느껴짐(feeling of low voice), 꿈꾸는 듯한 효과(feeling dreamy)에 대한 예/아니오 답변)
- <431> 결과를 표에 나타내었으며, 합계 평균 및 90% CI를 계산하였다.
- <432> 경피적으로 측정된 말초 산소 포화도:
- <433> 평균 포화도 그래프, 평균 포화도와 펜타닐 혈장 농도 그래프, 및 평균 포화도와 통증 감소 및 통증 강도 점수 그래프를 나타내었다.
- <434> 부작용
- <435> 실험의 탐색적 본질 때문에, 모든 비교 분석은 퍼 프로토콜 모집단(Per Protocol population)을 기초로 수행하였다.
- <436> 분석 방법
- <437> 일차 종결점
- <438> 펜타닐 유도 변수들에 의하여 두 적용 형태의 약력학적 프로필을 비교하였다.
- <439> 다음의 변수들을 계산하였다:
- <440> AUC_{0-4} , 0에서 4 시간까지의 곡선 아래부분 면적
- <441> C_{max} , 피크 혈장 농도
- <442> T_{max} , 피크 혈장 농도에 대한 시간
- <443> MRT, 평균 체류 시간
- <444> HVD, 지속기간의 절반값
- <445> $T_{\geq 75\% C_{max}}$, C_{max} 75% 이상의 혈장 농도 지속기간
- <446> k_e , 배출 속도 상수
- <447> AUC 및 MRT를 사다리꼴 법칙 및 AUMC법을 사용하여 계산하였다 (11,12). 변수 AUC 및 C_{max} 는 투약량 선형성을 위하여 시험하였다. 선형성을 가정할 수 있을 경우, 투약 경로들을 티-테스트에 의하여 비교하였다. 그렇지 않은 경우, 투약량을 고려하여 비교하였다.
- <448> 외삽법에 다음의 식을 사용하였으며, 여기서, k_e 의 어림이 가능하다(n 은 측정 가능한 농도를 갖는 마지막 데이터 지점에 대한 시간을 나타낸다):

$$\frac{C_p}{k_e} (AUC), \text{ 및 } \frac{n \times C_p}{k_e} + \frac{C_p}{k_e} (AUMC)$$

- <449>
- <450> 한 환자에서 합당한 정확도의 K_e 의 어림이 불가능하다면, 결과가 적합하다고 제안하는 일반적 어림법을 사용한다. or, 특정 변수의 분석에서 상기 환자들을 제외시킨다. 배출 속도 상수(k_e)는 선형으로 굽어진 반 로그 혈장 농도 시간 곡선의 종단 기울기로서 결정하였다.
- <451> 피크 혈장 농도 (C_{max})는 측정된 농도의 최대값이며, 피크 농도 시간(T_{max})은 대응하는 샘플의 시간이었다.
- <452> 지속기간의 절반값(HVD)(13)은 C_{max} 50% 이상의 혈장 농도를 갖는 시간 간격이며, 이와 유사하게, $T_{\geq 75\% C_{max}}$ 는 C_{max} 75% 이상의 혈장 농도를 갖는 시간 간격이었다.
- <453> T_{max} 를 비모수적 방법(non-parametric method)을 통하여 투여 경로 사이에서 비교하였다.
- <454> 약력학적 프로파일 및 약력학적 변수를 기초로 탐색적 분석을 수행하였다.
- <455> 분석용 약물:
- <456> 시험 약물과 함께 동시에 포장되며, 각 펜타닐 제제는 개별적 박스에 포장되고 그에 알맞게 라벨링된다.
- <457> **실시예 5**
- <458> 5.1 25 °C PEG-물 혼합물에서의 펜타닐 시트레이트의 용해도
- <459> 펜타닐 시트레이트(FC)의 용해도는 PEGs 농도의 증가에 따라 감소한다. 그러나, pH는 2.5% PEG일 때 약 4에서부터 100% PEG일 때 약 8까지 변화한다. 0.9% 살린에서의 용해도는 약 16 mg/ml이었다.
- <460> pH를 일정한 수준으로 유지하는 것이 불가능하기 때문에, 추가적인 실험을 위하여 포스페이트-시트레이트 버퍼 (pH 6)를 사용하기로 결정하였다.
- <461> 실시예 5.2
- <462> 25 °C 및 8 °C의 pH 6 PEG-버퍼 혼합물에서의 펜타닐 시트레이트의 용해도
- <463> pH를 5.9 및 6.5로 유지하면서(따라서 펜타닐 시트레이트는 거의 완벽하게 이온화됨), 펜타닐 시트레이트(FC)의 용해도는 25 °C 순수 버퍼일 때 약 27 mg/ml에서 25 °C 30% PEG일 때 약 10 mg/ml로 감소하였다. 8 °C에서, 2.5% PEG에서의 용해도는 약 10 mg/ml이었고 100% PEG에서의 용해도는 약 3 mg/ml이었다.
- <464> 실시예 5.3
- <465> 25 °C의 pH 6 PEG-버퍼에서의 펜타닐 시트레이트의 용해도. 변형된 방법
- <466> 용해도법은 연속적 용매의 첨가 사이 시간에 5분을 포함하여, 용해를 가능하게 한다. PEG류를 함유하는 매개체 내의 점도가 증가하기 때문에, 용해 속도가 감소한다. 이는 용해 속도 자체가 PEG-매개체에서 관찰되는 펜타닐 시트레이트의 용해도 감소를 일으키는지 여부를 조사하기 위하여 수행하였다. 펜타닐 시트레이트의 용해도는 2.5% PEG300일 때 49 mg/ml에서 30% PEG300일 때 약 25 mg/ml로 감소하였다. 5분 법에 대한 대응 수치는 각각 19 mg/ml 및 8 mg/ml이었다.
- <467> 이와 같은 변형된 방법에 의하여 일반적으로 용해도가 보다 높아질 것이라고 예상하였다. 보다 중요하게, 곡선의 진행은 원래의 용해도 곡선과 거의 동일하였으며, 이에 의하여 용해도에 대한 PEG류의 감소 효과는 용매 자체에 기인하는 것으로 보이고 분석적 방법에 기인하는 것이 아니라는 것을 알 수 있었다.
- <468> 투여량 계산
- <469> 약 1.6 mg의 펜타닐 시트레이트에 상당하는, 1 mg 펜타닐 기체의 투여량, 100 µl의 전달 부피를 취하는 것은 약 16 mg/ml의 제제 농도를 필요로 한다. 실온에서, 상응하는 PEG 농도는 약 5 %w/w이다
- <470> 결론
- <471> 얻어진 결과로부터, PEG20과 PEG300은 물과 pH 6의 버퍼에서 펜타닐 시트레이트의 용해도를 감소시킨다는 결론

을 얻을 수 있다. pH-조절이 없다면, PEG류는 pH를 증가시킨다. 펜타닐 시트레이트의 용해도는 PEG200에서보다 PEG300에서 더 낮으며, 온도의 감소는 분명히 펜타닐 시트레이트의 용해도를 감소시킨다. 결론적으로, 100 μ l 부피에서 1 mg의 펜타닐을 전달하는 펜타닐 시트레이트 코 제제는 2.5 % w/w까지의 PEG-농도를 사용하여 완성할 수 있다.

<472> **실시예 6**

<473> 기간의 효과

<474> 수술 2 일에 대한 데이터를 모든 PK-변수들에 대하여 비교하였다. AUC_{0-3} , C_{max} , HVD(PP 모집단) 및 MRT_{0-3} (PP 모집단)에 대하여 중대한 차이점이 발견되었다. 또한, SPID도 수술 첫 번째 날과 두 번째 날에 대하여 달랐다. AUC_{0-3} 및 C_{max} 는 모두 두 번째 날과 비교하여 첫 번째 날이 낮았다. AUC_{0-3} 의 경우 코 적용 시에는 5% 낮았으며 정맥내 적용시에는 14% 낮았고, C_{max} 의 경우 코 적용시에는 5% 낮았으며 정맥내 적용시에는 42% 낮았다. PP 모집단에 있어서, 이러한 기간 효과는 보다 뚜렷하게 나타났는데, 이는 아마도 적은 환자수에 기인하는 것으로 생각된다. 상당한 기간 효과를 갖는 변수들에 대하여, 통계적 분석을 실시할 때, 즉, 제제와 투여량을 비교할 때, 이를 고려하였다.

<475> 일차 종결점

<476> AUC_{0-3}

<477> $AUC_{0-3-nasal}$ 는 펜타닐 75 μ g일 때 34.9 ng x min/ml에서 펜타닐 200 μ g일 때 81.9 ng x min/ml로 증가하였다. 정맥내 투여에 있어서, 대응 수치는 28.0 및 88.3 ng x min/ml이었다. 선형 투여량- AUC_{0-3} 관계가 두 투여 경로 및 두 모집단에 모두에 대하여 관찰되었다.

<478> 투여 경로들을 비교할 때, 즉 4개의 투여량에 대한 결과를 공동 계산할 때, $AUC_{0-3-nasal}$ 은 $AUC_{0-3-i.v.}$ 보다 높았으며, 탐색적 모집단 및 PP 모집단에 대하여 각각 107% 및 110%의 생체 이용률을 나타내었다. $AUC_{0-3-nasal}$ 와 $AUC_{0-3-i.v.}$ 사이의 차이는 크지 않았다 ($p=0.14$ 및 $p=0.085$).

<479> 이차 종결점

<480> $AUC_{0-\infty-nasal}$

<481> $AUC_{0-\infty-nasal}$ 는 펜타닐 75 μ g일 때 67.7 ng x min/ml에서 펜타닐 200 μ g일 때 138.6 ng x min/ml로 증가하였다. 정맥내 투여에 있어서, 대응 수치는 47.0 및 137.3 ng x min/ml이었다(탐색적 모집단). 선형 투여량- $AUC_{0-\infty}$ 관계가 두 투여 경로 및 두 모집단에 모두에 대하여 관찰되었다.

<482> 투여 경로들을 비교할 때, 즉 4개의 투여량에 대한 결과를 공동 계산할 때, $AUC_{0-\infty-nasal}$ 은 $AUC_{0-\infty-i.v.}$ 보다 높았으며, 탐색적 모집단 및 PP 모집단에 대하여 각각 116% 및 119%의 생체 이용률을 나타내었다. $AUC_{0-3-nasal}$ 와 $AUC_{0-3-i.v.}$ 사이의 차이는 PP 모집단에 대해서는 현저했으며, 탐색적 모집단에 대해서는 크지 않았다 ($p=0.045$ 및 $p=0.071$).

<483> C_{max}

<484> 탐색적 모집단에서 $C_{max-nasal}$ 는 펜타닐 75 μ g일 때 0.7 ng/ml에서 펜타닐 200 μ g일 때 1.7 ng/ml으로 증가하였다. 동맥내 투여에 대한 대응 결과는 0.9 및 2.6 ng/ml이었다. 정맥내 투여의 경우에는 두 모집단 모두에서 코 투여의 경우에는 탐색적 모집단에서 선형 투여량-농도 관계가 나타났다.

<485> 투여 경로들을 비교할 때, 즉 4개의 투여량에 대한 결과를 공동 계산할 때, 정맥 적용 펜타닐에 대한 코 적용 펜타닐의 피크 농도는 탐색적 모집단에 대해서 71%이었다($p=0.016$). PP 모집단에 대해서는 67% 이었다($p=0.013$).

<486> T_{max}

<487> 투여 경로들을 비교할 때, 즉 4개의 투여량에 대한 결과를 공동 계산할 때, T_{max} 는 코 투여에 대해서는 12.8 분

이었고, 정맥내 투여에 대해서는 6.0분이었다. PP 모집단에 대한 대응 수치는 13.0 및 5.8 분이었다(두 모집단 모두에 대하여 $p < 0.0001$).

<488>

MRT₀₋₃

<489>

MRT₀₋₃는 61.8 분과 69.7 분 사이에서 변화한다. 두 모집단 모두에 대하여 투여량-MRT₀₋₃ 관계가 없었다. MRT_{0-3-nasal}는 PP 모집단의 대해서는 MRT_{0-3-i.v.} 보다 높은 경향이 있었지만($p=0.054$), 탐색적 모집단의 경우에는 그렇지 않았다($p=0.17$).

<490>

MRT_{0-∞}

<491>

MRT_{0-∞}는 125.6 분과 257.4분 사이에서 변화하였다. 두 제제 사이에 차이 및 투여량 상관관계가 없었다.

<492>

HVD

<493>

HVD_{nasal}은 19.0 분과 46.4 분 사이에서 변화하는 반면, 정맥내 투여의 경우에는 10.6 분과 30.3 분 사이에서 변화하였다. 투여량 상관관계는 나타나지 않았다(모색적의 경우 $p=0.34$, PP의 경우 $p=0.17$). HVD는 i.v. PP 군에서는 15.2 분이었으며, 이는 코 적용 군보다 13 분 짧은 수치였다($p=0.0002$). 탐색적 모집단에 대하여 이러한 차이는 8 분이었다($p=0.12$).

<494>

T_{>75%Cmax}

<495>

T_{>75%Cmax}는 코 투여 후의 경우에는 8.2분과 16.6분 사이에서 변화하며 정맥내 투여 후의 경우에는 3.4분과 7.7분 사이에서 변화한다. 투여량 상관관계는 없었다($p=0.20$). T_{>75%Cmax}는 코 투여 후 보다 정맥내 투여 후에 6분 더 짧았다($p=0.0005$). PP-모집단에 대해서, 투여량 상관관계는 코 제제에 대하여 현저하고 선형으로 나타난 반면($p=0.045$), 정맥내 제제에 대해서는 투여량 상관관계가 없었다($p=0.81$). PP 모집단에 있어서, 정맥내 투여 후의 T_{>75%Cmax}가 코 투여 후 보다 7분 더 짧았다($p=0.001$).

<496>

K_e

<497>

K_e는 코 투여 후에는 0.0052과 0.0073 사이에서 변화하고, 정맥내 투여 후에는 0.0047과 0.0076 사이에서 변화하였다. 두 모집단에 대하여, 투여 경로 또는 투여량 사이의 차이가 없었다.

<498>

통증 강도-PI

<499>

모든 8 개의 처치군에 있어서, 통증의 최저점은 15분 또는 30분에서 나타났다. 보다 소량의 투여량에 대하여, 일반적으로 최저값이 한 번 기록되었으며, 보다 많은 투여량에 대해서는 3 번까지 기록되었다.

<500>

통증 강도 차이의 합-SPID

<501>

두 모집단에 대하여 투여 경로들 사이에 또는 투여량 사이에 현저한 차이가 나타나지 않았다. 구조 약물의 흡입 후 계산 방법에 의하여 SPID₀₋₄의 높은 표준 편차를 설명한다. 이 같은 경우가 발생했을 때, 즉 펜타닐의 흡입 후 약 1 시간일 때, 최고 통증 강도 점수 (기준값 또는 구조 약물 투여 바로 전의 값 중 하나)를 4 시간까지 유지하였다. 표준 편차를 줄이기 위하여, 60 분에 대한 SPID를 계산하였다. 그러나, 관찰 시간을 60 분으로 줄인 후에도 현저한 차이가 없었다.

<502>

진통 효과의 개시 시간

<503>

효과 개시 중간 시간은 공동 계산된 4개의 투여량의 경우에 정맥내 투여에 대해서는 1 분이고 코 투여에 대해서는 7 분이었다($p=0.0001$). 투여량-반응(dose-response) 관계가 나타났다($p=0.75$ and 0.55). 탐색적 모집단에 있어서, 개시 중간 시간은 정맥내 투여의 경우에는 2분이고, 코 투여의 경우에는 7분이었다($p=0.0001$).

<504>

상기 결과를 도 5에 나타내었다.

<505>

진통 효과의 지속기간

<506>

효과 지속기간의 중간값은 공동계산된 네 개의 투약량의 경우에 정맥내 투여에 대해서는 49 분이고 코 투여에 대해서는 56분이었다($p=0.61$). 코 투여에 대한 상당한 투여량-반응 관계에 대한 경향이 보여진다($p=0.098$). 탐

색적 모집단에 있어서, 지속기간 중간값이 펜타닐 75 μg 에 대해서는 47 분, 펜타닐 200 μg 에 대해서는 89 분으로($p=0.04$), 투여량 반응 관계가 현저했다.

- <507> 진통 효과의 개시 및 상쇄시의 통증 강도에 대한 평균 점수는, 정맥내 투여 및 코 투여 후, 개시에 대해서는 각각 시점 1.7 및 2.3 이었고, 상쇄에 대해서는 각각 4.1 및 4.7 이었다.
- <508> 구조 약물 투여
- <509> 진통 구조 약물의 양, 즉 이부프로펜(ibuprofen) 600 mg 및 다른 진통제들을 아래에 요약하였다.
- <510> 수술 후 처음 4 시간 동안, 하나를 제외하고 모든 경우에 이부프로펜을 투여하였다. 평균 투여량은 1.1 이부프로펜 타블렛이었다. 환자들은 발치(tooth extraction) 후 그 주 동안 보충적 진통 치료를 위하여 총 10 이부프로펜 타블렛을 받았다. 평균 투여량은 8.2 타블렛이었다. 다른 진통제도 복용하였다. 파라세타몰(paracetamol) 이 가장 빈번하게 사용되었다.
- <511> 수술 후 그 주 동안의 1 회 투여량 및 투여 경로 당 사용된 이부프로펜 타블렛의 수는 코 투여(평균 흡입량) 후가 정맥내 투여(공동 계산된 투여량) 후 보다 1.8 타블렛 적었다($p < 0.005$).
- <512> 구조 약물 투여 시간
- <513> 구조 약물 투여 시간 중간값은 정맥내 투여의 경우에는 63 분이었고, 코 투여의 경우에는 68분이었다($p=0.87$). 코 투여 경로의 경우, 복용량-반응은 두 모집단 모두에서 상당히 밀접한 관계를 보였다(각각 $p=0.081$ 및 0.051).
- <514> 일반적 효과
- <515> 일반적 효과에 대한 점수가 투여량에 따라 증가하였다. 즉 시험 치료에 대한 만족이 보다 많은 투여량에서 보다 뚜렷하였다. 점수는 코 투여 시 보다 정맥내 투여시에 더 높은 것은 경향을 보였다.
- <516> 효능 판정
- <517> 약력학적 변수들
- <518> 탐색적 모집단을 기초로 약력학적 변수들을 제시한다. 선형 투여량-AUC 관계가 두 투여 경로 모두에서 나타났다. 코 투여와 정맥내 투여를 비교할 때, AUC_{0-3} 과 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 의 차이는 크지 않았다. 따라서, 코 제제의 생체 이용률을 100 %로 해석하였다.
- <519> 투여량과 C_{max} 와의 선형 관계가 두 투여 경로 모두에서 나타났다. 4 투여량을 공동 계산하면, 정맥내 투여 펜타닐에 대한 코 투여 펜타닐의 피크 농도는 71 %인 반면, T_{max} 는 코 투여에 대해서는 12.8 분, 정맥내 투여에 대해서는 6.0 분이였다.
- <520> 약동학적(pharmacodynamic) 변수들
- <521> PP 모집단을 기초로 약동학적 변수들을 제시한다. SPID에서 나타난 바와 같이, 어느 모집단에 대해서도 투여량 사이 또는 투여 경로 사이에 큰 진통효과의 차이를 보이지 않았다.
- <522> 의미있는 효과의 개시 시간 중간값은 4 투여량을 공동 계산할 때 코 투여의 경우에는 7분, 정맥내 투여의 경우에는 1분이였다. 투여량-반응 관계는 나타나지 않았다. 탐색적 모집단에 있어서, 상기 시간 중간값은 정맥내 투여에 대해서는 2 분, 코 투여에 대해서는 7분이였다. 나타난 바와 같이 정맥내 제제가 보다 신속한 통증 감소의 개시를 초래하였다. 통증을 투여 후 15 분 및 30 분에 기록하였기 때문에, 이러한 차이는 통증 강도 프로필에 반영되지 않았다.
- <523> 효과 지속기간 중간값은 정맥내 투여의 경우에는 49분, 코 투여의 경우에는 56 분이였다. 탐색적 모집단에 있어서, 지속기간 중간값이 펜타닐 75 μg 의 경우에는 47분, 펜타닐 200 μg 의 경우에는 89분으로, 투여량-반응 관계가 현저하지 않았다.
- <524> 구조 약물 투여 시간 중간값이 정맥내 투여의 경우 63분, 코 투여의 경우 68 분이라는 사실은 진통효과가 두 투여 경로에 대하여 거의 비슷하다는 생각을 뒷받침한다.
- <525> 일반적 효과에 대한 점수는 투여량에 따라 증가하였다. 즉, 시험 치료에 대한 만족도는 투여량이 많아질수록 보다 뚜렷해졌다. 점수는 코 투여 시 보다 정맥내 투여 시에 보다 높은 경향을 보였다.

<526> **실시예 7**

<527> 부작용

<528> 본 실험에서 심각한 부작용이 기록되지 않았다.

<529> 부작용을 보고하는 환자의 비율은 3개의 낮은 투여량에 걸쳐서 그런대로 균일하게 분포하는 것처럼 보이는 반면, 200 μg 투여량 군에서는 부작용 수가 높았다. 현기증이 가장 빈번하게 보고되었으며 정맥내 투여에 관련된 것 중의 대부분이었다. 호흡 기능 저하는 6번 기록되었으며, 정맥내 투여와 관련하여 5번 기록되었다. 부작용들을 WHO 부작용 사전(WHO Adverse Reaction Dictionary) 1999년도 판에 따라서 암호화하였다.

<530> 정맥내 투여에 있어서, 확실히 통증 또는 주사 부위의 염증과 같은 부작용은 정맥내 투여에서는 관찰되지 않았다. 150 μg 을 정맥내 투여 시, 호흡기 기능 저하가 3 번 관찰된 반면, 코 속 투여의 경우에는 호흡기 기능 저하가 관찰되지 않았다.

<531> 관용성. 코

<532> 코 투여 관용성, 즉 코의 쓰라림, 가려움 또는 따가움, 목의 쓰라림 또는 따가움, 코의 건조 또는 코 막힘, 콧물 및 미각 장애는 코 투여 및 정맥내 투여에 대하여 동일하였다.

<533> 관용성. CNS 효과. 진정작용 및 메스꺼움

<534> 두 CNS 관용성 변수 진정작용 및 메스꺼움에 대한 조사 결과는 진정작용이 어금니 발치를 제외하고 모든 경우 후에 나타난다는 것을 보여주었다. 펜타닐을 코 투여 받은 환자의 3명과 정맥내 투여받은 환자의 6명에서 메스꺼움의 악화가 기록되었다. 메스꺼움 점수는 150 및 200 μg 투여량 군에서 높았다. 컷 오프 시점 60 및 240 분에 대한 결론은 유사하였다.

<535> 관용성. 정신 상태

<536> 기분이 좋으십니까(feeling "high")? 당신의 말소리가 평소보다 약하게 들립니까? 당신 주변이 평소보다 유쾌합니까? 라는 질문에 대해서 환자들 중 약 1/4이 "예"라고 대답하였다. 체제 사이의 차이는 없는 것으로 보인다. 기분 좋음(feeling high)에 대하여 투여량-반응 관계에 대한 경향이 있었다. 단지 적은 수의 환자만이 "깨어있다가 보다는 꿈을 꾸는 것 같이 느끼십니까?"라는 질문에 대답하였다.

<537> 사망 또는 심각한/중대한 부작용은 없었다.

<538> **실시예 8**

<539> 산소 포화도

<540> 산소 포화도는 시험된 유일한 실험 변수이다. 투여 경로 간에 차이가 없는 것으로 보였으나, 펜타닐 투여량이 증가함에 따라 보다 오래 유지되는 낮은 산소 포화도에 대한 경향을 보였다.

<541> 기준값은 94에서 100%까지의 범위였다. 오직 한 환자만이 기준값으로서 94%를 가졌으며, 이 수치는 이 환자에 대하여 기록된 가장 낮은 것이었다. 이 환자를 제외하고, 기준값은 96에서 100%까지의 범위였다. 240 분의 기간 동안 나타난 각 환자들에 대한 최저값은 92와 98% 사이에서 다양하였다. 이들 최저값은 150/200 μg 정맥내 투여량, 200 μg 정맥내 투여량 및 100/150/200 μg 코 투여량을 받은 각각의 환자들에서 단 한번 나타났다. 240 분에서의 마지막 산소 포화도는 96 및 100 % 사이에서 다양하였다.

<542> 산호 포화도

<543> 투여 경로 간에 차이가 없는 것으로 보였으나, 펜타닐 투여량이 증가함에 따라 보다 오래 유지되는 낮은 산소 포화도에 대한 경향을 보였다. 이는 어느정도 예상과 일치하는 것이다. 건강한 환자들의 이들 군에 대하여, 산소 포화도가 치료 기간 동안 만족할만하게 유지되었다고 결론지을 수 있다.

<544> 검토

<545> 실험 모델, 설계 및 GCP 컴플라이언스(compliance)

<546> 통증 모델-매복된 하악골 세 번째 어금니가 발치됨-이 오피오이드 및 다른 진통제들의 진통 효능 조사에 대한 표준화된 모델이다. 이 모델을 잘 기록한다. 이는 교차 설계를 가능하게 하고 이로 인하여 약력학적(pharmacokinetic) 및 약동학적(pharmacodynamic) 반응에서의 편차를 최소화시키면서 아래턱 양 쪽 모두에 사용

을 위하여 적합하다는 이점을 갖는다. 사용된 단일 투여량 설계는 본 실험의 치료적 해석 본질을 반영한다. 선입건의 배제를 위하여 시험 치료의 이중맹검 투여 및 무작위화를 사용하였다. 윤리적 이유로 플라시보 군은 포함시키지 않았다. 펜타닐 제제의 생체 이용률을 비교하여야 하기 때문에 정맥내 투여 펜타닐을 비교자로서 선택하였다.

- <547> 이러한 모델을 실시하는데 대학병원을 사용하는 것은 대학 병원이 동일한 방법으로 환자들을 다루고 통지하고 치료하는 것에 익숙하다는 추가적인 이점을 갖는다. 직원들은 데이터 수집 및 이러한 모델에 대한 실질적 횡수의 실험으로부터의 ICH-GCP 요구에 있어서 충분한 경험을 갖는다.
- <548> *얻어진 데이터의 검토*
- <549> 펜타닐의 사용을 임상적 평가에 의하여 모니터링하여야 한다. 펜타닐의 혈장 농도의 사용은 임상적으로 유용할 것이다; 그러나, 혈장 농도 수준은 펜타닐에 대한 허용 민감도를 반영하는 것이 아니며 따라서 효능 또는 독성의 유일한 결정자로서 사용되어서는 아니된다.
- <550> *펜타닐 농도 수준*
- <551> 오피오이드 투약받지 않은 환자의 진통 효과는 0.2 ~ 1.2 ng/mL 범위에서 얻어졌으며(16), 이는 본 연구가 펜타닐의 치료적 진통제 혈장 농도를 달성하였다는 것을 확인하는 것이다.
- <552> 탐색적 모집단에서의 $C_{max-nasal}$ 는 펜타닐 75 μg 에 대하여 0.7 ng/ml에서 펜타닐 200 μg 에 대하여 1.7 ng/ml로 증가하였다. 정맥내 제제에 대한 대응 결과는 0.9 및 2.6 ng/ml 이었다. 정맥내 투여의 경우 두 모집단 모두에서, 코 투여의 경우에는 탐색적 모집단에서 선형의 투여량-농도 관계가 나타났다. 보다 적은 $C_{max-nasal}$ 은 혈장 농도와 관련된 부작용과 관련하여 코 투여된 펜타닐에 대한 보다 유리한 부작용을 암시할 수 있다.
- <553> 탐색적 모집단에서의 평균 T_{max} 는 코 투여에 대해서는 12.8 분, 정맥내 투여에 대해서는 6.0 분이었다. PP 모집단에 대한 대응 수치는 13.0 분 및 5.8 분이었다. 문헌에 경구 점막전달 펜타닐 200, 400, 800, 1600 마이크로그램의 투여량에 대하여 15 분의 표준화된 소비 시간 후의 피크 농도에 대한 시간이 20 내지 40 분 후에 피크 농도를 생산한다고 보고되어 있다 (16). 또한, 경구 점막전달 펜타닐 시트레이트 800 마이크로그램의 3 회분 투여량을 6 시간 간격으로 12 명의 건강한 지원자들에게 투여하였을 때, 피크 농도 시간의 중간값은 각각의 투여량에 대하여 24, 22 및 23.5 분이었다. 따라서, $T_{max-nasal}$ 은 거의 동등한 두 펜타닐 치료와 관련하여 만족스러운 것으로 나타났다. 본 실험에서 코 투여되는 펜타닐은 인정된 치료적 약물 수준을 달성하였고, Actiq의 경우보다 짧은 피크 농도 시간을 보여주었다.
- <554> *생체 이용률*
- <555> 투여 경로들을 비교할 때, $AUC_{0-3-nasal}$ 과 $AUC_{0-3-i.v.}$, $AUC_{0-\infty-nasal}$ 와 $AUC_{0-\infty-i.v.}$ 사이의 각각의 차이는 크지 않았다. 그 때문에, 코 제제의 생체 이용률을 100%로 해석하였다. 기간 효과에 상당한 관심이 주어진다. 펜타닐 투여 또는 그 외의 경우에 관련된 기간 사이의 명백한 차이를 밝히는 것이 가능하지 않았다.
- <556> 간행물들에, 상이한 전달 시스템의 다른 코 제제의 생체 이용률이 약 70 %인 것으로 나타나 있다. 아마도 보다 덜 정확한 방법으로 상이한 크기의 분량을 전달하는 다른 기구는 본 연구에서 얻어진 생체 이용률과 관련하여 매우 낮은 생체 이용률을 설명할 수 있다. 또한, 다른 연구들은 매 투여량마다의 손실에 대한 가능성을 유발시키면서 투여량을 여러번 투여한다. 다른 측면은 펜타닐이 뜻밖의 표면에 점착하는 능력이다. 이러한 사실이 공포된 연구에 참작되었는지 여부가 불분명하다.
- <557> 경구 점막전달 제제는 50%의 생체 이용률을 갖는다고 보고되었다 (16).
- <558> *효과의 개시*
- <559> 진통 효과를 얻는데 있어서 신속한 효과의 개시는 중요하다. 본 실험의 개시 시간 중간값은 정맥내 투여 후에는 1 분, 코 투여 후에는 7 분이었다. 실 생활 상황에 있어서, 정맥내 주사가 준비되고 간호사 또는 의사에 의하여 투여되기 전까지 시간이 소요되는 반면, 코 투여는 진통의 필요성이 인식된 후 즉시 환자 자신에 의하여 취해질 수 있다. 따라서, 가장 신속한 통증 감소는 펜타닐의 자기 코 투여 후에 잘 얻어질 수 있을 것이다.
- <560> 본 실험에 있어서, 펜타닐을 "건강한" 환자들에게 투약하였다. 그러나, PK 및 진통 변수가 예컨대 암과 같은 다른 환자들에 있어서도 유사할 것이라고 생각된다. 코 투여 후 효과의 개시는 적어도 i.m. 투여 (7-8분, (16))

및 p.o. 점막전달 투여 (15분 이내, (16)) 후에 나타나는 결과 정도였다.

<561> *효과의 지속기간*

<562> 여기서, 진통 효과의 지속기간은 정맥내 투여 후에는 49분, 코 투여 후에는 56분으로 나타났다. 단일 정맥내 투여량(100 μ g까지) 후의 진통 지속기간은 30-60 분으로 나타났다 (16). i.m. 투여 후 지속기간은 1-2 시간일 수 있다 (16).

<563> 한 최근 간행물은 입원 환자의 돌발성 통증(BTP)를 설명하였는데, BTP 에피소드의 72%가 30 분보다 짧게 지속된다고 설명한다(16). 이들 환자들에 있어서, 수 시간의 지속기간을 갖는 모르핀 타블렛은 필요한 타블렛에 의하여 얻어진 통증 감소 기간 보다 훨씬 더 오랜 기간 동안, 예컨대, 메스꺼움 및 정신적 무능력과 같은 부작용을 유발시킬 수 있다. 이러한 환자들에게 있어서, 코 투여에 의한 펜타닐은 장기간의 부작용을 유발시키지 않고 필요한 통증 감소를 가져올 수 있다. 암 환자의 돌발성 통증(BTP)에 있어서 코 투여된 펜타닐의 효과가 최근 입증되었 (15).

<564> 급성 통증을 일으키는 조건 및 질병의 다양성으로 인하여 진통의 최적 지속시간을 가정하는 것이 단순하지 않게 되었다. 그러나, 많은 임상 조건들이 존재하며, 이 때, -코 투여 펜타닐을 사용함으로써- 신속하게 얻어지는 자가 투여되는 효율적인 통증 감소가 중요할 것이다. 코 투여 펜타닐은 단독으로 또는 보충적 통증 치료제로서 투여될 수 있다. 수술 후 가동화, 드레싱 교체와 같은 단기간-지속 과정, 협심증, 담석 및 외상과 관련된 통증이 예들이다. 펜타닐의 단일 투여량에 의하여 달성되는 것보다 긴 기간동안 통증 감소를 요구하는 에피소드를 위하여, 코 투여를 반복할 수 있다.

<565> 두 제제의 진통 특성을 통증 강도, 통증 강도 차이 및 통증 강도 차이의 합으로서 나타내었다. 결과는 두 제제를 사용하여 얻어지는 총 진통 효과에 차이가 없다는 것을 보여준다.

<566> 일반적 효과에 대한 점수는 투여량에 따라 증가하였다. 즉, 시험 치료에 대한 만족도는 높은 투여량에서 보다 뚜렷하였다. 점수는 코 투여시 보다 정맥내 투여시에 더 높은 경향이 있었다. 정맥내 투여에 대한 높은 점수는 투여량들이 투여되었을 때 두 약물이 투여되었다는 것을 반영할 수 있다.

<567> *안정성*

<568> 정상적(steady-state) 혈장 농도 및 가능한 약물의 축적이 일어나지 않을 것이기 때문에, 단일 투여량 노출에 기초한 안정성 결론은 단지 한정된 값을 갖는다. 따라서, 모든 펜타닐 부작용 프로필을 여기서 조사하지는 못하였다. 펜타닐의 치료량 범위에 걸쳐서 호흡 저하가 일어날 수 있기 때문에, 차후의 실험에서는 호흡기 기능 저하의 위험에 각별한 주의를 기울여야 할 것이다. 그러나, 이 위험은 비-오피오이드 내성 환자, 특히 잠재적인 폐질환 조건을 갖거나 호흡기 기능 저하를 야기하는 다른 약물을 투여받은 환자에서 혈장 수준이 2 ng/ml을 넘을 때 증가한다(16). 혈장 펜타닐 농도가 1~3 nl/ml일 때 중대한 호흡기 기능 저하가 나타난 반면, 0.7 nl/ml보다 낮을 때에는 호흡기 기능 저하가 현저하지 않았다. 혈장 펜타닐 농도와 P_{CO2} 간에 예측가능한 관계가 없다 (16). 오피오이드 투약받지 않은 환자에 있어서, 혈장 펜타닐 농도가 3 ng/ml보다 높을 때 CNS 효과의 증가가 발생하였다(16).

<569> 그러나, 펜타닐에 대한 부작용 프로필은 이 화합물에 대하여 예상된 부작용들과 일치하였다.

<570> *코 투여의 이점*

<571> 펜타닐의 코 투여는 일련의 이점들을 제공한다. 이것은 메스꺼움 또는 구토, 심한 변비 또는 위장 흡수 손상을 갖는 환자들에게 이상적이다. 투여의 용이성으로 인하여 아이들 및 정신 착란/무능력 상태의 환자와 같이 동기화가 적은 환자들에 있어서 컴플라이언스(compliance)를 용이하게 할 것이다.

<572> 코 투여 펜타닐은 환자 자신에 의하여 투여될 수 있기 때문에, 병원 직원으로부터 독립적이라는 편안함을 가질 수 있다. 독립적이라는 것과 효과적인 진통효과를 신속하게 얻을 수 있는 방법을 안다는 것의 심리학적 측면은 약물 투여의 필요성을 오히려 감소시킬 수 있다. 코 투여는 비침습적이기 때문에, 감염의 위험을 최소화할 수 있다. 코 투여 펜타닐은 또한 진통이 통제된 환자에 있어서 비용 효율이 높은 대체적 방법일 수 있다.

<573> *징후(indications)*

<574> 코 투여 펜타닐의 주요한 징후는 암환자의 BTP, 수술 후 통증의 침상 치료, 협심증, 담석, 외상 및 드레싱 교체와 같은 양성 급성 통증 에피소드인 것으로 보인다. 또한, 코 투여 펜타닐의 용이한 투여로 인하여 소아과 환자에게 유리할 있다. 군대, 선박, 항공사, 구조대 및 스포츠 매니지먼트와 같이 응급/급성 통증 상황을 다루는 광

범위한 조직들이 본 펜타닐의 효능, 신속한 작용 개시 및 간편한 사용을 느낄 수 있을 것이다.

<575> 약력학적 결과를 펜타닐에 대하여 공지된 약력학적 특성과 충분히 비교하였다. 코 투여 펜타닐의 생체 이용률은 정맥내 투여 펜타닐의 생체 이용률과 차이가 없었다.

<576> 본 실험에서 보여진 바와 같은 수 분 내의 진통 효과 개시는 통증을 치료하는데 중요한 이점이다. 약 1 시간의 제한된 코 투여 펜타닐의 작용 지속기간은 또한 많은 임상 시나리오에 있어서 유리한 점이 될 수 있다.

<577> 두 제제의 진통 특성을 통증 강도, 통증 강도 차이 및 통증 강도 차이의 합으로써 나타내었다. 결과는 두 제제로부터 얻어진 총 진통 효과에 차이가 없다는 것을 보여주었다. 이러한 관찰과 코 투여 경로의 이점들로 인하여 코 투여 펜타닐이 단독으로 또는 보충적 통증 치료로서 사용되는 통증 치료의 가장 유망한 새로운 방법이 된다.

표 1

피험자 no.	75 µg 펜타닐					
	1		2		3	
	농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)	
Nominal Time (min)	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.
0	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
1	< 0,02	0,0223	< 0,02	0,665	< 0,02	0,165
3	0,0322	1,58	0,107	1,21	0,0290	1,10
5	0,366	0,826	0,253	0,756	0,343	0,758
7	0,592	0,756	0,359	0,673	0,686	0,596
9	0,692	0,479	0,297	0,527	0,758	0,537
12	0,564	0,311	0,767	0,368	0,658	0,392
15	0,483	0,321	0,699	0,248	0,528	0,364
25	0,298	0,255	0,388	0,251	0,408	0,238
40	0,157	0,189	0,251	0,234	0,247	0,140
60	0,136	0,154	0,215	0,187	0,158	0,113
90	0,113	0,131	0,165	0,132	0,154	0,0781
120	0,0882	0,111	0,162	0,122	0,120	0,0728
180	0,0796	0,106	0,174	0,109	0,0564	0,0436

<578>

표 2

100 µg 펜타닐							
4		5		6		7	
농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)	
Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.
< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
< 0,02	1,25	< 0,02	0,284	< 0,02	0,162	< 0,02	0,0753
< 0,02	2,69	< 0,02	3,35	0,138	2,79	< 0,02	1,52
0,0566	1,64	0,0838	1,36	0,588	1,27	0,0566	1,01
0,361	1,22	0,255	1,42	0,948	1,20	0,120	0,952
0,565	1,10	0,520	1,07	1,12	0,938	0,643	0,798
1,01	0,776	0,912	0,735	0,872	0,755	0,897	0,519
0,914	0,649	0,661	0,609	0,622	0,618	0,584	0,453
0,689	0,385	0,365	0,479	0,437	0,390	0,428	0,281
0,462	0,312	0,358	0,389	0,336	0,308	0,303	0,200
0,308	0,297	0,297	0,321	0,300	0,346	0,218	0,161
0,326	0,205	0,217	0,189	0,214	0,268	0,183	0,133
0,273	0,176	0,208	0,173	0,206	0,191	0,142	0,133
0,132	0,112	0,208	0,197	0,185	0,186	0,0836	0,0698

<579>

표 3

		150 µg 펜타닐					
피험자 No.		8		9		10	
		농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)	
Nominal Time (min)	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	i.v.
0	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
1	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0,0822	< 0,02	5,35	0,186
3	0,119	0,0422	< 0,02	0,976	0,0522	2,12	0,738
5	NS	0,370	< 0,02	0,688	0,566	1,28	1,03
7	0,261	5,07	0,0587	2,96	1,54	4,07	4,13
9	1,33	2,67	0,175	1,50	2,39	2,06	2,08
12	1,41	1,19	0,464	0,823	2,28	1,44	1,59
15	1,58	0,771	1,06	0,714	1,64	0,964	1,14
25	1,12	0,751	0,866	0,547	1,03	0,640	0,893
40	0,78	0,530	0,857	0,464	0,627	0,597	0,626
60	0,559	0,489	0,610	0,407	0,44	0,548	0,538
90	0,418	0,325	0,383	0,359	0,373	0,380	0,371
120	0,267	0,211	0,278	0,278	0,333	0,303	0,407
180	0,182	0,170	0,202	0,177	0,264	0,242	0,257

<580>

표 4

200 µg 펜타닐				
11	12		13	
농도 (ng/ml)	농도 (ng/ml)		농도 (ng/ml)	
Nasal	i.v.	Nasal	i.v.	Nasal
< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02
< 0,02	0,0291	< 0,02	0,602	< 0,02
< 0,02	0,352	< 0,02	1,96	< 0,02
< 0,02	0,802	0,0220	1,32	0,0399
0,0622	2,43	0,148	4,62	0,101
0,233	1,33	0,930	2,23	0,595
0,802	0,853	3,23	1,41	1,10
0,961	0,657	3,10	1,03	1,52
0,761	0,479	1,52	0,788	0,854
0,535	0,409	0,819	0,828	0,588
0,367	0,374	0,590	0,432	0,542
0,302	0,334	0,478	0,302	0,409
0,292	0,297	0,343	0,381	0,193
0,269	0,188	0,263	0,215	0,167

<581>

표 5

피험자 No.	75 µg 펜타닐											
	1				2				3			
	Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
Nominal Time (min)	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID
0	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
15	1	4	0	2	5	3	2	2	1	5	0	3
30	3	2	0	0	6	2	4	0	4	2	0	3
45	4	1	2	0	8	0	4	0	6	0	2	1
60	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
75	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
90	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
105	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
120	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
150	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
180	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
210	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
240	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0

<582>

표 6

100 µg 펜타닐															
4				5				6				7			
Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID
7	0	3	0	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
1	6	1	2	1	4	1	2	1	4	1	3	0	3	1	5
2	5	6	-3	3	2	2	1	2	3	3	1	3	0	6	0
3	4	6	-3	4	1	3	0	4	1	4	0	3	0	6	0
5	2	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0
7	0	6	-3	5	0	3	0	5	0	4	0	3	0	6	0

<583>

표 7

시험자 No.	150 µg 펜타닐											
	8				9				10			
	Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
Nominal Time (min)	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID
0	5	0	2	0	5	0	4	0	4	0	5	0
15	0	5	0	2	1	4	0	4	1	3	0	5
30	0	5	0	2	1	4	2	2	0	4	0	5
45	0	5	1	1	5	0	4	0	1	3	1	4
60	2	3	2	0	6	-1	4	0	2	2	3	2
75	3	2	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
90	3	2	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
105	4	1	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
120	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
150	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
180	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
210	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
240	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0

<584>

표 8

200 µg 펜타닐											
11				12				13			
Nasal		i.v.		Nasal		i.v.		Nasal		i.v.	
PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID
2	0	6	0	5	0	6	0	5	0	3	0
0	2	1	5	1	4	1	5	0	5	0	3
0	2	1	5	1	4	2	4	0	5	0	3
1	1	2	4	3	2	4	2	0	5	1	2
3	-1	4	2	5	0	8	-2	1	4	4	-1
4	-2	4	2	5	0	8	-2	4	1	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1
4	-2	6	0	5	0	8	-2	5	0	4	-1

<585>

<586>

참고문헌

<587>

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects

<588>

2. MICROMEDEX Healthcare Series NEW Integrated Index™, Drugdex Drug

<589>

Evaluation: Fentanyl, latest up-date 06/98, Internet version

<590>

3. Shannon CN, Baranowski AP. Use of opioids in non-cancer pain. Br J Hosp Med 1997; 58: 459-463

<591>

4. Schwagmeier R, Oelmann T, Dannappel T, Striebel HW. Patient acceptance of patient-controlled intranasal analgesia (PCINA). Anaesthetist 1996; 45: 231-234

<592>

5. Striebel HW, Koenigs D, Kramer J. Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. Anesthesiology 1992; 77: 281-285

<593>

6. Striebel HW, Kramer J, Luhmann I, Rohierse-Hohler I, Rieger A. Pharmakokinetische Studie zur intranasalen Gabe von Fentanyl. Der Schmerz 1993; 7: 122-125

<594>

7. O'Neil G, Paech M, Wood F. Preliminary clinical use of a patient-controlled intranasal analgesia (PCINA) device. Anaesth Intensive Care 1997; 25: 408-412

<595>

8. Personal communication from Høgskilde S. Safety and efficacy experience from fentanyl usage at 'L ægeambulancen'. April 2000

<596>

9. Taburet AM, Steimer JL, Doucet D, Singlas E. Le temps de presence moyen dans l'organisme. Un nouveau parametre pharmacocinetique ? Therapie 1986 ; 41: 1-10

<597>

10. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. J Pharmacokin Biopharm 1978; 6: 547-58

<598>

11. Meier J, Nuesch E, Schmidt R. Pharmacokinetic criteria for the evaluation of retard formulations. Eur J Clin Pharmacol 1974 ; 7: 429-32

<599>

12. Striebel HW, et al. Intranasal fentanyl titration for postoperative pain management in an selected population. Anaesthesia 1993; 48: 753-7.

<600>

13. Striebel HW, et al. Patient-controlled intranasal analgesia : a method for noninvasive

postoperative pain management. Anesth Analg 1996; 83: 548-51.6228/a5/80-g.

- <601> 14. Zeppetella G. An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer related breakthrough pain: a pilot study. J Pain Symptom Manage 2000; 20 (4): 253-258
- <602> 15. Zeppetella G. Nebulized and intranasal fentanyl in the management of cancerrelated breakthrough pain. Palliat Med 2000; 14 (1) : 57-58
- <603> 16. MicroMedex Healthcare Services 2001; Volume 108

도면의 간단한 설명

- <102> 표 1은 코 투여에 의하여 75 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투여에 의하여 75 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 결과 수치 지점들을 도 1A, 1B 및 1C에 나타내었다.
- <103> 표 2는 코 투여에 의하여 100 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투여에 의하여 100 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 결과 수치 지점들을 도 2A, 2B, 2C 및 2D에 나타내었다.
- <104> 표 3은 코 투여에 의하여 150 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투여에 의하여 150 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 결과 수치 지점들을 도 3A, 3B 및 3C에 나타내었다.
- <105> 표 4은 코 투여에 의하여 200 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투여에 의하여 200 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 결과 수치 지점들을 도 4A, 4B 및 4C에 나타내었다.
- <106> 표 5는, 각 환자들에게 75 μg 의 펜타닐을 투여한 경우에 있어서, 코속 투여 시의 통증 강도(PI) 점수 및 통증 강도 차이(PID) 점수를 정맥내 투여시와 비교한 것이다. PID 값들을 도 6a에 나타내었다.
- <107> 표 6은, 각 환자들에게 100 μg 의 펜타닐을 투여한 경우에 있어서, 코속 투여 시의 통증 강도(PI) 점수 및 통증 강도 차이(PID) 점수를 정맥내 투여시와 비교한 것이다. PID 값들을 도 6b에 나타내었다.
- <108> 표 7은, 각 환자들에게 150 μg 의 펜타닐을 투여한 경우에 있어서, 코속 투여 시의 통증 강도(PI) 점수 및 통증 강도 차이(PID) 점수를 정맥내 투여시와 비교한 것이다. PID 값들을 도 6c에 나타내었다.
- <109> 표 8은, 각 환자들에게 200 μg 의 펜타닐을 투여한 경우에 있어서, 코속 투여 시의 통증 강도(PI) 점수 및 통증 강도 차이(PID) 점수를 정맥내 투여시와 비교한 것이다. PID 값들을 도 6d에 나타내었다.
- <110> 도 1은 3 가지의 비교되는 방법 및 조성물의 시간에 대한 혈장 프로파일의 차이를 보여주는 것이다. 정맥내 투여는 신속한 작용 개시를 제공하는 예리한 피크를 보여준다. 그러나, 혈장 농도는 또한 급격하게 감소한다. 정맥내 투여의 높은 피크 농도는 치료에 대한 바람직하지 않은 부작용과 관련이 있다. 반대로, (4-6)에 나타나 있는 "적정(titration)" 치료는 어떤 통증 환자들에게는 너무 길다고 생각되는 시간 후에 피크 농도를 제공한다. 작용 개시 시간은 정맥내 투여 또는 본 발명의 방법보다 매우 길다. 본 발명의 조성물 및 방법은 상대적으로 빠른 작용 개시 및 피크 혈장 농도를 제공할 뿐 아니라, 정맥내 투여의 상대적으로 가파른 하향 곡선과 대조적인 완만한 하향곡선에 의하여 보여지는 바와 같이 연장된 효과 지속기간을 갖는다.
- <111> 도 1A, 1B 및 1C는 코 투여에 의하여 75 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투여에 의하여 75 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 코 투여에 의하여 보다 긴 작용 지속기간과 함께 높은 혈장 농도가 비교적 신속하게 달성된다. 피크 혈장 농도는 정맥내 투여에 의하는 경우보다 낮다.
- <112> 도 2A, 2B, 2C 및 2D는 코 투여에 의하여 100 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투여에 의하여 100 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 코 투여에 의하여 보다 긴 작용 지속기간과 함께 높은 혈장 농도가 비교적 신속하게 달성된다. 피크 혈장 농도는 정맥내 투여에 의하는 경우보다 낮다.
- <113> 도 3A, 3B 및 3C는 코 투여에 의하여 150 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투

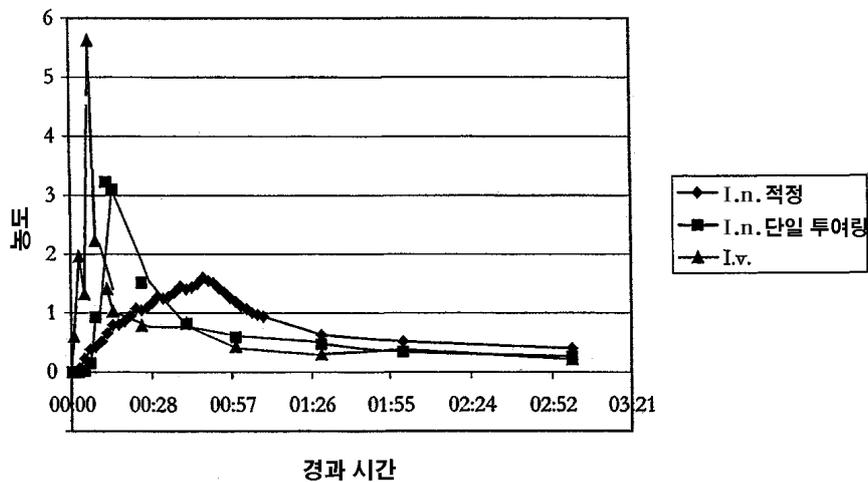
여에 의하여 150 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 코 투여에 의하여 보다 긴 작용 지속기간과 함께 높은 혈장 농도가 비교적 신속하게 달성된다. 피크 혈장 농도는 정맥내 투여에 의하는 경우보다 낮다.

- <114> 도 4A, 4B 및 4C는 코 투여에 의하여 200 μg 의 펜타닐로 치료받은 예증을 위한 환자들의 혈장 농도를 정맥내 투여에 의하여 200 μg 의 펜타닐로 치료받은 환자들의 혈장 농도와 비교한 것이다. 코 투여에 의하여 보다 긴 작용 지속기간과 함께 높은 혈장 농도가 비교적 신속하게 달성된다. 피크 혈장 농도는 정맥내 투여에 의하는 경우보다 낮다.
- <115> 도 5는 코속 및 정맥내 투여된 펜타닐의 다양한 투여량에 대한 작용 개시 시간의 중간값을 그래프로 나타낸 것이다.
- <116> 도 6a, 6b, 6c 및 6d는 각각 75, 100, 150 및 200 μg 의 펜타닐이 코속 투여된 각각의 환자들의 PID 프로필을 동일한 양의 펜타닐이 정맥내 투여된 경우와 비교하여 나타낸 것이다.
- <117> 도 7은 돌발성 통증의 경구 p. n. 치료의 진통 프로필을 보여주는 것이며, 환자의 전형적인 당일 통증 정도를 나타낸다. 또한, 오래동안 작용하고 하루에 두 번 방출되도록 제어되는 모르핀 및 신속하게 작용하는 p. n. 모르핀으로부터 통증완화에 있어서의 적용범위를 보여준다. 도 7에 나타난 바와 같이, p. n. 모르핀의 작용이 빠르게 발생하는 돌발성 통증을 커버하기에 너무 느리다는 것이 명백하다.
- <118> 도 8은 Figure 8 방출 제어된 모르핀과 함께 펜타닐 코 제제를 투여하여 얻어진 통증 감소를 보여주는 것이다. 모르핀은 기본(만성) 통증을 커버하며, 코속 펜타닐의 작용 개시는 돌발성 통증 에피소드 동안의 향상된 통증 감소를 제공한다.

도면

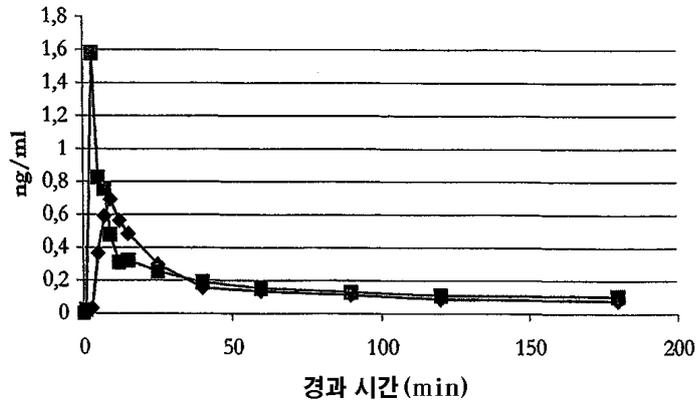
도면1

혈장 프로필 i.v., i.n. 단일 투여량 및 i.n. 적정



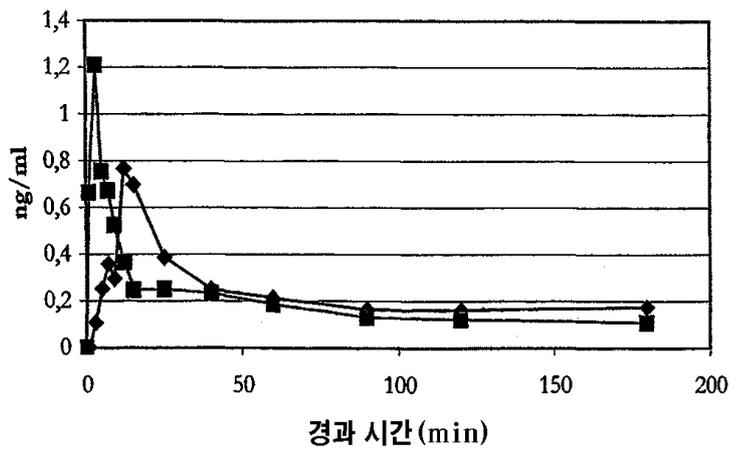
도면1A

피험자 No. 1 펜타닐 프로필 75 mcg



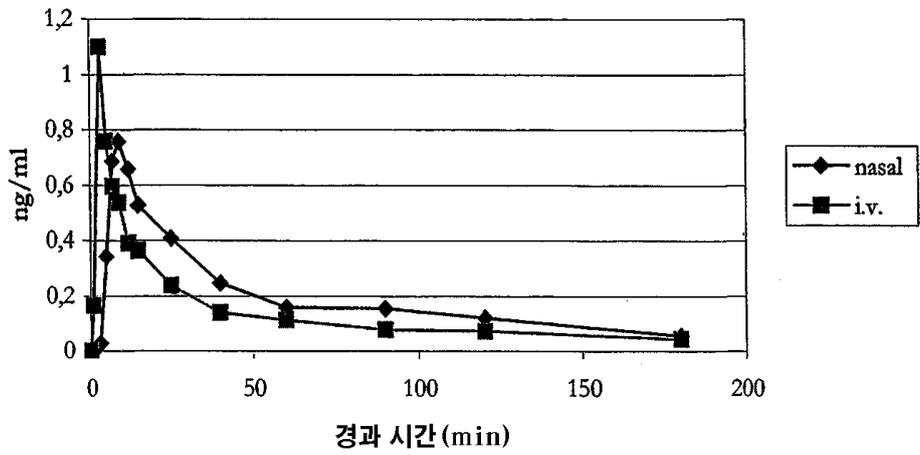
도면1B

피험자 No. 2 펜타닐 프로필 75 mcg



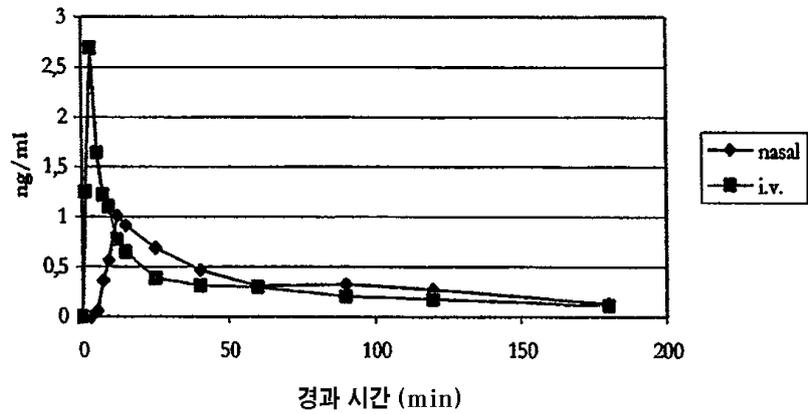
도면1C

피험자 No. 3 펜타닐 프로필 75mcg



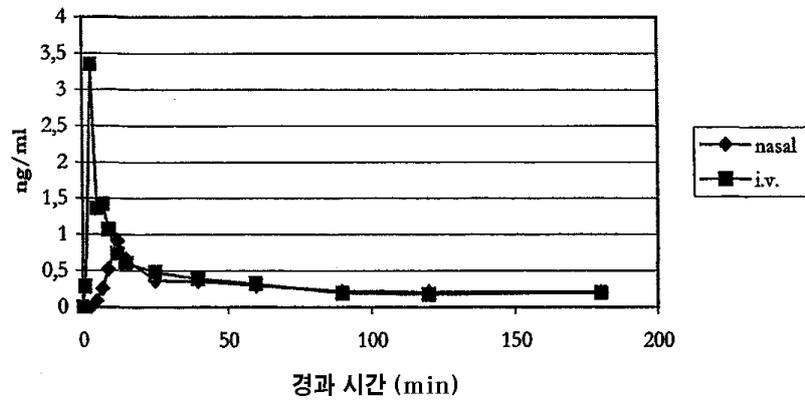
도면2A

피험자 No. 4 펜타닐 프로필 100mcg



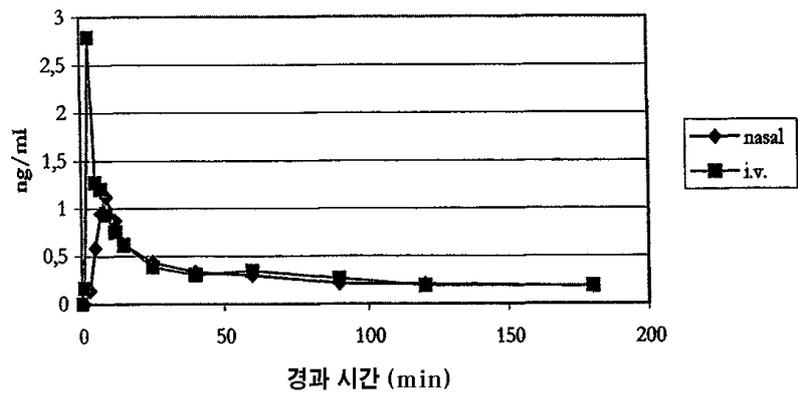
도면2B

피험자 No. 5 펜타닐 프로필 100 mcg



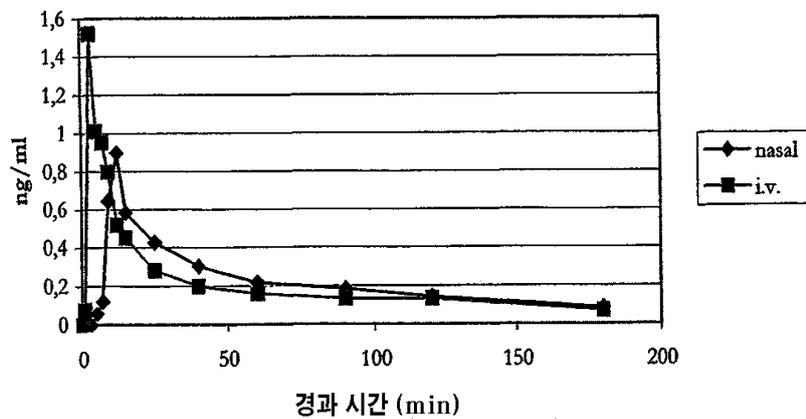
도면2C

피험자 No. 6 펜타닐 프로필 100 mcg



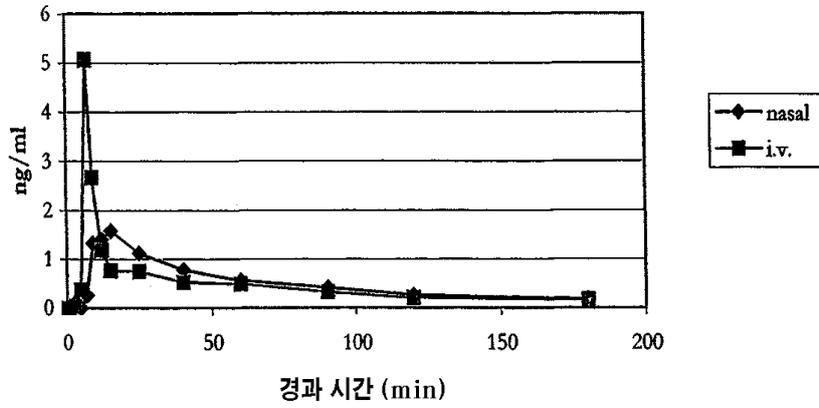
도면2D

피험자 No. 7 펜타닐 프로필 100 mcg



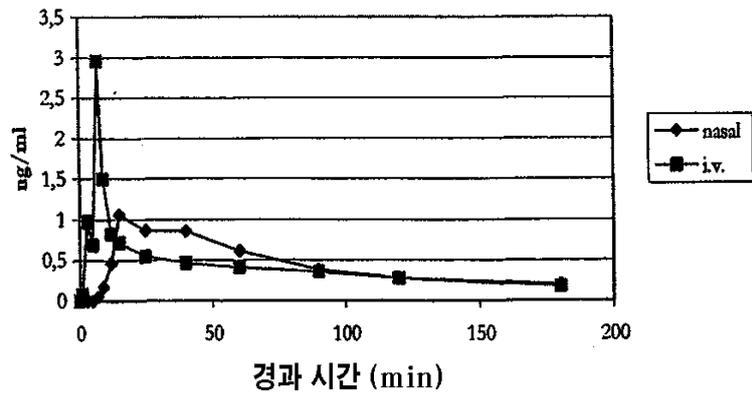
도면3A

피험자 No. 8 펜타닐 프로필 150mcg



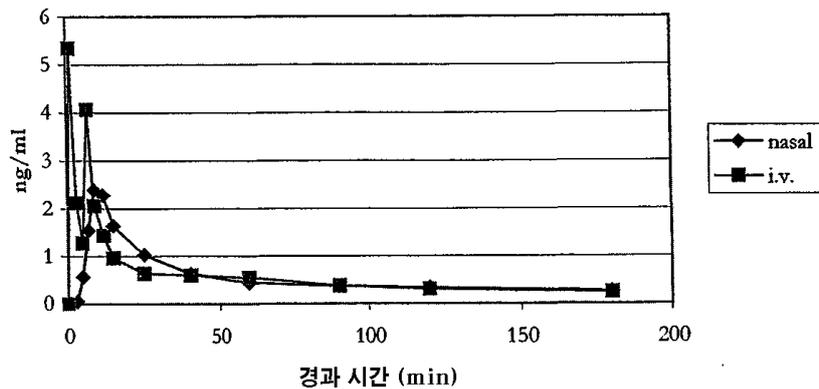
도면3B

피험자 No. 9 펜타닐 프로필 150mcg



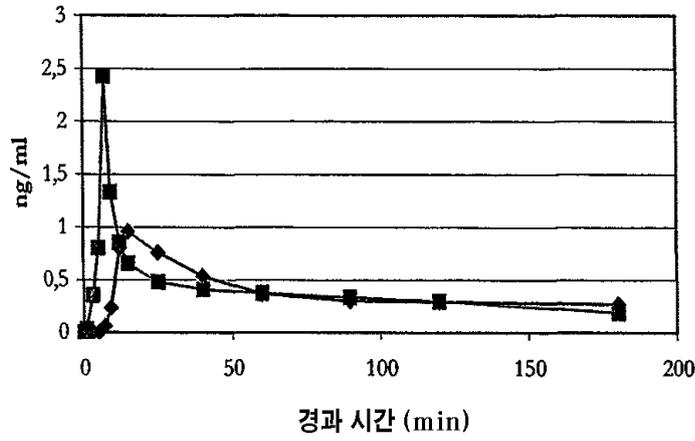
도면3C

피험자 No. 10 펜타닐 프로필 150mcg



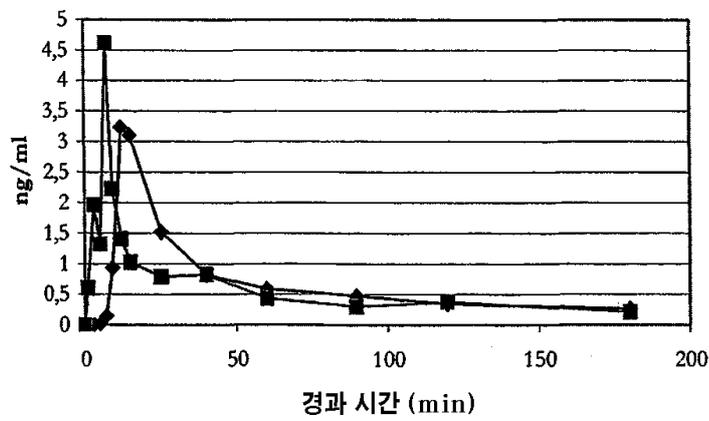
도면4A

피험자 No. 11 펜타닐 프로필 200mcg



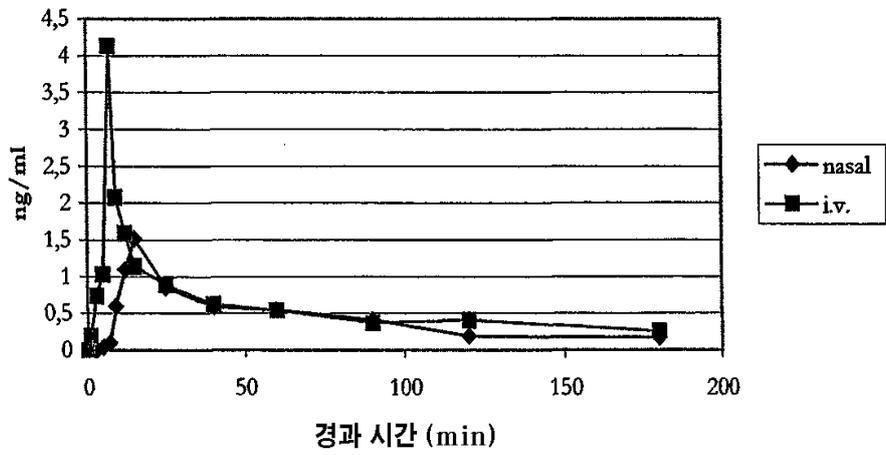
도면4B

피험자 No. 12 펜타닐 프로필 200mcg



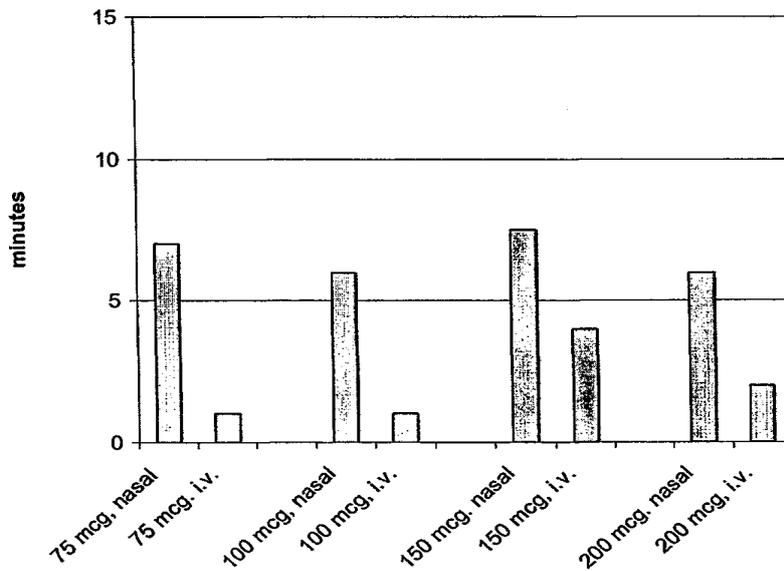
도면4C

피험자 No. 13 펜타닐 프로필 200 mcg



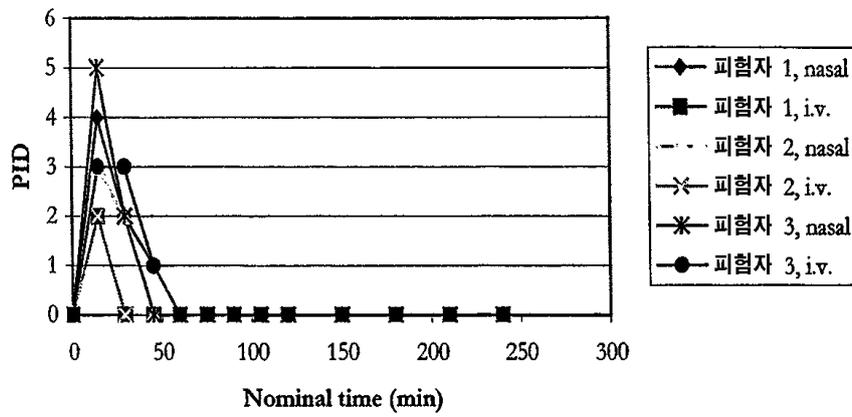
도면5

효과의 개시(중간값, 범위)



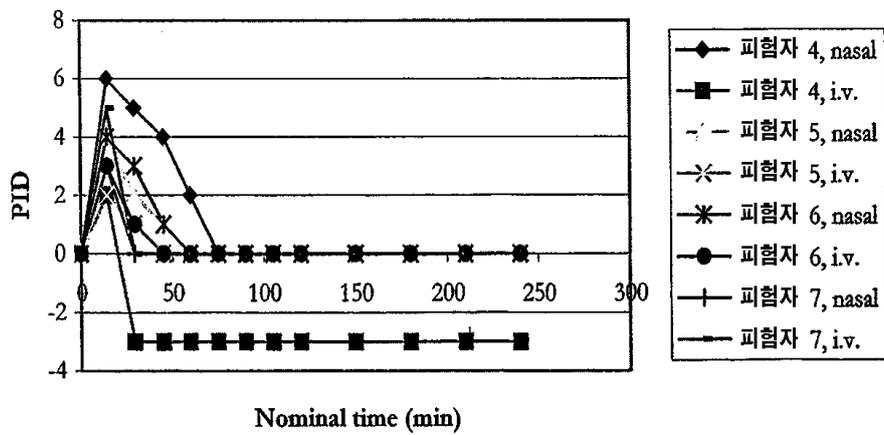
도면6a

PID 프로파일, 75mcg 펜타닐



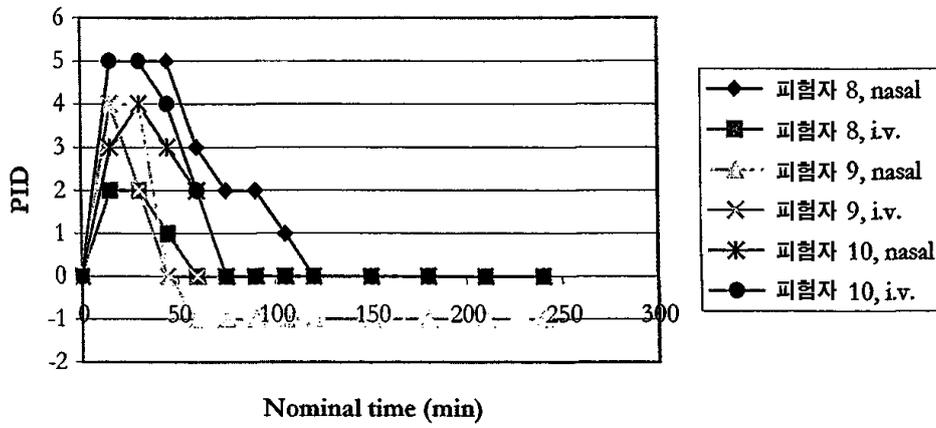
도면6b

PID 프로파일, 100 mcg 펜타닐



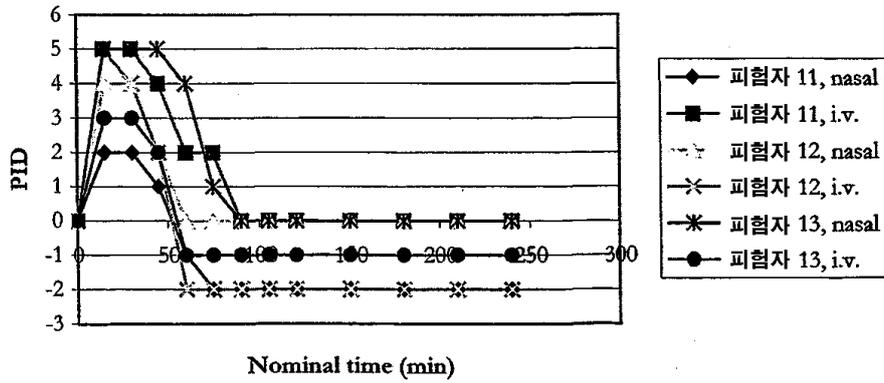
도면6c

PID 프로파일, 150 mcg 펜타닐

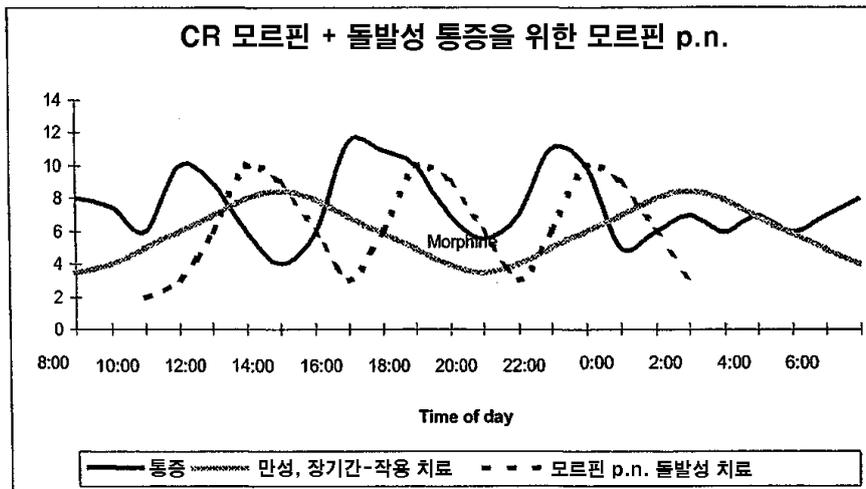


도면6d

PID 프로파일, 200 mcg 펜타닐



도면7



도면8

