



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월27일

(11) 등록번호 10-2026321

(24) 등록일자 2019년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/30 (2017.01)

(21) 출원번호 10-2014-7020237

(22) 출원일자(국제) 2012년12월21일

심사청구일자 2017년12월20일

(85) 번역문제출일자 2014년07월18일

(65) 공개번호 10-2014-0106720

(43) 공개일자 2014년09월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/071330

(87) 국제공개번호 WO 2013/096811

국제공개일자 2013년06월27일

(30) 우선권주장

61/578,755 2011년12월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020000057566 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 최원철

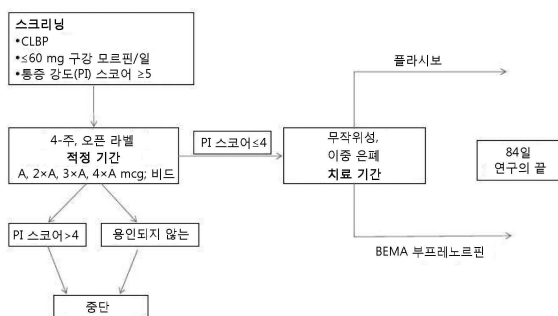
(54) 발명의 명칭 만성 통증 완화에 이용되는 점막 관통 약물 전달 장치

(57) 요약

점막 관통 약물 전달 장치로 1일 두 번 (또는 1일 한 번) 낮은 투여량의 부프레노르핀을 투여함으로써 만성 통증을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 상기 방법 및 장치는 심각한 부작용 없이 만성 통증을 효율적으로 치료한다.

대표도 - 도1

연구 설계 개략도



(56) 선행기술조사문헌
KR1020000075648 A
KR1020020071032 A
KR1020090033903 A
KR1020090117891 A
US20110262522 A1

명세서

청구범위

청구항 1

100 μg 내지 0.9 mg 부프레노르핀을 포함하며, 4.0 내지 6.0의 pH로 완충된 생체침식성 점막 부착층 (bioerodable mucoadhesive layer); 및

4.0 내지 4.8의 pH로 완충되며, 오피오이드 안타고니스트를 포함하지 않는 후면층(backing layer)

을 포함하는, 만성 통증 치료용 장치로서,

여기서 상기 장치는 0.156 내지 0.364 ng/mL 범위의 정상 상태 C_{max} 의 혈장 부프레노르핀 농도를 제공하며;

여기서 치료하고자 하는 대상자는 오피오이드 유경험(opioid-experienced) 대상자이며; 그리고

여기서 치료받은 대상자는 가벼운 또는 중간의 일반 오피오이드 역효과를 경험하거나, 일반 오피오이드 역효과를 경험하지 않는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 장치는 1일에 한 번 투여되는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 만성 통증은 만성 요통증(low back pain)인, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

만성 통증은 중간 내지 심한 만성 요통증인, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 대상자는 심각한 변비 없이 치료되는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 대상자는 심각한 메스꺼움 없이 치료되는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 장치는

부프레노르핀의 신속하고 효율적인 전달을 위해 점막 표면에 적용시 단일 방향성 구배를 제공하도록 점막 부착층에 인접하여 배치되는 중합 배리어 환경을 포함하는 배리어층을 더 포함하고,

여기서 상기 단일 방향성 구배는 점막 표면에 적용시 완충된 중합 확산 환경을 통해 부프레노르핀을 전달하는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 만성 통증은 신경병증성 통증(neuropathic pain)인, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 만성 통증은 골관절염 통증(osteoarthritic pain)인, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 장치는 100 μg , 110 μg , 120 μg , 140 μg , 150 μg , 160 μg , 175 μg , 및 180 μg 으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 부프레노르핀의 투여량을 포함하는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항에 있어서,

부프레노르핀의 정상 상태 T_{max} 는 2.00 내지 2.90 h 범위 내인, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 15

제1항에 있어서,

부프레노르핀의 C_{min} 은 0.0157 내지 0.0862 ng/mL 범위 내인, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 16

제1항에 있어서,

부프레노르핀의 정상 상태 AUC_{last} 는 0.4085 내지 5.033 h*ng/mL 범위 내인, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 17

제1항에 있어서,

대상자들의 2.4-6.9%가 치료 유발 이상 반응(Treatment Emergent Adverse Events, TEAE)으로서 약물 관련된 가벼운 또는 중간의 두통을 경험하는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 18

제1항에 있어서,

대상자들의 3-6.9%가 TEAE로서 약물 관련된 가벼운 또는 중간의 현기증(dizziness)을 경험하는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 19

제1항에 있어서,

대상자들의 2.6-27.9%가 TEAE로서 약물 관련된 가벼운 또는 중간의 메스꺼움을 경험하는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 20

제1항에 있어서,

대상자들의 1.5-8.5%가 TEAE로서 약물 관련된 가벼운 또는 중간의 변비를 경험하는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 21

제1항에 있어서,

대상자들의 0.9-3%가 TEAE로서 약물 관련된 가벼운 또는 중간의 구토를 경험하는, 만성 통증 치료용 장치.

청구항 22

제1항에 있어서,

대상자들의 7.7-33.9%가 약물 관련된 가벼운 또는 중간의 TEAEs를 경험하는, 만성 통증 치료용 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 2011.12.21에 제출된 미국 임시출원 제61/578,755호에 대하여 우선권을 주장하며, 그 내용의 전부는 본 명세서에 참조로서 편입된다.

[0002] 본 발명은 1996.10.18에 제출된 미국 특허 출원 제08/734,519호이고, 1998.09.01에 발행된 현재 미국 특허 제 5,800,832호; 1998.09.01에 제출된 미국 특허 출원 제09/144,827호이고, 2000.12.12에 발행된 현재 미국 특허 제6,159,498호; 2005.03.01에 제출된 미국 특허 출원 제11/069,089호이고, 2009.08.25에 발행된 현재 미국 특허 제7,579,019호; 2006.12.13에 제출된 미국 특허 출원 제11/639,408호; 2007.09.06에 제출된 미국 특허 출원 제11/817,915호; 2011.07.15에 제출된 미국 특허 출원 제13/834,306호이고, 2012.04.03에 발행된 현재 미국 특허 제8,147,866호; 2012.08.20에 제출된 미국 특허 출원 제13/590,094호에 관련되며, 이들의 내용의 전부는 본 명세서에 참조로서 편입된다.

배경 기술

[0003] 만성 통증은, 상해로 인한 경우 예상된 치유 시간을 넘어 지속되고, 성가신 골칫거리에서 극심한 고통으로 진전될 수 있는 통증이다. 만성 통증은 우울증 및 걱정으로 행동에 뚜렷한 변화, 일상적 활동의 제약 및 고통받는 개인의 약물 및 의학 서비스의 과도한 이용을 야기할 수 있다. 만성 통증의 치료는 어렵고, 종종 불충분하며 높은 경제적 및 심리적 비용과 관련된다.

[0004] 부프레노르핀은 부분적인 μ -오피에이트 리셉터 아고니스트이며, 높은 친화도 및 느린 해리 속도를 갖는 ORL1/노시셉틴 리셉터이며, 그리고 κ -오피에이트 리셉터 안타고니스트이다. 부프레노르핀은 간에 의해, 시토크롬 P450 효소 시스템의 CYP3A4 아이소자임을 통해, 노르부프레노르핀(N-디알킬레이션에 의해) 및 다른 대사물질로 대사 작용된다. 부프레노르핀은 매우 높은 1차-패스 대사 때문에 낮은 구강(oral) 생체 이용률을 가진다.

[0005] 부프레노르핀은 Temgesic[®] 0.2 mg 설하 정제로서, 그리고 0.3 mg/ml 비경구 제형의 Buprenex[®]으로 상업적으로 이용가능한 진통제이다. 부프레노르핀은 또한 설하 제제(preparation)(Subutex[®])로서 그리고 날록손을 갖는 설하 약물남용-방지 제형(Suboxone[®])으로서 이용가능하다. FDA는 2002년에 Subutex/Suboxone을 오피오이드 의존성 치료제로서 승인하였다. 설하 부프레노르핀은 오피오이드 중독 치료 및 유지를 위해 이용되어왔다.

[0006] 최근의 오픈-라벨 연구는 만성 통증 치료를 위해 이들 만성 오피오이드 이용자들에게 설하 부프레노르핀(Suboxone[®])을 이용하였다(Malinoff *et al.*, 2005, *American Journal of Therapeutics* **12**, 379-384). 환자들은 2-20 mg(평균 8 mg) 범위의 1일 부프레노르핀 투여량으로 치료되었다. 상기 치료는 2.4 개월 내지 16.6 개월(평균 8.8 개월) 동안 지속되었다. 상기 연구는 환자들이 그들의 컨디션의 향상을 경험했다고 보고하며, 그들의 통증의 감각의 감소를 보고했다.

[0007] 여전히, 역효과와 관련되지 않고 만성 통증 치료에 효과적인 방법이 요구되며, 특히 오피오이드 무치료 또는 오피오이드 유경험 환자들에게 그러하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 교시는 점막 부착 생체침식성 약물 전달 장치로 낮은 투여량의 부프레노르핀을 1일(daily) 두 번 (또는 1일 한 번) 투여함으로써 만성 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법 및 장치는 심각한 부작용 없이, 예를 들어, 15 % 미만 (바람직하게는 10 % 미만, 보다 바람직하게는 5 % 미만) 환자가 변비를 경험하게, 효율적으로 만성 통증을 치료한다.

[0009] 상기 장치는 약 100 μg 내지 0.9 mg 부프레노르핀을 포함하고, 약 0.1 내지 약 1.2 ng/mL 범위의 정상 상태 C_{max} 의 혈장 부프레노르핀 농도를 제공하여, 이로써 대상자의 만성 통증이 치료된다.

[0010] 일 구현 예에서, 부프레노르핀 전달 장치는 완충된 중합 확산 환경에 배치된 치료적으로 유효량의 부프레노르핀을 포함하는 생체침식성 점막 부착층을 포함하고, 상기 중합 확산 환경은 약 4 내지 약 6의 pH를 갖는 완충된 환경이다. 다른 구현 예에서, 상기 부프레노르핀 전달 장치는 점막 부착층에 인접하게 배치되어, 부프레노르핀의 빠르고 효율적인 전달을 위해 점막 표면에 적용시 단일 방향성 구배를 제공하는 중합 배리어 환경을 포함하는 배리어층을 더 포함하고, 상기 단일 방향성 구배는 점막 표면에 적용시 완충된 중합 확산 환경을 통해 부프레노르핀을 전달한다. 또 다른 구현 예에서, 상기 장치는 약 4.0 내지 약 6.0의 pH로 완충된 유효량의 부프레노르핀을 포함하는 점막 부착층 및 약 4.0 내지 약 4.8의 pH로 완충된 후면층을 포함한다.

[0011] 일 구현 예에서, 상기 장치는 약 120 μg 내지 0.9 mg 부프레노르핀을 포함한다.

[0012] 본 명세서에 개시된 방법 및 장치는, 중간 내지 심한 만성 요통증과 같은 만성 요통증이 있는 대상자의 치료 또는 신경병증성 통증이나 골관절염 통증이 있는 대상자의 치료에 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 만성 요통증이 있는 대상자에게 BEMA 부프레노르핀의 1일 두 번의 투여의 효능 및 안정성 평가를 위한 임상 연구의 설계의 개략적 표현이다.

도 2는 만성 요통증이 있는 대상자에게 BEMA 부프레노르핀의 1일 두 번의 투여의 효능 및 안정성 평가를 위한 임상 연구에 참여한 대상자의 배치의 개략적 표현이다.

도 3은 BEMA 부프레노르핀의 1일 두 번의 투여 후 요통증이 있는 환자에 의해 체험된 일상적 통증 강도의 기준 치료부터 평균 변화를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 낮은 투여량의 부프레노르핀으로 만성 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 본 통증 치료의 방법은 심각한 오피오이드 역효과가 없는 것과 관련되기도 한다. 예를 들어, 대상자는 어떠한 심한 일반 오피오이드 역효과도 경험하지 않고 치료된다. 또는, 대상자는 가벼운 또는 중간의 일반 오피오이드 역효과를 경험하거나, 일반 오피오이드 역효과를 경험하지 않고, 치료된다.

[0015] 또한 본 발명은 1일 두 번 부프레노르핀의 투여로 효과적인 만성 통증 완화를 제공한다. 본 발명은, 적어도 일부는, 낮은 투여량의 부프레노르핀을 함유하는 점막 관통 약물 전달 장치는 만성 요통증과 같은 만성 통증의 효과적인 관리 및 완화를 위해 오피오이드 유경험 대상자에게 1일 두 번 투여될 수 있다는 놀라운 발견에 근거한다. 또한 본 발명은 이런 요법은 변비 및 메스꺼움과 같은, 오피오이드와 관련된 실질적 부작용의 결과를 가져 오지 않는다는 발견에 근거한다.

정의

[0017] 하기 정의는 본 명세서에 사용된 특정 용어들의 의미에 대한 안내로서 제공된다.

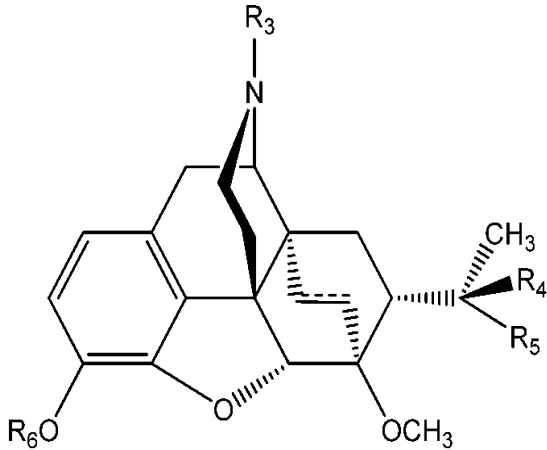
[0018] 본 명세서에 사용된, 관사 "하나의(a 및 an)"는 달리 명시되지 않는 한 "하나 이상" 또는 "적어도 하나"를 의미한다. 즉, 부정관사에 의해 본 발명의 어느 구성요소가 언급될 경우에, "하나의(a 또는 an)"는 하나 이상의 구

성요소가 존재하는 가능성을 배제하지 않는다.

- [0019] 본 명세서에 사용된 용어 "급성 통증(acute pain)"은 예를 들어, 3개월 내지 6개월과 같은 단기간으로 특성화된 통증을 칭한다. 급성 통증은 통상적으로 조직 손상과 관련되며, 쉽게 설명되고 관찰될 수 있는 방식으로 나타난다. 이는 예를 들어, 발한 또는 심박수 증가를 일으킬 수 있다. 또한, 급성 통증은 시간 경과에 따라 그리고/또는 간헐적으로 증가할 수 있다.
- [0020] 본 명세서에 사용된 용어 "생체 이용률(bioavailability)"은 21 CFR Section 320.1에 정의된 바와 같고, 활성 성분 또는 활성부가 약물 제품으로부터 흡수되어 작용 부위에 이용가능하게 되는 비율 및 정도를 칭한다. 용어 "생체 이용률", "절대 생체 이용률" 또는 "총 생체 이용률"은 구강 점막을 통해 흡수되는(즉, 점막 관통으로) 그리고 보다 낮은 GI 관(GI tract)의 GI 점막을 통해 흡수되는 양을 포함하는 총 생체 이용률을 칭한다. 일부 구현 예에서, 본 발명의 점막 관통 약물 전달 장치는 65 % 내지 85 % 의 부프레노르핀의 생체 이용률을 제공한다. 일부 구현 예에서, 부프레노르핀의 생체 이용률은 80 % 이다.
- [0021] 본 명세서에 사용된 용어 "생물학적 동가성(bioequivalence)" 또는 "생물학적 동가성의(bioequivalent)"는 21 CFR Section 320.1에 정의된 바와 같으며, 적절히 설계된 연구의 유사 조건 하에 동일한 몰 투여량으로 투여된 경우, 약학 균등물 및 약학 대체물 내의 활성 성분 또는 활성부가 약물 작용 부위에 이용가능하게 되는 비율 및 정도에 있어서 현저한 차이가 없음을 의미한다. 생물학적 동가성의 활성에 대한 약물 동역학 파라미터 C_{max} 및 AUC는 서로 80%-125% 범위 내에 든다.
- [0022] 본 명세서에 사용된 용어 "만성 통증(chronic pain)"은 상해 또는 질병에 대한 보통의 회복 기간을 넘어 지속되는 통증을 칭한다. 일 구현 예에서, 만성 통증은 1주일 보다 길게 지속되는 통증이다. 만성 통증은 지속적이거나 간헐적일 수 있다. 만성 통증의 일반적인 원인은 이에 한정하는 것은 아니나, 관절염, 압, 반사성 교감신경성 이영양증(Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome, RSDS), 반복 작업에 의한 스트레스성 장애, 대상포진, 두통, 섬유근육통 및 당뇨병성 신경병증을 포함한다.
- [0023] 본 명세서에 사용된 용어 "만성 요통증(chronic low back pain)"은 대상자가 요추, 또는 허리 영역(low back region)에 적어도 12주 동안 통증을 경험하는 근골격성 질환을 칭한다. 구체적인 구현 예에서, 대상자는 적어도 3개월 동안 만성 요통증을 경험한다.
- [0024] 본 명세서에 사용된 용어 "중간 내지 심한 만성 요통증(moderate to severe chronic low back pain)"은 예를 들어, 11-포인트 점수식 평정척도(Numerical Rating Scale)(NRS, 여기서 0은 통증 없음을 10은 상상할 수 있는 가장 심한 통증을 나타냄)로, 5 이상의 통증 강도로 특성화된 만성 요통증을 칭한다.
- [0025] 본 명세서에 사용된 용어 "신경병증성 통증(neuropathic pain)"은 보통 조직 상해에 의해 동반되고, 감각신경에 영향을 주는 병변 또는 질병으로 인해 나타나는 복잡한, 만성 통증이다. 신경병증성 통증으로, 신경 섬유 자체가 손상되거나, 고장나거나, 상해될 수 있다. 이들 손상된 신경 섬유는 다른 통증 센터에 부정확한 신호를 보낸다. 신경 섬유 상해의 영향은 상해의 부위 및 상해 주변 구역 모두에서 신경 기능의 변화를 포함한다.
- [0026] 본 명세서에 사용된 용어 "골관절염 통증(osteoarthritic pain)"은 골관절염, 퇴행변성 관절질환 및 가장 일반적인 유형의 관절염으로 인한 통증을 칭한다. 이는 보통의 관절의 뼈의 말단을 감싸고 완충 작용을 하는 연골의 저하 및 손실과 관련된다. 골관절염은 관절 내 연골이 뺏겨지고 이의 탄성을 잃도록 하며, 손상에 더 민감하게 만든다. 시간 경과에 따라, 충격 흡수자로서 역할하는 능력을 크게 감소시키며, 연골은 일부 구역에서 닳아 없어질 수 있다. 연골이 닳아 없어짐에 따라, 통증을 일으키면서, 힘줄 및 인대가 늘어난다. 컨디션이

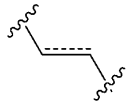
더 나빠지는 경우, 보다 많은 통증 및 움직임의 손실을 일으키면서, 뼈는 서로 문질러질 수 있다.

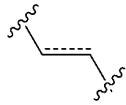
[0027] 본 명세서에 사용된 용어 "부프레노르핀(buprenorphine)"은 달리 언급하지 않는 한, 이에 한정하는 것은 아니나 이의 염, 에스테르 및 프로드럭(prodrug)을 포함하는 임의의 약학적으로 허용되는 형태의 부프레노르핀을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "부프레노르핀 유도체(buprenorphine derivative)"는 부프레노르핀과 유사한 구조 및 기능을 가진 화합물을 칭한다. 일부 구현 예에서, 부프레노르핀 유도체는 하기 화학식으로 표시되는 것들:



[0028]

[0029] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하며,



[0030] 여기서  는 이중 또는 단일 결합이고; R₃는 -C₁₋₄ 알킬기 또는 시클로알킬-치환-C₁₋₄ 알킬기로부터 선택되며; R₄는 -C₁₋₄ 알킬기로부터 선택되며; R₅는 -OH이거나, 또는 함께 취하여 R₄ 및 R₅는 =O 기를 형성하며; 그리고 R₆는 -H 또는 -C₁₋₄ 알킬기로부터 선택된다.

[0031] 부프레노르핀 유도체는 이에 한정하는 것은 아니나 에토르핀 및 디프레노르핀을 포함한다. 일반적인 부프레노르핀 유도체는 국제출원 공개공보 WO 2008/011194에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 참고로서 편입된다.

[0032] 본 명세서에 사용된 용어 "نال록손(naloxone)"은 달리 언급하지 않는 한, 이에 한정하는 것은 아니나 이의 염, 에스테르 및 프로드럭을 포함하는 임의의 약학적으로 허용되는 형태의 나록손을 포함한다.

[0033] 본 명세서에 사용된 용어 "비주사형(non-parenteral)"은 약제의 직접 전신 전달에 의한 것 외의 투여 방식을 칭한다. 이와 같이, "비주사형"은 일반적으로 약제의 투여에서 정맥내(IV) 주사, 근육내(IM) 주사, 복강내(IP) 주사, 피하(SC) 주사 등의 이용을 배제하고, 경피의, 구강 점막 관통 투여, 및 GI 관을 통한 투여를 포함한다.

[0034] 본 명세서에 사용된 용어 "점막 부착층(mucoadhesive layer)" 또는 "중합 확산 환경(polymeric diffusion environment)"은 점막 표면에 대한 부착에 의한 구배 형성시 점막 표면에 약제의 플럭스가 일어날 수 있는 환경을 칭한다. 운반되는 약제의 플럭스는, 예를 들어, 그 환경에 포함된 약제의 이온 특성 및/또는 중합체 또는 중합체들의 이온 특성을 고려하여 pH를 조절함으로써 다루어질 수 있는 환경의 확산성과 비례하여 관련된다.

[0035] 본 명세서에 사용된 용어 "후면층(backing layer)" 또는 "배리어 환경(barrier environment)" 또는 "비-부착성

중합 환경(non-adhesive polymeric environment)"은 예를 들어, 점막 부착층으로부터 구강(oral cavity)으로 약제의 플럭스를 느리게 하거나, 감소시킬 수 있는 층 또는 코팅 또는 배리어층 형태의 환경을 칭한다. 일부 구현 예에서, 후면층은 침에 용해되도록 의도된 제2 약제를 함유할 수 있다. 이러한 경우에, 후면층의 pH는 점막 관통 흡수가 일어날 수 있는 점막 부착층으로의 약제의 플럭스를 지연시키도록 조절된다. 본 명세서에 사용된 용어 "단일 방향성 구배(unidirectional gradient)"는 실질적으로 일 방향으로, 예를 들어, 대상자의 구강 점막으로 장치를 통해, 예를 들어, 중합 확산 환경을 통해 약제(예, 부프레노르핀)의 플럭스를 가능케 하는 구배를 칭한다. 예를 들어, 중합 확산 환경은 후면층 또는 필름에 인접하게 배치된 층 또는 필름 형태의 점막 부착 중합 확산 환경일 수 있다. 구강 점막 적용시, 점막 부착 중합 확산 환경과 점막 사이에 구배가 생성되며, 후면층이 용해될 때까지, 약제는 점막 부착 중합 확산 환경으로부터 점막을 향해 실질적으로 일 방향으로 흐른다.

[0036] 본 명세서에 사용된 대상자를 "치료하는(treating)" 또는 대상자의 "치료(treatment)"는 질병 또는 질환, 또는 질병 또는 질환의 증상을 예방, 치유, 힐링, 경감, 완화, 변경, 교정, 개선, 향상, 안정화 또는 작용 목적으로 (예, 통증을 경감시키기 위해) 대상자에게 약물을 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 용어 "대상자(subject)"는 인간, 개, 고양이 및 다른 포유류와 같이 살아있는 유기체를 칭한다. 본 발명의 장치에 포함되는 약제의 투여는 대상자의 치료에 효과적인 투여량 및 기간으로 수행될 수 있다. 일부 구현으로, 대상자는 인간이다. 일부 구현으로, 본 발명의 장치의 약물 동력학 프로파일은 암 및 수 대상자에서 유사하다.

[0038] 치료 효과를 달성하는데 필요한 약물의 "유효량(effective amount)"은 대상자의 나이, 성별 및 체중과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조절될 수 있다. 예를 들어, 투여량은 1일 한 번 투여되거나, 1일 두 번 투여를 위해 2의 별개의 투여량으로 나누어질 수 있다. 또한 투여량은 치료 상황의 긴급 사태에 의해 지시되는 바에 따라 비례적으로 감소될 수 있다.

[0039] 본 명세서에 사용된 용어 "점막 관통(transmucosal)"은 점막(mucosal membrane)을 통한 임의의 투여 경로를 칭한다. 예로서, 이에 한정하는 것은 아니나, 구강(buccal), 설하, 비강, 질 및 직장을 포함한다. 일 구현으로, 투여는 구강(buccal)이다. 일 구현으로, 투여는 설하이다. 본 명세서에 사용된 용어 "직접 점막 관통(direct transmucosal)"은 예를 들어 구강(buccal) 및/또는 설하와 같은 구강 점막(oral mucosa)을 통한 점막 투여를 칭한다.

[0040] 본 명세서에 사용된 용어 "수 침식성(water erodable)" 또는 "적어도 부분적으로 수 침식성(at least partially water erodable)"은 무시할 정도부터 완전히 물에 침식가능한 정도의 범위의 수 침식성을 나타내는 물질을 칭한다. 상기 물질은 물에 쉽게 용해되거나 장기간에 걸쳐 어렵게 물에 부분적으로 용해될 수 있다. 또한, 상기 물질은 체액의 보다 복잡한 특성 때문에 물에 비해 체액에서 다른 침식성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 물에 무시할 정도로 침식성인 물질이 약간 온건한 체액에서 침식성을 나타낼 수 있다. 그러나, 다른 예로, 물 및 체액에서의 침식성은 거의 동일할 수 있다.

[0041] 대상자와 관련하여 사용된 "중독 치료(addiction therapy)"는 중독 물질에 대한 갈망을 감소시킬 목적으로 대상자에게 약물을 투여하는 것을 포함한다.

[0042] 본 명세서에 사용된 용어 "오피오이드 내성(opioid tolerance)"은 사전 투여의 결과로서 오피오이드 약물의 효과에 대상자가 덜 민감한 현상을 칭한다. "급성 내성(acute tolerance)"은 짧은 기간 동안 주어진 오피오이드의 단일의 투여량 또는 약간의 투여량에 따라 매우 급격히 발전되는 내성을 설명한다. "만성 내성(chronic tolerance)"은 장기간에 걸친 오피오이드 투여가 감소된 효과를 생성하는 관찰을 설명한다. 연관(associative) 내성은 긴 복용량 사이 간격에서 낮은 투여량의 오피오이드로 가장 잘 발현되고, 행동 또는 환경적 개입에 의해

쉽게 조정된다. 비연관(non-associative) 내성은 짧은 복용량 사이 간격에서 높은 투여량의 약물로 가장 잘 발현되고, 행동 또는 환경적 개입에 의해 조정되지 않는다.

[0043] 본 명세서에 사용된 용어 "오피오이드 내성 대상자"는 현재 오피오이드 요법을 받는 대상자를 칭한다. 일 구현 예에서, 대상자는 하기 표 1에 구체화된 바와 같이, 1주일 이상 동안 >60 mg 구강 모르핀/일(day) 또는 다른 오피오이드의 동등 진통 투여량을 복용하고 있다.

표 1

[0044]

오피오이드	대략의 동등 진통 구강 투여량
모르핀	60 mg
트라마돌	300 mg
하이드로모르폰	12 mg
옥시코돈	30 mg
하이드로코돈	30 mg
옥시모르폰	20 mg
코데인	400 mg

[0045] 본 명세서에 사용된 용어 "오피오이드 유경험 대상자(opioid experienced subject)"는 현재 오피오이드 요법을 받는 대상자를 칭한다. 일 구현 예에서, 상기 대상자의 오피오이드의 1일 이용은 상기 표 1에 구체화된 바와 같은 오피오이드의 1일 투여량을 초과하지 않는다.

[0046] 본 명세서에 사용된 용어 "오피오이드 무치료 대상자(opioid naive subject)"는 현재 오피오이드 요법을 받지 않는 대상자를 칭한다. 일 구현 예에서, 대상자는 1주일 이상 동안 오피오이드에 노출되지 않았다.

[0047] 본 명세서에 사용된 용어 "약물남용의(abusive)" 또는 "약물남용 방식"은 약물의 추출 및 주사 또는 흡입에 의한 것과 같은 구강 점막 관통 투여를 넘어서는 장치의 사용을 칭한다.

[0048] 본 명세서에 사용된 용어 "낮은 투여량의 부프레노르핀(low dose of buprenorphine)"은 1일 투여량 1.8 mg 미만 (예를 들어, 약 200 μ g 내지 약 1800 μ g, 또는 약 240 μ g 내지 1800 μ g)의 부프레노르핀을 칭한다.

[0049] 본 명세서에 사용된 용어 "정상 상태 혈장 농도(steady-state plasma concentration)"는 혈장 약물 농도의 변동이 각각의 투여량 이후 동일하거나 유사한 상태를 칭한다. 용어 "정상 상태 C_{max} 의 혈장 부프레노르핀 농도"는 하나의 투여량으로부터 다른 투여량에서 부프레노르핀의 투여 후 최대 혈장 농도가 달라지지 않는 상태를 칭한다. 용어 "정상 상태 C_{min} 의 혈장 부프레노르핀 농도"는 하나의 투여량으로부터 다른 투여량에서 부프레노르핀의 투여-후 최소 혈장 농도가 달라지지 않는 상태를 칭한다. 일 구현 예에서, 본 발명에 사용된 장치는 약 0.1 내지 약 1.0 ng/mL 범위의 정상 상태 C_{max} 의 혈장 부프레노르핀 농도를 제공한다. 다른 구현 예에서, 본 발명에 사용된 장치는 약 0.1 내지 약 0.5 ng/mL 범위의 정상 상태 C_{max} 의 혈장 부프레노르핀 농도를 제공한다.

[0050] 본 명세서에 사용된 용어 "일반 오피오이드 역효과(common opioid adverse effects)"는 오피오이드 진통제를 복용하는 대상자에 의해 일반적으로 경험되는 역효과를 칭한다. 이들 일반 오피오이드 역효과는 다른 것 중에서, 두통, 변비, 메스꺼움 또는 구토, 가려움증, 졸림증 또는 인지기능 장애, 구갈, 내성 또는 의존증 및 요폐(urinary retention)를 포함한다.

[0051] 본 명세서에 사용된 용어 "가벼운 일반 오피오이드 역효과(mild common opioid adverse effects)"는 특별한 치료를 필요로 하지 않고 대상자의 일상적 활동을 방해하지 않는 역효과를 칭한다. 용어 "중간의 일반 오피오이드 역효과(moderate common opioid adverse effects)"는 대상자에게 낮은 수준의 불편 및 걱정을 초래하고 일상적 활동에 영향을 줄 수 있으나, 단순 치료 조치에 의해 보통 개선되는 역효과를 칭한다. 용어 "심한 일반 오피오이드 역효과(severe common opioid adverse effects)"는 보통의 일상적 활동을 중단시키며 통상적으로 진신 약물 요법 또는 다른 치료를 필요로 하는 역효과를 칭한다.

[0052] 본 명세서에 사용된 용어 "심각한 변비(significant constipation)"는 모르핀 또는 다른 오피오이드의 지속적 사용과 관련된 만성적 또는 심한 변비를 칭한다.

[0053] 본 명세서에 사용된 용어 "심각한 메스꺼움(significant nausea)"은 당해 기술분야에 일반적으로 알려진 심한 상태의 메스꺼움을 칭한다. 일부 구현 예에서, 용어 "심각한 메스꺼움"은 0 내지 100 mm 척도에서 25 mm 이상의 시각 유사 척도(visual analog scale, VAS) 스코어로 정의된다.

[0054] 본 명세서에 사용된 용어 "배치된(disposed)"은 구성요소가 다른 구성요소 내에 단일 또는 비-단일 형태로 분포된 것을 칭한다.

[0055] **통증 관리**

[0056] 본 발명의 특정 구현은 이를 필요로 하는 대상자에게 통증 관리 및/또는 완화를 제공하는 방법을 포함한다. 통증은 어느 질병, 질환, 컨디션 및/또는 환경에 의해 야기되는 당해 기술분야에 알려진 어떠한 통증일 수 있으며, 만성 통증 또는 급성 통증일 수 있다. 만성 통증은 암, 반사성 교감신경성 이영양증(RSDS), 및 편두통을 포함하는 많은 근본원인으로부터 일어날 수 있다. 급성 통증은 통상적으로 조직 손상에 직접적으로 관련되고 비교적 짧은 시간, 예를 들어 수시간 내지 수일, 또는 최대 7일까지 지속된다. 다른 구현 예에서, 통증은 돌발성 암 통증(breakthrough cancer pain)이다.

[0057] 일부 구현에서, 본 발명은 대상자의 만성 통증의 관리 또는 치료 방법을 제공한다. 일부 구현 예에서, 대상자는 상기 정의된 바와 같이, 오피오이드 유경험, 오피오이드 내성 또는 오피오이드 무치료이다. 구체적인 구현 예에서, 대상자는 오피오이드 내성이다. 다른 구현 예에서, 대상자는 최대 투여량의 비-스테로이드성 항염증 약물로 한 이전의 치료에 반응하지 않았다.

[0058] 일부 구현 예에서, 만성 통증은 만성 하부 요통증(chronic lower back pain, CLBP)이다. 일부 구현 예에서, 만성 하부 요통증은 중간 내지 심한 만성 하부 요통증이다. 다른 구현 예에서, 통증은 신경병증성 통증 또는 골관절염 통증이다. 구체적인 구현 예에서, 중간 내지 심한 만성 요통증 치료를 받는 대상자는 오피오이드 유경험 대상자이다.

[0059] 본 발명의 점막 관통 약물 전달 장치를 통해 낮은 투여량의 부프레노르핀의 1일 두 번 (또는 1일 한 번) 투여는 오피오이드 진통제와 관련된 일반 오피오이드 역효과의 낮은 발생 또는 부재와 관련됨이 현재 발견되었다. 일부 구현 예에서, 역효과는 메스꺼움이다. 다른 구현 예에서, 역효과는 변비이다.

[0060] **부프레노르핀의 투여 및 투여량**

[0061] 일부 구현 예에서, 본 발명의 점막 관통 약물 전달 장치(예, BEMA 부프레노르핀)는 1일 한 번 또는 1일 두 번 투여된다. 일부 구현 예에서, 투여되는 부프레노르핀의 1일 총 투여량은 200 μg 내지 1800 μg , 예를 들어, 200 μg , 220 μg , 240 μg , 280 μg , 300 μg , 320 μg , 350 μg , 360 μg , 400 μg , 450 μg , 480 μg , 500 μg , 550 μg , 600 μg , 620 μg , 650 μg , 700 μg , 720 μg , 750 μg , 800 μg , 860 μg , 900 μg , 960 μg , 1000 μg , 1100 μg , 1200 μg , 1250 μg , 1300 μg , 1400 μg , 1500 μg , 1600 μg 및 1800 μg 이다.

[0062] 일부 구현 예에서, 본 발명의 점막 관통 약물 전달 장치는 낮은 투여량의 부프레노르핀을 포함한다. 일 구현 예에서, 장치에 함유된 낮은 투여량의 부프레노르핀은 약 100 μg 내지 약 900 μg 의 투여량의 부프레노르핀으로 정의된다. 일부 구현 예에서, 본 발명의 점막 부착 장치에 포함된 낮은 투여량의 부프레노르핀은 100 μg , 110 μg , 120 μg , 140 μg , 150 μg , 160 μg , 175 μg , 180 μg , 200 μg , 225 μg , 240 μg , 250 μg , 275 μg , 300 μg , 310 μg , 325 μg , 350 μg , 360 μg , 375 μg , 400 μg , 430 μg , 450 μg , 480 μg , 500 μg , 550 μg , 600 μg , 625 μg , 650 μg , 700 μg , 750 μg , 800 μg , 900 μg , 1000 μg , 1200 μg , 1250 μg , 1300 μg , 1400 μg , 1500 μg , 1600 μg , 및 1800 μg 이다.

[0063] **점막 관통 약학 전달 장치**

[0064] 점막 관통 약학 전달 장치의 제조는 이전에 설명되었다. 예를 들어, 본 발명은 1996.10.18에 제출된 미국 특허 출원 제08/734,519호이고, 1998.09.01에 발행된 현재 미국 특허 제5,800,832호; 1998.09.01에 제출된 미국 특허 출원 제09/144,827호이고, 2000.12.12에 발행된 현재 미국 특허 제6,159,498호; 2005.03.01에 제출된 미국 특허 출원 제11/069,089호이고, 2009.08.25에 발행된 현재 미국 특허 제7,579,019호; 2006.12.13에 제출된 미국 특허 출원 제11/639,408호이고, US 2007/0148097로서 공개된 것; 2007.09.06에 제출된 미국 특허 출원 제11/817,915호이고, US 2010/0015183로서 공개된 것; 2011.07.15에 제출된 미국 특허 출원 제13/834,306호이고, 2012.04.03에 발행된 현재 미국 특허 제8,147,866호; 2012.08.20에 제출된 미국 특허 출원 제13/590,094호; 2009.08.07에 제출된 미국 특허 출원 제12/537,571호이고, US 2011/0033541로서 공개된 것; 및 2009.08.07에 제출된 미국 특허 출원 제12/537,580호이고, US 2011/0033542로서 공개된 것이며, 이들 내용의 전부는 본 명세서에 참조로서 편입된다.

[0065] *i. 점막 부착층*

[0066] 일부 구현 예에서, 본 발명의 장치는 적용 후 약 5초 이내에 대상자의 점막 표면에 부착된다. 일부 구현 예에서, 본 발명의 장치는 오피오이드 아고니스트를 포함한다. 일부 구현 예에서, 본 발명의 장치는 생체침식성-(bioerodable-) 또는 수-침식성 점막 부착층을 포함하고, 오피오이드 아고니스트는 상기 점막 부착층에 포함된다. 일 구현 예에서, 오피오이드 아고니스트는 부프레노르핀이다. 본 발명의 장치 내로 편입될 수 있는 부프레노르핀의 투여량은 투여될 원하는 치료 투여량에 따라 달라지고, 약 20 μg 내지 약 20 mg, 또는 약 120 μg 내지 약 2000 μg 범위의 부프레노르핀일 수 있다.

[0067] *ii. 후면층*

[0068] 일부 구현 예에서, 상기 장치는 예를 들어, 후면층과 같은 적어도 하나의 부가적인 비-부착성 중합 환경을 더 포함한다. 이러한 층은 점막 부착 중합 확산 환경에 인접하여 배치되고, 예를 들어 후면층, 점막에 부프레노르핀과 같은 오피오이드 아고니스트의 전달을 촉진하는 기능을 한다. 이러한 부가적인 층은 점막 부착 중합 확산 환경 또는 비-부착성 중합 확산 환경과 같은 동일하거나 다른 중합체들의 조합을 포함할 수 있다.

[0069] 일부 구현 예에서, 후면층은 본 발명의 약물남용 억제 장치에 제공되는 오피오이드 안타고니스트와 같은 부가적인 약제를 포함한다. 일부 구현 예에서, 오피오이드 안타고니스트는 날록손이다. 본 발명의 장치의 후면층에 편입될 수 있는 날록손의 투여량은 약 2.5 μg 내지 약 5 mg 범위의 날록손일 수 있다. 일부 구현 예에서, 본 발명의 장치에 배치되는 부프레노르핀의 양 및 날록손의 양은, 만일 그 혼합물이 주입되거나 흡입될 경우에 부

프레노르핀의 효과가 날록손에 의해 무효화되도록 선택된 비율로 존재한다. 일부 구현에서, 상기 장치에 배치되는 부프레노르핀의 양 및 날록손의 양은 4:1 w/w 비로 존재한다.

[0070] 본 발명의 실시예

[0071] 본 발명은 이하 실시예를 통해 더욱 잘 이해될 것이다. 그러나, 당해 기술분야의 통상의 기술자라면 특정 실험 세부사항은 단지 예시적인 것이며, 여기서 기재된 바와 같이 이후에 특허청구범위로 정의된 본 발명을 한정하려는 것이 아님을 쉽게 알 것이다.

[0072] 실시예 1. 본 발명의 장치의 제조

[0073] 점막 관통 장치는 디스크 형태, 라운드된 코너를 갖는 직각의 모양, 볼(cheek)의 일 또는 양면에서 노랑색으로 설정되었다. 부프레노르핀은 점막 부착층에 존재하고, 그 면은 구강 점막(buccal mucosa)(볼의 안쪽)과 접촉되게 설치된다. 상기 디스크가 입 안에서 침식되면서 약물이 점막 내로 그리고 점막을 가로질러 전달된다. 상기 비-부착성, 후면층은 상기 디스크의 침식 속도를 조절하고, 침에 용해되고 궁극적으로 삼켜지는 부프레노르핀의 양, 1차 패스 대사로 인한 보다 낮은 흡수의 경로를 최소화한다. 점막 부착 중합 확산층 및 후면층은 함께 결합되고 적용 동안 또는 후에 박리되지 않는다.

[0074] 원하는 투여량의 부프레노르핀을 포함하는 본 발명의 점막 관통 장치용 점막 부착층은 정제된 물, 프로필렌 글리콜(건조 중량으로, 약 4.6 % 총 제형(total formulation)), 소듐 벤조에이트(건조 중량으로, 약 0.5 % 총 제형), 메틸파라벤(건조 중량으로, 약 0.9 % 총 제형), 프로필파라벤(건조 중량으로, 약 0.2 % 총 제형), 비타민 E 아세테이트(건조 중량으로, 약 0.06 % 총 제형), 시트르산(건조 중량으로, 약 0.5 % 총 제형), 엘로우 산화철(건조 중량으로, 약 0.5 % 총 제형), 모노베이지 소듐 포스페이트(건조 중량으로, 약 3.4 % 총 제형)를 혼합함으로써 제조한다. 상기 성분들을 혼합 용기에 연속적으로 첨가한다. 구성 요소들이 용해된 후, 부프레노르핀 HCl(건조 중량으로, 약 1.3 % 총 제형)을 첨가하고, 용기를 120 °F 내지 130 °F 로 가열하였다. 용해 후, 중합체 혼합물(하이드록시프로필 셀룰로오스(건조 중량으로, 약 6.8 % 총 제형), 하이드록시에틸 셀룰로오스(건조 중량으로, 약 20.3 % 총 제형), 폴리카르보필(polycarbophil)(건조 중량으로, 약 6.3 % 총 제형), 및 카르복시메틸 셀룰로오스(건조 중량으로, 약 54.3 % 총 제형))을 용기에 첨가하고, 분산될 때까지 교반한다. 이어서, 혼합 용기로부터 열을 제거한다. 마지막 부가 단계로서, 트라이베이지 소듐 포스페이트 및 소듐 하이드록사이드를 첨가하여 원하는 pH로 블렌드를 조정한다. 상기 블렌드를 수시간 동안 진공 하에 혼합한다. 코팅 작업에 이용할 때까지 각각의 제조된 혼합물을 공기-밀봉된 용기 내에 저장한다.

[0075] 후면층은 정제된 물을 혼합 용기에 첨가한 다음, 소듐 벤조에이트(건조 중량으로, 약 0.5 % 총 제형), 메틸파라벤(건조 중량으로, 약 0.4 % 총 제형), 프로필파라벤(건조 중량으로, 약 0.1 % 총 제형), 시트르산(건조 중량으로, 약 0.5 % 총 제형), 비타민 E 아세테이트(건조 중량으로, 약 0.05 % 총 제형), 소듐 사카린(건조 중량으로, 약 0.5 % 총 제형)의 연속적인 첨가에 의해 제조한다. 이어서, 중합체 하이드록시프로필 셀룰로오스(건조 중량으로, 약 63 % 총 제형) 및 하이드록시에틸 셀룰로오스(건조 중량으로, 약 32 % 총 제형)의 혼합물을 첨가하고, 분산될 때까지, 약 120 °F 내지 130 °F의 온도에서 교반한다. 상온까지 냉각함에 따라, 이후 티타늄 다이옥사이드(건조 중량으로, 약 2.5 % 총 제형) 및 페퍼민트 오일(건조 중량으로, 약 0.8 % 총 제형)을 용기에 첨가하고 교반한다. 코팅 작업 이용에 준비될 때까지 제조된 혼합물을 공기-밀봉된 용기 내에 저장한다.

[0076] 상기 층들을 생고분 폴리에스테르 라이너(St. Gobain polyester liner)로 연속하여 캐스트한다. 먼저, 후면층은 나이프-온-어-블레이드 코팅 방법을 이용하여 캐스트한다. 이후 약 65 °C 내지 약 95 °C 에서 연속적 오픈 내에서 후면층을 경화하고, 건조한다. 2의 코팅 및 건조 반복 후에, 대략 8 mil(203 내지 213 마이크로미터) 두께 후면층을 얻는다. 이어서, 점막 부착 중합 확산 환경을 상기 후면층 위로 캐스트하고, 약 65 °C 내지 95

℃ 에서 오픈 내에서 경화하고, 건조한다. 이후 상기 장치를 키스-컷 방법에 의해 다이-컷하고 캐스팅 표면으로부터 제거한다.

[0077] 실시예 2. 중간 내지 심한 만성 요통증을 갖는 대상자의 BEMA 부프레노르핀의 효능을 평가하기 위한 플라시보-조절된, 이중-은폐 연구

[0078] 중간 내지 심한 만성 요통증이 있는 대상자에게 향상된 흡수율(BEMA 부프레노르핀)을 갖는 점막 관통 약물 전달 장치를 통해 1일 두 번 전달된 부프레노르핀의 효능 및 안정성을 평가하기 위해, 12-주, 플라시보-조절된, 이중-은폐 무작위성 금단 연구를 수행하였다. 또한 상기 연구는 중간 내지 심한 만성 하부 요통증의 관리에 효과적인 BEMA 부프레노르핀 투여량의 범위를 규정하도록 설계되었다.

[0079] *i. 연구 설계*

[0080] 연구는 최대 4주까지 지속되는 오픈-라벨 투여량 적정 기간, 이후의 무작위성, 이중 은폐, 플라시보 조절된 12주의 치료 기간으로 구성된다. 대상자는 최초 스크리닝 기간 동안(-14 내지 -1 일) 그리고 오픈-라벨 투여량 적정 기간의 0/1일 전 12 내지 24 시간까지 그들의 현재의 통증 요법을 지속하였다. 오픈-라벨 적정 기간 0일에 예비 투여 평가를 수행하였고, 오픈-라벨 적정 기간 1일에 연구 약물의 제1 투여량을 복용하였다.

[0081] 오픈-라벨 적정 기간 동안, 대략 매 12시간마다 BEMA 부프레노르핀을 대상자에게 투여하였고, 안정된 투여량이 발견될 때까지(즉, 의미있는 통증 완화가 제공되고 만족스럽게 용인되는 투여량) 최대 4주일의 기간의 간격으로 투여량 조절을 수행하였다. BEMA 부프레노르핀의 적정 시퀀스를 하기 표 4에 설명한다. 안정된 투여량이 발견될 수 없는 대상자는 연구에서 중단되었다.

표 4

BEMA 부프레노르핀 적정 스케줄

[0082]

연구 일수	적정 시퀀스 - BEMA 부프레노르핀 낮은 투여량 (Q12 시간)
1	A
7 (±3일)	2xA
14 (±3일)	3xA
21 (±3일)	4xA

[0083] 안정된 투여량이 확인되고, 그러한 투여량을 마지막 7일 동안 적어도 12회 복용한 대상자는 12-주, 이중 은폐 치료 기간에 들어갔으며, 이들 대상자의 절반은 BEMA 플라시보를 받았고, 절반은 계속해서 안정된 투여량의 BEMA 부프레노르핀을 받았다. 총 연구에서 각각의 대상자의 참여는 19주 지속되었다. 도 1에 연구 설계를 보여주는 개략도를 나타낸다.

[0084] *ii. 연구에 이용된 대상자 인구*

[0085] 연구에 포함되도록 선택된 대상자는 본 명세서에 앞서 정의된 바와 같이 오피오이드 무치료 또는 오피오이드 유경험이었다. 오피오이드 유경험 대상자는 1주일 이상 동안, 모르핀의 ≤60 mg 구강 1일 투여량 또는 다른 허용된 오피오이드의 동등 진통 투여량을 받는 대상자이다. 오피오이드 무치료 대상자는 1주일 이상 동안 어떠한 오피오이드도 복용하지 않았다.

[0086] 총 334의 대상자가 연구에 들어갔고, 이 중 332 대상자는 4-주 오픈-라벨 투여량 적정 기간에 들어갔다. 오픈-

라벨 적정 기간 동안 97 대상자가 개입(intervention)을 중단했기 때문에, 총 235 대상자가 12-주 이중 은폐 치료 기간을 계속하였다. BEMA 부프레노르핀을 받은 117 대상자 중, 28 대상자는 개입을 중단하였고, 89 대상자는 연구를 완료하였다. 플라시보를 받은 118 대상자 중, 37 대상자는 개입을 중단하였고, 81 대상자는 연구를 완료하였다. 연구 동안 대상자 배치는 도 2에 요약하였고, 연구에 참여한 인구의 특성은 하기 표 5에 요약하였다:

표 5

연구 인구 특성

[0087]

	오픈 라벨 적정	이중 은폐 치료	
	BEMA 부프레노르핀	BEMA 부프레노르핀	플라시보
대상자의 수	332	117	118
평균 나이 (yrs.)	51	51	51
여성, n (%)	55.5	53	56
오피오이드 무치료 (%)	62.7	62.4	69.5
스크리닝에서 평균 통증 강도	7		
기준치에서 평균 통증 강도	NA	3.23	3.26

iii. BEMA 부프레노르핀의 진통 효능

대상자에게 지난 24 시간 동안의 그들의 평균 통증 강도를 0 내지 10의 척도로 기록하게 함으로써 매일(daily) 진통제 효능을 평가했는데, 여기서, 0은 통증 없음을 10은 상상할 수 있는 가장 심한 통증을 나타낸다(11-포인트 점수식 평정척도, NRS). 이중 은폐 치료 기간 동안 최종 방문까지 기준치로부터 매일의 통증 강도의 평균 변화를 하기 표 6-12에 나타낸다. 표 6-8은 다른 대상자 그룹의 평균 변화 데이터를 나타내고, 표 9-12는 다른 투여량의 부프레노르핀으로 치료된 대상자 그룹의 평균 변화 데이터를 나타낸다.

[0088]

[0089]

표 6

평균 1일 통증 강도 - 모든 대상자

[0090]

파라미터	BEMA 부프레노르핀	플라시보
대상자의 수	117	118
1차 분석, 평균 (SD)		
기준치	3.23 (1.19)	3.26 (1.22)
최종	3.59 (1.91)	3.77 (2.22)
최소 제공법 평균차	0.35	0.51
기준치로부터 변화(CBL)의 치료 비교 베타 부프레노르핀(CBL BB) 마이너스 플라시보	-0.16	
p-값	0.53	

표 7

평균 1일 통증 강도 - 오피오이드 유경험 대상자

[0091]

파라미터	BEMA 부프레노르핀	플라시보
대상자의 수	44	36
1차 분석, 평균 (SD)		
기준치	3.50 (1.14)	3.43 (0.87)
최종	4.05 (2.04)	4.86 (2.03)
최소 제공법 평균차	0.57	1.41
CBL의 치료 비교 BB 마이너스 플라시보	-0.84	

p-값	0.067
-----	-------

표 8

오피오이드 무치료 대상자의 평균 1일 통증 강도

파라미터	BEMA 부프레노르핀	플라시보
대상자의 수	73	82
1차 분석, 평균 (SD)		
기준치	3.07 (1.20)	3.19 (1.33)
최종	3.31 (1.78)	3.29 (2.1)
최소 제곱법 평균차	0.21	0.13
CBL의 치료 비교	0.08	
BB 마이너스 플라시보		
p-값	0.78	

[0092]

[0093]

표 7에 나타난 바와 같이, 플라시보와 비교하여 BEMA 부프레노르핀에 대한 평균 1일 통증 스코어에 있어서 기준 치료부터의 변화는 오피오이드 유경험 인구에서 거의 통계상으로 유의미하다.

표 9

1일 투여량의 A μg 의 부프레노르핀으로 치료된 대상자의 평균 1일 통증 강도

파라미터	BEMA 부프레노르핀 투여 량 A mcg	플라시보
N	28	33
1차 분석, 평균 (SD)		
기준치	2.79 (1.51)	3.12 (1.38)
최종	3.58 (1.79)	2.88 (2.18)
최소 제곱법 평균차	0.72	-0.24
CBL의 치료 비교	0.90	
BB 마이너스 플라시보		
p-값	0.085	

[0094]

표 10

1일 투여량의 2xA μg 의 부프레노르핀으로 치료된 대상자의 평균 1일 통증 강도

파라미터	BEMA 부프레노르핀 투여 량 2xA mcg	플라시보
N	31	33
1차 분석, 평균 (SD)		
기준치	3.25 (1.13)	3.33 (1.12)
최종	3.23 (1.73)	4.04 (2.27)
최소 제곱법 평균차	-0.03	0.72
CBL의 치료 비교	-0.74	
BB 마이너스 플라시보		
p-값	0.17	

[0095]

표 11

[0096]

1일 투여량의 3xA µg 의 부프레노르핀으로 치료된 대상자의 평균 1일 통증 강도

파라미터	BEMA 부프레노르핀 투여 량 3xA mcg	플라시보
N	22	31
1차 분석, 평균 (SD)		
기준치	3.43 (0.87)	3.48 (1.25)
최종	4.24 (2.48)	4.0 (2.23)
최소 제곱법 평균차	0.79	0.53
CBL의 치료 비교	0.26	
BB 마이너스 플라시보		
p-값	0.70	

표 12

[0097]

1일 투여량의 4xA µg 의 부프레노르핀으로 치료된 대상자의 평균 1일 통증 강도

파라미터	BEMA 부프레노르핀 투여 량 4xA mcg	플라시보
N	36	21
1차 분석, 평균 (SD)		
기준치	3.45 (1.09)	3.04 (1.05)
최종	3.69 (1.75)	4.27 (1.92)
최소 제곱법 평균차	0.29	1.13
CBL의 치료 비교	-0.84	
BB 마이너스 플라시보		
p-값	0.11	

[0098]

도 3에 그래프로 나타낸 것은 모든 대상자; 2×A µg, 3×A µg, 또는 4×A µg, BEMA 부프레노르핀을 받는 모든 대상자; 모든 오피오이드 유경험 대상자; 및 2×A µg, 3×A µg, 또는 4×A µg BEMA 부프레노르핀을 받는 모든 오피오이드 유경험 대상자에 대하여, 1일 통증 강도에 있어서 기준치로부터의 평균 변화이다.

[0099]

iv. 이상 반응의 발생 정도

[0100]

연구에서 모든 대상자에 대하여 이상 반응(Adverse Events, AE)을 기록하였다. AE는 약학 제품이 투여되는 환자 또는 임상 조사 대상자에게 어떠한 뜻밖의 의학적 발생으로서 정의되었고, 상기 치료와 반드시 임시의 관계 (casual relationship)를 갖지는 않는다. 오픈 라벨 적정 및 이중 은폐 치료 기간 둘 다에 대해 기록된 이상 반응의 총 수는 하기 표 13에 나열된다.

표 13

[0101]

총 치료 유발 이상 반응(Total Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs)

이상 반응 프로파일	오픈 라벨 적정	이중 은폐 치료	
	BEMA 부프레노르핀, n (%)	BEMA 부프레노르핀 n (%)	플라시보 n (%)
≥ 1 AE 인 대상자	219 (66)	73 (62)	68 (58)
중단을 야기한 ≥ 1 AE 인 대상자		6 (5)	3 (2)
오피오이드 금단 때문에 중단			
≥ 1 SAE 인 대상자		1 (1)	0
대상자의 > 5% 로 보고된 AEs			
메스꺼움	108 (32)	11 (9)	10 (8)
구토	20 (6)	6 (5)	4 (3)
변비	36 (11)	7 (6)	3 (2)

현기증	30 (9)	4 (3)	1 (1)
두통	39 (12)	12 (10)	5 (4)

[0102] AE의 강도는 하기와 같이 가벼운, 중간의, 또는 심한으로 특성화되었다:

[0103] 가벼운: 일시적이고, 특별한 치료를 필요로 하지 않았으며, 대상자의 일상적 활동을 방해하지 않은 AE.

[0104] 중간의: 대상자에게 낮은 수준의 불편 및 걱정을 초래하였고 일상적 활동에 영향을 줄 수 있으나, 단순 치료 조치에 의해 보통 개선되었던 AE.

[0105] 심한: 대상자의 보통의 일상적 활동을 중단시켰고, 통상적으로 전신 약물 요법 또는 다른 치료를 필요로 한 AE.

[0106] 하기 표 14는 330 대상자를 수반하는 오픈 라벨 적정 기간 동안 TEAE를 경험한 대상자의 수 및 비율을 보여주며, 모든 TEAE는 반응 강도 및 연구 약물과의 관련성으로 특성화되었다. 표 15는 117 대상자를 수반하는 이중 은폐 치료 기간 및 부프레노르핀 치료 그룹에 대한 유사한 데이터를 보여준다. 이상 반응을 카테고리화하기 위해 각각의 반응에 대하여 한 번이라도 기록된 최대 강도 및 그 강도에서의 약물 관련성을 이용하였다. "약물-관련" 카테고리는 "R"로 나열되며, "아마도" 또는 "가능함"의 약물에 대한 조사자-평가 관련성을 갖는 이상 반응을 포함한다. "약물-관련 없음" 카테고리는 "NR"로 나열된다.

표 14

[0107] 오픈 라벨 적정 기간 동안 반응 강도 및 약물 관련성에 의한 TEAEs

AE 프로파일	AE 강도 및 약물 관련성									
	가벼운		중간의		심한		보고되지 않음		전체	
	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)
≥1 TEAE 인 대상자 No.	49 (14.8)	52 (15.8)	63 (19.1)	34 (10.3)	12 (3.6)	10 (3.0)	0	0	124 (37.6)	96 (29.1)
변비	23 (7.0)	4 (1.2)	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	31 (9.4)	5 (1.5)
메스꺼움	50 (15.2)	9 (2.7)	42 (12.7)	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0	97 (29.4)	11 (3.3)
구토	3 (0.9)	6 (1.8)	7 (2.1)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	12 (3.6)	7 (2.1)
현기증	13 (3.9)	3 (0.9)	10 (3.0)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	26 (7.9)	4 (1.2)
두통	15 (4.5)	9 (2.7)	8 (2.4)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	26 (7.9)	13 (3.9)

표 15

[0108] 이중 은폐 치료 기간 동안 반응 강도 및 약물 관련성에 의한 TEAEs

AE 프로파일	AE 강도 및 약물 관련성									
	가벼운		중간의		심한		보고되지 않음		전체	
	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)	R n (%)	NR n (%)

≥1 TEAE 인 대상자 No.	9 (7.7)	24 (20.5)	11 (9.94)	23 (19.7)	1 (0.9)	5 (4.3)	0	0	21 (17.9)	52 (44.4)
변비	3 (2.6)	0	4 (3.4)	0	0	0	0	0	7 (6.0)	0
메스꺼움	5 (4.3)	3 (2.6)	3 (2.6)	0	0	0	0	0	8 (6.8)	3 (2.6)
구토	0	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.6)	3 (2.6)
현기증	1 (0.9)	0	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0	0	0	4 (3.4)	0
두통	1 (0.9)	7 (0.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	3 (2.6)	9 (7.7)

[0109] 실시예 3. BEMA 부프레노르핀에 대한 약물 동력학 프로파일

[0110] 만성 통증의 치료에 이용된 BEMA 부프레노르핀 투여량에 대한 약물 동력학 파라미터는 별개의, 다중 투여량 연구로 알아냈다. BEMA 부프레노르핀은 2×A μg, 및 4×A μg 의 부프레노르핀 투여량을 함유하였다. 각각의 투여량은 수집된 시리얼 혈액 샘플들에 3일 동안 1일 두 번 투여되었다. 선택된 약물 동력학 파라미터는 하기 표 16에 나타난다.

표 16

[0111] 1xA μg, 2xA μg, 3xA μg 및 4xA μg 부프레노르핀을 포함하는 BEMA 부프레노르핀 구강(buccal) 필름에 대하여 선택된 약물 동력학 파라미터

약물 동력학 파라미터(평균 값)	1xA μg	2xA μg	3xA μg	4xA μg
T _{max} (hr)	2.90	2.61	2.00	2.20
C _{max} (ng/mL)	0.0766	0.156	0.216	0.364
C _{min} (ng/mL)	0.0157	0.0371	0.0558	0.0862
C _{avg} (ng/mL)	0.0409	0.0805	0.113	0.195
AUC _{0-τ} (hr*ng/mL)	0.4903	0.9658	1.358	2.343
AUC _{last} (hr*ng/mL)	0.4085	0.7902	1.111	5.033

T_{max} 는 정상 상태 C_{max} 의 혈장 부프레노르핀 농도에 도달하는 시간을 칭한다.

C_{max} 는 정상 상태에서 혈장 내 최대 농도를 칭한다.

C_{min} 는 정상 상태에서 혈장 내 최소 농도를 칭한다.

C_{avg} 는 정상 상태에서 혈장 내 평균 농도를 칭한다.

AUC_{0-τ} 는 타임-제로로부터 투여 간격을 통한 혈장 농도 시간 곡선의 아래 면적을 칭한다.

AUC_{last} 는 타임-제로로부터 마지막 정량화할 수 있는 농도의 시간까지 농도-시간 곡선의 아래 면적을 칭한다.

[0112]

도면

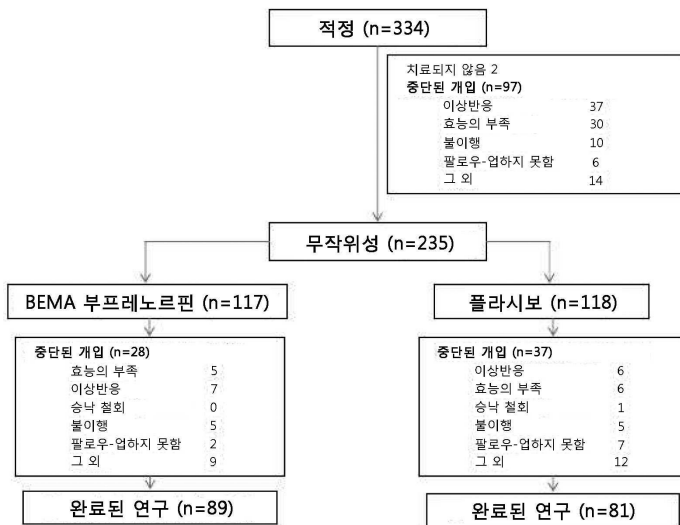
도면1

연구 설계 개략도



도면2

대상자 배치



도면3

1일 통증 강도에 있어서 기준치로부터 평균 변화
BEMA 부프레노르핀 마이너스 플라시보

