(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 31/485

(11) 공개번호 특2003-0034171
(43) 공개일자 2003년05월01일

(21) 출원번호 10-2003-7003330
(22) 출원일자 2003년03월06일
번역문 제출일자 2003년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/21396
(87) 국제공개번호 WO 2003/04030
(86) 국제출원출원일자 2002년07월03일
(87) 국제공개일자 2003년01월16일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 필리핀, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카,

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

EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

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

OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 적도기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장
60/303,357 2001년07월06일 미국(US)
60/329,445 2001년10월15일 미국(US)
60/329,432 2001년10월15일 미국(US)
60/329,444 2001년10월15일 미국(US)

(71) 출원인
엔도 파마슈티걸즈, 인크.
미국 펜실바니아 19317 채즈 포드 페인터스 드라이브 100

(72) 발명자
카오,하우이-헝
미국뉴욕11791쇼셋콜로니레인137

베이치월,애넌드,알
미국뉴욕12590와핑거스폴스켄델드라이브5

멕콜,트로이
미국테네시38138저먼타운트리침니스드라이브이스트8861

리,데이비드
미국델러웨어19807윌밍튼스와스모어로드3209

(74) 대리인 임훈빈

심사청구 : 없음

(54) 옥시모르폰 제어 방출 제형

요약

본 발명은 상기 투여 기간 동안 지속적인 통증 완화를 나타낼 뿐만 아니라 투여 후 적어도 12시간 동안 적어도 미리설정된 최소 혈장 수준 이상을 생산하는, 옥시모르폰을 함유하는 제어 방출 약제학적 정제를 투여함으로써 통증을 제거하는 방법에 관한 것이다.

대표도

도 5

색인어

옥시모르폰, 6-히드록시옥시모르폰, 제어 방출, 즉시 방출

명세서

기술분야

본 발명은 투여 후 적어도 12시간 동안 적어도 미리설정된 최소 혈장 수준 이상을 생산하고 상기 투여 기간 동안 지속적인 통증 완화를 나타내는 옥시모르폰을 함유하는 제어 방출 약제학적 정제를 투여함으로써 통증을 제거하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

통증은 가장 빈번하게 보고되는 증상으로, 임상의가 직면한 공통의 임상적 문제이다. 수많은 최근 보고에 따르면, 미국 내 대다수 사람들이 만성적으로 치료중에 있거나 적절하게 치료될 수 없는 심각한 통증으로 인하여 고통받고 있다. 아편제들의 진통 효과의 임상적 유용성은 수세기 동안 인식되어져 왔고, 모르핀 및 그의 유도체들은 지난 수십년 동안 다양한 임상적 통증치료 단계에서 폭넓게 사용되어져 왔다.

옥시모르폰 HCl (1,4-hydroxydihydromorphinone hydrochloride)은 다른 아편 진통제들에 상응하는 진통효과를 갖는 반-합성 페난트렌 (phenanthrene)-유도체 아 편 길항제로서 급성 및 만성 통증의 치료에 널리 사용되고 있다. 옥시모르폰은 현재 근육내, 피하 및 정맥내 투여를 위한 주사제 (1 ㎖ 앰플 당 1 ㎎/㎖; 1 ㎖ 앰플 당 1.5 ㎎/㎖; 10 ㎖ 다중 용량 바이얼 당 1.5 ㎎/㎖)와 5 ㎎ 직장 좌약으로서 시판되고 있다. 한때는 옥시모르폰 HCl의 2 ㎎, 5 ㎎ 및 10 ㎎의 경구 즉시 방출 (IR) 정제 제형들이 시판되었었다. 옥시모르폰 HCl은 기본적으로 간에서 대사되어 글구쿠론산과 결합한 후 6 α- 및 β-히드록시 에피머들 (hydroxy epimers)로 환원되는 과정을 거친다.

진통 치료의 가장 중요한 목표는 만성적인 통증을 지속적으로 제거하는 것이다. 이전 투여의 효과가 사라지기 전에 다음 번 투여가 이루어지는 것을 보장하기 위해서는 일반적으로 진통제의 정기적인 투여가 필요하다. 요구되는 투여 횟수가 줄어들수록 아편제에 대한 순응성 (compliance)은 증가하게 된다. 비-순응성은 적정 수준 이하의 통증 조절 및 삶의 질 저하라는 결과를 낳는다. (Ferrel B et al., Effects of controlled release morphine on quality of life for cancer pain *Oncol Nur Forum* 4:521-26, 1989). '필요'에 의해서라기 보다는 아편제의 계획적인 투여가 만성적이면서 비-악성인 통증에 있어서 이들의 사용을 위한 지침서에서 통상적으로 권고되고 있다. 불행히도, 이전의 임상치료 및 임상적 경험들로부터 얻은 증거들은 즉시 방출 옥시모르폰의 단기간 작용이 만성적인 통증에 있어서 적정 수준의 진통효과를 유지하기 위해서는 매 4-6시간 마다 투여될 필요가 있음을 제시한다. 옥시모르폰의 덜 빈번한 투여를 가능케할 제어 방출 제형의 개발 은 통증 치료에 유용할 것이다.

예를 들면, 모르핀의 제어 방출 제형은 환자에게 수면 동안 훨씬 적은 방해, 보호자에 대한 감소된 의존성, 향상된 순응성, 증가된 삶의 질 및 통증 제어에 대한 증가된 조절능을 제공한다는 것이 입증되었다. 더욱이, 모르핀의 제어 방출 제형은 보다 일정한 수준의 혈장 농도와 임상적 효과, 유동성에 대한 훨씬 덜 빈번한 피크, 감소된 투여 횟수, 및 가능한 적은 부작용들을 제공함이 보고되었다 (Thirwell BR et al., Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer* 63:2294-97, 1989; Ferrel B et al., Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol. Nur. Forum* 4:521-26, 1989).

두 가지 인자가 제어 방출 시스템에 있어서 이들의 사용에 문제를 제공하는 몇몇 약제들의 대사에 관여하고 있다. 하나는 효소 합성을 유도하거나 억제하는 약제의 활성으로서, 이는 만성적 투여에서 약제 혈장 수준의 유동적 결과를 낳는다. 다른 하나는 장 (또는 다른 조직) 대사에 기인하거나 간염 (hepatio) 제1기 효과를 통한 약제 혈장 수준의 유동성이다.

옥시모르폰은 일반적으로 간에서 대사되어, 약 10% 정도의 경구 생물학적 활 성을 나타낸다. 임상적 경험들로부터 얻은 증거는 즉시 방출 옥시모르폰의 단기간 작용이 적절한 수준의 진통효과를 유지하기 위해서는 매 4시간마다 투여되는 일정이 요구됨을 제시한다. 임상의와 환자들 모두에게 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있는 옥시모르폰의 방출 제어 투여 제형들과 이들 제형들을 이용하여 통증을 치료하는 방법이 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 적어도 12시간 또는 그 이상 동안 적어도 최소값의 옥시모르폰 및/또는 6-OH 옥시모르폰의 혈장 수준을 생산함으로써 약제학적 조성물의 단일 투여를 이용하여 12 내지 24시간 동안 통증을 경감하는 방법을 제공한다. 본 발명에서, '6-OH 옥시모르폰' 및 '6-히드록시 옥시모르폰'이라는 용어는 상호 교차사용이 가능하고, 옥시모르폰의 6번 위치에서 발견되는 카르복실 잔기가 치환된 알콜 (히드록시) 잔기를 갖는 옥시모르폰의 동족체를 의미하는 것이다.

옥시모르폰의 매 4-6시간 투여 횟수와 관련한 문제점들을 극복하기 위하여, 본 발명은 약제학적 유효량의 옥시모르폰 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 옥시모르폰 제어 방출 경구 고형 투여 조제 형태를 제공한다. 본 발명의 경구 제어 방출 제형에 있어서 옥시모르폰 방출의 감소비가 경구로 투여된 옥시모프론 용제의 동일한 투여량과 비교하여 약제의 생물학적 활성을 실질적으로 감소시키지 않음을 확인하였다. 생물학적 활성은 충분히 높았고, 방출 비는 매일 한번 또는 두 번의 투여로 상기 제어 방출 조제가 심각한 통증을 완화시키고자 애쓰는 환자들을 치료하기 위해 사용되는 것을 허용할 만큼 옥시모르폰 및/또는 6-OH 옥시모르폰의 충분한 혈장 수준이 유지된다. 본 발명의 투여 형태는 또한 일일 세 번 사용될 수 있다.

본 발명을 고려할 때, 제어 방출 정제와 즉시 방출 제형간의 차이점을 충분히 이해하는 것은 매우 중요하다. 전형적으로, 즉시 방출 제형은 30분 안에 그의 활성 약제학적 성분의 약 80% 이상을 방출한다. 본 발명을 인용하면, 즉시 방출 제형의 정의는 37℃, pH 1.2 내지 6.8 사이의 500 ㎖ 배지 내 50 rpm에서의 표준 USA Paddlo 방법 용해 실험에서 60분 안에 그의 활성 약제학적 성분의 약 80% 이상을 방출하는 제형을 포함하는 것으로 더 넓어져야 한다. 본 발명에서, '제어 방출' 제형은 상기와 동일한 조건 하에서 60분 안에 약 80% 이상을 넘지 않는 활성 약제학적 성분을 방출하는 어떠한 제형도 포함된다.

본 발명의 제어 방출 조제 형태는 37℃, pH 1.2 내지 6.8 사이의 500 ㎖ 배지 내 50 rpm에서의 표준 USA Paddlo 방법 용해 실험에서 측정하였을 경우 1시간 후에 방출되는 옥시모르폰의 중량으로 약 15% 내지 50%, 4시간 후에 방출되는 옥시모르폰의 중량으로 약 45% 내지 80%, 및 10시간 후에 방출되는 옥시모르폰의 중량으로 적어도 80%의 *in vitro* 용해비를 나타낸다.

인간에게 경구로 투여될 경우, 효과적인 방출 제어 조제 옥시모르폰은 다음과 같은 *in vitro* 특징을 나타낸다: (a) 옥시모르폰의 최대 혈장 수준은 투여 후 약 1 내지 8시간 사이에 야기되고; (b) 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈장 수준은 투여 후 약 1 내지 8시간 사이에 야기되고; (c) 투여 후 약 8 내지 24시간 동안 진통효과를 나타내고; (d) 옥시모르폰의 경구 투여된 수용액과 비교할 경우 상대적인 옥시모르폰의 생물학적 활성이 약 0.5 내지 약 1.5의 범위이고; 및 (e) 옥시모르폰과 비교하여 6-OH 옥시모르폰에 대한 시간 대 혈장 수준의 곡선 하 면적 비가 약 0.5 내지 1.5 범위이다. 물론, 여기에는 개별적 환자들의 신장 및 체중, 환자의 연령, 개인적인 대사 차이점 및 다른 요인들에 의존하는 환자들 간의 이러한 매개변수들 사이에 다양성이 존재한다. 실제로, 상기 매개변수들은 매일매일 개인적으로 변화할 수 있다. 따라서, 상기에서 언급한 매개변수들은 특정 값에 미치는 개별적인 다양성의 효과를 최소화하기 위하여 충분히 폭넓은 연구로부터 얻은 평균값으로서 받아들여져야 한다. 이러한 평균값을 얻는 편리한 방법이 FDA로부터 신약 적용 (또는 단축된 신약 적용)에 있어서 사용을 위한 승인을 얻기 위해 이용되는 표준 FDA 절차에 따라 연구를 수행하는 것이다. 목적하는 결과와 관련하여, 여기에서 상기 평균값에 대한 모든 언급은 이러한 연구 또는 이에 상응하는 연구로

부터 얻은 결과를 인용한 것이다. 여기에서 실제적으로 수행된 연구에서 보고된 평균값에 대한 언급은 약제학적 제형 분야에서 통상의 지식을 가진 당업자에 의해 이용되는 표준 통계 방법을 사용하고 정기적인 승인을 위한 테스트를 거쳐 이루어진 것이다.

본 발명의 제어 방출 기질의 바람직한 실시 태양에서는, 위액에 노출되는 경우 제어되는 속도로 옥시모르폰을 방출하는 겔 기질을 형성하는 친수성 물질을 포함하는 제어 방출 전달 시스템 내에 옥시모르폰 또는 옥시모르폰의 염이 분산된다. 기질로부터 옥시모르폰의 방출 비율은 기질의 구성성분들과 위장관 내 수상 사이의 약물의 분배 상수에 의존한다. 본 실시 태양의 바람직한 형태에서는, 제어 방출 전달 시스템의 친수성 물질로는 이형다당류 검 및 위액 존재 하에 상기 이형다당류와 교차-결합할 수 있는 제제의 혼합물이 포함된다. 상기 제어 방출 전달 시스템은 또한 친수성 물질과 혼합된 수용성 약제학적 희석제를 포함한다. 바람직하게는, 교차-결합 제제는 동형다당류 검이고, 불활성 약제학적 희석제는 단당류, 이당류 또는 다가 (polyhydric) 알콜 또는 그의 혼합물이다.

본 발명의 바람직한 실시 태양에서는, 옥시모르폰 또는 6-OH 옥시모르폰의 적절한 혈장 수준이 옥시모르폰 염산염 형태의 옥시모르폰을 사용하여 얻어지는데, 동종다당류에 대한 이종다당류의 중량비는 약 1:3 내지 약 3:1의 범위이고, 희석제에 대한 이종다당류의 중량비는 약 1:8 내지 약 8:1의 범위이고, 옥시모르폰 염산염에 대한 이종다당류의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위이다. 바람직한 이종다당류는 잔탄 검이고, 바람직한 동종다당류는 로커스트 빈 검이다. 조제 형태 또한 양이온성 교차-결합 제제 및 소수성 폴리머를 포함한다. 바람직한 실시 태양에서는, 조제 형태가 약 5 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 옥시모르폰 염산염을 함유하는 정제이다. 가장 바람직한 실시 태양에서는, 정제가 약 20 ㎎의 옥시모르폰 염산염을 포함한다.

본 발명은 심각한, 급성 또는 만성 통증을 경감하기 위하여 애쓰는 환자에게 약 8 내지 약 20시간 동안 통증을 경감하기에 충분한 양으로 본 발명의 옥시모르폰 제어 방출 경구 고형 조제를 하루에 1 내지 3회 투여함으로써 연장된 통증의 완화를 제공하면서 약물의 적절한 혈장 수준을 획득하는 방법을 제공한다. 이러한 통증의 형태 및 강도는 주로 암, 자가면역 질환, 감염, 수술 및 우발적 외상, 그리고 골관절염과 관련되어 있다.

본 발명은 또한 옥시모르폰 또는 옥시모르폰의 약학적으로 허용가능한 염의 입자들을 상기 제어 방출 전달 시스템을 구성하는 과립과 혼합하고, 바람직하게는 이어서 정제를 형성하기 위하여 상기 혼합물을 직접 압축하는 단계를 포함하는 본 발명의 옥시모르폰 방출 제어 경구 고형 조제를 제조하는 방법을 포함한다.

본 발명에서 사용될 수 있는 옥시모르폰의 약학적으로 허용가능한 염은 의약 제제의 비독성 염을 생산하기 위하여 일반적으로 사용되는 무기산 및 유기산을 갖는 염을 포함한다. 예시적인 실례로서, 이러한 염들은 옥시모르폰을 염산, 황산, 질산, 인산, 3가 인산, 히드로브롬산, 말레산, 말산, 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 파르노산 (parnoic acid), 라우르산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 미리스트산, 라우릴 황산, 나프틸렌황산, 리놀레산 및 이와 유사한 물질과 혼합하여 형성된다. 염산염이 바람직하다.

옥시모르폰의 대사산물 중의 하나인 6-OH 옥시모르폰이 통증을 경감하는데 중요한 역할을 함이 확인되었다. 옥시모르폰이 섭취되면, 투여량의 일부는 통증 완화를 제공하기 위하여 혈류 내로 유입되고, 나머지는 6-OH 옥시모르폰으로 대사된다. 그 후 상기 대사물질은 추가적인 통증 완화를 제공하기 위하여 혈류 내로 유입된다. 따라서, 옥시모르폰 및 6-OH 옥시모르폰 수준 모두 통증 완화에 중요함을 알 수 있다.

통증 완화에 있어서 옥시모르폰 및 6-OH 옥시모르폰의 효과와 옥시모르폰의 단일 투여의 약물동역학을 연구하였다. 옥시모르폰 및 6-OH 옥시모르폰 모두의 혈장 수준은 단일 투여량의 옥시모르폰이 투여된 후 환자로부터 측정되었다. 이와 유사하게, 단일 투여로 인한 통증 완화의 유효기간을 결정하기 위하여 환자의 통증 수준이 옥시모르폰의 단일 투여 후 측정되었다. 도 1 및 2는 이러한 실험결과를 나타낸 것으로, 옥시모르폰의 통증 완화 수준과 6-염산염 옥시모르폰의 통증 완화 수준을 비교하였다.

이러한 실험을 위하여, 통증은 비쥬얼 아날로그 스케일 (VAS) 또는 분류별 스케일을 사용하여 측정되었다. VAS 스케일은 100 ㎜ 길이의 수평선으로 구성된다. 상기 스케일의 좌측 말단 (0 ㎜)은 '무 통증 (No Pain)'이라는 색인어가 표시 되어져 있고, 스케일의 우측 말단 (100 ㎜)은 '극도의 통증 (Extreme Pain)'이라는 색인어가 표시되어 있다. 환자들은 상기 선상에 수직선 표시를 그어 그들의 통증 정도를 나타내었다. 상기 VAS 점수는 스케일의 좌측 말단으로부터 환자의 표시까지의 거리 (㎜로 표시)와 동일하다. 분류별 스케일에서는, 환자들이 무 (None)=0, 가벼움 (Mild)=1, 중간 (Mpderate)=2 또는 심각함 (Severe)=3이라는 단계를 이용하여 '나의 통증은 현재 - - -이다'라고 진술하게 된다.

상기 숫자들로부터 알 수 있는 바와 같이, 통증 완화와 옥시모르폰 및 6-염산염 옥시모르폰 수준 사이에는 상관관계가 존재한다. 옥시모르폰 및 6-염산염 옥시모르폰의 혈장 수준이 증가할수록, 통증은 감소한다 (그리고 통증 강도 차이와 통증 완화가 증가한다.). 따라서, 환자에게는 혈장 내 옥시모르폰 및 6-염산염 옥시모르폰의 농도가 가장 중요하다. 또한, 이들의 농도가 조제 형태의 효율성을 결정하게 된다. 보다 오랜 기간 동안 옥시모르폰 또는 6-염산염 옥시

모르폰을 충분히 높은 수준으로 유지하기 위한 조제 형태는 빈번하게 투여될 필요가 없다. 이러한 결과는 본 발명의 바람직한 실시예로부터 달성된다.

본 발명의 옥시모르폰 제어 방출 경구 고형 조제 형태는 아편 진통제의 제어 방출 경구 고형 조제 형채를 생산하기 위한 여러 가지 다른 기술들 중 어떠한 것을 사용하여도 이루어질 수 있다.

바람직한 하나의 실시예에서, 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염을 포함하는 코어는 불용성 물질로 구성되고, 위액에 노출될 경우 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염을 코어로부터 제어된 비율로 방출할 수 있는 제어 방출 필름으로 코팅된다. 또 다른 실시예에서, 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염은 위액에 노출되는 경우 옥시모르폰을 제어된 비율로 방출하는 겔 기질을 형성하는 친수성 물질로 구성된 제어 방출 전달 시스템 내에 분산된다. 세 번째 실시예는 첫 번째 및 두 번째의 조합으로서, 제어 방출 기질이 제어 방출 필름에 의해 코팅된다. 상기 실시예들 중 어떠한 것에서도, 조제 형태는 정제, 캡슐 내 복수개의 과립, 또는 다른 적당한 형태일 수 있으며, 윤활제, 착색제, 희석제 및 다른 통상적인 첨가제를 포함할 수 있다.

삼투압 펌프

삼투압 펌프는 내부 구획을 정의하는 쉘 (shell)과 상기 쉘을 관통하여 지나가는 배출구로 구성된다. 내부 구획은 활성 약제학적 성분을 포함한다. 일반적으로 활성 약제학적 성분은 부형제 또는 폴리알킬렌과 같은 다른 성분들과 혼합된다. 일반적으로, 상기 쉘은, 적어도 부분적으로는, 상기 펌프가 사용되어 지는 환경의 지질, 예를 들면 위산에 삼투될 수 있는 (셀룰로오스 아세테이트와 같은) 물질로부터 만들어진다. 일단 섭취되면, 지질이 펌프의 쉘을 통해 확산되면서 상기 펌프가 작동한다. 상기 지질은 포화상태를 만들기 위하여 조성물을 용해시킨다. 더 많은 지질이 펌프 내로 확산됨에 따라, 약학적 활성성분을 포함하는 포화 용액은 배출구를 통해 펌프로부터 내보내어진다. 이는 활성성분, 본 발명의 경우 옥시모르폰의 거의 일정한 방출을 형성하게 된다.

제어 방출 코팅

본 실시예에서는, 옥시모르폰 또는 옥시모르폰의 염을 포함하는 코어가 불용성 물질로 구성된 제어 방출 필름으로 코팅된다. 상기 필름은 불용성 물질의 수용성 분산제를 코어에 뿌림으로써 적용될 수 있다. 사용가능한 불용성 물질은 알킬 셀룰로오스, 아크릴 폴리머, 왁스 (단독 또는 지방산 알콜과의 혼합물), 쉘락 및 제인 등이 있다. 알킬 셀룰로오스 및 아크릴 폴리머의 수용성 분산제는 바람직하게는 트리에틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 소성제를 포함한다. 필름 코팅은 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC)와 같은 수용성 물질을 포함할 수 있다.

코어는, 예를 들어 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염과 HPMC와 같은 결합제의 혼합 분말의 습윤 과립화에 의해, 또는 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염과 HPMC와 같은 결합제를 이용한 불활성 물질 (inert boad)의 코팅에 의해, 또는 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염과 미세결정 셀룰로오스와 같은 구형제 (spheronizing agent)의 혼합 분말의 구형화에 의해서 형성된 과립일 수 있다. 코어는 이러한 과립을 압축하거나 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염을 포함하는 분말을 압축하여 만든 정제일 수 있다.

이러한 제어 방출 조제 형태의 생체내 및 생체외 방출 특징들은 서로 다른 불용성 및 수용성 물질의 혼합물을 사용하거나, 다른 소성제를 사용하거나, 제어 방출 필름의 두께를 변화시키거나, 코팅 내에 방출-변형 제제를 포함하거나, 또는 코팅을 관통하는 통로를 제공함으로써 변형될 수 있다.

제어 방출 기질

12 내지 24시간 동안 환자에게 통증 완화를 제공하기 위하여 옥시모르폰 및 6 염산염 옥시모르폰의 적절한 혈장 수준을 획득하고 충분한 시간동안 유지하는 것이 본 발명에서는 매우 중요하다. 적절한 혈장 수준을 획득하고 유지하기 위한 바람직한 성분이 제어 방출 기질이다. 본 실시예에서, 옥시모르폰 또는 옥시모르폰 염은, 위액에 노출될 경우에 제어된 비율로 옥시모르폰을 방출하는 겔 기질을 형성하는 친수성 물질 (겔화제)을 포함하는 제어 방출 전달 시스템 내에 분산된다. 이러한 친수성 물질로는 검류, 셀룰로오스 에테르, 아크릴성 수지, 및 단백질-유도 물질 등이 있다. 사용가능한 셀룰로오스 에테르로는 히드록시알킬 셀룰로오스 및 카르복시알킬 셀룰로오스, 특히 히드록시에틸 셀룰로오스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), HPMC, 및 카르복시 메틸셀룰로오스 (CMC) 등이 있다. 사용가능한 아크릴성 수지로는 아크릴산, 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 폴리머 및 코폴리머 등이 있다. 사용가능한 검류로는 동종다당류 및 이종다당류 검류, 예를 들어 잔탄, 트라카간, 아카시아, 카라야, 알지네이트, 한천, 구아, 히드록시프로필 구아, 카라기난 및 로커스트 빈 검 등이 있다.

바람직하기로는, 본 발명의 제어 방출 정제는 (a) 이종다당류; 또는 (b) 이종다당류 및 상기 이종다당류와 교차-결합할 수 있는 교차-결합 제제; 또는 (c) 상기 (a), (b) 및 다당류 검의 혼합물로 구성된 (Ⅰ) 친수성 물질; 및 (Ⅱ) 정제의

약 80% 이상의 중량을 구성하게되는 불활성 약제학적 충진제; 및 (III) 옥시모르폰으로 형성된다.

여기서 사용되는 '이종다당류'라는 용어는 둘 또는 그 이상의 당 단위를 포함하는 수용성 다당류로서 정의되고, 분지되거나 나선형의 형태를 가지며, 매우 우수한 수분-심지 성질 (water-wicking property) 및 뛰어난 경화성을 나타낸다.

바람직한 이종다당류는 매우 큰 분자량 (> 10^6)을 갖는 이종다당류인 잔탄 검이다. 또 다른 바람직한 이종다당류로는 디아실레이트된 잔탄 검과 같은 잔탄 검의 유도체, 카르복시메틸 에테르, 및 프로필렌 글리콜 에스테르 등이 있다.

이종다당류와 교차-결합을 형성할 수 있는 본 발명의 제어 방출 실시예에서 사용되는 교차 결합 제제는 오로지 만난과 갈락토스만으로 구성된 다당류인 갈락토만난과 같은 동종이당류 검류를 포함한다. 보다 고비율로 비치환된 만노스 부위를 갖는 갈락토만난일수록 이종다당류와의 훨씬 더 증가된 반응을 제공할 수 있음이 확인되었다. 갈락토스에 대한 만노스의 비율이 매우 높은 로커스트 빈 검은 구아 및 히드록시프로필 구아와 같은 다른 갈락토만난과 비교할 때 특히 바람직하다.

바람직하게는, 동종다당류에 대한 이종다당류의 비는 약 1:9 내지 약 9:1의 범위이고, 더욱 바람직하게는 약 1:3 내지 약 3:1이다. 가장 바람직하게는, 다당류 물질 (예를 들면 로커스트 빈 검 등)에 대한 잔탄 검의 비가 약 1:1인 것이 바람직하다.

친수성 물질에 더하여, 제어 방출 전달 시스템은 또한 단당류, 이당류, 다가 알콜 및 이들의 혼합물과 같은 불활성 약제학적 희석제를 포함한다. 친수성 기질-형성 물질에 대한 희석제의 비는 일반적으로 약 1:3 내지 약 3:1의 범위이다.

본 발명의 제어 방출 실시예의 제어 방출 특성들은, 비록 이종분산 다당류 물질의 중량에 대해 약 20% 내지 약 80% 까지 또는 그 이상의 양으로 이종다당류 검이 허용가능한 저속 방출 산물을 제공한다 할지라도, 동종다당류 물질에 대한 이종다당류 검의 비가 약 1:1이 될 때 최적화되어진다. 수용액에 노출될 경우 상승효과를 내는 것으로 알려진 어떠한 동종다당류의 조합도 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 본 발명의 검 조합과 관련하여 나타나는 상승효과의 종류 역시 두 개의 동종다당류 또는 두 개의 이종다당류 사이에서 야기될 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 허용가능한 겔화제로는 당분야에 공지된 겔화제들을 포함한다. 예를 들면, 알지네이트, 카라기난, 페오틴, 구아 검, 잔탄 검, 변형 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스와 같은 식용 검류 및 카르복시메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스와 같은 기타 셀룰로오스성 물질 등이 포함된다. 상기 열거는 본 발명을 제한하지 않는다.

다른 동종다당류 검과 함께 또는 이들 없이 잔탄 검과 로커스트 빈 검의 혼합은 겔화제로서 특히 바람직하다. 잔탄 검과 같은 본 발명의 부형제를 포함하는 특정 성분들의 화학적 성질은 약제의 용해도에 실질적으로 둔감하고 또한 위장관의 길이에 따른 pH 변화에도 둔감한 자가-완충 제제로 여겨지는 부형제의 성질과 같다.

지연 방출 부형제의 불활성 충진제는 바람직하게는 단당류, 이당류와 같은 약학적으로 허용가능한 당류, 다가 알콜 및/또는 앞에서 언급한 어떠한 것들의 혼합물을 포함한다. 사용가능한 불활성 충진제의 예로는 스크로오스, 덱스트로스, 락토스, 미세결정 셀룰로오스, 프럭토스, 자일리톨, 소르비톨, 및 이들의 혼합물이 있다. 그러나, 락토스, 덱스트로스, 또는 이들의 혼합물과 같은 수용성 약학적 충진제를 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 제어 방출 실시예와 관련하여 선택적으로 사용될 수 있는 양이온성 교차-결합 제제로는 단가 또는 다가 금속 양이온들이 있다. 바람직한 염으로는 다양한 알칼리 금속 및/또는 알칼린 토류 금속 설페이트, 염화물, 보레이트, 브로마이드, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트 등이 있다. 적당한 양이온성 교차-결합 제제의 예로는 칼슘 설페이트, 소디움 클로라이드, 포타슘 설페이트, 소디움 카보네이트, 리튬 클로라이드, 트리포타슘 포스페이트, 소디움 보레이트, 포타슘 브로마이드, 포타슘 플루오라이드, 소디움 바이카보네이트, 칼슘 클로라이드, 마그네슘 클로라이드, 소디움 시트레이트, 소디움 아세테이트, 칼슘 락테이트, 마그네슘 설페이트 및 소디움 플루오라이드 등이 있다. 다가 금속 양이온들 역시 사용될 수 있다. 그러나, 바람직한 양이온성 교차-결합 제제는 이가이다. 더욱 바람직한 염들은 칼슘 설페이트 및 소디움 클로라이드이다. 본 발명의 양이온성 교차-결합 제제는 겔화제 (예를 들면, 이종다당류 및 동종다당류 검류)의 교차-결합으로 인한 목적하는 증가된 겔 강도를 얻기에 적절한 양으로 첨가되어진다. 바람직한 실시예에서, 양이온성 교차-결합 제제는 지연 방출 부형제의 중량에 대해 약 1% 내지 약 20%의 양으로, 그리고 최종 조제 형태 중량에 대해 약 0.5 내지 약 16%의 양으로 본 발명의 지연 방출 부형제 내에 포함된다.

본 발명의 제어 방출 실시예에서, 지연 방출 부형제는 이종다당류 검과 동종다당류 검으로 구성된 겔화제의 중량에 대해 약 10% 내지 약 99%, 양이온성 교차-결합 제제의 중량에 대해 약 1% 내지 약 20%, 그리고 불활성 약학적 희석제의 중량에 대해 약 0% 내지 약 20%까지를 포함한다. 다른 실시예에서, 지연 방출 부형제는 겔화제의 중량에 대해 약 10% 내지 약 75%, 양이온성 교차-결합 제제의 중량에 대해 약 2% 내지 약 15%, 그리고 불활성 약학적 희석제의 중량에 대해 약 30% 내지 약 75%까지를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 지연 방출 부형제는 겔화제의 중량에 대해 약 30% 내지 약 75%, 양이온성 교차-결합 제제의 중량에 대해 약 5% 내지 약 10%, 그리고 불활성 약학적 희석제의

중량에 대해 약 15% 내지 약 65%까지를 포함한다.

본 발명의 상기 실시예들에서 (선택적인 양이온성 교차-결합 제제와 함께 또는 이들 없이) 사용되는 지연 방출 부형제는 친수성 기질의 붕괴없이 검류의 수화를 더디게하는 소수성 물질의 도입에 의해 추가적으로 변형되어진다. 이는 본 발명의 바람직한 실시예에서 지연 방출 부형제를 약제에 도입하기 전에 소수성 물질의 수용액 또는 분산제와 과립화함으로써 아루어진다. 소수성 폴리머는 에틸셀룰로오스와 같은 알킬셀룰로오스, 기타 소수성 셀룰로오스성 물질, 아크릴 또는 메타크릴산으로부터 유도된 폴리머 또는 코폴리머, 아크릴 또는 메타크릴산 에스테르의 코폴리머, 제인, 왁스, 쉘락, 수소화 식물성 기름, 및 당분야에 공지된 기타 약학적으로 허용가능한 소수성 물질로부터 선택되어진다. 지연 방출 부형제 내로 도입되는 소수성 물질의 양은 외부 환경 유액에 노출될 경우 형성되는 소수성 기질의 붕괴없이 검류의 수화를 지연시키는데 효과적인 정도를 포함한다. 본 발명의 일 실시예에서는, 소수성 물질이 중량비로 약 1% 내지 약 20% 정도의 양으로 지연 방출 부형제 내에 포함된다.

상업적으로 입수가능한 알킬셀룰로오스의 예로는 아쿠아코트 코팅제 (PA, 필라델피아의 FMC로부터 입수가능한 에틸셀룰루오스의 수용성 분산제) 및 서릴리즈 코팅제 (PA, 웨스트포인트의 콜로룬으로부터 입수가능한 에틸셀룰로오스의 수용성 분산제)가 있다. 소수성 물질로 사용하기에 적절한 상업적으로 입수가능한 아크릴성 폴리머의 예로는 유드래짓 RS 및 RL 폴리머 (NJ, 피스카타웨이의 롬 아메리카로부터 입수가능한 저함량 (예를 들어, 1:20 또는 1:40)의 4차 암모니움 화합물을 포함하는 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 코폴리머)가 있다.

본 발명에서 사용가능한 제어 방출 기질은 또한 겔화제를 교차-결합시켜 겔의 강도를 증가시키기에 충분한 양의 칼슘 설페이트와 같은 양이온성 교차-결합 제제 및 그의 붕괴 없이 친수성 물질의 수화를 지연시키기에 충분한 양의 에틸 셀룰로오스와 같은 불활성 소수성 물질을 포함한다. 바람직하게는, 제어 방출 전달 시스템은 미리-가공된 과립상태로서 제조되어진다.

도면의 간단한 설명

도 1은 6-히드록시 옥시모르폰의 약물동역학 프로파일을 PID 점수로 나타낸 것이고,

도 2는 옥시포르폰의 약물동역학 프로파일을 PID 점수로 나타낸 것이고,

도 3은 6-히드록시 옥시모르폰의 약물동역학 프로파일을 분류별 통증 점수로 나타낸 것이고,

도 4는 옥시모르폰의 약물동역학 프로파일을 분류별 통증 점수로 나타낸 것이고,

도 5는 임상 연구 1에서 시간에 대한 옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 그래프이고,

도 6은 임상 연구 2에서 시간에 대한 옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 그래프이고,

도 7은 임상 연구 3에서 시간에 대한 옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 그래프이고,

도 8은 임상 연구 3에서 시간에 대한 6-히드록시 옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 그래프이고,

도 9는 단일 투여 연구에서 즉시 및 제어 방출 정제에 대한 옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 그래프이고,

도 10은 평형 상태 연구에서 즉시 및 제어 방출 정제에 대한 옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 그래프이다.

실시예

<실시예 1>

두 개의 제어 방출 전달 시스템이 잔탄 검, 로커스트 빈 검, 칼슘 설페이트 탈수화물 및 덱스트로스를 고속의 과립기에서 3분 동안 건조 혼합하여 제조되었다. 현탁액은 에틸 셀룰로오스와 알콜을 혼합하여 준비되었다. 쵸퍼 (chopper)/압축기 가 작동되는 동안, 현탁액을 상기 건조 혼합된 혼합물에 첨가하였고, 3분 동안 다시 과립화하였다. 그 후 과립을 중량비로 약 10% 이하의 LOD (loss on drying)가 되도록 건조시켰다. 건조된 과립을 2-메쉬 스크린을 이용하여 제분하였다. 성분들의 상대적인 함량은 하기 표에 나타낸 바와 같다.

[표 1]

부형제	제형 1 (%)	제형 2 (%)
로커스트 빈 검, FCC	25.0	30.0
잔탄 검, NF	23.0	30.0
덱스트로스, USP	35.0	40.0
칼슘 설페이트 탈수화물, NF	10.0	0.0
에틸셀룰로오스, NF	5.0	0.0
알콜, SD3A (무수화물) [1]	(10) [1]	(20.0) [1]
총	100.0	100.0
1. 휘발성으로 공정 후 제거됨.		

서로 다른 함량의 옥시모르폰 염산염을 함유하는 일련의 정제들을 상기 표 1에 나타낸 제어 방출 전달 제형 1을 이용하여 제조하였다. 정제 당 성분들의 함량은 하기 표에 나타내었다.

[표 2]

성분	정제 내 함량 (mg)				
옥시모르폰 HCl, USP (mg)	5	10	20	40	80
제어 방출 전달 시스템	160	160	160	160	160
규화된 미세결정 셀룰로오스, NF	20	20	20	20	20
소디움 스테아릴 푸마레이트, NF	2	2	2	2	2
총 중량	187	1.92	202	222	262
Opadry (착색)	7.48	7.68	8.08	8.88	10.48
Opadry (투명)	0.94	0.96	1.01	1.11	1.31

<실시예 2 및 3>

20 mg 정제의 2회분을 제형 1의 제어 방출 전달 시스템을 이용하여 상기와 같이 제조하였다. 1회분은 상대적으로 빠른 제어 방출을 제공하도록 공식화되었고, 나머지 1회분은 상대적으로 느린 제어 방출을 제공하도록 공식화되었다. 상기 정제들의 성분들을 하기 표에 나타내었다.

[표 3]

성분	실시예 2 저속 (mg)	실시예 3 고속 (mg)	실시예 4 고속 (mg)
옥시모르폰 HCl, USP	20	20	20
제어 방출 전달 시스템	360	160	160
규화된 미세결정 셀룰로오스, NF	20	20	20
소디움 스테아릴 푸마레이트, NF	4	2	2
총 중량	404	202	202
코팅 (착색 또는 투명)	12	12	9

실시예 2, 3 및 4의 정제들은 USP 공정 약물 방출 (Procedure Drug Release) USP 23에 따라 *in vitro* 방출율이 조사되었다. 방출율은 환자의 옥시모르폰 및 6-히드록시옥시모르폰의 혈장 수준을 조절하기 위한 시도에 있어서 결정적인 변수이다. 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

[표 4]

시간 (hr)	실시예 2 (저속 방출)	실시예 3 (고속 방출)	실시예 4 (고속 방출)
0.5	18.8	21.3	20.1
1	27.8	32.3	31.7
2	40.5	47.4	46.9
3	50.2	58.5	57.9
4	58.1	66.9	66.3
5	64.7	73.5	74.0
6	70.2	78.6	83.1
8	79.0	86.0	92.0
10	85.3	90.6	95.8
12	89.8	93.4	97.3

임상적 연구

세 번의 임상 연구가 옥시모르폰의 생물학적 활성 (흡수율 및 흡수도)을 평가하기 위하여 수행되었다. 연구 1은 금식한 환자에게서 (실시예 2 및 3의) 제어 방출 (CR) 옥시모르폰 정제들 및 경구용 옥시모르폰 용액의 상대적인 흡수율을 조사하였다. 연구 2는 정상적으로 음식을 섭취한 환자에게서 (실시예 2 및 3의) CR 옥시모르폰 정제들 및 경구용 옥시모르폰 용액의 상대적인 흡수율을 조사하였다. 연구 3은 금식 및 음식물 섭취 환자들에게서 (실시예 4의) CR 옥시모르폰 정제들 및 경구용 옥시모르폰 용액의 상대적인 흡수율을 조사하였다.

본 발명의 목적을 달성하기 위하여 사용가능한 것으로 여기에서 언급되는 혈장 수준은 평균 혈장 수준을 나타낸다. 예를 들면, 정제를 투여하고 12시간 경과 후 환자의 옥시모르폰 혈장 수준이 적어도 0.5 ng/㎖이라고 한다면, 모든 개별적 개체들은 12시간 경과 후에는 훨씬 저하된 혈장 수준을 가지게 된다. 그러나, 평균 최소 농도는 언급 제한을 만족시켜야만 한다. 평균 매개변수들을 결정하기 위하여, 미국 식품 및 의약 안전청 (US Food and Drug Administration)의 약물 승인을 위한 신청 접수를 위해 허용가능한 방식으로 최소 8명의 성인 환자들을 대상으로 연구가 수행되었다. 이들 환자들 중에서 큰 유동성이 발견되는 경우에는 평균값을 정확하게 결정하기 위하여 추가적인 실험이 요구되었다.

모든 연구에서, 특정 연구를 위해 달리 정의되지 않는 한 하기와 같은 공정이 수행되었다.

환자들은 각각의 연구 기간 동안 실험 약제를 투여받기 전 24시간 동안 어떠한 알콜-, 카페인-, 또는 잔틴-함유 음식 또는 음료도 섭취하지 않았다. 환자들은 연구에 들어가기 적어도 6개월 전부터 니코틴과 담배를 접촉하지 않았다. 또한, 의사의 처방전 없이 구입가능한 약물은 투여하기 일주일 전 및 연구 기간 동안 금지되었다. 조제 약물 또한 투여하기 2주일 전 및 연구 기간 동안 허가되지 않았다.

약물동역학 및 통계학적 방법

하기와 같은 약물동역학 매개변수들이 혈장 옥시모르폰 농도-시간 결과로부터 계산되었다.

$AUC_{(0-t)}$ 선형 트라페조이달 합계 (linear trapezoidal summation)를 사용하여 계산된, 0시간째부터 마지막 정량가능한 농도 (Ct)의 시간까지의 약물 농도-시간 곡선 하의 면적.

$AUC_{(0-inf)}$ 0시간째부터 무한대까지의 약물 농도-시간 곡선 하의 면적. $AUC_{(0-inf)} = AUC_{(0-t)} + Ct/K_{el}$, 여기서 K_{el} 은 최종 제거율 상수 (terminal elimination rate constant)이다.

$AUC_{(0-24)}$ 0시간째부터 24시간까지의 약물 농도-시간 곡선 하의 부분적인 면적.

C_{max} 최대 관찰 약물 농도.

T_{max} 최대 약물 농도가 관찰되는 시간.

K_{el} LN (농도) 시간 곡선의 말단 선형 부분의 선형 회귀에 기초한 제거율 상수.

상기 계산을 위해 사용되는 말단 제거율 상수는 이들 중 적어도 두 개는 연 속적인 최소한 세 개의 시간 포인트의 선형 회귀를 이용하여 교대로 계산되었다. 상관계수가 0.8 보다 낮거나 이와 동일한 K_{el} 값은 약물동역학 매개변수 표들 내에 기록되지 않았고, 통계학적 분석에 포함되지 않았다. 따라서, 이러한 경우에 있어서 $AUC_{(0-inf)}$ 은 또한 기록되지 않았다.

매개 도수 표시 (평균-이론; normal-theory) 개괄 선형 모델은 (T_{max} 를 제외한) 상기 매개변수들, 및 LN-전환 매개변수 $C_{(max)}$, $AUC_{(0-24)}$, $AUC_{(0-t)}$, 및 $AUC_{(0-inf)}$ 각각에 적용되었다. 초기에, 다양성 분석 (ANOVA) 모델은 하기 인자들을 포함한다: 처치, 순서, 순서 내 환자, 기간, 및 이월효과. 만약 이월효과가 현저하지 않다면, 모델로부터 누락되어진다. 순서효과는 순서 평균 제곱 내 환자를 대상으로 조사되었고, 모든 다른 주요 효과들은 잔여 오류 (오류 평균 제곱)를 이용하여 조사되었다.

혈장 옥시모르폰 농도는 각각의 회수 시간마다 환자별로 열거되었고, 기술적 통계학을 이용하여 요약되었다. 약물동역학 매개변수들은 또한 환자에 따라 열거되었고, 기술적 통계학을 이용하여 요약되었다.

연구 1 - 두 개의 제어 방출 제형들; 금식 환자군

건강한 지원자들은 10시간 금식 후 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 투여량의 20 ㎎ CR 옥시모르폰을 투여받았다. 환자들은 실시예 2의 정제들 (처치 1A) 또는 실시예 3의 정제들 (처치 1B)을 투여받았다. 또한, 환자들은 60 ㎖의 물을 마신 후 180 ㎖ 사과 쥬스에 녹인 단일 경구 투여량의 10 ㎎/10 ㎖ 옥시모르폰 용액 (처치 1C)을 투여받았다. 경구로 투여된 용액은 즉시 방출 (IR) 용량을 자극하는데 사용되어진다.

본 연구는 15명의 환자들을 이용하여 단일-중심 (single-center), 공개-표지 (open-label), 무작위적, 세 방향 교차 도안을 갖는다. 환자들은 10시간 동안 밤새 금식하여 금식 상태였다. 3회 용량 투여 사이에는 14일간의 장세척 (washout) 간격이 필요하였다. 환자들은 각각의 연구 기간동안 진료소에 격리되었다. 투여 후 처치 1C를 받은 환자들은 18시간 동안, 처치 1A 및 1B를 받은 환자들은 48시간 동안 격리되었다. 10 ㎖ 혈액시료를 각각의 연구 기간동안 처치 1A 또는 1B를 받은 환자들로부터는 0 (투여 전), 0.5, 1, 1.5, 2. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28, 32, 36 및 48시간에서 채취하였고, 처치 1C를 받은 환자들로부터는 투여 후 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 및 18시간에 채취하였다. 모든 환자들을 대상으로 한 각각의 처치에서 시간에 대한 옥시모르폰의 평균 혈장 농도는 표 5에 나타내었다.

[표 5]

시간 (hr)	처치 1A	처치 1B	처치 1C
0	0.000	0.000	0.0000
0.25			0.9489
0.5	0.2941	0.4104	1.3016
0.75			1.3264
1	0.5016	0.7334	1.3046
1.25			1.2041
1.5	0.5951	0.8192	1.0813
1.75			0.9502
2	0.6328	0.7689	0.9055
2.5			0.7161

3	0.5743	0.7341	0.6689
4	0.5709	0.6647	0.4879
5	0.7656	0.9089	0.4184
6	0.7149	0.7782	0.3658
7	0.6334	0.6748	0.3464
8	0.5716	0.5890	0.2610
10	0.4834	0.5144	0.2028
12	0.7333	0.6801	0.2936
14	0.6271	0.6089	0.2083
16	0.4986	0.4567	0.1661
18	0.4008	0.3674	0.1368
20	0.3405	0.2970	
24	0.2736	0.2270	
28	0.3209	0.2805	
32	0.2846	0.2272	
36	0.2583	0.1903	
48	0.0975	0.0792	

상기 결과들을 도 5에 그래프로 나타내었다. 표 5 및 도 5 모두에서, 결과들은 약 20 ㎎ 투여량으로 표준화되었다. 처치 1C의 즉시 방출 용액은 혈장 농도에서 지수적 감소에 이어지는 높고 상대적으로 좁은 피크를 갖는 전형적인 곡선을 나타내었다. 그러나, 제어 방출 옥시모르폰 정제들은 혈장 농도에 있어서 삼중 피크를 나타내었다. 첫 번째 피크는 (평균적으로) 약 3시간 정도에서 나타났다. 평균 혈장 농도의 두 번째 피크는 첫 번째 피크보다 높았으며 (평균적으로) 약 6-7시간 정도에 나타났다.

때로는, 일반적으로 이러한 경우가 드물지라도, 개별적으로는, 첫 번째 피크가 두 번째 피크보다 높았다. 이는 만약 첫 번째 피크가 두 번째 피크보다 높았다면, 두 번째 피크가 가장 높은 일반적인 경우보다 훨씬 빨리 (약 3시간 정도) 최대 혈장 농도 (C_{max})가 야기되기 때문에 최대 혈장 농도에 이르는 시간 (T_{max})을 결정하기가 매우 어려워진다. 따라서, 달리 정의하지 않는 한, 본 발명자들이 최대 혈장 농도에 이르는 시간 (T_{max})에 대해 언급한 경우에는 두 번째 피크에 대한 시간을 의미하는 것이다. 또한, 언급이 두 번째 피크에 대해 이루어졌을 때, 이는 혈장 농도가 두 번째 시간으로 저하되기 시작하는 시점에서의 시간 또는 혈장 농도를 언급하는 것이다. 일반적으로, 첫 번째 피크가 두 번째 피크보다 높았은데, 두 피크 사이의 최대 혈중 농도에 있어서의 차이는 적었다. 따라서, 이러한 차이는 (만약 있다면) 무시되어지고 기록된 C_{max} 는 두 번째 피크에서의 농도가 아닌 실질적인 최대 혈중 농도를 나타내는 것이다.

[표 6]

	처치 A		처치 B		처치 C	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
C_{max}	0.8956	0.2983	1.0362	0.3080	2.9622	1.0999
T_{max}	7.03	4.10	4.89	3.44	0.928	0.398
$AUC_{(0-t)}$	17.87	6.140	17.16	6.395	14.24	5.003
$AUC_{(0-inf)}$	19.87	6.382	18.96	6.908	16.99	5.830
$T_{(1/2el)}$	10.9	2.68	11.4	2.88	6.96	4.61
단위: C_{max} 는 ng/㎖; T_{max} 는 시간 (hr), AUC는 ng · hr/㎖, $T_{(1/2el)}$ 는 시간 (hr)						

상대적인 생물학적 활성의 결정은 표 7 및 8에 나타내었다. 이러한 계산을 위하여, AUC는 모든 처치군에서 약 20 ㎎ 투여량으로 표준화되었다.

[표 7]

F_{rel} (1A vs. 1C)	F_{rel} (1B vs. 1C)	F_{rel} (1A vs. 1B)
1.193±0.203	1.121±0.211	1.108±0.152

[표 8]

F_{rel} (1A vs. 1C)	F_{rel} (1B vs. 1C)	F_{rel} (1A vs. 1B)
0.733±0.098	0.783±0.117	0.944±0.110

연구 2 - 두 개의 CR 제형들; 음식물 섭취 환자군

건강한 지원자들은 음식물을 섭취 상태에서 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 투여량의 20 ㎎ CR 옥시모르폰을 투여받았다. 환자들은 실시예 2의 정제들 (처치 2A) 또는 실시예 3의 정제들 (처치 2B)을 투여받았다. 또한, 환자들은 60 ㎖의 물을 마신 후 180 ㎖ 사과 쥬스에 녹인 단일 경구 투여량의 10 ㎎/10 ㎖ 옥시모르폰 용액 (처치 2C)을 투여받았다. 경구로 투여된 용액은 즉시 방출 (IR) 용량을 자극하는데 사용되어진다.

본 연구는 15명의 환자들을 이용하여 단일-중심, 공개-표지, 무작위적, 세 방향 교차 도안을 갖는다. 환자들은 표준화된 FDA 고-지방 아침식사를 한 후 10시간 동안 밤새 금식하여 음식물을 섭취 상태를 유지하였다. 3회 용량 투여 사이에는 14일간의 장세척 (washout) 간격이 필요하다. 환자들은 각각의 연구 기간동안 진료소에 격리되었다. 투여 후 처치 2C를 받은 환자들은 18시간 동안, 처치 2A 및 2B를 받은 환자들은 48시간 동안 격리되었다. 10 ㎖ 혈액시료를 각각의 연구 기간동안 처치 2A 또는 2B를 받은 환자들로부터는 0 (투여 전), 0.5, 1, 1.5, 2. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 28, 32, 36 및 48시간에서 채취하였고, 처치 2C를 받은 환자들로부터는 투여 후 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 및 18시간에서 채취하였다. 모든 환자들을 대상으로 한 각각의 처치에서 시간에 대한 옥시모르폰의 평균 혈장 농도는 표 9에 나타내었다.

[표 9]

시간 (hr)	처치 1A	처치 1B	처치 1C
0	0.000	0.000	0.0000
0.25			1.263
0.5	0.396	0.553	1.556
0.75			1.972
1	0.800	1.063	1.796
1.25			1.795
1.5	1.038	1.319	1.637
1.75			1.467
2	1.269	1.414	1.454
2.5			1.331
3	1.328	1.540	1.320
4	1.132	1.378	1.011
5	1.291	1.609	0.731
6	1.033	1.242	0.518
7	0.941	0.955	0.442

8	0.936	0.817	0.372
10	0.669	0.555	0.323
12	0.766	0.592	0.398
14	0.641	0.519	0.284
16	0.547	0.407	0.223
18	0.453	0.320	0.173
20	0.382	0.280	
24	0.315	0.254	
28	0.352	0.319	
32	0.304	0.237	
36	0.252	0.207	
48	0.104	0.077	

상기 결과들을 도 6에 그래프로 나타내었다. 다시, 결과들은 약 20 ㎎ 투여량으로 표준화되었다. 연구 1에서와 같이, 처치 2C의 즉시 방출 용액은 혈장 농도에서 지수적 감소에 이어지는 높고 상대적으로 좁은 피크를 갖는 전형적인 곡선을 나타내는 반면, 제어 방출 옥시모르폰 정제들은 혈장 농도에 있어서 삼중 피크를 나타내었다. 따라서, 달리 정의하지 않는 한, 본 발명자들이 최대 혈장 농도 (T_{max})라고 언급할 때, 이는 두 번째 피크에 대한 시간을 언급하는 것이다.

[표 10]

	처치 A		처치 B		처치 C	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD
C_{max}	1.644	0.365	1.944	0.465	4.134	0.897
T_{max}	3.07	1.58	2.93	1.64	0.947	0.313
$AUC_{(0-t)}$	22.89	5.486	21.34	5.528	21.93	5.044
$AUC_{(0-inf)}$	25.28	5.736	23.62	5.202	24.73	6.616
$T_{(1/2el)}$	12.8	3.87	11.0	3.51	5.01	2.02
단위: C_{max} 는 ng/㎖; T_{max} 는 시간 (hr), AUC는 ng · hr/㎖, $T_{(1/2el)}$ 는 시간 (hr)						

표 10에서, T_{max} 는 혈중 농도에서 두 개의 유사 피크로 인한 큰 표준 편차를 갖는다. 상대적인 생물학적 활성 결정은 표 11 및 12에 나타내었다.

[표 11]

F_{rel} (2A vs. 2C)	F_{rel} (2B vs. 2C)	F_{rel} (2A vs. 2B)
1.052±0.187	0.949±0.154	1.148±0.250

[표 12]

F_{rel} (2A vs. 2C)	F_{rel} (2B vs. 2C)	F_{rel} (2A vs. 2B)

0.690±0.105	0.694±0.124	1.012±0.175

표 5 및 10과 도 1 및 2로부터 알 수 있는 바와 같이, CR 정제 (처치 1A, 1B, 2A 및 2B)에 대한 C_{max} 는 즉시 방출 옥시모르폰보다 상당히 낮으며, T_{max} 는 즉시 방출 옥시모르폰보다 매우 높았다. 옥시모르폰의 혈중 수준은 효과적인 제어 방출 정제를 위해 요구되는 8시간 (심지어는 12시간) 투여 간격 동안 내내 유지되었다.

연구 3 - 한 개의 제어 방출 제형; 금식 및 음식물 섭취 환자군

본 연구는 단일-중심, 공개-표지, 무작위적, 세 방향 교차 도안을 갖는다. 하기에 기술한 바와 같이, 처치 3A 및 처치 3C에 무작위적인 환자들은 10시간 동안 밤새 금식하여 금식 상태를 유지하였다. 하기에 기술한 바와 같이, 처치 3B 및 3D에 무작위적인 환자들은 투여하기 10분전에 고지방 식이를 섭취하여 음식물 섭취 상태를 유지하였다. 네 번의 투여사이에는 14일의 장세척 간격이 있다. 처치 3A 및 처치 3B를 받도록 지정된 환자들은 48시간 경과 후 3일째에 진료소로부터 퇴원하였고, 처치 3C 및 처치 3D를 받도록 지정된 환자들은 36시간 경과 후 2일째에 진료소로부터 퇴원하였다. 각 연구 기간의 첫째날, 환자들은 네 번의 처치 중 한번을 받는다:

처치 3A 및 3B : 실시예 3의 옥시모르폰 제어 방출 20 ㎎ 정제.

처치 3A에 무작위적인 환자들은 10시간 동안의 금식 후에 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 용량의 한 개의 20 ㎎ 옥시모르폰 제어 방출 정제를 투여받았다. 처치 3B에 무작위적인 환자들은 표준화된 고지방 식이를 섭취하고 10분 경과 후 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 용량의 한 개의 20 ㎎ 옥시모르폰 제어 방출 정제를 투여받았다.

처치 3C 및 3D : 옥시모르폰 HCl 용액, USP, 1.5 ㎎/㎖ 10 ㎖ 바이얼.

처치 3C에 무작위적인 환자들은 10시간 동안의 금식 후에 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 용량의 10 ㎎ (6.7 ㎖) 옥시모르폰 용액을 투여받았다. 처치 3D에 무작위적인 환자들은 표준화된 고지방 식이를 섭취하고 10분 경과 후 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 용량의 10 ㎎ (6.7 ㎖) 옥시모르폰 용액을 투여받았다.

총 28명의 남자 환자들이 본 연구에 참여하였고, 이중 24명의 환자가 연구를 끝마쳤다. 환자들의 평균 연령은 27세 (19세부터 38세까지 범위)이고, 환자들의 평균 신장은 69.6 인치 (64.0부터 75.0인치 범위)이고, 환자들의 평균 체중은 169.0 파운드 (117.0부터 202.0 파운드 범위)이다.

총 28명의 환자들이 적어도 한번 이상의 처치를 받았다. 4번의 처치를 모두 끝마친 환자들만이 요약 통계학 및 통계학적 분석에 포함되었다.

혈액 시료 (7 ㎖)를 각각의 연구 기간동안 처치 3A 및 처치 3B를 받은 환자들로부터는 0 (투여 전), 0.5, 1, 1.5, 2. 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 36 및 48시간에서 채취 (19개 시료)하였고, 처치 3C 및 처치 3D를 받은 환자들로부터는 투여 후 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20 및 36시간에서 채취하였다.

처치 3A, 3B, 3C 및 3D에서 시간 곡선에 대한 평균 옥시모르폰 혈장 농도는 도 7에 나타내었다. 결과는 20 ㎎ 투여량으로 표준화되었다. 상기 결과는 표 13에 포함된다. 모든 처치군에 있어서 혈장 옥시모르폰 약물동역학 매개변수들 및 통계자료의 산술 평균은 표 1에 요약하였다.

[표 13]

시간 (hr)	처치 3A	처치 3B	처치 3C	처치 3D
0	0.0084	0.0309	0.0558	0.0000
0.25			0.5074	0.9905
0.5	0.3853	0.3380	0.9634	1.0392
0.75			0.9753	1.3089
1	0.7710	0.7428	0.8777	1.3150
1.25			0.8171	1.2274

1.5	0.7931	1.0558	0.7109	1.1638
1.75			0.6357	1.0428
2	0.7370	1.0591	0.5851	0.9424
3	0.6879	0.9858	0.4991	0.7924
4	0.6491	0.9171	0.3830	0.7277
5	0.9312	1.4633	0.3111	0.6512
6	0.7613	1.0441	0.2650	0.4625
8	0.5259	0.7228	0.2038	0.2895
10	0.4161	0.5934	0.1768	0.2470
12	0.5212	0.5320	0.2275	0.2660
14	0.4527	0.4562	0.2081	0.2093
16	0.3924	0.3712	0.1747	0.1623
20	0.2736	0.3021	0.1246	0.1144
24	0.2966	0.2636	0.1022	0.1065
30	0.3460	0.3231		
36	0.2728	0.2456	0.0841	0.0743
48	0.1263	0.1241		

[표 14]

	처치 3A		처치 3B		처치 3C		처치 3D	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
C_{max}	1.7895	0.6531	1.1410	0.4537	2.2635	1.0008	2.2635	1.0008
T_{max}	5.65	9.39	5.57	7.14	0.978	1.14	0.978	1.14
$AUC_{(0-t)}$	14.27	4.976	11.64	3.869	12.39	4.116	12.39	4.116
$AUC_{(0-inf)}$	19.89	6.408	17.71	8.471	14.53	4.909	14.53	4.909
$T_{(1/2el)}$	21.29	6.559	19.29	5.028	18.70	6.618	18.70	6.618
	12.0	3.64	12.3	3.99	16.2	11.4	16.2	11.4

상대적인 생물학적 활성 계산은 표 15 및 16에 요약하였다.

[표 15]

F_{rel} (3A vs. 3C)	F_{rel} (3B vs. 3D)	F_{rel} (3D vs. 3C)	F_{rel} (3A vs. 3B)
1.040±0.1874	0.8863±0.2569	1.368±0.4328	1.169±0.2041

[표 16]

F_{rel} (3A vs. 3C)	F_{rel} (3B vs. 3D)	F_{rel} (3D vs. 3C)	F_{rel} (3A vs. 3B)

0.9598±0.2151	0.8344±0.100	1.470±0.3922	1.299±0.4638

본 연구의 환자들에게서, 금식 및 음식물 섭취 조건 모두에서 옥시모르폰 경구 용액 (10 ㎎)과 비교하여 옥시모르폰 제어 방출 (20 ㎎)로부터의 옥시모르폰의 상대적 생물학적 활성을 평가하였고, 제어 방출 제형, 옥시모르폰 CR 및 경구용 용액으로부터 옥시모르폰의 생물학적 활성에 에 대한 식이효과를 결정하였다.

고지방 식이의 섭취는 옥시모르폰 C_{max} 에 상당한 효과를 갖지만, 옥시모르폰 제어 방출 정제로부터의 옥시모르폰 AUC에 대해서는 그 효과가 덜하였다. LN-변환 결과를 바탕으로, 음식물 섭취 조건 (처치 A)에 비하여 금식 조건 (처치 B)에서 LS (Least Squares) 평균 C_{max} 는 58% 높았고, LS 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-onf)}$ 는 18% 높았다. 평균 F_{rel} 이 1.17이기 때문에, 상기 결과는 $AUC_{(0-inf)}$ 으로부터 결정된 상대적인 생물학적 활성과 일치하였다. 평균 T_{max} 값은 유사하였고 (약 5.6시간), 비-매개 도수 표시 분석을 이용해서는 T_{max} 에서 어떠한 유의한 차이도 나타나지 않았다.

경구용 용액의 옥시모르폰 생물학적 활성에 대한 식이 효과는 특히, AUC의 경우에 더욱 명확하였다. LN-변환 결과를 바탕으로, 음식물 섭취 조건 (처치 C)에 비하여 금식 조건 (처치 D)에서 LS 평균 C_{max} 는 50% 높았고, LS 평균 $AUC_{(0-t)}$ 및 $AUC_{(0-onf)}$ 는 32-34% 높았다. 평균 F_{rel} 이 1.37이기 때문에, 상기 결과는 $AUC_{(0-inf)}$ 으로부터 결정된 상대적인 생물학적 활성과 일치하였다. 평균 T_{max} 값 (약 1시간)은 두 개의 처치군 모두에서 유사하였고, 어떠한 유의한 차이도 나타나지 않았다.

금식 조건 하에서, 옥시모르폰 제어 방출 20 ㎎ 정제들은 20 ㎎ 투여량으로 표준화된 10 ㎎ 옥시모르폰 경구 용액과 비교하여 유사한 수준의 옥시모르폰 활성 을 나타내었다 (처치 A 대 처치 C). LN-변환 결과로부터, LS 평균 $AUC_{(0-t)}$ 는 옥시모르폰 CR보다 17% 높은 반면, LS 평균 $AUC_{(0-inf)}$ 는 거의 동일하였다 (평균 비율=99%). $AUC_{(0-inf)}$ 및 $AUC_{(0-24)}$ 로부터 계산된 평균 F_{rel} 값 (각각 1.0 및 0.96) 또한 두 처치군에서 유사한 수준의 옥시모르폰 활성을 나타내었다.

예견한대로, 흡수율을 반영하는 매개변수에 차이점들이 존재하였다. LS 평균 C_{max} 는 투여량이 표준화된 경구 용액과 비교하여 옥시모르폰 제어 방출 정제들에서 49% 낮았다. 반감기 (half-value duration)는 제어 방출 제형에서 현저하게 길어졌다 (평균적으로 12시간 대 2.5시간).

음식물 섭취 조건 하에서는, 옥시모르폰 제어 방출 20 ㎎으로부터의 옥시모르폰의 생물학적 활성은 20 ㎎ 투여량으로 표준화된 10 ㎎ 옥시모르폰 경구 용액과 비교하여 유사하였다 (처치 B 대 처치 D). LN-변환 결과로부터, LS 평균 C_{max} 는 옥시모르폰 CR에 비하여 12% 낮았다. $AUC_{(0-inf)}$ 및 $AUC_{(0-24)}$ 로부터 계산된 평균 F_{rel} 값 (각각 0.89 및 0.83) 또한 정제로부터 얻은 옥시모르폰 활성과 유사한 수준을 나타내었다. 예견한대로, 흡수율을 반영하는 매개변수에 차이점들이 존재하였다. LN-변환 결과로부터, LS 평균 C_{max} 는 투여량이 표준화된 경구 용액과 비교하여 옥시모르폰 제어 방출 정제에 있어서 46% 낮았다. 평균 T_{max} 는 경구 용액의 1.1시간과 비교하여 정제에서는 5.7시간이었다. 반감기는 제어 방출 제형에서 현저하게 길어졌다 (평균적으로 7.8시간 대 3.1시간).

고지방 식이의 섭취는 옥시모르폰 제어 방출 정제의 투여 후에 옥시모르폰의 활성에는 실질적으로 별 영향을 나타내지 않았다. LN-변환 결과로부터, LS 평균 비율은 $AUC_{(0-t)}$ 에 대해 97%, C_{max} 에 대해 91% (처치 B 대 처치 A)이었다. 평균 F_{rel} 이 0.97이기 때문에, 상기 결과는 $AUC_{(0-24)}$ 로부터 결정된 상대적인 생물학적 활성과 일치하였다. 평균 T_{max} 는 음식물 섭취 처치군과 비교하여 금식 처치군에서 더 나중에 나타났고 (각각 5.2 및 3.6시간), 차이는 유의하였다.

금식 조건 하에서, 옥시모르폰 제어 방출 20 ㎎ 정제들은 20 ㎎ 투여량으로 표준화된 10 ㎎ 옥시모르폰 경구 용액과 비교하여 유사한 활성을 나타내었다 (처치 A 대 처치 C). LN-변환 결과로부터, $AUC_{(0-t)}$ 에 대한 LS 평균 비율은 104.5%였다. $AUC_{(0-24)}$ 로부터 계산된 평균 F_{rel} (0.83) 또한 두 처치군 사이에서 유사한 수준의 옥시모르폰 활성을 나타내었다. 평균 T_{max} 는 경구 용액이 0.88시간인 것과 비교하여 정제는 3.6시간이었다. 반감기는 제어 방출 제형에서 현저하게 길어졌다 (평균적으로 11시간 대 2.2시간).

음식물 섭취 조건 하에서, 옥시모르폰 제어 방출 20 ㎎으로부터 얻은 활성은 20 ㎎ 투여량으로 표준화된 10 ㎎ 옥시모르폰 경구 용액과 비교하여 유사하였다 (처치 B 대 처치 D). LN-변환 결과로부터, LS 평균 AUC(0-t)는 옥시모르폰 CR보다 14% 높았다. $AUC_{(0-24)}$ 로부터 계산된 평균 F_{rel} (0.87) 또한 처치군들 사이에서 유사한 수준의 활성을 나타내었다. 평균 T_{max} 는 경구 용액이 1.3시간인 것과 비교하여 정제는 5.2시간이었다. 반감기는 제어 방출 제형에서 현저하게 길어졌다 (평균적으로 14시간 대 3.9시간).

LN-변환 결과를 바탕으로, 각각의 처치에 대하여 LS 평균 AUC $_{(0-t)}$ 및 AUC $_{(0-inf)}$ 사이에 20% 이하의 차이밖에 나지 않으므로, 옥시모르폰 제어 방출 20 ㎎ 정제들로부터 얻은 옥시모르폰 활성 수준은 금식 및 음식물 섭취 조건 하에서 유사하였다. T $_{max}$ 는 식이에 영향을 받지는 않지만, LS 평균 C $_{max}$ 는 고지방 식이의 존재 하에서 58% 증가하였다. LS 평균 C $_{max}$ 및 AUC 값들이 각각 약 50 및 30%씩 증가하였기 때문에, 옥시모르폰 경구 용액의 옥시모르폰 흡수율 및 흡수도는 식이에 의해 영향을 받았다. T $_{max}$ 는 식이에 영향을 받지 않았다. 각각의 처치에 대하여 LS 평균 AUC $_{(0-t)}$ 및 AUC $_{(0-inf)}$ 사이에 20% 이하의 차이밖에 나지 않으므로, 금식 및 음식물 섭취 조건 모두에서, 옥시모르폰 제어 방출 정제들은 옥시모르폰 경구 용액과 비교하여 유사한 수준의 옥시모르폰 활성을 나타내었다.

각각의 처치에 대하여 LS 평균 C $_{(max)}$ 및 AUC 값들 사이에 20% 이하의 차이밖에 나지 않으므로, 옥시모르폰 제어 방출 20 ㎎ 정제들의 생물학적 활성 역시 금식 및 음식물 섭취 조건 모두에서 유사하였다. T $_{max}$ 는 음식물 섭취 조건 하에서 더 늦게 나타났다. LS 평균 AUC 값들이 20% 이하의 차이를 나타내므로, 음식물의 존재는 옥시모르폰 경구 용액의 활성에 별다른 영향을 미치지 않았다. 그러나, C $_{max}$ 는 음식물 존재 하에서 35% 감소하였다. T $_{max}$ 는 음식물에 의해 영향을 받지 않았다. 각각의 처치에 대하여 LS 평균 AUC 값들 사이에 20% 이하의 차이밖에 나지 않으므로, 금식 및 음식물 섭취 조건 모두에서, 옥시모르폰 제어 방출 정제들은 옥시모르폰 경구 용액과 비교하여 유사한 수준의 옥시모르폰 활성을 나타내었다.

처치 3A, 3B, 3C 및 3D에서 시간곡선에 대한 평균 6-OH 옥시모르폰 혈장 수준을 도 8에 나타내었다. 상기 결과들은 표 17에 포함된다.

[표 17]

시간 (hr)	처치 3A	처치 3B	처치 3C	처치 3D
0	0.0069	0.0125	0.0741	0.0000
0.25			0.7258	0.4918
0.5	0.5080	0.1879	1.2933	0.5972
0.75			1.3217	0.7877
1	1.0233	0.4830	1.1072	0.8080
1.25			1.0069	0.7266
1.5	1.1062	0.7456	0.8494	0.7001
1.75			0.7511	0.6472
2	1.0351	0.7898	0.6544	0.5758
3	0.9143	0.7619	0.6196	0.5319
4	0.8522	0.7607	0.4822	0.5013
5	0.8848	0.8548	0.3875	0.4448
6	0.7101	0.7006	0.3160	0.3451
8	0.5421	0.5681	0.2525	0.2616
10	0.4770	0.5262	0.2361	0.2600
12	0.4509	0.4454	0.2329	0.2431
14	0.4190	0.4399	0.2411	0.2113
16	0.4321	0.4230	0.2385	0.2086
20	0.3956	0.4240	0.2234	0.1984
24	0.4526	0.4482	0.2210	0.2135
30	0.4499	0.4708		
36	0.3587	0.3697	0.1834	0.1672
48	0.3023	0.3279		

[표 18]

	처치 3A		처치 3B		처치 3C		처치 3D	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
C_{max}	1.2687	0.5792	1.1559	0.4848	1.5139	0.7616	0.9748	0.5160
T_{max}	3.61	7.17	5.20	9.52	0.880	0.738	1.30	1.04
$AUC_{(0-t)}$	22.47	10.16	22.01	10.77	10.52	4.117	9.550	4.281
$AUC_{(0-inf)}$	38.39	23.02	42.37	31.57	20.50	7.988	23.84	11.37
$T_{(1/2el)}$	39.1	36.9	39.8	32.6	29.3	12.0	44.0	35.00

연구 4 - 제어 방출 20 ㎎ 대 즉시 방출 10 ㎎

단일-투여량 및 복수-투여량 (평형 상태) 조건 하에서 제어 방출 및 즉시 방출 옥시모르폰 정제들의 생물학적 활성 및 약물동역학을 비교하기 위하여 하기 연 구가 수행되었다. 제어 방출 연구를 위해서는, 건강한 지원자들에게 1일째 아침에 단일 투여량의 20 ㎎ 제어 방출 옥시모르폰 정제를 투여하였다. 3일째 아침부터 시작하여, 지원자들에게 9일째 아침까지 매 12시간마다 20 ㎎ 제어 방출 옥시모르폰 정제를 투여하였다. 즉시 방출 연구를 위하여, 건강한 지원자들에게 1일째 아침에 단일 투여량의 10 ㎎ 즉시 방출 옥시모르폰 정제를 투여하였다. 3일째 아침부터 시작하여, 추가적으로 10 ㎎ 즉시 방출 정제들을 9일째 아침까지 매 12시간마다 투여하였다.

도 9는 단일 투여량의 제어 방출 (CR) 20 ㎎ 또는 즉시 방출 (IR) 10 ㎎ 옥시모르폰 투여 후 모든 환자들의 옥시모프폰 및 6-6-히드록시 옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 것이다. 상기 도면에 나타난 결과 (여기서 다른 상대적인 실험 결과와 같이)는 20 ㎎ 투여량으로 표준화되었다. 즉시 방출 정제는 혈장 농도에 있어서 지수적 감소 후에 높고, 상대적으로 좁은 피크를 갖는 전형적인 곡선을 나타내었다. 제어 방출 옥시모르폰 정제들은 옥시모르폰 및 6-히드록시 옥시모르폰의 연장된 적정 수준의 낮은 피크를 나타내었다. 표 19는 도 9에 나타낸 옥시모르폰 및 6-옥시모르폰의 수준을 표로 만든 것이다.

[표 19]

시간	옥시모르폰		6-히드록시옥시모르폰	
	제어 방출 20 ㎎	즉시 방출 10 ㎎	제어 방출 20 ㎎	즉시 방출 10 ㎎
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.22	1.08	0.14	0.73
0.50	0.59	1.69	0.45	1.22
1.00	0.77	1.19	0.53	0.79
1.50	0.84	0.91	0.53	0.57
2.00	0.87	0.75	0.60	0.47
3.00	0.83	0.52	0.55	0.34
4.00	0.73	0.37	0.53	0.27
5.00	0.94	0.36	0.46	0.23
6.00	0.81	0.28	0.41	0.18
8.00	0.73	0.20	0.37	0.14
10.	0.60	0.19	0.35	0.15
12.0	0.67	0.25	0.32	0.13
16.0	0.39	0.16	0.29	0.13
24.0	0.23	0.07	0.29	0.13
30.0	0.12	0.01	0.17	0.04
36.0	0.05	0.00	0.11	0.00

48.0	0.00	0.00	0.07	0.01

도 10은 옥시모르폰의 제어 방출 20 ㎎ 정제와 즉시 방출 10 ㎎ 정제를 위한 평형 상태 실험에서 모든 환자들의 옥시모르폰 및 6-히드록시옥시모르폰의 평균 혈장 농도를 나타낸 것이다. 상기 도면은 최종 제어 방출 정제가 9일째 투여되고, 그로부터 12시간 후에 즉시 방출 정제가 투여된 후의 혈장 농도를 나타낸 것이다. 제어 방출 정제의 평형 상태 투여는 바로 1 ng/㎖ 이상부터 거의 1.75 ng/㎖까지 범위의 옥시모르폰의 지속적인 적정 수준을 나타내는 것으로, 즉시 방출 정제는 혈장 농도에 있어서 큰 유동성을 나타내었다. 표 20은 도 10에 나타낸 옥시모르폰 및 6-히드록시옥시모르폰의 수준을 도표로 나타낸 것이다.

[표 20]

일	시간	옥시모르폰		6-히드록시옥시모르폰	
		제어 방출 20 ㎎	즉시 방출 10 ㎎	제어 방출 20 ㎎	즉시 방출 10 ㎎
4	0.00	1.10	0.75	0.89	0.72
5	0.00	1.12	0.84	1.15	0.88
6	0.00	1.20	0.92	1.15	0.87
7	0.00	1.19	0.91	1.27	1.00
8	0.00	1.19	0.86	1.29	0.98
9	0.00	1.03	1.07	1.09	1.05
	0.25		2.64		1.70
	0.50		3.12	1.50	2.09
	1.00		2.47	1.70	1.68
	1.50		2.05	1.63	1.55
	2.00		1.78	1.64	1.30
	3.00		1.27	1.47	1.11
	4.00		0.98	1.39	0.98
	5.00		1.01	1.21	0.89
	6.00		0.90	1.06	0.84
	6.25		1.17		0.88
	6.50		1.88		1.06
	7.00		2.12		1.20
	7.50		2.24		1.15
	8.00	1.32	2.01	0.97	1.03
	9.00		1.52		0.90
	10.0	1.32	1.24	0.85	0.84
	11.0		1.11		0.74
	12.0	1.18	0.96	0.79	0.70

[표 21]

	제어 방출 20 ㎎		즉시 방출 10 ㎎	
	옥시모르폰	6-OH 옥시모르폰	옥시모르폰	6-OH 옥시모르폰

$AUC_{(0-t)}$	14.74	11.54	7.10	5.66
$AUC_{(0-inf)}$	15.33	16.40	7.73	8.45
C_{max} (ng/㎖)	1.12	0.68	1.98	1.40
T_{max} (hr)	5.00	2.00	0.50	0.50
$T_{(1/2)}$ (hr)	9.25	26.09	10.29	29.48

모 (parent) 6-OH 옥시모르폰 $AUC_{(0-t)}$ 값들은 모든 투약 형태의 투여 후에 모 화합물보다 낮아졌지만, $AUC_{(0-inf)}$ 값들은 대사산물들의 길어진 반감기로 인해 약간 높아졌다. 이러한 관계는 즉시 방출 (IR) 및 제어 방출 (CR) 투약 형태 모두에서 유사하였다. 평균 혈장 농도 그래프에 나타난 바와 같이, CR 투약 형태는 옥시모르폰 농도가 절정에 도달하는데 상당히 긴 시간을 요구하면서 보다 낮은 옥시모르폰 농도를 가졌다. 6-OH 옥시모르폰 피크는 CR 투약 이후 모 피크보다 빨리 야기되었고, IR 투약 이후 모 피크와는 동시에 야기되었다.

본 발명이 20 ㎖ 정제를 기술하고 예시한 반면, 본 발명은 또한 다른 강도를 갖는 정제들이 함께 사용될 수 있다는 사실이 매우 중요하다. 각각의 강도에서, 동일 한 조성 (강도에 있어서의 변화를 제외한)의 20 ㎎ 정제가 어떻게 작용하는냐가 매우 중요하다. 혈장 수준 및 통증 강도에 관한 정보가 20 ㎎ 정제에 대해서는 제공되어졌지만, 본 발명은 또한 5 내지 80 ㎎ 제어 방출 정제들 역시 포함하고자 한다. 이러한 이유로, 투여된 옥시모르폰 (ng/㎎ · ㎖) ㎎당, 혈액 ㎖ 당 ng 수준으로 옥시모르폰 및 6-히드록시옥시모르폰의 혈장 농도가 측정된다. 따라서, 0.02 ng/㎎ · ㎖에서, 5 ㎎ 정제는 0.1 ng/㎖의 최소 혈장 농도를 생산한다. 일반적으로 비례적으로는, 보다 강력한 정제는 활성성분의 보다 높은 혈장 농도를 제공할 것이다. 비록 낮은 생물학적 활성을 갖는 물질의 통상적인 치료가 이러한 결론에 이르게된다 할지라도, 높은 용량, 예를 들면 80 ㎎의 정제를 투여하는 경우, 옥시모르폰 및 6-OH 옥시모르폰의 혈장 농도는 20 ㎎ 용량과 비교하여 4배 이상 증가할 것이다. 만약 이번이 그러한 경우라면, 이는 신체가 한번에 제한된 양의 옥시모르폰만을 대사할 수 있기 때문이다. 일단 환약이 대사되기 시작하면, 옥시모르폰의 혈중 농도는 비례적인 농도로 변하게 된다.

제어 방출 정제에 있어서 옥시모르폰이 높은 생물학적 활성을 갖도록 제어 방출 옥시모르폰 정제들이 생산되고, 이것이 가장 중요한데, 효과적으로 사용될 수 있다는 사실은 공지된 것이다. 이러한 사실은 또한 제어 방출 제형들의 지속적인 주기적 투여에 대한 진실을 담고 있다. 제어 방출 아편 제형의 목적은 통증의 장기간 제어이다. 따라서, 수일동안 주기적 (하루에 1회 내지 3회)으로 투여될 때 조성물의 성과는 중요하다. 이러한 처방 계획에서, 환자들은 약제의 통증 경감 기간 및 혈장 농도를 측정할 때, 지속적인 투여가 동일한 결과를 양산하는 '평형 상태' 에 이르게 된다. 이러한 실험을 '평형 상태' 실험이라고 하고, 상기 실험은 수일에서 수주 또는 그 이상의 연장된 기간 동안 주지적인 투여를 요구한다. 물론, 환자가 이러한 실험에서 평형 상태에 도달하기 때문에, 보다 긴 시간 동안의 실험의 지속은 결과에 별다른 영향을 미치지 않는다. 더욱이, 만약 실험 기간이 투약 사이의 간격보다 길어지면, 이러한 실험에서 혈장 수준을 조사할 때, 혈액 수준 및 통증 완화에 있어서의 변화 관찰이 이러한 매개변수들에 영향을 미치는 추가적인 투약 없이 이루어질 수 있도록 실험 후 정지된 처방 계획이 다시 시작된다.

연구 5 - 금식 및 음식물 섭취 조건 하에서 제어 방출 40 ㎎ 대 즉시 방출 4×10 ㎎

본 연구에서 환자들은 금식 및 음식물 섭취 조건 모두에서 옥시모르폰 즉시 방출 (4×10 ㎎)과 비교하여 옥시모르폰 제어 방출 (40 ㎎)의 옥시모르폰의 상대적 인 생물학적 활성을 평가하였고, 제어 방출 제형, 옥시모르폰 CR 및 즉시 방출 제형, 옥시모르폰 IR의 옥시모르폰의 상대적 생물학적 활성에 대한 식이효과를 결정하였다.

본 연구는 단일-중심, 공개-표지, 무작위적, 세 방향 교차 도안을 갖는다. 하기에 기술한 바와 같이, 처치 5A 및 처치 5C에 무작위적인 환자들은 10시간 동안 밤새 금식하여 금식 상태를 유지하였다. 하기에 기술한 바와 같이, 처치 5B 및 5D에 무작위적인 환자들은 투여하기 10분전에 고지방 식이를 섭취하여 음식물 섭취 상태를 유지하였다. 네 번의 투여사이에는 14일의 장세척 간격이 있다. 처치 5A 및 처치 5B를 받도록 지정된 환자들은 48시간 경과 후 3일째에 진료소로부터 퇴원하였고, 처치 3C 및 처치 3D를 받도록 지정된 환자들은 36시간 경과 후 2일째에 진료소로부터 퇴원하였다. 각 연구 기간의 첫째 날, 환자들은 네 번의 처치 중 한번을 받는다:

처치 5A 및 5B : 표 2의 옥시모르폰 제어 방출 40 ㎎ 정제.

처치 5A에 무작위적인 환자들은 10시간 동안의 금식 후에 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 투여량의 한 개의 40 ㎎ 옥시모르폰 제어 방출 정제를 투여받았다. 처치 5B에 무작위적인 환자들은 표준화된 고지방 식이를 섭취하고 10분 경과 후 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 투여량의 한 개의 40 ㎎ 옥시모르폰 제어 방출 정제를 투여받았다.

처치 5C 및 5D : 즉시 방출 정제 (IR) 4×10 ㎎ 옥시모르폰.

처치 5C에 무작위적인 환자들은 10시간 동안의 금식 후에 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 투여량의 4×10 ㎎ 옥시모르폰 IR 정제를 투여받았다. 처치 5D에 무작위적인 환자들은 표준화된 고지방 식이를 섭취하고 10분 경과 후 240 ㎖의 물과 함께 단일 경구 투여량의 4×10 ㎎ 옥시모르폰 IR 정제를 투여받았다.

총 28명의 남자 환자들이 본 연구에 참여하였고, 이중 25명의 환자가 연구를 끝마쳤다. 28명의 모든 환자들은 적어도 한번 이상의 처치를 받았다. 4번의 처치를 모두 끝마친 환자들만이 요약 통계학 및 통계학적 분석에 포함되었다.

혈액 시료 (7 ㎖)를 각각의 연구 기간동안 모든 처치에 무작위적으로 환자들로부터는 0 (투여 전), 0.25, 0.5, 0.75, 1. 0, 1.5, 2. 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 및 72시간에서 채취 (19개 시료)하였다.

처치 5A, 5B, 5C 및 5D에서 시간 곡선에 대한 평균 옥시모르폰 혈장 농도는 도 11에 나타내었다. 상기 결과는 표 13에 포함된다. 모든 처치군에 있어서 혈장 옥시모르폰 약물동역학 매개변수들 및 통계자료의 산술 평균은 표 23에 요약하였다.

[표 22]

시간 (hr)	처치 5A	처치 5B	처치 5C	처치 5D
0	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.47	0.22	3.34	1.79
0.50	1.68	0.97	7.28	6.59
0.75	1.92	1.90	6.60	9.49
1	2.09	2.61	6.03	9.91
1.5	2.18	3.48	4.67	8.76
2	2.18	3.65	3.68	7.29
3	2.00	2.86	2.34	4.93
4	1.78	2.45	1.65	3.11
5	1.86	2.37	1.48	2.19
6	1.67	2.02	1.28	1.71
8	1.25	1.46	0.92	1.28
10	1.11	1.17	0.78	1.09
12	1.34	1.21	1.04	1.24
24	0.55	0.47	0.40	0.44
36	0.21	0.20	0.16	0.18
48	0.06	0.05	0.04	0.05
60	0.03	0.01	0.01	0.01
72	0.00	0.00	0.00	0.00

[표 23]

	처치 5A		처치 5B		처치 5C		처치 5D	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
C_{max}	2.79	0.84	4.25	1.21	9.07	4.09	12.09	5.42
T_{max}	2.26	2.52	1.96	1.06	0.69	0.43	1.19	0.62
$AUC_{(0-t)}$	35.70	10.58	38.20	11.04	36.00	12.52	51.35	20.20
$AUC_{(0-inf)}$	40.62	11.38	41.17	10.46	39.04	12.44	54.10	20.26
$T_{(1/2el)}$	12.17	7.57	10.46	5.45	11.65	6.18	9.58	3.63

상대적인 생물학적 활성 계산은 표 24 및 25에 요약하였다.

[표 24]

F_{rel} (5D vs. 5C)	F_{rel} (5B vs. 5A)
1.3775	1.0220

[표 25]

F_{rel} (5D vs. 5C)	F_{rel} (5B vs. 5A)
1.4681	1.0989

처치 5A, 5B, 5C 및 5D에 대한 시간 곡선 대 평균 6-OH 옥시모르폰 혈장 농도는 도 12에 나타내었다. 상기 결과는 표 26에 포함된다.

[표 26]

	6-히드록시옥시모르폰			
시간 (hr)	처치 5A	처치 5B	처치 5C	처치 5D
0	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.27	0.05	2.36	0.50
0.50	1.32	0.31	5.35	1.98
0.75	1.37	0.59	4.53	2.97
1	1.44	0.82	3.81	2.87
1.5	1.46	1.09	2.93	2.58
2	1.46	1.28	2.37	2.29
3	1.39	1.14	1.69	1.72
4	1.25	1.14	1.33	1.26
5	1.02	1.00	1.14	1.01
6	0.93	0.86	0.94	0.86
8	0.69	0.72	0.73	0.77
10	0.68	0.67	0.66	0.75
12	0.74	0.66	0.70	0.77
24	0.55	0.52	0.54	0.61
36	0.23	0.30	0.28	0.27
48	0.18	0.20	0.20	0.19
60	0.09	0.10	0.09	0.09
72	0.06	0.06	0.04	0.05

[표 27]

	처치 5A		처치 5B		처치 5C		처치 5D	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
C_{max}	1.88	0.69	1.59	0.63	6.41	3.61	3.79	1.49
T_{max}	1.48	1.18	2.73	1.27	0.73	0.47	1.18	0.74
$AUC_{(0-t)}$	28.22	10.81	26.95	11.39	33.75	10.29	32.63	13.32
$AUC_{(0-inf)}$	33.15	11.25	32.98	10.68	37.63	17.01	36.54	13.79
$T_{(1/2el)}$	17.08	7.45	21.92	8.41	16.01	6.68	16.21	7.42

산업상 이용 가능성

상기에서 전술한 바와 같이, 본 발명의 옥시모르폰 제어 방출 제형은 투여 후 적어도 12시간 동안 옥시모르폰의 최소 혈장 수준을 유지하고 상기 투여 기간 동안 지속적인 진통효과를 나타내어 통증의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.1 ng/㎖ 및 약 7.5 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 2.
제 1항에 있어서, 상기 제형이 약 5 ㎎ 내지 약 10 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.12 ng/㎖ 및 약 1.0 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 3.
제 1항에 있어서, 상기 제형이 약 10 ㎎ 내지 약 20 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.3 ng/㎖ 및 약 1.6 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 4.
제 1항에 있어서, 상기 제형이 약 20 ㎎ 내지 약 40 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.5 ng/㎖ 및 약 3.5 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 5.
제 1항에 있어서, 상기 제형이 약 40 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 1.5 ng/㎖ 및 약 7.5 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 6.
제 1항에 있어서, 상기 제형이 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.17 ng/㎖ 및 약 0.75 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 7.

제 3항에 있어서, 상기 제형이 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.4 ng/㎖ 및 약 1.4 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 8.
제 4항에 있어서, 상기 제형이 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.9 ng/㎖ 및 약 3.0 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 9.
제 5항에 있어서, 상기 제형이 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 1.9 ng/㎖ 및 약 6.0 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 10.
약 5 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.12 ng/㎖ 및 약 0.4 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 2항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 11.
약 10 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.3 ng/㎖ 및 약 0.9 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 3항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 12.
약 20 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.5 ng/㎖ 및 약 1.6 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 4항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 13.
약 40 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 1.5 ng/㎖ 및 약 3.5 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 5항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 14.
약 80 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 3.5 ng/㎖ 및 약 7.5 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하 는, 제 5항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 15.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.15 ng/㎖ 및 약 0.35 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 10항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 16.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.5 ng/㎖ 및 약 0.75 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 11항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 17.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.75 ng/㎖ 및 약 1.4 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 12항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 18.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 2.0 ng/㎖ 및 약 3.0 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 13항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 19.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 4.0 ng/㎖ 및 약 6.5 ng/㎖ 사이의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 14항에 따른 제어 방출용 옥시 모르폰 제형.

청구항 20.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.05 ng/㎖ 및 약 5.0 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 상기 제형이 약 5 ㎎ 내지 약 10 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.05 ng/㎖ 및 약 0.6 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 22.
제 20항에 있어서, 상기 제형이 약 10 ㎎ 내지 약 20 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.1 ng/㎖ 및 약 1.25 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 23.
제 20항에 있어서, 상기 제형이 약 20 ㎎ 내지 약 40 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.2 ng/㎖ 및 약 2.5 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 24.
제 20항에 있어서, 상기 제형이 약 40 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 옥시모르폰을 포함하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.4 ng/㎖ 및 약 5.0 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 25.
제 21항에 있어서, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.1 ng/㎖ 및 약 0.4 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 26.
제 22항에 있어서, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.2 ng/㎖ 및 약 0.8 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 27.
제 23항에 있어서, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.4 ng/㎖ 및 약 1.6 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 28.
제 24항에 있어서, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.8 ng/㎖ 및 약 3.2 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 것을 특징 으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 29.
약 5 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.05 ng/㎖ 및 약 0.3 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 21항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 30.
약 10 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.1 ng/㎖ 및 약 0.6 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 21항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 31.
약 20 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.2 ng/㎖ 및 약 1.2 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 22항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 32.
약 40 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.4 ng/㎖ 및 약 2.4 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 23항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 33.
약 80 ㎎의 옥시모르폰을 함유하고, 환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.8 ng/㎖ 및 약 4.8 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제 공하는, 제 24항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 34.

환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.1 ng/㎖ 및 약 0.25 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 29항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 35.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.2 ng/㎖ 및 약 0.5 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 30항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 36.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.4 ng/㎖ 및 약 1.0 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 31항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 37.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 0.8 ng/㎖ 및 약 2.0 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 32항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 38.
환자에게 단일용량으로 경구투여 될 경우 약 1.6 ng/㎖ 및 약 4.0 ng/㎖ 사이의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 33항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 39.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.02 ng/㎎ · ㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 40.
제 39항에 있어서, 상기 제형이 약 5 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 41.
제 39항에 있어서, 상기 제형이 약 10 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 42.
제 39항에 있어서, 상기 제형이 약 20 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 43.
제 39항에 있어서, 상기 제형이 약 40 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 44.
제 39항에 있어서, 상기 제형이 약 80 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 45.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.13 ng/㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 40항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 46.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.25 ng/㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 41항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 47.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.5 ng/㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 42항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 48.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 1.0 ng/㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 43항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 49.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 2.0 ng/㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 44항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 50.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.010 ng/㎎ · ㎖의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 51.
제 50항에 있어서, 상기 제형이 약 5 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 52.
제 50항에 있어서, 상기 제형이 약 10 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 53.
제 50항에 있어서, 상기 제형이 약 20 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 54.
제 50항에 있어서, 상기 제형이 약 40 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 55.
제 50항에 있어서, 상기 제형이 약 80 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 56.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.065 ng/㎖의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 51항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 57.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.13 ng/㎖의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 52항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 58.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.25 ng/㎖의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 53항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 59.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 0.5 ng/㎖의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 54항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 60.
환자에게 단일용량으로 경구투여되고 12시간 경과 후 적어도 약 1.0 ng/㎖의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는, 제 55항에 따른 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 61.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 평형 상태 조건 하에서 평균 8 내지 12시간 동안 환자에게 반복적으로 경구투여되어 투여 후 약 12시간 경과시에 적어도 약 0.025 ng/㎎ · ㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 62.
제 61항에 있어서, 상기 제형이 약 5 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 63.
제 61항에 있어서, 상기 제형이 약 10 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 64.
제 61항에 있어서, 상기 제형이 약 20 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 65.
제 61항에 있어서, 상기 제형이 약 40 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 66.
제 61항에 있어서, 상기 제형이 약 80 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 67.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 평형 상태 조건 하에서 평균 8 내지 12시간 동안 환자에게 반복적으로 경구투여되어 투여 후 약 12시간 경과시에 적어도 약 0.03 ng/㎎ · ㎖의 6-OH 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 제공하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 68.
제 67항에 있어서, 상기 제형이 약 5 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 69.
제 67항에 있어서, 상기 제형이 약 10 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 70.
제 67항에 있어서, 상기 제형이 약 20 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 71.
제 67항에 있어서, 상기 제형이 약 40 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 72.
제 67항에 있어서, 상기 제형이 약 80 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 제어 방출용 옥시모르폰 제형.

청구항 73.
환자에게 투여 후 적어도 약 12시간 경과시에 적어도 0.02 ng/㎎ · ㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 유도하고, 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰을 함유하는 약제학적 제제의 단일 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 8시간 동안 환자의 고통을 제어하는 방법.

청구항 74.
제 73항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 5 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 75.
제 73항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 10 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 76.
제 73항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 20 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 77.
제 73항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 40 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 78.
제 73항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 80 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 79.
환자에게 투여 후 적어도 약 12시간 경과시에 적어도 0.014 ng/㎎ · ㎖의 옥시모르폰의 최대 혈중 농도를 유도하고, 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 6-OH 옥시모르폰을 함유하는 약제학적 제제의 단일 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 8시간 동안 환자의 고통을 제어하는 방법.

청구항 80.
제 79항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 5 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 81.
제 79항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 10 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 82.
제 79항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 20 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 83.
제 79항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 40 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 84.
제 79항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 약 80 ㎎ 옥시모르폰을 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

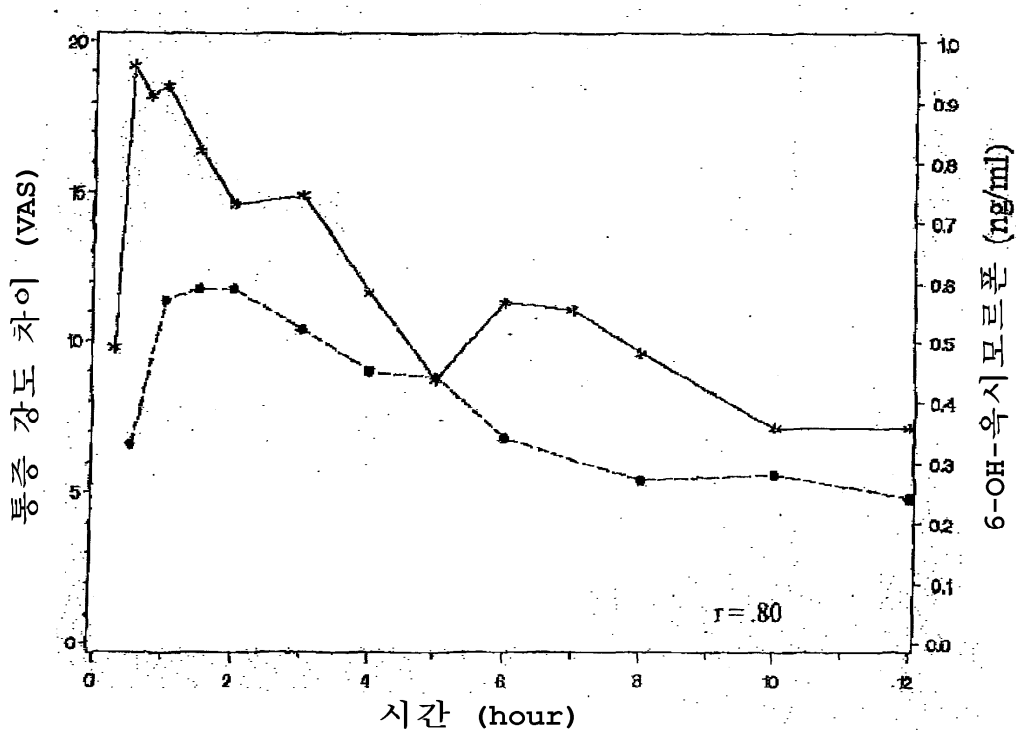
청구항 85.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 환자에게 단일 용량으로 경구투여되는 경우 옥시모르폰의 즉시 방출 제형의 동일한 투여량에 대한 옥시모르폰의 상대적인 생물학적 활성이 약 0.5 내지 약 1.5인 것을 특징으로 하는 제어 방출용 약제학적 제제.

청구항 86.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 환자에게 제형의 마지막 용량의 경구 투여 후 시간 0부터 무한대 ($AUC_{(0-inf)}$)까지의 옥시모르폰에 대한 6-OH 옥시모르폰의 시간 경과 대 혈장 농도 하 면적의 비가 약 0.5 내지 약 1.5 범위인 것을 특징으로 하는 제어 방출용 약제학적 제제.

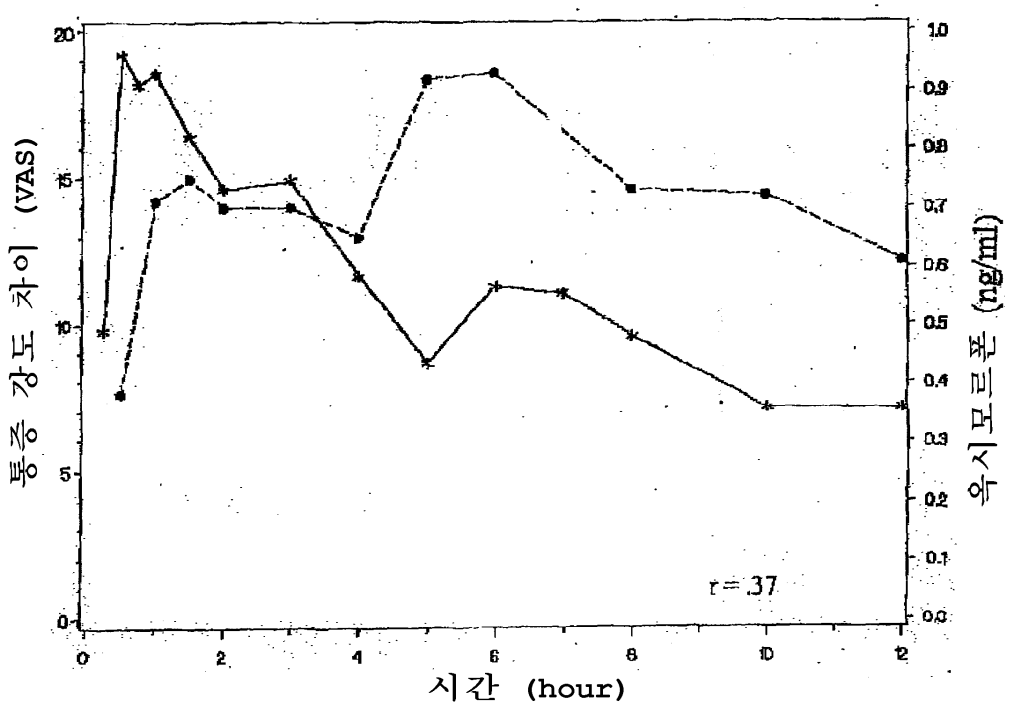
청구항 87.
제어 방출용 기질 및 약 5 ㎎ 내지 80 ㎎의 옥시모르폰으로 구성되고, 평형 상태 조건 하에서 평균 8 내지 12시간 동안 환자에게 반복적으로 경구투여되는 경우 환자에게 제형의 마지막 용량의 경구 투여 후 시간 0부터 무한대 ($AUC_{(0-inf)}$)까지의 옥시모르폰에 대한 6-OH 옥시모르폰의 시간 경과 대 혈장 농도하 면적의 비가 약 0.5 내지 약 1.5 범위인 것을 특징으로 하는 제어 방출용 약제학적 제제.

도면

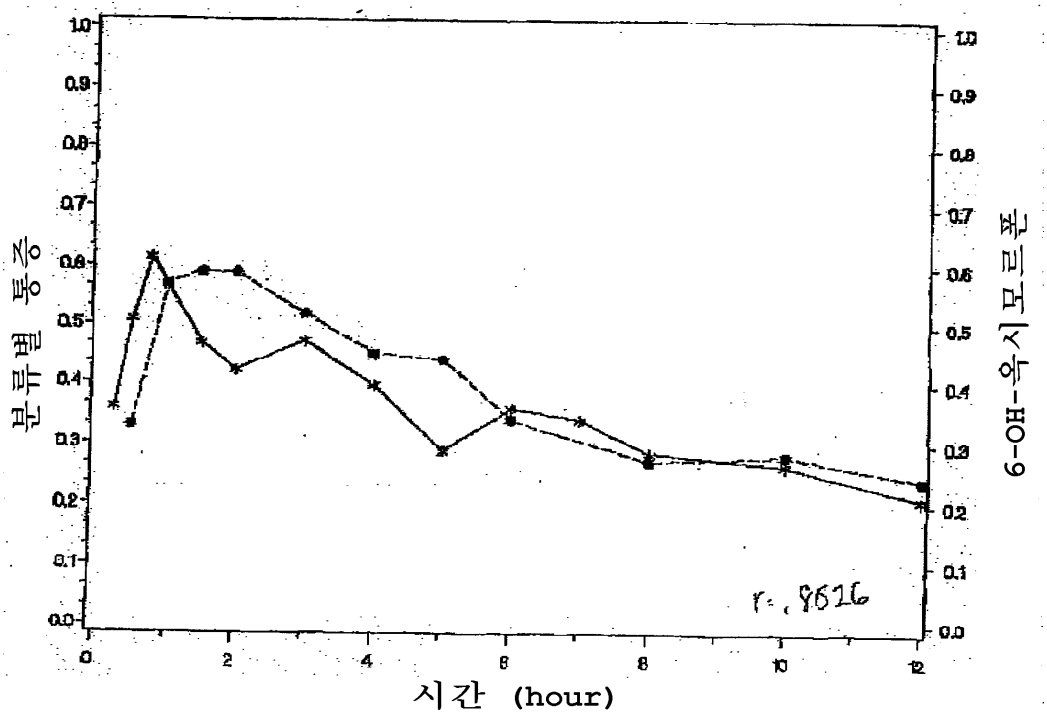
도면1



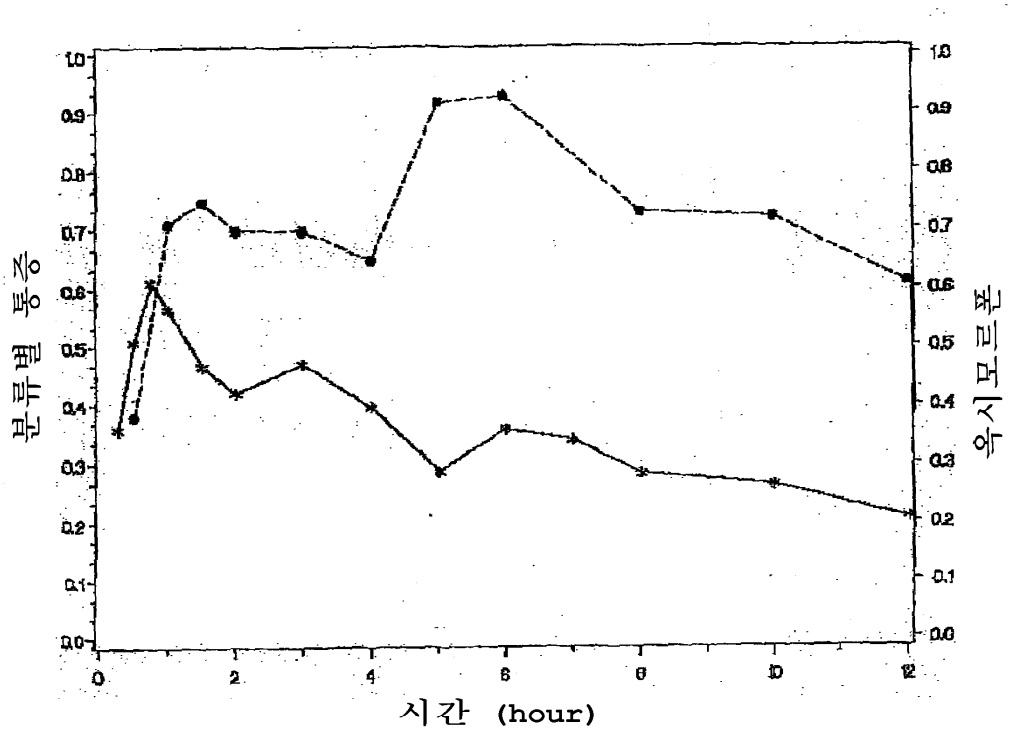
도면2


통증 강도 차이 (VAS)
옥시모르폰 (ng/ml)
시간 (hour)
r = .37

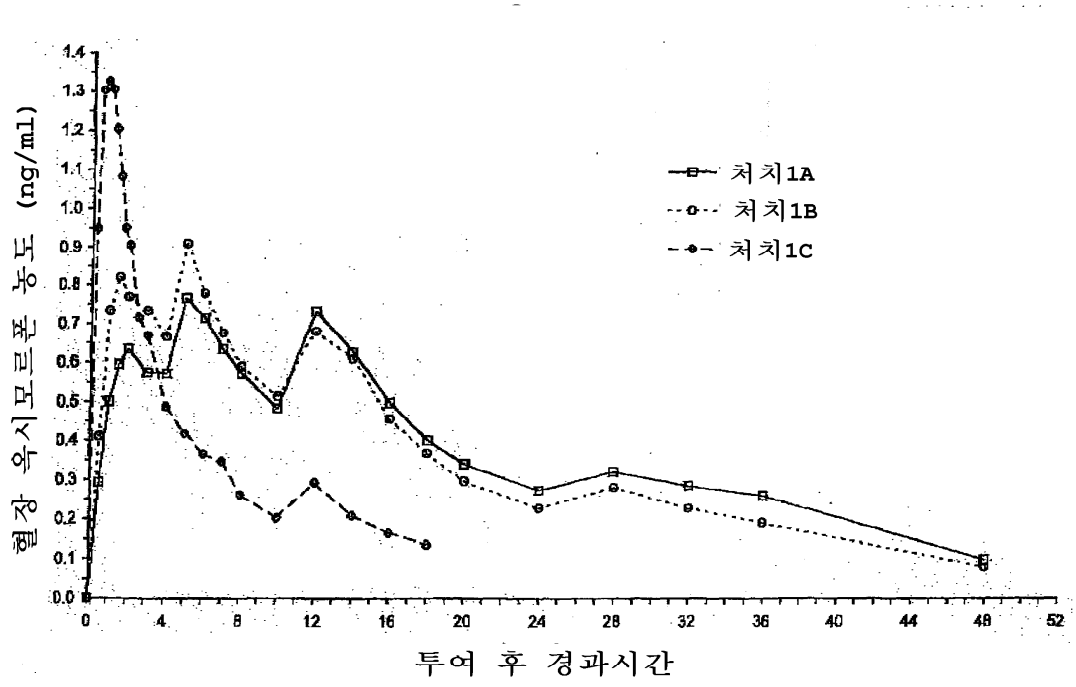
도면3


분류별 통증
6-OH-옥시모르폰
시간 (hour)
r = .9626

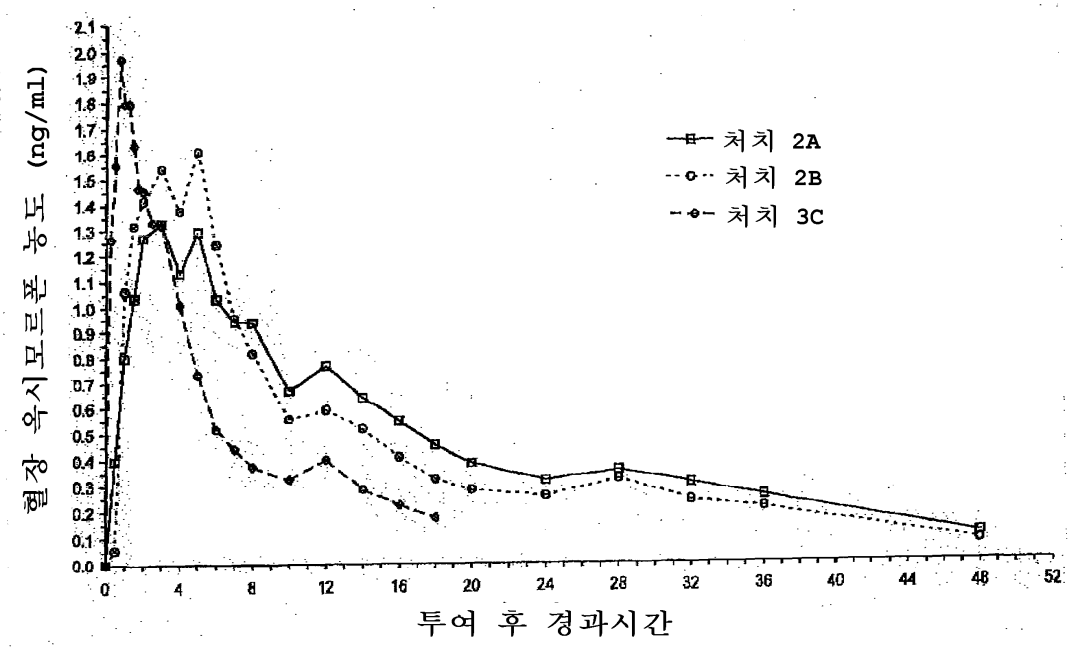
도면4



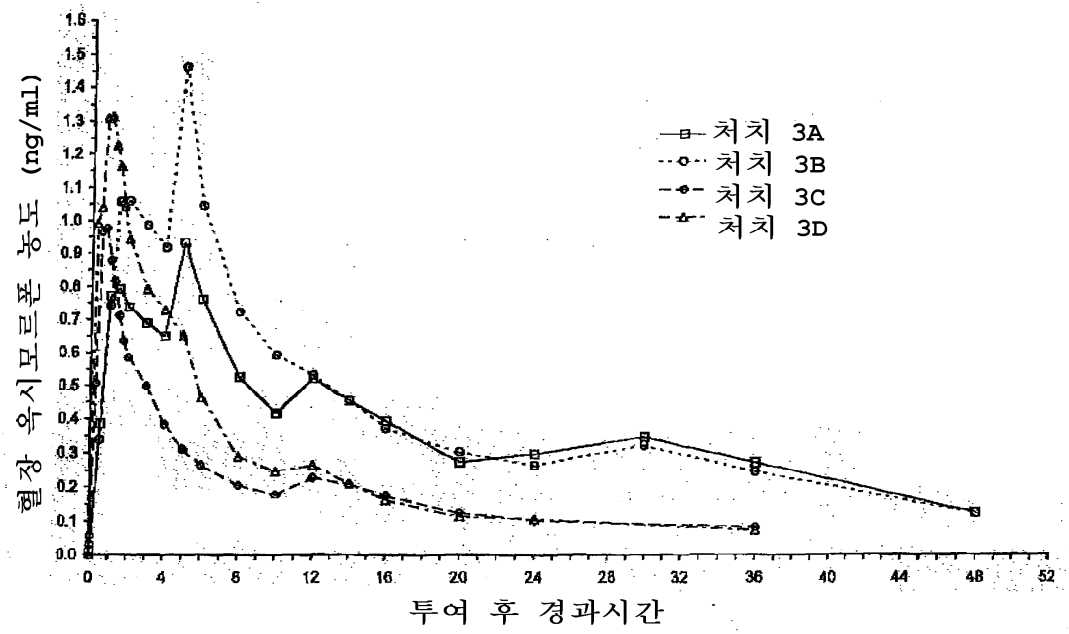
도면5



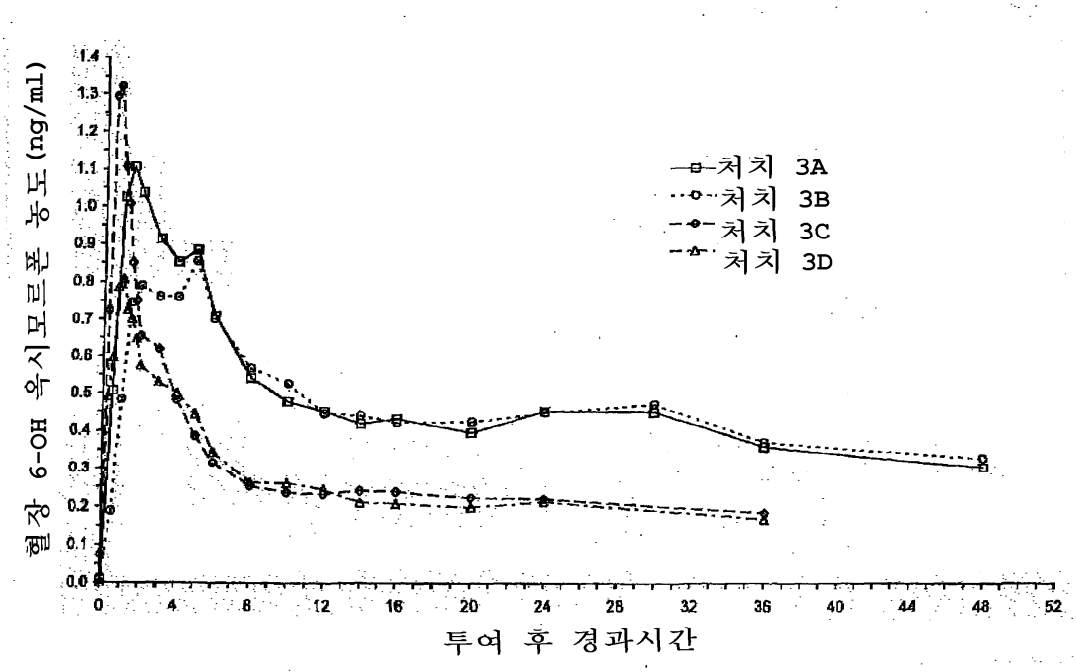
도면6


혈장 옥시모르폰 농도 (ng/ml)
처치 2A
처치 2B
처치 3C
투여 후 경과시간

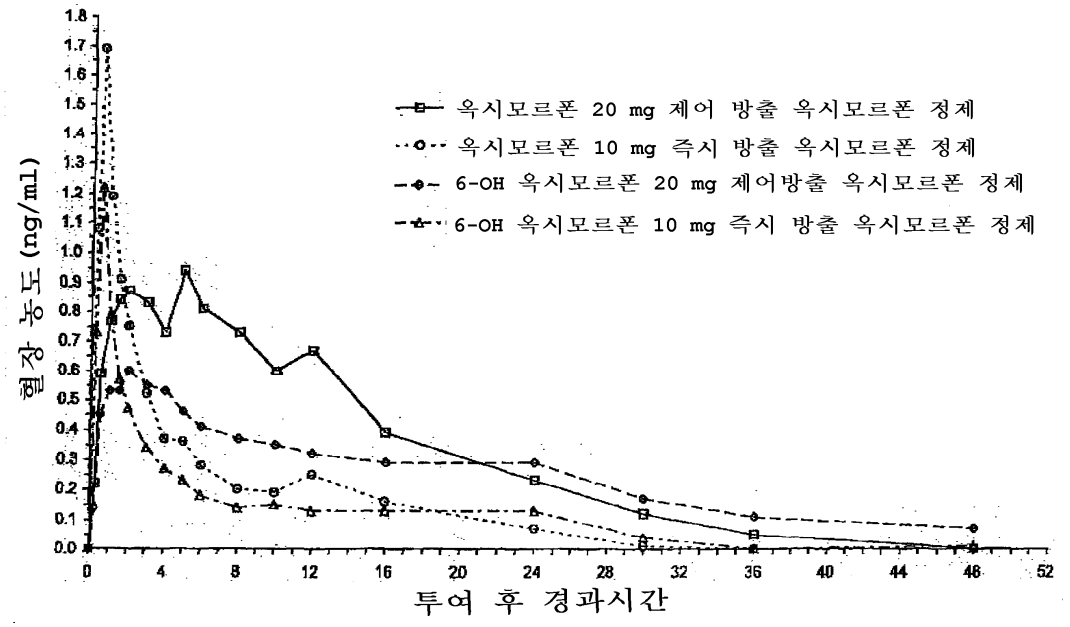
도면7


혈장 옥시모르폰 농도 (ng/ml)
처치 3A
처치 3B
처치 3C
처치 3D
투여 후 경과시간

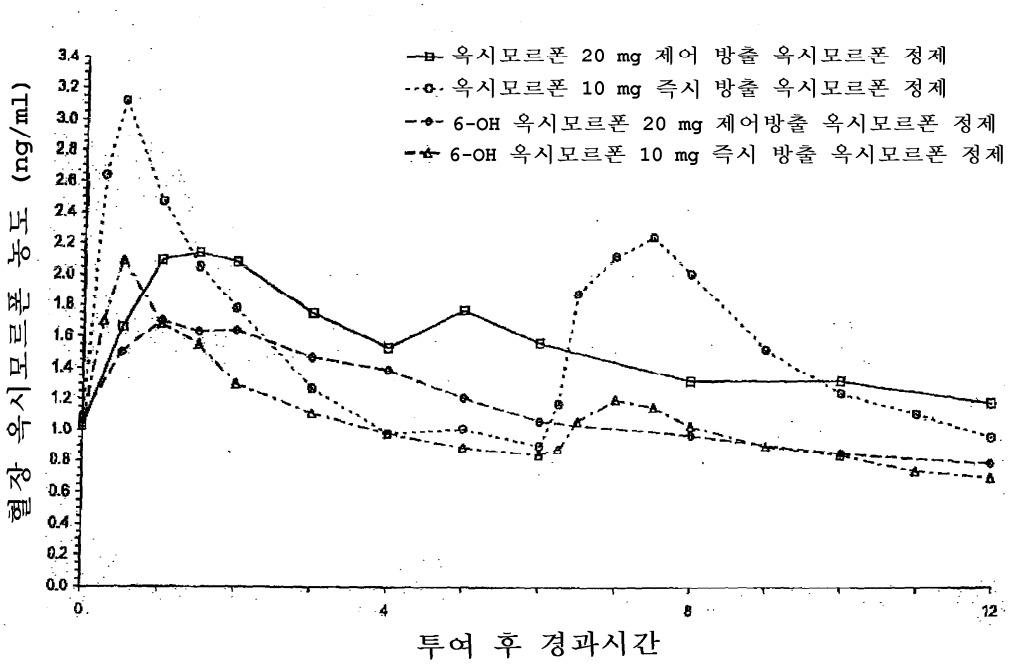
도면8


혈장 6-OH 옥시모르폰 농도 (ng/ml)
투여 후 경과시간
처치 3A
처치 3B
처치 3C
처치 3D

도면9


혈장 농도 (ng/ml)
투여 후 경과시간
옥시모르폰 20 mg 제어 방출 옥시모르폰 정제
옥시모르폰 10 mg 즉시 방출 옥시모르폰 정제
6-OH 옥시모르폰 20 mg 제어방출 옥시모르폰 정제
6-OH 옥시모르폰 10 mg 즉시 방출 옥시모르폰 정제

도면10


옥시모르폰 20 mg 제어 방출 옥시모르폰 정제
옥시모르폰 10 mg 즉시 방출 옥시모르폰 정제
6-OH 옥시모르폰 20 mg 제어방출 옥시모르폰 정제
6-OH 옥시모르폰 10 mg 즉시 방출 옥시모르폰 정제
혈장 옥시모르폰 농도 (ng/ml)
투여 후 경과시간
0
4
8
12