



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2016-0008175  
(43) 공개일자 2016년01월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61B 5/11 (2006.01) A61B 3/11 (2006.01)  
A61B 5/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61B 5/1106 (2013.01)  
A61B 3/112 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7031281
- (22) 출원일자(국제) 2014년04월29일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년10월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2014/058749
- (87) 국제공개번호 WO 2014/177577  
국제공개일자 2014년11월06일
- (30) 우선권주장  
61/816,885 2013년04월29일 미국(US)  
13165814.8 2013년04월29일  
유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인  
프라운호퍼-게젤샤프트 추르 퍼르데롱 데어 안제 반텐 포르숨 에 파우  
독일 80686 뮌헨 한자슈트라세 27 체
- (72) 발명자  
뢰치, 요른  
독일, 60316 프랑크푸르트 암 마인, 엘켄바흐스트 라세 10  
울트슈, 알프레드  
독일, 35041 마르부르크, 부르호위센웨그 7  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
손민

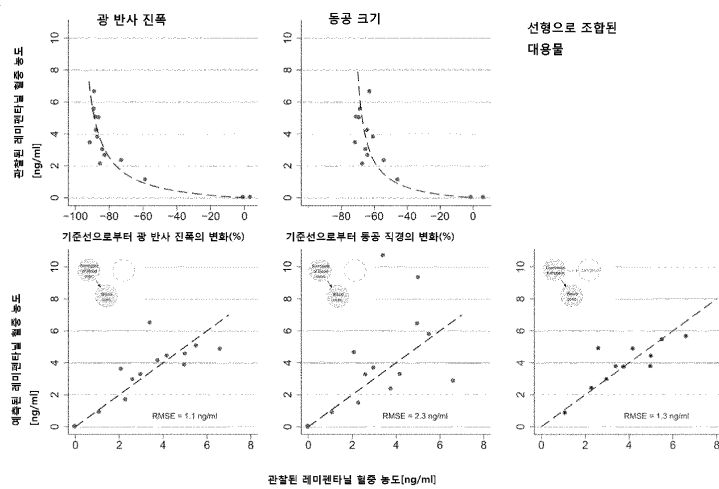
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **오피오이드-무통증 및 오피오이드-혈중-농도를 예측하기 위한 비-침습적 방법**

**(57) 요약**

본 발명은, 예를 들면, 고식적(palliative) 치료 동안 통증 치료를 제공받은 환자에서 무통증 및 오피오이드 약물의 혈중 수준을 예측 또는 모니터링하기 위한 비침습적 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 환자의 하나 이상, 바람직하게는 둘 이상의 대용 마커의 측정을 포함한다. 본 발명에 따라, 대용 마커는 오피오이드 제공 대상체에서 무통증의 수준과 상관되고, 따라서 치료 동안 무통증을 예측 및 모니터링하기 위한 비침습적 방법을 제공한다. 추가로, 대상체에서 오피오이드의 혈중-농도와 상관되는 대용 마커가 동정되었다. 따라서, 본 발명은 오피오이드를 사용한 통증 치료를 평가 및 조절하기 위한 유용한 임상적 도구를 제공한다. 통증 치료 등의 의학적 치료에서 사용하기 위한 장치 뿐만 아니라 예측 방법, 본 발명의 방법을 수행하기에 적합한 장치가 개시되어 있다.

**대표도**



(52) CPC특허분류

**A61B 5/1104** (2013.01)

**A61B 5/4821** (2013.01)

**A61B 5/4839** (2013.01)

**A61B 5/4848** (2013.01)

(72) 발명자

**오에르텔, 브루노**

독일, 60316 프랑크푸르트 암 마인, 그루엔 스트라  
제 26에이

**가이스링거, 게르트**

독일, 65812 바트 소텐, 드레이 린텐 스트라제 31

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

오피오이드 투여 전, 및 투여와 동시에 또는 투여 후에 적어도 1회 대상체의 적어도 하나의 대응 마커 (surrogate marker)를 획득하는 단계; 및

상기 대상체에서 무통증 또는 오피오이드 혈중-농도를 측정하는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 오피오이드 용량(dose)을 제공받은 대상체에서 무통증(analgesia) 및/또는 오피오이드 혈중-농도를 비침습성 예측 및/또는 모니터링하는 방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 적어도 2개, 3개 또는 그 이상의 대응 마커가 상기 환자로부터 획득되고, 상기 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도가 상기 2개, 3개 또는 그 이상의 대응 마커의 선형 조합에 의해 결정되는, 방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대응 마커가 동공 크기, 광 자극에 대한 동공 반응, 추적 시험 성능, 호흡수, 동맥 산소, 경피 이산화탄소의 분압, EEG 유래 파라미터, 피로감, 오심, 졸림, 현기증 또는 가려움의 임상적 파라미터로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 혈중 오피오이드 농도가 하기 수학적 I에 따라 결정되는, 방법.

[수학적 I]

$$C = \text{효과} \cdot EC_{50} / (E_{\max} - \text{효과}),$$

상기 수학적 I에서,

C는 상기 오피오이드의 예측 혈중 농도이고,

효과는 기준선으로부터 상기 대응 마커의 상대적 변화이고,

EC<sub>50</sub>은 절반 최대 효과에서 상기 오피오이드의 농도이고,

E<sub>max</sub>는 최대 효과이다.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 오피오이드가 레미펜타닐이고, 임의로 상기 효과가 기준선으로부터의 퍼센트 변화로 제공되고/되거나, 레미펜타닐에 대한 상기 EC<sub>50</sub>이 0.6ng/ml이고/이거나, 상기 E<sub>max</sub>가 -100%인, 방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 오피오이드 혈중 농도가 하기 수학적 II에 의해 결정되는, 방법.

[수학적 II]

$$C_{\text{예측}} = k \cdot \text{효과}_{\text{동공 직경}} - m \cdot \text{효과}_{\text{광 반사 진폭}} - n \cdot \text{효과}_{\text{추적 성능}} + w,$$

상기 수학적 II에서,

k, m, n 및 w는 스케일링에 따라  $-\infty$  내지  $\infty$  범위의 계수이다.

**청구항 7**

제6항에 있어서, k가 0.10316이고, m이 0.095613이고, n이 0.060719이고, w가 0.038027인, 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 무통증이 하기 수학적 식 III에 따라 3개 모든 대응 마커의 선형 조합에 의해 예측되는, 방법.

[수학적 식 III]

$$\text{무통증예측} = q \cdot \text{효과}_{\text{통증 직경}} - s \cdot \text{효과}_{\text{광 반사 진폭}} + t \cdot \text{효과}_{\text{추적 성능}} + v,$$

상기 수학적 식 III에서,

효과는 기준선으로부터 상기 대응 마커의 상대적 변화(기준선으로부터의 퍼센트)이고, 및

q, s, t, v는 스케일링에 따라  $-\infty$  내지  $\infty$  범위의 계수이다.

**청구항 9**

제8항에 있어서, q가 4.7547이고, s가 2.4799이고, t가 0.45914이고, v가 47.7756인, 방법.

**청구항 10**

제6항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 오피오이드가 레미펜타닐인, 방법.

**청구항 11**

- a. 대상체의 적어도 하나의 대응 마커를 획득하는 수단, 및/또는 상기 적어도 하나의 대응 마커를 입력으로서 수용하는 수단,
- b. 상기 적어도 하나의 대응 마커의 기록된 값을 저장하는 수단,
- c. 상기 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도를 계산 또는 모니터링하는 수단, 및
- d. 임의로, 상기 계산된 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도의 표시/출력을 위한 수단을 포함하는, 제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항의 방법을 수행하기 위한 장치.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 오피오이드의 용량을 대상체에게 적용하는 수단을 추가로 포함하고, 여기서 바람직하게는 상기 오피오이드의 상기 용량의 양 및/또는 주입 속도가 예측된 무통증 및/또는 예측된 오피오이드 혈중-농도에 기반하여 계산되는, 장치.

**청구항 13**

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 대상체에서 호흡 억제를 획득하는 수단, 및/또는 상기 대상체의 호흡 억제를 위한 파라미터를 입력으로서 수용하는 수단을 추가로 포함하는, 장치.

**청구항 14**

제11항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 의약에서 사용하기 위한, 바람직하게는 오피오이드 레미펜타닐을 포함하는 통증 치료와 같은 환자의 통증 치료에서 사용하기 위한, 장치.

**청구항 15**

실행되는 경우, 컴퓨터가 제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 따른 방법을 수행하게 하는, 저장된 컴퓨터-실행가능한 명령을 갖는 컴퓨터-판독가능한 저장 매체.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 예를 들면, 일시적 치료 동안 통증(pain) 치료를 받은 환자에서 무통증(analgesia) 및 오피오이드 약물의 혈중 수준을 예측 또는 모니터링하기 위한 비침습적 방법 및 장치에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 본 발명의 방법은 환자의 하나 이상, 바람직하게는 둘 이상의 대용 마커의 측정을 포함한다. 본 발명에 따라, 대용 마커는 오피오이드 제형 대상체에서 무통증의 수준과 상관하고, 따라서 치료 동안 무통증을 예측 및 모니터링하기 위한 비-침습적 방법을 제공한다. 추가로, 대상체에서 오피오이드의 혈중-농도와 상관되는 대용 마커가 동정되었다. 따라서, 본 발명은 오피오이드를 사용한 통증 치료를 평가, 모니터링 및 조절하기 위한 유용한 임상적 도구를 제공한다. 통증 치료 등의 의학적 치료에서 사용하기 위한 장치 뿐만 아니라 예측 방법, 본 발명의 방법을 수행하기에 적합한 장치가 개시되어 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0003] 본 발명은 거대 포유동물, 특히 인간에서 통증 치료(무통증)에 사용하기 위한 유용한 도구에 관한 것이다. 예를 들면, 모르핀 및 이의 유도체 등의 오피오이드 무통증약(opioid analgesic)은 가장 강력한 무통증 약물이다. 오피오이드 무통증약의 통증 완화 활성은 호흡 억제가 종종 치명적으로 종료하는 것인 중추신경계에 대한 억제 효과를 포함한다. 오피오이드 무통증약은, 예를 들면, 골 변성 질환 및 암 병태에서 발생할 수 있는 중증 급성 또는 만성 통증의 치료에 매우 유용하다. 이들은 투여가 용이하고, 대부분의 환자에서 효과적인 통증 완화를 제공한다. 급성 기관 독성의 결여에 기인하여, 모르핀 및 기타 강력한 오피오이드의 용량은 비교적 높은 수준까지 증가시킬 수 있다. 그러나, 환자에서 최적 무통증을 달성하기 위한 오피오이드의 투여는 여전히 제어가 만족스러운 것은 아니다.

[0004] 공지되고 광범위하게 사용되는 오피오이드는 레미펜타닐이고, 이는 상표명 ULTIVA<sup>R</sup>(레미펜타닐 염산염)하에 글락소 웰컴 인코포레이티드(Glaxo Wellcome Inc.)로부터 염산염으로서 판매되고 있다. 이는 (1) 입원 환자 및 외래 환자 처치를 위한 일반 마취의 유도 및 유지 동안 사용하기 위한 무통증제(analgesic agent)로서, (2) 수술후 마취 관리 유닛 또는 집중 치료 설정에서 마취 의사의 직접 감독하에 수술 직후 기간에 진통제로서 계속하기 위해, 및 (3) 모니터링된 마취 관리의 무통증 성분으로서 4회 투여를 위해 지시되었다. 레미펜타닐은 분자량이 412.91인 3-[4-메톡시카보닐-4-[(1-옥소프로필)페닐아미노]-1-피페리딘]프로판산 메틸 에스테르, 염산염, C20H28N2O5 · HCl로서 화학적으로 지정되었다. 레미펜타닐의 신속한 개시 때문에, 정확한 투약 및 모니터링된 관리는 부작용을 피하기 위해 중요하다. 이는 일반 개업의에 의해 또는 환자 조절된 주입에 의해 수행된 외래 환자 처치에 항상 적합한 것은 아니다.

[0005] 예를 들면, 수술후의 환자, 또는 암 등의 중증 질환을 앓고 있는 만성 환자는 일반적으로 수술 절차 또는 질환 성질의 결과로서 다양한 통증을 겪는다. 의사는 통상 대부분의 환자에서 이러한 증상을 완화시키기 위해 환제 또는 정제의 형태로 강력한 무통증약 또는 진통제(pain killer)를 처방한다. 몇몇 경우에, "환자-조절된 무통증법"(PCA) 장치 또는 펌프를 통해 환자에 의해 자가 투여될 수 있는 무통증약이 처방된다. 전형적인 PCA 장치는, 환자가 환자의 인지된 필요에 따라 버튼을 언제 누르든지, 접속된 정맥내 튜브를 통해, 모르핀 등의 소정량의 오피오이드(처방전 또는 약물 전단에 따라)를 전달하기 위해 프로그래밍된다. PCA 장치는 간호 자원에 대한 압박을 완화시키고 우수한 통증 제어를 허용하지만, 환자는 무통증약의 투여가 검사되지 않은 상태로 유지되거나 환자가 무통증약에 대해 과민성인 경우에 우발적 과다섭취를 용이하게 유도할 수 있다. PCA에 대한 추가의 가능성은 환자-조절된 경막의 무통증, 환자-조절된 영역 무통증 또는 경피 시스템(패치)이다.

[0006] 그러나, PCA 지지된 통증 치료에서의 단점은 정신 장애 환자, 중증 물리적 손상을 갖는 환자(당해 장치의 취급에 관한 문제) 뿐만 아니라 어린 및 매우 고령의 환자의 경우에 발생한다.

[0007] 무통증에서의 또 다른 옵션은, "표적 조절된 주입"(TCI)으로 공지된, 컴퓨터 프로그램의 계산에 기반하여 약물을 주입하는 시스템이다. 소정 의약 및 환자 상세의 약물동태 및 동적 프로파일의 데이터와 함께 인구 동태에 기반하여 경험적으로 결정된 모델은 표적 부분(중추신경계)에서 최적 오피오이드 농도를 달성하기 위해 약물 투

여의 계산을 위한 기초를 제공한다. 용량을 통한 이러한 시스템은 환자가 약물 용량을 개별적으로 조정하지 못하게 하고, 따라서 종종 환자의 개개 요구에 부합하지 않는다. 추가로, 약물동태 및 동력학에 대한 데이터는 개개 환자 내에서 및 개개 환자 사이에서 현저히 상이하다. 따라서, TCI 시스템은 종종 적절한 무통증을 제공한다.

[0008] 대용 파라미터는 약물 개발 및 모니터링에서 중요한 도구이다. 이들은 목적하는 파라미터의 정보에 대한 용이하고 신속한 접근을 제공하고, 이는 곤란하게만 직접 측정될 수 있다. 측동 오피오이드 효과는, 침습적 샘플을 대체하고 분석적 검정 후보보다 더욱 신속하게 혈중 농도에 대한 정보를 제공하기 위해 오피오이드 혈중 농도에 적합한 비침습적 대용물로서 최근에 제안되었다[참조: Kharasch et al., 2003].

[0009] 그러나, 분석적 검정이 대용물에 의해 대체되지 않아야 하는 약물동태적 연구와는 별도로, 법의학적 문맥에서, 오피오이드 투여가 이용가능한 혈액 샘플 없이 문제가 있는 경우[참조: Lotsch et al., 2006], 오피오이드 혈중 농도는 주로 후속적으로 연결된 임상적 오피오이드 효과에 대한 보조적 척도로서 작용한다. 치료하의 오피오이드에 기인하여 부적절한 무통증이 현대 의학에서 여전히 중요한 토픽이기 때문에 임상 효과와의 관련성을 갖는 대용물이 더욱 중요하다[참조: Sinatra, 2010, Moskovitz et al., 2011, Wu and Raja, 2011, Simone et al., 2012]. 오피오이드 무통증을 위한 대용 마커로부터의 정보가 항상 공급되는 마취에 대해 최근 보고된[참조: Sahinovic et al., 2010] 바와 같은 효과-구획 조절된 표적-조절된 주입 시스템은 오피오이드-계 통증 치료를 최적화하기 위한 잠재적 전력 중의 하나를 나타낼 수 있다. 그러나, 측동 오피오이드 효과가 임상적으로 관련된 오피오이드 효과에 대한 결론을 도출하는데 적합한지는 불명확하다.

[0010] 관련 대용물로부터 특히 유익할 수 있는 오피오이드는 레미펜타닐인데, 이는 농도 평가가 동맥 샘플링을 필요로 하고[참조: Egan et al., 1993, Egan et al., 1996, Minto et al., 1997a, Egan et al., 2004, Noh et al., 2006, Oertel et al., 2012b], 동맥 폐색 위험과 연관되고[참조: Evans and Kerr, 1975, Bright et al., 1993, Oertel et al., 2012b], 도전 샘플 취급이 요구되고[참조: Lotsch and Angst, 2003], 분석적 방법이 세계의 몇몇 전문 연구실에서만 확립되어 있기 때문이다.

[0011] 배경 기술에서 상기 기재된 주요 단점을 고려하여, 본 발명의 목적은 동맥 샘플링 없이 오피오이드 혈중-농도를 측정하는 대체 뿐만 아니라 하나 이상의 오피오이드로 통증 치료를 제공받은 환자에서 의사가 무통증 수준 및 부작용 수준을 결정하는 것을 가능하게 하는 신규한 임상적 도구를 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0012] 상기 과제는, 첫번째 측면에서, 오피오이드 투여 전, 및 투여와 동시에 또는 투여 후에 적어도 1회 대상체의 적어도 하나의 대용 마커를 획득하거나 제공하는 단계; 및 상기 대상체에서 무통증 또는 오피오이드 혈중-농도를 측정하는 단계를 포함하여, 적어도 하나의 오피오이드 용량을 제공받은 대상체에서 무통증 및/또는 오피오이드 혈중-농도를 비침습성 예측 및/또는 모니터링하는 방법에 의해 해결된다. 특히 바람직한 실시형태에서, 적어도 2개, 3개 또는 그 이상의 대용 마커가 상기 환자로부터 획득된다. 이러한 설정에서, 상기 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도는 상기 2개, 3개 또는 그 이상의 대용 마커의 선형 조합에 의해 결정된다.

[0013] 본 발명의 한 가지 바람직한 실시형태에서, 수술 또는 치료에 의해 인간 또는 동물 신체의 치료 방법 및 인간 또는 동물 신체에 대해 실시된 진단 방법은 배제된다(본 발명의 범위에 포함되지 않음).

[0014] 본원에 기재된 발명의 문맥에서, 놀랍게도, 하나 이상의 대용 마커(파라미터)의 선형 조합이 오피오이드를 제공받은 대상체에서 무통증 수준의 적절하고 통계학적으로 안전한 예측을 가능하게 하는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 동공 광 반사 등의 대용 마커가 적어도 오피오이드 레미펜타닐의 경우에 오피오이드의 혈중 농도와 상관관계를 제공하였고, 따라서 동맥 샘플링이 불필요하게 된다.

[0015] 수학적식에 의해 조합된 약학적 대용 파라미터는 측정된 약물 농도에 의한 효과의 예측보다도 우수한 관련 임상 약물 효과의 예측을 위한 신규한 도구를 제공한다. 본원에 제시된 조합 대용 접근법은 초기 단계의 약물 개발 전략 동안 후속되거나 치료학적 약물 모니터링 및 조절된 투약 시스템에서 이식되는 적합한 경로이다.

[0016] 본 발명의 문맥에서, 용어 "바이오마커" 및 "대용 마커"는 2개의 상이한 파라미터와 관련되는 것으로 이해되어야 한다. 바이오마커는 질환 프로세스의 활성을 반영하는 실험실 측정치로서 정의된다. 전형적인 바이오마커는 단백질 또는 기타 분자 등의 혈중 수준을 포함하고, 이는 본질적으로 모든 경우에 질환 진행과 정량적으로 상관(직접 또는 반대로)하고 임상적 중점을 구성하는 마커이다. 한편, "대용 마커"는, 반드시 임상 중점과 실제 관계를 갖지 않고서, 임상 중점의 대용으로서 이해되어야 한다. 대용 마커는 상태의 퍼센트 변화로서 사용되고,

실질적으로 임의의 지표가 사용될 수 있다. 대용 마커는 오피오이드 작용의 유효성의 임의의 측정을 포함할 수 있다. 대용 마커에 대하여 오피오이드 작용의 유효성이 제공되면, 무통증 또는 농도의 예측은 대상체의 약물 용량의 변화를 결정하기 위해 임상적으로 사용될 수 있다. 역으로, 이 시스템을 사용함으로써, 대용 마커에 대한 약물 용량 변화의 예상된 결과를 결정할 수 있다.

- [0017] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 대용 마커는 동공 크기, 광 자극에 대한 동공 반응, 추적 시험 성능, 호흡수, 동맥 산소, 경피 이산화탄소의 분압, EEG 유래 파라미터, 피로감, 오심, 졸림, 현기증 또는 가려움의 임상적 파라미터로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 마커: 동공 크기, 광 자극에 대한 동공 반응, 추적 시험 성능이 특히 바람직하다.
- [0018] 대용 마커의 동공 크기 및 광 자극에 대한 동공 반응(수축 또는 확장)은 통상적으로 동공그래프 또는 동공계에 의해 본 발명의 바람직한 양태에서 시험된다. 통상적으로, 동공계는 동공 크기 및 자극에 대한 반응을 평가 및 기록하는 휴대용 전자 기기이다.
- [0019] 대용 마커의 추적 시험 성능 또는 보상 추적 작업은 눈-손 협조를 평가하는 작업이고, 여기서 대상체는 조이스틱, 컴퓨터 마우스, 트랙볼 또는 기타 조절 장치를 사용하여 지표 및 영점을 갖는 디스플레이를 작동한다. 사용자는 지표를 영점 내에 유지하려고 시도해야 하고, 지표는 외부력에 의해 작동된다. 이러한 추적 작업은 상이한 디자인으로 이루어질 수 있고, 이는 본 발명의 실시형태를 제한하지 않아야 한다.
- [0020] 호흡수, 동맥 산소화, 경피 이산화탄소의 분압, EEG 유래 파라미터 등의 대용 마커는 모두 임상 의사에게 공지되어 있고, 당해 기술분야에 공지된 표준 수단에 의해 획득할 수 있다. 피로감, 오심, 졸림, 현기증 또는 가려움의 임상 파라미터에 상응하는 대용 마커는, 예를 들면, 0부터 100까지 종이-투어 시각적 아날로그 척도에 의해 획득할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 한 가지 추가 실시형태는 상기 본원에 기재된 바와 같은 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 혈중 오피오이드 농도는 하기 수학적 I에 따라 측정된다:
- [0022] [수학식 I]
- [0023]  $C = \text{효과} \cdot EC_{50} / (E_{\max} - \text{효과})$
- [0024] 상기 수학적 I에서,
- [0025] C는 상기 오피오이드의 예측 혈중 농도이고,
- [0026] 효과는 기준선으로부터 상기 대용 마커의 상대적 변화이고,
- [0027]  $EC_{50}$ 은 절반 최대 효과에서 상기 오피오이드의 농도이고,
- [0028]  $E_{\max}$ 는 최대 효과이다.
- [0029] 보다 바람직한 실시형태에서, 대용 마커의 광 반사 진폭(광에 대한 동공 반응)은 혈중 레미펜타닐 농도에 대한 우수한 예측을 제공하기 위해 본원에 기재된 발명의 문맥에서 밝혀진 상기 수학적 I에서 사용된다. 이는 상기 언급된 바와 같은 레미펜타닐의 혈중 농도가 다양한 위험에 기인하여 여전히 양호하지 않은 동맥 샘플링에 의해 현재 측정되어야 하기 때문에 특히 유용하다. 레미펜타닐의 경우에, 상기 수학적 I에서 상기 효과는 기준선으로부터의 퍼센트 변화로 제공되고/되거나, 레미펜타닐에 대한 상기  $EC_{50}$ 은 0.6ng/ml이고/이거나, 상기  $E_{\max}$ 는 -100%이다.
- [0030] 또한, 하나 이상의 대용 마커의 선형 조합이 오피오이드 혈중 농도의 보다 더 양호한 예측을 가능하게 하는 것이 추가로 밝혀졌다. 따라서, 본원에 기재된 방법에서 하나 이상의 대용 마커, 바람직하게는 2개 또는 3개의 대용 마커가 소정 오피오이드에 대한 선형 수학적식에서 서로 조합되는 것이 보다 바람직하고, 이는 대상체에서 상기 오피오이드의 혈중 농도의 예측을 가능하게 한다.
- [0031] 바람직하게는, 하나 이상, 바람직하게는 2개 또는 3개, 또는 그 이상의 대용 마커의 선형 조합의 실시형태에서, 오피오이드 혈중 농도는 하기 수학적 II에 의해 결정된다:
- [0032] [수학식 II]
- [0033]  $C_{\text{예측}} = k \cdot \text{효과}_{\text{동공 직경}} - m \cdot \text{효과}_{\text{광 반사 진폭}} - n \cdot \text{효과}_{\text{추적 성능}} + w$

- [0034] 상기 수학적 식 II에서,
- [0035]  $k, m, n$  및  $w$ 는 스케일링에 따라  $-\infty$  내지  $\infty$  범위의 계수이다.
- [0036] 상기 계수는 혈중 농도의 모니터링의 예측이 요구되는 오피오이드에 따라 상이할 수 있다. 레미펜타닐의 경우,  $k$ 는 0.10316이고,  $m$ 은 0.095613이고,  $n$ 은 0.060719이고,  $w$ 는 0.038027이다. 물론, 상기 수학적 식은 정확성을 증가시키기 위해 기타 대응 마커의 효과를 포함할 수 있거나, 하나 이상의 대응 마커는 상이한 대응 마커로 치환된다. 또한, 상기 언급한 바와 같이, 선형 조합은 2개의 대응 마커, 한편 3개 이상의 대응 마커의 선형 조합을 단지 포함할 수 있다.
- [0037] 바람직하게는, 상기 방법은 오피오이드 치료를 받은 대상체에서 무통증을 예측하기 위한 것이다. 따라서, 상기 무통증은 하기 수학적 식 III에 따라 하나 이상의 대응 마커, 바람직하게는 2개 또는 3개의 대응 마커의 선형 조합에 의해 예측되는 것이 바람직하다:
- [0038] [수학적 식 III]
- [0039] 
$$\text{무통증 예측} = q \cdot \text{효과}_{\text{통공 직경}} - s \cdot \text{효과}_{\text{광 반사 진폭}} + t \cdot \text{효과}_{\text{주적 성능}} + v$$
- [0040] 상기 수학적 식 III에서,
- [0041] 효과는 기준선으로부터 상기 대응 마커의 상대적 변화(기준선으로부터의 퍼센트)이고,
- [0042]  $q, s, t, v$ 는 스케일링에 따라  $-\infty$  내지  $\infty$  범위의 계수이다.
- [0043] 상기 계수는 무통증의 모니터링의 예측이 요구되는 오피오이드에 따라 상이할 수 있다. 레미펜타닐의 경우,  $q$ 는 4.7547이고,  $s$ 는 2.4799이고,  $t$ 는 0.45914이고,  $v$ 는 47.7756이다. 물론, 상기 수학적 식은 정확성을 증가시키기 위해 다른 대응 마커의 효과를 포함할 수 있거나, 하나 이상의 대응 마커는 상이한 대응 마커로 치환된다. 또한, 상기 언급된 바와 같이, 선형 조합은 2개 대응 마커, 또는 한편으로는 3개 이상의 대응 마커의 선형 조합을 단지 포함할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 발견은 적합한 약역학적 대응으로부터 오피오이드 무통증의 예측이 오피오이드 혈중 농도의 것보다 우수하다는 것을 시사한다. 효과 부위에서 명백한 정상 상태 조건하에서도, 혈액 및 CNS 사이의 전송은 개인간의 편차의 대상이 된다. 또한, 수득되는 오피오이드 효과는 국소 농도 및 국소 오피오이드 수용체 밀도, 및 통증-관련 뇌 영역 중에서 상이한 것으로 공지되어 있는 신호전달 효능에 의존한다. 이들 차이는 효과를 단지 농도에 관련시키는 것보다 본 발명의 방법에 따른 약역학적 대응 파라미터로 양호하게 포획될 수 있다.
- [0045] 오피오이드는 현존하는 가장 오래된 약물 중에서 통증 관리의 주력으로 잔류한다. 용어 "오피오이드"는 하기 물질을 지칭한다. 오피움, 본래 오피오이드는 양귀비 식물로부터 유래한다. "아편제"는 오피움의 천연 유도체이고, 모르핀, 메타돈 및 헤로인을 포함한다. "오피오이드"는 광범위한 부류의 약물이었고, 오피움, 아편제, 및 오피움의 동일한 약리학적 효과를 갖는 합성 약물을 포함한다. 통상 사용되고 본원에서 바람직한 합성 오피오이드는 메페리딘, 펜타닐, 알펜타닐, 수펜타닐 및 레미펜타닐을 포함한다. 레미펜타닐이 특히 바람직하다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 본원에 기재된 발명의 예측 방법에 따라 무통증을 예측하는 단계 및 상기 오피오이드의 개정 용량을 예측된 무통증에 기반하여 계산하는 단계를 포함하는, 오피오이드 치료를 제공받은 환자에서 무통증을 치료, 모니터링 또는 조절하는 방법이 제공된다. 상기 개정 용량은 보다 양호한 무통증을 제공해야 하고, 이는 무통증이 실제 환자의 개개 요구, 예를 들면, 불충분한 통증 억제의 경우에 보다 높은 수준의 무통증 또는, 예를 들면, 환자에서 호흡 억제를 회피하기 위해 상기 환자에서 불필요하게 강력한 또는 심지어 위험한 오피오이드 효과의 경우에 무통증에 대한 보다 낮은 수준에 부합해야 하는 것을 의미한다.
- [0047] 이러한 측면에서, 대응 마커는, 오피오이드가 환자에게 투여되는 동안, 일정하게 관찰되고 업데이트되는 것이 바람직하다. 이러한 방식에서, 무통증 수준은 환자의 개개 요구에 대해 약물 수준을 조정하거나, 위험한 과잉 치료를 회피하고 카운터 치료의 적시 개시를 가능하게 하기 위해 조절 및 모니터링될 수 있다. 이러한 방식으로, 임상 의사는 신중한 의료 관계자에 기인한 치료로부터 현재 고통을 받는 통증 치료를 개선시킬 수 있을 것이다.
- [0048] 본 발명의 과제는 추가로 본원에 기재된 모든 양태에서 본 발명의 방법을 수행하기 위한 장치 또는 시스템에 의해 해결된다. 따라서, 본 발명의 특정 실시형태에서 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도의 예측을 위한 장치 또

는 시스템이 바람직하다. 상기 장치는

- [0049] a. 대상체의 적어도 하나의 대응 마커를 획득하는 수단 및/또는 상기 적어도 하나의 대응 마커를 입력으로서 수용하는 수단,
  - [0050] b. 상기 적어도 하나의 대응 마커의 기록된 값을 저장하는 수단,
  - [0051] c. 상기 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도를 계산 또는 모니터링하는 수단 및
  - [0052] d. 임의로, 상기 계산된 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도의 표시/출력을 위한 수단을 포함한다.
- [0053] 본 발명에 따르는 장치 또는 시스템은 a. 대상체의 적어도 2개 또는 3개, 또는 그 이상의 대응 마커를 획득하는 수단 및/또는 b. 적어도 2개, 3개 또는 그 이상의 대응 마커를 입력으로서 수용하는 수단을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0054] 이 장치 또는 시스템은, 바람직하게는 키보드 및/또는 마우스 및/또는 트랙볼 및/또는 조이스틱인 입력 수단, 디스플레이/출력 수단, 바람직하게는 비디오 디스플레이 스크린, 데이터 저장 수단, 바람직하게는 하드 디스크 드라이브 및 프로세서를 포함하는 일반용 컴퓨터를 계산 또는 모니터링용 수단으로서 포함한다. 이러한 컴퓨터 상에서 컴퓨터 프로그램은 오피오이드를 모니터링하기 위해 사용된 대응 마커에 기반하여 환자의 퍼센트 반응으로서 개개 대응 마커의 현재 값에 관한 의사 또는 환자로부터의 입력 데이터를 수신하는 것이 바람직하다. 추가의 입력은 현재의 약물 용량 및 환자가 제공받은 초기 약물 용량일 수 있다. 추가로, 추가의 입력은 성별, 연령, 체중 등의 개개 환자의 특징을 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 장치 실시형태에서 상기 예측된 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도는 상기 수학적 I 내지 III 중의 어느 것에 의해 계산되거나, 대응 마커의 다른 조합이 사용되는 경우, 상기 대응 마커 또는 마커 조합에 대해 조정된 각각의 수학적식에 의해 계산되는 것이 바람직하다.
- [0056] 한 가지 추가 실시형태에서, 본 발명에 따르는 장치는 상기 오피오이드의 용량을 대상체에게 적용하는 수단을 추가로 포함한다. 이러한 수단은, 예를 들면, 전기적으로 조절된 주입 시스템, 시린지 등일 수 있다. 약물을 적용하기 위한 이러한 자동화 시스템은 당해 기술분야에 공지되어 있다.
- [0057] 본 발명은 비-침습적 방식으로 환자에서 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도를 평가하기 위한 임상 도구를 제공한다. 게다가, 본 발명은 처음으로 대응 마커의 사용이 혈중 농도의 측정보다 무통증의 보다 우수한 평가를 제공하는 것을 기재하였다. 따라서, 한 가지 추가의 바람직한 실시형태에서 본 발명의 장치는 상기 오피오이드의 상기 용량의 양 및/또는 주입 속도가 예측된 무통증 및/또는 예측된 오피오이드 혈중 농도에 기반하여 계산되는 것을 특징으로 한다.
- [0058] 상기 장치는 당해 기술분야에 공지된 안전 측정을 추가로 포함할 수 있다. 오피오이드에 대한 대책을 대상체에게 적용하는 수단, 예를 들면, 날록손의 주입이 바람직하다. 추가로 또는 대안적으로, 상기 장치는 상기 대상체에서 호흡 억제를 획득하는 수단 및/또는 상기 대상체의 호흡 억제를 위한 파라미터를 입력으로 수용하는 수단을 포함할 수 있다. 호흡 억제가 발생하는 경우, 안전 측정은 대상체가 오피오이드 주입으로부터 임의의 피해로 고통받는 것으로 방지하기 위해 개시될 수 있다.
- [0059] 상기 장치는 입력으로서 환자의 개시 및/또는 현재 오피오이드 용량을 수용하는 수단을 추가로 포함할 수 있다.
- [0060] 소프트웨어 제품, 또는 저장된 컴퓨터-실행가능한 명령을 갖는 컴퓨터-관독가능한 저장 매체가 추가로 제공되고, 상기 명령은, 실행되는 경우, 컴퓨터가 본 발명의 방법을 수행하게 한다. 컴퓨터 소프트웨어 제품 또는 컴퓨터-관독가능한 저장 매체는 바람직한 실시형태에서 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 장치 또는 시스템 상에서 작동되는 상기 컴퓨터 프로그램이다. 따라서, 바람직하게는, 본 발명의 컴퓨터 소프트웨어 제품 또는 컴퓨터-관독가능한 저장 매체는, 개인용 컴퓨터에 로딩되는 경우, 개인용 컴퓨터가 상기 수학적 (I) 내지 (III)의 어느 것 또는, 대응 마커의 다른 조합이 사용되는 경우, 상기 대응 마커 또는 마커 조합으로 조정된 각각의 수학적식에 의해 본 발명에 따라 예측된 무통증 또는 오피오이드 혈중 농도를 계산하게 한다. 상기 계산은 의사 또는 환자로부터 입력에 의해 획득되거나 제공된 대응 마커에 기반한다.
- [0061] 본 발명은 의학에서 사용하기 위한, 바람직하게는 환자의 통증 치료에서 사용하기 위한, 예를 들면, 오피오이드 레미펜타닐을 수반하는 통증 치료에서 사용하기 위한 상기 기재된 장치에 의해 상기 과제를 추가로 해결한다.

**도면의 간단한 설명**

[0062]

본 발명은 이로써 제한되지 않는 첨부 도면 및 순서를 참조하여 하기 실시예에 이제 추가로 기재될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 본원에 인용된 모든 참조는 이의 전체가 참조로서 도입된다. 도면에서:

도 1: 레미펜타닐 혈중 농도(n=14)와 동공 유래 파라미터(좌측: 광 반사 진폭, 우측: 동공 직경)와의 연관. 상부 패널은 혈중 농도와 동공 측정 사이의 S자형 관계를 나타내고( $C = \text{효과} \cdot EC_{50} / E_{\max} - \text{효과}$ ), 점선의 곡선, 광 반사 진폭의 경우  $E_{\max} = -100\%$  및  $EC_{50} = 0.6 \text{ ng/ml}$ 의 값, 및 동공 직경의 경우  $E_{\max} = -75.1\%$  및  $EC_{50} = 0.6 \text{ ng/ml}$ 의 값), 하부 패널은 플롯팅된 S자형 관계를 사용한 예측된 농도(중측) 대 관찰된 농도(횡측)을 나타낸다. 예측치 및 관측치 사이의 합치 선은 파선의 대각선으로 제공되고, 이러한 선 위의 점은 과-예측을 나타낸다. 선형 대응 조합은 또한 혈중 농도를 예측하는데 적합하다:  $C_{\text{예측}} = 0.10316 \cdot \text{효과}_{\text{동공 직경}} - 0.095613 \cdot \text{효과}_{\text{광 반사 진폭}} - 0.060719 \cdot \text{효과}_{\text{추적 성능}} + 0.038027$ (좌측으로부터 3번째 하부 패널), 예측치보다 약간 덜 정확한 것이 S자형 관계(n=12; 0 농도 제외)를 사용한 광 반사 진폭으로 획득되었다. RMSE: 예측치 및 관측치 사이의 제곱 평균 오차.

도 2: 하기 지시된 간접 또는 직접 예측 경로에서 각 패널의 상부에 제공된 관찰된 레미펜타닐 혈중 농도 및 상이한 대응 파라미터로부터의 무통증 효과의 예측(n=11; 제외된 값). 좌측 패널: 측정된 레미펜타닐 혈중 농도로부터 무통증의 예측은 23%의 RMSE로 가능할 수 있다( $\text{무통증}_{\text{obs}} = 10.34 \cdot C_{\text{레미펜타닐}} + 20.53$ ). 무통증 효과를 직접 예측하기 위해 광 반사 진폭에 대한 효과를 사용하는 경우( $\text{무통증}_{\text{pre}} = 1.841 \cdot \text{효과}_{\text{광 반사}} + 86.9372$ ), 예측은 관찰된 레미펜타닐 혈중 농도(좌측으로부터 3번째 패널)로부터 획득된 것에 필적하는 수준으로 개선되었다. 대응 파라미터의 선형 조합을 허용하는 경우에만(예:  $\text{무통증}_{\text{예측}} = 4.7547 \cdot \text{효과}_{\text{동공 직경}} - 2.4799 \cdot \text{효과}_{\text{광 반사 진폭}} + 0.45914 \cdot \text{효과}_{\text{추적 성능}} + 47.7756 \cdot \text{무통증}_{\text{예측}} = 4.7547 \cdot \text{효과}_{\text{동공 직경}} - 2.4799 \cdot \text{효과}_{\text{광 반사 진폭}} + 0.45914 \cdot \text{효과}_{\text{추적 성능}} + 47.7756$ ), 정도는 허용가능하게 되고(RMSE=12.9%) 관찰된 레미펜타닐 혈중 농도로부터 획득된 것보다 우수했다. 선형 대응 조합은 또한 혈중 농도를 예측하는데 적합하다(도 1을 비교). 예측치 및 관측치 사이의 합치선은 파선 대각선으로 제공되고, 이들 선 위의 점은 과-예측을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0063]

실시예

[0064]

재료 및 방법

[0065]

대상체

[0066]

16명의 지원자(연령 19 내지 36세, 모두 이들의 정상 체중의 ± 10% 이내, 8명 남성)을 이중 맹검 랜덤화 단일-기회 연구에 참여시켰다. 대상체는 의학적 이력, 현재의 육체 상태 및 통상의 임상 실험 시험을 검사함으로써 건강한 것으로 결정되었고, 각각 실험 전에 30일, 24시간 및 6시간 동안 처방/일반의약품, 알콜 및 음식을 자제했다. 효과 측정 및 임상 효과는 순차로 평가했다: 시력(기간: 5분), 임상 파라미터(1분), 동공 크기 및 광 자극에 대한 반응(5분), 무통증 효과 및 추적 성능의 동시 평가(20분). 본 분석과 중복되지 않는 이 연구로부터의 추가 데이터는 또 다른 문헌에 공개되어 있다[참조: Lotsch et al., 2001 및 Oertel et al., 2012b].

[0067]

의약

[0068]

레미펜타닐(Ultiva®, courtesy of Glaxo Wellcome GmbH & Co., Hamburg, Germany)은 초-신속 작용 오피오이드이며, 이는, 이의 에스테르 구조에 기인하여, 정맥 혈액 농도를 무관하게 하고(Hermann et al., 1999) 동맥 혈액 샘플링의 필요성을 유발하는(Oertel et al., 2012b) 비-특이적 조직 및 혈장 에스테라제(참조: Egan, 1995)에 의해 혈액에서 신속하게 분해된다. 이의 친지성에 기인하여, 레미펜타닐은 1 내지 2분의 1차 평형 반감기를 갖는 혈액 및 중추신경 효과 부위 사이로 신속하게 전송된다[참조: Egan et al., 1996]. 이러한 지연을 회피하기 위해, 정상 상태의 농도가 사용되었다. 레미펜타닐은 공개된 모집단 약역학 파라미터[참조: Minto et al., 1997a, Minto et al., 1997b]를 갖는 STANPUMP[참조: (Shafer et al., 1990), Steven L. Shafer로부터 자유롭게 이용가능, MD at <http://www.opentci.org/lib/exe/fetch.php?media=code:stanpump.zip>, accessed October 13, 2012]를 사용하여 컴퓨터화 주입에 의해 정맥내 투여되었다. 효과 부위에서 상이한 표적 농도가 연구되었다(이전(Lotsch and Angst, 2003)에 사용된 바와 같이 0, 1.2, 2.4, 3.6, 4.8 및 6ng/ml, 및 보다 낮은 농도 범위에서 보다 양호한 분해능을 위해 추가로 1.8 및 3ng/ml). 1시간 평형 시간은 정상 상태를 보장하기 위해 허용되었고, 이는 또한 대상체가 오피오이드 효과 및 실험실 조건에 적응하게 하였고 정상 상태 조건의 시뮬레이션에 의해 제안된 것보다 상당히 더 길었지만, 대상체간 변동성을 포함하지 않고서 모집단 평균치에 기반했다. 따라서, 혈중 농도는 효과 부위 농도의 치환으로 취할 수 있다. 오피오이드 노출을 감소시키기 위해, 하나의 표적

농도를 1명의 남성 및 여성에게 할당하고; 단순화된 설계는, 복수 용량이 시험되는 경우, 용량에 노출된 대상체의 수를 제한하고 노력을 최소화하기 위해 약물 안전성 시험에서 종종 사용된 바와 같이, 몇몇 대상체만이 특정 약물 용량을 제공받지만 또 다른 용량이 새로운 대상체 그룹에게 투여되는 "단일 상승 용량 연구"로부터 적용했다[참조: Jiang et al., 2009, Lin et al., 2010, Padhi et al., 2011, Bouman-Thio et al., 2008].

**[0069] 측정**

**[0070] 레미펜타닐 혈중 농도**

**[0071]** 혈액(각각 4ml)은 주입 개시에 대하여 0, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5 및 3시간에서 리튬-해파린 튜브에 샘플링했다(상세 농도는 문헌(Oertel et al., 2012) 외에 제공됨). 문헌(Oerter et al., 2012b)에 이미 기재된 바와 같이, 튜브를 온화하게 진탕시켜 혈액 및 항응고제를 혼합했다. 즉시, 정확히 1ml의 2개 분취량은 레미펜타닐 가수분해를 방지하기 위해서만 정확한 pH 조절을 위해 정확하게 20 $\mu$ l 시트르산(50% w/w)을 함유하는 플라스틱 저장 튜브에 피펫팅했다[참조: Selinger et al., 1994]. 조작은 후속적으로 -80 $^{\circ}$ C에서 저장된 아이스 상의 튜브로 이루어졌다. 레미펜타닐 농도는 입증된 LC-MS/MS 검정을 사용하여 측정했다[참조: Jasco LC-unit, Groß-Umstadt, Germany, Sciex API 3000 tandem mass spectrometer, Langen, Germany]. 정량화 및 정성화에 사용된 질량 전이는 각각 m/z 377  $\rightarrow$  113.1(충돌 에너지 41eV) 및 m/z 377  $\rightarrow$  81.0(충돌 에너지 59eV)이었다. 표준은 0.01 내지 10ng/ml에서 분석했다(내부 표준 알펜타닐). 품질 관리 샘플은 랜덤으로 분석했다. 검정의 일간 정확도는 공칭값의 10% 이내의 정확도에서 8%였다.

**[0072] 후보 대응 효과 측정**

**[0073]** 동공 크기 및 광 자극에 대한 반응은 동공그래프(CIP, Amtech GmbH, Weinheim, Germany)를 사용하여 시험했다. 9766 Candela/m<sup>2</sup>(파장 585nm, 자극 기간 0.2s)의 광 자극에 대한 동공 반응은 실현된 CCD-라인 스캔 카메라로 2s 동안 250Hz의 주파수에서 샘플링했다. 각 측정은 5회 반복하고, 기준선에서의 3회 측정 및 오피오이드 주입 동안의 3회 측정의 전체를 데이터의 평균 전에 수행했다. 차이 없는 실험실에서의 광은 13.6Lux로 유지했고, 측정 3분 전에 0.3Lux로 감소시켰다.

**[0074]** 통증 자극 사이의 기간으로 한정된 통증 시험(하기 참조) 동안, 대상체는 컴퓨터 스크린 상에서 추적 작업을 실행했다(idea/programming: Kobal, Muller and Hummel(Hummel and Kobal, 2001)). 조이스틱을 사용하여, 이들은 대상체의 눈으로부터 대략 2m의 거리에서 눈-수준에서 스크린을 가로질러 랜덤으로 이동한 보다 거대한 녹색 정사각형 내부의 작은 적색 정사각형을 유지시켰다. 추적 성능은 독립적으로 이동하는 정사각형과 접촉하여 소실된 대상체가 얼마나 긴지를 측정함으로써 결정했다[참조: 추적에서 0 내지 100% 성공 성능(Hummel et al., 1994)].

**[0075] 임상적 관심의 효과**

**[0076]** 무통증 효과는 우측 비점막(Kobal, 1985)에 적용된 가스 이산화탄소(CO<sub>2</sub>)의 짧은 펄스(200ms, 75% v/v, n=15)로 이루어진 침해수용 자극을 30s의 자극 간격으로 사용한 실험실 통증 모델을 사용하여 평가했다. CO<sub>2</sub> 자극은 조절된 온도(36.5 $^{\circ}$ C) 및 습도(80% 상대 습도)로 구획 공기(81/분)의 일정하게 유동하는 스트림 내로 매립된 얇은 테플론 튜브(외부 직경 0.5mm)를 통해 적용했다. 각각의 자극 후, 대상체는 0("통증이 없는(no pain)") 내지 100("격심한 통증") 범위로 컴퓨터 모니터 상에 표시된 시각적 아날로그 척도를 통해 이의 강도를 평가했다. 통계학적 평가를 위해, 개개 대상체의 평가치를 평균했다. 대상체는 종이-투여된 시각적 아날로그 수단에 의해 전형적 급성 오피오이드 효과로서 피로감, 졸림 및 오심 등의 선택된 임상적 파라미터를 평가했다(100mm 길이, 0, "이러한 증상 없음", 내지 100, "최대 강도로 경험한 증상" 범위).

**[0077]** 시력은 참가자로부터 6m 거리에서 판독하기 위해 감소하는 크기에서 10개 라인 문자의 표준 차트를 표시함으로써 평가했다. 차트 상의 700Lux 및 차트에 인접하는 450Lux의 발광이 관찰되었다(Buch et al., 2001). 시력은 정확하게 판독된 최소 문자를 갖는 라인의 수로부터 계산했다.

**[0078] 데이터 분석**

**[0079]** 레미펜타닐 주입 동안 획득한 데이터는 기준선으로부터의 퍼센트 변화로 전환시켰다. 상관관계에 대한 후속 탐사는 스피어맨 상관관계 계수(Spearman, 1987)를 계산함으로써 수행했다. 이는 시험된 일부 관계가 아마도 비선형인 것을 고려하여 평가된 데이터의 순서의 유사성을 측정한다. 후자의 이유로, S자형 약역학 모델[참조:

$$\frac{E_{max} C^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}}$$

Holford and Sheiner, 1982](효과= )은 후속적으로 데이터로 적합시키고, E<sub>max</sub> 및 EC<sub>50</sub>은 각각 약물 효능의 척도로서 최대 효과, 및 절반-최대 효과에서의 농도를 나타낸다. 형상 계수(γ)는, 1의 값을 항상 포함하는 γ의 95% 신뢰 구간, 및 보다 간단한 모델(즉, γ=1)을 보다 복잡한(즉, γ는 1의 값과 상이한 것을 허용한다) 모델과 비교하는 F-시험의 비-유의한 결과에 의해 지시된 바와 같이, 데이터가 1과는 상이한 형상 계수를 평가하는 것이 가능하지 않게 때문에 1로 고정했다. 대상체에 하나의 측정치가 이용가능하기 때문에, 이는 풀링된 분석이고, 개체내 및 개체간 변동성의 별개의 평가를 제공하지 않는다. 그럼에도 불구하고, 데이터는 대략적으로 대수 정규 분포되었고, 이는 S자형 약역학 모델의 사용을 정당화한다[참조: Holford and Sheiner, 1982].

[0080]

후속적으로, 후보 대응 파라미터에 의한 혈중 농도의 예측은 C에 대해 재배열된 약역학 모델, 즉, C=효과·EC<sub>50</sub>/E<sub>max</sub>-효과(역 S자형 약역학 모델)을 사용하여 평가했다. 또는, 선형 예측은 매트랩(Matlab)(MathWorks, Natic, MA, USA) 로버스트 선형 회귀 평가(DuMouchel and O'Brien, 1989)를 사용하여 조사했다. 예측 성능은 예측치(P) 및 관측치(O) 사이의 제곱 평균 평방근 오차에 기초하여 비교가능하게 판단했고, 데이터로서 동일한

$$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (O - P)^2}$$

유닛에서 측정하고 예측의 표준 오차를 나타내는 RMSE= 로서 계산했다. RMSE는 모델부터 예측까지 제곱 편차의 평방근이다. 이는 적합도 양호성(goodness-of-fit)의 절대적 척도를 나타내고, R-제곱 측정치는 적합도의 상대적 척도이다. RMSE의 더 낮은 값은 더 나은 적합도를 나타낸다. RMSE는 합계이기 때문에, 이는 가외치에 영향을 받기 쉽다. 따라서, RMSE는 항상 데이터의 가시화와 비교되어야 한다(예를 들면, 최저 RMSE(12.9)는 실제로 특정 예측 모델이 최선인 것을 나타내는 도 2).

[0081]

대응 파라미터에 의한 임상적 효과의 직접 예측이 또한 분석되었다. 데이터의 아그룹은 계층적 클러스터링에 의해 동정되었다. 대응 효과는, S자형 모델에 의한 효과와 관련되는 농도에 대한 역 S자형 약역학 모델에 의해 관련되기 때문에, 대응 및 임상적 효과는 (다중) 선형 회귀에 의해 선형으로 관련되고 분석되는 것으로 간주할 수 있다.

[0082]

**실시예 1: 대응물로부터 레미펜타닐 혈중 농도의 예측**

[0083]

데이터는 3명의 탈퇴자(1.8, 2.4 및 6ng/ml의 표적 농도에서) 중 단지 1명이 대체(1.8ng/ml)되어 있는 14명의 대상체로부터 이용가능했다. 2명의 대상체는 실험 초기 단계에서, 1명은 레미펜타닐 주입을 개시한 직후에 불안으로 인해 및 또 다른 1명은 과도한 구토 및 오심 때문에 탈퇴했다. 제3 탈퇴는 레미펜타닐 주입을 중단하는 의학적 결정을 유발한 서맥에 의한 것이었다.

**표 1**

[0084]

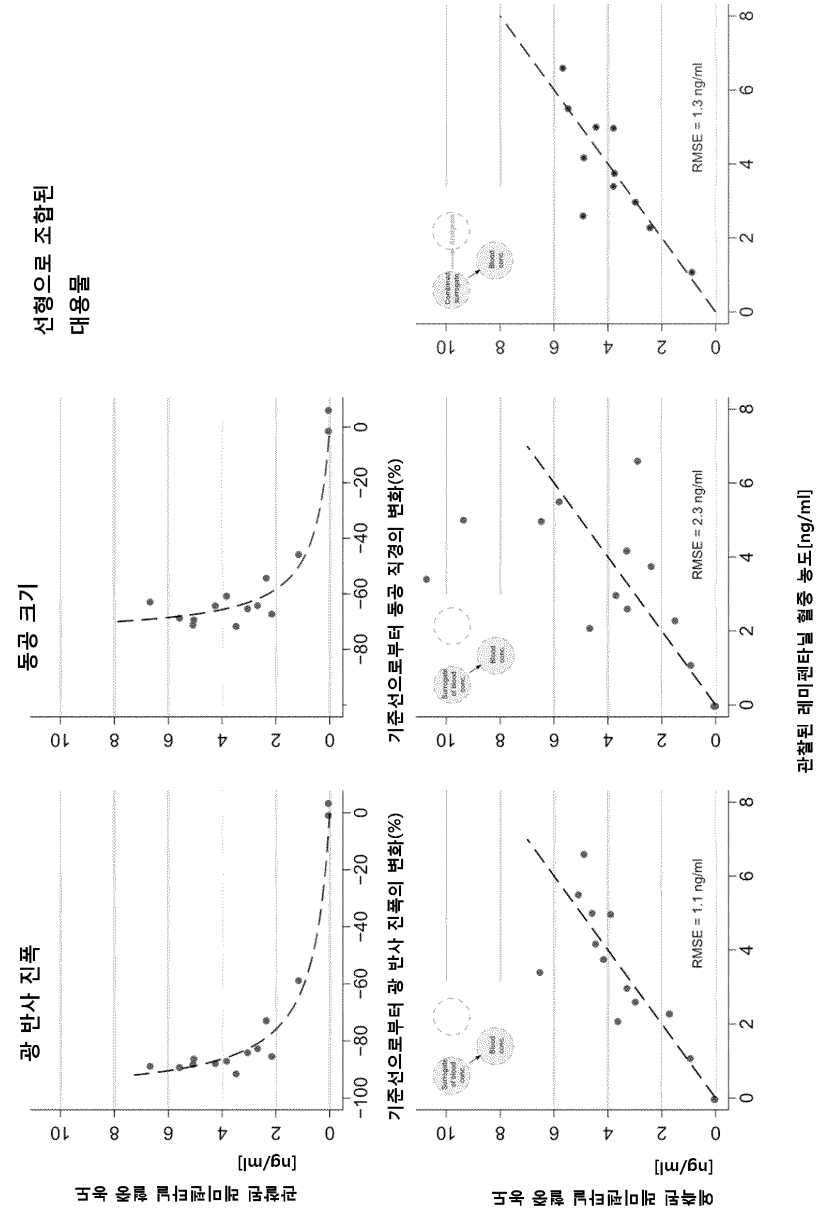
오피오이드 효과 척도 중에서 비-파라미터 스펙트럼 평가 상관관계 행렬(n=14; 이하 비-파라미터 상관관계 분석을 위한 기준으로 사용된 기준선으로부터 효과 측정에서의 퍼센트 변화). 상관 계수(ρ)는 각각의 p-값으로 제공된다.

평가 상관관계 행렬								
변화	혈중 농도	통증	동공 직경	광 반사	시력	피로	졸립	오심
통증	-.565* p=0.035							
동공 직경	-.629 p=0.016	.644 p=0.013						
광 반사	-.862 p<0.001	.521 p=0.056	.776 p=0.001					
시력	-.454 p=0.103	.334 p=0.244	.745 p=0.002	.712 p=0.004				
피로	.405 p=0.151	-.486 p=0.078	-.609 p=0.021	-.640 p=0.014	-.718 p=0.004			
졸립	.533 p=0.050	-.245 p=0.398	-.594 p=0.025	-.514 p=0.060	-.639 p=0.014	.545 p=0.044		
오심	.558 p=0.038	-.287 p=0.319	-.667 p=0.009	-.632 p=0.015	-.766 p=0.001	.316 p=0.271	.562 p=0.037	
추적	-.801 p=0.001	.692 p=0.009	.692 p=0.009	.742 p=0.004	.689 p=0.009	-.698 p=0.008	-.696 p=0.008	-.650 p=0.016

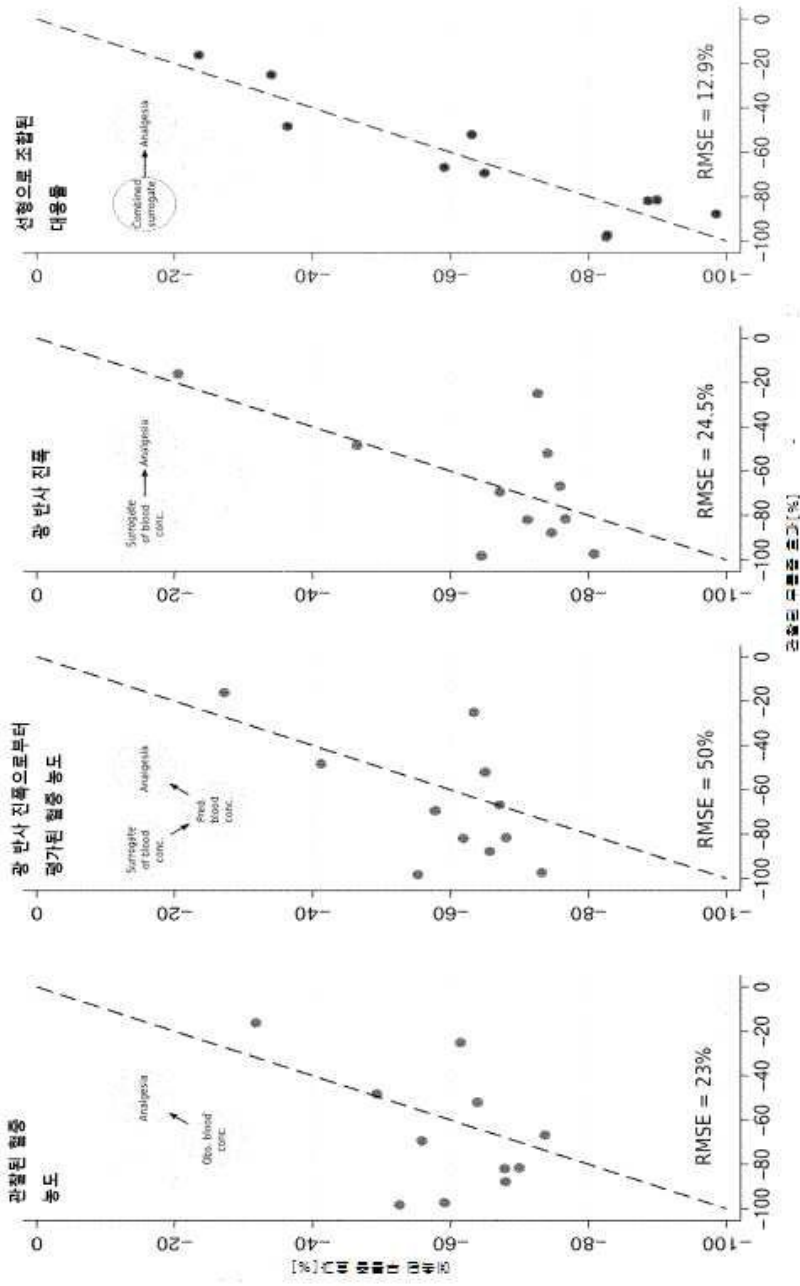
- [0085] \*: 이로부터 유의한 비-파라미터 평가 상관관계는 통증이 동맥 레미펜타닐 농도 및 통증 변화 사이의 선형 관계를 사용하여 혈장 농도로부터 예측할 수 있는 것으로 되지 않는다. 실제로,  $무통증_{obs} = 10.34 \cdot C_{레미펜타닐} + 20.53$ 의 이러한 관계는 28.4%의 RMSE로 통증을 예측했고, 이는 S자형 약역학 모델(RMSE 23%, 또는 도 2 참조)을 사용한 것보다 악화했다.
- [0086] 레미펜타닐의 중앙치<sub>1-3시간</sub> 동맥 혈중 농도는 1.1 내지 6.6ng/ml 범위였다(+ 2개의 제로 농도). 임상적 파라미터, 즉 피로감(0-66mm VAS), 오심(0-12mm VAS) 및 졸림(0-5mm VAS)의 기록된 주관적 평가는 레미펜타닐 투여 후에 각각 28-100, 0-23 및 0-100mm VAS로 상승했고, 보다 높은 증상은 높은 오피오이드 농도와 연관된다(추가 상세는 제시하지 않음). 농도 행렬(표 1)은 광 반사 진폭에 대한 레미펜타닐 효과가 이의 농도와 최고(음성)로 상관되고, 이어서 추적 성능 및 동공 직경에 대한 이의 효과와 상관됨을 추가로 나타냈다.
- [0087] 이의 종래의 약물동태(Kharash et al., 2003)에 대한 비침습적 대응으로 측동 오피오이드 효과의 제안을 고려하여, 분석의 최초 부분은 후보 대응 파라미터에 의해 레미펜타닐 혈중 농도의 예측을 비교가능하게 해결했다. 레미펜타닐 혈중 농도의 최상의 예측(RMSE=1.1ng/ml)은 당해 농도에 대해 S자 형상으로 연관된 광 반사 진폭(도 1)으로 수득되었고(EC<sub>50</sub>=0.6ng/ml, E<sub>max</sub>=-100%; 이들 파라미터는 고전적 S자형 약역학 모델을 사용하여 풀링된 데이터의 표준 적합도에 의해 수득되었다. 적합도의 양호성에 관한 상세는 다음과 같다: EC<sub>50</sub>=0.1의 추정치의 표준 오차, E<sub>max</sub>는 -100%의 값과 유의적으로 상이하지 않았고, 따라서 고정되었으며, 적합도 양호성: R<sup>2</sup>=0.984). 동공 직경(Kharasch et al., 2003) 및 추적 성능은 비교적 열등한 예측을 생성했다(RMSE = 각각 2.6ng/ml 및 3.2ng/ml).
- [0088] **실시에 II: 대응물로부터 무통증의 예측**
- [0089] 분석의 제2 부분에서, 보다 임상적으로 관련된 레미펜타닐 효과, 특히 무통증을 예측하기 위한 대응물의 유용성을 분석했다. 0 농도를 갖는 2명의 대상체 및 통각과민을 갖는 대상체(2.1ng/ml의 정상 상태 혈중 농도 동안 25mm로부터 30.7mm VAS까지 23% 증가된 통증 평가, 표적 1.8ng/ml)는 별개의 클러스터를 형성했고, 제외되었다. 관찰된 레미펜타닐 혈중 농도(E<sub>max</sub>=-100% 및 EC<sub>50</sub>=2.4ng/ml; 또 이들 값은 표준 S자형 모델을 사용하여 수득했고: EC<sub>50</sub>의 추정치의 표준 오차는 4이었으며; E<sub>max</sub>는 -100%의 값과 유의적으로 상이하지 않았고, 따라서 고정되었으며, R<sup>2</sup>는 0.274이었다)의 기준에 대한 무통증 효과의 예측은 23%의 RMSE를 제공했다. E<sub>max</sub> 모델에서 관찰된 농도를 동공 광 반사 진폭의 기준에 대해 예측된 것들로 대체하는 것은 50%의 RMSE를 제공했다. 대조적으로, 광 반사 진폭은 RMSE=24.4% 및 17.8%의 동공 크기의 무통증의 예측을 제공했다.
- [0090] 그러나, 무통증의 예측(도 2)은 모든 3개의 대응 파라미터의 선형 조합을  $효과_{무통증} = 4.7547 \cdot 효과_{동공 직경} - 2.4799 \cdot 효과_{광 반사 진폭} + 0.45914 \cdot 효과_{추적 성능} + 47.7756$ 으로 사용하는 경우에 현저히 개선되었다.
- [0091] 이 모델은 12.9%의 양호한 RMSE를 제공했다(도 2). 대응 파라미터의 유사한 선형 조합은 허용되는 정확도(각각 RMSE 23.1 및 17.3%)로 피로감 및 시력에 대한 오피오이드 효과를 예측하는 것으로 밝혀진 반면(상세 수학적은 제시하지 않음), 오심 및 졸림의 다중선형 예측은 허용되지 않는 상태로 유지되었다(RMSE 32.6 및 26.5%). 이 결과는 가외치 제외의 다른 순열에서 실질적으로 변화하지 않았다. 통각과민 사례의 포함은 3개 대응 파라미터의 선형 조합에 의해 무통증 예측의 RMSE를 부적절한 31.6%까지 상승시켰다. 최후로, 조합된 대응물은 또한 혈중 농도의 예측에 적합하다(RMSE=1.3ng/ml; 상세 수학적은 도 1 참조).
- [0092] 무통증의 적합한 예측을 수득하기 위해, 보다 복잡한 접근법이 요구되었다. 본 발명으로부터 조합된 대응물은, 혈중 농도의 예측을 손상시키지 않고서, 단일 대응물보다 양호한 대응물을 제공할 수 있는 것으로 결론지을 수 있다. 현재의 설정에서, 개선은 동공 유래된 파라미터의 조합에 의해 수득되는 것처럼 보이고, 이러한 파라미터는 레미펜타닐 혈중 농도(보고에 따르면, 2 내지 6ng/ml 범위(Kern and Stanski, 2008)), 레미펜타닐의 무통증 효력을 커버하는, 현재 추적 성능에 의해 제공된 파라미터와 고도로 상관한다. 실제로, S자형 약역학 모델을 추적 성능에 대한 효과에 적용시키는 것은 5ng/ml의 EC<sub>50</sub>의 값을 제공했다(추정치의 표준 오차 = 1, R<sup>2</sup> = 0.667). 그럼에도 불구하고, 이러한 파라미터는 다른 설정으로 대체될 수 있고, 단 새롭게 선택된 대응 파라미터는 상기 기준을 만족시키고, 무통증의 효력과 비교하여 유사하거나 보다 낮은 효력에서 생성된다.

도면

도면1



도면2



专利名称(译)	标题：预测阿片类药物无痛和阿片类血药浓度的非侵入性方法		
公开(公告)号	<a href="#">KR1020160008175A</a>	公开(公告)日	2016-01-21
申请号	KR1020157031281	申请日	2014-04-29
[标]申请(专利权)人(译)	弗劳恩霍夫应用研究促进协会 设施的料斗法理社会不一样啊. 泠龙不应该包括高雄诸派.		
申请(专利权)人(译)	弗劳恩霍夫楚poereu不独龙族DER各种FORT十大高雄加索尔		
当前申请(专利权)人(译)	弗劳恩霍夫楚poereu不独龙族DER各种FORT十大高雄加索尔		
[标]发明人	LOETSCH JOERN ULTSCH ALFRED OERTEL BRUNO GEISLINGER GERD		
发明人	뢰치,요른 울트슈,알프레드 오에르텔,브루노 가이스링거,게르트		
IPC分类号	A61B5/11 A61B3/11 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/4821 A61B3/112 A61B5/0476 A61B5/0816 A61B5/1104 A61B5/1106 A61B5/14542 A61B5/162 A61B5/4839 A61B5/4848 A61B5/7225 A61B5/7275 A61B5/7278		
代理人(译)	MIN SON		
优先权	61/816885 2013-04-29 US 2013165814 2013-04-29 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明涉及一种用于预测或监测接受疼痛治疗的患者（例如姑息治疗期间）的阿片类药物的镇痛和血液水平的非侵入性方法和装置。本发明的方法包括测量患者的一种或多种，优选两种或更多种替代标志物。根据本发明，替代标志物与阿片类药物接受受试者中的镇痛水平相关，因此提供了一种预测和监测治疗期间镇痛的非侵入性方法。更确切地说，鉴定了与受试者中阿片样物质的血液浓度相关的替代标志物。因此，本发明提供了一种有价值的临床工具，用于评估和控制阿片类药物的疼痛治疗。公开了预测方法，适用于实施本发明方法的装置以及用于医学治疗（例如疼痛治疗）的装置。

