



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0062254  
(43) 공개일자 2020년06월03일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 9/70</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/4709</i> (2006.01) <i>A61K 31/485</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 25/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 9/7038</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/137</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7011696<br/> (22) 출원일자(국제) 2018년10월03일<br/> 심사청구일자 없음<br/> (85) 번역문제출일자 2020년04월22일<br/> (86) 국제출원번호 PCT/US2018/054178<br/> (87) 국제공개번호 WO 2019/070864<br/> 국제공개일자 2019년04월11일<br/> (30) 우선권주장<br/> 62/568,028 2017년10월04일 미국(US)<br/> 62/680,182 2018년06월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>신케이 테라퓨틱스 엘엘씨</b><br/> 미국, 08540 뉴저지, 프린스턴, 칼리지 로드 이스<br/> 트 303에이</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>보르사디아, 수레쉬</b><br/> 미국, 08536 뉴저지, 플레인스보로, 콜로니얼 코<br/> 트 3</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>안소영</b></p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **텍스트로메토르판 경피 전달 장치**

**(57) 요약**

텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치가 본원에서 제공된다. 경피 전달 장치는, 예를 들면, 접착제 층 및 저장소 층, 2 가지 접착제의 혼합물을 포함하는 접착제 층, 및/또는, 예를 들면, 텍스트로메토르판의 플렉스를 유의미하게 향상시킬 수 있는 양의 피부 침투 증강제를 갖는 신규한 디자인을 특징으로 할 수 있다. 경피 전달 장치는 또한, 예를 들면, 본원에서 기술되는 원하는 약동학적 프로파일을 제공할 수 있는 시험관내 및/또는 생체 내 방출 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 또한, 본원에서는 경피 전달 장치를 사용하여 텍스트로메토르판을 투여하는 방법, 및 본원에 기술된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4709* (2013.01)

*A61K 31/485* (2013.01)

*A61K 9/7061* (2013.01)

*A61K 9/7069* (2013.01)

*A61P 25/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 신경계 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서,

상기 신경계 질환 또는 장애는 감정실금(pseudobulbar affect), 우울증, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 발작, 동통, 메토트렉세이트 신경 독성, 파킨슨병, 자폐증, 또는 이들의 조합이고, 상기 방법은, 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하며, 여기서 상기 적용은 인간 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 이상을 초래하는, 방법:

- 적용 1일 후 약 3 ng/ml 이상(예를 들면, 약 3 ng/ml 내지 약 12 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ;
- 적용 1일 후 약 40 ng\*h/ml 이상(예를 들면, 약 40 ng\*h/ml 내지 약 150 ng\*h/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ ;
- 적용 1일 후 약 1.5 이하(예를 들면, 약 1 내지 약 1.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비;
- 적용 1일 후 약 1.2 이상(예를 들면, 약 1.5 내지 약 2.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비;
- 적용 1일 후 약 0.85 내지 약 1.3의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비;
- 적용 1일 후 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ;
- 적용 1일 후 10 ng\*h/ml 이하(예를 들면, 10 ng\*h/ml 이하 또는 5 ng\*h/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ ;
- 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상)의 텍스트로판의  $C_{max}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $C_{max}$ 의 평균 비; 및
- 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상, 또는 약 25 이상)의 텍스트로판의  $AUC_{0-24}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $AUC_{0-24}$ 의 평균 비.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 경피 전달 장치는 1일 1회 적용되는, 방법.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 경피 전달 장치는 약 5 mg 내지 약 100 mg의 텍스트로메토르판을 포함하는, 방법.

#### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, a) 적용 1일 후 약 3 ng/ml 내지 약 12 ng/ml의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 b) 적용 1일 후 약 40 ng\*h/ml 내지 약 150 ng\*h/ml의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ 을 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

#### 청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, c) 적용 1일 후 약 1 내지 약 1.5의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비; d) 적용 1일 후 약 1.5 내지 약 2.5의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비; 및/또는 e) 적용 1일 후 약 0.85 내지 약 1.3의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비를 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

#### 청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, f) 적용 1일 후 2 ng/ml 이하의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 g) 적용 1일 후 10 ng\*h/ml 이하의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$  을 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

#### 청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, h) 적용 1일 후 약 5 이상의 텍스트로판의  $C_{max}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $C_{max}$ 의 평균 비; 및/또는 i) 적용 1일 후 약 5 이상의 텍스트로판의  $AUC_{0-24}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $AUC_{0-24}$ 의 평균 비를 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, 1) 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 2) 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$  를 초래하는, 방법.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, 1) 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 2) 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 초래하는, 방법.

#### 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 경피 전달 장치를 최대 7일 동안 또는 적어도 7일 동안 또는 임의의 원하는 기간 동안 1일 1회 적용하는 것을 포함하며, 여기서 상기 적용은 인간 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 또는 둘 모두를 초래하는, 방법:

- a. 적용 7일 후 약 8 ng/ml 이상(예를 들면, 약 8 ng/ml 내지 약 20 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및
- b. 적용 7일 후 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ .

#### 청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 경피 전달 장치는, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 또는 주 6회 적용되는, 방법.

## 청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 경피 전달 장치는 약 50 mg 내지 약 700 mg의 텍스트로메토르판을 포함하는, 방법.

## 청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서,

상기 적용은, a) 적용 1일 후 약 3 ng/ml 내지 약 12 ng/ml의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 b) 적용 1일 후 약 40 ng\*h/ml 내지 약 150 ng\*h/ml의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$  를 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

## 청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, c) 적용 1일 후 약 1 내지 약 1.5의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비; d) 적용 1일 후 약 1.5 내지 약 2.5의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비; 및/또는 e) 적용 1일 후 약 0.85 내지 약 1.3의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비를 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

## 청구항 15

제 11 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, f) 적용 1일 후 2 ng/ml 이하의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 g) 적용 1일 후 10 ng\*h/ml 이하의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$  를 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

## 청구항 16

제 11 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, h) 적용 1일 후 약 5 이상의 텍스트로판의  $C_{max}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $C_{max}$ 의 평균 비; 및/또는 i) 적용 1일 후 약 5 이상의 텍스트로판의  $AUC_{0-24}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $AUC_{0-24}$ 의 평균 비를 포함하는 PK 프로파일을 초래하는, 방법.

## 청구항 17

제 11 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은 인간 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 또는 둘 모두를 추가로 초래하는, 방법:

- a) 적용 7일 후 약 8 ng/ml 이상(예를 들면, 약 8 ng/ml 내지 약 20 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및
- b) 적용 7일 후 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ .

## 청구항 18

제 11 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, 1) 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 초래하는, 방법.

#### 청구항 19

제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 적용은, 1) 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ 를; 및/또는 2) 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 초래하는, 방법.

#### 청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 대상체는 기침으로 고통을 받지 않고/않거나 진해제를 필요로 하지 않는, 방법.

#### 청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 대상체는 빠른 대사자인 것을 특징으로 하는, 방법.

#### 청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 대상체에게 퀴니딘이 투여되지 않는, 방법.

#### 청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 대상체에게 임의의 데시프라민, 파록세틴, 티오리다진, 피모지드, 디곡신, 아타자나비르, 클라리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 및 이들의 조합이 투여되지 않는, 방법.

#### 청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 대상체에게 부프로피온, 하이드록시부프로피온, 에리트로하이드록시부프로피온, 트레오하이드록시부프로피온, 이들 화합물 중 임의의 화합물의 대사 산물 또는 전구 약물, 및 이들의 조합이 추가로 투여되는, 방법.

#### 청구항 25

접착제를 포함하는 접착제 층으로서, 상기 접착제 층의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 12%의 양으로 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 선택적으로 포함하는, 접착제 층; 및 텍스트로메토르판을 저장소 층의 중량을 기준으로 10% 이상(예를 들면, 약 20% 내지 약 60%)의 양으로 포함하는 저장소 층,을 포함하는 경피 전달 장치.

#### 청구항 26

아크릴레이트 접착제 및 실리콘 접착제를 포함하는 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함하는 경피 전달 장치로서,

상기 아크릴레이트 접착제 대 실리콘 접착제의 중량비는 약 20:1 내지 약 1:20의 범위인,

경피 전달 장치.

#### 청구항 27

접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함하는 경피 전달 장치로서, 상기 접착제 층은, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치

의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 포함하는, 경피 전달 장치.

## 청구항 28

텍스트로메토르판을, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 방법으로서,

상기 방법은 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하고, 상기 경피 전달 장치는 접착제 층을 포함하고, 상기 접착제 층은 접착제에 분산된 텍스트로메토르판, 및 피부 침투 증강제를 포함하며, 상기 피부 침투 증강제는, 이러한 적용이 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치를 적용할 경우보다 더 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 초래하도록 하는 양으로 존재하는, 방법.

## 청구항 29

텍스트로메토르판을, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 방법으로서, 상기 방법은 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하고, 상기 경피 전달 장치는, 적용되어 약 2 mg/일 내지 약 50 mg/일의 텍스트로메토르판을 대상체에게 경피 전달하도록 하는 플렉스 특성을 갖도록 구성되는, 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 10월 4일 및 2018년 6월 4일에 각각 출원된 미국 가출원 번호 제 62/568,028 호 및 제 62/680,182 호에 대해 이익을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 일반적으로 텍스트로메토르판(dextromethorphan)을 포함하는 경피 전달 장치, 및 예를 들면, 신경계 질환과 같은 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 그의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0004] 뉴텍스타(NUEDEXTA)®(텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트) 캡슐, 20mg/10mg은 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드(비경쟁적 N-메틸-D-아스파테이트[NMDA] 수용체 길항제 및 시그마-1 작용제) 및 퀴니딘 설페이트(CYP450 2D6 억제제)를 함유하는 조합 생성물이다. 이러한 생성물은 감정실금(pseudobulbar affect, PBA) 치료에 필요하다. 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드는 중추 신경계(CNS)에 작용하는 뉴텍스타®의 약리학적 활성 성분이다. 퀴니딘 설페이트는 텍스트로메토르판의 전신 생체 이용률을 증가시키기 위해 뉴텍스타®에 사용되는 CYP2D6 의존적 산화 대사의 특이적 억제제이다.

[0005] 뉴텍스타®(텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트) 캡슐의 권장 시작 투여량, 20mg/10mg은 치료의 초기 7일 동안 경구에 의한 매일 1 캡슐이다. 치료 8일 및 그 후, 1일 투여량은 12 시간마다 1 캡슐, 1일 총 2 캡슐이어야 한다. 일부 환자에서 PBA의 자발적인 개선이 발생하기 때문에 지속적인 치료의 필요성은 주기적으로 재평가되어야 한다.

[0006] 뉴텍스타®를 내림차순으로 복용하는 환자에서 가장 흔한 부작용(발병률  $\geq$  3% 및 위약보다 2배 더 높음)은 설사, 현기증, 기침, 구토, 무력증, 말초 부종, 요로 감염, 인플루엔자, 감마 글루타미트트랜스퍼라제 증가, 고창(flatulence)이다. 개별 성분 텍스트로메토르판의 사용에 의해서는 다음과 같은 부작용이 보고되었다: 졸음, 현기증, 신경질 또는 불안, 메스꺼움, 구토 및 복통.

### 발명의 내용

[0007] 다양한 실시형태에서, 본 발명은 텍스트로메토르판을 포함하는 신규한 경피 전달 장치, 텍스트로메토르판을 포함하는 약학 조성물 및 텍스트로메토르판을 경피 투여하는 방법에 관한 것이다. 본원의 경피 전달 장치, 약학 조성물 및 방법은 다양한 질환 및 장애, 예컨대 신경계 질환 또는 장애(예를 들면, PBA)를 치료하는데 유용하다.

- [0008] 본원의 경피 전달 장치는 다양한 측면에서 신규하다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 예를 들면, 접착제 층 및 저장소 층을 갖는 패치 디자인을 특징으로 할 수 있다. 전형적으로, 저장소 층은 저장소 층의 10 중량% 이상의 텍스트로메토르판 농도를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 아크릴레이트 접착제 및 실리콘 접착제의 혼합물과 같은 2개의 접착제의 혼합물을 포함하는 접착제 층을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 예를 들면, 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치와 비교하여 더 높은 플럭스(flux)를 제공할 수 있는 피부 침투 증강제를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 인간 사체 피부 및/또는 생체 내 방출 프로파일을 사용하여 시험하였을 때 시험관내 플럭스 프로파일과 같은 어떤 특이적 방출 프로파일을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 경피 전달 장치는 사용자에게 본원에 기술된 하나 이상의 시험관내 방출 프로파일 및/또는 하나 이상의 PK 프로파일을 제공하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 텍스트로메토르판의 약학적으로 유효한 혈장 농도를 갖는 약동학("PK") 프로파일을 이를 필요로 하는 대상체(예를 들면, PBA를 갖는 대상체)에 원하는 시간 동안 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 1일 1회 사용을 위해, 예를 들면, 약 2mg 내지 약 50mg의 텍스트로메토르판의 1일 투여량을 제공하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 적어도 하루에 1회 사용을 위해, 예를 들면, 2일 또는 그 이상에 1회(예를 들면, 1주일에 1회), 또는 1주일에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회, 예를 들면, 약 2mg 내지 약 50mg의 텍스트로메토르판 1일 투여량을 제공하도록 구성될 수 있다. 이들 특징들/양태들 중 임의의 것은 다른 것들과 결합될 수 있으며, 이러한 조합들은 본 발명에 의해 구체적으로 고려된다.
- [0009] 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는, 접착제를 포함하는 접착제 층(이는 접착제 층의 약 2 중량% 내지 약 12 중량%의 양으로 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 선택적으로 포함한다); 및 텍스트로메토르판을 저장소 층의 10 중량% 이상(예를 들면, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%)의 양으로 포함하는 저장소 층을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 아크릴레이트 접착제 및 실리콘 접착제를 포함하는 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함할 수 있으며, 여기서 아크릴레이트 접착제 대 실리콘 접착제의 중량비는 예를 들면, 약 20:1 내지 약 1:20의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함할 수 있으며, 여기서 접착제 층은, 예를 들면, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 포함한다.
- [0010] 일부 실시형태에서, 본 발명은 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에게 투여하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적용은 본원에 기술된 하나 이상의 PK 프로파일을 초래한다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 적용이 경피적으로 텍스트로메토르판을 약 2 mg/일 내지 약 50 mg/일로 대상체에게 전달하도록 하는 플럭스 특성을 갖도록 구성된다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 접착제 층을 포함하고, 여기서 접착제 층은 접착제에 분산된 텍스트로메토르판 및 피부 침투 증강제를 포함하고, 여기서 피부 침투 증강제는, 적용이 피부 침투 증강제를 갖지 않는 다른 동등한 경피 전달 장치를 적용하는 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 초래하는 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 1일 1회 적용된다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 적어도 1일에 1회, 예를 들면, 1주일에 1회, 1주일에 2회, 또는 1주일에 3회 적용된다.
- [0011] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에서 질환 또는 장애(예를 들면, 신경계 질환 또는 장애, 예컨대 PBA)를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 방법은 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하고, 여기서 적용은 본원에 기술된 하나 이상의 PK 프로파일을 초래한다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 1일 1회 적용된다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 적어도 하루에 1회, 예를 들면, 1주일에 1회, 1주일에 2회, 또는 1주일에 3회 적용된다.
- [0012] 본원의 방법은 특정 대상체 또는 특정 부류의 대상체로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 빠른 대사자(extensive metabolizer)인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 느린 대사자(poor metabolizer)인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CYP2D6 억제제를 함께 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴니딘을 함께 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴니딘, 부프로피온 등과 같은 CYP2D6 억제제를 함께 투여받는다. 그러나, 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 대상체는 기침을 하



지 않고/않거나 진해제를 필요로 하지 않는다.

[0013] 일부 실시형태에서, 본원의 방법은 대상체에게 텍스트로메토르판 이외의 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 방법은 대상체에게 항우울제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 암로디핀, 캡사이신노이드(예를 들면, 캡사이신 또는 이의 에스테르), 오피오이드 작용제(예를 들면,  $\mu$ -오피에이트 진통제(예를 들면, 트라마돌)), 아데노신성 작용제, 3-(3-디메틸 아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀, 가바펜틴 및 그의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 하나 이상의 추가 활성제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 추가 활성제는 동일하거나 상이한 경로를 통해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 상이한 접착제를 갖는 제형 A 및 B를 갖는 경피 전달 장치에 대한 시험관내 플럭스 연구 결과를 보여주는 그래프를 나타내며, 제형 A(아크릴레이트 접착제)를 갖는 패치로부터의 텍스트로메토르판(DXM)의 플럭스는 제형 B(실리콘 접착제)를 갖는 패치보다 빠른 플럭스로 상부에 도시되어 있다.

도 2는 실리콘 접착제 대 아크릴 접착제의 54:46(중간), 18:92(하부) 및 9:91(상부)의 상이한 비를 함유하는 제형 C1-C3을 갖는 패치에 대한 시험관내 플럭스 연구 결과를 보여주는 그래프를 나타낸다.

도 3은 시험관내 플럭스에 대한 피부 침투 증강제(이소프로필 미리스테이트, IPM)의 효과를 보여주는 그래프를 나타낸다: 10% IPM(상부), 7.7% IPM(중간) 및 0% IPM(하부).

도 4a는 24 시간 동안 DXM 경피 패치(시험 A)의 투여 및 하루에 2회 뉴텍스타(20mg DXM/10mg 퀴니딘)의 경구 투여(참조 B)의 효과를 비교하는 인간 임상 연구에 대한 96 시간에 걸친 텍스트로메토르판 혈장 농도를 보여준다. 도 4b는 동일한 연구에 대해 96 시간에 걸친 대사 산물, 텍스트로르판의 혈장 농도를 보여준다. 도 4a 및 4b에서, 시험 및 참조는 모두 공복 상태하의 대상체에게 투여되었다. 혈장 농도는 N = 16인 평균 혈장 농도를 의미한다.

도 5는 다층 패치 설계를 도시한다. 상부 층은 피부 접촉 접착제 층이고, 중간 층은 저장소 층이며, 하부 층은 지지(backing) 층 또는 접착제 층인데, 이는 상부 층과 동일하거나 상이할 수 있다.

도 6a 및 6b는 7일 동안 1일 1회 DXM 경피 패치, 45 cm<sup>2</sup>(도 6a), 60 cm<sup>2</sup>(도 6b) 또는 90 cm<sup>2</sup> 패치(도 6b)의 투여한 다음의 시간 경과에 따라 텍스트로메토르판의 모의 혈장 농도를 보여준다. 7 일 동안 1일 2회 뉴텍스타(20 mg DXM/10 mg 퀴니딘)의 경구한 다음의 시간에 따른 텍스트로메토르판(DM)의 혈장 농도도 또한 비교를 위해 제시된다.

도 6c 및 6d는 7일 동안 1일 1회 DXM 경피 패치, 45 cm<sup>2</sup>(도 6c), 60 cm<sup>2</sup>(도 6d) 또는 90 cm<sup>2</sup> 패치(도 6d)의 투여한 다음의 시간 경과에 따라 텍스트로르판(Dor)의 모의 혈장 농도를 보여준다. 7일 동안 하루에 2회 뉴텍스타(20mg DXM/10mg 퀴니딘)의 경구 투여한 다음의 시간 경과에 따라 텍스트로르판(Dor)의 혈장 농도가 또한 비교를 위해 도시된다.

도 7은 2-대역 패치 디자인을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 경피 투여의 예측 불가능성은 악명 높다. 본 발명자의 경험에서, 테스토스테론은 베타 에스트라디올보다 3배 더 빠른 속도로 증강제 없이 경피적으로 전달될 수 있다. 구조적으로 그리고 계산된 LogP에 의해, 이들 화합물은, 이 차이가 예측될 수 없도록 매우 유사하다. 2017년 10월 4일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/568,028 참조. 이의 내용은 그 전체가 참고로 인용된다.

[0016] 텍스트로메토르판(DXM)은 감정 실금(pseudobulbar impact, PBA), 정서 불안정, 알츠하이머의 불안(agitation), 주요 우울 장애, 치료 내성 장애, 통증 관리, 기타 CNS 장애 등과 같은 신경계 장애를 치료하는데 경구적으로 사용되었다. 그러나, 효과적이기 위해서는, 간 효소 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6)을 경쟁적으로 억제하는 물질과 함께 전달되어야 한다. 특히, 이것은 퀴니딘과 공동 투여된다는 것을 의미했다. 그렇지 않으면, 양이 너무 적으면 소화된 음식에 대한 간의 주의 의무를 간과하게 된다. 미국 특허 제 6,335,030 B1 호는 텍스트로메토르판 패치의 일부 예를 기술한다. 텍스트로메토르판의 경피 투여에 대한 약동학적 데이터는 알려져 있지 않다.

- [0017] 본원에 상세히 기술된 바와 같이, 본 발명은 먼저 텍스트로메토르판이 치료 효과량으로 경피적으로 전달될 수 있다는 것을 보여준다. 텍스트로메토르판을 경피 전달하는 것은 많은 다른 측면에서 유리할 수 있다. 예를 들면, 경피 경로는 1차-통과(first-pass) 대사를 피하기 때문에, 본원의 경피 전달 장치는 퀴니딘과 같은 CYP2D6 억제제가 공동 투여되는지 여부에 관계없이 치료적으로 효과적인 혈장 농도를 달성하도록 투여될 수 있다. 이와 같이, 본원의 경피 전달 장치 및 방법은 텍스트로메토르판을 예를 들면, 퀴니딘과 같은 CYP2D6 억제제에 민감하거나 내성이 없는(예를 들면, 퀴니딘과 관련된 하나 이상의 부작용이 있거나, 그 대사가 퀴니딘과 같은 CYP2D6 억제제의 영향을 받는 약물을 공동 투여받는) 대상체에게 경피적으로 전달하도록 투여될 수 있다. 또한, 본원의 경피 전달 장치 및 방법은, 예를 들면, 대상체가 텍스트로메토르판의 느린 대사자인지, 중간(intermediate) 대사자인지, 또는 빠른 대사자인지를 먼저 결정하고/하지 않고 그 여부에 관계없이 대상체에게 텍스트로메토르판을 경피 전달하도록 편리하게 투여될 수 있다. 간결성을 위해, 본원에 사용되는 바와 같이, 문맥상 달리 명백하지 않은 한, 느린 대사자(PM), 중간 대사자(IM) 또는 빠른 대사자(EM)는 텍스트로메토르판을 대사하는 대상체의 능력을 지칭한다. PM, IM 또는 EM으로서 대상체의 분류(대안적으로 초대사자(ultrametabolizer) 또는 초고속 대사자(ultrarapid metabolizer) 또는 UM으로 분류)는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[Treduca A.L.D. et al. Frontiers in Pharmacology, vol. 9, Article 305(April 2018)] 참조. 이는 " $\geq 3$  정상 기능 유전자 카피"를 함유하는 경우 UM으로서의 유전자형 할당 대상체에 기초한다.
- [0018] 또한, 예상치 않게도, 본원의 경피 전달 장치를 투여하는 것은, 뉴텍스타의 경구 투여로부터 관찰되는 상응하는 파라미터와 비교할 때, 더 긴  $T_{1/2}$ 의 텍스트로메토르판, 감소된 양의 대사 산물(텍스트로메토르판 대 텍스트로핀의 더 높은 비에 의해 입증됨) 및/또는 더 낮은 피크 대 트로프(trough) 비를 제공할 수 있다. 이러한 특성은 예를 들면, 보다 정확한 투여, 덜 빈번한 투여 및 부작용 가능성 감소와 같이 뉴텍스타와 비교하여 우수한 임상 경험을 제공할 수 있다. 본원의 경피 전달 장치는 또한 1일 패치, 2일 패치, 3일 패치, 4일 패치, 5일 패치, 6일 패치 또는 7일 패치로서 구성될 수 있으며, 이는 1일 1회 내지 1주일에 1회의 범위, 예를 들면, 24 시간 초과, 36 시간 초과, 48 시간 초과 등에 1회, 또는 1주일에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 회의 투여 빈도에 적합하다. 따라서, 본원의 경피 전달 장치를 사용하는 것은 적어도 뉴텍스타의 1일 2회 투여 요법을 피함으로써 개선된 환자 순응(compliance)을 제공할 수 있다.
- [0019] 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치
- [0020] 본 발명의 특정 실시형태는 텍스트로메토르판을 포함하는 신규한 경피 전달 장치에 관한 것이다.
- [0021] 다양한 패치 디자인이 본원의 경피 전달 장치에 사용될 수 있다. 본원의 경피 전달 장치는 전형적으로 지지 층, 사용시 피부 접촉 층인 접착제 층(예를 들면, 접착제 중 약물(drug-in-adhesive) 층), 및 선택적으로 저장소 층을 포함한다. 접착제 층은 전형적으로 접착제, 바람직하게는 감압성 접착제에 분산된(예를 들면, 용해된 것을 또한 포함하는, 균질하게 분산된) 텍스트로메토르판을 포함한다. 하나 초과와 접착제 층이 본원의 경피 전달 장치에 사용될 수 있다. 접착제 층은 전형적으로 경피 전달 장치가 원하는 시간 동안 사용자의 피부에 접촉될 수 있도록 제형화된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약 8 시간, 약 12 시간, 약 18 시간, 약 24 시간, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일 또는 약 7 일 또는 그 이상 동안 사용자의 피부에 연속적으로 부착될 수 있다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 접착제 중 약물(DIA) 패치일 수 있다. 일부 실시형태에서, DIA 패치는 단일 층 패치이고, 예를 들면, 단일 층은 접착제에 균질하게 분산된 텍스트로메토르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, DIA 패치는 다층 패치이다. 예를 들면, 2개의 접착제 중 약물 층이 패치에 포함될 수 있으며, 이는 선택적으로 막, 예를 들면, 속도 조절 막에 의해 또는 저장소 층에 의해 분리된다. 일부 실시형태에서, 접착제 중 약물 층 중 하나는 예를 들면, 다른 층보다 텍스트로메토르판 농도가 더 높은 저장소 층일 수 있다. 일부 실시형태에서, 2개의 접착제 중 약물 층은 저장소 층을 개재할 수 있다.
- [0023] 저장소 중 약물(drug-in-reservoir, DIR) 설계 또한 본원의 경피 전달 장치에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 저장소 층과 접착제 층은 서로 적층되거나, 예를 들면, 속도 조절 막에 의해 분리될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 약물 매트릭스와 같은 저장소 층은 접착제 층과 적층될 수 있다. 당업자는 이러한 접착제 층이 또한 예를 들면, 평형을 통해 특정 양의 약물을 함유할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0024] 다른 패치 디자인이 또한 본원의 경피 전달 장치에 사용될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 이온 삼투 패치와 같은 활성 패치일 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 마이크로 니들 기반 패치와 같은 최소 침습적(invasive) 패치일 수 있다.

- [0025] 경피 전달 장치는 유일한 약물로서 또는 다른 약물과 조합하여 텍스트로메토르판을 포함할 수 있다. 명백히 모순되지 않는 한, 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 텍스트로메토르판은 경피 전달 장치에서 유일한 약물일 수 있다. 텍스트로메토르판은 다양한 형태, 예를 들면, 유리 염기 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 텍스트로메토르판에 대한 중량 백분율, 농도, 플럭스 등은 텍스트로메토르판 염기에 대한 당량 값으로 표현된 값을 사용하여 측정 및/또는 계산된 텍스트로메토르판의 총량으로 이해되어야 한다. 또한, 문맥상 달리 명백하지 않은 한, 모든 중량 백분율은 최종 제형(예를 들면, 최종 접착제 층 또는 저장소 층 등) 또는 경피 전달 장치에 기초한 중량 백분율을 적절하게 지칭해야 한다. 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 텍스트로메토르판은 다른 성분(들)과의 평형을 통해 양성자화될 수 있는 것을 제외하고는 유리 염기 형태로 존재할 수 있다. 예를 들면, 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 본원에 기술된 경피 전달 장치 또는 약학 조성물은 기술된 양의 텍스트로메토르판 염기를 다른 성분과 직접 또는 간접적으로 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0026] 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 경피 전달 장치에서의 텍스트로메토르판은 부분적으로 또는 전체적으로 중수소화된 텍스트로메토르판, 예를 들면, d3 유사체( $O-CD_3$  또는  $N-CD_3$ ) 또는 d6 유사체( $N-CD_3$ ,  $O-CD_3$ )로 대체될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 7,973,049 호의 청구항 1 및 17을 참조하며, 그 내용은 그 전체가 참고로 인용된다. 명백하게, 이러한 실시형태에서, 중수소화된 텍스트로메토르판 패치를 사용하는 방법은 중수소화된 텍스트로메토르판을 사용자에게 제공할 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 중수소화된 텍스트로메토르판은, 각각의 치환된 위치가 자연 존재비(abundance)를 초과하는 중수소 함량을 갖도록, 즉 치환된 위치가 중수소가 풍부하도록 텍스트로메토르판의 하나 이상의 수소 원자를 중수소로 치환함으로써 생성된 화합물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 중수소화된 텍스트로메토르판은 중수소가 10% 이상, 50% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상의 중수소로 농축된 하나 이상의 위치를 갖는다. 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 경피 전달 장치에서의 텍스트로메토르판은 또한 텍스트로메토르판 유사체, 예컨대 불소화 텍스트로메토르판 또는 텍스트로메토르판의 피부 침투성 프로드러그 등으로 부분적으로 또는 완전히 대체될 수 있다.
- [0027] 접착제 층은 전형적으로 감압성 접착제(PSA)를 포함한다. 감압성 접착제에 유용한 특징은 적절한 점착성, 우수한 점착력 및 응집력을 포함한다. 추가의 유용한 속성은 생체 적합성(예를 들면, 비-자극성, 비-파괴성, 비-독성), 제형 양립성, 전달 시스템 양립성 등을 포함한다. 유용한 감압성 접착제는 예를 들면, 폴리아크릴레이트, 폴리아크릴산 에스테르, 실리콘, 폴리이소부틸렌 등을 포함한다.
- [0028] PSA는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[Tan et al., Pharm Sci & Tech Today, 2:60-69(1999)] 참조. 비-제한적인 유용한 PSA는 폴리이소부틸렌(PIB), 실리콘 중합체, 아크릴레이트 공중합체 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 감압성 접착제는 폴리이소부틸렌 접착제, 실리콘 중합체 접착제, 아크릴레이트 공중합체 접착제 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 감압성 접착제는 아크릴레이트 공중합체 접착제를 포함한다. 비-제한적인 유용한 아크릴레이트 공중합체는 예를 들면, 아크릴 감압성 접착제, 예컨대 폴리아크릴레이트 비닐 아세테이트 공중합체, 예를 들면, 헨켈 어드히시브(Henkel Adhesives)에 의해 제조되는 듀로-탁(Duro-Tak) 87-2287, 듀로-탁 87-4098, 듀로-탁 87-4287 또는 듀로-탁 87-2516, 듀로-탁 87-2852 또는 듀로-탁 87-2194를 포함한다. PIB는 일차 염기 중합체 및 점착화제 모두로서 PSA에 일반적으로 사용되는 엘라스토머 중합체이다. PIB는 이소부틸렌의 단독 중합체이며 말단 불포화만을 갖는 탄소-수소 골격의 규칙적인 구조를 특징으로 한다. 비-제한적인 유용한 PIB는 바스프(BASF)에 의해 상표명 오파놀(Oppanol)로 시판되는 것들을 포함한다. 실리콘 중합체는 중합체 사슬의 말단에 잔류 실라놀 작용기( $SiOH$ )를 함유하는 고 분자량 폴리디메틸실록산이다. 약학 용도에 사용하기 위한 비-제한적인 유용한 실리콘 PSA는 예를 들면, BIO-7-4202와 같은 BIO-PSA의 상표명으로 다우 코닝 코퍼레이션(Dow Corning Corporation)으로부터 입수 가능한 것들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 두께가 약 0.1 밀(mil) 내지 약 10 밀, 예를 들면, 약 1.5 밀 내지 약 10 밀(예를 들면, 약 1.5 밀 내지 약 2 밀)이다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 적합한 접착제는 예를 들면, 다우 코닝(Dow Corning)의 다음의 실리콘 접착제를 포함한다: BIO-PSA 7-410X, BIO-PSA 7-420X, BIO-PSA 7-430X, BIO-PSA 7-440X, BIO-PSA 7-450X, BIO-PSA 7-460X 및 BIO-PSA 핫멜트 접착제. 일부 실시형태에서, 적합한 접착제는 예를 들면, 헨켈 어드히시브의 다음의 폴리아크릴레이트/폴리아크릴산 에스테르 접착제를 포함한다: 듀로-탁 87-900A, 87-9301, 87-4098, 87-2510, 87-2287, 87-4287, 87-2516, 87-2074, 87-235A, 87-2353, 87-2852, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2194, 87-2196, 87-6908, 387-2510, 387-2287, 387-2516, 387-2353, 387-2051, 387-2051 및 387-2054, GELVA GMS 3083, 3253, 788 및 9073. 이들은 예를 들면, 하이드록시 작용기, 카복실 기, 하이드록시 및 카복실 기를 가질 수 있거나, 또는 작용기를 갖지 않을 수 있다(상기와 같이 활성으로서). 이들은 예를 들면, 비닐 아세테이트 단량체를 포함

하거나 포함하지 않을 수 있다.

- [0030] 전형적으로, 경피 전달 장치(예를 들면, DIA 패치)는 불침투성 지지 필름과 같은 지지 층에 의해 지지되고, 접착제 표면은 사용 전에 이형 라이너에 의해 보호된다. 다양한 재료가 본원의 경피 전달 장치를 위한 지지 층으로서 사용될 수 있다. 전형적으로, 지지 층은 불침투성이다. 예를 들면, 지지 층은 폴리에스테르(PET) 또는 폴리에틸렌(PE) 필름과 같은 불침투성 중합체 필름으로 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 지지 층은 스코치팩(Scotchpak) 9736 또는 스코치팩 1012와 같은 폴리에스테르, 스코치팩 9701과 같은 폴리우레탄 필름, 또는 코트란(CoTran) 9720과 같은 폴리에틸렌 필름을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 지지는 오버레이의 일부이며, 부직포, 폴리우레탄 필름, 또는 유연성 및 보다 우수한 마모성을 제공하는 다른 유연한 재료일 수 있다.
- [0031] 이형 라이너는 본 발명에 바람직한 크기로 제조될 수 있다. 이형 라이너는 실리콘 또는 플루오로 중합체 코팅된 폴리에스테르 필름으로 구성될 수 있다. 이형 라이너는 보관 동안에 경피 전달 장치를 보호하고 사용 전에 제거된다. 실리콘-코팅된 이형 라이너는 미란 코퍼레이션(Mylan Corporation), 로파렉스 코퍼레이션(Loparex Corporation) 및 3M 약물 전달 시스템(Drug Delivery Systems)에 의해 제조된 것들을 포함한다. 플루오로-중합체 코팅된 이형 라이너는 3M 약물 전달 시스템 및 로파렉스에 의해 제조 및 공급되는 것들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이형 라이너는 3M의 스카치팩 9744 또는 스카치팩 1022를 포함한다.
- [0032] 본원의 경피 전달 장치는 또한 습윤제, 가소제, 항산화제, 항자극제, 젤-형성제, 결정화 억제제, 약물 방출 조절제 등과 같은 다른 적합한 부형제를 선택적으로 포함할 수 있다. 이들 부형제는 당업자의 지식 범위 내에 있으며, 예를 들면, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, (7차 간행본 2012)]에서 찾을 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 인용된다. 일부 실시형태에서, 추가의 활성 성분(들)이 또한 본원의 경피 전달 장치에 포함될 수 있다.
- [0033] 본원의 경피 전달 장치(예를 들면, DIA 패치)는 그 적용에 따라 상이한 크기(패치 크기)를 가질 수 있다. 전형적으로 패치 크기는 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $300 \text{ cm}^2$ (예를 들면, 약  $5 \text{ cm}^2$ , 약  $10 \text{ cm}^2$ , 약  $20 \text{ cm}^2$ , 약  $30 \text{ cm}^2$ , 약  $40 \text{ cm}^2$ , 약  $50 \text{ cm}^2$ , 약  $60 \text{ cm}^2$ , 약  $80 \text{ cm}^2$ , 약  $100 \text{ cm}^2$ , 약  $120 \text{ cm}^2$ , 약  $150 \text{ cm}^2$ , 약  $200 \text{ cm}^2$  또는 특정된 값 사이의 임의의 범위), 예를 들면, 약  $10 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$ 일 수 있다.
- [0034] 본원의 경피 전달 장치(예를 들면, DIA 패치)를 대상체의 피부에 적용할 때, 모든 접착제 표면은 이론적으로 피부와 접촉할 수 있다. 따라서, 접착제 표면의 면적은 피부 접촉 면적을 규정하며, 이는 또한 본원에서 활성 표면적으로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 접착제 표면은 적용시 피부와 접촉하는 경피 전달 장치의 유일한 표면이고, 활성 표면적은 접착제 표면의 면적과 동일하다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치의 접착제 표면 및 하나 이상의 다른 표면은 적용시 피부와 접촉하며, 전체 피부 접촉 면적은 활성 표면적이다. 전형적인 DIA 패치에서 패치 크기는 활성 표면적과 동일하다. 문맥상 달리 명백하지 않은 한, 단위  $"/\text{cm}^2"$ 는 본원에 정의된 바와 같이 활성 표면적의 제곱 센티미터 당으로 이해되어야 한다.
- [0035] 활성 표면적은 전달될 약물의 투여량을 결정할 수 있다. 전형적으로, 활성 표면적은 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $300 \text{ cm}^2$ (예를 들면, 약  $5 \text{ cm}^2$ , 약  $10 \text{ cm}^2$ , 약  $20 \text{ cm}^2$ , 약  $30 \text{ cm}^2$ , 약  $40 \text{ cm}^2$ , 약  $50 \text{ cm}^2$ , 약  $60 \text{ cm}^2$ , 약  $80 \text{ cm}^2$ , 약  $100 \text{ cm}^2$ , 약  $120 \text{ cm}^2$ , 약  $150 \text{ cm}^2$ , 약  $200 \text{ cm}^2$  또는 특정된 값 사이의 임의의 범위), 예를 들면, 약  $10 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$ 일 수 있다.
- [0036] 일부 실시형태에서, 본원의 경피 전달 장치는 1일 이상, 예를 들면, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일의 기간 동안 사용자에게 텍스트로메토르판을 적어도 약  $2 \text{ mg/일}$ (예를 들면, 약  $2 \text{ mg/일}$  내지 약  $50 \text{ mg/일}$ )로 제공하도록 구성될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 1일 이상(예를 들면, 1.5일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위) 동안 텍스트로메토르판을 약  $5 \text{ mg/일}$  내지 약  $50 \text{ mg/일}$ (예를 들면, 약  $5 \text{ mg/일}$ , 약  $10 \text{ mg/일}$ , 약  $20 \text{ mg/일}$ , 약  $30 \text{ mg/일}$ , 약  $40 \text{ mg/일}$ , 약  $50 \text{ mg/일}$ , 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)로 사용자에게 경피 전달하도록 구성된다.
- [0037] 경피 전달 장치에 대한 총 텍스트로메토르판 로딩(load)은 원하는 총 투여량에 기초하여 조정될 수 있다. 전형적으로, 총 텍스트로메토르판 로딩은  $0.5 \text{ mg/cm}^2$ 를 초과한다(예를 들면,  $2 \text{ mg/cm}^2$  이상,  $3 \text{ mg/cm}^2$  이상,  $4 \text{ mg/cm}^2$  이상,  $5 \text{ mg/cm}^2$  이상,  $6 \text{ mg/cm}^2$  이상 등). 예를 들면, 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약  $0.5$



mg/cm<sup>2</sup> 내지 약 8 mg/cm<sup>2</sup>, 예를 들면, 약 2 mg/cm<sup>2</sup> 내지 약 6 mg/cm<sup>2</sup>(예를 들면, 약 2 mg/cm<sup>2</sup>, 약 3 mg/cm<sup>2</sup>, 약 4 mg/cm<sup>2</sup>, 약 5 mg/cm<sup>2</sup>, 약 6 mg/cm<sup>2</sup>, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 총 텍스트로메토르판 로딩을 가질 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 패치의 총 텍스트로메토르판 로딩은 패치의 텍스트로메토르판 총량을 패치의 활성 표면적으로 나눔으로써 계산될 수 있다.

[0038] 저장소 층을 갖는 TDD

[0039] 일부 실시형태에서, 저장소 층은 선택적으로 본원의 경피 전달 장치에 선택적으로 포함될 수 있다. 예를 들면, 높은 1일 투여량 및/또는 연장된 기간(예를 들면, 1일 이상) 동안의 적용을 위해, 저장소 층은 사용자에게 텍스트로메토르판의 보다 지속적인 플럭스를 제공할 수 있다.

[0040] 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 접착제를 포함하는 접착제 층 및 텍스트로메토르판을 포함하는 저장소 층을 포함한다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 선택적으로 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 저장소 층과의 평형을 통하는 것 이외의 텍스트로메토르판을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 접착제 층에 텍스트로메토르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소 층과 접착제 층은 동일한 층이다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 접착제 층과 지지 층 사이에 개재된다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 접착제 층 사이에 개재될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 2개의 접착제 층은 동일한 농도를 갖는 동일한 성분을 가질 수 있고, 일부 실시형태에서는 또한 동일한 두께를 가질 수 있다. 그러나, 일부 실시형태에서, 2개의 접착제 층은 상이한 성분, 또는 상이한 농도를 갖는 동일한 성분, 또는 상이한 두께 등을 가질 수 있다. 예시적인 구성은 도 3에서 볼 수 있으며, 여기서 접착제 층은 상부 층이며, 지지 층 또는 접착제 층은 상부 층과 동일하거나 상이할 수 있고, 하부 층이며, 저장소 층은 중간 층이다.

[0041] 일부 실시형태에서, 저장소 층은 막, 예를 들면, 미세 다공성 막과 같은 속도 조절 막에 의해 접착제 층으로부터 분리된다. 저장소 층은 바람직하게는 접착제를 함유하지만; 저장소 층의 다른 디자인이 또한 접착제 층 및 지지 층과 상용성이 있을 때 적합하다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 저장소 층은 텍스트로메토르판으로 포화되거나 다른 적합한 담체/기술에 분산된 텍스트로메토르판을 갖는 스크립/부직포일 수 있다.

[0042] 텍스트로메토르판은 다양한 농도로 접착제 층 및 저장소 층에 포함될 수 있다. 전형적으로, 저장소 층에서의 텍스트로메토르판의 농도는 접착제 층에서의 농도보다 높다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 접착제 층은 텍스트로메토르판을 접착제 층의 중량 기준으로 약 2% 내지 약 12%(예를 들면, 약 2%, 약 4%, 약 6%, 약 8%, 약 10%, 약 12%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 포함할 수 있는 한편; 저장소 층은 텍스트로메토르판을 저장소 층의 중량 기준으로 약 20% 이상, 예를 들면, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 예컨대 약 20% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50%의 양으로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 텍스트로메토르판을 접착제 층의 중량 기준으로 약 6% 내지 약 12%(예를 들면, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 텍스트로메토르판을 접착제 층 중 포화 농도 또는 그 부근으로, 예를 들면, 아크릴레이트 접착제 중 약 10 중량%로 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 텍스트로메토르판을 접착제 층 중 포화 농도 초과로 포함한다. 다시 말하면, 저장소 층 중 텍스트로메토르판은 과포화되고, 따라서 약물 저장고(depot)로서 역할을 할 수 있는 고체 텍스트로메토르판을 함유할 수 있다.

[0043] 접착제 층 및 저장소 층에 적합한 접착제는 본원에 기술된 것들 중 임의의 것, 바람직하게는 감압성 접착제를 포함한다. 접착제 층 및 저장소 층에 포함된 접착제는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시형태에서, 접착제 층 및 저장소 층에 포함된 접착제는 동일하며, 예를 들면, 아크릴레이트계 접착제이다. 다른 적합한 접착제는 폴리이소부틸렌 접착제, 실리콘 중합체 접착제, 아크릴레이트 공중합체 접착제(예를 들면, 폴리아크릴레이트 비닐 아세테이트 공중합체, 예컨대 듀로-택 87-2287), 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 접착제 층은 1일 이상(예를 들면, 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 7일 이상) 동안 연속적으로 사용자의 피부에 접착되도록 구성될 수 있다.

[0044] 접착제(예를 들면, 감압성 접착제)는 전형적으로 접착제 층 및 저장소 층(적용 가능한 경우)의 주요 성분이다. 예를 들면, 실시형태에서, 접착제 층은 감압성 접착제를 접착제 층의 약 50 중량% 내지 약 90 중량%의 양으로 포함한다. 일부 실시형태에서, 감압성 접착제는 접착제 층의 중량을 기준으로 약 60% 내지 약 85%(예를 들면, 약 60%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 저장소 층의 약 20 중량% 내지 약 80 중량%의 양으로 감압성 접착제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 감압성 접착제는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 65%(예를 들면,

약 20%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위) )의 양으로 존재한다.

[0045] 경피 전달 장치에 적합한 크기가 본원에 기술된다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약  $5\text{ cm}^2$  내지 약  $200\text{ cm}^2$ 의 활성 표면적을 갖는다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약  $10\text{ cm}^2$  내지 약  $150\text{ cm}^2$ 의 활성 표면적을 갖는다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약  $30\text{ cm}^2$  내지 약  $100\text{ cm}^2$ (예를 들면, 약  $30\text{ cm}^2$ ,  $40\text{ cm}^2$ , 약  $50\text{ cm}^2$ , 약  $60\text{ cm}^2$ , 약  $70\text{ cm}^2$ , 약  $80\text{ cm}^2$ , 약  $90\text{ cm}^2$ , 약  $100\text{ cm}^2$ , 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 활성 표면적을 갖는다.

[0046] 접착제 층 및 저장소 층은 다양한 두께일 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 접착제 층은 두께가 약 0.1 밀 내지 약 10 밀(예를 들면, 약 0.5 밀 내지 약 10 밀, 약 1 밀 내지 10 밀)이다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 또한 약 0.1 밀 내지 약 10 밀(예를 들면, 약 0.5 밀 내지 약 10 밀, 약 1 밀 내지 10 밀)의 두께일 수 있다.

[0047] 피부 침투 증강제가 또한 접착제 층 및 저장소 층에 포함될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 접착제 층은 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트, 탄소 사슬 길이가  $C_{12}$  내지  $C_{18}$ 인 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택된 피부 침투 증강제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 이소프로필 미리스테이트를 포함한다. 유사하게, 일부 실시형태에서, 저장소 층은 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트, 탄소 사슬 길이가  $C_{12}$  내지  $C_{18}$ 인 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택된 피부 침투 증강제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 이소프로필 미리스테이트를 포함한다.

[0048] 다양한 양의 피부 침투 증강제가 접착제 층 및 저장소 층에 사용될 수 있다. 전형적으로, 피부 침투 증강제는 접착제 층 또는 저장소 층의 중량 기준으로 약 2% 내지 약 15%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 피부 침투 증강제는 접착제 층의 중량 기준으로 약 6% 내지 약 12%(예를 들면, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12 중량%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 피부 침투 증강제는 저장소 층의 중량 기준으로 약 6% 내지 약 12%(예를 들면, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12% 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재한다. 그러나, 일부 실시형태에서, 접착제 층 및/또는 저장소 층은 또한 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트, 탄소 사슬 길이가  $C_{12}$  내지  $C_{18}$ 인 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택된 피부 침투 증강제가 실질적으로 없을 수 있다.

[0049] 일부 실시형태에서, 접착제 층 및/또는 저장소 층은 비닐피롤리돈 중합체(예를 들면, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체), 콜리돈(Kollidon)(예를 들면, 콜리돈 30LP, 콜리돈 90 또는 콜리돈 VA64), 실리콘 디옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 및 이들의 조합으로부터 선택된 약제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제는 접착제 층 또는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 20%(예를 들면, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재할 수 있다. 이론에 구속되는 것은 아니지만, 그러한 약제는 접착제 층 또는 저장소 층의 응집 강도를 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 또한, 이러한 약제는 결정화 억제와 같은 다른 기능을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 접착제 층은 접착제 층의 응집 강도를 개선시키는데 효과적인 약제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 저장소 층의 응집 강도를 개선시키는데 효과적인 약제를 포함한다.

[0050] 접착제 층 및 저장소 층에 대한 접착제, 피부 침투 증강제, 약제와 같은 성분의 정체성(identity) 및 이들의 양은 독립적으로 선택되며, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다는 것에 유의해야 한다. 전형적으로 양은 변할 수 있는 반면, 정체성은 동일할 수 있다. 접착제 층 및 저장소 층의 두께는 또한 동일하거나 상이할 수 있다.

[0051] 접착제의 혼합물을 갖는 TDD

[0052] 실시예 섹션에 상세히 기술된 바와 같이, 접착제 성분의 변화는 텍스트로메트르판을 포함하는 경피 전달 장치의 플렉스 특성에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명은 또한 접착제 층을 포함하는 경피 전달 장치를 제공하며, 여기서 접착제 층은 2 이상의 접착제를 포함한다. 전형적으로, 접착제 층은 2 이상의 접착제에 분산된 텍스트로메트르판을 포함한다.

- [0053] 일부 실시형태에서, 접착제 층은 다양한 비(예를 들면, 약 1:20 내지 약 20:1 범위의 아크릴레이트 접착제 대 실리콘 접착제의 중량비)로 아크릴레이트 공중합체 접착제(예를 들면, 듀로탁 87-2287) 및 실리콘 접착제(예를 들면, BIO-7-4202)의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아크릴레이트 접착제 대 실리콘 접착제의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위(예를 들면, 약 10:1, 약 4:1, 약 1:1, 약 1:4 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)이다. 피부 침투 증강제와 같은 접착제 층에 선택적으로 포함될 수 있는 다른 성분 및 적합한 양은 본원에 기술된 것들을 포함한다.
- [0054] 2 이상의 접착제를 갖는 접착제 층은 본원의 경피 전달 장치 중 임의의 것에 포함/사용될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 저장 층을 포함하는 경피 전달 장치는 다양한 비의 아크릴레이트 공중합체 접착제(예를 들면, 듀로탁 87-2287) 및 실리콘 접착제(예를 들면, BIO-7-4202)의 혼합물을 갖는 접착제 층을 가질 수 있다.
- [0055] 피부 침투 증강제를 갖는 TDD
- [0056] 피부 침투 증강제(경피 증강제)는 피부를 통한 텍스트로메토르판의 피부 침투성을 향상시킬 수 있으며, 본원의 경피 전달 장치에 선택적으로 포함될 수 있다. 다양한 피부 침투 증강제가 포함될 수 있다. 비-제한적인 유용한 피부 침투 증강제는 예를 들면, 설폭사이드(예를 들면, 디메틸 설폭사이드, DMSO), 아존(예를 들면, 라우로 카프람), 피롤리돈(예를 들면, 2-피롤리돈, 2P), 알코올 및 알칸올(예를 들면, 에탄올 또는 데칸올), 에스테르, 글리콜(예를 들면, 프로필렌 글리콜(PG)), 계면 활성제(예를 들면, 트윈(Tween) 80), 테르펜 및 이들의 조합을 포함한다. 예를 들면, 문헌[Williams et al., Adv Drug Deliv Rev. 27;56(5):603-18(2004)] 참조. 일부 실시형태에서, 침투 증강제는 설폭사이드, 알코올, 알칸올, 에스테르, 글리콜 및 계면 활성제로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 침투 증강제는 디메틸 설폭사이드(DMSO), 올레산 알코올, 올레일 올레에이트, 올레산, 레볼린 산, 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 에탄올 및 계면 활성제, 예컨대 트윈 80으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경피 장치는 DMSO, N-메틸-2-피롤리돈, 아존, 미리스트 산, 세스퀴테르펜 오일, 4-테실옥사졸리딘-2-온, 우레아 등으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 피부 침투 증강제는 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트, 탄소 사슬 길이가 C<sub>12</sub> 내지 C<sub>18</sub>인 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 특정 실시형태에서, 피부 침투 증강제는 이소프로필 미리스테이트이다.
- [0057] 피부 침투 증강제는 전형적으로 접착제 층의 약 1 중량% 내지 약 25 중량%, 예를 들면, 접착제 층의 약 2 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 약 25 중량%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위의 양으로 포함된다. 일부 실시형태에서, 경피 장치는 경피 증강제가 실질적으로 없을 수 있다. 일부 실시형태에서, 임의의 잠재적인 이러한 증강제의 양이 경피 플럭스를 약 50% 이상 향상시키는 것으로 나타난 최소량보다 약 20% 이하이라면, 경피 장치는 경피 증강제가 실질적으로 없다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 피부 침투 증강제 및 이의 양은 특정의 개선된 플럭스 특성을 제공하도록 선택된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본 발명은 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함하는 경피 전달 장치를 제공하며, 여기서 접착제 층은, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 포함한다. "피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치"라는 용어는 제어 경피 전달 장치로서 이해되어야 하며, 여기서 접착제 층 중의 피부 침투 증강제의 함량은 접착제로 대체되며, 다른 모든 측면은 동일하다. 예를 들면, 경피 전달 장치는 10 중량%의 피부 침투 증강제 및 80 중량%의 아크릴레이트 접착제에 분산된 10 중량%의 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함하고, 다른 동등한 장치는 90 중량%의 동일한 아크릴레이트 접착제에 분산된 10 중량%의 텍스트로메토르판을 갖는 각각의 접착제 층을 포함할 것이며, 두 장치의 다른 모든 측면은 동일하다.
- [0059] 피부 침투 증강제 및 이의 양은 또한 적용 후 상이한 시점에서 플럭스 향상을 달성하도록 조정될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 침투 증강제는, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때, 다음 중 하나 이상을 제공하는 양으로 존재한다: 1) 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 8 시간 내지 24 시간의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플럭스; 2) 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것의 약 2배 이상(예를 들면, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 또는 기술된 값

사이의 임의의 범위)의 적용 후 4 시간 내지 8 시간의 텍스트로메트르판의 중간 평균 플렉스; 및 3) 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것의 약 5배 이상(예를 들면, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 약 20배 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 0 시간 내지 4 시간의 텍스트로메트르판의 중간 평균 플렉스. 실시예에 상세히 기술되는 바와 같이, 일 예에서, 침투 증강제인 이소프로필 미리스테이트의 양이 약 10 중량%로 증가될 때, 적용 후 4 시간 또는 그 전에도 플렉스의 현저한 향상이 관찰되었다.

[0060] 피부 침투 증강제를 갖는 접착제 층은 본원의 경피 전달 장치 중 임의의 것에 포함/사용될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 저장소 층을 포함하는 경피 전달 장치는 피부 침투 증강제를 갖는 접착제 층을 갖는 접착제 층을 가질 수 있다. 접착제 층에 선택적으로 포함될 수 있는 다른 성분 및 적합한 양은 본원에 기술된 것들을 포함한다.

[0061] 일부 특정 실시형태에서, 경피 전달 장치는 접착제 층 및 저장소 층을 포함할 수 있으며, 여기서 접착제 층 및 저장소 층은 예를 들면, 하기 표에 나타난 성분 및 양을 가질 수 있다.

접착제 층 성분			
	실시예	대표적인 양	바람직한 양
접착제	듀로-탁 287-2287	약 65% 내지 약 85%	약 75% 내지 약 77.5%
약물	텍스트로메트르판 염기	약 2% 내지 약 12%	약 10%
침투 증강제	이소프로필 미리스테이트	약 6% 내지 약 12%	약 10%
기타	폴리돈, 예를 들면, 폴리돈 VA64	약 1% 내지 약 20%	약 2.5% 내지 약 5%
저장소 층 성분			
	듀로-탁 287-2287	약 20% 내지 약 70%	약 20% 내지 약 57.5%
접착제	텍스트로메트르판 염기	약 20% 내지 약 60%	약 30% 내지 약 50%
약물	이소프로필 미리스테이트	약 6% 내지 약 12%	약 10%
침투 증강제	폴리돈, 예를 들면, 폴리돈 VA64	약 1% 내지 약 20%	약 2.5% 내지 약 20%
기타			

[0062] 표 중의 모든 양은 각 층의 총량이 100%인 각 층의 중량 백분율(최종 제형에 기초함)을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약  $60 \text{ cm}^2$  이상, 예를 들면, 약  $70 \text{ cm}^2$ 의 활성 표면적을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약 15 mg/일 내지 약 40 mg/일, 예를 들면, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 25 mg/일, 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위의 텍스트로메트르판을 사용자에게 제공하도록 구성된다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약 50mg 내지 약 700mg(예를 들면, 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 텍스트로메트르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, 저장소 층은 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 접착제 층 사이에 개재될 수 있다. 전형적으로, 이러한 경피 전달 장치는 또한 지지 층, 및 사용 전에 접착제 표면을 보호하는 이형 라이너를 포함한다. 전형적으로, 이들 패치는 하루에 1회 미만, 예를 들면, 1일 또는 2일 이상에 1회, 예를 들면, 1 주일에 1회, 또는 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회, 예컨대 1주일에 2회의 투여 빈도로 사용될 수 있다.

[0064] 일부 특정 실시형태에서, 경피 전달 장치는 예를 들면, 하기 표에 나타난 성분 및 양을 가질 수 있는 접착제 층을 포함할 수 있다.

접착제 층 성분			
	실시예	대표적인 양	바람직한 양
접착제	듀로-탁 287-2287	약 65% 내지 약 85%	약 80%, 또는 약 75% 내지 약 77.5%
약물	텍스트로메트르판 염기	약 2% 내지 약 12%	약 10%
침투 증강제	이소프로필 미리스테이트	약 6% 내지 약 12%	약 10%
기타	폴리돈, 예를 들면, 폴리돈 VA64	0% 내지 약 20%	0%, 또는 약 2.5% 내지 약 5%

[0065] 표 중의 모든 양은 최종 접착제 층의 중량 백분율을 지칭하며 총량은 100%이다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약  $10 \text{ cm}^2$  이상, 예를 들면, 약  $30 \text{ cm}^2$ , 약  $45 \text{ cm}^2$ , 약  $60 \text{ cm}^2$ , 약  $75 \text{ cm}^2$ , 약  $90 \text{ cm}^2$ 의 활성 표면적을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약 15 mg/일 내지 약 40 mg/일, 예를 들면, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 25 mg/일, 약 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위의 텍



스트로메토르판을 사용자에게 제공하도록 구성된다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약 5mg 내지 약 100mg(예를 들면, 약 15mg, 약 30mg, 약 45mg, 약 60mg, 약 90mg 또는 기술된 값 사이의 임의의 범위)의 텍스트로메토르판을 포함한다. 전형적으로, 이러한 경피 전달 장치는 또한 지지 층, 사용 전에 접착제 표면을 보호하는 이형 라이너를 포함한다. 전형적으로 이러한 패치는 하루에 1회 이상, 예를 들면, 하루에 1회, 또는 12 시간에 1회 등의 투여 빈도로 사용될 수 있다.

[0067] 시험관내 플럭스 특성

[0068] 일부 실시형태에서, 본원의 경피 전달 장치는, 예를 들면, 인간 사체 피부를 사용하여 시험하였을 때 특정 시험관내 텍스트로메토르판 플럭스 프로파일을 제공하도록 구성된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본원의 임의의 경피 전달 장치는, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때, 1) 적용 후 24 시간에 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  이상(ug는 마이크로그램을 지칭함)(예를 들면, 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  내지 약  $2000 \text{ ug/cm}^2$ )의 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판; 및/또는 2) 적용 후 8 시간 내지 24 시간에 약  $5 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$  이상(예를 들면, 약  $5 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$  내지 약  $20 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$ , 약  $10 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$  내지 약  $18 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$ )의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플럭스를 제공하도록 구성될 수 있다.

[0069] 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 이를 필요로 하는 대상체에게 하루에 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  이상(예를 들면, 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  내지 약  $2000 \text{ ug/cm}^2$ )을 경피 전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는, 경피 전달 장치를 이를 필요로 하는 대상체에게 적용하여 약 2 mg/일 내지 약 50 mg/일의 텍스트로메토르판을 대상체에게 경피 전달하도록 하는 플럭스 특성을 갖도록 구성된다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 1일 이상(예를 들면, 1.5일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 또는 나열된 값들 사이의 모든 범위) 동안 대상체에 대해 약 5 mg/일 내지 약 50 mg/일(예를 들면, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 약 50 mg/일, 또는 나열된 값들 사이의 모든 범위)을 대상체에게 경피 전달할 수 있다. 경피 전달 장치의 크기는 전형적으로는 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $200 \text{ cm}^2$ , 예를 들면 약  $10 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$  이다.

[0070] 상기 플럭스 특성을 갖는 경피 전달 장치는 본 발명을 고려하여 당업자에 의해 제조될 수 있다. 몇몇 경피 전달 장치의 제조 방법이 또한 실시예 섹션에 예시되어 있다. 침투된 누적 약물(텍스트로메토르판, 중수소화 텍스트로메토르판, 또는 이들의 조합)은, 예를 들면, 접착제 층의 조성(예를 들면, 약물 농도, 침투 증강제, 약물 부하, 접착제 유형 등)을 변화시킴으로써 조정될 수 있다.

[0071] 본원에 기술된 접착제 층 및/또는 저장소 층을 위해 제형화된 약학 조성물도 또한 본 발명의 신규한 양태라는 것에 유의해야 한다.

[0072] 본원의 경피 전달 장치는 또한, 예를 들면, 원하는 약동학(PK) 프로파일, 예를 들면, 본원에 기술된 것들 중 어느 것을 제공하기 위해 특정의 생체내 방출 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 PK 프로파일, 예를 들면, 본원에 기술된 임의의 PK 프로파일을 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 경피 전달, 예를 들면, 대상체에서 질환 또는 장애(예를 들면, 본원에 기술된 PBA)를 치료하는데 효과적인 PK 프로파일을 제공하도록 구성된다.

[0073] 2개의 상이한 대역을 갖는 TDD

[0074] 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 상이한 방출 속도를 갖는 2개의 상이한 대역을 포함할 수 있다.

[0075] 도 7에는 매트릭스 경피 장치(100)가 도시되어 있다. 중심 매트릭스(20)는 예를 들면 보다 신속한 개시를 제공하도록 구성(선택된 약물의 양 및 접착제 또는 접착제 혼합물)될 수 있다. 예시적인 예에서, 중심 매트릭스(20)에서 첨가되는 양의 약학 활성은 접착성을 감소시킬 수 있다. 그럼에도 불구하고, 주변 매트릭스(30)로부터의 접착은 장치를 제자리에 유지시킨다. 주변 매트릭스(30)는 예를 들면 약학 활성의 장기 전달을 제공하도록 구성될 수 있다.

[0076] 2개의 상이한 대역을 갖는 실시형태에서, 장치의 속방형 부분의 면적은 예를 들면 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $150 \text{ cm}^2$ , 예를 들면, 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$  또는 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $40 \text{ cm}^2$ 일 수 있다. 서방형 부분의 면적은 예를 들면 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $150 \text{ cm}^2$ , 예를 들면, 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$ , 또는 약  $7.5 \text{ cm}^2$  내지 약  $55 \text{ cm}^2$  일 수 있다.

[0077] 텍스트로메토르판 및 PK 프로파일의 투여 방법

- [0078] 다양한 실시형태에서, 본 발명은, 예를 들면, 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들면, 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애로 고통받는 대상체에게 투여하기 위해 본원에 기술된 경피 전달 장치 또는 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0079] 일부 실시형태는 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에게 투여하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 예를 들면 QTc 연장과 함께 퀴니딘에 민감하거나 아니면 내성이 없다. 일부 실시형태에서, 방법은 임의의 경피 전달 장치 또는 약학 조성물 중 임의의 것을 대상체, 예를 들면, 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 또 다른 공급원, 예를 들면, 경구 투여를 통해 텍스트로메토르판을 투여받지 않는다. 그러나, 일부 실시형태에서, 대상체는 또한, 예를 들면, 대상체에게 텍스트로메토르판의 경구 제형을 함께 투여함으로써 텍스트로메토르판의 다른 공급원으로 보충될 수도 있다. 일부 실시형태에서, 사용자는 빠른 대사자인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 사용자는 느린 대사자인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 사용자는 CYP2D6 억제제를 함께 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 사용자는 퀴니딘을 함께 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 사용자는 퀴니딘, 부프로피온 등과 같은 CYP2D6 억제제를 함께 투여받는다.
- [0080] 다양한 투여 요법이 본원의 방법에 적합하다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 상기 방법은 경피 전달 장치(예를 들면, 본원에 기술됨)를 원하는 기간 동안 1일 1회 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 경피 전달 장치는 약 5mg 내지 약 100mg의 텍스트로메토르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 또한 경피 전달 장치(예를 들면, 본원에 기술됨)를 원하는 기간 동안 2일 이상에 1회(예를 들면, 2일에 1회, 3일에 1회, 4일에 1회, 5일에 1회, 6일에 1회, 1주일에 1회 등) 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수도 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 또한 경피 전달 장치(예를 들면, 본원에 기술됨)를 원하는 기간 동안 1일 이상에 1회, 예를 들면, 2일 이상에 1회(예를 들면, 1 주일에 1회), 또는 1주일에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 회 투여할 수도 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 또한 경피 전달 장치(예를 들면, 본원에 기술됨)를 주 1회 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수도 있다. 일부 실시형태에서, 상기 경피 전달 장치는 약 50mg 내지 약 700mg의 텍스트로메토르판을 포함한다. 본원의 방법은 전형적으로는 경피 전달 장치를 1일 1회 또는 1일 초과에 1회의 빈도로 대상체에게 적용하지만, 일부 실시형태에서, 방법은 또한 경피 전달 장치를 1일 2회 또는 1일 3회와 같이 1일 미만에 1회의 빈도로 대상체에게 적용할 수도 있다.
- [0081] 본원에서 텍스트로메토르판을 투여하는 방법은 전형적으로는, 예를 들면, 대상체에서 질환 또는 장애(예를 들면, PBA와 같은 본원에 기술된 것들 중 임의의 것)를 치료하기에 적합한(예를 들면, 효과적인) 특성의 약동학적 프로파일을 이를 필요로 하는 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에서 제공한다.
- [0082] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 약 6 ng/mL 내지 약 21 ng/mL(예를 들면, 약 8 ng/mL 내지 약 17 ng/mL 또는 약 10 ng/mL 내지 약 15 ng/mL)의 텍스트로메토르판의 평균 혈액  $C_{max}$ 를 달성하기 위하여 본원의 경피 전달 장치를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 12시간 이상의 기간 동안 텍스트로메토르판의 A.U.C.는 약 52 ng · h/mL 내지 약 144 ng · h/mL(예를 들면, 약 65 ng · h/mL 내지 약 125 ng · h/mL, 또는 약 75 ng · h/mL 내지 약 110 ng · h/mL)의 12시간 값(측정 기간으로 정규화 됨)과 거의 동등하다.
- [0083] 실시형태 섹션에 상세히 기술되어 있는 바와 같이, 1일 15mg을 경피 전달하고, 점착제 층(점착제 중 약물 층)에 약 80 중량%의 점착제(듀로-택 87-2287), 약 10 중량%의 텍스트로메토르판 염기 및 약 10 중량%의 침투 증강제 이소프로필 미리스테이트를 함유하도록 설계된, 약 35mg의 텍스트로메토르판을 함유하는 45cm<sup>2</sup> 크기를 가진 예시적인 패치를 건강한 인간에게 약 24시간 동안 적용한 결과, 많은 것들 중에서도 특히, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 인간 대상체에 1일 2 회 경구 투여함으로써 관찰된 값에 근접한 약 6 ng/mL의 평균  $C_{max}$  및 약 92 ng · h/mL의 평균 AUC<sub>0-24h</sub>을 달성하였다. 이는, 퀴니딘을 사용하지 않은 텍스트로메토르판의 경피 전달이 인간에게 유의미한 혈중 텍스트로메토르판을 제공할 수 있음을 처음으로 보여준다. 또한, 인간 PK 데이터는 당업자가 패치 설계를 조정하여 원하는 PK 프로파일을 달성할 수 있도록 해준다.
- [0084] 예를 들면, 일부 실시형태에서, 상기 방법은 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치(예를 들면, 본원에 기술됨)를 1일 1회(예를 들면, 최대 7일 이상 또는 적어도 7일 동안 또는 임의의 원하는 기간 동안) 대상체(예를 들면, 인간 대상체)의 피부에 적용하는 것을 포함하거나, 필수적으로 이루어지거나, 또는 이루어지며, 여기서 상기 적용은 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 이상(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 모두)을 임의의 조합으로 초래한다: 1) 적용 1일 후(즉, 적용 후 0 내지 24 시간의 기간 동안 측정된) 약 3 ng/ml 이상(예를 들면, 약 3 ng/ml 내지 약 12 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 2) 적용 1일 후 약 40 ng·h/ml 이상

(예를 들면, 약 40 ng\*h/ml 내지 약 150 ng\*h/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 3) 적용 1일 후 약 1.5 이하(예를 들면, 약 1 내지 약 1.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비; 4) 적용 1일 후 약 1.2 이상(예를 들면, 약 1.5 내지 약 2.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비; 5) 적용 1일 후 약 0.85 내지 약 1.3의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비; 6) 적용 1일 후 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ; 7) 적용 1일 후 10 ng\*h/ml 이하(예를 들면, 10 ng\*h/ml 이하 또는 5 ng\*h/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 8) 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상)의 텍스트로판의  $C_{max}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $C_{max}$ 의 평균 비; 및 9) 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상, 또는 약 25 이상)의 텍스트로판의  $AUC_{0-24}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $AUC_{0-24}$ 의 평균 비. 일부 실시형태에서, 상기 적용 것은 대상체에서 하기 조합을 포함하는 PK 프로파일을 초래한다: a) 1) 및/또는 2); b) 3), 4) 및/또는 5); c) 6) 및/또는 7); d) 8) 및/또는 9); 또는 e) 상기 a), b), c) 및 d)의 임의의 조합.

[0085] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치(예를 들면, 본원에 기술됨)를 1일 이상 1회(예를 들면 2일 이상 1회(예를 들면, 2일 1회, 3일 1회, 4일 1회, 5일 1회, 6일 1회, 1주일 1회 등)(예를 들면, 최대 7일 이상 동안 또는 적어도 7일 동안 또는 임의의 원하는 기간 동안) 대상체(예를 들면, 인간 대상체)의 피부에 적용하는 것을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 또는 이로 구성될 수 있으며, 여기서 상기 적용은 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 이상(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 모두)을 임의의 조합이 얻어진다: 1) 적용 1일 후 적어도 약 3 ng/ml(예를 들면, 약 3 ng/ml 내지 약 12 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 2) 적용 1일 후 적어도 약 40 ng\*h/ml(예를 들면, 약 40 ng\*h/ml 내지 약 150 ng\*h/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 3) 적용 1일 후 약 1.5 이하(예를 들면, 약 1 내지 약 1.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비; 4) 적용 1일 후 약 1.2 이상(예를 들면, 약 1.5 내지 약 2.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비; 5) 적용 1일 후 약 0.85 내지 약 1.3의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비; 6) 적용 1일 후 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ; 7) 적용 1일 후 10 ng\*h/ml 이하(예를 들면, 10 ng\*h/ml 이하 또는 5 ng\*h/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ ; 8) 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상)의 텍스트로판의  $C_{max}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $C_{max}$ 의 평균 비; 및 9) 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상, 또는 약 25 이상)의 텍스트로판의  $AUC_{0-24}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $AUC_{0-24}$ 의 평균 비. 일부 실시형태에서, 상기 적용은 대상체에서 하기 조합을 포함하는 PK 프로파일을 초래한다: a) 1) 및/또는 2); b) 3), 4) 및/또는 5); c) 6) 및/또는 7); d) 8) 및/또는 9); 또는 e) 상기 a), b), c) 및 d)의 임의의 조합. 일부 실시형태에서, 1일 이상 1회 적용하는 방법은 본원에 기술된 1일 1회 방법에 대해 관찰된 것과 적용 1일 후 실질적으로 동일한 PK 프로파일을 초래한다.

[0086] 본원의 경피 전달 장치로부터의 혈장 농도는 실질적으로 일정하게 유지될 수 있으며, 최고값 대 최저값 비율은 전형적으로는 1일 2회 뉴텍스타를 경구 투여함으로써 관찰된 비율보다 낮다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 상기 방법은 경피 전달 장치를 1 주일에 1회 대상체(예를 들면, 인간 대상체)의 피부에 적용하는 것을 포함하며, 여기서 상기 적용은 i) 적용 7일 후 2 이하(예를 들면, 약 0.85 내지 약 1.3)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비; ii) 적용 7일 후 2 이하(예를 들면, 약 0.85 내지 약 1.3)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비; 및/또는 iii) 적용 7일 후 2 이하(예를 들면, 약 0.85 내지 약 1.3)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비를 초래한다. 일부 실시형태에서, 상기 적용은 i) 내지 iii) 중 2개 이상을 초래한다. 일부 실시형태에서, 상기 적용은 i) 내지 iii) 모두를 초래한다. 본원에 기술된 1일 1회 방법은 또한 비교적 낮은 최고값 대 최저값 비율을 초래할 수 있으며, 이는 전형적으로는, 예를 들면, 정상 상태에 도달한 후 일정한 기간 동안 측정하였을 때 1일 2회 뉴텍스타를 경구 투여함으로써 관찰되는 상응하는 비율보다 낮다.

[0087] 일부 실시형태에서, 본원의 방법은 상이한 요구에 따라 텍스트로메토르판의  $C_{max}$  및/또는 AUC를 달성하도록, 예를 들면, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합을 1일 2회 경구 투여할 경우에 관찰되는 값과 일치(또는 접근)하도록 조정될 수 있다.

- [0088] 예를 들면, 일부 실시형태에서, 상기 방법은 본원의 경피 전달 장치를 최대 7일 이상 동안 또는 적어도 7일 동안 또는 임의의 원하는 기간 동안 1일 1회 또는 주 1회 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에 적용하는 것을 포함하며, 여기서 상기 적용은, i) 적용 7일 후 약 8 ng/ml 이상(예를 들면, 약 8 ng/ml 내지 약 20 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및/또는 ii) 적용 7일 후 약 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ 를 초래한다. 일부 실시형태에서, 상기 적용은, 적용 7일 후에 측정하였을 때, 하기 PK 프로파일 중의 하나 이상을 초래한다: a) 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; b) 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ ; c) 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ; 및 d) 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 대상체(예를 들면, 인간 대상체)에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ .
- [0089] 본원의 방법은 특정 대상체 또는 특정 부류의 대상체로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 빠른 대사자인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 느린 대사자인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CYP2D6 억제제를 함께 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴니딘을 함께 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 사용자는 퀴니딘, 부프로피온 등과 같은 CYP2D6 억제제를 함께 투여받는다. 그러나, 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 대상체는 기침으로 고통을 받지 않고/않거나 진해제를 필요로 하지 않는다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 대상체(예를 들면, 인간 대상체)는 신경계 질환 또는 장애를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 대상체(예를 들면, 인간 대상체)는 정동 장애, 정신 장애, 뇌 기능 장애, 운동 장애, 치매, 운동 뉴런 질환, 신경 퇴행성 질환, 발작 장애 및 두통으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 장애를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 하나 이상의 우울증, 주요 우울증, 치료 저항성 우울증, 치료 저항성 조울증, 순환기질을 포함한 조울증, 계절성 정서 장애, 기분 장애, 만성 우울증(기분저하증), 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 불쾌 장애(PMDD), 상황성울병(situational depression), 비전형 우울증, 조증, 불안 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 주의력 결핍/과잉 행동 장애(AD/HD), 조울성 조증, 강박 장애, 거식증, 비만 또는 체중 증가, 기면증, 만성 피로 증후군, 월경전 증후군, 약물 중독 또는 남용, 니코틴 중독, 정신성적 역기능, 감정실금, 정서불안으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 장애로 고통받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 알츠하이머 병, 프리온 관련 질환, 소뇌 운동 실조증, 척수 소뇌성 실조증(SCA), 척추 근위축증(SMA), 구근 위축증, 프리드리히 운동 실조증, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 근위축성측색경화증(ALS 또는 루게릭병), 다발성 경화증(MS), 다계통 위축증, 샤이 드레거증후군, 피질기저 퇴행, 진행핵상마비, 윌슨병, 멘케스병, 부신백질이영양증, 대뇌 상염색체성 우성 동맥경화증(CADASIL), 근육이영양증, 사르코마리투드병(CMT), 가족성 경련성 하반신 마비, 신경 섬유종증, 올리보 폰틴 소뇌 위축 또는 퇴행, 선상체흑질변성증, 길랭-바레 증후군 및 경직성 마비로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 장애로 고통받을 수 있다. 본원의 임의의 실시형태에서, 대상체는 감정실금, 우울증, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 발작, 통증(예를 들면, 수술후 통증, 신경성 동통), 메토크세이트 신경 독성, 파킨슨병, 자폐증 또는 이들의 조합으로 고통받을 수 있다. 본원의 임의의 실시형태에서, 대상체는 감정실금으로 고통받을 수 있다.
- [0091] 치료 방법
- [0092] 텍스트로메토르판은 다양한 질병 또는 장애를 치료하는데 유용한 것으로 알려져 있다[참조: Nguyen, L. *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics* 159:1022 (2016)]. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 방법은 치료 효과량의 텍스트로메토르판을 대상체에 경피 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여는 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여는 본원에 기술된 PK 프로파일을 초래한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 기침을 하지 않고/않거나 진해제를 필요로 하지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 텍스트로메토르판의 빠른 대사자다. 일부 실시형태에서, 대상체는 텍스트로메토르판의 느린 대사자다. 일부 실시형태에서, 대상체는 예를 들면 QTc 연장과 함께 퀴니딘에 민감하거나 아니면 내성이 없다.



- [0093] 다양한 질병 및 장애가 본원의 방법에 의해 치료되기에 적합하다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 신경계 장애이다. 비-제한적인 예시적 신경계 질환 또는 장애는 정동 장애, 정신 장애, 뇌기능 장애, 운동 장애, 치매, 운동 뉴런 질환, 신경 퇴행성 질환, 발작 장애 및 두통을 포함한다.
- [0094] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 정동 장애는 우울증, 주요 우울증, 치료 저항성 우울증, 치료 저항성 조울증, 순환기질을 포함한 조울증, 계절성 정서 장애, 기분 장애, 만성 우울증(기분저하증), 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 불쾌 장애(PMDD), 상황성울병(situational depression), 비전형 우울증, 조증, 불안 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 주의력 결핍/과잉 행동 장애(AD/HD), 조울성 조증, 강박 장애, 거식증, 비만 또는 체중 증가, 기면증, 만성 피로 증후군, 월경전 증후군, 약물 중독 또는 남용, 니코틴 중독, 정신성적 역기능, 감정실금, 및 정서불안을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0095] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 정신 장애는 공포증, 일반 불안 장애, 사회적 불안 장애, 공황 장애, 광장 공포증, 강박 장애 및 외상성 스트레스 장애(PTSD)를 포함 하나 이에 국한되지 않는 불안 장애; 조증, 조증 우울병, 저조증, 단극성 우울증, 우울증, 스트레스 장애, 체성 장애, 성격 장애, 정신병, 조현증, 망상 장애, 정신분열 정동 장애, 정신분열증, 공격성, 알츠하이머병의 공격성, 흥분, 및 알츠하이머병의 흥분을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0096] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 약물 중독 남용은, 약물 의존성, 코카인 중독, 정신 자극제(예를 들면, 균열, 코카인, 속도, 메트), 니코틴, 알코올, 오피오이드, 불안 완화제 및 최면 약물, 대마초(마리화나), 암페타민, 환각제, 펜실클리딘, 휘발성 용매 및 휘발성 아질산염을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다. 니코틴 중독은 흡연 담배, 시가 및/또는 파이프와 같은 모든 알려진 형태의 니코틴 중독, 및 씹는 담배 중독을 포함한다.
- [0097] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 뇌기능 장애는 노인성 치매와 같은 지적 결함을 수반하는 장애, 알츠하이머 유형 치매, 기억상실, 기억상실증/기억상실 증후군, 간질, 의식 장애, 혼수상태, 주의력 저하, 언어 장애, 음성 경련, 파킨슨병, 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 자폐증, 운동 증후군, 및 정신 분열증을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다. 뇌기능 장애는 또한 뇌졸중, 뇌경색, 뇌출혈, 뇌동맥 경화증, 뇌정맥 혈전증, 두부 손상 등을 포함한 뇌혈관 질환에 의해 유발되는 장애를 포함하나, 이에 국한되지 않으며, 그 징후로는 의식 장애, 노인성 치매, 혼수상태, 주의력 저하 및 언어 장애를 포함한다.
- [0098] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 운동 장애는 무신경증, 운동 장애, 연합 운동, 아테토시스(athetosis), 운동 실조증, 발리스무스(ballismus), 헤미발리스무스, 운동완만증, 뇌성 마비, 무도병, 헌팅턴 병, 류마티스성 무도병, 시드남 무도병(Sydenham's chorea), 운동이상증, 지연운동이상증, 긴장 이상, 안검경련, 연축사경, 도파민 반응성 긴장 이상, 파킨슨병, 불안한 다리 증후군(RLS), 진전, 필수 진전 및 투렛 증후군, 및 윌슨병을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0099] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 치매는 알츠하이머병, 파킨슨병, 혈관성 치매, 루이 소체를 동반한 치매, 혼합 치매, 전두엽 치매, 크로이츠 펠트-야콥병, 정상 압력 뇌수종, 헌팅턴병, 베르니케-코르사코프 증후군 및 픽병을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0100] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 운동 뉴런 질환은 근위축성 측삭 경화증(ALS), 진행성 구근 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근위축증, 소아마비 증후군(PPS), 척추 근위축증(SMA), 척추 운동 위축증, 테이삭스병, 샌드오프병 및 유전성 경련 하반신 마비를 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0101] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 신경 퇴행성 질환은 알츠하이머 병, 프리온 관련 질환, 소뇌 운동 실조증, 척수 소뇌성 실조증(SCA), 척추 근위축증(SMA), 구근 위축증, 프리드리히 운동 실조증, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 근위축성측색경화증(ALS 또는 루게릭병), 다발성 경화증(MS), 다계통 위축증, 샤이 드레거증후군, 피질기저 퇴행, 진행핵상마비, 윌슨병, 멘케스병, 부신백질이영양증, 대뇌 상염색체성 우성 동맥경화증(CADASIL), 근육이영양증, 샤르코마리투스병(CMT), 가족성 경련성 하반신 마비, 신경 섬유종증, 올리보 폰틴 소뇌 위축 또는 퇴행, 선상체흑질변성증, 길랭-바레 증후군 및 경직성 마비를 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0102] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 발작 장애는 간질 발작, 비간질 발작, 간질, 열성 발작; 이에 국한되는 것은 아니지만, 단순 부분 발작, 작소니언 발작, 복합 부분 발작 및 지속성 부분 간질을 포함한 부분 발작; 이에 국한되는 것은 아니지만, 전신성 강직성 발작, 부재 발작, 무능성 발작, 근시 발작, 청소년 근시 발작, 및 유아 경련을 포함한 전신 발작; 및 경련증적상태를 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0103] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 두통의 유형은 편두통, 긴장 및 군발성 두통을 포함하지만, 이에 국한되지

않는다.

- [0104] 본원의 방법에 의해 치료될 수 있는 다른 신경계 장애는 레트 증후군, 자폐증, 이명, 의식 장애, 성기능 장애, 난치성 기침, 기면증, 탈력 발작; 이에 국한되는 것은 아니지만, 유괴성 경련성 저산소증, 전치성 경련성 저산소증, 근육 긴장성 긴장이상증 및 성대 떨림을 포함한, 통제되지 않는 후두 근육 연축에 기인한 음성 장애; 당뇨병성 신경병증, 화학 요법-유도 신경 독성, 예를 들면 메토트렉세이트 신경 독성; 이에 국한되는 것은 아니지만, 요실금 스트레스, 요실금 압박 및 대변실금을 포함한 실금; 및 발기부전을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0105] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 동통, 관절통, 겸상 적혈구 질환, 감정 실금, 우울증(치료 저항성 우울증 포함), 기억 및 인지 장애, 정신분열증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 레트 증후군, 발작, 기침(만성 기침 포함)이다.
- [0106] 본원의 방법은 또한 근골격통, 신경병증 통증, 압 관련 통증, 급성 통증, 통각 수용성 통증, 염증성 통증, 관절염 통증, 복합 국소 통증 증후군을 포함한 동통을 치료 또는 완화시키는데 사용될 수 있지만, 이에 국한되지 않는다.
- [0107] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 염증, 건선, 압, 바이러스 감염과 관련된 동통을 포함한 이질통, 치료 불응성 통각 과민, 피부염, 동통, 염증, 또는 크론병과 같은 염증성 병태일 수 있다. 또는 다발성 골수종에 대한 보조 치료제로서.
- [0108] 본원에서 기술된 임의의 실시형태에서, 방법은 감정실금, 우울증, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 발작, 동통(예를 들면, 수술 후 통증, 신경병증 통증), 메토트렉세이트 신경 독성, 파킨슨병, 자폐증, 또는 이들의 조합의 치료를 위한 것일 수 있다.
- [0109] 적합한 투여 요법, 투여량, 지속기간, 경피 전달 장치 등은 본원에 기술된 것들을 임의의 조합으로 포함한다. 본원에 기술된 임의의 실시형태에서, 대상체는 인간 대상체일 수 있다.
- [0110] 일부 특정 실시형태에서, 본 발명은 본원의 경피 전달 장치를 이를 필요로 하는 대상체에게 적용하는 것을 포함하여 감정 실금을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 경피 전달 장치는 약 5mg 내지 약 100mg의 텍스트로메토르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 경피 전달 장치는, 예를 들면, 최대 7일, 7일 이상, 1 개월, 또는 원하는 임의의 기간 동안 1일 1회 적용된다. 일부 실시형태에서, 상기 경피 전달 장치는 약 50mg 내지 약 700mg의 텍스트로메토르판을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 경피 전달 장치는, 예를 들면, 1 주일, 1 개월, 또는 원하는 임의의 기간 동안 주 1회 적용된다. 일부 실시형태에서, 상기 경피 전달 장치는, 예를 들면, 1 주일, 1 개월, 또는 원하는 임의의 기간 동안 1주일에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 적용된다. 일부 실시형태에서, 상기 경피 전달 장치는 본원에 기술된 약동학 프로파일 중의 임의의 것을 달성하기 위하여 적용된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 CYP2D6 억제제를 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 퀴니딘을 투여받지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 기침으로 고통받지 않고/않거나 진해 효과가 필요하지 않다. 일부 실시형태에서, 대상체는 느린 대사자인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 사용자는 빠른 대사자인 것을 특징으로 한다.
- [0111] 병용 요법
- [0112] 일부 실시형태에서, 본원의 방법은 대상체에게 텍스트로메토르판 이외의 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에게 항우울제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 항우울제는 부프로피온, 하이드록시부프로피온, 에리트로하이드록시부프로피온, 트레오하이드록시부프로피온, 이들 화합물 중 임의의 화합물의 대사 산물 또는 전구 약물, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 다른 적합한 항우울제는 예를 들면 미국 특허 제 9,861,595 호에 기술되어 있으며, 그의 전문은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에게 퀴니딘을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에게 CYP2D6 억제제를 투여하지 않는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 방법은 대상체에게 암로디핀, 캅사이시노이드(예를 들면, 캅사이신 또는 이의 에스테르), 오피오이드 작용제(예를 들면,  $\mu$ -오피에이트 진통제(예를 들면, 트라마돌)), 아데노신 작용제, 3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀, 가바펜틴 및 그의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 활성 제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이들 추가의 제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 이들 추가 제제는 동일하거나 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 추가의 제제는 경피 또는 경구 투여될 수 있다. 그러나, 일부 실시형태에서, 추가의 제제는

또한 동일한 경피 전달 장치에서 텍스트로메토르판과 조합될 수 있다.

- [0113] 본원에 기술된 경피 적용은 1차 통과 간 대사(first-pass liver metabolism)를 우회하기 때문에, 본원의 방법은 텍스트로메토르판의 간 대사를 방해할 수 있는 약물을 복용하는 대상체에게 텍스트로메토르판을 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에게 데시프라민, 파록세틴, 티오리다진, 피모지드, 디곡신, 아타자나비르, 클라리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 및 이들의 조합을 투여하는 것을 포함한다. 그러나, 일부 실시형태에서는, 대상체에 데시프라민, 파록세틴, 티오리다진, 피모지드, 디곡신, 아타자나비르, 클라리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 및 이들의 조합이 투여되지 않는다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 대상체가 텍스트로메토르판의 빠른 대사자인지 또는 느린 대사자인지의 여부를 결정할 필요가 없고/없거나 무관하다.
- [0114] 정의
- [0115] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 발명과 관련된 양을 수정하는 용어 "약"은, 예를 들면, 일반적인 시험 및 취급을 통해; 그러한 시험 및 취급에서의 부주의한 오류를 통해; 본 발명에 사용된 성분/재료의 제조, 공급원 또는 순도의 차이 등을 통해 발생할 수 있는 수치의 변화를 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "약" 특정 값은 또한 특정 값을 포함하며, 예를 들면, 약 10% 는 10%를 포함한다. "약"이라는 용어에 의해 수정되는지의 여부에 관계없이, 청구범위는 인용된 양의 등가물을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 용어 "약"은 보고된 수치 값의 20% 이내를 의미한다.
- [0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "침투된 누적 약물(cumulative drug permeated)"은 주어진 기간 동안 제공 센티미터 당 침투된 약물의 총량을 지칭한다. 문맥상 달리 명백하지 않은 한, 주어진 시간(예를 들면, 투여 후 24 시간)에서 "침투된 누적 약물"은 0 시간(즉, 투여 시간)에서 주어진 시간까지의 제공 센티미터 당 침투된 약물의 총량을 지칭한다. 문맥상 달리 명백하지 않은 한, "침투된 누적 약물"은 본원에 기술된 방법에 따라 측정 및/또는 계산된 산술 평균값을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "평균 값(mean value)"은, 명시되지 않은 경우, 또한 해당 분야에서의 일반적인 관행과 상충되지 않은 한 산술 평균값을 지칭한다.
- [0117] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "플럭스(flux)"는 단위 시간당 단위 면적당 피부 침투 약물의 양을 지칭한다. 문맥상 달리 명백하지 않은 한, "플럭스"는 본원에 기술된 방법에 따라 측정 및/또는 계산된 산술 평균값을 지칭한다. 플럭스의 일반적인 단위는 시간당 제공 센티미터 당 밀리그램이다.
- [0118] 본 특허 출원에서 참조된 플럭스 속도는 생체내 또는 시험관내 방법으로 측정된 것을 의미할 수 있다. 플럭스를 측정하는 한 가지 방법은 경피 전달 장치 또는 제형을 인간 지원자의 알려진 피부 영역 위에 놓은 다음, 제약된 특정 시간 내에 피부에 얼마나 많은 약물이 침투할 수 있는지를 측정하는 것이다. 당업자는, 일부 경우에, 상이한 사체 소스를 사용하여 측정하였을 때 시험관내 플럭스의 절대값이 몇 배 다를 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 인간 사체 피부를 사용하는 시험관내 방법에 의해 측정된 것으로 구체적으로 언급되는 경우, 플럭스 속도는 실시예 2에 기술된 방법에 따라 측정된 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면, 실시예 2에서 시험된 패치는 참조 패치로서 사용될 수 있으며, 이는 실시예 2에 따른 방법으로 시험할 때 당업자에게 일반적으로 허용되는 실험 오차 내에서 실시예 2에서 관찰된 것과 동일한 플럭스를 산출해야 한다. 시험관내 방법은 인간 지원자를 이용하여 피부를 가로 지르는 약물 플럭스를 측정하기 보다는 사체로부터 얻은 인간 표피 막을 사용하지만, 적절히 설계되고 실행된 시험관내 시험 결과가 합리적 신뢰성으로 생체내 시험의 결과를 추정하고 예측하는데 이용될 수 있다는 것이 당업자에게 일반적으로 인정된다.
- [0119] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)", "치료(treatment)"등은 질환 또는 상태, 및/또는 이와 연관된 증상을 제거, 감소 또는 개선하는 것을 지칭한다. 배제되는 것은 아니지만, 질환 또는 상태를 치료하는 것은 이와 연관된 질환, 상태 또는 증상이 완전히 제거될 필요는 없다.
- [0120] 용어 "치료 효과량(therapeutically effective amount)"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 장애 또는 상태(예를 들면, PBA)의 하나 이상의 증상의 개선을 초래하거나, 또는 장애 또는 상태의 발현 또는 진행을 억제하거나, 또는 장애 또는 상태의 퇴행 또는 치료를 초래하는데 충분한 치료제(예를 들면, 텍스트로메토르판)의 양을 지칭한다.
- [0121] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"(대안적으로 본원에서는 "환자"로 지칭됨)는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0122] 본원에 사용되는 바와 같이, 본원의 경피 전달 장치를 적용하거나 투여하는 것은 이러한 경피 전달 장치가, 예

를 들면, 인간 대상체의 피부에 어떻게 정상적으로 적용 또는 투여되는지에 따라 이해되어야 한다.

- [0123] **예시적인 실시형태**
- [0124] 예시적인 실시형태 A1-55
- [0125] 1. 경피 전달 장치로서,
- [0126] a. 접착제를 포함하는 접착제 층으로서, 상기 접착제 층의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 12%의 양으로 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 선택적으로 포함하는, 접착제 층; 및
- [0127] b. 텍스트로메토르판을 저장소 층의 중량을 기준으로 10% 이상(예를 들면, 약 20% 내지 약 60%)의 양으로 포함하는 저장소 층
- [0128] 을 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0129] 2. 실시형태 A1에 있어서,
- [0130] 상기 경피 전달 장치는 텍스트로메토르판을 약 2 mg/일 내지 약 50 mg/일로 사용자에게 경피 전달하도록 구성되는, 경피 전달 장치.
- [0131] 3. 실시형태 A1 또는 A2에 있어서,
- [0132] 상기 경피 전달 장치는 텍스트로메토르판을 약 5 mg/일 내지 약 50 mg/일(예를 들면, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 20mg / 일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 약 50 mg/일, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)로 1일 이상(예를 들면, 1.5 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일 또는 나열된 값 사이의 범위) 동안 사용자에게 경피 전달하도록 구성되는, 경피 전달 장치.
- [0133] 4. 실시형태 A1 내지 A3 중 어느 하나에 있어서,
- [0134] 약  $0.5 \text{ mg/cm}^2$  내지 약  $8 \text{ mg/cm}^2$ 의 총 텍스트로메토르판 로딩(loading)을 갖는, 경피 전달 장치.
- [0135] 5. 실시형태 A1 내지 A4 중 어느 하나에 있어서,
- [0136] 약  $2 \text{ mg/cm}^2$  내지 약  $6 \text{ mg/cm}^2$ (예를 들면, 약  $2 \text{ mg/cm}^2$ , 약  $3 \text{ mg/cm}^2$ , 약  $4 \text{ mg/cm}^2$ , 약  $5 \text{ mg/cm}^2$ , 약  $6 \text{ mg/cm}^2$ , 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 총 텍스트로메토르판 로딩(loading)을 갖는, 경피 전달 장치.
- [0137] 6. 실시형태 A1 내지 A5 중 어느 하나에 있어서,
- [0138] 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $200 \text{ cm}^2$ 의 활성 표면적을 갖는, 경피 전달 장치.
- [0139] 7. 실시형태 A1 내지 A6 중 어느 하나에 있어서,
- [0140] 약  $10 \text{ cm}^2$  내지 약  $150 \text{ cm}^2$ 의 활성 표면적을 갖는, 경피 전달 장치.
- [0141] 8. 실시형태 A1 내지 A7 중 어느 하나에 있어서,
- [0142] 약  $30 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$ (예를 들면, 약  $30 \text{ cm}^2$ , 약  $40 \text{ cm}^2$ , 약  $50 \text{ cm}^2$ , 약  $60 \text{ cm}^2$ , 약  $70 \text{ cm}^2$ , 약  $80 \text{ cm}^2$ , 약  $90 \text{ cm}^2$ , 약  $100 \text{ cm}^2$ , 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 활성 표면적을 갖는, 경피 전달 장치.
- [0143] 9. 실시형태 A1 내지 A8 중 어느 하나에 있어서,
- [0144] 상기 접착제 층은 접착제 층의 중량을 기준으로 텍스트로메토르판을 약 6% 내지 약 12%(예를 들면, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0145] 10. 실시형태 A1 내지 A9 중 어느 하나에 있어서,
- [0146] 상기 접착제 층은 피부 침투 증강제를 추가로 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0147] 11. 실시형태 A10에 있어서,
- [0148] 상기 피부 침투 증강제는 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트,  $C_{12}$



내지 C<sub>18</sub>의 탄소 사슬 길이를 가진 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 경피 전달 장치.

- [0149] 12. 실시형태 A10 또는 A11에 있어서,
- [0150] 상기 피부 침투 증강제는 접착제 층의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 15%의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0151] 13. 실시형태 A10 내지 A12 중 어느 하나에 있어서,
- [0152] 상기 피부 침투 증강제는 접착제 층의 중량을 기준으로 약 6% 내지 약 12%(예를 들면, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0153] 14. 실시형태 A1 내지 A13 중 어느 하나에 있어서,
- [0154] 상기 접착제 층은 접착제 층의 응집 강도를 개선시키는 약제를 추가로 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0155] 15. 실시형태 A1 내지 A13 중 어느 하나에 있어서,
- [0156] 상기 접착제 층은 비닐피롤리돈 중합체(예를 들면, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체), 콜리돈(예를 들면, 콜리돈 30 LP, 콜리돈 90 또는 콜리돈 VA64), 실리콘 디옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 및 이들의 조합으로부터 선택된 약제를 추가로 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0157] 16. 실시형태 A14 또는 A15에 있어서,
- [0158] 상기 약제는 접착제 층의 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 20%의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0159] 17. 실시형태 A14 내지 A16 중 어느 하나에 있어서,
- [0160] 상기 약제는 접착제 층의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 20%(예를 들면, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위), 예를 들면, 약 2% 내지 약 6%(예를 들면, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0161] 18. 실시형태 A1 내지 A17 중 어느 하나에 있어서,
- [0162] 상기 접착제는 감압성 접착제를 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0163] 19. 실시형태 A18에 있어서,
- [0164] 상기 감압성 접착제는 폴리이소부틸렌 접착제, 실리콘 중합체 접착제, 아크릴레이트 공중합체 접착제(예를 들면, 듀로-택 87-2287과 같은 폴리아크릴레이트 비닐 아세테이트 공중합체), 또는 이들의 조합을 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0165] 20. 실시형태 A18 또는 A19에 있어서,
- [0166] 상기 감압성 접착제는 접착제 층의 중량을 기준으로 약 50% 내지 약 90%의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0167] 21. 실시형태 A18 내지 A20 중 어느 하나에 있어서,
- [0168] 상기 감압성 접착제는 접착제 층의 중량을 기준으로 약 60% 내지 약 85%(예를 들면, 약 60%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0169] 22. 실시형태 A1 내지 A21 중 어느 하나에 있어서,
- [0170] 상기 접착제 층은 1일 이상(예를 들면, 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 7일 이상) 동안 연속적으로 사용자의 피부에 접촉될 수 있는, 경피 전달 장치.
- [0171] 23. 실시형태 A1 내지 A22 중 어느 하나에 있어서,
- [0172] 상기 접착제 층은 두께가 약 0.1 밀 내지 약 10 밀(예를 들면, 약 0.5 밀 내지 약 10 밀, 약 1 밀 내지 10 밀)인, 경피 전달 장치.
- [0173] 24. 실시형태 A1 내지 A23 중 어느 하나에 있어서,
- [0174] 상기 저장소 층은 텍스트로메트르관을 저장소 층의 중량 기준으로 약 30% 내지 약 50%(예를 들면, 약 30%, 약

35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 포함하는, 경피 전달 장치.

- [0175] 25. 실시형태 A1 내지 A24 중 어느 하나에 있어서,
- [0176] 상기 저장소 층은 피부 침투 증강제를 추가로 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0177] 26. 실시형태 A25에 있어서,
- [0178] 상기 피부 침투 증강제는 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트,  $C_{12}$  내지  $C_{18}$ 의 탄소 사슬 길이를 가진 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 경피 전달 장치.
- [0179] 27. 실시형태 A25 또는 A26에 있어서,
- [0180] 상기 피부 침투 증강제는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 15%의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0181] 28. 실시형태 A25 내지 A27 중 어느 하나에 있어서,
- [0182] 상기 피부 침투 증강제는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 6% 내지 약 12%(예를 들면, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0183] 29. 실시형태 A1 내지 A28 중 어느 하나에 있어서,
- [0184] 상기 저장소 층은 저장소 층의 응집 강도를 개선시키는 약제를 추가로 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0185] 30. 실시형태 A1 내지 A28 중 어느 하나에 있어서,
- [0186] 상기 저장소 층은 비닐피롤리돈 중합체(예를 들면, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체), 콜리돈(예를 들면, 콜리돈 30 LP, 콜리돈 90 또는 콜리돈 VA64), 실리콘 디옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 및 이들의 조합으로부터 선택된 약제를 추가로 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0187] 31. 실시형태 A29 또는 A30에 있어서,
- [0188] 상기 약제는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 20%의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0189] 32. 실시형태 A29 내지 A31 중 어느 하나에 있어서,
- [0190] 상기 약제는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 20%(예를 들면, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위), 예를 들면, 약 2% 내지 약 6%(예를 들면, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0191] 33. 실시형태 A1 내지 A32 중 어느 하나에 있어서,
- [0192] 상기 저장소 층은 감압성 접착제에 분산된, 예를 들면 균질하게 분산된, 텍스트로메토르판을 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0193] 34. 실시형태 A33에 있어서,
- [0194] 상기 감압성 접착제는 폴리이소부틸렌 접착제, 실리콘 중합체 접착제, 아크릴레이트 공중합체 접착제(예를 들면, 듀로-택 87-2287과 같은 폴리아크릴레이트 비닐 아세테이트 공중합체), 또는 이들의 조합을 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0195] 35. 실시형태 A33 또는 A34에 있어서,
- [0196] 상기 감압성 접착제는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 80%의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0197] 36. 실시형태 A33 내지 A35 중 어느 하나에 있어서,
- [0198] 상기 감압성 접착제는 저장소 층의 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 65%(예를 들면, 약 20%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0199] 37. 실시형태 A1 내지 A36 중 어느 하나에 있어서,
- [0200] 상기 저장소 층은 두께가 약 0.1 밀 내지 약 10 밀(예를 들면, 약 0.5 밀 내지 약 10 밀, 약 1 밀 내지 10 밀)

인, 경피 전달 장치.

- [0201] 38. 실시형태 A1 내지 A37 중 어느 하나에 있어서,
- [0202] 상기 접착제 층 및 상기 저장소 층은 속도 조절 막에 의해 분리되는, 경피 전달 장치.
- [0203] 39. 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법으로서, 실시형태 A1-38 또는 C1-21 중 어느 하나의 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 것을 포함하는 방법, 또는 실시예의 제형 A, B, C1, C2, C3, D0, D1 또는 D2에서와 동일하거나 실질적으로 동일한 성분을 갖는 접착제 층을 포함하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 것을 포함하는 방법.
- [0204] 40. 실시형태 A39에 있어서,
- [0205] 상기 대상체는 기침으로 고통을 받지 않고/않거나 진해제를 필요로 하지 않는, 방법.
- [0206] 41. 실시형태 A39 또는 A40에 있어서,
- [0207] 상기 대상체는 빠른 대사자인 것을 특징으로 하는, 방법.
- [0208] 42. 실시형태 A39 내지 A41 중 어느 하나에 있어서,
- [0209] 상기 대상체는 신경계 질환 또는 장애로 고통받고 있는, 방법.
- [0210] 43. 실시형태 A39 내지 A41 중 어느 하나에 있어서,
- [0211] 상기 대상체는 정동 장애, 정신 장애, 뇌 기능 장애, 운동 장애, 치매, 운동 뉴런 질환, 신경 퇴행성 질환, 발작 장애 및 두통으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 장애로 고통받고 있는, 방법.
- [0212] 44. 실시형태 A39 내지 A41 중 어느 하나에 있어서,
- [0213] 상기 대상체는 우울증, 주요 우울증, 치료 저항성 우울증, 치료 저항성 조울증, 순환기질을 포함한 조울증, 계절성 정서 장애, 기분 장애, 만성 우울증(기분저하증), 정신병적 우울증, 산후 우울증, 월경전 불쾌 장애(PMDD), 상황성울병(situational depression), 비전형 우울증, 조증, 불안 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 주의력 결핍/과잉 행동 장애(AD/HD), 조울성 조증, 강박 장애, 거식증, 비만 또는 체중 증가, 기면증, 만성 피로 증후군, 월경전 증후군, 약물 중독 또는 남용, 니코틴 중독, 정신성적 역기능, 감정실금, 및 정서불안으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 장애로 고통받고 있는, 방법.
- [0214] 45. 실시형태 A39 내지 A41 중 어느 하나에 있어서,
- [0215] 상기 대상체는 알츠하이머 병, 프리온 관련 질환, 소뇌 운동 실조증, 척수 소뇌성 실조증(SCA), 척추 근위축증(SMA), 구근 위축증, 프리드리히 운동 실조증, 헌팅턴병, 노인성 치매, 파킨슨병, 근위축성측색경화증(ALS 또는 루게릭병), 다발성 경화증(MS), 다계통 위축증, 샤이 드레거증후군, 피질기저 퇴행, 진행핵상마비, 윌슨병, 멘 케스병, 부신백질이영양증, 대뇌 상염색체성 우성 동맥경화증(CADASIL), 근육이영양증, 샤르코마리투스병(CMT), 가족성 경련성 하반신 마비, 신경 섬유종증, 올리보 폰틴 소뇌 위축 또는 퇴행, 선상체흑질변성증, 길랭-바레 증후군 및 경직성 마비로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 장애로 고통받고 있는, 방법.
- [0216] 46. 실시형태 A39 내지 A41 중 어느 하나에 있어서,
- [0217] 상기 대상체는 감정실금, 우울증, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 발작, 동통(예를 들면, 수술 후 통증, 신경병증 통증), 메토크세이트 신경 독성, 파킨슨병, 자폐증, 또는 이들의 조합으로 고통받고 있는, 방법.
- [0218] 47. 실시형태 A39 내지 A46 중 어느 하나에 있어서,
- [0219] 상기 대상체에게 항우울제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0220] 48. 실시형태 A47에 있어서,
- [0221] 상기 항우울제는 부프로피온, 하이드록시부프로피온, 에리트로하이드록시부프로피온, 트레오하이드록시부프로피온, 이들 화합물 중 임의의 화합물의 대사 산물 또는 전구 약물, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.
- [0222] 49. 실시형태 A39 내지 A46 중 어느 하나에 있어서,
- [0223] 상기 대상체에게 퀴니딘을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

- [0224] 50. 실시형태 A39 내지 A46 중 어느 하나에 있어서,
- [0225] 상기 대상체에게 CYP2D6 억제제가 투여되지 않는, 방법.
- [0226] 51. 실시형태 A39 내지 A46 중 어느 하나에 있어서,
- [0227] 상기 대상체에게 퀴니딘이 투여되지 않는, 방법.
- [0228] 52. 실시형태 A39 내지 A46 중 어느 하나에 있어서,
- [0229] 상기 대상체에게 데시프라민, 파록세틴, 티오리다진, 피모지드, 디곡신, 아타자나비르, 클라리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 및 이들의 조합이 투여되지 않는, 방법.
- [0230] 53. 실시형태 A39 내지 A46 중 어느 하나에 있어서,
- [0231] 대상체에게 암로디핀, 캡사이시노이드(예를 들면, 캡사이신 또는 이의 에스테르), 오피오이드 작용제(예를 들면,  $\mu$ -오피오이드 진통제(예를 들면, 트라마돌)), 아테노신 작용제, 3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀, 가바펜틴 및 그의 약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 활성 제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0232] 54. 실시형태 A39 내지 A53 중 어느 하나에 있어서,
- [0233] 상기 경피 전달 장치는 예를 들면, 최대 7일 이상, 또는 7일 이상 또는 원하는 임의의 기간 동안 1일 1회 적용되는, 방법.
- [0234] 55. 실시형태 A39 내지 A53 중 어느 하나에 있어서,
- [0235] 상기 경피 전달 장치는 주 1회 또는 주 2, 3, 4, 5, 또는 6회 적용되는, 방법.
- [0236] 예시적인 실시형태 B1-26
- [0237] 1. 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 투여하는 방법으로서, 상기 방법은, 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치를 1일 1회 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하며, 여기서 상기 적용은 인간 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 이상을 초래하는, 방법:
- [0238] a. 적용 1일 후 약 3 ng/ml 이상(예를 들면, 약 3 ng/ml 내지 약 12 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ;
- [0239] b. 적용 1일 후 약 40 ng\*h/ml 이상(예를 들면, 약 40 ng\*h/ml 내지 약 150 ng\*h/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ ;
- [0240] c. 적용 1일 후 약 1.5 이하(예를 들면, 약 1 내지 약 1.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비;
- [0241] d. 적용 1일 후 약 1.2 이상(예를 들면, 약 1.5 내지 약 2.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비;
- [0242] e. 적용 1일 후 약 0.85 내지 약 1.3의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비;
- [0243] f. 적용 1일 후 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ;
- [0244] g. 적용 1일 후 10 ng\*h/ml 이하(예를 들면, 10 ng\*h/ml 이하 또는 5 ng\*h/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ ;
- [0245] h. 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상)의 텍스트로판의  $C_{max}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $C_{max}$ 의 평균 비; 및
- [0246] i. 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상, 또는 약 25 이상)의 텍스트로판의  $AUC_{0-24}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $AUC_{0-24}$ 의 평균 비.
- [0247] 2. 실시형태 B1에 있어서,
- [0248] 상기 인간 대상체는 기침으로 고통을 받지 않고/않거나 진해제를 필요로 하지 않는, 방법.

- [0249] 3. 실시형태 B1 또는 B2에 있어서,
- [0250] 상기 인간 대상체는 빠른 대사자인 것을 특징으로 하는, 방법.
- [0251] 4. 실시형태 B1 내지 B3 중 어느 하나에 있어서,
- [0252] 상기 적용은, 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ 를 초래하는, 방법.
- [0253] 5. 실시형태 B1 내지 B4 중 어느 하나에 있어서,
- [0254] 상기 적용은, 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 초래하는, 방법.
- [0255] 6. 실시형태 B1 내지 B5 중 어느 하나에 있어서,
- [0256] 상기 적용은, 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ 를 초래하는, 방법.
- [0257] 7. 실시형태 B1 내지 B6 중 어느 하나에 있어서,
- [0258] 상기 적용은, 적용 1일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 초래하는, 방법.
- [0259] 8. 실시형태 B1 내지 B7 중 어느 하나에 있어서,
- [0260] 상기 인간 대상체는 감정실금, 우울증, 뇌졸중, 외상성 뇌손상, 발작, 동통(예를 들면, 수술 후 통증, 신경병증 통증), 메토크렉세이트 신경 독성, 파킨슨병, 자폐증, 또는 이들의 조합으로 고통받고 있는, 방법.
- [0261] 9. 실시형태 B1 내지 B8 중 어느 하나에 있어서,
- [0262] 상기 경피 전달 장치를 최대 7일 동안 또는 적어도 7일 동안 또는 임의의 원하는 기간 동안 1일 1회 적용하는 것을 포함하며, 여기서 상기 적용은 인간 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 또는 둘 모두를 초래하는, 방법:
- [0263] a. 적용 7일 후 약 8 ng/ml 이상(예를 들면, 약 8 ng/ml 내지 약 20 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및
- [0264] b. 적용 7일 후 약 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ .
- [0265] 10. 실시형태 B1 내지 B9 중 어느 하나에 있어서,
- [0266] 상기 경피 전달 장치는 약 5mg 내지 약 100mg의 텍스트로메토르판을 포함하는, 방법.
- [0267] 11. 텍스트로메토르판을 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 투여하는 방법으로서, 상기 방법은, 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치를 주 1회 또는 주 2, 3, 4, 5, 또는 6회 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하며, 여기서 상기 적용은 인간 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 이상을 초래하는, 방법:
- [0268] a. 적용 1일 후 약 3 ng/ml 이상(예를 들면, 약 3 ng/ml 내지 약 12 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ;
- [0269] b. 적용 1일 후 약 40 ng\*h/ml 이상(예를 들면, 약 40 ng\*h/ml 내지 약 150 ng\*h/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ ;
- [0270] c. 적용 1일 후 약 1.5 이하(예를 들면, 약 1 내지 약 1.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{12h}$ 의 평균 비;
- [0271] d. 적용 1일 후 약 1.2 이상(예를 들면, 약 1.5 내지 약 2.5)의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{6h}$ 의 평균 비;

- [0272] e. 적용 1일 후 약 0.85 내지 약 1.3의 텍스트로메토르판의  $C_{24h}/C_{18h}$ 의 평균 비;
- [0273] f. 적용 1일 후 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ ;
- [0274] g. 적용 1일 후 10 ng\*h/ml 이하(예를 들면, 10 ng\*h/ml 이하 또는 5 ng\*h/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ ;
- [0275] h. 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상)의 텍스트로판의  $C_{max}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $C_{max}$ 의 평균 비; 및
- [0276] i. 적용 1일 후 약 5 이상(예를 들면, 약 10 이상, 약 15 이상, 약 20 이상, 또는 약 25 이상)의 텍스트로판의  $AUC_{0-24}$ 에 대한 텍스트로메토르판의  $AUC_{0-24}$ 의 평균 비.
- [0277] 12. 실시형태 B11에 있어서,
- [0278] 상기 적용은 인간 대상체에서 하기 약동학적 프로파일 중의 하나 또는 둘 모두를 추가로 초래하는, 방법:
- [0279] a. 적용 7일 후 약 8 ng/ml 이상(예를 들면, 약 8 ng/ml 내지 약 20 ng/ml)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ ; 및
- [0280] b. 적용 7일 후 약 2 ng/ml 이하(예를 들면, 2 ng/ml 이하, 1 ng/ml 이하, 또는 0.5 ng/ml 이하)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ .
- [0281] 13. 실시형태 B11 또는 B12에 있어서,
- [0282] 상기 인간 대상체는 기침으로 고통을 받지 않고/않거나 진해제를 필요로 하지 않는, 방법.
- [0283] 14. 실시형태 B11 내지 B13 중 어느 하나에 있어서,
- [0284] 상기 인간 대상체는 빠른 대사자인 것을 특징으로 하는, 방법.
- [0285] 15. 실시형태 B11 내지 B14 중 어느 하나에 있어서,
- [0286] 상기 적용은, 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $C_{max}$ 를 초래하는, 방법.
- [0287] 16. 실시형태 B11 내지 B15 중 어느 하나에 있어서,
- [0288] 상기 적용은, 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 30% 이상(예를 들면, 약 30% 내지 약 80%)의 텍스트로메토르판의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 초래하는, 방법.
- [0289] 17. 실시형태 B11 내지 B16 중 어느 하나에 있어서,
- [0290] 상기 적용은, 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $C_{max}$ 를 초래하는, 방법.
- [0291] 18. 실시형태 B11 내지 B17 중 어느 하나에 있어서,
- [0292] 상기 적용은, 적용 7일 후에 측정하였을 때, 20mg의 텍스트로메토르판 및 10mg의 퀴니딘의 조합물을 7일 동안 1일 2 회 인간 대상체에 경구 투여함으로써 관찰되는 값의 약 50% 이하(예를 들면, 약 10% 내지 약 30%)의 텍스트로판의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 초래하는, 방법.
- [0293] 19. 실시형태 B11 내지 B18 중 어느 하나에 있어서,
- [0294] 상기 인간 대상체는 감정실금으로 고통받고 있는, 방법.
- [0295] 20. 실시형태 B11 내지 B19 중 어느 하나에 있어서,



- [0296] 상기 경피 전달 장치는 약 50mg 내지 약 700mg의 텍스트로메토르판을 포함하는, 방법.
- [0297] 21. 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치를 1일 1회 대상체의 피부에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 적용은 실시형태 B1, B3-7 및 B9에 나열된 약동학적 프로파일 중의 하나 이상을 초래하며, 상기 질환 또는 장애는 본원에 기술된 것들 중 임의의 것인, 방법
- [0298] 22. 실시형태 B21에 있어서,
- [0299] 상기 질환 또는 장애는 신경계 질환 또는 장애, 예를 들면, 감정실금인, 방법.
- [0300] 23. 치료가 필요한 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 텍스트로메토르판을 포함하는 경피 전달 장치를 주 1회 또는 주 2, 3, 4, 5, 또는 6회 대상체의 피부에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 적용은 실시형태 B11-12 및 B15-18에 나열된 약동학적 프로파일 중의 하나 이상을 초래하며, 상기 질환 또는 장애는 본원에 기술된 것들 중 임의의 것인, 방법.
- [0301] 24. 실시형태 B21에 있어서,
- [0302] 상기 질환 또는 장애는 신경계 질환 또는 장애, 예를 들면, 감정실금인, 방법.
- [0303] 25. 실시형태 B1 내지 B24 중 어느 하나에 있어서,
- [0304] 상기 경피 전달 장치는 실시형태 A1-38 및 C1-21 중의 임의의 경피 전달 장치로부터 선택되는, 방법.
- [0305] 26. 실시형태 B1 내지 B24 중 어느 하나에 있어서,
- [0306] 상기 경피 전달 장치는 실시예의 제형 A, B, C1, C2, C3, D0, D1, 또는 D2와 동일하거나 실질적으로 동일한 성분을 갖는 접착제 층을 포함하는, 방법.
- [0307] 예시적인 실시형태 C1-32
- [0308] 1. 아크릴레이트 접착제 및 실리콘 접착제를 포함하는 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함하는 경피 전달 장치로서,
- [0309] 상기 아크릴레이트 접착제 대 실리콘 접착제의 중량비는 약 20:1 내지 약 1:20의 범위인,
- [0310] 경피 전달 장치.
- [0311] 2. 실시형태 C1에 있어서,
- [0312] 상기 아크릴레이트 접착제 대 실리콘 접착제의 중량비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위(예를 들면, 약 10:1, 약 4:1, 약 1:1, 약 1:4 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)인, 경피 전달 장치.
- [0313] 3. 실시형태 C1 또는 C2에 있어서,
- [0314] 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때, 적용 후 24 시간에 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  이상(예를 들면, 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  내지 약  $2000 \text{ ug/cm}^2$ )의 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 제공하도록 구성된, 경피 전달 장치.
- [0315] 4. 실시형태 C1 내지 C3 중 어느 하나에 있어서,
- [0316] 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때, 적용 후 8 시간 내지 24 시간에 약  $5 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$  이상(예를 들면, 약  $5 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$  내지 약  $20 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$ , 약  $10 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$  내지 약  $18 \text{ ug/cm}^2 \cdot \text{h}$ )의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플럭스를 제공하도록 구성된, 경피 전달 장치.
- [0317] 5. 실시형태 C1 내지 C4 중 어느 하나에 있어서,
- [0318] 상기 접착제 층은, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 더 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0319] 6. 실시형태 C1 내지 C5 중 어느 하나에 있어서,

- [0320] 상기 접착제 층은, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 8 시간 내지 24 시간의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플렉스를 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0321] 7. 실시형태 C1 내지 C6 중 어느 하나에 있어서,
- [0322] 상기 접착제 층은, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것의 약 2배 이상(예를 들면, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 4 시간 내지 8 시간의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플렉스를 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0323] 8. 실시형태 C1 내지 C7 중 어느 하나에 있어서,
- [0324] 상기 접착제 층은, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것의 약 5배 이상(예를 들면, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 약 20배 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 0 시간 내지 4 시간의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플렉스를 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 포함하는, 경피 전달 장치.
- [0325] 9. 실시형태 C1 내지 C8 중 어느 하나에 있어서,
- [0326] 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 적용에 적합한, 경피 전달 장치.
- [0327] 10. 실시형태 C9에 있어서,
- [0328] 하루에 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  이상(예를 들면, 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  내지 약  $2000 \text{ ug/cm}^2$ )의 텍스트로메토르판을 사용자에게 제공하도록 구성된, 경피 전달 장치.
- [0329] 11. 실시형태 C1 내지 C10 중 어느 하나에 있어서,
- [0330] 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $200 \text{ cm}^2$ 의 크기를 갖는, 경피 전달 장치.
- [0331] 12. 실시형태 C1 내지 C11 중 어느 하나에 있어서,
- [0332] 약  $10 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$ 의 크기를 갖는, 경피 전달 장치.
- [0333] 13. 접착제에 분산된 텍스트로메토르판을 포함하는 접착제 층을 포함하는 경피 전달 장치로서,
- [0334] 상기 접착제 층은, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메토르판을 제공하는 양으로 피부 침투 증강제를 포함하는,
- [0335] 경피 전달 장치.
- [0336] 14. 실시형태 C13에 있어서,
- [0337] 상기 피부 침투 증강제는, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것보다 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 8 시간 내지 24 시간의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플렉스를 제공하는 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0338] 15. 실시형태 C13 또는 C14에 있어서,
- [0339] 상기 피부 침투 증강제는, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치의 것의 약 2배 이상(예를 들면, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 4 시간 내지 8 시간의 텍스트로메토르판의 중간 평균 플렉스를 제공하는 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.
- [0340] 16. 실시형태 C13 내지 C15 중 어느 하나에 있어서,
- [0341] 상기 피부 침투 증강제는, 인간 사체 피부를 사용하여 시험관내에서 시험하였을 때 피부 침투 증강제가 없는 다



른 동등한 경피 전달 장치의 것의 약 5배 이상(예를 들면, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 약 20배 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 0 시간 내지 4 시간의 텍스트로메트르판의 중간 평균 플렉스를 제공하는 양으로 존재하는, 경피 전달 장치.

- [0342] 17. 실시형태 C13 내지 C16 중 어느 하나에 있어서,
- [0343] 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일 적용에 적합한, 경피 전달 장치.
- [0344] 18. 실시형태 C17에 있어서,
- [0345] 하루에 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  이상(예를 들면, 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  내지 약  $2000 \text{ ug/cm}^2$ )의 텍스트로메트르판을 사용자에게 제공하도록 구성된, 경피 전달 장치.
- [0346] 19. 실시형태 C13 내지 C18 중 어느 하나에 있어서,
- [0347] 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $200 \text{ cm}^2$ 의 크기를 갖는, 경피 전달 장치.
- [0348] 20. 실시형태 C13 내지 C19 중 어느 하나에 있어서,
- [0349] 약  $10 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$ 의 크기를 갖는, 경피 전달 장치.
- [0350] 21. 실시형태 C13 내지 C20 중 어느 하나에 있어서,
- [0351] 상기 피부 침투 증강제는 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트,  $\text{C}_{12}$  내지  $\text{C}_{18}$ 의 탄소 사슬 길이를 가진 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 경피 전달 장치.
- [0352] 22. 텍스트로메트르판을, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 방법으로서,
- [0353] 상기 방법은 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하고, 상기 경피 전달 장치는 접착제 층을 포함하고, 상기 접착제 층은 접착제에 분산된 텍스트로메트르판, 및 피부 침투 증강제를 포함하며, 상기 피부 침투 증강제는, 이러한 적용이 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치를 적용할 경우보다 더 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 24 시간에 침투된 평균 누적 텍스트로메트르판을 초래하도록 하는 양으로 존재하는, 방법.
- [0354] 23. 실시형태 C22에 있어서,
- [0355] 상기 피부 침투 증강제는, 이러한 적용이 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치를 적용할 경우보다 더 높은 약 25% 이상(예를 들면, 약 25%, 약 50%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 8 시간 내지 24 시간의 텍스트로메트르판의 중간 평균 플렉스를 초래하도록 하는 양으로 존재하는, 방법.
- [0356] 24. 실시형태 C22 또는 C23에 있어서,
- [0357] 상기 피부 침투 증강제는, 이러한 적용이 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치를 적용할 경우보다 더 높은 약 2배 이상(예를 들면, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 4 시간 내지 8 시간의 텍스트로메트르판의 중간 평균 플렉스를 초래하도록 하는 양으로 존재하는, 방법.
- [0358] 25. 실시형태 C22 내지 C24 중 어느 하나에 있어서,
- [0359] 상기 피부 침투 증강제는, 이러한 적용이 피부 침투 증강제가 없는 다른 동등한 경피 전달 장치를 적용할 경우보다 더 높은 약 5배 이상(예를 들면, 약 5배, 약 8배, 약 10배, 약 20배 또는 나열된 값 사이의 임의의 범위)의 적용 후 0 시간 내지 4 시간의 텍스트로메트르판의 중간 평균 플렉스를 초래하도록 하는 양으로 존재하는, 방법.
- [0360] 26. 실시형태 C22 내지 C25 중 어느 하나에 있어서,
- [0361] 상기 경피 전달 장치는 1일 이상(예를 들면, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일, 또는 그 이상) 동안 1일 1회 적용되는, 방법.

- [0362] 27. 실시형태 C26에 있어서,
- [0363] 하루에 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  이상(예를 들면, 약  $200 \text{ ug/cm}^2$  내지 약  $2000 \text{ ug/cm}^2$ )의 텍스트로메토르판을 사용자에게 경피 전달하는, 방법.
- [0364] 28. 실시형태 C22 내지 C27 중 어느 하나에 있어서,
- [0365] 상기 경피 전달 장치는 약  $5 \text{ cm}^2$  내지 약  $200 \text{ cm}^2$ 의 크기를 갖는, 방법.
- [0366] 29. 실시형태 C22 내지 C28 중 어느 하나에 있어서,
- [0367] 상기 상기 경피 전달 장치는 약  $10 \text{ cm}^2$  내지 약  $100 \text{ cm}^2$ 의 크기를 갖는, 방법.
- [0368] 30. 실시형태 C22 내지 C29 중 어느 하나에 있어서,
- [0369] 상기 피부 침투 증강제는 이소프로필 미리스테이트, 올레일 올레에이트, 올레산, 글리세롤 모노올레에이트,  $\text{C}_{12}$  내지  $\text{C}_{18}$ 의 탄소 사슬 길이를 가진 다른 지방산 및 지방산 에스테르, 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.
- [0370] 31. 텍스트로메토르판을, 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 방법으로서,
- [0371] 상기 방법은 경피 전달 장치를 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하고, 상기 경피 전달 장치는, 적용되어 약  $2 \text{ mg/일}$  내지 약  $50 \text{ mg/일}$ 의 텍스트로메토르판을 대상체에게 경피 전달하도록 하는 플럭스 특성을 갖도록 구성되는, 방법.
- [0372] 32. 실시형태 C31에 있어서,
- [0373] 상기 경피 전달 장치는, 적용되어 1일 이상(예를 들면, 1.5일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 또는 나열된 값들 사이의 모든 범위) 동안 대상체에 대해 약  $5 \text{ mg/일}$  내지 약  $50 \text{ mg/일}$ (예를 들면, 약  $5 \text{ mg/일}$ , 약  $10 \text{ mg/일}$ , 약  $20 \text{ mg/일}$ , 약  $30 \text{ mg/일}$ , 약  $40 \text{ mg/일}$ , 약  $50 \text{ mg/일}$ , 또는 나열된 값들 사이의 모든 범위)을 대상체에게 경피 전달하도록 하는 플럭스 특성을 갖도록 구성되는, 방법.
- [0374] 실시예
- [0375] 실시예 1: 텍스트로메토르판 경피 패치의 제조
- [0376] 본 실시예는 텍스트로메토르판 접착제 중 약물 패치(drug-in-adhesive patch)를 제조하는 하나의 절차를 보여준다. 텍스트로메토르판 염기는 일반적으로 상업적으로 이용 가능하다. 대안적으로, 텍스트로메토르판 염기는, 예를 들면, 1:1 몰비의 NaOH를 사용하여 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드를 유리 염기로 전환시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0377] 피부 침투 증강제가 전혀 없는 아크릴레이트 접착제를 사용하는 제형 A의 제조. 150-mL 비이커에 10 g의 에틸 아세테이트에 이어서 2.5 g의 DXM을 첨가하였다. 블렌드를 혼합하여 DXM을 용해시켰다. 혼합하는 동안, 50.5 %의 고형분을 갖는 듀로탁(DuroTak) 87-2287(Henkel) 50 g을 아크릴릭 PSA에 첨가하였다. 배치 내용물을 30 분 동안 또는 내용물이 균질해질 때까지 혼합하였다. 이어서, 생성된 습윤 용액을 10 mL의 캐스팅 어플리케이터를 사용하여 이형 라이너(Loparex Corp.) 상에 캐스팅하였다. 캐스팅을 80 °C에서 10 분 동안 강제 공기 오븐에서 건조시켰다. 건조 후, 건조된 캐스팅을 패치 백킹 필름(backing film)인 스코치팩(Scotchpak) 1012(3M Drug Delivery Systems)에 적층시켰다. 패치를 30 cm<sup>2</sup> 형상으로 다이 커팅하였다. 생성되는 경피 패치는 2.5 밀의 접착제 매트릭스 두께(패치 당 약 180 mg의 접착제 매트릭스의 중량)를 가지며, 9 %의 DXM을 함유한다. HPLC 분석으로 패치가 약 16 mg의 DXM을 함유하는 것을 확인하였다. 패치는 양호한 피부 접착력을 갖고, 48 시간 이상 피부에 기밀하게 부착되어 있었다. 패치는 피부 침투 연구를 위해 프란츠 셀(Franz cell)에 고정시키기 위하여 다이 커팅하였다. 25 °C에서 6 개월 동안 패치 상에서 전혀 결정이 관찰되지 않았으며, 이는 경피 패치 제형의 양호한 안정성을 나타낸다.
- [0378] 피부 침투 증강제가 전혀 없는 실리콘 접착제를 사용하는 제형 B의 제조. 150-mL 비이커에 10 g의 에틸 아세테이트에 이어서 2.5 g의 DXM을 첨가하였다. 블렌드를 혼합하여 DXM을 용해시켰다. 혼합하는 동안, 60.0 %의 고형분을 갖는 Bio-PSA DC7-4502(Dow Corning) 50 g을 실리콘 PSA에 첨가하였다. 배치 내용물을 30 분 동안 또는 내용물이 균질해질 때까지 혼합 하였다. 생성된 습윤 용액을 15 밀의 캐스팅 어플리케이터를 사용하여 플루오로폴리머-코팅 이형 라이너(3M사의 1022) 상에 캐스팅하였다. 캐스팅을 80 °C에서 10 분 동안 강제 공기 오븐에

서 건조시켰다. 건조 후, 건조된 캐스팅을 패치 백킹 필름인 스코치팩 1012(3M Drug Delivery Systems)에 적층시켰다. 패치를 30 cm<sup>2</sup> 형상으로 다이 커팅하였다. 생성되는 경피 패치는 3.5 밀의 접착제 매트릭스 두께를 갖는다. 패치는 양호한 피부 접착력을 갖고, 48 시간 이상 피부에 기밀하게 부착되어 있었다. 패치는 피부 침투 연구를 위해 프란츠 셀에 고정시키기 위하여 다이 커팅하였다. 25 °C에서 6 개월 동안 패치 상에서 전혀 결정이 관찰되지 않았으며, 이는 경피 패치 제형의 양호한 안정성을 나타낸다.

[0379] 피부 침투 증강제가 전혀 없는 아크릴레이트 및 실리콘 접착제의 혼합물을 사용하고 텍스트로메토르판의 농도를 9 %로 유지하는 제형 C의 제조. 상기와 유사한 절차에 따라, 실리콘/아크릴릭 PSA 블렌드의 비율이 각각 54/46, 18/82, 및 9/91 인 3 가지의 제형, 즉 제형 C1 내지 C3을 제조하였다.

[0380] 제형 D의 제조. 상기와 유사한 절차에 따라, 다양한 양의 침투 증강제를 갖는 제형이 또한 제조된다. 제형 D1은 이소프로필 미리스테이트를 7.7 %의 양으로 함유하고; 제형 D2는 이소프로필 미리스테이트를 10 %의 양으로 함유한다. 대조물로서, 이소프로필 미리스테이트를 전혀 함유하지 않은 제형 D0도 제조하였다.

[0381] 하기 표 1은 상기에서 제조된 상이한 제형의 성분들을 중량 백분율로 요약한 것이다. (표의 백분율은 건조 중량을 나타낸다.)

[표 1]

제형 번호	A	B	C1	C2	C3	D0	D1	D2
DXM	9	8	9	9	9	10	10	10
듀로탁 87-2287	91	92	49	16	8	90	82.3	80
DC 7-4502			42	75	83			
IPM						0	7.7	10
총량	100	100	100	100	100	100	100	100

[0382] 실시예 2: 경피 플럭스 시험

[0383] 패치로부터의 텍스트로메토르판의 경피 플럭스(transdermal flux)는 프란츠 확산 셀 방법(Franz Diffusion Cell method)에 의해 인간 사체 표피를 사용하여 시험하였다.

[0384] 실시예 1에서 제조된 패치 제형 A, B 및 C를 하기 프로토콜을 사용하여 피부 침투 연구에 사용하였다 :

- [0385] · 프란츠 셀 어셈블리 - 로간 이스트루먼트(Logan Instruments)(6-셀 유닛)
- [0386] · 각 셀은 12mL 부피, 1.5cm 직경의 오리피스스를 갖는다
- [0387] · 수용체 배지는 pH 7.4의 인산염 완충 용액(PBS)이다
- [0388] · 셀 온도는 37 °C로 유지된다
- [0389] · 샘플링 방법: HPLC 분석을 위해 1.5 mL를 취하고, 셀을 비우고, 신선한 배지로 대체한다
- [0390] · 샘플링 시점: 4, 8, 12, 24 및 48 시간
- [0391] · 사체 피부가 사용되며, 뉴욕 화이어 화이터스 스킨 뱅크(New York Fire Fighters Skin Bank)에서 입수된다. 피부 번호 MM07116, 반면, 나이 58세, 남성, 피부 부위: 왼쪽 다리 엉덩이 부분.
- [0392] · 배지 분석 방법: HPLC 기반.

[0393] 제형 A 및 B에 대한 연구의 결과는 하기 표 1에 제시되어 있다(또한 도 1 참조). 제시된 값은 cm<sup>2</sup> 당 침투된 DXM의 누적량(즉, μg/cm<sup>2</sup>)이다.

[표 2]

제형	A	B
시간	아크릴릭 PSA 듀로탁 87-2287	실리콘 PSA DC7-4502
0	0.0	0.0
4	48.6	25.8
8	124.9	79.8
12	201.3	138.1
24	424.3	294.4
48	625.1	597.0

제형 C1-C3에 대한 연구 결과는 하기 표 3에 제시되어 있다(또한 도 2 참조). 제시된 값은  $\text{cm}^2$  당 침투된 DXM의 누적량(즉,  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )이다.

[표 3]

제형	C1	C2	C3
일수/ 실리콘:아크 릴릭 비	54/46	18/82	9/91
0.33	71.0	34.8	159.5
1	308.1	215.9	487.0
2	536.5	433.3	768.8
3	667.8	584.1	902.6
4	755.2	703.7	979.1
5	815.8	784.0	1023.5
6	866.3	854.6	1060.6
7	906.7	910.2	1086.1

실시예 3: 침투 증강제를 함유한 Dextromethorphan 경피 패치

제형 D0-D2도 또한 실시예 2에 기술된 바와 동일한 프로토콜에 따라 시험관내 플럭스 특성에 대해 시험하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다(또한 도 3 참조).

[표 4]

제형	D0	D1	D2
IPM %	0	7.7	10.0
24-h 플럭스	141.3	240.0	334.6

결과는, IPM의 수준이 10 %까지 증가하면 DXM의 피부 침투를 유의미하게 향상시킨다는 것을 분명히 나타낸다.

실시예 4: 생체내 약동학적 연구

본 실시예는, 금식 조건에서 뉴덱스타®(NUDEXTA®)(텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트) 캡슐(20 mg/10 mg)(Avanir Pharmaceuticals, Inc.)에 대한 시험용 텍스트로메토르판 패치(15 mg/24 hr)의 비교 생체 이용률을 평가하기 위하여 16명의 건강한 성인 남성 및 여성 대상체들을 대상으로 수행된 공개 라벨, 무작위, 2-치료, 2-주기, 2-순서 교차 연구(open-label, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence crossover study)에 관한 것이다. 본 연구에서 16명의 대상체들은 모두 유전자형을 CYP2D6 유전자형으로 결정하였다. 16명의 대상체는 모두 텍스트로메토르판 광범위 대사자(extensive metabolizer)로 특징지어질 수 있다. 예를 들면, 문헌[참조: Tredue A.L.D. et al. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, Article 305 (April 2018)] 참조.

본 연구에서는, 텍스트로메토르판 및 텍스트로트로판(텍스트로메토르판의 하나의 대사 산물) 둘 다에 대한 약동학적 프로파일을 측정하였다.

연구의 한 기간에, 약 80 중량%의 접착제(듀로탁 87-2287), 약 10 중량%의 텍스트로메토르판 염기 및 약 10 중량%의 침투 증강제인 이소프로필 미리스테이트를 함유하는 DIA 층을 가진 접착제 중 약물 패치인, 약 15 mg/24

hr을 경피적으로 전달하도록 설계된 35 mg의 DXM을 함유한 하나(1개)의 텍스트로메토르판 패치, 45 cm<sup>2</sup> 패치,를 적어도 10 시간 이상 밤새 금식한 후에 24 시간 동안 건강한 대상체의 왼팔의 상부 외측에 적용하였다. 다른 연구 기간에는, 단일의 뉴텍스타®(텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트) 캡슐, 20mg/10mg,을 적어도 10 시간 이상 밤새 금식한 후(0 시간)에 12 시간마다(0 및 12 시간) (24시간에 걸쳐 40mg/20mg의 총 용량을) 투여하였다.

[0410] 뉴텍스타® 치료를 위해, 대상체들은 0 시간 투여 이전에 밤새 단지 10 시간 동안 금식하였다. 투여 순서는 2-순서 무작위 스케줄에 따른다. 투여 전에 및 각 연구 기간에 연구 약물을 투여(0 시간)한 후 96 시간에 걸쳐 일정 간격으로 혈액 샘플을 수집하였다. 대상체들은 투여 전 적어도 10 시간(0 시간)에서부터 각 연구 기간에 36 시간 혈액 샘플 수집 이후까지 임상 시설에 유폐되어 있었으며, 48 시간, 72 시간 및 96 시간 혈액 샘플 수집을 위해 임상 시설로 복귀하였다. 투여(0 시간) 사이의 간격은 적어도 10일 이상이었다.

[0411] 텍스트로메토르판 및 그의 활성 대사 산물인 텍스트로판의 혈장 농도는 완전히 검증된 분석 절차에 의해 측정되었다. 단지 텍스트로메토르판 및 텍스트로판에 대한 기준 생성물의 생체 이용률에 대한 시험 제형의 생체 이용률을 평가하기 위해 평균 생물학적 동등성 방법론(average bioequivalence methodology)을 이용한 통계적 분석을 수행하였다.

[0412] 본 연구는 뉴텍스타®(텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트) 캡슐의 알려진 약동학인, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드 및 퀴니딘 설페이트 캡슐에 대한 FDA 초안 지침을 기반으로 설계되었으며, 일반적으로는 금식 조건 하에서의 생체 이용률/생물학적 동등성 연구 및 접착성 연구의 수행에 대한 표준을 수용하였다. 이월 효과의 임의의 가능성을 최소화하기 위하여, 본 연구에서는 적어도 10일의 세척 기간을 선택하였다.

[0413] 본 연구는 또한 본 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 약물-약물 상호 작용을 최소화하도록 설계되었다. 예를 들면, 대상체를 MAO 억제제, 트리아이클릭 항우울제, SSRI, TdP 또는 심장 부정맥에 연루된 약물, CYP3A4의 유도제 또는 억제제, 또는 CYP2D6 등과 같은 약물의 복용에 대해 스크리닝 및 모니터링하였다.

[0414] 약동학적 결과

[0415] 혈액 샘플은 (투약 분에 대해) 하기 시점에 수집하였다: 투약 후 선량(Pre-dose)(0 시간) 및 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 9.0, 12.0, 13.0, 14.0, 15.0, 16.0, 17.0, 18.0, 20.0, 24.0, 24.5, 25.0, 26.0, 30.0, 36.0, 48.0\*, 72.0\* 및 96.0\* 시간(\* 복귀 샘플). 이어서, 샘플을 처리한 다음, 검증된 분석 방법을 이용하여 텍스트로메토르판 및 텍스트로판 농도 둘 다에 대해 분석하였다. SAS® 버전 9.4 이상이 모든 약동학적 및 통계적 계산에 사용되었다.

[0416] 하기 표 5A 내지 5D는 본 연구의 결과를 보여준다. 표 A 및 C는 뉴텍스타(참고)를 하루에 2회 경구 투여한 대상체에서 텍스트로메토르판 및 텍스트로판 혈장 농도를 각각 보여준다. 표 B 및 D는 텍스트로메토르판 패치로 24 시간 동안 치료된 대상체에서 텍스트로메토르판 및 텍스트로판 혈장 농도를 각각 보여준다.

[0417] [표 5A]

[0418] 뉴텍스타로 치료한 대상체의 텍스트로메토르판 PK 프로파일

			AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)
대상체	주기	순서	AUC 0-∞					
2001	1	2	0.993	351.9471	349.606	184.0613	16.601	15
2002	2	1	0.964	195.315	188.2605	125.9288	10.095	18
2003	1	2	0.968	678.6678	657.1278	261.3503	18.961	15
2004	2	1	0.925	1179.091	1090.282	413.963	25.246	18
2005	1	2	0.985	241.7969	238.2765	139.581	10.527	16
2006	2	1	0.988	113.702	112.3683	71.981	5.179	18
2007	1	2	0.988	212.503	209.9133	120.7003	9.266	16
2008	2	1	0.987	199.7647	197.2488	115.1745	8.949	17
2009	1	2	0.977	61.9881	60.5778	41.9003	3.009	17
2010	2	1	0.992	420.076	416.5713	198.18	14.367	16

[0419]

2011	2	1	0.991	146.6518	145.3553	94.6668	7.912	16
2012	1	2	0.987	630.2464	622.358	258.1298	17.371	18
2013	2	1	0.96	1127.656	1082.814	391.2635	27.377	17
2014	1	2	0.99	209.3143	207.2588	119.782	9.519	18
2015	2	1	0.989	203.16	200.8948	123.0515	11.967	15
2016	1	2	0.994	413.279	410.8915	188.3373	13.428	16
N			16	16	16	16	16	16
평균			0.98	399.0725	386.8627	178.0032	13.1109	16.625
표준편차			0.0182	341.34	321.0667	106.3368	6.6888	1.1475
CV(%)			1.8534	85.5333	82.9924	59.7387	51.0169	6.902
최소			0.9247	61.9881	60.5778	41.9003	3.009	15
중간			0.9876	227.15	224.0949	132.7549	11.247	16.5
최대			0.9942	1179.091	1090.282	413.963	27.377	18
기하 평균			-	293.6809	287.7623	151.5212	11.4739	-
기하학적 CV(%)			-	96.1162	94.5644	65.4088	60.9954	-

[0420]

[0421]

[표 5B]

[0422]

DXM 패치로 치료한 대상체의 텍스트로메토르phan PK 프로파일

			AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Ke1 (h-1)
대상체	주기	순서							
2001	2	2	0.995	343.5848	341.9338	225.8408	12.168	13	0.0521
2002	1	1	0.979	157.7533	154.4763	83.966	5.918	24	0.0598
2003	2	2	0.993	254.6006	252.7	138.4305	7.924	13	0.0558
2004	1	1	0.909	762.9419	693.3915	227.2223	15.069	25	0.028
2005	2	2	0.981	108.1344	106.0843	39.8225	3.565	24	0.0449
2006	1	1	0.976	155.7666	152.0265	76.285	5.39	24	0.0406
2007	2	2	0.974	76.1848	74.1835	37.4935	2.768	24	0.0655
2008	1	1	0.953	160.8027	153.2865	101.7265	5.729	9	0.089
2009	2	2	0.983	135.951	133.5808	60.496	5.299	24.5	0.0464
2010	1	1	0.989	170.5676	168.6183	93.6805	5.488	24.5	0.0487
2011	1	1	0.981	150.6617	147.8318	88.5355	5.359	13	0.0594
2012	2	2	0.991	175.1153	173.5208	89.2915	5.41	24	0.0583

[0423]



2013	1	1	0.972	135.1146	131.3655	59.5475	5.058	24.5	0.0501
2014	2	2	0.988	103.1524	101.9025	51.8775	3.747	13	0.0448
2015	1	1	0.99	89.5274	88.629	49.1685	3.503	24.5	0.0601
2016	2	2	0.98	118.201	115.859	56.2235	3.982	24.5	0.0418
N			16	16	16	16	16	16	16
평균			0.9771	193.6287	186.8369	92.4755	6.0236	20.5313	0.0528
표준편차			0.0208	165.2082	149.9839	58.4479	3.2516	5.8807	0.0135
CV(%)			2.1321	85.3221	80.2753	63.2036	53.9815	28.6425	25.5494
최소			0.9088	76.1848	74.1835	37.4935	2.768	9	0.028
중간			0.9811	153.2141	149.9291	80.1255	5.3745	24	0.0511
최대			0.9952	762.9419	693.3915	227.2223	15.069	25	0.089
기하 평균		-		160.6092	156.8942	79.6881	5.4375	-	-
기하학적 CV(%)		-		60.1868	58.6836	58.0178	46.2616	-	-

[0424]

[0425]

[0426]

[표 5C]

뉴텍스타로 치료한 대상체의 텍스트로판 PK 프로파일

			AUC 0-t / AUC 0- ∞	AUC 0- ∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
대상체	주기	순서						
2001	1	2	0.91	54.6319	49.7395	37.0408	2.508	15
2002	2	1	0.95	54.7694	52.0113	44.3253	4.736	3
2003	1	2	0.79	44.4308	35.1195	19.2823	1.375	3
2004	2	1	0.758	45.5979	34.5633	16.5818	0.997	18
2005	1	2	0.933	49.1071	45.8165	37.2095	2.842	2
2006	2	1	0.846	21.7259	18.3733	17.4788	1.763	2
2007	1	2	0.923	34.5947	31.9278	25.6383	1.927	15
2008	2	1	0.863	27.3844	23.634	20.3403	1.463	3
2009	1	2	0.977	61.0768	59.6648	50.6268	4.251	16
2010	2	1	0.88	47.2853	41.614	29.7973	2.385	5
2011	2	1	0.944	44.4111	41.9088	38.2585	4.014	2
2012	1	2	0.773	35.9404	27.7748	18.5353	1.369	4
2013	2	1	-	-	24.2913	9.816	0.709	18
2014	1	2	0.907	33.6648	30.522	24.7718	1.804	3
2015	2	1	0.872	42.554	37.1155	29.618	2.482	2
2016	1	2	0.877	37.8946	33.2445	26.2825	2.035	4
N			15	15	16	16	16	16
평균			0.8802	42.338	36.7075	27.8502	2.2913	7.1875

[0427]

표준편차			0.0657	10.6596	11.2148	11.1675	1.1676	6.5138
CV(%)			7.469	25.1775	30.5518	40.0985	50.9602	90.6263
최소			0.758	21.7259	18.3733	9.816	0.709	2
중간			0.8801	44.4111	34.8414	25.9604	1.981	3.5
최대			0.9769	61.0768	59.6648	50.6268	4.736	18
기하 평균		-		40.9614	35.0859	25.6926	2.0294	-
기하학적 CV(%)		-		28.0586	32.3114	44.7726	55.4075	-

[0428]

[0429]

[표 5D]

[0430] DXM 패치로 치료한 대상체의 텍스트로판 PK 프로파일

			AUC 0-t / AUC 0- ∞	AUC 0- ∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	K <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> )
대상체	주기	순서							
2001	2	2	0.816	23.5515	19.2253	9.77	0.665	26	0.0495
2002	1	1	-	-	13.3518	7.81	0.658	13	-
2003	2	2	0.786	15.0118	11.7988	7.563	0.478	20	0.071
2004	1	1	-	-	16.3933	6.348	0.58	24.5	-
2005	2	2	-	-	1.5003	0	0.279	30	-
2007	2	2	-	-	2.594	0.955	0.286	30	-
2008	1	1	-	-	7.8075	5.6295	0.431	24	-
2009	2	2	-	-	4.7703	3.265	0.354	12	-
2010	1	1	-	-	11.3405	6.759	0.539	26	-
2011	1	1	-	-	1.6505	1.102	0.312	26	-
2012	2	2	-	-	4.957	2.741	0.401	24	-
2013	1	1	-	-	13.1663	6.377	0.683	24	-
2014	2	2	-	-	6.6303	4.4165	0.393	26	-
2015	1	1	-	-	10.327	5.9315	0.588	14	-
2016	2	2	-	-	4.1193	2.386	0.319	26	-
N			2	2	15	15	15	15	2
평균			0.8011	19.2816	8.6421	4.7369	0.4644	23.0333	0.0602
표준편차			0.0215	6.0384	5.5101	2.8797	0.1446	5.7273	0.0152
CV(%)			2.6783	31.317	63.7586	60.7921	31.1453	24.8654	25.2412
최소			0.786	15.0118	1.5003	0	0.279	12	0.0495
중간			0.8011	19.2816	7.8075	5.6295	0.431	24.5	0.0602
최대			0.8163	23.5515	19.2253	9.77	0.683	30	0.071
기하 평균			-	18.8029	6.7033	4.1953	0.4433	-	-
기하학적 CV(%)			-	32.6691	96.3776	82.6752	32.64	-	-

[0431]

[0432] 본 연구에 따르면, 또한 예기치않게도 DXM 패치로 치료받은 대상체의 경우, 패치 처리에서 관찰된 DRP에 대한 DXM의 AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, 및 C<sub>max</sub>의 비율은 뉴렉스타 치료에서 관찰된 각각의 비보다 유의하게 더 높았던 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 패치 처리에서 관찰된 DRP에 대한 DXM의 AUC<sub>0-24</sub>의 평균 비율은 뉴렉스타 치료에서 관찰된 비율보다 3X(24.54:9.03)에 가까웠다(하기 표 6 참조).

[0433] [표 6]



[0434] 패치 뉴텍스타 치료를 위한 PK 프로파일의 비교

대상 체	주 기	순 서	뉴텍스타 치료			Per	Seq	패치 치료		
			AUC 0-t (DXM/DRP )	AUC 0-24 (DXM/DRP )	Cmax (DXM/DRP )			AUC 0-t (DXM/DRP )	AUC 0-24 (DXM/DRP )	Cmax (DXM/DRP )
2001	1	2	7.03	4.97	6.62	2	2	17.79	23.12	18.30
2002	2	1	3.62	2.84	2.13	1	1	11.57	10.75	8.99
2003	1	2	18.71	13.55	13.79	2	2	21.42	18.30	16.58
2004	2	1	31.54	24.96	25.32	1	1	42.30	35.79	25.98
2005	1	2	5.20	3.75	3.70	2	2	70.71	-	12.78
2006	2	1	6.12	4.12	2.94	1	1	-	-	-
2007	1	2	6.57	4.71	4.81	2	2	28.60	39.26	9.68
2008	2	1	8.35	5.66	6.12	1	1	19.63	18.07	13.29
2009	1	2	1.02	0.83	0.71	2	2	28.00	18.53	14.97
2010	2	1	10.01	6.65	6.02	1	1	14.87	13.86	10.18
2011	2	1	3.47	2.47	1.97	1	1	89.57	80.34	17.18
2012	1	2	22.41	13.93	12.69	2	2	35.01	32.58	13.49
2013	2	1	44.58	39.86	38.61	1	1	9.98	9.34	7.41
2014	1	2	6.79	4.84	5.28	2	2	15.37	11.75	9.53
2015	2	1	5.41	4.15	4.82	1	1	8.58	8.29	5.96
2016	1	2	12.36	7.17	6.60	2	2	28.13	23.56	12.48
N			16	16	16			15	16	
평균			12.07	9.03	8.88			29.43	24.54	13.12
표준 편차			11.78	10.15	9.96			22.93	18.82	5.06
CV(%)			97.60%	112.45%	112.10%			77.89%	76.70%	38.60%

[0435]

[0436] 도 4a 및 4b는 0 내지 96시간 까지의 텍스트로메토르판 및 텍스트로판 농도의 그래프를 도시한다.

[0437] 실시예 5: 다층 패치 디자인

[0438] 본 실시예에서는, 새로운 다층 디자인이 기술된다.

[0439] 도 5에 도시된 바와 같이, 본원에서의 실시형태에 유용한 예시적인 패치 디자인은 접착 층 및 저장소 층을 포함할 수 있다. 접착 층(도 5의 상부 층)은 하기 성분들을 가질 수 있다: 1) 접착제(예를 들면, 듀로-택 287-2287): 약 77.5% 내지 약 75%; 2) 약물(텍스트로메토르판 염기): 약 10%; 3) 증강제(예를 들면, 이소프로필 미리스테이트-IPM): 약 10%; 및 4) 콜리돈(Kollidon), 예를 들면, 콜리돈 VA64: 약 2.5% 내지 약 5%. 저장소 층은 하기 성분들을 가질 수 있다: 1) 접착제(예를 들면, 듀로-택 287-2287): 약 57.5% 내지 약 20%; 2) 약물(텍스트로메토르판 염기): 약 30% 내지 약 50%; 3) 증강제(예를 들면, 이소프로필 미리스테이트-IPM): 약 10%; 및 4) 콜리돈, 예를 들면, 콜리돈 VA64: 약 2.5% 내지 약 20%. 하부 층은 백킹 층일 수 있거나 또는 상부 층과 동일한 접착제 층일 수 있다. 적합한 백킹 층이 본원에 기술되어 있다. 콜리돈(Kollidon)은 비닐피롤리돈 중합체(예를 들면, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 예를 들면 콜리돈 VA64)를 지칭하는 브랜드명이다. 적용 전에, 접착 층은 전형적으로는 이형 라이너로 보호된다. 적합한 이형 라이너도 또한 본원에 기술되어 있다.

[0440] 일 예에서, 다층 패치는  $60 \text{ cm}^2$  이상, 예를 들면, 약  $60 \text{ cm}^2$  내지 약  $150 \text{ cm}^2$ 의 크기를 가질 수 있다.

[0441] 일 예에서, 다층 패치는  $70 \text{ cm}^2$ 의 크기를 가질 수 있으며, 이는 약 370 mg의 텍스트로메토르판 염기 총량을 함유하도록 설계된다. 이러한 패치는 7일간의 적용에 적합하며, 이는 7일 동안 하루에 약 20 mg 이상(7일간에 걸쳐 대략 140mg 이상)의 텍스트로메토르판을 경피적으로 전달할 수 있다.

[0442] 실시예 6: 약동학적 시뮬레이션

[0443] 본 실시예는, 상이한 크기의 패치를 매일 적용한 후 7일간에 걸친 텍스트로메토르판(DXM 또는 DM) 및 텍스트로판(DOR) 혈장 프로파일의 시뮬레이션을 보여준다.

[0444] 크기가 다른 패치에 대해 7일간에 걸쳐 매일 투여한 후 혈장 프로파일을 시뮬레이션하는데 사용되는 방법을 중첩(superposition)이라 말한다. 이는 임의의 구획 모델링(compartmental modeling)을 필요로 하거나 임의의 PK 파라미터를 알 필요 없이 이전 용량의 프로파일에 다음 용량의 농도를 반복적으로 추가하는 것을 포함한다. 먼저, 텍스트로메토르판(DXM 또는 DM으로 약칭됨) 및 텍스트로판(DOR 또는 DRP로 약칭됨)은, 실시예 4에 나타나 있는 바와 같이  $70 \text{ cm}^2$  패치를 한번 24시간 적용하여  $45 \text{ cm}^2$  패치를 얻은 후의 혈장 프로파일을 의미한다. DXM의

흡수 속도는 패치 크기에 비례하여 증가하는 것으로 추정되는 반면, DXM에서 DRP로의 전환율, DXM 클리어런스 속도 및 DRP 클리어런스 속도는 변하지 않았다.

[0445] 이어서, 1일 후의 각각의 후속 투여가 DXM의 클리어런스, DRP, 및 DXM 및 DRP의 전환율에서 변화를 유발하지 않을 것이라는 가정하에, 예측된 단일 용량 프로파일 및 중첩 원리를 이용하여 7일 동안 하루에 한 번씩 적용되는  $60\text{ cm}^2$  및  $90\text{ cm}^2$  패치로부터 DXM 및 DRP 혈장 프로파일을 예측하였다.

[0446] 약동학적 시뮬레이션 결과는 도 6a 내지 6d에 도시되어 있다. 도 6B에 도시된 바와 같이, 약  $60\text{ cm}^2$  이상의 크기를 갖는 DXM 패치를 매일 투여하면 7일 동안 뉴텍스타 BID(20 mg DXM/10 mg 퀴니딘)의 경구 투여시의 DXM 농도의 최고점 및 최저점 범위에 속하는 DXM 혈장 수준을 생성할 것이다. 더욱이, DXM 패치를 매일 투여하여 수득된 DXM 혈장 수준은 7일 동안 뉴텍스타 BID(20 mg DXM/10 mg 퀴니딘)의 경구 투여시에 관찰되는 것보다 최고점 대 최저점 비율에서 덜 가변적이다.

[0447] 발명의 내용 및 요약 부분이 아닌 상세한 설명 부분은 청구항을 해석하기 위해 사용되는 것으로 이해되어야 한다. 발명의 내용 및 요약 부분은 발명자(들)에 의해 고려되는 바와 같이 본 발명의 모두는 아니지만 하나 이상의 예시적인 실시형태를 제시할 수 있으며, 따라서 어떠한 방식으로든 본 발명 및 첨부된 특허청구범위를 제한하려는 것은 아니다.

[0448] 본 발명은 특정 기능 및 그들의 관계의 구현을 나타내는 기능적 구성 요소를 이용하여 상기에서 설명되어 왔다. 이러한 기능적 구성 요소의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에서 임의로 정의되었다. 특정 기능 및 그들의 관계가 적절히 수행되는 한 다른 경계가 정의될 수 있다.

[0449] 속으로 기술된 본 발명의 양태와 관련하여, 모든 개별 종은 개별적으로 본 발명의 개별적인 양태로 간주된다. 본 발명의 양태가 특징을 "포함하는" 것으로서 설명되는 경우, 실시형태도 또한 특징을 "구성하는" 또는 "필수적으로 구성하는"으로 간주된다.

[0450] 특정 실시형태들에 대한 전술한 설명은, 당업자가 본 기술 분야의 지식을 적용하여 본 발명의 일반적인 본질을 충분히 드러냄으로써, 본 발명의 일반적인 개념을 벗어나지 않고서도 과도한 실험없이 그러한 특정 실시형태와 같은 다양한 응용들에 대해 용이하게 수정 및/또는 개조할 수 있을 것이다. 따라서, 이러한 개조 및 수정은 본원에서 제시되는 교시 및 지침에 기초하여 개시된 실시형태의 등가의 의미 및 범위 내에 있도록 의도된다. 본원에서의 문구 또는 용어는 설명을 위한 것이지 제한하려는 것이 아니며, 따라서 본 명세서의 용어 또는 문구는 교시 및 지침을 고려하여 당업자에 의해 해석되어야 한다.

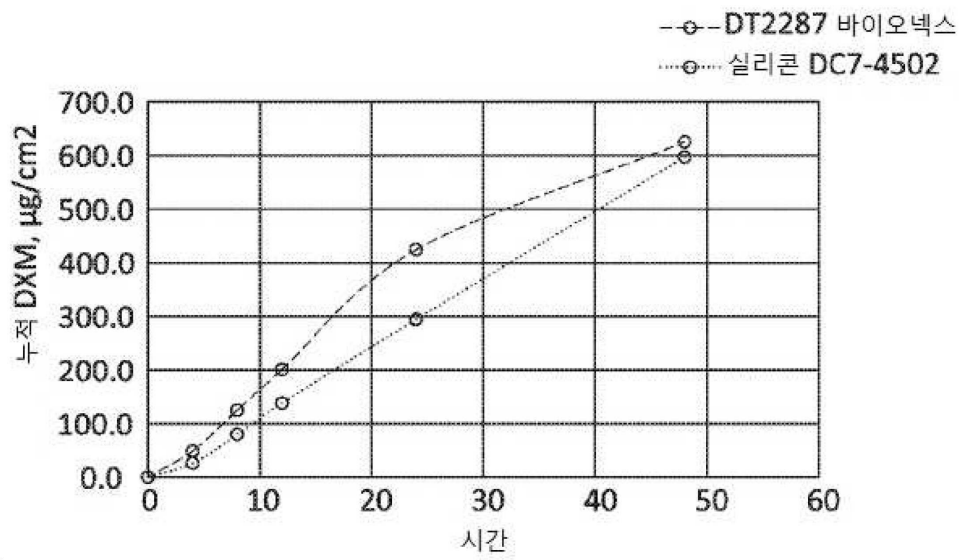
[0451] 본 발명의 넓이 및 범위는 전술한 예시적인 실시형태들 중 어느 것에 의해서도 제한되지 않아야 하며, 단지 하기의 청구범위 및 그의 등가물에 따라서만 정의되어야 한다.

[0452] 본원에서 기술되는 다양한 양태들, 실시형태들, 및 옵션들은 모두 임의의 및 모든 변형으로 결합될 수 있다.

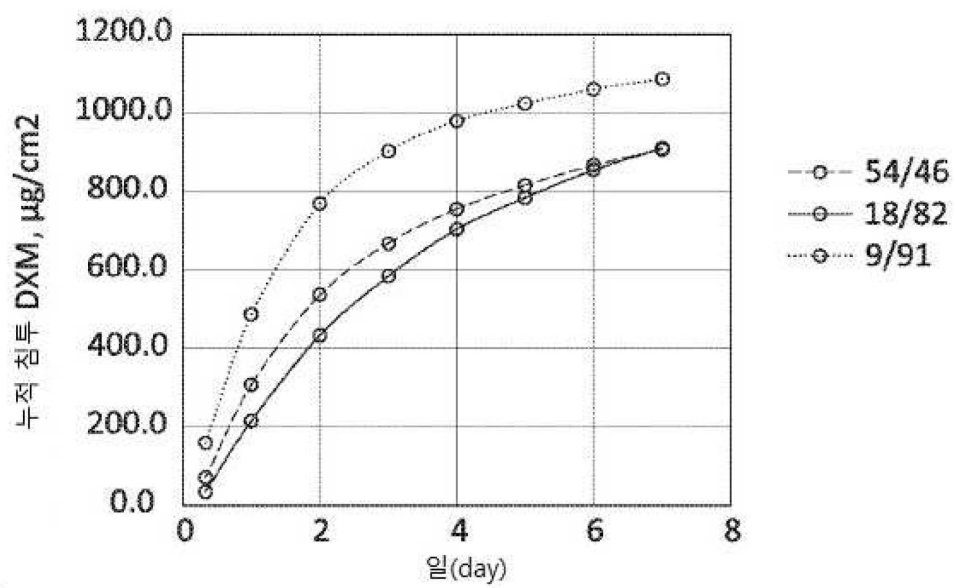
[0453] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원들은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 포함된 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본원에서 참고로 포함된다. 본 명세서에서의 용어의 의미 또는 정의가 참고로 포함된 문서에서의 동일한 용어의 의미 또는 정의와 상충하는 경우, 본 명세서에서 해당 용어에 부여된 의미 또는 정의가 적용될 것이다.

도면

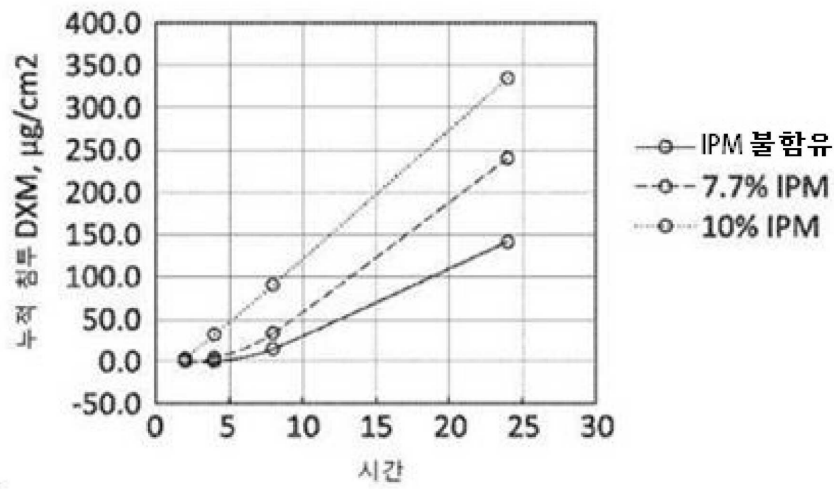
도면1



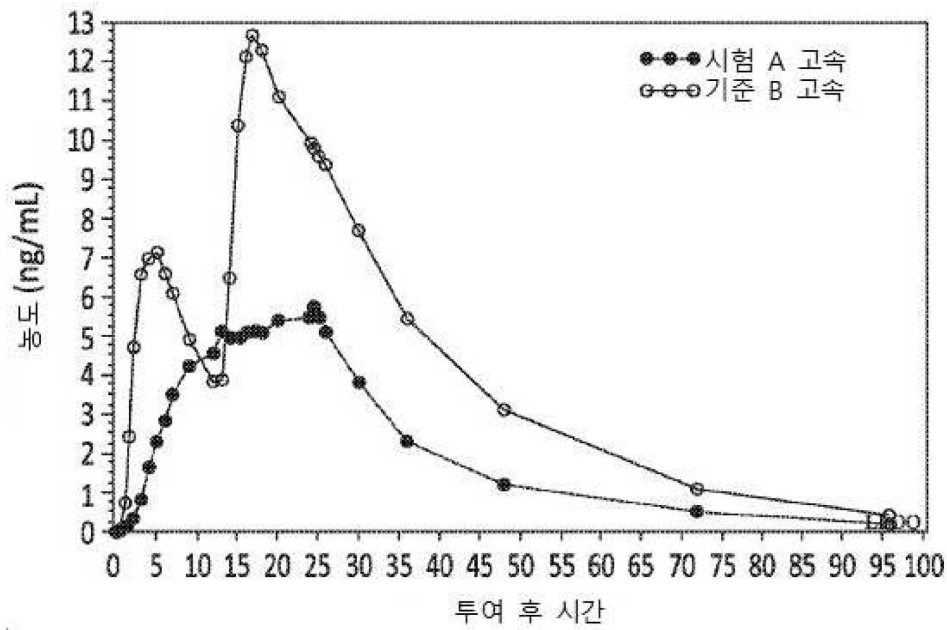
도면2



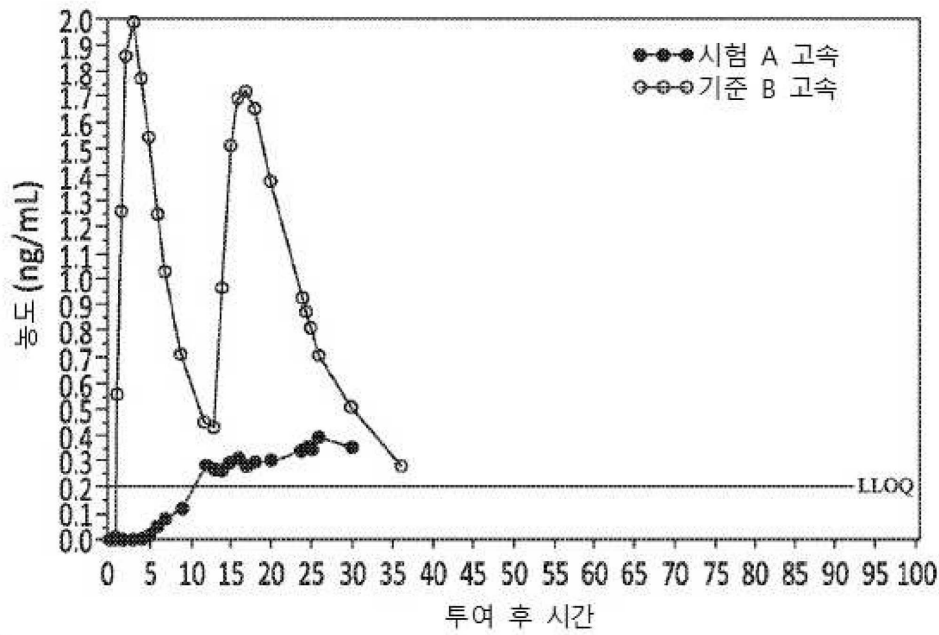
도면3



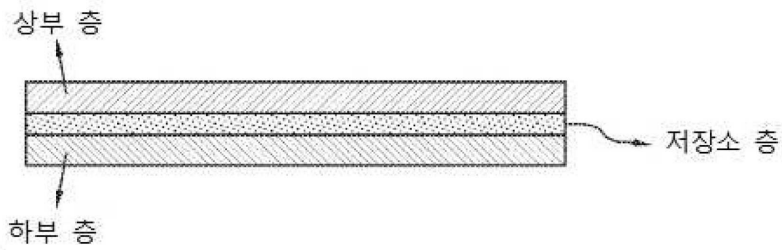
도면4a



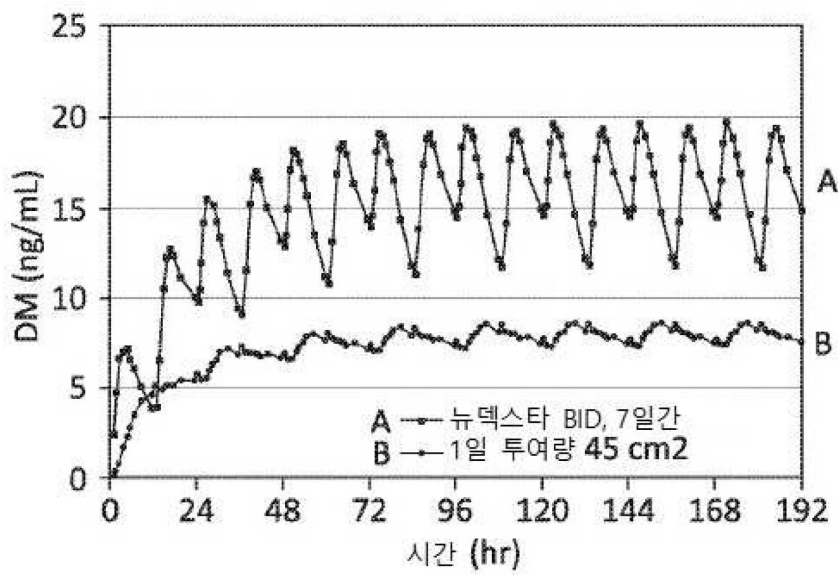
도면4b



도면5

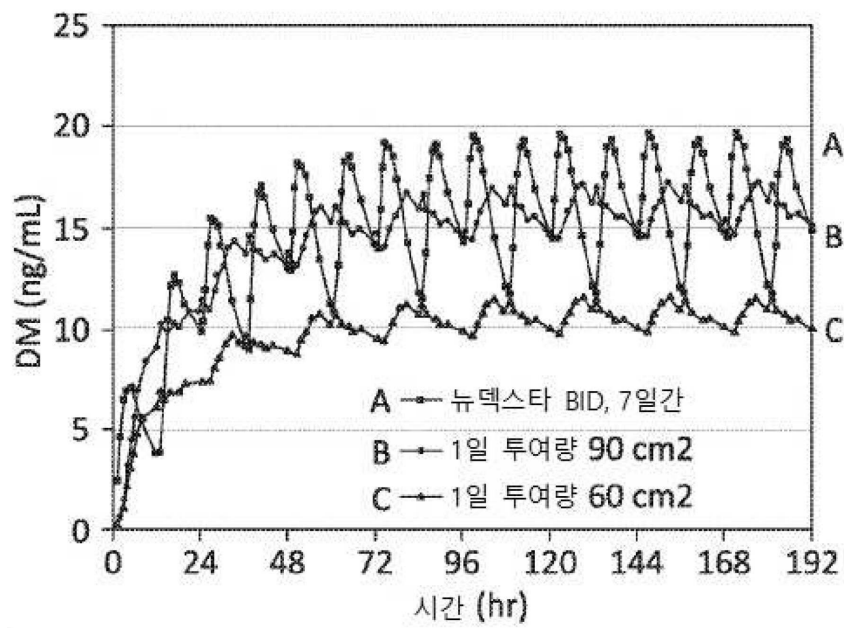


도면6a

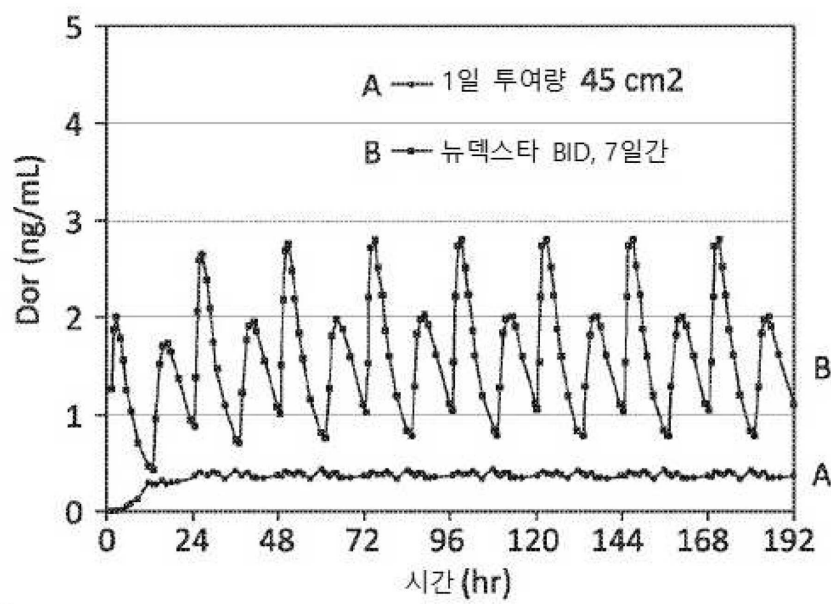




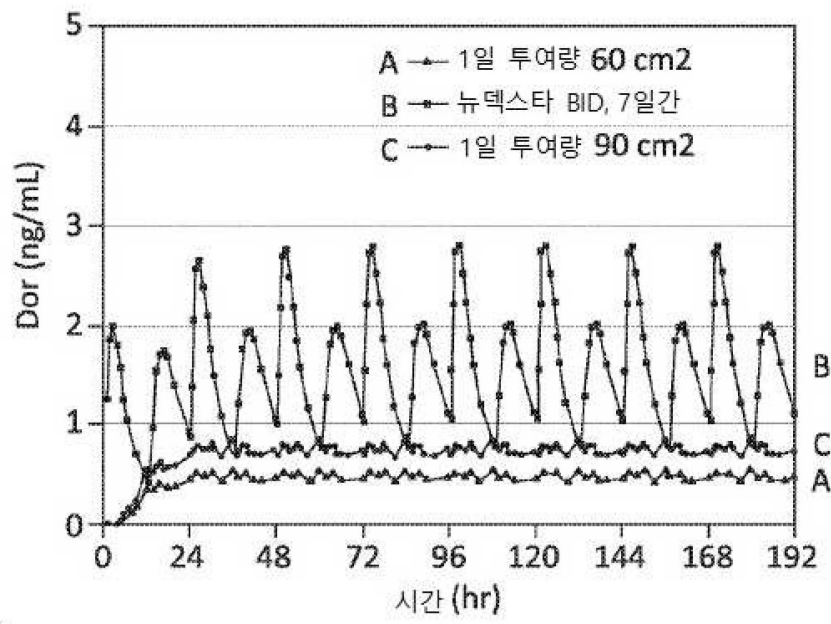
도면6b



도면6c



도면6d





도면7

