



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0005199  
(43) 공개일자 2019년01월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61J 1/03 (2006.01)  
A61J 1/05 (2006.01) A61J 7/00 (2006.01)  
A61K 31/137 (2006.01) A61K 47/06 (2017.01)  
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/70 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/006 (2013.01)  
A61J 1/03 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7035240
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월04일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년12월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/031167
- (87) 국제공개번호 WO 2017/192921  
국제공개일자 2017년11월09일
- (30) 우선권주장  
62/331,996 2016년05월05일 미국(US)
- (71) 출원인  
어퀘스티브 테라퓨틱스, 아이엔씨.  
미국 엘제이 07059, 워런, 30 테크놀로지 드라이브.
- (72) 발명자  
쇼벨, 알렉산더, 마크  
6 더멧 드라이브, 와잇하우스 스테이션, 엔제이 08889 (유에스).  
바잔, 스테파니 마리  
151 프로스펙트 애비뉴, 오라텔, 엔제이 07649 (유에스).  
와가키, 스티븐 폴  
17 인디안 크릭 로드, 아난테일, 엔제이 0881 (유에스).
- (74) 대리인  
박상훈

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 강화된 전달 에프네프린 조성물

(57) 요약

강화된 활성 성분 투과 특성을 가지는 약물학적 조성물들이 기재된다.

대표도 - 도1a

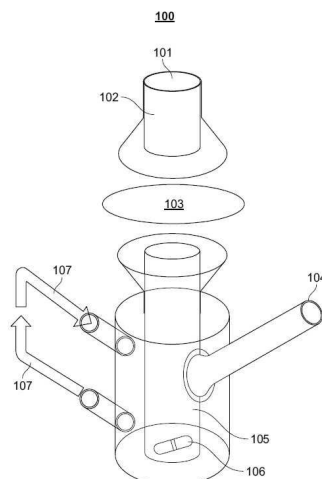


FIG. 1A

(52) CPC특허분류

*A61J 1/05* (2013.01)  
*A61J 7/0076* (2013.01)  
*A61K 31/137* (2013.01)  
*A61K 47/06* (2013.01)  
*A61K 47/10* (2013.01)  
*A61K 47/12* (2013.01)  
*A61K 47/22* (2013.01)  
*A61K 47/38* (2013.01)  
*A61K 9/7007* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

중합체 매트릭스;

상기 중합체 매트릭스 내 에피네프린을 포함하는 약물학적 활성 성분; 및

아드레날린성 수용체 인터랙터

를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약물학적 조성물은 투과성 강화제를 더 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 중합체 매트릭스, 상기 중합체 매트릭스에 함유된 약물학적 활성 성분을 더 포함하는 필름인 약물학적 조성물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 투과 강화제는 페닐프로파노이드를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 투과 강화제는 파르네올을 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, 투과 강화제는 라브라졸을 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 7

제2항에 있어서, 투과 강화제는 리놀레산을 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 약물학적 조성물은 중합체 매트릭스, 상기 중합체 매트릭스에 함유된 약물학적 활성 성분을 더 포함하는 필름인 약물학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약물학적 조성물은 씹는 또는 젤라틴계 도시지 형, 스프레이, 검, 젤, 크림, 정제, 액체 또는 필름인 약물학적 조성물.

#### 청구항 10

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드가 유계놀인 약물학적 조성물.

#### 청구항 11

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드는 유계놀 아세테이트인 약물학적 조성물.

#### 청구항 12

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드가 시나믹 엑시드인 약물학적 조성물.

**청구항 13**

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드가 시나믹 엑시드 에스테르인 약물학적 조성물.

**청구항 14**

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드가 시나믹 알데히드인 약물학적 조성물.

**청구항 15**

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드가 하이드로시나믹 엑시드인 약물학적 조성물.

**청구항 16**

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드가 차비콜인 약물학적 조성물.

**청구항 17**

제4항에 있어서, 페닐프로파노이드가 사프롤인 약물학적 조성물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 아드레날린성 수용체 인터엑터는 식물 추출물인 약물학적 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 식물 추출물이 클로브 식물의 에센셜 오일 추출물을 더 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 식물 추출물이 클로브 식물 잎의 에센셜 오일 추출물을 더 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 21**

제18항에 있어서, 식물 추출물은 클로브 식물 꽃 봉오리의 에센셜 오일 추출물을 더 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 22**

제18항에 있어서, 식물 추출물이 클로브 식물 줄기의 에센셜 오일 추출물을 추가로 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 23**

제18항에 있어서, 식물 추출물이 합성 또는 생합성인 약물학적 조성물.

**청구항 24**

제18항에 있어서, 식물 추출물이 40 내지 95 % 유효성을 더 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 25**

제18항에 있어서, 식물 추출물이 80-95 % 유효성을 더 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 26**

제1항에 있어서, 아드레날린성 수용체 인터엑터가 테르페노이드를 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 27**

제1항에 있어서, 아드레날린성 수용체 인터엑터가 테르펜을 포함하는 약물학적 조성물.

**청구항 28**

제1항에 있어서, 아드레날린성 수용체 인터엑터가 세스퀴테르펜을 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 중합체 매트릭스가 폴리머를 포함하는 약물학적 조성물.

[청구항 30]

제29항에 있어서, 상기 폴리머는 수용성 폴리머인 약물학적 조성물.

[청구항 31]

제29항에 있어서, 상기 폴리머는 폴리에틸렌 옥사이드를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 폴리머는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸 셀룰로오스의 군으로부터 선택된 셀룰로오스 폴리머를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 31

제29항에 있어서, 중합체 매트릭스가 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 32

제29항에 있어서, 중합체 매트릭스가 셀룰로오스계 폴리머, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리 사카라이드, 또는 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리사카라이드 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 33

제29항에 있어서, 중합체 매트릭스가 폴롤란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 쏘뎀 알기네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 크산탄 겔, 트란간트 겔, 구아 겔, 아카시아 겔, 아라빅 겔, 폴리아크릴릭 엑시드, 메틸메타아크릴레이트 코폴리머, 카르복시비닐 코폴리머, 전분, 젤라틴, 에틸렌옥사이드-프로필렌 옥사이드 코폴리머, 콜라겐, 알부민, 폴리-아미노산, 폴리포스파젠, 폴리사카라이드, 키틴, 키토산 및 이들의 유도체 군으로부터 선택된 적어도 하나의 폴리머를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 34

제1항에 있어서, 안정화제를 더 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 35

제29항에 있어서, 중합체 매트릭스는 덴드릭 폴리머를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 36

제29항에 있어서, 중합체 매트릭스가 고분자 폴리머를 포함하는 약물학적 조성물.

#### 청구항 37

아드레날린성 수용체 인터엑터와 에피네프린을 포함하는 약물학적으로 활성인 성분을 배합시키는 것, 그리고 아드레날린성 수용체 인터엑터와 약물학적으로 활성인 성분을 포함하는 약물학적 조성물을 형성하는 것을 포함하는 약물학적 조성물의 제조 방법.

#### 청구항 38

중합체 매트릭스;

에피네프린을 포함하는 중합체 매트릭스내 약물학적으로 활성인 성분; 및

페닐프로파노이드 및/또는 식물 추출물을 포함하는 투과 강화제; 를 포함하는 소정량의 약물학적 조성물을 가지는 하우스; 및

미리 정해진 양의 약물학적 조성물을 분배하는 개구

를 포함하는 장치.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

우선권 주장

[0002]

본 출원은 35 USC § 119(e) 아래서 2016년 5월 5일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/331,993호의 우선권을 주장하며, 이는 여기서 참고로 통합된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 발명은 약물학적 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005]

약물 또는 의약과 같은 활성 성분은 의도적인 방식으로 환자에게 전달된다. 다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0006]

경피식으로 또는 점막 경유식으로 필름을 이용한 약물 또는 의약의 전달은 약물 또는 의약이 효과적이고 그리고 효율적인 방식으로 생물학적 막을 투과하거나 또는 그렇지 않으면 가로지른다(cross)는 것을 요구할 수 있다.

#### 과제의 해결 수단

[0007]

요약

[0008]

일반적으로, 약물학적 조성물은 중합체 매트릭스(polymeric matrix), 그 중합체 매트릭스 내의 에프네프린, 및 아드레날린성 수용체 인터랙터(adrenergic receptor interacter)를 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 약물학적 조성물은 투과 강화제를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시 양태에서, 아드레날린성 수용체 인터랙터는 아드레날린성 수용체 차단제 일 수 있다. 어떤 실시 양태에서, 아드레날린성 수용체 인터랙터는 플라보노이드일 수 있으며, 또한 플라보노이드와 함께 사용될 수 있다.

[0009]

특정 실시 양태에서, 아드레날린성 수용체 인터랙터는 테르페노이드, 테르펜 또는 C3-C22 알코올 또는 엑시드일 수 있다. 아드레날린성 수용체 인터랙터는 세스퀴테르펜일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 아드레날린성 수용체 인터랙터는 파르네놀, 리놀레익 엑시드, 아라키도닉 엑시드, 도코사헥사노익 엑시드, 에이코사펜타노익 엑시드, 또는 토코사펜타노익 엑시드, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0010]

특정 실시 양태에서, 약물학적 조성물은 중합체 매트릭스를 더 포함하는 필름일 수 있으며, 약물학적 활성 성분은 중합체 매트릭스에 함유될 수 있다.

[0011]

특정 실시 양태에서, 아드레날린성 수용체 인터랙터는 식물 추출물일 수 있다.

[0012]

특정 실시 양태에서, 투과 강화제는 식물 추출물일 수 있다.

[0013]

특정 실시 양태에서, 투과 강화제는 페닐프로파노이드일 수 있다.

[0014]

특정 실시 양태에서, 약물학적 조성물은 곰팡이 추출물을 포함할 수 있다.

[0015]

특정 실시 양태에서, 약물학적 조성물은 포화 또는 불포화 알코올을 포함할 수 있다.

[0016]

특정 양태에서, 알코올은 벤질 알코올 일 수 있다.

[0017]

어떤 경우에는, 플라보노이드, 식물 추출물, 페닐프로파노이드, 유게놀 또는 곰팡이 추출물가 용해제로 사용될 수 있다.

- [0018] 다른 실시 양태에서, 페닐프로파노이드는 유계놀일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 페닐프로파노이드는 유계놀 아세테이트 일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 페닐프로파노이드는 시나믹 엑시드일 수 있다. 다른 구체 예에서, 페닐프로파노이드는 시나믹 엑시드 에스테르 일 수 있다. 다른 구체 예에서, 페닐프로파노이드는 시나믹 알데히드일 수 있다.
- [0019] 다른 구체 예에서, 페닐프로파노이드는 하이드로시나믹 엑시드일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 페닐 프로파노이드는 차비콜일 수 있다. 다른 구체 예에서, 페닐 프로파노이드는 사프롤일 수 있다.
- [0020] 특정 구체 예에서, 식물 추출물은 클로브 식물의 에센셜 오일 추출물 일 수 있다. 다른 예에서, 식물 추출물은 클로브 식물 잎의 에센셜 오일 추출물 일 수 있다. 식물 추출물은 클로브 식물 꽃 봉오리의 에센셜 오일 추출물 일 수 있다. 다른 구체 예에서, 식물 추출물은 클로브 식물 줄기의 에센셜 오일 추출물 일 수 있다.
- [0021] 특정 실시 양태에서, 식물 추출물은 합성물일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 식물 추출물은 20-95% 유계놀을 포함할 수 있으며, 40-95% 유계놀을 포함하고, 60-95% 유계놀을 포함한다. 특정 실시 양태에서, 식물 추출물은 80-95% 유계놀을 포함할 수 있다.
- [0022] 특정 구현 예에서, 중합체 매트릭스는 폴리머를 포함할 수 있다. 폴리머는 수용성 폴리머를 포함할 수 있다.
- [0023] 특정 구현 예에서, 폴리머는 폴리에틸렌 옥사이드일 수 있다.
- [0024] 특정 구현 예에서, 폴리머는 셀룰로오스성 폴리머일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 셀룰로오스성 폴리머는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 및/또는 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스일 수 있다.
- [0025] 특정 구현 예에서, 폴리머는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함할 수 있다.
- [0026] 특정 구현 예에서, 폴리머는 폴리에틸렌 옥사이드 및/또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함할 수 있다.
- [0027] 특정 구현 예에서, 폴리머는 폴리에틸렌 옥사이드 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 포함할 수 있다.
- [0028] 특정 구현 예에서, 중합체 매트릭스는 폴리에틸렌 옥사이드 및/또는 폴리 사카라이드를 포함할 수 있다.
- [0029] 특정 구현 예에서, 중합체 매트릭스는 폴리에틸렌 옥사이드, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및/또는 폴리사카라이드를 포함할 수 있다.
- [0030] 특정 구현 예에서, 중합체 매트릭스는 폴리에틸렌 옥사이드, 셀룰로오스성 폴리머, 폴리사카라이드 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 포함할 수 있다.
- [0031] 특정 양태에서, 중합체 매트릭스는 폴루란, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 소듐 알기네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 크산탄 검, 트란간트 검, 구아 검, 아카시아 검, 아라비아 검, 폴리아크릴릭 엑스드, 메틸메타아크릴레이트 코폴리머, 카르복시비닐 코폴리머, 전분, 젤라틴, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 코폴리머, 콜라겐, 알부민, 폴리-아미노 엑시드, 폴리포스파젠, 폴리사카라이드, 키틴, 키토산 및 이들의 유도체 그룹에서 선택되는 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0032] 특정 실시 양태에서, 약물학적 조성물은 안정제를 더 포함할 수 있다. 안정제는 물질의 원치 않는 산화를 방지할 수 있는 항산화제, 킬레이트 복합체를 형성할 수 있으며 그렇지 않으면 촉매로 작용할 수 있는 금속 이온의 미량을 비활성화시킬 수 있는 분리제, 에멀전을 안정화시킬 수 있는 유화제 및 계면 활성제, 자외선의 유해한 영향으로부터 물질을 보호할 수 있는 자외선 안정제, 자외선을 방사를 흡수하고, 그것이 조성물을 투과하는 것을 방지하는 화학 물질, UV 흡수제, 화학 결합을 파괴하는 대신 열로 방사 에너지를 분산시킬 수 있는 소광제(quencher) 또는 자외선에 의해 형성된 자유 라디칼을 제거 할 수 있는 스캐빈저를 포함할 수 있다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 약물학적 조성물은
- [0034] (a) 응집 억제제; (b) 전하-개질제; (c) pH 조절제; (d) 분해 효소 억제제; (e) 점액 용해제 또는 점액 세정제; (f) 실리코스테틱 제(ciliostatic agent); (g) (i) 계면 활성제; (ii) 담즙산 염; (ii) 인지질 첨가제, 혼합된 미셀, 리포솜 또는 담체; (iii) 알코올; (iv) 엔아민; (v) NO 도너 화합물; (vi) 장쇄 양친매성 분자; (vii) 작은 소수성 투과 강화제, (viii) 소듐 또는 살리실산 유도체; (ix) 아세토아세틱 엑시드의 글리세롤 에스테르; (x) 사이클로 텍스트린 또는 베타-사이클로 텍스트린 유도체; (xi) 중쇄 지방산; (xii) 킬레이팅 제; (xiii) 아미노산 또는 그의 염; (xiv) N-아세틸 아미노 엑시드 또는 그의 염; (xv) 선택된 막 성분에 대한 분해성 효소; (ix) 지방산 합성 억제제; (x) 콜레스테롤 합성 억제제; 및 (xi) (i) 내지 (x)에 언급된 막 투과 강화제의 임의

적인 조합;으로부터 선택된 막 투과-강화제; (h) 상피 접합 생리학 조절제; (i) 혈관 확장제; (j) 선택적 수송 강화제; 및 (k) 화합물이 효과적으로 콤바인(combined), 어소시에이트(associated), 컨테인(contained), 캡슐화(encapsulated) 또는 결합(bound) 되어 강화된 점막 전달을 위한 화합물의 안정화에 이르는 안정화 전달 비히클, 담체, 점막 접착제, 지지체 또는 복합체 형성 중, 여기서 상기 점막 경유 전달 강화제를 가지는 상기 화합물의 제형은 피험자의 혈장 내 화합물의 생체 이용률을 증가시키며;으로부터 선택되는 점막 전달-강화제와 함께, 친수성 사카라이드에 연결에 의해 연결된 소수성 알킬기를 가지는 적절한 비독성, 비이온성 알킬 글리코사이드를 가진다.

[0035] 일반적으로, 약물학적 조성물을 제조하는 방법은 아드레날린성 수용체 인터랙터를 에피네프린을 포함하는 약물학적 활성 성분과 혼련하는 것과, 아드레날린성 수용체 인터랙터 및 약물학적 활성 성분을 포함하는 약물학적 조성물을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0036] 일반적으로, 약물학적 조성물은 장치로부터 분배될 수 있다. 장치는 중합체 매트릭스; 중합체 매트릭스 내 에피네프린을 포함하는 약물학적 활성 성분; 및 아드레날린성 수용체 인터랙터를 포함하는 일정량의 약물학적 조성물을 보유하는 하우징과; 및 약물학적 조성물의 선결정된 복용량과 같은 선결정된 양을 분배하는 개구를 포함한다. 상기 장치는 또한 페닐프로판노이드(phenylpropanoid) 및/또는 식물 추출물(phytoextract)을 포함하는 투과 강화제를 포함하는 약물학적 조성물을 분배할 수 있다.

### 발명의 효과

[0037] 다른 양상들, 실시 예들 및 특징들은 다음 설명, 도면 및 청구 범위에서 예시 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0038] 도면의 간단한 설명

도 1a를 참조하면, 프란츠 확산 셀(100)은 도너 화합물(101), 도너 챔버(102), 멤브레인(103), 샘플링 포트(104), 수용체 챔버(105), 교반 막대(106) 및 히터/씨클레이터(107)으로 포함한다.

도 1b를 참조하면, 약물학적 조성물은 중합체 매트릭스(200), 중합체 매트릭스에 함유된 약물학적 활성 성분(300)을 포함하는 필름이다. 필름은 투과 강화제 (400) 를 포함할 수 있다.

도 2a 및 도 2b를 참조하면, 그래프는 조성물로부터 활성 물질의 투과를 나타낸다.

도 2a를 참조하면, 이 그래프는 8.00 mg/mL의 에피네프린 비타르트레이트와 4.4 mg/mL의 용해된 에피네프린 염기에 대한, 활성 물질의 평균 투과량 대 시간을 나타낸다.

도 2B를 참조하면, 이 그래프는 8.00 mg/mL 에피네프린 비타르트레이트와 4.4 mg/mL 용해된 에피네프린 염기에 대한, 평균 플럭스 대 시간을 나타낸다.

도 3을 참조하면, 이 그래프는 농도의 함수로서 에피네프린 비타르트레이트의 생체-외 투과를 나타낸다. 도 4를 참조하면, 이 그래프는 용액 pH의 함수로서 에피네프린 비타르트레이트의 투과를 나타낸다. 도 5를 참조하면, 이 그래프는 시간의 함수로서 투과된 양으로 표시되는, 에피네프린 투과에 대한 강화제들의 영향을 보여준다.

도 6a 및 도 6b를 참조하면, 이들 그래프는 투과된 양 ( $\mu\text{g}$ ) 대 시간으로 표시된, 폴리머 플랫폼상의 에피네프린의 방출(6A) 및 이의 방출에 대한 강화제의 효과(6B)를 보여준다. 도 7을 참조하면, 이 그래프는 수컷 유카탄 미니어처 돼지의 약동학 모델을 나타낸다. 이 연구는 0.3mg 에피펜(Epipen), 0.12mg 에피네프린 IV 및 위약 필름을 비교한다.

도 8을 참조하면, 이 그래프는 40mg 에피네프린 필름 대 0.3mg Epipen의 농도 프로파일에서 강화제 없음의 영향을 보여준다.

도 9를 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg 에피펜의 농도 프로파일에서 강화제 A (라브라졸)의 영향을 도시한다.

도 10을 참조하면, 이 그래프는 두개의 40 mg 에피네프린 필름(10-1-1)와 (11-1-1) 대 0.3 mg 에피펜의 농도 프로파일에 대한 강화제 L(클로브 오일)의 영향을 도시한다.

도 11을 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg 에피펜의 농도 프로파일에 대한 강화제 L (클로브 오일) 및 필름 치수(10-1-1 더 얇은, 더 큰 및 11-1-1 더 두꺼운, 더 작은 필름)의 영향을 도시한다.

도 12를 참조하면, 이 그래프는 강화제 L (클로브오일) 대 0.3 mg 에피펜에 대한 일정한 매트릭스에서의 에피네프린 필름의 다양한 투여량에 대한 농도 프로파일을 도시한다.

도 13을 참조하면, 이 그래프는 강화제 L (클로브 오일) 대 0.3mg 에피펜에 대한 일정한 매트릭스에서의 에피네프린 필름의 다양한 투여량에 대한 농도 프로파일을 도시한다.

도 14를 참조하면, 이 그래프는 강화제 A (Labrasol) 대 0.3mg의 Epipen에 대한 일정한 매트릭스에서 에피네프린 필름의 다양한 투여량에 대한 농도 프로파일을 나타낸다.

도 15를 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 혈장 농도 프로파일에 대한 파르네졸과 리놀레산과 함께한 파르네졸의 영향을 나타낸다.

도 16을 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 혈장 농도 프로파일에 대한 파르네졸의 영향을 나타낸다.

도 17를 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 혈장 농도 프로파일에 대한 리놀레산과 함께한 파르네졸의 영향을 나타낸다.

도 18을 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 혈장 농도 프로파일에 대한 파르네졸과 리놀레산과 함께한 파르네졸의 영향을 나타낸다.

도 19를 참조하면, 이 그래프는 지수적 뷰에서, 40mg 에피네프린 필름(또한, 도 20에 도시됨)의 농도 프로파일에 대한 강화제 L(클로브 오일)과 조합한 강화제 A(Labrasol)의 영향을 보여준다.

도 20를 참조하면, 이 그래프는 40mg 에피네프린 필름 대 0.3mg Epipen으로부터 수집된 평균 데이터의 농도 프로파일에 강화제 L (클로브 오일)과 조합한 강화제 A (Labrasol)의 영향을 나타낸다.

도 21을 참조하면, 이 그래프는 별도의 동물 대상으로 보여지는, 40mg 에피네프린 필름의 농도 프로파일에 대한 강화제 L (클로브 오일)과 조합된 강화제 A (Labrasol)의 영향을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039]

상세 설명

[0040]

구강 점막과 같은 점막 표면은 약물을 신체에 전달하기에 편리한 경로인데, 이는 이들이 소화계를 통과하지 않고, 이로 인해 일차 통과 신진 대사를 피하기 때문에, 증가된 생체 이용률과 작용의 빠른 시작을 제공하며, 매우 혈관이 발달하고 투과성이라는 사실에 기인한다. 특히, 볼 및 혀 밑 조직은, 그들이 구강 점막의 고 투과성 부위이기 때문에, 구강 점막으로부터의 약물 확산이 시스템 순환에 직접 접근하는 것을 허용하여, 약물 전달에 유리한 부위를 제공한다. 이것은 또한 환자에게 편의성을 높이고 따라서 순응도를 향상시킨다. 특정 약물 또는 약물학적 활성 성분에 대해서, 투과 강화제는 점막 장벽을 극복하고 투과성을 개선하는 것을 도울 수 있다. 투과 강화제는 약물 흡수에 유리하게 장벽 층의 투과성을 가역적으로 조절한다. 투과 강화제는 상피를 통한 분자의 전달을 용이하게 한다. 흡수 프로파일 및 그 속도는 한정된 것은 아니지만, 필름 크기, 약물 로딩, 강화제 유형/로딩, 폴리머 매트릭스 방출 속도 및 점막 체류 시간과 같은 다양한 인자에 의해 제어 및 조절 될 수 있다.

[0041]

약물학적 조성물은 의도적이며 맞춤형인 방식으로 약물학적 활성 성분을 전달하도록 디자인될 수 있다. 그러나 생체 내, 특히 피검자의 입에서의 약물학적 활성 성분의 용해도 및 투과성은 매우 다양할 수 있다. 특정 종류의 투과 강화제는 생체 내 약물학적 활성 성분의 흡수 및 생체 이용률을 향상시킬 수 있다. 특히, 필름을 통해 입으로 전달될 때, 투과 강화제는 약물학적으로 활성인 성분의 점막을 통한 피검자의 혈류 내로의 투과성을 향상시킬 수 있다. 투과 강화제는 약물학적으로 활성인 성분의 흡수 속도 및 양을, 조성물에서 다른 성분에 따라서, 5 % 이상, 10 % 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상, 50 % 이상, 60 % 이상, 70 % 이상, 80 % 이상, 90 % 이상, 100 % 이상, 150 % 이상, 약 200 % 또는 이상, 또는 200 % 미만, 150 % 미만, 100 % 미만, 90 % 미만, 80 % 미만, 70 % 미만, 60 % 미만, 50 % 미만, 40 % 미만, 30 % 미만, 20 % 미만, 10 % 미만, 또는 5 % 미만, 또는 이들 범위들의 조합까지 향상시킬 수 있다.

[0042]

특정 실시 양태에서, 약물학적 조성물은 (a) 응집 억제제; (b) 전하-개질제; (c) pH 조절제; (d) 분해 효소 억제제; (e) 점액 용해제 또는 점액 세정제; (f) 섬모 억제제(ciliostatic agent); (g) (i) 계면 활성제; (ii) 담즙산 염; (ii) 인지질 첨가제, 혼합된 미셀, 리포솜 또는 담체; (iii) 알코올; (iv) 엔아민; (v) NO 도너 화

합물; (vi) 장쇄 양친매성 분자; (vii) 작은 소수성 투과 강화제, (viii) 쏘뚝 또는 살리실산 유도체; (ix) 아세트 아세트산의 글리세롤 에스테르; (x) 사이클로 텍스트린 또는 베타-사이클로 텍스트린 유도체; (xi) 중쇄 지방산; (xii) 킬레이팅 제; (xiii) 아미노산 또는 그의 염; (xiv) N- 아세틸 아미노산 또는 그의 염; (xv) 선택된 막 성분에 대한 분해성 효소; (ix) 지방산 합성 억제제; (x) 콜레스테롤 합성 억제제; (xi) (i) 내지 (x) 에 언급된 막 투과 강화제의 임의의 조합; 으로부터 선택된 막투과 강화제 (h) 상피 접합 생리학(physiology)의 조절제; (i) 혈관 확장제; (j) 선택적 수송 강화제; 및 (k) 화합물이 효과적으로 콤바인(combined), 관련(associated), 함유(contained), 캡슐화 또는 결합(bound)되어 향상된 점막 전달을 위한 화합물의 안정화에 이르는 안정화 전달 비히클, 담체, 점막 접착제, 지지체 또는 복합체 형성 중, 여기서 상기 점막 투과 전달 강화제를 가지는 상기 화합물은 피험자의 혈장 내 화합물의 생체 이용률을 증가시킴; 으로부터 선택되는 점막 전달-강화제와 함께, 친수성 사카라이드에 대한 연결에 의해 결합된 소수성 알킬기를 가지는 적절한 비독성, 비이온성 알킬 글리코시드를 가진다. 투과 강화제는 문헌 [J. Nicolazzo, et al., J. of Controlled Disease, 105 (2005) 1-15]에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참고로 인용된다.

[0043] 왜 구강 점막이 치료제를 전신 순환계로 전달하기에 매력적인 위치일 수 있는지에 대한 많은 이유가 있다. 볼 상피로부터 내경정맥으로의 혈액의 직접적인 배액으로 인해, 간 및 장의 처음-통과 대사가 회피 될 수 있다. 처음-통과 효과는, 구강 투여시 일부 화합물의 낮은 생체 이용률에 대해 주요 이유가 될 수 있다. 또한, 구강을 라이닝하는 점막은 쉽게 접근할 수 있기 때문에, 투약 형태(dosage form)가 필요한 부위에 적용될 수 있고, 비상시 경우 쉽게 제거될 수 있음을 보증한다. 그러나 피부와 마찬가지로 볼 점막은 생체 이물의 흡수에 대한 장벽으로 작용하며, 이것은 조직을 가로지르는 화합물의 투과를 방해할 수 있다. 결과적으로, 안전하고 효과적인 투과 강화제의 확인은 구강 점막 약물 전달을 향상시키기 위한 모색에서 중요한 목표가 된다.

[0044] 화학 투과 강화제는 생물학적 막을 통해 공동 투여된 약물의 투과 속도를 조절하는 물질이다. 광범위한 연구들이 투과 강화제가 장 및 경피 투과성을 어떻게 변화시킬 수 있는지에 대한 개선된 이해를 얻는데 초점을 맞추었지만, 볼 및 혀 밑 투과 향상에 관련된 메커니즘에 대해서는 알려진 바가 거의 없다.

[0045] 볼 점막(buccal musosa)은 뺨 안쪽 내막뿐만 아니라 잇몸과 상하 입술 사이의 영역을 기술하며, 100 cm<sup>2</sup>의 평균 표면적을 가진다. 볼 점막의 표면은 물결 모양의 기저막 (두께가 약 1-2 μm 인 세포 외 물질의 연속 층)에 의해서 하부의 결합 조직(lamina propria 및 submucosa)과 분리된 중층 편평 상피(stratified squamous epithelium)로 구성된다. 이 중층 편평 상피는, 기저부에서 세포가 흘러내리는 표면 영역으로 이동함에 따라, 크기, 모양 및 함량이 변화하는 세포의 분화 층으로 구성된다. 약 40-50 개의 세포층이 있으며, 결과로 볼 점막이 500~600μm 두께에 이른다.

[0046] 구조적으로 혀밑(sublingual) 점막은 볼 점막에 대비할 수 있지만, 이 상피의 두께는 100~200μm이다. 이 막은 또한 각질이 없으며, 상대적으로 더 얇은 것은 볼 점막보다 투과성이 높은 것으로 입증되었다. 혀밑 점막으로의 혈류는 볼 점막에 비해 느리고, 1.0 ml/min<sup>-1</sup>/cm<sup>-2</sup> 오더이다.

[0047] 볼 점막의 투과성은 피부의 투과성보다 크지만 장보다 작다. 투과성의 차이는 각 조직 간의 구조적 차이의 결과이다. 볼 점막의 세포 간 공간에서 조직화된 지질 막(lipid lamellae)의 부재는, 피부의 각화된 상피 세포와 비교하여, 외인성 화합물의 더 큰 투과성의 결과를 나타낸다; 반면, 증가된 두께 및 단단한 접합부의 결여는 장 조직보다 덜 투과적인 볼점막의 결과를 나타낸다.

[0048] 볼 점막의 주요 장벽 특성은 볼 상피의 상부 1/3에서 1/4 에 기인한다. 연구자들은 표면 상피 이외에도, 비 각화된 구강 점막의 투과성 장벽이 맴브레인 코팅 과립으로부터 상피 세포 간(intercellular) 공간으로 밀어낸 내용물에 기인할 수 있음을 알게 되었다.

[0049] 구강의 비 각화화 된 영역의 세포 간 지질은 표피, 구개 및 치은의 지질보다 더 극성이며, 지질의 화학적 성질의 차이는 이러한 조직들 사이에서 관찰되는 투과성의 차이에 기여할 수 있다. 결과적으로, 각질화된 상피의 각질층에서 세포 간 지질 패키징의 정도가 클수록 더 효과적인 장벽을 만든다는 것뿐만 아니라, 지질의 화학적 성질이 그 장벽 내에 존재하는 것으로 보인다.

[0050] 구강 점막에서 친수성 및 친유성 영역의 존재는 연구자들이 볼점막을 통한 약물 전달의 두 경로의 존재를 가정하도록 유도했다-세포 사이(세포들 사이)와 세포 횡단(세포를 가로지르는).

[0051] 볼점막을 통한 약물 전달은 상피의 장벽 특성 및 흡수 가능한 영역에 의해 제한되기 때문에, 치료적으로 관련된 양의 약물을 전신 순환계로 전달하기 위해서는 다양한 개선 전략이 필요하다. 화학적 투과 증진제, 전구 약물

및 물리적 방법의 사용을 포함하는 다양한 방법이 불점막의 장벽 특성을 극복하기 위해 사용될 수 있다.

- [0052] 화학 투과 강화제 또는 흡수 촉진제는, 막을 손상시키지 않고 및/또는 독성을 유발하지 않으면서, 공동 투여 약물의 막 투과 또는 흡수 속도를 증가시키기 위해 약물학적 제제에 첨가되는 물질이다. 피부, 비점막 및 장을 가로지르는 화합물 전달에 대한 화학 투과 강화제의 효과를 조사한 많은 연구가 있었다. 최근 몇 년 동안, 이러한 제제가 불점막의 투과성에 미치는 영향에 더 많은 관심이 주어졌다. 불점막을 가로지르는 투과성은 수동 확산 과정으로 고려되기 때문에, Fick의 제1 확산법칙에 따라 도너 챔버 농도 (CD)가 증가함에 따라 정상 상태 플럭스 (Jss)가 증가해야 한다.
- [0053] 계면 활성제 및 담즙 염은 in vitro 및 in vivo 양자 모두에서 불 점막을 가로지르는 다양한 화합물의 투과성을 향상시키는 것으로 나타났다. 이러한 연구로부터 얻은 데이터는 투과성의 향상이 점막 세포 간 지질에 대한 계면 활성제의 효과에 기인함을 강력히 시사한다.
- [0054] 지방산은 피부를 통한 많은 약물의 투과를 증진시키는 것으로 밝혀졌으며, 이것은 시차 주사 열량계 및 푸리에 변환 적외 분광법에 의해서 세포 간 지질의 유동성 증가와 관련된 것으로 나타났다.
- [0055] 또한, 에탄올 전처리는 복부 허 점막에서 삼중 수소수 및 알부민의 투과성을 향상시키고, 돼지 불 점막을 가로지르는 카페인 투과성을 향상시키는 것으로 나타났다. 구강 점막을 통한 화합물의 투과성에 대한 Azone의 강화 효과에 대한 여러 보고서가 있다. 또한, 생체 적합성 및 생분해성 폴리머인 키토산은 장 및 비 점막을 포함하는 다양한 조직을 통한 약물 전달을 향상시키는 것으로 나타났다.
- [0056] 구강 점막 경유 약물 전달 (OTDD)은 전신 효과를 얻기 위해 구강 점막을 통한 약물학적 활성제의 투여이다. OTDD에 대한 투과 경로와 예측 모델은 M. Sattar, Oral Transmucosal drug delivery- Current status and future prospects, Int'l. Journal of Pharmaceutics, 47 (2014) 498-506에 기술되어 있으며, 이는 본원에 참고문헌으로 통합된다. OTDD는 학계 및 산업계 과학자들의 관심을 계속 끌고 있다. 피부 및 비강 전달 경로와 비교하여 구강 내 투과 경로의 제한적인 특성에도 불구하고, 이온화된 분자가 불 상피를 투과하는 정도에 대한 우리의 이해의 진보와, 구강 연구를 위한 새로운 분석 기술의 출현, 및 불 내 및 허 밑 투과를 예측할 수 있는 in silico 모델의 개발이 진행되면서, 전망은 고무적이다.
- [0057] 불점막을 가로지르는 더 광범위한 종류의 약물을 전달하기 위해서는, 이 조직의 배리어 포텐셜을 낮추는 가역적인 방법을 사용해야 한다. 이 요구 사항은 불점막의 투과성 제한을 안전하게 변경시킬 투과 강화제 연구를 조성시켰다. 불 투과가 담즙 염, 계면 활성제, 지방산 및 그 유도체, 킬레이팅제, 사이클로 텍스트린 및 키토산과 같은 다양한 종류의 점막경유 및 경피경유 투과 강화제의 사용에 의해서 개선될 수 있음이 밝혀졌다. 약물 투과 향상에 사용되는 이러한 화학 물질 중에서 담즙 염이 가장 일반적이다.
- [0058] 화합물의 불 투과에 대한 담즙 염의 강화 효과에 대한 in vitro 연구는 Sevda Senel, Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations, *Journal of Controlled Release* 72 (2001) 133-144에서 논의되었으며, 여기서 참고문헌으로 통합되었다. 이 논문은 100 mM 에서의 담즙 염 농도에서, 조직학적인 영향과 관련된 투과성 변화를 포함하여, 디하이드록시 바일 솔트(dihydroxy bile salts), 쏘뎀 글리코데옥시콜레이트(SGDC) 및 쏘뎀 타우로데옥시콜레이트(TDC)와 트리-하이드록시 바일 솔트(tri-hydroxy bile salt), 쏘뎀 글리코콜레이트(GC) 및 쏘뎀 타우로콜레이트(TC)의 불 상피 투과성의 영향에 대한 최근의 연구에 대해서도 논의한다. 플루오로세인 이소티오시아네이트(Fluorescein isothiocyanate) (FITC), 모르핀 설페이트가 각각 모델 화합물로 사용되었다.
- [0059] 키토산은 또한 동물 모델과 인간 지원자에서 비강 점막을 통한 작은 극성 분자와 펩타이드/단백질 약물의 흡수를 증진시킨다는 것이 보여졌다. 다른 연구들은 장 점막 및 배양된 Caco-2 세포를 가로지르는 화합물의 투과에 대한 강화 효과를 보여주고 있다.
- [0060] 투과 강화제는 식물 추출물일 수 있다. 식물 추출물은 식물 물질의 종류에 의해서 추출된 에센셜 오일 또는 에센셜 오일을 포함하는 조성물 일 수 있다. 특정 상황에서, 식물 추출물은 식물 물질에서 추출된 화합물의 합성 유사체(즉, 유기 합성으로 만들어진 화합물)를 포함할 수 있다. 식물 추출물은 페닐프로파노이드, 예를 들면, 페닐알라닌, 유게놀, 유게놀 아세테이트, 시나믹 엑시드, 시나믹 엑시드 에스테르, 시나믹 알데하이드, 하이드로시나믹 엑시드, 차비콜 또는 사프롤 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 식물 추출물은 클로브 식물, 예를 들어, 클로브 식물의 잎, 줄기 또는 꽃 봉오리의 에센셜 오일 추출물 일 수 있다. 클로브 식물은 *Syzygium aromaticum* 일 수 있다. 식물 추출물은 20-95 % 유게놀, 40-95 % 유게놀, 60-95 % 유게놀, 예를 들어 80-95 % 유게놀을 포함할 수 있다. 추출물은 또한 5 %에서 15 %의 유게놀 아세테이트를 포함할 수 있다. 추출물은 카리

오필렌 (caryophyllene)도 포함할 수 있다. 추출물은 2.1 %까지  $\alpha$ -휴물렌(humulene)을 포함할 수 있다. 클로브 에센셜 오일에 저농도로 포함된 기타 휘발성 화합물은 베타-피넨, 리모넨, 파르네솔, 벤자알데히드, 2- 헵타논 또는 에틸 헥사노에이트 일 수 있다. 약물의 흡수를 향상시키기 위해, 다른 투과 강화제가 조성물에 첨가될 수 있다. 적합한 투과 강화제는 쏘뎀 푸시데이트와 같은 천연 또는 합성 바일솔트; 글리코콜레이트 또는 데옥시콜레이트 및 이들의 염; 지방산 및 쏘뎀 라우레이트, 올레익 엑시드, 올레일 알코올, 모노올레인, 또는 팔미토일 카르니틴과 같은 유도체들; 디쏘뎀 EDTA와 같은 킬레이터, 쏘뎀시트레이트 및 쏘뎀 라울리실레이트, 아존, 쏘뎀 콜레이트, 쏘뎀 5-메톡시살리시레이트, 솔비탄 라우레이트, 글리세릴 모노라우릴레이트, 옥톡시노틸-9, 라우레이트-9, 폴리솔베이트, 스테롤 또는 글리세라이드, 예컨대 카프릴로카프로일 폴리옥실글리세라이드, 예를 들어, 라브라졸을 포함할 수 있다. 투과 강화제는 식물 추출물 유도체 및/또는 모노리그놀을 포함할 수 있다. 투과 강화제는 또한 곰팡이 추출물일 수 있다.

[0061] 식물 기원의 일부 천연 생성물은 혈관 확장 효과를 갖는 것으로 알려져 있다. 검토를 위해서 여기서 참고문헌으로 통합된 McNeill J.R. and Jurgens, T.M., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 84:803-821 (2006),를 참조하라. 특히, 유계놀의 혈관 확장 효과는 많은 동물 연구에서 보고되었다. 특히, e.g., Lahlou, S., et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 43:250-57 (2004), Damiani, C.E.N., et al., *Vascular Pharmacol.* 40:59-66 (2003), Nishijima, H., et al., *Japanese J. Pharmacol.* 79:327-334 (1998), and Hume W.R., *J. Dent Res.* 62(9):1013-15 (1983)를 참조하고, 이들은 각각 여기서 참고문헌으로 도입되었다. 갈습 채널 봉쇄는 식물의 에센셜 오일 또는 그 주성분인 유계놀에 의해 유발된 혈관 이완에 대해 책임이 있는 것으로 제안되었다. 여기서 참고문헌으로 통합된, Interaminense L.R.L. et al., *Fundamental & Clin. Pharmacol.* 21: 497-506 (2007)를 참조하라.

[0062] 지방산은 약물 제제 또는 약물 비히클에서 비활성 성분으로 사용될 수 있다. 또한, 지방산은 그들의 특정 기능적 효과 및 생체 적합성 특성으로 인해 포몰레이션 성분으로 사용될 수 있다. 지방산은, 복합 지질의 일부로서 또는 단독으로, 주요 대사성 연료 (저장 및 수송 에너지)이며, 모든 멤브레인 및 유전자 조절기의 필수 구성 요소이다. 검토를 위해, 여기서 참고문헌으로 통합된, Rustan A.C. and Drevon, C.A., *Fatty Acids: Structures and Properties*, *Encyclopedia of Life Sciences* (2005)를 참조하라. 인체에서 대사되는 필수 지방산의 두 가지 계열이 있다:  $\omega$ -3 및  $\omega$ -6 폴리 불포화 지방산 (PUFAs). 만일 첫 번째 이중 결합이  $\omega$  탄소로부터 3 번째와 4 번째 탄소 원자 사이에 발견되면, 이들은  $\omega$ -3 지방산이라고 한다. 만일, 첫 번째 이중 결합이 6 번째와 7 번째 탄소 원자 사이에 있는 경우,  $\omega$ -6 지방산이라고 한다. PUFAs는 탄소 원자의 추가와 불포화 (수소 추출)에 의해 체내에서 추가로 대사된다. 리놀레산은  $\omega$ -6 지방산이며,  $\gamma$ -리놀레릭 엑시드( $\gamma$ -linolenic acid), 디호모- $\gamma$ -리놀리닉 엑시드(dihomo- $\gamma$ -linolenic acid), 아라키도닉 엑시드(arachidonic acid), 아드레닉 엑시드(adrenic acid), 테트라코사테트라에노익 엑시드(tetracosatetraenoic acid), 테트라코사펜타에노익 엑시드(tetracosapentaenoic acid) 및 도코사펜타에노익 엑시드(docosapentaenoic acid)로 대사된다.  $\alpha$ -리놀레산은  $\omega$ -3 지방산이며, 옥타데카테트라에노익 엑시드, 에이코자테트라에노익 엑시드, 에이코자펜타에노익 엑시드(eicosapentaenoic acid)(EPA), 도코자펜타에노익 엑시드(docosapentaenoic acid), 테트라코자펜타에노익 엑시드(tetracosapentaenoic acid), 테트라코자헥사에노익 엑시드(tetracosahexaenoic acid) 및 도코자헥사에노익 엑시드(docosahexaenoic acid)(DHA)로 대사된다.

[0063] 팔미틱 엑시드, 올레익 엑시드, 리놀레익 엑시드 및 에이코자펜타에노익 엑시드와 같은 지방산은  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPase 펌프 활성화를 포함하는 메커니즘을 통해 돼지 관상 동맥 평활근 세포의 이완 및 과분극을 유도하고, 증가하는 cis-불포화도를 가지는 지방산이 더 높은 효능을 나타낸다는 것이 보고되었다. 여기서 참고문헌으로 통합된 Pomposiello, S.I. et al., *Hypertension* 31:615-20 (1998)를 참조하라. 흥미롭게도 리놀레익 엑시드의 대사 물질인 아라키돈 산에 대한 폐 혈관 반응은 복용량, 동물 종, 아라키돈산 투여 방식 및 폐순환 톤에 의존하면서 혈관 수축성 또는 혈관 확장성일 수 있다. 예를 들어, 아라키돈 산은 시클로옥시게나제-의존성 및 -비의존성 폐 혈관 확장을 유발하는 것으로 보고되었다. 여기서 참고문헌으로 통합된 Feddersen, C.O. et al., *J. Appl. Physiol.* 68(5):1799-808 (1990); and see, Spannhake, E.W., et al., *J. Appl. Physiol.* 44:397-495 (1978) and Wicks, T.C. et al., *Circ. Res.* 38:167-71 (1976)을 참조하라.

[0064] 많은 연구에서 에이코자펜타에노익 엑시드(eicosapentaenoic acid)(EPA)와 테코자헥사에노익 엑시드(ohcosahexaenoic acid)(DHA)가 섭취 가능한 형태로 투여된 후 혈관 반응에 대한 영향이 보고되었다. 일부 연구에 따르면 EPA-DHA 또는 EPA 단독 투여로 노레피네프린(norepinephrine)의 혈압 저하 효과가 억제되거나, 팔뚝 미세 순환에서 아세틸콜린에 대한 혈관 확장 반응이 증가한다고 보고하였다. 각각 참고문헌으로 여기서 통합된 Chin, J.P.F, et al., *Hypertension* 21:22-8 (1993), and Tagawa, H. et al., *J Cardiovasc Pharmacol*

33:633-40 (1999)를 참조하라. 또 다른 연구에 따르면 EPA와 DHA는 둘 다 전신 동맥 순응도를 증가시키고 맥압과 전체 혈관 저항을 감소시키는 경향이 있다. 여기서 참고문헌으로 통합된 Nestel, P. et al., Am J. Clin. Nutr. 76:326-30 (2002)를 참조하라. 한편, 한 연구는, EPA가 아니라 DHA가, 확장 혈관 확장 메커니즘을 강화하고 고지혈증 남성에서 팔뚝 미세 순환에 있는 만족부 반응을 약화시키는 것을 발견하였다. 여기서 참고문헌으로 통합된 Mori, T.A., et al., Circulation 102:1264-69 (2000)을 참조하라. 또 다른 연구는 in vitro 분리된 인간 관상 동맥의 리듬 수축에 대한 DHA의 혈관 확장 효과를 발견했다. 여기서 참고문헌으로 통합된 Wu, K.-T. et al., Chinese J. Physiol. 50(4):164-70 (2007)을 참조하라.

[0065] 아드레날린성 수용체 (또는 아드레노셉터(adrenoceptor)는 카테콜아민, 특히 노르에피네프린 (노르아드레날린)과 에피네프린(아드레날린)의 표적인 G-단백질 결합 수용체의 부류이다. 에피네프린(아드레날린)은  $\alpha$ - 및  $\beta$ -아드레노셉터와 둘다 상호 작용하여, 각각 혈관 수축 및 혈관 확장을 유발한다.  $\alpha$ -수용체가 에피네프린에 덜 민감할지라도, 활성화되면,  $\beta$ -아드레날린 수용체에 의해서 매개되는 혈관 확장을 무효화시키는데, 이는  $\beta$ -아드레노셉터보다 더 많은 말초  $\alpha 1$ -수용체가 있기 때문이다. 그 결과는 고레벨의 순환 에피네프린이 혈관 수축을 유발하는 것이다. 저레벨의 순환 에피네프린에서,  $\beta$ -아드레노셉터 자극이 우세하고, 말초 혈관 저항의 감소가 이어지는 혈관 확장을 생산한다.  $\alpha 1$ - 아드레노셉터는 평활근 수축, 산동증, 피부, 점막 및 복부 비세라(vicera)에서의 혈관 수축, 그리고 위장(GI)관 및 방광의 괄약근 수축에 대해 알려져 있다.  $\alpha 1$ -아드레날린성 수용체는 Gq 단백질-결합 수용체 슈퍼 패밀리의 멤버이다. 활성화 시, 헤테로트림릭(epitrimeric) G 단백질인 Gq는 포스포리파제(phospholipase) C (PLC)를 활성화시킨다. 작용 메커니즘은 칼슘 채널과의 상호 작용 및 세포 내 칼슘 함량의 변화를 포함한다. 리뷰를 위해 여기서 참고문헌으로 통합된 Smith R. S. et al., Journal of Neurophysiology 102(2): 1103-14 (2009)를 참고한다. 많은 세포가 이 수용체를 가지고 있다.

[0066]  $\alpha 1$ -아드레날린성 수용체는 지방산에 대한 주요 수용체가 될 수 있다. 예를 들어, 양성 전립선 비대증 (BPH)의 치료에 널리 사용되는 톱 야자 추출물(SPE)은  $\alpha 1$ - 아드레날린성, 무스카린성 및 1,4- 디하이드로피리딘(1,4-DHP) 칼슘 채널 길항제 수용체와 결합하는 것으로 보고되었다. 여기서, 각각 참고문헌으로 통합된 Abe M., et al., Biol. Pharm. Bull. 32(4) 646-650 (2009), and Suzuki M. et al., Acta Pharmacologica Sinica 30:271-81 (2009)을 참조한다. SPE는 라우릭 엑시드, 올레익 엑시드, 미르스틱 엑시드, 팔미틱 엑시드 및 리놀레익 엑시드를 포함하는 다양한 지방산을 포함한다. 라우릭 엑시드와 올레익 엑시드는  $\alpha 1$ -아드레날린성, 무스카린성 및 1,4-DHP 칼슘 채널 길항제 수용체와 비경쟁적으로 결합할 수 있다.

[0067] 특정 실시 양태에서, 투과 강화제는 아드레날린성 수용체 인터액터가 될 수 있다. 아드레날린성 수용체 인터액터는 아드레날린성 수용체의 작용을 변형(modify) 및/또는 그렇지 않으면 변화(alter)시키는 화합물 또는 물질을 의미한다. 예를 들어, 아드레날린성 수용체 인터액터는 그들의 결합 능력을 증가 또는 감소시킴으로써 수용체의 자극을 방지할 수 있다. 이러한 인터액터는 짧은 작용 또는 긴 작용 형태로 제공될 수 있다. 특정 짧은-작용 인터액터는 신속하게 작용할 수 있지만, 그 효과는 단지 몇 시간만 지속 된다. 특정 긴-작용 인터액터는 작용하는 데 시간이 오래 걸릴 수 있지만 효과는 더 오래 지속 될 수 있다. 인터액터는, 예를 들어, 하나 이상의 바람직한 전달 및 투여량, 활성 약물학적 성분, 투과 개질제, 투과 강화제, 매트릭스 및 치료되는 조건에 기초하여 선택 및/또는 디자인될 수 있다. 아드레날린성 수용체 인터액터는 아드레날린성 수용체 차단제일 수 있다. 상기 아드레날린성 수용체 인터액터는 테르펜(예 : 이소프렌 단위로부터 유도되는, 식물의 에센셜 오일에서 발견되는 휘발성 불포화 탄화수소) 또는 C3-C22 알코올 또는 산, 바람직하게는 C7-C18 알코올 또는 산일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 아드레날린 수용체 인터액터는 파르네놀, 리놀레산, 아라키돈산, 도코사헥사논산, 에이코사펜탄 산 및/또는 도코사펜탄 산을 포함할 수 있다. 산은 카르복실산, 인산, 황산, 히드록삼산 또는 그의 유도체일 수 있다. 유도체는 에스테르 또는 아마이드 일 수 있다. 예를 들어, 상기 아드레날린성 수용체 인터액터는 지방산 또는 지방 알코올 일 수 있다.

[0068] C3-C22 알코올 또는 산은, 직쇄 C3-C22 탄화수소 사슬, 예를 들어 적어도 하나의 이중 결합, 적어도 하나의 삼중 결합 또는 적어도 하나의 이중 결합과 하나의 삼중 결합을 임의적으로 포함하는 C3-C22 탄화수소 사슬을 갖는 알코올 또는 산일 수 있으며; 상기 탄화수소 사슬은  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{2-4}$  알케닐,  $C_{2-4}$  알키닐,  $C_{1-4}$  알콕시, 하이드록실, 할로, 아미노, 니트로, 시아노,  $C_{3-5}$  사이클로알킬, 3-5 멤버 헤테로사이클로알킬, 모노사이클릭 아릴, 5-6 멤버 헤테로아릴,  $C_{1-4}$  알킬카르보닐록시,  $C_{1-4}$  알킬옥시카르보닐,  $C_{1-4}$  알킬카르보닐, 또는 포밀로 임의적으로 치환되며; 그리고  $-O-$ ,  $-N(R^a)-$ ,  $-N(R^a)-C(O)-O-$ ,  $-O-C(O)-N(R^a)-$ ,  $-N(R^a)-C(O)-N(R^b)-$ , 또는  $-O-C(O)-O-$ 에 의해서 임의적으로 추가로 삽입된다.  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각, 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 하이드

록시알킬, 하이드록실, 또는 할로알킬이다.

[0069] 불포화도가 높은 지방산은 약물의 투과를 강화시키는 효과적인 후보이다. 불포화 지방산은 포화 지방산보다 높은 강화를 보였으며, 이중 결합의 수와 함께 증강되었다. 여기서 참고문헌으로 통합된 A. Mittal, et al. Status of Fatty Acids as Skin Penetration Enhancers - A Review, *Current Drug Delivery*, 2009, 6, pp. 274-279를 참조하라. 또한, 이중 결합의 위치가 지방산의 강화 활성에 영향을 미친다. 이중 결합 위치의 차이에 기인하는 지방산의 물리 화학적 특성의 차이는 피부 투과 강화제로서의 이들 화합물의 효능을 필시 결정한다. 이중 결합의 위치가 친수성 말단으로 이동함에 따라 피부 분포가 증가한다. 짝수 위치에 이중 결합을 갖는 지방산은 홀수 위치에 이중 결합을 갖는 지방산보다 각질층 및 피부 둘 다의 구조의 섭동에 보다 신속하게 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 사슬 내의 cis-불포화는 활성을 증가시키는 경향이 있다.

[0070] 아드레날린성 수용체 인터랙터는 테르펜일 수 있다. 에센셜 오일 내 테르펜 저혈압 활동이 보고되었다. 여기서 참고문헌으로 통합된 Menezes I.A. et al., *Z. Naturforsch.* 65c:652-66 (2010)을 참조하라. 특정 구현 예에서, 투과 강화제는 세스퀴테르펜일 수 있다. 세스퀴테르펜은 3 개의 이소프렌 단위로 구성되며 실험식  $C_{15}H_{24}$ 를 갖는 테르펜류이다. 모노 테르펜과 마찬가지로 세스퀴테르펜은 무고리식이거나 고리를 포함할 수 있으며, 많은 독특한 조합을 포함한다. 산화 또는 재배열과 같은 생화학적 변형은 관련 세스퀴테르페노이드를 생성한다.

[0071] 아드레날린성 수용체 인터랙터는 리놀레산과 같은 불포화 지방산 일 수 있다. 특정 구현 예에서, 투과 강화제는 파르네놀일 수 있다. 파르네놀은 비환식 세스퀴테르펜 알코올인 15-탄소 유기 화합물이며, 그것은 천연 탈인산화된 형태의 파르네실 피로포스페이트이다. 표준 조건하에서, 그것은 무색의 액체이다. 그것은 소수성이어서 물에 용해되지 않지만 오일과 섞일 수 있다. 파르네놀은 시트로넬라(citronella), 네롤리(neroli), 시클라멘(cyclamen), 튜베로즈(tuberose)와 같은 식물 유에서 추출할 수 있다. 그것은 척추 동물의 메발론산으로부터 콜레스테롤의 생물학적 합성에서 중간 단계이다. 그것은 어린 꽃이나 감귤류 라임 냄새가 약하고, 향수와 향료에 사용된다. 파르네놀은 일차 조혈 모세포보다 선별적으로 급성 골수성 백혈병 배아세포와 백혈병 세포주를 선별적으로 사멸시키는 것으로 보고되었다. 여기서, 참고문헌으로 통합된 Rioja A. 등, *FEBS Lett* 467 (2-3) : 291-5 (2000)를 참조하라. 파르네실(farnesyl) 유사체의 혈관 활동 특성이 보고되었다. Rouillet, J.B., 등, *J. Clin. Invest.*, 1996, 97 : 2384-2390에 기재되어 있다. 파르네놀과 N-아세틸-S-트랜스, 트랜스-파르네실-L-시스테인(AFC)은 둘 다 쥐의 대동맥 고리에서 혈관 수축을 억제했다.

[0072] 약물학적 조성물은 씹는 또는 젤라틴계 복용 형태, 스프레이, 겔, 크림, 정제, 액체 또는 필름 일 수 있다. 조성물은 예를 들어 마이크로니들 또는 마이크로-돌출부와 같은 표면에 텍스처를 포함할 수 있다. 최근 피부 투과성의 향상에 있어서, 마이크로 스케일 바늘의 사용은 특히 마크로 분자를 포함하여, 경피 전달을 유의미하게 증가시키는 나타났다. 대부분의 약물 전달 연구는 in vitro 에서 광범위한 분자 및 나노 입자에 대한 피부 투과성 증가를 보여준, 단단한 마이크로니들을 강조했다. in vivo 연구는 올리고 뉴클레오타이드의 전달, 인슐린에 의한 혈당치의 감소 및 단백질 및 DNA 백신으로부터의 면역 반응 유도를 보여주었다. 그러한 연구를 위해, 바늘 어레이가 확산 또는 이온 삼투 요법에 의한 운반을 증가시키기 위해 또는 마이크로니들 표면 코팅으로부터 약물을 피부로 방출시키는 약물 운반체로서 피부에 구멍을 뚫기 위해 사용되어왔다. 중공 마이크로 니들도 개발되었으며, 당뇨병 쥐에게 인슐린을 마이크로 인젝션하는 것을 보여주었다. 마이크로 니들의 실용적인 적용을 설명하기 위해, 마이크로니들 파단력과 피부 삽입력의 비율 (즉, 안전 마진)은 적은 틱 반경과 큰 벽 두께를 가지는 바늘이 최적인 것으로 판명되었다. 인간 피검자의 피부에 삽입된 마이크로니들은 통증이 없는 것으로 보고되었다. 함께, 이 결과는 마이크로 니들이, 가능한 적용의 범위에 대해, 치료 화합물을 피부 내로 전달하는 유망 기술임을 제안한다. 마이크로 일렉트로닉스 산업의 도구를 사용하여, 마이크로 니들은 다양한 크기, 모양 및 재료로 가공되었다. 예를 들어, 마이크로 니들은 캡슐화된 약물을 최소 침습적 방식으로 전달하는 고분자 마이크로스코픽 니들일 수 있으며, 하지만 다른 적절한 물질이 사용될 수 있다.

[0073] 출원인은 특히 마이크로니들이 구강 점막을 통한 약물, 특히 청구된 조성물의 전달을 향상시키기 위해 사용될 수 있음을 발견했다. 마이크로니들은 구강 점막에, 점막을 가로 질러 약물 전달을 향상시킬 수 있는 마이크로 크기의 공극을 생성한다. 고체의, 중공의 또는 용해성 마이크로 바늘은 금속, 폴리머, 유리 및 세라믹을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 적합한 물질로 제조될 수 있다. 마이크로 가공 공정은 포토 리소그래피, 실리콘 에칭, 레이저 절단, 금속 전기 도금, 금속 전기 연마 및 몰딩을 포함할 수 있다. 마이크로니들은 조직을 전처리하는 데 사용되는 고체일 수 있으며, 필름을 적용하기 전에 제거된다. 본 출원에 기재된 약물 로딩된 폴리머 필름은 마이크로 니들 자체의 매트릭스 물질로서 사용될 수 있다. 이 필름은, 약물이 투과할 수 있는 점막에 마이크로 채널을 형성한 후에 용해되는, 그들의 표면에 제조된 마이크로니들 또는 마이크로 돌기를 가질 수 있다.

- [0074] "필름"이라는 용어는 직사각형, 정사각형 또는 기타 원하는 모양을 포함하여 모든 모양의 필름 및 시트를 포함할 수 있다. 필름은 소정의 두께와 크기일 수 있다. 바람직한 양태에서, 필름은 사용자에게 투여될 수 있도록, 예를 들어 사용자의 구강 내로 투여될 수 있는 두께 및 크기를 가질 수 있다. 필름은 약 0.0025mm 내지 약 0.250mm의 상대적으로 얇은 두께를 가질 수 있거나, 또는 필름은 약 0.250mm 내지 약 1.0mm의 다소 두꺼운 두께를 가질 수 있다. 일부 필름의 경우, 두께는 더 큰 두께, 예를 들어, 약 1.0 mm 이상일 수 있으며, 더 얇은 두께, 즉 약 0.0025 mm 미만의 두께 일 수 있다. 필름은 단층일 수 있으며, 또는 필름은 라미네이트 또는 다중 캐스트 필름을 포함하여 다층일 수 있다. 투과 강화제 및 약물학적 활성 성분은 단일 층에서 조합될 수 있으며, 각각 별도의 층에 포함되거나, 그렇지 않으면 각각이 동일한 복층형으로 불연속 영역에 함유될 수 있다. 특정 실시 양태에서, 중합체 매트릭스에 함유된 약물학적 활성 성분은 매트릭스에 분산될 수 있다. 특정 구현 예에서, 중합체 매트릭스에 함유된 투과 강화제는 매트릭스 내에 분산될 수 있다.
- [0075] 구강 용해 필름은 빠른 용해, 중간 용해 및 느린 용해의 3가지 주요 부류로 분류될 수 있다. 또한, 구강 용해 필름은 위의 범주 중 하나의 조합을 포함할 수 있다. 빠른 용해 필름은 1초 이상, 5초 이상, 10초 이상, 20초 이상 및 30초 미만을 포함하여, 입속에서 약 1초 내지 약 30초 내에 용해될 수 있다. 중간 용해성 필름은 1분 이상, 5분 이상, 10분 이상, 20분 이상 또는 30분 미만을 포함하여, 입속에서 약 1 내지 약 30분 동안 용해될 수 있고, 느린 용해 필름은 입안에서 30분 이상에서 용해될 수 있다. 일반적인 경향으로서, 빠른 용해 필름은 저 분자량 친수성 폴리머 (예를 들어, 약 1,000 내지 9,000 달톤, 또는 200,000 달톤 이하의 분자량을 갖는 폴리머)일 수 있다. 대조적으로, 느린 용해 필름은 일반적으로 고 분자량 폴리머 (예를 들어, 수백만의 분자량을 가짐)를 포함한다. 중간 용해성 필름은 빠른 용해성 필름과 느린 용해성 필름 사이에 떨어지는 경향이 있다.
- [0076] 중간 용해성 필름을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 중간 용해성 필름은 다소 빨리 용해될 수 있지만 양호한 수준의 점막 부착을 가질 수 있다. 중간 용해성 필름은 또한 유연하고, 신속하게 젖을 수 있고, 그리고 전형적으로 사용자에게 귀찮지 않다. 이러한 중간 용해성 필름은 충분히 빠른 분해 속도, 가장 바람직하게는 약 1분 내지 약 20분 동안을 제공할 수 있으며, 반면 일단 그것이 사용자의 구강 내로 위치하면, 수용 가능한 점막 접착 수준을 제공하여, 필름이 쉽게 제거될 수 없도록 한다. 이것은 사용자에게 약물학적 활성 성분의 전달을 보장할 수 있다.
- [0077] 약물학적 조성물은 하나 또는 이상의 약물학적 활성 성분을 포함할 수 있다. 약물학적 활성 성분은 단일 약물학적 성분 또는 약물학적 성분의 조합 일 수 있다. 약물학적 활성 성분은 항염증성 진통제, 스테로이드성 소염제, 항히스타민제, 국소 마취제, 살균제, 소독제, 혈관수축제, 지혈제, 화학요법 약물, 항생제, 각질 용해제, 소각제, 항바이러스제, 항류마티스제, 항 고혈압제, 기관지 확장제, 할콜린성, 항불안약, 항구토 화합물, 호르몬, 펩타이드, 단백질 또는 백신일 수 있다. 약물학적 활성 성분은 화합물, 약물의 약물학적으로 수용 가능한 염, 전구 약물(prodrug), 유도체, 약물 복합체, 또는 약물의 유사체일 수 있다. 용어 "전구 약물"은 신체에서 대사되어 생물학적 활성 약물을 생성할 수 있는 생물학적으로 불활성인 화합물을 지칭한다.
- [0078] 일부 구체 예에서, 하나 이상의 약물학적 활성 성분이 필름에 포함될 수 있다. 약물학적으로 활성인 성분은 에이스 억제제(ace-inhibitors), 항협심증제(anti-anginal drugs), 항부정맥제(anti-arrhythmias), 항천식제(anti-asthmatics), 항콜레스테롤제(anti-cholesterolemics), 진통제(analgesics), 마취제(anesthetics), 항경련제(anti-convulsants), 항우울제(anti-depressants), 항당뇨병약(anti-diabetic agents), 항설사제제(anti-diarrhea preparations), 해독제(antidotes), 항히스타민제(anti-histamines), 항고혈압제(anti-hypertensive drugs), 항염증제(anti-inflammatory agents), 항지질제(anti-lipid agents), 항구역질제(anti-manics), 항메스꺼움제(anti-nauseants), 항뇌졸중제제(anti-stroke agents), 항갑상선제(anti-thyroid preparations), 암페타민(amphetamines), 항종양제(anti-tumor drugs), 항바이러스제(anti-viral agents), 여드름치료제(acne drugs), 알칼로이드(alkaloids), 아미노산제제(amino acid preparations), 항기침(anti-tussives), 항백혈병약(anti-uricemic drugs), 항바이러스약(anti-viral drugs), 근육강화제(anabolic preparations), 전신 및 비전신성 항감염제(systemic and non-systemic anti-infective agents), 항-네오플라스틱스(anti-neoplastics), 항파킨슨병제(anti-parkinsonian agents), 항류마티스제(anti-rheumatic agents), 식욕자극제(appetite stimulants), 혈액 개질제(blood modifiers), 뼈신진대사 조절제(bone metabolism regulators), 심장혈관계(cardiovascular agents), 중추신경계 자극제(central nervous system stimulates), 콜린에스테라제 억제제(cholinesterase inhibitors), 피임약(contraceptives), 충혈완화제(decongestants), 식이보충제(dietary supplements), 도파민 수용체 작용제(dopamine receptor agonists), 자궁내막증 관리제(endometriosis management agents), 효소(enzymes), 발기부전치료제(erectile dysfunction therapies), 불임제(fertility agents), 위장병제(gastrointestinal agents), 동종요법 치료(homeopathic remedies), 호르몬(hormones), 고칼

습 혈증 및 저 칼슘 혈증 치료제(hypercalcemia and hypocalcemia management agents), 면역조절제(immunomodulators), 면역억제제(immunosuppressives), 편두통 제제(migraine preparations), 멀미약(motion sickness treatments), 근육이완제(muscle relaxants), 비만 관리제(obesity management agents), 골다공증 치료제(osteoporosis preparations), 자궁수축제(oxytocics), 부교감신경 억제제(parasympatholytics), 부교감신경흥분제(parasympathomimetics), 프로스타글란딘(prostaglandins), 정신치료제(psychotherapeutic agents), 호흡약품(respiratory agents), 진정제(sedatives), 금연보조제(smoking cessation aids), 교감신경차단제(sympatholytics), 미진 제제(tremor preparations), 요로제(urinary tract agents), 혈관확장제(vasodilators), 완화제(laxatives), 제산제(antacids), 이온교환수지(ion exchange resins), 해열제(anti-pyretics), 식욕억제제(appetite suppressants), 거담제(expectorants), 항불안제(anti-anxiety agents), 항궤양제(anti-ulcer agents), 항염증제(anti-inflammatory substances), 관상동맥확장기(coronary dilators), 대뇌팽창기(cerebral dilators), 말초혈관확장제(peripheral vasodilators), 사이코-트로픽스(psycho-tropics), 기호작물(stimulants), 항고혈압제제(anti-hypertensive drugs), 혈관수축제(vasoconstrictors), 편두통제(migraine treatments), 항생물질(antibiotics), 신경안정제(tranquilizers), 항정신병약(anti-psychotics), 항종양약(anti-tumor drugs), 항응고제(anti-coagulants), 항혈전제(anti-thrombotic drugs), 수면제(hypnotics), 구제약(anti-emetics), 반구역질(anti-nauseants), 항 경련제(anti-convulsants), 신경근 약물(neuromuscular drugs), 과혈당강하제(hyper- and hypo-glycemic agents), 갑상선 및 항갑상선 제제(thyroid and anti-thyroid preparations), 이뇨제(diuretics), 항발작제(anti-spasmodics), 자궁이완제(uterine relaxants), 항비만약물(anti-obesity drugs), 적혈구조제(erythropoietic drugs), 항천식제(anti-asthmatics), 기침 억제제(cough suppressants), 점액 용해제(mucolytics), DNA 및 유전자 변형 약물(DNA and genetic modifying drugs), 진단제(diagnostic agents), 조영제(imaging agents), 염료(dyes), 또는 추적제(tracers), 및 이들의 조합일 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0079]

예들 들어, 약물학적 활성 성분은 부프레노르핀(buprenorphine), 날록손(naloxone), 아세트아미노펜(acetaminophen), 릴루졸(riluzole), 클로바자람(clobazam), 리자트립탄(Rizatriptan), 프로포폴(propofol), 메틸살리실레이트(methyl salicylate), 모노글리콜 살리실레이트(monoglycol salicylate), 아스피린, 메페남산(mefenamic acid), 플루페나믹 엑시드(flufenamic acid), 인도메타신(indomethacin), 디클로페낙(diclofenac), 알코페낙(alclofenac), 디클로페낙 소듐(diclofenac sodium), 이부프로펜(ibuprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 나프록센(naproxen), 프라노프로펜(pranoprofen), 페노프로펜(fenoprofen), 설린닥(sulindac), 펜클로페낙(fenclofenac), 클리다낙(clidanac), 플루비프로펜(flurbiprofen), 펜티아작(fentiazac), 부페자막(bufexamac), 피록시캠(piroxicam), 페닐부타존(phenylbutazone), 옥시페닐부타존(oxyphenbutazone), 클로페존(clofezone), 펜타조신(pentazocine), 메피리졸(mepirizole), 티아라마이드 하이드로클로라이드(teiaramide hydrochloride), 하이드로코티존(hydrocortisone), 프레돈이솔론(predonisolone), 텍사르네타존(dexarnethasone), 트리암시놀론 아세토나이드(triamcinolone acetonide), 플로시놀론 아세토나이드(flucinolone acetonide), 하이드로코르티존 아세테이트(hydrocortisone acetate), 프레도니솔론 아세테이트(predonisolone acetate), 메틸프레돈이솔론(methyl predonisolone), 텍사메타손 아세테이트(dexamethasone acetate), 베타메타손(betamethasone), 베타메타손 발레레이트(betamethasone valerate), 플루메타손(flumetasone), 플로로메소론(fluorometholone), 베클로메타손 디프로프리오네이트(beclomethasone dipropionate), 플루오시노나이드(flucininide), 디페닐드라민 하이드로클로라이드(diphenhydramine hydrochloride), 디페닐히드라민 살리실레이트(diphenhydramine salicylate), 디페닐히드라민(diphenhydramine), 클로로페니아민 하이드로클로라이드(chlorpheniramine hydrochloride), 클로로페닐아민 말리에이트 이소티펜딜 하이드로클로라이드(chlorpheniramine maleate isothipendyl hydrochloride), 트리펠렌아민 하이드로클로라이드(tripelennamine hydrochloride), 프로메타진 하이드로클로라이드(promethazine hydrochloride), 메시딜라진 하이드로클로라이드 디부카인 하이드로클로라이드(methdilazine hydrochloride dibucaine hydrochloride), 디부카인(dibucaine), 리도카인 하이드로클로라이드(lidocaine hydrochloride), 리도카인(lidocaine), 벤조카인(benzocaine), p-부틸아미노 벤조익 엑시드 2-(다이-에틸아미노) 에틸에스테르 하이드로클로라이드(p-buthylaminobenzoic acid 2-(die-ethylamino) ethyl ester hydrochloride), 프로카인 하이드로클로라이드(procaine hydrochloride), 테트라카이네(tetracaine), 테트라카이네 하이드로클로라이드(tetracaine hydrochloride), 클로로프로카이네 하이드로클로라이드(chloroprocaine hydrochloride), 옥시프로카이네 하이드로클로라이드(oxyprocaine hydrochloride), 메피베카이네(mepivacaine), 코카인 하이드로클로라이드(cocaine hydrochloride), 피페로카인 하이드로클로라이드(piperocaine hydrochloride), 디클로나인(dyclonine), 디클로나인 하이드로클로라이드(dyclonine hydrochloride), 티메로잘(thimerosal), 페놀

(phenol), 티몰(thymol), 벤잘코니움 클로라이드(benzalkonium chloride), 벤제토이움 클로라이드(benzethonium chloride), 클로렉헥시딘(chlorhexidine), 포비돈 아이오다이드(povidone iodide), 세틸피리디움 클로라이드(cetylpyridinium chloride), 유게놀(eugenol), 트리메틸암모늄 브로마이드(trimethylammonium bromide), 나파졸린 니트레이트(naphazoline nitrate), 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드(tetrahydrozoline hydrochloride), 옥시메타졸린 하이드로클로라이드(oxymetazoline hydrochloride), 페닐에프린 하이드로클로라이드(phenylephrine hydrochloride), 트라마졸린 하이드로클로라이드(tramazoline hydrochloride), 트롬빈(thrombin), 사이토나디온(phytonadione), 프로타민 설페이트(protamine sulfate), 아미노 카프로닉 엑시드(aminocaproic acid), 트라넥사믹 엑시드(tranexamic acid), 카바조크롬(carbazochrome), 카바조크롬 쏘듐 설페네이트(carbaxochrome sodium sulfanate), 루틴(rutin), 헤스페리딘(hesperidin), 설파아민(sulfamine), 설파시아졸(sulfathiazole), 설파디아진(sulfadiazine), 호모설파민(homosulfamine), 설파소자졸(sulfisoxazole), 설파소미딘(sulfisomidine), 설파메티졸(sulfamethizole), 니트로푸라존(nitrofurazone), 페니실린(penicillin), 메티실린(meticillin), 옥사실린(oxacillin), 세파로틴(cefalotin), 세파로딘(cefalordin), 에리스로미신(erythromycin), 림코미신(lincomycin), 테트라시클린(tetracycline), 클로로테트라시클린(chlortetracycline), 옥시테트라시클린(oxytetracycline), 메타시클린(metacycline), 클로람페니콜(chloramphenicol), 카나마이신(kanamycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 젠타미신(gentamicin), 바시트라신(bacitracin), 사이클로세린(cycloserine), 살리실릭 엑시드(salicylic acid), 포도필럼 레진(podophyllum resin), 포도리폭스(podolifox), 칸타리딘(cantharidin), 클로로아세트 엑시드(chloroacetic acids), 실버 나이트레이트(silver nitrate), 프로티아제 억제제(tease inhibitors), 티마딘 키나제 억제제(thymidine kinase inhibitors), 슈가 또는 글리코 프로틴 합성 억제제(sugar or glycoprotein synthesis inhibitors), 구조 단백질 합성 억제제(structural protein synthesis inhibitors), 부착 및 흡착 억제제(attachment and adsorption inhibitors), 아시클로비어(acyclovir), 펜시클로비어(penciclovir), 발라클로비어(valacyclovir) 및 간시클로비어(ganciclovir) 같은 뉴클레오사이드 유사체, 헤파린(heparin), 인슐린(insulin), LHRH, TRH, 인터페론(interferons), 올리고뉴클리드(oligonucleotides), 칼시토닌(calcitonin), 옥트레이오티드(octreotide), 오메프라존(omeprazole), 플루오세틴(fluxetine), 에시닐에스트라디올(ethinylestradiol), 아미오디핀(amiodipine), 파록세틴(paroxetine), 에날라프릴(enalapril), 린시노프릴(lisinopril), 레우프롤리드(leuprolide), 프레바스타틴(prevastatin), 로바스타틴(lovastatin), 노레thin드론(norethindrone), 리스페리돈(risperidone), 올라자핀(olanzapine), 알부테롤(albuterol), 하이드로클로로시아자이드(hydrochlorothiazide), 수도에피리딘(pseudoephedrine), 와파린(warfarin), 테라조신(terazosin), 시자프리드(cisapride), 이프라트로피움(ipratropium), 버스프리온(buspirone), 메틸펜티데이트(메틸phenidate), 레보시록사인(levothyroxine), 졸피렘(zolpidem), 레보노르제스트렐(levonorgestrel), 글리부라이드(glyburide), 베나제프릴(benazepril), 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone), 클로나제팜(clonazepam), 온단세트론(ondansetron), 로잘탄(losartan), 퀴나프릴(quinapril), 니트로글리세린(nitroglycerin), 미다졸람 버스드(midazolam versed), 세티리진(cetirizine), 독사조신(doxazosin), 글리피지드(glipizide), 백신 헤파티스 B(vaccine hepatitis B), 살메테롤(salmeterol), 수마트립탄(sumatriptan), 트리암시노론 아세토나이드(triamcinolone acetonide), 고세렐린(goserelin), 베클로메타손(beclomethasone), 그라니스테론(granisteron), 데소게스트렐(desogestrel), 알프라졸람(alprazolam), 에스트라디올(estradiol), 니코틴(nicotine), 인터페론 베타(interferon beta) 1A, 크로몰린(cromolyn), 포시노프릴(fosinopril), 디곡신(digoxin), 플루티카손(fluticasone), 비소프로롤(bisoprolol), 칼시트리올(calcitriol), 캡토프릴(captopril), 부토평놀(butorphanol), 클로니딘(clonidine), 프레마린(premarin), 테스토스테론(testosterone), 수마트립탄(sumatriptan), 클로트리마졸(clotrimazole), 비사코딜(bisacodyl), 텍스트로메트루판(dextromethorphan), 니트로글리세린(nitroglycerine), 나파렐린(nafarelin), 디노프로스톤(dinoprostone), 니코틴(nicotine), 비사코딜(bisacodyl), 고세렐린(goserelin), 또는 그라니세트론(granisetron)일 수 있다. 특정 실시 양태에서, 약물학적으로 활성인 성분은 에피네프린과, 디아제팜 또는 로라제팜과 같은 벤조디아제핀 또는 알프라졸람일 수 있다.

#### [0080] 에피네프린, 디아제팜, 및 알프라졸람 실시 예

[0081] 한 예에서, 에피네프린 또는 그의 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물은, 예를 들어, EpiPen을 사용한 주사에 의해 투여되는 에피네프린의 것과 유사한 생체 전달 프로파일을 가질 수 있다. 에피네프린은 복용량 당 약 .01 mg 내지 약 100 mg, 예를 들어 0.1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg 또는 100 mg 복용량으로 존재할 수 있으며, 0.1 mg 이상, 5 mg 이상, 20 mg 이상, 30 mg 이상, 40 mg 이상, 50 mg 이상, 60 mg 이상, 70 mg 이상, 80mg 이상, 90mg 이상 또는 100mg 미만, 90mg 미만, 80mg 미만, 70mg 미

만, 60mg 미만, 50mg 미만, 40mg 미만, 30 mg 미만, 20 mg 미만, 10 mg 미만 또는 5 mg 미만, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 다른 예에서, 디아제팜을 포함하는 조성물은 디아제팜 정제 또는 젤의 것과 유사한 또는 더 좋은 생체 전달 프로파일을 가질 수 있다. 디아제팜 또는 그의 염은 투여량(dosage) 당 약 0.5 mg 내지 약 100 mg의 범위로, 예를 들어 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg 또는 100mg 투여의 양으로 존재할 수 있으며, 1mg 이상, 5mg 이상, 20mg 이상, 30mg 이상, 40mg 이상, 50mg 이상, 60 이상, 70mg 이상, 80mg 이상, 90mg 이상, 또는 100mg 미만, 90mg 미만, 80mg 미만, 70mg 미만, 60mg 미만, 50mg 미만, 40 mg 미만, 30 mg 미만, 20 mg 미만, 10 mg 미만 또는 5 mg 미만, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0082] 다른 예에서, 조성물 (예를 들어, 에피네프린을 포함하는)은 하기로부터 선택되는 점막 전달-강화제와 함께, 친수성 사카라이드에 대한 연결에 의해 결합된 소수성 알킬기를 가지는 적절한 비독성, 비이온성 알킬 글리코시드를 가질 수 있다: (a) 응집 억제제; (b) 전하-개질제; (c) pH 조절제; (d) 분해 효소 억제제; (e) 점액 용해제 또는 점액 세정제; (f) 섬모 억제제; (g) (i) 계면 활성제; (ii) 담즙산 염; (ii) 인지질 첨가제, 혼합된 미셀, 리포솜 또는 담체; (iii) 알코올; (iv) 엔아민; (v) NO 도너 화합물; (vi) 장쇄 양친매성 분자; (vii) 작은 소수성 투과 강화제, (viii) 쏘뚝 또는 살리실산 유도체; (ix) 아세트 아세트산의 글리세롤 에스테르; (x) 사이클로 텍스트린 또는 베타-사이클로 텍스트린 유도체; (xi) 중쇄 지방산; (xii) 킬레이팅 제; (xiii) 아미노산 또는 그의 염; (xiv) N- 아세틸 아미노산 또는 그의 염; (xv) 선택된 막 성분에 대해 분해 가능한 효소; (ix) 지방산 합성 억제제; (x) 콜레스테롤 합성 억제제; (xi) (i)-(x)에 언급된 막 투과 강화제의 임의의 배합물;로부터 선택된 막 투과 강화제; (h) 상피 접합 생리학의 조절제; (i) 혈관 확장제; (j) 선택적 수송 강화제; 또는 (k) 화합물이 효과적으로 콤바인(combined), 관련(associated), 함유(contained), 캡슐화 또는 결합(bound)되어 향상된 점막 전달을 위한 화합물의 안정화에 이르는 안정화 전달 비히클, 담체, 점막 접착제, 지지체 또는 복합체 형성 중, 여기서 상기 점막 투과 전달 강화제를 가지는 상기 화합물의 제형(formulation)은 피험자의 혈장 플라즈마에서 화합물의 생체 이용률의 증가를 제공한다. 상기 제형은 약제와 거의 동일한 활성 약물학적 성분 (API): 디아제팜 및 알프라졸람에 대한 다른 실시 예에서와 같은 비의 강화제를 포함할 수 있다.

[0083] 필름 및/또는 그의 성분은 수용성, 수팽윤성 또는 수-불용성 일 수 있다. 용어 "수용성"은 물을 포함 하나 이에 한정되지 않는 수성 용매에 적어도 부분적으로 용해될 수 있는 물질을 지칭할 수 있다. "수용성"이라는 용어는 반드시 물질이 수성 용매에 100% 용해될 수 있다는 것을 의미하지는 않는다. 용어 "수-불용성"은 물을 포함하지만 이에 한정되지 않는 수성 용매에서 용해될 수 없는 물질을 의미한다. 용매는 물을 포함 할 수 있거나, 대안적으로 그 자체로 또는 물과 조합하여 다른 용매 (바람직하게는 극성 용매)를 포함할 수 있다.

[0084] 조성물은 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 경구로 용해되거나 침식 가능하다면 임의의 소정의 중합체 매트릭스를 사용할 수 있다. 도시는 쉽게 제거되지 않는 충분한 생체 접착력을 가져야 하며, 투여시 젤 같은 구조를 형성해야 한다. 빠른 방출, 지연된 방출, 조절된 방출 및 서방형 조성물 모두가 고려되는 다양한 실시 양태 중 하나이지만, 이들은 구강 내에서 중간 용해될 수 있고 약물학적 활성 성분의 전달에 특히 적합하다.

#### [0085] 분지된 폴리머

[0086] 약물학적 조성물 필름은 다양한 구조적 아키텍처를 갖는 고도로 분지된 마크로 분자를 포함할 수 있는 덴드리틱(dendritic) 폴리머를 포함할 수 있다. 덴드리틱폴리머는 덴드리머, 덴드론화 폴리머(덴드리-그래프트화 된 폴리머), 선형 덴드리틱 하이브리드, 멀티-암 스타 폴리머 또는 과분지화 폴리머를 포함할 수 있다.

[0087] 하이퍼 브랜치 폴리머는 그 구조상 불완전성을 가지는 고 분지형 폴리머이다. 그러나 이들은 다른 덴드리틱 구조보다 유리한 단일 단계 반응으로 합성될 수 있으며, 그래서 벌크 볼륨 응용에 적합하다. 이들 폴리머의 구형 구조 이외의 다른 성질은 풍부한 작용기, 분자 내 공동, 낮은 점도 및 높은 용해도이다. 덴드리틱 폴리머는 몇 가지 약물 전달 응용에 사용되어왔다. 여기서, 참고문헌으로 통합된 예를 들어, Dendrimers as Drug Carriers: Applications in Different Routes of Drug Administration. J Pharm Sci, VOL. 97, 2008, 123-143을 참조하라.

[0088] 덴드리틱 폴리머는 약물을 캡슐화할 수 있는 내부 공동을 가질 수 있다. 고밀도 폴리머 사슬에 의해 야기된 입체 장애는 약물의 결정화를 방지할 수 있다. 따라서, 분지형 폴리머는 중합체 매트릭스에서 결정화될 수 있는 약물을 제형화하는데 추가의 이점을 제공할 수 있다.

[0089] 적합한 덴드리틱 폴리머의 예는 폴리(에테르)계 덴드론, 덴드리머 및 과분 지형 폴리머, 폴리(에스테르)계 덴드론, 덴드리머 및 과분지형 폴리머, 폴리(티오 에테르)계 덴드론, 덴드리머 및 과분지형 폴리머, 폴리(아미노

산)계 텐드론, 텐드리머 및 과분지형 폴리머, 폴리(아틸알킬렌 에테르)계 텐드론, 텐드리머 및 과분지형 폴리머, 폴리(알킬렌아민)계 텐드론, 텐드리머 및 과분지형 폴리머, 폴리(아미도아민)계 텐드론, 텐드리머 및 과분지형 폴리머를 포함한다.

[0090] 과분지형 폴리머의 다른 예로는 폴리(아민), 폴리카보네이트, 폴리(에테르 케톤), 폴리우레탄, 폴리카보실란, 폴리실록산, 폴리(에스테르아민), 폴리(술폰 아민), 폴리(우레아 우레탄) 또는 폴리 글리세롤과 같은 폴리에테르 폴리올을 포함한다.

[0091] 필름은 적어도 하나의 폴리머와 용매의 조합에 의해 생성될 수 있으며, 임의로 다른 성분을 포함한다. 용매는 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 극성 유기 용매일 수 있다. 일부 구체 예에서, 용매는 메틸렌 클로라이드와 같은 비극성 유기 용매 일 수 있다. 필름은 선택된 캐스팅 또는 증착 방법 및 제어된 건조 공정을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 필름은 제어된 건조 공정을 통해 제조될 수 있으며, 이것은 습윤 필름 매트릭스에 열 및/또는 방사선 에너지를 가하여 점탄성 구조를 형성하여 필름 함량의 균일성을 제어한다. 제어된 건조 공정은 공기 단독으로, 가열 단독으로, 또는 가열 및 공기를 함께, 필름의 상부 또는 필름의 하부 또는 캐스트 또는 증착 또는 압출된 필름을 지지하는 기판과 접촉하거나, 또는 건조 공정 중 동시에 또는 상이한 시간에 하나 이상의 표면과 접촉하는 것을 포함한다. 이러한 공정의 일부는 본원에 참고 문헌으로 통합된 미국 특허 제8,765,167호 및 미국 특허 제8,652,378호에 보다 상세히 기재되어있다. 대안적으로, 필름은 본원에서 참고문헌으로 통합된 미국 특허 공개 제 2005/0037055 A1 호에 기재된 바와 같이 압출 될 수 있다.

[0092] 필름에 포함된 폴리머는 수용성, 수-팽윤성, 수-불용성 또는 하나 이상의 수용성, 수-팽윤성 또는 수-불용성 폴리머의 조합일 수 있다. 폴리머는 셀룰로즈, 셀룰로즈 유도체 또는 겔을 포함할 수 있다. 유용한 수용성 폴리머의 구체적인 예로는 제한적이지는 않지만 폴리에틸렌 옥사이드, 폴루란, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 쏘름 알기네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 크산탄 겔, 트란탄트 겔, 구아겔, 아카시아겔, 아라빅겔, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 카르복시 비닐 공중합체, 전분, 젤라틴 및 이들의 조합으로 이루어진 군을 포함할 수 있다. 유용한 수-불용성 폴리머의 특정 예는 제한적이지는 않지만 에틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트 및 이들의 조합을 포함한다. 더 높은 도시지를 위해서는, 더 낮은 도시지에 비해서, 고수준의 점도를 제공하는 폴리머를 도입하는 것이 바람직할 수 있다.

[0093] 여기서 사용된 바와 같이, "수용성 폴리머" 및 그 변위체라는 용어는 물에 적어도 부분적으로 용해성이고, 바람직하게는 물에 완전히 또는 압도적으로 용해성이거나 또는 물을 흡수하는 폴리머를 지칭한다. 물을 흡수하는 폴리머는 종종 수 팽윤성 폴리머로 지칭된다. 본 발명에 유용한 물질은 실온 및 다른 온도, 일 예로 실온을 초과하는 온도에서 수용성 또는 수-팽윤성 일 수 있다. 또한, 물질은 대기압보다 낮은 압력에서 수용성 또는 수 팽윤성 일 수 있다. 일부 구체 예에서, 이러한 수용성 폴리머로 형성된 필름은 체액과 접촉시 용해 될 정도로 충분히 수용성 일 수 있다.

[0094] 필름에 도입하기에 유용한 다른 폴리머는 생분해성 폴리머, 코폴리머, 블록 폴리머 또는 이들의 조합을 포함한다. "생분해성"이라는 용어는 물리적으로 분해되는 물질과는 반대로 화학적으로 분해되는 물질(즉, 생물 부식성 물질)을 포함하는 것으로 의도된다고 이해된다. 필름에 도입된 폴리머는 또한 생분해성 또는 생체 부식성 물질들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 기준을 충족하는 알려진 유용한 폴리머 또는 폴리머류 가운데: 폴리(글리콜산) (PGA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리다이옥산, 폴리 옥살레이트, 폴리 (알파 에스터), 폴리 안하이드라이드, 폴리아세테이트, 폴리 카프로락톤, 폴리(오르소에스터), 폴리아미노 엑시드, 폴리아미노카보네이트, 폴리우레탄, 폴리카보네이트, 폴리아미드, 폴리 (알킬 시아노아크릴레이트) 및 이들의 혼합물 및 공중합체를 포함한다. 추가의 유용한 폴리머는 L- 및 D-락트산의 스테레오 폴리머, 비스(p-카르복시페녹시)프로판산 및 세바신산의 공중합체, 세바 신산 공중합체, 카프로락톤의 공중합체, 폴리(락트산)/폴리(글리콜산)/폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리우레탄과 폴리(락트산)의 공중합체, 알파-아미노산의 공중합체, 알파-아미노산과 카프로닉 산의 공중합체, 알파-벤질 글루타메이트와 폴리에틸렌 글리콜의 공중합체, 폴리숙시네이트 및 폴리(글리콜)의 공중합체, 폴리 포스파젠, 폴리 하이드록시-알카노에이트 또는 이들의 혼합물이다. 중합체 매트릭스는 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 그 이상의 성분을 포함할 수 있다.

[0095] 다양한 상이한 폴리머가 사용될 수 있지만, 원하는 용해 및/또는 분해율뿐만 아니라 필름에 점막 접착 성질을 제공하는 폴리머를 선택하는 것이 바람직하다. 특히, 점막 조직과 접촉하여 필름을 유지하고자 하는 기간은 조

성물에 함유된 약물학적 활성 성분의 유형에 의존한다. 일부 약물학적으로 활성인 성분은 점막 조직을 통한 전달에 단지 몇 분이 걸리는 반면, 다른 약물학적으로 활성인 성분은 수 시간 또는 심지어 더 오래 걸릴 수도 있다. 따라서, 일부 구체 예에서, 전술한 바와 같은 하나 이상의 수용성 폴리머가 필름을 형성하는데 사용될 수 있다. 그러나 다른 실시 예에서, 상기에서 제공된 바와 같이 수 팽윤성, 수 불용성 및/또는 생분해성인 폴리머와 수용성 폴리머의 조합을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 수 팽윤성, 수 불용성 및/또는 생분해성인 하나 이상의 폴리머의 포함은 수용성 폴리머만으로 형성된 필름보다 느린 용해 또는 분해 속도를 갖는 필름을 제공할 수 있다. 이와 같이 필름은, 특정 약물학적 활성 성분의 전달에 바람직할 수 있는 수 시간까지와 같은 더 긴 시간 동안 점막 조직에 접촉될 수 있다.

[0096] 바람직하게는, 약물학적 필름의 개별적인 필름 도시지는 적당한 두께 및 작은 크기를 가질 수 있으며, 이것은 약 0.0625-3 인치 내지 약 0.0625-3 인치 사이이다. 필름 크기는 적어도 일면에서 0.0625 인치 이상, 0.5 인치 이상, 1 인치 이상, 2 인치 이상, 약 3 인치 또는 3 인치 이상, 3 인치 미만, 2 인치 미만, 1 인치 미만, 0.5 인치 미만, 0.0625 인치 미만이며, 적어도 하나의 다른 측면에서 0.0625 인치 이상, 0.5 인치 이상, 1 인치 이상, 2 인치 이상, 또는 3 인치 이상, 약 3 인치, 3 인치 미만, 2 인치 미만, 1 인치 미만, 0.5 인치 미만 또는 0.0625 인치 미만이다. 두께, 길이, 및 폭을 포함하는 아스펙 비는 중합체 매트릭스의 화학적 및 물리적 특성, 활성 약물학적 성분, 도시지, 강화제 및 관련된 첨가제뿐만 아니라 소정의 분배 단위의 치수에 기초하여 당업자에 의해 최적화 될 수 있다. 사용자의 구강 내 또는 혀 밑 영역에 놓일 때 필름 도시지는 양호한 접착력을 가져야 한다. 또한, 필름 도시지는 적당한 속도로 분산되고 용해되어야 하며, 가장 바람직하게는 약 1 분 내에 분산되고 약 3 분 이내에 용해되어야 한다. 일부 구체 예에서, 필름 도시지는 약 1 내지 약 30 분, 예를 들어, 약 1 내지 약 20 분, 또는 1 분 이상, 5 분 이상, 또는 7 분 이상, 10 분 이상, 12 분 이상, 15분 이상, 20 분 이상, 30 분 이상, 약 30분, 또는 약 30 분 미만, 20 분 미만, 15 분 미만, 12 분 미만, 10 분 미만, 7 분 미만, 5 분 미만 또는 1 분 미만의 속도로 분산 및 용해될 수 있다. 혀 밑 분산속도는 볼 분산 속도보다 짧을 수 있다.

[0097] 예를 들어, 일부 구체 예에서, 필름은 폴리에틸렌 옥사이드를 단독으로 또는 제 2 폴리머분과 조합하여 포함할 수 있다. 제 2 폴리머는 또 다른 수용성 폴리머, 수 팽윤성 폴리머, 수 불용성 폴리머, 생분해성 폴리머 또는 이들의 임의의 조합 일 수 있다. 적합한 수용성 폴리머는 상기 제공된 것들 중 임의의 것을, 비 제한적으로 포함한다. 일부 구체 예에서, 수용성 폴리머는 하이드록시 프로필 셀룰로오스 및/또는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 친수성 셀룰로오스 폴리머를 포함할 수 있다. 일부 구체 예에서, 적어도 하나의 수 팽윤성, 수 불용성 및/또는 생분해성 폴리머가 또한 폴리에틸렌 옥사이드계 필름을 포함할 수 있다. 상기에서 제공된 수 팽윤성, 수 불용성 또는 생분해성 폴리머 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 제 2 폴리머 성분은 폴리머 성분 중 약 0 중량 % 내지 약 80 중량 %, 보다 구체적으로 약 30 중량 % 내지 약 70 중량 %, 더욱 더 구체적으로 약 40 중량 % 내지 약 60 중량 %의 양으로 사용될 수 있으며, 5 % 이상, 10 % 이상, 15 % 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상, 50 % 이상, 60 % 이상, 및 70 % 이상, 약 70 %, 70 % 미만, 60 % 미만, 50 % 미만, 40 % 미만, 30 % 미만, 20 % 미만, 10 % 미만 또는 5 % 미만이다.

[0098] 첨가제가 필름에 포함될 수 있다. 첨가제의 종류의 실시에는 방부제(preservatives), 항균제(antimicrobials), 부형제(excipients), 윤활제(lubricants), 완충제(buffering agents), 안정제(stabilizers), 발포제(blowing agents), 안료(pigments), 착색제(coloring agents), 필러(fillers), 벌킹제(bulking agents), 향미제(sweetening agents), 향료(flavoring agents), 방향제(fragrances), 방출개질제(release modifiers), 보조제(adjuvants), 가소제(plasticizers), 유동화제(flow accelerators), 탈형제(mold release agents), 폴리올들(polyols), 입상화제(granulating agents), 희석제(diluents), 바인더(binders), 버퍼(buffers), 흡착제(adsorbents), 글리던트들(glidants), 점착제(adhesives), 점착 방지제(anti-adherents), 산미제(acidulants), 연화제(softeners), 수지들(resins), demulcents, 용매들(solvents), 계면활성제(surfactants), 유화제(emulsifiers), 엘라스토머들(elastomers), 태킹 방지제(anti-tacking agents), 정전기 방지제(anti-static agents) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 여기서 사용된, 용어 "안정제"는 활성 약물학적 성분, 다른 부형제 또는 이들의 조합의 응집 또는 다른 물리적 분해뿐만 아니라 화학적 분해를 방지할 수 있는 부형제를 의미한다.

[0099] 안정제는 항산화제, 격리제, pH 조절제, 유화제 및/또는 계면 활성제, 그리고 UV 안정화제로 분류될 수도 있다.

[0100] 항산화제 (즉, 산화 과정을 감속, 억제, 중단 및/또는 중지시키는 약물학적으로 상용성이 있는 화합물 또는 조성물)는 특히 다음 물질을 포함한다 : 토코페롤 및 그 에스테르, 세삼 오일의 세사몰, 벤조인 수지의 코니페릴 벤조에이트(coniferyl benzoate), 노르디하이드로구아에틱 수지 및 노르디하이드로 구아에틱 엑시드(nordihydroguaietic resin and nordihydroguaiaretic acid (NDGA)), 갈레이트 (예를 들어 메틸, 에틸,

프로필, 아밀, 부틸, 라우릴 갈레이트), 부틸레이트 하이드록시 아니솔(BHA/BHT, 또한 부틸-p-크레졸); 아스코빅 엑시드 및 그 염과 에스테르(예를 들어, 아코빌 팔미테이트), 에리소비닉 엑시드(erythorbic acid)(이소아스코비닉 엑시드) 및 그 염과 에스테르, 모노시오글리세롤, 쏘듬 포름알데히드 설펜시레이트, 쏘듬 메타바이설펜레이트, 쏘듬 바이설펜이트, 쏘듬 설펜이트, 포타슘 메타바이설펜이트, 부틸레이티드 하이드록시 아니솔, 부틸레이티드 하이드록시 톨루엔(BHT), 프로피오닉 엑시드. 전형적인 항산화제는 토코페롤, 예를 들어,  $\alpha$ -토코페롤 및 그의 에스테르, 부틸레이티드 하이드록시 톨루엔 및 부틸레이티드 하이드록시 아니솔이다. 용어 "토코페롤"은 또한 토코페롤의 에스테르를 포함한다. 알려진 토코페롤은  $\alpha$ -토코페롤이다. 용어 " $\alpha$ -토코페롤"은  $\alpha$ -토코페롤의 에스테르(예 :  $\alpha$ -토코페롤 아세테이트)를 포함한다.

[0101] 격리제 (즉, 활성 성분 또는 다른 부형제와 같은 다른 화합물과 호스트-게스트 복합체 형성에 관여할 수 있는 임의의 화합물, 또한 격리화제(sequestering agent)로 지칭됨)는 칼슘 클로라이드, 칼슘 디쏘듬 에틸렌 디아민 테트라-아세테이트, 글루코노 델타-락톤, 쏘듬 글루코네이트, 포타슘 글루코네이트, 쏘듬 트리폴리포스페이트, 쏘듬 헥사메타포스페이트, 및 이들의 조합을 포함한다. 격리제는 또한 사이클릭 올리고 사카라이드, 예를 들어, 사이클로덱스트린, 사이클로마민(cyclomannins)( $\alpha$  결합에 의해 1,4 위치에서 연결된 5 개 이상의  $\alpha$ -D-만노피라노즈(mannopyranose)단위), 사이클로갈락틴(cyclogalactins)( $\beta$  결합에 의해 1,4 위치에서 연결된 5 개 이상의  $\beta$ -D-갈락토피라노오스(galactopyranose) 단위), , 사이클로알트린(cycloaltrins) ( $\alpha$  결합에 의해 1,4 위치에서 연결된 5 개 이상의  $\alpha$ -D-알트로피라노즈(altpyranose)단위) 및 이들의 조합을 포함한다.

[0102] pH 조절제는 산들(예를 들어, 타타릭 엑시드(tartaric acid), 시트릭 엑시드(citric acid), 락틱 엑시드(lactic acid), 푸마릭 엑시드(fumaric acid), 포스포릭 엑시드(phosphoric acid), 아스코빅 엑시드(adipic acid), 아세트 엑시드(acetic acid), 숙시닉 엑시드(succinic acid), 아디픽 엑시드(adipic acid) 및 말레익 엑시드(maleic acid)), 산성 아미노산 (글루탐산, 아스파라긴산 등), 이러한 산성 물질의 무기염 (알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염, 암모늄 염 등), 유기 염기를 가지는 상기 산성 물질의 염 (예를 들어, 라이신, 아르기닌 등, 메글루민 등과 같은 염기성 아미노산) 및 그의 용매화물 (예 : 수화물)을 포함한다. pH 조절제의 다른 예로는 실리케이티드 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄메타실리케이티드, 인산 칼슘염 (예 : 칼슘 하이드로젠 포스페이트 엔하이드러스 또는 하이드레이트, 칼슘, 쏘듬, 또는 포타슘 카보네이트 또는 하이드로젠 카보네이트 및 칼슘 락테이트 또는 그 혼합물), 카르복시 메틸 셀룰로오스 및 가교된 카르복시메틸셀룰로오스의 쏘듬 및/또는 칼슘 염(예, 크로스카멜로즈 쏘듬 및/또는 칼슘), 폴라크릴린 포타슘, 쏘듬 및/또는 칼슘 알지네이트, 두쿠사테 쏘듬, 마그네슘 칼슘, 알루미늄, 또는 징크 스테아레이트, 마그네슘 팔미테이트, 및 마그네슘 올리에이트, 쏘듬 스테아릴 푸마레이트, 및 이들의 조합이다.

[0103] 유화제 및/또는 계면 활성제의 예로는 폴록사머 또는 플루로닉, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌글리콜 모노스테아레이트, 폴리솔베이트, 쏘듬 라우릴설펜이트, 폴리에톡실레이트 및 수소화 카스터 오일, 알킬폴리오사이드, 소수성 백본상의 그래프트된 수용성 단백질, 레시틴, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트/폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 케토스테아릴 알코올/쏘듬라우릴설펜이트, 카보머, 인지질, ( $C_{10}$ - $C_{20}$ )-알킬 및 알킬렌 카르복실레이트, 알킬 에테르 카르복실레이트, 페티알코올설펜이트, 페티알코올 에테르설펜이트, 알킬 아미드 설펜이트 및 설펜네이트, 지방산 알킬 아미드 폴리글리콜 에테르 설펜이트, 알케닐설펜네이트 및 하이드록시알칸설펜네이트, 올레닐설펜네이트, 이세티오네이트의 아실 에스테르,  $\alpha$ -설펜 지방산 에스테르, 알킬벤젠설펜네이트, 알킬페놀글리콜 에테르 설펜네이트, 설펜 숙시네이트, 설펜숙시닉 모노에스테르 및 디에스테르, 페티알코올 에테르 포스페이트, 단백질/지방산 축합 생성물, 알킬 모노글리세라이드 설펜이트 및 설펜네이트, 알킬 글리세리드 에테르 설펜네이트, 지방산 메틸타우리드, 지방산 사르코시네이트, 설펜리시놀레에이트 및 아실 글루타메이트, 4급 암모늄염 (예 : 디-( $C_{10}$ - $C_{24}$ )-알킬-디메틸 암모늄 클로라이드 또는 브로마이드), ( $C_{10}$ - $C_{24}$ )-알킬-디메틸에틸암모늄 클로라이드 또는 브로마이드, ( $C_{10}$ - $C_{24}$ )-알킬-트리메틸암모늄 클로라이드 또는 브로마이드(예를 들어, 세틸트리메틸암모늄 클로라이드 또는 브로마이드), ( $C_{10}$ - $C_{24}$ )-알킬-디메틸벤질암모늄 클로라이드 또는 브로마이드)(예:( $C_{12}$ - $C_{18}$ )-알킬-디메틸벤질암모늄 클로라이드), N-( $C_{10}$ - $C_{18}$ )-알킬-피리디늄 클로라이드 또는 브로마이드 (예: N-( $C_{12}$ - $C_{16}$ )-알킬-피리디늄 클로라이드 또는 브로마이드), N-( $C_{10}$ - $C_{18}$ )-알킬-이소퀴놀리늄 클로라이드, 브로마이드 또는 모노알킬 설펜이트, N-( $C_{12}$ - $C_{18}$ )-알킬-폴리올아미노포르틸메틸피리디늄 클로라이드, N-( $C_{12}$ - $C_{18}$ )-알킬-N-메틸모르포릴늄 클로라이드, 브로마이드 또는 모노알킬 설펜이트, N-( $C_{12}$ - $C_{18}$ )-알킬-N-에틸모르포릴늄 클로라이드, 브로마이드 또는 모노알킬 설펜이트, ( $C_{16}$ - $C_{18}$ )-알킬-펜타옥시에틸암모늄 클로라이드, 디이소부틸페녹시에톡시에틸디메틸벤질암모늄 클로라이드, N,N-디-에틸아미노에틸스테아릴아미드의 염들

및 하이드로클로라이드 엑시드, 아세트 엑시드, 락트 엑시드, 시트릭 엑시드, 포스포릭 엑시드를 가지는 올레일 아미드, N-아실아미노에틸-N,N-디에틸-N-메틸암모늄 클로라이드, 브로마이드 또는 모노알킬 술페이트, 및 N-아실아미노에틸-N,N-디에틸-N-벤질암모늄 클로라이드, 브로마이드 또는 모노알킬 술페이트 (상기 "아실"은 예를 들어 스테아릴 또는 올레일), 및 이들의 조합이다.

[0104] UV 안정제의 실시예는 UV 흡수제 (예 : 벤조 페논), UV 소거제 (즉, 에너지가 분해 효과를 갖기보다는 UV 에너지를 열로 발산시키는 모든 화합물), 스캐빈저 (즉, UV 방사선 노출로부터 유래하는 유리 라디칼을 제거하는 어떤 화합물) 및 이들의 조합을 포함한다.

[0105] 다른 구체 예에서, 안정화제는 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르빅 엑시드, 알파 토크페롤, 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔, 시스테인 HCl, 시트르산, 에틸렌디아민 테트라 아세트엑시드(EDTA), 메티오닌, 쏘뎀 시트레이트, 쏘뎀 아스코베이트, 쏘뎀 시오술페이트, 쏘뎀 메타비 술페이트, 쏘뎀 바이술페이트, 프로필 갈레이트, 글루타시온, 시오글리세롤, 단일 산소 캐엔저, 하이드록실 라디칼 스캐빈저, 하이드록사이드 제거제, 환원제, 금속 킬레이팅제, 세제, 카오트로피, 및 이들의 조합이다. "단일 산소 캐엔저"는 제한적이지는 않지만, 알킬 이미다졸(예. 히스티딘, L-카모신, 히스타민, 이미다졸레 4-아세트산), 인돌(예: 트립토판 및 그 유도체들, 일례로 N-아세틸-5-메톡시트립타아민, N-아세틸세로토닌, 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-베타-카르볼린), 설퍼-함유 아미노산 (예: 메티오닌, 에티오닌, 덴코릭 엑시드(djenkolic acid), 란티오닌(lanthionine), N-포밀 메티오닌, 펠리닌(felinine), S-알릴 시스테인, S-아미노에틸-L-시스테인), 페놀 화합물(예: 티로신 및 그 유도체), 아로마틱 엑시드(예: 아스코베이트, 살리실산, 및 그 유도체), 아자이드(azide)(e.g., 쏘뎀 아자이드), 토크페롤 및 관련 비타민 E 유도체, 카로틴 및 관련 비타민 A 유도체를 포함한다. "하이드록실 라디칼 제거제"는 제한적이지는 않지만, 아지드, 디메틸 술폭시드, 히스티딘, 만니톨, 수크로스, 글루코오스, 살리실레이트 및 L-시스테인을 포함한다. "하이드로퍼옥사이드 제거제"는 카탈라아제, 퍼루베이트, 글루타티온 및 글루타티온 퍼옥시다아제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. "환원제"는 시스테인 및 머캅토에틸렌을 포함하나 이에 한정되지 않는다. "금속 킬레이터"는 EDTA, EGTA, o-페난트롤린 및 시트레이트를 포함하나 이에 한정되지 않는다. "세제"는 SDS 및 쏘뎀 라우로일 사르코실을 포함하나 이에 한정되지 않는다. "카오트로피(Chaotropes)"에는 구아디늄 하이드로클로라이드, 이소시아네이트, 우레아 및 포름아미드가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 여기서 논의된 바와 같이, 안정화제는 0.0001 중량%~50 중량%로 존재할 수 있으며, 중량으로 0.0001% 이상, 0.001 % 이상, 0.01 % 이상, 0.1 % 이상, 1 % 이상, 5 % 이상, 10% 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상, 50 % 이상, 50 % 미만, 40 % 미만, 30 % 미만, 20 % 미만, 10 % 미만, 1 % 미만, 0.1 % 미만, 0.01 % 미만, 0.001 % 미만 또는 0.0001 % 미만을 포함한다.

[0106] 유용한 첨가제는 예를 들어, 하기를 포함할 수 있다: 젤라틴, 해바라기 단백질, 대두 단백질, 코튼 씨 단백질, 땅콩 단백질, 포도 씨 단백질, 유장 단백질, 유장 단백질 분리물, 혈액 단백질, 계란 단백질, 아크릴화된 단백질, 알지네이트, 카라게난(carrageenans), 구아 검, 아가-아가, 잔탄 검(xanthan gum), 젤란 검, 아라비아 검 및 관련 검 (검 가티(ghatti), 검 카라야(gum karaya), 검 트라간칸스(tragacanth))와 같은 수용성 폴리사카라이드, 펙틴, 셀룰로스의 수용성 유도체: 알킬 셀룰로스 하이드록시 알킬셀룰로오스 및 하이드록시 알킬알킬셀룰로오스, 일 예로 메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시부틸 메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAPO 같은 하이드록시 알킬 셀룰로오스 에스테르, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC); 카르복시 알킬 셀룰로오스, 카르복시 알킬알킬 셀룰로오스, 카르복시 메틸 셀룰로오스 에스테르 등의 카르복시 알킬 셀룰로오스 에스테르들 및 그의 알칼리 금속염; 수용성 합성 폴리머, 일 예로 폴리아크릴릭 엑시드, 및 폴리아크릴릭 엑시드 에스테르, 폴리메타크릴릭 엑시드 및 폴리메타크릴릭 엑시드 에스테르, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐알코올, 폴리비닐아세테이트프탈레이트(PVAP), 폴리비닐피롤리돈(PVP), PVA/비닐아세테이트 코폴리머, 또는 폴리크로토닉 엑시드; 또한, 프탈레이티드 젤리틴, 젤라틴 숙시네이트, 가교 젤라틴, 셀락(shellac), 스타치의 수용성 화학 유도체, 예를 들어, 디에틸아미노에틸기와 같은 3 급 또는 4 급 아미노 그룹을 갖는 디에틸아미노에틸그룹과 같은 양이온 변성된 아크릴레이트 및 메타크릴레이트, 이것은 원할 경우 4차화될 수 있으며; 다른 유사한 폴리머가 적절하다.

[0107] 추가의 성분은 모든 조성물 성분의 중량을 기준으로 약 80 %까지, 바람직하게는 약 0.005 % 내지 50 %, 그리고 바람직하게는 약 1% 내지 20%이며, 1 % 이상, 5 % 이상, 10 % 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상, 50 % 이상, 60 % 이상, 70 % 이상, 약 80 %, 80 % 이상, 80 % 미만, 70 % 미만, 60 % 미만, 50 % 미만, 40 % 미만, 30 % 미만, 20 % 미만, 10 % 미만, 5 % 미만, 약 3 % 또는 1 % 미만이다. 다른 첨가제는 마그네슘 알루미늄, 실리콘, 티타늄 등의 산화물과 같은 향 점착제, 유동화제 및 불투명화제를 포함할 수 있으며, 모든 필름 성분의

중량을 기준으로 약0.005%에서 약5%이며, 바람직하게는 약 0.02 %에서 2 %이며, 0.02 %이상, 0.2 % 이상, 0.5 % 이상, 1 % 이상, 1.5 % 이상, 2 % 이상, 4 % 이상, 약 5 %, 5 % 이상, 4 % 미만, 2 % 미만, 1 % 미만, 0.5 % 미만, 0.2 % 미만 또는 0.02 % 미만이다.

[0108] 특정 양태에서, 조성물은 가스제를 포함할 수 있으며, 이것은 폴리에틸렌 글리콜, 폴리 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌-프로필렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌옥사이드, 글리세롤, 글리세롤 모노아세테이트, 디아세테이트 또는 트리아세테이트, 트리아세틴, 폴리솔베이트, 세틸 알코올, 프로필렌 글리콜, 당 알코올 솔비톨, 소듐디에틸설포숙시네이트, 트리에틸시트레이트, 트리부틸시트레이트, 식물 추출물, 지방산 에스테르, 지방산, 오일등과 같은 저분자량 유기 가스제를 포함할 수 있으며, 약 0.1 % 내지 약 40 % 범위의 농도로 첨가되며, 바람직하게는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 % 내지 약 20 % 범위이며, 0.5 % 이상, 1 % 이상, 1.5 % 이상, 2 % 이상, 4 % 이상, 5 % 이상, 10 % 이상, 15 % 이상, 약 20 %, 20 % 이상, 20 % 미만, 15 % 미만, 10 % 미만, 5 % 미만, 4 % 미만, 2 % 미만, 1 % 미만 또는 0.5 % 미만이다. 바람직하게는 수소화된 형태로 동물성 또는 식물성 지방과 같은 필름 물질의 조직 특성을 개선시키기 위한 화합물을 추가로 첨가할 수 있다. 조성물은 또한 제품의 조직 특성을 개선시키는 화합물을 포함할 수 있다. 다른 성분은 필름의 형성 및 일반적인 품질에 기여하는 바인더를 포함할 수 있다. 바인더의 비 제한적인 예는 전분, 천연고무, 예비 젤라틴화 전분, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 쏘뿔 카르복시 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 폴리 아크릴아미드, 폴리비닐 옥사졸리돈 또는 폴리비닐 알코올을 포함한다.

[0109] 추가적인 잠재적인 첨가제는 활성 성분과 함께 함유(inclusion) 화합물을 형성하는 물질과 같은 용해도 증진제를 포함한다. 이러한 제제는 매우 불용성 및/또는 불안정한 활성제의 특성을 개선하는데 유용할 수 있다. 일반적으로 이러한 물질은 소수성 내부 공동과 친수성 외부를 갖는 도넛 모양의 분자이다. 불용성 및/또는 불안정한 약물학적 활성 성분은 소수성 공동 내에 맞을 수 있으며, 이에 의해 수용성인 함유 복합체를 생성하여 물에 용해된다. 따라서, 함유 복합체의 형성은 매우 불용성 및/또는 불안정한 약물학적 활성 성분이 물에 용해되도록 허용한다. 이러한 제제의 특히 바람직한 예는 전분으로부터 유도된 환형 탄수화물인 사이클로 텍스트린이다. 그러나 다른 유사한 물질이 본 발명의 범위 내에서 충분히 고려된다.

[0110] 적절한 착색제는 식품, 약물 및 미용 색소(FD&C), 약물 및 미용 색소(D&C) 또는 외부 약물 및 미용 색소(Ext. E&C)를 포함한다. 이 색상은 염료들, 그들의 상응하는 레이크(lake), 및 특정 천연 및 유래 염료이다. 레이크는 수산화 알루미늄에 흡수된 염료이다. 착색제의 다른 예는 공지된 아조 염료, 유기 또는 무기 안료, 또는 천연 기원의 착색제를 포함한다. 무기 안료, 예를 들어 산화물 또는 철 또는 티타늄이 바람직하며, 모든 성분의 중량을 기준으로 0.001 내지 10 %의 농도 범위로 포함되며, 바람직하게는 0.5 내지 3 %의 농도이며, 0.001 % 이상, 0.01 % 이상, 0.1 % 이상, 0.5 % 이상, 1 % 이상, 2 % 이상, 5 % 이상, 약 10 %, 10 % 이상, 10 % 미만, 5 % 미만, 2 % 미만, 1 % 미만, 0.5 % 미만, 0.1 % 미만, 0.01 % 미만 또는 0.001 % 미만이다.

[0111] 향미료는 천연 및 합성 향료 액체 중에서 선택할 수 있다. 이러한 제제의 예시적인 리스트는 휘발성 오일, 합성 향료 오일, 향미료 방향제, 오일, 액체, 올레오레진 또는 식물, 잎, 꽃, 과일, 줄기 및 이들의 조합으로부터 유도된 추출물을 포함한다. 실시예의 비 제한적인 대표적인 목록은 민트 오일, 코코아, 및 레몬, 오렌지, 라임 및 그레이프 프루트와 같은 감귤 오일 및 사과, 배, 복숭아, 포도, 딸기, 라스베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구 등을 포함하는 과일 에센스와 다른 과일 향을 포함한다. 다른 유용한 향미료는 알데하이드 및 에스테르, 일 예로 벤즈 알데하이드(체리, 아몬드), 시트랄, 즉, 알파 시트랄(레몬, 라임), 네랄, 즉, 베타 -시트랄(레몬, 라임), 데카날(오렌지, 레몬), 알데히드 C-8 (감귤류), 알데히드 C-9 (감귤류), 알데히드 C-12 (감귤 류), 토일 알데히드(체리, 아몬드), 2,6- 디메틸옥탄올(녹색 열매), 또는 2- 도데세닐(감귤류, 만다린), 이들의 조합 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0112] 감미제는 다음의 비제한적인 목록으로부터 고를 수 있다: 글루코오스 (옥수수 시럽), 텍스트로스, 전화당, 프락토오스, 및 이들의 조합물, 사카린 및 그 다양한 염, 예컨대 쏘뿔 염; 디펩티드계 감미료, 예컨대 아스파탐, 네오타메, 아반타메; 디하이드로칼콘 화합물, 글리시리진; 스테비아 레바우디아나(Rebaudiana)(스테비오사이드(Stevioside)); 수크랄로스과 같은 수크로오스의 클로로 유도체; 소르비톨, 만니톨, 자일리톨 등과 같은 당 알코올. 또한, 수소화된 전분 하이드록실레이트 및 합성 감미료 3,6- 디하이드로-6-메틸-1-1,2,3- 옥사티아진-4-온-2,2-디옥사이드, 특히 칼륨 염(아세설파-K), 및 그의 쏘뿔 및 칼슘 염, 및 Lo Han Kuo와 같은 천연 강력 감미료가 고려된다. 다른 감미료가 또한, 사용될 수 있다.

[0113] 소포제 및/또는 거품 제거 성분이 또한 필름과 함께 사용될 수 있다. 이들 성분은 막 형성 조성물로부터 포획된 공기와 같은 공기의 제거를 돕는다. 이러한 포획된 공기는 불균일한 필름에 이르게할 수 있다. 시메티콘은 특히

유용한 안티포밍 및/또는 디포밍제 중 하나이다. 그러나 본 발명은 이에 제한되지 않으며 다른 적절한 안티포밍 및/또는 디포밍제가 사용될 수 있다. 시메티콘 및 관련 제제는 치밀화 목적으로 사용될 수 있다. 보다 구체적으로, 이러한 제제는 보이드, 공기, 습기 및 유사한 원하지 않는 성분의 제거를 용이하게 하고, 이에 의해 보다 조밀하고 더 균일한 필름을 제공할 수 있다. 이 기능을 수행하는 제제 또는 구성 요소는 치밀화 또는 조밀화제라 할 수 있다. 상기한 바와 같이, 포획된 공기 또는 원하지 않는 성분은 불균일한 필름을 초래할 수 있다.

[0114] 전술한 공동으로 양도된 미국 특허 제7,425,292호 및 미국 특허 제8,765,167 호에 기술된 임의의 다른 임의의 성분 또한 본 명세서에 기재된 필름에 포함될 수 있다.

[0115] 필름 조성물은 또한 바람직하게는 필름 조성물의 pH를 제어하기 위해 완충제를 함유한다. 약물학적으로 활성인 성분이 조성물로부터 방출될 때 마주치게 소정의 pH 수준을 제공하기 위해, 소정 수준의 완충제가 필름 조성물에 도입될 수 있다. 완충액은 필름으로부터의 방출 및/또는 약물학적 활성 성분의 신체 내로의 흡수를 제어하기에 충분한 양으로 제공되는 것이 바람직하다. 일부 구체 예에서, 완충액은 소듐 시트레이트, 시트르산, 바이탈트레이트 염 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0116] 여기서 기재된 약물학적 필름은 임의의 바람직한 방법을 통해 형성될 수 있다. 적절한 방법은 여기서 참고문헌으로 인용된 미국 특허 제8,652,378호, 제7,425,292호 및 제7,357,891호에 개시되어있다. 하나의 실시양태에서, 필름 도시기 조성물은 먼저 습윤 조성물을 제조함으로써 형성되며, 습윤 조성물은 폴리머 담체 매트릭스 및 약물학적으로 유효한 양의 약물학적 활성 성분을 포함한다. 습윤 조성물은 필름으로 캐스팅되고, 이후 충분히 건조되어 자가-지지 필름 조성물을 형성한다. 습윤 조성물은 개별적인 도시기로 주조될 수 있으며, 또는 시트로 주조될 수 있으며, 여기서 시트는 개별적인 도시기로 절단된다.

[0117] 약물학적 조성물은 점막 표면에 부착할 수 있다. 본 발명은 촉촉한 표면을 가질 수 있고, 입, 질, 기관 또는 다른 유형의 점막 표면과 같은 체액에 민감한 신체 조직, 질병 또는 상처의 국소화된 치료에서 특별한 용도를 발견한다. 상기 조성물은 약제를 담지하고, 점막 표면에서의 사용 및 부착시, 보호층을 제공하고, 치료 부위, 주변 조직 및 다른 체액에 약제를 전달한다. 상기 조성물은, 수용액 또는 침과 같은 체액에서의 침식 및 전달과 동시에 또는 이어지는, 느리고 자연스러운 침식의 조절이 주어지면, 치료 부위에서 효과적인 약물 전달을 위한 적절한 체류 시간을 제공한다.

[0118] 조성물의 체류 시간은 제형에 사용된 수-침식성 폴리머의 침식 속도 및 각각의 농도에 의존한다. 침식 속도는 조절될 수 있으며, 예를 들어 상이한 용해도 특성을 갖는 성분 또는 화학적으로 상이한 폴리머, 예컨대 하이드록시 에틸셀룰로스 및 하이드록시 프로필 셀룰로스를 함께 혼합함으로써; 동일한 폴리머의 상이한 분자량 등급을 사용하여, 예를 들어 저 및 중 분자량 하이드록시에틸 셀룰로오스를 혼합함으로써; 다양한 친 유성 값 또는 수용해도 특성 (본질적으로 불용성 성분을 포함함)의 부형제 또는 가소제를 사용함으로써; 수용성 유기 및 무기염을 사용함으로써; 부분 가교를 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스와 같은 폴리머와 함께 글리옥살과 같은 가교결합제를 사용함으로써; 또는 결정화도 또는 상전이를 포함하여 필름의 물리적 상태를 변경시킬 수 있는 후-처리 방사 또는 경화에 의해 달성될 수 있다. 이러한 전략은 필름의 침식 동역학을 수정하기 위해 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 적용시, 약물학적 조성물 필름은 점막 표면에 부착되고 제자리에 고정된다. 수분 흡수가 합성을 부드럽게 하여 이물감을 줄인다. 조성물이 점막 표면에 놓이면, 이에 의해 약물 전달이 발생한다. 체류 시간은 선택된 약제의 소정의 전달 시간 및 소정 담체의 수명에 따라 넓은 범위에 걸쳐 조정될 수 있다. 그러나 일반적으로, 체류 시간은 약 수 초 내지 약 수 일 사이에서 조절된다. 바람직하게는, 대부분의 의약품의 체류 시간은 대략 5초에서 약 24시간으로 조정된다. 보다 바람직하게는, 체류 시간은 약 5초 내지 약 30분으로 조절된다. 약물 전달을 제공하는 것 이외에, 일단 조성물이 점막 표면에 부착되면, 그것은 또한 부식성 봉대로서 작용하여, 치료 부위에 대한 보호를 제공한다. 친유성제는 분해 및 용해를 감소 시키기 위해 침식성이 완화되도록 디자인될 수 있다.

[0119] 또한, 수용성 유기 및 무기염과 같이 물에 매우 가용성인, 아밀라아제와 같은 효소에 민감한 부형제를 첨가함으로써 조성물의 침식성의 동역학이 조절될 수 있다. 적합한 부형제는 클로라이드, 카보네이트, 바이카보네이트, 시트레이트, 트리플루오로아세테이트, 벤조에이트, 포스페이트, 플루오라이드, 셀레이트 또는 타르트레이트의 소듐 및 칼륨염을 포함할 수 있다. 첨가되는 양은 조성물의 다른 성분의 양 및 성질뿐만 아니라 얼마나 많이 침식 동역학이 변화되는지에 따라 달라질 수 있다.

[0120] 상기 수계 에멀전에 전형적으로 사용되는 유화제는, 바람직하게는 리놀레릭, 팔미틱, 미리스톨레릭, 라우릭, 스테아릭, 세톨레릭, 또는 올레릭 엑시드 및 소듐 또는 칼슘 하이드록사이드에서 선택되거나, 또는 라우레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 또는 솔비톨 및 솔비톨 엔하이드라이드의 올리에이트 에스테르, 모노올리에이트, 모

노스테아레이트, 모노팔미테이트, 모노라우리에이트, 페티알코올, 알킬페놀, 알킬에테르, 알킬아릴 에테르, 솔비탄 모토스테아레이트, 솔비탄 모노올리에이트 및/또는 솔비탄 모노팔미테이트를 포함하는 폴리옥시에틸렌 유도체로부터 선택되어 얻어진다.

[0121] 사용되는 약물학적 활성 성분의 양은 소정의 치료 강도 및 층들의 구성에 의존하며, 바람직할지라도 약물학적 성분은 조성물의 중량의 약 0.001 % 내지 약 99 %, 보다 바람직하게는 약 0.003 % 내지 약 75 %, 그리고 가장 바람직하게는 0.005 % 내지 약 50%이며, 0.005 % 이상, 0.05 % 이상, 0.5 % 이상, 1 % 이상, 5 % 이상, 10 % 이상, 15 % 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 약 50 %, 50 % 이상, 50 % 미만, 30 % 미만, 20 % 미만, 15 % 미만, 10 % 미만, 5 % 미만, 1 % 미만, 0.5 % 미만, 0.05 % 미만 또는 0.005 % 미만이다. 다른 성분의 양은 약물 또는 다른 성분에게 따라 달라질 수 있지만, 전형적으로 이들 성분은 50 % 이내, 바람직하게는 30 % 이내, 그리고 가장 바람직하게는 조성물의 총 중량의 15 % 이내이다.

[0122] 필름의 두께는 각의 층의 두께 및 층의 수에 따라서 변할 수 있다. 상기한 바와 같이, 침식 동역학을 변화시키기 위해, 층의 두께 및 양 둘다 조정될 수 있다. 바람직하게는, 조성물이 단지 2 개의 층을 갖는다면, 두께는 0.005 mm 내지 2 mm 범위이며, 바람직하게는 0.01 내지 1 mm, 그리고 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.5 mm의 범위이며, 0.1 mm 이상, 0.2 mm 이상, 약 0.5 mm, 0.5 mm 이상, 0.5 mm 미만, 0.2 mm 미만, 또는 0.1 mm미만을 포함한다. 각 층의 두께는 층상 조성물 전체 두께의 10 내지 90 %에서 변할 수 있으며, 바람직하게는 30 내지 60 %에서 변하며, 10 % 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상, 50 % 이상, 70 % 이상, 90 % 이상, 약 90%, 90 % 미만, 70 % 미만, 50 % 미만, 40 % 미만, 30 % 미만, 20 % 미만 또는 10 % 미만을 포함한다. 따라서, 각 층의 바람직한 두께는 0.01mm 내지 0.9mm, 또는 0.03mm 내지 0.5mm로 다양할 수 있다.

[0123] 당업자라면 전신 전달일 때, 예를 들어, 점막 또는 경피 전달이 바람직한 경우, 치료 부위는 필름이 혈액, 림프 또는 다른 체액 내에서 소정 수준의 약제를 전달 및/또는 유지할 수 있는 임의의 영역을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 전형적으로, 그러한 치료 부위는 입, 귀, 눈, 항문, 코 및 질의 점막 조직뿐만 아니라 피부를 포함한다. 피부가 치료 부위로 사용되어야 하면, 팔 상부 또는 대퇴부와 같이, 동작이 피부의 접착을 방해하지 않는 일반적으로 피부의 넓은 영역이 바람직하다.

[0124] 또한, 약물학적 조성물은 상처 드레싱으로서 사용될 수 있다. 씻어 낼 수 있는 물리적인, 호환성의, 산소 및 습기 투과성의, 유연한 장벽을 제공하는 것에 의해서, 필름은 상처를 보호할 수 있을 뿐 아니라 약제를 전달하여, 힐링, 무균, 해열을 증진하고, 통증을 완화하거나 환자의 전체적인 컨디션을 향상시킨다. 아래에 제시된 몇 가지 예는 피부 또는 상처 부위에 사용하기에 적합하다. 당업자가 알 수 있는 바와 같이, 포물레이션은 장시간에 걸쳐 건성 피부에 양호한 접착을 유지하는 것을 도와줄 특정 친수성/흡습성 부형제를 도입할 것을 요구할 수 있다. 이러한 방식으로 이용될 때 본 발명의 또 다른 이점은, 필름이 피부상에서 눈에 띄기를 원하지 않는다면, 염료 또는 착색 물질을 사용할 필요가 없다는 것이다. 반면에, 필름이 눈에 띄도록 하고자한다면, 염료 또는 착색 물질이 사용될 수 있다.

[0125] 약물학적 조성물은 본질적으로 습윤 조직인 점막 조직에 부착될 수 있지만, 피부 또는 상처와 같은 다른 표면에도 사용될 수 있다. 약물학적 필름은, 적용 전에 피부가 물, 타액, 상처 배액 또는 땀과 같은 수계 유체로 젖었다면, 피부에 부착될 수 있다. 필름은 예를 들어 행균, 샤워, 목욕 또는 세척에 의해 물과의 접촉으로 인해 침식될 때까지 피부에 부착될 수 있다. 필름은 또한 조직에 심각한 손상을 주지 않고 박리함으로써 쉽게 제거될 수 있다.

[0126] Franz 확산 셀은 제형 개발에 사용되는 in vitro 피부 투과 분석이다. Franz 확산 셀 장치(도 1A)는 예를 들어 동물 또는 인간 조직의 막에 의해서 분리된 두개의 챔버로 이루어진다. 시험 제품은 상부 챔버를 통해 멤브레인 에 적용된다. 하부 챔버는, 막을 투과한 활성 양을 결정하기 위한 분석을 위해 주기적으로 샘플이 취하여지는 유체를 함유한다. 도 1A를 참조하면, 프란츠 확산 셀(100)은 도너 화합물 (101), 도너 챔버(102), 막(103), 샘플링 포트(104), 수용체 챔버(105), 교반 막대 (106) 및 히터/서클레이터(107)을 포함한다.

[0127] 도 1B를 참조하면, 약물학적 조성물은 중합체 매트릭스(200)를 포함하는 필름(100)이고, 약물학적 활성 성분 (300)은 중합체 매트릭스에 함유되어 있다. 필름은 투과 강화제 (400) 를 포함할 수 있다.

[0128] 도 2A 및 도 2B를 참조하면, 그래프는 조성물로부터 활성 물질의 투과를 보여준다. 그래프는 in-situ 용해된-에피네프린 염기 대 본래 가용성인 에피네프린 바이타르트레이트에 대해서, 어떤 의미 있는 차이가 관찰되지 않음을 보여준다. 에피네프린 바이타르트레이트는 가공 용이성에 기초하여 추가 개발을 위해 선정되었다. 플럭스는 시간의 함수로서 투과된 양의 기울기로서 유도된다. 정상 상태 플럭스는 플럭스 안정기 대 시간 곡선에 수용체 미

디어의 부피를 곱한 값으로 구해지고, 투과 면적에 대해서 정규화된다.

- [0129] 도 2A를 참조하면, 이 그래프는 8.00 mg/mL의 에피네프린 비타르트레이트와 용해된 4.4 mg/mL의 에피네프린 염기로, 투과된 활성 물질의 평균 투과량 대 시간을 보여준다.
- [0130] 도 2B를 참조하면, 이 그래프는 8.00 mg/mL의 에피네프린 비타르트레이트와 용해된 4.4 mg/mL의 에피네프린 염기로, 시간 대 평균 플럭스를 보여준다.
- [0131] 도 3을 참조하면, 이 그래프는 농도의 함수로 에피네프린 비타르트레이트의 ex-vivo 투과를 보여준다. 이 연구는 4 mg/mL, 8 mg/mL, 16 mg/mL 및 100 mg/mL의 농도를 비교하였다. 결과는 농도를 증가시키면 투과가 증가하고, 강화수준이 고 로딩에서 감소함을 보여준다.
- [0132] 도 4를 참조하면, 이 그래프는 용액 pH의 함수로 에피네프린 비타르트레이트의 투과를 보여준다. 산성 조건은 안정성을 향상시키기 위해 시험하였다. 결과는 에피네프린 비타르트레이트 pH 3 버퍼와 에피네프린 비타르트레이트 pH 5 버퍼를 비교하였으며, 에피네프린 비타르트레이트 pH 5 버퍼가 약간 유리함이 발견되었다.
- [0133] 도 5를 참조하면, 이 그래프는, 시간의 함수로서 투과된 양으로 나타낸, 에피네프린 투과에 대한 강화제의 영향을 보여준다. Labrasol, capryol 90, Plurol Oleique, Labrafil, TDM, SGDC, Gelucire 44/14 및 클로브 오일을 포함하여, 다양한 강화제가 스크린되었다. 개시 및 정상 상태 플럭스에 대한 시간에 대한 유의미한 영향이 달성되었고, 클로브 오일 및 라브라솔에 대해서 놀랍도록 향상된 투과가 달성되었다.
- [0134] 도 6A 및 도 6B를 참조하면, 이들 그래프는, 시간 대 투과량( $\mu$ g)으로 표시된, 폴리머 플랫폼에서 에피네프린 방출 및 그의 방출에 대한 강화제의 효과를 보여준다. 도 6A는 상이한 폴리머 플랫폼으로부터의 에피네프린 방출을 도시한다. 도 6B는 에피네프린 방출에 대한 강화제의 영향을 나타낸다.
- [0135] 도 7을 참조하면, 이 그래프는 수컷 유카탄, 미니어처 돼지의 약동학 모델을 보여준다. 이 연구는 Epipen 0.3mg, 에피네프린 IV 0.12mg 및 위약 필름을 비교한다.
- [0136] 도 8을 참조하면, 이 그래프는 40mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 농도 프로파일에 대한 강화제 없음의 영향을 나타낸다.
- [0137] 도 9를 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg 에피펜의 농도 프로파일에 대한 강화제 A(Labrasol)의 영향을 나타낸다. 도 10을 참조하면, 이 그래프는 두 개의 40 mg 에피네프린 필름(10-1-1)과 (11-1-1) 대 0.3 mg의 Epipen의 농도 프로파일에 대한 강화제 L (클로브 오일)의 영향을 보여 준다.
- [0138] 도 11을 참조하면, 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg 에피펜의 농도 프로파일에 대한 강화제 L (클로브 오일) 및 필름 치수 (10-1-1 더 얇고 더 큰 필름과 11-1-1 더 두껍고 작은 필름)의 영향을 보여 준다.
- [0139] 도 12를 참조하면, 이 그래프는 강화제 L (클로브 오일) 대 0.3mg의 에피펜에 대한 일정한 매트릭스 내 에피네프린 필름의 도시기 변화에 대한 농도 프로파일을 도시한다.
- [0140] 도 13를 참조하면, 이 그래프는 강화제 L (클로브 오일) 대 0.3mg의 에피펜에 대한 일정한 매트릭스 내 에피네프린 필름의 도시기 변화에 대한 농도 프로파일을 도시한다.
- [0141] 도 14를 참조하면, 이 그래프는 강화제 A (Labrasol) 대 0.3mg의 에피펜에 대한 일정한 매트릭스 내 에피네프린 필름의 도시기 변화에 대한 농도 프로파일을 도시한다.
- [0142] 도 15를 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 플라즈마 농도 프로파일에 대한 Farnesol과 리놀레산과 조합된 Farnesol의 영향을 나타낸다.
- [0143] 도 16을 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 플라즈마 농도 프로파일에 대한 Farnesol과 리놀레산과 조합된 Farnesol의 영향을 나타낸다.
- [0144] 도 17를 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 플라즈마 농도 프로파일에 대한 리놀레산과 조합된 파르네놀의 영향을 나타낸다.
- [0145] 도 18을 참조하면, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg Epipen의 혈장 농도 프로파일에 대한 파르네놀과 리놀레산과 조합된 파르네놀의 영향을 나타낸다. 하기 실시 예는 여기서 기술된 약물학적 조성물뿐만 아니라, 여기서 기술된 약물학적 조성물 및 장치의 제조 및 사용 방법을 예시하기 위해 제공된다.
- [0146] 실시예

[0147] 실시예 1

[0148] 투과 강화제-에피네프린

[0149] 투과 강화는 16.00 mg/mL 농도 에피네프린 비타르테이트와 함께 다수의 투과 강화제를 사용하여 연구되었다. 결과는 아래 데이터에 나타난 플럭스 강화를 보여준다. 100 % 유게놀과 100 % 클로브 오일에 대해서, 결과는 예기치 않게 높아진 플럭스 강화와 함께 유의미하게 초기에 도달된 정상 상태 플럭스를 보여준다.

| Donor Solution<br>(16.00mg/mL<br>Epinephrine Bitartrate<br>+ enhancer) | Average<br>Steady State<br>Flux<br>(ug/cm <sup>2</sup> *min) | % Flux<br>enhancement | Permeability       |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
|                                                                        |                                                              |                       | Coefficient (cm/s) |
| Epinephrine Bitartrate ,no<br>enhancer                                 | 1.3173                                                       | N/A                   | 1.37E-06           |
| 3% Clove Oil                                                           | 8.2704                                                       | 527.84                | 8.61E-06           |
| 3% Clove Oil Repeat                                                    | 5.3776                                                       | 308.24                | 5.60E-06           |
| 3% Eugenol                                                             | 7.1311                                                       | 441.35                | 7.43E-06           |
| 3% Eugenyl Acetate                                                     | 1.8945                                                       | 43.82                 | 1.97E-06           |
| 3% B-Caryophyllene                                                     | 3.5200                                                       | 167.22                | 3.67E-06           |
| 0.3% Eugenol*                                                          | 3.9735                                                       | 201.65                | 4.14E-06           |
| 100% Eugenol <sup>1</sup>                                              | 36.8432                                                      | 2696.92               | 3.84E-05           |
| 0.3% Clove Oil*                                                        | 3.6806                                                       | 179.41                | 3.83E-06           |
| 100% Clove Oil <sup>1</sup>                                            | 52.5304                                                      | 3887.81               | 5.47E-05           |
| 3% Phenol                                                              | 4.5790                                                       | 247.61                | 4.77E-06           |
| 3% Phenol Repeat                                                       | 4.1753                                                       | 216.97                | 4.35E-06           |
| 3% Linoleic Acid                                                       | 2.1788                                                       | 65.40                 | 2.27E-06           |
| 50%Clove Oil                                                           | 2.5673                                                       | 94.89                 | 2.67E-06           |
| 0.3% Labrasol                                                          | 3.5221                                                       | 167.38                | 3.67E-06           |
| 3% Vanillyl Alcohol+<br>6% Ethanol                                     | 1.10243                                                      | -16.31                | 1.15E-06           |
| 3% Saffrole                                                            | 2.60634                                                      | 97.86                 | 2.71E-06           |
| 3% Oleic Acid                                                          | 2.06597                                                      | 56.84                 | 2.15E-06           |
| 3% Oleic Acid + 1%<br>PEG200                                           | 2.73655                                                      | 107.74                | 2.85E-06           |
| 3% Benzyl Alcohol                                                      | 1.38455                                                      | 5.11                  | 1.44E-06           |

[0150]

[0151] <sup>1</sup> 훨씬 더 이른 시점에 도달한 정상 상태 플럭스

[0152] \* 0.3 % 유게놀 대 0.3 % 클로브 - 서로 유사한 플럭스 비율

[0153] 이러한 실시 예에 있어서, 클로브 오일은 클로브 잎으로부터 얻어졌다. 유사한 결과는 클로브 꽃 봉오리 및/또는 클로브 줄기에서 얻은 클로브 오일에서 얻어질 수 있다. 이 데이터에 기초하여, 유사한 투과성 강화 결과에 에피네프린과 구조적으로 유사한 약물학적 화합물로부터 기대될 수 있다.

[0154] 실시예 2

[0155] 일반적인 투과 절차 - 생체 외(Ex vivo) 투과 시험 프로토콜

[0156] 일 예시에서, 투과 절차는 다음과 같이 수행된다. 온도 조가 37℃로 설정되고, 수용기가 온도 조절과 탈기를 시작하기 위해 수조에 놓여진다. 프란츠 확산 셀이 얻어지고 준비된다. Franz 확산 셀은 도너 화합물, 도너 챔버, 막, 샘플링 포트, 수용체 챔버, 교반 막대 및 히터/서큐레이터를 포함한다. 교반 바가 Franz 확산 셀에 놓여진다. 조직을 franz 확산 셀 위에 놓고, 조직이 유리 조인트에 중첩되어 전체 영역을 커버하는 것을 확인한다. 확산 셀의 상단은 조직 위에 놓여지고 셀의 상단은 하단에 클램프된다. 약 5 mL의 수용체 매질이 수신기 영역에 로딩되어, 셀의 수용 부에 공기 방울이 갇히지 않도록 한다. 이것은 5mL가 모두 수신기 영역에 들어갈 수 있도록 보증한다. 교반이 시작되면, 온도는 약 20분 동안 평형되도록 허용된다. 한편, 고성능 액체 크로마토 그래피 (HPLC) 바이알은 셀 번호와 시간순으로 라벨된다. 용액이 가열 중 탈기되므로, 공기 방울을 다시 확인해야 한다.

[0157] 필름을 테스트할 경우, 다음 단계들을 수행할 수 있다. (1) 필름 무게를 측정하고, 확산 영역에 맞추어(또는 그보다 적게) 펀치하고, 무게를 다시 재고, 펀칭 전후의 무게를 기록한다; (2) 약 100 $\mu$ L의 포스페이트 버퍼로 도너 영역을 적신다; (3) 도너 표면에, 400 $\mu$ L 포스페이트 버퍼와 함께 상부에 필름을 놓고, 그리고 타이머를 시작

한다.

- [0158] 용액 연구를 위해 다음 단계를 수행할 수 있다. (1) 마이크로 피펫을 사용하여, 각 도너 셀에 500 $\mu$ L의 용액을 분배하고, 타이머를 시작한다; (2) 다음의 시간 포인트(시간 = 0 분, 20 분, 40 분, 60 분, 120 분, 180 분, 240 분, 300 분, 360 분)에서 200  $\mu$ L를 샘플하고, 그리고 라벨링된 HPLC 바이알에 넣고, 밀폐된 바이알을 두드려 바이알의 바닥에 공기가 갇혀 있지 않도록 한다; (3) (5 mL 유지하기 위해) 각 샘플 시간을 200  $\mu$ L의 수용체 배지로 교체한다; (4) 모든 시간 점이 완료되면, 셀을 분해하고 모든 물질을 적절하게 폐기한다.
- [0159] 실시예 3
- [0160] 생체 외 투과 평가
- [0161] 예시적인 체외 투과 평가는 다음과 같다.
- [0162] 1. 조직은 신선하게 잘라져, 4 $^{\circ}$ C로 보내진다(예:밤새도록).
- [0163] 2. 조직은 가공되고, 사용하기 전에 3주까지 -20 $^{\circ}$ C에서 냉동된다.
- [0164] 3. 조직은 정확한 두께로 피부 절제된다.
- [0165] 4. 약 5 mL의 수용 배지가 수용부에 넣어진다. 배지는 싱크 조건을 보장하도록 선택된다.
- [0166] 5. 조직은 프란츠 셀에 넣어지고, 이것은 도너 화합물, 도너 챔버, 막, 샘플링 포트, 수용체 챔버, 교반 막대 및 히터/서클레이터를 포함한다.
- [0167] 6. 약 0.5mL의 도너 용액이 적용되고 또는 8 mm 원형 필름, 그리고 500  $\mu$ L PBS 완충액으로 적셔진다.
- [0168] 7. 샘플을 주어진 간격으로 수납 챔버에서 꺼내 신선한 배지로 교체한다.
- [0169] 실시예 4
- [0170] doxepin의 Transbuccal 전달
- [0171] 다음은 doxepin의 Transbuccal 전달에 대한 예시적인 투과 연구이다. 연구는 바르셀로나 대학(스페인)의 동물 실험 윤리 위원회와 Catalonia (스페인) 지방 자치 정부의 동물 시험 위원회에 의해서 승인된 프로토콜에 아래에서 이루어졌다. 3-4 개월된 암컷 돼지가 사용되었다. 돼지들이 과량의 소독 시오펜탈 마취를 사용하여 Bellvitge Campus (University of Barcelona, Spain)에 있는 동물 시설에서 희생된 후, 즉시 뺨 부위로부터 돼지 구강 점막이 절제되었다. 신선한 볼 조직이 병원으로부터 헹크 용액으로 채워진 용기로 실험실로 옮겨졌다. 나머지 조직 표본은 저온 보호제로 4% 알부민과 10% DMSO를 함유한 PBS 혼합물을 가지는 용기에서 -80  $^{\circ}$ C에서 보관되었다.
- [0172] 투과 연구를 위해서, 돼지 볼 점막은 500 +/- 50  $\mu$ m 두께의 시트로 절개되고, 이것은 확산 장벽에 공헌하며 (Buccal bioadhesive drug delivery - A promising option for orally less efficient drugs Sudhakar et al., *Journal of Controlled Release* 114 (2006) 15-40), 전기 데르마톰(dermatome)(GA 630, Aesculap, Tuttlingen, Germany)을 사용하며, 적절한 조각으로 외과용 가위로 손질된다. 기저 결합 조직의 대부분은 메스로 제거되었다.
- [0173] 다음 막은 9mm의 투과 오리피스 직경(확산 면적 0.636cm<sup>2</sup>)을 가지는 특수 설계된 멤브레인 홀더에 장착되었다. 멤브레인 홀더를 사용하여, 각각의 돼지 볼 막은, 버블 형성을 피하면서, 도너 챔버를 대향하는 상피면과 정적 프란츠-형 확산 셀(Vidra Foe Barcelona, Spain)의 수용체를 대향하는 결합 조직 영역을 가지는, 도너(1.5 mL) 및 수용체(6 mL) 구획 사이에 장착되었다.
- [0174] 무한 선량 조건은 포화된 독세핀 용액 도너 용액으로 100 $\mu$ L를 수용기 챔버에 적용하는 것에 의해서 보장되었으며, 물의 증발을 막기 위해서 파라필름으로 즉각 밀봉되었다. 실험을 수행하기 전에, 확산 셀은 수조에서 1시간 동안 인큐베이션되어, 모든 셀에서 온도가 균일화된다(37 $^{\circ}$  +/-  $^{\circ}$ C). 각 셀에는 작은 테프론 코팅된 자석 교반 막대가 포함되어 있는데, 이 막대는 시험 중 수용체에 있는 유체가 균일하게 남아 있도록 보장하기 위해 사용되었다.
- [0175] 싱크 조건은 수용체 배지에서 독세핀 포화 농도의 초기 시험에 의해서 모든 실험에서 확보되었다. 샘플 (300  $\mu$ L)은 미리 선택된 시간 간격 (0.1, 0.2, 0.3, 0.7, 1, 2, 3, 4, 5 및 6시간)에서 수용체 구획의 중심으로부터 주사기를 통해 추출되었다. 제거된 샘플 부피는, 멤브레인 아래에 공기를 포획하는 것을 피하기 위해, 극히 조

심해서 동일 부피의 새로운 수용체 배지(PBS; pH 7.4)로 즉시 대체되었다. 추가 세부 사항은 여기서 참고문헌으로 도입된, A. Gimemo, et al. Transbuccal delivery of doxepin: Studies on permeation and histological evaluation, *International Journal of Pharmaceutics* 477 (2014), 650-654에서 발견할 수 있다.

[0176] 실시 예 5

[0177] 구강 점막관통 전달

[0178] 돼지 구강 점막 조직은 인간 구강 점막 조직과 유사한 조직학적 특징을 가지고 있다(Heaney TG, Jones RS, Histological investigation of the influence of adult porcine alveolar mucosal connective tissues on epithelial differentiation. *Arch Oral Biol* 23 (1978) 713-717; Squier CA, and Collins P, The relationship between soft tissue attachment, epithelial downgrowth and surface porosity. *Journal of Periodontal Research* 16 (1981) 434-440). Lesch et al. (The Permeability of Human Oral Mucosa and Skin to Water, *J Dent Res* 68 (9), 1345-1349, 1989)은, 입의 바닥이 돼지 조직보다 사람 조직에서 더 잘 투과한다는 것을 제외하고는, 돼지 볼 점막의 투수성은 인간 볼점막과 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 신선한 돼지 조직 표본과 -80℃에서 저장한 표본 사이의 비교는 동결의 결과로 투과성에 유의한 영향을 주지 않음을 보여주었다. 돼지 볼 점막 흡수는 in vivo 및 in vitro 둘 다에서 광범위한 약물 분자에 대해 연구되어왔으며(see, e.g., Table 1 of M. Sattar, Oral transmucosal drug delivery - current status and future prospects, *International Journal of Pharmaceutics* 471 (2014) 498-506), 이들은 참고문헌으로 여기서 통합되었다. 일반적으로 시험 관내 연구는 Ussing chamber, Franz 셀 또는 이와 유사한 확산 장치에서 절개된 돼지 볼 점막 조직을 장착하는 것을 포함한다. 문헌에 기술된 생체 내 연구는 플라즈마 샘플링이 이어지는, 돼지의 볼점막에 대해 용액, 겔 또는 조성물로서 약물의 적용을 포함한다.

[0179] Nicolazzo et al. (The Effect of Various in Vitro Conditions on the Permeability Characteristics of the Buccal Mucosa, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 92(12) (2002) 2399-2410)은, 카페인 및 에스트라디올을 모델 친수성 및 친유성 분자로 사용하여, 돼지 볼 조직의 투과성에 대한 다양한 시험 관내 조건의 영향을 조사하였다. 볼 점막에서 약물의 투과는 개선된 Ussing chamber를 이용하여 연구되었다. 비교 투과 시험은 전체 두께 및 상피 조직, 신선 및 냉동 조직에 걸쳐서 수행되었다. 조직 통합성은 플루오레세인 이소티오시아나이트(FITC)-표지된 덱스트란 20 kDa (FD20)의 흡수에 의해 모니터링되었고, 조직 생존력은 MTT (3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드) 생화학적 분석 및 조직 학적 평가를 통해서 평가되었다. 볼 상피를 통한 투과성은 전체 두께의 볼 조직에 비교시, 카페인에 대해서는 1.8 배, 에스트라 디올에 대해서는 16.7 배 더 컸다. 조직학적인 평가가 동결 조직에서 세포 사멸의 징후를 보였음에도 불구하고, 두 화합물 모두에 대한 플럭스 값은 신선 및 냉동 볼 상피에 대해 비교 가능했다. 조직은 조직학적 평가로 확인되는 MTT 생존력 분석을 사용하여 사후 12 시간까지 생존할 수 있는 것으로 보였다.

[0180] Kulkarni et al. 돼지 볼 조직의 장벽 특성에 대한 상피와 결합 조직의 상대적인 기여를 조사했다. 시험 관내 투과 연구는 모델 투과제로서 안티피린, 부스피론, 부피바카인 및 카페인을 사용하여 수행되었다. 250, 400, 500, 600 및 700  $\mu\text{m}$ 의 두께를 갖는 볼점막을 가로지르는 모델 확산제의 투과성이 결정되었다. 상피와 결합 조직의 장벽 기능에 대한 상대적 기여를 묘사하기 위해, 이중막 모델이 개발되었다. 투과성 장벽으로서의 결합 조직 영역의 상대적 기여도는 점막 조직 두께가 증가함에 따라 유의하게 증가하였다. 약 500  $\mu\text{m}$ 의 점막 조직 두께가 시험관 내 점막 관통 투과 연구에 대한 저자에 의해 권장되었는데, 이는 이 두께에서는 상피가 모든 확산액에 대한 주요 투과성 장벽을 나타내기 때문이다. 저자는 또한 돼지의 볼점막에서 동일한 그룹의 모델 투과제의 투과성에 대해서 다수의 생물학적 및 실험적 변수의 효과를 연구하였다(Porcine buccal mucosa as in vitro model: effect of biological and experimental variables, Kulkarni et al., *J Pharm Sci.* 2010 99(3):1265-77). 유의미하게, 투과제의 더 높은 투과성이 더 두꺼운 뺨(250-280  $\mu\text{m}$ ) 영역에 비해 입술 뒤 더 얇은 영역(170-220  $\mu\text{m}$ )에서 관측되었다. 돼지 볼 점막은 Krebs의 바이카보네이트 링거 용액에서 24시간, 4 ℃에서 그 완전성을 유지했다. 상피를 하부 결합 조직으로부터 분리하기 위한 열처리는 수술 분리와 비교하여 투과성 및 완전성 특성에 악영향을 미치지 않았다.

[0181] 추가 세부 사항은 여기서 참고문헌으로 통합된 M. Sattar, Oral transmucosal drug delivery - current status and future prospects, *International Journal of Pharmaceutics* 471 (2014) 498-506, 에서 발견될 수 있다.

[0182] 실시예 6

[0183] 볼 점막의 냉동 보존

- [0184] 돼지의 불점막의 상이한 영역들은 다른 형태의 투과성을 가지며, 돼지의 불점막에서는 상피가 투과성 장벽으로 작용하고 뺨의 상피의 두께가 입술 뒤의 영역의 것보다 더 크기 때문에, 뺨 영역과 대비하여 입술 뒤 영역에서 유의미하게 더 높은 투과성이 있다(Harris and Robinson, 1992). 전형적인 투과 연구에서 동일한 부위의 신선 또는 냉동 돼지 불 점막이  $500 \pm 50 \mu\text{m}$  두께로 절단되었으며, 이것은 확산 장벽에 기여하였으며 (Sudhakar 등, 2006), 시트 전기 테르마툼(모델 GA 630, Aesculap, Tuttlingen, Germany)를 사용하여 얻어졌으며, 적당한 조각들로 외과 용 가위로 손질되었다. 사용된 모든 장치는 이전에 멸균되었다. 기저 결합 조직의 대부분은 메스로 제거되었다. 그런 다음 막은 투과 구멍 직경이 9mm(확산 면적  $0.63\text{cm}^2$ )인 특수 설계된 멤브레인 홀더에 장착되었다. 멤브레인 홀더를 사용하여, 각각의 돼지 불 막은 도너 챔버를 대향하는 상피와 정적 프란츠형 확산 셀 (Vidra, Foe, Barcelona, Spain)의 수용체를 대향하는 결합 조직 영역을 가지는 수용체 구역(6 mL)과 도너(1.5 mL) 구획 사이에, 거품 형성을 피하면서 장착되었다. 실험은 PP를 이용하여 수행되었으며, 이것은 모델 약물 (Modamio et al. 2000)로서, 친유성 특성( $\log P = 1.1$ ; n-옥탄올/PBS, pH 7.4)을 가지며, 이온화 가능 ( $pK_a = 9.50$ ) 및  $MW = 259.3\text{g/mol}$ 이다.
- [0185] 무한 선량 조건은 PBS(pH 7.4)에서, 포화된 PP( $CO = 588005 \pm 5852 \mu\text{g/mL}$  at  $37^\circ \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $n = 6$ ) 용액의 도너 용액으로  $300\mu\text{L}$ 를 수용체 챔버에 적용에 의해서 보장되었으며, 물의 증발을 막기 위해서 파라필름으로 즉각 밀봉되었다.
- [0186] 실험을 수행하기 전에, 확산 셀은 수조에서 1시간 동안 인큐베이션되어, 모든 셀에서 온도가 균일하게 된다. ( $37^\circ \pm 1^\circ\text{C}$ ). 각 셀에는 작은 테프론 코팅된 자석 교반 막대가 포함되어 있는데, 이 막대는 시험 중 수용체 부에 있는 유체가 균일하게 남아 있도록 보장하기 위해 사용되었다. 싱크 조건은 수용체 배지에서 PP 포화 농도의 초기 시험에 후, 모든 실험에서 보장되었다.
- [0187] 샘플 ( $300\mu\text{L}$ )은 다음의 미리 선택된 시간 간격 (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 및 6시간)에서 수용체 구획의 중심으로부터 주사기를 통해 추출되었다. 제거된 샘플 부피는, 피부 아래에 공기가 포획되는 것을 피하기 위해, 극히 조심해서 동일 부피의 새로운 수용체 배지(PBS; pH 7.4)로 즉시 대체되었다. 점막 멤브레인 단위 표면적 ( $\text{cm}^2$ )을 투과하는 약물의 누적량( $\mu\text{g}$ )은 샘플 제거에 대해 보정되었으며, 시간(h)에 대해서 플롯되었다. 확산 실험은 신선한 경우 27회, 냉동된 불 점막의 경우 22회 실시되었다.
- [0188] 추가적인 세부 사항은 S. Amores, An improved cryopreservation method for porcine buccal mucosa in ex vivo drug permeation studies using Franz diffusion cells, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 60 (2014) 49-54.에서 찾을 수 있다.
- [0189] 실시 예 7
- [0190] 혀 밑의 점막 부분을 가로지르는 quinine의 투과
- [0191] 돼지와 인간 구강 막은 조성, 구조 및 투과성 측정에 있어서 유사하기 때문에, 돼지 구강 점막은 인간 구강 점막에 적합한 모델이다. 돼지 구강 점막을 가로지르는 투과성은 대사적으로 연결되어 있지 않으므로, 조직이 생존하는 것이 중요하지 않다.
- [0192] 돼지 막을 준비하기 위해, 돼지의 입의 바닥과 복부(밑) 혀 점막 멤브레인을 메스를 사용하여 무딘 절개로 절제하였다. 절제된 점막은 약 1 cm 제곱으로 잘려져, 사용하기 전까지,  $-20^\circ\text{C}$ 에서 알루미늄 호일상에서 동결되었다 (< 2주). 돼지 혀의 냉동되지 않은 복부 표면에 대해, 점막은 3시간 이내에 절제된 투과 시험에서 사용되었다.
- [0193] 퀴닌에 대한 세포막의 투과성은  $0.2\text{cm}^2$ 의 확산 영역과 3.6 mL의 명목 수용체 체적을 가지는 전-유리 프란츠 확산 셀을 사용하여 측정되었다. 셀 플랜지는 고성능 진공 그리스로 그리스되고, 막들은 점막 표면이 최상위로, 수용체 및 도너 구획 사이에 장착된다. 수용기 구획이 탈기된 인산 완충 생리 식염수(PBS), pH 7.4로 채워지기 전에, 멤브레인을 제자리에 고정시키기 위해 클램프가 사용되었다. 소형 마이크로 교반 막대가 수용체 구획에 첨가되고, 완전한 셀이  $37^\circ\text{C}$ 의 수조에 정치되었다. 막은, 피펫으로 흡인되기 전에, 20분 동안 도너 구획에 적용된 PBS로 평형되었다.  $5\mu\text{L}$  분취량의 퀴닌 용액 또는  $100\mu\text{L}$ 의 포화된 용액 Q/2-HP- $\beta$ -CD 복합체가 상이한 비히클로 각각의 도너 구획에 적용되었다. 혀의 복부 표면을 가로지르는 퀴닌의 투과에 대한 침의 영향을 결정하는 연구에서,  $100\mu\text{L}$ 의 멸균 타액이  $5\mu\text{L}$ 의 퀴닌 용액을 첨가하기 전에 도너 구획에 첨가되었다.
- [0194] 2, 4, 6, 8, 10 및 12시간에, 수용체 상은 샘플링 포트로부터 꺼내져,  $37^\circ\text{C}$ 에서 보관한 신선한 PBS로 교체되기 전에, 1 mL 샘플의 분취량이 HPLC 오토 샘플러 바이알에 옮겨졌다. Q/2-HP- $\beta$ -CD 포화 용액이 포함된 연구(실험 초기에 무한 복용량을 적용한 경우)와는 별도로, 각  $5\mu\text{L}$  퀴닌 용액은 최대 10시간까지 도너 상에 재적용되었다.

이것의 목적은 투여량 사이에 2시간의 간격을 근거로 한 가설 용의 유한 용량 투약 요법을 나타내는 것이다. 각 연구에 대해 적어도 3 번의 반복이 수행되었다.

[0195] 추가 세부 사항은 C. Ong, Permeation of quinine across sublingual mucosa, in vitro, *International Journal of Pharmaceutics* 366 (2009) 58-64.에서 찾을 수 있다.

[0196] 실시예 8

[0197] EX-Vivo 초기 연구-API 양식

[0198] 이 실시 예에서, 에피네프린 염기-in situ 용해 대 본래 가용성인 에피네프린 비타르테이트의 투과가 시험되었는데, 차이는 발견되지 않았다. 에피네프린 비타르테이트는 가공 용이성을 토대로 추가 개발을 위해 선택되었다. 플럭스는 시간의 함수로서 투과된 양의 기울기로서 유도되었다. 정상 상태 플럭스는 플럭스 안정기 대 시간 곡선에 수용체 매체의 부피를 곱한 값으로 외삽되었다. 도 2A의 그래프는 8.00 mg/mL 에피네프린 바이타르테이트와 용해된 4.4 mg/mL 에피네프린 염기로, 평균 투과량 대 시간을 보여준다. 도 2B의 그래프는 8.00 mg/mL 에피네프린 바이타르테이트와 용해된 4.4 mg/mL 에피네프린 염기로, 평균 플럭스 대 시간을 보여준다.

| Donor Solution                          | Average Steady State Flux (ug/cm <sup>2</sup> *min) |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Epinephrine Base (conc 4.4mg/mL)        | 0.512                                               |
| Epinephrine Bitartrate (conc 8.00mg/mL) | 0.466                                               |

[0199]

[0200] 실시 예 9

[0201] 투과/플럭스에 대한 농도 의존성

[0202] 이 연구에서 농도의 함수로서 에피네프린 바이타르테이트 생체 외 투과가 연구되었다. 도 3은 농도의 함수로서 에피네프린 바이타르테이트의 생체 외 투과를 도시한다. 이 연구는 4 mg/mL, 8 mg/mL, 16 mg/mL 및 100 mg/mL의 농도를 비교했다. 결과는 농도를 증가시키면 투과가 증가하고, 더 높은 로딩에서 강화 수준이 감소함을 보여주었다. 이 연구는 4 mg/mL, 8 mg/mL, 16 mg/mL 및 100 mg/mL의 농도를 비교하였다.

| Donor Solution                         | Average Steady State Flux (ug/cm <sup>2</sup> *min) |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Epinephrine Bitartrate (conc 4mg/mL)   | 0.167                                               |
| Epinephrine Bitartrate (conc 8mg/mL)   | 0.466                                               |
| Epinephrine Bitartrate (conc 16mg/mL)* | 1.317                                               |
| Epinephrine Bitartrate (conc 100mg/mL) | 2.942                                               |

| Donor Solution                       | Ratio of enhancement | Theoretical enhancement |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Epinephrine Bitartrate (4.00mg/mL)   | N/A                  | N/A                     |
| Epinephrine Bitartrate (8.00mg/mL)   | 2.8                  | 2                       |
| Epinephrine Bitartrate (16.00mg/mL)  | 7.9                  | 4                       |
| Epinephrine Bitartrate (100.00mg/mL) | 17.6                 | 25                      |

[0203]

[0204] 실시예 10

[0205] pH의 영향

[0206] 이 실시 예에서, 용액 pH의 함수로서의 에피네프린 바이타르테이트의 투과가 연구되었다. 이 예에서, 산성 조건은 안정성을 증진시키는 능력에 대해 조사되었다. 결과는 pH 5가 pH 3에 비해 약간 더 유리하다는 것을 보여주었다. 조사된 농도 범위에서 에피네프린 바이타르테이트 용액 고유 pH는 4.5-5이다. 버퍼를 가지고 어떤 pH 조절도 요구되지 않았다.

[0207] 도 4는 용액 pH의 함수로서 에피네프린 바이타르테이트의 투과를 보여준다. 안정성을 강화하기 위해 산성 조건이 탐구되었다. 결과는 에피네프린 바이타르테이트 pH 3 완충액과 에피네프린 바이타르테이트 pH 5 완충액을 비교하였고, 에피네프린 바이타르테이트 pH 5 완충액이 약간 유리하다는 것이 발견되었다.

[0208] 실시예 11

[0209] 에피네프린 투과에 대한 강화제의 영향

[0210] 이 실시 예에서, 점막 투과 전달에 대한 테스트를 위해서 에피네프린의 투과가 투과량( $\mu\text{g}$ ) 대 시간(분)으로 연구되었다. 하기 강화제들이 16.00 mg/mL의 에피네프린을 함유하는 용액에서 농도 효과에 대해 스크리닝되었다. 도 5의 그래프는 이러한 강화제의 결과를 시간의 함수로 보여준다.

| Legend      | Enhancer                                               | Average Steady State Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{min}$ ) | Percent Enhancement |
|-------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| No Enhancer | None                                                   | 1.317                                                                  | N/A                 |
| Enhancer A  | 3% Labrasol<br>Caprylocaproyl polyoxyl-8<br>glycerides | 5.208                                                                  | 395                 |
| Enhancer B  | 3% Propylene glycol<br>monocaprylate                   | 2.385                                                                  | 181                 |
| Enhancer C  | 3% Polyglyceryl-3 oleate                               | 1.482                                                                  | 112                 |
| Enhancer D  | 3% Oleoyl polyoxyl-6<br>glycerides                     | 0.281                                                                  | 21                  |
| Enhancer E  | 3% TDM                                                 | 2.642                                                                  | 201                 |
| Enhancer F  | 3% SGDC                                                | 0.342                                                                  | 26                  |
| Enhancer G  | 3% Lauroyl polyoxyl-32<br>glycerides                   | 1.641                                                                  | 125                 |
| Enhancer H  | 3% Ethanol                                             | 0.163                                                                  | 12                  |
| Enhancer I  | 6% Ethanol                                             | 0.254                                                                  | 19                  |
| Enhancer J  | 6% Labrasol<br>Caprylocaproyl polyoxyl-8<br>glycerides | 4.444                                                                  | 337                 |
| Enhancer K  | 6% Polyglyceryl-3 oleate                               | 0.306                                                                  | 23                  |
| Enhancer L  | 3% clove oil                                           | 8.216                                                                  | 624                 |

[0211]

[0212] 강화제는 점막에서 상이한 장벽들에 영향을 주는 기능으로 선택되고 설계되었다. 시험된 모든 강화제는 시간이 지남에 따라 투과되는 양을 향상시켰지만, 클로브 오일과 라브라솔은 특히 현저하고 예기치 않게 높은 투과력 향상을 나타냈다.

| Time (min) | set 2 (A,B,C)<br>average amount<br>permeated | std dev set<br>2 amount<br>perm | set 2 (D,E,F)<br>average flux<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{min}$ ) | std dev<br>set 2 | steady<br>state<br>flux<br>average |
|------------|----------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|
| 30         | 0                                            | 0                               | 0                                                                             | 0                |                                    |
| 45         | 2.5                                          | 4.33012702                      | 0.260416667                                                                   | 0.4510549        | 1.317274                           |
| 60         | 5.5                                          | 7.08872344                      | 0.3125                                                                        | 0.3125           |                                    |
| 120        | 31.33333333                                  | 26.1549868                      | 0.672743056                                                                   | 0.5050226        |                                    |
| 180        | 72.66666667                                  | 58.215834                       | 1.076388889                                                                   | 0.8496863        |                                    |
| 240        | 112.1666667                                  | 80.1878004                      | 1.028645833                                                                   | 0.5733604        |                                    |
| 300        | 160.1666667                                  | 103.254943                      | 1.25                                                                          | 0.6036108        |                                    |
| 360        | 213.3333333                                  | 131.305306                      | 1.384548611                                                                   | 0.7308311        |                                    |

8.00mg/0.500mL  
40mg/ strip  
no enhancer

| Time (min) | set 1 (A,B,C)<br>average amount<br>permeated<br>( $\mu\text{g}$ ) | std dev set<br>1 amount<br>perm | set 1 (A, B, C)<br>average flux<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{min}$ ) | std dev<br>set 1 | steady<br>state<br>flux<br>average |
|------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|
| 0          | 0                                                                 | 0                               | 0                                                                               | 0                |                                    |
| 30         | 0.5                                                               | 0.8660254                       | 0.026041667                                                                     | 0.0451055        | 5.208333                           |
| 45         | 2.666666667                                                       | 0.28867513                      | 0.225694444                                                                     | 0.0601407        |                                    |
| 60         | 4                                                                 | 1.80277564                      | 0.138888889                                                                     | 0.1674245        |                                    |
| 120        | 28                                                                | 16.3935963                      | 0.625                                                                           | 0.3836177        |                                    |
| 180        | 98                                                                | 53.3291665                      | 1.822916667                                                                     | 0.9701176        |                                    |
| 240        | 238.1666667                                                       | 93.0017921                      | 3.650173611                                                                     | 1.136722         |                                    |
| 300        | 421.1666667                                                       | 115.153521                      | 4.765625                                                                        | 0.6675003        |                                    |
| 360        | 638.1666667                                                       | 130.709921                      | 5.651041667                                                                     | 0.4732495        |                                    |

8.00mg/0.500mL  
40mg/ strip  
Labrasol

[0213]

| Time (min) | set 2 (A,B,C) average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F) average flux (μg/mL*min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0                                      | 0                         | 0                                      | 0             |                           |
| 30         | 0.00                                   | 0                         | 0                                      | 0             |                           |
| 45         | 0.00                                   | 0                         | 0                                      | 0             | 1.931424                  |
| 60         | 0.00                                   | 0                         | 0                                      | 0             |                           |
| 120        | 9.17                                   | 5.79511288                | 0.238715278                            | 0.1509144     |                           |
| 180        | 38.67                                  | 16.7655401                | 0.768229167                            | 0.2864583     |                           |
| 240        | 88.50                                  | 30.2654919                | 1.297743056                            | 0.4018216     |                           |
| 300        | 150.67                                 | 39.6936183                | 1.618923611                            | 0.3269068     |                           |
| 360        | 236.83                                 | 51.9358579                | 2.243923611                            | 0.4999616     |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
capryol 90

| Time (min) | set 2 (A,B,C) average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F) average flux (μg/mL*min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0.8                                    | 1.78885438                | 0                                      | 0             |                           |
| 30         | 10.80                                  | 13.325727                 | 0.520833333                            | 0.7186275     |                           |
| 45         | 20.90                                  | 22.1624683                | 1.052083333                            | 0.9356173     | 1.481771                  |
| 60         | 33.00                                  | 30.8058436                | 1.260416667                            | 0.9319861     |                           |
| 120        | 90.70                                  | 68.1951245                | 1.502604167                            | 1.005753      |                           |
| 180        | 157.00                                 | 107.373763                | 1.7265625                              | 1.0427891     |                           |
| 240        | 239.80                                 | 140.586539                | 2.15625                                | 1.2085059     |                           |
| 300        | 285.60                                 | 184.256397                | 1.192708333                            | 1.484335      |                           |
| 360        | 353.60                                 | 221.81676                 | 1.770833333                            | 0.993644      |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
plurafol oleique

| Time (min) | set 2 (A,B,C) average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F) average flux (μg/mL*min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0.00                                   | 0.00                      | 0.00                                   | 0.00          |                           |
| 20         | 0.00                                   | 0.00                      | 0.00                                   | 0.00          |                           |
| 40         | 3.00                                   | 2.43                      | 0.23                                   | 0.32          | 2.642144                  |
| 60         | 8.83                                   | 4.86                      | 0.46                                   | 0.35          |                           |
| 120        | 41.33                                  | 15.08                     | 0.85                                   | 0.49          |                           |
| 180        | 99.75                                  | 30.17                     | 1.52                                   | 0.79          |                           |
| 240        | 179.92                                 | 48.30                     | 2.09                                   | 0.98          |                           |
| 300        | 276.92                                 | 72.35                     | 2.53                                   | 1.19          |                           |
| 360        | 382.83                                 | 102.02                    | 2.76                                   | 1.38          |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
TDM

| Time (min) | set 2 (A,B,C) average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F) average flux (μg/mL*min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0                                      | 0                         | 0                                      | 0             |                           |
| 30         | 0.00                                   | 0                         | 0                                      | 0             |                           |
| 45         | 0.67                                   | 1.30384048                | 0.069444444                            | 0.1261521     | 0.341797                  |
| 60         | 1.58                                   | 1.94935887                | 0.095486111                            | 0.1063147     |                           |
| 120        | 7.00                                   | 9.44325156                | 0.141059028                            | 0.1910856     |                           |
| 180        | 16.17                                  | 22.0323626                | 0.238715278                            | 0.316132      |                           |
| 240        | 28.58                                  | 37.6191441                | 0.323350694                            | 0.3977149     |                           |
| 300        | 43.00                                  | 54.3927844                | 0.375434028                            | 0.4112124     |                           |
| 360        | 54.83                                  | 65.7976063                | 0.308159722                            | 0.3008536     |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
SGDC

| Time (min) | set 2 (A,B,C) average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F) average flux (μg/mL*min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0.8                                    | 1.15108644                | 0                                      | 0             |                           |
| 30         | 1.10                                   | 1.51657509                | 0.015625                               | 0.0232924     |                           |
| 45         | 1.10                                   | 1.51657509                | 0                                      | 0             | 0.28125                   |
| 60         | 1.10                                   | 1.51657509                | 0                                      | 0             |                           |
| 120        | 4.00                                   | 4.89897949                | 0.075520833                            | 0.0984775     |                           |
| 180        | 9.10                                   | 10.9167303                | 0.1328125                              | 0.1671035     |                           |
| 240        | 15.20                                  | 18.7169709                | 0.158854167                            | 0.2034753     |                           |
| 300        | 25.70                                  | 29.8487856                | 0.2734375                              | 0.2910091     |                           |
| 360        | 36.80                                  | 43.3093523                | 0.2890625                              | 0.3532943     |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
Labrafil

| Time (min) | set 2 (A,B,C) average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F) average flux (μg/mL*min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0                                      | 0                         | 0                                      | 0             |                           |
| 20         | 0.33                                   | 0.89442719                | 0.026041667                            | 0.0637888     |                           |
| 40         | 3.83                                   | 5.94138031                | 0.2734375                              | 0.378725      | 1.629774                  |
| 60         | 11.50                                  | 17.1850225                | 0.598958333                            | 0.8405853     |                           |
| 120        | 41.58                                  | 48.5059275                | 0.783420139                            | 0.8042794     |                           |
| 180        | 91.92                                  | 82.5124233                | 1.310763889                            | 0.9525224     |                           |
| 240        | 150.17                                 | 118.949569                | 1.516927083                            | 0.9914576     |                           |
| 300        | 217.50                                 | 158.792947                | 1.753472222                            | 1.0756081     |                           |
| 360        | 275.33                                 | 189.967563                | 1.506076389                            | 0.9083155     |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
Gelucire 44/14

[0214]

[0215]

| Time (min) | set 2 (A,B,C)<br>average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F)<br>average flux (μg/cm <sup>2</sup> *min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|-------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0                                         | 0                         | 0                                                       | 0             |                           |
| 20         | 0                                         | 0                         | 0                                                       | 0             |                           |
| 40         | 28.66666667                               | 27.960251                 | 2.239583333                                             | 2.1375196     | 8.270399                  |
| 60         | 96.5                                      | 79.5424415                | 5.299479167                                             | 4.0954816     |                           |
| 120        | 389.6666667                               | 278.072533                | 7.634548611                                             | 5.2070528     |                           |
| 180        | 688.6666667                               | 451.678628                | 7.786458333                                             | 4.5210426     |                           |
| 240        | 1009.166667                               | 803.152089                | 8.346354167                                             | 3.9590828     |                           |
| 300        | 1333.5                                    | 759.632046                | 8.446180556                                             | 4.1168559     |                           |
| 360        | 1644.333333                               | 878.2762                  | 8.094618056                                             | 3.2301203     |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
clove oil

| Time (min) | set 2 (A,B,C)<br>average amount permeated | std dev set 2 amount perm | set 2 (D,E,F)<br>average flux (μg/mL*min) | std dev set 2 | steady state flux average |
|------------|-------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------|---------------------------|
| 0          | 0                                         | 0                         | 0                                         | 0             |                           |
| 20         | 0                                         | 0                         | 0                                         | 0             | 3.161892                  |
| 40         | 1.666666667                               | 2.88675135                | 0.130208333                               | 0.2255274     |                           |
| 60         | 6.833333333                               | 11.8356805                | 0.403645833                               | 0.6991351     |                           |
| 120        | 68.83333333                               | 92.6907942                | 1.614583333                               | 2.1084505     |                           |
| 180        | 103.6666667                               | 101.539812                | 0.907118056                               | 0.3351021     |                           |
| 240        | 180                                       | 130.184484                | 1.987847222                               | 0.7476876     |                           |
| 300        | 291.5                                     | 149.81572                 | 2.903645833                               | 0.5193664     |                           |
| 360        | 422.8333333                               | 164.032263                | 3.420138889                               | 0.5530917     |                           |

8.00mg/0.500mL  
40mg/strip  
3% Labrasol  
+1%TDM

[0216]

실시 예 12

[0217]

에피네프린 방출에 미치는 강화제의 영향

[0218]

에피네프린의 방출 프로파일이 에피네프린 방출에 대한 강화제들(Labrasol 및 clove oil)의 영향을 결정하기 위해 연구되었다. 도 6A는 상이한 폴리머 플랫폼으로부터의 에피네프린 방출을 도시한다. 도 6B는 에피네프린 방출에 대한 강화제의 영향을 나타낸다. 그 결과는, 투과된 양은 약 40분 후에 약 3250 내지 4250μg 사이가 되도록 균등화되었다. 시험된 강화제는 매트릭스로부터 에피네프린의 방출을 제한하지 않는 것으로 나타났다.

[0219]

[0220]

실시 예 13

[0221]

가속된 안정성

[0222]

변형체를 로딩한 안정화제가 시험되었다.

|                              | Formulation 10 | Formulation 10 with 0.25% Stabilizer | Formulation 10 with 1% Stabilizer |
|------------------------------|----------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Time (weeks) @ 40°C/75% R.H. | EPI mg/film    | EPI mg/film                          | EPI mg/film                       |
| 0                            | 39.3           | 37.9                                 | 38.3                              |
| 2                            | 35.2           | 36.8                                 | 34.7                              |
| 4                            | 38.2           | 36.8                                 | 36.2                              |
| 8                            | 37.7           | 35.6                                 | 35.1                              |
| 12                           | 36.1           | 35.4                                 | 35.1                              |

[0223]

실시 예 14

[0224]

강화제의 영향

[0225]

미니어처 돼지인 수컷 유카탄의 약동학 모델을 연구하였다. 도 7의 그래프는, 수컷 유카탄 미니어처 돼지의 약동학 모델의 결과를 나타낸다. 이 연구는 0.3mg 에피펜(Epipen), 0.12mg 에피네프린 IV 및 위약을 비교한다.

[0226]

40mg 에피네프린 필름 대 0.3mg Epipen의 농도 프로파일에서, 강화제의 어떤 영향도 도 8에 나타나 있지 않다.

[0227]

도 9에서는 강화제 3% 라브라솔이 영향이 도시되며, 이 그래프는 40 mg 에피네프린 필름 대 0.3 mg 에피펜의 농도 프로파일에서 강화제 A (Labrasol)의 영향을 도시한다. 도 10은 두 40 mg 에피네프린 필름(10-1-1)와 (11-1-1) 대 0.3 mg 에피펜의 농도 프로파일에 대한 강화제 L(클로브 오일)의 영향을 도시한다.

[0228]

추가로, 필름 치수의 영향과 클로브 오일(3%)의 효과가 또한 도 11에 도시된다. 이 연구는 0.3 mg 에피펜(n=4), 40 mg 에피네프린 필름 (10-1-1)(n=5) 및 40 mg 에피네프린 필름(11-1-1)(n=5)을 비교하는 것을 수행하였다. 농도 대 시간 프로파일은 수컷 미니어처 돼지에게 허 밑 또는 근육 내 에피네프린 투여를 따랐다.

[0229]

- [0230] 강화제에 대한 에피네프린의 비율을 변화시키기 위한 연구가 수행되었다. 이 연구들은 수컷 미니어처 돼지에게 허밀 또는 근육 내 에피네프린을 투여한 후의 농도 대 시간 프로파일이었다. 에피네프린과 Clove oil (강화제 L)의 비율을 변화시키는 것은 도 12와 나타난 결과를 생성하였다. 이 연구는 0.30 mg EpiPen (n = 4), 40 mg 에피네프린 필름 (12-1-1)(n = 5) 및 20 mg 에피네프린 필름 (13-1-1) (n = 5)을 비교하는 것을 수행하였다.
- [0231] 실시예 15
- [0232] 강화제 Labrasol (3 %) 및 클로브 오일 (3 %)로 일정한 매트릭스에서 투여량 변화가 수행되었으며, 각각 도 13 및 14에 나타내었다. 도 13의 연구는 0.30 mg의 EpiPen (n=4), 40 mg의 에피네프린 필름(18-1-1)(n = 5) 및 30 mg의 에피네프린 필름 (20-1-1) (n = 5) 비교를 수행하였다. 도 14의 연구는 0.30mg의 EpiPen (n = 4) , 40mg 에피네프린 필름 (19-1-1) (n = 5) , 30 mg 에피네프린 필름(21-1-1) (n = 5) 비교를 수행하였다. 이 연구들은 수컷 미니어처 돼지에게 허밀 또는 근육 내 에피네프린을 투여한 후 농도 대 시간 프로파일이었다.
- [0233] 실시 예 16
- [0234] 수컷 미니어처 돼지의 약동학 모델이, 시간 경과에 따른 에피네프린 농도에 대한 강화제 (파르네졸)의 영향을 결정하기 위해 연구되었다. 도 15의 그래프는 파르네졸 투과 강화제의 허밀 설하 또는 근육 내 투여 후 에피네프린 혈장 농도 (ng/mL)를 시간 (분)의 함수로서 도시한다. 이 연구는 0.3 mg Epipen (n=3), 30 mg 에피네프린 Film 31-1-1 (n=5) 및 30 mg 에피네프린 필름 32-1-1 (n=5)을 비교하며, 각 에피네프린 필름은 파르네솔 강화제로 제형된다. 이 도면에서 도시된 바와 같이, 31-1-1 필름은 30~40분에서 시작해서 약 130분까지 에피네프린의 강화된 안정성을 도시한다.
- [0235] 도 16의 그래프는 도 17과 동일한 연구로부터 취해졌지만, 30mg 에피네프린 필름 31-1-1 (n = 5)에 대해 0.3mg 에피펜을 비교하는 데이터 포인트만을 배타적으로 보여준다.
- [0236] 도 17의 그래프는 도 17과 동일한 연구에서 취해졌지만, 30mg 에피네프린 필름 32-1-1 (n = 5)에 대해 0.3mg의 에피펜을 비교하는 데이터 포인트만을 배타적으로 보여준다.
- [0237] 실시예 17
- [0238] 도 18을 참조하면, 이 그래프는 허밀 또는 근육 내 투여 후 시간 경과에 따른 에피네프린 농도에 대한 강화제 (파르네졸)의 영향을 결정하기 위해 수컷 소형 돼지의 약동학 모델을 연구한 것을 보여준다. 에피네프린 혈장 농도(ng/mL)는 에피네프린 필름에서 파르네졸 투과 강화제를 허밀 또는 근육 내 투여한 후, 시간 (분)의 함수로 나타낸다. 이 연구는 5개의 30mg 에피네프린 필름 (32-1-1)에 대해서 3개의 0.3mg Epipens의 데이터를 비교하였다. 이 데이터는 약 20-30 분에서 시작해서 약 130 분에 이르기까지 에피네프린 농도의 강화된 안정성을 가지는 에피네프린 필름을 보여준다.
- [0239] 실시예 18

[0240] 일 구체 예에서, 에피네프린 약물학적 조성물 필름은 하기 처방으로 제조될 수 있다:

|                               | <b>Formulation A</b> |                 |                 |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| <b>MATERIAL</b>               | <b>WT % dry</b>      | <b>WT % wet</b> | <b>mg/Strip</b> |
| EPINEPHRINE bitartrate        | 46.40                | 18.56           | 54.56           |
| hydroxypropylmethyl cellulose | 11.54                | 4.61            | 13.57           |
| polyvinyl pyrrolidone         | 27.92                | 11.17           | 32.84           |
| Glycerol monooleate           | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Polyethylene Oxide            | 1.16                 | 0.46            | 1.36            |
| Polysorbate                   | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Phytoextract                  | 9.98                 | 3.99            | 9.97            |
| Stabilizer                    | 0.12                 | 0.05            | 0.14            |
| Buffer                        | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Artificial sweetener          | 1.16                 | 0.46            | 1.36            |
| Linoleic acid                 | 0.0037               | 0.00            | 0.00            |
| Farnesol                      |                      |                 |                 |
| Yellow # 5                    |                      |                 |                 |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>100.00</b>        | <b>40.00</b>    | <b>115.84</b>   |

[0241]

[0242] 실시 예 19

[0243] 에피네프린 약물학적 조성물 필름이 하기 처방에 따라서 제조되었다:

|                               | <b>Formulation B</b> |                 |                 |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| <b>MATERIAL</b>               | <b>WT % dry</b>      | <b>WT % wet</b> | <b>mg/Strip</b> |
| EPINEPHRINE bitartrate        | 46.17                | 18.47           | 54.29           |
| Hydroxypropylmethyl cellulose | 11.48                | 4.59            | 13.50           |
| Polyvinyl pyrrolidone         | 27.78                | 11.11           | 32.67           |
| Glycerol monooleate           | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Polyethylene Oxide            | 1.15                 | 0.46            | 1.35            |
| Polysorbate                   | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Phytoextract                  | 9.93                 | 3.97            | 9.92            |
| Stabilizer                    | 0.12                 | 0.05            | 0.14            |
| Buffer                        | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Artificial sweetener          | 1.15                 | 0.46            | 1.35            |
| Linoleic acid                 | 0.50                 | 0.20            | 0.59            |
| Farnesol                      |                      |                 |                 |
| Yellow # 5                    |                      |                 |                 |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>100.00</b>        | <b>40.00</b>    | <b>115.85</b>   |

[0244]

[0245] 실시 예 20

[0246] 또 다른 실시 양태에서, 제약 필름 조성물이 하기 처방으로 제조되었다 :

|                               | <b>Formulation C</b> |                 |                 |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| <b>MATERIAL</b>               | <b>WT % dry</b>      | <b>WT % wet</b> | <b>mg/Strip</b> |
| EPINEPHRINE bitartrate        | 46.35                | 18.54           | 54.51           |
| Hydroxypropylmethyl cellulose | 11.53                | 4.61            | 13.55           |
| Polyvinyl pyrrolidone         | 27.90                | 11.16           | 32.80           |
| Glycerol monooleate           | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Polyethylene oxide            | 1.16                 | 0.46            | 1.36            |
| Polysorbate                   | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Phytoextract                  | 9.97                 | 3.99            | 9.96            |
| Stabilizer                    | 0.12                 | 0.05            | 0.14            |
| Buffer                        | 0.58                 | 0.23            | 0.68            |
| Artificial sweetener          | 1.16                 | 0.46            | 1.36            |
| Linoleic acid                 |                      |                 |                 |
| Farnesol                      | 0.10                 | 0.04            | 0.06            |
| Yellow # 5                    |                      |                 |                 |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>100.00</b>        | <b>40.00</b>    | <b>115.78</b>   |

[0247]

[0248] 실시 예 21

[0249] 또 다른 실시 양태에서, 제약 필름 조성물은 하기 처방으로 제조되었다 :

|                               | <b>Formulation D</b> |                 |                 |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| <b>MATERIAL</b>               | <b>WT % dry</b>      | <b>WT % wet</b> | <b>mg/Strip</b> |
| EPINEPHRINE bitartrate        | 46.07                | 18.43           | 54.52           |
| Hydroxypropylmethyl cellulose | 11.46                | 4.58            | 13.56           |
| Polyvinyl pyrrolidone         | 27.73                | 11.09           | 32.81           |
| Glycerol monooleate           | 0.57                 | 0.23            | 0.68            |
| Polyethylene oxide            | 1.15                 | 0.46            | 1.36            |
| Polysorbate                   | 0.57                 | 0.23            | 0.68            |
| Phytoextract                  | 9.91                 | 3.96            | 9.96            |
| Stabilizer                    | 0.11                 | 0.05            | 0.14            |
| Buffer                        | 0.57                 | 0.23            | 0.68            |
| Artificial sweetener          | 1.15                 | 0.46            | 1.36            |
| Linoleic acid                 | 0.10                 | 0.04            | 0.06            |
| Farnesol                      | 0.50                 | 0.20            | 0.29            |
| Yellow # 5                    | 0.10                 | 0.04            | 0.06            |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>100.00</b>        | <b>40.00</b>    | <b>116.16</b>   |

[0250]

[0251] 실시 예 22

[0252] 도 19을 참조하면, 이 그래프는 허밀 또는 근육 내 투여 후 시간 경과에 따른 에피네프린 혈장 농도에 대한 강화제 (6 % 클로브 오일 및 6 % 라브라졸)의 영향을 결정하기 위해 연구된 수컷 소형 돼지에서의 약동학 모델 (로그 스케일)을 나타낸다. 에피네프린 혈장 농도 (ng/mL)는 에피네프린 필름에서 파르네졸 투과 강화제를 설치 또는 근육 내 투여한 후 시간 (분)의 함수로 나타낸다. 데이터는 에피네프린 농도가 10분 시간 포인트 경과 직

후부터 시작해서 약 30분을 거쳐 약 100분까지 에피네프린 농도의 강화된 안정성을 가지는 필름을 나타냄을 보여준다.

[0253] 도 20를 참조하면, 이 그래프는 0.3 mg Epipen (다이아몬드 데이터 포인트로 표시)에서 수집한 평균 데이터와 대비된 도 19에서 참조된 수컷 미니어처 돼지의 에피네프린 필름 제형의 약동학 모델을 보여준다. 데이터가 가르치듯이, 0.3 mg Epipen의 평균 혈장 농도는 0.5 내지 1 ng/mL 사이에서 최고조에 달했다. 대조적으로, 에피네프린 필름 배합물은 4 내지 4.5 ng/mL 사이에서 피크를 보였다.

[0254] 실시 예 23

[0255] 도 21을 참조하면, 이 그래프는 7마리 동물 모델에 걸쳐 설하 또는 근육 내 투여 후, 시간 경과에 따른 에피네프린 농도에 대한 강화제 (9 % 클로브+ 3 % 라 브라졸)의 영향을 결정하기 위해 연구된 수컷 소형 돼지에서의 약동학 모델을 나타낸다. 일반적인 피크 농도는 10-30 분 사이에 달성되었다.

[0256] 여기서 모든 인용 문헌은 그 전체가 참고문헌으로 통합되었다.

[0257] 다른 실시 예들은 다음의 청구항들의 범위 내에 있다.

## 도면

### 도면1a

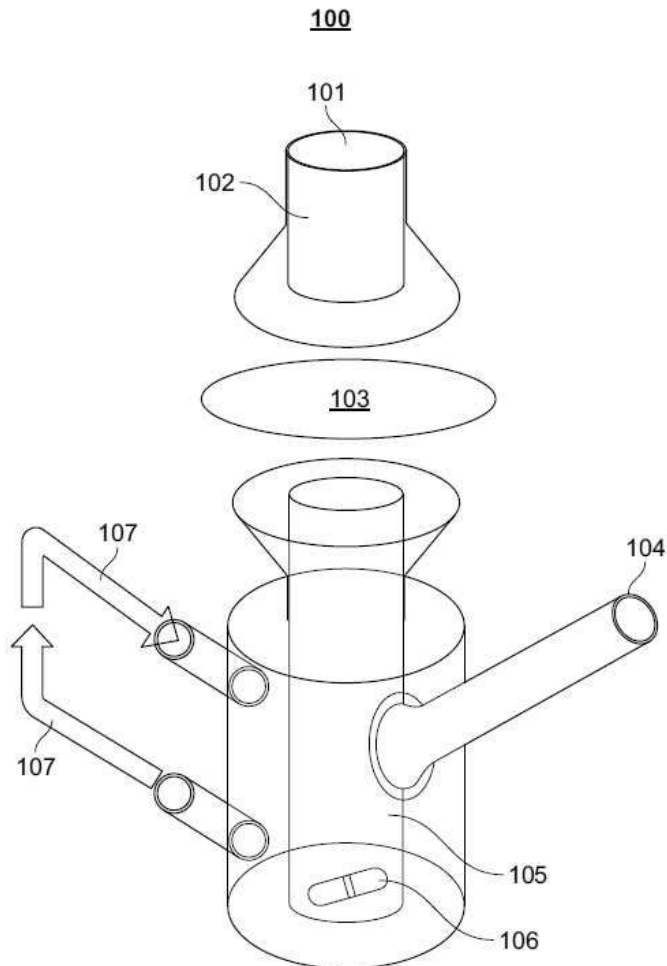
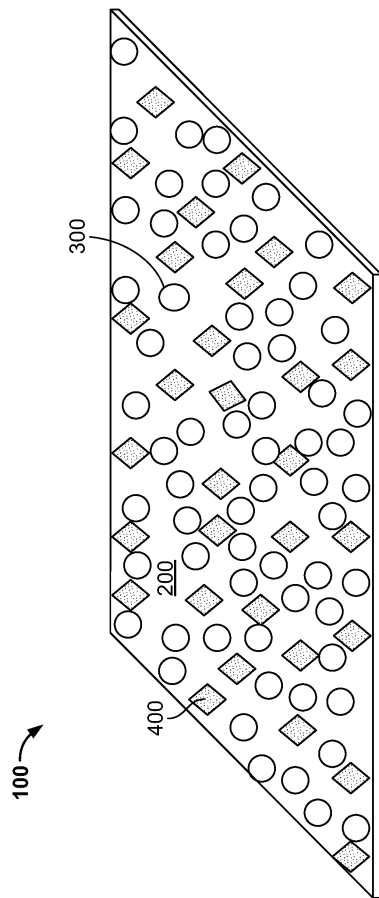
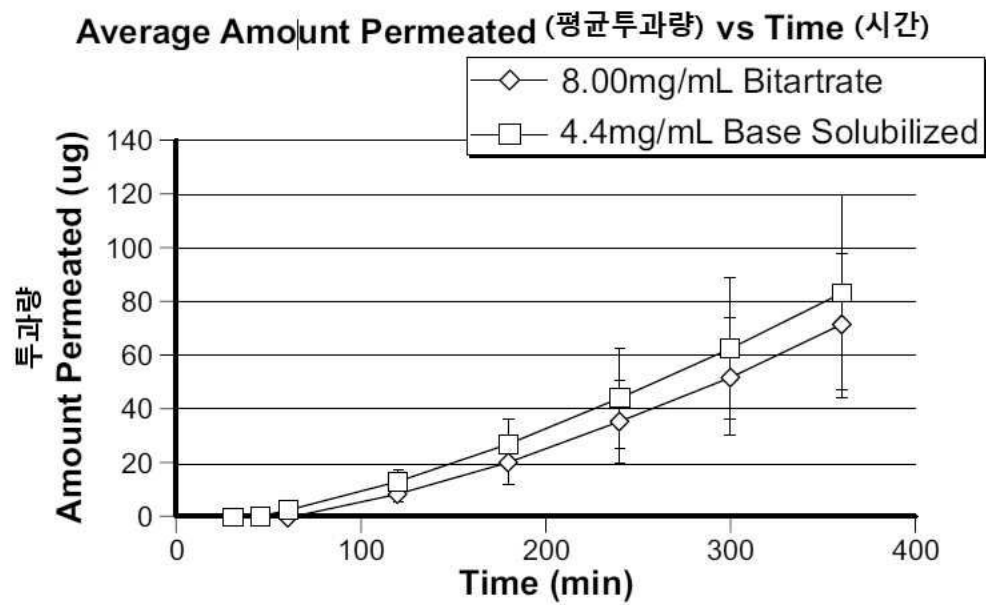


FIG. 1A

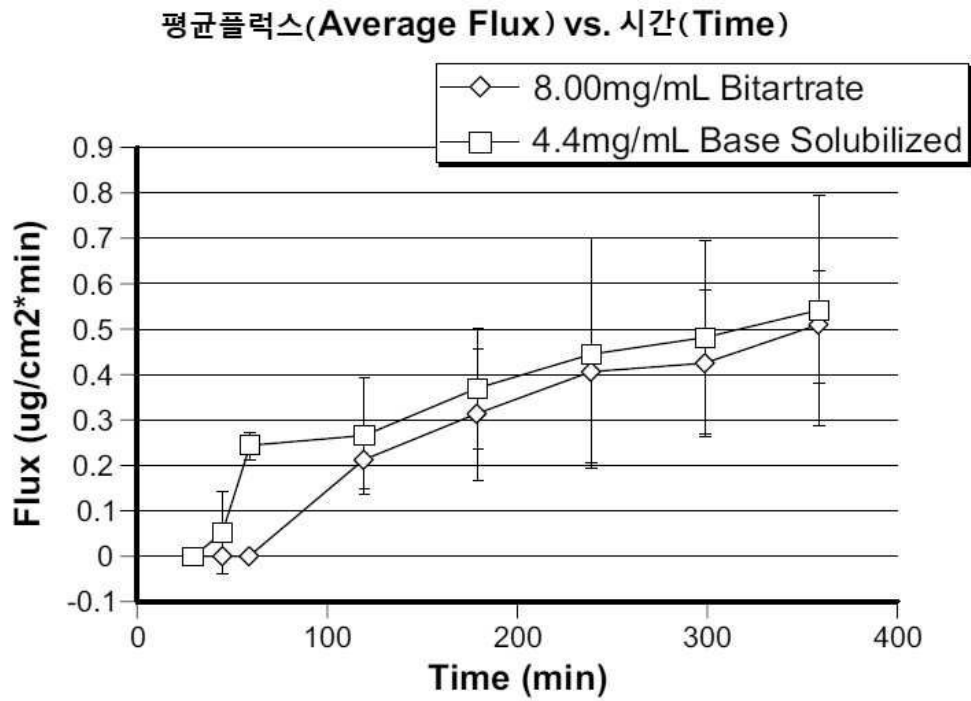
도면1b



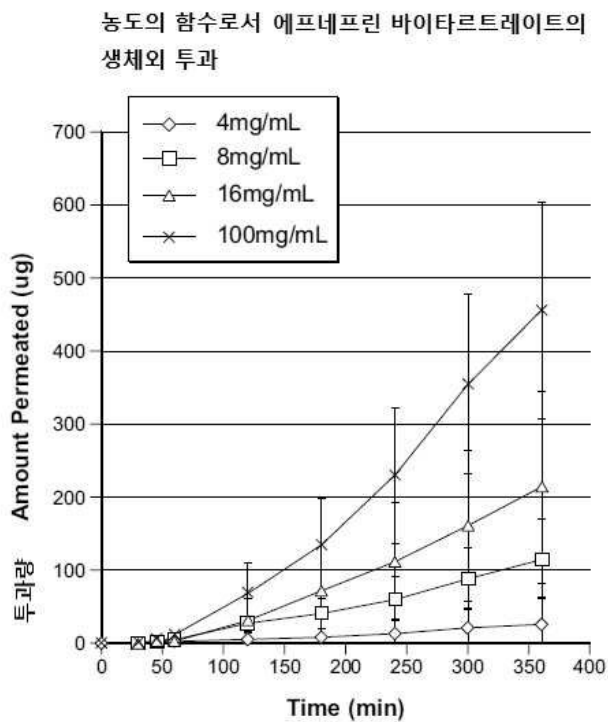
도면2a



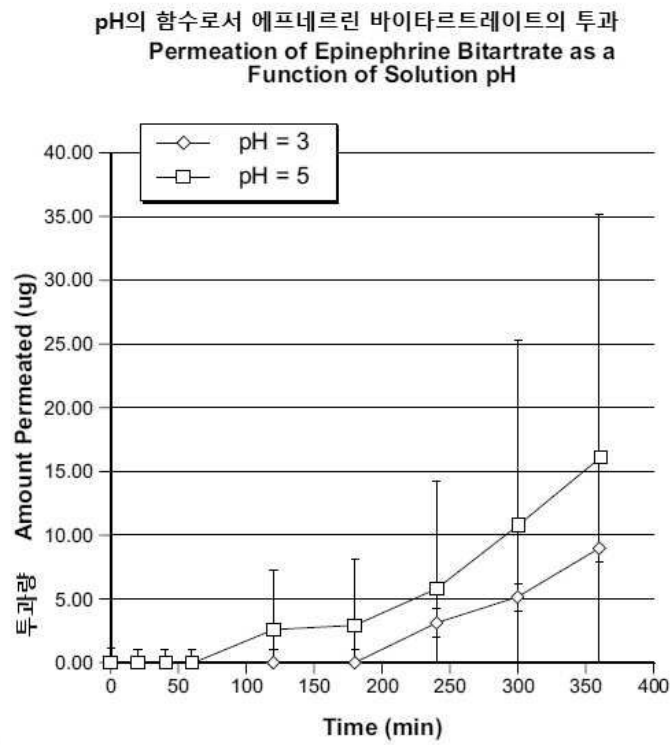
도면2b



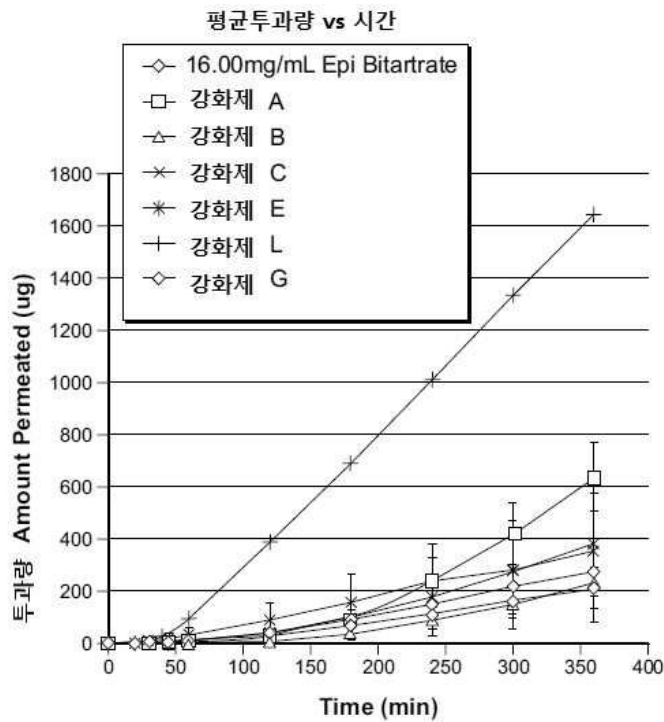
도면3



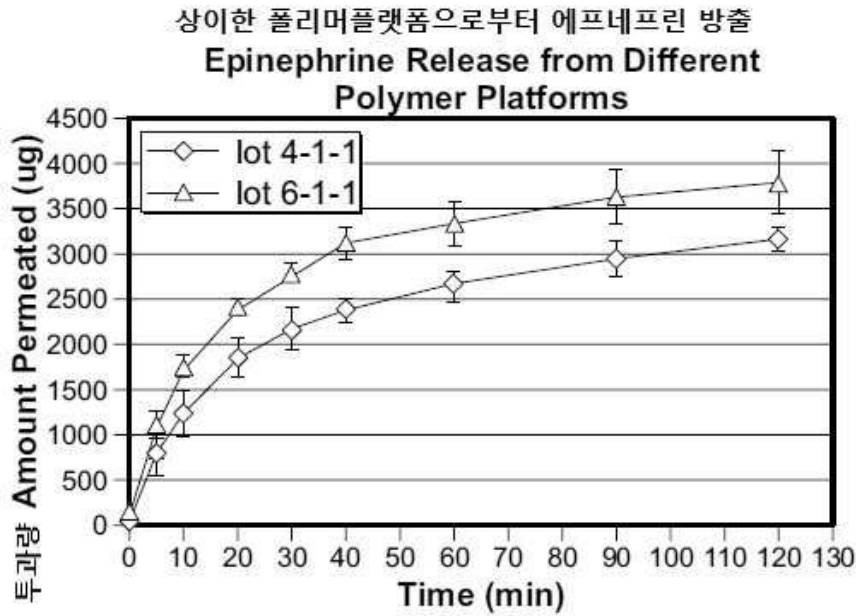
도면4



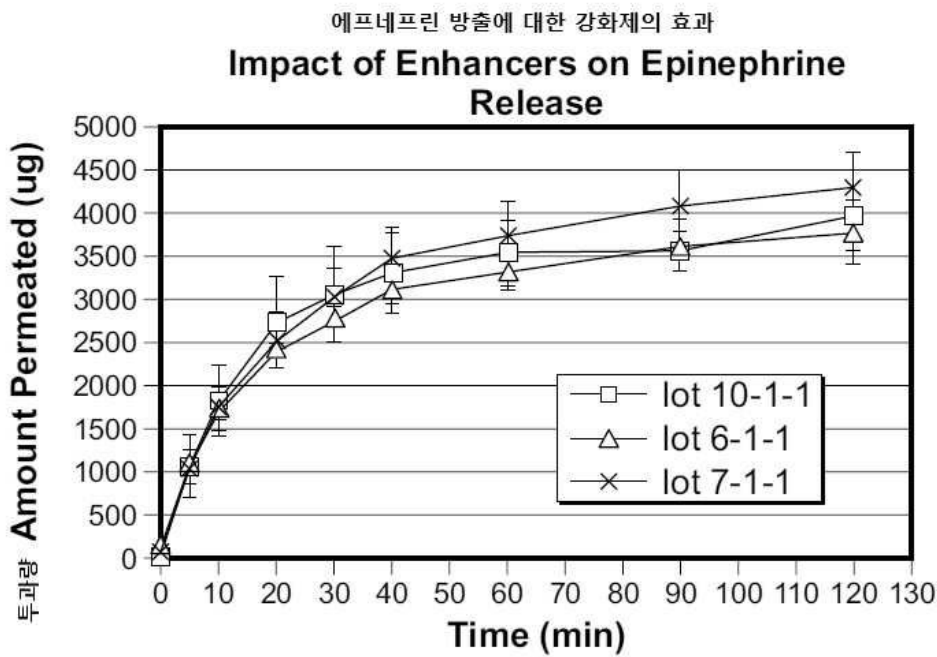
도면5



도면6a

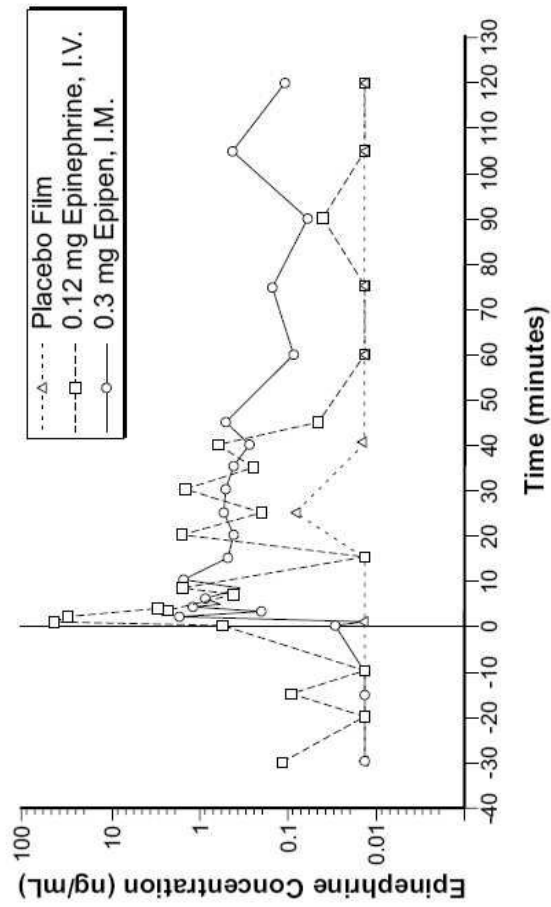


도면6b



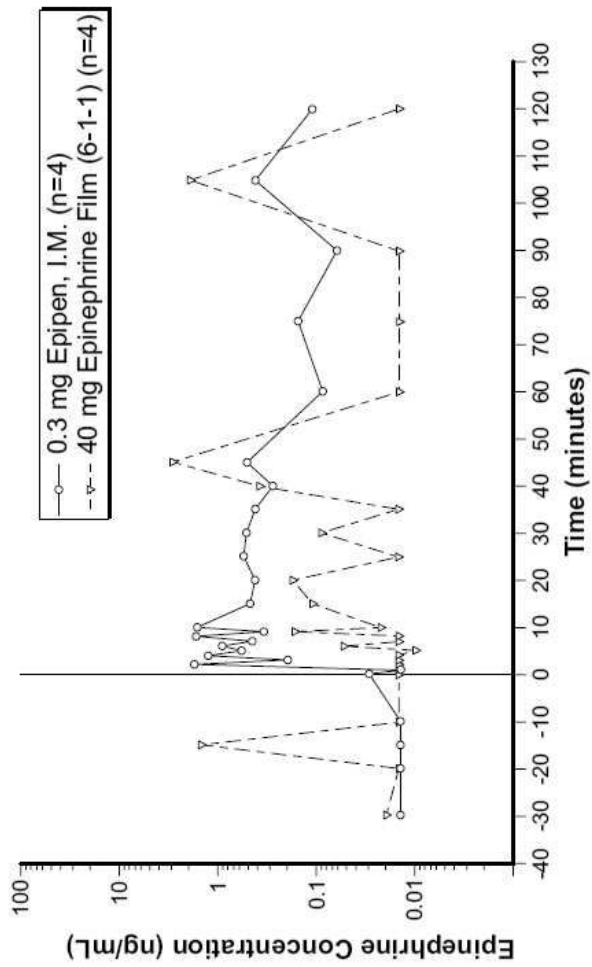
도면7

수컷 미니어저 돼지에 정맥간 또는 근육간 에피네프린 투여 후  
에피네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일  
Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following an Intravenous  
or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine



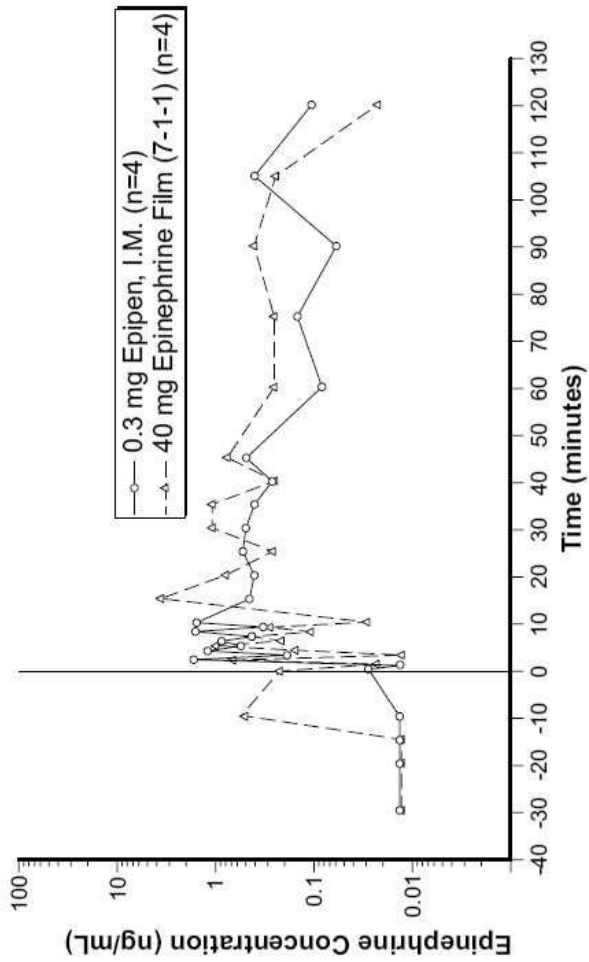
도면8

수컷 미니어처 돼지에 혀밑 또는 근육간 에피네프린 투여 후 에피네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일  
Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following a Sublingual  
or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine



도면9

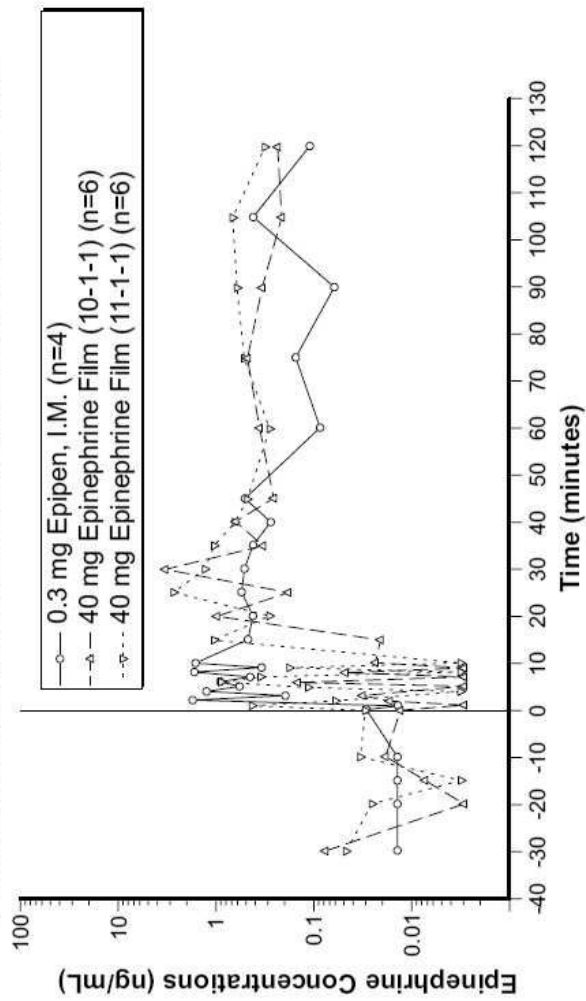
수컷 미니어처 돼지에 혀밑 또는 근육간 에피네프린 투여 후 에피네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일  
**Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following a Sublingual  
or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine**



도면10

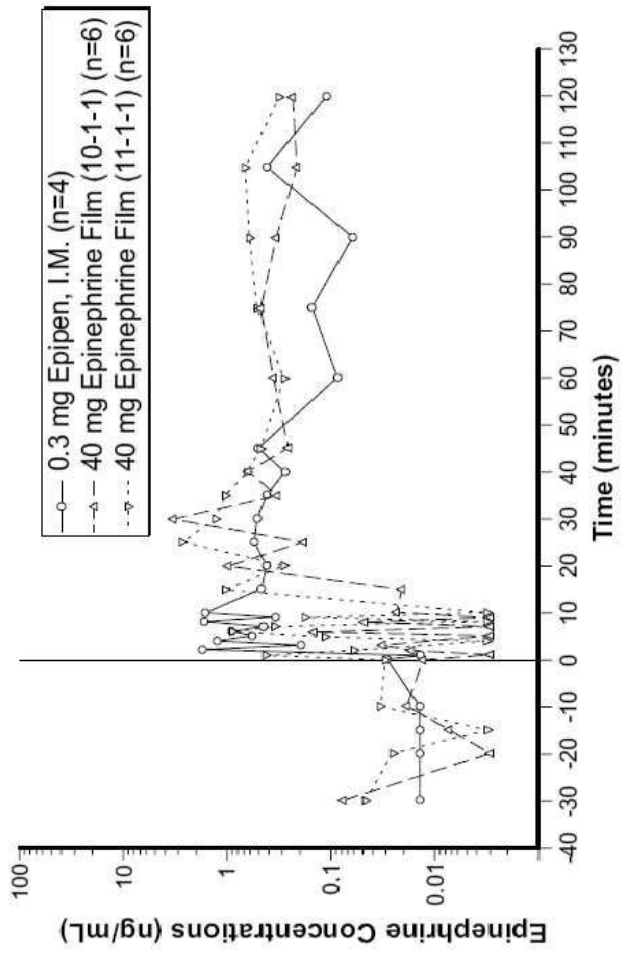
수컷 미니어처 돼지에 허밀 또는 근육간 에피네프린 투여 후 에피네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일

**Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following Sublingual or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine**



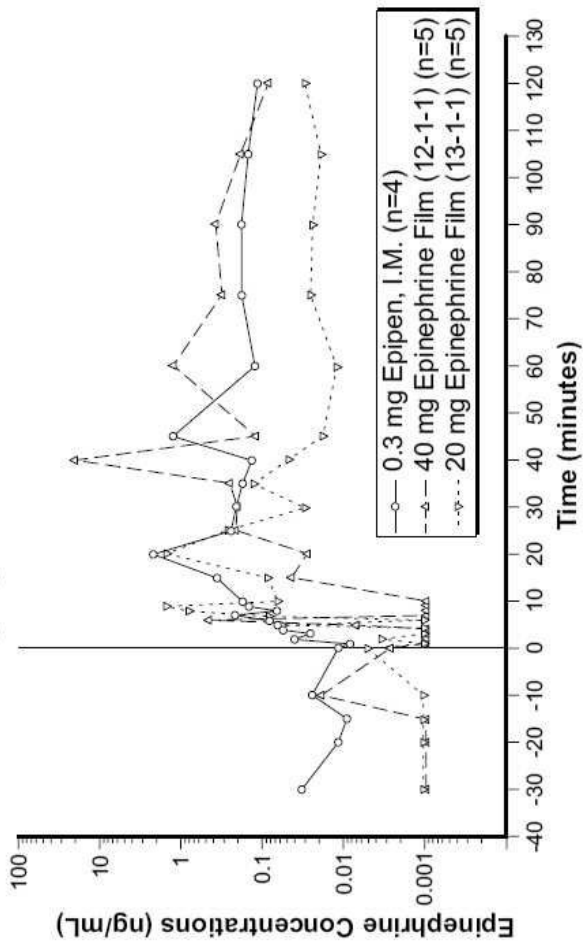
도면11

수컷 미니어처 돼지에 허밀 또는 근육간 에프네프린 투여 후 에프네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일  
Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following Sublingual  
or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine



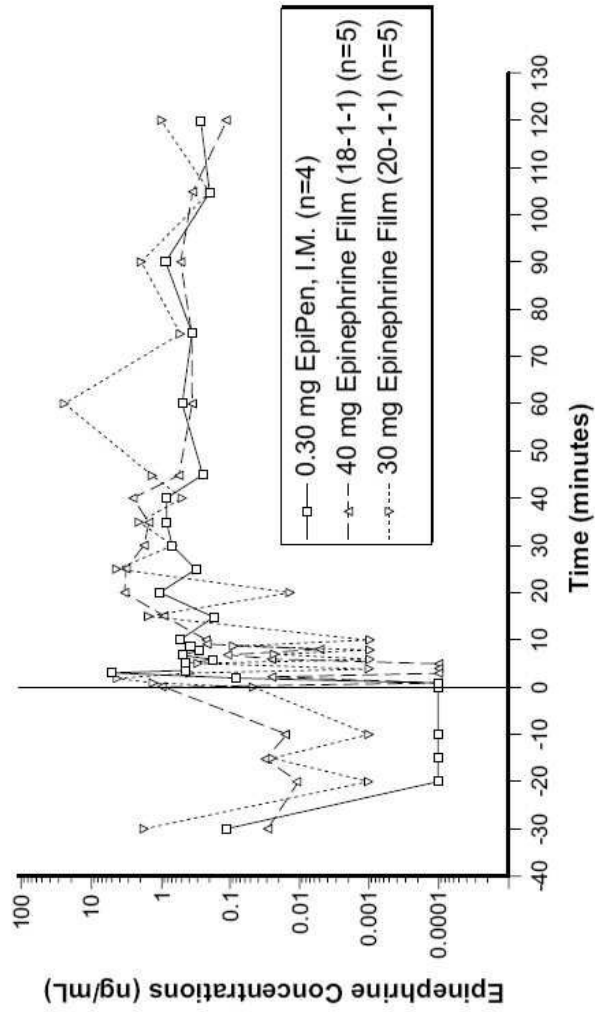
도면12

수컷 미니어처 돼지에 혀밑 또는 근육간 에페네프린 투여 후 에페네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일  
Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following Sublingual  
or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine



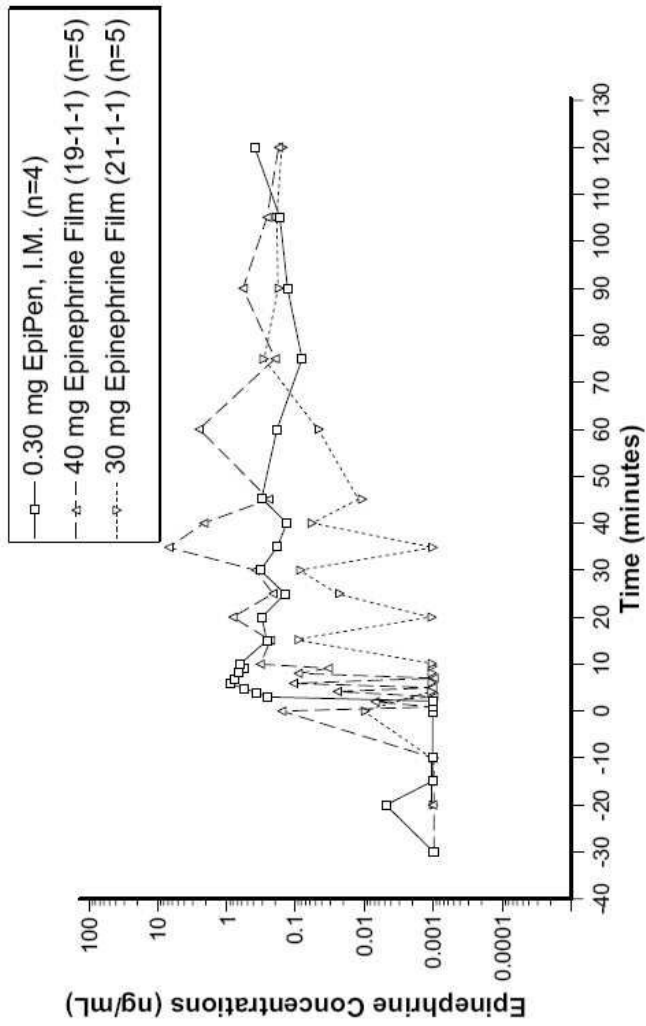
도면13

수컷 미니어처 돼지에 허밀 또는 근육간 에피네프린 투여 후 에피네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일  
**Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following Sublingual  
or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine**

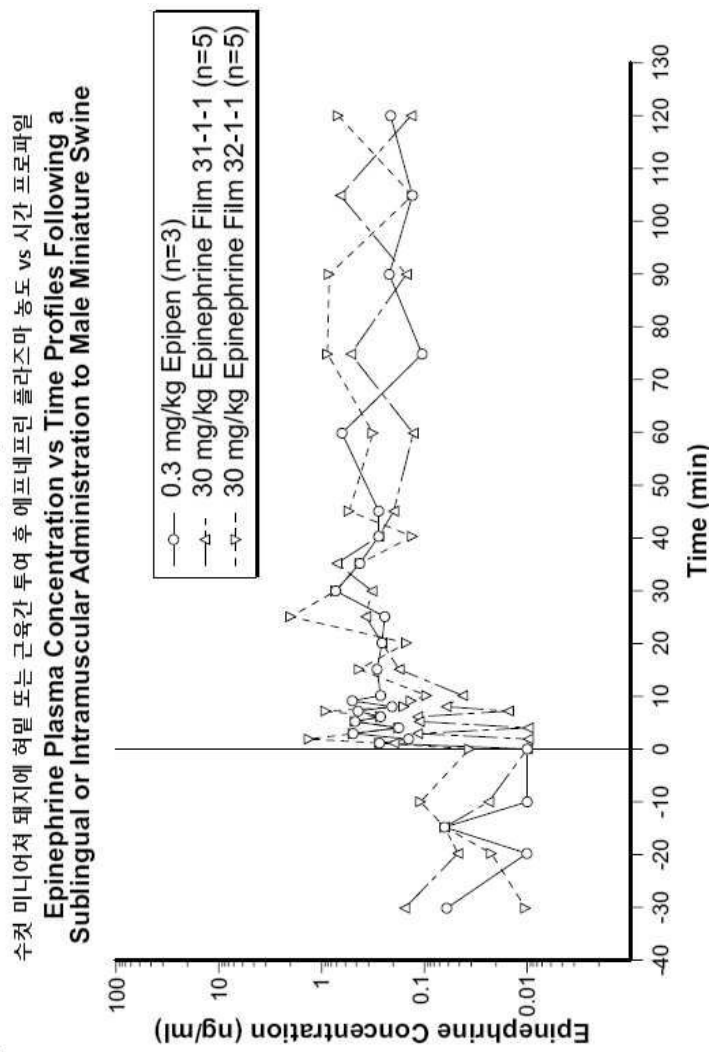


도면14

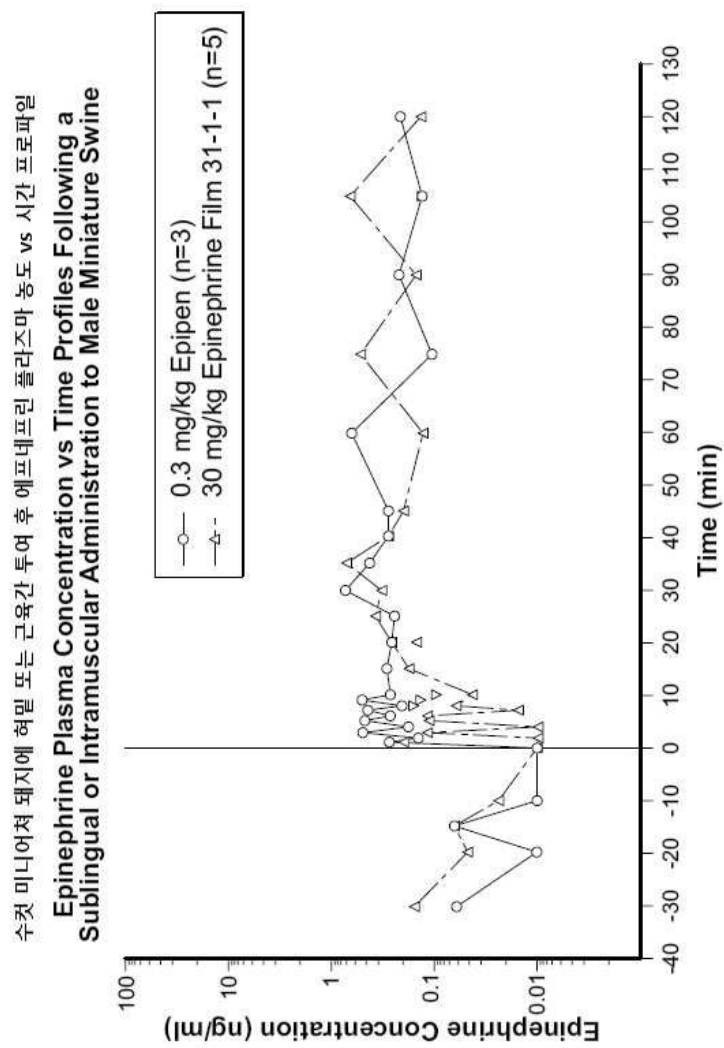
수컷 미니어처 돼지에 허밀 또는 근육간 에피네프린 투여 후 에피네프린 플라스마 농도 및 시간 프로파일  
Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following Sublingual  
or Intramuscular Epinephrine Administration to Male Miniature Swine



도면15

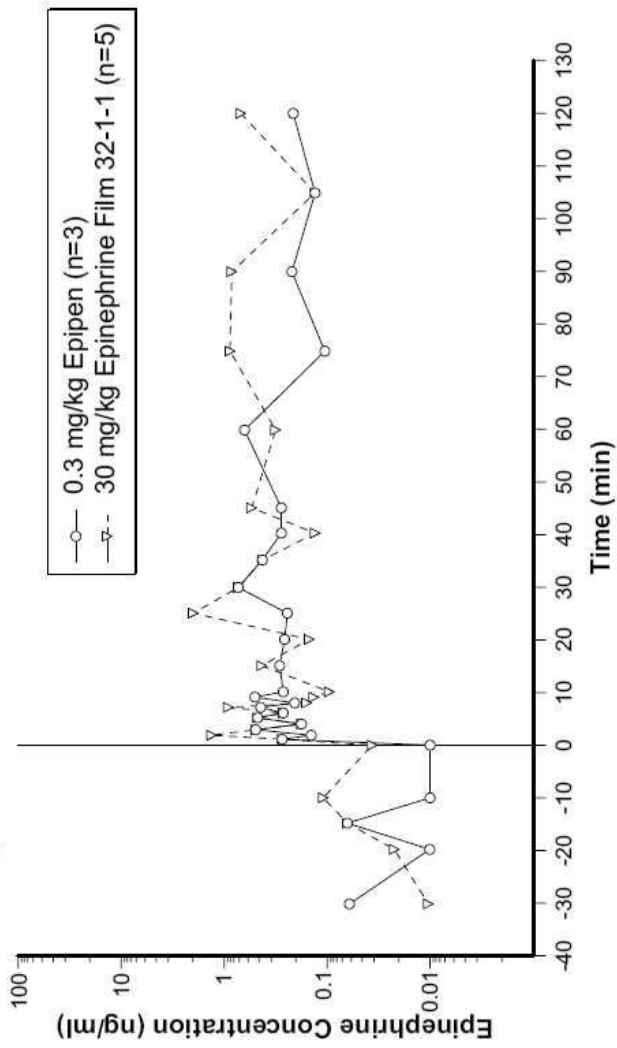


도면16



도면17

수컷 미니어쳐 돼지에 허밀 또는 근육간 투여 후 에피네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일  
Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following a  
Sublingual or Intramuscular Administration to Male Miniature Swine



도면18

수컷 미니어처 돼지에 혀밑 또는 근육간 투여 후 에피네프린 플라즈마 농도 vs 시간 프로파일

Epinephrine Plasma Concentration vs Time

Profiles Following a Sublingual  
or Intramuscular Administration  
to Male Miniature Swine

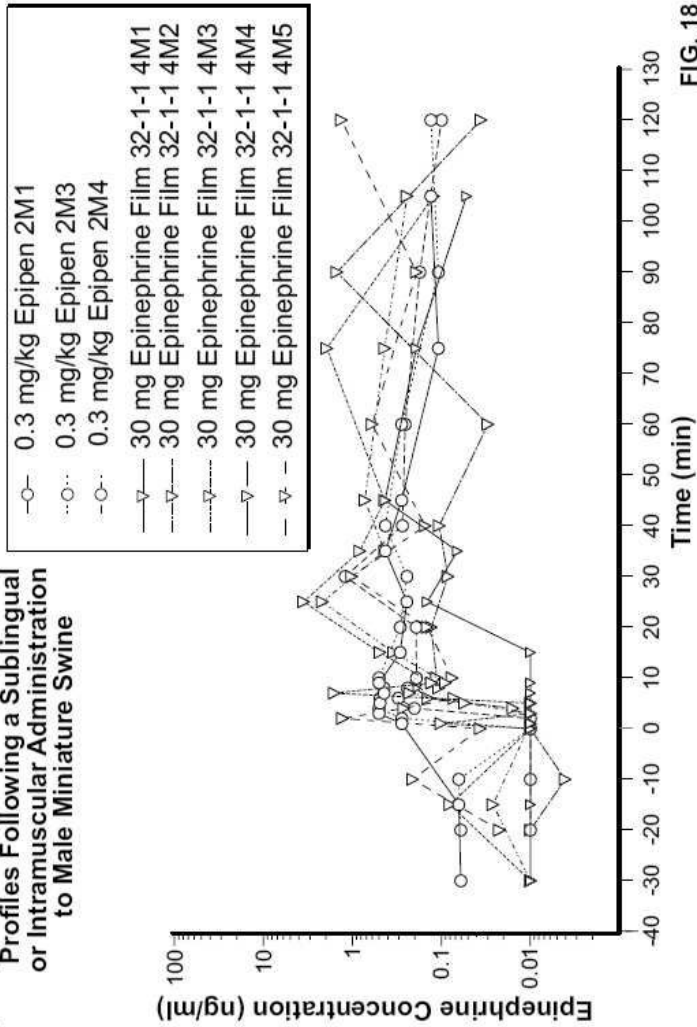
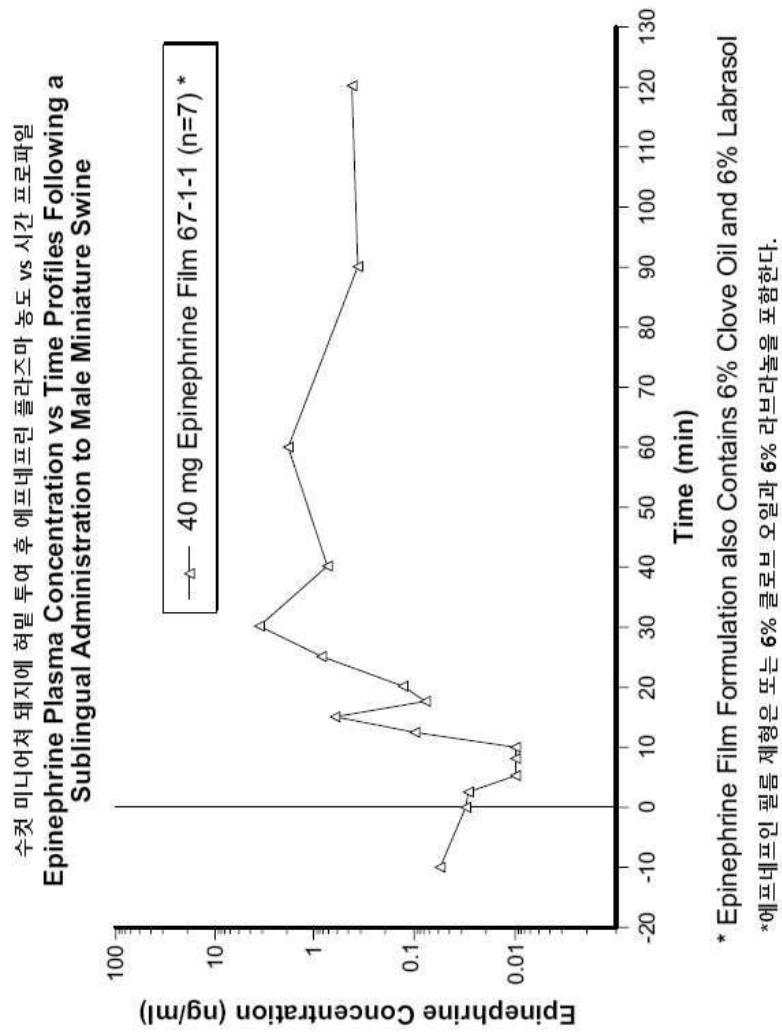
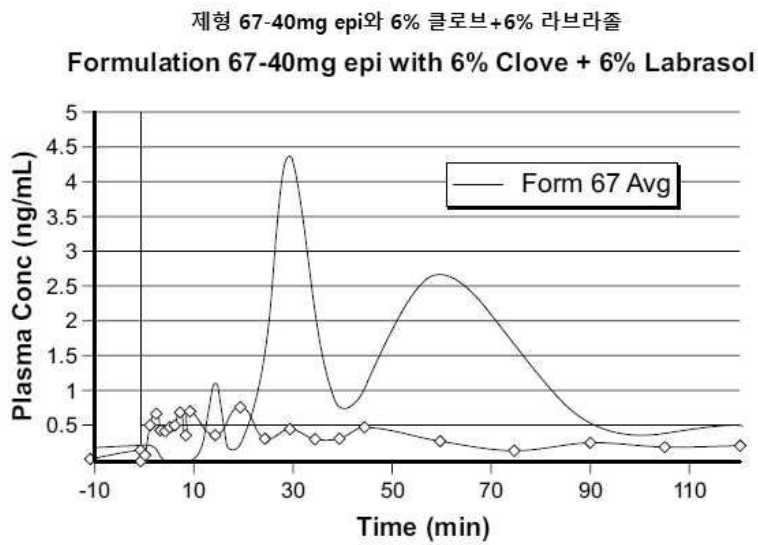


FIG. 18

도면19



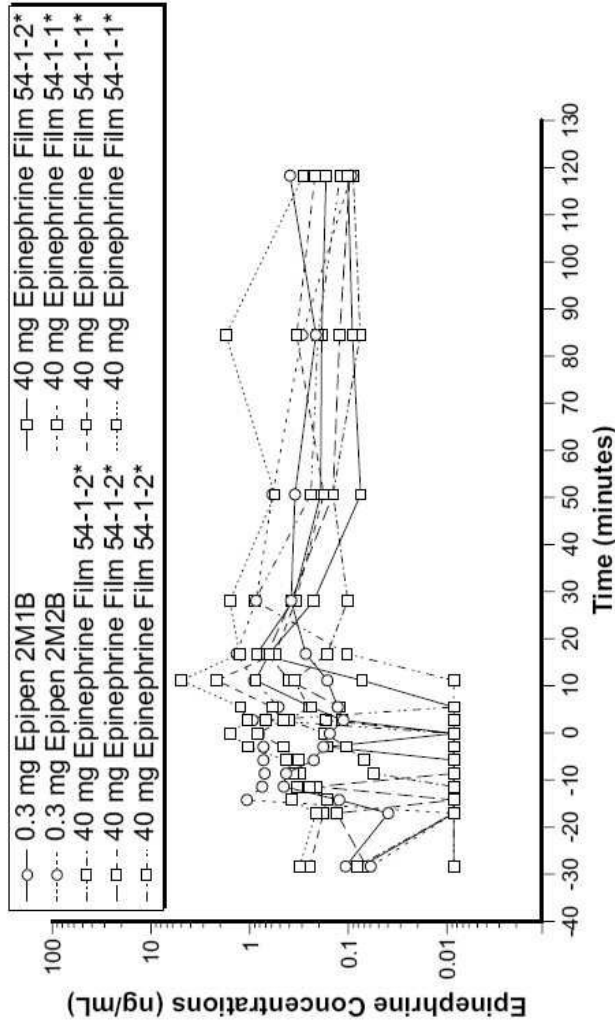
도면20



도면21

수컷 미니어처 돼지에 허밀 또는 근육간 투여 후 에프네프린 플라스마 농도 vs 시간 프로파일

# Epinephrine Plasma Concentration vs Time Profiles Following a Sublingual or Intramuscular Administration to Male Miniature Swine



\* Epinephrine Film Formulation also Contains 9% Clove Oil and 3% Labrasol

\* 에프네프린 필름 제형은 또한 9% 클로브 오일과 3% 라브리솔을 함유한다.