



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2017-0052644

(43) 공개일자

2017년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/485 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/485 (2013.01)

A61K 9/006 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2017-7009493

(22) 출원일자(국제)

2015년09월14일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2017년04월07일

(86) 국제출원번호

PCT/US2015/049948

(87) 국제공개번호

WO 2016/040934

국제공개일자

2016년03월17일

(30) 우선권주장

62/049,989 2014년09월12일 미국(US)

62/065,393 2014년10월17일 미국(US)

(71) 출원인

퍼듀 퍼머 엘피

미합중국 코네티컷 06901-3431 스탬포드 트레썬 블러바드 201 원 스탬포드 포럼

(72) 발명자

험멜, 미셸

미국 08053 뉴저지주 말톤 로즈 웨이 37

카일, 도날드, 제이.

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 엔. 메인 스트리트 173

화이트사이드, 가스

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 애쉬 레인 1217

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 100 항

(54) 발명의 명칭

오피오이드 유도 다행증을 약화시키기 위한 시스템 및 방법

(57) 요약

소정의 실시형태에서 부프레노르핀의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법이 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 9/20** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

부프레노르핀 이외의 오피오이드에 의해 유도된 다행증(euphoria)을 예방하거나 약화시키는 방법으로서, 상기 다른 오피오이드의 투여에 의해 유도된 다행증을 예방하거나 약화시키는 부프레노르핀의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 진통 효과를 제공하는 유효량으로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자는 상기 다른 오피오이드와 동시에 상기 부프레노르핀이 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 오피오이드의 투여는 부프레노르핀의 투여 전에 개시된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 부프레노르핀의 투여 전에 만성 기준으로 다른 오피오이드의 투여를 개시한, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 부프레노르핀의 투여 전에 오피오이드 유도 다행증을 나타낸, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀의 투여는 상기 다른 오피오이드에 의해 유도된 오피오이드 유도 다행증을 약화시키는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 다른 오피오이드의 투여는 상기 부프레노르핀의 투여와 동시에 개시된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 9

제1항, 제2항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 오피오이드 미경험(naive)인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 10

제1항, 제2항 및 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 만성 기준으로 상기 다른 오피오이드가 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀의 투여는 상기 다른 오피오이드의 투여의 개시 전에 개시된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 오피오이드는 약 25% 초과와  $E_{max}$ 를 가지는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 이의 다형, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기, 부프레노르핀 염산염 또는 부프레노르핀 레불린산염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 경피로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 24시간의 투약 간격으로 경피로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 17

제15항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 3일의 투약 간격으로 경피로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 18

제15항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 7일의 투약 간격으로 경피로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 19

제15항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 5mcg/시간의 속도로 경피로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 20

제15항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 5mcg/시간 미만의 속도로 경피로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 21

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 상기 다른 오피오이드와 동일한 경로에 의해 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 상기 다른 오피오이드 및 상기 부프레노르핀은 경구, 경피, 설하, 협측, 치은, 직장, 피하, 근육내, 정맥내 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 경로에 의해 각각 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 다른 오피오이드 및 상기 부프레노르핀은 둘 다 경구로 투여된, 다행증을 예방하거나 약

화시키는 방법.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 다른 오피오이드 및 상기 부프레노르핀은 2개의 별개의 제형(dosage form)으로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 25

제23항에 있어서, 상기 다른 오피오이드 및 상기 부프레노르핀은 단일 제형에서 함께 경구로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 단일 제형은 고체 경구 제형인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 고체 경구 제형은 정제인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 28

제26항에 있어서, 상기 고체 경구 제형은 캡슐인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 29

제26항에 있어서, 상기 다른 오피오이드 및 상기 부프레노르핀은 둘 다 조절 방출(controlled release)을 위해 제제화된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 30

제26항에 있어서, 상기 다른 오피오이드 및 상기 부프레노르핀은 둘 다 속방 방출(immediate release)을 위해 제제화된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 31

제26항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 조절 방출을 위해 제제화되고, 상기 부프레노르핀은 속방 방출을 위해 제제화된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 32

제26항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 속방 방출을 위해 제제화되고, 상기 부프레노르핀은 조절 방출을 위해 제제화된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 33

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 상기 다른 오피오이드와 다른 경로에 의해 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 부프레노르핀 및 상기 다른 오피오이드는 경구, 경피, 설하, 흡입, 치은, 직장, 피하, 근육내, 정맥내 및 비경구로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 다른 경로에 의해 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 경구로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 조절 방출을 위해 제제화된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 37

제35항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 속방 방출을 위해 제제화된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 38

제35항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 경피로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 39

제35항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 상기 입점막 경로(oromucosal route)에 의해 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 1mg/kg 미만을 제공하는 양으로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 0.5mg/kg 미만을 제공하는 양으로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 42

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 0.1mg/kg 미만을 제공하는 양으로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 43

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀 대 다른 오피오이드의 1일 용량의 비율은 약 1:5(w/w) 이하인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 44

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀 대 다른 오피오이드의 1일 용량의 비율은 약 1:10(w/w) 이하인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 45

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀 대 다른 오피오이드의 1일 용량의 비율은 약 1:50(w/w) 이하인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 46

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀 대 다른 오피오이드의 1일 용량의 비율은 약 1:100(w/w) 이하인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시코돈, 메타돈, 몰핀, 코데인, 옥시몰론, 펜타닐, 하이드로코돈, 하이드로몰론, 트라마돌 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 말초로 제한된 오피오이드인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 상기 말초로 제한된 오피오이드는 로페라마이드, 프라케파마이드 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 약 8시간 또는 약 12시간 또는 약 36시간의 투약 간격으로 투여된, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 51

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시코돈 유리 염기 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 52

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시코돈 염산염 또는 옥시코돈 미리스트산염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 53

제36항에 있어서, 상기 조절 방출 제형은 약 10mg 내지 약 160mg의 옥시코돈 염산염을 포함하는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 54

제50항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시코돈 유리 염기인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 55

제50항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시코돈 염산염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 56

제50항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시코돈 미리스트산염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 57

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 트라마돌 염산염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 58

제57항에 있어서, 상기 트라마돌 염산염은 약 100mg 내지 약 300mg의 양으로 존재하는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 59

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시몰론 염산염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 60

제59항에 있어서, 상기 옥시몰론 염산염은 약 5mg 내지 약 40mg의 옥시몰론 염산염의 양으로 존재하는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 61

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 하이드로코돈 바이트레트레이트인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 62

제61항에 있어서, 상기 하이드로코돈 바이트레이트는 약 2mg 내지 약 200mg의 양으로 존재하는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 63

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 하이드로몰폰 염산염인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 64

제63항에 있어서, 상기 하이드로몰폰 염산염은 약 2mg 내지 약 200mg의 하이드로몰폰 염산염의 양으로 존재하는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 65

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 약 40% 초과  $E_{max}$ 를 가지는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 오피오이드 유도 다행증을 발생시키거나 증가시키지 않는 양으로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 67

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 상기 다른 오피오이드의 진통 유효성의 감소를 발생시키지 않는 양으로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 68

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 상기 다른 오피오이드의 진통 유효성의 실질적인 감소를 발생시키지 않는 양으로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 69

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 상기 다른 오피오이드 단독에 의해 제공된 무통증에 비해 무통증의 증가를 제공하는 양으로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 통증, 설사, 기침 또는 불안을 치료하는 유효량으로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 0.001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간의 속도로 경피로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 72

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 점막에 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 73

제52항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 5mcg/시간 이하의 양으로, 그리고 약 10mg 내지 약 160mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 옥시코돈 염산염과 동시에 경피로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 74

제73항에 있어서, 상기 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 상기 옥시코돈 투약 간격은 약 12시



간인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 75

제59항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 5mcg/시간 이하의 양으로, 그리고 약 5mg 내지 약 40mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 옥시몰론 염산염과 동시에 경피로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 76

제75항에 있어서, 상기 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 상기 옥시몰론 투약 간격은 약 12시간인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 77

제47항에 있어서, 상기 부프레노르핀은 약 5mcg/시간 이하의 양으로, 그리고 약 12.5mcg/시간 내지 약 100mcg/시간의 양으로 경피로 투여된 펜타닐과 동시에 경피로 투여되는, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 78

제77항에 있어서, 상기 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 상기 펜타닐 투약 간격은 약 3일 또는 7일인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동시에 투여된 오피오이드의 진통 유효성에 부정적으로 영향을 미치는 부프레노르핀의 농도는 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키는 상기 부프레노르핀의 농도의 약 90배, 약 80배, 약 70배, 약 60배, 약 50배, 약 40배, 약 30배, 약 20배, 약 10배, 약 5배 또는 약 2배인, 다행증을 예방하거나 약화시키는 방법.

#### 청구항 80

또 다른 오피오이드에 의해 유도된 다행증을 예방하거나 감소시키는 부프레노르핀의 유효량, 및 다른 오피오이드의 치료학적 유효량을 포함하는, 약제학적 단위 제형.

#### 청구항 81

제80항에 있어서, 경구 투여에 적합화된 고체 제형인, 약제학적 단위 용량.

#### 청구항 82

제81항에 있어서, 정제 또는 캡슐인, 약제학적 단위 용량.

#### 청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다른 오피오이드는 옥시코돈, 메타돈, 몰핀, 코데인, 옥시몰론, 펜타닐, 하이드로코돈, 하이드로몰론, 트라마돌 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된, 약제학적 단위 용량.

#### 청구항 84

(i) 또 다른 오피오이드에 의해 유도된 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키는 부프레노르핀의 유효량의 단위 용량 및 (ii) 통증, 설사, 기침 또는 불안을 치료하는 유효량의 다른 오피오이드의 단위 용량을 포함하는, 키트.

#### 청구항 85

제84항에 있어서, 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키는 부프레노르핀의 사용과 관련한 라벨 또는 인쇄 설명서를 추가로 포함하는, 키트.

#### 청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서, 부프레노르핀의 경피 패치 및 옥시코돈 염산염의 조절 방출 경구 고체 제형을 포함하는, 키트.

#### 청구항 87

제86항에 있어서, 상기 부프레노르핀 및 옥시코돈은 약 3일 또는 7일 동안 치료를 제공하는 양인, 키트.

#### 청구항 88

제84항 또는 제85항에 있어서, 부프레노르핀의 경피 패치 및 옥시몰론 염산염의 조절 방출 경구 고체 제형을 포함하는, 키트.

#### 청구항 89

제88항에 있어서, 상기 부프레노르핀 및 옥시몰론은 약 3일 또는 7일 동안 치료를 제공하는 양인, 키트.

#### 청구항 90

제84항 또는 제85항에 있어서, 부프레노르핀의 경피 패치 및 하이드로코돈 바이트레트레이트의 조절 방출 경구 고체 제형을 포함하는, 키트.

#### 청구항 91

제88항에 있어서, 상기 부프레노르핀 및 하이드로코돈은 약 3일 또는 7일 동안 치료를 제공하는 양인, 키트.

#### 청구항 92

제84항 또는 제85항에 있어서, 부프레노르핀의 경피 패치 및 하이드로몰론 염산염의 조절 방출 경구 고체 제형을 포함하는, 키트.

#### 청구항 93

제88항에 있어서, 상기 부프레노르핀 및 하이드로몰론은 약 3일 또는 7일 동안 치료를 제공하는 양인, 키트.

#### 청구항 94

제84항 또는 제85항에 있어서, 부프레노르핀의 경구 고체 제형 및 옥시코돈, 메타돈, 몰핀, 코데인, 옥시몰론, 펜타닐, 하이드로코돈, 하이드로몰론, 트라마돌 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 오피오이드의 경구 고체 제형을 포함하는, 키트.

#### 청구항 95

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 임의의 방법에서 사용하기 위한 부프레노르핀을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 96

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 임의의 방법에서 사용하기 위한 부프레노르핀 및 또 다른 오피오이드를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 97

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 임의의 방법에서 사용하기 위한 부프레노르핀을 포함하는 키트.

#### 청구항 98

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 임의의 방법에서 사용하기 위한 부프레노르핀 및 또 다른 오피오이드를 포함하는 키트.

#### 청구항 99

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 임의의 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 부프레노르핀의 용도.

## 청구항 100

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 임의의 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조에서의 부프레노르핀 및 또 다른 오피오이드의 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 오피오이드 유도 다행증(euphoria)을 약화시키거나 예방하는 시스템 및 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 내인성 오피오이드는 신체에 걸쳐 발견되고, 다양한 항상성 기능 및 이동 조절에 관여한다. 내인성 오피오이드에 의해 조절되는 수용체는 델타( $\delta$ ) 수용체, 카파( $\kappa$ ) 수용체 및 뮤( $\mu$ ) 수용체를 포함하고, 이들 모두 뇌 및 말초 신경계에 위치하고, 무통증에서 역할을 한다. 이들 수용체 중에서, 뮤( $\mu$ ) 수용체는 장근 및 점막하 뉴런에서 및 점막고유층(lamina propria)의 면역 세포에서 인간 위장관에 위치하고, 위장관 기능에서 역할을 한다.

[0003] 외인성 오피오이드, 예컨대 몰핀, 옥시코돈, 하이드로코돈, 부프레노르핀 및 펜타닐은, 오피오이드 수용체에 대한 이들의 작용이 효과적인 무통증을 제공할 수 있으므로, 급성 및 만성 통증 둘 다를 치료하기 위해 흔히 처방된다. 그러나, 뮤( $\mu$ ) 수용체와 관련하여, 외인성 오피오이드가 이들 수용체에 가지는 자극 효과는 또한 다행증을 발생시킬 수 있다.

[0004] 오피오이드에 의해 생성된 다행증이 남용을 발생시킬 수 있으므로, 오피오이드 유도 다행증은 특히 문제가 될 수 있다.

[0005] 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키기 위한 조성물 및 방법에 대한 수요가 당해 분야에 존재한다.

[0006] 본 명세서에 인용된 모든 참조문헌은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조문헌으로 포함된다.

#### 발명의 내용

[0007] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 만성 오피오이드 치료 중인 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 오피오이드 미경험(naive) 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방함으로써 오피오이드의 남용 및 오용을 예방하거나 감소시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 약 25% 초과  $E_{max}$ 를 가지는 오피오이드의 투여로부터 생긴 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 부프레노르핀을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 만성 오피오이드 치료 중인 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 오피오이드 미경험 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 약 25% 초과  $E_{max}$ 를 가지는 오피오이드의 투여로부터 생긴 오피오이드 유

도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

- [0017] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 이를 필요로 하는 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 부프레노르핀을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 이를 필요로 하는 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 이를 필요로 하는 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 키트를 제공하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 소정의 실시형태의 목적은 이를 필요로 하는 환자에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하기 위한 약제의 제조에서의 부프레노르핀의 용도를 제공하는 것이다.
- [0021] 상기 목적 및 다른 목적은, 소정의 실시형태에서 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 부프레노르핀의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법에 관한 것인, 본 발명에 의해 달성될 수 있다.
- [0022] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 예를 들어 옥시코돈, 몰핀, 코데인, 옥시몰론, 펜타닐, 하이드로코돈, 하이드로몰론, 트라마돌, 타펜타돌, 메타돈 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 오피오이드의 치료학적(예를 들어, 진통) 유효량의 투여에 의해 유도된 다행증을 예방하거나 최소화하거나 치료하는 부프레노르핀의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 오피오이드의 치료학적 유효성(예를 들어, 진통 유효성)의 실질적인 감소, 감소 또는 증가를 발생시키지 않는다. 다른 실시형태에서, 부프레노르핀은 오피오이드의 치료학적 유효성(예를 들어, 진통 유효성)을 유지시킨다. 몇몇 실시형태에서, 부프레노르핀은 진통 이하 양으로, 예를 들어 단독으로 투여될 때 무통증을 발생시키지 않는 양으로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 무통증은 감소하지만, 환자에게 제공된 무통증에 부정적인 효과를 가지는 양은 아니고, 예를 들어 환자는 돌발성 통증을 경험하지 않는 것으로 이해된다. 무통증의 실질적인 감소는 환자에게 제공된 무통증에 부정적인 효과를 가질 것이고, 예를 들어 환자는 돌발성 통증을 경험한다.
- [0023] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 약 25% 초과와  $E_{max}$ 를 가지는 (부프레노르핀 이외의) 오피오이드의 만성 투여에 대해 환자에게 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 부프레노르핀의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0024] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 약 25% 초과와  $E_{max}$ 를 가지는 (부프레노르핀 이외의) 오피오이드, 및 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 부프레노르핀의 유효량을 오피오이드 미경험 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0025] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 (i) 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 부프레노르핀의 유효량 및 (ii) 또 다른 오피오이드를 이를 필요로 하는 환자에게 동시에 투여하는 단계를 포함하는 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0026] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 (i) 또 다른 오피오이드에 의해 유도된 오피오이드 유도 다행증을 약화시키거나 예방하는 부프레노르핀의 유효량의 단위 용량 및 (ii) 통증, 설사, 기침 또는 불안을 치료하는 유효량의 또 다른 오피오이드의 단위 용량을 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명을 기술하는 데 있어서, 하기 용어는 하기 표시된 바대로 사용되어야 한다. 본 명세서에 사용된 바대로, 단수 형태 "일", "하나" 및 "이"는, 문맥이 명확히 표시하지 않는 한, 복수 지시를 포함한다. 따라서, 예를 들어, "오피오이드"에 대한 언급은 단일 오피오이드, 및 2종 이상의 상이한 오피오이드의 혼합물을 포함한다.
- [0028] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "치료학적으로 효과적인"은 원하는 치료학적 결과를 생성하는 데 필요한 약물의 양 또는 약물 투여의 속도를 의미한다.
- [0029] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "예방학적으로 효과적인"은 원하는 예방학적 결과를 생성하는 데 필요한 약물의 양 또는 약물 투여의 속도를 의미한다.
- [0030] 용어 "환자"는, 치료의 필요를 제시하는 특정한 증상 또는 증상들의 임상 징후를 제시하거나, 병태에 대해 예방적으로 또는 예방학적으로 치료되거나, 치료하고자 하는 병태에 의해 진단된, 대상체, 특히 인간을 의미한다.

용어 "대상체"는 용어 "환자"의 정의를 포함하고, 모든 면에서 또는 특정한 병태와 관련하여 완전히 정상인 개인을 배제하지 않는다.

- [0031] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "이를 필요로 하는 환자"는 (예를 들어, 오피오이드의 과거의, 현재의 또는 의도된 투여로 인해) 오피오이드 유도 다행증을 경험하거나 오피오이드 유도 다행증에 감수성인 환자를 의미한다.
- [0032] "약제학적으로 허용되는 염"은 무기산 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트 등; 유기산 염, 예컨대 폼에이트, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르트레이트 등; 설포네이트, 예컨대 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등; 아미노산 염, 예컨대 아르기네이트, 아스파라기네이트, 글루타메이트 등; 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염, 세슘 염 등; 알칼리 토금속, 예컨대 칼슘염, 마그네슘염 등; 및 유기 아민 염, 예컨대 트라이에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 에탄올아민염, 트라이에탄올아민염, 다이사이클로헥실아민염, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용어 "부프레노르핀"은 부프레노르핀 유리 염기, 및 모든 약제학적으로 허용되는 염, 복합체, 결정질 형태, 공결정, 수화물, 용매화물, 및 이들의 혼합물을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 본 발명에서 사용된 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 부프레노르핀 염산염 또는 부프레노르핀 레볼린산염)이다. 용어 " $C_{max}$ "는 투약 간격 동안 얻어진 최대 혈장 농도를 의미한다.
- [0033] 용어 "생체이용률"은 약물(예를 들어, 옥시코돈)이 제형으로부터 흡수된 관련 정도로서 본 발명의 목적을 위해 정의된다. 생체이용률은 또한 AUC(즉, 혈장 농도/시간 곡선 하의 면적)라 칭해진다.
- [0034] 용어 "오피오이드 진통제"는, 그 목적을 위해 정부 기관에 의해 승인되든 또는 아니든, 오피오이드 수용체의 조절을 통해 진통 효과를 생성하는 임의의 재료를 의미한다. 상기 용어는 오피오이드 진통제의 모든 약제학적 활성 형태, 예컨대 그 물질의 유리 염기 형태, 및 모든 약제학적으로 허용되는 염, 복합체, 결정질 형태, 공결정, 수화물, 용매화물, 및 이들의 혼합물(형태가 약제학적으로 활성인 경우)을 포함한다.
- [0035] 용어 "오피오이드 유도 다행증"은 의도된 치료학적 효과에 대해 오피오이드 치료를 받는 대상체 또는 오피오이드의 남용 동안 대상체가 경험한 생물학적 보상(예를 들어, 웰빙, 발양, 행복, 황홀경, 흥분 및/또는 기쁨의 강한 느낌)을 의미한다. 통상적으로, 의도된 정동은 무통증이다. 의도된 효과는 또한 설사, 기침, (예를 들어, 숨가쁨으로 인한) 불안 및 오피오이드 의존성의 치료일 수 있다. 오피오이드와 연관된 생물학적 보상은 습관화, 약물 오용, 약물 추구 행동에 대한 동기부여 및/또는 오피오이드 제제(예를 들어, 조절 방출 옥시코돈 염산염 조성물)의 불법적 사용을 제공하는 데 있어서 인자일 수 있다.
- [0036] 용어 "말초로 제한된 오피오이드 진통제"는 (그 목적을 위해 정부 기관에 의해 승인되든 또는 아니든) 말초 오피오이드 수용체의 조절을 통해 진통 효과를 생성하고, 혈액 뇌 장벽을 횡단하거나 유의적으로 횡단하지 않는 임의의 재료를 의미한다. 상기 용어는 말초로 제한된 오피오이드 진통제의 모든 약제학적 활성 형태, 예컨대 그 물질의 유리 염기 형태, 및 모든 약제학적으로 허용되는 염, 복합체, 결정질 형태, 공결정, 수화물, 용매화물, 및 이들의 혼합물(형태가 약제학적으로 활성인 경우)을 포함한다.
- [0037] 용어 "동시에"는 1종의 물질의 용량이 또 다른 물질의 투약 간격의 종료 전에 투여된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 12시간 투약 간격에 의한 오피오이드 진통제의 용량은 다른 오피오이드 진통제 투여의 12시간 내에 투여되는 부프레노르핀 용량과 동시에 투여될 것이다.
- [0038] 용어 " $E_{max}$ "는  $[D-Ala^2, N-메틸-Phe^4, Gly-올^5]-\mu$ -엔케팔린(DAMGO로 공지됨)(여기서,  $\mu$  작동제 표준품임)에 의해 발생한 효과에 대한 화합물에 의해 발생한 최대  $\mu$  GTP 효과(%로 표현)를 의미한다. 일반적으로,  $E_{max}$  값은 통증 또는 설사를 치료하거나 예방하기 위한 화합물의 효능을 측정한다.
- [0039] 용어 "오피오이드 미경험"은 1일 기준으로 오피오이드 진통제를 받지 않는 환자를 의미한다.
- [0040] 용어 "오피오이드 관용성"은 1일 기준으로 오피오이드 진통제를 만성으로 받는 환자를 의미한다.
- [0041] 용어 "제1 투여"는 개인 대상체, 환자, 또는 건강한 대상체 또는 대상체 집단, 환자 집단, 또는 건강한 대상체 집단에 대한 치료의 개시 시 단일 용량을 의미한다.
- [0042] 용어 "정상 상태(steady state)"는 시스템에 도달한 약물의 양이 시스템을 떠나는 약물의 양과 대략 동일하다는 것을 의미한다. 따라서, "정상 상태"에서, 환자의 신체는 혈류로의 흡수를 통해 약물이 환자의 시스템에 이용

가능하게 하는 대략 동일한 속도로 약물을 제거한다.

- [0043] 용어 "진통 이하"는 단독으로 투여될 때 환자에게 투여 시 무통증을 제공하지 않는 약물(예를 들어 부프레노르핀)의 용량을 의미한다. 진통 이하 용량은 그 용량이 다른 치료학적, 예방학적 또는 약물학적 효과를 가질 수 있다는 것을 불가능하게 하지 않는다.

### 도면의 간단한 설명

- [0044] 도 1은 실시예 1의 결과의 그래프 표현이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0045] 부프레노르핀은 이의 진통제 특성을 위해 보통 사용되고, 5mcg/시간, 10mcg/시간 또는 20mcg/시간의 부프레노르핀을 제공하기 위해 예를 들어 경피 패치(부트란스(Butrans)(등록상표) 부프레노르핀 경피 시스템)에서 제제화된다. 부트란스(등록상표)는 연장된 시간 기간 동안 연속 24시간 지속 오피오이드 진통제를 요하는 환자에서의 보통 내지 만성의 통증의 조절에 적응된다. 처방 정보는 오피오이드 치료에 의해 발생하는 것으로 공지된 다행증 기분이 임상 실험에서 환자에 의해 보고된 부작용(1% 미만)이라는 것을 기재한다. 본 발명에 의해, 부프레노르핀은 또 다른 오피오이드에 의해 달리 유도된 다행증을 약화시키거나 예방하는 용량으로 환자에게 투여될 수 있다.

- [0046] 소정의 실시형태에서, 오피오이드 유도 다행증은, 통상적으로 환자에게 내인성인, 단리된 또는 합성 오피오이드(예를 들어, 엔도르핀 또는 엔케팔린)의 투여에 의해 생길 수 있다. 다른 실시형태에서, 오피오이드 유도 다행증은 환자에게 외인성인, 또 다른 오피오이드(예를 들어, 옥시코돈, 몰핀, 코데인, 옥시몰론, 펜타닐, 하이드로코돈, 하이드로몰론, 트라마돌, 타펜타돌, 메타돈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 환자에 대한 투여에 의해 유도될 수 있다.

- [0047] 소정의 실시형태에서, 오피오이드 유도 다행증은 예를 들어 임의의 적합한 경로에 의해(예를 들어, 비경구로, 피하로 또는 근육내로) 환자에게 외인성인 말초로 제한된 오피오이드의 투여에 의해 말초로 제한된 오피오이드에 의해 유도될 수 있다.

- [0048] 본 발명에서 사용된 말초로 제한된 오피오이드 진통제는 (i) 혈액 뇌를 통과하지 않거나, (ii) 혈액 뇌 장벽을 유의적으로 통과하지 않는다(즉, 약리학적 효과를 제공하기에 불충분한 양으로 혈액 뇌 장벽을 통과한다). 본 발명에서 사용된 오피오이드 진통제는 예를 들어, (i) 이온성 전하(음이온성 또는 양이온성)를 가지는 것, (ii) 4차 아민을 함유하는 것, (iii) 분자 크기(예를 들어, 단백질 및 펩타이드) 또는 (iv) p-당단백질 기질로 인해 말초로 제한될 수 있다.

- [0049] 소정의 실시형태에서, 말초로 제한된 오피오이드 진통제는 로페라마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프라케파마이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

- [0050] 말초로 제한된 오피오이드 진통제가 로페라마이드일 때, 물질은 예를 들어 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg; 약 0.5mg/kg 내지 약 5mg/kg의 양으로, 또는 약 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg, 또는 4mg/kg의 양으로 피하로 투여될 수 있다.

- [0051] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 또 다른 오피오이드와 동시에 투여되고, 부프레노르핀은 달리 다른 오피오이드와 연관되거나 이에 의해 발생한 오피오이드 유도 다행증을 감소시키거나, 약화시키거나, 예방하거나, 최소화하거나, 억제하거나, 경감시키거나, 역전시키도록 작용한다. 통상적으로, 다른 오피오이드는 진통 효과를 제공하는 유효량으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 다른 오피오이드는 설사, 기침, (예를 들어, 숨가쁨으로 인한) 불안 및 오피오이드 의존성을 치료하는 유효량으로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 진통 이하 용량으로, 훨씬 더 달리 다른 오피오이드와 연관되거나 이에 의해 발생한 오피오이드 유도 다행증을 감소시키거나, 약화시키거나, 예방하거나, 최소화하거나, 억제하거나, 경감시키거나, 역전시키는 유효량으로 투여된다.

- [0052] 본 발명의 부프레노르핀 치료를 받는 환자는 오피오이드 미경험일 수 있다. 오피오이드 미경험 환자는 부프레노르핀 치료의 개시 전에 다른 오피오이드에 의한 개시된 치료를 가질 수 있거나, 이들은 부프레노르핀 치료의 개시와 동시에 다른 오피오이드에 의한 개시된 치료를 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 부프레노르핀 치료는 예방학적 효과를 제공하도록 다른 오피오이드에 의한 치료의 개시 전에 개시될 수 있다.

- [0053] 대안적으로, 본 발명의 부프레노르핀 치료를 받는 환자는 이제 오피오이드 관용성이도록 이전에 또 다른 오피오



이드에 의해 만성으로 투약될 수 있다.

- [0054] 본 발명의 부프레노르핀 치료는 환자가 오피오이드 유도 다행증의 증상을 나타내기 시작한 후 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 부프레노르핀 치료는 달리 단독의 다른 오피오이드의 투여로 인해 발생하는 다행증을 감소시키거나 회피하기 위해 환자가 다른 오피오이드에 의한 치료를 시작하기 전에 또는 이와 동시에 투여될 수 있다.
- [0055] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 부프레노르핀 치료 전에, 동시에 또는 후에 투여된 다른 오피오이드는 약 25% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 또는 약 90% 초과와  $E_{max}$ 를 가진다. 소정의 실시형태에서,  $E_{max}$ 는 약 25% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 99%, 약 25% 내지 약 95%, 약 25% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 99%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 99%, 약 70% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 95%, 또는 약 80% 내지 약 90%이다.
- [0056] 본 발명에서 투여된 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 부프레노르핀은 부프레노르핀 염산염으로서 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 부프레노르핀은 부프레노르핀 레볼린산염으로서 투여된다.
- [0057] 본 발명에 따라 사용된 부프레노르핀은 다른 오피오이드와 동일한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 부프레노르핀 및 다른 오피오이드는 둘 다 경구, 경피, 설하, 흡입, 비강내, 직장, 피하, 근육내, 정맥내 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 동일한 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0058] 대안적인 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용된 부프레노르핀은 다른 오피오이드와 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 부프레노르핀 및 다른 오피오이드는 경구, 경피, 설하, 흡입, 비강내, 직장, 피하, 근육내, 정맥내 및 비경구로 이루어진 군으로부터 선택된 다른 경로에 의해 독립적으로 투여될 수 있다.
- [0059] 본 발명에 대한 투여 경로의 비제한적인 예는 경피 부프레노르핀과 경구로 투여된 다른 오피오이드; 경피 부프레노르핀과 비경구로 투여된 다른 오피오이드; 경피 부프레노르핀과 비강으로 투여된 다른 오피오이드; 경피 부프레노르핀과 설하로 투여된 다른 오피오이드; 및 경피 부프레노르핀과 경피로 투여된 다른 오피오이드를 포함한다.
- [0060] 본 발명의 다른 투여 경로는 설하 부프레노르핀과 경구로 투여된 다른 오피오이드; 설하 부프레노르핀과 비경구로 투여된 다른 오피오이드; 설하 부프레노르핀과 비강으로 투여된 다른 오피오이드; 설하 부프레노르핀과 설하로 투여된 다른 오피오이드; 및 설하 부프레노르핀과 경피로 투여된 다른 오피오이드를 포함한다.
- [0061] 본 발명의 다른 투여 경로는 경구 부프레노르핀과 경구로 투여된 다른 오피오이드; 경구 부프레노르핀과 비경구로 투여된 다른 오피오이드; 경구 부프레노르핀과 비강으로 투여된 다른 오피오이드; 경구 부프레노르핀과 설하로 투여된 다른 오피오이드; 및 경구 부프레노르핀과 경피로 투여된 다른 오피오이드를 포함한다.
- [0062] 본 발명의 다른 투여 경로는 비경구 부프레노르핀과 경구로 투여된 다른 오피오이드; 비경구 부프레노르핀과 비경구로 투여된 다른 오피오이드; 비경구 부프레노르핀과 비강으로 투여된 다른 오피오이드; 비경구 부프레노르핀과 설하로 투여된 다른 오피오이드; 및 비경구 부프레노르핀과 경피로 투여된 다른 오피오이드를 포함한다.
- [0063] 일 실시형태에서, 부프레노르핀은 예를 들어 약 24시간의 투약 간격, 약 3일의 투약 간격, 또는 약 7일의 투약 간격을 제공하도록 경피 시스템에서 투여된다.
- [0064] 경피 부프레노르핀 시스템은 예를 들어 약 0.001mcg/시간 내지 약 50mcg/시간, 약 0.01mcg/시간 내지 약 40mcg/시간, 약 0.05mcg/시간 내지 약 30mcg/시간, 약 0.1mcg/시간 내지 약 20mcg/시간 또는 약 0.5mcg/시간 내지 약 10mcg/시간의 속도로 부프레노르핀을 투여하도록 제재화될 수 있다. 속도는 또한 예를 들어 약 0.0001mcg/시간 내지 약 50mcg/시간, 약 0.001mcg/시간 내지 약 40mcg/시간, 약 0.001mcg/시간 내지 약 30mcg/시간, 약 0.001mcg/시간 내지 약 20mcg/시간 또는 약 0.001mcg/시간 내지 약 10mcg/시간일 수 있다. 속도는 또한 예를 들어 약 0.001mcg/시간 내지 약 50mcg/시간, 약 0.01mcg/시간 내지 약 40mcg/시간, 약 0.01mcg/시간 내지 약 30mcg/시간, 약 0.01mcg/시간 내지 약 20mcg/시간 또는 약 0.01mcg/시간 내지 약 10mcg/시간일 수 있다.
- [0065] 다른 실시형태에서, 경피 부프레노르핀 시스템은 예를 들어 약 0.001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간, 약 0.01mcg/

시간 내지 약 4mcg/시간, 약 0.05mcg/시간 내지 약 3mcg/시간, 약 0.1mcg/시간 내지 약 2mcg/시간, 또는 약 0.5mcg/시간 내지 약 1mcg/시간의 속도로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다. 속도는 또한 예를 들어 약 0.0001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간, 약 0.001mcg/시간 내지 약 4mcg/시간, 약 0.001mcg/시간 내지 약 3mcg/시간, 약 0.001mcg/시간 내지 약 2mcg/시간, 또는 약 0.001mcg/시간 내지 약 1mcg/시간일 수 있다. 속도는 또한 예를 들어 약 0.001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간, 약 0.01mcg/시간 내지 약 4mcg/시간, 약 0.01mcg/시간 내지 약 3mcg/시간, 약 0.01mcg/시간 내지 약 2mcg/시간, 또는 약 0.01mcg/시간 내지 약 1mcg/시간일 수 있다.

[0066] 다른 실시형태에서, 경피 부프레노르핀 시스템은 예를 들어 약 50mcg/시간, 약 40mcg/시간, 약 30mcg/시간, 약 20mcg/시간, 약 10mcg/시간, 약 5mcg/시간, 약 4mcg/시간, 약 3mcg/시간, 약 2mcg/시간, 약 1mcg/시간, 약 0.5mcg/시간, 약 0.1mcg/시간, 약 0.05mcg/시간, 약 0.01mcg/시간, 약 0.001mcg/시간, 또는 약 0.0001mcg/시간의 속도로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다.

[0067] 일 실시형태에서, 부프레노르핀은 설하로 투여된다. 부프레노르핀은 예를 들어 약 0.25시간의 투약 간격, 약 0.5시간의 투약 간격, 약 1시간의 투약 간격, 약 2시간의 투약 간격, 약 3시간의 투약 간격, 약 4시간의 투약 간격, 약 6시간의 투약 간격, 약 8시간의 투약 간격, 약 12시간의 투약 간격, 또는 약 24시간의 투약 간격을 제공하도록 설하 제제에서 제제화될 수 있다.

[0068] 설하 부프레노르핀 제제는 예를 들어 약 0.0001mg 내지 약 20mg, 약 0.001mg 내지 약 10mg, 약 0.01mg 내지 약 8mg, 약 0.05mg 내지 약 6mg, 약 0.1mg 내지 약 5mg, 약 0.5mg 내지 약 4mg, 또는 약 1mg 내지 약 2mg의 용량으로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다. 설하 제제는 예를 들어 약 0.0001mg 내지 약 12mg, 약 0.0001mg 내지 약 16mg, 약 0.001mg 내지 약 8mg, 약 0.001mg 내지 약 6mg, 약 0.001mg 내지 약 5mg 또는 약 0.001mg 내지 약 4mg, 또는 약 0.001mg 내지 약 2mg의 용량을 또한 투여할 수 있다.

[0069] 일 실시형태에서, 부프레노르핀은 예를 들어 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 12시간 또는 약 24시간의 투약 간격을 제공하도록 경구 제형으로 투여된다.

[0070] 경구 부프레노르핀 제형은 예를 들어 약 500mg 미만, 약 400mg 미만, 약 350mg 미만, 약 300mg 미만, 약 250mg 미만, 약 200mg 미만, 약 150mg 미만, 약 100mg 미만, 약 90mg 미만, 약 80mg 미만, 약 70mg 미만, 약 60mg 미만, 약 50mg 미만, 약 40mg 미만, 약 30mg 미만, 약 20mg 미만, 약 10mg 미만, 약 9mg 미만, 약 8mg 미만, 약 7mg 미만, 약 6mg 미만, 약 5mg 미만, 약 4mg 미만, 약 3mg 미만, 약 2mg 미만, 약 1mg 미만, 약 0.9mg 미만, 약 0.8mg 미만, 약 0.7mg 미만, 약 0.6mg 미만, 약 0.5mg 미만, 약 0.4mg 미만, 약 0.3mg 미만, 약 0.2mg 미만, 약 0.1mg 미만, 또는 약 0.01mg 미만의 용량으로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 경구 제형은 적어도 약 0.0001mg, 적어도 약 0.001mg, 적어도 약 0.01mg 또는 적어도 약 0.1mg의 용량으로 부프레노르핀을 투여할 수 있다.

[0071] 다른 실시형태에서, 경구 부프레노르핀 제형은 예를 들어 약 1mg 내지 약 500mg, 약 1mg 내지 약 400mg, 약 1mg 내지 약 350mg, 약 1mg 내지 약 300mg, 약 1mg 내지 약 250mg, 약 1mg 내지 약 200mg, 약 1mg 내지 약 150mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 약 1mg 내지 약 90mg, 약 1mg 내지 약 80mg, 약 1mg 내지 약 70mg, 약 1mg 내지 약 60mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 40mg, 또는 약 1mg 내지 약 30mg의 용량으로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다.

[0072] 다른 실시형태에서, 경구 부프레노르핀 제형은 예를 들어 약 30mg 내지 약 500mg, 약 30mg 내지 약 400mg, 약 30mg 내지 약 350mg, 약 30mg 내지 약 300mg, 약 30mg 내지 약 250mg, 약 30mg 내지 약 200mg, 약 30mg 내지 약 150mg, 약 30mg 내지 약 100mg, 약 30mg 내지 약 90mg, 약 30mg 내지 약 80mg, 약 30mg 내지 약 70mg, 약 30mg 내지 약 60mg, 약 30mg 내지 약 50mg, 또는 약 30mg 내지 약 40mg의 용량으로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다.

[0073] 다른 실시형태에서, 경구 부프레노르핀 제형은 예를 들어 약 0.0001mg 내지 약 30mg, 약 0.001mg 내지 약 30mg, 약 0.01mg 내지 약 30mg, 약 0.1mg 내지 약 30mg, 약 0.2mg 내지 약 30mg, 약 0.3mg 내지 약 30mg, 약 0.4mg 내지 약 30mg, 약 0.5mg 내지 약 30mg, 약 0.6mg 내지 약 30mg, 약 0.7mg 내지 약 30mg, 약 0.8mg 내지 약 30mg, 약 0.9mg 내지 약 30mg, 약 2mg 내지 약 30mg, 약 3mg 내지 약 30mg, 약 4mg 내지 약 30mg, 약 5mg 내지 약 30mg, 약 6mg 내지 약 30mg, 약 7mg 내지 약 30mg, 약 8mg 내지 약 30mg, 약 9mg 내지 약 30mg 또는 약 10mg 내지 약 30mg의 용량으로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다.

[0074] 다른 실시형태에서, 경구 부프레노르핀 제형은 예를 들어 약 3mg 내지 약 500mg, 약 3mg 내지 약 400mg, 약 3mg 내지 약 350mg, 약 3mg 내지 약 300mg, 약 3mg 내지 약 250mg, 약 3mg 내지 약 200mg, 약 3mg 내지 약 150mg,



약 3mg 내지 약 100mg, 약 3mg 내지 약 90mg, 약 3mg 내지 약 80mg, 약 3mg 내지 약 70mg, 약 3mg 내지 약 60mg, 약 3mg 내지 약 50mg, 약 3mg 내지 약 40mg, 약 3mg 내지 약 30mg, 약 3mg 내지 약 20mg 또는 약 3mg 내지 약 10mg의 용량으로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다.

[0075] 다른 실시형태에서, 경구 부프레노르핀 제형은 예를 들어 약 0.0001mg 내지 약 3mg, 약 0.001mg 내지 약 3mg, 약 0.01mg 내지 약 3mg, 약 0.1mg 내지 약 3mg, 약 0.2mg 내지 약 3mg, 약 0.3mg 내지 약 3mg, 약 0.4mg 내지 약 3mg, 약 0.5mg 내지 약 3mg, 약 0.6mg 내지 약 3mg, 약 0.7mg 내지 약 3mg, 약 0.8mg 내지 약 3mg, 약 0.9mg 내지 약 3mg, 약 1mg 내지 약 3mg, 또는 약 2mg 내지 약 3mg의 용량으로 부프레노르핀을 투여하도록 제제화될 수 있다.

[0076] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 0.0001mg 내지 약 500mg, 약 0.001mg 내지 약 500mg, 약 0.01mg 내지 약 500mg, 약 0.1mg 내지 약 500mg, 약 0.1mg 내지 약 400mg, 약 0.1mg 내지 약 300mg, 약 0.1mg 내지 약 200mg, 약 0.1mg 내지 약 100mg, 약 0.1mg 내지 약 90mg, 약 0.1mg 내지 약 80mg, 약 0.1mg 내지 약 70mg, 약 0.1mg 내지 약 60mg, 약 0.1mg 내지 약 50mg, 약 0.1mg 내지 약 40mg, 약 0.1mg 내지 약 30mg, 약 0.1mg 내지 약 20mg, 약 0.1mg 내지 약 10mg, 또는 약 0.1mg 내지 약 5mg의 양으로 경구로 투여된다.

[0077] 본 발명의 부프레노르핀은 정상 상태에서 예를 들어 약 0.0001mg/kg 내지 약 1mg/kg, 약 0.001mg/kg 내지 약 1mg/kg, 약 0.005mg/kg 내지 약 0.5mg/kg 또는 약 0.05mg/kg 내지 약 0.1mg/kg를 제공하도록 임의의 경로(예를 들어, 경구 또는 경피 또는 피하)에 의해 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 부프레노르핀은 정상 상태에서 예를 들어 약 1mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.1mg/kg, 약 0.05mg/kg, 약 0.005mg/kg, 약 0.001mg/kg, 또는 약 0.0001mg/kg를 제공하도록 임의의 경로(예를 들어, 경구)에 의해 투여될 수 있다. 부프레노르핀은 임의의 적합한 시간 동안, 예를 들어 다른 오피오이드에 의한 치료의 완전 기간 동안 또는 다른 오피오이드에 의한 치료의 완전 기간의 분획 동안 투여될 수 있다.

[0078] 본 발명의 부프레노르핀은 제1 투여 후 또는 정상 상태에서 예를 들어 약 0.0001ng/ml 내지 약 15ng/ml, 약 0.001ng/ml 내지 약 15ng/ml, 약 0.005ng/ml 내지 약 12ng/ml, 약 0.05ng/ml 내지 약 10ng/ml, 약 0.05ng/ml 내지 약 1ng/ml, 약 0.05ng/ml 내지 약 0.5ng/ml 약 0.5ng/ml 내지 약 8ng/ml, 약 1.0ng/ml 내지 약 5ng/ml, 또는 약 2ng/ml 내지 약 4ng/ml의  $C_{max}$ 를 제공하도록 임의의 경로(예를 들어, 경구 또는 경피 또는 피하)에 의해 투여될 수 있다.

[0079] 다른 실시형태에서, 본 발명의 부프레노르핀은 제1 투여 후 또는 정상 상태에서 예를 들어 약 0.0001ng/ml, 약 0.001ng/ml, 약 0.01ng/ml, 약 0.1ng/ml, 약 1ng/ml, 약 2ng/ml, 약 3ng/ml, 약 4ng/ml, 또는 약 5ng/ml의  $C_{max}$ 를 제공하도록 임의의 경로(예를 들어, 경구 또는 경피 또는 피하)에 의해 투여될 수 있다.

[0080] 다른 실시형태에서, 본 발명의 부프레노르핀은 제1 투여 후 또는 정상 상태에서 예를 들어 약 5ng/ml 미만, 약 4ng/ml 미만, 약 3ng/ml 미만, 약 2ng/ml 미만, 약 1ng/ml 미만, 약 0.1ng/ml 미만, 약 0.01ng/ml 미만, 약 0.001ng/ml 미만 또는 약 0.0001ng/ml 미만의  $C_{max}$ 를 제공하도록 임의의 경로(예를 들어, 경구 또는 경피 또는 피하)에 의해 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서,  $C_{max}$ 는 예를 들어 적어도 약 0.0001ng/ml, 적어도 약 0.001ng/ml, 적어도 약 0.01ng/ml, 또는 적어도 약 0.1ng/ml이다. 다른 실시형태에서,  $C_{max}$ 는 예를 들어 적어도 약 0.0001ng/ml 내지 약 5ng/ml, 적어도 약 0.001ng/ml 내지 약 4ng/ml, 적어도 약 0.01ng/ml 내지 약 3ng/ml, 또는 적어도 약 0.1ng/ml 내지 약 2ng/ml이다. 또 다른 실시형태에서

[0081] 다른 실시형태에서, 본 발명의 부프레노르핀은 제1 투여 후 또는 정상 상태에서, 예를 들어 약 0.001ng/ml\*시간 내지 약 100ng/ml\*시간, 약 0.01ng/ml\*시간 내지 약 100ng/ml\*시간, 약 0.1ng/ml\*시간 내지 약 75ng/ml\*시간, 약 1.0ng/ml\*시간 내지 약 50ng/ml\*시간, 약 5.0ng/ml\*시간 내지 약 40ng/ml\*시간, 또는 약 10ng/ml\*시간 내지 약 30ng/ml\*시간의 AUC를 제공하기 위해 임의의 경로(예를 들어, 경구 또는 경피 또는 피하)에 의해 투여될 수 있다.

[0082] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 경구로 투여되고, 순환 혈장 수준 없이, 또는 검출 가능한 한계 미만의 혈장 수준으로 오피오이드 유도 다행증의 약화 또는 예방을 제공한다.

[0083] 본 명세서에 개시된 정상 상태 또는 제1 투여 AUC 및  $C_{max}$  값은 임의의 적합한 투여 경로, 예컨대 경피로, 설하로, 흡착으로, 경구로, 피하로, 근육내로 또는 비경구 테포 주사에 의해 얻어질 수 있다. 부프레노르핀의 테포 주사는 이식에 의해(예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 이러한 제제

에서, 부프레노르핀의 방출은 적합한 중합체 또는 소수성 재료(예를 들어, 폴리락틱 글라이콜산)와의 제제, 이온 교환 수지에 의해, 또는 난용성 유도체(예를 들어, 난용성 염)로서 제어된다. 바람직하게는, 데포 주사는 약 1일 내지 약 3개월, 또는 약 3일, 약 7일, 약 10일, 약 14일, 약 21일, 약 1개월, 약 6주, 또는 약 2개월의 투약 간격을 제공한다.

- [0084] 다른 오피오이드는 알펜타닐, 알틸프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질몰핀, 베지트라마이드, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 데소몰핀, 텍스트로모라마이드, 데조신, 디암프로마이드, 디아몰폰, 다이하이드로코데인, 다이하이드로몰핀, 디메녹사돌, 디렘헵타놀, 다이메틸티암부텐, 디옥사페틸, 뷰티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헤타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸몰핀, 에토니타젠, 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 하이드록시페티딘, 아이소메타돈, 케토베미돈, 레보르파놀, 레보페나실몰판, 로펜타닐, 메페리딘, 맵타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 몰핀, 미로핀, 날부핀, 나르세인, 니코몰핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로르핀, 노르몰핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시몰폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페노몰판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라마이드, 프로헵타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 타펜타돌, 티리딘, 트라마돌, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0085] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드 작동제는 코데인, 펜타닐, 하이드로몰폰, 하이드로코돈, 메타돈, 옥시코돈, 다이하이드로코데인, 다이하이드로몰핀, 몰핀, 트라마돌, 옥시몰폰, 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0086] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 옥시코돈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0087] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 하이드로코돈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0088] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 하이드로몰폰 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0089] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 옥시몰폰 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0090] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 몰핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0091] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 펜타닐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0092] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 메타돈 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0093] 소정의 실시형태에서, 다른 오피오이드는 타펜타돌 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0094] 다른 오피오이드는 유리 염기 형태로, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 하이드로클로라이드 염, 설페이트 염 또는 비타르트레이트 염)으로서 제제화될 수 있다.
- [0095] 다른 오피오이드는 속방 방출 또는 조절 방출 형태의 경피 패치, 액체 경구 제형, 또는 고체 경구 제형으로서 투여될 수 있다.
- [0096] 다른 오피오이드는 예를 들어 약 8시간, 약 12시간 또는 약 24시간의 투약 간격으로 조절 방출 형태로 투여될 수 있다. 다른 오피오이드는 대안적으로 예를 들어 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간 또는 약 8시간의 투약 간격으로 속방 방출 형태로 투여될 수 있다. 조절 방출 형태 또는 속방 방출 형태의 다른 오피오이드는 단독으로 또는 비오피오이드 진통제, 예컨대 비스테로이드성 소염제("NSAID")(예를 들어, 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 디클로페낙, 또는 COX-2 저해제)와 조합되어 본 발명에서 사용될 수 있다. 소정의 조합 생성물은, 다른 오피오이드 이외에, 약 200mg 내지 약 800mg의 아세트아미노펜(예를 들어, 약 325mg, 약 500mg 또는 약 650mg); 약 200mg 내지 약 800mg 아스피린(예를 들어, 약 325mg 또는 약 500mg); 또는 약 200mg 내지 약 1000mg의 이부프로펜(예를 들어, 약 200mg, 약 400mg, 약 600mg 또는 약 800mg)을 함유할 수 있다.
- [0097] 조절 방출 형태의 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 10mg 내지 약 160mg의 옥시코돈 염산염일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 10mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 100mg, 약 120mg 또는 약 160mg의 옥시코돈 염산염의 양을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용된 조절 방출 옥시코돈 염산염은 푸르듀 파마(Purdue Pharma)로부터 상업적으로 구입 가능한 옥시콘틴(Oxycontin)(등록상표)(옥시코돈 염산염 서방형 정제)일 수 있다. 속방 방출 형태의 옥시코돈 염산염은 약 2.5mg 내지 약 50mg, 약 2.5mg, 약 4.5mg; 약 4.8355mg; 약 5mg, 약 7.5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 또는 약 30mg의 양일 수 있다. 본 발명에서 사용된 속방 방출 옥시코돈 염산염은 타이록스(Tylox)(등록상표)(아세트아미노펜, 옥시코돈 염산염); 록실록스(Roxilox)(등록상표)(아세트아미노펜, 옥시코돈 염산염); 페르코세트(Percocet)(등록상표)(아세트아미노펜, 옥시코돈 염산염); 옥시세트(Oxycet)(등록상표)(아세트아미노펜, 옥시코

돈 염산염); 록시세트(Roxicet)(등록상표)(아세트아미노펜, 옥시코돈 염산염); 페르코단(Percodan)(등록상표)(아스피린, 옥시코돈 염산염); 옥샤도(Oxaydo)(등록상표)(아세트아미노펜, 옥시코돈 염산염); 또는 록시코돈(Roxicodone)(등록상표)(옥시코돈 염산염)일 수 있다.

[0098] 조절 방출 형태의 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 100mg 내지 약 300mg의 트라마돌 염산염일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 250mg, 또는 약 300mg의 트라마돌 염산염의 양을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용된 트라마돌 염산염은 콘Zip(Conzip)(등록상표)(트라마돌 염산염 서방형 캡슐); 라이졸트(Ryzolt)(등록상표)(트라마돌 염산염 서방형 정제); 또는 울트람(Ultram) ER(등록상표)(트라마돌 염산염 서방형 캡슐)일 수 있다. 속방 방출 형태의 트라마돌 염산염은 약 2.5mg 내지 약 100mg, 약 25mg, 약 37.5mg 또는 약 50mg의 양일 수 있다. 본 발명에서 사용된 속방 방출 트라마돌 염산염은 울트라세트(Ultracet)(등록상표)(아세트아미노펜, 트라마돌 염산염); 또는 라이빅스(Rybix) ODT(등록상표)(트라마돌 염산염 경구 붕괴 정제)일 수 있다.

[0099] 조절 방출 형태의 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 5mg 내지 약 40mg의 옥시몰론 염산염일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg 또는 약 40mg의 옥시몰론 염산염의 양을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용된 옥시몰론 염산염은 오파나(Opana) ER(등록상표)(옥시몰론 염산염 서방형 정제)일 수 있다. 속방 방출 형태의 옥시몰론 염산염은 약 2.5mg 내지 약 50mg, 약 2.5mg, 약 5mg; 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 또는 약 30mg의 양일 수 있다. 본 발명에서 사용된 속방 방출 옥시몰론 염산염은 오파나(등록상표)(옥시몰론 염산염)일 수 있다.

[0100] 조절 방출 형태의 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 2mg 내지 약 200mg의 하이드로코돈 비타르트레이트일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 10mg, 약 150mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 60mg, 약 80mg, 약 100mg 또는 약 120mg의 하이드로코돈 비타르트레이트의 양을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용된 조절 방출 하이드로코돈 비타르트레이트는 푸르듀 파마로부터 상업적으로 구입 가능한 하이싱글라(Hysingla)(등록상표)(하이드로코돈 비타르트레이트 서방형 정제) 또는 조하이드로(Zohydro) ER(등록상표)(하이드로코돈 비타르트레이트 서방형 캡슐)일 수 있다. 속방 방출 형태의 하이드로코돈 비타르트레이트는 약 2.5mg 내지 약 20mg, 약 2.5mg, 약 5mg; 약 7.5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 또는 약 15mg의 양일 수 있다. 본 발명에서 사용된 속방 방출 하이드로코돈 비타르트레이트는 비코딘(Vicodin)(등록상표)(아세트아미노펜, 하이드로코돈 비타르트레이트); 자이돈(Zydone)(등록상표)(아세트아미노펜, 하이드로코돈 비타르트레이트); 아넥시아(Anexsia)(등록상표)(아세트아미노펜, 하이드로코돈 비타르트레이트); 로르탭(Lortab)(등록상표)(아세트아미노펜, 하이드로코돈 비타르트레이트) 또는 비코프로펜(Vicoprofen)(등록상표)(이부프로펜, 하이드로코돈 비타르트레이트)일 수 있다.

[0101] 조절 방출 형태의 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 2mg 내지 약 200mg의 몰핀 황산염일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 150mg 또는 약 200mg의 몰핀 황산염의 양을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용된 몰핀 황산염은 아빈자(Avinza)(등록상표)(몰핀 황산염 서방형 캡슐); 카디안(Kadian)(등록상표)(몰핀 황산염 서방형 캡슐); 또는 MS 콘틴(Contin)(등록상표)(몰핀 황산염 서방형 정제)일 수 있다.

[0102] 조절 방출 형태의 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 2mg 내지 약 200mg의 하이드로몰론 염산염일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 8mg, 약 12mg, 약 16mg, 약 32mg, 약 64mg, 또는 약 128mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 60mg, 약 80mg, 약 100mg 또는 약 120mg의 하이드로몰론 염산염의 양을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용된 하이드로몰론 염산염은 엑살고(Exalgo)(등록상표)(하이드로몰론 염산염 서방형 정제); 또는 팔라돈(Palladone)(등록상표)(하이드로몰론 염산염 서방형 캡슐)일 수 있다. 속방 방출 형태의 하이드로몰론 염산염은 약 1mg 내지 약 10mg, 약 2mg, 약 4mg 또는 약 8mg의 양일 수 있다. 본 발명에서 사용된 속방 방출 하이드로몰론 염산염은 딜라우디드(Dilaudid)(등록상표)(하이드로몰론 염산염 경구 정제)일 수 있다.

[0103] 조절 방출 형태의 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 2mg 내지 약 400mg의 타펜타돌 염산염일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 50mg, 약 100mg, 약 150mg, 또는 약 250mg의 타펜타돌 염산염의 양을 제공할 수 있다. 본 발명에서 사용된 타펜타돌은 누신타(Nucynta) ER(등록상표)(타펜타돌 서방형 경구 정제)일 수 있다. 속방 방출 형태의 타펜타돌 염산염은 약 2mg 내지 약 150mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg의 양일 수 있다. 본 발명에서 사용된 속방 방출 타펜타돌 염산염은 누신타(등록상표)(타펜타돌

경구 정제)일 수 있다.

- [0104] 다른 오피오이드는 예를 들어 약 12.5mcg/시간; 약 25mcg/시간; 약 50mcg/시간; 약 75mcg/시간 또는 약 100mcg/시간의 양으로 펜타닐을 전달하는 경피 시스템에 배치된 펜타닐일 수 있다. 본 발명에서 사용된 펜타닐은 듀라제식(Duragesic)(등록상표)(펜타닐 필름, 서방형)일 수 있다.
- [0105] 다른 오피오이드는 단위 용량당 일정량, 예를 들어 약 2.5mg 내지 약 100mg의 메타돈, 예를 들어 메타돈 염산염일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 각각의 단위 용량은 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 40mg 또는 약 50mg의 메타돈 염산염의 양을 제공할 수 있다. 제형은 경구 고체 제형(예를 들어, 정제 또는 캡슐), 용액, 현탁액 또는 비경구일 수 있다. 본 발명에서 사용된 메타돈은 돌로핀(Dolophine)(등록상표)(메타돈 염산염 정제); 메타도즈(Methadose)(등록상표)(메타돈 염산염 정제); 또는 디스케츠(Diskets)(등록상표)(메타돈 염산염 정제)일 수 있다. 메타돈은 경구 용도를 위한 액체 농축액(예를 들어, 10mg/ml), 주사용 용액(예를 들어, 10mg/ml), 경구 용액(예를 들어, 10mg/5ml 또는 5mg/5ml), 경구 현탁액을 위한 정제(예를 들어, 40mg) 또는 경구 정제(예를 들어, 5mg 또는 10mg)일 수 있다.
- [0106] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀 대 다른 오피오이드의 1일 용량의 비율은 예를 들어 약 1:5(w/w) 미만, 약 1:10(w/w) 미만, 약 1:25(w/w) 미만, 약 1:50(w/w) 미만, 약 1:75(w/w) 미만, 약 1:100(w/w) 미만, 약 1:150(w/w) 미만, 약 1:200(w/w) 미만, 약 1:250(w/w) 미만, 약 1:500(w/w) 미만, 약 1:600(w/w) 미만, 약 1:700(w/w) 미만, 약 1:850(w/w) 미만, 약 1:1000(w/w) 미만, 또는 약 1:10,000(w/w) 미만이다. 다른 실시형태에서, 부프레노르핀 대 다른 오피오이드의 1일 용량의 비율은 예를 들어 적어도 1:10,000(w/w), 적어도 약 1:1000(w/w), 적어도 약 1:850(w/w), 적어도 1:700(w/w), 적어도 약 1:600(w/w), 또는 적어도 약 1:500(w/w)이다. 대안적인 실시형태에서, 부프레노르핀 대 다른 오피오이드의 1일 용량의 비율은 예를 들어 약 1:5(w/w) 내지 약 1:10,000(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:8,000(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:5,000(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:2,000(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:1000(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:850(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:700(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:600(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:500(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:400(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:200(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:100(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:80(w/w), 약 1:5(w/w) 내지 약 1:50(w/w), 또는 약 1:5(w/w) 내지 약 1:25(w/w)이다.
- [0107] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 10mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 100mg, 약 120mg 또는 약 160mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 옥시코돈 염산염과 동시에 약 5mcg/시간 이하(예를 들어, 약.0001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간, 예를 들어 약.001mcg/시간 내지 약 4mcg/시간, 약.01mcg/시간 내지 약 3mcg/시간, 또는 약.1mcg/시간 내지 약 2mcg/시간)의 속도로 경피로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 옥시코돈 투약 간격은 약 12시간이다.
- [0108] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg 또는 약 40mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 옥시몰론 염산염과 동시에 약 5mcg/시간 이하(예를 들어, 약.0001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간)의 속도로 경피로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 옥시몰론 투약 간격은 약 12시간이다.
- [0109] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 60mg, 약 80mg, 약 100mg 또는 약 120mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 하이드로코돈 비타르트레이트와 동시에 약 5mcg/시간 이하(예를 들어, 약.0001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간)의 속도로 경피로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 하이드로코돈 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이다.
- [0110] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 15mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 60mg, 약 80mg, 약 100mg, 약 120mg 또는 약 200mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 몰핀 황산염과 동시에 약 5mcg/시간 이하(예를 들어, 약.0001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간)의 속도로 경피로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 몰핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이다.
- [0111] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 8mg, 약 12mg, 약 16mg, 약 32mg, 약 64mg, 또는 약 128mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 하이드로몰론 염산염과 동시에 약 5mcg/시간 이하(예를 들어, 약.0001mcg/시간 내지 약 5mcg/시간)의 속도로 경피로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 약 7일이고, 하이드로몰론 투약 간격은 약 12시간이다.
- [0112] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 12.5mcg/시간; 약 25mcg/시간; 약 50mcg/시간; 약 75mcg/시간 또는 약 100mcg/시간의 속도로 경피로 투여된 펜타닐과 동시에 약 5mcg/시간 이하(예를 들어, 약.0001mcg/시간 내지 약



5mcg/시간)의 속도로 경피로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 3일 또는 7일이고, 펜타닐 투약 간격은 약 3일 또는 7일이다.

- [0113] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 다른 오피오이드의 경구 투여와 동시에 경구로 투여된다. 부프레노르핀은 다른 오피오이드와 동일한 경구 제형일 수 있거나, 다른 오피오이드와 별개의 경구 제형일 수 있다.
- [0114] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 10mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 100mg, 약 120mg 또는 약 160mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 옥시코돈 염산염과 동시에 약 5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 5mg), 약 4mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 4mg), 약 2mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 2mg), 약 1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 1mg), 약 0.5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.5mg), 약 0.25mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.25mg) 또는 약 0.1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.01mg)의 양으로 경구로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이고, 옥시코돈 투약 간격은 약 12시간이다.
- [0115] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg 또는 약 40mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 옥시몰론 염산염과 동시에 약 5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 5mg), 약 4mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 4mg), 약 2mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 2mg), 약 1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 1mg), 약 0.5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.5mg), 약 0.25mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.25mg) 또는 약 0.1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.01mg)의 양으로 경구로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이고, 옥시몰론 투약 간격은 약 12시간이다.
- [0116] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 60mg, 약 80mg, 약 100mg 또는 약 120mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 하이드로코돈 비타르트레이트와 동시에 약 5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 5mg), 약 4mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 4mg), 약 2mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 2mg), 약 1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 1mg), 약 0.5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.5mg), 약 0.25mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.25mg) 또는 약 0.1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.01mg)의 양으로 경구로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이고, 하이드로코돈 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이다.
- [0117] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 15mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 60mg, 약 80mg, 약 100mg, 약 120mg 또는 약 200mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 몰핀 황산염과 동시에 약 5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 5mg), 약 4mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 4mg), 약 2mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 2mg), 약 1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 1mg), 약 0.5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.5mg), 약 0.25mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.25mg) 또는 약 0.1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.01mg)의 양으로 경구로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이고, 몰핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이다.
- [0118] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 8mg, 약 12mg, 약 16mg, 약 32mg, 약 64mg, 또는 약 128mg의 단위 용량의 경구 조절 방출 하이드로몰론 염산염과 동시에 약 5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 5mg), 약 4mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 4mg), 약 2mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 2mg), 약 1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 1mg), 약 0.5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.5mg), 약 0.25mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.25mg) 또는 약 0.1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.01mg)의 양으로 경구로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이고, 하이드로몰론 투약 간격은 약 12시간이다.
- [0119] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 약 12.5mcg/시간; 약 25mcg/시간; 약 50mcg/시간; 약 75mcg/시간 또는 약 100mcg/시간의 양으로 경피로 투여된 펜타닐과 동시에 약 5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 5mg), 약 4mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 4mg), 약 2mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 2mg), 약 1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 1mg), 약 0.5mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.5mg), 약 0.25mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.25mg) 또는 약 0.1mg 이하(예를 들어, 약 0.0001mg 내지 약 0.01mg)의 양으로 경구로 투여된다. 바람직하게는, 부프레노르핀 투약 간격은 약 12시간 또는 약 24시간이고, 펜타닐 투약 간격은 약 3일 또는 7일이다.
- [0120] 부프레노르핀 및 다른 오피오이드는 둘 다 (i) 동일한 또는 상이한 경구 제형으로부터 속방 방출 또는 (ii) 동

일한 또는 상이한 제형으로부터 조절 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

- [0121] 대안적인 실시형태에서, 부프레노르핀은 속방 방출을 위해 제제화될 수 있고, 다른 오피오이드는 동일한 또는 상이한 경구 제형으로부터 조절 방출을 위해 제제화될 수 있다.
- [0122] 추가의 실시형태에서, 부프레노르핀은 조절 방출을 위해 제제화될 수 있고, 다른 오피오이드는 동일한 또는 상이한 경구 제형으로부터 속방 방출을 위해 제제화될 수 있다.
- [0123] 바람직하게는, 부프레노르핀, 다른 오피오이드, 또는 물질 둘 다를 함유하는 경구 제형은 정제 또는 캡슐의 형태이다.
- [0124] 물질 둘 다를 함유하는 제제에서, 부프레노르핀 및 다른 오피오이드는 정제 또는 캡슐에서 함께 혼합되거나, 블렌딩되거나, 섞일 수 있다.
- [0125] 정제 제제에서, 코어는 다른 오피오이드의 코팅에 의해 층으로 된 부프레노르핀을 함유할 수 있다. 대안적으로, 코어는 부프레노르핀의 코팅에 의해 층으로 된 다른 오피오이드를 함유할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제제는 층상 배열될 수 있어서, 부프레노르핀 및 다른 오피오이드는 적어도 이층 정제로 층으로 된다.
- [0126] 캡슐 제제에서, 물질은 약제학적으로 허용되는 캡슐(예를 들어, 젤라틴 캡슐)에 함유된 동일한 다중미립자 제제 또는 별개의 다중미립자 제제에 있을 수 있다. 다중미립자 제제의 성분은 다른 오피오이드의 코팅에 의해 층으로 된 부프레노르핀을 함유하는 코어의 형태일 수 있다. 대안적으로, 다중미립자 제제의 성분은 부프레노르핀의 코팅에 의해 층으로 된 다른 오피오이드를 함유하는 코어의 형태일 수 있다. 다른 실시형태에서, 캡슐은 부프레노르핀 및 다른 오피오이드 둘 다를 함유하는 과립화 또는 분말 블렌드, 또는 부프레노르핀 또는 다른 오피오이드를 각각 함유하는 별개의 과립화 또는 분말을 함유할 수 있다.
- [0127] 경구 제제에서, 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 위장관(예를 들어, 창자 또는 결장)에서 특정 부위에서 방출을 표적화하도록 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 지연 방출은 적절한 바대로 정제, 다중미립자, 캡슐 또는 임의의 다른 제형 상의 장용 코팅 또는 제형의 성분에 의해 얻어질 수 있다. 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드의 지연 방출을 제공하기 위해 사용될 수 있는 장용 재료는 예를 들어 셀락, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산 에스터 공중합체 및 제인을 포함한다.
- [0128] 본 발명은 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키기 위해 또 다른 오피오이드와 동시에 부프레노르핀의 투여를 단순화할 수 있는 키트를 추가로 포함한다. 본 발명의 통상적인 키트는 부프레노르핀의 단위 제형 및 또 다른 오피오이드의 단위 제형을 포함한다.
- [0129] 일 실시형태에서, 키트는 부프레노르핀의 적어도 하나의 단위 용량으로 보유하는 하나의 용기 및 또 다른 오피오이드의 적어도 하나의 단위 용량을 보유하는 또 다른 용기를 포함한다. 키트는 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키기 위해 부프레노르핀의 사용을 지시하는 라벨 또는 인쇄 설명서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0130] 본 발명의 키트는 단위 제형을 투여하기 위해 유용한 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는 주사기, 드립 백, 패치, 흡입기 및 관장 백을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0131] 일 실시형태에서, 부프레노르핀은, 동등한 시간 기간 동안, 조절 방출 또는 속방 방출 오피오이드(예를 들어, 옥시코돈 염산염, 하이드로코돈 비타르트레이트 또는 옥시몰론 염산염)의 단위 용량의 양과 함께, 예를 들어 3일 또는 7일마다의 투여에 적합한 경피 패치로서 키트에 포함된다. 예를 들어, 본 발명의 키트는 7일 경피 부프레노르핀 패치 및 (12시간마다 투여되는) 14 조절 방출 옥시코돈 염산염 정제를 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 부프레노르핀 제제와 본 명세서에 개시된 바와 같은 제제 다른 오피오이드의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 경구 고체 제형이 키트에 포함될 때, 제제는 블리스터 패키지에 함유될 수 있다.
- [0132] 부프레노르핀은 단독의 다른 오피오이드의 투여와 비교하여 (i) 다른 오피오이드의 진통 유효성의 감소를 발생시키지 않거나, (ii) 다른 오피오이드의 진통 유효성의 실질적인 감소를 발생시키지 않거나, (iii) 무통증의 증가를 제공하거나, 다른 오피오이드의 치료학적 유효성(예를 들어, 진통 유효성)을 유지시키는 양일 수 있다. 부프레노르핀은 또한 단독의 다른 오피오이드의 투여와 비교하여 (i) 다른 오피오이드의 진통 유효성의 감소를 발생시키거나, (ii) 다른 오피오이드의 진통 유효성의 실질적인 감소를 발생시키거나, (iii) 무통증의 증가를 제공하지 않는 양일 수 있다. 다른 오피오이드가 진통 효과에 사용될 때, 부프레노르핀이 다른 오피오이드의 진통 유효성을 유지시키거나 이에 부정적인 효과를 가지지 않는 것이 바람직하다.

- [0133] 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키는 부프레노르핀의 농도와 비교하여 동시에 투여된 다른 오피오이드의 진통제 효능에 부정적으로 영향을 미치는 부프레노르핀의 농도는 동시에 투여되는 다른 오피오이드의 정제에 따라 달라진다. 바람직하게는, 다른 오피오이드의 진통제 효능에 부정적으로 영향을 미치지 않으면서 또는 다른 오피오이드의 진통제 효능에 부정적으로 영향을 미치는 농도를 의도치 않고 얻는 최소 위험으로 부프레노르핀이 오피오이드 유도 다행증을 효과적으로 예방하거나 약화시키도록 농도 사이의 분리의 창은 충분하다. 예를 들어, 옥시코돈은, 옥시코돈이 손상된 이의 진통 효과를 가질 가능성의 감소와 함께, 부프레노르핀에 의한 오피오이드 유도 다행증의 예방 또는 약화가 가능하게 하는 충분한 창을 가질 수 있다.
- [0134] 바람직한 실시형태에서, 동시에 투여된 다른 오피오이드의 진통제 효능에 영향을 미치는 부프레노르핀의 최소 농도는 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키는 부프레노르핀의 농도의 약 1000배, 약 750배, 약 500배, 약 250배 또는 약 100배이다. 다른 실시형태에서, 동시에 투여된 다른 오피오이드의 진통 유효성에 영향을 미치는 부프레노르핀의 최소 농도는 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키는 부프레노르핀의 최소 농도의 약 90배, 약 80배, 약 70배, 약 60배, 약 50배, 약 40배, 약 30배, 약 20배, 약 10배, 약 5배 또는 약 2배이다. 몇몇 실시형태에서, 동시에 투여된 다른 오피오이드의 진통제 효능에 영향을 미치는 부프레노르핀의 최소 농도는 오피오이드 유도 다행증을 예방하거나 약화시키는 부프레노르핀의 최소 농도의 약 2배 내지 약 250배, 약 10배 내지 약 175배, 약 25배 내지 약 150배, 약 50배 내지 약 125배 또는 약 75배 내지 약 100배이다.
- [0135] **부프레노르핀 및 다른 오피오이드의 제제**
- [0136] 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다. 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 (i) 상이한 투여 경로에 대해 의도되는 별개의 제제, (ii) 동일한 투여 경로에 대해 의도되는 별개의 제제로서, 또는 (iii) 동일한 투여 경로에 의해 함께 투여되는 동일한 제제에서 제제화될 수 있다. 약제학적 조성물은 의학 실행자가 결정하는 바대로 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여 방법은 진피내, 근육내, 복강내, 비경구, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 설하, 협측, 대뇌내, 질내, 경피, 경점막, 직장, b흡입, 또는 (특히 피부를 통한) 국소를 포함할 수 있다.
- [0137] 본 발명의 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀션, 정제, 환제, 펠렛, 다중미립자, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 분말 함유 캡슐, 다중미립자 함유 캡슐, 로젠지, 서방 방출 제제, 좌제, 에어로졸, 스프레이, 또는 사용에 적합한 임의의 다른 형태의 형태를 취할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 캡슐의 형태이다(예를 들어 미국 특허 제 5,698,155호 참조). 적합한 약제학적 조성물 및 조성물에서 사용된 약제학적 부형제의 다른 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995)](본 명세서에서 참고문헌으로 포함됨)에 기재되어 있다.
- [0138] 본 발명의 약제학적 조성물은 바람직하게는 환자에 대한 적절한 투여를 위한 형태를 제공하도록 약제학적으로 허용되는 부형제의 적합한 양을 포함한다. 이러한 약제학적 부형제는 희석제, 현탁제, 가용화제, 결합제, 붕괴제, 완충제, 유동화제, 보존제, 착색제, 활택제 등일 수 있다. 약제학적 부형제는 액체, 예컨대 물 또는 예컨대 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 것을 포함하는 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등일 수 있다. 약제학적 부형제는 식염수, 아카시아 겔, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 유레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 활택제 및 착색제를 사용할 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 환자에게 투여될 때 무균이다. 물은 약제학적 조성물이 정맥내로 투여될 때 특히 유용한 부형제이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로스와 글라이세롤 용액은 특히 주사용 용액을 위해 액체 부형제로서 또한 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 또한 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 미결정질 셀룰로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글라이세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지분유, 글라이세롤, 프로필렌 글라이콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 경구 제형을 제제화하기 위해 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제의 구체적인 예는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)]에 기재되어 있다.
- [0139] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 경구로 전달되는 본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 겔캡, 캐플릿, 로젠지, 수성 또는 유성 용액, 현탁액, 과립, 분말, 에멀션 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있다. 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드가 경구 정제로 혼입될 때, 이러한 정제는 압축, 정제 가루화, 장용 코팅, 당 코팅, 필름 코팅, 다중 압축 또는 다중 적층될 수 있다.

- [0140] 경구로 투여된 약제학적 조성물은 안정한 약제학적으로 맛있는 제형을 제공하기 위해 하나 이상의 추가적인 물질, 예컨대 감미료, 예컨대 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린; 향미료, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 또는 체리의 오일; 착색제; 및 보존제, 및 안정화제 등을 함유할 수 있다. 고체 경구 제형을 제조하기 위한 기법 및 조성물은 마르셀 데커, 인크.(Marcel Dekker, Inc.) 사에 의해 공개된 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, eds., 2nd ed.)]에 기재되어 있다. 정제(압축 및 성형), 캡슐(경질 및 연질 젤라틴) 및 환제를 제조하기 위한 기법 및 조성물은 또한 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16.sup.th ed., Mack Publishing, Easton, Pa. 1980)]에 기재되어 있다. 액체 경구 제형은, 하나 이상의 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미료, 착색제, 향료 등을 임의적으로 함유하는, 비발포성 파립으로부터 재구성된 수성 및 비수성 용액, 에멀션, 현탁액, 및 용액 및/또는 현탁액을 포함한다. 액체 경구 제형을 제조하기 위한 기법 및 조성물은 마르셀 데커, 인크. 사에 의해 공개된 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Lieberman, Rieger and Banker, eds.)]에 기재되어 있다.
- [0141] 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드가 주사(예를 들어, 연속 점적주사 또는 볼루스 주사)에 의해 비경구 투여를 위해 제제화될 때, 제제는 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션의 형태일 수 있고, 이러한 제제는 약제학적으로 필요한 첨가제, 예컨대 하나 이상의 안정화제, 현탁제, 분산제 등을 추가로 포함할 수 있다. 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드가 비경구로 주사될 때, 이것은 예를 들어 등장성 무균 용액의 형태일 수 있다. 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 또한 주사용 제제로서 재구성을 위한 분말의 형태일 수 있다.
- [0142] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 정맥내 투여를 위해 약제학적 조성물로 제제화된다. 통상적으로, 이러한 조성물은 무균 등장성 수성 완충제를 포함한다. 필요한 경우, 조성물은 가용화제를 또한 포함할 수 있다. 정맥내 투여를 위한 약제학적 조성물은 주사 부위에서 통증을 줄이도록 국소 마취제, 예컨대 벤조카인 또는 프릴로카인을 임의적으로 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 활성제의 분량을 표시하는 용봉 용기, 예컨대 앰플 또는 사세트에서 예를 들어 건조 동결건조 분말 또는 물 비함유 농축물로서 단위 제형에서 분리하여 또는 함께 혼합되어 제공된다. 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드가 점적주사에 의해 투여될 때, 이것은 예를 들어 무균 약제학적 등급 물 또는 식염수를 함유하는 점적주사 병에 의해 분배될 수 있다. 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드가 주사에 의해 투여될 때, 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 무균 주사용수 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있다.
- [0143] 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드가 흡입에 의해 투여될 때, 이것은 건조 에어로졸, 또는 수성 또는 부분적으로 수성 용액으로 제제화될 수 있다.
- [0144] 또 다른 실시형태에서, 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 베시클, 특히 리포솜에서 전달될 수 있다(문헌 [Langer, Science 249:1527-1533 (1990); and Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 and 353-365 (1989)] 참조).
- [0145] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 속방 방출 형태로 전달될 수 있다. 다른 실시형태에서, 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드는 조절 방출 시스템 또는 서방 방출 시스템에서 전달될 수 있다. 조절 방출 또는 서방 방출 약제학적 조성물은 이의 비조절 방출 또는 비서방 방출 대응물에 의해 달성된 결과에 비해 약물 치료를 개선하는 보통의 목표를 가질 수 있다. 조절 방출 또는 서방 방출 조성물의 이점은 약물의 연장된 활성, 감소한 투약량 빈도 및 증가한 순응도를 포함한다. 또한, 조절 방출 또는 서방 방출 조성물은 작용의 개시 시간 또는 다른 특징, 예컨대 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드의 혈액 수준에 양호하게 영향을 미칠 수 있고, 따라서 부작용의 발생을 감소시킬 수 있다.
- [0146] 조절 방출 또는 서방 방출 조성물은 원하는 치료학적 또는 예방학적 효과를 즉시 생성하는 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드의 양을 초기에 방출하고, 연장된 시간 기간에 걸쳐 치료학적 또는 예방학적 효과의 수준을 유지시키도록 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드의 다른 양을 점진적으로 및 계속해서 방출할 수 있다. 신체에서 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드의 일정한 수준을 유지시키기 위해, 약제학적 조성물은 신체로부터 대사되거나 배설되는 활성제(들)의 양을 대신하는 속도로 제형으로부터 활성제(들)를 방출할 수 있다. 활성성분의 조절 방출 또는 서방 방출은 pH 변화, 온도 변화, 효소의 농도 또는 이용 가능성, 물의 농도 또는 이용 가능성, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 임의의 다양한 조건에 의해 촉발될 수 있다.
- [0147] 본 발명에 따라 사용하기 위한 조절 방출 및 서방 방출 수단은 당해 분야에 공지된 것으로부터 변형될 수 있다. 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 제4,008,719호;



제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 및 제5,733,566호(이들 각각은 본 명세서에 참고문헌으로 포함됨)에 기재된 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이러한 제형은 다양한 비율의 원하는 방출 프로필을 제공하기 위해 예를 들어 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투성 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 다중미립자, 리포솜, 마이크로구, 또는 이들의 조합을 사용하여 활성 성분 중 하나 또는 둘 다의 조절 방출 또는 서방 방출을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 것을 포함하는 당해 분야에 공지된 적합한 조절 방출 또는 서방 방출 제제는 본 개시내용의 검토 시 본 발명의 활성 성분과 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 또한, 문헌[Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138) in Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation, R. S. Langer and D. L. Wise eds., CRC Press (1984)]을 참조한다. 문헌[Langer, Science 249:1527-1533 (1990)]에 의해 검토에서 토의된 다른 조절 방출 또는 서방 방출 시스템은 본 발명에 따라 사용하도록 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프를 사용할 수 있다(Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); 및 Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). 또 다른 실시형태에서, 중합체 재료를 사용할 수 있다(문헌[Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); Levy et al., Science 228:190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989); 및 Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)] 참조).

[0148] 정제 또는 환제 형태일 때, 본 발명의 약제학적 조성물은 위장관에서 붕괴 및 흡수를 지연시켜서 GI 관의 특정한 부분으로 표적화된 방출을 제공하거나, 연장된 기간 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하도록 코팅될 수 있다. 삼투적으로 활성인 추진 화합물을 둘러싸는 선택적으로 투과성인 막은 경구로 투여된 조성물에 또한 적합하다. 이 후자의 플랫폼에서, 캡슐을 둘러싸는 환경으로부터의 유체는 추진 화합물에 의해 흡수되고, 이것은 애퍼처를 통해 물질 또는 물질 조성물을 몰아내도록 팽윤한다. 이 전달 플랫폼은 속방 방출 제제의 스파이킹된 프로필과 반대로 본질적으로 0차 전달 프로필을 제공할 수 있다. 시간 지연 재료, 예컨대 글라이세롤 모노스테아레이트 또는 글라이세롤 스테아레이트를 또한 사용할 수 있다. 경구 조성물은 바람직하게는 무엇보다도 예를 들어 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 및 탄산마그네슘으로부터 선택된 약제학적 등급의 표준 부형제를 포함한다.

[0149] 본 발명에 따른 조절 방출 경구 제형은 삼투성 제형으로서 또한 제조될 수 있다. 삼투성 제형은 바람직하게는 약물 층(부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드 함유) 및 전달 또는 푸시 층을 포함하는 이중 코어를 포함하고, 이중 코어는 반투과성에 의해 둘러싸이고, 임의적으로 내부에 배치된 적어도 하나의 통로를 가진다.

[0150] 본 발명의 목적을 위해 사용되는 표현 "통로"는, 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드가 확산되거나 이동하거나 펌프질될 수 있는, 애퍼처, 오리피스, 보어, 기공, 다공성 부재, 섬유, 모세관, 다공성 오버레이, 다공성 삽입체, 마이크로다공성 부재 또는 다공성 조성물을 포함한다. 통로는 적어도 하나의 통로를 제공하기 위해 사용의 유체 환경에서 벽으로부터 침식하거나 침출된 화합물을 또한 포함할 수 있다. 통로를 형성하기 위한 대표적인 화합물은 벽에서 침식성 폴리(글라이콜)산 또는 폴리(락트)산; 젤라틴성 필라멘트; 물 제거 가능한 폴리(비닐 알콜); 및 침출 가능한 화합물, 예컨대 유체 제거 가능한 기공 형성 폴리사카라이드, 산, 염 또는 산화물을 포함한다. 침출 가능한 화합물의 예는 소르비톨, 수크로스, 락토스, 말토스 또는 프럭토스를 포함한다. 통로는 제형으로부터 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드의 조절 방출을 돕기 위해 임의의 형상, 예컨대 원형, 삼각형, 사각형 및 타원형을 가질 수 있다. 제형은 제형의 하나 이상의 표면에서 이격 관계로 하나 이상의 통로에 의해 제조될 수 있다. 통로 및 통로를 형성하기 위한 장비는 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제4,063,064호 및 제4,088,864호에 기재되어 있다. 침출에 의해 제제된 통로는 미국 특허 제4,200,098호 및 제4,285,987호에 기재되어 있다.

[0151] 소정의 실시형태에서, 약물 층은 적어도 하나의 중합체 하이드로겔을 포함할 수 있다. 중합체 하이드로겔의 예는 말도텍스트린 중합체; 폴리(알킬렌 옥사이드), 예컨대 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 폴리(프로필렌 옥사이드); 알칼리 카복시알킬셀룰로스(여기서, 알칼리는 나트륨 또는 칼륨이고, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 뷰틸임); 및 에틸렌-아크릴산, 예컨대 메타크릴산 및 에타크릴산의 공중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0152] 본 발명의 소정의 실시형태에서, 전달 또는 푸시 층은 오스모중합체(osmopolymer)를 포함한다. 오스모중합체의 예는 폴리알킬렌 옥사이드 및 카복시알킬셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원을 포함하지만, 이들로

제한되지는 않는다. 폴리알킬렌 옥사이드는 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원일 수 있다. 카복시알킬셀룰로스는 알칼리 카복시알킬셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 칼륨 카복시메틸셀룰로스, 나트륨 카복시에틸셀룰로스, 리튬 카복시메틸셀룰로스, 나트륨 카복시에틸셀룰로스, 카복시알킬하이드록시알킬셀룰로스, 카복시메틸하이드록시에틸셀룰로스, 카복시에틸하이드록시에틸셀룰로스 및 카복시메틸하이드록시프로필셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원일 수 있다. 대체 층에 사용된 오스모중합체는 반투과성 벽에 걸쳐 삼투압 구배를 나타낸다. 오스모중합체는 유체를 제형으로 흡수시켜서, 삼투성 하이드로겔로서 팽윤되고 팽창하여서, 이들은 삼투성 제형으로부터 약물 층의 내용물을 민다.

[0153] 푸시 층은 대체 층의 전달 동역학에 기여하기 위해 예를 들어 위장관으로부터 제형으로 환경 유체를 흡수시키는 하나 이상의 삼투상 효과적인 화합물을 또한 포함할 수 있다. 삼투상 효과적인 화합물의 예는 삼투성 염 및 삼투성 탄수화물로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원을 포함한다. 구체적인 삼투제의 예는 염화나트륨, 염화칼륨, 황산마그네슘, 인산리튬, 염화리튬, 인산나트륨, 황산칼륨, 황산나트륨, 인산칼륨, 글루코스, 프럭토스 및 말토스를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0154] 푸시 층은 임의적으로 하이드록시프로필알킬셀룰로스, 예컨대 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 아이소프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필뷰틸셀룰로스 및 하이드록시프로필헥실셀룰로스를 포함할 수 있다.

[0155] 소정의 대안적인 실시형태에서, 제형은 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드, 약제학적으로 허용되는 중합체 (예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드) 및 임의적인 부형제, 예컨대 붕괴제 및 흡수 증대제를 포함하는 실질적으로 균일한 코어를 포함한다. 실질적으로 균일한 코어는 부프레노르핀 및/또는 다른 오피오이드의 방출을 위해 (상기 정의된 바와 같은) 통로를 가지는 반투과성 벽에 의해 둘러싸인다. 이러한 실시형태는 푸시 층을 요하지 않을 것이다.

[0156] 소정의 실시형태에서, 반투과성 벽은 셀룰로스 에스터 중합체, 셀룰로스 에터 중합체 및 셀룰로스 에스터-에터 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원을 포함한다. 대표적인 벽 중합체는 셀룰로스 아실레이트, 셀룰로스 다이아실레이트, 셀룰로스 트라이아실레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 다이아세테이트, 셀룰로스 트라이아세테이트, 모노-, 다이- 및 트라이셀룰로스 알케닐레이트, 및 모노-, 다이- 및 트라이셀룰로스 알킬닐레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원을 포함한다.

[0157] 삼투성 시스템에 의해, 부프레노르핀 또는 다른 오피오이드는 조절 방출을 위해 제제화될 수 있고, 다른 물질은 예를 들어 반투과성 벽에 대한 코팅에 의해 속방 방출에 대해 제제화될 수 있다.

[0158] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여에 적합한 단일 단위 제형, 예컨대 조절 방출 또는 속방 방출에 채택될 수 있는 정제, 캡슐, 겔캡 및 캐플릿(이들로 제한되지는 않음)을 포함한다.

[0159] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀 및 다른 오피오이드 둘 다는 동일한 제형에 포함될 수 있다. 예를 들어, 부프레노르핀 및 다른 오피오이드는 각각의 물질이 원하는 속도에 따라 투여되도록 둘 다 경피 제형에 포함될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 2종의 물질은 이중 저장소 시스템에서 서로로부터 분리될 수 있다.

## [0160] 경피 제형

[0161] 부프레노르핀이 경피 장치에서 투여되는, 소정의 실시형태에서, 제제는 예를 들어 경피 패치, 경피 플라스터, 경피 디스크 또는 이온영동 경피 장치일 수 있다.

[0162] 소정의 실시형태에서, 본 발명에서 사용될 수 있는 부프레노르핀의 경피 제형은 제W02008/061625호; 제W02012/163655호; 제W02013/088254호; 제W02014/090921호; 제W02014/105480호; 제W02014/195352호 및 US 제RE 41,571호에 기재되어 있다.

[0163] 본 발명에 따라 사용된 경피 제형은 부프레노르핀에 비투과성인 약제학적으로 허용되는 재료로 제조된 백킹 층을 포함할 수 있다. 백킹 층은 부프레노르핀에 대한 보호 커버로서 작용할 수 있고, 또한 지지 기능을 제공할 수 있다. 백킹 층을 제조하기에 적합한 재료의 예는 고무도 및 저밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐클로라이드, 폴리우레탄, 폴리에스터, 예컨대 폴리(에틸렌 프탈레이트)의 필름, 금속 호일, 적합한 중합체 필름의 금속 호일 라미네이트, 텍스타일 직물 등이다. 백킹 층은 원하는 보호 및 지지 기능을 제공하는 임의의 적절한 두께일 수 있다. 적합한 두께는 예를 들어 약 10 마이크론 내지 약 200마이크론일 수 있다.

[0164] 소정의 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용된 경피 제형은 생물학적으로 허용되는 중합체 매트릭스 층을 함유한

다. 일반적으로, 중합체 매트릭스 층을 형성하기 위해 사용된 중합체는 부프레노르핀이 제어 속도로 통과하게 할 수 있다. 중합체 매트릭스에서 포함을 위한 예시적인 재료의 비제한적인 목록은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸아크릴레이트 공중합체, 에틸렌비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘, 천연 또는 합성 고무, 폴리아크릴산 에스터 및 이들의 공중합체, 폴리우레탄, 폴리아이소부틸렌, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 클로라이드-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 에틸렌-비닐 알콜 공중합체, 에틸렌-비닐옥시에탄올 공중합체, 실리콘, 실리콘 공중합체, 예컨대 폴리실록산-폴리메타크릴레이트 공중합체, 셀룰로스 중합체(예를 들어, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 에스터), 폴리카보네이트, 폴리테트라플루오로에틸렌 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0165] 중합체 매트릭스 층은 약제학적으로 허용되는 가교결합제, 예컨대 테트라프로폭시 실란 등을 임의적으로 포함할 수 있다.

[0166] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 사용된 경피 전달 시스템은 원하는 투여 기간, 예를 들어 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 또는 약 7일 동안 환자의 피부에 제형을 부착시키는 접착제 층을 포함한다. 제형의 접착제 층이 원하는 시간 기간 동안 접착을 제공하지 못하는 경우, 예를 들어 접착제 테이프에 의해 환자의 피부에 제형을 부착시킴으로써 제형과 피부 사이에 접촉을 유지시킬 수 있다.

[0167] 접착제 층은 접착제, 예컨대 폴리아크릴산 접착제 중합체, 아크릴레이트 공중합체(예를 들어, 폴리아크릴레이트) 및 폴리아이소부틸렌 접착제 중합체를 포함할 수 있다.

[0168] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 경피 제형은 투과성 증대제를 임의적으로 포함할 수 있다. 투과성 증대제는 환자의 혈류로의 부프레노르핀의 투과 및/또는 흡수를 증대시키는 화합물이다. 투과성 증대제의 비제한적인 목록은 폴리에틸렌 글라이콜, 계면활성제 등을 포함한다.

[0169] 일 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용될 수 있는 경피 제형은 예를 들어 폴리에스터를 포함하는 비투과성 백킹 층; 예를 들어 폴리아크릴레이트를 포함하는 접착제 층; 및 부프레노르핀 및 다른 부형제, 예컨대 유연제, 투과성 증대제, 점도 물질 등을 함유하는 매트릭스를 포함한다.

[0170] 부프레노르핀은 약물 저장소, 약물 매트릭스 또는 약물/접착제 층에서 장치에 포함될 수 있다. 바람직하게는, 활성제는 부프레노르핀 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0171] 소정의 바람직한 경피 전달 시스템은 또한 유연제를 포함한다. 적합한 유연제는 고차 알콜, 예컨대 도데칸올, 운데칸올, 옥탄올, 카복실산의 에스터, 다이카복실산의 다이에스터 및 트라이글라이세라이드를 포함한다. 적합한 유연제의 추가의 예는 다가 알콜, 예컨대 레볼린산, 카프릴산, 글라이세롤 및 1,2-프로판다이올(폴리에틸렌 글라이콜에 의해 또한 에터화될 수 있음)이다.

[0172] 부프레노르핀 용매는 본 발명의 경피 전달 시스템에 또한 포함될 수 있다. 적합한 용매의 비제한적인 목록은 적어도 하나의 산 기, 예컨대 다이카복실산의 모노에스터(예를 들어, 모노메틸글루타레이트 및 모노메틸아디페이트)를 가지는 것을 포함한다.

[0173] 소정의 실시형태에서, 경피 제형은 제거 가능한 보호 층을 포함한다. 제거 가능한 보호 층은 도포 전에 제거되고, 상기 개시된 백킹 층의 제조에 사용된 재료를 포함할 수 있고, 단 이들은 예를 들어 실리콘 처리에 의해 제거 가능하게 된다. 다른 제거 가능한 보호 층은 폴리테트라-플루오로에틸렌, 처리 페이퍼, 알루미늄, 폴리비닐 클로라이드 등을 포함한다. 일반적으로, 제거 가능한 보호 층은 접착제 층과 접촉하고, 원하는 도포 시간까지 접착제 층의 통합성을 유지시키는 편리한 수단을 제공한다.

[0174] 본 발명에서 사용된 경피 시스템은 환자의 진피 표면에 경피 시스템을 부착시킴으로써 사용된다. 진피 표면은 깨끗하고 손상되지 않아야 한다. 소정의 실시형태에서, 경피 시스템은 정상적인 매일 활동 동안 및 적절한 시간 기간 동안 환자의 피부에 부착된 채 머물기에 충분히 접착성일 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어 경피 시스템이 도포되는 부위 주위에 테이프 또는 의학 붕대를 감음으로써 환자에 경피 시스템을 추가로 고정하는 것이 필요할 수 있다.

[0175] 몇몇 실시형태에서, 경피 시스템은 환자에게 전달되는 부프레노르핀의 양을 조정하기 위해 2개 이상의 별개의 조각으로 절단되거나 달리 분리될 수 있다. 예를 들어, 경피 시스템은 다회 용량으로 경피 시스템을 분할하기 위해 절단되는 구멍 또는 선을 포함할 수 있다.

[0176] **점막 정제 및 필름**

- [0177] 소정의 실시형태에서, 부프레노르핀은 점막 조직에 대한 도포를 위해 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 혀(즉, 혀에 위치), 설하(즉, 혀 아래에 위치), 협측(즉, 볼에 도포), 또는 치은(즉, 잇몸에 도포) 투여에 채택된 정제, 필름 또는 스프레이일 수 있다. 이러한 투여의 일 이점은 경구 투여와 연관된 제1 통과 대사의 회피 또는 감소이다.
- [0178] 설하, 혀, 협측 및 치은 정제 및 필름은 비교적 짧은 시간 기간에 구강에서 부프레노르핀의 흡수를 제공하도록 입에서 신속히 붕괴하도록 제제화된다. 이러한 형태는 가용성 부형제, 예컨대 락토스, 만니톨, 텍스트로스, 수크로스 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 이러한 형태는 또한 과립화제 및 붕괴제, 예컨대 전분, 이산화규소, 또는 나트륨 전분 글라이콜레이트, 결합제, 예컨대 포비돈 또는 하이드록시프로필-메틸 셀룰로스 및 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 함유할 수 있다. 이러한 형태는 설하, 혀, 협측, 또는 치은 점막에 제형을 부착시키도록 임의적으로 또한 작용할 수 있는 생분해성 중합체 담체를 또한 포함할 수 있다.
- [0179] 몇몇 실시형태에서, 부프레노르핀은 필름 또는 스트립의 형태의 겔로 제제화될 수 있다. 필름은 구강에서 표면과의 접촉으로부터 빨리, 예를 들어 약 0.5초 내지 120초에 붕괴할 수 있어야 한다. 소정의 실시형태에서, 필름은 약 0.5초 내지 약 60초 내에, 또는 약 5초 미만으로, 또는 약 10초 미만으로, 또는 약 15초 미만으로, 또는 약 20초 미만으로, 또는 약 30초 미만으로, 또는 약 45초 미만으로 붕괴할 수 있다.
- [0180] 필름은 구강에서 젖은 표면에 부착하는 친수성(수용성 및 수팽윤성) 중합체를 포함할 수 있다. 중합체 담체는 무엇보다도 아크릴산 중합체, 가수분해 폴리비닐알콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리아크릴레이트, 비닐 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 텍스트란, 구아 검, 펙틴; 전분, 및 셀룰로스 중합체로부터 선택될 수 있다.
- [0181] 점막 정제 또는 필름은 부프레노르핀이 이것이 도포되는 점막 조직, 예를 들어 협측, 혀, 치은, 또는 설하 점막을 통해 통과하는 속도를 증가시키기 위해 투과성 증대제를 또한 포함할 수 있다. 투과성 증대제는 무엇보다도 다이메틸설폭사이드("DMSO"), 다이메틸 폼아마이드("DMF"), N,N-다이메틸아세트아마이드("DMA"), 데실메틸설폭사이드("C<sub>10</sub>MSO"), 폴리에틸렌 글라이콜 모노라우레이트("PEGML"), 글라이세롤 모노라우레이트, 레시틴, 1-치환된 아자사이클로헥탄-2-온, 알콜 및 계면활성제로부터 선택될 수 있다.
- [0182] 하기 실시예는 본 발명을 이해하는 데 있어서 돕도록 기재되어 있고, 본 명세서에 기재되고 청구된 본 발명을 구체적으로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 모든 균등물의 치환을 포함하는 본 발명의 이러한 변형은 현재 공지되어 있거나 이후에 개발되고, 이것은 당해 분야의 당업자의 이해범위 내에 있고, 제제의 변경 또는 실험 설계의 약간의 변경은 본 명세서에 포함된 본 발명의 범위 내에 해당하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0183] 실시예 1
- [0184] 부프레노르핀의 용량은 랫트를 사용한 동물 모델에서 오피오이드 유도 다행증의 약화에 대해 시험되었고, 문헌["Hummel M, Lu P, Cummons TA, Whiteside GT. The persistence of a long-term negative affective state following the induction of either acute or chronic pain. Pain 140:436-445, 2008"]에 기재된 기법의 변형이었다. 변형된 기법은 하기 자세히 기재되어 있다.
- [0185] 장치 - Med Associates Inc.(St. Albans, Vermont; Med-CPP-RS)로부터 구입한 플렉시글라스(Plexiglas) 챔버에서 모든 컨디셔닝 및 시험을 행했다. 각각의 챔버는 중립 회색 구획(6 X 8.25 X 8.4)에 의해 분리된 2개의 동일한 크기의 구획(11 X 8.25 X 8.4)으로 이루어졌다. 제한 접근 및 비제한 접근 둘 다를 허용한 제거 가능한 파티션 절단기(guillotine) 유사 문에 의해 구획을 분리하였다. 중앙 구획의 왼쪽 및 오른쪽의 위치를 점유하는 2개의 더 큰 구획은 상이한 색상의 벽 및 구별되는 바닥을 가졌다. 중앙 구역의 왼쪽의 구획은 백색의 벽 및 격자 봉 바닥을 가졌고, 오른쪽의 구획은 흑색의 벽 및 메쉬 스타일 바닥을 가졌다.
- [0186] 재료 - 사용된 비히클은 25% HPBCD(2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린; 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich))이었다. 이것을 2ml/kg의 용적으로 투여하였다. 부프레노르핀을 염기 형태로 투여하고, 25% HPBCD 중에 제제화하였다. 옥시코돈을 염산염 형태로 투여하고, 식염수 중에 용해시켰다. 각각에 대한 피하 용적은 2ml/kg이었다.
- [0187] 이 실시예의 경우, 6일 불편(unbiased), 균형 잡힌 패러다임을 이용하였다. 선천적인 선호도를 1일(컨디셔닝 전일 또는 기준치)에 시험하였다. 이날에, 미경험 동물(랫트)은 30분 동안 모든 3개의 구획에 자유로이 접근하였다. 각각의 챔버에서 보낸 시간을 자동으로 기록하였다. 컨디셔닝 시간(2-7일)을 위해, 동물을 30분 동안 구획 대응으로 무작위로 배정하였다. 제1 컨디셔닝 시간(2일) 동안, 동물을 무작위로 나누었다. 동물의 절반을 비히클과 비히클, 부프레노르핀과 옥시코돈, 부프레노르핀 또는 옥시코돈 주사에 의해 대응 백색의 구획에



감금하고, 다른 절반을 교대하는 흑색의 챔버에 감금하고 유사하게 대응시켰다. 대조군 동물은 각각의 대응 동안 비히클과 비히클을 받았다. 이 컨디셔닝 절차를 5일 초과(6일의 전체 컨디셔닝 동안 30분 시간)에 걸쳐 복제하였다. 8일에, 선호도를 평가하였다. 각각의 동물을 30분 동안 거의 모든 3개의 구획에 자유로이 돌아다니게 하였다. 제거 가능한 문을 열어둔채 두었다. 각각의 구획에서 보낸 시간을 자동으로 기록하였다. 컨디셔닝된 장소 선호도(Conditioned Place Preference; "CPP")(초)는 시험 일에 약물 대응 챔버 및 비히클 대응 챔버에서 보낸 시간 사이의 차이로 기록되고, 연구된 화합물(들)과 연관된 보상 특성을 나타낸다.

[0188] 결과에 기재된 바대로, (i) 옥시코돈이 단독으로 비히클 치료된 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의적인 CPP를 생성하고, (ii) 옥시코돈과 동시 투여된 부프레노르핀이 비히클 치료된 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의적인 CPP를 생성하지 않고, (iii) (ii)의 감소가 단독의 부프레노르핀에 의해 생성된 것과 필적하는 수준이고, 비히클 치료된 대조군으로부터 통계학적으로 유의적이 아니면서, 부프레노르핀은 옥시코돈 유도 보상을 감소시킨다.

[0189] 실시예 2(예언적)

[0190] 인간에서 오피오이드 유도 다행증을 평가하기 위한 샘플 연구 설계

[0191] 적은 양의 부프레노르핀의 존재 및 부재 하의 인간에서 옥시코돈 유도 다행증을 평가하는 연구 설계는 FDA의 Guidance For Industry, Abuse-Deterrent Opioids-Evaluation and Labeling, January 2013에 따라 채택될 수 있다.

[0192] 카테고리 3 임상 오용 잠재적 연구는 옥시코돈 유도 다행증을 평가하기 위해 실행될 것이다. 연구 설계는 무작위화, 이중 맹검, 위약 제어 및 양성 비교기 제어 크로스오버 연구일 것이다. 연구는 옥시코돈 경험 오용자 집단에서 수행될 것이다. 일반 농후 전략으로 재현 가능하게 위약으로부터 활성 약물을 구별할 수 있는 대상체를 확인하는 사전경험 단계는 치료 사이의 차이를 구별하기 위해 연구의 파워를 개선하기 위해 사용될 것이다. 하기 치료는 연구에 포함될 것이다:

- [0193] • 위약
- [0194] • 양성 대조군(부프레노르핀 없이 오직 옥시코돈의 고정 용량)
- [0195] • 활성 치료(옥시코돈의 고정 용량 + 부프레노르핀의 용량 1)
- [0196] • 활성 치료(옥시코돈의 고정 용량 + 부프레노르핀의 용량 2)
- [0197] • 활성 치료(옥시코돈의 고정 용량 + 부프레노르핀의 용량 3)

[0198] 주의: '옥시코돈의 고정 용량'은 사전경험 단계 옥시코돈 경험 오용자 집단으로부터 선택될 것이다.

[0199] 약동학적 및 약물학적 평가는 투약 후 24시간까지 각각의 치료 후 연구에 포함될 것이다.

[0200] 다행증을 평가하기 위한 1차 약물학적 측정치는 하기일 것이다:

[0201] (1) 양극성 스케일을 이용한 "이 순간에" 약물 선호에 대한 시각 아날로그 스케일(visual analog scales; VAS), 및

[0202] (2) 단극성 스케일을 이용한 "높은"에 대한 시각 아날로그 스케일(VAS)

[0203] 2차 약물학적 측정치:

[0204] (1) "전체 약물 선호"에 대한 VAS

[0205] (2) "다시 약물 섭취"에 대한 VAS

[0206] 관심 있는 추가적인 평가는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

[0207] '전체 약물 선호' 및 "경계"를 포함하는 대상체 등급 평가

[0208] 데이터 해석

[0209] 1차 분석은 "이 순간에" 약물 선호의  $E_{max}$  및 "높은"  $E_{max}$ (여기서,  $E_{max}$ 는 최대 약물학적 반응임)의 면에서 차이일

것이다.

[0210]

본 발명은 본 발명의 몇몇 양태의 예시로서 의도되는 실시예에 개시된 구체적인 실시형태에 의해 범위에서 제한되지 않아야 하고, 기능상 균등물인 임의의 실시형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 실제로, 본 명세서에 도시되고 기재된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형은 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이고, 첨부된 청구범위 내에 해당하는 것으로 의도된다.

## 도면

### 도면1

