



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월26일
 (11) 등록번호 10-2014565
 (24) 등록일자 2019년08월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7019186
- (22) 출원일자(국제) 2012년12월12일
 심사청구일자 2017년12월12일
- (85) 번역문제출일자 2014년07월10일
- (65) 공개번호 10-2014-0101858
- (43) 공개일자 2014년08월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/002973
- (87) 국제공개번호 WO 2013/088254
 국제공개일자 2013년06월20일
- (30) 우선권주장
 61/569,609 2011년12월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

KR10200000075648 A*

(뒷면에 계속)

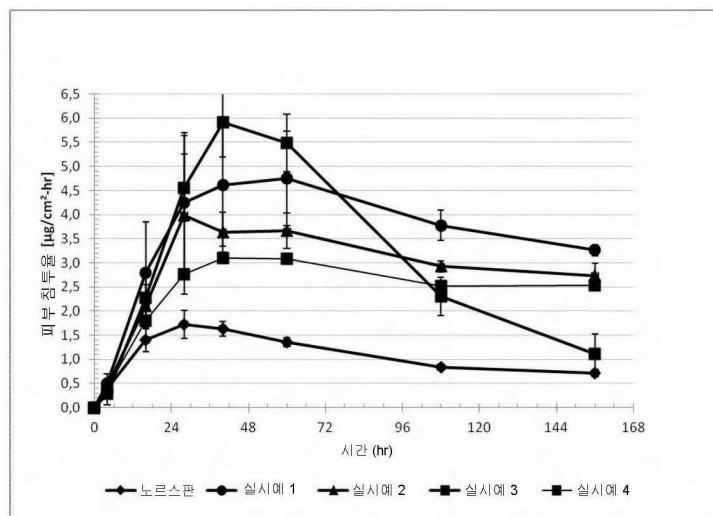
전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 부프레노르핀을 포함하는 경피 전달 시스템

(57) 요약

본 발명은 A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및 B) a) 하나 이상의 중합체-기체 감압 접착제, b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고, 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산을 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템에 관한 것이다.

대 표 도

(72) 발명자

스미스 케빈 존

영국 캠브리지셔 씨비4 0쥐더블유 캠브리지 밀톤
로드 캠브리지 사이언스 파크 191 문디파마 리서치
리미티드

문дин 질리언 엘리자베스

영국 캠브리지셔 씨비4 0쥐더블유 캠브리지 밀톤
로드 캠브리지 사이언스 파크 191 문디파마 리서치
리미티드

존슨 헬렌 엘리자베스

영국 캠브리지셔 씨비4 0쥐더블유 캠브리지 밀톤
로드 캠브리지 사이언스 파크 191 문디파마 리서치
리미티드

(56) 선행기술조사문헌

KR1019950015061 B1

KR1020010111591 A

KR1020090082410 A

US05635203 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및

B) 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층으로서,

a) 폴리실록산 또는 폴리이소부틸렌을 기체로 하는, 하나 이상의 중합체-기체 감압 접착제, b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 유효량이 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 총 건조 중량을 기준으로 6 중량% 내지 20 중량%인, 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 c) 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 총 건조 중량을 기준으로 6 중량% 내지 20 중량%인 레볼린산으로서, 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 레볼린산에서 가용화되어 혼합물을 형성하고, 상기 레볼린산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물(deposits)을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산을 포함하고, 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층

을 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하는, 경피 치료 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서,

부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기체로 하는, 경피 치료 시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 1 cm³ 내지 4.8 cm³의 방출 면적을 제공하고, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 1 mg 내지 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서,

대상체 집단에게 단회 용량 투여 후, 168시간의 투여에 걸쳐 7,000 pg.hr/ml 초파 또는 8,000 pg.hr/ml 초파의 평균 AU_{Ct}를 제공하거나, 168시간의 투여에 걸쳐 5 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 3 cm³ 내지 9.5 cm³의 방출 면적을 제공하고, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 3.5 mg 내지 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서,

대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후, 168시간의 투여에 걸쳐 14,000 pg.hr/ml 초과 또는 16,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하거나, 168시간의 투여에 걸쳐 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 6 cm² 내지 19 cm²의 방출 면적을 제공하고, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 6.5 mg 내지 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

청구항 9

제8항에 있어서,

대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후, 168시간의 투여에 걸쳐 28,000 pg.hr/ml 초과 또는 32,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하거나, 168시간의 투여에 걸쳐 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 12 cm² 내지 28.5 cm²의 방출 면적을 제공하고, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 11.5 mg 내지 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

청구항 11

제10항에 있어서,

대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후, 168시간의 투여에 걸쳐 42,000 pg.hr/ml 초과 또는 48,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하거나, 168시간의 투여에 걸쳐 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 16 cm² 내지 38 cm²의 방출 면적을 제공하고, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 15 mg 내지 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

청구항 13

제12항에 있어서,

대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후, 168시간의 투여에 걸쳐 62,000 pg.hr/ml 초과 또는 64,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하거나, 168시간의 투여에 걸쳐 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.

청구항 14

제1항에 있어서,

대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후, 60시간 내지 120시간의 산술평균 t_{max}를 제공하는 경피 치료 시스템.

청구항 15

제1항에 있어서,

대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후, 168시간의 투여에 걸쳐 1,700 pg.hr/ml-cm² 초과의 방출 면적 당 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.

청구항 16

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 0.55 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

청구항 17

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 6 mg/cm² 초과의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

청구항 18

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 부프레노르핀 염기의 중량% 양을 기준으로 동일한 중량% 양의 레불린산 및 부프레노르핀을 함유하거나, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 부프레노르핀 염기의 중량% 양을 기준으로 부프레노르핀의 중량% 양보다 더 적은 중량% 양의 레불린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.

청구항 19

제1항에 있어서,

부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조가 전체 경피 치료 시스템의 접착성을 향상시키기 위해 보다 큰 제2 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조에 접착되어 있는, 경피 치료 시스템.

청구항 20

제19항에 있어서,

제2 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조가 백킹 층, 및 폴리아크릴레이트-기체 또는 폴리실록산-기체 감압 접착제의 활성제-무함유 감압 접착제 층을 포함하는, 경피 치료 시스템.

청구항 21

제1항에 있어서,

부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 경피 치료 시스템이 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈(Franz) 확산 셀에서 측정할 때 168시간 시험에 걸쳐 1.3 µg/cm²-hr 초과의 평균 누적 피부 침투율을 제공하거나, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 기간에 걸쳐 220 µg/cm² 내지 640 µg/cm²의 누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는, 경피 치료 시스템.

청구항 22

제1항에 있어서,

부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 경피 치료 시스템이 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 2 µg/cm² 내지 10 µg/cm², 8시간부터 24시간까지 20 µg/cm² 내지 80 µg/cm², 24시간부터 32시간까지 20 µg/cm² 내지 80 µg/cm², 32시간부터 48시간까지 30 µg/cm² 내지 120 µg/cm², 48시간부터 72시간까지 40 µg/cm² 내지 150 µg/cm², 72시간부터 144시간까지 100 µg/cm² 내지 300 µg/cm², 및 144시간부터 168시간까지 30 µg/cm² 내지 100 µg/cm²의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는, 경피 치료 시스템.

청구항 23

작제

청구항 24

삭제

청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 7일 동안 적용하여 통증을 치료하기 위해 사용하는, 경피 치료 시스템.

청구항 26

1. a) 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, b) 레불린산, c) 폴리실록산 또는 폴리이소부틸렌을 기체로 하는, 중합체-기체 감압 접착제, 및 d) 용매를 포함하는 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 제공하는 단계;

2. 원하는 코팅 건조 중량을 제공하는 양으로 상기 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 필름 상에 코팅하는 단계;

3. 상기 코팅된 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 건조하여 원하는 코팅 건조 중량을 갖는 부프레노르핀-함유 접착제 층을 제공하는 단계;

4. 상기 부프레노르핀-함유 접착제 층을 백킹 층에 적층하여 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 제공하는 단계; 및

5. 원하는 방출 면적을 갖는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조로부터 개별 시스템을 천공하는 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 제조하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,

단계 1에서 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 에탄올에 레불린산과 함께 혼탁된 후 헵탄 중의 폴리실록산을 기체로 하는 중합체-기체 감압 접착제와 조합되어 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 제공하는, 방법.

청구항 28

제26항에 있어서,

백킹 층 및 활성제-무함유 감압 접착제 층을 포함하고 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조의 개별 시스템보다 더 큰, 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조를 상기 개별 시스템에 접착시키는, 방법.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 부프레노르핀(buprenorphine)의 경피 투여용 경피 치료 시스템(TTS), 이의 제조 방법 및 용도, 및 이를 사용하는 상응하는 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

활성 성분 부프레노르핀($5R,6R,7R,9R,13S,14S$)-17-사이클로프로필메틸-7-[(*S*)-3,3-다이메틸-2-하이드록시부탄-2일]-6-메톡시-4,5-에폭시-6,14-에타노모르피난-3-올)은 높은 효능을 갖는 부분적 합성 오피에이트이다. 암 환자는 약 1 mg의 1일 용량으로 치료될 수 있다. 이 물질은 467.64 달톤이라는 그의 다소 높은 분자량에도 불구하고 경피 투여용으로 현재 사용된다. 부트랜스(BuTrans)®로서도 공지된 시판되는 TTS 제품 노르스판(Norspan)®은 7일의 기간(약 168시간) 동안 통증 환자를 치료하기에 충분할 정도로 부프레노르핀을 피부에 전달하므로 7일의 기간에 걸쳐 TTS의 사용을 가능하게 하고 고정된 투약 요법으로 매주 1회 TTS 교환을 가능하게 한다. 이것은 편리함 및 환자 순응도의 관점에서 특히 유리하다. 따라서, 통증 약제의 전체 효능이 향상된다. 그러나, 오랜 투여 기간은 상당한 크기(즉, 방출 면적)의 TTS와 함께 문제가 될 수 있는 피부 자극을 갖는 문제를 야기할 수 있다. 또한, 오랜 기간에 걸친 적절한 약물 전달을 유지하기 위해 충분한 구동력을 유지하는 데에 필요한 TTS 내의 다량의 여분 약물을 비싸고 불법 사용될 가능성은 갖는다.

[0003]

따라서, 투여 전 TTS의 전체 크기(즉, 방출 면적) 및 TTS 내의 부프레노르핀의 총량뿐만 아니라 적절한 사용 후 TTS에 남아있는 양인 잔류량도 감소시키는 것이 바람직하다. 이에 따라, (적절한 사용 전 및 사용 후) 불법 사용에 이용될 수 있는 약물의 양 및 적절한 사용 후 폐기되는 양 둘다가 감소된다. 미국 특허출원 공보 제2010/0119585호는 최대 4일 투여 요법에 대해 승인받은 시판되는 TTS 제품 트랜스텍(Transtec)®에 비해 특정 TTS 크기 및 약물 감소의 양을 기술한다. 따라서, TTS는 늦어도 4일 후 교체될 필요가 있다. 항상 동일한 날에 특정 시간, 예를 들면, 월요일 아침 및 목요일 저녁에 매주 2회 트랜스텍®을 교환하는 것이 권장된다.

[0004]

그러나, 편의상의 이유로, 예를 들면, 트랜스텍®에 의해 제공되는 3일 또는 4일 교환 방식 대신에 예를 들면, 시판되는 제품 노르스판®에 의해 제공되는 매주 1회 교환 방식(7일 투약 요법)을 유지하는 것이 바람직하다.

[0005]

본원에서 인용된 모든 참고문헌들 및 공개문헌들은 모든 목적을 위해 전체적으로 본원에 참고로 도입된다.

발명의 내용

[0006]

본 발명의 특정 실시양태의 목적은 내부에 함유된 상대적으로 소량의 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)을 요구하는, 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 제공하는 것이다.

[0007]

본 발명의 특정 실시양태의 목적은 상대적으로 작은 면적의 방출을 요구하는 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 제공하는 것이다.

[0008]

본 발명의 특정 실시양태의 목적은 (7일 또는 1주에 상응하는) 약 168시간 동안 통증 경감을 제공하기에 적합한 방출을 제공하는 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 제공하는 것이다.

[0009]

이들 목적 및 다른 목적은 한 양태에 따라 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)의 경피 투여용 경피 치료 시스템에 관한 것인 본 발명에 의해 달성된다:

[0010]

A) 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)-불투과성 백킹 층; 및

[0011]

B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:

[0012]

a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,

[0013]

b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및

[0014]

c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레불린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.

[0015]

추가 양태에 따라, 본 발명은 본 발명에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부에 적용하여 환자의 통증을 치료

하는 방법, 특히 본 발명에 따른 경피 치료 시스템을 약 96시간 초과(또는 약 4일 초과), 약 120시간(또는 약 5일), 약 144시간(또는 약 6일) 또는 약 168시간(또는 7일 또는 1주) 동안 환자의 피부에 적용하여 상기 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0016] 한 구체적인 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는 경피 치료 시스템을 약 168시간(또는 7일 또는 1주) 동안 환자의 피부에 적용하여 상기 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다:
- A) 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)-불투과성 백킹 층; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:
- a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
- b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀(예를 들면, 부프레노르핀 염기)이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0022] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 경피 치료 시스템에 관한 것이다:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
- a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
- b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0028] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는 경피 치료 시스템을 약 168시간(또는 7일 또는 1주) 동안 환자의 피부에 적용하여 상기 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
- a) 하나 이상의 폴리실록산-기제 감압 접착제,
- b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0034] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템에 관한 것이다:
- A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:
- a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
- b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및

- [0039] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0040] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 약 168시간 동안 환자의 피부에 적용하여 상기 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다:
- A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총:
- a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
- b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0046] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 경피 치료 시스템에 관한 것이다:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 총으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기를 함유하는 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 총:
- a) 하나 이상의 폴리실록산-기제 감압 접착제,
- b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0052] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는 경피 치료 시스템을 약 168시간(또는 7일 또는 1주) 동안 환자의 피부에 적용하여 상기 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 총으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기를 함유하는 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 총:
- a) 하나 이상의 폴리실록산-기제 감압 접착제,
- b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0058] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 총을 각각 포함하는 5개의 상이한 경피 치료 시스템들인 제1 경피 치료 시스템, 제2 경피 치료 시스템, 제3 경피 치료 시스템, 제4 경피 치료 시스템 및 제5 경피 치료 시스템으로부터 선택된, 부프레노르핀 염기의 경피 투여를 위한 2개 내지 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로서:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압

접착제 층:

- [0061] a) 하나 이상의 폴리실록산-기체 감압 접착제;
- [0062] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- [0063] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산;
- [0064] 제1 경피 치료 시스템이 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고 약 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0065] 제2 경피 치료 시스템이 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0066] 제3 경피 치료 시스템이 약 6 cm² 내지 약 19 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0067] 제4 경피 치료 시스템이 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0068] 제5 경피 치료 시스템이 약 16 cm² 내지 약 38 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0069] 상기 5개의 상이한 경피 치료 시스템들이 특히, 이들 경피 치료 시스템들 중 하나를 약 168시간 동안 환자의 피부 상에 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위해 제1 경피 치료 시스템으로부터 제5 경피 치료 시스템까지 증가하는 방출 면적 및 양의 부프레노르핀을 갖는, 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이다.
- [0070] 한 양태에 따라, 본 발명은 특히 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된 경피 치료 시스템을 약 168시간 동안 환자의 피부 상에 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템으로서, 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템에 관한 것이다:
- [0071] 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 8,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제1 경피 치료 시스템;
- [0072] 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 16,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제2 경피 치료 시스템;
- [0073] 약 6 cm² 내지 약 19 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 32,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제3 경피 치료 시스템;
- [0074] 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 48,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제4 경피 치료 시스템; 및
- [0075] 약 16 cm² 내지 약 38 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 64,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제5 경피 치료 시스템.
- [0076] 한 양태에 따라, 본 발명은 특히 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된 경피 치료 시스템을 약 168시간 동안 환자의 피부 상에 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템으로서, 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템에 관한 것이다:
- [0077] 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 µg/hr

의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제1 경피 치료 시스템;

[0078] 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제2 경피 치료 시스템;

[0079] 약 6 cm² 내지 약 19 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제3 경피 치료 시스템;

[0080] 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제4 경피 치료 시스템; 및

[0081] 약 16 cm² 내지 약 38 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제5 경피 치료 시스템.

[0082] 한 양태에 따라, 본 발명은 이전 단락들에 기재된 제1 경피 치료 시스템, 제2 경피 치료 시스템, 제3 경피 치료 시스템, 제4 경피 치료 시스템 및 제5 경피 치료 시스템으로부터 선택된 2개 이상의 경피 치료 시스템들을 포함하는 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이다.

[0083] 한 양태에 따라, 본 발명은 이전 단락들에 기재된 제1 경피 치료 시스템, 제2 경피 치료 시스템, 제3 경피 치료 시스템, 제4 경피 치료 시스템 및 제5 경피 치료 시스템으로부터 환자에게 적합한 경피 치료 시스템을 선택한 후 상기 선택된 경피 치료 시스템을 약 168시간 동안 상기 환자의 피부 상에 적용하여 상기 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0084] 한 양태에 따라, 본 발명은 특히 경피 치료 시스템을 약 168시간 동안 환자의 피부 상에 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템으로서, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하는 부프레노르핀을 포함하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈(Franz) 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 2 µg/cm² 내지 10 µg/cm², 8시부터 24시까지 20 µg/cm² 내지 80 µg/cm², 24시부터 32시까지 20 µg/cm² 내지 80 µg/cm², 32시부터 48시까지 30 µg/cm² 내지 120 µg/cm², 48시부터 72시까지 40 µg/cm² 내지 150 µg/cm², 72시부터 144시까지 100 µg/cm² 내지 300 µg/cm², 및 144시부터 168시까지 30 µg/cm² 내지 100 µg/cm²의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템에 관한 것이다.

[0085] 한 양태에 따라, 본 발명은 특히 경피 치료 시스템을 약 168시간 동안 환자의 피부 상에 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템으로서, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하는 부프레노르핀을 포함하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 2 µg/cm² 내지 10 µg/cm², 8시부터 24시까지 20 µg/cm² 내지 80 µg/cm², 24시부터 32시까지 20 µg/cm² 내지 80 µg/cm², 32시부터 48시까지 30 µg/cm² 내지 120 µg/cm², 48시부터 72시까지 40 µg/cm² 내지 150 µg/cm², 72시부터 144시까지 100 µg/cm² 내지 300 µg/cm², 및 144시부터 168시까지 30 µg/cm² 내지 100 µg/cm²의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하고 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는 경피 치료 시스템에 관한 것이다:

A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및

B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:

a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,

b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및 선택적으로

c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 염기 용액이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.

[0091] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "경피 치료 시스템"(또는 TTS)은 환자의 피부에 적용되고 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조 및 이 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조의 상부 상의 보다 큰 추가 활성제-무함유 자가-

접착제 층 구조를 포함하는 전체 개별 유닛을 지칭하고, 상기 TTS는 환자에게의 활성 부프레노르핀의 경피 전달을 제공한다. 저장 동안 이러한 TTS는 통상적으로 환자의 피부 표면에 적용되기 직전에 제거되는 재탈착가능한 보호 층 상에 위치한다. 이 방식으로 보호된 TTS는 블리스터 팩 또는 측면 밀봉된 백 내에 저장될 수 있다.

[0092] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조"는 활성제의 방출 면적을 제공하는 활성제-함유 구조를 지칭한다.

[0093] 본 발명의 의미 내에서, "중합체-기체 감압 접착제"는 감압 접착제의 건조 중량을 기준으로 75% 내지 100%의 상기 중합체, 예를 들면, 75% 내지 100%의 폴리실록산을 함유하는 감압 접착제를 지칭한다. 특정 실시양태에 따라, 감압 접착제는 감압 접착제의 건조 중량을 기준으로 80% 내지 100%, 85% 내지 100%, 90% 내지 100% 또는 95% 내지 100%의 중합체(예를 들면, 폴리실록산)를 함유한다. 감압 접착제는 특히, 지압으로 접착되고 영구적으로 점착성을 나타내고 강한 보유력을 발휘하고 잔류물을 남기지 않으면서 매끄러운 표면으로부터 제거되어야 하는 물질이다. 상업적으로 입수 가능한 유용한 폴리실록산-기체 감압 접착제의 예에는 표준 BIO-PSA 시리즈(7-4400, 7-4500 및 7-4600 시리즈), 아민 상용가능성(말단캡핑된) BIO-PSA 시리즈(7-4100, 7-4200 및 7-4300 시리즈) 및 다우 코닝(Dow Corning)에 의해 제조된 소프트 스킨(Soft Skin) 접착제 시리즈(7-9800)가 포함된다. 바람직한 폴리실록산-기체 감압 접착제는 BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4301 및 BIO-PSA 7-4501을 포함하는 헵탄-용매화된 감압 접착제이다.

[0094] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "보다 큰 추가 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조"는 활성제를 함유하지 않고 활성제-함유 구조보다 더 크고 피부에 접착되는 추가 면적을 제공하되 활성제의 방출 면적을 제공하지 않음으로써 TTS의 전체 접착 성질을 향상시키는 자가-접착제 층 구조를 지칭한다.

[0095] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "부프레노르핀-함유 감압 접착제 층" 및 "매트릭스 층"은 동일한 의미를 갖고 접착제 중의 활성제로 구성된 매트릭스형 구조로 활성제를 함유하는 층을 지칭한다.

[0096] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "피부 접착제 층"은 투여 동안 환자의 피부와 직접적으로 접촉하고 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 내에 위치하거나 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층과 동일한 넓이를 갖는 TTS의 일부를 지칭한다. "피부 접촉 층" 및 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조의 크기는 동일한 넓이를 갖고 방출 면적에 상응한다.

[0097] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "침착물"은 감압 접착제 내부의 구별가능한, 예를 들면, 시각적으로 구별가능한 영역을 지칭한다. 이러한 침착물은 예를 들면, 소적이다. 시각적으로 구별가능한 침착물은 현미경의 이용에 의해 확인될 수 있다.

[0098] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "평균 누적 피부 투과 속도"는 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 로 제공되고 총 방출 기간, 예를 들면, 168시간에 걸쳐 프란즈 확산 셀을 사용하여 수행한 시험관내 실험에 의해 측정된 누적 방출($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)을 상기 총 방출 기간에 상응하는 시간, 예를 들면, 168시간으로 나눔으로써 계산된다.

[0099] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "평균 비-누적 피부 투과 속도"는 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 로 제공되고 프란즈 확산 셀에서 측정된 특정 샘플 간격의 비-누적 방출($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)을 상기 샘플 간격의 시간으로 나눔으로써 계산된다.

[0100] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "누적 방출"은 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 제공되고, 프란즈 확산 셀에서 측정된, 총 방출 기간, 예를 들면, 168시간에 걸쳐 방출된 총량에 관한 것이다. 값은 3회 이상의 실험의 평균 값이다.

[0101] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "비-누적 방출"은 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 제공되고, 프란즈 확산 셀에서 측정될 때 총 방출 기간 이내의 특정 경과된 시간에서의 샘플 간격에서 방출된 양, 예를 들면, 168시간의 총 방출 기간 이내의 8시부터 16시까지 8시간 방출의 샘플 간격에 상응하는 16시의 방출 양에 관한 것이다. 값은 3회 이상의 실험의 평균 값이다.

[0102] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "평균 방출률"은 활성제가 인간 피부를 통해 혈액 시스템 내로 침투하는 평균 방출률로서, 임상 연구에서 투여 기간에 걸쳐 수득된 AUC에 근거한, 투여 기간(예를 들면, 7일)에 걸친 평균 방출률($\mu\text{g}/\text{hr}$)을 지칭한다.

[0103] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "공칭 평균 방출률"은 대상체의 피부에 7일 동안 적용되고 그의 평균 방출률이 사용설명서로부터 공개적으로 입수 가능한 시판되는 기준 제품 부트랜스(BuTrans)®와의 비교에 의해 측정되는 할당된 평균 방출률을 지칭한다. 20 mg의 부프레노르핀을 함유하는 부트랜스® 기준 TTS의 25 cm^2 방출 면적의 상응하는 공지된 공칭 평균 방출률은 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이다. 평균 방출률은 TTS의 방출 면적의 크기에 비례하고 용량 강도로 TTS를 구별하는 데에 이용될 수 있다. 절반의 크기(즉, 12.5 cm^2 의 방출 면적)를 갖고 10 mg의 부프

레노르핀을 함유하는 부트랜스® TTS는 10 µg/hr의 공지된 공청 평균 방출률을 제공한다. 6.25 cm² 크기의 방출 면적을 갖고 5 mg의 부프레노르핀을 함유하는 부트랜스® TTS는 5 µg/hr의 공지된 공청 평균 방출률을 제공한다. 따라서, 50 cm² 크기의 방출 면적을 갖고 40 mg의 부프레노르핀을 함유하는 상응하는 TTS는 40 µg/hr의 공청 평균 방출률을 제공하고, 37.5 cm² 크기의 방출 면적을 갖고 30 mg의 부프레노르핀을 함유하는 상응하는 TTS는 30 µg/hr의 공청 평균 방출률을 제공한다고 추정될 수 있다. 공청 평균 방출률은 적어도 기준 TTS 부트랜스®의 평균 AUCt를 동일한 임상 연구에서 수득된 본 발명에 따른 TTS의 평균 AUCt와 비교함으로써 생물학적 동등성 고려사항에 근거하여 본 발명에 따른 TTS로 할당된다.

- [0104] 본 발명의 의미 내에서, "약 168시간 동안 상기 환자의 피부에게 적용하여"의 의미는 "약 7일 또는 1주 동안 상기 환자의 피부에 적용하여"에 상응하고 매주 1회 교환 방식 또는 투약 요법을 지칭한다. 유사하게, 약 96시간은 4일에 상응하고, 약 120시간은 5일에 상응하고, 약 144시간은 6일에 상응한다. 용어 "특정 기간 동안 환자의 피부에 적용하여"는 "특정 기간 동안의 투여"와 동일한 의미를 갖는다.
- [0105] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "환자"는 치료의 필요성을 암시하는 특정 증상 또는 증상들의 임상적 증상발현을 제시하는 대상체, 병태에 대해 방지적으로 또는 예방적으로 치료받은 대상체, 또는 치료될 병태를 갖는 것으로 진단된 대상체를 지칭한다.
- [0106] 달리 표시되어 있지 않은 한, "%"는 중량%를 지칭한다.
- [0107] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "활성제", "활성 약제" 등뿐만 아니라 용어 "부프레노르핀"은 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다. 달리 표시되어 있지 않은 한, TTS 내의 부프레노르핀의 양은 TTS의 투여 전 부프레노르핀의 양에 관한 것이다. 투여 후 TTS 내의 부프레노르핀의 양은 잔류량으로서 지칭된다.
- [0108] 본 발명의 의미 내에서, 방출 면적의 크기 및 경피 치료 시스템에 함유된 부프레노르핀의 양을 특정하는 값 및 범위는 3회 이상의 측정의 평균 값이다.
- [0109] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "약동학적 파라미터"는 예를 들면, 활성제 TTS, 예를 들면, 부프레노르핀 염기 TTS를 건강한 인간 대상체에게 단회 용량으로 투여함으로써 임상 연구에서 수득된, 혈장 곡선을 기술하는 파라미터, 예를 들면, Cmax, AUCt 및 AUCINF를 지칭한다. 개별 대상체의 약동학적 파라미터는 산술평균 및 기하평균, 예를 들면, 평균 Cmax, 평균 AUCt 및 평균 AUCINF, 및 추가 통계자료, 예컨대, 각각의 표준 편차 및 표준 오차, 최소 값, 최대 값, 및 값들의 목록이 등급화될 때 중간 값(중앙)을 이용함으로써 요약된다. 본 발명의 내용에서, 약동학적 파라미터, 예를 들면, 평균 Cmax, 평균 AUCt 및 평균 AUCINF는, 달리 표시되어 있지 않은 한, 기하평균 값을 지칭한다. 임상 연구에서 특정 TTS에 대해 수득된 절대 평균 값이 연구마다 어느 정도 달라지는 것은 배제될 수 없다. 연구들 사이의 절대 평균 값의 비교를 가능하게 하기 위해, 기준 제제, 예를 들면, 시판되는 기준 제품 부트랜스® 또는 본 발명에 근거한 향후 임의의 제품이 내부 표준물로서 사용될 수 있다. 방출 면적 당 AUC, 예를 들면, 초기 및 후기 연구에서 각각의 기준 제품의 방출 면적 당 평균 AUCt의 비교를 이용하여 연구들 사이의 차이를 고려하기 위한 보정 계수를 수득할 수 있다.
- [0110] 본 발명에 따른 임상 연구는 임상시험의 규격화에 대한 국제회의(Ich) 및 모든 적용가능한 지역 우수 임상 관행(GCP) 및 규제를 완전히 충족하도록 수행된 연구를 지칭한다.
- [0111] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "건강한 인간 대상체"는 55 kg 내지 100 kg의 체중 및 18 내지 29의 신체 질량 지수(BMI), 및 정상적인 생리학적 파라미터, 예컨대, 혈압 등을 갖는 남성 또는 여성 대상체를 지칭한다. 본 발명의 목적을 위한 건강한 인간 대상체는 Ich의 권고에 근거하고 이 권고에 따르는 포함 기준 및 배제 기준에 따라 선택된다.
- [0112] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "대상체 집단"은 10명 이상의 개별 건강한 인간 대상체를 지칭한다.
- [0113] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "기하평균"은 원래의 크기로 역변환된 로그 변환된 데이터의 평균을 지칭한다.
- [0114] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "산술평균"은 총 관찰 횟수로 나누어진 모든 관찰 값들의 합을 지칭한다.
- [0115] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "AUC"는 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적에 상응한다. AUC 값은 혈액 순환계 내로 흡수되는 활성제의 총량에 비례하므로 생체이용률에 대한 척도이다.
- [0116] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "AUCt"는 pg.hr/ml로 제공되고, 0시부터 마지막 측정가능한 혈장 농도까지 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적에 관한 것이고 선형 사다리꼴 방법에 의해 계산된다.

[0117] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "방출 면적 당 평균 AUCt"는 pg.hr/ml·cm²로 제공되고, 특정 TTS에 대해 측정된 기하평균 AUCt(pg.hr/ml)을 상기 TTS의 방출 면적으로 나눔으로써 계산된다.

[0118] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "AUCINF"는 pg.hr/ml로 제공되고, 무한대까지 외삽된 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적에 관한 것이고, 하기 식을 이용함으로써 계산된다:

$$\text{AUCINF} = \text{AUCt} + \frac{\text{CLast}}{\text{LambdaZ}}$$

[0119]

상기 식에서,

[0120] CLast는 마지막 측정가능한 혈장 농도이고, LambdaZ는 겉보기 말기 속도 상수이다.

[0121] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "Cmax"는 pg/ml로 제공되고, 활성체의 최대 관찰된 혈액 혈장 농도에 관한 것이다.

[0122] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "t_{max}"는 hr로 제공되고, Cmax 값에 도달하는 시점에 관한 것이다. 즉, t_{max}는 최대 관찰된 혈장 농도의 시점이다.

[0123] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "LambdaZ"는 1/hr로 제공되고 겉보기 말기 속도 상수에 관한 것으로서, 이때 LambdaZ는 말기 동안 로그 농도 대 시간 프로파일의 선형 회귀의 기울기 크기이다.

[0124] 본 발명의 의미 내에서, 파라미터 "t_{1/2Z}"는 hr로 제공되고, 겉보기 혈장 말기 반감기에 관한 것이고 통상적으로 t_{1/2Z} = (ln2)/LambdaZ로서 측정된다.

[0125] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "평균 혈장 농도"는 pg/ml로 제공되고, 각각의 시점에서 활성제, 예를 들면, 부프레노르핀 염기의 개별 혈장 농도의 평균이다.

[0126] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "생물학적으로 동등한"은 부프레노르핀에 대한 Cmax, AUCt 및 AUCINF의 기하평균 값을 제공하는 TTS를 지칭하기 위해 정의되고, 이때 시험/기준 비에 대해 추정된 90% 신뢰구간은 80.00% 내지 125.00%의 범위 내에 있다.

도면의 간단한 설명

[0127] 도 1은 실시예 1 내지 4 및 노르스판®에 대한 평균 비-누적 피부 침투율을 보여준다.

도 2는 경피 치료 시스템의 평균 비-누적 피부 침투율을 보여준다. 실시예 1 내지 4에 따른 경피 치료 시스템의 방출 면적은 10 cm²이고, 노르스판®에 대한 방출 면적은 25 cm²이다. 실시예 1 내지 4에 대한 부프레노르핀의 양은 12 mg이고, 노르스판®에 대한 부프레노르핀 염기의 양은 20 mg이다.

도 3은 비교예 5 및 노르스판®에 대한 평균 비-누적 피부 침투율을 보여준다.

도 4는 경피 치료 시스템의 평균 비-누적 피부 침투율을 보여준다. 비교예 5에 따른 경피 치료 시스템의 방출 면적은 15 cm²이고, 노르스판®에 대한 방출 면적은 25 cm²이다. 비교예 5에 대한 부프레노르핀 염기의 양은 6.75 mg이고, 노르스판®에 대한 부프레노르핀 염기의 양은 20 mg이다.

도 5는 실시예 1 및 2, 비교예 5 및 부트랜스®에 대한 평균 혈장 농도를 보여준다. 실시예 1 및 2에 따른 경피 치료 시스템의 방출 면적은 10 cm²이고, 비교예 5에 따른 경피 치료 시스템의 방출률은 15 cm²이고, 부트랜스®에 대한 방출 면적은 25 cm²이다. 실시예 1 및 2에 대한 부프레노르핀 염기의 양은 12 mg이고, 비교예 5에 대한 부프레노르핀 염기의 양은 6.75 mg이고, 부트랜스®에 대한 부프레노르핀 염기의 양은 20 mg이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

TTS 구조

[0130] 구조에 관한 본 발명에 따라, 부프레노르핀의 경피 투여용 TTS는 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층을 포함한다:

[0131] A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및

- [0132] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:
- [0133] a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
- [0134] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- [0135] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0136] 본 발명의 한 양태에 따라, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 TTS는 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함한다:
- [0137] A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
- [0138] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
- [0139] a) 하나 이상의 폴리실록산-기제 감압 접착제,
- [0140] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- [0141] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산. 따라서, 본 발명에 따른 TTTS는 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층과 피부 사이에 추가 층을 허용하지 않는다.
- [0142] 특정 바람직한 실시양태에 따라, 본 발명은 본질적으로 하기 A) 및 B)로 구성된 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 갖는 TTS에 관한 것이다:
- [0143] A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
- [0144] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
- [0145] a) 하나 이상의 폴리실록산-기제 감압 접착제,
- [0146] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- [0147] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0148] 본 발명의 특정 실시양태에 따라, TTS는 그에 접착된 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조 이외에 전체 경피 치료 시스템의 접착성을 향상시키기 위한 보다 큰 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조, 예를 들면, 주변 접착제 또는 위에 놓인 접착제를 포함한다. 상기 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조도 백킹 층, 예를 들면, 베이지색 백킹 층, 및 이 경우 중합체-기제, 예를 들면, 폴리아크릴레이트 또는 폴리실록산-기제 감압 접착제의 활성제-무함유 감압 접착제 층을 포함한다. 상기 제2 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조의 면적은 TTS의 전체 크기를 증가시키지만 방출 면적을 증가시키지는 않는다. 활성제-함유 자가-접착제 층 구조 및 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조에서 감압 접착제는 동일할 수 있거나 상이할 수 있다. 활성제-무함유 자가-접착제 층의 접착제가 부프레노르핀-함유 층의 접착제와 상이한 경우, 폴리아크릴레이트-기제 또는 폴리이소부틸렌-기제 감압 접착제의 군으로부터 선택된 감압 접착제가 사용될 수 있고, 폴리아크릴레이트-기제 감압 접착제, 특히 아크릴레이트-비닐아세테이트 중합체, 예를 들면, 상표명 Duro Tak®, 예를 들면, Duro Tak® 387 2051 하에 헨켈(Henkel)로부터 입수 가능한 아크릴레이트-비닐아세테이트 중합체-기제 감압 접착제가 바람직하다. 이러한 감압 접착제는 에틸 아세테이트 및 헵탄의 유기 용액에 함유된 상태로 제공된다. 이러한 감압 접착제는 약 20 N/25 mm 이상을 20분 동안 인가할 때, 약 25 N/25 cm 이상을 24분 동안 인가할 때 및 약 30 N/25 mm 이상을 1주 동안 인가할 때 180° 박리를 제공하고, 15 N/25 mm 이상, 20 N/25 mm 이상 또는 22 N/25 mm 이상의 루프 접착성을 제공한다.

활성제

본 발명에 따른 TTS는 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당분야에서 공지된 염들, 예컨대, 하이드로클로라이드, 세페이트, 포스페이

트, 타르트레이트, 말레이네이트, 옥살레이트, 아세테이트 및 락테이트 염으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에 따라, 활성제는 부프레노르핀 염기이다.

[0151] 진통 유효량은 약 1 mg 내지 약 50 mg, 특히 약 2 mg 내지 약 30 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 약 2 mg 내지 약 25 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 특정 실시양태에 따라, TTS는 5개의 상이한 용량에 따라 약 1 mg 내지 약 4 mg, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg 또는 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하거나, TTS는 5개의 상이한 용량에 따라 약 1 mg 내지 약 4.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg 내지 약 9 mg, 약 6 mg, 약 8 mg 내지 약 14 mg, 약 12 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 18 mg, 약 20 mg 내지 약 28 mg, 또는 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다.

감압 접착제

[0153] 본 발명을 위해 사용된 감압 접착제는 중합체-기체 감압 접착제이다. 이러한 중합체-기체 감압 접착제는 예를 들면, 폴리실록산 또는 폴리이소부틸렌을 기체로 할 수 있다. 본 발명의 경우 폴리실록산-기체 감압 접착제가 바람직하다. 이러한 폴리실록산 접착제는 다른 유기 감압 접착제와 달리 첨가제, 예컨대, 항산화제, 안정화제, 가소제, 촉매 또는 다른 잠재적으로 추출가능한 성분을 필요로 하지 않는다. 이들 감압 접착제는 젖은 피부를 비롯한 다양한 유형의 피부와의 신속한 결합에 적합한 접착성, 적절한 접착성 및 응집성, 최대 7일 동안 피부에의 접착의 오랜 지속, 고도의 유연성, 수분에 대한 투과가능성, 많은 활성제들 및 필름-기판들과의 상용가능성을 제공한다. 이들 감압 접착제에게 충분한 아민 내성을 제공하여 아민의 존재 하에서 향상된 안정성을 제공할 수 있다. 이러한 감압 접착제는 중합체 중의 수지 개념에 근거하고, 이때 실란을 말단차단된 폴리다이메틸실록산과 실리카 수지의 축합 반응에 의해 폴리실록산이 제조되고, 이 폴리실록산의 잔류 실란을 작용기는 아민 안정성을 위해 트라이메틸실록시 기로 더 캡핑되어 있다. 다이메티코놀 함량은 점성-탄성 거동의 점성 성분에 기여하고, 접착제의 습윤성 및 퍼짐성에 영향을 미친다. 상기 수지는 접착제 및 강화제로서 작용하고 탄성 성분에 참여한다. 다이메티코놀과 수지 사이의 정확한 균형은 정확한 접착제 성질을 제공한다.

[0154] 폴리실록산의 접착 강도는 원하는 피부 접촉에 충분할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 가소제 또는 접착제를 제제에 도입하여 감압 접착제 층의 접착 특성을 개선한다. 개별 경우에서 소량의 접착제, 예컨대, 폴리테르펜, 로신 유도체 또는 실리콘 오일을 첨가하여 접착성을 개선하는 것이 유리할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 접착제는 실리콘 오일(예를 들면, 다우 코닝 코포레이션(미국 미시간주 미들랜드 소재)으로부터 입수가능한 360 메디칼 플루이드)이다.

[0155] 감압 접착제는 용매, 예컨대, 헵탄, 에틸 아세테이트 또는 다른 휘발성 실리콘 유체에 함유된 상태로 공급되고 사용된다. 본 발명의 경우 헵탄이 바람직하다. 고체 함량은 통상적으로 60% 내지 80%이다.

[0156] 본 발명에 따른 바람직한 폴리실록산-기체 감압 접착제는 25°C 및 헵탄 중의 60% 고체 함량에서 약 150 mPa s 초과, 약 200 mPa s 내지 약 700 mPa s, 특히 약 350 mPa s 내지 약 600 mPa s, 보다 바람직하게는 약 480 mPa s 내지 약 550 mPa s, 가장 바람직하게는 약 500 mPa s 또는 대안적으로 약 400 mPa s 내지 약 480 mPa s, 가장 바람직하게는 약 450 mPa s의 용액 점도를 특징으로 한다. 이들은 0.01 rad/s 및 30°C에서 약 1×10^9 포이즈 미만, 약 1×10^5 포이즈 내지 약 9×10^8 포이즈, 보다 바람직하게는 약 1×10^5 포이즈 내지 약 1×10^7 포이즈, 가장 바람직하게는 약 5×10^6 포이즈 또는 대안적으로 보다 바람직하게는 약 2×10^7 포이즈 내지 약 9×10^8 포이즈, 가장 바람직하게는 약 1×10^8 포이즈의 복합 점도를 특징으로 할 수도 있다.

[0157] 적합한 폴리실록산-기체 감압 접착제는 다우 코닝® BIO-PSA 표준 실리콘 접착제로부터 수득될 수 있다. BIO-PSA 7 4301 및 BIO-PSA 7 4201 실리콘 접착제가 바람직하다. 특정 실시양태에 따라 BIO-PSA 7 4301이 바람직하고, 특정 다른 실시양태에 따라 BIO-PSA 7 4201이 바람직하다. BIO-PSA 4201은 25°C 및 헵탄 중의 약 60% 고체 함량에서 450 mPa s의 용액 점도, 및 0.01 rad/s 및 30°C에서 1×10^8 포이즈의 복합 점도를 갖는다. BIO-PSA 4301은 25°C 및 헵탄 중의 약 60% 고체 함량에서 500 mPa s의 용액 점도, 및 0.01 rad/s 및 30°C에서 5×10^6 포이즈의 복합 점도를 갖는다.

[0158] 본 발명의 TTS의 감압 접착제 층은 상기 언급된 성분들 a), b) 및 c), 즉 중합체-기체 감압 접착제, 부프레노르핀, 및 본원에 기재된 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 및 레불린산으로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산 이외에

다른 다양한 부형제 또는 첨가제, 예를 들면, 가용화제, 충전제, 접착제, 활성제 투과성을 증가시킨다는 의미에서 각질층의 장벽 성질에 영향을 미치는 물질, pH 조절제 및 방부제로 구성된 군으로부터 선택된 부형제 또는 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

[0159] 활성제 투과성을 증가시킨다는 의미에서 각질층의 장벽 성질에 영향을 미치는 물질은 당업자에게 공지되어 있고, 각각의 활성제에 적합한 물질은 필요한 경우 투과 연구에 의해 발견되어야 한다. 몇몇 예는 다가알코올, 예컨대, 다이프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜; 오일, 예컨대, 올리브 오일, 스쿠알렌 및 라놀린; 지방 에테르, 예컨대, 세틸 에테르 및 올레일 에테르; 지방산 에스터, 예컨대, 이소프로필 미리스테이트; 우레아 및 우레아 유도체, 예컨대, 알란토인; 극성 용매, 예컨대, 다이메틸데실포스포사이드, 메틸옥틸설폭사이드, 다이메틸라우릴아민, 도데실파롤리돈, 이소소르비톨, 다이메틸아세토나이드, 다이메틸설폭사이드, 데실메틸설폭사이드 및 다이메틸포름아미드; 살리실산; 아미노산; 벤질 니코티네이트; 및 고분자량 지방족 계면활성제, 예컨대, 라우릴 설레이트 염이다. 다른 물질은 올레산 및 리놀레산, 아스코르브산, 판테놀, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 토코페롤, 토코페릴 아세테이트, 토코페릴 리놀레이트, 프로필 올레이트 및 이소프로필 팔미테이트를 포함한다. 본 발명의 TTS는 감압 접착제 중 a) 중합체-기체 감압 접착제, b) 부프레노르핀 및 c) 본원에 기재된 카복실산으로서 레볼린산 또는 리놀렌산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 특정 실시양태에 따라 활성제 투과성을 증가시킨다는 의미에서 각질층의 장벽 성질에 영향을 미치는 물질로서 올레산 및 리놀레산을 추가로 포함할 수 있다.

[0160] 이전 단락에 기재된 이러한 물질들은 TTS에 포함될 수 있고 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 그러나, 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 이러한 추가 물질은 필요하지 않다. 본 발명의 실시양태에 따라, TTS는 이전 단락에서 언급된 이러한 추가 물질을 포함하지 않는다.

[0161] 약물의 가용성은 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 및 레볼린산으로부터 선택된 카복실산 이외에 경피 조성물에서 약물의 가용성을 증가시키거나 약물 결정화를 억제하는 물질, 예컨대, 폴리비닐파롤리돈, 비닐아세테이트/비닐파롤리돈 공중합체 및 셀룰로스 유도체의 선택적 첨가에 의해 더 변경될 수 있다.

[0162] 점도 증가 물질은 바람직하게는 활성제 용액과 함께 사용된다. 활성제 용액의 점도를 증가시키기에 적합한 물질은 예를 들면, 셀룰로스 유도체, 예컨대, 에틸셀룰로스, 하이드록실프로필셀룰로스 및 고분자량 폴리아크릴산 및/또는 이들의 염 및/또는 이들의 유도체, 예컨대, 에스터이다.

[0163] 충전제, 예컨대, 실리카겔, 이산화티탄 및 산화아연은 원하는 방식으로 특정 물리학적 파라미터, 예컨대, 응집 및 결합 강도에 영향을 미치기 위해 중합체와 함께 사용될 수 있다.

부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조

[0165] 본 발명에 따라, 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조는 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및 그 위에 코팅된 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조는 이들 2개의 요소들로 구성된다.

[0166] 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층은 임의의 건조 중량으로 코팅될 수 있으나, 바람직하게는 약 6 mg/cm²(약 60 g/cm²) 초과, 약 8 mg/cm²(약 80 g/cm²) 초과, 약 6 mg/cm²(약 60 g/cm²) 내지 약 14 mg/cm²(약 140 g/cm²), 또는 약 8 mg/cm²(약 80 g/cm²) 내지 약 14 mg/cm²(약 140 g/cm²)의 건조 중량으로 코팅된다. 구체적으로, 건조 중량은 약 10 mg/cm²(약 100 g/cm²) 초과, 약 10 mg/cm²(약 100 g/cm²) 내지 약 13 mg/cm²(약 130 g/cm²), 또는 약 11.5 mg/cm²(약 115 g/cm²) 내지 약 12.5 mg/cm²(약 125 g/cm²)이거나, 구체적으로 약 12 mg/cm²(약 120 g/cm²)이다.

[0167] 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층은 바람직하게는 부프레노르핀 염기를 함유하지만 등물량의 약학적으로 허용가능한 염을 함유할 수 있다. 본 발명에 따라, 바람직하게는 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 총 건조 중량을 기준으로 5% 초과, 약 6% 초과, 약 7% 초과, 약 8% 초과, 약 9% 초과, 약 6% 내지 약 20%, 약 7% 내지 약 20%, 약 8% 내지 약 20%, 약 9% 내지 약 20%, 약 6% 내지 약 15%, 약 7% 내지 약 15%, 약 8% 내지 약 15% 또는 약 9% 내지 약 15% 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 약학적으로 허용가능한 염이 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층에 함유된다. 특정 실시양태에서, 약 10% 부프레노르핀 염기가 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층에 함유된다.

[0168] 바람직하게는, TTS는 감압 접착제 층 내에 약 0.55 mg/cm² 초과, 약 0.6 mg/cm² 초과, 약 0.7 mg/cm² 초과, 약 0.8 mg/cm² 초과, 약 0.9 mg/cm² 초과, 약 1 mg/cm² 초과, 약 1.1 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기, 또는 약 0.55 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 0.6 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 0.7 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 0.8 mg/cm² 내지 약

2 mg/cm², 약 0.9 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 1 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 또는 약 1.1 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm²의 부프레노르핀 염기를 함유하거나, 약 1.2 mg/cm²의 부프레노르핀 염기를 함유한다. TTS는 등물량의 약학적으로 허용가능한 염도 함유할 수 있다.

[0169] 부프레노르핀의 원하는 전달 속도를 제공하기 위해, 카복실산이 존재한다. 카복실산은 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 이때 레볼린산이 바람직하다. 부프레노르핀은 카복실산, 예를 들면, 레볼린산과 혼합되고(예를 들면, 용해되고), 이 혼합물, 예를 들면, 용액은 매트릭스 층 내의 작은 침착물, 예를 들면, 소적의 형태로 분산된다. 그의 공지된 물리화학적 성질, 즉 그의 낮은 가용성, 216°C의 비교적 높은 그의 용점 및 그의 고분자량을 갖는 부프레노르핀은 용이하게 결정화되는 경향을 나타낸다. 이러한 이유로, 약학 제형의 저장 동안 부프레노르핀이 결정화되는 것을 방지하기 위해 하나 이상의 산성 기를 갖는 가용화제가 사용된다. 부프레노르핀 및 레볼린산은 폴리실록산에서 극도로 낮은 가용성을 갖는다. 이의 결과로서, 부프레노르핀을 레볼린산에서 가용화시키고 본원에 기재된 폴리실록산을 기제로 하여 제조된 매트릭스 층에서 작은 침착물의 형태로 이 혼합물을 분산시킬 수 있다.

[0170] 레볼린산은 접착제의 유기 용매에서 거의 가용성을 나타내지 않는다. 결과적으로, 부프레노르핀과 레볼린산의 액체 혼합물은 접착제 용액에 분산될 수 있는데, 이때 분산액은 용매의 제거 후 보유된다. 이러한 종류의 매트릭스 층에서, 부프레노르핀의 가용성은 사실상 레볼린산의 양에 의해서만 좌우된다.

[0171] 부프레노르핀, 예를 들면, 부프레노르핀 염기와 카복실산, 예를 들면, 레볼린산의 분산된 혼합물의 양은 최대 약 40 중량%일 수 있고, 약 25 중량% 내지 약 20 중량%를 초과하지 않는 것이 바람직하고 약 15 중량% 내지 약 25 중량%, 약 15 중량% 내지 약 20 중량%, 또는 약 17 중량% 내지 약 20 중량%이다. 침착물, 예를 들면, 소적 크기(직경) 자체는 바람직하게는 약 150 μm을 초과하지 않아야 하고, 약 1 μm 내지 약 150 μm, 바람직하게는 약 1 μm 내지 약 50 μm, 약 5 μm 내지 약 50 μm, 약 1 μm 내지 약 25 μm, 또는 약 5 μm 내지 약 25 μm이다. 나아가, 바람직한 크기는 매트릭스 층의 두께에 의해 좌우된다.

[0172] 카복실산, 예를 들면, 레볼린산도 피부를 통해 흡수될 수 있기 때문에, TTS에서의 양은 적용 시간이 경과함에 따라 더 작아지고, 부프레노르핀의 가용성의 감소를 초래한다. 그 결과, 고갈로 인한 부프레노르핀의 열역학적 활성의 감소는 부프레노르핀/레볼린산 침착물의 감소된 약물 가용성에 의해 보상된다.

[0173] 본 발명에 따라, 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층은 이 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 총 건조 중량을 기준으로 약 5% 초과, 약 6% 초과, 약 7% 초과, 약 8% 초과, 약 9% 초과, 약 6% 내지 약 20%, 약 7% 내지 약 20%, 약 8% 내지 약 20%, 약 9% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 15%, 약 6% 내지 약 15%, 약 6% 내지 약 9%, 또는 약 9% 내지 약 15%의 카복실산, 예를 들면, 레볼린산을 함유한다. 특정 실시양태에서, 건조 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층은 약 6% 내지 약 11%의 레볼린산, 약 6% 내지 약 9% 또는 약 9% 내지 약 15%의 레볼린산, 약 7%의 레볼린산 또는 약 10%의 레볼린산을 함유한다. 특정 실시양태에 따라, 감압 접착제 층은 동일한 % 양의 레볼린산 및 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 또 다른 특정 실시양태에 따라, 감압 접착제 층은 그가 함유하는 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 약학적으로 허용가능한 염의 % 양보다 더 적은 % 양의 레볼린산을 함유한다.

[0174] 특정 실시양태에 따라, 감압 접착제 층은 총 건조 중량을 기준으로 9% 초과 내지 약 15%의 부프레노르핀 염기 및 약 6% 내지 약 9%의 레볼린산, 또는 9% 초과 내지 약 15%의 부프레노르핀 염기 및 약 9% 내지 약 15%의 레볼린산을 함유한다.

[0175] 특정 실시양태에 따라, 감압 접착제 층은 약 10 mg/cm² 내지 약 14 mg/cm², 약 11.5 mg/cm² 내지 약 12.5 mg/cm² 또는 약 12 mg/cm²의 건조 중량으로 코팅되고, 건조 감압 접착제 층은 약 7% 내지 약 13%, 약 8% 내지 약 12%, 약 9% 내지 약 11% 또는 약 10%의 부프레노르핀 염기 및 약 6% 내지 약 8% 또는 약 7%의 레볼린산을 함유한다. 특정 실시양태에서, 건조 감압 접착제 층은 약 12 mg/cm²의 건조 중량을 갖고 약 7%의 레볼린산 및 약 10%의 부프레노르핀 염기를 함유한다.

[0176] 특정 다른 실시양태에 따라, 감압 접착제 층은 약 10 mg/cm² 내지 약 14 mg/cm², 약 11.5 mg/cm² 내지 약 12.5 mg/cm², 또는 약 12 mg/cm²의 건조 중량으로 코팅되고, 건조 감압 접착제 층은 약 7% 내지 약 13%, 약 8% 내지 약 12%, 약 9% 내지 약 11% 또는 약 10%의 부프레노르핀 염기 및 약 6% 내지 약 12% 또는 약 10%의 레볼린산을 함유한다. 특정 실시양태에서, 건조 감압 접착제 층은 약 12 mg/cm²의 건조 중량을 갖고 약 10%의 레볼린산 및 약 10%의 부프레노르핀 염기를 함유한다.

[0177] 전술된 바에 따라, TTS는 약 0.55 mg/cm² 초과, 약 0.6 mg/cm² 초과, 약 0.7 mg/cm² 초과, 약 0.8 mg/cm² 초과, 약

0.9 mg/cm² 초과, 약 1 mg/cm² 초과 또는 약 1.1 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기, 또는 약 0.6 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 0.7 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 0.8 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 0.9 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 약 1 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 또는 약 1.1 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm²의 부프레노르핀 염기를 함유하거나 약 1.2 mg/cm²의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하고, 부프레노르핀 염기가 바람직하다. 특정 실시양태에 따라, 감압 접착제 층은 동일한 양의 레볼린산 및 부프레노르핀 염기를 함유한다. 또 다른 특정 실시양태에 따라, 감압 접착제 층은 그가 함유하는 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염보다 더 적은 레볼린산을 함유한다.

[0178] 본 발명의 특정 실시양태에 따라, 부프레노르핀-함유 층 및 활성제-무함유 층 내의 감압 접착제는 상이하고, 활성제-무함유 층 내의 접착제는 폴리아크릴레이트를 기제로 하는 감압 접착제이다. 특정 다른 실시양태에 따라, 활성제-함유 층 및 활성제-무함유 층 내의 접착제는 동일하고 폴리실록산을 기제로 하는 아민 내성 감압 접착제이고, 이때 폴리실록산은 실란을 말단차단된 폴리다이메틸실록산과 실리카 수지의 축합 반응의 생성물이고, 잔류 실란을 작용기는 트라이메틸실록시 기로 캡핑되고 25°C 및 햅탄 중의 약 60% 고체 함량에서 약 500 mPa s 또는 약 450 mPa s의 용액 점도를 특징으로 하고, 부프레노르핀-함유 층 감압 접착제 층은 약 12 mg/cm²의 건조 중량으로 코팅되고 약 10%의 부프레노르핀 염기 및 약 10%의 레볼린산을 함유한다.

[0179] 특정 실시양태에 따라, 방출 면적은 약 1 cm² 내지 약 38 cm²이거나, 방출 면적은 25 cm² 미만 또는 22 cm² 미만이거나, 약 1.5 cm² 내지 약 25 cm², 약 1.5 cm² 내지 약 22 cm², 또는 약 1.5 cm² 내지 약 20 cm²이거나, 약 3 cm², 약 6 cm², 약 10 cm², 약 15 cm² 또는 약 20 cm²이다.

[0180] 특정 실시양태에 따라, TTS는 약 1 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 약 1 mg 내지 약 28 mg, 2 mg 내지 약 25 mg, 약 2 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 5개의 상이한 증가하는 용량 강도를 고려하여, TTS는 특정 경우에서 바람직하게는

a) 약 1 mg 내지 약 4 mg, 약 1 mg 내지 약 4.5 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 3.5 mg, 약 2 mg 내지 약 4 mg, 보다 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 3 mg, 약 2.5 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염,

b) 약 3.5 mg 내지 약 8 mg, 약 4 mg 내지 약 9 mg, 바람직하게는 약 3.5 mg 내지 약 7 mg, 약 5 mg 내지 약 8 mg, 보다 바람직하게는 약 3.5 mg 내지 약 6 mg, 약 5 mg 내지 약 7 mg, 또는 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염,

c) 약 6.5 mg 내지 약 16 mg, 약 8 mg 내지 약 14 mg, 바람직하게는 약 6.5 mg 내지 약 14 mg 또는 약 10 mg 내지 약 14 mg, 보다 바람직하게는 약 6.5 mg 내지 약 11 mg, 약 11 mg 내지 약 13 mg, 또는 약 12 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염,

d) 약 11.5 mg 내지 약 24 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게는 약 11.5 mg 내지 약 21 mg 또는 약 16 mg 내지 약 19 mg, 보다 바람직하게는 약 11.5 mg 내지 약 14 mg, 약 17 mg 내지 약 19 mg, 또는 약 18 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는

e) 약 15 mg 내지 약 32 mg, 약 20 mg 내지 약 28 mg, 바람직하게는 약 15 mg 내지 약 28 mg, 약 21 mg 내지 약 26 mg, 보다 바람직하게는 약 15 mg 내지 약 24 mg, 약 22 mg 내지 약 25 mg, 또는 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염

[0186] 을 함유한다.

[0187] 상응하게 방출 면적은 약 1 cm² 내지 약 38 cm² 또는 1.5 cm² 내지 약 24 cm²이거나, 1.5 cm² 내지 약 22 cm²이거나, 1.5 cm² 내지 약 20 cm²이고, 5개의 특정 바람직한 용량 강도 a) 내지 e)에 대하여 방출 면적은 다음과 같다:

[0188] a) 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm² 또는 약 1.5 cm² 내지 약 5.5 cm², 바람직하게는 약 1 cm² 내지 약 4.5 cm² 또는 약 2 cm² 내지 약 4 cm², 보다 바람직하게는 약 2.5 cm² 내지 약 4 cm², 약 2 cm² 내지 약 3 cm², 또는 약 2.5 cm²,

[0189] b) 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm² 또는 약 3 cm² 내지 약 9 cm², 바람직하게는 약 3 cm² 내지 약 9 cm² 또는 약 4.5 cm² 내지 약 7.5 cm², 보다 바람직하게는 약 5 cm² 내지 약 8 cm², 약 4.5 cm² 내지 약 6 cm², 또는 약 5 cm²,

[0190] c) 약 6 cm² 내지 약 19 cm² 또는 약 6 cm² 내지 약 14 cm², 바람직하게는 약 6 cm² 내지 약 18 cm² 또는 약 8 cm² 내지 약 12 cm², 보다 바람직하게는 약 10 cm² 내지 약 16 cm², 약 9 cm² 내지 약 11 cm², 또는 약 10 cm²,

[0191] d) 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm² 또는 약 13 cm² 내지 약 17 cm², 바람직하게는 약 12 cm² 내지 약 27 cm² 또는 약 13 cm² 내지 약 16 cm², 보다 바람직하게는 약 17 cm² 내지 약 23 cm², 약 14 cm² 내지 약 16 cm², 또는 약 15 cm², 또는

[0192] e) 약 16 cm² 내지 약 38 cm² 또는 약 16 cm² 내지 약 24 cm², 바람직하게는 약 16 cm² 내지 약 35 cm² 또는 약 17 cm² 내지 약 22 cm², 보다 바람직하게는 약 23.5 cm² 내지 약 32 cm², 약 18 cm² 내지 약 21 cm², 또는 약 20 cm².

[0193] 이러한 실시양태에서, 건조 감압 접착제 층은 바람직하게는 폴리실록산을 기재로 하는 감압 접착제를 포함하고 바람직하게는 약 6 mg/cm², 7.5 mg/cm², 8 mg/cm², 9 mg/cm², 10.5 mg/cm² 또는 12 mg/cm²의 건조 중량을 갖고 10%의 부프레노르핀 염기를 함유한다.

[0194] 일부 바람직한 실시양태에 따라, TTS는 5개의 용량 강도 a) 내지 e)에 대하여 하기 양의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하고 하기 상응하는 방출 면적 범위를 제공한다:

a)

a)	약 1 cm ² 내지 약 4.8 cm ²	약 1 cm ² 내지 약 4.5 cm ²	약 2.5 cm ² 내지 약 4 cm ²
약 1 mg 내지 약 4 mg	x	x	x
약 1 mg 내지 약 3.5 mg	x	x	x
약 1 mg 내지 약 3 mg	x	x	x

b)

b)	약 3 cm ² 내지 약 9.5 cm ²	약 3 cm ² 내지 약 9 cm ²	약 5 cm ² 내지 약 8 cm ²
약 3.5 mg 내지 약 8 mg	x	x	x
약 3.5 mg 내지 약 7 mg	x	x	x
약 3.5 mg 내지 약 6 mg	x	x	x

c)

c)	약 6 cm ² 내지 약 19 cm ²	약 6 cm ² 내지 약 18 cm ²	약 10 cm ² 내지 약 16 cm ²
약 6.5 mg 내지 약 16 mg	x	x	x
약 6.5 mg 내지 약 14 mg	x	x	x
약 6.5 mg 내지 약 11 mg	x	x	x

d)

d)	약 12 cm ² 내지 약 28.5 cm ²	약 12 cm ² 내지 약 27 cm ²	약 17 cm ² 내지 약 23 cm ²
약 11.5 mg 내지 약 24 mg	x	x	x
약 11.5 mg 내지 약 21 mg	x	x	x
약 11.5 mg 내지 약 14 mg	x	x	x

e)

e)	약 16 cm ² 내지 약 38 cm ²	약 16 cm ² 내지 약 35 cm ²	약 23.5 cm ² 내지 약 32 cm ²
약 15 mg 내지 약 32 mg	x	x	x
약 15 mg 내지 약 28 mg	x	x	x
약 15 mg 내지 약 24 mg	x	x	x

[0196]

경피 치료 시스템의 세트

[0197] 통증의 치료의 경우 환자는 통증을 적절하게 조절하기 위해 부프레노르핀의 개별 용량으로 적정될 필요가 있다.

개별 요건을 충족시키기 위해, 5개의 상이한 용량 강도가 본 발명에 따라 제공된다.

- [0199] 한 양태에 따라, 본 발명은 본 발명에 따른 2개(제1 TTS 및 제2 TTS, 제2 TTS 및 제3 TTS, 제3 TTS 및 제4 TTS, 또는 제4 TTS 및 제5 TTS, 또는 5개의 상이한 용량 강도 중 2개의 상이한 용량 강도의 임의의 다른 조합), 3개(제1 TTS 내지 제3 TTS, 제2 TTS 내지 제4 TTS, 또는 제3 TTS 내지 제5 TTS, 또는 5개의 상이한 용량 강도 중 3개의 상이한 용량 강도의 임의의 다른 조합), 4개(제1 TTS 내지 제4 TTS, 또는 제2 TTS 내지 제5 TTS, 또는 5개의 상이한 용량 강도 중 4개의 상이한 용량 강도의 임의의 다른 조합), 또는 5개(제1 TTS 내지 제5 TTS)의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm² 또는 약 1.5 cm² 내지 약 5.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 4 mg 또는 약 1 mg 내지 약 4.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0200] 제2 경피 치료 시스템은 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm² 또는 약 3 cm² 내지 약 9 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg 또는 약 4 mg 내지 약 9 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0201] 제3 경피 치료 시스템은 약 6 cm² 내지 약 19 cm² 또는 약 6 cm² 내지 약 14 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg 또는 약 8 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0202] 제4 경피 치료 시스템은 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm² 또는 약 13 cm² 내지 약 17 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg 또는 약 15 mg 내지 약 20 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0203] 제5 경피 치료 시스템은 약 16 cm² 내지 약 38 cm² 또는 약 16 cm² 내지 약 24 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg 또는 약 20 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유한다.
- [0204] 본 발명은 경피 치료 시스템의 세트에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 1 cm² 내지 약 4.5 cm² 또는 약 2 cm² 내지 약 4 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 3.5 mg 또는 약 2 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0205] 제2 경피 치료 시스템은 약 3 cm² 내지 약 9 cm² 또는 약 4.5 cm² 내지 약 7.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 7 mg 또는 약 5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0206] 제3 경피 치료 시스템은 약 6 cm² 내지 약 18 cm² 또는 약 8 cm² 내지 약 12 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 14 mg 또는 약 10 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0207] 제4 경피 치료 시스템은 약 12 cm² 내지 약 27 cm² 또는 약 13 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 21 mg 또는 약 16 mg 내지 약 19 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0208] 제5 경피 치료 시스템은 약 16 cm² 내지 약 35 cm² 또는 약 17 cm² 내지 약 22 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 28 mg 또는 약 21 mg 내지 약 26 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유한다.
- [0209] 본 발명은 상이한 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 2.5 cm² 내지 약 4 cm² 또는 약 2 cm² 내지 약 3 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 3 mg 또는 약 2.5 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0210] 제2 경피 치료 시스템은 약 5 cm² 내지 약 8 cm² 또는 약 4.5 cm² 내지 약 6 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 6 mg 또는 약 5 mg 내지 약 7 mg의 부프

레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0211] 제3 경피 치료 시스템은 약 10 cm² 내지 약 16 cm² 또는 약 9 cm² 내지 약 11 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 11 mg 또는 약 11 mg 내지 약 13 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0212] 제4 경피 치료 시스템은 약 17 cm² 내지 약 23 cm² 또는 약 14 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 14 mg 또는 약 17 mg 내지 약 19 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0213] 제5 경피 치료 시스템은 약 23.5 cm² 내지 약 32 cm² 또는 약 18 cm² 내지 약 21 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 24 mg 또는 약 22 mg 내지 약 25 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유한다.

[0214] 본 발명의 추가 양태에서, 이전 단락들에 기재된 경피 치료 시스템들의 세트로부터 선택된 경피 치료 시스템이 제공되고, 이때 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고,

[0215] 제1 경피 치료 시스템은 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 6.25 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,

[0216] 제2 경피 치료 시스템은 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 12.5 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,

[0217] 제3 경피 치료 시스템은 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 25 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,

[0218] 제4 경피 치료 시스템은 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 37.5 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,

[0219] 제5 경피 치료 시스템은 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 50 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,

[0220] 상기 기준 제품은 하기 단계들에 의해 제조된다:

[0221] 1. 2-에틸헥실 아크릴레이트, 비닐 아세테이트 및 아크릴산으로 구성된 자가-가교연결된 아크릴레이트 공중합체의 47.83% 폴리아크릴레이트 용액 1,139 g(용매: 37:26:26:4:1 비의 에틸 아세테이트:헵탄:이소프로판올:톨루엔:아세틸아세토네이트), 레불린산 100 g, 올레일 올레아이트 150 g, 폴리비닐피롤리돈 100 g, 에탄올 150 g, 에틸 아세테이트 200 g 및 부프레노르핀 염기 100 g을 균질화하여 혼합물을 제공하는 단계;

[0222] 2. 단계 1의 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고 모든 고체의 용해를 시작적으로 조절하는 반면, 중량을 다시 측정하고 가능한 용매 손실을 에틸 아세테이트로 보충하여 증발 손실을 조절하는 단계;

[0223] 3. 그 후, 건조 접착제 층의 단위 면적 당 질량이 약 80 g/m²에 이르게 하는 방식으로 상기 혼합물을 투명한 폴리에스터 필름 상에 적용하는 단계로서, 이때 상기 폴리에스터 필름이 실리콘화에 의해 제거가능하게 되고 보호층으로서 작용하는, 단계;

[0224] 4. 수분 레인 상을 통과하는 가열된 공기로 건조하여 용매를 증발시킬 뿐만 아니라 레불린산을 용융시키고 접착 필름을 폴리에스터 포일로 덮음으로써 단계 3의 투명한 폴리에스터 필름 상에 적용된 혼합물의 용매를 제거하는 단계;

[0225] 5. 적합한 절단 수단으로 각각 6.25 cm², 12.5 cm², 25 cm², 37.5 cm² 및 50 cm²의 방출 면적을 천공하고 개별 시스템들 사이에 남겨진 가장자리를 제거하는 단계.

[0226] 한 양태에 따라, 본 발명은 이전 단락들에서 제1 경피 치료 시스템으로서 기재된 경피 치료 시스템에 관한 것으로서, 이때 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 비교 임상 연구에서 시험될 때 6.25 cm²의 방출 면적을 갖는, 노르스판®으로서도 공지된 시판되는 제품 부트랜스®와 생물학적으로 동등하다.

[0227] 한 양태에 따라, 본 발명은 이전 단락들에서 제2 경피 치료 시스템으로서 기재된 경피 치료 시스템에 관한 것으로서, 이때 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 비교 임상 연구에서 시험될 때 12.5 cm²의 방

출 면적을 갖는, 노르스판®으로서도 공지된 시판되는 제품 부트랜스®와 생물학적으로 동등하다.

- [0228] 한 양태에 따라, 본 발명은 이전 단락들에서 제3 경피 치료 시스템으로서 기재된 경피 치료 시스템에 관한 것으로서, 이때 부프레노르핀은 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 비교 임상 연구에서 시험될 때 25 cm²의 방출 면적을 갖는, 노르스판®으로서도 공지된 시판되는 제품 부트랜스®와 생물학적으로 동등하다.
- [0229] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템에 관한 것이다:
- [0230] 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 5 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 7,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 8,000 pg.hr/ml 초과, 7,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 16,000 pg.hr/ml, 또는 8,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 16,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제1 경피 치료 시스템;
- [0231] 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 14,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 16,000 pg.hr/ml 초과, 14,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 32,000 pg.hr/ml, 또는 16,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 32,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제2 경피 치료 시스템;
- [0232] 약 6 cm² 내지 약 19 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 28,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 32,000 pg.hr/ml 초과, 28,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 64,000 pg.hr/ml, 또는 32,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 64,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제3 경피 치료 시스템;
- [0233] 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 42,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 48,000 pg.hr/ml 초과, 42,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 96,000 pg.hr/ml, 또는 48,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 96,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제4 경피 치료 시스템; 및
- [0234] 약 16 cm² 내지 약 38 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 62,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 64,000 pg.hr/ml 초과, 62,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 128,000 pg.hr/ml, 또는 64,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 128,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제5 경피 치료 시스템.
- [0235] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템에 관한 것이다:
- [0236] 약 1 cm² 내지 약 4.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 1 mg 내지 약 3.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 5 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 7,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 8,000 pg.hr/ml 초과, 7,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 16,000 pg.hr/ml, 또는 8,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 16,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제1 경피 치료 시스템;
- [0237] 약 3 cm² 내지 약 9 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 14,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 16,000 pg.hr/ml 초과, 14,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 32,000 pg.hr/ml, 또는 16,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 32,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제2 경피 치료 시스템;
- [0238] 약 6 cm² 내지 약 18 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 28,000 pg.hr/ml 초과,

바람직하게는 32,000 pg.hr/ml 초과, 28,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 64,000 pg.hr/ml, 또는 32,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 64,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제3 경피 치료 시스템;

[0239] 약 12 cm² 내지 약 27 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 21 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등 몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 42,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 48,000 pg.hr/ml 초과, 42,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 96,000 pg.hr/ml, 또는 48,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 96,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제4 경피 치료 시스템; 및

[0240] 약 16 cm² 내지 약 35 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등 몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 62,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 64,000 pg.hr/ml 초과, 62,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 128,000 pg.hr/ml, 또는 64,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 128,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제5 경피 치료 시스템.

[0241] 한 양태에 따라, 본 발명은 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템에 관한 것이다:

[0242] 약 2.5 cm² 내지 약 4 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 1 mg 내지 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등 몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 5 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 7,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 8,000 pg.hr/ml 초과, 7,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 16,000 pg.hr/ml, 또는 8,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 16,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제1 경피 치료 시스템;

[0243] 약 5 cm² 내지 약 8 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등 몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 14,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 16,000 pg.hr/ml 초과, 14,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 32,000 pg.hr/ml, 또는 16,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 32,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제2 경피 치료 시스템;

[0244] 약 10 cm² 내지 약 16 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 11 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등 몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 28,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 32,000 pg.hr/ml 초과, 28,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 64,000 pg.hr/ml, 또는 32,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 64,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제3 경피 치료 시스템;

[0245] 약 17 cm² 내지 약 23 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등 몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 42,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 48,000 pg.hr/ml 초과, 42,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 96,000 pg.hr/ml, 또는 48,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 96,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제4 경피 치료 시스템; 및

[0246] 약 23.5 cm² 내지 약 32 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등 몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하고/하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 62,000 pg.hr/ml 초과, 바람직하게는 64,000 pg.hr/ml 초과, 62,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 128,000 pg.hr/ml, 또는 64,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 128,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 제5 경피 치료 시스템.

방출 특성

[0248] 본 발명에 따라, TTS는 인간 분할 두께 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀(예를 들면, 9 ml 프란즈 확산 셀)로 수행한 시험관내 실험에 의해 측정된 피부 침투율을 추가 특징으로 한다. 미용 수술로부터의 피부(여성 유방, 1989년생)를 사용할 수 있다. 더마톤(dermatone)을 OECD 지침(2004년 4월 13일 채택)에 따라 이용하여 온전한 표피를 갖는 800 µm 두께의 피부를 준비한다. 연장된 시험(168시간)으로 인해, 권장된 200 µm 내지 400 µm 피부 대신에 800 µm 피부를 사용한다. 항균제가 32±1°C의 온도에서 사용되기 때문에 사용된 수용체 배지는 0.1% 식염수 아자이드를 함유하는 pH 5.5의 포스페이트 완충제 용액이다. 1.163 cm²의 면적을 갖는 예시적 제제를 적 충물로부터 천공하고, 본 실시예에서 시판되는 제품 노르스판®의 1.163 cm² 샘플에 대해 각각 시험한다. 프란

즈 셀의 수용체 배지 중의 부프레노르핀의 농도를 측정한다.

- [0249] 본 발명에 따른 TTS는 168시간 시험에 걸쳐 약 $1.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 초과, 약 $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 초과 또는 $1.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 초과; 168시간 시험에 걸쳐 약 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 초과; 168시간 시험에 걸쳐 약 $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 초과; 168시간 시험에 걸쳐 $2.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 초과; 168시간 시험에 걸쳐 약 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 초과; 또는 168시간 시험에 걸쳐 약 $1.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, 약 $1.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, 약 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, 약 $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, 약 $2.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, 또는 약 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 평균 누적 피부 침투율을 제공한다. 시판되는 제품 노르스판®은 상기 시험에서 168시간 시험에 걸쳐 약 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 평균 누적 피부 침투율을 제공한다.
- [0250] 특정 실시양태에 따라, TTS는 상기 언급된 프란즈 확산 셀에서 측정될 때 168시간의 기간에 걸쳐 약 $220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; 또는 168시간의 기간에 걸쳐 약 $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 약 $450 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 약 $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 또는 약 $600 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 방출을 제공한다. 시판되는 제품 노르스판®은 상기 시험에서 약 $175.29 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 방출을 제공한다. 도 2로부터 알 수 있는 바와 같이, 20 mg의 부프레노르핀 염기를 포함하는 25 cm^2 노르스판® TTS, 및 10 cm^2 의 면적을 갖고 12 mg의 부프레노르핀 염기를 포함하는 본 발명에 따른 TTS 실시예 1 내지 4를 사용하였을 때 필적할만한 피부 침투율이 측정된다. 이것은 60%의 크기 감소, 및 사용된 부프레노르핀 염기의 양에서의 약 40% 감소에 상응한다.
- [0251] 특정 실시양태에 따라, TTS는 프란즈 확산 셀에서 측정될 때 처음 8시간 이내에 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 피부 침투율을 제공한다.
- [0252] 특정 실시양태에 따라, TTS는 프란즈 확산 셀에서 측정될 때 처음 8시간 이내에 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $280 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 피부 침투율을 제공한다.
- [0253] 특정 실시양태에 따라, TTS는 프란즈 확산 셀에서 측정될 때 처음 8시간 이내에 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $90 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $130 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $280 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 피부 침투율을 제공한다.
- [0254] 시판되는 제품 노르스판®은 동일한 환경 하에서 프란즈 확산 셀에서 측정될 때 처음 8시간 이내에 $3.19 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $22.40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $13.83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $26.17 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $32.43 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $60.10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $17.17 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 피부 침투율을 제공한다.
- [0255] **치료 방법/의학 용도**
- [0256] 한 양태에 따라, 상세히 전술된 바와 같은 본 발명에 따른 경피 치료 시스템은 통증을 치료하는 방법에서 사용된다. 상기 방법은 특히 TTS를 환자의 피부 상에 (7일 또는 1주에 상응하는) 약 168시간 동안 적용하는 것을 포함한다. 본 발명에 따른 다른 방법에 따라, TTS는 4일 초과의 기간에 상응하는 약 96시간 초과의 시간, 5일에 상응하는 약 120시간 및 6일에 상응하는 약 144시간 동안 적용될 수 있다. 약 168시간 동안의 적용이 바람직하다.
- [0257] 한 양태에 따라, 본 발명은 상이한 용량 강도 및 약 168시간의 투여에 걸친 상응하는 상이한 공칭 평균 방출률 및/또는 평균 방출률에 상응하는 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트가 이용되는 치료 방법에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 1.5 cm^2 내지 약 5.5 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 4.5 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 $2.5 \mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 $7.5 \mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 $4 \mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 $6 \mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 $5 \mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0258] 제2 경피 치료 시스템은 약 3 cm^2 내지 약 9 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 4 mg 내지 약 9 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 $8 \mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 $12 \mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 $9 \mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 $11 \mu\text{g}/\text{hr}$ 의

평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0259] 제3 경피 치료 시스템은 약 6 cm^2 내지 약 14 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 8 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 15 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 17 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 22 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0260] 제4 경피 치료 시스템은 약 13 cm^2 내지 약 17 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 20 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 26 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 35 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 27 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 32 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0261] 제5 경피 치료 시스템은 약 16 cm^2 내지 약 24 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 20 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 36 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 38 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 42 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공한다.

[0262] 또한, 본 발명은 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 2 cm^2 내지 약 4 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 2 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 2.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 7.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 4 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 6 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0263] 제2 경피 치료 시스템은 약 4.5 cm^2 내지 약 7.5 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 8 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 11 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0264] 제3 경피 치료 시스템은 약 8 cm^2 내지 약 12 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 10 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 15 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 17 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 22 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0265] 제4 경피 치료 시스템은 약 13 cm^2 내지 약 16 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 16 mg 내지 약 19 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 26 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 35 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 27 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 32 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0266] 제5 경피 치료 시스템은 약 17 cm^2 내지 약 22 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 21 mg 내지 약 26 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 36 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 38 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 42 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공한다.

[0267] 또한, 본 발명은 상이한 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 2 cm^2 내지 약 3 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 2.5 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 2.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 7.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 4 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 6 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

- [0268] 제2 경피 치료 시스템은 약 4.5 cm² 내지 약 6 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 8 µg/hr 내지 약 12 µg/hr 또는 약 9 µg/hr 내지 약 11 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 µg/hr의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0269] 제3 경피 치료 시스템은 약 9 cm² 내지 약 11 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11 mg 내지 약 13 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 15 µg/hr 내지 약 25 µg/hr 또는 약 17 µg/hr 내지 약 22 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 µg/hr의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0270] 제4 경피 치료 시스템은 약 14 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 17 mg 내지 약 19 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 26 µg/hr 내지 약 35 µg/hr, 약 27 µg/hr 내지 약 32 µg/hr 또는 약 30 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0271] 제5 경피 치료 시스템은 약 18 cm² 내지 약 21 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 22 mg 내지 약 25 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 36 µg/hr 내지 약 45 µg/hr 또는 약 38 µg/hr 내지 약 42 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 µg/hr의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공한다.
- [0272] 한 양태에 따라, 본 발명은 환자에서 통증을 치료하는 방법에 관한 것이고, 이때 상기 환자는 상이한 용량 강도, 및 약 168시간의 투여에 걸친 상응하는 상이한 공칭 평균 방출률 및/또는 평균 방출률에 상응하는 2개(제1 TTS 및 제2 TTS, 제2 TTS 및 제3 TTS, 제3 TTS 및 제4 TTS, 또는 제4 TTS 및 제5 TTS, 또는 5개의 상이한 용량 강도 중 2개의 상이한 용량 강도의 임의의 다른 조합), 3개(제1 TTS 내지 제3 TTS, 제2 TTS 내지 제4 TTS, 또는 제3 TTS 내지 제5 TTS, 또는 5개의 상이한 용량 강도 중 3개의 상이한 용량 강도의 임의의 다른 조합), 4개(제1 TTS 내지 제4 TTS, 또는 제2 TTS 내지 제5 TTS, 또는 5개의 상이한 용량 강도 중 4개의 상이한 용량 강도의 임의의 다른 조합), 또는 5개(제1 TTS 내지 제5 TTS)의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로부터 적절하게 선택된 1개의 TTS로 치료받고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 2 µg/hr 이상, 약 2.5 µg/hr 내지 약 7.5 µg/hr 또는 약 4 µg/hr 내지 약 6 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 µg/hr의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0273] 제2 경피 치료 시스템은 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 6 µg/hr 이상, 약 8 µg/hr 내지 약 12 µg/hr 또는 약 9 µg/hr 내지 약 11 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 µg/hr의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0274] 제3 경피 치료 시스템은 약 6 cm² 내지 약 19 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 11 µg/hr 이상, 약 15 µg/hr 내지 약 25 µg/hr 또는 약 17 µg/hr 내지 약 22 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 µg/hr의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0275] 제4 경피 치료 시스템은 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 21 µg/hr 이상, 약 26 µg/hr 내지 약 35 µg/hr 또는 약 27 µg/hr 내지 약 32 µg/hr의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 µg/hr의 공칭 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;
- [0276] 제5 경피 치료 시스템은 약 16 cm² 내지 약 38 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압

접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 31 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 36 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 38 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 42 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공한다.

[0277] 또한, 본 발명은 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 1 cm^2 내지 약 4.5 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 3.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 2 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 2.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 7.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 4 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 6 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0278] 제2 경피 치료 시스템은 약 3 cm^2 내지 약 9 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 6 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 8 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 11 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0279] 제3 경피 치료 시스템은 약 6 cm^2 내지 약 18 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 11 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 15 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 17 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 22 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0280] 제4 경피 치료 시스템은 약 12 cm^2 내지 약 27 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 21 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 21 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 26 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 35 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 27 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 32 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0281] 제5 경피 치료 시스템은 약 16 cm^2 내지 약 35 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 31 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 36 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 38 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 42 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공한다.

[0282] 또한, 본 발명은 상이한 경피 치료 시스템들의 세트에 관한 것이고, 이때 제1 경피 치료 시스템은 약 2.5 cm^2 내지 약 4 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 2 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 2.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 7.5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 4 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 6 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0283] 제2 경피 치료 시스템은 약 5 cm^2 내지 약 8 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 6 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 8 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 11 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0284] 제3 경피 치료 시스템은 약 10 cm^2 내지 약 16 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 11 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 11 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 15 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 17 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 22 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0285] 제4 경피 치료 시스템은 약 17 cm^2 내지 약 23 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압

접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 21 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 26 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 35 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 27 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 32 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고;

[0286] 제5 경피 치료 시스템은 약 23.5 cm^2 내지 약 32 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 31 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 이상, 약 36 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 또는 약 38 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 내지 약 42 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 평균 부프레노르핀 방출률을 제공하고/하거나, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공청 평균 부프레노르핀 방출률을 제공한다.

[0287] 한 양태에 따라, 본 발명은 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이때 환자는 이전 단락들에 기재된 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로부터 적절하게 선택된 1개의 TTS로 치료받고,

[0288] 제1 경피 치료 시스템은 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 7,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 바람직하게는 8,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 7,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 16,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 8,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 16,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 의 평균 AUC_t를 제공하고;

[0289] 제2 경피 치료 시스템은 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 14,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 바람직하게는 16,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 14,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 32,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 16,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 32,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 의 평균 AUC_t를 제공하고;

[0290] 제3 경피 치료 시스템은 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 28,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 바람직하게는 32,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 28,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 64,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 32,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 64,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 의 평균 AUC_t를 제공하고;

[0291] 제4 경피 치료 시스템은 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 42,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 바람직하게는 48,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 42,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 96,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 48,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 96,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 의 평균 AUC_t를 제공하고;

[0292] 제5 경피 치료 시스템은 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 62,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 바람직하게는 64,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과, 62,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 128,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, 또는 64,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 초과 내지 약 128,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 의 평균 AUC_t를 제공한다.

[0293] 한 양태에서, 본 발명은 이전 단락들에 기재된 치료 방법에 관한 것으로서, 이때 경피 치료 시스템은 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 1,700 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$ 초과, 1,900 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$ 초과 또는 2,300 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$ 초과의 방출 면적 당 평균 AUC_t를 제공하거나, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 1,700 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$ 초과 내지 약 5,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$, 1,900 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$ 초과 내지 약 5,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$, 또는 2,300 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$ 초과 내지 약 5,000 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{ml} \cdot \text{cm}^2$ 의 방출 면적 당 평균 AUC_t를 제공한다.

[0294] 한 양태에 따라, 본 발명은 이전 단락들에 기재된 치료 방법에 관한 것으로서, 이때 경피 치료 시스템은 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 60시간 내지 약 120시간, 바람직하게는 약 66시간 내지 108시간 미만, 또는 약 72시간 내지 약 96시간의 산술평균 t_{max}를 제공한다.

제조 방법

[0295] 한 추가 양태에 따라, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템의 제조 방법에 관한 것이다:

[0297] 1. 하기 a) 내지 d)를 포함하는 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 제공하는 단계:

[0298] a) 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0299] b) 카복실산(예를 들면, 레불린산),

[0300] c) 중합체-기제 감압 접착제, 및

[0301] d) 용매(예를 들면, 헵탄 및 에탄올);

[0302] 2. 원하는 건조 중량을 제공하는 양으로 상기 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 필름(예를 들면, 폴

리에틸렌 테레프탈레이트 필름) 상에 코팅하는 단계;

[0303] 3. 상기 코팅된 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 건조하여 원하는 건조 중량을 갖는 부프레노르핀-함유 접착제 층을 제공하는 단계;

[0304] 4. 상기 부프레노르핀-함유 접착제 층을 백킹 층(예를 들면, 3M의 스코치팩(Scotchpak) 1220)에 적층하여 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 제공하는 단계;

[0305] 5. 원하는 방출 면적을 갖는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조로부터 개별 시스템을 천공하는 단계; 및

[0306] 6. 선택적으로, 백킹 층 및 활성제-무함유 감압 접착제 층을 포함하고 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조의 개별 시스템보다 더 큰 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조를 상기 개별 시스템에 접착시키는 단계.

[0307] 상기 제조 방법의 단계 1에서, 바람직하게는 부프레노르핀 염기 및 레볼린산이 사용되고 에탄올에 혼탁된 후, 헵탄 중의 폴리실록산을 기제로 하는 중합체-기체 감압 접착제와 조합되어 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 제공한다.

실시예

[0309] 본 발명은 지금부터 첨부된 실시예에 대하여 보다 완전하게 기재될 것이다. 그러나, 하기 설명은 예시적인 것일 뿐이고 본 발명을 어떠한 방식으로든 한정하기 위한 것으로서 해석되서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

실시예 1

[0311] 부프레노르핀 염기-함유 접착 용액의 조성을 하기 표 1에 요약되어 있다.

[0312] [표 1]

성분(상표명)	양/유닛 (kg)
부프레노르핀 염기	3.65
레볼린산	3.65
에탄올	1.97
n-헵탄 중의 폴리실록산 접착제 73 중량%의 고체 함량 (다우 코닝 헬쓰케어의 BIO-PSA 7-4301)	40.0
n-헵탄	2.87
총계	52.14

[0313]

[0314] 스테인레스 강철 용기 내에서, 3.65 kg의 부프레노르핀을 3.65 kg의 레볼린산 및 1.97 kg의 에탄올에 혼탁시켰다. 교반하면서, 73 중량%의 고체 함량을 갖는 n-헵탄 중의 용액 형태의 폴리실록산 접착제 40.0 kg 및 헵탄 2.87 kg을 첨가하였다. 부프레노르핀 염기가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하여, 7%의 부프레노르핀 및 70%의 고체 함량을 갖는 52.14 kg의 부프레노르핀-함유 접착 용액(부프레노르핀 염기-함유 접착 용액)을 제공하였다.

[0315] 에릭센 코팅기를 이용하여 부프레노르핀 염기-함유 접착 용액을 접착 폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름(예를 들면, 3M의 스코치팩) 상에 코팅하였고, 용매를 약 45°C에서 20분 동안 건조하여 제거하였다. 용매의 제거가 120 g/m²의 매트릭스 층의 코팅 중량을 발생시키도록 코팅 두께를 선택하였다. 이것은 10 중량%의 부프레노르핀 염기 및 10 중량%의 레볼린산이 이 매트릭스 층에 존재하게 한다. 건조된 필름을 백킹 층(예를 들면, 3M의 스코치팩)으로 적층하여 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 제공하였다.

[0316] 그 다음, 개별 시스템(TTS)을 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조로부터 천공하였다. 특정 실시양태에서, 전술된 TTS는 활성 성분을 함유하지 않고 바람직하게는 피부색 백킹 층을 갖는 감압 접착 매트릭스 층을 포함하는, 바람직하게는 동근 모서리와 함께 보다 큰 표면적을 갖는 추가 자가-접착제 층을 구비할 수 있다. 이것은 TTS가 그의 물성에 근거할 때 피부에 충분히 접착하지 않는 경우 및/또는 부프레노르핀-함유 매트릭스 층이 낭

비를 피하기 위한 목적으로 튀어나온 모서리(정사각형 또는 직사각형 형태)를 갖는 경우 유리하다. 그 다음, 플라스터(plaster)를 천공하고 일차 포장재의 파우치 내로 밀봉한다.

[0317] 실시예 2

부프레노르핀 염기-함유 접착 용액의 조성은 하기 표 2에 요약되어 있다.

[표 2]

성분(상표명)	양/유닛 (kg)
부프레노르핀 염기	3.65
레불린산	2.56
에탄올	1.83
n-헵탄 중의 폴리실록산 접착제 73 중량%의 고체 함량 (다우 코닝 헬쓰케어의 BIO-PSA 7-4301)	41.49
n-헵탄	2.61
총계	52.14

[0320]

제조 방법은 실시예 1에 대해 기재된 바와 같았다. 마찬가지로, 용매의 제거가 120 g/m²의 매트릭스 층의 코팅 중량을 발생시킴으로써 10 중량%의 부프레노르핀 염기 및 7 중량%의 레불린산이 이 매트릭스 층에 존재하도록 코팅 두께를 선택하였다.

[0322] 실시예 3

부프레노르핀 염기-함유 접착 용액의 조성은 하기 표 3에 요약되어 있다.

[0324] [표 3]

성분(상표명)	양/유닛 (kg)
부프레노르핀 염기	3.65
레불린산	3.65
에탄올	1.97
n-헵탄 중의 폴리실록산 접착제 74 중량%의 고체 함량 (다우 코닝 헬쓰케어의 BIO-PSA 7-4201)	39.46
n-헵탄	3.41
총계	52.14

[0325]

제조 방법은 실시예 1에 대해 기재된 바와 같았다. 마찬가지로, 용매의 제거가 120 g/m²의 매트릭스 층의 코팅 중량을 발생시킴으로써 10 중량%의 부프레노르핀 염기 및 10 중량%의 레불린산이 이 매트릭스 층에 존재하도록 코팅 두께를 선택하였다.

[0327] 실시예 4

부프레노르핀 염기-함유 접착 용액의 조성은 하기 표 4에 요약되어 있다.

[0329]

[표 4]

성분(상표명)	양/유닛 (kg)
부프레노르핀 염기	3.65
레불린산	2.56
에탄올	1.83
n-헵탄 중의 폴리실록산 접착제 74 중량%의 고체 함량 (다우 코닝 헬쓰케어의 BIO-PSA 7-4201)	40.93
n-헵탄	3.17
총계	52.14

[0330]

[0331] 제조 방법은 실시예 1에 대해 기재된 바와 같았다. 마찬가지로, 용매의 제거가 120 g/m²의 매트릭스 층의 코팅 중량을 발생시킴으로써 10 중량%의 부프레노르핀 염기 및 7 중량%의 레불린산이 이 매트릭스 층에 존재하도록 코팅 두께를 선택하였다.

[0332]

비교예 5

[0333]

비교예 5에서, 부프레노르핀-함유 매트릭스 층 상에 활성제-무함유 피부 접촉 층을 포함하는 경피 치료 시스템을 제조하였다.

[0334]

부프레노르핀 염기-함유 접착 용액의 조성은 하기 표 5a에 요약되어 있고, 활성제-무함유 피부 접촉 층의 조성은 하기 표 5b에 요약되어 있다.

[0335]

[표 5a]

성분(상표명)	양/유닛 (kg)
부프레노르핀 염기	0.42
레불린산	0.56
에탄올	0.28
n-헵탄 중의 폴리실록산 접착제 74 중량%의 고체 함량 (다우 코닝 헬쓰케어의 BIO-PSA 7-4201)	6.25
n-헵탄	0.49
총계	8.00

[0336]

[0337]

[표 5b]

성분(상표명)	양/유닛 (kg)
에틸 아세테이트 중의 2-에틸헥실 아크릴레이트, 비닐 아세테이트 및 2- 하이드록시에틸 아크릴레이트로부터 제조된 폴리아크릴레이트 접착제 고체 함량 50.5 %	3.69
에틸 아세테이트	1.64
총계	5.33

[0338]

[0339] 스테인레스 강철 용기 내에서, 0.42 kg의 부프레노르핀을 0.56 kg의 레불린산 및 0.28 kg의 에탄올에 혼탁하였다. 교반하면서, 74 중량%의 고체 함량을 갖는 n-헵탄 중의 용액 형태의 폴리실록산 접착제 6.25 kg 및 헵탄 0.49 kg을 첨가하였다. 부프레노르핀 염기가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하여, 5.25%의 부프레노르핀 및 70%의 고체 함량을 갖는 8.00 kg의 부프레노르핀-함유 접착 용액(부프레노르핀 염기-함유 접착 용액)을 제공하였다.

[0340]

[0340] 피부 접촉 층을 위해, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 비닐 아세테이트 및 2-하이드록시에틸 아크릴레이트로부터 제조된 폴리아크릴레이트 접착제를 사용하였다. 50.5 중량%의 고체 함량을 갖는 3.69 kg의 이 접착제 용액을 1.64 kg의 에틸 아세테이트와 혼합하고 균질화한 후, 35%의 고체 함량을 갖는 5.33 kg의 활성제-무함유 폴리아크릴레이트 용액(부프레노르핀 염기 무함유 접착 용액)을 발생시켰다.

[0341]

[0341] 에릭센 코팅기를 이용하여 부프레노르핀 염기-함유 접착 용액을 접착 폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름(예를 들면, 3M의 스코치팩) 상에 코팅하였고, 용매를 약 50°C에서 약 10분 동안 건조하여 제거함으로써 부프레노르핀 염기-함유 매트릭스 층을 제공하였다. 용매의 제거가 60 g/m²의 부프레노르핀 염기-함유 매트릭스 층의 코팅 중량을 발생시키도록 코팅 두께를 선택하였다. 이것은 7.5 중량%의 부프레노르핀 염기 및 10 중량%의 레불린산이 이 부프레노르핀 염기-함유 매트릭스 층에 존재하게 한다. 건조된 필름을 백킹 층(예를 들면, 3M의 스코치팩)으로 적층하였다.

[0342]

[0342] 마찬가지로, 활성제-무함유 폴리아크릴레이트 접착 용액을 접착제로 처리된 필름(시스템이 사용되기 전에 제거될 추후 보호 필름) 상에 코팅하였고, 유기 용매를 제거하여 피부 접촉 층을 생성하였다. 발생된 피부 접촉 층의 코팅 두께는 용매의 제거 후 약 20 g/m²에 이르러야 한다. 그 다음, 접착제로 처리된 필름을 먼저 제조된 부프레노르핀 염기-함유 매트릭스 층으로부터 제거하였고, 부프레노르핀 염기-함유 매트릭스 층을 피부 접촉 층 상에 적층하였다.

[0343]

[0343] 그 다음, 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조로부터 개별 시스템(TTS)을 천공하였다. 특정 실시양태에서, 전술된 TTS는 활성 성분을 함유하지 않고 바람직하게는 피부색 백킹 층을 갖는 감압 접착 매트릭스 층을 포함하는, 바람직하게는 둥근 모서리와 함께 보다 큰 표면적을 갖는 추가 자가-접착제 층을 구비할 수 있다. 이것은 TTS가 그의 물성에 근거할 때 피부에 충분히 접착하지 않는 경우 및/또는 부프레노르핀-함유 매트릭스 층이 낭비를 피하기 위한 목적으로 튀어나온 모서리(정사각형 또는 직사각형 형태)를 갖는 경우 유리하다. 그 다음, 플라스터를 천공하고 일차 포장재의 파우치 내로 밀봉한다.

[0344]

실시예 6

[0345]

[0345] 실시예 6에서, OECD 지침(2004년 4월 13일 채택)에 따라 9 m²의 프란즈 확산 셀을 사용하여 수행한 시험관내 실험으로 실시예 1 내지 4, 비교예 5 및 노르스판®의 시험관내 방출 및 상응하는 피부 침투율을 측정하였다. 미용 수술로부터 수득된 분할 두께 인간 피부(여성 유방, 1989년생)를 사용하였다. 더마톤을 이용하여 모든 실시예 1 내지 4, 비교예 5 및 시판되는 제품 노르스판®에 대해 온전한 표피를 갖는 800 μm 두께의 피부를 준비하였다. 1.163 cm²의 면적을 갖는 다이컷(Diecut)을 실시예 1 내지 4 및 비교예 5로부터 천공하고 시판되는 제품 노르스판®의 다이컷과 비교하여 각각 시험하였다. 32±1°C의 온도에서 프란즈 셀의 수용체 배지(항균제로서

0.1% 식염수 아자이드를 함유하는 pH 5.5의 포스페이트 완충제 용액) 중의 부프레노르핀의 농도를 측정하였다. 결과는 표 6.1 내지 6.8 및 도 1 내지 4에 제시되어 있다.

[표 6.1]

비-누적 방출 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3 (SD)					
경과된 시간 (hr)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	노르스판®
0	0	0	0	0	0
8	4.06 (1.49)	3.53 (0.70)	2.35 (0.65)	3.33 (1.89)	3.19 (0.77)
24	44.60 (16.99)	33.60 (7.10)	36.47 (10.19)	28.73 (8.84)	22.40 (3.76)
32	34.00 (11.58)	31.93 (13.14)	36.47 (11.37)	22.10 (5.54)	13.83 (2.32)
48	73.77 (20.38)	58.17 (6.62)	94.53 (20.48)	49.60 (11.47)	26.17 (2.46)
72	113.83 (23.49)	87.83 (8.76)	131.67 (12.70)	74.10 (14.25)	32.43 (2.23)
144	272.00 (22.52)	210.67 (8.08)	166.00 (28.62)	181.33 (28.22)	60.10 (2.02)
168	78.30 (2.65)	65.60 (6.25)	26.73 (5.09)	60.97 (9.69)	17.17 (1.72)

[0347]

[0348]

[표 6.2]

비-누적 방출 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3 (SD)		
경과된 시간 (hr)	비교예 5	노르스판®
0	0	0
8	2.12 (1.44)	3.19 (0.77)
24	28.60 (10.19)	22.40 (3.76)
32	26.37 (6.47)	13.83 (2.32)
48	53.03 (5.80)	26.17 (2.46)
72	58.47 (2.42)	32.43 (2.23)
144	73.27 (4.63)	60.10 (2.02)
168	17.87 (1.35)	17.17 (1.72)

[0349]

[0350]

[표 6.3]

평균 비-누적 피부 침투율 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$] n = 3 (SD)						
경과된 시간(hr)	샘플 간격(hr)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	노르스판®
0	0	0	0	0	0	0
8	8	0.51 (0.19)	0.44 (0.09)	0.29 (0.08)	0.42 (0.24)	0.40 (0.10)
24	16	2.79 (1.06)	2.10 (0.44)	2.28 (0.64)	1.80 (0.55)	1.40 (0.24)
32	8	4.25 (1.45)	3.99 (1.64)	4.56 (1.42)	2.76 (0.69)	1.73 (0.29)
48	16	4.61 (1.27)	3.64 (0.41)	5.91 (1.28)	3.10 (0.72)	1.64 (0.15)
72	24	4.74 (0.98)	3.66 (0.37)	5.49 (0.53)	3.09 (0.59)	1.35 (0.09)
144	72	3.78 (0.31)	2.93 (0.11)	2.31 (0.40)	2.52 (0.39)	0.83 (0.03)
168	24	3.26 (0.11)	2.73 (0.26)	1.11 (0.21)	2.54 (0.40)	0.72 (0.07)

[0351]

[0352]

[표 6.4]

평균 비-누적 피부 침투율 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$] n = 3 (SD)			
경과된 시간(hr)	샘플 간격(hr)	비교예 5	노르스판®
0	0	0	0
8	8	0.27 (0.18)	0.40 (0.10)
24	16	1.79 (0.64)	1.40 (0.24)
32	8	3.30 (0.81)	1.73 (0.29)
48	16	3.31 (0.36)	1.64 (0.15)
72	24	2.44 (0.10)	1.35 (0.09)
144	72	1.02 (0.06)	0.83 (0.03)
168	24	0.74 (0.06)	0.72 (0.07)

[0353]

[0354]

[표 6.5]

평균 비-누적 피부 침투율 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$] n = 3 (SD) 및 방출 면적 당 [$\mu\text{g}/\text{hr}$]							
경과된 시간 (hr)	샘플 간격 (hr)	방출 면적 (cm^2)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	노르스판® 방출 면적 (25 cm^2)
0	0		0	0	0	0	0
8	8		0.51 (0.19)	0.44 (0.09)	0.29 (0.08)	0.42 (0.24)	0.40 (0.10)
		10	5.08	4.42	2.93	4.16	9.97
		15	7.61	6.63	4.40	6.24	9.97
		18.75	9.52	8.28	5.50	7.80	9.97
24	16		2.79 (1.06)	2.10 (0.44)	2.28 (0.64)	1.80 (0.55)	1.40 (0.24)
		10	27.88	21.00	22.79	17.96	35.00
		15	41.81	31.50	34.19	26.94	35.00
		18.75	52.27	39.38	42.73	33.67	35.00
32	8		4.25 (1.45)	3.99 (1.64)	4.56 (1.42)	2.76 (0.69)	1.73 (0.29)
		10	42.50	39.92	45.58	27.63	43.23
		15	63.75	59.88	68.38	41.44	43.23
		18.75	79.69	74.84	85.47	51.80	43.23
48	16		4.61 (1.27)	3.64 (0.41)	5.91 (1.28)	3.10 (0.72)	1.64 (0.15)
		10	46.10	36.35	59.08	31.00	40.89
		15	69.16	54.53	88.63	46.50	40.89
		18.75	86.45	68.16	110.78	58.13	40.89
72	24		4.74 (0.98)	3.66 (0.37)	5.49 (0.53)	3.09 (0.59)	1.35 (0.09)
		10	47.43	36.60	54.86	30.88	33.78
		15	71.15	54.90	82.29	46.31	33.78
		18.75	88.93	68.62	102.86	57.89	33.78
144	72		3.78 (0.31)	2.93 (0.11)	2.31 (0.40)	2.52 (0.39)	0.83 (0.03)
		10	37.78	29.26	23.06	25.19	20.87
		15	56.67	43.89	34.58	37.78	20.87
		18.75	70.83	54.86	43.23	47.22	20.87
168	24		3.26 (0.11)	2.73 (0.26)	1.11 (0.21)	2.54 (0.40)	0.72 (0.07)
		10	32.63	27.33	11.14	25.40	17.88
		15	48.94	41.00	16.71	38.10	17.88
		18.75	61.17	51.25	20.89	47.63	17.88

[0355]

[0356]

[표 6.6]

평균 비-누적 피부 침투율 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$] n = 3 (SD) 및 방출 면적 당 [$\mu\text{g}/\text{hr}$]				
경과된 시간 (hr)	샘플 간격 (hr)	방출 면적 (cm^2)	비교예 5	노르스판® 방출 면적 (25 cm^2)
0	0		0	0
8	8		0.27 (0.18)	0.40 (0.10)
		10	2.65	9.97
		15	3.98	9.97
		18.75	4.98	9.97
24	16		1.79 (0.64)	1.40 (0.24)
		10	17.88	35.00
		15	26.81	35.00
		18.75	33.52	35.00
32	8		3.30 (0.81)	1.73 (0.29)
		10	32.96	43.23
		15	49.44	43.23
		18.75	61.80	43.23
48	16		3.31 (0.36)	1.64 (0.15)
		10	33.15	40.89
		15	49.72	40.89
		18.75	62.15	40.89
72	24		2.44 (0.10)	1.35 (0.09)
		10	24.36	33.78
		15	36.54	33.78
		18.75	45.68	33.78
144	72		1.02 (0.06)	0.83 (0.03)
		10	10.18	20.87
		15	15.26	20.87
		18.75	19.08	20.87
168	24		0.74 (0.06)	0.72 (0.07)
		10	7.44	17.88
		15	11.17	17.88
		18.75	13.96	17.88

[0357]

[표 6.7]

168시간의 방출 후 누적 방출 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] n = 3					
실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 5	노르스판®
620.56	491.33	494.22	420.16	259.72	175.29

[0359]

[0360] [표 6.8]

168시간에 걸친 평균 누적 피부 침투율 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hr}$]					
실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 5	노르스판®
3.69	2.92	2.94	2.50	1.55	1.04

[0361] [0362] 실시예 7

[0363] 실시예 7에서, 건강한 성인 남성 및 여성 피험자에서의 약동학 연구를 2 단계 무작위 선택 개방 표지 단회 용량 4-부 크로스오버 디자인 약동학 연구의 일부로서 수행함으로써, 노르스판®으로서도 공지된 기준 시판되는 제품 부트랜스®와의 동등성에 대해 실시예 1 TTS, 실시예 2 TTS 및 비교예 5 TTS 제제의 약동학 및 잠재력을 평가하였다.

[0364] 연구 치료는 다음과 같았다:

[0365] 시험 치료:

[0366] • 실시예 1 TTS - 부프레노르핀 염기의 양은 12 mg이고; 방출 면적은 10 cm^2 이고; 연속 7일 동안 적용된다.[0367] • 실시예 2 TTS - 부프레노르핀 염기의 양은 12 mg이고; 방출 면적은 10 cm^2 이고; 연속 7일 동안 적용된다.[0368] • 비교예 5 TTS - 부프레노르핀 염기의 양은 6.75 mg이고; 방출 면적은 15 cm^2 이고; 연속 7일 동안 적용된다.

[0369] 기준 치료: 부트랜스® 20 $\mu\text{g}/\text{hr}$ (부프레노르핀 염기의 양은 20 mg이고; 방출 면적은 25 cm^2 임) - 연속 7일 동안 적용된다.

[0370] 치료를 7일의 기간에 걸쳐 각각 수행하였다. 각각의 피험자를 연구 기간에 걸쳐 전달될 치료의 순서 및 TTS 부위 둘다에 대해 무작위로 선택하였다.

[0371] 이 연구가 건강한 인간 피험자에서 수행되었기 때문에, 오피오이드 길항제 날트렉손을 함께 투여하여 오피오이드 관련 부작용을 감소시켰다. 50 mg의 날트렉손을 TTS 적용 13시간 전부터 시작하여 TTS 적용 후 215시간까지 계속하여 12시간마다 100 ml의 물과 함께 투여하였다.

[0372] 피험자 선택

[0373] 피험자의 수

[0374] 26명의 피험자들이 연구의 단계 1을 완료하는 것을 목표로 약 32명의 피험자들을 무작위로 선택하여 연구의 단계 1에 참여시킬 것이 예상되었다. 적절한 수의 피험자들을 치료기 전, 즉 치료기 21일 전 이내에 스크리닝하여 이 샘플 크기를 달성하였다.

[0375] 스크리닝 절차

[0376] 치료기 21일 전, 즉 연구 기간 1의 -1일째 날 21일 전 이내에 수행된 스크리닝 방문에서 모든 잠재적인 피험자들에 대해 스크리닝 절차를 수행하였다. 대상체가 구체적인 연구 동의서에 서명한 후 하기 평가들을 수행하였다:

[0377] • 포함/배제 기준

[0378] • 인구통계(성별, 출생일, 인종) 및 체질량 지수(BMI)

[0379] • 병력(피험자의 일차 관리 의사로부터의 적격성의 확인을 포함함)

[0380] • 신장, 체중 및 체질량 지수를 포함하는 신체 검사

[0381] • 혈액학(헤모글로빈, 적혈구 수, 적혈구용적률, 혈소판, 백혈구 수 및 분화(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구 및 호염기구))

- [0382] • 혈액 화학(나트륨, 칼슘, 칼륨, 바이카보네이트, 클로라이드, 우레아, 크레아티닌, 요산, 알부민, 총 단백질, 알칼리성 포스파타제, 글로불린, 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제, 알라닌 아미노트랜스퍼라제, 감마 글루타밀-트랜스퍼라제, 총 빌리루빈, 직접적인 빌리루빈, 글루코스, 무기 포스페이트, 락테이트 데하이드로게나제, 트라이글리세라이드 및 콜레스테롤)
- [0383] • 소변검사(비중, pH, 단백질, 케톤, 잠혈, 글루코스; 추가 혈미경관찰 검사는 임의의 비정상 소견이 검출된 경우 적혈구, 백혈구, 상피세포, 세균, 주조물 및 결정에 대해 분석하기 위해 착수될 것이다.)
- [0384] • 소변 약물 남용(오피에이트, 코카인 대사물질, 바비투레이트, 암페타민, 메타돈, 벤조다이아제핀, 펜사이클리딘, 메탐페타민, 트라이사이클릭 항우울제 및 카나비노이드) 및 알코올 검사(소변 또는 호흡)
- [0385] • 혈청학 검사(인간 면역결핍 바이러스(HIV), B형 간염 표면 항원(HBsAg), C형 간염 항체)
- [0386] • 12-유도 심전도검사(ECG)
- [0387] • 가임 여성에 대한 혈청 임신 검사
- [0388] • 폐경 후 여성에 대한 혈청 FSH
- [0389] • 활력 징후(맥박산소측정/산소 포화(SpO₂), 누운 자세 호흡률, 누운 자세 혈압, 누운 자세 맥박수 및 구강 온도)
- [0390] • 약물치료 이력 및 수반되는 약물치료도 기록될 것이다.
- [0391] 포함 기준
- [0392] 하기 기준을 충족시키는 피험자들이 연구에 포함되었다.
- [0393] 1. 작성된 사전동의서를 제공한다.
- [0394] 2. 18세 내지 55세의 건강한 남성 또는 여성 피험자.
- [0395] 3. 성적으로 활발하거나 성적으로 활발하게 되는 여성 피험자들은 연구 전체에서 매우 효과적인 피임 방법을 기꺼이 이용해야 한다. 매우 효과적인 출산 조절 방법은 일관되고 정확하게 이용될 때 낮은 실패율(즉, 년 당 1% 미만)을 발생시키는 방법, 예컨대, 불임수술, 이식물, 주사제, 병용된 경구 피임제, 몇몇 IUD(자궁내 장치) 또는 정관절제수술을 받은 파트너로서 정의된다.
- [0396] 4. 폐경 후 1년 이하의 기간이 경과된 여성은 포함하는 여성 피험자들은 음성 혈청 임신 검사를 가져야 한다.
- [0397] 5. 폐경 후 1년 초과의 기간이 경과되었고 상승된 혈청 여포 자극 호르몬(FSH)을 갖거나 호르몬 대체 요법(HRT)으로 치료받는 여성 피험자.
- [0398] 6. 연구 전체 동안 및 연구의 완료 후 10일 동안 그들의 파트너와 기꺼이 피임을 이용하고 그들의 파트너가 이 시간 동안 임신하게 되면 연구자에게 알리는 것에 동의하는 남성 피험자.
- [0399] 7. 55 kg 내지 100 kg의 체중 및 18 이상 내지 29 이하의 BMI.
- [0400] 8. 병력, 신체 검사, 활력 징후, 연구실 검사 및 ECG에 의해 확인된 유의한 비정상적인 소견이 없는 건강한 피험자.
- [0401] 9. 연구 전체에서 공급된 모든 음식물을 먹을 의지.
- [0402] 10. 피험자의 일차 관리 의사가 마지막 12개월 이내에 피험자의 병력에서 피험자가 임상 연구에 등록할 수 없게 하는 소견이 전혀 없다는 것을 확인시켜준다.
- [0403] 11. 전체 연구 동안 격렬한 운동을 삼가야 할 것이다. 피험자들은 새로운 운동 프로그램을 시작하거나 임의의 비정상적으로 격렬한 신체 운동에 참여하지 않을 것이다.
- [0404] 배제 기준

- [0405] 하기 기준은 연구로부터 잠재적인 피험자들을 배제하였다.
- [0406] 1. 임신중이거나 수유중인 여성 피험자.
- [0407] 2. 임의의 약물 또는 알코올 남용 이력.
- [0408] 3. 약물 흡수, 분포, 대사 또는 배출을 방해할 임의의 병력.
- [0409] 4. 지난 30일 이내에 오피오이드 또는 오피오이드 길항제-함유 약물치료의 이용.
- [0410] 5. 병인과 무관한 임의의 빈번한 구역 또는 구토 이력.
- [0411] 6. 임의의 발작 또는 중상발현 두부 외상 이력.
- [0412] 7. 본 연구에서의 초기 용량 전 90일 동안 임상 약물 연구에의 참여 또는 본 연구 동안 임의의 다른 연구에의 참여.
- [0413] 8. 본 연구에 참여하기 전 4주 동안 임의의 유의한 질병.
- [0414] 9. 심실빈맥에 대한 추가 위험 인자의 이력(예를 들면, 심장 기능상실, 저칼륨혈증, 긴 QT 종후군의 개인 또는 가족력, 실신, 또는 돌연사의 가족력).
- [0415] 10. 하기 상태들 중 임의의 상태를 포함하는 비정상적인 심장 상태:
- 제1 투약 전 스크리닝 또는 검사에서 450 msec 초과의 QTc 간격.
 - 각각의 연구 기간의 투약 전 값보다 60 msec 이상 더 높은 QTc의 증가.
- [0416] 11. 연구 치료의 제1 용량 전 및 연구 동안 처방 약물치료의 경우 반감기의 5배 또는 최소 14일, 또는 처방이 불필요한 제제(비타민, 허브 및/또는 미네랄 보충제를 포함함)의 경우 7일 이내(둘 중 보다 긴 시간)에 약물치료의 이용(HRT 및 피임제의 꾸준한 사용을 제외함). 주의: CYP3A4 억제제, 예컨대, 게스토덴을 함유하는 경우 피임제를 복용하는 피험자는 이것이 상승된 혈장 농도를 유발할 수 있기 때문에 배제되어야 한다.
- [0417] 12. 마지막 연구 PK 샘플이 수득될 때까지 카페인 또는 잔틴-함유 음료를 완전히 금지하는 것에 대한 거절.
- [0418] 13. 여성의 경우 14 유닛/주 및 남성의 경우 21 유닛/주의 당량을 초과하는 매주 알코올 섭취.
- [0419] 14. 연구 약물 투여 전 48시간 이내에 알코올 음료의 소비, 및 연구 참여의 지속기간 동안 및 마지막 날트렉손 용량 후 72시간 이상 동안 알코올을 금지하는 것에 대한 거절.
- [0420] 15. 연구 약물 투여의 45일 이내에 흡연 이력, 및 연구 동안 금연할 것에 대한 거절.
- [0421] 16. 이 프로토콜에 의해 요구된 경우를 제외하고, 연구 약물 투여 전 90일 이내에 또는 연구 동안 임의의 시간에 공여받은 혈액 또는 혈액 물질.
- [0422] 17. 소변 약물 스크린, 알코올 검사, 임신 검사, HBsAg, C형 간염 항체, 또는 HIV 검사의 양성 결과.
- [0423] 18. 부프레노르핀, 날트렉손 또는 관련 화합물, 또는 임의의 부형제에 대한 공지된 과다민감성 또는 민감성, 또는 제품 특성의 요약에 상세히 기재된 임의의 금지사유.
- [0424] 19. 상처 드레싱 또는 엘라스토플라스트에 대한 알레르기 반응의 임상적으로 유의한 이력.
- [0425] 20. 제안된 TTS 적용 부위에서 문신 또는 임의의 피부학적 장애를 갖거나, 습진/피부 위축증의 병력을 갖는 피험자.
- [0426] 21. TTS의 적절한 배치를 방해할 수 있는 모발이 제안된 TTS 적용 부위에서 제거되는 것을 허용하지 않을 피험자.
- [0427] 22. 일차 관리 의사가 통보받는 것을 허용하는 것에 대한 거절.
- [0428] 모든 포함 기준을 충족시키고 배제 기준 중 어느 것도 충족시키지 않는 피험자들을 무작위로 선택하여 연구에 참여시켰다.
- [0429] 치료기 절차

[0432] 무작위 선택

[0433] 일단 모든 포함 및 배제 기준이 검증되면 무작위 선택을 완료하였다. 부위에서 보유된 중심 무작위 선택 목록(부위 당 1개 목록)에 대한 무작위 선택 순서를 결정하였다.

[0434] 피험자들을 치료의 순서 및 피부 TTS 적용 부위에 대해 무작위로 선택하였다.

[0435] 4개의 가능한 TTS 적용 부위가 있다:

- 주로 사용하지 않는 팔의 삼각주형 영역

- 주로 사용하는 팔의 삼각주형 영역

- 우측 상부 등

- 좌측 상부 등

[0440] 입실 절차

[0441] 치료 전 매일(예를 들면, -1일째 날 또는 17일째 날), 피험자들은 연구 시설 내에 입실하였다. 하기 절차를 착수하였다:

- 동의서 및 적격성 검토

- 소변 임신 검사(가임 여성 피험자만)

- (호흡 검사에 의한) 알코올 스크린

- 스크리닝 방문에 따른 소변 약물 스크린

- 날트렉손 HCl 투약

- 부작용

- 수반되는 약물치료가 기록될 것이다.

[0449] 무작위 선택은 -1일째 날 연구에서 1회 수행되었다.

[0450] 연구 절차

[0451] 치료기는 단회 용량 적용을 갖는 연구 기간을 포함하였다. 하기 절차를 각각의 기간에 착수하였다:

- 스크리닝에 따른 투약 전 생화학(금식)

- TTS 적용

- 활력 징후(누운 자세 호흡률, 누운 자세 혈압, 누운 자세 맥박수)

- SpO₂

[0456] 약물 농도 측정을 위한 혈액 샘플은 각각의 피험자에 대해 투약 전 및 연구의 지속기간 전체에서 예정된 시간에 수득되었고; TTS는 TTS 적용으로부터 168시간 후 제거되었고, 채혈은 TTS 제거 직전에 수행되어야 한다.

[0457] (각각의 TTS 적용 전, 각각의 연구 기간 동안 각각의 TTS 적용으로부터 72시간, 120시간 및 168시간 후, 및 연구 후 종합검진에서 수득된) 12-유도 ECG

- 구강 온도가 연구 전체에서 특정된 시간에 기록되었다.

- 부작용은 연구 시설에 수용되어 있는 동안 지속적으로 연구 전체에서 공개 질의를 통해 기록되었다. 임의의

기록된 피부 반응도 부작용으로서 기록될 것이다.

- 수반되는 약물치료는 스크리닝 및 연구 전체에서 기록되었다.

- TTS 부위 피부 평가, 및 지속 및 관찰 평가: TTS 착용의 지속 평가는 도포 직후 및 이어서 TTS 착용일마다 동일한 시간에 수행되었다. TTS 관찰 평가는 TTS 제거 직전에 수행되었다. 피부 부위 반응은 TTS 제거로부터 30분 후 평가될 것이다.

[0462] 하나 초파의 절차가 동일한 시점에서 예정되었던 경우, 이상적으로는 하기 순서의 절차를 따랐다:

- 투약 후 예정된 샘플링 시간의 ±5 이내에 BTDS 혈액 샘플 채취. 투약 전 샘플은 연구 약물 투약 전 시간 내에 채취되어야 한다.

- 활력 징후 및 ECG(예정된 시간의 ±15 이내).

- 맥박산소측정(예정된 시간의 ±15 이내).

- 적용 부위에서 피부 반응 평가(예정된 시간의 ±5 이내).

- TTS 착용 지속의 관찰(예정된 시간의 ±30 이내).

- 제거 시 TTS의 관찰(예정된 시간의 -30 이내).

- 식품 및 유체(예정된 시간의 ±30 이내의 시작 시간).

[0469] 피험자들이 적용된 TTS를 가졌을 때 연구 기간 전체에서 그들은 샤워가 허용되었으나(목욕은 허용되지 않았음), TTS 적용 부위를 세척하거나 문지르는 것을 금지해야 했다. 피험자들은 TTS 적용 다음날까지 샤워도 금지해야 했다. TTS 적용 으로부터 168시간 후 채혈한 다음, TTS를 연구 기간의 8일째 날에 제거하였다.

[0471] 세척 기간

[0472] 한 TTS의 제거와 또 다른 TTS의 적용 사이에 최소 10일의 세척 기간이 있었다.

[0473] 연구 시설에의 수용

[0474] 피험자들을 연구 약물 투여 전날 입실 시점부터 TTS 적용 절차 후 192시간이 경과된 시점까지 연구 시설에 수용하였다. 피험자들은 연구 절차로부터 216시간, 240시간, 264시간 및 288시간 후, 및 연구 후 종합검진을 위해 상기 시설에 복귀하였다. 상기 시설에 수용되어 있는 동안, 피험자들은 표준화된 식사를 제공받을 것이다.

[0475] 약동학적 측정

[0476] 약동학적 평가를 위한 혈액 샘플을 투약 전, 및 TTS 적용으로부터 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 16시간, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간, 96시간, 108시간, 120시간, 144시간, 168시간, 169시간, 172시간, 176시간, 180시간, 192시간, 216시간, 240시간, 264시간 및 288시간에 각각의 대상체에 대해 수득하였다.

[0477] 각각의 샘플에 대해, 항응고제인 K₂EDTA 용액을 함유하는 4 ml 튜브 내로 4 ml의 혈액을 뽑아내었다. 샘플을 채취 30분 이내에 원심분리하였다. 원심분리(1500 G, 4°C, 15분) 후, 피펫을 통해 혈장을 2개의 표지된 3 ml 폴리프로필렌 튜브 내로 옮기고 채취 1시간 이내에 -20°C에서 저장하였다.

[0478] 분석물의 혈장 농도를, 미리 검증된 분석을 이용하여 액체 크로마토그래피 - 직렬 질량 분광측정 방법(LC-MS/MS)으로 정량하였다.

[0479] 각각의 피험자에 대해, 부프레노르핀의 혈장 농도에 근거하여 하기 약동학적 파라미터들을 계산하였다:

- AUC_t(pg.hr/ml) - 선형 사다리꼴 방법에 의해 계산된, 0시부터 마지막 측정가능한 혈장 농도까지 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적;

- [0481] • AUCINF(pg.hr/ml) - 하기 식을 이용함으로써 계산된, 무한대까지 외삽된 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적:

$$\text{AUCINF} = \text{AUCt} + \frac{\text{CLast}}{\text{LambdaZ}}$$

[0482] [상기 식에서,

[0483] CLast는 마지막 측정가능한 혈장 농도이고, LambdaZ는 겉보기 말기 속도 상수이다.];

[0484] • Cmax(pg/ml) - 최대 관찰된 혈장 농도;

[0485] • tmax(hr) - 최대 혈장 농도에 도달하는 데에 소요되는 시간;

[0486] • LambdaZ(1/hr) - 겉보기 말기 속도 상수(이때, LambdaZ는 말기 동안 로그 농도 대 시간 프로파일의 선형 회귀의 기울기 크기임);

[0487] • t1/2Z(hr) - 겉보기 혈장 말기 반감기(가능한 경우)(이때, $t_{1/2} = (\ln 2)/\text{LambdaZ}$).

[0488] 정량 수준 미만의 혈장 농도 값은 분석을 위해 0과 동등한 것으로 설정되었다.

[0489] 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 AUC 값을 계산하였다. BTDS의 제거 후, 가능한 경우 말기 로그-선형기 내에 있는 것으로 확인된 점을 이용하여 LambdaZ 값을 추정하였다. $t_{1/2Z}$ 를 $\ln 2$ 대 LambdaZ의 비로부터 측정하였다.

개별 피험자 중단 기준

[0490] 하기 중단 기준들 중 하나 이상을 충족시키는 피험자는 연구를 중단하였다:

[0491] • 현저히 비정상적인 간 기능 검사 또는 크레아티닌 검사

[0492] • 85% 이하의 O_2 포화

[0493] • 각각의 연구 기간의 투약 전 값보다 60 msec 이상 더 높은 QTc의 증가 또는 500 msec 초과의 QTc

[0494] • 심각한 약물 부작용 반응

[0495] • 심각한 구역 및 구토

[0496] • TTS 부위에서의 심각한 반응, 또는 TTS의 제거 또는 관주의 중단을 필요로 하는 국소 반응

[0497] • 심장수축 혈압(BP) ≥ 180 mmHg

[0498] • 심박수(HR) ≥ 140 bpm

[0499] • 다른 BP 및 HR 값, 및 심혈관 손상과 관련된 기준으로부터의 변화

연구 제한

[0500] 포함/배제 기준에 따라, 피험자들은 연구 전체에 걸쳐 제공된 모든 음식물을 기꺼이 먹어야 했다. 피험자들이 연구 시설에 있는 동안 메뉴는 표준화되었다. 각각의 연구 기간 동안 메뉴는 동일하였다. 그러나, 매일 메뉴가 동일할 필요는 없었다. 피험자들은 연구 시설에 있는 동안 그들에게 제공된 음식물만을 소비해야 했다. 식품 및 물은 다음과 같이 제한될 것이다:

[0501] • 피험자들은 투약 전날 연구 시설에 입실한 후 투약으로부터 8시간 초과의 시간 이전에 소비되어야 하는 저녁 식사 및 간식을 제공받았다.

[0502] • 피험자들은 치료의 시작 1시간 전에 간단한 아침식사를 제공받았다. 활력 징후 측정 또는 치료의 시작 전 30분 이내를 제외하고 온종일 식수에 자유롭게 접근할 수 있었다. 저지방 점심(<30% 지방), 저녁식사 및 밤 간식이 TTS 적용으로부터 4시간, 10시간 및 14시간 후 제공되었다. 카페인 무함유 차 또는 카페인 무함유 커피의

음료는 식사와 함께 제공되었다.

- 식사는 매일 (1일째 날과) 동일한 시간에 제공되었다. 활력 징후 측정 전 30분 이내를 제외하고 온종일 식수 및 카페인 무함유 음료에 자유롭게 접근 가능하였다.

- 모든 연구 절차가 완료된 후 아침은 선택 사항일 것이다.

피험자들은 45일의 연구 약물 투여 및 전체 연구 동안 금연해야 했다. 피험자들은 첫 연구 약물 투여 48시간 전부터 마지막 연구 기간의 마지막 날트렉손 투여로부터 72시간 후까지 알코올을 금지해야 했다. 카페인 또는 잔틴-함유 식품 또는 음료는 치료 전 입실 시점부터 마지막 연구 약동학적 샘플이 채취된 후까지 연구 동안 허용되지 않았다.

추적조사 기간

치료기를 완료하거나 치료를 일찍 중단한 피험자들을 피험자의 마지막 방문/연구 약물치료의 투약 후 7일 내지 10일 이내에 추적조사하였다.

연구 완료 절차

치료기를 완료한 피험자들은 하기 완료/중단 방문 절차를 수행하였다:

- 피험자들은 마지막 TTS가 연구의 완료/중단의 경우 제공받은 마지막 치료이면 그들의 마지막 TTS의 제거로부터 7일 내지 10일 후 연구 후 종합검진을 위해 방문하였다.

- 안전성을 모니터링하였고 하기 절차들을 포함하는 연구 후 종합검진 절차를 수행하였다:

o 체중 측정을 포함하는 신체 검사

o 혈액학(스크리닝 방문의 경우)

o 혈액 화학(스크리닝 방문의 경우)

o 소변검사(스크리닝 방문의 경우)

o 가임 여성에 대한 혈청 임신 검사

o 12-유도 ECG

o 활력 징후(누운 자세 호흡률, 누운 자세 혈압, 누운 자세 맥박수)

o 맥박산소측정

o 구강 온도

o 부작용 검토

o 수반되는 치료 검토

이 연구의 결과들은 도 5 및 하기 표 7.1 내지 7.11에 제시되어 있다:

[0527]

[표 7.1]

약동학적 파라미터에 대한 통계학적 결과(전체 분석 집단): 부트랜스®(20 mg / 25 cm ²)와 비교된 실시예 1 TTS(12 mg / 10 cm ²) 및 실시예 2 TTS(12 mg / 10 cm ²)			
	Cmax(pg/ml)		
	실시예 1 TTS	실시예 2 TTS	부트랜스®
n ^a	26	28	28
평균 ^b	312.20	301.28	383.63
SD ^c	169.48	163.41	176.63
SE ^d	33.24	30.88	33.38
기하평균 ^e	270.93	261.30	346.47
log SD ^f	0.552	0.560	0.467
log SE ^g	0.108	0.106	0.088
최소 ^h	92.80	80.80	120.03
중간 ⁱ	260.87	283.00	376.74
최대 ^k	708.13	829.94	872.38
AUCt(pg.hr/ml)			
	실시예 1 TTS	실시예 2 TTS	부트랜스®
n ^a	26	28	28
평균 ^b	29682.11	31223.49	44323.44
SD ^c	13814.72	15305.33	19273.58
SE ^d	2709.29	2892.44	3642.36
기하평균 ^e	26904.86	27468.57	40613.23
log SD ^f	0.452	0.534	0.428
log SE ^g	0.089	0.101	0.081
최소 ^h	12074.7	9263.5	14312.1
중간 ⁱ	25820.52	26981.95	40866.71
최대 ^k	64020.0	63874.7	100315.6
AUCINF(pg.hr/ml)			
	실시예 1 TTS	실시예 2 TTS	부트랜스®
n ^a	24	23	25
평균 ^b	30689.03	33483.34	45108.89
SD ^c	14387.48	15193.45	19782.01
SE ^d	2936.83	3168.05	3956.40
기하평균 ^e	27724.63	30024.46	41273.54
log SD ^f	0.462	0.495	0.434

[0528]

log SE ^g	0.094	0.103	0.087
최소 ^h	12498.8	10821.7	14619.5
중간 ⁱ	26437.33	32248.48	43282.61
최대 ^k	64907.6	64670.1	101394.2
tmax(hr)			
	실시예 1 TTS	실시예 2 TTS	부트랜스®
n ^a	26	28	28
평균 ^b	79.12	72.00	81.93
SD ^c	34.50	31.33	37.56
SE ^d	6.77	5.92	7.10
최소 ^h	36.00	24.00	24.00
중간 ⁱ	78.00	66.00	72.00
최대 ^k	172.00	144.00	169.00
LambdaZ(1/hr)			
	실시예 1 TTS	실시예 2 TTS	부트랜스®
n ^a	24	23	25
평균 ^b	0.0179	0.0192	0.0175
SD ^c	0.0079	0.0087	0.0068
SE ^d	0.0016	0.0018	0.0014
최소 ^h	0.007	0.008	0.007
중간 ⁱ	0.0165	0.0165	0.0164
최대 ^k	0.043	0.044	0.041
t1/2Z(hr)			
	실시예 1 TTS	실시예 2 TTS	부트랜스®
n ^a	24	23	25
평균 ^b	44.77	42.75	44.73
SD ^c	16.96	17.66	16.82
SE ^d	3.46	3.68	3.36
최소 ^h	15.94	15.92	16.75
중간 ⁱ	41.96	41.92	42.22
최대 ^k	93.79	83.91	98.27

^a n = 이용가능한 데이터를 갖는 피험자의 수(0이 아닌 값).

^b 평균 = 산술평균; 총 관찰 수에 의해 나누어진 모든 관찰 값의 합

^c SD = 표준 편차.

^d SE = 표준 오차.

^e 기하평균 = 기하평균; 원래의 크기로 역변환된 로그 변환된 데이터의 평균

^f log SD = 로그 변환된 데이터의 표준 편차

^g log SE = 로그 변환된 데이터의 표준 오차.

^h 최소 = 최소값.

ⁱ 중간 = 값들의 목록이 등급화되어 있을 때 중간 값.

^k 최대 = 최대 값.

[0530]

[표 7.2]

약동학적 파라미터에 대한 통계학적 결과(전체 분석 집단): 부트랜스®(20 mg / 25 cm ²)와 비교된 비교예 5 TTS (6.75 mg / 15 cm ²)				
	Cmax(pg/ml)		AUCl(pg.hr/ml)	
	비교예 5 TTS	부트랜스®	비교예 5 TTS	부트랜스®
n ^a	28	28	28	28
평균 ^b	288.29	383.63	27709.30	44323.44
SD ^c	137.67	176.63	13213.42	19273.58
SE ^d	26.02	33.38	2497.10	3642.36
기하평균 ^e	258.05	346.47	25025.91	40613.23
log SD ^f	0.484	0.467	0.456	0.428
log SE ^g	0.091	0.088	0.086	0.081
최소 ^h	111.98	120.03	11539.6	14312.1
중간 ⁱ	254.25	376.74	24401.87	40866.71
최대 ^k	595.80	872.38	57931.7	100315.6
	AUCINF(pg.hr/ml)		tmax(hr)	
	비교예 5 TTS	부트랜스®	비교예 5 TTS	부트랜스®
n ^a	26	25	28	28
평균 ^b	28850.38	45108.89	108.21	81.93
SD ^c	13805.37	19782.01	38.02	37.56
SE ^d	2707.46	3956.40	7.19	7.10
기하평균 ^e	26019.04	41273.54	NA ^l	NA ^l
log SD ^f	0.461	0.434	NA ^l	NA ^l
log SE ^g	0.090	0.087	NA ^l	NA ^l
최소 ^h	11702.00	14619.5	48.00	24.00
중간 ⁱ	25186.06	43282.61	96.00	72.00
최대 ^k	60731.70	101394.2	169.00	169.00
	LambdaZ(1/hr)		t1/2Z(hr)	
	비교예 5 TTS	부트랜스®	비교예 5 TTS	부트랜스®
n ^a	26	25	26	25
평균 ^b	0.0172	0.0175	50.38	44.73
SD ^c	0.0090	0.0068	27.38	16.82
SE ^d	0.0018	0.0014	5.37	3.36
최소 ^h	0.004	0.0070	13.80	16.75
중간 ⁱ	0.0157	0.0164	44.14	42.22

[0531]

최대 ^k	0.050	0.041	154.54	98.27
^a n = 이용가능한 데이터를 갖는 피험자의 수(0이 아닌 값).				
^b 평균 = 산술평균; 총 관찰 수에 의해 나누어진 모든 관찰 값의 합				
^c SD = 표준 편차.				
^d SE = 표준 오차.				
^e 기하평균 = 기하평균; 원래의 크기로 역변환된 로그 변환된 데이터의 평균				
^f log SD = 로그 변환된 데이터의 표준 편차				
^g log SE = 로그 변환된 데이터의 표준 오차.				
^h 최소 = 최소값.				
ⁱ 중간 = 값들의 목록이 등급화되어 있을 때 중간 값.				
^k 최대 = 최대 값.				
^l NA = 적용불가능함.				

[0532]

[0533]

[표 7.3]

방출 면적 당 평균 AUCt(pg.hr/ml·cm ²)			
실시예 1 TTS	실시예 2 TTS	비교예 5 TTS	부트랜스®
2690.49	2746.86	1668.39	1624.53

[0534]

[표 7.4]

약동학적 파라미터 Cmax, AUCt 및 AUCINF에 대한 혼합된 모델 ^a 의 요약(전체 분석 집단): 부트랜스®(20 mg)와 비교된 실시예 1 TTS(12 mg)					
		LS 평균 ^b		LS 평균 ^c	
	n ^d	실시예 1 TTS	부트랜스®	실시예 1 TTS/ 부트랜스®의 비(%)	90% 신뢰구간 (%)
Cmax	25	278.48	352.93	78.90 ^e	[66.65, 93.41]
AUCt	25	27289.42	42335.49	64.46 ^f	[55.05, 75.48]
AUCINF	20	26968.66	40541.38	66.52 ^f	[58.09, 76.18]

^a 치료, 실제 순서 및 기간을 갖는 혼합된 효과 선형 모델을 고정 효과로서 사용하고 순서 내의 피험자를 무작위 효과로서 사용하여 분석한 데이터. 이 분석은 각각의 치료 비교의 두 기간을 완료한 피험자만을 고려한다.

^b 최소 제곱 평균; 로그 크기로부터 선형 크기로 역변환됨.

^c 최소 제곱 평균; 로그 크기의 차이로부터 선형 크기의 비로 역변환됨.

^d 이용가능한 실시예 1 및 부트랜스® 둘다에 대한 데이터를 갖는 피험자의 수.

^e 상대적인 Cmax 비와 동등함.

^f 상대적인 생체이용률과 동등함.

[0536]

[표 7.5]

약동학적 파라미터 Cmax, AUCt 및 AUCINF에 대한 혼합된 모델 ^a 의 요약(전체 분석 집단): 부트랜스®(20 mg)와 비교된 실시예 2 TTS(12 mg)					
		LS 평균 ^b		LS 평균 ^c	
	n ^d	실시예 2 TTS	부트랜스®	실시예 2 TTS/ 부트랜스®의 비(%)	90% 신뢰구간 (%)
Cmax	24	267.94	338.34	79.19 ^e	[69.03, 90.86]
AUCt	24	28021.68	39507.72	70.93 ^f	[61.99, 81.15]
AUCINF	16	31910.44	42095.11	75.81	[62.53, 91.90]

^a 치료, 실제 순서 및 기간을 갖는 혼합된 효과 선형 모델을 고정 효과로서 사용하고 순서 내의 피험자를 무작위 효과로서 사용하여 분석한 데이터. 이 분석은 각각의 치료 비교의 두 기간을 완료한 피험자만을 고려한다.

^b 최소 제곱 평균; 로그 크기로부터 선형 크기로 역변환됨.

^c 최소 제곱 평균; 로그 크기의 차이로부터 선형 크기의 비로 역변환됨.

^d 이용가능한 실시예 2 및 부트랜스® 둘다에 대한 데이터를 갖는 피험자의 수.

^e 상대적인 Cmax 비와 동등함.

^f 상대적인 생체이용률과 동등함.

[0538]

[0539]

[표 7.6]

약동학적 파라미터 Cmax, AUCt 및 AUCINF에 대한 혼합된 모델 ^a 의 요약(전체 분석 집단): 부트랜스®(20 mg)와 비교된 비교예 5 TTS(6.75 mg)					
		LS 평균 ^b		LS 평균 ^c	
	n ^d	비교예 5 TTS	부트랜스®	비교예 5 TTS/ 부트랜스®의 비(%)	90% 신뢰구간 (%)
Cmax	26	274.03	348.94	78.53 ^e	[65.43, 94.26]
AUCt	26	26037.56	41121.81	63.32 ^f	[52.64, 76.16]
AUCINF	21	26782.27	41460.21	64.60 ^f	[51.62, 80.84]

^a 치료, 실제 순서 및 기간을 갖는 혼합된 효과 선형 모델을 고정 효과로서 사용하고 순서 내의 피험자를 무작위 효과로서 사용하여 분석한 데이터. 이 분석은 각각의 치료 비교의 두 기간을 완료한 피험자만을 고려한다.

^b 최소 제곱 평균; 로그 크기로부터 선형 크기로 역변환됨.

^c 최소 제곱 평균; 로그 크기의 차이로부터 선형 크기의 비로 역변환됨.

^d 이용가능한 비교예 5 및 부트랜스® 둘다에 대한 데이터를 갖는 피험자의 수.

^e 상대적인 Cmax 비와 동등함.

^f 상대적인 생체이용률과 동등함.

[0540]

[표 7.7]

약동학적 파라미터 t1/2Z에 대한 혼합된 모델 ^a 의 요약(전체 분석 집단) 부트랜스®(20 mg)와 비교된 실시예 1 TTS(12 mg)					
		LS 평균 ^b			
	n ^c	실시예 1	부트랜스®	실시예 1 - 부트랜스®	90% 신뢰구간
t1/2Z	20	42.69	42.62	0.07	[-4.38, 4.53]

^a 치료, 실제 순서 및 기간을 갖는 혼합된 효과 선형 모델을 고정 효과로서 사용하고 순서 내의 피험자를 무작위 효과로서 사용하여 분석한 데이터. 이 분석은 각각의 치료 비교의 두 기간을 완료한 피험자만을 고려한다.

^b 최소 제곱 평균.

^c 이용가능한 실시예 1 및 부트랜스® 둘다에 대한 데이터를 갖는 피험자의 수.

[0542]

[0543]

[표 7.8]

약동학적 파라미터 t1/2Z에 대한 혼합된 모델 ^a 의 요약(전체 분석 집단): 부트랜스®(20 mg)와 비교된 실시예 2 TTS(12 mg)					
		LS 평균 ^b			
	n ^c	실시예 2	부트랜스®	실시예 2 - 부트랜스®	90% 신뢰구간
t1/2Z	16	43.16	44.63	-1.47	[-10.63, 7.70]

^a 치료, 실제 순서 및 기간을 갖는 혼합된 효과 선형 모델을 고정 효과로서 사용하고 순서 내의 피험자를 무작위 효과로서 사용하여 분석한 데이터. 이 분석은 각각의 치료 비교의 두 기간을 완료한 피험자만을 고려한다.

^b 최소 제곱 평균.

^c 이용가능한 실시예 2 및 부트랜스® 둘다에 대한 데이터를 갖는 피험자의 수.

[0544]

[표 7.9]

약동학적 파라미터 t1/2Z에 대한 혼합된 모델 ^a 의 요약(전체 분석 집단): 부트랜스®(20 mg)와 비교된 비교예 5 TTS(6.75 mg)					
		LS 평균 ^b			
	n ^c	비교예 5 TTS	부트랜스®	비교예 5 TTS - 부트랜스®	90% 신뢰구간
t1/2Z	21	52.64	42.59	10.05	[0.32, 19.78]

^a 치료, 실제 순서 및 기간을 갖는 혼합된 효과 선형 모델을 고정 효과로서 사용하고 순서 내의 피험자를 무작위 효과로서 사용하여 분석한 데이터. 이 분석은 각각의 치료 비교의 두 기간을 완료한 피험자만을 고려한다.

^b 최소 제곱 평균.

^c 이용가능한 비교예 5 및 부트랜스® 둘다에 대한 데이터를 갖는 피험자의 수.

[0545]

[표 7.10]

실시예 2 TTS에 대한 혈장 농도의 36% 증가 ^a 의 경우 부트랜스®와 비교된 생물학적 동등성 평가		
	실시예 2 TTS/ 부트랜스®의 비(%)	90% 신뢰구간 (%)
ln(Cmax)	106.93	[91.92; 124.41]
ln(AUCt)	95.37	[82.07; 110.82]
ln(AUCINF)	100.56	[85.63; 118.10]

^a 실시예 2 TTS(12 mg)의 개별 피험자 데이터에 근거하여 계산됨.

[0548]

단회 용량 연구에서 실시예 2 TTS에 대한 혈장 농도의 약 36% 증가는 이 TTS를 노르스판®으로서도 공지된 부트랜스®(20 mg/25 cm³)와 생물학적으로 동등하게 만들 것으로 예측될 것이다.

[0549]

[0550]

[표 7.11]

비교예 5 TTS에 대한 혈장 농도의 50% 증가 ^a 의 경우 부트랜스®와 비교된 생물학적 동등성 평가		
	비교예 5 TTS/ 부트랜스®의 비(%)	90% 신뢰구간 (%)
ln(Cmax)	119.77	[102.53; 139.91]
ln(AUCt)	97.43	[83.70; 113.41]
ln(AUCINF)	101.14	[85.04; 120.29]

^a 비교예 5 TTS(6.75 mg)의 개별 피험자 데이터에 근거하여 계산됨.

[0551]

[0552] 단회 용량 연구에서 비교예 5 TTS에 대한 혈장 농도의 약 50% 증가조차도 이 TTS를 노르스판®으로서도 공지된 부트랜스®(20 mg/25 cm²)와 생물학적으로 동등하게 만들 것으로 예측되지 않을 것이다.

[0553] 본 발명은 특히 하기 추가 항목들에 관한 것이다:

[0554] 1. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템:

[0555] A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및

[0556] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:

[0557] a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,

[0558] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및

[0559] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.

[0560] 2. 제1항에 있어서, 상기 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하는, 경피 치료 시스템.

[0561] 3. 제1항에 있어서, 상기 카복실산이 레볼린산인, 경피 치료 시스템.

[0562] 4. 제1항에 있어서, 상기 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 상기 카복실산이 레볼린산인, 경피 치료 시스템.

[0563] 5. 제1항에 있어서, 상기 중합체-기제 감압 접착제가 폴리실록산 또는 폴리이소부틸렌을 기제로 하는, 경피 치료 시스템.

[0564] 6. 제1항에 있어서, 상기 중합체-기제 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하는, 경피 치료 시스템.

[0565] 7. 제1항에 있어서, 상기 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 상기 카복실산이 레볼린산이고, 중합체-기제 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하는, 경피 치료 시스템.

[0566] 8. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

[0567] 9. 제8항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 3.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 3.5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 6.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의

약학적으로 허용가능한 염, 약 11.5 mg 내지 약 21 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 약 15 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

- [0568] 10. 제8항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 3.5 mg 내지 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 6.5 mg 내지 약 11 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약 11.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 약 15 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0569] 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 1 cm³ 내지 약 4.8 cm³, 약 3 cm³ 내지 약 9.5 cm³, 약 6 cm³ 내지 약 19 cm³, 약 12 cm³ 내지 약 28.5 cm³, 또는 약 16 cm³ 내지 약 38 cm³의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0570] 12. 제11항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 1 cm³ 내지 약 4.5 cm³, 약 3 cm³ 내지 약 9 cm³, 약 6 cm³ 내지 약 18 cm³, 약 12 cm³ 내지 약 27 cm³, 또는 약 16 cm³ 내지 약 35 cm³의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0571] 13. 제11항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 2.5 cm³ 내지 약 4 cm³, 약 5 cm³ 내지 약 8 cm³, 약 10 cm³ 내지 약 16 cm³, 약 17 cm³ 내지 약 23 cm³, 또는 약 23.5 cm³ 내지 약 32 cm³의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0572] 14. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 1 cm³ 내지 약 4.8 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0573] 15. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 3 cm³ 내지 약 9.5 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0574] 16. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 6 cm³ 내지 약 19 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0575] 17. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 12 cm³ 내지 약 28.5 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0576] 18. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 16 cm³ 내지 약 38 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0577] 19. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 1 cm³ 내지 약 4.5 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 3.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0578] 20. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 3 cm³ 내지 약 9 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 3.5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0579] 21. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 6 cm³ 내지 약 18 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 6.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0580] 22. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총의 크기가 약 12 cm³ 내지 약 27 cm³의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 11.5 mg 내지 약 21 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.

- [0581] 23. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 16 cm² 내지 약 35 cm²의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 15 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0582] 24. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 2.5 cm² 내지 약 4 cm²의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0583] 25. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 5 cm² 내지 약 8 cm²의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 3.5 mg 내지 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0584] 26. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 10 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 6.5 mg 내지 약 11 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0585] 27. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 17 cm² 내지 약 23 cm²의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 11.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0586] 28. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 23.5 cm² 내지 약 32 cm²의 방출 면적을 제공하고 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 15 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0587] 29. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0588] 30. 제29항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 3.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0589] 31. 제29항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 1 mg 내지 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0590] 32. 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0591] 33. 제32항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 1 cm² 내지 약 4.5 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0592] 34. 제32항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 2.5 cm² 내지 약 4 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0593] 35. 제14항, 제19항, 제24항 및 제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 7,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0594] 36. 제35항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 8,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0595] 37. 제35항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 8,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 16,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0596] 38. 제14항, 제19항, 제24항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0597] 39. 제14항, 제19항, 제24항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 2.5 µg/hr 내지 약 7.5 µg/hr의 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0598] 40. 제14항, 제19항, 제24항 및 제29항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 비교 임상 연구에서 시험될 때 6.25 cm²의 방출 면적을 갖는 시판되는 제품 부트랜스 (BuTrans)®와 생물학적으로 동등한 경피 치료 시스템.

- [0599] 41. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0600] 42. 제41항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 3.5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0601] 43. 제41항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 3.5 mg 내지 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0602] 44. 제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0603] 45. 제44항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 3 cm² 내지 약 9 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0604] 46. 제44항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 5 cm² 내지 약 8 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0605] 47. 제15항, 제20항, 제25항 및 제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 14,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0606] 48. 제47항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 16,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0607] 49. 제47항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 16,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 32,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0608] 50. 제15항, 제20항, 제25항 및 제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0609] 51. 제15항, 제20항, 제25항 및 제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 8 µg/hr 내지 약 12 µg/hr의 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0610] 52. 제15항, 제20항, 제25항 및 제41항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 비교 임상 연구에서 시험될 때 12.5 cm²의 방출 면적을 갖는 시판되는 제품 부트랜스®와 생물학적으로 동등한 경피 치료 시스템.
- [0611] 53. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0612] 54. 제53항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 6.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0613] 55. 제53항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 6.5 mg 내지 약 11 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0614] 56. 제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 6 cm² 내지 약 19 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0615] 57. 제56항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 6 cm² 내지 약 18 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0616] 58. 제56항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 10 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0617] 59. 제16항, 제21항, 제26항 및 제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 28,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0618] 60. 제59항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 32,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0619] 61. 제59항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 32,000 pg.hr/ml 초과

내지 약 64,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.

- [0620] 62. 제16항, 제21항, 제26항 및 제53항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0621] 63. 제16항, 제21항, 제26항 및 제53항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 15 µg/hr 내지 약 25 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0622] 64. 제16항, 제21항, 제26항 및 제53항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 비교 임상 연구에서 시험될 때 25 cm²의 방출 면적을 갖는 시판되는 제품 부트랜스®와 생물학적으로 동등한 경피 치료 시스템.
- [0623] 65. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0624] 66. 제65항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 11.5 mg 내지 약 21 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0625] 67. 제65항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 11.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0626] 68. 제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0627] 69. 제68항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 12 cm² 내지 약 27 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0628] 70. 제68항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 17 cm² 내지 약 23 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0629] 71. 제17항, 제22항, 제27항 및 제65항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 42,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0630] 72. 제71항에 있어서, 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 48,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0631] 73. 제71항에 있어서, 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 48,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 96,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0632] 74. 제17항, 제22항, 제27항 및 제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0633] 75. 제17항, 제22항, 제27항 및 제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 26 µg/hr 내지 약 35 µg/hr의 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0634] 76. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0635] 77. 제76항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 15 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0636] 78. 제76항에 있어서, 경피 치료 시스템에 함유된 상기 부프레노르핀의 양이 약 15 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 경피 치료 시스템.
- [0637] 79. 제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 16 cm² 내지 약 38 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0638] 80. 제79항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 16 cm² 내지 약 35 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0639] 81. 제79항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층의 크기가 약 23.5 cm² 내지 약 32 cm²의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.

- [0640] 82. 제18항, 제23항 및 제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 62,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0641] 83. 제82항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 64,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0642] 84. 제82항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 64,000 pg.hr/ml 초과 내지 약 128,000 pg.hr/ml의 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0643] 85. 제18항, 제23항 및 제76항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0644] 86. 제18항, 제23항 및 제76항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 36 µg/hr 내지 약 45 µg/hr의 평균 방출률을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0645] 87. 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 60시간 내지 약 120 시간의 산술평균 t_{max}를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0646] 88. 제87항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 66시간 내지 약 108시간 미만의 산술평균 t_{max}를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0647] 89. 제87항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 72시간 내지 약 96시간의 산술평균 t_{max}를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0648] 90. 제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 1,700 pg.hr/ml·cm² 초과의 방출 면적 당 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0649] 91. 제90항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 1,900 pg.hr/ml·cm² 초과의 방출 면적 당 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0650] 92. 제90항에 있어서, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 2,300 pg.hr/ml·cm² 초과의 방출 면적 당 평균 AUCt를 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0651] 93. 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 0.55 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0652] 94. 제93항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 0.6 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0653] 95. 제93항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 0.7 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0654] 96. 제93항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 0.8 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0655] 97. 제93항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 0.9 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0656] 98. 제93항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 1 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0657] 99. 제93항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 1.1 mg/cm² 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0658] 100. 제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 약 0.55 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm², 또는 약 0.6 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm²의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0659] 101. 제100항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 약 0.7 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm²의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0660] 102. 제100항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총이 약 0.8 mg/cm² 내지 약 2 mg/cm²의 부프레노르

핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0661] 103. 제100항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 0.9 mg/cm^2 내지 약 2 mg/cm^2 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0662] 104. 제100항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 1 mg/cm^2 내지 약 2 mg/cm^2 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0663] 105. 제100항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 1.1 mg/cm^2 내지 약 2 mg/cm^2 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0664] 106. 제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 5% 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0665] 107. 제106항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 6% 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0666] 108. 제106항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 7% 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0667] 109. 제106항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 8% 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0668] 110. 제106항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 9% 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0669] 111. 제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 6% 내지 약 20%의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0670] 112. 제111항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 7% 내지 약 20%의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0671] 113. 제111항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 8% 내지 약 20%의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0672] 114. 제111항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 9% 초과 내지 약 20%의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 경피 치료 시스템.

[0673] 115. 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 6 mg/cm^2 초과의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

[0674] 116. 제115항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 8 mg/cm^2 초과의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

[0675] 117. 제115항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 10 mg/cm^2 초과의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

[0676] 118. 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 6 mg/cm^2 내지 약 14 mg/cm^2 의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

[0677] 119. 제118항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 8 mg/cm^2 내지 약 14 mg/cm^2 의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

[0678] 120. 제118항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 10 mg/cm^2 내지 약 13 mg/cm^2 의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

[0679] 121. 제118항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 11.5 mg/cm^2 내지 약 12.5 mg/cm^2 의 건조 중량으로 코팅되는, 경피 치료 시스템.

[0680] 122. 제1항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 카복실산이 레불린산이고, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 부프레노르핀 염기의 % 양을 기준으로 동일한 % 양의 레불린산 및 부프레노르핀을 함유하는, 경피 치료 시스템.

- [0681] 123. 제1항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 카복실산이 레볼린산이고, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 부프레노르핀 염기의 % 양을 기준으로 부프레노르핀의 % 양보다 더 적은 % 양의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0682] 124. 제1항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 카복실산이 레볼린산이고, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 5% 초과의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0683] 125. 제124항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 6% 초과의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0684] 126. 제124항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 7% 초과의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0685] 127. 제124항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 8% 초과의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0686] 128. 제124항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 9% 초과의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0687] 129. 제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 카복실산이 레볼린산이고, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 6% 내지 약 20%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0688] 130. 제129항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 7% 내지 약 20%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0689] 131. 제129항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 6% 내지 약 9%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0690] 132. 제129항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 9% 초과 내지 약 15%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0691] 133. 제129항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 9% 초과 내지 약 15%의 부프레노르핀 염기 및 약 6% 내지 약 9%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0692] 134. 제129항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 9% 초과 내지 약 15%의 부프레노르핀 염기 및 9% 초과 내지 약 15%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0693] 135. 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 감압 접착제 층이 약 12 mg/cm²의 건조 중량으로 코팅되고, 상기 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 건조 감압 접착제 층이 약 10%의 부프레노르핀 염기를 함유하고, 카복실산이 레볼린산이고, 건조 감압 접착제 층이 약 7%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0694] 136. 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 감압 접착제 층이 약 12 mg/cm²의 건조 중량으로 코팅되고, 상기 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 건조 감압 접착제 층이 약 10%의 부프레노르핀 염기를 함유하고, 카복실산이 레볼린산이고, 건조 감압 접착제 층이 약 10%의 레볼린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0695] 137. 제1항 내지 제136항 중 어느 한 항에 따른 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로서,
- [0696] 제1 경피 치료 시스템이 약 1.5 cm² 내지 약 5.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 4.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0697] 제2 경피 치료 시스템이 약 3 cm² 내지 약 9 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 4 mg 내지 약 9 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0698] 제3 경피 치료 시스템이 약 6 cm² 내지 약 14 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 8 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

- [0699] 제4 경피 치료 시스템이 약 13 cm² 내지 약 17 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 20 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0700] 제5 경피 치료 시스템이 약 16 cm² 내지 약 24 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 20 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하는, 세트.
- [0701] 138. 제1항 내지 제136항 중 어느 한 항에 따른 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로서,
- [0702] 제1 경피 치료 시스템이 약 2 cm² 내지 약 4 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 2 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0703] 제2 경피 치료 시스템이 약 4.5 cm² 내지 약 7.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0704] 제3 경피 치료 시스템이 약 8 cm² 내지 약 12 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 10 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0705] 제4 경피 치료 시스템이 약 13 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 16 mg 내지 약 19 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0706] 제5 경피 치료 시스템이 약 17 cm² 내지 약 22 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 21 mg 내지 약 26 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하는, 세트.
- [0707] 139. 제1항 내지 제136항 중 어느 한 항에 따른 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로서,
- [0708] 제1 경피 치료 시스템이 약 2 cm² 내지 약 3 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 2.5 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0709] 제2 경피 치료 시스템이 약 4.5 cm² 내지 약 6 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0710] 제3 경피 치료 시스템이 약 9 cm² 내지 약 11 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11 mg 내지 약 13 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0711] 제4 경피 치료 시스템이 약 14 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 17 mg 내지 약 19 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;
- [0712] 제5 경피 치료 시스템이 약 18 cm² 내지 약 21 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 22 mg 내지 약 25 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하는, 세트.
- [0713] 140. 제1항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조가 전체 경피 치료 시스템의 접착성을 향상시키기 위해 보다 큰 제2 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조에 접착되어 있는, 경피 치료 시스템.
- [0714] 141. 제140항에 있어서, 상기 제2 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조가 백킹 층, 및 폴리아크릴레이트-기체 감압 접착제의 활성제-무함유 감압 접착제 층을 포함하는, 경피 치료 시스템.
- [0715] 142. 제140항에 있어서, 상기 제2 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조가 백킹 층, 및 폴리실록산-기체 감압 접

착제의 활성제-무함유 감압 접착제 층을 포함하는, 경피 치료 시스템.

- [0716] 143. 제1항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층 및/또는 활성제-무함유 감압 접착제 층 내의 상기 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고 아민 내성을 나타내는, 경피 치료 시스템.
- [0717] 144. 제1항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고, 폴리실록산이 실란을 말단차단된 폴리다이메틸실록산과 실리카 수지의 축합 반응의 아미노 내성 생성물이고, 잔류 실란을 작용기가 트라이메틸실옥시 기로 캡핑되는, 경피 치료 시스템.
- [0718] 145. 제1항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고, 부프레노르핀-함유 및 활성제-무함유 감압 접착제 층의 생성을 위해 헵탄 중의 폴리실록산-기체 감압 접착제의 접착제 조성물이 사용되는, 경피 치료 시스템.
- [0719] 146. 제1항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고, 25°C 및 헵탄 중의 60% 고체 함량에서 약 150 mPa s 초과의 용액 점도를 특징으로 하는, 경피 치료 시스템.
- [0720] 147. 제146항에 있어서, 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고, 25°C 및 헵탄 중의 60% 고체 함량에서 약 200 mPa s 내지 약 700 mPa s의 용액 점도를 특징으로 하는, 경피 치료 시스템.
- [0721] 148. 제146항에 있어서, 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고, 25°C 및 헵탄 중의 60% 고체 함량에서 약 350 mPa s 내지 약 600 mPa s의 용액 점도를 특징으로 하는, 경피 치료 시스템.
- [0722] 149. 제146항에 있어서, 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고, 25°C 및 헵탄 중의 60% 고체 함량에서 480 mPa s 내지 약 550 mPa s 또는 대안적으로 약 400 mPa s 내지 480 mPa s 미만의 용액 점도를 특징으로 하는, 경피 치료 시스템.
- [0723] 150. 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하고, 25°C 및 헵탄 중의 60% 고체 함량에서 약 500 mPa s 또는 대안적으로 약 450 mPa s의 용액 점도를 특징으로 하는, 경피 치료 시스템.
- [0724] 151. 제1항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀-함유 층 및 활성제-무함유 층 내의 중합체-기체 감압 접착제가 폴리실록산을 기제로 하는 아민 내성 감압 접착제이고, 폴리실록산이 실란을 말단차단된 폴리다이메틸실록산과 실리카 수지의 축합 반응의 생성물이고, 잔류 실란을 작용기가 트라이메틸실옥시 기로 캡핑되고, 25°C 및 헵탄 중의 60% 고체 함량에서 400 mPa s 초과의 용액 점도를 특징으로 하고, 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층이 약 12 mg/cm²의 코팅 건조 중량으로 코팅되고 약 10%의 부프레노르핀 염기 및 약 10%의 레불린산을 함유하는, 경피 치료 시스템.
- [0725] 152. 제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 1.3 µg/cm²-hr 초과의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0726] 153. 제152항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 1.5 µg/cm²-hr 초과의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0727] 154. 제152항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 1.7 µg/cm²-hr 초과의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0728] 155. 제152항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 2 µg/cm²-hr 초과의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0729] 156. 제152항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 2.5 µg/cm²-hr 초과의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0730] 157. 제152항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 3 µg/cm²-hr 초과의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0731] 158. 제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 약 1.3 µg/cm²-hr 내지 약 4 µg/cm²-hr의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0732] 159. 제158항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸

쳐 약 $1.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0733] 160. 제158항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 약 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0734] 161. 제158항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 약 $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0735] 162. 제158항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 시험에 걸쳐 약 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 평균 누적 피부 침투율을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0736] 163. 제1항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 기간에 걸쳐 $220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0737] 164. 제163항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 기간에 걸쳐 $390 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0738] 165. 제163항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 기간에 걸쳐 약 $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0739] 166. 제163항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 기간에 걸쳐 약 $450 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0740] 167. 제163항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 기간에 걸쳐 약 $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0741] 168. 제163항에 있어서, 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 168시간의 기간에 걸쳐 약 $600 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 약 $640 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0742] 169. 제1항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0743] 170. 제169항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $280 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0744] 171. 제169항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $90 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $130 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $280 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0745] 172. 제1항 내지 제171항 중 어느 한 항에 따른 2개 내지 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로서,

[0746] 제1 경피 치료 시스템이 약 1 cm^2 내지 약 4.8 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 4 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0747] 제2 경피 치료 시스템이 약 3 cm^2 내지 약 9.5 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0748] 제3 경피 치료 시스템이 약 6 cm^2 내지 약 19 cm^2 의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압

접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0749] 제4 경피 치료 시스템이 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0750] 제5 경피 치료 시스템이 약 16 cm² 내지 약 38 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하는, 세트.

[0751] 173. 제1항 내지 제171항 중 어느 한 항에 따른 2개 내지 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로서,

[0752] 제1 경피 치료 시스템이 약 1 cm² 내지 약 4.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 3.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0753] 제2 경피 치료 시스템이 약 3 cm² 내지 약 9 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0754] 제3 경피 치료 시스템이 약 6 cm² 내지 약 18 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0755] 제4 경피 치료 시스템이 약 12 cm² 내지 약 27 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 21 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0756] 제5 경피 치료 시스템이 약 16 cm² 내지 약 35 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하는, 세트.

[0757] 174. 제1항 내지 제171항 중 어느 한 항에 따른 2개 내지 5개의 상이한 경피 치료 시스템들의 세트로서,

[0758] 제1 경피 치료 시스템이 약 2.5 cm² 내지 약 4 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0759] 제2 경피 치료 시스템이 약 5 cm² 내지 약 8 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0760] 제3 경피 치료 시스템이 약 10 cm² 내지 약 16 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 11 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0761] 제4 경피 치료 시스템이 약 17 cm² 내지 약 23 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고;

[0762] 제5 경피 치료 시스템이 약 23.5 cm² 내지 약 32 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하는, 세트.

[0763] 175. 제172항 내지 제174항 중 어느 한 항에 따른 세트로부터 선택된 경피 치료 시스템으로서, 이때 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고,

[0764] 제1 경피 치료 시스템이 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 6.25 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 µg/hr의 공청 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,

- [0765] 제2 경피 치료 시스템이 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 12.5 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,
- [0766] 제3 경피 치료 시스템이 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 25 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,
- [0767] 제4 경피 치료 시스템이 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 37.5 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,
- [0768] 제5 경피 치료 시스템이 비교 임상 연구에서 시험될 때 약 50 cm²의 방출 면적을 갖고 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 기준 제품과 생물학적으로 동등하고,
- [0769] 상기 기준 제품이 하기 단계들에 의해 제조되는, 경피 치료 시스템:
- [0770] 1. 2-에틸헥실 아크릴레이트, 비닐 아세테이트 및 아크릴산으로 구성된 자가-가교연결된 아크릴레이트 공중합체의 47.83% 폴리아크릴레이트 용액 1,139 g(용매: 37:26:26:4:1 비의 에틸 아세테이트:헵탄:이소프로판올:톨루엔:아세틸아세토네이트), 레불린산 100 g, 올레일 올레아이트 150 g, 폴리비닐피롤리돈 100 g, 에탄올 150 g, 에틸 아세테이트 200 g 및 부프레노르핀 염기 100 g을 균질화하여 혼합물을 제공하는 단계;
- [0771] 2. 단계 1의 혼합물을 약 2시간 동안 교반하고 모든 고체의 용해를 시각적으로 조절하는 반면, 중량을 다시 측정하고 가능한 용매 손실을 에틸 아세테이트로 보충하여 증발 손실을 조절하는 단계;
- [0772] 3. 그 후, 전조 접착제 층의 단위 면적 당 질량이 약 80 g/m²에 이르게 하는 방식으로 상기 혼합물을 투명한 폴리에스터 필름 상에 적용하는 단계로서, 이때 상기 폴리에스터 필름이 실리콘화에 의해 제거가능하게 되고 보호층으로서 작용하는, 단계;
- [0773] 4. 수분 레인 상을 통과하는 가열된 공기로 건조하여 용매를 증발시킬 뿐만 아니라 레불린산을 용융시키고 접착 필름을 폴리에스터 포일로 덮음으로써 단계 3의 투명한 폴리에스터 필름 상에 적용된 혼합물의 용매를 제거하는 단계;
- [0774] 5. 적합한 절단 수단으로 각각 6.25 cm², 12.5 cm², 25 cm², 37.5 cm² 및 50 cm²의 방출 면적을 천공하고 개별 시스템들 사이에 남겨진 가장자리를 제거하는 단계.
- [0775] 176. 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템:
- [0776] 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 7,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제1 경피 치료 시스템;
- [0777] 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 14,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제2 경피 치료 시스템;
- [0778] 약 6 cm² 내지 약 19 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 28,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제3 경피 치료 시스템;
- [0779] 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 42,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제4 경피 치료 시스템; 및
- [0780] 약 16 cm² 내지 약 38 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 대상체 집단에게의 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 62,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는 제5 경피 치료 시스템.
- [0781] 177. 제176항에 있어서, 제1 경피 치료 시스템이 약 1 mg 내지 약 3.5 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 1 cm² 내지 약 4.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;

- [0782] 제2 경피 치료 시스템이 약 3.5 mg 내지 약 7 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 3 cm² 내지 약 9 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;
- [0783] 제3 경피 치료 시스템이 약 6.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 6 cm² 내지 약 18 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;
- [0784] 제4 경피 치료 시스템이 약 11.5 mg 내지 약 21 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 12 cm² 내지 약 27 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;
- [0785] 제5 경피 치료 시스템이 약 15 mg 내지 약 28 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 16 cm² 내지 약 35 cm² 크기의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0786] 178. 제176항에 있어서, 제1 경피 치료 시스템이 약 1 mg 내지 약 3 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 2.5 cm² 내지 약 4 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;
- [0787] 제2 경피 치료 시스템이 약 3.5 mg 내지 약 6 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 5 cm² 내지 약 8 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;
- [0788] 제3 경피 치료 시스템이 약 6.5 mg 내지 약 11 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 10 cm² 내지 약 16 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;
- [0789] 제4 경피 치료 시스템이 약 11.5 mg 내지 약 14 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 17 cm² 내지 약 23 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고;
- [0790] 제5 경피 치료 시스템이 약 15 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 23.5 cm² 내지 약 32 cm² 크기의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0791] 179. 제176항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 경피 치료 시스템이 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 8,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하고;
- [0792] 제2 경피 치료 시스템이 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 16,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하고;
- [0793] 제3 경피 치료 시스템이 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 32,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하고;
- [0794] 제4 경피 치료 시스템이 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 48,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하고;
- [0795] 제5 경피 치료 시스템이 대상체 집단에게 단회 용량 투여 후 약 168시간의 투여에 걸쳐 64,000 pg.hr/ml 초과의 평균 AUCt를 제공하는, 경피 치료 시스템.
- [0796] 180. 하기 경피 치료 시스템들로부터 선택된, 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템:
- [0797] 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 5 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제1 경피 치료 시스템;
- [0798] 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 10 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제2 경피 치료 시스템;
- [0799] 약 6 cm² 내지 약 19 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 20 µg/hr의 공칭 평균 방출률을 제공하는 제3 경피 치료 시스템;
- [0800] 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm² 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기 또는

등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 30 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공정 평균 방출률을 제공하는 제4 경피 치료 시스템; 및

[0801] 약 16 cm^2 내지 약 38 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고, 약 168시간의 투여에 걸쳐 약 40 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 의 공정 평균 방출률을 제공하는 제5 경피 치료 시스템.

[0802] 181. 제180항에 있어서, 제1 경피 치료 시스템이 약 1 mg 내지 약 3.5 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 1 cm^2 내지 약 4.5 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0803] 제2 경피 치료 시스템이 약 3.5 mg 내지 약 7 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 3 cm^2 내지 약 9 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0804] 제3 경피 치료 시스템이 약 6.5 mg 내지 약 14 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 6 cm^2 내지 약 18 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0805] 제4 경피 치료 시스템이 약 11.5 mg 내지 약 21 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 12 cm^2 내지 약 27 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0806] 제5 경피 치료 시스템이 약 15 mg 내지 약 28 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 16 cm^2 내지 약 35 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.

[0807] 182. 제180항에 있어서, 제1 경피 치료 시스템이 약 1 mg 내지 약 3 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 2.5 cm^2 내지 약 4 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0808] 제2 경피 치료 시스템이 약 3.5 mg 내지 약 6 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 5 cm^2 내지 약 8 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0809] 제3 경피 치료 시스템이 약 6.5 mg 내지 약 11 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 10 cm^2 내지 약 16 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0810] 제4 경피 치료 시스템이 약 11.5 mg 내지 약 14 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 17 cm^2 내지 약 23 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하고;

[0811] 제5 경피 치료 시스템이 약 15 mg 내지 약 24 mg 의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양으로 상기 부프레노르핀을 함유하고 약 23.5 cm^2 내지 약 32 cm^2 크기의 방출 면적을 제공하는, 경피 치료 시스템.

[0812] 183. 제176항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0813] 184. 제183항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 140 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 280 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

[0814] 185. 제183항에 있어서, 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 90 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 130 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 280 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.

- [0815] 186. 제176항 내지 제185항 중 어느 한 항에 따른 제1 경피 치료 시스템, 제2 경피 치료 시스템, 제3 경피 치료 시스템, 제4 경피 치료 시스템 및 제5 경피 치료 시스템으로부터 선택된 2개 이상의 경피 치료 시스템을 포함하는 경피 치료 시스템들의 세트.
- [0816] 187. 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템으로서, 이때 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하는 경피 치료 시스템.
- [0817] 188. 제187항에 있어서, 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는 경피 치료 시스템:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
 - B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
- a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제, 및
 - b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기.
- [0819] 189. 부프레노르핀의 경피 투여를 위해 부프레노르핀을 포함하는 경피 치료 시스템으로서, 이때 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고 피부분절된 인간 피부를 사용하여 프란즈 확산 셀에서 측정할 때 처음 8시간 이내에 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8시부터 24시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 24시부터 32시까지 $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 32시부터 48시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $120 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 48시부터 72시까지 $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 72시부터 144시까지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 144시부터 168시까지 $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 의 비-누적 부프레노르핀 염기 방출을 제공하고, 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는 경피 치료 시스템:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
 - B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
- a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
 - b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
 - c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 염기 용액이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0823] 190. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0824] 191. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 96시간 초과의 시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0825] 192. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 4일 초과의 시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0826] 193. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 120시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0827] 194. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 5일 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0828] 195. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 144시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0829] 196. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 6일 동안 적용하여 통

증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.

- [0835] 197. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0836] 198. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 7일 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0837] 199. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 1주 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 경피 치료 시스템.
- [0838] 200. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 96시간 초과의 시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0839] 201. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 4일 초과의 시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0840] 202. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 120시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0841] 203. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 5일 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0842] 204. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 144시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0843] 205. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 6일 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0844] 206. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0845] 207. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 7일 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0846] 208. 제1항 내지 제189항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 1주 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법.
- [0847] 209. 통증 치료용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제199항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템의 용도.
- [0848] 210. 제200항 내지 제208항 중 어느 한 항에 따른 통증을 치료하는 방법에서 약제의 제조를 위한 경피 치료 시스템의 용도.
- [0849] 211. 제1항 내지 제199항 중 어느 한 항에 따른 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 제조하는 방법으로서, 하기 단계들을 포함하는 방법:

 - [0850] 1. 하기 a) 내지 d)를 포함하는 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 제공하는 단계;
 - [0851] a) 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,
 - [0852] b) 카복실산,
 - [0853] c) 중합체-기제 감압 접착제, 및
 - [0854] d) 용매;

- [0855] 2. 원하는 코팅 건조 중량을 제공하는 양으로 상기 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 필름 상에 코팅하는 단계;
- [0856] 3. 상기 코팅된 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 건조하여 원하는 코팅 건조 중량을 갖는 부프레노르핀-함유 접착제 층을 제공하는 단계;
- [0857] 4. 상기 부프레노르핀-함유 접착제 층을 백킹 층에 적층하여 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 제공하는 단계;

- [0858] 5. 원하는 방출 면적을 갖는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조로부터 개별 시스템을 천공하는 단계; 및
- [0859] 6. 선택적으로, 백킹 층 및 활성제-무함유 감압 접착제 층을 포함하고 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조의 개별 시스템보다 더 큰 활성제-무함유 자가-접착제 층 구조를 상기 개별 시스템에 접착시키는 단계.
- [0860] 212. 제211항에 있어서, 단계 1에서 부프레노르핀이 부프레노르핀 염기의 형태로 존재하고, 카복실산이 레볼린산이고 에탄올에 혼탁된 후, 헵탄 중의 폴리실록산을 기제로 하는 중합체-기제 감압 접착제와 조합되어 부프레노르핀-함유 접착 혼합물 또는 용액을 제공하는, 방법.
- [0861] 213. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여 용 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법:
- [0862] A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및
- [0863] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:
- [0864] a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
- [0865] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- [0866] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0867] 214. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 투여용 경피 치료 시스템:
- [0868] A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 층; 및
- [0869] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층으로서, 상기 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 피부 접촉 층인 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:
- [0870] a) 하나 이상의 중합체-기제 감압 접착제,
- [0871] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- [0872] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0873] 215. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 경피 치료 시스템:
- [0874] A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
- [0875] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
- [0876] a) 하나 이상의 폴리실록산-기제 감압 접착제,
- [0877] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- [0878] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0879] 216. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는 경피 치료 시스템을 환자의 피부에 약 168시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법:
- [0880] A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
- [0881] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:

- [0882] a) 하나 이상의 폴리실록산-기체 감압 접착제,
- [0883] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- [0884] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0885] 217. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 경피 치료 시스템:
- A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 총으로서, 상기 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 피부 접촉 층인 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 총:
- [0888] a) 하나 이상의 폴리실록산-기체 감압 접착제,
- [0889] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
- [0890] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산.
- [0891] 218. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템:
- A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총:
- [0894] a) 하나 이상의 중합체-기체 감압 접착제,
- [0895] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- [0896] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 용액이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0897] 219. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 환자의 피부에 약 168시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법:
- A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등몰량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총:
- [0900] a) 하나 이상의 중합체-기체 감압 접착제,
- [0901] b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및
- [0902] c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 용액이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레볼린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.
- [0903] 220. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 총 구조를 포함하는, 부프레노르핀의 경피 투여용 경피 치료 시스템:
- A) 부프레노르핀-불투과성 백킹 총; 및
- B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀-불투과성 백킹 총 상의 부프레노르핀-함유 감압 접착제 총으로서, 피부 접촉 층이고 상기 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 통증을 치료하

는 방법에서 사용하기 위해 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기 또는 등물량의 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층:

a) 하나 이상의 중합체-기체 감압 접착제,

b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및

c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀이 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 카복실산 부프레노르핀 용액이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 레불린산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 카복실산.

221. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 경피 치료 시스템:

A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및

B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기를 함유하는 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:

a) 하나 이상의 폴리실록산-기체 감압 접착제,

b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및

c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레불린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레불린산.

222. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 경피 치료 시스템을 환자의 피부에 약 168시간 동안 적용하여 환자의 통증을 치료하는 방법:

A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및

B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층이고 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기를 함유하는 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:

a) 하나 이상의 폴리실록산-기체 감압 접착제,

b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및

c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레불린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레불린산.

223. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀 염기-함유 자가-접착제 층 구조를 포함하는, 부프레노르핀 염기의 경피 투여용 경피 치료 시스템:

A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및

B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층으로서, 피부 접촉 층이고 상기 경피 치료 시스템을 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위해 약 0.55 mg/cm^2 초과 또는 0.6 mg/cm^2 초과의 부프레노르핀 염기를 함유하는 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:

a) 하나 이상의 폴리실록산-기체 감압 접착제,

b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및

c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레불린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레불린산.

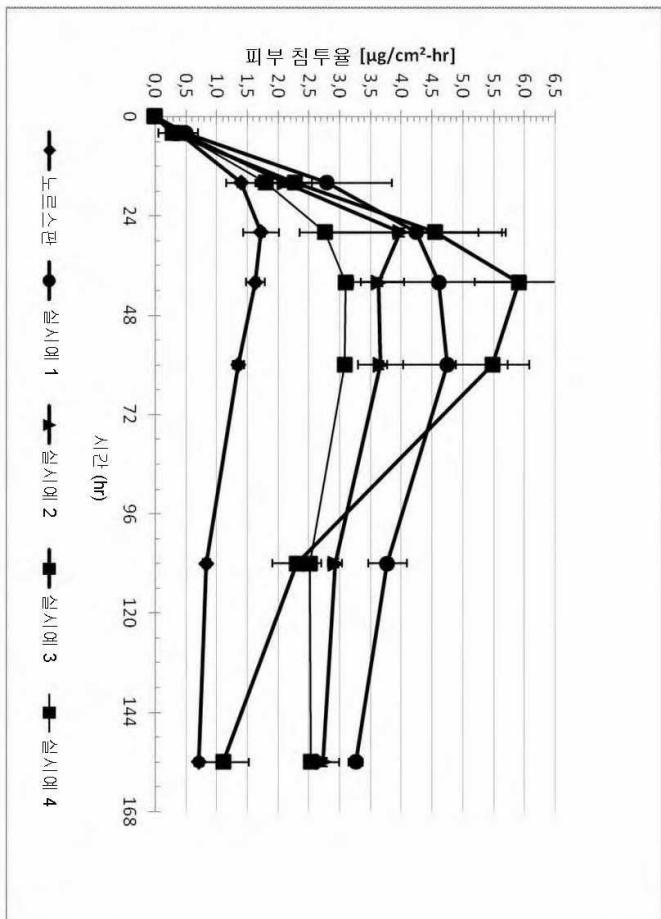
224. 하기 A) 및 B)를 포함하는 부프레노르핀-함유 자가-접착제 층 구조를 각각 포함하는 5개의 상이한 경피 치료 시스템들인 제1 경피 치료 시스템, 제2 경피 치료 시스템, 제3 경피 치료 시스템, 제4 경피 치료 시스템 및 제5 경피 치료 시스템으로부터 선택된, 부프레노르핀 염기의 경피 투여를 위한 2개 내지 5개의 상이한 경피 치

료 시스템들의 세트로서:

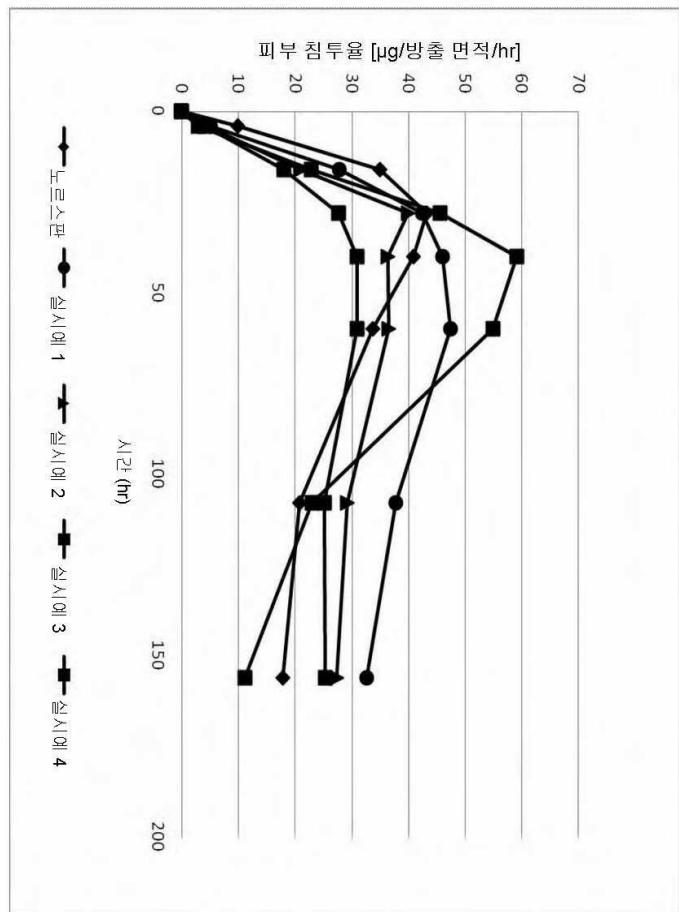
- [0928] A) 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층; 및
- [0929] B) 하기 a) 내지 c)를 포함하는, 상기 부프레노르핀 염기-불투과성 백킹 층 상의 부프레노르핀 염기-함유 감압 접착제 층:
 - a) 하나 이상의 폴리실록산-기체 감압 접착제,
 - b) 진통 유효량의 부프레노르핀 염기, 및
 - c) 상기 진통 유효량의 부프레노르핀 염기가 내부에서 가용화되어 혼합물을 형성하고 레볼린산 부프레노르핀 염기 혼합물이 상기 감압 접착제에서 분산된 침착물을 형성하기에 충분한 양의 레볼린산;
- [0933] 제1 경피 치료 시스템이 약 1 cm² 내지 약 4.8 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 1 mg 내지 약 4 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0934] 제2 경피 치료 시스템이 약 3 cm² 내지 약 9.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 3.5 mg 내지 약 8 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0935] 제3 경피 치료 시스템이 약 6 cm² 내지 약 19 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 6.5 mg 내지 약 16 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0936] 제4 경피 치료 시스템이 약 12 cm² 내지 약 28.5 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 11.5 mg 내지 약 24 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고;
- [0937] 제5 경피 치료 시스템이 약 16 cm² 내지 약 38 cm²의 방출 면적을 제공하는 크기의 상기 부프레노르핀-함유 감압 접착제 층을 제공하고, 약 15 mg 내지 약 32 mg의 부프레노르핀 염기를 함유하고,
- [0938] 상기 5개의 상이한 경피 치료 시스템들이 상기 경피 치료 시스템들 중 하나를 환자의 피부 상에 약 168시간 동안 적용하여 통증을 치료하는 방법에서 사용하기 위해 제1 경피 치료 시스템으로부터 제5 경피 치료 시스템까지 증가하는 방출 면적 및 양의 부프레노르핀을 갖는, 세트.

도면

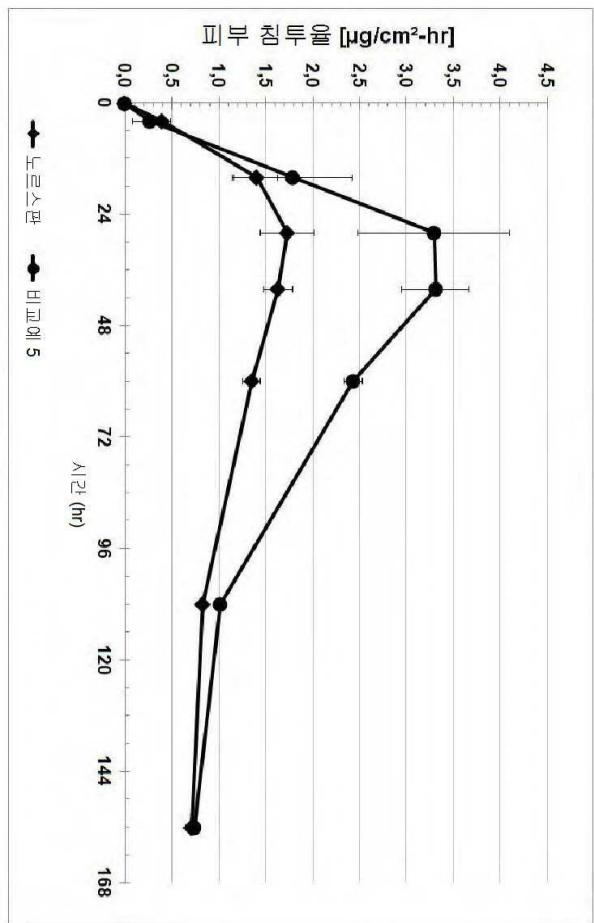
도면1



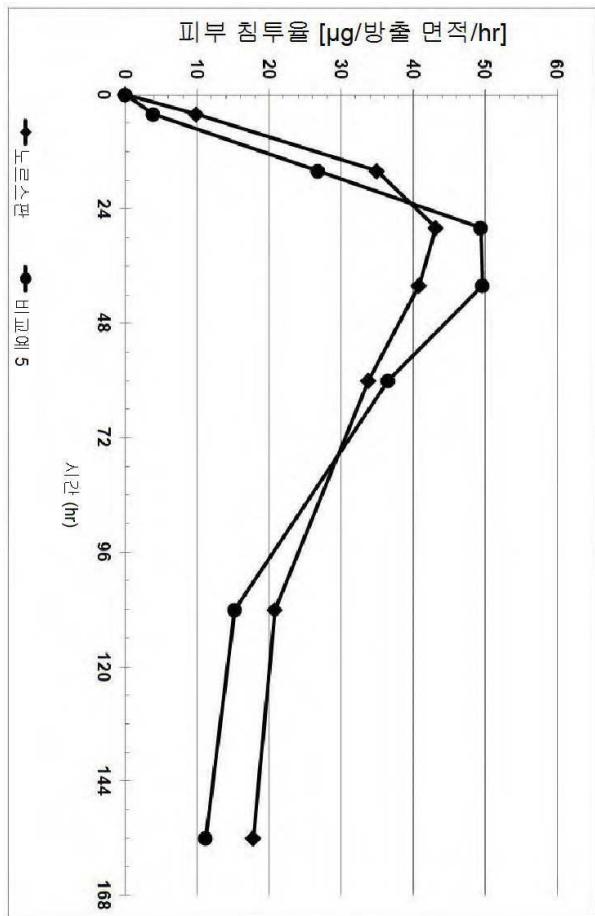
도면2



도면3



도면4



도면5

