



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년05월19일
 (11) 등록번호 10-0829492
 (24) 등록일자 2008년05월07일

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01) *A61B 19/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7001688

(22) 출원일자 2006년01월24일

심사청구일자 2006년02월06일

번역문제출일자 2006년01월24일

(65) 공개번호 10-2006-0037400

(43) 공개일자 2006년05월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/024010

국제출원일자 2004년07월26일

(87) 국제공개번호 WO 2005/011579

국제공개일자 2005년02월10일

(30) 우선권주장

60/490,407 2003년07월25일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Drug and Alcohol Dependence, 70(3),
287-294(2003.06.)*

Pharmaceutical Research, 13(10),
1519-1523(1996)*

Addiction, 95(2), 239-244(2000)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

유로-셀띠끄 소시에떼 아노님

룩셈부르크 블러바드 드 라 페트뤼스 122

(72) 발명자

레이텐버그 브루스 이

미국 뉴욕 10580 라이 스토니크레스트 로드 1

스파이커 다니엘 에이

미국 캘리포니아 94010 벌린게임 랄스톤 애비뉴
1520

(74) 대리인

특허법인 신성

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 허주형

(54) 의존성 금단의 치료

(57) 요약

임신한 약물 의존 또는 오피오이드 내성 환자내 금단증후군을 치료하기 위한 부프레노르핀의 투여 요법이 기재되어 있다. 본 방법은 금단 증상을 감소시키기에 효과적인 양의 부프레노르핀을 경피 투여하는 것에 의해 환자의 금단증후군을 치료하는 것을 포함한다. 예를 들면, 제 1 부프레노르핀-함유 경피성 제형은 5일 이하의 제 1 투여 기간 동안 투여될 수 있고; 제 2 부프레노르핀-함유 경피성 제형은 5일 이하의 제 2 투여 기간 동안 - 제 2 제형은 제 1 제형과 동일하거나 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함 - 투여될 수 있으며; 제 3 부프레노르핀-함유 경피성 제형은 적어도 2일 의 제 3 투여 기간 동안 - 제 3 제형은 제 2 제형과 동일하거나 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함 - 투여될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

약물 의존적 또는 오피오이드 내성 환자내 금단증후군 치료를 위한, 5~40mg의 부프레노르핀을 포함하는 경피성 약학적 조성물로서, 상기 환자는 임신 여성인 경피성 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 임신 여성은 마취제(opiate)에 중독되어 있는

경피성 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 경피성 약학적 조성물은 국부성 겔, 로션, 연고, 경점막 시스템, 경점막 장치, 및 이온토포레틱 전달 시스템으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인

경피성 약학적 조성물.

청구항 5

하기 표에 나타난 바와 같은 양의 부프레노르핀을 함유하는 제1 투여 기간 동안의 제1 경피성 약학적 조성물, 제2 투여 기간 동안의 제2 경피성 약학적 조성물, 및 제3 투여 기간 동안의 제3 경피성 약학적 조성물을 포함하는, 약물 의존적 또는 오피오이드 내성 환자내 금단증후군 치료용 키트.

제 1(mg)	제 2(mg)	제 3(mg)
5	5	10
5	10	10
5	10	20
10	10	20
10	20	20

청구항 6

제 5 항에 있어서,

10mg의 부프레노르핀, 20mg의 부프레노르핀, 30mg의 부프레노르핀, 또는 40mg의 부프레노르핀을 포함하는, 제4 투여 기간 동안의 제4 경피성 약학적 조성물을 더 포함하는

키트.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 금단 증후군의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 오피오이드에 의존하는 임신 여성에서의 금단을 치료하는 것 및 신생아에서의 오피오이드 의존 치료에 관한 것이다.

배경기술

<2> 마취제 금단증후군(opiate withdrawal or abstinence syndrome) 은 오피오이드(opioid) 투여의 저하 또는 부재 시 또는 오피오이드 작용약(예를 들면, 날록손 또는 날트렉손)의 도입 동안에 동공확장, 코감기(콧물 흐르는 코), 과민성, 메스꺼움 및/또는 구토 및/또는 설사, 및 입모(piloerection)(goose flesh)의 증상을 나타내는 것이다. 이러한 증상은 종종 오피오이드성 중독과 관련있는데, 이는 많은 중독자들이 오피오이드 공급을 유지할 수 있고, 약물의 소모 전에 투여량을 줄이지 못하기 때문이다. 그러나, 금단증후군의 존재는 중독의 가장 필수적인 성분이 아닌데, 이는 알려진 유해한 효과들에도 불구하고 중독이 "약물의 강제적인 사용 및 이의 획득과 사용과의 압도적인 관계에 의해 특징되는 행동적 패턴"이기 때문이다(Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, J.G.Hardman(Ed.), McGraw-Hill Professional Publishing, 2001, p.586). 중독의 가능한 치료중 한 부분은, 오피오이드 금단증후군의 통제이다. 오피오이드 중독자들은 오피오이드에 매우 내성이 있을 수 있으며, 따라서 그들의 자기 피해 행동을 멈추려고 할 때 심각하고/또는 연장된 금단증후군을 경험한다. 1970년대 메타돈(methadone)을 시작으로 많은 약물들이 오피오이드 금단증후군을 저하시키거나 또는 예방하는데 사용되어 왔다. 또한, 몇몇 약물들은 중독자들의 오피오이드 "굶주림(hunger)"을 저하시키는데 연구되어 왔다. 이러한 약물들은 오피오이드 중독을 위한 치료로 간주된다.

<3> 현재, 오피오이드 중독을 치료하는데 시험되고 있는 많은 약물, 예를 들면: Abbott 69024, 아만티딘(amantidine), 부프로피온(bupropion), 브로모크립틴(bromocriptine), 부스피론(buspirone), 카바마제핀(carbamazepine)(Tegretol), 플루옥세틴(flouxetine)(Prozac), 플루펜티솔(flupenthixol), 게피론(gepirone), LAAM, 마진돌(mazindol), 날트렉손(naltrexone) 및 쉐링 23390(schering 23390)(Scientific American, March 1991, pp. 94-103 참조)이 있다. 이러한 약물들 중 매우 극소수만이 효과가 입증되었다. 오피오이드 의존성에 대한 메타돈을 대체하기 위해 부프레노르핀과 같은 새로운 약물들이 목표로 연구되고 있으나, 제한된 임상 연구 정보만이 가능하다(Fudula et al., NIDA Research Monograph 1991, 105:587-588).

<4> 임신 동안 지속적인 오피오이드 남용은 특히 중요한데, 이는 모체와 아기에게 합병증을 유발할 수 있기 때문이다. 합성 오피오이드로 임신 여성에서의 오피오이드 의존성을 유지하는 것이 추천되고 있는 방법이다. 국제

안내서에 따르면, 메타돈이 추천되는 물질이다. 그러나, 다소 덜 심각한, 임신 동안 헤로인 사용 후의 신생아 금단증후군(NAS)과 비교할 때, 보다 긴 기간을 갖는 신생아의 60-80%에서 신생아 금단증후군이 발견된다(Eder et al., Psychiatr Prax 2001, 28:267-69). NAS는 다음 중 한개 이상에 의해 특징될 수 있다: 진전(tremor), 과민성, 고장성(hypertonicity), 구토, 재채기, 열, 부족한 서클링(poor suckling) 및 경련.

- <5> 최근에는 임신 환자의 치료를 위해, 설하 부프레노르핀을 포함하는 다른 합성 오피오이드의 안전성 및 효능을 연구하였다. 부프레노르핀에 의한 유지 치료(maintenance therapy)는, 관리된 소변-중독학(urine-toxicology)을 통해 증명된 바와 같이(Eder et al., Psychiatr Prax 2001, 28:267-69), 모체가 지속적인 헤로인 남용에 자유로웠던 임신 기간 동안 안정성과 효능을 입증하였다.
- <6> 부프레노르핀은, 젊은 환자 및 중년 환자의 정맥내, 경막외, 척수강내 또는 허아래 투여를 포함하는 많은 다른 투여 루트에 의해 전달될 때 광범위한 환자 내 통증을 조절하는데 효과적인 것을 보여주는 μ -오피오이드 리셉터의 잠재적인, 부분적인 작용약이다(Inagaki et al., Anesth Analg 1996, 83:530-536; Brema et al., In t J Clin Pharmacol Res 1996, 16:109-116; Capogna et al., Anaesthesia 1988, 43:128-130; Adrianensen et al., Acta Anaesthesiol Belg 1985, 36:33-40; Tauzin-Fin et al., Eur J Anaesthesiol 1998, 15:147-152; Nasar et al., Curr Med Res Opin 1986, 10:251-255). 문헌에 보고된 몇가지 형태의 부프레노르핀의 경피성 포물레이션이 있다. 예를 들면, Hille 등의 미국특허 제 5,240,711호; Hidaka 등의 미국특허 제 5,225,199호; Sharma 등의 미국특허 제 5,069,909호; Chien 등의 미국특허 제 4,806,341호; Drust 등의 미국특허 제 5,026,556호; Kochinke 등의 미국특허 제 5,613,958호; 및 Reder 등의 미국특허 제 5,968,547호를 참조하라. "Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co."에 의해 만들어진 부프레노르핀의 경피성 전달 시스템은 일반적으로 유럽연합에서 TRANSTEC®이란 상표로 팔리고 있다. 이러한 패치는 각각 35, 52.5 및 70 μ g/hr의 대략적인 전달 또는 "유량(flux)" 속도를 갖는 20, 30 및 40mg의 부프레노르핀을 함유한다. 펜타닐이 오피오이드 마취약인 경피성 전달 시스템은, 예를 들면 듀라제식(Duragesic)이라는 상표명으로 상업적으로 입수가능하다.
- <7> 부프레노르핀은 인체내에서 다른 길항제 마취약에서 종종 발견되는 환각적 효과들을 나타내지 않는 잠재적인 오피오이드 길항제 마취약으로 보여져 왔다. 동물 및 인체내 시험에서, 부프레노르핀은 작용약(몰핀 유사) 및 (몰핀) 길항제 특성들을 모두 가지고 있는 것으로 보여져 왔다. 그러나, 동물 및 인체내 직접적인 의존증 연구로부터, 부프레노르핀이 심각한 물리적 의존증을 일으키지 않으며, 정신적 의존증을 일으키는 잠재성은 동물 자기 투여 연구 및 인간 후 중독자에서의 도취감 효과의 측정에 의해 나타난 바와 같이 낮다는 것으로 결론지어졌다. 인체내에서, 부프레노르핀의 작용약 및 마취성 길항제 특성들은 마약 중독자들에게서 증명되었다. 따라서, 6-16mg 투여 범위에서의 구강 부프레노르핀은 치료를 위해 제시되는 높은 의존적 마약 중독자들에게 금단을 촉진함이 밝혀졌다. 반면, 상대적으로 낮은 구강 메타돈의 일일 투여로 안정화된 피실험자를 포함하는 연구에서, 설하의 부프레노르핀이 낮은 정도의 불쾌감만으로 메타돈을 대체할 수 있었다. 이러한 상황에서, 부프레노르핀은 낮은 내부 활성의 마약 작용약으로서 작용하였다.
- <8> 최근 연구는 약물 의존적 모체 및 신생아 병상에서의 부프레노르핀 유지의 영향에 대한 결과를 설명해주었다(Jernite et al., Arch. Pediatr., 1999, 6(11):1179-85). 이러한 연구는 임신중 부프레노르핀의 사용이 조산, 성장 지연, 태아 장애 및 태아 사망과 같은 태아/유아내 의존증 합병증을 감소시킴을 보여주었다.
- <9> 임신 중독자에서 태아에 대한 활성 오피오이드 남용의 결과는 다음을 포함한다: 모체내 호흡 저하로 인해 다수 기관에 대한 손상을 초래하는 감소된 산소화; 마약 유도 영양실조 또는 의식장애로부터의 모체 영양실조로 인한 자궁내 영양실조; 마약 리셉터의 다운 레귤레이션(down regulation)을 초래한 발달 및 엇갈린 비정상적인 신경계 경로 발달 동안 마약 노출로 인한 비정상적 신경계 발달; 매우 불법적으로 취득된 마약이 오염되었기 때문에 다른 태아성 독소에의 노출; 마약 중독된 모체의 감소된 판단으로 인한 다른 태아성 독소에의 노출; 및 마약 중독된 모체의 감소된 판단으로 인한 외상성 장애(고의적이고 우연적인)에의 노출.
- <10> 태아에 대한 부프레노르핀의 직접적이고 간접적인 효과들에 대한 정보는 임신 마약 중독자의 치료를 위한 가능성을 결정하기 위해 필수적이다. 또한, 모체 혈액순환에서의 부프레노르핀의 치료학적 수준은 태아에 대한 간접적 효과(태반을 통한)를 갖고 있지 않을 수 있다(Nanovskaya et al., J.Pharmacology and Exp.Ther.2002, 300:26-33). 이러한 연구는 태아 순환계로의 낮은 경태반성 전달이, 임신중 약물로 치료된 모체에 대한 제한된 수의 연구들에서의 신생아 금단증의 완화/부재를 설명할 수 있는 것으로 관찰되었다. 또한, 부프레노르핀 치료는, 치료에 따라 증명된 바와 같이 메타돈 치료에 비해 임신 여성에 의해 잘 받아들여지는 것으로 보여졌다(Fischer et al., Addiction 2000, 95(2):239-244). 중독에 대한 최근 부프레노르핀 치료는 금단증후군을 예방하고 치료하며, 오피오이드 "끓주림"을 감소시킬 수 있다. 오피오이드 중독에 대한 부프레노르핀은 매일 또

는 격일로 설하 정제 또는 설하 용액으로 전달된다.

- <11> 메타돈이 유지 치료를 위해 미국내에서 현재 승인된 단지 오피오이드 작동약인데 반해, 부프레노르핀은 마약 의존증을 위한 치료의 많은 바람직한 특성을 갖고 있다: (a) 적당히 의존적인 개인에서 마약을 대체하는 능력; (b) 약물이 소진되었을 때 매우 온화한 금단 효과; 및 (c) 매우 우수한 안전성.
- <12> 그러나, 유지 치료를 위해서는 빈번한 투여를 위한 필요성과 같은 마약 중독자들의 치료를 위한 설하 부프레노르핀 제품의 잠재적인 문제점이 있다. 이것은 치료중 중독자의 이동성을 제한하며, 종종 생산적인 생활로의 복귀가, 지시된 투여를 계획하는 것으로 인해 어려울 것이라는 인식을 낳는다.
- <13> 따라서, 일반적인 대중 및 구체적으로는 약물 의존성 임신 여성 모두에 대한 약물 의존증의 치료를 위한 효과적인 치료의 결핍은 새로운 연구들이 필요함을 강하게 암시한다. 본 발명은 이러한 점 및 다른 필요성을 만족시키며, 오피오이드 의존적 임신 여성 및 이들의 태아에서의 금단증후군의 예방 및/또는 치료를 알려주는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

<14> 발명의 요약

- <15> 본 발명은 치료를 필요로 하는 약물 의존 또는 오피오이드 내성 환자의 금단증후군(withdrawal or abstinence syndrome)을 치료할 수 있는 부프레노르핀의 특정 요법(regimen)을 제공한다.
- <16> 본 발명은 치료를 필요로 하는 약물 의존 또는 오피오이드 내성 환자의 금단증후군을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자내 금단증후군을 감소시키는데 효과적인 양의 부프레노르핀의 경피 투여를 포함한다. 바람직하게, 환자는 임신 여성이다. 여성은, 예를 들면 헤로인과 같은 마약에 중독되어 있을 수 있다.
- <17> 본 발명은 또한 (1) 약 5일 이하의 제 1 투여 기간 동안 제 1 부프레노르핀-함유 경피성 제형; (2) 약 5일 이하의 제 2 투여 기간 동안 제 2 부프레노르핀-함유 경피성 제형 - 상기 제 2 제형은 제 1 제형과 동일하거나 또는 제 1 제형 보다 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함 - ; 및 (3) 적어도 2일의 제 3 투여 기간 동안 제 3 부프레노르핀-함유 경피성 제형 - 상기 제 3 제형은 제 2 제형보다 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함 - 을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자내 금단증후군을 치료하는 방법을 제공한다.
- <18> 구체적인 태양에서, 제 1, 제 2, 및 제 3 경피성 제형은 각각 하기 표 1에 기재된 대략적인 양의 부프레노르핀을 함유한다:

표 1

	제 1(mg)	제 2(mg)	제 3(mg)
<19>	5	5	10
	5	10	10
	5	10	20
	10	10	20
	10	20	20

- <20>
- <21> 바람직하게, 투여 요법은 혈장 부프레노르핀 프로파일(profile)을 낮으며, 여기서 제 3 제형 투여 후 평균 혈장 부프레노르핀 농도는 약 800pg/ml이다.
- <22> 바람직한 태양에서, 본 발명의 방법은 제 3 투여 기간 후 제 4 투여 기간 동안 제 4 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 투여하는 단계를 더 포함한다. 예를 들면, 제 4 제형은, 예를 들면 7일의 투여 기간 동안 10, 20, 30, 또는 40mg의 부프레노르핀을 포함할 수 있다.
- <23> 특별한 태양에서, 제형은 금단 증상이 없어지면 투여량에서 점점 줄어든다.
- <24> 경피성 투여는 국부성 겔, 로션, 연고, 경점막 시스템, 경점막 장치 및 이온토포레틱 전달 시스템 (iontophoretic delivery system)으로부터 선택된 경피성 시스템에 의해 이루어질 수 있다.

<25> **발명의 상세한 설명**

<26> 본 발명은 치료를 필요로 하는 피실험자내 금단증후군의 효과적인 치료 및/또는 예방을 보다 신속하게 이루는 방법을 제공한다. 바람직한 태양에서, 본 방법은 오피오이드-의존 임신 여성을 치료하는데 적용되고, 치료된 모체의 신생아내 금단증후군을 감소시킨다. 따라서, 본 발명의 방법은 임신 여성내, 예를 들면 헤로인으로부터의 금단을 치료하거나 예방하는데 적용될 수 있다. 본 발명에 따라 치료된 임신 여성은 임신전 처방 또는 비처방 약물에 의존한 여성 또는 임신중 의존하게 된 여성이 될 수 있다.

<27> 본 방법은 구체적인 제형 및 요법에서 유효량의 부프레노르핀을 피실험자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 제형 및 요법은 증가하는 부프레노르핀 투여량을 갖는 일련의 경피성 제형을 피실험자에게 투여하는 것을 수반한다. 바람직하게, 투여량 증가는 신속하여서, 가능한 짧은 시간에 효과를 얻고, 반면 너무 부프레노르핀의 너무 높은 초기 투여량의 부작용을 최소화한다.

<28> 본 발명의 경피성 투여 요법은 의존증을 치료하기 위해 부프레노르핀을 투여하는 보다 효과적인 방법을 제공한다. 만일 임신 여성에게 투여된다면, 본 방법은 약물 의존증에 대해 임신 여성을 치료하면서, 태아(및 신생아 후기)내 금단의 발전을 감소시킨다. 또한, 본 방법은 매일 지시된 투여를 필요로 하지 않는다. 따라서, 본 방법은 약물 치료 및 치료 효과에 따른 환자의 상태를 증가시킨다. 즉, 어떤 태양에서, 본 발명은 전달후 임신 여성, 태아 및 신생아 모두에서 금단의 증가된 조절 효과를 유리하게 얻을 수 있다.

<29> 본 발명의 투여 요법은 즉 부프레노르핀의 투여량 증가를 포함하는 일련의 경피성 제형의 투여에 관하여 기재되어 있을 수 있다. 이것은 중독된 피실험자, 바람직하게는 임신 여성에의 경피성 제형의 적용을 언급하며, 환자의 금단증후군을 예방 및/또는 치료하기에 충분한 부프레노르핀의 혈액 수준을 보다 신속하게 이룰 수 있다. 치료는 환자가 하부-적정(down-titration)을 위해 준비되었다고 생각하는 시간까지 유지될 수 있다. 하부-적정은 임신중 일반적으로 개시되지 않는데, 이는 태어나지 않은 유아에 대한 위험을 내포하는 활성 중독에 대한 위험의 재발 때문이다.

<30> 예를 들면, 일련의 경피성 제형은 투여 요법내에서 투여될 수 있는데, 여기서 제 1 제형은 5mg의 부프레노르핀을 함유하고, 이후 2개의 연속적인 5mg 및 10mg 부프레노르핀을 함유한다. 다르게는, 제형은 10mg과 10mg의 부프레노르핀, 또는 20mg의 부프레노르핀을 포함할 수 있다. 특별한 태양에서, 30mg 및/또는 40mg의 부프레노르핀 투여량이 사용된다.

<31> 본 명세서에서 사용된 "BTDS"는 부프레노르핀 경피성 시스템(Buprenorphine Transdermal System)"을 의미하고, "BTDS X"는 X 밀리그램의 부프레노르핀을 함유하는 경피성 제형을 의미하며, 여기서 "X"는 0 보다 큰 수이다. 따라서, "BTDS 5"는 5mg 부프레노르핀을 함유한다. 하기에 기재한 바와 같이, 본 발명은 원하는 투여량 시리즈를 함유하는 키트를 제공한다. 바람직하게는 BTDS는 염기 또는 염 형태로 부프레노르핀을 함유하고, 보다 바람직하게는 염기의 형태로 함유한다.

<32> 마취제의 "마취적 유효(analgesically effective)"량은 환자가 경험하는 통증의 수준을 낮출 수 있는 약물의 양을 의미한다. 환자가 경험하는 통증의 수준은 시각 유사 척도(visual analog scale; VAS) 또는 리커트 타입 척도(Likert-type scale)의 이용에 의해 평가될 수 있다. VAS는 통증이 없음을 보이는 선의 한쪽 말단과 상상할 수 없는 최악의 통증을 보이는 선의 다른 말단을 갖는 직선이다. 환자들은 각 시간점에서 자신의 통증이 어느 곳이라 생각되는 선에 표시하도록 요청되고, 통증 없음부터 표시된 곳까지의 길이가 전체 척도의 길이에 관련될 수 있다. 리커트 타입 척도는, 의견에 대한 동의 또는 불일치의 정도를 기초로하여, 일반적으로 1 내지 5 범위에 있는 비율 척도이다. 유사한 형태의 척도가, 비록 11점 척도(0 내지 10 범위)에 기초하지만 또한 이용될 수 있다. 이러한 통증 척도는 치료 동안 환자가 경험하는 통증의 수준 변화, 예를 들면 통증 치료 전 및 후에 환자 또는 환자군이 경험하는 통증의 수준 감소를 보여주는데 적용될 수 있다.

<33> **부프레노르핀**

<34> 본 발명은 부프레노르핀 또는 약학적으로 허용가능한 염, 에테르 유도체, 에스테르 유도체, 산 유도체, 이성질체, 디에스테리오머(diastereomer), 라세미산염(racemate), 다형체(polymorph), 또는 이들의 용매에 관한 것이다. 약학적으로, 다른 특별한 이론에 구속되지 않는 한, 부프레노르핀은 당업계에서 중추신경계("CNS") 및 말초 조직내 μ 오피오이드 리셉터에 부분 작용약(partial agonist)으로 간주된다. 부프레노르핀은 μ 오피오이드 작용약의, 무통증과 같은 많은 작용을 공유한다. 부분 작용약은 일반적으로 리셉터에 대한 친화력을 갖는 화합물을 포함하나, 효능약(full agonist)과 달리, 비록 리셉터의 높은 부분이 화합물에 의해 점유되기는 하지만 단지 작은 정도의 약학적 효과를 유도한다. 무통증에 대한 "천정 효과(ceiling effect)"(즉, 증가된 투여량

으로 추가적인 무통증이 없음)는 많은 동물 모델에서 부프레노르핀과 관련하여 잘 증명된다. 이것은 매우 지질 친화적이고 오피오이드 리셉터로부터 느리게 분리된다. 또한, 부프레노르핀은 μ 및 κ_1 리셉터와 높은 친화력으로 결합하고, δ 리셉터와는 낮은 친화력으로 결합한다고 생각된다. κ 리셉터에서 내재적인 작동약 활성화는 제한된다고 보여지며, 대부분의 증거는 부프레노르핀이 κ 리셉터에 길항제 활성을 갖음을 암시한다. κ 아고니즘(agonism)의 결핍은, 부프레노르핀이 작동약/길항제 약물과 함께 종종 보여지는 정신 불안적 및 정신 이상적 현상들을 유발하지 않음을 설명한다. 다른 연구들은 부프레노르핀의 오피오이드 길항제 효과가 δ 오피오이드 리셉터와의 상호작용을 통하여 중재될 수 있음을 암시한다.

<35> 부프레노르핀은 μ 리셉터와 느리게 결합하고, 느리게 분리됨이 당업계에 알려져 있다. μ 리셉터에 대한 부프레노르핀의 높은 친화력과 리셉터에의 느린 결합 및 리셉터로부터의 분리는 무통증의 연장된 기간을 설명하고, 부분적으로 약물과 함께 잠재적으로 발견되는 제한된 물리적 의존을 설명한다고 생각된다. 높은 친화력 결합은 또한 부프레노르핀이 다른 투여된 오피오이드의 μ 작동약 효과를 차단할 수 있다는 사실을 설명한다.

<36> 다른 오피오이드 작동약과는 달리, 부프레노르핀은 투여량 관련 무통증을 일으킨다. 정확한 매커니즘은 완전하게 설명되지는 않았지만, 무통증은 중추 신경계 내 μ 및 가능하게는 κ 오피오이드 리셉터에 대한 높은 부프레노이드 친화력으로부터 유래하는 것으로 여겨진다. 약물은 또한 통증의 역(threshold)(유해한 자극에 대한 구심성 신경 말단의 역)을 변경할 수 있다. 중량에 기초하여, 비경구 부프레노르핀의 진통 효능은 비경구 물편의 약 25 내지 약 50배, 펜타조신의 약 200배, 및 메페리딘의 약 600배로 여겨진다.

<37> **염 및 유도체**

<38> 다양한 약학적으로 허용가능한 염, 에테르 유도체, 에스테르 유도체, 산 유도체의 용도, 및 활성 화합물의 유도체를 변경하는 수용성 또한 본 발명에 포함된다. 본 발명은 또한 모든 활성적인 각 이성질체, 디에스테르오머(diastereomer), 라세미산염, 및 다른 화합물의 이성체의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 모든 다형체 및 이화합물의 수화물(hydrate)과 유기 용매와 함께 형성된 것과 같은 용매의 용도를 포함한다. 이러한 이성체, 다형체, 및 용매는 자리특이적(regiospecific) 및/또는 비대칭적(enantioselective) 합성 및 분석에 의한 것과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<39> 바람직한 화합물의 염은, 하이드로클로릭(hydrochloric), 하이드로브로믹(hydrobromic), 하이드로아이오딕(hydroiodic), 퍼클로릭(perchloric), 설퍼릭(sulfuric), 니트릭(nitric), 포스포릭(phosphoric), 아세트(acetic), 프로피오닉(propionic), 글라이콜릭(glycolic), 락틱 과이루빅(lactic pyruvic), 말로닉(malonic), 숙시닉(succinic), 말레익(maleic), 푸마릭(fumaric), 말릭(malic), 타르타릭(tartaric), 시트릭(citric), 벤조익(benzoic), 카르보닉(carbonic), 시나믹(cinnamic), 만델릭(mandelic), 메탄술포닉(methanesulfonic), 에탄술포닉(ethanesulfonic), 하이드록시에탄술포닉(hydroxyethanesulfonic), 벤젠술포닉(benzenesulfonic), p-톨루엔 술포닉(p-toluene sulfonic), 시클로헥산술포닉(cyclohexanesulfamic), 살리실릭(salicylic), p-아미노살리실릭(p-aminosalicylic), 2-페녹시벤조익(2-phenoxybenzoic), 및 2-아세톡시벤조익(2-acetoxybenzoic) 산(acid)과 함께 제조된 것과 같은 산 부가염; 사카린(saccharin)과 함께 제조된 염; 나트륨 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 칼슘 및 마그네슘염과 같은 알칼리토류 금속염; 및 4차 암모늄염과 같은 유기 또는 무기 리간드와 함께 형성된 염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<40> 추가적으로 바람직한 염은, 아세테이트(acetate), 벤젠술포네이트(benzenesulfonate), 벤조에이트(benzoate), 바이카보네이트(bicarbonate), 바이설페이트(bisulfate), 바이타르트레이트(bitartrate), 보레이트(borate), 브로마이드(bromide), 칼슘 에데이트(calcium edetate), 캄실레이트(camsylate), 카보네이트(carbonate), 클로라이드(chloride), 클라불라네이트(clavulanate), 시트레이트(citrate), 디하이드로클로라이드(dihydrochloride), 에데이트(edetate), 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트(estolate), 에실레이트(esylate), 푸마레이트(fumarate), 글루셉테이트(glucseptate), 글루코네이트(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 글라이콜릴아사닐레이트(glycolylarsanilate), 헥실레솔시네이트(hexylresorcinolate), 하이드라바민(hydrabamine), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드(hydrochloride), 하이드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 아이오다이드(iodide), 이소티오네이트(isothionate), 락테이트(lactate), 락토비오네이트(lactobionate), 라우레이트(laurate), 말레이트(malate), 말리에이트(maleate), 만델레이트(mandelate), 메실레이트(mesylate), 메틸브로마이드(methylbromide), 메틸나이트레이트(methylnitrate), 메틸설페이트(methylsulfate), 뮤케이트(mucate), 냅실레이트(napsylate), 나이트레이트(nitrate), N-메틸글루카민 암모늄염(N-methylglucamine ammonium salt), 올리에이트(oleate), 파모에이트[pamoate(embonate)], 팔미테이트(palmitate), 판토테네이트(pantothenate), 포스페이트/디포스페이트(phosphate/diphosphate), 폴리갈락티로

네이트(polygalacturonate), 살리실레이트(salicylate), 스테아레이트(stearate), 설페이트(sulfate), 수바세테이트(subacetate), 숙시네이트(succinate), 탄네이트(tannate), 타르트레이트(tartrate), 테오클레이트(teoclate), 토실레이트(tosylate), 트리에티오다이드(triethiodide) 및 화합물의 발레레이트 염들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

<41> 본 발명은 화합물의 프로드러그(prodrug)를 포함한다. 프로드러그는 생체내에서 부프레노르핀으로 용이하게 전환되는 부프레노르핀의 기능적 유도체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 방법은, 예를 들면 『"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985』에 기재되어 있다.

<42> **경피성 제형**

<43> 경피성 제형은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들면 오피오이드 마취제와 같은 마취제를 포함하는 많은 다양한 활성의 치료학적으로 효과적인 약제를 전달하기 위한 통상적인 제형이다. 대표적인 오피오이드 마취제는, 펜타닐(fentanyl), 부프레노르핀(buprenorphine), 에토르핀(etorphines), 및 다른 고효능 마취제를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 경피성 제형은 특히 활성제의 조절된 방출 및 지속되는 방출에 유용하다.

<44> 경피성 제형은 경피성 투여물(dosage article) 및 경피성 투여 조성물(dosage composition)로 분류될 수 있다. 가장 일반적인 경피성 투여물은 액체 저장소 또는 약물-점착 매트릭스 시스템을 이용하는 확산-구동되는 경피성 시스템(경피성 패치)이다. 경피성 투여 조성물은, 국부성 겔, 로션, 연고, 점막전달 시스템 및 장치, 및 이온토포레틱(전기적 확산) 전달 시스템[iontophoretic(electrical diffusion) delivery system]을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 경피성 제형은 경피성 패치이다.

<45> 본 발명에 따라 사용되는 경피성 패치 제형은 바람직하게는 부프레노르핀에 비침투성인 약학적으로 허용가능한 물질로 제조된 배킹 층(backing layer)을 포함한다. 배킹 층은 바람직하게는 부프레노르핀을 위한 보호 덮개 역할을 하고, 또한 지지 기능을 공급한다. 배킹 층을 제조하기에 바람직한 물질의 예는, 고무 및 저밀도의 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐클로라이드, 폴리우레탄, 폴리(에틸렌 프탈레이트)와 같은 폴리에스테르, 금속 호일(metal foil), 이러한 바람직한 폴리머 필름의 금속 호일 적층물, 만일 저장소의 성분들이 그들의 특성 등으로 인하여 직물을 침투할 수 없다면 직물(textile fabric)이다. 바람직하게는 배킹 층을 위해 사용되는 물질은 알루미늄 호일과 같은 금속 호일을 갖는 폴리머 필름의 적층물이다. 배킹 층은 원하는 보호 및 지지 기능을 제공하기 위해 임의의 적절한 두께일 수 있다. 바람직한 두께는 약 10 내지 약 200 마이크로미터일 것이다. 바람직한 물질과 두께는 당업자에게 명백할 것이다.

<46> 다른 태양에서, 본 발명에 따라 사용되는 경피성 제형은, 약학적으로 또는 생물학적으로 허용가능한 폴리머 매트릭스 층을 함유한다. 일반적으로, 폴리머 매트릭스를 형성하는데 사용되는 폴리머는 얇은 벽 또는 약품이 조절되는 속도를 통과할 수 있는 코팅제를 형성할 수 있는 것이다. 폴리머 매트릭스 내 함유를 위한 물질의 비제한적인 예의 목록은, 폴리에틸렌(polyethylene), 폴리프로필렌(polypropylene), 에틸렌/프로필렌 공중합체(ethylene/propylene copolymers), 에틸렌/에틸아크릴레이트 공중합체(ethylene/ethylacrylate copolymers), 에틸렌비닐 아세테이트 공중합체(ethylenevinyl acetate copolymers), 실리콘(silicones), 고무(rubber), 고무형 합성 단일-, 공- 또는 블록 폴리머(rubber-like synthetic homo-, co- or block polymers), 폴리아크릴 에스테르(polyacrylic esters) 및 이들의 공중합체, 폴리우레탄(polyurethanes), 폴리이소부틸렌(polyisobutylene), 염소화 폴리에틸렌(chlorinated polyethylene), 폴리비닐클로라이드(polyvinylchloride), 비닐 클로라이드-비닐 아세테이트 공중합체(vinyl chloride-vinyl acetate copolymer), 폴리메타크릴레이트 폴리머[poly(methacrylate) polymer(hydrogel)], 폴리비닐리덴 클로라이드(polyvinylidene chloride), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)[poly(ethylene terephthalate)], 에틸렌-비닐 알코올 공중합체(ethylene-vinyl alcohol copolymer), 에틸렌-비닐옥시에탄올 공중합체(ethylene-vinylalcohol copolymer), 폴리실록산-폴리메타크릴레이트 공중합체(polysiloxane-polymethacrylate copolymers)와 같은 실리콘 공중합체를 포함하는 실리콘, 셀룰로오스 폴리머(cellulose polymers)(예를 들면, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 에스테르), 폴리카보네이트(polycarbonates), 폴리테트라플루오로에틸렌(polytetrafluoroethylene) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 폴리머 매트릭스 층 내 함유를 위한 물질의 예는, 일반적인 폴리디메틸실록산 구조의 실리콘 엘라스토머(예를 들면, 실리콘 폴리머)이다. 바람직한 실리콘 폴리머 교차결합은 약학적으로 또는 생물학적으로 허용가능하다. 폴리머 매트릭스 층 내 함유를 위한 다른 바람직한 물질은: 적합한 피옥사이드 촉매를 사용하여 교차결합될 수 있는 디메틸 및/또는 디메틸비닐 실록산 유닛을 갖는 교차결합가능 공중합체인 실리콘 폴리머를 포함한다. 또한 바람직한 것은, 스티렌(styrene) 및 1,3-디엔(1,3-dienes)(특히스티렌-부타디엔 공중합체의 선형 스티렌-이소프

렌-블럭 공중합체)에 기초한 블럭 공중합체, 폴리이소부티렌(polyisobutylenes), 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트에 기초한 폴리머로 이루어진 폴리머이다.

- <47> 폴리머 매트릭스 층은 선택적으로 약학적으로 허용가능한 교차결합제(crosslinking agent)를 포함할 수 있다. 적합한 교차결합제는, 예를 들면 테트라프로кси 실란(tetrapropoxy silane)을 포함한다. 본 발명의 방법에 따라 사용되는 바람직한 경피성 전달 시스템은 원하는 투여 기간 동안 환자의 피부에 제형을 부착하기 위한 부착 층(adhesive layer)을 포함한다. 만일 제형의 부착 층이 원하는 기간 동안 부착을 제공하는 것이 실패한다면, 부착 테이프, 예를 들면 수술용 테이프로 이를테면 환자의 피부에 제형을 부착하는 것에 의해 제형과 피부 간의 접촉을 유지하는 것이 가능하다.
- <48> 부착 층은 바람직하게는 제형과 약학적으로 용화성이 있고, 바람직하게는 폴리아크릴 부착 폴리머, 아크릴레이트 공중합체(예를 들면, 폴리아크릴레이트) 및 폴리이소부틸렌 부착 폴리머와 같은 저자극성인 당업계에 잘 알려진 임의의 점착제를 이용하는 것을 포함한다. 본 발명의 다른 태양에서, 점착제는 저자극성이고 압력-민감 접촉 점착제(pressure-sensitive contact adhesive)이다.
- <49> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 경피성 제형은 선택적으로 침투강화제(permeation enhancing agent)를 포함할 수 있다. 침투강화제는 피부 또는 점막을 통한 및 환자의 혈류로의 부프레노르핀의 침투 및/또는 흡수를 촉진하는 화합물이다. 침투강화제의 비제한적 목록은 폴리에틸렌 글리콜, 계면활성제 등을 포함한다.
- <50> 즉, 부프레노르핀의 침투는, 예를 들면 폐색성 봉대(occlusive bandage)로 환자의 원하는 부위에 적용한 후 제형의 폐쇄(occlusion)에 의해 향상될 수 있다. 침투는 또한, 예를 들면 가위질(clipping), 면도(shaving) 또는 탈모제(depilatory agent)에 의해 적용 부위로부터 털을 제거하는 것에 의해 향상될 수 있다. 다른 침투강화제는 열이다. 침투는 경피성 제형이 피부 또는 점막에 적용되는 적어도 일부 시간 동안에 적용 부위에, 다른 것들 중에서도 적외선 램프와 같은 방출하는 열 형태를 사용하는 것에 의해 향상될 수 있다. 전리요법적(iontophoretic) 수단의 사용과 같은, 부프레노르핀의 침투를 강화하는 다른 수단은, 또한 본 발명의 범위 내에서 고려된다.
- <51> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 바람직한 경피성 제형은, 예를 들면 폴리에스테르로 제조된 비침투성 배킹 층; 예를 들면 폴리아크릴레이트에 의해 제조된 부착 층; 및 부프레노르핀과 연화제(softener), 침투성 강화제, 점성제(viscosity agent) 등과 같은 다른 바람직한 약학적 보조제를 함유하는 매트릭스를 포함한다.
- <52> 활성제, 부프레노르핀은 약물 저장소, 약물 매트릭스 또는 약물/부착 층에 있는 장치에 포함될 수 있다. 이러한 패치의 구역, 및 단위 구역당 활성제의 양은, 제한 투여량을 결정하며, 따라서 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.
- <53> 어떤 바람직한 경피성 전달 시스템은 또한 저장소 또는 매트릭스 내에 유연제를 포함한다. 적합한 유연제는, 도데카놀(dodecanol), 운데카놀(undecanol), 옥타놀(octanol), 카르복실산(carboxylic acids)의 에스테르와 같은 고급 알코올을 포함하며, 여기서 알코올 성분은 또한 폴리에톡시화 알코올(polyethoxylated alcohol), 디-n-부틸아디페이트(di-n-butyladiapate)와 같은 디카르복실산(dicarboxylic acids)의 디에스테르, 및 트리글리세라이드(triglycerides), 특히 카프릴/카프르(caprylic/capric)산의 중사슬 트리글리세라이드(medium-chain triglycerides) 또는 코코넛 오일(coconut oil)일 수 있다. 적합한 유연제의 다른 예는 다가 알코올, 예를 들면 레블린산(levulinic acid), 코프릴산(coprylic acids), 글라이세롤(glycerol) 및 폴리에틸렌 글리콜에 의해 또한 에테르화될 수 있는 1,2-디프로판디올(1,2-propanediol)이다.
- <54> 부프레노르핀 용매가 또한 본 발명의 경피성 전달 시스템에 포함될 수 있다. 바람직하게는, 용매는 부프레노르핀을 충분한 범위까지 용해하여 이에 따라 완전한 염 형성을 예방한다. 적합한 용매의 비제한적 목록은 적어도 한개의 산성기를 갖는 것을 포함한다. 특히 적합한 것은 모노메틸글루타레이트(monomethylglutarate) 및 모노메틸아디페이트(monomethyladipate)와 같은 디카르복실산의 모노에스테르이다.
- <55> 저장소 또는 매트릭스 내에 포함될 수 있는 다른 약학적으로 허용가능한 성분은 용매, 예를 들면 이소프로판올과 같은 알코올; 상기 기재된 것과 같은 침투강화제; 및 셀룰로오즈, 천연 또는 구아 검과 같은 합성 검 등과 같은 점성제(viscosity agent)를 포함한다.
- <56> 다른 태양에서, 경피성 제형은 제거가능한 보호 또는 보호 방출 층을 포함한다. 제거가능한 보호 층(removable protective layer)은 적용 전에 제거되고, 상기 기재된 배킹 층을 위해 사용되는 물질로 이루어져 있으며, 예를 들면 실리콘 처리로 제거가능하다. 다른 제거가능한 보호 층은, 예를 들면 폴리테트라-플루오로에틸렌(polytetra-fluoroethylene), 처리된 종이, 알로판(allophane), 폴리비닐 클로라이드 등이다. 일반적으로, 제

가능한 보호 층은 접착 층과 접촉되어 있고, 원하는 적용 시간까지 접착 층의 본래 형태를 유지하는 편리한 수단을 제공한다.

<57> 본 발명에 따라 사용되는 경피성 제형의 조성물과 사용되는 장치의 형태는 본 발명의 방법에 제한되는 것으로 생각되지 않으며, 장치는 경피성 제형의 활성제, 예를 들면 부프레노르핀을 원하는 기간 동안 및 원하는 유속 및/또는 원하는 전달 속도로, 즉 개인의 피부를 통한 활성제의 침투 속도로 전달하는 것으로 규정된다.

<58> 본 발명에 따라 사용되기 위한 어떤 바람직한 경피성 제형은, 참고로서 포함되어 있는 Hille 등의 미국특허 제 5,240,711호(LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. 에 양도된)에 기재되어 있다. 이러한 부프레노르핀 경피성 전달 시스템은 부프레노르핀 및 선택적으로 압력 민감 접착제와 결합된 침투강화제를 함유하는 비침투성 배킹 층을 갖는 적층된 복합물일 수 있다. 제 5,240,711호 특허에 따른 바람직한 경피성 제형은: (i) 부프레노르핀에 비침투성인 폴리에스테르 배킹 층; (ii) 폴리아크릴레이트 접착 층; (iii) 독립적인 폴리에스테르 층; 및 (iv) 부프레노르핀 또는 이의 염, 부프레노르핀을 위한 용매, 유연제 및 폴리아크릴레이트 접착제를 함유하는 매트릭스를 포함한다. 부프레노르핀 용매는 최종 포물레이션 내에 존재하거나 또는 존재하지 않을 수 있다. 여기에 기재된 경피성 전달 장치는 활성 물질에 비침투성인 배킹 층, 압력-민감 접착제 저장소 층 및 선택적으로 제거가능한 보호 층을 포함한다. 바람직하게는, 매트릭스는 약 10 내지 약 95%(중량)의 중합성 물질, 약 0.1 내지 약 40%(중량)의 유연제, 및 약 0.1 내지 약 30%(중량)의 부프레노르핀을 포함한다. 부프레노르핀 염 기 또는 약학적으로 허용가능한 염을 위한 용매는 약 0.1 내지 약 30%(중량)로 포함될 수 있다.

<59> 본 발명의 제형은 한개 이상의 불활성제(inactivating agent)를 포함할 수 있다. "불활성제"는 경피성 제형의 남용 가능성을 줄이기 위해, 활성제는 불활성시키거나 또는 교차결합하는 화합물을 의미한다. 불활성제의 비제한적 예는, 중합제(polymerizing agents), 광-개시제(photo-initiators), 및 포르말린(formalin)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 교차결합 또는 중합제의 예는, 디이소시아네이트(diisocyanates), 퍼옥사이드(peroxides), 디이미드(diimides), 디올(diols), 트리올(triols), 에폭사이드(epoxides), 시아노아크릴레이트(cyanoacrylates), 및 UV 활성화된 단량체(UV activated monomers)를 포함한다.

<60> 당업계에 공지된 어떤 적합한 첨가제, 불활성제 및 제형은 본 발명의 방법과 결합하여 사용될 수 있다.

<61> 바람직한 태양에서, 본 발명의 방법은 약물 의존 임신 여성내 금단증후군을 치료하는데 사용된다. 다른 바람직한 태양에서, 본 발명의 방법은 의존 임신 여성의 치료에 의해 신생아내 금단증후군을 예방하는데 사용된다.

<62> 본 발명의 방법은 바람직하게는 환자내 부프레노르핀의 혈장 농도에서의 점진적인 증가를 이루는 방법으로 부프레노르핀을 투여하는 단계를 포함한다. 바람직한 태양에서, 본 발명의 방법에 의해 이루어지는 혈장 프로파일은 다음과 같이 기재될 수 있다: 두개의 20mg 부프레노르핀 패치로 초기 적정 투여후 평균 혈장 부프레노르핀 농도는 약 800pg/ml이다.

<63> 국부성 제제는 일반적으로 현탁제(suspending agent) 및 선택적으로 거품억제제(antifoaming agent)를 함유한다. 이러한 국부성 제제는, 액상 용액(liquid drenches), 알코올성 용액(alcoholic solutions), 국부 세정제(topical cleansers), 세정 크림(cleansing creams), 스킨 겔(skin gels), 스킨 로션(skin lotions), 및 크림 또는 겔 포물레이션 내 샴푸(shampoos)(수성 용액 및 현탁액을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)일 수 있다.

<64> 즉, 부프레노르핀은 리포솜 전달 시스템의 형태로 전달될 수 있다. 예를 들면, 소형 유니라멜라 베시클(unilamellar vesicles), 대형 유니라멜라 베시클 및/또는 멀티라멜라 베시클이 경피성 제품 또는 경피성 조성물에 포함될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤(cholesterol), 스테아릴아민(stearylamine) 또는 포스파티딜콜린(phosphatidylcholines)과 같은 다양한 포스포리피드로부터 제조될 수 있다.

<65> 경피성 제형은 당업계에 공지된 방법에 의해 포물레이트화될 수 있고 제안된 바와 같이 투여될 수 있다. 이러한 포물레이션은 미국특허 제 4,806,341호; 제 5,240,711호; 및 제 5,968,547호에 기재되어 있다.

<66> **투여**

<67> 본 발명의 단위 제형은 환자, 바람직하게는 마약 금단증후군으로부터 고통받거나 예방하고 있는 인체로 투여된다. 바람직한 태양에서, 환자는 임신 여성이다. 본 발명의 단위 제형은, 어떤 잠재적인 독성을 감소시키는 동안 최적 활성을 빠르게 이루기 위해 정의된 투여 요법으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 방법은, 약 800pg/ml의 부프레노르핀 농도를 제공하는 일련의 경피성 제형을 포함하는 투여 요법 내의 유효량의 부프레노르핀을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

- <68> 본 발명의 투여 요법은 몇가지 불연속적인 투여 기간을 포함한다. 투여 기간은 시리즈 내 경피성 제형 중 하나가 환자에 투여되는 시간이고, 투여 요법은 시리즈 내 각 경피성 제형의 투여 동안 개별적인 투여 기간으로 이루어질 것이다. 따라서, 예를 들면 시리즈 내 경피성 제형은, 5일까지 바람직하게는 약 연속적인 2일 동안 환자에 의해 사용될 수 있다. 제거와 동시에, 제 2 제형이 다른 기간 동안, 바람직하게 5일까지, 보다 바람직하게 약 연속적인 2일 동안 환자에게 사용될 수 있으며, 이후 적어도 연속적인 2일 동안 제 3 제형이 환자에게 사용될 수 있다. 다른 태양에서, 투여 요법의 총 처리 기간은 원하는 투여가 이루어질 때까지 6일이다. 이러한 투여량은 무기한적으로 유지될 수 있다. 만일 투여량의 증가가 요구된다면, 이후 적절한 간격, 예를 들면 3-7일 마다 투여량이 증가될 수 있다.
- <69> 구체적인 태양에서, 투여 요법은 마약 금단증후군에 대한 가능성이 발견되자마자 시작한다. 한 태양에서, 초기 제형은 2일 동안 5mg의 부프레노르핀으로 시작하고, 이후 2일 동안 5mg, 다음 적어도 2일 동안, 바람직하게는 약 10일 이하, 가장 바람직하게는 약 7일 동안 10mg의 부프레노르핀을 사용한다. 다른 태양에서, 요법은 Q2('2일') 스케줄로 단계적으로 확대하여 환자는 치료 개시 6일 후 총 20mg 사용하게 된다. 또 다른 태양에서, 환자가 요구하는 바에 따라, 동일하거나 높은 투여량의 부프레노르핀으로 연속적인 투여량이 투여될 수 있다. 만일 목표하는 수준이 패치의 초기 결합과 함께 이루어진다면, 필요에 따라 약 2일 내지 7일 간격 또는 일주간격으로 빈도를 확장하여 패치를 교체하면서, 일정치 않은 시간 동안 지속적으로 투여될 수 있다. 높은 혈장 수준의 부프레노르핀이 환자에 의해 요구되고 당업계의 내과 의사에게 승인되는 경우, 이는 보다 높은 투여량을 갖는 단일 패치, 또는 모두 보다 높은 투여량을 포함하는 여러개의 패치들을 투여하는 것에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들면, 2-4개의 BTDS 20 또는 여러개의 BTDS 30 또는 40이 동시에 환자에게 투여될 수 있다.
- <70> 부프레노르핀의 투여량은, 근본적인 질병 상태, 개인의 상태, 체중, 성별 및 나이, 투여 형태와 같은 다양한 요인들에 따라 변화될 수 있다. 미리 정의된 투여 간격 또는 요법은 종(species), 나이, 무게, 성별 및 환자의 의학적 상태; 치료되는 상태의 심각성; 선택된 경피성 전달 시스템; 환자의 신장 및 간장 기능; 및 사용된 부프레노르핀의 특별한 형태를 포함하는 다양한 요인들에 따라 선택된다. 당업계의 내과 의사 또는 수의사는, 본 명세서의 관점에서 질환의 진행을 예방하거나, 막거나 억제하는데 요구되는 유효한 약물량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있을 것이다. 독성 없이 효능을 내는 범위 내 약물의 농도를 이루기 위한 최적 정도는 목적하는 부위에 대한 약물 효용의 동역학(kinetics)에 기초한 요법을 요구한다. 이것은 약물의 흡수, 분배, 대사, 및 배출에 대한 고려를 수반한다.
- <71> 본 발명의 조성물 또는 제형은, 경피성 제형으로서 투여될 때, 당업자에 의해 결정된 것과 같이 임의의 신체 부위에 제공될 수 있다. 예를 들면, 조성물 또는 제형은 환자의 팔, 다리 또는 가슴에 사용될 수 있다. 임신 여성을 위한 바람직한 태양에서, 위치는 바람직하게 팔 또는 등의 윗부분이다. 연속적인 투여는 바람직하게는 각 시간에 동일한 위치에 투여하지 않고 다른 위치에 투여한다. 예를 들면, 각 위치는 다른 부위로 회전될 수 있으며, 동일한 위치에 사용하기 전에 1달이 지나도록 해야 한다.
- <72> 일반적으로, 국부 제제는 국부 제제 총 100중량%를 기준으로 약 0.01 내지 약 100중량%, 및 바람직하게는 약 3 내지 약 80중량%의 화합물을 함유한다. 일반적으로, 경피성 제형은 제형내 부프레노르핀 포물레이션 총 100중량%를 기준으로 약 0.01 내지 약 100중량%, 바람직하게는 약 3 내지 약 50중량%의 화합물을 함유한다.
- <73> 본 발명의 방법에서 사용되는 제형은 단독으로 투여될 수도 있고, 또는 다른 활성제와 결합하여 투여될 수 있다. 한개 이상의 활성제와의 혼합 치료를 위하여, 활성제가 개별적인 투여 포물레이션인 경우 활성제는 동시에 투여될 수 있고, 또는 개별적으로 시차를 둔 시간에 각각 투여될 수 있다. 투여량은 원하는 효과를 얻기 위해 상기 기재된 것과 같은 다른 활성제와 혼합될 때 조절될 수 있다. 즉, 이러한 다양한 활성제의 단위 제형은, 각각의 활성제가 단독으로 사용되는 것 보다 병상이 감소되는 상승 효과를 이루기 위해 독립적으로 최적화되고 혼합될 수 있다.
- <74> 대표적인 태양에서, 환자는 안전한 메타돈 유지 치료를 받는 임신 여성 마약 중독자이다. 각 환자는 통상적인 메타돈 투여 이외에 3일 동안 BTDS 5를 받는다. 장애를 발견하지 않은 후 3일 째에, 내과 의사는 BTDS 5를 제거하고, 메타돈을 25%까지 줄이면서 3일 동안 BTDS 10으로 대체한다. 장애를 발견하지 않은 후 6일 째에, 내과 의사는 BTDS 10을 제거하고 메타돈을 2%까지 줄이면서 3일 동안 BTDS 20으로 대체한다. 장애를 발견하지 않은 후 9일 째에, 내과 의사는 제 2 BTDS 20을 추가하고, 메타돈을 원래 투여량의 10%로 줄인다. 장애를 발견하지 않은 후 11일 째에, 내과 의사는 메타돈을 중단하고, 임신 나머지 기간 동안 일주일에 한번 적용되는 2개의 BTDS 20로 관리한다. 아기에 대한 예방적인 치료는 필요하지 않다.

<75> **키트**

<76> 본 발명은 또한 본 발명을 실행하기 위한 성분들이 편리하게 키트 형태로 제공될 수 있는 태양을 제공한다. 가장 간단한 태양에서, 본 발명의 키트는 지정된 투여량에 지정된 수의 부프레노르핀 패치를 제공하며, 여기서 투여량은 환자의 요구에 따라 정해진다. 개시 키트는, 예를 들면 6일 기간에 걸쳐 총 투여량이 20mg까지 단계적으로 확대되는 투여량을 제공한다. 바람직한 태양에서, 키트는 2-5mg 및 1-10mg의 부프레노르핀 패치를 함유할 것이고, 6일 기간에 걸쳐 총 20mg이 된다. 장기 키트(longer term kit)는, 특별한 환자를 치료하는데 적당한 투여량을 포함하는 연속적인 투여 패치를 포함할 것이다. 이들은 5, 10, 20, 30 또는 40mg 패치들을 포함할 수 있다. 바람직한 태양에서, 키트는 또한 투여 요법을 점점 줄이는 패치를 하유할 것이다. 즉, 연속적인 감소 키트는 원인에 투여량을 낮추도록 제공될 수 있다. 패치를 적요하는 방법에 대한 인쇄된 지시서, 장치의 저장소, 및 치료 요법의 세부사항이 또한 키트의 전부에 포함된다.

<77> 본 발명의 키트는, 바람직하게는 예를 들면 예방 치료를 언제 개시하고, 고 투여량 패치 또는 제형을 언제 교환하는 가를 포함하는 포장물 또는 포장 삽입물에 대한 사용을 위한 포장되고 인쇄된 지시서를 포함한다. 키트 내에 있는 부프레노르핀 패치는 환자를 위해 지정될 수 있다(즉, 색, 일 수, 또는 투여량 수 등). 예를 들면, 인쇄된 지시서는 설사 또는 다른 위장 상태 또는 질환을 치료하거나 예방하도록 투여 요법의 용도를 기재할 수 있다.

<78> 다른 태양에서, 키트는 사용된 부프레노르핀 패치를 처분하기 위한 처분 용기(disposal container) 또는 장치를 포함할 것이다. 임의의 이러한 용기 또는 장치는 패치 내 약물의 잠재적인 남용을 예방하거나 제한하는데 사용될 수 있다. 본문에서 사용된 바와 같이, 용기(container)는 가장 넓은 의미, 즉 보유 물질을 위한 용기의 의미를 갖는다.

<79> 본 발명은 본문에 기재된 구체적인 태양에 의한 범위에 제한되지 않는다. 즉, 본문에 기재된 것 이외에 발명의 다양한 변경은 상기 명세서와 수반된 도면으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변경은 추가된 청구범위의 범위 내가 될 것이다. 값들은 근사값이고, 명세서를 위해 제공된다.

<80> 특허, 특허출원, 출판물, 절차 등은 본 출원, 완전히 참고로 포함되어 있는 명세서에 인용되어 있다.