



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0060007
(43) 공개일자 2019년05월31일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/7038 (2013.01)
A61K 31/4164 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7014883</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년10월31일
심사청구일자 2019년05월23일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년05월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/059357</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/081812
국제공개일자 2018년05월03일</p> <p>(30) 우선권주장
62/415,248 2016년10월31일 미국(US)
62/547,582 2017년08월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애비뉴1718</p> <p>(72) 발명자
곤살베스, 로즈, 마리
미국 캘리포니아 95051 산타 클라라 폰타나 드라이브 310
슈도, 주타로
미국 캘리포니아 95117 새너제이 체리우드 스퀘어 1376
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
윤의섭, 김수진</p> |
|---|---|

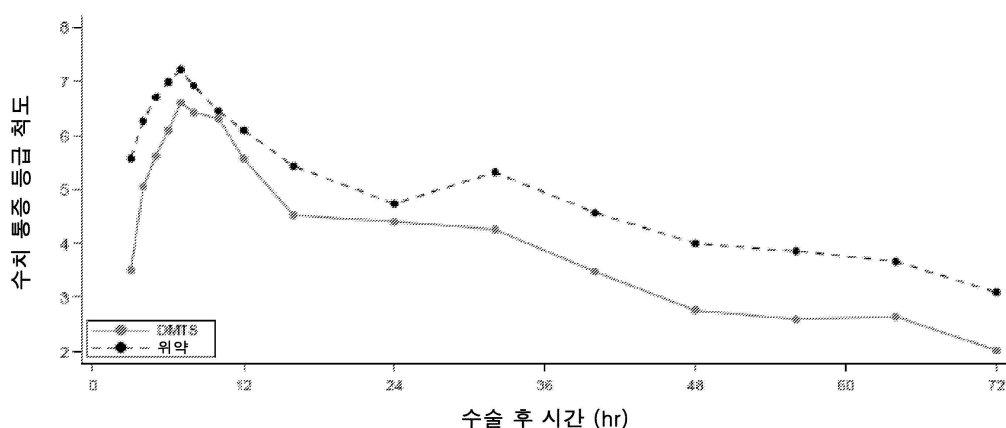
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 텍스메데토미딘 경피 전달 장치를 이용한 통증을 관리하는 방법

(57) 요약

본 발명의 측면은 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 특정 구현예에 따른 방법의 실행 시, 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 통증을 관리하기에 효과적인 양의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 일부 구현예에서, 방법은 예컨대 대상체에게 수화 유체 조성물을 투여함으로써, 대상체를 수화시키는 것을 포함한다. 특정 구현예에 따른 방법은 대상체에게 오피오이드를 공동-투여하는 것을 또한 포함할 수 있다. 대상체에게 방법을 실행하기에 충분한 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치 뿐만 아니라 경피 전달 장치를 함유하는 키트가 또한 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/485 (2013.01)

(72) 발명자

송, 완-녕

미국 캘리포니아 95129 새너제이 캔터베리 코트
6435

황, 스티븐, 쉬펑

미국 캘리포니아 94303 팔로 알토 필딩 드라이브
818

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 통증을 관리하는 방법으로서, 상기 방법은

텍스메데토미딘 (dexmedetomidine)과 감압성 접착제 (pressure sensitive)를 포함하는 텍스메데토미딘 조성물; 및 백킹 층;을 포함하는 경피 전달 장치를,

대상체에서 통증을 관리하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면에 적용하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에서, 상기 통증은 외과적 통증, 수술기 통증, 수술 후 통증, 암 통증, 급성 통증, 만성 통증, 통각 통증, 신체의 통증, 내장 통증, 신경병성 통증, 분만 통증 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 외과적 통증은 뼈 모델 외과 수술 또는 연조직 모델 외과 수술로부터 기인한, 방법.

청구항 4

청구항 3에서, 상기 외과적 통증은 정중흉골절개술, 복강경 수술, 유방 절제술, 관절 성형, 골절술, 암 수술, 무릎 수술 및 어깨 수술로 이루어진 그룹으로부터 선택된 외과 수술로부터 기인한, 방법.

청구항 5

청구항 3에서, 상기 외과 수술은 골절술인, 방법.

청구항 6

청구항 5에서, 상기 골절술은 엄지건막류절제인, 방법.

청구항 7

청구항 2 내지 청구항 6 중 어느 하나의 항에서, 경피 전달 장치를 외과 수술 전 12 시간 내지 24 시간의 시기에 대상체의 피부 표면에 적용하는, 방법.

청구항 8

청구항 1에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 150 mcg 내지 600 mcg의 평균 흡수된 텍스메데토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 9

청구항 1에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1 mcg/h 내지 10 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 10

청구항 1에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 50 pg/mL 내지 250 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 11

청구항 1에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메데토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3000 h x pg/mL 내지 10000

h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 12

청구항 1에서, 상기 방법은 대상체에게 상당량의 수화 유체를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

청구항 12에서, 상기 방법은

미리 결정된 제 1 시간의 기간 동안 제 1 주입 속도로 대상체에게 수화 유체를 투여하고; 그리고

미리 결정된 제 2 시간의 기간 동안 제 2 주입 속도로 대상체에게 수화 유체를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 1에서, 상기 방법은 대상체에게 오피오이드를 공동-투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 14에서, 상기 오피오이드는 옥시코돈인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 35 U.S.C. § 119(e)에 따라, 본원은 2016년 10월 31일에 출원된 미국 가특허 출원 제 62/415,248호 및 2017년 8월 18일에 출원된 미국 가특허 출원 제 62/547,582 호의 출원일에 대한 우선권을 주장하고; 이들 출원의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다.

배경 기술

[0003] 통증은 미국에서 의사 상담의 가장 흔한 원인이다. 통증은 실제 또는 가능한 조직, 골, 신경 또는 세포 손상과 연관된 불쾌한 감각적이고 감정적인 경험이다. 대부분의 통증은 통증이 있는 자극이 제거되고 신체가 치유되면 즉각적으로 해결되지만, 때때로 통증은 자극의 제거 및 명확한 신체의 치유에도 불구하고 지속된다. (Foye's Principles of Medicinal Chemistry (Seventh Edition, 2013), 페이지 660)

[0004] 미국에서는, 매년 약 2 천만 건의 외과 수술이 일반적인 마취 하에서 수행된다. 외과적 통증 또는 수술이나 외상적 피해 후에 발생하는 통증은 심각하고 종종 다루기 힘든 의학적 문제이다. 통증은 보통 외과 수술 부위 부근에 국한된다. 외과적 통증은 두 가지 임상적으로 중요한 측면, 즉 휴식통 또는 환자가 움직이지 않을 때 발생하는 통증 및 움직임 (기침/재채기, 침대에서 벗어나는 것, 물리 치료 등)에 의해 악화되는 기계적 통증을 가질 수 있다. 주요 수술에 대한 외과적 통증 관리의 주요 문제점은 현재 사용되는 약물이 다양한 현저한 부작용을 가지고 있다는 것이다.

[0005] 텍스메테토미딘은 메테토미딘의 S-입체이성질체이고, 집중 치료실에서 진정 약제로서 사용되고 수술 또는 단기 간 시술에 진정을 요하는 삽관 환자 및 비삽관 환자에 대한 마취의사에 의해 사용되는 α_2 -아드레날린성 수용체의 작용제이다. α_2 -아드레날린성 수용체는 α_{2a} , α_{2b} 및 α_{2c} -아드레날린성 수용체를 포함하는, 3 개의 상동성 하위 유형을 포함하는 G_i 이종 삼량체 G-단백질과 관련된 G-단백질 연결 수용체이다. α_2 -아드레날린성 수용체의 작용제는 중추 신경계에 대한 효과를 통해 진정, 근육 이완 및 통각 상실에 연루된다.

[0006] 텍스메테토미딘은 정맥내 투여를 통해 진정제로서 임상 환경에서 사용되고, 따라서 병원 환경에서 건강 관리 전문의에 의한 면밀한 감시를 요한다. 텍스메테토미딘은 집중 치료실 환경에서 치료 중 삽관되거나 기계적으로 환기되는 대상체의 진정 뿐만 아니라 비-외과적 수술 시 및/또는 그 전에 비-삽관 대상체의 진정을 위해 현재 사용된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0007]

본 발명의 측면은 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 특정 구현예에 따른 방법의 실행 시, 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되고, 대상체에서 통증을 관리하기에 효과적인 양의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체를 수화시키는 것을 포함한다. 특정 구현예에 따른 방법은 대상체에게 오피오이드를 공동-투여하는 것을 또한 포함할 수 있다. 대상체에게 방법을 실행하기에 충분한 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치 뿐만 아니라 경피 전달 장치를 함유하는 키트가 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0008]

도 1은 일 구현예에 따른 폴리이소부틸렌/폴리부텐 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 2, 패널 A는 일 구현예에 따라 시간에 따른 텍스메데토미딘의 누적된 전달량의 예를 나타낸다. 도 2, 패널 B는 일 구현예에 따라 비-작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다. 도 2, 패널 C는 일 구현예에 따라 시간에 따른 텍스메데토미딘 사용의 예를 나타낸다.

도 3은 일 구현예에 따라 비-작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 4는 일 구현예에 따라 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 5는 또 다른 구현예에 따라 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 6은 또 다른 구현예에 따라 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제 및 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 7a 내지 도 7b는 일 구현예에 따라 비-작용기화 아크릴레이트 접착제, 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제 및 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 8은 또 다른 구현예에 따라 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 9는 또 다른 구현예에 따라 비닐 아세테이트를 함유하는 작용기로서 카복실기 및 하이드록실기가 있는 아크릴 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 10은 일 구현예에 따라 폴리이소부틸렌/폴리부텐 접착제와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 11은 일 구현예에 따라 용해도 향상제인 레볼린산을 가지는 폴리이소부틸렌/폴리부텐 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 12는 일 구현예에 따라 용해도 향상제인 라우릴 락테이트를 가지는 폴리이소부틸렌/폴리부텐 접착제를 가지는

는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 13은 일 구현예에 따라 용해도 향상제인 프로필렌 글리콜모노라우레이트를 가지는 폴리이소부틸렌/폴리부텐 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 14a는 일 구현예에 따라 레불린산과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 14b는 일 구현예에 따라 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 14c는 일 구현예에 따라 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 15는 일 구현예에 따라 레불린산, 올레산 또는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제의 부재 및 존재 하의 아크릴레이트 감압성 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 16은 또 다른 구현예에 따라 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 17은 또 다른 구현예에 따라 올레산 또는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 18은 또 다른 구현예에 따라 용해도 향상제, 예컨대 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제, 라우릴 락테이트 또는 올레산과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 플롯의 예를 나타낸다.

도 19는 다양한 제형으로부터 시간에 대한 평균 텍스메데토미딘 시험관 내 피부 플럭스를 나타낸다.

도 20 및 도 21은 다양한 제형으로부터 2 종의 상이한 피부 샘플에서의 플럭스를 나타낸다.

도 22는 일 구현예에 따라 위약과 비교된 바와 같이 텍스메데토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용한 후의 환자의 통증 등급의 비교를 도시한다.

도 23은 일 구현예에 따라 위약과 비교된 바와 같이 텍스메데토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용한 후 환자에 의한 수술 후 시간에 걸친 구조 약물의 사용을 도시한다.

도 24a는 또 다른 구현예에 따라 위약과 비교된 바와 같이 텍스메데토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용한 후의 환자의 통증 등급의 비교를 도시한다.

도 24b는 또 다른 구현예에 따라 텍스메데토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용한 후 환자에서 텍스메데토미딘의 혈장 농도를 도시한다.

도 25는 구현예에 따라 윌슨 진정 작용 등급 척도 (Wilson Sedation Rating Scale)에 따라 위약 패치가 적용된 환자와 비교된 텍스메데토미딘을 함유하는 경피 전달 장치가 적용된 환자의 진정작용을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009]

본 발명의 측면은 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 특정 구현예에 따른 방법의 실행 시, 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에

서 통증을 관리하기에 효과적인 양의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체를 수화시키는 것을 포함한다. 특정 구현예에 따른 방법은 대상체에게 오피오이드를 공동-투여하는 것을 또한 포함할 수 있다. 대상체에게 방법을 실행하기에 충분한 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치 뿐만 아니라 경피 전달 장치를 함유하는 키트가 또한 제공된다.

- [0010] 본 발명을 더 자세히 기재하기 전에, 본 발명은, 물론 변할 수 있을지라도, 기재된 특정한 구현예로 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 본 발명의 범위는 첨부된 청구 범위에 의해서만 제한되기 때문에, 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 구현예를 단지 기재하기 위한 목적이며, 제한하려는 의도가 아님이 또한 이해되어야 한다.
- [0011] 값의 범위가 제공되는 경우, 맥락이 명확히 달리 지시하지 않는 한 하한 단위의 10분의 1까지, 그 범위의 상한과 하한 사이 각각 사이에 오는 값과 언급된 그 범위 내 임의의 다른 언급되거나 사이에 오는 값은, 본 발명 내에 포함되는 것이 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 더 작은 범위에서 독립적으로 포함될 수 있고 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계를 조건으로, 본 발명 내에 또한 포함된다. 상기 언급된 범위가 제한치 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 이들 포함된 제한치 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.
- [0012] 특정 범위는 용어 "약"에 의해 선행되는 수치 값으로 본 명세서에서 제시된다. 용어 "약"은 선행하는 정확한 수치 뿐만 아니라 용어가 선행하는 수에 근접하거나 가까운 수치에 대하여 문자적 지지를 제공하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 수치가 구체적으로 인용된 수치에 근접하거나 가까운지 결정할 때, 근접한 또는 가까운 비인용된 수치는, 그것이 제시되는 맥락에서, 구체적으로 인용된 수치의 실질적인 등가를 제공하는 수치일 수 있다.
- [0013] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실행 또는 시험에서 또한 사용될 수 있지만, 대표적인 예시적인 방법 및 재료가 이제 기재될 것이다.
- [0014] 본 명세서에 인용된 모든 공보 및 특허는 각각의 개별적인 공보 또는 특허가 참조 문헌으로 편입되기 위해 마치 구체적으로 그리고 개별적으로 나타낸 것처럼 참조문헌으로 본 명세서에 편입되고, 공보가 인용된 것과 관련하여 방법 및/또는 재료를 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참조문헌으로 편입된다. 임의의 공보의 인용은 출원일 전의 이의 개시내용을 위한 것이고, 본 발명이 선행 발명에 의해 상기 공보보다 선행하는 권한이 부여되지 않는다는 인정으로 해석되지 않아야 한다. 추가로, 제공된 공보의 날짜는 실제 공보 날짜와 상이할 수 있고 이는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있다.
- [0015] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 맥락이 명확히 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 것이 주목된다. 청구범위가 임의의 선택적인 구성요소를 배제하도록 작성될 수 있다는 것이 추가로 주목된다. 이와 같이, 이러한 언급은 청구항 요소의 인용 또는 "부정적인" 제한의 사용과 관련하여 "단독으로," "유일한" 등으로서 이러한 배타적인 용어의 사용을 위한 선행 기초로서 작용하는 것으로 의도된다.
- [0016] 본 개시내용을 읽을 때 당해 분야의 당업자에게 명백할 것과 같이, 본 명세서에 기재되고 예시된 각각의 개별적인 구현예가, 본 발명의 범위 또는 사상으로부터 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 몇몇 구현예의 특징으로부터 용이하게 분리되거나 이것과 조합될 수 있는, 별개의 성분 및 특징을 가진다. 인용된 모든 방법은 인용된 사건의 순서로, 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.
- [0017] 본 발명의 다양한 구현예를 추가로 기재하는데 있어서, 대상체에게 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하고, 대상체에게 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 방법이 처음에 더 자세히 검토된다. 다음에, 해당 방법을 실행하는데 적합한 경피 전달 장치가 기재되어 있다. 관심 있는 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 이후 검토된다.
- [0018] 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 이용한 통증을 관리하기 위한 방법
- [0019] 본 발명의 측면은 통증을 경험하는 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 본 발명의 구현예에 따른 방법의 실행 시, 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되고, 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "경피"는 그 관습적인 의미에서 활성제 (즉, 약물)가 전신 분포를 위해 피부 (예를 들어, 국소 투여) 또는 점막을 가로질러 전달되는 투여의 경로를 지칭하기 위해 사용된다. 그러므로, 본 명세서에

기재된 바와 같은 경피 텍스메테토미딘 조성물은 각질층 (stratum corneum), 배아층 (stratum germinativum), 유극층 (stratum spinosum) 및 기저층 (stratum basale)을 포함하는, 피하조직, 진피 및 표피 중 하나 이상을 통해 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하기 위해 제형화된 조성물을 포함한다. 따라서, 경피 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 연장된 경피 전달 장치는 임의의 편리한 위치, 예를 들어 팔, 다리, 엉덩이, 복부, 등, 목, 음낭, 질, 얼굴, 귀 뒤 및 볼 뿐만 아니라 설하와 같은 곳에 적용될 수 있다. 본 발명의 방법을 기술하는데 있어서, 용어 "대상체"는 경피 전달 장치가 적용되고 접촉한 채 유지되는 사람 또는 유기체를 의미한다. 그러므로, 본 발명의 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간 및 다른 영장류, 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 등을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않고, 특정 구현예에서 대상체는 인간이다. 용어 대상체는 또한 임의의 연령, 체중 또는 다른 신체 특징의 사람 또는 유기체를 포함함을 의미하고, 대상체는 성인, 어린이, 유아 또는 신생아일 수 있다.

[0020] 텍스메테토미딘의 경피 투여는 수동 또는 능동일 수 있다. "수동" 수송이란 텍스메테토미딘 조성물이 적용된 에너지 (예를 들어, 문지름 또는 열)의 부재 하에 피부 또는 점막을 가로질러 전달되고, 장벽 (예를 들어, 피부 또는 점막)의 투과성 및 전달의 엔트로피에 따라 주로 달라진다는 것을 의미한다. 그러나, 경피 투여는 특정 구현예에 따라 피부 또는 점막을 가로질러 텍스메테토미딘 조성물의 능동 수송을 또한 포함할 수 있다. 능동 수송은 적용된 에너지와 함께 피부 또는 점막을 통해 조성물을 수송하기에 충분한 임의의 편리한 프로토콜일 수 있고, 다른 프로토콜 중에서 미세주사침 전달, 촉진 확산, 전기화학적으로 생성된 구배, 이온영동 시스템을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0021] 일부 구현예에서, 방법은 통증을 경험하는 대상체에게 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하는 것과 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다. 통증을 완화시키는 유효량이란, 대상체가 경험하는 바와 같은, 적어도 약간의, 상당하진 않더라도, 통증 완화를 제공하는 양을 의미하고, 일부 경우에 통증 완화의 양은 통증의 느낌 또는 인지의 완전한 중단이다. 통증 완화의 양은 임의의 편리한 프로토콜을 이용하여 정량화되거나 그렇지 않으면 평가될 수 있다.

[0022] 다른 구현예에서, 방법은 통증을 경험하지 않는 대상체에게 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하는 것과 대상체에서 통증의 양을 예방하기에 유효한 텍스메테토미딘 양을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다. 통증의 양을 예방함이란 경피 전달 장치를 통증을 경험하지 않는 대상체에게 적용하고 접촉한 채 유지시킬 때, 상기 대상체는 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에 적용하지 않은 대상체와 비교하여 통증-유도 사건 (예를 들어, 수술과 같은 신체적 외상)에 대한 반응에서 적어도 통증을 덜 경험할 것임을 의미한다. 예를 들어, 텍스메테토미딘을 함유하는 대상 경피 전달 장치를 통증을 경험하지 않는 대상체의 피부표면에 적용하고 통증-유도 사건 (예를 들어, 수술)에 대한 반응으로 대상체가 경험하는 통증의 양을 5 % 이상, 예컨대 10 % 이상, 예컨대 15 % 이상, 예컨대 25 % 이상, 예컨대 50 % 이상, 예컨대 75 % 이상, 예컨대 90 % 이상, 예컨대 95 % 이상 그리고 99 % 이상을 포함하여 감소시키는 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지시킬 수 있다. 특정 경우에, 대상 경피 전달 장치는 통증-유도 사건에 대한 반응으로 대상체가 경험하는 임의의 통증을 완전히 제거 (즉, 통증의 양을 100 % 감소시킴)하기에 충분한 양의 텍스메테토미딘을 통증을 경험하지 않는 대상체에게 전달하도록 구성된다. 하기에 보다 상세하게 기재된 바와 같이, 통증-유도 사건 (예를 들어, 수술) 전에 경피 전달 장치를 대상체에 적용하는 시간의 양은 다를 수 있고 많은 요인, 예컨대 경피 전달 장치에 존재하는 텍스메테토미딘의 양 또는 통증-유도 사건의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부 경우에, 통증-유도 사건 (예를 들어, 수술) 전 대상체의 피부 표면에 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 3 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 16 시간 이상 그리고 24 시간 이상을 포함하여 경피 전달 장치를 적용할 수 있다.

[0023] 일부 경우에, 대상체에 전달되는 텍스메테토미딘의 양은 비-진정 양이다. "비-진정 (non-sedative)"이란, 텍스메테토미딘 조성물이 대상체의 완전한 진정을 야기하지 않는 텍스메테토미딘의 양을 대상체에게 전달하도록 제형화된다는 것을 의미한다. 즉, 대상체는 텍스메테토미딘이 대상체에게 경피로 투여되는 전체 시간 내내 의식이 있고 반응한다. 특정 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온한 상태로 있다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 기민하고, 명령 (예를 들어, 구두 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다. 또 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 기민하고, 협조적이고 지향적이고 평온한 상태이며, 명령 (예를 들어, 구두 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 비-진정은 예를 들어, 상기에 기재된 바와 같은, 적합한 진정 척도를 사용하여 결정된 바와 같이, 약간의 진정이 존재하는 경우를 포함한다. 일부 경우에, 대상체는 완전히 진정되지 않

는다. 용어 "완전히 진정되지 않는 (not completely sedated)"이란 대상체가 적어도 약간의 진정을 경험하나 경미한 신체적 자극이나 구두 명령에 의해 자극될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 대상체가 완전히 진정되지 않은 경우에, 대상체의 눈은 감겨 있고 몸은 이완되어 있을 수 있으나 하나 이상의 신체적 자극이나 예컨대 건강 관리 종사자의 명령으로 각성될 수 있다.

[0024] 진정의 수준을 결정하기에 적합한 프로토콜은, 진정의 수준을 결정하기 위한 다른 편리한 프로토콜 중에서, 램지 진정 척도 (Ramsay Sedation Scale), 밴쿠버 진정 회복 척도 (Vancouver Sedative Recovery Scale), Cook 및 Palma에 의해 변형된 글라스고우 코마 척도 (Glasgow Coma Scale), 편안함 척도 (Comfort Scale), 새로운 셰필드 진정 척도 (New Sheffield Sedation Scale), 진정-동요 척도 (Sedation-Agitation Scale) 및 운동 활동 평가 척도 (Motor Activity Assessment Scale), 윌슨 진정 점수 (Wilson Sedation Score)를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0025] 일부 구현예에서, 방법은 반응성 또는 인지 또는 운동 활동의 임의의 감소가 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치의 투여로부터 기인했는지를 결정하기 위해 대상체의 진정 수준을 평가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 진정 수준을 임의의 편리한 프로토콜, 예컨대 상기 언급된 것에 의해 평가할 수 있다. 특정 구현예에서, 진정의 수준은 윌슨 진정 척도를 사용하여 평가되고, 이것의 상세한 내용은 "sedationsolutions. co. uk/training-series6. php" 앞에 "http://www. "을 위치시켜 얻어지는 웹사이트와 하기로 이용가능하다:

[0026] 윌슨 진정 점수

[0027] 1. 완전히 깨어 있고 지향적임

[0028] 2. 졸림

[0029] 3. 눈은 감겨있으나 명령에 각성 가능

[0030] 4. 눈은 감겨있으나 경미한 신체적 자극 (콧볼을 잡아당김)에 각성 가능

[0031] 5. 눈은 감겨있으나 경미한 신체적 자극에 각성 불가

[0032] 일부 구현예에서, 대상 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 중에 대상체의 진정 수준이 평가되고 대상체는 윌슨 점수 3 이하, 예컨대 윌슨 점수 2 이하에 배치되고, 대상체가 윌슨 점수 1에 배치되는 경우를 포함한다. 이러한 경우에, 텍스메테토미딘 경피 전달 장치로 텍스메테토미딘 투여 내내, 대상체는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 신속한 반응을 나타낸다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 장치의 적용 내내, 대상체는 구두 명령에 반응한다. 또 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 장치의 적용 내내, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온하다. 또 다른 경우에, 경피 전달 장치로 텍스메테토미딘 투여 내내, 대상체는 불안하거나, 동요하거나 안절부절 못한다. 다른 경우에, 경피 장치에 의한 대상 텍스메테토미딘의 투여 내내, 대상체의 진정 수준이 평가되고 대상체는 윌슨 점수 4에 배치된다. 이러한 경우에, 대상체는 완전히 진정되지 않은 것으로 확인될 수 있다.

[0033] 대상체의 진정 수준을 방법 동안 임의의 시간에 평가할 수 있다. 일부 경우에, 정기적인 간격, 예를 들어 매 0.25 시간, 매 0.5 시간, 매 1 시간, 매 2 시간, 매 4 시간 또는 일부 다른 간격에서 연장된 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 진정 수준을 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지하면서, 예컨대, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 15 분 후, 경피 전달 장치의 적용 30 분 후, 경피 전달 장치의 적용 1 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4 시간 후에 (경피 전달 장치의 적용 8 시간 후를 포함하여) 진정 수준을 평가할 수 있다.

[0034] 대상체의 진정 수준은 투약 간격 동안에 1 회 이상, 예컨대 2 회 이상, 예컨대 3 회 이상, 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 5 회 이상을 포함하여, 평가될 수 있다. 투약 간격 동안 대상체가 평가될 수 있는 횟수의 상한은 일부 경우에, 10 회 이하, 예컨대 7 회 이하, 예컨대 5 회 이하, 예컨대 3 회 이하이고 2 회 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 투약 간격 동안에 대상체가 평가될 수 있는 횟수는 예컨대 2 회 내지 10 회, 예컨대 3 회 내지 9 회, 예컨대 4 회 내지 8 회의 범위이고, 5 회 내지 7 회를 포함한다.

[0035] 특정 구현예에서, 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐 예컨대 심박수 모니터, 호흡 모니터 또는 비디오 모니터의 보조를 포함하는 시각적 관찰에 의해 진정 수준을 모니터링할 수 있다.

[0036] 일부 구현예에서, 관리되는 대상체는 비-진정 상태에 있고, 깨어 있고, 기민하고, 지향적이고, 일관성 있고, 질문 또는 요청을 포함하는 구두 또는 서면 명령에 반응할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 투여가 시작될 때 비-진

정 상태에 있을 수 있다. 다른 구현예에서, 대상체는 투여가 시작될 때 비-진정 상태이고, 하나 이상의 투약 간격 (즉, 관심 있는 텍스메테토미딘 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간 기간)에 걸쳐 비-진정 상태에 있다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 투여가 시작될 때 비-진정 상태이고, 전체 관리 프로토콜에 걸쳐 비-진정 상태로 있다.

[0037] 또 다른 구현예에서, 대상체에게 전달되는 텍스메테토미딘의 양은 진정량이다. "진정"이란, 대상체를 진정시키는 텍스메테토미딘의 양을 대상체에게 전달하도록 텍스메테토미딘 조성물이 제형화된다는 것을 의미한다. 상기 구현예에서, 환자는 월슨 점수 4 이상 (5를 포함함)을 가질 수 있고, 상기에 기재된 바와 같이, 대상체가 점수 4에 배정된다면, 대상체는 완전히 진정되지 않은 것으로 여겨질 수 있다.

[0038] 상기 요약된 바와 같이, 본 발명의 구현예에 따른 방법을 실행 시, 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 통증을 관리하기 위해 유효량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "통증"은 그 관습적인 의미에서 실제 또는 잠재적인 조직 손상과 연관되거나, (예를 들어, 국제 통증 연구 협회(International Association for the Study of Pain)에 의해 정의된 바와 같이) 이러한 손상의 면에서 기재되는, 불쾌한 감각적이고 감정적인 경험을 지칭하기 위해 사용된다. 특정 경우에, 통증은 대상체에서 고통을 야기하는 임의의 감각적인 경험을 포함한다. 구현예에서, 통증은 기타 유형의 통증 중 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 암과 관련된 통증, 수술 후 통증, 중간 내지 중증 통증, 분만통, 수술기 통증을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 대상 방법과 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치는 수술 전과 수술 후의 무통 뿐만 아니라 진통 및 분만 중 또는 후의 산과 무통을 위한 마취를 보충하기 위해 사용된다.

[0039] 일부 구현예에서, 통증은 외과적 통증이다. 외과적 통증 ("수술 후", "절개 후" 또는 "외상 후 통증"과 상호교환적인 용어)은 외부의 외상 예컨대 베임, 구멍, 절개, 찢김 또는 개체의 조직 안으로의 상처 (침습적이든 또는 비-침습적이든 모든 외과 수술로부터 발생하는 것을 포함)로부터 발생하거나 또는 야기되는 통증을 지칭한다. 본 발명의 구현예에 따라 치료될 수 있는 외과적 통증은 수술기 통증, 예를 들어, 외과 수술 중 및/또는 후에 경험하는 통증 뿐만 아니라 수술 후 통증, 예를 들어, 외과 수술 후에 경험하는 통증을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "외과적 통증"은 외부의 신체적 외상없이 발생하는 통증을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 외과적 통증은 내부 또는 외부의 통증이고, 상처, 베임, 외상, 찢김 또는 절개는 우연히 (외상성 상처와 같이) 또는 고의로 (외과 절개와 같이) 발생할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "통증"은 통각 및 통증의 감각을 포함하며, 통증은 통증 점수 및 다른 방법, 예를 들어, 당업계에 잘 알려진 프로토콜을 사용하여 객관적으로 그리고 주관적으로 평가될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 외과적 통증은 이질통증 (즉, 정상적으로 통증을 유발하지 않는 자극에 기인한 통증) 및 통각과민 (즉, 정상적으로 고통스러운 자극에 대한 증가된 반응)을 포함하고, 이는 교대로, 사실상 열적이거나 기계적 (촉각적)일 수 있다. 일부 구현예에서, 통증은 열민감성, 기계적 민감성 및/또는 휴식통 (예를 들어, 외부 자극이 없는 지속적인 통증)으로 특징지어진다. 일부 구현예에서, 외과적 통증은 기계적으로 유도된 통증 또는 휴식통을 포함한다. 다른 구현예에서, 외과적 통증은 휴식통을 포함한다. 통증은 일차적 (예를 들어, 통증-유발 사건으로부터 직접 기인함) 또는 이차적 통증 (예를 들어, 통증-유발 사건으로부터 직접 기인하지 않으나 관련된 통증)일 수 있다.

[0040] 본 발명의 측면은 통증에 대해 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 외과적 통증 예컨대 이질통증, 통각과민, 열적으로 유도된 통증, 기계적으로 유도된 통증 또는 휴식통 중 하나 이상에 대해 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 예를 들어, 외과적 통증은 기계적으로 유도된 통증 및/또는 휴식통을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 외과적 통증은 휴식통을 포함한다. "치료하는" 또는 "치료"란 대상체를 괴롭히는 병태와 관련된 증상의 적어도 억제 또는 경감을 의미하고, 억제 및 경감은 매개변수의 양, 예를 들어, 치료되는 병태와 관련된 증상, 예컨대 통증의 적어도 감소를 지칭하기 위해 광의로 사용된다. 그러므로, 치료는 대상체가 더 이상 병태를 경험하지 않도록, 병태가 완전히 저해되는, 예를 들어 발생이 예방되거나, 또는 중지되는, 예를 들어 종료되는 상황을 또한 포함한다. 그러므로, 치료는 병태를 예방 및 관리 둘 모두를 포함한다. 특정 구현예에서, 이질통증은 억제, 경감 및/또는 예방되고, 일부 구현예에서, 통각과민은 억제, 경감 및/또는 예방된다. 일부 경우에, 통증은 만성 통증이다. 다른 경우에, 통증은 외부의 외상, 상처, 또는 절개 중 하나 이상의 부위 (들)에 근위 및/또는 근처이다. 대상 방법의 추가의 측면은 경피 전달 장치로 텍스메테토미딘을 대상체에게 투여하여 외과적 통증의 발달 또는 진행을 경감 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0041] 상기 논의된 바와 같이, 방법은 일부 경우에 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제를 함유하는 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 비-진정될 수 있는 대상체의 피부 표면에 적용하는 것과 대상체에서 통증을 관리하기 위해 시간의 기간에 걸쳐 유효량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상

체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다. 상기 논의된 바와 같이, 양은 원하는 바대로, 비-진정 또는 진정일 수 있다. 비-진정량은 환자의 반응성 또는 기민함을 허용할 수 있고, 윌슨 진정 척도에서 3보다 크지 않은, 2 이하를 포함한, 점수와 관련될 수 있다. "통증을 관리하는" 또는 "통증의 관리"는 적어도 통증의 억제 또는 경감을 의미하고, 억제 및 경감은 적어도 통증의 크기의 감소를 지칭한다.

[0042] 일부 구현예에서, 방법은 대상체에 대한 텍스메테토미딘의 연장된 경피 전달을 포함한다. "연장된 경피 전달"이란 경피 투여가 연장된 시간의 기간에 걸쳐, 예컨대 1 시간 이상을 포함하여, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 24 시간 이상, 예컨대 48 시간 이상, 예컨대 72 시간 이상, 예컨대 96 시간 이상, 예컨대 120 시간 이상, 예컨대 144 시간 이상 및 168 시간 이상을 포함하는, 여러 시간, 여러 날 및 여러 주를 포함한 치료에 걸쳐 텍스메테토미딘 조성물의 전달을 제공하도록 제형화된다는 것을 의미한다. 상기 범위의 경우, 시간 기간의 상한은 일부 경우에, 168 시간 이하, 예컨대 144 시간 이하, 예컨대 120 시간 이하, 예컨대 96 시간 이하, 예컨대 72 시간 이하, 예컨대 48 시간 이하 및 24 시간 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 연장된 경피 전달의 범위는 예컨대 0.5 시간 내지 168 시간, 예컨대 1 시간 내지 144 시간, 예컨대 1.5 시간 내지 120 시간, 예컨대 2 시간 내지 96 시간, 예컨대 2.5 시간 내지 72 시간, 예컨대 3 시간 내지 72 시간이다.

[0043] 일부 구현예에서, 텍스메테토미딘 조성물의 서방 방출 경피 투여는 대상체의 피부에 적용되는 치료적으로 유효량의 텍스메테토미딘 활성제의 여러 날 전달을 포함한다. 여러 날 전달이란 경피 전달 장치가 1 일 이상, 예컨대 2 일 이상, 예컨대 4 일 이상, 예컨대 7 일 이상, 예컨대 14 일 및 30 일 이상을 포함한 시간의 기간 동안 대상체의 피부에 적용될 때 경피 조성물이 대상체에게 치료적으로 유효한 양을 제공하기 위해 제형화된다는 것을 의미한다. 여러 날 전달을 위해, 시간의 상한 기간은 일부 경우에, 30 일 이하, 예컨대 28 일 이하, 예컨대 21 일 이하, 예컨대 14 일 이하, 예컨대 7 일 이하이고 3 일 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 여러 날 경피 전달 범위는 예컨대 2 일 내지 30 일, 예컨대 2 일 내지 15 일, 예컨대 2 일 내지 7 일, 예컨대 2 일 내지 4 일이고 2 일 내지 4 일, 예를 들어, 3 일 또는 4 일을 포함한다.

[0044] 사용된 특정 프로토콜에 따라, 본 발명의 구현예에 따른 통증의 관리는 1 회 이상의 관리 투약 간격을 포함할 수 있다. 용어 "투약 간격"은 그 관습적인 의미에서 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 적용하고 유지시키는 것의 단일 투여의 기간을 의미하도록 본 명세서에서 사용된다. 즉, 투약 간격은 대상체의 피부 또는 점막에 대한 경피 텍스메테토미딘 조성물의 적용으로 시작하고, 대상체와의 접촉으로부터 경피 텍스메테토미딘 조성물의 제거로 종료한다. 그러므로, 투약 간격은 상당량의 텍스메테토미딘이 대상체의 피부 또는 점막과 접촉하는 시간의 기간이고, 약 0.5 시간 이상, 예컨대 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 16 시간 이상, 예컨대 20 시간 이상, 예컨대 24 시간 이상, 예컨대 30 시간 이상, 예컨대 36 시간 이상, 예컨대 약 48 시간 이상, 예컨대 약 72 시간 이상, 예컨대 96 시간 이상, 예컨대 120 시간 이상, 예컨대 144 시간 이상 및 168 시간 이상을 포함하여 지속할 수 있다. 투약 간격의 지속을 위한 시간의 상한 기간은 일부 경우에 168 시간 이하, 예컨대 144 시간 이하, 예컨대 120 시간 이하, 예컨대 96 시간 이하, 예컨대 72 시간 이하, 예컨대 48 시간 이하이고, 40 시간 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 투약 간격의 지속 기간은 0.5 시간 내지 168 시간, 예컨대 24 시간 내지 144 시간, 예컨대 30 시간 내지 120 시간, 예컨대 36 시간 내지 96 시간, 예컨대 48 시간 내지 84 시간, 예컨대 60 시간 내지 84 시간, 예컨대 66 시간 내지 78 시간, 예를 들어 72 시간의 범위이다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "관리 프로토콜"은 텍스메테토미딘 경피 전달 장치의 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 하나 이상의 순차적 투약 간격을 지칭한다. 특정 구현예에서, 프로토콜은 하나 이상의 경피 장치로 구성된 일회 용량만이 대상체에 적용되는 것과 같은, 단일 투약 간격을 포함할 수 있다. 상기의 경우에, 단일 경피 전달 장치가 대상체에 적용될 수 있다. 상기 구현예의 다른 경우에, 두 개 이상의 별개의 경피 전달 장치가 실질적으로 동시에 대상체에 적용될 수 있다. 상기의 경우에, 두 개 이상, 예컨대 3 개 이상, 4 개 이상을 포함하여 실질적으로 동시에 대상체에 적용된다. 상기 특정 경우에, 대상체에 적용되는 별개의 경피 전달 장치의 수는 10 개 이하, 예컨대 8 개 이하, 6 개 이하를 포함하여, 예를 들어 5개 이하이다. "실질적으로 동시에"란 다수의 경피 전달 장치가 동시에, 즉, 일체화 또는 각각의 경피 전달 장치의 투여 사이에 최소의 시간 간격으로 순차적으로 대상체에 적용되는 것을 의미하고, 최소의 시간 간격은 다양하나 일부 경우에 범위는 10 분 이하, 예컨대 5 분 이하, 2 분 이하를 포함하고 예컨대 1 분 이하, 예를 들어, 30 초 이하, 15 초 이하를 포함한다. 그러므로, 상기 구현예에서 다수의 경피 전달 장치 투여 사이에 임의의 시간 간격이 존재한다면, 상기의 간격은 경피 전달 장치로부터 대상체로 활성제 전달 프로파일에 실제적인 영향을 (있다하더라도) 거의 주지 않는다.

- [0046] 특정 구현예에서, 프로토콜은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있다. "다수의 투약 간격"은 순차적 방식으로 1 개 초과와 경피 전달 장치가 적용되고 대상체와 접촉한 채 유지된다는 것을 의미한다. 그러므로, 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거되고, 새로운 경피 전달 장치가 대상체에 재적용된다. 본 발명의 방법을 실행 시, 관리 요법은 2 회 이상의 투약 간격, 예컨대 3 회 이상의 투약 간격, 예컨대 4 회 이상의 투약 간격, 예컨대 5 회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있고, 10 회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있다.
- [0047] 다수의 투약 간격 관리 프로토콜에서 투약 간격 사이의 기간은 건강 관리 전문의에 의해 결정된 바와 같이 대상체의 생리학에 따라 또는 관리 프로토콜에 의해 달라질 수 있다. 예를 들어, 다수의 투약 관리 프로토콜에서 투약 간격 사이의 기간은 미리 결정될 수 있고, 정기적인 간격에 따를 수 있다. 그러므로, 투약 간격 사이의 시간은 변할 수 있고, 1 일 이상, 예컨대 2 일 이상, 예컨대 3 일 이상, 예컨대 4 일 이상, 예컨대 5 일 이상, 예컨대 6 일 이상, 예컨대 7 일 이상, 예컨대 10 일 이상일 수 있고, 30 일 이상을 포함할 수 있다. 투약 간격 사이의 시간의 상한 기간은 일부 경우에, 30 일 이하, 예컨대 28 일 이하, 예컨대 21 일 이하, 예컨대 14 일 이하, 예컨대 7 일 이하이고, 3 일 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 투약 간격 사이의 시간은 예컨대 2 일 내지 30 일, 예컨대 3 일 내지 28 일, 예컨대 4 일 내지 21 일, 예컨대 5 일 내지 14 일 범위이고, 6 일 내지 10 일의 범위를 포함한다.
- [0048] 특정 경우에, 투약 간격 사이의 기간은 경피 전달 장치가 투약 간격 사이에 대상체와 접촉하지 않는 시간 동안 텍스메데토미딘의 혈장 농도에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 후속하는 투약 간격은 텍스메데토미딘의 혈장 농도가 특정한 한계치 아래에 도달할 때 시작될 수 있다.
- [0049] 특정 구현예에서, 텍스메데토미딘은 외부의 외상, 상처 또는 절개, 예컨대 수술로 끝날 것 같은 활동 전에 경피 전달 장치로 투여될 수 있다. 예를 들어, 텍스메데토미딘은 외부의 외상, 상처 또는 절개로 끝날 것 같은 활동 전, 예컨대 수술 전 30 분 이상, 1 시간 이상, 2 시간 이상, 5 시간 이상, 10 시간 이상, 15 시간 이상, 24 시간 이상, 예컨대 1 일 이상 전에 경피 전달 장치로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 텍스메데토미딘은 수술 또는 외부의 외상, 상처 또는 절개로 끝나는 활동 중 및/또는 후에 경피 전달 장치로 투여될 수 있다. 일부 경우에, 텍스메데토미딘은 수술 또는 외부의 외상, 상처 또는 절개로 끝나는 활동 후, 1 시간 이상, 2 시간 이상, 3 시간 이상, 4 시간 이상, 6 시간 이상, 8 시간 이상, 12 시간 이상, 18 시간 이상, 24 시간 이상, 30 시간 이상, 36 시간 이상 후에 경피 전달 장치로 투여될 수 있다.
- [0050] 일부 경우에 조성물로부터 활성제가 대상체에 수술기에 투여된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 수술기(periooperative)는 예를 들어, 외과 수술이 수행되는 경우, 수술 전, 수술 중 및 수술 후를 의미한다. 그러므로, 경피 전달 장치는 외과 수술 전에 대상체에 적용되고 나서 외과 수술 중에 대상체에서 유지되고 외과 수술 후에 얼마간 유지된다. 예를 들어, 텍스메데토미딘은 외과 수술 전 30 분 이상, 1 시간 이상, 2 시간 이상, 5 시간 이상, 8 시간 이상, 9 시간 이상, 10 시간 이상, 11 시간 이상, 12 시간 이상, 15 시간 이상, 18 시간 이상, 24 시간 이상, 예컨대 1 일 이상 전에 경피 전달 장치로 투여될 수 있고 외과 수술 중에 대상체에서 유지될 수 있다. 일부 경우에, 경피 전달 장치는 수술 전 0.50 내지 30 시간, 예컨대 수술 전 1 내지 24 시간 어디든지 적용된다. 그리고 나서 대상 조성물은 외과 수술 후에 시간의 기간 동안 대상체에서 유지되고, 수술 후 유지되는 시간 기간은 다를 수 있고, 일부 경우에 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 24 시간 이상, 예컨대 48 시간 이상, 예컨대 72 시간 이상, 예컨대 96 시간 이상, 예컨대 120 시간 이상, 예컨대 144 시간 이상이고, 168 시간 이상을 포함한다. 상기 범위의 경우, 시간 기간의 상한은 일부 경우에, 168 시간 이하, 예컨대 144 시간 이하, 예컨대 120 시간 이하, 예컨대 96 시간 이하, 예컨대 72 시간 이하, 예컨대 48 시간 이하 및 24 시간 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 연장된 경피 전달의 범위는 예컨대 0.5 시간 내지 168 시간, 예컨대 1 시간 내지 144 시간, 예컨대 1.5 시간 내지 120 시간, 예컨대 2 시간 내지 96 시간, 예컨대 2.5 시간 내지 72 시간, 예컨대 3 시간 내지 72 시간이다. 특정 구현예에서, 수술기 전달 요법은 외과 수술 전 및 후 시간의 기간에 걸친 수 일 수술기 경피 전달 요법이고, 일부 경우에 상기 요법의 범위는 2 일 내지 30 일, 예컨대 2 일 내지 15 일, 예컨대 2 일 내지 7 일, 예컨대 2 일 내지 4 일이고, 2 일 내지 4 일, 예를 들어 3 일을 포함한다.
- [0051] 일부 구현예에서, 경피 전달 장치는 총 72 시간의 기간 동안 대상체에 적용되어 접촉한 채 유지된다. 일 예에서, 외과 수술 시작 4 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 또 다른 예에서, 외과 수술 시작 6 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 게다가 또 다른 예에서, 외과 수술 시작 12 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 게다가 또 다른 예에서, 외과 수술 시작 18 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고

총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 여전히 또 다른 예에서, 외과 수술 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 여전히 또 다른 예에서, 외과 수술 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 84 시간의 기간 후에 제거된다. 여전히 또 다른 예에서, 외과 수술 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 96 시간의 기간 후에 제거된다.

[0052] 다른 구현예에서, 하나 이상의 대상 경피 전달 장치가 외과 수술 시작 전 미리 결정된 시간의 기간 (예를 들어, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간 등) 대상체에 적용되고 수술이 완료된 후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 유지된다. 그러므로, 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 총 기간은 76 시간 이상, 예컨대 80 시간 이상, 예컨대 84 시간 이상, 예컨대 90 시간 이상일 수 있고, 96 시간 이상을 포함할 수 있다. 일 예에서, 외과 수술 시작 4 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 또 다른 예에서, 외과 수술 시작 6 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 게다가 다른 예에서, 외과 수술 시작 12 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 게다가 다른 예에서, 외과 수술 시작 18 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 게다가 다른 예에서, 외과 수술 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 여전히 다른 예에서, 외과 수술 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 84 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 여전히 다른 예에서, 외과 수술 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 수술 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 96 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다.

[0053] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 측면은 대상체에게 유효량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 본 발명의 측면은 일부 경우에 수술 후 통증의 치료가 되고, 일부 경우에 수술기 통증의 치료가 되는, 수술기 통증 관리를 포함하고, 수술기 통증은 수술 후 통증과 수술 중 경험하는 통증을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상체에서 통증을 관리하기 위해 표적 투여량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것, 예를 들어 통증을 관리하는 전체 약물 노출 또는 평균 일일 약물 노출에 의해 결정된 바와 같은 예컨대 표적 투여량을 전달하는 것을 포함한다. 용어 표적 투여량은 흡수된 텍스메테토미딘의 원하는 양을 의미한다. 경피 텍스메테토미딘 조성물의 원하는 치료 효과, 관리 프로토콜, 대상체의 생리학 및 투여 시간에서 대상체의 진정 수준에 따라, 통증을 관리하기 위한 표적 약물 노출은 변할 수 있다. 특정 구현예에서, 텍스메테토미딘의 표적 약물 노출은 비-진정 치료 창 내에 있는 양이다.

[0054] 용어 "비-진정 치료 창"은 본 명세서에서, 진정이 있다 하더라도, 아주 조금 발생시키는, 대상체에서 통증을 관리하는데 치료적으로 유효한 텍스메테토미딘 투여량 범위를 지칭하기 위해사용된다. 즉, 통증이 관리되는 특정 개별 대상체에 대한 텍스메테토미딘의 비-진정 치료 창은 "완전히 진정" 또는 "완전한 진정-유도인" 것으로 간주되는 양보다 낮고 대상체에서 통증을 관리하기 위해 "효과가 없는" 것으로 간주되는 양보다 높은 것으로 정의된 텍스메테토미딘의 농도의 범위이다. 본 발명의 특정 구현예에서, 비-진정 치료적 유효량은 대상체에서 3 이하의 윌슨 점수를 유지하면서 원하는 관리를 가능하게 하는 텍스메테토미딘의 전신량을 제공한다. 예를 들어, 대상체에서 통증을 관리하는데 있어서 텍스메테토미딘의 표적 비-진정 투여량은 투약 간격 (예를 들어, 168 시간의 투약 간격)의 과정에 걸쳐 50 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 350 $\mu\text{g}/\text{일}$, 예컨대 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 340 $\mu\text{g}/\text{일}$, 예컨대 145 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 330 $\mu\text{g}/\text{일}$, 예컨대 155 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 320 $\mu\text{g}/\text{일}$, 예컨대 165 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 310 $\mu\text{g}/\text{일}$, 예컨대 175 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 300 $\mu\text{g}/\text{일}$, 예컨대 185 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 290 $\mu\text{g}/\text{일}$, 예컨대 195 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 280 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 범위일 수 있고, 50 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 250 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 범위를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 텍스메테토미딘의 표적 투약량은 투약 간격 (예를 들어, 168 시간 이상의 투약 간격)의 과정에 걸쳐 147 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 290 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 범위이다.

[0055] 일부 구현예에서, 표적 투약량은 대상체에게 적용될 때 통증 관리 동안 특정 시간에 텍스메테토미딘의 원하는 평균 혈장 농도를 제공하는 텍스메테토미딘의 전신 양을 제공하는 양이다. 다른 구현예에서, 표적 투약량은 대상체에게 적용될 때 투약 간격 또는 관리 프로토콜을 통하여 텍스메테토미딘의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 양이다. 다른 구현예에서, 표적 투약량은 대상체에게 적용될 때 생체 내에서 대상체에게 텍스메테토미딘의 특정 전달 속도를 제공하는 양이다.

[0056] 일부 구현예에서, 대상체와 접촉한 채 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하고 유지시키는 것은, 예를 들어 투약 간격 (예를 들어, 7일 이상)의 과정에 걸쳐 전달된 텍스메테토미딘의 평균 누적 양과

같은, 텍스메테토미딘의 표적 양의 전달을 포함한다. 용어 "표적 누적 양"은 피부를 통해 대상체에게 전달되는 텍스메테토미딘의 전체 분량을 의미하고, 피부 또는 점막 투과성 및 적용 부위의 대사 활성으로 인해 변할 수 있다. 일부 구현예에서, 텍스메테토미딘의 평균 누적 양은 7일 전달 간격에 걸쳐 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상, 예컨대 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상, 예컨대 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상, 예컨대 투약 간격에 걸쳐 $75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상, 예컨대 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상, 예컨대 $125 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상일 수 있고, $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이상을 포함할 수 있다. 투약 간격에 걸친 텍스메테토미딘 전달의 평균 누적 양의 경우, 상한은, 일부 경우에, $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이하, 예컨대 $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이하, 예컨대 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이하, 예컨대 $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이하, 예컨대 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이하일 수 있고 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이하를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 투약 간격에 걸친 텍스메테토미딘 전달의 평균 누적 양은 예컨대 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 예컨대 $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 범위이고 $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 내지 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 를 포함한다.

[0057]

특정 구현예에 따른 방법은 하나 이상의 경피 전달 장치, 예를 들어, 2 개 내지 4개, 예컨대 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는, 3 개의 경피 전달 장치를 대상체에 적용하고, 투약 간격의 과정에 걸쳐 0.05 ng/ml 내지 0.5 ng/ml , 예컨대 0.1 ng/ml 내지 0.45 ng/ml , 예컨대 0.15 ng/ml 내지 0.4 ng/ml , 예컨대 0.2 ng/ml 내지 0.35 ng/ml 의 범위와 0.25 ng/ml 내지 0.3 ng/ml 의 범위를 포함하는 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 경피 텍스메테토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 전달 장치는 투약 간격(예를 들어, 168 시간 이상의 투약 간격)의 과정에 걸쳐 0.16 ng/ml 내지 0.36 ng/ml 의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다. 다른 구현예에서, 방법은 전체 관리 프로토콜의 과정에 걸쳐(즉, 하나 이상의 투약 간격에 걸쳐) 0.05 ng/ml 내지 0.5 ng/ml , 예컨대 전체 관리 프로토콜의 과정에 걸쳐 0.1 ng/ml 내지 0.45 ng/ml , 예컨대 0.15 ng/ml 내지 0.4 ng/ml , 예컨대 0.2 ng/ml 내지 0.35 ng/ml 의 범위이고, 0.25 ng/ml 내지 0.3 ng/ml 의 범위를 포함하는 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 텍스메테토미딘 조성물을 유지시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 경피 전달 장치는 전체 관리 프로토콜의 과정에 걸쳐 0.16 ng/ml 내지 0.36 ng/ml 의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다.

[0058]

상기 논의된 바와 같이, 방법은 연장된 시간의 기간 동안, 예컨대 6 시간 이상에 걸쳐, 예컨대 12 시간 이상에 걸쳐, 예컨대 24 시간 이상에 걸쳐, 예컨대 48 시간 이상에 걸쳐, 예컨대 72 시간 이상에 걸쳐, 예컨대 96 시간 이상에 걸쳐, 예컨대 120 시간 이상에 걸쳐, 예컨대 144 시간 이상에 걸쳐, 168 시간 이상에 걸친 시간의 기간을 포함하여, 대상체의 외과적 통증을 관리하기 위해 대상체에 텍스메테토미딘을 전달하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 72 시간에 걸쳐 흡수된 텍스메테토미딘의 평균 양을 표적에 제공하기에 충분하도록 경피 텍스메테토미딘 조성물을 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다. 경피 전달 장치의 표면적(예를 들어, 6 cm^2 , 4 cm^2 , 2 cm^2 등)에 따라, 72 시간에 걸쳐 흡수된 평균 텍스메테토미딘의 양은, 예컨대 150 mcg 내지 600 mcg , 예컨대 175 mcg 내지 575 mcg , 예컨대 100 mcg 내지 400 mcg , 예컨대 125 mcg 내지 375 mcg , 예컨대 50 mcg 내지 200 mcg 및 60 mcg 내지 190 mcg 를 포함해서 달라질 수 있다. 일부 경우에, 경피 전달 장치는 6 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 192.7 mcg 내지 551.7 mcg , 예컨대 224 mcg 내지 437 mcg , 예컨대 278 mcg 내지 384 mcg , 예컨대 304 mcg 내지 357 mcg 및 320 mcg 내지 341 mcg 를 포함하는 텍스메테토미딘의 평균 흡수량을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 다른 경우에, 경피 전달 장치는 4 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 100 mcg 내지 400 mcg , 예컨대 125 mcg 내지 375 mcg , 예컨대 128.5 mcg 내지 367.8 mcg , 예컨대 150 mcg 내지 292 mcg , 예컨대 185 mcg 내지 256 mcg , 예컨대 203 mcg 내지 238 mcg 및 213 mcg 내지 228 mcg 를 포함하는 텍스메테토미딘의 평균 흡수량을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 또 다른 경우에, 경피 전달 장치는 2 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 50 mcg 내지 200 mcg , 예컨대 60 mcg 내지 190 mcg , 예컨대 64 mcg 내지 184 mcg , 예컨대 75 mcg 내지 146 mcg , 예컨대 93 mcg 내지 128 mcg , 예컨대 101 mcg 내지 119 mcg 및 107 mcg 내지 114 mcg 를 포함하는 텍스메테토미딘의 평균 흡수량을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다.

[0059]

다른 구현예에서, 방법은 72 시간에 걸쳐 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분히 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 텍스메테토미딘 조성물을 유지하는 것을 포함할 수 있다. 경피 전달 장치의 표면적(예를 들어, 6 cm^2 , 4 cm^2 , 2 cm^2 등)에 따라, 72 시간에 걸친 평균 텍스메테토미딘 흡수는 일부 경우에 1 mcg/h 내지 10

mcg/h, 2 mcg/h 내지 8 mcg/h, 0.5 mcg/h 내지 6 mcg/h, 1 mcg/h 내지 5.5 mcg/h, 0.1 mcg/h 내지 5 mcg/h 및 0.5 mcg/h 내지 3 mcg/h를 포함하는 범위로 달라질 수 있다. 일부 경우에, 경피 전달 장치는 6 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 1 mcg/h 내지 10 mcg/h, 예컨대 2 mcg/h 내지 8 mcg/h, 예컨대 3.1 mcg/h 내지 6.1 mcg/h, 예컨대 3.9 mcg/h 내지 5.3 mcg/h, 예컨대 4.2 mcg/h 내지 5.0 mcg/h 및 4.4 mcg/h 내지 4.7 mcg/h를 포함하여 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 다른 경우에, 경피 전달 장치는 4 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 0.5 mcg/h 내지 6 mcg/h, 예컨대 1 mcg/h 내지 5.5 mcg/h, 예컨대 1.8 mcg/h 내지 5.1 mcg/h, 예컨대 2.1 mcg/h 내지 4.1 mcg/h, 예컨대 2.6 mcg/h 내지 3.6 mcg/h, 예컨대 2.8 mcg/h 내지 3.3 mcg/h 및 3.0 mcg/h 내지 3.2 mcg/h를 포함하여 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 또 다른 경우에, 경피 전달 장치는 2 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 0.1 mcg/h 내지 5 mcg/h, 예컨대 0.5 mcg/h 내지 3 mcg/h, 예컨대 0.9 mcg/h 내지 2.6 mcg/h, 예컨대 1.0 mcg/h 내지 2.0 mcg/h, 예컨대 1.3 mcg/h 내지 1.8 mcg/h, 예컨대 1.4 mcg/h 내지 1.7 mcg/h 및 1.5 mcg/h 내지 1.6 mcg/h를 포함하여 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다.

[0060]

다른 구현예에서, 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘의 평균 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분히 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 텍스메테토미딘 조성물을 유지하는 것을 포함할 수 있다. 경피 전달 장치의 표면적 (예를 들어, 6 cm^2 , 4 cm^2 , 2 cm^2 등)에 따라, 72 시간에 걸친 텍스메테토미딘 흡수의 평균 최대 혈장 농도는 50 pg/mL 내지 250 pg/mL, 70 pg/mL 내지 225 pg/mL, 25 pg/mL 내지 150 pg/mL, 40 pg/mL 내지 140 pg/mL, 10 pg/mL 내지 80 pg/mL 및 20 pg/mL 내지 70 pg/mL를 포함한 범위로 달라질 수 있다. 일부 경우에, 경피 전달 장치는 6 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 50 pg/mL 내지 250 pg/mL, 예컨대 70 pg/mL 내지 225 pg/mL, 예컨대 70.1 pg/mL 내지 205 pg/mL, 예컨대 77 pg/mL 내지 153 pg/mL, 예컨대 96 pg/mL 내지 134 pg/mL, 예컨대 106 pg/mL 내지 125 pg/mL 및 111 pg/mL 내지 119 pg/mL를 포함한 텍스메테토미딘의 평균 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 일부 경우에, 경피 전달 장치는 4 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 25 pg/mL 내지 150 pg/mL, 예컨대 40 pg/mL 내지 140 pg/mL, 예컨대 47 pg/mL 내지 137 pg/mL, 예컨대 51 pg/mL 내지 102 pg/mL, 예컨대 64 pg/mL 내지 90 pg/mL, 예컨대 70 pg/mL 내지 83 pg/mL 및 74 pg/mL 내지 79 pg/mL를 포함한 텍스메테토미딘의 평균 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 또 다른 경우에, 경피 전달 장치는 2 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 10 pg/mL 내지 80 pg/mL, 예컨대 20 pg/mL 내지 70 pg/mL, 예컨대 23.4 pg/mL 내지 68.3 pg/mL, 예컨대 26 pg/mL 내지 51 pg/mL, 예컨대 32 pg/mL 내지 45 pg/mL 및 35 pg/mL 내지 42 pg/mL를 포함한 텍스메테토미딘의 평균 최대 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다.

[0061]

다른 구현예에서, 방법은 적용 시간으로부터 무한대까지의 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하의 평균 면적을 제공하기에 충분히 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 텍스메테토미딘 조성물을 유지하는 것을 포함할 수 있다. 경피 전달 장치의 표면적 (예를 들어, 6 cm^2 , 4 cm^2 , 2 cm^2 등)에 따라, 72 시간에 걸친 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하의 평균 면적은 $3000\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $10000\text{ h} \times \text{pg/mL}$, $3500\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $9000\text{ h} \times \text{pg/mL}$, $2000\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $7500\text{ h} \times \text{pg/mL}$, $2250\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $6000\text{ h} \times \text{pg/mL}$, $1000\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $3500\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 및 $1100\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $3000\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 를 포함한 범위로 달라질 수 있다. 일부 경우에, 경피 전달 장치는 6 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 $3517\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $8954\text{ h} \times \text{pg/mL}$, 예컨대 $4548\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $7712\text{ h} \times \text{pg/mL}$, 예컨대 $5339\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $6921\text{ h} \times \text{pg/mL}$, 예컨대 $5735\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $6525\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 및 $5972\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $6288\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 를 포함한 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 다른 경우에, 경피 전달 장치는 4 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에 걸쳐 $2345\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $5969\text{ h} \times \text{pg/mL}$, 예컨대 $3032\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $5141\text{ h} \times \text{pg/mL}$, 예컨대 $3559\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $4614\text{ h} \times \text{pg/mL}$, 예컨대 $3823\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $4350\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 및 $3981\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 내지 $4192\text{ h} \times \text{pg/mL}$ 를 포함한 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다. 또 다른 구현예에서, 경피 전달 장치는 2 cm^2 의 표면적을 갖고 경피 텍스메테토미딘 조성물은 72 시간에

걸쳐 1172 h x pg/mL 내지 2985 h x pg/mL, 예컨대 1516 h x pg/mL 내지 2571 h x pg/mL, 예컨대 1780 h x pg/mL 내지 2307 h x pg/mL, 예컨대 1912 h x pg/mL 내지 2175 h x pg/mL 및 1991 h x pg/mL 내지 2096 h x pg/mL를 포함한 텍스메데토미딘 혈장 농도 곡선 하의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 유지된다.

[0062] 특정 구현예에서, 방법은 대상체의 통증을 관리하는 동안 대상체에서 텍스메데토미딘의 혈장 농도를 결정하는 것을 또한 포함할 수 있다. 텍스메데토미딘 혈장 농도는 예를 들어 액체 크로마토그래피 질량 분광법 (LCMS)과 같은 임의의 편리한 프로토콜을 이용하여 결정될 수 있다. 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 원하는 임의의 시간에 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐, 실시간 데이터 수집과 같은 것에 의해 모니터링될 수 있다. 다른 경우에, 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 정기적인 간격으로 데이터를 수집함으로써, 예를 들어 매 0.25 시간, 매 0.5 시간, 매 1 시간, 매 2 시간, 매 4 시간, 매 12 시간, 매 24 시간, 매 72시간 또는 일부 다른 간격을 포함하여 데이터를 수집함으로써 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키면서 모니터링된다. 또 다른 경우에, 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 대상체에 경피 전달 장치의 적용 후 특정한 시간 스케줄에 따라 데이터를 수집함으로써 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키면서 모니터링된다. 예를 들어, 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 대상체에 경피 전달 장치의 적용 15 분 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 30 분 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 1 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 2 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 4 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 8 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 12 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 24 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 48 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 72 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 76 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 80 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 84 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 96 시간 후에, 대상체에 경피 전달 장치의 적용 120 시간 후에 및 대상체에 경피 전달 장치의 적용 168 시간 후를 포함하여 결정될 수 있다.

[0063] 특정 구현예에서, 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 예를 들어 텍스메데토미딘의 기준 혈장 농도를 결정하기 위한 것과 같은, 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되기 전에 결정된다. 예를 들어, 혈장 농도는 경피 전달 장치를 적용하기 5 분 전에, 예컨대 10 분 전에, 예컨대 30 분 전에, 예컨대 60 분 전에, 예컨대 120 분 전에, 예컨대 240 분 전에 및 경피 전달 장치를 적용하기 480 분 전을 포함하여 결정될 수 있다. 하기 자세히 기재된 것처럼, 방법은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있고, 여기서 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 적용하고 유지시키는 것을 반복할 수 있다. 상기 구현예에서, 혈장 농도는 제 1 경피 전달 장치가 제거된 후와 제2 경피 전달 장치가 적용되기 전에 결정될 수 있다.

[0064] 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 임의의 정해진 측정 기간에 1 회 이상, 각각의 측정 기간에 예컨대 2 회 이상, 예컨대 3 회 이상 및 5회 이상을 포함하여 결정될 수 있다. 텍스메데토미딘의 혈액 혈장 농도가 임의의 정해진 측정 기간에 결정되는 횟수의 상한은 일부 경우에 10 회 이하, 예컨대 7 회 이하, 예컨대 5 회 이하, 예컨대 3 회 이하 및 2 회 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 텍스메데토미딘의 혈액 혈장 농도가 임의의 정해진 측정 기간에 결정되는 횟수는 예컨대 2 회 내지 10 회, 예컨대 3 회 내지 9 회, 예컨대 4 회 내지 8 회 및 5 회 내지 7 회를 포함하는 범위이다.

[0065] 특정 구현예에 따라 통증을 관리하는 방법은 피크 경피 플럭스에 도달한 후 피크 경피 텍스메데토미딘 플럭스의 30 % 이상 내인 경피 텍스메데토미딘 플럭스를 유지시키기에 충분한 방식으로 텍스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하고 경피 텍스메데토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함할 수 있다. 그러므로, 관심 있는 경피 전달 장치가 피크 경피 텍스메데토미딘 플럭스에 도달하면, 경피 전달 장치는, 임의의 정해진 투약 간격의 과정 동안 피크 플럭스의 적어도 30 %, 예컨대 적어도 35 %, 예컨대 적어도 40 % 및 임의의 정해진 투약 간격의 과정 동안 피크 플럭스의 적어도 50 %를 포함하여, 대상체에게 텍스메데토미딘의 플럭스를 유지시키도록 구성된다. 즉, 상기 특정 구현예에 따라 경피 전달 장치에 의해 피크 플럭스에 도달하면, 대상체에서 텍스메데토미딘의 경피 플럭스는 투약 간격 동안 임의의 시간에 피크 플럭스의 30 % 이상 아래로 떨어지지 않는다.

[0066] 예를 들어, 경피 텍스메데토미딘 전달 장치는 피크 경피 텍스메데토미딘 플럭스의 50 % 이상 이내, 예컨대 55 % 이상, 예컨대 60 % 이상, 예컨대 65 % 이상, 예컨대 70 % 이상, 예컨대 75 % 이상, 예컨대 80 % 이상, 예컨대 85 % 이상 이내, 예컨대 90 % 이상 이내, 예컨대 95 % 이내 및 피크 경피 플럭스에 도달한 후 피크 경피 텍스메데토미딘 플럭스의 99 % 이내를 포함하여, 경피 텍스메데토미딘 플럭스를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다. 특정 구현예에서, 경피 텍스메데토미딘 플럭스는 피크 플럭스에 도달한 후 결코

감소하지 않고, 피크 플럭스에 도달하는 순간으로부터 정해진 투약 간격의 종료까지 피크 텍스메테토미딘 플럭스의 100 %의 비율을 유지한다.

[0067] 경피 투여에 의한 활성제의 플럭스는 대상체의 피부 또는 점막을 통한 활성제의 투과 비율이다. 일부 경우에, 텍스메테토미딘의 플럭스는 하기 등식으로 결정될 수 있다:

[0068] (1) $J_{\text{피부 플럭스}} = P \times C$

[0069] 식 중, J는 피부 플럭스이고, C는 피부 또는 점막을 가로지른 농도 구배이며, P는 투과 계수이다. 피부 플럭스는 시간에 대한 피부 또는 점막을 가로질러 신체로 진입하는 약물의 누적 양의 변화이다.

[0070] 일부 경우에, 경피 텍스메테토미딘 전달 장치는 $0.05 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상, 예컨대 $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상, 예컨대 $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상, 예컨대 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, 예컨대 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, 예컨대 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상, 예컨대 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상, 예컨대 $7.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상의 피크 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지되고 $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상의 피크 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 경피 텍스메테토미딘 전달 장치를 유지하는 것을 포함한다. 경피 텍스메테토미딘 전달의 피크 플럭스에 대한 상한은 일부 경우에, $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이하, 예컨대 $9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이하, 예컨대 $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이하, 예컨대 $7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이하, $6 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이하, 예컨대 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이하이고 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 경피 텍스메테토미딘 전달의 피크 플럭스의 범위는 예컨대 $0.05 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 내지 $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$, 예컨대 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 내지 $9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이고 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 내지 $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 를 포함한다.

[0071] 그러므로, 경피 텍스메테토미딘 전달 장치를 피크 경피 텍스메테토미딘 플럭스의 적어도 30 % 이내인 경피 텍스메테토미딘 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 경우, 경피 전달 장치는 $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 피크 경피 플럭스에 도달한 후 $0.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상인 플럭스, 예컨대 $0.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 피크 경피 플럭스에 도달한 후 $0.18 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상인 플럭스, 예컨대 $0.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 피크 경피 플럭스에 도달한 후 $0.225 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상인 플럭스, 예컨대 $0.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 피크 플럭스에 도달한 후 $0.27 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상인 플럭스, 예컨대 $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 피크 플럭스에 도달한 후 $0.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상인 플럭스, 예컨대 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상의 피크 플럭스에 도달한 후 $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 인 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있고, $10.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 피크 플럭스에 도달한 후 $3.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상인 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 경피 텍스메테토미딘 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.

[0072] 경피 전달 장치의 텍스메테토미딘 조성물에 존재하는 텍스메테토미딘의 양, 대상체의 생리학, 적용의 표적 부위에 따라, 피크 텍스메테토미딘 플럭스에 도달하는데 요구되는 시간이 달라질 수 있다. 일부 경우에, 피크 텍스메테토미딘 플럭스는 대상체에 경피 전달 장치의 적용 2 시간 이상 후에, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 18 시간 이상 및 대상체에 경피 전달 장치의 적용 24 시간 이상 후를 포함하여 도달한다. 다른 경우에, 피크 텍스메테토미딘 플럭스는 168 시간 이내, 예컨대 144 시간 이내, 예컨대 120 시간 이내, 예컨대 96 시간 이내, 예컨대 72 시간 이내, 예컨대 48 시간 이내, 예컨대 24 시간 이내, 예컨대 12 시간 이내, 예컨대 8 시간 이내, 예컨대 4 시간 이내 및 2 시간 이내를 포함하여 도달한다. 일부 구현예에서, 피크 텍스메테토미딘 플럭스는 대상체에 경피 전달 장치의 적용 24 시간 후에 도달한다.

[0073] 특정 구현예에서, 대상체의 통증을 관리하는 동안 경피 조성물은 대상체에게 텍스메테토미딘의 정상 상태 평균 플럭스를 제공하기에 충분하게 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "정상 상태"는 그 관습적인 의미에서 경피 전달 장치로부터 방출된 텍스메테토미딘의 양이 텍스메테토미딘의 실질적으로 일정한 평균 플럭스를 유지시킨다는 것을 의미하도록 사용된다. 그러므로, 관심 있는 경피 전달 장치로부터의 텍스메테토미딘 플럭스는 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되면서 임의의 시간에 50 % 이하, 예컨대 45 % 이하, 예컨대 40 % 이하, 예컨대 35 % 이하, 예컨대 30 % 이하, 예컨대 25 % 이하, 예컨대 20 % 이하, 예컨대 15 % 이하, 예컨대 12 % 이하, 예컨대 10 % 이하, 예컨대 6 % 이하, 예컨대 5 % 이하, 예컨대 4 % 이하 및 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되면서 임의의 시간에 1 % 이하를 포함하여 증가하거나 감소한다.

[0074] 텍스메테토미딘 경피 전달 장치가 텍스메테토미딘의 정상 상태 평균 플럭스를 제공하기에 충분하게 대상체와 접촉한 채 유지되는 경우, 정상 상태 평균 텍스메테토미딘 플럭스는 0.5 시간 이상 동안, 예컨대 1 시간 이상 동안, 예컨대 2 시간 이상 동안, 예컨대 3 시간 이상 동안, 예컨대 4 시간 이상 동안, 예컨대 8 시간 이상 동안,

12 시간 이상 동안, 예컨대 24 시간 이상 동안, 예컨대 36 시간 이상 동안, 예컨대 48 시간 이상 동안, 예컨대 72 시간 이상 동안, 예컨대 96 시간 이상 동안, 예컨대 120 시간 이상 동안, 예컨대 144 시간 이상 동안 및 168 시간 이상 동안을 포함하여 유지될 수 있다. 정상 상태 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 유지를 위한, 상한은 일부 경우에 168 시간 이하, 예컨대 144 시간 이하, 예컨대 120 시간 이하, 예컨대 96 시간 이하, 예컨대 72 시간 이하, 예컨대 48 시간 이하, 예컨대 24 시간 이하, 예컨대 12 시간 이하, 예컨대 8 시간 이하, 예컨대 4 시간 이하 및 2 시간 이하를 포함한다.

[0075]

상기 구현예에서, 경피 전달 장치는 예컨대 피부 또는 점막을 가로질러 농도 구배를 도입함으로써 또는 과량의 텍스메테토미딘 투약량을 제공함으로써, 일정한 플럭스를 제공하도록 구성된다. 예를 들어, 관심 있는 텍스메테토미딘 경피 조성물은 정상적인 투약량의 5 % 이상의 과량, 예컨대 10 % 이상, 예컨대 15 % 이상, 예컨대 20 % 이상 및 정상적인 투약량의 25 % 이상의 과량을 포함한 텍스메테토미딘 투약량을 포함할 수 있다. 일정한 플럭스를 제공하기 위해 경피 전달 장치에 존재하는 과량의 텍스메테토미딘의 양에 대한, 상한은 일부 경우에 50 % 이하의 과량, 예컨대 45 % 이하의 과량, 예컨대 25 % 이하의 과량, 예컨대 20 % 이하의 과량이고 정상적인 투약량의 10 % 이하의 과량을 포함한다. 관심 있는 텍스메테토미딘 경피 조성물은 일정한 플럭스를 제공하기 위해 과량을 포함할 수 있지만, 과량의 투약량은 투약 간격의 일부로 흡수되지 않고, 완전히 진정한 투약량이 되기에 충분하지 않다 (즉, 대상체에게 전달된 텍스메테토미딘 투약량은 여전히 비-진정량으로 유지된다). 그러므로, 경피 텍스메테토미딘 전달 장치가 일정한 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 유지되는 일부 구현예에서, 경피 조성물에서 이용 가능한 텍스메테토미딘의 25 % 이하, 예컨대 20 % 이하, 예컨대 15 % 이하, 예컨대 10 % 이하, 예컨대 5 % 이하가 이용되지 않을 수 있고 경피 조성물에서 이용 가능한 텍스메테토미딘의 1 % 이하가 투약 간격 동안 이용되지 않을 수 있음을 포함한다.

[0076]

특정 구현예에 따라 대상체에서 통증 (예를 들어, 외과적 통증을) 관리하는 방법은 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 것과 경피 전달 장치의 적용 후 임의의 시간에 약 0.005 내지 약 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.01 내지 약 $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.02 내지 약 $3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.05 내지 약 $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.1 내지 약 $2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 및 약 0.1 내지 약 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 를 포함하여 텍스메테토미딘의 평균 플럭스를 생체 내에서 제공하기에 충분한 방식으로 경피 텍스메테토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 경피 텍스메테토미딘 조성물을 대상체에게 적용하는 것과 적용 후 24 시간에 약 0.005 내지 약 $2.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.01 내지 약 $1.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.02 내지 약 $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.05 내지 약 $1.25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 및 적용 후 24 시간에 약 0.1 내지 약 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 의 텍스메테토미딘의 평균 플럭스를 생체내에서 제공하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 방법은 경피 텍스메테토미딘 전달 장치를 대상체에게 적용하는 것과 적용 후 168 시간에 약 0.005 내지 약 $2.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.01 내지 약 $1.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.02 내지 약 $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, 예컨대 약 0.05 내지 약 $1.25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 및 적용 후 168 시간에 약 0.1 내지 약 $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 의 텍스메테토미딘의 평균 플럭스를 생체내에서 제공하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다.

[0077]

특정 구현예에서, 방법은 경피 텍스메테토미딘 플럭스를 결정하는 것을 포함한다. 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 임의의 편리한 프로토콜, 예를 들어 함께 클램핑된 도너 측 및 리셉터 측을 가지는 프란츠 셀 및 인산염 완충제를 함유하는 수용체 용액에서 표피 층 (각질층 및 표피)을 가지는 인간 사체 피부를 이용하는 프로토콜과 같은 것을 사용하여 결정될 수 있다. 투과된 텍스메테토미딘의 양은 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 특징지어질 수 있다. 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 본 발명의 방법 중에 임의의 시간에 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 경피 텍스메테토미딘 전달 장치가 투과 장벽 (예를 들어, 인간 사체 피부)과 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐, 실시간 데이터 수집과 같은 것에 의해 모니터링될 수 있다. 다른 경우에, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 정기적인 간격으로, 예를 들어 매 0.25 시간, 매 0.5 시간, 매 1 시간, 매 2 시간, 매 4 시간, 매 12 시간, 매 24 시간, 매 72 시간, 또는 일부 다른 정기적인 간격 또는 비정기적인 간격을 포함하여 데이터를 수집함으로써 모니터링된다. 또 다른 경우에, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 특정 시간 스케줄에 따라 데이터를 수집함으로써 모니터링된다. 예를 들어, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 경피 전달 장치의 적용 15 분 후, 경피 전달 장치의 적용 30 분 후, 경피 전달 장치의 적용 1 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 8 시간 후, 경피 전달 장치의 적용

12 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 24 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 48 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 72 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 76 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 80 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 84 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 96 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 120 시간 후 및 경피 전달 장치의 적용 168 시간 후를 포함하여 결정될 수 있다.

[0078] 경피 텍스메데토미딘 플럭스는 임의의 정해진 측정 기간에 1 회 이상, 예컨대 2 회 이상, 예컨대 3 회 이상, 각각의 측정 기간에 5 회 이상을 포함하여 결정될 수 있다. 경피 텍스메데토미딘 플럭스가 결정되는 횟수의 상한은, 일부 경우에 10 회 이하, 예컨대 7 회 이하, 예컨대 5 회 이하, 예컨대 3 회 이하이고 2 회 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 경피 텍스메데토미딘 플럭스가 결정되는 횟수는 예컨대 2 회 내지 10 회, 예컨대 3 회 내지 9 회, 예컨대 4 회 내지 8 회의 범위이고, 5 회 내지 7 회의 범위를 포함한다.

[0079] 일부 구현예에서, 텍스메데토미딘 경피 전달 장치를 대상체와 접촉시킨 채 유지시킬 때, 투과된 텍스메데토미딘의 평균 누적 양은 투약 간격 (예를 들어, 2 일 이상, 예컨대 3 일 이상)의 과정에 걸쳐 실질적으로 선형인 속도로 증가한다. "실질적으로 선형"은 경피 조성물로부터 방출된 텍스메데토미딘의 누적 양이 실질적으로 일정한 비율 (즉, 0 차 동역학으로 정의됨)로 증가한다는 것을 의미한다. 그러므로, 누적 투과된 텍스메데토미딘의 비율의 변화는 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 임의의 정해진 시간에 10 % 이하, 예컨대 8 % 이하, 예컨대 7 % 이하, 예컨대 6 % 이하, 예컨대 5 % 이하, 예컨대 3 % 이하, 예컨대 2.5 % 이하, 예컨대 2 % 이하 및 텍스메데토미딘 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 임의의 정해진 시간에 1 % 이하를 포함하여 증가하거나 감소한다.

[0080] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 측면은 텍스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하고, 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 시간의 기간에 걸쳐 텍스메데토미딘 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시킴으로써 대상체에서 통증을 관리하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 통증을 관리하는 방법은 대상체에게 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 텍스메데토미딘 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함할 수 있다. 프로토콜이 대상체에게 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘을 전달하는 것을 포함하는 경우, 관심 있는 텍스메데토미딘 경피 조성물 중의 텍스메데토미딘의 양은 0.001 mg 내지 50 mg, 예컨대 0.005 내지 40 mg, 예컨대 0.01 mg 내지 30 mg, 예컨대 0.05 내지 20 mg, 예컨대 0.1 mg 내지 15 mg, 예컨대 0.5 mg 내지 12.5 mg의 범위일 수 있고 0.5 mg 내지 10 mg, 예컨대 0.5 mg 내지 2 mg 또는 0.7 mg 내지 1.5 mg, 2 내지 10 mg을 포함하고, 4 내지 9 mg, 예를 들어, 6 내지 8 mg을 포함한 범위일 수 있다.

[0081] 특정 구현예에서, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘은 경피 전달 장치의 텍스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 백분율일 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘은 텍스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 1 % 이상, 예컨대 2 % 이상, 예컨대 5 % 이상, 예컨대 10 % 이상, 예컨대 25 % 이상일 수 있고 텍스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 50 % 이상 포함할 수 있다. 즉, 통증을 관리하는 방법은 단일 투약 간격의 과정에 걸쳐 대상체에게 텍스메데토미딘 경피 조성물 중의 텍스메데토미딘의 5 % 이상을 전달하기에 충분한 방식으로 텍스메데토미딘 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함할 수 있다. 상기 구현예에서, 텍스메데토미딘의 이용 백분율은 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간 동안 5 % 이상이다. 그러므로, 텍스메데토미딘의 원래 양의 95 % 이하가 투약 간격 후에 텍스메데토미딘 경피 조성물에 남아있다. 하기 더 자세히 기재된 바대로, 대상 경피 전달 장치는 이용 백분율이 높을 수 있다. 즉, 대상 경피 전달 장치는 정해진 투약 간격 후에 경피 전달 장치에 잔여 텍스메데토미딘을 거의 남기지 않으면서 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달할 수 있다. 이용 백분율은 투약 간격의 과정에 걸쳐 5 % 이상, 예컨대 10 % 이상, 예컨대 25 % 이상, 예컨대 40 % 이상, 예컨대 45 % 이상일 수 있고 투약 간격의 과정에 걸쳐 텍스메데토미딘의 50 % 이상을 포함할 수 있다. 이용 백분율의 경우, 투약 간격의 과정에 걸쳐 상한은, 일부 경우에, 90 % 이하, 예컨대 50 % 이하, 예컨대 25 % 이하이고, 투약 간격의 과정에 걸쳐 5 % 이하를 포함한다.

[0082] 예를 들어, 대상 텍스메데토미딘 경피 조성물이 1 mg의 텍스메데토미딘을 함유하는 경우, 통증을 관리하는 방법은 투약 간격 (예를 들어, 2 내지 3 일 이상)의 과정에 걸쳐 텍스메데토미딘 경피 조성물 중에 0.05 mg 이상, 예컨대 0.1 mg 이상, 예컨대 0.25 mg 이상, 예컨대 0.4 mg 이상, 예컨대 0.45 mg 이상의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함할 수 있고, 텍스메데토미딘 조성물 중에 0.5 mg 이상의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함할 수 있다. 그러므로, 2 내지 3 일 이상 후 0.95 mg 이하, 예컨대 0.9 mg 이하, 예컨대 0.75 mg 이하, 예컨대 0.6 mg 이하의 텍스메데토미딘이 텍스메데토미딘 경피 조성물 중에 남고, 0.5 mg 이

하의 텍스메테토미딘이 투약 간격 후 텍스메테토미딘 경피 조성물 중에 남아 있는 경우를 포함한다.

- [0083] 상기 기재된 바와 같이, 특정 구현예에 따른 방법은 통증을 경험하지 않는 대상체에게 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 하나 이상의 대상 경피 전달 장치를 적용하는 것과 대상체에서 통증의 양을 예방하기 위해 유효한 텍스메테토미딘 양을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다. 구현예에서, 경피 전달 장치를 대상체가 (예를 들어, 통증-유도 사건, 예컨대 외과 수술에 대한 반응으로) 통증을 경험하기 (또는 경험할 것으로 예상되기) 전에, 예컨대 통증을 경험하기 (또는 경험할 것으로 예상되기) 1 시간 이상 전에, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 3 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 16 시간 이상, 예컨대 20 시간 이상 및 통증 유도 사건 24 시간 이상 전을 포함하여 대상체의 피부 표면에 적용한다.
- [0084] 대상체가 통증을 경험하기 전에 본 발명의 구현예에 따른 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하는 것은, 특정 구현예에서, 텍스메테토미딘을 함유하는 대상 경피 전달 장치를 적용하지 않은 대상체와 비교하여 대상체가 경험하는 통증의 양을 5 % 이상, 예컨대 10 % 이상, 예컨대 15 % 이상, 예컨대 25 % 이상, 예컨대 50 % 이상, 예컨대 75 % 이상, 예컨대 90 % 이상, 예컨대 95 % 이상 및 99 % 이상을 포함하여 감소시키기에 충분하다. 특정 경우에, 방법은 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 통증을 경험하지 않는 대상체에게 적용하고 통증-유도 사건에 대한 반응으로 대상체가 경험하는 임의의 고통을 완전히 제거 (즉, 통증의 양을 100 % 감소시킴)하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 경피 전달 장치를 수술 시작 전에, 예컨대 수술 시작 1 시간 이상 전, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 3 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 16 시간 이상, 예컨대 20 시간 이상 및 수술 시작 24 시간 이상 전을 포함하여 적용할 경우 외과 수술에 대한 반응으로 감소된 양의 통증을 경험할 수 있다.
- [0085] 하기 더 자세히 기재된 바대로, 특정 구현예에서, 경피 전달 장치는 대상체에게 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 단일 층 매트릭스 텍스메테토미딘 조성물을 포함할 수 있다. 그러므로, 방법은 특정 경우에 따라 단일 층 매트릭스 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 것과 대상체에게 유효량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 시간의 기간에 걸쳐 단일 층 텍스메테토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것을 포함한다.
- [0086] 특정 구현예에서, 하기 더 자세히 기재된 각각의 대상 방법은 투약 간격의 종결 시 대상체와의 접촉으로부터 경피 전달 장치 (들)을 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 0.5 시간 이상, 예컨대 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 24 시간 이상, 예컨대 36 시간 이상, 예컨대 48 시간 이상, 예컨대 60 시간 이상, 예컨대 72 시간 이상, 예컨대 96 시간 이상, 예컨대 120 시간 이상, 144 시간 이상을 포함하고, 168 시간 이상을 포함하여 유지시킨 후 경피 전달 장치를 대상체와의 접촉으로부터 제거할 수 있다. 제거 전에 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간의 양의 상한은, 일부 경우에, 168 시간 이하, 예컨대 144 시간 이하, 예컨대 120 시간 이하, 예컨대 96 시간 이하, 예컨대 84 시간 이하, 예컨대 78 시간 이하, 예컨대 72 시간 이하이다.
- [0087] 대상체와의 접촉으로부터 경피 전달 장치를 "제거함"이란 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 남아있지 않음을 의미한다. 즉, 경피 전달 장치가 제거될 경우, 그것은 적용 부위에서 피부 또는 점막의 표면과 더 이상 접촉하지 않는다.
- [0088] 상기 기재된 바와 같이, 투약 간격은, 대상체의 피부 또는 점막에 경피 텍스메테토미딘 조성물 (들)을 적용하는 것으로 시작하고, 대상체와의 접촉으로부터의 경피 전달 장치 (들)의 제거로 종료하는, 하나 이상, 예를 들어, 두 개의 경피 전달 장치를 적용하고 이것을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단일 투여이다. 상기에서 검토한 바와 같이, 일부 구현예에서, 프로토콜은 단일 투약 간격을 포함한다. 대안적으로, 특정 구현예에서, 프로토콜은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있다. "다수의 투약 간격"은 순차적 방식으로 1 개 초과와 경피 전달 장치가 적용되고 대상체와 접촉한 채 유지된다는 것을 의미한다. 그러므로, 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거되고, 새로운 경피 전달 장치가 대상체에 재적용된다. 본 발명의 방법을 실행 시, 관리 요법은 2 회 이상의 투약 간격, 예컨대 3 회 이상의 투약 간격, 예컨대 4 회 이상의 투약 간격, 예컨대 5 회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있고, 10 회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있다.
- [0089] 특정 구현예에서, 방법은 대상체를 수화시키는 것을 추가로 포함한다. 용어 "수화시키는"은 그것의 관습적인 의미에서 예컨대 수화 유체 조성물 (예를 들어, 수성 유체)을 대상체에게 투여함으로써 대상체에게 수화를 제공하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 수화 유체 조성물은 경구 또는 정맥 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는,

임의의 적합한 프로토콜로 대상체에게 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, 유체의 양이 대상체에게 정맥으로 투여된다. 대상체에게 투여되는 수화 유체는 예컨대 자격있는 건강 관리 전문의에 의해 결정된, 식염수 용액, 전해질 보충 유체, 완충된 유체, 영양 유체 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, 대상체의 수화를 증가시키는 임의의 적합한 조성물일 수 있다. 일부 경우에, 수화 유체는 등장성, 고장성 및 저장성 전해질 용액을 포함하는, 예컨대 균형 잡힌 염/전해질 용액으로, 정맥 내 투여된다. 특정 구현예에 따른 수화 유체의 예는 수화 유체의 다른 유형 중 젖산 링거 용액, 보통 염수, D5 젖산 링거 텍스트로스 용액, D5 보통 염수 텍스트로스 용액, D5, 45 보통 염수 텍스트로스 용액, D5, 25 보통 염수 텍스트로스 용액, 7.5 % 보통 식염수, D5 자유수 텍스트로스 용액, 6 % 하이드록시에틸 출발 용액일 수 있다.

[0090] 대상체는 본 발명의 방법 중에 임의의 편리한 시간에 수화될 수 있다. 수화 유체 조성물의 양이 외과 수술 전, 외과 수술 중, 외과 수술 후 또는 이의 임의의 조합으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 수화 유체 조성물은 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하는 것과 함께 투여되고 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 한 계속될 수 있다. 특정 경우에, 수화 유체 조성물은 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하기 전 기간 동안, 예컨대 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하기 1 분 이상 전, 예컨대 2 분 이상 전, 예컨대 5 분 이상 전, 예컨대 10 분 이상 전, 예컨대 15 분 이상 전, 예컨대 30 분 이상 전, 예컨대 1 시간 이상 전, 예컨대 2 시간 이상 전, 예컨대 3 시간 이상 전, 예컨대 6 시간 이상 전 및 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하기 12 시간 이상 전을 포함하여 투여된다. 일부 구현예에서, 수화 유체 조성물은 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 동안 대상체에 계속적으로 투여된다. 수화는 또한 경피 전달 장치를 대상체로부터 제거한 후, 예컨대 1 분 이상, 예컨대 2 분 이상, 예컨대 5 분 이상, 예컨대 10 분 이상, 예컨대 15 분 이상, 예컨대 30 분 이상, 예컨대 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 3 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상 및 경피 전달 장치를 대상체로부터 제거한 후 12 시간 이상을 포함하여 계속될 수 있다.

[0091] 다른 경우에, 수화 유체 조성물은 대상체에서 외과 수술이 시작되기 전 시간에, 예컨대 대상체에서 외과 수술이 시작되기 1 분 이상 전, 예컨대 2 분 이상 전, 예컨대 5 분 이상 전, 예컨대 10 분 이상 전, 예컨대 15 분 이상 전, 예컨대 30 분 이상 전, 예컨대 1 시간 이상 전, 예컨대 2 시간 이상 전, 예컨대 3 시간 이상 전, 예컨대 6 시간 이상 전 및 대상체에서 외과 수술이 시작되기 12 시간 이상 전을 포함하여 투여된다. 일부 구현예에서, 수화 유체 조성물은 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 동안 및 외과 수술 중에 대상체에 계속적으로 투여된다. 수화는 또한 대상체에서 외과 수술이 완료된 후, 예컨대 1 분 이상 동안, 예컨대 2 분 이상, 예컨대 5 분 이상, 예컨대 10 분 이상, 예컨대 15 분 이상, 예컨대 30 분 이상, 예컨대 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 3 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상 및 대상체에서 외과 수술이 완료된 후 12 시간 이상 동안을 포함하여 계속될 수 있다.

[0092] 일부 구현예에서, 방법은 미리 결정된 제 1 시간의 기간 동안 제 1 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 투여하고; 그리고 미리 결정된 제 2 시간의 기간 동안 제 2 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0093] 일 예에서, 방법은 미리 결정된 제 1 시간의 기간 동안 제 1 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 경구로 투여하고; 그리고 미리 결정된 제 2 시간의 기간 동안 제 2 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 방법은 2 시간 동안 450 mL/h 내지 550 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 경구로 투여하고; 그리고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 100 mL/h 내지 150 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특정 경우에, 대상체를 수화하는 방법은 2 시간 동안 500 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 경구로 투여하고; 그리고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 125 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함한다.

[0094] 또 다른 예에서, 방법은 미리 결정된 제 1 시간의 기간 동안 제 1 주입 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 정맥 내로 투여하고; 그리고 미리 결정된 제 2 시간의 기간 동안 제 2 주입 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 정맥 내로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 방법은 2 시간 동안 450 mL/h 내지 550 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 정맥 내로 투여하고; 그리고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 100 mL/h 내지 150 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 정맥 내로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특정 경우에, 대상체를 수화하는 방법은 2 시간 동안 500 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 정맥 내로 투여하고; 그리고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 125 mL/h의 비율로 대상체에게 수화 유체 조성물을 정맥 내로 투여하는 것을 포함한다.

[0095] 특정 구현예에서, 텍스메데토미딘 경피 전달 장치는 통증을 치료하거나 관리하기 위한 다른 치료제 전에, 이것

과 동시에, 또는 이에 후속하여 투여될 수 있다. 또 다른 치료제로서 동시에 제공되는 경우, 대상 텍스메테토미딘은 동일하거나 상이한 조성물로 경피 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 관심 있는 텍스메테토미딘 전달 장치 및 다른 치료제는 병행 치료의 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. "병행 치료"란 물질 조합의 치료 효과가 치료를 받는 대상체에서 발생하도록 대상체에 대한 의도된 투여이다. 예를 들어, 병행 치료는 본 발명의 경피 전달 장치로 텍스메테토미딘을 투여하고 적어도 하나의 다른 제제를 갖는, 예컨대 마취제를 포함하나 이에 제한되지 않는 통증 치료 조성물, 마취제, 예를 들어, 정맥내 제제를 포함하고, 비-오피오이드 전신 마취 정맥내 제제 (예컨대 비제한적으로 프로포폴, 에토미데이트, 케타민, 바비투레이트 (예를 들어, 아모바비탈, 메토헥시탈, 티아밀랄 및 티오펜탈), 벤조디아제핀 (예를 들어 디아제팜, 로라제팜 및 미다졸람), 오피오이드 전신 마취 정맥내 제제 (예컨대 비제한적으로 알펜타닐, 펜타닐, 레미펜타닐, 서펜타닐, 부프레노르핀, 부토르판올, 디아세틸 모르핀, 하이드로모르폰, 레보르판올, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 날부핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신), 흡입 전신 마취제 (예를 들어, 데스플루란, 엔플루란, 할로탄, 이소플루란, 메톡시플루란, 아산화질소, 세보플루란 및 제논), 국소 마취제 (예컨대 비제한적으로 프로카인, 아메토카인, 리도카인, 프릴로카인, 부피바카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 메피바카인 및 디부카인), NSAIDS 및 COX2 억제제 (아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 세레룩시브, 아세트아미노펜), 오피오이드 예컨대 코데인, 옥시코돈, 모르핀, 메타돈, 부프레노르핀 및 펜타닐, 항우울제, 항경련제, 텍스메테토미딘 작용제, 카나비노이드, N-메틸-D-아스파레이트, 특히 용량 요법에 따라, 치료적으로 유효한 용량을 조합하여 구성하는 다른 것들 중 신경조절제를 포함한 약제학적 조성물을 투여함으로써 달성될 수 있다. 별개의 약제학적 조성물의 투여는, 이들 물질의 조합의 치료 효과가 치료를 받는 대상체에서 발생하는 한, 동시에 또는 상이한 시간에 (즉, 순차적으로, 어느 한 순서로, 동일한 날짜에 또는 다른 날짜에) 수행될 수 있다.

[0096] 투여되는 제 2 치료제 및 나타낸 병태에 따라, 텍스메테토미딘과의 병행 투여는 제 2 치료제의 필요한 투여량을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 텍스메테토미딘과의 병행 투여는 통증, 예컨대 수술 후 통증, 화학치료 유도 통증 또는 방사선 치료 유도 통증을 효과적으로 치료하거나 관리하기 위해 필요한 오피오이드 또는 다른 진통제의 양을 감소시킬 수 있다. 텍스메테토미딘과의 병행 투여는 제 2 치료제의 필요한 투여량을 10 % 이상, 예컨대 25 % 이상, 예컨대 35 % 이상 감소시킬 수 있고 제 2 치료제의 필요한 투여량을 50 % 이상 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0097] 특정 구현예에서, 방법은 1 개 이상의 오피오이드를 대상체에게 공동-투여하는 것을 포함한다. 용어 "오피오이드"는 그 관습적인 의미에서 오피오이드 수용체 (즉, μ , κ 및 δ 오피오이드 수용체)에서 상호작용에 의해 약물학적 작용을 발휘하는 천연 또는 합성 화학 물질을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 특정 구현예에서, 오피오이드는 생합성 벤질이소퀴놀린 알칼로이드이고, 오피오이드 수용체 작용제, 길항제 및 역작용제일 수 있다. 오피오이드는 대상 방법 중에 임의의 시간에, 예컨대 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 대상체의 피부 표면에 적용하기 전 또는 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 대상체의 피부 표면에 적용한 후에 대상체에 투여될 수 있다. 경구, 정맥 내, 주사, 경피 또는 다른 전달 프로토콜을 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 편리한 프로토콜이 대상체에 오피오이드를 전달하기 위해 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 오피오이드를 정맥 내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 오피오이드는 수술기적으로 투여된다.

[0098] 상기 구현예에 따른 방법에서 대상체에 공동-투여되는 오피오이드의 유형은 다른 오피오이드 중에서, 코데인, 모르핀, 오리파빈, 슈도모르핀, 테바인, 14-디드록시모르핀, 2,4-디니트로페닐모르핀, 6-메틸디하이드로모르핀, 6-메틸렌디하이드로데속시모르핀, 6-아세틸디하이드로모르핀, 아지도모르핀, 클로르날텍사민, 클로르옥시모르핀, 데소모르핀 (디하이드로데속시모르핀), 디하이드로모르핀, 에틸디하이드로모르핀, 하이드로모르핀올, 메틸데소르핀, N-벤에틸노르모르핀, RAM-378, 6-니코틴오일디하이드로모르핀, 아세틸프로피오닐모르핀, 디아세틸디하이드로모르핀 (디하이드로헤로인, 아세틸모르핀올), 디부피릴모르핀, 디벤조일모르핀, 디포르밀모르핀, 디프로판오일모르핀, 헤로인 (디아세틸모르핀), 니코모르핀, 6-모노아세틸코데인, 벤질모르핀, 코데인 메틸브로마이드, 데스코데인, 디메틸모르핀 (6-O-메틸코데인), 에틸디하이드로모르핀, 메틸디하이드로모르핀 (디하이드로헤테로코데인), 에틸모르핀 (디오닌), 헤테로코데인, 이스코데인, 폴코딘 (모르폴리닐에틸모르핀), 미로핀, 날로데인 (N-알릴-노르코데인), 트랜스이스코데인, 14-시나모일옥시코데인, 14-에톡시메토폰, 14-메톡시메토폰, 14-페닐프로폭시메토폰, 7-스피로인다닐옥시코돈, 8,14-디하이드록시디하이드로모르핀, 아세틸코돈, 아세틸모르핀, α -하이드로코돌, 브로모이소프로프로필디하이드로모르핀, 코데이논, 코도르폰, 코돌, 코독심, IBNtxA, 아세틸디하이드로코데이논, 디하이드로코데이논 에놀 아세테이트, 하이드로코돈, 하이드로모르핀, 하이드록시코데인, 메틸디하이드로모르핀, 모르페놀, 모르핀, 모르핀, N-벤에틸-14-에톡시메토폰, 옥시코돈, 옥시모르핀, 펜타모르핀, 세모르핀, α -클로로코디데, β -클로로코디데, α -클로로모르핀, 브로모코디데, 브로모모르핀, 클로로디하이드로코디데, 클로로모르핀, 코디데, 14-하이드록시디하이드로코데인,

아세틸디하이드로코데인, 디하이드로코데인, 디하이드로테속시코데인, 디하이드로이소코데인, 니코코데인, 니코 디코데인, 1-니트로코데인, 코데인-N-옥사이드, 모르핀-N-옥사이드, 옥시모르파존, 1-브로모코데인, 1-클로로코 데인, 1-아이오도모르핀, 코데인-N-옥사이드, 헤로인-7,8-옥사이드, 모르핀-6-글루쿠로나이드, 6-모노아세틸모 르핀, 모르핀-N-옥사이드, 날트렉솔, 노르코데인, 노르모르핀, 4-클로로페닐피리도모르피난, 시클로판, 텍스트랄 로르판, 레바르코르판, 레보르판올, 레보펜아실모르판, 레보메토르판, 노르레보르판올, N-메틸모르피난, 옥실로 르판, 페노모르판, 메토르판, 모르판올, Ro4-1539, 스테포텔린, 소르판올, 1-니트로아크나딘, 14-에피시노메 닌, 5,6-디하이드로노르살루타리딘, 6-케토 날부핀, 아크나딘, 부토르판올, 세파키신, 세파사민, 시프로딤, 드로테반올, 펜판지인 G, 날부핀, 시노코쿨린, 시노메닌, 탄난긴, 5,9 알파-디에틸-2-하이드록시벤조모르판 (5,9-DEHB), 8-카르복사미도시클라조신 (8-CAC), 알라조신, 아나조신, 브레마조신, 부티나조신, 카르바조신, 코 가조신, 시클라조신, 테조신, 엡타조신, 에타조신, 에틸케토시클라조신, 페도토진, 플루오로펜, 게마조신, 이바 조신, 케타조신, 메타조신, 목사조신, 펜타조신, 페나조신, 과다조신, 티아조신, 토나조신, 볼라조신, 제나조신, 4-플루오로메페리딘, 알릴노르페티딘, 아닐레리딘, 벤제티딘, 카르페리딘, 디페녹신, 디펜옥실레이트, 에톡세리딘, 카르베티딘, 푸레티딘, 하이드록시페티딘, 베미돈, 모르페리딘, 메페리딘-N-옥사 이드, 옥스페네리딘, 카바메티딘, 페티딘, 메페리딘, 노르페티딘, 페티딘산, 페네리딘, 페노페리딘, 피미노딘, 프로페리딘, 이프로페티딘, 사메리딘, 알릴프로딘, (α/β)-메프로딘, 데스메틸프로딘 (MPPP), PEPAP, (α/β)- 프로딘, 프로시돌, 트리메페리딘 (프로메돌), 아세톡시케토베미돈, 드록시프로핀, 케토베미돈, 메틸케토베미돈, 프로필케토베미돈, 알비모판, 로페라미드, 피세나돌, 텍스트로메타돈, 디피파논, 이소메타돈, 레보이소메타돈, 레보메타돈, 메타돈, 노르메타돈, 노르피파논, 페나독손 (헵타존), 피피돈 (6-피페리딘-4,4-디페닐-5-메틸-헥사 논-3 하이드로클로라이드), 알파아세틸메타돌, 디메캄타돌 (라세메타돌), 레바세틸메타돌, 노르아세틸메타돌, 데스메틸모라미드, 텍스트로모라미드, 레보모라미드, 모라미드 중간체, 라세모라미드, 디에틸티암부텐, 디메틸 티암부텐, 에틸메틸티암부텐, 피페리딜티암부텐, 피롤리디닐티암부텐, 티암부텐, 티페피딘, 텍스트로프로폭시펜 (프로폭시펜), 디메녹사돌, 디옥사페틸 부티레이트, 레보프로폭시펜, 노르프로폭시펜, 디암프로미드, 펜암프로 미드, 프로피람, IC-26, 이소아미닐, 레페타민, R-4066, 3-알릴펜타닐, 3-메틸펜타닐, 3-메틸티오펜타닐, 4-페 닐펜타닐, 알펜타닐, 알파메틸아세틸펜타닐, 알파메틸펜타닐, 알파메틸티오펜타닐, 벤질펜타닐, 베타하이드록시 펜타닐, 베타하이드록시티오펜타닐, 베타메틸펜타닐, 브리펜타닐, 카펜타닐, 펜타닐, 로펜타닐, 미르펜타닐, 옥 펜타닐, 오메펜타닐, 파라플루오로펜타닐, 페나리딘, 레미펜타닐, 수펜타닐, 테닐펜타닐, 티오펜타닐, 트레펜타 닐, 7-PET, 아세토르핀, 알레토르핀 (N-알릴-노르에토르핀, BU-48, 텍스메테토미딘, 시프레노르핀, 디하이드로 에토르핀, 에토르핀, 홉프레노르핀, 18,19-디하이드로텍스메테토미딘, N-시클로프로필메틸노르에토르핀, 네펜톤, 노르텍스메테토미딘, 테비논, 티에노르핀, 에토헤타진, 맵타지놀, 메텡타진, 메테토헤타진, 프로헤타진, 베지트라미드, 피리트라미드, 클로니타젠, 에토니타젠, 니타젠, 18-메톡시코로나리딘, 7-아세톡시 미트라지닌, 7-하이드록시미트라지닌, 아쿠아미딘, 아쿠아민, 에세롤린, 호지킨신, 미트라지닌, 페리신, 슈도아 쿠아미긴, BW373U86, DPI-221, DPI-287, DPI-3290, SNC-80, 디노르핀 A, 디노르핀 B, β -엔도르핀, α -엔도르 핀, γ -엔도르핀, α -네오-엔도르핀, β -네오-엔도르핀, DADLE, DAMGO, 덤엔케팔린, met-엔케팔린, leu-엔케팔 린, 아드레노르핀, 아미도르핀, 카소모르핀, DALDA (Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂), 델토르핀, 데모르핀, DPDPE, 엔 도모르핀, 글리아도르핀, 모르피넨, 통각, 옥트레오타이드, 오피오르핀, 루비스콜린, TRIMU 5, 3-(3-메톡시페 닐)-3-에톡시카르보닐트로판, AD-1211, AH-7921, 아자프로신, BDPC, 비스노르틸리딘, BRL-52537, 브로마돌린, C-8813, 시라마돌, 독스피코민, 에나돌린, 팍셀라돌, GR-89696, 헤르키노린, ICI-199,441, ICI-204,448, J- 113,397, JTC-801, 케타민, KNT-42, LPK-26, 메토폴린, MT-45, 데스메틸클로자핀, NNC 63-0532, 노르틸리딘, O-데스메틸트라마돌, 페나돈, 펜시클리딘, 프로딜리딘, 프로파돌, Ro64-6198, 살비노린 A, SB-612,111, SC- 17599, RWJ-394,674, TAN-67, 타펜타돌, 옥시코돈, 티플루아돔, 틸리딘, 트라마돌, 트리메부틴, U-50,488, U- 69,593, 비미놀, 1-(4-니트로페닐에틸)피페리딜리텐-2-(4-클로로페닐)술폰아미드 (W-18), 5'-구아니디노날트린 돌, β -푸날트렉사민, 6 β -날트렉솔, 알비모판, 비날토르피민, 클로르날트렉사민, 클로시나목스, 시클라조신, 시프로딤, 디아세틸날로르핀, 디펜아미졸, 디프레노르핀, 페도토진, JDTic, 레발로르판, 메토시나목스, 메틸날 트렉손, 날푸라핀, 날메펜, 날맥손, 날록사존, 날록소나진, 날록손, 날록손 벤조일하이드라존, 날로르핀, 날트 렉손, 날트리벤, 날트린돌, 노르비날토르피민, 옥실로르판, S-알릴-3-하이드록시-17-티오니아모르피난, 알리마 돌, 아닐로판 HCl, 아시마돌린, FE 200665, 페도토진, MCOPPB, 날푸라핀, 날로르핀, 날로르핀 디니코티네이트, SoRI-9409을 포함하나 이에 제한되지 않으면서, 달라질 수 있다.

[0099] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 적용된 텍스메테토미딘 경피 전달 장치가 오피오이드와 공동-투여되는 경우 통증 (예를 들어, 수술 후 통증)을 효과적으로 치료하거나 관리하기 위해 요구되는 오피오이드의 양을 줄일 수 있다. 일부 경우에, 상기 기재된 방법에 따라 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 적용하는 것은 통

증을 관리하기 위해 필요한 공동-투여된 오피오이드의 양을 1 중량% 이상, 예컨대 2 중량% 이상, 예컨대 3 중량% 이상, 예컨대 5 중량% 이상, 예컨대 10 중량% 이상, 예컨대 15 중량% 이상, 예컨대 25 중량% 이상 줄이고 통증을 관리하기 위해 필요한 공동-투여된 오피오이드의 양을 50 중량% 이상 줄이는 것을 포함한다. 즉, 통증을 관리하기 위해 필요한 오피오이드의 양은 통증을 관리하기 위해 필요한 오피오이드 단독 양과 비교하여 1 중량% 이상, 예컨대 2 중량% 이상, 예컨대 3 중량% 이상, 예컨대 5 중량% 이상, 예컨대 10 중량% 이상, 예컨대 15 중량% 이상, 예컨대 25 중량% 이상 줄어든 통증을 관리하기 위해 필요한 오피오이드의 양은 통증을 관리하기 위해 필요한 오피오이드 단독 양과 비교하여 50 중량% 이상 줄어드는 것을 포함한다.

[0100]

일부 구현예에서, 오피오이드는 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하기 전, 예컨대 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하기 1 분 이상 전, 예컨대 2 분 이상 전, 예컨대 5 분 이상 전, 예컨대 10 분 이상 전, 예컨대 15 분 이상 전, 예컨대 30 분 이상 전, 예컨대 1 시간 이상 전, 예컨대 2 시간 이상 전, 예컨대 3 시간 이상 전, 예컨대 6 시간 이상 전 및 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하기 12 시간 이상 전을 포함하여 투여된다. 다른 구현예에서, 오피오이드는 대상체에게 경피 전달 장치를 적용한 후, 예컨대 대상체에게 경피 전달 장치를 적용한지 1 분 이상 후에, 예컨대 2 분 이상, 예컨대 5 분 이상, 예컨대 10 분 이상, 예컨대 15 분 이상, 예컨대 30 분 이상, 예컨대 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 3 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상 및 대상체에게 경피 전달 장치를 적용한지 12 시간 이상 후를 포함하여 대상체에게 투여된다.

[0101]

다른 구현예에서, 오피오이드는 대상체에서 외과 수술이 시작되기 전에, 예컨대 대상체에서 외과 수술이 시작되기 1 분 이상 전, 예컨대 2 분 이상 전, 예컨대 5 분 이상 전, 예컨대 10 분 이상 전, 예컨대 15 분 이상 전, 예컨대 30 분 이상 전, 예컨대 1 시간 이상 전, 예컨대 2 시간 이상 전, 예컨대 3 시간 이상 전, 예컨대 6 시간 이상 전 및 대상체에서 외과 수술이 시작되기 12 시간 이상 전을 포함하여 투여된다. 다른 구현예에서, 오피오이드는 외과 수술이 시작된 후에, 예컨대 대상체에서 외과 수술이 시작된지 1 분 이상 후에, 예컨대 2 분 이상, 예컨대 5 분 이상, 예컨대 10 분 이상, 예컨대 15 분 이상, 예컨대 30 분 이상, 예컨대 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 3 시간 이상, 예컨대 6 시간 이상 및 대상체에서 외과 수술이 시작된지 12 시간 이상 후를 포함하여 대상체에게 투여된다.

[0102]

특정 구현예에서, 방법은 오피오이드 통증-관리 요법에서 투여된 오피오이드 (예를 들어, 오피오이드 작용제)의 하나 이상의 투약량을 본 명세서에 기재된 바와 같은 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치로 대체하는 것을 포함한다. 용어 "오피오이드 통증-관리 요법"은 대상체에서 통증을 관리하기 위해 오피오이드의 예정된 용량 투여를 갖는 (예를 들어, 건강 관리 전문의의 지시/처방 하에 대상체의 집에서 또는 건강 관리 전문의에 의한 감독 하에, 의학적 돌봄 시설에서 건강 관리 전문의에 의한) 통증-관리 프로토콜을 지칭한다. 예를 들어, 관심 있는 오피오이드 통증-관리 요법은 오피오이드로 관리되는 것으로 알려진 다른 유형의 통증 중 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 암과 관련된 통증, 수술 후 통증, 중간 내지 중증 통증, 분만 통증, 수술기 통증을 관리하거나, 줄이거나 또는 제거하기 위해 오피오이드 투약의 복수의 예정된 투여를 이용하는 통증-관리 프로토콜을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대체되거나 보충된 오피오이드 통증-관리 요법은 전형적으로 오피오이드를 요구하는 중간 내지 중증 통증이고 이것에 대해서는 다른 통증 완화 프로토콜이 부적절한 것으로 증명되었다.

[0103]

이들 구현예에 따른 방법은 통증을 관리하기 위해 본 명세서에 기재된 바와 같은 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 오피오이드의 하나 이상의 예정된 투여, 예컨대 2 이상, 예컨대 3 이상, 예컨대 4 이상, 예컨대 5 이상, 예컨대 6 이상, 예컨대 7 이상, 예컨대 8 이상, 예컨대 9 이상, 예컨대 10 이상, 예컨대 15 이상, 예컨대 25 이상, 예컨대 50 이상, 예컨대 75 이상 및 100 이상을 포함하여 오피오이드의 예정된 투여를 대체하는 것을 포함한다. 그러므로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하고 유지시키는 것은 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드의 예정된 투여 횟수를 5 % 이상, 예컨대 10 % 이상, 예컨대 15 % 이상, 예컨대 20 % 이상, 예컨대 25 % 이상, 예컨대 50 % 이상, 예컨대 75 % 이상, 예컨대 90 % 이상, 예컨대 95 % 이상 감소시키기에 충분할 수 있고 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드의 예정된 투여 횟수를 99 % 이상 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 대상 방법은 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드 (즉, 투여된 오피오이드 투약량의 100 %)를 본 명세서에 기재된 바와 같은 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치로 완전히 대체하기에 적합하다. 특정 구현예에서, 방법은 상기 기재된 바와 같은, 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드의 투여와 함께 텍스메테토미딘을 함유하는 하나 이상의 대상 경피 전달 장치를 적용하고 유지시키는 것을 포함한다. 일부 경우에, 텍스메테토미딘 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 경우 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드의 감소된 투약량이 대상체에게 투여될 수 있고, 예컨대 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드의 각 예정 투여의 투약량은 5 % 이상, 예컨대 10 % 이

상, 예컨대 15 % 이상, 예컨대 20 % 이상, 예컨대 25 % 이상, 예컨대 50 % 이상 및 75 % 이상을 포함하여 감소된다. 일부 경우에, 오피오이드 투여의 하나 이상의 예정된 용량이 예컨대 오피오이드 투여의 한 번 걸러 예정된 용량, 매 2 예정된 용량, 매 3 예정된 용량, 매 4 예정된 용량 또는 일부 다른 간격으로 제거 (즉, 생략)된다. 특정 경우에, 하나 또는 하나 이상의 대상 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 적용하는 것은 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드 투여의 연속적인 예정된 용량, 예컨대 2 이상 연속적으로 예정된 용량, 예컨대 3 이상 연속적으로 예정된 용량 및 오피오이드 통증-관리 요법에서 오피오이드 투여의 4 이상 연속적으로 예정된 용량을 포함하여 제거하기에 충분하다.

[0104] 특정 구현예에서, 방법은 출산 (예를 들어, 진통 및 분만) 관련한 산과 통증을 관리하기 위해 하나 이상의 대상 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 적용하는 것을 포함한다. 이들 구현예에서, 경피 전달 장치는 진통의 시작 후 (예를 들어, 분만 수축이 처음 시작된 후) 또는 진통 시작 전에 대상체에게 적용될 수 있고 그리고 나서 진통 및 분만 내내 뿐만 아니라 어느 정도의 산후 기간 동안 대상체에서 유지될 수 있다. 예를 들어, 텍스메테토미딘은 진통이 시작되기 전, 30 분 이상, 1 시간 이상, 2 시간 이상, 5 시간 이상, 8 시간 이상, 9 시간 이상, 10 시간 이상, 11 시간 이상, 12 시간 이상, 15 시간 이상, 18 시간 이상, 24 시간 이상, 예컨대 1 일 이상 경피 전달 장치로 투여될 수 있고 진통 및 분만 내내 대상체에서 유지될 수 있다. 일부 경우에, 경피 전달 장치는 진통 시작 전 0.50 내지 30 시간, 예컨대 수술 전 1 내지 24 시간 어디든지 적용된다. 그리고 나서 대상 조성물은 산후 시간의 기간 동안 대상체에서 유지되고, 이러한 산후 유지되는 시간 기간은 다를 수 있고, 일부 경우에 1 시간 이상, 예컨대 2 시간 이상, 예컨대 4 시간 이상, 예컨대 8 시간 이상, 예컨대 12 시간 이상, 예컨대 24 시간 이상, 예컨대 48 시간 이상, 예컨대 72 시간 이상, 예컨대 96 시간 이상, 예컨대 120 시간 이상, 예컨대 144 시간 이상이고, 168 시간 이상을 포함한다. 상기 범위의 경우, 시간 기간의 상한은 일부 경우에, 168 시간 이하, 예컨대 144 시간 이하, 예컨대 120 시간 이하, 예컨대 96 시간 이하, 예컨대 72 시간 이하, 예컨대 48 시간 이하 및 24 시간 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 연장된 경피 전달의 범위는 예컨대 0.5 시간 내지 168 시간, 예컨대 1 시간 내지 144 시간, 예컨대 1.5 시간 내지 120 시간, 예컨대 2 시간 내지 96 시간, 예컨대 2.5 시간 내지 72 시간, 예컨대 3 시간 내지 72 시간이다. 특정 구현예에서, 진통 및 분만 요법은 진통 및 분만 절차 전 및 후 시간의 기간에 걸친 수일의 경피 텍스메테토미딘 전달 요법이고, 일부 경우에 상기 요법은 2 일 내지 30 일, 예컨대 2 일 내지 15 일, 예컨대 2 일 내지 7 일, 예컨대 2 일 내지 4 일의 범위이고, 2 일 내지 4 일, 예를 들어 3 일을 포함하는 범위이다.

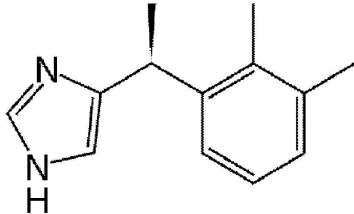
[0105] 일부 구현예에서, 경피 전달 장치는 총 72 시간의 기간 동안 대상체에 적용되어 접촉한 채 유지된다. 일 예에서, 진통 시작 4 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 또 다른 예에서, 진통 시작 6 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 게다가 또 다른 예에서, 진통 시작 12 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 게다가 또 다른 예에서, 진통 시작 18 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 여전히 또 다른 예에서, 진통 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 72 시간의 기간 후에 제거된다. 여전히 또 다른 예에서, 진통 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 84 시간의 기간 후에 제거된다. 여전히 또 다른 예에서, 진통 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 총 96 시간의 기간 후에 제거된다.

[0106] 다른 구현예에서, 하나 이상의 대상 경피 전달 장치가 진통이 시작되기 전 미리 결정된 시간의 기간 (예를 들어, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간 등)에 대상체에 적용되고 산후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 유지된다. 그러므로, 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 총 기간은 76 시간 이상, 예컨대 80 시간 이상, 예컨대 84 시간 이상, 예컨대 90 시간 이상일 수 있고, 96 시간 이상을 포함할 수 있다. 일 예에서, 진통 시작 4 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 수술 후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 또 다른 예에서, 진통 시작 6 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 산후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 게다가 또 다른 예에서, 진통 시작 12 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 산후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 게다가 또 다른 예에서, 진통 시작 18 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 산후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 여전히 또 다른 예에서, 진통 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 산후 72 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 여전히 또 다른 예에서, 진통 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 산후 84 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다. 여전히

또 다른 예에서, 진통 시작 24 시간 전에 적용된 경피 전달 장치는 분만 중 대상체와 접촉한 채 유지되고 산후 96 시간 이상 동안 대상체와 접촉한 채 보유된다.

[0107] 대상체에서 외과적 통증을 관리하기 위한 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 텍스메테토미딘 경피 전달 장치

[0108] 본 발명의 측면은 또한 대상 방법을 실행하기에 적합한 대상체에게 유효량 (예를 들어, 진정량 또는 비진정량)의 텍스메테토미딘을 전달하기 위한 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 포함한다. 관심 있는 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제를 가지는 조성물을 포함한다. 텍스메테토미딘은 하기 식으로 기재된 메테토미딘의 S-거울상이성질체이다:



[0109]

[0110] 텍스메테토미딘은 본 발명의 구현예에 따라 유리 염기, 염, 용매화물, 수화물 또는 착화합물의 형태일 수 있다. 예를 들어, 텍스메테토미딘은 메실레이트, 말레레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 에실레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤조에이트, 아세테이트, 포스페이트 및 설페이트 염을 포함하나 이들로 제한되지 않는, 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 텍스메테토미딘은 일부 구현예에 따라 유리 염기일 수 있다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘은 착화합물을 형성할 수 있다.

[0111] 적용 부위, 관리되는 통증의 유형 및 대상체의 생리학 (예를 들어, 신체 질량)에 따라, 관심 있는 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 변할 수 있고, 일부 경우에, 텍스메테토미딘의 양은 0.001 mg 내지 50 mg, 예컨대 0.005 mg 내지 40 mg, 예컨대 0.01 내지 30 mg, 예컨대 0.05 내지 20 mg의 범위이고 0.1 mg 내지 10 mg의 범위를 포함한다. 일부 구현예에서, 경피 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 0.1 % 내지 20 % w/w, 예컨대 0.5 % 내지 18 % w/w, 예컨대 1 % 내지 15 %, 예컨대 2 % 내지 12.5 % w/w의 범위이고 3 % 내지 10 % w/w의 범위를 포함한다. 다른 구현예에서, 해당 경피 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 10 중량% 이하, 예컨대 9 중량% 이하, 예컨대 8 중량% 이하, 예컨대 7 중량% 이하, 예컨대 6 중량% 이하, 예컨대 5 중량% 이하이고 경피 조성물의 전체 중량의 3 중량% 이하를 포함한다. 특정 구현예에서, 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘의 포화 지점 미만인 양을 포함한다. 다른 구현예에서, 텍스메테토미딘 조성물은 포화된 양의 텍스메테토미딘을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 텍스메테토미딘 조성물은 과포화된 양의 텍스메테토미딘을 포함한다.

[0112] 본 발명의 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 텍스메테토미딘 조성물은 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된다. 상기 기재된 바와 같이, 비-진정이란 텍스메테토미딘 조성물이 대상체의 완전한 진정을 야기시키지 않는 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된다는 것을 의미한다. 즉, 대상체는 관심 있는 텍스메테토미딘 조성물이 대상체에게 경피로 투여되는 전체 시간 내내 의식이 있고 반응성으로 남아 있다. 특정 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온한 상태로 있다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 기민하고, 명령 (예를 들어, 구두 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다. 또 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 기민하고, 협조적이고 지향적이고 평온한 상태이며, 명령 (예를 들어, 구두 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다.

[0113] 하기 더 자세히 기재된 바대로, 일부 구현예에서 관심 있는 텍스메테토미딘 경피 조성물은 경피 투여 내내 대상체가 윌슨 진정 점수 시스템에 따라 평가될 수 있고 3 이하의 윌슨 점수, 예컨대 2 이하의 윌슨 점수에 배정될 수 있고, 대상체에 1의 윌슨 점수가 배정되는 경우를 포함하도록 제형화된다. 특정 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 신속한 반응을 나타낸다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 구두 명령에 반응한다. 또 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온하다. 또 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 내내, 대상체는 불안하거나, 동요하거나, 안절부절 못한다.

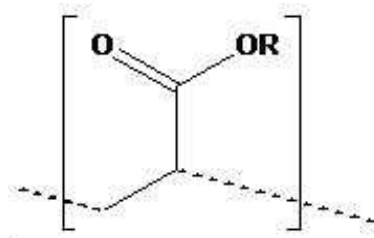
[0114] 본 발명의 구현예에서, 경피 텍스메테토미딘 조성물은 감압성 접착제를 또한 포함한다. 감압성 접착제는 폴리-이소부텐 접착제, 폴리-이소부틸렌 접착제, 폴리-이소부텐/폴리이소부틸렌 접착제 혼합물, 카복실레이트화된 중합체, 아크릴 또는 아크릴레이트 공중합체, 예컨대 카복실레이트화된 아크릴레이트 공중합체를 포함할 수 있지

만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0115] 감압성 접착제가 폴리부텐을 포함하는 경우, 폴리부텐은 포화 폴리부텐일 수 있다. 대안적으로, 폴리부텐은 불포화 폴리부텐일 수 있다. 더욱 추가로, 폴리부텐은 포화 폴리부텐 및 불포화 폴리부텐의 혼합물 또는 조합물일 수 있다. 일부 구현예에서, 감압성 접착제는 인도폴(Indopol)® L-2, 인도폴® L-3, 인도폴® L-6, 인도폴® L-8, 인도폴® L-14, 인도폴® H-7, 인도폴® H-8, 인도폴® H-15, 인도폴® H-25, 인도폴® H-35, 인도폴® H-50, 인도폴® H-100, 인도폴® H-300, 인도폴® H-1200, 인도폴® H-1500, 인도폴® H-1900, 인도폴® H-2100, 인도폴® H-6000, 인도폴® H-18000, 파날란(Panalane)® L-14E, 파날란® H-300E 및 이들의 조합의 조성물이거나, 또는 실질적으로 이들과 동일한 조성물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 폴리부텐 감압성 접착제는 인도폴® H-1900이다. 다른 구현예에서, 폴리부텐 감압성 접착제는 파날란® H-300E이다.

[0116] 관심 있는 아크릴레이트 공중합체는 다양한 단량체, 예컨대 "연질" 단량체, "경질" 단량체 또는 "작용성" 단량체의 공중합체를 포함한다. 아크릴레이트 공중합체는 2원중합체 (즉, 2 개의 단량체로 이루어짐), 3원중합체 (즉, 3 개의 단량체로 이루어짐), 또는 4원중합체 (즉, 4 개의 단량체로 이루어짐)를 포함하는 공중합체, 또는 더 많은 수의 단량체를 가지는 공중합체로 이루어질 수 있다. 아크릴레이트 공중합체는 가교결합 또는 비-가교결합될 수 있다. 중합체는 원하는 중합체를 제공하기 위해 공지된 방법에 의해 가교결합될 수 있다. 아크릴레이트 공중합체로부터의 단량체는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합 가능한 2 차 단량체 또는 작용기를 갖는 단량체를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 2 개 이상의 예시적인 성분을 포함할 수 있다. 단량체 ("연질" 및 "경질" 단량체)는 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트리데실 아크릴레이트, 트리데실 메타크릴레이트, 아크릴로니트릴, 메톡시에틸 아크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트 등일 수 있다. 아크릴 접착제 단량체의 부가적인 예는 문헌 [Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)]에 기재되어 있고, 이의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 편입되어 있다. 일부 구현예에서, 감압성 접착제는 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체이다. 일부 구현예에서, 감압성 접착제는 듀로-탁 (Duro-Tak)® 87-9301, 듀로-탁® 87-200A, 듀로-탁® 87-2353, 듀로-탁® 87-2100, 듀로-탁® 87-2051, 듀로-탁® 87-2052, 듀로-탁® 87-2194, 듀로-탁® 87-2677, 듀로-탁® 87-201A, 듀로-탁® 87-2979, 듀로-탁® 87-2510, 듀로-탁® 87-2516, 듀로-탁® 87-387, 듀로-탁® 87-4287, 듀로-탁® 87-2287 및 듀로-탁® 87-2074 및 이들의 조합의 조성물이거나, 또는 실질적으로 이들과 동일한 조성물을 포함할 수 있다. 본 문맥에서 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한"은 유기 용매 용액 중의 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체인 조성물을 지칭한다. 특정 구현예에서, 아크릴 감압성 접착제는 듀로-탁® 87-2054이다.

[0117] 예를 들어, 관심있는 아크릴레이트 공중합체는 하기 식을 갖는 단량체로부터 형성될 수 있다:



[0118]

[0119] 여기에서 R은 수소, 선형 알킬, 분지형 알킬 또는 그것의 치환된 알킬이다. 특정 구현예에서, 감압성 접착제는 비-작용기화 아크릴레이트, 하이드록실-작용기화 아크릴레이트 또는 산 작용기화 아크릴레이트인 아크릴레이트 접착제이다. 예를 들어, 아크릴레이트 접착제는 1 개 이상의 -OH 작용기를 가지는 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 1 개 이상의 -OH 작용기를 가지는 경우, 일부의 경우에, 감압성 접착제는 듀로-탁® 87-4287, 듀로-탁® 87-2287, 듀로-탁® 87-2510 및 듀로-탁® 87-2516 및 이들의 조합의 조성물이거나, 또는 실질적으로 이들과 동일한 조성물일 수 있다. 아크릴레이트 접착제는 대안적으로 1 개 이상의 -COOH 작용기를 가지는 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 1 개 이상의 -COOH 작용기를 가지는 경우, 일부의 경우에, 감압성 접착제는 듀로-탁® 87-387, 듀로-탁® 87-2979 및 듀로-탁® 87-2353 및 이들의 조합의 조성물이거나, 또는 실질적으로 이들과 동일한 조성물일 수 있다. 더욱 추가로, 아크릴레이트 접착제는 비-작용기화 아크릴 접착제일 수

있다. 아크릴 접착제가 비-작용기화된 경우, 일부의 경우에 감압성 접착제는 듀로-탁® 87-9301의 조성물이거나, 또는 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다.

[0120] 관심 있는 경피 텍스메테토미딘 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 변할 수 있고, 감압성 접착제의 양은 0.1 mg 내지 2000 mg, 예컨대 0.5 mg 내지 1500 mg, 예컨대 1 내지 1000 mg, 예컨대 10 내지 750 mg의 범위이고 10 mg 내지 500 mg의 범위를 포함한다. 그러므로, 경피 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 1 % 내지 99 % w/w, 예컨대 5 % 내지 95 % w/w, 예컨대 10 % 내지 95 %, 예컨대 15 % 내지 90 % w/w의 범위이고, 20 % 내지 85 % w/w의 범위를 포함한다. 다른 구현예에서, 대상 경피 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 70 중량% 이상, 예컨대 75 중량% 이상, 예컨대 80 중량% 이상, 예컨대 85 중량% 이상, 예컨대 90 중량% 이상, 예컨대 95 중량% 이상이고, 경피 조성물의 전체 중량의 97 중량% 이상을 포함한다.

[0121] 대상 조성물 내의 감압성 접착제 대 텍스메테토미딘의 중량비는 1:2 내지 1:2.5; 1:2.5 내지 1:3; 1:3 내지 1:3.5; 1:3.5 내지 1:4; 1:4 내지 1:4.5; 1:4.5 내지 1:5; 1:5 내지 1:10; 1:10 내지 1:25; 1:25 내지 1:50; 1:50 내지 1:75; 및 1:75 내지 1:99의 범위일 수 있거나 또는 이의 범위일 수 있다. 예를 들어, 관심 있는 조성물 내의 감압성 접착제 대 텍스메테토미딘의 중량비는 1:1 내지 1:5; 1:5 내지 1:10; 1:10 내지 1:15; 1:15 내지 1:25; 1:25 내지 1:50; 1:50 내지 1:75 또는 1:75 내지 1:99의 범위일 수 있다. 대안적으로, 대상 조성물 내의 텍스메테토미딘 대 감압성 접착제의 중량비는 2:1 내지 2.5:1; 2.5:1 내지 3:1; 3:1 내지 3.5:1; 3.5:1 내지 4:1; 4:1 내지 4.5:1; 4.5:1 내지 5:1; 5:1 내지 10:1; 10:1 내지 25:1; 25:1 내지 50:1; 50:1 내지 75:1; 및 75:1 내지 99:1의 범위이거나 또는 이의 범위이다. 예를 들어, 관심 있는 조성물 내의 텍스메테토미딘 대 감압성 접착제의 비율은 1:1 내지 5:1; 5:1 내지 10:1; 10:1 내지 15:1; 15:1 내지 25:1; 25:1 내지 50:1; 50:1 내지 75:1; 또는 75:1 내지 99:1의 범위일 수 있다.

[0122] 일부 구현예에서, 경피 텍스메테토미딘 조성물은 하나 이상의 가교결합된 친수성 중합체를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 가교결합된 중합체는 아민-함유 친수성 중합체일 수 있다. 아민-함유 중합체는 폴리에틸렌이민, 아민 말단 폴리에틸렌 옥사이드, 아민 말단 폴리에틸렌/폴리프로필렌 옥사이드, 디메틸 아미노 에틸 메타크릴레이트의 중합체 및 디메틸 아미노 에틸 메타크릴레이트 및 비닐 피롤리돈의 공중합체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 가교결합된 중합체는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 PVP-CLM과 같은 것이다.

[0123] 매트릭스는 사용된 접착제에 따라 다른 첨가제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 약물 결정화를 저해하는 PVP-CLM, PVP K17, PVP K30, PVP K90과 같은 재료는 마모의 기간을 개선하고, 접착제의 물리적 특성, 예를 들어 냉간 운동, 점성, 응집 강도를 개선하는 흡습 특성을 가진다.

[0124] 관심 있는 텍스메테토미딘 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양은 변할 수 있고, 가교결합된 중합체의 양은 0.1 mg 내지 500 mg, 예컨대 0.5 mg 내지 400 mg, 예컨대 1 내지 300 mg, 예컨대 10 내지 200 mg의 범위일 수 있고, 10 mg 내지 100 mg의 범위를 포함할 수 있다. 그러므로, 경피 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양은 2 % 내지 30 % w/w, 예컨대 4 % 내지 30 % w/w, 예컨대 5 % 내지 25 %, 예컨대 6 % 내지 22.5 % w/w의 범위이고, 10 % 내지 20 % w/w의 범위를 포함한다. 다른 구현예에서, 대상 경피 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 8 중량% 이상, 예컨대 10 중량% 이상, 예컨대 12 중량% 이상, 예컨대 15 중량% 이상, 예컨대 20 중량% 이상, 예컨대 25 중량% 이상이고, 경피 조성물의 전체 중량의 30 중량% 이상의 가교결합된 중합체를 포함한다.

[0125] 특정 구현예에서, 대상 경피 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘 용해도 향상제를 추가로 포함한다. "용해도 향상제"란 예를 들어 조성물 내의 텍스메테토미딘의 임의의 원치 않는 결정화를 방지하는 것과 같은, 대상 조성물 내의 텍스메테토미딘 용해도를 증가시키는 화합물 또는 조성물을 의미한다. 텍스메테토미딘 용해도 향상제는 0.01 % 내지 20 % (w/w), 예컨대 0.05 % 내지 15 % (w/w), 예컨대 0.1 % 내지 10 % (w/w), 예컨대 0.5 % 내지 8 % (w/w)의 범위, 1 % 내지 5 % (w/w)의 범위를 포함하는 양으로 텍스메테토미딘 조성물로 혼입될 수 있다.

[0126] 용해도 향상제의 예는 리놀산, 올레산, 리놀렌산, 스테아르산, 이소스테아르산, 레볼린산, 팔미트산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산 (즉, 스테아르산), N-라우로일 사르코신, L-피로글루탐산, 라우르산, 숙신산, 피루브산, 글루타르산, 세박산, 시클로펜탄 카복실산을 포함하는 산; 아실화 아미노산을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 관심 있는 다른 용해도 향상제는 지방족 알코올, 예컨대 12 개 내지 22 개의 탄소 원자를 가지는 포화 또는 불포화 고차 알코올 (예를 들어, 올레일 알코올 또는 라우릴 알코올); 지방산 에스테르, 예컨대 이소프로필 미리스테이트, 디이소프로필 아디페이트, 라우릴 락테이트, 프로필 라우레

이트, 에틸 올레에이트 및 이소프로필 팔미테이트; 알코올 아민, 예컨대 트리에탄올아민, 트리에탄올아민 하이드로클로라이드 및 디이소프로판올아민; 다가 알코올 알킬 에테르, 예컨대 다가 알코올의 알킬 에테르, 예컨대 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디글리세롤, 폴리글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜모노라우레이트, 소르비탄, 소르비톨, 이소소르비드, 메틸 글루코시드, 올리고당 및 환원 올리고당 (다가 알코올 알킬 에테르 내의 알킬기 모이어티의 탄소 원자의 수는 바람직하게는 6 개 내지 20 개임); 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예컨대 알킬기 모이어티의 탄소 원자의 수가 6 개 내지 20 개이고, 폴리옥시에틸렌 사슬의 반복 단위 (예를 들어, $-O-CH_2CH_2-$)의 수가 1 개 내지 9 개인 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예컨대 비제한적으로 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르; 글리세라이드 (즉, 글리세롤의 지방산 에스테르), 예컨대 6 개 내지 18 개의 탄소 원자를 가지는 지방산의 글리세롤 에스테르 (여기서, 글리세라이드는 모노글리세라이드 (즉, 에스테르 연결을 통해 1 개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글리세롤 분자), 디글리세라이드 (즉, 에스테르 연결을 통해 2 개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글리세롤 분자), 트리글리세라이드 (즉, 에스테르 연결을 통해 3 개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글리세롤 분자), 또는 이들의 조합일 수 있고, 글리세라이드를 형성하는 지방산 성분은 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산 (즉, 스테아르산) 및 올레산을 포함함); 다가 알코올의 중쇄 지방산 에스테르; 락트산 알킬 에스테르; 이염기성 산 알킬 에스테르; 아실화 아미노산; 피롤리돈; 피롤리돈 유도체 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용해도 향상제의 부가적인 유형은 락트산, 타르타르산, 1,2,6-헥산트리올, 벤질 알코올, 라놀린, 수산화 칼륨 (KOH), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 글리세롤 모노올레에이트 (GMO), 소르비탄 모노라우레이트 (SML), 소르비탄 모노올레에이트 (SMO), 라우레스-4 (LTH) 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 용해도 흡수 향상제는 레볼린산, 라우릴 락테이트 또는 프로필렌 글리콜모노라우레이트이다.

[0127] 대상 경피 텍스메테토미딘 조성물의 제형은 다양할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 경피 전달 장치에 의한 적용을 위해 액체 용액 또는 현탁액, 시럽, 젤, 폼의 형태 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0128] 일부 구현예에서, 경피 전달 장치는 단일 층 매트릭스 텍스메테토미딘 조성물을 포함하도록 구성된다. "단일 층"이란 경피 전달 장치가 경피 전달 장치의 지지층 표면에 배치된 텍스메테토미딘 조성물의 오직 단일 층을 포함하고, 감압성 접착제, 경피 텍스메테토미딘 조성물, 또는 임의의 용해도 향상제가 존재하는 경우 이들에 대한 별개의 구별되는 층을 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 마찬가지로, 본 발명의 단일 층 경피 전달 장치는 감압성 접착제와 분리된 별개의 텍스메테토미딘 저장소 (즉, 활성제 저장소)를 추가로 포함하지 않는다. 그러므로, 본 발명의 단일 층 경피 전달 장치는 하기 더 자세히 기재된 바대로, 대상 방법을 실행하기 위해 필요한 경피 텍스메테토미딘 조성물의 각각의 성분의 양을 단일 매트릭스에 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 대상체에게 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 대상체에게 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 텍스메테토미딘, 감압성 접착제 및 용해도 향상제의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 대상체에게 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 텍스메테토미딘, 감압성 접착제 및 지방산 에스테르의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 특정 구현예에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 오직 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제를 가지는 단일 층 매트릭스를 포함한다. 투약 간격의 길이 및 원하는 표적 투약에 따라, 관심 있는 단일 층 매트릭스의 두께가 변할 수 있고, 일부 경우에 10 내지 260 미크론, 예컨대 15 내지 250 미크론, 예컨대 25 내지 225 미크론, 예컨대 50 내지 200 미크론, 예컨대 75 내지 175 미크론 두께의 범위일 수 있고, 20 내지 130 미크론, 예컨대 35 내지 110 미크론의 두께의 범위를 포함할 수 있다.

[0129] 대상 경피 전달 장치의 크기는 변할 수 있고, 일부 경우에 대상체에서 전체 적용 부위에 걸친 크기일 수 있다. 그러므로, 경피 전달 장치는 1 내지 100 cm, 예컨대 1 내지 60 cm의 범위의 길이 및 1 내지 100 cm, 예컨대 1 내지 60 cm의 범위의 폭을 가질 수 있다. 그러므로, 경피 전달 장치의 면적은 4 cm^2 내지 $10,000\text{ cm}^2$, 예컨대 5 cm^2 내지 1000 cm^2 , 예컨대 10 cm^2 내지 100 cm^2 , 예컨대 15 cm^2 내지 50 cm^2 범위일 수 있고 20 cm^2 내지 40 cm^2 의 범위를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 경피 전달 장치는 30 cm^2 의 면적을 가지는 크기이다. 특정 경우에, 경피 전달 장치는 수 중 불용성이다. 수 중 불용성이란 경피 전달 장치가 1 일 이상, 예컨대 1 주 이상, 1 개월 이상을 포함한 기간 동안 수 중에 액침될 수 있고, 임의의 용해가 있다 하더라도 거의 없는, 예를 들어, 관찰 가능한 용해를 전혀 나타내지 않는다는 것을 의미한다.

- [0130] 특정 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 경피 전달 장치는 오버레이 백킹 층(overlay backing layer)을 추가로 포함한다. 오버레이 백킹은 예컨대 이것이 대상체에서 원하는 적용 부위와 가까이 접촉한 채 이동될 수 있도록 유연할 수 있다. 오버레이 백킹은 텍스메테도미딘을 흡수하지 않는 재료로 제작될 수 있고, 텍스메테도미딘이 매트릭스로부터 침출되게 하지 않는다. 관심 있는 오버레이 백킹 층은 부직포 직물, 직조 직물, 필름 (시트 포함), 다공체, 발포체, 종이, 부직포 직물 또는 직물에 필름을 라미네이팅함으로써 얻은 복합 재료 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0131] 부직포 직물은 폴리올레핀 수지, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌; 폴리에스터 수지, 예컨대 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트; 레이온, 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리우레탄, 폴리아크릴 수지, 폴리비닐 알코올, 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체 및 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 공중합체; 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 직물은 면, 레이온, 폴리아크릴 수지, 폴리에스테르 수지, 폴리비닐 알코올 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 필름은 폴리올레핀 수지, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌; 폴리아크릴 수지, 예컨대 폴리메틸 메타크릴레이트 및 폴리에틸 메타크릴레이트; 폴리에스테르 수지, 예컨대 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트; 및 게다가 셀로판, 폴리비닐 알코올, 에틸렌-비닐 알코올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 폴리아크릴로니트릴, 플루오로수지, 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔 고무, 폴리부타디엔, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리아미드 및 폴리설폰; 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 종이는 합침 종이, 코팅지, 상질지, 크래프트 종이, 일본 종이, 글라신지, 합성 종이 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0132] 투약 간격 및 원하는 표적 투약에 따라, 오버레이 백킹의 크기는 변할 수 있고, 일부 경우에 대상체에서 전체 적용 부위에 걸친 크기일 수 있다. 그러므로, 백킹 층은 2 내지 100 cm, 예컨대 4 내지 60 cm의 범위의 길이 및 2 내지 100 cm, 예컨대 4 내지 60 cm의 범위의 폭을 가질 수 있다. 특정 경우에, 오버레이 백킹 층은 수 중 불용성일 수 있다. 수 중 불용성이란 백킹 층이 1 일 이상, 예컨대 1 주 이상, 1 개월 이상을 포함한 기간 동안 수 중에 액침될 수 있고, 임의의 용해가 있다 하더라도 거의 없는, 예를 들어, 관찰 가능한 용해를 전혀 나타내지 않는다는 것을 의미한다.
- [0133] 본 발명의 구현예에 따라 텍스메테도미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 적용 부위에서 대상체의 피부에 비-자극 반응성이다. 피부의 자극은 불리한 효과, 피부의 변색 또는 손상, 예를 들어 홍조, 통증, 팽윤 또는 건조와 같은 것을 지칭하기 위해 본 명세서에서 이의 일반적인 의미로 지칭된다. 그러므로, 대상 경피 전달 장치로 방법을 실행 시, 피부의 품질은 정상으로 남아 있고, 경피 전달은 전체 투약 간격 내내 일관된다.
- [0134] 일부 구현예에서, 적용 부위에서 피부의 품질 및 색상을 결정하기 위해 그리고 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것으로부터 임의의 손상, 통증, 팽윤 또는 건조가 야기되었는지를 결정하기 위해 피부 자극을 평가한다. 피부는 예를 들어 문헌 [Draize, J. H., *Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics*, pp. 46-49, The Association of Food and Drug Officials of the United States: 텍사스주 오스틴]에 개시된 바와 같은, 드레이즈 척도(Draize scale)를 이용하는 것과 같은, 임의의 편리한 프로토콜로 자극에 대해 평가될 수 있고, 이의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 편입되어 있다. 특히, 피부는 홍반 또는 부종에 대해 경피 적용 부위에서 평가될 수 있다. 예를 들어, 홍반 및 부종의 등급은 가시적인 관찰 또는 촉진에 기초하여 배정될 수 있다:
- [0135] 홍반: 0 = 가시적인 홍조 없음; 1 = 매우 약한 홍조(단지 지각 가능); 2 = 약한 그러나 한정된 홍조; 3 = 적절히 강한 홍조; 4 = 심각한 홍반 (피부의 어두운 적색 변색); 5 = 딱지 형성
- [0136] 부종: 0 = 가시적인 반응 또는 팽윤 없음; 1 = 매우 경미한 부종 (단지 지각 가능한 팽윤); 2 = 경미한 부종 (구역의 모서리는 팽윤으로 잘 한정됨); 3 = 적절한 부종 (최대 1 mm의 팽윤); 4 = 심각한 부종 (1 mm 초과 팽윤).
- [0137] 적용 부위는 대상 방법 동안 임의의 시간에 피부 자극에 대해 평가될 수 있다. 일부 경우에, 정기적인 간격으로, 예를 들어 매 0.25 시간, 매 0.5 시간, 매 1 시간, 매 2 시간, 매 4 시간, 매 12 시간, 매 24 시간, 매 72 시간 또는 일부 다른 간격을 포함하여, 피부를 관찰하거나 촉진함으로써 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 피부를 자극에 대해 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채, 예컨대 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 15 분 후, 경피 전달 장치의 적용 30 분 후, 경피 전달 장치의 적용 1 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 8 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 12 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 24 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 48 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 72 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 76 시간 후, 경피 전달 장치의 적용 80 시간

대상 텍스메테토미딘 경피 전달 장치 및 방법은 자상이든, 구멍 상처 또는 찢김이든, 내부이든 또는 외부이든 조직에 절개 상처를 갖는 개체에 유용하다. 상기 절개 상처는 외상으로 우연히 발생하거나 또는 수술로 계획적으로 발생할 수 있다.

[0146] 본 발명의 방법 및 경피 전달 장치는, 예를 들어, 상기 기재된 바와 같이, 일부 구현예에서 예를 들어, 환자에 절개하는 것을 포함하는, 외과 수술로부터 발생하는 외과적 통증의 치료에 용도가 있다. 외과적 통증은 수술기 통증 및/또는 수술 후 통증일 수 있다. 경피 전달 장치와 방법을 이용할 수 있는 외과 수술은 다양할 수 있는데, 외과 수술은 다른 유형의 수술 중, 정중흉골절개술, 복강경 수술, 유방 절제술, 관절 성형, 골절술, 암 수술, 무릎 수술, 어깨 수술을 포함하나 이에 제한되지 않는, 뼈 모델 수술이거나 연조직 수술일 수 있다. 구현예에서, 수술은 엄지건막류절제, 무릎 전체 관절 성형, 탈장 회복, 개방 담낭 절제, 엉덩이 전체 관절 성형 또는 환자의 어깨 및 무릎을 위한 관절경 수술이다. 일부 구현예에서, 외과 수술은 치과 외과 수술, 예컨대 어금니의 외과적 발치 (예를 들어, 제 1, 제 2 또는 제 3 성인 어금니)이다.

[0147] 일부 경우에, 본 발명의 방법 및 경피 전달 장치는 엄지건막류절제와 관련된 외과적 통증의 치료에 용도가 있다. 엄지건막류 또는 무지외반증은 표적 발가락의 관절낭의 염증 또는 농밀화이다. 상기 염증은 비정상적인 뼈의 성장으로 인해 관절에 손상과 기형을 유발한다. 엄지발가락은 나머지 발가락 쪽으로 억지로 향하게 되고, 제 1 중족골 뼈의 머리가 돌출해서 신발 측면과 마찰하게 된다; 기저 조직에는 염증이 생기고 고통스런 성장 형태가 된다. 이러한 뼈 성장이 발달하면서, 엄지 발가락이 나머지 발가락을 향해 증가된 각도로 억지로 성장하면서 엄지건막류가 형성된다. 엄지건막류는 제 5 중족골 뼈에서도 발달할 수 있고, 이 경우는 소견막류 또는 재봉사 건막류로 알려져 있다. 엄지건막류는 종종 앞부리가 뾰족하면서 좁고, 굽이 높은 신발을 신는 것으로부터 발달하는데, 이는 발의 앞쪽에 엄청난 압력을 가하고 발과 발가락은 부자연스러운 각도에서 쉬도록 야기된다. 관절의 손상으로 또한 엄지건막류가 시간에 걸쳐 발달하도록 야기될 수 있다. 유전학은 모든 엄지건막류 문제의 10 % 내지 15 %의 요인으로 작용한다; 하나의 유전된 기형, 무지외반증은 엄지 발가락의 뼈와 관절이 방향을 바꾸어 안쪽으로 자라도록 야기하여, 두 번째 발가락이 그 위로 교차한다. 평발, 통풍 및 관절염은 엄지건막류에 대한 위험을 증가시킨다. 보통 엄지건막류절제로 불리는, 엄지건막류 수술은 거의 항상 외래 수술로 진행된다. 수술 자체는 기형의 유형 및 증증도에 따라 달라진다. 수술이 달라도, 회복은 모든 경우 동일하다. 일부 엄지건막류절제 수술은 뼈의 어떤 구역이 절단되는지 및 절단 유형에 따라 아킨, 오스틴 아킨, 켈러, 실버, 실버 아킨 및 칼리쉬로 명명된다. 일단 대상체가 수술실에 있고 마취가 시작되고 난 후, 마취 유형에 따라 대퇴부 또는 발목 중 한 곳에 지혈대가 적용된다. 지혈대는 수술 중 출혈을 방지하기 위해 사용된다. 지혈대가 적용된 후, 발과 하퇴는 감염을 방지하기 위해 살균 방식으로 세척된다. 그리고 나서 외과 의사는 엄지발가락의 끝에서 관절낭으로 절개한다.

[0148] 뼈가 드러나면, 외과 의사는 기형을 바로잡기 위해 뼈를 절단한다. 이것은 골절술이라 불린다. 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 골절술은 뼈를 짧게 하거나, 길게 하거나 정렬을 바꾸기 위해 절단하는 외과 수술이다. 이것은 예를 들어 골절 후에 뒤틀려서 치유된 뼈를 곧게하기 위해 사용된다. 뼈는 공간 및 관에 주입된 광물화된 매트릭스에 박힌, 뼈를 만드는 조골 세포, 정체가 골세포 및 뼈를 파괴하는 파골세포로 이루어진 결합 조직으로 본 명세서에서 정의된다. 무지외반증의 경우, 뼈의 작은 조각이 제거되고 뼈는 기형을 바로잡기 위해 재정렬된다. 전체 교정이 확실히 이루어지도록 힘줄과 다른 연조직 교정이 또한 요구될 수 있다.

[0149] 엄지건막류절제의 유형에 따라, 교정이 요구될 수 있다. 교정은 내부의, 피부를 통한 것일 수 있고 또는 외부적인 수단에 의한 것 예컨대 캐스트 또는 부목, 교정화, 접착제 형태 또는 드레싱일 수 있다. 엄지건막류절제에서 교정은 종종 내부적이다. 이것은 보통 나사 또는 철사 중 하나로 시행된다. 뼈가 재정렬되면, 상처를 따뜻한 멸균 염수로 세척한 뒤 단아서 봉합하고 드레싱을 적용한다. 회복은 외과 수술의 정도와 각 개체의 회복 속도에 따라 다르다.

[0150] 일반적인 수술 후 관리는 처음 3-5 일 동안 휴식, 들어올리기 및 얼음으로 구성된다. 수행된 수술에 따라 일부는 이 시간 동안 특별한 신발로 걸을 수 있다. 사무실에서 검진이 실시되고 붕대가 교체된다. 종종 대상체는 일의 요구 사항에 따라, 3-7 일 후에 업무로 복귀할 것이다. 피부는 보통 2 주 후에 치유되며 이 때 바늘이 제거된다. 뼈는 치유에 6-8 주가 걸린다. 정기적인 간격으로 X-선을 찍어서 뼈 치유의 속도를 평가할 수 있다. 임의의 엄지건막류 수술은 약간의 뻣뻣함을 초래한다. 물리 치료는 이러한 뻣뻣함을 최소화하기 위해 두 번째 주 또는 세 번째 주에 시작하고, 보통 집에서의 운동으로 충분하다. 이러한 운동이 수행되지 않을 경우, 과도한 뻣뻣함으로 인해 좋지 않은 결과가 발생할 수 있다. 팽윤이 서서히 줄어들고, 2 개월에 뼈의 충분한 치유가 일어나고, 보통의 신발을 신을 수 있다. 정기적인 활동은 종종 용인되는 한 2 내지 3 개월에 재개될 수 있다. 일부 팽윤은 6 개월 이상 존재할 수 있다. 회복 기간은 수술과 각 개체의 회복 속도에 따라 다르다. 혈액 순환, 흡연,

골절 및 일반 건강과 같은 일부 요인들이 또한 영향을 미칠 수 있다.

- [0151] 상기에서 검토된 바와 같이, 본 발명의 방법 및 경피 전달 장치는 엄지건막류절제 수술 후의 통증을 치료하는데 용도가 있고, 수술 후 절차, 특별히 외래 수술 후 절차 예컨대 엄지건막류절제 후에 환자의 중간 내지 중증도 급성 통증의 즉각적이고 효과적인 완화를 제공하는데 효과적이어서, 대안적인 통증 완화제, 예를 들어, NSAIDS, 오피오이드 등에 대한 필요가 지연될 수 있거나, 감소될 수 있거나 또는 완전히 제거될 수 있다.
- [0152] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "급성 통증"은 갑작스럽게 시작되고 보통 짧은 시간 (날, 시간, 분)에 걸쳐 통상적으로 감소하며 신체에 손상이 뒤따르고 신체의 손상이 치유될 때 일반적으로 사라지는 통증을 의미한다. 엄지건막류절제 후의 급성 통증의 강도는 경미한 내지 중간, 중간 내지 중간 정도의 중증 또는 중간 내지 중증 일 수 있다. 통증 등급 척도가 통증의 강도를 측정하기 위해 매일의 임상 실습에서 사용된다. 통상적으로 사용되는 측정 척도는 시각 유사 척도 (VAS), 그래프 등급 척도 (GRS), 단순 기술어 척도 (SDS), 수치 등급 척도 (NRS) 및 얼굴 등급 척도 (FRS)를 포함한다. 이러한 모든 척도는 통증 강도의 유효한 측정으로 기록되었다. 미국에서 가장 통상적으로 사용되는 3 가지 척도는 수치, 단어 및 얼굴 척도이다. 시각 유사 척도 (VAS)는 극단에 단어 앵커, 예컨대 한 쪽 끝에는 "고통 없음"과 다른 쪽 끝에는 "가능한 심한 통증"이 있는 10 cm 수직 또는 수평선이다. 환자는 통증 강도를 나타내기 위해 선을 따라 표시하도록 요청받는다. 그래프 등급 척도 (GRS)는 극단 사이에 단어 또는 숫자를 추가한 시각 척도의 변형이다. 추가된 단어로는 "통증 없음", "경미한", "심각한"을 포함할 수 있다. 기술어 척도 (SDS)는 상이한 수준의 통증 강도를 기술하는 형용사 목록이다. 예를 들어 통증 강도는 "통증 없음", "경미한", "중간" 또는 "심각한"으로 기술될 수 있다. 수치 통증 등급 척도 (NPRS)는 0 내지 10 또는 0 내지 5의 수치 등급 또는 단어 및 숫자 모두를 갖는 시각 척도를 지칭한다. 환자는 통증을 0으로 그리고 가능한 가장 심한 통증을 10으로 통증을 평가하도록 요청받는다. 얼굴 척도는 아이들에게 사용하기 위해 개발되었다. 이 척도는 여러 변형이 존재하나 일련의 표정에 의존하여 통증 강도를 전달한다.
- [0153] 경미한, 중간 및 심각한 통증 범주로 0에서 10까지의 수치 척도 범위로 측정된 바와 같이 환자의 통증 강도 등급을 그룹화하면 치료 결정을 알리고 연구 결과를 해석하는데 유용하다. 1995년에, Serlin과 동료 (Pain, 1995, 277-84)들은 통증 강도와 기능적 추론을 등급화하여 경미한, 중간 및 심각한 통증의 컷 포인트를 확립하는 기술을 개발했다. 그 이후로, 수치적 척도, 예를 들어 NPRS를 통증 강도의 수준과 관련된 컷 포인트와 연관시키기 위한 많은 연구가 시행되었다. 통상적인 중증도 컷 포인트는 경미한 통증에는 (1 내지 4), 중간 통증에는 (5 내지 6), 심각한 통증에는 (7 내지 10)이다.
- [0154] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "환자"는 온혈 동물 예컨대 외과적 외상의 대상체인 포유 동물을 지칭한다. 적어도 개, 고양이, 마우스 및 인간이 상기 용어 의미의 범주 내인 것으로 이해된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "치료" 또는 이의 유도체는 본 발명의 경피 전달 장치가 급성 통증의 시작 후 투여 될 때, 급성 통증의 부분적 또는 완전한 억제를 고려한다. 일 구현예에서, 방법은 외과 수술 후, 특별히 골절술 후 예컨대 엄지건막류절제 후의 급성 통증의 치료를 위해 제공된다.
- [0155] 키트
- [0156] 본 명세서에 기재된 특정 방법을 실행 시 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다. 특정 구현예에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 일정량의 텍스메테도미딘 및 감압성 접착제를 가지는 텍스메테도미딘 조성물을 함유하는 하나 이상의 경피 전달 장치를 포함한다. 특정 구현예에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 접착제 오버레이를 포함한다. 2개 이상의 대상 경피 전달 장치를 포함하는 주어진 키트에서, 조성물은 개별적으로 포장될 수 있거나 공통 용기 내에 존재할 수 있다.
- [0157] 특정 구현예에서, 키트는 대상 방법을 실행하기 위한 설명서 또는 이를 얻기 위한 수단(예를 들어, 사용자에게 설명을 제공하는 웹페이지를 지시하는 웹사이트 URL)을 추가로 포함하고, 이 설명서는 기재에 인쇄될 수 있고, 기재는 패키지 인서트, 패키징, 시약 용기 등 중 하나 이상일 수 있다. 대상 키트에서, 하나 이상의 성분은 편리하거나 바람직할 수 있는 것처럼 동일하거나 상이한 용기에 존재한다.
- [0158] 하기 실시예는 제한이 아니라 예시로서 제공된다. 구체적으로, 하기 실시예는 본 발명을 수행하기 위한 특정 구현예이다. 실시예는 오직 예시적인 목적을 위한 것이고, 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 사용된 숫자 (예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하도록 노력이 이루어졌지만, 일부 실험 오차 및 편차가 물론 허용되어야 한다.
- [0159] 실험

[0160] I. 재료 및 방법

[0161] 예시적인 텍스메테토미딘 경피 제형의 제조

[0162] 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 알코올, 헥산 또는 헵탄 중의 고형분 30 내지 60 중량%) 중의 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제를 혼합한 후, 혼합에 의해 제형을 제조하였다. 균일한 혼합물이 형성되면, 용액을 사출 라이너 (2-3 밀의 실리콘화 폴리에스테르 또는 플루오로중합체 코팅된 폴리에스테르 시트)에 캐스팅하고, 60 ° - 80 °C에서 10 내지 90 분 동안 건조하였다. 이후, 단일 층 접착제 필름을 PET 백킹에 라미네이팅하고, 원하는 크기로 절단하고, 파우치에 넣었다. 일부 경우에, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 (PVP-CLM), 폴리비닐피롤리돈 K90 (PVP K90), 레블린산 (LA), 올레산 (OA), 라우릴 락테이트 (LL) 또는 프로필렌 글리콜모노라우레이트 (PGML)를 접착제 조성물에 첨가하였다.

[0163] 경피 플럭스 시험

[0164] 인간 사체 피부를 사용했고, 표피 층 (각질층 및 생육 가능 표피)을 피부 막으로서 전체 두께 피부로부터 분리하였다. 샘플을 약 2.0 cm²의 최종 직경으로 아크 편지에 의해 눌러 떼어냈다. 사출 라이너를 제거하고, 시스템을 표피/각질층의 상부에 배치하였고, 텍스메테토미딘 접착제 층은 각질층의 외면을 향했다. 부드러운 압력을 가하여 접착제 층과 각질층 사이의 접촉을 좋게 하였다. 프란츠 셀 (Franz cell)의 도너 측 및 리셉터 측을 함께 클램핑하고, pH 6.5에서의 인산염 완충제 및 0.01 % 겐타마이신을 함유하는 수용체 용액을 프란츠 셀에 첨가하였다. 셀을 실험의 기간 동안 32 °C 내지 35 °C에서 유지시켰다. 수용체 용액의 샘플을 정기적인 간격으로 취하고, 활성제 농도를 HPLC에 의해 측정하였다. 제거된 수용체 용액을 새로운 용액으로 대체해서 침전 조건을 유지시켰다. 플럭스를 시간 플롯에 대한 리시버 구획으로 투과된 약물의 누적 양의 기울기로부터 계산하였다.

[0165] II. 실시예

[0166] 실시예 1

[0167] PIB/PB 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플럭스

[0168] 이 실시예에서 사용된 감압성 접착제는 폴리이소부틸렌/폴리부텐 (PIB/PB) 접착제이다. PIB/PB 접착제는 유기 용매, 예를 들어 헵탄 (50 %) 중의 고분자량 PIB (5 % 오파놀(Oppanol) B100), 저분자량 PIB (25 % 오파놀 B12)와 폴리부텐 점착 부여제, 예를 들어 인도폴 H1900 또는 파날란 H-300e (20 %)의 혼합물이다. 혼합물이 균일해질 때까지, 조합을 약 3 일 동안 혼합하였다. 예시적인 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형이 표 1 및 표 2에 기재되어 있다.

[0169] 표 1에 기재된 상이한 농도의 텍스메테토미딘을 가지는 경피 전달 장치로 상기 기재된 바와 같이 시험관 내 피부 플럭스 연구를 수행하였다. 시간에 따른 평균 텍스메테토미딘 시험관 내 피부 플럭스가 도 1에 예시되어 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 텍스메테토미딘 시험관 내 피부 플럭스는 더 높은 약물 로딩 (제형 2 및 제형 3)과 비교하여 1 % 제형 (제형 1)의 경우에 초기 시간에 높았다. 제형 2 및 제형 3은 텍스메테토미딘의 침상 결정을 갖는 것으로 밝혀졌고, 따라서 플럭스 프로파일은 일정하고 약물 로딩에 의해 변하지 않았다. 그러나, 제형 1에서 결정이 관찰되지 않았다. 제형 1은 포화 또는 과포화 양의 텍스메테토미딘을 포함한다.

[0170] 텍스메테토미딘 경피 제형을 표 2에 도시된 것처럼 인도폴 H1900으로부터 제조된 PIB를 사용하여 또한 제조하였다. 상이한 피부 투과성을 가지는 피부를 통한 PIB/PB 접착제 중의 20 % PVP-CLM으로 제조된 1 % 텍스메테토미딘 제형 (제형 4)으로부터의 텍스메테토미딘 시험관 내 투과의 결과가 도 2에 예시되어 있다. 도 2(a)는 시간에 따른 누적 텍스메테토미딘 전달량을 나타낸다. 텍스메테토미딘의 시험관 내 투과는 피부의 투과성에 따라 편차가 있었다. 시험관 내 텍스메테토미딘 전달량은 8 시간에 4-35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 및 24시간에 15-67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 변할 수 있다. 도 2(b)는 시간에 따른 누적 약물 전달량의 플럭스 또는 유도를 나타낸다. 제형 2로부터의 텍스메테토미딘의 전달 속도는 약 5-7 시간에 최대에 도달한 후, 적어도 24 시간 동안 일정하게 유지되었다. 높은 투과성 피부 (피부#14)의 경우, 플럭스는 고갈로 인해 감소되었을 수 있다. 도 2(c)는 시간에 따른 패치에 남아 있는 약물 (%)을 나타낸다. 도 2(c)에 도시된 바와 같이, 제형 4로부터 얻은 텍스메테토미딘의 이용은 24 시간 동안 패치를 도포한 후 20 % 내지 70 %이었다.

[0171] [표 1]

성분	% w/w		
	제형 1 (1%DMT/20%C LM/PIB)	제형 2 (3%DMT/20%CL M/PIB)	제형 3 (5%DMT/20%CLM/ PIB)
텍스메테토미딘	1.00	3.00	5.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
PIB/PB (파날란 H-300e)	79.00	77.00	75.00

[0172]

[0173] [표 2]

성분	% w/w
	제형 4 [1%DMT/20%CLM/PIB(Ind)]
텍스메테토미딘	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB (인도폴 H1900)	79.00

[0174]

[0175] **실시예 2**

[0176] **비-작용기화 아크릴레이트 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스**

[0177] 비-작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 텍스메테토미딘 시험관 내 플렉스를 측정하였다. 실험에서 사용된 비-작용기화 아크릴레이트 접착제의 예는 비-작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 포함한다. 시험관 내 피부 플렉스 연구를 비-작용기 듀로-탁 87-9301에서 상이한 농도의 텍스메테토미딘을 가지는 경피 전달 장치로 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형이 표 3에 기재되어 있다. 시간에 따른 평균 텍스메테토미딘 시험관 내 플렉스가 도 3에 예시되어 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 텍스메테토미딘의 더 많은 로딩은 시험관 내 피부 플렉스 증가를 제공하였다.

[0178] [표 3]

성분	% w/w		
	제형 5 (1%DMT/DT93 01)	제형 6 (2%DMT/DT930 1)	제형 7 (3%DMT/DT9301)
텍스메테토미딘 염기	1.00	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-9301	99.00	98.00	97.00

[0179]

[0180] **실시예 3**

[0181] **하이드록실 (-OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스**

[0182] 하이드록실 (-OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 텍스메테토미딘 시험관 내 플렉스를 측정하였다. 실험에서 사용된 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제의 예는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체, 예를 들어 듀로-탁 87-4287, 듀로-탁 387/87-2510, 듀로-탁 387/87-2287 및 듀로-탁 387/87-2516을 포함한다. 시험관 내 피부 플렉스 연구를 상이한 농도의 텍스메테토미딘과 상이한 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 경피 전달 장치로 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0183] 표 4 및 표 5는 듀로-탁 87-4287 (아크릴레이트-비닐 아세테이트 중합체) 또는 듀로-탁 387/87-2510 (아크릴레이트 중합체) 중의 상이한 농도의 텍스메테토미딘을 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 평균 텍스메테토미딘 시험관 내 플렉스가 도 4 및 도 5에 예시되어 있다. 도 4 및 도 5에 도시된 바와 같이, 텍스메

텍스메테토미딘 시험관 내 플럭스는 제형에서 텍스메테토미딘 로딩에 따라 증가하였다.

[표 4]

성분	% w/w		
	제형 8 (1%DMT/DT4287)	제형 9 (2%DMT/DT4287)	제형 10 (3%DMT/DT4287)
텍스메테토미딘 염기	1.00	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-4287	99.00	98.00	97.00

[표 5]

성분	% w/w		
	제형 11 (1%DMT/DT2510)	제형 12 (2%DMT/DT2510)	제형 13 (3%DMT/DT2510)
텍스메테토미딘 염기	1.00	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2510	99.00	98.00	97.00

표 6은 비닐 아세테이트를 함유하는 또 다른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체, 예를 들어 듀로-탁 87-2287 (중합체에 가교결합제가 첨가되지 않음) 및 듀로-탁 87-2516 (중합체에 가교결합제가 첨가됨) 중의 1 % 텍스메테토미딘을 함유하는 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 평균 텍스메테토미딘 시험관 내 플럭스가 도 6에 예시되어 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, 듀로-탁 387/87-2287로부터 얻은 시험관 내 플럭스는 듀로-탁 387/87-2516으로부터 얻은 것보다 약간 더 높았고, 이는 가능하게는 듀로-탁 387/87-2516과 비교하여 듀로-탁 387/87-2287의 더 높은 접착 특성으로부터 기인한다.

[표 6]

성분	% w/w	
	제형 14 (1%DMT/DT2287)	제형 15 (1%DMT/DT2516)
텍스메테토미딘 염기	1.00	1.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2287	99.00	0.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2516	0.00	99.00

실시예 4

비-작용기화 또는 하이드록실 (-OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 1 % 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플럭스

텍스메테토미딘 경피 제형의 또 다른 세트의 예는 1 % w/w 텍스메테토미딘과 비-작용기화 아크릴레이트 중합체 (듀로-탁 87-9301, 제형 5), 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체 (듀로-탁 387/87-2510, 제형 11) 및 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체 (듀로-탁 87-4287, 제형 8)를 포함하는 경피 조성물이다. 3 일 및 1 일 동안 시험관 내 플럭스 실험을 수행하고, 결과가 각각 도 7a 및 도 7b에 도시되어 있다. 도 7a 및 도 7b 둘 다에 도시된 바와 같이, 텍스메테토미딘 시험관 내 플럭스는 동일한 약물 로딩을 가지는 하이드록실 작용기화 접착제와 비교하여 비-작용기 접착제에서 더 낮았다.

실시예 5

산 (-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실 (-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플럭스

산 (-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실 (-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 텍스메테토미딘 시험관 내 플럭스를 측정하였다. 이 연구에 사용된 산 (-COOH) 작용기화 아크릴레이트 접착제의 예는 듀로-탁

387/87-2353 (아크릴레이트 중합체에 가교결합제가 첨가되지 않음)이다. 이 연구에 사용된 산/하이드록실 (-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제는 듀로-탁 87-2979 (아크릴레이트-비닐 아세테이트 중합체에 가교결합제가 첨가됨)이다.

표 7 및 표 8은 상이한 산 (-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실 (-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 제형 중의 텍스메데토미딘의 농도는 각각의 접착제에서의 텍스메데토미딘의 용해도에 기초하여 선택되었다. 듀로-탁 387/87-2353에서의 텍스메데토미딘의 용해도는 약 10-15 %인 것으로 밝혀진 반면, 듀로-탁 87-2979에서는 2 % 미만인 것으로 밝혀졌다. 산 작용기화 아크릴레이트 접착제에서의 약물의 용해도는 비-작용기화 또는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제에서의 약물의 용해도보다 더 높았다.

시험관 내 피부 플렉스 연구를 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 평균 텍스메데토미딘 시험관 내 플렉스가 도 8 및 도 9에 예시되어 있다.

[표 7]

성분	% w/w
	제형 16 (14%DMT/DT2353)
텍스메데토미딘 염기	14.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2353	86.00

[표 8]

성분	% w/w
	제형 17 (1.5%DMT/DT2979)
텍스메데토미딘 염기	1.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-2979	99.00

실시예 6

PVP-CLM 및 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 PIB/PB 중합체에서 텍스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스

텍스메데토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 9에 기재되어 있다. PIB/PB (예를 들어, 인도폴 H-1900) 접착제에서의 약물의 용해도를 증가시키기 위해, PVP-CLM 및 산 (-COOH) 작용기화 아크릴레이트 중합체 (듀로-탁 387/87-2353)를 사용하였다. 제형 18 내지 21을 듀로-탁 387/87-2353의 상이한 로딩으로 제조하였다.

도 10에 도시된 바와 같이, 산 (-COOH) 작용기화 아크릴레이트 중합체 (듀로-탁 387/87-2353)를 함유하는 제형인, 제형 19, 20 및 21은 듀로-탁 2353이 없는 제형 (제형 18)과 비교하여 더 낮은 초기 플렉스를 가지는 것으로 나타난다. 텍스메데토미딘의 시험관 내 플렉스는 3 % 및 6 %의 산 작용기화 접착제로 변하지 않았지만, 9 % 산 작용기화 접착제에서, 시험관 내 플렉스의 약간의 감소가 관찰되었다.

[표 9]

성분	% w/w			
	제형 18 (3%DMT/20% CLM/PIB)	제형 19 (3%DMT/3%D T2353/18. 8%CLM/PIB)	제형 20 (3%DMT/6% DT2353/18. 2%CLM/PIB)	제형 21 (3%DMT/9% DT2353/17. 6%CLM/PIB)
텍스메테토미딘 염기	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	18.8	18.7	18.6
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2353	-	3.00	6.00	9.00
PIB/PB (인도폴 H-1900)	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.

실시예 7

PVP-CLM 및 레블린산을 함유하는 PIB/PB 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스

텍스메테토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 10에 기재되어 있다. 20 % PVP-CLM의 존재 하에 PIB/PB (예를 들어, 인도폴 H-1900) 접착제에서의 약물의 용해도를 증가시키기 위해, 다양한 농도의 산을 사용하여 증가한 텍스메테토미딘 용해도를 시험하였다. 제형 22 내지 25를 레블린산의 상이한 로딩으로 제조하였다.

[표 10]

성분	% w/w			
	제형 22 (3%DMT/0. 6%LA/20%CL LM/PIB)	제형 23 (3%DMT/0. 9%LA/20%CL LM/PIB)	제형 24 (3%DMT/1. 75%LA/20% CLM/PIB)	제형 25 (3%DMT/6. 9%LA/20%CL M/PIB)
텍스메테토미딘 염기	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00	20.00
레블린산	0.60	0.90	1.75	6.90
PIB/PB (인도폴 H-1900)	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.

도 11에 도시된 바와 같이, 제형이 6.9 %의 레블린산을 포함할 때 텍스메테토미딘의 시험관 내 플렉스는 급격히 감소하였다. 그러나, 1.75 % 레블린산의 농도에서, 시험관 내 플렉스는 더 낮은 농도의 레블린산 (즉, 0.6 % 및 0.9 %)에 필적하였다. 레블린산을 함유하는 제형 (제형 22, 23, 24 및 25)으로부터 얻은 초기 플렉스는 레블린산이 없는 제형 (제형 18)으로부터의 초기 플렉스보다 더 낮았다. 그러나, 24시간 후, 레블린산을 함유한 제형 (제형 22, 23, 24 및 25)으로부터 얻은 플렉스는 레블린산이 없는 제형 (제형 17)으로부터의 플렉스보다 더 높은 것으로 나타난다. 1.75 % 이하의 레블린산 농도에서 텍스메테토미딘 결정이 관찰되었다.

실시예 8

PVP-CLM 및 라우릴 락테이트 또는 프로필렌 글리콜모노라우레이트를 함유하는 PIB/PB 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스

텍스메테토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 11 및 표 12에 기재되어 있다. 텍스메테토미딘은 라우릴 락테이트 및 프로필렌 글리콜모노라우레이트 중에 5 % 내지 10 %의 용해도를 가진다. 라우릴 락테이트 및 프로필렌 글리콜모노라우레이트 각각은 대상 제형에서 PIB/PB 접착제에서의 텍스메테토미딘의 용해도를 증가시킨다. 제형 26 내지 28의 시험관 내 플렉스 프로필이 도 12에 도시되어 있다. 제형 29 내지 31의 시험관 내 플렉스 프로필이 도 13에 도시되어 있다. 제형 26 내지 31은 텍스메테토미딘의 침상 결정을 가지는 것으로 밝혀졌다.

[0218] [표 11]

성분	% w/w		
	제형 26 (3%DMT/3%LL/ 20%CLM/PIB)	제형 27 (3%DMT/6%LL/2 0%CLM/PIB)	제형 28 (3%DMT/9%LL/20% CLM/PIB)
텍스메테토미딘 염기	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
라우릴 락테이트	3.0	6.0	9.0
PIB/PB (인도폴 H-1900)	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.

[0219]

[0220] [표 12]

성분	% w/w		
	제형 29 (3%DMT/4%PGM L/20%CLM/PIB)	제형 30 (3%DMT/8%PGM L/20%CLM/PIB)	제형 31 (3%DMT/12%PGM L/20%CLM/PIB)
텍스메테토미딘 염기	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
프로필렌 글리콜모노라우레이트	4.0	8.0	12.0
PIB/PB (인도폴 H-1900)	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.	100 까지 q. s.

[0221]

[0222] 실시예 9

[0223] 레블린산, PVP K90 또는 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 듀로-탁 387/87-2287 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스

[0224] 텍스메테토미딘 경피 제형의 또 다른 세트의 예는 조성물의 물리적 안정성을 개선하기 위해 1 % w/w 텍스메테토미딘과 가용화제를 가지는 경피 조성물을 포함한다. 이 제형에서, 레블린산, PVP K90 및 듀로-탁 87-2353을 사용하였다. 제형 조성물이 표 13, 표 14 및 표 15에 기재되어 있다. 1 % 텍스메테토미딘과 0.3 % 및 0.6 % 레블린산을 가지는 경피 조성물에 대한 시험관 내 플렉스 프로필이 도 14a에 도시되어 있다. 1 % 텍스메테토미딘과 5 % 및 10 % PVP K90을 가지는 경피 조성물에 대한 시험관 내 플렉스 프로필이 도 14b에 도시되어 있다. 1 % 텍스메테토미딘과 2 % 또는 3 % 듀로-탁 387/87-2353을 가지는 경피 조성물에 대한 시험관 내 플렉스 프로필이 도 14c에 도시되어 있다. 시험관 내 플렉스 프로필로부터, 레블린산은 15 시간 동안 도포 후 투과를 향상시켰고, PVP K90이 텍스메테토미딘의 경피 플렉스를 지연시킨 반면, 듀로-탁 2353은 경피 플렉스를 약간 감소시켰다.

[0225] [표 13]

성분	% w/w	
	제형 32 (1%DMT/0. 3%LA/DT2287)	제형 33 (1%DMT/0. 6%LA/DT2287)
텍스메테토미딘 염기	1.00	1.00
레블린산	0.30	0.60
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2287	98.70	98.40

[0226]

[0227] [표 14]

성분	% w/w	
	제형 34 (1%DMT/5%PVP-K90/DT2287)	제형 35 (1%DMT/10%PVP-K90/DT2287)
텍스메테토미딘 염기	1.00	1.00
PVP K90	5.00	10.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2287	94.00	89.00

[0228]

[0229] [표 15]

성분	% w/w	
	제형 36 (1%DMT/2%DT2353/DT2287)	제형 37 (1%DMT/3%DT2353/DT2287)
텍스메테토미딘 염기	1.00	1.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2353	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2287	97.00	96.00

[0230]

[0231] **실시예 10**

[0232] 레불린산, 올레산 또는 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 듀로-탁 87-9301 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스

[0233] 텍스메테토미딘 경피 제형의 또 다른 세트의 예는 3 % w/w 텍스메테토미딘 및 비-작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 3.3 % 레불린산, 5 % 올레산 또는 15 % 듀로-탁 387/87-2353과 조합하여 가지는 경피 조성물을 포함한다. 제형 조성물은 표 16에 기재되어 있다. 첨가제가 없는 비-작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301에서의 3 % 텍스메테토미딘 (제형 7)과 비교하여, 이 제형들 (제형 38, 제형 39 및 제형 40)에 대한 시험관 내 플렉스 프로필이 도 15에 예시되어 있다. 단지 3 %의 텍스메테토미딘과 비-작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 가지는 조성물은 과포화되었다. 레불린산 및 올레산은 가용화제 및 투과 향상제로서 사용되었고, 시험관 내 플렉스의 시작 시 플렉스를 증가시켰으나, 시간에 따라 감소하였다. 1 % 텍스메테토미딘 조성물에서처럼, 듀로-탁 87-2353은 플렉스를 감소시켰다.

[0234] [표 16]

성분	% w/w		
	제형 38 (3%DMT/3.3%LA/DT9301)	제형 39 (3%DMT/5%OA/DT9301)	제형 40 (3%DMT/15%DT2353/DT9301)
텍스메테토미딘 염기	3.00	3.00	3.00
레불린산	3.30	0.00	0.00
올레산	0.00	5.00	0.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/ 87-2353	0.00	0.00	15.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-9301	93.70	92.00	82.00

[0235]

[0236] **실시예 11**

[0237] 접착제의 혼합물 (듀로-탁 2287 중의 15 % 듀로-탁 2353) 중의 1 %, 2 %, 3 % 및 4 % 텍스메테토미딘으로부터 얻은 텍스메테토미딘의 시험관 내 투과

[0238] 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체 (예를 들어, 듀로-탁 87-2287)와 산 작용기화 아크릴레이트 중합체

(예를 들어, 듀로-탁 87-2353)의 혼합물을 함유하는 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형이 표 17에 요약되어 있다. 제형 41 내지 44를 텍스메테토미딘의 상이한 로딩으로 제조하였다.

[표 17]

성분	%w/w			
	제형 41 (1%DMT/15% DT2353/DT22 87)	제형 42 (2%DMT/15% DT2353/DT22 87)	제형 43 (3%DMT/15% DT2353/DT22 287)	제형 44 (4%DMT/15% DT2353/DT22 287)
텍스메테토미딘 염기	1.00	2.00	3.00	4.00
감압성 접착제 듀로-탁 2353	15.00	15.00	15.00	15.00
감압성 접착제 듀로-탁 2287	84.00	83.00	82.00	81.00

도 16에 도시된 바와 같이, 텍스메테토미딘의 시험관 내 플럭스는 텍스메테토미딘 로딩의 백분율의 증가에 따라 증가하였다.

실시예 12

올레산을 함유하는 텍스메테토미딘 제형으로부터 얻은 텍스메테토미딘의 시험관 내 투과

텍스메테토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 18에 요약되어 있다. 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체 (예를 들어, 듀로-탁 87-2287)에서의 텍스메테토미딘의 용해도를 증가시키기 위해, 올레산을 사용하였다. 제형 45 내지 제형 47을 올레산 및 텍스메테토미딘의 상이한 로딩으로 제조하였다.

[표 18]

성분	%w/w		
	제형 45 (3%DMT/5%OA/DT228 7)	제형 46 (3%DMT/7%OA/DT22 87)	제형 47 (3%DMT/5%OA/DT22 87)
텍스메테토미딘 염기	3.00	3.00	4.00
올레산	5.00	7.00	5.00
감압성 접착제 듀로-탁 2287	92.00	90.00	91.00

도 17에 도시된 바와 같이, 올레산을 함유하는 제형 중의 텍스메테토미딘은 올레산을 함유하지 않는 텍스메테토미딘 조성물 (예를 들어, 제형 43)보다 더 높은 플럭스를 가진다. 올레산은 피부를 통한 텍스메테토미딘의 투과를 향상시켰다. 5 %로부터 7 %로 올레산의 증가 (예를 들어, 제형 46)는 5 % 올레산을 함유하는 제형 (예를 들어, 제형 45)과 비교하여 향상 효과를 나타내지 않았다. 이것은 조성물 중의 텍스메테토미딘의 용해도를 증가시키는데 있어서 올레산의 기여의 결과일 수 있다. 제형 45 및 제형 47의 비교는 시험관 내 플럭스가 약물 로딩의 백분율 증가에 따라 증가한다는 것을 나타낸다.

실시예 13

레볼린산을 함유하는 텍스메테토미딘 제형으로부터 얻은 텍스메테토미딘의 시험관 내 투과

텍스메테토미딘 경피 제형을 레볼린산으로 또한 제조하였다. 조성물이 표 19에 기재되어 있다.

[표 19]

성분	%w/w	
	제형 48 (3%DMT/4%LA/DT2287)	제형 49 (4%DMT/4%LA/DT2287)
텍스메테토미딘 염기	3.00	4.00
레볼린산	4.00	4.00
감압성 접착제 듀로-탁 2287	93.00	92.00

도 18에 도시된 것처럼, 레볼린산을 함유하는 제형 (제형 48 및 제형 49)에서의 텍스메테토미딘의 시험관 내 플럭스는 텍스메테토미딘 로딩 백분율과 함께 증가하였다. 피부를 통한 텍스메테토미딘의 투과에 대한 레볼린산의

향상 효과는 올레산보다 더 높았다.

[0254] 패치에서의 텍스메테토미딘의 양에 대한 제형 43, 제형 45 및 제형 48에서의 텍스메테토미딘의 시험관 내 투과 백분율의 결과가 표 20에 요약되어 있다. 레볼린산 및 올레산을 함유하는, 제형 45 및 제형 48은 시험관 내 조건 하에 텍스메테토미딘의 투과에서 실질적인 향상을 실증한다.

[0255] [표 20]

제형 번호	제형 명칭	패치 중의 텍스메테토미딘 염기의 양 (μg)	7 일 후 패치 중의 약물의 양에 대한 텍스메테토미딘 염기의 투과율 (%)	반복 횟수
제형 43	3%DMT/15%DT 2353/DT2287	690±27	18±4	4
제형 45	3%DMT/5%올레산/DT2287	486±11	52±4	4
제형 48	3%DMT/4%레볼린산/DT2287	573±39	74±5	5

[0256]

[0257] 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체에서의 텍스메테토미딘의 용해도는 1 % 미만이었다. 텍스메테토미딘을 증가시키기 위해, 산 작용기화 아크릴레이트 중합체 (예를 들어, 듀로-탁 2353), 올레산 및 레볼린산을 사용하였다. 듀로-탁 2353, 올레산 및 레볼린산 중의 텍스메테토미딘의 용해도는 각각 약 10 % 내지 15 %, 40 % 및 60 %이었다. 제형에서의 각각의 성분의 용해도에 따라 제형에서 첨가된 산의 양을 조정하였다.

[0258] 제조 후, 현미경을 사용하여 결정 존재를 조사하였다. 이 현미경 검사로부터 얻은 결과는 모든 제형 (제형 41 내지 제형 48)이 결정을 함유하지 않았음을 나타냈다.

[0259] 모든 제형 (제형 41 내지 제형 48)의 플럭스 프로파일은 처음 24 시간 동안 시간에 따른 명확한 플럭스의 증가 경향을 나타냈다 (도 16 내지 도 18). 이것은 시간에 따른 점진적인 플럭스의 감소로 이어진다. 그러므로, 처음 24 시간 동안 플럭스의 증가는 특정 경우에, 신체에서 더 높은 초기 치료 농도를 빠르게 달성하는 데 유용할 수 있다. 시간에 따라 플럭스가 감소하는 경우, 플럭스의 감소는 패치에서 흡수된 물에 의해 유도된 접착제에서의 약물의 결정화에 기인할 수 있다.

[0260] 실시예 14

[0261] 상이한 백킹으로부터 얻은 시험관 내 플럭스

[0262] 이 실시예에서 사용된 감압성 접착제는 폴리이소부틸렌/폴리부텐 (PIB/PB) 접착제이다. PIB/PB 접착제는 유기 용매, 예를 들어 헵탄 (50 %) 중의 고분자량 PIB (5 % 오파놀 B100), 저분자량 PIB (25 % 오파놀 B12)와 폴리부텐 점착 부여제, 예를 들어 인도폴 H1900 또는 파날란 H-300e (20 %)의 혼합물이다. 혼합물이 균일해질 때까지, 조합을 약 3 일 동안 혼합하였다. 예시적인 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형이 표 21에 기재되어 있다. 동일한 제형을 사출 라이너에서 코팅했지만, 3 종의 상이한 백킹 재료로 라미네이팅하였다: 백킹 1은 대략 10의 MVTR 값 ($\text{g/m}^2/24\text{hr}$)을 가지고, 백킹 2는 대략 50 ($\text{g/m}^2/24\text{hr}$)의 MVTR 값을 가지고, 백킹 3은 대략 150 ($\text{g/m}^2/24\text{hr}$)의 MVTR 값을 가진다.

[0263] 시간에 따른 평균 텍스메테토미딘 시험관 내 피부 플럭스가 도 19에 예시되어 있다. 도 19에 도시된 바와 같이, 텍스메테토미딘 시험관 내 피부 플럭스는 백킹 1 및 2에 대해 유사하였다. 그러나, 이것은 백킹 3에서 상당히 낮다.

[0264] [표 21]

성분	% w/w
텍스메테토미딘	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB (인도폴 H1900)	79.00

[0265]

[0266] 실시예 15

[0267] **항상제로서 라우릴 락테이트를 가지는 제형으로부터 얻은 시험관 내 플렉스**

[0268] 텍스메테토미딘 경피 제형의 또 다른 세트의 예는 피부 투과성을 개선하기 위한 항상제와 2 내지 4 % w/w의 텍스메테토미딘을 가지는 경피 조성물을 포함한다. 이들 제형에서, 라우릴 락테이트 (LL) 및 듀로-탁 87-2287을 사용하였다. 제형 조성물이 표 22에 기재되어 있다. 경피 조성물에 대한 시험관 내 플렉스 프로파일, 도 20 및 도 21은 2 개의 상이한 피부 샘플에서의 플렉스를 나타낸다. 시험관 내 플렉스 프로파일로부터, LL은 그것의 피부 투과성 향상 효과를 나타낸다. 플렉스는 또한 API 로딩에 비례한다.

[0269] [표 22]

성분	% w/w			
텍스메테토미딘 염기	2	2	3 (TPU-006)	4
라우릴 락테이트	0	5	5	5
감압성 접착제 듀로-탁 87-2287	98	93	92	91

[0270]

[0271] **실시예 16**

[0272] **엄지건막류절제 이후 수술 후 무통을 위한 텍스메테토미딘 경피 시스템**

[0273] 상기 기재된 바와 같은 텍스메테토미딘 경피 시스템 (DMTS)에 대한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 단일 용량 연구 또는 3 일의 기간에 걸친 매칭 위약 패치를 수행한다. DMTS는 3 일의 적용 기간에 걸쳐 텍스메테토미딘의 연장된 방출을 제공한다. 각각의 DMTS는 3 cm²의 표면적을 갖고 0.73 mg의 텍스메테토미딘을 함유한다. 이 연구에서, 대상체는 1.46 mg의 총 텍스메테토미딘 용량에 대해 2 DMTS를 받는다. DMTS 내 부형제는 라우릴 락테이트 및 아크릴레이트-계 공중합체를 포함한다. 매칭 위약 패치는 텍스메테토미딘을 함유하지 않는다는 점을 제외하곤, DMTS와 동일하다.

[0274] 한 쪽에만 생기는 무지외반증 (추상족지증을 수반하지 않는, 제 1 중족골 엄지건막류)의 수술 교정이 예정된 대상체를 수술 전 28 일까지 검진한다. 적합한 대상체는 1:1 비율의 무작위로 2 DMTS 또는 2 매칭 위약 패치를 받고 수술 전 날부터 수술 후 3 일까지 임상 연구 단위에 거주한다. 수술은 병원 또는 외래 수술 센터에서 수행된다. 외과 수술 (즉, 어스틴 엄지건막류절제)과 수술 중의 마취 (Mayo block)는 표준화되어 있다.

[0275] 이 연구에서, 대상체는 무작위 추출에 따라, 2 DMTS 또는 2 매칭 위약 패치를 받는다. 1 일, 예정된 엄지건막류절제 전 12 ± 2 시간에, 대상체의 위쪽 팔의 모발이 없는 부분에 훈련된 연구 현장 직원이 패치를 적용한다. DMTS/매칭 위약 패치를 야간 공복 후 (수술에 대한 수술 센터의 요구와 부합해서)에 적용한다. 2 DMTS/매칭 위약 패치는 3 일 동안 착용된다.

[0276] 수술 및 수술 후 즉시 회복 기간 이후에, 대상체는 임상 연구 단위로 복귀한다. 임상 연구 단위에서 수술 후 3 일 기간 동안, 회복 절차는 표준화되어 있다 (구조 진통 약물의 사용을 포함); 그리고 하기를 수행한다: 통증 평가 (NRS 이용), 진정-수준 평가, 안정성 평가 (산소 포화도 [SpO₂]를 포함한 바이탈 사인), 패치 부착 및 피부 자극. 또한, 텍스메테토미딘의 혈장 농도가 대상체의 하위세트에 대해 얻어진다.

[0277] 치료 기간 동안, 대상체는 2 DMTS (1.46 mg의 용량) 또는 2 매칭 위약 패치의 3 일 적용을 받는다. 필요에 따라, 대상체는 구조 진통 약물을 받는다.

[0278] 하기에 기재된 절차 및 평가는 치료 기간 중에 수행된다; 이러한 절차외에, AE, 바이탈 사인 및 수반되는 약물을 연구하는 모든 날에 평가할 것이다.

[0279] 1 일에, 통증 강도를 대상체가 기록하고, 진정 수준을 연구원/현장 직원이 평가하고, 구조 진통 약물의 사용을 수술 후 4 시간부터 평가한다; 혈액 샘플을 PK 분석을 위해 수집한다; 부착을 평가한다.

[0280] 2 일과 3 일에, 통증 강도를 대상체가 기록하고, 진정 수준을 연구원/현장 직원이 평가하고, 구조 진통 약물의 사용을 평가하고, 혈액 샘플을 PK 분석을 위해 수집하고, 패치 부착을 평가한다.

[0281] 4 일에, DMTS/매칭 위약 패치를 제거하기 전에, 통증 강도를 대상체가 기록하고, 진정 수준을 연구원/현장 직원이 평가하고, 구조 진통 약물의 사용을 평가하고, 혈액 샘플을 PK 분석을 위해 수집하고, 패치 부착을 평가한다. 그리고나서, DMTS/매칭 위약 패치를 제거한다. 패치 제거 후에, 혈액 샘플을 PK 분석을 위해 수집한다.

다; 심장 원격 측정 모니터링을 중단한다; 그리고 패치 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가한다 (패치 제거 후 1 시간; 피부 자극 점수가 > 0면 추후 방문이 예정될 것이다). 1 시간 피부 자극 평가 후, 패치 적용 구역으로부터 임의의 가시적인 잔여물을 젖은 헝겊으로 제거한다.

[0282] 4 일에, 모든 연구 절차가 완료된 후, 대상체는 클리닉으로부터 떠나는 것이 허락된다.

[0283] 상기 연구에서, 상기 기재된 바와 같이 DMTS의 사용은 엄지건막류절제로부터 발생하는 환자의 통증을 효과적으로 관리하는 것으로 관찰된다.

[0284] **실시예 17**

[0285] **엄지건막류절제 이후 수술 후 무통을 위한 TPU-006**

[0286] 텍스메테토미딘으로부터 기인한 수술 후 통증 관리를 위한 패치의 유효성을 결정하기 위해 TPU-006의 2 상 개념 증명 (POC) 연구인, 3 일 텍스메테토미딘 경피 패치 (상기 제공된 제형)를 시행하였다. 구체적으로, 엄지건막류절제 수술 후 TPU-006의 진통 효능 및 안전성을 이중 맹검, 위약 대조, 단일 용량 연구로 평가하였다. 총 87 명의 환자에게 패치 (활성 또는 위약 중 하나)를 적용했다.

[0287] 예비 결과는 TPU-006이 몇 가지 매개 변수에 걸쳐 효과적인 통증 조절을 제공했고 수술 후 세팅에서 예상치 못한 안전 사건을 일으키지 않았음을 실증했다. TPU-006으로의 치료는 더 낮은 통증 점수에 대한 통계적으로 유의한 중요한 발견을 나타냈고 연구 과정에 걸쳐, 위약과 비교하여 오피오이드 구조 약물의 사용을 감소시켰다. TPU-006은 예상치 못한 심각한 부작용 없이, 잘 용인되었고, 적용 부위의 피부 자극이나 졸림이 최소 내지 없었다. TPU-006으로 치료된 환자는 오피오이드 구조 약물의 감소된 사용으로 인하여 변비 및 메스꺼움을 덜 경험했다.

[0288] TPU-006은 현재의 수술 후 또는 만성 통증 관리 실행을 개선하기 위한 가능성을 제공하는 것으로 나타났다. TPU-006은 또한 마약성 진통제의 사용을 줄이기 위한 매우 필요한 전략을 제공하는 것으로 나타났다. 상기 연구에서 보여진 바와 같이, 투여 (적용 및 제거)의 용이성은 TPU-006 패치가 입원 환자 및 외래 세팅 모두에서 사용될 수 있음을 의미한다.

[0289] **실시예 18**

[0290] **엄지건막류절제 이후 수술 후 무통을 위한 경피 텍스메테토미딘**

[0291] 엄지건막류절제 후 외과적 통증을 관리하기 위한 패치의 유효성을 연구하기 위해 상기 기재된 바와 같은 텍스메테토미딘 조성물과 감압성 접착제를 가지는 3 일 텍스메테토미딘 경피 전달 장치 (2X3 cm² 패치)를 이용하였다. 구체적으로, 엄지건막류절제 수술 후 텍스메테토미딘 경피 전달 장치의 진통 효능 및 안전성을 이중 맹검, 위약 대조, 단일 용량 연구로 평가하였다. 87 명의 환자에게 패치를 적용했고, 패치는 텍스메테토미딘 패치 또는 위약 중 하나였다. 각각의 환자가 표준 수술 중 마취로 어스틴 엄지건막류절제 수술을 경험하기 10 시간 내지 14 시간 전에 각각의 경피 전달 장치를 대상체에게 적용했다. 경피 전달 장치는 피부 자극을 거의 보이지 않았고 대상체는 잘 수화되었으며 변비 및 메스꺼움을 낮은 수준으로 경험했다.

[0292] 통증을 통증 강도 수치 등급 척도 (NRS) 및 합산된 통증 강도 (NRSSPI)를 이용하여 수술 직후로부터 수술 후 72 시간까지 가끔 환자의 통증을 평가하였다. 통증을 또한 시간 및 구조 통증 약물의 첫 번째 사용 뿐만 아니라 구조 약물의 총 사용에 기초하여 평가하였다.

[0293] 연구로부터의 결과는 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 몇 가지 매개 변수에 걸쳐 효과적인 통증 조절을 제공했고 수술 후 세팅에서 예상치 못한 안전 사건을 일으키지 않았음을 실증했다. 도 22는 위약과 비교된 바와 같이 경피 전달 장치를 함유한 텍스메테토미딘으로 환자의 수치 등급 척도를 비교하여 시간에 걸친 통증 강도 조절을 도시한다. 도 22에 도시된 바와 같이, 텍스메테토미딘이 투여된 환자는 위약이 투여된 환자와 비교된 바와 같이 수술 후 72 시간까지 더 낮은 통증 등급을 보였다. 더 낮은 통증 등급을 갖는 것 외에, 텍스메테토미딘 조성물을 갖는 패치가 적용된 환자의 더 낮은 비율이 수술 후 처음 6 시간 내에 구조 약물을 요청했다. 텍스메테토미딘을 갖는 패치를 적용한 환자는 또한 위약과 비교하여 구조 약물을 덜 자주 요청한다. 도 23은 조성물을 함유하는 텍스메테토미딘을 갖는 경피 전달 장치를 적용한 환자와 위약을 비교하기 위한 구조 약물의 첫 번째 사용 시간을 도시한다. 도 23에 나타난 바와 같이, 위약 패치를 적용한 환자는 텍스메테토미딘-함유 패치를 적용한 환자보다 더 일찍 구조 약물을 요청했다. 하기 표 23은 위약 경피 전달 장치가 적용된 환자와 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치가 적용된 환자에 의한 구조 약물 (옥시코돈)의 사용을 요약한다. 표

23에 요약된 바와 같이, 테스트된 모든 시간의 기간 (0 내지 24 시간; 0 내지 48 시간 및 0 내지 72 시간) 때에 위약 패치를 적용했을 때보다 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치를 적용했을 때 더 적은 수의 환자들이 구조 약물을 요청했다.

[표 23]

		위약 (n = 43)	텍스메테토미딘 (n = 43)
수술 후 0 내지 24 시간	평균 (SD)	28.3 (13.08)	23.5 (11.98)
	(최소, 최대)	(0, 52.5)	(0, 60)
	p-값		0.087
수술 후 0 내지 48 시간	평균 (SD)	47.6 (22.96)	37.5 (22.74)
	(최소, 최대)	(0, 82.5)	(0, 105)
	p-값		0.044
수술 후 0 내지 72 시간	평균 (SD)	60 (31.69)	46.4 (30.80)
	(최소, 최대)	(0, 112.5)	(0, 112.5)
	p-값		0.048

경피 전달 장치로 텍스메테토미딘 투여의 약물 동력학적 매개 변수를 또한 상기 기재된 통증 평가와 함께 평가하였다. 텍스메테토미딘의 평균 혈장 농도는 수술 후 첫 날에 가장 높았고 제 3 일에 가장 낮았다. 도 24a 내지 도 24b는 텍스메테토미딘의 평균 혈장 농도와 귀속된 수치 합산 통증 강도 사이의 관계를 비교한다. 도 24a는 텍스메테토미딘 조성물을 갖는 경피 전달 장치를 적용한 환자와 위약 환자로부터의 수치적 통증 등급 (마지막 관찰은 귀속되어 이월됨, LOCF는 NRSPI로 구조 약물의 기여를 조정하기 위해 귀속됨)을 도시한다. 도 24b는 텍스메테토미딘 조성물을 갖는 경피 전달 장치를 적용한 환자에서 텍스메테토미딘의 혈장 농도를 도시한다. 도 24a 내지 도 24b에 의해 실증된 바와 같이, 텍스메테토미딘과 위약 사이의 통증 강도 차이는 텍스메테토미딘의 4 배 평균 혈장 농도 범위에 걸쳐 일정했다. 즉, 텍스메테토미딘의 통증 강도 감소 효과는 혈장 농도에서 대략 4 배 차이에 걸쳐 거의 일정하게 남아 있다.

도 25는 월슨 진정 등급 척도에 따라 위약 패치가 적용된 환자와 비교된 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치가 적용된 환자의 진정작용을 도시한다. 도 25에 나타난 바와 같이, 대상체에 적용된 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치는 비-진정량의 텍스메테토미딘을 이용하여 통증에서 상기 기재된 감소를 보였다.

실시예 19

인간 대상체에서 텍스메테토미딘을 함유하는 경피 전달 장치의 약물 동력학적 및 약물력학적 평가

방법

파트 1은 오픈-라벨, 단일 상승 용량 연구였고 파트 2는 10 분에 걸쳐 투여된 IV 용량의 PRECEDEX™ 텍스메테토미딘 IV 주입 (1 µg/kg)에 대한 DMTS (텍스메테토미딘 경피 전달 장치) (최대 허용 용량 (MTD) 이하)를 비교한 무작위 크로스-오버 연구였다.

연구의 파트 1은 MTD가 결정될 때까지 DMTS의 증가하는 용량을 평가하기 위해 설계되었다. 각 용량 코호트에 3 명의 대상체가 등록되어야 했다. 적절하게 여겨질 경우, 용량은 반복될 수 있다. MTD에 도달했을 때, 하나의 추가의 코호트가 BMI가 18 kg/m² 이상이고 22 kg/m² 미만인 대상체로 등록될 수 있었다. 각 대상체는 DMTS의 3 일 적용을 받고 3 일 세척 기간 (패치가 제거될 때 시작)으로 이어졌다. 제 1 용량 코호트 (코호트 1)에서, 대상체는 2 DMTS를 받았다. 코호트 1에서 2 DMTS가 용인되지 않을 경우, 용량은 코호트 2에서 1 DMTS로 낮춰져야 했다. 1 DMTS가 코호트 2에서 용인되지 않을 경우, 연구는 중단되어야 했다. 대신에, 코호트 1에서 2 DMTS가 용인될 경우, 다음 코호트에서 용량이 1 DMTS 증가될 수 있었고 코호트 2에서 대상체는 3 DMTS를 각각 받게 될 것이다. 각각의 후속 코호트로, 이전 코호트에서의 용량이 용인되는 한 용량은 1 DMTS 증가될 수 있었다. 이런 식으로, 용량은 최대 8 DMTS까지 증가될 수 있었다. 언제라도, 용량이 용인되지 않을 경우, 용량의 단계적 확대는 중단되어야 했고, 이전 코호트에서 용인된 용량이 MTD로 여겨질 수 있었다. DMTS 용량의 단계적 확대는 안전성 모니터링 위원회가 바로 앞선 코호트의 72 시간 안전성 데이터를 검토하고 용량이 용인되었음을 확인한 후에만

일어났다. 적절하게 여결질 경우, 추가의 대상체가 등록되어 추가의 안정성 데이터를 얻고 용량의 단계적 확대에 관한 결정을 할 수 있었다.

[0303] 연구의 파트 2에서, 22 내지 29 kg/m² (포함하는)의 BMI를 가진 12 명의 대상체가 등록되어 하기 치료 경로 중 하나에 무작위로 순서가 정해질 수 있었다.

[0304] ● 경로 A: PRECEDEX™ 텍스메테토미딘 IV 주입, 2 DMTS (6 cm²)

[0305] ● 경로 B: 2 DMTS (6 cm²), PRECEDEX™ 텍스메테토미딘 IV 주입

[0306] 모든 12 명의 대상체는 2 DMTS 및 정맥내 (IV) 용량의 PRECEDEX™ 텍스메테토미딘 IV 주입을 받아야 했다; 2 용량은 3 일 세척 기간으로 분리되었다. 세척 기간은 TPU-DMT-01-1501 연구에서 결정된, DMTS 투여 후 텍스메테토미딘의 혈장 반감기 (T_{1/2}) 뿐만 아니라 DMTS 중단 후 72 시간의 기간 동안 관찰된 부작용 (AE)에 기초했다. 연구의 파트 1 및 파트 2 모두를 위해, 대상체를 약물 투여를 연구하기 28 일전까지 검진하였다. 적합한 대상체에게 텍스메테토미딘의 혈장 농도를 결정하기 위한 혈액을 수집하도록 연구 중에 클리닉에 거처가 제공되었다. 진정 수준, 안전성 및 패치 부착의 평가가 또한 연구 내내 수행되었다.

[0307] 각각의 DMTS는 3 cm²의 표면적을 가졌고 0.73 mg의 텍스메테토미딘을 함유했다. 파트 1에서, 대상체는 코호트 1 및 2에서 2 DMTS를 받았고, 코호트 3 및 4에서 1 DMTS를 받았고, 코호트 5에서 2 DMTS를 받았고, 코호트 6에서 3 DMTS를 받았고, 코호트 7에서 4 DMTS를 받았고, 코호트 8에서 3 DMTS를 받았다. 파트 2에서, 대상체는 2 DMTS를 받았다. 연구의 양쪽 파트에서, 각각의 DMTS는 위쪽 팔의 모발이 없는 부분에 1 일에 적용되었고 3 일 동안 그 자리에 남아있어야 했다.

[0308] 각 시점에서의 텍스메테토미딘의 혈장 농도는 산술 평균, 표준 편차 (SD), 중앙값, 범위, 95 % 신뢰 구간, 기하 평균 및 변동 계수 (% CV)를 사용하여 파트 1에 대한 코호트 및 파트 2에 대한 치료로 요약되었다.

[0309] 약물 동력학적 및 약물력학적 결과

[0310] 연구의 파트 1에서, 8 개의 코호트에 걸쳐, 기하 평균 C_{max} 값은 58.5 내지 274 pg/mL 범위였고 기하 평균 AUC_{0-inf} 값은 3353 내지 11085 pg×h/mL 범위였으며, 이들 값은 일반적으로 용량과 함께 증가하였다. 중앙값 T_{max} 값은 14 내지 30 시간 범위였고, 중앙값 T_{1/2} 은 7. 9 내지 16. 4 시간 범위였다. 연구의 파트 2에서, DMTS 치료로, 기하 평균 C_{max}는 115.1 pg/mL이었고, 기하 평균 AUC_{0-inf}는 6130 pg×h/mL이었으며, 중앙값 T_{max} 는 24. 0 시간이었고, 중앙값 T_{1/2} 은 12.1 시간이었다.

[0311] PRECEDEX™ 텍스메테토미딘 IV 주입 치료와 비교하여, 기하 평균 C_{max}는 993.3 pg/mL이었고, 기하 평균 AUC_{0-inf}는 1478 pg×h/mL이었으며, 중앙값 T_{max}는 0.17 시간이었고, 중앙값 T_{1/2} 은 2.0 시간이었다. 텍스메테토미딘의 평균 (SD) 제거율 (PRECEDEX™ 텍스메테토미딘 IV 주입 치료 후 결정)은 54.6 (9.46) L/h이었다. DMTS (6 cm²)의 기하 평균 생체이용률은 330.8 μg으로 결정되었고, 상응하는 용량 비율은 4.6 μg/h이었다.

[0312] 파트 1에서, 모든 코호트에 걸쳐, 대부분의 시점에서의 진정 수준은 윌슨 진정 점수 1 (완전히 깨어 있고 지향적인)과 일치했다. 모든 코호트에서, 2 점 (졸음) 또는 3 점 (눈은 감겨있으나 명령에 각성 가능)이 가끔 관찰되었다. 임의의 시점에 임의의 코호트에서 어떤 대상체도 4 점 (눈은 감겨있으나 경미한 신체 자극에 각성 가능) 또는 5 점 (눈은 감겼고 경미한 신체 자극에 각성 불가)의 진정 점수를 갖지 않았다.

[0313] 파트 2에서, DMTS (6 cm²) 치료 중, 11 명의 대상체 대부분이 모든 시점에서 윌슨 진정 점수 1을 가졌다; 단지 2 명의 대상체가 임의의 시점에 2 또는 3의 점수를 가졌고 어떤 대상체도 임의의 시점에 4 또는 5의 점수를 갖지 않았다. PRECEDEX™ 텍스메테토미딘 IV 주입 치료로, 대부분의 대상체가 주입 종료 시에 윌슨 진정 점수 2를 가졌고, 주입 후 1 시간 시점에 2 또는 3의 점수 및 주입 후 2 시간 시점에 2의 점수가 이어졌다. 2 시간 시점 후에, 대부분의 대상체는 1의 점수를 가졌고, 대부분의 대상체가 2 또는 3의 점수를 갖는 주입 후 4 시간 시점을 제외한다.

[0314] **예시적인 본 개시내용의 비제한적인 측면**

[0315] 상기 기재된 본 요지의 구현예를 포함하는 측면은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 측면 또는 구현예와 조합하

여 유익할 수 있다. 전술한 기재를 제한하지 않고, 1-171로 넘버링된 본 개시내용의 특정 비제한적인 측면은 하기에 제공된다. 본 개시내용을 읽을 때 당해 분야의 숙련자에게 명백해질 바와 같이, 각각의 개별적으로 넘버링된 측면이 사용될 수 있거나 또는 임의의 이전 또는 후속되는 개별적으로 넘버링된 측면과 조합하여 사용될 수 있다. 이것은 모든 이러한 측면의 조합에 대한 뒷받침을 제공하기 위해 의도된 것이며 하기 명백하게 제공된 측면의 조합으로 제한되지 않는다.

- [0316] 1. 대상체에서 통증을 관리하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에서 통증을 관리하기에 충분한 방식으로, 텍스메테토미딘과 감압성 접착제를 포함하는 텍스메테토미딘 조성물; 및 백킹 층을 포함하는 경피 전달 장치를 대상체의 피부 표면에 적용하는 것을 포함한다.
- [0317] 2. 조항 1에 따른 방법에서, 상기 통증은 외과적 통증, 수술기 통증, 수술 후 통증, 암 통증, 급성 통증, 만성 통증, 통각 통증, 신체의 통증, 내장의 통증, 신경병성 통증, 분만 통증 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0318] 3. 조항 2에 따른 방법에서 상기 통증은 외과적 통증이다.
- [0319] 4. 조항 3에 따른 방법에서, 상기 외과적 통증은 정중흉골절개술, 복강경 수술, 유방 절제술, 관절 성형, 골절술, 암 수술, 무릎 수술 및 어깨 수술로 이루어진 그룹으로부터 선택된 외과 수술로부터 기인한다.
- [0320] 5. 조항 3에 따른 방법에서 상기 외과적 통증은 치과적 수술로부터 기인한다.
- [0321] 6. 조항 5에 따른 방법에서 상기 치과적 수술은 하나 이상의 어금니의 외과적 발치이다.
- [0322] 7. 조항 3에 따른 방법에서 상기 외과 수술은 골절술이다.
- [0323] 8. 조항 7에 따른 방법에서 상기 골절술은 엄지건막류절제이다.
- [0324] 9. 조항 3 내지 8 중 어느 하나에 따른 방법에서, 통증이 시작되기 전에 대상체의 피부 표면에 경피 전달 장치가 적용된다.
- [0325] 10. 조항 3 내지 9 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에 장치를 수술기적으로 적용하는 것을 포함한다.
- [0326] 11. 조항 9 또는 10에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 외과 수술 전 12 시간 내지 24 시간의 시기에 대상체의 피부 표면에 적용된다.
- [0327] 12. 조항 1 내지 11 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 완전히 진정시키지 않는 양의 텍스메테토미딘을 대상체에게 전달하는 것을 포함한다.
- [0328] 13. 조항 12에 따른 방법에서, 상기 방법은 1일 이상 동안 완전히 진정시키지 않는 양의 텍스메테토미딘을 대상체에게 전달하는 것을 포함한다.
- [0329] 14. 조항 13에 따른 방법에서, 상기 방법은 3일 이상 동안 완전히 진정시키지 않는 양의 텍스메테토미딘을 대상체에게 전달하는 것을 포함한다.
- [0330] 15. 임의의 조항 10 내지 14에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에서 4 이하의 월슨 진정 점수를 유지시키기에 충분한 방식으로 완전히 진정시키지 않는 양의 텍스메테토미딘을 대상체에게 전달하는 것을 포함한다.
- [0331] 16. 조항 15에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에서 3 이하의 월슨 진정 점수를 유지시키기에 충분한 방식으로 완전히 진정시키지 않는 양의 텍스메테토미딘을 대상체에게 전달하는 것을 포함한다.
- [0332] 17. 조항 1 내지 16 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 대상체는 기민하고 구두 명령에 반응할 수 있다.
- [0333] 18. 조항 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 약 $5\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 $500\mu\text{g}/\text{일}$ 의 범위의 비율로 경피 전달 장치를 이용하여 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하는 것을 포함한다.
- [0334] 19. 조항 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 $1\text{ mcg}/\text{h}$ 내지 $10\text{ mcg}/\text{h}$ 의 범위의 비율로 경피 전달 장치를 이용하여 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하는 것을 포함한다.
- [0335] 20. 조항 1 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에서 약 $0.01\text{ ng}/\text{mL}$ 내지 약 $0.4\text{ ng}/\text{mL}$ 의 텍스메테토미딘 평균 혈장 농도를 유지시키기에 충분한 방식으로 텍스메테토미딘을 대상체에게 전달하는 것을 포함한다.

- [0336] 21. 조항 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 진통제, 마취제, 항우울제, 항경련제, 카나비노이드, N-메틸-D-아스파레이트 및 신경조절제 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 대상체에게 공동-투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0337] 22. 조항 21에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에게 마취제를 공동-투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0338] 23. 조항 22에 따른 방법에서, 상기 마취제는 일반적인 마취제이다.
- [0339] 24. 조항 21에 따른 방법에서, 상기 일반적인 마취제는 정맥으로 들어가는 비-오피오이드 일반 마취제이다.
- [0340] 25. 조항 21 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 공동-투여되는 화합물의 양을 10 % 이상 감소 시키기에 충분하다.
- [0341] 26. 조항 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에게 오피오이드를 공동-투여하는 것을 포함한다.
- [0342] 27. 조항 26에 따른 방법에서, 대상체에서 통증을 관리하기 위해 요구되는 오피오이드의 양은 50 % 이상 감소된다.
- [0343] 28. 조항 1 내지 20 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 오피오이드 통증 관리 요법에서 일부 또는 모든 하나 이상의 예정된 오피오이드 투여를 대체하기에 충분하다.
- [0344] 29. 조항 1 내지 28 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 펜던트 하이드록실 작용기를 가진 아크릴레이트 감압성 접착제이다.
- [0345] 30. 조항 29에 따른 방법에서, 텍스메테토미딘 조성물은 투과 향상제를 추가로 포함한다.
- [0346] 31. 조항 30에 따른 방법에서, 투과 향상제는 라우릴 락테이트이다.
- [0347] 32. 조항 1 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘 조성물을 포함하는 단일 층 매트릭스를 포함하고, 단일 층 매트릭스는 대상체에게 비-진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된다.
- [0348] 33. 조항 1 내지 31 중 어느 하나에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘 조성물에서 20 % 이상의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된다.
- [0349] 34. 조항 1 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법에서, 조성물 내의 텍스메테토미딘 양은 1-5 % w/w이다.
- [0350] 35. 조항 1 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법에서, 조성물 내의 텍스메테토미딘 양은 3 % w/w이다.
- [0351] 36. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 150 mcg 내지 600 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0352] 37. 조항 36에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 175 mcg 내지 575 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0353] 38. 조항 36에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 192.7 mcg 내지 551.7 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0354] 39. 조항 36에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 224 mcg 내지 437 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0355] 40. 조항 36에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 278 mcg 내지 384 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0356] 41. 조항 36에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 304 mcg 내지 357 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.

한다.

- [0357] 42. 조항 36에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 320 mcg 내지 341 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0358] 43. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1 mcg/h 내지 10 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0359] 44. 조항 43에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 2 mcg/h 내지 8 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0360] 45. 조항 43에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 2.7 mcg/h 내지 7.7 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0361] 46. 조항 43에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 3.1 mcg/h 내지 6.1 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0362] 47. 조항 43에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 3.9 mcg/h 내지 5.3 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0363] 48. 조항 43에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 4.2 mcg/h 내지 5.0 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0364] 49. 조항 43에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 4.4 mcg/h 내지 4.7 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0365] 50. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 50 pg/mL 내지 250 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0366] 51. 조항 50에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 70 pg/mL 내지 225 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 조성물을 유지시키는 것을 포함한다.
- [0367] 52. 조항 50에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 70.1 pg/mL 내지 205 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0368] 53. 조항 50에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 77 pg/mL 내지 153 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0369] 54. 조항 50에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 96 pg/mL 내지 134 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0370] 55. 조항 50에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 106 pg/mL 내지 125 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0371] 56. 조항 50에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 111 pg/mL 내지 119 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는

것을 포함한다.

- [0372] 57. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3000 h x pg/mL 내지 10000 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0373] 58. 조항 57에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3500 h x pg/mL 내지 9000 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0374] 59. 조항 57에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3517 h x pg/mL 내지 8954 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0375] 60. 조항 57에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 4548 h x pg/mL 내지 7712 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0376] 61. 조항 57에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 5339 h x pg/mL 내지 6921 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0377] 62. 조항 57에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 5735 h x pg/mL 내지 6525 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0378] 63. 조항 57에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 5972 h x pg/mL 내지 6288 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0379] 64. 조항 35 내지 63 중 어느 하나에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 약 6 cm²의 표면적을 갖는다.
- [0380] 65. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 100 mcg 내지 400 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0381] 66. 조항 65에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 125 mcg 내지 375 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0382] 67. 조항 65에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 128.5 mcg 내지 367.8 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0383] 68. 조항 65에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 150 mcg 내지 292 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0384] 69. 조항 65에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 185 mcg 내지 256 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0385] 70. 조항 65에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 203 mcg 내지 238 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0386] 71. 조항 65에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 213 mcg 내지 228 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.

- [0387] 72. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 0.5 mcg/h 내지 6 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0388] 73. 조항 72에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1 mcg/h 내지 5.5 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0389] 74. 조항 72에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1.8 mcg/h 내지 5.1 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0390] 75. 조항 72에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 2.1 mcg/h 내지 4.1 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치 조성물을 유지시키는 것을 포함한다.
- [0391] 76. 조항 72에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 2.6 mcg/h 내지 3.6 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0392] 77. 조항 72에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 2.8 mcg/h 내지 3.3 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0393] 78. 조항 72에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 3.0 mcg/h 내지 3.2 mcg/h의 평균 텍스메데토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0394] 79. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 25 pg/mL 내지 150 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0395] 80. 조항 79에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 40 pg/mL 내지 140 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0396] 81. 조항 79에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 47 pg/mL 내지 137 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0397] 82. 조항 79에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 51 pg/mL 내지 102 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0398] 83. 조항 79에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 64 pg/mL 내지 90 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0399] 84. 조항 79에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 70 pg/mL 내지 83 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0400] 85. 조항 79에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 74 pg/mL 내지 79 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메데토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0401] 86. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메데토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 2000 h x pg/mL 내지 7500 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면

과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.

- [0402] 87. 조항 86에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 2250 h x pg/mL 내지 6000 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0403] 88. 조항 86에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 2345 h x pg/mL 내지 5969 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0404] 89. 조항 86에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3032 h x pg/mL 내지 5141 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0405] 90. 조항 86에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3559 h x pg/mL 내지 4614 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0406] 91. 조항 86에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3823 h x pg/mL 내지 4350 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0407] 92. 조항 86에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 3981 h x pg/mL 내지 4192 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0408] 93. 조항 65 내지 92 중 어느 하나에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 약 4 cm^2 의 표면적을 갖는다.
- [0409] 94. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 50 mcg 내지 200 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0410] 95. 조항 94에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 60 mcg 내지 190 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0411] 96. 조항 94에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 64 mcg 내지 184 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0412] 97. 조항 94에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 75 mcg 내지 146 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0413] 98. 조항 94에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 93 mcg 내지 128 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0414] 99. 조항 94에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 101 mcg 내지 119 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0415] 100. 조항 94에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 107 mcg 내지 114 mcg의 평균 흡수된 텍스메테토미딘 양을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0416] 101. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 0.1 mcg/h 내지 5 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.

- [0417] 102. 조항 101에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 0.5 mcg/h 내지 3 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0418] 103. 조항 101에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 0.9 mcg/h 내지 2.6 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0419] 104. 조항 101에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1.0 mcg/h 내지 2.0 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0420] 105. 조항 101에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1.3 mcg/h 내지 1.8 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0421] 106. 조항 101에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1.4 mcg/h 내지 1.7 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0422] 107. 조항 101에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 1.5 mcg/h 내지 1.6 mcg/h의 평균 텍스메테토미딘 흡수를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0423] 108. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 10 pg/mL 내지 80 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0424] 109. 조항 108에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 20 pg/mL 내지 70 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0425] 110. 조항 108에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 23.4 pg/mL 내지 68.3 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0426] 111. 조항 108에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 26 pg/mL 내지 51 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0427] 112. 조항 108에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 32 pg/mL 내지 45 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0428] 113. 조항 108에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 35 pg/mL 내지 42 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0429] 114. 조항 108에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 37 pg/mL 내지 40 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0430] 115. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 1000 h x pg/mL 내지 3500 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0431] 116. 조항 115에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 1100 h x pg/mL 내지 3000 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피

전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.

- [0432] 117. 조항 115에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 1172 h x pg/mL 내지 2985 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0433] 118. 조항 115에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 1516 h x pg/mL 내지 2571 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0434] 119. 조항 115에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 1780 h x pg/mL 내지 2307 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0435] 120. 조항 115에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 1912 h x pg/mL 내지 2175 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0436] 121. 조항 115에 따른 방법에서, 상기 방법은 72 시간에 걸쳐 텍스메테토미딘 혈장 농도 곡선 하에서 1991 h x pg/mL 내지 2096 h x pg/mL의 평균 면적을 제공하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면과 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 것을 포함한다.
- [0437] 122. 조항 94 내지 121 중 어느 하나에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 약 2 cm^2 의 표면적을 갖는다.
- [0438] 123. 조항 1 내지 122 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에게 상당량의 수화 유체를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0439] 124. 조항 123에 따른 방법에서, 수화 유체는 대상체에게 정맥내로 투여된다.
- [0440] 125. 조항 123에 따른 방법에서, 수화 유체는 대상체에게 경구로 투여된다.
- [0441] 126. 조항 123 내지 125 중 어느 하나에 따른 방법에서, 수화 유체는 대상체에게 수술기적으로 투여된다.
- [0442] 127. 조항 123 내지 125 중 어느 하나에 따른 방법에서, 수화 유체는 대상체에게 경피 전달 장치 적용과 함께 투여된다.
- [0443] 128. 조항 123 내지 125 중 어느 하나에 따른 방법에서, 수화 유체는 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하기 전 미리 결정된 시간에 투여된다.
- [0444] 129. 조항 123 내지 128 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 미리 결정된 제 1 시간의 기간 동안 제 1 주입 속도로 대상체에게 정맥내로 수화 유체를 투여하고 미리 결정된 제 2 시간의 기간 동안 제 2 주입 속도로 대상체에게 정맥내로 수화 유체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0445] 130. 조항 129에 따른 방법에서, 상기 방법은 2 시간 동안 450 mL/h 내지 550 mL/h의 속도로 대상체에게 정맥내로 수화 유체를 투여하고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 100 mL/h 내지 150 mL/h의 속도로 대상체에게 정맥내로 수화 유체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0446] 131. 조항 130에 따른 방법에서, 상기 방법은 2 시간 동안 500 mL/h의 속도로 대상체에게 정맥내로 수화 유체를 투여하고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 125 mL/h의 속도로 대상체에게 정맥내로 수화 유체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0447] 132. 조항 125에 따른 방법에서, 상기 방법은 미리 결정된 제 1 시간의 기간 동안 제 1 주입 속도로 대상체에게 경구로 수화 유체를 투여하고 미리 결정된 제 2 시간의 기간 동안 제 2 주입 속도로 대상체에게 경구로 수화 유체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0448] 133. 조항 132에 따른 방법에서, 상기 방법은 2 시간 동안 450 mL/h 내지 550 mL/h의 속도로 대상체에게 경구로 수화 유체를 투여하고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 100 mL/h 내지 150 mL/h의 속도로 대상체에게 경구로 수화 유체를 투여하는 것을 포함한다.
- [0449] 134. 조항 130에 따른 방법에서, 상기 방법은 2 시간 동안 500 mL/h의 속도로 대상체에게 경구로 수화 유체를 투여하고 처음 2 시간 후 12 시간 동안 125 mL/h의 속도로 대상체에게 경구로 수화 유체를 투여하는 것을 포함

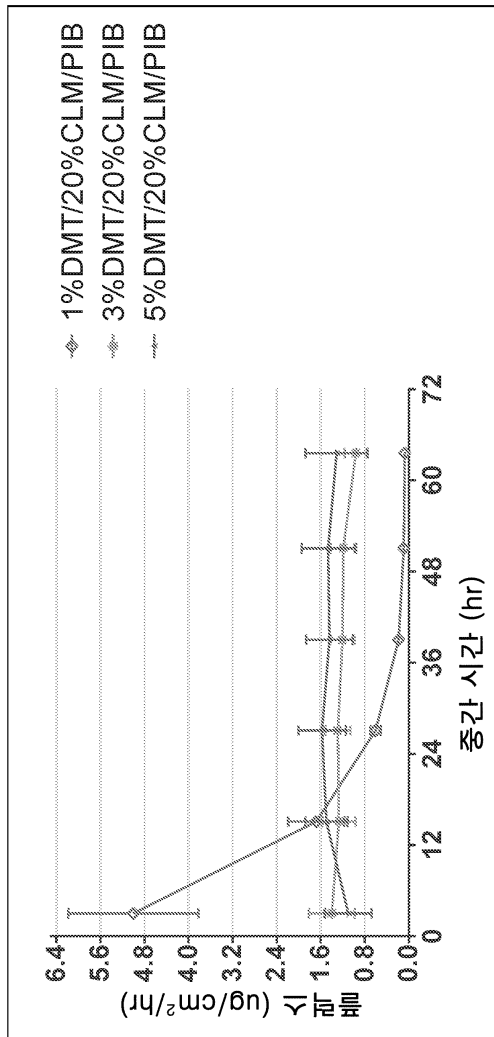
한다.

- [0450] 135. 조항 1 내지 134 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 대상체에게 오피오이드를 공동-투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0451] 136. 조항 135에 따른 방법에서, 오피오이드는 대상체에게 경구로 투여된다.
- [0452] 137. 조항 135에 따른 방법에서, 오피오이드는 대상체에게 정맥 내로 투여된다.
- [0453] 138. 조항 135 내지 137 중 어느 하나에 따른 방법에서, 오피오이드는 옥시코돈이다.
- [0454] 139. 조항 135 내지 138 중 어느 하나에 따른 방법에서, 오피오이드는 대상체에게 경피 전달 장치 적용 후에 대상체에게 투여된다.
- [0455] 140. 조항 135 내지 138 중 어느 하나에 따른 방법에서, 오피오이드는 경피 전달 장치와 함께 대상체에게 수술 기적으로 투여된다.
- [0456] 141. 조항 1 내지 140 중 어느 하나에 따른 방법에서, 통증이 시작되기 전에 대상체의 피부 표면에 경피 전달 장치가 적용된다.
- [0457] 142. 조항 141에 따른 방법에서, 통증이 시작되기 1 시간 이상 전에 대상체의 피부 표면에 경피 전달 장치가 적용된다.
- [0458] 143. 조항 141에 따른 방법에서, 통증이 시작되기 12 시간 이상 전에 대상체의 피부 표면에 경피 전달 장치가 적용된다.
- [0459] 144. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 1 cm^2 내지 10 cm^2 의 표면적을 가진다.
- [0460] 145. 조항 1 내지 35 중 어느 하나에 따른 방법에서, 경피 전달 장치는 2 cm^2 내지 6 cm^2 의 표면적을 가진다.
- [0461] 146. 조항 1 내지 145 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 비닐 중합체를 포함한다.
- [0462] 147. 조항 146에 따른 방법에서, 비닐 중합체는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부텐, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올 및 유기실리콘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0463] 148. 조항 146에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 폴리이소부틸렌 또는 폴리부텐 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0464] 149. 조항 148에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 포화 폴리부텐을 포함한다.
- [0465] 150. 조항 148에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 불포화 폴리부텐을 포함한다.
- [0466] 151. 조항 1 내지 145 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 아크릴 중합체, 아크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체 또는 폴리아크릴로니트릴을 포함한다.
- [0467] 152. 조항 1 내지 145 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 비-작용기화 중합체를 포함한다.
- [0468] 153. 조항 152에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 비-작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함한다.
- [0469] 154. 조항 1 내지 145 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 카복실산 또는 하이드록실 작용기화 중합체를 포함한다.
- [0470] 155. 조항 154에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 중합체를 포함한다.
- [0471] 156. 조항 155에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함한다.
- [0472] 157. 조항 154에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체를 포함한다.
- [0473] 158. 조항 157에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함한다.
- [0474] 159. 조항 1 내지 145 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체와 카복실산 작용기화 중합체의 혼합물을 포함한다.
- [0475] 160. 조항 159에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체의 혼합물을 포함한다.

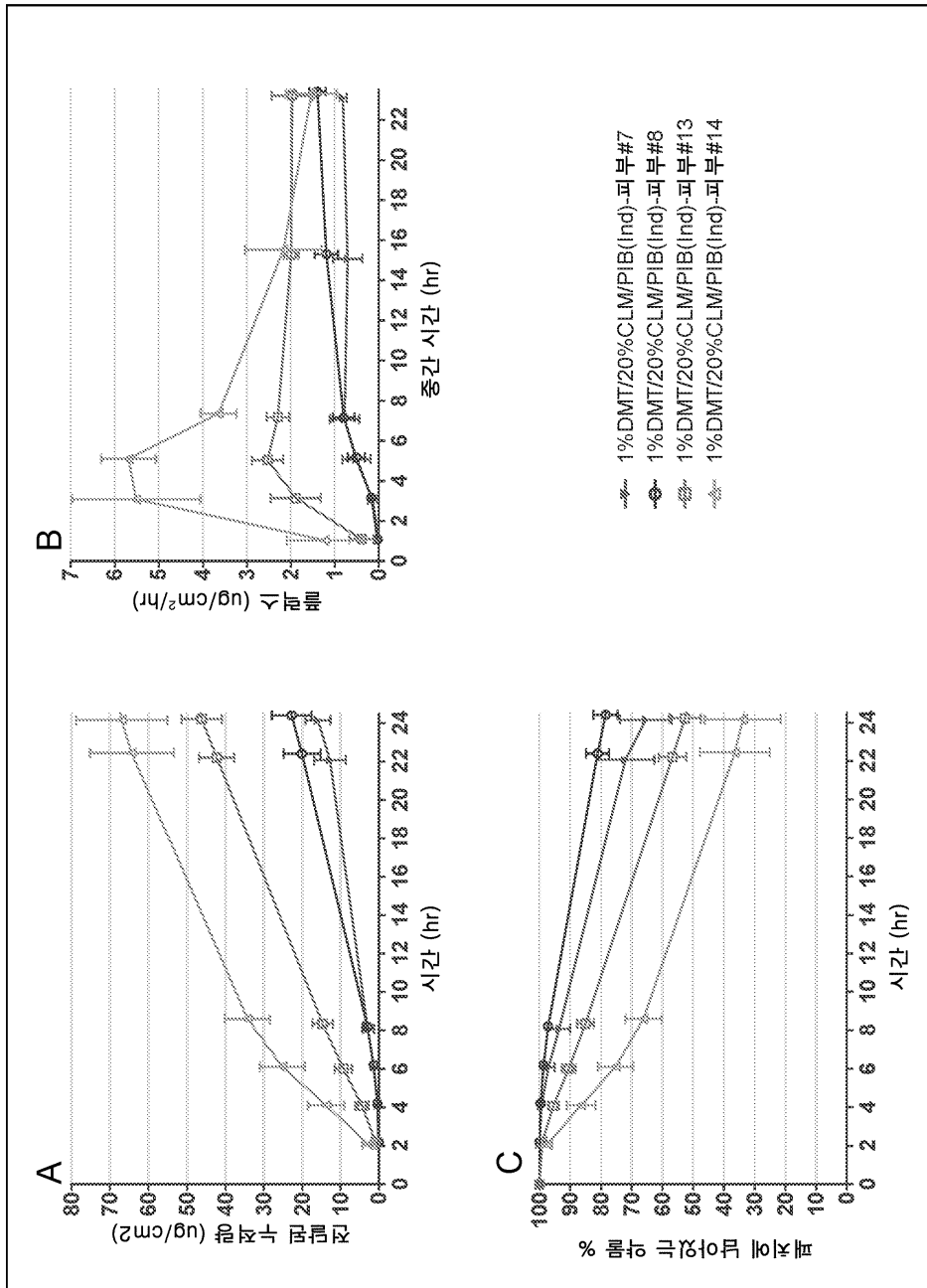
- [0476] 161. 조항 1 내지 145 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 듀로-탁® 87-9301, 듀로-탁®87-2353, 듀로-탁®87-2510, 듀로-탁®87-2516 및 듀로-탁®87-4287. 듀로-탁®87-2052, 듀로-탁®87-2194, 듀로-탁® 87-2677, 듀로-탁®87-201A, 듀로-탁®87-2979 및 듀로-탁®87-2074와 실질적으로 동일하거나 이들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0477] 162. 조항 1 내지 161 중 어느 하나에 따른 방법에서, 감압성 접착제는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 또는 가교 결합된 폴리아크릴산 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0478] 163. 조항 1 내지 162 중 어느 하나에 따른 방법에서, 상기 방법은 진정량의 텍스메테토미딘을 대상체에게 전달 하는 것을 포함한다.
- [0479] 164. 조항 135 내지 138 중 어느 하나에 따른 방법에서, 오피오이드는 대상체에게 경피 전달 장치 적용 전에 대상체에게 투여된다.
- [0480] 165. 조항 135 내지 138 중 어느 하나에 따른 방법에서, 오피오이드는 대상체에게 경피 전달 장치를 적용하는 동안 동시에 대상체에게 투여된다.
- [0481] 166. 대상체에서 통증을 관리하기 위한 키트로, 상기 키트는
- [0482] (a) 하나 이상의 경피 전달 장치로, 각각의 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘; 및 감압성 접착제를 포함하는 텍스메테토미딘 조성물과 백킹 층을 포함하고; 그리고
- [0483] (b) 조항 1 내지 165 중 어느 하나에 따라 대상체에서 통증을 관리하는 방법에서 두 개 이상의 경피 전달 장치를 사용하기 위한 설명서를 포함한다.
- [0484] 167. 조항 166에 따른 키트는 수화 유체 조성물을 추가로 포함한다.
- [0485] 168. 조항 166에 따른 키트에서, 수화 유체는 경구 수화 유체이다.
- [0486] 169. 조항 166에 따른 키트에서, 수화 유체 조성물은 정맥용 수화 유체 조성물이다.
- [0487] 170. 조항 167 내지 169 중 어느 하나에 따른 키트에서, 수화 유체 조성물은 보통의 염수를 포함한다.
- [0488] 171. 조항 167 내지 169 중 어느 하나에 따른 키트에서, 수화 유체 조성물은 텍스트로스를 포함한다.
- [0489] 172. 조항 166 내지 171 중 어느 하나에 따른 키트는 대상체를 수화시키기 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0490] 173. 조항 166 내지 172 중 어느 하나에 따른 키트는 대상체에게 공동-투여하기 위한 하나 이상의 오피오이드를 추가로 포함한다.
- [0491] 174. 조항 173에 따른 키트에서, 오피오이드는 옥시코돈이다.
- [0492] 전술한 발명이 이해의 명확성의 목적을 위하여 예시 및 예의 방식으로 일부 상세히 기재되어 있어도, 특정 변화 및 변형이 첨부된 청구범위의 사상 또는 범위에서 이탈하지 않고 만들어질 수 있음이 본 발명의 교시의 관점에서 당해 분야의 숙련가에 용이하게 명백하다.
- [0493] 따라서, 상기는 본 발명의 원리를 단지 예시한다. 본 명세서에서 명백하게 기재되지 않거나 또는 나타내지 않았어도, 본 발명의 원리를 구현하고 그 사상 및 범위내에 포함되는 다양한 배열을 당해 분야의 숙련가가 고안할 수 있을 것이 인정될 것이다. 더욱이, 본 명세서에서 인용된 모든 예 및 조건적 언어는 본 발명의 원리 및 실행기술의 추가에 발명자들에 의해 기여된 개념의 이해에서 독자를 돕도록 주로 의도되고, 상기 구체적으로 인용된 예 및 조건에 제한 없이 그대로 해석되어야 한다. 또한, 본 명세서에서 본 발명의 원리, 측면 및 구현에 뿐만 아니라 이들의 구체적인 실시예를 인용하는 모든 서술은 이들의 모든 구조적 및 기능적 등가물을 포함하도록 의도된다. 추가적으로, 상기 등가물이 현재 공지된 등가물 및 미래에 개발된 등가물, 즉, 구조와 무관하게, 동일한 기능을 수행하는 개발된 임의의 요소 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 범위는 본 명세서에 나타내고 기재된 예시적인 구현으로 제한되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범위 및 사상은 첨부된 청구범위에 의해 구현된다.

도면

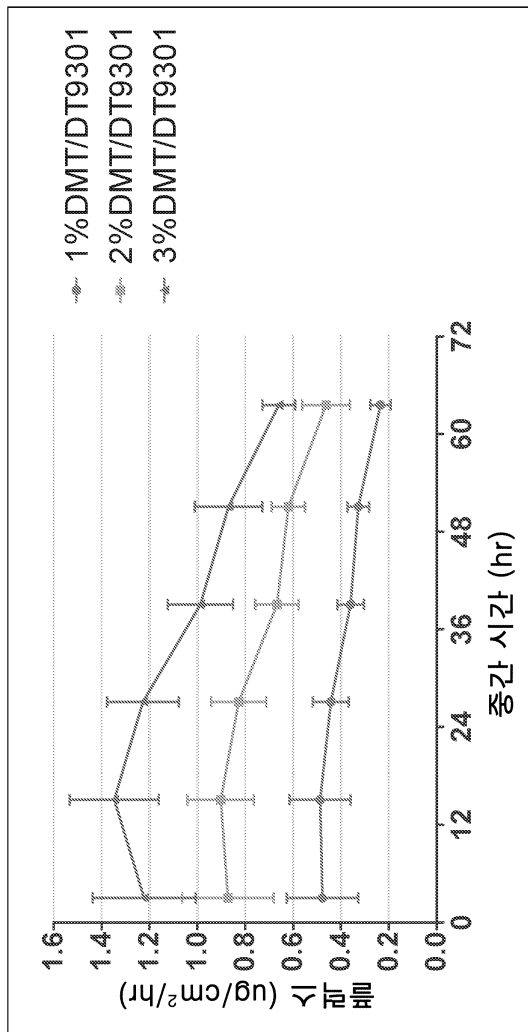
도면1



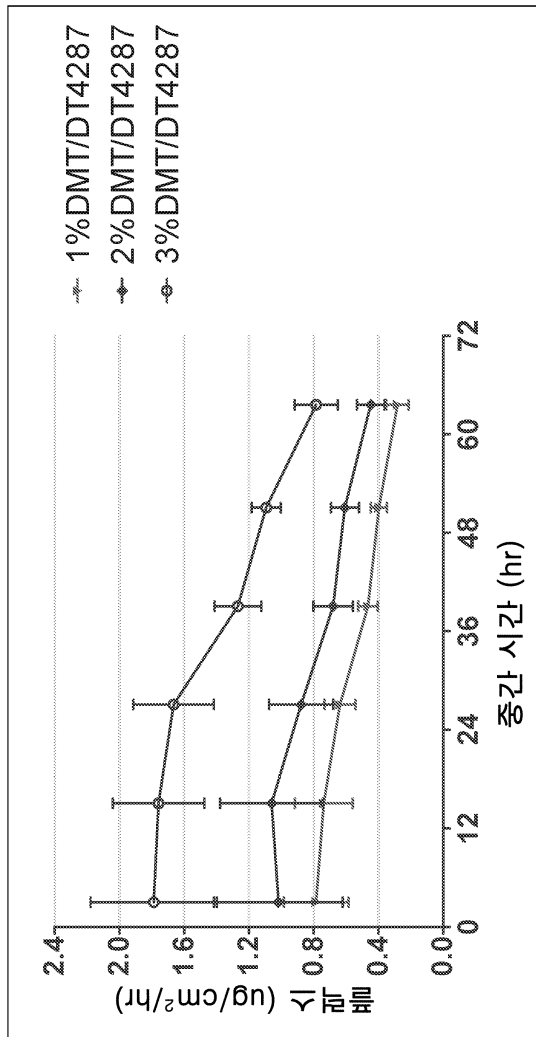
도면2



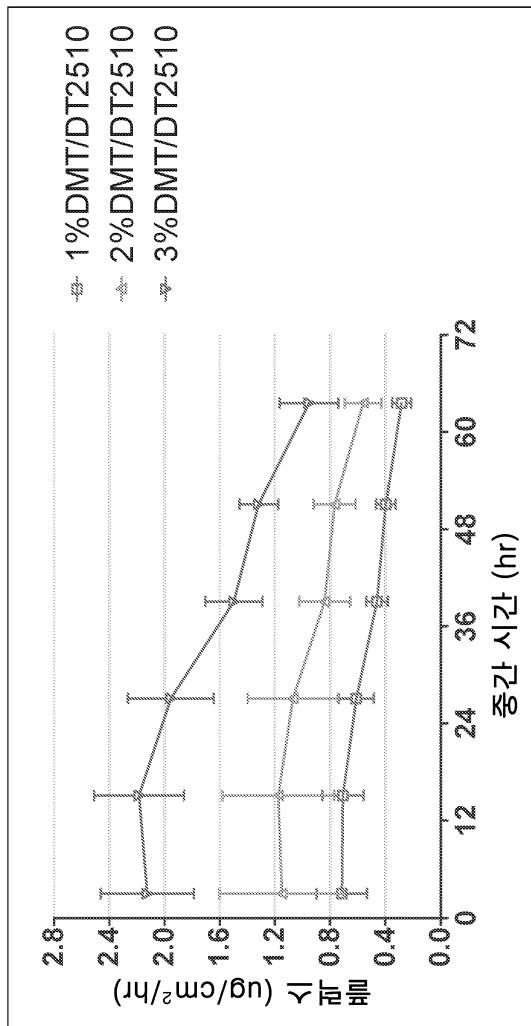
도면3



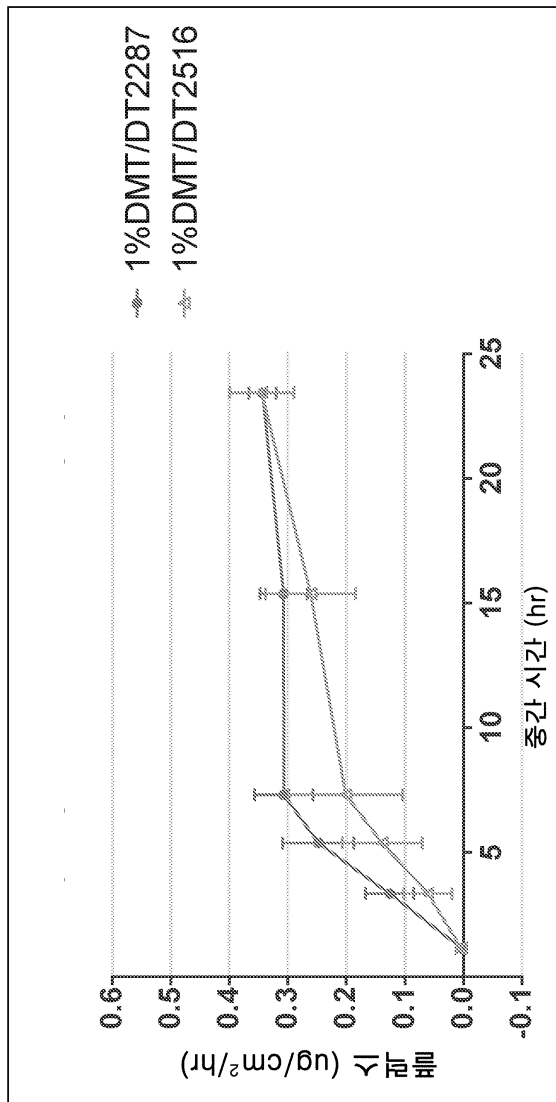
도면4



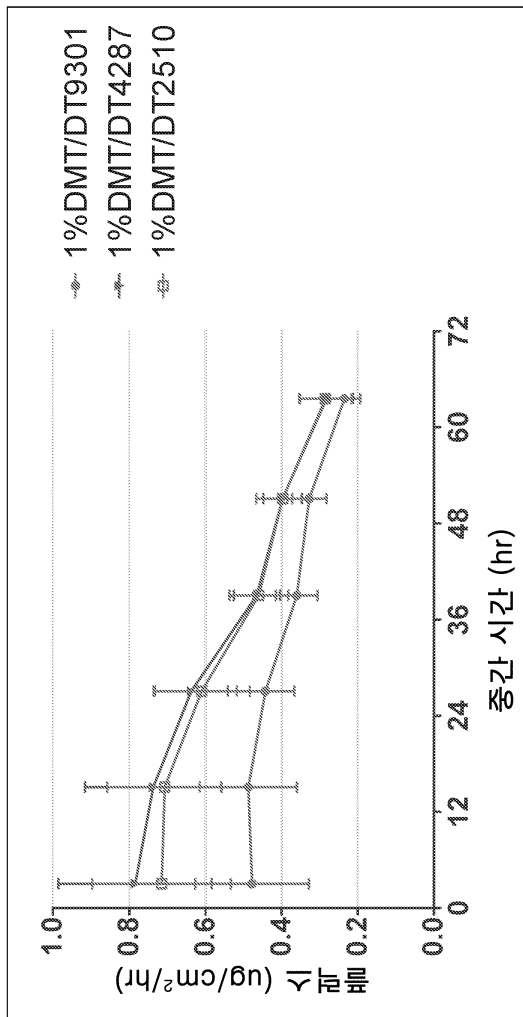
도면5



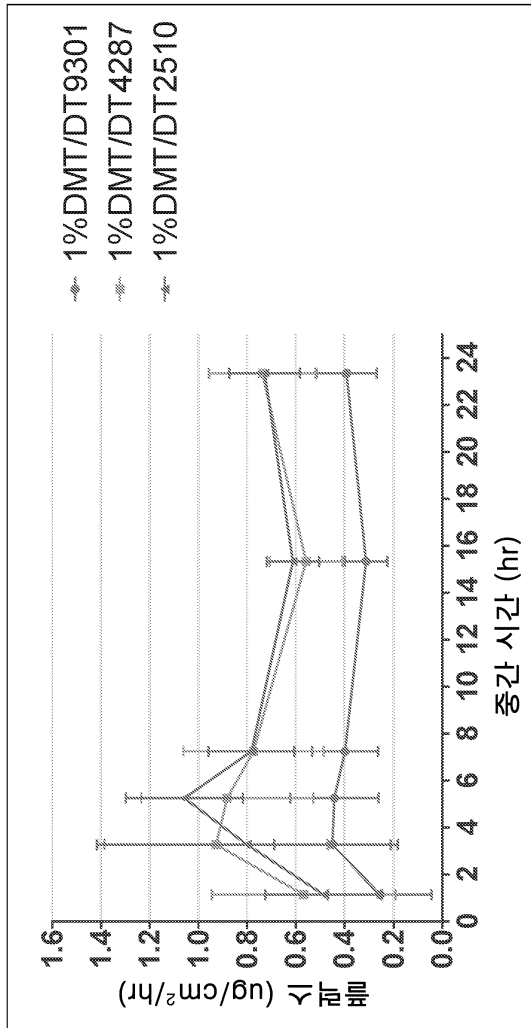
도면6



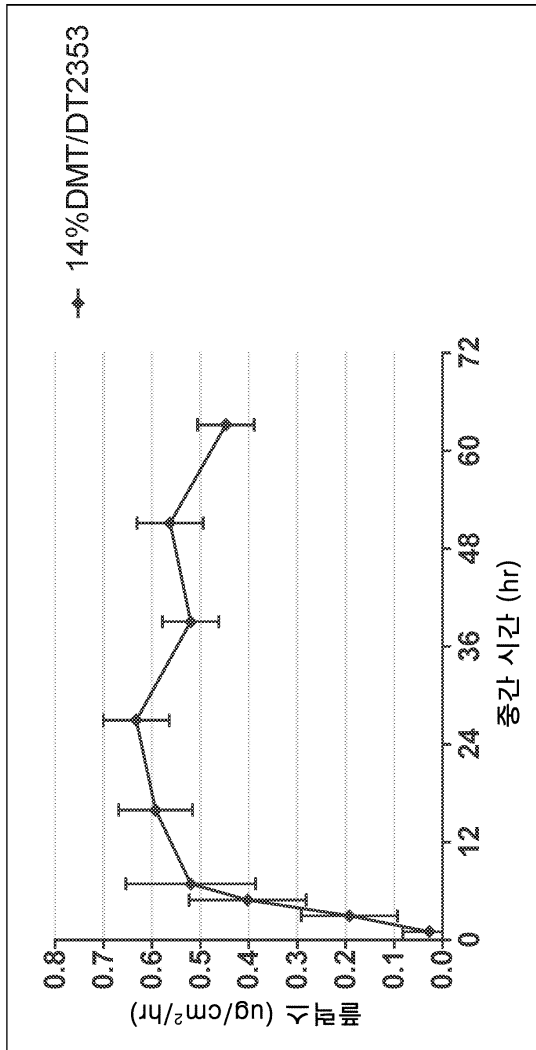
도면7a



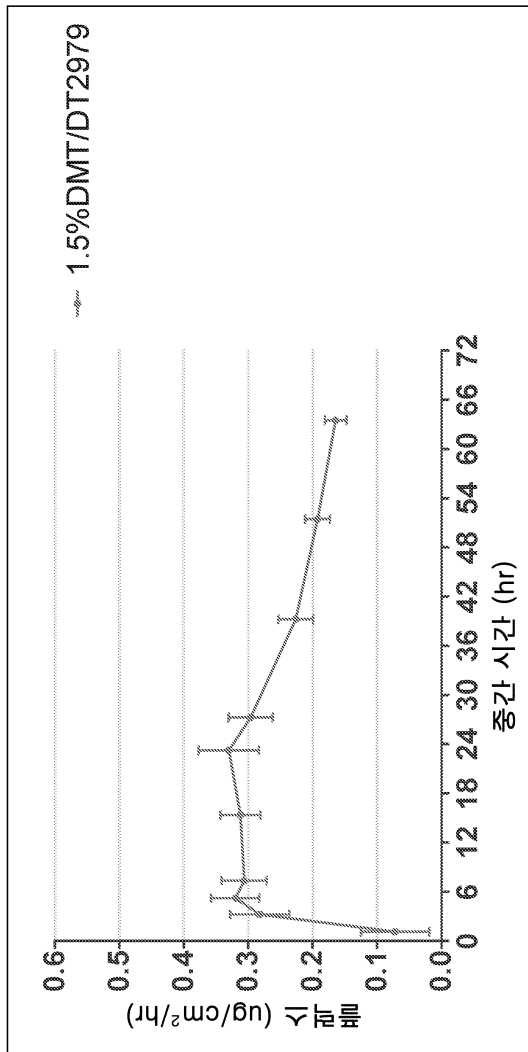
도면7b



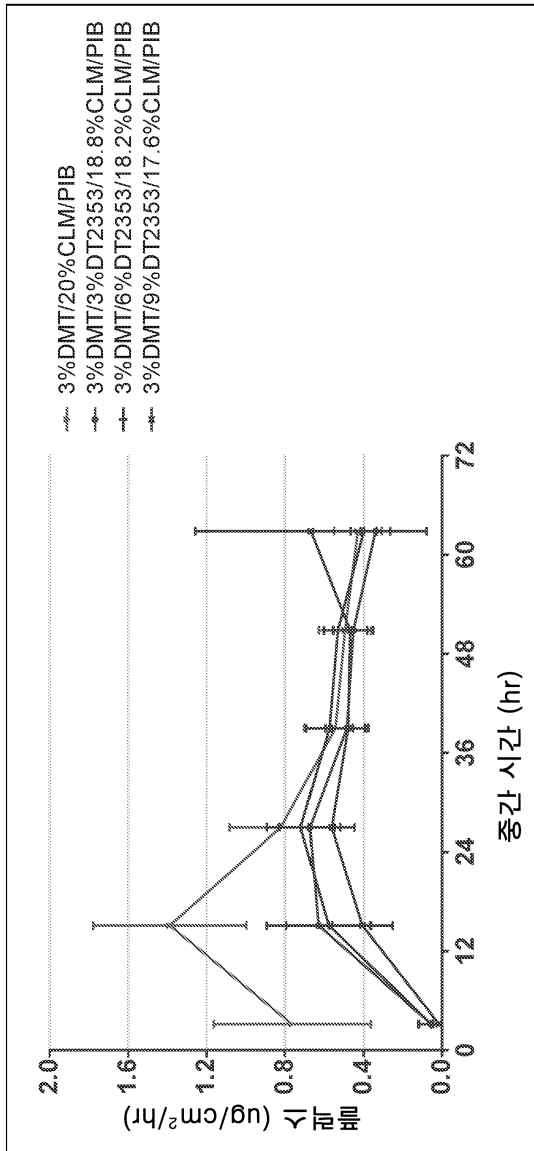
도면8



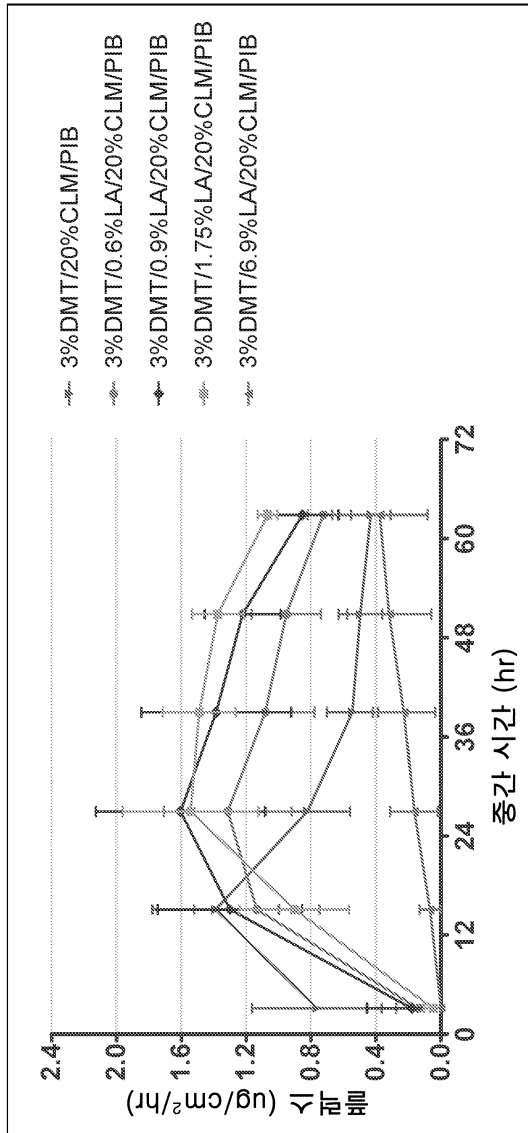
도면9



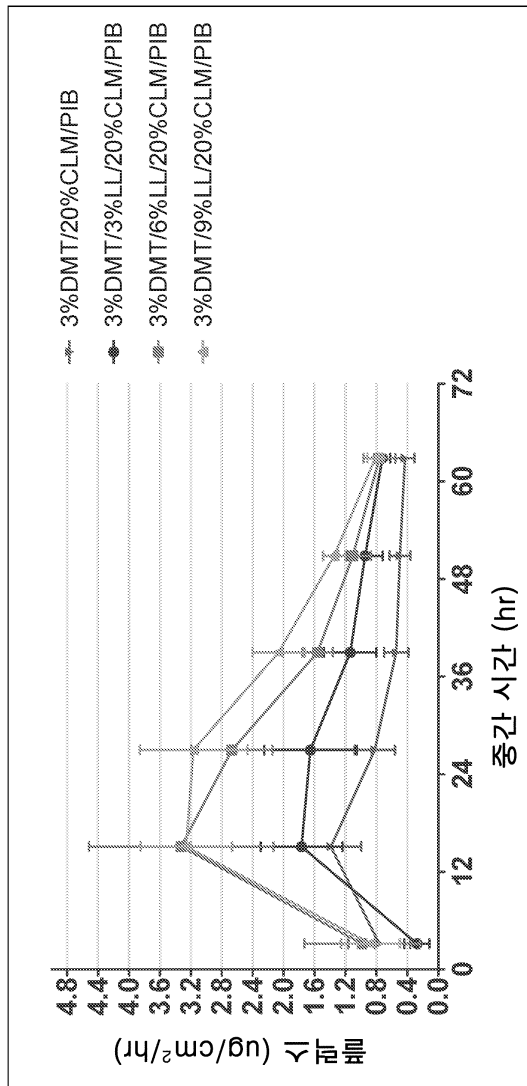
도면10



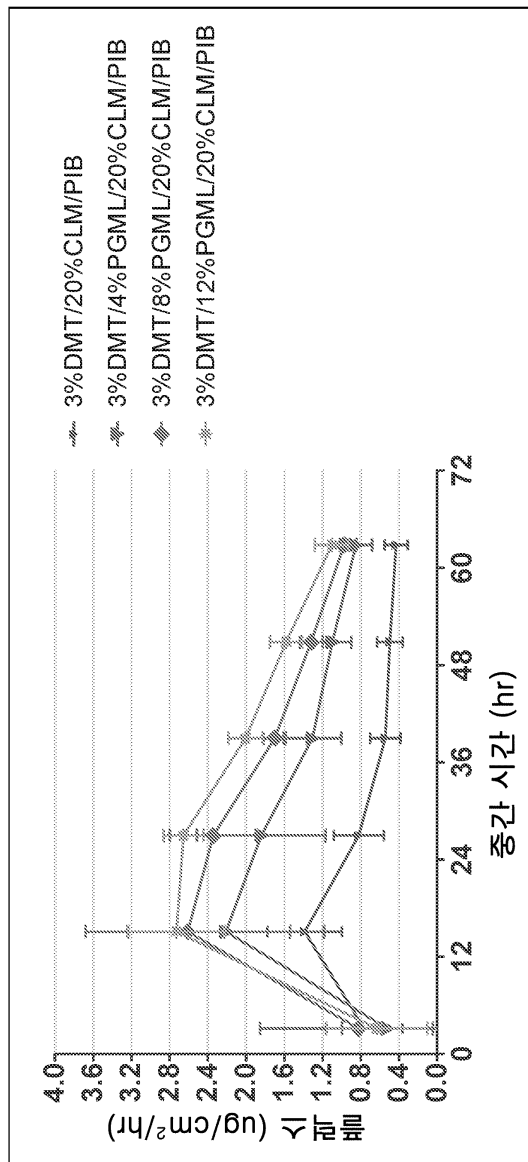
도면11



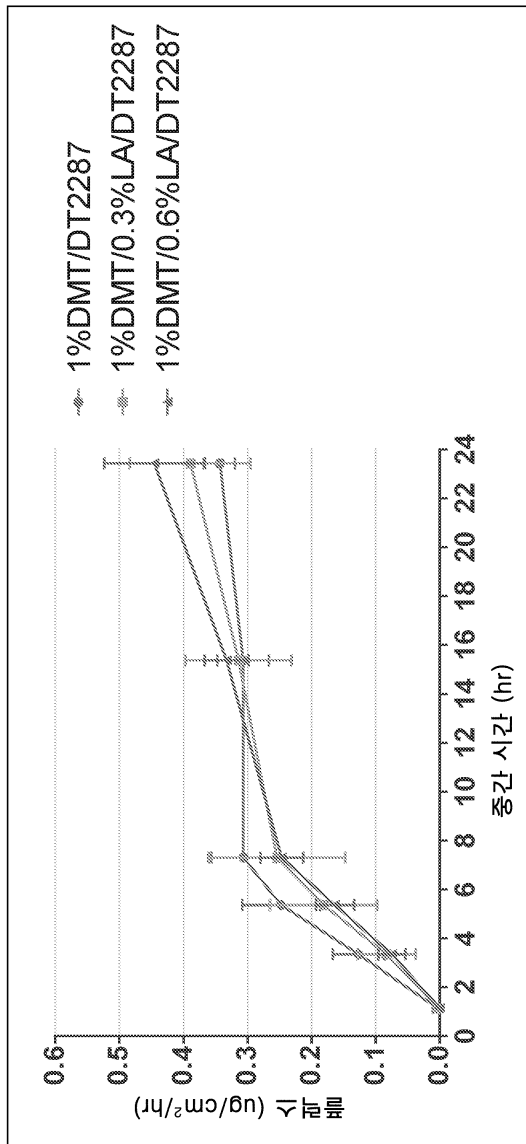
도면12



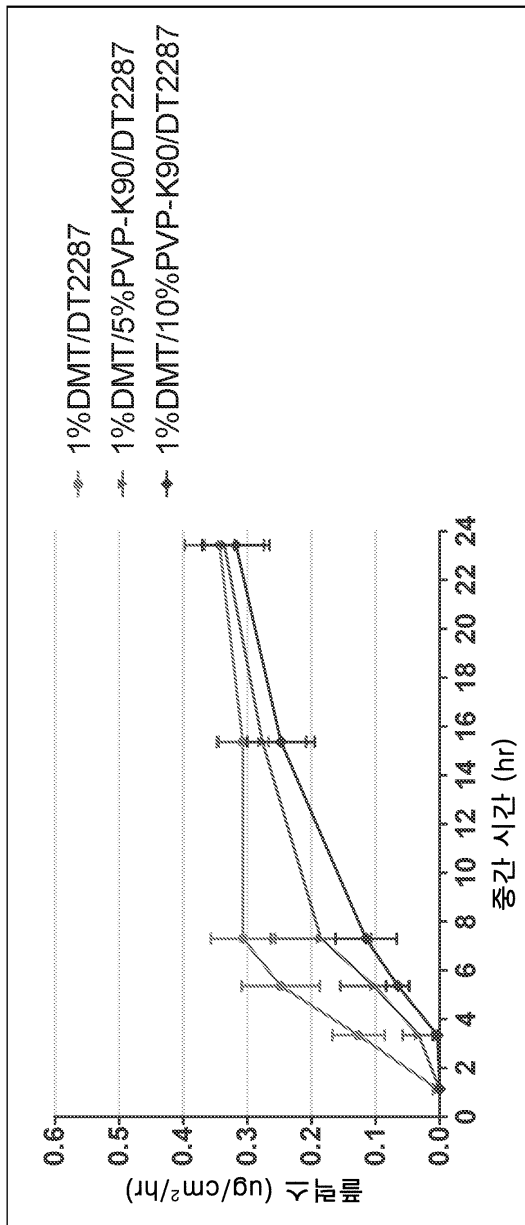
도면13



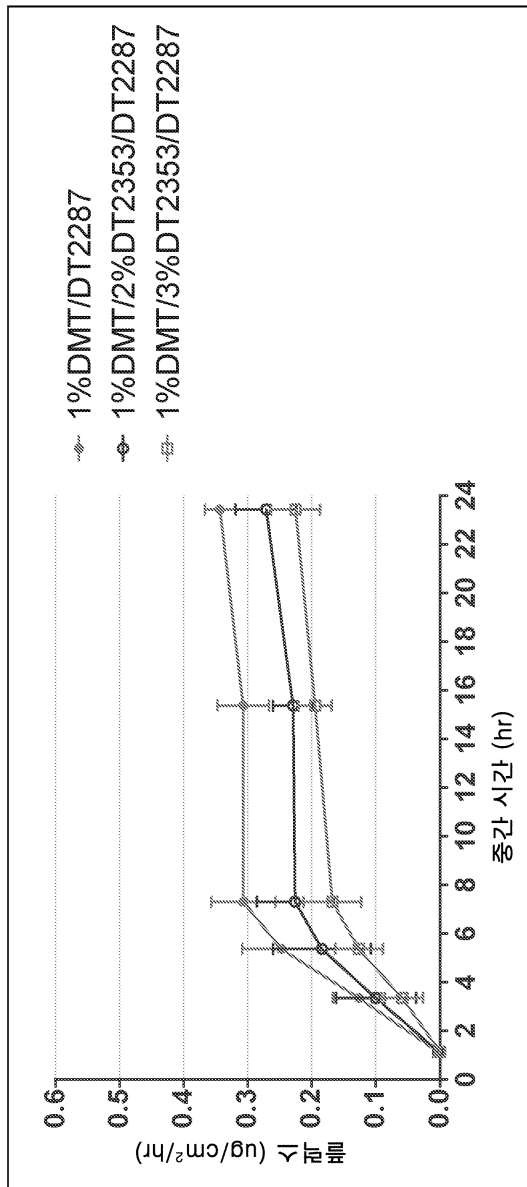
도면14a



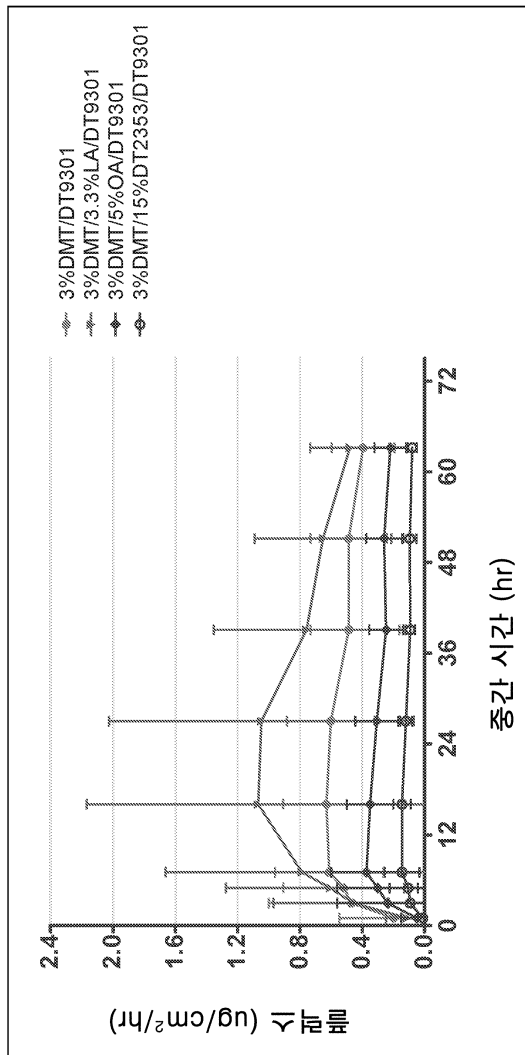
도면14b



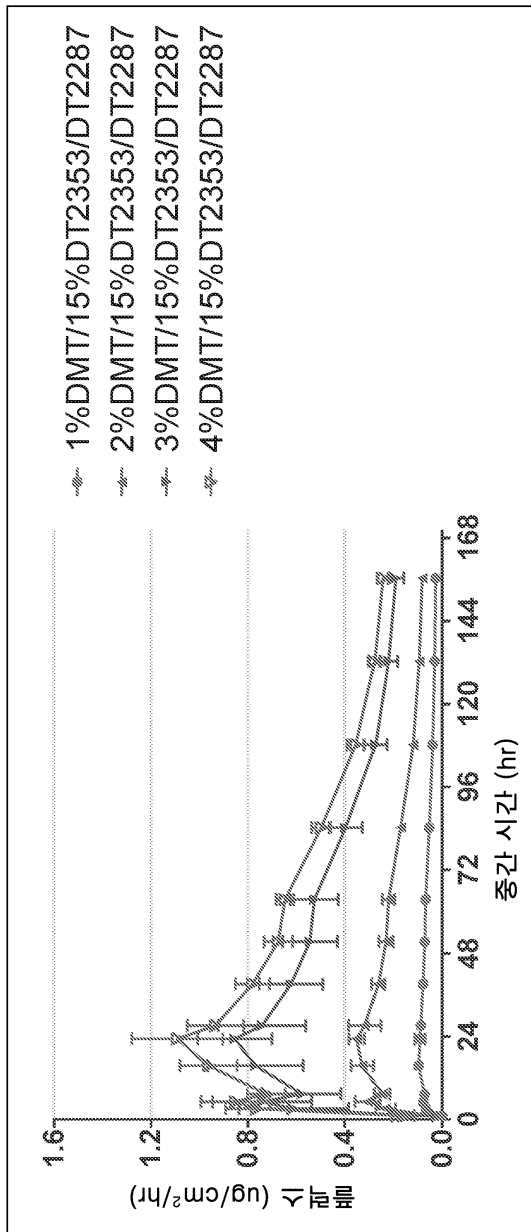
도면14c



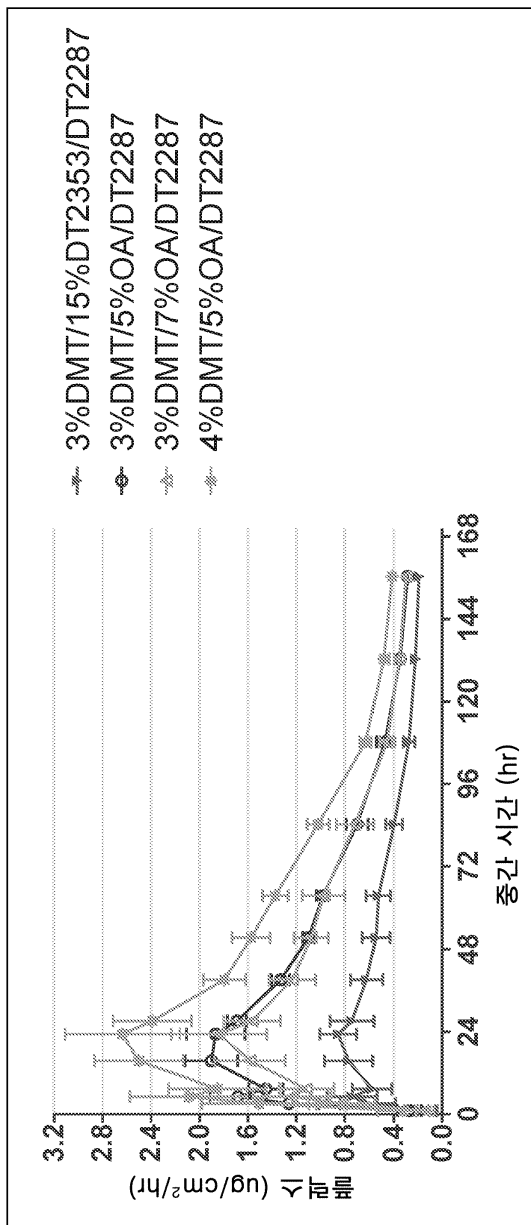
도면15



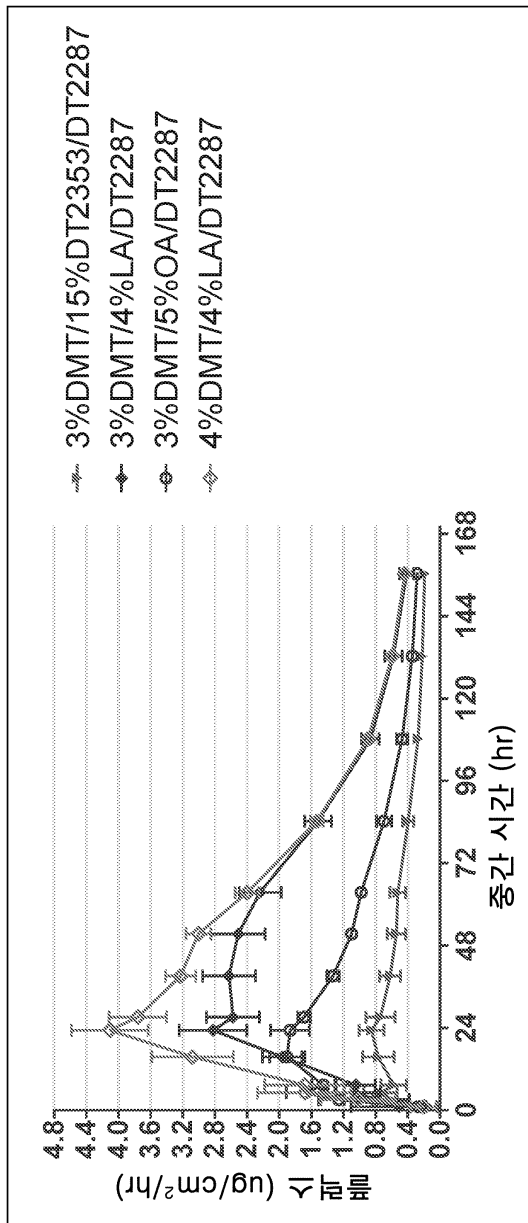
도면16



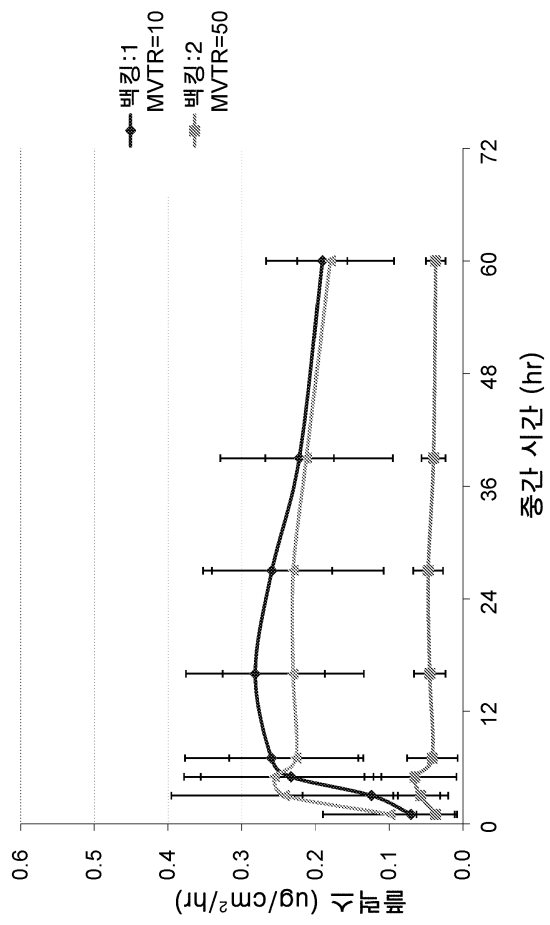
도면17



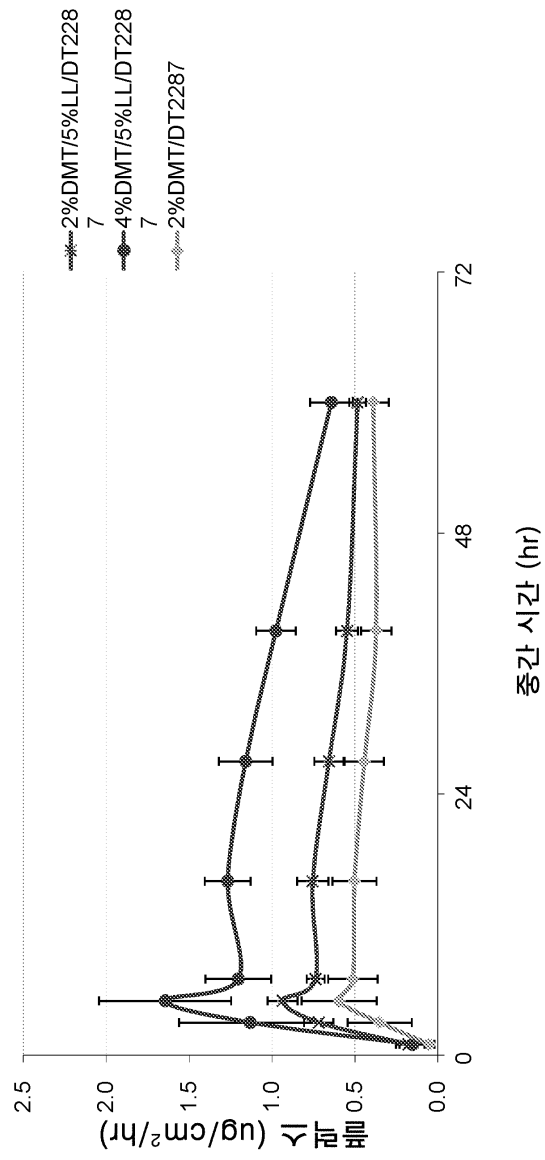
도면18



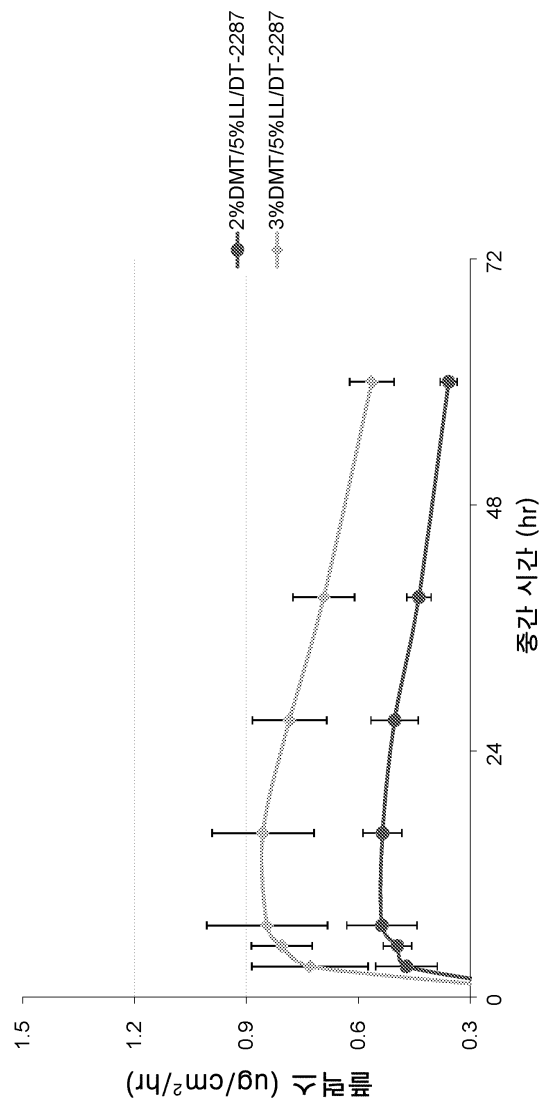
도면19



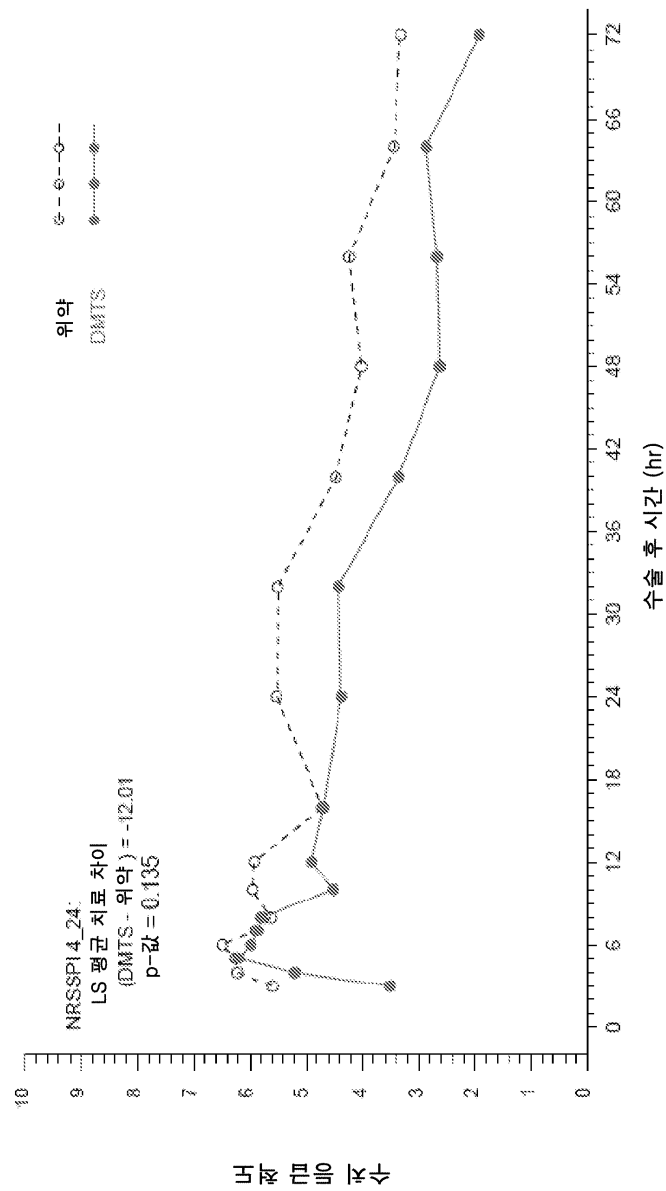
도면20



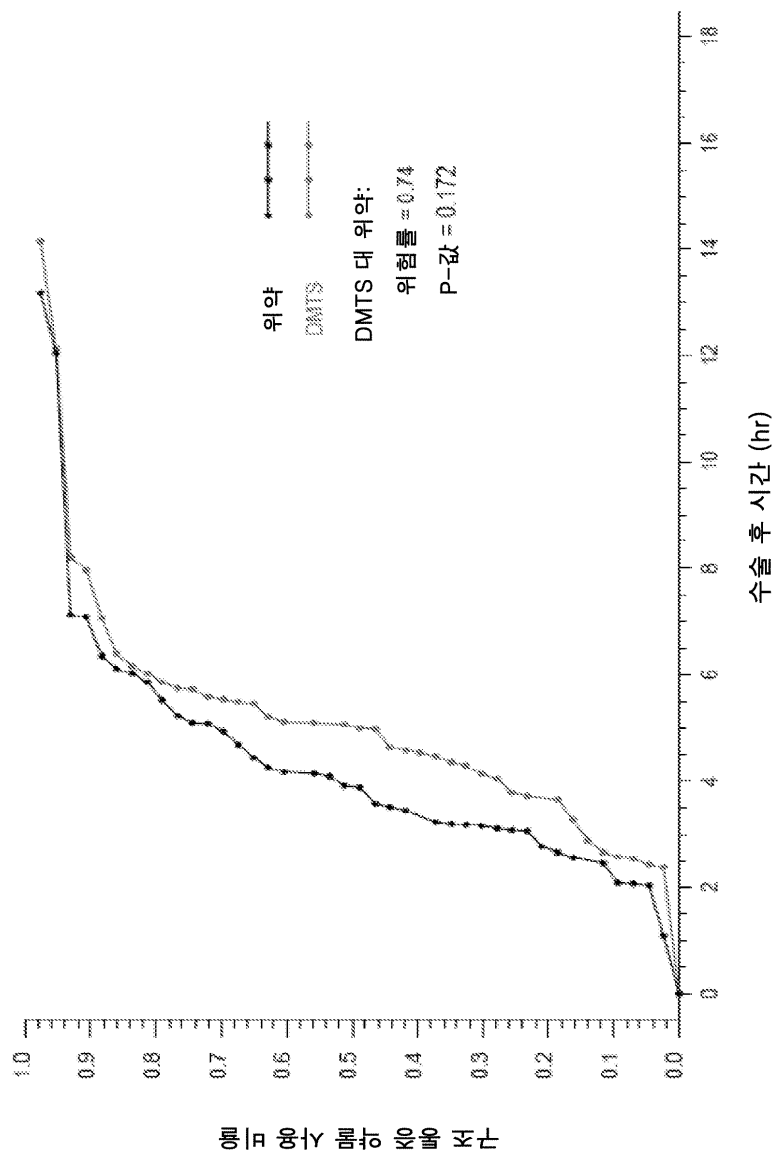
도면21



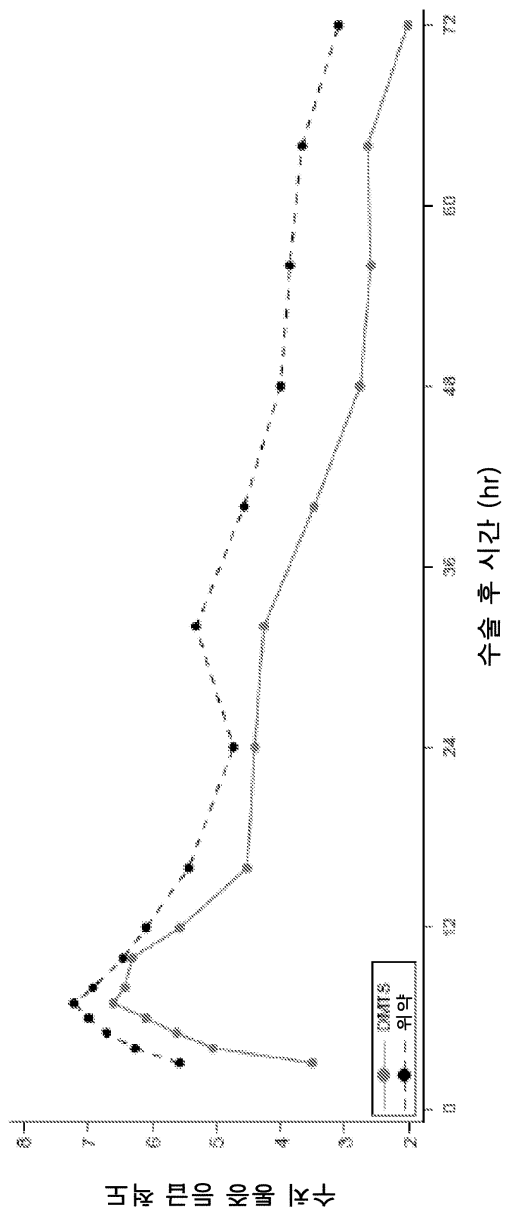
도면22



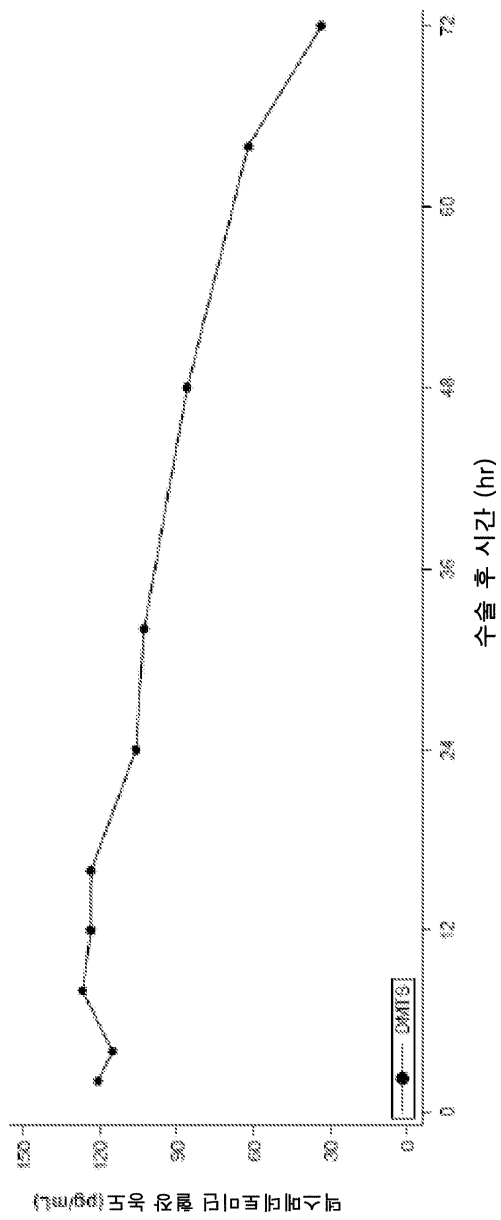
도면23



도면24a



도면24b



도면25

