(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월24일
(11) 등록번호 10-1891186
(24) 등록일자 2018년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/4174* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 47/32 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/7053 (2013.01)
A61K 31/4174 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7011598
(22) 출원일자(국제) 2014년10월03일
심사청구일자 2016년05월02일
(85) 번역문제출일자 2016년05월02일
(65) 공개번호 10-2016-0062159
(43) 공개일자 2016년06월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/059057
(87) 국제공개번호 WO 2015/054062
국제공개일자 2015년04월16일
(30) 우선권주장
61/887,870 2013년10월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US05124157 A*
US20130072532 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애비뉴1718
(72) 발명자
퐁피라파트, 아드차라
미국 메릴랜드 20878 게이더스버그 마라톤 서클 #204 15610
제인, 아밋
미국 캘리포니아 95035 밀피타스 카리노 테라스 825
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
윤의섭, 김수진

전체 청구항 수 : 총 16 항 심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **덱스메데토미딘 경피 조성물을 포함하는 통증을 관리하기 위한 방법 및 조성물**

(57) 요 약

본 발명의 양상은 통증을 경험하는 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 통증을 관리하기에 효과적인 덱스메데토미딘의 양을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 해당 방법을 실행하기에 충분한 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치, 및 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/7061 (2013.01)
(72) 발명자
버너, 브렛
미국 캘리포니아 94019 하프 문 베이 리 애비뉴 424
웬, 지안예
미국 캘리포니아 94303 팰로 앨토 콜로라도 애비뉴 847
슈도, 주타로
미국 캘리포니아 95117 새너제이 샌 토마스 아퀴노 로드 1230

명 세 서

청구범위

청구항 1

덱스메데토미딘 조성물; 및

덱스메데토미딘 조성물과 접촉하는 백킹층(backing layer)으로 구성되고,

상기 덱스메데토미딘 조성물은, 덱스메데토미딘; 라우릴 락테이트; 및 펜던트 하이드록실 작용기를 갖는 아크릴레이트 감압성 접착제로 구성되며,

상기 덱스메데토미딘 조성물은 대상체에서 통증을 관리하기에 효과적인 덱스메데토미딘의 양을 전달하도록 제형화된 것을 특징으로 하는,

대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 통증은 특발성 통증, 급성 통증, 교감신경 매개 통증, 복합 부위 통증 및 신경병증성 통증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 통증은 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 신경병증성 통증은 교감 신경계와 연관된 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 신경병증성 통증은 암 통증, 수술 후 통증, 감염과 연관된 통증, 대상포진 감염과 연관된 통증 및 HIV 감염과 연관된 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 상기 대상체에게 비진정량(non-sedative amount)의 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 1일 동안 상기 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 3일 동안 상기 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 7일 동안 상기 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 상기 대상체에서 1 내지 3의 램지 점수(Ramsay score)를 유지시키기에 충분한 방식으로 상기 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 상기 대상체에게 진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 5㎍/일 내지 500㎍/일의 범위의 속도로 상기 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 감압성 접착제는 비닐 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는, 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 14

제1항 내지 13항 중 어느 한 항의 경피 전달 장치를 2개 포함하는 키트.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 아크릴레이트 감압성 접착제는 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체는 가교결합되지 않은 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 35 U.S.C. § 119(e)에 따라, 본원은 2013년 10월 7일에 출원된 미국 가출원 제61/887,870호(이의 개시내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)의 출원일에 대한 우선권을 주장한다.

배 경 기 술

[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 지속한다. 이것은 많은 의학 병증에서 주요 증상이고, 인간의 삶의 질 및 일반 기능을 상당히 방해할 수 있다. 통증은 임의의 검출 가능한 자극, 손상 또는 질환의 부재 하에 또한 발생할 수 있다. 통증은 보통 일시적이어서, 유독한 자극이 제거되거나 기초하는 손상 또는 병리학이 치유될 때까지만 지속하지만, 약간의 통증이 있는 상태가 몇 년 지속할 수 있다.

[0004] 덱스메데토미딘은 메데토미딘의 S-입체이성질체이고, 집중 치료실에서 및 수술 또는 단기간 시술에 진정을 요하는 삽관 환자 및 비삽관 환자에 대한 마취의사에 의해 진정 약제로서 사용되는 α_2-아드레날린성 수용체의 효현제이다. α_2-아드레날린성 수용체는 α_{2a}, α_{2b} 및 α_{2c}-아드날린성 수용체를 포함하는 3개의 매우 상동성인 하위유형을 포함하는 G_i 이종삼합체 G-단백질과 연관된 G-단백질 커플링된 수용체이다. a_2-아드레날린성 수용체의 효현제는 중추 신경계에 대한 효과를 통해 진정, 근육 이완 및 무통각에 연루된다.

[0005] 덱스메데토미딘은 비경구, 정맥내 및 경구 투여를 통해 진정제로서 임상 환경에서 사용되고, 따라서 병원 환경에서 건강 관리 전문의에 의한 면밀한 감시를 요한다. 덱스메데토미딘은 클리닉(예를 들어, 병원) 환경에서의 삽관되거나 기계적으로 환기되는 대상체의 진정, 및 수술, 방사선촬영 또는 진단 시술 동안 모니터링되는 마취의 일부로서 비삽관 대상체의 진정에 현재 사용된다. 덱스메데토미딘은 호흡에 부정적으로 영향을 미치지 않으므로 비삽관 대상체에서의 연속 정맥내 점적주사에 또한 승인되었다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 양상은 통증을 경험하는 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 통증을 관리하기 위해 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 해당 방법을 실행하기에 충분한 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치, 및 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은 일 실시형태에 따른 폴리아이소뷰틸렌/폴리뷰텐 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 2A는 일 실시형태에 따른 시간에 의한 누적 덱스메데토미딘 전달량의 예를 나타낸다. 도 2B는 일 실시형태에 따른 비작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다. 도 2C는 일 실시형태에 따른 시간에 따른 덱스메데토미딘 사용의 예를 나타낸다.

도 3은 일 실시형태에 따른 비작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 4는 일 실시형태에 따른 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱

스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 5는 또 다른 실시형태에 따른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 6은 또 다른 실시형태에 따른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제 및 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 7a 내지 도 7b는 일 실시형태에 따른 비작용기화 아크릴레이트 접착제, 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제 및 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 8은 또 다른 실시형태에 따른 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 9는 또 다른 실시형태에 따른 비닐 아세테이트를 함유하는 작용기로서 카복실기 및 하이드록실기를 가지는 아크릴 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 10은 일 실시형태에 따른 폴리아이소뷰틸렌/폴리뷰텐 접착제와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 11은 일 실시형태에 따른 용해도 향상제 레뷸린산을 가지는 폴리아이소뷰틸렌/폴리뷰텐 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 12는 일 실시형태에 따른 용해도 향상제 라우릴 락테이트를 가지는 폴리아이소뷰틸렌/폴리뷰텐 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 13은 일 실시형태에 따른 용해도 향상제 프로필렌 글라이콜모노라우레이트를 가지는 폴리아이소뷰틸렌/폴리뷰텐 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 14a는 일 실시형태에 따른 레뷸린산과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 14b는 일 실시형태에 따른 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 14c는 일 실시형태에 따른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함유하는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 15는 일 실시형태에 따른 레뷸린산, 올레산 또는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제의 부재 및 존재 하의 아크릴레이트 감압성 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 16은 또 다른 실시형태에 따른 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 17은 또 다른 실시형태에 따른 올레산 또는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함

유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 18은 또 다른 실시형태에 따른 용해도 향상제, 예컨대 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제, 라우릴 락테이트 또는 올레산과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 19는 다양한 제형으로부터 시간에 따른 평균 덱스메데토미딘 실험실내 피부 플럭스를 나타낸다.

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명의 양상은 통증을 경험하는 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 통증을 관리하기 위해 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 해당 방법을 실행하기에 충분한 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치, 및 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

[0009] 본 발명을 더 자세히 기재하기 전에, 본 발명이, 물론 변할 수 있는 것과 같이, 기재된 특정한 실시형태에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용된 전문용어는 오직 특정한 실시형태를 기술한 목적을 위한 것으로 또한 이해되어야 하고, 본 발명의 범위가 첨부된 청구범위에 의해서만 제한되므로, 제한인 것으로 의도되지 않는다.

[0010] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 달리 명확히 기술하지 않는 한, 그 범위의 상한과 하한 사이에, 하한의 단위의 1/10으로의, 각각의 중간값, 및 그 언급된 범위에서의 임의의 다른 언급된 값 또는 중간값이 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이 더 적은 범위의 상한 및 하한은 더 적은 범위에서 독립적으로 포함될 수 있고, 본 발명 내에 또한 포함되고, 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계에 놓인다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 이 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 다를 배제한 범위가 본 발명에 또한 포함된다.

[0011] 소정의 범위는 본 명세서에서 용어 "약"이 앞에 오는 숫자값으로 제시된다. 용어 "약"은 이것이 앞에 오는 정확한 숫자, 및 대략 이 용어가 앞에 오는 숫자이거나 이에 근접한 숫자에 대한 문자 지원을 제공하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 숫자가 대략 구체적으로 언급된 숫자이거나 이에 근접한 지를 결정하는 데 있어서, 언급되지 않은 근사 또는 근접 수는, 이것이 제시된 상황에서, 구체적으로 언급된 숫자의 실질적인 등가물을 제공하는 숫자일 수 있다.

[0012] 달리 정의되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 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.

[0013] 각각의 개별적인 공보 또는 특허가, 공보가 인용된 것과 연결되어 방법 및/또는 재료를 개시하고 기술하기 위해, 구체적으로 및 개별적으로 참조문헌으로 포함된 것으로 표시되고 본 명세서에 참조문헌으로 포함된 것처럼, 본 명세서에 인용된 모든 공보 및 특허는 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 임의의 공보의 인용은 출원일 전의 이의 개시내용을 위한 것이고, 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 공보에 선행하도록 권한 부여되지 않는다는 인정으로서 해석되지 않아야 한다. 추가로, 제공된 공개 일자는 독립적으로 확인되는 것이 필요할 수 있는 실제 공개 일자와 다를 수 있다.

[0014] 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용되는 것처럼, 단수 형태 "일", "하나" 및 "그"는, 문맥이 달리 명확히 기술하지 않는 한, 복수 언급을 포함한다는 것에 주목한다. 청구항이 임의의 선택적 요소를 배제하도록 작성될 수 있다는 것에 추가로 주목한다. 그러므로, 이 서술은 청구항 요소의 언급과 연결되어 "오로지", "오직" 등과 같은 배타적인 전문용어의 사용, 또는 "부정적인" 제한의 사용에 대한 선행 기준으로 제공되는 것으로 의도된다.

[0015] 본 개시내용을 읽을 때, 본 명세서에 기재되고 예시된 각각의 개별적인 실시형태가, 본 발명의 범위 또는 사상

으로부터 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 몇몇 실시형태의 특징으로부터 용이하게 분리되거나 이것과 조합될 수 있는, 별개의 성분 및 특징을 가진다는 것이 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이다. 임의의 언급된 방법은 언급된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.

[0016] 본 발명의 다양한 실시형태를 추가로 기술하는 데 있어서, 통증을 경험하는 대상체에게 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하고, 대상체에게 비진정량(non-sedative amount)의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 방법이 처음에 더 자세히 검토된다. 다음에, 해당 방법을 실행하는 데 적합한 경피 전달 장치가 기재되어 있다. 관심 있는 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 이후 검토된다.

[0017] **유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치에 의해 통증을 관리하는 방법**

[0018] 본 발명의 양상은 통증을 경험하는 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 통증을 관리하는 방법을 포함한다. 본 발명의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되고, 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 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 점막에 걸쳐 전달되는 투여의 경로를 의미하기 위해 사용된다. 그러므로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 경피 덱스메데토미딘 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 전달된 조성물을 포함한다. 따라서, 경피 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 연장된 경피 전달 장치는 임의의 편리한 위치, 예를 들어 팔, 다리, 궁둥이, 복부, 등, 목, 음낭, 질, 얼굴, 귀 뒤, 협측 및 설하 등에 적용될 수 있다. 본 발명의 방법을 기술하는 데 있어서, 용어 "대상체"는 경피 조성물이 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, 소정의 실시형태에서 대상체는 인간이다. 용어 대상체는 또한 임의의 연령, 체중 또는 다른 신체 특징의 사람 또는 유기체를 포함하도록 의도되고, 대상체는 성인, 유아 또는 신생아일 수 있다.

[0019] 덱스메데토미딘의 경피 투여는 수동 또는 능동일 수 있다. "수동" 수송이란 덱스메데토미딘 조성물이 인가된 에너지(예를 들어, 문지름 또는 열)의 부재 하에 피부 또는 점막에 걸쳐 전달되고, 장벽(예를 들어, 피부 또는 점막)의 투과성 및 전달의 엔트로피에 따라 주로 달라진다는 것을 의미한다. 그러나, 경피 투여는 소정의 실시형태에 따라 피부 또는 점막에 걸친 덱스메데토미딘 조성물의 능동 수송을 또한 포함할 수 있다. 능동 수송은 인가된 에너지와 함께 피부 또는 점막에 걸쳐 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.

[0020] 본 발명의 실시형태에서, 방법은 통증을 경험하는 대상체에게 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하는 단계 및 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다. 통증을 경감시키는 유효량이란, 대상체가 경험하는 바와 같은, 실질적으로 없더라도, 적어도 약간의, 통증 경감을 제공하는 양을 의미하고, 몇몇 경우에 통증 경감의 양은 통증의 느낌 또는 인지의 완전한 중단이다. 통증 경감의 양은 임의의 편리한 프로토콜을 이용하여 정량화되거나 그렇지 않으면 평가될 수 있다.

[0021] 몇몇 경우에, 대상체에게 전달되는 덱스메데토미딘의 양은 비진정량이다. "비진정"이란, 대상체의 완전한 진정을 야기하지 않는, 대상체에게 일정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 덱스메데토미딘 조성물이 제형화된다는 것을 의미한다. 즉, 대상체는 덱스메데토미딘이 대상체에게 경피로 전달되는 전체 시간에 걸쳐 의식이 있고 반응하게 있는다. 소정의 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온한 상태로 있다. 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 기민하게 있고, 명령(예를 들어, 경구 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다. 훨씬 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 기민하고, 협조적이고 지향적이고 평온한 상태로 있고, 명령(예를 들어, 경구 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다.

[0022] 진정의 수준을 결정하기에 적합한 프로토콜은, 진정의 수준을 결정하기 위한 다른 편리한 프로토콜 중에서, 램지 진정 점수(Ramsay Sedation Scale), 밴쿠버 진정 회복 점수(Vancouver Sedative Recovery Scale), 쿡(Cook)

및 팔마(Palma)에 의해 변형된 글라스고우 코마 점수(Glasgow Coma Scale), 편안함 점수(Comfort Scale), 새로운 쉐필드 진정 점수(New Sheffield Sedation Scale), 진정-동요 점수(Sedation-Agitation Scale) 및 운동 활동 평가 점수(Motor Activity Assessment Scale)를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0023] 몇몇 실시형태에서, 방법은 반응성 또는 인지 또는 운동 활동의 임의의 감소가 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치의 투여로부터 생기는지를 결정하기 위해 대상체의 진정의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 진정의 수준을 임의의 편리한 프로토콜, 예컨대 상기 언급된 것에 의해 평가할 수 있다. 소정의 실시형태에서, (문헌[Ramsay, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone, British Med Journal 1974; 2:656-659(이의 개시내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)]에 개시된 바와 같은) 램지 진정 점수를 이용하여 진정의 수준을 평가한다. 예를 들어, 각각의 대상체는 자격 있는 건강 관리 전문의에 의해 평가될 수 있고, 하기 요약된 램지 진정 점수에 따라 진정의 수준의 점수가 배정될 수 있다.

램지 진정 점수

[0024]

점수	반응성, 인지 활동 및 운동 활동의 설명
1	환자는 불안하고 동요하거나 들떠있거나, 둘 다이다.
2	환자는 협조적이고, 지향적이고, 평온하다.
3	환자는 명령에만 반응한다.
4	환자는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 신속한 반응을 나타낸다.
5	환자는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 느릿한 반응을 나타낸다.
6	환자는 반응을 나타내지 않는다.

[0025] 몇몇 실시형태에서, 대상체에 대한 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여 동안 대상체의 진정의 수준을 평가하고, 대상체는 4 이하의 램지 점수, 예컨대 3 이하의 램지 점수, 예컨대 2 이하의 램지 점수가 배정되고, 예컨대 대상체는 1의 램지 점수가 배정된다. 소정의 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 신속한 반응을 나타낸다. 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 구두 명령에 반응한다. 훨씬 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온하다. 훨씬 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 불안하거나, 동요하거나, 들떠있다.

[0026] 대상체의 진정의 수준을 방법 동안 임의의 시간에 평가할 수 있다. 몇몇 경우에, 정기적인 간격, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 매 2시간, 매 4시간 또는 일부 다른 간격에 연장된 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 진정의 수준을 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채, 예컨대, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 15분 후, 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4시간 후, 예컨대 경피 전달 장치의 적용 8시간 후 진정의 수준을 평가할 수 있다.

[0027] 대상체의 진정의 수준은 투약 간격 동안에 1회 이상, 예컨대 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 평가될 수 있다. 투약 간격 동안 대상체가 평가될 수 있는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격 동안에, 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 내지 7회의 대상체의 횟수를 평가할 수 있다.

[0028] 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐 심박수 모니터, 호흡 모니터 또는 비디오 모니터의 보조를 포함하는 시각 관찰에 의해 진정 수준을 모니터링할 수 있다.

[0029] 몇몇 실시형태에서, 관리되는 대상체는 비진정 상태에 있고, 깨어 있고, 기민하고, 지향적이고, 일관성 있고, 질문 또는 요청을 포함하는 경구 또는 서명 명령에 반응할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 투여가 시작할 때 비진정 상태에 있을 수 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 투여가 시작할 때 비진정 상태에 있고, 하나 이상의 투약 간격(즉, 관심 있는 덱스메데토미딘 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간 기간)에 걸쳐 비진정 상태에 있다. 훨씬 다른 실시형태에서, 대상체는 투여가 시작할 때 비진정 상태이고, 전체 관리 프로토콜에 걸쳐 비진정 상태로 있는다.

[0030] 훨씬 다른 실시형태에서, 대상체에게 전달되는 덱스메데토미딘의 양은 진정량이다. "진정"이란, 대상체를 진정시키는, 대상체에게 일정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 덱스메데토미딘 조성물이 제형화된다는 것을 의미한다. 이러한 실시형태에서, 환자는 6을 포함하는 5 이상의 램지 점수를 가질 수 있다.

[0031] 상기 요약된 바대로, 본 발명의 실시형태에 따른 방법을 실행 시, 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 통증을 관리하기 위해 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "통증"은 그 관습적인 의미에서 실제 또는 가능한 조직 손상과 연관되거나, (예를 들어, 국제 통증 연구 협회(International Association for the Study of Pain)에 의해 정의된 것처럼) 이러한 손상의 면에서 기술되는, 불쾌한 감각적이고 감정적인 경험을 의미하도록 사용된다. 통증은 손상이 명확히 위치하지 않거나 존재하는 것으로 나타날 수 없는 불쾌한 감각적이고 감정적인 경험을 또한 포함할 수 있다. 소정의 경우에, 통증은 대상체에서 겪을 수 있는 임의의 감각적인 경험(물리적, 정신학적, 감정적, 정신적 경험 등)을 포함한다. 본 발명의 실시형태에 따른 통증 표시는 신경병증, 예컨대 삼차 신경병증, 근육통, 통각과민증(hyperalgesia), 통각과민(hyperpathia), 신경염, 신경병증, 신경병증성 통증, 특발성 통증, 급성 통증, 교감신경 매개 통증, 복합 부위 통증, 만성 통증, 예컨대 암 통증, 수술 후 통증, 대상포진 후 신경병증, 과민성 장 증후군 및 다른 내장 통증, 방사선 통증, 당뇨병성 신경병증, 근육 경직과 연관된 통증, 복합 부위 통증 증후군(complex regional pain syndrome: CRPS), 교감신경 유지 통증, 두통 통증, 예컨대 편두통 두통, 이질통 통증, 염증성 통증, 예컨대 관절염과 연관된 통증, 위장 통증, 예컨대 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome: IBS) 및 크론병을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에 따른 통증은 암, 관절염, 바이러스 감염, 예컨대 대상 포진, 또는 신체 외상, 예컨대 화상, 상해 또는 수술, 화학요법 유도 통증, 통증이 있는 만성 화학요법 유도 말초 신경병증(chronic chemotherapy induced peripheral neuropathy: CCIPN), 방사선 요법 통증과 같은 기초하는 생리학적 비정상의 증상일 수 있다.

[0032] 소정의 실시형태에서, 통증 병증은 신경병증성 통증이다. 용어 "신경병증성 통증"이란 그 관습적인 의미로 체성감각계에 영향을 미치는 손상 또는 질환에 의해 야기된 통증을 의미하도록 사용된다. 신경병증성 통증은 이상감각, 감각장애, 감각저하, 감각과민, 무통증, 통각과민증, 또는 이질통 또는 다른 관련 현상과 연관될 수 있다. 신경병증성 통증은 연속적 또는 삽화적일 수 있다. 해당 방법에 의한 관리에 적합한 신경병증성 통증은 임의의 유형의 신경병증성 통증일 수 있고, 다른 유형의 신경병증성 통증 중에서 대상포진 후 신경병증, 삼차 신경병증, HIV 말단 감각 다발성 신경병증, 당뇨병성 신경병증, 외상성 신경 손상, 수술 후 통증, 화학요법 유도 통증, 통증이 있는 만성 화학요법 유도 말초 신경병증(CCIPN), 방사선 요법 통증, 스포츠 손상, 뇌졸중과 연관된 통증, 다발성 경화증, 척수공동증, 뇌전증, 척수 손상, 암, 환지통, 손목 터널 증후군, 좌골신경통, 음부 신경병증, 중추성 통증 증후군, 두통, 편두통, 요통, 만성 배부통, 섬유근육통을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0033] 상기 기재된 바대로, 방법은 몇몇 경우에 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제를 함유하는 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 통증을 경험하는 비진정될 수 있는 대상체의 피부 표면에 적용하는 단계 및 대상체에서 통증을 관리하기 위해 시간의 기간에 걸쳐 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 유지시키는 단계를 포함한다. 상기 기재된 바대로, 양은 원하는 바대로 비진정성 또는 진전성일 수 있다. 비진정량은 환자의 반응성 또는 기민함을 위해 허용될 수 있고, 램지 진정 점수에서 3 이하, 예컨대 2 이하의 점수와 관련될 수 있다. "통증을 관리" 또는 "통증의 관리"는 적어도 통증의 억제 또는 경감을 의미하고, 억제 및 경감은 적어도 통증의 규모의 감소를 의미한다.

[0034] 몇몇 실시형태에서, 방법은 대상체에 대한 덱스메데토미딘의 연장된 경피 전달을 포함한다. "연장된 경피 전달"이란 경피 투여가 연장된 시간의 기간 동안, 예컨대 1시간 이상, 예컨대 2시간 이상, 예컨대 4시간 이상, 예컨대 8시간 이상, 예컨대 12시간 이상, 예컨대 24시간 이상, 예컨대 48시간 이상, 예컨대 72시간 이상, 예컨대 96시간 이상, 예컨대 120시간 이상, 예컨대 144시간 이상, 예컨대 168시간 이상을 포함하는, 시간, 일 및 예컨대 주의 기간에 걸쳐 덱스메데토미딘 조성물의 전달을 제공하도록 제형화된다는 것을 의미한다. 상기 범위의 경우, 시간 기간의 상한은 몇몇 경우에 168시간 이하, 예컨대 144시간 이하, 예컨대 120시간 이하, 예컨대 96시간 이하, 예컨대 72시간 이하, 예컨대 48시간 이하, 예컨대 24시간 이하이다. 소정의 실시형태에서, 연장된 경피 전달은 예컨대 0.5시간 내지 168시간, 예컨대 1시간 내지 144시간, 예컨대 1.5시간 내지 120시간, 예컨대 2시간 내지 96시간, 예컨대 2.5시간 내지 72시간, 예컨대 3시간 내지 48시간, 예컨대 3.5시간 내지 24시간, 예컨대 4시간 내지 12시간, 예컨대 5시간 내지 8시간의 범위이다.

[0035] 몇몇 실시형태에서, 덱스메데토미딘 조성물의 서방 방출 경피 투여는 대상체의 피부에 적용되는 치료학적 유효량의 덱스메데토미딘 활성제의 수일 전달을 포함한다. 수일 전달이란 경피 전달 장치가 1일 이상, 예컨대 2일

이상, 예컨대 4일 이상, 예컨대 7일 이상, 예컨대 14일, 예컨대 30일 이상인 시간 기간 동안 대상체의 피부에 적용될 때 경피 조성물이 대상체에게 치료학적 유효량을 제공하기 위해 제형화된다는 것을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치는 10일 이상의 기간 동안 대상체에게 치료학적 유효량의 덱스메데토미딘을 제공한다. 수일 전달을 위해, 시간 기간의 상한은 몇몇 경우에 30일 이하, 예컨대 28일 이하, 예컨대 21일 이하, 예컨대 14일 이하, 예컨대 7일 이하, 예컨대 3일 이하이다. 소정의 실시형태에서, 수일 경피 전달은 예컨대 2일 내지 30일, 예컨대 3일 내지 28일, 예컨대 4일 내지 21일, 예컨대 5일 내지 14일, 예컨대 6일 내지 10일의 범위이다.

[0036] 사용된 특정 프로토콜에 따라, 본 발명의 실시형태에 따른 통증의 관리는 1회 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 덱스메데토미딘 조성물의 적용에 의해 시작하고, 대상체와의 접촉으로부터 경피 덱스메데토미딘 조성물의 제거에 의해 종료한다. 그러므로, 투약 간격은 일정량의 덱스메데토미딘이 대상체의 피부 또는 점막과 접촉하는 시간 기간이고, 약 0.5시간 이상, 예컨대 1시간 이상, 예컨대 2시간 이상, 예컨대 4시간 이상, 예컨대 8시간 이상, 예컨대 12시간 이상, 예컨대 16시간 이상, 예컨대 20시간 이상, 예컨대 24시간 이상, 예컨대 약 48시간 이상, 예컨대 약 72시간 이상, 예컨대 96시간 이상, 예컨대 120시간 이상, 예컨대 144시간 이상, 예컨대 약 168시간 이상 지속할 수 있다. 투약 간격의 기간을 위한 시간 기간의 상한은 몇몇 경우에 168시간 이하, 예컨대 144시간 이하, 예컨대 120시간 이하, 예컨대 96시간 이하, 예컨대 72시간 이하, 예컨대 48시간 이하, 예컨대 24시간 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격의 기간은 예컨대 0.5시간 내지 168시간, 예컨대 1시간 내지 144시간, 예컨대 1.5시간 내지 120시간, 예컨대 2시간 내지 96시간, 예컨대 2.5시간 내지 72시간, 예컨대 3시간 내지 48시간, 예컨대 3.5시간 내지 24시간, 예컨대 4시간 내지 12시간, 예컨대 5시간 내지 8시간의 범위이다.

[0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "관리 프로토콜"은 경피 덱스메데토미딘 조성물의 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 하나 이상의 순차적 투약 간격을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 프로토콜은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있다. "다수의 투약 간격"이란 1개 초과의 경피 전달 장치가 순차적 순서로 대상체와 접촉된 채 적용되고 유지된다는 것을 의미한다. 그러므로, 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거되고, 새로운 경피 전달 장치가 대상체에게 재적용된다. 본 발명의 방법의 실행 시, 관리 섭생은 2회 이상의 투약 간격, 예컨대 3회 이상의 투약 간격, 예컨대 4회 이상의 투약 간격, 예컨대 5회 이상의 투약 간격, 예컨대 10회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있다.

[0038] 다수의 투약 간격 관리 프로토콜에서 투약 간격 사이의 기간은 건강 관리 전문의에 의해 결정되는 것처럼 대상체의 생리학에 따라 또는 관리 프로토콜에 의해 변할 수 있다. 예를 들어, 다수의 투약 관리 프로토콜에서 투약 간격 사이의 기간은 미리 결정될 수 있고, 정기적인 간격에 따른다. 그러므로, 투약 간격 사이의 시간은 변할 수 있고, 1일 이상, 예컨대 2일 이상, 예컨대 3일 이상, 예컨대 4일 이상, 예컨대 5일 이상, 예컨대 6일 이상, 예컨대 7일 이상, 예컨대 10일 이상, 예컨대 30일 이상일 수 있다. 투약 간격 사이의 시간 기간의 상한은 몇몇 경우에 30일 이하, 예컨대 28일 이하, 예컨대 21일 이하, 예컨대 14일 이하, 예컨대 7일 이하, 예컨대 3일 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격 사이의 시간은 예컨대 2일 내지 30일, 예컨대 3일 내지 28일, 예컨대 4일 내지 21일, 예컨대 5일 내지 14일, 예컨대 6일 내지 10일의 범위이다.

[0039] 소정의 경우에, 투약 간격 사이의 기간은 경피 전달 장치가 투약 간격 사이에 대상체와 접촉하지 않는 시간 동안 덱스메데토미딘의 혈장 농도에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 후속하는 투약 간격은 덱스메데토미딘의 혈장 농도가 특정한 한계치 아래에 도달할 때 시작할 수 있다.

[0040] 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치는 10일의 기간 동안 대상체에게 치료학적 유효량의 덱스메데토미딘을 제공한다.

[0041] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 양상은 대상체에게 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 대상체에서 통증을 관리하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은, 대상체에서 통증을 관리하기 위해 표적 투약량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키는 단계, 예를 들어 통증을 관리하는 전체 약물 노출 또는 평균 일일 약물 노출에 의해 결정된 바와 같이 예를 들어 표적 투약량을 전달하는 단계를 포함한다. 용어 표적 투약량은 투과된 덱스메데토미딘의 원하는 양을 의미한다. 경피 덱스메데토미딘 조성물의 원하는 치료 효과, 관리 프로토콜, 대상체의 생리학 및 투여 시간의 대상체에서의 진정 수준에 따라, 통증을 관리하기 위한 표적 약물 노출은 변할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 덱스메데토미딘의 표적 약물 노출은 대상체의 치료 창에

있는 양이고, 몇몇 경우에 치료 창은 비진정 치료 창이다.

[0042] 용어 "비진정 치료 창"은 본 명세서에서, 진정이 있다 하더라도, 아주 조금 발생시키는, 대상체에서 통증을 관리하는 데 치료학적으로 효과적인 덱스메데토미딘 투약량 범위를 의미하도록 사용된다. 즉, 통증이 관리되는 특별한 개별 대상체에 대한 덱스메데토미딘의 비진정 치료 창은 "완전한 진정" 또는 "완전한 진정 유도"인 것으로 생각되는 양보다 낮고 대상체에서 통증을 관리하기 위해 "비효과적인" 것으로 생각되는 양보다 높은 것으로 정의된 덱스메데토미딘의 농도의 범위이다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 비진정 치료학적 유효량은 대상체에서 4 이하의 램지 점수를 유지시키면서 원하는 관리가 가능하게 하는 덱스메데토미딘의 전신 양을 제공한다. 예를 들어, 대상체에서 통증을 관리하는 데 있어서 덱스메데토미딘의 표적 비진정 투약량은 투약 간격(예를 들어, 168시간의 투약 간격)의 과정에 걸쳐 50㎍/일 내지 350㎍/일, 예컨대 100㎍/일 내지 340㎍/일, 예컨대 145㎍/일 내지 330㎍/일, 예컨대 155㎍/일 내지 320㎍/일, 예컨대 165㎍/일 내지 310㎍/일, 예컨대 175㎍/일 내지 300㎍/일, 예컨대 185㎍/일 내지 290㎍/일, 예컨대 195㎍/일 내지 280㎍/일, 예컨대 50㎍/일 내지 250㎍/일의 범위일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 덱스메데토미딘의 표적 투약량은 투약 간격(예를 들어, 168시간 이상의 투약 간격)의 과정에 걸쳐 147㎍/일 내지 290㎍/일의 범위이다.

[0043] 몇몇 실시형태에서, 표적 투약량은 대상체에게 적용될 때 통증 관리 동안 특정 시간에 덱스메데토미딘의 원하는 평균 혈장 농도를 제공하는 덱스메데토미딘의 전신 양을 제공하는 양이다. 다른 실시형태에서, 표적 투약량은 대상체에게 적용될 때 투약 간격 또는 관리 프로토콜에 걸쳐 덱스메데토미딘의 정상 상태 평균 혈장 농도를 제공하는 양이다. 다른 실시형태에서, 표적 투약량은 대상체에게 적용될 때 *생체내* 대상체에 대한 덱스메데토미딘의 전달의 특정한 속도를 제공하는 양이다.

[0044] 몇몇 실시형태에서, 대상체와 접촉한 채 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하고 유지시키는 것은, 예를 들어 투약 간격(예를 들어, 7일 이상)의 과정에 걸쳐 전달된 덱스메데토미딘의 평균 누적 양과 같은, 덱스메데토미딘의 표적 양의 전달을 포함한다. 용어 "표적 누적 양"은 피부를 통해 대상체에게 전달되는 덱스메데토미딘의 전체 분량을 의미하고, 피부 또는 점막 투과성 및 적용 부위의 대사 활성으로 인해 변할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 덱스메데토미딘의 평균 누적 양은 7일 전달 간격에 걸쳐 5㎍/㎠ 이상, 예컨대 25㎍/㎠ 이상, 예컨대 50㎍/㎠ 이상, 예컨대 투약 간격에 걸쳐 75㎍/㎠ 이상, 예컨대 100㎍/㎠ 이상, 예컨대 125㎍/㎠ 이상, 예컨대 200㎍/㎠ 이상일 수 있다. 투약 간격에 걸친 덱스메데토미딘 전달의 평균 누적 양의 경우, 상한은 몇몇 경우에 500㎍/㎠ 이하, 예컨대 400㎍/㎠ 이하, 예컨대 300㎍/㎠ 이하, 예컨대 200㎍/㎠ 이하, 예컨대 100㎍/㎠ 이하, 예컨대 50㎍/㎠ 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격에 걸친 덱스메데토미딘 전달의 평균 누적 양은 예컨대 5㎍/㎠ 내지 500㎍/㎠, 예컨대 25㎍/㎠ 내지 400㎍/㎠, 예컨대 50㎍/㎠ 내지 300㎍/㎠의 범위이다.

[0045] 방법은 소정의 실시형태에 따라 투약 간격의 과정에 걸쳐 0.05ng/㎖ 내지 0.5ng/㎖, 예컨대 0.1ng/㎖ 내지 0.45ng/㎖, 예컨대 0.15ng/㎖ 내지 0.4ng/㎖, 예컨대 0.2ng/㎖ 내지 0.35ng/㎖, 예컨대 0.25ng/㎖ 내지 0.3ng/㎖의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 단계 및 경피 덱스메데토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 전달 장치는 투약 간격(예를 들어, 168시간 이상의 투약 간격)의 과정에 걸쳐 0.16ng/㎖ 내지 0.36ng/㎖의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다. 다른 실시형태에서, 방법은 전체 관리 프로토콜의 과정에 걸쳐(즉, 하나 이상의 투약 간격에 걸쳐) 0.05ng/㎖ 내지 0.5ng/㎖, 예컨대 전체 관리 프로토콜의 과정에 걸쳐 0.1ng/㎖ 내지 0.45ng/㎖, 예컨대 0.15ng/㎖ 내지 0.4ng/㎖, 예컨대 0.2ng/㎖ 내지 0.35ng/㎖, 예컨대 0.25ng/㎖ 내지 0.3ng/㎖의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 덱스메데토미딘 경피 조성물을 유지시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 경피 전달 장치는 전체 관리 프로토콜의 과정에 걸쳐 0.16ng/㎖ 내지 0.36ng/㎖의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다.

[0046] 소정의 실시형태에서, 방법은 대상체에서 통증의 관리 동안 대상체에서 덱스메데토미딘의 혈장 농도를 결정하는 단계를 또한 포함할 수 있다. 혈장 농도는 임의의 편리한 프로토콜을 이용하여, 예를 들어 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS)에 의해 결정될 수 있다. 덱스메데토미딘의 혈장 농도는 원하는 임의의 시간에 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 덱스메데토미딘의 혈장 농도는 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐 실시간 데이터 수집에 의해 모니터링될 수 있다. 다른 경우에, 덱스메데토미딘의 혈장 농도는 정기적인 간격으로 데이터를 수집함으로써, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 매 2시간, 매 4시간, 매 12시간, 매 24시간, 예컨대 매 72시간, 또는 일부 다른 간격으로 데이터를 수집함으로써 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키면서 모니터링된다. 훨씬 다른 경우에, 덱스메데토미딘의 혈장 농도는 대상체에 대한

경피 전달 장치의 적용 후 특정한 시간 스케줄에 따라 데이터를 수집함으로써 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키면서 모니터링된다. 예를 들어, 덱스메데토미딘의 혈장 농도는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 15분 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 4시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 8시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 12시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 24시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 48시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 72시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 76시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 80시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 84시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 96시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 120시간 후, 예컨대 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 168시간 후 결정될 수 있다.

[0047] 소정의 실시형태에서, 덱스메데토미딘의 혈장 농도는 예를 들어 덱스메데토미딘의 기준 혈장 농도를 결정하기 위해 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되기 전에 결정된다. 예를 들어, 혈장 농도는 경피 전달 장치를 적용하기 5분 전에, 예컨대 경피 전달 장치를 적용하기 10분 전에, 예컨대 30분 전에, 예컨대 60분 전에, 예컨대 120분 전에, 예컨대 240분 전에, 예컨대 480분 전에 결정될 수 있다. 하기 자세히 기재된 것처럼, 방법은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있고, 여기서 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 적용하고 유지시키는 단계를 반복할 수 있다. 이 실시형태에서, 혈장 농도는 제1 경피 전달 장치가 제거된 후에 및 제2 경피 전달 장치가 전용되기 전에 결정될 수 있다.

[0048] 덱스메데토미딘의 혈액 혈장 농도는 임의의 소정의 측정 기간에 1회 이상, 예컨대 각각의 측정 기간에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 결정될 수 있다. 덱스메데토미딘의 혈액 혈장 농도가 임의의 소정의 측정 기간에 결정되는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 덱스메데토미딘의 혈액 혈장 농도가 임의의 소정의 측정 기간에 결정되는 횟수는 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 시간 내지 7회의 범위이다.

[0049] 소정의 실시형태에 따라 통증을 관리하는 방법은 피크 경피 플럭스에 도달한 후 피크 경피 덱스메데토미딘 플럭스의 30% 이상 내인 경피 덱스메데토미딘 플럭스를 유지시키기에 충분한 방식으로 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 단계 및 경피 덱스메데토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 그러므로, 관심 있는 경피 전달 장치가 피크 경피 덱스메데토미딘 플럭스에 도달하면, 경피 전달 장치는, 임의의 소정의 투약 간격의 과정 동안 피크 플럭스의 적어도 30%, 예컨대 임의의 소정의 투약 간격의 과정 동안 피크 플럭스의 적어도 35%, 예컨대 적어도 40%, 예컨대 적어도 50%인, 대상체에게 덱스메데토미딘의 플럭스를 유지시키도록 구성된다. 즉, 피크 플럭스가 이 특정한 실시형태에 따라 경피 전달 장치에 의해 도달하면, 대상체에 대한 덱스메데토미딘의 경피 플럭스는 투약 간격 동안 임의의 시간에 피크 플럭스의 30% 이상 아래로 떨어지지 않는다.

[0050] 예를 들어, 경피 덱스메데토미딘 조성물은 피크 경피 플럭스에 도달한 후 피크 경피 덱스메데토미딘 플럭스의 80% 이상 내, 예컨대 피크 경피 덱스메데토미딘 플럭스의 85% 이상 내, 예컨대 90% 이상 내, 예컨대 95% 내, 예컨대 99% 내인 경피 덱스메데토미딘 플럭스를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 피크 플럭스에 도달한 후 결코 감소하지 않고, 피크 플럭스에 도달하는 순간으로부터 소정의 투약 간격의 종료까지 피크 덱스메데토미딘 플럭스의 100%의 속도를 유지한다.

[0051] 경피 투여에 의한 활성제의 플럭스는 대상체의 피부 또는 점막을 통한 활성제의 투과 속도이다. 몇몇 경우에, 덱스메데토미딘의 플럭스는 하기 식으로 결정될 수 있다:

[0052] (1) $J_{\text{피부 플럭스}} = P \times C$

[0053] 식 중, J는 피부 플럭스이고, C는 피부 또는 점막에 걸친 농도 구배이며, P는 투과 계수이다. 피부 플럭스는 시간에 따른 피부 또는 점막에 걸친 신체에 진입하는 약물의 누적 양의 변화이다.

[0054] 몇몇 경우에, 경피 덱스메데토미딘 조성물은 0.05㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 0.1㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 0.5㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 1㎍/㎠/시간, 예컨대 2㎍/㎠/시간, 예컨대 3㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 5㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 7.5㎍/㎠/시간 이상의 피크 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지되고, 10㎍/㎠/시간 이상의 피크 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 단일 층 경피 덱스메데토미딘

조성물을 유지시키는 것을 포함한다. 경피 덱스메데토미딘 전달의 피크 플럭스의 경우, 상한은 몇몇 경우에 10 ㎍/㎠/시간 이하, 예컨대 9㎍/㎠/시간 이하, 예컨대 8㎍/㎠/시간 이하, 예컨대 7㎍/㎠/시간 이하, 6㎍/㎠/시간 이하, 예컨대 5㎍/㎠/시간 이하, 예컨대 2㎍/㎠/시간 이하이다. 소정의 실시형태에서, 경피 덱스메데토미딘 전달의 피크 플럭스는 예컨대 0.05㎍/㎠/시간 내지 10㎍/㎠/시간, 예컨대 1㎍/㎠/시간 내지 9㎍/㎠/시간, 예컨대 2㎍/㎠/시간 내지 8㎍/㎠/시간의 범위이다.

[0055] 그러므로, 경피 덱스메데토미딘 조성물이 피크 경피 덱스메데토미딘 플럭스의 적어도 30%인 경피 덱스메데토미딘 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 경우, 단일 층 경피 조성물은 0.5㎍/㎠/시간의 피크 경피 플럭스의 도달 후 0.15㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 0.6㎍/㎠/시간의 피크 경피 플럭스의 도달 후 0.18㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 0.75㎍/㎠/시간의 피크 경피 플럭스의 도달 후 0.225㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 0.9 ㎍/㎠/시간의 피크 플럭스의 도달 후 0.27㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 1.0㎍/㎠/시간의 피크 플럭스의 도달 후 0.3 ㎍/㎠/시간 이상, 예컨대 5㎍/㎠/시간 이상의 피크 플럭스의 도달 후 1.5㎍/㎠/시간인 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있고, 10.0㎍/㎠/시간의 피크 플럭스의 도달 후 3.0㎍/㎠/시간 이상인 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 경피 덱스메데토미딘 조성물을 유지시키는 것을 포함한다.

[0056] 경피 조성물에 존재하는 덱스메데토미딘의 양, 대상체의 생리학, 적용의 표적 부위에 따라, 피크 덱스메데토미딘 플럭스에 도달하는 데 걸리는 시간이 변할 수 있다. 몇몇 경우에, 피크 덱스메데토미딘 플럭스는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 2시간 이상 후, 예컨대 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 4시간 이상, 예컨대 6시간 이상, 예컨대 12시간 이상, 예컨대 18시간 이상, 예컨대 24시간 이상 후 도달한다. 다른 경우에, 피크 덱스메데토미딘 플럭스는 168시간 이내, 예컨대 144시간 이내, 예컨대 120시간 이내, 예컨대 96시간 이내, 예컨대 72시간 이내, 예컨대 48시간 이내, 예컨대 24시간 이내, 예컨대 12시간 이내, 예컨대 8시간 이내, 예컨대 4시간 이내, 예컨대 2시간 이내 도달한다. 몇몇 실시형태에서, 피크 덱스메데토미딘 플럭스는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 24시간 후 도달한다.

[0057] 소정의 실시형태에서, 대상체에서의 통증의 관리 동안 경피 조성물은 대상체에게 덱스메데토미딘의 정상 상태 평균 플럭스를 제공하기에 충분하게 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "정상 상태"는 그 관습적인 의미에서 경피 조성물로부터 방출된 덱스메데토미딘의 양이 덱스메데토미딘의 실질적으로 일정한 평균 플럭스를 유지시킨다는 것을 의미하도록 사용된다. 그러므로, 관심 있는 경피 전달 장치로부터의 덱스메데토미딘 플럭스는 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 있으면서 임의의 시간에 30% 이하, 예컨대 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 있으면서 임의의 시간에 20% 이하, 예컨대 15% 이하, 예컨대 12% 이하, 예컨대 10% 이하, 예컨대 6% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 4% 이하, 예컨대 1% 이하로 증가하거나 감소한다.

[0058] 덱스메데토미딘 경피 조성물이 덱스메데토미딘의 정상 상태 평균 플럭스를 제공하기에 충분하게 대상체와 접촉한 채 유지되는 경우, 정상 상태 평균 덱스메데토미딘 플럭스는 0.5시간 이상, 예컨대 1시간 이상, 예컨대 2시간 이상, 예컨대 3시간 이상, 예컨대 4시간 이상, 예컨대 8시간 이상, 12시간 이상, 예컨대 24시간 이상, 예컨대 36시간 이상, 예컨대 48시간 이상, 예컨대 72시간 이상, 예컨대 96시간 이상, 예컨대 120시간 이상, 예컨대 144시간 이상, 예컨대 168시간 이상 동안 유지될 수 있다. 정상 상태 평균 덱스메데토미딘 플럭스의 유지를 위해, 상한은 몇몇 경우에 168시간 이하, 예컨대 144시간 이하, 예컨대 120시간 이하, 예컨대 96시간 이하, 예컨대 72시간 이하, 예컨대 48시간 이하, 예컨대 24시간 이하, 예컨대 12시간 이하, 예컨대 8시간 이하, 예컨대 4시간 이하, 예컨대 2시간 이하이다.

[0059] 이 실시형태에서, 경피 전달 장치는 예컨대 피부 또는 점막에 걸쳐 농도 구배를 도입함으로써 또는 과량의 덱스메데토미딘 투약량을 제공함으로써 일정한 플럭스를 제공하도록 구성된다. 예를 들어, 관심 있는 덱스메데토미딘 경피 조성물은 일반 투약량의 과량의 5% 이상, 예컨대 일반 투약량의 과량의 10% 이상, 예컨대 15% 이상, 예컨대 20% 이상, 예컨대 25% 이상인 덱스메데토미딘 투약량을 포함할 수 있다. 일정한 플럭스를 제공하기 위해 경피 전달 장치에 존재하는 과량의 덱스메데토미딘의 경우, 상한은 몇몇 경우에 과량의 50% 이하, 예컨대 과량의 45% 이하, 예컨대 과량의 25% 이하, 예컨대 과량의 20% 이하, 예컨대 일반 투약량의 과량의 10% 이하이다. 관심 있는 덱스메데토미딘 경피 조성물은 일정한 플럭스를 제공하기 위해 과량을 포함할 수 있지만, 과량의 투약량은 투약 간격의 일부로 흡수되지 않고, 완전히 진정성인(즉, 대상체에게 전달된 덱스메데토미딘 투약량은 여전히 비진정량임) 투약량을 발생시키기에 충분하지 않다. 그러므로, 경피 덱스메데토미딘 조성물이 일정한 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 유지되는 몇몇 실시형태에서, 경피 조성물에서 이용 가능한 덱스메데토미딘의 25% 이하가 이용되지 않을 수 있고, 예컨대 경피 조성물에서 이용 가능한 덱스메데토미딘의 20% 이하, 예컨

대 15% 이하, 예컨대 10% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 1% 이하가 투약 간격 동안 이용되지 않을 수 있다.

[0060] 대상체에서 통증을 관리하는 방법은 소정의 실시형태에 따라 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 단계 및 경피 전달 장치의 적용 후 임의의 시간에 약 0.005 내지 약 5㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.01 내지 약 4㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.02 내지 약 3㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.05 내지 약 2.5㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.1 내지 약 2㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.1 내지 약 1㎍/㎠·시간의 덱스메데토미딘의 평균 플럭스를 *생체내* 제공하기에 충분한 방식으로 경피 덱스메데토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 경피 덱스메데토미딘 조성물을 대상체에게 적용하는 단계 및 적용 후 24시간에 약 0.005 내지 약 2.0㎍/㎠·시간, 예컨대 적용 후 24시간에 약 0.01 내지 약 1.75㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.02 내지 약 1.5㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.05 내지 약 1.25㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.1 내지 약 1㎍/㎠·시간의 덱스메데토미딘의 평균 플럭스를 *생체내* 제공하기에 충분한 방식으로 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다. 훨씬 다른 실시형태에서, 방법은 경피 덱스메데토미딘 조성물을 대상체에게 적용하는 단계 및 적용 후 168시간에 약 0.005 내지 약 2.0㎍/㎠·시간, 예컨대 적용 후 168시간에 약 0.01 내지 약 1.75㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.02 내지 약 1.5㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.05 내지 약 1.25㎍/㎠·시간, 예컨대 약 0.1 내지 약 1㎍/㎠·시간의 덱스메데토미딘의 평균 플럭스를 *생체내* 제공하기에 충분한 방식으로 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다.

[0061] 소정의 실시형태에서, 방법은 경피 덱스메데토미딘 플럭스를 결정하는 단계를 포함한다. 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여, 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 프로토콜에 의해 결정될 수 있다. 투과된 덱스메데토미딘의 양은 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 규명될 수 있다. 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 본 발명의 방법 동안 임의의 시간에 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 경피 덱스메데토미딘 조성물이 투과 장벽(예를 들어, 인간 사체 피부)과 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐 예컨대 실시간 데이터 수집에 의해 모니터링될 수 있다. 다른 경우에, 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 정기적인 간격으로 데이터를 수집함으로써, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 매 2시간, 매 4시간, 매 12시간, 매 24시간, 예컨대 매 72시간, 또는 일부 다른 정기적인 간격 또는 비정기적인 간격으로 데이터를 수집함으로써 모니터링된다. 훨씬 다른 경우에, 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 특정한 시간 스케줄에 따라 데이터를 수집함으로써 모니터링된다. 예를 들어, 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 경피 전달 장치의 적용 15분 후, 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4시간 후, 경피 전달 장치의 적용 8시간 후, 경피 전달 장치의 적용 12시간 후, 경피 전달 장치의 적용 24시간 후, 경피 전달 장치의 적용 48시간 후, 경피 전달 장치의 적용 72시간 후, 경피 전달 장치의 적용 76시간 후, 경피 전달 장치의 적용 80시간 후, 경피 전달 장치의 적용 84시간 후, 경피 전달 장치의 적용 96시간 후, 경피 전달 장치의 적용 120시간 후, 예컨대 경피 전달 장치의 적용 168시간 후 결정될 수 있다.

[0062] 경피 덱스메데토미딘 플럭스는 임의의 소정의 측정 기간에 1회 이상, 예컨대 각각의 측정 기간에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 결정될 수 있다. 경피 덱스메데토미딘 플럭스가 결정되는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 경피 덱스메데토미딘 플럭스가 결정되는 횟수는 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 내지 7회의 범위이다.

[0063] 몇몇 실시형태에서, 덱스메데토미딘 경피 조성물을 대상체와 접촉시킨 채 유지시키는 데 있어서, 투과된 덱스메데토미딘의 평균 누적 양은 투약 간격(예를 들어, 7일 이상)의 과정에 걸쳐 실질적으로 선형인 속도로 증가한다. "실질적으로 선형"은 경피 조성물로부터 방출된 덱스메데토미딘의 누적 양이 실질적으로 일정한 속도(즉, 0차 동역학으로 정의됨)로 증가한다는 것을 의미한다. 그러므로, 누적 투과된 덱스메데토미딘의 속도의 변화는 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 임의의 소정의 시간에 10% 이하, 예컨대 덱스메데토미딘 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 임의의 소정의 시간에 8% 이하, 예컨대 7% 이하, 예컨대 6% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 3% 이하, 예컨대 2.5% 이하, 예컨대 2% 이하, 예컨대 1% 이하로 증가시키거나 감소시킨다.

[0064] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 양상은 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하고, 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 시간의 기간에 걸쳐 덱스메데토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시킴으로써 대상체에서 통증을 관리하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서,

통증을 관리하는 방법은 대상체에게 미리 결정된 양의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 덱스메데토미딘 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 프로토콜이 대상체에게 미리 결정된 양의 덱스메데토미딘을 전달하는 것을 포함하는 경우, 관심 있는 덱스메데토미딘 경피 조성물 중의 덱스메데토미딘의 양은 0.001㎎ 내지 50㎎, 예컨대 0.005 내지 40㎎, 예컨대 0.01㎎ 내지 30㎎, 예컨대 0.05 내지 20㎎, 예컨대 0.1㎎ 내지 15㎎, 예컨대 0.5㎎ 내지 12.5㎎, 예컨대 0.5㎎ 내지 10㎎의 범위일 수 있다.

[0065] 소정의 실시형태에서, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 덱스메데토미딘은 덱스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 덱스메데토미딘의 전체 양의 백분율일 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 덱스메데토미딘은 덱스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 덱스메데토미딘의 전체 양의 1% 이상, 예컨대 덱스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 덱스메데토미딘의 전체 양의 2% 이상, 예컨대 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 50% 이상일 수 있다. 즉, 통증을 관리하는 방법은 단일 투약 간격의 과정에 걸쳐 대상체에게 덱스메데토미딘 경피 조성물 중의 덱스메데토미딘의 5% 이상을 전달하기에 충분한 방식으로 덱스메데토미딘 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 이 실시형태에서, 덱스메데토미딘의 이용 백분율은 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간 동안 5% 이상이다. 그러므로, 덱스메데토미딘의 원래 양의 95% 이하가 투약 간격 후에 덱스메데토미딘 경피 조성물에 존재한다. 하기 더 자세히 기재된 바대로, 해당 경피 전달 장치는 높은 이용 백분율일 수 있다. 즉, 해당 경피 전달 장치는 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달할 수 있어서, 소정의 투약 간격 후에 경피 전달 장치에서 덱스메데토미딘이 아주 적게 남는다. 이용 백분율은 투약 간격의 과정에 걸쳐 5% 이상, 예컨대 투약 간격의 과정에 걸쳐 10% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 45% 이상, 예컨대 50% 이상일 수 있다. 이용 백분율의 경우, 투약 간격의 과정에 걸쳐 상한은 몇몇 경우에 90% 이하, 예컨대 투약 간격의 과정에 걸쳐 50% 이하, 예컨대 25% 이하, 예컨대 5% 이하이다.

[0066] 예를 들어, 해당 덱스메데토미딘 경피 조성물이 1㎎의 덱스메데토미딘을 함유하는 경우, 통증을 관리하는 방법은 투약 간격(예를 들어, 7일 이상)의 과정에 걸쳐 덱스메데토미딘 경피 조성물 중에 0.05㎎ 이상, 예컨대 0.1㎎ 이상, 예컨대 0.25㎎ 이상, 예컨대 0.4㎎ 이상, 예컨대 0.45㎎ 이상의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계, 예컨대 덱스메데토미딘 조성물 중에 0.5㎎ 이상의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 그러므로, 7일 이상 후 0.95㎎ 이하의 덱스메데토미딘이 덱스메데토미딘 경피 조성물 중에 남고, 예컨대 0.9㎎ 이하, 예컨대 0.75㎎ 이하, 예컨대 0.6㎎ 이하, 예컨대 0.5㎎ 이하의 덱스메데토미딘이 투약 간격 후 덱스메데토미딘 경피 조성물 중에 남는다.

[0067] 하기 더 자세히 기재된 바대로, 소정의 실시형태에서 경피 전달 장치는 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 단일 층 매트릭스 덱스메데토미딘 조성물을 포함한다. 그러므로, 방법은 소정의 경우에 따라 단일 층 매트릭스 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 단계 및 대상체에게 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하기에 충분한 시간의 기간에 걸쳐 단일 층 덱스메데토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다.

[0068] 소정의 실시형태에서, 하기 더 자세히 기재된 각각의 해당 방법은 투약 간격의 종결 시 대상체와의 접촉으로부터 경피 전달 장치를 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 0.5시간 이상, 예컨대 1시간 이상, 예컨대 2시간 이상, 예컨대 4시간 이상, 예컨대 8시간 이상, 예컨대 12시간 이상, 예컨대 24시간 이상, 예컨대 36시간 이상, 예컨대 48시간 이상, 예컨대 60시간 이상, 예컨대 72시간 이상, 예컨대 96시간 이상, 예컨대 120시간 이상, 예컨대 144시간 이상, 예컨대 168시간 이상 동안 유지시킨 후 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거될 수 있다. 제거 전에 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간의 양의 상한은 몇몇 경우에 168시간 이하, 예컨대 144시간 이하, 예컨대 120시간 이하, 예컨대 96시간 이하, 예컨대 72시간 이하, 예컨대 48시간 이하, 예컨대 24시간 이하, 예컨대 12시간 이하, 예컨대 8시간 이하, 예컨대 4시간 이하, 예컨대 2시간 이하이다.

[0069] 대상체와의 접촉으로부터의 경피 전달 장치의 "제거"는, 경피 전달 장치가 적용될 때, 피부 또는 점막의 표면에서 뒤에 남은 덱스메데토미딘의 임의의 잔류 양을 포함하는, 경피 조성물로부터의 덱스메데토미딘의 양이 대상체와 접촉한 채 남지 않는다는 것을 의미한다. 즉, 경피 전달 장치가 제거될 때, 모든 미량의 덱스메데토미딘은 피부 또는 점막의 표면에 적용 부위에서 더 이상 있지 않아서, 대상체로의 덱스메데토미딘의 경피 플럭스가 0이다.

[0070] 상기 기재된 바와 같이, 투약 간격은, 대상체의 피부 또는 점막에 경피 덱스메데토미딘 조성물을 적용하는 것에 의해 시작하고, 대상체와의 접촉으로부터의 경피 전달 장치의 제거에 의해 종료하는, 경피 전달 장치를 적용하

고 이것을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단일 투여이다. 소정의 실시형태에서, 프로토콜은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있다. "다수의 투약 간격"은 순차적 방식으로 1개 초과의 경피 전달 장치가 적용되고 대상체와 접촉한 채 유지된다는 것을 의미한다. 그러므로, 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거되고, 새로운 경피 전달 장치는 대상체에게 재적용된다. 본 발명의 방법을 실행 시, 관리 섭생은 2회 이상의 투약 간격, 예컨대 3회 이상의 투약 간격, 예컨대 4회 이상의 투약 간격, 예컨대 5회 이상의 투약 간격, 예컨대 10회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있다.

[0071] 다수의 투약 관리 섭생에서 후속하는 경피 전달 장치를 재적용하기 위한 대상체에서의 위치는 이전의 경피 전달 장치가 제거된 대상체에서의 위치와 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 제1 경피 전달 장치가 대상체의 다리에서 적용되고 유지되는 경우, 하나 이상의 후속하는 경피 전달 장치는 대상체의 다리에서 동일한 위치에 재적용될 수 있다. 다른 한편으로, 제1 경피 전달 장치가 대상체의 다리에서 적용되고 유지되는 경우, 하나 이상의 후속하는 경피 전달 장치는 대상체의 상이한 위치, 예컨대 복부 또는 등에 재적용될 수 있다. 다수의 투약 간격 섭생에서 적용된 후속하는 투약량은 덱스메데토미딘의 동일하거나 상이한 제형을 가질 수 있다. 소정의 경우에, 관리 섭생에서 후속하는 투약 간격은 이전의 투약 간격보다 더 높거나 더 낮은 농도의 덱스메데토미딘을 함유할 수 있다. 예를 들어, 덱스메데토미딘의 농도는 후속하는 투약 간격에서 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 100% 이상 증가할 수 있다. 후속하는 투약 간격에서 덱스메데토미딘의 농도의 증가의 상한은 몇몇 경우에 10배 이하, 예컨대 5배 이하, 예컨대 2배 이하, 예컨대 1배 이하, 예컨대 0.5배 이하, 예컨대 0.25배 이하이다.

[0072] 다른 한편으로, 덱스메데토미딘의 농도는 후속하는 투약 간격에서, 예컨대 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 100% 이상 감소할 수 있다. 후속하는 투약 간격에서 덱스메데토미딘의 농도의 감소의 상한은 몇몇 경우에 10배 이하, 예컨대 5배 이하, 예컨대 2배 이하, 예컨대 1배 이하, 예컨대 0.5배 이하, 예컨대 0.25배 이하이다.

[0073] 다른 경우에, 후속하는 투약 간격은 이전의 투약 간격보다 상이한 덱스메데토미딘의 제형, 예컨대 상이한 감압성 접착제 또는 상기 기재된 바와 같은 투과 향상제의 존재 또는 부재를 함유할 수 있다.

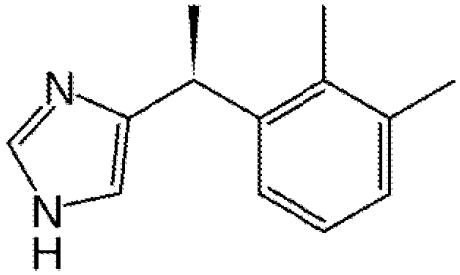
[0074] 소정의 실시형태에서, 신경병증성 통증을 관리하기 위한 덱스메데토미딘 조성물은 통증을 치료하거나 관리하기 위한 다른 치료제 전에, 이것과 동시에, 또는 이에 후속하여 투여될 수 있다. 또 다른 치료제로서 동시에 제공되는 경우, 해당 덱스메데토미딘 조성물은 동일하거나 상이한 조성물로 투여될 수 있다. 따라서, 관심 있는 덱스메데토미딘 조성물 및 다른 치료제는 공동 치료의 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. "공동 치료"란 물질의 조합이 치료 효과가 치료를 받는 대상체에서 발생하도록 대상체에 대한 의도된 투여이다. 예를 들어, 공동 치료는 본 발명의 덱스메데토미딘 조성물 및, 특정한 투약 섭생에 따라 조합되어 치료학적 유효 용량을 구성하는 다른 것들 중에서, 적어도 하나의 다른 물질을 가지는 약제학적 조성물, 예컨대 NSAIDS(아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 셀레콕시브, 아세트아미노펜), 사이클로옥시게나제 저해제, 아편, 예컨대 코데인, 옥시코돈, 몰핀, 메타돈, 부프레노르핀 및 펜타닐, 마취제, 항우울제, 항경련제, 국소 물질, 카나비노이드, N-메틸-D-아스파레이트, 신경조절제(이들로 제한되지 않음)를 포함하는 통증 치료 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.

[0075] 덱스메데토미딘이 통증을 치료하기 위해 제2 치료제와 동시에 투여될 경우, 덱스메데토미딘 대 제2 치료제의 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; 및 1:10 내지 1:25 또는 이의 범위일 수 있다. 예를 들어, 덱스메데토미딘 대 제2 치료제의 중량비는 1:1 내지 1:5; 1:5 내지 1:10; 1:10 내지 1:15; 또는 1:15 내지 1:25의 범위일 수 있다. 대안적으로, 제2 치료제 대 덱스메데토미딘의 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; 및 10:1 내지 25:1 또는 이의 범위이다. 예를 들어, 제2 치료제 대 덱스메데토미딘의 범위는 1:1 내지 5:1; 5:1 내지 10:1; 10:1 내지 15:1; 또는 15:1 내지 25:1의 범위일 수 있다.

[0076] 투여되는 제2 치료제 및 표시된 병증에 따라, 덱스메데토미딘과의 동시 투여는 제2 치료제의 필요한 투여량을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 덱스메데토미딘과의 동시 투여는 통증, 예컨대 수술 후 통증, 화학요법 유도 통증 또는 방사선 요법 유도 통증을 효과적으로 치료하거나 관리하기 위해 필요한 아편 또는 다른 진통제의 양을 감소시킬 수 있다. 덱스메데토미딘과의 동시 투여는 제2 치료제의 필요한 투여량을 10% 이상, 예컨대 제2 치료제의 필요한 투여량을 25% 이상, 예컨대 35% 이상, 예컨대 50% 이상 감소시킬 수 있다.

[0077] **대상체에서 통증을 관리하기 위한 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 덱스메데토미딘 경피 전달 장치**

[0078] 본 발명의 양상은 또한 해당 방법을 실행하기 위해 적합한 대상체에게 유효량(예를 들어, 진정량 또는 비진정량)의 덱스메데토미딘을 전달하기 위한 덱스메데토미딘 경피 전달 장치를 포함한다. 관심 있는 경피 전달 장치는 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제를 가지는 조성물을 포함한다. 덱스메데토미딘은 하기 식으로 기술된 메데토미딘의 S-입체이성질체이다:

[0079] 

.

[0080] 덱스메데토미딘은 본 발명의 실시형태에 따라 유리 염기, 염, 용매화물, 수화물 또는 착체의 형태일 수 있다. 예를 들어, 덱스메데토미딘은 메실레이트, 말레에이트, 퓨마레이트, 타르트레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 에실레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤조에이트, 아세테이트, 포스페이트 및 설페이트 염(이들로 제한되지 않음)을 포함하는 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 덱스메데토미딘은 몇몇 실시형태에 따라 유리 염기일 수 있다. 다른 경우에, 덱스메데토미딘은 착체를 형성할 수 있다.

[0081] 적용 부위, 관리되는 통증의 유형 및 대상체의 생리학(예를 들어, 신체질량지수)에 따라, 관심 있는 조성물 중의 덱스메데토미딘의 양은 변할 수 있고, 몇몇 경우에, 덱스메데토미딘의 양은 0.001㎎ 내지 50㎎, 예컨대 0.005㎎ 내지 40㎎, 예컨대 0.01 내지 30㎎, 예컨대 0.05 내지 20㎎, 예컨대 0.1㎎ 내지 10㎎의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 경피 조성물 중의 덱스메데토미딘의 양은 0.1% 내지 20% w/w, 예컨대 0.5% 내지 18% w/w, 예컨대 1% 내지 15%, 예컨대 2% 내지 12.5% w/w, 예컨대 3% 내지 10% w/w의 범위이다. 다른 실시형태에서, 해당 경피 조성물 중의 덱스메데토미딘의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 10중량% 이하, 예컨대 경피 조성물의 전체 중량의 9중량% 이하, 예컨대 8중량% 이하, 예컨대 7중량% 이하, 예컨대 6중량% 이하, 예컨대 5중량% 이하, 예컨대 3중량% 이하이다. 소정의 실시형태에서, 덱스메데토미딘 조성물은 덱스메데토미딘의 포화 지점 아래인 양을 포함한다. 다른 실시형태에서, 덱스메데토미딘 조성물은 포화 양의 덱스메데토미딘을 포함한다. 훨씬 다른 실시형태에서, 덱스메데토미딘 조성물은 과포화 양의 덱스메데토미딘을 포함한다.

[0082] 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 덱스메데토미딘 조성물은 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된다. 상기 기재된 바와 같이, 비진정이란 대상체의 완전한 진정을 발생시키지 않는 대상체에게 일정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 덱스메데토미딘 조성물이 제형화된다는 것을 의미한다. 즉, 대상체는 관심 있는 덱스메데토미딘 조성물이 대상체에게 경피로 투여되는 전체 시간에 걸쳐 의식이 있고 반응하게 있는다. 소정의 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온한 상태로 있다. 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 기민하고, 명령(예를 들어, 경구 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다. 훨씬 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 기민하고, 협조적이고 지향적이고 평온한 상태로 있고, 명령(예를 들어, 경구 또는 서면 명령)에 반응할 수 있다.

[0083] 하기 더 자세히 기재된 바대로, 몇몇 실시형태에서 관심 있는 덱스메데토미딘 경피 조성물은 경피 투여에 걸쳐 대상체가 램지 진정 점수에 따라 평가되고 4 이하의 램지 점수, 예컨대 3 이하의 램지 점수, 예컨대 2 이하의 램지 점수가 배정될 수 있고, 예컨대 대상체가 1의 램지 점수가 배정되도록 제형화된다. 소정의 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 신속한 반응을 나타낸다. 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 구두 명령에 반응한다. 훨씬 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 협조적이고 지향적이고 평온하다. 훨씬 다른 경우에, 덱스메데토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 불안하거나, 동요하거나, 들떠있다.

[0084] 본 발명의 실시형태에서, 경피 덱스메데토미딘 조성물은 감압성 접착제를 또한 포함한다. 감압성 접착제는 폴리-아이소뷰텐 접착제, 폴리-아이소뷰틸렌 접착제, 폴리-아이소뷰텐/폴리아이소뷰틸렌 접착제 혼합물, 카복실레이트화 중합체, 아크릴 또는 아크릴레이트 공중합체, 예컨대 카복실레이트화 아크릴레이트 공중합체를 포함할 수

있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0085] 감압성 접착제가 폴리뷰텐을 포함하는 경우, 폴리뷰텐은 포화 폴리뷰텐일 수 있다. 대안적으로, 폴리뷰텐은 불포화 폴리뷰텐일 수 있다. 더욱 추가로, 폴리뷰텐은 포화 폴리뷰텐 및 불포화 폴리뷰텐의 혼합물 또는 조합일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 감압성 접착제는 인도폴(Indopol)(등록상표) L-2, 인도폴(등록상표) L-3, 인도폴(등록상표) L-6, 인도폴(등록상표) L-8, 인도폴(등록상표) L-14, 인도폴(등록상표) H-7, 인도폴(등록상표) H-8, 인도폴(등록상표) H-15, 인도폴(등록상표) H-25, 인도폴(등록상표) H-35, 인도폴(등록상표) H-50, 인도폴(등록상표) H-100, 인도폴(등록상표) H-300, 인도폴(등록상표) H-1200, 인도폴(등록상표) H-1500, 인도폴(등록상표) H-1900, 인도폴(등록상표) H-2100, 인도폴(등록상표) H-6000, 인도폴(등록상표) H-18000, 파날란(Panalane)(등록상표) L-14E, 파날란(등록상표) H-300E의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 폴리뷰텐 감압성 접착제는 인도폴(등록상표) H-1900이다. 다른 실시형태에서, 폴리뷰텐 감압성 접착제는 파날란(등록상표) H-300E이다.

[0086] 관심 있는 아크릴레이트 공중합체는 다양한 단량체, 예컨대 "연질" 단량체, "경질" 단량체 또는 "작용성" 단량체의 공중합체를 포함한다. 아크릴레이트 공중합체는 2원중합체(즉, 2개의 단량체로 이루어짐), 3원중합체(즉, 3개의 단량체로 이루어짐), 또는 4원중합체(즉, 4개의 단량체로 이루어짐)를 포함하는 공중합체, 또는 더 높은 수의 단량체를 가지는 공중합체로 이루어질 수 있다. 아크릴레이트 공중합체는 가교결합 또는 비가교결합될 수 있다. 중합체는 원하는 중합체를 제공하기 위해 공지된 방법에 의해 가교결합될 수 있다. 아크릴레이트 공중합체로부터의 단량체는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합성 2차 단량체 또는 작용기를 가지는 단량체를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 2개 이상의 예시적인 성분을 포함할 수 있다. 단량체("연질" 및 "경질" 단량체)는 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 뷰틸 아크릴레이트, 뷰틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸뷰틸 아크릴레이트, 2-에틸뷰틸 메타크릴레이트, 아이소옥틸 아크릴레이트, 아이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트라이데실 아크릴레이트, 트라이데실 메타크릴레이트, 아크릴로나이트릴, 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)(이의 개시내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)]에 기재되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 감압성 접착제는 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체이다. 몇몇 실시형태에서, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-9301, 듀로-탁(등록상표) 87-200A, 듀로-탁(등록상표) 87-2353, 듀로-탁(등록상표) 87-2100, 듀로-탁(등록상표) 87-2051, 듀로-탁(등록상표) 87-2052, 듀로-탁(등록상표) 87-2194, 듀로-탁(등록상표) 87-2677, 듀로-탁(등록상표) 87-201A, 듀로-탁(등록상표) 87-2979, 듀로-탁(등록상표) 87-2510, 듀로-탁(등록상표) 87-2516, 듀로-탁(등록상표) 87-387, 듀로-탁(등록상표) 87-4287, 듀로-탁(등록상표) 87-2287, 및 듀로-탁(등록상표) 87-2074의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한"은 유기 용매 용액 중의 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체인 조성물을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 아크릴 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-2054이다.

[0087] 소정의 실시형태에서, 감압성 접착제는 비작용기화 아크릴레이트, 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 또는 산 작용기화 아크릴레이트인 아크릴레이트 접착제이다. 예를 들어, 아크릴레이트 접착제는 1개 이상의 -OH 작용기를 가지는 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 1개 이상의 -OH 작용기를 가질 때, 몇몇 경우에, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-4287, 듀로-탁(등록상표) 87-2287, 듀로-탁(등록상표) 87-2510 및 듀로-탁(등록상표) 87-2516의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다. 아크릴레이트 접착제는 대안적으로 1개 이상의 -COOH 작용기를 가지는 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 1개 이상의 -COOH 작용기를 가질 때, 몇몇 경우에, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-387, 듀로-탁(등록상표) 87-2979 및 듀로-탁(등록상표) 87-2353의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다. 더욱 추가로, 아크릴레이트 접착제는 비작용기화 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 비작용기화될 때, 몇몇 경우에 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-9301의 조성물이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다.

[0088] 관심 있는 경피 덱스메데토미딘 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 변할 수 있고, 감압성 접착제의 양은 0.1mg 내지 2000mg, 예컨대 0.5mg 내지 1500mg, 예컨대 1 내지 1000mg, 예컨대 10 내지 750mg, 예컨대 10mg 내지 500 mg의 범위이다. 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/w, 예컨대 20% 내지 85% w/w의 범위이다. 다른 실시형태에서, 해

당 경피 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 70중량% 이상, 예컨대 경피 조성물의 전체 중량의 75중량% 이상, 예컨대 80중량% 이상, 예컨대 85중량% 이상, 예컨대 90중량% 이상, 예컨대 95중량% 이상, 예컨대 97중량% 이상이다.

[0089] 해당 조성물 내의 감압성 접착제 대 덱스메데토미딘의 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 1:99 또는 이의 범위일 수 있다. 예를 들어, 관심 있는 조성물 내의 감압성 접착제 대 덱스메데토미딘의 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, 해당 조성물 내의 덱스메데토미딘 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 99:1 또는 이의 범위이다. 예를 들어, 관심 있는 조성물 내의 덱스메데토미딘 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.

[0090] 몇몇 실시형태에서, 경피 덱스메데토미딘 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, 다이메틸 아미노 에틸 메타크릴레이트의 중합체, 및 다이메틸 아미노 에틸 메타크릴레이트 및 비닐 피롤리돈의 공중합체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 가교결합된 중합체는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 PVP-CLM 등이다.

[0091] 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 유동, 점착, 응집 강도를 개선하는 흡습 특성을 가진다.

[0092] 관심 있는 덱스메데토미딘 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양을 변할 수 있고, 가교결합된 중합체의 양은 0.1 mg 내지 500mg, 예컨대 0.5mg 내지 400mg, 예컨대 1 내지 300mg, 예컨대 10 내지 200mg, 예컨대 10mg 내지 100 mg의 범위이다. 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/w, 예컨대 10% 내지 20% w/w의 범위이다. 다른 실시형태에서, 해당 경피 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 8중량% 이상, 예컨대 경피 조성물의 전체 중량의 10중량% 이상, 예컨대 12중량% 이상, 예컨대 15중량% 이상, 예컨대 20중량% 이상, 예컨대 25중량% 이상, 예컨대 30중량% 이상의 가교결합된 중합체이다.

[0093] 소정의 실시형태에서, 해당 경피 덱스메데토미딘 조성물은 덱스메데토미딘 용해도 향상제를 추가로 포함한다. "용해도 향상제"란 예를 들어 조성물 내의 덱스메데토미딘의 임의의 원치 않는 결정화를 방지하는 해당 조성물 내의 덱스메데토미딘 용해도를 증가시키는 화합물 또는 조성물을 의미한다. 덱스메데토미딘 가용화 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), 예컨대 1% 내지 5%(w/w)의 범위의 양으로 덱스메데토미딘 조성물에 포함된다.

[0094] 용해도 향상제의 예는 산, 예컨대 리놀산, 올레산, 리놀렌산, 스테아르산, 아이소스테아르산, 레뷸린산, 팔미트산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산(즉, 스테아르산), N-라우로일 사르코신, L-피로글루탐산, 라우르산, 숙신산, 피루브산, 글루타르산, 세박산, 사이클로펜탄 카복실산; 아실화 아미노산을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 관심 있는 다른 용해도 향상제는 지방족 알코올, 예컨대 12개 내지 22개의 탄소 원자를 가지는 포화 또는 불포화 고차 알코올(예를 들어, 올레일 알코올 또는 라우릴 알코올); 지방산 에스터, 예컨대 아이소프로필 미리스테이트, 다이아이소프로필 아디페이트, 라우릴 락테이트,프로필 라우레이트, 에틸 올레에이트 및 아이소프로필 팔미테이트; 알코올 아민, 예컨대 트라이에탄올아민, 트라이에탄올아민 하이드로클로라이드 및 다이아이소프로판올아민; 다가 알코올 알킬 에터, 예컨대 다가 알코올의 알킬 에터, 예컨대 글라이세롤, 에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, 다이글라이세롤, 폴리글라이세롤, 다이에틸렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜모노라우레이트, 소르비탄, 소르비톨, 아이소소르바이드, 메틸 글루코사이드, 올리고당 및 환원 올리고당(다가 알코올 알킬 에터 내의 알킬기 모이어티의 탄소 원자의 수는 바람직하게는 6개 내지 20개임); 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 예컨대 알킬기 모이어티의 탄소 원자의 수가 6개 내지 20개이고, 폴리옥시에틸렌 사슬의 반복 단위(예를 들어, $-O-CH_2CH_2-$)의 수가 1개 내지 9개인 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 예컨대 폴리

옥시에틸렌 라우릴 에터, 폴리옥시에틸렌 세틸 에터, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에터 및 폴리옥시에틸렌 올레일 에터(이들로 제한되지 않음); 글라이세라이드(즉, 글라이세롤의 지방산 에스터), 예컨대 6개 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 지방산의 글라이세롤 에스터(여기서, 글라이세라이드는 모노글라이세라이드(즉, 에스터 연결을 통해 1개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글라이세롤 분자), 다이글라이세라이드(즉, 에스터 연결을 통해 2개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글라이세롤 분자), 트라이글라이세라이드(즉, 에스터 연결을 통해 3개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글라이세롤 분자), 또는 이들의 조합일 수 있고, 글라이세라이드를 형성하는 지방산 성분은 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산(즉, 스테아르산) 및 올레산을 포함함); 다가 알코올의 중쇄 지방산 에스터; 락트산 알킬 에스터; 이염기성 산 알킬 에스터; 아실화 아미노산; 피롤리돈; 피롤리돈 유도체 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용해도 향상제의 부가적인 유형은 락트산, 타르타르산, 1,2,6-헥산트라이올, 벤질 알코올, 라놀린, 수산화칼륨(KOH), 트리스(하이드록시메틸) 아미노메탄, 글라이세롤 모노올레에이트(GMO), 소르비탄 모노라우레이트(SML), 소르비탄 모노올레에이트(SMO), 라우레쓰-4(LTH) 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 용해도 흡수 향상제는 레뷸린산, 라우릴 락테이트 또는 프로필렌 글라이콜모노라우레이트이다.

[0095] 해당 경피 덱스메데토미딘 조성물의 제형은 변할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 경피 전달 장치에 의한 적용을 위해 액체 용액 또는 현탁액, 시럽, 겔, 폼의 형태 또는 임의의 이들의 조합일 수 있다.

[0096] 몇몇 실시형태에서, 경피 전달 장치는 단일 층 매트릭스 덱스메데토미딘 조성물을 포함하도록 구성된다. "단일 층"이란 경피 전달 장치가 경피 전달 장치의 기재의 표면에 배치된 덱스메데토미딘 조성물의 오직 단일 층을 포함하고, 감압성 접착제, 경피 덱스메데토미딘 조성물, 또는 존재하는 경우 임의의 용해도 향상제에 대한 별개의 명확한 층을 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 마찬가지로, 본 발명의 단일 층 경피 전달 장치는 감압성 접착제와 분리된 별개의 덱스메데토미딘 저장소(즉, 활성제 저장소)를 추가로 포함하지 않는다. 그러므로, 본 발명의 단일 층 경피 전달 장치는 단일 매트릭스에 하기 더 자세히 기재된 바대로 해당 방법을 실행하기 위해 필요한 경피 덱스메데토미딘 조성물의 각각의 성분의 양을 포함할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 덱스메데토미딘, 감압성 접착제 및 용해도 향상제의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 덱스메데토미딘, 감압성 접착제 및 지방산 에스터의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 오직 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제를 가지는 단일 층 매트릭스를 포함한다. 투약 간격의 길이 및 원하는 표적 투약량에 따라, 관심 있는 단일 층 매트릭스의 두께가 변할 수 있고, 몇몇 경우에 10 내지 260마이크론, 예컨대 15 내지 250마이크론, 예컨대 25 내지 225마이크론, 예컨대 50 내지 200마이크론, 예컨대 75 내지 175마이크론, 예컨대 20 내지 130마이크론, 예컨대 35 내지 110마이크론의 두께의 범위이다.

[0097] 해당 경피 전달 장치의 크기는 변할 수 있고, 몇몇 경우에 대상체에서 전체 적용 부위를 피복하는 크기이다. 그러므로, 경피 전달 장치는 1 내지 100㎝, 예컨대 1 내지 60㎝의 범위의 길이 및 1 내지 100㎝, 예컨대 1 내지 60㎝의 폭을 가질 수 있다. 그러므로, 경피 전달 장치의 면적은 4㎠ 내지 10,000㎠, 예컨대 5㎠ 내지 1000㎠, 예컨대 10㎠ 내지 100㎠, 예컨대 15㎠ 내지 50㎠, 예컨대 20㎠ 내지 40㎠의 범위일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치는 30㎠의 면적을 가지는 크기이다. 소정의 경우에, 경피 전달 장치는 수 중 불용성이다. 수 중 불용성이란 경피 전달 장치가 1일 이상, 예컨대 1주 이상, 예컨대 1개월 이상의 기간 동안 물 중에 액침될 수 있고, 임의의 용해가 있는 경우, 관찰 가능한 용해를 거의 나타내지 않고, 예를 들어 나타내지 않는다는 것을 의미한다.

[0098] 소정의 실시형태에서, 상기 기재된 바와 같은 경피 전달 장치는 오버레이 백킹층(overlay backing layer)을 추가로 포함한다. 오버레이 백킹은 가요성일 수 있어서, 예컨대 이것은 대상체에서 원하는 적용 부위와 밀접히 접촉할 수 있다. 오버레이 백킹은 덱스메데토미딘을 흡수하지 않는 재료로부터 제조될 수 있고, 덱스메데토미딘이 매트릭스로부터 삼출되게 하지 않는다. 관심 있는 오버레이 백킹층은 부직 직물, 직조 직물, 필름(시트 포함), 다공체, 발포체, 종이, 부직 직물 또는 직물에 필름을 라미네이팅함으로써 얻은 복합 재료, 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0099] 부직 직물은 폴리올레핀 수지, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌; 폴리에스터 수지, 예컨대 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리뷰틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트; 나일론, 폴리아마이드, 폴리(에스터 에터), 폴리유레탄, 폴리아크릴 수지, 폴리비닐 알코올, 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 공중합체, 및 스타이렌-

에틸렌-프로필렌-스타이렌 공중합체; 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 직물은 면, 나일론, 폴리아크릴 수지, 폴리에스터 수지, 폴리비닐 알코올, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 필름은 폴리올레핀 수지, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌; 폴리아크릴 수지, 예컨대 폴리메틸 메타크릴레이트 및 폴리에틸 메타크릴레이트; 폴리에스터 수지, 예컨대 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리뷰틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트; 및 셀로판 이외에, 폴리비닐 알코올, 에틸렌-비닐 알코올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리스타이렌, 폴리유레탄, 폴리아크릴로나이트릴, 플루오로수지, 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 공중합체, 스타이렌-뷰타다이엔 고무, 폴리뷰타다이엔, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리아마이드, 및 폴리설폰; 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 종이는 함침 종이, 코팅지, 백상지, 크래프트 종이, 일본 종이, 글라신지, 합성 종이, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0100] 투약 간격 및 원하는 표적 투약량에 따라, 오버레이 백킹의 크기는 변할 수 있고, 몇몇 경우에 대상체에서 전체 적용 부위를 피복하는 크기이다. 그러므로, 백킹층은 2 내지 100㎝, 예컨대 4 내지 60㎝의 범위의 길이 및 2 내지 100㎝, 예컨대 4 내지 60㎝의 범위의 폭을 가질 수 있다. 소정의 경우에, 오버레이 백킹층은 수 중 불용성일 수 있다. 수 중 불용성이란 백킹층이 1일 이상, 예컨대 1주 이상, 예컨대 1개월 이상의 기간 동안 물 중에 액침될 수 있고, 임의의 용해가 있는 경우, 관찰 가능한 용해를 거의 나타내지 않고, 예를 들어 나타내지 않는다는 것을 의미한다.

[0101] 본 발명의 실시형태에 따라 덱스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 적용 부위에서 대상체의 피부에 비자극이다. 피부의 자극은 본 명세서에 이의 일반적인 의미로 불리한 효과, 피부의 변색 또는 손상, 예를 들어 홍조, 통증, 팽윤 또는 건조 등을 의미한다. 그러므로, 해당 경피 전달 장치에 의해 방법을 실행 시, 피부의 품질은 정상으로 있고, 경피 전달은 전체 투약 간격에 걸쳐 일정하다.

[0102] 몇몇 실시형태에서, 적용 부위에서 피부의 품질 및 색상을 결정하기 위해 및 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것으로부터 임의의 손상, 통증, 팽윤 또는 건조가 생기는지를 결정하기 위해 피부 자극을 평가한다. 임의의 편리한 프로토콜에 의해, 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(이의 개시내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)]에 기재된 바와 같은 드레이즈 점수(Draize scale)를 이용하여 피부를 자극에 대해 평가할 수 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:

[0103] 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

[0104] 부종: 0 = 가시적인 반응 또는 팽윤 없음; 1 = 매우 약한 부종(단지 지각 가능한 팽윤); 2 = 약한 부종(부위의 코너는 팽윤으로 잘 한정됨); 3 = 적절한 부종(1㎜ 이하의 팽윤); 4 = 심각한 부종(1㎜ 초과의 팽윤).

[0105] 적용 부위는 해당 방법 동안 임의의 시간에 피부 자극에 대해 평가될 수 있다. 몇몇 경우에, 정기적인 간격으로, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 매 2시간, 매 4시간, 매 12시간, 매 24시간, 예컨대 매 72시간, 또는 일부 다른 간격으로 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 15분 후, 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4시간 후, 경피 전달 장치의 적용 8시간 후, 경피 전달 장치의 적용 12시간 후, 경피 전달 장치의 적용 24시간 후, 경피 전달 장치의 적용 48시간 후, 경피 전달 장치의 적용 72시간 후, 경피 전달 장치의 적용 76시간 후, 경피 전달 장치의 적용 80시간 후, 경피 전달 장치의 적용 84시간 후, 경피 전달 장치의 적용 96시간 후, 경피 전달 장치의 적용 120시간 후, 예컨대 경피 전달 장치의 적용 168시간 후 유지시키면서 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다.

[0106] 다른 실시형태에서, 경피 전달 장치가 대상체와의 접촉으로부터 제거된 후 경피 적용의 부위를 피부 자극에 대해 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 제거한 30분 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 1시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 2시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 4시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 8시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 12시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 24시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 48시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 72시간 후 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다.

[0107] 몇몇 실시형태에서, 투약 간격을 시작하기 전에 예컨대 피부 색상 및 질감을 기록하기 위해 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되기 전에 경피 적용의 부위를 피부 자극에 대해 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 적용하기 5분 전, 예컨대 경피 전달 장치를 적용하기 10분, 예컨대 30분, 예컨대 60분, 예컨대 120분, 예컨대 240분, 예컨대 480분 전에 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 방법이 순차적으로 적용된 다수의 투약 간격을 포함하는 경우, 각각의 경피 전달 장치가 제거된 후에 및 후속하는 경피 전달 장치가 적용되기 전에 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 예를 들어, 제1 경피 전달 장치가 제거될 때, 제거 후에 및 제2 경피 전달 장치의 적용 전 2시간, 24시간 및 48시간에 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 후속하는 경피 전달 장치는 자극에 대해 피부를 평가한 직후 이전의 적용 부위에 적용될 수 있거나, 자극에 대해 피부를 평가한 후 미리 결정된 시간 후에, 예컨대 자극에 대해 피부를 평가한 후 4시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 120시간, 144시간 또는 168시간에 적용될 수 있다.

[0108] 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 1회 이상, 예컨대 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 적용 부위가 피부 자극에 대해 평가될 수 있는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 적용 부위가 피부 자극에 대해 평가될 수 있는 횟수는 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 내지 7회의 범위이다. 소정의 실시형태에서, 피부 자극은 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐, 예컨대 비디오 모니터링에 의해 모니터링될 수 있다.

[0109] **키트**

[0110] 본 명세서에 기재된 소정의 방법을 실행 시 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다. 소정의 실시형태에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 일정량의 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제를 가지는 덱스메데토미딘 조성물을 함유하는 하나 이상의 경피 전달 장치를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 접착제 오버레이를 포함한다. 2개 이상의 해당 경피 전달 장치를 포함하는 소정의 키트에서, 조성물은 개별적으로 포장되거나 공통 용기 내에 존재할 수 있다.

[0111] 소정의 실시형태에서, 키트는 해당 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. 해당 키트에서, 하나 이상의 성분은 편리하거나 바람직할 수 있는 것처럼 동일하거나 상이한 용기에 존재한다.

[0112] 하기 실시예는 예시가 아니라 예로서 제공된다. 구체적으로, 하기 실시예는 본 발명을 실행하기 위한 구체적인 실시형태를 가진다. 실시예는 오직 예시 목적을 위한 것이고, 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하도록 노력이 이루어지지만, 몇몇 실험 오차 및 편차가 물론 허용되어야 한다.

[0113] **실험**

[0114] **재료 및 방법**

[0115] 예시적인 덱스메데토미딘 경피 제형의 제조

[0116] 유기 용매 중의 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제(예를 들어, 에틸 아세테이트, 아이소프로필 알코올, 헥산 또는 헵탄 중의 30 내지 60중량%의 고체 함량)를 혼합한 후, 혼합에 의해 제형을 제조하였다. 균일한 혼합물이 형성되면, 용액을 이형 라이너(2-3밀의 실리콘화 폴리에스터 또는 플루오로중합체 코팅된 폴리에스터 시트)에 캐스팅하고, 60℃ 내지 80℃에서 10 내지 90분 동안 건조하였다. 이후, 단일 층 접착제 필름을 PET 백킹에 라미네이팅하고, 원하는 크기로 절단하고, 파우치에 넣었다. 몇몇 경우에, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈(PVP-CLM), 폴리비닐피롤리돈 K90(PVP K90), 레블린산(LA), 올레산(OA), 라우릴 락테이트(LL) 및 프로필렌 글라이콜모노라우레이트(PGML)를 접착제 조성물에 첨가하였다.

[0117] 경피 플럭스 시험

[0118] 인간 사체 피부를 사용하고, 표피 층(각질층 및 생육성 표피)을 피부 막으로서 전체 두께 피부로부터 분리하였다. 샘플을 약 2.0㎠의 최종 직경으로 아크 펀치에 의해 다이 절단하였다. 이형 라이너를 제거하고, 시스템을 표피/각질층의 상부에 배치하였고, 덱스메데토미딘 접착제 층은 각질층의 외면을 마주본다. 온화한 압력을 인가하여 접착제 층과 각질층 사이의 우수한 접촉을 가져온다. 프란츠 셀(Franz cell)의 도너 측 및 리셉터 측을 함

께 클램핑하고, pH 6.5에서의 인산염 완충제 및 0.01% 겐타마이신을 함유하는 수용체 용액을 프란츠 셀에 첨가하였다. 셀을 실험의 기간 동안 32℃ 내지 35℃에서 유지시켰다. 수용체 용액의 샘플을 정기적인 간격으로 취하고, 활성제 농도를 HPLC에 의해 측정하였다. 제거된 수용체 용액을 새로운 용액으로 대체하여서 침전 조건을 유지시켰다. 플럭스를 시간 도면에 대한 리시버 구획으로 투과된 약물의 누적 양의 기울기로부터 계산하였다.

[0119] **실시예**

[0120] **실시예 1**

[0121] **PIB/PB 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0122] 이 실시예에서 사용된 감압성 접착제는 폴리아이소뷰틸렌/폴리뷰텐(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 폴리뷰텐 점착제, 예를 들어 인도폴 H1900 또는 파날란 H-300e(20%)의 혼합물이다. 혼합물이 균일해질 때까지 조합을 약 3일 동안 혼합하였다. 예시적인 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형이 표 1 및 표 2에 기재되어 있다.

[0123] 표 1에 기재된 상이한 농도의 덱스메데토미딘을 가지는 경피 전달 장치에 의해 상기 기재된 바와 같이 실험실내 피부 플럭스 연구를 수행하였다. 시간에 따른 평균 덱스메데토미딘 실험실내 피부 플럭스가 도 1에 예시되어 있다. 도 1에 예시된 것처럼, 덱스메데토미딘 실험실내 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 덱스메데토미딘의 침상 결정을 갖는 것으로 밝혀졌고, 따라서 플럭스 프로필은 일정하고 약물 로딩에 의해 변하지 않았다. 그러나, 제형 1에서 결정이 관찰되지 않았다. 제형 1은 포화 또는 과포화 양의 덱스메데토미딘을 포함한다.

[0124] 덱스메데토미딘 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-CLM에 의해 제조된 1% 덱스메데토미딘 제형(제형 4)으로부터의 덱스메데토미딘 실험실내 투과의 결과가 도 2에 예시되어 있다. 도 2(A)는 시간에 따른 누적 덱스메데토미딘 전달량을 나타낸다. 덱스메데토미딘의 실험실내 투과는 피부의 투과성에 따라 벗어났다. 실험실내 덱스메데토미딘 전달량은 8시간에 4-35㎍/㎠로 변하고 24시간에 15-67㎍/㎠로 변한다. 도 2(B)는 시간에 따른 누적 약물 전달량의 플럭스 또는 도함수를 나타낸다. 제형 2로부터의 덱스메데토미딘의 전달 속도는 약 5-7시간에 최대에 도달한 후, 적어도 24시간 동안 일정하게 유지되었다. 고 투과성 피부(피부#14)의 경우, 플럭스는 고갈로 인해 감소하였다. 도 2(C)는 시간에 따른 패치에 남은 약물(%)을 나타낸다. 도 2(C)에 도시된 것처럼, 제형 4로부터 얻은 덱스메데토미딘의 이용은 24시간 동안 패치를 도포한 후 20% 내지 70%이었다.

표 1

[0125]

성분	% w/w		
	제형 1 (1%DMT/20%CLM/PIB)	제형 2 (3%DMT/20%CLM/PIB)	제형 3 (5%DMT/20%CLM/PIB)
덱스메데토미딘	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

표 2

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

[0126]

[0127] **실시예 2**

[0128] **비작용기화 아크릴레이트 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0129] 비작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스를 측정하였다. 실험에서 사용된 비작용기화 아크릴레이트 접착제의 예는 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 포함한다. 실험실내 피부 플럭스 연구를 비작용기 듀로-탁 87-9301에서 상이한 농도의 덱스메데토미딘을 가지는 경피 전달 장치에 의해 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형이 표 3에 기재되어 있다. 시간에 따른 평균 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스가 도 3에 도시되어 있다. 도 3에 도시된 것처럼, 더 높은 덱스메데토미딘 로딩은 증가한 실험실내 피부 플럭스를 제공하였다.

표 3

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

[0130]

[0131] **실시예 3**

[0132] **하이드록실(-OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0133] 하이드록실(-OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스를 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. 실험실내 피부 플럭스 연구를 상이한 농도의 덱스메데토미딘과 상이한 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 경피 전달 장치에 의해 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0134] 표 4 및 표 5는 듀로-탁 87-4287(아크릴레이트-비닐 아세테이트 중합체) 또는 듀로-탁 387/87-2510(아크릴레이트 중합체) 중의 상이한 농도의 덱스메데토미딘을 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 평균 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스가 도 4 및 도 5에 예시되어 있다. 도 4 및 도 5에 예시된 것처럼, 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스는 제형에서 덱스메데토미딘 로딩에 따라 증가하였다.

표 4

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

[0135]

표 5

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

[0136]

[0137] 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% 덱스메데토미딘을 함유하는 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 평균 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스가 도 6에 예시되어 있다. 도 6에 예시된 것처럼, 듀로-탁 387/87-2287로부터 얻은 실험실내 플럭스는 듀로-탁 387/87-2516보다 약간 더 높았고, 이는 가능하게는 듀로-탁 387/87-2516과 비교하여 듀로-탁 387/87-2287의 더 높은 접착 특성으로부터 생긴다.

표 6

성분	% w/w	
	제형 14 (1%DMT/DT2287)	제형 15 (1%DMT/DT2516)
덱스메데토미딘 기제	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

[0138]

[0139] **실시예 4**

[0140] **비작용기화 또는 하이드록실(-OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 1% 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0141] 덱스메데토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 1% w/w 덱스메데토미딘과 비작용기화 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. 3일 및 1일 동안 실험실내 플럭스 실험을 수행하고, 결과가 각각 도 7a 및 도 7b에 도시되어 있다. 도 7a 및 도 7b 둘 다에 도시된 것처럼, 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스는 동일한 약물 로딩을 가지는 하이드록실 작용기화 접착제와 비교하여 비작용기 접착제에서 더 낮았다.

[0142] **실시예 5**

[0143] **산(-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실(-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조**

성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스

[0144] 산(-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실(-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 덱스메데토미딘 실험실내 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.

[0145] 표 7 및 표 8은 상이한 산(-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실(-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체를 가지는 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 제형 중의 덱스메데토미딘의 농도는 각각의 접착제에서의 덱스메데토미딘의 용해도에 기초하여 선택된다. 듀로-탁 387/87-2353에서의 덱스메데토미딘의 용해도가 약 10-15%인 것으로 밝혀졌지만, 듀로-탁 87-2979에서는 2% 미만인 것으로 밝혀졌다. 산 작용기화 아크릴레이트 접착제에서의 약물의 용해도는 비작용기화 또는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제에서의 것보다 높았다.

[0146] 실험실내 피부 플럭스 연구를 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 평균 덱스메데토미딘 실험실내 플럭스가 도 8 및 도 9에 예시되어 있다.

표 7

[0147]

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

표 8

[0148]

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

[0149] **실시예 6**

[0150] **PVP-CLM 및 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 PIB/PB 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0151] 덱스메데토미딘 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 상이한 로딩의 듀로-탁 387/87-2353에 의해 제조하였다.

[0152] 도 10에 도시된 것처럼, 제형 19, 20 및 21인 산(-COOH) 작용기화 아크릴레이트 중합체(듀로-탁 387/87-2353)를 함유하는 제형은 듀로-탁 2353이 없는 제형(제형 18)과 비교하여 더 낮은 초기 플럭스를 가지는 것으로 보인다. 덱스메데토미딘의 실험실내 플럭스는 3% 및 6%의 산 작용기화 접착제에 의해 변하지 않았지만, 9% 산 작용기화 접착제에서, 실험실내 플럭스의 약간의 감소가 관찰되었다.

표 9

성분	% w/w			
	제형 18 (3%DMT/20%CLM /PIB)	제형 19 (3%DMT/3%DT23 53/18.8%CLM/ PIB)	제형 20 (3%DMT/6%DT2353/ 18.2%CLM/PIB)	제형 21 (3%DMT/9%DT235 3/17.6%CLM/ PIB)
덱스메데토미딘 기제	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 적량	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0153]

[0154] 실시예 7

[0155] **PVP-CLM 및 레블린산을 함유하는 PIB/PB 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0156] 덱스메데토미딘 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 덱스메데토미딘 용해도를 시험하였다. 제형 22 내지 25를 상이한 로딩의 레블린산에 의해 제조하였다.

표 10

성분	% w/w			
	제형 22 (3%DMT/0.6%LA/ 20%CLM/PIB)	제형 23 (3%DMT/0.9%LA/ 20%CLM/PIB)	제형 24 (3%DMT/1.75%LA /20%CLM/PIB)	제형 25 (3%DMT/6.9%LA /20%CLM/PIB)
덱스메데토미딘 기제	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 적량	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0157]

[0158] 도 11에 도시된 것처럼, 제형이 6.9% 레블린산을 포함할 때 덱스메데토미딘의 실험실내 플럭스는 급격히 감소하였다. 그러나, 1.75% 레블린산의 농도에서, 실험실내 플럭스는 더 낮은 농도의 레블린산(즉, 0.6% 및 0.9%)에 필적하였다. 레블린산을 함유하는 제형(제형 22, 23, 24 및 25)으로부터 얻은 초기 플럭스는 레블린산이 없는 제형(제형 18)으로부터의 것보다 낮았다. 그러나, 24시간 후, 레블린산이 없는 제형(제형 22, 23, 24 및 25)으로부터 얻은 플럭스는 레블린산이 없는 제형(제형 17)으로부터의 것보다 높았다. 1.75% 이하의 레블린산 농도에서 덱스메데토미딘 결정이 관찰되었다.

[0159] 실시예 8

[0160] **PVP-CLM 및 라우릴 락테이트 또는 프로필렌 글라이콜모노라우레이트를 함유하는 PIB/PB 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0161] 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 11 및 표 12에 기재되어 있다. 덱스메데토미딘은 라우릴 락테이트 및 프로필렌 글라이콜모노라우레이트 중에 5% 내지 10%의 용해도를 가진다. 라우릴 락테이트 및 프로필렌 글라이콜모노라우레이트의 각각은 해당 제형에서 PIB/PB 접착제에서의 덱스메데토미딘의 용해도를 증가시킨다. 제형 26 내지 28의 실험실내 플럭스 프로필이 도 12에 도시되어 있다. 제형 29 내지 31의 실험실내 플럭스 프로필이 도 13에 도시되어 있다. 제형 26 내지 31은 덱스메데토미딘의 침상 결정을 가지는 것으로

밝혀졌다.

표 11

[0162]

성분	% w/w		
	제형 26 (3%DMT/3%LL/20% CLM/PIB)	제형 27 (3%DMT/6%LL/20% CLM/PIB)	제형 28 (3%DMT/9%LL/20%CLM /PIB)
덱스메데토미딘 기제	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 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

표 12

[0163]

성분	% w/w		
	제형 29 (3%DMT/4%PGML/20% CLM/PIB)	제형 30 (3%DMT/8%PGML/2 0%CLM/PIB)	제형 31 (3%DMT/12%PGML/2 0%CLM/PIB)
덱스메데토미딘 기제	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
프로필렌 글라이콜모노라우레이트	4.0	8.0	12.0
PIB/PB(인도폴 H-1900)	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0164] **실시예 9**

[0165] **레뷸린산, PVP K90 또는 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 듀로-탁 387/87-2287 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0166] 덱스메데토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 조성물의 물리적 안정성을 개선하기 위해 1% w/w 덱스메데토미딘과 가용화제를 가지는 경피 조성물을 포함한다. 이 제형에서, 레뷸린산, PVP K90 및 듀로-탁 87-2353을 사용하였다. 제형 조성물이 표 13, 표 14 및 표 15에 기재되어 있다. 1% 덱스메데토미딘과 0.3% 및 0.6% 레뷸린산을 가지는 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로필이 도 14a에 도시되어 있다. 1% 덱스메데토미딘과 5% 및 10% PVP K90을 가지는 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로필이 도 14b에 도시되어 있다. 1% 덱스메데토미딘과 2% 또는 3% 듀로-탁 387/87-2353을 가지는 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로필이 도 14c에 도시되어 있다. 실험실내 플럭스 프로필로부터, 레뷸린산이 15시간 동안 도포 후 투과를 향상시키고, PVP K90이 덱스메데토미딘의 경피 플럭스를 지연시키지만, 듀로-탁 2353은 약간 경피 플럭스를 감소시켰다.

표 13

[0167]

성분	% w/w	
	제형 32 (1%DMT/0.3%LA/DT2287)	제형 33 (1%DMT/0.6%LA/DT2287)
덱스메데토미딘 기제	1.00	1.00
레블린산	0.30	0.60
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2287	98.70	98.40

표 14

[0168]

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

표 15

[0169]

성분	% w/w	
	제형 36 (1%DMT/2%DT2353/DT2287)	제형 37 (1%DMT/3%DT2353/DT2287)
덱스메데토미딘 기제	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

[0170] **실시예 10**

[0171] **레블린산, 올레산 또는 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 듀로-탁 87-9301 중합체에서 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0172] 덱스메데토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 3% w/w 덱스메데토미딘 및 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 3.3% 레블린산, 5% 올레산 또는 15% 듀로-탁 387/87-2353과 조합하여 가지는 경피 조성물을 포함한다. 제형 조성물은 표 16에 기재되어 있다. 첨가제가 없는 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301(제형 7)에서의 3% 덱스메데토미딘과 비교하여 이 제형(38, 39 및 40 제형)에 대한 실험실내 플럭스 프로필이 도 15에 예시되어 있다. 단지 3%의 덱스메데토미딘 및 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 가지는 조성물은 과포화이다. 레블린산 및 올레산은 가용화제 및 투과 향상제로서 사용되었고, 실험실내 플럭스의 시작 시 플럭스를 증가시켰지만, 시간에 따라 감소하였다. 1% 덱스메데토미딘 조성물에서처럼, 듀로-탁 87-2353은 플럭스를 감소시켰다.

표 16

성분	% w/w		
	제형 38 (3%DMT/3.3%LA/DT 9301)	제형 39 (3%DMT/5%OA/DT9 301)	제형 40 (3%DMT/15%DT2353 /DT9301)
덱스메데토미딘 기제	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

[0173]

[0174] **실시예 11**

[0175] **접착제의 혼합물(듀로-탁 2287 중의 15% 듀로-탁 2353) 중의 1%, 2%, 3% 및 4% 덱스메데토미딘으로부터 얻은 덱스메데토미딘의 실험실내 투과**

[0176] 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 87-2287)와 산 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 87-2353)의 혼합물을 함유하는 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형이 표 17에 요약되어 있다. 제형 41 내지 44를 상이한 로딩의 덱스메데토미딘에 의해 제조하였다.

표 17

성분	%w/w			
	제형 41 (1%DMT/15%DT 2353/DT2287)	제형 42 (2%DMT/15%DT 2353/DT2287	제형 43 3%DMT/15%DT 2353/DT2287	제형 44 4%DMT/15%DT 2353/DT2287
덱스메데토미딘 기제	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

[0177]

[0178] 도 16에 도시된 것처럼, 덱스메데토미딘의 실험실내 플럭스는 덱스메데토미딘 로딩의 백분율의 증가에 따라 증가하였다.

[0179] **실시예 12**

[0180] **올레산을 함유하는 덱스메데토미딘 제형으로부터 얻은 덱스메데토미딘의 실험실내 투과**

[0181] 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예는 표 18에 요약되어 있다. 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 87-2287)에서의 덱스메데토미딘의 용해도를 증가시키기 위해, 올레산을 사용하였다. 제형 45 내지 47을 상이한 로딩의 올레산 및 덱스메데토미딘에 의해 제조하였다.

표 18

성분	%w/w		
	제형 45 (3%DMT/5%OA/DT2287)	제형 46 3%DMT/7%OA/DT2287	제형 47 3%DMT/5%OA/DT2287
덱스메데토미딘 기제	3.00	3.00	4.00
올레산	5.00	7.00	5.00
감압성 접착제 듀로-탁 2287	92.00	90.00	91.00

[0182]

[0183] 도 17에 도시된 바대로, 올레산을 함유하는 제형 중의 덱스메데토미딘은 올레산을 함유하지 않는 덱스메데토미딘 조성물(예를 들어, 제형 43)보다 더 높은 플럭스를 가졌다. 올레산은 피부를 통한 덱스메데토미딘의 투과를 향상시켰다. 5%로부터 7%의 올레산의 증가(예를 들어, 제형 46)는 5% 올레산을 함유하는 제형(예를 들어, 제형 45)과 비교하여 증대 효과를 나타내지 않았다. 이것은 조성물 중의 덱스메데토미딘의 용해도를 증가시키는 데 있어서 올레산의 기여의 결과일 수 있다. 제형 45 및 47의 비교는 실험실내 플럭스가 약물 로딩의 백분율 증가에 따라 증가한다는 것을 나타낸다.

[0184] **실시예 13**

[0185] **레블린산을 함유하는 덱스메데토미딘 제형으로부터 얻은 덱스메데토미딘의 실험실내 투과**

[0186] 덱스메데토미딘 경피 제형을 레블린산에 의해 또한 제조하였다. 조성물이 표 19에 기재되어 있다.

표 19

[0187]

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

[0188] 도 18에 도시된 것처럼, 레블린산을 함유하는 제형(제형 48 및 49)에서의 덱스메데토미딘의 실험실내 플럭스는 백분율 덱스메데토미딘 로딩에 따라 증가하였다. 피부를 통한 덱스메데토미딘의 투과에 대한 레블린산의 증대 효과는 올레산보다 높았다.

[0189] 패치에서의 덱스메데토미딘의 양에 대한 제형 43, 45 및 48에서의 덱스메데토미딘의 백분율 실험실내 투과의 결과가 표 20에 요약되어 있다. 레블린산 및 올레산을 함유하는 제형 45 및 48은 실험실내 조건 하에 덱스메데토미딘의 투과에서 실질적인 증대를 나타냈다.

표 20

[0190]

제형 번호	제형 명칭	패치 중의 덱스메데토미딘 기제의 양(μg)	7일 후 패치 중의 약물의 양에 대한 덱스메데토미딘 기제의 투과율(%)	반복검증의 수
제형 43	3%DMT/15%DT2353/DT2287	690±27	18±4	4
제형 45	3%DMT/5%올레산/DT2287	486±11	52±4	4
제형 48	3%DMT/4%레블린산/DT2287	573±39	74±5	5

[0191] 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체에서의 덱스메데토미딘의 용해도는 1% 미만이었다. 덱스메데토미딘을 증가시키기 위해, 산 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 2353), 올레산 및 레블린산을 사용하였다. 듀로-탁 2353, 올레산 및 레블린산 중의 덱스메데토미딘의 용해도는 각각 약 10% 내지 15%, 40% 및 60%이었다. 제형에서의 각각의 성분의 용해도에 따라 제형에서 첨가된 산의 양을 조정하였다.

[0192] 제조 후, 현미경을 사용하여 결정 존재를 조사하였다. 이 현미경 검사로부터 얻은 결과는 모든 제형(제형 41 내지 48)이 결정을 함유하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0193] 모든 제형(제형 41 내지 48)의 플럭스 프로필은 처음의 24시간 동안 시간에 따라 플럭스에서 명확한 증가 경향을 나타내었다(도 16 내지 도 18). 이것에 시간에 따른 플럭스의 점진적 감소가 후행한다. 그러므로, 처음의 24시간 동안 플럭스의 증가는 소정의 경우에 신체에서 빠른 더 높은 초기 치료 농도를 달성하는 데 유용할 수 있

다. 시간에 따라 플럭스가 감소하는 경우에, 플럭스의 감소는 패치에서 흡수된 물에 의해 유도된 접착제에서의 약물의 결정화로 인할 수 있다.

[0194] **실시예 14**

[0195] **상이한 백킹으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0196] 이 실시예에서 사용된 감압성 접착제는 폴리아이소뷰틸렌/폴리뷰텐(PIB/PB) 접착제이다. PIB/PB 접착제는 유기 용매, 예를 들어 헵탄(50%) 중의 고분자량 PIB(5% 오파놀 B100), 저분자량 PIB(25% 오파놀 B12)와 폴리뷰텐 점착제, 예를 들어 인도폴 H1900 또는 파날란 H-300e(20%)의 혼합물이다. 혼합물이 균일해질 때까지, 조합을 약 3일 동안 혼합하였다. 예시적인 덱스메데토미딘 경피 조성물 제형이 표 21에 기재되어 있다. 동일한 제형을 이형 라이너에 코팅하지만, 3종의 상이한 백킹 재료에 의해 라미네이팅하였다: 백킹 1은 대략 10의 MVTR값(g/㎡/24시간)을 가지고, 백킹 2는 대략 50(g/㎡/24시간)의 MVTR값을 가지고, 백킹 3은 대략 150(g/㎡/24시간)의 MVTR값을 가졌다.

[0197] 시간에 따른 평균 덱스메데토미딘 실험실내 피부 플럭스가 도 19에 예시되어 있다. 도 19에 도시된 바대로, 덱스메데토미딘 실험실내 피부 플럭스는 백킹 1 및 2에 대해 유사하였다. 그러나, 이것은 백킹 3보다 상당히 낮았다.

표 21

[0198]

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

[0199] **실시예 15**

[0200] **향상제로서 라우릴 락테이트를 가지는 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0201] 덱스메데토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 피부 투과성을 개선하기 위해 2 내지 4% w/w의 덱스메데토미딘과 향상제를 가지는 경피 조성물을 포함한다. 이 제형에서, 라우릴 락테이트(LL) 및 듀로-탁 87-2287을 사용하였다. 제형 조성물이 표 22에 기재되어 있다. 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로필. 도 20 및 도 21은 2개의 상이한 피부 샘플에서 플럭스를 나타낸다. 실험실내 플럭스 프로필로부터, LL은 이의 피부 투과성 증대 효과를 나타낸다. 플럭스는 또한 API 로딩에 비례하였다.

표 22

[0202]

성분	% w/w			
덱스메데토미딘 기제	2	2	3	4
라우릴 락테이트	0	5	5	5
감압성 접착제 듀로 탁 87 2287	98	93	92	91

[0203] 첨부된 조항에도 불구하고, 본 명세서에 기재된 개시내용은 또한 하기 조항에 의해 규정된다:

[0204] 1. 대상체에서 통증을 관리하는 방법으로서, 상기 방법은 통증을 경험하는 대상체의 피부 표면에 경피 전달 장치를 적용하는 단계를 포함하되, 경피 전달 장치는 덱스메데토미딘 조성물; 및 백킹층을 포함하고, 덱스메데토미딘 조성물은 덱스메데토미딘; 및 감압성 접착제를 포함하며, 덱스메데토미딘 조성물은 대상체에서 통증을 관

리하기 위해 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 방법.

[0205] 2. 제1조항에 있어서, 통증은 특발성 통증, 급성 통증, 교감신경 매개 통증, 복합 부위 통증 및 신경병증성 통증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

[0206] 3. 제2조항에 있어서, 통증은 신경병증성 통증인 방법.

[0207] 4. 제3조항에 있어서, 신경병증성 통증은 교감 신경계와 연관된 방법.

[0208] 5. 제3조항에 있어서, 신경병증성 통증은 암 통증, 수술 후 통증, 감염과 연관된 통증, 대상포진 감염과 연관된 통증 및 HIV 감염과 연관된 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

[0209] 6. 제5조항에 있어서, 대상체는 비진정된 대상체인 방법.

[0210] 7. 제6조항에 있어서, 상기 방법은 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0211] 8. 제6조항 또는 제7조항에 있어서, 상기 방법은 1일 이상 동안 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0212] 9. 제8조항에 있어서, 상기 방법은 3일 이상 동안 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0213] 10. 제9조항에 있어서, 상기 방법은 7일 이상 동안 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0214] 11. 제6조항 내지 제10조항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 3 이하의 램지 점수를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0215] 12. 제11조항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 2 이하의 램지 점수를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0216] 13. 제1조항에 있어서, 상기 방법은 대상체에게 진정량의 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0217] 14. 제1조항에 있어서, 대상체는 기민하고, 구두 명령에 반응할 수 있는 방법.

[0218] 15. 제1조항에 있어서, 상기 방법은 약 5㎍/일 내지 약 500㎍/일의 범위의 속도로 경피 전달 장치에 의해 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0219] 16. 제15조항에 있어서, 상기 방법은 145㎍/일 내지 약 300㎍/일의 범위의 속도로 경피 전달 장치에 의해 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0220] 17. 제1조항에 있어서, 상기 방법은 약 0.01ng/㎖ 내지 약 0.4ng/㎖의 대상체에서의 덱스메데토미딘의 평균 혈장 농도를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함하는 방법.

[0221] 18. 제1조항에 있어서, 상기 방법은 대상체에게 진통제, 마취제, 항우울제, 항경련제, 국소 물질, 카나비노이드, N-메틸-D-아스파레이트 및 신경조절제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 동시 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0222] 19. 제18조항에 있어서, 상기 방법은 대상체에게 진통제를 동시 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0223] 20. 제19조항에 있어서, 진통제는 아편인 방법.

[0224] 21. 제18조항에 있어서, 동시 투여된 화합물은 덱스메데토미딘 조성물로 제형화된 방법.

[0225] 22. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 비닐 중합체를 포함하는 방법.

[0226] 23. 제22조항에 있어서, 비닐 중합체는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아이소뷰틸렌, 폴리뷰텐, 폴리스타이렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올 및 오가노실리콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

[0227] 24. 제22조항에 있어서, 감압성 접착제는 폴리아이소뷰틸렌 또는 폴리뷰텐 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.

[0228] 25. 제24조항에 있어서, 감압성 접착제는 포화 폴리뷰텐을 포함하는 방법.

[0229] 26. 제24조항에 있어서, 감압성 접착제는 불포화 폴리뷰텐을 포함하는 방법.

[0230] 27. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 아크릴 중합체, 아크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체 또는 폴리아크릴로나이트릴을 포함하는 방법.

[0231] 28. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 중합체를 포함하는 방법.

[0232] 29. 제28조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 방법.

[0233] 30. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 또는 하이드록실 작용기화 중합체를 포함하는 방법.

[0234] 31. 제30조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 중합체를 포함하는 방법.

[0235] 32. 제31조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 방법.

[0236] 33. 제39조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체를 포함하는 방법.

[0237] 34. 제33조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 방법.

[0238] 35. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체와 카복실산 작용기화 중합체의 혼합물을 포함하는 방법.

[0239] 36. 제35조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체의 혼합물을 포함하는 방법.

[0240] 37. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-9301, 듀로-탁(등록상표) 87-2353, 듀로-탁(등록상표) 87-2510, 듀로-탁(등록상표) 87-2516 및 듀로-탁(등록상표) 87-4287. 듀로-탁(등록상표) 87-2052, 듀로-탁(등록상표) 87-2194, 듀로-탁(등록상표) 87-2677, 듀로-탁(등록상표) 87-201A, 듀로-탁(등록상표) 87-2979 및 듀로-탁(등록상표) 87-2074와 실질적으로 동일하거나 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.

[0241] 38. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 또는 가교결합된 폴리아크릴산 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.

[0242] 39. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 덱스메데토미딘 조성물을 포함하는 단일 층 매트릭스를 포함하고, 단일 층 매트릭스는 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 방법.

[0243] 40. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 덱스메데토미딘 조성물에서 30% 이상의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 방법.

[0244] 41. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 덱스메데토미딘 조성물에서 50% 이상의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 방법.

[0245] 42. 제1조항에 있어서, 조성물 중의 덱스메데토미딘의 양은 3% w/w 이하인 방법.

[0246] 43. 제1조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제로 이루어진 방법.

[0247] 44. 대상체에서 통증을 관리하기 위한 경피 전달 장치로서, 경피 전달 장치는 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물 및 백킹층을 포함하고, 덱스메데토미딘 조성물은 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제를 포함하는 경피 전달 장치.

[0248] 45. 제44조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 6시간 이상 동안 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치.

[0249] 46. 제45조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 1일 이상 동안 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치.

[0250] 47. 제46조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 7일 이상 동안 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치.

[0251] 48. 제44조항에 있어서, 조성물 중의 덱스메데토미딘의 양은 20% w/w 이하인 경피 전달 장치.

[0252] 49. 제48조항에 있어서, 조성물 중의 덱스메데토미딘의 양은 10% w/w 이하인 경피 전달 장치.

[0253] 50. 제44조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 포화 양의 덱스메데토미딘을 포함하는 경피 전달 장치.

[0254] 51. 제44조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 과포화 양의 덱스메데토미딘을 포함하는 경피 전달 장치.

[0255] 52. 제44조항에 있어서, 경피 전달 장치는 약 10㎍/일 내지 약 1000㎍/일의 범위의 속도로 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0256] 53. 제52조항에 있어서, 경피 전달 장치는 약 145㎍/일 내지 약 300㎍/일의 범위의 속도로 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0257] 54. 제44조항에 있어서, 경피 전달 장치는 약 0.01ng/㎖ 내지 약 0.4ng/㎖의 대상체에서의 덱스메데토미딘의 평균 혈장 농도를 유지시키기에 충분한 방식으로 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0258] 55. 제44조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에게 비진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0259] 56. 제55조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에서 2 또는 3 이하의 램지 점수의 배정을 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0260] 57. 제56조항에 있어서, 경피 전달 장치는 2 이하의 램지 점수의 배정을 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0261] 58. 제56조항에 있어서, 경피 전달 장치는 3 이하의 램지 점수의 배정을 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0262] 59. 제56조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에게 진정량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0263] 60. 제44조항에 있어서, 경피 전달 장치는 연장된 시간의 기간 동안 대상체에게 30% 이상의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0264] 61. 제44조항에 있어서, 경피 전달 장치는 연장된 시간의 기간 동안 대상체에게 90% 이상의 덱스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.

[0265] 62. 제44조항에 있어서, 감압성 접착제는 비닐 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.

[0266] 63. 제62조항에 있어서, 비닐 중합체는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아이소뷰틸렌, 폴리뷰텐, 폴리스타이렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올 및 오가노실리콘으로 이루어진 군으로부터 선택된 경피 전달 장치.

[0267] 64. 제63조항에 있어서, 감압성 접착제는 폴리아이소뷰틸렌 또는 폴리뷰텐 또는 이들의 조합을 포함하는 경피 전달 장치.

[0268] 65. 제64조항에 있어서, 감압성 접착제는 포화 폴리뷰텐을 포함하는 경피 전달 장치.

[0269] 66. 제64조항에 있어서, 감압성 접착제는 불포화 폴리뷰텐을 포함하는 경피 전달 장치.

[0270] 67. 제44조항에 있어서, 감압성 접착제는 아크릴 중합체, 아크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체 또는 폴리아크릴로나이트릴 또는 이들의 혼합물을 포함하는 경피 전달 장치.

[0271] 68. 제67조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.

[0272] 69. 제68조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.

[0273] 70. 제67조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 또는 하이드록실 작용기화 중합체 또는 이들의 조합을 포함하는 경피 전달 장치.

[0274] 71. 제70조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.

[0275] 72. 제71조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.

[0276] 73. 제70조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.

[0277] 74. 제73조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.

[0278] 75. 제67조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체와 카복실산 작용기화 중합체의 혼합물을 포함하는 경피 전달 장치.

[0279] 76. 제67조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체의 혼합물을 포함하는 경피 전달 장치.

[0280] 77. 제44조항에 있어서, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-9301, 듀로-탁(등록상표) 87-2353, 듀로-탁(등록상표) 87-2510, 듀로-탁(등록상표) 87-2516, 듀로-탁(등록상표) 87-4287, 듀로-탁(등록상표) 87-2287, 듀로-탁(등록상표) 87-2052, 듀로-탁(등록상표) 87-2194, 듀로-탁(등록상표) 87-2677, 듀로-탁(등록상표) 87-201A, 듀로-탁(등록상표) 87-2979 및 듀로-탁(등록상표) 87-2074와 실질적으로 동일하거나 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 경피 전달 장치.

[0281] 78. 제44조항에 있어서, 감압성 접착제는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 또는 가교결합된 폴리아크릴산을 포함하는 경피 전달 장치.

[0282] 79. 제44조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 폴리비닐피롤리돈, PVP K90, 레뷸린산, 올레산, PGML, 라우릴 락테이트 또는 이들의 혼합물을 포함하는 경피 전달 장치.

[0283] 80. 제44조항에 있어서, 경피 전달 장치는 단일 층 매트릭스 덱스메데토미딘 조성물을 포함하는 경피 전달 장치.

[0284] 81. 제44조항에 있어서, 덱스메데토미딘 조성물은 덱스메데토미딘 및 감압성 접착제로 이루어진 경피 전달 장치.

[0285] 82. 키트로서,

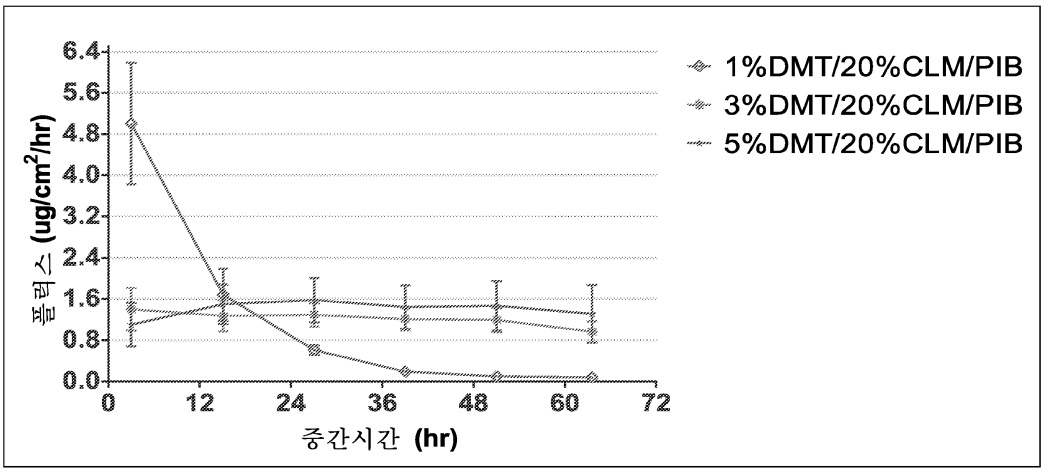
[0286] 2개 이상의 경피 전달 장치를 포함하되, 각각의 경피 전달 장치는 대상체에게 통증을 경감시키는 유효량의 덱스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 덱스메데토미딘 조성물(덱스메데토미딘 조성물은 덱스메데토미딘; 및 감압성 접착제를 포함함); 및 백킹층을 포함하는, 키트.

[0287] 상기 발명이 이해의 명확성의 목적을 위해 예시 및 예로 약간 자세히 기재되어 있지만, 첨부된 청구범위의 정신 또는 사상으로부터 벗어나지 않으면서 본 발명에 소정의 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 본 발명의 교시내용의 견지에서 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확하다.

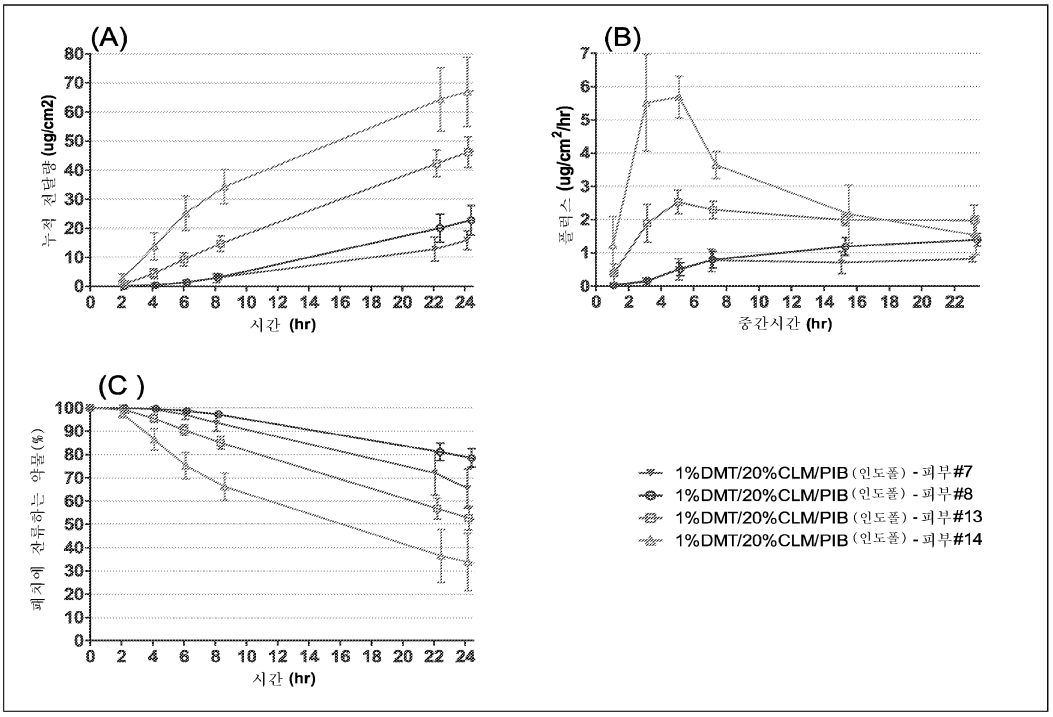
[0288] 따라서, 이전내용은 단지 본 발명의 원칙을 예시한다. 당해 분야의 당업자가, 본 명세서에 명확히 기재되거나 도시되지 않았지만, 본 발명의 원칙을 구현하고 이의 사상 및 범위 내에 포함되는 다양한 배열을 고안할 것이라는 것이 이해될 것이다. 더욱이, 본 명세서에 언급된 모든 예 및 조건문은 당해 분야를 발전시키기 위해 본 발명자들이 이바지한 본 발명의 원칙 및 개념을 독자가 이해하는 데 도움을 주도록 원칙적으로 의도되고, 이러한 구체적으로 언급된 예 및 조건에 대한 제한이 없는 것으로 해석되어야 한다. 더구나, 본 발명의 원칙, 양상 및 실시형태를 언급한 본 명세서에서의 모든 서술, 및 이의 구체적인 예는 이의 구조적 등가물 및 기능적 등가물 둘 다를 포함하도록 의도된다. 추가적으로, 이러한 등가물이 현재 공지된 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조와 무관하게 동일한 기능을 수행하는 임의의 개발된 요소 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 범위는 본 명세서에 도시되고 기재된 예시적인 실시형태로 제한되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범위 및 사상은 첨부된 청구범위에 의해 구현된다.

도면

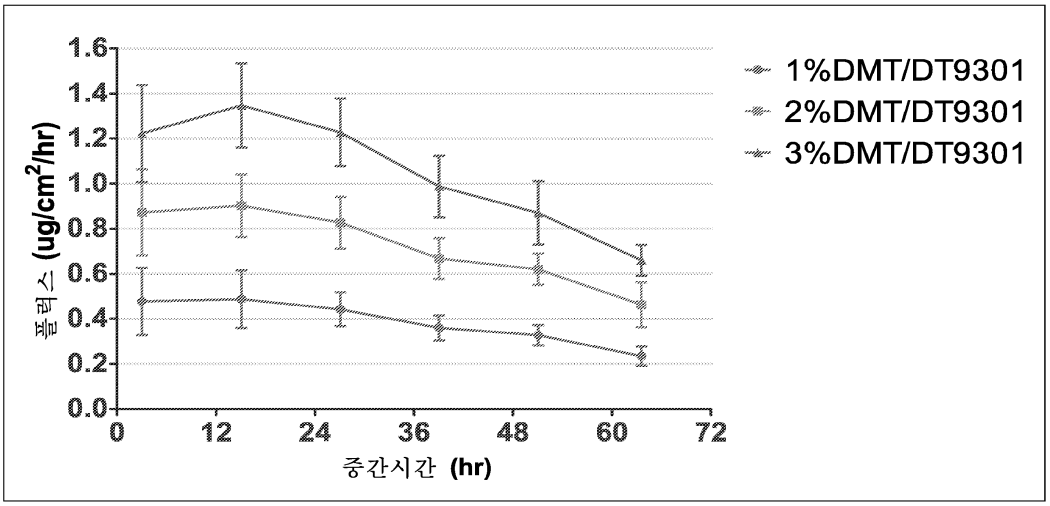
도면1


6.4
5.6
4.8
4.0
3.2
2.4
1.6
0.8
0.0
플럭스 (ug/cm2/hr)
0
12
24
36
48
60
72
중간시간 (hr)
1%DMT/20%CLM/PIB
3%DMT/20%CLM/PIB
5%DMT/20%CLM/PIB

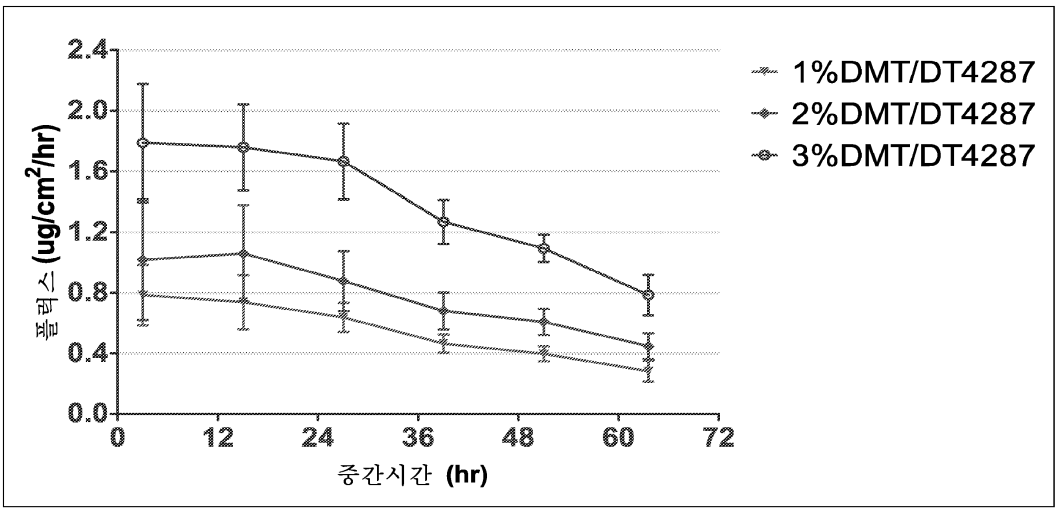
도면2


(A)
누적 전달량 (ug/cm2)
시간 (hr)
(B)
플럭스 (ug/cm2/hr)
중간시간 (hr)
(C)
패치에 잔류하는 약물(%)
시간 (hr)
1%DMT/20%CLM/PIB (인도폴) - 피부#7
1%DMT/20%CLM/PIB (인도폴) - 피부#8
1%DMT/20%CLM/PIB (인도폴) - 피부#13
1%DMT/20%CLM/PIB (인도폴) - 피부#14

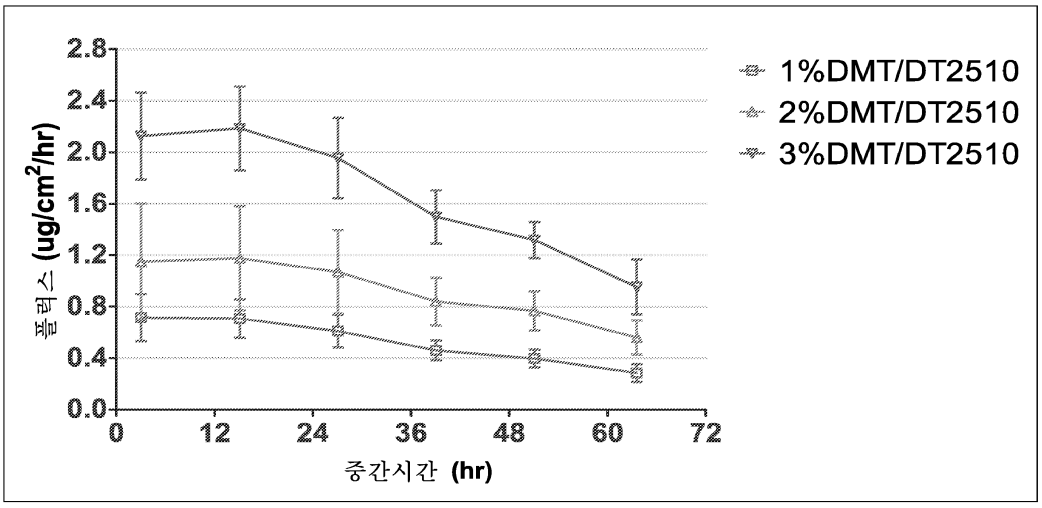
도면3


1%DMT/DT9301
2%DMT/DT9301
3%DMT/DT9301
플럭스 (ug/cm2/hr)
중간시간 (hr)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
0
12
24
36
48
60
72

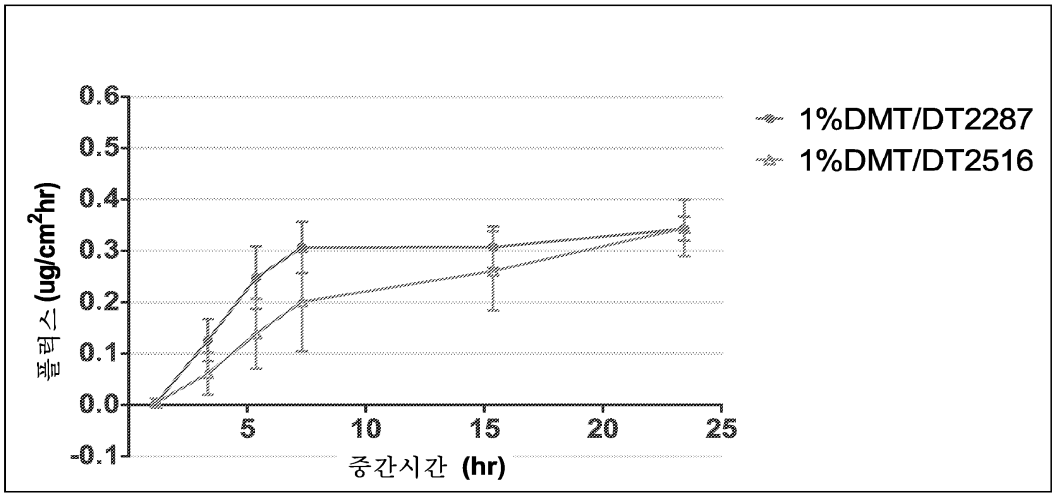
도면4


1%DMT/DT4287
2%DMT/DT4287
3%DMT/DT4287
플럭스 (ug/cm2/hr)
중간시간 (hr)
0.0
0.4
0.8
1.2
1.6
2.0
2.4
0
12
24
36
48
60
72

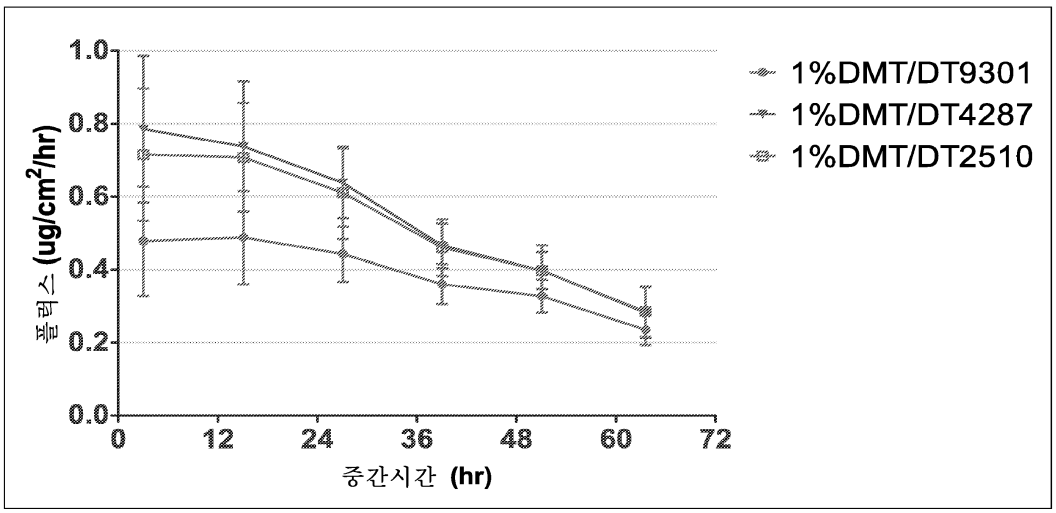
도면5


1%DMT/DT2510
2%DMT/DT2510
3%DMT/DT2510
플럭스 (ug/cm2/hr)
중간시간 (hr)
0.0
0.4
0.8
1.2
1.6
2.0
2.4
2.8
0
12
24
36
48
60
72

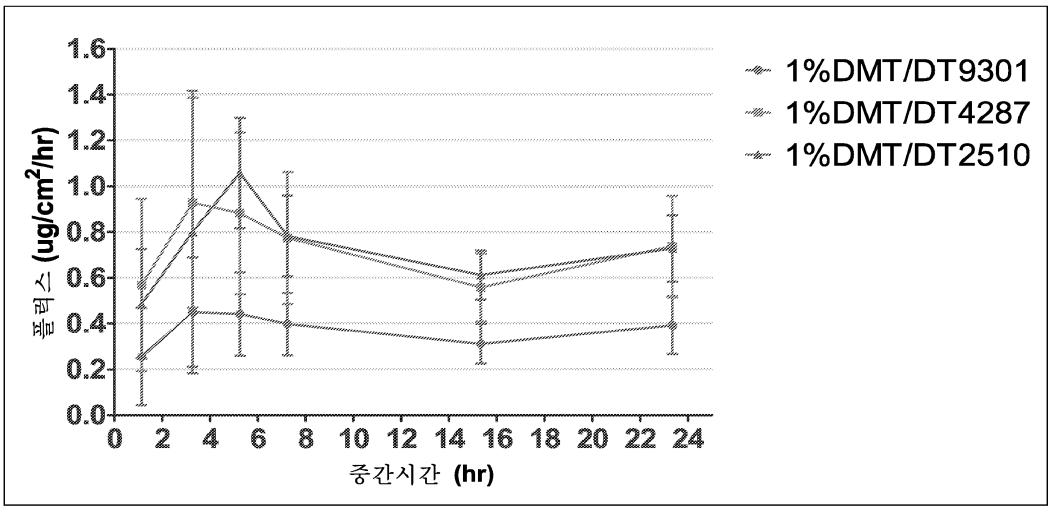
도면6



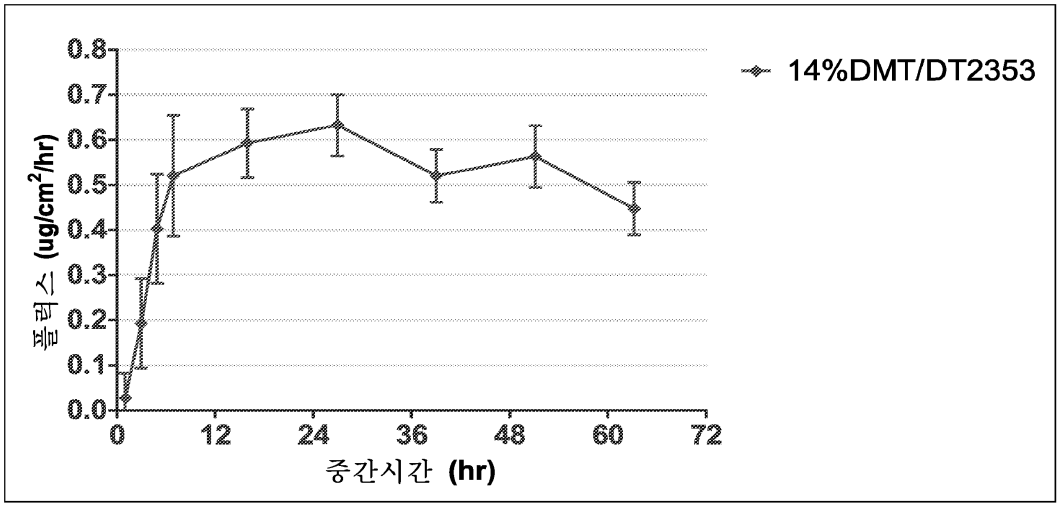
도면7a



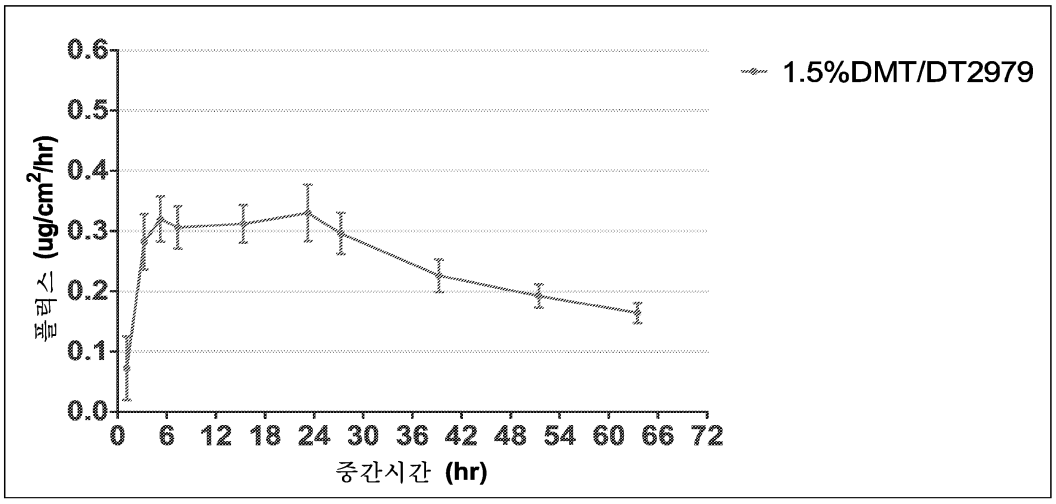
도면7b



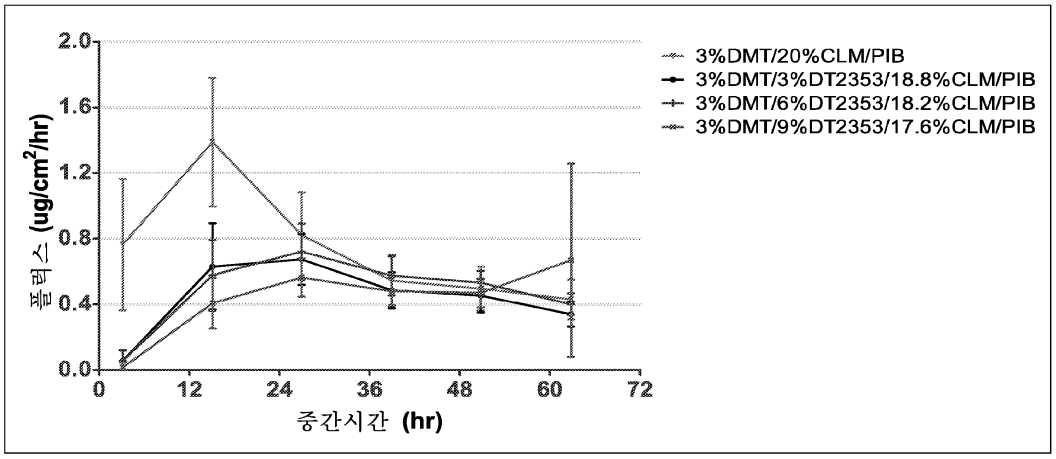
도면8


14%DMT/DT2353
플럭스 (ug/cm2/hr)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0
12
24
36
48
60
72
중간시간 (hr)

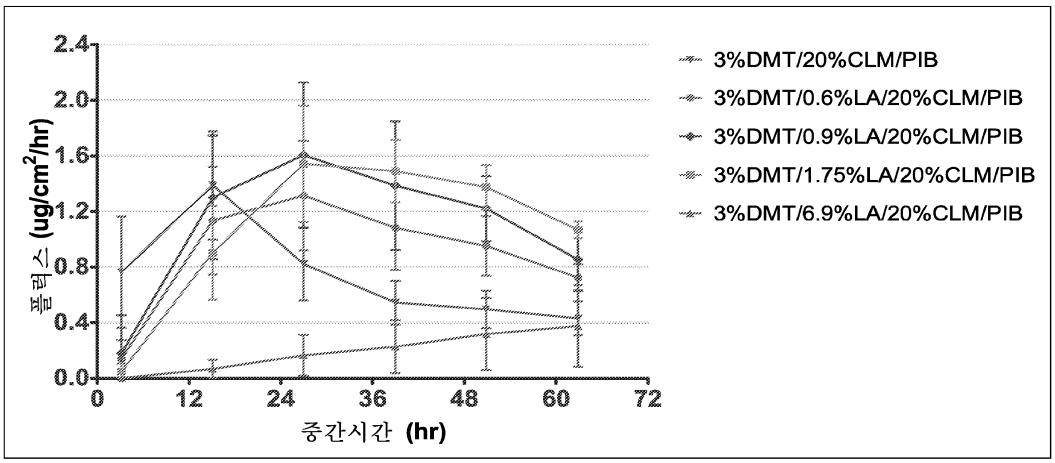
도면9


1.5%DMT/DT2979
플럭스 (ug/cm2/hr)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
중간시간 (hr)

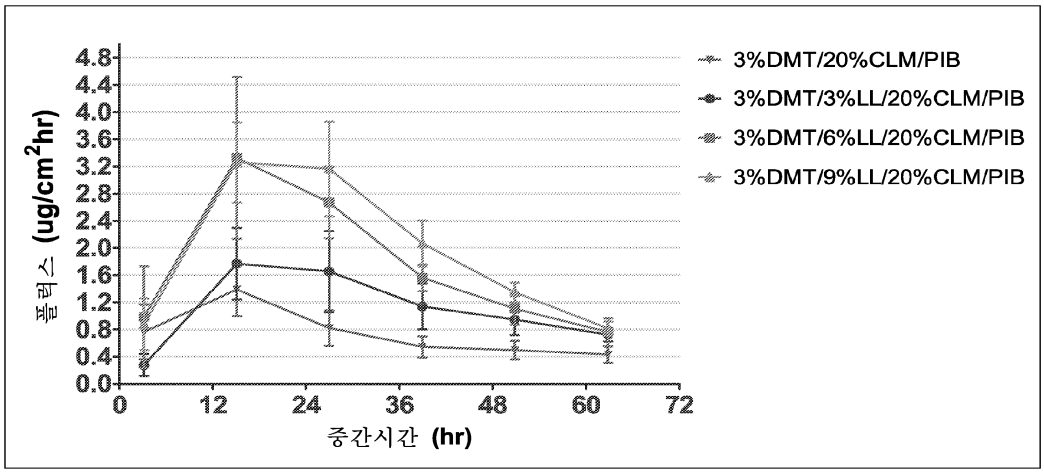
도면10


3%DMT/20%CLM/PIB
3%DMT/3%DT2353/18.8%CLM/PIB
3%DMT/6%DT2353/18.2%CLM/PIB
3%DMT/9%DT2353/17.6%CLM/PIB
플럭스 (ug/cm2/hr)
0.0
0.4
0.8
1.2
1.6
2.0
0
12
24
36
48
60
72
중간시간 (hr)

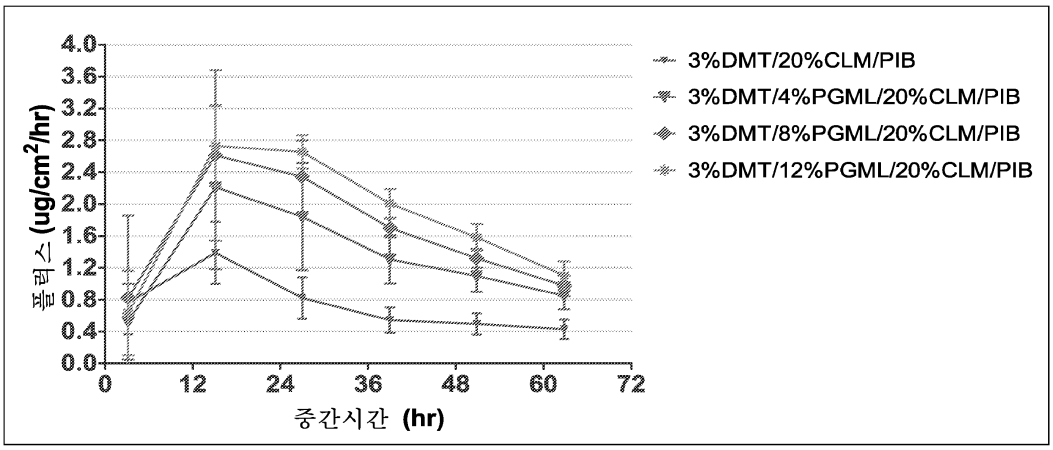
도면11



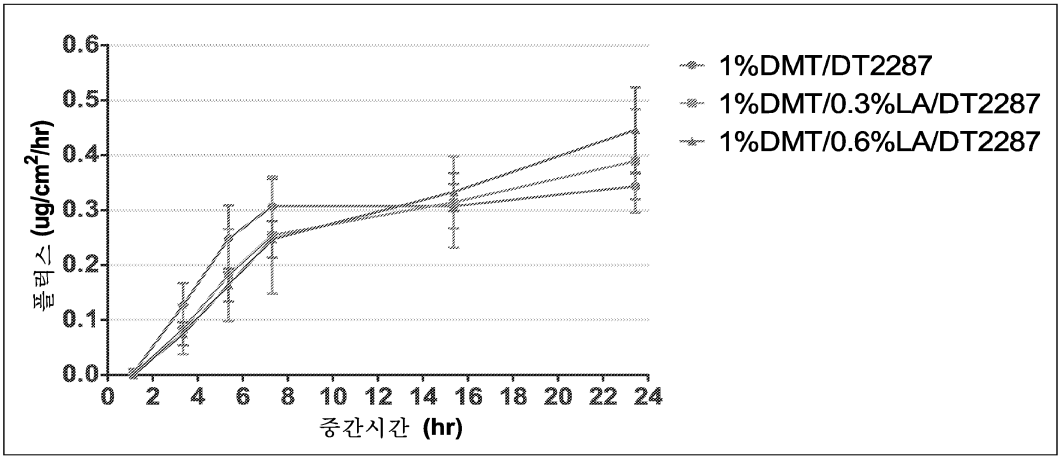
도면12



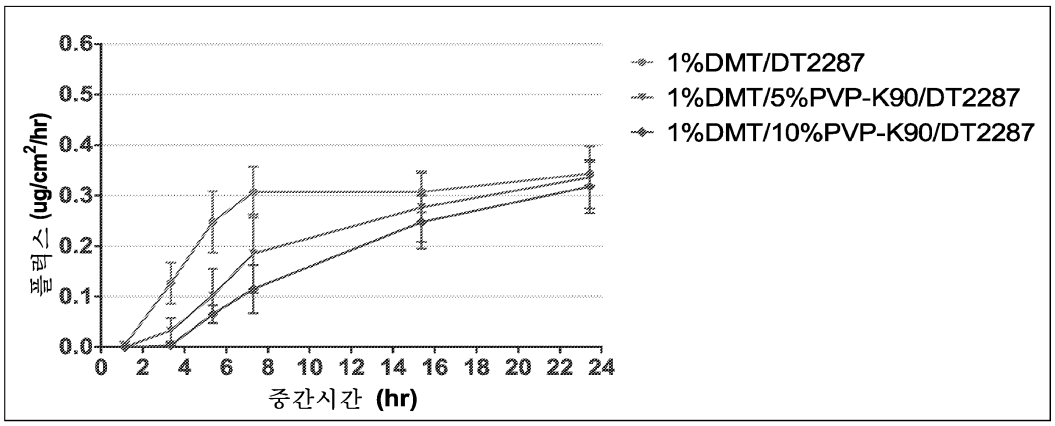
도면13



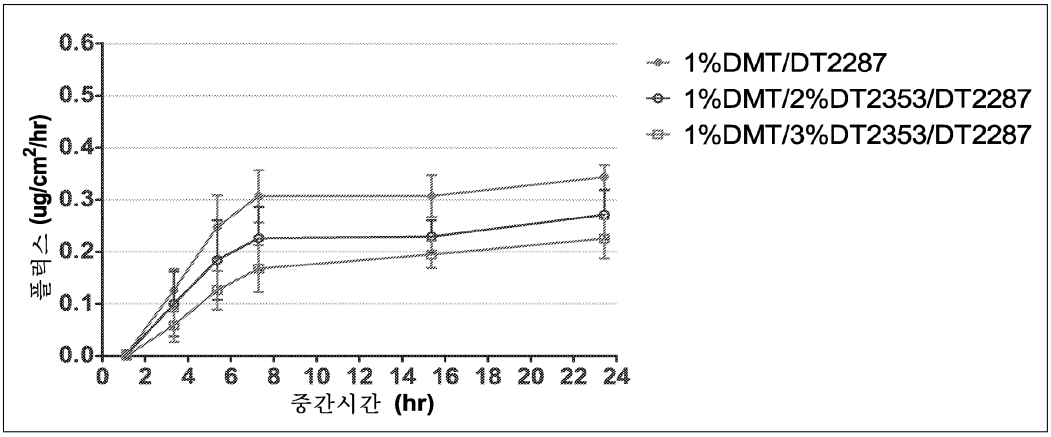
도면14a



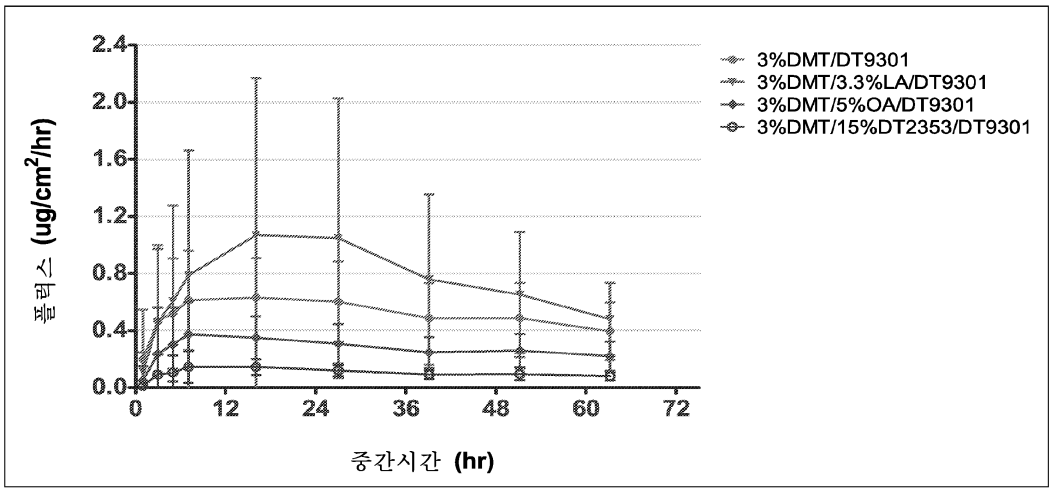
도면14b



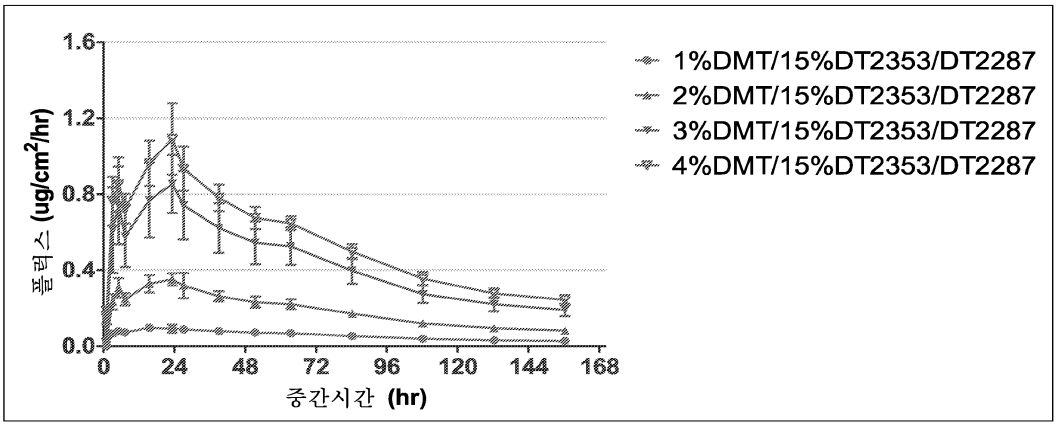
도면14c



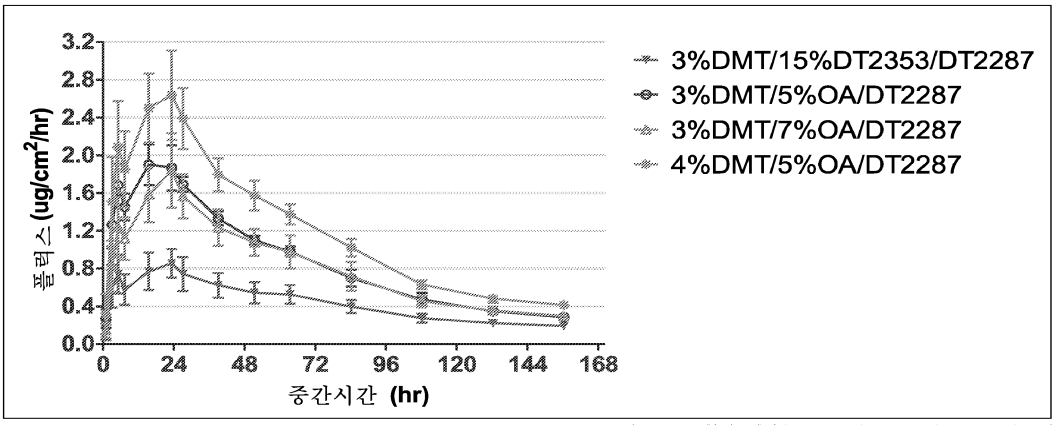
도면15



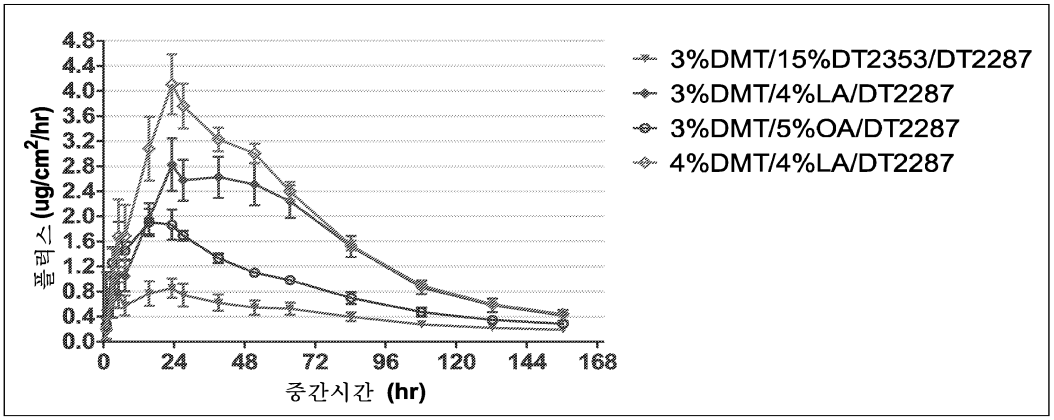
도면16



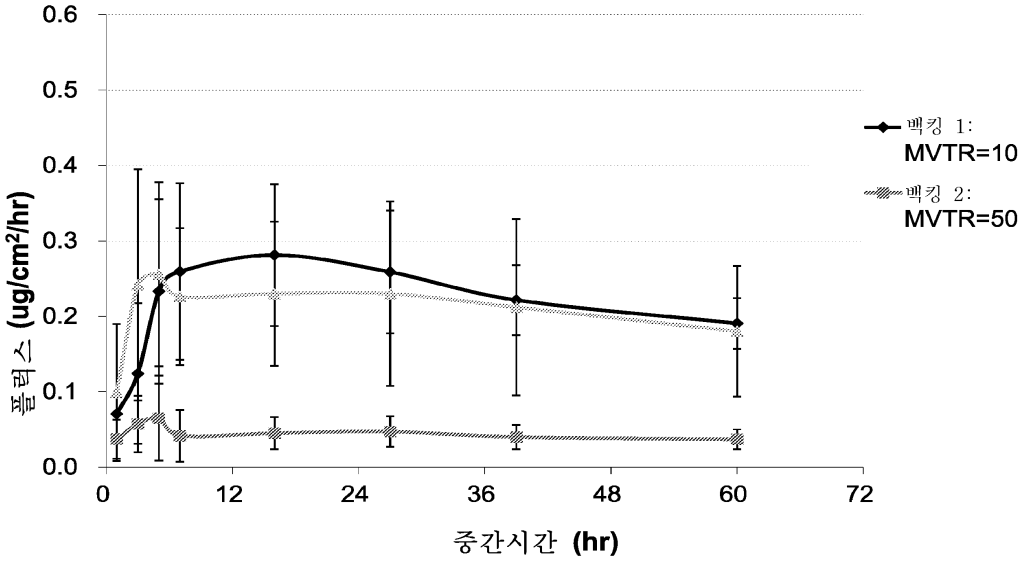
도면17



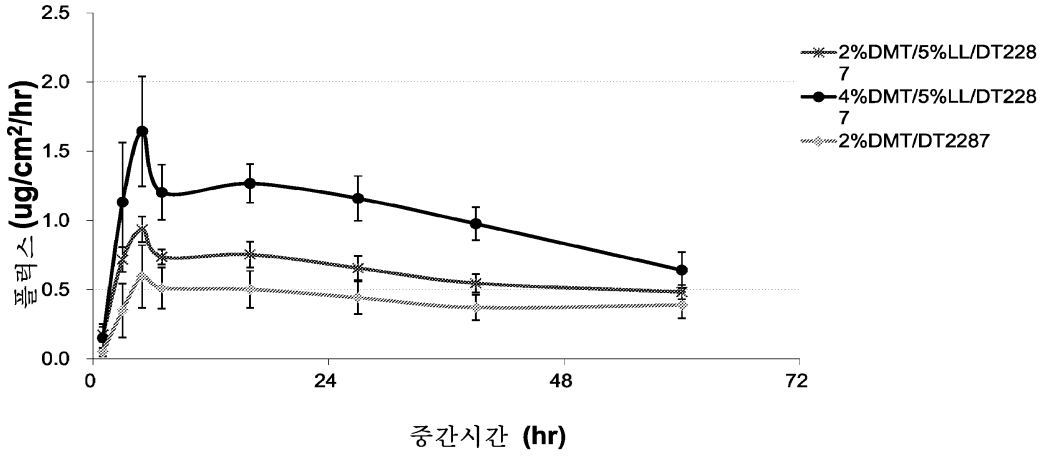
도면18



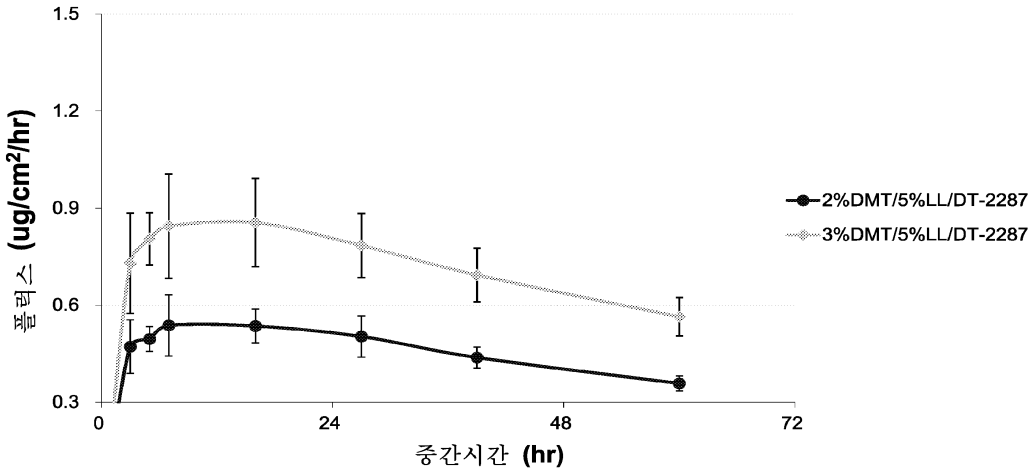
도면19



도면20



도면21


1.5
1.2
0.9
0.6
0.3
플럭스 (ug/cm²/hr)
0
24
48
72
중간시간 (hr)
2%DMT/5%LL/DT-2287
3%DMT/5%LL/DT-2287