



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월17일

(11) 등록번호 10-2555208

(24) 등록일자 2023년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/7061 (2013.01)

A61K 31/13 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7018748(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년07월26일

심사청구일자 2022년07월01일

(85) 번역문제출일자 2022년06월02일

(65) 공개번호 10-2022-0082929

(43) 공개일자 2022년06월17일

(62) 원출원 특허 10-2019-7005739

원출원일자(국제) 2017년07월26일

심사청구일자 2020년07월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044049

(87) 국제공개번호 WO 2018/022816

국제공개일자 2018년02월01일

(30) 우선권주장

62/367,542 2016년07월27일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2002275066 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

코리움, 엘엘씨

미국 메사추세츠 02210 보스턴 판스워즈 스트리트 11, 4플로어

(72) 발명자

이 은 수

미국 캘리포니아 94061 레드우드 시티 햄프톤 아베뉴 2575

상 파르민데르

미국 캘리포니아 94587 유니온 시티 알벨라이스 드라이브 5504

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 25 항

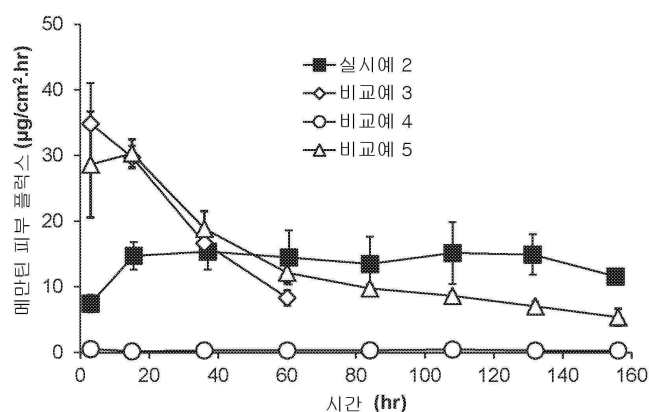
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 아민 약물의 나트륨 바이카보네이트 제자리 전환 구동된 경피성 전달

(57) 요약

중성 형태 대신에 염 형태로 제공된 활성제의 경피성 투여를 위한 조성물, 디바이스, 및 방법이 제공된다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 31/216 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/4468 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 9/7084 (2013.01)
A61K 9/7092 (2013.01)

(72) 발명자

사기 아팔라

미국 캘리포니아 94040 마운틴 뷰 캘리포니아 스트리트 #422025

제인 아미트 케이.

미국 캘리포니아 95035 밀피타스 카리노 테라스 825

(30) 우선권주장

62/367,502	2016년07월27일	미국(US)
62/423,133	2016년11월16일	미국(US)
62/444,745	2017년01월10일	미국(US)
62/444,763	2017년01월10일	미국(US)
62/457,794	2017년02월10일	미국(US)
62/504,408	2017년05월10일	미국(US)
62/504,391	2017년05월10일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

아민 염 형태의 활성제 및 양쪽성 무기 염기 화합물을 포함하는 약물 레저버를 포함하며, 양쪽성 무기 염기 화합물의 pKa는 아민 염 형태의 활성제보다 더 낮고,

활성제는 도네페질, 메만틴, 로티고틴, 로피니롤, 리바스티그민, 탐솔로신, 메틸페니데이트, 부프레노르핀, 핀 골리모드 또는 옥시부티닌인, 경피성 전달용 조성물.

청구항 2

제1 항에 있어서, 접착제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제2 항에 있어서, 국부적 경피성 전달용인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1 항에 있어서, 양쪽성 무기 염기 화합물은 나트륨 바이카보네이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 아민 염 형태의 활성제는 하이드로클로라이드 염인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 레저버는 활성제를 5-35% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제4 항에 있어서, 나트륨 바이카보네이트를 0.5-35% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 물, 알코올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 다이메틸 설펍사이드, 및 N-메틸피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택된 염 형태 가용화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제8 항에 있어서, 염 형태 가용화제를 최대 15% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 에스터, 다이카르복실산 에스터, 글리세롤 에스터, 락테이트, 지방 알코올, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 라우릴 락테이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 다이메틸 숙시네이트, 라우릴 알코올, 및 올레일 알코올로 구성된 군으로부터 선택된 중성 형태 가용화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제10 항에 있어서, 중성 형태 가용화제를 최대 20% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 다이카르복실산 에스터, 아디페이트, 세바케이트, 말레에이트, 트라이카르복실 에스터, 트라이에틸 시트레이트, 트라이부틸 시트레이트, 글리세롤 에스터, 및 트리아세틴으로 구성된 군으로부터 선택된 가소제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제12 항에 있어서, 가소제를 최대 20% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 크로스포비돈 및 콜로이드 이산화규소로 구성된 군으로부터 선택된 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제14 항에 있어서, 조성물은 첨가제를 최대 25% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항에 있어서, 아크릴레이트, 폴리아이소부틸렌, 실리콘 접착제, 및 스티렌 블록 코폴리머 기반 접착제로 구성된 군으로부터 선택된 접착제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제16 항에 있어서, 조성물은 접착제를 최대 65% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제1 약물 레저버로서 제1 항 내지 제4 항 중 어느 한 항의 조성물 및 지지층을 포함하는, 경피성 패치.

청구항 19

제18 항에 있어서, 지지층은 흡장 폴리머 필름인 것을 특징으로 하는 경피성 패치.

청구항 20

제18 항에 있어서, 아크릴레이트, 폴리아이소부틸렌, 실리콘 접착제, 및 스티렌 블록 코폴리머 기반 접착제로 구성된 군으로부터 선택된 접착제로 구성된 접착층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경피성 패치.

청구항 21

제18 항에 있어서, 약물 레저버 및 접착층 사이에 부직 결합층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경피성 패치.

청구항 22

제18 항에 있어서, 약물 레저버 및 접착층 사이에 속도-제어 막을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경피성 패치.

청구항 23

제18 항에 있어서, 패치는 제2 약물 레저버를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피성 패치.

청구항 24

제23 항에 있어서, 제1 약물 레저버 및 제2 약물 레저버는 부직 결합층에 의해 분리된 것을 특징으로 하는 경피성 패치.

청구항 25

제23 항에 있어서, 제1 약물 레저버 및 제2 약물 레저버는 속도-제어 막에 의해 분리된 것을 특징으로 하는 경피성 패치.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2017년 5월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/504,408; 2017년 5월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/504,391; 2017년 2월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/457,794; 2017년 1월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/444,763; 2017년 1월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/444,745; 2016년 11월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 62/423,133; 2016년 7월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/367,542; 및 2016년 7월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/367,502의 이익을 주장하며, 각각은 본원에서 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본원에서 기술된 소재는 중성 형태 대신에 염 형태로 제공되는 아민 활성제의 경피 투여용 조성물, 디바이스, 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 아민 약물은 두 가지 형태, 유리 염기 및 염으로 존재한다. 염 형태는 아민 약물의 컨쥬게이션된(conjugated) 산 염 (즉, 양자화된 형태)이고, 유리 염기는 아민 약물의 컨쥬게이션된 염기 (즉, 탈양자화된 형태)이다. 일반적으로, 염 형태는 유리 염기 형태보다 더 안정하고, 수용성이며, 생체 이용 가능하다. 이와 같이, 아민 약물의 대부분의 경구 제제는 염 형태의 아민 약물을 포함한다. 그에 반해, 경피성 제제는 전형적으로 유리 염기가 염 형태보다 훨씬 더 피부 투과성이기 때문에 유리 염기 형태를 사용한다.

[0006] 하지만, 많은 약물에 대한 경피성 제제에서 유리 염기 형태를 사용하는데 여러 가지 중대한 문제점들이 존재한다. 예를 들어, 폴리머 중 약물(drug-in-polymer) 매트릭스에 종종 충분한 양의 유리 염기를 가용화하는 것은 유리 염기가 종종 폴리머 매트릭스에서 낮은 가용성을 갖고 사용 전 처리 동안에 또는 저장 동안에 고체 결정체로 재결정화되는 경향이 있기 때문에 어렵다. 또한, 특정 액체유리 염기 약물은 휘발성이고, 상당한 양의 약물이 처리 동안에 증발로 인해 손실될 수 있다. 추가적으로, 약물 플럭스(flux)는 종종 약물이 피부에 고도로 투과성일 때 일정한 속도로 여러 날 동안 제어하고 전달하는 것이 어렵다. 결국, 약물은 염 형태에서보다 유리 염기 형태에서 더 불안정하다.

[0007] 연구원들은 염 형태의 약물이 경피성 제제의 접착 매트릭스 중 약물(drug-in-adhesive matrix)에서 제자리에서 유리 염기로 전환되도록 염기성 무기 염을 가진 염 형태의 약물을 제제화하려는 시도를 하였다. 상기 사전 시도에서, 염기성 무기 염은 아민 약물의 컨쥬게이션된 산 염 형태보다 더 높은 pKa 값을 가져서, 전환된 유리 염기는 매트릭스에서 용해되지 않았고 고체 결정체로 재결정화되어, 피부 투과를 감소시켰다.

[0008] 이 결점들을 해결하는 아민 약물의 경피성 전달을 위해 개선된 조성물, 디바이스, 패치, 시스템, 및 방법이 염계에 필요하다.

발명의 내용

[0009] 하기 기술되고 예시된 다음 양태 및 이것들의 구체예는 범위를 제한하는 것이 아니라 모범적이고 예시적이라는

것을 의미한다.

- [0010] 한 양태에서, 경피성 전달용 조성물이 제공된다. 조성물은 아민 염 형태의 활성제 및 양쪽성(amphoteric) 무기 염기 화합물을 포함하는 약물 레저버 (접착 매트릭스라고도 불림)를 포함하며, 양쪽성 무기 염기 화합물의 pKa는 아민 염 형태의 활성제보다 더 낮다.
- [0011] 또 다른 양태에서, 경피성 전달용 조성물이 제공된다. 조성물은 접착제, 아민 염 형태의 활성제 및 양쪽성 무기 염기 화합물을 포함하며, 양쪽성 무기 염기 화합물의 pKa는 아민 염 형태의 활성제보다 더 낮다.
- [0012] 한 구체예에서, 양쪽성 무기 염기 화합물은 나트륨 바이카보네이트이다.
- [0013] 한 구체예에서, 활성제는 도네페질, 메만틴, 펜타닐, 옥시부티닌, 로티고틴, 로피니롤, 리바스티그민, 탐솔로신, 메틸페니데이트, 또는 부프레노르핀이다.
- [0014] 또 다른 구체예에서, 약물 레저버는 활성제를 약 5-35%로 포함한다.
- [0015] 또 다른 구체예에서, 조성물은 나트륨 바이카보네이트를 약 0.5-35% w/w로 포함한다.
- [0016] 또 다른 구체예에서, 조성물은 물, 알코올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 다이메틸 설펝사이드, 및 N-메틸피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택된 염 형태 가용화제를 더 포함한다.
- [0017] 한 구체예에서, 약물 레저버 또는 조성물은 염 형태 가용화제를 최대 15% w/w로 포함한다.
- [0018] 또 다른 구체예에서, 조성물은 지방산 에스터, 다이카르복실산 에스터, 글리세롤 에스터, 락테이트, 지방 알코올, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 라우릴 락테이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 다이메틸 숙시네이트, 라우릴 알코올, 및 올레일 알코올로 구성된 군으로부터 선택된 중성 형태 가용화제를 포함한다.
- [0019] 한 구체예에서, 조성물은 중성 형태 가용화제를 최대 20% w/w로 포함한다.
- [0020] 한 구체예에서, 조성물은 다이카르복실산 에스터, 아디페이트, 세바케이트, 말레에이트, 트라이카르복실 에스터, 트라이에틸 시트레이트, 트라이부틸 시트레이트, 글리세롤 에스터, 및 트라이아세틴으로 구성된 군으로부터 선택된 가소제를 더 포함한다.
- [0021] 또 다른 구체예에서, 조성물은 가소제를 최대 20% w/w로 포함한다.
- [0022] 또 다른 구체예에서, 조성물은 크로스포비돈 및 콜로이드 이산화규소로 구성된 군으로부터 선택된 매트릭스 변형 첨가제를 더 포함한다.
- [0023] 한 구체예에서, 조성물은 매트릭스 변형 첨가제를 최대 25% w/w로 포함한다.
- [0024] 또 다른 구체예에서, 조성물은 아크릴레이트, 폴리אי소부틸렌, 실리콘 접착제, 및 스티렌 블록 코폴리머 기반 접착제로 구성된 군으로부터 선택된 접착제를 포함한다.
- [0025] 한 구체예에서, 접착제는 조성물을 최대 65% w/w로 포함한다.
- [0026] 또 다른 양태에서, 제1 약물 레저버로서 본원에서 기술된 조성물 및 지지층을 포함하는 경피성 패치가 제공된다.
- [0027] 한 구체예에서, 지지층은 흡장(occlusive) 폴리머 필름이다.
- [0028] 다른 구체예에서, 경피성 패치는 아크릴레이트, 폴리אי소부틸렌, 실리콘 접착제, 및 스티렌 블록 코폴리머 기반 접착제로 구성된 군으로부터 선택된 접착제로 구성된 접착층을 포함한다.
- [0029] 또 다른 구체예에서, 경피성 패치는 약물 레저버 및 접착층 사이에 부직 결합층을 포함한다.
- [0030] 또 다른 구체예에서, 경피성 패치는 약물 레저버 및 접착층 사이에 속도-제어 막을 포함한다.
- [0031] 또 다른 구체예에서, 경피성 패치는 본원에서 기술된 바와 같이 조성물 또는 접착 매트릭스로 구성된 제2 약물 레저버를 포함한다.
- [0032] 또 다른 구체예에서, 제1 약물 레저버 및 제2 약물 레저버는 부직 결합층에 의해 분리된다.
- [0033] 다른 구체예에서, 제1 약물 레저버 및 제2 약물 레저버는 속도-제어 막에 의해 분리된다.

- [0034] 필요로 하는 환자에게 활성제를 경피로 투여하는 방법으로서, 필요로 하는 환자에게 본원에서 기술된 조성물 또는 경피성 패치를 제공하는 단계를 포함한다.
- [0035] 다른 양태에서, 알츠하이머 병(Alzheimer's disease), 파킨슨 병(Parkinson's disease), 하지 불안 증후군(restless leg syndrome), 주의력 결핍 과잉 행동 장애(attention deficit hyperactivity disorder), 기면증(narcolepsy), 우울증(depression), 불안 장애(anxiety disorder), 강박 장애(obsessive compulsive disorder), 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), 급성 소변 정체(acute urinary retention), 오피오이드 의존성(opioid dependence), 비-오피오이드-내성 개체에서 중등도 급성 통증, 또는 중등도 만성 통증을 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 필요로 하는 환자에게 본원에서 기술된 조성물 또는 경피성 패치를 제공하는 단계를 포함한다.
- [0036] 방법은 조성물 또는 경피성 패치를 환자의 피부에 투여하는 단계 또는 투여하도록 지시하는 단계를 더 포함할 수도 있다.
- [0037] 일부 구체예에서, 투여 단계는 활성제의 치료적으로 유효한 혈액 농도를 달성한다. 일부 구체예에서, 활성제의 치료적으로 유효한 혈액 농도는 적어도 약 3일, 5일 또는 7일의 기간 동안 달성된다.

도면의 간단한 설명

- [0038] 도 1은 나트륨 바이카보네이트가 아민 약물의 제자리 전환 및 경피성 전달을 구동하는 방법을 도시하는 화학 반응의 개략도이다.
- 도 2-5는 경피성 패치 구성 형태의 예시적 구체예의 예제이다.
- 도 6은 실시예 1에 따라 제제를 가지고 있는 디바이스에 대한 시험관 내 피부 투과 테스트에서, 시간 단위의 시간의 함수로서, 시험관 내에서 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 단위의 도네페질 경피성 전달 디바이스에 대한 평균 피부 플럭스의 그래프이다.
- 도 7은 실시예 2 (사각형), 비교예 3 (다이아몬드), 비교예 4 (원), 및 비교예 5 (삼각형)에 따라 제제를 가지고 있는 디바이스에 대한 시험관 내 피부 투과 테스트에서, 시간 단위의 시간의 함수로서, 시험관 내에서 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 단위의 메만틴 경피성 전달 디바이스에 대한 평균 피부 플럭스의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 상세한 설명
- [0040] I. 정의
- [0041] 아래에서 다양한 양태가 이제 더 충분하게 기술될 것이다. 하지만, 이러한 양태는 많은 상이한 형태로 구현될 수도 있고 본원에서 제시된 구체예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 이 구체예들은 본 개시물이 철저하고 완벽해지도록 제공되고, 그 범위를 당업자에게 충분히 전달할 것이다.
- [0042] 본원에서 기술된 조성물, 디바이스, 및 방법은 본원에서 기술된 특정 폴리머, 부형제, 가교제, 첨가제, 제조 공정, 또는 접착 제품에 제한되는 것은 아니다. 본원에서 기술된 특정 용어는 특정 구체예를 기술하려는 목적이며 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.
- [0043] 값의 범위가 제공되면, 상기 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 사이 값 및 상기 언급된 범위 내에서 임의의 다른 언급된 값 또는 사이 값이 본 개시물 내에 포함된다. 예를 들어, 1 mm 내지 8 mm의 범위가 언급되면, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 및 7 mm, 뿐만 아니라 1 mm 이상의 값 내지 8 mm 이하의 값의 범위가 또한 명백하게 개시되는 것으로 의도된다.
- [0044] 단수형 "하나(a)", "하나(an)", 및 "그(the)"는 문맥상 달리 명확하게 나타나지 않는 한복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "폴리머"에 대한 지시대상은 단일 폴리머, 뿐만 아니라 둘 이상의 동일하거나 상이한 폴리머를 포함하고, "용제"에 대한 지시대상은 단일 용제, 뿐만 아니라 둘 이상의 동일하거나 상이한 용제를 포함한다.
- [0045] "제1" 및 "제2"를 포함하는 순서 또는 중요성의 용어의 사용은 개개의 요소를 구별하고 식별하기 위한 것이며 문맥상 명확하게 나타나지 않는 한 특정 순서 또는 중요성을 의미하거나 나타내는 것은 아니다.

[0046] 용어 "활성제"는 본원에서 사용된 바와 같이 국부적 또는 경피성 투여에 적합하고 원하는 효과를 유도하는 화학적 재료 또는 화합물을 말한다. 용어는 치료적으로 효과적이고, 예방적으로 효과적이고, 미용적을 효과적인 작용제인 작용제를 포함한다. 용어 "활성제", "약물", 및 "치료제"는 본원에서 교체 가능하게 사용된다.

[0047] "접착 매트릭스"는 본원에서 기술된 바와 같이 한 조각으로 이루어진 매트릭스, 예를 들어, 용제 주조 또는 압출을 통해 만들어진 매트릭스, 뿐만 아니라 함께 압착되거나 결합된 둘 이상의 부분으로 형성된 매트릭스를 포함한다.

[0048] 용어 "피부"는 본원에서 사용된 바와 같이 점막 내벽(lining)을 가진 체강의 내부 표면을 포함한, 피부 또는 점막 조직을 말한다. 용어 "피부"는 "점막 조직"을 포함하는 것으로 해석되어야 하며 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

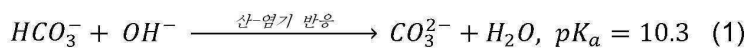
[0049] 용어 "치료적 유효량"은 본원에서 사용된 바와 같이 비독성이지만 원하는 치료 효과를 제공하기에 충분한 활성제의 양을 말한다. "유효한" 양은 당업자에게 공지된 바와 같이 개체의 나이 및 일반적인 상태, 특정 활성제 또는 활성제들, 등에 따라 대상체마다 다를 것이다.

[0050] 용어 "경피성" 또는 "경피성 전달"은 본원에서 사용된 바와 같이 작용제가 체표면을 통과하여 (예를 들어, 피부를 통해) 개체의 혈류로 들어가도록 개체의 체표면으로의 활성제의 투여를 말한다. 용어 "경피성"은 경점막 투여, 즉, 작용제가 점막 조직을 통과하여 개체의 혈류로 들어가도록 개체의 점막 표면 (예를 들어, 혀 밑, 볼, 질, 직장, 등)으로의 약물의 투여를 포함하도록 의도된다.

[0051] II. 조성물/디바이스

[0052] 조성물 및/또는 디바이스는 활성제의 경피성 투여를 위해 제공된다. 조성물은 하나 이상의 활성제의 경피성 전달을 위한 디바이스, 패치, 및/또는 시스템에서 사용될 수도 있다. 본원에서 개시된 조성물은 본원에서 기술된 경피성 전달 시스템, 디바이스, 패치, 및/또는 방법에서 사용을 위해 고려된다.

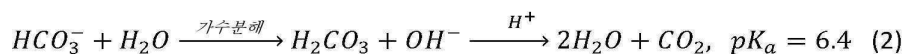
[0053] 일반적으로, 본원에서 기술된 조성물은 아민 염으로서 활성제, 및 해리 상수 (pK_a)가 아민 약물의 컨쥬게이션된 산 염, 예컨대 나트륨 바이카보네이트의 pK_a 보다 더 낮은 양쪽성 무기 염기 화합물을 제공한다. 탄산은 두 개의 pK_a 값, 6.4 및 10.3을 갖는다. 더 강한 염기의 존재시, 양자를 공여하고 카보네이트 이온 및 물을 형성함으로써 산으로서 반응하며 (방정식 1 참조), pK_a 는 10.3이다.



바이카보네이트 카보네이트

[0054]

[0055] 하지만, 약산의 존재시에는, 나트륨 바이카보네이트는 염기로 작용하여 탄산을 형성하며, 이것은 불안정하고 이산화탄소 및 물로 해리될 가능성이 크다 (방정식 2 참조). 탄산의 해리 상수는 6.4이다.



바이카보네이트 탄산

[0056]

[0057] 대부분의 컨쥬게이션된 산 아민 약물 (본원에서 "AMNH⁺"로 도시됨)은 약산이고, 따라서 그것의 존재시 나트륨 바이카보네이트는 염기로서 작용하여, 탄산 (물 및 CO₂로 빠르게 해리됨) 및 아민 약물의 유리 염기 (본원에서 "AMN"으로 도시됨)를 생성한다. 하지만, 대부분의 컨쥬게이션된 산 아민 약물은 나트륨 바이카보네이트보다 더 큰 pKa 값을 가지며 (즉, 나트륨 바이카보네이트보다 더 염기성이며), 이것은 반응 평형이 컨쥬게이션된 산 아민 약물 및 바이카보네이트 이온 반응물을 선호하고, 단지 소량의 탄산 및 아민 약물 유리 염기가 형성된다는 것을 의미한다. 방정식 3은 이 반응들을 나타낸다:



컨쥬게이션된 산 아민 약물	아민 약물 유리 염기
-------------------	----------------

[0058]

[0059] 탄산 및 바이카보네이트 간의 평형 상수, $K_{a(\text{탄산})}$ 은 다음과 같다:

[0060]
$$K_{a(\text{탄산})} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{[H_2CO_3]} \quad (4)$$

[0061] 컨쥬게이션된 산 아민 $AMNH^+$ 및 컨쥬게이션된 유리 아민 AMN 간의 평형 상수는 다음과 같다:

[0062]
$$K_{a(\text{산 아민})} = \frac{[AMN][H^+]}{[AMNH^+]} \quad (5)$$

[0063] $\frac{K_{a(\text{산 아민})}}{K_{a(\text{탄산})}}$ 의 비율이 커질수록, 방정식 3마다 더 많은 AMN 이 생산된다. 이 비율은 방정식 4 및 5로부터 계산되고, 도 5에서 나타난다:

[0064]
$$\frac{K_{a(\text{산 아민})}}{K_{a(\text{탄산})}} = \frac{[H_2CO_3][AMN]}{[HCO_3^-][AMNH^+]} = \frac{[H_2O][CO_2][AMN]}{[HCO_3^-][AMNH^+]} \quad (6)$$

[0065] 표 1은 여러 예시적인 아민 약물에 대한 $K_{a(\text{산 아민})}/K_{a(\text{탄산})}$ 비율을 나타내며, 수성 배지 및 $pK_{a(\text{탄산})}=6.4$ 인 것으로 추정한다.

표 1

[0066] 나트륨 바이카보네이트의 존재시 예시적인 컨쥬게이션된 산 염 아민과 컨쥬게이션된 유리 아민의 평형 비율

컨쥬게이션된 산 아민	산 아민의 평형 상수 ($K_{a(\text{산 아민})}$)	$\frac{K_{a(\text{산 아민})}}{K_{a(\text{탄산})}}$ 의 비율
도네페질 HCl	8.6	0.006310
메만틴 HCl	10.27	0.000135
로티고틴 HCl	7.90	0.031623
로피니를 HCl	9.68	0.000525
리바스티그민 HCl	8.85	0.003548
탐솔로신 HCl	8.37	0.010715
메틸 페니테이트 HCl	8.77	0.004266
부프레노르펜 HCl	8.31	0.012303

[0067] 표 1에서 제공된 비율은 나타나있는 모든 예시적인 아민 약물에 대하여 매우 작다. 이와 같이, 표 1에서 나열된 예시적인 아민 약물을 수반하는 방정식 3의 반응은 반응물을 선호할 것이고, 단지 소량의 아민 약물 유리 염기 생성물만이 형성될 것이다. 이로 인해, 컨쥬게이션된 유리 염기 아민은 결정체로서 침전되지 않지만, 대신에, 평형 시스템에 용해된 상태로 유지되고 궁극적으로는 확산 및 피부를 통한 투과에 의해 제거된다. 컨쥬게이션된 유리 염기 아민이 제거됨에 따라, 반응은 지속적으로 평형을 유지하기 위해 더 많은 아민 약물 유리 염기를 생성하는 쪽으로 이동된다. 도 1은 본원에서 기술된 특정 조성물에 의해 구동되는 화학 반응의 개략도를 제공한다. 왼쪽 상단의 박스는 특정 조성물 내 성분, 즉, 활성제의 아민 염 (" $AMN.HCl$ "), 나트륨 바이카보네이트 ($NaHCO_3$), 염 형태 가용화제 (" 친수성 가용화제 "), 및 중성 형태 가용화제 (" 소수성 가용화제 ")를 나타낸다. 반응의 첫 번째 단계에서, $AMN.HCl$ 및 나트륨 바이카보네이트는 이온화되어 컨쥬게이션된 산 아민 이온 (" $AMNH^+$ "), 그것의 반대 이온 (예를 들어, 클로라이드 또는 단일 음전하를 가진 다른 이온), 바이카보네이트 이온 (HCO_3^-), 및 그것의 반대 이온 (Na^+)을 형성한다 (도 1의 오른쪽 상단의 박스 참조). 염 형태 가용화제는 이러한 이온화된 반응 생성물을 가용화하고 안정화하는 것을 돕는다.

[0068] 도 1의 오른쪽 상단 및 오른쪽 하단의 박스를 연결하는 화살표는 이온화된 컨쥬게이션된 산 아민 이온 및 바이카보네이트 이온 (오른쪽 상단)과 컨쥬게이션된 유리 염기 아민 (" AMN ") 및 탄산 (H_2CO_3) (오른쪽 하단) 간의 평형을 도시한다. 중성 형태 가용화제는 컨쥬게이션된 유리 염기 아민을 안정화하는 것을 돕는다. 이 단계의 평형

은 반응물, AMNH^+ 및 바이카보네이트를 선호한다 (오른쪽 상단).

- [0069] 도 1은 반응 계획의 마지막 단계를 도시하는데, 여기서 AMN 및 탄산이 반응 시스템으로부터 제거된다. AMN은 확산 및 피부로의 투과에 의해 제거된다. 탄산은 그것의 물 및 이산화탄소 기체로의 해리에 의해 제거된다. 반응 계획의 이 마지막 단계에서의 평형은 AMN, 물, 및 이산화탄소를 선호한다.
- [0070] A. 활성제의 경피성 전달을 위한 조성물
- [0071] 일부 양태에서, 접착제 또는 폴리머, 적어도 하나의 아민 염 형태의 활성제 및 적어도 하나의 양쪽성 무기 염기 화합물을 포함하는 조성물이 제공되며, 이것의 pKa는 아민 염 약물, 예컨대 나트륨 바이카보네이트의 pKa보다 더 낮다. 일반적으로, 제공된 아민 염 형태의 활성제 및 양쪽성 무기 염기는 이온화되고, 이온화된 양전하를 가진 활성제는 이온화된 음전하를 가진 무기 염기 화합물과 반응하여 염 형태보다 더 피부 투과성인 중성 형태의 활성제를 생성할 것이다.
- [0072] 일부 양태에서, 접착제, 적어도 하나의 아민 염 형태의 활성제 및 나트륨 바이카보네이트를 포함하는 조성물이 제공된다. 일반적으로, 제공된 아민 염 형태의 활성제 및 양쪽성 무기 염기는 이온화되고, 이온화된 양전하를 가진 활성제는 음전하를 가진 바이카보네이트 이온과 반응하여 염 형태보다 더 피부 투과성인 중성 형태의 활성제를 생성할 것이다.
- [0073] 일부 구체예에서, 접착 조성물은 중성 형태의 활성제가 명시된 및/또는 원하는 속도로 생성되게 하는 하나 이상의 추가적인 성분을 포함할 수도 있다. 일부 구체예에서, 이러한 조성물은 활성제의 비교적 일정한 활성을 제공할 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 다음 중 하나 이상을 더 포함할 수도 있다: 적어도 하나의 가스제, 적어도 하나의 염 형태 가용화제, 적어도 하나의 중성 형태 가용화제, 접착 매트릭스 변형 첨가제, 및 접착 폴리머.
- [0074] 본원에서 기술된 모든 w/w 또는 wt%는 조성물의 습성 또는 건조 중량을 말한다.
- [0075] 일부 구체예에서, 접착 매트릭스에 분산된 염 형태의 하나 이상의 아민-함유 활성화제의 미분화(micronized) 입자로 구성된 조성물이 제공된다. 일부 구체예에서, 접착 매트릭스는 적어도 하나의 염 형태의 활성제를 약 1-70 wt%, 약 1-50 wt%, 약 1-35 wt%, 약 1-25 wt%, 약 2-70 wt%, 약 2-50 wt%, 약 2-35 wt%, 약 5-70 wt%, 약 5-50 wt%, 약 5-35 wt%, 약 5-30 wt%, 약 5-25 wt%, 약 5-20 wt%, 약 5-15 wt%, 약 5-10 wt%, 약 10-35 wt%, 약 10-30 wt%, 약 10-25 wt%, 약 10-20 wt%, 약 10-15 wt%, 약 20-35 wt%, 약 20-30 wt%, 약 20-25 wt%, 약 25-35 wt%, 약 25-30 wt%, 또는 약 30-35 wt%로 포함한다.
- [0076] 일부 구체예에서, 접착 매트릭스 조성물은 염 형태의 활성제에 대하여 제한된 가용성을 가진 가용화제 ("염 형태 가용화제")를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 염 형태의 활성제의 미분화 입자는 염 형태 가용화제에서 이온화될 것이다. 일부 구체예에서, 미분화된 염 형태 입자는 용해된, 이온화된 염 형태와 평형으로 유지될 것이다. 일부 구체예에서, 염 형태 가용화제는 평형이 용해된, 이온화된 염 형태보다 미분화된 염 입자를 선호하도록 미분화된 염 입자에 대하여 제한된 정도의 가용성만을 갖는다.
- [0077] 일부 구체예에서, 염 형태 가용화제는 적어도 약 0.1 % w/w, 적어도 약 0.2 % w/w, 적어도 약 0.3 % w/w, 적어도 약 0.4 % w/w, 적어도 약 0.5 % w/w, 또는 적어도 약 1.0 % w/w의 염에 대한 가용성을 갖는다. 일부 구체예에서, 염 형태 가용화제는 30 % w/w 미만 또는 약 25% w/w 또는 20% w/w 미만의 염에 대한 가용성을 갖는다.
- [0078] 일부 구체예에서, 염 형태 가용화제는 양자성 용제 (예를 들어, 산소 (예를 들어, 하이드록실 기에서와 같음) 또는 질소 (예를 들어, 아민 기에서와 같음)에 결합된 수소 원자를 가진 용제, 및/또는 불안정 양자를 함유하는 임의의 용제)이다. 예시적인 염 형태 가용화제는 물, 알코올 (예를 들어, 에탄올, 메탄올, 등), 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 다이메틸 설펝사이드, N-메틸피롤리돈, 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0079] 일부 구체예에서, 접착 매트릭스 조성물은 적어도 하나의 염 형태 가용화제를 약 0-50 wt%, 약 0-20 wt%, 약 0-10 wt%, 약 0-5 wt%, 약 1-50 wt%, 약 1-20 wt%, 약 2-50 wt%, 약 2-20 wt%, 약 5-50 wt%, 약 5-20 wt%, 약 5-15 wt%, 약 5-10 wt%, 또는 약 10-15 wt%로 포함한다.
- [0080] 일부 구체예에서, 조성물은 중성 형태의 활성제에 대한 하나 이상의 가용화제 ("중성 형태 가용화제")를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 중성 형태 가용화제는 중성 활성제가, 형성되면, 피부로 확산될 정도로 충분히 오래 지속될 수 있도록 하는데 도움이 된다.

- [0081] 일부 구체예에서, 중성 형태 가용화제는 적어도 약 0.1 % w/w의 중성 형태의 활성제에 대한 가용성을 갖는다. 일부 구체예에서, 중성 형태 가용화제는 30 % w/w 미만의 중성 형태의 활성제에 대한 가용성을 갖는다.
- [0082] 일부 구체예에서, 예시적인 중성 형태 가용화제는 일반적으로 지방산 에스터, 락테이트 에스터, 다이카르복시 에스터, 시트레이트 에스터, 글리세롤 에스터, 지방 알코올, 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 예시적인 중성 형태 가용화제는 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 라우릴 락테이트, 다이메틸 숙시네이트, 트라이에틸 시트레이트, 트리아세틴, 아이소프로필 미리스테이트, 아이소프로필 팔미테이트, 옥틸 도데카놀, 라우릴 알코올, 올레일 알코올, 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0083] 일부 구체예에서, 접착 매트릭스는 적어도 하나의 중성 형태 가용화제를 0-40 wt%, 약 0-30 wt%, 약 0-20 wt%, 약 0-15 wt%, 약 0-10 wt%, 약 0-5 wt%, 약 1-40 wt%, 약 1-30 wt%, 약 1-20 wt%, 약 2-40 wt%, 약 2-30 wt%, 약 2-20 wt%, 약 5-20 wt%, 약 1-15 wt%, 약 2-15 wt%, 약 5-15 wt%, 약 5-10 wt%, 또는 약 10-15 wt%로 포함한다.
- [0084] 일부 구체예에서, 활성제는 아민 염 약물을 포함한다.
- [0085] 일부 구체예에서, 활성제는 아민 염 약물이다. 일부 구체예에서, 아민 염 약물은 접착 매트릭스에서 적어도 약 0.1 mg/g, 적어도 약 0.2 mg/g, 적어도 약 0.3 mg/g, 적어도 약 0.4 mg/g, 적어도 약 0.5 mg/g, 또는 적어도 약 1.0 mg/g의 가용성을 갖는다. 일부 구체예에서, 아민 염 약물은 접착 매트릭스에서 약 100 mg/g 미만의 가용성을 갖는다. 예시적인 아민 염 약물은 도네페질, 메만틴, 로티고틴, 로피니롤, 리바스티그민, 탐솔로신, 메틸 페니테이트, 부프레노르핀, 펜타닐, 핀골리모드, 및 옥시부티닌을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0086] 일부 구체예에서, 활성제의 경피성 전달용 조성물은 하나 이상의 가소제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물 내에 이미 존재하는 염 형태 가용화제 및/또는 중성 형태 가용화제가 또한 가소제의 역할을 할 수도 있다. 일부 구체예에서, 추가적인 가소제를 포함할 필요가 없을 수도 있다. 일부 구체예에서, 염 형태 및/또는 중성 형태 가용화제의 역할을 하지 않는 가소제가 조성물에 포함된다. 예시적인 가소제는 다이카르복실산 에스터 (예를 들어, 아디페이트, 세바케이트, 말레에이트, 등), 트라이카르복실 에스터 (예를 들어, 트라이에틸 시트레이트, 트라이부틸 시트레이트, 등), 에스터 of 글리세롤 (예를 들어, 트리아세틴, 등), 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0087] 일부 구체예에서, 접착 매트릭스는 적어도 하나의 가소제를 약 0-20 wt%, 약 0-15 wt%, 약 0-10 wt%, 약 0-5 wt%, 약 5-20 wt%, 약 5-15 wt%, 약 5-10 wt%, 약 10-20 wt%, 약 10-15 wt%, 또는 약 15-20 wt%로 포함한다.
- [0088] 일부 구체예에서, 활성제의 경피성 전달용 조성물은 매트릭스 변형 첨가제라고도 불리는, 적어도 하나의 접착 변형 첨가제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 매트릭스 변형 첨가제는 기술된 활성제 조성물의 응집성 및/또는 확산성을 변형시킨다. 일부 구체예에서, 매트릭스 변형 첨가제는 접착 매트릭스에서 활성제의 가용성을 변형시킨다. 일부 구체예에서, 매트릭스 변형 첨가제는 흡장 하에서 피부로부터 나오는 수분 및/또는 물을 흡수할 수 있으며, 이것은 피부로의 접착을 개선한다. 일부 구체예에서, 매트릭스 변형 첨가제는 접착 매트릭스의 균질화를 촉진한다. 예시적인 매트릭스 변형 첨가제는 크로스포비돈 (KOLLIDON® CL-M, 등), 가교된 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 가용성 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 흡드 실리카(fumed silica), 콜로이드 이산화규소, 셀룰로오스 유도체 (예를 들어 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 하이드록시에틸셀룰로오스 (HEC)), 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 폴리아크릴산 염, 점토 (예를 들어, 카올린, 벤토나이트, 등), 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 예시적인 상업적 흡드 실리카 제품은 무정형, 무수 콜로이드 이산화규소인 AEROSIL® 200P (Evonik Industries)이다. 또 다른 예시적인 흡드 실리카 제품은 Cab-O-Sil® (Cabot Corporation, Boston, Mass.)이다.
- [0089] 일부 구체예에서, 접착 매트릭스는 적어도 하나의 접착 매트릭스 변형 첨가제를 약 0-25 wt%, 약 0-20 wt%, 약 0-15 wt%, 약 0-10 wt%, 약 0-5 wt%, 약 5-25 wt%, 약 5-20 wt%, 약 5-15 wt%, 약 5-10 wt%, 약 10-25 wt%, 약 10-20 wt%, 약 10-15 wt%, 약 15-25 wt%, 약 15-20 wt%, 또는 약 20-25 wt%로 포함한다.
- [0090] 일부 구체예에서, 활성제의 경피성 전달용 조성물은 적어도 하나의 접착제 또는 접착 폴리머를 더 포함한다. 예시적인 접착제는 아크릴레이트, 폴리아이소부틸렌, 실리콘 접착제, 스티렌 블록 코폴리머 기반 접착제, 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0091] 일부 구체예에서, 접착 매트릭스는 적어도 하나의 접착 폴리머를 약 0-65 wt%, 약 0-60 wt%, 약 0-55 wt%, 약

0-50 wt%, 약 0-45 wt%, 약 0-40 wt%, 약 0-35 wt%, 약 0-30 wt%, 약 0-25 wt%, 약 0-20 wt%, 약 0-15 wt%, 약 0-10 wt%, 약 0-5 wt%, 5-65 wt%, 약 5-60 wt%, 약 5-55 wt%, 약 5-50 wt%, 약 5-45 wt%, 약 5-40 wt%, 약 5-35 wt%, 약 5-30 wt%, 약 5-25 wt%, 약 5-20 wt%, 약 5-15 wt%, 약 5-10 wt%, 10-65 wt%, 약 10-60 wt%, 약 10-55 wt%, 약 10-50 wt%, 약 10-45 wt%, 약 10-40 wt%, 약 10-35 wt%, 약 10-30 wt%, 약 10-25 wt%, 약 10-20 wt%, 약 10-15 wt%, 15-65 wt%, 약 15-60 wt%, 약 15-55 wt%, 약 15-50 wt%, 약 15-45 wt%, 약 15-40 wt%, 약 15-35 wt%, 약 15-30 wt%, 약 15-25 wt%, 약 15-20 wt%, 20-65 wt%, 약 20-60 wt%, 약 20-55 wt%, 약 20-50 wt%, 약 20-45 wt%, 약 20-40 wt%, 약 20-35 wt%, 약 20-30 wt%, 약 20-25 wt%, 25-65 wt%, 약 25-60 wt%, 약 25-55 wt%, 약 25-50 wt%, 약 25-45 wt%, 약 25-40 wt%, 약 25-35 wt%, 약 25-30 wt%, 30-65 wt%, 약 30-60 wt%, 약 30-55 wt%, 약 30-50 wt%, 약 30-45 wt%, 약 30-40 wt%, 약 30-35 wt%, 35-65 wt%, 약 35-60 wt%, 약 35-55 wt%, 약 35-50 wt%, 약 35-45 wt%, 약 35-40 wt%, 40-65 wt%, 약 40-60 wt%, 약 40-55 wt%, 약 40-50 wt%, 약 40-45 wt%, 45-65 wt%, 약 45-60 wt%, 약 45-55 wt%, 약 45-50 wt%, 50-65 wt%, 약 50-60 wt%, 약 50-55 wt%, 55-65 wt%, 약 55-60 wt%, 또는 약 60-65 wt%로 포함한다.

[0092] 조성물은 또한 업계에 공지된 바와 같이 그 밖의 통상적인 첨가제, 예컨대 접착제, 향산화제, 가교제, 경화제, pH 조절제, 색소, 염료, 굴절성 입자, 전도성 중, 향미생물제, 유백제, 겔화제, 점도 개질제, 농후제, 안정화제, 투과 강화제, 등을 포함할 수도 있다. 접착력이 감소되거나 제거될 필요가 있는 상기 구체예에서, 통상적인 접착성 감소제가 또한 사용될 수도 있다. 일부 구체예에서, 향미생물제와 같은 작용제가 저장시 부패를 방지하기 위해, 예를 들어, 효모 및 곰팡이와 같은 미생물의 성장을 억제하기 위해 포함된다. 적합한 향미생물제는 전형적으로 메틸 및 프로필 에스터 of p-하이드록시벤조산 (예를 들어, 메틸 및 프로필 파라벤), 나트륨 벤조에이트, 소르브산, 이미드유레아, 및/또는 이것들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 이들 첨가제, 및 이것들의 양은 원하는 화학적 및 물리적 성질의 접착제 및/또는 활성제를 크게 방해하지 않는 방식으로 선택된다.

[0093] 조성물은 또한 활성제, 양자 수용 개체(proton accepting entity), 염 형태 가용화제, 중성 형태 가용화제, 가소제, 매트릭스 변형 첨가제, 접착제 및/또는 조성물의 다른 구성요소로부터 발생하는 피부 자극 및/또는 피부 손상의 가능성을 최소화하거나 또는 제거하기 위해 자극 완화 첨가제를 함유할 수도 있다. 적합한 자극 완화 첨가제는, 예를 들어, 코르티코스테로이드; α -토코페롤; 모노아민 옥시다아제 억제자, 특히 페닐 알코올, 예컨대 2-페닐-1-에탄올; 글리세린; 살리실산 및 살리실레이트; 아스코르브산 및 아스코르베이트; 이온 운반체(ionophore), 예컨대 모넨신; 양친매성 아민; 암모늄 클로라이드; N-아세틸시스테인; 씨스(cis)-유로칸산; 캡사이신; 및 클로로퀸; 및/또는 이것들의 조합을 포함한다.

[0094] 활성제 조성물을 제조하거나 또는 제작하는 방법이 또한 제공된다. 예시적인 방법은 실시예 섹션에서 제시된다. 활성제 조성물을 제조하는 방법은 일반적으로, 선택적으로 염 형태 가용화제, 중성 형태 가용화제, 매트릭스 변형 첨가제, 가소제, 접착 폴리머, 및/또는 이것들의 조합과 함께, 활성제를 나트륨 바이카보네이트와 혼합하는 단계를 수반한다.

[0095] B. 경피성 디바이스

[0096] 특정 양태에서, 조성물은 경피성 디바이스 (예를 들어, 패치)에서 제공된다. 일반적으로, 경피성 패치는 지지층, 적어도 하나의 약물 레저버, 및 접착 접착층을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피성 패치는 하나 이상의 방출 라이너(release liner), 결합층, 속도-제어 막, 및/또는 상기 언급된 것들의 다양한 조합을 더 포함한다.

[0097] 일부 구체예에서, 경피성 패치는 다음 구성요소 중 하나 이상을 포함한다: 지지층, 약물 레저버, 접착 접착층, 방출 라이너, 결합층, 속도-제어 막, 및/또는 상기 언급된 것들의 다양한 조합.

[0098] 예시적인 경피성 패치는 도 2-5에서 도시된다. 도 2는 지지층(12), 부직 결합층(18)에 의해 분리된 다중 약물 레저버(14, 16), 속도 제어 막(20), 접착 접착층(22), 및 방출 라이너(24)를 포함하는 예시적인 경피성 패치(10)를 도시한다. 이 특정 예제는 결합층에 의해 분리된 다중 약물 레저버를 제공하지만, 일부 구체예에서는, 다수의 접착 약물 레저버층이 결합층 없이 서로 직접적으로 접촉될 수도 있다. 경피성 패치가 다중 약물 레저버를 포함하는 이러한 구체예에서, 각각의 약물 레저버는 동일하거나 상이한 활성제를 포함할 수도 있다. 경피성 패치가 다중 약물 레저버를 포함하는 이러한 구체예에서, 각각의 약물 레저버는 상이한 농도의 동일한 활성제를 포함할 수도 있다. 이 특정 예제는 약물 레저버와 방출 라이너 사이에서 속도-제어 막을 제공하지만, 일부 구체예에서는, 속도-제어 막이 존재하지 않는다. 도 3은 경피성 시스템(30)이 지지층(32), 부직 결합층(36)에 의해 분리된 다중 약물 레저버(34, 35), 접착 접착층(38), 및 방출 라이너(39)를 포함하지만, 약물 레저버와 접착 접착제 사이에서 속도-제어 막을 포함하지 않는 구체예를 제공한다.

- [0099] 도 4는 지지층(42), 약물 레저버(44), 결합층 또는 속도-제어 막(46), 접착 접착층(48), 및 방출 라이너(49)를 포함하는 예시적인 경피성 패치(40)를 도시한다. 일부 구체예에서, 경피성 패치는 약물 레저버와 접착 접착층 사이에서 부직 결합층을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피성 패치는 약물 레저버와 접착 접착층 사이에서 속도-제어 막을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피성 패치는 약물 레저버와 접착 접착층 사이에서 부직 결합층 및 속도-제어 막 둘 다를 포함한다. 일부 구체예에서, 경피성 패치는 약물 레저버와 접착 접착층 사이에서 부직 결합층 또는 속도-제어 막 중 하나를 포함하지 않는다. 도 5는 패치(50)가 지지층(52), 약물 레저버(54), 접착 접착층(56), 및 방출 라이너(58)를 포함하지만, 약물 레저버와 접착 접착층 사이에서 결합층 또는 속도-제어 막을 포함하지 않는 구체예를 제공한다.
- [0100] 일부 구체예에서, 지지층은 접착층을 받치거나 지지하는 구조적 요소를 제공한다. 지지층은 업계에 공지된 임의의 적합한 재료로 형성될 수도 있다. 일부 구체예에서, 지지층은 흡장성이다. 일부 구체예에서, 지지층은 바람직하게는 수분에 대하여 불투과성이거나 또는 실질적으로 불투과성이다. 하나의 예시적인 구체예에서, 장벽층은 약 50 g/m^2 -일 미만의 MVTR (투습도; moisture vapor transmission rate)을 갖는다. 일부 구체예에서, 지지층은 바람직하게는 불활성이고 및/또는 활성제를 포함한 접착층의 구성요소를 흡수하지 않는다. 일부 구체예에서, 지지층은 바람직하게는 지지층을 통한 접착층의 구성요소의 방출을 방지한다. 지지층은 연성(flexible)이거나 또는 비연성(nonflexible)일 수도 있다. 지지층은 패치가 적용되는 피부의 형상과 적어도 부분적으로 일치할 수 있도록 바람직하게는 적어도 부분적으로는 연성이다. 일부 구체예에서, 지지층은 패치가 적용되는 피부의 형상과 일치하도록 연성이다. 일부 구체예에서, 지지층은 움직임, 예를 들어, 피부 움직임이 있는 적용 부위에서 접착을 유지할 정도로 충분히 연성이다. 전형적으로, 지지층에 사용되는 재료는 디바이스가 피부 또는 다른 적용 부위의 윤곽에 따르도록 해야하고 관절 또는 다른 굴곡 지점과 같은 피부의 구역에 편안하게 착용되어야 하며, 이것들은 보통 피부 및 디바이스의 유연성 또는 탄력성의 차이로 인해 디바이스가 피부로부터 분리될 가능성이 거의 없거나 또는 전혀 없이 기계적으로 변형된다.
- [0101] 일부 구체예에서, 지지층은 필름, 부직물(non-woven fabric), 직물(woven fabric), 라미네이트, 및 이것들의 조합 중 하나 이상으로 형성된다. 일부 구체예에서, 필름은 하나 이상의 폴리머로 구성된 폴리머 필름이다. 적합한 폴리머는 업계에 공지되어 있으며 엘라스토머, 폴리에스터, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 폴리에테르 아미드, 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 지지층은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 다양한 나일론, 폴리프로필렌, 금속화 폴리에스터 필름, 폴리비닐리덴 클로라이드, 알루미늄 호일, 및/또는 이것들의 조합 중 하나 이상으로 형성된다. 일부 구체예에서, 지지층은 폴리에스터, 예컨대 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리에틸렌, 및/또는 이것들의 조합 중 하나 이상으로 형성된 패브릭이다. 한 특정 비-제한적 구체예에서, 지지층은 폴리에스터 필름 라미네이트로 형성된다. 예시적인 특정 폴리에스터 필름 라미네이트는 폴리에틸렌 및/또는 폴리에스터 라미네이트, 예컨대 명칭 Scotchpak™ #9723, Scotchpak™ #1012, 등으로 판매된 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0102] 일부 구체예에서, 약물 레저버는 일반적으로 염 형태의 활성 성분(들) (총 5 - 35% w/w), 적어도 하나의 염 형태 가용화제 (총 0 - 15% w/w), 적어도 하나의 중성 형태 가용화제 (총 0 - 15% w/w), 적어도 하나의 양자 수용 개체 (총 0.5 - 30% w/w), 매트릭스 변형첨가제 (총 0 - 25% w/w), 및 임의로 접착 폴리머 (총 0 - 65% w/w)를 포함한다. 일부 구체예에서, 약물 레저버는 본원에서, 예를 들어, 실시예 및 섹션 II.A에서 기술된 경피성 전달을 위한 조성물 중 어느 것을 포함한다.
- [0103] 일반적으로, 결합층은 부직물, 다공성 폴리에틸렌 필름 및/또는 속도 제어 폴리머 막을 포함한다.
- [0104] 일부 구체예에서, 디바이스는 접착층 내에 또는 접착층 사이에서 하나 이상의 패브릭 또는 결합층을 더 포함한다. 결합층은 접착 매트릭스층들 중 하나, 일부, 또는 모두 사이에 포함될 수도 있다. 일부 구체예에서, 결합층은 디바이스의 층들 사이에서 결합을 증가시키는데 유용하다. 결합층은 폴리머가 결합하는 화학기를 제공함으로써 결합을 증가시킬 수도 있다. 일부 구체예에서, 결합층은 접착 매트릭스 층에 대한 분리점으로서 유용하다.
- [0105] 일부 구체예에서, 결합층은 접착층으로부터의 활성제의 방출 속도에 영향을 주지 않는다. 일부 구체예에서, 결합층은, 제한되는 것이 아니라, 나일론, 면, 다공성 폴리에틸렌, 등, 및/또는 이것들의 조합을 포함하는 부직 필름을 포함할 수도 있다.
- [0106] 일부 구체예에서, 결합층은 속도 제어 폴리머 막을 포함할 수도 있다. 예시적인 속도 제어 폴리머 막은 미소공성 폴리머 필름, 예컨대 CELGARD® 2400 (미소공성 폴리프로필렌), 폴리에틸렌 (예를 들어, 미소공성 폴리에틸

렌), 폴리에스터 (예를 들어, REEMAY®), 비닐 아세테이트 폴리머 및 코폴리머, 등, 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일반적으로, 속도 제어 폴리머 막은 약물 레저버층으로부터의 약물의 속도-제어 방출을 허용한다.

[0107] 일부 구체예에서, 결합층은 부직물을 포함하지만 속도 제어 폴리머 막을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 결합층은 속도 제어 폴리머 막을 포함하지만 부직물을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 결합층은 부직물 및 속도 제어 폴리머 막 둘 다를 포함한다. 하나의 예를 제공하기 위해, 부직물(18) 및 속도 제어 폴리머 막(20)은 둘 다 결합층이 약물 레저버 응집성을 개선하는데 도움을 주기 위해 약물 레저버(14, 16) 내에 내장될 때 사용될 수도 있다 (예를 들어, 도 2 참조).

[0108] 디바이스는 적어도 하나의 접착층을 포함한다. 구체예에서, 적어도 하나의 접착층은 하기 기술된 바와 같이 하나 이상의 활성제를 포함하는 접착 매트릭스이다. 접착층은 약물 레저버, 인접한 접착층, 결합층, 방출 라이너, 및/또는 투여 부위의 피부에 부착된다. 일부 구체예에서, 접착층은 활성제를 피부로 방출시키는 역할을 한다. 일부 구체예에서, 약물 레저버 접착제 및/또는 접착층 접착제 중 하나 이상은 접착 매트릭스로 형성된다. 예시적인 접착제는 아크릴레이트, 폴리아이소부틸렌, 실리콘 접착제, 스티렌 블록 코폴리머 기반 접착제, 등, 및/또는 이것들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0109] 일부 구체예에서, 전달 시스템은 적어도 약 2일의 기간 동안 약 $0.5-100 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 활성제의 시험관 내 피부 플럭스를 제공한다. 또 다른 구체예에서, 전달 시스템은 적어도 약 1일, 약 2일, 약 3일, 또는 약 4일의 기간 동안 약 $0.5-80 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, $1-80 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, $2-80 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, $2-50 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, $4-50 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, $4-30 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, $0.5-15 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$, $1-15 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 또는 $4-15 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 활성제의 시험관 내 피부 플럭스를 제공한다.

[0110] 구체예에서, 방출 라이너는 적용 전에 접착층(들)을 보호하기 위해 적어도 부분적으로는 적어도 하나의 접착층과 접촉된다. 방출 라이너는 전형적으로 치료 부위에 디바이스의 적용 전에 제거되는 1회용 층이다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 활성제를 포함한 접착층(들)의 구성요소를 흡수하지 않는다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 접착층(들)의 구성요소 (활성제 포함)에 대하여 불투과성이고 방출 라이너를 통한 접착층(들)의 구성요소의 방출을 방지한다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 필름, 부직물, 직물, 라미네이트, 및/또는 이것들의 조합 중 하나로 형성된다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 실리콘-코팅된 폴리머 필름 또는 종이이다. 일부 비제한적 구체예에서, 방출 라이너는 실리콘-코팅된 폴리메틸렌 테레프탈레이트 (PET) 필름, 탄화불소 필름, 탄화불소 코팅된 PET 필름, 및/또는 이것들의 조합이다.

[0111] 경피성 디바이스 및 시스템 (예를 들어, 패치)은 업계에 공지된 바와 같이 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수도 있다. 몇몇 일반적인 구체예에서, 경피성 디바이스는 적절한 양의 접착 폴리머 조성물 (활성제가 있거나 없음)을 기재, 예컨대 방출 라이너 또는 지지층에 코팅함으로써 제조된다. 일부 구체예에서, 접착 폴리머 조성물은 방출 라이너에 코팅된다. 일부 구체예에서, 접착 폴리머 조성물은 기재 또는 라이너(liner)에 원하는 두께로 코팅된다. 디바이스 및/또는 접착 매트릭스의 두께 및/또는 크기는 착용성의 고려사항 및/또는 필요한 용량에 기초하여 당업자에 의해 결정될 수도 있다. 디바이스에 대한 투여 부위는 투여 부위의 이용 가능한 크기 및 투여 부위의 사용으로 인해 착용성 고려사항에 영향을 줄 것이다 (예를 들어, 움직임을 지지하기 위해 유연성이 필요함). 일부 구체예에서, 디바이스 및/또는 접착 매트릭스는 약 $25-500 \mu\text{m}$ 의 두께를 갖는다. 접착 폴리머 조성물 및 기재는 임의의 용제를 제거하기 위해 적어도 부분적으로 건조된다. 방출 라이너 또는 지지층은 기재의 반대편에 적용된다. 기재가 방출 라이너 또는 지지층이 아닌 경우, 기재는 적절한 방출 라이너 또는 기재로 대체된다. 다수의 접착 폴리머층을 포함하는 구체예에서, 제1 접착 폴리머 조성물은 기재에 적용되거나 코팅되고, 결합층 재료는 제제에 적용되고, 제2 접착 폴리머 조성물은 결합층 재료에 적용된다. 접착 폴리머 조성물 및 결합층은 업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 라미네이션된다. 일부 구체예에서, 접착층은 별개의 기재 또는 라이너에 코팅된 다음 결합되어 경피성 전달 디바이스를 형성한다. 전달 디바이스가 레저버 접착층 및 접착 접착층을 포함하는 경우, 접착 폴리머 조성물은 기재 또는 라이너에 코팅되고 라미네이션될 수도 있다. 접착 폴리머 조성물층 중 어느 것 또는 모두는 층들을 라미네이션하기 전에 건조될 수도 있다.

[0112] 아민 염 형태의 활성제 및 양쪽성 무기 염기 화합물로부터 체제화된 활성제의 전달을 입증하기 위해 경피성 전달 디바이스가 제조되었다. 모델 아민 염 형태의 활성제는 도네페질 하이드로클로라이드 (실시예 1) 또는 메만틴 하이드로클로라이드 (실시예 2)이고 모델 양쪽성 무기 염기 화합물은 나트륨 바이카보네이트였다. 양쪽성 무기 염기 화합물의 다른 적합한 예는 나트륨 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 칼륨 바이카보네이트, 트라이나트륨 포스페이트, 다이나트륨 수소 포스페이트, 나트륨 옥실레이트, 나트륨 숙시네이트, 나트륨 시트레이트, 및 나트

를 살리실레이트를 포함한다. 실시예 1에서 기술된 바와 같이, 도네페질 염기의 경피성 전달을 위한 도네페질 경피성 전달 시스템은 접착 매트릭스 (폴리아크릴레이트) 중의 도네페질 하이드로클로라이드 및 나트륨 바이카보네이트를 사용하여 제조되어 약물 레저버를 형성한다. 약물 레저버는 도 4에서 도시된 바와 같이 피부와의 접촉을 위한 무약물 접촉 접착층 및 약물 레저버 및 접촉 접착층 사이에 위치한 속도 제어 막을 갖는 경피성 전달 시스템으로 제작되었다. 지지층 및 방출 라이너는 경피성 시스템을 완료하였다. 도네페질 경피성 시스템은 실시예 1에서 상세히 설명된 바와 같이 시험관 내에서 시스템으로부터 인간 피부를 가로지르는 도네페질의 방출을 측정함으로써 평가되었다. 도네페질 피부 플럭스 속도는 도 6에 나타나있다. 피부에 경피성 시스템을 적용한 후 약 20시간에, 약 $4.8\text{--}6.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 안정-상태 플럭스 속도가 달성되었다. 플럭스 속도는 감소하기 전에 약 5.5일 동안 일정하게 유지되었다. 따라서, 한 구체예에서는, 염기 형태의 활성제의 전달을 위한 경피성 전달 시스템이 아민 염 형태의 활성제 및 나트륨 바이카보네이트로부터 제조되어 적어도 약 3일 또는 5일 또는 7일의 기간 (또는 3-7일) 동안 치료적인 피부 플럭스 속도 또는 투과 속도를 제공한다. 한 구체예에서, 안정 상태 시험관 내 피부 플럭스 속도는 적어도 약 3일 또는 5일 또는 7일의 기간 (또는 3-7일) 동안 15%, 20%, 25%, 또는 30% 이내로 유지된다. 즉, 시점 y 에서 측정된 시험관 내 피부 플럭스는 조기의 인접한 시점 x 에서 측정된 시험관 내 피부 플럭스와 약 20%, 25% 또는 30% 미만만큼 다르며, x 및 y 는 3일, 5일, 또는 7일 측정 기간 이내의 각각의 시점이다.

[0113] 메만틴 경피성 시스템은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 제조되었다. 메만틴 경피성 시스템은 시스템으로부터 인간 피부를 가로 지르는 메만틴의 방출을 측정함으로써 시험관 내에서 평가되었고 그 결과는 도 7에 도시되어 있다 (사각형). 피부에 경피성 시스템을 적용한 후 약 18시간에, 약 $12\text{--}15 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ 의 안정-상태 플럭스 속도가 달성되었다. 플럭스 속도는 감소하기 전에 약 6.5일 동안 일정하게 유지되었다. 따라서, 한 구체예에서, 염기 형태의 활성화제의 전달을 위한 경피성 전달 시스템은 아민 염 형태의 활성제 및 나트륨 바이카보네이트로부터 제조되어, 적어도 약 3일 또는 5일 또는 7일의 기간 (또는 3-7일) 동안 치료적인 피부 플럭스 속도 또는 투과 속도를 제공한다. 한 구체예에서, 안정 상태 시험관 내 피부 플럭스 속도는 적어도 약 3일 또는 5일 또는 7일의 기간 (또는 3-7일) 동안 15%, 20%, 25%, 또는 30% 이내로 유지된다. 즉, 시점 y 에서 측정된 시험관 내 피부 플럭스는 조기의 인접한 시점 x 에서 측정된 시험관 내 피부 플럭스와 약 15%, 20%, 25% 또는 30% 미만만큼 다르며, x 및 y 는 3일, 5일, 또는 7일 측정 기간 이내의 각각의 시점이다.

[0114] 본원에서 개시된 본 발명의 조성물, 시스템 및 방법을 예시하기 위한 비교예가 또한 실시되었다. 유리 염기 형태의 약물 (비교예 3), 나트륨 바이카보네이트 없이 아민 염 형태의 약물 (비교예 4) 또는 양쪽성 무기 염기 화합물의 pKa가 아민 염 형태의 활성제보다 더 낮은게 아니라 더 높은 염 형태의 아민 약물 및 양쪽성 무기 염기 화합물 (비교예 5)로 제조된 상기 접착 조성물 (경피성 시스템)을 예시하기 위한 비교예 3-5에 대한 데이터는 도 7에 포함되어 있다. 이들 비교예에서, 약물의 시험관 내 피부 플럭스는 요법에 불충분하다 (도 7, 다이아몬드, 원, 삼각형, 각각 비교예 3, 4, 및 5에 상응함).

[0115] III. 치료 방법

[0116] 다른 양태에서, 경피성 조성물, 디바이스, 및/또는 시스템으로 적어도 하나의 활성제의 경피성 투여에 의한 질환, 병태, 및/또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 기술된다.

[0117] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 도네페질 (ARICEPT®)을 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 도네페질의 투여를 통해, 알츠하이머 병을 치료하는데 사용된다. 의도된 도네페질의 일일 용량은 5 mg, 10 mg, 및 23 mg이며, 약 1-30 mg 및 약 2.5-25 mg 및 약 5-23 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0118] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 메만틴 (NAMENDA®)을 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 메만틴의 투여를 통해, 알츠하이머 병, 강박 장애, 불안 장애, ADHD, 및 오피오이드 의존성을 치료하는데 사용된다. 메만틴의 의도된 일일 용량은 2 mg, 5 mg, 7 mg, 10 mg, 14 mg, 21 mg, 및 28 mg이며, 약 1-30 mg 및 약 1-28 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0119] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 로티고틴 (NEUPRO®)을 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 로티고틴의 투여를 통해, 파킨슨 병 및 하지 불안 증후군을 치료하는데 사용된다. 로티고틴의 의도된 일일 용량은 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, 및 8 mg이며, 약 0.5-10 mg 및 약 1-8 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0120] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 로피니롤 (REQUIP®, REPREEVE®, RONIROL®, ADARTREL

®)을 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 로피니롤의 투여를 통해, 파킨슨 병 및 하지 불안 증후군을 치료하는데 사용된다. 로피니롤의 의도된 일일 용량은 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 8 mg, 및 12 mg이며, 약 0.1-15 mg 및 약 0.25-15 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0121] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 리바스티그민 (EXELON®)을 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 리바스티그민의 투여를 통해, 알츠하이머 병 및/또는 파킨슨 병 치매를 치료하는데 사용된다. 리바스티그민의 의도된 일일 용량은 1.5 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 6.0 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 및 13.3 mg이며, 약 0.5-18 mg, 약 1-15 mg 및 약 1.5-13.3 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0122] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 탐솔로신 (FLOMAX®)을 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 탐솔로신의 투여를 통해, 양성 전립선 비대증, 급성 소변 정체, 신장 결석 통과를 치료하는데 사용된다. 탐솔로신의 의도된 일일 용량은 0.4 mg 및 0.5 mg이며, 약 0.1-1.0 mg, 약 0.2-0.8 mg 및 약 0.4-0.5 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0123] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 메틸페니데이트 (RITALIN®)를 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 메틸페니데이트의 투여를 통해, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 (ADHD), 기면증, 및/또는 우울증을 치료하는데 사용된다. 메틸페니데이트의 의도된 일일 용량은 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 18 mg, 20 mg, 27 mg, 30 mg, 36 mg, 40 mg, 50 mg, 54 mg, 및 60 mg이며, 약 1-75 mg, 약 2-65 mg, 및 약 2.5-60 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0124] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 부프레노르핀 (CIZDOL®, SUBUTEX®, TEMGESIC®, BUPRENEX®, NORSPAN®, BUTRANS®)을 포함하는 조성물은, 예를 들어, 경피성 패치에 의한 부프레노르핀의 투여를 통해, 오피오이드 중독, 비-오피오이드-내성 개체의 중등도 급성 통증, 및 중등도 만성 통증을 치료하는데 사용된다. 부프레노르핀의 의도된 용량은 5 µg/hr, 7.5 µg/hr, 10 µg/hr, 15 µg/hr, 20 µg/hr, 0.075 mg, 0.15 mg, 0.3 mg, 0.36 mg, 0.45 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.71 mg, 0.75 mg, 0.9 mg, 1 mg, 1.4 mg, 2 mg, 2.1 mg, 2.9 mg, 3 mg, 4 mg, 4.2 mg, 5.7 mg, 6.3 mg, 8 mg, 8.6 mg, 11.4 mg, 12 mg, 80 mg이며, 약 0.01-100 mg, 약 0.1-100 mg, 약 0.075-80 mg, 및 약 0.075-15 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0125] 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 바와 같이 활성제로서 펜타닐 (FLOMAX®)을 포함하는 조성물은 만성 통증의 완화 및 중증 만성 통증의 관리 및 중등도 또는 중증 만성 통증의 완화에 사용된다. 펜타닐의 의도된 용량은 12.5 µg/hr, 25 µg/hr, 37.5 µg/hr, 50 µg/hr, 62.5 µg/hr, 75 µg/hr, 87.5 µg/hr이고, 일일 용량은 0.3 mg, 0.6 mg, 0.9 mg, 1.2 mg, 1.5 mg, 1.8 mg, 및 2.1 mg이며, 약 0.1-5 mg, 약 0.1-2.5 mg, 약 0.2-2.5, 및 약 0.3-2.1 mg의 일일 용량의 범위를 갖는다.

[0126] 다른 구체예에서, 조성물은 본원에서 기술된 바와 같이 옥시부티닌을 포함하고 빈번한 또는 긴급한 배뇨, 실금 및 증가된 야간 배뇨를 포함한 과민성 방광의 증상을 치료하기 위해, 방광 및 요로의 근경련을 감소시키는데 사용된다. 옥시부티닌의 의도된 일일 용량은 3.9 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 및 20 mg 및 30 mg이며, 약 1-35 mg, 약 2-35 mg, 약 3-30 mg, 및 약 3.9-30 mg의 투약 범위를 갖는다.

[0127] 다른 구체예에서, 조성물은 본원에서 기술된 바와 같이 핀골리모드를 포함하고 다발성 경화증(multiple sclerosis) 또는 재발-이장성(relapsing-remitting) 다발성 경화증을 치료하는데 사용된다.

[0128] 본원에서 기술된 경피성 조성물, 디바이스, 및/또는 시스템은 적어도 하나의 활성제의 장기간 사용 및/또는 지속적인 투여를 위해 설계될 수도 있다. 경피성 디바이스 당 활성제의 총 용량은 활성제(들)의 성질, 디바이스의 크기, 및/또는 접착 매트릭스 내 활성제의 로딩량에 의해 결정될 것이다. 일부 구체예에서, 경피성 디바이스에 대한 적용 기간은 약 1-10일, 1-7일, 1-5일, 1-2일, 1-3일, 1-4일, 3-10일, 3-7일, 3-5일, 5-10일, 및 5-7일이다. 일부 구체예에서, 활성제는 적용 기간에 걸쳐 지속적인 및/또는 지속된(sustained) 방출로서 접착 매트릭스로부터 방출된다.

[0129] IV. 실시예

[0130] 다음 실시예는 사실상 예시이며 제한하려는 것은 아니다.

[0131] 달리 명시되지 않는 한, 다음 재료들을 하기 기술된 실시예에 사용하였다: 지지층은 SCOTCHPAK™ 9723이었고; 방출 라이너는 실리콘-코팅된 폴리에스터 (PET) 필름이었고; 부직 결합층은 REEMAY® 2250이었고; 속도 제어 막은 CELGARD® 2400 미소공성 폴리프로필렌이었고; 접착 접착층은 아크릴레이트, 폴리이소부틸렌 (PIB), 및/또

는 실리콘 접착제였다.

[0132] 실시예 1

[0133] 나트륨 바이카보네이트를 가진 도네페질 염 경피성 제제

[0134] 접착제 중 약물의 제조

[0135] Span[®] 20의 1.20 g의 양을 트라이에틸 시트레이트 6.00 g에 용해시켰고, 용액을 라우릴 락테이트 1.80 g 및 에틸 아세테이트 89.69 g과 혼합하였다. 용액에 글리세린 6.00 g을 추가하고 잘 혼합하였다. 혼합물에, 도네페질 하이드로클로라이드 9.00 g 및 나트륨 바이카보네이트 1.82 g을 분산시켰다. 약물 분산된 용액에 KOLLIDON[®] CL-M 12.00 g을 추가한 후, 혼합물을 Silverson 혼합 균질기(mixer homogenizer)로 균질화하였다. 균질화된 약물 분산액에, 43.93 g의 DURO-TAK[®] 387-2287 (고체 함유량 50.5%)을 추가하고 잘 혼합하였다. 습성 접착 제제를 Werner Mathis 실험실 코팅기를 사용하여 방출 라이너 위에 코팅하고 건조시켜 12 mg/cm²의 건성 코팅 중량을 획득하였다.

[0136] 접착제 접착제의 제조

[0137] 소르비탄 모노라우레이트 (Span[®] 20)의 0.60 g의 양을 트라이에틸 시트레이트 3.00 g에 용해시키고, 라우릴 락테이트 0.9 g, 에틸 아세테이트 25.45 g, 및 아이소프로필 알코올 1.34 그램과 혼합하였다. 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON[®] CL-M) 6.00 g을 추가한 후, 혼합물을 Silverson 균질기로 균질화하였다. 균질화된 혼합물에, 38.61 g의 양의 DURO-TAK[®] 387-2287 (고체 함유량 50.5%)을 추가하고 잘 혼합하였다. 습성 접착 제제를 Werner Mathis 실험실 코팅기를 사용하여 방출 라이너 위에 코팅하고 건조시켜 5 mg/cm²의 건성 코팅 중량을 획득하였다.

[0138] 라미네이션 및 다이-컷

[0139] 미소공성 폴리프로필렌 막 (CELGARD[®] 2400)을 접착제 중 약물 및 접착제 접착층 사이에 라미네이션하였다. 약물 레저버 측면의 방출 라이너를 지지 필름, 3M SCOTCHPAK[®] 1012로 대체하고 이것과 라미네이션하였다. 최종 5층 라미네이트를 패치에 다이-컷하였다. 도 4는 실시예 1에서 기술된 패치의 디자인을 도시한다.

[0140] 시험관 내 피부 플럭스의 평가

[0141] 피부 분절된 인간 사체 피부를 피부 은행으로부터 획득하고 사용 준비될 때까지 냉동시켰다. 피부를 해동 후 60 °C에서 1-2분 동안 물에 두었고 표피를 진피로부터 조심스럽게 분리하였다. 표피를 즉시 사용하거나 또는 이후의 사용을 위해 랩으로 싸서 냉동시켰다.

[0142] 시험관 내 피부 플럭스 연구를 프란츠 형(Franz type) 확산 세포를 사용하여 수행하였으며 활성 확산 면적은 0.64 cm²였다. 표피를 확산 세포의 공여체 및 수용체 구획 사이에 마운팅하였다(mount). 경피성 전달 시스템을 피부 위에 두고 두 구획을 함께 단단히 클램핑하였다(clamp).

[0143] 수용체 구획을 0.01% 젠타마이신을 함유하는 0.01 M 포스페이트 버퍼, pH 6.5로 채웠다. 수용체 구획 내 용액을 수용체 구획에서 자기 교반 막대를 사용하여 계속해서 교반하였다. 온도를 32 ± 0.5°C로 유지하였다. 샘플을 주기적인 간격으로 수용체 용액으로부터 얻었고 수용체 용액을 신선한 포스페이트 버퍼 용액으로 대체하였다. 샘플 내 약물 함유량을 HPLC를 사용하여 도네페질에 대하여 분석하였다. 플럭스 프로파일 결과는 도 6에서 도시되어 있다. 이 실시예에서 플럭스는 비교적 높고 7일 동안 비교적 일정하게 유지된다.

[0144] 실시예 2

[0145] 나트륨 바이카보네이트를 가진 메만틴 염 경피성 제제

[0146] 접착제 중 약물의 제조

[0147] 글리세린 2.0 g 및 옥틸 도데카놀 2.0 g의 양을 에틸 아세테이트 29.35 g 및 아이소프로필 알코올 1.86 g의 혼합물과 혼합하였다. 용액에서, 메만틴 하이드로클로라이드 5.0 g 및 나트륨 바이카보네이트 1.95 g을 교반하여 분산시켰다. 분산액에, 3.0 g의 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON[®] CL-M)을 추가하고 Silverson 혼합 균질기

를 사용하여 균질화하였다. 균질화된 약물 분산액에, 11.99 g의 아크릴레이트 코폴리머 (DURO-TAK®387-2287, 고체 함유량 50.5%)를 추가하고 잘 혼합하였다. 습성 접착 제제를 Werner Mathis 코팅기를 사용하여 방출 라이너 위에 코팅하고 건조시켜 15 mg/cm²의 건성 코팅 중량을 획득하였다.

[0148] 접착 접착제의 제조

[0149] 2.0 g의 양의 옥틸 도데카놀을 n-헵탄 20.67 g과 혼합하였다. 용액에 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M) 4.00 g을 추가한 후, 혼합물을 Silverson 혼합 균질기를 사용하여 균질화하였다. 균질화된 혼합물에, 23.33 g의 양의 폴리아이소부틸렌 접착 용액 (고체 함유량 60%)을 추가하고 잘 혼합하였다. 습성 접착 제제를 방출 라이너 위에 코팅하고 건조시켜 5 mg/cm²의 건성 코팅 중량을 획득하였다.

[0150] 라미네이션 및 다이-컷

[0151] 미소공성 폴리프로필렌 막 (CELGARD® 2400)을 접착층 중 약물과 접착 접착층 사이에 라미네이션하였다. 접착면 중 약물 상의 방출 라이너를 지지 필름, 3M SCOTCHPAK® 1012로 대체하고 이것과 라미네이션하였다. 최종 5층 라미네이트를 패치에 다이-컷하였다. 도 4는 패치의 디자인을 도시한다.

[0152] 시험관 내 피부 플럭스의 평가

[0153] 경피성 시스템으로부터의 메만틴의 시험관 내 피부 플럭스를 실시예 1에서 기술된 바와 같이 측정하였으며, 수용체 용액으로부터 얻어진 샘플 중 메만틴 함유량을 액체 크로마토그래피 질량 분석법 (LCMS)을 사용하여 메만틴에 대하여 분석하였다. 플럭스 프로파일 결과는 도 7 (사각형)에서 도시된다. 이 실시예에서 플럭스는 비교적 높고 7일 동안 비교적 일정하게 유지된다.

[0154] 비교예 3

[0155] 메만틴 유리 염기 경피성 제제

[0156] 접착제 중 약물의 제조

[0157] 메만틴 유리 염기의 3.20 g의 양을 에틸 아세테이트 5.48 g 및 n-헵탄 8.23 g의 혼합물에서 혼합하였다. 혼합물에, 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M) 4.00 그램을 분산시키고 Silverson 혼합 균질기로 균질화하였다. 균질화된 분산액에, 29.09 g의 폴리아이소부틸렌 (PIB) 접착 용액 (고체 함유량 44%)을 추가하고 잘 혼합하였다. 습성 접착 제제를 Werner Mathis 실험실 코팅기를 사용하여 방출 라이너 위에 코팅하고 건조시켜 9 mg/cm²의 건성 코팅 중량을 획득하였다.

[0158] 라미네이션 및 다이-컷

[0159] 부직포 폴리에틸렌 테레프탈레이트 패브릭, REEMAY® 2250을 두 개의 접착층 중 약물 사이에 삽입하였다. 하나의 방출 라이너를 지지 필름, SCOTCHPAK® 1012 필름과 대체하였다. 최종 5층 라미네이트를 패치에 다이-컷하였다. 도 4는 비교예에서 기술된 패치의 디자인을 도시한다.

[0160] 시험관 내 피부 플럭스의 평가

[0161] 경피성 시스템으로부터의 메만틴의 시험관 내 피부 플럭스를 실시예 1에서 기술된 바와 같이 측정하였으며, 수용체 용액으로부터 얻어진 샘플 중 메만틴 함유량을 LCMS를 사용하여 메만틴에 대하여 분석하였다. 플럭스 프로파일 결과는 도 7에서 도시된다 (다이아몬드). 메만틴 유리 염기는 매트릭스 및 피부를 통해 매우 빠르게 확산되고 비교적 짧은 시간 내에 고갈된다. 플럭스는 여러 날 동안 일정한 속도로 제어하고 유지하기 어렵다.

[0162] 비교예 4

[0163] 나트륨 바이카보네이트가 없는 메만틴 염 경피성 제제

[0164] 접착제 중 약물의 제조

[0165] 메만틴 HCl 7.5 g 및 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M) 7.5 g의 양을 에틸 아세테이트 46.46 g에서 Silverson 혼합 균질기로 균질화하였다. 균질화된 분산액을 81.4 g의 아크릴레이트 코폴리머 (DURO-TAK® 87-900A 아크릴레이트 접착 용액 (43% 고체))와 잘 혼합하였다. 용액을 Werner Mathis 실험실 코팅기로 코팅하고 건조시켜 9 mg/cm²의 코팅 중량을 획득하였다. 다공성 폴리에틸렌 필름, DELNET® X540NAT를 두 개의 접착층 중

약물 사이에 삽입하였다. 접착 방출 라이너 중 하나를 지지 필름, 3M SCOTCHPAK® 1012로 대체하였다.

[0166] 접착 접착제의 제조

[0167] 7.5 g의 양의 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M)을 36.52 g의 에틸 아세테이트에서 Silvercion 혼합 균질기로 균질화하였다. 균질화된 분산액을 98.84 g의 DURO-TAK® 87-900A (43% 고체 함유량) 아크릴레이트 접착 용액과 잘 혼합하였다.

[0168] 라미네이션 및 다이-컷

[0169] 접착층 중 약물의 방출 라이너를 제거하고 접착 접착층을 접착층 중 약물에 직접 라미네이션하였다. 6층 라미네이트를 패치에 다이-컷하였다. 도 3은 비교예에서 기술된 패치의 디자인을 도시한다.

[0170] 시험관 내 피부 플럭스의 평가

[0171] 경피성 시스템으로부터의 메만틴의 시험관 내 피부 플럭스를 실시예 1에서 기술된 바와 같이 측정하였으며, 수용체 용액에서 얻어진 샘플 중 메만틴 함유량을 LCMS를 사용하여 메만틴에 대하여 분석하였다. 플럭스 프로파일 결과는 도 7에서 도시된다 (원). 이 실시예에서 메만틴 염의 피부 플럭스는 미량이다. 컨주게이션된 산 염 형태의 메만틴은 시험관 내 인간 피부를 통한 투과성이 거의 없다.

[0172] 비교예 5

[0173] 나트륨 카보네이트를 가진 메만틴 염 경피성 제제

[0174] 접착제 중 약물의 제조

[0175] 글리세린 2.0 g 및 트라이에틸 시트레이트 2.0 g의 양을 에틸 아세테이트 26.44 g 및 아이소프로필 알코올 1.70 g의 혼합물과 혼합하였다. 용액에서, 메만틴 하이드로클로라이드 5.0 g 및 나트륨 카보네이트 1.96 g을 교반하여 분산시켰다. 분산액에, 3.0 g의 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M)을 추가하고 Silvercion 혼합 균질기를 사용하여 균질화하였다. 균질화된 약물 분산액에, 11.95 g의 아크릴레이트 코폴리머 (DURO-TAK® 387-2287 (고체 함유량 50.5%))를 추가하고 잘 혼합하였다. 습성 접착 제제를 Werner Mathis 코팅기를 사용하여 방출 라이너 위에 코팅하고 건조시켜 15 mg/cm²의 건성 코팅 중량을 획득하였다.

[0176] 접착 접착제의 제조

[0177] 2.0 g의 양의 트라이에틸 시트레이트를 에틸 아세테이트 14.78 g 및 아이소프로필 알코올 1.50 g의 혼합물과 혼합하였다. 용액에 4.00 g의 가교된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M)을 추가한 후 혼합물을 Silvercion 혼합 균질기로 균질화하였다. 균질화된 혼합물에 27.72 g의 양의 아크릴레이트 코폴리머 (DURO-TAK® 387-2287 아크릴 접착 용액 (고체 함유량 50.5%))을 추가하고 잘 혼합하였다. 습성 접착 제제를 방출 라이너 위에 코팅하고 건조시켜 5 mg/cm²의 건성 코팅 중량을 획득하였다.

[0178] 라미네이션 및 다이-컷

[0179] 미소공성 폴리프로필렌 막 (CELGARD® 2400)을 접착층 중 약물과 접착 접착층 사이에 라미네이션하였다. 접착면 중 약물 상의 방출 라이너를 지지 필름, 3M SCOTCHPAK® 1012로 대체하고 이것과 라미네이션하였다. 최종 5층 라미네이트를 패치에 다이-컷하였다. 도 4는 이 비교예에서 기술된 패치의 디자인을 도시한다.

[0180] 시험관 내 피부 플럭스의 평가

[0181] 경피성 시스템으로부터의 메만틴의 시험관 내 피부 플럭스를 실시예 1에서 기술된 바와 같이 측정하였으며, 수용체 용액에서 얻어진 샘플 중 메만틴 함유량을 LCMS를 사용하여 메만틴에 대하여 분석하였다. 플럭스 프로파일 결과는 도 7에서 도시된다 (삼각형). 플럭스 프로파일은 실시예 3의 유리 염기 제제와 유사하다. 나트륨 카보네이트는 10.3의 pKa를 가지며, 이것은 나트륨 바이카보네이트보다 훨씬 더 높고 컨주게이션된 산 메만틴 염 (pKa 10.27)과 유사하다. 그러므로, 나트륨 카보네이트 및 메만틴 HCl 간의 pKa 비율은 1에 가까우며, 메만틴 염과 비교하여 메만틴 유리 염기의 거의 동일한 분획이 생산된다. 이와 같이, 이 패치는 유리 염기 제제와 유사하게 작용한다. 유리 염기가 고체 형태이면, 이 반응이 진행됨에 따라 재결정화될 것이고, 피부 플럭스는 접착제 중 약물에서 결정체가 형성됨에 따라 급격히 0으로 하락할 것이다.

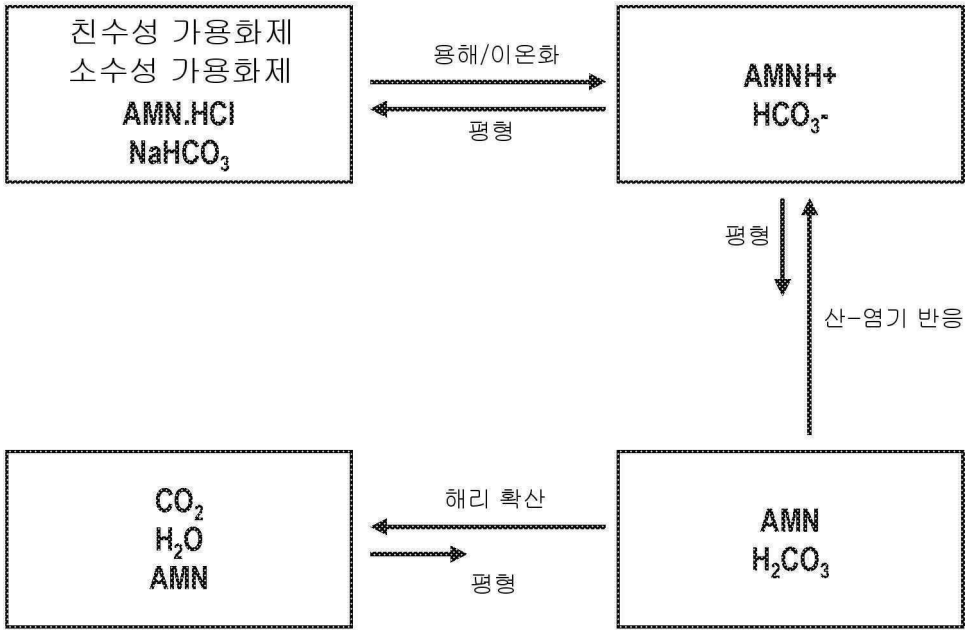
[0182] 등가물

[0183] 많은 예시적인 양태 및 구체예들이 상기 논의되었지만, 당업자들은 특정 변형, 치환, 추가 및 이것들의 부분조합을 인정할 것이다. 그러므로 하기 첨부된 청구항 및 이후에 도입된 청구항은 진정한 사상 및 범위 내에 있는 것과 마찬가지로 이러한 모든 변형, 치환, 추가 및 부분조합을 포함하는 것으로 해석된다.

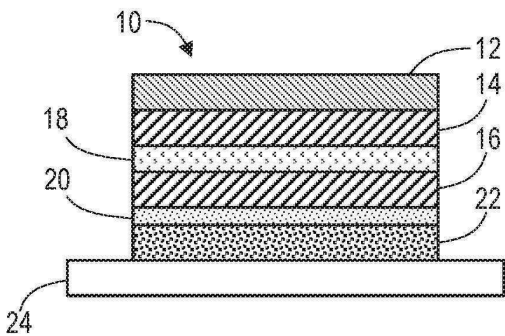
[0184] 본원에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 특허 공보, 및 다른 간행물들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 특허, 출원, 또는 공보가 분명한 정의를 포함하는 경우에, 상기 정의는 달리 지시되지 않는 한 그것들이 발견되는 포함된 특허, 출원 또는 공보에 적용되지만 본 출원에는 적용되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

도면

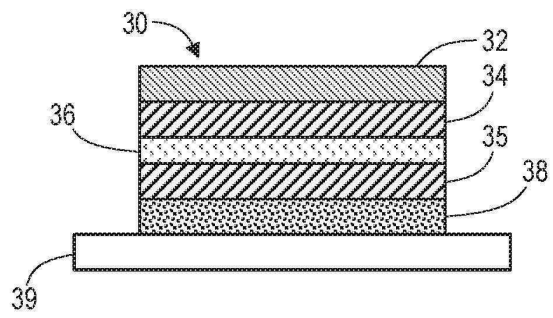
도면1



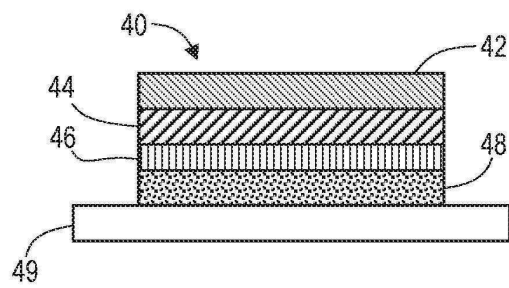
도면2



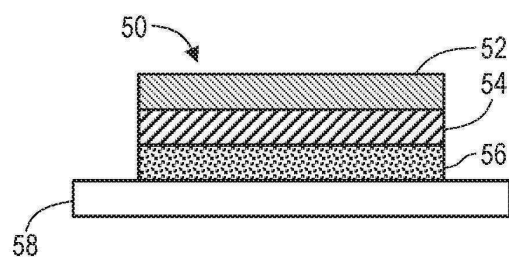
도면3



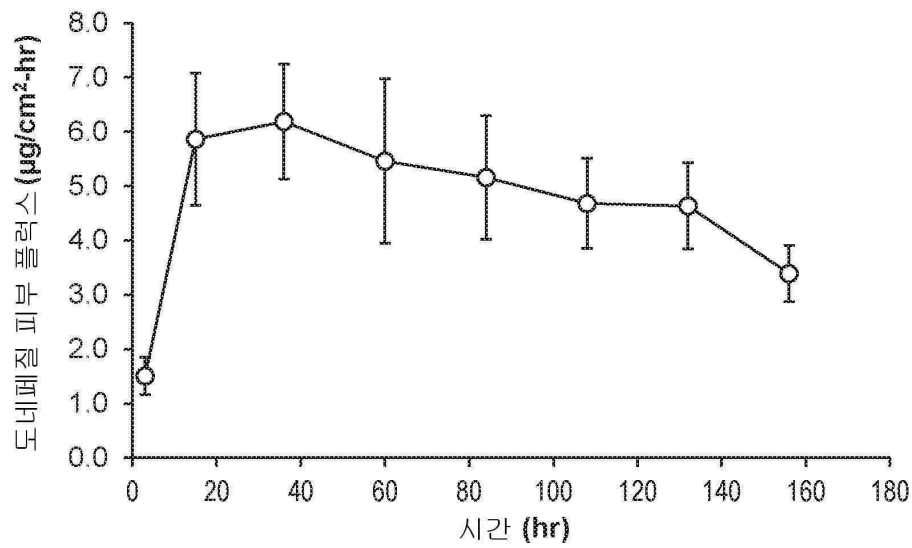
도면4



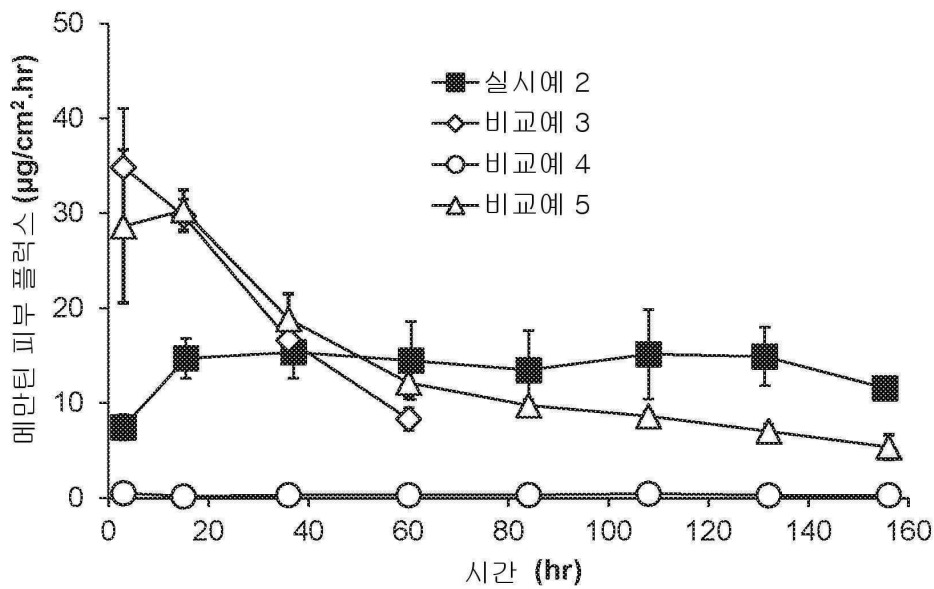
도면5



도면6



도면7



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 17

【변경전】

제16 항에 있어서, 접착제는 조성물을 최대 65% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

【변경후】

제16 항에 있어서, 조성물은 접착제를 최대 65% w/w로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.