



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0029730
(43) 공개일자 2016년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/7007 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7028424
(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/028568
(87) 국제공개번호 WO 2014/144241
국제공개일자 2014년09월18일
(30) 우선권주장
13/842,543 2013년03월15일 미국(US)
14/196,082 2014년03월04일 미국(US)

(71) 출원인
모노졸 알렉스, 엘엘씨
미국 07059 뉴저지주 워런 테크놀로지 드라이브 30
(72) 발명자
마이애스 게리 엘.
미국 37660 테네시주 킹스포트 펜드레곤 로드 2353
대디 에릭
미국 18925 펜실베이니아주 필롱 랭커셔 로드 3320
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 254 항

(54) 발명의 명칭 **설하 및 구강 필름 조성물**

(57) 요약

본 발명은 환자가 겪는 통증 치료를 포함하는 환자의 다양한 증상을 치료하는 생성물 및 방법에 관계한다. 본 발명은 더 상세하게는 활성제를 제공하는 자가-지지 투여 형태에 관계하는데, 상기 투여 형태는 충분한 구강 부착을 제공한다. 게다가, 본 발명은 상기 활성제의 전환 남용 가능성을 감소시키는데 유용한 투여 형태를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 9/006 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물로서:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- c. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
- d. 킬레이터 또는 항산화제;

상기 길항제와 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 40:1 내지 약 1:10인 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 길항제와 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 4:1 내지 약 1:10인, 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 길항제와 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 5:1 내지 약 1:2인, 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 길항제와 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 1:2 내지 약 2:1인, 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 킬레이터 또는 항산화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 홉산, 포스포네이트, 트랜스페린, 데스페리옥사민, 디부틸하이드록시톨루엔 (BHT), 디부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타바이설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤즈이미다졸 그리고 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 킬레이터 또는 항산화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염인, 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 길항제는 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인, 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 작용제는 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 길항제는 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 상기 작용제는 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인, 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 제 1 영역과 제 2 영역을 포함하며, 상기 제 1 영역에는 상기 작용제가 포함되며, 상기 제 2 영역에는 상기 길항제가 포함된, 조성물.

청구항 11

다음을 포함하는, 자가-지지 필름 투여 조성물로서:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- c. 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
- d. 킬레이터 또는 항산화제;

상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 40:1 내지 약 1:10인 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 4:1 내지 약 1:10인 조성물.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 5:1 내지 약 1:2인, 조성물.

청구항 14

청구항 11에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 1:2 내지 약 2:1인, 조성물.

청구항 15

청구항 11에 있어서, 상기 킬레이터 또는 항산화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 홉산, 포스포네이트, 트랜스페린, 데스페리옥사민, 디부틸하이드록시톨루엔 (BHT), 디부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타바이설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤즈이미다졸 그리고 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 조성물.

청구항 16

청구항 11에 있어서, 상기 킬레이터 또는 항산화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염인, 조성물.

청구항 17

청구항 11에 있어서, 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최대화시키는데 충분한 양의 버퍼가 추가로 포함된, 조성물.

청구항 18

청구항 11에 있어서, 상기 조성물이 사용자의 구강 안에 있는 시간 동안 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 억제시키는데 충분한 용량의 완충이 포함된 완충계가 추가로 포함된, 조성물.

청구항 19

청구항 11에 있어서, 상기 조성물은 제 1 영역과 제 2 영역을 포함하고, 상기 제 1 영역에는 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이 포함되며, 상기 제 2 영역에는 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이 포함된, 조성물.

청구항 20

청구항 11에 있어서, 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 3 내지 약 9의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 21

청구항 11에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 22

다음을 포함하는, 자가-지지 필름 투여 조성물로서:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- c. 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
- d. 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA);

상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량 비율은 약 4:1 내지 약 1:2인, 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량 비율은 약 1:2 내지 약 2:1인, 조성물.

청구항 24

청구항 22에 있어서, 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최대화시키는데 충분한 양의 버퍼를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 25

청구항 22에 있어서, 상기 조성물이 사용자의 구강 안에 있는 시간 동안 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 억제시키는데 충분한 용량의 완충이 포함된 완충계가 추가로 포함된, 조성물.

청구항 26

청구항 22에 있어서, 상기 조성물은 제 1 영역과 제 2 영역을 포함하고, 상기 제 1 영역에는 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이 포함되며, 상기 제 2 영역에는 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이 포함된, 조성물.

청구항 27

청구항 22에 있어서, 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 3 내지 약 9의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 28

청구항 22에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 29

다음을 포함하는, 자가-지지 필름 투여 조성물로서:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 하이드로클로라이드;
- c. 치료적으로 효과적인 양의 날록손 하이드로클로라이드;
- d. 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA); 그리고

e. 시트르산;

상기 나트륨 하이드로클로라이드와 상기 EDTA의 중량 비율은 약 4:1 내지 약 1:2인, 조성물.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 조성물은 제 1 영역과 제 2 영역을 포함하며, 상기 제 1 영역에는 상기 부프레노르핀 하이드로클로라이드가 포함되며, 상기 제 2 영역에는 상기 나트륨 하이드로클로라이드가 포함되는, 조성물.

청구항 31

다음을 포함하는, 자가-지지 필름 투여 조성물:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- c. 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 버퍼; 그리고
- d. 킬레이터 또는 항산화제.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 그의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 조성물.

청구항 33

청구항 31에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 조성물.

청구항 34

청구항 31에 있어서, 상기 작용제는 부분 작용제인, 조성물.

청구항 35

청구항 31에 있어서, 상기 작용제는 오피오이드 작용제인, 조성물.

청구항 36

청구항 31에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 9의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 37

청구항 31에 있어서, 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 조성물은 제 1 및 제 2 영역을 포함하며, 상기 제 1 영역에는 상기 작용제가 포함되며, 상기 제 2 영역에는 상기 길항제가 포함되는, 조성물.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 상기 제 1 영역은 약 4 내지 약 9의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 국소 pH는 약 5.5인, 조성물.

청구항 41

청구항 38에 있어서, 상기 제 2 영역은 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 국소 pH는 약 2인, 조성물.

청구항 43

청구항 31에 있어서, 상기 폴리머 캐리어 매트릭스는 상기 조성물의 적어도 25중량%의 양의 적어도 하나의 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 44

청구항 31에 있어서, 상기 버퍼는 약 2:1 내지 약 1:5의 버퍼와 작용제의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 45

청구항 31에 있어서, 상기 조성물은 적어도 하나의 자가-지지 막-형성 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 46

청구항 31에 있어서, 상기 작용제는 투여량 당 약 2 mg 내지 약 16 mg의 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 47

청구항 31에 있어서, 상기 버퍼는 나트륨 시트레이트, 시트르산, 및 이들의 조합을 포함하는, 막 투여 조성물.

청구항 48

청구항 31에 있어서, 상기 버퍼는 아세트산, 나트륨 아세테이트, 및 이들의 조합을 포함하는, 막 투여 조성물.

청구항 49

다음을 포함하는, 자가-지지 필름 투여 조성물로서:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- c. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- d. 완충제; 그리고
- e. 킬레이터 또는 항산화제;

상기 완충제는 상기 조성물이 사용자의 구강 안에 있는 시간 동안 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 용량의 완충을 포함하는, 조성물.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 데스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 조성물.

청구항 51

청구항 49에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 조성물.

청구항 52

청구항 49에 있어서, 상기 작용제는 부분 작용제인, 조성물.

청구항 53

청구항 49에 있어서, 상기 작용제는 오피오이드 작용제인, 조성물.

청구항 54

청구항 49에 있어서, 상기 조성물은 제 1 및 제 2 영역을 포함하며, 상기 제 1 영역에는 상기 작용제가 포함되며, 상기 제 2 영역에는 상기 길항제가 포함되는, 조성물.

청구항 55

청구항 49에 있어서, 상기 작용제는 약 4 내지 약 9의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 56

청구항 49에 있어서, 상기 길항제는 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 57

다음의 단계들을 포함하는, 치료 방법:

- a. 다음을 포함하는 막 투여 조성물을 제공하는 단계:
 - i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
 - iii. 상기 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 양의 버퍼;
 - iv. 킬레이터 또는 항산화제; 그리고
- b. 상기 막 투여 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 홑산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 방법.

청구항 59

청구항 57에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 방법.

청구항 60

청구항 57에 있어서, 상기 작용제는 부분 작용제인, 방법.

청구항 61

청구항 57에 있어서, 상기 작용제는 오피오이드 작용제인, 방법.

청구항 62

청구항 57에 있어서, 상기 작용제는 약 4 내지 약 9의 국소 pH를 보유한, 방법.

청구항 63

청구항 57에 있어서, 상기 작용제는 약 5.5의 국소 pH를 보유한, 방법.

청구항 64

청구항 57에 있어서, 상기 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 65

청구항 62에 있어서, 상기 길항제는 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 보유하는, 방법.

청구항 66

청구항 57에 있어서, 상기 막 투여 조성물은 상기 환자의 점막 막을 통하여 사용자에게 투여되는, 방법.

청구항 67

청구항 66에 있어서, 상기 막 투여 조성물은 적어도 1 분의 기간 동안 상기 환자의 점막 막에 유지되는, 방법.

청구항 68

다음의 단계들을 포함하는, 치료 방법:

- a. 다음을 포함하는 막 투여 조성물을 제공하는 단계:
 - i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
 - iii. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
 - iv. 상기 작용제의 국소 pH가 약 4 내지 약 9가 되는데 충분한 양의 제 1 버퍼;
 - v. 상기 길항제의 국소 pH가 약 2 내지 약 4이 되는데 충분한 양의 제 2 버퍼;
 - vi. 킬레이터 또는 항산화제; 그리고
- b. 상기 막 투여 조성물을 사용자에게 투여하는 단계.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토글라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 70

청구항 68에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 방법.

청구항 71

청구항 68에 있어서, 상기 조성물은 제 1 영역과 제 2 영역을 포함하고, 상기 제 1 영역에는 상기 작용제가 포함되며, 상기 제 2 영역에는 상기 길항제가 포함된, 방법.

청구항 72

청구항 68에 있어서, 상기 작용제는 부분 작용제인, 방법.

청구항 73

청구항 68에 있어서, 상기 작용제는 오피오이드 작용제인, 방법.

청구항 74

다음을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물:

- a. 다음을 포함하는 제 1 영역:
 - i. 제 1 폴리머 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
 - iii. 상기 작용제의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제;
- b. 다음을 포함하는 제 2 영역:
 - i. 제 2 폴리머 매트릭스;

- ii. 치료적으로 효과적인 양의 길항제;
- iii. 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 제 2 완충제; 그리고
- iv. 킬레이터 또는 항산화제.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 조성물.

청구항 76

청구항 74에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 조성물.

청구항 77

청구항 74에 있어서, 상기 작용제는 부분 작용제인, 조성물.

청구항 78

청구항 74에 있어서, 상기 작용제는 오피오이드 작용제인, 조성물.

청구항 79

청구항 74에 있어서, 상기 제 1 완충제는 상기 제 1 영역의 국소 pH가 약 4 내지 약 9를 제공하는데 충분한 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 80

청구항 74에 있어서, 상기 제 1 완충제는 상기 제 1 영역의 국소 pH가 약 5.5를 제공하는데 충분한 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 81

청구항 74에 있어서, 상기 제 2 완충제는 상기 제 2 영역의 국소 pH가 약 2 내지 약 4를 제공하는데 충분한 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 82

청구항 74에 있어서, 상기 제 2 영역은 상기 제 1 영역의 적어도 하나의 표면 상에 코팅된, 조성물.

청구항 83

청구항 74에 있어서, 상기 제 2 영역은 상기 제 1 영역의 적어도 하나의 표면 상에 적층된, 조성물.

청구항 84

청구항 74에 있어서, 상기 제 1 영역과 제 2 영역은 나란히 있는 배열된, 조성물.

청구항 85

다음을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- c. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- d. 상기 길항제의 국소 pH가 약 2 내지 4가 되는데 충분한 완충제; 그리고
- e. 킬레이터 또는 항산화제.

청구항 86

다음을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- c. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- d. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 길항제의 흡수를 억제하고, 상기 작용제의 흡수를 최적화시키는데 충분한 완충제; 그리고
- e. 킬레이터 또는 항산화제.

청구항 87

다음을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물:

- a. 다음을 포함하는 제 1 영역:
 - i. 제 1 폴리머 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염; 그리고
 - iii. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 작용제의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제; 그리고
- b. 다음을 포함하는 제 2 영역:
 - i. 제 2 폴리머 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 길항제;
 - iii. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 제 2 완충제; 그리고
 - iv. 킬레이터 또는 항산화제.

청구항 88

청구항 87에 있어서, 상기 제 1 및 제 2 완충제는 동일한, 조성물.

청구항 89

다음의 단계들을 포함하는 막 투여 조성물을 만드는 공정:

- a. 다음을 포함하는 막-형성 조성물을 주조하는 단계, 상기 막-형성 조성물은 다음을 포함한다:
 - i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
 - iii. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
 - iv. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 작용제의 흡수를 최적화시키고, 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 버퍼; 그리고
 - v. 킬레이터 또는 항산화제; 그리고
- b. 상기 막-형성 조성물을 건조시켜 자가-지지 필름 투여 조성물을 형성시키는 단계.

청구항 90

다음의 단계들을 포함하는 치료 방법:

- a. 다음을 포함하는 막 투여 조성물을 제공하는 단계:

- i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
 - iii. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
 - iv. 상기 작용제에 대하여 약 0.624-5.638 ng/ml의 C_{max}를 보유한 생체내 혈장 프로파일과 상기 길항제에 대하여 약 41.04-323.75 pg/ml의 C_{max}를 보유하는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분한 양의 완충제; 그리고
 - v. 킬레이터 또는 항산화제; 그리고
- b. 상기 막 투여 조성물을 사용자에게 투여하는 단계.

청구항 91

다음을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물로서:

- a. 다음을 포함하는 제 1 영역:
 - i. 제 1 폴리머 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
 - iii. 상기 작용제의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제;
- b. 다음을 포함하는 제 2 영역:
 - i. 제 2 폴리머 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 길항제;
 - iii. 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 제 2 완충제; 그리고
 - iv. 킬레이터 또는 항산화제;

상기 제 2 영역은 사용자의 구강 안에 위치할 때 상기 제 1 영역보다 더 빠른 속도로 용해되는, 조성물.

청구항 92

청구항 91에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 조성물.

청구항 93

청구항 91에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 조성물.

청구항 94

청구항 91에 있어서, 상기 제 1 폴리머 매트릭스는 중간 정도로-용해되는 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 95

청구항 91에 있어서, 상기 제 2 폴리머 매트릭스는 신속하게-용해되는 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 96

청구항 91에 있어서, 상기 제 1 완충제는 상기 작용제의 국소 pH를 약 4 내지 약 9로 제공하는데 충분한, 조성물.

청구항 97

청구항 91에 있어서, 상기 제 2 완충제는 상기 길항제의 국소 pH를 약 2 내지 약 4로 제공하는데 충분한, 조성물.

청구항 98

다음의 단계들을 포함하는 막 투여 조성물을 만드는 공정:

- a. 제 1 막-형성 조성물을 주조하는 단계, 상기 제 1 막-형성 조성물은 다음을 포함하며:
 - i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
 - iii. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 작용제의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 버퍼;
- b. 제 2 막-형성 조성물을 주조하는 단계로서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 다음을 포함하는 단계:
 - i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염; 그리고
 - iii. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 버퍼;
 - iv. 킬레이터 또는 항산화제; 그리고
- c. 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물을 함께 복합시켜 자가-지지 필름 투여 조성물을 형성시키는 단계.

청구항 99

청구항 98에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 공정.

청구항 100

청구항 98에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 공정.

청구항 101

청구항 98에 있어서, 상기 제 1 막-형성 조성물은 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 복합되는 단계에 앞서 건조되는, 공정.

청구항 102

청구항 98에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 복합되는 단계에 앞서 건조되는, 공정.

청구항 103

청구항 98에 있어서, 상기 제 1 막-형성 조성물은 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 복합되는 단계에 앞서 부분적으로 건조되는, 공정.

청구항 104

청구항 98에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 복합되는 단계에 앞서 부분적으로 건조되는, 공정.

청구항 105

다음에 포함하는 막 투여 조성물:

- a. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- b. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;

- c. 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최대화시키는데 충분한 버퍼;
- d. 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
- e. 킬레이터 또는 항산화제.

청구항 106

청구항 105에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 조성물.

청구항 107

청구항 105에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인 조성물.

청구항 108

청구항 105에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 9의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 109

청구항 105에 있어서, 상기 조성물은 제 1 영역과 제 2 영역을 포함하고, 상기 제 1 영역은 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 상기 제 2 영역은 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조성물.

청구항 110

청구항 109에 있어서, 상기 제 1 영역은 약 4 내지 약 9의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 111

청구항 110에 있어서, 상기 국소 pH는 약 5.5인, 조성물.

청구항 112

청구항 109에 있어서, 상기 제 2 영역은 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 보유하는, 조성물.

청구항 113

청구항 112에 있어서, 상기 국소 pH는 약 2인, 조성물.

청구항 114

청구항 105에 있어서, 상기 폴리머 캐리어 매트릭스는 상기 조성물의 적어도 25 중량%의 양으로 적어도 하나의 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 115

청구항 105에 있어서, 상기 버퍼는 버퍼와 작용제가 약 2:1 내지 약 1:5가 되는 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 116

청구항 105에 있어서, 상기 조성물은 적어도 하나의 자가-지지 막-형성 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 117

청구항 105에 있어서, 상기 작용제는 투여량 당 약 2 mg 내지 약 16 mg 의 양으로 존재하는, 막 투여 조성물

청구항 118

청구항 105에 있어서, 상기 버퍼는 나트륨 시트레이트, 시트르산, 및 이들의 조합을 포함하는, 막 투여 조성물

청구항 119

청구항 105에 있어서, 상기 버퍼는 아세트산, 나트륨 아세테이트, 및 이들의 조합을 포함하는, 막 투여 조성물.

청구항 120

청구항 105에 있어서, 상기 킬레이터는 상기 나트륨 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 산화를 억제시키는데 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 121

청구항 107에 있어서, 상기 EDTA는 상기 나트륨 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 산화를 억제시키는데 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 122

청구항 107에 있어서, 상기 EDTA는 총 막 투여 조성물의 약 1 내지 약 7.5 중량 %으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 123

청구항 107에 있어서, 상기 EDTA는 총 막 투여 조성물의 약 1 내지 약 2 중량 %으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 124

청구항 107에 있어서, 상기 나트륨 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량 비율은 약 0.5:2 내지 약 2:0.5인, 막 투여 조성물

청구항 125

청구항 107에 있어서, 상기 나트륨 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량 비율은 약 1:2 내지 약 2:1인, 막 투여 조성물.

청구항 126

다음의 단계들을 포함하는 치료 방법:

a. 다음을 포함하는 막 투여 조성물을 제공하는 단계:

- i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
- ii. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- iii. 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최대화시키는데 충분한 버퍼;
- iv. 치료적으로 효과적인 양의 나트륨 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
- v. 킬레이터 또는 항산화제; 그리고

b. 상기 막 투여 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

청구항 127

청구항 126에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 데스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 조성물.

청구항 128

청구항 126에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 조성물.

청구항 129

청구항 126에 있어서, 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 4 내지 약 9의 국소 pH

를 보유하는, 방법.

청구항 130

청구항 126에 있어서, 상기 나록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 보유하는, 방법.

청구항 131

청구항 126에 있어서, 상기 막 투여 조성물은 상기 환자의 점막 막을 통하여 사용자에게 투여되는, 방법.

청구항 132

청구항 126에 있어서, 상기 막 투여 조성물은 적어도 1 분의 기간 동안 상기 환자의 점막 막에 유지되는, 방법.

청구항 133

청구항 96에 있어서, 상기 킬레이터는 상기 나록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 산화를 억제시키는데 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 134

청구항 128에 있어서, 상기 EDTA는 상기 나록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 산화를 억제시키는데 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 135

청구항 128에 있어서, 상기 EDTA는 상기 총 막 투여 조성물의 약 1 내지 약 7.5 중량 %의 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 136

청구항 128에 있어서, 상기 EDTA는 상기 총 막 투여 조성물의 약 1 내지 약 2 중량 %의 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 137

청구항 128에 있어서, 상기 나록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량비는 약 0.5:2 내지 약 2:0.5인, 막 투여 조성물.

청구항 138

청구항 128에 있어서, 상기 나록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량비는 약 1:2 내지 약 2:1인, 막 투여 조성물.

청구항 139

다음을 포함하는 막 투여 조성물:

a. 다음을 포함하는 제 1 영역:

i. 제 1 폴리머 매트릭스;

ii. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고

iii. 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제;

b. 다음을 포함하는 제 2 영역:

i. 제 2 폴리머 매트릭스;

ii. 치료적으로 효과적인 양의 나록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;

iii. 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 제 2 완충제; 그리고

iv. 킬레이터 또는 항산화제.

청구항 140

청구항 139에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 염, 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 막 투여 조성물.

청구항 141

청구항 139에 있어서, 상기 킬레이터는 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)인, 막 투여 조성물.

청구항 142

청구항 139에 있어서, 상기 제 1 완충제는 상기 제 1 영역의 국소 pH가 약 4 내지 약 9가 되도록 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 143

청구항 139에 있어서, 상기 제 1 완충제는 상기 제 1 영역의 국소 pH가 약 5.5가 되도록 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 144

청구항 139에 있어서, 상기 제 2 완충제는 상기 제 2 영역의 국소 pH가 약 2 내지 약 4가 되도록 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 145

청구항 139에 있어서, 상기 제 2 영역은 상기 제 1 영역의 적어도 하나의 표면 상에 코팅된, 막 투여 조성물.

청구항 146

청구항 139에 있어서, 상기 제 2 영역은 상기 제 1 영역의 적어도 하나의 표면 상에 적층된, 막 투여 조성물.

청구항 147

청구항 139에 있어서, 상기 제 1 영역과 제 2 영역은 나란히 있는 배열인, 막 투여 조성물.

청구항 148

청구항 139에 있어서, 상기 킬레이터는 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 산화를 억제시키는데 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 149

청구항 141에 있어서, 상기 EDTA는 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 산화를 억제시키는데 충분한 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 150

청구항 141에 있어서, 상기 EDTA는 제 2 영역의 약 1 내지 약 7.5 중량 % 의 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 151

청구항 141에 있어서, 상기 EDTA는 제 2 영역의 약 1 내지 약 2 중량 % 의 양으로 존재하는, 막 투여 조성물.

청구항 152

청구항 141에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량비는 약 0.5:2

내지 약 2:0.5인, 막 투여 조성물.

청구항 153

청구항 141에 있어서, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량비는 약 1:2 내지 약 2:1인, 막 투여 조성물.

청구항 154

다음의 단계들을 포함하는 막 투여 조성물을 만드는 공정:

a. 막-형성 조성물을 주조하는 단계, 상기 막-형성 조성물은 다음을 포함한다:

i. 폴리머 캐리어 매트릭스;

ii. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;

iii. 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;

iv. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최적화시키고, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 버퍼; 그리고

v. 킬레이터 또는 항산화제.

b. 상기 막-형성 조성물을 건조시켜 자가-지지 필름 투여 조성물이 형성되는 단계.

청구항 155

다음을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물로서:

a. 다음을 포함하는 제 1 영역:

i. 제 1 폴리머 매트릭스;

ii. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고

iii. 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제;

b. 다음을 포함하는 제 2 영역:

i. 제 2 폴리머 매트릭스;

ii. 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;

iii. 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 제 2 완충제; 그리고

iv. 킬레이터 또는 항산화제;

상기 제 2 영역은 사용자의 구강 안에 위치할 때 상기 제 1 영역보다 더 빠른 속도로 용해되는, 조성물.

청구항 156

청구항 155에 있어서, 상기 제 1 폴리머 매트릭스는 중간 정도로-용해되는 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 157

청구항 155에 있어서, 상기 제 2 폴리머 매트릭스는 신속하게-용해되는 폴리머를 포함하는, 조성물.

청구항 158

청구항 155에 있어서, 상기 제 1 완충제는 상기 작용제의 국소 pH를 약 4 내지 약 9로 제공하는데 충분한, 조성물.

청구항 159

청구항 155에 있어서, 상기 제 2 완충제는 상기 길항제의 국소 pH를 약 2 내지 약 4로 제공하는데 충분한, 조성물.

청구항 160

다음의 단계들을 포함하는 막 투여 조성물을 만드는 공정:

- a. 제 1 막-형성 조성물을 주조하는 단계로서, 상기 제 1 막-형성 조성물은 다음을 포함하는 단계:
 - i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고
 - iii. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 버퍼;
- b. 제 2 막-형성 조성물을 주조하는 단계로서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 다음을 포함하는 단계:
 - i. 폴리머 캐리어 매트릭스;
 - ii. 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
 - iii. 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 배치될 때 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 버퍼; 그리고
 - iv. 킬레이터 또는 항산화제; 그리고
- c. 상기 제 1 막-형성 조성물 및 상기 제 2 막-형성 조성물을 함께 복합시켜 자가-지지 필름 투여 조성물이 형성되는 단계.

청구항 161

청구항 160에 있어서, 상기 제 1 막-형성 조성물은 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 복합되는 단계에 앞서 건조되는, 공정.

청구항 162

청구항 160에 있어서, 상기 제 2 막-형성 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 복합되는 단계에 앞서 건조되는, 공정.

청구항 163

청구항 160에 있어서, 상기 제 1 막-형성 조성물은 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 복합되는 단계에 앞서 적어도 부분적으로 건조되는, 공정.

청구항 164

청구항 160에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 상기 제 1 막-형성 조성물과 상기 제 2 막-형성 조성물이 함께 적층화되는 단계에 앞서 적어도 부분적으로 건조되는, 공정.

청구항 165

청구항 31에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 166

청구항 31에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 167

청구항 166에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이

트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 168

청구항 31에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 169

청구항 168에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 170

청구항 49에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 171

청구항 49에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 172

청구항 171에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 173

청구항 49에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 174

청구항 173에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 175

청구항 57에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 방법.

청구항 176

청구항 57에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 방법.

청구항 177

청구항 176에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 178

청구항 57에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 방법.

청구항 179

청구항 178에 있어서, 상기 향산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 180

청구항 68에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 향산화제는 포함하지 않는, 방법.

청구항 181

청구항 68에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 향산화제를 모두 포함하는, 방법.

청구항 182

청구항 181에 있어서, 상기 향산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 183

청구항 68에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 향산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 방법.

청구항 184

청구항 183에 있어서, 상기 향산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 185

청구항 74에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터를 포함하지만, 향산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 186

청구항 74에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터 및 향산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 187

청구항 186에 있어서, 상기 향산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 188

청구항 74에 있어서, 상기 제 2 영역은 향산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 189

청구항 188에 있어서, 상기 향산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 190

청구항 85에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 향산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 191

청구항 85에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 192

청구항 191에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤조이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 193

청구항 85에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 194

청구항 193에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤조이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 195

청구항 86에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 196

청구항 86에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 197

청구항 196에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤조이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 198

청구항 86에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 199

청구항 198에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤조이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 200

청구항 87에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 201

청구항 87에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 202

청구항 202에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤조이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 203

청구항 87에 있어서, 상기 제 2 영역은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 204

청구항 203에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부선파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 205

청구항 89에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 방법.

청구항 206

청구항 89에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 방법.

청구항 207

청구항 206에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부선파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 208

청구항 89에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 방법.

청구항 209

청구항 208에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부선파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 210

청구항 90에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 방법.

청구항 211

청구항 90에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 방법.

청구항 212

청구항 211에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부선파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 213

청구항 90에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 방법.

청구항 214

청구항 213에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부선파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머

캡토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 215

청구항 91에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 방법.

청구항 216

청구항 91에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 방법.

청구항 217

청구항 216에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캡토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 218

청구항 91에 있어서, 상기 제 2 영역은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 방법.

청구항 219

청구항 218에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캡토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 220

청구항 98에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 공정.

청구항 221

청구항 98에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 공정.

청구항 222

청구항 221에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캡토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 공정.

청구항 223

청구항 98에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 공정.

청구항 224

청구항 223에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캡토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 공정.

청구항 225

청구항 105에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 226

청구항 105에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 227

청구항 226에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이

트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토크페롤, 토크페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 228

청구항 105에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 229

청구항 228에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토크페롤, 토크페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 230

청구항 126에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 방법.

청구항 231

청구항 126에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 방법.

청구항 232

청구항 231에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토크페롤, 토크페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 233

청구항 126에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 방법.

청구항 234

청구항 233에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토크페롤, 토크페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 235

청구항 139에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 236

청구항 139에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 237

청구항 236에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토크페롤, 토크페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 238

청구항 139에 있어서, 상기 제 2 영역은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 239

청구항 238에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이

트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 240

청구항 154에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 공정.

청구항 241

청구항 154에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 공정.

청구항 242

청구항 242에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 공정.

청구항 243

청구항 154에 있어서, 상기 자가-지지 필름 투여 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 공정.

청구항 244

청구항 243에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 공정.

청구항 245

청구항 155에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 246

청구항 155에 있어서, 상기 제 2 영역은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 조성물.

청구항 247

청구항 246에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 248

청구항 155에 있어서, 상기 제 2 영역은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 조성물.

청구항 249

청구항 248에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 250

청구항 160에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 킬레이터를 포함하지만, 항산화제는 포함하지 않는, 공정.

청구항 251

청구항 160에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 킬레이터 및 항산화제를 모두 포함하는, 공정.

청구항 252

청구항 251에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 공정.

청구항 253

청구항 160에 있어서, 상기 제 2 막-형성 조성물은 항산화제를 포함하지만, 킬레이터는 포함하지 않는, 공정.

청구항 254

청구항 253에 있어서, 상기 항산화제는 디부틸하이드록시톨루엔, 디부틸화된 하이드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머 캅토벤즈이미다졸 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차-참조

[0002] 본원은 2013년 3월 15일자로 제출된 미국 특허 출원 번호 13/842,543 및 2014년 3월 4일자로 제출된 미국 특허 출원 번호 14/196,082의 이점을 청구하는 PCT 규정하에 제출된 국제 출원이며, 이들의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 치료적 활성물질이 포함된 필름과 관련된 조성물, 제법, 생성물 및 사용 방법에 관계한다. 본 발명은 더 상세하게는 작용제의 치료적 흡수를 최대화시키기 위하여 완충제와 병용하여 제공되는 자가-지지(supporting) 투여 형태(dosage forms)에 관계한다. 일부 구현에는 길항제의 흡수를 최소화시키도록 작용하는 완충제와 함께, 길항제를 또한 포함한다. 이러한 조성물은 투여 형태가 구강에 충분한 부착되도록 하면서, 활성물질의 오용을 방지하는데 특히 유용하다.

배경 기술

[0005] 관련 기술의 배경

[0006] 단일 투여 형태 안에 2개의 치료적 활성물질의 경구 투여는 한 가지 활성물질은 체내로 흡수되고, 다른 활성 물질은 실질적으로 흡수안된 상태로 유지시켜야 하는 경우, 복잡해질 수 있다. 예를 들면, 한 가지 활성물질은 한 pH에서 입안에서 상대적으로 가용성이며, 다른 활성 물질은 동일한 pH에서 상대적으로 불용성일 수 있다. 게다가, 각 치료제의 흡수 동력학(absorption kinetics)은 충전된 및 미충전된 종의 상이한 흡수로 인하여 실질적으로 상이할 수 있다. 적절하게 공동-투여되는 치료제에서 이러한 인자들은 인자는 약간의 난제들이다.

[0007] 치료제의 공동-투여는 많은 응용부분을 가진다. 이러한 치료 분야는 통증 또는 다른 의학적 상태로 고통을 받고 있는 개인의 치료를 포함한다. 이러한 개인은 상기 치료제에 심각한 물리적 의존으로 고통을 받는 경향이 있을 수 있으며, 상기 치료제가 상기 개인에게 투여되지 않을 경우, 잠재적으로 위험한 중단 효과(withdrawal effects)가 초래된다. 환자에게 치료를 제공하기 위하여, 치료제는 이 치료제에 의해 제공될 수 있는 "최고수준(high)"으로 제공되지 않고, 상태의 치료 효과를 제공하는 감소된 수준으로 제공되는 것은 공지된 사실이다. 제공된 약물은 이 환자가 경험하는 통증 또는 다른 증상을 감소시킬 수 있는, 작용제 또는 부분 작용제일 수 있다. 그러나, 비록 이들 치료제가 낮은 수준의 행복한 효과만을 제공하더라도, 비경구적으로 상기 개인에 의해 남용될 수 있다. 그와 같은 경우에, 상기 치료제는 제 1 약물의 전환 및 남용 가능성을 감소시킬 수 있는 제 2 치료제와 조합으로 제공되는 것이 바람직하다. 예를 들면, 길항제의 투여량은 작용제 또는 부분 작용제와 조합되어 제공되는 것으로 알려져 있다. 마약 길항제는 뇌 안에 수용체에 결합하여, 이 수용체를 차단시키고, 따라서 이 작용제의 효과가 감소된다.

[0008] 이러한 마약 제제의 한 가지 조합은 경구로 삼킬 수 있는 정제로써, 상표명 Suboxone®으로 시판되었다. 그러

나, 정제 형태의 이와 같은 조합은 남용 잠재성을 가진다. 일부 예에서, 상기 약물을 제공받은 환자가 이 정제를 삼키기 않고 입 안에 유지시킬 수 있으며, 나중에 정제로부터 작용제가 추출되고, 개인의 신체로 약물이 주입된다. 일부 길항제 (예컨대, 수용성이 높은 길항제)는 작용제를 분리시키는 능력을 감소시키는 것을 돕는데 이용될 수 있지만, 남용 잠재성은 여전히 존재한다. 게다가, 통증-완화 작용제와 조합된 길항제의 통합은 작용제의 투여와 연관된 부작용, 예컨대 변비 및 다른 바람직하지 않은 효과를 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 일단 투여된 후, 입에서 용이하게 빼낼 수 없는 투여량을 제공하는 것이 바람직하다.

[0009] 입 안에서 접착제 효과를 제공함으로써, 입 안에 일단 위치되면 제거하기 어렵게 만들고, 길항제의 흡수가 억제되는 동안 작용제의 최적 흡수를 이루어낼 수 있는, 작용제와 길항제의 원하는 흡수 수준을 제공하는 경구에서 용해가능한 필름 투여 형태(film dosage form)가 현재 필요하다.

[0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명의 일 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 킬레이터 또는 항산화제가 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공되는데, 상기 길항제와 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 40:1 내지 약 1:10이다.

[0012] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 킬레이터 또는 항산화제가 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공되는데, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 킬레이터 또는 항산화제의 중량 비율은 약 40:1 내지 약 1:10이다.

[0013] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)이 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공되는데, 상기 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 EDTA의 중량 비율은 약 4:1 내지 약 1:2이다.

[0014] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 부프레노르핀 하이드로클로라이드; 치료적으로 효과적인 양의 날록손 하이드로클로라이드; 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA); 그리고 시트르산이 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공되는데, 상기 날록손 하이드로클로라이드와 상기 EDTA의 중량 비율은 약 4:1 내지 약 1:2이다.

[0015] 본 발명의 일 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 버퍼가 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공된다.

[0016] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스, 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 버퍼, 및 킬레이터 또는 항산화제가 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공된다. 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스, 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 완충제; 그리고 킬레이터 또는 항산화제가 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공되며, 상기 완충제는 상기 조성물이 사용자의 구강 안에 있는 시간 동안 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 용량의 완충제를 포함한다.

[0017] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 완충제가 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공되며; 이때 상기 완충제는 본 조성물이 사용자의 구강 안에 있는 시간 동안 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 용량의 완충제를 포함한다.

[0018] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 다음의 단계들을 포함하는 치료 방법이 제공된다: 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 작용제를 최대화시키는데 충분한 양의 버퍼가 포함된 막 투여 조성물을 제공하는 단계; 그리고 상기 막 투여 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

[0019] 본 발명의 다른 구현예에서, 다음의 단계들을 포함하는 치료 방법이 제공된다: 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는

그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 상기 작용제의 국소 pH가 약 4 내지 약 9가 되는데 충분한 양의 제 1 버퍼; 상기 길항제의 국소 pH가 약 2 내지 약 4가 되는데 충분한 양의 버퍼가 포함된 막 투여 조성물을 제공하는 단계; 그리고 상기 막 투여 조성물을 환자에게 투여하는 단계.

[0020] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 제 1 폴리머 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제가 포함된 제 1 영역; 그리고 제 2 폴리머 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 길항제; 그리고 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 제 2 완충제가 포함된 제 2 영역을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공된다.

[0021] 본 발명의 추가 구현예에서, 치료적으로 효과적인 양의 작용제가 포함된 제 1 영역과 치료적으로 효과적인 양의 길항제가 포함된 제 2 영역을 포함하는 경구 용해 필름 제형이 제공되며, 이때 상기 제형은 상기 작용제에 대하여 약 0.868-6.94 ng/ml의 Cmax를 가지는 생체내 혈장 프로파일과 길항제에 대하여 약 32.5-260 pg/ml의 Cmax를 가지는 생체내 혈장 프로파일을 제공한다.

[0022] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 자가-지지 필름 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 길항제의 국소 pH가 약 2 내지 약 4가 되는데 충분한 완충제가 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공된다.

[0023] 본 발명의 구현예에서, 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입에 위치될 때 상기 길항제의 흡수를 억제시키고, 상기 작용제의 흡수를 최적화시키는데 충분한 완충제를 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공된다.

[0024] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 제 1 폴리머 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 위치될 때 상기 작용제의 흡수를 최적화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제가 포함된 제 1 영역; 그리고 제 2 폴리머 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 길항제; 그리고 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 위치될 때 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 제 2 완충제가 포함된 제 2 영역을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공된다.

[0025] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 다음의 단계들을 포함하는 막 투여 조성물을 만드는 공정이 제공된다: 막-형성 조성물을 주조하는 단계, 상기 막-형성 조성물은 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 위치될 때 상기 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 그리고 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 버퍼를 포함하며; 그리고 상기 막-형성 조성물을 건조시켜 자가-지지 필름 투여 조성물이 형성된다.

[0026] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 다음의 단계들을 포함하는 치료 방법이 제공된다: 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 작용제에 대하여 약 0.624-5.638 ng/ml의 Cmax를 가지는 생체내 혈장 프로파일 및 길항제에 대하여 약 324 pg/ml 미만의 Cmax를 가지는 생체내 혈장 프로파일을 제공하는데 충분한 양의 완충제를 포함하는 막 투여 조성물을 제공하는 단계; 그리고 상기 막 투여 조성물을 사용자에게 투여하는 단계.

[0027] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 제 1 폴리머 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 양의 제 1 완충제가 포함된 제 1 영역; 제 2 폴리머 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 길항제; 그리고 상기 길항제의 흡수를 억제시키는데 충분한 양의 제 2 완충제가 포함된 제 2 영역을 포함하는 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공되는데; 이때 사용자의 구강 안에 조성물이 위치해 있을 때, 제 2 영역은 제 1 영역보다 더 빠른 속도로 용해된다.

[0028] 본 발명의 또 하나의 구현예에서, 다음 단계들을 포함하는 막 투여 조성물을 형성하는 공정이 제공된다: 제 1 막-형성 조성물을 주조하는 단계, 상기 제 1 막-형성 조성물은 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 위치될 때, 상기 작용제의 흡수를 최대화시키는데 충분한 양의 버퍼를 포함하며; 제 2 막-형성 조성물을 주조하는 단계, 제 2 막-형성 조성물은 폴리머 캐리어 매트릭스; 치료적으로 효과적인 양의 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 그리고 상기 막 투여 조성물이 사용자의 입 안에 위치될 때, 상기 길항제의 흡수를 억제시

키는데 충분한 양의 버퍼를 포함하며; 그리고 제 1 막-형성 조성물과 제 2 막-형성 조성물은 함께 적층화되어 (laminating) 자가-지지 필름 투여 조성물이 형성되는 단계.

[0029] 도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 EDTA 농도 연구 결과를 제시하는 그래프를 나타낸다.

[0031] 바람직한 구현예의 상세한 설명

[0032] 정의

[0033] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 Cmax는 상기 조성물을 인간 대상체에게 투여한 후 평균 최대 혈장 농도를 지칭한다. 또한 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 AUC는 본 명세서에서 형성된 상기 조성물을 투여한 후, 혈장 농도-시간 곡선 값 아래 평균 면적을 지칭한다. 하기에서 더 상세히 제시되겠지만, 용어 "흡수를 최적화시킨다"는 의미는 상기 조성물의 흡수가 반드시 최대에 도달한다는 것을 의미하기보다는 주어진 pH에서 최적 수준의 흡수에 도달한다는 의미다. "최적의" 흡수는 예를 들면, 현재 이용가능한 Suboxone® 정제의 투여시 생물동등성 (bioequivalent) 흡수를 제공하는 수준이 될 수 있다. 따라서, Suboxone®에 대한 생물동등성 흡수를 원하는 경우, 주어진 pH에서 2-16 mg의 부프레노르핀 투여량의 경우 부프레노르핀의 Cmax는 약 0.67 내지 약 5.36 ng/ml 일 것이다. 유사하게, 주어진 pH에서 2-16 mg의 부프레노르핀 투여량의 경우 부프레노르핀의 "최적의" AUC는 약 7.43 내지 약 59.46 hr*ng/ml일 것이다. 하기에서 더 상세히 기재될 것이지만, 하나의 특정한 작용제, 부프레노르핀의 흡수는 약 3-4 뿐만 아니라 약 5.5-6.5의 국소 pH에서 최적의 흡수를 제공할 수 있다는 놀라운 발견이 있었다. 따라서, 약 3-4 또는 약 5.5-6.5의 국소 pH를 제공함으로써, 부프레노르핀의 흡수를 "최적화"시킬 수 있을 것이다.

[0034] "흡수를 최대화시킨다"는 것은 약 4 내지 약 9의 국소 pH에서 달성되는 최대 생체내 흡수 값을 지칭한다.

[0035] 용어 "국소 pH"는 예를 들면, 사용자의 입 안에서 상기 매트릭스가 수화되거나 및/또는 용해될 때, 상기 활성제를 에워싸는 캐리어 매트릭스 영역의 국소 pH를 지칭한다.

[0036] 활성의 흡수를 "억제한다"는 것은, 상기 활성이 가능한 한 완벽한 이온화 상태에 도달하여, 상기 활성의 흡수성은 거의 또는 전혀 측정가능하지 않다는 것을 의미한다. 예를 들면, 국소 pH 3-3.5에서 활성 예컨대, 날록손의 투여량 0.5 mg 내지 4.0 mg에서 Cmax는 32.5 내지 260 pg/ml 범위가 되며, 그리고 날록손의 투여량 0.5 mg 내지 4.0 mg에서 AUC는 90.55 내지 724.4 hr*pg/ml 범위가 된다. 국소 pH가 3.0 미만인 경우, 추가 이온화가 기대될 수 있고, 따라서 더 낮은 흡수가 초래된다는 것으로 이해된다.

[0037] 용어 "생물동등성"이란 상이한 생성물 안에 주어진 활성에 대한 Cmax 및 AUC 값의 80% 내지 125%를 획득한다는 의미다. 예를 들면, 상업적으로-이용가능한 Suboxone® 정제 (2 mg의 부프레노르핀 및 0.5 mg의 날록손이 포함됨)의 경우 부프레노르핀의 추정 Cmax 및 AUC 값은 각각 0.780 ng/ml 및 6.789 hr*ng/ml이며, 생물동등성 생성물은 Cmax가 0.624-0.975 ng/ml 범위인 부프레노르핀과 AUC 값이 5.431-8.486 hr*ng/ml인 부프레노르핀을 갖게 될 것이다.

[0038] 용어 "필름(film)"에는 직사각형, 정사각형, 또는 다른 원하는 형상이 포함된, 임의의 형상의 박막, 시트 및 웨이퍼(wafers)가 포함되는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서 기재된 필름은 사용자의 구강내에 배치될 수 있는 임의의 원하는 두께 및 크기일 것이다. 예를 들면, 상기 필름은 약 0.1 내지 약 10 mils의 상대적으로 얇은 두께를 가질 수 있으며, 또는 약 10 내지 약 30 mils의 어느 정도 더 두꺼운 두께를 가질 수 있다. 일부 필름의 경우, 상기 두께는 더욱더 두꺼워질 수 있는데, 즉, 약 30 mils 이상이 될 수 있다. 필름은 단일 층 안에 있을 수 있고 또는 적층된 막(laminated films)이 포함된, 다중-층상일 수 있다.

[0039] 경구 용해되는 필름은 일반적으로 3가지 주요 클래스에 속한다: 신속하게 용해, 중간 정도의 용해 및 느리게 용해. 신속하게 용해되는 필름은 일반적으로 입 안에서 약 1 초 내지 약 30 초 이내에 용해된다. 중간 정도의 용해되는 필름은 입 안에서 일반적으로 약 1 내지 약 30 분 이내에 용해되며, 그리고 느리게 용해되는 필름은 일반적으로 입 안에서 30 분 이상의 시간내 용해된다. 신속하게 용해되는 필름은 저분자량 친수성 폴리머 (즉, 약 1,000 내지 9,000의 분자량을 보유하는 폴리머, 또는 200,000 미만의 분자량을 보유하는 폴리머)로 구성될 수 있다. 그에 반해서, 느리게 용해되는 필름은 일반적으로 고분자량 폴리머 (즉, 분자량이 백만인)를 보유한다.

[0040] 중간 정도의 용해되는 필름은 신속하게 용해되는 필름과 느리게 용해되는 필름 중간에 속한다. 중간 정도의 용해되는 필름은 꽤 빠르게 용해되고, 뿐만 아니라 우수한 수준의 점막부착(mucoadhesion)을 가진다. 중간 정도의 용해되는 필름은 또한 가요성(flexible)이며, 신속하게 젖을 수 있으며, 그리고 전형적으로 사용자에게 무-자극

이다. 본 발명의 경우, 신속하게 용해되는 범주와 중간 정도의 용해되는 범주 사이에 속하는 필름을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 중간 정도의 용해되는 필름은 신속한 충분한 용해 속도, 가장 바람직하게는 약 1 분 및 약 20 분 사이의 용해 속도를 제공하며, 한편으로 허용가능한 점막부착 수준을 제공함으로써, 사용자의 구강 안에 일단 위치된 이후 상기 필름이 쉽게 제거 가능하지 않도록 한다.

[0041]

본 명세서에서 기재된 본 발명의 필름은 1개 이상 작용제 또는 부분 작용제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "작용제(agonist)"는 사용자의 신체에서 생리적 반응 또는 활성을 제공할 수 있는 화학적 물질을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 상기 필름은 기재된 1개 이상의 길항제를 추가로 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길항제(antagonist)"는 사용자의 체내에서 또 하나의 화학적 물질의 생리적 활성을 감소시키는 작용을 하는 임의의 화학적 물질을 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 사용된 길항제는 상기 작용제의 생리적 활성을 감소 및/또는 차단시키는 작용을 할 수 있다. 상기 활성물질은 수용성이거나, 또는 수-불용성일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "수용성(water-soluble)"은 비제한적으로 물이 포함된 용매 안에서 적어도 부분적으로 용해가능한 물질을 지칭한다. 용어 "수용성"은 상기 물질이 상기 용매 안에서 100% 용해가능하다는 것을 필연적으로 의미하는 것은 아니다. 용어 "수불용성(water-insoluble)"은 비제한적으로 물이 포함된 용매 안에서 쉽게 용해가능하지 않는 물질을 지칭한다. 용매는 물을 포함하며, 또는 대안적으로 다른 극성 용매 자체 또는 물과 조합된 다른 극성 용매를 포함할 수 있다.

[0042]

본 발명의 필름

[0043]

본 발명은 치료를 위한 잠재적인 남용을 제한시키면서, 개인의 통증 또는 다른 증상을 치료하는 방법에 관계한다. 더 바람직하게는, 본 발명은 예를 들면, 진통제 또는 다른 통증-완화시키는 치료제를 투여함으로써, 개인의 물리적 통증 치료에 관계한다. 개인의 통증을 치료하는 것으로 공지된 이러한 치료제중 하나는 작용제, 예컨대 부프레노르핀을 포함한다. 그러나, 부프레노르핀은 부분 작용제로 공지되어 있으며, 따라서 남용될 수 있고, 부프레노르핀에 길항제를 복합시키고, 그렇게 함으로써 비경구 주사에 의한 잠재적 남용을 줄이는 것이 바람직하다. 이러한 약물의 조합은 경구 용해가능한 정제인 상표명 Suboxone®으로 시판되는 생성물을 통하여 현재 제공된다. 이 정제는 부프레노르핀 (오피오이드 작용제) 및 날록손 (오피오이드 길항제)의 조합을 제공한다. 그러나, 길항제, 예컨대 날록손을 사용하더라도 사용자에게 의해 남용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 경구로 용해가능한 막 투여를 제공하여, Suboxone®에 대하여 생물동등성 효과를 제공함으로써, 환자의 통증 또는 다른 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 막 투여는 더 바람직하게는 사용자의 입 안에 있는 동안 구강 부착을 제공하여, 배치 후 떼어내는 것이 어렵게 된다.

[0044]

상기 막 투여 조성물은 바람직하게는 폴리머 캐리어 매트릭스를 포함한다. 원하는 임의의 폴리머 캐리어 매트릭스가 사용될 수 있지만, 단, 경구로 용해가능한 것이어야 한다. 바람직하게는, 상기 투여량은 쉽게 제거되지 않도록 충분한 생부착을 보유했어야만 하고, 투여될 때 겔과 유사한 구조가 형성되어야만 한다. 비록 신속한 방출 조성물과 지속 방출 조성물이 다양한 구현예에서 또한 고려되지만, 상기 경구 소비성 필름은 구강 안에서 바람직하게는 중간 정도-용해되며, 특히 활성물질의 전달에 적합하다. 일부 구현예에서, 하지에서 더 상세히 기재될 것이지만, 본 발명의 조합은 1개를 초과한 영역을 가진 필름을 포함할 수 있고, 이때 각각의 영역은 상이한 용해 프로파일을 보유했다.

[0045]

의약품에 사용된 필름은 적어도 하나의 폴리머 및 용매, 임의로 당분야에 공지된 다른 충전제의 조합에 의해 생산될 수 있다. 상기 용매는 물, 비제한적으로, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤이 포함된 극성 유기 용매, 또는 이들의 임의의 조합이 될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 용매는 무극성 유기 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드일 수 있다. 상기 필름은 선택된 주조(casting) 또는 침착 방법 및 조절된 건조 공정을 이용함으로써 만들어질 수 있다. 예를 들면, 상기 필름은 조절된 건조 공정을 통하여 만들어질 수 있는데, 이 공정에는 젖은 필름 매트릭스에 열 및/또는 방사선 에너지를 제공하여 점-탄성(visco-elastic) 구조가 형성되고, 그렇게 함으로써 상기 필름의 내용물의 균일성이 제어되는 것이 포함된다. 이러한 공정은 통상적으로 할당된 U.S. 특허 번호 7,425,292에서 더 상세하게 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본원에 그 전체가 참고로 편입된다. 대안적으로, 상기 필름은 2004년 5월 28일자로 제출된 통상적으로 할당된 미국 출원 번호 10/856,176, 및 공개된 U.S. 특허 공보 번호 2005/0037055 A1(이들의 내용은 편입된 본원에 그 전체가 참고로 편입된다)에서 기재된 바와 같이 압출될 수 있다.

[0046]

상기 필름에 포함된 폴리머는 수용성, 수팽윤성, 수불용성이거나 또는 수용성, 수팽윤성 또는 수불용성 폴리머 중 1개 이상의 조합일 수 있다. 상기 폴리머는 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 유용한 수용성 폴리머의 구체적인 예에는 비제한적으로, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴루란, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하

이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 카복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 나트륨 알기네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 크산탄 검, 트라칸탄스(tragacanth) 검, 구아르 검, 아카시아 검, 아라비아 검, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 카복시비닐 공중합체, 전분, 젤라틴, 및 이들의 조합이 포함된다. 유용한 수불용성 폴리머의 구체적인 예에는 비제한적으로, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트 및 이들의 조합이 포함된다. 더 높은(higher) 투여량의 경우, 더 낮은(lower) 투여량에 적합한 폴리머와 비교하였을 때, 고수준의 점도를 제공하는 폴리머를 통합시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0047]

본원에서 사용된 바와 같이 어구 "수용성 폴리머" 및 이의 변이체는 물에서 적어도 부분적으로 가용성인 폴리머를 지칭하며, 그리고 물에서 바람직하게는 완전히 또는 주로 가용성이거나, 또는 물을 흡수하는 폴리머를 지칭한다. 물을 흡수하는 폴리머는 대개 수팽윤성(water-swelling) 폴리머로 지칭된다. 본 발명에 유용한 물질은 실온에서 및 다른 온도, 예컨대 실온을 넘는 온도에서 수용성 또는 수팽윤성일 수 있다. 게다가, 상기 물질은 대기압 아래의 압력에서 수용성 또는 수팽윤성일 수 있다. 바람직하게는, 상기 수용성 폴리머는 적어도 20 중량 퍼센트의 물 흡수를 보유한 수용성 또는 수팽윤성이다. 25 또는 더 큰 중량 퍼센트의 물 흡수를 보유한 수팽윤성 폴리머 또한 유용하다. 일부 구현예에서, 이러한 수용성 폴리머에서 형성된 필름은 체액과 접촉시 용해가능하기에 충분한 수용성일 것이다.

[0048]

상기 필름에 통합되는데 유용한 다른 폴리머에는 생분해성 폴리머, 공중합체, 블록 폴리머 및 이들의 조합이 포함된다. 용어 "생분해성(biodegradable)"이란 용매 존재하에서 화학적으로 분해되는 물질이 포함되며, 이는 물리적으로 쪼개지는 물질(즉, 생부식성(bioerodable) 물질)과 반대되는 개념이다. 상기 기준에 부합되는 공지된 유용한 폴리머 또는 폴리머 클래스는 다음과 같다: 폴리(글라이콜산) (PGA), 폴리(락트산) (PLA), 폴리디옥산, 폴리옥살레이트, 폴리(α -에스테르), 폴리무수물, 폴리아세테이트, 폴리카프로락톤, 폴리(오르토에스테르), 폴리아미노산, 폴리아미노카보네이트, 폴리우레탄, 폴리카보네이트, 폴리아미드, 폴리(알킬 시아노아크릴레이트), 및 혼합물 및 그것의 공중합체. 추가의 유용한 폴리머에는 L- 및 D-락트산의 스테레오폴리머, 비스(p-카복시펜옥시) 프로판산과 세박산의 공중합체, 세박산 공중합체, 카프로락톤의 공중합체, 폴리(락트산)/폴리(글라이콜산)/폴리에틸렌글리콜 공중합체, 폴리우레탄과 (폴리(락트산)의 공중합체, 폴리우레탄과 폴리(락트산)의 공중합체, α -아미노산의 공중합체, α -아미노산과 카프로산의 공중합체, α -벤질 글루타메이트와 폴리에틸렌 글리콜의 공중합체, 석시네이트와 폴리(글리콜), 폴리포스파젠, 폴리하이드록시-알카노에이트의 공중합체 및 이들의 혼합물이 포함된다. 2원(binary) 및 3원(ternary) 시스템이 고려된다.

[0049]

유용한 다른 특이적 폴리머에는 상표명 Medisorb 및 Bidel로 시판되는 것들이 포함된다. Medisorb 물질은 Wilmington, Delaware소재의 Dupont Company에 의해 시판되며, "프로판산, 2-하이드록시-폴리머와 하이드록시-폴리머와 하이드록시아세트산"이 포함된 "락타이드/글라이콜라이드 코-폴리머"로 포괄적으로 확인된다. 이러한 4개의 폴리머는 338° - 347°F (170° - 175°C) 범위내 용융점을 가진 100% 락타이드인 것으로 간주되는 락타이드/글라이콜라이드 100L; 437° - 455°F (225° -235°C)의 범위내 용융점을 가진 100% 락타이드인 것으로 간주되는 락타이드/글라이콜라이드 100L; 338° - 347°F (170° - 175°C) 범위내 용융점을 가지는 85% 락타이드 및 15% 글라이콜라이드인 것으로 간주되는 락타이드/글라이콜라이드 85/15; 그리고 338° - 347°F (170° -175 °C) 범위내 용융점을 가지는 50% 락타이드 및 50% 글라이콜라이드의 공중합체로 간주되는 락타이드/글라이콜라이드 50/50을 포함한다.

[0050]

Bidel 물질은 화학적으로 상이한 다양한 폴리무수물 패밀리를 나타낸다.

[0051]

다양한 상이한 폴리머가 사용될 수 있지만, 상기 필름에 점막접착을 제공하고, 뿐만 아니라 원하는 용해 및/또는 봉해 속도를 제공하는 폴리머를 선택하는 것이 바람직하다. 특히, 점막 조직과 접촉시 상기 필름을 유지시키길 원하는 시간은 상기 조성물 안에 포함된 활성의 유형에 따라 달라진다. 일부 활성물질은 점막 조직을 통하여 전달하기 위하여 단지 몇 분만이 요구되지만, 반면에 다른 활성물질은 최대 몇 시간 또는 더 긴 시간을 필요로 할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 상기에서 기재된 바와 같이, 상기 필름을 형성하기 위하여 1개 이상 수용성 폴리머가 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 그러나, 상기에서 제공된 바와 같이, 수팽윤성, 물-불용성 및/또는 생분해성의 조합을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 수팽윤성, 수불용성 및/또는 생분해성인 1개 이상의 폴리머의 포함으로 수용성 폴리머 단독으로 형성된 필름보다 더 느린 용해 또는 봉해 속도를 가진 필름이 제공될 수 있다. 이와 같이, 상기 필름은 더 긴 기간 또는 시간 동안, 예컨대 어떤 활성 성분의 절단에 바람직할 최대 몇 시간 점막 조직에 부착될 수 있다.

[0052]

바람직하게는, 상기 개별적인 막 투여는 가로 세로 약 0.5-1 인치와 약 0.5-1 인치의 작은 크기를 가진다. 가장

바람직하게는, 상기 막 투여는 약 0.75 인치 x 0.5 인치다. 상기 막 투여는 구강 안에 또는 사용자의 설하 영역 안에 배치될 때 우수한 부착을 가져야 한다. 게다가, 상기 막 투여는 중간 정도의 속도, 즉, 약 1 분 내지 약 30 분, 및 가장 바람직하게는 약 10 분 내지 약 20 분의 속도에서 분산되고 용해되어야 한다. 일부 구현예에서, 그러나, 개별적인 막 투여가 약 30 분 이상의 더 긴 기간에 걸쳐 더 느리게 용해되도록 하는 것을 원할 수 있다. 이러한 느리게 용해되는 구현예에서, 상기 막 투여는 강한 점막부착 특성을 가지는 것이 바람직하다. 다른 구현예에서, 그러나, 더 빠르게 용해되는 물질, 예를 들면, 약 1 내지 약 3 분 안에 용해되는 물질을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 게다가, 상기 막 투여는 사용자의 구강 내면, 예컨대 구강 또는 설하에 부착을 돕는 성분을 포함해야 한다. 특히, 이중-층상 필름의 경우, 작용제가 포함된 영역은 길항제가 포함된 영역보다 더 높은 수준의 부착을 보유해야 한다. 이 방식에서, 상기 작용제는 사용자에게 의해 더 신속하게 방출되고 섭취될 수 있다.

[0053]

예를 들면, 일부 구현예에서, 상기 필름은 폴리에틸렌 옥사이드만을 단독으로 포함하거나 또는 제 2 폴리머 성분과 병용하여 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 필름은 폴리에틸렌 옥사이드 이외의 폴리머를 포함할 수 있다. 제 2 폴리머는 또 하나의 수용성 폴리머, 수팽윤성 폴리머, 수불용성 폴리머, 생분해성 폴리머 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 적합한 수용성 폴리머는 비제한적으로, 상기에서 제공된 임의의 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 수용성 폴리머는 친수성 셀룰로오스 폴리머, 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로오스 및/또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 유용한 물 가용성 폴리머의 다른 구체적인 예에는 비제한적으로, 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO), 폴루란, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리텍스트로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 카복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 나트륨 알기네이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 카라기난, 폴리에틸렌 글리콜, 크산탄 겔, 트라칸탄스 겔, 구아르 겔, 아카시아겔, 아라비아 겔, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 폴록사머 폴리머, 아크릴산과 알킬 아크릴레이트의 공중합체 (페몰렌® 폴리머로 이용가능함), 카복시비닐 공중합체, 전분, 젤라틴, 펙틴, 및 이들의 조합이 포함된다.

[0054]

유용한 수불용성 폴리머의 구체적인 예로는 비제한적으로, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 아크릴 폴리머, 비닐 아세테이트, 나트륨 설포네이트화된 폴리메스테르, 카복실레이트화된 아크릴, 트리메틸펜탄디올/아디프산/글리세린 가교(cross) 폴리머, 폴리글리세롤-2-디이소스테아레이트/IPDI 공중합체, 카복실레이트화된 비닐 아세테이트 공중합체, 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트/알킬아미노아크릴레이트 테르폴리머, 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 및 이들의 조합이 포함된다.

[0055]

일부 구현예에 따르면, 폴리에틸렌 옥사이드는 상기 폴리머 성분 안에 약 20% 내지 100중량 % 범위, 더 구체적으로 약 30% 내지 약 70중량 %, 및 더욱더 구체적으로 약 40% 내지 약 60중량 % 범위로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 1 개 이상의 수팽윤성, 수불용성 및/또는 생분해성 폴리머가 상기 폴리에틸렌 옥사이드-기반의 필름 안에 또한 포함될 수 있다. 상기에서 제공된 임의의 수팽윤성, 수불용성 또는 생분해성 폴리머가 이용될 수 있다. 제 2 폴리머 성분은 상기 폴리머 성분 에서 약 0% 내지 약 80중량 %, 더 구체적으로 약 30% 내지 약 70중량 %, 및 더욱더 구체적으로 약 40% 내지 약 60중량 % 범위의 양으로 이용될 수 있다.

[0056]

폴리에틸렌 옥사이드의 분자량 또한 변화될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 필름의 점막접착성(mucoadhesivity)을 증가시킬 때 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드, 예컨대 약 4 백만의 고분자량이 바람직할 수 있다. 일부 다른 구현예에서, 상기 분자량의 범위는 약 100,000 내지 900,000, 더 구체적으로 약 100,000 내지 600,000, 및 더욱더 구체적으로 약 100,000 내지 300,000가 될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 폴리머 성분에서 고분자량 (600,000 내지 900,000)의 폴리에틸렌 옥사이드와 저분자량 (100,000 내지 300,000)의 폴리에틸렌 옥사이드를 복합시키는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 폴리머는 출원인의 공동계류중 출원, U.S. 공보 번호 2008-0260809에 기재된 것들을 포함하며, 이들의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0057]

다양한 임의의 성분 및 충전제 또한 상기 필름에 부가될 수 있다. 이런 것들에는 비제한적으로 하기의 것들이 포함된다: 계면활성제; 가소제; 폴리알코올; 발포방지제, 예컨대 상기 필름으로부터 산소를 방출시킴으로써 필름 표면을 더 부드럽게 하는 실리콘-함유 화합물; 열-세팅 겔 예컨대 화합물, 예컨대 사이클로텍스트린과 같은 화합물과 틀에 갇힌(caged) 분자가 포함된 성분의 분산을 유지시키는데 도움이 되는 펙틴, 카라기난, 및 젤라틴; 착색제; 그리고 풍미제. 일부 구현예에서, 상기 필름에는 1개를 초과하는 활성 성분이 포함될 수 있다.

[0058]

킬레이터가 상기 필름에 포함될 수 있다. 출원인은 킬레이터가 필름 조성물 안에 있는 활성 성분의 산화를 감소 또는 제거시키는데 이용될 수 있다는 놀라운 사실을 발견하였다. 사실상, 킬레이터는 일부 활성물질, 예컨대 날록손의 산화를 방지 또는 감소시키는데 있어서 항산화제 만큼이나 효과적이거나 또는 항산화제보다 더 효과적

일 것이다.

- [0059] 실제로, 킬레이터는 임의의 다른 첨가물과 동일한 방식으로 본 발명의 상기 조성물에 추가된다. 어떤 구현예에서, 킬레이터는 다중-영역 필름의 1 개 이상의 영역에 추가된다. 또 하나의 구현예에서, 킬레이터는 이중 영역 필름중 하나의 영역 또는 두 영역 모두에 추가된다. 이들 구현예에서, 상기 킬레이터는 각각의 영역 안에 동일하게 있거나, 영역별로 상이하게 존재할 수 있다.
- [0060] 상기 킬레이터는 당분야에 공지된 임의의 킬레이터일 수 있다. 킬레이터는 한 쌍의 전자를 제공하여 금속과 고리 형성이 허용되는 두개의 기능성 그룹, 예컨대 $=O$, $-NH_2$, $-COO-$ 을 보유한다. 킬레이터의 예로는 예를 들면, 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 단백질, 다당류, 다핵산, 글루탐산, 히스티딘, 유기 이산, 폴리펩타이드, 파이토킬라틴, 헤모글로빈, 클로로필, 흡산, 포스포네이트, 트랜스페린, 테스페리옥사민, 및 이들의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 상기 킬레이터는 EDTA 또는 그것의 염이다. EDTA의 염에는 예를 들면, EDTA 디나트륨 염, EDTA 테트라암모늄 염, EDTA 테트라나트륨 염, EDTA 칼슘 디나트륨 염, EDTA 테트라칼륨 염, EDTA 디암모늄 염이 포함된다.
- [0061] 본 발명의 구현예에서, 상기 킬레이터는 총 막 투여 조성물의 약 0.1 내지 약 10중량 %, 바람직하게는 0.5 내지 약 7.5%, 그리고 더 바람직하게는 약 1 내지 약 2%의 양으로 상기 막 투여 조성물 안에 존재한다.
- [0062] 항산화제가 상기 필름에 포함될 수 있다. 항산화제가 상기 필름에 포함될 수 있다. 이러한 항산화제의 예로는 페놀 항산화제 예컨대 디부틸하이드록시톨루엔 (BHT) IUPAC 명명법: 2,6-비스(1,1-디메틸에틸)-4-메틸페놀) 및 디부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA); 프로필 갈레이트, 황산나트륨, 시트르산, 나트륨 메타부설파이트, 아스코르브산, 토코페롤, 토코페롤 에스테르 유도체, 2-머캅토벤조이미다졸 등이 포함된다. 이들 항산화제중에서 아스코르브산, 디부틸하이드록시톨루엔 (BHT), 프로필 갈레이트, 나트륨 설파이트, 시트르산, 나트륨 메타바이설파이트, 및 이들의 조합이 바람직하다. 사용되는 항산화제의 양은 바람직하게는 상기 막 투여 조성물의 총 중량당 0.1 내지 20질량% 그리고 더 바람직하게는 0.5 내지 10질량%가 된다.
- [0063] 본 발명의 구현예에서, 상기 막 투여 조성물은 킬레이터 또는 항산화제다. 또 하나의 구현예에서, 상기 막 투여 조성물은 킬레이터와 항산화제를 모두 포함한다.
- [0064] 본 발명의 구현예에서, 길항제, 예컨대 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 예를 들면, 날록손 하이드로클로라이드와 킬레이터 및/또는 항산화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염 (EDTA)의 중량비는 약 40:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 4:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 5:1 내지 약 1:2, 바람직하게는 약 0.2:2 내지 약 2:0.5, 바람직하게는 약 1:2 내지 약 2:1이다.
- [0065] 첨가물이 상기 필름에 포함될 수 있다. 첨가물 클래스의 예로는 부형제, 윤활제, 완충제, 안정제, 발포제, 안료, 착색제, 충전제, 팽화제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방출(release) 조절물질, 아췌반트, 가소제, 흐름(flow) 가속제, 금형 이형제, 폴리올, 과립화제, 희석제, 결합제, 버퍼, 흡수제, 활제, 접착제, 항-부착제, 산성제, 연화제, 수지, 진통제, 용매, 계면활성제, 유화제, 엘라스토머 및 이들의 혼합물이 포함된다. 이들 첨가물은 활성 성분(들)과 함께 추가될 수 있다.
- [0066] 유용한 첨가물에는 예를 들면, 젤라틴, 식물성 단백질 예컨대, 해바라기 단백질, 대두 단백질, 목화씨 단백질, 땅콩 단백질, 포도씨 단백질, 유장 단백질, 분리 유장 단백질, 혈액 단백질, 난 단백질, 아크릴레이트화된 단백질, 수용성 다당류 예컨대 알기네이트, 카라기난, 구아르 검, 한천, 크산탄 검, 겐란 검, 아라비아검 및 관련된 검 (검 가티검, 검 카라야, 검 트라칸탄스), 펙틴, 셀룰로오스의 수용성 유도체들: 알킬셀룰로오스 하이드록시알킬셀룰로오스 및 하이드록시알킬알킬셀룰로오스, 예컨대 메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시부틸메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르 및 하이드록시알킬셀룰로오스 에스테르 예컨대 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC); 카복시알킬셀룰로오스, 카복시알킬알킬셀룰로오스, 카복시알킬셀룰로오스 에스테르 예컨대 카복시메틸셀룰로오스 및 그것의 알칼리 금속 염; 수용성 합성 폴리머 예컨대 폴리아크릴산 및 폴리아크릴산 에스테르, 폴리메타크릴산 및 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐알코올, 폴리비닐아세테이트프탈레이트 (PVAP), 폴리비닐피롤리돈 (PVP), PVY/비닐 아세테이트 공중합체, 및 폴리크로톤산이 포함되며; 프탈레이트화된 젤라틴, 젤라틴 석시네이트, 가교 결합된 젤라틴, 셀락, 진분의 수용성 화학적 유도체, 예를 들면, 3차 또는 사급 아미노 그룹, 예컨대 디에틸아미노에틸 그룹을 보유한 양이온성으로 변형된 아크릴레이트 및 메타크릴레이트(이들은 원한다면 사원화될 수 있고); 그리고 다른 유사한 폴리머들 또한 적합하다.

- [0067] 이러한 익스텐더(extenders)는 원하는 임의의 양, 바람직하게는 필름의 총 성분의 중량에 근거하여 최대 약 80% 범위내, 바람직하게는 약 3% 내지 50% 그리고 더 바람직하게는 3% 내지 20% 범위내에서 임의로 부가될 수 있다.
- [0068] 더욱이 첨가물은 흐름 제제 및 불투명체, 예컨대 필름의 총 성분의 중량에 근거하여 바람직하게는 약 0.02% 내지 약 3 중량 %의 농도범위 그리고 바람직하게는 약 0.02% 내지 약 1 중량 %의 농도 범위의 마그네슘 알루미늄, 실리콘, 티타늄 등등의 옥사이드일 수 있다.
- [0069] 첨가물의 추가 예들은 폴리머 중량에 근거하여 약 0.5% 내지 약 30% 범위의 농도, 그리고 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 20% 범위의 농도로 부가된 폴리알킬렌 옥사이드, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌-프로필렌 글리콜, 저분자량의 유기 가소제, 예컨대 글리세롤, 글리세롤 모노아세테이트, 디아세테이트 또는 트리아세테이트, 트리아세틴, 폴리소르베이트, 세틸 알코올, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 나트륨 디에틸설포석시네이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 등을 포함하는 가소제들이다.
- [0070] 전분 물질의 텍스처 특성을 개선시키기 위하여 부가된 화합물이 더 있을 수 있는데, 예컨대 동물 또는 식물성 지방, 바람직하게는 이들의 수소첨가된 형태, 특히 실온에서 고체인 것들이 있을 수 있다. 이들 지방은 바람직하게는 50℃ 또는 그 이상의 높은 용융점을 가진다. C_{12}^- , C_{14}^- , C_{16}^- , C_{18}^- , C_{20}^- 및 C_{22}^- 지방산을 가진 트리-글리세라이드가 바람직하다. 이들 지방은 익스텐더 또는 가소제의 추가없이 단독으로 부가될 수 있으며, 유익하게는 단독으로 부가되거나 또는 모노- 및/또는 디-글리세라이드 또는 포스파타이드, 특히 레시틴과 함께 부가될 수 있다. 상기 모노- 및 디-글리세라이드는 상기에서 기재된 유형의 지방, 즉 C_{12}^- , C_{14}^- , C_{16}^- , C_{18}^- , C_{20}^- 및 C_{22}^- 지방산으로부터 유도되는 것이 바람직하다.
- [0071] 지방, 모노-, 디-글리세라이드 및/또는 레시틴의 이용된 총량은 총 필름 조성물의 최대 약 5% 그리고 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 2 중량 % 범위 안에 있을 수 있다.
- [0072] 총 조성물의 약 0.02% 내지 약 1 중량 % 농도로 실리콘 디옥사이드, 칼슘 실리케이트, 또는 티타늄 디옥사이드를 추가하는 것이 더 유용할 수 있다. 이들 화합물은 흐름 제제 및 불투명체로 작용한다.
- [0073] 본 명세서에서 기재된 조성물에 사용할 수 있는 계면 활성제중 하나가 레시틴이다. 레시틴은 약 0.25% 내지 약 2.00 중량 %의 양으로 공급 원료 안에 포함될 수 있다. 다른 계면 활성제, 즉 계면활성제는 비제한적으로, 세틸 알코올, 나트륨 라우릴 설페이트, Spans™ 및 Tweens™ (ICI Americas, Inc로부터 상업적으로 이용가능함)을 포함한다. 에톡실레이트화된 피마자유, 예컨대 크레모포어® EL (BASF로부터 상업적으로 이용가능한)이 포함된 에톡실레이트화된 오일 또한 유용하다. 카보왁스™ 는 본 발명에 매우 유용한 또 하나의 조절물질이다. Tweens™ 또는 계면 활성제의 조합은 원하는 친수성-친유성 밸런스 ("HLB")를 이루는데 이용될 수 있다.
- [0074] 상기 필름의 형성의 용이성 및 일반적인 품질에 기여하는 다른 성분으로 결합제를 포함한다. 결합제의 비-제한적인 예로는 전분, 사전젤라틴화된 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐옥소졸리돈, 및 폴리비닐알코올이 포함된다. 원한다면, 상기 필름은 다른 첨가물, 예컨대 케라틴, 또는 겔 형성에 유용한 단백질, 예컨대 젤라틴이 포함된 단백질을 포함할 수 있다.
- [0075] 더욱이 잠재적 첨가물은 용해도 향상제, 예컨대 활성 성분과 함께 포접 화합물(inclusion compounds)를 형성하는 물질을 포함한다. 이러한 제제는 진정으로 불용성인 및/또는 불안정한 활성물질의 특성을 개선시키는데 유용할 수 있다. 일반적으로, 이들 물질은 소수성 내부는 소수성 공동이며, 외부는 친수성인 도우넛-모양의 분자들이다. 불용성 및/또는 불안정한 활성물질은 소수성 공동 안에 끼워넣고, 그렇게 함으로써 포접 복합체(inclusion complex)가 생성되는데, 이는 물에 가용성이다. 따라서, 상기 포접 화합물의 형성에 의해 불용성 및/또는 불안정한 활성물질이 진짜로 물에 용해된다. 이러한 제제의 특히 바람직한 예로는 전분으로부터 유도된 사이클릭 탄수화물인, 사이클로덱스트린이다. 그러나, 본 발명의 범위 안에서 다른 유사한 물질이 고려된다.
- [0076] 적합한 착색제는 음식, 약물 및 화장품 색상 (FD&C), 약물 및 화장품 색상 (D&C), 또는 외부 약물 및 화장품 색상 (Ext. D&C)을 포함한다. 이들 색상은 염료, 그것의 상응하는 레이크(lakes), 및 어떤 천연 및 유도된 착색제들이다. 레이크는 알루미늄 하이드록사이드 상에 흡수된 염료다.
- [0077] 착색제의 다른 예로는 공지된 아조 염료, 유기 또는 무기 안료, 또는 천연 기원의 착색제가 포함된다. 무기 안료, 예컨대 옥사이드 또는 철 또는 티타늄, 이들 옥사이드가 바람직하며, 모든 성분의 중량 기반으로 약 0.001 내지 약 10%, 및 바람직하게는 약 0.5 내지 약 3% 범위의 농도로 부가된다.

- [0078] 풍미제는 천연 및 합성 풍미 액체로부터 선택될 수 있다. 이러한 제제의 예시적인 목록에는 휘발성 오일, 합성 풍미제 오일, 풍미 방향족 화합물, 오일, 액체, 올레오레진 또는 식물, 잎, 꽃, 과일, 줄기 및 이들의 조합으로부터 유도된 추출물이 포함된다. 비제한적인 대표적인 예시 목록에는 민트 오일, 코코아, 및 사이트루스 오일 예컨대 레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 자몽 및 사과, 배, 복숭아, 포도, 딸기, 램스베리, 체리, 자두, 파인애플, 살구가 포함된 과일 에센스 또는 다른 과일 풍미제가 포함된다.
- [0079] 다른 유용한 풍미제는 알데하이드 및 에스테르 예컨대 벤즈알데하이드 (체리, 아몬드), 사이트랄 즉, 알파사이트랄 (레몬, 라임), 네랄, 즉, 베타-사이트랄 (레몬, 라임), 데칸알 (오렌지, 레몬), 알데하이드 C-8 (사이트루스 과일), 알데하이드 C-9 (사이트루스 과일), 알데하이드 C-12 (사이트루스 과일), 톨릴 알데하이드 (체리, 아몬드), 2,6-디메틸옥타놀 (녹색 과일), 및 2-도데세날 (사이트루스, 만다린), 이들의 조합 등을 포함한다.
- [0080] 감미제는 하기 비제한적인 목록에서 선택될 수 있다: 글루코오스 (옥수수 시럽), 텍스트로오스, 전화 당, 푸룩토오스, 및 이들의 조합; 사카린 및 그것의 다양한 염, 예컨대 나트륨 염; 디설파이드 감미제 예컨대 아스파르탐; 디하이드로칼콘 화합물, 글리사이르히진; 스테비아 레바우디아나 (스테비오사이드); 수크로오스의 클로로유도체, 예컨대 수크랄로스; 당 알코올 예컨대 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 등. 수소첨가된 전분 가수분해물 및 합성 감미제 3,6-디하이드로-6-메틸-1-1-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-디옥사이드, 특히 이의 칼륨 염 (아세실람-K), 및 나트륨 및 칼슘 염, 및 천연 집중적인 감미제, 예컨대 Lo Han Kuo 등이 또한 고려된다. 다른 감미제 또한 사용될 수 있다.
- [0081] 상기 필름은 활성 성분의 맛 차폐(taste masking)를 제공하기 위한 1개 이상의 첨가물을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 필름은 이온성이거나 또는 적절한 조건하에서 이온화될 수 있는 공유 결합된 기능성 그룹을 보유하는 비제한적으로 수불용성 유기 또는 무기 매트릭스 물질이 포함된 이온성 교환 수지를 포함할 수 있다. 상기 유기 매트릭스는 합성 (예를 들면, 폴리머 또는 공중합체 또는 아크릴산, 메타크릴산, 설폰화된 스티렌 또는 설폰화된 디비닐벤젠) 또는 부분적으로 합성 (예를 들면, 변형된 셀룰로오스 또는 텍스트란) 매트릭스일 수 있다. 상기 무기 매트릭스는 예를 들면, 이온성 그룹의 부가에 의해 변형된 실리카겔일 수 있다. 대부분의 이온교환수지는 가교결합제, 예컨대 디비닐벤젠에 의해 가교결합된다.
- [0082] 향발포 및/또는 탈포(de-foaming) 성분 또한 상기 필름에 사용될 수 있다. 이들 성분은 공기, 예컨대 상기 막-형성 조성물 안에 갇힌 공기를 제거하는 것을 돕는다. 이러한 갇힌 공기로 인하여 비-균일한 필름이 될 수 있다. 시메티콘은 특히 유용한 향발포 및/또는 탈포제중 하나이다. 그러나 본 발명은 이에 제한되지 않으며, 다른 향발포 및/또는 탈포제가 적합하게 사용될 수 있다.
- [0083] 관련된 사항으로써, 시메티콘 및 관련된 제제는 치밀화 목적으로 이용될 수 있다. 더 구체적으로, 그와 같은 제제는 공극, 대기, 수분, 및 유사한 원하지 않는 성분의 제거를 용이하게 할 수 있으며, 그렇게 함으로써 더 치밀하고, 따라서 더 균일한 필름이 제공된다. 이러한 기능을 수행하는 제제 또는 성분이 치밀 또는 치밀화 제제로 지칭될 수 있다. 상기에서 기재된 바와 같이, 갇힌 공기 또는 원하지 않는 성분은 비-균일한 필름의 원인이 될 수 있다.
- [0084] 시메티콘은 의료 분야에서 아기들의 가스 또는 배앓이의 치료제로 일반적으로 사용된다. 시메티콘은 트리메틸실록시 단부-차단 유닛에 의해 안정화된 폴리디메틸실록산의 반복 단위가 포함된 완전히 메틸화된 선형 실록산 폴리머와 실리콘 디옥사이드의 혼합물이다. 시메티콘은 보통 90.5-99%의 폴리디메틸실록산과 4-7%의 실리콘 디옥사이드를 포함한다. 상기 혼합물은 회색의 반투명 점성 유체로써 물에 불용성이다.
- [0085] 물에서 분산될 때, 시메티콘은 표면을 쪽으로 퍼지게 되어, 낮은 표면 장력(surface tension)을 가진 박막이 형성된다. 이런 식으로, 시메티콘은 용액 안에 있는 거품의 표면 장력을 감소시키고, 예컨대 물거품을 일으키고, 이의 충돌이 일어나게 된다. 시메티콘의 기능은 물에서 오일과 알코올의 이중 작용처럼 보인다. 예를 들면, 오일성 용액 안에 임의의 포획된 기포는 표면쪽으로 상승될 것이며, 더 빠르고 더 쉽게 소멸되는데, 그 이유는 오일성 액체는 수용액과 비교하여 밀도가 더 가볍기 때문이다. 다른 한편으로, 알코올/물 혼합물은 물 밀도를 낮추고 뿐만 아니라 물의 표면 장력을 낮추는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 이 혼합물 용액 내부에 포획된 임의의 기포 또한 쉽게 소멸될 것이다. 시메티콘 용액은 이들 이점 모두를 제공한다. 수용액 내부에 포획된 임의의 기포의 표면 에너지를 낮추고, 뿐만 아니라 수용액의 표면 장력을 낮춘다. 이러한 독특한 작용의 결과로, 시메티콘은 생리적 과정 (위 안에서 항-가스) 뿐만 아니라 생성물로부터 기포의 제거가 필요한 외부 과정에 사용될 수 있는 탁월한 향발포성 특징을 가진다.
- [0086] 상기 필름 안에 기포 형성을 방지하기 위하여, 상기 혼합 단계는 진공 하에서 수행될 수 있다. 그러나, 상기 혼

합 단계가 완료되자마자, 상기 필름 용액은 정상적인 대기 조건으로 복귀하게 되고, 공기가 혼합물 안으로 재-도입되거나, 또는 혼합물과 접촉될 수 있다. 많은 사례들에 있어서, 작은 기포들은 이러한 폴리머 점성 용액 내부에 다시 포획될 것이다. 상기 막-형성 조성물 안에 시메티콘의 혼입으로 혼합 동안 그리고 혼합 이후 기포 형성이 실질적으로 감소되거나 또는 제거될 수 있다.

[0087] 시메티콘은 상기 막-형성 혼합물에 약 0.01 중량 퍼센트 내지 약 5.0 중량 퍼센트의 양으로, 더 바람직하게는 약 0.05 중량 퍼센트 내지 약 2.5 중량 퍼센트의 양, 그리고 가장 바람직하게는 약 0.1 중량 퍼센트 내지 약 1.0 중량 퍼센트의 양으로 발포방지제로 부가될 수 있다.

[0088] 상기에서 언급된 바와 같이, 통상적으로 할당된 U.S. 특허 번호 7,425,292 및 미국 출원 번호 10/856,176에 기재된 임의의 다른 임의의 성분이 본 명세서에서 기재된 필름에 또한 포함될 수 있다.

[0089] 상기 투여 형태는 작용제에 부가하여 적어도 하나의 길항제를 포함할 때, 경구로 복용된 상기 투여 형태로부터 길항제의 흡수를 최소화시키거나 또는 전체적으로 흡수를 방지하기 위하여 상기 길항제의 방출을 조절하는 것이 바람직할 수 있다. 이 방식에서, 상기 길항제는 더 빠르게 방출될 수 있고, 방출된 부분중 많은 부분이 용액내 이온화 형태로 존재할 수 있기 때문에, 그렇게 됨으로써 신체에 길항제의 흡수 가능성을 줄일 수 있다. 바람직하게는, 상기 투여 형태는 사용자의 구강내 배치되는 자가-지지 필름 조성물이다. 구강 내 배치되는 투여 형태에서, 상기 작용제가 사용자의 체내로 신속하게 흡수되도록 작용제는 구강으로 흡수되는 것이 바람직하다. 동시에, 임의의 길항제가 구강으로 흡수되는 것을 저해 또는 감소시키고, 그렇게 함으로써 복용한 상기 길항제는 위 안에서 분해되도록 하고, 또는 일부 경우에서 결장에서 흡수되도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 길항제의 흡수 억제제는 물리적 수단을 통하여, 예컨대 흡수를 차단시키는 물질 안에 길항제를 캡슐화시킴으로써, 달성될 수 있다. 그러나, 화학적 수단, 예컨대 상기 투여 형태의 국소 pH를 조절함으로써, 상기 길항제의 흡수를 감소시키는 것도 바람직하다.

[0090] 상기 투여 형태의 국소 pH를 조절함으로써 그 안에 있는 활성 물질의 방출 및/또는 흡수가 조절될 수 있음이 밝혀졌다. 예를 들면, 작용제 양이 포함된 투여량에서, 사용자의 구강 안으로 이의 방출 및/또는 흡수를 최적화시키는 수준으로 국소 pH가 조절될 수 있다. 작용제의 양과 길항제의 양이 혼입된 투여량에서, 국소 pH는 상기 작용제의 방출 및/또는 경구 흡수를 최대화시키고, 동시에 상기 길항제의 방출 및/또는 경구 흡수를 최소화시키는 수준으로 조절될 수 있다. 예를 들면, 상기 막 투여는 작용제를 포함하는 한 영역과 길항제를 포함하는 뚜렷이 다른 영역을 포함할 수 있고, 여기에서 각각 영역의 국소 pH는 원하는 효과를 위하여 최적화된다.

[0091] 상기 투여 형태는 바람직하게는 작용제와 길항제의 조합을 포함하며, 이때 상기 투여량은 조절된 국소 pH를 갖는다. 본 발명은 임의의 하나 특정한 작용제 및/또는 길항제의 사용에 제한되지 않으며, 그리고 임의의 작용제 (또는 부분 작용제) 및 임의의 길항제가 본 발명에 편입될 수 있음을 인지해야 한다. 상기 작용제 및 임의의 길항제는 치료될 특정한 증상을 치료함에 있어서 유용한 작용제 및 길항제로부터 선택되어야 한다. 본 명세서에서 논의된 본 발명의 필름은 자연상태에서 염기성인 작용제 및/또는 길항제에 가장 적합하다. 적합한 작용제 (및/또는 부분 작용제)는 부프레노르핀 ($pK_a = 8.42$), 수펜타닐 ($pK_a = 8.0$), 모르핀 ($pK_a = 8.0$), 펜타닐 ($pK_a = 8.4$), 알펜타닐 ($pK_a = 6.5$), 페티딘 ($pK_a = 8.7$), 아포모르핀 ($pK_a = 8.9$), 알파프로딘 ($pK_a = 8.7$), 레미펜타닐 ($pK_a = 7.0$), 메타돈 ($pK_a = 9.2$), 코데인 ($pK_a = 8.2$), 디하이드로코데인 ($pK_a = 9.4$), 모르핀 ($pK_a = 8.0$), 옥시코돈 ($pK_a = 8.53$), 옥시모르폰 ($pK_a = 8.17$), 트라마돌 ($pK_a = 9.41$), 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염을 포함할 수 있다. 적합한 길항제 (및/또는 부분 길항제)는 날록손, 날트렉손, 날로르핀 및 베발로르판, 또는 치료적으로 허용가능한 이의 염을 포함할 수 있다.

[0092] 상기에서 논의된 바와 같이, 투여량의 국소 pH는 상기 작용제 및 길항제의 원하는 방출 및/또는 흡수를 제공하기 위하여 바람직하게 조절된다. 적합한 작용제는 약 5 내지 약 9.5, 그리고 가장 바람직하게는 약 8.0 내지 약 9.0의 pK_a 를 가질 수 있다. 적합한 길항제는 약 6.0 내지 약 9.0의 pK_a 그리고 가장 바람직하게는 약 7.0 내지 약 9.0의 pK_a 를 가질 수 있다. 예를 들면, 날록손은 약 7.94의 pK_a 를 가진다.

[0093] pH 분할(partition) 이론에 따라, 타액 (국소 pH는 약 6.5)은 양쪽 활성물질의 흡수를 모두 최대화시킬 수 있는 것으로 예측할 것이다. 일반적으로 이해하는 바와 같이, 활성의 흡수는 상기 활성의 이용가능한 이온화안된 상태에 따라 달라진다. 따라서, 주위 환경의 국소 pH가 낮아질수록, 염기성(basic) 활성물질은 더 많이 이온화될 것이고, 그리고 흡수에 이용가능한 것은 더 적어질 것이다. 약 8의 pK_a 를 가진 활성의 경우, 약 6.5의 국소 pH 수준에서 더 높은 수준의 흡수가 일어날 것으로 예상하게 되며, 반면에 약 3.5의 국소 pH에서 더 낮은 수준의 흡수가 일어나게 되는데, 그 이유는 대부분의 활성이 이온화될 것이기 때문이다. 하기 실시예에서 더 상세히 기재될 것과 같이, 본 발명의 필름 조성물의 국소 pH를 조절함으로써 상기 성분들의 원하는 방출 및/또는 흡수

가 이루어지는 시스템이 제공된다.

- [0094] 일 구현예에서, 상기 투여 형태는 자가-지지 필름이다. 이 구현예에서, 상기 막 투여는 폴리머 캐리어 매트릭스, 치료적으로 효과적인 양의 작용제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 버퍼를 포함한다. 바람직하게는, 상기 작용제는 부분 작용제이며, 그리고 가장 바람직하게는 상기 작용제는 오피오이드 작용제, 예컨대 부프레노르핀이다. 상기 버퍼는 바람직하게는 상기 작용제의 흡수의 통제가능한 수준 그리고 바람직하게는 최적의 치료 수준을 제공하는 범위 안에서 상기 조성물의 국소 pH를 제공할 수 있다. 예를 들면, Suboxone® 정제와 생물동등성인 부프레노르핀의 흡수를 제공하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0095] 어떤 작용제, 예컨대 부프레노르핀은 상기 필름 조성물의 국소 pH가 약 3 내지 약 4 또는 약 5 내지 약 9일 때 적당하게 흡수될 수 있다는 점이 출원인에 의해 발견된 놀라운 사실이다. 따라서, 상기 작용제가 포함된 필름의 국소 pH는 약 3 내지 약 4 또는 약 5 내지 약 9일 수 있다. 부프레노르핀의 최대 흡수를 제공하기 위하여, 예를 들면, 상기 필름 조성물의 국소 pH는 약 5.5일 수 있다. Suboxone® 정제에 생물동등성인 부프레노르핀의 흡수를 제공하기 위하여, 상기 필름 조성물의 국소 pH는 약 6 내지 약 7일 수 있다. 수득한 투여량은 사용자의 구강 안으로 상기 작용제 (예컨대 부프레노르핀)의 신속하고 효과적인 방출을 허용하는 필름 조성물이다. 동시에, 상기 필름 조성물은 바람직하게는 상기 필름이 일단 사용자의 구강내 공동에 배치된 후 쉽게 제거할 수 없거나, 또는 전혀 제거할 수 없도록 충분한 부착 프로파일을 보유한다. 상기 작용제의 완전한 방출은 약 30분 미만, 예를 들면, 약 10 분 내지 약 30 분 이내에 일어날 수 있으며, 바람직하게는 적어도 1 분 동안, 그리고 바람직하게는 약 1 내지 약 30 분 동안 구강 안에서 유지된다.
- [0096] 상기 필름 조성물 안에 오피오이드 작용제 (또는 부분 작용제)와 오피오이드 길항제 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 복합시키는 것이 바람직할 수 있다. 상기 작용제 및 길항제는 상기 투여량을 통하여 별도로 분산될 수 있고, 또는 상기 작용제 및 길항제는 개별적인 필름 영역 안에 별도로 분산될 수 있다. 가장 바람직하게는 상기 길항제는 날록손을 포함하지만, 바라던 대로 임의의 적합한 길항제가 선택될 수 있다. 상기 길항제는 상기 길항제 및 작용제의 분리를 어렵게 하고, 그렇게 함으로써 상기 작용제의 잠재적 전환 남용을 줄이기 위하여 임의의 수용성일 수 있다.
- [0097] 작용제가 포함된 필름으로써, 작용제 및 길항제가 포함된 필름은 바람직하게는 버퍼의 내재를 통하여 pH-조절된다. 상기 작용제 및 상기 길항제의 원하는 국소 pH 수준에서, 상기 작용제의 최적의 흡수가 달성될 수 있으며, 한편 상기 길항제의 흡수는 크게 억제될 수 있다.
- [0098] 상기 필름은 자가-지지 필름 조성물이 제공되도록, 임의의 원하는 수준의 자가-지지 막 형성 폴리머를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 필름 조성물은 상기 조성물의 적어도 25 중량 %의 양으로 막 형성 폴리머를 포함한다. 상기 막 형성 폴리머는 대안적으로 상기 조성물의 적어도 50 중량 %의 양으로 존재할 수 있고, 그리고 바람직하게는 상기 조성물의 약 25% 내지 약 75% 범위 양으로 존재할 수 있고, 그리고 가장 바람직하게는 상기 조성물의 약 30% 내지 약 50 중량 % 범위로 존재할 수 있다. 상기에서 설명한 바와 같이, 바라던 대로 임의의 막 형성 폴리머가 사용될 수 있다.
- [0099] 원하는 치료 효과를 제공하기 위하여 상기 투여량에는 임의의 원하는 수준의 작용제 및 임의의 길항제가 포함될 수 있다. 하나의 특별한 구현예에서, 상기 필름 조성물은 투여량당 약 2 mg 내지 약 16 mg의 작용제를 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 필름 조성물은 투여량당 약 4 mg 내지 약 12 mg의 작용제를 포함한다. 원한다면, 상기 필름 조성물은 투여량당 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 길항제를 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 필름 조성물은 투여량당 약 1 mg 내지 약 3 mg의 길항제를 포함한다. 길항제가 상기 필름에 편입된다면, 상기 필름 조성물은 작용제와 길항제가 약 6:1 - 2:1이 되는 비율로 상기 길항제를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 필름 조성물은 투여량당 약 4:1 비율의 작용제와 길항제를 포함한다. 예를 들면, 일 구현예에서, 상기 투여량은 약 12 mg 양의 작용제와 약 3 mg 양의 길항제를 포함한다.
- [0100] 상기 필름 조성물은 바람직하게는 상기 필름 조성물의 국소 pH를 조절하기 위하여 적어도 하나의 버퍼를 추가로 포함한다. 원하는 국소 pH 수준을 제공하기 위하여 상기 필름 조성물 안에 임의의 원하는 수준의 버퍼가 편입될 수 있다. 상기 버퍼는 바람직하게는 상기 필름으로부터 방출을 조절하고 및/또는 상기 작용제 및 임의의 길항제의 체내 흡수를 조절하는데 충분한 양으로 제공된다. 원하는 구현예에서, 상기 필름 조성물은 버퍼와 작용제 비율이 약 2:1 내지 약 1:5 (버퍼:작용제)의 양으로 버퍼를 포함한다. 상기 버퍼는 대안적으로 버퍼와 작용제가 1:1 비율로 제공될 수 있다. 길항제가 포함된 필름 조성물은 바람직하게는 약 2 내지 약 4의 국소 pH를 갖는다. 바라던 대로 임의의 버퍼가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 버퍼는 나트륨 시트레이트, 시트르산, 석신산, 말산, 인산, 붕산, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 버퍼는 성분들의 조합, 예컨대 시트르산/나트륨

시트레이트, 석신산/모노나트륨 석시네이트, 글리신/나트륨글리신, 말산/나트륨 말레이트, 인산/나트륨 포스페이트, 푸마르산/나트륨 푸마레이트, 모노나트륨 포스페이트/디나트륨 포스페이트, 및 붕산/나트륨 보레이트가 포함된 완충계를 포함할 수 있다.

[0101] 이 구현예에서, 수득한 필름 조성물은 폴리머 매트릭스, 작용제, 및 임의의 길항제를 포함하며, 상기 필름 조성물은 원하는 수준으로 조절된 국소 pH를 갖는다. 상기 버퍼는 바람직하게는 상기 작용제가 치료적으로 적절하게 흡수되도록 하고, 동시에 상기 길항제의 실질적인 흡수를 제한 또는 방지하기 위한 양으로 존재한다. 국소 pH를 조절함으로써, 상기 성분의 원하는 방출 및/또는 흡수가 허용되고, 따라서 더 유용하고 효과적인 투여량이 제공된다.

[0102] 상기 막 투여 조성물은 폴리머 캐리어 매트릭스, 치료적으로 효과적인 양의 작용제, 치료적으로 효과적인 양의 길항제, 및 완충계를 포함할 수 있다. 길항제의 "치료적으로 효과적인 양"이란 사용자에게 의해 상기 작용제의 남용을 우회시키는데 유용한 상기 길항제의 양을 말한다. 상기 완충계는 용매에 부가하여 버퍼를 포함할 수 있다. 상기 완충계는 바람직하게는 상기 막 투여 조성물의 원하는 국소 pH 수준을 제공하는데 충분한 수준의 버퍼를 포함한다.

[0103] 원하는 국소 pH 수준에 추가적으로, 상기 버퍼는 바람직하게는 본 조성물이 사용자의 구강 안에 있는 시간 동안 임의의 길항제의 이온화를 유지시키는데 충분한 용량의 완충을 가진다. 상기 길항제의 이온화를 유지시킴으로써 상기 길항제의 흡수가 제한되고, 따라서 상기 길항제의 원하는 조절이 제공된다. 상기 길항제의 이온화는 제한되지만, 상기 작용제의 이온화는 그렇게 제한되지 않을 것이다. 이와 같이, 수득한 투여 형태는 사용자에게 상기 길항제의 흡수는 충분히 감소 및/또는 저지시키면서, 사용자에게 상기 작용제의 흡수를 제공한다.

[0104] 다른 구현예에서, 본 발명의 막 투여 조성물은 더 높은 양의 작용제가 포함된 정제와 생물동등성 방출 프로파일을 제공하는데 충분한 양의 작용제를 포함할 수 있다. 작용제를 가진 막 투여 조성물을 제공하고, 동시에 상기 막 투여 조성물의 국소 pH를 조절함으로써, 투여량 안에 존재하는 작용제의 양이 더 적더라도 상기 작용제의 효과적인 방출 및 흡수를 이룰 수 있다. 예를 들면, 상기 막 투여 조성물은 정제 안에 필요한 작용제의 양이 적어도 1.5배 더 적은 양으로 상기 작용제를 포함하지만, 생물동등성 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 작용제는 부분 작용제일 수 있다. 일부 구현예에서 상기 작용제는 오피오이드 작용제일 수 있다. 원하는 구현예에서, 상기 작용제는 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0105] 작용제가 포함된 막 투여 조성물은 원하는 범위의 평균 최대 혈장 농도(C_{max})를 보유하는 생체내 혈장 프로파일을 제공하도록 구성될 수 있다. 예를 들면, 상기 원하는 C_{max}는 Suboxone® 정제와 생물동등성 수준일 수 있다. 상기 필름 조성물의 C_{max}를 조절함으로써 사용자에게 상기 활성 (예컨대 작용제)의 흡수를 조절할 수 있다는 것이 출원인의 의해 발견되었다. 수득한 필름 조성물은 사용자에게 전달하는데 더 효과적이고, 적합하다.

[0106] 일 구현예에서, 상기 필름 조성물의 C_{max}는 약 6.4 ng/ml 이하일 수 있다. 원한다면, 상기 필름 조성물의 C_{max}는 원하는 투여량 수준에 따라 약 5.2 ng/ml 미만, 약 3.8 ng/ml 미만, 약 1.9 ng/ml 미만, 또는 약 1.1 ng/ml 미만일 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 상기 작용제는 투여량당 약 2 mg 내지 약 16 mg의 양, 또는 원한다면 투여량당 약 4 mg 내지 약 12 mg의 양으로 존재할 수 있다. 상기 작용제는 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0107] 상기 필름 조성물의 평균 곡선하 면적(AUC) 값을 조절함으로써, 더욱 효과적인 투여량 형태가 제공될 수 있다는 사실이 더 발견되었다. 일 구현예에서, 상기 필름 조성물은 약 6.8 hr.ng/ml 또는 그 이상의 평균 AUC 값을 포함할 수 있다. 대안적으로, 상기 필름 조성물은 약 6.8 hr.ng/ml 내지 약 66 hr.ng/ml의 평균 AUC_{inf} 값을 포함할 수 있다.

[0108] 상기에서 설명한 바와 같이, 상기 필름 조성물은 임의의 길항제를 포함할 수 있다. 상기 필름 조성물이 작용제 및 길항제의 조합을 포함할 때, 상기 길항제에 대한 특정한 C_{max} 및/또는 AUC를 제공하도록 상기 필름 조성물이 구성될 수 있다. 예를 들면, 부프레노르핀 작용제와 날록손 길항제가 상기 필름 조성물에 편입될 때, 약 400 pg/ml 미만, 약 318 pg/ml 미만, 약 235 pg/ml 미만, 약 92 pg/ml 미만 또는 약 64 pg/ml 미만의 C_{max}가 제공되도록 날록손은 구성될 수 있다. 이러한 필름에서, 날록손은 약 1030 hr.ng/ml 미만의 평균 AUC 값을 제공할 수 있다.

[0109] 작용제와 길항제 조합이 포함된 제형에서, 상기 작용제 및 길항제 각각에 대하여 원하는 C_{max} 및/또는 AUC 값을 제공하도록 상기 필름 조성물이 만들어질 수 있다. 예를 들면, 16 mg의 작용제와 4 mg의 길항제를 가진 투여량은 상기 작용제에 대한 약 6.4 ng/ml 미만의 C_{max}를 보유한 생체내 혈장 프로파일과 상기 길항제에 대한 약 400

pg/ml 미만의 Cmax를 가진 생체내 혈장 프로파일을 제공할 수 있다. 이러한 제형은 상기 작용제에 대하여 약 6.8 hr.ng/ml 이상의 AUC 값을 또한 제공할 수 있다. 원한다면, 상기 제형은 상기 길항제에 대한 약 1030 hr.pg/ml 미만의 AUCinf 값을 제공할 수 있다. 생물학적 동등성 수준은 하기에서 논의되는 실시예에서 더 상세하게 제시된다. 이러한 조성물은 임의의 원하는 양의 상기 작용제와 상기 길항제를 포함할 수 있으며, 그리고 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 투여량당 약 2 mg 내지 약 16 mg의 상기 작용제와 투여량당 약 0.5 mg 내지 약 4 mg의 상기 길항제를 포함한다. 가장 바람직하게는, 상기 작용제 및 길항제는 작용제와 길항제의 중량비가 약 4:1의 양으로 존재한다.

[0110]

하나의 특별한 구현예에서, 1개를 초과하는 영역이 포함된 자가-지지 필름 투여 조성물 ("이중-필름 생성물" 또는 "이중-영역 생성물"로 언급됨)이 제공될 수 있다. 상기 다중 영역의 서로의 상단에 배치되거나, 서로 측면에 배치되거나, 또는 서로의 내부에 배치될 수 있다. 예를 들면, 상기 투여 조성물은 제 1 영역은 제 2 영역의 상부에, 또는 그 반대의 입체배치로 배치된 2개의 분리된 영역을 포함한다. 원한다면, 상기 2개 영역은 단일 투여 형태를 제공하기 위하여 서로 적층될 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 상기 제 1 영역은 임의의 추가 영역에 적층화되기 전, 건조될 수 있다. 유사하게, 제 2 영역은 상기 제 1 영역에 적층화되기 전, 건조될 수 있다. 대안적으로, 상기 제 1 영역 또는 제 2 영역중 하나는 임의의 추가 영역에 적층화되기 전, 적어도 부분적으로 건조될 수 있다.

[0111]

이러한 다중-영역 구현예에서, 제 1 폴리머 매트릭스 및 치료적으로 효과적인 양의 작용제가 포함된 제 1 영역이 제공된다. 상기 작용제는 부분 작용제일 수 있고, 그리고 상기 작용제는 오피오이드 작용제일 수 있다. 이러한 오피오이드 작용제중 하나는 부프레노르핀을 포함하지만, 원하는 특정한 증상을 치료하는데 임의의 원하는 작용제가 사용될 수 있다. 상기 제 1 영역은 바람직하게는 상기 작용제의 방출 및/또는 흡수를 최적화시키기 위한 국소 pH를 제공하는데 충분한 양의 제 1 완충제를 포함한다. 상기 제 1 영역은 제 2 영역과 소통될 수 있다. 제 2 영역은 제 2 폴리머 매트릭스와 치료적으로 효과적인 양의 길항제를 포함할 수 있다. 이러한 길항제중 하나는 날록손을 포함하지만, 원하는 길항제가 사용될 수 있다. 제 2 영역은 상기 길항제의 흡수를 억제하기 위한 국소 pH를 제공하는데 충분한 양의 제 2 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 사용자의 입 안에 위치될 경우 제 2 영역보다 더 빠른 속도로 용해되는 하나의 영역을 보유하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 작용제가 포함된 영역보다 더 빠른 속도에서 용해되는, 또는 그 반대로 용해되는 길항제가 포함된 영역을 가지는 것이 바람직할 수 있다.

[0112]

이러한 다중-영역 막 투여에서, 상기 제 1 영역과 제 2 영역은 상기 작용제와 상기 길항제의 원하는 흡수 프로파일을 제공하기 위하여 협업할 수 있다. 예를 들면, 상기 제 1 완충제는 상기 작용제의 증가된 흡수를 제공하는데 충분한 양으로 존재할 수 있으며, 제 2 완충제는 상기 길항제의 줄어든 흡수를 제공하는데 충분한 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 상기 제 1 완충제는 상기 작용제의 최적의 흡수를 제공하기 위하여 상기 제 1 영역의 국소 pH를 제공하는, 즉, 약 3 내지 약 4 또는 약 4 내지 약 9, 및 더 구체적으로 약 6 내지 약 9의 국소 pH를 제공하는데 충분한 양으로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 제 2 완충제는 약 2 내지 약 4, 및 더 구체적으로 약 2 내지 약 3의 제 2 영역의 국소 pH를 제공하는데 충분한 양으로 존재할 수 있다. 상기 제 1 영역 안에 부프레노르핀과 제 2 영역 안에 날록손이 포함된 다중-영역 막 투여를 위하여, 부프레노르핀 영역의 국소 pH는 바람직하게는 약 3 내지 약 4 또는 약 5.5 내지 약 6.5이며, 그리고 날록손 영역의 국소 pH는 약 2.0 내지 약 3.0이다.

[0113]

투여량 안에 편입된 특정한 작용제 및 길항제에 따라, 각각의 영역의 원하는 국소 pH 수준은 상기 길항제의 흡수를 저해시키면서 상기 작용제의 흡수를 최적화시키기 위하여 더 높거나 더 낮을 수 있다. 일반적으로, 상기 작용제-함유 영역의 국소 pH는 바람직하게는 약 4 내지 약 9, 및 가장 바람직하게는 약 6 내지 약 9다. 상기 길항제-함유 영역의 국소 pH는 가장 바람직하게는 약 2 내지 약 4이다. 다시, 그러나, 투여량 안에 편입된 특정한 작용제는 더 높은 또는 더 낮은 pH에서 더 최적으로 흡수될 수 있음을 이해할 것이다.

[0114]

상기 제 1 완충제와 제 2 완충제는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 추가로, 상기 제 1 폴리머 매트릭스와 제 2 폴리머 매트릭스 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 임의의 원하는 수준의 작용제 및 길항제가 제공될 수 있으며, 그리고 바람직하게는 상기 투여 조성물은 투여량 단위 당 약 2 mg 내지 약 16 mg의 상기 작용제와 약 0.5 mg 내지 약 4 mg의 상기 길항제를 포함한다. 더 바람직하게는, 상기 투여 조성물은 투여량 단위 당 약 4 mg 내지 약 12 mg의 상기 작용제 및 약 1 mg 내지 약 3 mg의 상기 길항제를 포함한다.

[0115]

상기 제 1 영역과 제 2 영역은 임의의 원하는 수단에서 함께 형성될 수 있다. 일 구현예에서, 제 2 영역은 상기 제 1 영역의 적어도 하나의 표면 상에 코팅되거나, 분부되거나 또는 배치될 수 있다. 대안적으로, 상기 제 1 영

역과 제 2 영역은 공동-압출될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 제 1 영역과 제 2 영역은 적합한 조성물의 도움으로 서로 적층화될 수 있다. 게다가, 상기 제 1 영역이 먼저 형성되고, 그리고 그 다음 차후에 습식 조성물의 용액 안에 담구고, 건조시키고, 제 2 영역이 건조 및 형성되도록 한다. 당해분야의 숙련가가 인지할 수 있는 바와 같이, 상기 제 1 영역에는 상기 길항제가 포함될 수 있고, 제 2 영역에는 상기 작용제가 포함될 수 있다. 게다가, 이들 영역에는 원하는 방출과 흡수를 제공하기 위하여 원하는 양의 작용제와 길항제가 포함될 수 있다.

[0116] 상기 제 1 영역은 제 2 영역보다 더 많은 중량 성분을 포함할 수 있고, 또는 그 반대일 수 있다. 예를 들면, 상기 제 1 영역은 제 2 영역의 총 중량보다 많은 총 중량을 보유할 수 있고, 또는 그 반대일 수 있다. 대안적으로, 상기 제 1 영역과 제 2 영역은 중량이 동일한 양의 성분을 포함할 수 있다.

[0117] 또 하나의 구현예에서, 1 개를 초과한 영역을 보유한 자가-지지 필름 투여 조성물이 제공될 수 있으며, 이때 각각의 영역은 폴리머 매트릭스 및 수용성 및/또는 수불용성 활성을 포함한다. 상기 투여 조성물은 바람직하게는 치료적으로 효과적인 양의 수용성 활성 및 치료적으로 효과적인 양의 수불용성 활성을 포함한다. 각각의 영역은 바람직하게는 원하는 활성의 원하는 흡수 수준에 따라, 각각의 영역 안에 있는 수용성 활성 물질과 수불용성 활성 물질의 흡수 프로파일을 조절하는데 충분한 양의 버퍼를 포함한다. 하나의 원하는 구현예에서, 제 1 버퍼는 한 영역의 국소 pH는 약 2 내지 약 4를 획득하는데 충분한 양으로 상기 제 1 영역 안에 존재하며, 제 2 버퍼는 제 2 영역의 국소 pH는 약 4 내지 약 9를 획득하는데 충분한 양으로 제 2 영역 안에 존재한다.

[0118] 본 발명은 예를 들면, 환자가 경험하는 물리적 통증이 포함된, 환자의 다양한 문제들을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 환자에게 투여량을 제공함으로써 상기 환자가 치료되며, 상기 투여량은 치료적 활성의 효과적인 방출을 제공하지만, 동시에 상기 투여량이 쉽게 제거될 수 없도록 적합한 부착을 제공한다. 본 명세서에서 제공되는 상기 투여 형태는 약물의 전환을 방지하는데 특히 유용하다. 치료의 일 방법에서, 경구로 용해 가능한 필름 조성물이 환자에게 제공된다.

[0119] 치료될 특정한 증상에 따라, 상기 필름 조성물은 1 개 이상의 특정한 활성 성분을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 필름 조성물은 폴리머 캐리어 매트릭스 및 치료적으로 효과적인 양의 작용제를 포함한다. 바람직하게는 상기 작용제는 부분 작용제다. 일부 유형의 통증의 경우, 상기 작용제는 오피오이드 작용제, 예컨대 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 상기 필름 조성물은 바람직하게는 상기 필름 조성물의 국소 pH를 조절하는데 충분한 양의 버퍼를 포함한다. 상기 열거된 것들이 포함된 임의의 버퍼 또는 완충제가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 작용제가 포함된 상기 필름 조성물의 국소 pH는 상기 조성물 안에 포함된 특정한 작용제에 따라 약 4 내지 약 9로 완충된다. 일부 구현예에서, 예컨대 상기 작용제가 부프레노르핀일 때, 원하는 국소 pH는 약 5 내지 약 6.5이며, 가장 바람직하게는 국소 pH는 약 5.5 내지 약 6.5이다. 이 수준에서, 상기 작용제의 흡수가 최적화될 수 있다. 통증을 치료하기 위하여, 상기 필름 조성물이 상기 환자에게 투여되는데, 가장 바람직하게는 환자의 구강 안으로, 예컨대 구강 흡수를 통하여 투여된다.

[0120] 원한다면, 상기 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 길항제를 포함할 수 있다. 상기에서 설명한 바와 같이, 작용제와 길항제의 조합은 상기 작용제의 잠재적 남용을 최소화시키는 것을 도와줄 수 있다. 상기 길항제는 원하는 임의의 길항제일 수 있으며, 일 구현예에서 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 상기 필름 조성물은 환자의 구강을 통하여 바람직하게는 투여되지만, 임의의 원하는 수단으로 투여될 수 있다. 경구로 용해 가능한 필름 조성물은 조성물 안에 활성(들)이 방출되도록 충분한 시간 동안 환자의 구강 안에서 용해된다. 일부 구현예에서, 상기 필름 조성물은 구강 안에서 적어도 30 초 동안 유지될 수 있고, 일부 구현예에서 구강안에서 적어도 1 분 동안 유지될 수 있다. 상기 필름 조성물이 환자의 구강 안에 배치된 후, 상기 필름은 바람직하게는 제거가 어렵도록 충분히 부착되게 된다. 상기 필름 조성물이 상기 환자에게 투여된 후, 상기 활성(들)은 상기 조성물로부터 충분히 방출되고, 상기 환자에게서 효과가 발휘되도록 한다.

[0121] 이중-영역 필름 조성물인 구현예에서, 투여량의 투여는 용해 속도가 다른 영역을 보유할 수 있다. 예를 들면, 상기 필름 조성물의 제 1 영역은 작용제와 중간 정도로 용해되는 폴리머를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 제 1 영역은 적어도 1분, 그리고 최대 약 30 분 동안 구강 안에서 유지된다. 길항제를 포함할 수 있는 제 2 영역은 바람직하게는 신속하게 용해되는 폴리머를 포함한다. 이와 같이, 제 2 영역은 1분 이내에 용해되고, 그렇게 함으로써 상기 길항제는 신체 내로 방출되고, 체내에서 섭취되고 이온화된다. 이런 식으로, 상기 길항제를 삼키고, 그렇게 함으로써 구강 흡수는 회피된다. 그러나, 상기 길항제는 투여된 상기 필름 조성물에 여전히 존재하고, 약물의 잠재적 남용을 제한하기 위하여 사용자는 상기 조성물로부터 작용제를 추출하는 시도를 해야 한다.

[0122] 본 발명의 상기 필름 조성물은 임의의 원하는 공정을 통하여 형성될 수 있다. 적합한 공정들이 U.S. 특허 번호

7,425,292 및 7,357,891에서 제시되며, 이들의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 편입된다. 일 구현예에서, 상기 막 투여 조성물은 우선 습식 조성물로 만들어지고, 상기 습식 조성물은 폴리머 캐리어 매트릭스, 치료적으로 효과적인 양의 작용제, 그리고 상기 조성물의 국소 pH를 원하는 수준으로 조절하는데 충분한 양의 버퍼를 포함한다. 상기 습식 조성물은 필름으로 주조되고, 그 다음 충분히 건조되어 자가-지지 필름 조성물이 형성된다. 상기 습식 조성물은 개별적인 투여량으로 주조될 수 있고, 또는 시트로 주조될 수 있는데, 이때 상기 시트가 절단되어 개별적인 투여량이 된다. 상기 작용제는 부분 작용제일 수 있다. 원한다면, 상기 습식 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 길항제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 특히 단일-영역 투여량 안에서, 필름의 국소 pH는 약 2 내지 약 4일 수 있고, 더 구체적으로는 약 3 내지 약 4일 수 있다.

[0123] 상기 작용제 및 임의의 길항제는 특정한 문제, 예컨대 환자가 겪는 물리적 통증을 치료하도록 선택되는 것이 바람직하다. 예를 들면, 상기 작용제는 부프레노르핀 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있고, 상기 길항제는 날록손 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 상기 필름 조성물은 상기 작용제 및 길항제의 국소 pH를 원하는 수준으로 조절하기 위한 적어도 하나의 버퍼 또는 완충계를 포함한다. 이 방식에서, 상기 작용제의 흡수가 최적화될 수 있고, 한편으로 상기 길항제의 흡수는 억제될 수 있다. 원하는 하나의 구현예에서, 본 발명의 필름은 Suboxone® 정제와 생물동등성의 작용제 흡수를 제공한다.

[0124] Suboxone® 정제와 생물동등성으로 상기 작용제의 원하는 최적 흡수를 제공한다면, 상기 필름 조성물의 국소 pH는 약 3 내지 약 4 또는 약 5.5 내지 약 6.5의 상기 작용제의 국소 pH와 약 2 내지 약 4의 상기 길항제의 국소 pH를 제공해야만 한다. 상기 작용제 및 길항제를 가진 단 하나의 영역이 포함된 필름 조성물에서, Suboxone® 정제와 생물동등성 흡수를 제공하기 위하여, 국소 pH는 바람직하게는 약 3 내지 약 4가 된다.

[0125] 약제학적 조성물 안의 활성 성분은 약제학적 조성물 안에 포함되고, 보관될 때, 분해되고, 이의 유효성을 상실할 수 있다. 어떤 경우에, 상기 활성 성분은 즉, 예를 들면, 생체이용가능성이 덜한 형태로 산화될 수 있다.

[0126] 상기 활성의 산화를 최소화 또는 방지하기 위하여, 상기 필름은 불활성 가스 환경 하에서 전체적으로 또는 부분적으로 제조될 수 있다. 바람직한 불활성 가스는 질소다.

[0127] 출원인은 필름 조성물 안에 활성 성분의 산화를 감소 또는 없애기 위하여 킬레이터가 이용될 수 있다는 놀라운 발견을 하였다. 사실상, 킬레이터는 일부 활성물질, 예컨대 날록손의 산화를 방지 또는 감소시키는데 있어서 항-산화제보다 더 효과적이다.

[0128] 실제로, 킬레이터는 임의의 다른 첨가물과 동일한 방식으로 본 발명의 상기 조성물에 부가된다. 어떤 구현예에서, 킬레이터는 다중-영역 필름의 하나 이상의 영역에 부가된다. 또 하나의 구현예에서, 킬레이터는 이중 영역 필름의 하나 또는 둘 모두의 영역에 부가된다. 이들 구현예에서, 상기 킬레이터는 각각의 영역에서 동일하거나 또는 영역간 상이할 수 있다.

[0129] 실시예들

[0130] 실시예 1 - 다양한 강도에서 부프레노르핀/날록손 필름 조성물

[0131] 부프레노르핀과 날록손의 조합이 포함된 필름 스트립이 만들어졌다. 부프레노르핀과 날록손의 비율이 16/4, 12/3, 8/2, 및 2/0.5인 4가지 상이한 강도의 필름 조성물이 만들어졌다. 상기 조성물은 하기 표 1에 요약된다.

[0132] 표 1 - 막 투여의 다양한 조성물

성분	부프레노르핀/날록손 필름 단위 식 (필름 스트립 당 mg)			
부프레노르핀/날록손 비	16/4	12/3	8/2	2/0.5
활성 성분				
부프레노르핀 HCl	17.28	12.96	8.64	2.16
날록손 HCl 디히드레이트	4.88	3.66	2.44	0.61
불활성 성분				
폴리에틸렌 옥사이드, NF (MW 200,000)	27.09	20.32	13.55	-
폴리에틸렌 옥사이드, NF (MW 100,000)	12.04	9.03	6.02	19.06
폴리에틸렌 옥사이드, NF (MW 900,000)	4.82	3.62	2.41	2.05
당 알코올	12.04	9.03	6.02	5.87
풍미제	6.0	4.5	3.0	2.4
시트르산, USP	5.92	4.44	2.96	2.96
HPMC	4.22	3.16	2.11	2.34
감미제	3.0	2.25	1.5	1.2
나트륨 시트레이트, 무수	2.68	2.01	1.34	1.34
착색제	0.03	0.02	0.01	0.01
총 (mg)	100	75	50	40

[0133]

[0134] 실시예 2 - Suboxone® 정제의 흡수 연구

[0135] 다양한 필름 및 정제 생성물이 만들어졌으며, C_{max} 및 AUC 흡수 수준이 포함된, 흡수 데이터에 대하여 시험되었다. 시험된 생성물은 2 mg 또는 16 mg 부프레노르핀 뿐만 아니라 0.5 mg 또는 4.0 mg 날록손으로 만들어진 Suboxone® 정제를 포함한다. 16 mg 부프레노르핀 정제의 경우, 2개의 8 mg 부프레노르핀 정제가 함께 조합되어 된 함께 16 mg 부프레노르핀 정제 성분 수준이 제공된다. 12 mg 부프레노르핀 정제가 평가되는 경우에서, 이 투여량은 8 mg 부프레노르핀 정제 1 개와 2 mg 부프레노르핀 정제 2개를 복합시켜 얻었다. 이들 생성물은 하기 표 2에서 열거된 양으로 흡수 수준에 대하여 시험되었다.

[0136] 표 2 - Suboxone® 생성물의 흡수 데이터

샘플	C max	AUC
부프레노르핀 (2 mg) Suboxone® 정제	0.780 ng/ml	6.789 hr*ng/ml
날록손 (0.5 mg) Suboxone® 정제	51.30 pg/ml	128.60 hr*pg/ml
부프레노르핀 (16 mg) Suboxone® 정제	4.51 ng/ml	44.99 hr*ng/ml
날록손 (4 mg) Suboxone® 정제	259.00 pg/ml	649.60 hr*pg/ml

[0137]

[0138] 표 2의 데이터를 이용하여 부프레노르핀 및 날록손의 다른 수준에 대한 Suboxone® 정제의 흡수 데이터가 하기 표 2a에서 제시된다.

[0139] 표 2A - Suboxone® 정제의 흡수 데이터

샘플	C max	AUC
부프레노르핀 (4 mg) Suboxone® 정제	1.35 ng/ml	12.25 hr*ng/ml
날록손 (1 mg) Suboxone® 정제	80.97 pg/ml	203 hr*pg/ml
부프레노르핀 (8 mg) Suboxone® 정제	2.29 ng/ml	23.17 hr*ng/ml
날록손 (2 mg) Suboxone® 정제	140.31 pg/ml	351.8 hr*pg/ml
부프레노르핀 (12 mg) Suboxone® 정제	3.23 ng/ml	34.08 hr*ng/ml
날록손 (3 mg) Suboxone® 정제	199.7 pg/ml	500.6 hr*pg/ml

[0140]

[0141]

실시예 3 - Suboxone® 정제의 생물학적 동등성 평가

[0142]

상기 표 2의 Suboxone® 정제로부터 산출된 데이터를 이용하여, Suboxone® 정제와 등가의 치료 수준을 제공하기 위한 허용가능한 생물학적 동등성 범위가 산출된다. 현재 이해되는 바와 같이, Suboxone® 정제의 흡수 수준의 약 80% 내지 약 125%가 제공된다면, 생성물은 생물동등성 효과를 제공한다. 이 범위 내의 흡수는 생물동등성으로 간주된다.

[0143]

표 3 - Suboxone® 정제의 허용가능한 생물학적 동등성 범위 (80 내지 125%)

샘플 설명	C max	AUC
부프레노르핀 2 mg	0.624-0.975 ng/ml	5.431-8.486 hr*ng/ml
날록손 0.5 mg	41.04-64.13 pg/ml	102.88-160.75 hr*pg/ml
부프레노르핀 16 mg	3.608-5.638 ng/ml	35.992-56.238 hr*ng/ml
날록손 4 mg	207.20-323.75 pg/ml	519.68-812.00 hr*pg/ml

[0144]

[0145]

따라서, Suboxone® 정제와 생물동등성으로 간주되기 위하여, 부프레노르핀의 Cmax는 약 0.624 내지 5.638이며, 부프레노르핀의 AUC는 약 5.431 내지 약 56.238이다. 유사하게, Suboxone® 정제와 생물동등성으로 간주되기 위하여, 날록손의 Cmax는 약 41.04 내지 약 323.75이며, 날록손의 AUC는 약 102.88 내지 약 812.00이다.

[0146]

실시예 4 - 다양한 강도에서 부프레노르핀 필름 조성물

[0147]

부프레노르핀이 포함된 필름 스트립이 만들어졌다. 투여량 안에 8 mg의 부프레노르핀과 2 mg의 부프레노르핀이 포함된, 2 개의 상이한 강도의 필름 조성물이 만들어졌다. 상기 조성물은 하기 표 4에 요약된다.

[0148]

표 4 - 다양한 막 투여 조성물

성분	부프레노르핀 필름 단위 식 (필름 스트립당 mg)	
부프레노르핀	8.64	2.16
불활성 성분		
폴리에틸렌 옥사이드, NF (MW 100,000)	17.66	21.87
폴리에틸렌 옥사이드, NF (MW 900,000)	2.17	2.35
당 알코올	5.43	6.72
풍미제	2.8	2.8
HPMC	1.9	2.69
감미제	1.2	1.2
착색제	0.2	0.2
총 (mg)	40	40

[0149]

[0150] 실시예 5 -부프레노르핀이 혼입된 필름 스트립의 Cmax와 AUCinf 수준

[0151] 투여량 안에 2 mg 내지 16 mg의 부프레노르핀이 각 포함된, 5개의 막 투여 조성물이 만들어졌다. 하기 표 5는 부프레노르핀이 포함된 필름 조성물의 다양한 투여량 수준에 대한 수준의 Cmax 및 AUCinf 수준을 제시한다.

[0152] 표 5 - 부프레노르핀이 혼입된 필름 스트립의 Cmax 및 AUCinf 수준

부프레노르핀	Cmax	AUCinf
2mg	0.7-1.07 ng/ml	6.8-9.5 hr.ng/ml
4mg	1.2-1.84 ng/ml	11.2-16.7 hr.ng/ml
8mg	2.3-3.8 ng/ml	22.7-34.1 hr.ng/ml
12mg	2.8-5.2 ng/ml	30.4-48.6 hr.ng/ml
16mg	4.08-6.4 ng/ml	42.6-65.8 hr.ng/ml

[0153]

[0154] 실시예 6 - 생체내 연구용 필름 제조

[0155] 부프레노르핀/날록손 정제 및 필름 제형의 생체이용률을 결정하기 위한 생체내 연구에 사용하기 위하여 막 투여가 준비되었다. 특히적으로, 상기 필름이 정제 제형과 생물동등성 효과를 제공하는지를 결정하기 위하여 상기 필름이 시험되었다.

[0156] 8 mg 부프레노르핀 및 2 mg 날록손이 포함된 3개의 필름 제형이 준비되었으며, 각각은 상이한 pH로 완충되었다. 상기 제 1필름은 임의의 버퍼를 포함하지 않아서, 약 6.5의 국소 pH가 제공된다. 제 2 필름은 약 3-3.5 수준의 국소 pH로 완충되었다. 제3 필름은 약 5-5.5의 국소 pH 값으로 완충되었다. 상기 제형들 하기 표 6에서 제시된다.

[0157] 표 6 - 다양한 pH 수준에서 시험 필름의 제형

성분	시험 제형 1 8 mg/2 mg pH = 6.5		시험 제형 2 8 mg/2 mg pH = 3-3.5		시험 제형 3 8 mg/2 mg pH = 5-5.5	
	%w/w	Mg/필름	%w/w	Mg/필름	%w/w	Mg/필름
부프레노르핀 HCl	21.61	8.64	17.28	8.64	17.28	8.64
날록손 HCl 디히드레이트	6.10	2.44	4.88	2.44	4.88	2.44
폴리머	5.05	2.02	4.82	2.41	4.82	2.41
폴리머	28.48	11.39	27.09	13.55	27.09	13.55
폴리머	12.65	5.06	12.04	6.02	12.04	6.02
폴리머	4.43	1.77	4.22	2.11	4.22	2.11
감미제	12.65	5.06	12.04	6.02	12.04	6.02
감미제	3	1.2	3	1.5	3	1.5
풍미제	6	2.4	6	3	6	3
시트르산	0	0	5.92	2.96	2.51	1.26
나트륨 시트레이트	0	0	2.68	1.34	6.08	3.04
FD&C 황색 #6	0.025	0.01	0.03	0.02	0.03	0.02
총	100	40	100	50	100	50

[0158]

[0159] 실시예 7 - pH 6.5를 가진 필름의 생체내 흡수 분석

[0160] 상기 국소 pH 6.5를 가진 필름의 막 투여 조성물이 분석되었다. 특히적으로, 실시예 5에서 준비된 것과 같은 시험 제형 1은 부프레노르핀과 날록손의 흡수를 결정하기 위하여 생체내 분석되었다. 상기 비교 필름은 하나의 용량 정제 (Suboxone®)에 의해 제공되는 부프레노르핀 및 날록손의 흡수와 비교되었다. 상기 시험 필름은 Suboxone® 정제와 생물동등성 효과를 제공하는지를 판단하기 위하여 비교되었다.

[0161] 하나의 용량 정제와 비교된, 국소 pH 약 6.5를 보유한 시험 제형 1의 결과는 하기 표 7 및 8에서 제시된다.

[0162] 표 7 - 시험 제형 1의 부프레노르핀 생체내 흡수 데이터

파라미터	Suboxone® 설하				시험 제형 1 (pH = 6.5)			
	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	1.60	0.47	29.41	15	1.50	0.62	41.23
C _{max} (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	15	2.60	0.872	33.53
AUC _{last} (hr*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	15	31.00	12.93	41.72
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	15	29.58	11.51	37.68	15	33.37	13.88	41.61
T _{1/2} (hr)	15	44.76	20.86	46.60	15	40.73	14.93	36.66

[0163]

[0164] 표 8 - 시험 제형 1의 날록손 생체내 흡수 데이터

파라미터	Suboxone® 설하				시험 제형 1 (pH = 6.5)			
	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	0.90	0.23	25.32	15	0.68	0.18	225.75
C _{max} (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	15	410	122	29.75
AUC _{last} (hr*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	15	914.8	158.1	17.29
AUC _{inf} (hr*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	15	924.2	158.8	17.18
T _{1/2} (hr)	15	6.62	2.60	39.26	15	6.86	2.08	30.27

[0165]

[0166] 보여진 바와 같이, 상기 생체내 데이터에서 부프레노르핀은 국소 pH 6.5에서 상기 필름으로부터 매우 잘 흡수되며, Suboxone® 하나의 용량 정제에서 보여진 흡수와 근접하게 매칭된다는 것을 보여준다. 그러나, 날록손의 흡수 또한 최대화되었고, 이는 바람직하지 않다. 부프레노르핀 및 날록손의 조합 및 국소 pH 6.5를 가진 필름은 부프레노르핀 및 날록손 모두에 있어서 하나의 용량 Suboxone® 정제와 생물동등성 효과를 제공하지 못하였던 것으로 결정되었다.

[0167] 실시예 8 - pH 5-5.5를 가진 필름의 생체내 흡수 분석

[0168] 국소 pH 6.5를 보유한 필름에서 부프레노르핀 및 날록손의 흡수가 결정되었고, 국소 pH 5-5.5를 보유한 필름의 막 투여 조성물이 분석되었다. 특히적으로, 실시예 5에서 만들어진 시험 제형 3은 부프레노르핀 및 날록손의 흡수를 결정하기 위하여 생체내 분석되었다. 상기 비교 필름은 하나의 용량 정제 (Suboxone®)에 의해 제공된 부프레노르핀 및 날록손의 흡수와 비교되었다. 상기 시험 필름은 정제 생성물과 생물동등성 효과를 제공하는지를 판단하기 위하여 비교되었다.

[0169] 하나의 용량 정제와 비교된, 국소 pH 약 5-5.5를 가진 시험 제형 3의 결과는 하기 표 9 및 10에 제시된다.

[0170] 표 9 - 시험 제형 3의 부프레노르핀 생체내 흡수 데이터

파라미터	Suboxone® 설하				시험 제형 3 (pH = 5-5.5)			
	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	1.60	0.47	29.41	14	1.50	0.43	28.50
C _{max} (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	14	3.47	1.57	45.40
AUC _{last} (hr*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	14	33.25	16.01	48.16
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	15	29.58	11.15	37.68	13	38.34	15.38	440.13
T _{1/2} (hr)	15	44.76	20.86	46.60	13	41.71	17.70	42.42

[0171]

[0172] 표 10 - 시험 제형 3의 날록손 생체내 흡수 데이터

	Suboxone® 설하				시험 제형 3 (pH = 5-5.5)			
파라미터	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	0.90	0.23	25.32	14	0.98	0.62	63.51
C _{max} (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	14	173	84.5	48.79
AUC _{last} (hr*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	14	455.2	195.5	42.94
AUC _{inf} (hr*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	13	474.4	203.1	42.81
T _{1/2} (hr)	15	6.62	2.60	39.26	13	9.45	6.90	73.00

[0173]

[0174]

보여진 바와 같이, 국소 pH 수준이 감소될 때 부프레노르핀의 흡수는 증가된다는 것을 생체내 데이터에서 명시된다. 국소 pH가 6.5에서 5.5로 감소될 때, 부프레노르핀의 흡수는 하나의 용량 Suboxone® 정제보다 훨씬 더 큰 수준으로 이동된 것으로 나타났다. 또한, 날록손 값은 하나의 용량 정제와 생물동등성 결과를 제공하지 않았다. 따라서, 국소 pH 5.5를 보유한 상기 필름은 부프레노르핀 및 날록손 모두에 있어서 Suboxone® 정제와 같은 생물동등성 결과를 제공하지 않는 것으로 결정되었다.

[0175]

필름의 국소 pH를 5.5 수준으로 감소시킴으로써, 부프레노르핀의 흡수는 증가된 수준으로 제공할 수 있을 것으로 보인다. 따라서, 증가된 흡수를 제공하기 위하여 부프레노르핀 자체가 편입된 필름 조성물을 약 5.5 수준으로 완충시키는 것이 바람직할 것이다.

[0176]

실시예 9 - pH 3-3.5를 보유한 필름의 생체내 흡수 분석

[0177]

필름 내 국소 pH 6.5 및 5.5를 보유한 부프레노르핀 및 날록손의 흡수가 결정되었고, 국소 pH 약 3-3.5를 보유한 필름의 막 투여 조성물이 분석되었다. 부프레노르핀의 흡수는 국소 pH 5.5에서 실증된 바와 같이 계속 증가될 것으로 추정되었다. 따라서, 국소 pH 3.5에서 상기 필름은 상기 정제와 생물동등성이 아닐 것으로 추정되었다.

[0178]

특이적으로, 실시예 5에서 만들어진 시험 제형 2는 부프레노르핀 및 날록손의 흡수를 결정하기 위하여 생체내 분석되었다. 상기 비교 필름은 하나의 용량 정제 (Suboxone®)에 의해 제공된 부프레노르핀 및 날록손의 흡수와 비교되었다. 상기 시험 필름은 상기 정제 생성물과 같은 생물동등성 효과를 제공하는 지를 결정하기 위하여 비교되었다.

[0179]

하나의 용량 정제와 비교된, 국소 pH 약 3-3.5를 보유한 시험 제형 2의 결과는 하기 표 11 및 12에서 제시된다.

[0180]

표 11 - 시험 제형 2의 부프레노르핀 생체내 흡수 데이터

	Suboxone® 설하				시험 제형 2 (pH = 3-3.5)			
파라미터	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	1.60	0.47	29.41	14	1.68	0.58	34.68
C _{max} (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	14	2.68	0.910	33.99
AUC _{last} (hr*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	14	29.73	12.05	40.54
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	15	29.58	11.15	37.68	14	31.45	12.98	41.26
T _{1/2} (hr)	15	44.76	20.86	46.60	14	30.03	13.95	46.46

[0181]

[0182] 표 12 - 시험 제형 2의 날록손 생체내 흡수 데이터

파라미터	Suboxone® 설하				시험 제형 2 (pH = 3-3.5)			
	n	평균	SD	CV%	n	평균	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	0.90	0.23	25.32	14	0.84	0.19	22.19
C _{max} (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	14	130	72.9	56.04
AUC _{last} (hr*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	14	362.2	155.9	43.03
AUC _{inf} (hr*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	12	350.4	142.3	40.61
T _{1/2} (hr)	15	6.62	2.60	39.26	12	8.07	4.75	58.84

[0183]

[0184]

보여진 바와 같이, 생체내 데이터에서 부프레노르핀의 흡수는 상기 필름 조성물의 국소 pH가 약 3-3.5로 낮아질 때 하나의 용량 정제와 실질적으로 생물동등성인 것으로 명시되었다. 이 결과는 pH 분할 이론을 따르지 않는 것으로 보이기 때문에 놀라운 것이었다. 게다가, 약 3-3.5의 국소 pH에서, 날록손의 흡수는 하나의 용량 정제와 실질적으로 생물동등성인 것으로 보여졌다.

[0185]

따라서, 국소 pH 3-3.5 에서 부프레노르핀 및 날록손이 포함된 상기 필름 생성물은 Suboxone® 하나의 용량 정제와 실질적으로 생물동등성인 것으로 결정되었다. 날록손의 흡수를 억제하기 위하여 3.5 또는 더 낮은 국소 pH 에서 날록손을 제형화할 수 있고, 부프레노르핀의 흡수를 최적화시키기 위하여 약 5.5의 국소 pH에서 부프레노르핀을 제형화시킬 수 있음이 분명하였다.

[0186]

실시에 10 - 필름 및 정제에서 날록손의 정규화된 값

[0187]

8/2 mg 및 2/0.5 mg 투여량의 부프레노르핀 및 날록손이 포함된, 그리고 6.5 내지 3.5의 상이한 국소 pH 값을 보유한 다양한 필름 조성물이 준비되었고, 분석되었다. 상기 데이터는 정규화되었고, 하나의 용량 Suboxone® 정제와 비교되었다. 이 결과는 하기 표 13에서 제시된다.

[0188]

표 13 - 정제와 비교된 날록손 필름의 정규화된 값

pH	부프레노르핀 /날록손 용량 (mg)	AUC (정규화된)	Cmax	시트르 산Mg	시트르산(mg) /날록손(mg) 비율
6.5	8/2	3.02	4.33	1.34	0.67
5.5	8/2	1.55	1.83	1.34	0.67
3.5	8/2	1.14	1.37	1.34	0.67
3.5	2/0.5	0.98	0.90	1.34	2.68
5.5	2/0.5	1.41	1.41	1.34	2.68

[0189]

[0190]

상기 데이터에서 국소 pH의 유의미한 중요성 뿐만 아니라, 식(formula)에 존재하는 산의 양 또한 중요하다는 것을 나타낸다. 8/2 용량에서 2/0.5 용량 (국소 pH 3.5)의 개선이 이러한 중요성을 입증한다. 상기 8/2 용량은 0.67의 산/날록손 비율을 보유하며, 이 용량은 경계선 허용가능한 생물동등성 결과를 제공한다. 그에 반해서, 상기 2/0.5 용량은 국소 pH 3.5에서 2.68의 산/날록손 비율을 보유하며, 상기 8/2 용량보다 더 큰 생물동등성 흡수 값을 제공한다.

[0191]

사실상, AUC 및 Cmax 의 정규화된 값으로부터 보여진 바와 같이, 상기 2/0.5 용량은 국소 pH 3.5에서 하나의 용량 정제보다 훨씬 더 낮은 구강 흡수를 가졌다는 것을 상기 데이터에서 보여준다. 이것은 국소 pH 3.5에서 정제 제형보다 상기 필름 제형에서 날록손의 흡수가 훨씬 더 적다는 것을 입증한다. 날록손의 흡수를 감소시키는 것을 목적으로 한다면, 국소 pH 3.5에서 2.68의 버퍼 비율 (버퍼/날록손)로 완충된 필름 생성물이 Suboxone® 제형보다 더욱더 나은 결과를 제공하는 것으로 나타난다.

[0192]

실시에 11 -국소 pH 3.5 및 국소 pH 5.5에서 이중-막 투여를 위한 흡수 데이터

[0193]

약 3.5의 국소 pH를 가지고, 길항제가 포함된 제 1 필름 층과 약 5.5의 국소 pH를 가지고, 작용제가 포함된 제 2 필름 층으로 된 이중-막 투여가 제조된다. 이 이중-막 투여에서, 상기 제 1필름 층 (상기 길항제가 포함된)은 신속하게-용해되는 필름이며, 한편 제 2 필름 층 (상기 작용제가 포함된)은 중간 정도로 용해되는 필름이다.

상기 연구의 데이터를 이용하여, 상기 필름 안에 다양한 양의 생성물에 대한 흡수 수준은 하기 표 14에서 제시된다:

표 14 - 작용제 국소 pH 3.5 및 날록손 국소 pH 5.5에서

이중-층상 필름의 외삽된 흡수 데이터

용량 (mg 작용제 / mg 날록손)	날록손 C _{max} (pg/ml)	날록손 AUC (hr*pg/ml)
2/0.5	32.5	90.5
8/2	130	362
16/4	260	724

따라서, 0.5-4.0 mg 양에서 날록손의 C_{max} 수준은 약 32.5 내지 약 260 pg/ml이며, 날록손의 AUC는 약 90.5 내지 약 724 hr*pg/ml이다. 인지하는 바와 같이, 버퍼의 유형 및 수준을 변화시키면, 상기 흡수 값이 증가 또는 감소될 것이다. 즉, 상기 길항제 (즉, 날록손)의 흡수를 억제하고자 할 때, 상기 작용제 영역의 특정 국소 pH와 상기 길항제 영역의 제 2 국소 pH를 선택할 수 있다. 이들 영역의 국소 pH는 그 영역에 포함된 활성의 양에 따라 달라질 수 있다. 투여량에 편입된 활성물질의 양은 적합한 흡수 수준을 제공하기 위하여 변경될 수 있고, 밀리그램, 나노그램, 피코그램의 양, 또는 원하는 임의의 양의 활성을 포함할 수 있다.

실시에 12 -8/2 mg (부프레노르핀/날록손) 필름 제형에서 날록손의 안정성에 있어서 항산화제와 안정제의 비교

하기 부형제가 포함된 8/2 mg (부프레노르핀/날록손) 막 투여 단위의 실험실 규모의 배치(batches)는 이전에 기재된 바와 같이 생산되었다:

1. 아스코르브산
2. EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산 디나트륨 염)
3. BHT (부틸화된 하이드록시톨루엔)
4. 프로필 갈레이트
5. 나트륨 셀파이트
6. 시트르산
7. 나트륨 메타바이설파이트
8. 아스코르브산, EDTA, 나트륨 메타바이설파이트, BHT를 포함하는 안정화제.

샘플은 60°C, 상대 습도 57%에서 4주 동안 보관되었다. 날록손과 날록손의 산화 생성물, 5-하이드록시 날록손 (5HN), 날록손 n-옥사이드 (NNO), 및 노르옥시모르폰 (NOMP)의 양이 측정되었다. 이 결과는 표 15에 보고된다:

[0209]

표 15: 4 주 안정성 날록손/항산화제 연구

샘플	번호	날록손 %		5HN %		NNO %		NOMP %	
		초기	4 주	초기	4 주	초기	4 주	초기	4 주
대조군		109.9	101.2	0.1723	0.910	0.0260	ND	0.1358	0.64
아스코르브산	1	104.7	94.3	0.0908	0.44	ND	ND	0.1115	0.16
EDTA	2	105.6	102.0	0.0385	0.18	0.0028	ND	0.1262	0.17
BHT	3	105.3	100.4	0.0906	0.86	ND	ND	0.1365	0.30
프로필 갈레이트	4	102.6	97.7	0.3057	0.90	ND	ND	0.1565	0.25
Na 설파이트	5	104.7	98.1	0.0991	1.14	0.0035	ND	0.1318	0.53
시트르산	6	105.1	98.1	0.1208	1.38	ND	ND	0.1374	0.66
Na 메타바이- 설파이트	7	64.2	55.8	0.0395	0.12	ND	ND	0.3855	2.47
안정화제	8	112.3	105.1	0.0466	0.01	ND	ND	0.1482	0.91

[0210]

[0211]

안정화제 및 EDTA의 부가는 5HN의 생산에 양성(positive) 영향을 주었다. 나트륨 설파이트, BHT, 시트르산 및 프로필 갈레이트의 부가에 의해 대조군보다 개선되지는 않았다.

[0212]

EDTA 부가에 의해 60 °C 및 75% 상대 습도에서 4주 보관 후 5HN은 0.91%에서 0.18%로 감소되었다. 따라서, EDTA는 상기 필름 조성물에서 날록손의 안정화에 효과적인 것으로 보인다.

[0213]

실시예 13 - EDTA 농도 연구

[0214]

상기 8/2 mg (부프레노르핀/날록손) 필름의 제형에 이용될 때 날록손을 산화로부터 보호하기 위한 적절한 EDTA 수준이 연구되었다. 상기 8/2 mg (부프레노르핀/날록손) 필름의 샘플은 다음 양의 EDTA: 4.0 mg, 2.0 mg, 1.0 mg, 0.2 mg와 함께 그리고 EDTA 없이 (대조군) 생산되었다.

[0215]

상기 샘플은 60 °C 및 75% 상대 습도에서 4주 동안 보관되었고, 2가지 일차 산화 생성물, 5HN 및 NNO의 조합된 함량은 각 제형(formula)의 경우에 있어서 우선적으로 2주와 4 주차에 결정되었다. 이 결과는 도 1에서 보고된다.

[0216]

2 mg EDTA 샘플과 1 mg EDTA 샘플 간에 5HN와 NNO의 합한 수준으로 관측된 증분적 차이에 기반을 두면, 1 mg 수준의 EDTA는 상기 필름 생성물에서 날록손의 산화를 유의미하게 감소시키는데 충분하다

도면

도면1

