



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년03월06일  
(11) 등록번호 10-1955175  
(24) 등록일자 2019년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/44 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/44 (2013.01)  
A61K 9/70 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7017167(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2011년04월13일  
심사청구일자 2018년07월17일  
(85) 번역문제출일자 2018년06월18일  
(65) 공개번호 10-2018-0069936  
(43) 공개일자 2018년06월25일  
(62) 원출원 특허 10-2015-7006794  
원출원일자(국제) 2011년04월13일  
심사청구일자 2016년04월12일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/032381  
(87) 국제공개번호 WO 2011/130455  
국제공개일자 2011년10월20일  
(30) 우선권주장  
61/323,780 2010년04월13일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US06682757 B1  
(뒷면에 계속)  
전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자  
바블, 나지브  
미국, 펜실베이니아 19422-3212, 블루 벨, 멘디나  
드라이브 146  
(72) 발명자  
바블, 나지브  
미국, 펜실베이니아 19422-3212, 블루 벨, 멘디나  
드라이브 146  
(74) 대리인  
강명구, 이경민

심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 1-메틸-2'-6'-피페콜옥실리디드의 피부 약제학적 조성물 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 피부에의 적용 및 이의 사용을 위한 1-메틸-2'-6'-피페콜옥실리디드 또는 그 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 약제학적 조성물에 대한 것이다.

(56) 선행기술조사문헌

US20100041704 A1

US5446070 A\*

EP1125578 A1\*

EP01125578 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

사람의 피부에의 적용을 위한, 신경성 동통 경감용 약제학적 조성물, 여기서 상기 약제학적 조성물은 상기 약제학적 조성물이 사람의 피부에 적용될 때 안정한 막을 형성하기에 충분한 양의 막-형성 중합체; 및 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 혼합물;을 포함하는 액체 담체를 포함하고, 여기서 막-형성 중합체는 아민 기-함유 겔-사슬 및 소수성 특성을 포함하는 비닐 중합체, 폴리비닐 알콜 (PVA), 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, PVP/폴리비닐 프로필렌, 폴리우레탄, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리비닐 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 포비돈, 포비돈 비닐 아세테이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시 에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 카복시비닐 중합체, 폴리비닐 피롤리돈, 및 이들의 공중합체로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 상기 약제학적 조성물은 겔, 마이크로에멀전 및 크림으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 반고체 형태임.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 액체 담체가 접착제를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은, 적용 전 상기 막 내의 메피바케인의 양 마이너스 피부에 첫번째 적용 12시간 후 상기 막 내에 남아있는 메피바케인의 양으로서 측정되고, 백분율로서 표현되는, 5% (w/w) 초과와 막으로부터의 평균 메피바케인 방출을 제공하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, 액체 담체의 pH가 6.3 내지 8.3인 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은, 50 rpm에서 500 mL의 pH 4.0인 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 내에서 32 °C에서 USP Apparatus 5의 패들 오버 디스크 방법에 의해 측정된 때 30 분에서 상기 막으로부터 중량으로 상기 메피바케인의 95% 이하의 시험관내(in-vitro) 방출을 제공하도록 제제화되어 있는 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은, 10분에서 0% (w/w) 내지 40% (w/w), 20분에서 1% (w/w) 내지 60% (w/w), 30분에서 2% (w/w) 내지 80% (w/w), 60분에서 5% (w/w) 내지 95% (w/w), 120분에서 30% (w/w) 초과, 및 180분에서 40% (w/w) 초과와 시험관 내(in-vitro) 방출을 제공하도록 제제화되어 있는 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서, 신경성 동통은 말초 신경성 동통인 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

## 청구항 59

삭제

## 청구항 60

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 출원은 2010년 4월 13일에 출원된 본 출원인의 미국 가특허출원 제 61/323,780호에 대해 우선권이 주어진다.

[0002] 본 발명은 피부에의 적용을 위한 메피바케인 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 약제학적 조성물 및 그의 사용에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 본 발명은 메피바케인 반응성 의학적 병태 가령 통증 및 신경증의 치료를 위한 피부에 대한 메피바케인의 적용에 관한 것이다.

[0004] 메피바케인

[0005] 메피바케인은 1950년대 중반 스웨덴에서 합성되었고 주사가 가능한 국소 마취제로서 1957년에 임상 의약으로 도입되었다. 현재 주사가 가능한 메피바케인은 "국소 침윤, 말초 신경 봉쇄 기술, 및 경막외 및 척골 봉쇄를 포함하는 중추 신경 기술에 의한 국소 또는 부분 진통 및 마취의 생성"용으로 지시된다. 본 출원인이 아는 한, 통증을 치료하기 위해 피부에의 적용을 위한 선행기술에서 메피바케인의 실시 원형 또는 치료적 시도가 없다.

[0006] 피부에의 적용 이후 진통을 제공하기 위해, 국소 마취제는 피부 신경 말단이 위치하는 표피 및 피부에 도달할 수 있어야 하고, 일단 거기서는 감각 신경 섬유 내 이상 또는 이소성 임펄스의 발생 및/또는 전파를 봉쇄할 수 있어야만 한다. 앞에 말한 특성은 국소 마취제의 약물동태 거동, 즉, 각질층 (피부의 최외곽층)에 어떻게 효율적으로 침투할 수 있는지, 및 그 밑에 있는 조직 내로 확산 이전에 더 깊은 피부 층에 얼마나 오랫동안 존재하는지에 의존한다. 뒤에 말한 특성은 국소 마취제의 약물학적 활성, 즉, 감각 신경 섬유 내 이상 또는 이소성 임펄스의 발생 및/또는 전파에 대해 필수적인 특이적 이온 채널에 결합 및 저해하는 그의 능력에 의존한다.

[0007] 비록 리도케인이 특정 통증 상태를 가지는 환자의 피부에 적용시 일부 효능을 나타냈지만, 이들 결과는 다른 국소 마취제에 대해 일반화할 수 없다. 예를 들면, 피부 투과 및 국소 마취제에 대한 수용체 부위 내로의 투과의 중요한 예측 변수는 그의 옥탄올:물 분배 계수이다. 한 보고서에서, 리도케인의 상기 옥탄올:물 분배 계수는 메피바케인보다 3.6 배 컸다 (Ferrante FM, Pharmacology of local anesthetics, p. 1330-1362, In: Longnecker DE, Tinker JH, Morgan, Jr., GE (eds), Principles and practice of anesthesiology, 1998 (2nd ed), Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri). 또 다른 연구에서, 리도케인의 상기 옥탄올:물 분배 계수는 메피바케인보다 2.6 배 컸다. 유사하게, 프로톤화 및 중화 약물의 옥탄올 및 물 사이의 상대적인 농도의 비는, 각각, 메피바케인과 비교하여 리도케인에 대해 2.8 배 더 컸다 (Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:water partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. Anesth Analg 1990;71:158-70.). 모든 선행 관찰은 리도케인의 상기 더 우수한 피부 및 이후의 신경 조직 투과 및 피부에 적용시 메피바케인에 대한 효능의 상기 알려진 결과를 뒷받침한다. 모든 치료적 및 외과 전문가인 내과 의사, 임상 약리학자, 임상 연구 전문가 및 약사에 의해 사용되는 약물학 교과서인 Goodman & Gilman의 치료제의 약물학적 기초(The Pharmacological Basis of Therapeutics)는 "메피바케인은 외용 마취제로서 효과적이지 않다"라고 언급한다.

[0008] 신경성 동통

[0009] 통증은 시간 경과, 병인학 또는 매카니즘에 의해 급성 통증, 염증성 통증, 내장 통증, 돌발 통증, 침해 통증, 신경성 동통, 만성 통증, 또는 암-관련 통증으로 가장 흔히 분류된다.

[0010] 국제통증연구협회(International Association for the Study of Pain, IASP)는 신경성 동통을 "신경계의 1차 병소 또는 기능장애에 의해 개시된 또는 야기된 통증"으로 정의한다. 신경성 동통은 말초 신경성 동통 및 중추

신경성 동통 (중추 통증)으로서 분류될 수 있다. 그의 통증성 신경증 감각을 기술하기 위해 신경증을 가지는 환자에 의해 많은 용어가 사용될 수 있다. 추정적 진통제의 임상 시험은 다음을 자주 평가한다: (i) 꾸준한 통증 (환자 기술어는 종종 "작열", "쑤심", "찌르는", "육신육신한", "가려움", "저리는", "바늘로 찌르는 듯한", "당기는"을 포함하고; (ii) 짧은 통증 (환자 기술어는 종종 "날카로운", "찌르는", "쏘는", "전기적"을 포함하고; 및 (iii) 유발된 통증 ("기계적" 및 "열적 자극을 사용하여 임상적에 의해 평가되거나 자기-보고됨). (Watson and Babul, Neurology, 1998).

[0011] 넓고 다양한 통증성 신경증, 특히 말초 신경증에서 약물학적 연구가 수행되어왔다. 말초 신경증 중에서 약물학적 반응에 대해 가장 널리 연구된 것은 통증성 당뇨병성 신경증, 포진후 신경통, 3차 신경통 및 통증성 HIV-관련 원위 대칭 신경증이다.

[0012] 미국 내 대략 2천만명이 당뇨병을 가지고 이들 중 약 1/5이 통상 초기에 발 및 다리 및 나중에 손을 수반하는 원위, 대칭, 축삭-감각 신경증인 통증성 당뇨병성 신경증을 겪는다고 추정된다. 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위해 제한된 수의 치료 옵션이 이용가능하고, 단지 두 개의 약물 (프레가발린 및 돌록세틴)만이 이러한 병태의 치료용으로 미국 식품의약품 안전청(Food and Drug Administration, FDA)에 의해 허가받았다. 심지어 효과적인 및 /또는 허가받은 약물에 대해서도, 통증 경감은 종종 차선이고 완전한 반응을 얻은 환자가 적다. 중요하게도, 이들 약물학적 물질은 당뇨병을 가진 많은 환자에서의 동반이완 병리학에서 중요한 문제인, 골치거리인 부작용을 가질 수 있다.

[0013] 본 출원인이 아는 한, 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 어떠한 국소 마취제의 피부에 적용의 효능을 입증하는 위약 대조 무작위 임상 시험 (증거 기초 의학에서 표준검사법으로 간주됨)으로부터의 데이터가 없다.

[0014] HIV 감염 및 HIV 약품은 둘 다 원위, 대칭, 대부분 감각, 다중신경증으로서 통상 나타나는 신경증의 발병과 관련되어 있다 [Bailey et al, 1988; Corblath 및 MacArthur, 1988; Fuller et al, 1993]. 원인이 되는 인자는 HIV에 의한 신경 침윤 및 항레트로바이러스제 가령 디다노신 (ddI) 또는 잘시타빈 (ddC) 독성을 포함한다 [Fuller et al, 1991; Grafe and Wiley, 1989; Griffin et al, 1994; Paice et al, 2000; Penfold and Clark, 1992; Rizzuto et al, 1995; Simpson and Olney, 1992]. 진행성 및 통증성 HIV-관련 신경증은 걷기 힘들게 만듦에 의해 환자의 삶의 질을 상당히 손상시키고, 기능을 손상시킨다. 통증성 HIV-관련 신경증은 또한 항레트로바이러스제 요법의 독성이고 그와 같이 이들 구멍 화합물을 함유하는 항바이러스치료계획을 계속하는 환자의 능력을 제한한다. 통증성 HIV-관련 신경증은 환자가 항레트로바이러스제 요법을 받는 것을 거부하는 것을 유도하여, 잠재적으로 생명을 위협하는 결과를 갖는 것으로 문서로 기록되었다.

[0015] 현재까지 통증성 HIV-관련 신경증에 대해 미국에서 어떤 약물도 허가되지 않았다. 몇몇 치료법이 통증성 HIV-관련 신경증의 치료에 대해 평가되었다. 재조합 신경 성장 인자 [McArthur et al, 2000], 라모트리진 [Simpson et al, 2000; Simpson et al, 2003] 및 고-용량 외용 캡사이신 [Simpson et al, 2006]를 제외하고, 맥실레틴, 캅티드 T, 침술 및 아미트리프틸린을 포함하는 대부분의 치료는 이러한 최악하게 하는 병태에 대해 아무런 상당한 이익이 입증되지 않았다 [Kemper et al, 1998; Kieburz et al, 1998; Schlay et al, 1998; Simpson et al, 1996].

[0016] 본 출원인이 아는 한, 통증성 HIV-관련 신경증의 치료를 위한 어떠한 외용적으로 적용된 국소 마취제의 효능을 입증하는 위약 대조 무작위 임상 시험으로부터의 데이터가 없다. 사실, 상기 외용 리도케인의 위약 대조 무작위 임상 시험에서, 위약과의 상당한 효능 차이가 없었다 [Estanislao et al, J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Dec 15;37:1584-6.].

[0017] 또한 수두대상포진 또는 대상포진으로 공지된 대상포진은 급성 염증을 특징으로 하는 병리학을 갖는 바이러스성 감염이다. 상기 통증성이지만 자기-제한성 병태의 대상포진 (또한 수두대상포진 또는 대상포진으로서 공지된)을 갖는 소수의 환자에서, 통증은 급성 병소 치유 후에 지속하고 만성 통증 상태가 발병한다 (Watson et al., 1991; Watson, 1989; Watson et al., 1988). 이러한 통증은 포진후 신경통 (PHN)이라고 불린다. PHN의 통증은 끊임없고 혼합된 난자 통증을 가지면서 작열, 쑤심 또는 가려움을 특징으로 한다.

[0018] 네 개의 약물이 미국에서 포진후 신경통의 관리용으로 허가받았다: (i) 외용 리도케인 패치 (Lidoderm®; (ii) 경구 가바펜틴 (Neurontin®; (iii) 경구 프레가발린 (Lyrica® 및 고-용량 외용 캡사이신 패치 (Qutenza®). 오피오이드 OxyContin®(Watson 및 Babul, 1998), 삼환성 항우울제 (Max, 1995; Sindrup, 1999) 및 트라마돌 (Boureau et al., 2003)을 포함하는 많은 약물은 포진후 신경통에서 효능을 나타냈고 "허가되지 않은 채" 사용되고 있다.



- [0019] 외용 리도케인의 효능이 포진후 신경통 연구에서 평가되었다. 보통의 효능 이외에, 그러한 연구는 치료 및 평가의 매우 짧은 지속기간, 및 환자 집단 풍부성을 포함하는 심한 디자인 단점을 겪었다 (Rowbotham et al. Pain, 1996; Galer et al., Pain, 1999; Galer et al., Clin J Pain, 2002). 외용 리도케인의 효능은 통증성 말초 신경증을 가진 58명 환자 (상기 환자의 대략 55%가 포진후 신경통을 가졌음)에서 무작위, 위약-대조, 이원, 교차 연구를 사용하여 Meier et al에 의해 평가되었다 (Pain, 2003). 진행중인 통증으로부터 50% 이상의 경감을 얻기 위해 한 환자 당 평균, 4.4명 환자가 치료받아야 했고, 이통증으로부터 50% 이상의 경감을 얻기 위해 한 환자 당 8.4명 환자가 치료받아야 했다.
- [0020] 신경성 동통에 관해 영국 국립임상보건연구원(The UK National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) 임상 가이드라인 (March 2010)은 "신경성 동통을 치료하기 위한 외용 리도케인의 효능에 대한 증거가 없고" 및 외용 리도케인은 신경성 동통에 대해 "제 3 라인" 치료로서 간주되어야 한다고 언급한다 (<http://guidance.nice.org.uk/CG9>).
- [0021] 높은 효능을 가지는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0022] 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 다른 말초 신경증 및 말초 신경성 동통의 치료를 위한 방법에 대한 필요가 있다.
- [0023] 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 비-말초 기원인 다른 신경성 동통의 치료를 위한 방법에 대한 필요가 있다.
- [0024] 본 출원인이 아는 한, 피부 침윤에 의한 적용을 제외할 가능성을 가지면서, 다음이 없다: (i) 신경증 또는 신경성 동통의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 추천; (ii) 신경증 또는 신경성 동통의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 공개 데이터; (iii) 신경증 또는 신경성 동통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 외용 메피바케인의 실시예 (iv) 신경증 또는 신경성 동통의 관리를 위한 피부에의 적용을 위한 허가된 메피바케인 제품; 및 (v) 개발, 규제적 검토에서 또는 시장 어떠한 주요 시장에서 신경증 또는 신경성 동통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제품.
- [0025] 말초 신경성 동통 및 만성 통증을 가진 환자에서 신경증, 기계적 및 열적 이통증, 통각과민증 및 진행중인 통증의 말초 기원의 치료에서의 한 문제는 통증 개시, 통증 전파 및 통증 유지의 말초 부위에서 충분한 및 지속적 농도의 약물의 획득에 관한 것이다. 이것은 피부를 통한 약물의 적용에서 특히 문제이다. 통증 개시, 통증 전파 및 통증 유지의 말초 부위에서 충분한 및 지속적 농도의 약물의 획득에 있어서의 또 다른 문제는 그러한 높은 농도가 전신적 독성을 생성할 잠재성을 가진다는 것이다 (예를 들면, 심장 및 CNS 독성).
- [0026] 외용 메피바케인의 효능에서 상기 알려진 확립된 견해와 반대로, 본 출원인은 본 발명의 외용 메피바케인도 또한 유익하다는 견해를 가지는데, 왜냐하면 리도케인 및 많은 다른 마취제와 달리, 메피바케인은 내인성 혈관수축제 효과를 가지고, 이에 의해 통증의 말초 부위로부터 약물이 소실되는 속도를 감소시키기 때문이다. 이는 전신적 독성 위험은 감소하면서, 메피바케인이 상기 통증 개시, 통증 전파 및 통증 유지의 말초 부위에서 충분한 및 지속적 농도의 약물을 제공하는 것을 허용한다 (예를 들면, 심장 및 CNS 독성).
- [0027] 말초 신경성 동통의 현재의 외용 치료는 말초 "자극성" 침해수용기를 표적으로 하여 국소 또는 말초 효과에 완전히 의존한다. 비-말초 (예를 들면, 깊은 조직, 내장, 척수, 뇌) 통증 기원 표적에 대한 국소 마취제의 피부에의 적용에 관해 문헌에서 언급이 없다. 사실, 신경성 동통의 치료를 위한 피부에 대한 약물의 적용은 피부 및 통증 말초 기원에 대한 치료 효과를 제한하는 정도로 유리하다고 여겨졌다 (Endo Pharmaceuticals Citizen's Petition to the U.S. FDA, December 18, 2006, Petition No. 2006P-0522).

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0028] 따라서 통증의 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 말초 신경병증 및 말초 신경성 동통의 치료를 위한 방법에 대한 필요가 있다.
- [0029] 따라서 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 통증의 비-말초 기원을 표적으로 하는 (예를 들면, 척수 및 뇌 내) 비-말초 신경병증 (예를 들면, 중추 통증)의 치료를 위한 방법에 대한 필요가 있다.

- [0030] 많은 말초 신경병증 및 말초 신경성 동통을 가진 많은 환자에서 외용적으로 적용된 리도케인의 비효능 및 차선 효능은 신경성 동통의 척추 및 극상 (중추) 매카니즘을 변조함에 의해 국소 말초 신경병증의 치료를 위한 마취제의 전체적인 효능을 향상시키기 위한 약물학적 기초를 제공한다. 그러한 중추 매카니즘은 말초에서 신경 섬유의 상당한 손실을 가지는 말초 신경병증 및 말초 신경성 동통을 가진 환자 기계적 및 촉각 이통증을 가지지 않은 환자에서 특히 중요하다.
- [0031] 본 발명의 특정 양상은 강력한 효능을 가지면서 신경성 동통의 메피바케인 반응성 이상 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 통증성 신경증의 치료를 위한 외용 및 경피 메피바케인 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.
- [0032] 본 발명의 다른 양상은 상당한 의도하지 않은 독성 없이 신경성 동통 메피바케인 반응성 이상 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 통증성 신경증의 치료를 위한 외용 및 경피 메피바케인 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.
- [0033] 피부에 대한 투여 형태의 적용을 수반하는 말초 신경성 동통에 대한 이전의 치료는 모두 피부 내에서의 국소 효과를 전제로 하였다. 본 출원인은 그러한 국소 표적화는 부분적으로 외용 리도케인 패치가 차선 효능을 가진 이유라고 주장한다. 피부에의 적용을 위한 투여 형태는 말초 침해수용기 감각, 그리고 다음을 포함하는 지금까지는 목살된 다른 신경성 동통 매카니즘 둘 다를 표적으로 할 필요가 있다: (i) 1차 구심성의 증대된 막 흥분성; (ii) 증대된 시냅스 전달; (iii) 중추 탈억제 (iv) 촉진적 활성 감소 (감소 촉진); 및 (v) 중추 재구성. 따라서, 이론에 의해 얽매임 없이, 어떤 구체예에 있어서, 본 출원인의 약제학적 조성물 및 방법은 "국소"마취제에 대해 반응성인 통증 개시, 전파, 유지 및 통합의 말초, 전신적 및 중추 매카니즘을 표적으로 한다.
- [0034] 만성 통증
- [0035] 비-신경증 만성 통증 (또는, "신경성 동통"라고 불리는 만성 신경성 동통과 비교하여, 흔히 "만성 통증"이라고 불리는 만성 비-신경성 동통)은 상당한 수의 환자를 괴롭히는 심지어 더 큰 건강 문제이며, 개인적 고생, 감소된 생산성 및 상당한 건강 관리 비용을 유발한다. 만성 통증은 등 통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 통증, 비-염증성 통증, 근막동통, 섬유근육통, 암 통증, 내장 통증, 체성통, 골반통증, 근골격 통증 및 특발성 통증을 포함한다.
- [0036] 신경증 및 비-신경성 동통 사이에 차이가 있다. 신경성 동통은 신경에 대한 손상 이후 또는 신경 기능장애 결과로서의 통증으로서 정의된다. 대조적으로, 만성 통증은 다양한 감염성, 유전적, 생리적, 병리적, 기계적 및 염증성 인자에 의해 야기될 수 있고 많은 해부학적 위치 및 조직 타입을 수반한다. 만성 통증의 많은 경우, 만성 통증의 병인학이 불분명하다. 신경증 및 비-신경성 동통 사이의 구별은 부분적으로 구별된 매카니즘 및 치료 반응 패턴을 반영한다.
- [0037] 만성 비-신경성 동통 상태는 통증을 개시하고, 유지하고, 전파하고 및 통합하는 척추 및 극상 변화와 또한 관련되어 있다. 예를 들면, 만성 등 통증 환자는 대조 개체보다 작은 신피질 회백질 부피를 나타낸다. 감소의 크기는 10-20 년의 정상적인 노화에서 소실되는 회백질 부피와 대등하다.
- [0038] 골관절염 (OA)은 활막 관절을 수반하는 퇴행성 질환이고 연골의 중심 손실, 관절 가장자리에서의 비후성 반응 및 연골하 경화증을 특징으로 하고 미국에서 추정으로 4천만명이 걸렸다. 골관절염은 병에 걸린 관절로부터의 침해수용성에 대해 제한된 통증으로 여겨져왔고, 약물학적 개입은 감소된 독성으로 효능을 제공하기 위해 전신적 농도를 최소화하면서 병에 걸린 관절 내 국소 치료 농도를 최대화하도록 표적화되었다. 그러나, 이러한 접근법은 상기 OA 통증 증상의 비-국소 또는 중추 발현을 이용하지 못한다.
- [0039] 따라서 등 통증, 골관절염 및 섬유근육통을 포함하는 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0040] 따라서 통증의 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 등 통증 및 골관절염의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0041] 상당한 의도하지 않은 독성 없이 신경성 동통의 메피바케인 반응성 이상 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0042] 만성 통증의 경우, 본 출원인은 어떤 구체예에 있어서, 국소 마취제의 말초 효과는 침해수용성 변조에서 아무런 역할이 없거나 무시할만한 역할이고 기껏해야 통증 과정의 표적 중 단지 하나를 설명할 뿐이라고 주장한다. 다

른 중요한 매카니즘은 다음을 포함한다: 증대된 시냅스 전달, 중추 탈억제, 촉진적 활성 감소 (감소 촉진); 및 중추 재구성. 따라서, 이론에 의해 얽매임 없이, 본 출원인의 약제학적 조성물 및 방법은 통증 개시, 전파, 유지 및 통합의 전신적 및 중추 매카니즘을 표적으로 하고 어떤 구체예에 있어서 효과적인 통증 경감에 중요하다.

[0043] 본 출원인이 아는 한, 피부 침윤에 의한 적용을 제외할 가능성을 가지면서, 다음이 없다: (i) 만성 통증의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 추천; (ii) 만성 통증의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 공개 데이터; (iii) 만성 통증의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 공개 데이터; (iii) 만성 통증의 관리를 위한 피부에의 적용을 위한 원형 또는 허가된 메피바케인 제품의 제3자 실시; 및 (iv) 개발, 규제적 검토에서 또는 시장 어떠한 주요 시장에서 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제품.

[0044] 강력한 효능, 향상된 안전성 및 내약성을 제공하고, 새로운 및 기존 치료법과는 상이한 매카니즘을 통해 작용하는 통증의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.

[0045] 척추 및 극상 매카니즘을 통해 작용하는 통증에 대한 부가적 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.

[0046] 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증은 종종 수주, 수개월, 수년 심지어 수십년의 치료를 요할 수 있다. 장기 요법의 안전성은 매우 중요하다. 국소 마취제는 손상 후 (예를 들면, 화학적 손상, 기계적 손상, 또는 신경퇴행성 질환에 대한 노출 후), 말초 신경이 성장 또는 재생할 수 있는 부위에 종종 적용되어, 뉴런 성장에 대한 그의 효과가 임상적으로 중요하다. 유사하게, 손상 후 (예를 들면, 화학적 손상, 기계적 손상, 또는 신경퇴행성 질환에 대한 노출 후), 성장 또는 재생하는 신경에 대한 외용 마취제를 포함하는 약물의 효과는 특히 신경 섬유가 재생하고 새로운 싹을 만드는 수술 후 및 외상 후 통증에서 임상적으로 중요하다. Radwan et al., (Anesth Analg 2002;94:319-24)은 성장하는 뉴런에서의 형태학적 변화를 생성하기 위한 국소 마취제 리도케인, 부피바케인, 메피바케인, 및 로비바케인의 효과를 평가하였고 성장 원뿔 붕괴 분석에서의 IC<sub>50</sub> 이 메피바케인에 대해 가장 높고 리도케인에 대해 가장 낮아서, 발달하거나 재생하는 1차 배양 뉴런에 대해 리도케인이 더 큰 잠재적 신경독성 효과를 가짐을 입증하였다. 이들 데이터는 리도케인이 부피바케인보다 신경독성에 대해 더 큰 잠재성을 가졌던 이전의 조직병리적, 전기생리적, 거동적, 및 뉴런 세포 모델을 확인하였다 (Baiton et al, Anesthesiology 1994;81:657-7; Kanai et al., Anesth Analg 1998;86:569-3; Lambert et al., Anesthesiology 1994;80:1082-3). 부가적으로, 이전의 조직병리적 연구에서, Kanai et al. (Anesth Analg 2000;91:944-48)는 80 mM (2.17%) 리도케인이 래트 좌골 신경에서 뉴런 손상을 유도하였음을 입증하였다.

[0047] 최적 안전성 프로필을 가지는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

[0048] 리도케인보다 신경독성에 대해 감소된 잠재성을 가지는 급성 통증, 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증의 치료를 피부에의 적용을 위한 국소 마취제 약제학적 조성물 및 위한 방법에 대한 필요가 있다.

[0049] 본 발명은 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 통증 이상 중추 및/또는 말초 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 외용 및 경피 피부에의 적용에 관한 것이다. 본 발명 더욱 통증의 이상 중추 및/또는 말초 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 외용 및 경피 피부에의 적용에 관한 것이다.

[0050] 선행 문헌을 고려하여, 외용 메피바케인의 치료 효과를 위해 외용 메피바케인의 전달에 있어서의 개량에 대한 심각한 필요성이 존재한다는 것이 바로 명백하다. 외용 메피바케인을 포함하는 신규한 치료적 조성물을 제공할 필요가 있고, 외용 메피바케인을 포함하는 신규한 투여 형태를 제공할 필요가 있고, 메피바케인 또는 국소 마취제 요법을 필요로 하는 환자에게 메피바케인을 투여하는 신규한 방법을 제공할 필요가 있다. 본 발명은 외용, 비교적 쉬운 방식 및 방법의 메피바케인 투여를 제공한다.

### 과제의 해결 수단

[0051] 본 출원인은 피부에 대한 메피바케인의 외용 적용은 피부 장벽을 통한 강력한 투과를 제공할 수 있다는 것을 이제 놀랍게도 발견하였다.

[0052] 또한 본 출원인은 피부에 대한 메피바케인의 외용 적용은 신경증 및 비-신경성 동통 상태에서 강력한 항침해 효과를 제공할 수 있다는 것을 놀랍게도 입증하였다.

- [0053] 본 발명은 치료 효과를 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 약제학적 조성물 (가끔 "외용", "외용 적용", "경피", "경피 적용"이라고 불림, 각각 어떠한 국소 및/또는 전신적 효과를 위한 "피부에의 적용"과 같은 의미를 가짐) 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0054] 본 출원인에 의해 수행된 초기 시도는 말초 신경성 동통의 검증된 모델에서 외용 메피바케인으로 놀라운 진통을 입증하였다. 그러나, 상기 진통 효과는 짧게 지속하고 매우 가변적이었다. 본 출원인은 피부에의 적용에 의해 강력하고 길고 지속적인 진통을 제공하도록 메피바케인의 투여 형태를 유리하게 만들수 있다는 것을 놀랍게도 발견하였다.
- [0055] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 필적하는 또는 더 우수한 효능을 달성하기 위해 리도케인의 외용 투여 후보다 더 높은 유속에서 피부에 대한 외용 메피바케인 투여를 고려한다.
- [0056] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 필적하는 또는 더 우수한 효능을 달성하기 위해 리도케인의 외용 투여 후보다 더 짧은 지연시간을 가지는 피부에 대한 외용 메피바케인 투여를 고려한다.
- [0057] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 필적하는 또는 더 우수한 효능을 달성하기 위해 리도케인의 외용 투여 후보다 더 큰 피부 체류를 가지는 피부에 대한 외용 메피바케인 투여를 고려한다.
- [0058] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 통증의 말초 부위 (적용 부위)에서 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0059] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 신경 기능장애의 말초 부위에서 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0060] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 통증 및 통증 조절의 전신적 부위에서 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0061] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 신경 기능장애의 전신적 부위에서의 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0062] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 통증 및 통증 조절의 말초 및 전신적 부위 둘 다에서의 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0063] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 신경 기능장애의 말초 및 전신적 부위에서의 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0064] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 상기 통증의 이상 말초 매카니즘을 표적으로 하는 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0065] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 통증의 이상 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0066] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 상당한 국소 또는 전신적 독성 없이 통증의 이상 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 피부에 대한 외용 투여를 고려한다.
- [0067] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 통증 관리의 효율 및 품질을 실질적으로 향상시키는 방법에 관한 것이다.
- [0068] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 최대 약 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 18 또는 24 시간 동안 통증 경감을 제공하는 피부에의 적용을 위한 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0069] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 최대 약 36, 48, 또는 72 시간 동안 통증 경감을 제공하는 피부에의 적용을 위한 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0070] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 최대 약 1, 2, 3, 또는 4 주 동안 통증 경감을 제공하는 피부에의 적용을 위한 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0071] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 지속적 치료 효과의 지속기간을 제공하는 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 단일 외용 투여는 최대 약 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 또는 24 시간 동안 통증 경감을 제공한다. 다른 구체예에서, 단일 외용 투여는 최대 약 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28 일, 또는 30 일 동안 통증 경감을 제공한다.
- [0072] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 조기 온셋 및 지속적 치료 효과 지속기간을 제공하는 외용 메피바케인 제형을



제공하는 것이다.

- [0073] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 약 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 또는 72 시간 마다의 적용에 적절한 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0074] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 약 1, 2, 3, 또는 4 주마다의 적용에 적절한 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0075] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 최대 약 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 또는 72 시간의 지속기간 동안 피부에의 적용을 위한 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0076] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 최대 약 1, 2, 3, 또는 4 주의 지속기간 동안 피부에의 적용을 위한 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0077] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 패치로서 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0078] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 외용 패치로서 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0079] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 경피 패치로서 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0080] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 외용 및 경피 전달을 통한 치료 효과를 제공하는 패치로서 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0081] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 국소 및 전신적 효과를 가지는 패치로서 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0082] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 패치의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인이 매트릭스 내에 분산되어 있다.
- [0083] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 패치의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데 여기서 상기 메피바케인이 접착제 내에 분산되어 있다.
- [0084] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 패치의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 저장소 내에 함유되어 있다.
- [0085] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것인데, 상기 적용은 통증의 부위에서이다.
- [0086] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것인데, 상기 적용은 통증의 부위에 근위에서 행해진다.
- [0087] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것인데, 상기 적용은 통증의 부위에 대해 원위에서 행해진다.
- [0088] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 말초 신경계 기능장애 또는 손상의 부위에서 치료 효과를 가지는 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0089] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 중추 신경계 기능장애 또는 손상의 부위에서 치료 효과를 가지는 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0090] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증 합산, 통증 증폭, 통증 통합 및 통증 촉진 감소 부위를 향한 치료 효과를 가지는 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0091] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 말초 및 전신적 효과를 가지는 외용 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0092] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 말초 신경계에서 치료 효과를 가지는 외용 또는 경피 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0093] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 중추 신경계에서 치료 효과를 가지는 외용 또는 경피 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0094] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 말초 및 중추 신경계 둘 다에서 치료 효과를 가지는 패치로서의 외용 또는 경피 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.

- [0095] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 말초 신경계 기능장애 또는 손상의 부위에서 치료 효과를 가지는 외용 패치로서의 외용 또는 경피 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0096] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 중추 신경계 기능장애 또는 손상의 부위에서 치료 효과를 가지는 경피 패치로서의 외용 또는 경피 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0097] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명의 투여량은 낮은 또는 검출불가능한 메피바케인 농도에도 불구하고 지속하는 치료 효과를 제공한다.
- [0098] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 급성 통증, 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것이다.
- [0099] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증 및 증상 개시, 전파, 흡산, 유지 및 통합의 중추 신경계 매카니즘을 표적으로 함에 의한 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공한다.
- [0100] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 신경증의 말초 및 중추 신경계 매카니즘을 표적으로 함에 의한 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공한다.
- [0101] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 본 출원인이 말초 및 중추 "노시스태틱(nocistatic)" 제어로서 특성화한 것을 표적으로 함에 의해 통증으로부터의 경감을 제공하기 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것이다.
- [0102] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증 자극에 대한 상기 "설정값"을 재조정함에 의해 피부에의 적용을 위한 통증으로부터의 경감을 제공하기 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것이다.
- [0103] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것인데, 상기 제형 및 방법 다음을 가지지 않는다: (i) 상당한 약물 축적의 성향, (ii) 심장 독성의 성향, (iii) CNS 독성의 성향, 또는 (iv) 임상적으로 상당한 심장 부정맥의 성향.
- [0104] 일부 또는 모든 상기 목적 및 기타는 본 발명의 구체예에 의해 달성되는데, 이 구체예는 부분적으로 국소 효과를 위한 메피바케인의 피부에의 적용을 위한 투여 형태에 관한 것이다.
- [0105] 일부 또는 모든 상기 목적 및 기타는 본 발명의 구체예에 의해 달성되는데, 이 구체예는 부분적으로 전신적 효과를 위한 메피바케인의 피부에의 적용을 위한 투여 형태에 관한 것이다.
- [0106] 일부 또는 모든 상기 목적 및 기타는 본 발명의 구체예에 의해 달성되는데, 이 구체예는 부분적으로 국소 및 전신적 효과를 위한 메피바케인의 피부에의 적용을 위한 투여 형태에 관한 것이다.
- [0107] 일부 바람직한 구체예에서, 본 발명은 매카니즘, 해부학적 위치 및 병인학과 관계없이 신경증, 급성 통증, 말초 신경성 동통, 중추 신경성 동통, 만성 통증, 특발성 통증의 치료를 위한 라세미 또는 거울상이성질체 형태 또는 이의 혼합물인 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0108] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 방법 및 메피바케인의 제형을 제공하는 것인데, 상기 제형 및 방법은 다음에 대한 성향을 가지지 않는다: (i) 상당한 최고최저간 변동, (ii) 말초 독성, 또는 (iii) 전신적 독성.
- [0109] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 패치의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 저장소 내에 함유되어 있고, 상기 저장소는 피부에 대해 근위인 상기 패치의 측 상에 막 층을 가진다.
- [0110] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 패치의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 저장소 내에 함유되어 있고, 상기 저장소는 피부에 대해 근위인 상기 패치의 측 상에 막 층을 가지고, 상기 막 층의 메피바케인에 대해 실질적으로 투과성이다.
- [0111] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 패치의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 저장소 내에 함유되어 있고, 상기 저장소는 피부에 대해 근위인 상기 패치의 측 상에 막 층을 가지고, 상기 막 층의 메피바케인에 대해 실질적으로 투과성이고, 상기 막 층은 메피바케인의 제어된 방출을 제공한다.

- [0112] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 첩부제의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0113] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 겔 또는 에멀젼 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0114] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 피부에의 적용을 위한 크림 형태인 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0115] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 연고 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0116] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 리포솜 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0117] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 용액 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0118] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 거품의 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0119] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 현탁액 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0120] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 로션 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0121] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 하이드로겔 매트릭스 형태인 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0122] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 에어로졸화된 전달을 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이다.
- [0123] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 분사가 가능한 약제학적 제형이다.
- [0124] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 외용 투여로 얇은 장벽 막을 형성할 수 있는 분사가 가능한 약제학적 제형이다.
- [0125] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 외용 투여로 얇은 장벽 막을 형성할 수 있는 분사가 가능한 약제학적 제형이다.
- [0126] 본 발명의 특정 구체예의 목적은 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것인데, 여기서 상기 메피바케인은 외용 투여로 얇은 필름을 형성할 수 있는 분사가 가능한 약제학적 제형이고, 상기 필름은 실질적으로 물 세척가능하거나, 부분적으로 물 세척가능하거나, 또는 물을 사용한 제거에 저항성이다.
- [0127] 일부 또는 모든 상기 목적 및 기타는 본 발명의 구체예에 의해 달성되는데, 본 발명의 구체예는 부분적으로 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 투여 형태에 관한 것이다.
- [0128] 본 발명은 또한 본 명세서에서 개시된 투여 형태의 키트에 관한 것이다.
- [0129] 부가적인 양상에서, 본 발명의 투여 형태는 하나 이상의 중합체 매트릭스 및 임의로 하나 이상의 상기 메피바케인에 대한 투과 촉진제를 포함하는 저장소 내에 메피바케인을 포함한다.
- [0130] 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 상기 반고체 (예를 들면, 겔, 크림, 로션, 연고, 등) 및 패치 (예를 들면, 약물-내-접착제) 투여 형태 약물은 약 5 내지 약 9, 또는 약 5.5 내지 약 8.5, 또는 약 5.8 내지 약 8.5, 또는 약 6 내지 약 8.5, 또는 약 6.2 내지 약 8.5의 pH를 가진다.
- [0131] 일부 더욱 바람직한 본 발명의 구체예에서, 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 상기 반고체 (예를 들면, 겔, 크림, 로션, 연고, 등) 및 패치 (예를 들면, 약물-내-접착제) 투여 형태 약물은 약 6.3 내지 약 8.3, 또는 약 6.5 내지 약 8.2, 또는 약 6.5 내지 약 8.0의 pH를 가진다.
- [0132] 일부 특히 바람직한 본 발명의 구체예에서, 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 상기 반고체 (예를 들면, 겔, 크림, 로션, 연고, 등) 및 패치 (예를 들면, 약물-내-접착제) 투여 형태 약물은 약 6.6 내지 약 8 또는 약 6.7 내지 약 7.8, 또는 약 6.8 내지 약 7.5, 또는 약 6.8 내지 약 7.2, 또는 약 7 내지 약 7.5의 pH를 가진다.
- [0133] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태로부터의 상기 메피바케인의 전달은 상기 패치 또는 겔 투여 형태 상에 적용되는 폐색성 또는 비-폐색성 재료의 적용에 의해 보조될 수 있고, 상기 폐색성 재료는 접착제를 가지거나 또는 없다.
- [0134] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 메피바케인 투여 형태는 패치이다. 상기 패치는 어떠한 형상, 예를 들면 원형,

사각형 또는 직사각형일 수 있다.

- [0135] 일부 바람직한 구체예에서, 패치 투여 형태로부터의 상기 메피바케인의 전달은 상기 패치 투여 형태 상에서 접착제 재료 (봉대, 패치, 등)의 적용에 의해 보조될 수 있다.
- [0136] 일부 바람직한 구체예에서, 패치 투여 형태로부터의 상기 메피바케인의 전달은 상기 패치의 나머지보다 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 층의 상기 패치 투여 형태의 부분 내에 포함시킴에 의해 보조될 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 상기 패치 투여 형태의 상기 부분은 상기 패치의 부분 또는 모든 상기 가장자리 또는 둘레를 따른다. 일부 바람직한 구체예에서, 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 상기 패치 투여 형태의 상기 부분은 메피바케인이 없거나 또는 실질적으로 없다. 일부 다른 바람직한 구체예에서, 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 상기 패치 투여 형태의 상기 부분은 상당한 양 또는 피부 노출된 면적의 나머지와 대략 같은 양의 메피바케인을 함유하지만, 상기 패치의 나머지보다 더 큰 피부 접착력을 가진다.
- [0137] 일부 바람직한 구체예에서, 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 부분의 상기 투여 형태 내 상기 포함은 다음을 제공한다: (i) 휴식시 상기 패치의 향상된 체류; (ii) 물리적 활동에도 상기 패치의 향상된 체류; (iii) 패치 운동 및 땀에도 상기 패치의 향상된 체류; (iv) 물에 대한 짧은 또는 지속적 노출에도 상기 패치의 향상된 체류; 및/또는 (v) 수면 도중 상기 패치의 향상된 체류. 일부 바람직한 구체예에서, 피부 체류 실패율 (즉, 피부 상에 상기 투여 형태를 완전히 또는 실질적으로 보유하지 못함)는 Lidoderm® 패치보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350% 또는 400% 작다. 일부 바람직한 구체예에서, 피부 체류 실패율 (즉, 피부 상에 상기 투여 형태를 완전히 또는 실질적으로 보유하지 못함)는 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 부분이 없는 동일한 패치보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350% 또는 400% 작다.
- [0138] 일부 바람직한 구체예에서, 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 부분의 상기 투여 형태 내 상기 포함은 다음을 제공한다: (i) 향상된 피부 수화; (ii) 향상된 피부 투과능력; (iii) 향상된 전신적 혈액 수준 (AUC); (iv) 향상된 피부 조직 수준; (v) 더욱 빠른 효과의 온셋; (vi)  $C_{max}$ 까지 시간이 더 짧음; (vii) 더 높은  $C_{max}$ ; 및/또는 (viii) 향상된 효능. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 향상은 Lidoderm® 패치보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 또는 300% 크다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 향상은 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 부분이 없는 동일한 패치보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 또는 300% 크다.
- [0139] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 패치의 나머지보다 더 큰 또는 실질적으로 더 큰 피부 접착력을 가지는 상기 패치 투여 형태의 표면적은 피부와 접촉하는 상기 패치의 전체 표면적의 약 1% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 3% 미만, 또는 약 4% 미만, 또는 약 5% 미만, 또는 약 6% 미만, 또는 약 7% 미만, 또는 약 8% 미만, 또는 약 9% 미만, 또는 약 10% 미만, 또는 약 12% 미만, 또는 약 15% 미만, 또는 약 17% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 25% 미만, 또는 약 35% 미만이다.
- [0140] 또 다른 양상에서, 본 발명의 투여 형태는 수성 겔, 상기 메피바케인에 대한 투과 촉진제, 및 겔화제를 포함하는 저장소 내에 메피바케인을 포함한다.
- [0141] 또다른 구체예에 있어서, 본 발명의 투여 형태는 저장소 또는 매트릭스 내에 메피바케인을 포함하고 및 더욱 메피바케인 방출 속도 제어 수단을 포함하고; 상기 메피바케인 방출 속도 제어 수단은 최대 약 6 시간의 기간 동안 사람 환자에게 상기 투여 형태를 고정함에 의해 상기 메피바케인을 방출한다. 다른 구체예에서, 상기 투여 형태는 최대 약 8, 12, 18 또는 24 시간 또는 최대 약 1, 2, 3, 7, 14, 21 또는 30 일의 기간 동안 고정된다.
- [0142] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 외용 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 우세한 혈장 농도에 기초하여 기대되는 것보다 더 긴 치료 효과를 제공한다. 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 투여 형태는 짧은 수명, 낮은 또는 무시할만한 우세한 혈장 농도 에도 불구하고 지속적인 치료 효과를 제공한다.
- [0143] 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 투여 형태는 피부에의 단일 적용으로서 투여됨에도 불구하고 최대 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1, 2, 또는 약 3, 또는 약 7, 또는 약 14 또는 약 21 또는 약 30 일의 지속적 치료 효과를 제공한다.
- [0144] 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 투여 형태는 라세미 또는 거울상이성질체 형태, 또는 이의 혼합물인



염기 또는 약제학적으로 허용가능한 염으로서 투여된 상기 메피바케인의 말단 제거 반감기의 약 최대 800 배인 지속적 치료 효과를 제공한다. 다른 구체예에서 피부에의 적용을 위한 상기 투여 형태는 상기 메피바케인의 말단 제거 반감기의 최대 약 2, 또는 약 4, 또는 약 6, 또는 약 8, 또는 약 10, 또는 약 12, 또는 약 15, 또는 약 18, 또는 약 20, 또는 약 24, 또는 약 30, 또는 약 40, 또는 약 50, 또는 약 80, 또는 약 100, 또는 약 120, 또는 약 160, 또는 약 200, 또는 약 300, 또는 약 400, 또는 약 600, 또는 약 700 또는 최대 약 800 배인 치료 효과를 제공한다.

[0145] 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 투여 형태는 피부에의 적용의 지속기간보다 최대 약 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 또는 60 배보다 더 긴 지속적 치료 효과를 제공한다. 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 투여 형태는 최대 24 시간 지속하는 피부에의 단일 적용 후 2, 3, 4, 7, 14, 21, 또는 30 일까지의 지속적 치료 효과를 제공한다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 라세미 또는 거울상이성질체 형태, 또는 이의 혼합물인 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제학적 조성물을 제공한다.

[0146] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 피부에의 단일 적용 후 최대 약 720 시간 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 피부에의 단일 적용 후 최대 약 504 시간, 또는 최대 약 336 시간, 또는 최대 약 168 시간, 또는 최대 약 140 시간, 또는 최대 약 120 시간, 또는 최대 약 96 시간, 또는 최대 약 72 시간, 또는 최대 약 48 시간, 또는 최대 약 24 시간, 또는 최대 약 18 시간, 또는 최대 약 12 시간, 또는 최대 약 8 시간, 또는 최대 약 6 시간, 또는 최대 약 4 시간의 치료 효과를 제공한다.

[0147] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 단일 단기 피부에의 적용 후 최대 약 720 시간 동안 오래 지속하는 치료 효과를 제공하고; 상기 단기 적용은 약 80% 이하의 상기 치료 효과 지속기간 동안 지속한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 단기 적용은 상기 치료 효과 지속기간의 약 75%, 또는 약 60% 또는 약 50%, 또는 약 40%, 또는 약 30%, 또는 약 25%, 또는 약 20%, 또는 약 15%, 또는 약 10%, 또는 약 7.5%, 또는 약 5%, 또는 약 2.5%, 또는 약 1% 이하 동안 지속한다.

[0148] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 사람 환자에게 최대 약 168 시간의 투여에 적절하다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 최대 약 144 시간, 또는 최대 약 120 시간, 또는 최대 약 96 시간, 또는 최대 약 72 시간, 또는 최대 약 48 시간, 또는 최대 약 24 시간, 또는 최대 약 18 시간, 또는 최대 약 12 시간, 또는 최대 약 8 시간, 또는 최대 약 6 시간, 또는 최대 약 4 시간의 피부에의 적용에 적절하다.

[0149] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 Lidoderm®패치로부터의 평균 유량보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900% 또는 1000% 큰 유량을 제공한다.

[0150] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 Lidoderm®패치로부터의 평균 지연시간보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 더 짧은 평균 흡수 지연시간을 제공한다.

[0151] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 Lidoderm®패치로부터의 피부 체류보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 큰 피부 체류를 제공한다.

[0152] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 상기 Lidoderm®패치로부터 방출되는 양보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 큰 상기 패치로부터 방출되는 약물의 퍼센트를 제공한다.

[0153] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적

조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 Lidoderm®패치의  $\text{cm}^2$  당 퍼센트 로딩보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900% 또는 1000% 미만의 패치의  $\text{cm}^2$  당 약물의 퍼센트 로딩을 제공하고; 상기 투여 형태는 상기 Lidoderm®패치에 필적하는 치료적 효능을 제공한다.

[0154] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 상기 Lidoderm®패치에 대해서보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 미만의 상기 패치로부터 방출되는 양 (적용될 상기 패치 내 양 마이너스(-) 상기 투여 간격 말기에 상기 패치 내에 남은 양으로서 측정됨, 퍼센트로서 표현됨)에 대한 변동 계수를 제공한다.

[0155] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약  $0.09 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.08 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.07 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.06 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.05 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.04 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.03 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.02 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.01 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.009 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.008 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.007 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.006 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.005 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.004 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.003 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.002 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상의 평균 메피바케인 유효량을 제공한다.

[0156] 일부 더욱 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약  $5 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $4 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $3.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $3 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $2.75 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $2.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $2.25 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $2 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $1.75 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $1.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $1.4 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $1.3 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $1.2 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $1.1 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $1 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.9 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.8 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.7 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.6 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.55 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.5 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.45 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.4 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.35 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.3 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.25 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.2 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.18 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.17 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.15 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.14 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.13 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.12 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.11 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상, 또는 약  $0.1 \text{ mg/cm}^2/\text{hr}$  이상의 평균 메피바케인 유효량을 제공한다.

[0157] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 1.7 hr 미만, 또는 약 1.6 hr 미만, 또는 약 1.5 hr 미만의 평균 흡수 또는 투과 지연시간을 제공한다.

[0158] 일부 더욱 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 1.4 hr 미만, 또는 약 1.4 hr 미만, 또는 약 1.2 hr 미만, 또는 약 1.1 hr 미만, 또는 약 1 hr 미만, 또는 약 0.9 hr 미만, 또는 약 0.8 hr 미만, 또는 약 0.7 hr 미만, 또는 약 0.6 hr 미만, 또는 약 0.5 hr 미만, 또는 약 0.4 hr 미만, 또는 약 0.35 hr 미만, 또는 약 0.3 hr 미만, 또는 약 0.25 hr 미만, 또는 약 0.2 hr 미만의 평균 흡수 또는 투과 지연시간을 제공한다.

[0159] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 4% 초과, 또는 약 5% 초과, 또는 약 6% 초과, 또는 약 7% 초과, 또는 약 8% 초과인 상기 패치로부터의 평균 메피바케인 방출 (적용 이전의 상기 패치 내 양 마이너스(-) 상기 투여 간격의 말기에 상기 패치 내에 남은 양 나누기 상기 적용 이전의 상기 패치 내 양으로서 측정됨, 퍼센트로서 표현됨)을 제공한다.

[0160] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적



- [0168] 일부 더욱 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 58% 미만, 또는 약 55% 미만, 또는 약 53% 미만, 또는 약 51% 미만, 또는 약 50% 미만, 또는 약 48% 미만, 또는 약 45% 미만, 또는 약 42% 미만, 또는 약 40% 미만, 또는 약 38% 미만, 또는 약 36% 미만, 또는 약 35% 미만, 또는 약 30% 미만인 상기 패치로부터 방출되는 양 (적용될 상기 패치 내 양 마이너스(-) 상기 투여 간격의 말기에 상기 패치 내에 남은 양으로서 측정됨, 퍼센트로서 표현됨)에 대한 변동 계수를 제공하고; 상기 방출되는 양은 생체내 사람 피부에 대한 단일 적용 24 시간 후 측정된다.
- [0169] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 4.7 mg 미만, 또는 약 4.5 mg 미만, 또는 약 4.4 mg 미만, 또는 약 4.3 mg 미만, 또는 약 4.2 mg 미만, 또는 약 4.1 mg 미만인 패치의  $\text{cm}^2$  당 퍼센트 로딩 (메피바케인의 염기의 양으로서 표현됨)을 제공한다.
- [0170] 일부 더욱 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 패치 내에 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 4 mg 미만, 또는 약 3.9 mg 미만, 또는 약 3.8 mg 미만, 또는 약 3.7 mg 미만, 또는 약 3.6 mg 미만, 또는 약 3.5 mg 미만, 또는 약 3.4 mg 미만, 또는 약 3.3 mg 미만, 또는 약 3.2 mg 미만, 또는 약 3.1 mg 미만, 또는 약 3 mg 미만, 또는 약 2.8 mg 미만, 또는 약 2.5 mg 미만, 또는 약 2.2 mg 미만, 또는 약 2 mg 미만, 또는 약 2.5 mg 미만, 또는 약 2.2 mg 미만, 또는 약 2 mg 미만인 패치의  $\text{cm}^2$  당 퍼센트 로딩 (메피바케인의 염기의 양으로서 표현됨)을 제공한다.
- [0171] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 5 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL의 메피바케인의  $C_{\max}$ 을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 15 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 250 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 500 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 1000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 1500 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 2000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 3000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 4000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 3500 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 2000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 750 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 500 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 2000 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의  $C_{\max}$ 를 제공한다.
- [0172] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 5 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL의 메피바케인의  $C_{\max}$ 을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 15 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 15 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 25 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 250 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 500 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 1000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 1500 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 2000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 3000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 4000 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 4000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 3500 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 2000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 750 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 500 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 400 ng/mL, 또는 약 5 ng/mL 내지 약 300 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 2000 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 1500 ng/mL, 또는 약 50 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 또는 약 100 ng/mL 내지 약 800 ng/mL의  $C_{\max}$ 를 제공한다.
- [0173] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 5 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL의 메피바케인의  $C_{\max}$ 을 제공하고; 상기  $C_{\max}$ 는 평균 약

1 내지 약 168 시간 일어난다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 평균 약 1 내지 약 160 시간, 또는 약 1 내지 약 144 시간, 또는 약 1 내지 약 120 시간, 또는 약 1 내지 약 96 시간, 또는 약 1 내지 약 72 시간, 또는 약 1 내지 약 48 시간, 또는 약 1 내지 약 20 시간, 또는 약 1 내지 약 18 시간, 또는 약 1 내지 약 16 시간, 또는 약 1 내지 약 12 시간, 또는 약 1 내지 약 10 시간, 또는 약 1 내지 약 8 시간, 또는 약 1 내지 약 6 시간, 또는 약 1 내지 약 4 시간 일어나는 메피바케인의  $C_{max}$ 를 제공한다.

[0174] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 5 ng/mL 내지 약 6000 ng/mL의 메피바케인의  $C_{max}$ 을 제공하고; 상기  $C_{max}$ 는 평균 약 6 내지 약 168 시간 일어난다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 평균 약 1 내지 약 160 시간, 또는 약 1 내지 약 144 시간, 또는 약 1 내지 약 120 시간, 또는 약 1 내지 약 96 시간, 또는 약 1 내지 약 72 시간, 또는 약 1 내지 약 48 시간, 또는 약 1 내지 약 20 시간, 또는 약 1 내지 약 18 시간, 또는 약 1 내지 약 16 시간, 또는 약 1 내지 약 12 시간, 또는 약 1 내지 약 10 시간, 또는 약 1 내지 약 8 시간, 또는 약 1 내지 약 6 시간, 또는 약 1 내지 약 4 시간 일어나는 메피바케인의  $C_{max}$ 를 제공한다.

[0175] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 최대 6000 ng/mL의 메피바케인의  $C_{max}$ 을 제공하고; 상기  $C_{max}$ 는 평균 약 1 내지 약 168 시간 일어난다.

[0176] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 1 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL 메피바케인의  $C_{min}$ 을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 2500 ng/mL 미만, 또는 약 2000 ng/mL 미만, 또는 약 1500 ng/mL 미만, 또는 약 1250 ng/mL 미만, 또는 약 1000 ng/mL 미만, 또는 약 750 ng/mL 미만, 또는 약 500 ng/mL 미만, 또는 약 400 ng/mL 미만, 또는 약 300 ng/mL 미만, 또는 약 200 ng/mL 미만, 또는 약 100 ng/mL 미만, 또는 약 75 ng/mL 미만, 또는 약 50 ng/mL 미만, 또는 약 25 ng/mL 미만, 또는 약 15 ng/mL 미만, 또는 약 5 ng/mL 미만의  $C_{min}$ 을 제공한다.

[0177] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 1 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL 메피바케인의  $C_{min}$ 을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 2500 ng/mL 미만, 또는 약 2000 ng/mL 미만, 또는 약 1500 ng/mL 미만, 또는 약 1250 ng/mL 미만, 또는 약 1000 ng/mL 미만, 또는 약 750 ng/mL 미만, 또는 약 500 ng/mL 미만, 또는 약 400 ng/mL 미만, 또는 약 300 ng/mL 미만, 또는 약 200 ng/mL 미만, 또는 약 100 ng/mL 미만, 또는 약 75 ng/mL 미만, 또는 약 50 ng/mL 미만, 또는 약 25 ng/mL 미만, 또는 약 15 ng/mL 미만, 또는 약 5 ng/mL 미만의  $C_{min}$ 을 제공한다.

[0178] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 1 ng/mL 내지 약 3000 ng/mL 메피바케인의  $C_{min}$ 을 제공하고; 상기  $C_{min}$ 은 약 2 내지 약 168 시간의 평균으로부터 측정된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 2500 ng/mL 미만, 또는 약 2000 ng/mL 미만, 또는 약 1500 ng/mL 미만, 또는 약 1250 ng/mL 미만, 또는 약 1000 ng/mL 미만, 또는 약 750 ng/mL 미만, 또는 약 500 ng/mL 미만, 또는 약 400 ng/mL 미만, 또는 약 300 ng/mL 미만, 또는 약 200 ng/mL 미만, 또는 약 100 ng/mL 미만, 또는 약 75 ng/mL 미만, 또는 약 50 ng/mL 미만, 또는 약 25 ng/mL 미만, 또는 약 15 ng/mL 미만의  $C_{min}$ 을 제공한다.

[0179] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 최대 3000 ng/mL의 메피바케인의  $C_{min}$ 을 제공하고; 상기  $C_{min}$ 은 약 2 내지 약 168 시간의 평균으로부터 측정된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 2 내지 약 160 시간, 또는 약 1 내지 약 144 시간, 또는 약 1 내지 약 120 시간, 또는 약 1 내지 약 96 시간, 또는 약 1 내지 약 72 시간, 또는 약 1 내지 약 48 시간, 또는 약 1 내지 약 20 시간, 또는 약 1 내지 약



18 시간, 또는 약 1 내지 약 16 시간, 또는 약 1 내지 약 12 시간, 또는 약 1 내지 약 10 시간, 또는 약 1 내지 약 8 시간, 또는 약 1 내지 약 6 시간, 또는 약 1 내지 약 4 시간의 평균으로부터 일어나는 메피바케인의  $C_{min}$ 을 제공한다.

[0180] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 최대 3000 ng/mL의 메피바케인의  $C_{min}$ 을 제공하고; 상기  $C_{min}$ 은 약 2 내지 약 168 시간의 평균으로부터 측정된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 2 내지 약 160 시간, 또는 약 1 내지 약 144 시간, 또는 약 1 내지 약 120 시간, 또는 약 1 내지 약 96 시간, 또는 약 1 내지 약 72 시간, 또는 약 1 내지 약 48 시간, 또는 약 1 내지 약 20 시간, 또는 약 1 내지 약 18 시간, 또는 약 1 내지 약 16 시간, 또는 약 1 내지 약 12 시간, 또는 약 1 내지 약 10 시간, 또는 약 1 내지 약 8 시간, 또는 약 1 내지 약 6 시간, 또는 약 1 내지 약 4 시간의 평균으로부터 일어나는 메피바케인의  $C_{min}$ 을 제공한다.

[0181] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 80000 ng.hr/mL의 혈장 농도 시간 곡선 ( $AUC_{0-24}$ ) 하 평균 면적에 의해 평가되는 전신 노출을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 70,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 60,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 50,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 40,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 30,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 20,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 15,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 10,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 7,500 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 5,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 4,000 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 3,000 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 2,500 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 2,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 1,500 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 1,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 750 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 500 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 350 ng.hr/mL, 또는 약 1000 ng.hr/mL 내지 약 50,000 ng.hr/mL, 또는 약 1000 ng.hr/mL 내지 약 40,000 ng.hr/mL, 또는 약 2,500 ng.hr/mL 내지 약 30,000 ng.hr/mL, 또는 약 5,000 ng.hr/mL 내지 약 20,000 ng.hr/mL, 7,500 ng.hr/mL 내지 약 15,000 ng.hr/mL, 10,000 ng.hr/mL 내지 약 15,000 ng.hr/mL의  $AUC_{0-24}$ 를 제공한다.

[0182] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 80000 ng.hr/mL의 혈장 농도 시간 곡선 ( $AUC_{0-24}$ ) 하 평균 면적에 의해 평가되는 전신 노출을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 70,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 60,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 50,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 40,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 30,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 20,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 15,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 10,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 7,500 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 5,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 4,000 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 3,000 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 2,500 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 2,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 1,500 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 1,000 ng.hr/mL, 또는 약 50 ng.hr/mL 내지 약 750 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 500 ng.hr/mL, 50 ng.hr/mL 내지 약 350 ng.hr/mL, 또는 약 1000 ng.hr/mL 내지 약 50,000 ng.hr/mL, 또는 약 1000 ng.hr/mL 내지 약 40,000 ng.hr/mL, 또는 약 2,500 ng.hr/mL 내지 약 30,000 ng.hr/mL, 또는 약 5,000 ng.hr/mL 내지 약 20,000 ng.hr/mL, 7,500 ng.hr/mL 내지 약 15,000 ng.hr/mL, 10,000 ng.hr/mL 내지 약 15,000 ng.hr/mL의  $AUC_{0-24}$ 를 제공한다.

[0183] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 최대 8000 ng.hr/mL의 혈장 농도 시간 곡선 ( $AUC_{0-24}$ ) 하 평균 면적에 의해 평가되는 전신 노출을 제공한다.

[0184] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 그의 의도된 투여 빈도에서 세 번 이하의 투여량의 투여 후의 메피바케인의 정상 상태 치료 농도의 적어도 80%를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상

기 투여 형태는 그의 의도된 투여 빈도에서 세 번 이하의 투여량의 투여 후의 정상 상태 치료 농도의 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 82.5% 또는 적어도 약 87.5%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 92.5%를 제공한다.

[0185] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 그의 의도된 투여 빈도에서 세 번 이하의 투여량의 투여 후의 메피바케인의 정상 상태 치료 농도의 적어도 80%를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 그의 의도된 투여 빈도에서 세 번 이하의 투여량의 투여 후의 정상 상태 치료 농도의 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 82.5% 또는 적어도 약 87.5%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 92.5%를 제공한다.

[0186] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 0.1 내지 약 1.0의  $C_{min}/C_{max}$  비를 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 최대 약 4 시간, 또는 최대 약 6 시간, 또는 최대 약 8 시간, 또는 최대 약 12 시간, 또는 최대 약 18 시간, 또는 최대 약 24 시간, 또는 최대 약 36 시간, 또는 최대 약 48 시간, 또는 최대 약 72 시간 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 0.1 내지 약 0.9, 또는 약 0.1 내지 약 0.8, 또는 약 0.1 내지 약 0.7, 또는 약 0.1 내지 약 0.6, 또는 약 0.1 내지 약 0.5, 또는 약 0.1 내지 약 0.4, 또는 약 0.1 내지 약 0.3, 또는 약 0.2 내지 약 1.0, 또는 약 0.25 내지 약 1.0, 또는 약 0.4 내지 약 1.0, 또는 약 0.5 내지 약 1.0, 또는 약 0.65 내지 약 1.0, 또는 약 0.75 내지 약 1.0, 또는 약 0.2 내지 약 0.9, 또는 약 0.3 내지 약 0.8, 또는 약 0.4 내지 약 0.8, 또는 약 0.4 내지 약 0.7, 또는 약 0.4 내지 약 0.6의  $C_{min}/C_{max}$  비를 제공한다.

[0187] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 0.1 내지 약 1.0의  $C_{min}/C_{max}$  비를 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 최대 약 4 시간, 또는 최대 약 6 시간, 또는 최대 약 8 시간, 또는 최대 약 12 시간, 또는 최대 약 18 시간, 또는 최대 약 24 시간, 또는 최대 약 36 시간, 또는 최대 약 48 시간, 또는 최대 약 72 시간 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 0.1 내지 약 0.9, 또는 약 0.1 내지 약 0.8, 또는 약 0.1 내지 약 0.7, 또는 약 0.1 내지 약 0.6, 또는 약 0.1 내지 약 0.5, 또는 약 0.1 내지 약 0.4, 또는 약 0.1 내지 약 0.3, 또는 약 0.2 내지 약 1.0, 또는 약 0.25 내지 약 1.0, 또는 약 0.4 내지 약 1.0, 또는 약 0.5 내지 약 1.0, 또는 약 0.65 내지 약 1.0, 또는 약 0.75 내지 약 1.0, 또는 약 0.2 내지 약 0.9, 또는 약 0.3 내지 약 0.8, 또는 약 0.4 내지 약 0.8, 또는 약 0.4 내지 약 0.7, 또는 약 0.4 내지 약 0.6의  $C_{min}/C_{max}$  비를 제공한다.

[0188] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 400% 미만의 퍼센트 변동을 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 350% 미만, 또는 300% 미만, 또는 250% 미만, 또는 200% 미만, 또는 150% 미만, 또는 100% 미만, 또는 75% 미만, 또는 50% 미만, 또는 25% 미만의 퍼센트 변동을 제공한다.

[0189] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 400% 미만의 퍼센트 변동을 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 350% 미만, 또는 300% 미만, 또는 250% 미만, 또는 200% 미만, 또는 150% 미만, 또는 100% 미만, 또는 75% 미만, 또는 50% 미만, 또는 25% 미만의 퍼센트 변동을 제공한다.

[0190] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 약 1 내지 약 6 시간의 각 6시간의 의도된 투여 빈도 시간 또는 의도된 작용 기간에 대한  $W_{50}$ 을 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 1 내지 약 5 시간, 또는 약 1 내지 약 4 시간, 또는 약 1 내지 약 3 시간, 또는 약 1 내지 약 2 시간, 또는 2 내지 약 6 시간, 또는 약 3 내지 약 6 시간, 또는 약 4 내지 약 6 시간, 또는 약 2 내지 약 4 시간의 각 6시간의 의도된 투여 빈도

시간 또는 의도된 작용 기간에 대한  $W_{50}$ 을 제공한다.

[0191] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 의도된 투여 빈도 시간 또는 의도된 작용 기간에 대한 약 1 내지 약 6 시간 각 6시간의  $W_{50}$ 을 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 1 내지 약 5 시간, 또는 약 1 내지 약 4 시간, 또는 약 1 내지 약 3 시간, 또는 약 1 내지 약 2 시간, 또는 2 내지 약 6 시간, 또는 약 3 내지 약 6 시간, 또는 약 4 내지 약 6 시간, 또는 약 2 내지 약 4 시간의 각 6시간의 의도된 투여 빈도 시간 또는 의도된 작용 기간에 대한  $W_{50}$ 을 제공한다.

[0192] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 약 1.5 내지 약 6 시간의 각 6시간의 의도된 투여 빈도 시간 또는 의도된 작용 기간에 대한 HVD를 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 1.5 내지 약 5 시간, 또는 약 1.5 내지 약 4 시간, 또는 약 1.5 내지 약 3 시간, 또는 약 1.5 내지 약 2 시간, 또는 2 내지 약 6 시간, 또는 약 3 내지 약 6 시간, 또는 약 4 내지 약 6 시간, 또는 약 2 내지 약 4 시간의 각 6시간의 의도된 투여 빈도 시간 또는 의도된 작용 기간에 대한 HVD를 제공한다.

[0193] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 약 1.5 내지 약 6 시간의 각 6시간의 의도된 투여 빈도 시간 또는 의도된 작용 기간에 대한 HVD를 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 1.5 내지 약 5 시간, 또는 약 1.5 내지 약 4 시간, 또는 약 1.5 내지 약 3 시간, 또는 약 1.5 내지 약 2 시간, 또는 2 내지 약 6 시간, 또는 약 3 내지 약 6 시간, 또는 약 4 내지 약 6 시간, 또는 약 2 내지 약 4 시간의 각 6시간의 의도된 투여 빈도 시간 또는 의도된 작용 기간에 대한 HVD를 제공한다.

[0194] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 전기천공법, 이온토포레시스, 국소화된 전기천공법, 광-기계적 에너지, 자기영동, 열천공, 열적 에너지 및/또는 기계적 에너지에 의해 보조된 펄스 투여를 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 약 0.01x 내지 4x의 메피바케인의  $W_{50}$ 을 제공한다, 여기서 "x"는 상기 의도된 투여 빈도 또는 의도된 작용 기간이다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 0.05x 내지 4x, 또는 약 0.05x 내지 2x, 또는 약 0.05x 내지 1x, 또는 약 0.1x 내지 4x, 또는 약 0.1x 내지 3x, 또는 약 0.1x 내지 2x, 또는 약 0.1x 내지 1x, 또는 약 0.1x 내지 0.7x, 또는 약 0.1x 내지 0.5x, 또는 약 0.05x 내지 1x의 메피바케인의  $W_{50}$ 을 제공하고, 여기서 "x"는 상기 의도된 투여 빈도 또는 의도된 작용 기간이다.

[0195] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 전기천공법, 이온토포레시스, 국소화된 전기천공법, 광-기계적 에너지, 자기영동, 열천공, 열적 에너지 및/또는 기계적 에너지에 의해 보조된 펄스 투여를 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 약 0.01x 내지 4x의 메피바케인의 HVD를 제공한다, 여기서 "x"는 상기 의도된 투여 빈도 또는 의도된 작용 기간이다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 0.05x 내지 4x, 또는 약 0.05x 내지 2x, 또는 약 0.05x 내지 1x, 또는 약 0.1x 내지 4x, 또는 약 0.1x 내지 3x, 또는 약 0.1x 내지 2x, 또는 약 0.1x 내지 1x, 또는 약 0.1x 내지 0.7x, 또는 약 0.1x 내지 0.5x, 또는 약 0.05x 내지 1x의 메피바케인의 HVD를 제공하고, 여기서 "x"는 상기 의도된 투여 빈도 또는 의도된 작용 기간이다.

[0196] 일부 바람직한 구체예에서, 여기서 본 발명의 투여 형태는 6 시간 미만의 의도된 투여 빈도 또는 의도된 작용 기간으로 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인 약제학적 조성물을 제공하고, 메피바케인의 HVD 및  $W_{50}$ 는 약 0.01x 내지 1x, 여기서 "x"는 상기 의도된 투여 빈도 또는 의도된 작용 기간이다. 선행하는 것의 다른 구체예에서, 메피바케인의 HVD 및  $W_{50}$ 는 약 0.05x 내지 1x, 또는 약 0.1x 내지 1x, 또는 약 0.25x 내지 1x,



또는 약 0.3x 내지 1x, 여기서 "x"는 상기 의도된 투여 빈도 또는 의도된 작용 기간이다.

- [0197] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 약 3.0 이하의 AI를 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 2.5 이하, 또는 약 2 이하, 또는 약 1.75 이하, 또는 약 1.5 이하, 또는 약 1.25 이하, 또는 약 1 이하, 또는 약 0.75 이하, 또는 약 0.5 이하, 또는 약 0.25 이하의 AI를 제공한다.
- [0198] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인; 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는 제어 방출 물질을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 사람 환자에게 투여 후의 상기 투여 형태는 약 3.0 이하의 AI를 제공하고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 약 2.5 이하, 또는 약 2 이하, 또는 약 1.75 이하, 또는 약 1.5 이하, 또는 약 1.25 이하, 또는 약 1 이하, 또는 약 0.75 이하, 또는 약 0.5 이하, 또는 약 0.25 이하의 AI를 제공한다.
- [0199] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 Lidoderm® 패치로부터의 투과능력보다 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 100%, 120%, 150%, 180%, 200%, 230%, 250%, 280%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 큰 투과능력을 제공한다.
- [0200] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 치료적 유효량은 다음을 포함하는 저장소 내에 있다: (i) 라세미 또는 거울상이성질체 형태, 또는 이의 혼합물인 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염; (ii) 상기 막 메피바케인에 대해 실질적으로 투과성인 막 층; 여기서 상기 투여 형태는 상기 투여 형태로부터 상기 메피바케인을 방출하여 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만들고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다.
- [0201] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 치료적 유효량은 매트릭스 내에 포함되고; 여기서 상기 투여 형태는 상기 투여 형태로부터 상기 메피바케인을 방출하여 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만들고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다.
- [0202] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고; 상기 치료적 유효량 접착제 내로 함입되고; 여기서 상기 투여 형태는 상기 투여 형태로부터 상기 메피바케인을 방출하여 사람 환자에게 최대 일주일의 투여에 적절하도록 만들고; 및 상기 투여 형태는 최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공한다.
- [0203] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 통증의 부위에서 피부에의 적용을 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 통증의 부위에 근위인 피부에의 적용을 위해 의도된다. 여전히 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 통증의 부위에 대해 원위인 피부에의 적용을 위해 의도된다.
- [0204] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 외용 패치를 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 경피 패치를 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 침부제를 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 겔을 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는을 포함한다 리포솜 내 약물. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 용액, 현탁액, 로션, 크림, 연고 또는 거품로 구성된 그룹으로부터 선택된 액체 또는 반고체를 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 에어로졸 형태로 전달된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 분사가능한 에어로졸 또는 비-에어로졸 약제학적 제형으로 전달된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 분사가능한 투여 형태는 외용 투여로 얇은 장벽 막을 형성할 수 있다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 분사가능한 투여 형태의 상기 장벽 막은 실질적으로 물 세척가능하다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 분사가능한 투여 형태는 외용 투여로 얇은 장벽 막을 형성할 수 있다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 분사가능한 투여 형태의 상기 장벽 막은 실질적으로 부분적으로 또는 실질적으로 물을 사용한 제거에 저항성이다.
- [0205] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 급성 통증의 치료를 위해 의도된다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 만성 통증의 급성 악화의 치료를 위해 의도된다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 급성 수술후 통증의 치료를 위해 의도된다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 급성 외상성 통증의 치료를 위해 의도된다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 급성 시술 관련 통증의 치료를 위해 의

도된다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 신경증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 신경성 동통의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 중추 신경성 동통의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 말초 신경병증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 통증성 말초 신경병증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 통증성 말초 다중신경증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 통증성 말초 단발신경증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 만성 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 등 통증, 근막동통의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 섬유근육통의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 만성 특발성 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 근골격 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 치근 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 복합 부분 통증 증후군 타입 I 및 타입 II의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 암 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 돌발 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 체성, 내장 또는 염증성 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 척추 및 극상 매카니즘을 통한 통증의 치료를 위해 의도된다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태는 말초 매카니즘을 통한 통증의 치료를 위해 의도된다.

- [0206] 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 약제학적 투여 형태는 염기 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서 치료적 유효량의 S(+)-메피바케인을 함유한다.
- [0207] 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 약제학적 투여 형태는 염기 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서 치료적 유효량의 R(-)-메피바케인을 함유한다.
- [0208] 일부 바람직한 본 발명의 구체예에서, 상기 약제학적 투여 형태는 염기 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로서 1:10 내지 10:1의 비로 치료적 유효량의 S(+)-메피바케인 및 R(-)-메피바케인을 함유한다.
- [0209] 또한 개시된 것은 치료적 유효량의 라세미 또는 거울상이성질체 형태, 또는 이의 혼합물인 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염의 피부에의 적용을 포함하는 통증을 겪는 사람 환자에서 경감을 제공하는 방법이다.
- [0210] 또한 개시된 것은 치료를 필요로 하는 개체에서 피부에 대한 메피바케인 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 혼합물의 적용으로 통증을 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한 키트이고, 이 키트는 다음을 포함한다: (i) 본 발명의 투여 형태; (ii) 상기 투여 형태를 위한 용기; 및 임의로, (iii) 내지 (ix) 중 어느 하나: (iii) 상기 투여 형태의 개별적 단위 (예를 들면, 개별적 패치)를 위한 용기; (iv) 약품의 적절한 사용 및 처분에 대한 정보를 포함하는 다양한 의학적 병태, 그의 병인학, 병리생리학, 결과 및 치료에 대한 어떠한 매체 내 교육설명서; (v) 어떠한 사용되는 또는 남은 미사용 투여 형태의 안전한 처분을 위한 용기 또는 백, 바람직하게 아이들이 열지 못하고 수세식임; (vi) 상기 키트 및 그의 내용물에 대해 개봉한 흔적이 보이고 아이들이 열지 못하는 포장; (vii) 장갑; (viii) 적용 부위를 덮기 위한 접착제 또는 비-접착제 드레싱 또는 잠금장치; (ix) 상기 적용 전 또는 후 사용하기 위한 청소 면봉, 용액 또는 겔.
- [0211] 일부 바람직한 구체예에서, 본 명세서 및 청구범위의 생체내 약물동태 파라미터는 첫번째 투여로부터 유래 또는 결정한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 생체내 약물동태 파라미터는 정상 상태 투여로부터 유래 또는 결정한다.
- [0212] 일부 바람직한 구체예에서, 본 명세서 및 청구범위의 생체내 약물동태 파라미터는 경계값 포함하여 18 및 26  $\text{kg/m}^2$  사이의 체질량지수(Body Mass 지수) (BMI)을 가지는 개체에서 유래 또는 결정한다 ( $\text{BMI} = [\text{kg 체중} / \text{m}^2 \text{ 키}] \times 10,000$ ). 일부 바람직한 구체예에서, 본 명세서 및 청구범위의 생체내 약물동태 파라미터는 체질량지수(Body Mass 지수) (BMI) = 38  $\text{kg/m}^2$ 을 가지는 개체에서 유래 또는 결정한다.
- [0213] 일부 바람직한 구체예에서, 본 명세서 및 청구범위의 생체내 약물동태 파라미터는 개별적 개체로부터 유래 또는 결정한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 생체내 약물동태 파라미터는 개체의 집단으로부터 유래 또는 결정한다.
- [0214] 일부 바람직한 구체예에서, 본 발명의 투여 형태는 말초, 척추 및 극상 매카니즘을 통한 통증성 말초 신경병증의 치료를 위해 의도된다.

- [0215] 상기 투여 형태인 메피바케인의 양은 다음을 포함하는 다양한 생리적, 약물학적, 약물동력학, 약물동태, 약제학적 및 물리화학적 인자에 따라 다르다: (i) 라세메이트, 거울상이성질체, 염기, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 혼합물로서의 메피바케인의 선택; (ii) 상기 투여 형태의 특성 (예를 들면, 즉시 방출 또는 연장된 방출); (iii) 통증 경감 표적의 해부학적 위치 (예를 들면, 말초 신경계, 중추 신경계, 관절, 근육, 근막); (iv) 통증의 강도 및 다루기 힘들; (v) 통증의 개시, 전파, 흡산 및 유지에 대한 전신적 메카니즘의 기여; (vi) 외용 또는 경피로 투여된 메피바케인의 흡수, 대사, 분포 및 배설; (vii) 이환 병리학의 존재; (viii) 심장 부정맥 발병의 환자 위험; (ix) 심혈관 및 CNS 부작용 관련 메피바케인에 대한 환자의 성향을 포함하는 투여량의 내약성; 및 (x) 상기 투여 형태의 효율.
- [0216] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 50 rpm에서 500 mL의 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 (pH 4.0) 내에서 32 룰에서 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)에 의해 측정된 때 30 분에서 상기 투여 형태로부터 중량으로 상기 메피바케인의 0% 내지 약 95% 사이의 시험관내 방출을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 방출은 0% 내지 약 10%, 또는 0% 내지 약 20%, 또는 0% 내지 약 30%, 또는 0% 내지 약 40%, 또는 0% 내지 약 50%, 또는 0% 내지 약 60%, 또는 0% 내지 약 70%, 또는 0% 내지 약 80%, 또는 0% 내지 약 85%, 또는 0% 내지 약 90%이다.
- [0217] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 상기 메피바케인의 50 rpm에서 500 mL의 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 (pH 4.0) 내에서 32℃에서 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)에 의해 측정된 때 30 분에서 상기 투여 형태로부터 중량으로 상기 메피바케인의 10% 내지 약 95% 사이의 시험관내 방출을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 방출은 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 40%, 또는 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 60%, 또는 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 80%, 또는 약 10% 내지 약 85%, 또는 약 10% 내지 약 90%이다.
- [0218] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 50 rpm에서 500 mL의 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 (pH 4.0) 내에서 32℃에서 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)에 의해 측정된 때 60 분에서 상기 투여 형태로부터 중량으로 상기 메피바케인의 0% 내지 약 99% 사이의 시험관내 방출을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 방출은 0% 내지 약 10%, 또는 0% 내지 약 20%, 또는 0% 내지 약 30%, 또는 0% 내지 약 40%, 또는 0% 내지 약 50%, 또는 0% 내지 약 60%, 또는 0% 내지 약 70%, 또는 0% 내지 약 80%, 또는 0% 내지 약 85%, 또는 0% 내지 약 90%, 또는 0% 내지 약 95%이다.
- [0219] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 50 rpm에서 500 mL의 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 (pH 4.0) 내에서 32℃에서 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)에 의해 측정된 때 60 분에서 상기 투여 형태로부터 중량으로 상기 메피바케인의 10% 내지 약 99% 사이의 시험관내 방출을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 방출은 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 40%, 또는 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 60%, 또는 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 80%, 또는 약 10% 내지 약 85%, 또는 약 10% 내지 약 90%, 또는 0% 내지 약 95%이다.
- [0220] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 50 rpm에서 500 mL의 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 (pH 4.0) 내에서 32℃에서 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)에 의해 측정된 때 상기 투여 형태로부터 중량으로 상기 메피바케인의 10 분에서 0% 내지 약 40%, 20 분에서 약 1% 내지 약 60%, 30 분에서 약 2% 내지 약 80%, 60 분에서 약 5% 내지 약 95%, 120 분에서 30% 초과 및 180 분에서 40% 초과 시험관내 방출을 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 방출은 다음과 같다: (1) 0% 내지 약 30% 10 분에서, 약 1% 내지 약 50% 20 분에서, 약 2% 내지 약 60% 30 분에서, 약 5% 내지 약 80% 60 분에서, 초과 20% 120 분에서 및 30% 초과 180 분에서; 또는 (2) 0% 내지 약 50% 10 분에서, 약 2% 내지 약 50% 20 분에서, 약 5% 내지 약 50% 30 분에서, 약 10% 내지 약 80% 60 분에서, 초과 20% 120 분에서 및 30% 초과 180 분에서; 또는 (3) 0% 내지 약 60% 10 분에서, 약 5% 내지 약 60% 20 분에서, 약 10% 내지 약 90% 30 분에서, 약 10% 내지 약 100% 60 분에서, 초과 50% 120 분에서 및 초과 60% 180 분에서; 또는 (4) 0% 내지 약 70% 10 분에서, 약 3% 내지 약 80% 20 분에서, 약 5% 내지 약 90% 30 분에서, 약 5% 내지 약 95% 60 분에서, 약 10% 내지 약 100% 120 분에서 및 약 20% 내지 약 100% 180 분에서; 또는 (5) 5% 내지 약 70% 10 분에서, 약 5% 내지 약

80% 20 분에서, 약 10% 내지 약 90% 30 분에서, 약 10% 내지 약 95% 60 분에서, 약 20% 내지 약 100% 120 분에서 및 약 30% 내지 약 100% 180 분에서; 또는 (6) 0% 내지 약 60% 10 분에서, 약 5% 내지 약 80% 20 분에서, 약 10% 내지 약 90% 30 분에서, 약 20% 내지 약 100% 60 분에서, 약 30% 내지 약 100% 120 분에서 및 약 40% 내지 약 100% 180 분에서; 또는 (7) 0% 내지 약 70% 10 분에서, 약 3% 내지 약 80% 20 분에서, 약 5% 내지 약 90% 30 분에서, 약 5% 내지 약 95% 60 분에서, 약 10% 내지 약 100% 120 분에서 및 약 20% 내지 약 100% 180 분에서; 또는 (8) 0% 내지 약 30% 10 분에서, 약 2% 내지 약 50% 20 분에서, 약 5% 내지 약 70% 30 분에서, 약 10% 내지 약 100% 60 분에서, 약 15% 내지 약 100% 120 분에서 및 약 30% 내지 약 100% 180 분에서; 또는 (9) 약 5% 초과 30 분에서, 약 10% 초과 60 분에서, 약 15% 초과 120 분에서 및 약 20% 초과 180 분에서; 또는 (10) 약 10% 초과 30 분에서, 약 20% 초과 60 분에서, 약 30% 초과 120 분에서 및 약 40% 초과 180 분에서; 또는 (11) 약 15% 초과 30 분에서, 약 30% 초과 60 분에서, 약 50% 초과 120 분에서 및 약 70% 초과 180 분에서; 또는 (12) 약 5% 초과 30 분에서, 약 10% 초과 60 분에서, 약 20% 초과 120 분에서 및 약 30% 초과 180 분에서; 또는 (13) 약 10% 초과 30 분에서, 약 20% 초과 60 분에서, 약 30% 초과 120 분에서 및 약 40% 초과 180 분에서; 또는 (14) 약 20% 초과 30 분에서, 약 30% 초과 60 분에서, 약 40% 초과 120 분에서 및 약 50% 초과 180 분에서; (15) 약 30% 초과 30 분에서, 약 40% 초과 60 분에서, 약 50% 초과 120 분에서 및 약 60% 초과 180 분에서.

[0221] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 상기 투여 형태로부터 50 rpm에서 900 mL의 증류수에서 37°C에서 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)에 의해 측정된 때 한 시간에서 중량으로 상기 메피바케인의 0% 내지 약 50% 사이의 시험관내 방출을 제공한다.

[0222] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 치료적 유효량의 메피바케인 또는 메피바케인의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하는 제학적 조성물을 제공하고; 상기 투여 형태는 50 rpm에서 500 mL의 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 (pH 4.0) 내에서 32°C에서 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)에 의해 측정된 때 상기 투여 형태로부터 중량으로 다음의 상기 메피바케인의 시험관내 방출을 제공한다: 0% 내지 약 90% 0.5 시간에서, 및 약 60% 초과 1 시간에서; 또는 0% 내지 약 90% 1 시간에서, 및 약 40% 초과 2 시간에서; 또는 0% 내지 약 90% 1 시간에서, 및 약 70% 초과 2 시간에서; 또는 0% 내지 약 50% 1 시간에서, 및 약 30% 초과 2 시간에서; 또는 0% 내지 약 100% 0.5 시간에서, 및 약 60% 초과 1 시간에서; 또는 0% 내지 약 100% 1 시간에서, 및 약 40% 초과 2 시간에서; 또는 0% 내지 약 100% 1 시간에서, 및 약 60% 초과 1 시간에서; 또는 0% 내지 약 40% 10 분에서, 약 1% 내지 약 60% 20 분에서, 약 2% 내지 약 80% 30 분에서, 약 5% 내지 약 95% 60 분에서, 30% 초과 120 분에서 및 40% 초과 180 분에서; 또는 0% 내지 약 100% 1 시간에서, 약 10% 내지 약 100% 2 시간에서, 약 20% 내지 약 100% 3 시간에서, 약 30% 내지 약 100% 4 시간에서 및 약 60% 초과 6 시간에서; 또는 10% 내지 약 80% 1 시간에서, 약 20% 내지 약 100% 2 시간에서, 약 30% 내지 약 100% 3 시간에서, 약 50% 내지 약 100% 4 시간에서 및 약 70% 초과 6 시간에서; 또는 10% 내지 약 80% 1 시간에서, 약 20% 내지 약 100% 2 시간에서, 약 30% 내지 약 100% 3 시간에서, 약 50% 내지 약 100% 4 시간에서 및 약 70% 초과 6 시간에서; 또는 1% 내지 약 90% 0.5 시간에서, 및 약 40% 초과 1 시간에서; 또는 1% 내지 약 90% 0.25 시간에서, 및 약 60% 초과 0.5 시간에서; 약 1% 내지 약 90% 0.17 시간에서, 약 5% 내지 약 90% 0.25 시간에서, 10% 내지 약 100% 0.5 시간에서 및 약 60% 초과 1 시간에서; 또는보다 큰 약 5% 0.5 시간에서, 약 10% 초과 0.75 시간에서, 및 약 40% 초과 1 시간에서; 또는보다 큰 약 5% 0.5 시간에서, 약 10% 초과 0.75 시간에서, 및 약 40% 초과 1 시간에서.

[0223] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 시험관내 방출은, 32°C에서 아세트산/아세트산 나트륨 완충액 (pH 4.0)의 매체 대신, (1) 37°C에서 증류수 내 40% 에탄올; 또는 (2) 37°C에서 pH 1.6 및 7.2의 수성 버퍼; 또는 (3) 600 mL 내지 900mL의 용해 매체 부피를 이용한다.

[0224] 본 발명의 투여 형태는 최대 약 30 일의 기간 동안, 바람직하게 최대 약 1주 (예를 들면, 최대 약 1, 2, 3, 4, 7 또는 10 일) 동안 피부에 대해 적용될 수 있다.

[0225] x 시간의 기간 동안 상기 투여 형태의 피부에의 투여 또는 적용을 위해 의도된 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.001% 그러나 60% 이하가 대략 첫번째 0.35x 시간 동안 경피로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.002% 그러나 70% 이하가 대략 첫번째 0.7x 시간 동안 경피로 전달된다; 및 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 1%, 그러나 85% 이하가 적용의 전체 기간 동안 (즉, x 시간 초과) 경피로 전달된다.



- [0226] 피부에의 투여 또는 적용에 대한  $x$  시간의 효과 지속기간을 제공하도록 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.001% 그러나 60% 이하가 대략 첫번째 0.35x 시간 동안 경피로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.002% 그러나 70% 이하가 대략 첫번째 0.7x 시간 동안 경피로 전달된다; 및 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 1%, 그러나 85% 이하가 전체 치료 효과 지속기간 (즉,  $x$  시간 초과) 동안 경피로 전달된다.
- [0227] 약 12 시간의 기간 동안 피부에의 적용을 위해 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.25% 그러나 30% 이하가 첫번째 8 시간의 사용 동안 피부 내로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.5% 그러나 85% 이하가 첫번째 12 시간의 사용 동안 피부 내로 전달된다.
- [0228] 약 24 시간의 기간 동안 피부에의 적용을 위해 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.5% 그러나 이하 50%가 첫번째 8 시간의 사용 동안 피부 내로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 1% 그러나 65% 이하가 첫번째 12 시간의 사용 동안 피부 내로 전달된다; 및 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 2%, 그러나 85% 이하가 상기 24 시간 투여 기간 동안 피부 내로 전달된다.
- [0229] 약 48 내지 약 168 시간의 기간 동안 피부에의 적용을 위해 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.1% 그러나 60% 이하가 첫번째 24 시간의 사용 동안 피부 내로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 0.5% 그러나 70% 이하가 첫번째 48 시간의 사용 동안 피부 내로 전달된다.
- [0230] 약 12 또는 약 24 시간 투여를 위해 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 1% 그러나 이하 50% 상기 투여 형태인 대략 첫번째 8 시간의 사용 동안 경피로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 2% 그러나 이하 65%가 대략 첫번째 12 시간의 사용 동안 경피로 전달된다; 및 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 5%, 그러나 85% 이하가 상기 24 시간 투여 기간 동안 경피로 전달된다.
- [0231] 약 이틀에 한 번 투여를 위해 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 1% 그러나 60% 이하가 대략 첫번째 24 시간의 사용 동안 경피로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 4% 그러나 85% 이하가 상기 48 시간 투여 기간 동안 경피로 전달된다.
- [0232] 약 1주에 두 번 투여 (3 내지 4 일마다)를 위해 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 2% 그러나 60% 이하가 대략 첫번째 24 시간의 사용 동안 경피로 전달된다; 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 4% 그러나 70% 이하가 대략 두번째 24 시간의 사용 동안 경피로 전달된다 및 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 5% 그러나 90% 이하가 투여 3-일에 걸쳐 경피로 전달된다.
- [0233] 약 1주에 한 번 투여를 위해 의도된 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 2% 그러나 60% 이하가 대략 첫번째 24 시간의 사용 동안 경피로 전달된다; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 5% 그러나 90% 이하가 투여 7일에 걸쳐 경피로 전달된다.
- [0234] 본 발명은 또한 메피바케인 반응성 의학적 병태의 치료를 위한 투여 형태의 사용에 관한 방법에 관한 것이다.
- [0235] 본 발명은 또한 통증의 치료를 위한 상기 투여 형태의 사용에 관한 방법에 관한 것이다.
- [0236] 본 발명은 또한 상기 투여 형태의 제조 및 제작을 위한 공정에 관한 것이다.
- [0237] 본 발명은 또한 본 명세서에서 개시된 투여 형태를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0238] **피부에 대한 메피바케인의 적용의 양상**
- [0239] 통증의 의학적 병태는 많은 감각 및 신경 매카니즘을 수반하는 복합 생리적 과정이다. 통증은 실제적 또는 잠재적 조직 손상과 관련된 불쾌한 감각 또는 감정적 경험으로서 정의되거나, 또는 그러한 손상의 면에서 기술될 수 있다.
- [0240] 통증은 가장 흔히 시간 경과 또는 매카니즘에 의해 급성 통증, 염증성 통증, 내장 통증, 돌발 통증, 침해 통증, 신경성 동통, 만성 통증, 또는 암-관련 통증으로 분류된다. 급성 통증은 유해한 화학적, 열적, 또는 기계적 자극에 대한 정상적인, 예측가능한 생리적 반응이다. 급성 통증은 정상적으로는 자기-제한적이다. 통증을 생성하는 병태가 해결될 때, 통증이 사라진다. 만성 통증은 통상 30, 60 90, 120 또는 180 일 초과와 조직 치유 기대

시간보다 더 길게 지속하는 통증으로서 통상 정의된다. 만성 통증은 일반적으로 요통, 근막통, 골관절염, 암 통증, 신경성 동통, 섬유근육통, 및 염증성 통증 상태 가령 류마티스성 관절염과 같은 증후군을 포함한다.

[0241] 급성 통증 상태

[0242] 급성 통증은 통상 식별가능한 손상, 가령 외과수술 또는 다른 외상, 또는 질환의 결과, 예를 들면, 신장 결석, 기계적 요통, 등의 결과이다. 공중 건강 통계에 따르면, 세계적으로 매년 수천만명이 입원 또는 외래 외과수술을 겪는다. 또한 수백만명이 매년 응급실을 방문한다. 이들 응급실 방문 중, 20% 초과가 진통 치료를 필요로 한다고 통계 데이터는 추산한다. 최근 연구는 진통 치료에도 불구하고 외과수술을 겪은 60% 초과가 혼자서 중등도 내지 중증 통증을 경험하는 것으로 나타났다.

[0243] 현재, 통증을 완화하기 위한 시도로 몇몇 널리-허용되는 부류의 약제를 선택할 수 있다. 급성 통증은 종종 병용하여, 오피오이드 진통제, 예를 들면, 모르핀, 하이드로모르폰, 하이드로코돈, 옥시코돈, 트라마돌, 및 코데인; 아세트아미노펜; 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAIDs) 예를 들면, 케토프로펜, 이부프로펜, 나프록센, 티아프로펜 산, 아세클로로페낙, 디클로페낙, 피록시캄, 록사프로펜, 페노프로펜, 플루비프로펜, 테녹시캄, 로르녹시캄, 아세틸살리실산, 플루페남산, 메페남산, 니플루민산, 톨페나민산, 디클루니살, 에토돌락, 펜부펜, 이속시캄, 피르프로펜, 설린달, 톨메틴, 및 피케토프로펜; 시클로-옥시게나제 이소폼 2 (COX-2) 선택성 NSAIDs, 예를 들면, 셀레콕시브, 발데콕시브, 피케토프로펜, 에토리콕시브, 로페콕시브, 및 루미라콕시브; 트라마돌; 및 아세트아미노펜을 포함하는 다양한 약물로 관리된다.

[0244] 급성 통증의 치료는 통상 경구 투여 경로이다. 그러나, 비경구 약물 제형은 특히 진통, 항-염증성 또는 해열 효과를 가지는 약물에 대해 상기 이용가능 약물 전달 옵션의 전략에서 매우 중요한 요소가 되었다. 피하, 근육내, 척추강내, 경막외 및 정맥내 주사를 포함하는 비경구 투여경로는 특정 상황에서 넓고 다양한 약물에 대해 경구 전달에 비해 많은 장점을 제공한다. 예를 들면, 약물의 비경구 투여는 전형적으로 경구 투여에 의해 달성가능한 것보다 더 짧은 시간에 치료적으로 효과적인 혈액 농도의 상기 약물의 획득을 유발한다. 이것은 약물을 직접 혈류 내에 위치시키는 정맥내 주사의 경우 특히 그러하다. 비경구 투여는 또한 더욱 예측가능한 약물 혈청 농도를 유발하는데, 왜냐하면 흡수, 분포, 대사, 식품에 결합 및 기타 이유로 인한 위장관 내 약물 손실이 제거되기 때문이다. 비경구 투여는 일반적으로 응급 상황에서 약물 전달의 바람직한 방법이고, 비협조적이고, 의식이 없고, 또는 경구 약물을 먹을 수 없거나 원하지 않는 개체를 치료함에 있어서 또한 유용하다.

[0245] 비경구 약물은 병태 가령 통증 및 염증 치료를 위해 다음일 때 특히 유용하다: 1) 병태가 심한 강도일 때; 2) 효과의 빠른 온셋에 대한 필요가 있을 때; 3) 병태에 대한 제어를 유지하기 위해 빠른 또는 빈번한 투여에 대한 필요가 있을 때; 4) 예를 들면, 메스꺼움, 구토, 혼동, 둔화, 의식 상실 및 장 폐색으로 인해 환자가 경구 약품을 먹을 수 없을 때.

[0246] 비경구 약제의 사용에 대한 주요 단점은 급성 수술후 급성 통증을 포함하는 통증을 가진 환자의 대부분에서, 정맥 접근이 없거나 단지 제한된 기간에만 가능하다는 것이다. 부가적으로, 비경구 투여, 특히 정맥내 투여는 숙련된 간호 관리 및 무균 조건을 필요로 한다.

[0247] 통증 및 염증을 포함하는 어떠한 질환 또는 병리적 병태를 약물학적으로 치료할 때 발생하는 많은 어려움 중에서, 역효과를 낳는 부작용을 유발함 없이 증상을 경감하는 것이 종종 가장 크다. 이러한 문제는 통증 및 염증을 치료하기 위해 의료 종사자가 약제를 사용할 때 그 자체가 제시된다. 비록 상기 약물학적 부류가 특정 타입 통증의 및/또는 염증의 치료를 위해 종종 효과적이지만, 이들 진통제의 사용은 수많은 상당한 바람직하지 않은 부작용을 생성한다.

[0248] 오피오이드는 물질적 의존성 및 중독의 가능성이 널리 공지되어 있다. 특히 급성 형성 및 더욱 특히 비-오피오이드 내약성 또는 오피오이드 취약 환자에서 오피오이드의 다른 부작용은 메스꺼움, 구토, 가려움, 변비, 진정, 및 치명적 호흡 저하를 포함한다. 개체가 오피오이드에 대해 내약성이 있을 때, 만족스러운 진통 효과를 달성하기 위해서는 용량 증가가 필요하다. 이러한 이유로, 호나자가 통증 관리를 위해 필요로하는 오피오이드의 양을 최소화하기 위해, 급성 통증 관리를 위한 대체 요법이 널리 추구된다. 오피오이드에 대한 대체로서 작용하거나 또는 필요한 오피오이드 용량을 감소시키는 (오피오이드 절약) 화합물은 통증 치료에서 유용성을 가진다.

[0249] 분류로서의 상기 NSAIDs 진통제로서 매우 효과적이다. 진통적인 NSAIDs는 두 효소를 모두 저해한다. NSAIDs는 또한 다른 지질생성 효소, 가령 5-리폭시게나제를 저해할 수 있다. 비록 NSAIDs가 중독성은 아니지만, 이들은 상당한 독성 효과, 가령, 위장관 손상, 간독성 및 응혈 능력 감소를 가진다.

[0250] 현재, 향상된 효능 및 부작용 감소를 제공하기 위해 의약 가이드라인에 기초하여 전문가 합의 및 증거 모두에

의해 급성 통증의 다중모드 치료가 추천된다.

- [0251] 급성 통증을 포함하는 어떠한 통증 상태의 관리를 위한 상기 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 추천이 없다.
- [0252] 급성 통증을 포함하는 어떠한 통증 상태의 관리를 위한 상기 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 정보가 없다.
- [0253] 급성 형성에서의 국소 마취제의 사용은 (i) 외과수술 절개 이전 국소 침윤 진통 및 마취; (ii) 기관지내 삽관, 내시경, ENT 시술 및 다른 통증성, 침습성 시술 이전 국소 구강점막 진통 및 마취; (iii) 경막외 및 척추강내 진통; 및 드물게 (iv) 정맥내 투여에 대한 비경구 투여에 주로 한정된다.
- [0254] 선행기술은 수술후 절개 (예를 들면, 폐쇄된 상처) 부위에 대한 국소 적용을 위한 선택성 국소 마취제 및 다양한 약물 전달 시스템을 사용하는 다른 병리학을 기술한다. 그러한 약제학적 조성물, 장치 및 투여 방법은 다음을 포함하는 몇몇 단점을 가진다: (i) 이들은 단지 국소적으로 접근가능한 약물학적 표적 (예를 들면, 급성 수술후 통증에서 폐쇄된 외과수술 절개부, 접근가능한 관절, 등)에 대해서만 유용하다; (ii) 이들은 침해수용성 표면적인 또는 피부-근위인 부위가 없는 다수의 급성 통증 상태에 대해서는 유용성이 없다; (iii) 이들은 외과수술 시술 및 외상 (폐쇄된 절개에 대해 원위 및 종종 비-인접한)으로부터 및 비-외과수술 외상으로부터 조직내 상당한 깊은 통증 기원 (예를 들면, 장기, 근육, 내장 및 뼈)을 표적으로 할 수 없다; (iv) 이들은 통증 발생, 통증 전파, 통증 확산 및 통증 유지의 척추 및 극상 기원을 설명 할 수 없다.
- [0255] 본 출원인은 급성 통증은 외상 및 병리학의 말초 부위로부터 침해수용성 이상을 수반한다고 주장한다. 대신, 급성 통증은 침해수용성 이외에, 외상 및 병리학의 말초 부위 염증 및 전위, 통증의 개시, 유지, 전파 및 확산의 전신적 및 중추 부위의 적극적 관여를 수반한다. 본 출원인은 외과수술 외상, 비외과수술 외상 및 다른 급성 병리적 사건 직후, 말초 및 중추 신경계 둘 다에서 및 다른 조직에서 근본적 변화가 있고, 척추 및 극상 관여는 통증 확산, 통증 증폭, 통증 통합, 통증 유지 및 통증 촉진 감소에서 중요하다고 주장한다.
- [0256] 따라서, 이론에 의해 얽매임 없이, 본 출원인은 메피바케인의 피부에 대한 적용 통증의 개시, 통증 확산, 통증 증폭, 통증 통합, 통증 유지 및 통증 촉진 감소의 수많은 기원을 표적으로 할 필요가 있다고 주장한다.
- [0257] 본 발명은 피부에의 적용 메피바케인의 약제학적 조성물 및 어떤 구제예에 있어서 급성 통증의 치료를 위한 상기 투여 형태로부터 전신적 치료 농도 및 효과를 제공하는 사용 방법을 수반한다.
- [0258] 외용 또는 경피 경로에 의한 급성 통증의 치료를 위한 메피바케인의 사용에 대한 추천이 없다.
- [0259] 급성 통증의 치료를 위한 새로운 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0260] 높은 효능을 가지는 급성 통증의 치료를 위한 새로운 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0261] 우수한 내약성을 가지는 급성 통증의 치료를 위한 새로운 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0262] 비록 상기 경구 경로는 대부분의 고질병의 치료를 위해 바람직하지만, 모든 상황에서 적절하지는 않다. 예를 들면, 전신 마취, 특히 장기 전신 마취 후, 및 정맥내 진정제 및 오피오이드를 사용한 부분 마취 이후, 환자들은 종종 진정되어, 경구 섭취를 견딜 수 없고, 위장관 기능이 감소된다.
- [0263] 비경구 경로의 장점과 단점은 상기한 바와 같다. 전신 효과를 위한 피부에의 의약 적용은 계속적 전달, 감소된 최고최저 유동 및 환자 편리성 및 순응성 향상을 포함하는 몇가지 장점을 제공할 가능성이 있다. 또한, 이러한 투여 경로는 통증 약물을 섭취하기 위해 밤에 깨어날 필요를 줄여주고, 비-침습적이고, 약물-식품 상호작용을 회피하고, 단일 투여로부터 수일의 요법 내지 수주의 요법을 제공할 수 있다
- [0264] 급성 통증의 치료를 위한 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다
- [0265] 또한 급성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0266] 또한 다른 약물, 바람직하게 상이한 작용 매카니즘을 가지는 약물 및 상승적 또는 상승적 효과를 가지는 약물과 병용하여 사용될 수 있는 급성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0267] 향상된 효능을 가지고, 그러나 증가된 국소 또는 전신적 독성 없이 급성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0268] 새로운 및 기존 치료법과는 상이한 매카니즘을 통해 작용하는 급성 통증의 치료를 위한 새로운 치료법에 대한 필요가 있다.

- [0269] 급성 통증에 대한 척추 및 극상 매카니즘을 통해 작용하는 부가적 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0270] 만성 신경증, 신경성 동통 및 비-신경성 동통
- [0271] 신경에 대한 손상 및 다양한 질환은 만성 신경성 동통의 원인이 되는 다양한 대사적 및 기능적 반응을 유발할 수 있다. 병리생리적 변화 중에서 상처난 감각 뉴런에서 발생하는 전기적 과흥분성 및 비정상적인 임펄스 발생이 있다. 전위는 일부 뉴런에서 순간적 발화 및 다른 뉴런에서 기계적, 열적 및 화학적 자극에 대한 비정상적인 반응성을 수반한다. 이소성 과흥분성의 근본적 매카니즘은 세포 막 내 전압-민감성  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$  채널 및 수용체의 리모델링이다.
- [0272] 과흥분가능한 1차 구심성 뉴런과 관련된 병리생리적 현상은 진행중인 이상감각 통증, 체중 지지에 대한 통증, 자극에 대한 과민감성, 발작성 통증 및 통각과민증을 포함하는 수많은 감각 이상을 생성한다.
- [0273] 신경성 동통의 동물 모델의 최근 개발은 신경성 동통의 근원적인 병리생리학 및 치료에 대한 이해를 급격히 향상시켰다. 이들 모델은 추정적 진통제 효과를 특성화할 수 있는 수많은 거동적 수단을 제공한다. 중요하게도, 이들 동물 모델은 다양한 통증성 신경증의 치료에 임상적으로 유용한 약물에 대해 양성 반응을 나타내었다.
- [0274] 국제통증연구협회(International Association for the Study of Pain, IASP)는 신경성 동통을 "신경계의 1차 병소 또는 기능장애에 의해 개시된 또는 야기된 통증"로 정의한다.
- [0275] 신경성 동통은 다양한 방식으로 분류될 수 있다. 넓은 범주화는 말초 신경성 동통 및 중추 신경성 동통(중추 통증)이다. 말초 신경성 동통 중에서, 병에 걸린 신경의 해부학적 분포 패턴에 기초하여 통증을 범주화하는 것이 흔하다.
- [0276] 통증성 말초 신경증은 다양한 방식으로 분류될 수 있다. 한 범주화는 다음으로 나누어진다: (i) 대칭 다중신경증, 즉, 전형적으로 글로브 및 스토킵 분포로 동시에 많은 신경을 침범하는 질환, 및 (ii) 상완 또는 요선 신경총을 침범하는 단발성 또는 다발성 분포를 가지는 대칭 신경증. 흔한 통증성 말초 신경증은 다음을 포함한다 (i) 외상성 단발신경증, 가령 단지통, 신경 횡단, 작열통, 포착성 신경증, 유방절제술, 및 개흉후; (ii) 다른 단발신경증 및 다발성 단발신경증, 가령 라임병, 맥관염, 당뇨병성 단발신경증, 대상포진, 포진후 신경통, 양성 총 침습, 방사성 신경총증 및 3차 신경통; (iii) 대사적 (예를 들면, 당뇨병성) 또는 영양성 신경증 (예를 들면, 알콜성, 각기병(Beriberi), 펠라그라), 약물 유도 신경증 (예를 들면, 항레트로바이러스제, 암 화학요법, 이소니아지드), 유전적 신경증 아밀로이드증 신경증, 파브리병), 양성 (예를 들면, 방충약 증후군, 골수종), 감염성 (예를 들면, 길리안-바레(Guillain-Barre 증후군, HIV) 신경증을 포함하는 다중신경증.
- [0277] 넓고 다양한 임상 병태가 통증성 말초 신경병증 통증을 야기할 수 있기 때문에, 치료를 위한 증상-저장소 및 매카니즘 저장소 접근법은 둘 다 제안되었다. 주요 문제는 같은 매카니즘은 종종 신경성 동통의 다양한 증상을 생성할 수 있고 기계론적으로 특이적으로 보이는 약물도 신경성 동통의 하나 이상의 증상을 치료한다는 것이다. 예를 들면, 오피오이드 진통제는 진행중인 또는 꾸준한 통증, 이통증 및 발작성 통증의 경감에 효능을 나타냈다(Watson 및 Babul, Neurology, 1998). 항우울제, 가바펜틴 및 프레가발린에 대해 유사한 관찰이 보고되었다([http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/38640PH1\\_01\\_Babul.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/38640PH1_01_Babul.ppt)). 상기 증상은 "비유발된"(자극-독립적)이고 및 "유발된"(자극-유도) 때 존재하는 것으로 더욱 범주화될 수 있다. 자극은 다양한 기계적 또는 열적 자극의 적용을 포함할 수 있다.
- [0278] 통증성 신경증 감각을 기술하기 위해 신경증 가진 환자에 의해 많은 용어가 사용될 수 있다. 추정적 진통제의 임상 시험은 다음을 자주 평가한다: (i) 꾸준한 통증 (환자 기술어는 종종 "작열", "쑤심", "찌르는", "육신육신한", "가려움", "저리는", "바늘로 찌르는 듯한", "당기는"을 포함하고; (ii) 짧은 통증 (환자 기술어는 종종 "날카로운", "찌르는", "쏘는", "전기적"을 포함하고; 및 (iii) 유발된 통증 ("기계적" 및 "열적 자극을 사용하여 임상의 또는 자기-보고에 의해 평가됨). (Watson 및 Babul, Neurology, 1998).
- [0279] 비록 임상 신경생리적 시험 및 신경 조직검사가 유용한 정보를 제공할 수 있지만 말초 신경병증의 진단은 종종 병력 및 증상 제시에 의해 행해진다.
- [0280] 넓고 다양한 통증성 신경증, 특히 말초 신경증에서 약물학적 연구가 수행되었다. 말초 신경증 중에서 약물학적 반응에 대해 가장 널리 연구된 것은 통증성 당뇨병성 신경증, 포진후 신경통, 3차 신경통 및 통증성 HIV-관련 원위 대칭 신경증이다.
- [0281] 미국 내 대략 2천만명이 당뇨병을 가지고 이들 중 약 1/5이 통상 초기에 발 및 다리 및 나중에 손을 수반하는



원위, 대칭, 축삭-감각 신경증인 통증성 당뇨병성 신경증을 겪는다고 추정된다. 저림 및 지각이상도 흔히 나타나는 증상이다. 지각이상은 종종 작열 감각을 수반한다. 환자는 종종 또한 진행중인 및 발작성 통증을 가진다. 신경 조직검사는 주로 작은 수초화 및 비수초화 섬유를 수반하는 우세한 축삭 퇴행을 나타낸다.

- [0282] 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위해 제한된 수의 치료 옵션이 이용가능하고 단지 두 개 (프레가발린 및 둘록세틴)만이 미국 식품의약품 안전청(Food and Drug Administration, FDA)에 의해 허가되었다. 통증성 당뇨병성 신경증에서 효능을 나타낸 대부분의 부류의 약물들에 대한, 치료를 위해 필요한 평균 수 또는 NNT (한 환자가 50% 이상의 통증 경감을 가지기 위해 치료될 필요가 있는 환자의 수로서 정의됨)는 일반적으로 약 3 내지 5 범위이고, 이는 한 환자가 50% 이상의 통증 경감을 가지기 위해 대략 3 내지 5명 환자가 치료되어야 한다는 것을 의미한다. 부가적으로, 반응을 나타낸 환자 중 완전한 반응을 얻은 경우가 거의 없고 다중약물의 사용은 상당히 흔하다. 중요하게도, 이들 약물학적 물질은 당뇨병을 가진 많은 환자에서 동반이완 병리학에서 중요한 문제인 골치거리인 부작용을 가질 수 있다.
- [0283] 본 출원인이 아는 한, 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 리도케인 및 메피바케인을 포함하는, 어떠한 외용적으로 적용된 국소 마취제의 효능을 입증하는 위약 대조 무작위 임상 시험으로부터의 데이터가 없다.
- [0284] 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 새로운 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0285] 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 새로운 외용 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0286] 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 외용 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0287] 높은 효능을 가지는 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0288] 우수한 내약성을 가지는 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0289] 또한 다른 약물, 바람직하게 상이한 작용 메커니즘을 가지는 약물 및 상가적 또는 상승적 효과를 가지는 약물과 병용하여 사용될 수 있는 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0290] HIV 감염 및 HIV 약품은 둘 다 원위, 대칭, 대부분 감각, 다중신경증 (DSPN)으로 나타나는 신경증의 발병과 관련된다 [Bailey et al, 1988; Corblath 및 MacArthur, 1988; Fuller et al, 1993]. HIV-관련 신경증을 가진 사람의 주요 임상 고통은 발바닥의 작열 감각, 그리고 등과 발바닥의 지각이상이다. 전형적으로, 감각 문제의 고통은 대칭적이고, 이후 스톱킹 분포이다 [Penfold and Clark, 1992]. 다른 증상은 무릎에서의 반사 감소 및 결여, 발에서의 진동, 찢름, 및 냉감에 대한 역치 상승, 및 온화한 발 약화를 포함한다. 손 감각 및 힘은 이 질환에서 통상 이후에 침범된다. 임상 및 전기생리적 특징은 1차 감각 뉴런의 원위 축삭 퇴행과 일치하고 이는 형태학적 연구에 의해 확인되었다 [Paice et al, 2000].
- [0291] 원인이 되는 인자는 HIV에 의한 신경 침윤 및 항레트로바이러스제 가령 디다노신 (ddI) 또는 잘시타빈 (ddC)의 독성을 포함한다 [Fuller et al, 1991; Grafe 및 Wiley, 1989; Griffin et al, 1994; Paice et al, 2000; Penfold 및 Clark, 1992; Rizzuto et al, 1995; Simpson 및 Olney, 1992].
- [0292] DSPN의 징후 및 증상 (지각이상, 무릎에서의 반사 감소, 발에서의 진동, 찢름, 및 냉감에 대한 역치 상승)이 귀찮을 수는 있지만, 대부분 비-통증성이다. 소수의 환자는 통증성 HIV-관련 신경증을 가진다. 이러한 다중신경증과 관련된 통증성 증상의 메커니즘은 또한 거의 알려져 있지 않다. 그룹으로서, 통증성 다중신경증을 가진 환자는 기계적 통증 역치 감소 및 역치초과 기계적 자극에 대해 증가된 반응을 나타내어, 고정적 기계적 이통증 (즉 상기 기계적 통증 역치의 감소) 및 통각과민증 (즉 초과역치 기계적 자극에 의한 증가된 통증 유도)을 시사한다. [Bouhasirra et al, 1999; Paice et al, 2000].
- [0293] HIV 및 AIDS의 역학은 매우 활성인 항레트로바이러스제 요법 (HAART)의 도입 이래로 상당히 변화한 바, 항레트로바이러스제 요법 (HAART)은 HIV 바이러스성 부하 억제, 수명 연장 및 질환의 예후향상에 상당한 영향을 가졌다. HAART를 접할 수 있는 선진국에서, HIV 감염은 급성 치명적 질병이라기보다는 "만성 질환"으로 주로 간주되고 있다. 따라서, 통증성 HIV-관련 신경증을 가진 많은 환자는 몇 년에서 몇십년 지속할 수 있는 만성 통증성 증후군을 가지고 있다.
- [0294] 진행성 및 통증성 HIV-관련 신경증은 환자의 삶의 질을 상당히 손상시키고, 걷기 어렵게 만들어 기능을 손상시

킨다. 통증성 HIV-관련 신경증은 또한 항레트로바이러스제 요법의 독성이고 그와 같이 이들 구멍 화합물을 함유하는 항바이러스치료계획을 계속하는 환자의 능력을 제한한다. 통증성 HIV-관련 신경증의 통증성, 불능화 특성 및 효과적인 치료의 부재는 "HIV 질환의 가장 치명적이고 비반응성 고통 중의 하나"라는 특성을 야기하였다 [Kemper et al, 1998]. Rosenfeld et al [1996]은 통증은 심리적인 웰빙과 AIDS을 가진 보행 환자의 삶의 질에 상당히 부정적 영향을 미친다는 것을 입증하였다.

[0295] 통증성 HIV-관련 신경증은 항레트로바이러스제 요법에 대한 환자 거부를 유도할 수 있어서, 잠재적으로 생명을 위협하는 결과를 가진다고 문서로 기록되었다. 이전의 연구는 <95%의 순응도는 바이러스성 부하의 감소를 유도할 수 있다는 것을 입증하였다. NIAID에 의해 재정지원된 SMART (Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy) 연구에서의 등록의 최근 미성숙 중단은 HAART의 합병증을 최소화할 필요성을 더욱 강조한다. 상기 연구는 항-HIV 약물 요법에 대한 두 개의 접근법: 계속적 항-HIV 약물 요법 vs. 실험 마커에 의해 안내된 "일화적"요법을 비교하도록 설계되었다. 상기 연구는 HAART을 고수하는 어려움으로 인해 부분적으로 수행되었다 ([http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/aids\\_smart.html](http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/aids_smart.html)). 상기 연구는 기대된 3.5 년의 팔로-업의 단지 15개월 후에 중단되었다. 일화적 HAART을 받는 환자는 계속 요법을 받는 사람에 비해 대략 1.7배의 질병 진행 위험을 가졌다. 이것은 HAART 가령 통증성 HIV-관련 신경증의 복잡성으로 인한 비순응은 심각한 건강 결과를 유도할 수 있다는 견해를 더욱 강조한다.

[0296] 현재까지 통증성 HIV-관련 신경증에 대해 어떤 약물도 허가되지 않았다. 몇몇 치료법이 통증성 HIV-관련 신경증 치료에 대해 평가되었다. 재조합 신경 성장 인자 [McArthur et al, 2000] 및 Lamictal®(라모트리진) [Simpson et al, 2000; Simpson et al, 2003]를 제외하고, 맥실레틴, 펩티드 T, 침술 및 아미트립틸린을 포함하는 대부분의 치료는 이러한 쇠약하게 하는 병태에 대해 상당한 이익을 나타내지 않았다 [Kemper et al, 1998; Kiebertz et al, 1998; Schlay et al, 1998; Simpson et al, 1996].

[0297] 불행히도, 라모트리진은 이 적응증에 대해 FDA에 의해 허가되지 않았고, 입원과 치료 중단을 요하는 심각한 발진, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군, 독성 상피 괴사성용해, 발진, 치명적 또는 생명을 위협하는 과민 감성 반응으로부터의 발진-관련 죽음, 영구적 장애 또는 미관손상 결과, 다중 장기 부전, 간 이상, 호중구감소증, 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 범혈구감소증, 및, 드물게, 재생불량성 빈혈 및 순수 적혈구 결여증을 포함하는 다발성 혈관내 응고 및 혈액 질환을 포함하는 심각하고 귀찮은 부작용을 유발할 수 있다 (Lamictal® United States Prescribing Information, 2006).

[0298] 심각한 및 생명을 위협하는 독성에 대한 잠재성 이외에, 라모트리진은 통증성 HIV-관련 신경증에서 단지 보통의 효능만을 나타내고 완전한 반응을 얻은 환자가 적다. 따라서, 다중 약물의 사용은 상당히 흔하다.

[0299] 본 출원인이 아는 한, 통증성 HIV-관련 신경증 치료를 위한 리도케인 및 메피바케인을 포함하는 어떠한 외용적으로 적용된 국소 마취제의 효능을 입증하는 위약 대조 무작위 임상 시험으로부터의 데이터가 없다. 사실, 상기 외용 리도케인의 단지 위약 대조 무작위 임상 시험에서도, 위약과의 상당한 효능 차이가 없었다 [Estanislao et al, J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Dec 15;37:1584-6.].

[0300] 통증성 HIV-관련 신경증의 치료를 위한 새로운 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

[0301] 통증성 HIV-관련 신경증의 치료를 위한 새로운 외용 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

[0302] 통증성 HIV-관련 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

[0303] 높은 효능을 가지는 통증성 HIV-관련 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

[0304] 우수한 내약성을 가지는 통증성 HIV-관련 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

[0305] 다른 약물, 바람직하게 상이한 작용 매커니즘을 가지는 약물 및 상승적 또는 상승적 효과를 가지는 약물과 병용하여 사용될 수 있는 통증성 HIV-관련 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

[0306] 수두대상포진 또는 대상포진으로 공지된 대상포진은 급성 염증을 특징으로 하는 병리학을 갖는 바이러스성 감염이다. 급성 대상포진과 관련된 임상 증후군은 발진 및 낭포성 발진, 및 이후의 괴각화에 의해 쉽게 식별된다.

통증 또는 가려움은 흔히 수일 전에 발진의 출현에 선행한다. 통증성이지만, 급성 대상포진은 일시적이다.

- [0307] 상기 통증성이지만 자기-제한성 병태의 대상포진 (또한 수두대상포진 또는 대상포진으로서 공지된)을 갖는 소수의 환자에서, 통증은 급성 병소 치유 후에 지속하고 만성 통증 상태가 발병한다 (Watson et al., 1991; Watson, 1989; Watson et al., 1988). 이러한 통증은 포진후 신경통 (PHN)이라고 불린다. PHN의 통증은 끊임없고 혼합된 난자 통증을 가지면서 작열, 쑤심 또는 가려움을 특징으로 한다.
- [0308] 지각과민, 감각장애 및 이통증은 자주 신경통을 동반한다. 대상포진 및 포진후 신경통에 대한 가장 흔한 해부학적 부위는 흉부주양 피절 및 3차 신경의 안과적 부분이지만, 어떠한 피절에서도 일어날 수 있다. 대부분의 환자는 진행중인 통증 (종종 작열, 쑤심 또는 찢어짐으로 다양하게 기술됨) 그리고 혼합된 발작성 통증 (종종 찌르는, 쏘는 또는 쇼크-같은으로 기술됨)을 가진다. 통증 이외에, 환자는 자주 불쾌한 피부 민감성을 보고한다. 아니면 비-유해한 열적 (예를 들면, 부드럽고 시원한 미풍) 및 기계적 (예를 들면, 셔츠 입기)은 환자에서의 통증 (이통증)을 악화시키고 이러한 이통증은 종종 포진후 신경통의 가장 견디기 힘든 부분이다. 포진후 신경통을 가진 대부분의 환자에서, 통증은 첫 일년 이내에 순간적으로 해결되지만, 어떤 환자는 연장된 통증을 가질 수 있다 (Watson, 1989).
- [0309] 포진후 신경통의 관리를 위한 세 가지 약물이 미국에서 허가되어 있다: (i) 외용 리도케인 패치 (Lidoderm®; (ii) 경구 가바펜틴 (Neurontin® 및 (iii) 경구 프레가발린 (Lyrica®. 오피오이드 OxyContin®(Watson 및 Babul, 1998), 삼환성 항우울제 (Max, 1995; Sindrup, 1999) 및 트라만돌 (Boureau et al., 2003)을 포함하는 많은 약물은 포진후 신경통에 효능을 나타냈고 "허가되지 않은 채"사용되고 있다.
- [0310] 외용 리도케인의 효능은 보통인 편이었다. Rowbotham et al (Pain, 1996)은 비록 환자의 대부분은 단지 보통의 통증 경감을 보고하고 상기 연구는 FDA 및 다른 주요 규제적 기관에 의해 이제 요구되는 3 개월 평행 그룹 연구와 달리 2번의 12-시간 적용을 수반하였지만, 리도케인 패치가 35명 환자 연구에서 위약보다 우수하였음을 입증하였다. 상기 리도케인 패치의 효능은 32명 환자를 수반하는 위약 대조 연구에서 2 주에 걸쳐 또한 평가되었다 (Galer et al., Pain, 1999). 리도케인 패치는 위약보다는 더 우수하였지만, 상기 연구는 풍부화 설계를 수반하였다, 즉 이전에 리도케인으로 성공적으로 치료된 환자들만이 포함되었다. 또 다른 장래, 무작위, 이중 맹검, 비히클 대조 연구에서, 리도케인 패치는, 비록 약물 치료와 위약 사이의 차이가 다소 보통이었지만, 3주의 치료 기간에 걸쳐 위약보다 더 우수하였다 (Galer et al, Clin J Pain, 2002). 또 다른 연구에서, Meier et al (Pain, 2003)는 무작위, 위약-대조, 이원, 교차 연구를 사용하여 통증성 말초 신경증을 가진 58명 환자 (대략 상기 환자의 55%는 포진후 신경통을 가졌다)에서 리도케인 패치의 효능을 평가하였다. 이러한 연구는 치료하기 위해 필요한 수 (NNT)를 보고하였다. 진행중인 통증에 대한 상기 NNT는 4.4 (95% CI 2.5-7.5)이었다. 이것은 한 환자가 진행중인 통증으로부터 50% 이상의 경감을 얻기 위해서는 평균 4.4명 환자가 치료될 필요가 있음을 의미한다. 이통증의 50% 감소에 대한 NNT는 8.4이었다 (95% CI 3.5-8). 이것은 한 환자가 이통증으로부터 50% 이상의 경감을 얻기 위해서는 평균 대략 8명 환자가 치료될 필요가 있음을 의미한다. Meier에 의한 연구에서, 진행중인 통증의 감소에 대한 효과 크기는 0.4이었다. Meier et al.는 "ES의 일반적 해석은 0.2의 ES는 작고, 0.5의 ES는 중간이고, 0.8의 효과 크기는 높다는 것을 시사한다 (Cohen, J. Statistical power analysis for behavioral sciences. Hillsdale: Erlbaum; 1988)"고 언급한다. PHN 환자에서 사용되는 다른 약물학적 물질, 가령 가바펜틴 (Rowbotham et al., JAMA, 1998) 및 옥시코돈 (Watson 및 Babul, Neurology, 1998)은 최대 0.75"의 더 높은 효과 크기를 나타내었다. PHN에서 외용 메피바케인의 연구는 없다.
- [0311] 포진후 신경통의 치료를 위한 새로운 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0312] 포진후 신경통의 치료를 위한 새로운 외용 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0313] 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0314] 높은 효능을 가지는 신경통의 치료를 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 포진후 위한 방법에 대한 필요가 있다.
- [0315] 리도케인 패치 (Lidoderm®보다 향상된 효능을 가지는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0316] 우수한 내약성을 가지는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

- [0317] 국소 독성 증가 없이 리도케인 패치 (Lidoderm®)보다 향상된 효능을 가지는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0318] 또한 전신적 독성 증가 없이 리도케인 패치 (Lidoderm®)보다 향상된 효능을 가지는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0319] 또한 다른 약물, 바람직하게 상이한 작용 매카니즘을 가지는 약물 및 상승적 또는 상승적 효과를 가지는 약물과 병용하여 사용될 수 있는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0320] 리도케인 패치 (Lidoderm®)보다 향상된 효능을 가지는 포진후 신경통의 치료를 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0321] 리도케인보다 향상된 내약성을 가지는 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0322] 우수한 내약성을 가지는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0323] 리도케인보다 신경독성에 대해 감소된 잠재성을 가지는 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0324] 말초 신경성 동통 및 만성 통증을 가진 환자에서 신경증, 기계적 및 열적 이통증, 통각과민증 및 진행중인 통증의 말초 기원의 치료의 한 문제는 말초 부위 통증 개시, 통증 전파 및 통증 유지에서 충분한 및 지속적 농도의 약물의 획득에 관한 것이다. 이것은 특히 피부를 통한 약물의 적용에서 문제이다. 통증의 개시, 통증 전파 및 통증 유지의 말초 부위에서의 충분한 및 지속적 농도의 약물 획득에서의 또 다른 문제는 그러한 높은 농도는 전신적 독성 (예를 들면, 심장 및 CNS 독성)을 생성할 잠재성을 가지고 있다는 것이다. 본 발명에 대한 메피바케인의 선택은 이러한 면에서는 또한 유익한데 왜냐하면 리도케인 및 많은 다른 마취제와 달리, 메피바케인은 내인성 혈관수축제 효과를 가지고, 이에 의해 말초 통증의 부위로부터 약물이 소실되는 속도를 감소시키기 때문이다. 이것은 전신적 독성 (예를 들면, 심장 및 CNS 독성)의 위험은 감소하면서 통증 개시, 통증 전파 및 통증 유지의 말초 부위에서 메피바케인이 충분한 및 지속적 농도의 약물을 제공하는 것을 허용한다.
- [0325] 이전에 언급된 바와 같이, 한 환자가 진행중인 통증으로부터 50% 이상의 경감을 얻기 위해 4.4명 환자의 NNT를 가지고, 이통증으로부터 한 환자가 50% 이상의 경감을 얻기 위해 8.4명 환자의 NNT를 가지면서 외용 리도케인 패치는 포진후 신경통을 가진 환자에서 단지 보통의 통증 경감을 제공한다. 이것은 다른 전신적 투여된 약물에 대한 NNT와는 대조적이다. Collins et al.는 PHN을 가진 환자에서 신경성 동통을 치료하기 위해 사용되는 항전간제 및 항우울제에 대한 NNT 값을 계산하기 위한 무작위 시도로부터 데이터를 분석하였다 [J Pain Symptom Manage, 2000; Backonja and Serra, Pain Medicine, 2004]. 이들은 한 환자에서 50% 이상 통증 경감을 얻는 NNT는 항전간제에 대해서는 3.2이고 항우울제에 대해서는 2.1이라고 보고한다. Sindrup 및 Jensen은 포진후 신경통에서의 TCA에 대해서 2.3, 옥시코돈에 대해서 2.5, 및 외용 캡사이신에서 5.3의 NNT를 보고하였다 (Pain, 1999; Backonja and Serra, Pain Medicine, 2004).
- [0326] 포진후 신경통 및 다른 신경성 동통 상태의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0327] 높은 효능을 가지는 포진후 신경통 및 다른 신경성 동통 상태의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0328] 향상된 효능을 가지고, 그러나 증가된 국소 또는 전신적 독성 없이 포진후 신경통 및 다른 신경성 동통 상태의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0329] 포진후 신경통 및 다른 통증성 말초 신경증은 단지 자각성 또는 아니면 상처난 뉴런 및 침해수용기로부터의 이소성 임펄스를 특징으로 하는 병태는 아니다. 예를 들면, 포진후 신경통의 경우, 급성 대상포진 병소 수 개월 내에, 이후 후근 신경절, 말초 신경 및 신경근에서의 섬유증이 문서로 기록되었다. 사후 연구에서, 단지 지속적 인 통증을 가진 환자에서만, 감각절에서의 섬유증과 함께 후각 위축 및 세포, 축삭 및 골수 손실이 소견이 발견되었다 (Watson et al., 1991; Watson, 1989; Watson et al., 1988). 죽음 이전에 22 개월 동안 포진후 신경통을 가졌던 한 환자에서, 네 개의 인접한 부위의 후근 신경절에서 양 방향으로 림프구 침윤과 함께 현저한 염증 변화가 있었다. 최근, Petersen 및 Rowbotham (통증 2007;1-2:214-28)은 PHN을 가진 환자에서 통증 및 이통증



전체 면적을 포함하는 통증성 흉부 피부의 외과수술 제거는 수술 후 첫 해 동안 감소된 통증, 이통증 제거, 및 감소된 약물 소모의 형태로 이익을 제공하였다는 것을 나타내었다. 불행히도, 통증은 시간에 따라 꾸준히 증가하였고 이제는 증가된 약물 사용에도 불구하고 외과수술이전 수준을 초과한다. 이들 소견은 심지어 "말초"신경 증 및 "말초"신경성 동통에서도 말초 및 중추 매카니즘 사이의 복합 상호작용에 대한 뒷받침을 더욱 제공한다.

- [0330] 상기 데이터는 포진후 신경통에서, 중추 및 말초 신경계 둘 다에서의 변화는 통증의 개시, 유지 및 전파에 기여한다는 것을 나타낸다.
- [0331] 따라서 통증의 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 포진후 신경통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0332] 유사하게, 통증성 당뇨병성 신경증에서, 나트륨 채널의 비정상 발현을 포함하는 후근 신경절에서의 변화가 있고, 이는, 말초 신경 말단에서의 자극성 침해수용기 이외에, 척수가 통증성 당뇨병성 신경증의 치료를 위한 표적을 제공할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0333] 따라서 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 통증성 당뇨병성 신경증 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0334] 통증성 HIV-관련 신경증에서, 신경성 동통의 두 개의 주요 원인, 즉 분비된 바이러스성 외피 당단백질 (gp 120) 및 항레트로바이러스제 요법은 후근 신경절 뉴런 죽음, 축삭 퇴행 및 미토콘드리아 막 탈분극을 유발한다는 것이 입증되었다.
- [0335] 따라서 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 통증성 HIV-관련 신경증 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0336] 말초 신경병증 및 말초 신경성 동통을 가진 많은 환자에서 외용적으로 적용된 리도케인의 비효능 및 차선 효능은 말초 매카니즘 이외에 말초 신경성 동통의 변조 척추 및 극상 (중추) 매카니즘에 의한 말초 신경병증의 치료를 위한 국소 마취제의 전체적인 효능을 향상시키기 위한 약물학적 기초를 제공한다. 그러한 중추 매카니즘은 말초에서 신경 섬유의 상당한 손실을 가진 말초 신경병증 및 말초 신경성 동통을 가진 환자 및 기계적 및 축삭 이통증을 가지지 않은 환자에서 특히 중요하다.
- [0337] 따라서 또한 통증의 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 다양한 말초 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0338] 상기한 바와 같이, 말초 신경계 (PNS) 손상에 대한 중추 신경계 (CNS) 결과가 있다. 예를 들면, 말초 신경 횡단 또는 부분 절찰은 감각 후근 신경절에서 다수의 분자 발현에서 변화를 유발한다. 이들 분자는 효소, G-단백질-커플된 수용체, 신경펩티드 및 이온 채널을 포함한다. 후각에서의 신경 손상-유도표현형 변화는 신경성 동통의 원인이 될 수 있다는 증거가 있다. 신경성 동통과는 대조적으로, 신경 손상 후 DRG에서 관찰되는 대부분의 변화는 염증성 통증 후에는 관찰되지 않는다.
- [0339] 말초 신경 손상에 대한 반응에서 후근 신경절 및 척수에서 많은 변화가 일어난다. 상기 변화의 일부는 상기 신경성 동통의 발생 및 유지에서 역할을 할 수 있다. 상기 척수에서, 감각 구심성 말단은 척수에서의 감소된 저해 제어, 확장된 수용성 분야, 진행중인 활성화 및 후-방출을 포함하는 가소성을 겪는다. 후각에서의 전체적인 흥분성 구동은 NMDA 매카니즘을 통해 또한 증가될 수 있다.
- [0340] 따라서 신경성 동통의 국소 마취제 반응성 이상 말초 및 중추 매카니즘 둘 다를 표적으로 하는 다양한 말초 신경증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 새로운 국소 마취제 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0341] 신경성 동통에 대한 책에서, Galer (Lidoderm®대한 네 개의 무작위 임상 시험으로부터의 세 개의 연구자 및 저자) 및 Endo Pharmaceutical Inc. (Lidoderm®패치의 지적 재산권을 현재 가지고 판매하고 있는 회사)에서의 과학 부문 전 부사장은 Lidoderm®패치의 작용 매카니즘에 대해 다음과 같이 언급한다: "리도케인은 신경성 동통에서의 주요 작용 매카니즘은 손상된 또는 기능장애 말초 신경에서의 소듐 채널 봉쇄라고 생각되는 국소 마취제이다. 피부 신경의 소듐 채널에 결합함에 의해, 이소성 임펄스 발생이 감소되고 및 그리하여 통증이 감소된다...임상적으로 연구에서, 리도케인 패치는 임상적으로 관련된 혈청 수준을 생성하지 않는다고 밝혀졌다"(Galer and Dworkin, A Clinical Guide to Neuropathic Pain, Healthcare Information, a Division of McGraw-Hill, 2000). "작용 매카니즘(Mechanism of Action)"이라는 제목의 부분에서 동일 저자에 의한 또다른 교과서 챕터는 Lidoderm®패치에 대해 다음과 같이 언급한다 "외용적으로 적용된 리도케인은 표면적인 체성 신경에서 이소성 방출을 감소시킴에 의해 경감을 제공한다고 생각된다. 또한, 상기 외용 패치는 직접적 기계적

자극으로부터 이통증 포진후 신경통 피부를 보호할 수 있다"(p.124. Galer BS and Argoff CE. Zoster and Postherpetic Neuralgia: In Evaluation and Treatment of Chronic Pain, Aronoff GM (Ed), Third Edition, Williams & Wilkins, B).

[0342] Lidoderm®패치의 지적 재산을 현재 가지고 판매하고 있는 회사인 Endo Pharmaceutical Inc.의 회장 및 대표 이사는 Lidoderm®패치에 대해 준비된 문서로부터 다음과 같이 발표하였다: "경피 전신적 패치와 달리, Lidoderm는 활성 성분의 전신적 흡수를 통해서라기보다는 단지 적용 부위에서 국소적으로 작용하는 외용 생성물 이라는 것을 주목해야 한다" 및 "전신적 혈액 수준은 포진후 신경통과 관련된 통증에 대해 Lidoderm의 효과에 대해 치료적 관련성 도는 어떤 입증된 관련성이 없다고 우리는 생각한다. 또한 Lidoderm은 완전한 감각 신경 봉쇄를 도입함 없이 그의 국소 진통의 치료 효과를 생성한다는 점을 지적하고 싶다."(Transcript of Endo Pharmaceutical Press Conference and Webcast, October 17, 2006, entitled "Lidoderm Conference Call")

[0343] Lidoderm®패치의 지적 재산을 현재 가지고 판매하고 있는 회사인 Endo Pharmaceutical Inc.의 부회장 및 R&D 수석 과학책임자는 다음과 같이 언급한다: "자, 아시다시피, Lidoderm® 적용 후 측정가능한 혈액 수준, 측정가능한 리도케인 혈액 수준이 있지만, 그러한 혈액 수준은 생성물의 치료적 효과와는 무관하고 생성물의 안전성 평가와만 관련된다고 우리는 생각합니다. Lidoderm은 통증 부위에 적용된다고 포장 삽입물에 명백히 기술되어 있고, 이는 이 생성물이 국소적으로 작용하고, 국소적으로 통증에 대한 작용 메카니즘 및 발생된 어떤 혈액 수준은 다시 전신적 치료 관련성이 없다는 사실을 다시 강화합니다" 및 "우리는 이들 혈액 수준이 효과와 어떤 식으로든 관련되어 있고 그의 유일한 관련성은 생성물의 안전성을 평가하는 것이라는 아무런 증거도 우리는 가지고 있지 않습니다" (Transcript of Endo Pharmaceutical Press Conference and Webcast, October 17, 2006, entitled "Lidoderm Conference Call"). These concepts are reiterated in Endo Pharmaceuticals Citizen's Petition to the FDA (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/06p0522/06p-0522-amd0001-02-vol2.pdf>, December 18, 2006, Petition No. 2006P-0522, Accessed January 8, 2008).

[0344] 본 발명은 통증성 신경증의 치료를 위한 외용 및 경피 메피바케인 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0345] 본 발명은 상당한 의도하지 않은 독성 없이 신경성 동통의 메피바케인 반응성 이상 말초 및 중추 메카니즘 둘 다를 표적으로 하는, 통증성 신경증의 치료를 위한 외용 및 경피 메피바케인 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0346] 말초 신경성 동통의 경우, 본 출원인은 말초 침해수용기 감각이 신경성 동통의 많은 메카니즘 중 단지 하나일 뿐이라고 생각한다. 다른 중요한 메카니즘은 다음을 포함한다: (i) 1차 구심성의 증대된 막 흥분성; (ii) 증대된 시냅스 전달; (iii) 중추 탈억제 (iv) 촉진적 활성 감소 (감소 촉진); 및 (v) 중추 재구성. 따라서, 이론에 의해 얽매임 없이, 본 출원인의 약제학적 조성물 및 방법은 "국소"마취제에 대해 반응성인 통증의 개시, 전파, 유지 및 통합의 말초, 전신적 및 중추 메카니즘을 표적으로 한다.

[0347] 신경성 동통같이, 비-신경성 만성 통증 또는 만성 비-신경성 동통 ("만성-통증")은 상당한 수의 환자를 괴롭히는 주요 건강 문제이고, 개인적 고생, 감소된 생산성 및 상당한 건강 관리 비용을 유발한다. 신경증 및 비-신경성 동통 사이의 중요한 차이가 있다. 신경성 동통은 신경 손상 이후 통증 또는 신경 기능장애의 결과로서 정의된다. 대조적으로, 만성 통증은 다양한 감염성, 유전적, 생리적, 병리적, 기계적 및 염증성 인자에 의해 야기될 수 있고 많은 해부학적 위치 및 조직 타입을 수반한다. 만성 통증의 많은 경우, 만성 통증의 병인학은 불분명하다.

[0348] 신경증 및 비-신경성 동통 사이의 구별 부분적으로 구별된 메카니즘 및 치료 반응 패턴을 반영한다. Dworkin et al (Journal of Pain, In Press, 2006. DOI: 10.1016/j.jpain.2006.06.005)은 증상 및 징후의 상이한 프로필을 가지는 신경증 및 비-신경성 동통을 가진 환자인지를 최근 시험하였다. 말초 신경성 동통 병태 (통증성 당뇨병성 말초 신경병증, 통증성 특발성 감각 다중신경증, 또는 포진후 신경통)을 가진 환자에서 통증 강도, 불쾌감, 품질, 및 공간적 특성을 검사하였고 만성 비-신경성 동통 (골관절염 통증 또는 요통)을 가진 환자와 비교하였다. 골관절염 통증 및 요통을 가진 환자는 통증의 품질 프로필 및 공간적 특성에서 서로 다르지 않았다. 말초 신경성 동통을 가진 환자는 비-신경증 만성 통증을 가진 환자에 비해 상당히 더욱 강한 뜨거움, 차가움, 민감성, 가려움, 및 표면 통증 및 상당히 덜 강한 둔한 및 깊은 통증을 보고하였다. 상기 전체적인 패턴 통증의 품질 및 공간적 특성은 신경증 및 비-신경성 동통을 가진 환자 사이에서 상당히 달랐다. 이러한 연구는 말초 신경성 동통을 가진 환자 및 비-신경증 만성 통증을 가진 환자 사이에서 특이적 통증이 증상 다르다는 것을 입증하였다. 특이적으로, 신경성 동통을 가진 환자는 비-신경증 만성 통증을 가진 환자에 비해 상당히 더욱 강한 뜨거움, 차가움, 민감성, 가려움, 및 표면 통증 및 상당히 덜 강한 둔한 및 깊은 통증을 보고하였다.

- [0349] 만성 통증은 등 통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 통증, 비-염증성 통증, 근막통, 섬유근육통, 암 통증, 내장 통증, 체성통, 골반통증, 근골격 통증 및 특발성 통증을 포함한다.
- [0350] 근골격 병태 가령 요통, 근막통 및 관절 통증은 근로 연령의 개인에서 불구의 주요 원인이다. 국회 위임을 받은 의약 연구소의 통증, 장애 및 만성 질환 거동에 대한 위원회(Committee on Pain, Disability and Chronic Illness Behavior of the Institute of Medicine)는 미국에서 근로 성인 가운데 전체 장애 비용이 1970년과 1982 사이에 602억불에서 1982 실제 달러로 1215억 달러로 두 배 이상 증가하였고, 사회 보장 장애 보험 급여는 1960년과 1985년 사이에 778% 증가하여, 불구에 대해 보험가입한 근로 인구의 135% 증가를 훨씬 초과하였다. 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology)에 따르면, 2100만명 이상의 미국인이 OA에 걸리고, 매년 7백만명 이상이 의사를 방문하고 3600만명이 일자리를 잃는 원인이 되고, 1995년에는 관절염의 총 비용은 820억 달러를 초과한다고 추산되었다. 최근, 질병통제 센터(Center for Disease Control (CDC)는 관절염 및 만성 관절 증상을 가진 성인의 숫자의 갱신된 추산치가 7000만이라고 발표하였고, 이는 이전의 추산치보다 상당한 증가이다. 따라서, 만성 비양성 통증의 관리를 위한 약물학적 및 비-약물학적 치료 전략을 최적화할 필요가 있다.
- [0351] 만성 비-신경성 동통 상태는 통증을 개시하고, 유지하고, 전파하고 및 통합할 수 있는 척추 및 극상 변화와 관련되어 있다. 예를 들면 염증은 시클로옥시게나제-2 (COX-2)의 유도를 야기하여, 말초 침해수용기 말단을 감각하고 국소화된 통증 과민감성을 생성하는 것을 야기한다. 말초 염증은 또한 척수에서의 증가된 뉴런 흥분성(중추 감각)으로 인해 이웃한 비손상 조직에서 통증 과민감성을 발생시킨다(2차 통각과민증). 척수 뉴런 및 CNS의 다른 영역에서 COX-2 발현의 광범위한 유도가 있고, 이는 뇌척추액 내 프로스타노이드 수준을 증가시킨다. 프로스타노이드는 침해수용기 말단에서 소듐 채널의 단백질 키나제 A-매개 인산화를 통해 말초 감각의 발병에 기여하여, 흥분성을 증가시키고 및 통증 역치를 감소시킨다. [Samad et al., Nature 2001:410:771-75].
- [0352] 요통은 또한 높은 건강관리 이용, 근로 중단 시간 및 불구와 중요하게 관련되어 있다. 요통을 가진 환자 대략 5 내지 10%를 포함하는 만성 요통을 가진 환자의 하위그룹은 이러한 집단에서 건강 관리 이용의 주요 원인이 된다. 요통은 통상 다리 통증(좌골신경통)과 함께 또는 전연 아래이면서 하둔부주름 위에 국소화된 통증, 근육 강직으로서 정의된다. 요통은 전형적으로 '특이적' 또는 '비-특이적'으로 분류된다. 대략 90%의 환자는 비-특이적 요통을 가지고, 이는 확인된 병인학 없는 증상으로서 정의된다.
- [0353] 만성 요통의 치료는 운동, NSAIDs, COX-2 저해제, 및 오피오이드 진통제를 수반한다. 만성 등 통증을 가진 환자의 대부분은 이용가능 치료법으로부터 경감을 거의 얻지 못하거나 얻지 못한다.
- [0354] Apkarian et al. [J Neurosci 2004; 24:10410-15]는 만성 뇌 형태측정 이상을 나타낸 첫번째 연구의 결과를 최근 보고하였다. 상기 연구는 자기 공명 영상화를 사용하여 매칭되는 대조 개체에 대해 26 만성 등 통증(CBP) 환자의 뇌 형태를 비교하였다. CBP을 가진 환자는 대조 개체보다 회백질 부피 5-11% 감소를 나타낸다. 이러한 감소의 크기는 정상적인 노화의 10-20 년 내 회백질 부피 손실과 대등하다. 상기 감소된 부피는 통증 지속 기간과 관련되어, 만성 통증의 매년 1.3 cm<sup>3</sup> 회백질 손실을 나타낸다. 상기 위축의 관찰된 부분 패턴은 만성 우울증 또는 불안증에서 보이는 것과는 구별되고 만성 통증에 특이적으로 보이는데, 특히 왜냐하면 위축을 나타낸 영역인 시상 및 배외측 전전두피질은 통증 자극에 관여하기 때문이다. 회백질 밀도는 양측 배외측 전전두피질 및 우측 시상에서 감소하였고 신경증 및 비-신경증 CBP에 대해 구별된 패턴으로 통증 특성과 강하게 관련되어 있었다. 상기 결과는 CBP는 뇌 위축을 동반하는 것을 시사하고 만성 통증의 병리생리학이 시상피질 과정을 포함한다는 것을 시사한다.
- [0355] CBP의 치료를 위한 새로운 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0356] CBP의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0357] CBP에 대해 새로운 및 기존 치료법과는 상이한 매카니즘을 통해 작용하는 CBP의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0358] CBP에 대해 척추 및 극상 매카니즘을 통해 작용하는 부가적 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0359] CBP의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0360] CBP의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0361] 향상된 효능을 가지고, 그러나 증가된 국소 또는 전신적 독성 없이 CBP의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국

소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.

- [0362] 골관절염은 활막 관절을 수반하는 퇴행성 질환이고 연골 중심 손실, 관절 가장자리에서의 비후성 반응 및 연골 하 뼈 내 경화증을 특징으로 한다. 골관절염은 중량을 지탱하는 관절 가령 엉덩이 및 무릎을 포함하는, 척추 또는 말초 관절을 수반할 수 있다. 연골에서의 변화는 퇴행, 재생 및 미세골절을 특징으로 한다. 미국에서 4천만명이 골관절염 징후 및 증상을 가지고 있다고 추산되어, 중요한 공중 건강 문제로 만든다. 병리학적 변화는 증상을 포함하는 관절 통증, 강직, 부종, 감소된 운동성, 불안정성 및 변형을 유발한다.
- [0363] 골관절염을 가진 500명 환자에서의 증상 조사에서, 사용-관련 통증이 89%의 환자에서 기록되어, 야간 통증 59% 및 휴식시 통증 44%와 비교되었다. 활막 관절의 신경분포 및 침해수용성에 대한 그의 관련성은 몇몇 연구자에 의해 기술되었다. 비록 관절 가장자리에 가까운 골막 및 활막 및 연골하 뼈에 공급하는 혈관에 대해서 또한 상당한 신경분포가 있지만 가장 큰 면적의 신경분포는 캡슐, 인대 및 그의 삽입물이다.
- [0364] 골관절염 통증은 상기 병에 걸린 관절로부터의 침해수용성에 제한된 통증으로 여겨졌다. Bajaj et al (Pain, 2001;93:107-114)는 최근 골관절염을 가진 환자에서 근육 침해수용기에 대한 중추 감각 발현을 입증하였다. 골관절염을 가진 환자는 건강 대조군과 비교하여 상당히 더 높은 국소 통증 지속기간 및 강도, 더 큰 통증 면적 및 다리에서 고장성 식염수 주입 후 상당히 증가된 연관통 및 방사통을 가졌다. Bajaj et al은 골관절 관절로부터의 장기 침해 입력은 척수에서 중추 감각을 유발한다고 제안한다.
- [0365] OA의 현재관리는 대중적이고 주로 통증의 경감, 관절 기능의 최적화 및 불구의 최소화를 지향한다. 비약물학적 관리는 운동 범위 향상, 근육 강도 증가 및 유리한 기계학 회복을 목표로 한다. 약물 치료는 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAIDs), Cox-2 저해제, 아세트아미노펜 및 오피오이드를 포함한다. 비록 NSAIDs가 골관절염 증상 완화에 효과적이지만, 그의 COX-1저해는 응고증, 위장관 손상 및 신손상을 포함하는 흔하고 심한 유해한 효과의 원인이라고 생각된다. 증상적 및 불능화 골관절염을 가질 가능성이 더 큰 노인 환자는 NSAID-유도 위증 및 신증에 특히 민감하다. COX-2 저해제는 심혈관 효과를 포함하는 다양한 의원성 유해한 효과를 가지고 있다. 만성 아세트아미노펜 사용은 말기 신장병 및 간손상의 위험 모두와 관련되었다. 오피오이드는 OA의 통증에서 또한 효능을 나타내었다 [Peloso et al., Journal of Rheumatology 2000;27:764-71; Caldwell et al., Journal of Pain and Symptom Management 2002;23:278-91; Babul et al., Journal of Pain and Symptom Management 2004;28:59-71; Matsumoto et al., Pain Medicine 2005;6:357-66].
- [0366] 골관절염의 만성 통증의 치료를 위한 새로운 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0367] 골관절염의 만성 통증의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0368] OA에 대해 새로운 및 기존 치료법과는 상이한 매카니즘을 통해 작용하는 골관절염의 만성 통증의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0369] 척추 및 극상 매카니즘을 통해 작용하는 골관절염의 만성 통증에 대한 부가적 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0370] 골관절염의 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0371] 높은 효능을 가지는 골관절염의 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0372] 향상된 효능을 가지고, 그러나 증가된 국소 또는 전신적 독성 없이 골관절염의 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0373] 섬유근육통은 3개월 이상 존재해야만 하는, 확산 통증 및 압통점을 특징으로 하는 비공지된 병리학의 만성 통증 증후군이다. 섬유근육통 환자의 대부분은 여성이다. 환자는 통증, 불면증, 피로 및 심리적 위축을 호소한다. 부가적으로, 환자는 류마티스성 다발성 근육통, 류마티스성 관절염, 및 염증성 근육증을 포함하는 섬유근육통과 유사한 통증을 가지는 동반이완 병리학을 가질 수 있다. 대부분의 섬유근육통 환자는 은근한 온셋 통증의 및 피로를 보고한다. 그러나, 거의 50%의 환자는 외상성 사건 후 만성 통증의 온셋을 기술한다. 1990년에 상기 미국 류마티스 학회는 섬유근육통에 대한 새로운 진단 기준을 만들었다. 이 기준은 넓게 퍼진 만성 통증 (> 3 개월) 및 압통점 (18 중 11)의 존재를 요한다.
- [0374] 섬유근육통 환자에서 넓게 퍼진 통각과민증에 대한 상당한 증거가 있다. 섬유근육통 환자는 기계적, 열적, 및



전기적 자극에 대해 증가된 민감성을 나타낸다. 이는 섬유근육통 환자의 통증 경험에 비정상적인 중추 통증 매카니즘이 중요할 수 있음을 시사한다. 섬유근육통을 가진 환자는 기계적, 열적, 및 전기적 통각과민증의 심리물리적 증거를 나타낸다. 침해수용성의 말초 및 중추 이상이 섬유근육통에서 기술되었다. 피부 및 근육 내에서의 중요한 침해수용기 시스템은 비공지된 매카니즘을 통해 섬유근육통을 가진 환자 근본적 변화를 겪는 것으로 보인다. 침해수용기 시스템은 바닐로이드 수용체, 산-민감 이온 채널 수용체, 및 퓨린-수용체의 감각을 포함한다. 염증 조직 매개자 및 신경 성장 인자는 이들 수용체를 흥분시킬 수 있고 통증 민감성에서 광범위한 변화를 야기하지만, 섬유근육통을 가진 환자는 염증성 연조직 이상에 대한 일관된 증거가 없다. 증거는 중추 감각 매카니즘과 병용하여 깊은 조직, 가령 근육 및 관절로부터의 긴장성 임펄스 입력에 의해 섬유근육통 통증이 유지된다는 것을 시사한다. 이러한 침해 입력은 말초 조직으로부터 기원하여 통각과민증/이통증 및/또는 중추 감각을 유발할 수 있다. 섬유근육통에서 비정상적인 감각 매카니즘에 대한 증거는 섬유근육통 환자에서 반복된 열 탭 및 반복된 근육 탭에 대한 반응에서의 지연 통증의 증대된 일시적 합산, 그리고 연장된 및 증대된 통증성 후-감각을 포함한다. 2차 통증 (증폭) 및 중추 감각의 비정상적인 일시적 합산이 섬유근육통을 가진 환자에서 기술된다. 중추 통증 매카니즘에 의존하는 증폭 및 중추 감각은 연장된 C-침해수용기 입력 후 일어난다. 섬유근육통을 가진 환자에서 최근 검출된 다른 비정상적인 중추 통증 매카니즘은 확산 유효한 저해적인 대조군을 포함한다. 이들 통증 저해적인 매카니즘은 통증 촉진적 및 통증 저해적인 경로를 수반하는 척수 및 극상 시스템에 의존한다.

- [0375] 시클로벤자프린, 삼환성 항우울제, NSAIDs, SSRI's, SNRI's 및 가바펜티노이드를 포함하는 넓고 다양한 약물학적 물질이 섬유근육통의 치료를 위해 평가되었다. 가장 이용가능한 치료도 섬유근육통의 치료 부족한 효능을 나타냈고 FDA에 의해 허가된 것이 없다. 섬유근육통의 치료를 위한 새로운 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0376] 섬유근육통의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0377] 새로운 및 기존 치료법과는 상이한 매카니즘을 통해 작용하는 섬유근육통의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0378] 척추 및 극상 매카니즘을 통해 작용하는 섬유근육통에 대한 부가적 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0379] 섬유근육통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0380] 높은 효능을 가지는 섬유근육통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0381] 향상된 효능을 가지고, 그러나 증가된 국소 또는 전신적 독성 없이 섬유근육통의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0382] 새로운 및 기존 치료법과는 상이한 매카니즘을 통해 작용하는 만성 통증의 치료를 위한 새로운 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0383] 척추 및 극상 매카니즘을 통해 작용하는 만성 통증에 대한 부가적 외용 및 경피 치료법에 대한 필요가 있다.
- [0384] 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0385] 강력한 효능을 가지는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 만성 방법에 대한 필요가 있다.
- [0386] 향상된 효능을 가지고, 그러나 증가된 국소 또는 전신적 독성 없이 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 국소 마취 약제학적 조성물 및 방법에 대한 필요가 있다.
- [0387] 메피바케인은 1950년대 중반 스웨덴에서 합성되었고 주사가능한 국소 마취제로서 1957년에 임상 의약으로 도입되었다. 현재 메피바케인은 "국소 침윤, 말초 신경 봉쇄 기술, 및 경막외 및 천골 봉쇄를 포함하는 중추 신경 기술에 의한 국소 또는 부분 진통 및 마취의 생성"용으로 지시된다.
- [0388] 본 출원인이 아는 한, 신경성 동통을 치료하기 위해 선행기술에서 메피바케인의 기술된 제형 또는 치료적 시도가 없다. 본 출원인이 아는 한, 신경성 동통 치료하기 위해 선행기술에서 메피바케인의 외용 및 경피 제형 또는 치료적 시도가 기술된 바 없다.
- [0389] 본 출원인이 아는 한, 만성 통증을 치료하기 위해 선행기술에서 메피바케인의 기술된 제형 또는 치료적 시도가 없다. 본 출원인이 아는 한, 만성 통증을 치료하기 위해 선행기술에서 메피바케인의 외용 및 경피 제형 또는 치

료적 시도가 기술된 바가 없다.

[0390] 본 출원인이 아는 한, 어떠한 급성 또는 만성 통증의 치료를 위한 외용 또는 경피 경로에 의해 메피바케인이 투여된 바 없다.

[0391] 본 발명은 급성 통증, 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증의 치료를 위한 외용 및 경피 메피바케인 약제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 상기 이상 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증의 말초 및 중추 메카니즘 둘 다를 표적으로 하는 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 외용 및 경피 피부에의 적용을 고려한다. 어떤 구체예에 있어서, 본 발명 더욱 상당한 독성 없이 신경증, 신경성 동통의 말초 및 중추 메카니즘 둘 다를 표적으로 하는 치료적으로 효과적인 메피바케인 농도를 제공하는 외용 및 경피 피부에의 적용을 고려한다.

[0392] 본 출원인이 아는 한, 피부 침윤에 의한 적용을 제외할 가능성을 가지면서, 다음이 없다: (i) 만성 통증의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 추천; (ii) 만성 통증의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 공개 데이터; (iii) 만성 통증의 관리를 위한 메피바케인의 피부에의 적용에 대한 공개 데이터; (iii) 만성 통증의 관리를 위한 피부에의 적용을 위한 원형 또는 허가된 메피바케인 제품의 제3자 실시; 및 (iv) 개발, 규제적 검토에서 또는 시장 어떠한 주요 시장에서 만성 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제품.

[0393] 정의

[0394] 용어 "메피바케인"은 본 발명의 목적을 위해 약제학적으로 허용가능한 염, 그의 에스테르, 용매화물, 복합체, 다형 및 수화물 또는 그의 혼합물로서의 유리 염기로서 주어진, 다양한 비율인 라세미 메피바케인, R(-)-메피바케인, S(+)-메피바케인 또는 이의 혼합물로서 정의된다. 바람직하게, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인은 상기 비-염화된 형태 (유리 염기) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물로서의 라세미 메피바케인이다.

[0395] 상업적으로, 메피바케인은 1722-62-9의 CAS 수 및 282.81 분자량 (HC1)를 가지면서 또한 2-피페리딘카르복사미드, ( $\pm$ -1-메틸-2',6'-피페콜옥실리디드 모노하이드로클로라이드로서 공지된 라세미 메피바케인의 하이드로클로라이드 염; (RS)-N-(2,6-디메틸페닐)-1-메틸-피페리딘-2-카르복사미드; N-메틸피페콜이노일-2,6-자일리디드; N-(2,6-디메틸페닐)-1-메틸-, 모노하이드로클로라이드, 및 2-피페리딘카르복사미드, N-(2,6-디메틸페닐)-1-메틸-, 모노하이드로클로라이드로서 이용가능하다.

[0396] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 사람 및 동물 투여에 독성학적으로 안전한 염을 지칭한다. 염의 비제한적 예시는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 설페이트, 비설페이트, 니트레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 비타르트레이트, 포스페이트, 말레이트, 말리에이트, 납설페이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 아세테이트, 테레프탈레이트, 파모에이트 및 펙티네이트를 포함한다. 어떠한 약제학적으로 허용가능한 염이 상기 투여 형태로 합입될 수 있다. 특히 바람직한 염은 상기 하이드로클로라이드 염이다.

[0397] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, Lidoderm®패치는 상기 FDA의 오렌지 북에서 열거된 5% 리도케인 패치를 지칭한다. 미국에서 Endo Pharmaceuticals, 그의 계열사 또는 실시권자에 의해 판매되는 상업적으로 이용가능한 Lidoderm®패치 부재 하에서, Grunenthal, 그의 계열사 또는 실시권자에 의해 유럽에서 판매되는 상기 상업적으로 이용가능한 Versatis®5% 약용 첩부제를 시험용으로 대체할 수 있다. Lidoderm®패치 및 Versatis®5% 약용 첩부제 둘 다 Teikoku Seiyaku Co., Ltd에 의해 제조된다. 상업적으로 이용가능한 Lidoderm®패치 및 Versatis®5% 약용 첩부제의 부재 하, Lidoderm®패치의 A/B 복제약 (생물학적 동등)으로서 오렌지 북에 열거된 리도케인 패치가 상기 사용될 수 있다.

[0398] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 상기 "오렌지 북"은 흔히 공지된 바와 같이, 미국식품의약품안전청에 의해 또는 이를 대표하여 유지되는 치료적 동등 평가를 가진 허가된 의약품의 데이터베이스이고 (<http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>, 2008년 2월 15일 이용됨), 그의 내용은 참고로서 포함된다.

[0399] 용어 "첫번째 투여"는 수단은 개별적 환자 또는 환자 집단에 요법 개시시 본 발명의 단일 투여량을 의미한다.

[0400] 용어 "정상 상태"는 혈류에 도달한 약물의 양이 혈류를 떠나는 약물의 양과 대략 동일함을 의미한다. 따라서, "정상-상태"에서, 환자의 신체는 혈류 내로 흡수를 통해 환자 혈류에 이용가능하게 된 약물과 대략 동일한 속도로 약물을 제거한다.

- [0401] 피부에의 적용을 위한 모든 투여 형태는 외용 및 경피 약제학적 투여 형태를 포함하여 본 발명에서 고려되고, 이들 용어는 무균, 비무균 및 피로젠 없는 형태인 크림, 연고, 리포솜, 액체, 반고체, 용액, 분사가능한 에어로졸, 분사가능한 비-에어로졸, 분말, 필름, 겔, 로션, 도포제, 첩부제, 외용 패치, 경피 패치를 포함하여 공통적 사용에서 사용된다.
- [0402] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어: (i) " $AUC_{0-24}$ "는 시간 0부터 마지막 정량화할 수 있는 시점 최대 24 시간까지 혈장 약물 농도-시간 곡선 하 면적을 의미하고, 첫번째 24 시간의 적용 동안 피부에 대한 상기 투여 형태의 연속 적용 동안 얻어지는 시간화 혈장 농도 데이터로부터 계산된다"; (ii) " $C_{max}$ "는 상기 의도된 투여 간격에 걸쳐 최대 관찰된 약물 농도를 의미하고; (iii) "절반값 지속기간" 또는 "HVD"는 약물의 혈장 농도가  $C_{max}$ 의 절반 이상인 동안의 투여후 지속기간을 의미하고, 실제 또는 외삽 혈장 농도가 처음으로  $C_{max}$ 의 절반 이상인 때를 시작으로 실제 또는 외삽 혈장 농도가  $C_{max}$ 의 절반 이하로 떨어질 때 끝나는 시간 간격을 계산함으로써 얻어진다; (iv) " $W_{50}$ "는 본 발명의 목적을 위해서는 상기 투여 간격에 걸쳐  $C_{max}$  높이의 50%에서 상기 혈장 농도 시간 곡선의 폭을 의미하고; (v) " $C_{min}$ "는 상기 투여 간격 동안 또는 청구범위에서 특정된 간격에 걸쳐 얻어지는 약물의 최소 혈장 농도를 의미하고; (vi) " $C_{av}$ "는 상기 투여 간격 동안 상기 약물의 평균혈장 농도를 의미하고; (vii) "퍼센트 변동"은 약물의 혈장 농도의 변동을 의미하고 다음과 같이 계산된다: (a)  $(C_{max}-C_{min})/C_{min} \times 100$  (개별적 환자에 대해) 및  $(\text{평균 } C_{max}-\text{평균 } C_{min})/\text{평균 } C_{min} \times 100$  (집단에 대해); 및 (b)  $(C_{max}-C_{min})/C_{av} \times 100$  (개별적 환자에 대해) 및  $(\text{평균 } C_{max}-\text{평균 } C_{min})/\text{평균 } C_{av} \times 100$  (집단에 대해); (viii) "축적 지수" 또는 "AI"는 투여 후 상기 의도된 투여 간격 (예를 들면, Q12H 투여 형태에 대해 12 시간, 및 Q24H 투여 형태에 대해 24 시간)의 말기에 상기 약물의 혈장 농도의 비를 의미하고, 첫번째 투여 (즉, 후 첫번째 투여량)에서 결정한 상기 의도된 투여 간격의 말기에 상기 약물의 상기 혈장 농도로의 정상-상태에서 결정하고; (ix) "정상 상태"는 혈류에 도달한 약물의 약이 혈류를 떠나거나 다른 경로로 가는 약물의 양과 대략 동일한 평형 상태이고, 환자의 신체는 혈류 내로 흡수를 통해 환자의 혈류에 이용가능한 약물과 대략 동일한 속도로 약물을 제거하고, 상기 "정상 상태까지의 시간"은 두 개의 연속적  $C_{min}$  이 5% 유의 수준 ( $p = 0.10$ )에서 통계적으로 다르지 않을 때까지 의도된 투여 빈도에서 투여된 약물의 각각의 순차적 투여 이후  $C_{min}$ 을 계산함에 의해 측정된다.
- [0403] 개별적 환자 또는 집단에 대한  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{max}$ 까지의 시간,  $C_{min}$ ,  $C_{av}$ ,  $C_{min}/C_{max}$  비, HVD,  $W_{50}$ ,  $(C_{max}-C_{min})/C_{min} \times 100$  및  $(C_{max}-C_{min})/C_{av} \times 100$ 을 포함하는 본 발명의 약물동태 파라미터는 단일 투여량 (즉, 첫번째 투여) 및/또는 절식 또는 금식 상태에서 행해진 정상 상태 약물동태 연구로부터 계산할 수 있다. 상기 AI 계산은 단일 투여량 (즉, 첫번째 투여) 및 정상 상태 약물동태 평가 둘 다를 필요로 한다. 상기 정상 상태 계산의 퍼센트는 단일 투여량 (즉, 첫번째 투여) 및 정상 상태까지의 반복 (순차적) 둘 다를 필요로 한다.
- [0404] 본 발명의 목적을 위해, 약물동태 파라미터와 관련하여 용어 "환자"는 상기 논의(또는 청구범위)가 개별적 환자 또는 개체의 약물동태 파라미터에 관한 것임을 의미한다.
- [0405] 용어 "환자 집단"은 상기 논의 (또는 청구범위)가 상기 적어도 두 개의 환자 또는 개체의 평균 약물동태 파라미터에 관한 것임을 의미한다.
- [0406] 특정 구체예에서, 어떠한 한 또는 모든 상기 생체내 파라미터는 사람 환자 또는 사람 환자 집단에게 상기 투여 형태의 첫번째 투여 (종종 "단일 투여량 투여"라고 불림) 후 달성된다.
- [0407] 특정 대안적 구체예에서, 어떠한 한 또는 모든 상기 생체내 파라미터는 사람 환자 또는 사람 환자 집단에게 상기 투여 형태의 정상 상태 투여 후 달성된다.
- [0408] 구절 "USP Apparatus 5", "패들 오버 디스크 방법" 또는 "USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)"는 미국 Pharmacopeial Convention, Inc에 의해 발행된 미국 약전에 특정된 USP Apparatus 5 (패들 오버 디스크 방법)을 의미하고, 본 명세서 또는 청구범위에서 특정된 용해 매체, 온도, 부피 및 회전수를 사용하여 수행하였다.
- [0409] 단수 형태 "a," "an" 및 "the"는 문맥상 명백히 다르게 표시하지 않는 한 복수에 대한 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "중합체"에 대한 언급은 단일 중합체 그리고 두 개 이상의 상이한 중합체 혼합물을 포함하고, "투과 촉진제"에 대한 언급은 단일 투과 촉진제 그리고 두 개 이상의 상이한 투과 촉진제 병용, 등을 포함한다.
- [0410] 본 명세서에서 개시된 상기 약물의 일부는 하나 이상의 비대칭 중심 포함할 수 있고 따라서 거울상이성질체, 부

분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 또한 모든 그러한 가능한 형태 그리고 그의 라세미 및 분할된 형태 및 이의 혼합물을 포함하는 의미이다. 본 명세서에서 기술된 상기 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 포함할 때, 다르게 특정되지 않는다면, E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다를 포함하는 의도이다. 모든 호변이성질체도 또한 본발명에 포함되는 것을 의도한다.

- [0411] 어떤 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 동일한 몰 양의 R(-)-메피바게인 및 S(+)-메피바게인을 포함한다.
- [0412] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, "메피바게인 방출 제어 수단"은 상기 메피바게인의 방출 속도를 조절하는 수단, 가령 업계에서 일반적으로 공지된 속도 대조 막을 지칭한다.
- [0413] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "외용", "외용 투여량" 또는 "외용 투여 형태" 및 "경피", "경피" 또는 "경피 투여 형태"는 국소 및/또는 전신적 치료 효과를 위한 피부에 대한 모든 적용 형태 (예를 들면, 무균, 비무균 또는 피로젠 유리 형태인 크림, 연고, 용액, 액체 및 에어로졸 스프레이, 분말, 필름, 젤, 에멀젼, 마이크로에멀전, 로션, 도포제, 첩부제, 리포솜, 외용 패치, 경피 패치, 각각)을 포함한다.
- [0414] 본 발명을 언급할 때, 구절 "경피 투여 형태", "경피 약제학적 조성물", "외용 투여 형태", 외용 제형", "제형", "투여 형태", "외용 시스템", "외용 투여량"또는 "외용 투여 형태" 및 "경피 시스템"은 모두 피부에 대한 메피바게인을 포함하는 본 발명의 투여 형태의 적용을 지칭한다.
- [0415] 어떤 구체예에 있어서, 상기 투여 형태의 적용은 상처난 피부 또는 손상된 피부에의 적용이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태의 적용은 온전한 피부에의 적용이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 외용 투여 형태는 메피바게인을 사용한 치료에 대해 반응성인 어떠한 의학적 병태의 치료를 위한 것이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 통증의 치료를 위한 것이다. 일부 특정한 구체예에서, 상기 외용 투여 형태는 만성 통증, 신경성 동통 및 신경증의 치료를 위한 것이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 투여 형태의 적용은 통증 또는 신경증의 부위에서 피부에 대한 것이다. 다른 구체예에서, 상기 투여 형태의 적용은 통증 또는 신경증이 느껴지는 부위는 아니지만, 통증 또는 신경증 부위에 대해 근위 또는 원위일 수 있는 부위에서의 피부에 대한 것이다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 투여 형태의 적용은 국소 및/또는 전신적 치료 효과를 위한 건강한 피부, 이통증 피부, 과통증 피부, 괴사된 피부, 화상당한 피부, 당뇨병성 궤양, 욕창 궤양, 외과수술 절개, 파열된 피부 등에 대한 것이다.
- [0416] 해부학적 위치, 병인학, 매카니즘, 치료 반응성 또는 병리생리학과 관계없이 모든 통증 상태가 본 발명에 의해 고려된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "통증"은 다음을 포함한다: (i) 신경증 (통증성, 무통증, 또는 귀찮을 수 있는); (ii) 말초 신경성 동통, 예를 들면, 급성 및 만성 염증성 탈수초성 다발성신경근증, 알콜성 다중신경증, 화학요법-유도 다중신경증, 복합 부분 통증 증후군 (CRPS) 타입 I 및 타입 II, 포착성 신경증 (예를 들면, 손목목 증후군), HIV 감각 신경증, 의원성 신경통 (예를 들면, 개흉술후통증, 유방절제술후 통증), 특발성 감각 신경증, 통증성 당뇨병성 신경증, 환상지통, 포진후 신경통, 3차 신경통, 신경근증 (예를 들면, 경추 흉추, 요천골), 좌골신경통, 급성 대상포진 통증, 측두하악관절장애 통증 및 방사선조사후 신경총병증; 및 (iii) 중추 신경성 동통, 예를 들면, 척추 협착으로부터의 압박성 척수증, HIV 척수증, 다발성 경화증 통증, 파킨슨병 통증, 허혈후 척수증, 방사선조사후 척수증, 뇌졸중후 통증, 외상성 척수 손상후 및 척수공동증; 및 (iv) 암 관련 신경성 동통, 예를 들면, 화학요법 유도 다중신경증, 종양 침윤 또는 신경 압박에 대한 2차 신경증, 환상유방통, 유방절제술후 통증, 방사선조사후 신경총병증 및 척수증; (v) 만성 통증, 예를 들면, 등통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 통증, 비-염증성 통증, 근막동통, 섬유근육통, 암 통증, 내장통증, 체성통, 골반통증, 근골격 통증, 외상후 통증, 골 통증 및 특발성 통증; (vi) 급성 통증, 예를 들면, 급성 수술후 통증 (다음에 포함: 복강경, 개복술, 부인과, 비뇨기학, 심장흉곽, 관절내시경, 위장관, 신경학, 정형외과, 종양학, 악안면, 안과, 이비인후과, 연조직, 성형, 미용, 혈관 및 족부 외과수술,을 포함하는 복부 외과수술, 복부성형, 아데노이드 절제술, 절단수술, 혈관성형, 충양돌기절제술, 고정술, 관절성형, 관절내시경, 양측 대상회 조각술, 생검, 뇌 외과수술, 유방 생검, 조각, 제왕절개, 담낭절제술, 포경수술, 교련절개술, 척수 절단술, 각막이식, 윤상갑상막절개술, 관절원관 절제술, 장계실 절제술, 회음 절제술, 내막 절제술, 내시경 흉곽 교감신경절제술, 포피 재생, 치루절개술, 소대절제술, 전두근 리프트, 위저부 절제술, 위절제술, 접목, 심장이식, 하반신절단, 치핵절제술, 간절제술, 탈장교정술, 최면수술, 자궁적출술, 신장 이식, 추궁절제술, 복강경수술, 개복술, 후두절제술, 쇄골술, 백질절제술, 종양 절제술, 폐 이식, 유방절제술, 유방성형, 유방절제술, 유양동삭개술, 턱성형, 근육절제술, 고막절개술, 신장절제술, 닛센 위접합부 추벽 성형술, 난소절제술, 거세술, 부갑상선 절제술, 음경 절제술, 음경 성형술, 폐절제술, 폐절제술, 전립선절제술, 심리외과수술, 방사선외과수술, 주름성형, 회전성형, 구불결장절제술, 치열수술, 비장절제술, 등골절제술, 흉곽절제술, 혈전제거술, 확대홍



선절제술, 갑상선절제술, 편도선절제술, 기관절제술, 기관지절제술, 난관절찰, 팔꿈치 양측 인대 재축조, 요관 구불결장절제술, 질절제술, 정관수술, 음문절제술; 복통 신장; 절개 통증; 염증성 절개 통증; 침해 절개 통증; 급성 신경증 절개 통증 이후 외과수술), 복통 신장, 외상, 급성 등 통증, 작열 통증, 작열 드레싱 교환 통증, 편두통, 긴장성 두통 통증, 급성 근골격 통증, 만성 등 통증의 급성 악화 또는 격발, 골관절염의 급성 악화 또는 격발, 만성 통증을 급성 악화 또는 격발, 돌발 만성 비-암 통증, 돌발 암 통증, 섬유근육통의 급성 악화 또는 격발, 류마티스성 관절염 급성 악화 또는 격발, 근막 통증을 급성 악화 또는 격발, 만성 특발성 통증을 급성 악화 또는 격발, 신경성 동통의 급성 악화 또는 격발, 시술 관련 통증 (예를 들면, 관절내시경, 개복술, 내시경, 삽관, 골수 생검, 연조직 생검, 카테터검사), 및 다른 자기-제한성 통증 상태; 및 (vii) 다른 통증 상태.

[0417] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "신경성 동통"은 다음을 포함한다: (i) 말초 신경성 동통, 예를 들면, 급성 및 만성 염증성 탈수초성 다발성신경근증, 알콜성 다중신경증, 화학요법-유도 다중신경증, 복합 부분 통증 증후군 (CRPS) 타입 I 및 타입 II, 포착성 신경증 (예를 들면, 손목굴 증후군), HIV 감각 신경증, 의원성 신경통 (예를 들면, 개흉술후통증, 유방절제술후 통증), 특발성 감각 신경증, 통증성 당뇨병성 신경증, 환상지통, 포진후 신경통, 3차 신경통, 신경근증 (예를 들면, 경추 흉추, 요천골), 좌골신경통, 급성 대상포진 통증, 측두 하악관절장애 통증 및 방사선조사후 신경총병증; 및 (ii) 중추 신경성 동통, 예를 들면, 척추 협착으로부터의 압박성 척수증, HIV 척수증, 다발성 경화증 통증, 파킨슨병 통증, 허혈후 척수증, 방사선조사후 척수증, 뇌졸중 후 통증, 외상성 척수 손상후 및 척수공동증; 및 (iii) 암 관련 신경성 동통, 예를 들면, 화학요법 유도 다중신경증, 종양 침윤 또는 신경 압박에 대한 2차 신경증, 환상유방통, 유방절제술후 통증, 방사선조사후 신경총병증 및 척수증.

[0418] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "신경증"은 말초 신경계 질환을 지칭한다. 신경 손상의 네 개의 주요 형태는 다중신경증, 자율 신경증, 단발신경증, 및 다발성 홀신경염이다. 가장 흔한 형태는 말초 다중신경증이고, 주로 발 및 다리를 침범한다. 신경증은 종종 저림, 감각장애로 불리는 비정상적인 감각, 감각저하, 꾸준한 작열 및/또는 "바늘로 찌르는 통증" 및/또는 "전기적 쇼크"감각, 진통감소, 감각 손실 및 전위를 유발한다. 신경증 및 신경성 동통 같은 환자 내에 공존할 수 있다.

[0419] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "만성 통증"은 병리생리학, 강도, 지속기간, 위치, 매카니즘 또는 병인 학과 관계없이 지속하는 더욱, 등 통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 통증, 비-염증성 통증, 근막동통, 섬유근육통, 암 통증, 내장 통증, 체성통, 골반통증, 근골격 통증, 외상후 통증, 골 통증 및 특발성 통증을 포함하는 약 한달 이상 모든 비-신경증 만성 통증을 포함한다.

[0420] 용어 "진통 효과"는 본 발명의 목적을 위해 사람 환자에 의해 결정되는 바와 같이, 참을 수 있는 수준의 부작용과 더불어, 만족스러운 통증의 예방, 감소 또는 제거로 정의된다.

[0421] 용어 "치료 효과"는 본 발명의 목적을 위해 사람 환자에 의해 결정되는 바와 같이, 참을 수 있는 수준의 부작용과 더불어, 만족스러운 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증을 예방, 감소 또는 제거로 정의된다.

[0422] "약물", "약물 물질", "물질", "치료적 약제", "약물학적 약제", "약제학적 약제", "활성인 약제" 및 "약제"는 상호교환가능하게 사용되고 소정의, 통상 유익한 효과를 생성하기 위해 생물에 전달되는 어떠한 치료적으로 활성인 물질로서 가장 넓게 해석되는 것을 의도한다. 일반적으로, 이는 모든 상기 주요 치료적 면적 내 치료적 물질을 포함한다.

[0423] 치료목적을 위한 "개체"라는 용어는 "환자", "남성", "여성"과 상호교환가능하게 사용되고, 및 본 발명의 투여 형태를 사용한 치료가 듣는 의학적 병태를 가지고 있는 어떠한 사람을 포함한다.

[0424] "약제학적으로 또는 치료적으로 허용가능한 부형제 또는 담체" 또는 "부형제"는 활성인 성분의 효과 또는 생물학적 활성을 간섭하지 않고 상기 개체에 독성이 없는 물질을 지칭한다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 약제학적으로 또는 치료적으로 허용가능한 부형제 또는 상기 약제학적 조성물 메피바케인 또는 부가적 약물의 비율과 흡수 정도를 부여 또는 최적화하는 역할을 할 수 있다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 약제학적으로 또는 치료적으로 허용가능한 부형제 또는 담체는 상기 약제학적 조성물 내 상기 메피바케인 또는 부가적 약물을 안정화하는 역할을 할 수 있다.

[0425] "약제학적으로 또는 치료적으로 허용가능한 부형제 또는 담체" 또는 "부형제"는 FDA EAFUS 데이터베이스 (<http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/eafus.html>); FDA Food Additives Status List (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-appa.html>); FDAGRAS 리스트 및 데이터베이스; FDA Color Additive Status List (<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-appc.html>); FDA Inactive Ingredients Database



(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>); Rowe, Sheskey and Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, APhA Publications; 5th edition (2006); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Brunton, Lazo and Parker, eds, 11th ed., McGraw Hill (2005); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed, Lippincott Williams & Wilkins (2005); Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition, Pharmaceutical Press (2007); United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF), (USP 30 - NF 25, 2007), the International Programme on Chemical Safety (<http://www.inchem.org/>), Health Canada's List of Acceptable Non-medicinal Ingredients ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/nmi-imm\\_list1\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/legislation/docs/nmi-imm_list1_e.html)); Ash, Michael (ed and compiler), Pharmaceutical Additives Electronic Handbook, Synapse Information Resources, Inc.; 3 Cdr edition (February 19, 2007); Allured, M, 2009 McCutcheon's Functional Materials, McCutcheon's Publications (April 1, 2009); and Allured, M. 2009 McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Publications, April 1, 2009에서 발견되는 화합물을 포함할 수 있고, 모두 그 전체가 참고로서 포함된다.

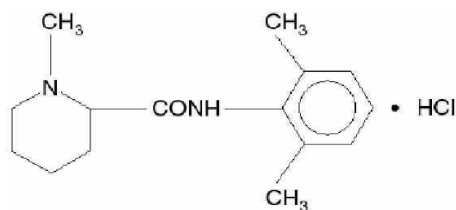
- [0426] "치료적 유효량" 또는 "치료적으로-효과적인"은 소정의 생물학적 결과를 유도하기에 충분한 활성 물질의 양을 지칭한다. 그 결과는 징후, 증상, 또는 질환 원인, 또는 생물학적 시스템의 어떠한 다른 소정의 변경의 완화를 수 있다.
- [0427] 상기 용어 "의학적 병태", "고질병", "질환", "장애" 및 "병리적 상태"는 상호교환가능하게 사용되고 소정의, 통상 유익하고 효과를 생성하기 위해 예방, 치료, 관리 또는 변경될 수 있는 사람에서의 어떠한 생리적, 병리적 또는 병리생리적 상태를 지칭하도록 가장 넓게 해석되는 의도이다.
- [0428] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 구절 "최대 일주일의 투여에 적절하도록 만드는"는 최대 약 일주일의 어떠한 기간 (예를 들면, 최대 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 18, 24 및 36 시간; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 일)동안의 투여를 의미한다.
- [0429] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 구절 "최대 약 일주일 동안 치료 효과를 제공하는" 및 "최대 약 7 일 동안 치료 효과를 제공하는"는 최대 약 일주일의 어떠한 기간 (예를 들면, 최대 최대 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 18, 24 및 36 시간 및 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 일) 동안 치료 효과를 제공한다는 것을 의미한다.
- [0430] 용어 "효과적인 양"은 개체에 메피바케인이 처방되는 증상을 예방, 치료 또는 적어도 부분적으로 중단하는데 필요한 본 발명에 따른 화합물의 양을 의미한다.
- [0431] **활성 약제**
- [0432] 치료적으로 효과적인 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 모든 투여량이 본 발명에 의해 고려된다. 어떤 구체에 있어서, 피부에의 적용을 위한 상기 본 발명의 투여 형태는 바람직하게는 적용 당 약 0.0001 내지 약 100 g, 또는 약 0.001 mg 내지 약 50 g, 또는 약 1 mg 내지 약 10 g, 또는 약 1 mg 내지 약 5 g, 또는 약 10 mg 내지 약 2 g의 메피바케인의 염기 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 투여량을 포함한다.
- [0433] 일부 바람직한 구체예에서, 본 발명은 약 0.5 내지 약 500 cm<sup>2</sup>; 바람직하게 약 1 내지 약 300 cm<sup>2</sup>, 더욱 바람직하게 2 내지 약 150 cm<sup>2</sup>, 심지어 더욱 바람직하게 약 4 내지 약 100 cm<sup>2</sup> 또는 약 10 내지 약 50 cm<sup>2</sup>의 피부에의 적용을 위한 메피바케인 투여 형태를 포함하고 제공한다.
- [0434] 피부에의 메피바케인의 적용의 모든 방법 및 조성물은 제한 없이 다음을 포함하여 본 발명에 의해 고려된다,: (i) 패치 피부에 대해 근위인 상기 패치의 측 상에 막 층을 가지는 저장소; (ii) 매트릭스 패치; (iii) 접착제 패치 내 약물; (iv) 이온영동 전달; (v) 크림; (vi) 연고; (vii) 리포솜; (viii) 용액; (ix) 거품; (x) 현탁액; (xi) 로션; (xii) 에멀전; (xiii) 하이드로겔 매트릭스; (xiv) 에어로졸; (xv) 분사가능한 약제학적 제형; (xvi) 실질적으로 물 세척가능한 분사가능한 약제학적 제형; (xvii) 실질적으로 물과의 우발적 접촉에 의한 제거에 저항성인 분사가능한 약제학적 제형.
- [0435] 본 발명의 특정 바람직한 구체예의 목적은 피부에의 적용을 위한 메피바케인 제형을 제공하는 것이고, 피부를 통한 상기 메피바케인 전달은 전기천공법, 이온토포레시스, 투과 촉진제, 국소화된 전기천공법, 마이크로천공, 마이크로니들, 광-기계적 에너지, 자기영동, 열천공, 화학적 에너지, 열적 에너지 및/또는 기계적 에너지에 의해 야기되거나 또는 실질적으로 보조된다.

[0436] 어떤 구체예에 있어서, 상기 메피바케인의 피부에의 적용 이후 기계적, 열적, 전기적 및/또는 화학적 에너지에 의해 보조된 피부를 통한 흡수가 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 메피바케인의 피부에의 적용 이후 용매, 담체, 부형제, 및/또는 투과 촉진제에 의해 보조된 피부를 통한 흡수가 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 메피바케인의 피부에의 적용 이후 피부 또는 피부 표면의 완전성을 일시적 또는 영구적 교란함에 의해 보조된 피부를 통한 흡수가 있다.

[0437] 일부 바람직한 구체예에서, 상기 메피바케인은 피부에의 적용을 위한 저장소 (예를 들면, 장치) 내에 함유되어 있고 환자에 의해 자기-투여되거나 또는 돌봄 관리자 또는 의학 종사자가 환자에 의해 대신하여 투여되고; 상기 저장소는 메피바케인의 한 또는 다발성 투여량을 함유하고; 상기 투여 형태는 어떠한 통증성 병태, 바람직하게, 급성 통증 (예를 들면, 급성 외과수술후 통증)의 치료를 위해 유용하고; 상기 투여 형태는 수 분부터 수 시간까지 또는 수 일 또는 수 주까지의 기간 동안 통증으로부터의 경감을 제공한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 메피바케인은 가령 미국특허 5,697,896 및 6,425,892에 기술된 장치에 의해 전달된다.

[0438] 메피바케인은 1950년대 중반 스웨덴에서 합성되었고 주사가능한 국소 마취제로서 1957년에 임상 의약으로 도입되었다. 현재 메피바케인은 "국소 침윤, 말초 신경 봉쇄 기술, 및 경막외 및 천골 봉쇄를 포함하는 중추 신경 기술에 의한 국소 또는 부분 진통 및 마취의 생성"용으로 지시된다. 본 출원인이 아는 한, 급성 통증, 만성 통증, 신경증 및 신경성 동통을 포함하는 통증의 치료를 위한 피부에의 적용을 위한 선행기술에서 메피바케인의 기술된 제형이 없다.

[0439] 상업적으로, 메피바케인은 메피바케인 하이드로클로라이드, 즉 2-피페리딘카르복사미드, N-(2,6-디메틸페닐)-1-메틸-, 모노하이드로클로라이드로서 라세미 형태로 이용가능하고 다음 구조식을 가진다:



[0440]

[0441] 메피바케인은 물에 녹지만, 산과 알칼리 가수분해 모두에 매우 저항성인 백색, 결정성 무취 분말이다. 메피바케인은 국소 침윤, 말초 신경 봉쇄, 및 천골 및 요추 경막외 봉쇄를 통한 주사용으로 1%, 1.5%, 2% 및 3% 농도인 무균 등장성 용액으로서 이용가능한 국소 마취제이다. 메피바케인은 방향성 핵과 아미노기 사이에 아미드 결합을 함유한다.

[0442]

국소 마취제에 대한 피부 투과 및 수용체 부위 내 투과의 중요한 예측 변수는 그의 옥탄올:물 분배 계수이다. 한 보고서에서, 리도케인의 상기 옥탄올:물 분배 계수는 메피바케인보다 3.6 배 컸다 (Ferrante FM, Pharmacology of local anesthetics, p. 1330-1362, In: Longnecker DE, Tinker JH, Morgan, Jr., GE (eds), Principles and practice of anesthesiology, 1998 (2nd ed), Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri). 또 다른 연구에서, 리도케인의 상기 옥탄올:물 분배 계수는 메피바케인보다 2.6 배 컸다. 유사하게, 옥탄올 및 물 사이의 프로톤화 약물 및 중화 약물의 상대적인 농도의 비는 각각, 메피바케인과 비교하여 리도케인에 대해 2.8 배 더 컸다 (Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. Anesth Analg 1990;71:158-70.). 이들 관찰은 리도케인의 상기 더 우수한 피부 및 이후의 신경 조직 투과 및 피부에 적용시 메피바케인에 대한 효능의 상기 알려진 결여를 뒷받침한다. 모든 치료적 및 외과 전문가인 내과 의사, 임상 약리학자, 임상 연구 전문가 및 약사에 의해 사용되는 약물학 교과서인 Goodman & Gilman의 약물의 상기 약물학적 기초(The Pharmacological Basis of Therapeutics)는 "메피바케인은 외용 마취제로서 효과적이지 않다"라고 언급한다.

[0443]

메피바케인은 혈장 단백질에 대략 75% 결합되어 있다. 메피바케인의 약물동태는 간 또는 신장 손상의 존재, 에피네프린의 사용, 뇨 pH, 신장 혈류, 약물 투여 경로 및 환자의 나이에 의해 상당히 변경될 수 있다. 메피바케인의 반감기는 성인에서 2 내지 3 시간이다.

[0444]

아미드 구조로 인해, 메피바케인은 순환하는 혈장 에스테라제에 의해 생물전환되지 않는다. 메피바케인은 이중-링 구조이기 때문에, 생물전환 경로가 리도케인과 다르다. 메피바케인은 뇨중 배설된 10% 미만만이 변화없는

채, 급속히 대사된다. 간은 생물전환의 주요 부위로서, 투여량의 50% 초과가 대사물로서 담즙 내로 배설된다. 대사된 메피바케인의 대부분은 아마도 소장 내에서 재흡수되어 이후 뇨 중으로 배설된다고 상정된다. 배설의 주요 경로는 신장을 통해서이다.

- [0445] 메피바케인은 자극 또는 조직 손상을 통상 생성하지 않고, 프릴로케인과 달리 메트헤모글로빈혈증을 야기하지 않는다.
- [0446] 메피바케인 침윤 마취용으로 사용될 수 있다. 메피바케인은 말초 전도 봉쇄를 이루기 위해 또한 사용된다. 메피바케인에 대한 유해한 경험 데이터베이스는 현재의 적응증에 의해 형성되어, 즉 "국소 침윤, 말초 신경 봉쇄 기술, 및 경막의 및 천골 봉쇄를 포함하는 중추 신경 기술에 의한 국소 또는 부분 진통 및 마취의 생성"용이다. 즉각적 조치를 요하는 가장 흔히 만날수 있는 급성 유해 경험은 중추 신경계 및 심혈관계와 관련되어 있다. 이들 유해한 경험은 일반적으로 투여량 관련이고 및 높은 혈액 수준으로 인한 것이다.
- [0447] 지난 10년 간, 많은 보고서는 비경구 리도케인이 마취 후 신경학적 합병증의 가능한 요인이라고 보고하였다 (Transient Neurologic Symptoms 또는 TNS). 최근의 연구는 4.35의 상대적인 위험으로 부피바케인, 프릴로케인, 프로케인, 및 메피바케인을 포함하는 다른 국소 마취제보다 리도케인은 더 높은 TNS 발생과 관련된다는 것을 나타낸다 (95% 신뢰 간격, 1.98-9.54) [Zaric et al. Anesth Analg 2005;100:1811-6].
- [0448] 신경증, 신경성 동통 및 만성 통증은 종종 수주, 수개월, 수년 심지어 수십년의 치료를 요할 수 있다. 장기 요법의 안전성은 매우 중요하다. 국소 마취제는 손상 후 (예를 들면, 화학적 손상, 기계적 손상, 또는 신경퇴행성 질환에 대한 노출 후), 말초 신경이 성장 또는 재생할 수 있는 부위에 종종 적용되어, 뉴런 성장에 대한 그의 효과가 임상적으로 중요하다. 유사하게, 손상 후 (예를 들면, 화학적 손상, 기계적 손상, 또는 신경퇴행성 질환에 대한 노출 후), 성장 또는 재생하는 신경에 대한 외용 마취제를 포함하는 약물의 효과는 특히 신경 섬유가 재생하고 새로운 싹을 만드는 수술후 및 외상후 통증에서 임상적으로 중요하다. Radwan et al., (Anesth Analg 2002;94:319-24)은 성장하는 뉴런에서의 형태학적 변화를 생성하기 위한 국소 마취제 리도케인, 부피바케인, 메피바케인, 및 로비바케인의 효과를 평가하였고 성장 원뿔 붕괴 분석에서의 IC<sub>50</sub>이 메피바케인에 대해 가장 높고 리도케인에 대해 가장 낮아서, 발달하거나 재생하는 1차 배양 뉴런에 대해 리도케인이 더 큰 잠재적 신경독성 효과를 가짐을 입증하였다. 이들 데이터는 리도케인이 부피바케인보다 신경독성에 대해 더 큰 잠재성을 가졌던 이전의 조직병리적, 전기생리적, 거동적, 및 뉴런 세포 모델을 확인하였다 (Baiton et al, Anesthesiology 1994;81:657-7; Kanai et al., Anesth Analg 1998;86:569-3; Lambert et al., Anesthesiology 1994;80:1082-3). 부가적으로, 이전의 조직병리적 연구에서, Kanai et al. (Anesth Analg 2000;91:944-48)는 80 mM (2.17%) 리도케인이 래트 좌골 신경에서 뉴런 손상을 유도하였음을 입증하였고 0.75% (23.1 mM) 부피바케인은 뉴런 손상을 유도하지 않았다 (Hodgson et al., Anesth Analg 1999;88:797-809).
- [0449] 본발명의 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명은 통증의 치료를 위한 부가적 약물의 포함 또는 공동투여에 의해 감소된 메피바케인의 투여량의 사용을 허용한다. 어느 한 약물 또는 두 약물 모두에 대해 더 낮은 양을 사용함에 의해, 사람에서의 치료와 관련된 부작용은 감소된다.
- [0450] 본발명의 특정 바람직한 구체예에서, 즉시 방출 형태인 효과적인 양의 메피바케인이 투여될 제어 방출 단위 투여량 내에 포함된다. 상기 메피바케인의 즉시 방출 형태는 혈액 (예를 들면, 혈장) 내 상기 메피바케인의 C<sub>max</sub>까지의 시간을 단축시키기에 효과적인 양으로 바람직하게는 포함된다. 업계의 숙련가는 단위 투여량 내로 상기 즉시 방출 메피바케인을 함유시키는 다양한 수단을 인지한다. 그러한 효과적인 양의 즉시 방출 메피바케인을 상기 단위 투여량 내에 포함함에 의해, 환자는 통증 및 신경증 증상의 더 우수한 경감을 경험할 수 있다.
- [0451] **치료 및 부가적 활성 약물**
- [0452] 본 발명은 단독으로 또는 상가적, 보조된, 또는 상승적 치료 효과를 제공하기 위해 또는 완전히 상이한 의학적 병태의 치료를 위해 다른 약물과 병용하여 사용될 수 있다는 것을 고려한다.
- [0453] 다양한 치료적 부류로부터의 다른 약제학적으로 활성인 성분은 본 발명과 병용하여 또한 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상가적, 보조적, 조상가적 또는 상승적 치료 효과를 제공하기 위해 공동-투여가 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명과 상이한 치료 효과를 제공하거나 또는 본 발명의 부작용을 치료하기 위해 공동-투여가 사용될 수 있다.. 활성 성분은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 충혈완화제, 진통 보조제, 항히스타민제, 거담제, 진해제, 이노제, 항염제, 해열제, 항-류마티스제, 항산화제, 완하제, 프로톤펌프 저해제, 장연동 조절제, 혈관이완제, 이노트로프, 베타 블로커, 베타 아드레날린성 작용제, 천식 및 COPD 치료제, 항감염

제, 항고혈압제, 항협심증제, 항응고제, 지질 및 콜레스테롤저하제, 항-당뇨병제, 호르몬, 평활근 이완제, 골격근 이완제, 기관지확장제, 비타민 추적량 미네랄, 아미노산, 및 생물학적 펩티드. 이들은 Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, 2004, Kasper DL, Braunwald W, Fauci A, Hauser S, Longo D, and Jameson JL (eds)]에서 언급된 질환 및 고질병, 및 그의 징후 및 증상을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이는 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다. 본발명과 병용 요법에서 사용되는 약물은 비경구, 경구, 외용적으로, 경피로, 설하 등을 포함하는 어떠한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0454] 어떤 구체예에 있어서, 피부에 대한 메피바케인의 적용은 통증을 예방 또는 치료하고자 하는 의도이다. 공동 투여되는 약물(어떠한 투여 경로에 의해 같은 또는 상이한 투여 형태)은 상가적, 보조적, 초상가적 또는 상승적 치료적 진통 효과를 제공하기 위해 사용되고, 다른 NSAIDs, COX-2 선택성 저해제, 아세트아미노펜, 트라마돌, 다른 국소 마취제, 항우울제, 베타 아드레날린성 작용제, 알파-2 작용제, 선택적 프로스타노이드 수용체 길항제, 칸나비노이드 작용제, 오피오이드 수용체 작용제, NMDA 길항제, 가바펜틴, 프레가발린, 가바펜티노이드, 뉴런 니코틴 수용체 작용제, 칼슘 채널 길항제, 소듐 채널 봉쇄제, 수퍼옥사이드 디스뮤타제 모방제, p38 MAP 키나제 저해제, TRPV1 작용제, 텍스트로메토판, 텍스트로판, 케타민, 글리세린 수용체 길항제, 항전간제, 및 통증을 예방 또는 치료하기 위해 업계의 숙련가에 의해 보여질 수 있는 어떠한 다른 약물을 포함한다.

[0455] 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서 상기 메피바케인 이외에, 인적약을 포함한다. 인적약의 비제한성 예시는 살리실레이트 (예를 들면, 노루발폴 유, 메틸 살리실레이트), 니코티네이트 에스테르, 캄사이신, 이소프로판올, 멘톨, 장뇌, 및 정향유, 및 이들 각각의 유도체, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0456] 상기 투여 형태의 일부 바람직한 구체예에서는 상기 메피바케인 이외에, NSAID를 포함한다. 상기 NSAID 비-선택성 (저해하는 COX-1 및 COX-2 이소자임) 또는 COX-2 선택성 (바람직하게는 저해하는 상기 COX-2 이소자임)일 수 있다. NSAIDs 또는 COX-2 선택성 저해제의 비-제한성 예시는 이부프로펜, 티아프로펜 산, 디클로페낙, 피록시캄, 록소프로펜, 페노프로펜, 인도프로펜, 옥사프로진, 테녹시캄, 로록시캄, 아세틸살리실산, 메페남산, 나프록센, 플루비프로펜, 플루부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 카르프로펜, 프라모프로펜, 무로프로펜, 트리옥사프로펜, 아미노프로펜, 티아프로펜 산, 플루프로펜, 니플루민산, 톨페나민산, 디클루니살, 에토돌락, 펜부펜, 인도메타신, 이속시캄, 수독시캄, 피르프로펜, 설린단, 톨메틴, 부클록스 산, 인도메타신, 설린단, 톨메틴, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥시피낙, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플루민산, 톨페나민산, 디클루니살, 플루페니살, 벨록시캄 및 나부메톤, 셀레콕시브, 발데콕시브, 에토리콕시브, 로페콕시브, 및 루미라콕시브, 및 그리고 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드럭, 에스테르, 유사체, 유도체, 용매화물, 복합체, 다형, 수화물 및 대사물을, 라세메이트 또는 개별적 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 이성질체 그의 또는 그의 혼합물을 포함한다.

## 도면의 간단한 설명

[0457] 포함된 도면은 본 발명의 방법 및 조성물의 예시이고, 제한적이지 않다. 본업계의 숙련가가 정상적으로 겪고 명백한 다양한 조건 및 파라미터 다른 적절한 변형 및 적용은 본발명의 사상 및 범위 이내이다.

도 1은 (1) 패치, (2) 불투과성 장벽 또는 지지층, (3) 접착제 내 메피바케인, (4) 박리가 가능한 보호층 또는 보호용 이면지를 포함하는 본 발명의 경피 투여 형태의 바람직한 구체예를 도시한다.

도 2는 (1) 패치, (2) 불투과성 장벽 또는 지지층, (3) 접착제 내 메피바케인, (4) 박리가 가능한 보호층 또는 보호용 이면지, 및 (5) 상기 메피바케인에 대해 투과성인 속도-제한성 또는 속도 제어 막을 포함하는 본 발명의 경피 투여 형태의 바람직한 구체예를 도시한다.

도 3은 (1) 패치, (2) 불투과성 장벽 또는 지지층, (4) 박리가 가능한 보호층 또는 보호용 이면지, (5) 상기 메피바케인에 대해 투과성인 속도-제한성 또는 속도 제어 막, (6) 액체 형태인 메피바케인, 및 (7) 및 접착제 층을 포함하는 본 발명의 경피 투여 형태의 바람직한 구체예를 도시한다.

도 4는 (1) 패치, (2) 불투과성 장벽 또는 지지층, (4) 박리가 가능한 보호층 또는 보호용 이면지, (7) 접착제 층, 및 (8) 반-고체 매트릭스인 메피바케인을 포함하는 본 발명의 경피 투여 형태의 바람직한 구체예를 도시한다.

도 5 내지 11은 포함적으로, 실시예 1 내지 실시예 3A에서 본 명세서 내에 완전히 기술된다.

도 12는 메피바케인 유속에 대한 투여 형태 pH의 영향을 나타낸다.



도 13 및 도 14는 투여 형태 MH 39 및 MH 40의 투과성을 나타낸다(실시예 28 참조).

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0458] 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 메피바케인 염기, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 포함하고 피부에의 적용을 위해 의도된다. 외용 패치, 경피 패치, 첩부제, 페이스트, 겔, 리포솜, 액체, 반고체, 용액, 현탁액, 로션, 크림, 연고, 거품, 분사가가능한 에어로졸, 및 분사가가능한 비-에어로졸. 기능적 약제학적 부형제 (예를 들면, 적절한 투과 촉진제, 연화제, 점증제, 가용화제, 유화제 및 보조제), 다양한 가공 보조제, 피부에의 적용을 위한 투여 형태의 제조를 위한 패치 재료 및 방법을 포함하여, 모든 피부에의 적용을 위한 약제학적 조성물 및 투여 형태는 본 발명에 의해 고려되고, 외용 패치, 경피 패치, 첩부제, 페이스트, 겔, 리포솜, 액체, 반고체, 용액, 현탁액, 로션, 크림, 연고, 거품, 분사가가능한 에어로졸, 분사가가능한 비-에어로졸의 형태를 포함하여 본 명세서에서 개시되고, 업계에 개시되어 있다 (예를 들면, Williams AC. Transdermal and Topical Drug Delivery, Pharmaceutical Press, London, 2003; Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005; Walters KA. Dermatological and Transdermal Formulations, Informa Healthcare, 1st Edition, 2002; Transdermal Drug Delivery, Hadgraft J (ed), 2nd Edition, 2002; Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Hosh TK, Pfister W & Yum SI (eds), CRC, 1997; Transdermal Controlled Systemic Medications; Chien YW (ed), Marcel Dekker, 1987; Topical Drug Delivery Formulations, Osborne DW and Amann AH (eds), Informa Healthcare, 1989; Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration Shah VP and Maibach HI (eds), Springer, 1993), Jaroszeski MJ. Electrochemotherapy, Electrogenetherapy, and Transdermal Drug Delivery: Electrically Mediated Delivery of Molecules to Cells. Humana Press, 1st edition 2000; Wille JJ. Skin Delivery Systems: Transdermals, Dermatologicals, and Cosmetic Actives. Blackwell Publishing, 1st edition, 2006; Gurny R and Teubner A (Eds). Dermal and Transdermal Drug Delivery: New Insights and Perspectives. CRC Press, 1993], 그 전체가 본명세서에 참고로서 포함됨 및 미국특허 4,466,953; 4,470,962; 4,588,580; 4,626,539; 4,645,502; 4,806,341; 4,814,173; 4,906,463; 4,911,707; 4,911,916; 4,915,950; 4,917,676; 4,927,408; 4,938,759; 4,956,171; 5,006,342; 5,026,556; 5,069,909; 5,080,646; 5,135,480; 5,147,296; 5,149,538; 5,169,382; 5,186,939; 5,203,768; 5,225,199; 5,232,438; 5,236,714; 5,240,711; 5,310,559; 5,374,645; 5,411,738; 5,462,744; 5,464,387; 5,474,783; 5,503,844; 5,556,635; 5,601,839; 5,629,014; 5,635,204; 5,656,286; 5,662,926; 5,679,373; 5,686,112; 5,705,186; 5,762,952; 5,827,529; 5,834,010; 5,843,979; 5,908,846; 5,948,433; 5,958,379; 5,958,446; 5,985,317; 5,993,849; 6,010,715; 6,024,976; 6,063,399; 6,110,488; 6,113,921; 6,139,866; 6,171,294; 6,181,963; 6,203,817; 6,216,033; 6,219,576; 6,365,178; 6,379,696; 6,425,892; 6,488,959; 6,756,052; 6,791,003; 6,835,184; 6,868,286; 6,881,208; 6,893,655; 6,916,486; 6,955,819; 7,018,370, 및 7,054,682, 그 전체가 본명세서에 참고로서 포함됨).
- [0459] 경피 투여 형태
- [0460] 투여는 약 수 분, 약 수 시간, 약 수 일, 약 수 주 또는 약 1개월간 유지되고; 0.5, 1, 2, 3, 및 7 일 치료계획이 바람직한 것으로 간주된다. 2, 3 또는 7 일 치료계획으로 의도된 상기 투여 형태의 바람직한 구체예에서, 적어도 1%, 그러나 전체 양의 50% 이하의 상기 투여 형태인메피바케인이 대략 첫번째 24 시간의 사용 동안 투여되고; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 2%, 그러나 60% 이하는 대략 첫번째 48 시간의 사용 동안 투여되고; 및 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 2%, 그러나 이하 80%는 상기 투여 기간 동안 투여된다. 12 또는 24 시간 치료계획으로서 의도된 상기 투여 형태의 바람직한 구체예에서, 상기 투여 형태인 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 1%, 그러나 50% 이하는 대략 첫번째 6 시간의 사용 동안 투여되고; 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 2%, 그러나 70% 이하는 대략 첫번째 8 시간의 사용 동안 투여되고; 및 상기 메피바케인의 전체 양의 적어도 4%, 그러나 이하 80%는 상기 투여 기간 동안 투여된다.
- [0461] 피부에의 적용에서, 상기 경피 투여 형태인 상기 메피바케인은 피부 내로 확산하고 피부에서 말초 조직 및/또는 혈류로 흡수되어 그의 의도된 치료 효과를 생성한다. 효과 시점은 다양한 인자, 가령, 효능, 상기 메피바케인의 피부 내에서의 용해도 및 확산도, 피부 두께, 피부 적용 부위 내에서의메피바케인 농도, 및 상기 저장소 내 메피바케인의 농도에 의존한다. 피부 적용 부위 내에서의 메피바케인 농도는 상기 경피 투여 형태의 크기에 대한 상한을 설정함에 있어서 또한 중요하다.
- [0462] 치료 효과가 요망될 때, 상기 고갈된 경피 투여 형태가 제거되고 어떤 구체예에 있어서 새로운 투여 형태가 일



반적으로 새로운 위치에 적용된다. 예를 들면, 상기 경피 투여 형태는 순차적으로 제거되어 투여 기간 말기에 새로운 투여 형태로 대체되어 필요한 치료 효과를 제공한다. 상기 새로운 경피 투여 형태로부터 상기 새로운 적용 면적 내로의 새로운 상기 메피바케인의 흡수는 상기 경피 투여 형태 상기 이전의 적용 부위 내의 상기 잔류 메피바케인 체내 흡수와 실질적으로 동일한 속도로 통상 일어나기 때문에, 혈액 수준은 실질적으로 일정하게 남아있을 것이다. 부가적으로, 투여량은 시간에 따라 증가될 수 있고 같은 고질병 또는 상이한 고질병의 치료를 위한 다른 약물의 동시 사용이 일어날 수 있음도 고려한다. 어떤 구체예에 있어서, 메피바케인의 상기 투여 형태는 같은 피부 부위에 지속적으로 적용되어 국소 및/또는 전신적 치료 효과를 생성한다.

[0463] 활성성분-함유 경피 약물 전달 시스템 ("패치")은 본질적으로 두 개의 주요 기술 시스템으로 나누어진다: 저장소 시스템 및 매트릭스 시스템. 두 타입의 장치 모두 완성된 경피 시스템의 외부 보호층을 형성하고 사용 도중 환경에 노출되는 지지층을 사용한다. 내부표면을 형성하는 방출 라이너 또는 보호층은 이 시스템을 사용자의 피부 또는 점막에 고정시키기 위해 사용되는 중합체 접착제를 덮는다. 상기 방출 라이너 또는 보호층은 적용 이전에 제거되어 상기 접착제, 전형적으로 감압성 접착제를 노출시킨다.

[0464] "전통적인"저장소-타입 장치에서, 활성 약제는 전형적으로 담체 내에 용해 또는 분산되어 무한 담체 형태, 가령, 예를 들면, 액 또는 겔을 얻는다. 상기 저장소-타입 장치에서, 상기 활성 약제는 일반적으로 접착제로부터 분리하여 보관한다. 상기 장치는 포켓 또는 "저장소"를 가지고 있고, 이 저장소는 상기 활성 약제 및 담체를 물질적으로 지지하는 역할을 하고, 지지층 내에 또는 지지층에 의해 형성된다. 이후 말초 접착제층이 사용되어 상기 장치를 사용자에게 고정시킨다.

[0465] 매트릭스-타입 장치에서, 상기 활성 약제는 단일 중합체 또는 중합체의 배합물 (전형적으로 유한 담체 형태인 담체)로 구성된 반-고체 매트릭스 내에 용해, 분산 또는 매립되어 있다. 상기 담체 형태는 자기-접착성 또는 비-접착성일 수 있다. 비-접착제 매트릭스-타입 장치, 즉 상기 장치를 사용자에게 고정시키기 위해 별도의 접착제 수단에 여전히 의존하는 것들은 상기 약물 매트릭스 담체 층 상에 적용되는 약물 투과성 접착제 층 (종종 "인라인 접착제"라고 불림, 상기 약물이 이러한 층을 통과해야 하기 때문)을 사용한다. 상기 방출가능 약물의 방출 속도 제어를 용이하게 하기 위해, 상기 비-접착제 매트릭스-타입 장치는 종종 하나 이상의 부가적 약물 투과성 층 가령, 예를 들면, 속도 제어 막을 사용한다. 상기 비-접착제 매트릭스-타입 장치는 종종 부형제, 가령 약물 전달 촉진제를 포함하여, 대조 상기 방출 속도의 제어를 돕는다. 이들 장치는 종종 다층 또는 다층층이라고 불린다.

[0466] "일체식"또는 "모노층" 매트릭스-타입 장치에서, 상기 활성 약제는 전형적으로 접착제 담체 조성물, 전형적으로 감압성 접착제 또는 생접착제 내에 용해 또는 균일하게 배합되는데, 이 접착제 담체 조성물은 상기 약물 담체로서 및 피부 또는 점막에 대한 시스템의 고정 수단 모두로서 기능한다. 약물-내-접착제 장치라고 흔히 불리는 그러한 장치는 선행기술에서 기술되어 있다.

[0467] 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 피부에의 적용은 내부에서 상당한 양의 메피바케인 염기, 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물을 피부 투과가능한 형태로 균일하게 분산하는 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 상기 조성물은 이를 위한 용기, 가령 병 또는 튜브로부터 상기 피부에 직접 적용될 수 있고, 이후 필요하다면 보호용 오버레이(overlay)와 함께 피복될 수 있다. 그러나, 접착 수단 또는 다른 적절한 고정 수단에 의해 상기 피부 상에 유지될 수 있는 단위 용량을 제공하기 위해 정확한 크기의 불투과성 용기 내에 상기 조성물을 배치함으로써 적용의 용량 및 면적을 정량화하는 것이 바람직하다. 조작시 상기 조성물은 상기 피부를 통해 메피바케인을 투여하여 의도된 치료 효과를 생성할 수 있다. 상기 메피바케인 외에도, 상기 투여 형태는 또한 메피바케인을 위한 투과 촉진제, 증점제 및 다른 첨가제를 함유할 수 있으며, 이들 모두 당해 분야에 공지된 바와 같다.

[0468] 또다른 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 상기 피부에의 메피바케인의 적용은 저장소 조성물을 포함한다. 상기 투여 형태는 전형적으로 내부에 메피바케인을 균일하게 분산하는 겔 또는 중합체 담체의 형태의 약물 저장소 조성물을 포함한다. 상기 조성물은 바람직하게 불투과성 지지층(backing), 방출 속도 제어 막과 같은 메피바케인 방출 수단 및 메피바케인 투과성 접착제 사이에 배치되고, 이들은 모두 당해 분야에 공지되어 있다. 메피바케인 불투과성 방출 라이너는 상기 접착제 층에 도포되고 사용하기 전에 제거된다. 다양한 층을 제조하는데 사용하기 위한 적절한 물질은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 메피바케인은 상기 속도 제어 막을 통과하는 투과성인 형태로 상기 저장소 조성물 내에 존재한다. 실제로, 본 발명의 투여 형태는 치료 효과를 위해 의도된 속도로 피부를 통해 메피바케인을 투여할 수 있다.

[0469] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 연장된 기간에 걸쳐 온전한, 손상된 또는 상처난 피부를 통해 개체에게 메피

바케인을 경피 전달하기 위한 투여 형태를 제공한다. 특히, 본 발명의 투여 형태는 상기 메피바케인의 제어된 방출을 제공한다.

[0470] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 최대 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 또는 24 시간의 기간 동안, 또는 최대 1, 2, 3, 7, 14, 21, 또는 30 일의 기간 동안 사람 환자 내에 치료 효과를 갖는 경피 투여를 제공한다.

[0471] 피부에의 적용시, 상기 경피 투여 형태의 저장소 내의 메피바케인은 피부 내로 확산하여, 그 곳에서 상기 메피바케인은 흡수되어 (i) 국소 치료 효과를 생성하고 및/또는 (ii) 전신 치료 효과를 생성한다. 효과의 온셋(onset)은 다양한 인자, 가령, 피부 내의 메피바케인의 효능, 용해도 및 확산도, 피부의 두께, 피부 적용 부위 내의 메피바케인의 농도, 저장소 내의 메피바케인의 농도에 따라 달라진다. 상기 피부 적용 부위 내의 메피바케인의 농도는 상기 경피 투여 형태의 크기에 대하여 상한을 확립하는데 또한 중요하다.

[0472] 치료 효과가 요구되면, 고갈된 경피 투여 형태를 제거하고 새로운 투여 형태를 동일한 위치 또는 새로운 위치에 적용한다. 예를 들면, 상기 경피 투여 형태는 투여 기간의 종료지점에서 연속적으로 제거하고 새로운 투여 형태로 대체하여 요구되는 치료 효과를 제공할 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 경피 적용은 불연속적, 예컨대, 약 12 시간의 적용 이후 어떠한 패치도 적용되지 않은 약 12 시간의 멈춤, 이후 다시 새로운 적용일 수 있다.

[0473] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 약 0.5 내지 약 500 cm<sup>2</sup>; 바람직하게 약 1 내지 약 300 cm<sup>2</sup>, 더욱 바람직하게 2 내지 약 250 cm<sup>2</sup>, 더욱더 바람직하게 약 4 내지 약 150 cm<sup>2</sup> 또는 약 10 내지 약 100 cm<sup>2</sup>의 경피 투여 형태를 포함하는 경피 투여 형태를 제공한다.

[0474] 상기 속도 제어 수단의, 메피바케인 로딩, 저장소 두께, 막 선택 및 계면활성제 개질과 같은 파라미터는 다양한 환경에 대해 목표한 방출 속도를 달성하기 위해 변화될 수 있다.

[0475] 문헌의 전체가 참고로서 본 명세서에 포함되는 미국 특허 제5,240,711, 4,806,341, 5,225,199, 5,069,909, 5,026,556, 4,588,580, 4,806,341, 5,225,199, 5,069,909, 5,026,556, 4,588,580, 6,004,969, 5,240,711 및 5,069,909호; WO 96/19975; 미국 특허 출원 제20040013716, 20050208117, 20050095279, 20040213832, 20040013716, 20030026829 및 20020034535, 및 국제 특허 출원 제WO 96/19975에 개시된 투여 형태를 포함하는 본 발명의 투여 형태를 제조하기 위해 임의의 유형의 경피 전달 시스템이 사용될 수 있다.

[0476] **단일 저장소 기반 경피 투여 형태**

[0477] 특정 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 피부에의 경피적 적용은 내부에 상당한 양의 메피바케인을 피부 투과성 형태로 균일하게 분산하는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 상기 조성물은 이를 위한 용기, 가령 병 또는 튜브로부터 상기 피부에 직접 적용될 수 있고, 이후 필요하다면 보호용 오버레이와 함께 피복될 수 있다. 그러나, 접착 수단 또는 다른 적절한 고정 수단에 의해 상기 피부 상에 유지될 수 있는 단위 용량을 제공하기 위해 정확한 크기의 불투과성 용기 내에 상기 조성물을 배치함으로써 적용의 용량 및 면적을 정량화하는 것이 바람직하다. 조작시 상기 조성물은 상기 피부를 통해 메피바케인을 투여하여 의도된 치료 효과를 생성할 수 있다. 상기 메피바케인에 더하여, 상기 투여 형태는 또한 메피바케인을 위한 투과 촉진제, 증점제 및 다른 첨가제를 함유할 수 있으며, 이들 모두 당해 분야에 공지된 바와 같다. 본 발명의 투여 형태는 예를 들면, 연고, 패치, 크림, 젤, 페이스트, 용액 또는 로션의 형태일 수 있다.

[0478] 또다른 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 메피바케인은 저장소 조성물을 포함한다. 상기 투여 형태는 전형적으로 내부에 메피바케인을 균일하게 분산하는 겔 또는 중합체 담체의 형태의 약물 저장소 조성물을 포함한다. 상기 조성물은 바람직하게 불투과성 지지층, 방출 속도 제어 막과 같은 메피바케인 방출 수단 및 메피바케인 투과성 접착제 사이에 배치되고, 이들은 모두 당해 분야에 공지되어 있다. 메피바케인 불투과성 방출 라이너는 접착제 층에 적용되고 사용 전에 제거된다. 다양한 층을 제조하는데 사용하기 위한 적절한 물질은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 본 발명의 이러한 구체예에 있어서, 상기 메피바케인은 상기 저장소 조성물 내에서 상기 속도 제어 막을 통해 투과성인 형태로 존재한다.

[0479] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명은 연장된 기간에 걸쳐 온전한, 손상된 또는 상처난 피부를 통해 개체에 메피바케인의 외용 또는 경피적 전달을 위한 투여 형태를 제공한다.

[0480] 본 발명의 경피 투여 형태에 있어서, 상기 메피바케인에 대한 방출 제어 수단은 수분에 부수적인 노출 동안 실질적으로 방출을 방지하는 물질을 포함하는 일체식 또는 다중적층식 층일 수 있다. 특히, 상기 방출 제어 수단

은 폴리비닐 아세테이트, 염화 폴리비닐리덴, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 에틸렌 비닐 아세테이트 (EVA), 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 레이온 (미세 방직기를 통해 셀룰로오스 용액을 방직하여 생성된 실을 고형화시켜 제조한 합성 천 섬유), 목재-펄프, 스펀 레이스의 폴리에스테르, 코팅된 종이 제품, 알루미늄 시트, 등을 포함하는, 천, 다공성, 미세다공성, 스펀본드(spun-bonded), 스펀 레이스(spun laced), 트랙 에칭(track etched) 또는 불투과성 재료를 포함하는 통기성 또는 폐쇄성 재료, 및 이의 조합을 포함한다. 바람직한 구체예에 있어서, 방출 제어 수단은 저밀도 폴리에틸렌 (LDPE) 물질, 중간 밀도 폴리에틸렌 (MDPE) 물질 또는 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE) 물질, 등을 포함한다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 방출 제어 수단은 단일 LDPE 층이다. 부가적인 바람직한 구체예에 있어서, 상기 방출 제어 수단은 솔루포르(Solupor) 미세다공성 울트라 고밀도 폴리에틸렌 (UHDPE) 물질/막 (DSM Desotech, 덴마크에서 제조된 Solupor™, 미세다공성 폴리프로필렌 (Celgard™), RoTrac 폴리에스테르 모세관 기공 막 (OYPHEN GmbH, 독일), 스펀 레이스 폴리에스테르, 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 미세다공성 층을 포함한다. 상기 미세다공성 층은 이하에서 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이 방출에 대한 부가적인 조절을 제공하기 위해 플루라케어(Pluracare) 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 블록 공중합체 (BASF, Wyandotte, Mich.)와 같은 계면활성제 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체로 추가 개질될 수 있다.

[0481] 상기 방출 제어 수단은 약 0.012 mm (0.5 mil) 내지 약 0.125 mm (5 mil); 바람직하게 0.025 mm (1 mil) 내지 약 0.1 mm (4 mil); 더욱 바람직하게 0.0375 mm (1.5 mil) 내지 약 0.0875 mm (3.5 mil); 및 더욱더 바람직하게 0.05 mm (2 mil) 내지 약 0.0625 mm (2.5 mil)의 두께를 갖는다.

[0482] 본 발명의 어떤 구체예에 따른 경피 투여 형태는 저장소 내 메피바케인을 포함한다. 상기 저장소는 당해 분야에 공지인 표준 물질로부터 형성될 수 있다. 예를 들면, 상기 저장소는 소수성, 친유성 및/또는 비극성 중합체 물질, 가령, 에틸렌옥텐 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 (EVA), 저밀도 폴리에틸렌 (LDPE), 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE), 중간 밀도 폴리에틸렌 (MDPE), 스티렌 블록 공중합체 열가소성 탄성체, 등으로부터 형성된다.

[0483] 바람직한 구체예에 있어서, 상기 저장소는 약제학적으로 허용가능한 감압성 접착제, 바람직하게 폴리아크릴레이트 또는 스티렌 블록 공중합체-저장소 접착체로부터 형성된다.

[0484] 접착제 저장소 또는 접착제 코팅은 당해 분야에 공지된 표준 감압성 접착체로부터 형성된다. 감압성 접착제의 예는 폴리아크릴레이트, 폴리실옥산, 폴리이소부틸렌 (PIB), 폴리이소프렌, 폴리부타디엔, 스티렌 블록 중합체, 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 스티렌 블록 공중합체-계 접착제의 예는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 (SIS), 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 (SBS), 스티렌-에틸렌부텐-스티렌 공중합체 (SEBS), 및 이의 이중-블록 유사체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0485] 아크릴 중합체는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합가능한 이차 단량체 또는 관능기를 갖는 단량체를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 둘 이상의 예시적인 성분을 포함하는 공중합체 또는 삼중합체로 구성된다. 단량체의 예는 아크릴산, 메타크릴산, 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트리데실 아크릴레이트, 트리데실 메타크릴레이트, 히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시프로필 아크릴레이트, 아크릴아미드, 디메틸아크릴아미드, 아크릴로니트릴, 디메틸아미노에틸 아크릴레이트, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 아크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메톡시에틸 아크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트, 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 실시예에 적절한, 적절한 아크릴 접착제의 부가적인 예는 Satas, "아크릴 접착제(Acrylic Adhesives)," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)에 기술되어 있다. 상기 아크릴 접착제는 시판된다 (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J.; Solutia, Mass.). 폴리아크릴레이트-계 접착제의 추가적인 예는 다음과 같이 National Starch에서 제조되는 제품 번호로 식별된다 (Product Bulletin, 2000): 87-4098, 87-2287, 87-4287, 87-5216, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2196, 87-9259, 87-9261, 87-2979, 87-2510, 87-2353, 87-2100, 87-2852, 87-2074, 87-2258, 87-9085, 87-9301 및 87-5298.

[0486] 상기 아크릴 중합체는 가교-결합 및 비-가교-결합 중합체를 포함한다. 상기 중합체는 요구되는 중합체를 제조하기 위해 공지된 방법에 의해 가교-결합된다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 접착제는 -10℃ 미만의 유리 전이

온도 (Tg)를 갖고, 더욱 바람직하게 약 -20℃ 내지 약 -35℃의 Tg를 갖는 폴리아크릴레이트 접착제이다. 중량 평균 (MW)으로 표현되는, 상기 폴리아크릴레이트 접착제의 분자량은, 일반적으로 임의의 가교-결합 반응 이전에 25,000 내지 10,000,000, 바람직하게 50,000 내지 약 3,000,000 및 더욱 바람직하게 100,000 내지 1,000,000 범위이다. 고분자 화학의 분야에 속하는 숙련자에게 공지된 바와 같이, 가교-결합시 상기 MW는 무한에 도달한다.

[0487] 부가적인 구체예에 있어서, 상기 메피바케인 저장소는 부가적인 성분 가령, 첨가제, 투과 촉진제, 안정화제, 염료, 희석제, 가소제, 점착부여제, 색소, 담체, 불활성 충전제, 향산화제, 부형제, 겔화제, 항-자극제, 혈관수축제 및 일반적으로 경피 분야에 공지된 다른 물질을 선택적으로 함유할 수 있고, 단 그러한 물질은 상기 저장소 내에서 포화 농도 이하로 존재한다.

[0488] 투과 촉진제의 예는 글리세린의 지방산 에스테르, 가령 카프르산, 카프릴산, 도데실산, 올레산; 이소소르비드의 지방산 에스테르, 수크로오스, 폴리에틸렌 글리콜; 카프로일 락틸산; 라우레스-2; 라우레스-2 아세테이트; 라우레스-2 벤조에이트; 라우레스-3 카복실산; 라우레스-4; 라우레스-5 카복실산; 올레쓰-2; 글리세릴 피로글루타메이트 올리에이트; 글리세릴 올리에이트; N-라우로일 사르코신; N-미리스토일 사르코신; N-옥틸-2-피롤리돈; 라우르아미노프로피온산; 폴리프로필렌 글리콜-4-라우레스-2; 폴리프로필렌 글리콜-4-라우레스-5디메틸 라우르아미드; 라우르아미드 디에탄올아민 (DEA)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 촉진제는 라우릴 피로글루타메이트 (LP), 글리세릴 모노라우레이트 (GML), 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트, 글리세릴 모노올리에이트 (GMO), 및 소르비탄 모노라우레이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적절한 투과 촉진제의 부가적인 예는 선행 문헌에 기술되어 있다.

[0489] 특정 바람직한 구체예에 있어서, 상기 저장소는 급속 점착을 감소시키고, 점도를 증가시키고, 및/또는 매트릭스 구조를 강화시킬 수 있는 희석제 물질, 가령 폴리메틸 메타크릴레이트 또는 폴리부틸 메타크릴레이트 (ICI Acrylics에 의해 제조된 ELVACITE, 예컨대, ELVACITE 1010, ELVACITE 1020, ELVACITE 20), 고분자량 아크릴레이트, 즉, 적어도 500,000의 평균 분자량을 갖는 아크릴레이트, 등을 포함한다.

[0490] 특히 스티렌 블록 공중합체 접착제 시스템을 이용한 특정 바람직한 구체예에 있어서, 가소제 또는 점착부여제는 상기 접착제 조성물에 포함되어 점착제 특성을 향상시킨다. 적절한 점착부여제의 예는 지방족 탄화수소; 방향족 탄화수소; 수소화된 에스테르; 폴리테르펜; 수소화된 목재 수지; 점착부여 수지 가령 ESCOREZ, 석유화학 공급원료의 양이온성 중합 또는 석유화학 공급원료의 열 중합 및 이후 수소화로부터 제조된 지방족 탄화수소 수지, 로진 에스테르 점착부여제, 등; 광물유 및 이의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0491] 사용되는 점착부여제는 중합체의 혼합물과 혼화되어야 한다. 예를 들면, 스티렌 블록 공중합체는 고무 혼화성 점착부여 수지, 폴리메틸 스티렌과 같은 말단-블록 혼화성 수지, 또는 광물유와 같은 가소제와 제제화될 수 있다.

[0492] 상기 경피 투여 형태는 박리가 가능한 보호층을 더 포함한다. 상기 보호층은 선택적으로 급속화될 수 있는 중합체 물질로 이루어진다. 상기 중합체 물질의 예는 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 종이, 등, 및 이의 조합을 포함한다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 보호층은 실리콘 첨가된 폴리에스테르 시트를 포함한다.

[0493] 본 발명에 따른 경피 투여 형태의 바람직한 구체예는 패치, 말단에 배치된 불투과성 장벽 층, 메피바케인을 함유하는 저장소, 속도 제어 수단, 및 박리가 가능한 보호층에 의해 피복된 아민 내성 점착 접착제 층을 포함한다.

[0494] 본 발명의 바람직한 구체예가 아민 내성 인라인(in-line) 점착제를 사용하나, 피부상에 상기 투여 형태를 유지할 수 있는 다른 수단이 사용될 수 있다. 그러한 수단은 상기 투여 형태로부터 피부로의 경로 외부에 점착제의 주변부 링을 포함하고, 이 경우에서 상기 점착제는 아민 내성일 필요는 없다. 점착제 오버레이 또는 다른 고정 수단 가령 버클, 벨트, 및 탄성 팔 밴드의 사용 또한 고려된다.

[0495] 본 발명에 따른 경피 투여 형태의 다양한 층을 제조하기 위해 사용될 수 있는 광범위한 물질은 상기에 기술되어 있다. 따라서 본 발명은 필요한 기능을 수행할 수 있기 위해 미래에 당해 분야에 알려지게 될 수 있는 것을 포함하는, 본 명세서에 구체적으로 개시된 것들이 아닌 물질의 사용을 고려한다.

[0496] 점착제 메피바케인 저장소 또는 점착제 코팅은 당해 분야에 공지된 표준 감압성 점착제로부터 형성된다. 감압성 점착제의 예는 폴리아크릴레이트, 폴리실옥산, 폴리이소부틸렌 (PIB), 폴리이소프렌, 폴리부타디엔, 스티렌 블록 중합체, 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 스티렌 블록 공중합체-저장소 점착제의 예는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 (SIS), 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 (SBS), 스티렌-에틸렌부텐-스티렌 공중합체



(SEBS), 및 이의 이중-블록 유사체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0497] 상기 아크릴 중합체는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합가능한 이차 단량체 또는 관능기를 갖는 단량체를 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 둘 이상의 예시적인 성분을 포함하는 공중합체 또는 삼중합체로 구성된다. 단량체의 예는 아크릴산, 메타크릴산, 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트리데실 아크릴레이트, 트리데실 메타크릴레이트, 히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시프로필 아크릴레이트, 아크릴아미드, 디메틸아크릴아미드, 아크릴로니트릴, 디메틸아미노에틸 아크릴레이트, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 아크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메톡시에틸 아크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트, 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 실시예에 적절한, 적절한 아크릴 접착제의 부가적인 예는 Satas, "아크릴 접착제(Acrylic Adhesives)," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)에 기술되어 있다. 상기 아크릴 접착제는 시판된다 (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, N.J.; Solutia, Mass.). 폴리아크릴레이트-저장소 접착제의 추가적인 예는 다음과 같이, National Starch에 의해 제조된 제품 번호로 식별된다 (Product Bulletin, 2000): 87-4098, 87-2287, 87-4287, 87-5216, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2196, 87-9259, 87-9261, 87-2979, 87-2510, 87-2353, 87-2100, 87-2852, 87-2074, 87-2258, 87-9085, 87-9301 및 87-5298.

[0498] 상기 아크릴 중합체는 가교-결합 및 비-가교-결합 중합체를 포함한다. 상기 중합체는 요구되는 중합체를 제공하기 위해 공지된 방법에 의해 가교-결합된다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 접착제는 -10℃ 미만의 유리 전이 온도 (Tg)를 갖는, 더욱 바람직하게 약 -20℃ 내지 약 -35℃의 Tg를 갖는 폴리아크릴레이트 접착제이다. 중량 평균 (MW)으로 표현하는, 상기 폴리아크릴레이트 접착제의 분자량은, 임의의 가교-결합 반응 이전에 일반적으로 25,000 내지 10,000,000, 바람직하게 50,000 내지 약 3,000,000 및 더욱 바람직하게 100,000 내지 1,000,000 범위이다. 고분자 화학 분야에 속하는 숙련자에게 공지된 바와 같이 가교-결합시 상기 MW는 무한에 도달한다.

[0499] 상기 경피 투여 형태는 메피바케인을 포화 농도보다 높거나, 같거나 또는 낮은 농도로 포함하는 성분을 포함하는 메피바케인 저장소를 포함한다. 상기 논의된 바와 같이, 바람직한 구체예에 있어서 상기 메피바케인 저장소는 적어도 4, 6, 8, 12, 16, 18 또는 24 시간, 또는 선택적으로, 적어도 2, 3, 7, 14, 21 또는 30 일 동안 사람 내에 메피바케인의 요구되는 치료 효과를 유발하고 유지하는데 충분한 메피바케인의 양을 함유하는, 용해되지 않은 성분이 없는 단일 상 중합체 조성물을 포함한다. 상기 메피바케인은 이하에 논의되는 바와 같은 형태로 저장소를 형성하는 중합체에 용해되어야 한다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 메피바케인은 염화되지 않은 형태이다.

[0500] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 메피바케인은 바람직하게 염화되지 않은 형태이고, 여기서 상기 저장소를 형성하는 물질은 상기 메피바케인에 대하여 전체 중합체 조성물의 약 0.5 wt % 내지 약 40 wt %, 바람직하게 전체 중합체 조성물의 약 1 wt % 내지 약 25 wt %; 더욱 바람직하게 약 2 wt % 내지 약 15 wt %; 더욱더 바람직하게 전체 중합체 조성물의 약 4 wt % 내지 약 12 wt %의 용해도를 갖는다. 접착제 코팅이 있거나 없는 상기 저장소는, 약 0.0125 mm (0.5 mil) 내지 약 0.1 mm (4 mil); 바람직하게 약 0.025 mm (1 mil) 내지 약 0.075 mm (3 mil); 더욱 바람직하게 0.0375 mm (1.5 mil) 내지 약 0.0625 (2.5 mil); 및 더욱더 바람직하게 약 0.04 mm (1.6 mil) 내지 약 0.05 mm (2 mil)의 두께를 갖는다.

[0501] 부가적인 구체예에 있어서, 상기 메피바케인 저장소는 선택적으로 부가적인 성분 가령, 첨가제, 투과 촉진제, 안정화제, 염료, 희석제, 가소제, 점착부여제, 색소, 담체, 불활성 충전제, 항산화제, 부형제, 겔화제, 항-자극제, 혈관수축제 및 일반적으로 경피 분야에 공지된 다른 물질을 함유할 수 있고, 단 그러한 물질은 상기 저장소 내에 포화 농도 이하로 존재한다.

[0502] 특정 구체예에 있어서, 상기 메피바케인 저장소는 금속 점착을 감소시키고, 점도를 증가시키고, 및/또는 매트릭스 구조를 강화시킬 수 있는 희석제 물질, 가령 폴리메틸 메타크릴레이트 또는 폴리부틸 메타크릴레이트 (ICI Acrylics에 의해 제조된 ELVACITE™ 예컨대, ELVACITE™ 1010, ELVACITE™ 1020, ELVACITE™ 20), 고분자량 아크릴레이트, 즉, 적어도 500,000의 평균 분자량을 갖는 아크릴레이트, 등을 포함한다.

[0503] 특히 스티렌 블록 공중합체 접착제 시스템을 이용한 특정 구체예에 있어서, 가소제 또는 점착부여제는 상기 접착제 조성물에 포함되어 상기 접착제 특성을 향상시킨다. 적절한 점착부여제의 예는 지방족 탄화수소; 방향족



탄화수소; 수소화된 에스테르; 폴리테르펜; 수소화된 목재 수지; 점착부여 수지 가령 ESCOREZ™, 석유화학 공급 원료의 양이온성 중합 또는 석유화학 공급원료의 열 중합 이후 수소화로부터 제조된 지방족 탄화수소 수지, 로 진 에스테르 점착부여제, 등; 광물유 및 이의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0504] 사용되는 점착부여제는 중합체의 혼합물과 혼합되어야 한다. 예를 들면, 스티렌 블록 공중합체는 고무 혼화성 점착부여 수지, 폴리메틸 스티렌과 같은 말단-블록 혼화성 수지 또는 광물유와 같은 가스제와 제제화될 수 있다. 일반적으로 상기 중합체는 전체 점착제 조성물의 약 5-50%이고, 상기 점착부여제는 전체 점착제 조성물의 약 30-85%이며, 상기 광물유는 전체 점착제 조성물의 약 2-40%이다.

[0505] 상기 경피 투여 형태는 메피바케인 저장소의 피부 접촉 표면에 배치된 메피바케인 속도 제어 수단을 더 포함하고, 여기서 상기 메피바케인 속도 제어 수단의 적어도 피부 접촉 표면은 점착제이다. 상기 메피바케인 속도 제어 수단은 중합체 물질 가령 에틸렌-비닐 아세테이트 (EVA), 염화폴리비닐 (PVC), 에틸렌-에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌 부틸아크릴레이트 공중합체, 폴리이소부틸렌 (PIB), 폴리에틸렌 (PE) 가령 저밀도 폴리에틸렌 (LDPE), 중간 밀도 폴리에틸렌 (MDPE), 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE), 등, 및 이의 조합과 같은 중합체 물질로 이루어지고; 상기 중합체 물질은 가스성일 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 메피바케인 속도 제어 수단은 아크릴, 실리콘, 또는 PIB 점착제 물질을 이용하여 피부에 부착된다. 상기 메피바케인 속도 제어 수단은 약 0.012 mm (0.5 mil) 내지 약 0.125 mm (5 mil); 바람직하게 0.025 mm (0.6 mil) 내지 약 0.1 mm (4 mil); 더욱 바람직하게 0.0625 mm (0.8 mil) 내지 약 0.0875 mm (3.5 mil)의 두께를 갖는다.

[0506] 상기 경피 투여 형태는 박리가 가능한 보호층을 더 포함한다. 상기 보호층은 선택적으로 금속화될 수 있는 중합체 물질로 이루어진다. 상기 중합체 물질의 예는 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 종이, 등, 및 이의 조합을 포함한다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 보호층은 실리콘 첨가된 폴리에스테르 시트를 포함한다.

[0507] 본 발명에 따른 상기 경피 투여 형태의 다양한 층을 제조하기 위해 사용될 수 있는 광범위한 물질은 상기에 기술되어 있다. 따라서 본 발명은 필요한 기능을 실시할 수 있기 위해 미래에 당해 분야에 알려지게 될 수 있는 것을 포함하여, 본 명세서에 구체적으로 개시된 것이 아닌 물질의 사용을 고려한다.

#### [0508] 매트릭스 및 점착제-내-약물 기반 경피 및 외용 투여 형태

[0509] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 용매화된 실리콘 감압성 점착제 내에 현탁된 메피바케인의 혼합물을 포함하는 실리콘 감압성 점착제 제형이다. 선택된 용매는 상기 용매화된 점착제 내에 현탁된 메피바케인을 유지하면서 상기 점착제를 실질적으로 또는 완전히 용매화 또는 용해시킬 수 있는 용매이다.

[0510] 본 발명의 제형은 하나 이상의 용매화된 실리콘 점착제에 직접 혼합하여 용매화된 점착제(들) 내 메피바케인 입자의 현탁액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 상기 제형은 먼저 상기 메피바케인 입자를 실리콘 유체와 조합하여 상기 입자를 적시고 슬러리를 형성하고, 상기 슬러리는 이후 용매화된 실리콘 점착제(들)과 혼합되어 또한 용매화된 점착제(들) 내 메피바케인의 현탁액을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0511] 상기 제형은 본 발명의 경피 투여를 위한 일체식 기구를 제조하기 위해 유용하다.

[0512] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 적층물(laminate)을 제조하는 방법은 다음의 단계를 포함한다: (i) 용매화된 점착제와 혼합하는 경우, 상기 용매화된 점착제 내에 현탁된 메피바케인 입자를 유지하면서 실리콘 점착제를 실질적으로 또는 완전히 용해시킬 수 있는 용매를 선택하는 단계; (ii), 상기 용매로 용매화된 하나 이상의 실리콘 점착제와 메피바케인 입자를 혼합하여, 상기 용매화된 점착제 내에 메피바케인 입자가 현탁된 혼합물 제형을 형성하는 단계; (iii) 상기 혼합물 제형을 지지체 물질 상에 주조(casting)하는 단계; 및 (iv) 상기 용매를 제거하여, 지지체 물질 및 메피바케인 현탁액-함유 점착제 층을 함유하는 적층물을 생성하는 단계. 바람직한 구체예에 있어서, 단계 (ii)에서 형성된 상기 혼합물 제형 형태는 주조 단계 전에 추가적으로 처리된다.

[0513] 상기 혼합물 제형은 바람직하게 지지층 또는 방출 라이너 상에 주조된다. 상기 용매는 건조 동안 증발에 의해 상기 점착제 층으로부터 제거될 수 있다. 상기 적층물은 추가적으로 처리되어 지지층, 메피바케인 현탁액-함유 점착제 층, 및 방출 라이너를 함유하는 일체식 기구를 생성할 수 있다.

[0514] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 피부에 경피로 메피바케인을 적용하기 위한 일체식 패치는 (i) 경피로 투여될 메피바케인에 실질적으로 불투과성인 지지층; (ii) 상기 지지층의 적어도 일부분과 접촉하는 메피바케인-함유 점착제 층, 상기 점착제 층은 하나 이상의 용매화된 실리콘 점착제 내에 현탁된 메피바케인 입자의 혼합물을 포함하는 제형으로부터 주조됨; 및 (iii) 상기 점착제 층과 접촉하는 제거가능한 방출 라이너를 포함한다.

- [0515] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 피부에 경피로 메피바케인을 적용하기 위한 일체식 패치는 (i) 경피로 투여될 메피바케인에 실질적으로 불투과성인 지지층; 및 (ii) 상기 지지층과 접촉하는 메피바케인-함유 접착제 층을 포함하고, 상기 접착제 층은 하나 이상의 용매화된 실리콘 접착제 내에 현탁된 메피바케인 입자의 혼합물을 포함하는 제형으로부터 주조된다.
- [0516] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 선택된 용매는 헵탄이다.
- [0517] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 최대 약 4, 또는 최대 약 6, 또는 최대 약 8, 또는 최대 약 12 또는 약 최대 약 24 시간의 기간 동안, 또는 최대 약 2, 또는 최대 약 3, 또는 최대 약 4, 또는 최대 약 7 일의 기간 동안 사람 환자 내에 치료 효과를 갖는 경피 투여량을 제공한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 최대 약 10, 또는 최대 약 14, 또는 최대 약 21, 또는 최대 약 28, 또는 최대 약 30일의 기간 동안 사람 환자 내에 치료 효과를 갖는 경피 투여를 제공한다.
- [0518] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명은 메피바케인 입자가 용매-계 실리콘 접착제 내에 현탁되는 제형을 제공한다. 메피바케인 현탁액은 메피바케인 입자를 용매-계 실리콘 접착제와 혼합함으로써 생성된다. 선택되는 용매는 상기 실리콘 접착제를 실질적으로 또는 완전히 용매화 또는 용해시키는 용매이다. 상기 선택되는 용매는 또한 고농도의, 예컨대, 약 1.0% w/w (건조 중량)를 초과하는 메피바케인 입자가 상기 용매화된 접착제에 용해되는 것을 방지하는데 적절해야 한다.
- [0519] 메피바케인 물질의 전체량이 상기 용매화된 접착제 내에 현탁되는 것은 필요하지 않고, 따라서 메피바케인의 일부가 상기 용매화된 접착제에 용해되는 경우도 허용된다.
- [0520] 상기 용매는 바람직하게 헵탄이나, 선택된 용매가 전술된 용해 특징을 나타내기만 하면, 다른 유기 용매, 바람직하게 헥산 및 옥탄과 같은 밀접히 관련된 지방족 용매로부터 선택될 수도 있다.
- [0521] 본 발명에 따라 제조된 제형은 경피로 메피바케인을 전달하기 위해 개선된 기구, 특히 일체식 경피 패치를 제조하기 위해 사용된다. 상기 기구는 지지체 물질 가령 지지층 또는 방출 라이너 상에 제형을 주조하여 메피바케인 현탁액-함유 접착제 층을 형성하고, 이를 후처리하여 상기 메피바케인을 전달하기 위한 경피 패치를 제조함으로써 제조될 수 있다.
- [0522] 따라서, 본 발명의 이점을 갖는 기구를 제조하기 위해, 어떤 구체예에 있어서, 하나는 먼저 용매화된 실리콘 접착제 내에 현탁된 메피바케인 입자의 혼합물을 포함하는 제형을 제조해야 하고, 상기 제형을 이후 후처리하여 상기 기구를 제조한다. 본 발명에 따른 메피바케인 현탁액-함유 접착제 층을 생성하거나 달성하기 위한 대안적인 방법은 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이고, 이들 대안적인 방법은 따라서 본 발명의 범위 내에 또한 포함된다.
- [0523] 바람직한 구체예에 있어서, 하나 이상의 실리콘 감압성 접착제는 헵탄에 용해되나, 반면에 메피바케인 입자는 실리콘 유체와 혼합하여 슬러리를 형성한다. 실리콘 유체 내 메피바케인의 슬러리는 이후 헵탄-용매화된 실리콘 접착제의 일부분과 혼합하여 고전단 콜로이드 밀 또는 다른 혼합 기구를 통과하여 현탁액을 형성한다. 상기 현탁액은 이후 잔여의 헵탄-용매화된 실리콘 접착제와 혼합하여 최종 (및 더욱 희석된) 현탁액을 형성한다. 상기 조성물은 이후 방출 라이너 상에 주조되고 오븐(들)을 통과하여 헵탄을 제거한다. 지지층 막을 이후 건조된 접착제 매트릭스 상에 적층한다.
- [0524] 또다른 바람직한 구체예에 있어서, 상기 기구 또는 패치는 헵탄-용매화된 접착제(들) 및 현탁된 (고체) 메피바케인 입자의 혼합물을 주조함으로써 생성된다. 슬러리는 메피바케인을 직접 헵탄-용매화된 실리콘 접착제(들)의 일부분과 혼합함으로써 생성된다. 어떠한 실리콘 유체도 사용되지 않는다. 상기 슬러리는 이후 콜로이드 및 또는 유사한 혼합 기구를 통과하여 현탁액을 형성한다. 상기 현탁액은 이후 잔여의 헵탄-용매화된 실리콘 접착제(들)과 혼합하여 최종 (및 더욱 희석된) 현탁액을 형성하고, 이를 방출 라이너 상에 주조하고 오븐을 통과하여 헵탄을 제거시킬 수 있다. 지지층 막은 이후 건조된 접착제 매트릭스 상에 적층된다.
- [0525] 상기 실리콘 감압성 접착제는 바람직하게 약 20% 내지 약 50% 헵탄, 더욱 바람직하게 약 30% 헵탄 내에 용매화된다. 메피바케인 현탁액의 형성에 기여함에 더하여, 헵탄을 사용하는 다른 이점은 예를 들면, 톨루엔, 자일렌 및 일반적으로 다른 방향족을 포함하는 다른 용매에 비해 감소된 독성을 포함한다.
- [0526] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 메피바케인 입자는 소립자, 바람직하게 결정질 입자로서 용매화된 실리콘 접착제 내에 균일하게 현탁된다.
- [0527] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 메피바케인은 적용 단계 동안 시스템에 남아있으므로, 시스템 내 현탁된

메피바게인은 전달된 약물을 용해시키고 보충한다고 생각된다.

- [0528] 적절한 실리콘 접착제는 실리콘 중합체 및 수지로부터 제조된 감압성 접착제를 포함한다. 중합체 대 수지 비율은 접착력의 상이한 수준을 달성하기 위해 변화될 수 있다. 시판되는 유용한 실리콘 접착제의 예는 Dow Corning에 의해 제조된 표준 BioPSA 시리즈 (7-4400, 7-4500 및 7-4600 시리즈) 및 아민 혼화성 (말단캡핑된 (endcapped)) BioPSA 시리즈 (7-4100, 7-4200 및 7-4300 시리즈)를 포함한다. 바람직한 헵탄-용매화된 실리콘 접착제는 BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4301, 및 BIO-PSA 7-4501을 포함한다.
- [0529] 실리콘 의학용 유체가 사용되는 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 사용되는 실리콘 감압성 접착제의 바람직한 양은 약 75% 내지 약 99% w/w (건조 중량), 및 더욱 바람직하게 약 80% 내지 약 90% w/w (건조 중량)이다.
- [0530] 실리콘 의학용 유체의 존재하에서 선택적으로 하나 이상의 상이한 실리콘 접착제가 사용될 수 있는 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 실리콘 감압성 접착제의 바람직한 조합된 양은 약 75% 내지 약 99% w/w (건조 중량), 더욱 바람직하게 약 85% 내지 약 95% w/w (건조 중량), 및 가장 바람직하게 약 91% w/w (건조 중량)이다.
- [0531] 바람직한 실리콘 유체는 고분자량 폴리디메틸실록산, 디메티콘 NF (Dow 360 실리콘 의학용 유체, 100 cSt 및 다른 점도들)를 포함한다. 실리콘 유체의 바람직한 양은 약 0% w/w 내지 약 25% w/w (건조 중량), 더욱 바람직하게 약 2% w/w 내지 약 10% w/w (건조 중량), 더욱더 바람직하게 약 5% w/w 내지 약 8.5% w/w (건조 중량), 및 가장 바람직하게 약 6.5% w/w (건조 중량)이다. 상기 실리콘 유체의 바람직한 점도는 약 20 cSt 내지 약 350 cSt, 및 가장 바람직하게 약 100 cSt이다.
- [0532] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 실리콘 유체의 대안물, 가령 광물유, 또한 사용될 수 있고, 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0533] 상기 접착제 층의 너비 또는 두께는 개체의 피부에 상기 기구의 최소한의 충분한 접착력을 제공하는 너비이다. 상기 너비 또는 두께는 상기 조성물 또는 접착제 층으로부터 전달되어야 하는 약물의 양 및 요구되는 마모 기간과 같은 인자에 따라 또한 변할 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 접착제 층의 두께는 약 10 내지 300  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게 70 내지 약 140  $\mu\text{m}$  범위일 것이다. 대안적으로 표현시, 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 접착제 층은 약 1 내지 약 30  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , 더욱 바람직하게 약 7 내지 약 14  $\text{mg}/\text{cm}^2$  존재할 것이다. 변수 또한 당해 분야의 숙련가에 의해 일상적인 실험의 대상으로서 측정될 수 있다. 상기 너비는 또한 균일할 필요는 없고 예컨대, 특정 기하학적 모양을 제공하거나 보호용 라이너의 제거를 위한 탭(tab)을 제공하기 위해, 상기 기구의 둘레 주위에서 변할 수 있다.
- [0534] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 메피바게인은 바람직하게 각각 염화되지 않은 및 염화된 형태로 투여된다. 상기 접착제 층 내 메피바게인의 양은 바람직하게 사람 개체에게 약제학적으로 또는 생리학적으로 유효한 투여량 비율의 활성 물질을 제공하기에 충분한 양이다. 메피바게인의 양은 또한 용매화된 접착제 내 메피바게인의 적어도 부분적인 현탁액을 유지하기에 충분하다. 이러한 양은 과도한 실험 없이 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0535] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 양은 메피바게인의 약 1% 내지 약 10% w/w (건조 중량), 더욱 바람직하게 약 3% 내지 약 7% w/w (건조 중량), 및 가장 바람직하게 약 4.0% w/w (건조 중량)이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 양은 메피바게인의 약 5% 내지 약 15% w/w (건조 중량), 더욱 바람직하게 약 8% 내지 약 12% w/w (건조 중량), 및 가장 바람직하게 약 9.1% w/w (건조 중량)이다.
- [0536] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 피부를 통한 메피바게인의 투과를 촉진하기 위한 유속(flux) 촉진제는 접착제 층에 포함된다. 적절한 유속 촉진제는 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 1가의, 포화된 및 비포화된 지방족 및 시클로지방족 알콜 가령 시클로헥산올, 라우릴 알콜 등; 지방족 및 시클로지방족 탄화수소 가령 광물유; 시클로지방족 및 방향족 알데히드 및 케톤 가령 시클로헥산; N,N-디(저급 알킬)아세트아미드 가령 N,N-디에틸 아세트아미드, N,N-디메틸 아세트아미드, N-(2-히드록시에틸)아세트아미드, 등; 지방족 및 시클로지방족 에스테르 가령 이소프로필 미리스테이트 및 라우리시딘; N,N-디(저급 알킬)술폰사이드 가령 데실메틸 술폰사이드; 정유, 질화 지방족 및 시클로지방족 탄화수소 가령 N-메틸-2-피롤리돈 및 아존; 살리실레이트, 폴리알킬렌 글리콜 실리케이트; 지방족 산 가령 올레산 및 라우르산, 테르펜 가령 시네올, 계면활성제 가령 나트륨 라우릴 설페이트, 실록산 가령 헥사메틸 실록산; 상기 물질의 혼합물; 등을 포함하는, 미국 특허 제4,573,966호에 기술된 것들을 포함한다.
- [0537] 상기 지지층은 바람직하게 박막 또는 시트이다. 어떤 경우에서, 상기 기구가 부착될 피부 부위 때문에, 상기 기

구, 그리고 이에 따른 지지층은 미용상의 이유로 불투명하거나 착색될 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 지지층은 그 위에 인쇄된 물질인 활성 물질 또는 약물에 대해 폐쇄성인 투명한 층이다. 상기 지지층은 통상적으로 상기 기구를 위한 지지체 및 보호용 피복을 제공한다.

[0538] 상기 지지층은 바람직하게 상기 접착제 층 및 그 안에 함유된 메피바케인에 대하여 바람직하게 불투과성, 또는 적어도 실질적으로 불투과성인 물질 또는 물질의 조합으로 이루어진다.

[0539] 상기 지지층을 위한 적절한 물질은 감압성 접착제와 함께 사용하기 위한 당해 분야에 공지된 것들을 포함한다. 예를 들면, 상기 지지층은 폴리에틸렌; 폴리에스테르를 포함하는 폴리올레핀; 다중-층 EVA 막 및 폴리에스테르; 폴리우레탄; 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 바람직한 지지층 물질은 Mylan Technologies, Inc에 의해 제조된 폴리올레핀인 메디플렉스(MEDIFLEX)<sup>TM</sup> 1000이다. 다른 적절한 물질은 예를 들면, 셀로판, 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 셀룰로오스, 가소화 비닐 아세테이트-염화 비닐 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 나일론, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 염화 폴리비닐리덴 (예컨대, 사란(SARAN)<sup>TM</sup>), 에틸렌-메타크릴레이트 공중합체 (Surllyn), 종이, 천, 알루미늄 호일 및 중합체-금속 복합체를 포함한다.

[0540] 상기 지지층을 형성하는 물질은 유연하거나 비-유연할 수 있다. 바람직하게, 상기 기구가 부착되는 신체 부위의 모양에 따르기 위해 유연한 지지층이 사용된다.

[0541] 일 구체예에 있어서, 의학용 기구는 피부에 접촉될 표면에 상기 기구에 부착된 보호용 방출 라이너, 즉 메피바케인-함유 접착제 층을 함유한다. 상기 방출 라이너는 피부상에 상기 기구가 위치되기 전에 제거된다. 상기 방출 라이너는 따라서 인접한 감압성 접착제 층으로부터 쉽게 벗겨지고 박리되게 하는 물질(들)로 이루어진다. 상기 방출 라이너는 상기에서 논의된 지지층에서 사용하기 위해 적절한 물질과 동일한 물질로 이루어질 수 있다. 그러한 물질은 바람직하게 실리콘 중합체, 플루오로중합체 (예컨대, 테플론(Teflon)<sup>TM</sup>)를 이용한 종래 처리에 의해 또는 이의 표면에 다른 적절한 코팅에 의해 상기 접착제 층으로부터 제거가능하거나 방출가능하게 제조된다. 상기 방출 라이너에서 상기 기구의 제거는 또한 상기 방출 라이너의 기계적 처리에 의해, 예컨대, 상기 방출 라이너를 엠보싱처리함으로써 제공될 수 있다.

[0542] 적절한 방출 라이너는 감압성 접착제 조성물과 함께 사용하기 위해 당해 분야에 공지된 것들을 포함한다. 예를 들면, 상기 방출 라이너는 플루오로실리콘 코팅된 폴리에스테르를 포함할 수 있다. 바람직한 방출 라이너는 Mylan Technologies, Inc.에 의해 제조된 메디릴리즈(MEDIRELEASE)<sup>TM</sup> 2500, 또는 플루오로중합체-처리된 폴리에스테르, 가령 3M Pharmaceuticals에 의해 제조된 스카치팩(Scotchpak)<sup>TM</sup> 1022이다. 그러나, 상기 방출 라이너는 종이 또는 종이-함유 층 또는 적층물을 포함하는 다양한 층; 다양한 열가소성 수지, 가령 압축된 폴리올레핀, 가령 폴리에틸렌; 다양한 폴리에스테르 막; 호일 라이너; 다양한 중합체에 코팅되거나 적층된 천 층을 포함하는 다른 그러한 층, 뿐만 아니라 압축된 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 다양한 폴리아미드, 등을 포함할 수 있다.

[0543] 일 구체예에 있어서, 상기 방출 라이너는 플라스틱의 외부 호일 층 및 내부 층의 적층물, 가령 폴리에틸렌 등을 포함하고, 이는 실리콘 첨가된 코팅의 수단으로 방출가능하게 할 뿐만 아니라, 이는 또한 엠보싱된 또는 거칠어진 표면을 포함한다. 엠보싱은 미국 특허 제6,010,715호에 기술되어 있고, 상기 문헌은 참고로서 본 명세서에 전체가 포함된다.

[0544] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 패치는 상기 지지층 및 무-메피바케인 접착제 층-함유 접착제 층 사이에 무-메피바케인 접착제 층을 더 포함한다. 이러한 부가적인 접착제 층은 상기 무-메피바케인 접착제 층-함유 접착제 층의 적어도 일부분 너머까지 미쳐 사용자의 피부에 접촉할 수 있는 추가적인 표면적을 제공하고, 이에 의해 상기 기구 또는 패치의 접착제 품질을 향상시킨다. 상기 지지층의 크기 및 모양은 상기 부가적인 접착제 층의 크기 및 모양과 본질적으로 동일한 시간에 일어날 것이다. 이러한 무-메피바케인 접착제 층은 다양한 시판되는 경피 패치 또는 테이프 중 어느 하나에서 발견되는 임의의 종래 접착제, 가령 폴리이소부틸렌 또는 아크릴산 중합체, 가령 알킬 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트 중합체를 포함할 수 있다.

[0545] 본 발명의 조성물은 충분한 접착제 특성을 가져서, 일단 방출 라이너가 제거되고 조성물이 피부에 적용되면, 상기 조성물은 탈-결합(de-bonding)의 낮은 발생율과 함께, 그 안에 함유된 약물의 요구되는 양을 분배하기 충분한 기간 동안 제자리에 남아있을 수 있다.

[0546] 경피 분야의 숙련가는 본 발명에 따른 기구 또는 패치의 가능한 크기를 쉽게 인식할 것이다. 상기 패치 크기는



바람직하게 광범위한 환자-관련 및 통증-관련 인자 (예컨대, 약물동력학, 약리학, 효능, 안전성, 참을성, 진통제 반응, 사전 오피오이드 노출, 병리생리학, 메피바케인에 대한 통증의 반응성, 등.), 물리화학적 및 의약품 인자 (예컨대, 약물 및 부형제의 물리적 특성, 약물-부형제 상호작용, 요구되는 투여량 및 투여 빈도, 패치 또는 피부 적용 부위의 요구되는 크기, 투여 시스템/기구의 성질, 약물 제형, 등)에 따라 달라지고, 바람직하게 요구되는 전달 속도가 증가함에 따라 크기도 증가한다.

[0547] 상기 기구는, 일단 형성되면, 사용 전에는 기밀 파우치에 밀봉되어 유지될 수 있다. 본 발명의 기구는 종래 기술에서 관습적인 그러한 기구와 같은 방식으로 사용된다. 특히, 피부에 부착된 방출 라이너-개체의 피부 또는 점막과 접촉을 위한 상기 기구의 접착체층의 측면은 제거되고 상기 접착체 층의 그러한 표면은 피부의 요구되는 부위에 적용된다.

[0548] **막-형성 외용 및 경피 투여 형태**

[0549] 상기 투여 형태의 막-형성 외용 및 경피 제형 및 제조 방법은 당해 분야에, 예를 들면 미국 특허 제7,029,659; 7,083,781; 7,005,557; 6,962,691; 6,838,078; 6,797,262; 6,759,032; 6,730,288; 6,716,419; 6,582,680; 6,500,407; 6,458,339; 6,432,423; 6,306,411; 6,296,858; 6,254,877; 6,238,679; 6,238,654; 6,228,354; 6,126,920; 5,989,570; 5,948,882; 5,911,980; 5,906,822; 5,906,814; 5,869,600; 5,888,494; 5,807,957; 5,776,479; 5,711,943; 5,667,773; 5,589,195; 5,525,358; 5,508,024; 5,173,291; 5,017,369; 4,990,501; 4,978,527; 4,950,475; 4,584,192; 4,542,012; 4,393,076; 4,374,126; 4,199,564호 및 미국 특허 출원 제 20070025943; 20060193789; 20060165626; 20060064068; 20050191249; 20050186154; 20050186153; 20050186152; 20050025794; 20040161402; 20040071760; 20040022755; 20030224053; 20030194415; 20030194387; 20030118655; 20030086954; 20030082221; 20030077307; 20020142042; 20020132008; 20030026816; 20030026815; 20030007944; 20020022009호에 공지되고, 이들 전체는 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0550] 막 형성 투여 형태는 상기 메피바케인, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물의 외용 및 경피 전달을 제공할 수 있고, 방해가 없고, 투여 적정에 잘 따르고, 패치 적용이 문제가 될 수 있는 피부의 부위(신체 윤곽, 틈, 털 있는 피부, 신체 사지)에 쉽게 적용되는 이점을 가진다. 예를 들면, "스타킹 및 장갑" 범위("stocking and glove" distribution)에 나타나는 통증성 당뇨병성 신경병증, 통증성 HIV-신경병증 및 다른 말초 신경증을 가진 환자는 외용 패치를 적용하는데 어려움을 갖는데, 이는 손 및 발의 피부는 패치의 적용에 적합하지 않기 때문임을 알고 있다. 사지를 포함하지 않는 피부에 대한 경우 조차도, 적용 부위는 환자들에 따라 달라진다. 이는 환자들이 상기 패치 제형을 잘라서 환부에 적용하는 것을 요구한다. 막-형성 제형은 그러한 단점이 대체로 없다.

[0551] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태의 막-형성 제형은 우수한 탄성, 유연성 및 접착력을 나타내고 끈적거리지 않는, 피부상에 막을 형성한다.

[0552] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 중합체의 혼합물, 메피바케인, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물, 용매, 및 선택적으로 용기로부터 방출되도록 상기 용기 내에서 보존될 수 있는 약제학적 부형제, 보강제 및 보조제(auxiliary agent)를 포함하는 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 국소 및/또는 전신 효과를 위해 피부에 메피바케인을 전달하도록 피부 표면상에 박리가 가능한, 물 제거가능한 또는 방수성인, 약물-방출 막을 형성한다.

[0553] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 사람 피부에 상기 제형의 적용시 막이 형성되는 막-형성 물질을 포함한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 개체의 피부에 상기 조성물의 적용을 위해 적절한 기구/장치 내의 시판 제품으로서 제조될 수 있다. 상기 기구에 의해 피부에 전달되는 상기 조성물의 양은 상기 조성물 내 메피바케인의 유효량을 함유할 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 또한 다중기능성 특성을 갖는 약제학적 부형제, 보조제 및 보조제를 포함할 수 있다. 상기 막은 조성물이 분사, 롤링, 스프레드 또는 다른 방식으로 적용된 후에 적용 부위 상에 직접 형성되고, 건조시 상기 조성물은 피부상에 막을 형성한다.

[0554] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막은 물로 쉽게 제거될 수 있거나 박리될 수 있다. 어떤 다른 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막은 물로의 제거에 실질적으로 내성이 있을 수 있거나 박리될 수 있고; 상기 막은 쉬운 제거를 위해 세제, 마찰, 또는 용매 (예컨대, 수성, 히드로알콜성, 또는 유기 용매)의 사용을 요구한다.

[0555] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 중합체, 예를 들면, 폴리비닐 알콜 (PVA), 예를 들면, 상기



한 점도의 제1 폴리비닐 알콜 및 제2 폴리비닐 알코올의 혼합물을 함유한다. 생물학적으로 불활성 중합체인 다른 생혼화성 중합체는 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, PVP/폴리비닐 프로필렌, 폴리우레탄, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리스티렌 또는 이의 공중합체를 포함한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 바람직한 중합체는 상기 조성물에 충분한 점도를 부여하여 조성물이 증발시 막을 형성하는 폴리비닐 알콜이고 상기 용매의 농도는 피부에 접촉하는 막을 형성할 수 있다.

[0556] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 메피바케인, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물은 선택적으로 알콜-계 용매 시스템, 더욱 특히 저급 알킬 알콜 (저급 알카놀), 예를 들면, 메탄올, n-프로판올, I-프로판올, 더욱 바람직하게 에탄올, 또는 알콜 용액 또는 현탁액, 바람직하게 에탄올 용액 또는 현탁액에서 제제화될 수 있다.

[0557] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 하나 이상의 소수성 기질(substance)은 상기 제형 시스템의 방출 및 피부 유속 특성을 개질하기 위한 제형, 예를 들면, 흙드 실리카(fumed silica)에 포함될 수 있다.

[0558] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 제형은 피부에의 적용을 위해 적절할 당해 분야에 공지된 첨가제 가령 용매, 가소제, 가용화제, 연화제, 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0559] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 제형은 볼-팁(ball-tipped) 용기 (예컨대, 롤렛(rollette) 도포기), 분무기, 에어로졸 용기, 가압 용기를 포함하는 다양한 이용가능한 기구를 이용하여, 또는 튜브 또는 병으로부터 직접 피부에 적용될 수 있다.

[0560] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 피부에의 적용을 위한 상기 막-형성 투여 형태는 선택적으로 중합체 또는 중합체의 조합을 함유하는 비히클 내 현탁액으로서 메피바케인을 포함한다. 본 발명의 조성물은 바람직하게 최대 99%의 상기 조성물 (예컨대, 0.0001% 내지 약 99%)을 포함하는 하나 이상의 비히클 내에 용해되거나 현탁된 메피바케인을 최대 약 50% (예컨대, 0.0001% 내지 약 50%), 더욱 바람직하게 최대 약 10% (예컨대, 0.0001% 내지 약 10%) 및 가장 바람직하게 최대 약 5% (예컨대, 0.0001% 내지 약 5%) 포함한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 막 형성제, 가용화제, 투과 촉진제 및 가소제를 더 포함할 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 이들 첨가제 중 하나 이상을 최대 약 20% 막-형성제 (예컨대, 0.0001% 내지 약 20%), 최대 약 20% 가용화제 (예컨대, 0.0001% 내지 약 20%), 최대 약 20% 투과 촉진제 (예컨대, 0.0001% 내지 약 20%), 및 최대 약 20% 가소제 (예컨대, 0.0001% 내지 약 20%)의 양으로 함유할 수 있다. 상기 조성물은 피부상에 분무 또는 도포되어 부위상에 안정하고, 통기성이 있는 막을 형성하고, 상기 막으로부터 메피바케인이 피부 표면상에 국소로 작용하거나 경피로 이용가능하다. 바람직하게, 상기 조성물은 최대 약 15% (w/w)의 하나 이상의 수용성 첨가제 (예컨대, 0.0001% 내지 약 15%)를 더 포함한다. 상기 막-형성제의 매트릭스 내에 그렇게 적층된 메피바케인은 가용화되거나 현탁된 상태로 남아있을 수 있다. 상기 조성물의 정밀한 제형은 활성 물질 또는 약물의 선택, 사용되는 특정 약제의 성질 (예를 들면, 용해도 프로파일), 의도된 치료 효과, 해부학적 위치 및 요구되는 방출 프로파일에 따라 달라질 수 있다. 상기 조성물은 임의의 방출기(dispenser), 바람직하게 상기 조성물을 분무로서 제공하는 방출기로부터 방출될 수 있고, 전신작용 또는 외용 작용에 사용될 수 있다. 상기 조성물로부터 메피바케인은 수 시간에 걸쳐 또는 즉시 방출될 수 있다.

[0561] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물은 바람직하게 예정된 표면적 상에 계측된 투여량으로 적용된다. 바람직하게, 상기 조성물은 펌프 방출기로부터 또는 에어로졸 방출기로부터 방출된다. 후자의 경우에서, 상기 조성물은 상기 에어로졸 방출기 내에 적절한 압력을 제공하기 위해 부가적으로 약 10% 내지 90%의 추진제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 추진제는 펌프 방출기로부터 방출되는 조성물에 대하여는 필요하지 않다. 그러나, 필요하다면, 그러한 조성물 또한 실온에서 액체인 약 10% 내지 90%의 추진제, 예를 들면, 트리클로로모노플루오로메탄을 포함할 수 있다.

[0562] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성제는 바람직하게 메타크릴 중합체 및 공중합체를 포함하는 아크릴 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 바람직한 막-형성제는 메틸 메타크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트의 비-이온성 공중합체 (플라스토이드(Plastoid)<sup>TM</sup> B), 디메틸아민 에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴산 에스테르의 공중합체 (유드라짓(Eudragit)<sup>TM</sup> E100), 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 유형 B (유드라짓 RS, USP/NF), 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 유형 A (유드라짓<sup>TM</sup> RL, USP/NF), 메타크릴산 공중합체 유형 A (유드라짓<sup>TM</sup> L100, USP/NF), 메타크릴산 공중합체 유형 B (유드라짓<sup>TM</sup> S100 USP/NF), 폴리비닐 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 포비돈, 포비돈 비닐 아세테이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시 에틸 셀

룰로오스, 메틸 셀룰로오스 및 에틸 셀룰로오스를 포함한다.

- [0563] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막의 통기성은 일반적으로 상기 막-형성 중합체(들)의 친수성 특성과 함께 임의의 폐쇄성 지지층 막의 부재에 의해 성취된다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 이들 중합체는 (피부 또는 공기로부터의) 수분에 노출에서 부분적으로 용해될 수 있고, 상기 용해는 다공성 막의 형성을 유발한다. 이러한 다공성은 이하에 상세히 설명되는 것과 같이, 부가적인 수용성 첨가제를 포함함으로써 향상될 수 있다.
- [0564] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 가용화제는 디메틸아민 에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴산 에스테르의 공중합체 (유드라짓™ E100, USP/NF); 계면활성제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트; 다가 알콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 비타민 E, 비타민 E TPGS (토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트) 및 라브라졸; 또는 상기의 임의의 둘 이상의 조합으로 포함한다. 바람직하게, 상기 가용화제는 디메틸아민 에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴산 에스테르의 공중합체 (유드라짓™ E100)를 메틸 메타크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트의 비-이온성 공중합체 (플라스토이드™ B)와 조합한 것이다. 상기 가용화제는 선택된 비히클 내에 메피바케인을 용해시키는 역할을 한다. 상기 가용화제 중 많은 것들은 또한 메피바케인의 경피 투과를 향상시키고 및/또는 보습제로 작용한다.
- [0565] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 바람직한 가소제는 트리에틸 시트레이트, 디메틸 이소소르비드, 아세틸트리부틸 시트레이트, 피마자유, 프로필렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 글리콜, 또는 상기 중 임의의 둘 이상의 조합으로 포함한다.
- [0566] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투과 촉진제는 바람직하게 친유성 용매, 예를 들면, 디메틸 술폭사이드, 디메틸 형태아미드 또는 이소프로필 미리스테이트; 계면활성제, 예를 들면, 트윈 또는 나트륨 라우릴 설페이트; 멘톨; 올레산, 옥틸 디메틸 파라-아미노 벤조산 (파디메이트(Padimate) 0); 카프르 및 카프릴 산의 혼합된 에스테르; 또는 다가 알콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 EP (트랜스큐틀); 또는 상기 중 임의의 둘 이상의 조합이다.
- [0567] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 비히클은 물 또는 비-수성 용매일 수 있다. 바람직한 비수성 비히클은 아세톤, 이소프로필 알콜, 메틸렌클로라이드, 메틸-에틸-케톤, 무수 알콜, 에틸 아세테이트 및 트리클로로모노플루오로메탄, 메틸렌디메틸 에테르 또는 상기 중 임의의 둘 이상의 조합으로 포함한다.
- [0568] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 수성 또는 비-수성 비히클은 부가적으로 (비히클의 중량/중량) 최대 20%의 하나 이상의 보습제를 포함할 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 보습제는 다가 알콜 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 바람직한 다가 알콜은 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 및 소르비톨이다.
- [0569] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 수용성 첨가제는 프로필렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 하나 이상의 폴락소머, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 수소화된 피마자유, 세토마크로골, 폴리에틸렌 글리콜 또는 트랜스큐틀, 또는 상기 중 임의의 둘 이상의 조합이다.
- [0570] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물이 에어로졸로 방출되는 경우, 상기 비히클은 부분적으로 추진제를 약 10% 내지 약 90% (w/w)의 상기 조성물을 제공하는 양으로 포함할 수 있다. 상기 추진제는 에어로졸 방출기 내에 적절한 압력, 바람직하게 약 20 p.s.i.g. 내지 약 130 p.s.i.g.의 압력을 제공하는 임의의 약제학적으로 허용가능한 추진제일 수 있다. 바람직한 분사제는 탄화수소, 예를 들면, 프로판, 부탄, 이소부탄, 또는 디메틸에테르; 히드로플루오로탄소 및 히드로클로로플루오로탄소, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로모노플루오로메탄, 디클로로플루오로에탄, 모노클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 디플루오로에탄, 테트라플루오로에탄, 헵타플루오로프로판; 또는 압축 가스, 예를 들면, 질소 또는 이산화탄소를 포함한다.
- [0571] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 조성물은 기존의 경피 패치와 비교할 때 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo)에서 모두 메피바케인의 피부 투과의 현저한 향상을 유발하는, 빠르게 건조하고, 비-폐쇄성인 제형이다. 이들은 기존의 경피 패치와 비교할 때 더 낮은 피부 자극, 사용의 증가된 용이성, 증가된 투여 유연성 및 더욱 단순한 제조 방법의 이점을 제공한다.
- [0572] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 일반적으로 0 °C 내지 100 °C의 온도 및 주변 압력에서 액화 추진제 없이 성분들을 혼합함으로써 제조된다. 추진제가 부가되어야 하면, 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 생성되는 혼합물을 이후 액화 추진제와 함께 에어로졸 방출기 내에 채워 최종 조성물을 만든다. 혼합은 바람직하게

10 °C 내지 25 °C의 온도에서 수행된다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 혼합된 조성물을 펌프 방출기, 예를 들면, 계측된 투여 펌프 내에 배치하고, 상기 펌프 방출기는 가압 대기가 필요하지 않으므로 전형적으로 액화 추진제 없이 상기 조성물을 방출한다. 그러나, 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 실온에서 액체일 수 있는 추진제는 수성 비히클의 일부로서 펌프 방출기 조성물 내에 포함된다. 그렇게 제조된 조성물은 방출기로부터 외용 부위상에 분무되고, 상기 부위에서 조성물은 안정한, 가소성 막 또는 패치를 형성한다.

[0573] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 용기는 종래 계측된 분무기 에어로졸 밸브를 가지는 종래 에어로졸 캔이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 펌프 방출기는 바람직하게 종래 계측된 분무기 펌프를 가지는 종래 캔 또는 병이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 에어로졸 방출기는 상기 방출기를 임의의 각으로 유지하면서 분무할 수 있도록 하는 슈라우드(shroud)를 갖는 모든 포지션 밸브를 갖는다. 이런 방식으로, 수평적인 하부 표면, 뿐만 아니라 수평적인 상부 표면 및 수직 표면을 분무할 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 밸브 작동기는 노즐에 거품 없이 분무를 생성하는 임의의 작동기일 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 밸브 작동기는 노즐에 거품을 생성하는 임의의 작동기일 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 밸브 작동기는 분무를 생성하기 위해 추진제의 팽창 및 증발 대신 기계적 힘을 이용하는 기계적 브레이크업(breakup) 작동기이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 전형적인 기계적 브레이크업 작동기는 원뿔형 또는 원통형 소용돌이 챔버와 이의 축에 수직으로 배향된 유입구 채널을 갖는다. 이러한 구조는 방출시 에어로졸 혼합물이 소용돌이 운동을 하도록 한다. 상기 소용돌이 운동은, 상기 혼합물이 소용돌이 챔버를 떠나 이의 축의 방향으로 이동함으로써 물방울로 분해되어, 소용돌이 챔버의 축 주위에 방출된 혼합물의 원뿔형 박막의 형성을 발생시킨다. 생성물은 미세한, 부드러운, 분산된 분무이고, 이는 적용 부위를 완전히 접촉하는 평평한 두께의 안정한 박막을 생성하기 위해 쉽게 조절될 수 있다. 본 발명의 조성물의 방출에서, 상기 방출기는 전형적으로 적용 부위에서 약 2.5 내지 5 cm 또는 2 내지 20 cm를 유지하고 평평한 두께의 막을 생성한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명에서 사용된 상기 방출기는 넓은 표면적상에 약제의 빠른 및 용이한 적용을 위해 편리하게 사용될 수 있는 콤팩트 유닛(compact unit)이다.

[0574] 일반적으로, 피부에의 적용시 막을 형성할 수 있는 중합체는 폴리(비닐 알콜), 열가소성 폴리우레탄, 셀룰로오스, 카복시비닐 중합체, 폴리(비닐 피롤리돈) 등을 사용할 수 있다.

[0575] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 중합체는 일상 생활의 활동의 방해 줄이기 위해 높은 탄성을 가지고, 건조시 상기 투여 형태의 품질저하를 줄이기 위해 낮은 유리 전이 온도를 가지며 피부로부터 낮은 박리 경향을 갖는다.

[0576] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 제형은 (i) 폴리우레탄; (ii) 주 사슬 또는 곁 사슬로 카복실산 유도체, 즉, 카복실산 알킬 에스테르 및/또는 카복실산 알킬 아미드 및/또는 카복실산 알킬 아미노알킬 에스테르 기를 포함하는 부가적인 중합 중합체; (iii) 활성 물질 또는 약물; (iv) 상기 막-형성 물질이 용해되는 용매; 및 선택적으로, (v) 다른 첨가제를 포함하는 중합체이다.

[0577] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 조성물은 아민 기-함유 곁-사슬 및 공중합된 소수성 단량체를 포함하는 수용성 또는 수-분산성 비닐 중합체를 포함한다.

[0578] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 조성물은 아민 기-함유 곁-사슬 및 공중합된 소수성 단량체를 포함하는 수용성 또는 수-분산성 비닐 중합체; 물; 및 계면활성제를 포함한다.

[0579] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 계면활성제는 적어도 약 14 및 더욱 바람직하게 약 19 이하의 HLB를 갖는 비이온성 계면활성제이다. 특정 구체예에 있어서, 상기 조성물은 또한 약 14 이하 또는 약 19 초과 HLB를 갖는 계면활성제를 포함한다. 다른 구체예에 있어서, 상기 조성물은 또한 설페이트, 설포네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 암모늄 설포네이트, 양쪽성물질, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것과 같은 음이온성 또는 양쪽성 계면활성제를 포함한다.

[0580] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 예를 들면, 알파-히드록시카복실산 가령 락트산, 말산, 시트르산, 또는 이의 혼합물을 포함하는 히드록시카복실산 완충액을 포함한다.

[0581] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 비닐 중합체는 적어도 약 30 °C 및 더욱 바람직하게 적어도 약 50 °C의 유리 전이 온도를 갖는다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 아민 기를 갖는 비닐 중합체보다 더 높은 Tg를 갖는 중합체를 더 포함한다. 바람직하게, 그러한 중합체는 폴리비닐 알콜이다.

[0582] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 아민 기-함유 곁-사슬 및 소수성 단량체를 포함하는 수용성

또는 수-분산성 비닐 중합체; 메피바케인; 물; 및 계면활성제를 포함하는 막-형성 조성물이다.

- [0583] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 아민기-함유 단량체, 약 1 wt-% 내지 약 30 wt-%의 ( $C_6-C_{22}$ )알킬 (메트)아크릴 단량체, 및 약 15 wt-% 내지 약 75 wt-%의 ( $C_1-C_4$ )알킬 (메트)아크릴 단량체를 포함하는 단량체로부터 제조된 수용성 또는 수-분산성 비닐 중합체; 물; 및 메피바케인을 포함한다.
- [0584] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 바람직한 비닐 중합체는 디메틸아민 옥사이드 메타크릴레이트, 이소부틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 및 ( $C_{12-18}$ )알킬 메타크릴레이트로부터 제조된다. 특정한 다른 바람직한 구체예에 있어서, 바람직한 비닐 중합체는 트리메틸아미노에틸 아크릴레이트 클로라이드, 부틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 및 ( $C_{12-18}$ )알킬 메타크릴레이트로부터 제조된다.
- [0585] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 조성물은 아민 기-함유 결-사슬 및 공중합된 소수성 단량체를 포함하는 수용성 또는 수-분산성 비닐 중합체; 물; 및 메피바케인을 포함한다.
- [0586] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 투여 형태는 수계이고 다음의 특성을 갖는다: (i) 상대적으로 짧은 건조 시간; (ii) 밑에있는 피부 및 조직의 맑은 시야를 위한 투명 막; (iii) 건조시 피부에 대한 양호한 접착력; (iv) 건조시 접착이 거의 없거나 없음; (v) 기간에 걸친 메피바케인의 방출 가능성; (vi) 바람직하게 유기 용매-계 제거제(removers)의 필요 없이, 상대적으로 용이한 제거. 다른 구체예에 있어서, 상기 막은 반투명하거나 불투명하고, 바람직한 색상을 상기 막에 부여하기 위해 선택적으로 부형제, 염료 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0587] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 투여 형태는 매우 안정하고, 최대 하루, 또는 최대 일주일, 또는 최대 한달 동안 상승된 온도에서 장기적인 노출에 존속할 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 투여 형태는 색상, 혼탁도, 등에 어떠한 가시적인 변화도 나타내지 않는다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 투여 형태는 저온에서 노출시 안정하다.
- [0588] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물의 건조된 막은 유연하고 내구성(즉, 갈라짐(cracking), 또는 벗겨짐(flaking)에 대한 내성)이 있다.
- [0589] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 투여 형태는 제형화가 쉽게 일어나고, 건조할 수 있는 박막이 상대적으로 빠르게 형성됨을 보장하는 점도를 갖는다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 조성물의 브룩필드(Brookfield) 점도는 약 1000 센티포이즈(cps) 이하, 더욱 바람직하게 약 500 cps 이하, 더욱더 바람직하게 약 250 cps 이하, 더욱더 바람직하게 약 100 cps 이하 및 가장 바람직하게 약 50 cps 이하이다. 이러한 낮은 점도는 빠르게 건조할 균일한 박막에 거의 힘을 들이지 않고 피부상에 적용될 수 있는 것을 보장한다.
- [0590] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 건조 시간은 23 °C, 45-55% 상대 습도에서 측정된 피부에 대하여 바람직하게 약 5 분 이하, 더욱 바람직하게 약 3 분 이하, 더욱더 바람직하게 약 2 분 이하, 및 가장 바람직하게 약 1.5 분 이하이다.
- [0591] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 투여 형태는 피부에 적용되어 최대 약 4 시간, 또는 최대 약 12 시간, 또는 최대 약 24 시간, 또는 최대 약 2 일, 또는 최대 약 3 일, 또는 최대 약 4 일, 또는 최대 약 7 일, 또는 최대 약 10 일, 또는 최대 약 14 일, 또는 최대 약 한 달 동안 제자리에서 건조되고 유지되도록 한다.
- [0592] 막-형성 중합체
- [0593] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물의 방수성의 향상, 접착력의 향상 및/또는 점착의 감소를 위해 하나 이상의 막-형성 중합체가 본 발명의 상기 조성물에 포함된다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물의 막-형성 중합체는 지속성이고 유체 가령 물, 염수, 땀에 장기간 노출에 의한 제거에는 내성이 있으나, 유기 용매의 필요 없이 쉽고 부드럽게 제거될 수 있다.
- [0594] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 친수성 및 소수성 모이어티를 모두 갖는 막-형성 중합체를 포함한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 중합체는 적어도 두 가지 단량체 (즉, 하나의 친수성 단량체 및 하나의 소수성 단량체), 및 또는 적어도 세 가지 단량체로부터 제조된다.
- [0595] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 중합체는 아민기-함유 (즉, 아민-함유) 결-사슬 및 소수성 특성을 포함하는 비닐 중합체이다. 용어 비닐 중합체는 모노에틸렌성 불포화된 단량체로부터 제조되는 중합체를 말한다. 상기 아민기는 사차 아민 (즉, 사차 암모늄) 기, 아민 옥사이드 기, 및/또는 양성자화 삼차 아민기일 수



있다.

- [0596] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 모노에틸렌성 불포화된 아민기-함유 단량체는 모노에틸렌성 불포화된 사차 암모늄, 아민 옥사이드, 및/또는 양성자화 삼차 아민기-함유 단량체이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 결-사슬 아민기-함유 단량체는 모노에틸렌성 불포화된 사차 아민, 아민 옥사이드, 삼차 아민, 또는 양성자화 삼차 아민기-함유 (메트)아크릴 단량체이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 중합체가 형성되는 상기 모노에틸렌성 불포화된 아민기-함유 단량체는 사차 암모늄 및 아민 옥사이드 기-함유 단량체이다. 필요하다면, 상기 삼차 아민기-함유 단량체는 본 명세서에서 기술된 적절한 화학적 반응에 의한 중합 전 또는 후에 양성자화 삼차 아민기, 아민 옥사이드 기, 또는 사차 암모늄 기로 쉽게 전환될 수 있다. 사차 암모늄 기-함유 중합체의 경우에서, 상기 중합체는 사차 암모늄 기-함유 단량체로부터 제조되는 것이 바람직하다. 양성자화 삼차 아민기- 및 아민 옥사이드 기-함유 중합체의 경우에서, 먼저 대응하는 삼차 아민으로부터 중합체를 제조하고, 이후 상기 중합체 상의 삼차 아민기를 양성자화 삼차 아민 또는 아민 옥사이드 기로 전환하는 것이 바람직하다.
- [0597] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 중합체를 제조하기 위해 사용된 아민기-함유 단량체는 전형적으로 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 적어도 약 15 wt-%, 바람직하게 적어도 약 20 wt-%, 더욱 바람직하게 적어도 약 25 wt-%, 및 가장 바람직하게 적어도 약 30 wt-%의 양으로 사용된다. 상기 막-형성 중합체를 제조하기 위해 사용된 아민기-함유 단량체는 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 약 70 wt-% 이하, 바람직하게 65% 이하, 더욱 바람직하게 약 60 wt-% 이하, 및 가장 바람직하게 약 55 wt-%이하의 양으로 사용된다.
- [0598] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 모노에틸렌성 불포화된 아민기-함유 단량체는 아크릴 단량체이다. 상기 아크릴 단량체는 (메트)아크릴레이트 (즉, 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트) 및/또는 (메트)아크릴아미드 (즉, 아크릴아미드 또는 메타아크릴아미드) 단량체를 포함하는 것으로 이해된다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 단량체는 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸아크릴레이트, 트리메틸아미노프로필 아크릴아미드, 트리메틸아미노프로필 메타아크릴아미드의 염, 및 디메틸아미노에틸메타크릴레이트의 양성자화 염을 포함한다. 특히 바람직한 단량체는 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트의 염화물 및 메토설페이트 염이다.
- [0599] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 모노에틸렌성 불포화된 아민기-함유 단량체는 (메트)아크릴레이트 및/또는 (메트)아크릴아미드 단량체이다. 바람직한 단량체는 디메틸아미노에틸메타크릴레이트, 디메틸아미노에틸아크릴레이트, 디메틸아미노프로필아크릴아미드, 및 디메틸아미노프로필메타아크릴아미드의 아민 산화물을 포함한다.
- [0600] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 아민기-함유 단량체는 상기 조성물의 수용성 또는 수분산성 및 지속성을 보장하기에 충분한 농도로 존재한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 아민-기 함유 단량체는 상기 중합체에 친수성 특성을 제공한다. 그러나, 수용성 및/또는 안정성을 보조하기 위해 다른 비-아민기-함유 친수성 단량체도 상기 막-형성 중합체를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 이들은 히드록시-관능성 아크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜-관능성 아크릴레이트, 비닐-락탐 가령 N-비닐피롤리돈 및 N-비닐 카프로락탐, 아크릴아미드, 메타아크릴아미드, 가수분해된 비닐 아세테이트 (비닐 알콜) 및 동중중합체가 수용성 중합체를 유발하는 다른 단량체를 포함한다.
- [0601] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 아민기-함유 단량체에 더하여, 적어도 하나의 소수성 단량체가 상기 막-형성 중합체를 제조하기 위해 사용된다.
- [0602] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물에 사용된 비닐 중합체는 적어도 하나의 공중합된 소수성 모노에틸렌성 불포화된 알킬 (메트)아크릴 단량체를 함유한다. 본 명세서에서 사용된, 알킬 (메트)아크릴 단량체에서 상기 "모노에틸렌성 불포화된" 용어는 아크릴 불포화를 말한다. 바람직하게, "알킬 (메트)아크릴" 단량체는 (메트)아크릴아미드 (예컨대, 옥틸아크릴아미드), (메트)아크릴레이트, 및 이의 조합을 포함한다. 더욱 바람직하게, 상기 알킬 (메트)아크릴 단량체는 알킬 (메트)아크릴산 에스테르 (즉, 알킬 아크릴레이트 또는 알킬 메타크릴레이트)이고, 여기서 상기 알킬 기는 적어도 하나의 탄소 원자 (평균적으로)를 갖는다. 바람직하게, 상기 알킬기는 50개 이하의 탄소 원자, 더욱 바람직하게, 36개 이하의 탄소 원자, 및 가장 바람직하게, 22개 이하의 탄소 원자 (평균적으로)를 갖는다. 대안적으로 말하면, 이들 알킬 (메트)아크릴레이트 단량체는 알킬 알콜 (바람직하게, 비-삼차 알킬 알콜)의 (메트)아크릴산 에스테르이고, 이의 알킬기는 바람직하게 1 내지 22개의 탄소 원자 (평균적으로)를 포함한다. 이들 중, 한 바람직한 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 또다른 바람직한 알킬기는 6 내지 22개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게 8 내지 22개의 탄소 원자, 및 더욱더 바람직하게 8

내지 18개의 탄소 원자 (평균적으로)를 포함한다. 상기 알킬기는 선택적으로 헤테로원자를 함유할 수 있고 선형, 분지된, 또는 환형일 수 있다.

[0603] 본 발명에 유용한, 더 짧은 알킬 기 (C1-C4)를 갖는 적절한 알킬 (메트)아크릴레이트 단량체의 예는 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 및 n-프로필 메타크릴레이트, n-부틸 아크릴레이트, 및 이소부틸 아크릴레이트, 이소부틸 메타크릴레이트, t-부틸 메타크릴레이트, 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 이들 중 특히 바람직한 것은 메틸 메타크릴레이트 및 이소부틸 메타크릴레이트이다.

[0604] 본 발명에 유용한, 더 긴 알킬기(C6-C22)를 갖는 적절한 알킬 (메트)아크릴레이트 단량체의 예는 시클로헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, n-헥실 아크릴레이트, 이소아밀 아크릴레이트, 이소데실 아크릴레이트, 이소노닐 아크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 라우릴 아크릴레이트, 라우릴 메타크릴레이트, 스테아릴 아크릴레이트, 스테아릴 메타크릴레이트, 베헤닐 메타크릴레이트, 2-메틸부틸 아크릴레이트, 4-메틸-2-펜틸 아크릴레이트, 에톡시 에톡시에틸 아크릴레이트, 이소보르닐 아크릴레이트, 이의 혼합물, 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 이들 중 특히 바람직한 것은 이소부틸 메타크릴레이트, n-부틸 아크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 라우릴 메타크릴레이트, 스테아릴 메타크릴레이트, 및 이의 혼합물이다.

[0605] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 모노에틸렌성 불포화된 알킬 (메트)아크릴 단량체(들)은 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 적어도 약 35 중량 퍼센트, 및 더욱 바람직하게 적어도 약 45 wt-%, 및 가장 바람직하게 적어도 50% wt-%의 양으로 사용될 수 있다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 모노에틸렌성 불포화된 알킬 (메트)아크릴 단량체(들)은 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 약 85 wt-% 이하, 더욱 바람직하게 약 75 wt-% 이하, 및 가장 바람직하게 약 65 wt-% 이하의 양으로 사용될 수 있다.

[0606] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 아민기-함유 단량체와 긴 사슬 단량체의 특정한 조합이 특히 유용하다. 상기 긴 사슬 알킬 단량체는 상기 중합체 시스템의 유리 전이 온도 (Tg)를 낮추고 중합체 및 조성물의 직접성을 향상시키는 것을 돕는다. 일반적으로, 이러한 더 낮은 Tg는 피부에 모든 접착력을 향상시키는 것을 돕는다.

[0607] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 점착이 없거나 또는 상대적으로 낮은 점착을 갖는다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 중합체는 아민기-함유 단량체, 긴 사슬 (메트)아크릴 단량체, 및 짧은 사슬 (메트)아크릴 단량체로부터 형성된다.

[0608] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 긴 사슬 (메트)아크릴 단량체 (예컨대, (C6-C22)알킬 (메트)아크릴 단량체)는 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 바람직하게 적어도 약 1 wt-%, 더욱 바람직하게 적어도 약 3-wt-%, 및 가장 바람직하게 적어도 약 5 wt-%의 양으로 중합체를 제조하기 위해 사용된다. 상기 긴 사슬 (메트)아크릴 단량체는 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 바람직하게 약 40 wt-% 이하, 더욱 바람직하게 약 30 wt-% 이하, 더욱더 바람직하게 약 20 wt-% 이하, 및 가장 바람직하게 약 15 wt-% 이하의 양으로 중합체를 제조하기 위해 사용된다. 가장 바람직한 중합체는 약 5 wt-% 내지 약 15 wt-% 긴 사슬 (메트)아크릴 단량체를 포함한다.

[0609] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 짧은 사슬 (메트)아크릴 단량체 (예컨대, (C1-C4)알킬 (메트)아크릴 단량체)는 바람직하게 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 적어도 약 15 wt-%, 더욱 바람직하게 적어도 약 25 wt-%, 및 가장 바람직하게 적어도 약 30 wt-%의 양으로 중합체를 제조하기 위해 사용된다. 상기 짧은 사슬 아크릴 단량체는 바람직하게 중합가능한 조성물의 전체 중량을 기준으로 (바람직하게, 상기 중합체의 전체 중량을 기준으로) 약 75 wt-% 이하, 더욱 바람직하게 약 65 wt-% 이하, 및 가장 바람직하게 약 60 wt-% 이하의 양으로 중합체를 제조하기 위해 사용된다. 가장 바람직한 중합체는 약 30 wt-% 내지 약 60 wt-% 짧은 사슬 (메트)아크릴 단량체를 포함한다.

[0610] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 막-형성 중합체는 두 상이한 짧은 사슬 아크릴 단량체로부터 형성된다. 첫번째는 (C1-C2)알킬 (메트)아크릴 단량체 가령 메틸 메타크릴레이트이고 두번째는 (C3-C4)알킬 (메트)아크릴 단량체 가령 n-, t-, 또는 이소-부틸 아크릴레이트이다. 매우 짧은 사슬 단량체는 유리 전이 온도를 증가시켜 상기 조성물의 점착을 감소시킬 뿐만 아니라 일부 소수성을 제공하기 위해 존재한다. (C3-C4)알킬 (메트)아크릴 단량체는 소수성 뿐만 아니라 어떤 유연성을 상기 막-형성 중합체에 제공하여 사용시 쉽게 박리되지 않도록 보장하기 위해 존재한다.

- [0611] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 비닐 중합체의 분자량은 또한 바람직하게 저 점도 조성물을 유지하기 위해 낮게 유지된다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 비닐 중합체의 분자량은 일반적으로 약 350,000 달톤 이하, 약 250,000 달톤 이하, 약 150,000 달톤 이하, 및 약 100,000 달톤 이하이다.
- [0612] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 하나 이상의 지속성인 막-형성 비닐 중합체는 본 발명의 조성물 내에, 조성물의 전체 중량을 기준으로 적어도 약 2 wt-%, 바람직하게 적어도 약 3 wt-%, 및 더욱 바람직하게 적어도 약 5 wt-%의 전체량으로 존재한다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 하나 이상의 지속성인 막-형성 비닐 중합체는 상기 조성물 내에 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 10 wt-% 이하, 및 더욱 바람직하게 약 8 wt-% 이하의 전체량으로 존재한다.
- [0613] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 지속성인 막-형성 비닐 중합체는 계면활성제보다 더 많은 양으로 존재한다.
- [0614] 계면활성제
- [0615] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 제형은 상기 조성물 내에서 중합체의 용해도 및 안정성을 향상시키고 상기 조성물이 피부를 적서 부드러운 균일한 코팅을 보장하는 것을 돕기 위해 하나 이상의 계면활성제를 포함한다.
- [0616] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 하나 이상의 계면활성제는 일반적으로 상기 조성물의 전체 중량을 기준으로 적어도 약 0.5 wt-%의 양으로 본 발명의 상기 조성물에 부가된다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 하나 이상의 계면활성제는 상기 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 10 wt-% 이하, 더욱 바람직하게 약 7 wt-% 이하, 더욱더 바람직하게 약 5 wt-% 이하, 및 가장 바람직하게 약 3 wt-% 이하의 양으로 상기 조성물에 부가된다.
- [0617] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리알콕실화, 및 폴리에톡실화 비이온성 계면활성제를 포함하는 비이온성 계면활성제이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 비이온성 유형의 계면활성제는: (i) 폴리에틸렌 옥사이드 연장된 소르비탄 모노알킬레이트(즉, 폴리소르베이트); (ii) 폴리알콕실화 알카놀; (iii) 폴리알콕실화 알킬페놀; (iv) 폴락사머; (v) 폴리알콕실화 에스테르; 및 (vi) 알킬 폴리글루코사이드이다.
- [0618] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 계면활성제는 양쪽성 계면활성제를 포함하는 비이온성 계면활성제이다. 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 양쪽성 계면활성제는 (i) 암모늄 카복실레이트 양쪽성 물질; 및 (ii) 암모늄 설포네이트 양쪽성 물질을 포함한다.
- [0619] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 계면활성제는 음이온성 계면활성제 (예컨대, 설포네이트, 설페이트, 포스페이트) 및 아민 옥사이드 (예컨대, 알킬 및 알킬아미도알킬디알킬아민 옥사이드)이다.
- [0620] 비히클
- [0621] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물에 대한 적절한 액체 비히클은 물, 선택적으로 아세톤 또는 알콜, 특히 (C1-C4) 알콜 (즉, 저급 알콜) 가령 에탄올, 2-프로판올, 및 n-프로판올, 및 이의 혼합물과 조합한 물을 포함한다. 바람직한 비히클은 주사가능한-등급(injectable-grade)의 물, 즉, USP 등급 "주사용 물"이나, 정제수의 다른 형태 가령 증류수 및 탈이온수도 적절할 수 있다.
- [0622] 온전한 피부에의 적용을 위한 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 비히클은 저급 알콜 가령 에탄올, 이소프로판올, 또는 n-프로판올을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0623] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 하나 이상의 완충액을 함유한다.
- [0624] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 보존제, 항산화제, 가용화제, 연화제, 보습제, 착향제, 착색제, 점착부여제, 가소제, 투과 촉진제 (예컨대, 라우릴 알콜, 올레일 알콜, 라우르아미드 DEA, 라우릴 피콜리돈-5-카복실레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 및 테트라글리콜)를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 다른 선택적인 성분을 함유한다.
- [0625] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 투여 형태는 낮은 점착 또는 점착이 없는 건조 막을 제공하고, 이는 물 또는 세제로 인해 쉽게 제거될 수 있다.
- [0626] 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 피부에의 적용은 내부에 메피바케인 염기, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 혼합물의 양을 피부 투과성 형태로 균일하게 분산하는 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 상기 조성물은 이를 위한 용기, 가령 병 또는 튜브로부터 피부상에 직접 적용할 수 있고, 이후 필요하다면 보호용 오버

레이와 함께 피복될 수 있다. 그러나, 접착제 수단 또는 다른 적절한 고정 수단에 의해 피부상에 유지될 수 있는 단위체 투여량을 제공하기 위해 정확한 크기의 불투과성 용기 내에 상기 조성물을 배치함으로써 투여량 및 적용 면적을 정량화하는 것이 바람직하다. 조작시 이들 조성물은 피부를 통해 메피바케인을 투여하여 의도된 치료 효과를 생성할 것이다. 상기 메피바케인에 더하여, 상기 투여 형태는 메피바케인에 대한 투과 촉진제, 증점제 및 다른 첨가제를 함유할 수 있으며, 이들 모두 당해 분야에 공지이다.

[0627] **외용 제형**

[0628] 접착제 겔

[0629] 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 접착제 겔의 형태로 존재한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 접착제 겔은 필수 성분으로서 수용성 고분자량 기질, 물 및 보습제를 포함한다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 수용성 고분자량 기질은 젤라틴, 전분, 아가, 만난, 알긴산, 폴리아크릴산, 폴리아크릴산의 염, 텍스트린, 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 나트륨, 카복시메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 비닐 에테르 및 말레산 무수물의 공중합체, 아라비아 검, 트래거캔트, 카라야 검, 로커스트 콩검, 등을 포함할 수 있다.

[0630] 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 접착제 겔의 형태로 존재한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 접착제 겔은 필수 성분으로서 수용성 고분자량 기질, 물 및 보습제를 포함한다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 수용성 고분자량 기질은 젤라틴, 전분, 아가, 만난, 알긴산, 폴리아크릴산, 폴리아크릴산의 염, 텍스트린, 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 나트륨, 카복시메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 비닐 에테르 및 말레산 무수물의 공중합체, 아라비아 검, 트래거캔트, 카라야 검, 로커스트 콩검, 등을 포함할 수 있다.

[0631] 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 기질의 금속염 및 (유기 또는 무기 가교-결합제와의) 가교-결합 생성물 또한 사용될 수 있다.

[0632] 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 하나 이상의 종류의 수용성 고분자량 기질이 접착제 겔 베이스에 사용된다. 상기 수용성 고분자량 기질의 양은 0.25 내지 75% (중량%, 이후 동일), 바람직하게 3 내지 40%의 범위이다. 물 함량은 바람직하게 5 내지 85%, 더욱 바람직하게 10 내지 60%의 범위이다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 보습제는 상기 접착제 겔 베이스 내 물의 증발을 방지하여, 저장 및 제제의 사용 도중 상기 접착제 겔 베이스 내 물 함량을 상대적으로 일정한 수준으로 유지되게 한다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 보습제는 예를 들면, 글리콜 또는 당류 가령 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 마르티톨 및 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌글리콜을 포함한다. 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 접착제 겔 베이스 내 보습제는 바람직하게 2 내지 65%, 더욱 바람직하게 5 내지 60%의 범위이다. 상기 접착제 겔 내 물 보유의 효율을 최대화하기 위해, 큰 물 흡수 용량을 갖는 고분자량 기질이 사용될 수 있다. 비제한적인 예는 전분 및 아크릴로니트릴의 공중합체, 전분 및 아크릴산의 공중합체, 전분 및 스티렌설폰산의 공중합체, 전분 및 비닐설폰산의 공중합체, 폴리비닐 알코올의 가교-결합 생성물, 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체의 비누화 생성물 및 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트의 가교-결합 생성물을 포함한다. 상기 접착제 겔 베이스 내에 물-흡수되는 고분자량 기질의 양은 바람직하게 0 내지 30%, 더욱 바람직하게 0.01 내지 20%의 범위이다. 어떤 구체예에 있어서, 종래 흡수제 가령 살리실산, 히알루론산, 올레산 N,N-디에틸-m-톨루아미드, n-부틸 스테아레이트, 벤질 알콜, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 폴리프로필렌 글리콜, 크로타미톤, 디에틸 세바케이트, N-메틸피롤리돈, N-에틸피롤리돈 및 라우릴 알코올이 포함될 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 겔 베이스 내에 상기 흡수제를 유화시키기 위한 계면활성제가 포함될 수 있다. 비제한적인 예는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트, 폴리-옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트 및 소르비탄 모노팔미테이트이다.

[0633] 어떤 구체예에 있어서, 보존제, 향산화제 및 다른 약제학적 부형제 및 보조제가 사용될 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 성분을 포함하는 상기 접착제 겔 베이스는 바람직하게 5 내지 9의 pH 값을 갖는다. 상기 pH는 필요한 경우 알칼리 기질 가령 수산화 나트륨 또는 아민 가령 트리에탄올아민 및 디이소프로판올아민, 등 또는 산성 기질 가령 타르타르산, 시트르산, 말산, 락트산, 아세트산 및 프탈산을 첨가함으로써 조절될 수 있다.

[0634] 메피바케인, 약제학적으로 허용가능한 염 (가령 메피바케인 염산염) 또는 이의 혼합물을 함유하는 본 발명의 피부에의 적용을 위한 투여 형태는 유효량의 약물을 상기-언급된 접착제 겔 베이스에 첨가하여 약물-보유 층을 제조하는 단계, 상기 약물의 함량은 0.25 내지 40%, 바람직하게 1 내지 20%의 범위임, 및 상기 약물-보유 층을 적



절한 지지체 상에 도포하는 단계에 의해 제조될 수 있다. 상기 약물-보유 층은 이후 상기 지지체에 도포된다. 상기 약물-보유 층을 물 증발로부터 보호하기 위해, 적절한 물질로 이루어진 라이너를 또한 상기 층의 표면에 부착할 수 있다. 상기 지지체는 바람직하게 유연한 물질로 이루어진다. 그러한 물질의 비제한적인 예는 부직포 천, 직물 천, 스판덱스, 플란넬(flannel), 또는 이들 물질과 폴리에틸렌 막, 폴리에틸렌 글리콜 테레프탈레이트 막, 염화폴리비닐 막, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 막, 폴리우레탄 막, 등과의 적층물을 포함한다. 본 발명의 피부에의 적용을 위한 외용 제제는 상기 약물을 정량적으로 방출할 수 있고, 쉽게 조작되며, 장기간 동안 적용되는 것이 가능하다.

#### [0635] 외용 겔

[0636] 본 발명의 투여 형태는 외용 겔의 형태로 제조될 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 외용 제형은 실온에서 액체이나, 피부에 외용적으로 투여되는 경우, 신체에 의해 가온되면 반-고체 또는 겔이 된다. 그러한 구체예에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 실온 이하에서 맑은 생리적으로 허용가능한 용액이나, 신체 온도로 가온되면 반-고체 또는 겔을 형성하는 용액을 포함한다. 상기 구체예에 따른 약물 전달의 예는 폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필렌)의 선택된 테트라 치환된 에틸렌 디아민 블록 공중합체의 수용액으로 이루어지고, 여기서 질소에서 치환은 폴리(옥시프로필렌) 블록으로 치환이고, 상기 중합체는 약 40-80%의 폴리(옥시에틸렌) 단위체 및 약 20-60%의 폴리프로필렌 단위체로 이루어지며, 상기 중합체는 7,000 내지 50,000, 바람직하게는 7,000-30,000의 범위의 전체 평균 분자량을 가진다. 그러한 중합체는 BASF에 의해 상표명 "테트로닉(Tetronic)<sup>TM</sup>" 폴리올로 판매되는 중합체에 포함된다. 다른 중합체는 적절한 개시제 가령 예를 들면 프로필렌디아민, 부틸렌디아민, 펜틸렌디아민 및 헥실렌디아민을 사용함으로써 당해 분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다 (Block and Graft Copolymerization, Vol. 2 edited by R. J. Ceresa published by John Wiley and Sons, 1976). 바람직한 중합체는 물에서 10 내지 50%의 중합체의 농도 범위로 겔을 형성하는 것이다. 상기 구체예에 따른 약물 전달 비히클의 바람직한 예는 테트로닉<sup>TM</sup> 1307로 이루어지고, 이는 중성 pH에서 약 30℃ 내지 10℃의 겔화 온도와 함께, 물 내 약 15 내지 35%의 농도 범위를 넘어서면 열적으로 겔화된다. 35%에서의 겔 강도는 15% 겔보다 훨씬 더 강하다. 상기 구체예에 따른 피부에의 메피바케인의 투여를 위해, 시스템의 pH는 2 내지 9의 범위일 수 있고, 바람직한 pH 범위는 4 내지 8이다. 상기 pH, 농도 및 겔화 온도는 본 발명에 포함되는 부류 내에 속하는 임의의 개별적인 중합체에 대하여 다양할 것이고, 이들 인자는 이러한 개념을 가지고 있는 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 상기 약물 전달 시스템의 pH는 요구되는 pH를 얻기 위해 적절한 양의 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기를 부가함으로써 조절된다. 상기 산 또는 염기는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 것일 수 있으나 바람직하게 염산 또는 수산화 나트륨이다.

[0637] 일반적으로, 상기 구체예에 따른 제제의 상기 약물 전달 비히클은 약 0.01 내지 약 20%의 메피바케인 또는 약제학적 염, 약 10 내지 약 50%의 중합체 및 90 내지 약 45% 물을 함유할 것이다. 그러나, 특별한 환경에서, 상기 양은 투여 계획(dosage schedule)을 증가시키거나 감소시킴에 따라 변화될 수 있다.

[0638] 원한다면, 상기 약물 전달 비히클은 상기 메피바케인에 더하여, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있고, 적절한 수용성 보존제는 상기 약물 전달 비히클에 사용될 수 있고, 나트륨 바이설파이트, 나트륨 티오설파이트, 아스코르베이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐머큐릭보레이트, 파라벤, 벤질 알콜 및 페닐에탄올이다. 이들 물질은 중량으로 0.01 내지 5% 및 바람직하게 0.01 내지 2%의 양으로 존재할 수 있다. 적절한 수용성 완충제는 알칼리 또는 알칼리 토 카보네이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 숙시네이트 등, 가령 나트륨 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 바이카보네이트 및 카보네이트이다. 이들 물질은 상기 시스템의 pH를 2 내지 9 및 바람직하게 4 내지 8로 유지하는데 충분한 양으로 존재할 수 있다. 이와 같이 상기 완충제는 전체 조성물을 기준으로 중량 대 중량에 대하여 5%만큼 존재할 수 있다.

[0639] 본 발명의 구체예에 따른 약물 전달 시스템에서 임의의 약제학적으로 활성인 물질이 전달될 수 있다. 바람직하게 상기 메피바케인은 수용성이다. 또한 상기 메피바케인은 불용성일 수 있고, 중합체 비히클에서 현탁될 수 있다.

[0640] 상기 약물 전달 비히클 또는 약제학적 조성물의 겔화 온도는 이온 강도를 개질함으로써 조절될 수 있다. 이는 약제학적으로 허용가능한 염, 가령 염화 나트륨, 염화 칼륨 또는 이의 혼합물 또는 심지어 적절한 알칼리 금속 염 가령 나트륨 설페이트 등을 첨가함으로써 수행될 수 있다. 전형적으로 앞에서 언급한 바와 같이, 본 액체 약물 전달 시스템은 중량 대 중량 기준으로 약 0.01 내지 약 10%의 메피바케인을 함유할 수 있다.

[0641] 상기 구체예에 따른 약물 전달 시스템의 제조는 다음과 같이 수행될 수 있다. 본 발명의 테트론 중합체 시스템

은 감소된 온도에서 더욱 잘 용해시키기 때문에, 가용화의 바람직한 방법은 사용될 양의 물에 요구되는 양의 중합체를 부가하는 것이다. 일반적으로, 흔들기에 의해 상기 중합체를 적신 후에, 혼합물을 뚜껑을 닫고 차가운 챔버 또는 약 0℃ 내지 10℃로 온도조절된 용기에 배치하여 상기 중합체를 용해시킨다. 상기 혼합물은 더욱 빨리 상기 중합체의 용액을 유발시키기 위해 교반 또는 흔들기를 할 수 있다. 상기 메피바케인 및 다양한 첨가제 가령 완충액, 염 및 보존제를 이후 부가하고 용해시킨다. 최종 요구되는 pH 조절은 적절한 산 또는 염기 가령 염산 또는 수산화 나트륨을 부가함으로써 이루어질 수 있다. 상기 약제학적 조성물을 피부에 적용하기 위해 임의의 종래 방법 가령 상기 용액을 붓는 병, 볼 롤러(ball roller), 점적기-유형 적용, 에어로졸 또는 비-에어로졸 분무, 등이 사용될 수 있다.

[0642] 어떤 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여 형태는 투과 촉진제를 포함한다. 임의의 양의 투과 촉진제가 사용될 수 있다. 투과 촉진제의 양은 투여 형태 내의 메피바케인의 농도, 관찰되는 투과성 속도, 요구되는 효과의 온셋, 메피바케인의 성질 (예컨대, 염기 또는 염), 투여 형태의 성질 (겔, 크림, 에멀젼, 로션, 패치), 다른 부형제의 존재에 따라 달라질 것이다.

[0643] 외용 투여 형태의 제조에 사용하기 위한 투과 촉진제의 예는 글리세린의 지방산 에스테르, 가령 카프르산, 카프릴산, 도데실산, 올레산, 이소소르비드의 지방산 에스테르, 수크로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 카프로일 락틸산, 라우레스-2, 라우레스-2 아세테이트, 라우레스-2 벤조에이트, 라우레스-3 카복실산, 라우레스-4, 라우레스-5 카복실산, 올레스-2, 글리세릴 피로글루타메이트 올리에이트, 글리세릴 올리에이트, N-라우로일 사르코신, N-미리스토일 사르코신, N-옥틸-2-피롤리돈, 라우르아미노프로피온산, 폴리프로필렌 글리콜-4-라우레스-2, 폴리프로필렌 글리콜-4-라우레스-5디메틸 라우르아미드, 라우르아미드 디에탄올아민 (DEA), 라우릴 피로글루타메이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트, 글리세릴 모노올리에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 알콜 (예컨대, 메탄올, 에탄올, 옥탄올, 라우릴 알콜), 아마이드 (디메틸 형태아미드, 디메틸 아세트아미드), 음이온성 계면활성제 (예컨대, 나트륨 도데실 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트), 아존 (예컨대, 라우로카프람, 아자시클로알카논), 양이온성 계면활성제 (예컨대, 세틸트리메틸 암모늄 보레이트), 지방산 (예컨대, 올레산, 운데칸산), 비이온성 계면활성제 (예컨대, 폴리옥시에틸렌-16-아세틸 에테르), 폴리올 (예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 피롤리돈 (예컨대, 도데실 피롤리돈, 메틸 피롤리돈), 술폰사이드 (예컨대, 디메틸 술폰사이드, 데실 메틸 술폰사이드), 테르펜 (예컨대, 멘톨, 티몰, 리모넨, 테르피넨, 멘톤), 쌍성이온성 계면활성제 (예컨대, 도데실 디메틸 암모니오프로판 설페이트), 우레아, 시클로덱스트린, 멘톤, 1-(1-아다만틸)-2-피롤리돈, R-3-아미노-1-히드록시-2-피롤리돈, 및 1-(4-니트로-페닐)-피롤리돈-2,5-디온, 계면활성제 (예컨대, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제), 담즙산염 (예컨대, 나트륨 타우로콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트, 나트륨 타우로글리코콜레이트), 이성분계 (예컨대, 프로필렌 글리콜, 올레산, 1,4-부탄 디올, 리놀레산)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0644] 본 발명의 투여 형태는 또한, 피부 내 메피바케인의 체류를 증가시키고 및/또는 상기 투여 형태의 작용 기간을 늘리기 위해 알파-아드레날린성 작용제 또는 혈관수축제 가령 에피네프린, 나파졸린, 페닐에프린 또는 테트라히드로졸린을 포함할 수 있다.

[0645] 본 발명의 투여 형태의 투과 촉진제 및 기능성 부형제는 본 발명의 약제학적으로 허용가능한 투여 형태를 성취하기 위해 임의의 양 및 임의의 조합으로 사용될 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 투과 촉진제 및/또는 기능성 부형제는 w/w 기준으로 최대 98%, 또는 95%, 또는 90%, 또는 80%, 또는 60%, 또는 40%, 또는 20%, 또는 10%의 투여 형태를 포함할 수 있다. 다른 구체예에 있어서, 투과 촉진제 및/또는 기능성 부형제는 w/w 기준으로 최대 9%, 8%, 7%, 6%, 4%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%의 투여 형태를 포함할 수 있다.

[0646] 외용 투여 형태의 제조에 사용하기 위한 투과 촉진제 및 기능성 부형제의 다른 예는 에톡시디글리콜 올리에이트 (소프트큐톨(Softcutol)<sup>TM</sup> 0), 에톡시디글리콜 (트랜스큐톨<sup>TM</sup> CG), 부틸렌 글리콜 코코에이트 (Cocoate BG), 글리세릴 베헤네이트, 에멀프리(Emulfree)<sup>TM</sup> P, Brij-35<sup>TM</sup> (폴리옥시에틸렌글리콜 도데실 에테르 또는 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르), 정유, 카유풋유, 장뇌, (-) 카르본, 카르바크롤, 세토스테아릴 이소노나노에이트, 시네올, 정향유, 코실 카프릴로카프레이트, d-리모넨, 데코데실메틸 술폰사이드, 데실 올리에이트, 디옥틸 술폰숙시네이트, 유칼립톨, 유칼립톨, 유게놀, 게라니올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 팔미테이트, 라브라팍(labrafac), 라브라졸, 멘톨, 레몬그라스유, 레몬유, 중간 사슬 트리글리세라이드, 옥틸도데칸올, 올레산, 올레일 알콜, 올레일올리에이트, 박하유, 폴리옥실 20, 세토스테아릴 에테르, 프로필렌 글리콜, 테르피네올, 트랜스큐톨, 플루로닉(Pluronic)<sup>TM</sup> F127 및 플루로닉(Pluronic)<sup>TM</sup> F68 (즉, 폴록사머),

및 2-(2-에톡시에톡시) 에탄올 (디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 또는 트랜스큐톨™ P), 올레산, 리놀레산, 미리스트산, 팔미트산, 라우르산, 스테아르산, 프로필렌 글리콜 모노 카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 라우레이트, 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, 폴리비닐-피롤리돈, 카프틸로카프로일 마크로골-8 글리세라이드 및 올레일 마크로골-6 글리세라이드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0647] 본 발명의 투여 형태의 투과 촉진제 및 기능성 부형제는 또한 Williams AC and Barry BW, Penetration Enhancers, Advanced Drug Delivery Reviews 2004;56:603-18 및 Osborne DW and Henke JJ, Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature, Pharmaceutical Technology, November 2007에 언급된 것들을 포함하고, 문헌 각각은 모든 목적을 위하여 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0648] 아피필(APIFIL)™ 에멀시르(EMULCIRE)™ 61 WL 2659, 겔롯(GELOT)™ 64, 플루롤(PLUROL)™ 스테아리퀴(STEARIQUE) WL 1009, 테포세(TEFOSE)™ 63, 테포세™ 1500, 플루롤™ 디이소스테아리퀴(DIISOSTEARIQUE), 세데포스(SEDEFOS)™ 75를 포함하는 유화제.

[0649] 카프리올(CAPRYOL)™ 90, 카프리올™ PGMC, 라브라필(LABRAFIL)™ M 1944 CS, 라브라필™ M 2125 CS, 라브라필™ M 2130 CS, 라브라졸(LABRASOL)™ 라우로글리콜(LAUROGLYCOL)™ 90, 라우로글리콜™ FCC, 플루롤(PLUROL)™ 올레이퀴(OLEIQUE) CC 497을 포함하는 가용화제.

[0650] 콤프리톨(COMPRITOL)™ 888 (글리세릴 베헤네이트), 겔레올(GELEOL)™ (글리세릴 모노스테아레이트), 모노스테올(MONOSTEOL)™ (프로필렌 글리콜)을 포함하는 증점제.

[0651] 프로필렌 글리콜 디펠라르코네이트, 이소스테아릴 이소스테아레이트, 옥틸도데실 미리스테이트를 포함하는 연화제(Emollient).

[0652] 카프틸로카프로일 마크로골글리세라이드, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 폴리글리세릴-6 디올리에이트를 포함하는 계면활성제 및 공-계면활성제.

[0653] 외용 투여 형태의 제조에 사용하기 위한 다른 기능성 약제학적 부형제 (예컨대, 적절한 투과 촉진제, 연화제, 증점제, 가용화제, 유화제 및 보조제) 및 다양한 가공 보조제는 EAFUS 데이터베이스; FDA 식품 첨가제 상태 목록; FDA GRAS 목록 및 데이터베이스; FDA 색상 첨가제 상태 목록; FDA 불활성 성분 데이터베이스; Rowe, Sheskey and Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, APhA Publications; 5th edition (2006); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Brunton, Lazo and Parker, eds, 11th ed., McGraw Hill (2005); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed, Lippincott Williams & Wilkins (2005); Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition, Pharmaceutical Press (2007); United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF), (USP 30 - NF 25, 2007), the International Programme on Chemical Safety; Health Canada's List of Acceptable Non-medicinal Ingredients; Allured, M, 2009 McCutcheon's Functional Materials, McCutcheon's Publications (April 1, 2009); 및 Allured, M. 2009 McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Publications, April 1, 2009를 포함하는 선행 문헌에 기술되어 있고, 이들 모두 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0654] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 (-) 카르본, Brij 35, d-리모넨, 유칼립톨, 유게놀, 게라니올, 이소프로필, 미리스테이트, 라브라졸, 멘톨, 멘톤, 올레산, DMSO 및 트랜스큐톨 P를 포함하는 군으로부터 선택되는 투과 촉진제를 포함하는 반고체 투여 형태이다.

[0655] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 2%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 1%의 (-) 카르본을 포함하는 반고체 투여 형태이다.

[0656] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 2%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 1%의 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 (예컨대, Brij-35™)를 포함하는 반고체 투여 형태이다.

[0657] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 8%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 6%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 4%의 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 (예컨대, Brij-35™)를 포함하는 반고체 투여 형태이다.

- [0658] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 8%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 6%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 4%의 유칼립톨을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0659] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 4%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 1%의 유게놀을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0660] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 8%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 6%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 4%의 게라니올을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0661] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 8%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 6%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 4%의 이소프로필 미리스테이트를 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0662] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.1% 내지 약 10%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 8%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 5%의 이소프로필 미리스테이트를 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0663] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 4%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 2%의 멘톨을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0664] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.01% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 4%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 2%의 멘톤을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0665] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 0.01% 내지 약 8%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 6%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 4%의 올레산을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0666] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.1% 내지 약 10%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 8%, 및 가장 바람직하게 약 0.2% 내지 약 5%의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (예컨대, 트랜스큐톨™ P)를 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0667] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.1% 내지 약 50%, 더욱 바람직하게 약 0.5% 내지 약 40%, 더욱더 바람직하게 약 1% 내지 약 30%, 및 가장 바람직하게, 약 3% 내지 약 20%의 DMSO를 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0668] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.1 mg 내지 약 4mg, 더욱 바람직하게 약 0.2 mg 내지 약 3 mg, 더욱더 바람직하게 약 0.5 mg 내지 약 2 mg, 및 가장 바람직하게, 약 0.5 mg 내지 약 1 mg의 적용당 DMSO 투여량을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0669] 어떤 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 상기 외용 투여는 약 0.1 mg 내지 약 40 mg, 더욱 바람직하게 약 0.2 mg 내지 약 30 mg, 더욱더 바람직하게 약 0.5 mg 내지 약 15 mg, 및 가장 바람직하게, 약 0.5 mg 내지 약 8 mg의 하루(day)당 DMSO 투여량을 포함하는 반고체 투여 형태이다.
- [0670] **피부への 적용을 위한 다른 제형**
- [0671] 본 발명의 어떤 구체예에 있어서, 상기 메피바케인, 뿐만 아니라 다른 선택적인 활성물이 적절한 농도로 피부에 전달되는 것을 가능하게 하기 위해, 피부への 적용은 내부에 본 발명의 메피바케인이 포함된 약 1% 내지 약 99.9%의 피부과학적으로 허용가능한 담체의 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0672] 상기 담체는 하나 이상의 피부과학적으로 허용가능한 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 용매, 증량제 등을 함유할 수 있다. 상기 담체는 고체, 반-고체 또는 액체일 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 바람직한 담체는 실질적으로 반-고체이다. 상기 담체는 자체적으로 불활성일 수 있거나 그 자체로 피부과학적 이익을 가질 수 있다. 상기 담체의 농도는 선택된 담체 및 상기 메피바케인 및 선택적인 성분의 의도된 농도에 따라 달라질 수 있다.
- [0673] 적절한 담체는 피부과학적으로 허용가능한 종래 또는 달리 공지된 담체를 포함한다. 상기 담체는 본 명세서에서 기술된 필수 성분과 물리적으로 및 화학적으로 혼화되어야 하고, 안정성, 효능 또는 본 발명의 조성물과 관련된 다른 사용 이익을 과도하게 악화시켜서는 안된다. 본 발명의 조성물의 바람직한 성분은 일상적인 사용 환경하에서 상기 조성물의 효능을 실질적으로 감소시키는 상호작용이 없도록 하는 방식으로 혼합되는 것이 가능해야 한다.
- [0674] 본 발명에서 사용되는 담체의 유형은 상기 조성물을 위해 요구되는 제품 형태의 유형에 따라 달라진다. 본 발명에서 유용한 외용 조성물은 당해 분야에 공지된 바와 같은 광범위한 제품 형태로 제조될 수 있다. 이는 로션,



크림, 젤, 스틱(stick), 분무제, 연고, 오일, 폼(foam), 분말 및 페이스트(paste)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 이들 제품 형태는 용액, 에어로졸, 에멀전, 젤, 고체, 및 리포솜을 포함하나 이에 제한되지 않는 담체의 여러 유형을 포함할 수 있다.

[0675] 바람직한 담체는 피부과학적으로 허용가능한, 친수성 희석제를 함유한다. 본 명세서에서 사용된, "희석제"는 입자성 물질이 분산되거나, 용해되거나, 달리 포함될 수 있는 물질을 포함한다. 친수성 희석제의 비제한적인 예는 물, 유기 친수성 희석제 가령, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대, MW 200-600 g/몰), 폴리프로필렌 글리콜 (예컨대, MW 425-2025 g/몰), 글리세롤, 부틸렌 글리콜, 1,2,4-부탄트리올, 소르비톨 에스테르, 1,2,6-헥산트리올, 에탄올, 이소프로판올, 소르비톨 에스테르, 부탄디올, 에테르 프로판올, 에톡실화 에테르, 프로폭실화 에테르 및 이의 조합을 포함하는 저급 1가 알콜 (예컨대, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 및 저분자량 글리콜 및 폴리올이다. 물은 바람직한 희석제이다. 상기 조성물은 바람직하게 약 60% 내지 약 99.99%의 상기 친수성 희석제를 포함한다.

[0676] 본 발명에 따른 용액은 전형적으로 피부과학적으로 허용가능한 친수성 희석제를 포함한다. 본 발명에서 유용한 용액은 바람직하게 약 60% 내지 약 99.99%의 상기 친수성 희석제를 함유한다.

[0677] 본 발명에 따른 에어로졸은 상기 기술된 바와 같은 용액에 추진제를 부가함으로써 형성될 수 있다. 예시적인 추진제는 염화-불화계 저급 분자량 탄화수소를 포함한다. 에어로졸은 전형적으로 분무식(spray-on) 제품으로서 피부에 적용된다.

[0678] 바람직한 담체는 친수성 성분, 예컨대, 물 또는 다른 친수성 희석제를 포함하는 친수성 상, 및 소수성 성분, 예컨대, 지질, 오일 또는 오일성 물질을 포함하는 소수성 상을 포함하는 에멀전을 포함한다. 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 바와 같이, 조성물 성분에 따라 상기 친수성 상은 소수성 상에 분산될 것이고, 또는 역으로도 마찬가지여서, 각각 친수성 또는 소수성이 분산된 그리고 연속적인 상을 형성할 것이다. 유화 기술에서, 용어 "분산된 상"는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 용어이고, 이는 연속적인 상에 현탁되고 연속적인 상에 의해 둘러싸인 소립자 또는 방울(droplet)이 존재하는 상을 의미한다. 상기 분산된 상은 또한 내부 또는 불연속 상으로 공지된다. 상기 에멀전은 (예컨대, 삼중 또는 다른 다중-상 에멀전에서) 수중유적형 에멀전 또는 유중수적형 에멀전 가령 실리콘 중 수적형 에멀전이거나 이를 포함할 수 있다. 수중유적형 에멀전은 전형적으로 약 1% 내지 약 50%의 분산된 소수성 상 및 약 1% 내지 약 98%의 연속적인 친수성 상을 포함하고; 유중수적형 에멀전은 전형적으로 약 1% 내지 약 98%의 분산된 친수성 상 및 약 1% 내지 약 50%의 연속적인 소수성 상을 포함한다. 상기 에멀전은 또한 젤 망을 포함할 수 있다. 바람직한 에멀전은 이하에 더욱 기술된다.

[0679] 어떤 구체예에 있어서, 피부에의 적용을 위한 상기 조성물은 로션 및 크림을 포함하나 이에 제한되지 않고, 피부과학적으로 허용가능한 연화제를 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 바람직하게 약 2% 내지 약 50%의 연화제를 함유한다. 연화제는 피부를 매끄럽게하고, 피부의 평활성 및 유연성을 증가시키고, 피부의 건조함을 방지 또는 경감하고, 및/또는 피부를 보호하는 경향이 있다. 연화제는 전형적으로 비수혼화성, 오일성 또는 왁스성 물질이다. 연화제의 비제한적인 예는 본 명세서에서 기술되어 있다.

[0680] 본 발명의 어떤 구체예에 따른 로션 및 크림은 바람직하게 용액 담체 시스템 및 하나 이상의 연화제를 포함한다. 로션은 전형적으로 약 1% 내지 약 20%, 바람직하게 약 5% 내지 약 10%의 연화제; 약 50% 내지 약 90%, 바람직하게 약 60% 내지 약 80% 물을 포함한다. 크림은 전형적으로 약 5% 내지 약 50%, 바람직하게 약 10% 내지 약 20%의 연화제; 및 약 45% 내지 약 85%, 바람직하게 약 50% 내지 약 75% 물을 포함한다.

[0681] 본 발명의 어떤 구체예에 따른 연고는 동물성 또는 식물성 오일 또는 반-고체 탄화수소 (유성)의 단순 담체 베이스; 물을 흡수하여 에멀전을 형성하는 흡수 연고 베이스; 또는 수용성 담체, 예컨대, 수용성 용액 담체를 포함할 수 있다. 연고는 증점제를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 연고는 약 2% 내지 약 10%의 연화제; 및 약 0.1% 내지 약 2%의 증점제를 포함할 수 있다. 증점제의 비제한적인 예는 본 명세서에 기술되어 있다.

[0682] 본 발명의 어떤 구체예에 따른 바람직한 외용 조성물은 에멀전을 포함한다. 본 발명의 에멀전은 다음 중 하나 이상을 함유할 수 있다:

[0683] a) 소수성 성분

[0684] 본 발명의 어떤 구체예에 따른 에멀전은 지질, 오일, 오일성 또는 다른 소수성 성분을 포함하는 소수성 상을 함유한다. 본 발명의 조성물은 바람직하게 소수성 성분의 조성물의 중량으로 약 1% 내지 약 50%, 바람직하게 약 1% 내지 약 30%, 및 더욱 바람직하게 약 1% 내지 약 10% 를 포함한다. 상기 소수성 성분은 동물, 식물, 또는 석유로부터 유래될 수 있고, 천연 또는 합성 (즉, 인공)일 수 있다. 바람직한 소수성 성분은 실질적으로

불수용성, 더욱 바람직하게 본질적으로 불수용성이다.

- [0685] 적절한 소수성 성분의 비제한적인 예는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 포함한다:
- [0686] (1) 유동 바셀린(petrolatum liquid)로도 알려진 광물유는 석유로부터 얻어진 액체 탄화수소의 혼합물이다.
- [0687] (2) 석유 젤리로도 알려진 바셀린은 비직쇄 고체 탄화수소 및 고비점 액체 탄화수소의 콜로이드 시스템이고, 여기서 상기 액체 탄화수소의 대부분은 미셀(micelle) 안에 잡혀 있다.
- [0688] (3) 약 7 내지 약 40개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소. 이들 탄화수소 물질의 비제한적인 예는 도데칸, 이소도데칸, 스쿠알란, 콜레스테롤, 수소화된 폴리이소부틸렌, 도코산, 헥사데칸, 이소헥사데칸을 포함한다. 또한  $C_{7-40}$  분지된 탄화수소, 예컨대,  $C_{13-14}$  이소파라핀인  $C_{7-40}$  이소파라핀이 유용하다.
- [0689] (4) 직쇄 및 분지쇄 물질뿐만 아니라 방향족 유도체 (소수성 성분을 참조하여 본 명세서에서 사용된, 모노- 및 폴리-카복실산은 직쇄, 분지쇄 및 아릴 카복실산을 포함함)를 포함하는,  $C_1-C_{30}$  카복실산 및  $C_2-C_{30}$  디카복실산의  $C_1-C_{30}$  알콜 에스테르. 비제한적인 예는 디이소프로필 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 메틸 팔미테이트, 미리스틸 프로피오네이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 이소데실 네오펜타노에이트, 디-2-에틸헥실 말레이트, 세틸 팔미테이트, 미리스틸 미리스테이트, 스테아릴 스테아레이트, 이소프로필 스테아레이트, 메틸 스테아레이트, 세틸 스테아레이트, 베헤닐 베헨레이트, 디옥틸 말레이트, 디옥틸 세바케이트, 디이소프로필 아디페이트, 세틸 옥타노에이트, 디이소프로필 디리놀리에이트를 포함한다.
- [0690] (5)  $C_1-C_{30}$  카복실산의 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드, 예컨대, 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, PEG-6 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, PEG-8 카프릴/카프르 트리글리세라이드.
- [0691] (6)  $C_1-C_{30}$  카복실산의 알킬렌 글리콜 에스테르, 예컨대, 에틸렌 글리콜 모노- 및 디-에스테르, 및  $C_1-C_{30}$  카복실산의 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-에스테르, 예컨대, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트.
- [0692] (7) 전술한 물질의 프로폭실화 및 에톡실화 유도체.
- [0693] (8) 당 및 관련 물질의  $C_1-C_{30}$  모노- 및 폴리-에스테르. 이들 에스테르는 당 또는 폴리올 모이어티 및 하나 이상의 카복실산 모이어티로부터 유도된다. 구성성분 산 및 당에 따라, 이들 에스테르는 실온에서 액체 또는 고체 형태일 수 있다. 액체 에스테르의 예는 글루코오스 테트라올리에이트, 대두유 지방산 (불포화된)의 글루코오스 테트라에스테르, 혼합된 대두유 지방산의 만노오스 테트라에스테르, 올레산의 갈락토오스 테트라에스테르, 리놀레산의 아라비노오스 테트라에스테르, 자일로오스 테트라리놀리에이트, 갈락토오스 펜타올리에이트, 소르비톨 테트라올리에이트, 불포화된 대두유 지방산의 소르비톨 헥사에스테르, 자일리톨 펜타올리에이트, 수크로오스 테트라올리에이트, 수크로오스 펜타올레테이트, 수크로오스 헥사올리에이트, 수크로오스 헵타올리에이트, 수크로오스 옥타올리에이트, 및 이의 혼합물을 포함한다. 고체 에스테르의 예는 카복실산 에스테르 모이어티가 1:2 몰비의 팔미트올리에이트 및 아라키테이트인 소르비톨 헥사에스테르; 카복실산 에스테르 모이어티가 1:3 몰비의 리놀리에이트 및 베헤네이트인 라피노오스의 옥타에스테르; 카복실산 모이어티의 에스테르화물은 3:4 몰비의 헤바라기씨유 지방산 및 리그노세테이트인 말토오스의 헵타에스테르; 카복실산 모이어티의 에스테르화물은 2:6 몰비의 올리에이트 및 베헤네이트인 수크로오스의 옥타에스테르; 및 카복실산 모이어티의 에스테르화물은 1:3:4 몰비의 라우레이트, 리놀리에이트 및 베헤네이트이 수크로오스의 옥타에스테르를 포함한다. 바람직한 고체 물질은 에스테르화도가 7-8이고, 지방산 모이어티가  $C_{18}$  모노- 및/또는 디-불포화 부분 및 베헨산 부분이고, 불포화 부분:베헨산 부분의 몰비가 1:7 내지 3:5인 수크로오스 폴리에스테르이다. 특히 바람직한 고체 당 폴리에스테르는 분자 내에 약 7개의 베헨산의 지방산 모이어티 및 약 1개의 올레산 모이어티가 있는 수크로오스의 옥타에스테르이다. 다른 물질은 수크로오스의 면실유 또는 대두유 지방산 에스테르를 포함한다.
- [0694] (9) 유기폴리실옥산 오일. 상기 유기폴리실옥산 오일은 휘발성, 비-휘발성, 또는 휘발성 및 비-휘발성 실리콘의 혼합물일 수 있다. 이 문맥에서 사용되는 용어 "비휘발성"은 주변 환경하에서 액체인 그런 실리콘을 말한다. 이 문맥에서 사용되는 용어 "휘발성"은 모든 다른 실리콘 오일을 가리킨다. 적절한 유기폴리실옥산은 광범위한 휘발도 및 점도를 포괄하는 광범위한 실리콘으로부터 선택될 수 있다. 비휘발성 폴리실옥산이 바람직하다. 적절한 유기폴리실옥산 오일의 예는 폴리킬실옥산, 시클릭 폴리킬실옥산, 및 폴리킬아릴실옥산을 포함한다.
- [0695] 본 명세서에서 사용하기 위해 바람직한 것은 폴리알킬실옥산, 알킬 치환된 디메티콘, 시클로메티콘, 트리메틸실옥시실리케이트, 디메티콘올, 폴리킬아릴 실옥산, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유기폴리

실옥산이다. 본 명세서에서 사용하기 위해 더욱 바람직한 것은 폴리킬실옥산 및 시클로메티콘이다. 상기 폴리킬실옥산 중 바람직한 것은 미국 특허 제5,968,528호에 기술된, 디메티콘이다.

- [0696] (10) 식물성 오일 및 수소화된 식물성 오일. 식물성 오일 및 수소화된 식물성 오일의 예는 홍화씨유, 피마자유, 코코넛유, 면실유, 멘헤이든유, 팜 커넬유, 팜유, 땅콩유, 대두유, 유채씨유, 아마인유, 쌀겨유, 솔유, 참깨유, 해바라기씨유, 수소화된 홍화씨유, 수소화된 피마자유, 수소화된 코코넛유, 수소화된 면실유, 수소화된 멘헤이든유, 수소화된 팜 커넬유, 수소화된 팜유, 수소화된 땅콩유, 수소화된 대두유, 수소화된 유채씨유 오일, 수소화된 아마인유, 수소화된 쌀겨유, 수소화된 참깨유, 수소화된 해바라기씨유, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0697] (11) 동물성 지방 및 오일 예컨대, 라놀린 및 이의 유도체, 대구 간유.
- [0698] (12) 또한 유용한 것은 폴리프로필렌 글리콜의  $C_4$ - $C_{20}$  알킬 에테르, 폴리프로필렌 글리콜의  $C_1$ - $C_{20}$  카복실산 에스테르, 및 디- $C_8$ - $C_{30}$  알킬 에테르이다. 이들 물질의 비제한적인 예는 PPG-14 부틸 에테르, PPG-15 스테아릴 에테르, 디옥틸 에테르, 도데실 옥틸 에테르, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0699] b) 친수성 성분
- [0700] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명의 에멀전은 또한 친수성 성분, 예컨대, 물 또는 다른 친수성 희석제를 포함한다. 상기 친수성 상은 따라서 물, 또는 물과 하나 이상의 수용성 또는 분산성 성분의 조합을 포함한다. 물을 포함하는 친수성 성분이 바람직하다.
- [0701] (c) 다른 성분
- [0702] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명의 에멀전 및 다른 외용 조성물은 본 명세서에서 개시된 것과 같은 다양한 다른 성분을 포함할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 주어진 성분은 상기 조성물 내의 성분의 친수성도에 따라, 친수성 상 또는 소수성 상으로 분포할 것이다.
- [0703] 본 발명의 에멀전은 바람직하게 유화제, 계면활성제, 구조화제(structuring agents), 및 증점제로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 포함한다.
- [0704] (1) 유화제/계면활성제
- [0705] 상기 에멀전은 일반적으로 연속 상 내에 불연속 상을 분산 및 현탁하는 것을 돕기 위해 유화제 및/또는 계면활성제를 함유할 수 있다. 광범위한 그러한 물질이 사용될 수 있다. 공지된 또는 종래 유화제/계면활성제가 상기 조성물에 사용될 수 있으며, 단 선택된 물질은 상기 조성물의 필수 성분과 화학적으로 및 물리적으로 혼화가능하고, 요구되는 분산 특성을 제공한다. 적절한 물질은 비-실리콘-함유 유화제/계면활성제, 실리콘 유화제/계면활성제, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0706] 바람직한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 친수성 유화제 또는 계면활성제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 바람직하게 약 0.05% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게 약 0.05% 내지 약 1%의 적어도 하나의 친수성 계면활성제를 포함한다.
- [0707] 바람직한 친수성 계면활성제는 비이온성 계면활성제 중에서 선택된다. 비이온성 계면활성제 중에서 본 명세서에서 유용한 것은 긴 사슬 알콜, 예컨대  $C_{8-30}$  알콜의, 당 또는 진분 중합체, 즉, 글리코사이드와의 축합 생성물로 널리 정의될 수 있는 것이다. 알킬기가 유도될 수 있는 긴 사슬 알코올의 예는 데실 알콜, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜, 올레일 알콜, 등을 포함한다. 이들 계면활성제의 시판되는 예는 데실 폴리글루코시드 및 라우릴 폴리글루코시드를 포함한다.
- [0708] 다른 유용한 비이온성 계면활성제는 알킬렌 옥사이드의 지방산과의 축합 생성물 (즉 지방산의 알킬렌 옥사이드 에스테르)을 포함한다. 다른 비이온성 계면활성제는 알킬렌 옥사이드의 지방 알코올과의 축합 생성물 (즉 지방 알코올의 알킬렌 옥사이드 에테르)이다. 또다른 비이온성 계면활성제는 알킬렌 옥사이드의 지방산 및 지방 알코올과의 축합 생성물 [즉 여기서 상기 폴리알킬렌 옥사이드 부분은 한쪽 말단에서 지방산과 에스테르화되고, 다른 쪽 말단에서 지방 알코올과 에테르화됨(즉 에테르 결합을 통해 연결됨)]이다. 이들 알킬렌 옥사이드 유도된 비이온성 계면활성제의 비제한적인 예는 세테쓰-6, 세테쓰-10, 세테쓰-12, 세테아레쓰-6, 세테아레쓰-10, 세테아레쓰-12, 스테아레쓰-6, 스테아레쓰-10, 스테아레쓰-12, PEG-6 스테아레이트, PEG-10 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-12 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-80 글리세릴 탈로웨이트, PEG-10 글리세릴 스테아레이트, PEG-30 글리세릴 코코에이트, PEG-80 글리세릴 코코에이트, PEG-200 글리세릴 탈로웨이트,

PEG-8 디라우레이트, PEG-10 디스테아레이트, 및 이의 혼합물을 포함한다.

- [0709] 또 다른 유용한 비이온성 계면활성제는 폴리히드록시 지방산 아마이드 계면활성제를 포함한다.
- [0710] 상기 비이온성 계면활성제 중 바람직한 것은 스테아레스-21, 세테아레스-20, 세테아레스-12, 수크로오스 코코에이트, 스테아레스-100, PEG-100 스테아레이트, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것이다.
- [0711] 본 명세서에서 사용하기 위해 적절한 다른 비이온성 계면활성제는 당 에스테르 및 폴리에스테르, 알콕실화 당 에스테르 및 폴리에스테르,  $C_1$ - $C_{30}$  지방 알코올의  $C_1$ - $C_{30}$  지방산 에스테르,  $C_1$ - $C_{30}$  지방 알코올의  $C_1$ - $C_{30}$  지방산 에스테르의 알콕실화 유도체,  $C_1$ - $C_{30}$  지방 알코올의 알콕실화 에테르,  $C_1$ - $C_{30}$  지방산의 폴리글리세릴 에스테르, 폴리올의  $C_1$ - $C_{30}$  에스테르, 폴리올의  $C_1$ - $C_{30}$  에테르, 알킬 포스페이트, 폴리옥시알킬렌 지방 에테르 포스페이트, 지방산 아마이드, 아실 락틸레이트, 및 이의 혼합물을 포함한다. 이들 비-실리кон-함유 유화제의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글리콜 20 소르비탄 모노라우레이트 (폴리소르베이트(Polysorbate) 20), 폴리에틸렌 글리콜 5 대두 스테롤, 스테아레스-20, 세테아레스-20, PPG-2 메틸 글루코오스 에테르 디스테아레이트, 세테쓰-10, 폴리소르베이트 80, 세틸 포스페이트, 칼륨 세틸 포스페이트, 디에탄올아민 세틸 포스페이트, 폴리소르베이트 60, 글리세릴 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리올리레이트 (폴리소르베이트 85), 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 4 라우릴 에테르 나트륨 스테아레이트, 폴리글리세릴-4 이소스테아레이트, 헥실 라우레이트, PPG-2 메틸 글루코오스 에테르 디스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0712] 본 명세서에서 유용한 또다른 유화제는 소르비탄 또는 소르비톨 지방산 에스테르 및 수크로오스 지방산 에스테르 혼합물계 지방산 에스테르 혼합물이다. 바람직한 지방산 에스테르 유화제는 소르비탄 또는 소르비톨  $C_{16}$ - $C_{20}$  지방산 에스테르와 수크로오스  $C_{10}$ - $C_{16}$  지방산 에스테르, 특히 소르비탄 스테아레이트 및 수크로오스 코코에이트의 혼합물이다.
- [0713] 본 명세서에서 유용한 친수성 계면활성제는 대안적으로 또는 부가적으로 당해 분야에 공지된 바와 같은 광범위한 양이온성, 음이온성, 쌍성이온성, 및 양쪽성 계면활성제 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 예컨대, Allured, M. 2009 McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, McCutcheon's Publications, April 1, 2009를 참조하라.
- [0714] 본 명세서에서 유용한 예시적인 양이온성 계면활성제는 미국 특허 제5,968,528호에 개시된 것을 포함한다. 본 명세서에서 유용한 양이온성 계면활성제는 양이온성 암모늄 염 가령 사차 암모늄 염, 및 아마노-아미드를 포함한다.
- [0715] 광범위한 음이온성 계면활성제 또한 본 명세서에서 유용하다. 예컨대, 미국 특허 제5,968,528호를 참조하라. 음이온성 계면활성제 비제한적인 예는 지방산의 알코일 이세티오네이트 (예컨대,  $C_{12}$ - $C_{30}$ ), 알킬 및 알킬 에테르 설페이트 및 이의 염, 알킬 및 알킬 에테르 포스페이트 및 이의 염, 알킬 메틸 타우레이트 (예컨대,  $C_{12}$ - $C_{30}$ ), 및 비누 (예컨대, 알칼리 금속 염, 예컨대, 나트륨 또는 칼륨 염)를 포함한다.
- [0716] 양쪽성 및 쌍성이온성 계면활성제 또한 본 명세서에서 유용하다. 본 발명의 조성물에서 사용되는 양쪽성 및 쌍성이온성 계면활성제의 예는 지방족 이차 및 삼차 아민의 유도체로 널리 기술된 것들이고, 여기서 상기 지방족 라디칼은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 지방족 치환기 중 하나는 약 8 내지 약 22개의 탄소 원자 (바람직하게  $C_8$ - $C_{18}$ )를 함유하고 및 하나는 음이온성 수용화 기, 예컨대, 카복시, 설포네이트, 설페이트, 포스페이트, 또는 포스포네이트를 함유한다. 예는 알킬 이미노 아세테이트, 및 이미노디알카노에이트 및 아미노알카노에이트, 이 미다졸리늄 및 암모늄 유도체이다. 다른 적절한 양쪽성 및 쌍성이온성 계면활성제는 베타인, 설탕인, 히드록시 설탕인, 알킬 사르코시네이트 (예컨대,  $C_{12}$ - $C_{30}$ ), 및 알카노일 사르코시네이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것들이다.
- [0717] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명의 바람직한 에멀전은 실리кон 함유 유화제 또는 계면활성제를 포함한다. 광범위한 실리кон 유화제가 본 명세서에서 유용하다. 이들 실리кон 유화제는 전형적으로 유기적으로 개질된 유기폴리실 옥산이고, 이는 또한 실리кон 계면활성제으로서 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 유용한 실리кон 유화제는 디메티콘 코폴리올을 포함한다. 이들 물질은 폴리에테르 결 사슬 가령 폴리에틸렌 옥사이드 사슬, 폴리프로필렌 옥사이드 사슬, 이들 사슬의 혼합물, 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드 둘다로부터 유도된 모이어티를 함유하는 폴리에테르 사슬을 포함하기 위해 개질되었던 폴리디메틸 실옥산이다. 다른 예는 알킬-개질된 디메티콘 코폴리올, 즉,  $C_2$ - $C_{30}$  펜던트 결 사슬을 함유하는 화합물을 포함한다. 또 다른 유용한 디메티콘 코폴리올은



다양한 양이온성, 음이온성, 양쪽성, 및 쌍성이온성 펜던트 모이어티를 갖는 물질을 포함한다.

[0718] 디메티콘 코폴리올 및 본 명세서에서 유화제로서 유용한 다른 실리콘 계면활성제의 비제한적인 예는 펜던트 폴리에틸렌 옥사이드 결 사슬을 갖는 폴리디메틸실옥산 폴리에테르 공중합체, 펜던트 폴리프로필렌 옥사이드 결 사슬을 갖는 폴리디메틸실옥산 폴리에테르 공중합체, 펜던트 혼합된 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드 결 사슬을 갖는 폴리디메틸실옥산 폴리에테르 공중합체, 펜던트 혼합된 폴리(에틸렌)(프로필렌)옥사이드 결 사슬을 갖는 폴리디메틸실옥산 폴리에테르 공중합체, 펜던트 유기베타인 결 사슬을 갖는 폴리디메틸실옥산 폴리에테르 공중합체, 펜던트 카복실레이트 결 사슬을 갖는 폴리디메틸실옥산 폴리에테르 공중합체, 펜던트 사차 암모늄 결 사슬을 갖는 폴리디메틸실옥산 폴리에테르 공중합체; 및 또한 펜던트  $C_2$ - $C_{30}$  직쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 알킬 모이어티를 포함하는 선행하는 공중합체의 추가 변형체를 포함한다. Dow Corning Corporation에 의해 판매되는, 본 명세서에서 유용한 시판되는 디메티콘 코폴리올의 예는 다우 코닝(Dow Corning)<sup>TM</sup>. 190, 193, Q2-5220, 2501 왁스, 2-5324 유체, 및 3225C이다 (이 마지막 물질은 시클로메티콘과의 혼합물로서 판매됨).

[0719] 세틸 디메티콘 코폴리올은 폴리글리세릴-4 이소스테아레이트 (및) 헥실 라우레이트와의 혼합물로서 시판되고 상표명 아빌(ABIL)<sup>TM</sup> WE-09으로 판매된다. 세틸 디메티콘 코폴리올은 또한 헥실 라우레이트 (및) 폴리글리세릴-3 올리에이트 (및) 세틸 디메티콘과의 혼합물로서 시판되고 상표명 아빌<sup>TM</sup> WS-08로 판매된다. 디메티콘 코폴리올의 다른 비제한적인 예는 또한 라우릴 디메티콘 코폴리올, 디메티콘 코폴리올 아세테이트, 디메티콘 코폴리올 아디페이트, 디메티콘 코폴리올아민, 디메티콘 코폴리올 베헤네이트, 디메티콘 코폴리올 부틸 에테르, 디메티콘 코폴리올 히드록시 스테아레이트, 디메티콘 코폴리올 이소스테아레이트, 디메티콘 코폴리올 라우레이트, 디메티콘 코폴리올 메틸 에테르, 디메티콘 코폴리올 포스페이트, 및 디메티콘 코폴리올 스테아레이트를 포함한다.

[0720] 본 명세서에서 유용한 디메티콘 코폴리올 유화제는 예를 들면, 미국 특허 제5,968,528호에 기술되어 있다.

[0721] (2) 구조화제

[0722] 본 명세서의 조성물, 및 특히 본 명세서의 에멀전은 구조화제를 함유할 수 있다. 구조화제는 본 발명의 수중유적형 에멀전에서 특히 바람직하다. 이론에 의해 제한됨 없이, 상기 구조화제는 상기 조성물에 유동학 특성을 제공하는 것을 돕고, 이는 상기 조성물의 안정성에 기여한다고 생각된다. 예를 들면, 상기 구조화제는 액체 결정질 겔 망 구조의 형성을 돕는 경향이 있다. 상기 구조화제는 또한 유화제 또는 계면활성제로서 기능할 수 있다. 본 발명의 바람직한 조성물은 약 1% 내지 약 20%, 더욱 바람직하게 약 1% 내지 약 10%, 가장 바람직하게 약 2% 내지 약 9%의 하나 이상의 구조화제를 포함한다.

[0723] 바람직한 구조화제는 약 1 내지 약 8의 HLB를 갖고 적어도 약 45°C의 용융점을 갖는 것들이다. 적절한 구조화제는 포화된  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  지방 알콜, 약 1 내지 약 5 몰의 에틸렌 옥사이드를 함유하는 포화된  $C_{16}$  내지  $C_{30}$  지방 알콜, 포화된  $C_{16}$  내지  $C_{30}$  디올, 포화된  $C_{16}$  내지  $C_{30}$  모노글리세롤 에테르, 포화된  $C_{16}$  내지  $C_{30}$  히드록시 지방산,  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  히드록실화 및 비히드록실화 포화된 지방산,  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 에톡실화 지방산, 약 1 내지 약 5 몰의 에틸렌 옥사이드 디올을 포함하는 아민 및 알콜, 적어도 40%의 모노글리세라이드 함량을 갖는  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 글리세릴 모노 에스테르, 약 1 내지 약 3개의 알킬기 및 약 2 내지 약 3 개의 포화된 글리세롤 단위체를 갖는  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 폴리글리세롤 에스테르,  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  글리세릴 모노 에테르,  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  소르비탄 모노/디에스테르, 약 1 내지 약 5 몰의 에틸렌 옥사이드를 갖는  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 에톡실화 소르비탄 모노/디에스테르,  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 메틸 글루코시드 에스테르,  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 수크로오스 모노/디에스테르, 약 1 내지 약 5 몰의 에틸렌 옥사이드를 갖는  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 에톡실화 메틸 글루코시드 에스테르, 평균 1 내지 2의 글루코오스 단위체 및 이의 혼합물을 포함하고, 적어도 약 45°C의 용융점을 갖는  $C_{14}$  내지  $C_{30}$  포화된 폴리글루코사이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것들이다.

[0724] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명의 바람직한 구조화제는 스테아르 산, 팔미트산, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 베헤닐 알콜, 스테아르 산, 팔미트 산, 평균 약 1 내지 약 5개의 에틸렌 옥사이드 단위체를 갖는 스테아릴 알코올의 폴리에틸렌 글리콜 에테르, 평균 약 1 내지 약 5개의 에틸렌 옥사이드 단위체를 갖는 세틸 알코올의 폴리에틸렌 글리콜 에테르, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 더욱 바람직한 구조화제는 알콜, 세틸 알콜, 베헤닐 알콜, 평균 약 2 개의 에틸렌 옥사이드 단위체를 갖는 스테아릴 알코올의 폴리에틸렌 글리콜 에테르 (스테아레스-2), 평균 약 2 개의 에틸렌 옥사이드 단위체를 갖는 세틸 알콜의 폴리에틸렌 글리콜

에테르, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 더욱더 바람직한 구조화제는 스테아르산 산, 팔미트산 산, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 베헤닐 알콜, 스테아레스-2, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0725] (3) 증점제(Thickening Agent) (증점제(Thickener) 및 겔화제 포함)

[0726] 어떤 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물은 또한 증점제, 바람직하게 약 0.1% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게 약 0.1% 내지 약 3%, 및 가장 바람직하게 약 0.25% 내지 약 2%의 증점제를 포함할 수 있다.

[0727] 증점제의 비제한적인 부류는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것들을 포함한다:

[0728] (i) 카복실산 중합체

[0729] 이들 중합체는 아크릴산, 치환된 아크릴산, 및 이들 아크릴산 및 치환된 아크릴산의 염 및 에스테르로부터 유도된 하나 이상의 단량체를 함유하는 가교결합된 화합물이고, 여기서 가교결합체는 둘 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 다가 알코올로부터 유도된다. 바람직한 카복실산 중합체는 두 가지의 일반적인 유형이 있다. 중합체의 첫번째 유형은 아크릴산 단량체 또는 이의 유도체의 가교결합된 동중중합체 (예컨대, 여기서 상기 아크릴산은 두 개 또는 세 개의 탄소 위치상에 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $--CN$ ,  $--COOH$ , 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 가짐)이다. 중합체의 두번째 유형은 아크릴산 단량체 또는 이의 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 제1 단량체 (단지 이전 문장에 기술된 바와 같음), 짧은 사슬 알콜 (즉,  $C_{1-4}$ ) 아크릴레이트 에스테르 단량체 또는 이의 유도체 (예컨대, 여기서 상기 에스테르의 아크릴산 부분은 두 개 또는 세 개의 탄소 위치상에서 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $--CN$ ,  $--COOH$ , 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 가짐), 및 이의 혼합물, 및 긴 사슬 알콜 (즉  $C_{8-40}$ ) 아크릴레이트 에스테르 단량체 또는 이의 유도체인 제2 단량체 (예컨대, 여기서 상기 에스테르의 아크릴산 부분은 두 개 또는 세 개의 탄소 위치상에서 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $--CN$ ,  $--COOH$ , 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기를 가짐)를 갖는 가교결합된 공중합체이다. 중합체의 이들 두 가지 유형의 조합 또한 본 명세서에서 유용하다.

[0730] 가교결합된 동중중합체의 첫번째 유형에 있어서, 상기 단량체는 바람직하게 아크릴산, 메타크릴산, 에타크릴산, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 아크릴산이 가장 바람직하다. 가교결합된 공중합체의 두번째 유형에 있어서 상기 아크릴산 단량체 또는 이의 유도체는 바람직하게 아크릴산, 메타크릴산, 에타크릴산, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 아크릴산, 메타크릴산, 및 이의 혼합물이 가장 바람직하다. 짧은 사슬 알콜 아크릴레이트 에스테르 단량체 또는 이의 유도체는 바람직하게  $C_{1-4}$  알콜 아크릴레이트 에스테르,  $C_{1-4}$  알콜 메타크릴레이트 에스테르,  $C_{1-4}$  알콜 에타크릴레이트 에스테르, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되고 상기  $C_{1-4}$  알콜 아크릴레이트 에스테르,  $C_{1-4}$  알콜 메타크릴레이트 에스테르, 및 이의 혼합물이 가장 바람직하다. 사슬 알콜 아크릴레이트 에스테르 단량체는  $C_{8-40}$  알킬 아크릴레이트 에스테르로부터 선택되고,  $C_{10-30}$  알킬 아크릴레이트 에스테르가 바람직하다.

[0731] 중합체의 이들 유형 모두의 가교결합체는 분자당 하나의 알켄일 에테르보다 더 많이 함유하는 다가 알콜의 폴리알켄일 폴리에테르이고, 여기서 부모 다가 알콜은 적어도 3 개의 탄소 원자 및 적어도 3 개의 히드록실기를 함유한다. 바람직한 가교결합체는 수크로오스의 알릴 에테르 및 펜타에리트리톨의 알릴 에테르, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것들이다.

[0732] 본 명세서에서 유용한 첫번째 유형의 시판되는 동중중합체의 예는 카르보머를 포함하고, 상기 카르보머는 수크로오스 또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르와 가교결합된 아크릴산의 동중중합체이다. 상기 카르보머는 카보폴 (Carbopol)<sup>TM</sup> 900 시리즈로서 이용가능하다. 본 명세서에서 유용한 두번째 유형의 시판되는 공중합체의 예는  $C_{10-30}$  알킬 아크릴레이트의, 아크릴산, 메타크릴산, 또는 이들의 짧은 사슬 (즉  $C_{1-4}$  알콜) 에스테르 중 하나 이상의 단량체와의 공중합체를 포함하고, 여기서 상기 가교결합체는 수크로오스 또는 펜타에리트리톨의 알리에테르이다. 이들 공중합체는 아크릴레이트/ $C_{10-30}$  알킬 아크릴레이트 가교중합체로 알려져 있고 카보폴<sup>TM</sup> 1342, 카보폴<sup>TM</sup> 1382, 페물렌(Pemulen) TR-1, 및 페물렌 TR-2로 시판된다. 다시 말하면, 본 명세서에서 유용한 카복실산 중합체 증점제의 예는 카르보머, 아크릴레이트/ $C_{10-30}$  알킬 아크릴레이트 가교중합체, 및 이의 혼합물로

이루어지는 군으로부터 선택되는 것들이다.

[0733] (ii) 가교결합된 폴리아크릴레이트 중합체

[0734] 증점제 또는 겔화제로서 유용한 가교결합된 폴리아크릴레이트 중합체는 양이온성 및 비이온성 중합체 둘다 포함하고, 양이온성이 일반적으로 바람직하다. 적절한 가교결합된 폴리아크릴레이트 중합체 비제한적인 예는 미국 특허 제 5,968,528호에 개시되어 있다.

[0735] (iii) 폴리아크릴아미드 중합체

[0736] 또한 본 명세서에서 유용한 것은 폴리아크릴아미드 중합체, 특히 치환된 분지된 또는 분지되지 않은 중합체를 포함하는 비-이온성 폴리아크릴아미드 중합체이다. 이들 중합체는 치환되지 않거나 하나 또는 두 개의 알킬기 (바람직하게 C<sub>1-5</sub>)로 치환된, 아크릴아미드 및 메타아크릴아미드를 포함하는 다양한 단량체로부터 형성될 수 있다. 바람직한 것은 아미드 질소가 치환되지 않거나 하나 또는 두 개의 C<sub>1-5</sub> 알킬 기 (바람직하게 메틸, 에틸, 또는 프로필)로 치환된 아크릴레이트 아미드 및 메타크릴레이트 아미드 단량체, 예를 들면, 아크릴아미드, 메타아크릴아미드, N-메타아크릴아미드, N-메틸메타아크릴아미드, N,N-디메틸메타아크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, N-이소프로필메타아크릴아미드, 및 N,N-디메틸아크릴아미드이다. 이들 중합체는 약 1,000,000 초과와 바람직하게 약 1,5000,000 초과와 및 최대 약 30,000,000의 범위의 분자량을 갖는다. 이들 폴리아크릴아미드 중합체 중 가장 바람직한 것은 CTFA 명칭 폴리아크릴아미드 및 이소파라핀 및 라우레스-7로 제공된 비-이온성 중합체이다.

[0737] 본 명세서에서 유용한 다른 폴리아크릴아미드 중합체는 아크릴아미드 및 치환된 아크릴아미드의 아크릴산 및 치환된 아크릴산과의 다중-블록 공중합체를 포함한다. 이들 다중-블록 공중합체의 시판되는 예는 하이판(Hypan) SR150H, SS500V, SS500W, SSSA100H를 포함한다.

[0738] (iv) 다당류

[0739] 광범위한 다당류가 본 명세서에서 유용하다. "다당류"는 반복하는 당 (즉 탄수화물) 단위체의 백본(backbone)을 함유하는 겔화제를 의미한다. 다당류 겔화제의 비제한적인 예는 셀룰로오스, 카복시메틸 히드록시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트 카복실레이트, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시에틸 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸 히드록시에틸셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 나트륨 셀룰로오스 설페이트, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 포함한다. 또한 알킬 치환된 셀룰로오스도 본 명세서에서 유용하다. 이들 중합체에서, 셀룰로오스 중합체의 히드록시 기는 히드록시알킬화되어 (바람직하게 히드록시에틸화 또는 히드록시프로필화) 히드록시알킬화 셀룰로오스를 형성하고, 이는 이후 에테르 연결기를 통해 C<sub>10-30</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 추가 수식된다. 전형적으로 이들 중합체는 히드록시알킬셀룰로오스를 갖는 C<sub>10-30</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알코올의 에테르이다. 본 명세서에서 유용한 알킬기의 예는 스테아릴, 이소스테아릴, 라우릴, 미리스틸, 세틸, 이소세틸, 코코일 (즉 코코넛유의 알콜로부터 유도된 알콜기), 팔미틸, 올레일, 리놀레일, 리놀레닐, 리시놀레일, 베헤닐, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것들을 포함한다. 상기 알킬 히드록시알킬 셀룰로오스 에테르 중 바람직한 것은 CTFA 명칭 세틸 히드록시에틸셀룰로오스로 제공된 물질이고, 이는 세틸 알콜 및 히드록시에틸셀룰로오스의 에테르이다.

[0740] v) 검

[0741] 본 명세서에서 유용한 다른 부가적인 증점제 및 겔화제는 천연 원료로부터 주로 유도된 물질을 포함한다. 이들 겔화제의 비제한적인 예는 검은 아카시아, 아가, 알긴, 알긴산, 암모늄 알기네이트, 아밀로펙틴, 칼슘 알기네이트, 칼슘 카라기난, 카르니틴, 카라기난, 텍스트린, 젤라틴, 젤란 검, 구아 검, 구아 히드록시프로필트리모늄 클로라이드, 헥토라이트, 히알루로인산, 수화 실리카, 히드록시프로필 키토산, 히드록시프로필 구아, 카라야 검, 켈프, 로커스트 콩검, 낫토 검, 칼륨 알기네이트, 칼륨 카라기난, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 군핵 검, 나트륨 카복시메틸 텍스트란, 나트륨 카라기난, 트래거캔트 검, 잔탄 검, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 물질을 포함한다.

[0742] (vi) 가교결합된 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체

[0743] 본 명세서에서 유용한 다른 부가적인 증점제 및 겔화제는 알킬 비닐 에테르 및 말레산 무수물의 가교결합된 공중합체를 포함한다.

- [0744] (vii) 가교결합된 폴리(N-비닐피롤리돈)
- [0745] 본 명세서에서 가교결합된 폴리비닐(N-피롤리돈)은 부가적인 증점제 및 겔화제로서 유용하다. 이들 겔화제는 전형적으로 약 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 함유하는 말단 디올의 에테르 및 디알릴 에테르, 약 2 내지 약 600개의 단위체를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜의 디비닐 에테르 및 디알릴 에테르, 약 6 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 디엔, 펜타에리트리톨의 디비닐 벤젠, 비닐 및 알릴 에테르, 등으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 가교결합제의 중량으로 약 0.25% 내지 약 1%를 함유한다.
- [0746] 본 발명의 바람직한 조성물은 카복실산 중합체, 가교결합된 폴리아크릴레이트 중합체, 폴리아크릴아미드 중합체, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 더욱 바람직하게 가교결합된 폴리아크릴레이트 중합체, 폴리아크릴아미드 중합체, 및 이의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 증점제를 포함한다.
- [0747] 선택적인 성분
- [0748] 본 발명의 외용 조성물은 광범위한 선택적인 성분을 포함할 수 있고, 단 그러한 선택적인 성분은 본 명세서에서 기술된 필수 성분과 물리적으로 및 화학적으로 혼화성이고, 안정성, 효능 또는 본 발명의 조성물과 관련된 다른 사용 이점을 과도하게 악화시키지 않는다. 선택적인 성분은 본 조성물의 담체에 분산, 용해 등이 될 수 있다.
- [0749] 선택적인 성분은 마취제 및 활성 물질을 포함한다. 예를 들면, 상기 조성물은 본 발명의 필수 성분에 더하여, 흡착제 (점토 중합체 흡착제와 같은 유흡착제 포함), 연마제, 고결방지제, 향기포제, 향미생물제 (예컨대, 미생물 사멸, 미생물의 발달 방지 또는 미생물의 발병 작용 방지가 가능한 및 예를 들면, 여드름 조절 및/또는 외용 조성물의 보존에 유용한 화합물), 결합제, 생물학적 첨가제, 완충제, 벌킹제, 화학적 첨가제, 화장품 살생물제, 변성제, 화장품 수렴제, 약물 수렴제, 외용 진통제, 막 형성제, 보습제, 불투명화제, 착향제, 향수, 착색제, 색소, 정유, 피부 감각물질, 연화제, 피부 진정제(soothing agents), 피부 치유제, pH 조절제, 가소제, 보존제, 보존제 촉진제, 분사제, 환원제, 피부-컨디셔닝제, 피부 투과 촉진제, 피부 보호제, 용매, 현탁제, 유화제, 증점제, 가용화제, 상기 조성물의 막-형성 특성을 돕기 위한 중합체 (가령 에이코센 및 비닐 피롤리돈의 공중합체), 왁스, 자외선차단제, 썬블록, 변색방지제 또는 산란제, 무태양 태닝제(sunless tanning agents), 항산화제 및/또는 라디칼 소거제, 킬레이트화제, 금속이온 봉쇄제(sequestrants)를 포함할 수 있다. 그러한 다른 물질은 당해 분야에 공지된다. 그러한 물질의 비배타적인 예는 Pharmaceutical Dosage Forms-Disperse System; Lieberman, Rieger & Banker, Vols. 1 (1988) & 2 (1989); 또는 미국 특허 제5,968,528호에 기술되어 있다.
- [0750] 본 발명의 조성물은 연화제를 포함할 수 있다. 상기 연화제는 다음의 부류 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다: 식물성 및 동물성 지방 및 오일 가령 피마자유, 코코아 버터, 홍화씨유, 면실유, 옥수수유, 올리브유, 대두유, 아몬드유, 아보카도유, 팜유, 참깨유, 스쿠알렌, 쿠쿠이나무씨유 및 대두유를 포함하나, 이에 제한되지 않는 트리글리세라이드 에스테르; 아세토글리세라이드 에스테르, 가령 세틸화 모노글리세라이드; 에톡실화 글리세라이드, 가령 에톡실화 글리세릴 모노스테아레이트; 메틸, 이소프로필, 및 지방산의 부틸 에스테르 가령 헥실라우레이트, 이소헥실라우레이트, 이소헥실 팔미테이트, 이소프로필 팔미테이트, 메틸 팔미테이트, 데실올리에이트, 이소데실올리에이트, 헥사데실 스테아레이트 데실 스테아레이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 메틸 이소스테아레이트, 디이소프로필 아디페이트, 디이소헥실 아디페이트, 디헥실데실 아디페이트, 디이소프로필 세바케이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 및 세틸 락테이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 알킬 에스테르; 올레일 미리스테이트, 올레일 스테아레이트, 및 올레일 올리에이트와 같은 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 알케닐 에스테르; 펠라르곤산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 이소스테아르산, 히드록시스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리시놀레산, 아라키드산, 베헨산, 및 에루스산과 같은 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방산; 라우릴, 미리스틸, 세틸, 헥사데실, 스테아릴, 이소스테아릴, 히드록시스테아릴, 올레일, 리시놀레일, 베헤닐, 에루실, 및 2-옥틸 도데카닐 알코올과 같은 10 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방 알콜; 라놀린, 라놀린 오일, 라놀린 왁스, 라놀린 알콜, 라놀린 지방산, 이소프로필 라놀레이트, 에톡실화 콜레스테롤, 프로폭실화 라놀린 알콜, 세틸화 라놀린 알콜, 라놀린 알콜 리놀리에이트, 라놀린 알콜 리시놀리에이트, 라놀린 알콜 리시놀리에이트의 아세테이트, 에톡실화 알콜-에스테르의 아세테이트, 라놀린의 수소첨가분해물, 에톡실화 수소화된 라놀린, 및 액체 및 반고체 라놀린 흡수 염기와 같은 라놀린 및 라놀린 유도체; 에틸렌 글리콜 모노 및 디-지방산 에스테르, 디에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 (200-6000) 모노- 및 디-지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노올리에이트, 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노스테아레이트, 에톡실화 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 글리세릴 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리글리세롤 폴리지방에스테르, 에톡실화 글리세릴 모노스테아레이트, 1,2-부틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 1,2-부틸렌 글리콜 디



스테아레이트, 소르비탄 지방산 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르와 같은 다가 알코올 에스테르; 비즈왁스, 경랍, 미리스틸 미리스테이트, 스테아릴 스테아레이트와 같은 왁스 에스테르; 비즈왁스의 다양한 에틸렌 옥사이드 함량의 에톡실화 소르비톨과의 반응 생성물인, 에테르 에스테르를 형성하는 폴리옥시에틸렌 소르비톨 비즈왁스와 같은 비즈왁스 유도체; 카르나우바 및 칸텔릴라 왁스를 포함하나, 이에 제한되지 않는 식물성 왁스; 레시틴 및 유도체와 같은 인지질; 콜레스테롤 및 콜레스테롤 지방산 에스테르를 포함하나 이에 제한되지 않는 스테롤; 및 지방산 아마이드, 에톡실화 지방산 아마이드, 및 고체 지방산 알카놀 아마이드와 같은 아마이드.

[0751] 상기 조성물은 보습제, 예컨대, 다가 알콜-유형의 보습제를 포함할 수 있다. 전형적인 다가 알콜은 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 유도체, 소르비톨, 히드록시프로필 소르비톨, 에리트리톨, 트레일톨, 펜타에리트리톨, 자일리톨, 글루시톨, 만니톨, 헥실렌글리콜, 부틸렌 글리콜 (예컨대, 1,3-부틸렌 글리콜), 헥산 트리올 (예컨대, 1,2,6-헥산트리올), 글리세롤, 에톡실화 글리세롤, 프로폭실화 글리세롤, 나트륨 2-피콜리돈-5-카복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트, 젤라틴 및 이의 혼합물을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜, 및 더욱 바람직하게 알킬렌 폴리올 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0752] 추가적 선택적인 성분은 구아니딘; 글리콜산 및 글리콜레이트 염 (예컨대 암모늄 및 사차 알킬 암모늄); 락트산 및 락테이트 염 (예컨대 암모늄 및 사차 알킬 암모늄); 다양한 형태 중 어느 하나의 알로에 베라 (예컨대, 알로에 베라 겔); 당 및 전분 유도체 (예컨대, 알콕실화 글루코오스); 히알루론산 및 이의 유도체 (예컨대, 염 유도체 가령 나트륨 히알루라오네이트); 락타미드 모노에탄올아민; 아세트아미드 모노에탄올아민; 우레아; 판테놀; 당; 전분; 실리콘 유체; 실리콘 겔; 및 이의 혼합물이다. 또한 프로폭실화 글리세롤이 유용하다.

[0753] **도포기, 분무기, 미세 미스트, 폼, 무스 또는 에어로졸을 이용한 적용**

[0754] 어떤 구체예에 있어서, 특히 바람직한 약제학적 조성물은 용액, 액체, 현탁액 및 분말을 포함한다. 어떤 구체예에 있어서, 특히 바람직한 약제학적 조성물은 분무기, 미세 미스트, 폼, 무스 또는 에어로졸에 의한 환부에의 상기 조성물의 전달을 포함한다. 어떤 구체예에 있어서, 특히 바람직한 약제학적 조성물은 분무기, 미세 미스트, 폼, 무스 또는 에어로졸에 의한 환부에의 상기 조성물의 전달을 포함하고, 상기 조성물은 적용시 또는 제자리에서(in situ) 상기 피부상에 막, 장벽, 폐쇄성 막 또는 비-폐쇄성 막을 형성한다.

[0755] 그러한 제형은 롤온형(roll-on) 또는 다른 적용 기구를 이용하여, 폼, 무스, 미세 분무 또는 안개로서 또는 에어로졸 형태로 피부에 적용될 수 있다. 그러한 적용을 위한 약제학적 조성물 및 방법은 종래 기술에 널리 공지되어 있다.

[0756] 적절한 비히클의 일부 예는 미국 특허 제3,598,122; 3,598,123; 3,742,951; 3,814,097; 3,921,636; 3,993,072; 3,993,073; 3,996,934; 4,031,894; 4,060,084; 4,069,307; 4,201,211; 4,230,105; 4,292,299; 4,292,303; 5,323,769; 5,023,085; 5,474,783; 4,941,880; 4,077,407; 6,916,486; 6,818,226; 6,916,487; 6,923,983; 6,929,801; 6,978,945; 6,998,138; 및 7,094,422호에 제공되고, 이들 모두는 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0757] **바람직한 구체예의 상세한 설명**

[0758] 다음의 실시예는 본 발명의 다양한 양태를 예시한다. 이들은 어떠한 방식으로든 청구범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 즉시 방출 및 제어된 방출 투여 형태의 제조를 위해 당해 분야에 공지된 광범위한 방법이 본 발명에 포함될 수 있다. 다른 적절한 투여 형태 또한 본 명세서의 실시예의 변형에 의해, 그리고 미래에 필수 기능을 수행할 수 있도록 당해 분야에 알려지게 될 것들을 포함하여 본 명세서에 구체적으로 개시된 것이 아닌 물질의 사용에 의해 제조될 수 있다. 마찬가지로, 투여 형태의 평가를 위한 다른 적절한 방법 또한 본 명세서의 실시예의 변형에 의해, 그리고 미래에 필수 기능을 수행할 수 있도록 당해 분야에 알려지게 될 것들을 포함하여 본 명세서에 구체적으로 개시된 것이 아닌 물질의 사용에 의해 사용될 수 있다. 다른 적절한 변형 및 조건 및 파라미터의 및 다양성의 적용은 통상적으로 일어나고, 본 발명의 사상 및 범위 내에 있음이 당해 분야의 숙련가에게 명백하다.

[0759] 통증의 치료를 위한 다른 약물이 동일한 투여 형태에 포함될 수 있다. 메피바케인의 부작용의 치료를 위한 다른 약물 또한 동일한 투여 형태에 포함될 수 있다. 메피바케인 물질 및 다른 포함된 치료제의 백분율 로딩은 상기 물질 및 성분 (부형제)의 물리화학적 및 약제학적 특성, 상기 물질의 약리학적 효과, 및 상기 투여 형태로부터 요구되는 방출 또는 비-방출 정도 및 본 명세서에서 식별된 다른 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0760] 상기 투여 형태의 제조를 위해 사용된 기능성 부형제를 포함하는 성분 또는 부형제는 메피바케인의 선택, 투여

량 및 요구되는 약효 기간에 따라 개질될 수 있다.

[0761] 메피바케인 제형의 투여량 및 투여 빈도는 환자 집단의 특성, 치료 중인 의학적 병태의 특성, 및 본 명세서에서 기술된 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 마찬가지로, 시험관 내(in vitro), 생체 내(in vivo) 및 생체 외(ex vivo) 방출, 투과성 및 피부 체류 속도, 시험관 내 용출 속도 및 혈장 농도 시간 프로파일을 포함하는, 메피바케인 투여 형태의 시험관 내 및 생체 내 방출 특성은 환자의 임상적 필요성, 및 본 명세서에서 기술된 다른 인자를 기반으로 개질될 수 있다.

[0762] 피부에의 적용을 위한 메피바케인의 광범위한 제형이 제조되고 본 출원인에 의해 평가되었다.

# [0763] 생체 내(IN VIVO) 약리학적 평가

[0764] 실시예 1

## [0765] 서론 및 목적

[0766] 이 연구는 통증성 HIV-관련 말초 신경병증에서의 DMSO 내 외용 메피바케인의 효과를 평가하였다. gp120에 대한 좌골 신경 노출에 의해 래트에서 HIV 말초 신경병증을 유발시켰다.

## [0767] 방법

[0768] 수술 절차: 마취 하에서, 수컷 래트의 좌측 좌골 신경을 신경주막의 손상 없이 이두근의 무딘 절개에 의해 분리하였다. HIV-1 바이러스 피막 단백질인, gp120을 담체 매트릭스에 매립시키고 상기 좌골 신경에 직접 전달시켰다. 근육 층을 3-0 실크를 이용하여 봉합하고 피부를 수의용-등급 시아노아크릴레이트로 봉합하였다.

[0769] 메피바케인 투여: 거즈 패드를 DMSO (비히클) 내 메피바케인 또는 비히클 단독으로 포화시키고 5 분 동안 좌측 뒷발 발바닥(plantar hind paw)에 고정시켰다. 상기 패드의 제거 이후 래트를 즉시 시험하였다. 래트를 이후 상기 패드의 제거 후 5, 10 및 15분에서 다시 시험하였다. 메피바케인을 다양한 농도로 시험하였다. 치료 배정이 은폐되었다. 48 시간의 기간 동안 래트를 재검사하였다. 각각의 시험일에 시험한 사전-약물 적용 기준선에 의해 상기 래트 내 통각과민증의 지속적인 존재를 확인하였다.

[0770] 거동 시험: 유해한 열 및 압력 적용에 대한 뒷발 발바닥 반응을 좌골 신경 수술 전 및 일주일 후에 평가하여 gp120 투여 이후 통각과민증의 온셋을 확인하였다. 시험 챔버에서 15-20분 적용 후, 유리 표면에 래트가 섬에 따라 열적 가열 자극은 뒷발 발바닥-중간을 목표로 하였다. 회피 반응의 잠복기가 컴퓨터로 기록되었다. 자극 강도를 대략 12 초의 평균 수술-전 기준선 잠복기가 유발되도록 조절하였다. 각각의 뒷발을 한 번에 시험하여 뒷발 회피 잠복기를 얻었다. 시간이 지남에 따라 상기 뒷발 발바닥에 증가하는 압력 (32g /초)에 적용에 의해 기계적 이통증을 평가하였다. 회피 역치(그램으로 측정됨)는 래트가 자신의 발을 상기 장치로부터 회피하는 경우 도달하였다. 경험 없는 래트의 수술-전 회피 역치는 약 175 g이었다. 각각의 뒷발을 한 번에 시험하여 뒷발 회피 역치를 얻었다. 항-침해수용, 또는 진통은 기준선을 넘는 반응의 증가에 따라 비연속적으로 정의되었다.

[0771] 통계적 분석: 열 통각과민증 및 기계적 이통증에 대한 통계적 분석을 수행하였고 양쪽의 p-값이  $\leq 0.05$ 인 경우 통계적인 유의성이 선언되었다. 모든 계산은 윈도우즈(windows)<sup>TM</sup> 버전 3.5를 위한 시그마스탯(SigmaStat)<sup>TM</sup>을 사용하여 수행하였다.

## [0772] 결과

[0773] 기계적 이통증. 외용 메피바케인은 통증성 HIV-관련 말초 신경병증의 gp120모델에서 기계적 이통증에 대한 짧은 생존 및 가변성 항-침해수용의 효과를 나타낸다. 메피바케인 2 mg/mL, 4 mg/mL 및 8 mg/mL 투여는 대조군과 상당히 상이하였다 ( $\leq 0.05$ , 모든 처리). 도 6은 DMSO 내 2 mg/mL, 4 mg/mL 및 8 mg/mL의 외용 적용 후에 기준선에서 메피바케인 염기의 항-이통증 효과를 나타낸다.

[0774] 열 통각과민증. 외용 메피바케인은 통증성 HIV-관련 말초 신경병증의 gp120 모델에서 열 통각과민증에 대한 짧은 생존 및 가변성 항-침해수용의 효과를 나타내었다. 메피바케인 2 mg/mL, 4 mg/mL 및 8 mg/mL 투여는 대조군과 상당히 상이하였다 ( $\leq 0.05$ , 모든 처리). 도 7은 2 mg/mL, 4 mg/mL 및 8 mg/mL의 외용 적용 후에 기준선에서 메피바케인 염기의 열 통각과민증에 대한 효과를 나타낸다. 비히클 대조군은 식별할 수 있는 어떠한 효과도 나타내지 않았다.

[0775] 실시예 2

- [0776] 서론 및 목적
- [0777] 이 연구는 통증성 HIV-관련 말초 신경병증에서의 DMSO 내 외용 메피바케인의 효과를 평가하였다. 잘시타빈 +gp120에 대하여 좌골 신경 노출에 의해 래트에서 HIV 말초 신경병증을 유발시켰다.
- [0778] 방법
- [0779] 수술 절차: 마취 하에서, 수컷 래트의 좌측 좌골 신경을 신경주막의 손상 없이 이두근의 무딘 절개에 의해 분리하였다. HIV-1 바이러스 피막 단백질인, gp120을 담체 매트릭스에 매립시키고 상기 좌골 신경에 직접 전달시켰다. 근육 층을 3-0 실크를 이용하여 봉합하고 피부를 수의용-등급 시아노아크릴레이트로 봉합하였다. 래트에게 정맥내 꼬리로 잘시타빈을 주사하였다.
- [0780] 메피바케인 투여: 거즈 패드를 DMSO (비히클) 내 메피바케인 또는 비히클 단독으로 포화시키고 5 분 동안 좌측 뒷발 발바닥에 고정시켰다. 래트를 상기 패드의 제거 이후 즉시 시험하였다. 래트를 이후 상기 패드의 제거 후 5, 10 및 15분에서 다시 시험하였다. 메피바케인을 다양한 농도로 시험하였다. 치료 배정이 은폐되었다. 48 시간의 기간 동안 래트를 재검사하였다. 각각의 시험일에 시험한 약물-전 적용 기준선에 의해 상기 래트 내 통각과민증의 지속적인 존재를 확인하였다.
- [0781] 거동 시험: 유해한 열 및 압력 적용에 대한 뒷발 발바닥 반응을 좌골 신경 수술 전 및 일주일 후에 평가하여 gp120 투여 이후 통각과민증의 온셋을 확인하였다. 시험 챔버에서 15-20분 적응 후, 유리 표면에 래트가 섬에 따라 열적 가열 자극은 뒷발 발바닥-중간을 목표로 하였다. 회피 반응의 잠복기가 컴퓨터로 기록되었다. 자극 강도를 대략 12 초의 평균 수술-전 기준선 잠복기가 유발되도록 조절하였다. 각각의 뒷발을 한 번에 시험하여 뒷발 회피 잠복기를 얻었다. 시간이 지남에 따라 상기 뒷발 발바닥에 증가하는 압력 (32g /초)에 적용에 의해 기계적 이통증을 평가하였다. 회피 역치(그램으로 측정됨)는 래트가 자신의 발을 상기 장치로부터 회피하는 경우 도달하였다. 경험 없는 래트의 수술-전 회피 역치는 약 175 g이었다. 각각의 뒷발을 한 번에 시험하여 뒷발 회피 역치를 얻었다. 항-침해수용, 또는 진통은 기준선을 넘어선 반응의 증가로서 비연속적으로 정의되었다
- [0782] 통계적 분석: 열 통각과민증 및 기계적 이통증에 대한 통계적 분석을 수행하였고 양쪽의 p-값이  $\leq 0.05$ 인 경우 통계적인 유의성이 선언되었다. 모든 계산은 윈도우즈(windows)<sup>TM</sup> 버전 3.5를 위한 시그마스탯(SigmaStat)<sup>TM</sup>을 사용하여 수행하였다.
- [0783] 결과
- [0784] 기계적 이통증. 외용 메피바케인은 통증성 HIV-관련 말초 신경병증의 조합된 HIV 바이러스 피막 단백질 (gp120) 및 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 저해제 (NRTI) 모델에서 기계적 이통증에 대한 짧은 생존 및 다양한 항-침해수용의 효과를 나타낸다. 메피바케인 2 mg/mL 및 4 mg/mL 투여는 대조군과 상당히 상이하였다 ( $\leq 0.05$ , 모든 처리). 도 8은 2 mg/mL 및 4 mg/mL 의 외용 적용 후에 기준선에서 메피바케인 염기의 항-이통증 효과를 나타낸다. 비히클 대조군은 식별할 수 있는 어떠한 효과도 나타내지 않았다.
- [0785] 열 통각과민증. 외용 메피바케인은 통증성 HIV-관련 말초 신경병증의 조합된 HIV 바이러스 피막 단백질 (gp120) 및 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 저해제 (NRTI) 모델에서 기계적 통각과민증에 대한 짧은 생존 및 가변성 항-침해수용의 효과를 나타내었다. 메피바케인 2 mg/mL 및 4 mg/mL 투여는 대조군과 상당히 상이하였다 ( $\leq 0.05$ , 모든 처리). 도 9는 2 mg/mL 및 4 mg/mL의 외용 적용 후에 기준선에서 메피바케인 염기의 열 통각과민증에 대한 효과를 나타낸다. 비히클 대조군은 식별할 수 있는 어떠한 효과도 나타내지 않았다.
- [0786] 실시예 3
- [0787] 서론 및 목적
- [0788] 본 연구는 꼬리-치기 (tail-flick) 모델에서 DMSO 메피바케인의 외용의 효과를 평가하였다.
- [0789] 방법
- [0790] 수컷 마우스를 자유롭게 이용가능한 사료 및 물과 함께 12-시간 주/야 주기로 유지하였다. 마우스를 시험할 때까지 5개의 군으로 사육하였다.
- [0791] 처리: 5 분 동안 처리 용액 내에 꼬리를 담금으로써 상기 꼬리상에 DMSO (비히클) 내 약물이 외용적으로 제공되었다. 달리 언급되지 않는 한, 꼬리-치기 잠복기는 이후 상기 약물 내에 담그어진 꼬리의 부위 상에서 측정되었다. 마우스를 처리 용액에서 꼬리를 빼서 즉시 시험하였고, 5분 및 10분에서 재시험하였다. 메피바케인을 다양

한 농도로 시험하였다. 처리 배정은 은폐되었다.

[0792] 거동 시험: 진통을 꼬리-치기 분석을 이용하여 평가하였다. 열 자극에 대한 꼬리의 원위 부분을 노출함으로써 반응을 측정하였고, 노출의 잠복기를 측정하였다. 꼬리 반응 잠복기는 열 자극 및 꼬리 열 자극의 회피의 온셋 간의 시간 간격이다. 기준선 잠복기는 2 내지 3 초의 범위였다. 시험을 꼬리로의 외용 투여의 종료 후에 즉시 및 5 및 10분 후에 시험을 수행하였다. 항-침해수용, 또는 진통은 기준선을 넘어선 반응의 증가로서 비연속적으로 정의되었다.

[0793] 통계적 분석: 통계적 분석을 수행하였고 양쪽의 p-값이  $\leq 0.05$ 인 경우 통계적인 유의성이 선언되었다. 모든 계산은 윈도우(windows)<sup>TM</sup> 버전 3.5를 위한 시그마스탯(SigmaStat)<sup>TM</sup>을 사용하여 수행하였다.

[0794] 결과

[0795] 외용 메피바케인은 짧은 생존 및 가변성 진통을 나타내었다. 처리에 의해 ANOVA에서 전체적으로 통계학적으로 중요한 치료 효과가 있었다 ( $P = 0.038$ ). 메피바케인 4 mg/mL 및 8 mg/mL 투여는 대조군과 상당히 상이하였다 ( $\leq 0.05$ , 모든 처리). 도 10은 4 mg/mL 및 8 mg/mL의 외용 적용 후에 기준선에서 메피바케인 염기의 진통 효과를 나타낸다. 비히클 대조군은 식별할 수 있는 어떠한 효과도 나타내지 않았다.

[0796] 실시예 3A

[0797] 서론 및 목적

[0798] 본 연구는 피부 진통에 대한 진통에 있어서 본 발명의 반고체 약제학적 투여 형태의 효과를 평가하였다.

[0799] 방법

[0800] 수컷 마우스를 자유롭게 이용가능한 사료 및 물과 함께 12-시간 주/야 주기로 유지하였다. 10 내지 14일 순응 기간 후에 시험이 수행되었다. 잠시 마취 후, 동물들을 전기 이발기를 사용하여 등쪽 및 좌측 및 우측면의 털을 밀고, 시험 물질 또는 비히클의 적용의 대략 24시간 전에 측면 흉요추 영역의 2.5 cm x 2.5 cm 면적의 털을 뽑아 준비하였다. 상기 흉요추 영역의 적용 부위인, 2 cm x 2 cm 보다 약간 더 큰 면적을 지워지지 않는 마커를 이용하여 윤곽을 그렸다. 시험 물질 또는 비히클을 윤곽이 그려진 피부 표면에 적용하고 거즈 패드로 적용 면적 위에 고정하였다. 26 g의 힘으로 터치 테스트(Touch-Test)<sup>TM</sup> 감각 평가기(Sensory Evaluators)(Semmes-Weinstein Monofilaments)를 이용하여 각각의 계획된 시점 (0, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 24 및 26 시간 후-처리 개시)에서 6번의 경우에 대하여 피부 진통을 평가하였다.

[0801] 결과

[0802] 본 발명의 반고체 외용 메피바케인 투여 형태는 강력한, 장기-지속되는 및 일정한 진통을 나타내었다. 처리에 의한 ANOVA에서 전체적으로 통계적으로 유의한 치료 효과가 있었다. 도 11은 본 발명의 메피바케인 투여 형태의 진통 효과를 나타낸다. 도 12는 비히클 대조군 적용 후의 진통제 반응을 나타낸다.

[0803] 의약품 개발 및 피부 투과성 평가

[0804] 실시예 4



[0805] 메피바케인 수화젤 패치

성분	목적
메피바케인 염기	활성 약물
젤라틴	점도 증가제
칼로인	희석제
D-소르비톨	보습제
글리세롤	보습제
프로필렌 글리콜	보습제
폴리아크릴산, Na, H <sub>2</sub> O 내 45% 용해	점도 증가제
카복시 메틸 셀룰로오스 Na (250,000)	점도 증가제
폴리아크릴산 (4,000,000)	수화젤 매트릭스 성분
폴리아크릴산 (450,000)	수화젤 매트릭스 성분
우레아	보습제
타르타르산	pH 조절
메틸-4-히드록시벤조에이트	보존제
프로필-4-히드록시벤조에이트	보존제
디히드록시알루미늄 아미노아세테이트	가교 결합제
에탄올	용매
정제수	용매
폴리에틸렌 테레프탈레이트 막 (PET)	방출 라이너
시그마코테 (실리콘 오일 용액)	방출 물질
부직포 폴리에스테르 펠트	지지층 물질

[0806]

[0807] 메피바케인 염기 용액

[0808] 2.5 g 메피바케인 염기를 2.5 g의 프로필렌 글리콜에 현탁하였다. 이 비율에서는 프로필렌 글리콜 내에 용액을 형성하도록 충분히 용해되지 않아서 5g의 무수 에탄올을 추가하였다. (EtOH 내 메피바케인 염기의 용해도는 40g/100 ml임) 교반 후에 맑은 용액이 형성되었다.

[0809] 젤라틴, 폴리아크릴산, 카올린 및 D-소르비톨 혼합물

[0810] 비커 내에서 20g의 에탄올을 1 g의 폴리아크릴산 (450,000 등급)에 추가하고 혼합물을 맑은 이동성 용액을 얻을 때까지 교반하였다. 0.5g의 젤라틴을 19g의 정제수에 추가하고 혼합물을 맑은 용액을 얻을 때까지 교반하면서 가열하였다. 가열을 유지하면서 에탄올 내 폴리아크릴산 용액을 뜨거운 젤라틴 용액에 교반하면서 추가하였다. 어떤 초기 젤리같은 침전물의 생성 후 상기 물질을 재용해시켜 유백색의 이동성 용액/현탁액을 형성했다. 0.5g 칼로인 및 7.5g d-소르비톨을 가열 및 교반을 유지하면서 추가하였다.

[0811] 부형제 믹스

[0812] 10 g의 글리세롤 및 5.5 g의 폴리아크릴산, 물 내 45% 용액으로서 나트륨 염을 비커에 추가하였다. 2.5 g 카복시메틸셀룰로오스 나트륨 (250,000), 0.5g 우레아, 0.75 g 타르타르산, 0.05 g 메틸 파라옥시벤조에이트 (메틸 파라벤), 0.03 g 프로필 파라옥시벤조에이트 (프로필 파라벤) 및 0.15 g 디히드록시 알루미늄 아미노아세테이트 (알루미늄 글리시네이트)를 연속 교반과 함께 계속해서 비커에 추가하였다. 믹스가 이동성 분산물로 형성되었고, 이는 천천히 걸쭉해져서 점성 페이스트가 되었다.

[0813] 메피바케인 염기/접착제 믹스

[0814] 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 함유하는 메피바케인 염기 용액을 지속적인 가열 및 교반과 함께 뜨거운 젤라틴, 폴리아크릴산, 칼로인 및 d-소르비톨 믹스에 추가하였다. 상기 믹스는 페이스트의 점도를 가졌으나 균일하고

덩어리가 없이 남아있었다. 남아있는 부형제 믹스를 격렬한 교반과 함께 뜨거운 믹스에 부가하였다. 이는 점성의 끈적한 균질 믹스를 제공하였다. 상기 접착제 믹스는 즉시 적용하기에는 너무 걸쭉하고 끈적하여 10g의 에탄올을 부가하여 이의 점도를 감소시켰다. 초기에서 응집하는 겔이 형성되었으나, 끊임없는 혼합 이후 고전단 혼합 후에 이는 재분산하여 이동성, 불투명 백색 현탁액을 형성했다.

[0815] 패치 제조

[0816] 부직포의 폴리에스테르 펠트가 지지층 물질로 사용되었다. 100 mm 정사각형 조각이 사용되었다. 상기 전체량 중 5분의 1에 해당하는 중량을 각각의 패치 상에 폈다. 뜨거운 믹스로부터의 물질을 주걱을 이용하여 각각의 패치 위에 평평하게 폈다. 상기 믹스는 쉽게 퍼졌고 상기 부직포 펠트에 잘 접촉되었다. 점도가 너무 낮은 경우 발생될 수 있는 바와 같이, 이것은 침지되지 않았으나 상기 접착제 층으로서 남아있었고, 상기 펠트 지지층에 결합되었다. 비록 빠르게 냉각되지만 상기 믹스는 평평하게 펴 충분한 시간이 있었고, 응집되어 젤리같이 되었다. 상기 패치를 여러 시간 동안 공기 건조되도록 두었고, 추가로 뜨거운 공기 오븐에서 밤새 건조하였다. PET 막을 탈착 라이너로서 사용하기 위해 약간 큰 크기로 잘랐다. 적용 전에 시그마코테(Sigmacote)<sup>TM</sup> 용액을 이용하여 접착 면을 적시고, 방출 보조로서 상기 라이너에 실리콘 오일의 박막을 편리한 방식으로 첨가하였다.

[0817] 메피바케인 패치

[0818] 사용된 활성물/접착제 제형은 뜨거운, 크림 농도를 갖는 가시적으로 균일한 믹스를 생성하였고, 이는 평평하게 퍼지고 상기 지지층에 잘 접촉되는 것으로 보였다. 건조후 상기 믹스는 펠트 지지층 상에 가시적으로 평평하고 점착성의 코팅으로 남아있었다. 적용 후 바로 및 최대 2주일 후에 시험 패치들로부터 탈착 라이너를 제거하였다. 모든 경우에서 탈착 라이너는 물질의 이동 또는 상기 접착제 층에 손상 없이 상기 접착제 층으로부터 분리되었다. 패치를 목재, 금속, 유리 및 피부를 포함하는 다양한 물질에 적용하였으며, 점착력을 최대화하기 위해 견고하게 프레싱한 후, 당겨버렸다. 모든 경우에서 상기 접착제 층은 시험 물질에 대하여 견고하게 붙어 있어서 깨끗하게 제거하지는 못했다. 어떠한 물질도 상기 접착제 층으로부터 제거되어 시험 물질로 이동하지 않았다.

[0819] 실시예 5

[0820] 메피바케인 겔 제형

성분	목적	% w/w
메피바케인 염기 또는 HCl	활성 약물	1.0 - 20.0%
프로필렌 글리콜	용매	1.0 - 20.0%
에탄올	용매	1.0 - 20.0%
카보폴	점도 증가제	0.5 - 10.0%
히드록시프로필 메틸셀룰로오스	점도 증가제	0.5 - 10.0%
에틸셀룰로오스	점도 증가제	0.5 - 10.0%
트랜스큐톨 P	투과 촉진제	0.1 - 20.0%
다른 투과 촉진제	투과 촉진제	0.1 - 20.0%
트리에탄올아민	pH 조절	q.s
염산	pH 조절	q.s.
나트륨 메타바이설파이트	항산화제	0.01 - 5.0%
메틸파라벤	보존제	0.01 - 1.0%
프로필파라벤	보존제	0.01 - 1.0%
정제수	용매	100%까지 q.s.

[0821]

[0822] 약물 용액

[0823] 메피바케인 염기 또는 염산염을 프로필렌 글리콜 및 에탄올에 용해시켰다. 교반 및 초음파처리 후 맑은 용액이 형성되었다.

[0824] 겔화제 분산

[0825] 다양한 양의 겔화제, 가령 카보폴(Carbopol) 971P, 카보폴 980P, 및/또는 메토셀(Methocel) K4M을 소량의 물 내에 분산시켰다. 덩어리-없는 분산액을 얻을 때까지 혼합을 계속하였다.

[0826] 겔 형성

[0827] 상기 약물 용액을 이후 천천히 첨가하여 겔 분산액이 되었다. 상기 분산액은 균일한, 균질한 겔을 얻을때까지 연속 교반하였다. 나트륨 메타바이설파이트 및 메틸파라벤을 이후 상기 겔에 연속 교반하면서 부가하였다. 다양한 양의 투과 촉진제를 상기 겔에 연속 교반하면서 부가하였다. 트리에탄올아민 및/또는 염산으로 pH를 예정된 pH으로 조절하였다.

[0828] 시험관 내(In Vitro) 약물 방출

[0829] 프란츠 확산 세포(Franz-diffusion cell)와 함께 나일론 막 (0.22 mm) 또는 털없는 래트 복부 피부를 이용하여 겔 제형으로부터 시험관 내 약물 방출을 연구하였다. 유효 표면적은  $3.14 \text{ cm}^2$  이고 수용체 세포 용적은 18 mL이었다. 수용부를 pH 6.8 또는 7.4의 포스페이트 완충액으로 채우고 일정한 교반과 함께  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 0.4 - 0.5 gm의 겔을 도너 구획에 배치하였다. 예정된 시간 간격으로 수용부으로부터 1 mL를 수집하고 동일한 부피의 새로운 수용체 용액으로 대체하여 일정한 부피를 유지하였다. 정상 상태에서의 투과 속도,  $J_{ss}$  (약물 유속)를 확산 세포의 면적에 대한 그래프의 선형 부분의 기울기로 나눔으로써 얻었다.

[0830] 실시예 6

[0831] 메피바케인 겔 제형

성분	목적	% w/w
메피바케인 HCl	활성 약물	10.0%
프로필렌 글리콜	용매	10.0%
에탄올	용매	10.0%
메토셀 K4M	점도 증가제	3.0%
트리에탄올아민	pH 조절	q.s
염산	pH 조절	q.s.
나트륨 메타바이설파이트	항산화제	0.01%
메틸파라벤	보존제	0.1%
정제수	용매	100%까지 q.s.

[0832]

[0833] 관찰

[0834] 얻어진 겔은 pH 약 7.30에서 맑고, 투명하고 균질한 겔이었다. 상기 약물 유속 ( $J_{ss}$ )은 정상 상태에서 나일론 막을 이용하여 pH 6.8 포스페이트 완충액에서  $1.0035 \text{ (mg/cm}^2\text{/hr)}$ 로 기록되었다.

[0835] 실시예 7

[0836] 메피바케인 겔 제형

성분	목적	% w/w
메피바케인 HCl	활성 약물	10.0%
프로필렌 글리콜	용매	10.0%
에탄올	용매	10.0%
카보폴 980P	점도 증가제	2.5%
트랜스큐톨 P	투과 촉진제	5.0%
트리에탄올아민	pH 조절	q.s
염산	pH 조절	q.s.
나트륨 메타바이설파이트	항산화제	0.01%
메틸파라벤	보존제	0.1%
정제수	용매	100%까지 q.s.

[0837]

[0838] 관찰

[0839] 얻어진 겔은 pH 약 7.24에서 맑고, 투명하고 균질한 겔이었다. 상기 약물 유속 (Jss)은 정상 상태에서 나일론 막을 이용하여 pH 6.8 포스페이트 완충액에서  $1.0837 \text{ (mg/cm}^2\text{/hr)}$ 로 기록되었다.

[0840] 실시예 8

[0841] 메피바케인 겔 제형

성분	목적	% w/w
메피바케인 HCl	활성 약물	10.0%
프로필렌 글리콜	용매	10.0%
메토셀 K4M	점도 증가제	4.0%
메틸파라벤	보존제	0.07%
프로필파라벤	보존제	0.03%
정제수	용매	100%까지 q.s.

[0842]

[0843] 얻어진 겔은 pH 약 6.5에서 맑고, 투명하고 균질한 겔이었다. 상기 약물 유속 (Jss)은 정상 상태에서 털없는 래트 피부를 이용하여 pH 7.4 포스페이트 완충액에서  $0.428 \text{ (mg/cm}^2\text{/hr)}$ 로 기록되었다.

[0844] 실시예 9



[0845] 메피바케인 겔 제형

성분	목적	% w/w
메피바케인 염기	활성 약물	10.0%
프로필렌 글리콜	용매	10.0%
에탄올	용매	10.0%
메토셀 K4M	점도 증가제	2.5%
트리에탄올아민	pH 조절	q.s
염산	pH 조절	q.s.
나트륨 메타바이설파이트	항산화제	0.01%
메틸파라벤	보존제	0.1%
정제수	용매	100%까지 q.s.

[0846]

[0847] 관찰

[0848] 얻어진 겔은 pH 약 7에서 맑고, 투명하고 균질한 겔이었다. 상기 약물 유속 (Jss)은 정상 상태에서 나일론 막을 이용하여 pH 6.8 포스페이트 완충액에서 0.863 (mg/cm<sup>2</sup>/hr)로 기록되었다.

[0849] 실시예 10

[0850] 메피바케인 겔 제형

성분	목적	% w/w
메피바케인 염기	활성 약물	10.0%
프로필렌 글리콜	용매	10.0%
에탄올	용매	10.0%
메토셀 K4M	점도 증가제	0.5%
카보폴 980P	점도 증가제	2.5%
트리에탄올아민	pH 조절	q.s
염산	pH 조절	q.s.
나트륨 메타바이설파이트	항산화제	0.01%
메틸파라벤	보존제	0.1%
정제수	용매	100%까지 q.s.

[0851]

[0852] 관찰

[0853] 얻어진 겔은 pH 약 7에서 맑고, 투명하고 균질한 겔이었다. 상기 약물 유속 (Jss)은 정상 상태에서 나일론 막을 이용하여 pH 6.8 포스페이트 완충액에서 1.0143 (mg/cm<sup>2</sup>/hr)로 기록되었다.

[0854] 메피바케인 마이크로에멀전 시스템

[0855] 실시예 11

[0856] 마이크로에멀전의 조성

성분	메피바케인 염기 5%
올레산	5 % w/v
트윈-80	30
에탄올	30
이나트륨 EDTA	0.1
나트륨 메타바이설파이트	0.1
물	100 까지

[0857]

[0858] 마이크로에멀전계 겔의 제조:

[0859] 상기 마이크로에멀전은 카보폴계 겔에 포함되었다

[0860] 카보폴 겔의 제조 방법

[0861] 요구되는 양의 카보폴 940 (1% w/w)을 칭량하여 소량의 증류수에 분산시켜 수성 분산액을 제조하였다. 상기 분산액을 4 내지 5 시간 동안 수화하도록 두었다. 동일한 양의, 약물을 함유한 마이크로에멀전이 포함되었다. 상기 분산액을 필요한 경우 완전한 교반하에서 트리에탄올아민으로 중화시키켜 공기의 포함을 피했다. pH를 6 내지 7로 조절하였다. 겔의 최종 중량을 증류수로 100 그램으로 조절하였다. 상기 겔을 밤새 세워 두어 상기 겔로부터 포집된 공기를 제거하게 하였다.

[0862] 약물 로딩된 카보폴 겔의 제형

성분	메피바케인 염기 겔 5%
카보폴 940	1% w/w
트리에탄올아민	pH 조절을 위해 q.s
최적화된 마이크로에멀전	80% w/v
증류수	100% w/w 까지 q.s.

[0863]

[0864] 카보폴 겔 내 메피바케인 염기의 최종 농도가 5% w/w이도록 카보폴 겔 내로 마이크로에멀전의 부가를 수행하였다. 메피바케인 마이크로에멀전계 겔 5%의 분석된 함량은 98.8%이었다

[0865] 실시예 12

[0866] HPMC 내 메피바케인 염산염 겔의 제조

[0867] 요구되는 양의 HPMC K4M을 취하여 충분한 양의 증류수에 연속 교반과 함께 분산시키고 수화하였다 밤새. 충분한 양의 약물을 물에 용해시켰다. 메틸파라벤 및 프로필 파라벤을 프로필렌 글리콜에 용해시켰다. 이 혼합물을 약물 혼합물에 부가하고 이후 HPMC 겔 베이스에 부가하였다. 겔의 최종 중량을 증류수로 100 g으로 조절하였다. 상기 겔을 밤새 세워 두어 상기 겔로부터 포집된 공기를 제거하게 하였다.

[0868] 메피바케인 HCl 10% 겔의 제형

성분	% w/w
메피바케인 HCl	10
HPMC K4M	4
프로필렌 글리콜	10
메틸파라벤	0.07
프로필파라벤	0.03
증류수	100 까지 q.s

[0869]

[0870] 메피바케인 HCl HPMC 10% 겔의 분석된 함량은 98.9%였다.

[0871] 실시예 13

[0872] 메피바케인 HCl 크림

[0873] 약물 로딩된 크림의 제조 방법

[0874] 유화 왁스의 제조를 위해 요구되는 양의 세토스테아릴 알콜 및 세토마크로콜 1000을 취하였다. 요구되는 양의 백색 연질 파라핀 및 액체 파라핀을 취하여 유화 왁스와 혼합하였다. 상기 성분들을 용융하고 혼합하였다.

[0875] 메피바케인 HCl을 증류수에 용해시키고 45℃까지 가열하였다. 실온에 도달할 때까지 오일 상을 연속 교반과 함께 수상에 부가하였다. 상기 보존제 및 향기를 부가하였다. 게르마벤 II E를 보존제로서 사용하였다. [게르마벤 II E의 조성은 디아졸리디닐 우레아 (30%), 메틸파라벤 (11%), 프로필 파라벤 (3%) & 프로필렌 글리콜 (56%)임.]

[0876] 크림 베이스에 대한 제형

유화 왁스	세토스테아릴 알콜 세토마크로콜 1000	80% 20%
유화 연고	유화 왁스 액체 파라핀 백색 연질 파라핀	30% 35% 35%
크림 염기	물 유화 연고	70% 30%

[0877]

[0878] 크림에 대한 제형

성분	메피바케인 HCL 크림
약물	10%
유화 연고	30%
로즈 오일	0.1%
게르마벤 II E	0.1%
물	100 %까지 q.s.

[0879]

[0880] 메피바케인 HCl 10% 크림 겔의 분석된 함량은 99.2%이었다.

[0881] 다른 외용 전달 시스템, 가령 크림, 마이크로에멀전, 나노겔, 수화겔, 에멀겔, 나노입자, 등이 또한 제조될 수 있다.

[0882] 카보폴이 반고체 외용 투여 형태의 제조에 널리 사용되나, 카보폴 겔을 함유하는 메피바케인의 유의한 수는 초

기 단계에서 실행가능하도록 입증할 수 없었다. 실시예 14 내지 20은 차선으로 입증된 외용 메피바케인의 카보폴계 겔을 나타낸다.

[0883] 실시예 14

[0884] 실시예 11, 12 및 13의 메피바케인 반고체 투여 형태의 안정성을 감응성 및 특정 분석적 HPLC 방법을 사용하여 1, 3 및 6 개월에서 30℃/65% RH 및 40℃/75% RH에서 3회 반복으로 평가하였다. 세 가지 투여 형태 모두 시험 조건 하에서 강력한 안정성을 나타내었다.

[0885] 실시예 15

성분	% w/w
메피바케인	5%
올레산	10%
트윈 80	40%
n-부탄올	25%
물	100%까지 q.s.
카보폴 940	0.90%
트리에틸아민	q.s.

[0886]

[0887] 상기 겔은 매우 끈적거렸고 2 내지 3 일 내로 탁해졌다.

[0888] 실시예 16

성분	% w/w
메피바케인	5%
트윈 80	13%
PG	30%
카보폴 940	1%
글리세린	0.08%
트리에틸아민	Q.S.
물	Q.S. (100%까지)

[0889]

[0890] 맑고 끈적거리지 않으며, 투명한 겔이 pH 7에서 형성되었으나 상기 겔은 수 일 내로 탁해졌다.



[0891] 실시예 17

성분	% w/w
메피바케인	5%
올레산	5%
트윈 80	30%
에탄올	30%
카보폴 940	1%
트리에틸아민	Q.S.
물	Q.S. (100%까지)

[0892]

[0893] 맑고 끈적거리지 않으며, 투명한 겔이 pH 7에서 형성되었으나 상기 겔은 수 일 내로 탁해졌다.

[0894] 실시예 18

성분	% w/w
메피바케인	5%
올레산	5%
트윈 80	30%
에탄올	30%
이나트륨 EDTA	0.1%
나트륨 메타바이설파이트	0.1%
카보폴 940	1%
트리에틸아민	Q.S.
물	Q.S. (100%까지)

[0895]

[0896] 상기 겔의 pH를 5.0으로 조절하였으나 적절한 겔은 그 pH에서 형성되지 않을 수 있다.

[0897] 실시예 19

성분	% w/w
메피바케인	5%
올레산	5%
트윈 80	30%
에탄올	30%
이나트륨 EDTA	0.1%
나트륨 메타바이설파이트	0.1%
카보폴 940	1%
트리에틸아민	Q.S.
물	Q.S. (100%까지)

[0898]

[0899] pH를 8.0으로 조절하였으나 적절한 겔은 그 pH에서 형성되지 않을 수 있다.

[0900] 실시예 20

성분	% w/w
메피바케인	5%
올레산	5%
트윈 80	30%
에탄올	30%
이나트륨 EDTA	0.1%
나트륨 메타바이설파이트	0.1%
카보폴 940	1%
트리에틸아민	Q.S.
물	Q.S. (100%까지)

[0901]

[0902] pH를 6.0-7.0으로 조절하였다. 맑고, 끈적거리지 않으며, 투명한 겔이 형성되었으나, 회분은 안정성에서 실패하였다.

[0903] 실시예 21

성분	% w/w
메피바케인 HCl	10%
세토스테아릴 알콜	7.2%
세토마크로골 1000	1.8%
액체 파라핀	10.50%
백색 연질 파라핀	10.50%
물	Q.S. (100%까지)

[0904]

[0905] 백색 크림 제형이 생성되었다. 그러나, 이것은 수 일 후에 변색되었다. 상기 투여 형태 내의 로즈 오일 및 게르마넨 II E의 포함은 변색에 내성을 갖는 안정한 제형을 제공하였다 (실시예 13 참조)

[0906] 실시예 22

성분	% w/w
메피바케인 HCL	10%
HPMC K4 M	3%
PG	30%
물	Q.S. (100%까지)

[0907]

[0908] 맑고 끈적거리지 않으며, 투명한 겔이 pH-6에서 형성되었다. 그러나, 이의 점도는 차선이었다.

[0909] 실시예 23

성분	% w/w
메피바케인 HCL	10%
HPMC K4 M	4%
PG	10%
물	Q.S. (100%까지)

[0910]

[0911] 맑고 끈적거리지 않으며, 투명한 겔이 pH-6에서 형성되었다. 그러나, 이것은 수일 내로 탁하고 노랗게 되었다. 파라벤의 포함은 만족스러운 겔을 제공했다(실시예 12 참조).

[0912] 실시예 24

[0913] 피부에의 적용을 위한 반고체 투여 형태 내의 메피바케인의 거동을 이해하기 위해 많은 투여 형태를 제조하였다. 상기 투여 형태를 이후: (i) 가시적 관찰에 의한 이들의 물리적 외관 (예컨대, 투명도 및 선명도에 서) 및 균질성; (ii) pH; (iii) 유속 및 투과성; (iv) 유속에 대한 제형 pH의 효과 및 (v) 생체 외(ex-vivo) 투과에 대해 평가하였다.

[0914] 상기 겔 제형의 pH를 pH 미터를 이용하여 측정하였다. 1gm의 겔을 100 ml의 증류수에 용해시키고 디지털 pH 미터를 이용하여 측정하였다.

[0915] 겔 내 약물의 분석을 위해, 100 ml 부피 플라스크 내 pH 6.8의 PSB에 30분 동안 초음파처리 하에서 0.3-0.5 g 정확히 칭량된 겔을 용해시키고 이를 이용하여 부피를 최대 100 mL로 만들었다. 생성된 혼합물을 와트만(Whatmann) 필터 종이 (0.2  $\mu$ )를 통해 여과하였다. 시료의 흡광도를 263 nm에서 분광학적으로 측정하였다. 메피바케인의 농도를 검정곡선의 회귀방정식으로부터 계산하였다.

[0916] 3.14 cm<sup>2</sup>의 유효 표면적 및 18 mL의 수용체 세포 부피를 갖는 프란츠-확산 세포를 이용하여 나일론 6, 6 막 (0.22 μm)을 통한 겔 제형으로부터 시험관 내(*in-vitro*) 약물 방출을 연구하였다. 수용부를 pH 6.8의 PBS로 채우고 일정한 자석 교반과 함께 37 ±0.5 °C로 유지하였다. 0.3-0.5 gm의 겔을 도너 구획 상에 배치하였다. 6-8 시간의 예정된 시간 간격 동안에서 상기 수용체 구획으로부터 (필요시 제조된 희석액) 시료 (1 mL)를 수집하였고 일정한 부피를 유지하기 위해 동일한 부피의 새로운 수용체 용액으로 대체하였다. 시료 내 약물의 양을 적절한 블랭크에 대하여 263 nm에서 분광학적으로 분석하였다.

[0917] 돼지 피부를 통한 생체 외 피부 투과 연구를 프란츠 확산 세포 내에서 수행했다. 갓 절단된 돼지 피부를 각질층이 도너 구획과 대면하도록 세포의 도너 및 리시버 구획 사이에 끼워넣었다. 모든 생체 외 실험을 위한 확산 면적은 3.14 cm<sup>2</sup>이었다. 리시버 구획의 용량은 16 mL였다. 상기 피부는 6 시간 동안 수용체 매체 (포스페이트 완충액 pH 6.8)와 함께 평형을 유지하였다. 1 mL의 블랭크 시료를 상기 수용체 구획으로부터 꺼내어 상기 확산 세포가 어떠한 잔여 흡광도도 가지지 않았음을 보장하기 위해 분석하였다. 상기 완충액 용액은 매 30분 후에 대체되었다. 6-시간 시료는 피부의 완전한 안정화를 유발하는 어떠한 흡광도 없음을 나타내었다. 상기 수용체 용액 (PBS pH 6.8)을 이후 전기 수조에 의해 37°C로 유지하는, 자석으로 교반된 수용체 구획에 도입하였다. 상기 도너 구획을 37°C인 주변 온도로 유지하였다. 상기 각질층의 표면상에, 500 mg의 상기 겔을 적용하고 호일로 덮었다. 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24 시간의 특정한 간격에서, 1 mL 시료를 수용부에서 꺼내고 동일한 양의 수용체 매체로 대체하였다. 시료를 블랭크으로서 pH의 PBS를 이용하여 263 nm에서 UV 분광학적 방법에 의해 약물 함량에 대하여 분석하였다. 샘플링 지점에서 수용체 매체의 증발을 막기 위해 알루미늄 호일로 덮었다. 프란츠-확산 세포를 이용하여 경피 유속을 측정하였다. 상기 약물의 유속 (투과 속도, μg/cm<sup>2</sup>/hr)을 투과된 약물의 양 (μg/cm<sup>2</sup>) 대 시간(hr)의 곡선의 선형 부분의 기울기로서 직접 측정하였다. 투과성 계수를 유속을 초기 약물 농도로 나눔으로써 계산하였다.

[0918] 제형 14 내지 20

성분	제형 (% w/w)						
	MH 14	MH 15	MH 16	MH 17	MH 18	MH 19	MH 20
메피바게인 HCl	10	10	10	10	10	10	10
프로필렌 글리콜	10	10	10	10	10	10	10
에탄올	10	10	10	10	10	10	10
이소프로필 미리스테이트	0.5	1	2				
트랜스큐톨 P				0.5	1	2	5
카보폴 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
트리에탄올아민	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
나트륨 메타바이설파이트	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
메틸파라벤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
증류수 q.s	100	100	100	100	100	100	100

[0919]



[0920] 제형 21 내지 27

성분	제형 (% w/w)						
	MH 21	MH 22	MH 23	MH 24	MH 25	MH 26	MH 27
메피바케인 HCl	10	10	10	10	10	10	10
프로필렌 글리콜	10	10	10	10	10	10	10
에탄올	10	10	10	10	10	10	10
라브라졸	0.5	1	2	5			
올레산					0.5	1	2
카보폴 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
트리에탄올아민	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
나트륨 메타바이설파이트	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
메틸 파라벤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
증류수 q.s	100	100	100	100	100	100	100

[0921]

[0922] 제형 28 내지 36

성분	제형 (% w/w)								
	MH 28	MH 29	MH 30	MH 31	MH 32	MH 33	MH 34	MH 35	MH 36
메피바케인 HCl	10	10	10	10	10	10	10	10	10
프로필렌 글리콜	10	10	10	10	10	10	10	10	10
에탄올	10	10	10	10	10	10	10	10	10
d-리모넨	0.5	1	2						
게라니올				0.5	1	2			
유칼립톨							0.5	1	2
카보폴 980P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
트리에탄올아민	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
나트륨 메타바이설파이트	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
메틸 파라벤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
증류수 q.s	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0923]

[0924] 제형 37 내지 41

성분	제형 (% w/w)				
	MH 37	MH 38	MH 39	MH 40	MH 41
메피바케인 HCl	10	10	10	10	10
프로필렌 글리콜	10	10	10	10	10
에탄올	10	10	10	10	10
멘톨	0.5				
멘톤		0.5			
유게놀			0.5		
(-) 카르본				0.5	
Brij 35					0.5
카보폴 980 P NF	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
트리에탄올아민	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
나트륨 메타바이설파이트	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
메틸 파라벤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
증류수 q.s	100	100	100	100	100

[0925]

[0926] 실시예 25

[0927]

다양한 겔 투여 형태로부터 메피바케인 HCl의 투과성에 대한 pH의 영향을 평가하였다.  $3.14 \text{ cm}^2$ 의 유효 표면적 및 18 mL의 수용체 세포 부피를 갖는 프란츠-확산 세포를 이용하여 나일론 6, 6 막 ( $0.22 \mu\text{m}$ )을 통한 겔 제형으로부터 시험관 내 약물 방출을 연구하였다. 수용부를 pH 6.8의 PBS로 채우고 일정한 자석 교반과 함께  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 0.3-0.5 gm의 겔을 도너 구획 상에 배치하였다. 6-8 시간의 예정된 시간 간격 동안에서 상기 수용체 구획으로부터 (필요시 제조된 회석액) 시료 (1 mL)를 수집하였고 일정한 부피를 유지하기 위해 동일한 부피의 새로운 수용체 용액으로 대체하였다. 시료 내 약물의 양을 적절한 블랭크에 대하여 263 nm에서 분광학적으로 분석하였다. pH 그 자체의 영향 및 투과 촉진제의 존재에서의 pH의 영향을 평가하기 위해, 투과 촉진제로서 카르본 (0.5%)의 함유가 있거나 없이 겔화제로서 HPMC K4M 3%를 사용하여 연구를 수행하였다. 겔화제로서 카보폴 3%이 사용되는 경우, 이는 5 미만의 pH에서 침전되어 나왔다. pH 8.5에서 HPMC 겔 제형은 상기 겔로부터 메피바케인의 침전물을 유발한다. 물리적 외관에서 불투명하고 모래 같은 겔이 수득되었다. 따라서, 제형 번호: 50 및 51의 확산 연구는 수행하지 않았다. 상기 제형의 pH가 감소될수록, 얻어지는 유속 또한 감소되었다. 최대 유속을 pH 7.5에서 얻었다. 그러나 이는 pH 6.8에서 얻은 유속보다 유의적으로 더 높지 않다. 이러한 메피바케인의 겔 제형을 위한 최적 유속이 약 6 초과 및 약 8 미만, 더욱 바람직하게, 약 6.5 초과 및 약 8 미만이다. 본 연구의 결과는 이하의 표에 나타난다.

[0928] 유속에 대한 pH의 효과

메피바케인 %w/w	카르본 %w/w	pH	전체 유속 (mg/cm <sup>2</sup> /hr)
10	-	4.5	0.4095
10	0.5	4.5	0.4251
10	-	5.5	0.6000
10	0.5	5.5	0.5847
10	-	6.8	0.7531
10	0.5	6.8	0.7245
10	-	7.5	0.7442
10	0.5	7.5	0.8035
10	-	8.5	실시하지 않음
10	0.5	8.5	실시하지 않음

[0929]

[0930] 실시예 26

[0931] 상기 겔 제형의 물리화학적 평가의 결과를 하기에 나타낸다.

투여량	투과 촉진제	물리적 외관	균질성	pH	약물 함량 (%)
MH 14	IPM 0.5%	투명	균질	7.24	99.65±0.12
MH 15	IPM 1%	불투명	균질	7.15	99.74±0.32
MH 16	IPM 2%	불투명	균질	6.90	99.5±0.52
MH 17	트랜스큐톨 P 0.5%	맑음, 투명	균질	7.25	99.25±0.45
MH 18	트랜스큐톨 P 1%	맑음, 투명	균질	7.10	99.45±0.68
MH 19	트랜스큐톨 P 2%	맑음, 투명	균질	7.15	99.40±0.89
MH 20	트랜스큐톨 P 5%	맑음, 투명	균질	7.24	99.86±0.78
MH 21	라브라졸 0.5 %	맑음, 투명	균질	7.32	99.25±0.94
MH 22	라브라졸 1 %	맑음, 투명	균질	6.90	99.63±0.58
MH 23	라브라졸 2 %	맑음, 투명	균질	7.10	99.32±0.67
MH 24	라브라졸 5%	맑음, 투명	균질	7.25	99.48±0.72
MH 25	올레산 0.5 %	투명	균질	7.10	99.63±0.41
MH 26	올레산 1 %	불투명	균질	7.15	99.45±0.64
MH 27	올레산 2%	불투명	균질	7.05	99.75±0.83
MH 28	d-리모넨 0.5 %	맑음, 투명	균질	7.28	99.24±0.76
MH 29	d-리모넨 0.5%	불투명	균질	6.85	99.84±0.55
MH 30	d-리모넨 0.5%	불투명	균질	7.20	99.55±0.49
MH 31	게라니올 0.5%	맑음, 투명	균질	7.15	99.76±0.84
MH 32	게라니올 1%	불투명	균질	7.20	99.63±0.63
MH 33	게라니올 2%	불투명	균질	7.28	99.54±0.56
MH 34	유칼립톨 0.5 %	맑음, 투명	균질	7.42	99.47±0.84
MH 35	유칼립톨 1 %	불투명	균질	7.15	99.74±0.91

[0932]

MH 36	유칼립톨 2 %	불투명	균질	7.20	99.64±0.63
MH 37	멘톨 0.5%	반투명	균질	7.24	99.21±0.15
MH 38	멘톤 0.5%	반투명	균질	7.15	99.82±0.30
MH 39	유게놀 0.5%	맑음, 투명	균질	6.90	99.05±0.47
MH 40	(-) 카르본 0.5%	맑음, 투명	균질	7.25	99.25±0.45
MH 41	Brij 35 0.5%	맑음, 투명	균질	7.10	99.65±0.25

[0933]

[0934] 실시예 27



[0935] 상기 겔 제형의 유속 및 투과성 계수 데이터의 결과가 이하에 나타난다.

투여량	투과 촉진제	약물 유속 정상 상태에서 Jss (mg/cm <sup>2</sup> /hr)	투과성 계수 Kp (cm <sup>2</sup> /sec)
MH 14	IPM 0.5%	1.0796	2.1592 x 10 <sup>-2</sup>
MH 15	IPM 1%	0.9652	1.9304 x 10 <sup>-2</sup>
MH 16	IPM 2%	겔이 외관으로 불투명하였기 때문에 확산을 수행하지 않음	
MH 17	트랜스큐톨 P 0.5%	0.7799	1.5598 x 10 <sup>-2</sup>
MH 18	트랜스큐톨 P 1%	0.8968	1.7936 x 10 <sup>-2</sup>
MH 19	트랜스큐톨 P 2%	0.9076	1.8152 x 10 <sup>-2</sup>
MH 20	트랜스큐톨 P 5%	1.1092	2.2184 x 10 <sup>-2</sup>
MH 21	라브라졸 0.5 %	0.8614	1.7228 x 10 <sup>-2</sup>
MH 22	라브라졸 1 %	0.926	1.8520 x 10 <sup>-2</sup>
MH 23	라브라졸 2 %	0.950	1.900 x 10 <sup>-2</sup>

[0936]

MH 24	라브라졸 5%	0.7232	1.4464 x 10 <sup>-2</sup>
MH 25	올레산 0.5 %	0.8729	1.7458 x 10 <sup>-2</sup>
MH 26	올레산 1 %	수행하지 않음 - 겔 불투명	
MH 27	올레산 2%	수행하지 않음 - 겔 불투명	
MH 28	d-리모넨 0.5 %	0.8566	1.7132 x 10 <sup>-2</sup>
MH 29	d-리모넨 1%	수행하지 않음 - 겔 불투명	
MH 30	d-리모넨 2%	수행하지 않음 - 겔 불투명	
MH 31	게라니올 0.5%	0.9340	2.9745 x 10 <sup>-2</sup>
MH 32	게라니올 1%	수행하지 않음 - 겔 불투명	
MH 33	게라니올 2%	겔이 외관으로 불투명하였기 때문에 확산을 수행하지 않음.	
MH 34	유칼립톨 0.5 %	0.8617	1.7234 x 10 <sup>-2</sup>
MH 35	유칼립톨 1 %	수행하지 않음 - 겔 불투명	
MH 36	유칼립톨 2 %	수행하지 않음 - 겔 불투명	
MH 37	멘톨 0.5%	수행하지 않음 - 겔 반투명	
MH 38	멘톤 0.5%	수행하지 않음 - 겔 반투명	
MH 39	유게놀 0.5%	1.078	2.1560 x 10 <sup>-2</sup>
MH 40	(-) 카르본 0.5%	0.8503	1.7006 x 10 <sup>-2</sup>
MH 41	Brij 35 0.5%	0.7732	1.5464 x 10 <sup>-2</sup>

[0937]

[0938]

실시예 28

[0939]

메피바케인 HCl 겔 제형을 위한 투과 촉진제로서 0.5% 유게놀 및 0.5% (-) 카르본을 포함하는 투여 형태를 이용하여 생체 외 실험을 수행하였다. 도 13 및 도 14는 투여 형태 MH 39 및 MH 40의 투과성을 나타낸다.

[0940] 돼지 귀 피부를 사용하여 수행된 생체 외(Ex-vivo) 투과 연구

성분	투여 형태 (% w/w)	
	MH 39	MH 40
메피바케인 HCl	10	10
프로필렌 글리콜	10	10
에탄올	10	10
유게놀	0.5	-
카르본	-	0.5
카보폴 980P NF	2.5	2.5
*트리에탄올아민 (pH 를 조절하기 위해)	q.s	q.s
나트륨 메타바이설파이트	0.01	0.01
메틸파라벤	0.1	0.1
증류수 q.s	100	100
유속 (mg/cm <sup>2</sup> /hr)	0.4977	0.4675

[0941]

[0942] 다양한 겔 투여 형태로부터 메피바케인 HCl의 투과성에 대한 pH의 영향을 평가하였다(도 12 참조).

[0943] 포함된 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 예시적으로 설명하나 제한하는 것은 아니다. 다양한 조건 및 파라미터의 다른 적절한 변형 및 각색이 통상적으로 일어나고, 본 발명의 사상 및 범위 내에 있음이 당해 분야의 숙련자에게 명백하다.

[0944] 상기 투여 형태는 임의의 원하는 양으로 및 임의의 원하는 물리화학적 또는 기계적 특성 (예컨대, 입자 크기, 용융점, 점도)을 갖는 임의의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 약제학적 부형제는 약 0.000001% 내지 약 99.99%, 더욱 바람직하게, 약 0.001% 내지 약 95%, 및 더욱더 바람직하게, 약 0.01% 내지 약 90%이다.

[0945] 상기 투여 형태를 포함하는 메피바케인 및 상기 임의의 부형제는 상기 투여 형태를 제조하기 위해 임의의 원하는 순서로 포함될 수 있다. 메피바케인 및 임의의 포함된 부형제는 상기 투여 형태로 포함되기 전에 가공(예컨대, 경화, 밀링, 혼합, 가열, 액체로 만들, 수분 함량 조절, 정제)될 수 있고, 상기 투여 형태는 또한 제조 후 포장 및 판매 전에 추가로 가공될 수 있다 (예컨대, 주변 온도에서 경화, 특정 온도에서 경화). 상기 투여 형태 물질의 제조를 위해 사용되는 성분의 비율은 변화될 수 있다. 어떤 구체예에 있어서, 투여량 또는 메피바케인의 양의 변화는 다른 성분의 양의 유의한 변화를 요구하는 것은 아니다. 다른 구체예에 있어서, 다른 성의 양의 비율적 변화는 원하는 특성을 유지하기 위해 요구된다. 또 다른 구체예에 있어서, 투여량 또는 메피바케인의 양의 변화는 메피바케인의 원하는 특성 (예컨대, 효과의 온셋, 효과 기간, 속도 및 흡수 정도, 치료적 농도 및 효과, 등)을 제공하기 위해 성분들의 성질 또는 양의 변화를 필요하게 만든다.

[0946] 본 발명의 이들 및 다른 구체예는 본 명세서의 개시의 관점에서 당해 분야의 숙련자에게 쉽게 일어날 것이다. 포함된 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 예시적으로 설명하나 제한하는 것은 아니다. 다양한 조건 및 파라미터의 다른 적절한 변형 및 각색이 통상적으로 일어나고, 본 발명의 사상 및 범위 내에 있음이 당해 분야의 숙련자에게 명백하다. 부가적으로, 본 명세서에서 기술된 바와 같이 본 명세서에서 기술된 상기 약제학적 조성물의 각각의 다양한 구체예는 본 발명의 기술된 방법의 각각의 다양한 구체예와 함께 사용될 수 있음이 이해된다.

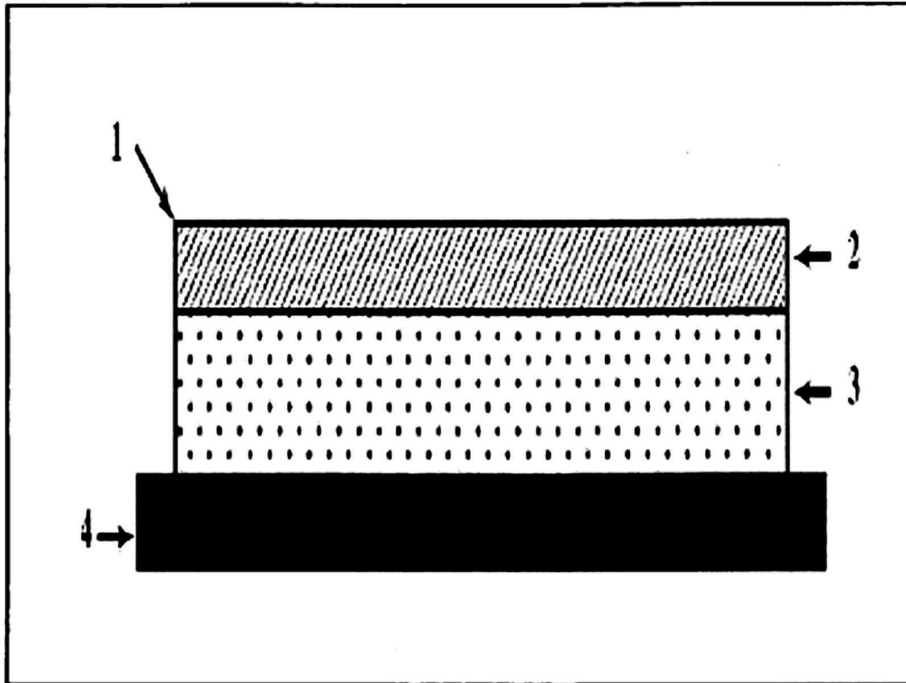
[0947] 본 명세서에서 인용된 모든 특허 문헌 (예컨대, 특허 및 특허 출원) 및 비-특허 문헌 (예컨대, 교과서, 교과서 장(chapters), 논문, 다른 간행물, 참고문헌, 소프트웨어, 데이터 및 데이터베이스)은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로서 포함된다.

[0948] 본 발명은 이제 완전히 기술되었으나, 본 발명이 본 발명 또는 이의 임의의 구체예의 범위에 영향을 미치지 않고 조건, 제형, 및 다른 파라미터의 넓거나 동등한 범위 내에서 실시될 수 있는 것으로 당해 분야의 숙련자에게

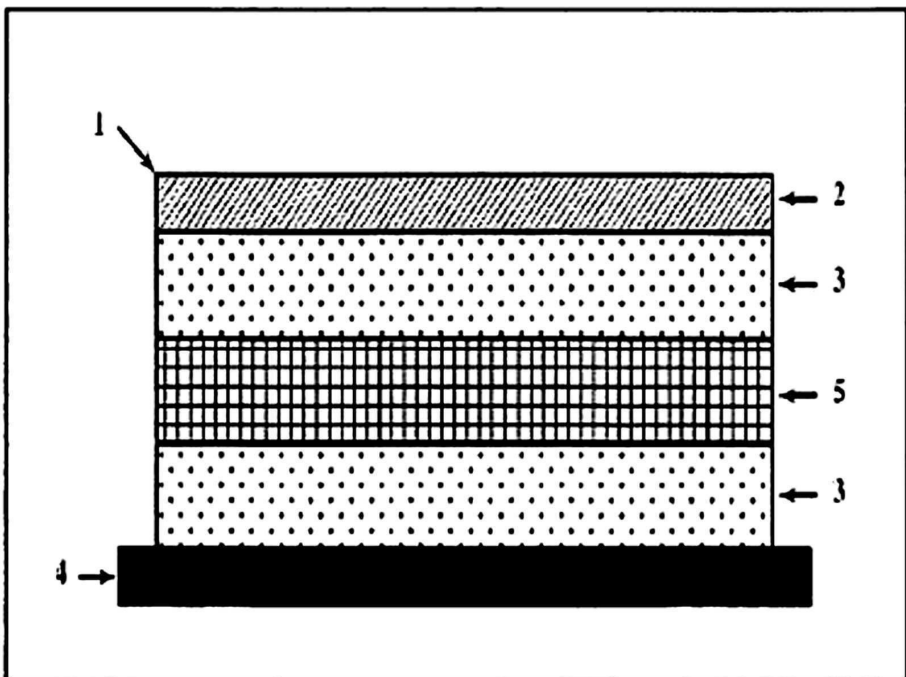
이해될 것이다.

도면

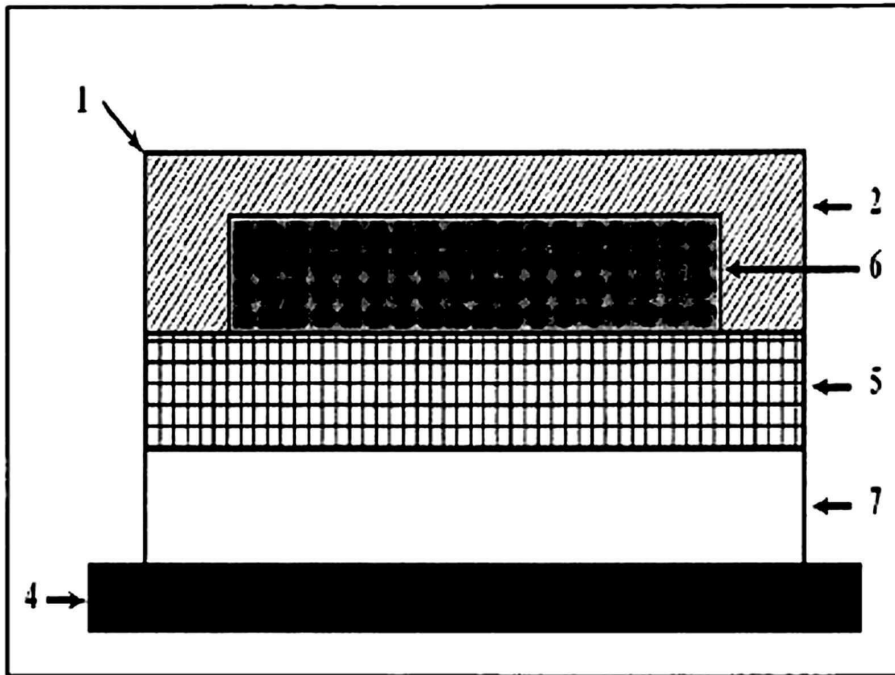
도면1



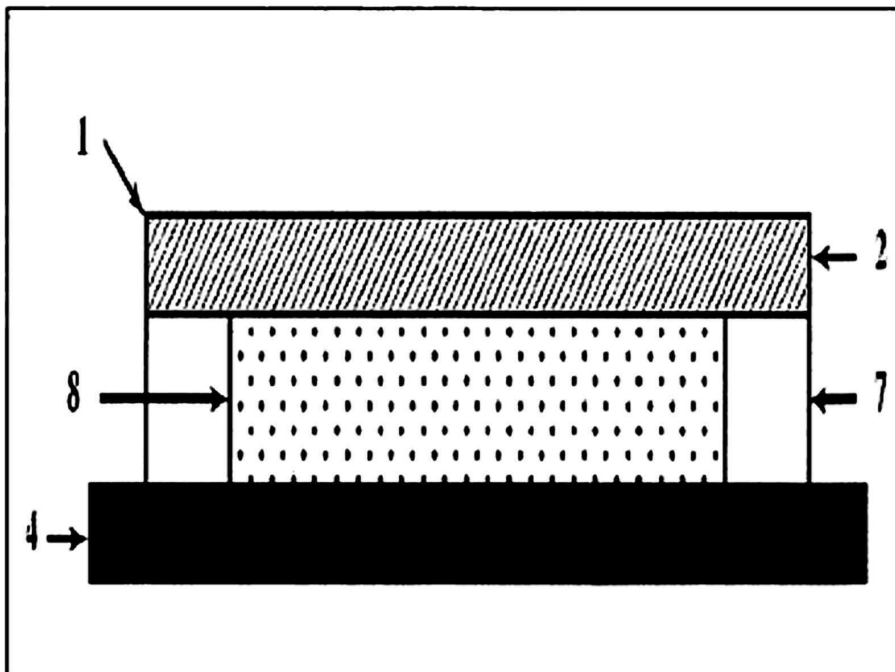
도면2



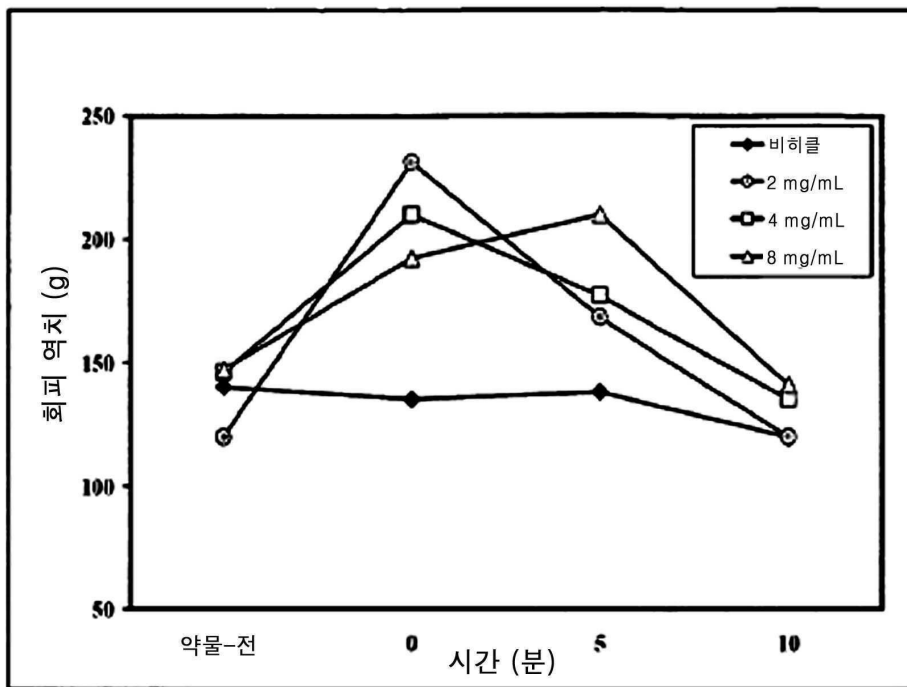
도면3



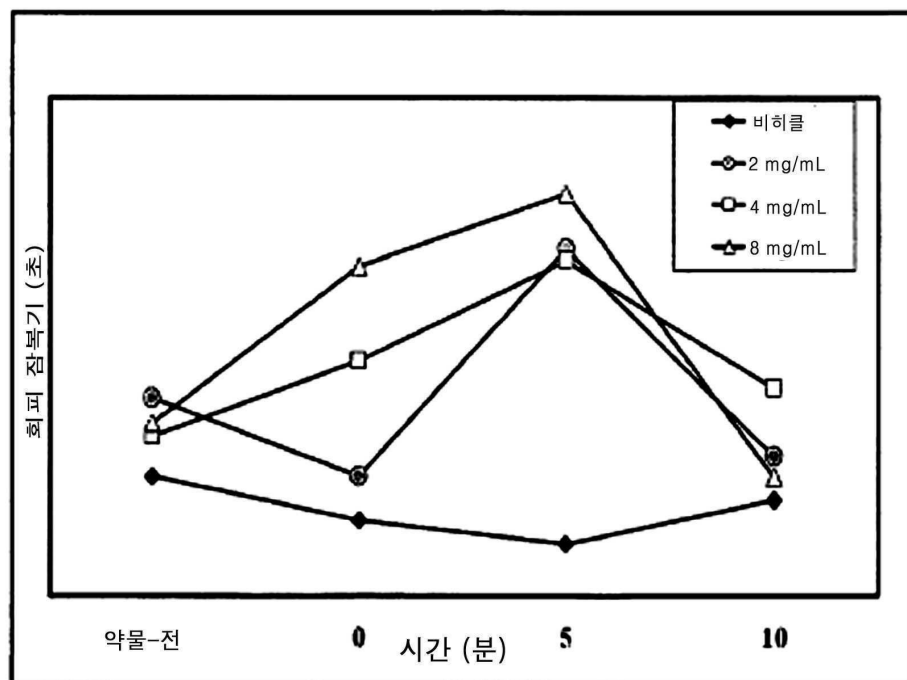
도면4



도면5

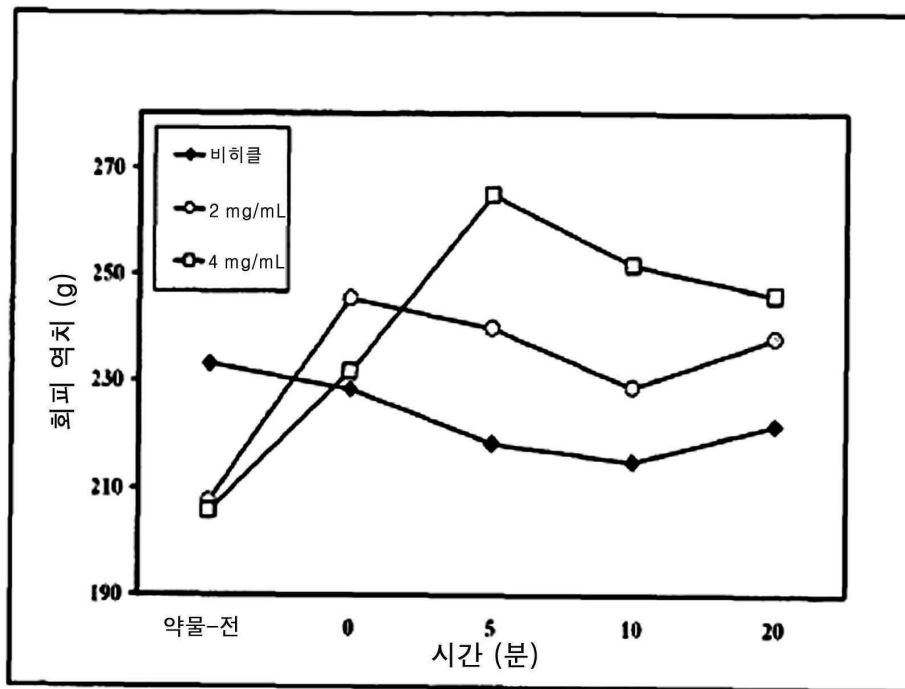


도면6

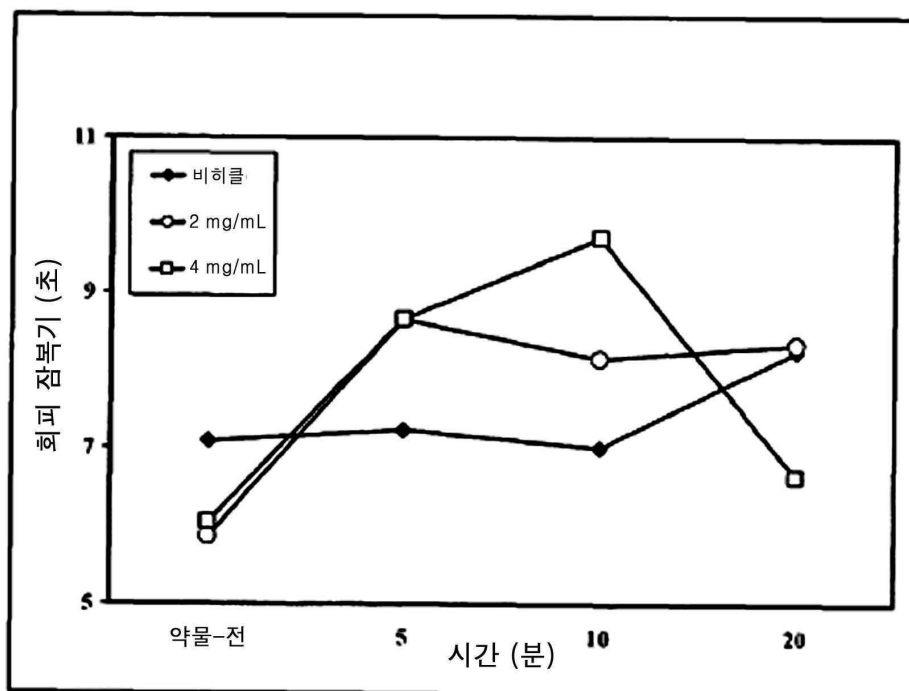




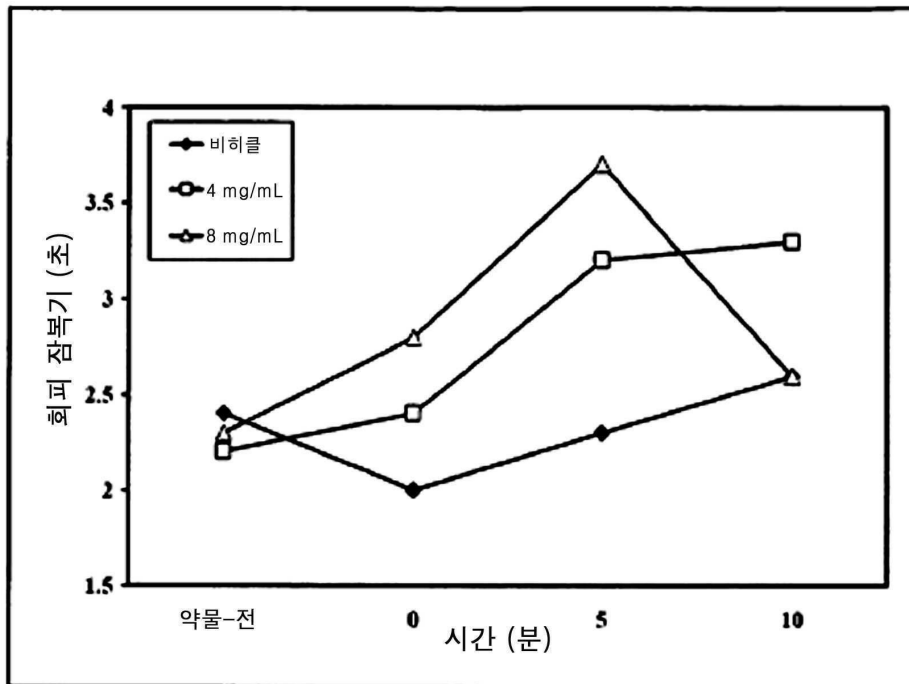
도면7



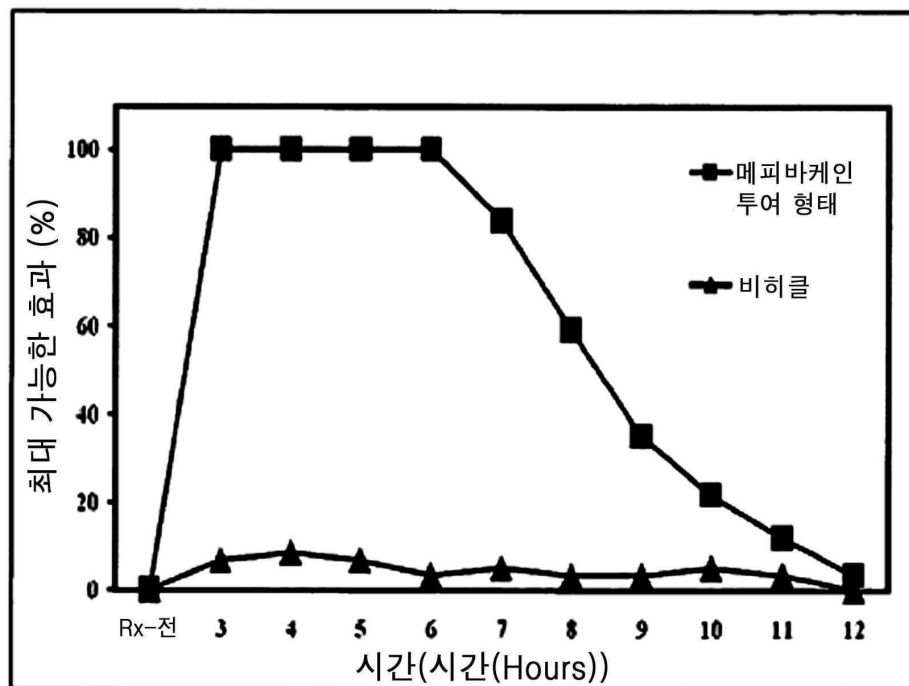
도면8



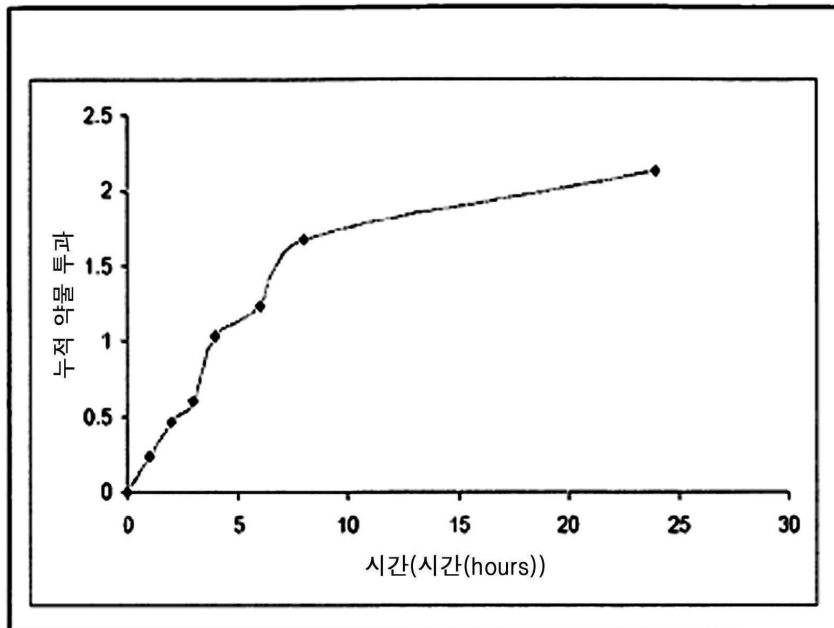
도면9



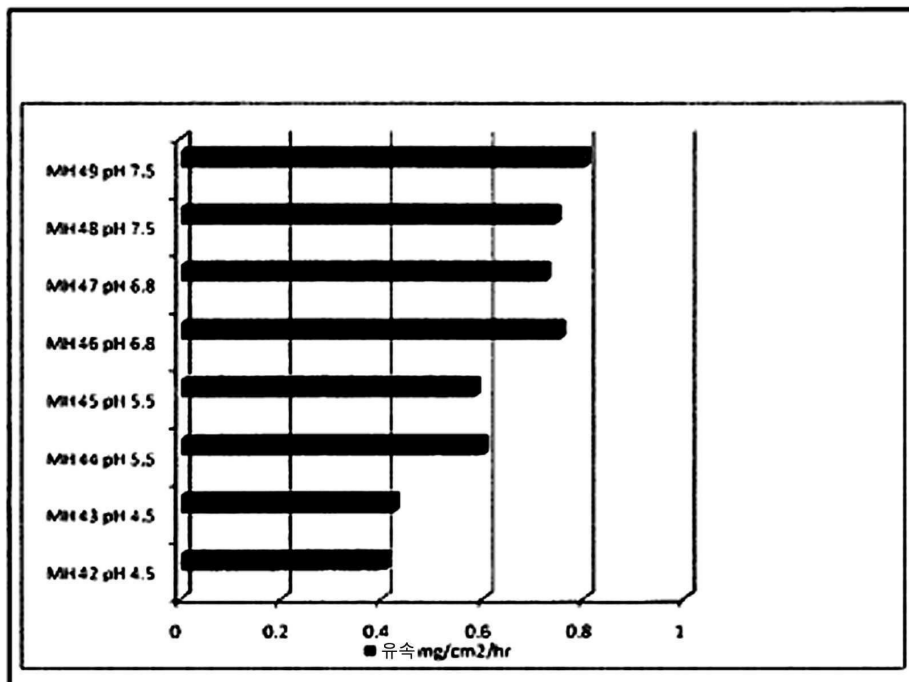
도면10



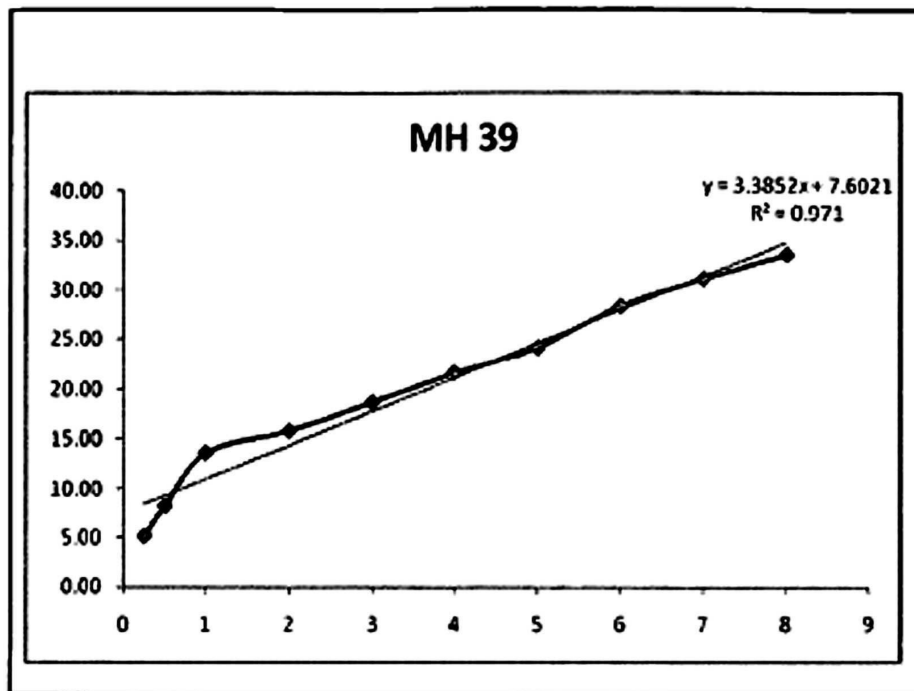
도면11



도면12



도면13



도면14

