



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년08월19일

(11) 등록번호 10-1545754

(24) 등록일자 2015년08월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7016353

(22) 출원일자(국제) 2007년12월28일

심사청구일자 2012년12월27일

(85) 번역문제출일자 2009년08월04일

(65) 공개번호 10-2009-0099009

(43) 공개일자 2009년09월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/089018

(87) 국제공개번호 WO 2008/085765

국제공개일자 2008년07월17일

(30) 우선권주장

11/650,174 2007년01월05일 미국(US)

11/985,162 2007년11월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2001030288 A1

WO2004069198 A1

(73) 특허권자

아셀알렉스 파마슈티컬스 인코퍼레이티드

미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 체서피크 드라이브 575

(72) 발명자

팔머 파멜라

미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 바스케즈 애비뉴 140

슈렉 토마스

미국 94028 캘리포니아주 포틀라 밸리 윌로우브룩 드라이브 140

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 16 항

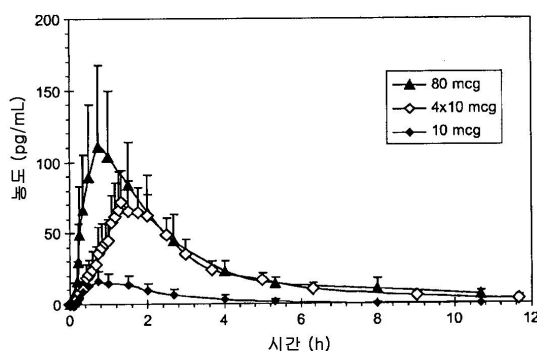
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 통증 치료를 위한 서펜타닐을 함유하는 작은 부피의 경구 경점막 제형

(57) 요약

구체의 구강 점막에 작은 부피의 서펜타닐 함유 약물 제형을 투여하기 위한 조성물, 방법 및 시스템이 개시되어 있다.

대표도 - 도6



(72) 발명자

차니스 스텔리오스

미국 94560 캘리포니아주 뉴어크 위컴브 플레이스
35241

하멜 래리

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 아버 코트
1215

푸티아틴 앤드류 1세

미국 94960 캘리포니아주 샌 앤셀모 서 프란시스
드레이크 28

램퍼소드 찰스

미국 94133 캘리포니아주 샌프란시스코 유니온 스트리트 945 아파트먼트 1이

에드워즈 브루스

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 쿨맨 에비뉴
689

명세서

청구범위

청구항 1

주체에 대한 경구 경점막 투여를 위한 제형으로,

5 ~ 100 마이크로그램 (mcg) 의 서펜타닐, 및 생체접착성 재료를 포함하고, 상기 생체접착성 재료는 상기 주체의 구강 점막에 대한 접착을 제공하며, 상기 제형은 0 초과 30 마이크로리터 미만의 부피 또는 0 초과 30 mg 미만의 질량을 갖는 제형.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 제형은 5 mcg, 10 mcg, 15 mcg, 20 mcg, 30 mcg, 40 mcg, 50 mcg, 60 mcg, 70 mcg, 80 mcg, 및 100 mcg 으로 이루어진 군에서 선택된 서펜타닐의 투여분을 포함하는 제형.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제형은 0 초과 10 mg 미만의 질량 또는 0 초과 10 μ l 미만의 부피를 갖는 제형.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 경구 경점막 투여는 혀밑 투여 또는 볼 투여인 제형.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제형의 침식 시간은 30 초에서부터 5 분, 10 분, 15 분 및 30 분으로 이루어지는 군에서 선택되는 시간까지인 제형.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

상기 제형은 혀밑 경로를 통해 상기 제형 중의 서펜타닐의 총 양의 적어도 55 %, 적어도 60 %, 적어도 65 %, 적어도 70 %, 적어도 75 %, 적어도 80 %, 적어도 85 %, 적어도 90 %, 적어도 95 %, 적어도 98 % 또는 적어도 99 %를 전달하는데 효과적인 제형.

청구항 7

제 4 항에 있어서,

주체에 대한 상기 제형의 1회 혀밑 투여는 50 % 보다 큰 생체이용률을 나타내는 제형.

청구항 8

제 4 항에 있어서,

주체에 대한 상기 제형의 1회 혀밑 투여는 60 % 보다 큰 생체이용률을 나타내는 제형.

청구항 9

제 4 항에 있어서,

주체에 대한 상기 제형의 1회 혀밑 투여는 70 % 보다 큰 생체이용률을 나타내는 제형.

청구항 10

제 4 항에 있어서,

주체에 대한 상기 제형의 1회 허밀 투여는 0 초과 40 % 미만의 변동 계수를 갖는 $T_{최대}$ 를 나타내는 제형.

청구항 11

제 4 항에 있어서,

주체에 대한 상기 제형의 허밀 투여를 반복한 후의 생체이용률은 상기 주체에 대한 1회 허밀 투여 후의 생체이용률보다 큰 제형.

청구항 12

제 4 항에 있어서,

반복된 허밀 투여 후의 $T_{최대}$ 와 그 이전의 허밀 투여의 시간 사이의 차는 상기 주체에 대한 1회 허밀 투여 후의 $T_{최대}$ 보다 짧은 제형.

청구항 13

제 4 항에 있어서,

주체에 대한 상기 제형의 반복된 허밀 투여는 0 초과 40 % 미만의 변동 계수를 갖는 $T_{최대}$ 를 나타내는 제형.

청구항 14

제 1 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 제형은 마름모꼴 알약, 환약, 정제, 막 및 스트립으로 이루어진 군에서 선택되는 제제.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 제형은 정제인 제형.

청구항 16

제 1 항 또는 제 4 항에 따른 제형을 포함하는 단일 투여 어플리케이션 (SDA).

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

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 주체에 대한 경구 경점막 투여를 위한 방법 및 시스템과 함께 작은 부피의 서펜타닐 함유 약물 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 구강 제형은 시장에서 모든 약물 제형의 약 80% 를 차지한다. 그 구강 제형은 비 침투식이며, 쉽게 투여되고, 높은 환자 순응성을 갖는다. 그러나, 구강 투여된 치료제는 혈액 내로 위장 (GI) 점막에 걸쳐 흡수하기 위해 위와 소장 에 급속히 전달된다. 급성의 병을 제어하는데 적합하지 않은 비교적 긴 작용발현 시간 (onset time) 또는 이상한 흡수 특징을 나타내는 GI 영역 내의 신진대사와 간장 내의 신진대사로 인해, 구강 투여 후 약물 흡수의 효율성이 낮아질 수 있다. 시장에서의 구강 제형의 대부분은 GI 전달을 위해 설계된다. 비교적 작은 구강 제형이 구강 점막을 통한 전달을 위해 설계된다.

[0003] 경구 경점막 전달은 여러 가지 이점을 제공하는데, 특히 친유성 약물에 대해서, 구강 전달 보다 최대 혈장 농도 ($C_{최대}$) 까지의 짧은 작용발현 시간을 제공할 수 있다. 이는 약물이 아주 혈관이 발달된 점막 조직을 통해 혈장으로 직접적이며 효율적으로 급속하게 통과하여, 느리고 종종 비효율적인 가변성 GI 흡수를 회피하면서 순환 기관에 빨리 도달하기 때문이다. 따라서, 약물은, 급속 작용발현, 일정한 $T_{최대}$ 및 $C_{최대}$ 가 이로운 경우, 구강 공동의 점막을 통해 (예컨대 혀 밑 경로를 통해) 전달되는 것이 유익하다.

[0004] 경구 경점막 약물 전달의 과정에서, 약물은 구강 공동의 상피 점막을 통해 흡수된다. 그러나, 경구 경점막

전달과 관련된 빈번한 주요 위험은 연속 생성, 역류 및 타액 삼킴으로 인해 약제를 삼킬 가능성이 커진다는 것이다. 이는 사용되는 제형이 상당한 타액 반응을 일으킬 만큼 충분히 커서 약물의 삼킴 및/또는 구강 점막으로부터 제형의 제거를 일으키는 경우 특히 위험하게 된다.

- [0005] 허밀 정제, 알약, 마름모꼴 알약, 스틱 상의 마름모꼴 알약, 츄잉 껌, 및 볼 패치와 같은 다양한 고체 제형이 구강 점막 조직을 통해 약물을 전달하기 위해 사용되어 왔다. 마름모꼴 알약 및 정제와 같은 니트로글리세린 허밀 정제와 같은 고체 제형은 약물의 경구 경점막을 위해 사용되어 왔다.
- [0006] 재현가능하며 효과적인 약물 전달 기술이 특히, 서펜타닐과 같이 오피오이드와 같은 물질에 적용하는 경우, 활발한 연구 영역을 대표한다.
- [0007] 관련 기술은 예컨대 허밀 공간과 같은 구강 점막에 서펜타닐의 전달을 위한 고체 약물 제형을 기재하지 않는다.
- [0008] 제어된 접근의 경구 경점막 약물 분배 시스템은 구강 및 정맥 경로와 같은 통상의 약물 투여 수단보다 많은 이점을 제공하는데, 그 중 가장 중요한 것은 현재이용가능한 제형보다 빠르고 일정한 작용발현, 더 일정하고 예측 가능한 혈장 농도, 높고 더 일정한 생체이용률과 같은 추가의 이점과 함께, 안전성의 향상이다.
- [0009] 이는 특히 통증, 더 상세하게는 급성 (즉, 수술 후), 간헐성 및 돌발성 통증의 치료에 관한 것이다.
- [0100] 따라서, 약물 남용 및/또는 전용 가능성을 최소화 하면서, 통증 치료를 위해 서펜타닐과 같은 오피오이드를 투여 (예컨대, 환자 제어 투여) 하기 위해 사용될 수 있는 약물 제형, 방법 및 시스템에 대한 요구가 남아있으며, 그 약물 제형은 구강 점막을 통해 안전하고 제어된 약물 전달을 제공하는 장치에 의해 투여된다.
- [0111] 본 발명은 이러한 요구를 다룬다.

발명의 상세한 설명

- [0112] 주체에 대해 개시된 서펜타닐 제형의 1회 허밀 투여는 다음 중 1 이상을 나타낸다: 50% 초과와 생체이용률, 40% 미만의 변동 계수를 갖는 AUC_{inf} , 40% 미만의 변동 계수를 갖는 $T_{최대}$, $C_{최대}$ 와 제형의 서펜타닐의 양 사이의 선형적 관계, 및 AUC_{inf} 와 제형의 서펜타닐의 양 사이에 선형적 관계.
- [0113] 주체에 대해 개시된 서펜타닐 제형의 반복된 허밀 투여는 다음 중 1 이상을 나타낸다: 주체에 대해 1 회 허밀 투여 후의 생체이용률보다 우수한 생체이용률, 주체에 1 회 허밀 투여 후의 $T_{최대}$ 보다 짧은, 반복된 허밀 투여 후 $T_{최대}$ 와 이전의 허밀 투여 시간 사이의 차, 및 40% 미만의 변동 계수를 갖는 $T_{최대}$.
- [0114] 개시된 서펜타닐 제형은 통증 치료 방법에서 유용성을 발견한다.
- [0115] 통증 치료 방법에서 허밀 공간에 서펜타닐 제형의 배치를 위한 분배 장치의 용도가 개시되어 있으며, 배치/투여는 환자 제어될 수 있다.
- [0116] 개시된 손으로 잡는 분배 장치는 다음 요소 중 1 이상을 포함한다: 타액 진입을 차단하거나 지연하는 수단을 갖는 분배 단부를 갖는 하우징, 락아웃 요소, 사용자 식별 요소, 및 1 이상의 약물 제형을 수용하도록 구성된 1회용 카트리지.
- [0117] 락아웃 요소는 최소 20 분의 기간으로 서펜타닐의 반복된 허밀 투여를 제공할 수 있다.
- [0118] 카트리지는 스마트 카트리지 인지 시스템을 포함하며, 그 시스템은 카트리지의 물리적 주요 요소, 광학적으로 검출되는 요소 또는 패턴, 카트리지의 바 코드, 카트리지의 자기적 태그, 카트리지의 RFID 태그, 카트리지의 전자 마이크로칩, 또는 그 조합을 포함한다.

실시예

I. 도입

- [0047] 본원에서는 장치를 이용하여 서펜타닐을 함유하는 작은 부피의 제형의 경구 경점막 (예컨대, 허밀) 투여를 위한 조성물, 방법, 시스템, 키트 및 분배 장치가 제공된다. 제형의 경구 경점막 투여는 타액 반응을 최소화하고, 따라서 GI관에 약물의 전달을 최소화하여, 약물의 대부분이 구강 점막을 지나 전달된다. 작은 부피의 약물 제형은 구강 점막에의 접촉을 용이하게 하는 생체접착성을 가지므로, 삼킴으로 인한 섭취 및 비효율적인 전달을 최소화한다.

- [0048] 청구되는 작은 부피의 서펜타닐 함유 제형은 일부 실시형태에서 "허밀 서펜타닐 NanoTabs™"이라 불리며, 현재 이용가능한 통증 치료에 비해 안전성 및 효율성 모두에 대해 많은 이점을 제공한다.
- [0049] 다음 기재는 본 발명을 이루는 제형, 약물 분배 장치, 방법, 시스템 및 키트를 나타낸다. 본 발명은 특정 제형, 장치, 방법론, 시스템, 키트 또는 본원에서 설명되는 의약 조성물 등으로 한정되지 않으며, 물론 변할 수 있다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 한정하지 않는 것을 알 수 있다.
- [0050] 첨부된 청구항 및 본원에서 사용되는 단수 형태는 문장이 명확하게 지칭하지 않는다면 복수의 참조를 포함한다는 것을 주의해야만 한다. 따라서, 예를 들어, "약물 제제"는 복수의 그러한 제형을 포함하고, "약물 전달 장치"는 약물 제형 및 그러한 제형의 격납, 저장 및 전달을 위한 장치를 포함하는 시스템을 포함하는 것으로 참조된다.
- [0051] 그렇지 않다면, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 종래 기술 중 하나에서 통상적으로 이해되는 용어와 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 설명되는 것과 유사하거나 동일한 어떠한 방법, 약물 전달 장치 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있더라도, 바람직한 방법, 장치 및 재료가 본원에서 설명된다.
- [0052] 본원에서 논의된 공보는 본 발명의 출원 일자 전에 공개를 위해서만 제공된다. 본원에 언급된 공보는 본 발명이 종래 발명의 개시물보다 앞서서는 안됨을 인정하는 것을 뜻하는 것은 아니다.
- [0053] **II. 정의**
- [0054] 용어 "활성제" 또는 "활성"은 본원에서 용어 "약물"과 상호교환적으로 사용될 수 있고, 임의의 치료 작용제를 의미한다.
- [0055] 용어 "접착"은 본원에서 약물 제형 또는 제제에 관해서 사용되는데, 그 약물 제형 또는 제제는 점막 표면과 같은 표면에 접촉되고 외력의 작용 없이 표면에 유지된다. 용어 "접착"은 임의의 특정 점착 또는 결합 정도를 내포하는 의미가 아니고, 또한 임의의 영구적 정도를 내포하는 의미도 아니다.
- [0056] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "진통제"는 서펜타닐 또는 서펜타닐 동종물, 예컨대, 알펜타닐, 펜타닐, 로펜타닐, 카르펜타닐, 레미펜타닐, 트레펜타닐 또는 미르펜타닐, 뿐 아니라 1 종 이상의 치료 화합물을 포함하는 제형을 포함한다. 어구 "서펜타닐 또는 동종물"의 사용은 이러한 선택된 오피오이드 화합물 중 오직 1 개만의 용도, 또는 오직 1 개만을 포함하는 제형으로 제한된다는 의미는 아니다. 더욱이, 서펜타닐 단독 또는 선택된 서펜타닐 동종물 단독에 대한 참조, 예를 들어, "알펜타닐"에 대한 참조는 본 발명의 방법에 따른 전달에 적합한 약물의 예시인 것으로만 이해되고, 임의의 방식으로 제한되는 의미는 아니다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "AUC"는 혈장 대 시간으로 약물의 농도 그래프 중의 "곡선 아래 면적"을 의미하며, 또한 "AUC_{inf}"라 불린다. AUC는 일반적으로 0에서 무한대까지의 시간 간격에 대해 주어지지만, 그러나, 명백하게 혈장 약물 농도는 환자에 대해 '무한대'까지 측정될 수 없어서, 수학적 등식을 사용하여 농도 측정의 제한된 수로부터 AUC를 추정한다.
- [0058] $AUC_{inf} = AUC_t + C_{최종} / \lambda_z$ (여기서 최종은 최종 혈장 농도임)
- [0059] 실제적 의미로, AUC_{inf}는 흡수 속도와 무관하게 신체에 의해 흡수된 약물의 총량을 나타낸다. 이것은 동일 투여분의 2 개의 제제가 신체에 대해 약물의 동일 투여분을 방출하는지를 결정하고자 하는 경우에 유용하다. 정맥내 투여된 동일 투여분과 비교한 경점막 제형의 AUC_{inf}는 생체이용률의 평가를 위한 기준으로서 역할한다.
- [0060] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "생체접착"은 점막을 포함하는 생물학적 표면에 대한 접착을 말한다.
- [0061] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "생체이용률" 또는 "F"는 "% 생체이용률"을 의미하고, 정맥내 투여되는 경우 동일 약물과 비교해 시험품으로부터 흡수된 약물의 분획을 나타낸다. 이는 의도된 경로로부터 전달 이후 시험품의 AUC_{inf} 대 정맥내 투여 이후 동일 약물에 대한 AUC_{inf}로부터 산출된다. 허밀 투여의 절대적 생체이용률은 다음 식으로 판정된다:

$$F(\%) = \frac{AUC_{inf}^{허용}}{AUC_{inf}^{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{허용}}$$

[0062]

[0063]

본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "돌발성 통증"은 다른 제어된 통증의 원인에 발생하는 조절된 고통의 격심한 강도까지의 일시적인 폭발이다. "돌발성 통증"은 1 또는 2 분 정도로 짧게 또는 30 분 이상으로 길게, 짧은 시간 동안 집중될 수 있다.

[0064]

용어 "카트리지"는 본원에서, 1 이상의 약물 제형, 통상적으로 200 개까지의 약물 제형을 수용하도록 구성된 일회용 카트리지에 관하여 사용된다. 카트리지는 통상적으로, 카트리지 상에 물리적 주요 요소를 갖는 스마트 카트리지 인지 시스템, 카트리지 상의 바 코드, 카트리지 상의 마그네틱 태그, 카트리지 상의 RFID 태그, 카트리지 상의 전자 마이크로칩 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 카트리지는 1 이상의 적재정제를 더 포함할 수 있으며, 적어도 1 개의 적재정제는 제형의 분배 전에 분배된다.

[0065]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "C_{최대}"는 약물 투여 후 관찰된 최대 혈장 농도를 의미한다.

[0066]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "동종물"은 공통 화학 구조의 여러 변형에 또는 구성 중 하나를 말한다.

[0067]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "붕괴"는 "침식"과 상호교환가능하게 사용되며, 제형이 파괴되고 정제 단독의 물리적 온전성에 관계되는 물리적 방법을 의미한다. 이것은 더 작은 조각 및 궁극적으로, 미세 및 큰 미립자로 파괴되거나 또는, 대안적으로, 정제가 사라질 때까지 외부로부터 침식되는 것을 포함하는 다수의 상이한 방식으로 발생할 수 있다.

[0068]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "용해"는 활성 성분이 시험관 내 용매 또는 생체 내 생리적 유액, 예를 들어, 타액의 존재 하에, 방출, 침식의 확산의 메카니즘과 무관하게 정제로부터 용해되는 과정을 의미한다.

[0069]

"분배 장치", "약물 분배 장치", "분배기", "약물 분배기", "약물 투여 분배기", "장치" 및 "약물 전달 장치"라는 용어는 본원에서 "분배 장치"와 상호교환가능하게 사용되고 약물 제형을 분배하는 장치를 말한다. 1회 투여 어플리케이션은 "약물 분배 장치"로 여겨진다. 분배 장치는 환자의 구강 점막에 전달하기 위해 제형으로 된 약제의 제어된 안전한 전달을 위한 기구를 제공하며, 마름모꼴 알약, 환약, 정제, 캡슐, 막, 스트립, 액체, 패치, 필름, 젤, 스프레이 등의 제형의 저장 및/또는 전달을 위해 채택된다.

[0070]

장치에 대해 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "분배 단위"는 주둥이 및 측판을 포함하며, 주체의 구강 점막에 약물 제형을 전달하는 장치의 일부분을 의미한다.

[0071]

용어 "약물", "약제", "약리학적 활성제" 등은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 일반적으로 동물의 생리학을 변경하는 임의의 물질을 말하며, 경구 경점막 경로에 의해 효과적으로 투여될 수 있다.

[0072]

용어 "침식 시간"은 제형이 사라질 때까지 고체 제형이 부서지기 위해 필요한 시간을 의미한다.

[0073]

"FOB"라는 용어는 데이터를 업로드하고, 데이터를 다운로드하고, 약물 분배 장치에 대한 접근을 제어하고, 약물 제형에 대한 접근을 제어하고, 또는 약물 분배 장치의 사용자 인터페이스를 강화하거나 또는 변경하기 위해 분배기와 결합하여 사용될 수 있는 소형의 손에 잡아 휴대가능한 전원식 전자 도킹 장치를 말한다. FOB는 유선 또는 무선 방식으로 약물 분배 장치와 연통 또는 도킹할 수 있다. FOB는 특히 병원 세팅에서, FOB가 의사 또는 간병인 등의 건강 관리 전문가의 목에 걸릴 수 있도록 하기 위해서 끈에 부착되도록 적용될 수도 있다. 약물 분배 장치는 FOB를 통해 의사 또는 간병인과 연통할 수 있다.

[0074]

본원에서 사용되는 "제제 (formulation)" 및 "약물 제제"라는 용어는 적어도 하나의 치료 활성 물질을 포함하고 주체에 전달하기 위한 다수의 제형 중 어떠한 제형에도 제공될 수 있는 물리 조성물을 말한다. 제형은 마름모꼴 알약 (lozenge), 환약, 캡슐, 막, 스트립, 액체, 패치, 필름, 겔, 스프레이 또는 다른 형태로 제공될 수도 있다.

[0075]

본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "히드로겔 형성 제제"는, 수용액, 예컨대 체액 및 특히 구강 점막 내의 체액과 접촉시 그 자리에서 수화 겔을 형성하는 방식으로 물을 흡수할 수 있는 물이 크게 결합된 고체 제제를 의미한다. 겔의 형성은 시간에 따른 치료 약물 방출의 조절을 허용하면서, 독특한 붕괴 (또는 침식) 동역학을 따른다. 더욱이, 용어 "히드로겔 형성 제제"는 체액, 특히 구강 공동내의 체액과 접촉시 약물을 방출하는 필름으로 변형되는, 물이 크게 결합된 고체 제제를 나타낸다. 이러한 필름은 약물 방출과 흡수를 위해 이용가능한 표면적을 증가시켜 약물을 더 빨리 흡수할 수 있다.

- [0076] 본원에서 용어 "락아웃 요소"는 "락아웃 시간"을 제공하는 장치의 요소에 관하여 사용된다.
- [0077] 본원에서 용어 "락아웃 시간"은 장치가 약물 접근가능성을 허용하지 않는, 즉 제형이 "락 아웃 시간" 동안 분배될 수 없는 기간에 관하여 사용된다. "락아웃 시간"은 고정된 시간 간격, 소정의 간격, 소정의 가변적인 간격, 알고리즘에 의해 결정된 간격, 또는 원격 컴퓨터 또는 도킹 스테이션으로부터 장치에 연결되어 있는 가변성 간격으로 프로그래밍될 수 있다.
- [0078] 용어 "로그P"는 옥타놀과 물 사이의 비이온화 화합물의 평형 농도의 비율의 로그를 의미한다. P 는 또한 "옥타놀 물 분할 계수"라 불리며, 주어진 약물의 화학적 특징 소수성 또는 지방친화성을 정량화하는 수단으로서 역할한다.
- [0079] 용어 "점막접착"은 본원에서 점액에 의해 덮히는 점막, 예컨대 구강 내의 것들에 부착되는 것을 말하는 것으로 사용되고, 본원에서 임의의 생물학적 표면에 대한 부착을 말하는 용어 "생체접착"과 상호교환적으로 사용된다.
- [0080] 용어 "점막"은 일반적으로 체내 점액 코팅된 임의의 생물학적 막을 말한다. 구강의 점막을 통한 흡수에 특히 관심이 있다. 따라서, 구강 점막 흡수, 즉 볼, 혀 밑, 잇몸 및 구개 흡수는 구체적으로 본 발명에 의해 고려된다.
- [0081] 용어 "점막 저장"은 본원에서 점막 내의 또는 점막 바로 아래의 약리적 활성 물질의 저장소 또는 저장을 나타내는 아주 넓은 범위의 의미로 사용된다.
- [0082] 용어 "비순차적 입자 혼합물" 또는 "비순차적 혼합물"은 본원에서, 혼합물이 약리적 활성제, 생체접착제, 또는 생체접착 촉진제, 또는 다른 정제 성분에 대해 순차적이지 않는 제제에 관한 것으로 사용된다. 더욱이, 이는 본원에서, 건식 혼합을 포함하는 처리에 의해 제조되는 임의의 제제에 관한 것으로 사용되며, 그 제제는 약물 입자가 큰 운반체 입자의 표면에 걸쳐 균일하게 분포되어 있지 않다. 그러한 "비순차적" 혼합은, 비순차적 방식의 입자의 건식 혼합을 포함할 수 있으며, 약물, 생체접착제 또는 생체접착 촉진제 및/또는 붕괴제(disintegrant)를 갖는 특정 첨가제의 첨가/혼합의 순서에 대해 요건이 없다. 더욱이, 비순차적 혼합 처리에서 약물 입자의 크기는 제한이 없다. 약물 입자는 25 μm 를 초과할 수 있다. 더욱이, "비순차적 혼합물"은 일차 운반체 입자가 붕괴제를 혼합하지 않은 임의의 혼합 처리를 포함할 수 있다. 마지막으로, "비순차적 혼합물"은 임의의 "습식 혼합" 처리, 즉 혼합 처리 중에 용매 또는 비용매가 첨가되는 처리, 또는 혼합 처리 중에 약물이 용액 또는 부유 형태에 첨가되는 임의의 혼합 처리에 의해 제조될 수 있다.
- [0083] 본원에서 사용되는 "작동 연결된"은 어떠한 목적을 이루기 위해 의도된 대로 기능하도록 구성요소가 장치에 제공되는 것을 의미한다. 예를 들어, 풀기 기구에 더 작동 연결되어 있는 CPU 에 작동 연결되어 있는 메모리 장치는, 작동시에 약물 전달의 상태 또는 이력을 체크하기 위해 CPU 가 메모리 장치와 연통하고, 이후 약물을 풀어 분배하기 위해서 풀기 기구(예컨대, 솔레노이드 및 스위치를 통해)와 연통하는 것을 나타내는 것을 의미할 수 있다.
- [0084] 본원에서 용어 "오피오이드 투약 경험이 없는 환자"는 수 주 내지 수 개월에 걸쳐 오피오이드 성분의 반복된 투여를 받지 않은 환자에 대해 사용된다.
- [0085] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "오피오이드 내성 환자"는 만성 투여로 오피오이드 성분의 효과(예를 들어, 진통, 메스꺼움 또는 진정)가 감소되는 것을 특징으로 하는 생리학적인 상태를 의미한다. 오피오이드 성분은 아편 또는 그의 유도체를 함유하는 것과 유사한 진통, 진정 및/또는 메스꺼움 효과를 갖는 약물, 호르몬 또는 기타 화학적 성분이다. 진통 내성이 전개되는 경우, 동일한 수준의 진통이 일어나도록 오피오이드 성분의 투여분을 증가시킨다. 상기 내성은 부작용으로 확장되지 않을 것이고, 부작용은 투여분이 증가하면서 잘 용인되지 않을 수 있다.
- [0086] 용어 "경구 경점막 제형"과 "약물 제형"은 본원에서 호환적으로 사용될 수 있고, 약리적 활성 물질, 예컨대 서펜타닐과 같은 약물을 포함하는 제형을 말한다. 구강 제형은 구강 점막에 의해 약리적 활성 물질을 순환기에 전달하기 위해 사용되며, 전형적으로 "혀 밑 제형"이나, 일부 경우에서 다른 경구 경점막 경로가 사용될 수 있다. 제형은 약리적 활성 물질의 방출 시점이 언어될 수 있는 제제를 제어하여, 구강 점막을 통한 약리적 활성 물질의 전달을 제공한다. 제형은 제약적으로 수용가능한 첨가제를 포함하며, U.S.출원 일련 번호 11/650,174 에 상술된 바와 같이, NanoTabTM으로 불릴 수 있다. 제형은 제제를 포함하며, 그 제제는 발포성이 없고, 본질적으로 운반체 입자의 표면에 접촉된 약물의 극미립자의 무수(water-free) 순차 혼합물을 포함하지 않으며, 그 운반체 입자는 실질적으로 약물의 극미립자보다 크다.

- [0087] 본원에서 사용되는 "경구 경점막 약물 전달" 및 "경구 경점막 투여"라는 용어는 삼킨 후 GI 흡수를 통한 것이 아니라, 경구 경점막 경로를 통해 실질적으로 발생하는 약물 전달을 가리키는데 사용된다. 이는 볼, 혀 밑, 그리고 입의 잇몸 경점막 영역을 통한 전달을 포함한다.
- [0088] "주둥이"라는 용어는 "분배 팁" 및 "전달 팁"이라는 용어와 상호교환가능하게 사용되며, 구강 점막 (예컨대, 혀 밑 공간) 에 제형을 전달하는 약물 제형 분배기의 분배 팁 및/또는 위치맞춤 팁을 말한다.
- [0089] 용어 "무선 주파수 식별 장치" 또는 "RFID"는 RFID 태그라 불리는 장치를 이용하는 데이터 저장 및 원격 검색에 의존하는 자동 식별 방법에 관하여 사용되며, RFID 태그는 전파를 이용하는 식별을 위해 제품 또는 개인에 적용되거나 결합 된다. 일부 태그는 판독기의 시야의 라인에서 수 미터 떨어진 또는 넘어서 판독될 수 있다.
- [0090] 용어 "교체가능 카트리지" 또는 "일회용 카트리지"는 통상 200 개까지의 약물 제형을 수용하도록 구성된 약물 제형을 수용하기 위한 카트리지에 관해 사용되며, 그 카트리지는 사용되면 폐기되도록 설계된다.
- [0091] 용어 "적재 정제"는 본원에서 "초기" 또는 "적재" 정제에 관하여 사용되며, 약물 포함 제형과 동일한 크기와 형상을 갖지만 치료적 활성 물질은 포함하지 않는다. "적재 정제"는 치료적 활성 물질을 포함하지 않는 플라시보 제형을 포함할 수 있으며, 플라스틱 또는 다른 재료로 만들어질 수 있다. 적재 정제는 분배 장치에 삽입 후 새 카트리지로부터 분배되는 첫 번째 것이다. 장치는 적재 정제와 치료적 활성 물질을 포함하는 약물 제형을 구별하기 위한 수단을 갖는다.
- [0092] 용어 "측판"은 장치의 분배 단부를 부분적으로 또는 완전히 덮는 것을 설명하기 위해 사용되며, 그 측판은 타액 또는 다른 수분과 전달 포트가 접촉하는 것을 방지하며, 장치와 구강 점막 및 혀 사이의 장벽을 형성하고, 제형 전달을 위한 틸리프와, 소수성 또는 친수성인 인테리어를 가지며, 그 인테리어는 타액 진입 또는 수분의 진입을 최소화하거나 제거하는 역할을 한다. "측판"은 구강 점막이 밸브 영역 및 제형과 접촉하는 것을 막는 장벽을 생성하고, 제형 분배를 돕고, 측판에 제형이 부착하는 것을 저지한다. 측판은 측판에 제형이 부착하는 것을 완화하도록 라운드진 내부면 또는 다른 기하학적 형상을 가질 수 있다. 측판은 제형 분배 영역을 접촉하는 혀 또는 구강 점막의 능력을 제한하여 타액 접촉 및 진입을 제어한다.
- [0093] 용어 "주체"는 병에 대한 치료가 요구되는 어떠한 주체, 일반적으로 포유 동물 (예컨대, 인간, 개과, 고양이과, 말과, 소과, 유제 동물 등), 어른 또는 어린이를 포함한다. "주체" 및 "환자"라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0094] 본원에서 사용되는 용어 "약물 제형 및 분배 장치를 포함하는 시스템"은 약물 투여의 전달 및/또는 모니터링을 위한 약물 분배 시스템을 말한다. 그 시스템은 치료적 활성 물질, 예컨대 서펜타닐과 같은 오피오이드를 모니터링하고 전달하는데 이용될 수 있으며, 전달된 약물의 양에 따른 효능 및 안전성이 현재 이용가능한 시스템 이상으로 향상될 수 있다. 시스템은 현재 이용가능한 시스템에 비해 향상된 안전성 및 사용의 용이성을 제공하는 하나 이상의 요소를 가질 수도 있으며, 그 요소는 투여 락아웃 요소와 같은 저장된 약물에 대한 부정 접근을 방지하는 안전 요소, 제어된 약물 접근을 위해 개별적인 사용자를 식별하는 수단, 복용량 카운팅 요소, 복용량 전달에 대한 정보를 유지하기 위한 기억 수단, 및 정보를 사용자, 약물 카트리지 또는 컴퓨터 등의 다른 장치와 양방향 교환하기 위한 인터페이스를 포함한다.
- [0095] 용어 "작은 부피의 약물 제형" 또는 "작은 부피의 제형"은 본원에서, 100 μ l 미만의 부피 및 100mg 미만의 질량을 갖는 작은 부피의 제형에 관해 사용된다. 더 상세하게는, 제형은 100mg, 90mg, 80mg, 70mg, 60mg, 50mg, 40mg, 30mg, 29mg, 28mg, 27mg, 26mg, 25mg, 24mg, 23mg, 22mg, 21mg, 20mg, 19mg, 18mg, 17mg, 16mg, 15mg, 14mg, 13mg, 12mg, 11mg, 10mg, 9mg, 8mg, 7mg, 6mg, 또는 5mg 미만의 질량을 가지며, 또는 100 μ l, 90 μ l, 80 μ l, 70 μ l, 60 μ l, 50 μ l, 40 μ l, 30 μ l, 29 μ l, 28 μ l, 27 μ l, 26 μ l, 25 μ l, 24 μ l, 23 μ l, 22 μ l, 21 μ l, 20 μ l, 19 μ l, 18 μ l, 17 μ l, 16 μ l, 15 μ l, 14 μ l, 13 μ l, 12 μ l, 11 μ l, 10 μ l, 9 μ l, 8 μ l, 7 μ l, 6 μ l, 또는 5 μ l 미만의 부피를 갖는다. "제형"은 생체접착성을 가지거나 가질 수 없으며, 수성 용액과 접촉시 히드로겔을 형성할 수 있다.
- [0096] "제형"은 제형의 작은 크기, 즉 0.25 μ g ~ 99.9mg, 1 μ g ~ 50mg 또는 1 μ g ~ 10mg 를 통해 투여할 수 있는 양으로 경구 경점막 경로에 의해 투여될 수 있는 임의의 약물을 전달하기 위해 사용될 수 있다.
- [0097] 본원에서 용어 "작은 부피의 서펜타닐 함유 약물 제형"은 약 2 마이크로그램 (mcg) 내지 약 200 mcg 의 서펜타닐, 예컨대 5 mcg, 10 mcg, 15 mcg, 20 mcg, 30 mcg, 40 mcg, 50 mcg, 60 mcg, 70 mcg, 80 mcg, 또는 100 mcg 의 서펜타닐에서 선택된 서펜타닐의 투여분을 포함하는 작은 부피의 제형에 관하여 사용된다.
- [0098] 본원에서 용어 "고체 제형" 또는 "고체 약물 제형"이 고체, 예컨대, 마름모꼴 알약 (lozenge), 환약, 캡슐, 정

제, 막, 또는 스트립인 작은 부피의 제형에 관하여 사용된다.

- [0099] 본원에서 사용되는 바와 같이, "혀밑"은, 말 그대로 "혀 아래"를 의미하고 소화 기관을 통해서보다 혀 아래의 혈관을 통해 물질이 빠르게 흡수되는 방식으로, 입을 통해 물질을 투여하는 방법을 가리킨다. 흡수는 혈관이 많이 있는 구강 점막을 통해 발생하고, GI 영향에 상관없이 직접 체계적인 투여를 제공하면서 치료적 활성 물질이 혈류에 더 직접적으로 접근할 수 있도록 해준다.
- [0100] 본원에서 규정되는 바와 같이 용어 "최종 반감기" 또는 " $t_{1/2}[h]$ "는 $\ln(2)/\lambda_z$ (시간 대 로그 농도 곡선의 선형 회귀에 의해 측정되는 제 1 순 최종 비율 상수로서 규정됨) 으로 계산되며, 또한 반복 투여 연구에서 최종 투여 후 결정된다.
- [0101] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 " $T_{최대}$ "는 관찰된 최대 혈장 농도의 시점을 의미한다.
- [0102] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 " $T_{작용발현}$ "은 "작용발현 시간"을 의미하며, 플라즈마 약물 농도가 관찰된 최대 혈장 농도 ($C_{최대}$) 의 50%에 달하는데 요구되는 시간을 나타낸다.
- [0103] 용어 "치료적 유효량" 은, 통증 완화와 같은 목적하는 치료 효과를 촉진하는데 효과적인, 치료제의 양 또는 치료제의 전달 속도 (예를 들어, 시간에 대한 양) 를 의미한다. 정확한 목적하는 치료 효과 (예를 들어, 통증 완화 정도 및 완화된 통증원 등) 은 치료되는 상태, 주체의 내성, 투여되는 약물 및/또는 약물 제제 (예를 들어, 치료제 (약물) 의 효능, 제제 내 약물의 농도 등), 및 당업자에 의해 인식되는 다양한 다른 인자에 따라 다양할 것이다.
- [0104] 용어 약물의 "경점막" 전달 등은 점막에 걸쳐 또는 점막을 통한 모든 형태의 전달을 포함하는 것을 의미한다.
- [0105] **III. 약물 제형**
- [0106] 청구되는 작은 부피의 경구 경점막 약물 제형은 구강 공동에서 약물을 전달하게 되는 종래의 큰 제형과 비교하여 감소된 타액 반응을 일으킨다.
- [0107] 특정 실시형태에서, 약물 제형을 뺨 내측에 위치시키거나 입 천장 또는 잇몸에 부착시키는 것이 유익할지라도, 구강 경점막 약물 전달을 위한 바람직한 위치는 혀밑 공간이다.
- [0108] 본 제형은 통상의 구강 제형 및 다른 경구 경점막 제형과 비교하면, 구강 점막을 통한 약물의 더 높은 전달 (및 양) 과 위장 (GI) 관을 통한 전달의 대응하는 감소를 제공한다.
- [0109] 통상적으로, 제형은 일반적으로, 약물의 대부분 또는 전부가 제형으로부터 구강 점막에 전달될 때까지, 약물 전달시 구강 점막에 접촉하도록 (즉, 생체접착성이 있도록) 되어 있다.
- [0110] 더 상세하게는, 제형은 100mg, 90mg, 80mg, 170mg, 60mg, 50mg, 40mg, 30mg, 29mg, 28mg, 27mg, 26mg, 25mg, 24mg, 23mg, 22mg, 21mg, 20mg, 19mg, 18mg, 17mg, 16mg, 15mg, 14mg, 13mg, 12mg, 11mg, 10mg, 9mg, 8mg, 7mg, 6mg, 또는 5mg 미만의 질량을 가지며, 또는 $100\mu\text{l}$, $90\mu\text{l}$, $80\mu\text{l}$, $170\mu\text{l}$, $60\mu\text{l}$, $50\mu\text{l}$, $40\mu\text{l}$, $30\mu\text{l}$, $29\mu\text{l}$, $28\mu\text{l}$, $27\mu\text{l}$, $26\mu\text{l}$, $25\mu\text{l}$, $24\mu\text{l}$, $23\mu\text{l}$, $22\mu\text{l}$, $21\mu\text{l}$, $20\mu\text{l}$, $19\mu\text{l}$, $18\mu\text{l}$, $17\mu\text{l}$, $16\mu\text{l}$, $15\mu\text{l}$, $14\mu\text{l}$, $13\mu\text{l}$, $12\mu\text{l}$, $11\mu\text{l}$, $10\mu\text{l}$, $9\mu\text{l}$, $8\mu\text{l}$, $7\mu\text{l}$, $6\mu\text{l}$, 또는 $5\mu\text{l}$ 미만의 부피를 갖는다.
- [0111] 바람직한 실시형태에서, 청구되는 제형은 30mg 미만의 질량과 $30\mu\text{l}$ 미만의 부피를 갖는다.
- [0112] 제형은 통상적으로 생체접착성을 가지며, 수성 용액과 접촉시 히드로겔을 형성할 수 있다.
- [0113] 제형은 통상적으로 약 6 분에서 25 분까지의 침식 시간을 가지며, 그 침식 시간을 변할 수 있다. 더 상세하게는 제형은 통상적으로 약 5 분, 6 분, 7 분, 8 분, 9 분, 10 분, 11 분, 12 분, 13 분, 14 분, 15 분, 16 분, 17 분, 18 분, 19 분, 20 분, 21 분, 22 분, 23 분, 24 분 또는 25 분의 침식 시간을 갖는다.
- [0114] 일반적으로, 주체의 구강 점막에 투여되는 제형에 있는 약리적 활성 물질의 총 양의 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 이 경구 경점막 경로를 통해 흡수된다.
- [0115] 제형은 본질적으로 예로서, 평평하거나 오목하거나 볼록한 면을 갖는 원형 디스크, 타원체, 구형, 3 개 이상의 날 및 평평하거나 오목하거나 볼록한 면을 갖는 다각형을 포함하는 임의의 형상을 가질 수 있다. 약물 제형은 대칭 또는 비대칭일 수 있으며, 제어되고, 편리하며, 저장, 취급, 패키징 및 투여가 쉬운 요소 또는 기하학적

형상을 가질 수 있다.

- [0116] 경구 경점막 약물 전달은 단순히 비침습성이며, 최소한의 불편함으로 간병인 또는 환자에 의해 투여될 수 있다. 경구 경점막 전달을 위한 제형은 고체 또는 비고체일 수 있다. 바람직한 일 실시형태에서, 제형은 타액과 접촉한 후에 히드로겔로 전환되는 고체일 수 있다. 다른 바람직한 실시형태에서, 제형은 타액과 접촉 후에 히드로겔을 형성하지 않고 침식되는 고체이다.
- [0117] 일반적으로 약리적 활성 물질의 경구 경점막 전달은 마름모꼴 알약 또는 환약과 같은 구체 제형을 이용하여 얻어지지만, 액체, 스프레이, 젤, 검, 분말 및 필름 등이 사용될 수도 있다.
- [0118] 특정 약물, 예컨대 GI 관을 통한 열악한 생체이용률을 가진 것들, 예컨대 서펜타닐 및 알펜타닐과 같은 친유성 오피오이드에 대해, 경구 경점막 전달은 GI 전달보다 더 효과적인 전달 경로를 제공할 수 있다. 친유성 오피오이드와 같은 약물에 대해, 경구 경점막 전달은 경구 GI 전달 투여보다 더 짧은 개시 시간 (즉, 투여로부터 치료 효과에 걸리는 시간) 을 가지며, 더 우수한 생체이용률 및 더 일정한 약물동태학을 제공한다.
- [0119] 청구되는 작은 크기의 약물 제형은 타액 반응을 줄이도록 설계되어, 삼켜지는 약물의 양을 줄여, 구강 점막을 통해 주체에 실질적인 양의 약물을 전달한다. 청구되는 약물 제형은 또한 구강 점막을 통해 약물을 효과적으로 전달하며, 치료적 범위 내의 일정한 혈장 수준을 제공한다.
- [0120] 청구되는 제형의 조제를 위한 제제 및 그 제제를 만드는 방법이 미국 출원 번호 11/825,251 및 11/650,227 에 기재되어 있다. 대표적인 제제는 생체접착성이며, 약 0.0004% ~ 약 0.04% 이 서펜타닐, 예컨대, 0.0005%, 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.006%, 0.008%, 0.01%, 0.012%, 0.014%, 또는 0.016% 의 서펜타닐을 포함한다. 일반적으로, 제제는 (a) 약리적 활성량의 약물의 비순차적 혼합물, (b) 주체의 구강 점막에 부착하기 위한 생체접착성 재료, 및 (c) 스테아르산을 포함하며, 제제를 포함하는 제형의 용해는 예컨대 약 4 ~ 8 의 pH 범위에 걸친 pH와 무관하다.
- [0121] 본 발명의 제제에서 사용하기 위한 약리적 활성제는 0.006 ~ 3.382 의 옥타놀-물 분리 계수 (LogP) 의 대수를 특징으로 한다.
- [0122] 경구 경점막 전달을 위한 본 발명의 제약적 제형은 고체 또는 비고체일 수 있다. 바람직한 일 실시형태에서, 제형은 타액과 접촉한 후에 히드로겔로 전환되는 고체일 수 있다. 다른 바람직한 실시형태에서, 제형은 타액과 접촉시 생체접착성 필름으로 전환되는 고체이다.
- [0123] 바람직한 실시형태에서, 이러한 제제는 정제 분해 후에 볼 수 있는 막을 형성하도록 설계된다. 구강 점막에 배치시 제형은, 완전 수화시, 점막 표면에 걸쳐 제형이 퍼져 활성 약물을 포함하는 생체접착성 필름으로 전환하도록 물을 흡수한다. 이 변형은 약물 방출을 위해 이용가능한 표면적의 상당한 증가로 나타나서, 약물 확산을 촉진하고, 제형으로부터 약물을 방출한다. 높은 접촉 표면적으로 인해, 약물 흡수가 빨리 일어나 빠른 작용발현이 나타난다.
- [0124] 경구 제형에 사용하기 위한 많은 적합한 무독성의 약학적으로 허용가능한 운반체가 'Remington's Pharmaceutical Sciences (17판, 1985)'에서 발견될 수 있다.
- [0125] 당업자는 직접 압축과 같은 정기적으로 사용되는 절차를 이용하여 주체에 습식 과립 등을 전달하기 위해, 제제가 제형으로 전환되는 것을 이해할 것이다. 제형의 조제 공정은 높은 투여 함량 균일성을 얻기 위해 각 제제에 대해 최적화된다.
- [0126] 이론에 얽매이지 않기를 바라며, 대표적인 일 실시형태에서, 약물 제형이 혀밑 공동에, 바람직하게는 소대 혀 기관의 어느 측에서든 혀 아래에 위치되는 경우, 접촉시 약물 제형은 부착된다. 제형이 혀밑 공간의 수분에 노출되면, 제형이 물을 흡수하여, 제형의 침식이 나타나고, 주체의 순환기에 활성 약물을 방출이 일어난다.
- [0127] **IV. 서펜타닐**
- [0128] 오피오이드는 통증의 치료에 여전히 널리 사용되고 일반적으로 정맥, 경구, 경막외, 경피, 직장 및 근육내로 전달된다. 모르핀 및 그의 유사체는 통상 정맥으로 전달되고 심각한, 만성 및 급성 통증에 유효하다. 그러나, 이들은 또한 적합하게 사용되지 않는 경우 심각한 호흡기 저하 작용을 가지며, 이들은 또한 높은 남용 잠재성을 겪는다. 순수 오피오이드 과투여로부터의 이환률 및 사망률의 주요 원인은 호흡기 합병증으로 인한 것이다.
- [0129] 서펜타닐 (N-[(4-(메톡시메틸)-1-(2-(2-티에닐)에틸)-4-피페리디닐)]-N-페닐프로판아미드) 는 출산 중에 경막외

투여를 위해, 심장 수술에서 균형잡힌 일반적인 마취를 생성하기 위한 1 차 마취제로서 사용되고, 비강 내 및 액체 경구 제제 모두에서 실험적으로 투여되었다. IV 전달을 위해 사용되는 서펜타닐의 시판 형태는 SUFENTA FORTE[®] 제제이다. 상기 액체 제제는 물 중 0.075 mg/ml 서펜타닐 시트레이트 (0.05 mg 의 서펜타닐 베이스와 등가물) 및 9.0 mg/ml 염화나트륨을 함유한다. 이는 148 분의 혈장 제거 반감기를 가지고, 투여된 투여분의 80% 는 24 시간 내에 배출된다.

[0130] 서펜타닐의 사용은 임상적으로 수술실 또는 집중 케어 유닛에서의 IV 투여에 두드러지게 제한되어 왔다. 저-투여분 비강 내 투여를 위한 액체 서펜타닐 제제의 용도에 대한 몇몇 연구가 있고 (Helmerts et al., 1989; Jackson K, et al., J Pain Symptom Management 2002: 23(6): 450-452), 액체 서펜타닐 제제의 혀밑 전달에 관한 케이스 보고가 있다 (Gardner-Nix J., J Pain Symptom Management. 2001 Aug; 22(2):627-30; Kunz KM, Theisen JA, Schroeder ME, Journal of Pain and Symptom Management, 8:189-190, 1993). 상기 연구 대부분에서, 성인에서의 서펜타닐의 최소 투여분은 오피오이드 나이트 환자에게서 5 mcg 였다. 구강 또는 비강 접막에 투여된 액체는 본 발명의 동물 연구 (혀밑 액체) 뿐 아니라 문헌 (점비액 - Helmerts et al., 1989) 에서 증명된 바와 같이, 더 낮은 생체이용률 및 가능하게는 더 짧은 작용 지속을 경험한다. Gardner-Nix 에는 액체 혀밑 서펜타닐에 의해 생성되는 오직 진통 데이터 (약물동태학 데이터는 아님) 만이 기재되어 있고, 액체 혀밑 서펜타닐의 진통 개시는 6 분 내에 일어났으나 통증 경감 지속은 오직 대략 30 분만 지속됨이 기재되어 있다.

[0131] 그 대부분이 펜타닐을 함유하는 다수의 오피오이드 제형은 현재 이용가능한 통증 치료제이다.

[0132] 200 mcg Actiq[®] 투여분이 20 ~ 120 분의 범위로 펜타닐의 (Actiq[®] 패키지 삽입물) 의 75% 의 삼킴으로 인한 변동되는 GI 섭취를 나타낼지라도, 마름모꼴 정제 (예를 들어, Actiq[®]) 에 의한 펜타닐의 경분 (transbuccal) 투여 후, 생체이용률은 50% 이다. Actiq[®] 의 T_{최대} 에 대한 더욱 최근의 문헌은 이러한 본래 시간이 더욱 빠른 개시에 대해 왜곡되었음을 나타낸다 (Fentora 패키지 삽입물은 240 분까지 확장된 Actiq[®] 에 대한 T_{최대} 범위를 나타냄). Fentora (펜타닐 구강 정제) 는 약물의 50% 의 삼킴으로 인한, 65% 생체이용률을 나타낸다. 청구된 제형과 대조적으로, Actiq[®] 및 Fentora 모두는 마름모꼴 정제로 투여된 펜타닐의 실질적인 양이 환자에 의해 삼켜진다는 단점이 있다.

[0133] 서펜타닐 및 펜타닐이 잠재적인 뮤-오피오이드 수용체 작용제로서 많은 유사점을 가지고 있음에도 불구하고, 이들은 많은 방식에서 차이가 있다는 것이 제시된다. 여러 연구에 의하면, 서펜타닐이 펜타닐보다 7 ~ 24 배 더 효능이 있는 것으로 증명되었다 (SUFENTA[®] 패키지 삽입물; Paix A, et al. Pain, 63:263-69, 1995; Reynolds L, et al., Pain, 110:182-188, 2004). 그러므로, 서펜타닐은 더 큰 제형의 증가된 타액 반응을 회피하면서 더 작은 제형을 사용하여 투여될 수 있어, 심겨지는 약물의 양을 최소화한다. 이는 최소한의 GI 섭취로 나타난다.

[0134] 더욱이, 펜타닐 및 기타 아편제 작용제는 호흡기 저하, 메스꺼움, 구토 및 변비를 포함하는 해로운 부작용에 대한 잠재성을 가진다.

[0135] 서펜타닐이 펜타닐 및 다른 임상 투여 오피오이드보다 호흡기 저하게 덜할 수 있다는 것을 나타내는 증거가 있다 (Ved et al., 1989; Bailey et al., 1990; Conti et al., 2004).

[0136] 펜타닐은 GI 경로로부터 30% 생체이용률을 가지므로, 상기 삼켜진 약물은 C_{최대} 혈장 수준에 상당한 정도로까지 기여할 수 있고, 변동되는 C_{최대} 및 T_{최대} 가 이러한 생성물로 관찰되는 것을 야기한다. 대조적으로 GI 경로로부터의 서펜타닐의 생체이용률은 10 ~ 12% 이며, 따라서 삼켜진 약물은 C_{최대} 혈장 수준에 상당한 정도까지 기여할 수 없다.

[0137] 또한, 서펜타닐 (1778:1) 의 액체 용해도 (옥타놀-물 분리 계수) 는 펜타닐 (816:1) 보다 크다 (van den Hoogen and Colpaert Anesthes. 66:186 - 194,1987). 서펜타닐은 또한 펜타닐 (80 ~ 85%) (SUFENTA[®] 및 Actiq[®] 패키지 삽입물, 각각) 에 비해 증가된 단백질 결합 (91 ~ 93%) 을 보인다. 서펜타닐의 pKa 는 8.01 인 반면, 펜타닐의 pKa 는 8.43 이다 (Paradis et al., Therapeutic Drug Monitoring, 24:768-74, 2002). 이러한 차이는 다양한 약물동역학 파라미터에 영향을 줄 수 있고, 예를 들어, 서펜타닐은 펜타닐보다 더 빠른

작용 발현 및 더 빠른 회복 시간을 갖는 것으로 나타난다 (Sanford et al., Anesthesia and Analgesia, 65:259-66, 1986). 펜타닐과 비교하면, 서펜타닐의 사용은 효과를 적정화하고 과투여를 회피하는 능력으로 더욱 빠른 통증 경감을 야기할 수 있다.

[0138] 중요하게는, 서펜타닐은 펜타닐보다 80,000 배 더욱 잠재적으로 뮤-오피오이드 수용체의 세포내이입을 생성하는 것으로 제시된다 (Koch et al., Molecular Pharmacology, 67:280-87, 2005). 이러한 수용체 내재화의 결과는 뉴런이 펜타닐보다 시간에 따라 더욱 강하게 서펜타닐에 대한 반응을 지속하는 것으로, 반복 투여로 펜타닐에 비하여 서펜타닐에 대해서 임상적으로 적은 내성이 전개될 것임을 암시한다.

[0139] 현재 발명자들의 작업 이전에는 어떠한 형태의 허밀 서펜타닐에 대해 제약적 데이터가 공지되어 있지 않다. 안구 및 비강 경점막 전달을 위한 서펜타닐의 제약적 데이터는 개와 인간의 연구를 토대로 공개되어 있다. Farnsworth 등 (Anesth Analg, 1998, 86:138-140) 은 개에서 서펜타닐의 안구 경점막 흡수 및 독성을 기재하고 있으며, 여기서 50mcg 의 서펜타닐이 5 마리의 마취된 개의 점막에 2.5 분에 걸쳐 투여되었다. $T_{\text{최대}}$ 는 5 분에서 0.81 ng/ml 의 $C_{\text{최대}}$ 및 약 18 분의 $t_{1/2}$ 로 발생했다. 16 명의 인간에서 15 mcg 의 서펜타닐의 비강 및 정맥 투여의 연구 레포트가 제약적 프로파일을 비교를 제공하며, 여기서 비강 스펀타닐은 각 콧구멍에서 2.5mcg/방울로 3 방울 전달되었다. 비강 서펜타닐은 정맥 전달에 비교하면 0 ~ 120 분에서 AUC를 토대로 78% 의 생체이용률을 갖는다. 비강 전달은 0.08 ng/ml 의 $C_{\text{최대}}$ 를 갖는 10 분의 $T_{\text{최대}}$ 로 나타났다. $t_{1/2}$ 은 대략 80분 이었다. Helmers et al., Can J Anaesth. 6:494-497, 1989 참조. 소화과 환자의 제 3 연구가 2 mcg/kg 서펜타닐, 및 $T_{\text{최대}}$ 를 잡기에는 너무 늦은 15 분에서 개시 측정된 서펜타닐의 혈장 농도로 15 명의 아이들의 수술전 비강 투여를 기술하고 있다. 그 데이터의 보외법을 토대로, $C_{\text{최대}}$ 는 대략 0.3 ng/ml 이었고, $t_{1/2}$ 은 대략 75 분이었다 (Haynes et al., Can J Anaesth. 40(3):286, 1993).

[0140] 서펜타닐 제형

[0141] 청구되는 제형에서 활성제는 서펜타닐, 또는 예컨대 알펜타닐, 펜타닐, 로펜타닐, 카르펜타닐, 레미펜타닐, 트레펜타닐, 또는 미르펜타닐과 같은 서펜타닐 동종물이다. 다수의 임의의 제제 중 청구되는 제형에서, 서펜타닐은 활성제로서 제공될 수 있다. 서펜타닐은 구연산 서펜타닐, 서펜타닐염, 또는 그 조합으로서 제공될 수 있다.

[0142] 청구되는 약물 제형은 경구 경점막 전달을 위해 일 제형당 약 0.25 내지 약 200 mcg 의 서펜타닐을 함유한다. 대표적인 일 실시형태에서, 각 제형은 약 0.25 내지 약 200 mcg 의 서펜타닐을, 단독 또는 다른 치료제 또는 약물 1 종 이상과의 조합으로 함유한다.

[0143] 어린이 (소아 환자) 에 투여하기 위한 대표적인 약물 제형은 제형 당 약 0.25 내지 약 120 mcg 의 서펜타닐을 함유한다. 예를 들어, 어린이에게 투여하기 위한 약물 제형은 경구 경점막 전달을 위해 약 0.25, 0.5, 1, 2.5, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 40, 60 또는 120 mcg 의 서펜타닐을 함유할 수 있다. 소아 환자에 대해서, 대표적인 투여분 범위는 적어도 약 0.02 mcg/kg 내지 약 0.5 mcg/kg 이고, 바람직한 범위는 약 0.05 내지 약 0.3 mcg/kg 이다.

[0144] 성인에 투여하기 위한 대표적인 약물 제형은 일 제형당 약 2.5 내지 약 200 mcg 의 서펜타닐을 함유한다. 예를 들어, 성인에 투여하기 위한 약물 제형은 경구 경점막 전달을 위해 약 2.5, 3, 5, 7.5, 10, 15, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 180 또는 200 mcg 또는 그 이상의 서펜타닐을 함유할 수 있다.

[0145] 바람직하게는, 서펜타닐 함유 제형은 약 5 ~ 약 100 마이크로그램 (mcg) 의 서펜타닐, 예컨대, 5 mcg, 10 mcg, 15 mcg, 20 mcg, 30 mcg, 40 mcg, 50 mcg, 60 mcg, 70 mcg, 80 mcg, 또는 100 mcg 의 서펜타닐을 포함한다.

[0146] 당업자에게 이해될 것인 바와 같이, 특히 오피오이드 내성 성인에 장기간 투여되는 경우, 투여분은 체중에 따라 어린이에 대해서는 범위의 최저로, 성인에 대해서는 범위의 최고일 수 있다. 본 발명자의 작업 이전에는, 서펜타닐의 작은 부피의 경구 경점막 약물 전달 제형은 기재되지 않았다.

[0147] 다양한 실시형태에서, 청구되는 제형은 소아 및 오피오이드 내성이 있거나 투약 경험이 없는 모든 연령의 성인, 및 비-인간 포유류를 포함하는 환자 모두에 대해 효과적인 통증 경감을 제공한다. 본 발명은 입원환자 및 외래환자 셋팅 모두와 해당 분야에서 유용성을 발견했다.

[0148] v. 서펜타닐의 동종물

- [0149] 본원에 기재된 조성물, 방법 및 시스템에서 서펜타닐의 동종물의 사용이 발견되며, 그 예로는 알펜타닐, 로펜타닐, 카르펜타닐, 레미펜타닐, 트레펜타닐, 또는 마르펜타닐이 있다.
- [0150] 특정 실시형태에서, 제형은 약 0.005% 이상 내지 99.9 중량% 까지의 알펜타닐, 로펜타닐, 카르펜타닐, 레미펜타닐, 트레펜타닐, 또는 미르펜타닐을 포함한다. 활성 성분(들)의 백분율은 구강 점막 경로를 통한 최대 전달을 얻기에 최적화된 제형의 크기 및 활성 성분(들)의 특성에 따라 다를 것이다. 일부 양태에서, 하나 초과 활성 성분은 단일 제형으로 포함될 수 있다.
- [0151] **VI. 통증의 치료**
- [0152] 현행 치료 방법을 사용하여, 통증 제어는 다수의 조절을 사용하여 시도되며, 이것에는 일반적으로 환자-제어 진통 (PCA), 지속적 경막외 주입 (CEI), 다른 유형의 급성 통증 제어, 경감 케어 통증 제어, 및 재택 건강 환자 통증 제어가 포함된다. 이러한 방법은 제어기간, 치료의 용이성 및 안정성 대 부작용의 측면에서 다양한 성공 정도를 충족한다.
- [0153] 급성 통증의 빠른 치료에 대한 필요성은 수술-후 재협착, 류마티스 관절염, 등수술후증후군 (failed back), 말기암 등, (즉, 돌발성 통증) 을 포함하여, 많은 상이한 임상 상황에서 일어난다. 수술 후에, 예를 들어, 환자는 처음 며칠 동안 극심한 통증을 겪은 후, 수일 동안 약한 수준에서 중간 수준의 통증을 겪는다.
- [0154] 중간 수준에서 극심한 수술-후 통증을 치료하는데 사용되는 가장 통상적인 진통제는 IV 모르핀이다. 이것은 IV 주사에 의해 환자에게 간호사가 "필요한 만큼" 전달하거나 통상적으로 모르핀 주사를 PCA 펌프에 배치하여 환자가 락아웃 요소를 가진 버튼을 눌러 오피오이드를 자가 투여한다. 다른 오피오이드, 예컨대 히드로모르폰 및 펜타닐은 또한 상기 방식으로 사용될 수 있다.
- [0155] 급성 통증의 치료는 또한 외래환자 셋팅시 환자에게 필요하다. 예를 들어, 많은 환자는 만성 통증이 있어, 그들의 통증 치료를 위해 주간 또는 일간 기준으로 오피오이드의 사용을 필요로 한다. 만성으로 놓인 통증 수준을 치료하기 위해 장시간 작용하는 경구 또는 경피 오피오이드 제제를 가질 수 있는 반면, 극심한 돌발성 통증 수준을 치료하기 위해 종종 단시간 작용하는 강력한 오피오이드를 종종 필요로 한다.
- [0156] 급성 통증의 치료는 또한 고도의 차선의 상황하의 "전장에서" 필요하다. 진료보조자 또는 군의관은 종종, IV 또는 IM 투여에 사용되는 바늘이 의도하지 않는 바늘대 손상, 감염의 위험 등을 야기할 수 있는, 비살균 상황에서 극심한 급성 통증의 치료를 필요로 한다. 경구 오피오이드 정제는 종종 경감 제공에, 극심한 통증의 누군가에게는 너무 긴 60 분이 걸리기도 한다.
- [0157] 다수의 임상 설정에서, 적합한 시간에 걸쳐 극심한 돌발성 또는 간헐성 통증으로부터 경감을 제공하는 적정가능하며 안전하고 편리하며 비침입성 방식으로 유효한 통증 경감을 생성하는 약물 투여를 위한 개선된 수단에 대한 필요성이 명백하다.
- [0158] 청구되는 방법 및 시스템은 분배 장치를 이용하여, 급성 (즉 수술후 통증), 간헐성, 또는 돌발성 통증의 치료에 효과적인 서펜타닐과 같은 약리적 활성 물질을 포함하는 제형의 투여에 의존하며, 그 장치는 락아웃과 같은 요소, 약물 투여 전 사용자 식별 수단, 및 분배 장치에 저장된 제형을 보호하는 수단을 포함한다. 청구되는 방법 및 시스템은 따라서, 안전과 효율 모두에 대해 현재 이용가능한 치료 양식보다 상당한 이점을 제공한다.
- [0159] **생체 내 인간 연구**
- [0160] 본원에서 서펜타닐이 청구되는 작은 부피의 제형을 이용하여 허밀 경로를 통해 투여되는 연구를 기반으로 인간에서 얻어진 약물동태학 데이터가 제공된다.
- [0161] 2 번의 인간 임상 연구를 건강한 지원자를 이용하여 수행하였다. 실시예 1 에 기재되는 제 1 연구는 5mcg 서펜타닐의 10 분 IV 주입 또는 10 분 간격으로 투여된 5 mcg 서펜타닐을 함유하는 저속 침식 허밀 서펜타닐 제형의 4 회 반복 투여와 비교하여, 3.7 mcg, 7.5 mcg 또는 15 mcg 의 서펜타닐 시트레이트, 각각에 해당하는 2.5 mcg, 5 mcg 또는 10 mcg 의 서펜타닐 베이스를 함유하는 허밀 서펜타닐 제형을 사용하여 12 명 주체 (6 명 남성 및 6 명 여성) 로 수행하였다 (표 1). 실시예 2 에 기재되는 제 2 연구는 10mcg 서펜타닐의 10 분 IV 주입 또는 50mcg 서펜타닐의 20 분 IV 주입, 5mcg 의 서펜타닐 용액의 허밀 투여, 또는 20 분 간격으로 투여된 10 mcg 서펜타닐을 함유하는 고속 침식 허밀 서펜타닐 제형의 4 회 반복 투여와 비교하여, 15mcg 또는 120 mcg 의 서펜타닐 시트레이트, 각각에 해당하는 10 mcg 또는 80 mcg 의 서펜타닐 베이스를 함유하는 허밀 서펜타닐 제형을 사용하여 11 명 주체로 수행하였다 (표 2). 모든 첨가제는 "제약적으로 수용가능" (비활성) 하고, GRAS

또는 "일반적으로 안전한 것으로 인지된" 상태를 갖는다.

- [0162] 허밀 사용을 위해 설계된 서펜타닐 제형을 연속 주입으로 IV 카테터를 통해 투여한 IV 서펜타닐과 비교하였다. 혈장 샘플을 떨어진 위치에서 상이한 IV 카테터로부터 회수하였다. 분석 결과, 고, 중 및 저질의 대조군 샘플 농도에서 양호한 날짜 간 정밀 및 정확성이 나타났다.
- [0163] 제 1 연구에 대해 제형은 모든 주체에서 15 ~ 25 분의 기간에 걸쳐 침식되었고, 본원에서는 "저속 침식"으로 명시된다. 제 2 연구에 대해 제형은 모든 주체에서 6 ~ 12 분의 기간에 걸쳐 침식되었고, 본원에서는 "고속 침식"으로 명시된다. 건강한 지원자의 허밀 공동에 각 서펜타닐 제형을 배치한 후, 현저하게 일관된 약동학 프로파일이 얻어졌다. 작은 부피의 허밀 제형을 이용하여 투여된 서펜타닐의 생체이용률은 1 회 및 다회 투여를 위한 IV 투입과 비교하여 높았고, 60.9% (10mcg 투여분; 고속 침식) ~ 97.2% (4 회 5mcg 투여분; 저속 침식) 의 범위였다. 작은 부피의 허밀 제형을 이용하여 투여된 서펜타닐의 생체이용률은 펜타닐 제품, Actiq 및 Fentora (47% 및 65%, 각각 - Fentora 패키지 삽입물) 의 생체이용률보다 훨씬 우수하다. 중요하게는, 그 생체이용률은 환자에게 전달되는 총 약물의 높은 일관성과 연관된다. 예를 들어, 서펜타닐 제형 10 mcg 에 대한 곡선 아래의 총 혈장 약물 면적 (AUC 0 ~ 무한대) 은 $0.0705 \pm 0.0194 \text{ hr} \cdot \text{ng/ml}$ (평균 \pm 표준 편차 (SD)) 였다. 이 SD 는 총 AUC 의 단지 27.5% 이다. 변동 계수 (CV) 는 평균의 백분율 SD 를 나타내기 위한 용어이다. 펜타닐 제품의 변동 계수 (CV), Fentora (AUC 는 45%) 및 Actiq (AUC는 41%; Fentora 패키지 삽입), 청구되는 허밀 서펜타닐 제형을 위한 변동 계수는 40% 미만이다. 그러므로 주체에 전달된 총 투여분은 서펜타닐 제형에 대해 더욱 생체이용가능할 뿐 아니라 환자 별로도 더욱 일관되게 동일하다.
- [0164] 이러한 높은 생체이용률은 다수의 인자로 인한 것일 수 있으나, 작은 제형의 크기에 의해 생성되는 타액의 걸림이 약물의 삼킴을 제한하고, GI 경로를 통한 약물 흡수에 전형적인 낮은 생체이용률을 회피하는 것 같다. Fentora 및 Actiq 패키지 삽입물 모두는 각각, 약물 투여분의 50% 및 75% 이상을 요구하고, 타액을 통해 삼켜지고, 모두는 청구되는 제형보다 더 낮은 생체이용률을 나타낸다.
- [0165] 상기 임상 실험에 사용된 제형은 부피가 대략 5 마이크로리터 (질량 5.5 ~ 5.85 mg) 인, Actiq 또는 Fentora 마름모꼴 정제의 크기의 작은 분획이다. 따라서, 약물의 25% 미만은 삼켜지는데, 이것은 Fentora 또는 Actiq 의 경우에 삼켜지는 것보다 훨씬 더 낮은 비율이다.
- [0166] 서펜타닐 허밀 제형은 또한 투여 후 초기에 일관된 약물 혈장 수준에 있어서 우수하다. 10 mcg 의 서펜타닐 제형으로 얻은 $C_{\text{최대}}$ 는 $27.5 \pm 7.7 \text{ pg/ml}$ 였다. 그러므로 $C_{\text{최대}}$ 의 변동 계수는 단지 28% 이다. Fentora 및 Actiq 에 대한 $C_{\text{최대}}$ 는 약물의 GI 섭취에 가변성이 있다. Fentora 는 $C_{\text{최대}}$ 가 $1.02 \pm 0.42 \text{ ng/ml}$ 이므로, $C_{\text{최대}}$ 의 변동 계수는 41% 이다. Fentora 의 다양한 투여분에 대한 변동 계수의 범위는 41% 내지 56% (패키지 삽입물) 이다. $C_{\text{최대}}$ 의 Actiq 변동 계수는 33% (Fentora 패키지 삽입물) 이다.
- [0167] 우수한 생체이용률 및 혈장 농도의 일관성에 더해, 10 mcg 의 허밀 제형에 대한 $T_{\text{최대}}$ 는 40.8 ± 13.2 분 (범위 19.8 - 60 분) 였다. Fentora 에 대한 보고된 평균 $T_{\text{최대}}$ 는 20 - 240 분의 범위로 46.8 이다. Actiq 에 대한 $T_{\text{최대}}$ 는 90.8 분이고, 35 - 240 분 범위이다 (Fentora 패키지 삽입물). 그러므로 서펜타닐 제형에 대한 진통의 작용발현시 일관성이 Fentora 및 Actiq 의 일관성에 비해 현저하게 더욱 우수하다.
- [0168] 더욱이, 청구되는 서펜타닐 제형의 반복 허밀 투여 후 $T_{\text{최대}}$ 값은 1 회 허밀 서펜타닐 제형의 투여 후에 관찰된 $T_{\text{최대}}$ 값보다 상당히 짧았다. 가장 명백하게, 10 μg 의 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 반복되는 투여 ($4 \times 10 \mu\text{g}$) 로 얻어진 $T_{\text{최대}}$ 은 이전 (4 번째) 투여 후 24.6 분 후에 나타났다. $T_{\text{최대}}$ 의 변동 계수는 단지 18% 였으며, 이는 청구되는 서펜타닐 제형의 반복되는 허밀 투여에 의해 매우 일정하고 예측가능한 $T_{\text{최대}}$ 를 보인다.
- [0169] 청구되는 서펜타닐 제형의 허밀 투여 후 서펜타닐 혈장 수준의 선형성은 2.5 mcg ~ 80 mcg 로 일정했다.
- [0170] 아직 개발 중이지만, 공개된 데이터는 본원에서 제공된 서펜타닐 약물동태학 데이터와 Rapinyl, 펜타닐 허밀 고속-용해 마름모꼴 정제의 데이터를 비교하게 한다. 본원에서 예시된 서펜타닐의 3 가지 투여분 (2, 5, 10 mcg) 모두에 대한 AUC의 변동 계수는 평균 28.6% 였으며, 관찰된 낮은 변동 계수는 투여분에 따르지 않는다는 것을 증명한다. 대조적으로, 허밀 펜타닐 제품, Rapinyl의 공개된 생체이용률은 70% 이다 (Bredenberg, New Concepts in Administration of Drugs in Tablet Form, Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala, 2003).

Rapinyl에 대한 AUC (0 ~ 무한대)의 변동 계수는 25 - 42%의 범위이며, 투여분에 의존적이다.

[0171] Rapinyl에 대한 $C_{최대}$ 의 변동 계수는 투여분에 따라 34 - 58%로 변한다. 본원에서 제시된 데이터에서 제시되는 바와 같이, 10 mcg 서펜타닐 제형을 투여하면 $C_{최대}$ 변동 계수는 단지 28%로 나타났고, 2, 5, 10 mcg 투여분에 대한 $C_{최대}$ 의 평균 변동 계수는 29.4%이었으며, 최소 변동성은 투여분에 따르는 것을 나타낸다. 유사하게, Rapinyl의 경우 $T_{최대}$ 의 변동 계수는 투여분에 따라 43 - 54%의 범위인 반면, 본원의 서펜타닐 제형에 대한 $T_{최대}$ 의 변동 계수는 모든 3가지 투여분 강도에 대해 평균적으로 단지 29%였다. 허밀 서펜타닐 제형으로 달성되는 이러한 일관된 작용발현은 높아지는 혈장 수준이 더 짧은 기간까지 함유되므로, 3개의 비교 약물 중 임의의 것과 비교해도 더 안전한 재투여 영역 (redosing window)을 허용한다.

[0172] 부가적으로는, Fentora 및 Actiq의 경우와 같이, Rapinyl은 청구된 서펜타닐 제형보다 더 긴 혈장 제거 반감기 (5.4 - 6.3 시간, 투여분에 따라 다름)를 나타낸다. 서펜타닐 제형의 혈장 제거 반감기는 인간에서 단일 경구 경점막 투여 후 1.5 - 2 시간의 범위이며 (표 2), 이것은 더 많은 적정가능성을 허용하며 과투여를 회피한다. 당업자가 이해할 것과 같이, 예시된 제형에 대해 본원에 기재된 반감기는 주어진 제형의 제조에 사용되는 제제 중의 첨가제의 성분 및 상대적 양의 변경에 의해 조정될 수 있다. 허밀 서펜타닐 제형의 반복 투여분을 투여하여 더 높은 혈장 수준으로 적정하는 능력을 또한 이러한 인간 연구에서 시험하였다.

[0173] 본원에서 설명되는 방법 및 시스템은 독특한 구강 공동의 환경에서 약물의 흡수에 악영향을 주지 않도록 효과적으로 작용하도록 설계되어, 현재 이용가능한 시스템보다 높은 수준의 약물 흡수 및 통증 경감을 제공한다. 청구되는 방법 및 시스템은 허밀 점막을 통해 순환계에 들어가 정맥 투여의 높은 피크의 혈장 수준을 회피하도록 구성된다.

[0174] 청구되는 방법 및 시스템은, 더욱 안전한 전달 프로파일을 제공하기 위해 장치를 이용하는 투여와 함께, 생체접착, 정제 붕괴 (침식)와 약물 용해 및 시간에 따른 방출을 독립적으로 제어할 수 있다. 장치로 투여되는 경구 경점막 제형은 제한된 양의 활성제 (예컨대, 서펜타닐)를 포함하는 개별적인, 반복 투여를 제공하고, 이에 의해 환자 또는 간병인이 전달되는 약물의 양을 정확하게 적정하고 안전하고 유효한 방식으로 적합하게 양을 조정하게 한다. 분배 장치의 락아웃 요소는 약물 분배 프로파일의 안전성을 더 해준다.

[0175] 더욱이, 청구되는 방법 및 시스템에 의한 치료는 현재 이용가능한 약제 또는 통증 치료 시스템에서 전형적인, 혈장 약물 약물동태학에서 피크 및 골의 잠재적으로 해로운 부작용을 최소화시킴으로써 개선된 안전성을 제공한다.

[0176] 허밀 또는 비강 투여를 위한 각종 액체 형태 비한 청구되는 허밀 제형의 이점은 비강 또는 구강/GI 경로를 통한 액체 약물의 최소한의 삼킴 시간에 걸친 고체 제형의 조절된 국소 방출을 포함한다.

[0177] 경구 경점막 제형의 작은 크기로 인해, 시간에 걸친 허밀 공동에서 반복되는 배치가 가능하다. 입에 대한 수일 내지 수주에 걸친 반복 투여를 허용하는 작은 크기로 인해 최소의 타액 생성 및 최소의 물리적 불편함이 발생한다. 허밀 공동의 지질 프로파일이 주어지면, 허밀 경로는 또한, 서펜타닐과 같은 특정 약물에 대해 혈장 내로의 방출을 더 느리게 하며, 이는 볼 전달과 비교해 혈장 수준을 더 안정화시키는 "저장소 (depot)" 효과의 이용 때문일 수 있다.

[0178] 경구 경점막 제형은 허 아래에 편안하게 알맞도록 설계되어, 약물 형태가 충분히 느리게 붕괴되어, 즉각적인 피크 혈장 수준을 피하게 하여 미국 특허 제 6,759,059호 (Rapinyl)에 기재된 바와 같은 종래 기술 제형에서 나타난 상당한 감소가 이어지며, 여기에서 펜타닐은 400 mcg의 펜타닐을 함유하는 정제를 통해 투여되고, 이는 2.5 ng/mL의 피크 혈장 수준을 일으키며 혈장 수준의 즉각적인 감소가 이어진다.. 펜토라 (Fentora) (펜타닐 볼 정제)는 또한 평탄의 결여를 겪지만, $C_{최대}$ 까지 급격히 경사진 다음 혈장 수준의 상당한 감소 (펜토라 패키지 삽입물)가 이어진다.

[0179] VII. 작은 부피의 경구 경점막 제형의 용도

[0180] 청구되는 제형, 방법 및 시스템은 통증 치료를 위한 경구 경점막 (예컨대 허밀) 경로를 통한 서펜타닐 전달에서 유용성을 발견한다. 작은 부피의 경구 경점막 제형은 높은 생체이용률, $T_{최대}$ 의 낮은 변동성, $C_{최대}$ 의 낮은 변동성 및 AUC의 낮은 변동성을 제공한다. 그 제형은 또한 치료영역 내의 연장된 혈장 수준을 제공한다.

[0181] 더 상세하게는 청구되는 제형, 방법 및 시스템은 다음과 같은 이점을 제공한다.

- [0182] (a) 청구되는 서펜타닐 제형의 투여 후 주체의 서펜타닐 혈장 수준과 제형의 서펜타닐의 양 사이에 선형적 관계가 있다.
- [0183] (b) 주체에 대한 청구되는 서펜타닐 제형의 1회 혀밀 투여는 40% 미만의 변동 계수를 갖는 AUC_{inf} 를 나타낸다.
- [0184] (c) 주체에 대한 청구되는 서펜타닐 제형의 1회 또는 반복 혀밀 투여는 40 % 미만의 변동 계수를 갖는 $T_{최대}$ 를 나타낸다.
- [0185] (d) 주체에 대한 청구되는 서펜타닐 제형의 반복 혀밀 투여의 생체이용률은 상기 주체에 대한 1 회 혀밀 투여 후의 생체이용률보다 우수하다.
- [0186] (e) 청구되는 서펜타닐 제형의 반복된 혀밀 투여 후의 $T_{최대}$ 와 그 이전의 혀밀 투여의 시간 사이의 차이는 그 주체에 대한 1회 혀밀 투여 후의 $T_{최대}$ 보다 짧다.
- [0187] (f) $C_{최대}$ 와 제형의 서펜타닐의 양 사이에 선형적 관계가 있다.
- [0188] (g) AUC_{inf} 와 제형의 서펜타닐의 양 사이에 선형적 관계가 있다.
- [0189] (h) 10 또는 15 mcg 의 혀밀 서펜타닐의 다회 투여 후 가장 크게 예측되는 안정 상태의 서펜타닐 농도는 안전한 락아웃 시간의 정확한 결정과 그에 따른 안전하고 효과적인 통증 치료를 허가하는 것을 예측할 수 있다.
- [0190] 본원에 상세히 기재된 하나의 대표적인 실시형태에서, 제형은 임의의 다양한 확인가능 또는 비확인가능 병인과 관련될 수 있는 통증으로 고생하는 주체를 치료하는데 유용성을 발견한다. 이 실시형태서, 제형은 통증의 억제 또는 완화에서 유용성을 발견한다. 용어 통증의 "치료" 또는 "관리"는 본원에서 일반적으로, 예를 들어 통증 점수에 의해 측정되는 바와 같이 주체를 더욱 편안하게 만들기 위해 통증의 퇴행, 억제 또는 완화를 설명하기 위해 사용된다.
- [0191] 본 발명은 오피오이드 투약 경험이 없는 환자 및 오피오이드 내성 환자 모두에서의 치료에서 유용성을 발견한다.
- [0192] 제형은 수술 후 통증과 같은 급성 통증, 또는 "전장에서" 즉, 고도로 차선책의 조건 하의 기타 통증 치료에서 특정 유용성을 발견한다.
- [0193] 진료보조자 또는 군의관은 종종, IV 또는 IM 투여에 사용되는 바늘이 의도하지 않는 바늘대 손상, 감염의 위험 등을 야기할 수 있는, 비살균 상황에서 극심한 급성 통증 또는 기타 상해 또는 상태의 치료를 필요로 한다. 경구 오피오이드 정제는 경감을 제공하는데 종종 60분이 걸리는데, 이는 극심한 통증을 겪는 누군가에게는 너무 긴 시간이다. 청구되는 제형은 이러한 요구를 해결하는데 유용성을 발견한다.
- [0194] 통증 치료를 위해 제형이 사용되는 경우, 청구되는 방법 및 시스템은 소아 및 어른 개체군에 대한 약물의 투여, 인가 또는 비인간 포유류 그리고 오피오이드 내성 및 오피오이드 투약 경험이 없는 환자 개체군의 치료에서 유용성을 발견한다.
- [0195] 청구되는 방법 및 시스템의 용도는 임의의 특정 치료 조치에 한정되지 않는다. 그래서, 청구되는 제형은 소아 및 어른 개체군에 대한 약물 투여, 그리고 인간 및 비인간 포유류의 치료에서 유용성을 발견한다.
- [0196] 제형은, 제형의 편안하고 안전한 특성이 어린이에게 이러한 방식의 요법을 쉽게 수용하도록 할 것이고, 약물을 경점막으로 신뢰성 있게 전달할 것이므로 소아과 적용에서 추가의 유용성을 발견한다. 특정 예에는 IV 접근이 쉽게 이용되지 않거나 불편한 경우 소아 급성 통증의 치료, 어린이가 흡입 투여 경로가 효과적으로 사용하지 못하는 경우 소아 천식의 치료, 어린이가 알약을 삼키지 못하거나 삼키지 않으려 하는 경우 메스꺼움의 치료, 어린이가 NPO (no oral intake allowed: 경구 섭취 불가능) 또는 더욱 신속한 작용발현이 필요한 경우 사전 절차 진정이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0197] 제형은 수의학 용도에서 추가의 유용성을 발견한다. 구체적인 예는 IV 투여가 쉽게 이용되지 않거나 불편한, 예컨대 통증 경감, 불안/스트레스 완화, 절차-전 진정 등의 급성 상태의 임의의 치료가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0198] **VIII. 분배 장치**
- [0199] 작은 부피의 약물 제형의 경구 경점막 투여를 위한 분배 장치 및 시스템이 제공된다. 분배 장치는 통상적으

로 손으로 잡는 휴대용이며, 측판을 갖는 주둥이를 통상 가지는 분배 단부를 구비하는 하우징을 포함하며, 그 장치는 타액 진입을 차단하거나 지연하고 및/또는 수분 제어를 위한 수단을 제공한다. 분배 장치는 락아웃을 위한 수단 및 사용자 식별을 위한 수단과 같은 안전 요소를 더 제공한다.

[0200] 청구되는 분배 장치, 방법 및 시스템은 구강 점막에 작은 부피의 투여형태를 전달하는 것을 포함한다. 본 발명은 본원에서 상술되는 특정 장치, 시스템, 방법론 및 제형에 한정되지 않으며, 물론 변할 수 있다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이고, 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니라는 것이 이해될 것이다.

[0201] **타액 및 수분 진입 차단/지연**

[0202] 일부 실시형태에서, 청구되는 분배 장치는 (1) 제형이 젖는 것을 회피하고, (2) 제형이 건조하게 유지되도록 분배 장치에 들어가는 타액을 고립시키고, (3) 제형이 건조하게 유지되도록 분배 장치로 들어가는 타액을 흡수 또는 흡착하고, (4) 증기 및 액상 수분으로부터 제형을 보호하기 위해 타액 및 수분이 장치로 들어가는 것을 방지하고, 또는 (5) 이들의 임의의 조합을 위해, 분배 장치 내로의 타액 진입 및 수분의 진입을 최소화하거나 제거하기 위한 수단을 포함한다.

[0203] 분배 장치는 장치의 외부의 환경 상태로 인해 습기 진입을 방지 및/또는 제어하는 수단을 가질 수 있다.

[0204] 분배 장치 내로 다른 수분이 들어가는 것을 방지하거나, 타액 진입을 최소화하거나 제거하는 수단은 하나 이상의 가요성 또는 강성 시일, 하나 이상의 가요성 또는 강성 와이퍼, 건조제 또는 패드와 같은 하나 이상의 흡수제 요소, 수동으로 또는 자동으로 개폐되는 문 또는 래치, 다단계 전달 시스템, 양의 공기 압력 및 공기흐름, 또는 타액을 이동시킬 수 있는 입 내의 점막 조직과 정제 전달 구멍 사이에서 유지되는 공기 틈 또는 미리 정해진 거리 또는 장벽/측판을 포함할 수도 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 측판은 혀 또는 구강 점막이 제형 분배 영역과 접촉하는 능력을 제한하여, 타액의 접촉 및 진입을 통제한다. 측판 내측 및 밸브/시일의 표면의 "젖음"을 억제하거나 제거하여, 측판 또는 밸브/시일과 제형 사이에서 들러붙음이 발생함이 없이 제형이 분배된다.

[0205] 습기, 타액 진입으로부터의 수분에 대한 노출, 또는 다른 수계 액체에 대한 우연한 노출로부터 약물 제형을 보호하기 위해서, 분배 장치와 장치 내에 약물 형태를 포함하는 컨테이너 또는 카트리지가 건조제를 포함할 수가 있다.

[0206] 타액 또는 수분이 장치에 들어와 있는 경우, 타액 또는 수분을 포획하거나 그렇지 않으면 고립시키기 위한 수단은 친수성 심지제 (hydrophilic wicking material) 또는 요소, 흡수재 또는 흡착재 또는 요소, 또는 건조제 또는 요소, 수분을 수집하기 위한 개별적인 트랙 또는 채널, 흡수재 또는 흡착재에 수분을 전달하기 위한 개별적인 채널, 또는 이들 재료 또는 여소의 어떠한 조합도 포함할 수도 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0207] 건조제는 친수성이 있는 고체, 액체, 또는 겔 형태의 솔벤트 (sorbant) 이며, 및 주변으로부터의 수분을 흡수 또는 흡착하여, 인접한 환경의 수분을 제어할 수 있다. 임의의 상용 건조제가 사용될 수 있다. 상용 건조제는 통상적으로 펠릿, 캐니스터, 패킷, 캡슐, 분말, 고형제, 종이, 보드, 타블렛, 부착 패치, 및 필름의 형태를 취하며, 사출 성형가능한 플라스틱을 포함하는 특정 용도에 대해 형성될 수 있다. 실리카 겔 (겔이 아닌 고형인 소듐 실리카), 알루미늄-실리카이트, 활성 알루미늄, 제올라이트, 분자체, 몬모릴로나이트 클레이, 산화 칼슘 및 칼슘 설파이드 등을 포함하는 많은 유형의 고체 건조제가 있고, 이들 중 어떤 것도 청구되는 분배 장치에서 이용될 수도 있다. 상이한 건조제는 상이한 용량, 및 흡수 속도 또는 흡착 속도 이외에도, 물 또는 다른 물질에 대한 상이한 친화력을 가질 것이다. 또한, 상이한 유형의 건조제는 인접한 환경에서 상이한 상대 습도에서 평형을 이룰 것이다. 분배 장치의 내부와 제형을 수분으로부터 보호하기 위한 수단으로서, 하나 이상의 건조제가 분배 장치의 주둥이에, 제형 전달 통로나 그 근처에, 제형 정제 매거진 또는 카트리지가 그 근처에, 또는 분배 장치의 사출 성형품으로서 형성된 분배 장치의 다른 구성요소에 또는 그 근처에 제공될 수 있으며, 위치 내로 압입되는 압축 건조제, 또는 장치 내 또한 밖의 어떠한 다른 위치에서 있는 건조제가 사용될 수 있다.

[0208] 바람직한 일 실시형태에서, 건조제는 카트리지 측의 공동 내로 스냅된다. 건조제 공동에는 이를 정제 스택에 연결하는 구멍이 있으며, 그 구멍은 건조제에 정제를 노출시키고 그 정제를 건조하게 유지한다.

[0209] 청구되는 분배 장치는 제형의 투여시 분배 장치 내로의 타액 진입 또는 수분을 최소화하거나 제어하기 위해, 밸브, 패드, 시일, 푸시로드 (pushrod) 의 휴지 위치, 주둥이 구조, 및 측판에 의존할 수 있다.

- [0210] 청구되는 장치에 사용하는 밸브는 통상적으로 돔/투관침 유형의 밸브이며, 타액 및/또는 수분이 장치로 들어가는 것을 방지하는 충분한 밀봉력을 제공하며 분배중 및 정제가 분배된 경우, 말단 오리피스를 폐쇄하여 타액 진입 또는 수분을 최소화하거나 제거하는 기능을 한다.
- [0211] 청구되는 장치에 사용하는 패드는 푸시로드 면으로부터 액체를 제거하도록 푸시로드와의 접촉 또는 연통을 돕는 다양한 기하학적 형상을 갖는다. 그러한 패드는 통상적으로 친수성을 가지며, 트랙 및 푸시로드로부터 멀리 액체를 운반하여 타액 진입 또는 수분의 진입을 최소화하거나 제거한다.
- [0212] 청구되는 장치에 사용되는 시일 및 와이퍼는 전달시 약물 제형과 푸시로드 주위의 균일한 밀봉을 유지하도록 설계되는데, 제형과 푸시로드 주위의 밀봉을 부여하며, 분배 전, 분배 중, 분배 후에 오리피스와 푸시로드를 밀봉하고 닦아내어 타액 진입 또는 수분을 최소화하거나 제거하는 기능을 하는 가요성 재료를 특징으로 한다.
- [0213] 청구되는 장치의 푸시로드의 휴지 위치는 카트리지 출구에 대해 멀고 말단 분배 오리피스에 가까운 중간 위치에 푸시로드를 위치시키는 것을 특징으로 하며, 투여분 분배 사이의 휴지시에 푸시로드를 건조시키는 채널, 또는 건조제, 흡수재를 포함하는 위치에 푸시로드가 존재하도록 하여 타액 진입과 수분을 최소화하거나 제거하는 기능을 한다.
- [0214] 청구되는 장치에 사용되는 주둥이 구조는 장치의 사용 및/또는 주체의 구강 점막 상의 팁의 배치를 돕는 말단 장치 형상 (통상적으로 S 형상) 을 특징으로 한다. 그 형상은 통상적으로, 장치의 적절한 사용 그리고 예컨대 혀 밑 공간에서 주체의 구강 점막 상에 제형의 배치를 가능케 할 수 있는, 곡선, 각 그리고 기하학적 형상을 갖는다.
- [0215] 청구되는 장치의 측판은 장치와 구강 점막 및 혀 사이의 장벽을 형성하는 기하학적 형상, 제형 전달을 위한 릴리프, 소수성 또는 친수성인 인테리어를 가지며, 구강 점막이 밸브 영역 및 제형과 접촉하는 것을 막는 장벽을 생성하고, 제형 분배를 돕고, 측판에 제형이 부착하는 것을 저지하여 타액 진입 또는 수분의 진입을 최소화하거나 제거하는 기능을 한다. 측판은 측판에 제형이 부착하는 것을 완화하도록 라운딩 처리된 내부면 또는 다른 기하학적 형상을 가질 수 있다. 측판은 제형 분배 영역을 접촉하는 혀 또는 구강 점막의 능력을 제한하여 타액 접촉 및 진입을 제어한다.
- [0216] 도 11A ~ 도 11E 는 경구 경점막 전달을 위해 다수의 제형을 수용하도록 설계된 약물 분배 장치의 일 실시형태의 여러 양태를 나타내는 개략도이다. 도 11A 는 본 발명의 완전 조립된 또는 단일형의 분배 장치 (11) 의 개략도이다. 도 11B 에서, 분배 장치 (11) 는 재사용가능한 헤드 (13), 및 일회용 본체 (15) 를 포함하며, 도 11C 에서 분배 장치 (11) 는 카트리지 (17) 를 더 포함하고, 도 11D 에서 분배 장치 (11) 는 밸브 (33), 주둥이 (31), 래치 버튼 (19), 파워 트레인 커플링 (25), 허브 락 (21) 및 분배 버튼 (23) 을 포함하며, 도 11E 는 제조된 완전한 분배 장치 (11) 의 개략도이다.
- [0217] 도 12 는 대표적인 분배 장치의 개략도로서, 분배 팁은 측판 (29) 을 포함하며, 분배 장치는 와이핑/시일 밸브 (37), 흡수 패드 (39), 약물 건조 챔버/수분 연통 패널 (43), 채널의 건조제 (45), 제형 (67) 을 포함하는 카트리지 (17), 그리고 카트리지의 건조제 (47) 중 적어도 1 이상을 갖는다.
- [0218] 도 13A 및 도 13B 는 분배 팁의 대표적인 기하학적 형상의 개략도로서, 그 분배 팁은 측판 (29) 을 통해 구강 점막의 습하거나 젖은 표면과 1 이상의 시일 (33,35) 이 접촉하는 것을 방지한다.
- [0219] 도 14A ~ 도 14D 는 분배 장치 (11) 의 대표적인 주둥이 (31) 의 개략도로서, 그 주둥이 (31) 는 측판 (29), 제형 (67) 을 분배하기 위한 밸브 (33), 컷아웃/릴리프 (55) 를 포함하며, 그 컷아웃/릴리프는 제형 (67) 을 구강 점막에 대해 위치시키고, 장치 (11) 가 분배 후 철회되는 경우 움직이지 않도록 하기 위한 것이다.
- [0220] 청구되는 장치 내로의 타액 및 수분을 최소화하는 수단은 저장 중, 예컨대 경구 경점막 투여 사이에 앞서 제형의 본래 상태의 보존을 위해 중요하다.
- [0221] 본 발명의 약물 투여 분배 장치는 수분 및/또는 습기에 민감한 약물 제형을 투여하는데 사용될 수 있다. 이러한 경우에, 습기, 액체 수분, 타액, 점액 등을 포함하여 액상 및 기상 수분으로부터 약물 제형을 보호하기 위해 제형은 카트리지를 형성한다. 이 카트리지는 원통형, 디스크형, 나선형, 직선형, 불규칙형일 수도 있고, 또는 분배 장치가 제어 방식으로 제형을 분배하도록 해주는 약물 제형의 어떠한 조립의 형태를 취할 수도 있다. 사용되지 않은 제형이 수분을 흡수하거나 사용 전에 수분에 노출되는 것을 방지하기 위해서, 카트리지는 수분에 대한 노출로부터 약물 제형을 밀봉하기 위한 수단을 제공할 수도 있다. 이는, 하나의 약물 제형이 카트리지로 부터 분배될 때, 잔존 제형을 보호하는 시일이 파손되지 않은 상태로 남아있도록 얇은 불투과성 호일

또는 불투과성 재료에 의해 분리된 개별적으로 포장된 약물 제형을 포함하는 카트리지를 사용함으로써 달성될 수도 있다. 대안으로서, 제형은 두 개 이상의 제형이 각각의 개별 밀봉된 구획 안에서 함께 포장되도록 카트리지 내에 포장될 수도 있다. 어떤 실시형태에서는, 카트리지 내의 모든 제형이 호일로 밀봉된 구획에서 함께 포장될 수도 있다.

[0222] 분배 장치 내에 작은 부피의 약물 제형을 포함하는 약물 카트리는 격벽, 탄성 시일 또는 밸브, 슬라이딩, 병진, 힌지 도어 또는 밸브에 의해서, 또는 제형이 실릴 때 약물 분배 장치의 다른 구성요소에 대해 밀봉함으로써 수분에 대한 시일을 제공할 수도 있다. 이 방식으로, 재밀봉가능한 단일 시일이 독립적으로 또는 카트리지의 외부의 제형의 통로에 의해 개방될 수도 있다. 제형이 카트리지에서부터 전달되면, 카트리의 재밀봉가능한 시일은 수분 또는 다른 오염물질이 카트리지 내의 잔존 약물 제형을 손상시키는 것을 보호하기 위해서 재밀봉될 수도 있다. 카트리는 이 카트리가 약물 분배 장치에 실리거나 카트리지에서부터 첫 번째 제형이 전달될 때 파손되는 재밀봉되지 않는 시일을 더 가질 수도 있다.

[0223] 다른 실시형태에서, 카트리는 사용 전에 또는 정상적인 사용 중에 카트리에 진입한 수분을 흡수 또는 흡착하는, 건조제, 다른 흡수제 또는 흡착제를 포함한다. 청구되는 분배 장치에서 사용하는 카트리는 개별 밀봉된 제형, 여러 개가 밀봉된 제형, 재밀봉된 시일, 재밀봉가능한 얇은 시일, 건조제, 흡수제, 또는 흡착제 중 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 분배 장치에서 사용되는 카트리는 1 ~ 5 일간 치료에 충분한 약물 제형, 예컨대 48 ~ 72 시간 치료에 유용한 40 개의 제형 또는 충분한 약물 제형을 유지할 수 있다.

[0224] 푸시로드 구조

[0225] 도 15A ~ 도 15D 는 푸시로드 로직을 나타내는 대표적인 장치의 사용의 일련의 흐름도를 나타내며, 도 15A 는 실기 (LOAD) 과정을 나타내고, 도 15B 는 장치 보정 로직 흐름을 나타낸다. 도 16 을 참조하면, 푸시로드 (51) 는 위치 (65) 로부터 전진되어, 위치 (63) 에서 적재정제 (69) 를 집고, 위치 (61) 로 더 전진된다. 위치 (61) 에서, 장치는 적재정제 (69) 및/또는 푸시로드 (51) 의 존재를 감지한다. 그러면서, 장치는 보정되며, 조립 공차, 푸시로드 길이 및 푸시로드 단부 상태의 변동에 관계없이, 적재정제 (69) 및/또는 푸시로드 (51) 의 단부의 위치를 파악한다. 그러한 보정 후, 푸시로드 (51) 는 위치 (61) 로부터 적재정제 (69) 가 장치로부터 배출되는 위치 (57) 로 적재정제 (69) 를 전진시킨다. 이러한 작동시, 장치는 적재정제 (69), 푸시로드 (51), 약물 정제 (67) 사이를 구별할 수 있다. 이러한 구별은, 장치 설정시 적재정제가 새로운 카트리지에서부터 배출되는 첫 번째 것이기 때문에 카트리가 사용되지 않은 것을 장치가 확인할 수 있게 한다. 적재정제, 푸시로드, 정제 (67) 사이의 구별을 위한 수단을 제공하는 요소는 광학적, 물리적, RF, 전자적 (저항성, 용량성, 기타) 또는 자기적일 수 있다. 푸시로드 (51) 는 설명된 것 처럼 위치 (65) 로부터 위치 (67) 로의 전진은 연속적이거나 간헐적일 수 있으며, 위치 (61) 에서 물리적인 정지는 요구되지 않는다. 그 후, 푸시로드 (51) 는 위치 (57) 에서 위치 (59) 로 후퇴되며, 장치 (11) 는 준비 위치에 놓이며, 푸시로드 (51) 는 잔존 제형 (67) 밑에 위치한다. 이 위치에서, 푸시로드 (51) 는 제형 (67) 가 장치 (11) 의 밖으로 우연히 떨어지는 것을 방지한다.

[0226] 도 15C 는 장치 분배 로직 흐름을 나타낸다. 도 16 을 참조하면, 투여 명령을 따라서, 푸시로드 (51) 는 위치 (59) 로부터 위치 (65) 로 후퇴되어, 정제 (67) 를 푸시로드 트랙 내로 전진시킨다. 그 후, 푸시로드 (51) 는 위치 (65) 로부터 전진되며, 위치 (63) 에서 정제를 집고, 위치 (57) 에서 장치로부터 제형 (67) 를 투여한다. 위치 (63) 와 위치 (57) 사이에서, 제형 (67) 의 존재는 위치 센서에 의해 위치 (61) 에서 감지/확인된다. 그 후, 푸시로드는 위치 (57) 로부터 위치 (59) 로 후퇴되고, 장치는 준비 위치에 놓이며, 푸시로드 (51) 는 잔존 제형 (67) 아래에 위치한다. 이 위치에서, 푸시로드 (51) 는 다음 제형 (67) 가 분배되기 전에 건조되며, 제형 (67) 가 장치 (11) 의 밖으로 우연히 떨어지는 것을 방지한다.

[0227] 도 15D 는 장치 분배 로직 흐름을 나타낸다. "분배" 명령에 따라, 푸시로드 (51) 는 위치 (65) 로 이동한다. 이는 푸시로드의 간섭 없이 잔존하는 제형 (67) 의 제거를 허용한다.

[0228] 도 16 은 대표적인 분배 장치의 개략도로서, 장치의 사용시 푸시로드/정제 상호작용의 단계를 나타낸다. 도 16 에는 푸시로드 (51), 제형 (67), 적재정제 (69), 스프링 (73), 위치 센서 (71) 가 도시되어 있다. 사용시, 푸시로드 (51) 는 또한 도 16 에 도시되며, 도 15A ~ 15D 에서 더 상세하게 설명되는 위치 (57, 59, 61, 63, 65) 사이에서 이동한다.

[0229] 투여 이력/피드백

- [0230] 장치의 다른 실시형태는 사용 이력 정보를 저장하는 능력 및 이러한 정보를 전달하는 장치의 능력을 포함한다. 장치는 단일방향 (다운로딩) 또는 양방향 정보 전달을 할 수 있다. 예를 들어, 정보의 이러한 양방향 교환은 USB 또는 다른 어떠한 통신 연결부 등의 물리적인 유선 인터페이스를 통해 컴퓨터에 저장된 정보를 다운로드함으로써 달성될 수도 있다. 대안적으로, 정보는 무선 시스템을 통해 전달될 수도 있다.
- [0231] 다른 실시형태에서, 분배 장치는 약물 사용의 이력을 모니터링하거나 저장하는 투여분 카운팅 요소를 갖는다. 이러한 정보는 예를 들어 저장되고 분배된 투여분의 수, 및 분배 시간 등의 사용 이력 정보를 포함할 수도 있다.
- [0232] **보정**
- [0233] 분배 장치는 분배 기구의 자체 보정을 할 수 있거나, 수동으로 보정될 수 있다. 이 과정은 적재정제 및 그 적재정제를 정제 또는 푸시로드로부터 구별하는 요소(들)를 사용할 수 있다. 이러한 요소는 정제 또는 푸시로드를 이용하여 얻을 수 있는 장치 보정 정밀도 보다 높은 장치 보정 정밀도를 갖도록 설계될 수 있다. 구별화 요소는 물리적, 광학적, 무선 주파수 (RF), 전자적 또는 자기적일 수 있다.
- [0234] **사용자 식별 요소**
- [0235] 일 양태에서, 분배 장치는 지문 판독기, 광학 망막 판독기, 음성 인식 시스템, 안면 인식 시스템, 치아 형상 인식 시스템, 시각적 인식 시스템, 또는 DNA 판독기 등의 환자의 식별을 위한 검출 수단을 포함한다. 분배 장치는 분배 요청이 허가되거나 허가되지 않은 방식으로 이루어졌는지를 시스템이 판별하도록 하면서, 사용자를 판별하기 위한 하나 이상의 수단을 이용할 수도 있다. 분배 장치가 허가되지 않은 개인에 의한 우연히 또는 의도적으로 사용되지 않도록 하여 우연하거나 의도적인 약물의 전용을 방지하는 것이 많은 약물의 효과적인 전달에 중요하다. 이러한 환자 확인 시스템은 한 명 이상의 사용자를 인식할 수도 있는데, 예를 들어, 입원 환자 병원 세팅에서 분배 장치는 간호사 및 의사 등의 허가된 건강관리 전문가뿐만 아니라, 분배 장치를 처방받은 환자를 인식하도록 프로그래밍될 수 있다. 외래 환자의 홈 세팅시에, 예를 들어, 분배 장치는 처방받은 환자에 대해서만 응답할 수도 있다.
- [0236] 분배 장치는 지문 인식, 팔찌, 목걸이, 클립, 벨트, 스트랩, 부착 패치, 임플란트 또는 태그를 위치시켜서 고정하는 수단 위의 능동형 또는 수동형 RFID 태그를 사용하는 RFID 검출, 망막 식별, DNA 식별, 목소리 인식, 비밀 번호 또는 코드 엔트리, 물리적 키, 전자 키 또는 자석 키, 데이터 또는 신호 도관으로서 인간의 신체 또는 의복을 이용하는 개인 영역 네트워크 식별, 광학 스캐너 또는 안면 인식, 음속, 아음속 또는 초음파 인식, 또는 개인을 식별하고 및 그들의 식별을 증명하는 임의의 다른 수단을 포함하는 어떠한 사용자 식별 수단도 사용할 수가 있다.
- [0237] 사용자를 식별하는 일 방법은 팔찌, 목걸이, 부착 패치, 의복 태그, 치열교정 유지장치와 같은 구강에 장착된 장치, 벨트, 스트랩, 이들의 몇몇 조합, 또는 다른 위치에 부착된 단거리 ("근접장") 수동형 RFID 태그를 사용하는 것이다. RFID 태그가 수신된 신호의 파장의 약 16% 로서 개략적으로 정의된 "근접장"에서 사용될 때, 태그는 유도 작동 모드에서 작동하면서, 판독기와 태그 안테나 사이를 자기적으로 연결한다. 근접장은 적어도 두 가지 요소로 특징지어는데, 첫 번째는 거리에 따른 장 강도의 급격한 감소이고, 두 번째는 신호의 강한 방향성이다. 근접장에서, 신호 강도는 거리 10 당 대략 60 dB 의 신호 강도 손실로, 매우 급속하게 떨어진다. 송신 안테나와 RFID 태그 안테나 사이의 양호한 유도 결합을 위해서, 두 개의 안테나는 각각의 안테나의 중심을 통과하는 축선이 근접한 상태에서 평행한 면에서 배향된다. 장치가 RFID 태그에 매우 가까울 때 강한 신호 강도 (확실한 환자 식별) 가 제공된다. 동시에, 장치가 태그로부터 멀리 있을 때는 매우 약한 신호가 제공되고, 이는 장치를 사용하고자 하는 환자 이외의 다른 사람에 의한 허가되지 않은 사용을 방지하는 것을 돕는다. 양호한 안테나 정렬로 이 근접장에서 작동하는 것이 바람직하다. 더욱이, 능동형 식별을 위해 아주 근거리의 적절한 신호 강도로 작동하는 것도 바람직하기 때문에, 장치가 RFID 에 대해 적절하게 배향되지 않고 근접하지 않는다면 신호를 수신하는 것은 매우 어렵다. 안테나 사이에서 근거리 및 적절한 정렬을 얻기 위해서, 분배 장치는, 분배 장치에 장착된 RFID 판독 안테나가 예를 들어 손목 밴드 또는 팔찌 또는 칼라 위의 의복 태그, 또는 손, 팔, 볼, 목 등의 부착 패치에 장착된 RFID 태그 안테나에 인접하여 적절히 위치하도록 설계될 수 있다. 더욱이, 손목 밴드 또는 팔찌 위의 RFID 태그 안테나는 팔찌가 손목에서 움직이거나 회전하는 것을 방지하는 작은 부착 패치에 의해 적절한 정렬 및 위치에서 유지될 수 있다.
- [0238] 다른 실시형태에서, 분배 장치는 입원 환자 (병원, 클리닉 등) 세팅이 사용하기 위해 13.56 MHz 의 주파수대나 그 근처에서 작동하는 고주파수 RFID 판독기를 사용하고, 환자는 1 회용 팔찌 또는 손목 밴드 위의 매칭 RFID

태그 및 안테나를 구비하며, 이는 팔찌 또는 손목 밴드가 제거된다면 RFID 태그, 안테나, 또는 관련된 회로와 다른 구성요소들이 손상을 입거나 파손어 팔찌 또는 손목 밴드가 기능하지 못하도록 설계된다. 일 실시예에서, RFID 통신 범위는 짧은데, 바람직하게는 0 인치 ~ 10 인치, 더 바람직하게는 0 인치 ~ 5 인치, 가장 바람직하게는 0 인치 ~ 3 인치이고, 추가적으로 방향성을 가질 수도 있어서, 의도된 환자에 의한 적절한 사용이 용이하고 신뢰성 있게 하며, 동시에 다른 개인에 의한 허가되지 않은 사용은 어렵고, 매우 어렵고, 또는 불가능하게 한다.

[0239]

락아웃(Lock Out)

[0240]

분배 장치는 락아웃을 제공하며, 다음 정해진 기간 동안 장치의 락아웃을 풀기 위해 환자는 의사 또는 다른 허가된 간병인과 소통하는 것이 요구된다. 이러한 식으로 장치 및 도크는 더 우수한 의사의 감독 및 치료 관리으로 인해, 안전한 약물 투여를 제공한다.

[0241]

분배 장치는 락아웃 시간뿐만 아니라, 초기 투여분 및 그 다음의 투여분 모두를 조정하기 위한 수단을 제공한다. 초기 투여분 및 락아웃 시간은 환자의 반응, 치료 기간 등에 따라 다음에 조정될 수 있다.

[0242]

본 발명의 분배 장치용 초기 시한 락아웃 기간은 통상적으로 약 1 분 ~ 약 60 분, 3 분 ~ 40 분 또는 5 분 ~ 30 분이고, 특별한 경우에는 예컨대 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60 분 등의 1 ~ 60 분의 어떠한 1 분 간격으로 설정된다.

[0243]

일부 경우, 분배 장치는 투여 사이의 정해진 락아웃을 가질 수 있으며 정해진 기간 후에 정지를 나타낼 수 있다. 다른 경우, 락아웃 시간은 프로그램화가능한 락아웃 시간이다. 락아웃 시간은 또한 고정된 시간 락아웃 기간, 소정의 락아웃 기간, 소정의 가변적인 락아웃 기간, 알고리즘에 의해 결정되는 프로그램가능한 락아웃 기간 또는 원격 컴퓨터, 도킹 스테이션 또는 다른 장치로부터 분배 장치에 전달되는 가변적인 락아웃 기간 일 수 있다.

[0244]

추가적인 특징

[0245]

분배 장치는, 기계적, 광학적 (예컨대 바코드), 전자적 (예컨대 마이크로칩), 자기적, 무선 주파수, 화학적으로, 또는 카트리지를 검출하고 확인하기 위한 다른 수단에 의해 특정 카트리지를 인식하는 분배 장치의 능력을 제공할 수 있다. 대표적인 일 실시형태에서, 카트리지는 분배 장치에서 센서 또는 스위치 또는 일련의 센서 또는 스위치에 의해 물리적으로 검출되는 카트리지의 물리적 중요 사항을 포함할 수도 있다. 더욱이, 분배 장치는 정보를 교환하기 위해 카트리지와 일방향 또는 양방향으로 통신할 수 있다. 그러한 정보는 약물 명칭, 투여 강도, 사용 정보, 락아웃 기간, 제조 번호, 사용 지침, 부작용, 약물 상호작용, 제조일, 만료일, 일련번호, 카트리지에서 투여 수 또는 어떠한 다른 관련 정보를 포함할 수 있다. 분배 장치는 사용일, 건강 관리 전문가 또는 환자 식별, 사용된 투여 수 등의 카트리지에 대한 정보를 쓰고 읽을 수 있다.

[0246]

분배 장치는 장치에 포함된 약물 형태를 위한 기계적 보호를 제공하여, 파손, 찰흙, 수화 등을 방지해, 장치에 포함된 손상되지 않은 약물 형태를 분배하게 된다. 이는 작고 연하고 무른 약물 형태를 위해 특히 중요하다.

[0247]

약물 분배 장치는 배터리, 캐패시터, 연료 전지, 또는 다른 동력 공급원에 의해 동력을 공급받을 수 있고, 또는 전력을 필요로 하지 않고 수동으로 작동될 수도 있다.

[0248]

일부 실시형태에서, 분배 장치는 기능적 또는 안전상 문제가 일어나는 경우, 알람 또는 다른 통보를 발생시킬 수 있다. 알람 또는 통보 장치는 유선이나 무선 네트워크에 의해 분배 장치에, 도크 또는 다른 주변 장치에 또는 컴퓨터에 경보를 일으킬 수 있고, 또는 다른 원격 장치에 경보를 발생시킬 수 있다. 알람 또는 통보는 청각, 촉각, 시각적일 수도 있고, 또는 한 명 이상의 개인에게 통보하는 다른 수단을 이용할 수도 있다.

[0249]

도킹 스테이션

[0250]

어떤 실시형태에서는, 장치는 장치에 질문을 하고, 투여 사이에 장치를 리셋시키고, 적절한 접근이 아닐 때는 장치를 잠그고, 투여 계획을 제어할 수도 있는 휴대용 또는 고정 도킹 스테이션을 포함한다. 약물 분배 장치는 도크를 통해, 또는 유선 또는 무선 통신 방법에 의해 의사 또는 관리자와 통신할 수도 있다.

[0251]

분배 장치는 예를 들어 환자, 간호사, 의사, 약사 또는 다른 허가된 진료 또는 건강관리자 등의 상이한 유형의

허가된 사용자를 위한 하나 이상의 인터페이스 레벨을 이용할 수도 있다. 이러한 상이한 인터페이스는 키패드, 버튼, 그래픽 아이콘 및 명령어, 빛, LED, 흑백 또는 칼라 그래픽 또는 텍스트 디스플레이, 터치 스크린, LCD, 소리, 촉각 피드백, 음성 인식 인터페이스, 및 다른 입력 및 출력 장치 및 수단 등의 구성요소를 포함할 수도 있다. 사용자 인터페이스의 액티비티, 또는 모드는 분배 장치의 작동 모드에 의해, 패스워드 또는 코드 엔트리 등의 사용자에게 의한 로그인 또는 접근 액티비티에 의해, 도크, 컴퓨터, 또는 네트워크로부터 분배 장치의 연결 또는 단절에 의해, 또는 키 등의 허가된 접근 키, 및/또는 RFID 태그, 또는 유사한 조합의 검출에 의해 결정될 수도 있다. 인터페이스 모드를 변경할 때, 상기에 설명된 다양한 인터페이스 구성요소의 기능성을 활성화, 비활성화 또는 변경시켜 장치의 기능성이 변경될 수도 있다. 장치가 서로에 관련된 상이한 기능성을 갖는 하나 이상의 인터페이스 모드를 갖도록 함으로써, 장치는 다양한 사용자에게 최적화될 수 있다.

[0252] **베이스 스테이션**

[0253] 일부 실시형태에서, 사용중에 약물 분배 장치와 휴대용 도킹 FOB를 재충전하기 위한 베이스 스테이션이 있을 수 있다. 이 베이스 스테이션은 다중 분배 장치 및/또는 FOB의 배터리 또는 연료 전지를 동시에 재충전하게 한다. 약물 분배 장치와 FOB의 재충전에 더하여, 베이스 스테이션은 다음 기능 중 1 이상을 제공할 수 있다: 주변 장치, 컴퓨터 또는 네트워크로의 무선 또는 유선 연결; 재충전되는 장치를 위한 충전 상태의 피드백; 약물 분배 장치 또는 FOB의 데이터를 보고, 추가하고, 삭제하고 또는 변경하는 인터페이스; 다수의 약물 분배 장치 및/또는 FOB 사이의 데이터를 동기화하기 위한 수단; 및 약물 분배 장치 및/또는 FOB에서 진단 시험을 실행하는 수단.

[0254] **1 회 투여 및 다회 투여 어플리케이션**

[0255] 본 발명은 약물 전달을 위한 소정 위치 (예컨대 입, 혀 밑 공간 등) 까지 적용하도록, 환자의 구강 점막에 서펜타닐을 포함하는 약물 제형을 전달하기 위한 일회용 어플리케이션을 제공한다.

[0256] 본 발명으로서의 일 접근법에서, 1 회 투여 어플리케이션을 이용하여 구강 점막에 제형이 전달된다. 제형은 어린이 보호용인 약물 분배 장치 또는 패키지로 제공되며, 여컨대 혀 밑 공간에 전달된다. 제형은 자체 투여될 수 있고, 대안적으로 제형은 장치가 있던지 없어도 투여된다.

[0257] 일 실시형태에서, 1 회 투여 어플리케이션 (SDA) 는 고체 정제, 액체 캡슐, 겔 캡슐, 액체, 겔, 분말, 필름, 스트립, 리본, 스프레이, 미스트, 패치, 또는 다른 적절한 약물 제형으로 제공되는 약물 제형에 사용될 수도 있다.

[0258] 1 회 투여 어플리케이션 (SDA) 는 그 내부에 약물 형태를 포함할 수도 있고, 부착되거나 고정된 약물 제형을 가질 수도 있고, 수분, 습기 및 빛에 대한 시일을 제공할 수 있다. 1 회 투여 어플리케이션은 제형을 약물 전달을 위한 적절한 위치에 위치시키기 위해서 환자, 건강관리 전문가, 또는 다른 사용자에게 의해 수동으로 조작될 수도 있다.

[0259] 본 발명의 실시에서, 1 회 투여 또는 다회 투여 어플리케이션 또는 약물 분배 장치는 정제 또는 다른 제형을 손, 입, 혀 밑, 또는 특정 약물 전달에 필요한 적절한 다른 위치로 전달할 수도 있다.

[0260] 일 실시형태에서, 1 회 투여 또는 다회 투여 어플리케이션 또는 약물 분배 장치는 구강 점막 예컨대 혀 밑 공간으로 제형을 전달하기 위해 사용된다.

[0261] 분배 장치 내의 제형은 분배 전에는 건조한 상태로 남아있고, 이 시점에서 1 회 제형이 장치로부터 입, 예컨대 혀 밑 공간으로 분배되고, 환자의 타액은 정제를 적시고, 정제가 분해/침식되고 약물의 전달될 것이다.

[0262] SDA 는 한 쌍의 핀셋, 주사기, 스틱 또는 로드, 스트로우, 패드, 캡슐, 컵, 스푼, 스트립, 튜브, 어플리케이션, 드로퍼, 패치, 접착 패드, 접착 필름, 스프레이어, 분무기, 또는 1회 약물 제형을 주체, 예컨대 혀 밑 공간의 구강 점막에 적용하기에 적절한 다른 어떤 형태로 제공될 수 있다. 분배 과정시 약물 제형의 완전성을 보호하는 방식으로, 예컨대 혀 밑 공간에서 구강 점막에 요구되는 위치에 정제와 같은 약물 제형을 위치시키는 것이 효과적인 한, SDA 설계는 변할 수 있는 것을 당업자는 이해할 것이다. 사용 후에, SDA 는 타액, 또는 다른 오염원으로 약물 분배 장치가 오염될 위험을 제거하기 위해서 처분된다.

[0263] 혀 밑 투여를 위해, 작은 크기의 제형이 일반적으로 소대에 인접한 혀 아래에 SDA 를 배치하여 혀 밑으로 투여된다.

[0264] 제형은 제형이 내부에 위치되는 만입부 ("블리스터") 를 갖는 성형 플라스틱 또는 적층물로 이루어지는 패키지

(본원에서 "블리스터 팩"이라 불림)로 제공될 수 있다. 커버, 통상적으로 적층된 재료 또는 호일이 성형부를 밀봉하기 위해 사용된다. 블리스터 팩은 미리 형성되거나 성형된 부분을 가질 수도 갖지 않을 수도 있으며, 임의의 유형의 SDA를 패키징하기 위해 사용될 수 있다.

[0265] 그러한 블리스터 팩은 어린이 보호용인 다회용 약물 분배기(MDA)로 제공될 수 있으며, 내장된 제형을 분배하기 위해 제공되거나 다수의 SDA의 저장을 위해 사용될 수 있다.

[0266] 도 20A ~ 도 20C, 도 21A ~ 도 21F, 도 23A ~ 도 23C, 도 24A 및 도 24B는 본 발명의 SDA의 대표적인 실시형태의 개략도이다.

[0267] 일 실시형태에서, 본 발명은 블리스터 팩(151)을 포함하는 일회용 1회 투여 어플리케이션을 제공하며, 도 21B 및 도 21A에 예로 도시되어 있는 바와 같이, 그 어플리케이션은 하우징 내부의 약물 제형(67) 및 핸들(131)을 포함하며, 호일 시일(135)과 같은 지지부는 제형(67) 및 핸들(131)을 덮는다.

[0268] 일 실시형태에서, 일회용 1회 투여 어플리케이션, 하우징 또는 튜브(129) 및 핸들(131)의 조합은 스폰 형상을 갖는다.

[0269] 제형(67)을 위한 하우징 또는 튜브(129)는 주체에 투여하기 위한 제형(67)의 단위 투여분을 수용하는 블리스터 팩(151)이다. 제형(67)은 호일 또는 다른 유형의 시일(135)에 의해 블리스터 팩(151)내에 밀봉된다.

[0270] 일부 실시형태에서, 호일 또는 다른 유형의 시일(135)은 제형(67)의 투여 전에 제거되며, 핸들(131)은 제형(67)이 구강 점막에 부착하도록 주체의 구강 점막에 대해 적절한 위치에 제형(67)을 위치시키기 위해 사용된다. 예컨대, 도 21B, 도 21D, 도 21E, 및 도 21F 참조. 다른 실시형태에서, 호일 또는 다른 유형의 시일(135)은 천공되어 있고, 주체의 구강 점막에 대해 적절한 위치에 제형(67)을 위치시키기 위해 핸들(131)을 사용해서 투여하기 전에 천공부(149)에서 어플리케이션(123)을 잡아 제형(67)의 투여 전에 제거된다. 예컨대, 도 24A 및 도 24B 참조. 이는 한번에 단지 하나의 약물 제형(67)의 취급을 허용하며, 다른 개별적으로 밀봉된 약물 제형(67)이 타액, 습기 등에 노출되는 것을 방지한다.

[0271] 핸들(131)을 포함하는 일회용 어플리케이션(123)의 호일 또는 다른 유형의 시일(135)은 통상적으로 호일 적층물, 종이, 플라스틱, 또는 다른 커버의 단일체로 이루어지며, 즉 하우징 또는 튜브(129)의 후방에만 또는 하우징 또는 튜브(129) 및 핸들(131) 모두에 걸치는 어플리케이션 탭(147)이 블리스터 팩(151) 또는 다른 컨테이너 내의 제형(67)을 효과적으로 밀봉한다.

[0272] 핸들(131)은 제형(67)에 닿지 않고 제형(67)을 적절하게 배치할 수 있다.

[0273] 다수의 1회 투여 어플리케이션이 지지부에 의해 부착되거나 다회 투여 분배기(137)에 수용된 일련의 개별적인 1회 투여 어플리케이션으로서 제공될 수 있다.

[0274] 도 14A 및 도 14B는 약물 제형을 전달하기 위한 분배 장치의, 1회 투여 어플리케이션(123)의 일 실시형태를 나타낸다. 도 14A에 도시된 분배 장치는 약물 제형(67)을 분배할 준비된 1회 투여 어플리케이션(123)을 나타낸다. 본 실시형태의 일 양태에서, 사용자가 1회 투여 어플리케이션(125)을 집으면 어플리케이션이 개방되고 도 14B에 도시된 바와 같이 약물 제형(67)이 분배된다.

[0275] 도 15A ~ 도 15C는 튜브(129)로 된 어플리케이션, 스톱퍼 시일(127), 핸들(131)(예컨대, 인간 환경 공학적 핸들) 및 1회 제형(67)로 이루어지는 1회 투여 어플리케이션(123)의 일 실시형태를 도시하고 있다.

도 15A는 사용전 밀봉된 형상의 1회 투여 어플리케이션(123)을 나타낸다. 도 15B는 스톱퍼 시일(127)이 제거되어 개구(133)가 형성되어 사용 준비된 1회 투여 어플리케이션(123)을 나타낸다. 도 15C는 예컨대 혀 밑 공간에서 구강 점막에 제형(67)을 분배하기 위해 기울어진 1회 투여 어플리케이션(123)을 나타낸다.

[0276] 도 21A ~ 도 21F는 1회 투여 어플리케이션(123)의 몇몇 대안 실시형태를 나타낸다. 이러한 모든 도면에서, 어플리케이션 시일(127)은 파손되고, 어플리케이션은 예컨대 혀 밑 제형 배치를 위해 혀 아래에서 주체의 입의 구강 점막 부근에 약물 제형(67)을 떨어뜨리도록 기울어진다. 도 21A는 튜브형 어플리케이션(129)을 나타내며, 튜브(129)아래에 축선방향으로 핸들(131)이 위치되어 있다. 도 21B는 열성형 또는 블리스터 패키지(151)로 형성된 어플리케이션을 나타내며, 그 어플리케이션은 제형(67)을 위치시키기 전에 어플리케이션 패키지(141)를 개방하도록 벗겨지는 호일 시일(135)을 갖는다. 도 21C는 제형(67)의 배치 전에 시일을 파손하도록 파손되는 튜브(129)로 된 어플리케이션을 나타낸다. 도 21D는 시일(135)이 뒤

로 벗겨진 후 블리스터 팩 (151) 이 구강 점막 상에 약물 제형 (67) 을 위치시키도록 유지되고 기울어질 수 있는, 핸들 (131) 을 갖는 블리스터 팩 뷰브 (151) 형 제형 패키지 (141) 를 나타낸다. 도 21E 및 도 21F 는 각각, 소아용으로 설계된 1 회 투여 어플리케이션 (123) 을 위해 이용되는 꽃 또는 동물과 같은 형상의 핸들 (131) 을 갖는 블리스터 팩 (151) 형 패키지를 나타낸다. 다른 1 회 투여 어플리케이션 형상은 소아과에서 사용하기 위한 만화 캐릭터, 동물, 슈퍼 히어로, 또는 다른 적절한 형상을 포함할 수 있다.

[0277]

도 23A 는 편평한 강성 어플리케이션 (123) 을 나타내며, 제형을 갖는 어플리케이션 단부가 혀 아래에 위치되는 경우, 접착재가 용해되고, 제형 (67) 가 혀 밑 공간 등의 구강 점막에 위치되며, 어플리케이션은 제거될 수 있도록, 예컨대 급속 용해되고 섭취가능한 접착재에 의해 제형 (67) 가 일 단부에 접착되어 있다. 도 23B 에는 투수성 재료로 이루어지고, 약물이 함침되어 있으며, 재료/투여형태 매트릭스를 형성하는 어플리케이션 (123) 가 도시되어 있다. 이 어플리케이션 (123) 의 함침된 단부가 입 안에서 구강 점막에 위치되는 경우, 타액의 습기는 약물을 용해하고, 점막을 통해 약물을 전달한다. 도 18C 는 용해성 막 제형 (145) 및 다수의 용해성 막 제형 (143) 을 갖는 제형 패키지를 나타낸다. 용해성 막 제형 (143) 은 패키지 (141) 로부터 제거되며, 예컨대 혀 밑 공간에서 구강 점막에 위치되고, 본원에서 그 용해성 막 제형이 용해되고 점막을 통해 약물을 전달한다.

[0278]

도 24A 및 도 24B 는 1 회 투여 어플리케이션 (123) 의 일 실시형태의 사용의 2 단계의 도면을 나타낸다. 도 24A 는 2 개의 어플리케이션 탭 (147), 2 개의 천공부 (149), 및 제형 (67) 을 포함하는 블리스터 팩 (67) 을 갖는 어플리케이션 (123) 의 사용전 형상을 나타낸다. 제형 (67) 을 투여하기 위해, 2 개의 어플리케이션 탭 (147) 은 천공부 (149) 에서 아래로 굽혀져 핸들 (131) 을 형성하고, 시일 (135) 이 뒤로 벗겨져 블리스터 팩 (151) 이 개방되어, 예컨대 혀 밑 공간의 구강 점막에 제형 (67) 가 떨어질 수 있게 된다.

[0279]

다른 실시형태에서, 본 발명의 약물 분배 장치는 카트리지 내에 있는 또는 개별적으로 패키징된 다수의 SDA 를 포함할 수 있고, 환자, 건강관리 전문가, 또는 사용자에게 의한 사용을 위해 1 회 약물 제형을 포함하는 단일의 SDA 를 분배할 수 있다. 약물 분배 장치는 본 발명에 설명된 단일의 약물 제형의 분배를 위해 유리할 수도 있는 바와 동일한 방식 및 동일한 특징으로 단일의 SDA 를 분배할 수 있다.

[0280]

본 발명의 다른 실시형태에서, 다회 투여 어플리케이션 (137) 은 1 이상의 약물 제형 (67) 또는 1 회 투여 어플리케이션 (123), 배터리 등의 휴대용 전원 수단, 인쇄 회로 기판, 데이터 접속가능 수단, 및 사용자 인터페이스를 포함하는 장치이다. 이 실시형태에서, 약물 분배 장치는 1 이상의 다음과 같은 기능을 실행하는 능력을 포함할 수 있다: 약물 투여 분배 이력을 기록하고, 지문 식별, RFID, 음성 인식 등에 의해 사용자 식별을 확인하고, 다른 장치 (컴퓨터 또는 네트워크) 에 그 투여 이력을 전달되게 하고, 그리고/또는 약물 투여 사이에 룩아웃 기간을 제공한다.

[0281]

도 22 는 1 회 투여 어플리케이션 (123) 에 각각 개별적으로 패키징된 약물 제형 (67) 을 분배하여 전달하기 위한 대표적인 다회 투여 어플리케이션 (137) 의 개략도이다.

[0282]

도 25A ~ 도 25D 는 추가의 SDA 의 예의 개략도로서, 그 1회 투여 어플리케이션 (SDA) 는, 약물 제형 (67) 가 SDA (123) 의 양 측부 (153) 사이에서 유지되어 래치 (19) 가 풀리면 약물 제형 (67) 가 SDA 에 의해 더 이상 유지되지 않고, 사용자에게 의해 구강 점막에 위치될 수 있는 족집게 또는 역 가위형 SDA (도 25A); 사용자가 슬라이더 또는 플런저 (159) 를 미는 경우 (155) 약물 제형 (67) 가 채널의 단부 밖으로 밀려나오는 원형 채널을 갖는 주사기형 SDA (도 25B); 사용자가 슬라이더 (159) 를 미는 경우 (155) 약물 제형 (67) 가 채널의 단부 밖으로 밀려나오는 사각형 채널을 갖는 푸시어형 SDA (도 25C); 또는 약물 제형 (67) 는 포켓 (161) 내에 유지되며 사용자가 슬라이더 (159) 를 당기는 경우 (157) 약물 제형 (67) 에 접근가능하게 되는 슬라이더형 SDA (도 25D) 을 포함한다..

[0283]

도 26A ~ 도 26D 는 사용전 다수의 SDA (123) 의 저장을 위한 다회 투여 어플리케이션 (MDA) (137) 또는 컨테이너의 개략도이며 (도 26A), 그 대표 실시형태에서 개별적인 SDA (123) 의 제거를 위한 MDA (137) 의 상부 커버에는 슬롯이 있으며 (도 26B), 각 개별 SDA (123) 는 약물 제형 (67) 을 포함하며 (도 26C), 그리고 SDA (123) 는 혀 밑 공간에서 혀 아래에 약물 제형 (67) 의 배치를 용이하게 한다 (도 26D).

[0284]

IX. 장치를 이용하여 작은 부피의 서펜타닐 제형을 전달하는 방법 및 시스템

[0285]

장치를 이용하여 예컨대, 서펜타닐 함유 제형과 같은 작은 부피의 제형을 전달하는 방법 및 시스템이 제공된다. 도 17 은 작은 부피의 제형을 분배하는 분배 장치 또는 시스템에 포함될 수 있는 다양한 구성요소를 나타내는 개략적인 구조의 관계도로서, 그 구성요소는 개별적인 헤드 (13) 와 본체 (15), 카트리지 (17), 휴대용 도킹

FOB (113), 환자 RFID 태그 (115), 및 베이스 스테이션 (117) 을 포함한다.

- [0286] 약물 분배 시스템에서의 통신의 일 양태를 나타내는 블록도가 도 18A 에 제공되는데, RFID 태그, 약물 분배 장치, 베이스 스테이션/도크 및 건강 관리 전문가의 개인 컴퓨터를 포함하며, 그 약물 분배 장치는 유선 또는 무선 통신 방법에 의해 도크를 통해 의사 또는 간병인과 통신할 수 있다.
- [0287] 도 18B 에는 약물 분배 시스템에서 통신의 다른 양태를 나타내는 블록도가 제공되며, RFID 태그, 약물 분배 장치, 휴대용 도킹 FOB, 및 베이스 스테이션 및 건강 관리 전문가의 개인 컴퓨터를 포함한다. 약물 분배 장치는, 사용 정보 및 환자의 호흡 상태 또는 혈압에 대한 정보를 일정 간격으로 의사에게 제공하기 위해, 유선 또는 무선 통신 방법에 의해 FOB를 통해 의사 또는 간병인과 통신할 수 있다. FOB 가 의사 또는 간병인 목에 걸릴 수 있도록, FOB 는 끈에 부착되도록 적합하게 될 수도 있다.
- [0288] 분배 장치의 예시적인 특징은 다음을 포함한다: 일 실시형태에서, 헤드, 본체, 및 카트리지는 장치의 손으로 잡을 수 있는 부분을 포함한다. 이 장치 조립체는 헤드 및 본체를 단절하는 래치, 및 환자 사용을 위한 분배 버튼을 갖는다. 그 장치는 또한 락아웃 상태, 에러 및 파워를 나타내는 빛을 갖는다. 본 실시형태에서, 약물 제형을 포함하는 카트리지와 본체는 1회만 사용된다.
- [0289] 시스템은, 손에 잡히며, 환자 장치와는 상관없이 건강관리 전문가만을 위한 휴대용 도크를 포함한다. 도크는 더 깊게 요구되는 환자 장치의 사용, 장치 데이터를 업데이트하는 능력, 헤드/본체 및 사슬을 풀고, 환자 투여를 위한 락아웃 번복, 및 넓은 관독 디스플레이와 같은 높은 수준의 요소를 사용할 수 있게 한다. 도크는 환자 장치를 설정하고 분해하기 위해 사용될 수도 있다.
- [0290] 시스템은 또한, 올바른 환자에게 또한 그 환자에게만 투여하고 제어하기 위해, 도크를 통해 작동하며, 환자에 의해 착용되는 RFID 팔찌를 포함할 수 있다. 이 요소는 다른 사람에 의한 장치의 사용을 방지한다.
- [0291] 시스템은 도크 및 헤드를 충전하기 위해 사용되는 재충전 기부를 더 포함할 수 있으며, 또한 새로운 소프트웨어가 이용가능한 경우, 또는 새로운 사용자가 시스템 내로 프로그램화되는 경우, 헤드 및 도크를 업데이트 하기 위해 사용된다.
- [0292] 약물 제형은 통상적으로, 투여 전에 장치내로 실리게 되는 1회 사용 일회용 카트리지에 제공된다.
- [0293] 장치에 대한 대표적인 셋업 지시는 다음 단계를 포함한다.
- [0294] 장치 헤드와 도크는 재충전 스테이션에서 충전된다.
- [0295] 장치 본체와 밴드는 포장으로부터 제거된다.
- [0296] 장치 헤드 및 도크는 충전 스테이션으로부터 제거된다.
- [0297] 카트리지는 카트리지를 "클릭"을 보장하는 것을 나타내는 바와 같이 장치 내로 카트리지를 삽입하여 본체 내에 실리게 되며, 제 자리에 잠기게 된다.
- [0298] 장치 본체 (카트리지와 함께) 는 헤드 상에 조립된다.
- [0299] 조립된 장치의 파워 버튼은 시스템을 가동하기 위해 눌러진다.
- [0300] 도크의 파워 버튼은 도크를 가동하기 위해 눌러진다.
- [0301] 조립된 장치는 도크 내로 플러그된다.
- [0302] 건강관리 전문가는 도크를 풀기 위해 그 들의 지문을 스캔하거나 고유의 비밀번호를 입력한다.
- [0303] 장치는 카트리지의 라벨을 관독하고, 도크는 예컨대, 약물명, 정제의 양, 약물 농도, 현재 락아웃 시간, 사용 기간 (72시간) 및 헤드의 배터리 상태와 같은 설정 정보를 나타낸다.
- [0304] 정보가 카트리지로부터 관독되고 도크에 나타난 후, 건강관리 전문가는 모든 정보가 올바른 가를 확인할 것을 요청받으며, 정보를 확인하기 위해서는 증거가 필요하다.
- [0305] 도크는 장치에 가까이 밴드를 가져와 환자의 밴드가 장치와 짝지어지는 것을 요구한다.
- [0306] 장치는 밴드를 관독하고, 밴드 번호의 확인 (번호의 선택 및 확인) 을 요구한다.
- [0307] 환자 ID (즉 환자 진료 기록 번호) 는 도크 내로 입력된다.

- [0308] 밴드는 환자의 손에 배치되며, 장치를 작동하기 위해 이용된다.
- [0309] 그 후, 도크는 플라스틱 초기화 정제 또는 "적재정제"를 분배하는 것이 준비되었음을 나타낸다.
- [0310] 확인시, 장치는 플라스틱 초기화 정제 또는 "적재정제"를 분배한다. 이 단계는 분배 기구를 보정하기 위해 장치에 의해 이용되며, 사용을 위해 카트리지를 초기화하고, 건강관리 전문가가 적절한 사용을 검증하고, "적재" 또는 플라스보형의 정제로 환자를 시험하게 한다.
- [0311] 플라스틱 초기화 정제 또는 "적재정제"가 분배되면, 도크는 건강관리 전문가가 플라스틱 정제가 분배된 것을 확인하는 것을 요구한다.
- [0312] 확인 후, 디스플레이는 장치가 사용 준비되어 있음을 나타낸다.
- [0313] 일부 경우, 사슬이 도크를 통해 장치에 연결될 수 있다. 도크는 건강관리 전문가가 필요한 경우 사슬을 채우거나 풀게 한다.
- [0314] 환자가 장치를 이용하여 약물 제형을 스스로 투여하려면, 환자는 사용 전에 훈련을 받는다.
- [0315] 청구된 장치 및 방법의 대표적인 사용이 실시예 6 - 8 에 제공되어 있다.

[0316] **실시예**

- [0317] 하기 실시예는 본 발명을 예증하기 위해 제공되는 것이며, 상기 또는 하기 청구의 범위에 언급된 바와 같은 본 발명의 임의의 양상을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0318] 저속 침식 형태 (대략 15 ~ 25 분의 침식 시간; 실시예 1A 및 1B) 및 고속 침식 형태 (대략 6 ~ 12 분의 침식 시간; 실시예 2A 및 2B) 를 포함하는 2 개의 다른 허밀 서펜타닐 정제가 평가되었다. 환자는 뮤 오피오이드 수용체 길항제, 날트렉손 (naltrexone) 으로 차단되었다 (구강으로 50 mg 하루에 두번).
- [0319] 시간에 대한 서펜타닐 혈장 농도가 분석되고 표로 나타내졌다. 혈장의 최대 서펜타닐 농도 ($C_{최대}$), $C_{최대}$ 에 대한 시간 ($T_{최대}$) 및 최종 $t_{1/2}$ 이 각 투여 그룹을 위해 정리하였다. 반복 투여 연구의 최후 투여 후, 서펜타닐 $t_{1/2}$ 이 결정되었다. 허밀 서펜타닐 투여의 각 단일 투여를 위한 곡선 아래의 면적 (AUC) 과 IV. $C_{최대}$ 사이의 비교가 이루어졌으며, $T_{최대}$ 및 $t_{1/2}$ 데이터가 허밀 서펜타닐 투여와 IV 그리고 서펜타닐 액체의 허밀 투여에 대해 비교되었다.

[0320] **실시예 1. 작은 부피의 서펜타닐 제형의 허밀 투여 후 생체이용률 및 약물동태학의 평가.**

- [0321] 실시예 1A: 모든 주체가 10 분의 5mg 의 서펜타닐 IV 주입을 받았다. 1 일간의 세척 시간 후, 각 주체는 2.5 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 제형 (저속 침식 제제 포함) 의 1회 허밀 투여를 받았다. 이어지는 2 일간의 연구에서, 투여분은 단계적으로 확대되었고, 각 주체는 5 및 10 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 제형 (저속 침식 제제 포함) 을 받았다.
- [0322] 실시예 1B: 모든 주체가 10 분의 간격으로 투여된 5 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 제형 (저속 침식 제제 포함) 의 4 회 반복 허밀 투여를 받았다.
- [0323] 10 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 저속 침식 허밀 서펜타닐 제제는 다음과 같이 제공된다.

성분	양
서펜타닐 시트레이트	0.27%
만니톨 (필리톨 200SD)	73.77%
PEG 8000	14.98%
Polyox 303	3.00%
Lutrol F68	2.00%
스테아르산	5.00%
Mg 스테아레이트	1.00%
총	100.00%

- [0324]
- [0325] 2.5, 5, 또는 10 mcg 의 서펜타닐 제형 (저속 침식) 의 1 회 허밀 투여 또는 10 분 간격의 5 mcg 서펜타닐 제형 (저속 침식) 의 4 회 투여 후, 다양한 시점에서의 서펜타닐 혈장 농도가 도 1 에 도시되어 있다.
- [0326] 평균 서펜타닐 $t_{1/2}$ 는 모든 서펜타닐 투여분에서 유사하였으며, 투여분 또는 투여 경로에 따른 명백한 차이 없

이 1.56 시간 (5 mcg 혀밀 제형) 에서 1.97 시간 (10 mcg 혀밀 제형) 까지 변했다 (표 1). 평균 서펜타닐 $C_{\text{최대}}$ 및 AUC_{inf} 는 투여에 따라 증가했으며, 투여분에 비례했다. 서펜타닐의 1 회 혀밀 투여 후 $T_{\text{최대}}$ 는 0.68 ~ 0.77 시간의 범위였다. 혀밀 서펜타닐 투여 후 생체이용률은 주체에서 74.5% (5 mcg 의 서펜타닐 제형을 투여한 주체) 에서 99.5% (10 mcg 의 서펜타닐 제형을 투여한 주체) 까지 변했다.

표 1 은 $C_{\text{최대}}$, $T_{\text{최대}}$, AUC_{inf} , F, 및 $t_{1/2}$ 을 포함하는 약물동태학 파라미터의 개요를 제공한다. 다회 혀밀 투여 후 $C_{\text{최대}}$ 는 46.36 pg/mL 이었다. 평균 AUC_{inf} 는 서펜타닐의 다회 혀밀 투여에 따라 증가했고, 1회 혀밀 투여와 비교하면 투여분에 대해 일반적으로 비례했다. 다회 혀밀 서펜타닐 투여 후 생체이용률 (97.2%) 은 동일한 투여 수준에서 1회 투여 후의 생체이용률 (74.5%) 보다 우수했다.

[표 1] 서펜타닐 약물동태학 파라미터의 개요

파라미터	5mcg IV	2.5mcg	5mcg	10mcg	4x5mcg
$C_{\text{최대}}$ (pg/mL)	81.3± 28.1	6.8± 2.1	10.9± 3.5	27.5± 7.7	46.4± 12.4
$T_{\text{최대}}$ (hr)	0.16± 0.03	0.73± 0.13	0.77± 0.29	0.68± 0.22	1.16± 0.23
AUC_{inf} (hr*pg/mL)	38.4± 8.5	18.0± 4.5	27.4± 9.1	71.2± 20.7	146.5± 39.1
$t_{1/2}$ (hr)	1.66± 0.72	1.71± 0.51	1.56± 0.57	1.97± 0.85	3.29± 1.10
F (%)	-	95.3± 19.1*	74.5± 26.3*	95.5± 29.2*	97.2± 21.2*

* 5 mcg 의 IV AUC 를 이용하여 계산된 %F

평균 서펜타닐 $C_{\text{최대}}$ 및 AUC_{inf} 파라미터의 한 쌍의 t 시험 비교가 10 mcg 혀밀 투여에 대한 정규화 후 실행되었다. 도 2A 및 도 2B 에 그 결과가 도시되어 있다. 그 결과는 $C_{\text{최대}}$ 및 AUC_{inf} 가 2.5 ~ 10 mcg 에서 투여분에 비례하는 것으로 나타났다. $C_{\text{최대}}$ 및 AUC_{inf} 가 투여분에 비례한다는 것에 대한 지지 데이터가 도 2 및 도 3 에 각각 도시되어 있다.

[표 2A] 10 mcg 에 대해 투여분 정규화된 서펜타닐 약물동태학 파라미터의 비교 (2.5 mcg 저속 침식 제형)

n = 12	2.5 mcg	10 mcg	차	표준 편차	t 값	p 값
$C_{\text{최대}}$ (pg/mL)	27.24	27.45	-0.21	10.24	-0.07	0.946
AUC_{inf} (hr*pg/mL)	71.85	71.18	-0.67	16.31	0.14	0.89

[표 2B] 10 mcg 에 대해 투여분 정규화된 서펜타닐 약물동태학 파라미터의 비교 (5 mcg 저속 침식 제형)

n = 12	5 mcg	10 mcg	차	표준 편차	t 값	p 값
$C_{\text{최대}}$ (pg/mL)	21.81	27.45	-5.65	10.99	-1.78	0.10
AUC_{inf} (hr*pg/mL)	54.85	71.18	-16.33	17.94	-3.15	0.009**

** p 값 < 0.05, 통계학적으로 의미 있음

10 분에 걸친 5 mcg 의 서펜타닐의 IV 주입과 비교한, 건강한 인간 지원자에 대한 10 분 간격의 4 회 5 mcg 서펜타닐 제형 (저속 침식) 의 반복되는 혀밀 투여 후, 시간에 따른 평균 서펜타닐 혈장 농도 (\pm SD) 가 도 4 에 도시되어 있다.

10 분 간격으로 투여된 4 회 5 mcg 혀밀 서펜타닐 제형 (저속 침식) 의 투여 후, 서펜타닐 혈장 농도를 평가하기 위해 시뮬레이션이 이용되었다. 5 mcg 의 서펜타닐 제형 (저속 침식) 의 1회 투여의 시간 프로파일에 걸친 평균 플라스마 농도의 중첩에 의해 시뮬레이션이 실행되었다. 시간에 따른 시뮬레이션 예측된 또한 관찰된 평균 (\pm SE) 서펜타닐 혈장 농도의 프로파일이 12 시간 (도 5A) 또는 2.5 시간 (도 5B) 의 기간에 걸쳐 비교되었다. 시뮬레이션을 토대로 예측된 서펜타닐 혈장 농도는 시간에 걸쳐 관찰된 서펜타닐 혈장 농도를 충실히 따른다.

실시에 2. 작은 부피의 제형의 허밀 투여 후 서펜타닐의 생체이용률 및 약물동태학의 다른 평가.

실시에 2A: 주체는 투여 경로 (N = 2) 를 통해 5 mcg 의 서펜타닐 용액, 또는 5 mcg 서펜타닐 (N = 10) 의 10 분 IV 주입, 10 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 제형의 1 회 허밀 투여, 및 20 분 간격으로 투여된 10 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 제형 (고속 침식 제제) 의 4 번의 허밀 투여로 투여되었다.

실시에 2B: 모든 주체는 50 mcg 서펜타닐의 20 분 IV 주입 및 80 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 제형 (고속 침식 제제 포함) 의 1 회 허밀 투여로 투여되었다.

10 mcg 의 서펜타닐을 함유하는 고속 침식 허밀 서펜타닐 제제는 다음과 같이 제공된다.

성분	양
서펜타닐 시트레이트	0.26%
만니톨 SD100	70.64%
Di- 칼슘 인산염 디하이드레이트	20.00%
HPMC K4M 프리미엄 CR	3.00%
스테아르산	5.00%
Mg 스테아레이트	1.00%
BHT	0.10%
총	100.00%

10 mcg 및 80 mcg 의 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 1 회 허밀 투여 및 20 분 간격의 10 mcg 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 4 회 투여 후, 다양한 시점에서의 서펜타닐 혈장 농도 (평균 \pm SD) 가 도 6 에 도시되어 있다.

평균 서펜타닐 $t_{1/2}$ 는 1회 서펜타닐 투여에서 유사하였으며, 1.72 시간 (5 mcg IV) 에서 1.67 시간 (10 mcg 허밀) 까지 변했다. 평균 서펜타닐 AUC_{inf} 는 1 회 및 다회 허밀 서펜타닐 투여 후 투여분에 따라 증가했다.

생체이용률은 하나의 10 mcg 의 허밀 서펜타닐 제형으로 치료된 주체에서 60.9%이었고, 다회 (10 mcg 로 4 회) 의 서펜타닐 제형 투여 후는 87.8% 였다.

20 분 간격으로 투여된 4 회의 10 mcg 허밀 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 투여 후, 서펜타닐 혈장 농도를 평가 하기 위해 시뮬레이션이 이용되었다. 10 mcg 의 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 시간에 따른 1회 투여의 평균 플라스마 농도 프로파일의 중첩에 의해 시뮬레이션이 실행되었다. 시간에 따른 시뮬레이션 예측된 또한 관찰된 평균 (\pm SE) 서펜타닐 혈장 농도의 프로파일이 12 시간 (도 7A) 또는 2.5 시간 (도 7B) 의 기간에 걸쳐 비교되었다. 관찰된 서펜타닐 혈장 농도는 시간에 걸쳐 예측된 서펜타닐 혈장 농도 (시뮬레이션을 토대로 함) 보다 컸다.

[표 3] 서펜타닐 약물동태학 파라미터의 개요

파라미터	5mcg IV	10mcg	4x10mcg	80mcg	50mcg IV
C_{ss} (pg/mL)	63.9 \pm 28.2	16.5 \pm 6.8	78.7 \pm 20.1	127.2 \pm 42.3	561.1 \pm 277.7
T_{ss} (hr)	0.17 \pm 0.0	0.84 \pm 0.35	1.41 \pm 0.25	0.89 \pm 0.35	0.34 \pm 0.11
AUC_{inf} (hr*pg/mL)	39.4 \pm 9.6	44.9 \pm 24.6	253.4 \pm 70.1	382.1 \pm 88.2	528.0 \pm 134.4
$t_{1/2}$ (hr)	1.72 \pm 0.47	1.67 \pm 0.67	3.54 \pm 1.02	4.23 \pm 0.90	3.69 \pm 0.78
F (%)	-	60.9 \pm 27.7*	87.8 \pm 22.2*	70.1 \pm 20.1*	-

* 5 mcg 의 IV AUC 를 이용하여 계산된 %F

80 mcg 의 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 허밀 투여 후 생체이용률은 70.1% 였다.

평균 서펜타닐 C_{ss} 및 AUC_{inf} 파라미터의 한 쌍의 t 시험 비교가 10 mcg 허밀 투여에 대한 정규화 후 실행되었다. 표 4 에 나타난 그 결과는 C_{ss} 및 AUC_{inf} 가 10 ~ 80 mcg 에서 투여분에 비례함을 나타낸다.

C_{ss} 및 AUC_{inf} 가 투여분에 비례한다는 것에 대한 지지 데이터가 도 8 및 도 9 에 각각 도시되어 있다.

[0352] [표 4] 10 mcg 에 대한 투여분 정규화된 서펜타닐 약물동태학 파라미터 비교 (80 mcg 고속 침식 제형)

n = 11	10 mcg	80 mcg	차	표준 편차	t값	p값
C _{eq} (pg/mL)	16.59	16.93	-0.34	8.04	-0.14	0.89
AUC _{inf} (hr*pg/mL)	45.02	50.88	-5.86	23.85	-0.81	0.43

[0354] 20 분 마다 투여된 10 또는 15 mcg 의 서펜타닐 제형 (저속 침식) 의 다회 투여 후, 서펜타닐 혈장 농도의 시물레이션이 실행되었다. 저속 침식 제형을 포함하는 제형은 95% 가 넘는 생체이용률을 나타내며, 따라서 10 또는 15 mcg 의 허밀 서펜타닐 제형의 다회 투여 후, 가장 높게 예측되는 안정 상태의 서펜타닐 농도의 평가를 위한 토대로 기능 한다. 안정 상태 서펜타닐 농도는 20 분 간격으로 반복된 허밀 투여 후 약 12 시간 내에 도달될 수 있다. 시물레이션은 각각 도 10A 및 도 10B 에 도시된 바와 같이, 20분 간격의 10 mcg 의 서펜타닐의 200 pg/mL 투여 및 20분 간격의 15 mcg 의 서펜타닐의 300 pg/mL 투여에 대한 안정 상태 서펜타닐 농도를 예측한다. 시물레이션은 최소 20 분 간격의 재투여가 안전한 것을 시사한다.

[0355] **실시예 3: 장치를 이용하는 서펜타닐 함유 제형 투여에 의한 외래 환자 세팅시 급성 통증 관리**

[0356] 약사는 40 개의 서펜타닐 제형을 포함하는 약물 카트리지를 약물 분배 장치에 싣는다. 각 카트리는 두 개의 유색 초기화 정제 ("적재정제"라 함) 를 가지며, 이 두 개의 정제는 맨 먼저 분배되도록 배치된다. 장치는 카트리지를 싣기 위한 수단을 가지며, 그 수단은 안전하며 허가되지 않는 사용자에게는 접근 불가능한 포트, 해치, 또는 도어이다. 약사가 장치에 카트리지를 싣으면, 그는 장치 접근 포트, 해치 또는 도어를 잠근다. 그 후, 약사는 도킹 커넥터를 이용하여 개인 또는 다른 컴퓨터에 연결되어 있는 도크에 처음으로 분배 장치를 도킹한 후에 장치를 프로그래밍한다. 프로그래밍은, 제형의 투여 강도, 장치에 실린 제형의 수, 제형 사용의 처방된 빈도, 하루에 사용되는 제형의 수, 현재 날짜 및 시간, 바람직한 언어, 환자를 식별하기 위한 유효한 엄지손가락 지문 또는 다른 식별 정보, 및 장치를 잃어버렸다 찾은 경우에 의사의 신원 정보를 업로딩하는 것을 포함한다.

[0357] 분배 장치가 프로그래밍되면, 약사는 적절한 사용을 시연하고 1회 적재정제를 분배함으로써 장치를 시험한다. 그 후에 약사는 환자에게 분배 장치를 주고 환자가 적절한 사용법 및 기능을 확실히 하도록 적재정제를 분배하는 것을 관찰한다. 분배 장치와 함께, 약사는 분배 장치가 작동하도록 하는 장치의 대략 5 인치 이내에 있어야만 하는 무선 주파수 식별 (RFID) 키를 사용자에게 제공한다.

[0358] 환자가 약물의 1회 투여분을 투여하길 원할 때, 환자는 분배 장치를 잡고, 장치를 휴지 모드에서 깨우기 위해 아무 버튼이나 누르면 된다. 장치는 엄지손가락 지문 판독 또는 개인 식별 번호 (PIN) 에 대해 사용자에게 질문을 할 것이다. 그 후에 장치는 범위 내에서 유효화된 RFID 키를 검색할 것이다. 이들 조건이 만족되면, 분배 장치는 약사에 의해 프로그래밍된 투여 계획이 현재 사용 요청에 의해 위배되지 않았음을 확실히 하기 위해 내부 메모리 및 기록에 질문을 할 것이다. 이 시점에, 장치가 날짜 및 시간, 잔여 투여의 회수, 투여가 사용되었던 마지막 시간, 환자의 이름 등의 상태 정보를 표시하고, 약사는 환자에게 장치가 시각적 및/또는 청각적 신호에 의해 약물 형태를 분배할 준비가 되었음을 알려준다.

[0359] 환자는 환자의 혀 밑에 장치의 분배 단부를 고정하고 분배 레버를 누를 것이다. 제형이 분배될 때, 음성이 들려서 환자에게 제형이 적절하게 분배되었음을 알려줄 것이다. 이 시점에서, 장치는 미리 프로그래밍된 락아웃 시간이 지나갈 때까지 다른 분배를 방지하기 위해 락다운할 것이고, 이때 장치는 다시 사용할 준비가 될 것이다.

[0360] **실시예 4: 장치를 이용하는 서펜타닐 함유 제형 투여에 의한 입원환자 세팅시 급성 통증 관리**

[0361] 수술 후 환자는 수술 후 급성 통증 치료를 필요로 한다. 의사는 약물 분배 장치로 사용되는 경구 경점막 서펜타닐을 처방한다. 주치 간호사는 약사 또는 자동 제약 재고 관리시스템 (예컨대, Pyxis) 에 처방전을 주문하여, 허밀 전달을 위한 서펜타닐 함유 약물 카트리지를 얻는다. 카트리는 라벨이 붙고, 약물 라벨 정보를 포함하는 RFID 전자 태그가 장착된다.

[0362] 그 후, 간호사는 재고에서 약물 분배 장치의 일회용 분배부를 취하고, 베이스 스테이션으로 진행하여, 그 재충전 사이클이 완료된 약물 분배 장치의 재사용가능한 제어부를 얻고, 사용을 위해 준비된다. 간호사는 약물 카트리지를 일회용 분배부에 삽입하고, 그 후 약물 분배 장치의 재사용가능한 제어부에 약물 카트리지를 부착하

고, 키 공구로 약물 분배 장치의 재사용가능한 제어부에 일회용 분배부를 고정한다. 이 시점에서, 장치는 약물 카트리지의 RFID 태그를 판독하고, 약물 종류, 투여 강도, 투여 사이의 락아웃 기간 등을 포함하는 적절한 약물 정보를 업로드한다. 간호사는 알맞은 약물 카트리지 정보가 약물 분배에 의해 판독되었는지를 확인하고, 환자 제어 진통제 분배를 위해 약물 분배 장치를 환자에게 건넨다.

[0363] 환자가 진통제를 필요로 하면, 환자는 자신의 손으로 약물 분배 장치를 잡고, 입 안에 혀 아래에 분배 팁을 위치시키고, 분배 버튼을 누른다. 그러면, 약물 분배 장치는 내부 체크로 최종 투여 분배 이후에 적절한 락아웃 기간이 경과하였음을 확인한다. 이 시점에서, 약물 분배 장치는 환자의 혀 아래에 정제를 분배하고, 투여가 성공적이었음을 피드백한다. 환자는 입으로부터 약물 분배 장치를 제거하고, 환자의 혀 아래에서 혀밑 제형이 용해되게 한다. 환자는 원하는 만큼 자주 분배를 시도할 수 있지만, 약물 분배 장치는 적절한 락아웃 기간이 경과한 후에만 성공적으로 투여될 수 있다. 약물 분배 장치는 분배 이력에 분배 시도와 성공적인 분배를 전자적으로 기록한다.

[0364] 정기적으로 간호사는 환자와 약물 분배 장치를 체크한다. 그러한 환자 체크 중에, 간호사는 약물 분배 장치에서 에러가 없는 것을 확인하고 잔류 정제의 수를 체크하기 위해 약물 검출 장치를 검사하고, 환자에게 돌려준다.

[0365] 환자가 퇴원하면, 간호사는 약물 분배 장치를 가지고, 키 공구로 일회용 부분으로부터 재사용가능 부분을 해제시키고, 약물 분배 장치의 카트리지와 일회용 부분을 처분한다. 그 후, 간호사는 재사용가능 부분을 컴퓨터에 연결하고, 환자의 의학 기록 내에 기록하기 위해 약물 분배 장치로부터 컴퓨터에 환자의 사용 정보를 업로드한다. 간호사는 재사용가능 제어부를 깨끗이 하고, 재충전을 위해 베이스 스테이션에 복귀시킨다.

[0366] **실시예 5: 장치 및 휴대용 도크를 이용하는 서펜타닐 함유 제형 투여에 의한 입원 환자 세팅시 급성 통증 관리**

[0367] 수술 후 환자가 수술 후의 급성 통증 치료를 요구한다. 의사는 약물 분배 장치를 이용하여 투여되는 경구 경점막 서펜타닐을 처방한다. 주치 간호사는 약사 또는 자동 제약 재고 관리시스템 (예컨대, Pyxis) 에 처방전을 주문하여, 혀밑 전달을 위한 서펜타닐 함유 약물 카트리지를 얻는다. 카트리지에는 라벨이 붙고, 약물 라벨 정보를 포함하는 RFID 전자 태그가 장착된다. 또한, 카트리지는 제형 스택에서 가장 먼저 분배되는 위치에서 적재정제 또는 초기화 정제를 포함한다.

[0368] 그 후, 간호사는 재고에서 약물 분배 장치의 일회용 분배부를 취하고, 베이스 스테이션에 진행하여, 그 재충전 사이클이 완성된 약물 분배 장치의 재사용가능한 제어부를 취하여 사용을 위해 준비된다. 간호사는 약물 카트리지를 일회용 분배부에 삽입하고, 그 후 약물 분배 장치의 재사용가능한 제어부에 약물 카트리지를 부착한다. 다음으로, 간호사는 재충전된 베이스 스테이션으로부터 휴대용 도크 (또는 도킹 FOB) 를 취하고, 조립된 약물 분배 장치를 휴대용 도크에 도킹한다. 휴대용 도크 및 조립된 약물 분배 장치는 전자적으로 통신하며, 설정 메뉴가 약물 분배 장치를 설정하기 위해 휴대용 도크에 나타난다.

[0369] 이 시점에서, 장치는 재사용가능한 부분과 일회용 부분을 함께 고정하고, 약물 카트리지의 RFID 태그를 판독하고, 약물 종류, 투여 강도, 투여 사이의 락아웃 기간 등을 포함하는 적절한 약물 정보를 업로드한다. 분배 장치는 사용되는 카트리지로서 장치를 식별하는 카트리지의 RFID 태그에 코드를 기입한다. 간호사는 안전한 접근을 얻기 위해 휴대용 도크의 지문 판독기에 그녀의 지문을 기록하고, 사용을 위해 약물 분배 장치를 설정하기 시작한다. 설정 절차는 환자 식별, 간호사 식별을 기록하고, 장치에 적절한 시간을 확인하고, 적절한 약물 카트리지 정보를 확인하는 것을 포함한다. 그 후, 간호사는 1 회용 RFID 팔찌를 가지고, 약물 분배 장치 부근에 이를 위치시키고, 그 지점에서 약물 분배 장치는 태그를 판독하고, 간호사는 적절한 팔찌가 판독되는 것을 확인한다.

[0370] 그 후 간호사는 분배 장치를 한번 눌러 약물 분배 장치의 적절한 설정을 확인한다. 약물 분배 장치가 작동하여 간호사의 손으로 적재정제 모조품 (facsimile) 을 분배하고, 적절한 작동을 확인한다. 약물 분배 장치는 적재정제의 분배를 검출하여, 새로 조립된 시스템의 적절한 작동 및 내부 보정을 시스템 내부적으로 체크할 수 있다. 내부 분배 체크가 성공적이면, 휴대용 도크는 적재정제가 적절하게 분배되었는지를 확인하라고 간호사에게 요구하고, 간호사 적절한 설정을 확인한다. 그 후, 간호사는 휴대용 도크로부터 약물 분배 장치를 분리하고, 최종 설정 단계를 위해 환자 곁으로 간다.

[0371] 간호사는 RFID 팔찌를 환자의 손목에 위치시키고, 환자의 침상과 약물 분배 장치에 타 단부에 절도 방지 사슬을 부착한다. 그 후, 간호사는 혀밑 약물 분배 장치의 적절한 사용법을 환자에게 알려주며, 서펜타닐의 환자 제어 분배를 위해 환자에게 약물 분배 장치를 준다.

- [0372] 환자가 진통제를 필요로 하면, 환자는 자신의 손으로 약물 분배 장치를 잡고, 입 안에 혀 아래에 분배 팁을 위치시키고, 분배 버튼을 누른다. 그러면, 약물 분배 장치는 내부 체크로 최종 투여 분배 이후에 적절한 락아웃 기간이 경과한 것과, 환자의 RFID 팔찌가 존재하고 판독가능한지를 확인한다. 이 시점에서, 약물 분배 장치는 환자의 혀 아래에 제형을 분배하고, 투여가 성공적이었음을 피드백한다. 환자는 입으로부터 약물 분배 장치를 제거하고, 환자의 혀 아래에서 혀 밑 제형이 용해되게 한다. 환자는 원하는 만큼 자주 분배를 시도할 수 있지만, 약물 분배 장치는 적절한 락아웃 기간이 경과한 후에만 성공적으로 투여될 수 있다. 약물 분배 장치는 분배 시도와 성공적인 분배를 투여 이력에 전자적으로 기록한다.
- [0373] 정기적으로 간호사는 환자와 약물 분배 장치를 체크한다. 그러한 환자 체크 중에, 간호사는 휴대용 도킹 FOB를 가져와, FOB에 장치를 도킹한다. 간호사는 전자 연결로 약물 분배 장치로부터 정보를 FOB에 다운로드할 수 있다. 이러한 정보는 사용 이력, 약물 정보, 잔류 정제의 수, 그리고 초기 설정 후 사용 기간을 포함한다. 그 후 간호사는 정보 및 약물 분배 장치에 접근하기 위해, 지문 스캐너에 그녀의 지문을 입력한다. 환자가 락아웃 기간이 만료되기 전에 추가의 약물 투여를 필요로 하기 때문에, 간호사는 락아웃 기간을 번복하고, 환자에게 약물 분배 장치를 돌려주며, 그 시점에서 환자는 다른 투여를 취할 수 있다.
- [0374] 간호사는 환자 기록부에 투여 이력을 기록하기 위해, 휴대용 도킹 FOB를 가지고 환자실을 나와 간호사 스테이션으로 돌아간다. 완료되면, 간호사는 재충전을 위해 베이스 스테이션에 FOB를 복귀시킨다.
- [0375] 환자가 약물 분배 장치에 있는 정제를 모두 사용한 경우, 간호사는 휴대용 도킹 FOB를 환자실 내로 가져오고, 약물 분배 장치를 FOB에 도킹시킨다. 그 후, 간호사는 약물 분배 장치에 안전하게 접근하기 위해, FOB의 지문 스캐너에 그녀의 지문을 입력한다. 다음으로, 간호사는 보안 사슬을 풀고, 침상으로부터 약물 분배 장치를 분리한다. 그 후, 그녀는 약물 분배 장치를 풀고, 분해를 위해 FOB로부터 그 장치를 제거한다. 간호사는 재사용가능한 부분으로부터 일회용 부분을 분리하고, 일회용 부분으로부터 카트리지를 제거한다. 간호사는 일회용 부분과 카트리지를 폐기하고, 재사용가능한 제어부를 베이스 스테이션에 복귀시키기 전에, 재사용가능한 제어부를 세정하기 위해 살균 와이프로 문지른다. 간호사는 재사용가능한 제어부를 베이스 스테이션에 되돌려줘야 하며, 베이스 스테이션에서 재사용가능한 제어부는 재충전되고, 다시 사용 준비되기 전에 내부 진단 시험을 실시한다.
- [0376] 그 후, 간호사는 상기 설명한 바와 같이 새로운 약물 분배 장치를 설정하고, 환자에게 그 장치를 제공한다.
- [0377] 상기 발명이 명확성 및 이해를 위해 도면 및 예시에 의해 상세하게 설명되었지만, 소정의 변경 및 개량이 실시될 수도 있다는 것은 당업자들에게 명백할 것이다. 본 발명의 다양한 양태가 일련의 실험에 의해 달성되었고, 이들 중 몇몇은 이하의 비한정식 예에 의해 설명된다. 따라서, 설명 및 예는 본 발명의 범위를 한정하는 것으로서 해석되어서는 안되고, 대표적인 실시형태의 부가된 설명에 의해 서술된다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 건강한 인간 지원자에 대한 2.5, 5, 10 및 20 mcg (10 분마다 5 mcg 로 4 회)의 서펜타닐 제형 (저속 침식)의 혀 밑 투여 후, 시간에 대한 서펜타닐 혈장 농도의 평균 \pm 표준 편차 (SD)의 그래프이다.
- [0020] 도 2는 건강한 인간 지원자에 대한 2.5, 5, 10 mcg 또는 4 회의 5 mcg의 서펜타닐 제형 (저속 침식)의 혀 밑 투여 후, 서펜타닐 투여량 (mcg)에 대한 $C_{4회}$ (평균 \pm SD)의 선형성을 나타내는 그래프이다.
- [0021] 도 3은 건강한 인간 지원자에 대한 2.5, 5, 10 mcg 또는 4 회의 5 mcg의 서펜타닐 제형 (저속 침식)의 혀 밑 투여 후, 서펜타닐 투여량 (mcg)에 대한 AUC_{inf} (평균 \pm SD)의 선형성을 나타내는 그래프이다.
- [0022] 도 4은 10분에 걸친 5 mcg의 서펜타닐의 IV 주입과 비교한, 건강한 인간 지원자에 대한 10분 간격의 4회의 5 mcg 서펜타닐 제형 (저속 침식)의 반복되는 혀 밑 투여 후, 시간에 대한 서펜타닐 혈장 농도 (평균 \pm SD)의 그래프이다.
- [0023] 도 5A 및 도 5B는 12시간 (도 5A) 또는 2.5시간 (도 5B)의 기간 동안 건강한 인간 지원자에 대한 10분 간격의 4회의 5 mcg 서펜타닐 제형 (저속 침식)의 반복되는 혀 밑 투여 후, 시간에 대한 관찰 및 예측된 서펜타닐 혈장 농도 (평균 \pm SD)의 그래프이다.
- [0024] 도 6은 건강한 인간 지원자에 대한 10, 40 mcg (20 분마다 10mg 씩 4 회 투여), 및 80 mcg의 혀 밑 서펜타닐

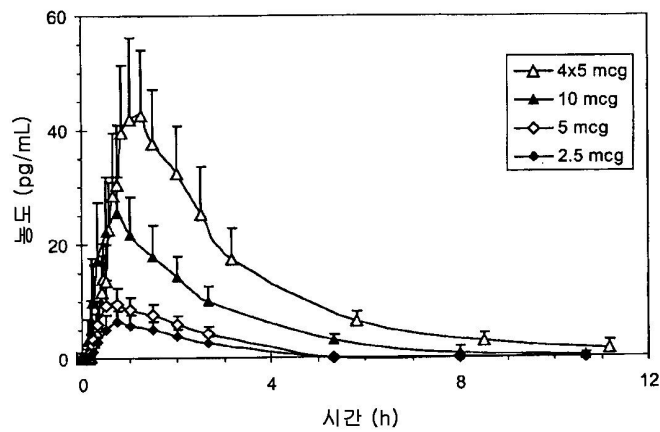
제형 (고속 침식) 의 허밀 투여 후, 시간에 대한 서펜타닐 혈장 농도 (평균 \pm SD) 의 그래프이다.

- [0025] 도 7A 및 도 7B 는 12 시간 (도 7A) 또는 2.5 시간 (도 7B) 의 기간 동안 건강한 인간 지원자에 대한 20 분 간격의 4 회의 10 mcg 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 반복되는 허밀 투여 후, 시간에 대한 관찰 및 예측된 서펜타닐 혈장 농도 (평균 \pm SD) 의 그래프이다.
- [0026] 도 8 은 건강한 인간 지원자에 대한 10 mcg, 4번의 10 mcg 또는 80 mcg 의 허밀 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 허밀 투여 후, 서펜타닐 투여량 (mcg) 에 대한 $C_{\text{최대}}$ (평균 \pm SD) 의 선형성을 나타내는 그래프이다.
- [0027] 도 9 은 건강한 인간 지원자에 대한 10, 40×10 , 및 80 mcg 의 허밀 서펜타닐 제형 (고속 침식) 의 허밀 투여 후, 서펜타닐 투여량 (mcg) 에 대한 AUC_{inf} (평균 \pm SD) 의 선형성을 나타내는 그래프이다.
- [0028] 도 10A 및 도 10B 는 20분 간격의 10 mcg 의 서펜타닐 투여 (도 10A) 또는 20분 간격의 15 mcg 의 서펜타닐 투여 (도 10B) 의 반복되는 허밀 투여 후 중첩에 의해 예측된 시간에 대한 안정 상태의 서펜타닐 혈장 농도의 그래프이다.
- [0029] 도 11A ~ 11E 는 본 발명의 대표적인 분배 장치의 개략도이며, 그 분배 장치는 치료 중인 환자의 구강 점막에 약물 제형을 전달하도록 설계되어 있다. 도 1A ~ 1E 는, 손대지 않은 약물 분배 장치 (11) (도 11A), 약물 분배 장치의 재사용가능 헤드 (13) 및 일회용 본체 (15) (도 11B), 약물 분배 장치의 재사용가능 헤드 (13), 일회용 본체 (15) 및 카트리지 (17), 분배 버튼 (23) 그리고 주둥이 (31) (도 11C), 재사용가능 헤드 (13), 일회용 본체 (15) 및 카트리지 (17), 주둥이 (31), 및 장치를 잠금 해제하기 위한 랫치 (19), 허브 록 (21), 말단 시일 (33, 35), 및 파워 트레인 커플링 (25) 을 포함하는 약물 분배 장치 (11) 의 다양한 양태 (도 11D), 및 제조된 손대지 않은 약물 분배 장치 (11) (도 11E) 의 진행을 나타낸다.
- [0030] 도 12 는 타액 및 수분의 진입을 막거나 지연시키기 위해 설계된 요소를 나타내는 대표적인 분배 장치의 개략도이다. 바람직한 실시형태는 측판 (29) 을 갖는 분배 팁을 포함하며, 와이핑 시일/밸브 (33, 35), 흡수 패드 (39), 푸시로드 (51), 건조 챔버/수분 연통 채널 (43), 채널의 건조제 (45), 제형 (67) 을 포함하는 카트리지 (17), 그리고 카트리지의 건조제 (47) 중 적어도 1 이상을 갖는다.
- [0031] 도 13A 및 도 13B 는 분배 팁의 대표적인 구조의 개략도이다.
- [0032] 도 14A ~ 도 14D 는 본 발명의 분배 장치 (11) 의 대표적인 주둥이 (31) 의 개략도로서, 그 주둥이 (31) 는 S 형상부 (53) 를 가지며 측판 (29) 및 밸브를 포함한다. 측판은 입과 다른 점막으로부터의 수분 및 타액 진입으로부터 밸브를 보호하며, 제형이 젖은 말단 밸브 또는 측판 영역에 "들러붙음" 없이 장치를 빠져나가게 하기 위한 영역을 제공한다. 측판은 또한, 구강 공간으로부터 장치가 제거되는 경우 제형의 끝립을 완화하기 위해 컷아웃/틸리프 (55) 를 포함한다. 밸브는 타액 및 수분의 진입을 제어하고, 또한 제형의 전달을 돕기 위해 측판과 함께 작용한다.
- [0033] 도 15A ~ 도 15D 는 장치가 사용되는 동안, 푸시로드/정제 상호작용 단계를 나타내는 본 발명의 대표적인 장치의 사용의 일련의 흐름도를 나타내며, 도 15A 는 신기 (load) 과정, 도 15B 는 보정 과정, 도 15C 분배 과정, 그리고 도 15D 는 분해 과정을 나타낸다.
- [0034] 도 16 은 장치가 사용되는 동안, 푸시로드/정제 상호작용 단계를 나타내는 본 발명의 대표적인 장치 개략도이다. 도 16 에는 푸시로드 (51), 제형 (67), 적재정제 (69), 스프링 (73) 및 위치 센서 (71) 가 도시되어 있다. 또한, 도 16 에 도시된 바와 같이, 사용시 푸시로드 (51) 는 위치 (57, 59, 61, 63, 65 및 67) 사이에서 이동한다.
- [0035] 도 17 은 본 발명의 장치 또는 시스템에 포함될 수 있는 다양한 구성요소를 나타내는 개략적인 구조의 관계도로서, 그 구성요소는 별개의 약물 분배 장치 헤드 (13), 약물 분배 장치 본체 (15), 약물 카트리지 (17), 휴대용 도킹 FOB (113), 환자 RFID 태그 (115), 및 베이스 스테이션 (117) 을 포함한다.
- [0036] 도 18A 는 본 발명의 시스템에서의 일 양태의 통신을 나타내는 블록도로서, RFID 태그, 약물 분배 장치, 베이스 스테이션/도크 및 건강 관리 전문가의 개인 컴퓨터를 포함한다.
- [0037] 도 18B 는 본 발명의 시스템에서의 다른 양태의 통신을 나타내는 블록도로서, RFID 태그, 약물 분배 장치, 휴대용 도킹 FOB, 및 베이스 스테이션 및 건강 관리 전문가의 개인 컴퓨터를 포함한다.
- [0038] 도 19A 및 도 19B 는 대표적인 1회 투여 어플리케이션의 개략도이다.

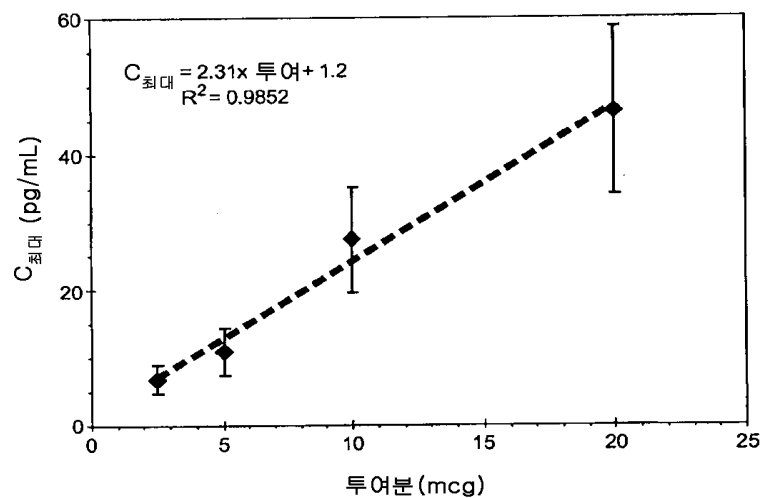
- [0039] 도 20A ~ 도 20C 는 1회 투여 어플리케이션의 일종을 도시하고 있으며, 주체에 제형을 전달시 그 사용을 나타낸다.
- [0040] 도 21A ~ 도 21F 는 추가의 6 개의 1회 투여 어플리케이션을 나타낸다.
- [0041] 도 22 은 다회의 1회 투여 어플리케이션이 사용되기 전에 저장되어 있는 다회 투여 어플리케이션을 나타낸다.
- [0042] 도 23A ~ 도 23C 는 추가의 1회 투여 어플리케이션 및 다회 투여 어플리케이션의 실시형태를 나타낸다.
- [0043] 도 24A ~ 도 24B 는 1회 투여 어플리케이션의 일 실시형태의 사용의 2 단계를 나타낸다.
- [0044] 도 25A ~ 도 25D 는 1회 투여 어플리케이션 (SDA) 의 추가의 예의 개략도이다.
- [0045] 도 26A ~ 도 26D 은 사용전 다수의 SDA 를 저장하는 다회 투여 어플리케이션 또는 컨테이너의 개략도이며, 그리고 약물 제형의 혁밀 투여를 위한 SDA 의 사용의 개략도이다.

도면

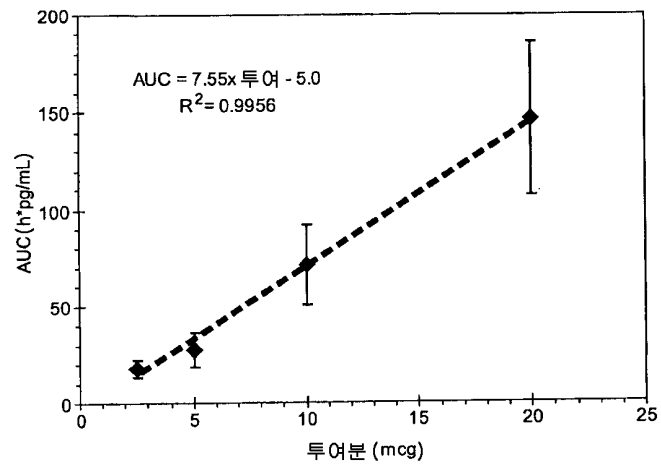
도면1



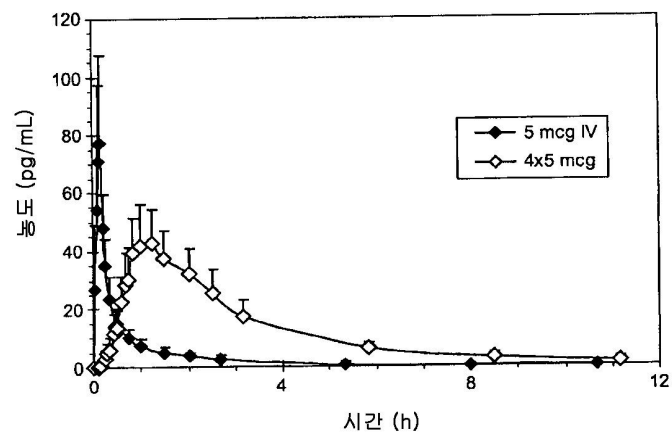
도면2



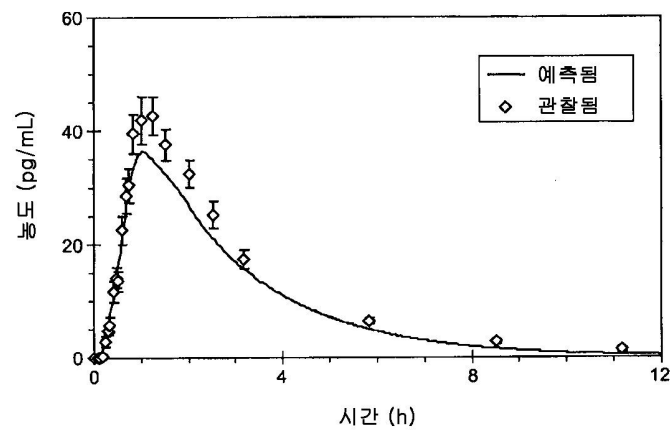
도면3



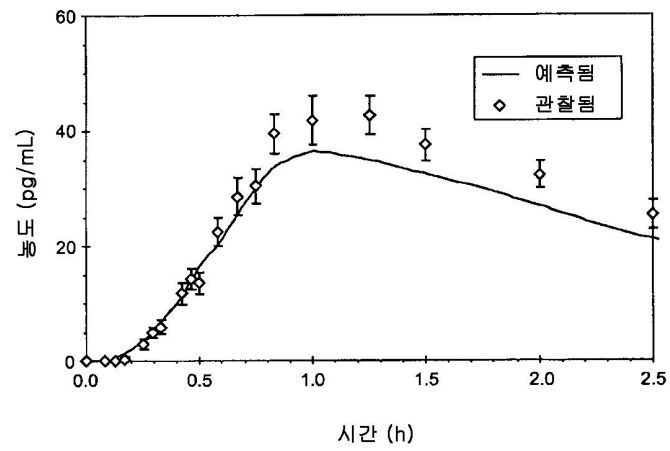
도면4



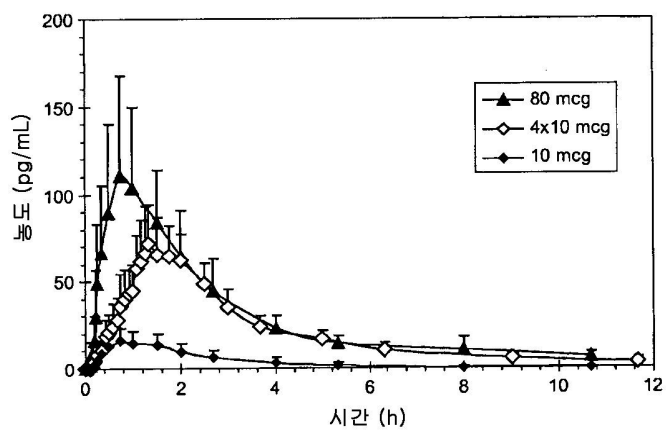
도면5A



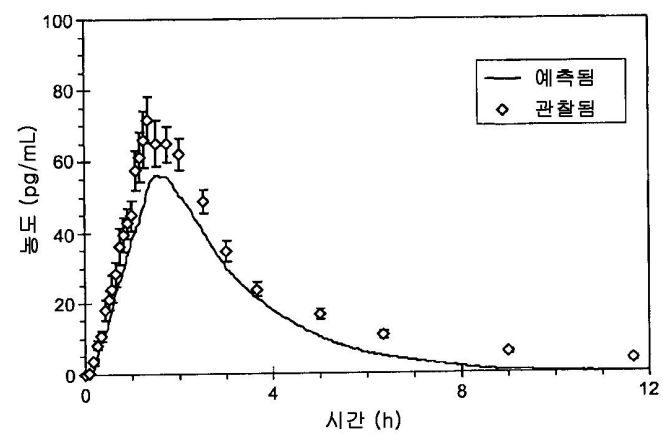
도면5B



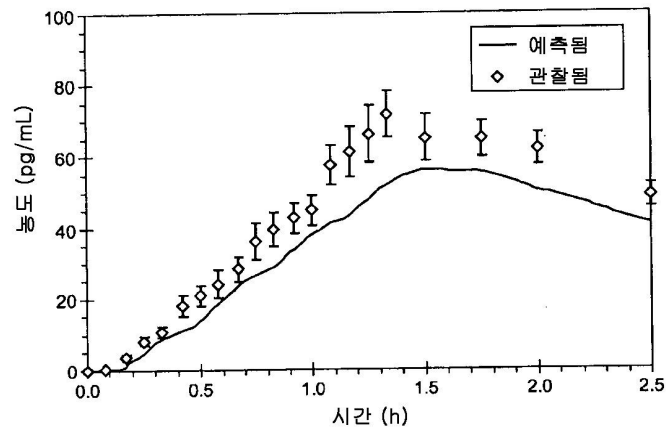
도면6



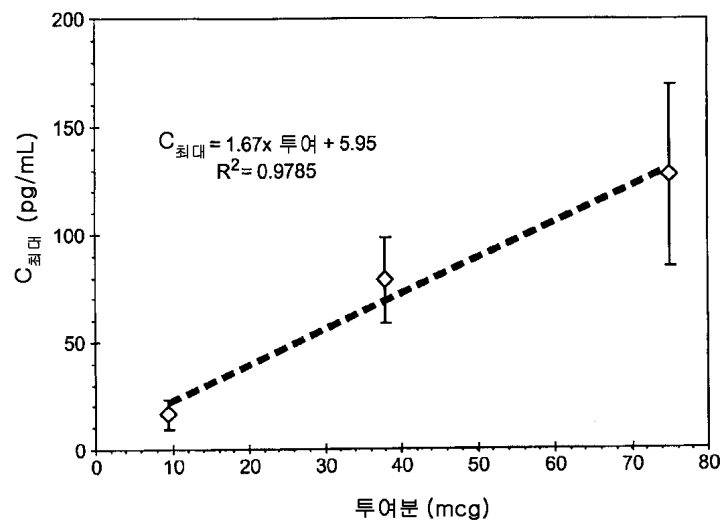
도면7A



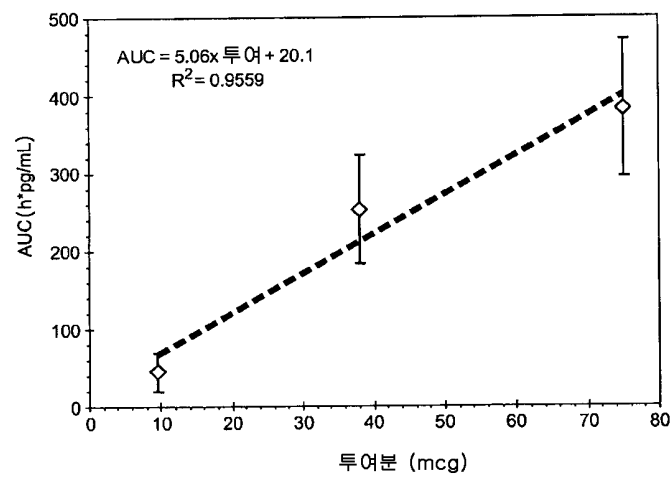
도면7B



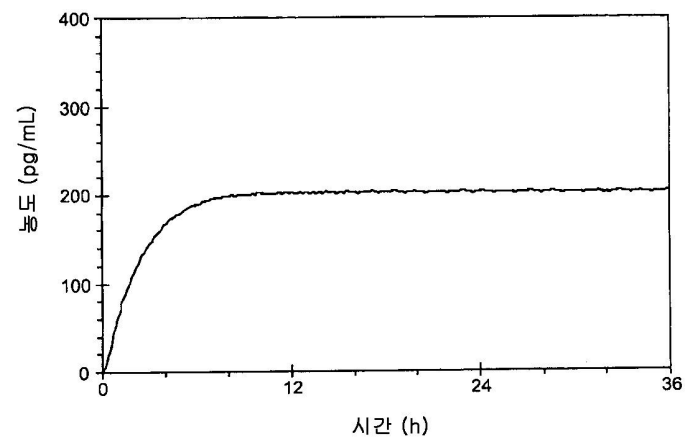
도면8



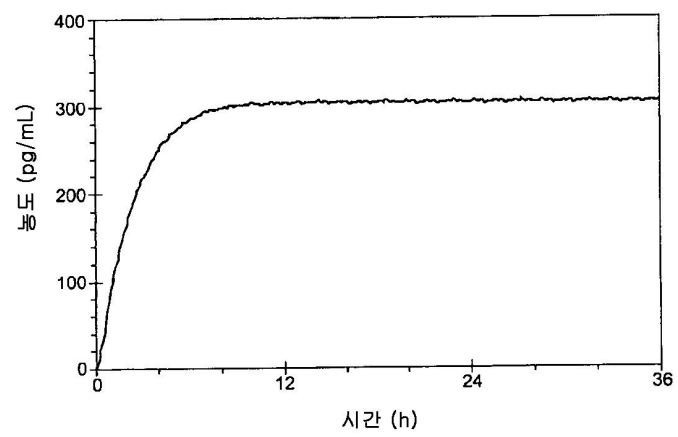
도면9



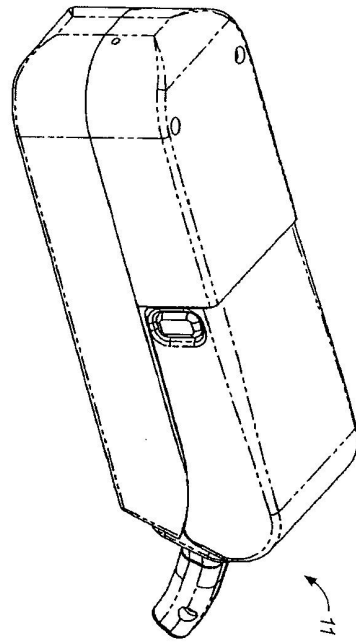
도면10A



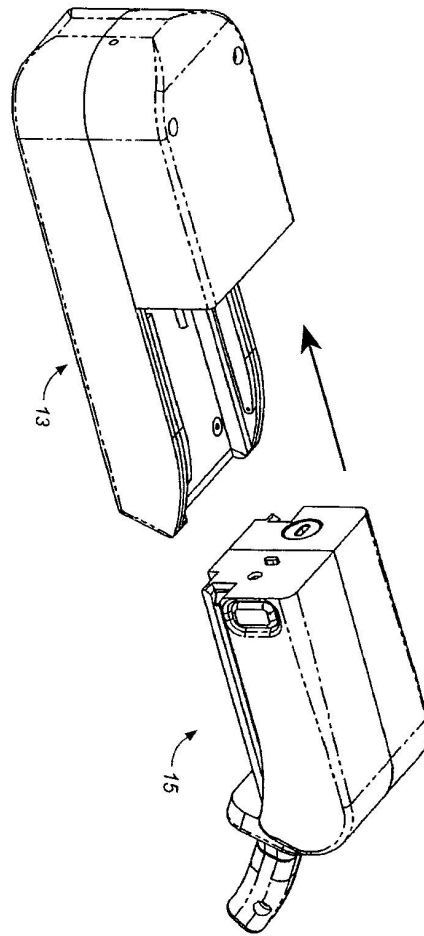
도면10B



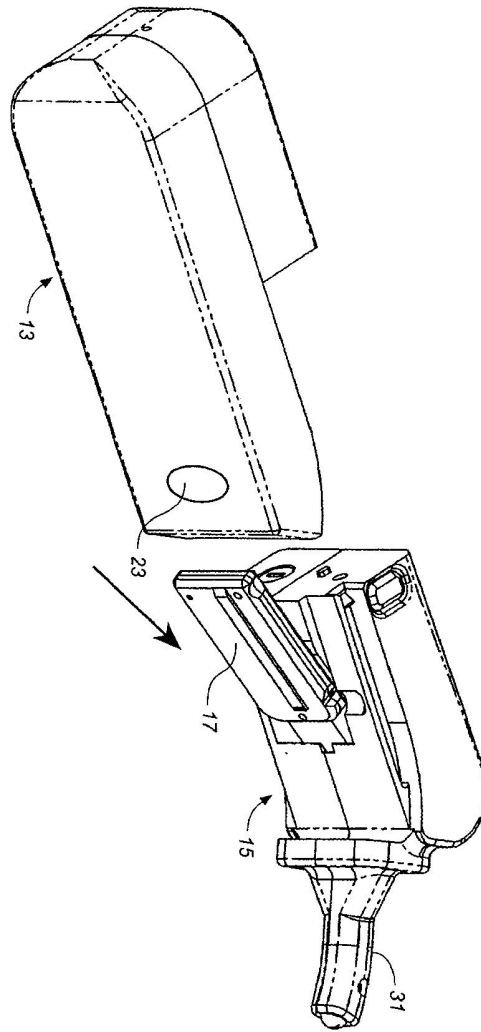
도면11A



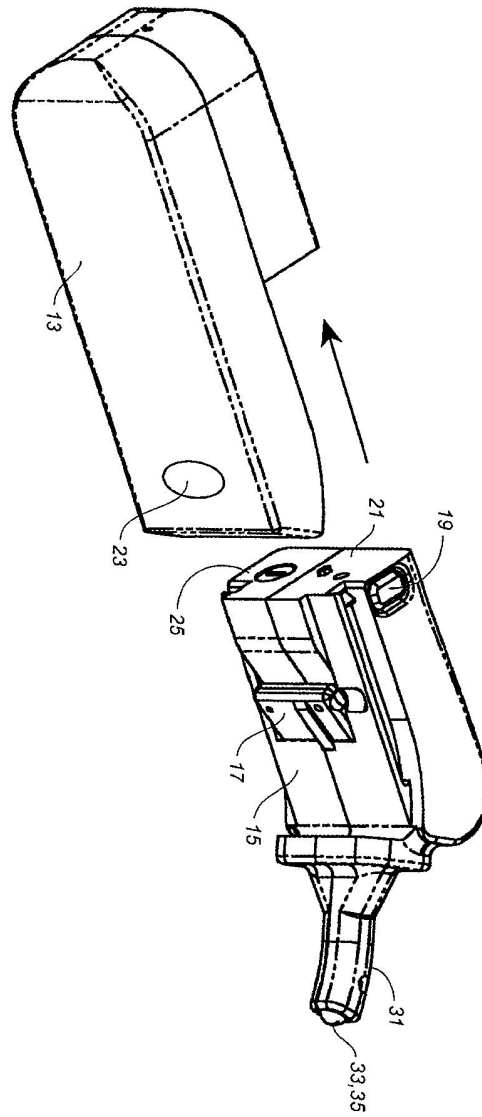
도면11B



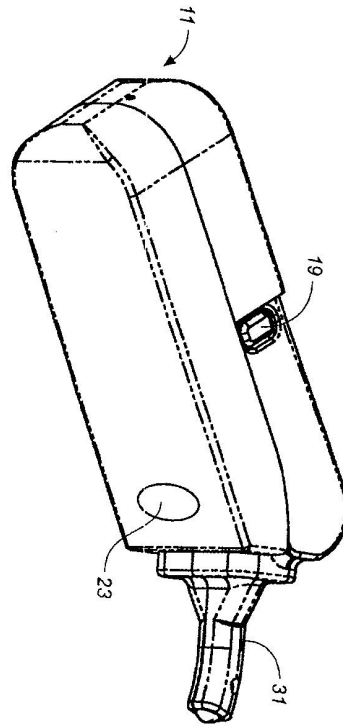
도면11C



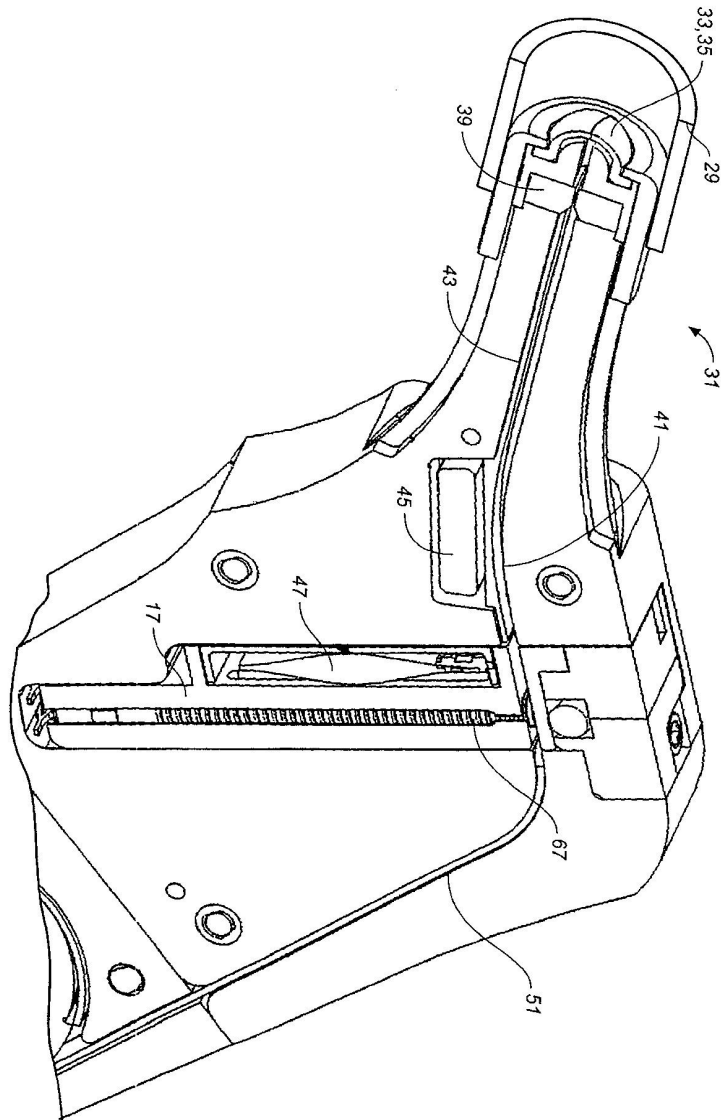
도면11D



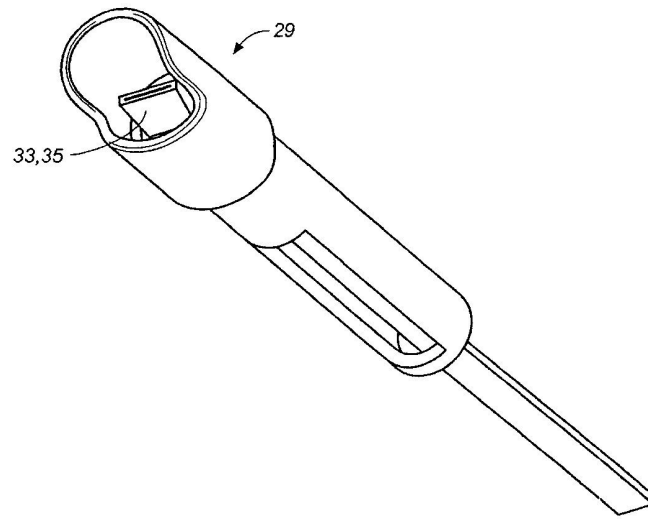
도면11E



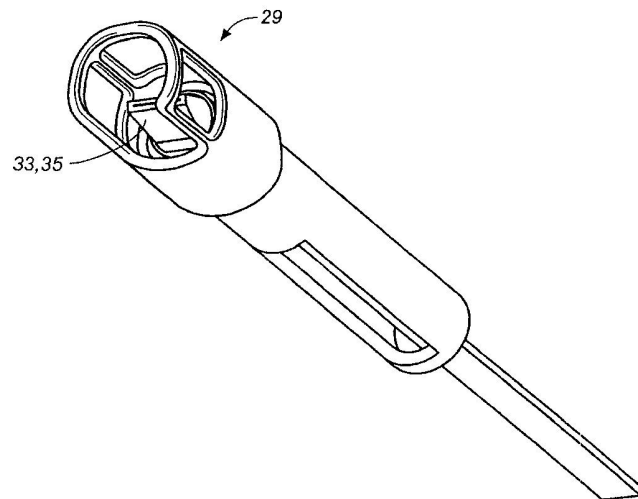
도면12



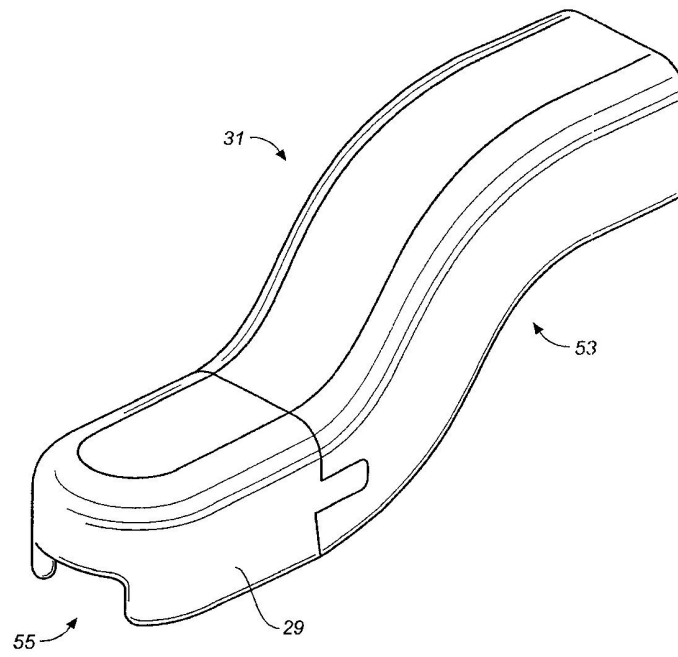
도면13A



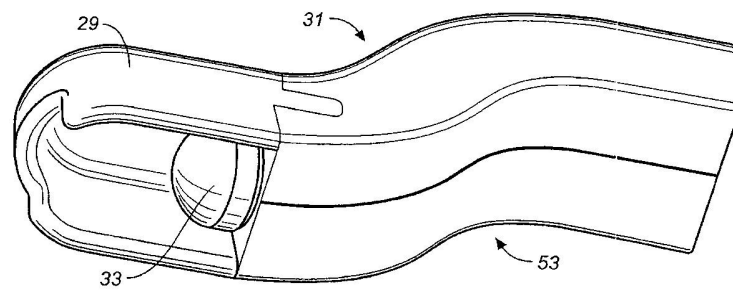
도면13B



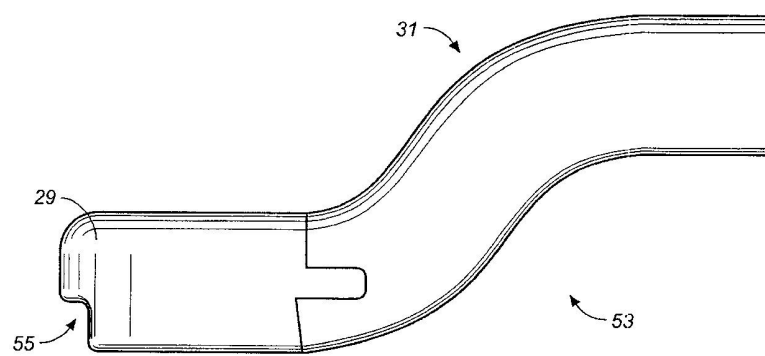
도면14A



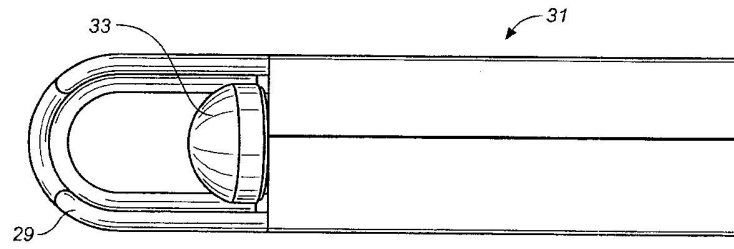
도면14B



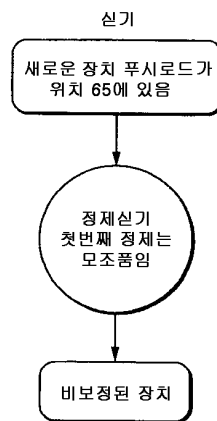
도면14C



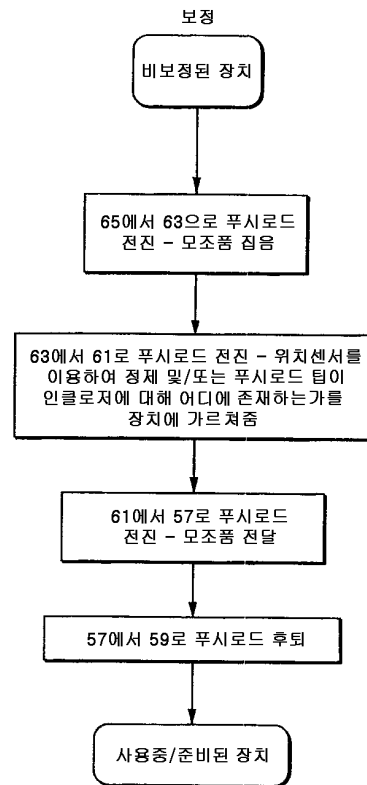
도면14D



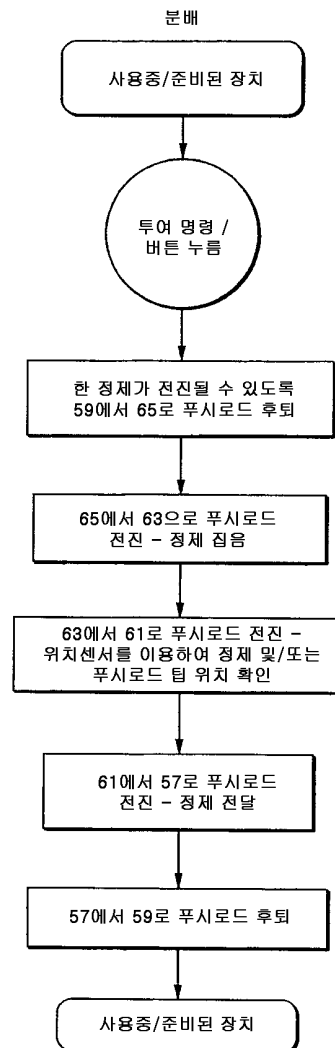
도면15A



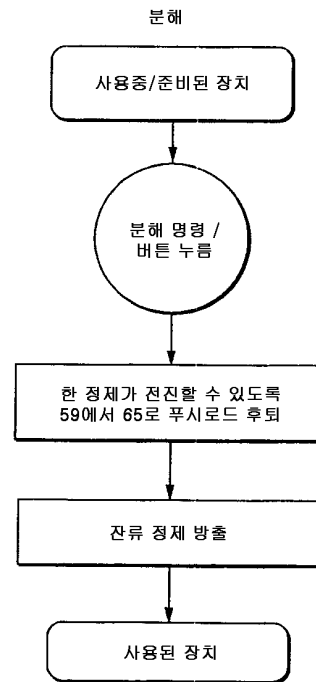
도면15B



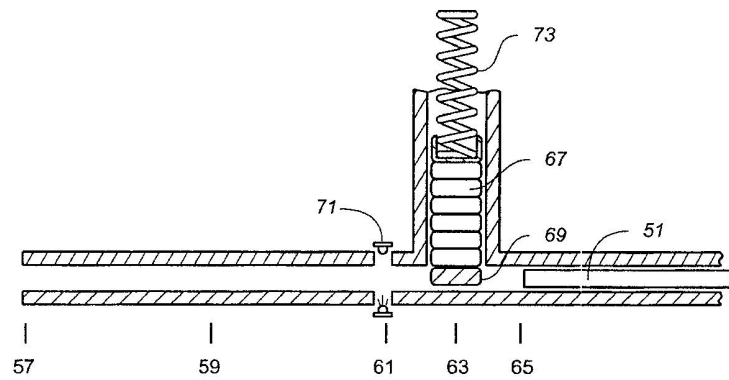
도면15C



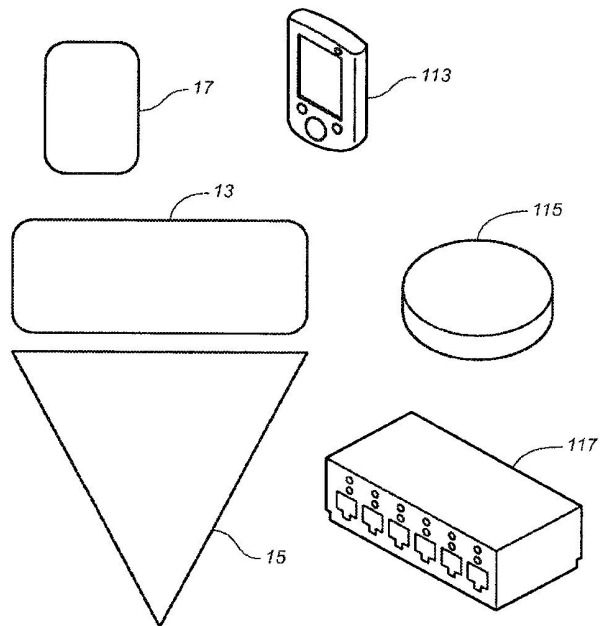
도면15D



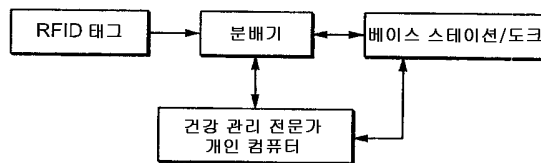
도면16



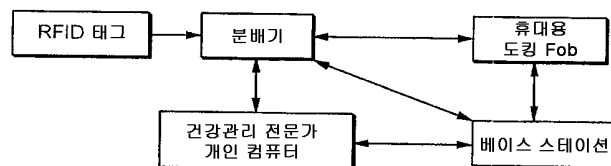
도면17



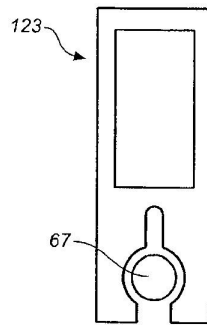
도면18A



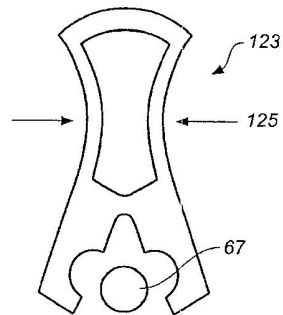
도면18B



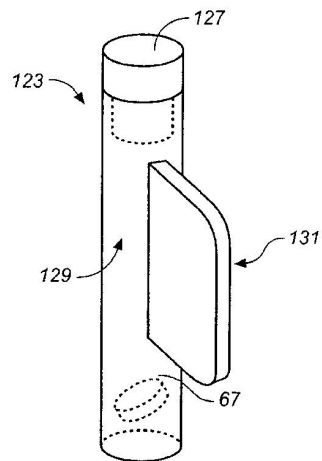
도면19A



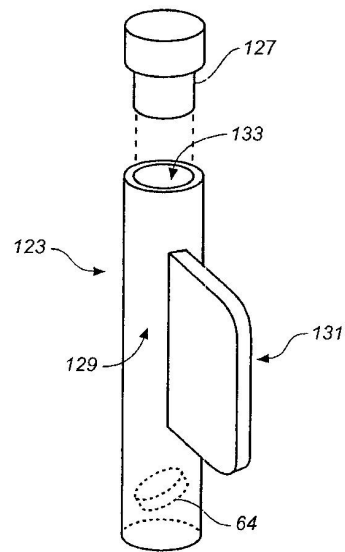
도면19B



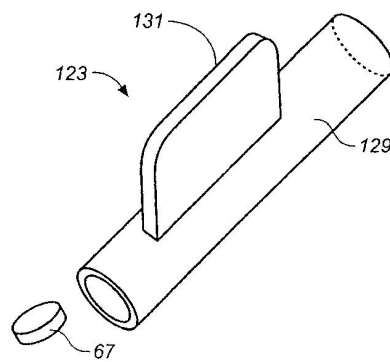
도면20A



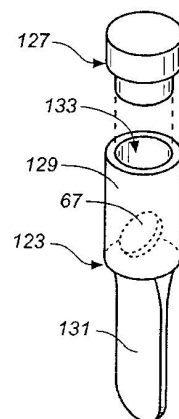
도면20B



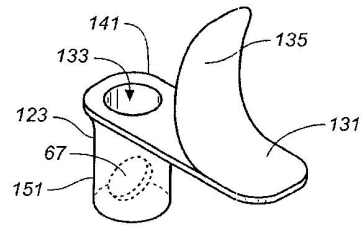
도면20C



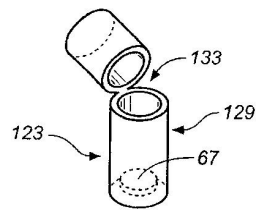
도면21A



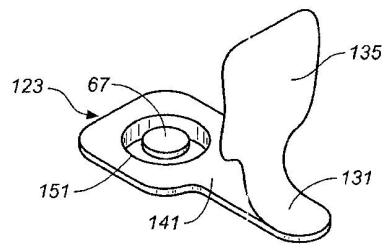
도면21B



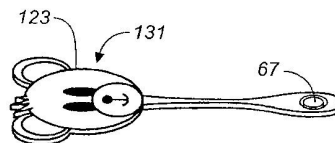
도면21C



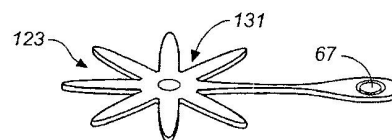
도면21D



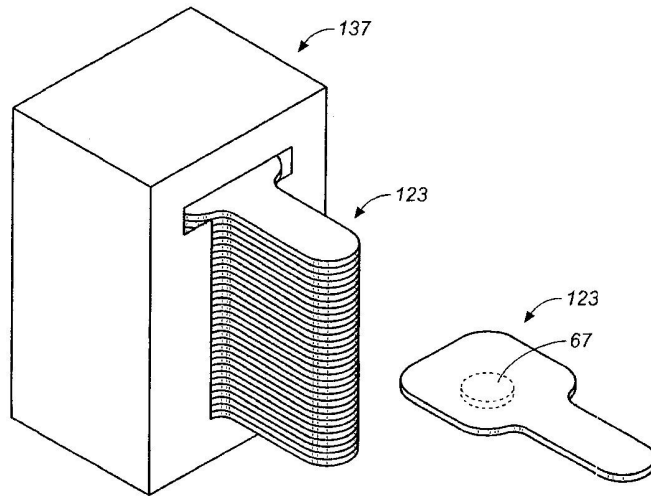
도면21E



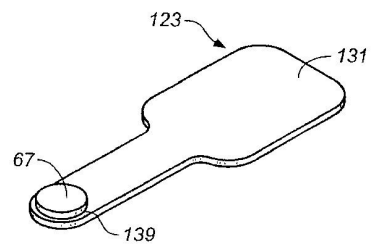
도면21F



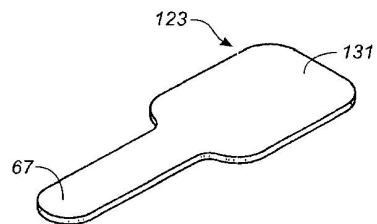
도면22



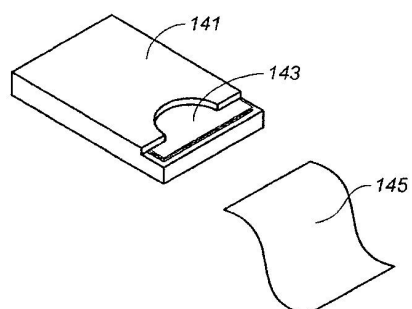
도면23A



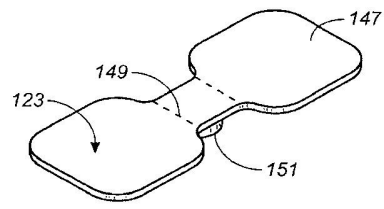
도면23B



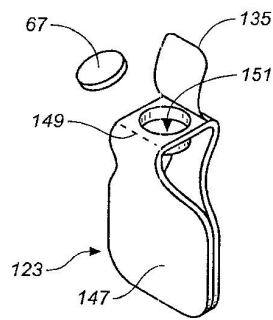
도면23C



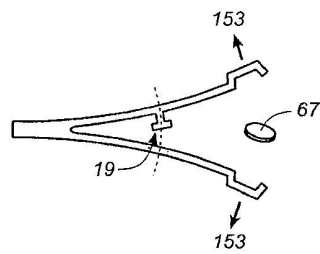
도면24A



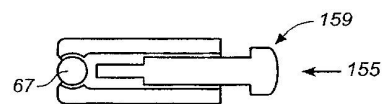
도면24B



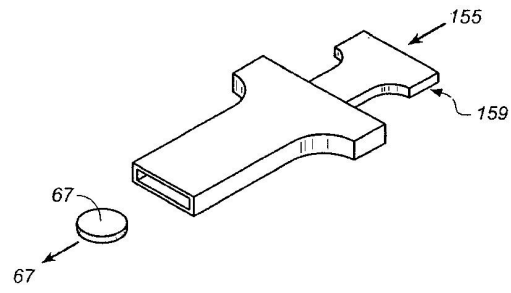
도면25A



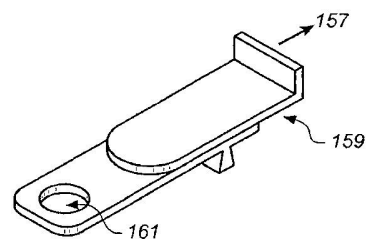
도면25B



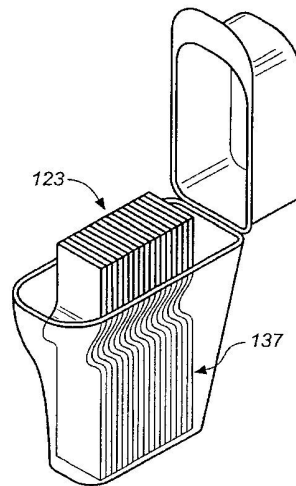
도면25C



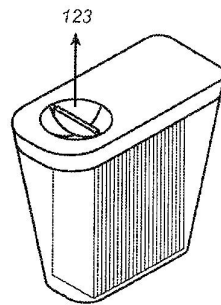
도면25D



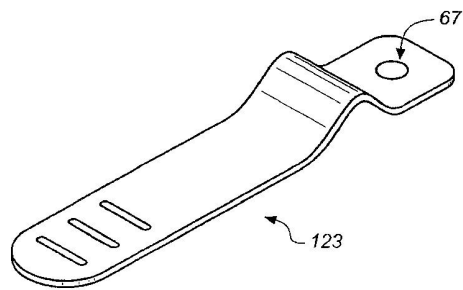
도면26A



도면26B



도면26C



도면26D

