



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년06월19일

(11) 등록번호 10-1407131

(24) 등록일자 2014년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
 (21) 출원번호 **10-2004-7020117**
 (22) 출원일자(국제) **2003년06월10일**
 심사청구일자 **2008년06월10일**
 (85) 번역문제출일자 **2004년12월10일**
 (65) 공개번호 **10-2005-0020977**
 (43) 공개일자 **2005년03월04일**
 (86) 국제출원번호 **PCT/US2003/018256**
 (87) 국제공개번호 **WO 2003/103673**
 국제공개일자 **2003년12월18일**
 (30) 우선권주장
 60/387,800 2002년06월10일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 논문 Journal of Controlled Release (Vol.34, 1995)
 논문 The Annals of Pharmacotherapy (Vol.29, 1995)
 WO200041683 A1
 US5149538 A

(73) 특허권자
유로-셀티크 소시에떼 아노넴
 룩셈부르크 엘-1653 샤를 드 골 아브뉴 2
 (72) 발명자
베이커, 칼, 제이.
 미국, 뉴욕 10941-5004, 미들톤, 라스트로드 23
쉬브척, 아이홀
 미국 뉴욕 10710, 온커스, 쉘버튼 애비뉴 11
 (74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **경피 전달 장치에 포함된 활성 성분의 오용을 방지하는 경피 전달 장치의 처리 시스템**

(57) 요약

본 발명은 적어도 하나의 약학적 활성 구성요소를 포함하는 경피 전달 장치(transdermal delivery device)의 배열을 위한 경피 전달 장치 배열 시스템에 관한 것이다. 본 배열 시스템은 접착제가 코팅되고, 하나 이상의 중합될 수 있는 단량체 및 선택적으로 공단량체들; 중합반응을 개시하는 개시자 및 선택적으로 공개시자(co-initiator); (c) (공)중합체를 가교하는 적어도 하나의 가교제; 및 (d) 경피 전달 장치 내에 포함된 활성 구성요소(들)의 도취 효과를 in vivo에서 적어도 일시적으로 저해, 감소 또는 중지하기 위하여, 오피오이드 길항제 또는 오피오이드 작용제 비활성화제와 같은, 경피 전달 장치 내에 포함된 활성 구성요소(들)을 화학적으로 변경, 분해 및/또는 비활성화하는 적어도 하나의 활성 성분 비활성화제를 갖는 적어도 하나 시트(sheet) 또는 기재(substrate)를 포함한다. 여기서 적어도 하나의 접착제-코팅된 시트 또는 기재는 경피 전달 장치에서 포함된 활성 구성요소를 고정화, 또는 분리되기 위하여 부착되고, 경피 전달 장치에 포함된 활성 구성요소의 오용 또는 남용을 예방, 감소 또는 중지한다.

특허청구의 범위

청구항 1

한쪽 면에 접착성 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재(substrate); 및

상기 접착성 코팅 위 또는 내부, 또는 그것의 조합에 용해되거나 분산된 활성성분 비활성화제로서 적어도 하나의 μ -오피오이드 길항제

를 포함하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 첫번째 기재 상의 접착성 코팅에 접촉될 수 있는 두번째 기재를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 3

제2항에 있어서, 접착성 코팅이 상기 두번째 기재의 한쪽 면에 배열되는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 두번째 기재 상의 접착성 코팅 위 또는 내부 또는 그것의 조합에 용해되거나 분산된 활성성분 비활성화제로서 적어도 하나의 오피오이드 길항제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 5

제3항에 있어서, 첫번째 기재와 두번째 기재 중 적어도 하나가 0.01 인치 이상의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 6

제3항에 있어서, 첫번째 기재와 두번째 기재 모두가 0.01 인치 이상의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 7

제5항에 있어서, 첫번째 기재와 두번째 기재 중 적어도 하나가 경피 전달 장치를 수용하는 오목한 부분을 형성하는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 8

제6항에 있어서, 첫번째 기재와 두번째 기재 모두가 경피 전달 장치를 수용하는 오목한 부분을 형성하는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 첫번째 기재가

- (a) 용매 불투과성;
- (b) 비 용매 팽윤성;
- (c) 파열 저항성; 및
- (d) 절단 저항성

중 하나 이상의 성질을 나타내는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

한쪽 면에 접착성 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재(substrate); 및

상기 접착성 코팅 위 또는 내부, 또는 그것의 조합에 용해되거나 분산된 활성성분 비활성화제로서 적어도 하나의 오피오이드 길항제

를 포함하고, 첫번째 기재 상의 접착성 코팅 위에 분리될 수 있게 배열된 적어도 하나의 접착 백킹(backing) 물질을 추가로 포함하며, 접착 백킹 물질은 접착성 코팅으로부터 용이하게 제거되는 것을 특징으로 하는, 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 18

제1항에 있어서, 첫번째 기재 상의 접착성 코팅 위 또는 내부, 또는 그것의 조합에 용해되거나 분산된

(a) 단량체, 및 선택적으로 적어도 하나의 공단량체;

(b) 개시자, 및 선택적으로 적어도 하나의 공개시자; 및

(c) 적어도 하나의 가교제

중 하나 이상의 성분을 추가로 포함하는 경피 전달 장치 처리 장치.

청구항 19

한쪽 면에 접착성 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재(substrate); 및

상기 접착성 코팅 위 또는 내부, 또는 그것의 조합에 용해되거나 분산된 활성성분 비활성화제로서 적어도 하나의 오피오이드 길항제

를 포함하고, 접착성 코팅이 아크릴레이트계 접착제 코팅인, 경피 전달 장치 처리 장치.

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

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 오피오이드(opioid)와 같은 활성 약학 성분을 함유하고 있는 경피 전달 장치(transdermal delivery device, 이하, 'TDD'라 약하기로 함)의 의도적이거나 부주의한 오용 또는 남용의 예방, 억제 및/또는 감소를 위한 처리 시스템에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 TDD를 처리(disposing) 및/또는 TDD 또는 TDD의 성분의 오용 또는 남용 방지에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 경피 투여 제형(transdermal dosage form)은 치료요법적으로 다양한 활성을 갖는 유효 성분을 전달하기 위한 통상적인 투약 형태이며, 이러한 유효 성분에는 오피오이드 진통제와 같은 진통제류를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 전형적인 오피오이드 진통제들은 펜타닐(fentanyl), 부프레노르핀(buprenorphine), 에토르핀(etyorphines) 및 다른 고성능 마취제 등을 포함하되, 이들에 한정되는 것은 아니다. 경피 전달 시스템에 의해 전달될 수 있는 다른 치료적인 유효 성분은 반-구토제들(스코포아민), 심장혈관계들(질산염과 클로니딘), 호르몬들(에스트로겐 및 테스토스테론), 니코틴, 비타민, 식이요법 보충제 등을 포함하되 이들에 한정되지는 않는다.
- [0003] 가장 일반적인 경피 투여 형태는 유체 저장소(fluid reservoir) 또는 접착제 내의 약물 매트리스(drug-in-adhesive) 시스템을 이용한 확산-유도 경피 시스템(경피용 패치)이다. 다른 경피 투여 형태에는 국소 젤, 연고, 점막전이 시스템과 장치들 및 이온삼투요법(전기적 확산) 전달시스템이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 특히, 경피 투여 형태는 유효제가 일정시간 내에 방출되거나 지속적으로 방출시키는 데에 유용하다. 그러나, 많은 투여 형태들 및 특히 활성 성분의 시의 적절하고 지속적인 분비를 위한 형태들은 많은 양의 활성 성분을 가지고 있으며, 실질적으로 흡수되는 양의 수배를 함유하고 있다. 종종 투여 형태는 과량의 활성 성분을 갖거나 처리되는 대상에 전체량 이하의 그것의 활성 성분을 운반한다. 이것은 사용 후 투여 형태에서 활성 성분의 대부분의 잔류를 야기한다. 미사용된 투여 형태 및 사용 후 투여 형태에 잔류하는 일부분의 활성 성분은 특히 만약 활성 성분이 마취제 또는 통제되는 물질인 경우에 잠재적인 부정 남용에 처하게 된다. 예를 들어, 과량 또는 미사용된 오피오이드들을 포함하는 미사용된 투여 형태는 약 남용자에 의해 씹기 또는 추출에 의하여 부정 수단으로 사용될 수 있다. 심지어 사용된 투여 형태의 주의 깊은 처분도 특히 불완전하거나 불공평한 승낙의 경우들에서 남용을 방지하는데 완전히 효과적일 수 없다.
- [0004] Cubbage 등의 미국 특허 제 5,804,215는 접착제(adhesive) 코팅된 유연성 있는 파열-저항 기재를 포함하는, 니코틴과 같은 의약을 함유하는 경피 패치에 대한 처리 시스템에 관한 것이다. 사용된 경피 패치는 경피 패치를 캡슐화하고, 경피 패치에의 접근을 방지하기 위하여 상기 기재에 접착된다. Cubbage에서는 고무 기반 접착제가 바람직하였다.
- [0005] Granger의 미국특허 제5,149,538 및 Lee 등의 5,236,714 각각은 오피오이드들의 경피 전달을 위한 오용-저항 투여 형태에 관한 것이다. 이 특허들에서 상기 각각의 경피 패치들은 만약 패치가 씹거나 추출과정에 있다면 패치로부터 추출될 수 있는 오피오이드 길항제를 제공한다. 오피오이드 길항제는 상기 투여 형태의 남용을 통하여 모색된 어떤 도취 효과를 차단할 수 있다. 오피오이드 길항제는 투여 형태의 남용을 통하여 모색된 어떠한 행복감 결과를 막기 위하여 의도된 것이다.
- [0006] 경피 전달 장치의 상기 의도하지 않은 및/또는 의도한 오용 및/또는 남용은 중요한 건강 문제로 남는다. 따라서 현재 당업계에 알려진 것보다 남용될 가능성이 적은 경피 전달 처리 시스템이 필요하다.

발명의 상세한 설명

- [0007] **발명의 요약**
- [0008] 본 발명의 일 실시예는 한쪽 면에 접착성 코팅(adhesive coating)을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재(substrate); 및 상기 접착성 코팅 위 또는 내부 또는 첫번째 기재 위 또는 내부 또는 그것의 조합 중 적어도 하나에 존재하는 구성요소(component)들인
- [0009] (a) 단량체, 및 선택적으로 적어도 하나의 공단량체(comonomer);
- [0010] (b) 개시자 및 선택적으로 적어도 하나의 공개시자(co-initiator);
- [0011] (c) 적어도 하나의 가교제; 및
- [0012] (d) 적어도 하나의 활성 성분 비활성화제, 예를 들어 오피오이드 작용제를 포함하는 TDD로 사용할 수 있는 오피오이드 길항제
- 하나 이상을 포함하는 경피 전달 장치(TDD) 처리 시스템을 제공한다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 실시예는 두번째 기재 상의 접착성 코팅 위 또는 내부 또는 두번째 기재 위 또는 내부 또는

그것의 조합 중 적어도 하나에 존재하는 구성요소(component)들인

- [0014] (a) 단량체, 및 선택적으로 적어도 하나의 공단량체(comonomer);
- [0015] (b) 개시자 및 선택적으로 적어도 하나의 공개시자(co-initiator);
- [0016] (c) 적어도 하나의 가교제; 및
- [0017] (d) 적어도 하나의 활성 성분 비활성화제의

하나 이상을 포함하는 경피 전달 장치 처리 시스템을 제공한다.

[0018] 본 발명의 추가적인 실시예는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 경피 전달 장치; 및

[0019] (i) 한쪽 면 위에 접착성 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재; 및

[0020] (ii) 상기 접착성 코팅 위 또는 내부 또는 첫번째 기재 위 또는 내부 또는 그것의 조합 중 적어도 하나에 존재하는 구성요소들인

[0021] (a) 단량체, 및 선택적으로 적어도 하나의 공단량체(comonomer);

[0022] (b) 개시자 및 선택적으로 적어도 하나의 공개시자(co-initiator);

[0023] (c) 적어도 하나의 가교제; 및

[0024] (d) 적어도 하나의 활성 성분 비활성화제 중 하나 이상을

포함하는 경피 전달 장치 처리 시스템을 포함하는 키트를 제공한다.

[0025] 일 실시예에서 상기 TDD 처리 장치는 상기 접착성 코팅 내부나 위에 또는 상기 첫번째 및/또는 두번째 기재의 내부나 위에 또는 그것의 조합 중 적어도 하나에 적어도 하나의 비- μ -오피오이드 비활성화제를 포함한다.

[0026] 또 다른 본 발명의 실시예는 적어도 하나의 활성 성분; 및 적어도 한쪽 면에 접착성 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 단단하고 비평면 기재를 포함하는 TDD 처리 장치를 포함하는 키트에 관한 것이다.

[0027] 본 발명의 실시예는 부프레노르핀(buprenorphine) 또는 부프레노르핀의 약학적으로 수용가능한 형태 또는 유도체를 포함하는 경피 전달 장치; 및 한쪽 면에 접착성 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재를 포함하는 키트를 제공한다.

[0028] 본 발명의 또 다른 실시예는 펜타닐(fentanyl) 또는 펜타닐의 약학적으로 수용가능한 형태 또는 유도체를 포함하는 경피 전달 장치; 및 한쪽 면에 접착 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재를 포함하는 키트를 제공한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 실시예는 옥시코돈(oxycodone) 또는 옥시코돈의 약학적으로 수용가능한 형태 또는 유도체를 포함하는 경피 전달 장치; 및 한쪽 면에 접착 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재를 포함하는 키트를 제공한다.

[0030] 본 발명의 또 다른 실시예는 한쪽 면 상에 실리콘-주성분 접착성 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재를 포함하는 경피 전달 장치 처리 시스템을 제공한다.

[0031] 본 발명의 또 다른 실시예는 한쪽 면 상에 아크릴레이트-주성분 접착제 코팅을 갖는 적어도 하나의 첫번째 기재를 포함하는 경피 전달 장치 처리 시스템을 제공한다.

[0032] 본 발명의 또 다른 실시예에서 첫번째 기재는

[0033] (a) 실질적인 용매 불투과성;

[0034] (b) 실질적인 비 용매 팽윤성;

[0035] (c) 파열 저항성; 및

[0036] (d) 절단 저항성 중

하나 이상의 성질을 나타내는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치 처리 시스템 및/또는 키트를 제공한다.

[0037] 정의들

[0038] 여기에 사용된 어구인 "경피 전달 장치" 또는 "TDD"는 환자의 피부와 접촉될 때, 피부를 통하여 전신적 순환으

로 예를 들어 오피오이드와 같은 약학 화합물과 같은 치료적으로 유효한 양의 어떤 생물학적 활성 성분을 경피적으로 전달할 수 있는 어떤 장치를 의미한다.

[0039] 여기에서 분리되어 사용된 때 "오피오이드(opioid)"라는 단어는 μ -오피오이드 수용체 작용제 활성을 갖는 화합물을 의미한다.

[0040] 여기에 사용된 "비- μ -오피오이드" 및 "비- μ -오피오이드 작용제"는 선택적으로 입체특이적으로 κ -오피오이드 수용체, δ -오피오이드 수용체, 및/또는 ORL-1 오피오이드 수용체에 결합하고 유의적으로 어떠한 μ -오피오이드 수용체에는 결합하지 않는 작용제 활성을 생성하는 활성 성분을 의미한다.

[0041] 여기에 사용된 "비활성화제(deactivating agent)"는 "분해 약제"와 비슷한 말이고, "불활성화제(inactivating agent)"를 포함한다.

[0042] 여기에 사용된 "비- μ -오피오이드 비활성화제"는 여기에 기재된 바와 같이 어떠한 비- μ -오피오이드 작용제를 비활성화하거나 분해하지만 오피오이드 작용제를 비활성화하거나 분해하지 않는 약제를 의미한다.

[0043] 물론, 반대적인 특별한 언급이 없는 한 이 기재를 통한 약학적 화합물에 대한 어떠한 참고자료는 약학 화합물, 즉 그 화합물의 소위 자유 형태뿐 아니라 예를 들어 그 화합물의 약학적으로 수용가능한 염, 그 화합물의 염기 형태 및 그 혼합물과 같은 약학적으로 수용가능한 유도체 및 그 자유 형태의 혼합물 및 그것의 일부 또는 모든 유도체 및 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0044] 여기에 예를 들어 오피오이드에 대하여 사용된 "약학적으로 수용가능한 염"은 오피오이드의 산성 및 염기성 질소 군으로부터 형성된 염을 의미한다. 바람직한 염들은 설페이트, 구연산염, 아세테이트, 옥실산염, 염화물, 브로마이드, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산, 이소니코티네이트(isonicotinate), 유산염, 살리실산염, 산성 구연산염, 주석산염, 올레인산 염, 탄닌산염, 판토텐네이트(pantothenate), 바이타르트레이트(bitartrate), 아스코르브산염, 숙신산염(succinate), 말레이트(maleate), 젠티시네이트(gentisinate), 후마레이트(fumarate), 글루코테이트(gluconate), 글루카로테이트(glucaronate), 사카레이트, 포름산염, 안식향산염, 글루타민산염, 메탄설포테이트(methanesulfonate), 에탄설포네이트(ethanesulfonate), 벤젠설포네이트(benzenesulfonate), p-톨루엔설포네이트(toluenesulfonate), 및 파모에이트(pamoate(즉 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시 3 나프토에이트)) 염을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0045] 여기에서 사용된 예를 들어 오피오이드에 대한 "염기 형태"는 카르복실 산 또는 설포닉 산 작용기와 같은 산성 작용기 및 약학적으로 수용가능한 무기 또는 유기 염기를 갖는 오피오이드로부터 제조된 염을 의미한다. 적당한 염은 나트륨, 칼륨, 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 수산화물; 칼슘과 마그네슘과 같은 알칼리 토금속의 수산화물; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속 원소의 수산화물; 암모니아, 및 비치환된 또는 하이드록시-치환된 모노, 다이 또는 트리알킬아민과 같은 유기 아민; 디사이크로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸(N-에틸 아민); 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스- 또는 트리스-(2 하이드록시-에틸) 아민, 2-하이드록시-테르(tert)-부틸 아민과 같은 모노-, 비스- 또는 트리스-(2 하이드록시-저급 알킬 아민) 또는 N, N,-디메틸-N-(2-하이드록시에틸) 아민 또는 트리-(2-하이드록시에틸) 아민과 같은 N,N,-디-저급 알킬-N-(하이드록시 저급 알킬)-아민들; N-메틸-D-글루카민; 및 아르기닌, 라이신 또는 그 유사체와 같은 아미노산을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0046] 그것 뒤에 오는 형용사 또는 형용사구로 수식된 때 여기에 사용된 "실질적으로"는 상기 형용사 또는 형용사구가 수식하는 명사 또는 대명사에 대하여 형용사 또는 형용사 구는 적어도 대략 95 % 수준, 바람직하게는 적어도 대략 98 % 수준, 더욱 바람직하게는 적어도 99 % 수준, 예를 들어 적어도 대략 99.9 % 수준에서 적용된다는 것을 의미한다는 것으로 이해되어야 한다.

[0047] 또 "실질적으로"라는 단어는 "완전히"라는 단어와 사용교환적으로 사용될 수 있다. 여기에 사용된 "실질적이 아닌" 또는 "비 실질적인"이란 구는 그것 뒤에 오는 형용사 또는 형용사구로 수식된 때 상기 형용사 또는 형용사구가 수식하는 명사 또는 대명사에 대하여 형용사 또는 형용사 구는 대략 5 % 이하 수준, 바람직하게는 대략 2 % 이하 수준, 더욱 바람직하게는 대략 1 % 이하 수준, 예를 들어 대략 0.1 % 수준에서 적용된다는 것을 의미한다는 것으로 이해되어야 한다. 또 "실질적이 아닌" 또는 "비 실질적인"이란 구는 "완전하지 않은" 및 "불완전하게"로 각각 사용교환적으로 사용될 수 있다.

[0048] 여기에 사용된 "대략"이란 단어는 수치나 범위를 수식할 때 상기 수치나 범위의 플러스 또는 마이너스 10 %를 의미한다고 이해되어야 한다.

- [0049] 여기에 사용된 "공중합체(copolymer)"는 적어도 두가지 다른 단량체 서브유닛을 포함하는 폴리머를 포함한다. 따라서 세 가지 다른 단량체로 구성된 폴리머 체인(3량체로도 알려진)은 세 가지 이상의 다른 단량체 단위를 포함하는 중합체 체인으로 "공중합체"내에 포함된다.
- [0050] 여기에 사용된 "올리고머"라는 단어는 폴리머 또는 공중합체와 같은 반복되는 단량체 단위를 포함하나 폴리머로 간주되지 않는 화합물 정도의 저 분자량을 갖는 화합물을 포함한다.
- [0051] **1. 경피 전달 장치들**
- [0052] 전형적인 TDD는 적어도 하나의 오피오이드와 같은 약학 화합물, 및 선택적으로 적어도 하나의 오피오이드 길항제를 포함하며, 이때 오피오이드 길항제는 만약 오피오이드 및 오피오이드 길항제가 포유류, 일반적으로 인간에게, 예를 들어 경구적, 정맥내, 비강, 구강, 비경구적, 직장내 및/또는 질내 투여되는 경우에 오피오이드의 도취 효과를 저해하는데 충분한 양이다. 환자의 피부와 접촉될 때, 그러한 전형적인 TDD는 오피오이드의 경피 투여를 가능하게 하나 (a) 상기 오피오이드의 진통 효과를 저해하는데 비효과적인 단지 적은 양의 오피오이드 길항제의 경피 투여를 허용하거나, (b) 상기 오피오이드 길항제의 경피 투여를 허용하지 않는다. 그러나, 만약 그러한 TDD가 경피 외의 다른 경로 예를 들어 정맥내, 비강, 구강, 경구, 비경구적, 직장내 및/또는 질내와 같은 경로를 통하여 전달되는데 사용된다면 상기 오피오이드 길항제는 상기 오피오이드의 도취 효과를 둔하게하거나 저해한다. 바람직하게는 그러한 TDD는 상기 장치가 전에 통증을 치료 또는 예방하는데 적절히 사용되었는지 아닌지와는 무관하게 경피적 외에 사용된 경우에 오피오이드의 도취 효과를 저해한다.
- [0053] 삭제
- [0054] 필요하지 않을 경우에, TDD는 남용자들이 (a) 오피오이드로부터 오피오이드 길항제를 분리하거나 (b) 상기 TDD로부터 오피오이드를 분리하지 못하게 설계될 수 있어서 정맥내, 비강, 구강, 경구, 비경구적, 또는 남용자들이 선호하는 "버스트(burst)"로도 알려진 빠른 도취 걱정을 야기할 수 있는 투여 형태인 증기 흡입에 의한 것과 같은 또 다른 경로를 통하여 상기 오피오이드를 자가-투여하는 것을 금지할 수 있게 설계될 수 있다. 예를 들어 만약 남용자가 그것을 용매에 넣어서 TDD로부터 상기 오피오이드를 추출하려는 경우에 상기 오피오이드 및 오피오이드 길항제의 혼합물을 제공하여 상기 오피오이드 길항제도 추출될 수 있다. 만약 상기 오피오이드 및 오피오이드 길항제의 혼합물이 의도된 경피 경로 외에 다른 경로를 통하여 투여되는 경우에 상기 오피오이드 길항제는 상기 오피오이드의 도취 효과를 저해하는 길항 효과를 수행할 것이다.
- [0055] 어떠한 환자에게 치료제를 경피적으로 운반하는 당업자에게 알려진 장치는 TDD로 칭할 수 있다. 예를 들면, TDD는 저장소(reservoir) 타입 TDD, 폴리머-매트릭스 타입 TDD, 또는 드러그-인-접착제 타입 TDD일 수 있다(예를 들어 여기에 레퍼런스로 삽입된 H. S. Tan 및 W R. Pfister, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, PSTT, vol. 2, no. 2, Feb. 1999, pp. 60-69 참조). 상기 TDD는 환자의 피부에 접촉된 경우에 진통제적으로 유효한 량의 상기 오피오이드가 환자에게 경피적으로 투여되게 고안된다. 그러나 상기 오피오이드 길항제는 TDD에 남아있고 환자에게 투여되지 않거나 상기 오피오이드의 진통 효과를 저해하기에 불충분한 양으로 환자에게 투여된다.
- [0056] 저장소(reservoir)-타입 TDD는 불투과성 백킹(backing) 필름과 압력-민감성 접착성 피부-접촉 층으로 덮여진 속도-조절 막 사이에 위치한 종종 액체인 저장소를 일반적으로 포함한다. 용액 또는 분산액일 수 있는 저장소는 상기 오피오이드 및 상기 오피오이드 길항제를 포함한다. 상기 TDD는 비투과성 백킹 필름에 의하여 지지되고 상기 접착성 표면은 분리(release) 라이너에 의하여 보호된다. 오피오이드를 투여하기 위하여, 상기 분리 라이너는 압력-민감성 접착성을 노출하기 위하여 제거되고 상기 압력-민감성 접착성은 피부와 접촉된다. 상기 오피오이드는 속도-조절 막을 통하여 투과하고 그것을 통과하고 피부에 접촉하고 피부를 통과한다. 상기 오피오이드의 전달 속도는 종종 상기 오피오이드가 상기 속도-조절 막을 통과하는 속도에 의하여 결정된다. 바람직하게는 상기 압력-민감성 접착성은 상기 오피오이드의 전달 속도에 해로운 영향을 주지 않고 상기 오피오이드와 화학적으로 반응하지 않는다. 상기 전달 속도는 진통적으로 유효한 량의 상기 오피오이드가 환자에 전달되는 것이다. 그러나 상기 오피오이드와 반대로, 저장소 내에 어디에 존재할 수 있는 상기 오피오이드 길항제는 바람직하게는 속도-조절 막을 통과하지않거나 통과한다면 상기 오피오이드의 진통 효과를 저해하는데 불충분한 양일 것이다.
- [0057] 도 2A는 저장소-타입 TDD의 일 실시예를 묘사한다. TDD 10은 전형적으로 용액 또는 그것의 내부에 오피오이드 13 및 오피오이드 길항제 14가 분산되어 있는 분산액 12의 형태인 저장소 11을 포함한다. 저장소 11은 비투과성 백킹 필름 15, 속도-조절 막 16, 및 압력-민감성 접착 17 사이에 배열된다. 분리 라이너 18은 압력-민감성 접착

층 17에 적용되고 사용 전에 제거된다. 바람직하게는 상기 오피오이드 및 오피오이드 길항제는 비록 단일한 분산이 필요하지는 않지만 저장소를 통하여 분산된다.

[0058] 저장소-타입 TDD를 변형하여 폴리머-매트릭스가 디자인된다. 폴리머-매트릭스 디자인에서 상기 오피오이드 및 오피오이드 길항제는 상기 오피오이드의 전달 속도를 조절하는 폴리머-매트릭스에 분산된다. 액체-저장소 디자인과 유사하게 상기 폴리머-매트릭스 저장소는 비투과성 백킹 층 상에 지지된다. 그러나 연속적인 접착 층을 갖는 다기보다는 상기 폴리머-매트릭스 고안은 종종 패치의 둘레에 위치한 접착성의 주변 링을 포함한다. 분리 라이너는 상기 접착성 표면과 상기 폴리머 매트릭스의 표면을 보호한다. 오피오이드를 투여하기 위하여, 상기 분리 라이너는 폴리머 매트릭스 및 압력-민감성 접착 링을 노출하기 위하여 제거되고 상기 장치는 피부와 접촉한다. 접착 링은 폴리머 매트릭스가 직접 피부와 접촉하도록 상기 피부에 대하여 상기 장치를 유지한다. 폴리머 매트릭스가 피부와 접촉될 때, 상기 오피오이드가 폴리머 매트릭스 밖으로 확산되고 환자의 피부와 접촉하고 상기 피부를 통과한다. 상기 오피오이드 작용제의 전달 속도는 종종 폴리머 매트릭스 밖으로 오피오이드의 확산 속도에 의하여 결정된다. 그 전달 속도는 진통적으로 효과적인 양의 상기 오피오이드가 환자에게 전달된 것이다. 반면에 폴리머 매트릭스에 어딘가에 존재하는 오피오이드 길항제는 상기 폴리머 매트릭스 밖으로 확산되지 않거나 만약 되더라도 상기 오피오이드의 진통 효과를 저해하는데 불충분한 양이다.

[0059] 도 2B는 본 발명의 전형적인 폴리머-매트릭스 TDD 실시예를 묘사한다. 상기 TDD 20은 그것의 내부에 오피오이드 23 및 오피오이드 길항제 24가 분산되어 있는 폴리머 매트릭스 22의 형태인 저장소 21을 포함한다. 바람직하게는 상기 오피오이드 및 오피오이드 길항제는 비록 단일한 분산이 필요하지는 않지만 폴리머 매트릭스를 통하여 분산된다. 상기 폴리머-매트릭스 21은 비투과성 백킹 층 25 상에 지지되고 상기 패치의 둘레에 위치한 접착성의 주변 링 26을 포함한다. 분리 라이너 28은 접착 둘레 링 26에 적용되고 사용전에 제거된다.

[0060] 드러그(drug)-인(in)-접착(adhesive) 타입 TDD는 압력-민감성 접착 매트릭스 내에 직접적으로 분산된 상기 오피오이드 작용제 및 오피오이드 길항제를 포함한다. 상기 접착성 매트릭스는 비투과성 백킹 필름의 위쪽면 상 및 비투과성 분리 라이너와 피부가 접하는 쪽 위에 전형적으로 지지된다. 오피오이드를 투여하기 위하여, 분리 라이너는 상기 접착성 매트릭스를 노출하기 위하여 제거되고 상기 장치는 피부와 접촉된다. 그 접착성 매트릭스는 장치를 피부에 붙이고 전형적으로 상기 오피오이드의 전달 속도를 조절하는 기능을 한다. 폴리머-매트릭스 고안과 유사하게 드러그-인-접착 고안은 그 오피오이드가 그 접착성 매트릭스의 밖으로 확산되게 하여 환자의 피부와 접촉하고 상기 피부를 투과하게 한다. 상기 오피오이드의 전달 속도는 종종 상기 접착성 매트릭스 밖으로 상기 오피오이드의 확산 속도에 의하여 결정된다. 전달 속도는 진통적으로 유효한 양의 상기 오피오이드가 환자에게 전달되는 것이다. 반면에 접착성 매트릭스에 어딘가에 존재하는 오피오이드 길항제는 상기 접착성 매트릭스 밖으로 확산되지 않거나 만약 되더라도 상기 오피오이드의 진통 효과를 저해하는데 불충분한 양이다.

[0061] 도 2C는 본 발명의 전형적인 드러그-인-접착 TDD 실시예를 묘사한다. TDD 30는 거기에 오피오이드 32 및 오피오이드 길항제 33이 분산되어 있는 접착성 매트릭스 31을 포함한다. 바람직하게는 상기 오피오이드 및 오피오이드 길항제는 비록 단일한 분산이 필요하지는 않지만 접착성 매트릭스를 통하여 분산된다. 상기 접착성 매트릭스 31은 비투과성 백킹 층 34 상에 지지되고 사용 전에 제거되는 피부를 접하는 쪽 상에 비투과성 분리 라이너 35를 갖는다.

[0062] 저장소 타입, 폴리머 매트릭스 타입, 및 드러그-인-접착 타입 TDD는 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어 여기에 레퍼런스로 삽입된 H. Tan 및 W. Pfister, "Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems," PSTT, vol.2, 1999 2월, 참조). 바람직한 일 실시예에서 본 발명에 의한 상기 TDD 처리 시스템은 상기 TDD 내에 포함하는 활성 성분의 오용 및/또는 남용을 예방, 조절 또는 저해하기 위하여 폴리머 매트릭스 타입 TDD 및/또는 드러그-인-접착 타입 TDD를 유리하게 고정화하고 분리한다.

[0063] 당업자에게 공지된 어떠한 속도-조절 막이 본 발명의 TDD에 사용될 수 있다. 특별하게 오피오이드 길항제가 환자의 피부를 통과할 수 있는 예들에서 그것을 통과하는 오피오이드 길항제의 검출될 수 있는 양을 허용하지 않는 막을 선택하는 것이 바람직하다. 속도-조절 막에 적합한 재료들은 폴리에틸렌; 폴리프로필렌; 에틸렌/프로필렌 공중합체; 에틸렌/에틸아크릴레이트 공중합체; 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체; 폴리아크릴레이트(polyacrylates); 폴리메타아크릴레이트(polymethacrylates); 실리콘 탄성 중성체(silicone elastomers); 의학 등급 폴리디메틸시록산(polydimethylsiloxanes); 네오프렌 고무(neoprene rubber); 폴리이소부틸렌(polyisobutylene); 염소화된 폴리에틸렌; 폴리염화비닐; 비닐 클로라이드-비닐 아세테이트 공중합체; 폴리메타아크릴레이트 폴리머(수화 겔); 폴리비닐리덴(polyvinylidene) 염화물; 폴리(에틸렌 테레프탈레이트); 부틸 고무; 에피클로로히드린 고무; 비닐기를 함유한 에틸렌 알코올 공중합체; 에틸렌-비닐옥시에탄올 공중합체; 예를

들면 폴리실록산-폴리카르보네이트 공중합체, 폴리실록산-폴리에틸렌옥사이드 공중합체, 폴리실록산-폴리메타아크릴레이트 공중합체, 폴리실록산-알킬렌 공중합체 (예를 들어 폴리실록산-에틸렌 공중합체), 폴리실록산-알킬렌실란 공중합체(예를 들어 폴리(시로산-코-에틸렌시란), 및 그 유사체와 같은 실리콘 공중합체; 예를 들어 메틸 또는 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 에스테르들과 같은 셀룰로오스 폴리머; 폴리카르보네이트들; 폴리테트라후로에틸렌(polytetrafluoroethylene); 녹말; 젤라틴; 천연 및 합성 껌; 다른 어떠한 천연 또는 합성 폴리머 또는 섬유; 및 그것의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다.

[0064]

백킹 층은 저장소 부분, 폴리머 매트릭스 또는 접착 매트릭스의 내용물에 비투과적인 적당한 재료일 수 있다. 백킹 필름에 적당한 재료들은 당업자에게 주지되고 폴리우레탄과 같은 폐쇄성 폴리머, 폴리(에틸렌 프탈레이트)와 같은 폴리에스테르들, 폴리에테르 아마이드, 공폴리에스테르(copolyester), 폴리이소부틸렌, 폴리에스테르들, 고 및 저밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리염화비닐, 금속 박들, 및 적당한 폴리머 필름의 금속 박 라미네이트들을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0065]

폴리머 매트릭스에 적합한 재료는 당업자에게 주지되고 폴리에틸렌; 폴리프로필렌; 에틸렌/프로필렌 공중합체; 에틸렌/에틸아크릴레이트 공중합체; 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체; 실리콘 탄성 중성체(silicone elastomers) 특별히 의학 등급 폴리디메틸시로산(polydimethylsiloxanes); 네오프렌 고무(neoprene rubber); 폴리이소부틸렌(polyisobutylene); 염소화된 폴리에틸렌; 폴리염화비닐; 비닐 클로라이드-비닐 아세테이트 공중합체; 폴리메타아크릴레이트 폴리머(수화 겔); 폴리비닐리덴(polyvinylidene) 염화물; 폴리(에틸렌 테레프탈레이트); 부틸 고무; 에피클로로히드린 고무; 비닐기를 함유한 에틸렌 알코올 공중합체; 에틸렌-비닐옥시에탄올 공중합체; 예를 들면 폴리실록산-폴리카르보네이트 공중합체, 폴리실록산-폴리에틸렌옥사이드 공중합체, 폴리실록산-폴리메타아크릴레이트 공중합체, 폴리실록산-알킬렌 공중합체(예를 들어 폴리실록산-에틸렌 공중합체), 폴리실록산-알킬렌실란 공중합체(예를 들어 폴리(시로산-코-에틸렌시란), 및 그 유사체와 같은 실리콘 공중합체; 예를 들어 메틸 또는 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 에스테르들과 같은 셀룰로오스 폴리머; 폴리카르보네이트들; 폴리테트라후로에틸렌(polytetrafluoroethylene) 및 그것의 조합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 바람직하게는 상기 폴리머 매트릭스는 상온 이하에서 유리 전이 온도를 갖는다. 상기 폴리머는 필수적으로 필요하지 않지만 상온에서 비-영 정도(non-zero degree)의 결정도를 가질 수 있다. 가교 단량체 단위들 또는 자리들은 폴리머 내로 포함될 수 있다. 예를 들면, 가교 접속 단량체들은 폴리아크릴레이트(polyacrylate)로 포함될 수 있다. 가교 접속 단량체들은 상기 폴리머 속으로 오피오이드 및 오피오이드 길항제를 미세분산시킨 후에 상기 폴리머 매트릭스를 가교화하는 자리를 제공한다. 공지된 폴리아크릴레이트의 가교 단량체들은 부틸렌 다이아크릴레이트와 다이메타아크릴레이트와 같은 폴리올들의 폴리메타아크릴 에스테르들, 트리메틸올 프로판 트리메타아크릴레이트 및 그 유사체를 포함하나 이에 한정하지 아니한다. 가교 자리를 제공하는 다른 단량체들은 알릴 아크릴레이트, 알릴 메타아크릴레이트, 다아알릴 말레이트 및 그 유사체를 포함한다. 특히 오피오이드 길항제가 환자의 피부를 통과할 수 있는 예들에서 그것에서 확산되어 나오는 오피오이드 길항제의 검출될 수 있는 양을 허용하지 않는 폴리머 매트릭스를 선택하는 것이 바람직하다.

[0066]

압력-민감성 접착 매트릭스에 적합한 재료들은 당업자에게 주지되어 있고, 예를 들어 여기에 레퍼런스로 삽입된 H. Tan 및 W. Pfister, "Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems," PSTT, vol.2, 1999 2월에서 기재된 바와 같은 폴리이소부틸렌, 폴리실록산들, 및 폴리아크릴레이트 공중합체(폴리아크릴 에스테르들), 천연 고무/카라야 껌-기반 접착제, 수화 겔들, 친수성 폴리머 및 폴리우레탄소프트를 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 상기 접착제는 원하는 접착성을 주는 단량체, 점착성 부여제, 가소제, 충전제, 왁스, 기름, 및 다른 첨가물들을 더욱 포함한다. 특히 오피오이드 길항제가 환자의 피부를 통과할 수 있는 예들에서 그것에서 확산되어 나오는 오피오이드 길항제의 검출될 수 있는 양을 허용하지 않는 압력-민감성 접착 매트릭스를 선택하는 것이 바람직하다. 바람직하게는 상기 장치의 크기는 1cm^2 에서 200cm^2 보다 더 클 수 있고 전형적으로는 대략 $5\text{--}50\text{cm}^2$ 사이에 있다. TDD 제조방법은 당업자에게 주지된다.

[0067]

경피 전달 장치들에 유용한 장치들의 보기들은 여기에 레퍼런스로 삽입된 미국특허 제4,806,341; 5,069,909; 5,236,714; 5,240,711; 5,718,914; 5,902,603; 5,968,547; 6,162,456; 및 6,344,212호에 기재된 것을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. TDD는 오피오이드가 환자의 피부를 통하여 통과하는 속도를 증가시키는 하나 이상의 투과 증강제를 선택적으로 포함한다. 바람직하게는 상기 투과 증강제는 그 피부를 통하여 상기 오피오이드 길항제의 투과를 증가하지 않는다. 투과 증강제는 그 환자의 피부에 접촉할 수 있고 환자 피부를 통한 상기 오피오이드의 투과를 개량할 수 있도록 속도-조절 막을 통과하여야 하거나 상기 폴리머 매트릭스 또는 접착 매트릭스 밖으로 확산되어야 한다. 본 발명의 TDD와 방법에 사용하기 위한 적당한 투과 증강제들은 에탄올 및 이소프로판

올과 C₂-C₄ 알코올류, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트(monolaurate), 폴리에틸렌글리콜-3-라우라미드(lauramide), 다이메틸라우라미드, 소르비탄 트리오레이트(trioleate), 지방산, 탄소 원자수 약 10에서 약 20을 갖는 지방산들의 에스테르, 전체 양의 적어도 51%의 탄소 원자수 약 10에서 약 20을 갖는 모노에스테르 양을 갖는 지방산들의 모노글리세라이드 또는 혼합물 및 지방산들의 모노-, 다이- 및 트리-글리세라이드의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 적당한 지방산들은 라우르산(lauric acid), 미리스틱 산, 스테아린산, 올레산, 리놀레익 산 및 팔미틴산을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0068] 모노글리세라이드 투과 증강제들은 예를 들어 글리세롤 모노오레이에이트(monooleate), 글리세롤 모노라우레이트, 그리고 글리세롤 모노리노레이트를 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 투과 증강제들의 예들은 여기에 레퍼런스로 삽입된 미국특허 제3,472,931; 3,527,864; 3,896,238; 3,903,256; 3,952,099; 3,989,816; 4,046,886; 4,130,643; 4,130,667; 4,299,826; 4,335,115; 4,343,798; 4,379,454; 4,405,616; 4,746,515; 4,316,893; 4,405,616; 4,060,084; 4,379,454; 4,560,553; 4,863,952; 4,863,970; 4,879,275; 4,940,586; 4,960,771; 4,973,968; 5,066,648; 5,164,406; 5,227,169; 5,229,130; 5,238,933; 5,308,625; 4,326,566; 5,378,730; 5,420,106; 5,641,504; 5,716,638; 5,750,137; 5,785,991; 5,837,289; 5,834,468; 5,882,676; 5,912,009; 5,952,000; 6,004,578; 및 Idson, Percutaneous Absorption, J. Pharm. Sci. vol. 64, no. b6, 1975년 6월, pp. 901-924에 기재된 것을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0069] 상기 TDD는 치료제 생산물에서 통상적으로 사용되는 다른 첨가제를 더욱 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 TDD는 하나 이상의 보존제 또는 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필 하이드록시벤조에이트, 클로로크레졸, 벤잘코니움 염화물들, 및 그 유사체와 같은 정균제; 또는 특히 항생제와 같은 항균제; 마취제; 다른 진통제들; 및 향소양제를 포함할 수 있다.

[0070] 당업계에서 공지된 어떠한 오피오이드 또는 비- μ -오피오이드, 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기 형태 및 그러한 오피오이드 및/또는 그들의 유도체들의 조합의 혼합물은 상기 TDD에 포함될 수 있다. 적어도 일부 μ -오피오이드 수용체 작용제 활성(또는 선택적으로 하나 이상의 μ -오피오이드 수용체, μ -오피오이드 수용체 및 ORL-1 수용체에서 적어도 일부 길항제 활성)을 갖는 것으로 믿겨지는 오피오이드들은 알펜타닐(alfentanil), 알릴프로딘(allylprodine), 알파프로딘(alphaprodine), 아닐레리딘(anileridine), 벤질모르핀(benzylmorphine), 벤지트라미드(bezitramide), 부프레노핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 클로니타젠(clonitazene), 코데인, 데소모르핀(desomorphine), 텍스-트로모라미드(dextromoramide), 데조신(dezocine), 다이암프로마이드(diampromide), 다이아모르폰(diamorphine), 다이하이드로코데인(dihydrocodeine), 다이하이드로모르핀, 다이하이드로모르폰(dihydromorphine), 다이하이드로이소모르핀(dihydroisomorphine), 다이메노사돌(dimenoxadol), 다이메테프타놀(dimepheptanol), 다이메틸사이암부텐(dimethylthiambutene), 다이옥사페틸(dioxaphetyl) 부티르산염, 다이피파논(dipipanone), 엡타조신(eptazocine), 에토헵타진(ethoheptazine), 에틸메틸사이암부텐(ethylmethylthiambutene), 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 다이하이드로에토르핀, 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰, 하이드로모르포돈(hydromorphodone), 하이드록시페씨딘(hydroxypethidine), 이소메타돈(isomethadone), 케토베미돈(ketobemidone), 레보르파놀(levorphanol), 레보페나실모르판(levophenacymorphan), 레펜타닐(lofentanil), 메페리딘, 맵타지놀(meptazinol), 메타조신(metazocine), 메타돈, 메토폰(metopon), 모르핀, 미로핀(myrophine), 나르세인, 니코모르핀(nicomorphine), 노르레보르파놀(norlevorphanol), 노르메타돈(normethadone), 넬러핀, 날부펜(nalbuphene), 노르모르핀(normorphine), 노르피파논(norpipanone), 아편, 옥시코돈(oxycodone), 옥시모르폰(oxymorphine), 판토폰(pantopon), 파파베레툼(papaveretum), 파레고릭, 펜티조신(pentazocine), 페나도손(phenadoxone), 펜디메트라진(phendimetrazine), 펜디메트라존(phendimetrazone), 펜노모르판(phenomorphan), 페나조신, 펜노페리딘(phenoperidine), 피미노딘(piminodine), 피리트라미드(piritramide), 프로페타진(propheptazine), 프로메돌(promedol), 프로페리딘(properidine), 프로포시펜(propoxyphene), 프로필헥세드린(propylhexedrine), 서펜타닐(sufentanil), 티리딘(tilidine), 트라마돌(tramadol) 및 그 혼합물들을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 비- μ -오피오이드들은 노시셉틴(nociceptin), 델토르핀(deltorphan)과 같은 ORL-1-특이적인 오피오이드 작용제, 그 유사체, 그것의 혼합물들을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 바람직한 실시예에서 상기 오피오이드는 부프레노르핀(buprenorphine), 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기성 형태들, 펜타닐, 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기성 형태들, 옥시코돈(oxycodone), 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기성 형태들 및 상기 그러한 오피오이드 또는 그들의 유도체들의 혼합물들을 포함한다.

[0071] 일부 바람직한 실시예에서 상기 오피오이드 작용제는 하이드로코돈, 모르핀, 하이드로모르핀, 옥시코돈,

코데인, 레보르파놀, 모페리딘, 메타돈, 옥시모르폰, 부프레노르핀, 펜타닐, 디피파논, 헤로인, 트라마돌, 에토르핀, 다이하이드로에토르핀, 부토르파놀, 레보르파놀, 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기성 형태들 및 그것의 어떤 및 모든 혼합물을 포함한다. 더욱 바람직하게는 상기 오피오이드 작용제는 옥시코돈, 하이드로코돈, 펜타닐, 부프레노르핀, 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기성 형태들 및 그것의 어떤 및 모든 혼합물을 포함한다. 가장 바람직하게는 상기 오피오이드 작용제는 부프레노르핀, 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기성 형태들, 펜타닐, 그것의 약학적으로 수용가능한 염, 그것의 염기성 형태들 및 그러한 오피오이드들 및/또는 그들의 유도체들의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는 특별히 수동적인 패치에서 상기 오피오이드는 상기 오피오이드의 약학적으로 수용가능한 염이 없는 자유로운 오피오이드이다. 그러나 상기 오피오이드에 의한 피부의 투과를 가능케하는 이온삼투요법(iontophoresis)을 사용하는 패치에서는 상기 오피오이드의 약학적으로 수용가능한 염 형태가 바람직하다.

[0072] 또 오피오이드 작용제 대신 또는 외에 상기 TDD는 (1) 생존과정에 영향을 주고; (2) 감염을 예방하는 것과 같은 바람직하지 않은 효과를 예방하고 환자에 대한 예방적 효과를 갖고; (3) 통증 또는 염증을 완화하는 것과 같은 질병의 증상 또는 질병에 의하여 야기되는 이상을 완화 및/또는 환자에서 질병, 이상 또는 증상을 감소 또는 완전히 제거하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 아니하는, 바람직한 생물학적 또는 약물학적 효과를 유도할 수 있는 약물학적 활성 성분을 포함한다. 상기 활성 성분의 효과는 마취 효과를 제공하는 것과 같이 국소적이거나 전신적 또는 그것의 결합일 수 있다. 일 실시예에서 활성 성분의 일반적인 범주는 ACE 억제자들; 뇌하수체 호르몬들; 아드레날린 뉴런 불릿팅 약제; 부신피질 스테로이드들; 부신피질 스테로이드들의 생합성 억제자들; 알파-아드레날린 작용제; 알파-아드레날린 길항제; 선택적인 알파-투(two)-아드레날린 작용제; 안드로젠들; 항-중독제; 항안드로젠(antiandrogens); 항생 물질, 항균제들, 및 항바이러스제들과 같은 항감염제; 진통제들 및 진통제 혼합물; 식욕부진제(anorexics); 구충제; 항관절제(antiarthritics); 항천식제; 항경련제; 항울제; 항당뇨제; 지사제; 구토방지제 및 프로키네틱(prokinetic); 반간질제; 항에스트로젠; 항진균제; 항히스타민제; 항염증제; 항편두통 제제; 항무스카린제(antimuscarinic); 항취토제(antinauseants); 항종양제(antineoplastics); 항기생충제; 항과민성제; 항혈소판제; 항프로게스테틴(antiprogesterins); 항소양제; 항정신병제; 해열제; 진정제; 항콜린제; 항갑상선제; 진해제; 아자스피로데칸디온(azaspirodecanediones); 교감신경 흥분제; 크산틴 유도제; 칼슘과 칼슘 채널 브로커, 알파 브로커, 베타 브로커 및 항부정맥제를 포함하는 심혈관계제; 항고혈압제; 이뇨제들과 항이뇨제; 일반적인 관상, 말초 및 뇌를 포함하는 혈관 확장제; 중추 신경계 흥분제; 혈관수축제; 울혈 제거제들을 포함하는 기침과 감기 제제; 에르스라디올 및 코르티코스테로이드를 포함하는 다른 호르몬들과 같은 호르몬; 최면제; 거부 반응 억제제; 근육 이완제; 부교감신경자극 차단제; 각성제; 진정제; 정신 안정제; 니코틴과 그것의 산부가 염; 벤조디아제핀; 바르비투에이트; 벤조싸이아디아자이드(benzothiadiazide); 베타-아드레날린 작용제; 베타-아드레날린 길항제; 선택적 베타-원(one)-아드레날린 길항제; 선택적 베타-투-two-아드레날린 길항제; 담즙산 염; 체액의 부피 및 조성에 영향을 주는 약제; 부티로페논(butyrophenones); 석회화에 영향을 주는 약제; 카테콜아민; 콜린 작용제; 콜린에스터레이즈 재활성화제; 피부제; 디페닐부틸페리딘; 맥각병 알칼로이드; 신경절 방해제; 하이단토인(hydantoins); 위산 과다 조절제와 소화성 궤양치료제; 조혈제; 히스타민; 5-하이드록시트립타민 길항제; 고지질단백질증(hyperlipoproteinemia) 치료제; 하제; 메틸산틴(methylxanthines); 모노카민 산화효소 억제제; 신경근육(neuromuscular) 블로킹제; 유기 질산염; 채장 효소; 폐노티아진; 프로스타글라딘; 레티노이드; 근긴장 및 경련제; 석시미미드(succinimides); 싸이오산틴(thioxanthines); 혈전 용해제; 갑상선제; 유기 화합물들의 관 수송 억제제; 자궁 운동성에 영향을 주는 약제; 비타민; 및 그 유사체; 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0073] 또 오피오이드 작용제 대신 또는 외에 상기 TDD는 호루로게스톤(flurogestone) 아세테이트, 하이드록시프로게스테론(hydroxyprogesterone), 하이드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시-프로게스테론 아세테이트, 노르에신드론, 노르에신드론 아세테이트, 노르에시스테론(norethisterone), 노르에시노드렐, 데소게스트렐(desogestrel), 3-케토 데소게스트렐, 게스타텐, 레보노르게스트렐, 에스트라디올, 에스트라디올 안식향산염, 에스트라디올 바레레이트(valerate), 에스트라디올 시프리오에이트(cyprionate), 에스트라디올 데카노에이트(decanoate), 에스트라디올 아세테이트, 에티닐 에스트라디올, 에스트리올, 에스트론, 메스트랄놀(mestranol), 베타메사존(betamethasone), 베타메사존 아세테이트, 코티손, 하이드로코티손, 하이드로코티손 아세테이트, 코티코스테론, 후루오시노론(flucinolone) 아세토나이드(acetonide), 프레드니손(prednisolone), 프레드니손, 트리암시노론(triamcinolone), 알도스테론, 암드로스테론, 테스토스테론, 메틸 테스토스테론, 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0074] 또 오피오이드 작용제 대신 또는 외에 상기 TDD는 a) 코티손, 하이드로코티손, 프레드니손(prednisolone), 베클로메타존(beclomethasone) 프로피오네이트, 텍사메서손, 베타메타존, 후루메타존, 트리암시노론

(triamcinolone), 트리암시노론 아세토니드, 후루오시노론(fluocinolone), 후루오시노론 아세토니드, 후루오시노론 아세테이트, 크로베타줄 프로피오네이트와 같은 코르티코스테로이드 또는 그 유사체 또는 그 결합; b) 에들 들어 아세트아미노펜, 메페나믹 산, 후루페나믹(flufenamic) 산, 인도메타신, 디크로페낙, 디크로페낙 나트륨, 알크로페낙(alclofenac), 이부페낙, 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 페닐부타존, 이부프로펜, 후루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 살리실산, 메틸사리실산, 아스피린, 1-멘톨, 캄퍼(camphor), 스린닥(slindac), 톨메틴(tolmetin) 나트륨, 나프로센(naproxen), 펜부펜(fenbufen) 또는 그 유사체, 또는 그 결합과 같은 진통 항염증제; c) 페노바르비탈, 아모바르비탈, 사이클로바르비탈, 로라제팜, 하로페리돌과 같은 최면성 진정제 또는 그 유사체 및 그것의 결합; d) 홀페나진(fulphenazine), 티오리다진, 다이아제팜, 후루라제팜(flurazepam), 클로르프로마진과 같은 진정제, 또는 그 유사체 또는 그 결합; e) 클로니딘, 클로니딘 염산염, 보피니돌(bopinidol), 티모롤(timolol), 핀도롤(pindolol), 프로프라놀롤, 프로프라놀롤 염산염, 부프라노롤(bupranolol), 인데노롤(indenolol), 부카모롤(bucumolol), 니페디핀(nifedipine), 부니트로롤(bunitrolol)과 같은 항고혈압제, 또는 그 유사체 또는 그 결합; f) 벤드로후루메사이아자이드(bendroflumethiazide), 폴리사이아자이드(polythiazide), 메틸클로르사이아자이드, 트리클로르메사이아자이드(trichlormethiazide), 사이클로펜사이아자이드(cyclopenthiazide), 벤질 하이드로클로르사이아자이드, 하이드로클로르사이아자이드, 부메타나이드(bumetanide)와 같은 혈압강하성 이뇨제, 또는 그 유사체 또는 그것의 결합과 같은 혈압강하성 이뇨제들; g) 페니실린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린(metacycline), 독시사이클린(doxycycline), 미노사이클린(minocycline), 후라디마이신(fradiomycin) 설페이트, 에리스로마이신, 클로람페니콜과 같은 항생제 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; h) 리도카인, 벤조카인, 에틸아미노벤조에이트와 같은 마취제, 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; i) 벤잘코니움(enxalkonium) 염화물, 니트로후라존(nitrofurazone), 니스타틴(nystatin), 설파세타마이드(sulfacetamide), 클로트리아마졸(clotrimazole)과 같은 항균제, 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; j) 펜타마이신, 암포테르신(amphotericin) B, 피롤(pyrrol) 니트린(nitrin), 클로트리마졸(clotrimazole)과 같은 항진균제 또는 그 유사체 또는 그것의 결합과 같은 항진균성 혼화제들; k) 비타민 A, 에르코칼시페롤, 코레칼시페롤(cholecalciferol), 옥토티리아민, 리보프라빈 부틸산 에스테르와 같은 비타민 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; l) 니트라제팜(nitrazepam), 메프로바메이트(meprobamate), 클로나제팜(clonazepam), 과 같은 항간질제 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; m) 디펜하이드라민 염산염, 클로르페니라민(chlorpheniramine), 디페닐이미다졸과 같은 항히스타민제 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; n) 덱스트로메토르판(dextromethorphan), 테르부탈린(terbutaline), 에페드린, 에페드린 염산염과 같은 진해제, 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; o) 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트리올, 에스트론과 같은 성 호르몬, 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; p) 도세핀(doxepin)과 같은 항울제; q) 니트로글리세린, 이소소르바이드(isosorbide) 질산염, 나이트로글리콜(nitroglycol), 펜타에리스리톨(pentaerythritol) 테트라나이트레이트(tetranitrate), 디피리다몰(dipyridamole)과 같은 혈관 확장제 또는 그 유사체 또는 그것의 결합; r) 5-후로로우라실(fluorouracil), 디하이드로에르고타민(dihydroergotamine), 데스모프레신(desmopressin), 디고신(digoxin), 메토클로프라마이드(methoclopramide), 돔페리돈(domperidone), 스코포아민, 스코포아민 염산염과 같은 약제, 또는 그 유사체 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니하는 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0075] 약제

[0076] 약제

[0077] 약제

[0078] TDD 내에 존재하는 상기 유효량의 활성 성분은 특정한 활성 성분, 장치의 타입, 장치를 제조하는데 사용되는 재료 및 환자에게 전달될 상기 활성 성분에 대한 지속에 의존할 것이다. 그러나, TDD 내에 존재하는 상기 활성 성분이 오피오이드일 때, 진통적으로 유효한 양은 전형적으로 약 0.1에서 약 500 mg까지, 바람직하게는 약 1에서 약 100 mg까지, 더욱 바람직하게는 약 1에서 약 50 mg까지이다. 특정한 지시에 필요한 오피오이드 또는 비 μ -오피오이드의 진통적으로 유효한 양을 결정하는 것은 당업자의 영역 내에서 아주 용이하다.

[0079] 2. TDD 처리 시스템

[0080] 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템은 바람직하게는 코팅된 접착제 상에 적어도 하나의 기재(substrate)를 포함한

다. 적어도 하나의 기재는 유연할 수 있는(즉 그것의 기계적 특성을 실질적으로 잃지 않고 그 자체가 용이하게 접힐 수 있는) 또는 단단할(즉 그 자체가 기계적 또는 물리적으로 접히는 것에 저항하거나 수동 또는 기계적으로 그것의 기계적 특성을 실질적으로 잃지 않고 접히지 않는) 수 있다. 유연한 기재들은 예를 들면 도 1B(단일 TDD 처리 시스템에 대한 것)와 1D(복수 TDD 처리 시스템에 대한 것)에서 나타내었다. 단단한 기재는 예를 들면 도 1A(단일 TDD 처리 시스템에 대한 것)과 1C(복수 TDD 처리 시스템에 대한 것)에서 나타내었다. 본 발명에 의한 적어도 하나의 기재의 유연성 또는 단단함은 상기 기재 재료의 화학적 성질 뿐 아니라 적어도 1가지 기재의 굵음은 기재 재료의 화학적인 특성에 의해 뿐만 아니라 그 중에서도 상기 기재 재료의 차원(두께, 길이 및/또는 폭)에 의해서도 영향을 받을 수 있다.

[0081] 도 1A에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템은 외부 층(1)과 내부층(4)을 포함하며, 상기 층들은 상기 내부층의 첫번째 부분을 덮는 접착제(3)에 의하여 결합된다. 내부와 외부 층들의 결합은 상기 내부 층의 외부 층 접촉 면 및 상기 외부 층의 내부층-접촉 면 사이에 밀접한 고정화 및/또는 밀봉 지역(2)을 형성한다. 도 1B에서 더욱더 알 수 있는 바와 같이, 바람직하게는 상기 내부와 외부 층들은 상기 두 층들 사이에 밀봉되는(sealable) 개구(opening)를 형성하는 방법으로 결합된다. 도 1B에서 알 수 있는 바와 같이, 바람직하게는 상기 개구는 상기 개구를 봉하는데 사용되는 플랩의 부분을 덮는 접착제(3)를 포함하는 플랩(6)에 의하여 밀봉된다. 도 1C와 1D는 각각 도 1A 및 1B에서 나타난 상기 단일 기재 TDD 처리 시스템의 복수-기재 부크렛 하나로 그를 나타낸다.

[0082] 만약 접착제가 코팅된 상의 단지 하나의 기재가 있다면, 그 내부에 위치한 TDD를 고정화하고 분리하기 위하여 그 자체 상에 접힐 수 있도록 하기 위하여 그것은 바람직하게는 유연할 수 있다. 또 만약 접착제가 코팅된 상의 단지 하나의 기재가 있다면 두번째 상보적인 기재는 적어도 하나의 접착된 코팅된 기재에 바람직하게는 비가역적으로 부착될 수 있도록 존재할 수 있다. 또 다른 실시예에서 상기 접착제-코팅된 기재 및 상기 두번째 상보적인 기재는 바람직한 경우 유연하거나 단단할 수 있다.

[0083] 일부 실시예에서 상기 기재 또는 기재들은 상기 기재의 해 또는 균열없이 상기 기재가 그 자체 상에 접힐 수 없도록 충분히 단단할 수 있다. 이들 실시예에 의하면 상기 처리 시스템은 평면 또는 비평면일 수 있는 하나 이상의 단단한 기재들을 포함할 수 있다. 도 14A 및 14B에서 나타난 바와 같이 상기 비평면 기재들은 상기 TDD를 받는 한 면에 오목한 곳 50을 제공할 수 있도록 바람직하게 위치될 수 있다. 기재의 두께 및 상기 오목한 곳의 깊이에 의존하여 상기 오목한 곳의 반대편에 기재의 면은 평면이거나 비평면일 수 있다. 도 14A에서 나타난 상기 실시예에서 알 수 있는 바와 같이, 상기 기재는 한 면위의 오목한 곳과 상기 반대편 면 위에 해당하는 떠오르는 표면을 가질 수 있다. 바람직하게는 접착성 코팅 및 존재하는 어떠한 선택적 구성요소들은 상기 기재의 면의 또 다른 부분 상 뿐 아니라 적어도 상기 오목한 곳 내부에 기재 내부 또는 위에 배열된다. 부가적으로, 각각 오목한 곳을 갖는 두 기재들이 제공될 수 있다. 사용에 있어서, 상기 TDD는 두번째 기재의 오목한 곳은 실질적으로 상기 TDD 상에 배열될 수 있고, 상기 TDD, 첫번째 기재 및 상기 두번째 기재는 비가역적으로 서로 결합되도록 첫번째 기재의 오목한 곳 내부에 실질적으로 위치할 수 있고, 두번째 기재는 첫번째 기재와 접촉하여 배열되고 위치될 수 있다. 오목한 곳 50는 상기 TDD의 두께 보다 적은, 같은 또는 더 큰 깊이를 가질 수 있다. 바람직하게는 하나의 기재가 있다면 상기 오목한 곳의 두께는 상기 TDD의 두께보다 거의 같거나 크다. 두개의 기재가 있다면 하나 또는 모두가 오목한 곳을 제공할 수 있다. 그러한 실시예들에서 상기 오목한 곳 또는 오목한 곳들의 전체 깊이는 상기 TDD의 두께 보다 적은, 같은 또는 더 큰 깊이를 가질 수 고 바람직하게는 상기 TDD의 두께 보다 거의 같거나 크다.

[0084] 일부 실시예에서 상기 기재들은 그것에 위치한 TDD로 투과하기 위하여 충분히 단단하고 또는 단단하거나 날카로운 하나 이상의 돌출 요소들을 부가적으로 포함할 수 있다. 그러한 실시예들은 상기 활성 성분이 상기 기재, 접착제들 및 존재하는 다른 선택적 구성요소들과 상호작용하는 상기 저장소를 탈출하게 하기 위하여 저장소 타입 TDD의 저장소를 뚫는데 특히 유리하다.

[0085] 도 3은 본 발명의 다른 실시예를 나타낸다. 그 물품은 상기 TDD 처리 시스템의 고정화 및/또는 밀봉지역 내에 배열된 하나 이상의 개시자(및 선택적으로 공개시자(coinitiators)), 단량체(및 선택적으로 공단량체), 가교제, 및 비활성화제(상기 TDD 활성 성분(들)에 대한)를 가지는 TDD 처리 시스템이다.

[0086] 특히, 본 발명에 의한 상기 TDD 처리 시스템은 트랜스퍼 면 및 하나의 반대면을 가지는 하나의 접착층(선택적으로 하나 이상의 부가적인 요소를 갖는)(41)을 포함한다. 상기 물품은 접착층-접촉면 및 반대 면을 가지는 외부 층(43)을 더욱 포함하고, 여기서 접착층은 상기 외부층과 결합하여 상기 접착층의 반대 면 및 상기 외부층의 접착층-접촉 면 사이에 고정화 및/또는 밀봉 지역을 형성한다. 바람직하게는 본 발명의 상기 TDD 처리 시스템의

상기 층들 각각은 파열에 저항성이 있다. 도 4는 트랜스퍼 면 및 반대 면 그리고 선택적으로 상기 트랜스퍼 면의 주변에 배열된 접착(61)을 가지는 본 발명의 상기 TDD 처리 시스템의 부가적인 실시예를 보여준다. 트랜스퍼 면은 막 또는 불투과 장벽(64)에 의하여 서로서로 선택적으로 분리될 수 있는 첫번째(62) 및 두번째 지역(63)을 포함한다. 첫번째 지역 또는 두번째 지역, 또는 둘다는 거기에 배열된 적어도 상기 언급한 요소들 중 하나를 갖는다. 바람직하게는 만약 상기 첫번째 지역 및 두번째 지역 모두가 적어도 상기 언급한 구성요소들 중 하나를 갖는다면 상기 구성요소(들)는 각 지역내에 정확하게 갇히지 않는다. 상기 TDD 처리 시스템은 선택적으로 또 상기 접착제를 덮는 분리 층(release layer)을 포함하고 상기 분리층은 선택적으로 벗길 수 있다.

[0087] 본 발명의 상기 TDD 처리 시스템에 포함되는 기재(들)은 강하고 파열 저항성의 (공)중합체 및/또는 (공)중합체 복합물을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 상기 기재 (공)중합체들은 단일축, 이중 축, 다중축, 평면 방식, 사슬 겹치는 결정, 사슬-확장된 결정, 사슬-확장된 비결정, 액정, 섬유상(fibrillar), 라멜라, 구형(spherulitic), 또는 그 유사체 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0088] 본 발명에 따른 TDD 처리 시스템에서 용도를 위한 기재들의 예는 폴리에스테르들(예를 들어 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(부틸렌 테레프탈레이트), 폴리(에스테르-에테르) 공중합체, 폴리(에스테르-아마이드) 공중합체, 또는 그 유사체; 폴리카보네이트; 폴리우레탄들, 예를 들어, 폴리(에스테르 우레탄), 폴리(에테르-우레탄), 폴리(에테르-우레탄-요소), 폴리(에스테르-우레탄-요소), 폴리(에테르-요소), 폴리(에스테르-요소), 폴리(실록산-우레탄), 폴리(카르보네이트-우레탄), 또는 그 유사체; 폴리(메타)아크릴레이트, 예를 들어 폴리(메타크릴산메틸), 에틸렌(메티)아크릴레이트 공중합체, 부분적으로 금속-염-중화된 폴리(메티)아크릴산, 부분적으로 지방족 탄화수소가 비누화된 폴리(메티)아크릴산, 또는 그 유사체; 폴리(메티)아크릴산; 비닐기를 함유한 에틸렌 아세테이트 혼성 중합체와 같은 폴리(비닐 아세테이트; 폴리아미드, 예를 들어 Kevlar®, 폴리(에스테르-아마이드) 공중합체, 폴리(에테르-아마이드) 공중합체, 또는 그 유사체와 같은 나일론, 아라미드 섬유들; 폴리(에테르-에테르-케톤), 폴리(에테르-케톤-케톤), 폴리(에테르-에스테르) 공중합체, 폴리(에테르-아마이드), 또는 그 유사체와 같은 폴리에테르들; 폴리이미드들; 탄소-섬유 복합물들; 중합체-세라믹 복합물들; 중합체-금속(합금) 복합체들; 여기에 레퍼런스로 삽입된 미국특허 제4,588,580, 5,573,778, 또는 5,750,134호에 기재된 중합체; 또는 그 유사체; 또는 그것의 공중합체; 또는 그것의 조합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0089] 특히 하나 이상의 단단한 기재들을 포함하는 이들 실시예에 대하여, 상기 기재는 상기 기재를 손상 또는 균열없이 접히는 것을 금지하는 충분한 두께와 강도를 가진 중합체 또는 중합체 복합물을 포함할 수 있다. 위에서 언급한 상기 중합체 또는 중합체 복합물 외에 그러한 단단한 기재들은 그러한 중합체의 하나 이상의 그러한 성분을 포함하는 유리섬유, 금속 및/또는 세라믹 및/또는 복합체들을 포함할 수 있다. 예를 들면, 그러한 단단한 기재들은 그러한 금속을 포함하는 금속성/세라믹성 복합체뿐 아니라 알루미늄, 티탄늄, 강철, 스테인레스와 같은 금속을 포함할 수 있다.

[0090] 그 기재(들)의 두께가 특히 제한되지 않을 경우에 유연한 기재가 단단한 기재들보다 바람직하게 더 얇다.

[0091] 추가로, 기재(들)의 바람직한 두께는 그 중에서도 예를 들어 오피오이드 작용제의 오용 또는 남용을 예방, 저해 또는 감소하기 위한 상대적인 제한 성질들에 의존한다(즉 예를 들어 잠재적인 추출 용매들에 대한 기재 재료의 제한이 존재할수록 요구되어지는 두께는 더 얇아진다).

[0092] 예를 들면, 유연성 기재들은 약 0.0005 인치(13 μ m)에서 0.01 인치(250 μ m), 바람직하게는 대략 0.001 인치(25 μ m)에서 대략 0.005 인치(130 μ m)까지, 반면에 단단한 기재들은 바람직하게는 대략 0.005 인치(130 μ m)보다 더 두껍게 바람직하게는 대략 0.001 인치(25 μ m)에서 대략 1 인치(25mm)의 두께를 갖는 것이 바람직하다.

[0093] 기재(들)의 두께와 폭이 특별하게 제한되지 않을 때, 처리될 TDD의 것들에 가까운 지역과 면을 갖는 기재들(및 특히 만약 전체 기재가 코팅되지 않고 상기 기재들의 일 부분이 접착제로 코팅된)은 본 발명에 따른 부크렛(booklet)-타입, 멀티-기재 TDD 처리 시스템이 바람직하고 반면에 상기 기재들(및 특히 만약 전체 기재가 코팅되지 않고 상기 기재들의 일 부분이 접착제로 코팅된)은 오용 또는 남용으로부터 TDD 또는 그 활성 구성요소를 덮거나 포함하는데 충분한 절단면을 갖는 것이 일반적으로 단지 필요하다. 즉 기재(및 특히 만약 전체 기재가 코팅되지 않고 상기 기재들의 일 부분이 접착제로 코팅된)(들)의 바람직한 길이 및 폭은 그 중에서도 예를 들어 오피오이드 작용제와 같은 남용 또는 오용을 예방, 저해 또는 감소하기 위하여 상기 TDD에 대한 부착의 상대적인 비가역성 및/또는 상기 TDD 또는 활성 구성요소를 분리 또는 밀봉하는 능력에 의존할 것이다(즉 상기 TDD에 대하여 기재의 접착 코팅된 부착성이 더 크고 또는 예를 들어 용매에 의한 추출과 같은 상기 부착된 기재-TDD 결합에 대한 더 큰 제한이 제공되는 경우 상기 기재의 폭이나 길이가 더 짧아 지거나 만약 전체적인 기재가 코팅될 필요가 없다면 특별히 기재의 일부분이 접착제로 코팅될 것이다). 일 실시예에서 상기 기재들(및 특히 만

약 전체 기재가 코팅되지 않고 상기 기재들의 일 부분이 접착제로 코팅된)의 면의 절단 면적은 부착되는 TDD보다 많아야 10% 크고, 상기 TDD보다 기껏해야 대략 5 % 크고 예를 들어 상기 TDD와 거의 같다.

[0094] 그 기재는 적당한 사용에 관한 사용자에게 대한 적합한 표지 지시서를 제공될 수도 있다. 또한, 기재는 전형적인 TDD의 색과 대조를 이루는 빨간색과 같은 색일 수 있다.

[0095] 본 발명에 따른 상기 TDD 처리 시스템에서 상기 기재(들) 상에 접착 코팅은 전에 기재한 TDD의 용도에서 설명된 것과 동일 또는 유사할 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 기재(들) 상 접착 코팅은 에폭사이드, 폴리이미드, 폴리아미드, 실리콘, 아크릴, 치환 또는 비치환된 페놀 부위를 갖는 반복단위를 포함하는 폴리머들을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 특히 상기 기재(들) 상 코팅을 위하여 사용될 수 있는 바람직한 접착제들은 Durapower에서 구입할 수 있는 것과 같은 에폭사이드-기초 접착제 및 National Starch에서 구입한 아크릴 기초 접착제 387-2051 및 387-3054 및 Dow Silicones에서 구입한 실리콘-기초 접착제 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4402, 7-4502 및 7-4602와 같은 압력 민감 접착제들을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 이론에 의하여 한정되지 않고, 적어도 비-경직(non-rigid) 기재에 대하여 상기 실리콘-기초 접착제는 적어도 미국특허 제5,804,215호에 기재된 것과 같은 다른 고무-기초 접착제와 비교하여 부착된 TDD의 활성 성분들의 분리 및 그들의 오용 또는 남용을 예방, 저해 또는 감소하는데 잇점을 갖는다고 믿어진다. 부가적으로, 아크릴-기초 접착제도 잇점을 갖는다고 믿어진다.

[0096] 비록 접착 코팅(들)의 두께가 특별하게 한정되지 않았지만 그 두께는 상기 TDD 및 적어도 한 기재의 비-접착-코팅 부분 또는 존재한다면 두번째 기재에 배열되는 상기 접착코팅 상의 기재에 실질적으로 부착하기에 충분하다. 예를 들면, 상기 접착 코팅은 0.0005 인치(13 μ m)에서 대략 0.1 인치(2.5mm), 바람직하게는 대략 0.001 인치(25 μ m)에서 대략 0.1 인치(250 μ m)까지, 더욱 바람직하게는 대략 0.002 인치(50 μ m)에서 대략 0.004 인치(100 μ m)까지의 두께를 갖는다. 바람직한 실시예에서 상기 접착 코팅의 두께는 고정화 및 분리의 면적내에 상기 TDD를 실질적으로 밀봉하고 그 자체, 적어도 한 기재의 비-접착-코팅 부분 또는 존재한다면 두번째 기재에 상기 접착코팅된 기재를 실질적으로 비가역적으로 부착하기에 충분하다.

선택적으로 그러나 바람직하게, 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템은 유리하게 접착 백킹 물질을 포함할 수 있으며, 이러한 접착 백킹 물질은 분리 백킹 층 또는 기재 상의 접착성 코팅 위에 분리될 수 있는 분리 코팅을 위치시켜 형성되는 층이며, 백킹은 접착 코팅으로부터 쉽게 제거될 수 있고, 예를 들어, 상기 접착 층이 TDD, 그 자체, 적어도 하나의 기재의 비-접착-코팅 부분 또는 (존재한다면) 두번째 기재에 실질적으로 부착하는 것이 필요한 경우에 벗겨지는 것과 같이 제거된다.

[0097] 바람직한 실시예에서, 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템은 각각이 접착 코팅으로부터 용이하게 제거될 수 있는 예를 들어 상기 접착 층이 상기 TDD, 그 자체, 적어도 한 기재의 비-접착-코팅 부분 및/또는 (존재한다면) 두번째 기재에 실질적으로 부착하는 것이 필요한 경우에 벗겨지는 것과 같은 접착 백킹 재료 또는 분리 코팅을 바람직하게 분리될 수 있도록 배열된 접착 코팅 층을 갖는 다중 기재를 바람직하게 포함할 수 있다. 이 다중 기재들은 바람직하게 각각 하나 이상의 TDD들을 고정화, 분리하기 위하여 부착할 수 있고 또는 하나 이상의 TDD들의 오용 또는 남용을 예방, 저해 또는 감소할 수 있다.

[0098] 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템은 그것의 각각 접착제가 코팅된 다중 기재들을 포함하고, 선택적으로 다중 기재들 상에 하나의 접착 코팅이 분리적으로 배열된 다중 접착 백킹 재료들을 포함하고 여기서 다중 기재들은 부크렛-타입 형태에서 서로 결합한다. 본 실시예는 도 11에 설명한다. 개별 일 예를 들어 TDD 처리 시스템을 포함하는 (72) 및 (74) 각각은 부크렛의 형태(70)로 결합된다. 상세하게 위에서 기재된 바와 같이, 각 개별적 일(76)은 예를 들어 선택적으로 구성요소(들)인 단량체, 및 선택적으로 적어도 하나의 공 단량체; 개시자, 및 선택적으로 적어도 하나의 공개시자; 적어도 하나의 가교제; 예를 들어 오피오이드 길항제와 같은, 적어도 하나의 오피오이드 작용제 비활성화제; 그것의 혼합물을 포함하는 접착제로 코팅된 적어도 하나의 기재로 구성된다. 도 11에서 설명된 실시예에서, 도에서 설명된 분리 백킹 층(78)과 같은 보호적 접착 백킹 재료는 적어도 하나의 TDD를 처리하기 위하여 그 일을 사용하기 전에 각 일으로부터 제거되고 폐기된다. 여기에서 커버(80) 및 (82)을 갖는 부크렛은, 예를 들어, 각 일이 TDD 처리를 위하여 사용될 때 적당한 방법으로 폐기된다. 필요한 경우 TDD 처리 지시를 제공하는 적당한 텍스트가 기재 분리 층과 같은 상기 처리 시스템에 대하여 제공될 수 있다.

[0099] 더 바람직한 실시예에서 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템은 그것의 각각 접착제가 코팅된 다중 두겹(bi-folded) 기재들을 포함하고 선택적으로 다중 기재들 상에 하나의 접착 코팅이 분리할 수 있게 배열된 다중 접착 백킹 재료들을 포함하고, 여기서 다중 기재들은 부크렛-타입 형태에서 서로 결합한다. 본 실시예는 도 12A에서 설명된

다. 단순화를 위하여 단지 하나(92)만 설명된 각각 TDD 처리 시스템을 포함하는 각 두겹 잎들은 부크렛-타입 형태(90)로 결합한다. 위에서 상세하게 설명한 바와 같이, 각 개별적 두 겹 잎은 접착제로 코팅된 적어도 하나의 기재를 포함하며, 상기 잎은 선택적으로 구성요소(들)인 단량체, 및 선택적으로 적어도 한 공단량체; 개시자, 및 선택적으로 적어도 하나의 공개시자; 적어도 한 가교제; 적어도 한 오피오이드 작용제 비활성화제; 및 그것의 혼합물을 포함한다.

[0100] 상기 다중 두겹 잎 TDD 처리 시스템 부크렛은 다음과 같은 TDD의 처리를 위하여 사용된다. 도 12B는 적어도 한 TDD 예를 들어 환자로부터 제거된 사용된 TDD는 상기 잎의 노출된 접착 코팅(96)에 부착될 수 있기 위하여 도에서 설명된 분리 백킹 층(94)와 같은 보호적 접착 백킹 재료의 일부분의 제거를 설명한다. 바람직하게 상기 TDD의 접착 코팅된 표면은 상기 잎의 접착 코팅과 접촉된다. 그 제거된 분리 백킹 층은 그것이 제거된 후 적당하게 폐기된다. 도 12C는 상기 잎의 접착부에 위치에서 TDD(98)을 설명하고 도면에서 설명된 분리 백킹 층(100)과 같은 잎으로부터 보호적인 접착 백킹 재료의 또 다른 부분의 제거를 설명한다. 그 제거된 분리 백킹 층은 그것이 제거된 후 적당하게 폐기된다. 도 12D는 실질적으로 상기 TDD를 분리하기 위하여 TDD 위에 접히는 노출 접착제(102)를 갖는 두겹 잎의 부분을 설명한다. 상기 부크렛은 사용된 예를 들어 각 잎이 TDD의 처리를 위하여 사용되어진 때 적당한 방법으로 폐기된다. 이 처리 시스템의 양식은 바람직한 포장 프레젠테이션으로 통합되기에 용이하게 채택된 반면에 동시에 남용 가능성을 감소할 필요를 만족한다. 원하는 경우, TDD 처리 지시를 제공하는 적당한 텍스트가 기재 또는 분리 층과 같은 그 처리 시스템에 대하여 제공될 수 있다.

[0101] 도 13에서 설명한 바와 같이 일부 실시예에서 본 발명은 다중 기재들 56을 포함하는 부크렛 54의 형태에 하나 이상의 패치들 및 TDD 처리 시스템을 포함하는 박스 52를 포함하는 키트를 포함한다.

[0102] 더욱 바람직한 실시예에서 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템은 실질적인 용매 불투과성; 실질적인 비 용매 팽윤성; 실질적인 파열 저항성; 실질적인 절단-저항성; 일단 TDD가 그것 내에 포함되면 그것에 포함된 TDD의 고정화 및 분리의 지역에 대하여 실질적으로 밀봉된; 일단 상기 접착-코팅된 기재가 실질적으로 그 자체에 부착되면 예를 들어 접합에 의하여 적어도 한 기재 또는 존재하면 두번째 기재의 비-접착-코팅된 부분에 실질적으로 비가역적으로 접착된; 상기 TDD내에 존재하는 예를 들어 오피오이드 작용제와 같은 활성 성분의 추출에 대한 실질적인 제한; 또는 그 유사; 또는 그것의 결합 중 하나 이상을 성질을 가진다.

[0103] 선택적으로 그러나 바람직하게, 본 발명의 상기 TDD 처리 시스템은 하나 이상의 하기 구성요소들: 중합될 수 있는 단량체(및 선택적으로 공단량체); 바람직하게는 자외선, UV-VIS, 또는 가시광선 및/또는 열 에너지(또는 적외선)와 같은 에너지에 의한 활성화를 통하여 중합을 시작하는 개시자(및 선택적으로 공개시자); 상기 (공)중합체를 가교하는 적어도 한 가교제; 상기 TDD내에 있는 오피오이드 작용제를 오용 또는 남용하려는 시도가 있는 경우 상기 TDD내에 있는 오피오이드 작용제의 도취감을 중화하고 저해하고 감소하거나 중지하거나 상기 오피오이드 작용제를 비활성화, 생체불이용, 물리적 불이용(physical unavailability), 남용자에 대한 상기 활성 성분의 매력 감소 또는 그 유사한 것 또는 그것의 결합; 남용 또는 오용의 경우에 TDD내에 있는 상기 오피오이드 작용제들의 도취감 효과를 인 비보에서 적어도 일시적(바람직하게는 영원히 그들의 변화되고, 분해되고 또는 비활성화된 형태)으로 저해, 감소 또는 중지되도록 하기 위하여 상기 TDD내에 있는 오피오이드 작용제를 화학적으로 변경, 분해 및/또는 비활성화하는 적어도 한 오피오이드 작용제; 또는 그 유사 또는 그 결합을 포함한다. 일 실시예에서 본 발명에 의한 상기 TDD 처리 시스템은 비- μ -오피오이드 비활성화제를 포함할 수 있다.

[0104] 만약 존재한다면 이들 선택적 구성요소들은 상기 TDD가 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템 내에 존재한다면 선택적 구성요소들이 그 TDD와 접촉하도록 접근할 수 있도록 본 발명에 따른 TDD 처리 시스템 내 및/또는 시스템의 어느 부분 상에 바람직하게 포함될 수 있다. 한 바람직한 실시예에서 이들 선택적 구성요소들은 적어도 한 기재 상 상기 접착 코팅내에 녹거나 분산된다. 부가적으로 또는 대안적으로 이들 선택적 구성요소는 존재하는 경우에 두번째 기재 내 및/또는 기재 상에 존재할 수 있다.

[0105] 일 실시예에서 적어도 상기 구성요소 중의 하나는 적어도 한 기재 상 및/또는 존재하는 때 두번째 기재 상 접착 코팅의 첫번 지역 내에 존재하는 반면에 상기 구성요소 중의 적어도 다른 하나는 적어도 한 기재 상 및/또는 존재하는 때 두번째 기재 상 접착 코팅의 두번째 지역 내에 존재한다. 또 다른 실시예에서 존재하는 모든 선택적 구성요소들은 적어도 한 기재 상 및/또는 존재하는 때 두번째 기재 상 접착 코팅의 같은 지역 내에 위치한다.

[0106] 존재한다면 본 발명의 상기 TDD 처리 시스템 내에 포함될 수 있는 단량체 및/또는 공단량체(들)은 예를 들어 TDD 처리 시스템 및/또는 TDD의 그 접착(코팅) 층, 상기 TDD의 속도 조절 막 재료, 적어도 한 상기 기재들의 재료 또는 그 유사체 또는 그것의 혼합 또는 공중합체를 만드는데 사용될 수 있는 단량체 및/또는 공단량체(들)을 포함한다. 예시적인 단량체/공단량체들은 디이소시아네이트(diisocyanates), 디올, 디에시드(diacyds)(바람직하

게는 카르복실), 디에스테르, 디아민, 에폭사이드, 디에폭사이드, 시아노아크릴레이트, (메티;meth) 아크릴산, 모노벤렌트 (메티) 아크릴레이트 금속 염, 유기 (메티) 아크릴레이트, 비닐 아세테이트, 폴리(비닐 알코올) 전구체들, 셀룰로오스 단량체/올리고머들(예를 들어 초산 셀룰로스, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 부티르산, 셀룰로오스 아세테이트-프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트-부틸레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트-부틸레이트, 질산 셀룰로스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 염, 및 그것의 결합 또는 부분적 또는 전체적으로 에스테르화되거나, 부분적 또는 전체적으로 나이트레이트되거나, 부분적 또는 전체적으로 재생되거나, 부분적 또는 전체적으로 에테르화되거나, 부분적 또는 전체적으로 산성화되거나, 부분적 또는 전체적으로 산 중화되거나, 그 유사 또는 그것의 결합화되는 것과 같은 어떠한 방법으로 선택적으로 변형될 수 있는 혼성 중합체, 상온 안정화된 α-오레핀, 실리콘-함유 단량체들(예를 들어 유기실란, 실록산 또는 그 유사체 또는 그것의 결합), 포스파젠, 또는 그 유사체 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0107] 존재한다면 본 발명의 상기 TDD 처리 시스템 내에 포함될 수 있는 개시자 및/또는 공개시자(들)은 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템 내에 존재하고 바람직하게는 특정한 단량체 및/또는 공단량체(들)과 사용되기 위하여 특별하게 선택된 단량체(및/또는 공단량체(들))의 (공)중합화를 시작하기 위하여 당업계에 알려진 어떠한 개시자 및/또는 공개시자(들)을 포함할 수 있다. 당업자는 필요한 경우 제한된 통상의 실험을 통하여 그러한 특정 선택을 할 수 있다. 개시자 및/또는 공개시자(들)의 예들은 모노아민(예를 들어 개시 에폭사이드), 자유기 형성 화합물(예를 들어 퍼옥사이드, 비스-아조 화합물 또는 개시 α-오레핀과 같은 그 유사체; (메티) 아크릴산 또는 그것의 금속 염; 유기(메티)아크릴산 또는 그 유사체, 특히 자외선-, 광-, 또는 열-활성화된 화합물 또는 그 유사체 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

[0108] 많은 타입들의 자유기 개시자가 예를 들어 아조-비스-이소부티로나이트릴("AIBN")와 같은 아조 및 디아조 화합물들, 유기 퍼옥사이드, 하이드로퍼옥사이드, 퍼셀페이트, 및 벤조일 퍼옥사이드와 같은 하이드로퍼셀페이트, 무기 퍼옥사이드 및 퍼옥사이드-레독스 시스템과 같은 퍼셀페이트, 핵사치환된 에탄과 같은 탄소-탄소 개시자 및 광개시자; 여러 당업계에 공지된 예들(여기에 레퍼런스로 삽입된 Sanchez 등, "Initiators (Free-Radical)" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, Vol. 14, pp. 431-460)과 같은 가교를 개시하는데 적합하다. 가교를 개시하는 데 적합한 음이온 개시자들은 당업계에 공지되고 음이온 개시자들은 나트륨 나프탈린과 같은 방향족 라디칼; t-부틸 리튬과 같은 알킬 리튬 화합물들; 후루오레닐 카바아니온; 1,1-디페닐메틸카바아니온; 쿠밀 칼륨 ; 및 Quirk 등에 의하여 기재된 여기에 레퍼런스로 삽입된 "Initiators(Anionic)" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4판, John Wiley & Sons, 뉴욕 (1995), Vol. 14, pp. 461-476에 기재된 것을 포함한다. 가교를 개시하는 데 적합한 양이온 개시자들은 당업계에 공지되고 양이온 개시자들은 프로틱 산, 양이온 도너(개시자); 프리델-크래프트 산(공개시자) 시스템들, 안정화된 양이온 염 및 여기에 레퍼런스로 삽입된 Faust, "Initiators(Cationic)" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4판, John Wiley & Sons, 뉴욕(1995), Vol. 14, pp. 476-482에 기재된 것들을 포함한다.

[0109] 자유기 음이온 또는 양이온 개시자는 중합 및/또는 가교를 개시할 필요가 있을 때 공지된 수단 예를 들어 열 또는 광분해적으로 분해가 진행될 수 있다. 특히 여기에 레퍼런스로 삽입된 McGinniss, "Radiation Curing" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 4판, John Wiley & Sons, 뉴욕, 1996, Vol. 20, pp. 848-850에 기재된 것과 같은 광개시자가 가교를 개시하는데 당업계에 주지된다.

[0110] 예를 들어 자유기 형성 화합물들은 이쿠밀 퍼옥사이드(상업적으로 Elf Atochem N.A로부터 PEROXIMON DC 400KEP?? 및 Witco로부터 ESPERAL 115RG?; 또는 얻는); 1,1-디(t-부틸퍼옥시)-3,3,5-트리메틸사이크로헥산(예를 들어 상업적으로 R. T. Vanderbilt로부터 VAROX231XL?? 및 Elf Atochem N.A로부터 LUPERCO 231KE?; 또는 얻는); 알파, 알파'-비스(t-부틸퍼옥시)-디이소프로필벤젠(예를 들어 상업적으로 Elf Atochem N.A로부터 RETILOX로 얻는); 2,5 다이메틸-2,5-디(t-부틸퍼옥시)헥산(예를 들어 상업적으로 R. T. Vanderbilt로부터 VAROX DBPH-50?? 및 Elf Atochem N. A.로부터 LUPERCO 101-XL?; 또는 얻는); 디(t-부틸)퍼옥사이드(예를 들어 상업적으로 Witco로부터 얻는); 2,5 다이메틸 2,5-디-(t-부틸퍼옥시)-3-헥신; 터셀리-부틸 쿠밀 퍼옥사이드; n-부틸-(4,4-디-터셀리-부틸퍼옥시)-바레레이트; 터셀리-아밀 퍼옥시벤조에이트; 4,4-아조비스-(4-시아노베레릭산; 1,1'-아조비스-(사이크로헥산카르보나이트릴); 2,2'-아조비스-이소부틸로나이트릴; 벤조일 퍼옥사이드; 2,2-비스-(터셀리-부틸퍼옥시)-부탄; 1,1-비스-(터셀리-부틸퍼옥시)-사이크로헥산; 2,5-비스-(터셀리-부틸퍼옥시)02,5-디메틸헥산; 비스-[1-(터셀리-부틸퍼옥시)-1-메틸에틸]-벤젠; 터셀리-부틸 퍼옥사이드; 터셀리-부틸퍼옥시벤조에이트; 쿠멘 하이드로퍼옥사이드; 사이크로헥산 하이드로퍼옥사이드; 라우로일 하이드로퍼옥사이드; 스테아로일 하이드로퍼옥사이드; 2,4-펜탄디온 퍼옥사이드; 피아세틱 산; 또는 그 유사체 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지

아니한다.

- [0111] 중합 및/또는 가교는 고 에너지 광원에 의하여 물론 영향을 받을 수 있다. 예를 들어 가교는 중합체 및 특허 2 보다 큰 평균 기능을 갖는 단량체의 혼합을 종종 광개시자의 존재하에서 전자 빔, 자외선 광 및 ⁶⁰Co 또는 ¹³⁷Cs 에서 온 감마선, 알파-입자, 베타-입자, 빠른 중성자 및 X-선에 노출하여 일으킬 수 있다. 이들 기술 각각은 자유기 및/또는 이온을 생성할 수 있고 이것은 중합 및/또는 가교를 개시할 수 있다(여기에 레퍼런스로 삽입된 Sanchez 등, "Initiators (Free-Radical)" 454-457; Sheppard 등, "Initiators" in Kirk-Othmer Encyc. of Chem. Technol., 3판, John Wiley & Sons, New York, 1981, Vol. 13, pp. 367-370 참조).
- [0112] 적어도 세가지 다음의 방사(radiation) 가교 또는 접목 방법들이 당업계에 주지된다: (1) 단량체(들)과 반응하기 전에 중합체를 방사시키는 "전-방사법", (2) 방사가 일어날 때 중합체와 단량체(들)을 접촉하는 "상호 방사법" 및 (3) 단량체(들)과 반응하기 전에 중합체를 공기 또는 산소 존재하에서 방사시키는 "과산화"법. (여기에 레퍼런스로 삽입된 Stannett 등, "Polymerization by High Energy Radiation" in Comprehensive Polymer Science, Pergamon Press, Oxford, 1989, Vol.4, Eastmond 등, Eds., p.327-334 참조).
- [0113] 따라서 열 및/또는 광분해에 의한 작용을 할 수 있는 가교 및/또는 중합에 대한 자유기 개시 수다들은 아조 화합물, 디아조 화합물들, 유기 과산화물, 유기 과산화수소, 유기 퍼설페이트, 유기 하이드로퍼설페이트, 무기 과산화물, 무기 퍼설페이트, 퍼옥사이드-레독스 시스템, 탄소-탄소 개시자, 광개시자 및 그것의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 개시자일 수 있다.
- [0114] 만약 존재한다면, 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템에 포함될 수 있는 가교제들은 본 발명에 의한 TDD 처리 시스템내에 존재하는 단량체(및/또는 공단량체(들)) 또는 올리고머 및/또는 그것으로부터 형성되는 (공)중합체를 화학적 또는 물리적으로 가교하는 당업계에 공지된 가교제를 포함할 수 있고 특정한 사용된 (공)단량체들/올리고머들/(공)중합체들을 바람직하게 선택된다. 당업자는 필요한 경우에 제한된 통상적인 실험을 통하여 그러한 선택을 가능하게 될 것이다.
- [0115] 가교제들은 바람직하게는 (a) 이미 형성된 올리고머 또는 (공)중합체 상 또는 나와 있는 다중 작용기와 반응할 수 있는 작용기(들) 또는 (b) 다중 증식하는 올리고머 또는 (공)중합체 사슬과 반응할 수 있는 따라서 올리고머 또는 (공)중합체 내에 사슬 간 가교를 형성하는 중합할 수 있는 기(들)을 가진다. 가교제의 예들은 평균 하나 이상의 하기의 것을 갖는 화합물: 둘 이상의 아이소시아나이트 작용기들, 둘 이상의 하이드록시 작용기들, 둘 이상의 에스테르 작용기들(예를 들어 트랜스-또는 인터-에스테르화 반응을 위한), 둘 이상의 (바람직하게는 카르복실)산 작용기들, 둘 이상의 아민 작용기들(즉 각 적어도 하나의 반응 자리를 갖는), 하나 이상의 에폭사이드 작용기들, 하나 이상의 중합가능한 불포화 기, 둘 이상의 모노불렌트 카르복실산 금속 염 기들 또는 그 유사체, 또는 둘 이상의 상기 기재된 상기 작용기들의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.
- [0116] 가교제들은 이미 형성된 올리고머 또는 (공)중합체 상 전에 비반응성 자리와 반응하여 그것을 활성화할 수 있다. 그 후, 그 반응성 자리는 이미 형성된 올리고머 또는 (공)중합체 체인 상 반응성 또는 전에 비반응성 자리와 반응할 수 있다. 또는 그 반응 자리는 본 발명의 TDD 처리 시스템에 존재하는 다른 화합물들 예를 들어 위에서 언급한 또 다른 이미 형성된 올리고머 또는 (공)중합체 체인 상 반응성 또는 전에 비반응성 자리와 반응할 수 있는 단량체들/공단량체들과 반응할 수 있다.
- [0117] 본 발명에 따라서 TDD 처리 시스템에 포함될 수 있는 적어도 한 활성 성분 비활성화제가 존재한다. 예를 들면, 당업계에 공지된 오피오이드 작용제를 화학적으로 변형, 분해 및/또는 비활성하는 오피오이드 작용제 비활성화제가 상기 TDD에 포함되어 남용 또는 오용의 경우에 상기 TDD에 포함되어 있는 오피오이드 작용제의 도취감 효과를 인 비보에서 적어도 일시적(바람직하게는 영원히 그들의 변화되고, 분해되고 또는 비활성화된 형태)으로 저해, 감소 또는 중지되도록 하기 위하여 포함될 수 있다. 존재한다면, 상기 오피오이드 작용제 비활성화제는 비록 일부 오피오이드 작용제 비활성화제가 많은 일반적인 오피오이드 작용제의 화학적 변형, 분해 및/또는 비활성화를 일으키지만 상기 TDD에 포함되어 있는 특정한 오피오이드 작용제와 사용하기 위하여 바람직하게 특이적으로 선택된다. 당업자는 필요한 경우에 제한된 통상적인 실험을 통하여 그러한 선택을 가능하게 될 것이다.
- [0118] 활성 성분 비활성화제의 다른 예들은 예를 들어 강 산화 화합물, 과산화물, 과산(peracid), 과(금속 산화물), 과(비금속 산화물)과 같은 강한 반응성 자유기 형성 화합물 및 상기 개시자(및/또는 공개시자)로 기재된 아조 화합물 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다. 부가적으로 또는 대안적으로 상기 비활성화제는 과산화수; 과옥소산과 같은 과(비금속 산화물) 산들; 또는 그 유사체; 또는 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니한다.

- [0119] 포함될 수 있는 활성 성분 비활성화제의 다른 예들은 오피오이드 길항제와 같은 활성 성분 비활성화제이다.
- [0120] 본 발명에 따른 TDD 처리 시스템에서 포함될 수 있는 적어도 한 오피오이드 작용제 비활성화제는 TDD내에 있는 오피오이드 작용제를 오용 또는 남용을 만드는 시도가 있는 경우에 상기 TDD내에 포함된 오피오이드 작용제의 인 비보 도취 효과를 중화, 저해, 또는 중지하는 어떠한 오피오이드 길항제와 같은 당업계에 공지된 오피오이드 비활성화제를 포함할 수 있다. 존재한다면, 상기 오피오이드 작용제 비활성화제는 비록 일부 오피오이드 길항제가 많은 일반적인 오피오이드 작용제의 도취감을 길항하지만 상기 TDD에 포함되어 있는 특정한 오피오이드 작용제와 사용하기 위하여 바람직하게 특이적으로 선택된다. 당업자는 필요한 경우에 제한된 통상적인 실험을 통하여 그러한 선택을 가능하게 될 것이다.
- [0121] 오피오이드 작용제 비활성화제는 예를 들어 오피오이드 작용제의 수용체 결합 자리의 화학적 비활성화 또는 변경과 같은 비활성화; 오피오이드 작용제의 수용체 결합 자리의 기계적 비활성화 또는 변경; 생물학적 불이용; 물리적 불이용; 극단적인 메스꺼움 또는 그 유사성과 같은 나쁜 맛 또는 참을 수 없는 반응을 생성하는 비활성화제와 같은 남용자에게 상기 오피오이드의 매력 상실을 통하여 상기 활성 성분을 비이용하게 할 수 있다.
- [0122] 예를 들어, 본 TDD 처리 시스템에 그것을 위치하여 처리될 수 있는 경피 패치 또는 다른 전달 장치내에 오피오이드 작용제에 대하여 상기 비활성화제는 투여 형태내 잔류 오피오이드 분자들을 변경시키고 그것을 비활성시키는 화학 약품 또는 변성제일 수 있다. 상기 비활성화제는 부가적으로 또는 대안적으로 불용성 리간드-수용체 복합체 속으로 잔류 오피오이드를 결합하는 오피오이드 수용체일 수 있다. 그 비활성화제는 부가적으로 또는 대안적으로 바람직하게는 오피오이드 수용체에 대하여 잔류 오피오이드와 경쟁하여 상기 오피오이드 오용/남용의 목적을 제거하는 오용/남용에 대하여 잔류 오피오이드로 분리되거나 전달될 수 있는 오피오이드보다 수용체에 대하여 더 큰 특이성 및/또는 친화성을 갖는 오피오이드 수용체 길항제일 수 있다. 이것은 인 비보에서 잔류 오피오이드를 쓸모 없게 한다. 비활성화제는 부가적으로 또는 대안적으로 예를 들어 불투과성 미공(impermeable microsphere) 내 또는 영원히 결합된 매트릭스 내에 그 잔류 오피오이드 작용제를 물리적으로 격리할 수 있다. 마찬가지로, 상기 비활성화제는 만약 흡수된다면 오용/남용을 시도하지 못하게 하는 괴로움을 주거나 불쾌한 특성을 갖는 부가적으로 또는 대안적으로 비-오피오이드일 수 있다.
- [0123] 비활성화제들의 예들은 쥐 또는 인간-오피오이드 수용체; 오피오이드-중화 항체들; 넬렉손, 날트레손(naltrexone), 날메펜(nalmefene), 사이크라자신(cyclazacine), 사이크라조신(cyclazocine), 넬러핀, 날부핀(nalbuphine), 레발로판, 부토르파놀(butorphanol), 펜타조신(pentazocine), 또는 그 유사체, 또는 그것의 결합과 같은 오피오이드/마취제(narcotic) 길항제를 포함하나 이에 한정되지 아니한다.
- [0124] 일 실시예에서 본 TDD 처리 시스템은 쥐 또는 인간 κ -오피오이드 수용체; 쥐 또는 인간 δ -오피오이드 수용체; 날트린돌(naltrindole); 노르비날토르피민(norbinaltorphimine); J-113397(즉 Ozaki 등. (2000) Eur. J. Pharmacol., 402: 45에 기재된 것과 같은); JTC-801(즉 Yamada 등. (2002) Br. J. Pharmacol., 135: 323에 기재된 것과 같은); [Nphe1, Arg14,Lys15]노시셉틴(nociceptin)-NH₂ (Calo 등. (2002) Br. J. Pharmacol., 136: 303에 기재된 것과 같은); 및 그것의 결합을 포함하나 이에 한정되지 아니하는 비- μ -오피오이드 비활성화제를 포함할 수 있다. 다른 적당한 비- μ -오피오이드 비활성화제는 당업자에게 공지되어 있다.
- [0125] 삭제
- [0126] 본 발명의 경피 전달 처리 시스템에서 다중 역할을 수행하기 위하여 특정한 구성요소들이 선택될 수 있다는 것을 주목하여야 한다.
- [0127] 예를 들면, 시스템내로 과산화물이 삽입되어 그 과산화물이 TDD 내에서 오피오이드 작용제와 같은 약학 화합물(들)에 대한 비활성화제로 작용할 수 있고 존재한다면 TDD 처리 시스템내에 존재하는 단량체(및 공단량체(들))의 (공)중합을 개시하는 개시자 및/또는 (공)개시자로 작용할 수 있다.
- [0128] 본 발명에 따라서 TDD 처리 시스템내에 존재하는 경우에 존재하는 단량체(어떠한 공단량체를 포함하여)는 상기 단량체가 존재하는 내 및/또는 상에 상기 층의 전체 중량에 기초하여 중량비로 각 대략 0.01 %에서 대략 15 %, 바람직하게는 대략 0.1 %에서 대략 10 %, 또는 대략 0.1 %에서 대략 5 %까지일 수 있다.
- [0129] 본 발명에 따라서 TDD 처리 시스템내에 존재하는 경우에 존재하는 개시자(어떠한 공개시자를 포함하여)는 상기 개시자가 존재하는 내 및/또는 상에 상기 층의 전체 중량에 기초하여 중량비로 대략 0.001 %에서 대략 5%, 바람직하게는 대략 0.01 %에서 대략 3 %, 또는 대략 0.1 %에서 대략 2 %까지일 수 있다.

- [0130] 본 발명에 따라서 TDD 처리 시스템내에 존재하는 경우에 존재하는 가교제의 전체 양은 가교제가 존재하는 내 및/또는 상에 층의 총중량에 대략 0.1 %에서 대략 20 %, 바람직하게는 대략 0.5 %에서 대략 10 %까지, 대안적으로 대략 1 %에서 대략 5 %까지일 수 있다.
- [0131] 본 발명에 따라서 TDD 처리 시스템내에 존재하는 경우에 존재하는 비활성화제의 전체 양은 비활성화제가 존재하는 내 및/또는 상의 층의 총중량에 대략 0.001 %에서 대략 25 %, 바람직하게는 대략 0.01 %에서 대략 15 %까지, 또는 대략 0.1 %에서 대략 5 %까지일 수 있다.
- [0132] 본 발명에 따라서 TDD 처리 시스템내에 존재하는 경우에 존재하는 비활성화제의 전체 양은 비활성화제가 존재하는 내 및/또는 상의 층의 총중량에 대략 0.001 %에서 대략 15 %, 바람직하게는 대략 0.01 %에서 대략 10 %까지, 또는 대략 0.1 %에서 대략 5 %까지일 수 있다.
- [0133] 부가적으로 또는 대안적으로 본 발명에 따른 TDD 처리 시스템의 일 측면 또는 그것의 구성요소는 2002년 4월 23일 미국을 지정하여 출원한 공동계류 중인 PCT출원번호 PCT/US02/12920 및 상기 PCT출원의 우선권을 주장하고 각각 2001년 4월 23일 및 2001년 5월 22일 출원한 미국 가출원 특허출원번호 60/285,862 및 60/292,601 된 2002년 4월 23일 그리고 60/285,862 그리고 60/292,601에 기재되어 있다. 따라서 상기에서 직접 언급한 PCT와 가출원 각각의 공개는 여기에 레퍼런스로 삽입된다.
- [0134] 본 발명의 또 다른 측면은 TDD 처리 방법 및/또는 TDD(예를 들어 오피오이드 작용제)의 구성요소의 오용 또는 남용을 예방하는 방법에 관한 것이다. 그 방법은 적어도 접착 층에 코팅된 적어도 하나의 기재를 함유하는 본 발명에 따른 TDD 처리 시스템을 제공하는 것을 포함한다. 만약 접착제가 코팅된 단지 하나의 기제가 있다면 그것 상에 위치된 TDD를 고정화하고 분리하기 위하여 그 자체가 접힐 수 있도록 유연할 수 있는 것이 바람직하다. 또는 만약 접착제가 코팅된 단지 하나의 기제가 있다면 두번째 상보적인 기제가 존재할 수 있다면, 그 두번째 기제는 바람직하게 적어도 한 접착 코팅된 기제에 비가역적으로 부착될 수 있다. 이 대안적인 실시예에서 상기 접착 코팅된 기제 및 그 두번째 상보적인 기제는 원하는 경우에 유연성이 있거나 단단할 것이다. 유리하게, 그 기제와 접착제는 전에 기재된 것에 포함될 수 있다.
- [0135] 선택적으로 그러나 바람직하게는, 접착 백킹 재료, 또는 상기 기제 상 접착성 코팅에 분리될 수 있게 배열된 분리 코팅은, 접착층이 적어도 하나의 기제 또는존재한다면 두번째 기제의 비-접착-코팅된 부분에 실질적으로 붙어있는 것이 바람직할 때 예를 들어 벗겨지는 것과 같이 상기 접착 코팅으로부터 용이하게 제거될 수 있도록 제공된다.
- [0136] 본 방법은 접착 코팅의 지역 위에 TDD를 위치시키고, 접착 코팅이 그 자체에 실질적으로 부착되거나 적어도 하나의 기제의 비-접착-코팅된 부분에 부착되도록 상기 기제를 접거나 접착 코팅이 실질적으로 두번째 기제에 부착하도록 두번째 기제와 상기 기제 상 접착 코팅을 접촉하여 그것의 TDD를 고정화하고 분리하는 적어도 그 지역 내에 TDD를 실질적으로 덮고 함유하는 본질상 덮거나 포함하는 것을 포함한다. 부가적으로 또는 대안적으로 그 방법은 상기 TDD를 고정화하고 분리하기 위하여 적어도 상기 접착 코팅 또는 적어도 한 기제의의 한 지역에 TDD를 실질적으로 비가역적으로 부착하고 상기 TDD가 포함될 수 있는 내에 고정화 또는 분리 지역을 형성하는 것을 더욱 포함할 수 있다.
- [0137] 선택적으로 그러나 바람직하게는, 본 방법은 본 발명에 따라서 TDD 처리 시스템 내에 하나 이상의 하기 구성요소: (공)중합체로 중합될 수 있는 단량체(및 선택적으로 공단량체); 바람직하게는 자외선, UV-VIS, 또는 가시광선 및/또는 열 에너지(또는 적외선)과 같은 에너지에 의한 활성화를 통하여 (공)단량체의 중합을 개시하는 개시자(및 선택적으로 공개시자); 적어도 한 (공)중합체를 가교하는 가교제; 상기 TDD내에 있는 오피오이드 작용제를 오용 또는 남용하려는 시도가 있는 경우 상기 TDD내에 있는 오피오이드 작용제의 도취감을 중화하고 저해하고 감소하거나 중지하거나 상기 오피오이드 작용제를 비활성화, 생체불이용, 물리적 불이용(physical unavailability), 남용자에 대한 상기 활성 성분의 매력 감소 또는 그 유사한 것 또는 그것의 결합; 남용 또는 오용의 경우에 TDD내에 있는 상기 오피오이드 작용제들의 도취감 효과를 인 비보에서 적어도 일시적(바람직하게는 영원히 그들의 변화되고, 분해되고 또는 비활성화된 형태)으로 저해, 감소 또는 중지되도록 하기 위하여 상기 TDD내에 있는 오피오이드 작용제를 화학적으로 변경, 분해 및/또는 비활성화하는 적어도 한 오피오이드 작용제; 또는 그 유사 또는 그 결합을 제공하는 것을 포함할 수 있다.
- [0138] 만약 존재한다면 그 TDD가 본 발명의 TDD 처리 시스템 내에 포함되면 이 선택적 구성요소는 그 TDD와 접촉하도록 본 발명에 따른 상기 TDD 처리 시스템의 내부 및/또는 어느 부분 상에 제공될 수 있다. 일 바람직한 실시예에서 이들 선택적 구성요소들은 적어도 한 기제 상 접착 코팅 내에 용해되거나 분산된다. 또다른 바람직한 실시

예에서 이들 선택적 구성요소들은 적어도 한 기재 내에 용해되거나 분산될 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로 이들 선택적 구성요소들은 존재하는 경우 두번째 기재 내 및/또는 기재 상에 제공될 수 있다.

[0139] 일 바람직한 실시예에서 본 방법은 각각 접착 층이 실질적으로 상기 TDD, 그 자체, 적어도 한 기재의 비-접착성-코팅된 부분 및/또는 존재한다면 두번째 기재에 실질적으로 부착하는 것이 바람직한 경우에 예를 들어 벗겨지는 것과 같이 접착 코팅으로부터 용이하게 제거될 수 있도록 바람직하게 접착 백킹 재료 또는 분리 코팅을 분리될 수 있게 배열된 접착 코팅 층을 갖는 다중 기재들을 제공하는 것을 포함한다. 이들 다중 기재들은 하나 이상의 TDD들을 고정화, 분리 및/또는 하나 이상의 TDD의 오용 또는 남용을 예방, 저해 또는 감소하기 위하여 각각 부착될 수 있다.

[0140] 또 다른 바람직한 실시예에서 본 방법은 그것의 각각 접착제가 코팅된 다중 기재들을 포함하고, 선택적으로 다중 기재들 상에 하나의 접착 코팅이 분리적으로 배열된 다중 접착 백킹백킹들을 포함하고 여기서 다중 기재들은 부크렛-타입 형태에서 서로 결합한다. 이 부크렛의 다중 기재들은 하나 이상의 TDD들을 고정화, 분리 및/또는 하나 이상의 TDD의 오용 또는 남용을 예방, 저해 또는 감소하기 위하여 각각 부착될 수 있다.

실시예

[0150] 하기 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

[0151] 실시예 1

[0152] 실시예 1에서 도 2B에 따른 경피 전달 장치는 부프레노르핀(buprenorphine; BUP)으로 로딩된 것이다. 실시예 1에서 사용된 특정한 BUP TDD는 TRANSTEC이라는 상표로 스위스의 Gruenenthal에 의하여 유럽에 판매된 것과 그 구성에 있어서 유사하나, 단지 20mg 전체 BUP 용량만을 함유한다(그러므로 시판되는 TDD보다 다른 표면적을 가지고 있다). 상기 BUP TDD는 그 후 도 1B에 따라 TDD 처리 시스템으로 고정화되고 분리된다. 그 후, 상기 TDD 처리 시스템에 포함된 어떤 경우들에서 상기 TDD로부터 추출될(따라서 잠재적으로 남용될) 수 있는 BUP의 양은 증류수, 증류수, 수도물, 0.026M 수용성 중탄산 나트륨 용액, 5 % 식초, 아세트, 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, 또는 에틸에테르와 같은 용매를 사용하여 추출을 통하여 결정된다. 추출은 약 25℃의 상온에서 추출 용매 내에서 5분, 60분 및 120분 후와 같은 추출 조건에서 수행되었다. 각각의 추출 용매에서 상기 TDD는 다음과 같은 분리 상태에 존재한다: (1) 상기 TDD 기재를 접힘없이("열린 면"), (2) 그 자체에 부착되고 접혀진, (3) 그 자체에 부착되고 접혀져서 약 10 및 50조각 사이로 절단("접히고 절단") 및 (4) 접힘없이 TDD 처리 시스템의 접착부에 상기 TDD 기제가 부착되는(부착면 하부에 부착된 장치)("덮혀진 접착 필름").

[0153] TDD 처리 시스템은 사용되어진 Dow Silicones(#7-4302)에서 얻은 약 220 μ m 두께의 실리콘 압력 민감성 접착제로 코팅된 3M 회사(#9733)로부터 얻은 약 46 μ m 두께의 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)/폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)의 필름으로 구성된다. 접착제를 보호하기 위하여, 3M 회사(#1022)로부터 얻은 약 74 μ m 두께의 폴리(에틸렌 테레프탈레이트) 필름으로 코팅된 분리 층이 거기에 적용된다. 그 필름 코팅된 분리 층은 상기 TDD 처리 시스템이 BUP TDD에 부착하기 전에 곧 제거된다.

[0154] 도 5-10 각각은 상기 분리 상태들 각각에 존재하는 TDD로부터 각각 증류수, 아세트산에틸, 에탄올, 에틸에테르, 아세톤에 의해 추출될 수 있는 BUP의 백분율을 보여준다. 도 5-10에서 만들어진 하기 표 1은 각 추출 예들에 대한 데이터를 보여준다.

표 1

[0155] 용매 추출 후의 BUPRENORPHINE 백분율

용매	5 분				1 시간				2 시간			
	열린 면	접힌 면	접히고 절단	접착 필름 도포	열린 면	접힌 면	접히고 절단	접착 필름 도포	열린 면	접힌 면	접히고 절단	접착 필름 도포
증류수(6.6pH)	8.1	0	0	0	19.3	0	0.8	0	27.7	0	2.0	0
수도물(7.4pH)	7.3	0	0	0	20.9	0	0	0	30.5	0	3.9	0
0.26M 중탄산 나트륨 용액(8.2pH)	1.1	0	0	0	0.9	0	0	0	0.9	0	0	0

5%식초(2.4pH)	5.9	0	0.2	0	18.5	0	1.8	0	27.1	0	2.2	0
아세톤	83.4	0.4	1.6	0.3	88.5	5.9	21.7	1.1	91.5	8.6	34.4	4.9
메탄올	41.9	6.2	4.9	0	83.4	1.5	21.5	0.8	84.9	2.0	23.4	3.1
에탄올	64.9	0.2	3.4	0	78.3	2.7	16.7	1.9	79.7	4.9	16.8	1.5
에틸 아세테이트	89.6	0.4	3.0	0.2	96.3	3.5	12.9	1.6	96.2	6.8	16.8	2.6
에틸 에테르	64.9	1.9	7.2	0.2	100	7.8	29.1	-	98.5	4.1	46.7	9.3

[0156] **예상 실시예 2**

[0157] 예상 실시예 2에 대하여 실시예 1에서와 같이 도 2B에 따른 경피 전달 장치는 BUP로 로딩된다. 그 BUP TDD는 그 후 도 1C에 의한 TDD 처리 시스템에 고정화되고 분리된다. 그 후, 상기 TDD 처리 시스템에 포함된 어떤 경우들에서 상기 TDD로부터 추출될(따라서 잠재적으로 남용될) 수 있는 BUP의 양은 증류수, 증류수, 수도물, 0.026M 수용성 중탄산 나트륨 용액, 5 % 식초, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, 및/또는 에틸 에테르와 같은 용매를 사용하여 추출을 통하여 결정된다. 추출은 약 25℃의 상온 및 재환류(즉 추출 용매의 끓는점과 비슷한)에서 추출 용매내에서 5분, 60분 및 120분 후와 같은 추출 조건에서 수행되었다. 각각의 추출 용매에서 상기 TDD는 다음과 같은 분리 상태에 존재한다: (1) 첫번째 기재가 두번째 기재(부착면 위쪽으로 부착된 장치)에 부착없이(즉 이미 상기 TDD 기재에 부착된)("열린 면"), (2) 첫번째 및 두번째 기재들 사이에 부착된 TDD를 갖는("샌드위치"), (3) 첫번째 및 두번째 기재들 사이에 부착된 TDD를 갖고 약 10 및 50조각 사이로 절단된("접히고 절단") 및 (4) 첫번째 기재가 두번째 기재에 부착되지 않은(즉 이미 TDD에 부착된)(부착면 하부에 부착된 장치)("덮혀진 접착 필름").

[0158] 이 실시예에서 사용된 상기 TDD 처리 시스템은 TDD 처리 시스템은 접착제 혼합물로 코팅된 3M 회사(#9733)로부터 얻은 약 46 μ m 두께의 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)/폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)의 기재 필름으로 구성된다. 그 접착제 혼합물은 약 5% 벤조일 퍼옥사이드(그 접착제 혼합물의 고형 양에 기초한)와 혼합하여 약 95% 중량의 Solutia(#2464)로부터 얻은 아크릴 기초 접착제를 포함한다. 그 접착제 혼합물 코팅은 약 150에서 350 μ m 사이의 두께를 갖는다. 그 접착제 혼합물을 보호하기 위하여 3M 회사(#1022)로부터 얻은 약 50-100 μ m 두께의 폴리(에틸렌 테레프탈레이트) 필름으로 코팅된 분리가 거기에 적용된다. 그 필름 코팅된 분리는 상기 TDD 처리 시스템이 TDD를 함유한 활성 성분에 부착되기 전에 제거된다.

[0159] 본 발명은 여기에 기재된 특정한 실시예들에 의하여 그 범위가 제한되지 않는다. 사실, 여기에 기재된 것외에 본 발명의 여러가지 변형이 상기 기재와 첨부된 도면들로부터 당업자에게 자명하게 될 것이다. 그러한 변경은 첨부된 청구범위의 범위 내에 해당될 것이다.

[0160] 인용된 모든 특허권들, 특허출원들, 간행물들, 실험 방법들, 논문, 및 다른 자료들은 레퍼런스로 여기에 삽입된다.

도면의 간단한 설명

[0141] 도 1A-1D 각각은 본 발명에 따른 패치와 같은 단일 TDD 또는 다중 TDD를 고정화하고 분리하는 지역을 갖는 TDD 처리 시스템을 나타낸다.

[0142] 도 2A-2C는 저장 타입(reservoir), 폴리머 매트릭스 타입 및 약물-인-접착성(drug-in-adhesive) 타입의 TDD를 각각 나타낸다.

[0143] 도 3은 단량체, 개시자 및 선택적으로 가교제의 혼합물을 함유하고, 같은 지역에 선택적으로 분해제(degradation agent)의 혼합물 내에 비활성화제 또한 포함하는 TDD 처리 시스템을 보인다.

[0144] 도 4는 첫번째 지역에서 분해제의 혼합물 내에 비활성화제를 가지고 두번째 지역에서 단량체, 개시자 및 선택적으로 가교제의 혼합물을 가지는 TDD 처리 시스템을 보인다.

[0145] 도 5에서 10은 남용을 위하여 이용가능하도록 증류수, 에틸 아세트산, 에탄올, 에틸 에테르, 아세톤, 및 메탄올로 각각 추출하는, 도 2B의 TDD에서 추출할 수 있는 부프레노르핀(buprenorphine, BUP)의 양을 나타내고, 따라서 TDD로서 도1B의 부프레노르핀 TDD 처리 시스템 내로 고정화되고 분리된다는 것을 보인다.

[0146] 도 11은 각각 본 발명에 따른 패치와 같은 단일 TDD 또는 다중 TDD를 고정화하고 분리하는 지역을 갖는 일

(leaf) 또는 다수의 잎들 형태의 책(book)에 결합된 본 발명에 따른 차단성(occlusive) TDD 처리 시스템을 보인다.

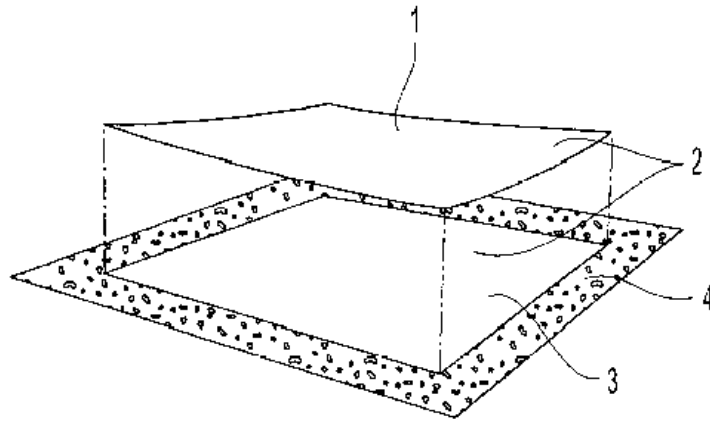
[0147] 도 12A-D는 각각 본 발명에 따른 패치와 같은 단일 TDD 또는 다중 TDD를 고정화하고 분리하는 지역을 갖는 다수의 두 장 잎들 형태의 책에 결합된 본 발명에 따른 차단성 TDD 처리 시스템을 보인다.

[0148] 도 13은 박스의 외부 면에 부착된 부크렛(booklet) 형태의 TDD 처리 시스템 및 하나 이상의 경피 전달 장치를 포함하는 박스를 포함하는 본 발명에 따른 키트를 보여준다.

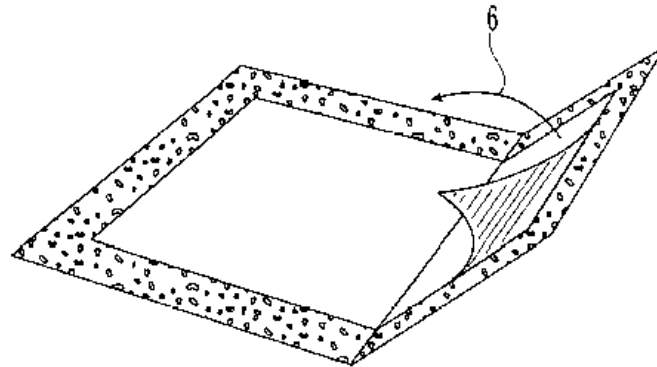
[0149] 도 14는 두 개의 단단한 비-평면적인 기재를 포함하는 본 발명에 따른 TDD 처리 시스템을 보여준다.

도면

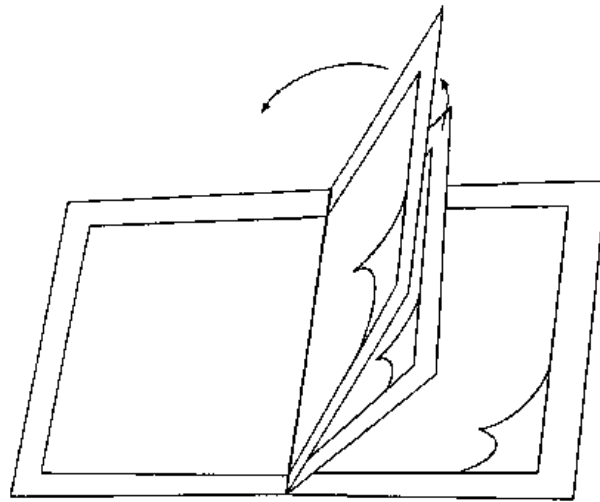
도면1a



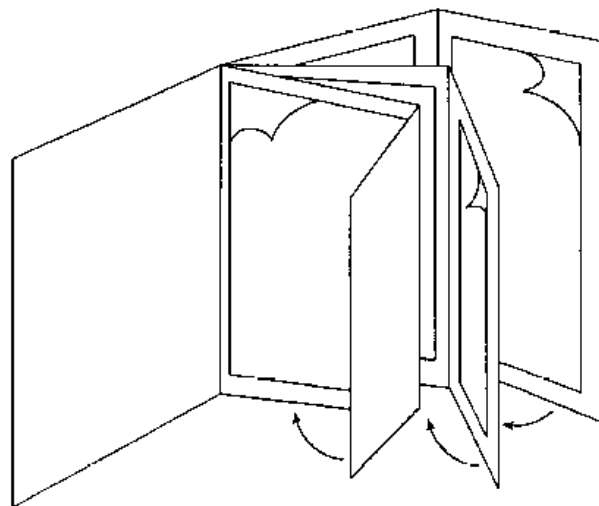
도면1b



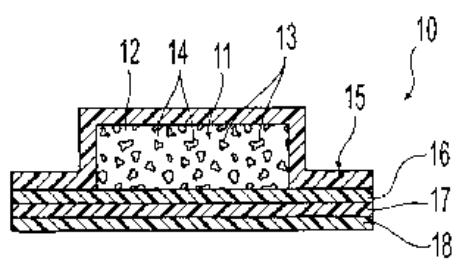
도면1c



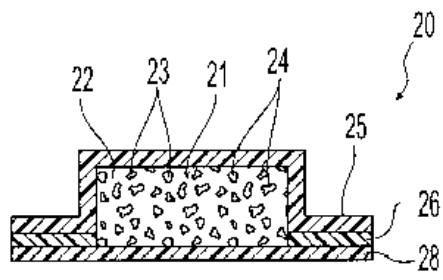
도면1d



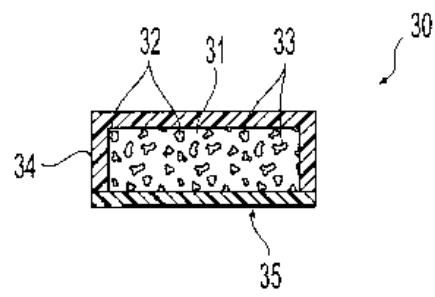
도면2a



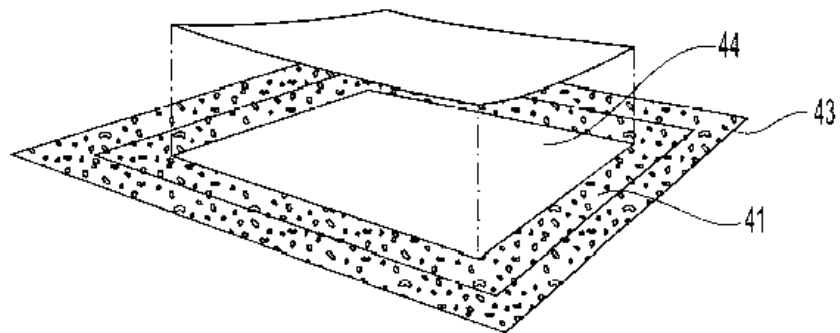
도면2b



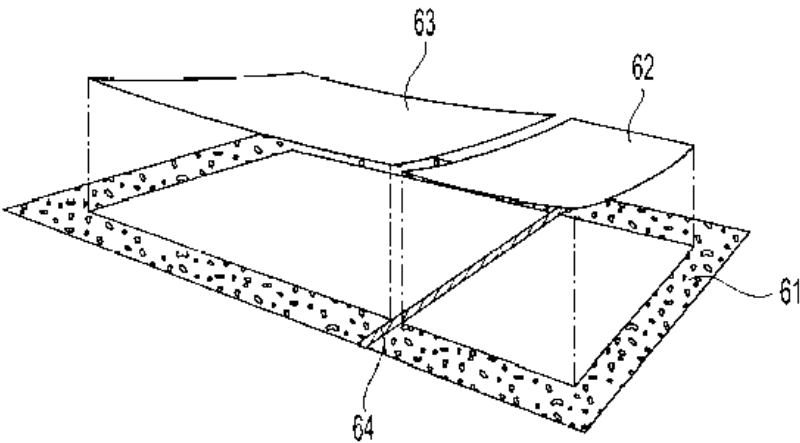
도면2c



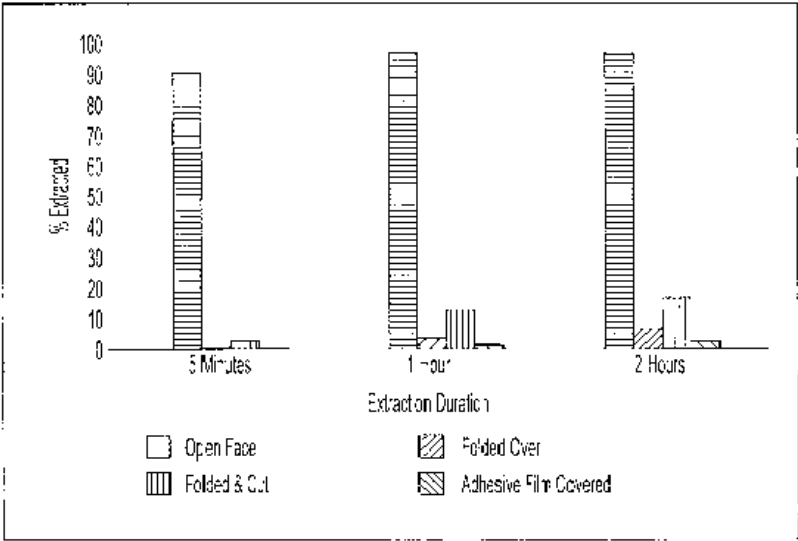
도면3



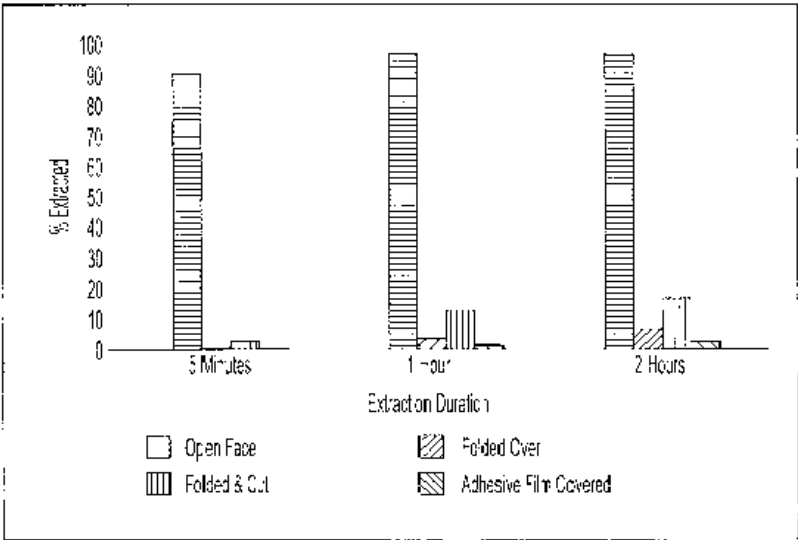
도면4



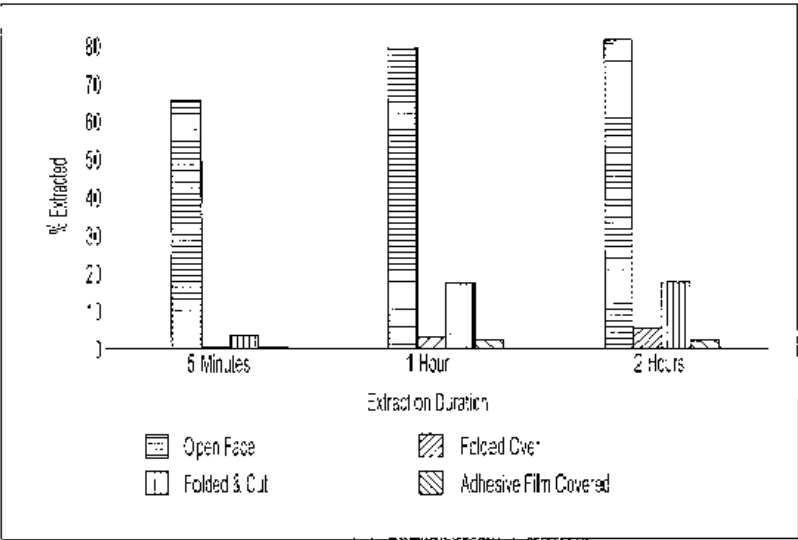
도면5



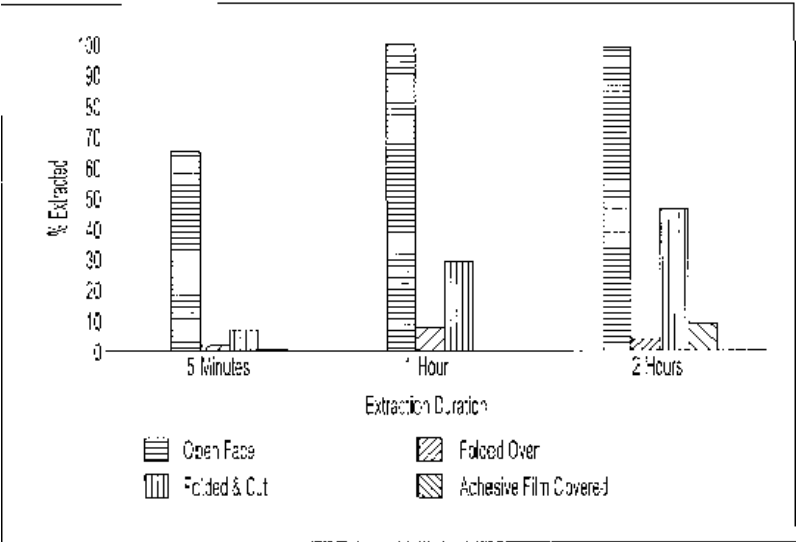
도면6



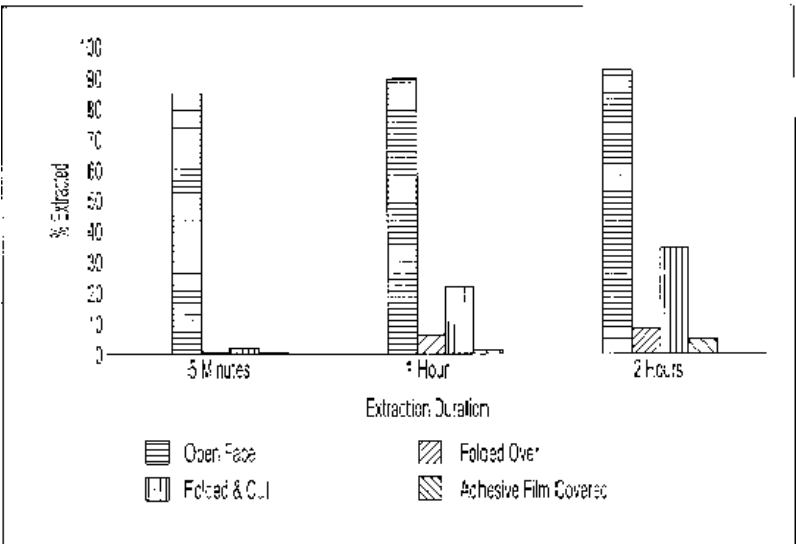
도면7



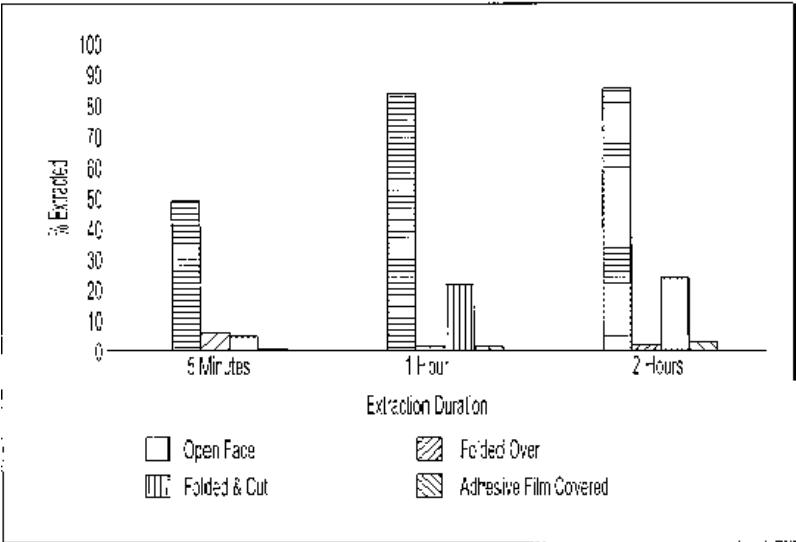
도면8



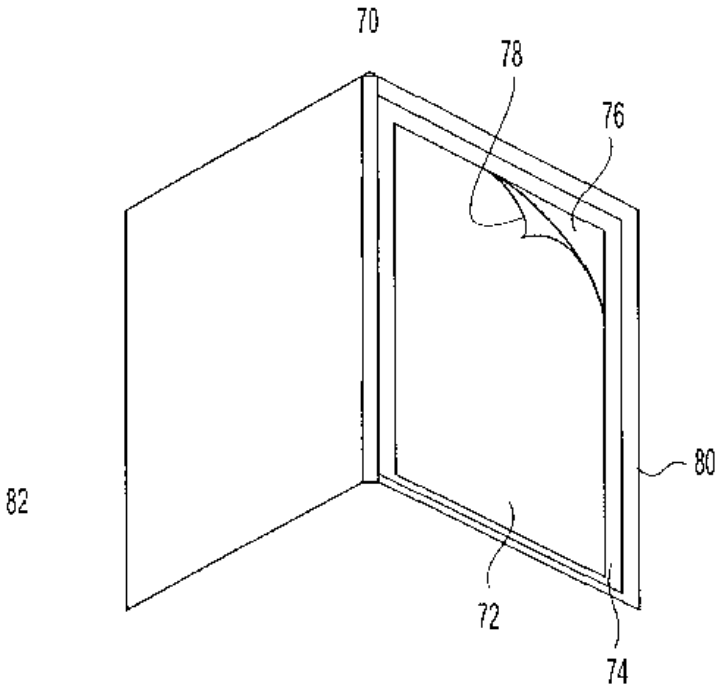
도면9



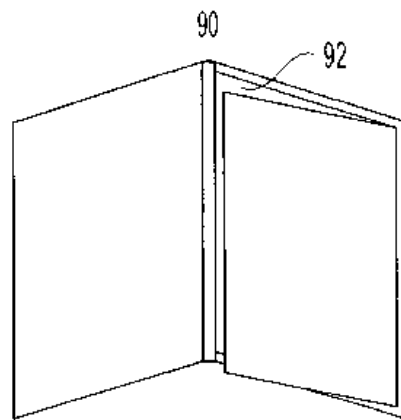
도면10



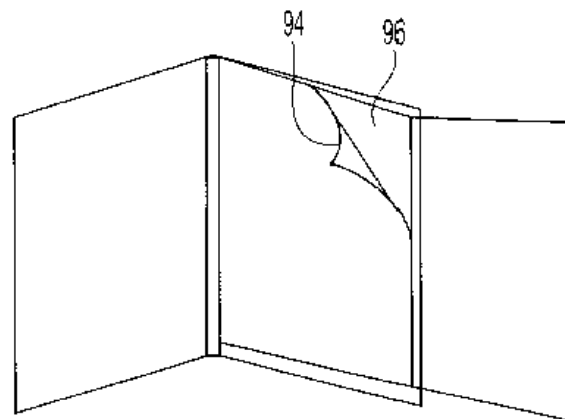
도면11



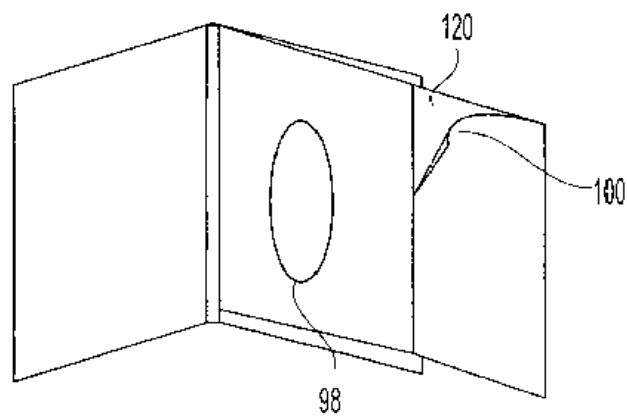
도면12a



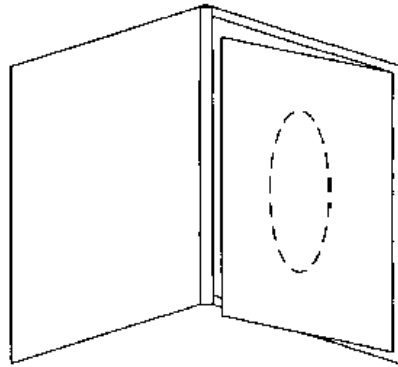
도면12b



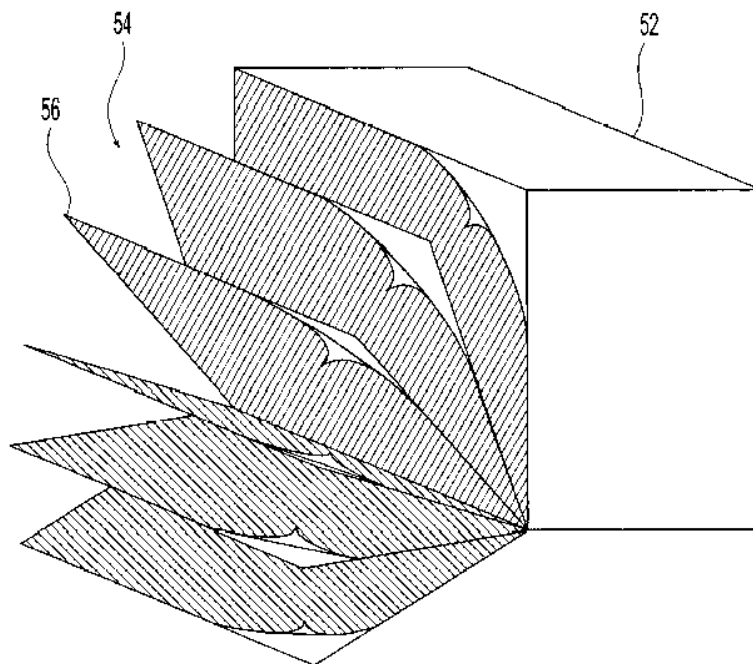
도면12c



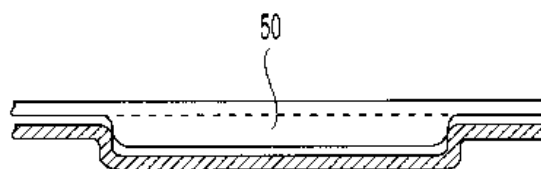
도면12d



도면13



도면14a



도면14b

