



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월13일  
(11) 등록번호 10-1329496  
(24) 등록일자 2013년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7018611(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2007년07월23일  
심사청구일자 2012년08월06일  
(85) 번역문제출일자 2012년07월16일  
(65) 공개번호 10-2012-0102121  
(43) 공개일자 2012년09월17일  
(62) 원출원 특허 10-2009-7003532  
원출원일자(국제) 2007년07월23일  
심사청구일자 2009년02월20일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/016634  
(87) 국제공개번호 WO 2008/011194  
국제공개일자 2008년01월24일  
(30) 우선권주장  
60/832,725 2006년07월21일 미국(US)  
(뒷면에 계속)  
(56) 선행기술조사문헌  
JP2002275066 A\*  
KR100514306 B1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
바이오딜리버리 사이언시스 인터내셔널 인코포레이티드  
미국 노스캐롤라이나주 27607 랄레이 스위트 #210  
코포레이트 센터 드라이브 801  
(72) 발명자  
바시쉬트 니라지  
미국 노스캐롤라이나주 27518 캐리 쉐링스 체이스  
드라이브 230  
핀 앤드류  
미국 노스캐롤라이나주 27601 랄레이 유니트 405  
웨스트 모르간 스트리트 317  
(74) 대리인  
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 이에리

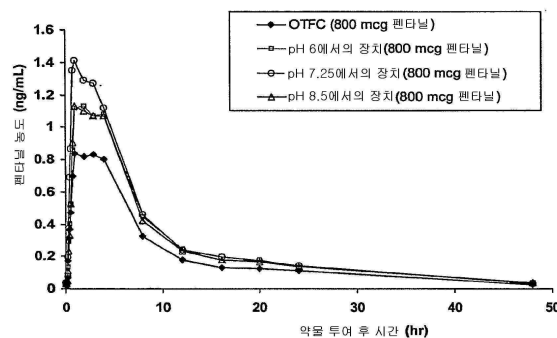
(54) 발명의 명칭 향상된 흡수를 갖는 경점막 전달 장치

(57) 요약

본 발명은 피험자에 대한 펜타닐 또는 부프레노르핀과 같은 약제의 경점막 흡수의 향상 방법, 및 관련 장치를 제공한다. 그 방법은 약제를 포함하는 경점막 약물 전달 장치를 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 발명은 피험자에 대한 약제의 경점막 투여에 적합한 장치 및 이의 투여 방법 및 이용 방법을 제공한다. 그 장치는 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 약제 및 장벽 환경을 포함한다.

대표도 - 도1

도 1. 본 발명의 3개의 예시적인 장치 및 OTFC에 대한 평균 펜타닐 농도-시간 곡선



(30) 우선권주장

60/832,726 2006년07월21일 미국(US)

60/839,504 2006년08월23일 미국(US)

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

피험자에게 펜타닐(fentanyl)을 경점막 투여하기에 적합한 점막점착성(mucoadhesive) 전달 장치로서,  
상기 전달 장치는 중합체 확산 환경 내에 배치된 펜타닐의 유효량을 포함하는 생분해성 점막점착성 층으로서,  
완충된 중합체 확산 환경이 pH 7.25를 가지는 완충된 환경인 것인 점막점착성 층; 및  
펜타닐의 신속하고 효율적인 전달을 위하여 점막 표면에 도포시 단방향 구배를 제공하도록 점막점착성 층에 인접하게 배치된 중합체 장벽 환경을 포함하는 장벽 층을 포함하는 것이고, 상기 단방향 구배는 완충된 중합체 확산 환경을 가로질러 펜타닐을 전달하는 것인 점막점착성 전달 장치.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 50% 이상의 직접 흡수 및 70% 이상의 절대 생체이용율로 펜타닐을 피험자에게 전달하도록 적합화한 것인 점막점착성 전달 장치.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 장치는 0.20 시간 이하의 통증 완화 개시 시간( $T_{first}$ ) 및 1.6 시간 이상의 최고 혈장 농도(peak plasma concentration) 도달 시간( $T_{max}$ )을 달성하도록 점막에 펜타닐을 전달하는 것인 점막점착성 전달 장치.

### 청구항 4

제1항에 있어서,  
장치는 800  $\mu$ g의 펜타닐을 포함하는 것이고,  
피험자에게 경점막 투여시  
1.10 ng/mL 이상의  $C_{max}$ ;  
0.20 시간 이하의  $T_{first}$ ; 및  
10.00 hr  $\cdot$  ng/mL 이상의  $AUC_{0-24}$

로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 생체내 혈장 프로파일 매개변수를 나타내는 것인 점막점착성 전달 장치.

### 청구항 5

제1항에 있어서,  
통증을 치료하기에 효과적인 양으로 펜타닐을 전달하는 펜타닐을 포함하는 점막점착성 전달 장치로서,  
펜타닐의 전달과 관련하여 구강 자극, 구강 궤양, 변비 또는 이들의 임의 조합이 미미하거나 또는 제거되는 것인 점막점착성 전달 장치.

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

제1항에 있어서, 장치는 800  $\mu$ g의 상기 펜타닐을 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 장치는 점막에 대한 펜타닐의 단방향 전달을 촉진하는 하나 이상의 추가 층을 추가로 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 펜타닐은 펜타닐 시트레이트인 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 장치 내의 30% 초과인 펜타닐이 점막 흡수를 통해 전신적으로 이용가능하게 되는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 장치 내의 55% 초과인 펜타닐이 전신적으로 이용가능하게 되는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 13

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 pH 완충제를 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 14

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 협착 투여에 적합한 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 15

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 설하 투여에 적합한 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 16

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 점막점착성 디스크인 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 17

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 점막점착성 전달 장치는 상이한 투약량을 설계하도록 형성된 점막점착성 필름으로서 제조되는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 18

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 점막점착성 중합체 확산 환경에 인접하게 배치된 백킹 층(backing layer)을 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 19

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 오피오이드 길항제를 추가로 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 장치는 날록손을 추가로 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

#### 청구항 21

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 증상화된 가요성 장치인 것인 점막점착성 전달 장치.

## 청구항 22

삭제

## 청구항 23

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 경점막 투여 부위에서의 자극은 실질적으로 존재하지 않는 것인 점막점착성 전달 장치.

## 청구항 24

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 확산 환경은 하나 이상의 이온성 중합체 시스템을 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

## 청구항 25

제24항에 있어서, 이온성 중합체 시스템은 폴리카르보필(POLYCARBOPHIL), 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 점막점착성 전달 장치.

## 청구항 26

삭제

## 청구항 27

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 완충 중합체 확산 환경은 시트르산, 벤조산 나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 점막점착성 전달 장치.

## 청구항 28

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 최소 구강 촉감을 나타내도록 하는 두께를 갖는 것인 점막점착성 전달 장치.

## 청구항 29

제1항 내지 제5항 및 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 장치는 0.25 mm의 두께를 갖는 것인 점막점착성 전달 장치.

## 청구항 30

피험자에게 유효량의 펜타닐을 경점막 투여하기에 적합한 가요성, 생분해성 및 점막점착성 전달 장치로서,

상기 전달 장치는 완충된 중합체 확산 환경 내에 배치된 펜타닐을 포함하는 점막점착성 층으로서, 이 때, 완충된 중합체 확산 환경의 pH가 7.25인 것인 점막점착성 층; 및

점막점착성 층에 인접하게 그리고 점막점착성 층과 경계를 서로 접하게 배치된 장벽 환경을 포함하는 백킹 층을 포함하고,

구강 촉감을 전혀 갖지 않거나 또는 최소 구강 촉감을 가지며,

유효량의 펜타닐을 30 분 미만 내에 경점막으로 전달할 수 있고,

점막 표면에 장치의 도포시 단방향 구배를 생성하는 것인 전달 장치.

## 명세서

## 기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 2006년 7월 21일자에 출원된 미국 가출원 제60/832,725호, 2006년 7월 21일자에 출원된 미국 가출원 제60/832,726호, 및 2006년 8월 23일자에 출원된 미국 가출원 제60/839,504호에 대한 우선권을 청구한다. 이들 출

원의 전체 내용은 본원에 참고 인용된다. 또한, 본원은 2006년 12월 13일자에 출원된 미국 연속출원번호 제 11/639,408호, 및 2006년 12월 13일자에 또한 출원된 제PCT/US2006/47686호에 관한 것이고, 이들 양자는 2005년 12월 13일자에 출원된 미국 가출원 제60/750,191호, 및 2006년 2월 2일자에 출원된 제60/764,618호에 대한 우선권을 청구한다. 또한, 이들 출원의 전체 내용은 본원에 참고 인용된다.

## 배경 기술

### 발명의 배경

미국 특허 제6,264,981호(Zhang et al.)는 약물 제제 내에 형성된 고용체(solid solution) 마이크로환경을 포함하는 압축 분말의 정제와 같은 전달 장치를 기재하고 있다. 마이크로환경은 타액 중의 약물의 신속한 용해를 촉진하는 용해제를 갖는 고용체 중의 고체 약제를 포함한다. 마이크로환경은 약제가 제제 중의 다른 화학물질과 접촉하는 것을 방지하는 물리적 장벽을 제공한다. 또한, 마이크로환경은 고체 제제 중에 pH 분리를 생성시킬 수 있다. 마이크로환경의 pH는 안정성 목적을 위해 약물을 이온화 형태로 보유하도록 선택된다. 제제의 나머지는, 구강에서의 용해시 약물 흡수가 제어되도록, 타액 중에 pH를 제어하기 위해서 완충제를 포함할 수 있다.

또한, 미국 공보 제2004/0253307호는 고체 제형(dosage form)의 용해시 흡수를 제어하기 위해, 즉 타액 분비 속도, 타액의 pH 및 다른 인자와 같은 주변 환경에서의 조건들의 영향을 극복하기 위해, 약제를 원하는 pH에서 유지시키는 완충제를 포함하는 고체 제형을 기재하고 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

#### 발명의 개요

본 발명은 약제의 향상된 흡수를 위한 경점막 장치 및 이의 제조 방법 및 이용 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 그 장치는 일반적으로 약제가 도포된 점막성 막을 가로지른 약제의 흡수뿐만 아니라, 추가로 점막점착성(mucoadhesive) 중합체 확산 환경을 통한 점막에 대한 약제의 투과성 및/또는 운동성을 촉진하는 점막점착성 중합체 확산 환경을 포함한다.

따라서, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 피험자에 대한 펜타닐(fentanyl) 또는 펜타닐 유도체의 직접 경점막 전달의 향상 방법에 관한 것이다. 그 방법은 일반적으로 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 펜타닐 또는 펜타닐 유도체; 및 단방향 구배가 점막 표면에 도포시 생성되며 그리고 펜타닐 또는 펜타닐 유도체가 피험자에게 전달되도록 중합체 확산 환경과 관련하여 배치된 장벽 환경을 포함하는 생분해성(bioerodable) 약물 전달 장치를 피험자의 구강 점막 표면에 투여하는 단계를 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피험자에서 통증의 치료 방법에 관한 것이다. 그 방법은 일반적으로 치료학적 유효량의 펜타닐 또는 펜타닐 유도체가 약 30 분 미만 내에 전달되도록 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 치료학적 유효량의 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 피험자에게 경점막으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 만성 통증은 피험자에서 경감된다. 또 다른 실시양태에서, 급성 통증은 피험자에서 경감된다. 또 다른 실시양태에서, 통증은 돌발성 암 통증(breakthrough cancer pain)이다.

훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피험자에 대한 유효량의 펜타닐 또는 펜타닐 유도체의 직접 경점막 투여에 적합한 점막점착성 전달 장치에 관한 것이다. 그 점막점착성 장치는 일반적으로 중합체 확산 환경 내에 배치된 펜타닐 또는 펜타닐 유도체; 및 단방향 구배가 점막 표면에 도포시 생성되도록 중합체 확산 환경과 관련하여 배치된 장벽 환경을 포함한다.

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 50% 이상의 직접 흡수 및 약 70% 이상의 절대 생체이용율로 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 전달하는 경점막 전달 장치에 관한 것이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 0.20 시간 이하의 통증 완화 개시 시간( $T_{first}$ ) 및 약 1.6 시간 이상의 최고 혈장 농도(peak plasma concentration) 도달 시간( $T_{max}$ )을 달성하도록 점막에 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 직접 전달하는 경점막 전달 장치에 관한 것이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 800  $\mu\text{g}$ 의 펜타닐을 포함하는 장치로서, 피험자에게 경점막 투여시 다음과 같은 하나 이상의 생체내 혈장 프로파일: 약 1.10 ng/mL 이상의  $C_{max}$ ; 약 0.20 시간 이하의  $T_{first}$ ; 및 약 10.00 hr · ng/mL 이상의  $AUC_{0-24}$ 를 나타내는 장치에 관한 것이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 통증을 치료하기에 효과적인 양으로 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 전달하는 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 포함하

는 경점막 전달 장치로서, 펜타닐 또는 펜타닐 유도체의 전달과 관련하여 구강 자극, 구강 궤양 및/또는 변비가 미미하거나 또는 제거되는 것인 경점막 전달 장치에 관한 것이다. 하나의 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 약 6.5 내지 약 8, 예를 들면, 약 7.25이다. 하나의 실시양태에서, 그 장치는 약 800  $\mu\text{g}$ 의 펜타닐을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 그 장치는 점막에 대한 펜타닐 또는 펜타닐 유도체의 단방향 전달을 촉진하는 하나 이상의 추가 층을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 펜타닐은 펜타닐 시트레이트이다.

[0012] 하나의 실시양태에서, 장치 내의 30% 초과인 펜타닐, 예를 들면, 55% 초과인 펜타닐은 점막 흡수를 통해 전신적으로 이용가능하게 된다.

[0013] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 피험자에 대한 부프레노르핀의 직접 경점막 전달의 향상 방법에 관한 것이다. 그 방법은 일반적으로 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 부프레노르핀; 및 단방향 구배가 점막 표면에 도포시 생성되며 그리고 부프레노르핀이 피험자에게 전달되도록 중합체 확산 환경과 관련하여 배치된 장벽 환경을 포함하는 생분해성 약물 전달 장치를 피험자의 구강 점막 표면에 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피험자에서 통증의 치료 방법에 관한 것이다. 그 방법은 일반적으로 치료학적 유효량의 부프레노르핀이 약 30 분 미만 내에 전달되도록 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 치료학적 유효량의 부프레노르핀을 피험자에게 경점막으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 만성 통증은 피험자에서 경감된다. 또 다른 실시양태에서, 급성 통증은 피험자에서 경감된다. 또 다른 실시양태에서, 통증은 돌발성 압 통증이다.

[0015] 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피험자에 대한 유효량의 부프레노르핀의 직접 경점막 투여에 적합한 점막점착성 전달 장치에 관한 것이다. 그 점막점착성 장치는 일반적으로 중합체 확산 환경 내에 배치된 부프레노르핀; 및 단방향 구배가 점막 표면에 도포시 생성되도록 중합체 확산 환경과 관련하여 배치된 장벽 환경을 포함한다. 하나의 실시양태에서, pH는 약 4.0 내지 약 7.5, 예를 들면, 약 6.0 또는 약 7.25이다. 또 다른 실시양태에서, 그 장치는 점막에 대한 부프레노르핀의 단방향 전달을 촉진하는 하나 이상의 추가 층을 추가로 포함한다.

[0016] 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 그 장치는 pH 완충제를 포함한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 그 장치는 협측 투여 또는 설하 투여에 적합하다.

[0017] 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 그 장치는 점막점착성 디스크이다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 약제는 상이한 투약량을 설계하도록 형성된 점막점착성 필름으로서 제제화된다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 그 장치는 점막점착성 중합체 확산 환경에 인접하게 배치된 백킹 층(backing layer)을 포함한다.

[0018] 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 그 장치는 오피오이드 길항제를 추가로 포함한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 그 장치는 날록손을 추가로 포함한다.

[0019] 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 그 장치는 충상화된 가요성 장치이다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경은 경점막 투여를 위한 완충된 환경을 갖는다.

[0020] 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 경점막 투여 부위에서의 자극은 실질적으로 존재하지 않는다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 30 분에 걸쳐 약 50% 통증 감소를 경험한다.

[0021] 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 중합체 확산 환경은 하나 이상의 이온성 중합체 시스템, 예를 들면, (임의로 가교된) 폴리아크릴산, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 중합체 확산 환경은 완충제 시스템, 예를 들면, 시트르산, 벤조산 나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 그 장치는 최소 구강 촉감을 나타내도록 하는 두께를 갖는다. 일부 실시양태에서, 그 장치는 약 0.25 mm의 두께를 갖는다.

[0022] 일부 실시양태에서, 본 발명은 피험자에 대한 유효량의 펜타닐, 펜타닐 유도체, 부프레노르핀 또는 부프레노르핀 유도체의 직접 경점막 투여에 적합한 가요성, 생분해성 및 점막점착성 전달 장치에 관한 것이다. 그 점막점착성 장치는 중합체 확산 환경 내에 배치된 펜타닐, 펜타닐 유도체, 부프레노르핀 또는 부프레노르핀 유도체를 포함하는 점막점착성 층으로서, 중합체 확산 환경은 펜타닐 또는 펜타닐 유도체의 경우 약 7.25의 pH를 갖거나 또는 부프레노르핀 또는 부프레노르핀 유도체의 경우 약 6의 pH를 갖는 것인 점막점착성 층; 및 점막점착성 층에 인접하게 그리고 점막점착성 층과 경계를 서로 접하게 배치된 장벽 환경을 포함하는 백킹 층을 포함한다. 그 장치는 구강 촉감을 전혀 갖지 않거나 또는 최소 구강 촉감을 가지며 유효량의 펜타닐, 펜타닐 유도체, 부프레노르핀 또는 부프레노르핀 유도체를 약 30 분 미만 내에 경점막으로 전달할 수 있고; 단방향 구배는 점막 표면



에 장치의 도포시 생성된다.

## 과제의 해결 수단

### [0023] 발명의 상세한 설명

[0024] 본 발명은 적어도 부분적으로 약제의 경점막 흡수는 신규한 중합체 확산 환경을 이용함으로써 향상될 수 있다는 발견에 기초한다. 이러한 중합체 확산 환경은, 예를 들면, 그 내부에 포함된 약제의 절대 생체이용율이 향상되며, 또한 신속한 개시를 제공하므로 유리하다. 추가로, 선행 기술의 장치에 비해 치료학적 효과를 전달하기 위해 더 적은 약제가 장치에서 필요하다. 이는 장치가 덜 남용되게 하고, 약제가 오피오이드와 같은 통제된 물질일 때 중요한 고려사항이다. 본원에 보다 자세히 기재된 중합체 확산 환경은 약제의 향상된 전달 프로파일 및 보다 효율적인 전달을 제공한다. 또한, 중합체 확산 환경의 추가 이점은 본원에 기재되어 있다.

[0025] 청구항의 주제를 보다 명확히 그리고 간결히 설명하기 위해, 다음의 정의는 본원에 사용된 용어의 의미에 대한 가이드라인을 제공하기 위한 것이다.

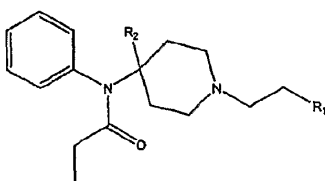
[0026] 본원에 사용된 단수는, 달리 기재되어 있지 않은 한, "하나 이상" 또는 "적어도 하나"를 의미한다. 즉, 단수에 의한 본 발명의 임의의 요소에 대한 의미는 그 요소의 하나 이상이 존재하는 가능성을 배제하지 않는다.

[0027] 본원에 사용된 용어 "급성 통증"은 3 개월 내지 6 개월과 같은 단기간을 특징으로 하는 통증을 의미한다. 급성 통증은 통상적으로 조직 손상과 관련되고, 용이하게 설명하고 관찰할 수 있는 방식으로 징후를 나타낸다. 급성 통증은, 예를 들면, 발한 또는 심장 박동 증가를 야기할 수 있다. 또한, 급성 통증은 시간에 따라 증가할 수 있고/있거나 간헐적으로 발생할 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "만성 통증"은 부상 또는 질병에 대해 일반적인 회복 기간을 넘어 지속하는 통증을 의미한다. 만성 통증은 연속적일 수 있거나 간헐적일 수 있다. 만성 통증의 일반적인 원인은 관절염, 암, 반사성 교감 신경계 기능장애 증후군(RSDS: Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome), 반복사용 스트레스 증후군, 대상포진, 두통, 섬유근통, 및 당뇨병성 신경병증을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "돌발성 통증"은 피험자가 규칙적으로 통증 약제를 섭취하는 경우더라도 만성 통증에 걸쳐 발생하는 중간 정도 내지 심한 정도의 통증의 빈번한 그리고 격렬한 재발(flare)을 특징으로 하는 통증을 의미한다. 돌발성 통증의 특징은 일반적으로 최고 중증도에 대한 짧은 도달 시간(예를 들면, 3 내지 5 분); 극도의 중증도; 통증의 짧은 지속시간(예를 들면, 15 내지 30 분); 및 빈번한 발병(예를 들면, 1 일 1 내지 5 회 에피소드)을 포함한다. 돌발성 통증은 명확한 촉진 사건 없이 예기치않게 발생할 수 있거나, 또는 돌발성 통증은 촉진된 사건일 수 있다. 돌발성 통증의 발병은 약 50% 내지 60%의 시간을 예측할 수 있다. 암을 지닌 환자에서 통상적으로 발견되더라도, 돌발성 통증은 하요통, 경부통 및 견갑통, 중간 정도 내지 심한 정도의 골관절염을 지닌 환자, 그리고 심한 정도의 편두통을 지닌 환자에서도 발생한다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "펜타닐"은, 달리 기재되어 있지 않은 한, 임의의 약학적으로 허용가능한 형태의 펜타닐(이의 염, 에스테르, 및 프로드럭을 포함하지만, 이에 국한되지는 않음)을 포함한다. 용어 "펜타닐"은 펜타닐 시트레이트를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "펜타닐 유도체"는 펜타닐과 유사한 구조와 기능을 갖는 화합물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 펜타닐 유도체는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함한다:



[0031] 상기 식 중,

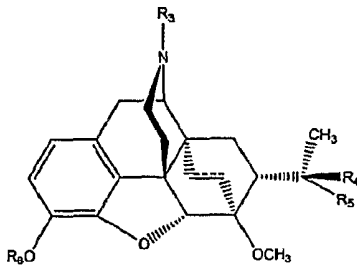
[0032] R<sub>1</sub>은 아릴기, 헤테로아릴기 또는 -COO-C<sub>1-4</sub> 알킬기로부터 선택되고,

[0033] R<sub>2</sub>는 -H, -C<sub>1-4</sub> 알킬-O-C<sub>1-4</sub> 알킬기 또는 -COO-C<sub>1-4</sub> 알킬기로부터 선택된다.

[0034] 펜타닐 유도체는 알펜타닐, 설펜타닐, 레미펜타닐 및 카르펜타닐을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다.



[0036] 본원에 사용된 용어 "부프레노르핀"은, 달리 기재되어 있지 않은 한, 부프레노르핀의 임의의 약학적으로 허용가능한 형태(이의 염, 에스테르, 및 프로드럭을 포함하지만, 이에 국한되지는 않음)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "부프레노르핀 유도체"는 부프레노르핀과 유사한 구조와 기능을 갖는 화합물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 펜타닐 유도체는 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함한다:



[0037]

[0038] 상기 식 중,



[0039] 은 이중 또는 단일 결합이고,

[0040] R<sub>3</sub>은 -C<sub>1-4</sub> 알킬기 또는 사이클로알킬 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬기로부터 선택되고,

[0041] R<sub>4</sub>는 -C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고,

[0042] R<sub>5</sub>는 OH이거나, 또는 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>와 함께 =O기를 형성하고,

[0043] R<sub>6</sub>은 -H 또는 -C<sub>1-4</sub> 알킬기로부터 선택된다.

[0044] 부프레노르핀 유도체는 에토르핀 및 디프레노르핀을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다.

[0045] 본원에 사용된 "중합체 확산 환경"은 점막 표면에서의 중합체 확산 환경의 접촉에 의한 구배의 생성시 점막 표면에 약제의 유동을 허용할 수 있는 환경을 의미한다. 수송된 약제의 유동은 그 환경 중에 포함된 약제의 이온성 성질 및/또는 중합체 또는 중합체들의 이온성 성질을 고려하여 pH 등에 의해 조작할 수 있는 그 환경의 확산도와 비례적으로 관련된다.

[0046] 본원에 사용된 "장벽 환경"은 약제의 유동을 이의 방향에서 느리게 할 수 있거나 중지시킬 수 있는, 층 또는 코팅 등의 형태의 환경을 의미한다. 일부 실시양태에서, 장벽 환경은 점막 방향으로의 약제의 유동을 제외하고는 약제의 유동을 중지시킨다. 일부 실시양태에서, 장벽은, 예를 들면, 약제가 타액에 의해 거의 세척되지 않거나 또는 전혀 세척되지 않도록 충분하게 약제의 유동을 상당히 느리게 한다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "단방향 구배"는 장치를 통해, 예를 들면, 중합체 확산 환경을 통해, 실질적으로 한 방향으로, 예를 들면, 피험자의 점막으로 약제(예를 들면, 펜타닐 또는 부프레노르핀)의 유동을 허용하는 구배를 의미한다. 예를 들면, 중합체 확산 환경은 백킹 층 또는 필름에 인접하게 배치된 층 또는 필름의 형태의 점막점착성 중합체 확산 환경일 수 있다. 점막투여시, 구배는 점막점착성 중합체 확산 환경과 점막 사이에 생성되고, 약제는 점막점착성 중합체 확산 환경으로부터 실질적으로 점막을 향해 한 방향으로 유동한다. 일부 실시양태에서, 약제의 일부 유동은 구배에 걸쳐 완전히 단방향이다. 하지만, 통상적으로 약제의 자유 유동은 모든 방향으로 존재하지 않는다. 이러한 단방향 유동은, 예를 들면, 도 4와 관련하여 본원에 보다 자세히 기재되어 있다.

[0048] 본원에 사용된 피험자의 "치료" 또는 피험자를 "치료하는"은 (예를 들면, 통증을 경감시키기 위해) 질환 또는 장애, 또는 질환 또는 장애의 증후를 예방하거나, 고치거나, 회복시키거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 바꾸거나, 치유하거나, 호전시키거나, 개선되거나, 안정화시키거나 또는 영향을 미칠 목적으로 피험자에 대한 약물 투여를 포함한다.

[0049] 용어 "피험자"는 인간, 개, 고양이, 및 다른 포유동물과 같은 살아 있는 유기체를 의미한다. 본 발명의 장치 중에 포함된 약제의 투여는 피험자의 치료에 효과적인 투약량으로 그리고 피험자의 치료에 효과적인 시간의 기간 동안 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 피험자는 인간이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치의 약동학 프로파일은 남성 및 여성 피험자에 대해 유사하다. 치료학적 효과를 성취하기 위해 필요한 약물의 "유효량"은 피

협자의 나이, 성별, 및 체중과 같은 인자에 따라 변할 수 있다. 투약 섭생(dosage regimen)을 조정하여 최적의 치료학적 반응을 제공할 수 있다. 예를 들면, 몇몇 분할 용량은 매일 투여할 수 있거나 또는 용량은 치료학적 상황의 위급에 따라 지시된 바대로 비례적으로 감소할 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "경점막"은 점막성 막을 통한 임의의 투여 경로를 의미한다. 예로는 협측, 설하, 경비, 질, 및 직장을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다. 하나의 실시양태에서, 투여는 협측이다. 하나의 실시양태에서, 투여는 설하이다. 본원에 사용된 용어 "직접 경점막"은 협측 및/또는 설하 등과 같은 구강 점막을 통한 점막 투여를 의미한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "수 침식성" 또는 "적어도 부분적으로 수 침식성"은 무시할 만한 수 침식성으로부터 완전한 수 침식성에 이르는 수 침식성을 나타내는 물질을 의미한다. 그 물질은 수 중에서 용이하게 용해될 수 있거나 또는 장기간에 걸쳐 수 중에서 어렵게 오직 부분적으로 용해될 수 있다. 더욱이, 그 물질은 체액의 보다 복잡한 성질로 인해 물과 비교하여 체액 중에서 상이한 침식성을 나타낼 수 있다. 예를 들면, 수 중에서 무시할 만하게 침식성인 물질은 약간 내지 보통의 체액 중의 침식성을 나타낼 수 있다. 그러나, 다른 예에서, 물 및 체액 중의 침식성은 대략 동일할 수 있다.

[0052] 본 발명은 약제를 피험자에게 균일하게 그리고 예측가능하게 전달하는 경점막 전달 장치를 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 장치를 사용하는 피험자에 대한 약제의 전달 방법을 제공한다. 따라서, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 피험자에 대한 유효량의 약제, 예를 들면, 펜타닐 또는 펜타닐 유도체 또는 부프레노르핀의 직접 경점막 투여에 적합한 점막점착성 전달 장치에 관한 것이다. 점막점착성 장치는 일반적으로 중합체 확산 환경 내에 배치된 약제를 포함하고, 단방향 구배가 점막 표면에 도포시 생성되도록 하는 장벽을 갖고, 그 장치는 약제를 피험자에게 단방향 방식으로 전달할 수 있다. 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 장치를 사용하는 피험자에 대한 약제의 전달 방법을 제공한다.

[0053] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피험자에 대한 약제, 예를 들면, 펜타닐, 펜타닐 유도체 및/또는 부프레노르핀의 직접 경점막 전달의 향상 방법에 관한 것이다. 그 방법은 일반적으로 생분해성 약물 전달 장치를 피험자의 구강 점막 표면에 투여하는 단계를 포함하고, 그 장치는 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 약제; 및 단방향 구배가 점막 표면에 도포시 생성되도록 중합체 확산 환경과 관련하여 배치된 장벽 환경을 포함하고, 유효량의 약제는 피험자에게 전달된다.

[0054] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 피험자에서 통증의 치료 방법에 관한 것이다. 그 방법은 일반적으로 치료학적 유효량의 약제가 약 30 분 미만 내에 전달되도록 하는 그리고 통증이 치료되도록 하는 두께를 갖는 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 치료학적 유효량의 약제, 예를 들면, 펜타닐, 펜타닐 유도체 및/또는 부프레노르핀을 피험자에게 경점막으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제는 약 25 분 미만 내에 전달된다. 일부 실시양태에서, 약제는 약 20 분 미만 내에 전달된다.

[0055] 상기 방법 및 장치의 일부 실시양태에서, 유효량은 경점막으로 전달된다. 또 다른 실시양태에서, 유효량은 경점막으로 그리고 위장관 흡수에 의해 전달된다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 유효량은 경점막으로 전달되고, 위장관 흡수를 통한 전달은 적어도 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간, 3 시간, 3.5 시간, 또는 4 시간 이상과 같은 원하는 시간의 기간 동안 통증 완화 등을 증대시키고/유지시킨다.

[0056] 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 0.20 시간 이하의 통증 완화 개시 시간( $T_{first}$ ) 및 약 1.6 시간 이상의 최고 혈장 농도 도달 시간( $T_{max}$ )을 달성하도록 점막에 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 직접 전달하는 경점막 전달 장치에 관한 것이다. 신속한 개시와 지연된 최대 농도와와의 조합은, 중간 정도 내지 심한 정도의 통증의 재발을 경감시키기 위한 즉시 완화가 제공되지만 지속성 또한 후속적인 재발을 경감시키기 위해 제공되므로, 암을 겪는 오피오이드 내약성 환자에서 돌발성 압 통증(BTP)에 대한 완화와 같은 통증을 치료할 때 특히 유리하다. 종래 전달 시스템은 즉시 완화 또는 후속적인 악화(flare-ups) 중 어느 하나를 해소할 수 있지만, 이러한 실시양태의 장치는 둘 다를 해소하므로 유리하다.

# 표 1

[0057] 경점막 장치의 선택된 약동학 특성.

	$T_{first}$	$T_{max}$	총 생체이용율
BEMA pH 7.25	0.15 시간	1.61 시간	70%

악티크 <sup>®</sup>	0.23 시간	2.28 시간	47%
펜토라 <sup>®</sup>	0.25 시간*	0.50 시간	65%

[0058] \* 제1 시점이 측정된, 주요 완화의 개시로서 보고됨.

[0059] 본 발명의 장치는 본원에 보다 자세히 기재된 바대로 많은 추가의 또는 대안적인 바람직한 특성을 가질 수 있다. 따라서, 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 50% 이상의 직접 협측 흡수 및 약 70% 이상의 절대 생체이용율로 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 전달하는 경점막 전달 장치에 관한 것이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약 800  $\mu$ g의 펜타닐을 포함하는 장치로서, 피험자에게 경점막 투여시 다음과 같은 하나 이상의 생체내 혈장 프로파일: 약 1.10 ng/mL 이상의  $C_{max}$ ; 약 0.20 시간 이하의  $T_{first}$ ; 및 약 10.00 hr  $\cdot$  ng/mL 이상의  $AUC_{0-24}$ 를 나타내는 장치에 관한 것이다

[0060] 통증은 임의의 질환, 장애, 증상 및/또는 상황에 의해 야기되는, 당해 분야에 공지된 임의의 통증일 수 있다. 일부 실시양태에서, 만성 통증은 본 발명의 방법을 사용하여 피험자에서 경감된다. 또 다른 실시양태에서, 급성 통증은 본 발명의 방법을 사용하여 피험자에서 경감된다. 만성 통증은 암, 반사성 교감신경계 기능장애 증후군(RSDS), 및 편두통을 포함하는 많은 근원으로부터 발생할 수 있다. 급성 통증은 통상적으로 조직 손상과 직접 관련되고, 예를 들면, 3 개월 내지 6 개월의 비교적 단시간 동안 지속된다. 또 다른 실시양태에서, 통증은 돌발성 암 통증이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 장치는 피험자에서 돌발성 통증을 경감시키기 위해 사용할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 장치는 이전에 만성 오피오이드 치료법에서 피험자에서 돌발성 통증을 치료하기 위해 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치 및 방법은 신속한 무통각을 제공하고/하거나 펜타닐의 초회 통과 대사(first pass metabolism)를 회피함으로써, 경구 약제와 같은 다른 치료보다 더 신속한 돌발성 통증 완화를 결과적으로 생성시킨다.

[0061] 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 30 분에 걸쳐 약 50% 통증 감소를 경험한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 30 분에 걸쳐 약 60% 통증 감소를 경험한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 30 분에 걸쳐 약 70% 통증 감소를 경험한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 30 분에 걸쳐 약 80% 통증 감소를 경험한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 30 분에 걸쳐 약 90% 통증 감소를 경험한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 30 분에 걸쳐 약 100% 통증 감소를 경험한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 25 분에 걸쳐 약 50% 통증 감소를 경험한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 피험자는 약 20 분에 걸쳐 50% 통증 감소를 경험한다.

[0062] 어느 특정 이론에 구속되고자 함이 없이, 점막점착성 중합체 확산 환경(예를 들면, 중합체의 pH 및 이온성 성질)은 약제(예를 들면, 펜타닐 또는 부프레노르핀과 같은 약염기성 약물)가 점막점착성 중합체 확산 환경을 통해 점막에 신속히 이동할 수 있도록 하는 한편, 또한 점막에 의한 효율적인 흡수를 허용하도록 하므로, 약제의 전달은 특히 효과적인 것으로 생각된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, pH는 약제의 이동을 허용하도록 충분히 낮은 한편, 흡수에 충분히 높다.

[0063] 일부 실시양태에서, 점막점착성 중합체성 확산 환경은 원하는 pH가 점막 투여 부위에서 유지되도록 하는 완충된 pH를 갖는 층이다. 따라서, 흡수에 미치는 임의의 효과를 비롯하여, 피험자에서 또는 피험자들 사이에서 (예를 들면, 최근 소비한 음식 또는 음료로 인해) 직면하는 pH의 임의의 변동의 효과는 감소되거나 제거된다.

[0064] 따라서, 본 발명의 하나의 이점은 장치들 사이에서, 그리고 룯트마다 (예를 들면, 성분의 pH의 변화로 인한) 장치의 특성의 변동성은 감소되거나 제거된다는 점이다. 어느 특정 이론에 구속되고자 함이 없이, 본 발명의 중합체 확산 환경은, 예를 들면, 완충된 pH를 유지시킴으로써 변동을 감소시키는 것으로 생각된다. 훨씬 또 다른 이점은, 예를 들면, 장치의 변동성이 감소되거나 제거되도록, (예를 들면, 음식 또는 음료 또는 다른 약제를 최근 소비하였는지의 여부로 인한) 투여 부위에서의 pH 변동성이 감소되거나 제거된다는 점이다.

[0065] 본 발명에서 사용하기 위한 약제는 경점막으로 투여할 수 있는 임의의 약제를 포함한다. 약제는 특정한 점막성 막 또는 구역, 예를 들면 협측 및 비강, 목, 질, 소화관 또는 복막에 대한 국소 전달에 적합할 수 있다. 대안적으로, 약제는 이러한 점막성 막을 통한 전신 전달에 적합할 수 있다.

[0066] 하나의 실시양태에서, 약제는 오피오이드일 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 오피오이드는, 예를 들면, 알펜타닐, 알틸프로딘, 알파프로딘, 아포모르핀, 아닐레리딘, 아포코데인, 벤질모르핀, 벤지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로나타젠, 코데인, 사이클로르판, 시프레노르핀, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 텍스트로프로폭시펜, 데조신, 디암프로마이드, 디아모르폰, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 디메녹사돌, 엡타조신, 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 펜타닐, 펜캄파민, 페네틸린, 하이드로코돈, 하이드로모르핀, 하이드록시메틸모르피난, 하이드록시페티딘, 이소메타돈, 레보메타돈, 레보펜아실모르판, 레보르파놀, 로펜타닐, 마진돌, 메페리딘, 메타조신, 메타돈, 메틸모르핀, 모다피닐, 모르핀, 날부펜, 네코모르핀, 노르메타돈, 노르모르핀, 아편, 옥시코돈, 옥시모르폰, 풀코딘, 프로파돌 레미펜타닐, 설펜타닐, 트라마돌, 상응하는 유도체, 생리학적으로 허용가능한 화합물, 염 및 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약제는 펜타닐, 예를 들면, 펜타닐 시트레이트이다. 일부 실시양태에서, 약제는 부프레노르핀이다.

[0067] 본 발명의 장치 내로 혼입하고자 하는 펜타닐 또는 부프레노르핀과 같은 약제의 양은 투여하고자 하는 원하는 치료 투약량에 의존하고, 예를 들면, 펜타닐 또는 펜타닐 유도체는 본 발명의 장치의 약 0.001 중량% 내지 약 50 중량%로, 그리고 일부 실시양태에서 약 0.005 중량% 내지 약 35 중량%로 존재할 수 있거나, 또는 부프레노르핀은 본 발명의 장치의 약 0.001 중량% 내지 약 50 중량%로, 그리고 일부 실시양태에서 약 0.005 중량% 내지 약 35 중량%로 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 장치는 약 3.5 중량% 내지 약 4.5 중량%의 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 장치는 약 3.5 중량% 내지 약 4.5 중량%의 부프레노르핀을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 장치는 약 800  $\mu\text{g}$ 의 펜타닐, 예를 들면, 펜타닐 시트레이트를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 장치는 약 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500, 1600 또는 2000  $\mu\text{g}$ 의 펜타닐, 예를 들면, 펜타닐 시트레이트 또는 펜타닐 유도체를 포함한다. 이들 값 및 범위 사이의 모든 값 및 범위는 본 발명에 의해 포함하고자 한다는 것으로 이해된다. 또 다른 실시양태에서, 장치는 약 800  $\mu\text{g}$ 의 부프레노르핀을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 장치는 약 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500, 또는 2000  $\mu\text{g}$ 의 부프레노르핀을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 장치는 약 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500, 1600 또는 2000  $\mu\text{g}$ 의 본원에 기재된 임의의 약제를 포함한다.

[0068] 유효량에 도달하기 위한 하나의 접근법은 환자가 단일 200 mcg 단위로 시작하여 유효량에 도달할 때까지 또는, 유효량이 일단 확인되면, 복수 디스크로서 800 mcg(4 단위) 용량에 도달할 때까지 도포된 단위의 수를 점진적으로 증가시키도록 복수 투약량 단위에 의한 적정을 통해 이루어진다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은, 돌발성 통증 에피소드의 제어에 필요한 펜타닐 등의 오피오이드의 용량은 종종 용이하게 예측되지 않으므로, 통증을 완화시키고 최소 독성을 생성시키는 용량을 확인하기 위한 적정 상을 또한 포함한다. 본 발명의 장치의 표면적과 약동학 프로파일 사이의 선형 관계는 적절한 용량을 확인하기 위한 단일 또는 복수 디스크의 도포, 이어서 동량의 약제를 포함하는 단일 디스크의 대체를 통해 용량 적정 공정에서 이용할 수 있다.

[0069] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 장치는 종래 장치보다 피험자에게 전신적으로 더 많은 양의 펜타닐을 전달할 수 있다. 악티크<sup>®</sup> 경구 경점막 펜타닐 시트레이트에 대한 라벨에 따르면, 악티크 제품 중의 대략 25%의 펜타닐은 협측 점막을 통해 흡수되고, 삼킨 나머지 75% 중, 총 펜타닐의 또 다른 25%는 총 50%의 총 생체이용율을 위해 GI 관에서 흡수를 통해 이용가능해진다. 펜토라 펜타닐 협측(Fentora Fentanyl Buccal) 정제 문헌에 따르면, 펜토라 제품 중의 대략 48%의 펜타닐은 협측 점막을 통해 흡수되고, 나머지 52% 중, 총 펜타닐의 또 다른 17%는 총 65%의 총 생체이용율을 위해 GI 관에서 흡수를 통해 이용가능해진다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치 내에 배치된 약 30% 초과인 펜타닐은 점막에 의한 흡수를 통해 전신적으로 이용가능해지거나 또는 생체이용가능해진다. 일부 실시양태에서, 약 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 초과는 점막 흡수를 통해 전신적으로 이용가능해진다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치 내에 배치된 약 55%, 60%, 65% 또는 70% 초과인 펜타닐은 임의의 경로, 점막 및/또는 GI 관에 의해 전신적으로 이용가능해지거나 또는 생체이용가능해진다. 일부 실시양태에서, 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 초과는 전신적으로 이용가능해진다.

[0070] 따라서, 본 발명의 장치 및 방법의 또 다른 이점은, 본 발명의 장치는 종래 장치보다 펜타닐 또는 부프레노르핀과 같은 약제를 더 효율적으로 전달하므로, 동량의 약제를 전달하기 위해 종래 장치에서 포함되어야 하는 것보다 더 적은 약제가 포함될 수 있다는 점이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는 그 장치가 부착된 점막 표면에 자극을 주지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는, 그 장치가 날록손과 같은 오피오이드 길항제를 포함하는 경우더라도, 변비를 거의 발생시키지 않거나 또는 전혀 발생시키지 않는다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 통증을 치료하기에 효과적인 양으로 펜타닐 또는 펜타닐 유도체를 전달하는 펜타닐 또는



펜타닐 유도체를 포함하는 경점막 전달 장치로서, 펜타닐 또는 펜타닐 유도체의 전달과 관련하여 구강 자극, 구강 궤양 및/또는 변비가 미미하거나 또는 제거되는 것인 경점막 전달 장치에 관한 것이다.

- [0071] 또 다른 이점은, 펜타닐 또는 부프레노르핀과 같은 약제가 장치 중에 덜 필요하므로, 즉 혈류 내로의 주사의 경우 남용자가 추출하고자 하는 약제가 적으므로, 본 발명의 장치는 종래 장치보다 덜 남용되게 된다는 점이다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는 장치 중에 존재하는 약제의 양에 실질적으로 직접적으로 비례하는 용량 반응을 갖는다. 예를 들면, 500  $\mu\text{g}$  용량에 대해  $C_{\text{max}}$ 가 10 ng/mL인 경우, 일부 실시양태에서 1000  $\mu\text{g}$  용량은 대략 20 ng/mL의  $C_{\text{max}}$ 를 제공할 것으로 예상된다. 어느 특정 이론에 구속되고자 함이 없이, 피험자에서 적정한 용량을 결정시 유리한 것으로 생각된다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는 추가로 오피오이드 길항제를 임의의 다양한 형태로, 예를 들면, 옴, 옴기, 유도체로서, 또는 다른 상응하는 생리학적으로 허용가능한 형태로 포함한다. 본 발명에 사용하기 위한 오피오이드 길항제는 날록손, 날트렉손, 날메펜, 날리드, 날렉손, 날로르핀, 날루핀, 시클라조신, 레발로르판 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 또는 이들의 조합물을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다. 하나의 실시양태에서, 장치는 날록손을 추가로 포함한다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 중합체 확산 환경의 특성은 이의 pH에 의해 달성된다. 하나의 실시양태에서, 예를 들면, 약제가 펜타닐일 때, 본 발명의 장치에서 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 약 6.5 내지 약 8이다. 또 다른 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 약 7.25이다. 또 다른 실시양태에서, pH는 약 7.0 내지 약 7.5, 또는 약 7.25 내지 7.5이다. 또 다른 실시양태에서, pH는 약 6.5, 7.0, 7.5, 8.0 또는 8.5, 또는 이들의 임의의 증분 값일 수 있다. 이들 값 및 범위 사이의 모든 값 및 범위는 본 발명에 의해 포함하고자 한다는 것으로 이해된다.
- [0075] 하나의 실시양태에서, 예를 들면, 약제가 부프레노르핀일 때, 본 발명의 장치에서 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 약 4.0 내지 약 7.5이다. 또 다른 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 약 6.0이다. 하나의 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 약 5.5 내지 약 6.5, 또는 약 6.0 내지 6.5이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 약 7.25이다. 또 다른 실시양태에서, pH는 약 7.0 내지 7.5, 또는 약 7.25 내지 7.5이다. 또 다른 실시양태에서, 장치의 pH는 약 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 또는 7.5, 또는 이들의 임의의 증분 값일 수 있다. 이들 값 및 범위 사이의 모든 값 및 범위는 본 발명에 의해 포함하고자 한다는 것으로 이해된다.
- [0076] 점막점착성 중합체 확산 환경의 pH는 완충제의 사용, 또는 본 발명의 장치의 조성의 조정을 비롯(이에 국한되지는 않음)한 방법에 의해 조정하고/하거나 유지시킬 수 있다. 예를 들면, 장치 중에 포함된 시트르산과 같은 산화제의 양과 같이 pH에 영향을 미치는 본 발명의 장치의 성분의 조정은 장치의 pH를 조정한다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 중합체 확산 환경의 특성은 이의 완충능에 의해 달성된다. 일부 실시양태에서, 완충제는 점막점착성 점막점착성 중합체 확산 환경 중에 포함된다. 본 발명에 사용하기에 적합한 완충제는 예를 들면, 인산 나트륨과 같은 인산염; 인산이수소나트륨 및 인산이수소칼륨과 같은 1염기성 인산염; 인산수소이나트륨 및 인산 수소이칼륨과 같은 2염기성 인산염; 시트르산나트륨(무수물 또는 탈수물)과 같은 시트르산염; 중탄산나트륨 및 중탄산칼륨과 같은 중탄산염을 포함하고 이들을 사용할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단일 완충제, 예를 들면, 2염기성 완충제가 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 완충제의 조합물, 예를 들면, 3염기성 완충제와 1염기성 완충제의 조합물을 사용할 수 있다.
- [0078] 하나의 실시양태에서, 장치의 점막점착성 중합체 확산 환경은 약제의 경점막 투여를 위해 완충된 환경, 즉, 안정화된 pH를 갖는다. 장치의 완충된 환경은 피험자에 대한 약제의 최적 투여를 허용한다. 예를 들면, 완충된 환경은 투여 전의 점막의 상황에 주의하지 않고 사용할 때 점막에서 원하는 pH를 제공할 수 있다.
- [0079] 따라서, 다양한 실시양태에서, 장치는 투여 전에 또는 동안 피험자가 소비한 약제, 음식 및/또는 음료 등으로 인한 투여 부위에서의 pH 변동성을 감소시키거나 제거하는 완충된 환경을 갖는 점막점착성 중합체 확산 환경을 포함한다. 따라서, 피험자에서 하나의 투여로부터 다음 투여로의 투여 부위에서 직면하는 pH 변동은 약제의 흡수에 대해 최소 효과를 가질 수 있거나 또는 전혀 효과를 가질 수 없다. 추가로, 상이한 환자들 사이의 투여 부위에서의 pH 변동은 약제의 흡수에 대해 거의 효과를 갖지 않거나 또는 전혀 효과를 갖지 않는다. 따라서, 완충된 환경은 약제의 경점막 투여 동안 감소된 피험자내 및 피험자의 변동성을 허용한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 경점막 투여를 위해 완충된 환경을 갖는 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 약제를 포함하는

장치를 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 약제의 흡수 향상 방법에 관한 것이다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 점막 투여를 위해 완충된 환경을 갖는 점막점착성 중합체 확산 환경 내에 배치된 약제를 포함하는 장치를 투여하는 단계를 포함하는 피험자에 대한 치료학적 유효량의 약제의 전달 방법에 관한 것이다.

- [0080] 본 발명의 장치는, 예를 들면, 미국 특허 제6,159,498호, 미국 특허 제5,800,832호, 미국 특허 제6,585,997호, 미국 특허 제6,200,604호, 미국 특허 제6,759,059호 및/또는 PCT 공보 제05/06321호에 기재된 장치의 성분, 층 및/또는 조성물의 임의의 조합물 또는 하위조합물을 포함할 수 있다. 이들 특허 및 공보의 전체 내용은 이의 전문으로 참조 문헌으로 본원에 인용된다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 중합체 확산 환경의 특성은 그 환경에서 사용된 중합체의 이온성 성질에 의해 달성된다. 하나의 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경은 수 침식성이고 생점착성(bioadhesive) 중합체(들) 및 임의로, 제1 필름 형성 수 침식성 중합체(들)로부터 제조할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 중합체 확산 환경은 하나 이상의 이온성 중합체 시스템, 예를 들면, (임의로 가교된) 폴리아크릴산, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경은 생체점착할 수 있는 하나 이상의 약리학적으로 허용가능한 중합체("생점착성 중합체")를 포함할 수 있고 임의로 하나 이상의 제1 필름 형성 수 침식성 중합체("필름 형성 중합체")를 포함할 수 있다. 대안적으로, 점막점착성 중합체 확산 환경은 생점착성 중합체 및 제1 필름 형성 중합체 둘 다로서 기능하는 단일 중합체로부터 형성할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 수 침식성 점막점착성 중합체 확산 환경은 다른 제1 필름 형성 수 침식성 중합체(들) 및 수 침식성 가소제(들), 예를 들면, 글리세린 및/또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함할 수 있다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 수 침식성 점막점착성 중합체 확산 환경의 생점착성 중합체는 임의의 수 침식성 치환된 셀룰로스 중합체 또는 치환된 올레핀 중합체를 포함할 수 있고, 치환기는 카복실산기, 하이드록실 알킬기, 아민기 및 아미드기와 같은 이온 또는 수소 결합할 수 있다. 하이드록실 함유 셀룰로스 중합체의 경우, 알킬기와 하이드록시알킬기의 조합물이 생체점착 특성의 제공에 바람직하고 이들 2 기의 비는 수팽윤성 및 수분산성에 대해 효과를 가진다. 예로는 부분적으로 가교결합될 수 있는 폴리아크릴산(PAA), 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(NaCMC), 보통 내지 고도 치환된 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 폴리비닐피롤리돈(PVP, 임의로 부분적으로 가교결합될 수 있음), 보통 내지 고도 치환된 하이드록시에틸메틸 셀룰로스(HEMC) 또는 이들의 조합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, HEMC는 하나의 중합체로부터 형성된 점막점착성 중합체 확산 환경에 대해 상기 기재된 바대로 생점착성 중합체 및 제1 필름 형성 중합체로서 사용할 수 있다. 이러한 생점착성 중합체는 건조 시스템 상태에서 우수한 그리고 즉각적인 점막점착성 특성을 가지므로 바람직하다.
- [0084] 점막점착성 중합체 확산 환경의 제1 필름 형성 수 침식성 중합체(들)는 바람직하게는 수소 결합을 효과적으로 향상시키는 하이드록시알킬기 대 알킬기의 비를 갖는 하이드록시알킬 셀룰로스 유도체 및 하이드록시알킬 알킬 셀룰로스 유도체일 수 있다. 이러한 제1 필름 형성 수 침식성 중합체(들)는 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시에틸메틸 셀룰로스(HEMC), 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 셀룰로스 중합체의 치환도는 작은 치환도로부터 약간 보통 이상의 치환도에 이른다.
- [0085] 또한, 유사한 필름 형성 수 침식성 중합체(들)를 사용할 수 있다. 필름 형성 수 침식성 중합체(들)는 이의 용해 동역학을 변화시키기 위해 임의로 가교결합될 수 있고/있거나 가소화될 수 있다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경, 예를 들면, 생분해성 점막점착성 중합체 확산 환경은 일반적으로 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 부분적으로 가교결합되거나 또는 되지 않을 수 있는 폴리아크릴산(PAA), 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(NaCMC), 및 폴리비닐피롤리돈(PVP), 또는 이들의 조합물을 포함(이에 국한되지는 않음)하는 수 침식성 중합체로 구성된다. 또한, 다른 점막점착성 수 침식성 중합체를 본 발명에서 사용할 수 있다. 용어 "폴리아크릴산"은 가교결합되지 않은 형태 및 부분적으로 가교결합된 형태, 예를 들면, 폴리카르보필 둘 다를 포함한다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 점막점착성 중합체 확산 환경은 생분해성 점막점착성 층과 같은 점막점착성 층이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는 점막점착성 중합체 확산 환경을 포함하는 생분해성 점막점착성 층을 포함한다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 중합체 확산 환경의 특성은 장벽 환경에 의해 달성된다. 장벽 환경은 약제의 유동이 실질적으로 단방향하도록 배치된다. 예를 들면, 중합체 확산 환경 내에 배치된 약제를 포함하는 층 및 공동 말단을 갖

는(co-terminus) 장벽 층을 갖는 본 발명의 예시적인 층상화된 장치(예를 들면 도 4B 참조)에서, 점막에 도포시, 일부 약제는 점막 또는 장벽 층에 의해 제한되지 않는 경계로 이동할 수 있고 심지어 그 경계를 횡단할 수 있다. 또 다른 본 발명의 예시적인 층상화된 장치(예를 들면 도 4C 참조)에서, 장벽 층은 장치의 도포시 점막과 직접 접촉하지 않는 점막점착성 중합체 확산 환경의 일부를 완벽히 에워쌀 수 없다. 그러나, 이러한 경우의 둘 다에서 대부분의 약제는 점막을 향해 흐른다. 장치의 도포시 점막과 직접 접촉하지 않는 점막점착성 중합체 확산 환경의 일부를 에워싸는 장벽 층을 갖는 또 다른 본 발명의 예시적인 층상화된 장치(예를 들면 도 4A 참조)에서, 점막에 도포시, 실질적으로 모든 약제는 통상적으로 점막을 향해 흐른다.

[0089] 장벽 환경은, 예를 들면, 백킹 층일 수 있다. 백킹 층은 점막점착성 중합체 확산 환경에 인접하게 배치된 추가 층으로서 포함될 수 있다. 층은 공동 말단을 가질 수 있거나, 또는 예를 들면 장벽 층은 장치의 도포시 점막과 직접 접촉하지 않는 점막점착성 중합체 확산 환경의 일부를 에워쌀 수 있다. 하나의 실시양태에서, 장치는 점막점착성 중합체 확산 환경에 인접하게 배치된 백킹 층을 포함한다. 또한, 본 발명의 장치는 제3 층 또는 코팅을 포함할 수 있다. 백킹 층은 점막점착성 중합체 확산 환경에 차례로 인접하게 배치된 층에 인접하게 배치된 층(즉, 제3 층 장치)으로서 본 발명의 장치 중에 포함될 수 있다.

[0090] 하나의 실시양태에서, 장치는 점막에 대한 약제의 단방향 전달을 촉진하는 하나 이상의 추가 층을 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 장치는 점막점착성 중합체 확산 환경에 인접하게 배치된 하나 이상의 추가 층을 추가로 포함한다. 이러한 층은 추가의 약제 또는 상이한 약제를 포함할 수 있고/있거나 타액 중에 세척되는 (본래 점막점착성 중합체 확산 환경 중의) 약제의 양을 추가로 감소시키기 위해 존재할 수 있다.

[0091] 또한, 특수 중합체 및 비중합체 재료는 윤활, 추가 용해 보호, 약물 전달 속도 제어, 및 다른 원하는 특성을 장치에 임의로 부여하기 위해 사용할 수 있다. 또한, 이러한 제3 층 또는 코팅 재료는 장치의 침식성의 동력학을 조정하기 위해 기능하는 성분을 포함할 수 있다.

[0092] 백킹 층은 하나 이상의 수 침식성, 필름 형성 중합체를 포함할 수 있는 비점착성 수 침식성 층이다. 일부 실시양태에서, 백킹 층은 점막점착성 중합체 확산 환경의 실질적인 침식 전에 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 침식되거나 용해된다.

[0093] 장벽 환경 및/또는 백킹 층은 다양한 실시양태에서 점막에 대한 약제(예를 들면, 펜타닐)의 단방향 전달을 촉진하고/하거나 점막에 대한 활성제의 전달 전에 상당한 침식에 대해 점막점착성 중합체 확산 환경을 보호하기 위해 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 수 침식성, 비점착성 백킹 층의 용해 또는 침식은 점막에 도포 후에 본 발명의 장치의 잔류 시간을 주로 제어한다. 일부 실시양태에서, 장벽 환경 및/또는 백킹 층의 용해 또는 침식은 점막에 도포 후에 본 발명의 장치로부터의 약제 유동의 방향성을 주로 제어한다.

[0094] 장벽 환경 및/또는 백킹 층(예를 들면, 수 침식성, 비점착성 백킹 층)은 하나 이상의 수 침식성, 필름 형성 중합체를 추가로 포함할 수 있다. 중합체 또는 중합체들은 폴리에테르 및 폴리알코올뿐만 아니라, 하이드록시알킬기 치환 또는 바람직하게는 보통 내지 높은 하이드록시알킬기 대 알킬기의 비를 갖는 하이드록시알킬기 및 알킬기 치환 중 어느 하나를 갖는 수소 결합 셀룰로스 중합체를 포함할 수 있다. 예로는 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시에틸메틸 셀룰로스(HEMC), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체, 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다. 수 침식성, 비점착성 백킹 층 성분은 임의로 가교결합될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 수 침식성, 비점착성 백킹 층은 하이드록시에틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 수 침식성, 비점착성 백킹 층은 점막 표면의 점착을 회피하기 위해 미끄러운 표면으로서 기능할 수 있다.

[0095] 일부 실시양태에서, 장벽 환경 및/또는 백킹 층, 예를 들면, 생분해성 비점착성 백킹 층은 일반적으로 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체, 또는 이들의 조합물을 포함(이에 국한되지는 않음)하는 수 침식성, 필름 형성의 약학적으로 허용가능한 중합체로 구성된다. 백킹 층은 다른 수 침식성, 필름 형성 중합체를 포함할 수 있다.

[0096] 본 발명의 장치는 적어도 부분적으로 원하는 잔류 시간을 제공하기 위해 사용되는 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 백킹 층의 더 느린 속도의 침식을 제공하는 적절한 백킹 층 제제의 선택의 결과이다. 따라서, 비점착성 백킹 층은 침식성이 제어되도록 추가로 개질되고, 이러한 침식성의 제어는 다른 약학 제형에서의 사용에 대해 승인받은, FDA 승인 유드라짓(Eudragit)<sup>TM</sup> 중합체, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이



트, 및 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트의 군으로부터 선택된 더 소수성인 중합체에 의해 백킹 층 필름을 코팅함으로써 수행할 수 있다. 다른 소수성 중합체는 단독으로 또는 다른 소수성 또는 친수성 중합체와 조합하여 사용할 수 있으며, 단 이러한 중합체 또는 중합체의 조합물로부터 유도된 층은 습윤 환경에서 침식된다. 용해 특성은 백킹 층 중에 포함될 때 약물의 잔류 시간 및 방출 프로파일을 변경하기 위해 조정할 수 있다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치에서 임의의 층은 입에서 이러한 층의 "가요성"을 개선시키기 위해 그리고 장치의 침식 속도를 조정하기 위해 가소제, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 글리세린을 소량, 0 내지 15 중량%로 포함할 수도 있다. 또한, 습윤제, 예를 들면, 히알uron산, 글리콜산, 및 다른 알파 하이드록실 산은 장치의 "부드러움" 및 "촉감"을 개선시키기 위해 첨가할 수도 있다. 마지막으로, 착색제 및 불투명화제는 수득된 비점착성 백킹 층을 점막점착성 중합체 확산 환경과 구별하는 것을 돕기 위해 첨가할 수 있다. 일부 불투명화제는 이산화탄, 산화아연, 규산지르코늄 등을 포함한다.

[0098] 한정된 분자량 특성을 갖는 상이한 중합체 또는 유사한 중합체의 조합물은 바람직한 필름 형성능, 기계적 특성, 및 용해의 동력학을 달성하기 위해 사용할 수 있다. 예를 들면, 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 락타이드-글리콜라이드 공중합체, 폴리-ε-카프로락톤, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 에틸 셀룰로스, 비닐 아세테이트, 셀룰로스, 아세테이트, 폴리이소부틸렌, 또는 이들의 조합물을 사용할 수 있다.

[0099] 또한, 장치는 약학적으로 허용가능한 용해 속도 개질제, 약학적으로 허용가능한 봉해 조제(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 텍스트란, 폴리카르보필, 카복시메틸 셀룰로스, 또는 폴록사머), 약학적으로 허용가능한 가소제, 약학적으로 허용가능한 착색제(예를 들면, FD&C 블루 #1), 약학적으로 허용가능한 불투명화제(예를 들면, 이산화티탄), 약학적으로 허용가능한 향산화제(예를 들면, 토코페롤 아세테이트), 약학적으로 허용가능한 시스템 형성향상제(예를 들면, 폴리비닐 알코올 또는 폴리비닐 피롤리돈), 약학적으로 허용가능한 보존제, 풍미제(예를 들면, 사카린 및 페퍼민트), 중화제(예를 들면, 수산화나트륨), 완충제(예를 들면, 1염기성 또는 3염기성 인산나트륨), 또는 이들의 조합물을 임의로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 성분은 개별적으로 장치의 최종 중량의 약 1% 이하로 존재하지만, 그 양은 장치의 다른 성분에서 따라 변할 수 있다.

[0100] 장치는 부드럽게하고/하거나 인성을 증가시키고/시키거나, 가요성을 증가시키고/시키거나, 성형 특성을 개선시키고/시키거나 달리 장치의 특성을 변경시키기 위해 하나 이상의 가소제를 임의로 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 가소제는, 예를 들면, 비교적 낮은 휘발성을 갖는 가소제, 예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면, 저분자량 PEG), 올레일 알코올, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올, 및 표준 대기압에서 약 100°C 초과인 비점을 갖는 다른 약학 등급 알코올 및 디올을 포함할 수 있다. 추가의 가소제는, 예를 들면, 폴리소르베이트 80, 트리에틸 티트레이트, 아세틸 트리에틸 티트레이트, 및 트리부틸 티트레이트를 포함한다. 추가의 적합한 가소제는, 예를 들면, 디에틸 프탈레이트, 부틸 프탈릴 부틸 글리콜레이트, 글리세린 트리아세틴, 및 트리부티린을 포함한다. 추가의 적합한 가소제는, 예를 들면, 약제 등급 탄화수소, 예컨대 광유(예를 들면, 경질 광유) 및 바셀린을 포함한다. 추가로 적합한 가소제는, 예를 들면, 트리글리세라이드, 예컨대 중쇄 트리글리세라이드, 대두유, 해바라기유, 땅콩유, 및 다른 약제 등급 트리글리세라이드, PEG화(PEGylated) 트리글리세라이드, 예컨대 라브리필(Labrifil)<sup>®</sup>, 라브라솔(Labrasol)<sup>®</sup> 및 PEG-4 밀랍, 라놀린, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 및 다른 폴리에틸렌 글리콜, 소수성 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 세틸 에스테르 왁스, 글리세릴 모노라우레이트, 및 글리세릴 모노스테아레이트를 포함한다.

[0101] 하나 이상의 봉해 조제는 본 발명의 장치의 봉해 속도를 증가시키고 잔류 시간을 짧게 하기 위해 임의로 사용할 수 있다. 본 발명에서 유용한 봉해 조제는, 예를 들면, 친수성 화합물, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올, 또는 저급 알킬 알코올, 예컨대 이소프로필 알코올, 아세톤, 메틸 에틸 아세톤을 단독으로 또는 조합하여 포함한다. 특정한 봉해 조제는 낮은 휘발성을 갖는 것, 예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0102] 하나 이상의 용해 속도 개질제는 본 발명의 장치의 봉해 속도를 감소시키고 잔류 시간을 길게 하기 위해 임의로 사용할 수 있다. 본 발명에서 유용한 용해 속도 개질제는, 예를 들면, 소수성 화합물, 예컨대 헵탄, 및 디클로로에탄, 디카복실산 및 트리카복실산의 폴리알킬 에스테르, 예컨대 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>20</sub> 알코올에 의해 에스테르화된 숙신산 및 시트르산, 방향족 에스테르, 예컨대 벤질 벤조에이트, 트리아세틴, 프로필렌 카보네이트 및 유사한 특성을 갖는 다른 소수성 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 본 발명의 장치에서 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

- [0103] 본 발명의 장치는 다양한 형태를 포함할 수 있다. 예를 들면, 장치는 디스크 또는 필름일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 장치는 점막점착성 디스크를 포함한다. 본 발명의 방법 및 장치의 하나의 실시양태에서, 장치는 층상화된 가요성 장치이다. 고체 필름 또는 디스크의 형태의, 본 발명의 장치의 두께는 각각의 층의 두께에 따라 변할 수 있다. 통상적으로, 2중층 두께는 약 0.01 mm 내지 약 1 mm, 보다 구체적으로 약 0.05 mm 내지 약 0.5 mm의 범위이다. 각각의 층의 두께는 장치의 전체 두께의 약 10% 내지 약 90%로 변할 수 있고, 구체적으로 장치의 전체 두께의 약 30% 내지 약 60%로 변할 수 있다. 따라서, 각각의 층의 바람직한 두께는 약 0.005 mm 내지 약 1.0 mm로, 보다 구체적으로 약 0.01 mm 내지 약 0.5 mm로 변할 수 있다.
- [0104] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 장치의 점막점착성 중합체 확산 환경은 약 0.03 mm 내지 약 0.07 mm의 두께를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 장치의 점막점착성 중합체 확산 환경은 약 0.04 mm 내지 약 0.06 mm의 두께를 갖는다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 점막점착성 중합체 확산 환경은 약 0.05mm의 두께를 갖는다. 점막점착성 중합체 확산 환경의 두께는 용이하게 제조하도록 충분히 두껍지만, 층을 통한 약제의 최대 투과성, 및 점막 층 내로의 약제의 최대 흡수를 허용하기에 충분히 얇게 설계된다.
- [0105] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 장치의 백킹 층은 약 0.050 mm 내지 약 0.350 mm의 두께를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 장치의 두께는 약 0.100 mm 내지 약 0.300 mm의 두께를 갖는다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 백킹 층은 약 0.200 mm의 두께를 갖는다. 백킹 층의 두께는 (점막을 향한) 약제의 실질적인 단방향 전달을 허용하도록 충분히 두껍지만, 피험자가 손으로 제거할 수 없도록 용해되기에 충분히 얇게 설계된다.
- [0106] 이러한 실시양태에서, 종래 정제 또는 로젠지 장치와 비교하여 장치의 박형(thinness) 및 가요성으로 인해 비교적 최소 구강 촉감이 존재하고 불편함은 거의 없다. 이는 점막의 염증을 겪는 환자 및/또는 달리 종래 장치를 편안하게 사용할 수 없는 환자에서 특히 유리하다. 본 발명의 장치는 점막의 비염증 부위에 부착할 수 있도록 충분히 작고 가요성이며 여전히 효과적이다. 즉, 점막에 본 발명의 장치를 면봉으로 바를 필요는 없다.
- [0107] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 장치는 측면 또는 단면 등에서 원형 또는 정방형인, 시트 또는 디스크와 같은 임의의 형태 또는 형상일 수 있으나, 단 그 형태는 피험자에게 활성제의 전달을 허용한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는 눈금이 새겨지거나, 뚫리거나 또는 달리 일정한 투약량을 설계하도록 마킹될 수 있다. 예를 들면, 장치는 쿼터(quarter) 내로 뚫린 정방형 시트일 수 있고, 여기서 각각의 쿼터는 200  $\mu$ g 용량을 포함한다. 따라서, 피험자는 800  $\mu$ g 용량에 대해 전체 장치를 사용할 수 있거나, 또는 200  $\mu$ g, 400  $\mu$ g 또는 600  $\mu$ g 용량에 대해 이의 임의의 부분을 탈착시킬 수 있다.
- [0108] 본 발명의 장치는 임의의 점막 투여에 대해 적합하게 할 수 있다. 본 발명의 방법 및 장치의 일부 실시양태에서, 장치는 협측 투여 및/또는 설하 투여에 대해 적합하게 할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 장치의 훨씬 또 다른 이점은 그 장치가 용이하게 투여된다는 점이다. 종래 장치에 의하면, 사용자는 그 장치를 적소에서 고정시켜야 하거나, 또는 장치를 20 내지 30 분 이상 지속될 수 있는 투여 기간 동안 점막에 대해 문질러야 한다. 본 발명의 장치는 5 초 미만 내에 점막 표면에 부착하고, 자연적으로 그 장치를 적소에서 고정할 필요없이 약 20 내지 30 분 내에 침식된다.
- [0110] 어느 특정 이론에 구속되고자 함이 없이, 본 발명의 장치는 또한 선행 기술의 장치보다 사용에 실질적으로 더 용이한 것으로 생각된다. 선행 기술의 장치를 사용할 때, 그 장치는 종종 입 크기의 변동, 장치의 정확한 투여에서의 피험자의 근면성 및 피험자의 입에서 생성되는 타액의 양 등으로 인해 많이 변형된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명은 피험자에서 통증을 치료하기 위한 변수 불포함 방법을 제공한다. 본원에 사용된 용어 "변수 불포함"은 본 발명의 장치가 입 크기 및 타액 생성과 무관하게 모든 피험자에서 실질적으로 유사한 약동학 프로파일을 제공한다는 사실을 의미한다.
- [0111] 어느 특정 이론에 구속되고자 함이 없이, 백킹 층의 존재는 또한 본 발명의 장치에 저항성을 또한 부여하는 것으로 생각된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치는 음식 또는 음료의 소비에 저항적이다. 즉, 본 발명의 장치의 사용과 함께 음식 또는 음료의 소비는 장치의 효과를 실질적으로 방해하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 장치의 성능, 예를 들면, 최고 펜타닐 농도 및/또는 약제에의 전체 노출은 음식 및/또는 뜨거운 음료의 소비에 의해 영향받지 않는다.
- [0112] 다양한 실시양태에서, 장치는 본원에 기재된 층, 성분 또는 조성물(상기 기재된 것을 포함하지만, 이에 국한되지는 않음)의 임의의 조합물을 가질 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

### [0113] 도면의 간단한 설명

본 발명의 상술한 그리고 그 밖의 양태, 실시양태, 목적, 특징 및 이점은 첨부된 도면과 관련하여 하기 상세한 설명으로부터 보다 완전히 이해할 수 있다.

도 1 및 도 2는 실시예 1 및 실시예 2에 기재된 바와 같이 본 발명의 예시적인 실시양태 및 상업적으로 구입가능한 전달 장치(악티크(Actiq)<sup>®</sup> 경구 경점막 펜타닐 시트레이트) 각각에 대한, 투여 후 2 일, 및 투여 후 1 시간에 걸쳐 인간에서 펜타닐 시트레이트 흡수를 비교하는 그래프이다.

도 3은 실시예 3 및 실시예 4에 기재된 바와 같이 본 발명의 예시적인 실시양태 및 상업적으로 구입가능한 전달 장치 각각에 대한, 투여 후 16 시간에 걸쳐 인간에서 부프레노르핀 흡수를 비교하는 그래프이다.

도 4A 내지 도 4C는 본 발명의 예시적인 실시양태의 구성도이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0114] 실시예

### [0115] 실시예 1: 본 발명에 따른 장치의 제법

[0116] 경점막 장치는 한 측면이 핑크색이고 다른 측면이 흰색인 둥근 모서리를 갖는 직사각형 형상의 디스크 형태로 만들었다. 약물은 점막점착성 중합체 확산 환경인 핑크색 층에 존재하고, 이러한 측면은 협측 점막(볼 내)과 접촉하여 위치한다. 디스크가 입 안에서 침식되면서 약물은 점막 내로 전달된다. 흰색 측면은 디스크의 제어 침식을 제공하는 비점착성 백킹 층이고, 변함없이 삼킴으로써 유도된 약물의 경구 흡수를 최소화함으로써, 소화 통과 대사를 최소화하거나 또는 방지한다. 점막점착성 중합체 확산 환경 및 백킹 층은 함께 결합하고 도포 동안 또는 후에 탈착증화되지 않는다.

[0117] 백킹 층은 물(총 제제의 약 77 중량%)을 첨가하여 용기를 혼합한 후, 벤조산 나트륨(총 제제의 약 0.1 중량%), 메틸파라벤(총 제제의 약 0.1 중량%) 및 프로필파라벤(총 제제의 약 0.03 중량%), 시트르산(총 제제의 약 0.1 중량%) 및 비타민 E 아세테이트(총 제제의 약 0.01 중량%), 및 나트륨 사카린(총 제제의 약 0.1 중량%)을 후속 첨가하여 제조하였다. 후속적으로, 중합체 하이드록시프로필 셀룰로스(Klucel EF, 총 제제의 약 14 중량%) 및 하이드록시에틸 셀룰로스(Natrosol 250L, 총 제제의 약 7 중량%)의 혼합물을 첨가하고 편평하게 분산될 때까지 약 120 내지 130°F의 온도에서 교반하였다. 실온으로 냉각시, 이산화티탄(총 제제의 약 0.6 중량%) 및 페퍼민트 유(총 제제의 약 0.2 중량%)를 이어서 용기에 첨가하고 교반하였다. 제조된 혼합물은 코팅 조작에서 사용하기에 준비될 때까지 공기 밀폐 용기 내에 저장하였다.

[0118] 점막점착성 중합체 확산 환경은 물(총 제제의 약 89 중량%)을 첨가하여 용기를 혼합한 후, 프로필렌 글리콜(총 제제의 약 0.5 중량%), 벤조산 나트륨(총 제제의 약 0.06 중량%), 메틸파라벤(총 제제의 약 0.1 중량%) 및 프로필파라벤(총 제제의 약 0.03 중량%), 비타민 E 아세테이트(총 제제의 약 0.01 중량%) 및 시트르산(총 제제의 약 0.06 중량%), 적색 산화철(총 제제의 약 0.01 중량%), 및 1염기성 인산나트륨(총 제제의 약 0.04 중량%)을 후속 첨가하여 제조하였다. 성분들을 용해시킨 후, 800  $\mu$ g의 펜타닐 시트레이트(총 제제의 약 0.9 중량%)를 첨가하고, 용기를 120 내지 130°F로 가열한다. 용해 후, 중합체 혼합물[하이드록시프로필 셀룰로스(Klucel EF, 총 제제의 약 0.6 중량%), 하이드록시에틸 셀룰로스(Natrosol 250L, 총 제제의 약 1.9 중량%), 폴리카르보필(Noveon AA1(총 제제의 약 0.6 중량%), 및 카복시 메틸 셀룰로스(Aqualon 7LF, 총 제제의 약 5.124 중량%)]을 용기에 첨가하고, 분산될 때까지 교반하였다. 후속적으로, 열을 혼합 용기로부터 제거하였다. 마지막 첨가 단계로서, 3염기성 인산나트륨 및 수산화나트륨을 첨가하여 블렌드를 원하는 pH로 조정하였다. 예를 들면, 총 제제의 약 0.6 중량%의 수산화나트륨 및 총 제제의 약 0.4 중량%의 3염기성 인산나트륨을 제제에 첨가할 수 있다. 배치가 약 6, 7.25, 및 8.5의 pH를 갖도록 만들었다. 블렌드를 수 시간 동안 진공하에 혼합하였다. 각각의 제조된 혼합물은 코팅 조작에서 사용하기까지 공기 밀폐 용기 내에 저장하였다.

[0119] 층은 생 고벨(St. Gobain)의 폴리에스테르 라이너(liner) 내로 순차적으로 캐스팅하였다. 우선, 백킹 층은 나이프-온-블레이드(knife-on-blade) 코팅 방법을 사용하여 캐스팅하였다. 이어서, 백킹 층은 약 65 내지 95°C에서 연속 오븐 속에서 경화시키고 건조시켰다. 2회의 코팅 및 건조 반복 후, 대략 8 mm(203 내지 213  $\mu$ m) 두께의 백킹 층을 수득하였다. 후속적으로, 점막점착성 중합체 확산 환경은 백킹 층 내로 캐스팅하고, 약 65 내지 95 °C에서 오븐 속에서 경화시키고 건조시켰다. 이어서, 장치는 키스-컷(kiss-cut) 방법에 의해 다이-컷(die-cut)하

고 캐스팅 표면으로부터 제거하였다.

[0120] 실시예 2: 본 발명의 전달 장치 및 상업적으로 구입가능한 전달 장치에 대한 인간에서 펜타닐 시트레이트 흡수의 연구

[0121] 본 발명의 3개의 예시적인 전달 장치에서 펜타닐 시트레이트의 흡수에 미치는 시스템 pH의 효과를 평가하고, 본원에서 "OTFC"로서 호칭되는 악티크® 경구 경점막 펜타닐 시트레이트 제품[세팔론 인코포레이션(Cephalon, Inc.), 미국 유타주 쉘트 레이크 시티 소재]에서 관찰되는 것과 비교하였다. 무작위 공개 표식, 단일 용량, 4-구역(four-period), 라틴 방격(Latin-square) 교차 연구를 12명의 건강한 지원자에서 수행하였다. 윤리 심의 위원회(Ethical Review Board)는 연구를 승인하였고 모든 피험자는 참여 전에 동의서를 주었다. 검증된 액체 크로마토그래피/질량 분광법/질량 분광법(LC/MS/MS) 방법을 사용한 생분석 작업은 세드라 클리니칼 리서치 엘엘씨(CEDRA Clinical Research, LLC, 미국 텍사스주 오스틴 소재)에 의해 수행하였다.

[0122] 21세 내지 44세에 이르는 12명(9명 남성, 3명 여성)의 건강한 지원자가 본 연구에 지원하였다. 시험된 피험자는 약학 병력 및 신체 검사, 심전도, 및 스크리닝 검사를 기초로 하여 임의의 중대한 임상적인 비정상이 없었다. 피험자는 약 50 kg 내지 100 kg이 나가고 키 및 체중에 대한 도시 생활 표(Metropolitan Life table)에 기초하여 이들의 이상적 체중의 15% 내에 있었다. 피험자는 연구 약제의 제1 투여 전의 48 시간 동안 그리고 연구의 전체 기간 동안 알코올, 카페인, 크산틴, 또는 자몽 함유 음식/음료를 섭취하지 않도록 지도받았다. 또한, 피험자는 약제의 제1 투여 전의 적어도 30 일 동안 담배 또는 니코틴 함유 제품을 사용하지 않도록 지도받았다. 피험자는 본 연구 전의 적어도 30 일 동안 임의의 조사 약물 연구에 참가하지 않았고; 연구의 기간에 또는 과거에 (녹내장 및 발작 장애를 비롯한) 임의의 중대한 의학 상태를 갖지 않았고; 양성의 약물 스크린을 갖지 않았고; 제1 투여 전의 적어도 72 시간 동안 경구 피임제 또는 아세트아미노펜 이외의 임의의 병용 약제를 사용하지 않았고; 마약에 대한 알러지 반응 또는 불내성의 병력을 갖지 않았다. 피임을 사용하지 않거나 또는 양성의 소변 베타 HCG 시험을 갖지 않는 폐경기전 여성은 배제하였다. 하기 표 2는 본 연구에 포함된 피험자의 데모그래피를 보여주는 것이다.

표 2

[0123] 피험자 데모그래피(N=12)

나이, 세	
평균(표준 편차)	32(7)
중간	31
범위	21 - 44
성별, n(%)	
여성	3(25)
남성	9(75)
인종, n(%)	
흑인	3(25)
코카소이드계	4(33)
라틴 아메리카계	5(42)
높이(cm)	
평균(표준 편차)	171.6(9.3)
중간	172.0
범위	155.0 - 183.5
체중(kg)	
평균(표준 편차)	70.5(9.0)
중간	70.7
범위	52.0 - 86.5

[0124] 연구는 스크리닝 방문 및 각각의 피험자가 용량을 나누어 48 시간에 4개의 연구 치료 각각의 단일 흡착 경점막 용량을 투여받는 9 일 입원 기간으로 구성되었다. 800  $\mu$ g의 펜타닐 시트레이트를 각각 포함하는 4개의 연구 치료는 OTFC 및 실시예 1에서 제조되고 약 6의 pH에서 완충된 장치("pH 6에서의 장치"), 실시예 1에서 제조되고 약 7.25의 pH에서 완충된 장치("pH 7.25에서의 장치"), 및 실시예 1에서 제조되고 약 8.5의 pH에서 완충된 장치("pH 8.5에서의 장치")이었다.



- [0125] 피험자 적격성은 연구 시설에 들어가기 전에 21 일 까지 스크리닝 방문에서 결정하였다. 피험자는 투여 전일(0 일) 오후 6:00에 연구 시설에 도착하였다. 투여전 절차(신체 검사, 임상 검사 시험, 심전도, 및 물질 남용 스크린)를 수행하였다. 적어도 8 시간의 밤샘 금식 후, 피험자는 오전 6시에 경구 용량의 날트렉손을 투여받았다. 보통의 가벼운 아침을 연구 약물 투여 대략 1 시간 전에 제공받았다. 정맥용 카테터를 혈액 채취를 위해 전완 또는 손 대정맥 내에 위치시키고, 산소포화도 측정기(pulse oximeter) 및 비침습적 혈압 커프(cuff)를 부착하였다. 피험자는 반와위(semi-recumbent position)를 취하였고, 그들은 이러한 반와위를 각각의 투여 후에 8 시간 동안 유지하였다.
- [0126] 피험자는 1 일에 오전 8시에 약물의 제1 용량을 투여받고 3 일, 5 일, 및 7 일에 동일 시간에 후속 용량을 투여 받았다. 혈액 샘플(7 mL)은 투여 바로 1 분 및 5 분, 7.5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 45 분, 및 60 분 전에, 그리고 각각의 투여 2 시간, 3 시간, 4 시간, 8 시간, 12 시간, 16 시간, 20 시간, 24 시간, 및 48 시간 후에 혈장 펜타닐의 측정을 위해 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)에서 수집하였다. 투여후 48 시간 샘플은 후속 용량의 투여 바로 전에 수집하였다. 총 511 mL의 혈액을 약동학 분석을 위해 연구 기간에 걸쳐 수집하였다. 샘플은 원심분리하고 혈장 부분은 흘러 버리고 -20℃ 또는 콜더(colder)에서 냉동시켰다.
- [0127] 손가락 산소포화도 측정기를 각각의 투여 후에 8 시간 동안 계속해서 모니터링한 후, 추가의 4 시간 동안 시간 마다 모니터링하였다. 피험자의 옥시헤모글로빈 포화도가 90% 미만으로 지속적으로 감소하는 경우, 피험자는 수회 깊게 호흡하도록 하고 감소된 옥시헤모글로빈 포화도의 신호를 관찰하였다. 옥시헤모글로빈 포화도 값이 즉시 90% 이상으로 증가하는 경우, 추가의 행동은 필요하지 않았다. 옥시헤모글로빈 포화도가 1 분 초과 동안 90% 미만으로 유지되는 경우, 산소를 비강 캐놀라를 통해 피험자에게 투여하였다. 심장 박동, 호흡 속도, 및 혈압을 투여 바로 전에 120 분 동안 매 15 분마다 그리고 투여후 4 시간, 6 시간, 8 시간, 및 12 시간에서 측정하였다. 연구 동안에 걸쳐, 피험자는 임의의 부작용을 연구 담당자에게 보고하도록 지도받았다.
- [0128] 각각의 피험자는 공개 표식, 무작위 교차 설계에서 4개의 연구 치료 각각의 단일 협측 용량을 투여받았다. 실시 예 1에 따르는 제조 공정 동안 3개의 장치에서 측정된 pH는 pH 6.0에서의 장치의 경우 5.95, pH 7.25에서의 장치의 경우 7.44, 및 pH 8.5에서 장치의 경우 8.46이었다. 피험자는 물로 그들의 입을 세정한 후, 본 발명의 전달 장치를 아랫니와 대략 편평한 위치에서 경구 점막에 도포하였다. 장치가 타액에 의해 축축해지고 점막성 막에 부착될 때까지, 장치를 그 위치에서 5 초 동안 유지시켰다. 도포 후, 피험자는, 장치의 용해를 촉진시킬 수 있으므로, 그들의 혀로 장치를 문지르지 않도록 지도받았다.
- [0129] OTFC 용량은 팩키지 인서트에 따라 투여하였다. 각각의 입을 물로 세정한 후, OTFC 유닛은 볼과 하악 윗몸 사이의 입에 위치시켰다. OTFC 유닛은 때때로 입의 한 쪽으로부터 다른 쪽으로 이동시켰다. 피험자는 15 분 기간에 걸쳐 OTFC 유닛을 씹지 않고 빨도록 지도받았다. 펜타닐의 호흡 저하 효과를 막기 위해, 50 mg 경구 용량의 날트렉손을 연구 약물의 각각의 투여 대략 12 시간 및 0.5 시간 전에 그리고 연구 약물 투여 12 시간 후에 각각의 피험자에 투여하였다. 날트렉손은 오피오이드 투여 사용 경험이 없는 피험자에서 펜타닐 약동학을 방해하지 않는 것으로 보였다[Lor M, et al., Clin Pharmacol Ther; 77: P76 (2005)].
- [0130] 연구 종료시에, EDTA 혈장 샘플은 직렬형(tandem) 질량 분광광도법(LC/MS/MS) 절차에 의해 검증된 액체 크로마토그래피를 사용하여 혈장 펜타닐 농도에 대해 분석하였다. 샘플은 내부 표준 물질로서 5회 중수소화(pentadeuterated) 펜타닐을 사용하여 SCIEX API 3000 분광광도기에서 분석하였다. 그 방법은 0.500 mL의 EDTA 인간 혈장의 분석에 기초하여 0.0250 내지 5.00 ng/mL의 범위에 대해 검증하였다. 정량은 보정 표준법으로부터 생성된 가중(1/X<sup>2</sup>) 선형 최소제곱 회귀 분석을 사용하여 수행하였다.
- [0131] 약동학 데이터는 윈논린(WinNonlin)(Pharsight Corporation)에서 비구획 방법(noncompartmental method)에 의해 분석하였다. 약동학 분석에서, 정량 한계(< 0.0250 ng/mL) 미만의 농도는 0 시간으로부터 제1 정량가능 농도(C<sub>first</sub>)가 관찰되는 시간까지를 0으로서 처리하였다. C<sub>first</sub> 다음에 이어지는, 이러한 한계 미만의 농도는 분실로서 처리하였다. 전체 정밀도 농도 데이터는 모든 약동학 및 통계 분석을 위해 사용하였다. 정량가능 데이터가 일부 피험자의 경우 투여전 샘플에서 관찰되므로, C<sub>first</sub>는 투여전 농도를 초과하는 제1 정량가능 농도로서 정의하였다. λ<sub>z</sub>는 말단 기울기의 선형 부분에 존재하는 것으로 시각적으로 평가되는 적어도 3개의 로그-변환 농도에서 비가중 선형 회귀 분석을 사용하여 계산하였다. t<sub>1/2</sub>는 0.693 대 λ<sub>z</sub>의 비로서 계산하였다. 약동학 매개변수는 기술 통계를 사용하여 처리에 의해 요약하였다. 본 발명의 3개의 예시적인 장치의 t<sub>first</sub>, t<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, 및 AUC<sub>inf</sub>의 값은 분산 분석(ANOVA; analysis of variance) 모델 및 터키의 다중 비교(Tukey's multiple comparison) 시험을 사용하여 OTFC와 비교하였다. 통계 분석은 SAS(SAS Institute Inc.)를 사용하여 수행하였다. 하기 표 3은 단

일 용량 후에 모든 4개의 치료에 대한 펜타닐 약동학을 보여주는 것이다.

표 3

[0132]

OTFC 및 BEMA 펜타닐 시트레이트의 3개의 제제의 약동학 매개변수

매개변수	OTFC 800 $\mu\text{g}$ (N=12)		pH 6에서의 장치 펜타닐 800 $\mu\text{g}$ (N=12)		pH 7.25에서의 장치 펜타닐 800 $\mu\text{g}$ (N=12)		pH 8.5에서의 장치 펜타닐 800 $\mu\text{g}$ (N=12)	
	평균 (SD)	CV%	평균 (SD)	CV%	평균 (SD)	CV%	평균 (SD)	CV%
$t_{\text{first}}$ (hr)	0.23 (0.18)	78.03	0.13 (0.04)	27.99	0.15 (0.08)	54.18	0.21 (0.11)	55.21
$C_{\text{first}}$ (ng/mL)	0.07 (0.05)	64.95	0.05 (0.02)	35.25	0.06 (0.02)	41.59	0.06 (0.02)	30.08
$t_{\text{max}}$ (hr)	2.28 (1.32)	58.04	2.15 (1.14)	53.23	1.61 (1.04)	64.49	2.21 (1.34)	60.64
$C_{\text{max}}$ (ng/mL) <sup>1</sup>	1.03 (0.25)	24.19	1.40 (0.49)	35.12	1.67 (0.75)	45.07	1.39 (0.41)	29.44
$AUC_{\text{last}}$ (hr · ng/mL)	9.04 (3.53)	39.01	12.17 (4.28)	35.19	12.98 (5.59)	43.04	11.82 (4.54)	38.37
$AUC_{0-24}$ (hr · ng/mL)	7.75 (2.52)	32.48	10.43 (3.00)	28.74	11.38 (4.30)	37.78	10.18 (3.20)	31.44
$AUC_{\text{inf}}$ (hr · ng/mL)	10.30 (3.84)	37.29	13.68 (4.55)	33.24	14.44 (5.39)	37.33	13.11 (4.77)	36.40
% $AUC_{\text{extrap}}$	12.15 (8.31)	68.40	11.53 (6.84)	59.33	11.72 (6.91)	58.96	10.31 (4.49)	43.49
$\lambda_z$ (hr <sup>-1</sup> )	0.05 (0.02)	37.83	0.05 (0.02)	31.10	0.05 (0.01)	21.18	0.06 (0.02)	26.98
$t_{1/2}$ (hr)	15.33 (6.85)	44.67	15.12 (5.09)	33.66	14.28 (2.75)	19.23	13.33 (4.14)	31.04
MRT	15.92 (6.17)	38.73	15.73 (4.19)	26.63	14.45 (3.12)	21.61	14.31 (4.45)	31.09

[0133]

1. ANOVA에 의한 상당히 상이한 BEMA 펜타닐 제제와 OTFC의 평균 차이,  $p = 0.0304$ .

[0134]

본원에 사용된 약어는 다음과 같다:  $C_{\text{first}}$ 는 각각의 농도-시간 데이터로부터 직접 결정된 혈장에서의 제1 정량가능 약물 농도이다;  $t_{\text{first}}$ 는 제1 정량가능 농도 도달 시간이다;  $C_{\text{max}}$ 는 각각의 농도-시간 데이터로부터 직접 결정된 혈장에서의 최대 약물 농도이다;  $t_{\text{max}}$ 는 최대 농도 도달 시간이다;  $\lambda_z$ 는 관찰된 제거 속도 상수이다;  $t_{1/2}$ 는  $\ln(2)/\lambda_z$ 로서 계산된 관찰된 말단 제거 반감기이다;  $AUC_{0-24}$ 는, 정량가능 데이터가 24 시간에 걸쳐 관찰되지 않은 경우, 선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산되고 제거 속도 상수를 사용하여 외삽된, 0 시간으로부터 투여후 24 시간의 농도-시간 곡선하 면적이다;  $AUC_{\text{last}}$ 는 선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산된, 0 시간으로부터 마지막 정량가능 농도의 시간의 농도-시간 곡선하 면적이다;  $AUC_{\text{inf}}$ 는  $AUC_{\text{last}} + C_{\text{last}}/\lambda_z$ 로서 계산된, 0 시간으로부터 무한으로 외삽된 농도-시간 곡선하 면적이다;  $AUC_{\text{extrap}}(\%)$ 는 외삽을 기초로 한  $AUC_{\text{inf}}$ 의 백분율이다; MRT는  $AUC_{\text{inf}}/AUC_{\text{inf}}$ 로서 계산된 평균 잔류 시간이고, 여기서,  $AUC_{\text{inf}}$ 는 0 시간으로부터  $T_{\text{last}}(AUC_{\text{last}})$ 의 선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산되고 무한으로 외삽된, 제1 이동 곡선(농도-시간 대 시간)하 면적이다. 정량가능 데이터가 일부 피험자의 경우 투여전 샘플에서 관찰되므로,  $C_{\text{first}}$ 는 투여전 농도를 초과하는 제1 정량가능 농도로서 재정의되며, 평균 펜타닐 농도를 계산시 0으로 설정된다는 것에 유의해야 한다.

- [0135] 도 1은 OTFC 용량 및 본 발명의 3개의 예시적인 장치에 의해 제공되는 용량에 대한 투여후 0 시간 내지 48 시간의 혈장 펜타닐 농도를 보여주는 것이다. pH 7.25에서의 장치는 본 연구에서 사용된 본 발명의 3개의 장치의 가장 높은 펜타닐 피크 농도를 제공하였다. 일반적으로, OTFC는 본 발명의 장치와 비교하여 대부분의 시점에서 더 낮은 펜타닐 농도를 제공하였다. pH 6에서의 장치 및 pH 8.5에서의 장치는 각각 1.40 ng/mL 및 1.39 ng/mL의  $C_{max}$  값으로 매우 유사한 농도-시간 프로파일을 생성시켰다. 이러한 값은 OTFC에 대한 1.03 ng/mL의 최대 혈장 펜타닐 값과 pH 7.25에서의 장치에 대한 1.67 ng/mL 사이의 중간이다. 투여후 대략 6 시간 후, 본 발명의 3개의 장치에 대한 펜타닐 농도-시간 프로파일은 유사하였다. 펜타닐  $C_{max}$  값의 차이는 본 발명의 장치의 모두를 OTFC와 비교( $p = 0.0304$ )할 때, 그리고 pH 7.25에서의 장치를 OTFC와 쌍대비교(pairwise comparison)( $p < 0.05$ )하는 경우 통계학적으로 유의하였다.
- [0136] 일반적으로, 정량가능 펜타닐 농도는 OTFC(14 분의 평균  $t_{first}$ )와 비교하여 본 발명의 3개의 예시적인 장치(8 내지 13 분의 평균  $t_{first}$ ) 중 하나의 투여 후에 보다 초기에 관찰되었다. pH 7.25에서의 장치는 가장 빠른 평균  $t_{max}$ (1.61 시간) 및 가장 높은  $C_{max}$ (평균 1.67 ng/mL)를 생성시켰다. 도 2에 도시된 바대로, pH 7.25에서의 장치로부터 얻은 펜타닐 흡수는, pH 7.25에서의 장치에 대한 0.9 ng/mL 및 OTFC에 대한 0.5 ng/mL의 30 분 평균 혈장 농도로, OTFC로부터 얻은 펜타닐 흡수보다 투여후 처음 1 시간에 걸쳐 더 신속하였다.
- [0137] 본 발명의 전달 장치는 OTFC와 비교하여  $AUC_{0-24}$ 를 기준으로 하여 전체적으로 펜타닐에 더 높은 노출을 제공하였다.  $AUC_{0-24}$  값에 의해 측정된 펜타닐 노출은 본 발명의 장치 중 하나로 치료된 군에 걸쳐 유사하였으며, 이로써 필적하는 양의 펜타닐이 각각의 장치로부터 체순환으로 진입한다는 것을 제시한다. 그러나, pH 7.25에서의 장치는 대략 19% 더 높은 최대 혈장 펜타닐 농도를 보여주었다.
- [0138] 전체적으로, 펜타닐 농도는 OTFC와 비교하여 본 발명의 투여 장치 후에 보다 초기에 관찰되었고 보다 신속히 증가하였다. pH 7.25에서의 장치를 사용하여 관찰된 평균 30 분 및 60 분 혈장 펜타닐 농도는 OTFC를 사용하여 관찰된 것보다 각각 1.8배 및 1.7배 높았다. 유사하게, 최대 혈장 펜타닐 농도는 OTFC(평균 1.03 ng/mL)의 사용시와 비교하여 본 발명의 장치(평균 1.67 ng/mL)의 사용시 60% 더 높았다. 이러한 연구에서 확인된 OTFC에 대한  $C_{max}$ 는 단일 800 mcg 로젠지 뿐만 아니라 2개의 400 mcg 로젠지 둘 다에 의해 리(Lee) 및 공동작업자가 보고한 1.1 ng/mL  $C_{max}$  값과 거의 동일하였다(Lee, M., et al., J Pain Symptom Manage 2003; 26:743-747). 전체적으로, 본 발명의 펜타닐 제제에 대한 펜타닐 노출은 OTFC에 대한 펜타닐 노출보다 더 높았다.  $AUC_{last}$  및  $AUC_{inf}$ 의 평균 예상치는 약간 더 높았지만, 동일한 일반적인 경향이 관찰되었다. 이는 OTFC와 비교하여 본 발명의 장치에서 상당히 개선된다는 것을 보여준다.
- [0139] 평균  $t_{1/2}$  값 및 MRT 값은 모든 치료 군에 대해 유사하였고 두 경우에서의 값은 동일한 경향을 따랐다. 추가로, 혈관밖 투여 후 MRT는 흡수 및 제거 속도에 의존하므로, MRT 값은 펜타닐이 본 발명의 전달 장치로부터, 특히 pH 7.25에서의 장치 및 pH 8.5에서의 장치에 의해 더 빨리 흡수한다는 것을 제시한다. 이러한 관찰은 OTFC와 비교하여 본 발명의 전달 장치에 대한  $t_{max}$ 와 일치한다.
- [0140] 부작용은 치료 군에 걸쳐 유사하였고 날트렉손의 동시 투여에 의해 각각의 연구 치료와 혼동되었다. 가장 흔한 부작용은 진정 및 현기증이었다. 한 피험자는 OTFC에 의해 구강 점막 자극을 경험하였다. 피험자는 본 발명의 3개의 예시적인 장치 중 어느 것에 의해서도 점막 자극을 경험하지 않았다. 모든 보고된 부작용은 성질상 약한 정도 또는 중간 정도이었다.
- [0141] 상기 기재된 바대로, 본 발명의 전달 장치는 OTFC보다 상당히 더 높은 혈장 펜타닐 농도를 제공하였다. pH 7.25에서의 전달 장치는 약물 용해도와 이온화 사이의 유리한 균형에 공헌하는 것으로 생각되는 향상된 흡수를 제공하는 것으로 보였다. 유사한 연구는 본 발명의 전달 장치가 약 70.5%의 절대 생체이용율을 제공하고 협측 흡수가 약 51%(펜타닐의 경구 용량 이후  $AUC_{inf}$ 를 협측 점막에 도포된 BEMA 펜타닐 이후  $AUC_{inf}$ 로부터 차감하고, 단일 디스크 BEMA 펜타닐  $AUC_{inf}$ 로 나누고 100을 곱하여 추정함)라는 것을 보여주었다.
- [0142] 실시예 3: 본 발명에 따르는 장치의 제법
- [0143] 또한, 부프레노르핀을 포함하는 장치는, 펜타닐 시트레이트 보다는 부프레노르핀을 점막점착성 중합체 확산 환경에 첨가함을 제외하고는, 실시예 1에 기재된 바와 동일한 방법을 사용하여 제조하였다.



[0144] 실시예 4: 본 발명의 전달 장치에 대한 인간에서 부프레노르핀 흡수의 연구

[0145] 또한, 실시예 2에 기재된 것과 유사한 연구를 (pH 6에서의 그리고 7.25에서의) 본 발명의 예시적인 장치에서의 부프레노르핀, 설하 수복손 및 근육내 부프레넥스로 수행하였다. 이러한 연구로부터의 결과는 도 3에서의 그래프에 요약되어 있다. 표 4에 기재된 바대로, pH 6에서의 본 발명의 전달 장치는 약물 용해도와 이온화 사이의 유리한 균형에 공헌하는 것으로 생각되는 향상된 흡수를 제공하는 것으로 보였다.

**표 4**

[0146] 부프레노르핀에 대한 약동학 데이터

pH	6	7.25
$t_{first}(hr)$	0.75	0.75
$C_{first}(ng/mL)$	0.0521	0.0845
$t_{max}(hr)$	3	3
$C_{max}(ng/mL)^1$	1.05	0.86

[0147] 등가물

[0148] 본 발명의 다양한 변형 및 변경 실시양태는 전술한 상세한 설명의 견지에서 당해 분야의 숙련된 당업자에게 명확하다. 따라서, 이러한 상세한 설명은 예시용으로만 해석되고 당해 분야의 숙련된 당업자에게 교시할 목적으로 본 발명을 수행하기 위한 최선의 양태이다. 구조의 상세사항은 본 발명의 사상을 벗어남이 없이 실질적으로 변할 수 있고, 첨부된 청구의 범위 내에 속하게 되는 모든 변형의 배타적인 사용은 유지된다. 본 발명은 첨부된 청구의 범위 및 적용가능한 법 규칙에 의해 필요한 정도로만 제한하고자 한다.

[0149] 본원에 인용된 모든 문헌 및 유사한 자료(이러한 문헌 및 유사한 자료의 형식에 관계없이 특허, 특허 출원, 논문, 서적, 전문서적, 박사논문 및 웹페이지를 비롯함)는 이들의 전체내용이 본원에 인용된다. 인용된 문헌 및 유사한 자료 중 하나 이상이 정의된 용어, 용어 용법, 기재된 기술 등을 비롯하여 본원과 상이하거나 또는 본원을 제한하는 경우에, 본원이 이를 규제한다.

[0150] 본원에 사용된 배경기술 부분은 구성 목적만을 위한 것이고 어떠한 방식으로든 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

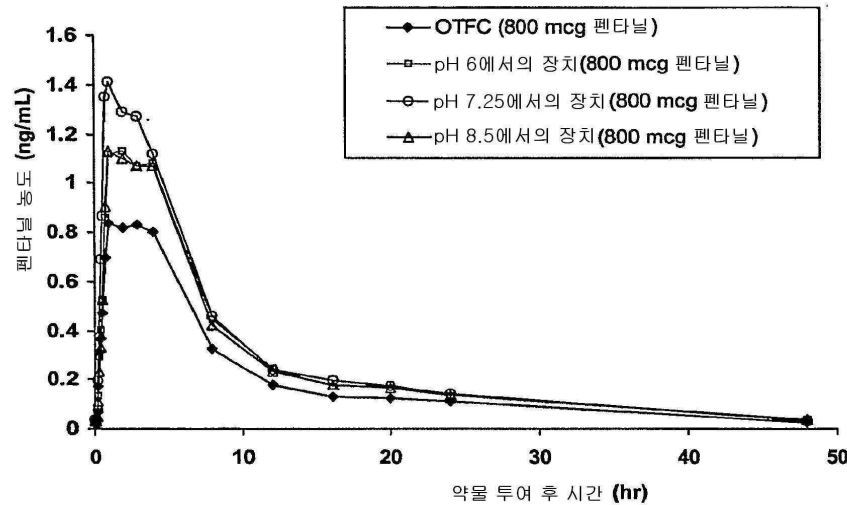
[0151] 본 발명이 다양한 실시양태 및 실시예에 관련되어 설명되어 있긴 하지만, 본 발명의 교시내용은 이러한 실시양태 또는 실시예에 제한되는 것이 아니다. 반대로, 본 발명은 당해 분야의 숙련된 당업자가 이해할 수 있는 바대로 다양한 변형, 변경, 및 등가물을 포함한다.

[0152] 청구의 범위는, 기재된 순서 또는 요소에 대한 효과가 달리 언급되어 있지 않은 한, 그 기재된 순서 또는 성분 에 제한되는 것으로 이해해서는 안 된다. 형태 및 상세사항에서의 다양한 변화는 청구의 범위를 벗어남이 없이 이루어질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 첨부된 청구의 범위 및 사상 내에 속하는 모든 실시양태 및 이의 등가물은 청구된다.

도면

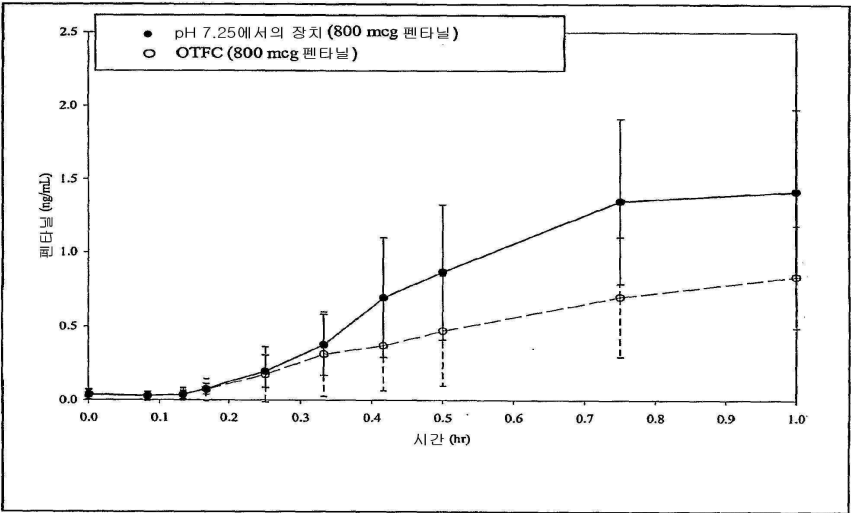
도면1

도 1. 본 발명의 3개의 예시적인 장치 및 OTFC에 대한  
평균 펜타닐 농도-시간 곡선



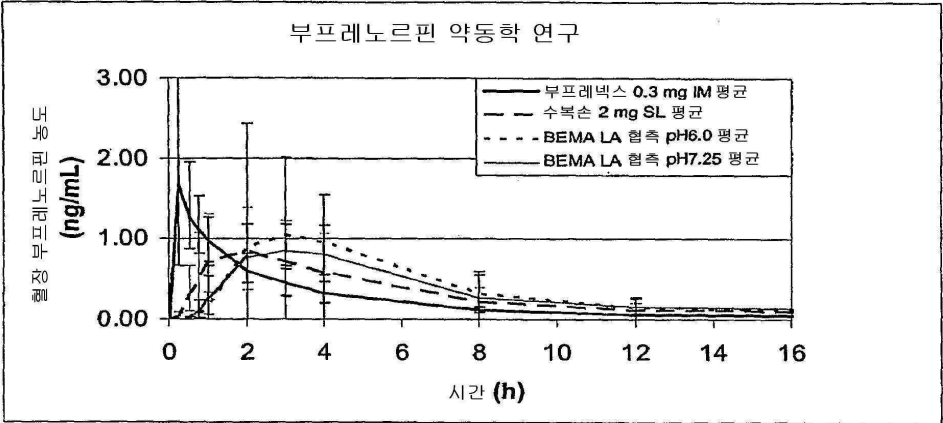
도면2

도 2. 본 발명에 따르는 예시적인 장치와 OTFC를 비교하는  
시간에 따른 평균 (SD) 펜타닐 농도



도면3

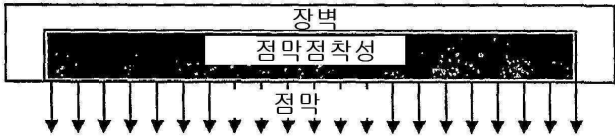
도 3. 본 발명에 따르는 예시적인 장치와 종래 부프레노르핀 전달을 비교하는 시간에 따른 평균 (SD) 부프레노르핀 농도



도면4

도 4. 본 발명의 예시적인 실시양태

도 4A



도 4B



도 4C

