



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월22일
 (11) 등록번호 10-1831290
 (24) 등록일자 2018년02월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/4174 (2006.01)
 A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/32 (2017.01)
 (52) CPC특허분류
 A61K 9/7053 (2013.01)
 A61K 31/4174 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-7011463
 (22) 출원일자(국제) 2014년10월03일
 심사청구일자 2016년04월29일
 (85) 번역문제출일자 2016년04월29일
 (65) 공개번호 10-2016-0058956
 (43) 공개일자 2016년05월25일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/059053
 (87) 국제공개번호 WO 2015/054059
 국제공개일자 2015년04월16일
 (30) 우선권주장
 61/887,862 2013년10월07일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US05124157 A*
 JP2013516482 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드
 미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애
 비뉴1718
 (72) 발명자
퐁피라파트, 아드차라
 미국 메릴랜드 20878 게이더스버그 마라톤 서클
 #204 15610
제인, 아밋
 미국 캘리포니아 95035 밀피타스 카리노 테라스
 825
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
윤의섭, 김수진

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **텍스메데토미딘 경피 조성물을 사용하여 주의력 결핍 과잉행동 장애, 불안 및 불면증을 치료하기 위한 방법 및 조성물**

(57) 요약

본 발명의 양상은 ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단된 대상체에게 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메데토미딘의 양을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 해당 방법을 실행하기에 충분한 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치, 및 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 9/7061 (2013.01)

(72) 발명자

버너, 브렛

미국 캘리포니아 94019 하프 문 베이 리 애비뉴
424

웬, 지안예

미국 캘리포니아 94303 팰로앨토 콜로라도 애비뉴
847

슈도, 주타로

미국 캘리포니아 95117 새너제이 샌 토마스 아퀴노
로드 1230

명세서

청구범위

청구항 1

텍스메테토미딘 조성물; 및

백킹층(backing layer)으로 구성되고,

상기 텍스메테토미딘 조성물은, 텍스메테토미딘; 라우릴 락테이트; 및 펜던트 하이드록실 작용기를 갖는 아크릴레이트 감압성 접착제로 구성되며,

상기 텍스메테토미딘 조성물은 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 방식으로 대상체의 피부 표면에 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 것을 특징으로 하는,

대상체의 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 불안 또는 불면증을 치료하기 위한 경피 전달 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 4시간 내지 24시간 동안 상기 대상체와 접촉되는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치가 적용되는 대상체는 5세 내지 8세의 어린이인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 감압성 접착제는 비닐 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 텍스메테토미딘 조성물은 단일층 매트릭스인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 경피 전달 장치는 상기 텍스메테토미딘 조성물에서 30% 내지 90%의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 2% w/w 내지 12.5% w/w인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 9

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 따른 경피 전달 장치를 2개 포함하는 키트.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 아크릴레이트 감압성 접착제는 펜던트 하이드록실 작용기를 포함하는 단일 유형 아크릴레이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 아크릴레이트 공중합체는 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 아크릴레이트 공중합체는 비가교결합된 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 아크릴레이트 감압성 접착제는 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 아이소옥틸 아크릴레이트, 아이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트라이데실 아크릴레이트, 및 트라이데실 메타크릴레이트로 이루어진 그룹에서 선택된 하이드록실 작용기를 포함하는 단량체를 갖는 아크릴레이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 아크릴레이트 감압성 접착제는 하이드록실 작용기를 포함하는 에틸 아크릴레이트 단량체를 갖는 아크릴레이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 37

제1항에 있어서, 상기 아크릴레이트 감압성 접착제는 2-에틸헥실 아크릴레이트 단량체를 갖는 아크릴레이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 아크릴레이트 감압성 접착제는 부틸 아크릴레이트 단량체를 갖는 아크릴레이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 39

제1항에 있어서, 상기 텍스메테토미딘은 텍스메테토미딘 조성물에 3% 내지 4 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 텍스메테도민 조성물은 0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 내지 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 의 플럭스로 대상체에 텍스메테도민을 전달하는 것을 특징으로 하는 경피 전달 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

35 U.S.C. § 119(e)에 따라, 본원은 2013년 10월 7일에 출원된 미국 가출원 제61/887,862호(이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)의 출원일에 대한 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0003]

주의력 결핍 과잉행동 장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD)는 주로 부주의, 쉬운 주의산만, 혼란, 지연행동 및 건망증을 특징으로 하는 신경행동 장애이다. 주의력 결핍 과잉행동 장애는 취학 전 및 저학년의 어린이들이 이들의 행동을 제어하거나 주의를 기울이는 것이 어렵게 하는 이들 어린이들에서 통상적으로 나타나는 병증이다. 3% 내지 5%의 어린이들, 또는 미국에서 대략 200만 명의 어린이들이 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)를 가지는 것으로 예상된다. 24명 내지 30명의 어린이의 한 학급에서, 적어도 1명의 어린이가 ADHD를 가질 것이라고 생각된다. ADHD는 부주의, 과잉행동 및 충동성을 특징으로 한다. 미국 정신의학회(American Psychiatric Association)는 정신 질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)에서 ADHD의 3가지 하위유형을 확립하였다. ADHD 주요 부주의형(ADHD Predominantly Inattentive Type: ADHD-PI)은 쉽게 산만해짐, 잊어버림, 백일몽, 혼란, 주의력 부족 및 업무를 완료하지 못함을 포함하는 증상을 나타낸다. ADHD, 주요 과잉행동-충동형(ADHD, Predominantly Hyperactive-Impulsive Type)은 과도한 안절부절못함 및 차분하지 못함, 과잉행동, 기다리고 앉은 채 있기 어려움, 미숙한 행동을 나타내고; 파괴적인 행동이 또한 나타날 수 있다. ADHD, 복합형은 ADHD 주요 부주의형 및 ADHD, 주요 과잉행동-충동형의 복합이다.

[0004]

불안 장애는 신체 건강 및 정신 건강 둘 다에 영향을 미칠 수 있는, 실제 또는 가상 사건에 기초한 미래의 불확실성에 대한 과도한 숙고, 걱정, 불안, 이해 및 두려움을 특징으로 하는 정신의학 장애이다. 미국 정신의학회는 용어 불안이, 불안 장애를 가지는 개체가 가질 수 있는, 정신 이해, 신체 긴장감, 신체 증상 및 해리성 불안의, 4가지 양상 또는 경험을 포함한다고 확립하였다.

[0005]

불면증은 잠이 들 수 없거나 원하는 만큼 수면을 유지하지 못하는 수면 장애이다. 불면증은 대개 계속하여 잠이 들거나, 수면을 유지하기 어렵거나, 낮은 수면 질을 겪는 것을 특징으로 하는 동반된 수면, 의학 및/또는 정신 의학 장애의 징후 및 증상 둘 다에 기인한다. 불면증은 통상적으로 깨어 있는 동안 기능 손상이 뒤따른다. 불면증은 어느 연령에서도 발생할 수 있지만, 특별히 노인에서 흔하다. 불면증은 짧은 기간(예를 들어, 3주 미만 지속) 또는 긴 기간(예를 들어, 3-4주보다 길게 지속) 동안 지속할 수 있고, 대개 기억 문제, 우울증, 자극, 및 심장 질환 및 자동차 관련 사고의 위험 증가를 발생시킨다.

[0006]

텍스메테도민은 메테도민의 S-입체이성질체이고, 집중 치료실에서 및 수술 또는 단기간 시술에 진정을 요하는 삼관 환자 및 비삼관 환자에 대한 마취의사에 의해 진정 약제로서 사용되는 α_2 -아드레날린성 수용체의 효현제이다. α_2 -아드레날린성 수용체는 α_{2a} , α_{2b} 및 α_{2c} -아드레날린성 수용체를 포함하는 3개의 매우 상동성인 하위유형을 포함하는 G_i 이중삼합체 G-단백질과 연관된 G-단백질 커플링된 수용체이다. α_2 -아드레날린성 수용체의 효현제는 중추 신경계에 대한 효과를 통해 진정, 근육 이완 및 무통각에 연루된다.

[0007]

텍스메테도민은 비경구, 정맥내 및 경구 투여를 통해 진정제로서 임상 환경에서 사용되고, 따라서 병원 환경에서 건강 관리 전문의에 의한 면밀한 감시를 요한다. 텍스메테도민은 클리닉(예를 들어, 병원) 환경에서의 삼관되거나 기계적으로 환기되는 대상체의 진정, 및 수술, 방사선촬영 또는 진단 시술 동안 모니터링되는 마취의 일부로서 비삼관 대상체의 진정에 현재 사용된다. 텍스메테도민은 호흡에 부정적으로 영향을 미치지 않으므로 비삼관 대상체에서의 연속 정맥내 점적주사에 또한 승인되었다.

발명의 내용

[0008]

본 발명의 양상은 ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단된 대상체에게 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메데토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메데토미딘의 양을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 해당 방법을 실행하기에 충분한 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치, 및 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0009]

도 1은 일 실시형태에 따른 폴리아이소뷰틸렌/폴리부텐 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 2A는 일 실시형태에 따른 시간에 의한 누적 텍스메데토미딘 전달량의 예를 나타낸다. 도 2B는 일 실시형태에 따른 비작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다. 도 2C는 일 실시형태에 따른 시간에 따른 텍스메데토미딘 사용의 예를 나타낸다.

도 3은 일 실시형태에 따른 비작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 4는 일 실시형태에 따른 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 5는 또 다른 실시형태에 따른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 6은 또 다른 실시형태에 따른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제 및 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 7a 내지 도 7b는 일 실시형태에 따른 비작용기화 아크릴레이트 접착제, 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제 및 비닐아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 8은 또 다른 실시형태에 따른 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 9는 또 다른 실시형태에 따른 비닐 아세테이트를 함유하는 작용기로서 카복실기 및 하이드록실기를 가지는 아크릴 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 10은 일 실시형태에 따른 폴리아이소뷰틸렌/폴리부텐 접착제와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 11은 일 실시형태에 따른 용해도 향상제 레블린산을 가지는 폴리아이소뷰틸렌/폴리부텐 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 12는 일 실시형태에 따른 용해도 향상제 라우릴 락테이트를 가지는 폴리아이소뷰틸렌/폴리부텐 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메데토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 13은 일 실시형태에 따른 용해도 향상제 프로필렌 글라이콜모노라우레이트를 가지는 폴리아이소뷰틸렌/폴리부텐 접착제를 가지는 텍스메데토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메

테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 14a는 일 실시형태에 따른 레블린산과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 14b는 일 실시형태에 따른 폴리비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 14c는 일 실시형태에 따른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함유하는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 15는 일 실시형태에 따른 레블린산, 올레산 또는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제의 부재 및 존재 하의 아크릴레이트 감압성 접착제를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 16은 또 다른 실시형태에 따른 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 17은 또 다른 실시형태에 따른 올레산 또는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제와 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 18은 또 다른 실시형태에 따른 용해도 향상제, 예컨대 카복실산 작용기화 아크릴레이트 접착제, 라우릴 락테이트 또는 올레산과 비닐 아세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물에 대한 경피 전달 장치 적용 시간의 함수로서의 평균 텍스메테토미딘 플럭스의 도면의 예를 나타낸다.

도 19는 다양한 제형으로부터 시간에 따른 평균 텍스메테토미딘 실험실내 피부 플럭스를 나타낸다.

도 20 및 도 21은 다양한 제형으로부터 2종의 상이한 피부 샘플에서의 플럭스를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명의 양상은 ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단된 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메테토미딘의 양을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 해당 방법을 실행하기에 충분한 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치, 및 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 또한 제공된다.

[0011] 본 발명을 더 자세히 기재하기 전에, 본 발명이, 물론 변할 수 있는 것과 같이, 기재된 특정한 실시형태에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용된 전문용어는 오직 특정한 실시형태를 기술한 목적을 위한 것으로 또한 이해되어야 하고, 본 발명의 범위가 첨부된 청구범위에 의해서만 제한되므로, 제한인 것으로 의도되지 않는다.

[0012] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 달리 명확히 기술하지 않는 한, 그 범위의 상한과 하한 사이에, 하한의 단위의 1/10으로의, 각각의 중간값, 및 그 언급된 범위에서의 임의의 다른 언급된 값 또는 중간값이 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이 더 적은 범위의 상한 및 하한은 더 적은 범위에서 독립적으로 포함될 수 있고, 본 발명 내에 또한 포함되고, 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계에 놓인다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 이 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 다를 배제한 범위가 본 발명에 또한 포함된다.

[0013] 소정의 범위는 본 명세서에서 용어 "약"이 앞에 오는 숫자값으로 제시된다. 용어 "약"은 이것이 앞에 오는 정확한 숫자, 및 대략 이 용어가 앞에 오는 숫자이거나 이에 근접한 숫자에 대한 문자 지원을 제공하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 숫자가 대략 구체적으로 언급된 숫자이거나 이에 근접한 지를 결정하는 데 있어서, 언급

되지 않은 근사 또는 근접 수는, 이것이 제시된 상황에서, 구체적으로 언급된 숫자의 실질적인 증가물을 제공하는 숫자일 수 있다.

- [0014] 달리 정의되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실행 또는 시험에서 또한 사용될 수 있지만, 대표적인 예시적인 방법 및 재료가 이제 기재될 것이다.
- [0015] 각각의 개별적인 공보 또는 특허가, 공보가 인용된 것과 연결되어 방법 및/또는 재료를 개시하고 기술하기 위해, 구체적으로 및 개별적으로 참조문헌으로 포함된 것으로 표시되고 본 명세서에 참조문헌으로 포함된 것처럼, 본 명세서에 인용된 모든 공보 및 특허는 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 임의의 공보의 인용은 출원일 전의 이의 개시내용을 위한 것이고, 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 공보에 선행하도록 권한 부여되지 않는다는 인정으로서 해석되지 않아야 한다. 추가로, 제공된 공개 일자는 독립적으로 확인되는 것이 필요할 수 있는 실제 공개 일자와 다를 수 있다.
- [0016] 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용되는 것처럼, 단수 형태 "일", "하나" 및 "그"는, 문맥이 달리 명확히 기술하지 않는 한, 복수 언급을 포함한다는 것에 주목한다. 청구항이 임의의 선택적 요소를 배제하도록 작성될 수 있다는 것에 추가로 주목한다. 그러므로, 이 서술은 청구항 요소의 언급과 연결되어 "오로지", "오직" 등과 같은 배타적인 전문용어의 사용, 또는 "부정적인" 제한의 사용에 대한 선행 기준으로 제공되는 것으로 의도된다.
- [0017] 본 개시내용을 읽을 때, 본 명세서에 기재되고 예시된 각각의 개별적인 실시형태가, 본 발명의 범위 또는 사상으로부터 벗어나지 않으면서, 임의의 다른 몇몇 실시형태의 특징으로부터 용이하게 분리되거나 이것과 조합될 수 있는, 별개의 성분 및 특징을 가진다는 것이 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이다. 임의의 언급된 방법은 언급된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 다양한 실시형태를 추가로 기술하는 데 있어서, ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단된 대상체에게 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하고, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기 위해 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 방법이 처음에 더 자세히 검토된다. 다음에, 해당 방법을 실행하는 데 적합한 경피 전달 장치가 기재되어 있다. 관심 있는 경피 전달 장치를 포함하는 키트가 이후 검토된다.
- [0019] **텍스메테토미딘 경피 전달 장치에 의해 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 불안 또는 불면증을 치료하는 방법**
- [0020] 본 발명의 양상은 ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단된 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용함으로써 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 따른 방법의 실행 시, 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메테토미딘의 양을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "경피"는 그 관습적인 의미에서 활성체(즉, 약물)가 전신 분포를 위해 피부(예를 들어, 국소 투여) 또는 점막에 걸쳐 전달되는 투여의 경로를 의미하기 위해 사용된다. 그러므로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 경피 텍스메테토미딘 조성물은 각질층(stratum corneum), 배아층(stratum germinativum), 유극층(stratum spinosum) 및 기저층(stratum basale)을 포함하는, 피하조직, 진피 및 표피 중 하나 이상을 통해 대상체에게 전달된 조성물을 포함한다. 따라서, 경피 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 연장된 경피 전달 장치는 임의의 편리한 위치, 예를 들어 팔, 다리, 궁둥이, 복부, 등, 목, 음낭, 질, 얼굴, 귀 뒤, 협측 및 설하 등에 적용될 수 있다. 본 발명의 방법을 기술하는 데 있어서, 용어 "대상체"는 경피 조성물이 적용되고 접촉한 채 유지되는 사람 또는 유기체를 의미한다. 그러므로, 본 발명의 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간 및 다른 영장류, 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 등을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않고, 소정의 실시형태에서 대상체는 인간이다. 용어 대상체는 또한 임의의 연령, 체중 또는 다른 신체 특징의 사람 또는 유기체를 포함하도록 의도되고, 대상체는 성인, 유아 또는 신생아일 수 있다. 소정의 실시형태에 따라 ADHD 또는 연관 장애, 불안 또는 불면증을 치료하는 방법은 청소년 대상체의 치료를 포함한다. 이 실시형태에서, 대상체는 8세보다 어린 어린이, 예컨대 5세보다 어린 어린이일 수 있다.
- [0021] 텍스메테토미딘의 경피 투여는 수동 또는 능동일 수 있다. "수동" 수송이란 텍스메테토미딘 조성물이 인가된 에너지(예를 들어, 문지름 또는 열)의 부재 하에 피부 또는 점막에 걸쳐 전달되고, 장벽(예를 들어, 피부 또는 점막)의 투과성 및 전달의 엔트로피에 따라 주로 달라진다는 것을 의미한다. 그러나, 경피 투여는 소정의 실시형태에 따라 피부 또는 점막에 걸친 텍스메테토미딘 조성물의 능동 수송을 또한 포함할 수 있다. 능동 수송은 인

가된 에너지와 함께 피부 또는 점막에 걸쳐 조성물을 수송하기에 충분한 임의의 편리한 프로토콜일 수 있고, 다른 프로토콜 중에서 미세주사침 전달, 촉진 확산, 전기화학적으로 생성된 구배, 이온영동 시스템을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0022] 상기 요약된 바대로, 본 발명의 실시형태에 따른 방법을 실행 시, 텍스메테토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 대상체에게 적용되고, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기 위해 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "ADHD"는 부주의 또는 과잉행동의 상당한 어려움 및 충동성 또는 이들의 조합을 특징으로 하는 정신의학 장애 또는 신경행동 장애를 의미한다. ADHD는 본 명세서에 사용되는 것처럼 주요 부주의형(ADHD-PI 또는 ADHD-I), 주요 과잉행동-충동형(ADHD-HI 또는 ADHD-H), 또는 2개의 복합형(ADHD-C)을 포함하는 3가지 하위유형의 장애의 정신 질환 진단 및 통계 편람(DSM-V)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, ADHD와 연관된 장애는 해당 방법에 의해 또한 치료될 수 있고, 연관 장애는 하지 불안 증후군, 적대적 반항 및 품행 장애, 양극성 장애, 주요 우울 장애, 불안 장애, 강박성 장애, 및 불면증, 폐쇄 수면 무호흡 증후군을 포함하는 수면 장애를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 "불안 장애"는 본 명세서에서 그 관습적인 의미로, (예를 들어, 정신 이해, 신체 긴장감, 신체 증상 및 해리성 불안을 포함하는 불안의 미국 정신의학회 확립에 따라) 신체 건강 및 정신 건강 둘 다에 영향을 미칠 수 있는, 실제 또는 가상 사건에 기초한 미래의 불확실성에 대한 과도한 숙고, 걱정, 불안, 이해 및 두려움을 특징으로 하는 정신의학 장애를 의미하도록 사용되고, 불안 장애, 범불안 장애(generalized anxiety disorder: GAD), 공황 장애, 공포증 및 분리 불안 장애를 포함할 수 있다. 더욱이, 용어 "불면증"은 본 명세서에서 그 관습적인 의미로 잠이 들 수 없거나 원하는 만큼 수면을 유지하지 못하는 것을 특징으로 하는 장애를 의미하도록 사용된다. 불면증은 계속하여 잠이 들거나, 수면을 유지하기 어렵거나, 낮은 수면 질을 겪는 것을 특징으로 하는 임의의 몇몇 수면, 의학 및 정신의학 장애를 포함할 수 있다.

[0023] 본 발명의 실시형태에서, 대상체는 ADHD, 불안 및 불면증 중 하나 이상을 가지는 것으로 진단된다. 대상체는 임의의 적합한 프로토콜, 예를 들어 미국 정신의학회가 기재한 프로토콜을 이용하여 자격 있는 건강 관리 전문가에 의해 ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단될 수 있다. 소정의 경우에, ADHD, 불안 및 불면증은 정신 질환 진단 및 통계 편람(예를 들어, DSM-V, 2013년 5월 출간)에 의해 제공된 기준에 따라 진단된다.

[0024] 소정의 경우에, 대상체는 정신 질환 진단 및 통계 편람(예를 들어, DSM-V, 2013년 5월 출간)에 의해 지정된, 주요 부주의형(ADHD-PI 또는 ADHD-I), 주요 과잉행동-충동형(ADHD-HI 또는 ADHD-H), 또는 2개의 복합형(ADHD-C)의, 3가지 하위유형의 ADHD 중 하나를 가지는 것으로 진단된다. 소정의 실시형태에서, ADHD와 연관된 장애는 대상체에서 또한 진단될 수 있고, 연관 장애는 하지 불안 증후군, 적대적 반항 및 품행 장애, 양극성 장애, 주요 우울 장애, 불안 장애, 강박성 장애, 및 불면증, 폐쇄 수면 무호흡 증후군을 포함하는 수면 장애를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0025] 다른 경우에, 대상체는 불면증을 진단하기 위한 다른 편리한 프로토콜 중에서 엡워트 수면 척도(Epworth Sleepiness Scale), 수면 장애 질의서(Sleep Disorders Questionnaire), 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index), 불면증 중증도 지수(Insomnia Severity Index), 수면 패턴을 추적하기 위한 수면 일기의 사용, 수면 동안의 활동을 측정하기 위한 수면다원검사도(polysomnogram), 수면-각성 패턴을 평가하기 위한 액티그래프(actigraphy)에 따라 불면증을 가지는 것으로 진단된다.

[0026] 훨씬 다른 경우에, 대상체는 정신 질환 진단 및 통계 편람(예를 들어, DSM-V, 2013년 5월 출간)에 따라, 예컨대 어린이에서 범불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애, 강박성 장애 및 분리 불안 장애를 평가하기 위한 진단 기준에 따라 불안을 가지는 것으로 진단된다.

[0027] 몇몇 실시형태에서, 방법은 ADHD, 불안 및 불면증 중 하나 이상을 가지는 것으로 대상체를 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 경우에, ADHD, 불안 및 불면증의 진단은 예컨대 관찰 가능한 증상의 다른 원인을 배제하기 위해 의학 검사를 수행하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, ADHD의 진단은 인터뷰, 질의를 통해 또는 이전의 의학 병증, 수면 일기, 야간 활동, 가족 병력 및 행동 기록의 검토에 의해 대상체로부터 정보를 수집하는 것을 포함할 수 있다. 이것은 대상체에서의 부주의, 과잉행동, 충동성 또는 차분하지 못함의 증상을 관찰하는 것을 포함하는 정보를 수집하는 것을 포함할 수 있다.

[0028] 불면증의 진단은 불면증을 진단하기 위한 다른 편리한 프로토콜 중에서 엡워트 수면 척도, 수면 장애 질의서, 피츠버그 수면 질 지수, 불면증 중증도 지수, 및 수면 패턴을 추적하기 위한 수면 일기의 사용, 수면 동안의 활동을 측정하기 위한 수면다원검사도, 수면-각성 패턴을 평가하기 위한 액티그래프에 따라 의학 검사, 인터뷰, 질의 및 수면 시험을 포함할 수 있다.

[0029] 불안의 진단은 인터뷰, 질의를 통해 또는 이전의 의학 병증, 가족 병력 및 행동 기록의 검토에 의해 대상체로부터 정보를 수집하는 것을 포함할 수 있다. 이 실시형태에서, 불안을 가지는 것으로 진단된 대상체가 범불안 장애, 공황 장애, 외상 후 스트레스 장애 또는 강박성 장애 중 하나 이상을 가지는지를 결정하기 위해, 대상체는 추가로 평가될 수 있다. 대상체가 어린이인 경우, 진단은 대상체가 분리 불안 장애를 가지는 것을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0030] 상기 기재된 바대로, 방법은 텍스메데토미딘 및 감압성 접착제를 함유하는 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단된 대상체의 피부 표면에 적용하는 단계 및 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기 위해 시간의 기간에 걸쳐 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 유지시키는 단계를 포함한다. "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 영향을 미치는 병증과 연관된 증상의 적어도 억제 또는 경감을 의미하고, 억제 또는 경감은 광의로 ADHD, 불안 또는 불면증과 연관된 증상과 같은 매개변수의 규모의 적어도 감소를 의미하도록 사용된다. 그러므로, ADHD, 불안 또는 불면증의 치료는 ADHD, 불안 또는 불면증이 완전하게 저해되는, 예를 들어 발생이 방지되거나, 중지되는, 예를 들어 종결되어서, 대상체가 ADHD, 불안 또는 불면증을 더 이상 경험하지 않는 상황을 포함한다.

[0031] 본 발명의 실시형태에서, 방법은 대상체에게 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하는 단계 및 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메데토미딘의 양을 전달하는 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 방법은 진정량(sedative amount)의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다. "진정"이란, 적어도 부분 진정을 발생시키는, 대상체에게 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 텍스메데토미딘 조성물이 제형화된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 몇몇 경우에 방법은 대상체가 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 대한 신속한 반응을 나타낼 수 있는 상태인 것으로 대상체가 규명되도록 대상체에게 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함한다. 다른 경우에, 방법은 대상체가 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 대한 느릿한 반응을 나타내는 상태인 것으로 대상체가 규명되도록 대상체에게 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하는 단계를 포함한다. 소정의 경우에, 관심 있는 텍스메데토미딘 조성물은 완전히 진정성이고, 대상체가 터치 또는 청각 자극에 반응을 나타내지 않는 상태인 것으로 대상체가 규명되도록 일정량의 텍스메데토미딘을 전달하도록 제형화된다.

[0032] 진정의 수준을 결정하기에 적합한 프로토콜은, 진정의 수준을 결정하기 위한 다른 편리한 프로토콜 중에서, 램지 진정 점수(Ramsay Sedation Scale), 밴쿠버 진정 회복 점수(Vancouver Sedative Recovery Scale), 쿡(Cook) 및 팔마(Palma)에 의해 변형된 글라스고우 코마 점수(Glasgow Coma Scale), 편안함 점수(Comfort Scale), 새로운 셰필드 진정 점수(New Sheffield Sedation Scale), 진정-동요 점수(Sedation-Agitation Scale) 및 운동 활동 평가 점수(Motor Activity Assessment Scale)를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0033] 몇몇 실시형태에서, 방법은 반응성 또는 인지 또는 운동 활동의 임의의 감소가 경피 전달 장치의 투여로부터 생기는지를 결정하기 위해 대상체의 진정의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 진정의 수준을 임의의 편리한 프로토콜, 예컨대 상기 언급된 것에 의해 평가할 수 있다. 소정의 실시형태에서, (문헌[Ramsay, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone, British Med Journal 1974; 2:656-659(이의 개시내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)]에 개시된 바와 같은) 램지 진정 점수를 이용하여 진정의 수준을 평가한다. 예를 들어, 각각의 대상체는 자격 있는 건강 관리 전문의에 의해 평가될 수 있고, 하기 요약된 램지 진정 점수에 따라 진정의 수준의 점수가 배정될 수 있다.

램지 진정 점수

점수	반응성, 인지 활동 및 운동 활동의 설명
1	환자는 불안하고 동요하거나 들떠있거나, 둘 다이다.
2	환자는 협조적이고, 지향적이고, 평온하다.
3	환자는 명령에만 반응한다.
4	환자는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 신속한 반응을 나타낸다.
5	환자는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 느릿한 반응을 나타낸다.
6	환자는 반응을 나타내지 않는다.

[0034]

- [0035] 몇몇 실시형태에서, 해당 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여 동안 대상체의 진정의 수준을 평가하고, 대상체는 2 이상, 예컨대 3 이상, 예컨대 4 이상의 램지 점수, 예컨대 5의 램지 점수가 배정된다. 예를 들어, 방법은 대상체에서 2 내지 5, 예컨대 3 내지 5의 램지 점수, 예컨대 4 내지 5의 램지 점수를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0036] 소정의 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 신속한 반응을 나타낸다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 느릿한 반응을 나타낸다. 훨씬 다른 경우에, 텍스메테토미딘 경피 조성물의 투여에 걸쳐, 대상체는 완전히 진정되고, 터치 또는 청각 자극에 대한 반응을 나타내지 않는다.
- [0037] 대상체의 진정의 수준을 방법 동안 임의의 시간에 평가할 수 있다. 몇몇 경우에, 정기적인 간격, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 매 2시간, 매 4시간 또는 일부 다른 간격에 연장된 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 진정의 수준을 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채, 예컨대, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 15분 후, 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4시간 후, 예컨대 경피 전달 장치의 적용 8시간 후 진정의 수준을 평가할 수 있다.
- [0038] 대상체의 진정의 수준은 투약 간격 동안에 1회 이상, 예컨대 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 평가될 수 있다. 투약 간격 동안 대상체가 평가될 수 있는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격 동안에, 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 내지 7회의 대상체의 횟수를 평가할 수 있다.
- [0039] 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐 심박수 모니터, 호흡 모니터 또는 비디오 모니터의 보조를 포함하는 시각 관찰에 의해 진정 수준을 모니터링할 수 있다.
- [0040] 사용된 특정 프로토콜에 따라, 본 발명의 실시형태에 따른 ADHD, 불안 또는 불면증의 치료는 1회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있다. 투약 간격은 약 2시간 이상, 예컨대 3시간 이상, 예컨대 4시간 이상, 예컨대 6시간 이상, 예컨대 8시간 이상, 예컨대 12시간 이상, 예컨대 16시간 이상 지속할 수 있다. 투약 간격의 상한은 몇몇 경우에 24시간 이하, 예컨대 16시간 이하, 예컨대 12시간 이하, 예컨대 8시간 이하, 예컨대 4시간 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격은 4시간 내지 24시간, 예컨대 6시간 내지 24시간, 예컨대 8시간 내지 14시간, 예컨대 12시간 내지 16시간의 범위이다.
- [0041] 소정의 실시형태에서, 투약 간격은 투약 간격이 대상체가 잘 때 전에 시작하고 대상체의 기상에 의해 종결하는 밤샘 투약 간격일 수 있다. 대상체의 생리학 및 연령 및 원하는 치료 효과에 따라, 투약 간격의 기간 및 치료 프로토콜은 하기 더 자세히 기재된 바대로 변할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 투약 간격의 시작 시 치료되는 대상체는 비진정 상태에 있고, 깨어 있고, 기민하고, 지향적이고, 일관성 있고, 질문 또는 요청을 포함하는 경구 또는 서명 명령에 반응할 수 있다. 소정의 방법에 따른 대상체에 대한 텍스메테토미딘의 전달은 대상체의 부분 또는 완전 진정을 발생시킨다.
- [0042] 몇몇 실시형태에서, 텍스메테토미딘 조성물의 서방 방출 경피 투여는 대상체의 피부에 적용되는 치료학적 유효량의 텍스메테토미딘 활성제의 수일 전달을 포함한다. 수일 전달이란 경피 전달 장치가 1일 이상, 예컨대 2일 이상, 예컨대 4일 이상, 예컨대 7일 이상, 예컨대 14일, 예컨대 30일 이상인 시간 기간 동안 대상체의 피부에 적용될 때 경피 조성물이 대상체에게 치료학적 유효량을 제공하기 위해 제형화된다는 것을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치는 10일 이상의 기간 동안 대상체에게 치료학적 유효량의 텍스메테토미딘을 제공한다. 수일 전달을 위해, 시간 기간의 상한은 몇몇 경우에 30일 이하, 예컨대 28일 이하, 예컨대 21일 이하, 예컨대 14일 이하, 예컨대 7일 이하, 예컨대 3일 이하이다. 소정의 실시형태에서, 수일 경피 전달은 예컨대 2일 내지 30일, 예컨대 3일 내지 28일, 예컨대 4일 내지 21일, 예컨대 5일 내지 14일, 예컨대 6일 내지 10일의 범위이다.
- [0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "치료 프로토콜"은 경피 텍스메테토미딘 조성물의 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 하나 이상의 순차적 투약 간격을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 프로토콜은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있다. "다수의 투약 간격"이란 1개 초과인 경피 전달 장치가 순차적 순서로 대상체와 접촉된 채 적용되고 유지된다는 것을 의미한다. 그러므로, 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거되고, 새로운 경피 전달 장치가 대상체에게 재적용된다. 본 발명의 방법의 실행 시, 치료 섭생은 2회 이상의 투약 간격, 예컨대

대 3회 이상의 투약 간격, 예컨대 4회 이상의 투약 간격, 예컨대 5회 이상의 투약 간격, 예컨대 10회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있다.

[0044] 다수의 투약 간격 치료 프로토콜에서 투약 간격 사이의 기간은 건강 관리 전문의에 의해 결정되는 것처럼 대상체의 생리학에 따라 또는 치료 프로토콜에 의해 변할 수 있다. 예를 들어, 다수의 투약량 치료 프로토콜에서 투약 간격 사이의 기간은 미리 결정될 수 있고, 정기적인 간격에 따른다. 그러므로, 투약 간격 사이의 시간은 변할 수 있고, 1일 이상, 예컨대 2일 이상, 예컨대 3일 이상, 예컨대 4일 이상, 예컨대 5일 이상, 예컨대 6일 이상, 예컨대 7일 이상, 예컨대 10일 이상, 예컨대 30일 이상일 수 있다. 투약 간격 사이의 시간 기간의 상한은 몇몇 경우에 30일 이하, 예컨대 28일 이하, 예컨대 21일 이하, 예컨대 14일 이하, 예컨대 7일 이하, 예컨대 3일 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격 사이의 시간은 예컨대 2일 내지 30일, 예컨대 3일 내지 28일, 예컨대 4일 내지 21일, 예컨대 5일 내지 14일, 예컨대 6일 내지 10일의 범위이다.

[0045] 소정의 경우에, 투약 간격 사이의 기간은 경피 전달 장치가 투약 간격 사이에 대상체와 접촉하지 않는 시간 동안 텍스메테토미딘의 혈장 농도에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 후속하는 투약 간격은 텍스메테토미딘의 혈장 농도가 특정한 한계치 아래에 도달할 때 시작할 수 있다.

[0046] 몇몇 실시형태에 따라 대상체에서 ADHD, 불안 및 불면증을 치료하는 방법은 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하는 단계 및 투약 간격(예를 들어, 8시간 투약 간격)의 과정에 걸쳐 1 μ g/시간 내지 10 μ g/시간, 예컨대 투약 간격의 과정에 걸쳐 1.5 μ g/시간 내지 9.5 μ g/시간, 예컨대 2 μ g/시간 내지 9 μ g/시간, 예컨대 2.5 μ g/시간 내지 8.5 μ g/시간, 예컨대 3 μ g/시간 내지 8 μ g/시간, 예컨대 3.5 μ g/시간 내지 7.5 μ g/시간이 평균인 속도로 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0047] 소정의 실시형태에서, 방법은 치료 동안 특정 시간에 텍스메테토미딘 전달의 피크 속도를 제공하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 방법은 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하는 단계 및 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 0.5시간 이상에, 예컨대 약 1시간 이상에, 예컨대 약 1.5시간 이상에, 예컨대 약 2시간 이상에, 예컨대 약 2.5시간 이상에, 예컨대 약 3시간 이상에, 예컨대 약 3.5시간 이상에 대상체에게 텍스메테토미딘 전달의 피크 속도를 달성하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계, 예를 들어 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 4시간에 대상체에게 텍스메테토미딘 전달의 피크 속도를 달성하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 상기 방법은 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하는 단계 및 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 0.5시간 내지 4시간, 예컨대 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 0.75시간 내지 3.75시간, 예컨대 약 1시간 내지 약 3.5시간, 예컨대 약 1.25시간 내지 약 3.25시간, 예컨대 약 1.5시간 내지 약 3시간에 대상체에 대한 텍스메테토미딘 전달의 피크 속도를 달성하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다.

[0048] 몇몇 실시형태에서, 대상체에 대한 텍스메테토미딘 전달의 피크 농도는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 3시간에 달성된다. 다른 실시형태에서, 대상체에 대한 텍스메테토미딘 전달의 피크 농도는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 4시간에 달성된다.

[0049] 전달의 피크 속도는 대상체의 생리학 및 원하는 치료 프로토콜에 따라 변할 수 있고, 0.1 μ g/cm²/시간 이상, 예컨대 0.2 μ g/cm²/시간 이상, 예컨대 0.3 μ g/cm²/시간 이상, 예컨대 0.5 μ g/cm²/시간, 예컨대 0.9 μ g/cm²/시간, 예컨대 1.5 μ g/cm²/시간 이상, 예컨대 2.5 μ g/cm²/시간 이상, 예컨대 1.75 μ g/cm²/시간 이상, 예컨대 4.5 μ g/cm²/시간 이상일 수 있다. 경피 텍스메테토미딘 전달의 피크 플럭스의 경우, 상한은 몇몇 경우에 10 μ g/cm²/시간 이하, 예컨대 9 μ g/cm²/시간 이하, 예컨대 8 μ g/cm²/시간 이하, 예컨대 7 μ g/cm²/시간 이하, 6 μ g/cm²/시간 이하, 예컨대 5 μ g/cm²/시간 이하, 예컨대 2 μ g/cm²/시간 이하이다. 소정의 실시형태에서, 경피 텍스메테토미딘 전달의 피크 플럭스는 예컨대 0.5 μ g/cm²/시간 내지 10 μ g/cm²/시간, 예컨대 1 μ g/cm²/시간 내지 9 μ g/cm²/시간, 예컨대 2 μ g/cm²/시간 내지 8 μ g/cm²/시간의 범위이다.

[0050] 소정의 실시형태에 따른 방법은 피크 경피 플럭스에 도달한 후 피크 경피 텍스메테토미딘 플럭스의 30% 이상 내인 경피 텍스메테토미딘 플럭스를 유지시키기 위해 충분한 방식으로 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 단계 및 경피 텍스메테토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 그러므로, 관심 있는 경피 전달 장치가 피크 경피 텍스메테토미딘 플럭스에 도달하면, 경피 전달 장치는, 임의의 소정의 투약 간격의 과정 동안 피크 플럭스의 적어도 30%, 예컨대 임의의 소정의 투약 간격의

과정 동안 피크 플럭스의 적어도 35%, 예컨대 적어도 40%, 예컨대 적어도 50%인, 대상체에게 텍스메테토미딘의 플럭스를 유지시키도록 구성된다. 즉, 피크 플럭스가 이 특정한 실시형태에 따라 경피 전달 장치에 의해 도달하면, 대상체에 대한 텍스메테토미딘의 경피 플럭스는 투약 간격 동안 임의의 시간에 피크 플럭스의 30% 이상 아래로 떨어지지 않는다.

[0051] 예를 들어, 경피 텍스메테토미딘 조성물은 피크 경피 플럭스에 도달한 후 피크 경피 텍스메테토미딘 플럭스의 80% 이상 내, 예컨대 피크 경피 텍스메테토미딘 플럭스의 85% 이상 내, 예컨대 90% 이상 내, 예컨대 95% 내, 예컨대 99% 내인 경피 텍스메테토미딘 플럭스를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 피크 플럭스에 도달한 후 결코 감소하지 않고, 피크 플럭스에 도달하는 순간으로부터 소정의 투약 간격의 종료까지 피크 텍스메테토미딘 플럭스의 100%의 속도를 유지한다.

[0052] 소정의 실시형태에서, 방법은 경피 텍스메테토미딘 플럭스를 결정하는 단계를 포함한다. 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여, 예를 들어 함께 클램핑된 도너 측 및 리셉터 측을 가지는 프란츠 셀 및 인산염 완충제를 함유하는 수용체 용액에서 표피 층(각질층 및 표피)을 가지는 인간 사체 피부를 이용하는 프로토콜에 의해 결정될 수 있다. 몇몇 경우에, 텍스메테토미딘의 플럭스는 하기 식으로 결정될 수 있다:

[0053] (1) $J_{\text{피부 플럭스}} = P \times C$

[0054] 식 중, J는 피부 플럭스이고, C는 피부 또는 점막에 걸친 농도 구배이며, P는 투과 계수이다. 피부 플럭스는 시간에 따른 피부 또는 점막에 걸친 신체에 진입하는 약물의 누적 양의 변화이다.

[0055] 투과된 텍스메테토미딘의 양은 액체 크로마토그래피에 의해 추가로 규명될 수 있다. 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 본 발명의 방법 동안 임의의 시간에 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 경피 텍스메테토미딘 조성물이 투과 장벽(예를 들어, 인간 사체 피부)과 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐 예컨대 실시간 데이터 수집에 의해 모니터링될 수 있다. 다른 경우에, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 정기적인 간격으로 데이터를 수집함으로써, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 예컨대 매 2시간, 또는 일부 다른 간격으로 데이터를 수집함으로써 모니터링된다. 훨씬 다른 경우에, 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 특정한 시간 스케줄에 따라 데이터를 수집함으로써 모니터링된다. 예를 들어, 경피 전달 장치의 적용 15분 후, 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 예컨대 경피 전달 장치의 적용 3시간 후 경피 텍스메테토미딘 플럭스를 결정할 수 있다.

[0056] 경피 텍스메테토미딘 플럭스는 임의의 소정의 측정 기간에 1회 이상, 예컨대 각각의 측정 기간에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 결정될 수 있다. 경피 텍스메테토미딘 플럭스가 결정되는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 경피 텍스메테토미딘 플럭스가 결정되는 횟수는 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 내지 7회의 범위이다.

[0057] 그러므로, 경피 텍스메테토미딘 조성물이 피크 경피 텍스메테토미딘 플럭스의 적어도 30%인 경피 텍스메테토미딘 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 경우, 경피 조성물은 $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 의 피크 경피 플럭스의 도달 후 $0.15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상, 예컨대 $0.6\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 의 피크 경피 플럭스의 도달 후 $0.18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상, 예컨대 $0.75\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 의 피크 경피 플럭스의 도달 후 $0.225\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상, 예컨대 $0.9\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 의 피크 플럭스의 도달 후 $0.27\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상, 예컨대 $1.0\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 의 피크 플럭스의 도달 후 $0.3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상, 예컨대 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상의 피크 플럭스의 도달 후 $1.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 인 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있고, $10.0\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 의 피크 플럭스의 도달 후 $3.0\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상인 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 경피 텍스메테토미딘 조성물을 유지시키는 것을 포함한다.

[0058] 소정의 실시형태에서, 치료 동안 경피 조성물은 대상체에게 텍스메테토미딘의 정상 상태 평균 플럭스를 제공하기에 충분하게 대상체와 접촉한 채 유지된다. 용어 "정상 상태"는 그 관습적인 의미에서 경피 조성물로부터 방출된 텍스메테토미딘의 양이 텍스메테토미딘의 실질적으로 일정한 평균 플럭스를 유지시킨다는 것을 의미하도록 사용된다. 그러므로, 관심 있는 경피 전달 장치로부터의 텍스메테토미딘 플럭스는 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 있으면서 임의의 시간에 30% 이하, 예컨대 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 있으면서 임의의 시간에 20% 이하, 예컨대 15% 이하, 예컨대 12% 이하, 예컨대 10% 이하, 예컨대 6% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 4% 이하, 예컨대 1% 이하로 증가하거나 감소한다.

- [0059] 이 실시형태에서, 경피 전달 장치는 예컨대 피부 또는 점막에 걸쳐 농도 구배를 도입함으로써 또는 과량의 텍스메테토미딘 투약량을 제공함으로써 일정한 플럭스를 제공하도록 구성된다. 예를 들어, 관심 있는 텍스메테토미딘 경피 조성물은 일반 투약량의 과량의 5% 이상, 예컨대 일반 투약량의 과량의 10% 이상, 예컨대 15% 이상, 예컨대 20% 이상, 예컨대 25% 이상인 텍스메테토미딘 투약량을 포함할 수 있다. 일정한 플럭스를 제공하기 위해 경피 전달 장치에 존재하는 과량의 텍스메테토미딘의 경우, 상한은 몇몇 경우에 과량의 50% 이하, 예컨대 과량의 45% 이하, 예컨대 과량의 25% 이하, 예컨대 과량의 20% 이하, 예컨대 일반 투약량의 과량의 10% 이하이다. 관심 있는 텍스메테토미딘 경피 조성물은 일정한 플럭스를 제공하기 위해 과량을 포함할 수 있지만, 과량의 투약량은 투약 간격의 일부로 흡수되지 않는다. 그러므로, 경피 텍스메테토미딘 조성물이 일정한 플럭스를 제공하기에 충분한 방식으로 유지되는 몇몇 실시형태에서, 경피 조성물에서 이용 가능한 텍스메테토미딘의 25% 이하가 이용되지 않을 수 있고, 예컨대 경피 조성물에서 이용 가능한 텍스메테토미딘의 20% 이하, 예컨대 15% 이하, 예컨대 10% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 1% 이하가 투약 간격 동안 이용되지 않을 수 있다.
- [0060] 몇몇 실시형태에서, 텍스메테토미딘 경피 조성물을 대상체와 접촉시킨 채 유지시키는 데 있어서, 투과된 텍스메테토미딘의 평균 누적 양은 투약 간격(예를 들어, 7일 이상)의 과정에 걸쳐 실질적으로 선형인 속도로 증가한다. "실질적으로 선형"은 경피 조성물로부터 방출된 텍스메테토미딘의 누적 양이 실질적으로 일정한 속도(즉, 0차 동역학으로 정의됨)로 증가한다는 것을 의미한다. 그러므로, 누적 투과된 텍스메테토미딘의 속도의 변화는 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 임의의 소정의 시간에 10% 이하, 예컨대 텍스메테토미딘 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 임의의 소정의 시간에 8% 이하, 예컨대 7% 이하, 예컨대 6% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 3% 이하, 예컨대 2.5% 이하, 예컨대 2% 이하, 예컨대 1% 이하로 증가시키거나 감소시킨다.
- [0061] 소정의 실시형태에 따라 대상체에서 ADHD, 불안 및 불면증을 치료하는 방법은 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하는 단계 및, 투약 간격의 과정에 걸쳐 0.01ng/ml 내지 0.4ng/ml, 예컨대 투약 간격의 과정에 걸쳐 0.05ng/ml 내지 0.35ng/ml, 예컨대 0.15ng/ml 내지 0.4ng/ml, 예컨대 0.2ng/ml 내지 0.35ng/ml, 예컨대 0.25ng/ml 내지 0.3ng/ml의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하는, 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 제공하기에 충분한 방식으로, 경피 텍스메테토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 전달 장치는 투약 간격(예를 들어, 8시간 이상의 투약 간격)의 과정에 걸쳐 0.16ng/ml 내지 0.36ng/ml의 범위인 평균 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 대상체와 접촉한 채 유지될 수 있다.
- [0062] 소정의 실시형태에서, 방법은 치료 동안 특정 시간에 텍스메테토미딘의 원하는 혈장 농도를 제공하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 방법은 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 경피 전달 장치를 대상체에게 적용하는 단계 및 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 2시간에, 예컨대 약 2.5시간 이상에, 예컨대 약 3시간 이상에, 예컨대 약 3.5시간 이상에, 예컨대 약 4시간 이상에, 예컨대 약 4.5시간 이상에 대상체에서 텍스메테토미딘의 피크 혈장 농도를 달성하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계, 예를 들어 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 5시간에 대상체에서 텍스메테토미딘의 피크 혈장 농도를 달성하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에서의 텍스메테토미딘의 피크 혈장 농도는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 3시간 이상에 달성된다. 다른 실시형태에서, 대상체에서의 텍스메테토미딘의 피크 혈장 농도는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 5시간 이상에 달성된다.
- [0063] 소정의 실시형태에서, 방법은 치료 동안 텍스메테토미딘의 혈장 농도를 결정하는 단계를 또한 포함할 수 있다. 혈장 농도는 임의의 편리한 프로토콜을 이용하여, 예를 들어 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS)에 의해 결정될 수 있다. 텍스메테토미딘의 혈장 농도는 원하는 임의의 시간에 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 텍스메테토미딘의 혈장 농도는 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐 실시간 데이터 수집에 의해 모니터링될 수 있다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘의 혈장 농도는 정기적인 간격으로 데이터를 수집함으로써, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 예컨대 매 2시간, 또는 일부 다른 간격으로 데이터를 수집함으로써 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 모니터링된다. 훨씬 다른 경우에, 텍스메테토미딘의 혈장 농도는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 특정한 시간 스케줄에 따라 데이터를 수집함으로써 대상체와 접촉한 채 경피 전달 장치를 유지시키면서 모니터링된다. 예를 들어, 텍스메테토미딘의 혈장 농도는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 15분 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 예컨대 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 3시간 후 결정될 수 있다.

- [0064] 소정의 실시형태에서, 텍스메데토미딘의 혈장 농도는 예를 들어 텍스메데토미딘의 기준 혈장 농도를 결정하기 위해 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되기 전에 결정된다. 예를 들어, 혈장 농도는 경피 전달 장치를 적용하기 5분 전에, 예컨대 경피 전달 장치를 적용하기 10분 전에, 예컨대 30분 전에, 예컨대 60분 전에, 예컨대 120분 전에 결정될 수 있다. 상기 기재된 것처럼, 방법은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있고, 여기서 경피 전달 장치를 적용하고 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 반복할 수 있다. 이 실시형태에서, 혈장 농도는 제1 경피 전달 장치가 제거된 후에 및 제2 경피 전달 장치가 전용되기 전에 결정될 수 있다.
- [0065] 텍스메데토미딘의 혈액 혈장 농도는 임의의 소정의 측정 기간에 1회 이상, 예컨대 각각의 측정 기간에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 결정될 수 있다. 텍스메데토미딘의 혈액 혈장 농도가 임의의 소정의 측정 기간에 결정되는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 텍스메데토미딘의 혈액 혈장 농도가 임의의 소정의 측정 기간에 결정되는 횟수는 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 시간 내지 7회의 범위이다.
- [0066] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 양상은 텍스메데토미딘 조성을 함유하는 경피 전달 장치를 적용하고, 경피 텍스메데토미딘 조성을 대상체와 접촉한 채 유지시킴으로써 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하는 방법은 대상체에게 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 조성을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 프로토콜이 대상체에게 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘을 전달하는 것을 포함하는 경우, 관심 있는 조성물 중의 텍스메데토미딘의 양은 0.001mg 내지 10mg, 예컨대 0.005 내지 9.5mg, 예컨대 0.01mg 내지 8.5mg, 예컨대 0.05 내지 8mg, 예컨대 0.1mg 내지 7.5mg, 예컨대 0.5mg 내지 7mg, 예컨대 1mg 내지 5mg의 범위일 수 있다.
- [0067] 소정의 실시형태에서, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘은 조성에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 백분율일 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘은 조성에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 5% 이상, 예컨대 조성에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 10% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 45% 이상, 예컨대 50% 이상일 수 있다. 이용 백분율의 경우, 투약 간격의 과정에 걸쳐 상한은 몇몇 경우에 90% 이하, 예컨대 투약 간격의 과정에 걸쳐 75% 이하, 예컨대 50% 이하, 예컨대 25% 이하이다.
- [0068] 예를 들어, 경피 텍스메데토미딘 조성이 10mg의 텍스메데토미딘을 함유하는 경우, 방법은 투약 간격의 과정에 걸쳐 경피 조성물 중에 0.5mg 이상, 예컨대 1.0mg 이상, 예컨대 2.5mg 이상, 예컨대 4.5mg 이상, 예컨대 5.5mg 이상의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계, 예컨대 경피 조성물 중에 5mg 이상의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 유지시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0069] 소정의 실시형태에서, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘은 텍스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 백분율일 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 전달되는 미리 결정된 양의 텍스메데토미딘은 텍스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 1% 이상, 예컨대 텍스메데토미딘 경피 조성물에 존재하는 텍스메데토미딘의 전체 양의 2% 이상, 예컨대 5% 이상, 예컨대 10% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 50% 이상일 수 있다. 즉, 방법은 단일 투약 간격의 과정에 걸쳐 대상체에게 텍스메데토미딘 경피 조성물 중의 텍스메데토미딘의 5% 이상을 전달하기에 충분한 방식으로 텍스메데토미딘 경피 조성을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 이 실시형태에서, 텍스메데토미딘의 이용 백분율은 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간 동안 5% 이상이다. 그러므로, 텍스메데토미딘의 원래 양의 95% 이하가 투약 간격 후에 텍스메데토미딘 경피 조성물에 존재한다. 하기 더 자세히 기재된 바대로, 해당 경피 전달 장치는 높은 이용 백분율일 수 있다. 즉, 해당 경피 전달 장치는 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달할 수 있어서, 소정의 투약 간격 후에 경피 전달 장치에서 텍스메데토미딘이 아주 적게 남는다. 이용 백분율은 투약 간격의 과정에 걸쳐 5% 이상, 예컨대 투약 간격의 과정에 걸쳐 10% 이상, 예컨대 25% 이상, 예컨대 40% 이상, 예컨대 45% 이상, 예컨대 50% 이상일 수 있다. 이용 백분율의 경우, 투약 간격의 과정에 걸쳐 상한은 몇몇 경우에 90% 이하, 예컨대 투약 간격의 과정에 걸쳐 50% 이하, 예컨대 25% 이하, 예컨대 5% 이하이다.
- [0070] 예를 들어, 해당 텍스메데토미딘 경피 조성물이 1mg의 텍스메데토미딘을 함유하는 경우, 방법은 투약 간격(예를 들어, 7일 이상)의 과정에 걸쳐 텍스메데토미딘 경피 조성물 중에 0.05mg 이상, 예컨대 0.1mg 이상, 예컨대 0.25mg 이상, 예컨대 0.4mg 이상, 예컨대 0.45mg 이상의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전

달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계, 예컨대 텍스메데토미딘 조성물 중에 0.5mg 이상의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 대상체와 유지시키는 단계를 포함할 수 있다. 그러므로, 7일 이상 후 0.95mg 이하의 텍스메데토미딘이 텍스메데토미딘 경피 조성물 중에 남고, 예컨대 0.9mg 이하, 예컨대 0.75mg 이하, 예컨대 0.6mg 이하, 예컨대 0.5mg 이하의 텍스메데토미딘이 투약 간격 후 텍스메데토미딘 경피 조성물 중에 남는다.

[0071] 하기 더 자세히 기재된 바대로, 소정의 실시형태에서 경피 전달 장치는 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 양의 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 단일 층 매트릭스 텍스메데토미딘 조성물을 포함한다. 그러므로, 소정의 경우에 따른 방법은 단일 층 매트릭스 텍스메데토미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치를 적용하는 단계 및 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 양의 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 시간의 기간에 걸쳐 단일 층 텍스메데토미딘 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함한다.

[0072] 소정의 실시형태에서, 하기 더 자세히 기재된 각각의 해당 방법은 투약 간격의 종결 시 대상체와의 접촉으로부터 경피 전달 장치를 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 0.5시간 이상, 예컨대 1시간 이상, 예컨대 2시간 이상, 예컨대 4시간 이상, 예컨대 8시간 이상, 예컨대 12시간 이상, 예컨대 24시간 이상 동안 유지시킨 후 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거될 수 있다. 제거 전에 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 시간의 양의 상한은 몇몇 경우에 24시간 이하, 예컨대 20시간 이하, 예컨대 16시간 이하, 예컨대 12시간 이하, 예컨대 8시간 이하, 예컨대 4시간 이하, 예컨대 3시간 이하, 예컨대 2시간 이하, 예컨대 1시간 이하이다.

[0073] 대상체와의 접촉으로부터의 경피 전달 장치의 "제거"는, 경피 전달 장치가 적용될 때, 피부 또는 점막의 표면에서 뒤에 남은 텍스메데토미딘의 임의의 잔류 양을 포함하는, 경피 조성물로부터의 텍스메데토미딘의 양이 대상체와 접촉한 채 남지 않는다는 것을 의미한다. 즉, 경피 전달 장치가 제거될 때, 모든 미량의 텍스메데토미딘은 피부 또는 점막의 표면에 적용 부위에서 더 이상 있지 않아서, 대상체로의 텍스메데토미딘의 경피 플럭스가 0이다.

[0074] 상기 기재된 바와 같이, 투약 간격은, 대상체의 피부 또는 점막에 경피 텍스메데토미딘 조성물을 적용하는 것에 의해 시작하고, 대상체와의 접촉으로부터의 경피 전달 장치의 제거에 의해 종료하는, 경피 전달 장치를 적용하고 이것을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단일 투여이다. 소정의 실시형태에서, 프로토콜은 다수의 투약 간격을 포함할 수 있다. "다수의 투약 간격"은 순차적 방식으로 1개 초과인 경피 전달 장치가 적용되고 대상체와 접촉한 채 유지된다는 것을 의미한다. 그러므로, 경피 전달 장치는 대상체와의 접촉으로부터 제거되고, 새로운 경피 전달 장치는 대상체에게 재적용된다. 본 발명의 방법을 실행 시, 치료 섭생은 2회 이상의 투약 간격, 예컨대 3회 이상의 투약 간격, 예컨대 4회 이상의 투약 간격, 예컨대 5회 이상의 투약 간격, 예컨대 10회 이상의 투약 간격을 포함할 수 있다.

[0075] 다수의 투약량 치료 섭생에서 후속하는 경피 전달 장치를 재적용하기 위한 대상체에서의 위치는 이전의 경피 전달 장치가 제거된 대상체에서의 위치와 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 제1 경피 전달 장치가 대상체의 다리에서 적용되고 유지되는 경우, 하나 이상의 후속하는 경피 전달 장치는 대상체의 다리에서 동일한 위치에 재적용될 수 있다. 다른 한편으로, 제1 경피 전달 장치가 대상체의 다리에서 적용되고 유지되는 경우, 하나 이상의 후속하는 경피 전달 장치는 대상체의 상이한 위치, 예컨대 복부 또는 등에 재적용될 수 있다. 다수의 투약 간격 섭생에서 적용된 후속하는 투약량은 텍스메데토미딘의 동일하거나 상이한 제형을 가질 수 있다. 소정의 경우에, 치료 섭생에서 후속하는 투약 간격은 이전의 투약 간격보다 더 높거나 더 낮은 농도의 텍스메데토미딘을 함유할 수 있다. 예를 들어, 텍스메데토미딘의 농도는 후속하는 투약 간격에서 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 100% 이상 증가할 수 있다. 후속하는 투약 간격에서 텍스메데토미딘의 농도의 증가의 상한은 몇몇 경우에 10배 이하, 예컨대 5배 이하, 예컨대 2배 이하, 예컨대 1배 이하, 예컨대 0.5배 이하, 예컨대 0.25배 이하이다.

[0076] 다른 한편으로, 텍스메데토미딘의 농도는 후속하는 투약 간격에서, 예컨대 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 예컨대 50% 이상, 예컨대 75% 이상, 예컨대 90% 이상, 예컨대 100% 이상 감소할 수 있다. 후속하는 투약 간격에서 텍스메데토미딘의 농도의 감소의 상한은 몇몇 경우에 10배 이하, 예컨대 5배 이하, 예컨대 2배 이하, 예컨대 1배 이하, 예컨대 0.5배 이하, 예컨대 0.25배 이하이다.

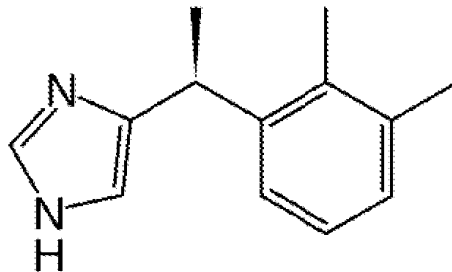
[0077] 다른 경우에, 후속하는 투약 간격은 이전의 투약 간격보다 상이한 텍스메데토미딘의 제형, 예컨대 상이한 감압성 접착제 또는 하기 더 자세히 기재된 바와 같은 투과 향상제의 존재 또는 부재를 함유할 수 있다.

[0078] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 동일한 또는 비관련 병증을 치료하기 위한 다른 치료제 전에, 이것과 동시에, 또는 이에 후속하여 투여될 수 있다. 또 다른 치료제로서 동시에 제공되는 경우, 해당 텍스메테토미딘 조성물은 동일하거나 상이한 조성물로 투여될 수 있다. 따라서, 관심 있는 텍스메테토미딘 조성물 및 다른 치료제는 공동 치료의 방식으로 대상체에게 투여될 수 있다. "공동 치료"란 물질의 조합이 치료 효과가 치료를 받는 대상체에서 발생하도록 대상체에 대한 의도된 투여이다. 예를 들어, 공동 치료는, 치료제의 다른 유형 중에서, 특정한 투약 섭생에 따라 조합되어 치료학적 유효 용량을 구성하는, 적어도 하나의 다른 물질, 예컨대 진통제(예컨대, 아편), 마취제, 항고혈압제, 화학치료제를 가지는 약제학적 조성을 가지는 본 발명의 텍스메테토미딘 조성물을 투여함으로써 달성될 수 있다. 별개의 약제학적 조성물의 투여는, 이들 물질의 조합의 치료 효과가 치료를 받는 대상체에서 발생하는 한, 동시에 또는 상이한 시간에(즉, 순차적으로, 어느 한 순서로, 동일한 날짜에 또는 다른 날짜에) 수행될 수 있다.

[0079] 텍스메테토미딘이 동일한 병증을 치료하기 위해 제2 치료제와 동시에 투여될 경우, 텍스메테토미딘 대 제2 치료제의 중량비는 1:2 내지 1:2.5; 1:2.5 내지 1:3; 1:3 내지 1:3.5; 1:3.5 내지 1:4; 1:4 내지 1:4.5; 1:4.5 내지 1:5; 1:5 내지 1:10; 및 1:10 내지 1:25 또는 이의 범위일 수 있다. 예를 들어, 텍스메테토미딘 대 제2 치료제의 중량비는 1:1 내지 1:5; 1:5 내지 1:10; 1:10 내지 1:15; 또는 1:15 내지 1:25의 범위일 수 있다. 대안적으로, 제2 치료제 대 텍스메테토미딘의 중량비는 2:1 내지 2.5:1; 2.5:1 내지 3:1; 3:1 내지 3.5:1; 3.5:1 내지 4:1; 4:1 내지 4.5:1; 4.5:1 내지 5:1; 5:1 내지 10:1; 및 10:1 내지 25:1 또는 이의 범위이다. 예를 들어, 제2 치료제 대 텍스메테토미딘의 범위는 1:1 내지 5:1; 5:1 내지 10:1; 10:1 내지 15:1; 또는 15:1 내지 25:1의 범위일 수 있다.

[0080] ADHD, 불안 또는 불면증에 대해 대상체를 치료하기 위한 텍스메테토미딘 조성물을 함유하는 텍스메테토미딘 경피 전달 장치

[0081] 본 발명의 양상은 또한 해당 방법을 실행하기 위해 적합한 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하기 위한 텍스메테토미딘 경피 전달 장치를 포함한다. 관심 있는 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제를 가지는 조성물을 포함한다. 텍스메테토미딘은 하기 식으로 기술된 메테토미딘의 S-입체이성질체이다:



[0082]

[0083] 텍스메테토미딘은 본 발명의 실시형태에 따라 유리 염기, 염, 용매화물, 수화물 또는 착체의 형태일 수 있다. 예를 들어, 텍스메테토미딘은 메실레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 에실레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤조에이트, 아세테이트, 포스페이트 및 설페이트 염(이들로 제한되지 않음)을 포함하는 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 텍스메테토미딘은 몇몇 실시형태에 따라 유리 염기일 수 있다. 다른 경우에, 텍스메테토미딘은 착체를 형성할 수 있다.

[0084] 적용 부위 및 대상체의 생리학(예를 들어, 신체질량지수)에 따라, 관심 있는 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 변할 수 있고, 몇몇 경우에, 텍스메테토미딘의 양은 0.001mg 내지 50mg, 예컨대 0.005mg 내지 40mg, 예컨대 0.01 내지 30mg, 예컨대 0.05 내지 20mg, 예컨대 0.1mg 내지 10mg의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 경피 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 0.1% 내지 20% w/w, 예컨대 0.5% 내지 18% w/w, 예컨대 1% 내지 15%, 예컨대 2% 내지 12.5% w/w, 예컨대 3% 내지 10% w/w의 범위이다. 다른 실시형태에서, 해당 경피 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 10중량% 이하, 예컨대 경피 조성물의 전체 중량의 9중량% 이하, 예컨대 8중량% 이하, 예컨대 7중량% 이하, 예컨대 6중량% 이하, 예컨대 5중량% 이하, 예컨대 3중량% 이하이다. 소정의 실시형태에서, 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘의 포화 지점 아래인 양을 포함한다. 다른 실시형태에서, 텍스메테토미딘 조성물은 포화 양의 텍스메테토미딘을 포함한다. 훨씬 다른 실시형태에서, 텍스메테토미딘 조성물은 과포화 양의 텍스메테토미딘을 포함한다.

- [0085] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 텍스메테토미딘 조성물은 진정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된다. 상기 기재된 바와 같이, 진정이란, 적어도 부분 진정을 발생시키는, 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 텍스메테토미딘 조성물이 제형화된다는 것을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치는 대상체가 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 대한 신속한 반응을 나타낼 수 있는 상태인 것으로 대상체가 규명되도록 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메테토미딘 조성물을 포함한다. 다른 경우에, 경피 전달 장치는 대상체가 가벼운 미간 터치 또는 큰 청각 자극에 대한 느릿한 반응을 나타내도록 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메테토미딘 조성물을 포함한다. 소정의 경우에, 경피 전달 장치는 완전히 진정성이고, 대상체가 터치 또는 청각 자극에 반응을 나타내지 않는 상태인 것으로 대상체가 규명되도록 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 텍스메테토미딘 조성물을 포함한다.
- [0086] 하기 더 자세히 기재된 바대로, 몇몇 실시형태에서 관심 있는 텍스메테토미딘 경피 조성물은 경피 투여에 걸쳐 대상체가 램지 진정 점수에 따라 평가되고 2 이상의 램지 점수, 예컨대 3 이상의 램지 점수, 예컨대 4 이상의 램지 점수, 예컨대 5의 램지 점수가 배정되도록 제형화된다. 예를 들어, 방법은 대상체에서 2 내지 5, 예컨대 3 내지 5의 램지 점수, 예컨대 4 내지 5의 램지 점수를 유지시키기 위해 충분한 방식으로 대상체에게 일정량의 텍스메테토미딘을 전달하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0087] 본 발명의 실시형태에서, 경피 텍스메테토미딘 조성물은 감압성 접착제를 또한 포함한다. 감압성 접착제는 폴리-아이소부텐 접착제, 폴리-아이소부틸렌 접착제, 폴리-아이소부텐/폴리아이소부틸렌 접착제 혼합물, 카복실레이트화 중합체, 아크릴 또는 아크릴레이트 공중합체, 예컨대 카복실레이트화 아크릴레이트 공중합체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0088] 감압성 접착제가 폴리부텐을 포함하는 경우, 폴리부텐은 포화 폴리부텐일 수 있다. 대안적으로, 폴리부텐은 불포화 폴리부텐일 수 있다. 더욱 추가로, 폴리부텐은 포화 폴리부텐 및 불포화 폴리부텐의 혼합물 또는 조합일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 감압성 접착제는 인도폴(Indopol)(등록상표) L-2, 인도폴(등록상표) L-3, 인도폴(등록상표) L-6, 인도폴(등록상표) L-8, 인도폴(등록상표) L-14, 인도폴(등록상표) H-7, 인도폴(등록상표) H-8, 인도폴(등록상표) H-15, 인도폴(등록상표) H-25, 인도폴(등록상표) H-35, 인도폴(등록상표) H-50, 인도폴(등록상표) H-100, 인도폴(등록상표) H-300, 인도폴(등록상표) H-1200, 인도폴(등록상표) H-1500, 인도폴(등록상표) H-1900, 인도폴(등록상표) H-2100, 인도폴(등록상표) H-6000, 인도폴(등록상표) H-18000, 파날란(Panalane)(등록상표) L-14E, 파날란(등록상표) H-300E의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 폴리부텐 감압성 접착제는 인도폴(등록상표) H-1900이다. 다른 실시형태에서, 폴리부텐 감압성 접착제는 파날란(등록상표) H-300E이다.
- [0089] 관심 있는 아크릴레이트 공중합체는 다양한 단량체, 예컨대 "연질" 단량체, "경질" 단량체 또는 "작용성" 단량체의 공중합체를 포함한다. 아크릴레이트 공중합체는 2원중합체(즉, 2개의 단량체로 이루어짐), 3원중합체(즉, 3개의 단량체로 이루어짐), 또는 4원중합체(즉, 4개의 단량체로 이루어짐)를 포함하는 공중합체, 또는 더 높은 수의 단량체를 가지는 공중합체로 이루어질 수 있다. 아크릴레이트 공중합체는 가교결합 또는 비가교결합될 수 있다. 중합체는 원하는 중합체를 제공하기 위해 공지된 방법에 의해 가교결합될 수 있다. 아크릴레이트 공중합체로부터의 단량체는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합성 2차 단량체 또는 작용기를 가지는 단량체를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 2개 이상의 예시적인 성분을 포함할 수 있다. 단량체("연질" 및 "경질" 단량체)는 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 아이소옥틸 아크릴레이트, 아이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트라이데실 아크릴레이트, 트라이데실 메타크릴레이트, 아크릴로나이트릴, 메톡시에틸 아크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트 등일 수 있다. 아크릴 접착제 단량체의 부가적인 예는 문헌[Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)(이 의 개시내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)]에 기재되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 감압성 접착제는 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체이다. 몇몇 실시형태에서, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-9301, 듀로-탁(등록상표) 87-200A, 듀로-탁(등록상표) 87-2353, 듀로-탁(등록상표) 87-2100, 듀로-탁(등록상표) 87-2051, 듀로-탁(등록상표) 87-2052, 듀로-탁(등록상표) 87-2194, 듀로-탁(등록상표) 87-2677, 듀로-탁(등록상표) 87-201A, 듀로-탁(등록상표) 87-2979, 듀로-탁(등록상표) 87-2510, 듀로-탁(등록상표) 87-2516, 듀로-탁(등록상표) 87-387, 듀로-탁(등록상표) 87-4287, 듀로-탁(등록상표) 87-2287, 및 듀로-탁(등록상표)

87-2074의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한"은 유기 용매 용액 중의 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체인 조성물을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 아크릴 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-2054이다.

[0090] 소정의 실시형태에서, 감압성 접착제는 비작용기화 아크릴레이트, 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 또는 산 작용기화 아크릴레이트인 아크릴레이트 접착제이다. 예를 들어, 아크릴레이트 접착제는 1개 이상의 -OH 작용기를 가지는 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 1개 이상의 -OH 작용기를 가질 때, 몇몇 경우에, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-4287, 듀로-탁(등록상표) 87-2287, 듀로-탁(등록상표) 87-2510 및 듀로-탁(등록상표) 87-2516의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다. 아크릴레이트 접착제는 대안적으로 1개 이상의 -COOH 작용기를 가지는 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 1개 이상의 -COOH 작용기를 가질 때, 몇몇 경우에, 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-387, 듀로-탁(등록상표) 87-2979 및 듀로-탁(등록상표) 87-2353의 조성물 및 이들의 조합이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다. 더욱 추가로, 아크릴레이트 접착제는 비작용기화 아크릴 접착제일 수 있다. 아크릴 접착제가 비작용기화될 때, 몇몇 경우에 감압성 접착제는 듀로-탁(등록상표) 87-9301의 조성물이거나, 실질적으로 이것과 동일한 조성물일 수 있다.

[0091] 관심 있는 경피 텍스메테토미딘 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 변할 수 있고, 감압성 접착제의 양은 0.1mg 내지 2000mg, 예컨대 0.5mg 내지 1500mg, 예컨대 1 내지 1000mg, 예컨대 10 내지 750mg, 예컨대 10mg 내지 500mg의 범위이다. 그러므로, 경피 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 1% 내지 99% w/w, 예컨대 5% 내지 95% w/w, 예컨대 10% 내지 95%, 예컨대 15% 내지 90% w/w, 예컨대 20% 내지 85% w/w의 범위이다. 다른 실시형태에서, 해당 경피 조성물 중의 감압성 접착제의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 70중량% 이상, 예컨대 경피 조성물의 전체 중량의 75중량% 이상, 예컨대 80중량% 이상, 예컨대 85중량% 이상, 예컨대 90중량% 이상, 예컨대 95중량% 이상, 예컨대 97중량% 이상이다.

[0092] 해당 조성물 내의 감압성 접착제 대 텍스메테토미딘의 중량비는 1:2 내지 1:2.5; 1:2.5 내지 1:3; 1:3 내지 1:3.5; 1:3.5 내지 1:4; 1:4 내지 1:4.5; 1:4.5 내지 1:5; 1:5 내지 1:10; 1:10 내지 1:25; 1:25 내지 1:50; 1:50 내지 1:75; 및 1:75 내지 1:99 또는 이의 범위일 수 있다. 예를 들어, 관심 있는 조성물 내의 감압성 접착제 대 텍스메테토미딘의 중량비는 1:1 내지 1:5; 1:5 내지 1:10; 1:10 내지 1:15; 1:15 내지 1:25; 1:25 내지 1:50; 1:50 내지 1:75 또는 1:75 내지 1:99의 범위일 수 있다. 대안적으로, 해당 조성물 내의 텍스메테토미딘 대 감압성 접착제의 중량비는 2:1 내지 2.5:1; 2.5:1 내지 3:1; 3:1 내지 3.5:1; 3.5:1 내지 4:1; 4:1 내지 4.5:1; 4.5:1 내지 5:1; 5:1 내지 10:1; 10:1 내지 25:1; 25:1 내지 50:1; 50:1 내지 75:1; 및 75:1 내지 99:1 또는 이의 범위이다. 예를 들어, 관심 있는 조성물 내의 텍스메테토미딘 대 감압성 접착제의 비율은 1:1 내지 5:1; 5:1 내지 10:1; 10:1 내지 15:1; 15:1 내지 25:1; 25:1 내지 50:1; 50:1 내지 75:1; 또는 75:1 내지 99:1의 범위일 수 있다.

[0093] 몇몇 실시형태에서, 경피 텍스메테토미딘 조성물은 하나 이상의 가교결합된 친수성 중합체를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 가교결합된 중합체는 아민 함유 친수성 중합체일 수 있다. 아민 함유 중합체는 폴리에틸렌아민, 아민 말단 폴리에틸렌 옥사이드, 아민 말단 폴리에틸렌/폴리프로필렌 옥사이드, 다이메틸 아미노 에틸 메타크릴레이트의 중합체, 및 다이메틸 아미노 에틸 메타크릴레이트 및 비닐 피롤리돈의 공중합체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 가교결합된 중합체는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 PVP-CLM 등이다.

[0094] 매트릭스는 사용된 접착제에 따라 다른 첨가제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 약물 결정화를 저해하는 PVP-CLM, PVP K17, PVP K30, PVP K90과 같은 재료는 마모의 기간을 개선하고, 접착제의 물리적 특성, 예를 들어 냉간 유동, 점착, 응집 강도를 개선하는 흡습 특성을 가진다.

[0095] 관심 있는 텍스메테토미딘 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양을 변할 수 있고, 가교결합된 중합체의 양은 0.1 mg 내지 500mg, 예컨대 0.5mg 내지 400mg, 예컨대 1 내지 300mg, 예컨대 10 내지 200mg, 예컨대 10mg 내지 100mg의 범위이다. 그러므로, 경피 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양은 2% 내지 30% w/w, 예컨대 4% 내지 30% w/w, 예컨대 5% 내지 25%, 예컨대 6% 내지 22.5% w/w, 예컨대 10% 내지 20% w/w의 범위이다. 다른 실시형태에서, 해당 경피 조성물 내의 가교결합된 중합체의 양은 경피 조성물의 전체 중량의 8중량% 이상, 예컨대 경피 조성물의 전체 중량의 10중량% 이상, 예컨대 12중량% 이상, 예컨대 15중량% 이상, 예컨대 20중량% 이상, 예컨대 25중량% 이상, 예컨대 30중량% 이상의 가교결합된 중합체이다.

[0096] 소정의 실시형태에서, 해당 경피 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘 용해도 향상제를 추가로 포함한다.

"용해도 향상제"란 예를 들어 조성물 내의 텍스메테토미딘의 임의의 원치 않는 결정화를 방지하는 해당 조성물 내의 텍스메테토미딘 용해도를 증가시키는 화합물 또는 조성물을 의미한다. 텍스메테토미딘 가용화 향상제는 0.01% 내지 20%(w/w), 예컨대 0.05% 내지 15%(w/w), 예컨대 0.1% 내지 10%(w/w), 예컨대 0.5% 내지 8%(w/w), 예컨대 1% 내지 5%(w/w)의 범위의 양으로 텍스메테토미딘 조성물에 포함된다.

[0097] 용해도 향상제의 예는 산, 예컨대 리놀산, 올레산, 리놀렌산, 스테아르산, 아이소스테아르산, 레블린산, 팔미트산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산(즉, 스테아르산), N-라우로일 사르코신, L-피로글루탐산, 라우르산, 숙신산, 피루브산, 글루타르산, 세박산, 사이클로펜탄 카복실산; 아실화 아미노산을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 관심 있는 다른 용해도 향상제는 지방족 알코올, 예컨대 12개 내지 22개의 탄소 원자를 가지는 포화 또는 불포화 고차 알코올(예를 들어, 올레일 알코올 또는 라우릴 알코올); 지방산 에스터, 예컨대 아이소프로필 미리스테이트, 다이아이소프로필 아디페이트, 라우릴 락테이트, 프로필 라우레이트, 에틸 올레에이트 및 아이소프로필 팔미테이트; 알코올 아민, 예컨대 트라이에탄올아민, 트라이에탄올아민 하이드로클로라이드 및 다이아이소프로판올아민; 다가 알코올 알킬 에터, 예컨대 다가 알코올의 알킬 에터, 예컨대 글라이세롤, 에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 다이글라이세롤, 폴리글라이세롤, 다이에틸렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜모노라우레이트, 소르비탄, 소르비톨, 아이소소르바이드, 메틸 글루코사이드, 올리고당 및 환원 올리고당(다가 알코올 알킬 에터 내의 알킬기 모이어티의 탄소 원자의 수는 바람직하게는 6개 내지 20개임); 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 예컨대 알킬기 모이어티의 탄소 원자의 수가 6개 내지 20개이고, 폴리옥시에틸렌 사슬의 반복 단위(예를 들어, $-O-CH_2CH_2-$)의 수가 1개 내지 9개인 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 예컨대 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터, 폴리옥시에틸렌 세틸 에터, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에터 및 폴리옥시에틸렌 올레일 에터(이들로 제한되지 않음); 글라이세라이드(즉, 글라이세롤의 지방산 에스터), 예컨대 6개 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 지방산의 글라이세롤 에스터(여기서, 글라이세라이드는 모노글라이세라이드(즉, 에스터 연결을 통해 1개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글라이세롤 분자), 다이글라이세라이드(즉, 에스터 연결을 통해 2개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글라이세롤 분자), 트라이글라이세라이드(즉, 에스터 연결을 통해 3개의 지방산 사슬에 공유 결합된 글라이세롤 분자), 또는 이들의 조합일 수 있고, 글라이세라이드를 형성하는 지방산 성분은 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산(즉, 스테아르산) 및 올레산을 포함함); 다가 알코올의 중쇄 지방산 에스터; 락트산 알킬 에스터; 이염기성 산 알킬 에스터; 아실화 아미노산; 피롤리돈; 피롤리돈 유도체 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용해도 향상제의 부가적인 유형은 락트산, 타르타르산, 1,2,6-헥산트라이올, 벤질 알코올, 라놀린, 수산화칼륨(KOH), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 글라이세롤 모노올레에이트(GMO), 소르비탄 모노라우레이트(SML), 소르비탄 모노올레에이트(SMO), 라우레스-4(LTH) 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 용해도 흡수 향상제는 레블린산, 라우릴 락테이트 또는 프로필렌 글라이콜모노라우레이트이다.

[0098] 해당 경피 텍스메테토미딘 조성물의 제형은 변할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 경피 전달 장치에 의한 적용을 위해 액체 용액 또는 현탁액, 시럽, 겔, 폼의 형태 또는 임의의 이들의 조합일 수 있다.

[0099] 몇몇 실시형태에서, 경피 전달 장치는 단일 층 매트릭스 텍스메테토미딘 조성물을 포함하도록 구성된다. "단일 층"이란 경피 전달 장치가 경피 전달 장치의 기재의 표면에 배치된 텍스메테토미딘 조성물의 오직 단일 층을 포함하고, 감압성 접착제, 경피 텍스메테토미딘 조성물, 또는 존재하는 경우 임의의 용해도 향상제에 대한 별개의 명확한 층을 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 마찬가지로, 본 발명의 단일 층 경피 전달 장치는 감압성 접착제와 분리된 별개의 텍스메테토미딘 저장소(즉, 활성제 저장소)를 추가로 포함하지 않는다. 그러므로, 본 발명의 단일 층 경피 전달 장치는 단일 매트릭스에 하기 더 자세히 기재된 바대로 해당 방법을 실행하기 위해 필요한 경피 텍스메테토미딘 조성물의 각각의 성분의 양을 포함할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메테토미딘의 양을 전달하도록 구성된, 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메테토미딘의 양을 전달하도록 구성된, 텍스메테토미딘, 감압성 접착제 및 용해도 향상제의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는, 대상체에서 ADHD, 불안 또는 불면증을 치료하기에 충분한 텍스메테토미딘의 양을 전달하도록 구성된, 텍스메테토미딘, 감압성 접착제 및 지방산 에스터의 단일 층 매트릭스를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 관심 있는 단일 층 경피 전달 장치는 오직 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제를 가지는 단일 층 매트릭스를 포함한다. 투약 간격의 길이 및 원하는 표적 투약량에 따라, 관심 있는 단일 층 매트릭스의 두께가 변할 수 있고, 몇몇 경우에 10 내지 260마이크론, 예컨대 15 내지 250마이크론, 예

컨대 25 내지 225마이크론, 예컨대 50 내지 200마이크론, 예컨대 75 내지 175마이크론, 예컨대 20 내지 130마이크론, 예컨대 35 내지 110마이크론의 두께의 범위이다.

[0100] 해당 경피 전달 장치의 크기는 변할 수 있고, 몇몇 경우에 대상체에서 전체 적용 부위를 피복하는 크기이다. 그러므로, 경피 전달 장치는 1 내지 100cm, 예컨대 1 내지 60cm의 범위의 길이 및 1 내지 100cm, 예컨대 1 내지 60cm의 폭을 가질 수 있다. 그러므로, 경피 전달 장치의 면적은 4cm² 내지 10,000cm², 예컨대 5cm² 내지 1000cm², 예컨대 10cm² 내지 100cm², 예컨대 15cm² 내지 50cm², 예컨대 20cm² 내지 40cm²의 범위일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 경피 전달 장치는 30cm²의 면적을 가지는 크기이다. 소정의 경우에, 경피 전달 장치는 수 중 불용성이다. 수 중 불용성이란 경피 전달 장치가 1일 이상, 예컨대 1주 이상, 예컨대 1개월 이상의 기간 동안 물 중에 액침될 수 있고, 임의의 용해가 있는 경우, 관찰 가능한 용해를 거의 나타내지 않고, 예를 들어 나타내지 않는다는 것을 의미한다.

[0101] 소정의 실시형태에서, 상기 기재된 바와 같은 경피 전달 장치는 오버레이 백킹층(overlay backing layer)을 추가로 포함한다. 오버레이 백킹은 가요성일 수 있어서, 예컨대 이것은 대상체에서 원하는 적용 부위와 밀접히 접촉할 수 있다. 오버레이 백킹은 텍스메테도미딘을 흡수하지 않는 재료로부터 제조될 수 있고, 텍스메테도미딘이 매트릭스로부터 삼출되게 하지 않는다. 관심 있는 오버레이 백킹층은 부직 직물, 직조 직물, 필름(시트 포함), 다공체, 발포체, 종이, 부직 직물 또는 직물에 필름을 라미네이팅함으로써 얻은 복합 재료, 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0102] 부직 직물은 폴리올레핀 수지, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌; 폴리에스터 수지, 예컨대 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트; 나일론, 폴리아마이드, 폴리(에스테르), 폴리우레탄, 폴리아크릴 수지, 폴리비닐 알코올, 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 공중합체, 및 스타이렌-에틸렌-프로필렌-스타이렌 공중합체; 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 직물은 면, 나일론, 폴리아크릴 수지, 폴리에스터 수지, 폴리비닐 알코올, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 필름은 폴리올레핀 수지, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌; 폴리아크릴 수지, 예컨대 폴리메틸 메타크릴레이트 및 폴리에틸 메타크릴레이트; 폴리에스터 수지, 예컨대 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트; 및 셀로판 이외에, 폴리비닐 알코올, 에틸렌-비닐 알코올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리스타이렌, 폴리우레탄, 폴리아크릴로나이트릴, 플루오로수지, 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 공중합체, 스타이렌-부타다이엔 고무, 폴리부타다이엔, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리아마이드, 및 폴리설폰; 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 종이는 합침 종이, 코팅지, 백상지, 크래프트 종이, 일본 종이, 글라신지, 합성 종이, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0103] 투약 간격 및 원하는 표적 투약량에 따라, 오버레이 백킹의 크기는 변할 수 있고, 몇몇 경우에 대상체에서 전체 적용 부위를 피복하는 크기이다. 그러므로, 백킹층은 2 내지 100cm, 예컨대 4 내지 60cm의 범위의 길이 및 2 내지 100cm, 예컨대 4 내지 60cm의 범위의 폭을 가질 수 있다. 소정의 경우에, 오버레이 백킹층은 수 중 불용성일 수 있다. 수 중 불용성이란 백킹층이 1일 이상, 예컨대 1주 이상, 예컨대 1개월 이상의 기간 동안 물 중에 액침될 수 있고, 임의의 용해가 있는 경우, 관찰 가능한 용해를 거의 나타내지 않고, 예를 들어 나타내지 않는다는 것을 의미한다.

[0104] 본 발명의 실시형태에 따라 텍스메테도미딘 조성물을 가지는 경피 전달 장치는 적용 부위에서 대상체의 피부에 비자극이다. 피부의 자극은 본 명세서에 이의 일반적인 의미로 불리한 효과, 피부의 변색 또는 손상, 예를 들어 홍조, 통증, 팽윤 또는 건조 등을 의미한다. 그러므로, 해당 경피 전달 장치에 의해 방법을 실행 시, 피부의 품질은 정상으로 있고, 경피 전달은 전체 투약 간격에 걸쳐 일정하다.

[0105] 몇몇 실시형태에서, 적용 부위에서 피부의 품질 및 색상을 결정하기 위해 및 경피 조성물을 대상체와 접촉한 채 유지시키는 것으로부터 임의의 손상, 통증, 팽윤 또는 건조가 생기는지를 결정하기 위해 피부 자극을 평가한다. 임의의 편리한 프로토콜에 의해, 예를 들어 문헌[Draize, J. H., *Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics*, pp. 46-49, The Association of Food and Drug Officials of the United States: 텍사스주 오스틴(이의 개시내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)]에 기재된 바와 같은 드레이즈 점수(Draize scale)를 이용하여 피부를 자극에 대해 평가할 수 있다. 특히, 피부는 홍반 또는 부종에 대해 경피 적용 부위에서 평가될 수 있다. 예를 들어, 홍반 및 부종의 등급은 가시적인 관찰 또는 촉진에 기초하여 배정될 수 있다:

[0106] 홍반: 0 = 가시적인 홍조 없음; 1 = 매우 약한 홍조(단지 지각 가능); 2 = 약한 그러나 한정된 홍조; 3 = 적절한 강한 홍조; 4 = 심각한 홍반(피부의 어두운 적색 변색) 5 = 딱지 형성

- [0107] 부종: 0 = 가시적인 반응 또는 팽윤 없음; 1 = 매우 약한 부종(단지 지각 가능한 팽윤); 2 = 약한 부종(부위의 코너는 팽윤으로 잘 한정됨); 3 = 적절한 부종(1mm 이하의 팽윤); 4 = 심각한 부종(1mm 초과 팽윤).
- [0108] 적용 부위는 해당 방법 동안 임의의 시간에 피부 자극에 대해 평가될 수 있다. 몇몇 경우에, 정기적인 간격으로, 예를 들어 매 0.25시간, 매 0.5시간, 매 1시간, 매 2시간, 매 4시간, 매 12시간, 매 24시간, 예컨대 매 72시간, 또는 일부 다른 간격으로 피부를 관찰하거나 촉진함으로써 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키면서 피부를 자극에 대해 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채, 예컨대 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 15분 후, 경피 전달 장치의 적용 30분 후, 경피 전달 장치의 적용 1시간 후, 경피 전달 장치의 적용 2시간 후, 경피 전달 장치의 적용 4시간 후, 경피 전달 장치의 적용 8시간 후, 경피 전달 장치의 적용 12시간 후, 경피 전달 장치의 적용 24시간 후, 경피 전달 장치의 적용 48시간 후, 경피 전달 장치의 적용 72시간 후, 경피 전달 장치의 적용 76시간 후, 경피 전달 장치의 적용 80시간 후, 경피 전달 장치의 적용 84시간 후, 경피 전달 장치의 적용 96시간 후, 경피 전달 장치의 적용 120시간 후, 예컨대 경피 전달 장치의 적용 168시간 후 유지시키면서 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다.
- [0109] 다른 실시형태에서, 경피 전달 장치가 대상체와의 접촉으로부터 제거된 후 경피 적용의 부위를 피부 자극에 대해 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 제거한 30분 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 1시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 2시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 4시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 8시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 12시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 24시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 48시간 후, 예컨대 경피 전달 장치를 제거한 72시간 후 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다.
- [0110] 몇몇 실시형태에서, 투약 간격을 시작하기 전에 예컨대 피부 색상 및 질감을 기록하기 위해 경피 전달 장치가 대상체에게 적용되기 전에 경피 적용의 부위를 피부 자극에 대해 평가한다. 예를 들어, 경피 전달 장치를 적용하기 5분 전, 예컨대 경피 전달 장치를 적용하기 10분, 예컨대 30분, 예컨대 60분, 예컨대 120분, 예컨대 240분, 예컨대 480분 전에 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 방법이 순차적으로 적용된 다수의 투약 간격을 포함하는 경우, 각각의 경피 전달 장치가 제거된 후에 및 후속하는 경피 전달 장치가 적용되기 전에 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 예를 들어, 제1 경피 전달 장치가 제거될 때, 제거 후에 및 제2 경피 전달 장치의 적용 전 2시간, 24시간 및 48시간에 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 후속하는 경피 전달 장치는 자극에 대해 피부를 평가한 직후 이전의 적용 부위에 적용될 수 있거나, 자극에 대해 피부를 평가한 후 미리 결정된 시간 후에, 예컨대 자극에 대해 피부를 평가한 후 4시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 120시간, 144시간 또는 168시간에 적용될 수 있다.
- [0111] 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 1회 이상, 예컨대 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 2회 이상, 예컨대 3회 이상, 예컨대 5회 이상 적용 부위를 피부 자극에 대해 평가할 수 있다. 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 적용 부위가 피부 자극에 대해 평가될 수 있는 횟수의 상한은 몇몇 경우에 10회 이하, 예컨대 7회 이하, 예컨대 5회 이하, 예컨대 3회 이하, 예컨대 2회 이하이다. 소정의 실시형태에서, 투약 간격 전에, 동안에 또는 후에 적용 부위가 피부 자극에 대해 평가될 수 있는 횟수는 예컨대 2회 내지 10회, 예컨대 3회 내지 9회, 예컨대 4회 내지 8회, 예컨대 5회 내지 7회의 범위이다. 소정의 실시형태에서, 피부 자극은 경피 전달 장치가 대상체와 접촉한 채 유지되는 전체 시간에 걸쳐, 예컨대 비디오 모니터링에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0112] **키트**
- [0113] 본 명세서에 기재된 소정의 방법을 실행 시 사용하기 위한 키트가 또한 제공된다. 소정의 실시형태에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 일정량의 텍스메테도미딘 및 감압성 접착제를 가지는 텍스메테도미딘 조성물을 함유하는 하나 이상의 경피 전달 장치를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 접착제 오버레이를 포함한다. 2개 이상의 해당 경피 전달 장치를 포함하는 소정의 키트에서, 조성물은 개별적으로 포장되거나 공통 용기 내에 존재할 수 있다.
- [0114] 소정의 실시형태에서, 키트는 해당 방법을 실행하기 위한 설명서 또는 이를 얻기 위한 수단(예를 들어, 사용자에게 설명을 제공하는 웹페이지를 지시하는 웹사이트 URL)을 추가로 포함하고, 이 설명서는 기재에 인쇄될 수 있고, 기재는 패키지 인서트, 패키징, 시약 용기 등 중 하나 이상일 수 있다. 해당 키트에서, 하나 이상의 성분은 편리하거나 바람직할 수 있는 것처럼 동일하거나 상이한 용기에 존재한다.
- [0115] 하기 실시예는 예시가 아니라 예로서 제공된다. 구체적으로, 하기 실시예는 본 발명을 실행하기 위한 구체적인 실시형태를 가진다. 실시예는 오직 예시 목적을 위한 것이고, 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 제한하도록 의

도되지 않는다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하도록 노력이 이루어지지만, 몇몇 실험 오차 및 편차가 물론 허용되어야 한다.

[0116]

실험

[0117]

재료 및 방법

[0118]

예시적인 텍스메테토미딘 경피 제형의 제조

[0119]

유기 용매 중의 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제(예를 들어, 에틸 아세테이트, 아이소프로필 알코올, 헥산 또는 헵탄 중의 30 내지 60중량%의 고체 함량)를 혼합한 후, 혼합에 의해 제형을 제조하였다. 균일한 혼합물이 형성되면, 용액을 이형 라이너(2-3밀의 실리코화 폴리에스터 또는 플루오로중합체 코팅된 폴리에스터 시트)에 캐스팅하고, 60℃ 내지 80℃에서 10 내지 90분 동안 건조하였다. 이후, 단일 층 접착제 필름을 PET 백킹에 라미네이팅하고, 원하는 크기로 절단하고, 파우치에 넣었다. 몇몇 경우에, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈(PVP-CLM), 폴리비닐피롤리돈 K90(PVP K90), 레블린산(LA), 올레산(OA), 라우릴 락테이트(LL) 및 프로필렌 글라이콜모노라우레이트(PGML)를 접착제 조성물에 첨가하였다.

[0120]

경피 플럭스 시험

[0121]

인간 사체 피부를 사용하고, 표피 층(각질층 및 생육성 표피)을 피부 막으로서 전체 두께 피부로부터 분리하였다. 샘플을 약 2.0cm²의 최종 직경으로 아크 편치에 의해 다이 절단하였다. 이형 라이너를 제거하고, 시스템을 표피/각질층의 상부에 배치하였고, 텍스메테토미딘 접착제 층은 각질층의 외면을 마주본다. 온화한 압력을 인가하여 접착제 층과 각질층 사이의 우수한 접촉을 가져온다. 프란츠 셀(Franz cell)의 도너 측 및 리셉터 측을 함께 클램핑하고, pH 6.5에서의 인산염 완충제 및 0.01% 겐타마이신을 함유하는 수용체 용액을 프란츠 셀에 첨가하였다. 셀을 실험의 기간 동안 32℃ 내지 35℃에서 유지시켰다. 수용체 용액의 샘플을 정기적인 간격으로 취하고, 활성제 농도를 HPLC에 의해 측정하였다. 제거된 수용체 용액을 새로운 용액으로 대체해서 침전 조건을 유지시켰다. 플럭스를 시간 도면에 대한 리시버 구획으로 투과된 약물의 누적 양의 기울기로부터 계산하였다.

[0122]

실시에

[0123]

실시예 1

[0124]

PIB/PB 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스

[0125]

이 실시예에서 사용된 감압성 접착제는 폴리아이소부틸렌/폴리부텐(PIB/PB) 접착제이다. PIB/PB 접착제는 유기 용매, 예를 들어 헵탄(50%) 중의 고분자량 PIB(5% 오파놀(Oppanol) B100), 저분자량 PIB(25% 오파놀 B12)와 폴리부텐 접착제, 예를 들어 인도폴 H1900 또는 파날란 H-300e(20%)의 혼합물이다. 혼합물이 균일해질 때까지 조합을 약 3일 동안 혼합하였다. 예시적인 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형이 표 1 및 표 2에 기재되어 있다.

[0126]

표 1에 기재된 상이한 농도의 텍스메테토미딘을 가지는 경피 전달 장치에 의해 상기 기재된 바와 같이 실험실내 피부 플럭스 연구를 수행하였다. 시간에 따른 평균 텍스메테토미딘 실험실내 피부 플럭스가 도 1에 예시되어 있다. 도 1에 예시된 것처럼, 텍스메테토미딘 실험실내 피부 플럭스는 더 높은 약물 로딩(제형 2 및 제형 3)과 비교하여 1% 제형(제형 1)의 경우에 초기 시간에 높았다. 제형 2 및 제형 3은 텍스메테토미딘의 침상 결정을 갖는 것으로 밝혀졌고, 따라서 플럭스 프로파일은 일정하고 약물 로딩에 의해 변하지 않았다. 그러나, 제형 1에서 결정이 관찰되지 않았다. 제형 1은 포화 또는 과포화 양의 텍스메테토미딘을 포함한다.

[0127]

텍스메테토미딘 경피 제형을 표 2에 도시된 것처럼 인도폴 H1900으로부터 제조된 PIB를 사용하여 또한 제조하였다. 상이한 피부 투과성을 가지는 피부를 통한 PIB/PB 접착제 중의 20% PVP-CLM에 의해 제조된 1% 텍스메테토미딘 제형(제형 4)으로부터의 텍스메테토미딘 실험실내 투과의 결과가 도 2에 예시되어 있다. 도 2(A)는 시간에 따른 누적 텍스메테토미딘 전달량을 나타낸다. 텍스메테토미딘의 실험실내 투과는 피부의 투과성에 따라 벗어났다. 실험실내 텍스메테토미딘 전달량은 8시간에 4-35µg/cm²로 변하고 24시간에 15-67µg/cm²로 변한다. 도 2(B)는 시간에 따른 누적 약물 전달량의 플럭스 또는 도함수를 나타낸다. 제형 2로부터의 텍스메테토미딘의 전달 속도는 약 5-7시간에 최대에 도달한 후, 적어도 24시간 동안 일정하게 유지되었다. 고 투과성 피부(피부#14)의 경우, 플럭스는 고갈로 인해 감소하였다. 도 2(C)는 시간에 따른 패치에 남은 약물(%)을 나타낸다. 도 2(C)에 도시된 것처럼, 제형 4로부터 얻은 텍스메테토미딘의 이용은 24시간 동안 패치를 도포한 후 20% 내지 70%이었다.

표 1

성분	% w/w		
	제형 1 (1%DMT/20%CLM/PIB)	제형 2 (3%DMT/20%CLM/PIB)	제형 3 (5%DMT/20%CLM/PIB)
텍스메테토미딘	1.00	3.00	5.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
PIB/PB(파날란 H-300e)	79.00	77.00	75.00

[0128]

표 2

성분	% w/w
	제형 4[1%DMT/20%CLM/PIB(인도폴)]
텍스메테토미딘	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB(인도폴 H1900)	79.00

[0129]

[0130] **실시예 2**

[0131] **비작용기화 아크릴레이트 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0132] 비작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 텍스메테토미딘 실험실내 플럭스를 측정하였다. 실험에서 사용된 비작용기화 아크릴레이트 접착제의 예는 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 포함한다. 실험실내 피부 플럭스 연구를 비작용기 듀로-탁 87-9301에서 상이한 농도의 텍스메테토미딘을 가지는 경피 전달 장치에 의해 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형이 표 3에 기재되어 있다. 시간에 따른 평균 텍스메테토미딘 실험실내 플럭스가 도 3에 도시되어 있다. 도 3에 도시된 것처럼, 더 높은 텍스메테토미딘 로딩은 증가한 실험실내 피부 플럭스를 제공하였다.

[0133]

표 3

성분	% w/w		
	제형 5 (1%DMT/DT9301)	제형 6 (2%DMT/DT9301)	제형 7 (3%DMT/DT9301)
텍스메테토미딘 기제	1.00	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-9301	99.00	98.00	97.00

[0134] **실시예 3**

[0135] **하이드록실(-OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0136] 하이드록실(-OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 텍스메테토미딘 실험실내 플럭스를 측정하였다. 실험에서 사용된 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제의 예는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체, 예를 들어 듀로-탁 87-4287, 듀로-탁 387/87-2510, 듀로-탁 387/87-2287 및 듀로-탁 387/87-2516을 포함한다. 실

험실내 피부 플렉스 연구를 상이한 농도의 텍스메테토미딘과 상이한 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제를 가지는 경피 전달 장치에 의해 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0137] 표 4 및 표 5는 듀로-탁 87-4287(아크릴레이트-비닐 아세테이트 중합체) 또는 듀로-탁 387/87-2510(아크릴레이트 중합체) 중의 상이한 농도의 텍스메테토미딘을 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 평균 텍스메테토미딘 실험실내 플렉스가 도 4 및 도 5에 예시되어 있다. 도 4 및 도 5에 예시된 것처럼, 텍스메테토미딘 실험실내 플렉스는 제형에서 텍스메테토미딘 로딩에 따라 증가하였다.

표 4

성분	% w/w		
	제형 8 (1%DMT/DT4287)	제형 9 (2%DMT/DT4287)	제형 10 (3%DMT/DT4287)
텍스메테토미딘 기재	1.00	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-4287	99.00	98.00	97.00

[0138]

표 5

성분	% w/w		
	제형 11 (1%DMT/DT2510)	제형 12 (2%DMT/DT2510)	제형 13 (3%DMT/DT2510)
텍스메테토미딘 기재	1.00	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2510	99.00	98.00	97.00

[0139]

[0140] 표 6은 비닐 아세테이트를 함유하는 또 다른 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체, 예를 들어 듀로-탁 87-2287(중합체에 가교결합제가 첨가되지 않음) 및 듀로-탁 87-2516(중합체에 가교결합제가 첨가됨) 중의 1% 텍스메테토미딘을 함유하는 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 평균 텍스메테토미딘 실험실내 플렉스가 도 6에 예시되어 있다. 도 6에 예시된 것처럼, 듀로-탁 387/87-2287로부터 얻은 실험실내 플렉스는 듀로-탁 387/87-2516보다 약간 더 높았고, 이는 가능하게는 듀로-탁 387/87-2516과 비교하여 듀로-탁 387/87-2287의 더 높은 접착 특성으로부터 생긴다.

표 6

성분	% w/w	
	제형 14 (1%DMT/DT2287)	제형 15 (1%DMT/DT2516)
텍스메테토미딘 기재	1.00	1.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2287	99.00	0.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2516	0.00	99.00

[0141]

[0142] 실시예 4

[0143] 비작용기화 또는 하이드록실(-OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 1% 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플렉스

[0144] 텍스메테토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 1% w/w 텍스메테토미딘과 비작용기화 아크릴레이트 중합체(듀로-탁 87-9301, 제형 5), 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체(듀로-탁 387/87-2510, 제형 11) 및 비닐 아

세테이트를 함유하는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체(듀로-탁 87-4287, 제형 8)를 포함하는 경피 조성물이다. 3일 및 1일 동안 실험실내 플렉스 실험을 수행하고, 결과가 각각 도 7a 및 도 7b에 도시되어 있다. 도 7a 및 도 7b 둘 다에 도시된 것처럼, 텍스메테토미딘 실험실내 플렉스는 동일한 약물 로딩을 가지는 하이드록실 작용기화 접착제와 비교하여 비작용기 접착제에서 더 낮았다.

[0145] **실시예 5**

[0146] 산(-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실(-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플렉스

[0147] 산(-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실(-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제를 사용하여 텍스메테토미딘 실험실내 플렉스를 측정하였다. 이 연구에 사용된 산(-COOH) 작용기화 아크릴레이트 접착제의 예는 듀로-탁 387/87-2353(아크릴레이트 중합체에 가교결합체가 첨가되지 않음)이다. 이 연구에 사용된 산/하이드록실(-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 접착제는 듀로-탁 87-2979(아크릴레이트-비닐 아세테이트 중합체에 가교결합체가 첨가됨)이다.

[0148] 표 7 및 표 8은 상이한 산(-COOH) 작용기화 또는 산/하이드록실(-COOH/OH) 작용기화 아크릴레이트 중합체를 가지는 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형을 나타낸다. 제형 중의 텍스메테토미딘의 농도는 각각의 접착제에서의 텍스메테토미딘의 용해도에 기초하여 선택된다. 듀로-탁 387/87-2353에서의 텍스메테토미딘의 용해도가 약 10-15%인 것으로 밝혀졌지만, 듀로-탁 87-2979에서는 2% 미만인 것으로 밝혀졌다. 산 작용기화 아크릴레이트 접착제에서의 약물의 용해도는 비작용기화 또는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 접착제에서의 것보다 높았다.

[0149] 실험실내 피부 플렉스 연구를 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 평균 텍스메테토미딘 실험실내 플렉스가 도 8 및 도 9에 예시되어 있다.

표 7

성분	% w/w
	제형 16 (14%DMT/DT2353)
텍스메테토미딘 기제	14.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2353	86.00

[0150]

표 8

성분	% w/w
	제형 17 (1.5%DMT/DT2979)
텍스메테토미딘 기제	1.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-2979	99.00

[0151]

[0152] **실시예 6**

[0153] PVP-CLM 및 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 PIB/PB 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플렉스

[0154] 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 9에 기재되어 있다. PIB/PB(예를 들어, 인도폴 H-1900) 접착제에서의 약물의 용해도를 증가시키기 위해, PVP-CLM 및 산(-COOH) 작용기화 아크릴레이트 중합체(듀로-탁 387/87-2353)를 사용하였다. 제형 18 내지 21을 상이한 로딩의 듀로-탁 387/87-2353에 의해 제조하였다.

[0155] 도 10에 도시된 것처럼, 제형 19, 20 및 21인 산(-COOH) 작용기화 아크릴레이트 중합체(듀로-탁 387/87-2353)를 함유하는 제형은 듀로-탁 2353이 없는 제형(제형 18)과 비교하여 더 낮은 초기 플렉스를 가지는 것으로 보인다.

텍스메테토미딘의 실험실내 플럭스는 3% 및 6%의 산 작용기화 접착제에 의해 변하지 않았지만, 9% 산 작용기화 접착제에서, 실험실내 플럭스의 약간의 감소가 관찰되었다.

표 9

성분	% w/w			
	제형 18 (3%DMT/20%CLM/PIB)	제형 19 (3%DMT/3%DT2353/18.8%CLM/PIB)	제형 20 (3%DMT/6%DT2353/18.2%CLM/PIB)	제형 21 (3%DMT/9%DT2353/17.6%CLM/PIB)
텍스메테토미딘 기재	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	18.8	18.7	18.6
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2353	-	3.00	6.00	9.00
PIB/PB(인도폴 H-1900)	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0156]

[0157] **실시예 7**

[0158] **PVP-CLM 및 레블린산을 함유하는 PIB/PB 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0159] 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 10에 기재되어 있다. 20% PVP-CLM의 존재 하에 PIB/PB(예를 들어, 인도폴 H-1900) 접착제에서의 약물의 용해도를 증가시키기 위해, 다양한 농도의 산을 사용하여 증가한 텍스메테토미딘 용해도를 시험하였다. 제형 22 내지 25를 상이한 로딩의 레블린산에 의해 제조하였다.

표 10

성분	% w/w			
	제형 22 (3%DMT/0.6%LA/20%CLM/PIB)	제형 23 (3%DMT/0.9%LA/20%CLM/PIB)	제형 24 (3%DMT/1.75%LA/20%CLM/PIB)	제형 25 (3%DMT/6.9%LA/20%CLM/PIB)
텍스메테토미딘 기재	3.00	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00	20.00
레블린산	0.60	0.90	1.75	6.90
PIB/PB(인도폴 H-1900)	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0160]

[0161] 도 10에 도시된 것처럼, 제형이 6.9% 레블린산을 포함할 때 텍스메테토미딘의 실험실내 플럭스는 급격히 감소하였다. 그러나, 1.75% 레블린산의 농도에서, 실험실내 플럭스는 더 낮은 농도의 레블린산(즉, 0.6% 및 0.9%)에 필적하였다. 레블린산을 함유하는 제형(제형 22, 23, 24 및 25)으로부터 얻은 초기 플럭스는 레블린산이 없는 제형(제형 18)으로부터의 것보다 낮았다. 그러나, 24시간 후, 레블린산이 없는 제형(제형 22, 23, 24 및 25)으로부터 얻은 플럭스는 레블린산이 없는 제형(제형 17)으로부터의 것보다 높았다. 1.75% 이하의 레블린산 농도에서 텍스메테토미딘 결정이 관찰되었다.

[0162] **실시예 8**

[0163] **PVP-CLM 및 라우릴 락테이트 또는 프로필렌 글라이콜모노라우레이트를 함유하는 PIB/PB 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0164] 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예가 표 11 및 표 12에 기재되어 있다. 텍스메테토미딘은 라우릴 락테이트 및 프로필렌 글라이콜모노라우레이트 중에 5% 내지 10%의 용해도를 가진다. 라우릴 락테이트 및 프로필렌 글라이콜모노라우레이트의 각각은 해당 제형에서 PIB/PB 접착제에서의 텍스메테토미딘의 용해도를 증가시

킨다. 제형 26 내지 28의 실험실내 플럭스 프로필이 도 12에 도시되어 있다. 제형 29 내지 31의 실험실내 플럭스 프로필이 도 13에 도시되어 있다. 제형 26 내지 31은 텍스메테토미딘의 침상 결정을 가지는 것으로 밝혀졌다.

표 11

성분	% w/w		
	제형 26 (3%DMT/3%LL/20% CLM/PIB)	제형 27 (3%DMT/6%LL/20% CLM/PIB)	제형 28 (3%DMT/9%LL/20%CLM /PIB)
텍스메테토미딘 기제	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
라우릴 락테이트	3.0	6.0	9.0
PIB/PB(인도폴 H-1900)	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0165]

표 12

성분	% w/w		
	제형 29 (3%DMT/4%PGML/20% CLM/PIB)	제형 30 (3%DMT/8%PGML/2 0%CLM/PIB)	제형 31 (3%DMT/12%PGML/2 0%CLM/PIB)
텍스메테토미딘 기제	3.00	3.00	3.00
PVP-CLM	20.00	20.00	20.00
프로필렌 글라이콜모노라우레이트	4.0	8.0	12.0
PIB/PB(인도폴 H-1900)	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0166]

실시예 9

레블린산, PVP K90 또는 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 듀로-탁 387/87-2287 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스

[0167]

[0168]

[0169]

텍스메테토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 조성물의 물리적 안정성을 개선하기 위해 1% w/w 텍스메테토미딘과 가용화제를 가지는 경피 조성물을 포함한다. 이 제형에서, 레블린산, PVP K90 및 듀로-탁 87-2353을 사용하였다. 제형 조성물이 표 13, 표 14 및 표 15에 기재되어 있다. 1% 텍스메테토미딘과 0.3% 및 0.6% 레블린산을 가지는 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로필이 도 14a에 도시되어 있다. 1% 텍스메테토미딘과 5% 및 10% PVP K90을 가지는 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로필이 도 14b에 도시되어 있다. 1% 텍스메테토미딘과 2% 또는 3% 듀로-탁 387/87-2353을 가지는 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로필이 도 14c에 도시되어 있다. 실험실내 플럭스 프로필로부터, 레블린산이 15시간 동안 도포 후 투과를 향상시키고, PVP K90이 텍스메테토미딘의 경피 플럭스를 지연시키지만, 듀로-탁 2353은 약간 경피 플럭스를 감소시켰다.

표 13

성분	% w/w	
	제형 32 (1%DMT/0.3%LA/DT2287)	제형 33 (1%DMT/0.6%LA/DT2287)
텍스메테토미딘 기제	1.00	1.00
레블린산	0.30	0.60
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2287	98.70	98.40

[0170]

표 14

성분	% w/w	
	제형 34 (1%DMT/5%PVP-K90/DT2287)	제형 35 (1%DMT/10%PVP-K90/DT2287)
텍스메테토미딘 기제	1.00	1.00
PVP K90	5.00	10.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2287	94.00	89.00

[0171]

표 15

성분	% w/w	
	제형 36 (1%DMT/2%DT2353/DT2287)	제형 37 (1%DMT/3%DT2353/DT2287)
텍스메테토미딘 기제	1.00	1.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2353	2.00	3.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2287	97.00	96.00

[0172]

[0173] 실시예 10

[0174] 레블린산, 올레산 또는 듀로-탁 387/87-2353을 함유하는 듀로-탁 87-9301 중합체에서 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스

[0175] 텍스메테토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 3% w/w 텍스메테토미딘 및 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 3.3% 레블린산, 5% 올레산 또는 15% 듀로-탁 387/87-2353과 조합하여 가지는 경피 조성물을 포함한다. 제형 조성물은 표 16에 기재되어 있다. 첨가제가 없는 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301(제형 7)에서의 3% 텍스메테토미딘과 비교하여 이 제형(38, 39 및 40 제형)에 대한 실험실내 플럭스 프로파일도 15에 예시되어 있다. 단지 3%의 텍스메테토미딘 및 비작용기화 아크릴레이트 중합체 듀로-탁 87-9301을 가지는 조성물은 과포화이다. 레블린산 및 올레산은 가용화제 및 투과 향상제로서 사용되었고, 실험실내 플럭스의 시작 시 플럭스를 증가시켰지만, 시간에 따라 감소하였다. 1% 텍스메테토미딘 조성물에서처럼, 듀로-탁 87-2353은 플럭스를 감소시켰다.

표 16

성분	% w/w		
	제형 38 (3%DMT/3.3%LA/DT 9301)	제형 39 (3%DMT/5%OA/DT9 301)	제형 40 (3%DMT/15%DT2353 /DT9301)
텍스메테토미딘 기제	3.00	3.00	3.00
레블린산	3.30	0.00	0.00
올레산	0.00	5.00	0.00
감압성 접착제 듀로-탁 387/87-2353	0.00	0.00	15.00
감압성 접착제 듀로-탁 87-9301	93.70	92.00	82.00

[0176]

[0177] **실시예 11**

[0178] **접착제의 혼합물(듀로-탁 2287 중의 15% 듀로-탁 2353) 중의 1%, 2%, 3% 및 4% 텍스메테토미딘으로부터 얻은 텍스메테토미딘의 실험실내 투과**

[0179] 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 87-2287)와 산 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 87-2353)의 혼합물을 함유하는 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형이 표 17에 요약되어 있다. 제형 41 내지 44를 상이한 로딩의 텍스메테토미딘에 의해 제조하였다.

표 17

성분	%w/w			
	제형 41 (1%DMT/15%DT 2353/DT2287)	제형 42 (2%DMT/15%DT 2353/DT2287)	제형 43 (3%DMT/15%DT 2353/DT2287)	제형 44 (4%DMT/15%DT 2353/DT2287)
텍스메테토미딘 기제	1.00	2.00	3.00	4.00
감압성 접착제 듀로-탁 2353	15.00	15.00	15.00	15.00
감압성 접착제 듀로-탁 2287	84.00	83.00	82.00	81.00

[0180]

[0181] 도 16에 도시된 것처럼, 텍스메테토미딘의 실험실내 플럭스는 텍스메테토미딘 로딩의 백분율의 증가에 따라 증가하였다.

[0182] **실시예 12**

[0183] **올레산을 함유하는 텍스메테토미딘 제형으로부터 얻은 텍스메테토미딘의 실험실내 투과**

[0184] 텍스메테토미딘 경피 조성물 제형의 또 다른 예는 표 18에 요약되어 있다. 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 87-2287)에서의 텍스메테토미딘의 용해도를 증가시키기 위해, 올레산을 사용하였다. 제형 45 내지 47을 상이한 로딩의 올레산 및 텍스메테토미딘에 의해 제조하였다.

표 18

성분	%w/w		
	제형 45 (3%DMT/5%OA/DT2287)	제형 46 (3%DMT/7%OA/DT2287)	제형 47 (3%DMT/5%OA/DT2287)
텍스메테토미딘 기제	3.00	3.00	4.00
올레산	5.00	7.00	5.00
감압성 접착제 듀로-탁 2287	92.00	90.00	91.00

[0185]

[0186] 도 17에 도시된 바대로, 올레산을 함유하는 제형 중의 텍스메데토미딘은 올레산을 함유하지 않는 텍스메데토미딘 조성물(예를 들어, 제형 43)보다 더 높은 플럭스를 가졌다. 올레산은 피부를 통한 텍스메데토미딘의 투과를 향상시켰다. 5%로부터 7%의 올레산의 증가(예를 들어, 제형 46)는 5% 올레산을 함유하는 제형(예를 들어, 제형 45)과 비교하여 증대 효과를 나타내지 않았다. 이것은 조성물 중의 텍스메데토미딘의 용해도를 증가시키는 데 있어서 올레산의 기여의 결과일 수 있다. 제형 45 및 47의 비교는 실험실내 플럭스가 약물 로딩의 백분율 증가에 따라 증가한다는 것을 나타낸다.

[0187] **실시예 13**

[0188] **레블린산을 함유하는 텍스메데토미딘 제형으로부터 얻은 텍스메데토미딘의 실험실내 투과**

[0189] 텍스메데토미딘 경피 제형을 레블린산에 의해 또한 제조하였다. 조성물이 표 19에 기재되어 있다.

표 19

성분	%w/w	
	제형 48 (3%DMT/4%LA/DT2287)	제형 49 (4%DMT/4%LA/DT2287)
텍스메데토미딘 기제	3.00	4.00
레블린산	4.00	4.00
감압성 접착제 듀로-탁 2287	93.00	92.00

[0190]

[0191] 도 18에 도시된 것처럼, 레블린산을 함유하는 제형(제형 48 및 49)에서의 텍스메데토미딘의 실험실내 플럭스는 백분율 텍스메데토미딘 로딩에 따라 증가하였다. 피부를 통한 텍스메데토미딘의 투과에 대한 레블린산의 증대 효과는 올레산보다 높았다.

[0192] 패치에서의 텍스메데토미딘의 양에 대한 제형 43, 45 및 48에서의 텍스메데토미딘의 백분율 실험실내 투과의 결과가 표 20에 요약되어 있다. 레블린산 및 올레산을 함유하는 제형 45 및 48은 실험실내 조건 하에 텍스메데토미딘의 투과에서 실질적인 증대를 나타냈다.

표 20

제형 번호	제형 명칭	패치 중의 텍스메데토미딘 기제의 양(µg)	7일 후 패치 중의 약물의 양에 대한 텍스메데토미딘 기제의 투과율(%)	반복검증의 수
제형 43	3%DMT/15%DT2353/DT2287	690 ± 27	18 ± 4	4
제형 45	3%DMT/5%올레산/DT2287	486 ± 11	52 ± 4	4
제형 48	3%DMT/4%레블린산/DT2287	573 ± 39	74 ± 5	5

[0193]

[0194] 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체에서의 텍스메데토미딘의 용해도는 1% 미만이었다. 텍스메데토미딘을 증가시키기 위해, 산 작용기화 아크릴레이트 중합체(예를 들어, 듀로-탁 2353), 올레산 및 레블린산을 사용하였다. 듀로-탁 2353, 올레산 및 레블린산 중의 텍스메데토미딘의 용해도는 각각 약 10%, 40% 및 60%이었다. 제형에서의 각각의 성분의 용해도에 따라 제형에서 첨가된 산의 양을 조정하였다.

[0195] 제조 후, 현미경을 사용하여 결정 존재를 조사하였다. 이 현미경 검사로부터 얻은 결과는 모든 제형(제형 41 내지 48)이 결정을 함유하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0196] **실시예 14**

[0197] **상이한 백킹으로부터 얻은 실험실내 플럭스**

[0198] 이 실시예에서 사용된 감압성 접착제는 폴리아이소부틸렌/폴리부텐(PIB/PB) 접착제이다. PIB/PB 접착제는 유기

용매, 예를 들어 헵탄(50%) 중의 고분자량 PIB(5% 오파놀 B100), 저분자량 PIB(25% 오파놀 B12)와 폴리부텐 접착제, 예를 들어 인도폴 H1900 또는 파날란 H-300e(20%)의 혼합물이다. 혼합물이 균일해질 때까지, 조합을 약 3 일 동안 혼합하였다. 예시적인 텍스메데토미딘 경피 조성물 제형이 표 21에 기재되어 있다. 동일한 제형을 이형 라이너에 코팅하지만, 3종의 상이한 백킹 재료에 의해 라미네이팅하였다: 백킹 1은 대략 10의 MVTR값($g/m^2/24$ 시간)을 가지고, 백킹 2는 대략 50($g/m^2/24$ 시간)의 MVTR값을 가지고, 백킹 3은 대략 150($g/m^2/24$ 시간)의 MVTR값을 가졌다.

[0199] 시간에 따른 평균 텍스메데토미딘 실험실내 피부 플럭스가 도 19에 예시되어 있다. 도 19에 도시된 바대로, 텍스메데토미딘 실험실내 피부 플럭스는 백킹 1 및 2에 대해 유사하였다. 그러나, 이것은 백킹 3보다 상당히 낮았다.

표 21

성분	% w/w
텍스메데토미딘	1.00
PVP-CLM	20.00
PIB/PB(인도폴 H1900)	79.00

[0200]

[0201] 실시예 15

[0202] 향상제로서 라우릴 락테이트를 가지는 제형으로부터 얻은 실험실내 플럭스

[0203] 텍스메데토미딘 경피 제형의 또 다른 일련의 예는 피부 투과성을 개선하기 위한 향상제와 2 내지 4% w/w의 텍스메데토미딘을 가지는 경피 조성물을 포함한다. 이 제형에서, 라우릴 락테이트(LL) 및 듀로-탁 87-2287을 사용하였다. 제형 조성물이 표 22에 기재되어 있다. 경피 조성물에 대한 실험실내 플럭스 프로파일. 도 20 및 도 21은 2개의 상이한 피부 샘플에서 플럭스를 나타낸다. 실험실내 플럭스 프로파일로부터, LL은 이의 피부 투과성 증대 효과를 나타낸다. 플럭스는 또한 API 로딩에 비례하였다.

표 22

성분	% w/w			
	2	2	3	4
텍스메데토미딘 기제	2	2	3	4
라우릴 락테이트	0	5	5	5
감압성 접착제 듀로-탁 87-2287	98	93	92	91

[0204]

[0205] 모든 제형(제형 41 내지 48)의 플럭스 프로파일은 처음 24시간 동안 시간에 따른 명확한 플럭스의 증가 경향을 나타냈다(도 16 내지 도 18). 이것은 시간에 따른 점진적인 플럭스의 감소에 후행한다. 그러므로, 처음 24시간 동안 플럭스의 증가는 소정의 경우에 신체에서 빠른 더 높은 초기 치료 농도를 달성하는 데 유용할 수 있다. 시간에 따라 플럭스가 감소하는 경우, 플럭스의 감소는 패치에서 흡수된 물에 의해 유도된 접착제에서의 약물의 결정화로 인할 수 있다.

[0206] 첨부된 조항에도 불구하고, 본 명세서에 기재된 개시내용은 또한 하기 조항에 의해 규정된다:

[0207] 1. 대상체에서 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 불안 또는 불면증을 치료하는 방법으로서,

- [0208] ADHD, 불안 또는 불면증을 가지는 것으로 진단된 대상체의 피부 표면에 대상체에서 ADHD를 치료하기 위해 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달하기에 충분한 방식으로 경피 전달 장치를 적용하는 단계를 포함하고, 상기 경피 전달 장치는
- [0209] 텍스메데토미딘 조성물; 및
- [0210] 백킹층을 포함하고, 상기 텍스메데토미딘 조성물은,
- [0211] 텍스메데토미딘; 및
- [0212] 감압성 접착제를 포함하는 방법.
- [0213] 2. 제1조항에 있어서, 대상체는 ADHD를 가지는 것으로 진단된 방법.
- [0214] 3. 제1조항에 있어서, 대상체는 불안을 가지는 것으로 진단된 방법.
- [0215] 4. 제1조항에 있어서, 대상체는 불면증을 가지는 것으로 진단된 방법.
- [0216] 5. 제1조항에 있어서, 상기 방법은 4시간 내지 24시간의 기간 동안 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0217] 6. 제1조항에 있어서, 상기 방법은 8시간 내지 14시간의 기간 동안 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0218] 7. 제1조항에 있어서, 상기 방법은 12시간 내지 16시간의 기간 동안 경피 전달 장치를 대상체와 접촉한 채 유지시키는 단계를 포함하는 방법.
- [0219] 8. 제1조항에 있어서, 대상체는 8세 이하의 어린이인 방법.
- [0220] 9. 제1조항에 있어서, 대상체는 5세 이하의 어린이인 방법.
- [0221] 10. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 30분에 텍스메데토미딘 전달의 피크 속도에 도달하도록 구성된 방법.
- [0222] 11. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 3시간에 텍스메데토미딘 전달의 피크 속도에 도달하도록 구성된 방법.
- [0223] 12. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 20 μ g/12시간 내지 100 μ g/12시간의 범위의 속도로 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 방법.
- [0224] 13. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에서 약 0.01ng/ml 내지 약 0.4ng/ml의 텍스메데토미딘의 평균 혈장 농도를 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 방법.
- [0225] 14. 제13조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 1시간에 대상체에서 텍스메데토미딘의 피크 혈장 농도를 달성하기에 충분한 방식으로 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 방법.
- [0226] 15. 제13조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 2시간에 대상체에서 텍스메데토미딘의 피크 혈장 농도를 달성하기에 충분한 방식으로 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 방법.
- [0227] 16. 제13조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에 대한 경피 전달 장치의 적용 후 약 3시간에 대상체에서 텍스메데토미딘의 피크 혈장 농도를 달성하기에 충분한 방식으로 대상체에게 텍스메데토미딘을 전달하도록 구성된 방법.
- [0228] 17. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 비닐 중합체를 포함하는 방법.
- [0229] 18. 제1조항에 있어서, 비닐 중합체는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부텐, 폴리스타이렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 오가노실리콘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.
- [0230] 19. 제18조항에 있어서, 감압성 접착제는 폴리아이소부틸렌 또는 폴리부텐 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.
- [0231] 20. 제19조항에 있어서, 감압성 접착제는 포화 폴리부텐을 포함하는 방법.

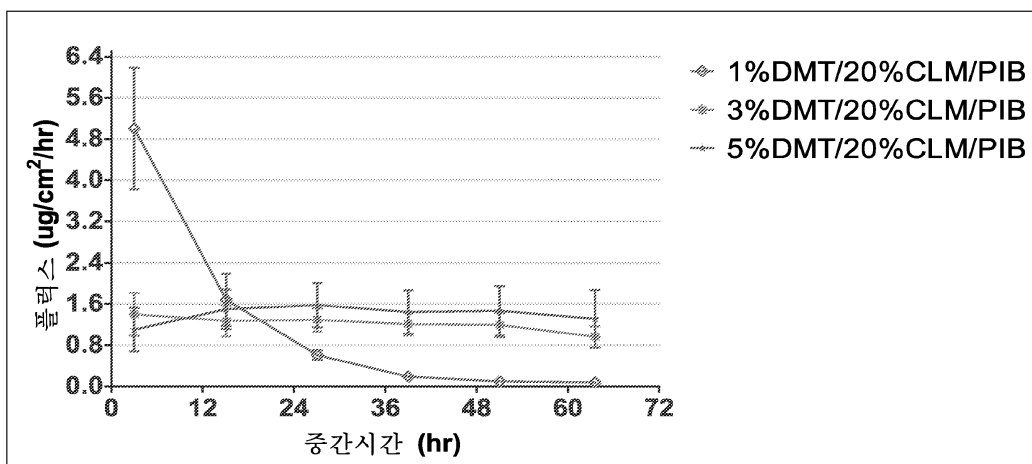
- [0232] 21. 제19조항에 있어서, 감압성 접착제는 불포화 폴리부텐을 포함하는 방법.
- [0233] 22. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 아크릴 중합체, 아크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체 또는 폴리아크릴로나이트릴 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.
- [0234] 23. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 중합체를 포함하는 방법.
- [0235] 24. 제23조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 방법.
- [0236] 25. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 또는 하이드록실 작용기화된 중합체 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.
- [0237] 26. 제25조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 중합체를 포함하는 방법.
- [0238] 27. 제26조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 방법.
- [0239] 28. 제25조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체를 포함하는 방법.
- [0240] 29. 제28조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 방법.
- [0241] 30. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체와 카복실산 작용기화 중합체의 혼합물을 포함하는 방법.
- [0242] 31. 제30조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체의 혼합물을 포함하는 방법.
- [0243] 32. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 듀로-택(등록상표) 87-9301, 듀로-택(등록상표) 87-2353, 듀로-택(등록상표) 87-2510, 듀로-택(등록상표) 87-2516 및 듀로-택(등록상표) 87-4287, 듀로-택(등록상표) 87-2052, 듀로-택(등록상표) 87-2194, 듀로-택(등록상표) 87-2677, 듀로-택(등록상표) 87-201A, 듀로-택(등록상표) 87-2979, 및 듀로-택(등록상표) 87-2074 및 이들의 조합과 실질적으로 동일하거나 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 방법.
- [0244] 33. 제1조항에 있어서, 감압성 접착제는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 또는 가교결합된 폴리아크릴산 또는 이들의 조합을 포함하는 방법.
- [0245] 34. 제1조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제로 이루어진 방법.
- [0246] 35. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘 조성물을 포함하는 단일 층 매트릭스를 포함하는 방법.
- [0247] 36. 제1조항에 있어서, 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘 조성물에서 30% 이상의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 방법.
- [0248] 37. 제1조항에 있어서, 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 3% w/w 이하인 방법.
- [0249] 38. ADHD, 불안 또는 불면증에 대해 대상체를 치료하기 위한 경피 전달 장치로서, 경피 전달 장치는
- [0250] 텍스메테토미딘 조성물; 및
- [0251] 백킹층을 포함하고, 상기 텍스메테토미딘 조성물은,
- [0252] 텍스메테토미딘; 및
- [0253] 감압성 접착제를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0254] 39. 제38조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 4시간 내지 24시간의 기간 동안 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치.
- [0255] 40. 제38조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 8시간 내지 14시간의 기간 동안 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치.
- [0256] 41. 제38조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 12시간 내지 16시간의 기간 동안 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하도록 제형화된 경피 전달 장치.
- [0257] 42. 제38조항에 있어서, 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 20% w/w 이하인 경피 전달 장치.

- [0258] 43. 제38조항에 있어서, 조성물 중의 텍스메테토미딘의 양은 10% w/w 이하인 경피 전달 장치.
- [0259] 44. 제38조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 포화 양의 텍스메테토미딘을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0260] 45. 제38조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 과포화 양의 텍스메테토미딘을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0261] 46. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 20 μ g/12시간 내지 100 μ g/12시간의 범위의 속도로 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.
- [0262] 47. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에서 약 0.01ng/ml 내지 약 0.4ng/ml의 텍스메테토미딘의 평균 혈장 농도를 유지시키기에 충분한 방식으로 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.
- [0263] 48. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 대상체에서 2 내지 5의 램지 점수의 배정을 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.
- [0264] 49. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 3 이상의 램지 점수의 배정을 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.
- [0265] 50. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 4 이상의 램지 점수의 배정을 유지시키기에 충분한 방식으로 대상체에게 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.
- [0266] 51. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 연장된 시간의 기간 동안 대상체에게 30% 이상의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.
- [0267] 52. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 연장된 시간의 기간 동안 대상체에게 90% 이상의 텍스메테토미딘을 전달하도록 구성된 경피 전달 장치.
- [0268] 53. 제38조항에 있어서, 감압성 접착제는 비닐 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0269] 54. 제53조항에 있어서, 비닐 중합체는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부텐, 폴리스타이렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 및 오가노실리콘 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 경피 전달 장치.
- [0270] 55. 제54조항에 있어서, 감압성 접착제는 폴리아이소부틸렌 또는 폴리부텐 및 이들의 조합을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0271] 56. 제55조항에 있어서, 감압성 접착제는 포화 폴리부텐을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0272] 57. 제55조항에 있어서, 감압성 접착제는 불포화 폴리부텐을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0273] 58. 제38조항에 있어서, 감압성 접착제는 아크릴 중합체, 아크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체 또는 폴리아크릴로나이트릴 및 이들의 조합을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0274] 59. 제58조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0275] 60. 제59조항에 있어서, 감압성 접착제는 비작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0276] 61. 제58조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 또는 하이드록실 작용기화된 중합체 및 이들의 조합을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0277] 62. 제61조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0278] 63. 제62조항에 있어서, 감압성 접착제는 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0279] 64. 제61조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0280] 65. 제64조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체를 포함하는 경피 전달 장치.
- [0281] 66. 제58조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 중합체와 카복실산 작용기화 중합체의 혼합물을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0282] 67. 제58조항에 있어서, 감압성 접착제는 하이드록실 작용기화 아크릴레이트 중합체와 카복실산 작용기화 아크릴레이트 중합체의 혼합물을 포함하는 경피 전달 장치.

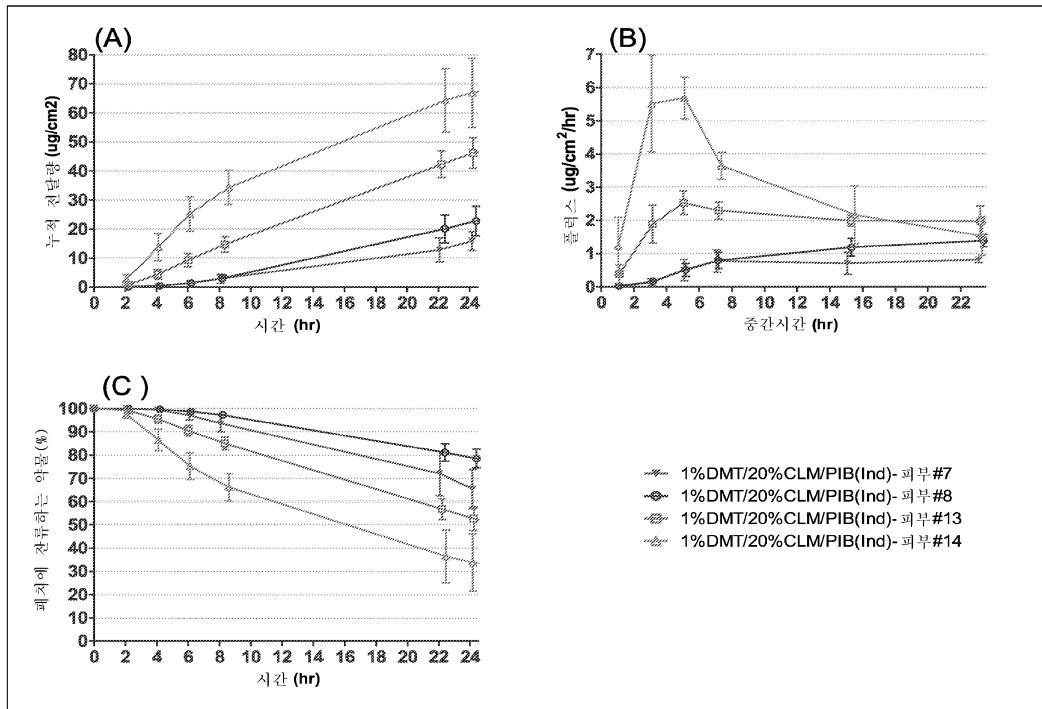
- [0283] 68. 제38조항에 있어서, 감압성 접착제는 듀로-택(등록상표) 87-9301, 듀로-택(등록상표) 87-2353, 듀로-택(등록상표) 87-2510, 듀로-택(등록상표) 87-2516, 듀로-택(등록상표) 87-4287, 듀로-택(등록상표) 87-2287, 듀로-택(등록상표) 87-2052, 듀로-택(등록상표) 87-2194, 듀로-택(등록상표) 87-2677, 듀로-택(등록상표) 87-201A, 듀로-택(등록상표) 87-2979, 및 듀로-택(등록상표) 87-2074 및 이들의 조합과 실질적으로 동일하거나 이들로 이루어진 군으로부터 선택된 경피 전달 장치.
- [0284] 69. 제38조항에 있어서, 감압성 접착제는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 또는 가교결합된 폴리아크릴산 또는 이들의 조합을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0285] 70. 제38조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 폴리비닐피롤리돈, PVP K90, 레블린산, 올레산, PGML, 라우릴 락테이트 또는 이들의 혼합물을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0286] 71. 제38조항에 있어서, 텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘 및 감압성 접착제로 이루어진 경피 전달 장치.
- [0287] 72. 제38조항에 있어서, 경피 전달 장치는 단일 층 매트릭스 텍스메테토미딘 조성물을 포함하는 경피 전달 장치.
- [0288] 73. 키트로서,
- [0289] 2개 이상의 경피 전달 장치를 포함하되, 각각의 경피 전달 장치는 텍스메테토미딘 조성물(텍스메테토미딘 조성물은 텍스메테토미딘; 및 감압성 접착제를 포함함); 및 백킹층을 포함하는, 키트.
- [0290] 상기 발명이 이해의 명확성의 목적을 위해 예시 및 예로 약간 자세히 기재되어 있지만, 첨부된 청구범위의 정신 또는 사상으로부터 벗어나지 않으면서 본 발명에 소정의 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 본 발명의 교시내용의 견지에서 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확하다.
- [0291] 따라서, 이전내용은 단지 본 발명의 원칙을 예시한다. 당해 분야의 당업자라면, 본 명세서에 명확히 기재되거나 도시되지 않았지만, 본 발명의 원칙을 구현하고 이의 사상 및 범위 내에 포함되는 다양한 배열을 고안할 것이라는 것이 이해될 것이다. 더욱이, 본 명세서에 언급된 모든 예 및 조건문은 당해 분야를 발전시키기 위해 본 발명자들이 이바지한 본 발명의 원칙 및 개념을 독자가 이해하는 데 도움을 주도록 원칙적으로 의도되고, 이러한 구체적으로 언급된 예 및 조건에 대한 제한이 없는 것으로 해석되어야 한다. 더구나, 본 발명의 원칙, 양상 및 실시형태를 언급한 본 명세서에서의 모든 서술, 및 이의 구체적인 예는 이의 구조적 등가물 및 기능적 등가물 둘 다를 포함하도록 의도된다. 추가적으로, 이러한 등가물이 현재 공지된 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조와 무관하게 동일한 기능을 수행하는 임의의 개발된 요소 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 범위는 본 명세서에 도시되고 기재된 예시적인 실시형태로 제한되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범위 및 사상은 첨부된 청구범위에 의해 구현된다.

도면

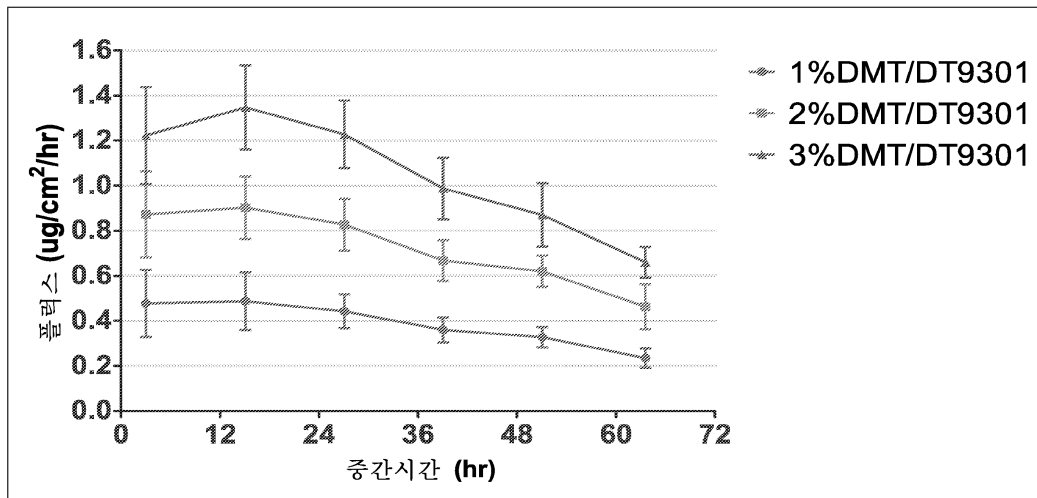
도면1



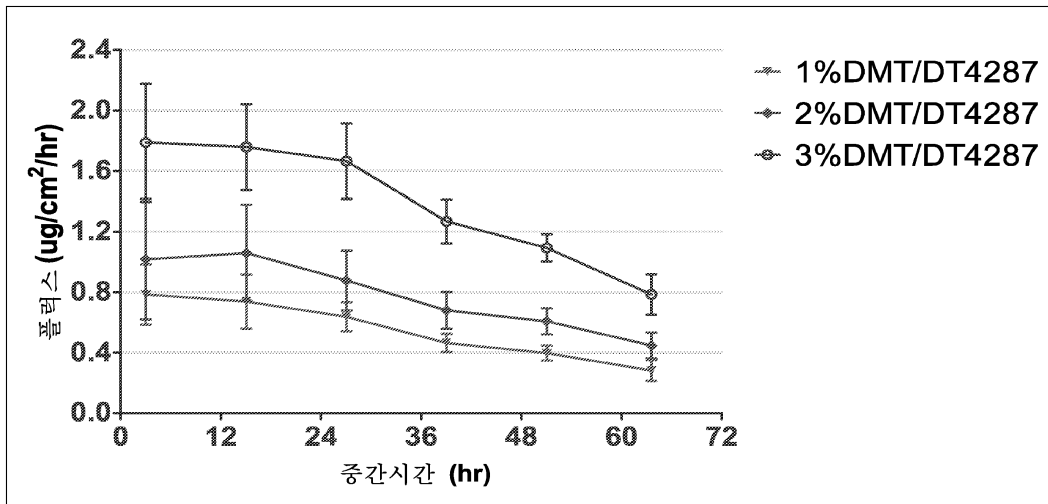
도면2



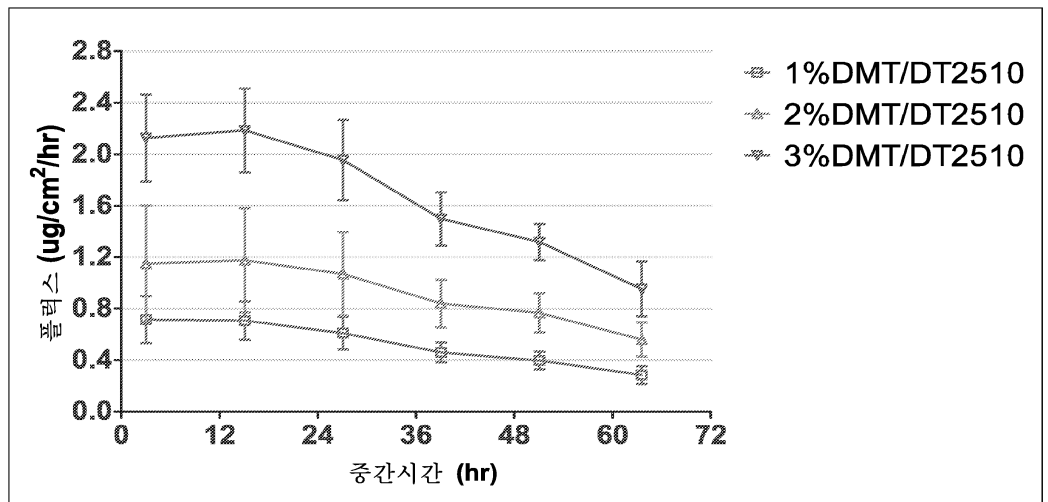
도면3



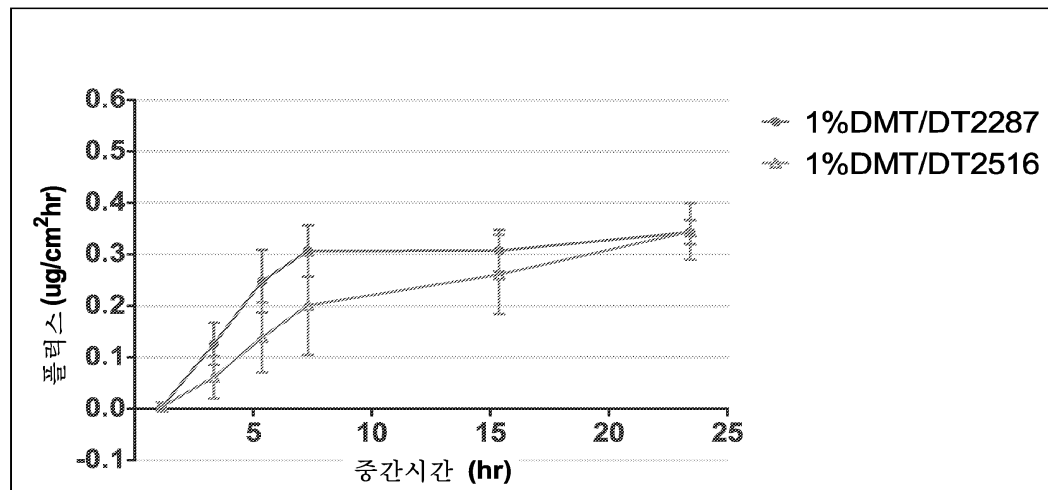
도면4



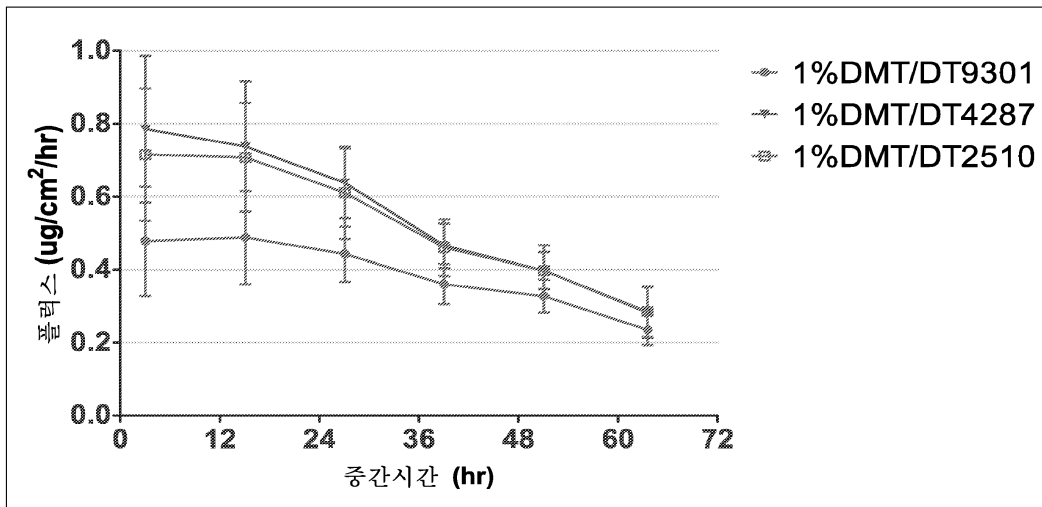
도면5



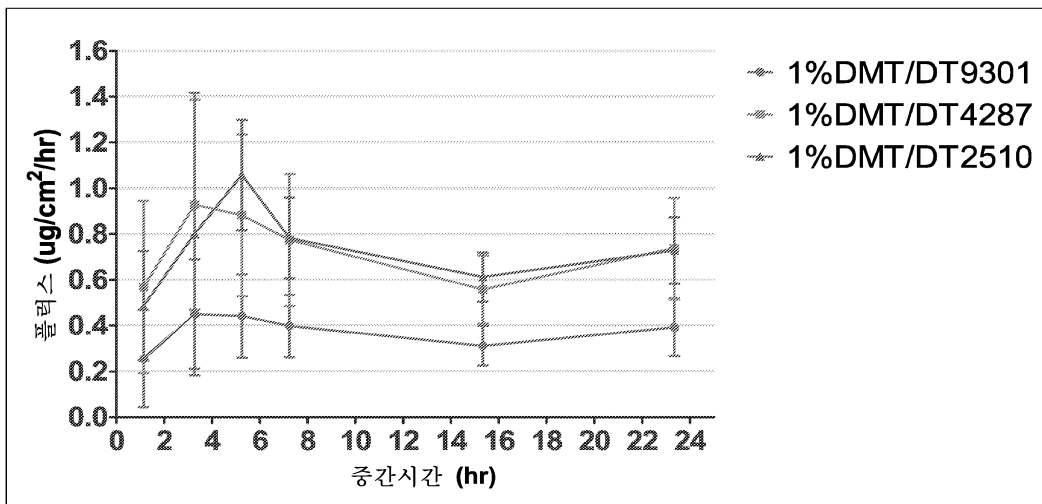
도면6



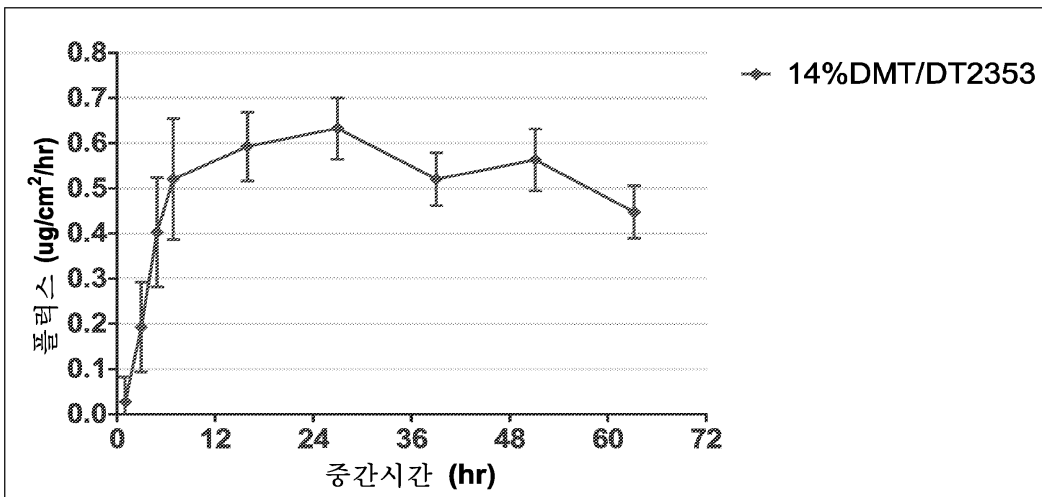
도면7a



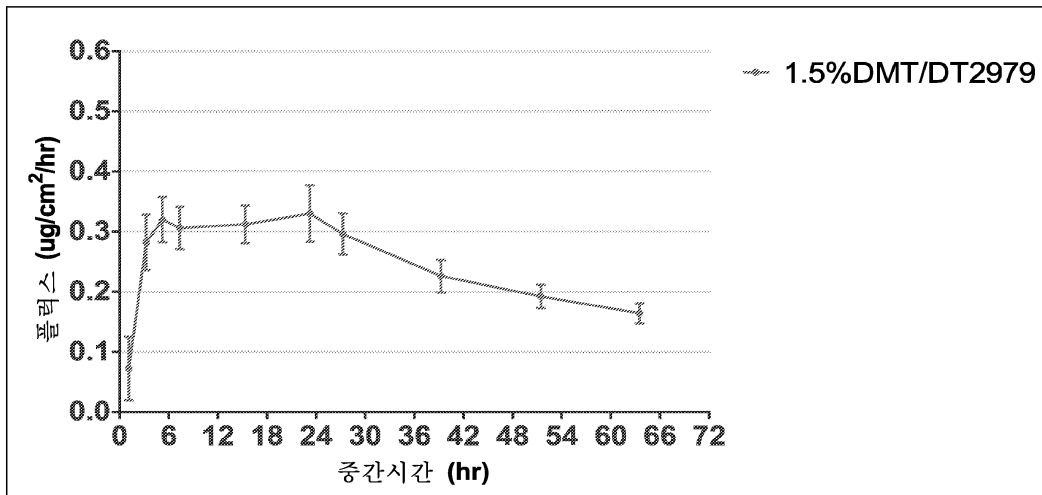
도면7b



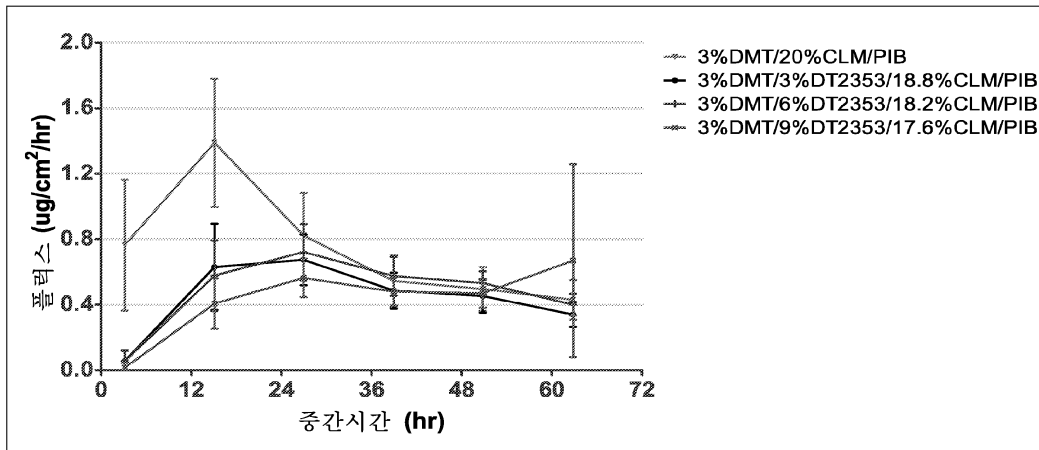
도면8



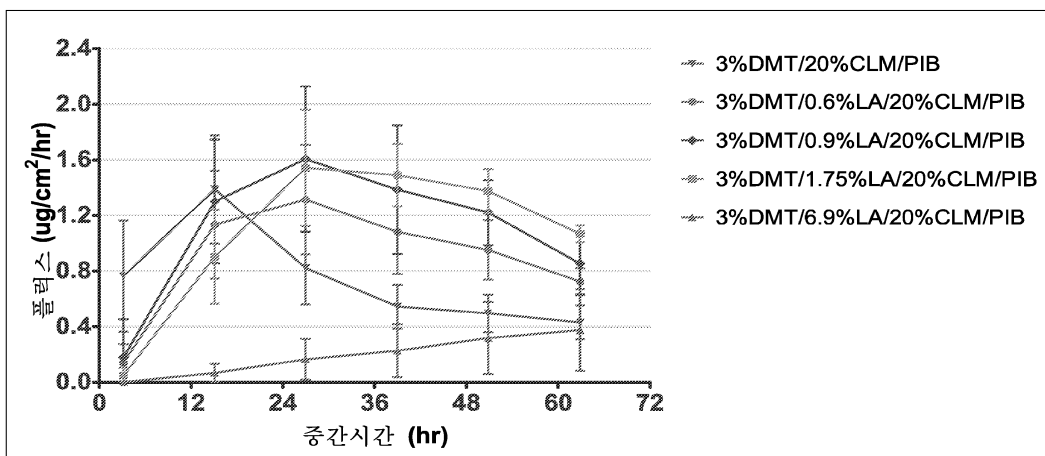
도면9



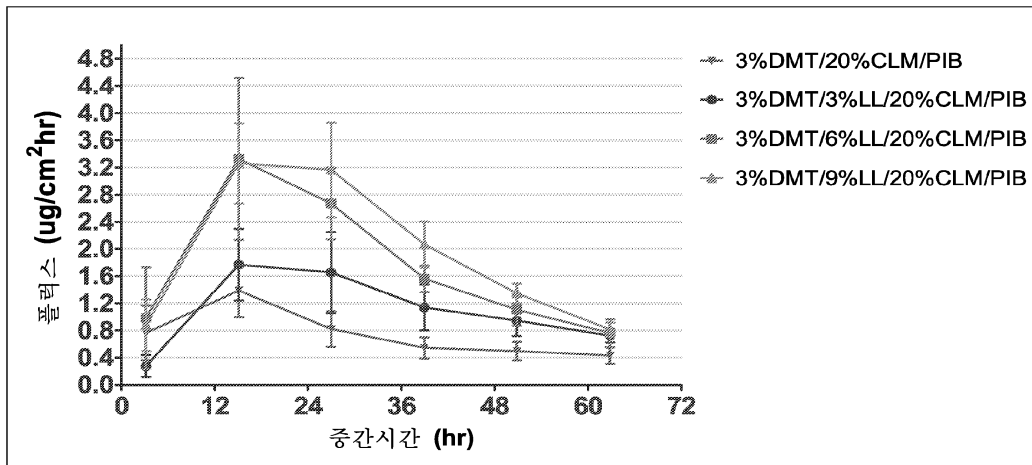
도면10



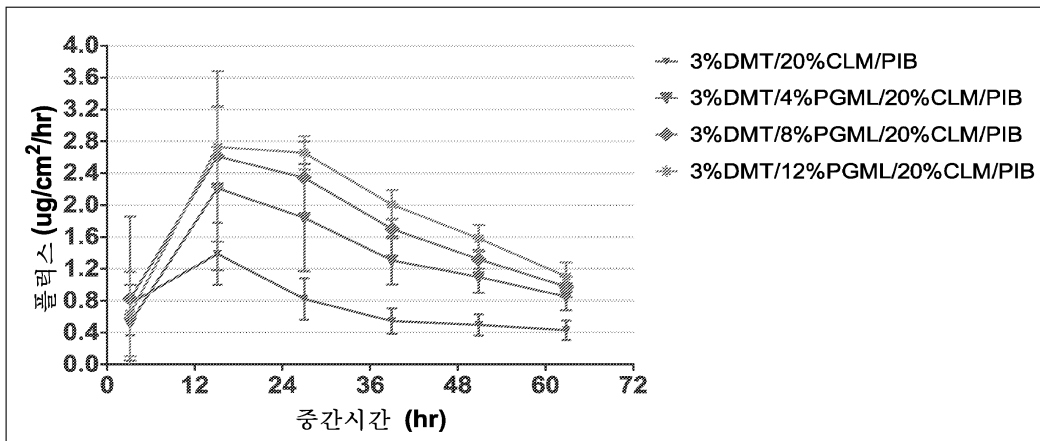
도면11



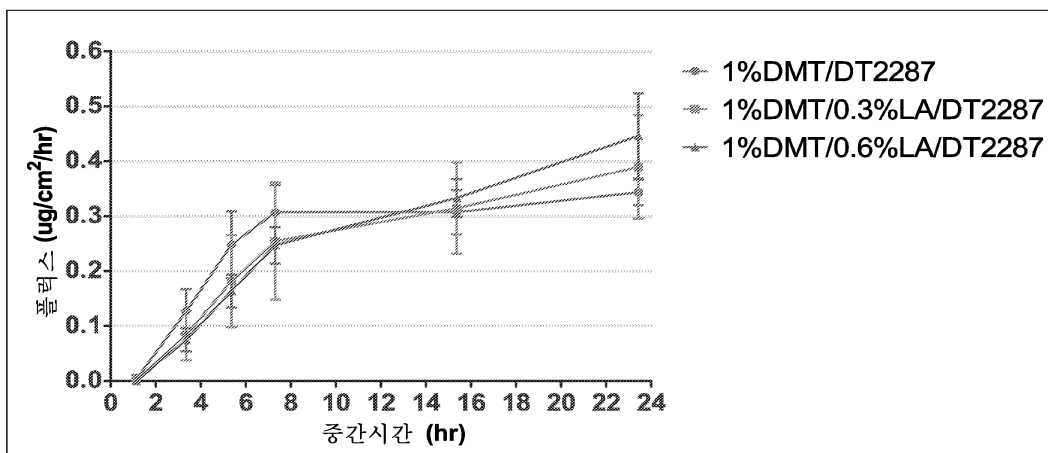
도면12



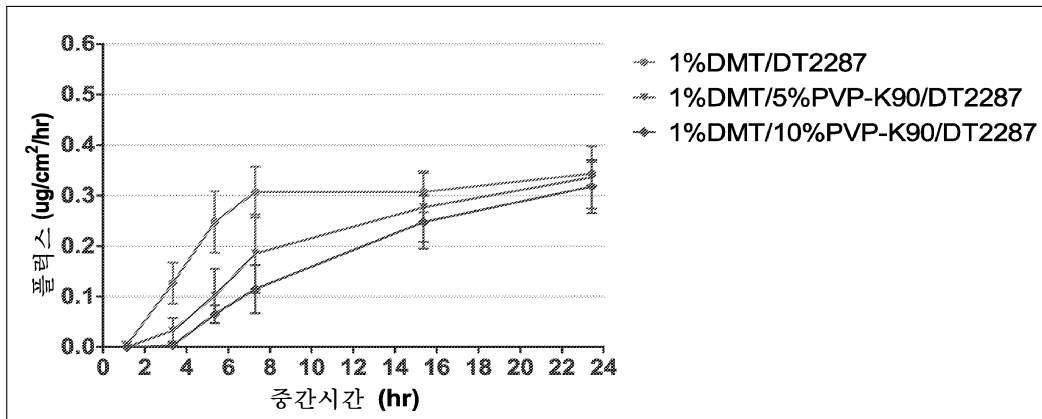
도면13



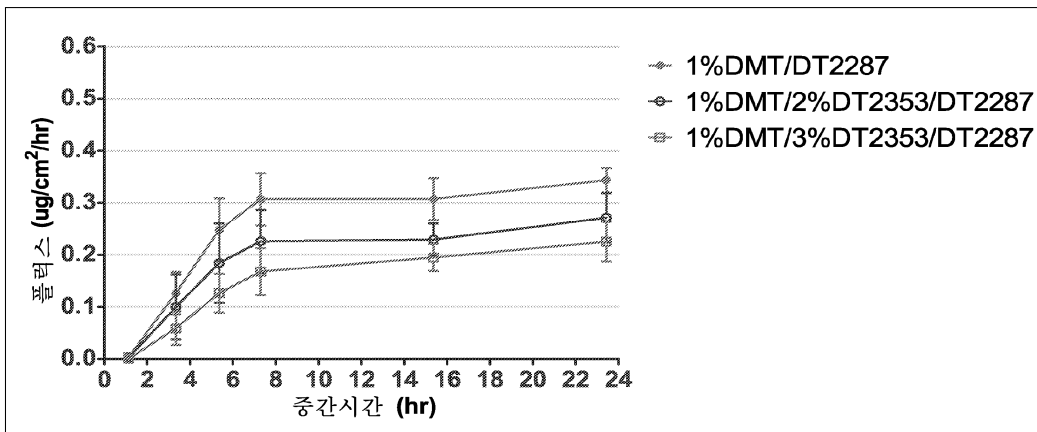
도면14a



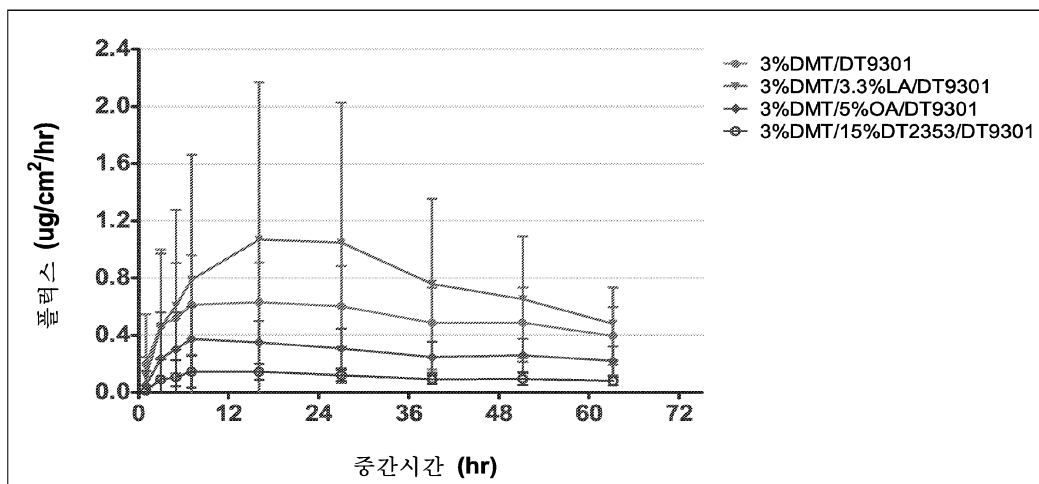
도면14b



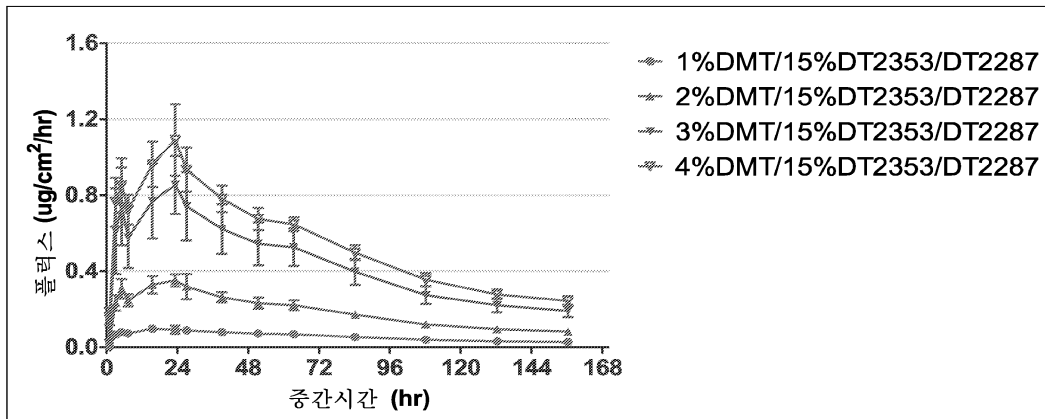
도면14c



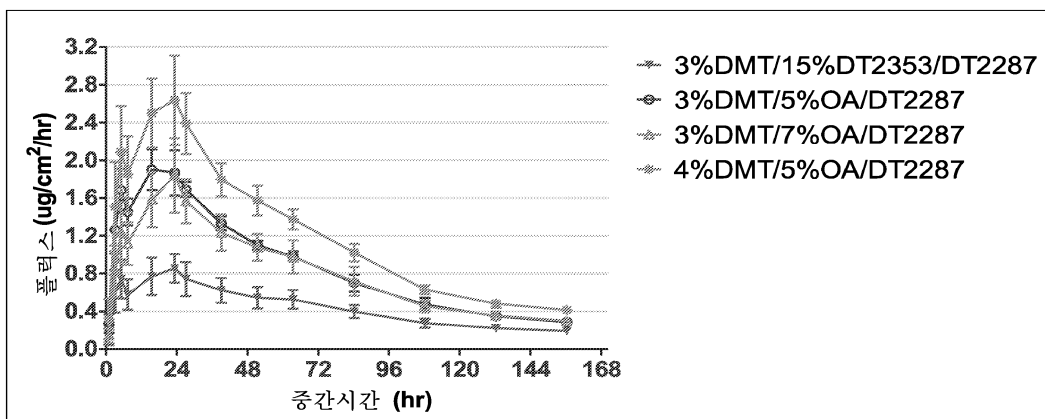
도면15



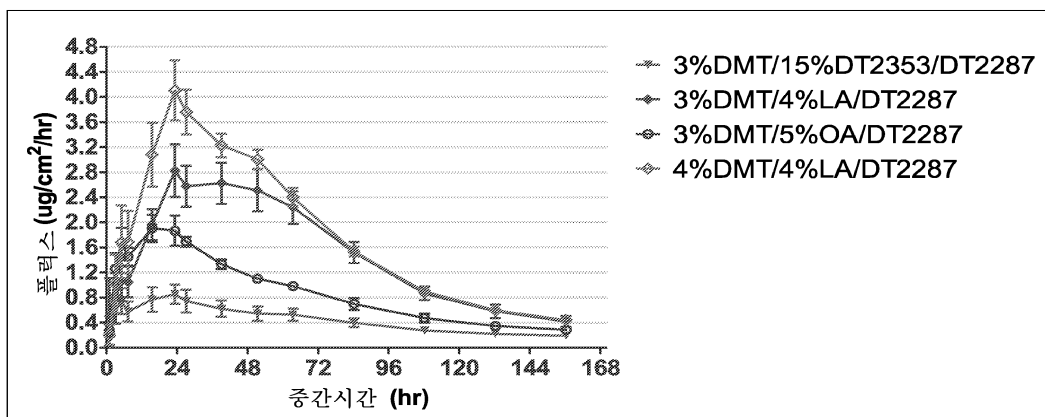
도면16



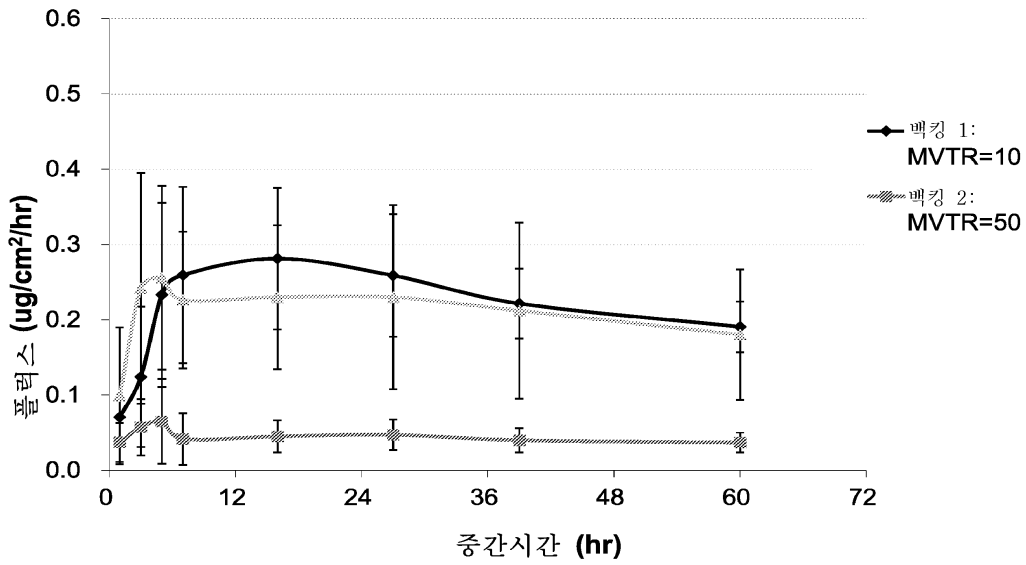
도면17



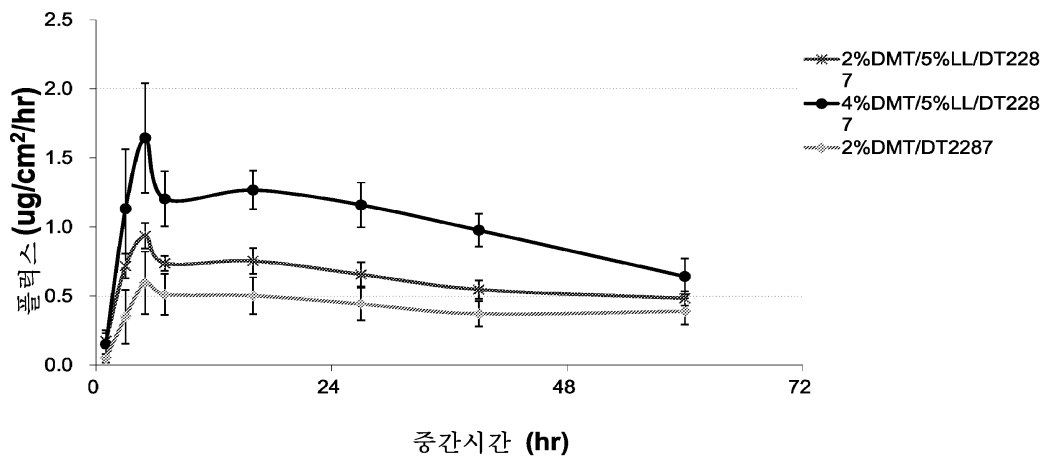
도면18



도면19



도면20



도면21

