	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0058433 (43) 공개일자 2008년06월25일
<hr/>		
(51) Int. Cl. <i>A61N 1/30</i> (2006.01) <i>A61N 1/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 티티아이 엘뷰 가부시키키가이샤 일본국 도쿄도 시나가와구 히가시시나가와 4-8-8 신칸빌딩	
(21) 출원번호 10-2008-7010036	(72) 발명자 카터, 대릭 미국 워싱턴 98107 시애틀 노스웨스트 64번가 836	
(22) 출원일자 2008년04월25일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년04월25일	(74) 대리인 이수완, 이 성 규, 조진태, 윤종섭, 이재웅	
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/038549 국제출원일자 2006년09월29일		
(87) 국제공개번호 WO 2007/041544 국제공개일자 2007년04월12일		
(30) 우선권주장 60/722,136 2005년09월30일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 21 항

**(54) 오피오이드 작용제 및/또는 오피오이드 길항제를 이용한경피 약물 전달 시스템, 장치 및 방법**

**(57) 요약**

생물학적 계면으로 일종 이상의 치료 활성약제의 경피 전달 시스템, 장치 및 방법. 환자의 생물학적 계면으로 일종 이상의 치료 활성약제를 경피 전달할 수 있는 이온삼투 약물 전달 시스템이 제공되었다. 이 이온삼투 약물 전달 시스템은 적어도 하나의 활성 약제 저장소를 포함한다. 적어도 하나의 활성 약제 저장소는 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 포함하는 약학 조성물을 포함할 수 있다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증, 또는 암 통증과 관련된 하나 이상의 증상의 전신 치료 방법으로서,

생물학적 계면의 한 위치와 이온삼투 약물 전달장치를 접촉시키는 단계, 및

유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 경피 투여하기 위해 충분한 양의 전류를 활성 전극 조립부에 가하는 단계를 포함하면서;

상기의 이온삼투 약물 전달 장치는 하나 이상의 활성 약제 저장소를 갖는 활성 전극 조립부를 포함하며,

상기 적어도 하나의 활성 약제 저장소는 적어도 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 포함하는 장치인 전신 치료 방법.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 충분한 양의 전류를 활성 전극 조립부에 가하는 상기의 단계가, 하나 이상의 활성 약제 저장소로부터 생물학적 계면의 위치에 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물의 전달을 위해 활성 전극 조립부에 소정 시간동안 충분한 전압과 전류를 제공하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 충분한 양의 전류를 가하는 상기의 단계가,

환자에게 마취, 진통 또는 항-통각과민 치료를 제공할 수 있도록 연장된 시간동안 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물의 지속-전달 또는 제어-전달을 실질적으로 달성할 수 있도록 활성 전극 조립부에 소정 시간동안 충분한 전압과 전류를 제공하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 작용제가 내인성 오피오이드 펩티드, 아편 알카로이드, 반합성 오피오이드 및 전합성 오피오이드, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 방법.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 작용제가 (5 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -(-)-N-메틸-N-[7-(1-피롤리디닐)-1-옥사스피로(4,5)테크-8-일]-벤젠-아세트아미드(U69,593)), [D-Ala<sup>2</sup>,N-Me-Phe<sup>4</sup>,Gly<sup>5</sup>-올]엔케파린(DAMGO), 텔타-([D-Pen<sup>2</sup>,D-Pen<sup>5</sup>]-엔케파린(DPDPE)), 부프레노르핀, 코데인, 텍스트로모라미드, 디히드로코데인, 펜타닐, 헤로인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 니코모르핀, 아편, 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신, 페티딘, 프로폭시펜 및 티리딘, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 방법.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 [(-)-(1R,5R,9R)-5,9-디에틸-2-(3-푸릴-메틸)-2'-히드록시-6,7-벤조모르판](MR2266), [알릴]2-tyr-알파-아미노-이소부티르산(Aib)-Aib-Phe-Leu-OH(ICI-174864), 4-(3-히드록시페닐)-34-디메틸-알파-페닐-1-피페리딘프로판올(LY117413), 6 $\beta$ -나트렉솔, 7-벤질리덴나트렉손(BNTX), b-푸날트렉사민(b-FNA), 시클라조신, 시클로르판, 데조신, 디프레노르핀, 레보르파놀, 메프타지놀, 메티오디드, 메틸나트렉손, 날리드, 날메펜, 날렉손, 날로르핀, 날로르핀 디니코티네이트, 날록소나진, 날록손, 나트렉손, 나트리벤(NTB), 나트린돌(NTI), 나트린돌 이소티오시아네이트(NTII), N-시클로프로필메틸-4,14-디메톡시-모르피난-6-온(시프로디네), 노르-비날토르피미네(노르-BNI), 옥솔로르판, 날부핀, 및 트랜스-3,4-디메틸-

4-페닐피페리드, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제는 히드로모르폰, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되며, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제는 날록손, 날트렉손, 날메펜, 날록소나진, NTI, 노르-BNI, LY25506, LY9935, LY255582, 및 LY117413, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 히드로모르폰, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되며, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 날록손, 날트렉손, 6 $\beta$ -날트렉솔, 날메펜, 및 날록소나진, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 팔라돈, 팔라돈® SR, 디라우디드® 및 히드로모르폰 히드로클로라이드로부터 선택되며, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 나르칸®, 트렉산®, 레벡스®, 누비안®, 날라손 히드로클로라이드, 날트렉손 히드로클로라이드, 날메펜 히드로클로라이드 및 놀부핀 히드로클로라이드로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 10

제 1 항에 있어서, 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증, 또는 암통증과 관련된 상기의 하나 이상의 증상이 암, 화학요법, 알코올 중독, 절단 수술, 등 또는 다리 또는 둔부 문제, 당뇨병, 안면 신경 문제, HIV 감염 또는 AIDS, 다발성 경화증, 척추 수술, 아편제 유도된 마약중독성/호흡 저하, 또는 아편제 의존성의 해독을 포함하는 방법.

#### 청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기의 약학 조성물이 백신, 항생제, 보조제(adjuvants), 면역학적 보조제, 면역원, 내성생성 항원(tolerogens), 알레르겐, TLR(toll-like receptor) 작용제, TLR 길항제, 면역 보조제, 면역 조절제, 면역 반응제, 면역 자극제, 특이 면역 자극제, 비특이 면역 자극제 및 면역 억제제 혹은 그의 조합으로부터 선택된 일종 이상의 활성 약제를 추가로 함유하는 방법.

#### 청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제가 상승작용적인 항-통각과민 유효량으로 존재하는 방법.

#### 청구항 13

하나 이상의 활성 약제 저장소, 하나 이상의 활성 전극 부재를 포함하는 활성 전극 조립부, 상기 활성 전극 조립부에 전기적으로 결합된 전원, 및 하나 이상의 활성 약제 저장소와 활성 전극 조립부를 에워싸도록 배치된 생체적합성 지지체(backing)를 포함하는, 환자의 생물학적 계면에 일종 이상의 치료 활성 약제를 경피전달하여 제한된 시간동안 환자의 무통증이나 감각상실을 유도하는 자급자족식의(self-contained) 이온삼투 약물전달 시스템으로서,

상기 활성 약제 저장소는 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물을 함유하며, 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물은 일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 일종 이상의 진통 또는 마취 활성 약제를 함유하고,

상기 적어도 하나의 활성 전극 부재는 적어도 하나의 활성 약제 저장소로부터 환자의 생물학적 계면에 일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 일종 이상의 진통 또는 마취 활성 약제를 함유하는 환자의 무통증이나 감각상실을 유도하는 약학 조성물을 구동하기 위한 기전력을 제공하기 위하여 조작될 수 있으며,

상기 전원은 활성 전극 조립부에 기전력을 제공하기 위하여 조작될 수 있는, 이온삼투 약물전달시스템.

#### 청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 작용제가 내인성 오피오이드 펩티드, 아편 알카로이드, 반합성 오피오이드 및 전합성 오피오이드, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 시스템.

#### 청구항 15

제 13 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 날록손, 날트렉손, 6 $\beta$ -날트렉솔, 날메펜, 및 날록소나진, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 시스템.

#### 청구항 16

제 13 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 히드로모르폰, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되며, 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제가 날록손, 날트렉손, 6 $\beta$ -날트렉솔, 날메펜, 및 날록소나진, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되는 시스템.

#### 청구항 17

제 13 항에 있어서, 상기의 전원이 하나 이상의 화학 배터리 셀, 수퍼- 또는 울트라-축전기, 연료 전지, 이차 전지, 박막 이차 전지, 버턴 전지, 리튬 이온 전지, 아연 공기 전지, 니켈 금속 수소화물 전지를 포함하는 시스템.

#### 청구항 18

제 13 항에 있어서, 소정의 기간에 걸쳐 상기의 일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 상기의 일종 이상의 무통증 또는 감각상실 활성 약제를 함유하는 환자의 무통증 또는 감각상실을 유도하는 유효 치료량의 약학 조성물의 전달과 관련된 의무 사이클을 다루도록 작동가능한 회로를 추가로 함유하는 시스템.

#### 청구항 19

제 13 항에 있어서, 상기의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 상승작용적인 항-통각과민 유효량으로 경피 전달하도록 조작될 수 있는 시스템.

#### 청구항 20

제 13 항에 있어서, 상기의 환자의 생물학적 계면에 자극자족식의 이온삼투 약물전달 시스템을 물리적으로 결합하기 위해 외부 접촉면을 추가로 포함하는 시스템.

#### 청구항 21

제 13 항에 있어서,

상기의 전원에 전기적으로 결합된 제어기,

상기의 전원에 전기적으로 결합된 하나 이상의 카운트 전극 조립 부재, 및

상기의 하나 이상의 전해액 저장소를 추가로 포함하며;

여기서 상기의 하나 이상의 전해액 저장소는 아스코르베이트, 푸마레이트, 락테이트 및 말레에이트, 또는 그의 염으로부터 선택되는 생물학적으로 적합한 일종 이상의 항산화제를 함유하는 전해액을 포함하는 시스템.

### 명세서

<1> 관련 출원에 대한 상호 참조

<2> 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2005년 9월 30일에 출원된 미국 임시 특허출원 제 60/722,136 호를 우선권 주장하며, 이 임시 출원은 참고로 그 전체 내용이 여기에 포함된다.

<3> 배경

<4> 분야

<5> 본 기술내용은 일반적으로 이온삼투 분야, 더욱 구체적으로는 오피오이드 작용제 및/또는 오피오이드 길항제를 이용한 경피 약물 전달 시스템, 장치 및 방법에 관한 것이다.

<6> 관련 분야의 기재 내용

<7> 이온삼투법(iontophoresis)은 유사하게 전하를 띤 활성 약제 및/또는 그의 담체를 함유하는 이온삼투 챔버에 인접한 전극에 전기적인 포텐셜을 가함으로써, 활성 약제(예컨대, 전하를 띤 물질, 이온화된 화합물, 이온성 약물, 치료제, 생활성제(bioactive agent) 등)를 생물학적 계면(예컨대, 피부, 점막 등)에 전달하기 위해 기전력 및/또는 전류를 사용한다.

<8> 이온삼투 장치는 전형적으로 활성 전극 조립부(an active electrode assembly)와 카운터 전극 조립부(a counter electrode assembly)를 포함하는데, 각각은 예컨대 화학 배터리 혹은 외부 전원과 같은 전원의 반대 극 혹은 말단에 결합되어 있다. 각 전극 조립부는 전형적으로 기전력 및/또는 전류를 가하기 위한 각각의 전극 부재(electrode element)를 포함하고 있다. 그러한 전극 부재는 항상 희생 원소(sacrificial element)또는 화합물, 예컨대 은 또는 염화은을 함유한다. 활성 약제는 양이온성이거나 음이온성일 수 있으며, 전원은 활성 약제의 극성에 기초하여 적절한 전압 극성을 가하도록 위치될 수 있다. 이온삼투법은 유리하게는 활성 약제의 전달속도를 증가시키거나 제어하는데 사용될 수 있다. 활성 약제는 공동(cavity)과 같은 저장소(a reservoir)에 보관될 수 있다. 참고 예컨대 미국특허 5,395,310. 또 다르게는, 활성 약제는 다공성 구조 또는 겔과 같은 저장소에 보관될 수 있다. 이온교환막은 활성 약제 저장소와 생물학적 계면 사이에 극성 선택적인 장벽으로 작용하도록 위치될 수 있다. 전형적으로 특정 유형의 이온(예컨대, 전하를 띤 활성 약제)만을 투과시킬 수 있는 막은 피부 또는 점막으로부터 반대되는 전하를 띤 이온의 역류를 방지한다.

<9> 이온삼투 장치의 상업적인 수용 가능성은 제조 원가, 수명 혹은 보관 안정성, 활성 약제 전달의 효율 및/또는 적절성, 생물학적 능력 및/또는 폐기 문제와 같은 다양한 인자에 의존한다. 더욱이, 활성 약제를 전달할 수 있으며 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하는데 효과적인 이온삼투 장치가 마땅가지로 바람직하다.

<10> 본 개시 내용은 상기에서 언급한 하나 이상의 단점을 극복하고 그 이상의 관련된 이점을 제공하는 것에 관한 것이다.

<11> 간단한 요약

<12> 한 측면에서, 본 개시내용은 자급자족식의 이온삼투 약물 전달시스템에 관한 것이다. 이 시스템은 적어도 하나의 활성 약제 저장소, 적어도 하나의 활성 전극 부재를 갖는 활성 전극 조립부, 전원 및 생체적합성 지지체(backing)를 포함한다. 일부 구현예에서, 이 시스템은 제한된 시간동안 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위해 환자의 생물학적 계면에 일종 이상의 치료 활성 약제를 경피 전달하도록 배치된다.

<13> 적어도 하나의 활성 약제 저장소는 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물을 포함한다. 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물은 일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 일종 이상의 무통증 또는 감각상실 활성 약제를 함유할 수 있다.

<14> 적어도 하나의 활성 전극 부재는 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물(일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 일종 이상의 무통증 또는 감각상실 활성 약제를 함유)을 적어도 하나의 활성 약제 저장소로부터 환자의 생물학적 계면에 전달하기 위한 기전력을 제공하도록 조작될 수 있다.

<15> 전원은 활성 전극 조립부에 전기적으로 결합되어 있으며, 활성 전극 조립부에 기전력을 공급하도록 조작될 수 있다. 생체적합성 지지체는 적어도 하나의 활성 약제 저장소와 활성 전극 조립부를 에워싸도록 배열된다.

<16> 다른 측면에서, 본 개시 내용은 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증 또는 암 통증과 관련된 적어도 하나의 증상의 전신 치료 방법에 관한 것이다. 이 방법은 적어도 하나의 활성 약제 저장소를 갖는 활성 전극 조립부를 함유하는 이온삼투 약물전달 장치와 생물학적 계면상의 한 위치를 접촉시키는 단계를 포함한다. 적어도 하나의 활성 약제 저장소는 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 포함하고 있다.

<17> 상기 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 경피투여하기 위해 활성 전극 조립부에 충분한 양의 전류를 가하는 단계를 추가로 포함

한다.

- <18> 다른 측면에서, 본 개시 내용은 대상 환자에게 아편 의존성을 치료하거나 및/또는 실질적으로 아편 유리 상태로 이끌어 내는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 이온삼투 전달을 위해 조작가능한 이온삼투 약물전달 장치와 환자의 생물학적 계면상의 한 위치를 접촉시키는 단계를 포함한다. 이 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 경피 전달하는 단계를 추가로 포함한다.
- <19> 다른 측면에서, 본 개시 내용은 환자에게 무통증, 감각상실 또는 항-통각과민(anti-hyperalgesia)을 유도하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 환자의 생물학적 계면에 이온삼투 장치의 활성 전극과 카운트 전극을 위치시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 이온삼투 약물전달 장치는 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 이온삼투작용으로 전달하도록 조작될 수 있다. 이 방법은 무통증, 감각상실 혹은 항-통각과민을 유도하는 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 상승작용량의 약학 조성물을 이온삼투작용으로 전달하는 단계를 포함한다.
- <20> 또 다른 측면에서, 본 개시 내용은 대상 환자에게 아편 길항제-유도된 마약중독/호흡 저하를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 이온삼투 전달을 위해 조작가능한 이온삼투 약물전달 장치와 환자의 생물학적 계면상의 한 위치를 접촉시키는 단계를 포함한다. 이 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 경피 전달하는 단계를 추가로 포함한다.
- <21> 도면의 여러 부분에 대한 간단한 설명
- <22> 도면에서, 동일한 참조번호는 유사한 부재 또는 작용을 말한다.
- <23> 도면에 부재의 크기와 상대적인 위치가 반드시 일정한 비례로 그려진 것은 아니다. 예컨대, 각종 부재의 형태와 각이 일정한 비례로 그려진 것은 아니며, 이들 부재의 일부는 임의적으로 확대하거나 위치시켜 도면 가독성을 개선시켰다. 또한, 나타난 부재의 특정 형태는 특정 부재의 실제 형태에 대한 정보를 전달할 의도로 그려진 것은 아니고, 오로지 도면에서 쉽게 인식할 수 있도록 선택된 것이다.
- <24> 도 1A는 한 예시 구현예에 따른 경피 약물 전달 시스템을 위에서 내려다 본 정면도이다.
- <25> 도 1B는 한 예시 구현예에 따른 경피 약물 전달 시스템을 위에서 내려다 본 평면도이다.
- <26> 도 2A는 한 예시 구현예에 따른 활성 및 카운트 전극 조립부를 함유하는 도 1A 및 1B의 이온삼투 장치의 개략도이다.
- <27> 도 2B는 다른 예시 구현예에 따른, 활성 약제를 노출하도록 제거되는 임의의 외부 방출 라이너를 가진 생물학적 계면에 위치된 도 2A의 이온삼투 장치의 개략도이다.
- <28> 도 2C는 한 예시 구현예에 따른 활성 및 카운트 전극 조립부와 복수의 미세바늘(microneedles)을 함유하는 이온삼투 장치의 개략도이다.
- <29> 도 3A는 한 예시 구현예에 따른 어레이(array) 형태의 복수 미세바늘을 밑에서 본 정면도이다.
- <30> 도 3B는 한 예시 구현예에 따른 하나 이상의 어레이 형태의 복수 미세바늘을 밑에서 본 정면도이다.
- <31> 도 4는 한 예시 구현예에 따른 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증 또는 암 통증과 관련된 적어도 하나의 증상을 전신 치료하는 방법의 흐름도이다.
- <32> 도 5는 한 예시 구현예에 따른 환자에게, 무통증, 감각상실 또는 항-통각과민을 유도하는 방법의 흐름도이다.
- <33> 도 6은 한 예시 구현예에 따른 대상 환자에게 아편제 의존성 치료 및/또는 실질적으로 아편제 유리 상태(free state)로 이끄는 방법의 흐름도이다.
- <34> 도 7은 한 예시 구현예에 따른 대상 환자에게 아편제 작용제 - 유도 마약중독성/호흡 저하의 치료 방법의 흐름도이다.
- <35> 도 8은 한 예시 구현예에 따른 사람의 피부를 통과하는 히드로모르폰 전달에 대한 시간(분) 대 전달된 약물( $\mu$ g) 도식이다.
- <36> 도 9는 한 예시 구현예에 따른 혈청내 히드로모르폰의 질량 스펙트럼 도식이다.



- <37> 도 10은 한 예시 구현예에 따른 이온삼투 전달후 시험 동물에서 히드로모르폰 농도를 보여주는 시간(분) 대 히드로모르폰(ng/ml) 도식이다.
- <38> 상세한 설명
- <39> 하기 기재 내용에서, 개시된 여러 구현예를 잘 이해할 수 있도록 상세한 내용이 기술되었다. 그러나, 관련 분야의 당업자라면 이러한 상세한 내용이 없더라도 이들 구현예를 실행할 수 있거나, 다른 방법, 성분, 재료 등으로 이들 구현예를 실행할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 다른 경우, 구현예의 불필요하게 모호한 서술을 피하기 위해 전압 및/또는 전류 조절기를 포함하지만 이들만으로 한정되지 않는 이온 삼투 장치와 관련된 널리 공지된 구조는 표시하지 않았거나 상세하게 기술하지는 않았다.
- <40> 다른 언급이 없다면, 명세서와 청구범위를 통해 "함유 또는 포함한다"라는 단어 혹은 그와 유사한 표현은 "포함하고 있지만 그것만으로 한정되지 않는다"는 개방된 포괄적인 의미로 해석되어야 한다.
- <41> 본 명세서에 걸쳐 "한 구현예" 또는 "특정 구현예" 또는 "다른 구현예"에 대한 언급은 구현예와 관련하여 구체적인 대상의 기능, 구조 혹은 특징이 적어도 한 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서 본 명세서를 통해 여러 곳에서 나타난 "구현예에서" 혹은 "다른 구현예에서"란 표현은 동일한 구현예 모두를 반드시 언급한 것은 아니다. 더욱이, 구체적인 기능, 구조 또는 특성은 하나 이상의 구현예와 적절한 방식으로 조합될 수 있다.
- <42> 여기와 청구범위에 사용된 단어 형태는 명확하게 다른 것을 지적하는 내용이 기재되어 있지 않다면 복수 형태를 포함한다. 따라서, 예컨대 "전극 부재"를 포함하는 이온삼투 장치의 경우, 단일 전극 부재 또는 두개 이상의 전극 부재를 포함한다. 또한 용어 "또는"은 명확하게 다른 것을 지적하는 내용이 기재되어 있지 않다면 "및/또는"을 포함하는 의미로 통상 사용될 수 있다.
- <43> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "막"은 투과할 수 있거나 혹은 투과할 수 없는 경계, 층, 장벽 또는 재료를 의미한다. 용어 "막"은 또한 계면을 말할 수도 있다. 다른 언급이 없다면, 막은 고체, 액체 또는 겔의 형태를 취할 수 있으며, 별개의 격자, 비가교결합 구조 또는 가교결합 구조를 갖거나 또는 갖지 않을 수 있다.
- <44> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "이온 선택막"은 특정 이온을 통과시키는 한편 다른 이온의 통과를 봉쇄하는, 이온에 실질적으로 선택적인 막을 말한다. 이온 선택막은, 예컨대 전하 선택막의 형태를 취하거나, 혹은 반투과막의 형태를 취할 수 있다.
- <45> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "전하 선택막"은 이온이 수반하는 극성 혹은 전하를 기초로 하여 이온을 실질적으로 통과시키거나 및/또는 실질적으로 봉쇄하는 막을 말한다. 전하 선택막은 전형적으로 이온 교환막을 말하며, 이들 용어는 여기와 청구범위에서 상호 교환적으로 사용된다. 전하 선택 또는 이온 교환막은 양이온 교환막, 음이온 교환막, 및/또는 이극성 막의 형태를 취할 수 있다. 양이온 교환막은 양이온의 통과를 실질적으로 허용하고 음이온의 통과는 실질적으로 봉쇄한다. 상업적으로 입수가능한 양이온 교환막의 예로는 일본 도쿠야마사 제작 NEOSEPT, CM-1, CM-2, CMX, CMS 및 CMB을 들 수 있다. 반대로, 음이온 교환막은 음이온의 통과를 실질적으로 허용하고 양이온의 통과는 실질적으로 봉쇄한다. 상업적으로 입수가능한 음이온 교환막의 예로는 또한 일본 도쿠야마사 제작 NEOSEPTA, AM-1, AM-3, AMX, AHA, ACH, 및 ACS을 들 수 있다.
- <46> 여기와 청구범위에서 사용된 용어 "이극성 막"은 두개의 상이한 전하 또는 극성에 대해 선택적인 막을 말한다. 특별한 다른 언급이 없다면, 이극성 막은 단일막 구조, 다중막 구조, 혹은 적층체의 형태일 수 있다. 단일막 구조는 양이온 교환 물질 또는 기를 함유하는 제1부와 제1부에 반대편에 음이온 교환 물질 또는 기를 함유하는 제2부를 포함할 수 있다. 다중막 구조(예, 이중 필름 구조)는 음이온 교환막에 적층되거나 그렇지 않으면 결합된 양이온 교환막을 포함할 수 있다. 양이온과 음이온 교환막은 초기에 별개의 구조로 시작하여, 수득한 이극성 막의 구조에 별개 특성을 유지하거나 유지하지 않을 수 있다.
- <47> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "반투과성 막"은 이온의 크기와 분자량에 따라 실질적으로 선택적인 막을 말한다. 따라서, 반투과성 막은 제1 분자량 혹은 크기의 이온을 실질적으로 통과시키는 한편, 제1 분자량 혹은 크기보다 큰 제2 분자량 혹은 크기의 이온을 실질적으로 봉쇄한다. 특정 구현예에서, 반투과성 막은 제1 속도로 일부 분자, 및 제1 속도와 다른 제2 속도로 일부 다른 분자를 통과시킨다. 또 다른 구현예에서, "반투과성 막"은 단지 특정의 선택적인 분자만을 막을 통해 통과시키는 선택적으로 투과가능한 막의 형태일 수 있다.
- <48> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "다공성 막"은 표적 이온에 대해 실질적으로 선택성이 없는 막을 의미한다. 예컨대, 다공성 막은 극성에 대해 실질적으로 선택성이 없으며, 표적 원소 혹은 화합물의 분자량 또는 크기에 대해 실질적으로 선택성이 없다.

- <49> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "겔 매트릭스"는 특정 유형의 저장소를 말하며, 삼차원 네트워크, 고체내 액체 콜로이드 현탁액, 반고체, 가교결합된 겔, 비가교결합된 겔, 젤리 상태 등의 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 겔 매트릭스는 얇은 고분자의 삼차원 네트워크(예, 실린더형 미셀)로부터 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 겔 매트릭스는 히드로겔, 유기겔 등을 포함할 수 있다. 히드로겔은 예컨대 겔의 형태이며 실질적으로 물로 구성되는 가교결합된 친수성 중합체의 삼차원 네트워크를 말한다. 히드로겔은 전체적으로 양 또는 음 전하를 가지고 있거나 중성일 수 있다.
- <50> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "저장소"는 원소, 화합물, 약학 조성물, 진단 조성물, 활성 약제 등을 액체 상태, 고체 상태, 기체 상태, 혼합 상태 및/또는 전이 상태로 보유하는 메카니즘의 형태를 말한다. 예컨대, 특별한 다른 언급이 없다면, 저장소는 구조에 의해 형성된 하나 이상의 공동(cavities)을 포함할 수 있으며, 적어도 일시적으로 원소 또는 화합물을 보유할 수 있다면 일종 이상의 이온 교환막, 반투과성 막, 다공성 막 및/또는 겔을 포함할 수도 있다. 전형적으로, 저장소는 기전력 또는 전류에 의해 생물학적 계면대로 생물학적 활성 약제를 방출하기 전에 그러한 약제를 보유하는 역할을 할 수 있다. 저장소는 또한 전해액을 보유할 수 있다.
- <51> 여기와 청구범위에 사용된 "활성 약제"는, 예컨대 어류, 포유류, 양서류, 파충류, 조류, 및 인간을 포함하는, 숙주, 동물, 척추 동물, 혹은 무척추 동물로부터 생물학적 반응을 이끌어내는 화합물, 분자 또는 치료제를 말한다. 활성 약제의 예로는 치료제, 의약 약제, 약제 (예, 약물, 치료 화합물, 약제 염 등), 비약제 (예, 화장품 등), 백신, 면역 약제, 국소 또는 일반 마취제 또는 진통제, 항원 또는 단백질 또는 펩티드, 예컨대 인슐린, 화학요법제, 또는 항 종양제를 포함한다.
- <52> 일부 구현예에서, 용어 "활성 약제"는 활성 약제 뿐만 아니라 그의 약학적으로 활성염, 약학적으로 허용가능한 염, 전구 약물, 대사산물, 유사체 등을 말한다. 또 다른 구현예에서, 활성 약제는 적어도 하나의 이온성, 양이온성, 이온화가능한 및/또는 천연 치료 약물 및/또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 활성 약제는 양 전하를 띠거나 및/또는 수성 매질에서 양 전하를 형성할 수 있는 일종 이상의 "양이온성 활성 약제"를 포함할 수 있다. 예컨대, 관능기를 가지고 있는 다수의 생물학적 활성 약제는 양이온으로 쉽게 전환되거나 수성 매질에서 양 전하 이온과 카운터 이온으로 해리할 수 있다. 다른 활성 약제는 극성화되거나 혹은 극성화가능하여, 다른 부분에 대해 상대적으로 한 부분에서 극성을 나타낼 수 있다. 예컨대, 아미노기를 가지고 있는 활성 약제는 전형적으로 고체 상태에서 암모늄 염의 형태를 취할 수 있으며, 적절한 pH의 수성 매질에서 유리 암모늄 이온( $\text{NH}_4^+$ )으로 해리할 수 있다.
- <53> 용어 "활성 약제"는 또한 전기-삼투 흐름을 통해 운반될 수 있는 전기적으로 중성인 약제, 분자 또는 화합물을 말한다. 전기적으로 중성인 약제는 전형적으로 예컨대 전기영동을 통한 용매의 흐름에 의해 운반된다. 따라서, 적절한 활성 약제의 선택은 관련 기술분야의 당업자의 지식에 속한다.
- <54> 일부 구현예에서, 일종 이상의 활성 약제는 진통제, 마취제, 마취성 백신, 항생제, 보조제, 면역학적 보조제, 면역원, 내성생성 항원(tolerogens), 알레르겐, TLR(toll-like receptor) 작용제, TLR 길항제, 면역 보조제, 면역 조절제, 면역 반응제, 면역 자극제, 특히 면역 자극제, 비특이 면역 자극제 및 면역 억제제 혹은 그의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- <55> 활성 약제의 비제한적인 예로는 리도카인, 아르티카인, 및 -카인류(-caine class)의 다른 약제; 모르핀, 히드로 모르핀, 펜타닐, 옥시코돈, 히드로코돈, 부프레노르핀, 메타돈, 및 유사 오피오이드 작용제; 수마트립탄 숙시네이트, 졸미트립탄, 나라트립탄 HCl, 리자트립탄 벤조에이트, 알모트립탄 말레에이트, 프로바트립탄 숙시네이트 및 다른 5-히드록시트립타민 수용체 서브형 작용제; 레시퀴모드, 이미퀴모드, 및 유사 TLR 7과 TLR 8 작용제와 길항제; 돔페리돈, 그라니세트론 히드로클로라이드, 온단세트론, 및 다른 항구토제; 졸피뎀 타르트레이트와 유사 수면유도제; L-DOPA 및 다른 항-파킨슨 약제; 아리피프라졸, 올라자핀, 퀴에티아핀, 리스페리돈, 클로자핀, 및 지프라스돈 뿐만아니라 다른 신경이완제; 당뇨병 약물, 예컨대 엑세나타이드, 뿐만 아니라 비만과 다른 만성 질병의 치료를 위한 펩티드와 단백질을 포함한다.
- <56> 마취 활성 약제 또는 진통제의 다른 비제한적인 예로는 암부카인, 아메토카인, 이소부틸 p-아미노벤조에이트, 아모라논, 아목세카인, 아밀로카인, 아프토카인, 아자카인, 벤카인, 베녹시네이트, 벤조카인, N,N-디메틸알라닐 벤조카인, N,N-디메틸글리실벤조카인, 글리실벤조카인, 베타-아드레노셉토르 길항제 베토시카인, 부메카인, 부피비카인, 레보부피비카인, 부타카인, 부탐벤, 부타닐리카인, 부테타민, 부톡시카인, 메타부톡시카인, 카르비조카인, 카르티카인, 센트부크리딘, 세파카인, 세타카인, 클로로프로카인, 코카에틸렌, 코카인, 슈도코카인, 시클



로메틸카인, 디부카인, 디메티소퀸, 디메토카인, 디페로돈, 다이클로닌, 에코그닌, 에코고니딘, 에틸 아미노벤조에이트, 에티도카인, 유프로신, 페날코민, 포모카인, 헵타카인, 헥사카인, 헥소카인, 헥실카인, 케토카인, 류시노카인, 레복사드롤, 리그노카인, 로투카인, 마르카인, 메피바카인, 메타카인, 메틸 클로라이드, 미르테카인, 나에파인, 옥타카인, 오르토카인, 옥세타자인, 과렌톡시카인, 펜타카인, 페나신, 페놀, 피페로카인, 피리도카인, 폴리도카놀, 폴리카인, 프틸로카인, 프라목신, 프로카인(노보카인®), 히드록시프로카인, 프로파노카인, 프로파라카인, 프로피포카인, 프로폭시카인, 피로카인, 쿠아타카인, 리노카인, 리소카인, 로도카인, 로피바카인, 살리실 알콜, 테트라카인, 히드록시테트라카인, 톨리카인, 트라펜카인, 트리카인, 트리메카인, 트로파코카인, 졸라민, 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 그의 혼합물을 포함한다.

- <57> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "환자"는 일반적으로 임의의 숙주, 동물, 척추 동물 또는 무척추 동물을 말하며, 어류, 포유류, 양서류, 설치류, 조류 그리고 특히 인간을 포함한다.
- <58> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "작용제"는 수용체(예, 오피오이드 수용체, TLR 등)와 결합하여 세포 반응을 생성하는 화합물을 말한다. 작용제는 수용체에 직접 결합하는 리간드일 수 있다. 또 다르게는 작용제는 수용체에 직접 결합하는 다른 분자와 착물을 형성함으로써 간접적으로 수용체와 결합하거나, 혹은 그렇지 않다면 화합물의 개질을 초래하여 직접 수용체와 결합할 수 있다.
- <59> 여기와 청구범위에 사용된 "길항제"는 수용체(예, 오피오이드 수용체, TLR 등)와 결합하여 세포 반응을 억제하는 화합물을 말한다. 길항제는 수용체에 직접 결합하는 리간드일 수도 있다. 또 다르게는, 길항제는 수용체에 직접 결합하는 다른 분자와 착물을 형성함으로써 간접적으로 수용체와 결합할 수 있거나, 혹은 그렇지 않으면 화합물의 개질을 일으켜 직접 수용체와 결합할 수 있다.
- <60> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료학적으로 유효량"은 원하는 결과를 달성하기위해, 필요한 소정의 시간동안 복용에 효과적인 양을 포함한다. 제약 약제를 함유한 조성물의 유효량은 환자의 질병 상태, 연령, 성 또는 중량과 같은 인자에 따라 다를 수 있다.
- <61> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "진통제"는 환자 신체의 부분에 신경 감각을 줄여주거나, 경감시키거나, 감소시키거나, 완화시키거나 혹은 소멸시켜 주는 약제를 말한다. 일부 구현예에서, 신경 감각은 통증과 관련되며, 다른 측면에서 신경 감각은 불쾌감, 가려움, 화끈거림, 자극, 저림, "스멀거림", 긴장감, (발열과 같은) 온도 변화감, 감염, 췌심, 혹은 다른 신경 감각과 관련된다.
- <62> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "마취제"는 환자 신체의 일부에 가역적인 감각 상실을 일으키는 약제를 말한다. 일부 구현예에서, 마취제는 환자 신체의 특정 부위에서만 감각 상실이 일어나는 "국소 마취성"으로 간주된다.
- <63> 관련 기술분야의 당업자가 인식할 수 있는 바와 같이, 일부 약제는 투여량, 전달 방법, 의학적 상태 혹은 치료와 개인 환자의 유전적 기질을 포함하지만 이들만으로 한정되지 않는 다른 변수나 환경에 따라 마취제와 진통제들 다로 작용할 수 있다. 부가적으로 다른 목적에 전형적으로 사용되는 약제는 특정 환경 혹은 특정 조건하에 국소 마취성 혹은 막 안정성을 소유할 수 있다.
- <64> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "면역원"은 면역 반응을 이끌어 내는 임의의 약제를 말한다. 면역원의 예로는 천연 또는 합성 (개질된 것 포함) 펩티드, 단백질, 탄수화물, 지질, 올리고뉴클레오타이드(RNA, DNA 등), 화학약품 또는 다른 약제를 포함하지만 이들만으로 제한되지는 않는다.
- <65> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "알레르겐"은 알레르기 반응을 이끌어 내는 약제를 말한다. 알레르겐의 일부 예로는 화학약품과 식물, (항생제와 혈청과 같은)약물, (우유, 밀, 계란 등과 같은)식품, 박테리아, 바이러스, 다른 기생충, 흡입물(먼지, 꽃가루, 향수, 매연), 및/또는 물리적 요인(열, 광, 마찰, 방사)를 포함하지만 이들만으로 제한되지는 않는다. 여기에 사용된 알레르겐은 면역원일 수 있다.
- <66> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "보조제"와 그의 유도물은 다른 약제의 효과를 개질하는 한편 그 자체에 의한 직접적인 효과가 거의 없는 약제를 말한다. 예컨대, 보조제는 약제의 잠재력 또는 효능을 증가시킬 수 있거나 면역반응을 변형시키거나 영향을 줄 수 있다.
- <67> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "오피오이드"는 일반적으로 오피오이드 수용체에 결합하거나 및/또는 그와 상호작용을 하는 약제를 말한다. 오피오이드류의 예로는 내인성 오피오이드 펩티드, 아편 알카로이드 (예, 모르핀, 코데인 등), 반합성 오피오이드(예, 헤로인, 옥시코돈 등), 합성 오피오이드(예, 부프레노르피네메페리딘, 펜타닐, 모르피난, 벤조모르핀 유도체 등), 뿐만 아니라 아편 알카로이드와 관련없는 구조를 가진 오피오이드(예,

페티딘, 메타돈 등)를 포함한다..

- <68> 여기와 청구범위에 사용된 용어 "담체", "캐리어", "약학 담체", "약학 캐리어", "약학적으로 허용가능한 담체", "약학적으로 허용가능한 캐리어"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 제약 조성물을 제조하는 제약 산업에 통상 사용되는 약학적으로 허용가능한 고체 또는 액체, 희석 또는 캡슐, 충전 혹은 운반 약제를 말한다. 담체의 예로는, 환자와 접촉하여 사용시에 적합한 액체, 겔, 연고, 크림, 용매, 희석제, 유동성 연고 기재, 수포, 리포솜, 니오솜, 에타솜, 트랜스퍼솜, 비로솜, 환형 올리고당류, 비이온성 계면활성제 소포, 인지질 계면활성제 소포, 미셀 등을 포함한다.
- <69> 일부 구현예에서, 약학 담체는 약학적으로 활성 약제를 포함하거나 및/또는 이들을 운반하지만, 통상 약학적으로 불활성으로 간주된다. 일부 다른 구현예에서, 약학 담체는 점막 또는 피부와 같은 부위에 적용하였을 때 예컨대 부상과 같은 증상, 추가 부상, 혹은 원소에 대한 노출로부터 적용 부위를 보호함으로써 약간의 치료 효과를 가질 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 제제내 약학적으로 활성 약제를 사용하지 않고 보호를 위해 약학 담체가 사용될 수 있다.
- <70> 여기에 제공된 제목은 편리를 위해서만 제공된 것으로서 구현예들의 범위 또는 의미를 해석하는 것은 아니다.
- <71> 도 1A와 1B는 일종 이상의 활성 약제를 환자에게 전달하기위한 예시적인 이온삼투 약물 전달 시스템 (6)을 보여주고 있다. 이 시스템 (6)은 각각 활성 및 카운터 전극 조립부 (12,14)을 포함하고 있는 이온삼투 장치 (8), 그리고 전원 (16)을 포함한다. 활성 및 카운터 전극 조립부 (12, 14)는 전원 (16)에 전기적으로 결합되어 이온삼투를 통해 활성 전극 조립부 (12)에 함유된 활성 약제를 생물학적 계면(18)(예컨대, 피부 또는 점막 부분)에 공급한다. 이온삼투 장치 (8)은 임의적으로 생체적합성 지지체 (19)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 생체적합성 지지체 (19)는 이온삼투장치 (8)을 에워싸고 있다. 일부 다른 구현예에서, 생체적합성 지지체 (19)는 환자의 생물학적 계면 (18)에 이온삼투 장치 (8)을 물리적으로 결합시킨다. 일부 구현예에서, 이 시스템 (6)은 환자의 생물학적 계면에 일종 이상의 치료 활성 약제를 경피 전달하여 제한된 시간동안 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하도록 배열된다.
- <72> 도 2A 및 2B에 나타난 바와 같이, 활성 전극 조립부 (12)는, 활성 전극 조립부 (12)의 내부 (20)로부터 외부 (22)까지, 활성 전극 부재 (24), 전해액 (28)을 보관하는 전해액 저장소 (26), 내부 이온 선택막 (30), 활성 약제 (36)을 보관하는 하나 이상의 내부 활성 약제 저장소 (34), 부가적인 활성 약제 (40)을 선택적으로 은닉하는 임의의 최외 이온 선택막 (38), 및 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)에 의해 운반된 임의의 추가 활성 약제 (42)를 포함한다. 이 활성 전극 조립부 (12)는 임의의 선택적인 외부 방출 라이너 (46)을 포함할 수 있다.
- <73> 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성 약제 저장소 (34)는 일종 이상의 활성 약제 (36,40,42)를 전달, 운반, 캡슐화 및/또는 운반하기 위한 담체 및/또는 약학 조성물로 적재된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34)는 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기위한 약학 조성물을 포함하고 있다. 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물은 일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 일종 이상의 무통증 또는 감각상실 활성 약제를 포함할 수 있다.
- <74> 일부 구현예에서, 약학 조성물은 일종 이상의 오피오이드 작용제로부터 선택된 적어도 유효 치료량의 일종 이상의 활성 약제 (36,40,42)를 함유한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 일종 이상의 오피오이드 길항제로부터 선택된 적어도 유효 치료량의 일종 이상의 활성 약제 (36,40,42)를 함유한다. 또 다른 일부 구현예에서, 약학 조성물은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유한다.
- <75> 일종 이상의 오피오이드 작용제는 내인성 오피오이드 펩티드, 아편 알카로이드, 반합성 오피오이드 및 전합성 오피오이드, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 작용제는 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 8 $\beta$ -( $-$ )-N-메틸-N-[7-(1-피롤리디닐)-1-옥사스피로(4,5)데크-8-일]-벤젠-아세트아미드(U69,593)), [D-Ala2,N-Me-Phe4,Gly5-올]엔케파린(DAMGO), 델타-([D-Pen2,D-Pen5]-엔케파린(DPDPE)), 부프레노르핀, 코데인, 텍스트로모라미드, 디히드로코데인, 펜타닐, 헤로인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 니코모르핀, 아편, 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신, 페티딘, 프로폭시펜 및 티리딘, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.
- <76> 일종 이상의 오피오이드 길항제는 [(-)-(1R,5R,9R)-5,9-디에틸-2-(3-푸틸-메틸)-2'-히드록시-6,7-벤조모르판](MR2266), [알릴]2-tyr-알파-아미노-이소부티르산(Aib)-Aib-Phe-Leu-OH(ICI-174864), 4-(3-히드록시페닐)-

34-디메틸-알파-페닐-1-피페리딘프로판올(LY117413), 6 $\beta$ -나트렉술, 7-벤질리덴나트렉손(BNTX), b-푸나트렉사민(b-FNA), 시클라조신, 시클로르판, 테조신, 디프레노르핀, 레보르파놀, 메프타지놀, 메티오디드, 메틸나트렉손, 날리드, 날메펜, 날렉손, 날로르핀, 날로르핀 디나코티네이트, 날록소나진, 날록손, 나트렉손, 나트리벤(NTB), 나트린돌(NTI), 나트린돌 이소티오시아네이트(NTII), N-시클로프로필메틸-4,14-디메톡시-모르피난-6-온(시프로디메), 노르-비날토르피메(노르-BNI), 옥솔로르판, 날부핀, 및 트랜스-3,4-디메틸-4-페닐피페리드, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.

<77> 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 길항제는 히드로모르폰, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되며, 일종 이상의 오피오이드 길항제는 날록손, 나트렉손, 날메펜, 날록소나진, NTI, 노르-BNI, LY25506, LY9935, LY255582, 및 LY117413, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.

<78> 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 길항제는 히드로모르폰, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되며, 일종 이상의 오피오이드 길항제는 날록손, 나트렉손, 6 $\beta$ -나트렉술, 날메펜, 및 날록소나진, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 길항제는 팔라돈, 팔라돈® SR, 디라우디드® 및 히드로모르폰 히드로클로라이드에서 선택되며, 일종 이상의 오피오이드 길항제는 나르칸®, 트렉산®, 레벡스®, 누비안®, 날라손 히드로클로라이드, 나트렉손 히드로클로라이드, 날메펜 히드로클로라이드 및 놀부핀 히드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제는 상승작용적인 항-통각 과민 유효량으로 존재한다.

<79> 약학 조성물은 백신, 항생제, 보조제(adjuvants), 면역학적 보조제, 면역원, 내성생성 항원(tolerogens), 알레르겐, TLR(toll-like receptor) 작용제, TLR 길항제, 면역 보조제, 면역 조절제, 면역 반응제, 면역 자극제, 특히 면역 자극제, 비특이 면역 자극제 및 면역 억제제 혹은 그의 조합으로부터 선택된 일종 이상의 활성 약제를 추가로 함유할 수 있다.

<80> 일부 구현예에서, 약학 조성물은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제, 일종 이상의 오피오이드 길항제, 및 항히스타민 약물, 혈관수축 약물(예, 에피네프린, 아드레날린, 노르피네프린 등), 스테로이드 등으로부터 선택된 일종 이상의 활성 약제를 포함한다.

<81> 약학 조성물은 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증, 또는 암통증과 관련된 적어도 하나의 증상의 전신 치료에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증, 또는 암통증과 관련된 적어도 하나의 증상은 암, 화학요법, 알코올 중독, 절단 수술, 등, 다리 및 허리 문제, 당뇨병, 안면 신경 문제, HIV 감염 또는 AIDS, 다발성 경화증, 및 척추 수술, 아편제 유도된 마약중독성/호흡 저하, 또는 아편제의 의존성의 해독을 포함한다.

<82> 급성 통증의 시작은 예컨대 통각 수용기라고 부르는 특수 신경말단의 자극을 전형적으로 초래하는 조직의 부상으로부터 발생된다. 통각 수용기는 환자에 의해 각각 통증으로 해석되는 화상, 절단, 감염, 화학적 변화, 압력 및 다른 많은 감각을 포함하는 다양한 자극에 반응한다. 그러한 통각 수용성 통증의 원인이 제거되면 치유 과정이 진행되며, 부상 또는 다른 자극과 관련된 압통과 통증은 전형적으로 소멸되기 시작할 것이다. 신경병증 통증은 확실히 실재하지만, 그 원인을 알아내기는 어렵다.

<83> 신경병증 통증은 종종 욱신거림, 찌름, 화끈거림 또는 마비감으로 묘사된다. 여기와 청구범위에서, 그러한 통증은 "신경병증 통증"이라고 부른다. 신경병증 통증과 통상 관련된 증상은 대상 포진 (대상 포진 바이러스 감염, 포진성 통증), 암, 화학요법, 알코올 중독, 절단 수술 (예, 환상 사지 증후군), 등, 다리 및 허리 문제 (좌골 신경통), 당뇨병, 안면 신경 문제(삼차 신경통), HIV 감염 또는 AIDS, 다발성 경화증, 및 척추 수술 등을 포함하지만 이들만으로 제한되지는 않는다. 만성 통증은 또한 알려진 부상이나 질병에 의하지 않고서도 발생할 수 있다. 예컨대, 환자는 확실한 부상 또는 다른 자극에 의하지 않고서도 통증을 경험할 수 있다. 일부 다른 경우, 환자는 수개월, 수년 또는 심지어 수십년간 지속될 수 있는 만성 통증을 경험할 수 있다. 그러한 통증은 말초 또는 중추 신경계내 손상으로부터 주로 발생한다.

<84> 신경병증 통증의 원인이 알려지지 않거나 제어할 수 없을 경우, 한 구현예에서, 치료는 진통 활성 약제, 마취 활성 약제 및/또는 진통제와 같은 통증을 완화시키는 약물이나 다른 활성 약제의 지속적인 계속 투여를 포함한다. 그러한 약물이나 다른 활성 약제는 환자가 신경병증 통증을 경험하는 부분 또는 그 인접한 곳의 생물학적 계면 (18)(예, 피부 또는 점막)으로 하나 이상의 장치(8)를 적용함으로써 수동적으로 투여될 수 있다. 일단 장

치 (8)가 생물학적 계면 (18)과 접촉하게 되면, 장치 (8)로부터 계면 (18) 상에 또는 그의 내부로 일종 이상의 활성 약제가 전달되어 통증을 완화시키는 효과를 나타낸다. 또 다르게는, 생물학적 계면 (18)과 조직을 통해 체순환으로 장치 (8)에 의해 일종 이상의 약제가 유리하게 활성적으로 투여될 수 있다. 따라서, 약제는 국소적으로나더욱 광범위하게 치료 효과를 발휘하게 될 것이다. 한 구현예에서, 예컨대 일종 이상의 활성 약제는 생물학적 계면 부분을 통해 투여되어 혈류로 들어가고, 통증(예, 신경병증 통증 등) 경험 부분 내 모세 혈관계 혹은 다른 맥관 구조로 전신 전달될 수 있다. 특정 구현예에서, 마취 또는 진통제의 활성 투여를 위한 장치는 여기에 더 상세하게 기술한 바와 같이, 이온삼투 장치이다.

<85> 여기와 청구범위에 사용된 "체순환(systemic circulation)"은 전형적으로 산소가 풍부한 혈액을 심장에서 신체로 그리고 산소가 부족한 혈액을 신체에서 다시 심장으로 운반하는 심장혈관계 부분을 통한 혈액의 이동을 말한다. 심장혈관계 부분내에서, 혈액은 동맥, 소동맥, 모세혈관, 소정맥, 및 정맥을 포함하지만 반드시 이들만으로 제한되지 않는 혈관을 통해 흐를 수 있다. 여기와 청구범위에 사용된 체순환은 또한 조직으로부터 림프를 모아서 심장혈관 순환계로 보내는 림프계를 통한 유체의 이동을 말할 수도 있다. 림프는 전형적으로 심장혈관계로부터 조직내 공간으로 누출되는 혈장으로부터 생긴다. 여기와 청구범위에 사용된 "전신 전달"은 체순환을 통한 한 위치에서 다른 위치로 활성 약제와 같은 화합물의 이동을 말한다.

<86> 도 2A 및 2B에 나타난 바와 같이, 이온삼투장치 (8)의 활성 전극 조립부 (12)는 활성 전극 조립부 (12)의 두층 사이, 예컨대 내부 이온 선택막 (30)과 내부 활성제 저장소 (34) 사이에, 임의의 내부 밀봉 라이너(나타나지 않음)를 추가로 포함할 수 있다. 내부 밀봉 라이너가 만약 존재할 경우, 생물학적 계면 (18)에 이온삼투 장치를 적용하기 전에 제거될 것이다. 상기 부재 또는 구조물 각각은 하기에 상세하게 소개될 것이다.

<87> 일부 구현예에서, 시스템 (6)은 자급자족식의 이온삼투 약물전달 시스템의 형태를 취한다. 이 시스템 (6)은 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34), 적어도 하나의 활성 전극 부재 (24)를 갖는 활성 전극 조립부 (12), 그리고 전원 (16)을 포함한다. 상기 적어도 하나의 활성 약제 저장소 34는 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물을 포함한다. 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 약학 조성물은 일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 일종 이상의 무통증 또는 감각상실 활성 약제를 포함할 수 있다.

<88> 활성 전극 부재 (24)는 전원 (16)의 제1극 (16a)에 전기적으로 결합되고 기전력을 가하도록 활성 전극 조립부 (12)내에 위치됨으로써 활성 전극 조립부 (12)의 여러 다른 구성부를 통해 활성 약제 (36, 40, 42)를 수송한다. 통상적인 사용조건에서, 가해진 기전력의 양은 통상 치료 또는 진단 효과적인 투여 프로토콜에 따라 일종 이상의 활성 약제를 전달하는데 요구되는 양이다. 일부 구현예에서, 그 양은 이온삼투 전달 장치 (8)의 전기화학 포텐셜을 조작하는 통상적인 사용을 충족하거나 이를 초과할 수 있도록 선택된다. 적어도 하나의 활성 전극 부재 (24)는 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34)로부터 환자의 생물학적 계면 (18)로 환자에게 무통증이나 감각상실을 유도하기 위한 (일종 이상의 오피오이드 길항제와 조합된 일종 이상의 무통증 또는 감각상실 활성 약제를 함유하는) 약학 조성물을 구동하기 위한 기전력을 제공하기 위하여 조작될 수 있다.

<89> 활성 전극 부재 (24)는 다양한 형태를 취할 수 있다. 한 구현예에서, 활성 전극 부재 (24)는 유리하게는 카본 기재 활성 전극 부재의 형태를 취할 수 있다. 예컨대 2004년 10월 29일 출원된 일본특허출원 2004/317317 호에 기술된 바와 같이, 다층, 예컨대 탄소를 함유한 중합체 매트릭스 및 탄소 섬유 또는 탄소 섬유 지를 갖는 전도성 시트를 함유할 수 있다. 탄소 기재 전극은 이들 스스로가 전기화학 반응을 겪지 않거나 거기에 관여하지 않는 불활성 전극이다. 따라서, 불활성 전극은 시스템에 가해진 포텐셜에서 전자를 수용하거나 공여할 수 있는 화학 종의 산화 또는 환원을 통해 전류를 분배한다(예컨대, 물의 환원 또는 산화에 의해 이온을 발생). 불활성 전극의 부가적인 예로는 스테인레스 강, 금, 백금, 정전 탄소 혹은 흑연을 포함한다.

<90> 또 다르게는, 화합물 또는 아말감과 같은 희생 전도 물질의 활성 전극이 또한 사용될 수 있다. 희생 전극은 물의 전기분해를 일으키지 않지만 그 자체 산화되거나 환원될 것이다. 전형적으로, 애노드에 대해, 금속/금속 염이 사용될 수 있다. 그러한 경우, 금속은 금속 이온으로 산화되고, 이후에 불용성 염으로 침전될 것이다. 그러한 애노드의 예로는 Ag/AgCl 전극을 들 수 있다. 금속 이온이 환원되고 상응하는 음이온이 전극의 표면으로부터 방출되는 캐소드에서 가역 반응이 발생한다.

<91> 전해액 저장소 (26)은 전해액 (28)을 보유할 수 있는 구조를 포함하는 다양한 형태를 취할 수 있으며, 일부 구현예에서, 전해액 (28)이 겔, 반고체 또는 고체 형태인 전해액 (28) 그 자체일 수도 있다. 예컨대, 전해액 저장소 (26)은, 작은 주머니, 다른 용기, 또는 특히 전해액 (28)이 액체인 경우, 기공, 공동 또는 틈을 가진 막의 형태를 취할 수 있다.



- <92> 한 구현예에서, 전해액 (28)은 수성 매질에서 이온성 또는 이온화가능한 성분을 함유하고 있는데, 이것은 활성 전극 부재 쪽으로 혹은 그 반대편으로 전류를 전도할 수 있다. 적합한 전해액은 예컨대 염 수용액을 포함한다. 바람직하게는, 전해액 (28)은 나트륨, 칼륨, 클로라이드 및 포스페이트와 같은 생리적 이온염을 포함한다. 일부 구현예에서, 전해액 (28)을 포함하는 하나 이상의 전해액 저장소 (24)는 아스코르베이트, 푸마레이트, 락테이트, 및 말레이트, 혹은 그의 염으로부터 선택된 일종 이상의 생물학적으로 적합한 산화방지제를 함유한다.
- <93> 불활성 전극 부재가 사용된 경우 일단 전기 포텐셜이 가해지면, 물이 활성 및 카운터 전극 조립부 모두에서 전기분해된다. 특정 구현예에서, 활성 전극 조립부가 애노드인 경우, 물은 산화된다. 그 결과, 물에서 산소가 제거되는 한편 양성자( $H^+$ )가 생성된다. 한 구현예에서, 전해액 (28)은 추가로 산화방지제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 산화방지제는 예컨대 물 보다 낮은 포텐셜을 가지고 있는 산화방지제로부터 선택된다. 그러한 구현예에서, 선택된 산화방지제는 물의 가수분해가 일어나는 것보다 더 소모된다. 다른 특정 구현예에서, 산화방지제의 산화된 형태는 캐소드에서 사용되며, 산화방지제의 환원된 형태는 애노드에서 사용된다. 생물학적으로 허용가능한 산화방지제의 예로는 아스코르브산(비타민 C), 토코페롤(비타민 E), 또는 나트륨 시트레이트를 들 수 있지만 이들만으로 한정되지는 않는다.
- <94> 상기에 나타난 바와 같이, 전해액 (28)은 저장소 (26)내 수용된 수용액의 형태이거나 실질적인 양의 물을 보유할 수 있는 히드로겔 혹은 친수성 중합체내 분산액의 형태일 수 있다. 예컨대, 적합한 전해액은 0.5 M 디소듐 푸마레이트, 0.5 M 폴리악릴산, 0.15 M 산화방지제의 용액 형태를 취할 수 있다.
- <95> 내부 이온 선택막 (30)은 그것이 장치내에 포함될 경우, 통상 전해액 (28)과 내부 활성 약제 저장소 (34)를 분리하도록 위치된다. 내부 이온선택막 (30)은 전하 선택막의 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 활성 약제 (36, 40, 42)가 양이온성 활성 약제를 함유할 경우, 내부 이온 선택막 (30)은 실질적으로 음이온을 통과시키고 실질적으로 양이온을 봉쇄하는데 선택적인 음이온 교환막의 형태를 취할 수 있다. 내부 이온 선택막 (30)은 유리하게는 전해액 (28)과 내부 활성 약제 저장소 (34) 사이의 바람직하지 않은 원소나 화합물의 이동을 방지할 수 있다. 예컨대, 내부 이온 선택막 (30)은 전해액 (28)로부터 나트륨 ( $Na^+$ ) 이온의 이동을 예방하거나 억제하여, 이온삼투 장치 (8)의 이동 속도 및/또는 생물학적 적합성을 증대시킬 수 있다.
- <96> 내부 활성 약제 저장소 (34)는 통상 내부 이온 선택막 (30)과 최외 이온 선택막 (38) 사이에 위치된다. 내부 활성 약제 저장소 (34)는 임시적으로 활성 약제 (36)을 함유할 수 있는 구조를 포함하는 다양한 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 내부 활성 약제 저장소(34)는 작은 주머니, 다른 용기, 또는 특히 활성 약제 (36)가 액체인 경우, 기공, 공동 또는 틈을 가진 막의 형태를 취할 수 있다. 내부 활성 약제 저장소(34)는 추가로 겔 매트릭스를 함유할 수 있다.
- <97> 임의적으로, 최외 이온 선택막 (38)은 통상 활성 전극 부재 (24)로부터 활성 전극 조립부 (12)의 건너편에 마주 보도록 배치된다. 최외 막 (38)은 도 2A와 2B에 예시한 구현예와 같이, 이온 교환 물질 또는 기 (50)(예시의 명확성을 위해 도 2A와 2B에서 세 개만 나타냄)을 포함하는 이온 선택막 (38)의 기공 (48)(예시의 명확성을 위해 도 2A와 2B에서 한 개만 나타냄)을 갖는 이온 교환막의 형태를 취한다. 기전력 또는 전류의 영향하에, 이온 교환 물질 또는 기 (50)은 선택적으로 활성 약제 (36, 40)과 동일한 극성의 이온을 실질적으로 통과시키는 한편, 반대 극성의 이온을 실질적으로 봉쇄한다. 따라서, 최외 이온교환막 (38)은 전하 선택적이다. 활성 약제 (36, 40, 42)이 양이온(예, 리도카인)인 경우, 최외 이온 선택막 (38)은 양이온 교환막의 형태를 취할 수 있으며, 따라서 양이온성 활성 약제의 통과를 허용하는 한편, 피부와 같은 생물학적 계면에 존재하는 음이온의 역류를 봉쇄한다.
- <98> 최외 이온 선택막 (38)은 선택적으로 활성 약제 (40)을 은닉할 수 있다. 이론에 얽매이지 않더라도, 이온 교환 기 혹은 물질 (50)은 기전력 또는 전류의 부재하에 활성 약제의 극성과 동일한 극성의 이온을 임시적으로 보유하며, 기전력 또는 전류의 영향하에 유사 극성 또는 전하의 치환 이온으로 대체될 때 이들 이온을 실질적으로 방출한다.
- <99> 또 다르게는, 최외 이온 선택막 (38)은 크기에 의해 선택적인 반투과성 혹은 미세다공성 막의 형태를 취할 수 있다. 일부 구현예에서, 예컨대 사용전 외부 방출 라이너 (46)이 제거될 때 까지 활성 약제 (40)을 보유하도록 제거방출가능한 외부 방출 라이너 (46)을 사용함으로써, 그러한 반투과성 막은 유리하게는 활성 약제 (40)을 은닉할 수 있다.
- <100> 최외 이온 선택막 (38)은 이온화된 혹은 이온화가능한 약물 혹은 치료 또는 진단 약제 및/또는 극성화된 혹은 극성화가능한 약물 혹은 치료 또는 진단제와 같은 추가적인 활성 약제 (40)으로 선택적으로 예비적재될 수



있다. 최외 이온 선택막 (38)이 이온 교환막인 경우, 활성 약제 (40)의 실질적인 양은 최외 이온 선택막 (38)의 기공, 구멍 혹은 틈 (48)내 이온 교환 기 (50)에 결합될 수 있다.

<101> 물질 (50)의 이온교환기에 결합하지 못한 활성 약제 (42)는 추가 활성 약제 (42)로서 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)에 부착할 수 있다. 또 다르게는 혹은 부가적으로는, 추가 활성 약제 (42)는 예컨대 분사, 플로팅, 코팅, 정전기적 기상 침착 및/또는 다른 방법에 의해, 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)의 적어도 일부에 긍정적으로 부착하거나 및/또는 접촉할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 활성 약제 (42)은 외부 표면 (44)를 충분히 덮거나 뚜렷한 층 (52)를 형성하도록 충분한 두께를 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 추가 활성 약제 (42)는 그러한 용어의 종래 의미에서 층을 구성하는 것과 같은 부피, 두께, 또는 적용범위에서 충분하지 않을 수 있다.

<102> 활성 약제 (42)는 예컨대 고체 형태, 거의 포화 용액 형태 혹은 겔 형태와 같은 다양한 고도의 농축 형태로 부착될 수 있다. 만약 고체 형태인 경우, 수화작용 공급원(source of hydration)이 공급되어, 활성 전극 조립부 (12)내로 통합되거나, 혹은 사용하기 바로 전에 그의 외부로부터 가해질 수 있다.

<103> 일부 구현예에서, 활성 약제 (36), 부가적인 활성 약제 (40) 및/또는 추가 활성 약제 (42)는 동일하거나 혹은 유사한 조성물 또는 원소일 수 있다. 다른 구현예에서, 활성 약제 (36), 부가적인 활성 약제 (40), 및/또는 추가 활성 약제 (42)는 서로 상이한 조성물 혹은 원소일 수 있다. 따라서, 첫번째 유형의 활성 약제가 내부 활성 약제 저장소 (34)내에 보관되는 한편, 두 번째 유형의 활성 약제가 최외 이온 선택막 (38)에 은닉될 수 있다. 그러한 구현예에서, 첫 번째 혹은 두 번째 유형의 활성 약제는 추가 활성 약제 (42)로서 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)에 부착될 수 있다. 또 다르게는, 첫 번째 유형과 두 번째 유형의 활성 약제의 혼합물이 추가 활성 약제 (42)로서 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)에 부착될 수 있다. 또 다르게는, 세 번째 유형의 활성 약제 조성물 혹은 원소가 추가 활성 약제 (42)로서 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)에 부착될 수 있다. 다른 구현예에서, 첫 번째 유형의 활성 약제는 활성 약제 (36)으로서 내부 활성 약제 저장소 (34)에 보관되고 부가적인 활성 약제 (40)으로서 최외 이온 선택막 (38)에 은닉되는 한편, 두 번째 유형의 활성 약제는 추가 활성 약제 (42)로서 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)에 부착될 수 있다. 전형적으로, 일종 이상의 상이한 활성 약제가 사용되는 구현예에서, 활성 약제 (36, 40, 42)는 활성 약제 (36, 40, 42)가 서로 경쟁하는 것을 방지하도록 모두 공통 극성을 가질 수 있다. 다른 조합도 가능하다.

<104> 외부 방출 라이너는 통상 최외 이온 선택막 (38)의 외부 표면 (44)에 의해 운반된 추가 활성 약제 (42)를 보호하거나 덮도록 위치된다. 외부 방출 라이너는 기전력 또는 전류가 적용되기 전, 보관시 추가 활성 약제 (42) 및/또는 최외 이온 선택막 (38)을 보호할 수도 있다. 외부 방출 라이너는 압력에 민감한 접착제와 통상 관련된 방출 라이너와 같이, 방수 재료로 만들어진 선택적으로 방출가능한 라이너일 수 있다.

<105> 계면-연결 매질(보이지 않음)이 전극 조립부와 생물학적 계면 (18) 사이에 사용될 수 있다. 계면 연결 매질은 예컨대 접착제 및/또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 겔은 수화 겔의 형태를 취할 수 있다. 적절한 바이오접착성 겔의 선택은 관련 기술 분야의 당업자의 지식에 속한다.

<106> 도 2A와 2B에 나타난 구현예에서, 카운터 전극 조립부 (14)는 카운터 전극 조립부 (14)의 내부 (64)로부터 외부 (66)까지, 카운터 전극 부재 (68), 전해액 (72)를 보관하고 있는 전해액 저장소 (70), 내부 이온 선택막 (74), 완충물 (78)을 보관하고 있는 임의의 완충물(buffer) 저장소 (76), 임의의 최외 이온 선택막 (80), 그리고 임의의 외부 방출 라이너 (보이지 않음)를 포함한다.

<107> 카운터 전극 부재 (68)은 전원 (16)의 제2극 (16b)에 전기적으로 결합되며, 이 때 제2극 (16b)는 제1극 (16a)과 반대 극성을 가지고 있다. 한 구현예에서, 카운터 전극 부재 (68)은 불활성 전극이다. 예컨대, 카운터 전극 부재 (68)은 상기에 소개한 바와 같은 탄소 기재 전극의 형태를 취할 수 있다.

<108> 전해액 저장소 (70)은 전해액 (72)를 보유할 수 있는 구조를 포함한 다양한 형태를 취할 수 있으며, 일부 구현예에서, 예컨대 전해액 (72)가 겔, 반고체 혹은 고체 형태인 전해액 (72) 그 자체일 수도 있다. 예컨대, 전해액 저장소 (70)은 작은 주머니, 다른 용기, 또는 전해액 (72)가 특히 액체인 경우, 기공, 공동 또는 틈을 가진 막의 형태를 취할 수 있다.

<109> 전해액 (72)는 일반적으로 카운터 전극 부재 (68)와 최외 이온 선택막 (80)사이에서 카운터 전극 부재(68) 인접한 곳에 위치된다. 상기에서 기재한 바와 같이, 전해액 (72)는 이온을 제공하거나 전하를 공여하여 카운터 전극 부재 (68)에 기포(예컨대 전극의 극성에 따라 수소와 산소)의 형성을 예방하거나 억제하고, 산 또는 염기의 형성을 예방하거나 억제하며 혹은 이를 중화시켜, 효율을 증진시키거나 및/또는 생물학적 계면 (18)의 자극 포

텐설을 감소시킬 수 있다.

- <110> 내부 이온 선택막 (74)는 완충물 (78)과 전해액 (72) 사이에 위치되거나 및/또는 완충물 (78)로부터 전해액 (72)을 분리시키도록 위치된다. 내부 이온 선택막 (74)는 제1극 또는 전하의 이온을 실질적으로 통과시키는 한편 제2의 반대되는 극성의 이온 또는 전하의 통과를 실질적으로 봉쇄하는 예시한 이온 교환막과 같이, 전하 선택막의 형태를 취할 수 있다. 내부 이온 선택막 (74)는 전형적으로 최외 이온 교환막 (80)에 의해 통과된 것에 반대되는 극성 혹은 전하의 이온을 통과시키는 한편, 유사한 극성 또는 전하의 이온을 실질적으로 봉쇄할 것이다. 또 다르게는, 내부 이온 선택막 (74)는 크기에 따라 선택적인 반투과 혹은 미세 다공성 막의 형태를 취할 수 있다.
- <111> 내부 이온 선택막 (74)는 원치 않는 요소 또는 화합물의 완충물 (78)로 이동하는 것을 예방할 수 있다. 예컨대, 내부 이온 선택막 (74)는 전해액 (72)로부터 완충물 (78)로 히드록실( $\text{OH}^-$ ) 또는 클로라이드( $\text{Cl}^-$ ) 이온의 이동을 예방하거나 억제할 수 있다.
- <112> 임의의 완충물 저장소 (76)은 일반적으로 전해액 저장소와 최외 이온 선택막 (80) 사이에 위치된다. 완충물 저장소 (76)은 일시적으로 완충물 (78)을 보유할 수 있는 다양한 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 완충물 저장소 (76)은 공동, 다공성 막 혹은 겔의 형태를 취할 수 있다. 완충물 (78)은 최외 이온 선택막 (80)를 통해 이송 이온을 생물학적 계면 (18)에 공급한다. 그 결과, 완충물 (78)은 예컨대 염(예,  $\text{NaCl}$ )을 함유할 수 있다.
- <113> 카운터 전극 조립부 (14)의 최외 이온 선택막 (80)은 다양한 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 최외 이온 선택막 (80)은 전하 선택적 이온 교환막의 형태를 취할 수 있다. 전형적으로, 카운터 전극 조립부 (14)의 최외 이온 선택막 (80)은 활성 전극 조립부 (12)의 최외 이온 선택막 (38)과 반대되는 전하 또는 극성의 이온에 선택적이다. 따라서, 최외 이온 선택막 (80)은 음이온 교환막이며, 실질적으로 음이온을 통과시키지만 양이온을 봉쇄하여 생물학적 계면으로부터 양이온의 역류를 예방한다. 적절한 이온교환막의 예는 상기에 소개한 바와 같다.
- <114> 또 다르게는, 최외 이온 선택막 (80)은 이온의 크기 또는 분자량에 따라 실질적으로 이온을 통과시키거나 및/또는 봉쇄하는 반투과성 막의 형태를 취할 수 있다.
- <115> 외부 방출 라이너 (보이지 않음)는 통상 최외 이온 선택막 (80)의 외부 표면 (84)를 보호하거나 덮도록 배치된다. 외부 방출 라이너는 기전력 또는 전류 적용 이전에, 보관시 최외 이온 선택막 (80)을 보호할 수 있다. 외부 방출 라이너는 압력에 민감한 접착제와 통상 관련된 방출 라이너와 같이, 방수 재료로 만들어진 선택적으로 방출가능한 라이너일 수 있다. 일부 구현예에서, 외부 방출 라이너는 활성 전극 조립부 (12)의 외부 방출 라이너와 공존할 수 있다.
- <116> 이온삼투 장치 (8)은 활성 및 카운터 전극 조립부 (12, 14)를 형성하는 각종 다른 구조의 노출된 측면에 인접한 불활성 성형 재료 (186)를 추가로 포함할 수 있다. 성형 재료 (86)은 유리하게는 활성 및 카운터 전극 조립부 (12, 14)의 여러 구조를 환경으로부터 보호한다. 활성 및 카운터 전극 조립부 (12, 14)의 덮개는 하우스징 재료 (90)이다.
- <117> 도 2B에 잘 나타난 바와 같이, 활성 및 카운터 전극 조립부 (12, 14)는 생물학적 계면 (18)상에 위치한다. 생물학적 계면상의 배치는 회로에 접속될 수 있도록, 적용된 기전력 및/또는 전류가 활성 전극 조립부, 생물학적 계면 (18)과 카운터 전극 조립부 (14)를 통해, 전원 (16)의 한 극 (16a)로부터 다른 극 (16b)로 흐르도록 해준다.
- <118> 사용시, 최외 활성 전극 이온 선택막 (38)은 생물학적 계면 (18)과 직접 접촉하도록 위치될 수 있다. 또 다르게는, 계면-결합 매질(보이지 않음)이 최외 활성전극 이온 선택막 (22)와 생물학적 계면 (18)의 사이에 사용될 수 있다. 예컨대 계면-결합 매질은 접착제 및/또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 겔은 수화 겔 또는 히드로겔의 형태를 취할 수 있다. 만약 사용된다면, 계면-결합 매질은 활성 약제 (36, 40, 42)에 의해 투과되어야 한다.
- <119> 일부 구현예에서, 전원 (16)은 목적하는 생리적인 효과를 부여하도록 저장소 (34)로부터 생물학적 계면(예, 막)을 통해 일종 이상의 활성 약제 (36, 40, 42)를 전달하기에 충분한 전압, 전류 및/또는 기간을 제공하도록 선택된다. 전원 (16)은 하나 이상의 화학 배터리 셀, 수퍼- 또는 울트라-축전기, 연료 전지, 이차 전지, 박막 이차 전지, 버턴 전지, 리튬 이온 전지, 아연 공기 전지, 니켈 금속 수소화물 전지 등의 형태를 취할 수 있다. 전원 (16)은 예컨대 0.8 V DC의 공차와 0.3 mA의 전류에서, 12.8 V DC의 전압을 제공한다. 전원 (16)은 예컨대 카본 섬유 리본과 같은, 제어 회로를 통해 활성 및 카운터 전극 조립부(12, 14)에 선택적으로 전기적으로

결합될 수 있다. 이온 삼투장치 (8)은 전극 조립부 (12, 14)에 운반되는 전압, 전류 및/또는 파워를 제어하는 별개 및/또는 통합 회로 요소를 포함하고 있을 수 있다. 예컨대, 이온삼투 장치 (8)은 전극 부재 (24, 68)에 일정한 전류를 공급하도록 해주는 다이오드를 포함할 수 있다.

- <120> 상기에서 주장한 바와 같이, 일종 이상의 활성 약제 (36, 40, 42)은 일종이상의 양이온 또는 음이온 약물 혹은 다른 치료 또는 진단제의 형태를 취할 수 있다. 결국, 전원 (16)의 극 또는 말단과 최외 이온 선택막 (38, 80)과 내부 이온 선택막 (30, 74)의 선택성은 이에 따라서 선택된다.
- <121> 이온삼투시, 기재한 바와 같이, 전극 조립부를 통과하는 기전력은 전하를 띤 활성 약제 분자를 이동시킬 뿐만아니라, 생물학적 계면을 통해 생물학적 조직으로 이온 및 다른 전하를 띤 성분을 이동시킨다. 이러한 이동은 계면을 지나 생물학적 조직내에 활성 약제, 이온 및/또는 다른 전하를 띤 성분의 축적으로 이끈다. 이온삼투시, 반발력에 대응한 전하를 띤 분자들의 이동에 덧붙여, 전극과 생물학적 계면을 통해 조직으로 용매 (예, 물)의 전기삼투 흐름이 또한 있다. 특정 구현예에서, 전기삼투 용매 흐름은 전하 및 비전하 분자 모두의 이동을 증진시킨다. 특히 분자의 크기가 증가함에 따라 전기삼투 용매 흐름을 통한 이동이 개선될 수 있다.
- <122> 특정 구현예에서, 활성 약제는 보다 고 분자량의 분자일 수 있다. 특정 측면에서, 상기 분자는 극성 중합전해질일 수 있다. 특정한 다른 측면에서, 상기 분자는 친지질성일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 분자는 전하를 띠거나, 낮은 전체 전하를 가지고 있거나, 혹은 활성 전극내 조건에서 전하를 띠지 않을 수 있다. 특정 측면에서, 그러한 활성 약제는 이온삼투 반발력의 영향하에 보다 고전하의 작은 크기의 활성 약제의 이동과 반대로, 이온삼투 반발력하에서 거의 이동하지 않을 수 있다. 이들 고분자량 활성 약제는 따라서 전해삼투 용매 흐름에 의해 생물학적 계면을 통해 주로 주요 조직으로 전달될 수 있다. 특정 구현예에서, 고분자량의 중합전해 활성 약제는 단백질, 폴리펩티드, 혹은 핵산일 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 활성 약제는 다른 약제와 혼합되어 상기 기술된 이동 방법중의 하나를 통해 생물학적 계면을 지나서 수송될 수 있는 착물을 형성할 수 있다.
- <123> 일부 구현예에서, 경피 약물전달 시스템 (6)는 생물학적 계면 (18)에 일종 이상의 치료 또는 진단 활성 약제 (36, 40, 42)의 경피적인 전달을 제공하도록 하기 위한 이온삼투 약물전달 장치 (8)를 포함한다. 전달 장치 (8)은 적어도 하나의 활성 약제 저장소로부터 활성 약제를 구동하는 기전력을 제공하도록 조작가능한 적어도 하나의 활성 전극 부재 및 적어도 하나의 활성 약제 저장소를 갖는 활성 전극 조립부(12)를 포함한다. 전달 장치 (8)은 적어도 하나의 카운터 전극 부재 (68)를 갖는 카운터 전극 조립부 (14)와, 적어도 하나의 활성 및 적어도 하나의 카운터 전극 부재 (24, 68)에 전기적으로 결합된 전원 (16)을 포함한다. 일부 구현예에서, 이온삼투 전달장치 (8)은 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34)에 적하된 일종 이상의 활성 약제 (36, 40, 42)를 추가로 포함한다.
- <124> 도 2C에 나타난 바와 같이, 전달 장치 (8)은 활성 전극 조립부 (12)와 유체 흐름상태에 있으며, 활성전극 조립부 (12)와 생물학적 계면 (18) 사이에 위치한 복수의 미세바늘 (17)을 추가로 포함할 수 있다. 기재 (10)은 활성 전극 조립부 (12)와 생물학적 계면 (18) 사이에 위치될 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 활성전극 부재 (20)은 복수의 미세바늘 (17)을 통해 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34)로부터 생물학적 계면 (18)로 활성 약제 (36,40,42)를 구동하기 위한 기전력을 제공하도록 조작할 수 있다.
- <125> 도 3A 및 3B에 나타난 바와 같이, 기재 (10)은 제1면 (102)와 제1면 (102)의 반대편에 있는 제2면 (104)를 포함하고 있다. 기재 (10)의 제1면 (102)는 기재 (10)의 제1면 (102)로부터 외부로 돌출된 복수의 미세바늘 (17)을 포함한다. 마이크로들 (17)은 개별적으로 제공되거나 혹은 하나 이상의 어레이 일부로서 형성된다. 일부 구현예에서, 미세바늘 (17)은 기재 (10)과 일체화된다. 미세바늘 (17)은 고체 투과형 형태, 고체 반투과형 형태, 및/또는 고체 비투과형 형태를 취할 수 있다. 다른 일부 구현예에서, 고체 반투과형 미세바늘은 일종 이상의 활성 약제의 경피 전달을 보조하기 위하여 그의 외면에 홈을 추가로 포함할 수 있다. 다른 일부 구현예에서, 미세바늘 (17)은 중공 미세바늘의 형태를 취할 수 있다. 일부 구현예에서, 중공 미세바늘은 이온 교환 물질, 이온 선택성 물질, 투과성 물질, 반투과성 물질, 고체 물질 등으로 채워질 수 있다.
- <126> 미세바늘 (17)은 피부나 점막과 같은 생물학적 계면을 통해 생명체에 예컨대 다양한 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등을 전달하기위해 사용된다. 특정 구현예에서, 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등은 생물학적 계면으로 혹은 그를 통해 전달될 수 있다. 예컨대, 피부를 통해 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등을 전달하는데, 개별 또는 어레이 (100a,100b) 상태의 미세바늘 (17)의 길이, 및/또는 삽입 깊이를 사용하여 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등을 단지 외피로, 외피를 통해 진피로, 혹은 피하로 투여되는지 제어할 수 있다. 특정 구현예에서, 미세바늘 (17)은 단백질, 펩티드 및/또는 핵산을 함유하는 활성 약제 그리

고 그에 상응하는 조성물과 같은 고분자량의 활성 약제의 전달에 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 예컨대 유체가 이온성 용액인 경우, 미세바늘 (17)은 전원 (16)과 미세바늘 (17)의 말단 사이에 전기적인 연속성을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 미세바늘 (17)은 개별적으로 혹은 어레이 (100a, 100b) 상태에서, 고체 투과성 혹은 반투과성 재료를 통해, 혹은 외부 흡을 거쳐, 중공의 틈을 통해 유체를 분산, 전달 및/또는 샘플링하는데 사용될 수 있다. 미세바늘 (17)은 여기에 개시된 바와 같은 이온 삼투 방법에 의해 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등을 분배, 전달 및/또는 샘플링하는데 추가로 사용될 수 있다.

<127> 따라서, 특정 구현예에서, 예컨대 어레이 (100a, 100b)의 복수 미세바늘 (17)은 경피 약물 전달 시스템 (6)의 최외 생물학적 계면 - 접촉 표면에 유리하게 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 그러한 시스템 (6)에 의해 전달 또는 샘플링되는 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등은 예컨대, 단백질, 펩티드 및/또는 핵산과 같은 고분자량의 활성 약제를 함유할 수 있다.

<128> 일부 구현예에서, 복수의 미세바늘 (106)은 미세바늘 어레이 (100a, 100b)의 형태를 취할 수 있다. 미세바늘 어레이 (100a, 100b)은 예컨대 직사각형, 정사각형, 원형(도 3A에 나타난 바와 같이), 삼각형, 다각형, 정규 또는 비정규 형태 등을 포함하는 다양한 배열과 패턴으로 배열될 수 있다. 미세바늘 (106)과 미세바늘 어레이 (100a, 100b)는 세라믹, 탄성 중합체, 에폭시 포토레지스트, 유리, 유리 중합체, 유리/중합체 재료, 금속(예, 크롬, 코발트, 금, 몰리브덴, 니켈, 스테인레스강, 티타늄, 텅스텐강 등), 성형 플라스틱, 중합체, 생분해성 중합체, 비생분해성 중합체, 유기 중합체, 무기 중합체, 규소, 이산화규소, 폴리실리콘, 실리콘 고무, 규소-기재 유기 중합체, 초전도 재료(예, 초전도 와이퍼 등) 등 뿐만 아니라 그의 조합, 복합체 및/또는 합금을 포함하는 다양한 재료로부터 제작될 수 있다. 미세바늘 (17)을 제작하는 기술은 선행 기술에 널리 공지되어 있으며, 예컨대 전착, 레이저 드릴 중합체 몰드상에 전착, 레이저 절단 및 전해 연마, 레이저 미세가공, 표면 미세가공, 소프트 리소그래피, x-선 리소그래피, LIGA 기술(예, X-선 리소그래피, 전기도금, 및 성형), 사출 성형, 종래 규소-기재 제조 방법(예, 유도결합 플라즈마 에칭, 습식 에칭, 등방성 및 이방성 에칭, 등방성 규소 에칭, 이방성 규소 에칭, 이방성 GaAs 에칭, 심반응성 이온 에칭, 규소 등방성 에칭, 규소 벌크 마이크로 미세가공 등), CMOS 기술, 딥 x-선 노출 기술 등을 포함한다. 참고, 예컨대 미국특허 6,256,533, 6,312,612, 6,334,856, 6,379,324, 6,451,240, 6,471,903, 6,503,231, 6,511,463, 6,533,949, 6,565,532, 6,603,987, 6,611,707, 6,663,820, 6,767,341, 6,790,372, 6,815,360, 6,881,203, 6,908,453, 및 6,939,311. 상기 교시 내용의 일부 또는 전부는 이온삼투 분야에서 미세바늘 장치, 그의 제조 및 사용에 적용될 수 있다. 일부 기술에서, 미세바늘 (17)의 물리적 특성은 예컨대 양극산화 조건(예, 전류 밀도, 에칭 시간, HF 농도, 온도, 바이어스 세팅 등) 뿐만 아니라 기재 특성(예, 도핑 밀도, 도핑 방위 등)에 의존한다.

<129> 미세바늘 (17)은 그의 투과성과 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등의 경피 수송을 증가시키기 위해 피부의 외층을 투과하도록 하는 크기와 형태를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 미세바늘 (17)은 생물학적 계면(예, 환자 피부 또는 점막 등)에 삽입되도록 적절한 외형과 충분한 강도를 가지도록 하는 크기와 형태를 가짐으로써, 약학 조성물, 분자, 화합물, 활성 약제 등의 계면통과(예, 경피) 수송을 증가시킨다.

<130> 도 4는 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증, 또는 암통증과 관련된 적어도 하나의 증상을 전신 치료하는 예시 방법 (400)을 보여주고 있다.

<131> 402에서, 상기 방법은 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34)를 갖는 활성 전극 조립부 (12)를 포함하는 이온삼투 장치 (8)를 생물학적 계면 (18) 상의 한 위치와 접촉시키는 단계를 포함한다. 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34)는 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 포함하고 있다.

<132> 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 작용제가 내인성 오피오이드 펩티드, 아편 알카로이드, 반합성 오피오이드 및 전합성 오피오이드, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.

<133> 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 작용제가 (5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 8 $\beta$ -(-)-N-메틸-N-[7-(1-피롤리디닐)-1-옥사스피로(4,5)데크-8-일]-벤젠-아세트아미드(U69,593)), [D-Ala2,N-Me-Phe4,Gly5-올]엔케파린(DAMGO), 델타-([D-Pen2,D-Pen5]-엔케파린(DPDPE)), 부프레노르핀, 코데인, 텍스트로모라미드, 디히드로코데인, 펜타닐, 헤로인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 니코모르핀, 아편, 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신, 페티딘, 프로폭시펜 및 티리딘, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.



- <134> 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 길항제가 [(-)-(1 R,5R,9R)-5,9-디에틸-2-(3-푸틸-메틸)-2'-히드록시-6,7-벤조모르판](MR2266), [알릴]2-tyr-알파-아미노-이소부티르산(Aib)-Aib-Phe-Leu-OH(ICI-174864), 4-(3-히드록시페닐)-34-디메틸-알파-페닐-1-피페리딘프로판올(LY117413), 6 $\beta$ -나트렉솔, 7-벤질리덴나트렉손(BNTX), b-푸날트렉사민(b-FNA), 시클라조신, 시클로르판, 데조신, 디프레노르핀, 레보르파놀, 메프타지놀, 메티오디드, 메틸나트렉손, 날리드, 날메펜, 날멕손, 날로르핀, 날로르핀 디니코티네이트, 날록소나진, 날록손, 나트렉손, 나트리벤(NTB), 나트린돌(NTI), 나트린돌 이소티오시아네이트(NTII), N-시클로프로필메틸-4,14-디메톡시-모르피난-6-온(시프로디메), 노르-비날토르피미네(노르-BNI), 옥솔로르판, 날부핀, 및 트란스-3,4-디메틸-4-페닐피페리드, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.
- <135> 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 길항제가 히드로모르폰, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되며, 일종 이상의 오피오이드 길항제는 날록손, 나트렉손, 날메펜, 날록소나진, NTI, 노르-BNI, LY25506, LY9935, LY255582, 및 LY117413, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다.
- <136> 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 길항제가 히드로모르폰, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택되며, 일종 이상의 오피오이드 길항제가 날록손, 나트렉손, 6 $\beta$ -나트렉솔, 날메펜, 및 날록소나진, 혹은 그의 유사체, 유도체, 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 길항제가 팔라돈, 팔라돈® SR, 디라우디드® 및 히드로모르폰 히드로클로라이드에서 선택되며, 일종 이상의 오피오이드 길항제가 나르칸®, 트렉산®, 레벡스®, 누비안®, 날라손 히드로클로라이드, 나트렉손 히드로클로라이드, 날메펜 히드로클로라이드 및 놀부핀 히드로클로라이드로부터 선택된다.
- <137> 또 다른 일부 구현예에서, 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제는 상승작용적인 항-통각과민 유효량으로 존재한다.
- <138> 일부 구현예에서, 통증, 신경병증 통증, 급성 통증, 만성 통증 또는 암 통증과 관련된 적어도 하나의 증상은 암, 화학요법, 알코올 중독, 절단 수술 (예, 환상 사지 증후군), 등, 다리 또는 둔부 문제(좌골 신경통), 당뇨병, 안면 신경 문제(삼차 신경통), HIV 감염 또는 AIDS, 다발성 경화증, 척추 수술, 아편제 유도 아편중독/호흡 저하, 또는 아편제 의존성 해독을 포함한다.
- <139> 일부 구현예에서, 약학 조성물은 백신, 항생제, 보조제, 면역학적 보조제, 면역원, 내성생성 항원(tolerogens), 알레르겐, TLR(toll-like receptor) 작용제, TLR 길항제, 면역 보조제, 면역 조절제, 면역 반응제, 면역 자극제, 특히 면역 자극제, 비특이 면역 자극제 및 면역 억제제 혹은 그의 조합으로부터 선택되는 일종 이상의 활성 약제를 추가로 함유할 수 있다.
- <140> 404에서, 상기 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 경피투여하기 위한 활성 전극 조립부 (12)에 충분한 양의 전류를 가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 활성 전극 조립부 (12)에 충분한 양의 전류를 가하는 것은 적어도 하나의 활성 약제 저장소 (34)로부터 생물학적 계면 (18)의 위치에, 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 전달하기 위해 활성 전극 조립부 (12)에 충분한 시간동안 충분한 전압과 전류를 제공하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 충분한 양의 전류를 가하는 단계는 환자에게 무통증, 감각상실 또는 항-통각과민 치료를 제공하도록 연장된 시간동안, 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 실질적으로 지속-전달 또는 제어-전달하기 위해 활성 전극 조립부 (12)에 소정 시간동안 충분한 전압과 전류를 제공하는 단계를 포함한다.
- <141> 도 5는 환자에게 무통증, 감각상실 또는 항-통각과민을 유도하는 예시 방법 (500)을 보여준다.
- <142> 502에서, 상기 방법은 환자의 생물학적 계면에 이온삼투 전달장치의 활성 전극과 카운터 전극을 배치하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 이온삼투 전달 장치 (8)은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물을 이온삼투작용으로 전달하기 위해 조작될 수 있다.
- <143> 504에서, 상기 방법은 일종 이상의 오피오이드 작용제와 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 상승작용 양의 무통증 유도, 감각상실 유도, 혹은 항-통각과민 유도 약학 조성물을 이온삼투작용으로 전달하는 것을 추가로 포함한다.
- <144> 도 6은 대상 환자에게 아편제 의존성을 치료하거나 및/또는 실질적으로 아편제 유리 상태를 이끌어내는 예시 방



법 (600)을 보여준다.

- <145> 602에서, 상기 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물의 이온삼투 전달을 위해 조작가능한 이온삼투 전달장치 (8)과 환자의 생물학적 계면 (18)의 한 위치를 접촉시키는 단계를 포함한다.
- <146> 604에서, 상기 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 경피 전달하는 단계를 포함한다.
- <147> 606에서, 상기 방법은 실질적으로 아편제 유리 상태를 이끌어내도록 환자의 생물학적 계면상의 위치에 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 전달하기에 충분한 전압과 전류를 제공하는 단계를 포함한다.
- <148> 도 7은 대상 환자에게 아편제 의존성을 치료하거나 및/또는 실질적으로 아편제 유리 상태를 이끌어내는 예시 방법 (700)을 보여준다.
- <149> 702에서, 상기 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 약학 조성물의 이온삼투 전달을 위해 조작가능한 이온삼투 전달장치 (8)과 환자의 생물학적 계면 (18)의 한 위치를 접촉시키는 단계를 포함한다.
- <150> 704에서, 상기 방법은 유효 치료량의 일종 이상의 오피오이드 길항제를 함유하는 유효 치료량의 약학 조성물을 경피 전달하는 단계를 포함한다.
- <151> 도 8은 한 예시 구현예에 따른 사람 피부를 통과하는 히드로모르폰 전달에 대한 시간(분) 대 전달된 약물( $\mu\text{g}$ ) 도식을 보여준다. 채취된 인간 피부를 중앙 챔버에 장벽으로서 사용한 프란츠 세포(Franz cell) 셋업을 벤치탑 세팅에서 인간 피부를 통한 전달을 입증하는데 사용하였다. 히드로모르폰을 물에서 1 mg/ml로 희석시키고 이온삼투 전달 장치(8)의 애노드면과 접촉되도록 위치시켰다. 전류밀도  $0.33 \text{ mA/cm}^2$ 을 세포에 가하고 시간(분) 대 전달된 약물( $\mu\text{g}$ ) 도식으로 나타내도록 시간 지점을 선택하였다. 히드로모르폰의 존재에 대해 샘플 분석하고 시간의 함수로 도식화하였다.
- <152> 도 9에 나타난 바와 같이, 한 예시 구현예에 따라 히드로모르폰의 이온삼투 전달후 기니아 피그 혈청 샘플을 질량 스펙트럼 분석을 실시하였다. 250  $\mu\text{l}$ 의 혈장을 pH=8.9에서 1.25 ml 붕산염 완충물(11 g 붕산나트륨 및 6.5 g 붕산/물 1리터)과 혼합하였다. 5 ng 내부 표준물(히드로모르폰- $\text{d}_6$ )을 첨가하고 혼합하였다. 2 ml 메탄올과 이후 2 ml 탈이온수로 세정하여 SPE 튜브(Varian Inc. Harbor City, CA)를 제조하였다. 샘플을 가하고 감압하였다. 이후 SPE 튜브를 2 ml 탈이온수, pH = 4에서 2 ml의 10 mM 암모늄 아세테이트, 그리고 2 ml 메탄올로 세정하였다. 이 SPE 튜브를 고진공하에 5분간 건조시켰다. 물질을 2 ml의 80:20:2 메틸렌 클로라이드:이소프로필 알콜:암모늄 히드록시드로 용리시켰다. 이 용리액을 기류하 40°C에서 증발시켰다. 이후 잔류물을 75  $\mu\text{l}$  HPLC 이동상에서 재구성하고 HPLC 컬럼에 주입하였다. HPLC-MS는 이중 펌프, 탈기 모듈, 자동샘플러, 컬럼부 및 질량 분광기를 포함하는 Agilent Technologies (캘리포니아 팔로알토 소재.)사 1100 시리즈이다. 컬럼은 Zorbax SB-C18 150 mm x 2.1 mm x 5  $\mu$  (Agilent Technologies, Palo Alto, CA.)이다. 이 컬럼을 30°C로 유지시켰다. 이동상은 91:9 10 mM 암모늄 아세테이트 pH = 4:아세트오니트릴로 구성된다. 이동속도는 0.25 ml/분였다. 질량 분광기를 최대 감도를 위해 선택된 이온 모니터링(SIM)을 사용한  $\text{ESI}^+$  모드에서 조작하였다. 모니터링된 이온은 히드로모르폰에 대해서는 m/z 286이고 히드로모르폰- $\text{d}_6$ 에 대해서는 m/z 292였다. 0.25 ml 샘플 크기를 기준으로 이러한 검정의 정량 하한치는 0.2 ng/ml이며 검출 하한치는 0.1 ng/ml이다.
- <153> 도 10은 한 예시 구현예에 따른 생체 실험시 기니아 피크의 시간(min) 대 히드로모르폰(ng/ml) 도식을 보여준다. 전극으로는, 폴리에틸렌 필름상의 탄소를 사용하였다. 패치(patch)의 지지체 재료는 3M (폴리올레핀 밀폐 기포(closed cell foam) 의약 지지체, 제품# 9773) 제품이다. 저장소 재료는 폴리에스테르 직물(Textile Development Associates, #PETNF322.3030)이며, 직경이 17 mm이고 공칭 두께가 2 mm이다. 디스크를 히드록시프로필 셀룰로즈(Klucel, MF Pharm, Hercules Corp.)의 2% wt/v 용액으로 특별히 처리한 후 종래 오븐에서 건조시켰다. 전달 용액을 제조하였다. 21 mg의 히드로모르폰 HCl (Sigma Chemical Co., Lot # 024K1167)을 10 ml의 0.155 M Na Ascorbate 함유 완충액 (pH 4.55)에 용해시켜 최종 농도 2.1 mg/mL을 수득하였다 (나트륨 아스코르베이트 USP, Spectrum Chemical Co., 제품# S1349, 로트# UH0989 및 아소코르브산 USP, Spectrum Chemical Co., 제품# AS105, 로트# UI0026). 카운터 전극 용액은 0.5 M 디소듐 푸마레이트(Fluka, 제품# 47970, 로트# 443411/1)였다. 모든 완충물 및 약물 용액은 실험 당일 제조하였다. 패치는 지지체 재료의

지지체상에 스크린-인쇄 전극(TTI)을 위치시킴으로써 제조하였다. 이것 위에, 카본 전극을 덮도록 편치된 17 mm 구멍을 가진 지지체 재료 두 층을 위치시켰다. 구멍 내부에, HPC-처리된 저장소 디스크를 위치시켰다. 약물 또는 카운트 용액 각각의 일정부분(aliquot) (325  $\mu\text{L}$ )를 적절한 저장소에 위치시키고 코팅된 폴리에스테르 직물을 수화시키도록 했다 (대조 패치의 경우, 아스코르베이트 완충액만을 전달 측에 사용하였다). 수화 후(~2 분), 발포 지지체 재료의 방출지를 제거하고 저장소 디스크를 보호 친수성막으로 덮었다. 이후 다른 방출지 라 이너(3M)를 사용시까지 저장소에 위치시켰다.

<154> 이 패치에 기기제어와 데이터획득을 위한 세포 시험 소프트웨어(Solartron Analytical)가 작동되는 8-채널 일정 전위(Potentiostat)/일정전류기 (Galvanostat)(Solartron 분석 모델 1480)로 동력을 공급하였다. 약물 전달 전극은 애노드(+)에 연결되고 카운트 전극은 캐소드(-)에 연결되었다. 전류는 45분 동안 1 mA (패치 면적 2.27  $\text{cm}^2$ , 전류밀도 0.44  $\text{mA}/\text{cm}^2$ )에서 제어된 전류 프로토콜하에 전달되었다. 이 기구는 각 전극, 양 계면에서 피부 및 하부 조직을 통과한 전압의 합계를 반영하는 패치를 통과한 총 전압강하를 기록하였다. 지정된 시간에 샘플을 수집하여 도 10에 나타난 바와 같이 분석하였다.

<155> 요약에 기술된 것을 포함하는 예시 구현예의 상기 기재 내용은 개시된 정확한 형태로 청구범위를 나열하거나 제한하기 위해 주어진 것은 아니다. 특정 구현예와 실시예가 예시 목적으로 여기에 기술되었지만, 관련 기술분야의 당업자에게 인식될 수 있는 바와 같이 본 발명의 정신과 범위를 벗어나지 않고 각종 동등한 변형이 가해질 수 있다. 여기에 제공된 교시 내용은 반드시 상기에 일반적으로 기술된 예시 이온삼투 활성 약제 시스템과 장치가 아닌 다른 약제 전달 시스템이나 장치에 적용될 수 있다. 예컨대, 일부 구현예에는 하나 이상의 저장소, 막 또는 다른 구조를 생략할 수 있다. 다른 경우, 일부 구현예에는 부가적인 구조를 포함할 수도 있다. 예컨대, 일부 구현예에는 활성 및 카운터 전극 부재 (24, 68)에 가해지는 전압, 전류 또는 파워를 제어하는 제어 회로 또는 보조 시스템을 포함할 수 있다. 또한, 예컨대, 일부 구현예에는 최외 활성 전극 이온 선택막 (22)과 생물학적 계면 (18) 사이에 개입된 계면층을 포함할 수 있다. 일부 구현예에는 추가적인 이온 선택막, 이온 교환막, 반 투과 막 및/또는 다공성 막, 뿐만아니라 전해질 및/또는 완충물을 위한 부가적인 저장소를 함유할 수 있다.

<156> 각종 전기 전도성 히드로겔이 공지되어 왔으며, 환자의 피부에 또는 환자에게 전기적 자극을 연결시켜주는 장치 내에 전기적인 계면을 제공하도록 의학 분야에 사용되어 오고 있다. 히드로겔은 피부를 수화시켜 전기자극으로 인한 화상을 히드로겔을 통해 보호하는 한편, 피부를 팽윤시키고 활성 성분을 보다 효율적으로 전달하도록 해준다. 그러한 히드로겔의 예는 미국 특허 6,803,420, 6,576,712, 6,908,681, 6,596,401, 6,329,488, 6,197,324, 5,290,585, 6,797,276, 5,800,685, 5,660,178, 5,573,668, 5,536,768, 5,489,624, 5,362,420, 5,338,490, 및 5,240,995에 개시되어 있으며, 이들 내용 모두 참고로 여기에 포함된다. 그러한 히드로겔의 추가적인 예는 미국특허출원 2004/166147, 2004/105834, 및 2004/247655에 개시되어 있으며, 참고로 그의 내용이 여기에 포함된다. 각종 히드로겔과 히드로겔 시트의 제조 상표명은 Corium사 Corplex(TM), 3M사 Tegagel(TM), BD사 PuraMatrix(TM), Bard사 Vigilon(TM), Conmed사 ClearSite(TM), Smith & Nephew사 FlexiGel(TM), Medline사 Derma-Gel(TM), Johnson & Johnson사 Nu-Gel(TM), 및 Kendall사 Curagel(TM), 또는 Sun Contact Lens사 아크릴히드로겔 필름을 포함한다.

<157> 특정 구현예에서, 전원에 전기적으로 결합된 활성 전극 조립부 및 카운터 전극 조립부를 함유한 이온삼투 장치에 의해 화합물 또는 조성물을 전달함으로써, 활성 약제를 생물학적 계면으로, 그 내부로 혹은 그를 통해 전달할 수 있다. 활성 전극 조립부는 하기를 포함하고 있다: 전원의 양극에 연결된 제1전극 부재, 제1전극 부재와 접촉하고 있으며, 제1 전극 부재를 통해 전압이 가해지는 약물 또는 치료 혹은 진단제와 같은 활성 약제 용액을 갖는 활성 약제 저장소, 상기 활성 약제 저장소의 전방 표면에 마주 보면서 위치한 미세바늘 어레이인 생물학적 계면 접촉 부재, 및 이들 부재를 수용하고 있는 제1 커버 및 용기. 카운터 전극 조립부는 하기를 포함하고 있다: 전압원의 음극에 연결된 제2 전극 부재, 제2전극 부재와 접촉하고 있으며 제2전극 부재를 통해 전압이 가해진 전해질을 보유하는 제2전해액 저장소, 및 이들 부재를 수용하는 제2 커버 또는 용기.

<158> 다른 특정 구현예에서, 전원에 전기적으로 결합된 활성 전극 조립부 및 카운터 전극 조립부를 함유한 이온삼투 장치에 의해 화합물 또는 조성물을 전달함으로써, 활성 약제를 생물학적 계면으로, 그 내부로 혹은 그를 통해 전달할 수 있다. 활성 전극 조립부는 전압원의 양극에 연결된 제1전극 부재, 제1 전극 부재와 접촉하고 있으며 제1 전극 부재를 통해 전압이 적용되는 전해액을 갖는 제1 전해액 저장소, 제1 전해액 저장소의 전방 표면에 위치한 제1 음이온 교환막, 제1 음이온 교환막의 전방 표면을 마주 보며 위치한 활성 약제 저장소, 미세바늘 어레이일 수 있으며 활성 약제 저장소의 전방 표면을 마주 보며 위치한 생물학적 계면 접촉 부재, 그리고 이들 부재를 수용하는 제 1 커버 또는 용기를 포함한다. 카운터 전극 조립부는 전압원의 음극에 연결된 제2 전극 부

재, 제2 전극 부재와 접촉하고 있으며 제2 전극 부재를 통해 전압이 적용되는 전해액을 갖는 제2 전해액 저장소, 제2 전해액 저장소의 전방 표면에 위치한 양이온 교환막, 양이온 교환막의 전방 표면을 마주 보며 위치하고 제2 전해액 저장소와 양이온 교환막을 통해 제2 전극 부재에 전압이 가해지는 전해액을 보유한 제 3 전해액 저장소, 제3전해액 저장소의 전방 표면을 마주보며 위치한 제2 음이온 교환막, 그리고 이들 부재를 수용하는 제 2 커버 또는 용기를 포함한다.

<159> 상기에 기술된 각종 구현예는 조합되어 추가 구현예를 제공할 수 있다.

<160> 하기를 포함하지만 이들만으로 한정되지 않는 본 명세서에 언급되거나 및/또는 출원 데이터 시트에 수록된 미국 특허, 미국특허 출원 공보, 미국특허출원, 외국특허, 외국특허출원 및 비특허 간행물은 참고로 그의 내용들이 여기에 포함된다: 일본특허 제 3040517 호로서 일본특허공고 제 H04-297277 호(2000년 3월 3일 공고)를 갖는 일본특허 출원 제 H03-86002 호(1991년 3월 27일 출원), 일본특허공고 제 2000-229128 호를 갖는 일본특허출원 제 11-033076 호(1999년 2월 10일 출원), 일본특허공고 제 2000-229129 호를 갖는 일본특허출원 제 11-033765 호(1999년 2월 12일 출원), 일본특허공고 제 2000-237326 호를 갖는 일본특허출원 제 11-041415 호(1999년 2월 19일 출원), 일본특허공고 제 2000-237327 호를 갖는 일본특허출원 제 11-041416 호(1999년 2월 19일 출원), 일본특허공고 제 2000- 237328 호를 갖는 일본특허출원 제 11- 042752 호(1999년 2월 22일 출원), 일본특허공고 제 2000-237329 호를 갖는 일본특허출원 제 11-042753 호(1999년 2월 22일 출원), 일본특허공고 제 2000-288098 호를 갖는 일본특허출원 제 11-099008 호(1999년 4월 6일 출원), 일본특허공고 제 2000-288097 호를 갖는 일본특허출원 제 11-099009 호(1999년 4월 6일 출원), PCT 공보 제 W003037425 호를 갖는 PCT 특허출원 WO 2002JP4696(2002년 5월 15일 출원), 미국특허출원 제 10/488970 호(2004년 3월 9일 출원), 일본특허출원 제 2004/317317 호(2004년 10월 29일 출원), 미국 임시 특허출원 제 60/627,952 호(2004년 11월 16일 출원), 일본 특허출원 제 2004-347814 호(2004년 11월 30일 출원), 일본특허출원 제 2004-357313 호(2004년 12월 9일 출원), 일본특허출원 제 2005-027748 호(2005년 2월 3일 출원), 일본특허출원 제 2005-081220 호(2005년 3월 22 일 출원), 미국임시특허출원 제 호(2005년 9월 30 출원), 미국임시특허출원 제 60/754,688호(2005년 12월 29일 출원).미국임시특허출원 제 60/755,199 호(2005년 12월 30 출원), 및 미국임시특허출원 제 60/755,401 호(2005년 12월 30 출원).

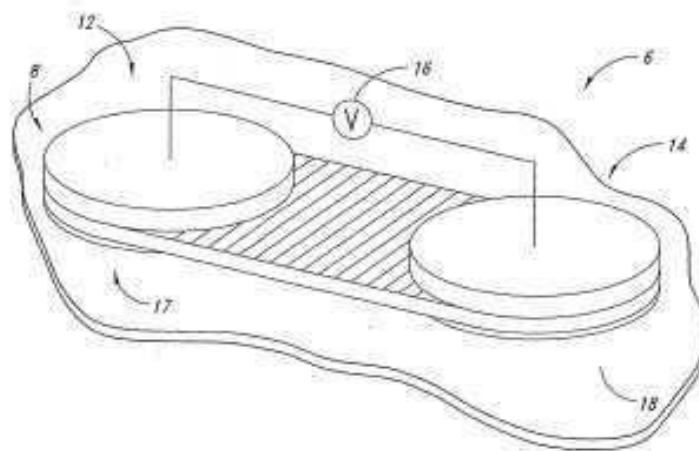
<161> 관련 기술분야의 당업자가 쉽게 인식할 수 있듯이, 본 개시 내용은 여기에 기술된 조성물 및/또는 방법중의 하나로 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

<162> 필요할 경우, 여기에 확인된 특허와 출원을 포함하는 각종 특허, 출원 및 간행물의 시스템, 회로 및 개념을 사용하여 또 다른 구현예를 제공하도록 각 구현예의 양태가 수정될 수 있다. 일부 구현예는 상기에 소개된 막, 저장소 및 다른 구조 모두를 포함할 수 있지만, 다른 구현예가 막, 저장소 또는 다른 구조의 일부를 생략할 수도 있다. 또 다른 구현예는 상기에 통상 기술된 막, 저장소 및 구조의 추가적인 것을 사용할 수도 있다. 심지어 다른 구현예는 상기 기재된 막, 저장소 및 구조의 일부를 생략할 수 있는 한편, 상기에 통상 기술된 막, 저장소 및 구조중 추가적인 것을 사용할 수도 있다.

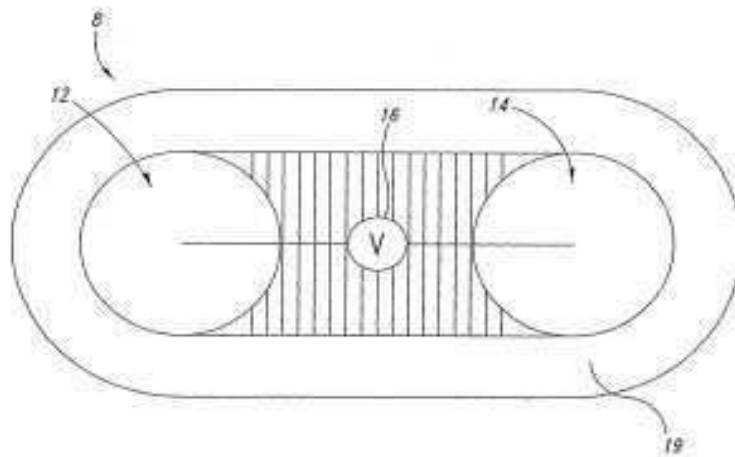
<163> 이들 및 다른 변화는 상기 상세한 설명에 비추어 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구범위에서, 사용된 용어는 명세서와 청구범위에 개시된 특정 구현예를 한정하기위해 주어진 것으로 해석해서는 안되며, 청구범위에 따라 조작되는 모든 시스템, 장치 및/또는 방법을 포함하는 것으로 해석해야할 것이다. 따라서, 본 발명은 개시 내용에 의해 한정되지 않으며, 대신 그의 범위는 하기 청구범위에 의해서 전적으로 결정된다.

도면

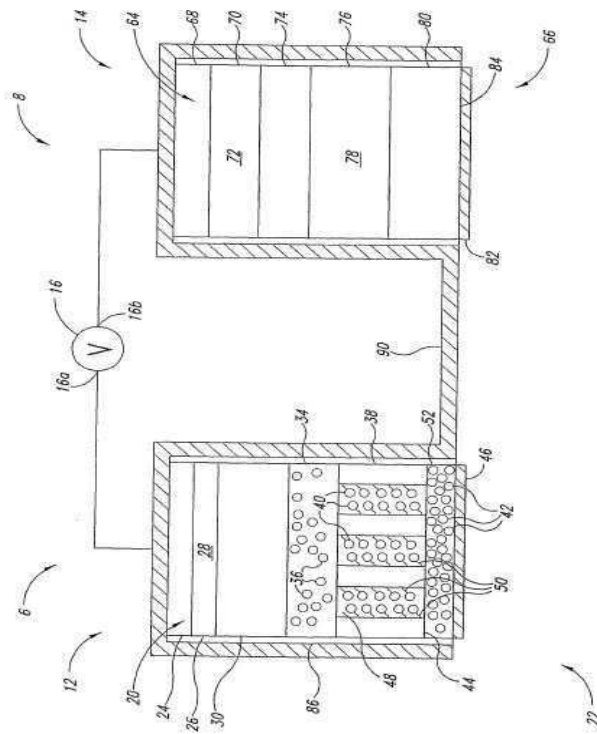
도면1A



도면1B

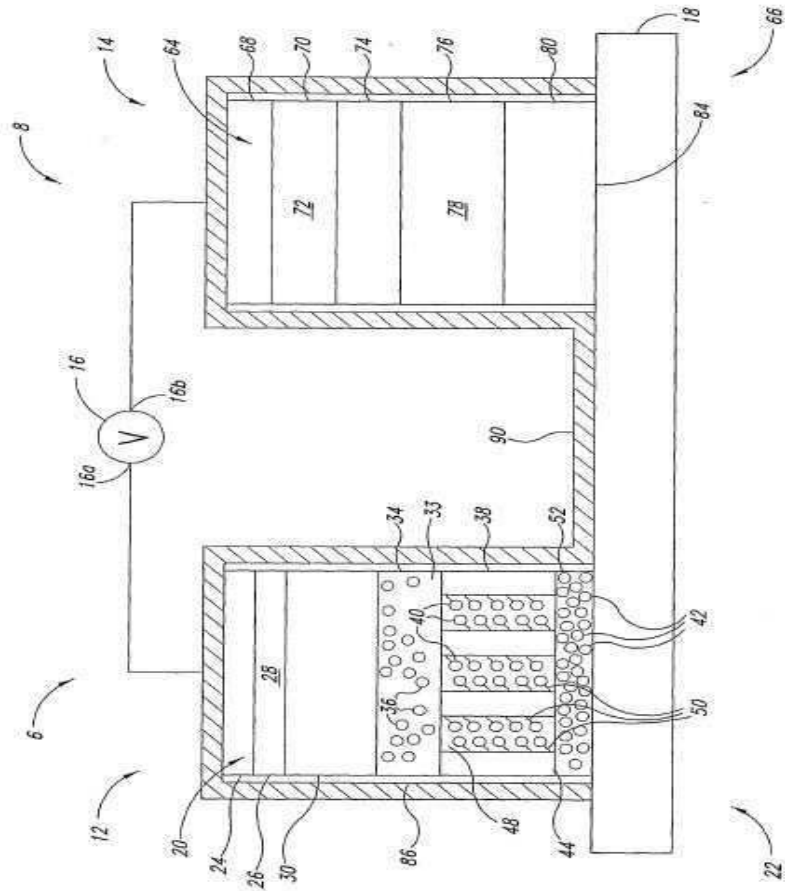


도면2A

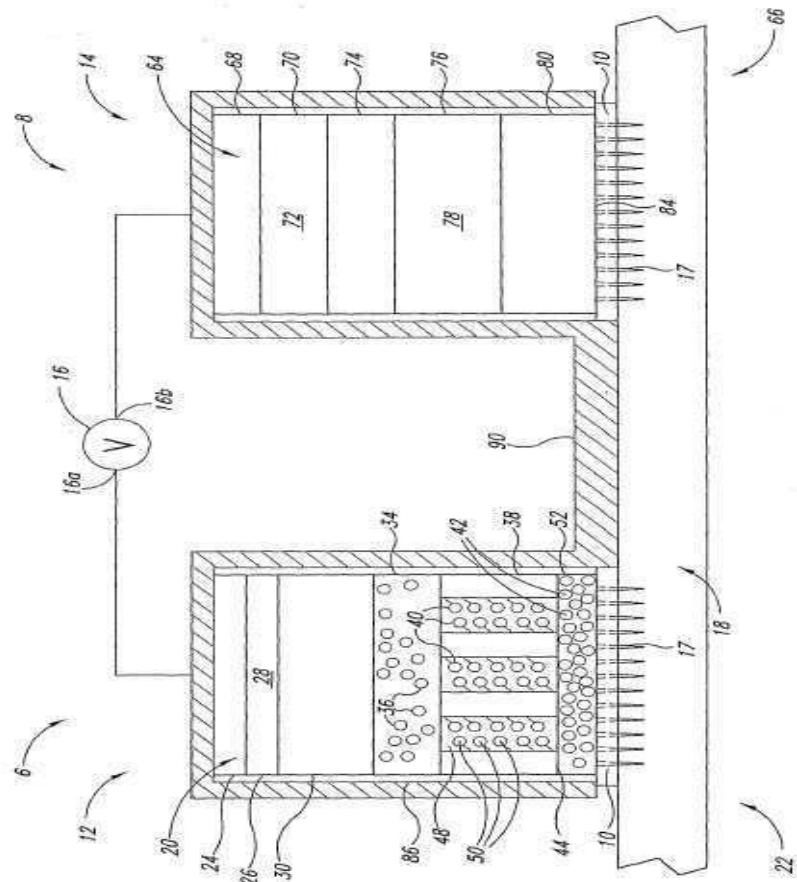




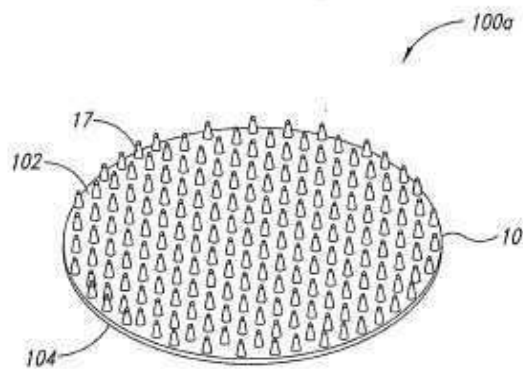
도면2B



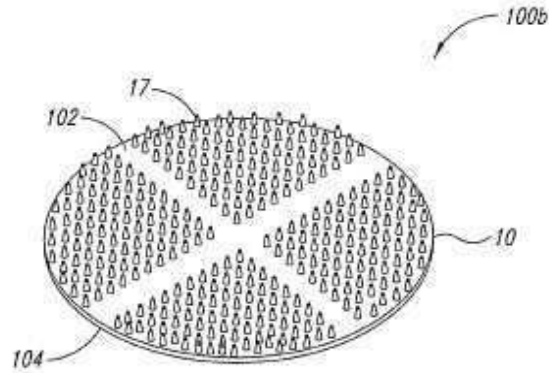
도면2C



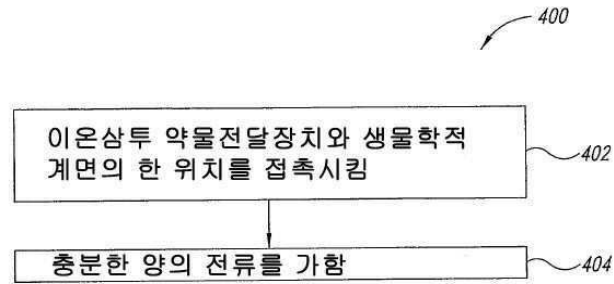
도면3A



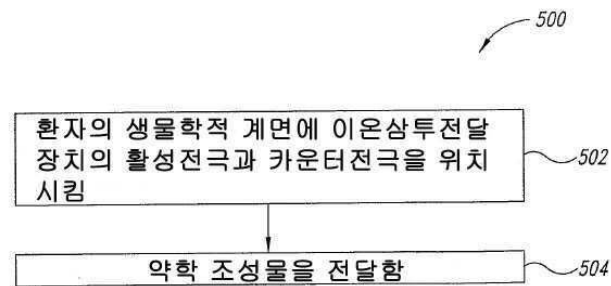
도면3B



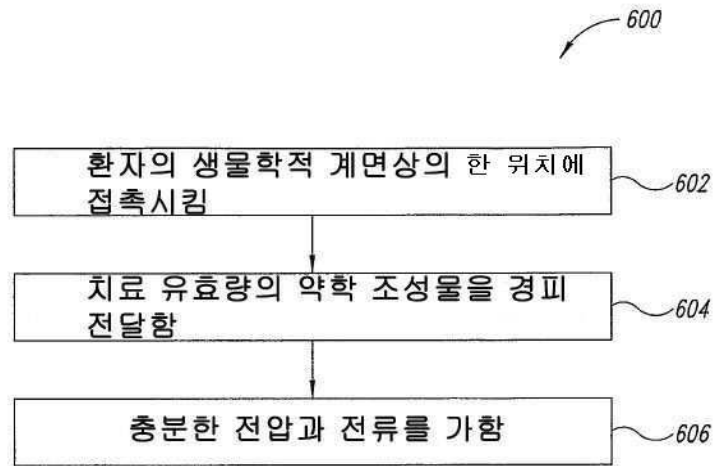
도면4



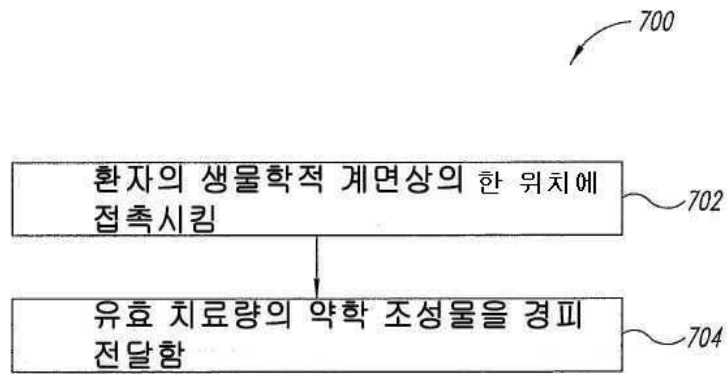
도면5



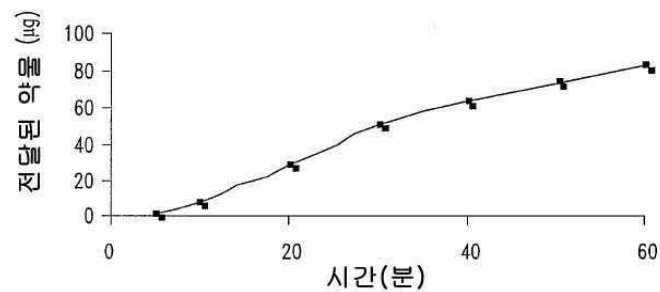
도면6



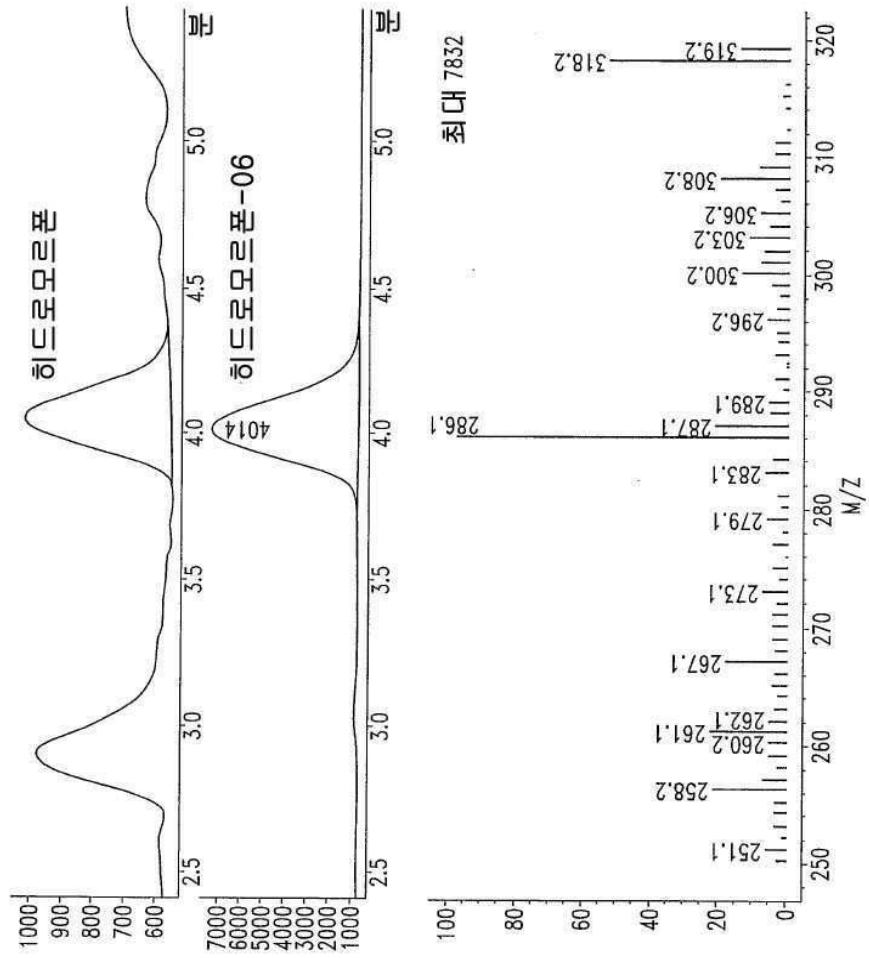
도면7



도면8



도면9



도면10

