



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2018-0031039  
 (43) 공개일자 2018년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/70** (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2017.01) **A61K 47/12** (2006.01)

(52) CPC특허분류  
**A61K 9/7061** (2013.01)  
**A61K 31/44** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7005892  
 (22) 출원일자(국제) 2016년07월28일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2018년02월27일  
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2016/052308  
 (87) 국제공개번호 WO 2017/017453  
 국제공개일자 2017년02월02일

(30) 우선권주장  
 1513442.2 2015년07월30일 영국(GB)

(71) 출원인  
**유로-셀피고 소시에떼 아노님**  
 룩셈부르크 엘-2350 룩셈부르크 튀 장 피레 1

(72) 발명자  
**화이트록 스티브**  
 영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비4 0에이비 밀턴 로드 케임브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드  
**하딩 데보라 필리스**  
 영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비4 0에이비 밀턴 로드 케임브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드  
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인  
**리앤목특허법인**

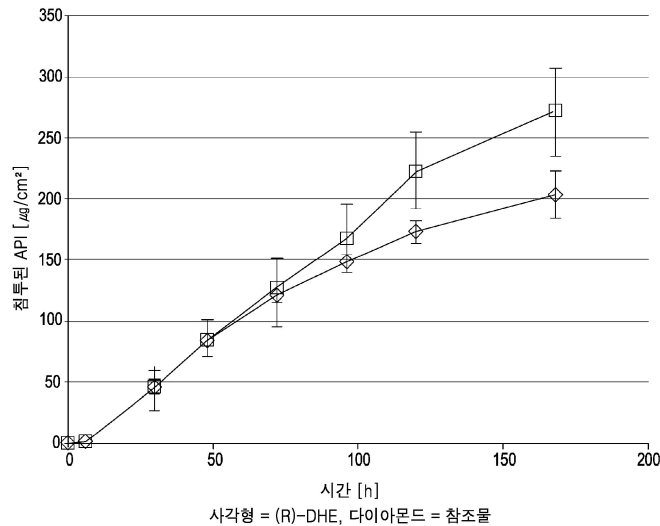
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 **경피 전달 시스템**

(57) 요약

본 발명은 (R)-디히드로에트로핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유층; 및 배킹층을 포함하는 경피 패치를 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 47/12* (2013.01)

(72) 발명자

**존슨 헬렌**

영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비4 0에이비 밀턴  
로드 케임브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치  
리미티드

**스미스 케빈**

영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비4 0에이비 밀턴  
로드 케임브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치  
리미티드

**문단 길**

영국 케임브리지 케임브리지셔 씨비4 0에이비 밀턴  
로드 케임브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치  
리미티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

경피 패치 (transdermal patch)로서:

(R)-디히드로에토르핀 (dihydroetorphine), 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유 층 (drug-containing layer); 및

배킹층 (backing layer)을 포함하는 경피 패치.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 이형 라이너 (release liner)를 더 포함하는 것인 패치.

#### 청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 (R)-디히드로에토르핀은 유리 염기 형태인 것인 패치.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 적어도 2개의 알킬 (메트)아크릴레이트 모노머를 포함하는 것인 패치.

#### 청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 알킬 (메트)아크릴레이트 모노머는 상기 알킬기에서 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 것인 패치.

#### 청구항 6

청구항 4 또는 5에 있어서, 상기 알킬 아크릴레이트 모노머는 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 프로필 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 펜틸 아크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 프로필 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 펜틸 메타크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 옥틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트 및 그의 이성질체로부터 선택되는 것인 패치.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 알킬 아크릴레이트 모노머 및/또는 알킬 메타크릴레이트 모노머로 구성되는 것인 패치.

#### 청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제-함유 층은 피부 침투 증강제 (skin permeation enhancer)를 포함하지 않는 것인 패치.

#### 청구항 9

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제-함유 층은 피부 침투 증강제를 더 포함하는 것인 패치.

#### 청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 피부 침투 증강제는 올레산, 올레일 알콜, 트리아세틴, 레볼린산, 도데칸올 및 라우릴 락테이트로부터 선택되는 것인 패치.

**청구항 11**

청구항 10에 있어서, 상기 피부 침투 증강제는 올레산 및 올레일 알콜로부터 선택되는 것인 패치.

**청구항 12**

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제-함유 층은 상기 약제-함유 층의 구성성분들의 건조 중량에 기반하여, 1 내지 10 %wt의 디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물을 포함하는 것인 패치.

**청구항 13**

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제-함유 층은 상기 약제-함유 층의 구성성분들의 건조 중량에 기반하여, 70 내지 95 %wt의 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 것인 패치.

**청구항 14**

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제-함유 층은 상기 약제-함유 층의 구성성분들의 건조 중량에 기반하여, 0 내지 15 %wt의 피부 침투 증강제를 포함하는 것인 패치.

**청구항 15**

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 농도는 0.01 내지 0.5 mg/cm<sup>2</sup>인 것인 패치.

**청구항 16**

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 상기 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 농도는 0.5 내지 12 mg/패치인 것인 패치.

**청구항 17**

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 3 내지 7일 패치인 것인 패치.

**청구항 18**

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들어 환자의 피부에 적용될 때) 치료적으로 유효한 양의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물을 적어도 72시간 동안 제공하는 것인 패치.

**청구항 19**

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들어 실시예에서 결정되는 바와 같이) 피절된 (dermatomised) 인간 피부를 사용하여 Franz 셀 (cell)에서 테스트될 때 22 내지 72시간 동안 0.3 내지 0.9 μg/cm<sup>2</sup>/h의, (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 평균 정상 상태 (steady state)의 인 비트로 플럭스율 (*in vitro* flux rate)을 갖는 것인 패치.

**청구항 20**

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들어 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에서 개시된 바와 같이) 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 밀봉된 시스템에서 25 °C 및 60 %의 상대 습도로 보관하는 동안 적어도 1주일 동안 발생하지 않는 것인 패치.

**청구항 21**

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들어 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에서 개시된 바와 같이) 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 밀봉된 시스템에서 40 °C 및 75 %의 상대 습도로 보관하는 동안 적어도 1주일 동안 발생하지 않는 것인 패치.

**청구항 22**

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들어 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에서 개시된 바와 같이) 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 개방 시스템에서 40 °C 및 75 %의 상대 습도로 보관하는 동안 적어도 1주일 동안 발생하지 않는 것인 패치.

**청구항 23**

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들어 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에서 개시된 바와 같이) 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 밀봉된 시스템에서 6-8 °C로 보관하는 동안 적어도 1주일 동안 발생하지 않는 것인 패치.

**청구항 24**

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, (예를 들어 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에서 개시된 바와 같이) 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 밀봉된 시스템에서 60 °C로 보관하는 동안 적어도 6일 동안 발생하지 않는 것인 패치.

**청구항 25**

경피 패치로서:

(R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제 (pressure sensitive adhesive)를 포함하는 약제-함유 층; 및

배킹층을 포함하고;

상기 패치는 3 내지 7일 패치인 것인 경피 패치.

**청구항 26**

경피 패치로서:

(R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제를 포함하는 약제-함유 층; 및

배킹층을 포함하고;

상기 패치는 1일 패치인 것인 경피 패치.

**청구항 27**

경피 패치로서:

(R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제를 포함하는 약제-함유 층; 및

배킹층을 포함하고;

상기 패치는 (예를 들어 환자의 피부에 적용될 때) 치료적으로 유효한 양의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물을 적어도 72시간 동안 제공하는 것인 경피 패치.

**청구항 28**

경피 패치로서:

(R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제를 포함하는 약제-함유 층; 및

배킹층을 포함하고;

(예를 들어 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에서 개시된 바와 같이) 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 밀봉된 시스템에서 60 °C로 보관하는 동안 적어도 1주일 동안 발생하지 않는 것인 경피 패치.

**청구항 29**

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 따른 패치를 제조하는 방법으로서:

- (i) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 조성물을 배킹층 상에 침착시키는 (depositing) 단계;
- (ii) 상기 용매를 증발시켜서 약제-함유 층을 형성하는 단계; 및
- (iii) 선택적으로 이형 라이너를 상기 약제-함유 층에 적용시키는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 30**

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 따른 패치를 제조하는 방법으로서:

- (i) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 조성물을 이형 라이너 상에 침착시키는 단계;
- (ii) 상기 용매를 증발시켜서 약제-함유 층을 형성하는 단계; 및
- (iii) 배킹층을 상기 약제-함유 층에 적용시키는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 31**

7일 패치로 사용하기 위한 (R)-디히드로에토르핀을 포함하는 경피 패치.

**청구항 32**

의약에서 사용하기 위한 청구항 1 내지 28 또는 31 중 어느 한 항에 따른 패치.

**청구항 33**

통증 치료에 사용하기 위한 청구항 1 내지 28 또는 31 중 어느 한 항에 따른 패치.

**청구항 34**

청구항 1 내지 28 또는 31 중 어느 한 항에 따른 패치를 통증 치료를 필요로 하는 피험체의 피부에 적용하는 단계를 포함하는, 통증 치료를 필요로 하는 피험체의 통증을 치료하기 위한 방법.

**청구항 35**

청구항 34에 있어서, 상기 패치는 상기 피부에 7일 동안 적용되는 것인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 (R)-디히드로에토르핀 (dihydroetorphine)을 포함하는 경피 패치 (transdermal patch) 및 상기 경피 패치를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 의약에서, 구체적으로 통증 완화 또는 진통을 제공하는 방법에서 경피 패치의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 급성 또는 만성일 수 있는 통증은 환자들이 의학적 조언 및 치료를 구하는 가장 일반적인 증상이다. 급성 통증은 대개 자기-국한된다. 만성 통증은 3개월 또는 그 이상 지속되고, 환자의 성격, 생활방식, 기능적 능력 및 전반적 삶의 질을 상당히 변화시킬 수 있다 (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J. C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996)). 통증은 또한 통각성, 염증성 신경병증성 또는 혼합 통증을 포함하는 다른 급성, 아급성 (subacute) 및 만성 타입으로 분류될 수 있다.

[0003] 통증 완화는 다른 임상적 환경에서 일어나고, 통증이 증상 및/또는 부작용으로 경험되는 많은 질병의 관리 및 치료에 중요하다. 오피오이드 (opioid) 진통제는 중등도 내지 중증의, 급성 및 만성, 통증의 현대 치료의 초석을 형성한다. 통증을 치료하는데 가장 일반적으로 사용되는 오피오이드 진통제는 모르핀, 히드로모르폰, 메타

돈, 레보르파놀, 펜타닐, 옥시코돈 및 옥시모르폰을 포함한다.

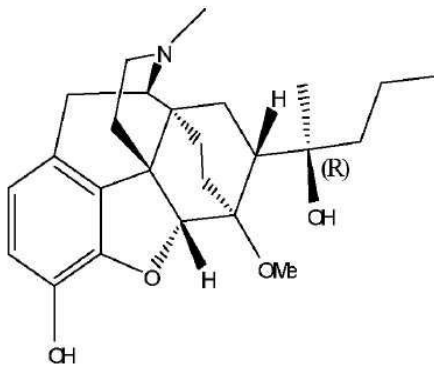
- [0004] 많은 경우, 장기간 또는 지속된 기간 동안 통증 완화를 제공할 필요가 있다. 지속된 통증 완화는 중등도 내지 중증 만성 통증을 앓고 있는 환자, 예를 들어 암 환자에서 특히 바람직하다. 경구 제제는 치료 진통 효과를 최대 12시간, 또는 몇몇 사례에서, 최대 24시간 동안 제공할 수 있지만, 이러한 제제는 상기 약제가 1일 적어도 1회 또는 2회 재투여될 필요가 있다.
- [0005] 진통제를 포함하는 약제의 지속적인 전달에 대한 또다른 접근법은 경피 패치와 같은 경피 전달 장치이다. 경피 패치는 통상적으로 치료적으로 활성인 성분 (예를 들어 오피오이드), 접착제 (adhesive), 선택적으로 매트릭스 (matrix), 배킹층 (backing layer) 및 이형 라이너 (release liner)를 포함한다. 상기 이형 라이너는 피부에 상기 패치를 적용하기 전에 제거되어서 상기 접착제를 노출시켰다. 상기 접착제는 상기 패치를 피부에 부착되도록 하여 상기 패치로부터의 활성 성분이 피부를 통해서 혈류로 통과하도록 하였다.
- [0006] 경피 패치는 다른 투여 경로보다 다수의 장점을 갖는다. 이는 하기를 포함한다:
- [0007]
  - 상기 치료는 편안하고, 비-침습적이며, 통증이 없고, 편리함.
- [0008]
  - 상기 치료는 높은 순응율로 잘 견뎌냄.
- [0009]
  - 상기 치료는, 환자가 패치 사용 및 폐기에 대해 교육을 받으면, 자가-투여가 가능할 수 있음.
- [0010]
  - 상기 치료는 다른 경로보다 활성 성분을 더 일정한 혈중 농도로 제공하고 빈번한 투여를 피함.
- [0011]
  - 상기 치료는 하루 중 시간에 관계없이 계속됨.
- [0012]
  - 상기 치료는 상기 약제의 혈중 농도를 높은 수준으로 조절할 수 있음.
- [0013]
  - 상기 약제가 파괴될 수 있는 위장관 및 간을 우회하여 대신 혈류로 전달됨.
- [0014]
  - 상기 약제의 효과는 상기 패치를 제거함으로써 종료될 수 있음.
- [0015] 많은 특허 출원 및 문헌은 오피오이드, 구체적으로 부프레노르핀 (buprenorphine) 및 펜타닐 (fentanyl)을 포함하는 패치를 개시하였다. 예를 들면, US2007/0298091은 부프레노르핀을 포함하는 패치를 개시하였고, W02009/052204 및 US2006/0039960 및 W02005/105009는 각각 펜타닐을 포함하는 패치를 개시하였다.
- [0016] 오피오이드를 포함하는 2개의 경피 패치는 상업적으로 이용가능하다. BuTrans® 또는 Norspan® 패치는, 예를 들면, 5 mg, 10 mg, 또는 20 mg의 부프레노르핀 (부분 오피오이드 작용제)을 포함하고, 5 µg/h, 10 µg/h 또는 20 µg/h를 7일의 기간에 걸쳐서 전달한다. 충분한 진통을 얻기 위해 오피오이드가 필요한 경우 중등 강도의 비-약성 통증 치료에 사용된다. Durogesic® Dtrans® 패치는 2.1, 4.2, 8.4, 12.6 및 16.8 mg의 펜타닐을 포함하고, 암에 의한 만성 통증을 포함하는 만성 통증의 관리에 사용된다.
- [0017] 약제의 제어되고 지속된 방출을 제공하는 상업적으로 실행가능한 경피 패치의 개발은 간단하지 않다. 경피 전달의 이점을 얻으려면, 피부를 통한 약제의 충분한 플럭스를 달성할 수 있고 안정한 경피 패치가 필요하다. 상기 경피 패치 중 약제, 및 다른 구성성분은 보관이나 사용 중에 분해 또는 변화되지 않는 것이 중요하다. 예를 들면, 피부를 통해 전달할 수 있도록 패치의 수명 동안 상기 패치내에 상기 약제가 용해되어 유지되는 것이 중요하다. 그렇지 않으면, 피부를 통한 약제의 플럭스가 일정하지 않을 것이다.
- [0018] 경피 패치 중 약제의 안정성은 상기 약제의 특성 및 상기 패치의 특성에 크게 좌우된다. 예를 들어, 상기 약제의 구조, 및 그의 화학적 및 물리적 특성은 안정성, 플럭스 및 임의의 폴리머로 계층화되는 임의의 폴리머와 그 상호작용에 크게 영향을 미칠 것이다. 패치에서 하나의 오피오이드를 또다른 오피오이드로 대체하여 상응하는 성능을 수득할 수 없다. 각 약제는 적합한 경피 패치의 개발을 필요로 한다.
- [0019] 또한 피부를 통해 혈류로 약제의 플럭스는 경피 전달의 전술한 다수의 장점들 (예를 들어 고 순응도, 빈번하지 않은 투여, 계속되는 치료)을 완전히 실현시키기 위해 장기간 및 이상적으로 적어도 3일 동안 유지될 수 있는 것이 중요하다. 상기를 달성하기 위해서 침투 증강제 및 침투 지속제와 같은 부가의 성분들을 경피 패치에 포함시켜서 상기 약제 침투에 대한 제어를 개선하는 것이 일반적이다. 그러나, 경피 패치로 부가의 성분들을 포함시키면 상기 구성성분들이 상기 약제와 상호작용하기 쉽기 때문에 안정한 패치를 제공하는 것이 더욱 복잡해

진다. 이러한 문제를 극복하기 위해서, 상기 약제와 다른 성분들의 접촉을 최소화하기 위해서 다른 성분들로부터 분리된 특정 약제-저장 층 (drug-reservoir layers)에 상기 약제를 제공하는 것이 일반적이다.

[0020] 상업적으로 실행가능한 패치의 다른 중요한 특성은 하기를 포함한다: 피부에 대한 접착력 (adhesiveness), 스트레스 안정성 (stress stability), 중량 및 함량의 균일성, 편평도 (flatness) 및 내절성 (folding endurance).

[0021] 광범위한 오피오이드 진통제가 알려져 있다. 오피오이드 작용제는, 예를 들면, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디아모르폰, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 디메녹사돌, 디메렙타놀, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헬타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 히드로모르포돈, 히드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레보르파놀, 레보펜아실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 멜타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날르르핀, 날부펜, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 판토폰, 파파베레투른, 파레고릭, 펜타조신, 페나독손, 펜디메트라진, 펜디메트라존, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로렙타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로폭시펜, 프로필헥세드린, 수펜타닐, 틸리딘, 트라마돌 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 현재까지, 부프레노르핀 및 펜타닐 만이 상업적으로 이용가능한 경피 패치로 제형화되었다.

[0022] 다른 알려져 있는 오피오이드 진통제는 (R)-디히드로에토르핀 (R-DHE) (CAS No. 14357-76-7)이 있다. 그의 화학명은 7,8-디히드로-7a-[1-(R)-히드록시-1-메틸부틸]-6,14-엔도-에타노테트라히드로-오리파빈이다. 그의 입체화학적 배열은 5R, 6R, 7R, 9R, 13S, 14S, 19R이고, 하기에 개시되었다.



[0023] (R)-디히드로에토르핀의 특성은 다른 오피오이드 진통제의 특성보다 훨씬 덜 연구되었다. 임상적으로 이는 중국에서 인체에 주사가가능하게, 최근에는 설하 형태로만 사용되었다.

[0025] (R)-디히드로에토르핀의 사용에 관한 문헌은 비교적 적다. US2005/002997에서는 투여 형태의 남용을 최소화하기 위해서 약제와 길항제 둘 다를 포함하는 경피 투여 형태를 개시하였다. 디히드로에토르핀을 포함하는 가능한 약제의 긴 목록이 개시되었지만, 상기 전술한 선행 기술 문헌에서와 같이, US2005/002997의 초점은 펜타닐에 있다. US2005/002997에 개시된 경피 투여 형태는 특히 상기 약제가 억제제 (adverse agent)로부터 분리될 것을 필요로 한다. 그러므로, 통상적으로, 용매의 부재시에, 상기 약제와 상기 억제제의 투과를 방지하는 배리어 (barrier)에 의해 분리된, 약제-함유 층 (drug-containing layer) 및 억제제 층이 존재한다. 그러므로, 정상적인 경피 사용에서, 상기 약제만이 경피로 전달된다. 상기 약제-함유 층은 또한 피부 접촉 표면을 상기 배리어와 연결시키는 적어도 하나의 채널 (channel)을 포함하는 것을 필요로 한다. 상기 채널은 남용자가 상기 경피 패치로부터 약제를 추출하려고 시도할 때 용매 (예를 들어 타액 또는 용매)가 상기 억제제 층에 접근할 수 있게 한다.

[0026] 2개의 문헌은 염기성 디히드로에토르핀 함유 패치를 개시하였다. Chen et al. in Acta Pharmaceutica Sinica 1996 31 (10), 770-774는 디히드로에토르핀 층뿐만 아니라 개별의 접착제 층 (adhesive layer)을 포함하는 패치를 개시하였다. 상기 접착제 층은 주로 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 락토스 및 아존을 포함한다. Ohmori et al. in J. Pharm. Pharmacol. 2000 52, 1437-1449는 디히드로에토르핀 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 코폴리머 (block copolymer)를 포함하는 패치가 개시되었다.

[0027] TTS Gijutsu Kenkyusho KK의 JP-A 10-231248은 디히드로에토르핀 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 코폴리머를

포함하는 프로토타입 (prototype) 경피 장치에 관한 것이다. 더 구체적으로, JP-A 10-231248은 디히드로에토르핀 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 코폴리머를 포함하는 피부경유 흡수 (percutaneous absorption)를 위한 테이프 (tape)에 관한 것이다. JP-A 10-231248에서 제제의 목적은 지속된 치료 효과를 제공하는데 있다고 말했다. 상기는 상기 제제 중에 피부경유 흡수 증강제 및 피부경유 흡수-지속제를 포함시킴으로써 바람직하게 달성되었다. 상기 피부경유 흡수 증강제의 효과는 피부경유 흡수를 촉진하는데 있고, 상기 피부경유 흡수-지속제의 효과는 흡수를 지속시키는데 있다.

[0028] JP-A 10-231248의 실시예에서, 일부 제제들이 제조되었고, 디히드로에토르핀 방출율이 측정되었다. 그러나, 임상적으로 유용한 기간, 예를 들어 적어도 3일 동안 디히드로에토르핀의 연장된 전달을 제공하는 패치에 대한 개시내용은 없었다.

[0029] JP-A 10-231248은 그러므로 임상적으로 유용한 경피 패치를 개시하지 않았다.

[0030] 본 발명자들은, JP-A 10-231248에 예시된 바와 같이 (R)-디히드로에토르핀 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 코폴리머의 약제-함유 층을 포함하는 프로토타입 경피 패치가 제조 및 테스트되었을 때, 상기 (R)-디히드로에토르핀이 매우 불안정하다는 것을 발견하였다. 장기 보관을 재현하도록 설계된 강제 조건하에, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 코폴리머의 존재하에 (R)-디히드로에토르핀은 상기 약제-함유 층에서 결정화되는 경향이 강하다는 것이 밝혀졌다. 이는 상기 (R)-디히드로에토르핀이 일단 결정화되면 재용해되지 않을 것이므로 매우 바람직하지 않다. 그러나, 결정화된 형태에 있을 때, 상기 (R)-디히드로에토르핀은 피부를 통한 경피 전달에 이용할 수 없다. 결과적으로, (R)-디히드로에토르핀의 침투 및 플럭스가 감소된다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0031] 제1 양상에서 볼 때, 본 발명은:

[0032] (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유 층; 및  
 [0033] 배킹층을 포함하는 경피 패치를 제공한다.

[0034] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은:

[0035] (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제 (pressure sensitive adhesive)를 포함하는 약제-함유 층; 및

[0036] 배킹층을 포함하는 경피 패치를 제공하고;

[0037] 상기 패치는 3 내지 7일 패치이다.

[0038] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은:

[0039] (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제를 포함하는 약제-함유 층; 및

[0040] 배킹층을 포함하는 경피 패치를 제공하고;

[0041] 상기 패치는 치료적으로 유효한 양의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물을 적어도 72시간 동안 제공한다.

[0042] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은:

[0043] (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제를 포함하는 약제-함유 층; 및

[0044] 배킹층을 포함하는 경피 패치를 제공하고;

[0045] 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 밀봉된 시스템에서 60 °C로 보관하는 동안 적어도 1주일 동안 발생하지 않는다.

[0046] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 전술한 바와 같은 패치를 제조하는 방법을 제공한다:

[0047] (i) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 조성물 (예를 들면, 용액)을 배킹층 상에 침착시키는 (depositing) 단계;

- [0048] (ii) 상기 용매를 증발시켜서 약제-함유 층을 형성하는 단계; 및
- [0049] (iii) 선택적으로 이형 라이너를 상기 약제-함유 층에 적용시키는 단계.
- [0050] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 전술한 바와 같은 패치를 제조하는 방법을 제공한다:
- [0051] (i) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 조성물 (예컨대, 용액)을 이형 라이너 상에 침착시키는 단계;
- [0052] (ii) 상기 용매를 증발시켜서 약제-함유 층을 형성하는 단계; 및
- [0053] (iii) 배킹층을 상기 약제-함유 층에 적용시키는 단계.
- [0054] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은 7일 패치로 사용하기 위한, 구체적으로 7일의 기간에 걸쳐 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 (R)-디히드로에토르핀을 포함하는 패치를 제공한다.
- [0055] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은 1일 패치로 사용하기 위한 (R)-디히드로에토르핀을 포함하는 패치를 제공한다.
- [0056] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은 의약에 사용하기 위한 전술한 바와 같은 패치를 제공한다.
- [0057] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은 통증의 치료에 사용하기 위한 전술한 바와 같은 패치를 제공한다.
- [0058] 부가의 양상에서 볼 때, 본 발명은 전술한 바와 같은 패치를 통증의 치료를 필요로 하는 피험체의 피부에 적용하는 단계를 포함하는, 통증의 치료를 필요로 하는 피험체에서 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 구체적으로, 상기 패치가 7일 패치인 구체예에서, 상기 패치가 상기 피험체의 피부에 7일 동안 적용되고; 상기 패치가 3일 패치인 경우, 상기 패치가 상기 피험체의 피부에 3일 동안 적용되고; 상기 패치가 1일 패치인 경우, 상기 패치가 상기 피험체의 피부에 1일 동안 적용된다.
- [0059] 정의
- [0060] 본원에서 사용되는 용어 "경피 패치"는 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물을 피부 또는 점막 조직을 통해 혈류로 전달하고, 상기 피부에 부착시킬 수 있는 접착제 패드 (adhesive pad)를 나타낸다. 상기 용어 경피 패치는 또한 경피 플라스터 (plaster), 경피 테이프 및 경피 디스크 (disc)를 포괄한다.
- [0061] 본원에서 사용되는 용어 "층 (layer)"은 물질의 연속체 또는 필름을 지칭한다. 층들은 그 안에 임의의 중단 (breaks) 또는 중절 (interruptions)을 갖지 않는다. 층들은 균일한 두께를 가질 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 층들은 평면 (planar)일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다.
- [0062] 본원에서 사용되는 용어 "적층체 (laminate)"는 적어도 2개의 층들이 함께 연결 또는 결합된 다층 (multilayered) 구조를 지칭한다. 본 발명의 바람직한 패치는 적층체이다.
- [0063] 본원에서 사용되는 용어 "배킹층"은, 상기 패치를 사용하는 경우, 피부와 떨어져 있는, 패치의 구성성분인 층을 지칭한다. 상기 배킹층은 상기 약제-함유 층을 커버하여, 상기가 환경에 노출되는 것을 방지한다.
- [0064] 본원에서 사용되는 용어 "약제-함유 층"은 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물, 및 선택적으로 다른 활성 성분들을 포함하는 층을 지칭한다. 사용 시에, 상기 약제-함유 층이 피부와 접촉한다.
- [0065] 본원에서 사용되는 용어 "감압 접착제 (pressure sensitive adhesive)"는 피부의 표면에 접촉시키기 위해, 최소 압력, 예를 들어 수동 압력 (manual pressure)만을 필요로 하는 접착제를 지칭한다.
- [0066] 본원에서 사용되는 용어 "이형 라이너"는 상기 패치의 피부로의 적용 전에 제거되는 상기 패치의 제거가능한 층을 지칭한다. 상기 이형 라이너의 목적은 피부로의 적용 전에 상기 패치로부터 약제가 손실되는 것을 방지하는 것이다.
- [0067] 본원에서 사용되는 용어 "폴리(메트)아크릴레이트"는 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 모노머들을 포함하는 폴리머를 지칭한다. 상기 폴리머는 또한 종종 아크릴산 에스테르 및 메타크릴산 에스테르 폴리머로 지칭된다.
- [0068] 용어 통증 완화 및 진통이 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

**과제의 해결 수단**

- [0069] 본 발명의 경피 패치는 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유 층; 및 배킹층을 포함한다. 사용 시에, 상기 약제-함유 층은 피부와 접촉하고, 상기 배킹층은 피부와 떨어져 있다.
- [0070] 본 발명의 바람직한 경피 패치는 제거가능하거나 또는 분리가능한 이형 라이너를 더 포함한다. 상기 이형 라이너가 존재하는 경우, 상기 이형 라이너는 상기 배킹층에 대해 상기 약제-함유 층의 반대측에 존재한다. 상기 이형 라이너는 상기 경피 패치의 사용 전에 제거 또는 분리되어 피부와 접촉하기 위한 상기 약제-함유 층의 표면을 노출시킨다. 본 발명의 바람직한 경피 패치는 자기-부착성 (self-adhering)이 있다. 그러므로, 상기 이형 라이너가 제거되고, 상기 패치가 환자의 피부에 적용되는 경우, 상기 패치는 임의의 개별의 부착 기구, 예를 들어, 스트랩 (straps) 또는 타이 (ties)에 대한 필요 없이 상기에 부착된 상태로 유지된다.
- [0071] 본 발명의 경피 패치는 접착제 패치 또는 매트릭스 패치의 약제일 수 있다. 바람직하게, 상기 경피 패치는 접착제 패치의 약제, 가령 단일층 또는 접착제 패치의 다층 약제이다. 접착제 패치의 단일층 약제가 가장 바람직하다. 바람직하게, 상기 접착제 층의 약제는 연속적이다. 특히 바람직하게, 접착제 층의 약제는 임의의 채널을 포함하지 않는다.
- [0072] 본 발명의 경피 패치는 2, 3, 4 또는 5개의 층을 포함할 수 있다. 바람직한 패치는 3 또는 5개의 층들 및 특히 바람직하게 3개의 층을 포함한다.
- [0073] 본 발명의 바람직한 경피 패치는 하기 층들을 포함하는 (예를 들어 이로 구성되는) 구조 A, B, C 또는 D를 가지며, 상기 층들이 명시된 번호 순서로 존재한다:
- [0074] (A) (i) 배킹층;
- [0075] (ii) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유 층; 및
- [0076] (iii) 선택적으로 이형 라이너.
- [0077] (B) (i) 배킹층;
- [0078] (ii) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 제1 약제-함유 층;
- [0079] (iii) 분리 층;
- [0080] (iv) 약제를 포함하는 제2 약제-함유 층; 및
- [0081] (v) 선택적으로 이형 라이너.
- [0082] (C) (i) 배킹층;
- [0083] (ii) 접착제 층;
- [0084] (iii) 분리 층;
- [0085] (iv) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유 층; 및
- [0086] (v) 선택적으로 이형 라이너.
- [0087] (D) (i) 배킹층;
- [0088] (ii) (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유 층;
- [0089] (iii) 분리 층;
- [0090] (iv) 접착제 층; 및
- [0091] (v) 선택적으로 이형 라이너.
- [0092] 상기 구조 (A), (B) 또는 (D)를 갖는 경피 패치에서, 각각의 상기 층은 바람직하게 평면이다. 상기 구조 (C)를 갖는 경피 패치에서, 상기 배킹층, 상기 분리 층, 상기 약제-함유 층 및 존재하는 경우, 상기 이형 라이너는 바람직하게 평면이다. 상기 구조 (C)에 존재하는 접착제 층은 바람직하게 비-평면이다. 바람직하게 상기 접착제

층은, 상기 이형 라이너와 함께, 상기 분리 층 및 상기 억제-함유 층을 둘러싸고, 즉 상기 분리 층 및 상기 억제-함유 층이 캡슐화되거나 또는 내포된다.

- [0093] 본 발명의 특히 바람직한 경피 패치는 상기 구조 (A), (B) 또는 (C), 더 바람직하게 (A) 또는 (C), 더욱더 바람직하게 (A)를 갖는 것이다. 바람직한 경피 패치는 이형 라이너를 포함한다. 바람직한 경피 패치는 억제제 층을 포함하지 않는다.
- [0094] 본 발명의 경피 패치의 억제-함유 층은 (R)-디히드로에토르핀을 포함한다. 상기 (R)-디히드로에토르핀은 유리 염기 또는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 유리 염기 또는 약학적으로 허용가능한 염으로 존재하는지 간에, 상기 (R)-디히드로에토르핀이 무수 형태 또는 수화물의 형태로 존재할 수 있다.
- [0095] 바람직한 염은 (R)-디히드로에토르핀의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 적합한 비-독성 유기 또는 무기 산으로부터 형성되는 것이다. 산 부가 염이 바람직하다. 대표적인 염의 예로는 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산과 같은 무기 산으로부터 유래된 것, 및 p-톨루엔술폰산, 살리실산, 메탄술폰산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산 및 트리플루오로 아세트산과 같은 유기산으로부터 유래된 것을 포함한다. 화합물을 염으로의 개질 (modification)은 화합물들의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 가용성을 수득하기 위해 화학자들에게 잘 알려져 있는 기술이다.
- [0096] 특히 바람직하게 상기 억제-함유 층은 (R)-디히드로에토르핀을 유리 염기의 형태로 포함한다.
- [0097] 본 발명의 경피 패치의 억제-함유 층은 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물을, 단독 활성 성분으로서 포함할 수 있다. 대안으로서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물은 다른 활성 성분과 조합하여 존재할 수 있다. 더 바람직하게, 그러나, (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물은 상기 억제-함유 층에 존재하는 단독의 활성 성분이다. 더욱 바람직하게 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물은 상기 패치에 존재하는 단독의 활성 성분이다. 특히 바람직하게 상기 패치는 억제제를 포함하지 않는다.
- [0098] 상기 억제-함유 층은 바람직하게 접착제를 포함하고, 더 바람직하게 감압 접착제를 포함한다. 감압 접착제의 존재는 상기 패치를 환자의 피부에 부착시킬 수 있다. 본 발명의 바람직한 패치에서, 상기 억제-함유 층과 분리되는 접착제 층은 필요하지 않다. 대신에 상기 접착제 및 억제제는 모두 상기 억제-함유 층에 혼입되는 것이 바람직하다. 이는 상기 패치의 디자인과 최적화를 단순화시킨다.
- [0099] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 억제-함유 층은 폴리(메트)아크릴레이트를 포함한다. 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 접착제 및/또는 매트릭스 폴리머일 수 있다. 바람직하게 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 접착제이다.
- [0100] 바람직하게 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 코폴리머이다. 바람직한 코폴리머는 적어도 2개의 알킬 (메트)아크릴레이트 모노머를 포함한다. 예를 들면, 상기 코폴리머는 적어도 2개의 알킬 아크릴레이트 모노머, 적어도 2개의 알킬 메타크릴레이트 모노머를 포함할 수 있거나 또는 적어도 하나의 알킬 아크릴레이트 모노머 및 적어도 하나의 알킬 메타크릴레이트 모노머를 포함할 수 있다.
- [0101] 본 발명의 상기 억제-함유 층에 존재하는 바람직한 폴리(메트)아크릴레이트에서 상기 알킬 (메트)아크릴레이트 모노머는 상기 알킬기에서 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 바람직하게 상기 알킬 (메트)아크릴레이트 모노머는 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 프로필 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 이소부틸 아크릴레이트, 펜틸 아크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 프로필 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 이소부틸 메타크릴레이트, 펜틸 메타크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 옥틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트 및 그의 이성질체로부터 선택된다.
- [0102] 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 다른 모노머를 더 포함할 수 있다. 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 예를 들면, 하나 이상의 비닐 에스테르 모노머, 예를 들어 비닐 아세테이트를 포함할 수 있다. 바람직하게, 그러나, 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 비닐 에스테르 모노머를 포함하지 않는다.
- [0103] 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 하나 이상의 관능화된 모노머를 더 포함할 수 있다. 바람직한 관능화된 모노머는 카르복시 및 히드록시 관능화된 모노머이다. 바람직한 카르복시 관능화된 모노머는 3 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 적합한 카르복시 관능화된 모노머의 대표적인 예로는 아크릴산, 메타크릴산, 메타크릴산, 이타콘산, 말레산, 말레산 무수물, 및 베타-카르복시에틸 아크릴레이트를 포함한다. 적합한 히드록시 관능화된 모노

머의 대표적인 예는 히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시프로필 아크릴레이트, 히드록시에틸 메타크릴레이트 및 히드록시프로필 메타크릴레이트를 포함한다. 바람직하게, 그러나, 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 관능화된, 예를 들어 카르복시 또는 히드록시, 관능화된 모노머를 포함하지 않는다.

[0104] 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 가교성 (crosslinkable) 모노머를 더 포함할 수 있다. 적합한 모노머의 대표적인 예로는 글리시딜 메타크릴레이트, 알릴 글리시딜 에테르 및 핵산디올디(메티)아크릴레이트를 포함한다. 바람직하게, 그러나, 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 가교성 모노머를 포함하지 않는다.

[0105] 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 질소-함유 모노머 및 바람직하게 N-치환된 아크리아미드 또는 메타크릴아미드 모노머를 더 포함할 수 있다. 적합한 모노머의 대표적인 예로는 N-비닐 피롤리딘, N-비닐 카프롤락탐, N-tert 옥틸 아크릴아미드, 디메틸 아크릴아미드, 디아세톤 아크릴아미드, N-tert 부틸 아크리아미드, N-이소프로필 아크릴아미드, N-비닐 아세트아미드 및/또는 N-비닐 포름아미드를 포함한다. 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 아민-함유 모노머, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 메타크릴레이트를 더 포함할 수 있다. 아민-함유 모노머는 상기 접착제에 관능성을 부여한다. 바람직하게, 그러나, 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 질소-함유 모노머를 포함하지 않는다.

[0106] 상기 폴리(메트)아크릴레이트에 존재할 수 있는 다른 코모노머는 스티렌 및 니트릴, 예를 들어 아크릴로니트릴 및 시아노에틸아크릴레이트를 포함한다. 이러한 코모노머가 상기 폴리머로 혼입되어서 그 유리 전이 온도를 제어할 수 있다. 바람직하게, 그러나, 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 스티렌 또는 니트릴 모노머를 포함하지 않는다.

[0107] 상기 약제-함유 층에 존재하는 바람직한 폴리(메트)아크릴레이트는 40-100 %mol의 알킬 아크릴레이트 모노머 및 알킬 메타크릴레이트 모노머 및 0 내지 60 %mol의 또다른 모노머, 더 바람직하게 70-100 %mol의 알킬 아크릴레이트 및 알킬 메타크릴레이트 모노머 및 0 내지 30 %mol의 또다른 모노머 및 더욱 바람직하게 90-100 %mol의 알킬 아크릴레이트 및 알킬 메타크릴레이트 모노머 및 0 내지 10 %mol의 또다른 모노머를 포함한다. 더욱 바람직하게 상기 폴리(메트)아크릴레이트는 알킬 아크릴레이트 모노머 및/또는 알킬 메타크릴레이트 모노머로 구성된다. 상기는 가장 안정한 패치를 제조하는 것으로 밝혀졌다.

[0108] 본 발명에 사용하기 위한 적합한 알킬 아크릴레이트 및/또는 알킬 메타크릴레이트 코폴리머는 Henkel로부터 상표명 Duro-Tak으로 상업적으로 이용할 수 있다. 이는 예를 들면: 유기 용매 (에틸 아세테이트)에 공급되고 히드록시 또는 카르복시 관능기를 갖지 않는 Duro-Tak 87-900A, 87-9301, 87-4098 및 87-9088, 아크릴레이트 (acrylate) 폴리머; 유기 용매 (에틸 아세테이트)에 공급되고 모두 -OH 관능기를 갖는 Duro-Tak 87-202A 및 387-2510/87-2510, 아크릴레이트 폴리머; 유기 용매 (에틸 아세테이트) 용액에 공급되고, 모두 -OH 관능기를 갖는 Duro-Tak 87-208A, 387-2287/87-2287 및 87-4287 아크릴레이트-비닐 아세테이트 폴리머; 및 유기 용매 용액에 공급되고 모두 -OH 관능기를 갖는 Duro-Tak 387-2516/87-2516 및 387-2525/87-2525 아크릴레이트-비닐 아세테이트 폴리머를 포함한다. 특히 바람직한 코폴리머는 하기 표에 열거되었다.

| 상표명              | 모노머                                  | 특성                |
|------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Duro-Tak 87-9301 | 알킬 아크릴레이트; 다른 모노머 없음                 | OH 또는 COOH 관능기 없음 |
| Duro-Tak 87-2510 | 알킬 아크릴레이트 및 히드록시-함유 모노머              | OH 관능기가 존재        |
| Duro-Tak 87-503A | 아크릴-고무 하이브리드 (Acrylic-rubber hybrid) |                   |
| Duro-Tak 87-202A | 알킬 아크릴레이트 및 히드록시-함유 모노머              | OH 관능기가 존재        |

[0109]

[0110] 상기 약제-함유 층에서 폴리(메트)아크릴레이트와 혼합될 때, (R)-디히드로에트로핀, 또는 그의 염, 또는 수화물은, 스티렌-이소부틸렌-스티렌 및 폴리이소부틸렌을 포함하는 약제-함유 층과 비교하여, 놀라운 물리적 안정성 및 상당하게 개선된 안정성을 보였다. 그러므로, 폴리(메트)아크릴레이트와 존재하는 경우, 상기 (R)-디히드로에트로핀, 또는 그의 염, 또는 수화물은 극한의 강제 조건하에서도 결정화하는 경향을 보이지 않았다. 이는 상기 폴리(메트)아크릴레이트가 알킬 아크릴레이트 모노머 및/또는 알킬 메타크릴레이트 모노머로 구성된 경우 특히 그러하다.

[0111] 본 발명의 약제-함유 층은 선택적으로 제2 폴리머를 포함한다. 다른 폴리머의 대표적인 예로는 실리콘 폴리머 가령 폴리디메틸실록산 및 폴리메틸페닐실록산 및 고무 폴리머 가령 폴리이소부틸렌 및 스티렌-이소프렌-스티렌

블록 코폴리머를 포함한다. 바람직하게, 그러나, 폴리(메트)아크릴레이트는 상기 약제-함유 층에 존재하는 유일한 폴리머이다. 이는 보관 능력이 가장 긴 패치를 수득하기 때문에 유리하다.

[0112] 본 발명의 약제-함유 층은 침투 증강제를 더 포함할 수 있다. 그러므로, 일부 구체예에서, 상기 약제-함유 층은 피부 침투 증강제 (skin permeation enhancer)를 더 포함한다. 상기 침투 증강제는 바람직하게 C<sub>1-20</sub> 1가 (monohydric) 또는 다가 (polyhydric) 알콜, C<sub>2-20</sub> 지방산, C<sub>2-20</sub> 지방산의 에스테르 및 C<sub>1-20</sub> 1가 또는 다가 알콜, 우레아, 피롤리딘 유도체, 시클릭 (cyclic) 모노테르펜, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 시클로텍스트린 또는 칼슘 티오글리콜레이트이다.

[0113] 침투 증강제의 대표적인 예로는 메틸 알콜, 에틸 알콜, 프로필 알콜, 이소프로필 알콜, 부틸 알콜, 헵틸 알콜, 옥틸 알콜, 카프릴 알콜, 노닐 알콜, 데실 알콜, 운데실 알콜, 라우릴 알콜, 트리데실 알콜, 미리스틸 알콜, 펜타데실 알콜, 세틸 알콜, 헥사데실 알콜, 헵타데실 알콜, 스테아릴 알콜, 올레일 알콜, 노나데실 알콜, 에이코실 알콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3 부타디올, 글리세린, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 에난트산, 카프릴산, 펠라곤산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 벤조산, 살리실산, 락트산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 프탈산, 미리스틸 락테이트, 세틸 락테이트, 라우릴 락테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 미리스틸 미리스테이트, 우레아, 티오우레아, 2-피롤리돈, 1-메틸-2-피롤리돈, 5-메틸-2-피롤리돈, 1, 5-디메틸 피롤리돈, 1-에틸 피롤리돈, 멘톨, 리모넨 및 α-테르페놀을 포함한다. 침투 증강제의 부가의 예로는 올레산, 트리아세틴, 레볼린산, 도데칸올 및 라우릴 락테이트를 포함한다.

[0114] 바람직하게 상기 침투 증강제는 올레산, 올레일 알콜, 트리아세틴, 레볼린산, 도데칸올 및 라우릴 락테이트로부터 선택된다. 특히 바람직하게 상기 침투 증강제는 올레산, 올레일 알콜 및 트리아세틴으로부터 선택된다. 상기 증강제는 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물의 플럭스를 증가시키고, 또한 강제 조건 하에서도 안정한 패치를 제공하는 것이 밝혀졌다. 하나 초과와 침투 증강제들의 혼합물이 사용될 수 있다. 예를 들면, 하기의 둘 이상의 혼합물이 사용될 수 있다: 올레산, 올레일 알콜, 트리아세틴, 레볼린산, 도데칸올 및 라우릴 락테이트. 혼합물이 사용되는 특정 구체예에서, 올레산, 올레일 알콜 및 트리아세틴으로부터 선택된 둘 이상의 증강제가 사용된다.

[0115] 더 바람직한 구체예에서, 상기 약제-함유 층은 침투 증강제를 포함하지 않는다.

[0116] 상기 약제-함유 층은 선택적으로 침투-지속제를 포함할 수 있다. 바람직하게 상기 침투 지속제는 C<sub>12-32</sub> 탄화수소, C<sub>12-32</sub> 알콜, 글리콜, C<sub>6-32</sub> 지방산, C<sub>6-32</sub> 지방산 에스테르, 식물성 오일, 동물성 오일, 고무, 폴리우레탄, 실리콘 수지, 수-용해성 폴리머 화합물, 셀룰로스, 우레아, 시클로텍스트린, 증점제, 클레이, 젤화제 (gelling agent), 현탁제 및 유화제이다.

[0117] 침투-지속제의 대표적인 예는, 다양한 탄화수소, 분지쇄형 파라핀들의 혼합물인, 액체 파라핀, 고체 파라핀, 화이트 바셀린 (white Vaseline), 라우릴 알콜, 트리데실 알콜, 미리스틸 알콜, 펜타데실 알콜, 세틸 알콜, 헥사데실 알콜, 헵타데실 알콜, 스테릴 알콜, 올레일 알콜, 노나데실 알콜, 에이코실 알콜, 세틸 알콜, 멜리실 (melissyl) 알콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리메틸렌 글리콜, 1,3-부탄 디올, 폴리에틸렌 글리콜 및 낮은 중합도의 폴리에틸렌 글리콜 가령 Macrogol 400 (상표명) 및 높은 중합도의 폴리에틸렌 글리콜, 가령 Macrogol 4000 (상표명)을 적합한 비율로 혼합시킴으로써 수득된 혼합물, 카프로산, 에난트산 (enanthic acid), 카프릴산, 펠라르곤산 (pelargonic acid), 카프르산, 운데실산, 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 헵타데실산, 스테아르산, 올레산, 노나데카노산, 아라키돈산, 리놀레산, 리놀렌산, 베헨산, 리그노세르산, 세로트산, 헵타코사노산, 몬타노산, 멜리시산, 라세르산, 엘라이드산, 브라시드산, 미리스틸 팔미테이트, 미리스틸 스테아레이트, 미리스틸 미리스테이트, 세틸 리그노세레이트, 라세릴 세로테이트, 라세릴 라세레이트, 동물 기원의 천연 왁스 (예를 들어 밀랍, 고래 왁스 또는 세라믹 왁스), 식물-유래 천연 왁스 (예를 들어 카르나우바 왁스, 칸텔릴라 왁스), 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노-올레에이트, 글리세릴 디라우레이트, 글리세릴 디미리스테이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세릴 트리미리스테이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 캐스터 오일 (castor oil), 올리브 오일, 대두유, 참깨유, 아몬드유, 홍화씨유, 면실유, 투르펜틴 (turpentine), 수소화 식물성 오일, 밉크 오일, 난황유, 스쿠알란, 스쿠알렌, 라놀린 유도체, 천연 고무, SBS 부틸 고무, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐 알콜 에테르, 폴리우레탄, 폴리아미드, 에틸렌-비닐 아세테이트 코폴리머, 디메틸 폴리실록산, 폴리이소프렌 고무, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 코폴리머, 스티렌 부타디엔 고무, 폴리이소부틸

렌, 부틸렌 고무, 폴리아크릴산 또는 그의 염, 아크릴산 에스테르-아크릴산 코폴리머, 폴리-비닐 알콜, 폴리비닐 피리딘, 히드록시프로필 셀룰로스 및 그의 가교된 버전, 소듐 알지네이트, 아라비아검, 펙틴, 트라가칸트 검, 에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 전분, 벤토나이트 (bentonite) 및 Veegum HV를 포함한다.

- [0118] 바람직하게, 그러나, 상기 약제-함유 층은 침투 지속제를 포함하지 않는다. 특히 바람직하게 상기 약제-함유 층은 전술한 바와 같은 침투 지속제를 포함하지 않는다. 이는 본 발명의 패치의 장점이다. 이는 상기 패치의 성분들 사이에서 양립성 (compatibility) 문제를 최소화하고, 그의 디자인 및 최적화를 단순화한다.
- [0119] 본 발명의 약제-함유 층은 다른 기존의 부형제, 예를 들어 점착부여제 (tackifiers), pH 조절제, 충전제, 연화제, 산화방지제, 및 점도 변형제를 더 포함할 수 있다. 이러한 부가의 부형제는 상기 약제-함유 층의 전체 중량에 기반하여 바람직하게 30 %wt 미만, 더 바람직하게 20 %wt 미만, 더욱 바람직하게 10 %wt 미만의 양으로 첨가된다.
- [0120] 상기 약제-함유 층에 존재하는 점착제는 상기 시스템이 적용되는 온도 범위에서 그 점착 특성을 나타내지 않는 경우, 점착부여제가 바람직하게 첨가된다. 적합한 점착부여제는 테르펜-기반 수지 또는 석유-기반 수지 가령 고리지방족 (alicyclic) 포화된 탄화수소 수지를 포함한다. 상기 점착부여제의 연화점은 바람직하게 60-160 °C 이다. 바람직하게, 그러나, 상기 약제-함유 층은 점착부여제를 포함하지 않는다.
- [0121] 상기 약제-함유 층의 pH는 바람직하게 6-8의 범위, 더 바람직하게 7-7.8의 범위이다. 상기 약제-함유 층의 pH가 6 이하인 경우, (R)-디히드로에토프린, 또는 그의 염, 또는 수화물의 피부경유 흡수가 감소되는 경향이 있을 것이다. 상기 약제-함유 층의 pH가 8 초과하면, 피부 자극의 위험이 증가되는 경향이 있을 것이다. 상기 약제-함유 층의 pH는 예를 들면, 제거가능한 이형 라이너를 제거시키고, 3.48 cm<sup>2</sup>의 실제 면적을 갖는 상기 패치의 시료를 20 ml의 바이알에 넣고, 20 ml의 정제수를 상기 바이알에 넣고, 상기 바이알을 3일 동안 150 rpm으로 교반하고, pH 미터 (Meter)를 사용하여 수득된 액체를 측정함으로써 측정될 수 있다. 상기 pH가 상기 범위를 벗어난다면, pH 조절제를 사용하여 변형시킬 수 있다. 적합한 pH 조절제는 유기 또는 무기 산, 유기 또는 무기 산 금속염, 금속 히드록시드 및 금속 옥시드를 포함한다. 알칼리 금속 및 알칼리 토금속이 유기 또는 무기 산 염을 위한 금속으로 사용될 수 있다. pH 조절제의 일부 특정 예는 소듐 락테이트, 소듐 아세테이트, 소듐 히드록시드, 또는 아세트산 염 및 아세트산의 조합이다. 바람직하게, 그러나, 상기 약제-함유 층은 pH 조절제를 포함하지 않는다.
- [0122] 본 발명의 약제-함유 층에 포함될 수 있는 적합한 충전제의 예로는 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 벤토나이트 및 락토스를 포함한다. 바람직하게, 그러나, 상기 약제-함유 층은 충전제를 포함하지 않는다.
- [0123] 연화제가 상기 약제-함유 층에 포함될 수 있다. 적합한 연화제의 대표적인 예로는 액체 파라핀, 액체 폴리부텐, 액체 이소프렌, 스쿠알란 및 스쿠알렌 또는 식물성 오일 (예를 들면, 수소화 캐스터 오일, 면실유, 팜유 및 코코넛유)을 포함하는 극성유 (polar oils)를 포함한다. 바람직하게, 그러나, 상기 약제-함유 층은 연화제를 포함하지 않는다.
- [0124] 산화방지제가 (R)-디히드로에토프린, 또는 그의 염, 또는 수화물, 및/또는 상기 점착제의 분해를 최소화하기 위해 상기 약제-함유 층에 존재할 수 있다. 기존의 산화방지제, 예를 들어 토크페놀, 부틸화된 히드록시아니솔, 아스코르빌 팔미테이트 및 아스코르빌 스테아레이트가 사용될 수 있다. 바람직하게, 그러나, 상기 약제-함유 층은 산화방지제를 포함하지 않는다.
- [0125] 상기 약제-함유 층에 존재할 수 있는 적합한 점도 변형제의 예로는 셀룰로스 유도체 및 천연 또는 합성 검, 가령 구아검 및 트라가칸트를 포함한다. 바람직하게, 그러나, 상기 약제-함유 층은 점도 변형제를 포함하지 않는다.
- [0126] 본 발명의 바람직한 패치에서 상기 약제-함유 층은 비-수성이고, 즉 기본적으로 수분을 포함하지 않는다. 바람직하게 상기 약제-함유 층의 수분 함량은 상기 약제-함유 층의 전체 중량에 기반하여 10%를 초과하지 않는다.
- [0127] 특히 바람직하게, 상기 약제-함유 층은 (R)-디히드로에토프린 (dihydroetorphine), 폴리(메트)아크릴레이트 및 선택적으로 침투 증강제로 구성된다.
- [0128] 바람직하게 상기 약제-함유 층은, 상기 약제-함유 층의 구성성분들의 건조 중량에 기반하여, 1 내지 10 %wt, 및 더 바람직하게 3 내지 7.5 %wt, 및 더욱 바람직하게 4 내지 6 %wt의, 디히드로에토프린 또는 그의 염 또는 수화물을 포함한다. 바람직하게 상기 약제-함유 층은, 상기 약제-함유 층의 구성성분들의 건조 중량에 기반하여,

70 내지 99 %wt의 폴리(메트)아크릴레이트, 더 바람직하게 90 내지 97.5 %wt, 및 더욱 바람직하게 92.5 내지 95.5 %wt를 포함한다. 바람직하게 상기 약제-함유 층은, 상기 약제-함유 층의 구성성분들의 건조 중량에 기반하여, 0 내지 15 %wt 및 더 바람직하게 5 내지 10 %wt의 침투 증강제를 포함한다.

- [0129] 상기 배킹층은 상기 패치에 존재하는 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물, 및 임의의 다른 활성제에 불침투성인 것인 바람직하다. 바람직하게 상기 배킹층은 폐쇄성 (occlusive)이다. 상기 배킹층은 바람직하게 보호 커버 (protective cover)로서 제공되고, 또한 지지 (support) 기능을 제공할 수 있다. 바람직하게 상기 배킹층은 가요성 (flexible)이어서, 환자의 움직임에 깨지지 않고 대응할 수 있다. 상기 배킹층은 바람직하게 상기 약제-함유 층의 한면에 적용된다.
- [0130] 상기 배킹층은 필름, 천 (fabric), 발포 시트 (foamed sheet), 미세다공성 시트 (microporous sheet), 직물 (textile fabrics), 호일 (foil) 또는 상기의 적층체를 포함하는 다른 물질의 범위로부터 형성될 수 있다. 바람직하게, 그러나, 상기 배킹층은 필름, 예를 들어 폴리머 필름이다. 특히 바람직한 배킹층은 폴리에틸렌 (예를 들어 고 및 저 밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌), 플루오로폴리머 (예를 들어 폴리테트라플루오로에틸렌), 나일론, 셀룰로스 유도체, 에틸렌-비닐 아세테이트, 비닐 아세테이트, 폴리비닐클로라이드, 폴리우레탄, 폴리에스테르 (예를 들어 폴리에틸렌 프탈레이트, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 또는 폴리에틸렌 나프탈레이트), 금속 호일 (예를 들어 알루미늄) 및 상기의 적층체를 포함한다.
- [0131] 바람직한 배킹층은 적층체이다. 다른 특성들을 갖는 물질들을 조합하여 특성들이 매력적으로 균형을 이룬 적층체를 제공할 수 있기 때문에 적층체가 일반적으로 바람직하다. 특히 바람직한 적층체는 폴리에틸렌, 폴리에스테르 및 금속을 포함한다.
- [0132] 적합한 배킹층은 3M과 같은 공급자로부터 상업적으로 이용가능하다. Scotchpak 9738은 바람직한 배킹층의 예이다.
- [0133] 본 발명의 바람직한 패치는 또한 제거가능한 이형 라이너를 포함한다. 상기 제거가능한 이형 라이너는 상기 패치를 환자에게 적용하기 전에 제거된다. 상기 제거가능한 층이 바람직하게 상기 배킹층에 대해 약제-함유 층의 반대면에 적용된다.
- [0134] 상기 이형 라이너는 바람직하게 폴리에틸렌 (예를 들어 고 및 저 밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌), 플루오로폴리머 (예를 들어 폴리테트라플루오로에틸렌), 나일론, 셀룰로스 유도체, 에틸렌-비닐 아세테이트, 비닐 아세테이트, 폴리비닐클로라이드, 폴리우레탄, 폴리에스테르 (예를 들어 폴리에틸렌 프탈레이트, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 또는 폴리에틸렌 나프탈레이트) 및 상기의 적층체를 포함한다. 바람직하게 상기 이형 라이너는 실리콘, 플루오로폴리머 또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0135] 일부 바람직한 이형 라이너는 폴리에스테르, 구체적으로 폴리에틸렌 테레프탈레이트를 포함한다. 다른 바람직한 이형 라이너는 실리콘 및/또는 플루오로폴리머 (예를 들어 테플론 (Teflon)) 코팅을, 특히 바람직하게 상기 약제 함유 층과 접촉하는 상기 이형 라이너의 면에 포함한다. 상기 코팅은 예를 들면, 전술한 바와 같은 이형 라이너에 제공될 수 있다. 상기 실리콘 또는 플루오로폴리머 코팅은 부착되는 상기 약제-함유 층을 손상시키지 않고 상기 이형 라이너를 용이하게 제거할 수 있다.
- [0136] 적합한 이형 라이너는 공급자, 예를 들어 Loparex 및 3M으로부터 상업적으로 이용가능하다. Loparex Primeliner FL 2000 및 Scotchpak 1022 이형 라이너는 바람직한 이형 라이너의 예이다.
- [0137] 개별의 접착제 층이 존재하는 경우, 이는 바람직하게 감압 접착제를 포함한다. 바람직한 감압 접착제는 스티렌-기반 블록 코폴리머, 폴리비닐 아세테이트, 폴리(이소)부틸렌, 천연 및 합성 고무, 폴리우레탄, 폴리이소프렌, 오르가노폴리실록산 및 폴리(메트)아크릴레이트로부터 선택된다. 더욱 바람직하게 상기 감압 접착제는 스티렌-기반 블록 코폴리머, 폴리이소부틸렌, 오르가노폴리실록산 및 폴리(메트)아크릴레이트, 더 바람직하게 오르가노폴리실록산 및 폴리(메트)아크릴레이트로부터 선택된다. 폴리(메트)아크릴레이트는 특히 바람직하다. 바람직하게 상기 약제-함유 층에서와 같이 동일한 접착제가 상기 층에 존재한다.
- [0138] 스티렌-기반 블록 코폴리머의 대표적인 예로는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 코폴리머, 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 코폴리머, 스티렌-에틸렌/부틸렌-블록 코폴리머 및 스티렌-이소부틸렌-스티렌 블록 코폴리머를 포함한다. 스티렌-이소부틸렌-스티렌 블록 코폴리머가 특히 바람직하다. 적합한 스티렌-기반 블록 코폴리머는 예를 들어 Henkel로부터 상업적으로 이용가능하다. Duro Tak 87-6911은 적합한 스티렌-기반 블록 코폴리머의 예이다.
- [0139] 폴리부틸렌은 폴리부틸렌 및/또는 폴리이소부틸렌을 포함할 수 있다. 폴리이소부틸렌이 바람직하다. 적합한

폴리이소부틸렌 폴리머는 예를 들어 Henkel로부터 상업적으로 이용가능하다. Duro Tak 87-618A는 적합한 폴리이소부틸렌의 예이다.

- [0140] 본 발명에서 사용하기에 적합한 오르가노폴리실록산은 폴리디메틸실록산 및 폴리디메틸디페닐실록산을 포함한다. 적합한 오르가노폴리실록산은 Dow Corning Corporation으로부터 상표명 BIO-PSA로 상업적으로 이용가능하다. BIO-PSA 7-4302가 특히 바람직하다.
- [0141] 바람직한 폴리(메트)아크릴레이트는 상기 약제-함유 층에 관련하여 전술한 것이다.
- [0142] 분리 층이 존재하는 경우, 상기 분리 층은 바람직하게 상기 패치에 존재하는 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물, 및 임의의 다른 활성 성분에 불침투성인 폴리머를 포함한다. 특히 바람직한 분리 층은 폴리올레핀 (예를 들어 고 및 저 밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌), 플루오로폴리머 (예를 들어 폴리테트라플루오로에틸렌), 나일론, 셀룰로스 유도체, 에틸렌-비닐 아세테이트, 비닐 아세테이트, 폴리비닐클로라이드, 폴리우레탄, 폴리에스테르 (예를 들어 폴리에틸렌 프탈레이트, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 또는 폴리에틸렌 나프탈레이트), 및 상기의 적층체를 포함한다.
- [0143] 상기 약제-함유 층의 두께는 바람직하게 20-150 미크론, 더 바람직하게 30 내지 120 미크론 및 더욱 바람직하게 40-100 미크론이다. 20 미크론 미만의 약제-함유 층 두께는 피부를 통한 약제의 불충분한 플럭스를 초래하는 경향이 있고, 150 미크론 초과 두께는 상기 패치가 너무 두꺼워서 착용 및 사용에 매력적이지 않게 될 것이다.
- [0144] 상기 배킹층은 임의의 적합한 두께일 수 있어서, 원하는 보호 및 지지 기능을 제공할 것이다. 원하는 물질 및 두께는 당업자에게는 명백할 것이지만, 40 내지 70 미크론의 범위에 있을 것이다. 유사하게, 상기 제거가능한 이형 라이너는 적용하기 전에 상기 접착체 층에 필요한 보호를 제공하는 임의의 적합한 두께일 수 있다. 원하는 물질 및 두께는 당업자에게 명백할 것이지만, 80 내지 120 미크론의 범위에 있을 수 있다. 당업자는 상기 경피 패치에 존재하는 임의의 분리 층 및/또는 접착체 층에 대해 적합한 두께를 용이하게 결정할 것이다.
- [0145] 상기 패치의 전체 두께는 바람직하게 100 내지 350 미크론, 더 바람직하게 150 내지 300 미크론 및 더욱 바람직하게 200 내지 250 미크론이다.
- [0146] 본 발명의 바람직한 경피 패치는 2 내지 64 cm<sup>2</sup>, 더 바람직하게 4 내지 64 cm<sup>2</sup> 및 더욱 바람직하게 6.25 내지 36 cm<sup>2</sup>의 피부 접촉 표면적을 갖는다. 상기 패치는 임의의 형태, 예를 들어 정사각형, 직사각형, 원형 또는 타원형으로 형성될 수 있다. 상기 패치는 비-기하학적 형태를 가질 수 있다.
- [0147] 본 발명의 바람직한 경피 패치에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 농도는 0.01 내지 0.50 mg/cm<sup>2</sup>, 더 바람직하게 0.1 내지 0.45 mg/cm<sup>2</sup> 및 더욱 바람직하게 0.2 내지 0.4 mg/cm<sup>2</sup>이다. 부가의 바람직한 경피 패치에서, (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 농도는 0.5 내지 12 mg/패치, 더 바람직하게 1 내지 10 mg/패치 및 더욱 바람직하게 2 내지 8 mg/패치이다.
- [0148] 본 발명의 경피 패치는 바람직하게 3 내지 7일 패치이다. 이는 상기 패치가 치료적으로 유효한 양의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물을, 상기 패치가 제거될 필요가 있고 새로운 패치를 붙이기 전에, 3-7일 동안 전달할 수 있다는 것을 의미한다. 바람직하게 본 발명의 패치는 7일 패치이다. 이러한 패치는 환자가 패치를 1주일 당 1회만 갈아주기 때문에 매우 바람직하다. 그러므로, 바람직한 패치는, 예를 들어 환자의 피부에 적용될 때, 치료적으로 유효한 양의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물을, 적어도 72시간 및 더 바람직하게 72-168시간 동안 제공한다.
- [0149] 본 발명의 바람직한 패치는 (예를 들어 실시예에서 결정되는 바와 같이) 피절된 (dermatomised) 인간 피부를 사용하여 Franz 셀 (cell)에서 테스트될 때 22 내지 72시간 동안 0.3 내지 0.9 μg/cm<sup>2</sup>/h, 더 바람직하게 0.5 내지 0.9 μg/cm<sup>2</sup>/h 및 더욱 바람직하게 0.7 내지 0.9 μg/cm<sup>2</sup>/h의, (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 정상 상태 (steady state) 인 비트로 플럭스를 갖는다. 본 발명의 특히 바람직한 패치는 25 cm<sup>2</sup>이고, 6.25 mg의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물/패치를 포함하고, (예를 들어 실시예에서 결정되는 바와 같이) 피절된 인간 피부를 사용하여 Franz 셀에서 테스트될 때 22 내지 72시간 동안 0.3 내지 0.9 μg/cm<sup>2</sup>/h, 더 바람직하게 0.5 내지 0.9 μg/cm<sup>2</sup>/h 및 더욱 바람직하게 0.7 내지 0.9 μg/cm<sup>2</sup>/h의, (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 정상 상태 인 비트로 플럭스를 갖는다.

- [0150] 본 발명의 바람직한 패치는 보관 안정성이 있다. 바람직하게 본 발명의 패치는 물리적으로 안정하다. 바람직하게 본 발명의 패치는 화학적으로 안정하다.
- [0151] 물리적 안정성의 기여는 상기 억제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화의 발생시에 나타날 수 있고, 현미경으로 관찰될 수 있다. 이러한 결정화는 일단 결정이 형성되면 상기 억제-함유 층에 상기 결정이 재용해될 가능성이 매우 낮기 때문에 바람직하지 않다. 또한, (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물이 결정 형태로 존재하는 경우, 피부를 통해 이를 전달할 수 없다.
- [0152] 본 발명의 바람직한 패치는 밀봉 시스템에서 25 °C 및 60 % 상대 습도로 보관하는 동안 (예를 들어, 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에 개시되는 바와 같이) 상기 억제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 적어도 1주일, 더 바람직하게 2주일 및 더욱 바람직하게 4주일 동안 발생하지 않는 것으로 나타난 바와 같이 안정하다. 상기 조건하에, 가장 바람직한 패치는 최대, 예를 들어 52주일 동안 안정할 수 있다.
- [0153] 본 발명의 바람직한 패치는 밀봉 시스템에서 40 °C 및 75 % 상대 습도로 보관하는 동안 (예를 들어, 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에 개시되는 바와 같이) 상기 억제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 적어도 1주일, 더 바람직하게 2주일 및 더욱 바람직하게 4주일 동안 발생하지 않는 것으로 나타난 바와 같이 안정하다. 상기 조건하에, 가장 바람직한 패치는 최대, 예를 들어 52주일 동안 안정할 수 있다.
- [0154] 본 발명의 부가의 바람직한 패치는 밀봉 시스템에서 6-8 °C로 보관하는 동안 (예를 들어, 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에 개시되는 바와 같이) 상기 억제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 적어도 1주일, 더 바람직하게 2주일 및 더욱 바람직하게 4주일 동안 발생하지 않는 것으로 나타난 바와 같이 안정하다. 상기 조건하에, 가장 바람직한 패치는 최대, 예를 들어 52주일 동안 안정할 수 있다.
- [0155] 본 발명의 바람직한 패치는 밀봉 시스템에서 60 °C로 보관하는 동안 (예를 들어, 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시예에 개시되는 바와 같이) 상기 억제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 적어도 6일 동안 발생하지 않는 것으로 나타난 바와 같이 안정하다. 상기 조건하에, 가장 바람직한 패치는 최대, 예를 들어 30일 동안 안정할 수 있다.
- [0156] 본 발명의 바람직한 패치는 적어도 72시간, 더 바람직하게 적어도 120시간 및 더욱 바람직하게 적어도 168시간 동안 인간 피부에 부착된다. 상기 패치는, 예를 들면, 72 내지 336 시간, 더 바람직하게 96 내지 240 시간 및 더욱 바람직하게 120 내지 168 시간 동안 인간 피부에 부착될 수 있다.
- [0157] 패치의 부착은 또한 실시예에서 개시되는 바와 같이 Zwick/Roell 장치를 사용하여 스테인레스 스틸 표면으로부터 그의 박리 강도 (peel strength)를 측정함으로써 테스트될 수 있다. 그의 억제-함유 층에 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물을 포함하는 본 발명의 패치의 박리 강도가 상기 억제-함유 층에 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물이 결여된 동일한 패치와 비교될 수 있다. 이는 결정될 상기 억제-함유 층의 점착성에 대한 상기 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물의 상대적 영향을 가능하게 한다. 본 발명의 바람직한 패치는 그의 억제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물의 부재를 제외하고는 동일한 시스템의  $\pm 30\%$ , 더 바람직하게  $\pm 25\%$  및 더욱 바람직하게  $\pm 10\%$ 의 박리 강도를 갖는다.
- [0158] 본 발명의 부가의 구체예에서, 상기 경피 패치는:
- [0159] (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 점착제를 포함하는 억제-함유 층; 및
- [0160] 배킹층을 포함하고;
- [0161] 상기 패치는 3 내지 7일 패치이다.
- [0162] 본 발명의 더 부가의 구체예에서, 상기 경피 패치는:
- [0163] (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 점착제를 포함하는 억제-함유 층; 및
- [0164] 배킹층을 포함하고;
- [0165] 상기 패치는 (예를 들어 환자의 피부에 적용될 때) 치료적으로 유효한 양의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물을, 적어도 72시간 동안 제공한다.

- [0166] 본 발명의 더 부가의 구체예에서, 상기 경피 패치는:
- [0167] (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물, 및 감압 접착제를 포함하는 약제-함유 층; 및
- [0168] 배킹층을 포함하고;
- [0169] 밀봉 시스템에서 60 °C로 보관하는 동안 (예를 들어, 현미경 관찰에 의해 결정되는 바와 같이, 바람직하게 실시 예에 개시되는 바와 같이) 상기 약제-함유 층에서 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염 또는 수화물의 결정화가 적어도 1주일 동안 발생하지 않는다.
- [0170] 상기 패치에서 상기 감압 접착제는 바람직하게 폴리머 및 더 바람직하게 스티렌-기반 블록 코폴리머, 폴리비닐 아세테이트, 폴리(이소)부틸렌, 천연 및 합성 고무, 폴리우레탄, 폴리이소프렌, 오르가노폴리실록산 및 폴리(메트)아크릴레이트로부터 선택된 폴리머이다. 더욱 바람직하게 상기 감압 접착제는 스티렌-기반 블록 코폴리머, 폴리이소부틸렌, 오르가노폴리실록산 및 폴리(메트)아크릴레이트 및 더욱 바람직하게 오르가노폴리실록산 및 폴리(메트)아크릴레이트로부터 선택된다. 폴리(메트)아크릴레이트가 특히 바람직하다.
- [0171] 적합한 접착제의 대표적인 예는 전술한 것이다.
- [0172] 본 발명의 패치는 기존의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면 상기 패치는, 용매 중 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물 및 감압 접착제, 예를 들어 폴리(메트)아크릴레이트의 용액으로 배킹층을 코팅하고, 상기 코팅된 층으로부터 용매를 제거하여 상기 약제-함유 층을 형성하고, 그 위에 이형 라이너를 적용함으로써 제조될 수 있다. 대안의 방법에서, 상기 패치는, 용매 중 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물 및 감압 접착제, 예를 들어 폴리(메트)아크릴레이트의 용액으로 이형 라이너를 코팅하고, 상기 코팅된 층으로부터 상기 용매를 제거하여 상기 약제-함유 층을 형성하고, 그 위에 배킹층을 적용함으로써 제조된다. 바람직한 방법은 결과의 층상 구조를 원하는 크기 및/또는 형태로 커팅 (cutting)하는 단계를 더 포함한다. (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물의 용액의 제조를 위한 바람직한 용매는 에틸아세테이트, 헥산, 헵탄, 아세틸아세톤, 톨루엔, 이소프로판올, 메탄올 및 그의 혼합물을 포함한다. 에틸아세테이트는 특히 바람직한 용매이다. 상기 코팅된 약제-함유 층에서 상기 용매를 제거하기 위한 바람직한 건조 조건은 60 내지 120 °C에서 예를 들어 5 내지 30분이다.
- [0173] 본 발명의 패치는 의약, 구체적으로 통증 치료에 사용될 수 있다. 통증 치료를 필요로 하는 환자에서 통증을 치료하는 방법은: 상기에 개시된 바와 같은 패치를 상기 피험체에게 적용하는 단계를 포함한다. 상기 패치는 치료적 양의 (R)-디히드로에토르핀, 또는 그의 염, 또는 수화물을 피부를 통해 혈류로 경피로 전달한다. 바람직하게 상기 패치가 적어도 72시간 동안 적용된다.
- [0174] 발명의 상세한 설명
- [0175] 도 1a를 참조하면, 이는 환자의 피부 상에 놓일 준비가 된 본 발명의 경피 패치를 나타낸다. 상기 패치(1)는 2개 층의 적층체이다. (R)-디히드로에토르핀에 실질적으로 불침투성인 상부 배킹층(2) 및 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제 층(3). 상기 배킹층(2)은 상기 패치의 상부를 한정하고, 상기 약제 층(3)을 위한 보호 커버로서 제공된다.
- [0176] 도 1b를 참조하면, 이는 본 발명의 경피 패치를 패키징 및 보관에 적합한 형태로 나타낸다. 상기 패치(10)는 3개 층의 적층체이다. 상부 배킹층(2), (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물 및 폴리(메트)아크릴레이트 접착제를 포함하는 약제 층(3) 및 제거가능한 이형 라이너(4). 사용 전에, 상기 제거가능한 이형 라이너(4)가 제거되어 접착제를 포함하는 약제 층(3)을 노출시켰다. 이를 환자의 피부에 적용한다.
- [0177] 도 2a, 2b 및 2c는 각각 패키징 및 보관에 적합한 형태의 대안의 패치 구조를 나타낸다.
- [0178] 도 2a는 단일 약제 층을 포함하는 또다른 경피 패치를 나타낸다. 도 1b의 패치와 비교하여, 그러나, 상기 패치는 부가의 접착제 층(6) 및 분리 층(5)을 포함한다. 상기 분리 층(5)이 상기 약제-함유 층(3)의 상부에 형성되고, 상기 접착제 층(6)이 결과의 구조 주위에 형성된다. 그러므로, 상기 접착제 층(6)은, 이형 라이너(4)와 함께, 상기 약제-함유 층(3) 및 상기 분리 층(5)을 내포 또는 캡슐화한다. 상기 배킹층(2)이 상기 접착제 층(6)의 상부에 형성된다. 상기 이형 라이너(4)는 상기 약제-함유 층(3) 및 상기 약제-함유 층을 둘러싸는 접착제 층(6)의 하부면과 접촉시킨다. 이러한 배열에서, 상기 약제-함유 층은 예를 들면 상기 약제의 용액의 저장소 (reservoir)를 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 통상적으로 사용 시에 약제가 통과하여 피부에 도달하는 막(7)이 존재할 수 있다.

[0179] 도 2b는 다수의 약제 층들을 포함하는 패치를 나타낸다. 그러므로 상기 패치는 상부 배킹층(2), (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물 및 폴리(메트)아크릴레이트 접착제를 포함하는 제1 약제 층(6), 분리 층(속도 제한 막)(5), 약제 및 감압 접착제를 포함하는 제2 약제 함유 층(3) 및 이형 라이너(4)를 포함한다. 상기 약제는 선택적으로 (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물일 수 있다.

[0180] 도 2c는 상부 배킹층(2), (R)-디히드로에토르핀 또는 그의 염 또는 수화물 및 폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 약제-함유 층(3), 분리 층(속도 제한 막)(5), 접착제 층(6) 및 이형 라이너(4)를 포함하는 패치를 나타낸다.

**도면의 간단한 설명**

[0181] 도 1a 및 1b는 본 발명의 경피 패치의 도식도를 나타내고;  
 도 2a, 2b 및 2c는 본 발명의 대안의 경피 패치의 도식도를 나타내고;  
 도 3은 시드 결정 (seed crystal)을 경피 패치에 제공하는 방법을 도시하고;  
 도 4는 인 비트로 침투 모델에서 피절된 인간 피부에 침투된 (R)-DHE 및 부프레노르핀의 양을 나타내고;  
 도 5는 인 비트로 침투 모델에서 프로토타입 패치로부터 침투된 (R)-DHE 및 부프레노르핀의 양을 나타내고; 및  
 도 6은 인 비트로 침투 모델에서 7일내에 프로토타입 패치로부터 침투된 (R)-DHE 및 부프레노르핀의 양을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0182] 실시예  
 [0183] 물질 및 장치  
 [0184] 약제  
 [0185] (R)-DHE가 합성 경로에 의해 제조되었다. (R)-DHE의 제조를 위한 적합한 합성 경로가 알려져 있다. 이는 또한 상업적으로 이용가능하다.

**표 1**

|           |  |
|-----------|--|
| [0186] 명칭 | (R)-디히드로에토르핀 (R-DHE)                                   |
| 화학명       | 7,8-디히드로-7a-[1-(R)-히드록시-1-메틸부틸]-6,14-엔도-에타노테트라히드로-오리파빈 |
| CAS No.   | 14357-76-7   |
| 분자량       | 413.55   |
| 키랄성/입체화학  | 5R, 6R, 7R, 9R, 13S, 14S, 19R 배열을 갖는 단일 이성질체이다.        |
| 상세        | 백색 내지 희백색 결정 고형물                                       |
| 용해도       | 수중 불용성, 에탄올 및 아세톤 중 일부 가용성 및 디클로로메탄 중 용이하게 용해됨         |
| pKa1      | 8.2 (3차 아민)  |
| pKa2      | 9.5 (방향족 히드록시)   |
| 용융점       | 205-207 °C (DSC에 의해 209 °C)                            |
| LogP      | 3.5 (중성 중)   |

[0187] 비교 테스트에서 사용된 부프레노르핀 염기가 McFarlan Smith에 의해 공급되었다.

**표 2**

[0188]

패치 물질

| 폴리머<br>(용매 시스템)                               | 타입                              | 기능         | 공급자         |
|---|---------------------------------|------------|-------------|
| DURO-TAK 87-9301<br>(에틸아세테이트)                 | 폴리(메트)아크릴레이트; OH 또는 COOH 관능기 없음 | 매트릭스, 접착제  | Henkel      |
| DURO-TAK 87-2510<br>(에틸아세테이트/헥산)              | 폴리(메트)아크릴레이트; OH 관능기 함유 모노머     | 매트릭스, 접착제  | Henkel      |
| DURO-TAK 87-618A<br>(헥산)                      | 폴리이소부틸렌                         | 매트릭스, 접착제  | Henkel      |
| Bio-PSA 4302<br>(에틸아세테이트)                     | 실리콘                             | 매트릭스, 접착제  | Dow Corning |
| DURO-TAK 87-6911<br>(톨루올/헵탄)                  | 스티렌-이소부틸렌-스티렌 고무                | 매트릭스, 접착제  | Henkel      |
| DURO-TAK 87-503A<br>(에틸아세테이트/헵탄/헥산/펜타디올)      | 아크릴-고무 하이브리드                    | 매트릭스, 접착제  | Henkel      |
| DURO-TAK 87-202A<br>(에틸아세테이트/이소프로판올/메탄올/펜타디올) | 폴리(메트)아크릴레이트; OH 또는 관능기 함유 모노머  | 매트릭스, 접착제  | Henkel      |
| Scotchpak 9738                                | 폴리에틸렌/알루미늄/폴리에스테르               | 배킹층<br>폐쇄성 | 3M          |
| Loparex Prime Liner FL 2000                   | 실리콘 코팅된 PET                     | 이형 라이너     | Loparex     |
| Scotchpak 1022                                | 플루오로폴리머 코팅된 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)     | 이형 라이너     | 3M          |

[0189]

용매

[0190]

모든 용매들이 Merck로부터 입수되었다.

표 3

[0191]

장치

| 장치   | 기능             | 공급자      |
|--|----------------|----------|
| 가변 주조 나이프를 구비한 드로우 다운 머신 (Draw down machine) | 용매 주조          | Erichsen |
| 자석 교반기                                       | 혼합             | IKA      |
| 오븐   | 건조             | Heraeus  |
| Marbach 나이프                                  | 단일 패치 절단 도구    | Marbach  |
| 광학 현미경                                       | (R)-DHE 결정의 확인 |          |

[0192]

테스트 방법

[0193]

- 다른 강제 조건 테스트하에 안정성

[0194]

약제의 과포화 (supersaturation)는 폴리머의 안정화 효과로 인해 폴리머의 존재하에 일어날 수 있다. 온도 및 습도와 같은 인자들의 불안정한 영향하에 제형의 보관 수명 동안 상기 약제는 재결정화될 수 있다. 강한 재결정화는 상기 매트릭스의 외관에서 명백한 변화 (백색 반점), 지정된 표면에 부착 능력의 감소 또는 상기 약제의 생체이용률의 감소를 수반할 수 있다. 한편, 결정의 형성은 상기 결정의 양, 크기 및 형태면에서 현미경으로 더 미묘하게 특정화될 수 있다.

[0195]

재결정화를 검사하기 위한 표준 절차에 있어서, 테스트된 배치 (batch)의 적층체로부터 6개의 필름이 편칭되었다 (예를 들면 5 cm<sup>2</sup>). 상기 배킹층을 벗겨 내지 않고 필름을 검사하기 위해서, 투명한 배킹 호일 (backing foil)을 사용하는 것이 유익하다. 상기 필름들 중 3개가 어떠한 변형 없이 파우치에 밀봉되었다. 다른 3개는 도 3에 도시된 바와 같이 상기 약제의 약간의 시드 결정과 제공되었다. 각 검사 후에 상기 필름이 재밀봉되었

다.

- [0196] 신속한 테스트 절차를 위해, 상기 필름은 동일한 방식으로 제조되었지만 페트리 디쉬에 1차 포장재없이 보관되었다.
- [0197] 재결정화 검사를 위한 표준 절차
- [0198] 상기 필름은 25 °C/60% 상대 습도, 40 °C/75% 상대 습도 또는 4-8 °C에서 최대 4주 동안 보관되었다. 매주마다 재결정화 검사를 위한 기준에 따라 실온에서 10분의 인큐베이션 시간 후에 하나의 배치의 모든 필름들이 검사되었다.
- [0199] 재결정화 검사를 위한 기준
- [0200] · 상기 필름의 표면 상의 얼룩 (육안)
- [0201] · 결정의 크기 (현미경)
- [0202] · 결정의 형태와 양 (현미경)
- [0203] ● 스트레스 안정성 테스트
- [0204] 60 °C에서 6일 동안의 단기 안정성은 약제와 폴리머 또는 다른 부형제의 양립성에 대한 제1 추적 (impression)을 얻는 좋은 수단이다. 그러므로, 상기 프로토타입 및 상응하는 플라시보 패치는 실온 및 60°C에서 6일 동안 밀봉된 파우치에 보관되었다. 플라시보 시료는 매트릭스로부터 기원하는 미지의 신호와 플라시보 신호를 정확하게 구별하기 위해 중요하다. 마지막으로 스트레스되지 않은 및 스트레스된 플라시보 및 verum 시료가 상기 약제 안정성을 평가하기 위해 함량 및 순도 HPLC-UV 방법으로 분석되었다.
- [0205] ● (R)-DHE의 결정을 위한 HPLC 방법
- [0206] 제조된 시료 및 표준 용액이 역상 HPLC 시스템 상에 주입되었다. 상기 활성 성분의 정량화는 외부 참조 표준에 반비례하였다.
- [0207] ● 3일 동안 인간 피부 침투 테스트
- [0208] 피부 준비
- [0209] 침투 실험에 사용된 인간 피부는 심미적 수술로부터 나왔다. 여성 기증자의 피부 (유방 또는 복부)는 성형외과에서 공급받았다. 도착 후에, 피부에 흉터 및 틈살이 없는지를 육안으로 확인하였다. 여성 피부는 남성 피부보다 모낭과 모발이 적다.
- [0210] 200-500 μm의 층 (OECD GUIDANCE NOTES ON DERMAL ABSORPTION에 따른 스플릿-두께)이 피부절편기 (dermatome)로 절단되었다. 상기 피부로부터 2.54 cm<sup>2</sup>의 둥근 조각을 뚫었다 (침투 면적 0.82 cm<sup>2</sup>).
- [0211] 투과 셀 (diffusion cell)은 공여 챔버 및 수용 구획으로 구성된다. 상기 피부가 상기 구획들 사이에 고정되었다. 모든 투과 셀의 침투 면적 (0.82 cm<sup>2</sup>)은 동일했다. 스태틱 셀 (static cell)은 유리로 만들어졌다. 시료 채취 및 부피 교체는 수동으로 수행되었다.
- [0212] 인-비트로 침투 방법 74 h
- [0213] 상기 패치-시료를 피절된 피부에 놓고, 수평 Franz-타입 투과 셀의 공여 구획 (5 mL)에 수용 매질 (포스페이트 완충액 pH 5.0, 0.1 % NaNO<sub>3</sub>)로 채웠다. 침투가 74시간에 걸쳐 32 °C ± 1 °C로 조절된 수조 또는 인큐베이터 온도에서 수행되었다. 각 시료채취 시점 (3, 6, 8, 22, 30, 46, 54, 74시간)에서, 수용 매질 0.5 mL를 수작업으로 꺼내어 0.5 mL의 바이알에 넣고, 신선한 수용 매질 0.5 mL로 교체했다. 침투 방법은 하기 표에 열거되었다. 상기 약제 및 참조물의 함량은 HPLC-UV에 의해 결정된다. 시료를 분석할 때까지 2-8 °C에서 보관하였다.

| 침투의 적용   | 상세                                       |
|----------|--|
| 피부 출처:   | 여성 인간 피부                                 |
| 공여체:     | API 패치                                   |
| 시료의 수:   | 각 프로토타입의 최소 n=6 (가능하다면)                  |
| 수용 매질:   | 포스페이트 완충액 pH 5.0 + 0.1% NaN <sub>3</sub> |
| 부피:      | 5 mL                                     |
| 침투 면적:   | 0.82 cm <sup>2</sup>                     |
| 침투 셀:    | 수평 Franz-타입 투과 셀                         |
| 시료채취 부피: | 0.5 mL                                   |
| 부피 교체:   | 0.5 mL                                   |
| 온도:      | 32°C ± 2°C                               |
| 교반 속도:   | 350 rpm                                  |
| 시료채취 시간: | 3, 6, 8, 22, 30, 46, 54 및 74 시간          |

[0214]

[0215] • 인-비트로 침투 방법 168 h

[0216] 모든 피부 침투가 피절된 인간 피부 시료의 수직 방향으로 Franz-셀에서 수행되었다. 조사된 패치 시료는 0.82 cm<sup>2</sup>의 크기를 갖는다.

[0217] 상기 투과 셀은 공여 챔버 및 수용 구획으로 구성되었다. 상기 피부를 상기 구획들 사이에 고정시켰다. 모든 투과 셀의 침투 면적 (0.82 cm<sup>2</sup>)은 동일하다. 상기 스테틱 셀은 유리로 만들어졌다. 완전 자동화된 시료채취 장치가 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 및 168 시간 후에 7일에 걸쳐서 상기 수용 매질로부터 시료를 채취하는데 사용되었다. 상기 시료 부피는 각 시료채취 절차 후에 신선한 매질로 교체되었다. 상기 시료채취 및 부피 교체는 오토 샘플러 (auto sampler)를 통해 수행되었고, 모든 파라미터가 하기 표에 요약되었다. Hanson AutoPlus™/Maximizer는 용해 테스트를 위한 정밀 주사기-펌프 시료채취 시스템이다. 상기 시료채취는 1회용 바늘을 통해 자동으로 수행되었다. 상기 시료 보틀링 (sample bottling)은 HPLC-바이알에서 자동으로 수행되었다. 상기 시료 중 약제 함량의 결정이 UV 검출을 구비한 HPLC에 의해 수행되었다.

| 침투의 적용   | 상세                                       |
|----------|--|
| 피부 출처:   | 여성 인간 피부                                 |
| 공여체:     | API 패치                                   |
| 시료의 수:   | 각 프로토타입의 최소 n=6 (가능하다면)                  |
| 수용 매질:   | 포스페이트 완충액 pH 5.0 + 0.1% NaN <sub>3</sub> |
| 부피:      | 5 mL                                     |
| 침투 면적:   | 0.82 cm <sup>2</sup>                     |
| 침투 셀:    | 수직 Franz-타입 투과 셀                         |
| 시료 린스:   | 3.0 mL                                   |
| 수집 단독:   | 1.5 mL                                   |
| 교체 매질:   | 4.5 mL                                   |
| 온도:      | 32°C ± 2°C                               |
| 교반 속도:   | 350 rpm                                  |
| 시료채취 시간: | 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 및 168 시간    |

[0218]

[0219] • 박리 강도 테스트

[0220] 본 테스트의 목적은 알려진 시간 후에 알려진 표면으로부터 정의된 속도로 시료를 떼어내는데 필요한 힘(N)을 측정하는데 있다. 상기 시료를 스테인레스 스틸 테스트 플레이트에 부착시키고, 적당한 손가락 압력으로 고정시켰다. 상기 시료를 90° 각으로 300 mm/분으로 정의된 거리에 대해 분리시켰다. 상기 시료를 분리시키는 힘이 힘 센서에 의해 검지되었다. 상기 힘은 스트립 너비에 비례한다. 측정은 30 내지 60초로 수행되었다. 하기의 장치가 사용되었다:

[0221] 인장 시험기: 소프트웨어를 갖춘 Fa. Zwick, 모델 BT1-FR2.5TN.D14

[0222] 힘 센서: 100 N

[0223] 글라이딩 채널 및 클램프: Art. No. SI/ZUB 16, 90° 각에서 측정을 위한 Fa. 메카니즘, 글라이딩 채널은

DIN1939라 함

- [0224] 바닥 스테인레스 스틸 플레이트: KA 044
- [0225] 분리 조제: 이형 라이너를 갖춘 Tesafix, 물질 번호: 고정 조제로서 04163 (크레이프된 표면) 또는 양면 접착제 테이프, 초강력 접착제, 예를 들어 Tesa 물질 번호: 05696, 이형 라이너를 갖춘 2.5 x 5 cm 다이-컷 (die-cut) 스트립
- [0226] 적층된 호일: 이형 라이너, 2.5 x 5 cm
- [0227] 디지털 스톱 와치: 초로 표시
- [0228] 수동 다이 커터: Fa. Hans Naef AG의 모델 B/36-AL, TYPE FG 400
- [0229] 다이 커터의 형태: 다이 커터, 시료 및 분리 조제 스트립에 대해 2.5 x 5 cm
- [0230] 제품 및 장치 파라미터:
- [0231] 제품 크기: 원형 패치, 3.48 cm<sup>2</sup> 면적
- [0232] 분석 속도: 300 mm/분
- [0233] 예비-거리: 5 mm
- [0234] 거리: 35 mm
- [0235] 보고되지 않은 최종 거리: 5 mm
- [0236] 테스트:
- [0237] 시료의 양: 6개의 시료가 분석됨
- [0238] 컨디셔닝: 시료는 2시간 동안 23 °C ± 3 °C로 평형화됨
- [0239] 세트업: 글라이딩 채널이 90° 각도로 측정을 위해 설치됨
- [0240] 시료의 부착: 상기 시료의 면으로부터 5 mm가 그의 이형 라이너로부터 분리되었다. 상기 분리 조제의 짧은 면의 5 mm가 상기 시료의 노출된 약제-함유 층에 고정되었다. 상기 분리 조제는 상기 접착제 부위가 함께 접촉되어 있는 긴 길이의 중간에서 접혀졌다. 상기 테스트 플레이트가 유기 용매로 상기 시료를 부착시키기 전에 세척되었다. 상기 이형 라이너가 상기 시료로부터 제거되었고, 상기 시료를 공기 송풍 없이 고정시키고, 상기 플레이트의 중간을 손가락으로 가압하여 접었다. 상기 부착된 분리 조제의 접혀진 부분은 상기 플레이트에 대해 90° 각을 가지며, 상부 클램프에 고정되었다.
- [0241] 측정: 상기 시료 스트립을 상기 테스트 플레이트에 접착 결합시킨 후에 스톱 와치가 바로 시작되었다. 측정은 최소 30초 및 최대 60초 후에 시작되었다. 상기 플레이트로부터 상기 시료를 분리시키는 힘이 측정되었다. 그 후 상기 테스트 플레이트에 잔류하는 접착제에 대해 확인하고, 필요한 경우, 유기 용매로 세척되었다.
- [0242] 평가: 단일 값, 평균 값 및 표준 편차가 계산되었다.
- [0243] **비교 패치**
- [0244] Grunenthal로부터 상업적으로 이용할 수 있는 Norspan<sup>®</sup> 경피 패치 (시간 당 5 마이크로그램)가 비교 연구에 사용되었다. 상기 Norspan<sup>®</sup> 패치는 부프레노르핀을 포함한다.
- [0245] **(R)-DHE (0.45 % 및 4.5 % (R)-DHE)를 포함하는 경피 패치의 제조**
- [0246] 0.025 mg DHE/cm<sup>2</sup>이 로딩된 3.48 cm<sup>2</sup> 크기의 패치 (총 약제 로드 0.087 mg/패치)가 제조되었다.
- [0247] (R)-DHE가 상기 건조된 패치 매트릭스에서 계산된 0.45 % 약제 로드 (R)-DHE로 칭량되었고, 에틸아세테이트에 용해되었다. 상기 매트릭스 용매 시스템이 첨가되었고, 30분 동안 자석 교반기 상에서 교반되어서 균질한 혼합물이 수득되었다. 각 패치의 제조를 위해 사용된 물질이 하기 표에 개시되었다. 패치 1-4는 폴리(메트)아크릴레이트를 포함한다. 패치 5-7은 다른 감압 접착제를 포함한다.

[0248]

| 패치 1              | 고형물 함량(%) | 패치 당 총 건조물 (mg/패치) | 패치 당 총 건조물 (%) |
|-------------------|-----------|--------------------|----------------|
| (R)-DHE           | 100.00    | 0.087              | 0.45           |
| DURO-TAK 87-9301* | 38.44     | 19.15              | 99.55          |

[0249]

표 4a: \*상기 표 2에서와 같은 용매 시스템

[0250]

| 패치 2              | 고형물 함량(%) | 패치 당 총 건조물 (mg/패치) | 패치 당 총 건조물 (%) |
|-------------------|-----------|--------------------|----------------|
| (R)-DHE           | 100.00    | 0.087              | 0.45           |
| DURO-TAK 87-2510* | 42.21     | 19.15              | 99.55          |

[0251]

표 4b: \*상기 표 2에서와 같은 용매 시스템

[0252]

| 패치 3              | 고형물 함량(%) | 패치 당 총 건조물 (mg/패치) | 패치 당 총 건조물 (%) |
|-------------------|-----------|--------------------|----------------|
| (R)-DHE           | 100.00    | 0.087              | 0.45           |
| DURO-TAK 87-202A* | 41.46     | 19.15              | 99.55          |

[0253]

표 4c: \*상기 표 2에서와 같은 용매 시스템

[0254]

| 패치 4              | 고형물 함량(%) | 패치 당 총 건조물 (mg/패치) | 패치 당 총 건조물 (%) |
|-------------------|-----------|--------------------|----------------|
| (R)-DHE           | 100.00    | 0.087              | 0.45           |
| DURO-TAK 87-503A* | 45.56     | 19.15              | 99.55          |

[0255]

표 4d: \*상기 표 2에서와 같은 용매 시스템

[0256]

| 패치 5              | 고형물 함량(%) | 패치 당 총 건조물 (mg/패치) | 패치 당 총 건조물 (%) |
|-------------------|-----------|--------------------|----------------|
| (R)-DHE           | 100.00    | 0.087              | 0.45           |
| DURO-TAK 87-618A* | 49.53     | 19.15              | 99.55          |

[0257]

표 4e: \*상기 표 2에서와 같은 용매 시스템

[0258]

| 패치 6          | 고형물 함량(%) | 패치 당 총 건조물 (mg/패치) | 패치 당 총 건조물 (%) |
|---------------|-----------|--------------------|----------------|
| (R)-DHE       | 100.00    | 0.087              | 0.45           |
| Bio-PSA 4302* | 60.86     | 19.15              | 99.55          |

[0259]

표 4f: \*상기 표 2에서와 같은 용매 시스템

[0260]

| 패치 7              | 고형물 함량(%) | 패치 당 총 건조물 (mg/패치) | 패치 당 총 건조물 (%) |
|-------------------|-----------|--------------------|----------------|
| (R)-DHE           | 100.00    | 0.087              | 0.45           |
| DURO-TAK 87-6911* | 57.21     | 19.15              | 99.55          |

[0261]

표 4g: \*상기 표 2에서와 같은 용매 시스템

[0262]

혼합 후, 상기 약제/폴리머 혼합물이 이형 라이너 상에 수동 주조되었다. Loparex Prime Liner FL 2000은 폴리(메트)아크릴레이트, 폴리이소부틸렌 및 스티렌 코폴리머를 포함하는 약제 함유 층을 갖는 패치에 사용되었고, Scotchpak 1022는 실리콘 폴리머를 포함하는 약제 함유 층을 갖는 패치에 사용되었다. 주조는 가변 너비를 갖는 주조 나이프로 수행되어서 55 g/m<sup>2</sup>의 목표 건조 면적 중량 매트릭스를 달성하였다. 상기 주조물은 그 후에 실온에서 10분 동안 건조되었고, 대류 오븐으로 옮기고, 70 °C에서 15분 동안 및 100 °C에서 5분 동안 건조되었다. 최종적으로 상기 건조된 주조물이 폐쇄성 배킹인, Scotchpak 9738로 수동-적층되었고, 상기 적층체로부터

0.82, 3.75 및 5 cm<sup>2</sup> 커팅 다이로 패치를 잘라냈다.

- [0263] 4.5 % (R)-DHE 및 DURO-TAK 87-9301을 포함하는 25 cm<sup>2</sup> 패치가 또한 동일한 방법으로 제조되었다. 임의의 (R)-DHE가 없는 플라시보 패치가 또한 동일한 방법을 사용하여 제조되었다.
- [0264] 결과
- [0265] • 다른, 강제 조건하에 안정성
- [0266] 상기 패치들 (3.48 cm<sup>2</sup>, 0.45 % 약제 로드)의 안정성이 하기에 열거된 바와 같이 다른 조건하에 및 상기에 개시된 테스트 방법에 따라 하기 표에서 테스트되었다. 안정성의 결여는 패치에서 (R)-DHE의 재-결정화가 발생한 것을 입증하였다. 재-결정화의 수준은 광학 현미경을 사용하여 현미경으로 조사되었다. 하기 표 5에서, NC는 결정화가 현미경으로 관찰되지 않은 것을 나타내고, C는 결정화가 현미경으로 관찰된 것을 나타낸다.
- [0267] 테스트된 조건:
- [0268] 온도 25 °C, 상대 습도 (RH) 60 % 및 개방
- [0269] 온도 40 °C 및 상대 습도 (RH) 75 % 및 개방
- [0270] 온도 40 °C, 상대 습도 (RH) 75 % 및 밀봉
- [0271] 온도 4-8 °C 및 밀봉
- [0272] 온도 60 °C 및 밀봉
- [0273] [개방은 상기 패치가 패키지내에 포함되지 않는 것을 의미한다. 밀봉은 불침투성 패키지내에 상기 패치가 봉입되는 것을 의미한다.]

표 5

| 패치 | 25 °C/60% RH 밀봉 |     |     | 40 °C/75 % RH 밀봉 |     |     | 40 °C/75 % RH 개방 |     |     | 4-8 °C 밀봉 |     |     | 60 °C<br>밀봉 |
|----|-----------------|-----|-----|------------------|-----|-----|------------------|-----|-----|-----------|-----|-----|-------------|
|    | 1 주             | 2 주 | 4 주 | 1 주              | 2 주 | 4 주 | 1 주              | 2 주 | 4 주 | 1 주       | 2 주 | 4 주 |             |
| 1  | NC              | NC  | NC  | NC               | NC  | NC  | NC               | NC  | NC  | NC        | NC  | NC  | NC          |
| 2  | NC              | NC  | NC  | NC               | NC  | NC  | NC               | NC  | NC  | NC        | NC  | NC  | NC          |
| 3  | NC              | NC  | NC  | NC               | NC  | NC  | NC               | NC  | NC  | NC        | NC  | NC  | NC          |
| 5  | NC              | C   | C   | C                | C   | C   | C                | C   | C   | C         | C   | C   | C           |
| 6  | NC              | NC  | NC  | NC               | NC  | NC  | NC               | C   | C   | NC        | NC  | NC  | C           |
| 7  | C               | C   | C   | C                | C   | C   | C                | C   | C   | C         | C   | C   | C           |

[0274]

[0275] 약제-함유 층에 폴리이소부틸렌 및 스티렌-이소부틸렌-스티렌을 포함하는 (R)-DHE 패치는 재결정화를 보였고,

즉 대부분의 테스트된 조건하에 안정성의 결여를 보였다. 스티렌-이소부틸렌-스티렌 접착제를 포함하는 패치는 테스트된 모든 조건에서 1주일 후에 재결정화를 보였다. 폴리이소부틸렌을 포함하는 패치는 40 °C/75 % RH에서 1주일 후, 60 °C에서 6일 후, 25 °C/65 % RH에서 2주일 후 및 4-8 °C에서 1주일 후에 재결정화되었다.

[0276] 실리콘을 포함하는 (R)-DHE 패치는 테스트된 가장 극한 조건, 즉 60 °C에서 6일 및 40 °C/75 % RH로 개방에서 2주일에 산발적인 재결정화를 보였다.

[0277] 폴리(메트)아크릴레이트 코폴리머를 포함하는 (R)-DHE 패치는 테스트된 모든 조건에서 안정하였다.

[0278] ● 스테인레스 스틸 표면으로부터 박리 강도 테스트

[0279] 스테인레스 스틸 표면으로부터 상기 각 패치 (3.48 cm<sup>2</sup>, 0.45 % (R)-DHE)의 박리 강도는 Zwick/Roell 기기에 의해 상기에 개시된 테스트 방법에 따라 테스트되어서, 그 접착력과 관련하여 패치들을 구별하고, (R)-DHE가 상기 감압 접착제의 점착 강도에 영향을 주는지를 결정하였다. 결과는 하기 표 6에 개시되었다.

표 6

| 패치 | 박리 강도 F <sub>n=3</sub><br>[N(±Sd)] | 상응하는 플라시보 패치의 박리 강도 F <sub>n=3</sub> [N(±Sd)] | 박리 강도의 차이 (N) |
|----|------------------------------------|---|---------------|
| 1  | 5.47 (± 0.40)                      | 4.28 (±0.89)                                  | +1.19         |
| 2  | 7.83 (±1.05)                       | 6.26 (±0.50)                                  | +1.57         |
| 3  | 7.27 (±0.22)                       | 6.12 (±0.64)                                  | +1.15         |
| 5  | 5.51 (±0.16)                       | 6.15 (±0.74)                                  | -0.64         |
| 6  | 6.58 (± 0.16)                      | 6.05 (±0.47)                                  | +0.53         |
| 7* | 15.50 (±0.41)                      | 6.62 (±1.81)                                  | +8.88         |

[0281] \* 패치는 테스트하기 전에 재-결정화를 현미경으로 확인하였고, 스티렌을 함유하는 패치는 산발적인 재-결정화를 보였다.

[0282] 박리 강도는 테스트할 때 약간의 재결정화를 보이는 패치 7인 스티렌 함유 패치를 제외하고, 테스트된 모든 패치에 대해 동일한 정도의 크기였다. 이는 박리 강도를 증가시킨 것으로 생각되었다. 모든 다른 경우에서 (R)-DHE 함유 패치와 플라시보 패치 사이의 유의한 차이는 없었다. 이는 상기 약제가 상기 감압 접착제의 성능에 유해한 영향을 주지 않는다는 것을 보여주었다.

[0283] ● 투과성 테스트

[0284] 인 비트로 테스트

[0285] 본 발명의 패치를 테스트하기 전에, 인 비트로 모델에서 인간 피부에 (R)-DHE의 고유 투과성이 테스트되었다. pH 5에서 포스페이트 완충된 식염수 (phosphate buffered saline: PBS) 중 (R)-DHE의 포화된 용액 (10 mg/ml) 이 수용 매질로서 pH 5의 5 ml의 PBS를 갖는 수직형 Franz 투과 셀 (J Invest Dermatol, 1975, Mar., 64(3), 190-5)의 공여 구획 (500 μl)에 첨가되었다. 상기 실험은 피부 온도 (32 °C)에서 수행되었다. 사용된 인간 피부를 대략 500 μm의 두께로 분할시키고, 침투 면적은 1 cm<sup>2</sup>이었다. 대략 0, 3, 6, 9.5, 22, 30, 46, 54 및 72 시간의 간격으로 500 μl의 시료들이 수동으로 채취되었고, 상기 수용 매질 중 (R)-DHE의 양이 HPLC로 분석되었다. 시료채취 후에, pH 5에서 500 μl PBS가 상기 시스템에 재첨가되었다. 9개의 셀이 테스트되었다.

[0286] 부프레노르핀은 참조 화합물로 사용되었다. 부프레노르핀을 갖는 9개의 셀이 동등하게 테스트되었다.

[0287] 피절된 인간 피부에 침투된 (R)-DHE 및 부프레노르핀의 양이 시간에 대해 플로팅되었고, 22시간과 72시간 사이의 선형 플럭스율이 계산되었다. 결과가 하기 표 7 및 도 4에 개시되었다.

[0288] 평균 데이터 포인트들의 선형 회귀는 경시적으로 침투된 (R)-DHE 및 부프레노르핀의 선형 증가를 나타내었다. 두 화합물들 모두 대략 3시간의 지연 시간 (lag time)이 관찰되었다. 상기 회귀 곡선의 기울기는 두 화합물들 모두에 대한 동일한 침투율을 보였다 (정상 상태 플럭스 > 22시간, (R)-DHE에 대해 0.875 mg/(cm<sup>2</sup>\*h) 및 부프레노르핀에 대해 0.893 mg/(cm<sup>2</sup>\*h)).

표 7

| 화합물     | 플럭스 [ $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ] | 72시간 후 누적량 [ $\mu\text{g}$ ] |
|---------|--|------------------------------|
| (R)-DHE | 0.875  | 60.59                        |
| 부프레노르핀  | 0.893  | 63.40                        |

[0289]

[0290]

[0291]

[0292]

상기 결과는 (R)-DHE가 72시간에 걸쳐 선형 상관관계로 피절된 인간 피부에 침투할 수 있음을 보여주었다. 0.875  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 의 평균 계산된 침투율은 부프레노르핀과 동일한 범위에 있다.

인간 피부 침투 모델에서 패치의 테스트

본 발명의 패치 (3.48  $\text{cm}^2$ , 0.45% API) 및 Norspan<sup>®</sup> 패치로부터 침투된 (R)-DHE 및 부프레노르핀의 양이 각각 시간에 대해 플로팅되었고, 22 내지 72 시간 사이의 선형 플럭스율 및 침투된 약제의 누적량이 계산되었다. 결과는 하기 표 8 및 도 5에 개시되었다. 부프레노르핀과 비교하여 (R)-DHE의 훨씬 더 높은 진통 효능으로 인해, (R)-DHE 대 부프레노르핀의 정상 상태 침투율이 1/40로 낮아지는 것을 목표로 하였다.

표 8

| 패치                   | 침투된 약제/면적 [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{sd}$ ] | 플럭스 > 22 h ( $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ) | 플럭스 인자<br>본 발명의 패치 대<br>Norspan <sup>®</sup> |
|----------------------|---|---|--|
| 1                    | 2.77 ( $\pm 2.85$ )                                   | 0.043   | 1/12   |
| 2                    | 3.21 ( $\pm 1.68$ )                                   | 0.052   | 1/10   |
| 3                    | 1.27 ( $\pm 0.92$ )                                   | 0.024   | 1/21   |
| 5                    | 6.46 ( $\pm 0.70$ )                                   | 0.098   | 1/5  |
| 6                    | 6.28 ( $\pm 2.03$ )                                   | 0.099   | 1/5  |
| 7                    | 4.27 ( $\pm 2.63$ )                                   | 0.066   | 1/8  |
| Norspan <sup>®</sup> | 32.40 ( $\pm 25.74$ )                                 | 0.509   |  |

[0293]

[0294]

[0295]

[0296]

[0297]

[0298]

[0299]

[0300]

상기 수용 매질로의 피절된 인간 피부로 (R)-DHE의 침투는 테스트된 모든 패치에서 발생했다. 침투된 (R)-DHE의 양은 모든 패치에 대해 단일 숫자의  $\mu\text{g}$  범위이었다. 이는 상기 패치의 약제 부하가 상대적으로 적기 때문이다 (패치 당 0.087 mg). 테스트된 패치 대 Norspan<sup>®</sup> (5 mg 패치)으로부터의 (R)-DHE의 침투 인자는 폴리 이소부틸렌 및 실리콘 패치의 경우 1/5에서 폴리(메트)아크릴레이트 패치의 경우 1/21까지의 범위였다. 이는 상대 진통 효능 추정에 기반하여 목표 플럭스율의 적어도 2배였다.

요약

테스트된 본 발명의 패치의 약제 로드가 낮음에도 불구하고 (3.5  $\text{cm}^2$  패치 당 87  $\mu\text{g}$ ), 인간 피부로 (R)-DHE 침투는 선형 방식으로 테스트된 모든 패치들로부터 HPLC-UV 검출에 의해 측정되었다. 침투율은 부프레노르핀을 갖는 참조 Norpsan<sup>®</sup> 과 비교하여 1/21 및 그 이상이었다. 이는 허용가능한 수준보다 목표된 침투의 적어도 2배였다.

폴리(메트)아크릴레이트를 포함하는 패치는 테스트된 조건에서 안정하였다.

박리 강도는 테스트된 모든 패치에 대해 비교가능하였고, 즉 (R)-DHE의 존재는 테스트된 접착성 폴리머의 점착 특성에 영향을 주지 않았다.

- 7-일 침투 테스트

4.5 % (R)-DHE의 약제 로드를 포함하는 25  $\text{cm}^2$  패치로 수행된 7-일 침투 테스트로부터의 결과는 도 6에 개시되었고, 적색 사각형은 본 발명의 패치에 대한 데이터를 나타내고, 청색 다이아몬드는 비교 패치를 나타내었다. 도 6은 본 발명의 패치가 168시간, 즉 7일에 걸쳐 (R)-DHE를 전달하는 것을 보였다. 이는 침투된 (R)-DHE의 농

도가 증가함에 따라 발생하였다.

[0301] • (R)-디히드로에토르핀 및 침투 증강제를 포함하는 경피 패치의 제조

[0302] 6개의 다른 가능한 증강제가 (R)-디히드로에토르핀과 조합하여 테스트되었다. 그러므로, 6개의 기본 " 폴리머 증 약제" 제제는 각각 6개의 증강제 중 하나를 5 %wt의 고정된 농도로 포함하는 (R)-DHE로 제조되었다. 그 후 이들 제제의 패치는 인간 피부를 기질로 사용하여 침투 모델에서 테스트되었다. 상기 패치는 또한 (R)-DHE, 감 압 접착제 및 증강제의 양립성을 테스트하기 위해 단기 안정성 연구를 수행했다.

[0303] 알려진 고형물 함량을 갖는 접착제인 Durotak 87-9301 (에틸아세테이트 중)의 특정량이 칭량되었고, 계산된 양의 증강제가 첨가되었다. 상이한 증강제는 휘발성이 아니며, 접착제의 용매가 건조에 의해 제거된 후에 제제 내에 완전히 남아 있다고 가정하였다 (상기 양은 verum 제제에 대해 계산되었고, 이는 90.5 %wt의 접착제 폴리머, 5 %wt의 증강제 및 4.5 %wt API를 포함해야 함). 접착제 중 증강제의 용액은, 플라시보 필름 (함량 및 순도 분석을 위해 필요함) 및 (R)-DHE의 verum 제제를 위해, 2부분으로 나뉘었다. (R)-DHE가 물을 함유하기 때문에, (R)-DHE의 순도는 약제 양의 산출로 간주되었다. (R)-DHE의 계산된 양이 상기 용액에 첨가되었고, 수 시간 동안 교반되어서 상기 약제를 완전히 용해시켰다. 그 후 상기 용액이 이형 라이너 (실리콘화된 PET) 상에 주조 나이프를 사용하여 정의된 간격으로 주조되었다. 상기 용액이 20분 동안 70 °C의 오븐에서 건조되어서 상기 접착제로부터 용매를 제거하였다. 수득된 건조 필름이 그후 PET 배킹 필름으로 커버되었고, 상기 적층체로부터 시료가 편칭되었다. 면적 중량이 결정되었고, 상기 패치가 파우치에 밀봉되었다. 다른 제제 및 그 조성물의 개관이 표 9에 제공되었다.

표 9

[0304]

| 패치      | 면적 중량<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) | 증강제 함량         | API 함량 | API 함량<br>(mg/cm <sup>2</sup> ) |
|---------|--------------------------------|----------------|--------|---------------------------------|
| DHE101  | 7,653                          | 5.01% 올레산      | 4.50%  | 0.3444                          |
| DHE102  | 7,388                          | 4.96% 올레일 알콜   | 4.51%  | 0.3330                          |
| DHE103  | 7,660                          | 5.01% 레블린산     | 4.50%  | 0.3451                          |
| DHE104  | 7,351                          | 5.08% 도데칸올     | 4.49%  | 0.3300                          |
| DHE105  | 7,800                          | 5.16% 라우릴 락테이트 | 4.51%  | 0.3514                          |
| DHE 106 | 7,599                          | 5.03% 트리아세틴    | 4.50%  | 0.3422                          |

[0305] 피부 침투 연구

[0306] 상기로부터 프로토타입이 전술한 인 비트로 피부 침투 테스트를 사용하여 2개의 세트에서 조사되었다.

[0307] 제1 세트에서 DHE101-DHE104가 테스트되었다. 상대 플럭스율이 참조로 Norspan<sup>®</sup>을 사용하여 계산되었다. 결과가 하기 표 10에 요약되었다.

[0308] 올레산 및 올레일 알콜 각각의 첨가로 도데칸올 또는 레블린산을 포함하는 제제보다 더 높은 플럭스율을 초래하는 것이 밝혀졌다. 레블린산의 경우에, (R)-DHE의 침투는 실험 시작시에는 낮았지만, 48시간 후에 증가되기 시작하였다. 올레일 알콜 및 도데칸올의 플럭스율은 처음 48시간 동안 거의 동일했다. 그러나, 48시간 후에 상기 투과율이 도데칸올 제제의 경우 감소되었다.

표 10

[0309]

| 시료                 | 플럭스<br>(µg/cm <sup>2</sup> /h) | 순위 순서<br>(최고에서 최저 플럭스율) |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------|
| DHE101<br>(올레산)    | 0.832<br>(+/-0.228)            | 1                       |
| DHE102<br>(올레일 알콜) | 0.799<br>(+/-0.194)            | 2                       |
| DHE103<br>(레블린산)   | 0.673<br>(+/-0.125)            | 3                       |
| DHE104<br>(도데칸올)   | 0.668<br>(+/-0.610)            | 4                       |

|                      |                     |   |
|----------------------|---------------------|---|
| DHE105<br>(라우릴 락테이트) | 0.105<br>(+/-0.022) | 6 |
| DHE102<br>(트리아세틴)    | 0.241<br>(+/-0.064) | 5 |

- [0310] 요약하면, (R)-DHE에 대한 최선의 증강제는 올레산 및 올레일 알콜이었다.
- [0311] 단기 안정성 연구
- [0312] 상기 프로토타입의 함량 및 순도가 상기에 개시된 바와 같이 HPLC-UV에 의해 결정되었다.
- [0313] 플라시보 시료가 상기 접착제로부터 나오는 미지의 신호와 플라시보 신호를 정확하게 구별하기 위해 제조되었다 (전술한 바와 같음). 전술한 바와 같이 60 °C에서 6일 동안 단기 스트레스 안정성 테스트가 (R)-DHE, DUROTAK 87-9301 및 6개의 증강제의 양립성을 측정하는데 사용되었다. 그러므로, 다른 프로토타입 패치 및 상응하는 플라시보가 밀봉된 파우치내에 실온 및 60 °C로 보관되었다. (R)-DHE 함량 및 미지의 양이 RP-HPLC로 정량화되었다.
- [0314] R-DHE 제제의 안정성
- [0315] DHE101 내지 DHE106의 함량 및 순도 결과가 표 12a 및 12b에 요약되었다. 상기 (R)-DHE의 이량체는 시료 용액 중 0.02% 내지 0.09%의 농도로 검출되었고, 또한 표준 용액에서 검출되었다. 그러므로, 상기 이량체는 분해 산물이 아니지만, 분석 과정 동안 형성될 수 있다.
- [0316] 가장 많은 양의 불순물이 미지의 RRT 0.95에서 발견되었고, 모든 제제에서 0.4%의 일정한 농도로 볼 수 있다. 예외는 DHE101이었고, 이는 RRT 0.95가 검출되지 않았다. 미지의 RRT 0.78이 스트레스되거나 및 비스트레스된 패치에서 0.05% 내지 0.06%의 저 농도로 관찰되었다.
- [0317] 상기 레볼린산 함유 프로토타입은 스트레스를 가한 후 추가의 미지의 RRT 0.45가 0.1% 보였으므로, 60°C에서 보관 후에 불순물의 함이 증가되었다.
- [0318] R-DHE는 60 °C-보관시에 안정하였고, 순도에서 현저한 감소는 관찰되지 않았다. 이는 스트레스된 패치에 대해 0.7% 미만인 불순물의 함과 일치한다. 상기 레볼린산을 함유하는 패치 DHE103은 미지의 것의 가장 많은 수와 총량을 갖는다. 레볼린산 및 올레산을 갖는 스트레스된 패치는 연황색이었다.
- [0319] 요약하면, 테스트된 6개의 증강제들 (5%)은 (R)-DHE 안정성에 부정적인 영향을 미치지 않았다.

| 제제                                  | 검증시간                                 | 메트릭스<br>중량<br>[mg] | 함량         |        | 미지의 RRT<br>0.45 | 미지의 RRT<br>0.78 | 미지의 RRT<br>0.95 | 이량체    | 부수물의<br>함 [%]<br>20.05% |       |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|-------------------------|-------|
|                                     |                                      |                    | 표시량<br>[%] | %A [%] |                 |                 |                 |        |                         |       |
| 제제 1 - 4.5% API<br>DHE101<br>5% 올레산 | 계시                                   | 36.92              | 91.40      | 94.58  | n.a.            | 0.050           | n.a.            | 0.023  | 0.073                   |       |
|                                     |                                      | 37.55              | 91.51      | 93.11  | n.a.            | 0.054           | n.a.            | 0.081  | 0.135                   |       |
|                                     |                                      | 37.47              | 91.07      | 92.84  | n.a.            | 0.058           | n.a.            | 0.067  | 0.125                   |       |
|                                     | 평균                                   | 37.31              | 91.33      | 93.51  | n.a.            | 0.054           | n.a.            | 0.057  | 0.111                   |       |
|                                     |                                      | s rel [%]          | 0.25       | 1.00   | n.a.            | 7.407           | n.a.            | 53.097 | 29.99                   |       |
|                                     |                                      | 6d 60°C            | 37.39      | 90.15  | 92.11           | n.a.            | 0.057           | n.a.   | 0.052                   | 0.109 |
|                                     | 황색 TDS                               | 39.46              | 94.67      | 91.66  | n.a.            | 0.056           | n.a.            | 0.041  | 0.097                   |       |
|                                     |                                      | 38.8               | 93.94      | 92.49  | n.a.            | 0.063           | n.a.            | 0.045  | 0.108                   |       |
|                                     |                                      | 평균                 | 38.55      | 92.92  | 92.09           | n.a.            | 0.059           | n.a.   | 0.046                   | 0.105 |
|                                     | s rel [%]                            | 2.74               | 2.61       | 0.45   | n.a.            | 6.453           | n.a.            | 12.104 | 6.361                   |       |
|                                     | 제제 2 - 4.5%<br>DHE102<br>5% 올레일 올레이트 | 계시                 | 36.45      | 97.35  | 98.69           | n.a.            | 0.062           | 0.393  | 0.046                   | 0.501 |
|                                     |                                      |                    | 36.29      | 97.76  | 99.55           | n.a.            | 0.051           | 0.405  | 0.052                   | 0.508 |
| 37.00                               |                                      |                    | 97.66      | 97.53  | n.a.            | 0.056           | 0.400           | 0.052  | 0.508                   |       |
| 평균                                  |                                      | 36.58              | 97.59      | 98.59  | n.a.            | 0.056           | 0.399           | 0.050  | 0.506                   |       |
|                                     |                                      | s rel [%]          | 1.02       | 0.22   | 1.03            | n.a.            | 9.777           | 1.509  | 6.928                   | 0.80  |
|                                     |                                      | 6d 60°C            | 37.71      | 101.81 | 99.77           | n.a.            | 0.064           | 0.412  | 0.047                   | 0.523 |
| 계시                                  |                                      | 35.85              | 97.42      | 100.42 | n.a.            | 0.053           | 0.383           | 0.053  | 0.489                   |       |
|                                     |                                      | 37.46              | 100.74     | 99.38  | n.a.            | 0.061           | 0.404           | 0.055  | 0.520                   |       |
|                                     |                                      | 평균                 | 37.01      | 99.99  | 99.86           | n.a.            | 0.059           | 0.400  | 0.052                   | 0.511 |
| s rel [%]                           |                                      | 2.73               | 2.29       | 0.53   | n.a.            | 9.584           | 3.748           | 8.058  | 3.69                    |       |
| 제제 3 - 4.5%<br>DHE103<br>5% 레볼린산    |                                      | 계시                 | 37.82      | 97.03  | 98.01           | n.a.            | 0.066           | 0.395  | 0.081                   | 0.542 |
|                                     |                                      |                    | 38.37      | 99.19  | 98.76           | n.a.            | 0.053           | 0.396  | 0.086                   | 0.535 |
|                                     | 39.28                                |                    | 101.25     | 98.48  | n.a.            | 0.054           | 0.416           | 0.080  | 0.550                   |       |
|                                     | 평균                                   | 38.49              | 99.16      | 98.42  | n.a.            | 0.058           | 0.402           | 0.082  | 0.542                   |       |
|                                     |                                      | s rel [%]          | 1.92       | 2.13   | 0.39            | n.a.            | 12.545          | 2.944  | 3.904                   | 1.38  |
|                                     |                                      | 6d 60°C            | 38.05      | 98.27  | 98.67           | 0.116           | 0.077           | 0.404  | 0.089                   | 0.686 |
|                                     | 황색 TDS                               | 37.71              | 97.54      | 98.82  | 0.111           | 0.068           | 0.404           | 0.093  | 0.676                   |       |
|                                     |                                      | 38.46              | 100.03     | 99.37  | 0.115           | 0.060           | 0.406           | 0.084  | 0.665                   |       |
|                                     |                                      | 평균                 | 38.07      | 98.61  | 98.95           | 0.114           | 0.068           | 0.405  | 0.089                   | 0.676 |
|                                     | s rel [%]                            | 0.99               | 1.30       | 0.37   | 2.321           | 12.446          | 0.285           | 5.086  | 1.55                    |       |

[0320]

[표 12a]

[0321]

[표 12b]

| 제제                                   | 검증시간      | 메트릭스<br>중량<br>[mg] | 함량<br>포시량<br>[%] | %A [%] | 미지의 RRT<br>0.45 | 미지의 RRT<br>0.78 | 미지의 RRT<br>0.95 | 이량체    | 복수물의<br>함 [%]<br>20.05% |
|--------------------------------------|-----------|--------------------|------------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|-------------------------|
| 제제 4 - 4.5%<br>DHE104<br>5% 도데킬올     | 개시        | 36.57              | 64.01            | 63.94  | n.a.            | 0.036           | 0.267           | 0.068  | 0.371                   |
|                                      |           | 37.26              | 95.53            | 93.67  | n.a.            | 0.055           | 0.455           | 0.109  | 0.619                   |
|                                      |           | 36.55              | 94.45            | 94.41  | n.a.            | 0.067           | 0.453           | 0.085  | 0.605                   |
|                                      | 평균 (n=2)  | 36.79              | 94.99            | 94.04  | n.a.            | 0.061           | 0.454           | 0.097  | 0.612                   |
|                                      |           | 1.10               |                  |        |                 |                 |                 |        |                         |
|                                      | 6d 60°C   | 35.48              | 92.95            | 95.71  | n.a.            | 0.039           | 0.378           | 0.077  | 0.494                   |
| 제제 5 - 4.5%<br>DHE105<br>5% 리우릴 락테이트 | 개시        | 37.10              | 96.62            | 95.14  | n.a.            | 0.059           | 0.410           | 0.077  | 0.546                   |
|                                      |           | 37.27              | 97.30            | 95.39  | n.a.            | 0.064           | 0.426           | 0.069  | 0.559                   |
|                                      | 평균        | 36.62              | 95.62            | 95.41  | n.a.            | 0.054           | 0.405           | 0.074  | 0.533                   |
|                                      | s rel [%] | 2.70               | 2.45             | 0.30   | n.a.            | 24.498          | 6.040           | 6.214  | 6.45                    |
|                                      |           | 38.88              | 98.74            | 99.15  | n.a.            | 0.047           | 0.424           | 0.058  | 0.529                   |
|                                      |           | 38.34              | 94.78            | 96.50  | n.a.            | 0.063           | 0.410           | 0.070  | 0.543                   |
| 제제 6 - 4.5%<br>DHE106<br>5% 트리이세틴    | 개시        | 38.24              | 95.03            | 97.02  | n.a.            | 0.062           | 0.412           | 0.073  | 0.547                   |
|                                      |           | 38.49              | 96.18            | 97.56  | n.a.            | 0.057           | 0.415           | 0.067  | 0.540                   |
|                                      | 평균        | 0.89               | 2.31             | 1.44   | n.a.            | 15.633          | 1.823           | 11.847 | 1.75                    |
|                                      | s rel [%] | 36.99              | 93.21            | 98.37  | n.a.            | 0.050           | 0.402           | 0.070  | 0.522                   |
|                                      | 6d 60°C   | 37.30              | 93.16            | 97.51  | n.a.            | 0.049           | 0.409           | 0.077  | 0.535                   |
|                                      |           | 39.64              | 98.83            | 97.33  | n.a.            | 0.056           | 0.436           | 0.092  | 0.584                   |
| 제제 6 - 4.5%<br>DHE106<br>5% 트리이세틴    | 평균        | 37.98              | 95.07            | 97.74  | n.a.            | 0.052           | 0.416           | 0.0080 | 0.547                   |
|                                      | s rel [%] | 3.81               | 3.42             | 0.57   | n.a.            | 7.328           | 4.319           | 14.109 | 5.98                    |
|                                      | 개시        | 37.39              | 101.28           | 104.61 | n.a.            | 0.056           | 0.419           | 0.063  | 0.538                   |
|                                      |           | 37.52              | 99.37            | 102.28 | n.a.            | 0.056           | 0.414           | 0.074  | 0.544                   |
|                                      | 평균        | 38.61              | 102.93           | 102.97 | n.a.            | 0.067           | 0.433           | 0.074  | 0.574                   |
|                                      | s rel [%] | 37.84              | 101.19           | 103.29 | n.a.            | 0.060           | 0.422           | 0.070  | 0.552                   |
| 제제 6 - 4.5%<br>DHE106<br>5% 트리이세틴    | 평균        | 1.77               | 1.76             | 1.16   | n.a.            | 10.644          | 2.334           | 9.030  | 3.49                    |
|                                      | 6d 60°C   | 36.44              | 97.40            | 103.22 | n.a.            | 0.060           | 0.417           | 0.062  | 0.479                   |
|                                      |           | 35.66              | 95.88            | 103.85 | n.a.            | 0.063           | 0.412           | 0.056  | 0.468                   |
|                                      | 평균        | 37.93              | 101.44           | 103.29 | n.a.            | 0.070           | 0.433           | 0.051  | 0.484                   |
|                                      | s rel [%] | 36.68              | 98.24            | 103.46 | n.a.            | 0.064           | 0.421           | 0.056  | 0.477                   |
|                                      |           | 3.14               | 2.92             | 0.33   | n.a.            | 7.977           | 2.608           | 9.777  | 0.72                    |

요약

증강제 함량이 5%인 경우, (R)-디히드로에토포르핀의 인 비트로 침투율이 30-50%만큼 증가될 수 있다. 가장 유망한 증강제는 올레산 및 올레일 알콜이었다. 또한, 테스트된 물질 중 어느 것도 폴리(메트)아크릴레이트 접착제

[0322]

[0323]

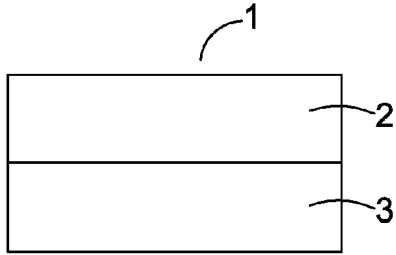
[0324]

[0325]

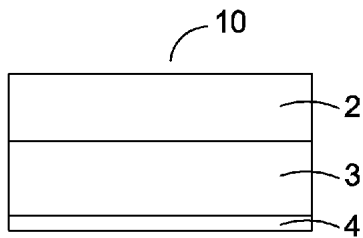
중 (R)-DHE의 안정성에 부정적인 영향을 미치지 않았다. 불순물의 증가가 관찰되지 않았고, 단기 안정성 연구 (6일, 60°C) 후에 함량이 일정한 수준으로 유지되었다.

도면

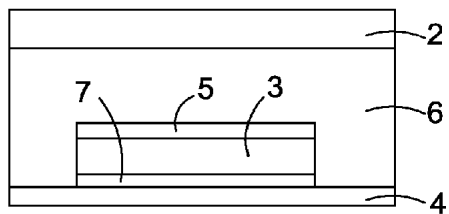
도면1a



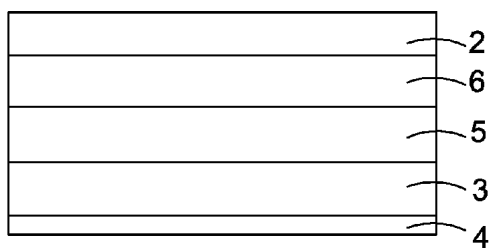
도면1b



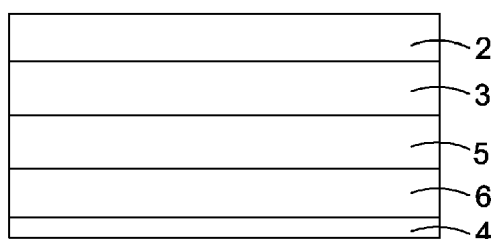
도면2a



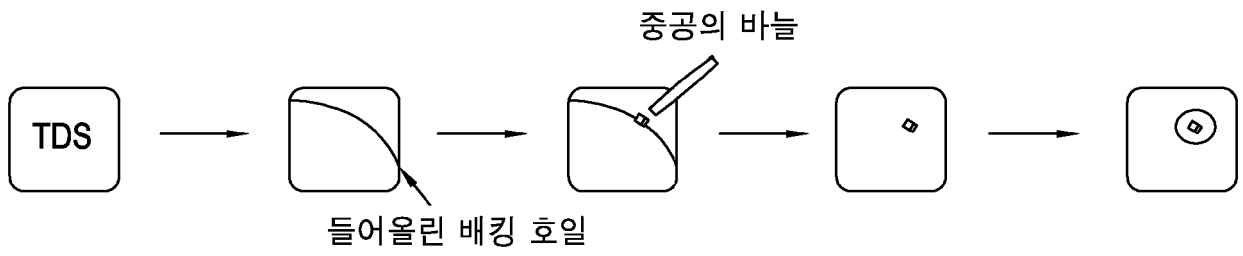
도면2b



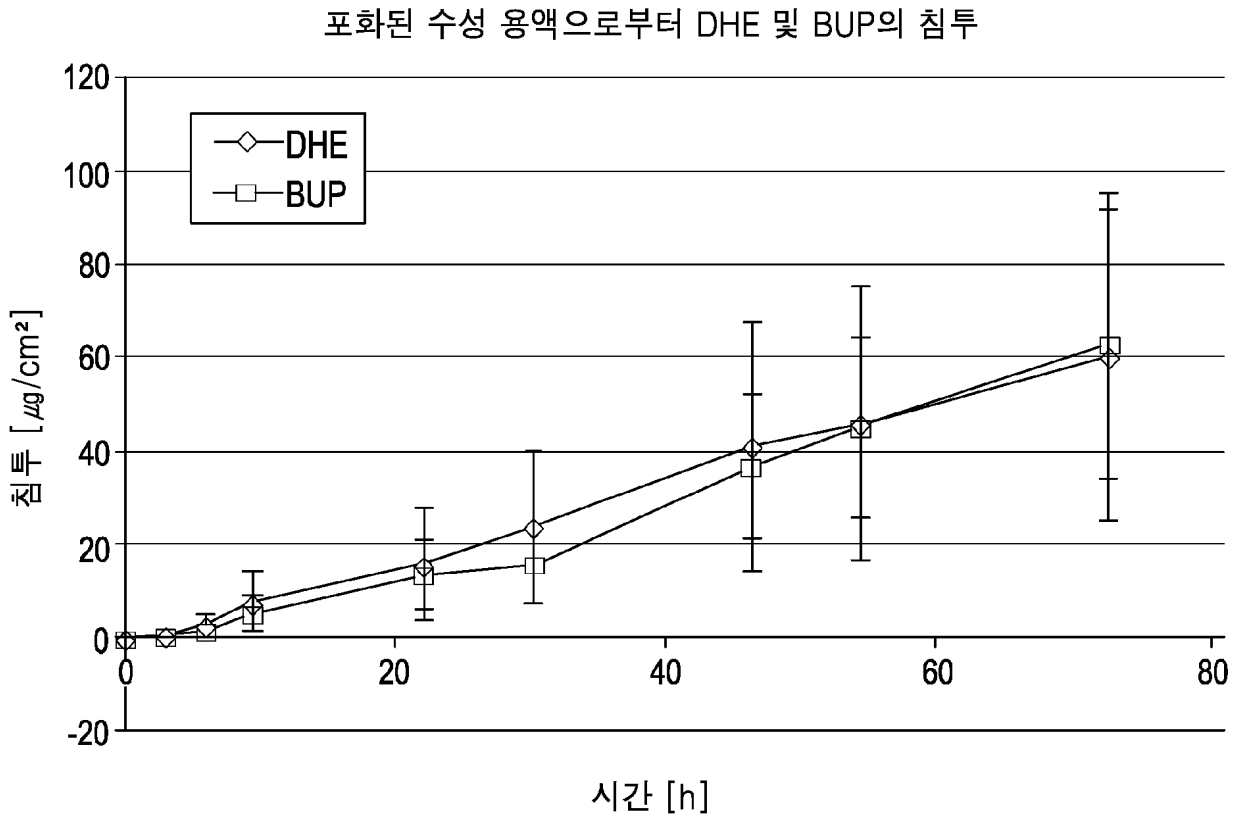
도면2c



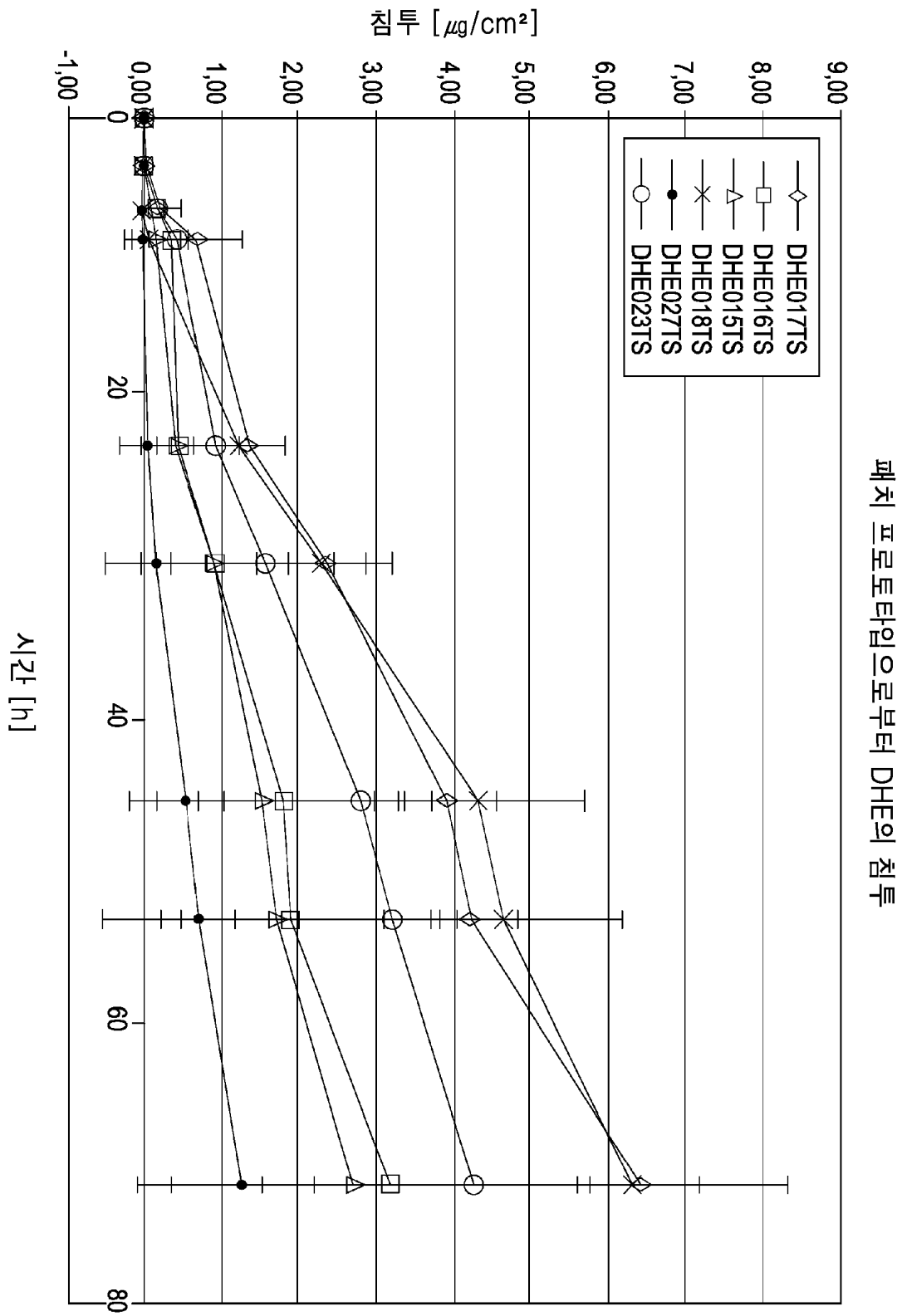
도면3



도면4



도면5



도면6

