



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2008-0011248

(43) 공개일자

2008년01월31일

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2008-7001559(분할)

(22) 출원일자

2008년01월18일

심사청구일자

없음

(62) 원출원

특허 10-2006-7001687

원출원일자

2006년01월24일

심사청구일자

2006년02월06일

번역문제출일자

2008년01월18일

(86) 국제출원번호

PCT/US2004/024009

국제출원일자

2004년07월26일

(87) 국제공개번호

WO 2005/011578

국제공개일자

2005년02월10일

(30) 우선권주장

60/490,363 2003년07월25일 미국(US)

(71) 출원인

유로-셀띠끄 소시에떼 아노님

룩셈부르크 블러바드 드 라 페트뤼스 122

(72) 발명자

레이텐버그 브루스 이

미국 뉴욕 10580 라이 스톤크레스트 로드 1

스파이커 다니엘 에이

미국 캘리포니아 94010 벌링게임 칼스톤 애비뉴 1520

(74) 대리인

특허법인 신성

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 수술후 통증의 수술전 치료

(57) 요약

수술이 진행중인 환자내 수술후 통증을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 본 방법은 부프레노르핀-함유 경피성 제형의 수술전 투여에 기초한다. 제형은, 예를 들면 수술 1-4일 전에 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 태양은 수술후 통증을 치료하기 위한 연속적인 경피성 제형을 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

수술후 통증 치료를 필요로 하는 환자내 수술후 통증 치료를 위한, 부프레노르핀을 함유하는 경피성 제형으로서,

상기 부프레노르핀-함유 경피성 제형은 수술전에 투여되는 것인

경피성 제형.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 부프레노르핀-함유 경피성 제형은 수술 12-96시간 전에 적용되는 것인

경피성 제형.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

제 2 부프레노르핀-함유 경피성 제형이 수술후 제 2 투여 기간 동안 더 투여되며,

상기 제 2 제형은, 수술전에 투여되며 5mg의 부프레노르핀을 포함하는 상기 제 1 제형과 동일하거나 또는 상기 제 1 제형보다 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함하는

경피성 제형.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

후속 제형이 연장된 후속 투여 기간 동안 더 적용되는

경피성 제형.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

(a) 수술 4-10일전에 개시되며, 5일 이하인 제 1 투여 기간 동안, 적어도 5mg, 10mg, 20mg, 30mg 또는 40mg의 부프레노르핀을 포함하는 제 1 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 상기 환자에게 투여하는 단계;

(b) 5일 이하인 제 2 투여 기간 동안 제 2 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 상기 환자에게 투여하는 단계 - 여기서 상기 제 2 제형은 제 1 제형과 동일하거나 또는 제 1 제형 보다 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함한다 - ; 및

(c) 제 3 투여 기간 동안 제 3 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 상기 환자에게 투여하는 단계 - 여기서 상기 제 3 제형은 제 2 제형 보다 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함하고, 상기 제 3 제형은 수술후 통증 조절을 위한 원하는 투여 수준이다 - 를 수반하는

부프레노르핀 패치 투여량의 신속한 단계적인 확대가 더 적용되는,

경피성 제형.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 제형은, 5mg 내지 40mg의 부프레노르핀을 포함하는

경피성 제형.

청구항 7

제 3 항에 있어서,

상기 제 2 제형은, 10mg의 부프레노르핀, 20mg의 부프레노르핀, 30mg의 부프레노르핀 또는 40mg의 부프레노르핀을 포함하는

경피성 제형.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 수술은 주요 체강으로의 도입을 필요로 하지 않는 간단한 수술인

경피성 제형.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 간단한 수술은 관절경 수술, 종양 절제술 또는 탈장 수술인

경피성 제형.

청구항 10

제 1 항 내지 제 6 항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 수술은 척추 고정술, 협착 교정술과 같은 흉부내 수술, 경복부 자궁적출술과 같은 골반 수술인

경피성 제형.

청구항 11

제 1 항 내지 제 7항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 경피성 투여는, 국부성 겔, 로션, 연고, 경점막 시스템, 경점막 장치, 및 이온토포레틱 전달 시스템으로 이루어진 군에서 선택되는 경피성 시스템에 의해 이루어지는

경피성 제형.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- <1> 본 발명은 수술후 통증의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 환자가 간단한 수술 과정으로부터 회복되면서 경험하는 통증을 개선하거나 또는 제거하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 통증(pain)은 세가지 그룹으로 분류될 수 있다: (1) 급성 통증; (2) 불치병 환자에서의 지속적인 통증; 및 (3) 다른 형태의 만성 통증이다. 급성 통증에서는, 제한된 기간의 특히 유해한 자극이 확인될 수 있다. 급성 통증은, 일반적으로 외상 또는 수술과 같은 확인가능한 병인을 동반하는 뚜렷한 징후에 종종 특징 지워진다.
- <3> 위험하지 않은 비침습적 수술(minor non-invasive surgery)로부터 초래하는 통증은, 수술후 또는 수술시 마취제(analgesic)의 투여에 의해 일상적으로 치료된다. 마취제의 효과적인 혈액 농도 및 이들의 목표 효과에 도달하도록 하는 시간 경과로 인하여, 환자는 이러한 시기 동안 통증을 경험해야 한다.
- <4> 지난 10년간, 수술에 따르는 통증을 경감하기 위한 방법이 많은 주목을 받아왔다. 급성 수술후 통증 처리는, 수술후 기간내 전통적인 근육내 오피오이드(opioid)의 방법과는 별도로, 많은 다른 치료 양상을 포함하도록 발

전하였다. 치료 양상의 변화는 마취제 투여의 다른 루트, 새로운 마취제, 및 무통증을 일으키는 다른 방법의 도입을 포함한다.

- <5> 통증 조절, 우선적인(pre-emptive) 또는 수술전 마취에서의 최근의 개발은 건강관리 전문가 사이에 지지를 얻고 있다(Criado, Lab Anim 2000, 34(3):252-9). 우선적인 마취에서, 마취제는 이러한 약물의 효능을 향상시키기 위해 수술전 투여된다. 보고서들은, 수술전에 국부 마취제를 투여하는 것(국부적으로, 지역적으로, 척수 또는 경막외 루트에 의해), 또는 NSAID 또는 마취제의 투여는 감소된 통증 및/또는 수술후적으로 감소된 마취제 요구를 초래함을 제안한다. 마취제의 수술전 투여는 통각과민증(hyperalgesia)을 예방하거나 감소시키고, 외과적 상해에 응하는 프로스타그란딘의 합성을 감소시키는 것에 의해 염증 및 통증을 억제한다(Desjardins et al., Anesth Analg 2001, 93(3):721-7). 이러한 치료는 불안을 감소시키고, 수술전 통증이 존재한다면, 이를 경감시킨다.
- <6> 예를 들면, 손상된 세번째 어금니의 제거 치료를 받고있는 치과 외래환자에 대한 연구에서, 비스테로이드성 항염증 약물인 이부프로펜(ibuprofen)에 의한 전치료가 기본적인 치료와 비교할 때 부작용의 증가 없이 수술후 통증을 억제함을 보여주었다(Dionne et al., J Clin Pharmacol 1983, 23(1):37-43). 통상적인 근육내 주사 또는 이용가능한 좌약 포물레이션으로서 수술전 투여된 디클로페낙(diclofenac)의 수술후 마취 효능은, 동일한 날 수술에서 헤르니아 봉합 치료를 받는 성인 남성 환자에서 연구되었다(Pereira et al., Int J Clin Pharmacol Res 1999, 19(2):47-51). 이러한 예비 연구는, 양 제제들이 수술후 무통증을 제공하고, 좌약 제제를 받았던 환자는 초기에 퇴원하였음을 보여주었다.
- <7> 수술후 통증을 감소시키는 수술전 마취제의 효능이 연구된 다른 질병들은, 어린이의 편도절제 수술(tonsillectomy) 및 젊은 환자의 맹장 수술(appendectomy)을 포함한다. 케토프로펜이 편도절제 수술 동안 사용되었고(Kokki et al., Paediatr Anaesth 2002, 12(2):162-7), 반면 정맥 케타민은 맹장 수술을 위해 사용되었다(Kakinohana et al., Masui 2000, 49(10):1092-6). 수술전 또는 수술중 투여되는 부프레노르핀 좌약이 수술후 통증의 조절에 유용함이 발견되었다(Akatsuka et al., Masui 1996, 45(3):298-303).
- <8> 부프레노르핀은, 젊은 환자 및 중년 환자내에 정맥내, 경막외, 척수강내 또는 허아래 투여를 포함하는 많은 다른 투여 루트에 의해 전달될 때 광범위한 환자 내 통증을 조절하는데 효과적임을 보여주는, μ -오피오이드 리셉터의 잠재적인, 부분적인 작용약이다(Inagaki et al., Anesth Analg 1996, 83:530-536; Brema et al., Int J Clin Pharmacol Res 1996, 16:109-116; Capogna et al., Anaesthesia 1988, 43:128-130; Adrianensen et al., Acta Anaesthesiol Belg 1985, 36:33-40; Tauzin-Fin et al., Eur J Anaesthesiol 1998, 15:147-152; Nasar et al., Curr Med Res Opin 1986, 10:251-255). 문헌에 보고된 몇가지 형태의 부프레노르핀의 경피성 포물레이션이 있다. 예를 들면, Hille 등의 미국특허 제 5,240,711호; Hidaka 등의 미국특허 제 5,225,199호; Sharma 등의 미국특허 제 5,069,909호; Chien 등의 미국특허 제 4,806,341호; Drust 등의 미국특허 제 5,026,556호; Kochinke 등의 미국특허 제 5,613,958호; 및 Reder 등의 미국특허 제 5,968,547호를 참조하라. "Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co."에 의해 만들어진 부프레노르핀의 경피성 전달 시스템은 일반적으로 유립연합에서 TRANSTEC®이란 상표로 팔리고 있다. 이러한 패치(patch)는 각각 35, 52.5 및 70 μ g/hr의 대략적인 전달 또는 "유량(flux)" 속도를 갖는 20, 30 및 40mg의 부프레노르핀을 함유한다. 펜타닐이 오피오이드성 진통제인 경피성 전달 시스템은, 예를 들면 듀라제식(Duragesic)을 포함한다. 듀라제식 패치는 48 내지 72시간(2일 내지 3일) 동안 충분한 무통증을 제공한다고 알려져 있다.
- <9> 본 기술에서의 이러한 이점에도 불구하고 우선적인 무통증의 완전한 이익은, 이들의 부작용을 감소시키거나 제거시키는 동안 유효 투여량의 마취제 투여 형태에서의 제한으로 인하여 실행되지 못하고 있다. 이러한 제한은 다소 열등한 최적 통증 치료를 초래할 수 있는데, 예를 들면: 짧은 기간 뿐인 통증 경감; 느린 작용, 불충분한 통증 경감; 오피오이드 차단; 염증 및 뻣근함(stiffness)에 대한 불충분한 치료학적 작용; 또는 바람직하지 않은 생물학적 부작용을 제공한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <10> 본 발명은 수술후 통증에 대한 효과적인 무통증(analgesia) 또는 통증 경감을 가능하게 하는 부프레노르핀의 특정 투약 요법(dosage regimen)을 제공하고자 한다.

과제 해결수단

- <11> 따라서, 본 발명은, 수술전 12 내지 96시간에 제 1 부프레노르핀-함유 제형(dosage form)을 투여하는 단계를 포함하는 환자내 수술후 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 태양에서, 제 2 부프레노르핀-함유 경피성 제형은 수술후 투여되며, 상기 제 2 제형은 제 1 제형과 동일하거나 또는 보다 높은 투여량의 제형을 포함한다.
- <12> 특정 태양에서, 본 발명은 제 2 투약 기간후 적어도 바로 제 3 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 투여하는 단계를 더 포함한다.
- <13> 구체적인 태양에서, 본 방법은 (1) 5일 이하의 제 1 투여 기간 동안, 수술전 12 내지 96시간에 제 1 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 환자에게 투여하는 단계; (2) 5일 이하의 제 2 투여 기간 동안 제 2 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 환자에게 투여하는 단계 - 여기서 제 2 제형은 제 1 제형과 동일하거나 또는 제 1 제형 보다 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함한다 - ; 및 (3) 제 3 투여 기간 동안 제 3 부프레노르핀-함유 경피성 제형을 환자에게 투여하는 단계 - 여기서 제 3 제형은 제 2 제형 보다 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함하고, 제 3 제형은 수술후 통증 조절을 위한 바람직한 투여량 수준이다 - 를 포함하는 바람직한 수술후 투여 수준을 이루도록 하는 부프레노르핀 패치의 빠른 투여량 단계적 확대를 포함한다.
- <14> 바람직한 태양에서, 본 방법은 수술전 4 내지 10일에 개시된다. 다른 태양에서, 제 1 제형은 적어도 5mg의 부프레노르핀이다. 다른 태양에서, 제 2 제형은 10mg의 부프레노르핀을 포함한다. 또 다른 태양에서, 제 2 제형은 20mg의 부프레노르핀을 포함한다. 또한, 다른 태양에서, 제 2 제형은 30 또는 40mg의 부프레노르핀을 포함한다.
- <15> 본 발명은 또한 간단한 외과수술을 진행하는 동안 환자내 수술후 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 한 태양에서, 간단한 외과수술은 관절경 수술(arthroscopic surgery), 종양 절제술(excision of mass), 또는 탈장 수술(hernia repair)일 수 있다. 다른 태양에서, 외과수술은 척추융합술(spinal fusion), 협착 수술(coarctation repair)과 같은 흉강내 수술(intrathoracic surgery), 또는 경복부 수술(transabdominal surgery)과 같은 골반 수술(pelvic surgery)일 수 있다.
- <16> 본 발명의 경피성 투여는 피부 패치(skin patch), 국부성 겔(topical gel), 로션(lotion), 연고(ointment), 점막전달 시스템(transmucosal system), 점막전달 장치(transmucosal device), 및 이온토포레시스 전달 시스템(iontophoretic delivery system)으로 이루어진 군에서 선택된 경피성 시스템에 의해 이루어질 수 있다.

효 과

- <17> 본 발명에 따르면, 부작용을 제거하면서 환자가 간단한 수술 과정으로부터 회복되면서 경험하는 통증을 개선하거나 또는 제거할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <18> 본 발명은, 수술전 환자에게 부프레노르핀 경피성 패치를 적용하는 것에 의해, 간단한 수술후에 환자내 효과적인 수술후 통증 조절을 보다 신속히 이루는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 오피오이드에 대한 종래 투약 요법을 넘는 중요한 이익들을 산출하는데, 즉 효과적인 투여량에 대한 보다 신속한 적정을 허용하면서, 메스꺼움과 같은 부작용의 빈도를 증가시키지 않는다. 본 방법은, 적어도 하나의 증가된 투여량의 부프레노르핀을 갖는 일련의 경피성 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 마취적 유효량의 부프레노르핀을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 부분적으로, 부작용을 유발하지 않거나 또는 적어도 최소화하면서 효과적인 무통증을 이루기 위해서는 통상적인 7일 기간부터 경피성 부프레노르핀 투여량을 신속하게 단계적으로 확대하는 것이 가능하다는 발견에 기초한다. 종래 연구는 7일 경피성 부프레노르핀 제형이 효과적인 통증 치료를 낳는 혈액 수준에 대한 적정을 지연할 수 있고, 즉각적인 유효 투여가 부작용, 특히 메스꺼움을 유발할 수 있음을 보여주었다.
- <19> 또한, 이에 제한되지는 않지만 BTDS 5, 10, 및/또는 20을 포함하는, 바람직한 경피성 전달 시스템에 의해 제공되는 부프레노르핀의 농도는, 오피오이드 차단을 유도하지 않고, 이에 의해 다른 오피오이드 약제와 함께 부프레노르핀의 경피성 전달을 허용한다. 따라서, 부프레노르핀의 경피성 전달의 사용은, 급성 통증 상태에서 보조적인 통증 치료로서, 그리고 남은 수술후 기간 동안 보다 명확한 치료로서 특히 유익할 수 있다.
- <20> 따라서, 급성 통증 상태 동안, 환자는 통증을 더 감소시키기 위해 추가적인 약제를 상용할 수 있다. 이러한 약제는, 제한되지는 않지만, 비경구(parenteral), 구강(oral) 또는 직장(rectal)의 오피오이드, 뮤(mu) 작용약 및 부분적인 또는 혼합된 작용약/길항제 오피오이드 모두를 포함한다. 여기에 사용된 바와 같이, 이러한 오피오이

드는, 제한되지는 않지만, 부프레노르핀(buprenorphine), 몰핀(morphine), 하이드로몰폰(hydromorphone), 옥시코돈(oxycodon), 트라마돌(tramadol), 옥시몰폰(oxymorphone), 디하이드로코데인(dihydrocodein), 및 하이드로코돈(hydrocodon)을 포함한다. 또한, 비스테로이드성 항염증 약물(이부프로펜 및 아스피린과 같은 NSAIDS) 및 아세트미노펜(acetaminophen)은 오피오이드를 보충하도록 투여될 수 있다. 본 발명은 존재하는 약제를 대신하는데 사용될 수 있으며, 이에 따라 다른 형태의 약제에 대한 필요성을 감소시킨다.

- <21> 따라서, 본 발명은 부프레노르핀을 경피로 투여하고, 약물 치료 및 치료 효능에 따라 환자의 상태를 증가시키는 보다 효과적인 방법을 제공한다. 특히, 부작용의 감소 및 합병증의 최소화는 초기 치료 효과: 통증 조절을 감소시키지 않는다. 실제로, 본 발명은 통증 조절의 증가된 효능을 유리하게 이룰 수 있으며, 우선적인 또는 수술전 무통증과 정상적으로 관련된 부작용을 감소시킬 수 있다.
- <22> 본 방법은, 단일 경피성 약제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 투약 요법에서 마취적 유효량의 부프레노르핀을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 경피성 투약 요법은 5, 10, 20, 30, 또는 40mg의 부프레노르핀 경피성 패치일 수 있다.
- <23> 본 발명의 투약 요법은 궁극적으로는 간단한 수술전 24-96시간에 적어도 하나의 부프레노르핀 투여량을 투여하는 것을 포함하는 일련의 경피성 제형의 투여에 관하여 기재될 수 있다. 이러한 치료 요법은 수술하기 최소 12 시간 전, 만일 환자가 이미 통증이 치료되었다면 가능하다면 최대 7일 까지 경피성 제형의 적용을 언급한다. 또한, 초기 패치를 사용하고 2-7일 후, 만일 수술후 통증이 조절상태에 있지 않다면, 그것은 제거되고 동일하거나 또는 높은 투여량의 다른 패치로 대체된다.
- <24> 본 명세서에서 사용된 "BTDS"는 부프레노르핀 경피성 시스템(Buprenorphine Transdermal System)"을 의미하고, "BTDS X"는 X 밀리그램의 부프레노르핀을 함유하는 경피성 제형을 의미하며, 여기서 "X"는 0 보다 큰 수이다. 따라서, "BTDS 5"는 5mg의 부프레노르핀을 함유한다. 하기에 기재한 바와 같이, 본 발명은 원하는 투여량 시리즈를 함유하는 키트를 제공한다. 바람직하게는 BTDS는 염기 또는 염 형태로 부프레노르핀을 함유하고, 보다 바람직하게는 염기의 형태로 함유한다.
- <25> 본 발명의 방법은 수술후 통증 치료를 필요로 하는 임의의 환자에게 투여될 수 있다. 환자는 분류될 수 있으며, 간단한 수술을 받는 환자일 필요는 없다. 본 명세서에서 사용된 "간단한 수술(simple surgery)"은 주요 체강으로의 도입을 필요로 하지 않는 수술을 의미한다. 간단한 수술은 헤르니아 수술(hernia repair), 종양 절제술, 및 관절경 수술(arthroscopic surgery)을 의미하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <26> 본 명세서에서 사용된 "미리 정의된 일수(predefined number of days)"는 약물의 제형이 환자에게 투여되는 미리 계산된 시간 길이를 의미한다. 바람직하게는 약물은 오피오이드이고, 보다 바람직하게는 오피오이드는 부프레노르핀이다. 미리 정의된 일수는 개인 마다 다르고, 본원 내에 기재된 지침서를 이용하는 당업자 중 한명에 의해 결정될 수 있다. 다른 태양에서, 미리 정의된 일수는 1-3일이다.
- <27> "부작용(adverse event, AE)" 또는 "유해 경험(adverse experience)"이라는 용어는 약품을 투여하는 환자 또는 임상 연구 대상에서의 임의의 바람직하지 않은 의학적 사고를 의미하며, 필수적으로 이러한 치료와 일반적인 관계를 갖지 않아야 한다. 심각한 부작용(유해 경험) 또는 반응은, 임의의 투여량에서 죽음을 초래하고, 생명을 위협하며, 환자에게 입원 또는 입원의 연장을 요구하고, 지속적인 또는 심각한 장애/무력을 초래하거나, 또는 선천적인 이형/선천적 결손증인 의학적 사고이다(Guideline for Industry - Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited reporting. ICH-E2A, March 1995. World Wide Web (www.) address fda.gov/MedWatch/report/iche2a.pdf, pp. 5-7). 치료 요법에서 전형적인 부작용은 호흡 저하(respiratory depression), 콜레오시스티티스(cholecystitis), 복부 통증(abdominal pain), 현기증(dizziness), 기립성 저혈압(orthostatic hypotension), 및 메스꺼움(nausea)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- <28> 마취제의 "마취적 유효(analgesically effective)"량은 환자가 경험하는 통증의 수준을 낮출 수 있는 약물의 양을 의미한다. 환자가 경험하는 통증의 수준은 시각 유사 척도(visual analog scale; VAS) 또는 리커트 타입 척도(Likert-type scale)의 이용에 의해 평가될 수 있다. VAS는 통증이 없음을 보이는 선의 한쪽 말단과 상상할 수 없는 최악의 통증을 보이는 선의 다른 말단을 갖는 직선이다. 환자들은 각 시간점에서 자신의 통증이 어느 곳이라 생각되는 선에 표시하도록 요청되고, 통증 없음부터 표시된 곳까지의 길이가 전체 척도의 길이에 관련될 수 있다. 리커트 타입 척도는, 의견에 대한 동의 또는 불일치의 정도를 기초로하여, 일반적으로 1 내지 5 범위에 있는 비율 척도이다. 유사한 형태의 척도가, 비록 11점 척도(0 내지 10 범위)에 기초하지만 또한 이용될 수

있다. 이러한 통증 척도는 치료 동안 환자가 경험하는 통증의 수준 변화, 예를 들면 통증 치료 전 및 후에 환자 또는 환자군이 경험하는 통증의 수준 감소를 보여주는데 적용될 수 있다.

<29> **부프레노르핀**

<30> 본 발명은 부프레노르핀 또는 약학적으로 허용가능한 염, 에테르 유도체, 에스테르 유도체, 산 유도체, 이성질체, 디에스테리오머(diastereomer), 라세미산염(racemate), 다형체(polymorph), 또는 이들의 용매에 관한 것이다. 약학적으로, 다른 특별한 이론에 구속되지 않는 한, 부프레노르핀은 당업계에서 중추신경계("CNS") 및 말초 조직내 μ 오피오이드 리셉터에 부분 작용약(partial agonist)으로 간주된다. 부프레노르핀은 μ 오피오이드 작용약의, 무통증과 같은 많은 작용을 공유한다. 부분 작용약은 일반적으로 리셉터에 대한 친화력을 갖는 화합물을 포함하나, 효능약(full agonist)과 달리, 비록 리셉터의 높은 부분이 화합물에 의해 점유되기는 하지만 단지 작은 정도의 약학적 효과를 유도한다. 무통증에 대한 "천정 효과(ceiling effect)"(즉, 증가된 투여량으로 추가적인 무통증이 없음)는 많은 동물 모델에서 부프레노르핀과 관련하여 잘 증명된다. 이것은 매우 지질 친화성이고 오피오이드 리셉터로부터 느리게 분리된다. 또한, 부프레노르핀은 μ 및 κ_1 리셉터와 높은 친화력으로 결합하고, δ 리셉터와는 낮은 친화력으로 결합한다고 생각된다. κ 리셉터에 내재적인 작용약 활성화는 제한된다고 보여지며, 대부분의 증거는 부프레노르핀이 κ 리셉터에 길항제 활성을 갖음을 암시한다. κ 아고니즘(agonism)의 결핍은 부프레노르핀이 작용약/길항제 약물과 함께 종종 보여지는 정신 불안적 및 정신 이상적 현상들을 초래하지 않음을 설명한다. 다른 연구들은 부프레노르핀의 오피오이드 길항제 효과가 δ 오피오이드 리셉터와의 상호작용을 통하여 중재될 수 있음을 암시한다.

<31> 부프레노르핀은 μ 리셉터와 느리게 결합하고, 느리게 분리됨이 당업계에 알려져 있다. μ 리셉터에 대한 부프레노르핀의 높은 친화력과 리셉터에의 느린 결합 및 리셉터로부터의 분리는 무통증의 연장된 기간을 설명하고, 부분적으로 약물과 함께 잠재적으로 발견되는 제한된 물리적 의존을 설명한다고 생각된다. 높은 친화력 결합은 또한 부프레노르핀이 다른 투여된 오피오이드의 μ 작용약 효과를 차단할 수 있다는 사실을 설명한다.

<32> 다른 오피오이드 작용약과는 달리, 부프레노르핀은 투여량 관련 무통증을 일으킨다. 정확한 매커니즘은 완전하게 설명되지는 않았지만, 무통증은 중추 신경계 내 μ 및 가능하게는 κ 오피오이드 리셉터에 대한 높은 부프레노이드 친화력으로부터 유래하는 것으로 여겨진다. 약물은 또한 통증의 역(threshold)(유해한 자극에 대한 구심성 신경 말단의 역)을 변경할 수 있다. 중량에 기초하여, 비경구 부프레노르핀의 진통 효능은 비경구 몰핀의 약 25 내지 약 50배, 펜타조신의 약 200배, 및 메페리딘의 약 600배로 여겨진다.

<33> **염 및 유도체**

<34> 다양한 약학적으로 허용가능한 염, 에테르 유도체, 에스테르 유도체, 산 유도체의 용도, 및 활성 화합물의 유도체를 변경하는 수용성 또한 본 발명에 포함된다. 본 발명은 또한 모든 활성적인 각 이성질체, 디에스테리오머(diastereomer), 라세미산염, 및 다른 화합물의 이성체의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 모든 다형체 및 이 화합물의 수화물(hydrate)과 유기 용매와 함께 형성된 것과 같은 용매의 용도를 포함한다. 이러한 이성체, 다형체, 및 용매는 자리특이적(regiospecific) 및/또는 비대칭적(enantioselective) 합성 및 분석에 의한 것과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

<35> 바람직한 화합물의 염은, 하이드로클로릭(hydrochloric), 하이드로브로믹(hydrobromic), 하이드로아이오딕(hydroiodic), 퍼클로릭(perchloric), 설퍼릭(sulfuric), 니트릭(nitric), 포스포릭(phosphoric), 아세트(acetic), 프로피오닉(propionic), 글라이콜릭(glycolic), 락틱(lactic), 파이루빅(pyruvic), 말로닉(malonic), 숙시닉(succinic), 말레익(maleic), 푸마릭(fumaric), 말릭(malic), 타르타릭(tartaric), 시트릭(citric), 벤조익(benzoic), 카르보닉(carbonic), 시나믹(cinnamic), 만델릭(mandelic), 메탄술포닉(methanesulfonic), 에탄술포닉(ethanesulfonic), 하이드록시에탄술포닉(hydroxyethanesulfonic), 벤젠술포닉(benzenesulfonic), p-톨루엔 술포닉(p-toluene sulfonic), 시클로헥산술포닉(cyclohexanesulfamic), 살리실릭(salicylic), p-아미노살리실릭(p-aminosalicylic), 2-페녹시벤조익(2-phenoxybenzoic), 및 2-아세톡시벤조익(2-acetoxybenzoic) 산(acid)과 함께 제조된 것과 같은 산 부가염; 사카린(saccharin)과 함께 제조된 염; 나트륨 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 칼슘 및 마그네슘염과 같은 알칼리토류 금속염; 및 4차 암모늄염과 같은 유기 또는 무기 리간드와 함께 형성된 염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<36> 추가적으로 바람직한 염은, 아세테이트(acetate), 벤젠술포네이트(benzenesulfonate), 벤조에이트(benzoate), 바이카보네이트(bicarbonate), 바이설페이트(bisulfate), 바이타르테이트(bitartrate), 보레이트(borate), 브로마이드(bromide), 칼슘 에데테이트(calcium edetate), 캄실레이트(camsylate), 카보네이트(carbonate), 클

로라이드(chloride), 클라불라네이트(clavulanate), 시트레이트(citrate), 디하이드로클로라이드(dihydrochloride), 에데이트(edetate), 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트(estolate), 에실레이트(esylate), 푸마레이트(fumarate), 글루셉테이트(glucaptate), 글루코네이트(gluconate), 글루타메이트(glutamate), 글라이콜릴아사닐레이트(glycolylarsanilate), 헥실레스시네이트(hexylresorcinate), 하이드라바민(hydrabamine), 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로클로라이드(hydrochloride), 하이드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 아이오다이드(iodide), 이소티오네이트(isothionate), 락테이트(lactate), 락토비오네이트(lactobionate), 라우레이트(laurate), 말레이트(malate), 말리에이트(maleate), 만델레이트(mandelate), 메실레이트(mesylate), 메틸브로마이드(methylbromide), 메틸나이트레이트(methylnitrate), 메틸설페이트(methylsulfate), 뮤케이트(mucate), 냅실레이트(napsylate), 나이트레이트(nitrate), N-메틸글루카민 암모늄염(N-methylglucamine ammonium salt), 올리에이트(oleate), 파모에이트[pamoate(embonate)], 팔미테이트(palmitate), 판토텐네이트(pantothenate), 포스페이트/디포스페이트(phosphate/diphosphate), 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 살리실레이트(salicylate), 스테아레이트(stearate), 설페이트(sulfate), 수바세테이트(subacetate), 숙시네이트(succinate), 탄네이트(tannate), 타르트레이트(tartrate), 테오클레이트(teoate), 토실레이트(tosylate), 트리에티오다이드(triethiodide) 및 화합물의 발레레이트 염들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

<37> 본 발명은 화합물의 프로드러그(prodrug)를 포함한다. 프로드러그는 생체내에서 부프레노르핀으로 용이하게 전환되는 부프레노르핀의 기능적 유도체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 방법은, 예를 들면 『"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985』에 기재되어 있다.

<38> 경피성 제형

<39> 경피성 제형은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들면 오피오이드성 마취제와 같은 마취제를 포함하는 많은 다양한 활성의 치료학적으로 효과적인 약제를 전달하기 위한 통상적인 제형이다. 대표적인 오피오이드성 마취제는, 펜타닐(fentanyl), 부프레노르핀(buprenorphine), 에토르핀(etorphines), 및 다른 고효능 마취제를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 경피성 제형은 특히 활성제의 조절된 방출 및 지속되는 방출에 유용하다.

<40> 경피성 제형은 경피성 투여물(dosage article) 및 경피성 투여 조성물(dosage composition)로 분류될 수 있다. 가장 일반적인 경피성 투여물은 액체 저장소(fluid reservoir) 또는 약물-점착 매트릭스 시스템(drug-in-adhesive matrix system)을 이용하는 확산-구동되는 경피성 시스템(경피성 패치)이다. 경피성 투여 조성물은, 국부성 겔, 로션, 연고, 점막전달 시스템 및 장치, 및 이온토포레틱(전기적 확산) 전달 시스템을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 경피성 제형은 경피성 패치이다.

<41> 본 발명에 따라 사용되는 경피성 패치 제형은 바람직하게는 부프레노르핀에 비침투성인 약학적으로 허용가능한 물질로 제조된 배킹 층(backing layer)을 포함한다. 배킹 층은 바람직하게는 부프레노르핀을 위한 보호 덮개 역할을 하고, 또한 지지 기능을 공급한다. 배킹 층을 제조하기에 바람직한 물질의 예는, 고무 및 저밀도의 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐클로라이드, 폴리우레탄, 폴리(에틸렌 프탈레이트)와 같은 폴리에스테르, 금속 호일(metal foil), 이러한 바람직한 폴리머 필름의 금속 호일 적층물, 만일 저장소의 성분들이 그들의 특성 등으로 인하여 직물을 침투할 수 없다면 직물(textile fabric)이다. 바람직하게는 배킹 층을 위해 사용되는 물질은 알루미늄 호일과 같은 금속 호일을 갖는 폴리머 필름의 적층물이다. 배킹 층은 원하는 보호 및 지지 기능을 제공하기 위해 임의의 적절한 두께일 수 있다. 바람직한 두께는 약 10 내지 약 200 마이크로미터일 것이다. 바람직한 물질과 두께는 당업자에게 명백할 것이다.

<42> 다른 태양에서, 본 발명에 따라 사용되는 경피성 제형은, 생물학적으로 허용가능한 폴리머 매트릭스 층을 함유한다. 일반적으로, 폴리머 매트릭스를 형성하는데 사용되는 폴리머는 얇은 벽 또는 약품이 조절되는 속도를 통과할 수 있는 코팅제를 형성할 수 있는 것이다. 폴리머 매트릭스 내 함유를 위한 물질의 비제한적인 예의 목록은, 폴리에틸렌(polyethylene), 폴리프로필렌(polypropylene), 에틸렌/프로필렌 공중합체(ethylene/propylene copolymers), 에틸렌/에틸아크릴레이트 공중합체(ethylene/ethylacrylate copolymers), 에틸렌비닐 아세테이트 공중합체(ethylenevinyl acetate copolymers), 실리콘(silicones), 고무(rubber), 고무형 합성 단일-, 공- 또는 블록 폴리머(rubber-like synthetic homo-, co- or block polymers), 폴리아크릴 에스테르(polyacrylic esters) 및 이들의 공중합체, 폴리우레탄(polyurethanes), 폴리이소부틸렌(polyisobutylene), 염소화 폴리에틸렌(chlorinated polyethylene), 폴리비닐클로라이드(polyvinylchloride), 비닐 클로라이드-비닐 아세테이트 공중합체(vinyl chloride-vinyl acetate copolymer), 폴리메타크릴레이트 폴리머[polymethacrylate

polymer(hydrogel)], 폴리비닐리덴 클로라이드(polyvinylidene chloride), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트 [poly(ethylene terephthalate)]), 에틸렌-비닐 알코올 공중합체(ethylene-vinyl alcohol copolymer), 에틸렌-비닐옥시에탄올 공중합체(ethylene-vinyl oxyethanol copolymer), 폴리실록산-폴리메타크릴레이트 공중합체(polysiloxane-polymethacrylate copolymers)와 같은 실리콘 공중합체를 포함하는 실리콘, 셀룰로오스 폴리머(cellulose polymers)(예를 들면, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 에스테르), 폴리카보네이트(polycarbonates), 폴리테트라플루오로에틸렌(polytetrafluoroethylene) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 폴리머 매트릭스 층 내 함유를 위한 물질의 예는, 일반적인 폴리디메틸실록산 구조의 실리콘 엘라스토머(예를 들면, 실리콘 폴리머)이다. 바람직한 실리콘 폴리머 교차결합은 약학적으로 또는 생물학적으로 허용가능하다. 폴리머 매트릭스 층 내 함유를 위한 다른 바람직한 물질은: 적합한 퍼옥사이드 촉매를 사용하여 교차결합될 수 있는 디메틸 및/또는 디메틸비닐 실록산 유닛을 갖는 교차결합가능 공중합체인 실리콘 폴리머를 포함한다. 또한 바람직한 것은, 스티렌(styrene) 및 1,3-디엔(1,3-dienes)(특히스티렌-부타디엔 공중합체의 선형 스티렌-이소프렌-블록 공중합체)에 기초한 블록 공중합체, 폴리이소부틸렌(polyisobutylenes), 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트에 기초한 폴리머로 이루어진 폴리머이다.

<43> 폴리머 매트릭스 층은 약학적으로 허용가능한 교차결합제(crosslinking agent)를 선택적으로 포함할 수 있다. 적합한 교차결합제는, 예를 들면 테트라프로키 실란(tetrapropoxy silane)을 포함한다. 본 발명의 방법에 따라 사용되는 바람직한 경피성 전달 시스템은 원하는 투여 기간 동안 환자의 피부에 제형을 부착하기 위한 부착 층(adhesive layer)을 포함한다. 만일 제형의 부착 층이 원하는 기간 동안 부착을 제공하는 것을 실패한다면, 부착 테이프, 예를 들면 수술용 테이프로 이를테면 환자의 피부에 제형을 부착하는 것에 의해 제형과 피부 간의 접촉을 유지하는 것이 가능하다.

<44> 부착 층은 바람직하게는 제형과 약학적으로 용화성이 있고, 바람직하게는 폴리아크릴 부착 폴리머, 아크릴레이트 공중합체(예를 들면, 폴리아크릴레이트) 및 폴리이소부틸렌 부착 폴리머와 같은 저자극성인 당업계에 잘 알려진 임의의 점착제를 이용하는 것을 포함한다. 본 발명의 다른 태양에서, 점착제는 저자극성이고 압력-민감 접촉 점착제(pressure-sensitive contact adhesive)이다.

<45> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 경피성 제형은 선택적으로 침투강화제(permeation enhancing agent)를 포함할 수 있다. 침투강화제는 피부 또는 점막을 통한 및 환자의 혈류로의 부프레노르핀의 침투 및/또는 흡수를 촉진하는 화합물이다. 침투강화제의 비제한적 목록은 폴리에틸렌 글리콜, 계면활성제 등을 포함한다.

<46> 즉, 부프레노르핀의 침투는, 예를 들면 폐색성 봉대(occlusive bandage)로 환자의 원하는 부위에 적용한 후 제형의 폐쇄(occlusion)에 의해 향상될 수 있다. 침투는 또한, 예를 들면 가위질(clipping), 면도(shaving) 또는 탈모제(depilatory agent)에 의해 적용 부위로부터 털을 제거하는 것에 의해 향상될 수 있다. 다른 침투강화제는 열이다. 침투는 경피성 제형이 피부 또는 점막에 적용되는 적어도 일부 시간 동안에 적용 부위에, 다른 것들 중에서도 적외선 램프와 같은 방출하는 열 형태를 사용하는 것에 의해 향상될 수 있다. 전리요법적(iontophoretic) 수단의 사용과 같은, 부프레노르핀의 침투를 강화하는 다른 수단은, 또한 본 발명의 범위 내에서 고려된다.

<47> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 바람직한 경피성 제형은, 예를 들면 폴리에스테르로 제조된 비침투성 배킹 층; 예를 들면 폴리아크릴레이트에 의해 제조된 부착 층; 및 부프레노르핀과 연화제(softener), 침투성 강화제, 점성제(viscosity agent) 등과 같은 다른 바람직한 약학적 보조제를 함유하는 매트릭스를 포함한다.

<48> 활성제, 부프레노르핀은 약물 저장소, 약물 매트릭스 또는 약물/부착 층에 있는 장치에 포함될 수 있다. 이러한 패치의 구역, 및 단위 구역당 활성제의 양은, 제한 투여량을 결정하며, 따라서 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

<49> 어떤 바람직한 경피성 전달 시스템은 또한 저장소 또는 매트릭스 내에 유연제(softening agent)를 포함한다. 적합한 유연제는, 도데카놀(dodecanol), 운데카놀(undecanol), 옥타놀(octanol), 카르복실산(carboxylic acids)의 에스테르와 같은 고급 알코올을 포함하며, 여기서 알코올 성분은 또한 폴리에톡시화 알코올(polyethoxylated alcohol), 디-n-부틸아디페이트(di-n-butyladiapate)와 같은 디카르복실산(dicarboxylic acids)의 디에스테르, 및 트리글리세라이드(triglycerides), 특히 카프릴/카프릭(caprylic/capric)산의 중사슬 트리글리세라이드(medium-chain triglycerides) 또는 코코넛 오일(coconut oil)일 수 있다. 적합한 유연제의 다른 예는 다가 알코올, 예를 들면 레불린산(levulinic acid), 코프릴산(coprylic acids), 글라이세롤(glycerol) 및 폴리에틸렌 글리콜에 의해 또한 에테르화될 수 있는 1,2-디프로판디올(1,2-propanediol)이다.

- <50> 부프레노르핀 용매가 또한 본 발명의 경피성 전달 시스템에 포함될 수 있다. 바람직하게는, 용매는 부프레노르핀을 충분한 범위까지 용해하여 이에 따라 완전한 염 형성을 예방한다. 적합한 용매의 비제한적 목록은 적어도 한개의 산성기를 갖는 것을 포함한다. 특히 적합한 것은 모노메틸글루타레이트(monomethylglutarate) 및 모노메틸아디페이트(monomethyladipate)와 같은 디카르복실산의 모노에스테르이다.
- <51> 저장소 또는 매트릭스 내에 포함될 수 있는 다른 약학적으로 허용가능한 성분은 용매, 예를 들면 이소프로판올과 같은 알코올; 상기 기재된 것과 같은 침투강화제; 및 셀룰로오스, 천연 검 또는 구아 검(guar gum)과 같은 합성 검 등과 같은 점성제(viscosity agent)를 포함한다.
- <52> 다른 태양에서, 경피성 제형은 제거가능한 보호 또는 보호 방출 층을 포함한다. 제거가능한 보호 층(removable protective layer)은 적용 전에 제거되고, 상기 기재된 배킹 층을 위해 사용되는 물질로 이루어져 있으며, 예를 들면 실리콘 처리로 제거가능하다. 다른 제거가능한 보호 층은, 예를 들면 폴리테트라-플루오로에틸렌(polytetra-fluoroethylene), 처리된 종이, 알로판(allophane), 폴리비닐 클로라이드 등이다. 일반적으로, 제거가능한 보호 층은 접착 층과 접촉되어 있고, 원하는 적용 시간까지 접착 층의 본래 형태를 유지하는 편리한 수단을 제공한다.
- <53> 본 발명에 따라 사용되는 경피성 제형의 조성물과 사용되는 장치의 형태는 본 발명의 방법에 제한되는 것으로 생각되지 않으며, 장치는 경피성 제형의 활성제, 예를 들면 부프레노르핀을 원하는 기간 동안 및 원하는 유속 및/또는 원하는 전달 속도로, 즉 개인의 피부를 통한 활성제의 침투 속도로 전달하는 것으로 규정된다.
- <54> 본 발명에 따라 사용되기 위한 어떤 바람직한 경피성 제형은, 참고로서 포함되어 있는 Hille 등의 미국특허 제 5,240,711호(LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. 에 양도됨)에 기재되어 있다. 이러한 부프레노르핀 경피성 전달 시스템은 부프레노르핀 및 선택적으로 압력 민감 접착제와 결합된 침투강화제를 함유하는 비침투성 배킹 층을 갖는 적층된 복합물일 수 있다. 제 5,240,711호 특허에 따른 바람직한 경피성 제형은: (i) 부프레노르핀에 비침투성인 폴리에스테르 배킹 층; (ii) 폴리아크릴레이트 접착 층; (iii) 독립적인 폴리에스테르 층; 및 (iv) 부프레노르핀 또는 그의 염, 부프레노르핀을 위한 용매, 유연제 및 폴리아크릴레이트 접착제를 함유하는 매트릭스를 포함한다. 부프레노르핀 용매는 최종 포몰레이션 내에 존재하거나 또는 존재하지 않을 수 있다. 여기에 기재된 경피성 전달 장치는 활성 물질에 비침투성인 배킹 층, 압력-민감 접착제 저장소 층 및 임의의 제거가능한 보호 층을 포함한다. 바람직하게는, 매트릭스는 약 10 내지 약 95%(중량)의 중합성 물질, 약 0.1 내지 약 40%(중량)의 유연제, 및 약 0.1 내지 약 30%(중량)의 부프레노르핀을 포함한다. 부프레노르핀 염기 또는 약학적으로 허용가능한 염을 위한 용매는 약 0.1 내지 약 30%(중량)로 포함될 수 있다.
- <55> 본 발명의 제형은 한개 이상의 불활성제(inactivating agent)를 포함할 수 있다. "불활성제"는 경피성 제형의 남용 가능성을 줄이기 위해, 활성제는 불활성시키거나 또는 교차결합하는 화합물을 의미한다. 불활성제의 비제한적 예는, 중합제(polymerizing agents), 광-개시제(photo-initiators), 및 포르말린(formalin)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 교차결합 또는 중합제의 예는, 디이소시아네이트(diisocyanates), 퍼옥사이드(peroxides), 디이미드(diimides), 디올(diols), 트리올(triols), 에폭사이드(epoxides), 시아노아크릴레이트(cyanoacrylates), 및 UV 활성화된 단량체(UV activated monomers)를 포함한다.
- <56> 당업계에 공지된 어떤 적합한 첨가제, 불활성제 및 제형은 본 발명의 방법과 결합하여 사용될 수 있다.
- <57> 국부성 제제는 일반적으로 현탁제(suspending agent) 및 임의의 거품억제제(antifoaming agent)를 함유한다. 이러한 국부성 제제는, 액상 용액(liquid drenches), 알코올성 용액(alcoholic solutions), 국부 세정제(topical cleansers), 세정 크림(cleansing creams), 스킨 겔(skin gels), 스킨 로션(skin lotions), 및 크림 또는 겔 포몰레이션 내 샴푸(shampoos)(수성 용액 및 현탁액을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)일 수 있다.
- <58> 즉, 부프레노르핀은 리포솜 전달 시스템의 형태로 전달될 수 있다. 예를 들면, 소형 유니라멜라 베시클(unilamellar vesicles), 대형 유니라멜라 베시클 및/또는 멀티라멜라 베시클이 경피성 제품 또는 경피성 조성물에 포함될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤(cholesterol), 스테아릴아민(stearylamine) 또는 포스파티딜콜린(phosphatidylcholines)과 같은 다양한 포스포리피드로부터 제조될 수 있다.
- <59> 경피성 제형은 당업계에 공지된 방법에 의해 포몰레이트화될 수 있고 제안된 바와 같이 투여될 수 있다. 이러한 포몰레이션은 미국특허 제 4,806,341호; 제 5,240,711호; 및 제 5,968,547호에 기재되어 있다.
- <60> 투여
- <61> 본 발명의 단위 제형은 환자, 바람직하게는 수술후 통증으로 고통받고 있는 인간 환자에게 투여된다. 다른 태

양에서, 환자는 간단한 수술을 받기로 예정되어 있다. 본 발명의 단위 제형은, 어떤 잠재적인 독성을 감소시키는 동안 최적 활성을 빠르게 이루기 위해 정의된 투여 요법으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 방법은, 일련의 진전되고 증가하는 부프레노르핀 투여량의 경피성 제형을 포함하는 투여 요법 내의 마취적 유효량의 부프레노르핀을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 투여 요법은:

- <62> (a) 간단한 수술전 제 1 투여 기간 동안 제 1 부프레노르핀-함유 경피성 제형; 및
- <63> (b) 제 2 투여 기간 동안 제 2 부프레노르핀-함유 경피성 제형 - 여기서 제 2 제형은 수술후의 제 1 제형과 동일하거나 또는 높은 투여량의 부프레노르핀 제형을 포함 - 의 단계를 포함한다.
- <64> 다른 태양에서, 제 3 부프레노르핀-함유 경피성 제형은 수술후 제 3 투여 기간 동안 투여될 수 있으며, 여기서 제 3 제형은 제 2 제형과 동일하거나 또는 높은 투여량의 부프레노르핀을 포함한다.
- <65> 다른 태양에서, 본 발명은 제한되지는 않지만 척추 고정술(spinal fusion), 흉강내 수술(intrathoracic surgery)[즉, 협착 재생(coarctation repair)], 또는 골반 수술(pelvic surgery)[즉, 복강내 자궁적출술(transabdominal hysterectomy)]을 포함하는 광범위한 정형외과술과 같은 보다 엄격한 외과술에 사용될 수 있다.
- <66> 본 발명의 투여 요법은 수술전 투여 기간을 포함한다. 투여 기간은 시리즈 내 경피성 제형 중 하나가 환자에 투여되는 시간이고, 투여 요법은 시리즈 내 각 경피성 제형의 투여 동안 개별적인 투여 기간으로 이루어질 것이다. 따라서, 예를 들면 시리즈 내 경피성 제형은, 다른 태양에서, 수술전 적어도 1일 또는 연속적인 3일 동안 환자에 의해 사용될 수 있다. 패치는, 예를 들면 다섯번째 늑간부에 중간 액와선에 위치할 수 있다. 제거와 동시에, 제 2 제형이 다른 일련의 3-7일 동안 환자에게 사용될 수 있으며, 이후 만일 통증이 지속된다면, 다른 7일 동안 제 3 제형이 환자에게 사용될 수 있다. 다른 태양에서, 투여 요법의 총 처리 기간은 수술전을 포함하여 7일이다. 만일 투여량의 증가가 요구된다면, 이후 적절한 간격, 예를 들면 3-7일에 투여량이 증가될 수 있다.
- <67> 구체적인 태양에서, 제 1 제형은 5mg 까지의 부프레노르핀을 포함하고, 제 2 투여 기간은 적어도 3일; 제 2 제형은 10mg 까지의 부프레노르핀을 포함하고, 제 2 투여 기간은 적어도 3일; 및 제 3 제형은 20mg 까지의 부프레노르핀을 포함하고, 제 3 투여 기간은 2-3일이다.
- <68> 다른 태양에서, 연속적인 투여량이 투여될 수 있다. 예를 들면, 만일 목적하는 마취 수준이 제 3 투여 기간에 이루어진다면, 매 2일 내지 일주일 마다의 빈도로 패치를 교환하면서 제 3 제형의 새로운 대체물이 확장된 기간 동안 계속적으로 투여될 수 있다. 만일 목적하는 마취 수준이 제 3 투여 기간에 이루어지지 않는다면, 증가하는 부프레노르핀 수준을 포함하는 연속적인 제형이 30mg 부프레노르핀으로 시작하여 40mg의 부프레노르핀 양으로 적용될 수 있다.
- <69> 본 발명의 방법은 환자내 부프레노르핀의 혈장 농도에서의 빠른 증가를 이루는 방법으로 부프레노르핀을 투여하고, 보다 바람직하게는 메스꺼움 또는 다른 부작용을 유도하지 않게 투여한다. 다른 태양에서, 본 발명의 방법에 의해 이루어지는 혈장 프로파일(profile)은 다음과 같이, 즉 환자의 필요에 따라 수술 개시에 평균 혈장 부프레노르핀 농도는 400-2000 pg/ml(2ng/ml) 사이 또는 그 이상으로 기재될 수 있다.
- <70> 부프레노르핀의 투여량은, 근본적인 질병 상태, 개인의 상태, 체중, 성별 및 나이, 투여 형태와 같은 다양한 요인들에 따라 변화될 수 있다. 미리 정의된 투여 간격 또는 요법은 종(species), 나이, 무게, 성별 및 환자의 의학적 상태; 치료되는 상태의 심각성; 선택된 경피성 전달 시스템; 환자의 신장 및 간장 기능; 및 사용된 부프레노르핀의 특별한 형태를 포함하는 다양한 요인들에 따라 선택된다. 당업계의 내과의사 또는 수의사는, 본 명세서의 관점에서 질환의 진행을 예방하거나, 막거나 억제하는데 요구되는 유효한 약물량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있을 것이다. 독성 없이 효능을 내는 범위 내 약물의 농도를 이루기 위한 최적 정도는 목적하는 부위에 대한 약물 효용의 동역학(kinetics)에 기초한 요법을 요구한다. 이것은 약물의 흡수, 분배, 대사, 및 배출에 대한 고려를 수반한다.
- <71> 본 발명의 조성물 또는 제형은, 경피성 제형으로서 투여될 때, 당업자에 의해 결정된 것과 같이 임의의 신체 부위에 제공될 수 있다. 예를 들면, 조성물 또는 제형은 환자의 팔, 다리 또는 가슴에 사용될 수 있다. 어린이를 위한 바람직한 태양에서, 배치는 바람직하게는 경피성 단위의 제거를 예방하도록 등쪽으로 한다. 계속되는 투여는 각 시간에 동일한 위치 투여되거나 또는 투여되지 않을 수 있다.
- <72> 일반적으로, 국부 제제는 국부 제제 총 100중량%를 기준으로 약 0.01 내지 약 100중량%, 및 바람직하게는 약 3

내지 약 80중량%의 화합물을 함유한다. 일반적으로, 경피성 제형은 제형내 부프레노르핀 포물레이션 총 100중량%를 기준으로 약 0.01 내지 약 100중량%, 바람직하게는 약 3 내지 약 50중량%의 화합물을 함유한다.

<73> 본 발명의 방법에서 사용되는 제형은 단독으로 투여될 수도 있고, 또는 다른 활성제와 결합하여 투여될 수 있다. 한개 이상의 활성제와의 혼합 치료를 위하여, 활성제가 개별적인 투여 포물레이션인 경우 활성제는 동시에 투여될 수 있고, 또는 개별적으로 시차를 둔 시간에 각각 투여될 수 있다. 투여량은 원하는 효과를 얻기 위해 상기 기재된 것과 같은 다른 활성제와 혼합될 때 조절될 수 있다. 즉, 이러한 다양한 활성제의 단위 제형은, 각각의 활성제가 단독으로 사용되는 것 보다 병상이 감소되는 상승 효과를 이루기 위해 독립적으로 최적화되고 혼합될 수 있다.

<74> 대표적인 태양에서, 수술전 밤, 전마취 시술에서, 마취사는 환자를 평가하고 적절한 치료를 위해 BTDS를 고려한다. 환자는 밤에 BTDS 5를 받는다. 다음날, BTDS 5를 받으면서 환자는 수술실로 가고 균형된 마취 하에서 성공적인 절차를 받는다. 수술후, 환자는 정맥내 mu-작용약 마취제로 처리된 환자와 함께 다루어진다. 만일 환자가 1일 당 구제 마취 용량(rescue opiate dose) 2 이상을 요구한다면, BTDS는 매 3일 마다 증가된다. 환자가 경구 약물을 복용할 수 있는 경우, 환자는 환자에 대한 BTDS 스틸(still) 이외에 비스테로이드성 항염증 약물(이부프로펜과 같은 NSAID)과 짧은 활성의 경구 mu-작용약 마취제(옥시코돈)를 투여받는다. 환자가 더 이상 구제 약물을 요구하지 않고 내과 의사가 치유가 이루어졌다고 느껴 통증이 예견되지 않으면, BTDS 는 제거된다.

<75> 키트

<76> 본 발명은 또한 본 발명을 실행하기 위한 성분들이 편리하게 키트 형태로 제공될 수 있는 태양을 제공한다. 가장 간단한 태양에서, 본 발명의 키트는 지정된 투여량에 지정된 수의 부프레노르핀 패치를 제공하며, 여기서 투여량은 환자의 요구에 따라 정해진다. 각 키트는 적용을 위한 지시서가 동봉된 개시 키트(starter kit)와 BTDS 5, 10, 20, 30 또는 40mg 에서 선택되는 적절한 투여 요법을 포함한다.

<77> 다른 태양에서, 키트는 원하는 수술전 투여 수준에 도달하도록 빠른 투여 확대를 위한 투여 요법을 함유할 것이다. 또한, 투여 확대는 BTDS 5, 10, 20, 30 또는 40mg 에서 선택되는 적절한 투여 요법을 포함할 것이다. 패치를 적용하는 방법이 인쇄된 지시서, 장치의 저장소, 및 치료 요법의 세부사항이 또한 포함된다.

<78> 본 발명의 키트는, 바람직하게는 예를 들면 예방 치료를 언제 개시하고, 고 투여량 패치 또는 제형을 언제 교환하는 가를 포함하는 포장물 또는 포장 삽입물에 대한 사용을 위한 포장되고 인쇄된 지시서를 포함한다. 키트 내에 있는 부프레노르핀 패치는 환자를 위해 지정될 수 있다(즉, 색, 일 수, 또는 투여량 수 등). 예를 들면, 인쇄된 지시서는 설사 또는 다른 위장 상태 또는 질환을 치료하거나 예방하도록 투여 요법의 용도를 기재할 수 있다.

<79> 다른 태양에서, 키트는 사용된 부프레노르핀 패치를 처분하기 위한 처분 용기(disposal container) 또는 장치를 포함할 것이다. 임의의 이러한 용기 또는 장치는 패치 내 약물의 잠재적인 남용을 예방하거나 제한하는데 사용될 수 있다. 본문에서 사용된 바와 같이, 용기(container)는 가장 넓은 의미, 즉 보유 물질을 위한 용기의 의미를 갖는다.

<80> 본 발명은 본문에 기재된 구체적인 태양에 의한 범위에 제한되지 않는다. 즉, 본문에 기재된 것 이외에 발명의 다양한 변경은 상기 명세서와 수반된 도면으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변경은 추가된 청구범위의 범위 내가 될 것이다. 값들은 근사값이고, 명세서를 위해 제공된다.

<81> 특허, 특허출원, 출판물, 절차 등은 본 출원, 완전히 참고로 포함되어 있는 명세서에 인용되어 있다.