



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0050441
(43) 공개일자 2018년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/7061 (2013.01)
A61K 31/27 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7012945(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년10월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2017-7006994
원출원일자(국제) 2006년10월10일
심사청구일자 2017년03월21일
(85) 번역문제출일자 2018년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/039557
(87) 국제공개번호 WO 2007/064407
국제공개일자 2007년06월07일
(30) 우선권주장
60/741,511 2005년12월01일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 4002 바젤
에르테에스 로만 테라피-시스템에 아게
독일, 56626 안데르나흐, 로만슈트라쎄 2
(72) 발명자
자르지울로, 폴, 엠.
미국 10128 뉴욕주 뉴욕 아파트먼트 17케이 씨드
애비뉴 1601
레인, 로저, 마이클
미국 10025 뉴욕주 뉴욕 #5디 리버사이드 드라이브 222
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준

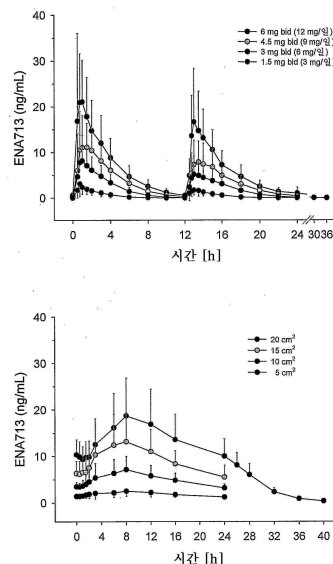
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 경피용 치료학적 시스템

(57) 요약

본 발명은 실리콘 접착층을 갖는 경피용 치료학적 시스템, 특정한 혈장 농도를 제공하는 경피용 치료학적 시스템, 이들의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 9/7084 (2013.01)

(72) 발명자

플라트, 베아트릭스

독일 56745 하우스텐 우버 데어 카펠레 5

테오발트, 프랑크

독일 53498 바트 브라이지히 아이플레스트라쎄 65

발, 베티나

독일 56567 노이비트-니데르비버 아우바흐스트라쎄
69

명세서

청구범위

청구항 1

리바스티그민을 유효성분으로 포함하는, 치매 또는 알츠하이머병의 예방, 치료, 또는 진행의 지연을 위한 경피용 치료학적 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 배면층, 저장층 및 접착층을 포함하는 경피용 치료학적 시스템, 특정한 방출 프로필을 갖는 경피용 치료학적 시스템, 이들의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 경피용 치료학적 시스템 (TTS) 및 그들의 제조방법은 일반적으로 선행기술에 공지되어 있다. EP 1047409는 리바스티그민 (rivastigmine) 및 항산화제를 함유하는 TTS를 기술하였다. GB 2203040은 리바스티그민 및 친수성 중합체를 함유하는 TTS를 기술하였다.

[0003] 이들 TTS는 유용한 특성을 갖는다. 그러나, 개선된 특성을 나타내는 추가의 TTS에 대한 필요성이 있다. 특히, 순응성, 부착성, 내약성 및/또는 안전성을 개선시키기 위한 TTS를 제공하는 것이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 따라서, 본 발명의 목적은 개선된 순응성, 부착성, 내약성 및/또는 안전성 특성을 갖는 TTS를 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명의 추가의 목적은 비교적 대량의 활성 성분을 가지고, 전체 적용기간에 걸쳐서 안전한 적용을 보장하는 접착력을 갖는 TTS를 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 추가의 목적은 부적합하게 큰 확장이 없이 비교적 대량의 활성성분을 갖는 TTS를 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 추가의 목적은 활성성분의 방출 프로필을 변화시키지 않으면서 개선된 접착특성을 나타내는 TTS를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 추가의 목적은 리바스티그민의 효능 및 내약성을 실질적으로 개선시키는 치료방법 및 조절-방출성 제제(들)를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 추가의 목적은 치료학적 편의를 위해서 리바스티그민을 투여하는데 필요한 시간 및 자산을 실질적으로 감소시키는 치료방법 및 조절-방출성 제제(들)를 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 추가의 목적은 리바스티그민 치료법에 의한 순응성을 실질적으로 개선시키는 치료방법 및 조절-방출성 제제(들)를 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 추가의 목적은 허용할 수 없는 부작용이 없이 치료학적 이점을 제공하는데 필요한 리바스티그민의 혈장 농도에 관하여 실질적으로 보다 적은 개체간 변이를 나타내는 치료방법 및 조절-방출성 제제(들)를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 이것은 특허청구범위 제1항 및 종속 청구항에 정의된 바와 같은 TTS에 의해서 달성된다.

[0013] 알츠하이머병의 치료를 위한 활성성분을 사용한 시험은 놀랍게도, 실리콘 접착제의 라인을 접착성이 불량한 저장 매트릭스에 적용함으로써 TTS의 열역학적 특성에 영향을 미치지 않으면서, 즉 매트릭스로부터 활성성분의 방출 및 피부를 통한 그의 침투를 감소시키지 않으면서 제제의 부착특성을 상당히 증가시킬 수 있음을

나타내었다.

- [0014] 본 출원인에 의해서 수행된 알츠하이머병의 치료를 위한 활성성분의 경피적 적용에 대한 시험의 결과는 물론, 활성성분의 다른 군에도 전용될 수 있다. 따라서, 일반적으로 대부분의 활성성분들의 경우에, 상기 활성성분이 실온에서 고체라면 TTS의 접착 중합체 매트릭스 내의 활성성분의 비율을 증가시키면 TTS의 접착특성은 상당히 감소하는 것으로 언급될 수 있다. 통상적으로, 활성성분이 실온에서 액체 상태라면, 중합체의 기계적 가공성을 달성하기 위해서 소위 "증점성 (thickening) 중합체" (예를 들어, 셀룰로즈 또는 폴리아크릴레이트 유도체)를 대량으로 첨가하여야 하며, 이것은 또한 접착특성의 감소를 야기한다.
- [0015] 본 발명은 배면층, 적어도 하나의 활성성분 및 중합체를 함유하는 저장층, 및 실리콘 중합체 및 점착제 (tackifier)를 함유하는 접착층을 포함하는 TTS를 제공한다.
- [0016] 본 발명에 따르는 TTS는 개선된 접착특성을 나타낸다. 또한, 그리고 매우 놀랍게도 이렇게 수득된 TTS는 표준 TTS와 비교할 때 본질적으로 동일한 방출 프로필을 갖는다.
- [0017] 본 발명은 또한, TTS를 2 내지 50 cm²의 범위에 적용하는 것을 포함하여 리바스티그민의 효능 및 내약성을 실질적으로 개선시키는 방법에 관한 것이며, 상기 제제는 적용한 후 평균 약 2 내지 16 시간에 약 1 내지 30 ng/ml의 평균 최대혈장농도 및 반복된 "QD" (즉, 1일 1 회) 투여 후에 약 25 내지 450 ng · h/ml의 AUC_{24h}를 제공한다.
- [0018] 본 발명에 따르는 TTS는 매우 놀랍게도 동등한 수준의 노출(AUC_{24h})의 엑셀론 (Exelon®) 캡슐제에 비해서 개선된 내약성, 특히 오심 및 구토와 같은 위장관 부작용을 나타낸다.
- [0019] 다른 식으로 언급되지 않는 한, 본 발명에서 사용된 표현은 다음의 의미를 갖는다:
- [0020] 용어 "경피용 치료학적 시스템"은 피부를 통해서 약제학적 활성성분을 방출할 수 있는 모든 장치를 의미한다. 이것은 특히 패치와 같은 자체-접착성 장치를 포함한다.
- [0021] 용어 "배면층"은 피부로부터 떨어져 있는 층을 의미한다. 이 층은 바람직하게는 활성성분-불투과성이다. 어떤 적합한 물질 또는 물질들의 배합물이라도 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌-테레프탈레이트 (PET), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄 등이 사용될 수 있다.
- [0022] 용어 "저장층"은 하나 또는 그 이상의 중합체와 함께 하나 또는 그 이상의 활성성분을 함유하는 층을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 저장층은 중합체 매트릭스의 형태로 활성성분을 포함한다.
- [0023] 용어 "접착층"은 피부에 면하는 층을 의미한다. 이 층은 실리콘 중합체 및 점착제를 포함한다.
- [0024] 용어 "탈착가능한 보호층"은 패치를 피부에 적용하기 전에 패치로부터 떨어지는 층을 의미한다. 이 층은 바람직하게는 활성성분-불투과성이다. 어떤 적합한 물질 또는 물질들의 배합물이라도 사용될 수 있다. 예를 들어, 실리콘화된 PET, 실리콘화된 폴리프로필렌, 실리콘화된 폴리에틸렌, 플루오로-중합체 코팅된 PET, 플루오로-중합체 코팅된 폴리프로필렌, 플루오로-중합체 코팅된 폴리에틸렌 등이 사용될 수 있다.
- [0025] 용어 "활성성분"은 경피 투여에 적합한 모든 활성성분을 의미한다. 활성성분은 무기 또는 유기 물질일 수 있는 수용성 및 또한, 수불용성 약제학적 활성성분을 포함한다. 바람직한 것은 유기물질이다. 활성성분은 문헌 (B. Helwig (Moderne Arzneimittel), 1980)에 따라 진통제, 해열제, 항류마티스제, 진정제, 최면제, 항간질제, 억제제 및 자극제, 마취제, 신경이완성 진통제, 항히스타민제, 항고혈압제, 항응고제, 항혈전제, 정신약리학적 약제, 정신신경용 약제, 화학요법제, 예를 들어, 항생제, 설폰아미드, 항결핵제 (tuberculo-static agents) 또는 또한 열대성 감염에 대한 화학요법제, 이노제, 진정제, 심혈관용 약제, 예를 들어, 교감신경흥분제, 항고혈압제, 강심제, 예를 들어, 강심성 글리코사이드 및 디기탈로이드, 비경구용 당 치료제, 중추신경계에 작용하는 흥분제, 노인병 약제, (횡문근의) 긴장이완제 (tonolytics), 항파킨슨제, 세포증식억제제, 면역억제제, 강장제 및 비타민으로서의 그들의 적응증에 따라 사용되는 것이다.
- [0026] 바람직하게는, 활성성분은 α-아드레날린성 수용체 아고니스트, β-아드레날린성 수용체 아고니스트, α-아드레날린성 수용체 차단제, 마취성 진통제, 비-마취성 진통제, 안드로젠, 마취제, 항앨러지제, 항안드로젠제, 항협심증제, 항부정맥제, 페니실린, 항당뇨병제, 항히스타민제, 항편두통제, 수화된 맥각 알칼로이드, Ca⁺⁺ 길항제, 세로토닌 길항제, 혈소판 응집억제제, 항우울제, 기관지약제 (broncholytics), 에스트로젠, 제스타겐, 혈관확장제, 호르몬, 항치매 약물 (콜린에스테라제 억제제를 포함)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0027] 바람직한 항생제에는 페니실린, 테트라사이클린, 클로로테트라사이클린, 바시트라신, 니스타틴,

스트렙토마이신, 네오마이신, 폴리마이신, 그라미시딘, 옥시테트라사이클린, 클로람페니콜, 에리트로마이신, 리팜피신, 세파졸린, 세폭시틴, 세프술로딘, 세포티암 및 메폭신이 포함된다. 바람직한 화학요법제에는 설파메타진, 설파메타졸 및 설피속사졸이 포함된다. 바람직한 진정 및 최면제에는 클로랄 하이드레이트, 펜타바르티탈, 페노바르티탈, 세코바르티탈, 코데인 및 카르브로마가 포함된다. 바람직한 강심성 글리코사이드 및 디기탈로이드에는 디기톡신 및 디곡신이 포함된다. 바람직한 교감신경흥분제에는 에피네프린이 포함된다.

[0028] 특히, 적합한 수용성 형태 또는 수-불용성 형태인 해열제, 진통제 및 항류마티스제, 예를 들어, 프로필페나존, 아미노페나존, 아스피린 (ASA), 안티피린, 메틸 니페나진, 멜라민설펜, 설페나존, 페나세틴, 펜타조신, 락토페닌, 파라세타몰, 퀴닌, 플루페나민산, 메페타민산, 톨페나민산, 메클로페남산, 니플루민산, 클로닉신 또는 클로닉시딘, 플루닉신, 이부프로펜, 수프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 퍼프로펜, 디클로페낙, 이부페낙, 프록틱산 (proctitic acid), 나프록센, 시클로프로펜, 톨메틴, 클로피락, 티아프로펜산, 옥사프로진, 펜클로즈산, 펜티아작, 클리다낙, 펜클로낙, 페노프로펜, 플루비프로펜, 카프로펜, 술린다, 신메타신, 펜부텐, 에토돌락, 부티푸펜이 본 발명에 따르는 제제에서 활성성분으로 사용될 수 있다.

[0029] 바람직한 정신약리학적 약제에는 티오리다진, 이미프라민, 테스이미프라민, 클로미프라민, 케트이미프라민, 오피프라몰, 아미트리프틸린, 노르트리프틸린, 레제르핀, 아로마진, 클로르프로마진, 플루오프로마진, 메토프로마진, 트리메프라진, 디에타진, 프로메타진, 아미노프로마진, 메파진, 피파마진, 마프로틸린 및 메만틴과 같은 신경이완제, 항우울제, 정서안정제, 정서흥분성 약물 (thymereithical drugs) 및 정온제가 포함된다.

[0030] 바람직한 항고혈압제에는 옥스프레놀 및 메토프로롤이 포함된다.

[0031] 바람직하게는, 활성성분은 리바스티그민, 도네페질, 갈란타민, 셀레길린, 메만틴 및 상기 활성성분들의 약물학적으로 허용되는 염과 같은 항치매 약물의 군으로부터 선택된다.

[0032] 바람직한 콜린에스테라제 억제제에는 타크린, 리바스티그민, 도네페질, 갈란타민, 피조스티그민, 후페르진 A 및 이들의 약물학적으로 허용되는 염이 포함된다.

[0033] 활성성분으로서 바람직한 것은 리바스티그민과 메만틴의 배합물이다.

[0034] 가장 바람직한 활성성분은 리바스티그민 및 리바스티그민 하이드로젠타르테이트로 구성된 군으로부터 선택된다. 리바스티그민 (엑셀론 (Exelon®))은 알츠하이머 유형의 경증 내지 중등도로 중증인 치매 (또한, 알츠하이머병으로도 공지됨), 파킨슨병과 연관된 치매, 및 외상성 뇌손상의 증상을 갖는 환자의 치료에 유용하다.

[0035] 활성성분의 저장층과 연관되어 사용되는 경우에 용어 "중합체"는 각각 수지와 배합된 폴리디메틸실옥산, 폴리-아크릴레이트, 폴리-이소부텐, 폴리부텐 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블럭 공중합체 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 중합체를 의미한다.

[0036] 저장층 내에서 사용하기에 바람직한 중합체는 폴리아크릴레이트, 예를 들어, 내쇼날 스타치 (National Starch)의 듀로택 (Durotak) 2353으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0037] 용어 "실리콘 중합체"는 폴리디메틸실옥산 기재 중합체, 예를 들어, 다우 코닝 (Dow Corning)의 아미노산화성 바이오 (Bio)-PSA Q7-4302를 의미한다.

[0038] 용어 "접착제"는 경피용 제제의 접착성/점착성을 증가시키는 물질을 의미한다. 바람직한 접착제는 실리콘 오일, 수소화된 수지산의 글리세린 에스테르, 하이드로아비에틸 알콜, 수지 에스테르, 우드 로진의 수소화된 메틸 에스테르, 부분적으로 수소화된 우드 로진의 에스테르·로진의 에스테르 등, 및 이들의 배합물로 구성된 군으로부터 선택된다. 숙련된 전문가에 의해서 인식되는 바와 같이, TTS는 특정한 특징을 갖는 몇 개의 층으로 만들어진다. 이들 층은 각각의 조성 및 각각의 층의 두께에 관해서 달라질 수 있다.

[0039] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 사용된 활성성분은 실리콘 접착제 내에서 낮은 포화 용해도를 갖는다. 실리콘 접착제 내에서의 활성성분의 포화 용해도는 예를 들어, 15%-wt. 미만, 바람직하게는 10%-wt. 미만, 가장 바람직하게는 2 내지 8%-wt.이다.

[0040] 실리콘 접착층은 바람직하게는 저장층으로부터 피부를 통한 활성성분 침투를 40% 이하, 특히 바람직하게는 20% 이하, 더욱 특히 바람직하게는 10% 이하만큼 감소시킨다.

[0041] 실리콘 접착층의 단위 면적당 중량은 예를 들어, 5 내지 60 g/m²의 범위, 바람직하게는 10 내지 30 g/m²의 범위이다.

- [0042] 본 발명에 따르는 조성물은 광범한 종류의 활성 약제를 투여하기 위해서 사용될 수 있다. 적합한 활성성분은 상기 언급된 것이다.
- [0043] 바람직한 구체예에서, 저장층은 추가로 충전제, 향산화제, 착색제, 피부 투과 증진제 및/또는 보존제와 같은 보조제를 더 포함한다. 이러한 보조제는 숙련된 전문가에게 공지되어 있으며, 표준 교과서 (특히, Fiedler's "Lexicon der Hilfstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996 and "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade and Weller Ed. (1994)를 참조; 이들의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다)로부터 선택될 수 있다.
- [0044] 특히 바람직한 구체예에서, 저장층은 α -토코페롤, 아스코르빌 팔미테이트 또는 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT)과 같은 향산화제를 함유한다.
- [0045] 바람직한 구체예에서, 저장층은 트랜스큐톨, 글리세린, 글리세린-에스테르, 지방산, 지방산의 염, 아존, 디에틸-톨루올아미드, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜-에스테르, 부탄디올, 이소프로필-에스테르, 우레아 등과 같은 피부 투과 증진제를 함유한다.
- [0046] 바람직한 구체예에서, 저장층 : 접착층의 두께의 비는 5:1 내지 1:2, 바람직하게는 2:1 내지 1:1의 범위이다.
- [0047] 바람직한 구체예에서 접착층은 10 N/TTS 내지 100 N/TTS의 접착력을 갖는다. 바람직한 구체예에서, TTS는 $> 5 \text{ N/10 cm}^2$, 바람직하게는 $> 10 \text{ N/10 cm}^2$ 의 접착력을 갖는다. 바람직한 구체예에서, TTS는 $< 100 \text{ N/10 cm}^2$, 바람직하게는 $< 50 \text{ N/10 cm}^2$ 의 접착력을 갖는다. 접착력은 예를 들어, 실시예에 기술된 바와 같은 표준방법에 따라서 측정된다.
- [0048] 바람직한 구체예에서, TTS는 2 내지 50 cm^2 , 특히 바람직하게는 5 내지 20 cm^2 의 크기 범위를 갖는다.
- [0049] 바람직한 구체예에서, TTS는 25 내지 $450 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 의 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ 와 더불어 적용한 후 평균 2 내지 16 시간에 1 내지 30 ng/ml 의 리바스티그민의 평균 최대혈장농도를 제공하며, 특히 바람직하게는 TTS는 45 내지 $340 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 의 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ 와 더불어 적용한 후 평균 4 내지 12 시간에 2.5 내지 20 ng/ml 의 리바스티그민의 평균 최대혈장농도를 제공한다.
- [0050] 추가의 구체예에서, 중합체 매트릭스는 활성성분(들)을 함유할 뿐만 아니라 실리콘 접착층을 함유한다.
- [0051] 추가의 관점에서, 본 발명은 치매의 예방, 치료 또는 진행의 지연에 사용하기 위한, 활성성분으로서 유리 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 콜린에스테라제 억제제를 혼입시킨 TTS를 제공한다.
- [0052] 추가의 관점에서, 본 발명은 활성성분으로서 유리 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 콜린에스테라제 억제제를 혼입시킨 TTS의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 대상체에서 파킨슨 병과 연관된 치매를 예방 또는 치료하거나, 진행을 지연시키는 방법을 제공한다.
- [0053] 추가의 관점에서, 본 발명은 활성성분으로서 유리 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 콜린에스테라제 억제제를 혼입시킨 TTS의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 치료가 필요한 대상체에서 알츠하이머병을 예방 또는 치료하거나, 진행을 지연시키는 방법을 제공한다.
- [0054] 본 발명에 따르는 TTS의 제조는 숙련된 전문가에게 공지된 어떤 방법에 의해서도 성취될 수 있다.
- [0055] 추가의 관점에서, 본 발명은 TTS를 제조하는 바람직한 방법을 제공한다. 이 방법은 다음의 단계들을 포함한다:
- [0056] a) 접착제 용액 중의 활성성분의 제조;
- [0057] b) 접착제 용액 중의 활성성분의 코팅;
- [0058] c) 접착제 용액 중의 활성성분의 건조;
- [0059] d) 실리콘 접착제 용액의 제조;
- [0060] e) 실리콘 접착제 용액의 코팅;
- [0061] f) 접착층 내의 약물에 실리콘 접착층의 적층;
- [0062] g) 펀칭 (punching) 및 파우칭 (pouching).
- [0063] 추가의 관점에서, 본 발명은 활성성분으로서 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 리바스티그민을 혼입시키고, 특정의 혈장 농도를 제공하는 TTS를 제공한다.

- [0064] 인간에서의 리바스티그민의 생물약제학적 특성에 대해서는 조금 밖에 상세히 공개되지 않았다. 이것은 빠르고 완전하게 흡수된다. 본 발명자들은 이것이 주로 에스테라제, 예를 들어, 아세틸 및 부티릴 콜린에스테라제에 의한 가수분해를 통해서 대사되며, 1 시간의 혈장 반감기를 갖는다는 것을 밝혀내었다. 본 발명자들은 이제 유리한 특성, 예를 들어, 더 우수한 내약성을 갖는 리바스티그민을 함유하는 TTS가 생산될 수 있음을 밝혀내었다.
- [0065] 따라서, 본 발명은 활성성분으로서 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태인 리바스티그민을 포함하고, 적용한 후 평균 약 2 내지 16 시간에 약 1 내지 30 ng/ml의 평균 최대혈장농도를 갖는 TTS를 제공한다.
- [0066] 본 발명은 추가로, 활성성분으로서 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태인 리바스티그민을 포함하고, 적용한 후 평균 약 2 내지 16 시간에 약 1 내지 30 ng/ml의 평균 최대혈장농도 및 반복된 "QD" (즉, 1일 1 회) 투여 후에 약 25 내지 450 ng·h/ml의 AUC_{24h}를 갖는 TTS를 제공한다.
- [0067] 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 상기 정의된 혈장 프로필을 갖는 TTS를 어떻게 생산하는지에 대해서 잘 알고 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 이러한 혈장 프로필이 예를 들어, 다음의 인자들을 변화시킴으로써 취득될 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다:
- [0068] ● 제 1 및/또는 2 성분의 조성, 예를 들어, 부형제 및/또는 활성성분(들)의 성질 및 양
- [0069] ● 접착층의 유형
- [0070] ● 패치의 크기.
- [0071] TTS는 다음의 관점을 고려하여 제제화될 수 있다:
- [0072] ● 활성 약제의 방출까지의 시간 (지체시간 또는 지연시간)
- [0073] ● 활성 약제의 방출 속도 (고속 또는 저속)
- [0074] ● 활성 약제의 방출 기간 (장기간 또는 단기간)
- [0075] ● 1차-통과 대사의 감소
- [0076] ● 환자의 순응성 개선
- [0077] ● 적용 간격의 감소.
- [0078] 이러한 관점은 예를 들어, 물 중에서 또는 경우에 따라, 체액, 예를 들어, 인공 위액 중에서의 표준 시험관내 용해시험에서 관찰될 수 있다.
- [0079] 예정된 시간에 단일 또는 반복 용량의 활성성분을 방출하도록 하는 신뢰할 수 있는 시간-조절형 방출 제제에 대해서는 조금 밖에 공개되지 않았다. 상업적으로 허용되는 이러한 제제에 대한 필요성이 존재한다.
- [0080] 광범위한 시험 후에, 본 발명자들은 이제, 예를 들어, 실질적으로 위장 환경 내에 존재하는 이온, 예를 들어, 수소 이온 및 하이드록실 이온의 농도 및 유형과는 무관하게, 즉 pH, 포스페이트 이온과 무관하게, 및 또한 주위의 체액에 존재하는 효소와 무관하게 약제학적 활성성분 또는 활성성분 혼합물을 특정의 시간에, 즉 지연시간 또는 지체시간을 두고 방출할 수 있는 TTS를 생산할 수 있음을 밝혀내었다.
- [0081] 본 발명에 따라, 리바스티그민은 유리 염기 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 유리 염기가 사용된다.
- [0082] 활성 약제 용량 및 투여되는 TTS의 정확한 양은 다수의 인자들, 예를 들어, 치료할 상태, 원하는 치료의 기간 및 활성 약제의 방출 속도에 따라 좌우된다.
- [0083] 예를 들어, 필요한 활성 약제의 양 및 그의 방출율은 혈장 내에서 특정 활성 약제 농도가 치료학적 효과를 위해서 허용되는 수준에서 얼마나 오랫동안 유지되는지를 결정하는 공지된 시험관내 또는 생체내 기술을 기초로 하여 결정될 수 있다.
- [0084] 예를 들어, 리바스티그민의 경우에는 70 또는 75 킬로그램의 포유동물, 예를 들어, 인간에 대해서, 및 표준 동물 모델에게서 1일에 1 mg 내지 12 mg 범위의 활성 약제의 투약량이 사용될 수 있다.
- [0085] 본 발명의 TTS는 예를 들어, 하루에 1 회를 초과하는 용량을 예를 들어, 특정한 시간에 복용하여야 하는 환자를 위한 1일 1 회용 약제학적 형태를 제조하여 그들의 치료가 단순화되도록 한다. 이러한 조성물에 의해서, 리바스티그민의 내약성은 개선될 수 있으며, 이것은 더 많은 출발 용량 및 감소된 수의 용량 적정단계를 이용할 수

있도록 한다.

[0086] 조성물에 의해서 제공되는 리바스티그민의 증가된 내약성은 표준 동물시험 및 임상시험에서 관찰될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0087] 도 1은 추가의 실리콘 접착층을 갖는 TTS (TTS #2) 및 추가의 실리콘 접착층이 없는 TTS (TTS #1)의 상이한 접착력을 예시하는 막대 그래프를 나타낸다.

도 2는 추가의 실리콘 접착층을 갖는 TTS (TTS #2) 및 추가의 실리콘 접착층이 없는 TTS (TTS #1)를 이용하여 투여된 리바스티그민의 전층 (full-thickness) 인간 피부를 통한 상이한 침투율을 예시하는 그래프를 나타낸다.

도 3은 추가의 실리콘 접착층을 갖는 TTS (TTS #2) 및 추가의 실리콘 접착층이 없는 TTS (TTS #1)를 이용하여 투여된 리바스티그민의 EVA 막을 통한 상이한 침투율을 예시하는 그래프를 나타낸다.

도 4는 캡슐제 (위) 또는 TTS #2 (아래) 투여 후의 혈장 PK 프로필을 예시하는 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0088] [실시예]

[0089] 이하의 비제한적 실시예는 본 발명을 설명하는 것이다:

[0090] 1. TTS 생산

[0091] 이하의 예시적 시험은 그의 유리 염기의 형태로 존재하는 폴린에스테라제 억제제 리바스티그민을 사용하여 수행되었다. 시험을 위해서 다음의 두 가지 TTS가 생산되었다:

[0092] TTS #1: 다음의 조성을 갖고 단위 면적당 중량이 60 g/m²인 기질 부분을 생산하였다:

[0093] 리바스티그민 (유리 염기) 30.0 wt-%

[0094] 듀로택 (Durotak®) 387-2353 (폴리아크릴레이트 접착제) 49.9 wt-%

[0095] 플라스토이드 (Plastoid®) B (아크릴레이트 공중합체) 20.0 wt-%

[0096] 비타민 E 0.1 wt-%

[0097] TTS #2: 기질 부분은 이중층의 형태로 생산되었으며, 상기 이중층 중의 하나의 층은 TTS #1에 상응하였다. 상기 층에는 다음의 조성에 따라 30 g/m²의 단위 면적당 중량을 갖는 실리콘 접착층이 제공된다:

[0098] 바이오 (Bio)-PSA® Q7-4302 (실리콘 접착제) 98.9 wt-%

[0099] 실리콘 오일 1.0 wt-%

[0100] 비타민 E 0.1 wt-%

[0101] 실리콘 접착제 내에서 유리 염기 형태의 리바스티그민의 포화 용해도는 약 5%-wt.이다.

[0102] II. 접착력의 측정

[0103] 두 가지 TTS의 접착력은 다음의 항목들을 고려하여 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 방법에 의해서 측정되었다:

[0104] - 기질 부분의 크기: 10 cm²

[0105] - 시험 플레이트: 강철

[0106] - 박리 각도 (peeling angle): 90°

[0107] - 박리 속도: 300 mm/min

[0108] 두 가지 TTS 모두의 경우에, 도 1에 나타난 접착력이 획득되었다. 도 1의 그래프는 실리콘 접착층에 의한 아크릴레이트 접착성 매트릭스의 코팅이 그의 접착력을 상당히 증가시킨다는 것을 명백히 나타낸다.

[0109] 유리 염기의 형태인 리바스티그민은 실온에서 액체이다. 따라서, 이것은 30%-wt.의 활성성분을 혼입시키는 경우에 "중점성 중합체" (플라스토이드 (Plastoid®) B)를 첨가하는 것이 필요하였다. 따라서, 낮은 접착력을 갖

는 기질이 수득된다. 추가의 실리콘 접착층이 사용되는 경우에, 접착력은 추가의 실리콘 접착층이 없는 상응하는 TTS의 접착력의 약 5 배이다.

[0110] III. 침투특성

[0111] 추가의 실리콘 접착층의 적용이 활성성분 방출에 영향을 미치는지 여부를 측정하기 위하여, 전층 인간 피부 및 EVA 막을 통한 리바스티그민의 침투를 두 가지 TTS 모두에 대해서 시험하였다. 상기 침투시험을 위해서는 다음의 조건이 적용된다:

[0112] 전층 인간 피부 및 EVA 막을 각각 변형된 프란츠 확산셀 (Franz diffusion cell)에 도입시켰다. 확산 표면적은 1.51 cm²였다. 0.1% 나트륨 아지드를 함유하는 포스페이트 완충액 (pH 5.5)을 수용기 (acceptor) 매질로 사용하였다. 수용기 매질은 9 ml의 용적을 가졌다. 시험 온도는 수욕을 사용하여 32℃로 조정함으로써 생체내 인간 피부의 표면 온도에 상응하도록 하였다.

[0113] 전체 시험기간에 걸쳐서 완벽한 침지상태 (sink condition)를 보장하도록 8, 24, 32, 48, 56 및 72 시간 후에 전체 수용기 매질을 새로운 수용기 용액으로 대체시켰다.

[0114] 수용기 매질 내의 리바스티그민의 함량은 HPLC에 의해서 측정되었다.

[0115] 침투시험의 결과는 도 2 및 3에 그래프로 나타내었다.

[0116] 상기의 결과는, 유리 얹기 형태로 존재하는 리바스티그민의 인간 피부를 통한 침투율에 관해서 두 가지 TTS 사이에는 실질적으로 차이가 없는 것으로 관찰되었음을 나타낸다. 약간의 차이는 피부와 같은 생물학적 재료의 사용에 기인한 것으로 보이며, 예를 들어, 미소병변 (microlesions) 또는 모낭과 같은 국소적인 피부 변이에 의해서 설명될 수 있다.

[0117] 생물학적 재료의 사용에 의해서 야기된 변이를 제거하기 위해서, 인공막 (EVA 막)을 사용하여 침투시험을 반복하였다. 도 3에 나타낸 결과는 전층 인간 피부를 사용하여 수득한 결과를 뒷받침하였으며, 즉 두 가지 TTS는 그들의 침투특성에 관하여 상이하지 않음을 입증하였다.

[0118] 놀랍게도, 추가의 실리콘 접착층의 적용은 피부를 통한 활성성분의 침투에 대해서 영향을 미치지 않는다.

[0119] 따라서, 본 발명에 따르면 그들의 원래 크기를 유지하면서도 상당히 더 큰 접착력을 갖는 TTS가 생산될 수 있다.

[0120] IV. 약력학적 특성

[0121] 경증-내지-중등도의 알츠하이머병을 갖는 환자에게서 정상상태에서 TTS #2 5 cm², 10 cm², 15 cm², 및 20 cm² 및 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg 및 6 mg BID 엑셀론 (Exelon®) 캡슐제를 평가하는 오픈-라벨, 병행군, 4-기간, 상승용량-비례성 시험 (open-label, parallel-group, four-period, ascending dose-proportionality study)을 수행하였다.

[0122] 경증 내지 중등도의 알츠하이머병으로 진단된 환자를 TTS #2 또는 캡슐제 치료에 대해서 무작위로 분류하였다. 포함의 기준은 다음과 같았다: 알츠하이머 유형의 치매에 대한 (DSM-IV) 기준을 충족하는 50-85 세의 연령의 남성 또는 여성 (소아-가임 가능성은 제외) 환자. 10-26 (상한 하한 포함)의 MMSE 스코어를 가지고 시험 결과에 영향을 미칠 수 있는 어떤 다른 의학적 상태도 없는 환자가 NIN-ADRDA 기준에 따라서 AD로 추정되는 것으로 진단되었다.

[0123] 임상시험에서의 이전의 경험을 기초로 하여, 14-일 적정단계가 이 시험을 위해서 수행되었다.

[0124] 이 분석 시에는 다음의 수의 환자가 4 가지 기간 각각을 완료하였으며, 약력학적 평가에 포함되었다:

캡슐제	TTS #2
1.5 mg bid 용량으로 19 명의 환자	5 cm ² 용량으로 18 명의 환자
3.0 mg bid 용량으로 18 명의 환자	10 cm ² 용량으로 18 명의 환자
4.5 mg bid 용량으로 13 명의 환자	15 cm ² 용량으로 16 명의 환자
6.0 mg bid 용량으로 12 명의 환자	20 cm ² 용량으로 11 명의 환자

[0125]

[0126] 리바스티그민의 약력학은 각각의 적정기간의 최종일에 두 가지 치료 후에 조사하였으며, 단 최고 용량의 경우에는 (더 열등한 내약성으로 인하여 조기에 탈락하는 경우에 혈장 샘플링이 누락되는 것을 피하기 위해서) 적정의

3일째에 조사하였다. 혈장 샘플은 0.2 ng/mL의 정량 하한선 (LLOQ)을 갖는 LC-MS/MS를 사용하여 리바스티그민에 대해서 분석하였다. 표준 비구획화 약력학적 파라미터는 WinNonlin Pro를 사용하여 개별적인 혈장 농도-시간 프로필로부터 유도되었다.

[0127] 리바스티그민의 약력학적 파라미터는 표 1 (캡슐 치료) 및 표 2 (TTS #2 치료)에 요약하여 나타내었다. 평균 (\pm SD) 혈장 농도-시간 프로필은 도 4에 나타내었다.

[0128] TTS #2의 적용 중에, 리바스티그민 플라토 (plateau) 농도는 모든 TTS 크기에 대해서 8.0 h의 중앙 t_{max} 에서 달성되었다. 노출은 또한, 표 3에 나타난 바와 같이 용량이 증가함에 따라서 과-비례성으로(over-proportionally) 증가되었지만, 특히 AUC_{24h}의 경우에 캡슐제에 비해서는 보다 적은 정도였다.

[0129] 리바스티그민의 노출 파라미터 (C_{max} 및 AUC_{24h})에 대한 변이계수 (CV)에 의해서 평가되는 바와 같은 개체간 변이성은 일반적으로 경구 투여 (39-68%의 CV)에 비해서 패치 (33-48%의 CV) 투여 후에 더 작았다.

[0130] V. 약물학적 특성

[0131] TTS #2는 표준 동물시험 및 임상시험에서 나타나는 바와 같이 캡슐제에 비해서 개선된 약물학적 특성을 나타낸다.

표 1

캡슐제 투여 후의 리바스티그민의 약력학적 파라미터의 기술통계학

ENA713	아침 용량					저녁 용량					1일 용량
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC _{12h} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC _{12h} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
1.5 mg bid (3 mg/일)											
평균 \pm SD	3.71 \pm 2.54		7.01 \pm 4.28	6.68 \pm 4.27	1.27 \pm 0.25	2.37 \pm 1.47		5.27 \pm 3.31	4.94 \pm 3.27	1.37 \pm 0.40	12.3 \pm 7.41
CV%	68		61	64	20	62		63	66	29	60
중앙	2.76	1.0	5.44	5.11	1.34	1.61	1.0	4.67	4.47	1.43	9.61
최소	1.17	0.5	1.99	1.84	0.75	0.901	0.5	1.64	1.44	0.55	3.63
최대	10.8	3.0	18.7	18.4	1.69	5.86	4.0	13.1	12.8	2.00	31.8
N	19	19	19	19	18	19	19	19	19	18	19
3 mg bid (6 mg/일)											
평균 \pm SD	9.82 \pm 4.99		29.3 \pm 16.4	29.0 \pm 16.5	1.55 \pm 0.27	7.57 \pm 3.90		23.4 \pm 13.1	23.2 \pm 13.1	1.74 \pm 0.34	52.7 \pm 29.2
CV%	51		56	57	17	52		56	57	20	55
중앙	10.5	1.0	28.1	27.7	1.62	6.59	1.0	22.1	21.7	1.72	51.8
최소	2.68	0.5	8.22	8.01	0.99	2.48	0.5	6.69	6.32	1.18	17.3
최대	21.3	3.0	65.0	65.0	1.93	16.5	4.0	50.3	50.3	2.31	114
N	18	18	18	18	17	18	18	18	18	18	18
4.5 mg bid (9 mg/일)											
평균 \pm SD	15.7 \pm 6.68		50.6 \pm 25.0	50.4 \pm 25.1	1.73 \pm 0.26	10.6 \pm 4.12		39.8 \pm 20.4	39.7 \pm 20.5	2.05 \pm 0.46	90.4 \pm 45.1
CV%	43		49	50	15	39		51	52	22	50
중앙	15.6	1.0	46.5	46.5	1.68	10.9	1.5	38.2	38.2	2.02	84.7
최소	5.44	0.5	24.2	23.8	1.30	4.55	0.75	15.0	14.7	1.52	41.2
최대	25.5	2.0	119	119	2.27	19.8	6.0	93.6	93.6	3.14	213
N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
6 mg bid (12 mg/일)											
평균 \pm SD	30.2 \pm 14.8		82.1 \pm 31.1	82.1 \pm 35.2	1.75 \pm 0.24	19.3 \pm 9.29		68.3 \pm 28.2	70.0 \pm 28.6	1.93 \pm 0.27	150 \pm 58.8
CV%	49		38	38	14	48		41	41	14	39
중앙	26.7	0.88	72.1	72.1	1.70	18.8	1.0	60.5	62.6	1.96	129
최소	12.5	0.50	35.7	35.7	1.43	8.65	0.75	30.7	30.7	1.49	66.4
최대	66.0	2.0	131	131	2.24	36.9	3.0	112	114	2.43	242
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12

[0132]

표 2

TTS #2 적용 후의 리바스티그민의 약력학적 파라미터의 기술통계학

ENA713	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
5 cm² (9 mg 부하 용량)					
평균 ± SD	2.66 ± 1.15		45.6 ± 16.6	45.6 ± 16.6	na
CV%	43		36	36	na
중앙	2.66	8.0	48.3	48.3	na
최소	1.19	0.5	19.7	19.7	na
최대	4.63	12.0	74.9	74.9	na
N	18	18	18	18	na
10 cm² (18 mg 부하 용량)					
평균 ± SD	7.57 ± 2.74		123 ± 41.0	123 ± 41.0	na
CV%	36		33	33	na
중앙	7.75	8.0	121	121	na
최소	2.76	3.0	58.5	58.5	na
최대	12.0	16.0	199	199	na
N	18	18	18	18	na
15 cm² (27 mg 부하 용량)					
평균 ± SD	13.8 ± 6.58		226 ± 85.5	226 ± 85.5	na
CV%	48		38	38	na
중앙	15.6	8.0	243	243	na
최소	4.32	3.0	93.6	93.6	na
최대	25.7	16.0	346	346	na
N	16	16	16	16	na
20 cm² (36 mg 부하 용량)					
평균 ± SD	19.0 ± 8.04		339 ± 138	397 ± 154	3.40 ± 0.67
CV%	42		41	39	20
중앙	17.1	8.0	323	368	3.24
최소	7.55	0.0	140	180	2.60
최대	33.7	12.0	529	598	4.62
N	11	11	11	11	11

na = 입수할 수 없음

[0133]

표 3

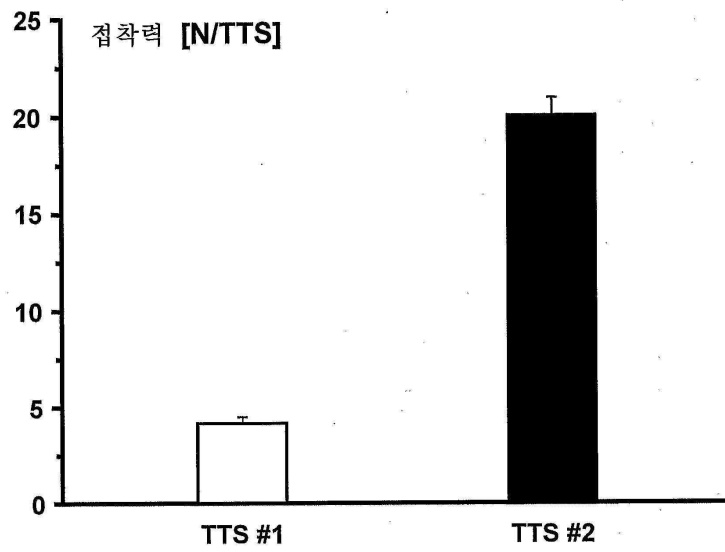
용량이 증가함에 따른 리바스티그민 노출 증가의 정도

리바스티그민 캡슐제			TTS#2	
용량	C _{max}	AUC _{24h}	C _{max}	AUC _{24h}
x 2	x 2.6	x 4.3	x 2.8	x 2.7
x 3	x 3.8	x 7.3	x 5.2	x 5.0
x 4	x 7.3	x 12.2	x 7.1	x 7.4

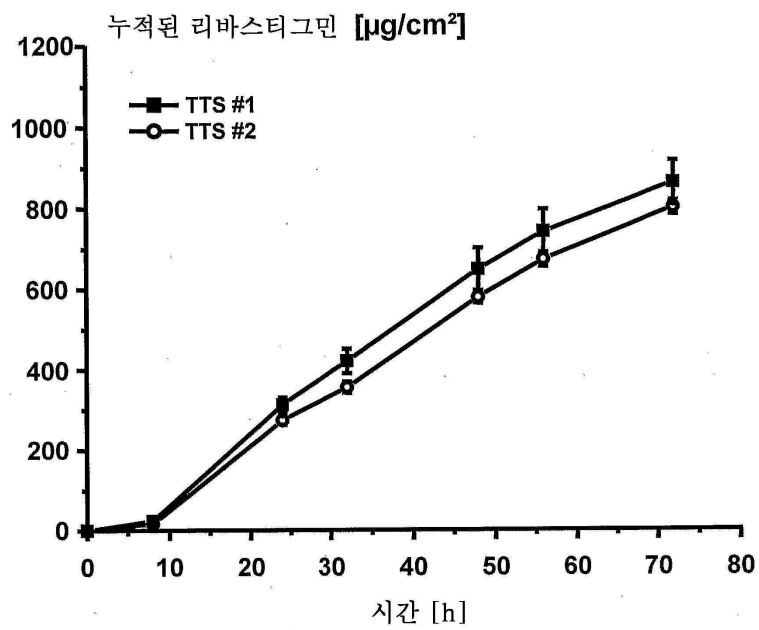
[0134]

도면

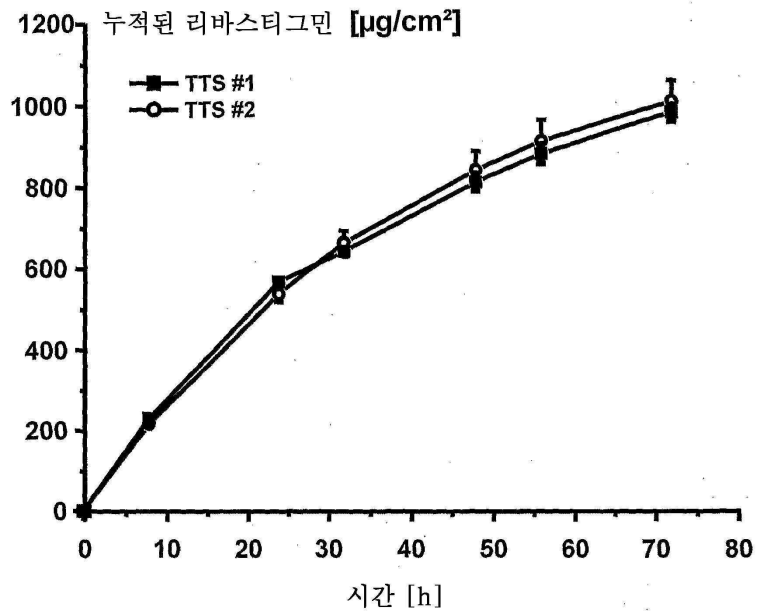
도면1



도면2



도면3



도면4

