

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 9/70 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년10월16일 10-0633348 2006년10월02일
----------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------

(21) 출원번호	10-2000-7006477	(65) 공개번호	10-2001-0033114
(22) 출원일자	2000년06월14일	(43) 공개일자	2001년04월25일
번역문 제출일자	2000년06월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/026560	(87) 국제공개번호	WO 1999/30694
국제출원일자	1998년12월14일	국제공개일자	1999년06월24일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 인도네시아, 가나, 감비아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 크로아티아, 그라나다, 인도,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	60/069,510	1997년12월15일	미국(US)
	09/163,351	1998년09월30일	미국(US)

(73) 특허권자 노벤 파머수티컬즈, 인코퍼레이티드
미합중국 33186 플로리다 마이애미, 144 스트리트 사우스웨스트 11960

(72) 발명자 만텔레주안
미국플로리다주33176마이애미사우스웨스트92번가애비뉴10821

 딕손테레스아
미국플로리다주33186마이애미사우스웨스트137번가코트10050

(74) 대리인 나영환
 김성기

심사관 : 이선화

(54) 메틸페니데이트를 이용하여 주의력 결핍 장애 및 주의력 결핍/과잉행동 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법

요약

본 발명은 주의력 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)를 치료하는 방법과, 10 시간 이상 동안 환자의 피부 또는 점막에 이를 전달하기 위해서 실질적인 0차 역학을 얻는 데 충분한 양으로 메틸페니데이트가 존재하는 가요성 유한계 중 메틸페니데이트를 포함하는 메틸페니데이트의 국소 도포용 조성물에 관한 것이다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 10 시간 이상 동안 실질적인 0차 역학(zero-order kinetics)을 얻는 데 충분한 양으로 약학적 허용 접착제 담체 중 메틸페니데이트를 국소 도포함으로써 주의력 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)를 치료하는 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

주의력 결핍 장애(ADD) 및 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)(이하, 이들을 개별적으로 또는 총괄적으로 "AD"로 칭함)은 자기 제어의 발달 장애이다. 이들 질환은 주의 시간, 충격 제어 및 활동성 레벨에 문제가 있다. 이들 문제는 시간의 경과에 비하여 자신의 행동을 제어하고 미래의 목표 및 결과를 마음에 새겨두는 개인의 의지 또는 능력의 손상이 반영된 것이다.

통상적으로, 메틸페니데이트는 몇몇 이유에서 어린이와 성인의 AD 치료용 선택 약물로 사용되어 왔다. 미국 특허 제 2,957,880호에 개시된 메틸페니데이트는 중추 신경계 자극제이다. 암페타민은 아니지만, 메틸페니데이트는 뇌에서 유사한 방식으로 기능한다. 현재 시판되는 용량 형태(Ritalin(등록상표) 정제)와 이용가능한 정제의 강도는 환자가 깨어있는 시간의 상당 부분동안 효과적인 치료를 제공하는데 부족하다. 메틸페니데이트는 작용 시간이 약 2 내지 4 시간 정도로 짧다. 메틸페니데이트의 제어 방출형 정제는 시판되고 있지만, 오직 1종의 강도로만 이용된다. 이 제품은 어린이들이 수업 시간 동안 정제를 수회 투여하지 않아도 되고, 1일 1회 또는 2회로 투여 횟수를 감소시키도록 고안된 것으로서, 환자가 깨어있는 시간의 상당 기간 동안 효과적인 치료를 제공하는데 부족하다.

현재 ADHD에 사용되는 메틸페니데이트의 사용방법은 여러 단점이 있다. 예를 들어 속방형 정제로 인한 혈중 농도 변동; 연속적으로 잦은 빈도수의 투여에 응해야 하는 불편함(예컨대, 어린이는 투약 시간 및/또는 투약에 의한 증상(stigma)을 정확하게 모니터할 수 있는 능력이 없음); 유아가 정제 전체를 삼키는데 대한 어려움; 단지 2가지 유형의 정제, 즉 속방형 및 서방형 정제의 이용가능성, 환자가 깨어있는 상당한 시간 동안 투여하여야 하는 BID(행동 억제 장애)에 대한 무용성 및 약물 남용 가능성 등이 있다.

약물의 국소 도포는 통상적인 경구 투여에 비하여 여러 가지 장점을 제공한다. 이러한 장점으로는 편리성, 연속 치료, 환자 허용도 개선, 중단용 용이성, 간 통과 제1 대사물질 제거, 약물의 혈중 농도에 대한 고도의 제어 및 전반적인 치료법 개선 등이 있다.

"국소" 또는 "국소적으로"는 피부 또는 점막이나, 치아 또는 손톱과 같은 경화된 조직을 비롯한 임의의 해부학적 부위 또는 표면 영역일 수 있는 포유류의 한 지점과 직접 접촉시키는 통상적인 의미로서 본 명세서 중에 사용된다.

"도포"는 전신 투여를 초래하는 임의의 방식을 의미한다.

"점막" 또는 "점막의" 는 경구, 협측, 질, 직장, 비강, 장 및 안구 표면을 의미한다.

국소 도포제는 여러 장점을 갖지만, 대부분의 약물은 잘 알려진 피부의 차단 특성으로 인하여 국소 투여 방식에는 적합하지 않다. 환경으로부터 온전한 피부내로 그리고 피부를 통하여 이동하는 분자는 먼저 각질층, 피부의 외부 각상층 및 그 표면에 임의의 물질을 침투해야 한다. 그 다음 분자는 생표피 및 유두 피부를 침투한 다음 모세벽을 통해 전신 순환계로 통과한다. 이를 따라서, 전술한 조직 각각은 동일한 분자의 침투에 대해 다른 저항성을 나타낸다. 그러나, 각질층, 즉 세포의 지질 도메인에 의해 분리되는 복합 구조의 조밀한 각화된 세포 단편은 국소 투여용 조성물 또는 경피 투여된 약물의 흡수에 대한 최대의 장애물이다.

각종 약물의 경피 전달 수단을 제공하는 당업계에 공지된 국소 도포제가 있다. 예를 들면, 메틸페니데이트가 언급된 Quan 등의 미국 특허 제5,601,839호에는, 경피 전달계가 개시되어 있다. pKa가 8.0 이상인 염기성 약물을 전달계로 도입한다. 제제에는 투과 증진제로서 트리아세틴을 사용해야 한다. Quan 등은 옥시부티닌, 스코폴라민, 플루옥세틴, 에피네프린, 모르핀, 히드로모르폰, 아트로핀, 코카인, 부프레노르핀, 클로르프로마진, 이미프라민, 데시프라민, 메틸페니데이트, 메탐페타민, 리도카인, 프로카인, 펜돌올, 나돌올 및 카리소프로돌 등이 바람직한 "염기성 약물"이라고 언급하였다. Bloom 등은 미국 특허 제5,614,178호에서 유효량의 약학적 활성 물질, 고분자량 가교된 양이온 중합체, 비이온성 계면활성제, 알코실화된 에테르 및 약학적 허용 담체를 포함하는 국소 전달용 조성물을 개시하였다. Bloom 등은 국소 전달계에 도입하기 위한 다수의 상이한 약물을 설명하였다. Lee 등은 미국 특허 제5,629,019호에서 소수성 투과 증진제를 함유하는 경피 전달 조성물을 개시하였는데, 투과 증진제를 미크로화시켜 불활성 담체내에서 안정화시켰다. 이들 조성물은 생물학적 활성 물질을 포함하여 피부 또는 점막에 대한 활성제의 투과력을 개선시킬 수 있다. Lee 등은 경피 전달 조성물에 함유되는 100가지 이상의 유용한 제제를 제시하였다.

여러 상이한 유형의 국소 도포제가 당업계에 공지되어 있지만, 환자에게 메틸페니데이트를 전달하는 개선된 방법에 대한 요구는 계속되고 있다. 따라서, 활성 물질, 구체적으로 메틸페니데이트의 전달이 10시간 이상동안 실질적인 0차 역학에 도달할 수 있는 신규 국소 도포제를 개발하였다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명의 제1 목적은 메틸페니데이트의 국소 도포용 조성물을 제공하는 것이다. 이 목적은 약학적 허용 국소 담체 중 메틸페니데이트를, 이를 필요로 하는 환자의 피부 또는 점막에 10 시간 이상 동안 실질적인 0차 역학을 얻기에 충분한 양으로 제공하여 달성할 수 있다.

또한, 이 목적은 가요성이 있는 유한계(flexible, finite system) 중 메틸페니데이트를 포함하는 메틸페니데이트의 국소 도포용 조성물을 제공하여 달성할 수 있는데, 이 때 메틸페니데이트는 환자가 치료학적 유효 용량을 얻을 수 있도록 24시간 당 약 0.5~약 100 mg의 전달 속도를 허용하기에 충분한 양으로 존재한다.

바람직한 양태에서, 담체는 접착제를 포함한다. 본 발명의 제2 목적은 염기 또는 염기/염기성 염 조합물의 형태, 또는 에스테르의 형태로 전술한 조성물의 메틸페니데이트를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 담체내 제제는, 바람직하게는 약 10 cm² 당 메틸페니데이트 염기 약 26.4 mg 이상을 함유하는 제제로서, 24 시간 당 약 0.5 mg 이상 전달한다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 증진제를 추가로 포함한다.

본 발명의 제3 목적은 전술한 바와 같이 0차 역학을 달성하기 위한 유효량으로 메틸페니데이트를 포함하는 경피 전달계를 도포하여 어린이 또는 성인의 주의력 결핍/과잉행동 장애를 치료하는 것이다.

본 발명의 전술한 목적 및 기타 목적은 메틸페니데이트 전달용 국소 도포계에 관한 본 발명에 의해 달성될 수 있으며, 이 때 메틸페니데이트는 환자가 깨어있는 시간 동안 0차 역학을 얻는데 유효한 양으로 투여된다.

본 발명의 추가의 목적, 특징 및 장점은 후술하는 바람직한 양태들의 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

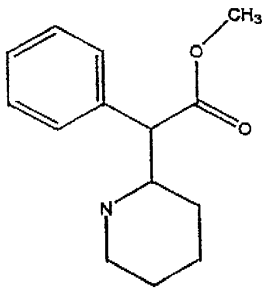
도 1은 (a) 5 시간 간격으로 속방형 10 mg 정제 2회 투여, (b) 서방형 정제 1회 투여 및 (c) 시험관내 플릭스 연구로부터 얻은 추가적인 결과에서 공개된 시간 경과에 따른 메틸페니데이트에 대한 혈중 농도를 도시한다. 그래프는 경피계에서 실질적으로 0차 전달 기간이 연장됨을 입증한다.

도 2는 시험관내 연구로부터 얻은 결과로 입증되는 바와 같이 조제물내 실험적 변형으로부터 초래될 수 있는 전달 역학의 유형을 예시한다. 도 1에서와 같이, 속방형 정제 2회 투여 및 서방형 정제 1회 투여에 대한 공개된 데이터를 참고로 도입하였다.

도 3은 시험관내 플릭스 연구로부터 얻은 결과로 입증되는 바와 같이, 더욱 서서히 개시되어 실질적인 0차 전달에서 장기간 지속성을 갖음을 도시하고 있다. 도 1 및 도 2의 정제 용량은 참고로 기재하였다.

바람직한 양태들의 상세한 설명

메틸페니데이트는 하기 화학식으로 표시된다.



(2R:2'R)-(+)-트레오에난치오머, (2S:2'S)-(-)-트레오에난치오머, (2R:2'S)-(+)-에리트레오에난치오머, (2S:2'R)-(-)-에리트레오에난치오머의 4가지 에난치오머가 있지만, 오직 d-트레오-메틸페니데이트만이 유의적인 활성을 나타낸다. 시판용 리탈린은 50:50 d-트레오-메틸페니데이트:l-트레오-메틸페니데이트이다. 메틸페니데이트의 분해 생성물 또는 대사물질은 거의 불활성이다.

염기 메틸페니데이트의 약학적 허용 산부가염 및 4차 염은 본 발명의 목적을 위한 염기 메틸페니데이트와 등가물이다. 약산의 염이 특히 적절하다. 각종 무기 및 유기 산이 메틸페니데이트의 약학적 허용염을 형성한다. 이 염은 산을 이용하여 형성되며, 산의 예로는 황산, 인산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 설파산, 구연산, 락트산, 말레산, 말산, 숙신산, 주석산, 신남산, 아세트산, 벤조산, 글루콘산, 아스코르브산 및 관련 산 등이 있다. 황산, 할로젠화수소산 및 방향족 설폰산의 각종 유기 에스테르와 4차 암모늄 염을 형성할 수 있다. 이러한 에스테르로는, 메틸 클로라이드, 메틸 브로마이드, 에틸 클로라이드, 프로필 클로라이드, 부틸 클로라이드, 이소부틸 클로라이드, 벤질 클로라이드 및 벤질 브로마이드, 페넬 클로라이드, 나프티메틸 클로라이드, 디메틸 설페이트, 메틸 벤젠설포네이트, 에틸 톨루엔설포네이트, 에틸렌 클로로히드린, 프로필렌 클로로히드린, 알릴 브로마이드, 메틸알릴 브로마이드 및 크로틸 브로마이드 등이 있다.

본 발명의 메틸페니데이트 투여용으로 적합한 국소 조성물은 가요성의 유한계내에 있다.

"접착제"는 국소 도포 부위에 점착시킬 수 있는 천연 또는 합성 중합체를 의미하며, 당업계에 일반적으로 공지된 바와 같이 생접착제(bioadhesives)(점막점착제라고도 불리움) 및 감압 접착제가 있다. 중합체에 점착부여제, 가소제, 가교제 또는 기타 첨가제를 첨가하여 중합체가 접착제로서 기능하는 경우, 또는 그 자체로 접착제 특성을 가지는 경우 중합체는 접착제이다. 특히 바람직한 접착제는 아크릴, 천연 및 합성 고무, 천연 및 합성 검, 폴리실록산, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈 공중합체, 스티렌 블록 공중합체 및 이의 혼합물이다. 특히 적절한 생접착제 또는 점막점착제는 천연 또는 합성 다당류 및 폴리아크릴산 중합체, 및 이의 혼합물을 포함한다. "다당류"란 가수분해에 의해 2 이상의 단당류 분자 또는 이의 유도체로 분해가능한 탄수화물을 의미한다. 바람직한 다당류는 셀룰로스 물질 및 천연 검을 포함한다. 이러한 접착제는 단독으로, 또는 2 이상의 블렌드로, 또는 조합물(즉, 층으로)로 사용할 수 있다.

메틸페니데이트와, 특히 이의 염기 형태는 불안정하여, 국소용 조성물의 접착제, 증진제, 부형제 및 기타 성분에 포함된 산 작용기의 존재하에 분해될 수 있음을 발견하였다. 주요 분해물/대사물질은 리탈린산인 것으로 보이는데, 이 산은 산작용 성분이 1 중량% 증가할 때마다 약 10배 증가한다. 이러한 분해는 국소 조성물의 보관 과정에서 활성 에난치오머의 양을 상당히 감소시켜, 약물 전달에 이용할 수 있는 활성 메틸페니데이트의 양을 감소시킬 수 있다.

이러한 관점에서, 비작용성, 히드록시 작용성 또는 최소한의 산작용성인 아크릴 중합체가 바람직하다. "최소한의 산 작용성 아크릴"이란 아크릴 중합체의 중량을 기준으로 약 5 중량% 이하, 바람직하게는 약 1 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 약 0.6 중량% 이하의 산 작용성 단량체를 포함하는 아크릴 중합체를 의미한다.

최종 제품에 바람직하지 않을 수 있는 황변의 견지에서, 추가의 불안정성이 비닐 아세테이트의 존재하에 관찰되었다. 따라서, 비닐 아세테이트와 비닐 아세테이트 단량체 단위체, 예컨대 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체 및 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트를 함유하는 접착제는 만족할 만한 작용을 하는 것으로 밝혀졌지만, 이들의 사용이 일반적으로 전술한 기타 접착제 만큼 바람직하지는 않다.

캡핑된(또는 아민 혼화성) 폴리실록산을 사용하면 국소 조성물의 안정성이 증가되고 분해가 감소되는 것으로 추가로 밝혀졌다. 리탈린산의 양을 감소시키는 것 외에, 폴리실록산 중합체는 조성물의 전체 반응성을 감소시켜 에리트르-에난치오머와 같은 기타 분해 생성물의 출현을 감소시키는 것으로 보인다. "캡핑된" 폴리실록산 중합체는, 바람직하게는 메틸기와 같은 탄화수소 라디칼로 치환시켜 실리콘 결합된 히드록실 함량이 감소 또는 제거되도록 화학 처리한 것이다. 캡핑된 폴리실록산의 예로는 본원에서 참고로 인용한 미국 특허 Re.35,474에 개시된 것과, Bio-PSA X7-4100, 4200 및 4300 제품 시리즈로 다우 코닝 코포레이션에서 시판하는 것들이 있다.

"가요성의 유한계"란 접촉시 표면에 정합성이 될 수 있는 고체 형태를 의미하며, 이러한 고체 형태에서 접촉을 유지하면서 좋지 않은 생리학적 반응 없이, 환자에게 투여하는 과정에서 물 접촉시 감지할 만한 분해 없이 용이하게 국소 도포할 수 있는 것을 의미한다.

적절한 접착제와 개요성의 유한 전달계의 예는 플로리다주 마이애미에 소재하는 노벤 파마슈티칼스 인코포레이티드에게 양도된 미국 특허 제5,474,783호 및 제5,656,386호(참고로 인용함)에 개시된 것들이 있다.

당업계에 공지된 기타 개요성 유한계의 예로는 필름, 석고, 드레싱 및 봉대 뿐 아니라 약물이 하나 이상의 별도의 층에 가용화 또는 함유된 다층 전달계와 약물이 피부 또는 점막에 직접 부착하는 접착제, 저장소 또는 데포우 별도 형태에 가용화되거나 또는 함유된 저장소형 전달계 등이 있다.

또한, 메틸페니데이트의 가용성은 폴리비닐피롤리돈과 같이 국소 도포계에서 메틸페니데이트의 용해도를 증가시키는 제제를 임의로 첨가하여 변형시킬 수 있다.

물론 본 발명의 조성물은 피부를 통한 약물의 전달을 가속화시키는 것으로 알려진 제제를 함유할 수도 있다. 이들 제제는 피부 침투 증진제, 가속화제, 보조제 및 흡수 촉진제로서 칭해지며, 본원에서는 총괄적으로 "증진제"라고 언급하였다. 이 부류의 제제는 다중 중합체내 약물의 용해성 및 확산성을 개선시키는 작용을 하는 제제와 경피 흡수를 개선시키는 제제, 예컨대 각질층이 수분을 보유하는 능력 변화, 피부 연화, 또는 피부의 투과성 개선, 침투 보조제 또는 모낭 오프너로서의 작용 또는 경계층을 비롯한 피부 상태 변화에 의해서 경피 흡수를 개선시키는 제제를 비롯하여 다양한 기전의 제제를 포함한다. 이들 중 일부 제제는 작용 기전이 하나 이상이지만, 본질적으로 약물의 전달을 증가시키는 작용을 한다.

증진제의 일부 예로는 약물 용해도를 증가시키는 다가 알코올, 예컨대 디프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜; 올리브 오일, 스쿠알렌 및 라놀린 등과 같은 오일; 세틸 에테르 및 올레일 에테르와 같은 지방 에테르; 약물 확산성을 개선시키는 이소프로필 미리스테이트와 같은 지방산 에스테르; 케라틴이 수분을 보유하는 능력에 영향을 주는 알란토인과 같은 우레아 및 우레아 유도체; 케라틴 투과성에 영향을 주는 디메틸테실포스포시드, 메틸옥틸라우포시드, 디메틸라우릴아미드, 도데실피롤리돈, 이소소르비톨, 디메틸아세토니드, 디메틸설폭시드, 테실메틸설폭시드 및 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매; 케라틴을 연화시키는 살리실산; 침투 보조제인 아미노산; 모낭 오프너인 벤질 니코티네이트; 및 피부의 표면 상태 및 투여된 약물을 변화시키는 라우릴 설페이트염과 같은 고분자량 지방족 계면 활성제 등이 있다. 기타 제제로는 올레산 및 리놀레산, 아스코르브산, 판테놀, 부틸화된 히드록시톨루엔, 토코페롤, 토코페릴 아세테이트, 토코페릴 리놀레이트, 프로필 올레이트 및 이소프로필 팔미테이트 등이 있다.

본 발명의 AD 치료용 조성물 및 방법을 이용하기 이전에는, 메틸페니데이트를 치료시 초기에 환자에게 "수면창(sleep window)"에 대한 필요성을 고려하지 않은 용량 형태(속방형 정제 또는 서방형 정제)로 투여하였다. 선행 투여한 용량에 대한 유효 기간이 종료하기 전 약 30분에서부터 시작하여 당해 투여 용량의 유효 기간이 끝난 후 약 30 분 내지 60분에 걸친 시간들을 "수면창"이라고 한다. 이는 환자가 누워서 휴식 수면에 드는 경우 60분 내지 90분이다. 지연 기간이 길어지면, 반발 증상으로 사람이 잠자는 것을 억제할 수 있다. 이 결과는 지나치게 과다한 약물 투여와 관련이 있는 것이 아니라 약물투여의 혈중 농도 강하와 관련이 있는 명백한 과다자극 불면증이다. 반발이란 투여 약물이 다 소비된 후에 AD 증상이 다시 나타나는 것이다. 이 기간 동안, AD 증상은 실제적으로 투여 전보다 훨씬 악화될 수 있다.

본 발명에 따라서, 본 발명자들은 메틸페니데이트가 환자가 깨어있는 시간 동안 실질적인 0차 역학을 얻을 수 있는 유효량으로 투여되는 경우, AD 치료를 위해 메틸페니데이트를 국소 투여 전달계를 통해 인체에 투여할 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명의 조성물은 국소 도포 경로를 통해 환자에게 메틸페니데이트의 정상 방출을 제공한다. 환자에게 치료학적 유효 용량을 제공하는데 필요한 메틸페니데이트의 전달 속도는 24시간 당 약 0.5~약 100 mg, 더욱 바람직하게는 약 2.5~약 20 mg이다. 메틸페니데이트의 경구 투여는 1일 20~60 mg이다. 국소 도포계는 약 20~180 mg 또는 이 계에서 결정화시키지 않은 유효량의 메틸페니데이트를 함유할 수 있다. 국소 도포계에서 메틸페니데이트의 양은 환자에게 약물 60 mg 이상을 전달하기에 효과적일 수 있다. 전달 패치의 크기는 약 2~약 60 cm²이다. 본 발명의 바람직한 계는 24 시간 동안 약 5 mg을 전달하고, 10 cm² 당 메틸페니데이트 염기 약 26.4 mg을 함유한다.

"플럭스(flux)"란 피부 또는 점막을 통한 약물의 흡수로서 정의되며, Fick의 제1 확산 법칙으로 설명된다.

수학적

$$J=-D(dC_m/dx)$$

상기 식에서,

J는 g/cm²/초로 표시되는 플럭스이고,

D는 cm²/초로 표시되는 피부 또는 점막을 통한 약물의 확산 계수이며,

Dcm/dx는 피부 또는 점막을 통한 약물의 농도 구배이다.

본 발명자들은 정상 인간 피부에 대한 메틸페니데이트의 투과도 범위가 비교적 광범위하며, 이 투과도는 개인별 및 부위별로 다양할 뿐 아니라 약물의 화학적 형태에 좌우된다는 것을 발견하였다. 국소 도포계에서 메틸페니데이트는 염기 형태 또는 염기/염기성 염 조합물, 또는 에스테르의 형태인 것이 바람직하다.

"치료학적 유효 용량"은 치료 효과를 달성하는 메틸페니데이트의 용량을 의미하며, 통상적으로 어린이 및 성인의 경우 1일 1 kg 당 약 0.05~약 1.0 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.075~약 0.3 mg이다.

처음 10 시간 내에 약물의 15~40%가 전달되도록 국소 조성물 중 충분한 메틸페니데이트를 제공함으로써 10 시간 이상 동안 실질적인 0차 전달을 얻을 수 있다. 확산 역학 모델링을 통해서, 조성물로부터 20~25%보다 낮은 고갈 속도에서 역학은 사실은 1차이지만, 이 고갈 단계에서 0차 모델로부터 유의적으로 벗어나지 않는다는 점에서 실질적인 0차라는 것을 확인할 수 있다.

10 시간 이상 동안 실질적인 0차 전달에 도달하기 위한 바람직한 양태는 전술한 중합체, 예컨대 작용기를 전혀 포함하지 않거나 또는 최소한의 작용기를 갖는 아크릴, 또는 캡핑시킨 실리콘 중합체를 조성물내에 포함시키는 것이다. 이러한 중합체를 사용하면 10시간 이상 동안 실질적인 0차 전달에 필요한 활성 형태로 메틸페니데이트를 보존하면서 조성물내에 메틸페니데이트의 충분한 양을 적재할 수 있게 된다.

본 발명은 약물 입력 속도 제어가 피부 또는 점막 투과도에 주로 좌우되는 국소 도포계에서 연속 기간 동안 치료학적 유효량의 메틸페니데이트를 전달하는 것이다. 약물이 피부 또는 점막을 통해 전달되는 최대 속도를 시스템 자체가 제어하는 속도 제어형 시스템으로부터 약물을 전달할 수 있다.

"실질적인 0차"는 일단 정상 상태에 도달하면 대략적으로 일정한 속도에서 피부 또는 점막을 통해 메틸페니데이트가 전달 되는 것을 의미한다. 이러한 의미의 범주에 속하는 통상적인 가변성은 정상 상태에서 메틸페니데이트의 혈중 농도(투여 3~10시간 후)의 평균에서부터 약 30~약 40%내에 있다.

실시예

하기 특정 실시예는 본 발명의 국소 도포제 및 조성물을 예시하기 위한 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 어떤 방식으로 제한하고자 하는 것은 아니다. 실시예에서 중량 %는 기타의 언급이 없으면 계의 건조 중량을 기준으로 한 것이다.

하기 시판용 접착제가 실시예에 사용되었다.

"Duro-Tak 87-4194, 87-2510 및 87-2097"은 유기 용액 중 폴리아크릴레이트 접착제에 대한 미국 뉴저지주 브리지워터에 소재하는 내쇼날 스타치 앤드 케미칼 코퍼레이션의 상표명이다.

"Bio-PSA X7-4602, X7-4102, X7-4403, X7-4201, X7-4402 및 Q7-4502"는 유기 용액중 폴리실록산 접착제에 대한 미국 미시간주 미들랜드에 소재하는 다우 코닝 코퍼레이션 메디칼 프로덕츠의 상표명이다.

"Gelva-Mulipolymer 용액(GMS) 1151 및 7882"는 유기 용액중 폴리아크릴레이트 접착제에 대한 미주리주 세인트 루이스에 소재하는 몬산토 캄파니의 상표명이다.

"KOLLIDON 12, 17, 30, 90 및 VA 64"는 폴리비닐피롤리돈 중합체 및 비닐 아세테이트/비닐피롤리돈 공중합체에 대한 독일 루트비히스하펜 바스프 악티엔게젤샤프트의 상표명이다.

메틸페니데이트는 중추신경 자극제이며, 현재 노바티스 파마슈티칼즈 코퍼레이션에서 Ritalin(등록상표) 및 Centedrin(등록 상표)으로 판매되고 있다.

실시예 1

국소 전달 조성물은 다음과 같이 제조하였다. 실리콘 접착제(Bio-PSA X7-4602 30 중량부 및 Bio-PSA Q7-4502 30 중량부) 60 중량부, 아크릴 접착제(Duro-Tak 87-4194) 20 중량부 및 메틸페니데이트 20 중량부의 혼합물을 첨가하고, 균질 혼합물이 형성될 때까지 용기내 혼합물을 교반한다. 그 다음 혼합물을 박리 라이너상에 코팅한 후, 유닛을 오븐에 통과시켜 휘발성 용매를 건조시킨다. 이 단계 종결시, 접착제-약물 성분층을 백킹 물질에 연결하고, 보관을 위해 유닛을 롤로 권취시켰다.

상기 조제물로부터 시험관내 사체 피부를 통한 메틸페니데이트 플럭스는 $5 \sim 40 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 피부 투과도를 나타낸다.

실시예 2(연구 688(\3.4))

조성물은 메틸페니데이트 염기 30 중량%, Duro-Tak 87-2296 40 중량% 및 Bio-PSA X7-4403 30 중량%로부터 제조하였다. 플럭스 프로파일은 도 1에 도시되어 있다.

실시예 3(연구 688(\3.5))

조성물은 메틸페니데이트 염기 20 중량%, Duro-Tak 87-2296 20 중량% 및 Bio-PSA X7-4403 56 중량%와 올레일 알코올 4 중량%로부터 제조하였다. 플럭스 프로파일은 도 1에 도시되어 있다.

실시예 4(연구 697(처방 1/7))

조성물은 메틸페니데이트 염기 20 중량%, Duro-Tak 87-2296 40 중량% 및 Bio-PSA X7-4403 40 중량%로부터 제조하였다. 플럭스 프로파일은 도 2에 도시되어 있다.

실시예 5(연구 697(처방 B/6))

조성물은 메틸페니데이트 염기 20 중량%, Duro-Tak 87-2296 20 중량% 및 Bio-PSA X7-4403 60 중량%로부터 제조하였다. 플릭스 프로필은 도 2에 도시되어 있다.

실시예 6(연구 715(5))

조성물은 메틸페니데이트 염기 20 중량%, Duro-Tak 87-4194 20 중량%, Bio-PSA X7-4602 30 중량% 및 Bio-PSA X7-4502 30 중량%로부터 제조하였다. 플릭스 프로필은 도 3에 도시되어 있다.

실시예 7-9

성분(중량%, 무수)	실시예 7	실시예 8	실시예 9
아크릴 접착제(Duro-Tak 87-2510)	10~20	10~20	10~20
폴리실록산 접착제(Bio-PSA X7-4102)	60~70	0	30~35
폴리실록산 접착제(Bio-PSA X7-4402)	0	60~70	30~35
메틸페니데이트 염기	20	20	20

실시예 10 내지 29

실시예 번호(건식 중량을 기준으로 %w/w)	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Bio-PSA X7-4602 (실리콘 접착제)	30	30	30	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bio-PSA Q7-4502 (실리콘 접착제)	30	30	30	60	60	60	60	60	30	70	50	70	-	-	-	-	-	-	-	-
Duro-Tak 87-4194 (아크릴 접착제)	20	30	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-	-	-	-
GMS1151 (아크릴 접착제)	-	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	40
Duro-Tak 87-2510 (아크릴 접착제)	-	-	-	-	-	20	-	-	20	-	20	25	-	70	40	20	30	-	-	-
Duro-Tak 87-2097 (아크릴 접착제)	-	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	10	10	40	60	60	30	30	30
GMS7882 (아크릴 접착제)	-	-	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	60	10
메틸페니데이트 염기 (활성)	20	10	20	20	20	20	20	20	20	30	30	5	20	20	20	20	10	20	10	20

명세서, 요약서, 청구 범위 및 도면을 비롯하여 1997년 12월 15일에 출원된 우선권 미국 가명세서 출원 번호 60/069,510 호는 그 전문이 참고 인용되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

국소 도포 표면에 접촉된 상태를 유지할 수 있는 가요성의 유한계(flexible, finite system) 중 메틸페니데이트를 포함하는 메틸페니데이트의 국소 도포용 조성물로서, 조성물은 천연 또는 합성 중합체를 포함하고, 메틸페니데이트는 가요성의 유한계 2~60 cm²당 20~180 mg 메틸페니데이트의 양으로 존재하여 10 시간 이상 동안 환자의 피부 또는 점막에 전달하기 위해서 정상 상태에서 평균으로부터 최대 40% 이상 변하지 않는 혈중 메틸페니데이트 농도를 산출하며, 조성물은 폴리아크릴레이트를 포함하고, 조성물은 중합체 중량을 기준으로 산 작용성 단량체 5 중량% 이하를 포함하는 것인 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 메틸페니데이트가 염기 형태로 존재하는 것인 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 메틸페니데이트가 염기/염기성 염 조합물 또는 에스테르 형태로 존재하는 것인 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 메틸페니데이트가 d-트레오-메틸페니데이트 에난치오머를 포함하는 것인 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 접착제를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 접착제가 아크릴, 천연 및 합성 고무, 생접착제, 폴리실록산, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈, 비닐 피롤리돈 공중합체, 스티렌 블록 중합체 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 접착제가 천연 또는 합성 다당류 및 폴리아크릴산 중합체로 구성된 군에서 선택되는 생접착제 (bioadhesive)를 포함하는 것인 조성물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 천연 다당류가 천연 검인 것인 조성물.

청구항 9.

제6항에 있어서, 접착제가 캡핑된 또는 아민 혼화성 폴리실록산 중합체인 폴리실록산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 10.

제6항에 있어서, 접착제가 5 중량% 이하의 산 작용성 단량체를 가지는 아크릴을 포함하는 것인 조성물.

청구항 11.

제6항에 있어서, 접착제가 비-비닐 아세테이트(non-vinyl acetate) 함유 중합체인 폴리아크릴레이트를 포함하는 것인 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 메틸페니데이트가 12~20 시간 동안 전달되는 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 메틸페니데이트가 14~16 시간 동안 전달되는 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 14.

제2항에 있어서, 메틸페니데이트 염기가 10 cm² 당 26.4 mg 이상의 양으로 조성물 내에 존재하는 것인 조성물.

청구항 15.

국소 도포 부위에 부착할 수 있는 가요성의 유한계 중에 메틸페니데이트를 포함하는 주의력 결핍 장애 및 주의력 결핍/과잉행동 장애 치료용 조성물로서, 조성물은 천연 또는 합성 중합체를 포함하고, 메틸페니데이트는 가요성의 유한계 2~60 cm²당 메틸페니데이트 20~180 mg의 양으로 존재하여 10 시간 이상 동안 환자의 피부 또는 점막에 전달하기 위해서 정상 상태에서 평균으로부터 최대 40% 이상 변하지 않는 혈중 메틸페니데이트 농도를 산출하며, 폴리아크릴레이트가 중합체로서 존재하는 경우 산 작용성 단량체는 중합체 중량을 기준으로 5 중량% 이하의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 16.

국소 도포 부위에 부착할 수 있는 가요성의 유한계 중 메틸페니데이트를 포함하는 메틸페니데이트의 국소 도포용 조성물로서, 조성물이 천연 또는 합성 중합체를 포함하고, 총 24 시간 동안 환자가 치료학적 유효 용량을 얻기 위한 양으로 메틸페니데이트가 존재하고, 환자에게 전달되는 메틸페니데이트의 양이 0.5~100 mg이며, 산 작용성 단량체가 중합체의 중량을 기준으로 5 중량% 이하의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 17.

제16항에 있어서, 환자에게 전달되는 메틸페니데이트의 양이 2.5~20 mg인 것인 조성물.

청구항 18.

제16항에 있어서, 치료학적 유효 용량이 0.05~1.0 mg/kg/일인 것인 조성물.

청구항 19.

제16항에 있어서, 치료학적 유효 용량이 0.075~0.3 mg/kg/일인 것인 조성물.

청구항 20.

가요성의 유한계 중 메틸페니데이트를 포함하는 주의력 결핍 장애 및 주의력 결핍/과잉행동 장애 치료용 조성물로서, 유한계는 국소 도포 부위에 부착할 수 있는 천연 또는 합성 중합체를 포함하고, 총 24 시간 동안 환자가 치료학적 유효 용량을 얻기 위한 양으로 메틸페니데이트가 존재하고, 환자에게 전달되는 메틸페니데이트의 양이 0.5~100 mg이며, 산 작용성 단량체가 중합체의 중량을 기준으로 5 중량% 이하의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 21.

제17항에 있어서, 치료학적 유효 용량이 0.05~1.0 mg/kg/일인 것인 조성물.

청구항 22.

제17항에 있어서, 치료학적 유효 용량이 0.075~0.3 mg/kg/일인 것인 조성물.

청구항 23.

제1항 또는 제16항에 있어서, 조성물이 산 작용성 단량체를 1 중량% 이하로 포함하는 것인 조성물.

청구항 24.

제15항 또는 제20항에 있어서, 산 작용성 단량체가 1 중량% 이하의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 25.

가요성의 유한계 중에 메틸페니데이트와 약학적 허용 접착제 담체를 포함하는 메틸페니데이트의 국소 도포용 조성물로서, 10 시간 이상 동안 환자의 피부 또는 점막에 전달하기 위해서 0차 역학을 달성하기 위한 양으로 메틸페니데이트가 존재하고, 메틸페니데이트 : 실리콘 접착제 : 아크릴 접착제(건조 중량%)의 비율이 각각 5~30 : 0~70 : 0~70이고, 제조시 조성물 중에 리탈린산이 없는 것인 조성물.

청구항 26.

제25항에 있어서, 메틸페니데이트 : 실리콘 접착제 : 아크릴 접착제(건조 중량%)의 비율이 각각 20~30 : 30~70 : 10~40인 것인 조성물.

청구항 27.

가요성의 유한계 중에 메틸페니데이트를 포함하는 메틸페니데이트의 국소 도포용 조성물로서, 메틸페니데이트가 0.5~100 mg/24 시간의 전달 속도로 전달되기 위한 양으로 존재하여 환자가 치료학적 유효 용량을 얻을 수 있고, 메틸페니데이트 : 실리콘 접착제 : 아크릴 접착제(건조 중량%)의 비율이 각각 5~30 : 0~70 : 0~70이며, 제조시 조성물 중에 리탈린산이 없는 것인 조성물.

청구항 28.

제27항에 있어서, 전달 속도가 2.5~20 mg/24 시간인 것인 조성물.

청구항 29.

10 시간 이상 동안 메틸페니데이트의 혈중 치료 농도를 얻기 위해서 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상의 플럭스를 제공하기 위한 양으로 메틸페니데이트 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 메틸페니데이트의 경피 전달용 조성물로서, 24 시간 동안 환자에게 전달된 메틸페니데이트의 양은 0.5~100 mg인 것인 조성물.

청구항 30.

제29항에 있어서, 메틸페니데이트가 어린이를 위한 치료 유효량으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 31.

10 시간 이상 동안 $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ 이상의 플럭스로 0.5~100 mg의 용량을 24 시간 동안 환자에게 제공하는 양으로 메틸페니데이트 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 메틸페니데이트의 경피 전달용 조성물.

청구항 32.

삭제

청구항 33.

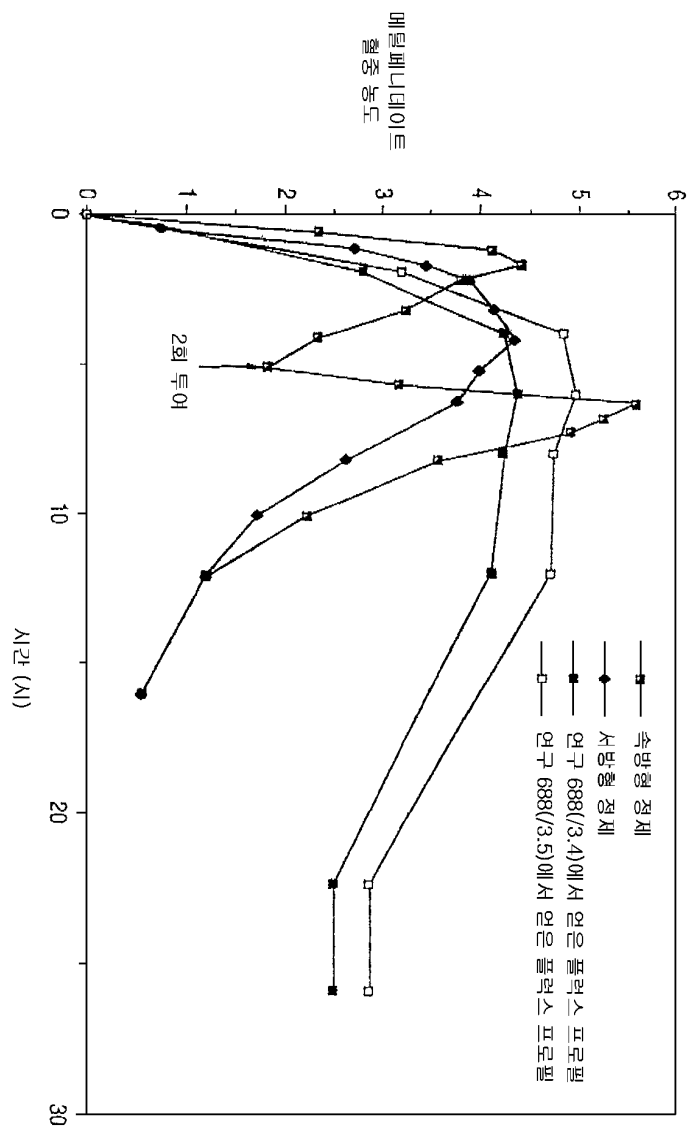
삭제

청구항 34.

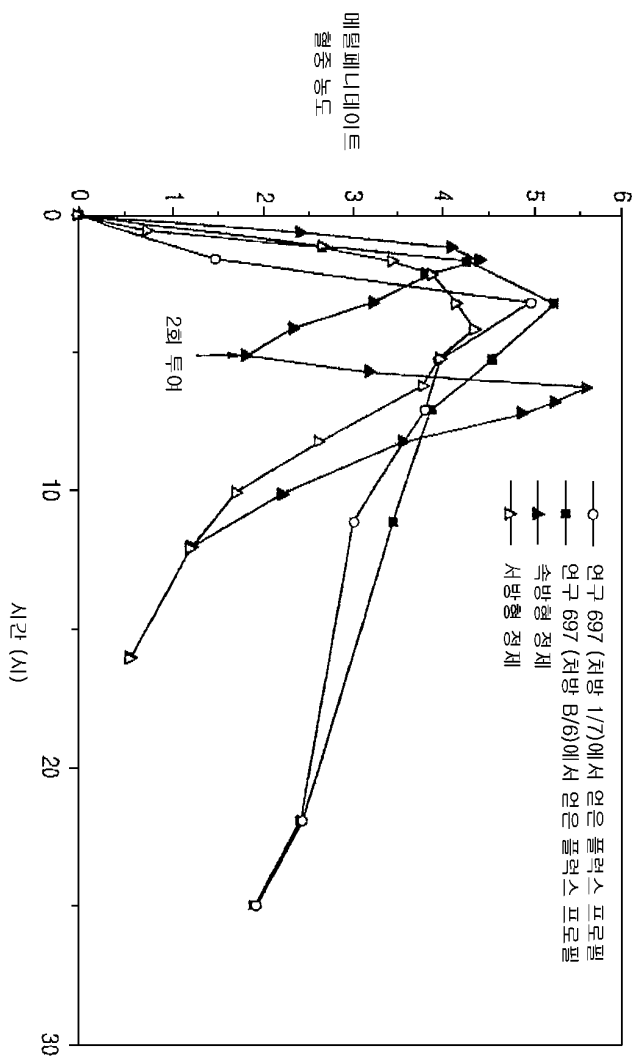
삭제

도면

도면1



도면2



도면3

