(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2011 년 8 월 25 일 (25.08.2011)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2011/102655 A2

(51) 국제특허분류:
A61K 47/44 (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2011/001061

(22) 국제출원일: 2011 년 2 월 17 일 (17.02.2011)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2010-0014551 2010 년 2 월 18 일 (18.02.2010) KR

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **에스케이케미칼 주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.)** [KR/KR]; 경기도 수원시 장안구 정자 1 동 600 번지, 440-745 Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자; 겸

(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **황용연 (Hwang, Yong Youn)** [KR/KR]; 경기도 수원시 장안구 송죽동 513 번지 희훈루체펠리스아파트 101 동 906 호, 440-210 Gyeonggi-do (KR). **최원재 (CHOI, Won-jae)** [KR/KR]; 서울시 광진구 구의 3 동 현대프라임아파트 3 동 2204 호, 143-761 Seoul (KR). **김재선 (Kim, Jae-Sun)** [KR/KR]; 경기도 수원시 권선구 세류 2 동 1146-3 (15/5), 441-880 Gyeonggi-do (KR). **박여진 (PARK, Yeo-jin)** [KR/KR]; 서울시 중랑구 면목동 618-21, 131-200 Seoul (KR). **오준교 (OH, Joon-gyo)** [KR/KR]; 경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 153 동 1704 호, 440-709 Gyeonggi-do (KR). **이해인 (RHEE, Hae-In)** [KR/KR]; 경기도 용인시 수지구 상현동 851 현대성우 1 차아파트 299 동 704 호, 448-918 Gyeonggi-do (KR). **임종섭 (IM, Jong-Seob)** [KR/KR]; 경기도 수원시 장안구 율전동 113-38 번지 5 층, 440-320 Gyeonggi-do (KR). **이봉용 (LEE, Bong-Yong)** [KR/KR]; 서울시 서초구 방배동 485-3 방배래미안타워 201 동 2103 호, 137-060 Seoul (KR).

(74) 대리인: **특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM)**; 서울시 서초구 서초동 1536-7 진석빌딩 8 층, 137-872 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

WO 2011/102655 A2

(54) Title: COMPOSITION FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TOLTERODINE WITH REDUCED SKIN IRRITATION

(54) 발명의 명칭 : 피부 자극이 감소한 톨테로딘의 경피 투여용 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a composition for percutaneous administration, in which an essential oil serving as an abirritant is mixed to minimize skin irritation caused by the composition for percutaneous administration, containing tolterodine. The composition for percutaneous administration according to the present invention reduces skin irritation caused by tolterodine, thereby making percutaneous preparations containing tolterodine commercially available.

(57) 요약서: 본 발명은 톨테로딘을 함유한 경피 투여 조성물에 의해 발현되는 피부자극을 최소화하기 위하여 자극완화제로 정유 성분을 혼합하여 제조한 경피 투여 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 경피 투여 조성물은 톨테로딘에 의한 피부 자극을 완화하여 톨테로딘을 함유한 경피 제제의 상업적 이용을 기대할 수 있게 되었다.

명세서

발명의 명칭: 피부 자극이 감소한 톨테로딘의 경피 투여용 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 유효 성분으로 톨테로딘을 함유한 경피 투여 조성물에 관한 것으로서, 피부 자극이 완화된 경피 투여 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 과민성 방광은 빈뇨, 절박뇨 또는 절박성 요실금 증상이 있는 것을 말한다. 빈뇨란 하루에 배뇨를 8회 이상 하는 것으로 배뇨 후에도 소변이 마려운 증상이 동반될 수 있다. 절박뇨란 갑자기 소변이 마려워 배뇨를 더 이상 참을 수 없는 증상이며, 절박성 요실금은 갑작스럽고 참을 수 없는 요의로 소변이 새는 증상을 말한다. 추측되는 과민성 방광의 원인은 방광의 평활근인 배뇨근의 수축이 너무 자주 일어나기 때문이다. 즉, 방광 근육이 정상보다 자주 또는 필요치 않을 때 수축하여 방광이 채워지지 않은데도 방광이 수축하여 갑자기 자제할 수 없는 요의를 느끼게 되는 것이다. 대부분의 경우 이러한 수축의 원인은 밝혀지지 않았으며, 일부 환자의 경우 뇌에서 방광으로 가는 신경전달에 문제가 있거나, 수술 또는 출산으로 신경손상이 원인이거나, 일부 남성의 경우 전립선비대증과 함께 과민성 방광 질환이 나타난다.

[3] 과민성 방광은 수면 부족, 업무능력 저하, 성생활 기피 및 우울증 유발뿐만 아니라, 질환에 대한 정보부족과 수치심으로 인해 대인관계를 기피하게 되는 등 삶의 질을 크게 저하하는 질환이다.

[4] 미국 특허 제5,382,600호는 (치환된) 3,3-다이페닐프로필아민이 요실금의 치료에 유용하다고 개시하였다. 특히, 이 특허는 톨테로딘(tolterodine)이라는 일반명을 가지며,
N,N-다이아이소프로필-3-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-페닐프로필아민으로 공지된 2-[(1R)-3-(다이아이소프로필아미노)-1-페닐프로필)-4-메틸페놀이 요실금의 치료에 유용하다고 개시하였다. 현재 톨테로딘은 약학적으로 허용가능한 산과의 산부가염 형태로 이용되고 있으며, 과민성 방광 치료제로 시판되는 톨테로딘 산부가염은 톨테로딘 타르타르산 염이다.

[5] 현재 과민성 방광 치료제의 대부분을 차지하는 항콜린제는 구갈, 변비, 의식장애 등의 부작용이 존재하며, 이는 장기간 투여가 필요한 과민성 방광 환자에게 매우 큰 장벽이 된다. 특히 전립선비대증 환자의 경우 요폐색의 위험성이 있으며 치매환자와 녹내장 환자에게는 투여가 금기된다. 따라서, 삶의 질을 보다 개선할 수 있는 신규 치료제나 제제학적 약물전달시스템(Drug delivery system)의 개발이 요구되고 있다. 과민성 방광 치료제의 부작용을 개선하기 위한 방법은 생물약제학적으로 약물의 혈중농도를 최소 유효농도 이상 및 부작용 발현농도 이하로 조절하는 것이며, 이를 위하여 제제학적으로 서방형 약물 전달

시스템이 많이 연구되고 있다. 현재 시판되고 있는 톨테로딘의 투여 형태는 위장관에서 방출시키기 위한 톨테로딘 L-타르트레이트 1 mg, 2 mg 또는 4 mg을 함유하는 필름-코팅된 정제이다.

[6] 한편 경피 약물 전달 시스템(Transdermal drug delivery system)은 피부를 통하여 약물을 흡수시키는 기술로서, 여타 약물 전달 시스템과 비교하여 일정한 약물농도를 유지하는 것이 가능하여 부작용의 감소, 위장관 부작용 감소, 간초회통과의 우회 및 우수한 환자의 복용 편이성 등의 특장점이 있다. 따라서 경피 약물 전달 시스템은 과민성 방광 치료제의 부작용을 개선하고 환자의 복용 편이성을 개선하는 최적의 약물 전달 시스템이 될 수 있다.

[7] 경피 약물 전달 시스템에 적용하기 위하여 요구되는 일반적인 약물의 성질은 1) 분자량 500 달톤 이하, 2) 녹는점 200 ℃ 이하, 3) 유수분배계수 1 내지 3 사이, 4) 1일 투여량 20 mg 이하 및 5) 피부 자극이나 감작성이 적을 것 등이다. 위 성질 중 피부 자극이나 감작성은 경피 투여 약물의 선택이나 경피 투여제의 개발에 있어서 가장 중요하게 고려되어야 할 사항이다. 실제로 시판 중인 경피 투여제 중 일부는 홍반, 부종, 가려움 등의 피부 자극 때문에 상업적으로 성공하지 못하였다.

[8] 미국 특허 제6,517,864호는 과민성 방광의 치료를 위한 톨테로딘의 경피투여가 유용하다고 개시하였다. 특히, 이 특허는 톨테로딘의 용량이 작고 반감기가 짧아서 경피투여 약물로서 유리하고, 약제학적으로 허용 가능한 산과의 산부가염 형태보다는 유리 염기(free base)를 사용할 경우 피부 투과가 효과적이라고 개시하고 있으나, 실제 톨테로딘의 피부 자극이나 감작성에 대하여 간과하고 있는 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[9] 상기 미국 특허 제6,517,864호에는 톨테로딘이 경피 투여 시 자극을 거의 유발하지 않는다고 기재되어 있으나, 본 발명자들이 톨테로딘의 경피 투여 제제를 연구하는 동안 톨테로딘 유리 염기가 홍반, 부종 및 가려움을 포함한 피부 자극을 유발한다는 사실을 발견하였다. 따라서 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 피부 자극이 감소한 톨테로딘 함유 경피 투여용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[10] 상기 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 유효 성분으로 톨테로딘을 포함하는 경피 투여 조성물에 있어, 정유(보다 바람직하게는, 비사볼롤 및/또는 유게놀)을 함유하여 피부 자극이 완화된 경피 투여 조성물을 제공한다.

[11] 앞서 설명한 바와 같이, 톨테로딘의 경피 투여제를 개발하기 위하여 연구하던 중 톨테로딘 성분이 피부 자극을 유발함을 확인하고, 이를 해결하기 위하여 피부 자극을 완화하는 수십 종의 물질을 조사하고 시험한 결과 정유 성분이

톨테로딘이 유발하는 피부자극을 감소시킬 수 있음을 발견함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

[12] 보다 구체적으로, 정유 성분, 겐티식산(gentisic acid), 알란토인(allantoin), 스테아릴 글리시르헤티네이트(stearyl glycyrrhetinate), 토코페롤 아세테이트(tocopherol acetate), 센텔라 추출물(centella extract), 메틸 니코티네이트(methyl nicotinate), 신나밀 알코올(cinnamyl alcohol), 3-페닐-1-프로파놀, 4-페닐-1-부탄올, 2-페닐에탄올, KNO_3, K_2CO_3, Li_2CO_3 등 매우 다양한 성분들을 이용하여 경피 제제의 제조용이성, 패치 제형으로 제조시 피부와의 점착성, 톨테로딘의 용해성, 피부투과성 등을 종합적으로 검토하고, 특히 피부 자극의 완화 효과를 검토한 결과 정유 성분이 가장 바람직하였다.

[13] 본 발명에서 사용되는 정유(Essential oil)는 식물에서 추출되었으며, 향기를 내는 휘발성의 지용성 액상 물질이다. 정유는 고대로부터 자연 치유법의 일환인 향기요법으로 의학적으로 사용되어 왔고, 현재는 이러한 향기요법이 대체의학으로서 부각되고 있다.

[14] 본 발명에 따른 정유로 리모넨(Limonene), 유게놀(Eugenol), 제라니올(Geraniol), 비사볼롤(Bisabolol), 유칼립톨(Eucalyptol) 등이 선택될 수 있으나, 비사볼롤 및 유게놀이 피부 자극의 완화 측면에서 다른 정유 성분들보다 훨씬 바람직하였다.

[15] 또한 본 발명은 유효 성분인 톨테로딘 및 자극완화역할을 하는 정유 성분(바람직하게는 비사볼롤과 유게놀) 이외에 리도카인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 경피 투여 조성물을 제공한다. 명확한 원인이 밝혀진 것은 아니나, 톨테로딘과 정유 성분만으로는 홍반, 부종, 가려움증 등 톨테로딘의 대표적인 피부 자극 중에서 가려움증의 감소 효과가 다소 미약하였고, 여기에 리도카인이 추가되어 톨테로딘, 비사볼롤/유게놀 및 리도카인의 3성분 조합이 될 경우 톨테로딘의 여러 피부 자극 부작용을 시너지적으로 개선할 수 있었다.

[16] 본 발명에 있어 정유는 톨테로딘 100 중량부에 대하여 1 내지 300 중량부를 사용하며, 바람직하게는 5 내지 100 중량부, 보다 바람직하게는 10 내지 50 중량부를 사용하는 것이 적합하다. 만일 정유가 1 중량부 미만으로 사용되면 톨테로딘이 유발하는 피부 자극을 완화하는 효과가 미약하며, 300 중량부를 초과하여 사용하면 정유의 피부 자극 완화 효과가 더 이상 증가하지 않으며 매트릭스 형태의 패치로 제조 시 점착력의 저하를 일으키는 단점이 있다.

[17] 본 발명에 따른 톨테로딘은 유리염기나 산부가염 형태의 어떤 것이어도 무방하나, 경피 흡수에 적합한 약물의 물리화학적 성질을 감안할 때 유리염기인 것이 바람직하다.

[18] 본 발명에 따른 경피 투여 조성물은 통상의 방법을 사용하여 패치, 액제, 연고제 등으로 제형화가 가능하며, 가장 바람직하기로는 패치가 적합하다.

[19] 본 발명에서 패치의 기제로는 본 발명이 속한 분야에서 통상적으로 알려진 경피 흡수를 도와주는 여러 가지 부형제, 피부 점착을 도와주는 점착제 등이

사용될 수 있으며, 본 발명의 목적을 저해하지 않는 범위 내에서 다른 피부자극완화제도 첨가될 수 있다.

[20] 패치 제조 시 약물을 용해하기 위하여 사용되는 용매로는 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌글리콜 등을 사용할 수 있으며, 통상 톨테로딘 100 중량부에 대해 50 내지 500 중량부를 사용하는 것이 일반적이다.

[21] 본 발명에 따른 경피 투여 조성물을 패치 제형으로 제조할 시 사용될 수 있는 점착성 고분자는 의료용의 감압성 점착제(PSA, Pressure sensitive adhesive)로서, 수계 또는 유기용매계 물질들이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 아크릴레이트 중합체, 비닐아세테이트-아크릴레이트 공중합체 등의 아크릴계 점착제, 폴리이소부틸렌, 폴리스티렌, 폴리부타디엔 또는 이들의 공중합체인 합성 또는 천연고무, 실리콘계 점착제 등을 단독 또는 2종 이상을 혼합하여 사용하는 것이 좋다.

[22] 이러한 점착성 고분자는 톨테로딘 100 중량부에 대하여 500 내지 5000 중량부를 함유시키는 것이 바람직하다. 만일 상기 점착성 고분자가 500 중량부 미만으로 사용되면 다른 첨가물들과 섞이어 균일한 상을 형성하지 못하므로 패치로 제조가 불가능하고 점착력 감소 등의 문제가 있으며, 5000 중량부를 초과하면 톨테로딘의 함유량이 감소하게 되므로 약물 함량이 낮아지며 첨가제들의 포함량 역시 함께 감소하게 되므로 각 성분들의 역할을 충분히 발휘할 수 없어 결과적으로 약물의 흡수가 현저하게 낮아지게 된다.

[23] 본 발명에 따른 조성물의 인체에 대한 투여 용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강 상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있다.

발명의 효과

[24] 본 발명에 의한 경피 투여 조성물은 톨테로딘에 의한 피부 자극을 완화하여 톨테로딘 함유 경피 제제의 상업적 이용을 기대할 수 있게 되었다.

발명의 실시를 위한 형태

[25] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석돼서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[26]

[27] <제조예 1-2> 톨테로딘을 함유한 패치의 제조

[28] 하기 표 1과 같이, 톨테로딘 유리염기를 에탄올에 녹인 후, 아크릴계 감압성 점착제를 첨가하여 약 10분간 혼합한 후 4시간 이상 상온에서 방치하여 기포를 제거하였다. 어플리케이터(applicator)로 400 마이크로미터 두께로 실리콘이 코팅된 폴리에스터 필름에 0.5 m/min의 속도로 도포한 후 열풍건조기에서 80℃에서 15분간 건조하였다. 이후 폴리에틸렌 필름을 합지하여 톨테로딘을

함유한 패치를 제조하였다. 톨테로딘 유리염기가 없는 패치도 톨테로딘을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 위와 동일한 방법으로 제조하였다.

[29] 표 1

	톨테로딘 유리염기	아크릴계 감압성 점착제
제조예1	1.32 g	12.2 g
제조예2	0.00 g	12.2 g

[30]

[31] <시험예 1> 피부 자극 시험

[32] 제조예1 및 제조예2로부터 제조된 톨테로딘을 함유한 패치를 정사각형 1 cm^2으로 자른 후 피험자의 하박 피부에 부착하였고 시험기간 중 떨어지지 않도록 의료용 테이프를 붙여서 고정하였다. 24시간이 경과 후 의료용 테이프와 패치를 조심스럽게 제거하고 1 시간이 경과한 후 전문가의 도움을 받아 홍반 및 부종을 포함한 피부 일차자극 지수를 확인하였다.

[33] 표 2

	피부 일차자극 지수
제조예1: 톨테로딘 유리염기 함유	0.85
제조예2: 톨테로딘 유리염기 없음	0.01

[34] 위 결과로부터 톨테로딘은 홍반이나 부종 등의 피부자극을 유발하는 물질임이 확인되었다.

[35]

[36] <제조예 3-7> 정유 및 톨테로딘을 함유한 패치의 제조

[37] 하기 표 3과 같이, 톨테로딘 유리염기와 정유를 에탄올에 녹인 후, 아크릴계 감압성점착제를 첨가하여 약 10분간 혼합한 후 4시간 이상 상온에서 방치하여 기포를 제거하였다. 어플리케이터(applicator)로 500 마이크로미터 두께로 실리콘이 코팅된 폴리에스터 필름에 0.5 m/min의 속도로 도포한 후 열풍건조기에서 80℃에서 15분간 건조하였다. 폴리에틸렌 필름을 합지하여 톨테로딘 또는 정유를 함유한 패치를 제조하였다.

[38] 표 3

	톨테로딘 유리염기	아크릴계 감압성 점착제	정유
제조예3	1.32 g	12.2 g	0.00 g
제조예4	1.32 g	12.2 g	비사볼롤 1.32g
제조예5	1.32 g	12.2 g	비사볼롤 0.66g
제조예6	1.32 g	12.2 g	유게놀 1.32g
제조예7	1.32 g	12.2 g	리모넨 0.33g

[39]

[40] <시험예 2> 정유의 피부자극 완화 효과

[41] 시험예 1과 동일한 방법으로 피부 자극 시험을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

[42] 표 4

	정유	피부 일차자극 지수
제조예3	없음	0.58
제조예4	비사볼롤	0.03
제조예5	비사볼롤	0.09
제조예6	유게놀	0.06
제조예7	리모넨	0.25

[43] 상기 표와 같이 톨테로딘에 의하여 유발된 피부 자극이 정유에 의하여 감소되었으며, 비사볼롤과 유게놀의 피부 자극 완화 효과가 뛰어났다.

청구범위

[청구항 1] 톨테로딘이 함유된 경피 투여 조성물에 있어서, 정유를 함유하여 피부자극을 완화하는 경피 투여 조성물.

[청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 톨테로딘은 유리 염기 형태인 경피 투여 조성물.

[청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 정유는 톨테로딘 100 중량부에 대하여 1 내지 300 중량부를 사용하는 것을 특징으로 하는 경피 투여 조성물.

[청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 정유는 리모넨, 유게놀, 제라니올, 비사볼롤 및 유칼립톨로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경피 투여 조성물.

[청구항 5] 제 4항에 있어서, 상기 정유는 유게놀, 비사볼롤 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 경피 투여 조성물.

[청구항 6] 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 리도카인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 투여 조성물.

[청구항 7] 제 1항에 있어서, 상기 조성물은 유리 염기 형태의 톨테로딘 100 중량부에 대하여 점착성 아크릴레이트 공중합체 500 내지 5000 중량부 및 정유 1 내지 300 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 투여 조성물.