(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0097203
(43) 공개일자 2023년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/14* (2017.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/7061 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7020235(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년07월26일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7018749
원출원일자(국제) 2017년07월26일
심사청구일자 2022년07월01일
(85) 번역문제출일자 2023년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044050
(87) 국제공개번호 WO 2018/022817
국제공개일자 2018년02월01일
(30) 우선권주장
62/367,542 2016년07월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
코리움, 엘엘씨
미국 메사추세츠 02210 보스턴 판스워즈 스트리트 11, 4플로어
(72) 발명자
이 은 수
미국 캘리포니아 94061 레드우드 시티 햄프톤 아베뉴 2575
제인 아미트 케이.
미국 캘리포니아 95035 밀피타스 카리노 테라스 825
싱 파르민데르
미국 캘리포니아 94587 유니온 시티 알벨라이스 드라이브 5504
(74) 대리인
특허법인와이에스장

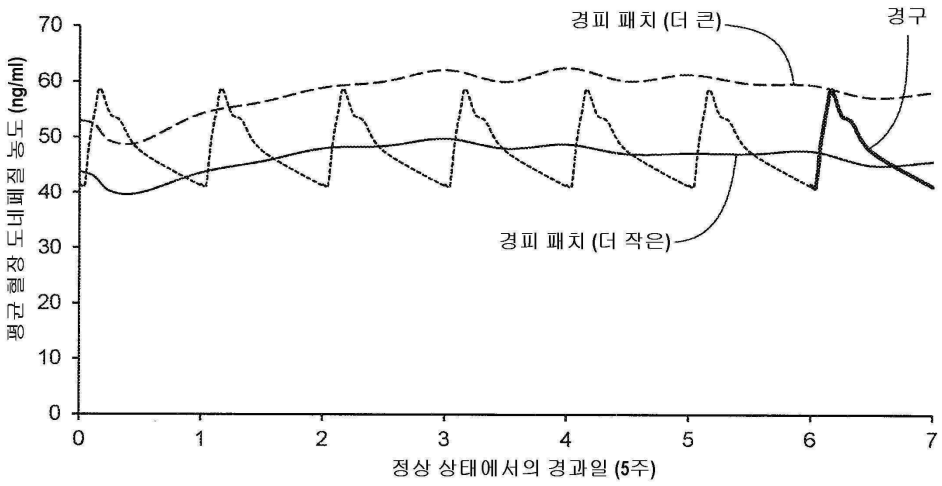
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **도네페질 경피 전달 시스템**

(57) 요 약

도네페질의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템이 기술되는데, 시스템은 아크릴레이트 공중합체, 글리세린, 및 도네페질 HCl과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기로 구성된 약물 저장소 층을 포함한다. 시스템은 알츠하이머병의 치료를 위해 제공되고, 치료제의 경구 투여와 생물학적으로 동등한 치료제의 경피 전달을 이룬다.

대 표 도



도 5A

(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)

(30) 우선권주장
62/367,502 2016년07월27일 미국(US)
62/423,133 2016년11월16일 미국(US)
62/444,745 2017년01월10일 미국(US)
62/444,763 2017년01월10일 미국(US)
62/457,794 2017년02월10일 미국(US)
62/504,408 2017년05월10일 미국(US)
62/504,391 2017년05월10일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

도네페질의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템으로서,

시스템을 사용자의 피부에 부착시키기 위한 피부 접촉 접착제 층, 및

(i) 아크릴레이트 공중합체, (ii) 글리세린, 및 (iii) 도네페질 HCl과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기로 구성된 약물 저장소

를 포함하는 경피 전달 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 접촉 접착제 층 바로 위에 있고 접촉 접착제 층과 약물 저장소 사이에 배치된 중간층을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 중간층은 복수의 기공을 포함하는 미소다공성 막인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 미소다공성 막의 복수의 기공은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트 중 하나 이상으로 구성된 용매 조성물을 함유하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 접촉 접착제 층은 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 피부 접촉 접착제 층은 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 접촉 접착제 층은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 용매 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 접촉 접착제 층은 도네페질 염기 또는 도네페질 염을 포함하지 않는 접착제 제제로부터 제조되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 저장소 층의 알칼리성 염은 중탄산 나트륨인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 저장소 층은 트라이에틸 시트레이트를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 약물 저장소 층은 소르비탄 모노라우레이트 및 라우릴 락테이트 중 하나 또는 둘 다를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 저장소는 접착제 매트릭스인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 저장소 층과 접촉하는 제 1 지지층, 제 1 지지층과 접촉하는 접착제 오버레이, 및 접착제 오버레이와 접촉하는 제 2 지지층은 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 접착제 오버레이는 아크릴레이트 공중합체로 구성되는 단일 층인 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 접착제 위층은 제 1층 및 제 2층으로 구성되고, 제 1층은 폴리아이소부틸렌 및 폴리부텐으로 구성되며 제 2층은 아크릴계 접착제로 구성되는 것을 특징으로 하는 시스템.

청구항 16

(i) 도네페질 HCl과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기, (ii) 글리세린, 및 (iii) 아크릴레이트 공중합체를 포함하는 약물 저장소

를 포함하는 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 약물 저장소는 트라이에틸 시트레이트를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 약물 저장소는 소르비탄 모노라우레이트를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 저장소는 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 접착제 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

제 16 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 알칼리성 염은 탄산 나트륨, 중탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 중탄산 칼륨, 인산 삼나트륨, 인산 수소 이나트륨, 옥실산 나트륨, 석신산 나트륨, 시트르산 나트륨, 및 살리실산 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

도네페질 HCl과 중탄산 나트륨의 반응에 의하여 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 트라이에틸 시트레이트, 라우릴 락테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 글리세린; 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 및 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체 중 하나 이상을 포함하는 용매 조성물

로 본질적으로 구성되는 약물 저장소를 포함하는 조성물.

청구항 22

(a) 약 5 내지 25 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의하여 제자리에서 생

성된 도네페질 염기;

(b) 약 0 내지 15 중량%의 트라이에틸 시트레이트;

(c) 약 0 내지 5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트

(d) 약 5 내지 15 중량%의 글리세린;

(e) 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트;

(f) 약 5 내지 25 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및

(g) 약 30 내지 65 중량%의 아크릴레이트 내지 비닐아세테이트 공중합체

로 본질적으로 구성되는 약물 저장소를 포함하는 조성물.

청구항 23

(a) 약 10 내지 18 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의하여 제자리에서 생성된 도네페질 염기;

(b) 약 8 내지 12 중량%의 트라이에틸 시트레이트;

(c) 약 1.5 내지 2.5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트

(d) 약 9 내지 11 중량%의 글리세린;

(e) 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트;

(f) 약 13 내지 17 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및

(g) 약 40 내지 42 중량%의 아크릴레이트 내지 비닐아세테이트 공중합체

로 본질적으로 구성되는 약물 저장소를 포함하는 조성물.

청구항 24

(a) 제 16 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항의 조성물로 구성된 약물 저장소;

(b) 미소다공성 막 또는 부직 층; 및

(c) 피부 접촉 접착제

를 포함하는 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 미소다공성 막은 폴리프로필렌 막인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26

제 24 항 또는 제 25 항에 있어서, 피부 접촉 접착제는 트라이에틸 시트레이트, α-하이드록시 산, 또는 둘 다를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

제 26 항에 있어서, α-하이드록시 산은 락트산 또는 글리콜산의 에스테르인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서, α-하이드록시 산은 라우릴 락테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29

제 23 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 복수의 기공을 가진 미소다공성 막이고, 복수의 기공은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트 중 하나 이상으로 구성된 용매 조

성물을 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 30

도네페질을 대상체에게 전달하는 방법으로서,

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항으로 구성된 경피 전달 시스템 또는 제 16 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 경피 전달 시스템을 제공하는 단계, 및

경피 전달 시스템을 대상체의 피부에 투여하거나 투여를 지시하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서, 방법은 알츠하이머병에 걸린 대상체의 치료를 위한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 30 항 또는 제 31 항에 있어서, 투여 또는 투여를 지시하는 단계는 주 1회 투여하거나 투여를 지시하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 30 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 전달 시스템은 1 내지 25 ㎎/24시간을 제공하기 위한 용량의 도네페질 염기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

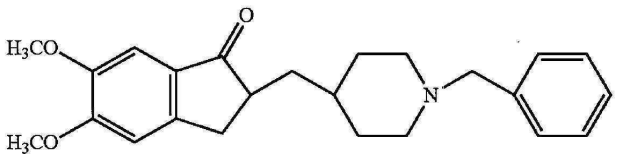
[0002] 본 출원은 2017년 5월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/504,408; 2017년 5월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/504,391; 2017년 2월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/457,794; 2017년 1월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/444,763; 2017년 1월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/444,745; 2016년 11월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 62/423,133; 2016년 7월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/367,542; 및 2016년 7월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/367,502의 유익을 주장하며, 상기 출원들은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본원에 기술된 주제는 도네페질의 전신성 전달을 위해 도네페질 염으로 제조된 경피 전달 시스템에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 도네페질(donepezil)은 2,3-다이하이드로-5,6-다이메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]메틸]-1*H*-인덴-1-온의 화학 구조를 가진 아세틸콜린에스테라제 억제제이다:

[0006] 

[0007] 도네페질은 379.5의 분자량을 가지며 친유성이다 (Log*P* 값 3.08-4.11).

[0008] 도네페질 염산염의 경구용 정제 (ARICEPT®)는 미국에서 알츠하이머성 치매를 치료하는데 사용하기 위해 승인되었다. 인지 장애의 본질로 인해, 경구용 의약은 특히 하루에 걸쳐 여러번 섭취될 필요가 있는 제제에 대한 환자 순응도에 문제가 될 수 있다. 인지 장애가 있는 환자들에 대한 경피, 주사, 또는 직장 경로에 의한 의약의 전달이 조사되었다. 미국 특허 번호 7,858,114호는 항치매 약물의 장기간 전달을 위해 플라스터로서 사용하기 위한

도네페질의 경피용 흡수 조제물을 기술하고 있다. 미국 특허 번호 2014/0370076호는 n-헥산이 없는 공정에 의해 제조되는 아크릴레이트-고무 하이브리드 접착제를 사용하는 도네페질 또는 그것의 염을 포함하는 경피 약물 전달 시스템을 기술한다. 일본 에자이사(Eisai Co., Ltd.)에 부여된 미국 특허 번호 4,895,841호는 알츠하이머 노인성 치매, 헌팅턴 무도병(Huntington's chorea), 픽병(Pick's disease) 및 운동실조(ataxia)를 포함한 치매를 치료하는 데 사용하기 위한 도네페질을 포함하는 환식 아민 화합물을 기술하고 있다. 다른 경피 전달 시스템들도 경피 장치로부터 약물의 전달을 제어하기 위해 오버레이(overlay) 또는 다른 속도 제한 막을 사용하는 것을 제안하고 있다. 예컨대 미국 공개 특허 출원 번호 2010/0178307을 참조하는데, 상기 출원은 제 1 및 제 2 오버레이의 사용을 기술하고 있다. 이러한 교시들에도 불구하고, 미국에서 활용할 수 있는 도네페질 경피 패치 또는 장치는 없다.

[0009] 일정 시간 (예컨대 여러 날 또는 그 이상)에 걸쳐 항치매 약물을 전달하기는 어렵다. 도네페질을 포함한 기본적인 약물의 경피 전달은 빈약한 피부 투과도로 인해 특히 어려울 수 있다. 추가로, 일부 활성제는 전형적인 경피 제제에 사용된 접착제 및/또는 다른 구성요소들에서 빈약한 또는 낮은 용해도를 가지고 있다. 추가로, 투여 기간에 걸쳐 제제의 안정적이고 효율적인 방출을 제공하고 장기간 투여에 적합한 부착력을 가진 항치매제의 안정적인, 장기간 (예컨대 1 내지 10일 또는 그 이상) 투여에 대한 요구가 존재한다.

[0010] 그러므로, 이러한 단점들을 해소하는 경피 조성물, 장치 및 방법에 대한 요구가 존재한다.

[0011] 관련 기술의 전술한 예시 및 그것과 관련된 한계들은 배제가 아닌 예시하기 위해 의도된 것이다. 관련 기술의 기타 한계들은 명세서를 판독하고 도면을 연구할 때 당업자들에게 명백해질 것이다.

발명의 내용

[0012] 하기에서 기술되고 예시되는 다음의 측면들 및 그것들의 구체예들은 범주를 제한하는 것이 아닌, 보기가 되고 예시적인 것을 의미한다.

[0013] 한 측면으로, 도네페질의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템이 제공된다. 그 시스템은 시스템을 사용자의 피부에 부착시키기 위한 피부 접촉 접착제(contact adhesive) 층, 및 (i) 글리세린 및, 라우릴 락테이트, 소르비탄 모노라우레이트 및 트라이에틸 시트레이트 중 하나 이상을 포함하는 용매 조성물, 및 (ii) 도네페질 HCl과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기로 구성된 약물 저장소(drug reservoir)를 포함한다. 한 구체예에서, 약물 저장소는 추가로 아크릴레이트 공중합체를 포함한다.

[0014] 한 구체예에서, 시스템은 추가로, 한 구체예에서, 접촉 접착제 층 바로 위에 있고 접촉 접착제 층과 약물 저장소 사이에 배치된 중간층을 포함한다. 한 구체예에서, 중간층은 복수의 기공을 포함하는 미소다공성 막이다. 다른 구체예에서, 미소다공성 막의 복수의 기공은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트 중 하나 이상으로 구성된 용매 조성물을 함유한다.

[0015] 다른 측면으로, 도네페질의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템이 제공된다. 그 시스템은, 피부 대면측으로부터 외부 환경까지 연속적으로, 사용자의 피부에 시스템을 부착시키기 위한 피부 접촉 접착제 층, 도네페질 염기 또는 도네페질 염을 포함하지 않는 접착제 제제로부터 선택적으로 제조된 피부 접촉 접착제 층을 포함한다. 피부 접촉 접착제 층과 직접 접촉되는 것은 중간층이다. 중간층의 반대면에는 글리세린, 및 도네페질 HCl과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기로 구성된 약물 저장소 층이 있다.

[0016] 한 구체예에서, 약물 저장소는 추가적으로 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체를 포함한다.

[0017] 다른 구체예에서, 경피 시스템은 추가적으로 제 1 지지층(backing layer)을 포함하고, 접착체 오버레이가 제 1 지지층과 접촉된다. 제 2 지지층이 접착제 오버레이 및 환경과 접촉될 수 있다.

[0018] 한 구체예에서, 피부 접촉 접착제 층은 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체로 구성된다.

[0019] 다른 구체예에서, 피부 접촉 접착제 층은 추가적으로 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0020] 또 다른 구체예에서, 피부 접촉 접착제 층은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 용매를 포함하는 피부 접촉 접착제 층 용매 조성물을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 접촉 접착제 층 용매 조성물은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트 중 적어도 두 가지를 포함한다. 다른 구체예에서, 접촉 접착제 층 용매 조성물은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트를 포함한다.

[0021] 한 구체예에서, 중간층은 도네페질 염기를 위한 속도 제어 막이다.

[0022] 다른 구체예에서, 속도 제어 막은 미소다공성 폴리프로필렌이다.

[0023] 또 다른 구체예에서, 중간층은 부직(non-woven) 폴리에스테르이다.

[0024] 한 구체예에서, 약물 저장소 층의 알칼리성 염은 중탄산 나트륨이다.

[0025] 다른 구체예에서, 약물 저장소 층은 추가적으로 트라이에틸 시트레이트를 포함한다.

[0026] 또 다른 구체예에서, 약물 저장소 층은 추가적으로 소르비탄 모노라우레이트 및 라우릴 락테이트 중의 하나 또는 둘 다를 포함한다.

[0027] 또 다른 구체예에서, 접착제 오버레이는 폴리아이소부틸렌과 폴리부텐 혼합물로 구성된다. 다른 구체예에서, 접착제 오버레이는 단일 층 또는 단일-플라이층의 아크릴레이트 접착제로 구성된다.

[0028] 한 구체예에서, 접착제 위층(overlayer)은 제 1층과 제 2층으로 구성되며, 제 1층은 폴리아이소부틸렌, 폴리부텐 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 혼합물로 구성되고 제 2층은 아크릴계 접착제로 구성된다.

[0029] 다른 측면으로, (i) 도네페질 HCl과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; (ii) 글리세린 (글리세롤) 및, 선택적으로, (iii) 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0030] 한 구체예에서, 약물 저장소는 트라이에틸 시트레이트를 포함한다.

[0031] 다른 구체예에서, 약물 저장소는 소르비탄 모노라우레이트를 포함한다.

[0032] 또 다른 구체예에서, 약물 저장소는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0033] 또 다른 구체예에서, 알칼리성 염은 탄산 나트륨, 중탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 중탄산 칼륨, 인산 삼나트륨, 인산 수소 이나트륨, 옥실산 나트륨, 석신산 나트륨, 시트르산 나트륨, 및 살리실산 나트륨으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0034] 또 다른 측면으로, 도네페질 HCl과 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 글리세린의 침투 강화제(permeation enhancer) 혼합물; 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈과 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체의 중합체성, 접착제 매트릭스로 본질적으로 구성되는 조성물이 제공된다.

[0035] 또 다른 측면으로, 약 5 내지 25 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 약 0 내지 15 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 0 내지 5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 5 내지 15 중량%의 글리세린; 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트; 약 5 내지 25 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 30 내지 50 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체로 본질적으로 구성되는 조성물이 제공된다.

[0036] 또 다른 측면으로, 약 10 내지 25 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 약 5 내지 15 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 0.5 내지 5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 5 내지 15 중량%의 글리세린; 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트; 약 5 내지 25 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 30 내지 50 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체로 본질적으로 구성되는 조성물이 제공된다.

[0037] 또 다른 측면으로, 약 14 내지 18 중량%의 도네페질 HCl과 약 2 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 약 8 내지 12 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 1.5 내지 2.5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 9 내지 11 중량%의 글리세린; 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트; 약 13 내지 17 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 40 내지 42 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체로 본질적으로 구성되는 조성물이 제공된다.

[0038] 또 다른 측면으로, 약 10 내지 18 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 약 8 내지 12 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 1.5 내지 2.5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 9 내지 11 중량%의 글리세린; 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트; 약 13 내지 17 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 40 내지 42 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체로 본질적으로 구성되는 조성물이 제공된다.

[0039] 또 다른 측면으로, 경피 장치 또는 조성물은 본원에 기술된 조성물, 속도 제어 막 또는 부직 층으로 구성되고; 피부 접촉 접착제가 제공된다.

[0040] 한 구체예에서, 속도 제어 막은 미소다공성 폴리프로필렌 막이다.

[0041] 한 구체예에서, 미소다공성 막은 복수의 기공을 가지며, 복수의 기공은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트 중 하나 이상으로 구성된 용매 조성물을 함유한다.

[0042] 다른 구체예에서, 피부 접촉 접착제는 트라이에틸 시트레이트, α-하이드록시 산, 또는 둘 다를 포함한다.

[0043] 또 다른 구체예에서, α-하이드록시 산은 락트산 또는 글리콜산의 에스테르이다.

[0044] 한 구체예에서, α-하이드록시 산은 라우릴 락테이트이다.

[0045] 다른 측면으로, 알츠하이머병을 치료하는 방법이 제공되는데, 본원에 기술된 조성물을 포함하는 경피 전달 시스템 또는 조성물 또는 시스템이 환자의 피부에 투여되기 위하여 제공된다.

[0046] 다른 측면으로, 대상체에게 치료제를 전달하는 방법이 제공되는데, 그 방법은 본원에 기술된 경피 전달 시스템 또는 본원에 기술된 조성물을 포함하는 경피 전달 시스템을 제공하는 단계, 및 경피 전달 시스템을 대상체의 피부에 투여하거나 투여를 지시하는 단계를 포함한다. 투여 단계는 치료제의 경구 투여와 생물학적으로 동등한 치료제의 경피 전달을 이루며, 생물학적 동등성은 (a) 경피 전달 시스템으로부터 및 경구 전달을 통해 투여된 치료제의, 0.70 내지 1.43 또는 0.80 내지 1.25의 상대적인 평균 Cmax 및 AUC의 90% 신뢰 구간, 또는 (b) 경피 전달 시스템으로부터 및 경구 전달을 통해 투여된 치료제의, 0.70 내지 1.43 또는 0.80 내지 1.25의 AUC 및 Cmax에 대한 기하하적 평균 비율의 90% 신뢰 구간에 의해 수립된다.

[0047] 한 구체예에서, 생물학적 동등성은 건강한 대상체에서 수립된다.

[0048] 다른 구체예에서, 생물학적 동등성은 금식 상태에서 수립된다. 한 구체예에서, 생물학적 동등성은 섭식 또는 비-금식 상태에서 수립된다.

[0049] 또 다른 구체예에서, 생물학적 동등성은 경구적으로 및 경피적으로 제공된 치료제의 동일한 양을 사용하여 수립된다. 다른 구체예에서, 경피적으로 제공된 치료제의 용량은 경구로 제공된 용량의 약 5%, 10%, 또는 15% 이내이다.

[0050] 또 다른 구체예에서, 만성 질병은 알츠하이머병이다.

[0051] 또 다른 구체예에서, 투여하거나 투여를 지시하는 단계는 주 1회 투여하거나 투여를 지시하는 것을 포함한다.

[0052] 구체예에서, 경피 전달 시스템은 0.05 내지 25 mg/24시간, 0.1 내지 25mg/24시간, 1 내지 25 mg/24시간 또는 5 내지 10 mg/24시간을 제공하기 위한 용량의 도네페질 염기를 포함한다.

[0053] 상기 기술된 예시적인 측면 및 구체예들에 더불어, 추가의 측면 및 구체예들이 도면을 참조하고 다음의 설명을 연구함으로써 드러나게 될 것이다.

[0054] 본 발명의 시스템, 방법 및 조성물, 등의 추가적인 구체예들은 다음의 설명, 도면, 실시예, 및 청구범위로부터 명백해질 것이다. 전술한 및 다음의 설명으로부터 인지될 수 있는 것과 같이, 본원에 기술된 각각의 및 모든 특징, 및 그러한 특징들의 둘 이상의 각각의 및 모든 조합은, 그러한 조합에 포함된 특징들이 상호 모순되지 않는 한 본 개시의 범주 내에 포함된다. 더불어, 임의의 특징 또는 특징들의 조합은 본 발명의 임의의 구체예로부터 구체적으로 배제될 수 있다. 본 발명의 추가적인 측면들 및 장점들은 다음의 설명 및 청구범위에서, 특히 수반되는 실시예 및 도면과 함께 고려될 때 나타난다.

도면의 간단한 설명

[0055] 도 1A 내지 1D는 여러 구체예에 따른 경피 전달 시스템들을 도시한다.

도 2A는 도네페질 경피 전달 시스템으로 1주 동안 (원형), 또는 제 1일 및 제 7일에 경구로 투여된 5 mg의 도네페질로 (삼각형) 치료된 인간 대상체에서, 경과일의 시간의 함수로서, ng/mL로 나타낸, 도네페질의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한다.

도 2B는 5 mg의 도네페질 정제의 경구 투여 후 (삼각형) 및 도네페질 경피 전달 시스템의 제거 후 (원형) 24시간 내에 ng/mL로 나타낸, 도네페질의 평균 혈장 농도를 보여주는 그래프를 도시한다.

도 3은 1주 동안 10 mg/일을 투여하기 위해 설계된 경피 전달 시스템으로, 주 1회 새로운 패치를 적용하면서, 28일 (4주) 치료 기간의 마지막 주의 (실선), 및 도네페질의 10 mg의 매일 경구용 정제로 28일 기간에 걸친 (파선), ng/mL로 나타낸, 도네페질의 예상된 평균 혈장 농도를 보여주는 그래프를 도시한다.

도 4는 1주 동안 도네페질 경피 전달 시스템으로 치료된 그룹의 대상체의 수 및 패치 제거에 후속되어 나타난 관찰된 피부 자극의 막대 그래프를 도시하고, 도면에서 흰색 막대는 피부 자극이 없는 것을 나타내며 무늬로 채워진 막대는 가벼운 피부 자극을 나타낸다.

도 5A는 대상체가 제 1 표면적 (실선) 및 제 2의, 더 큰 표면적 (파선)을 가진 경피 패치로부터 경피적으로 투여된 도네페질 및 경구로 투여된 도네페질로 치료된 임상 인간 연구의 5주의 각 날에, ng/mL로 나타낸, 도네페질의 평균 혈장 농도를 도시하며, 여기서 경구로 치료된 환자들에 대한 도네페질 혈장 농도는 제 6일 내지 제 7일째에 두꺼운, 진한 선으로 표시되고, 점선은 경구 치료에 대한 예상된 매일 혈장 농도를 나타낸다.

도 5B는 대상체가 도 5A에서 기술된 것과 같이 치료된 경우에, 임상 연구의 대상체들에 의해 기록된 위장 관련 부작용 (메스꺼움, 구토 및 설사)의 수를 나타내는 막대 그래프를 도시한다; 파선으로 채워진 막대는 주마다 소형 크기의 경피 패치로 치료된 대상체에 해당하고, 수직선으로 채워진 막대는 주마다 대형 크기 경피 패치로 치료된 대상체에 해당하며, 수평선으로 채워진 막대는 경구용 도네페질로 치료된 대상체에 해당한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] I. 정의

[0057] 이제 다양한 측면들이 이하에서 보다 전체적으로 기술될 것이다. 그러나, 그러한 측면들은 많은 상이한 형태로 삽입될 수 있고 본원에서 제시된 구체예들에 한정되는 것으로서 해석되지 않아야 한다; 오히려, 이러한 구체예들은 본 개시가 빈틈없고 완전할 것이며, 당업자들에게 본 개시의 범주를 전체적으로 전달할 것처럼 제공된다.

[0058] 값들의 범위가 제공되는 경우에, 그 범위의 상한선 및 하하선 사이의 각각의 개재된 값 및 그 진술된 범위의 임의의 다른 진술된 또는 개재된 값은 본 개시 내에 포함된다. 예를 들어, 만약 1 μm 내지 8 μm의 범위가 진술되면, 2 μm, 3 μm, 4 μm, 5 μm, 6 μm, 및 7 μm가 또한 명백하게 개시될뿐만 아니라, 1 μm보다 크거나 같은 값의 범위 및 8 μm보다 적거나 같은 값의 범위가 개시되는 것으로 의도된다.

[0059] 단일한 것을 나타내는 단어의 형태들은 맥락이 명백하게 다르게 가리키지 않는 한 복수의 대상물을 포함한다. 그러므로, 예를 들어, "중합체"에 대한 언급은 단일한 중합체뿐만 아니라 둘 이상의 동일하거나 상이한 중합체를 포함하며, "부형제"에 대한 언급은 단일한 부형제뿐만 아니라 동일하거나 상이한 둘 이상의 부형제를 포함하는 식이다.

[0060] 단어 "약"은 개시의 내용이 다른 것을 나타내거나, 그러한 해석과 모순되지 않는 한, 직전의 수치가 그 값의 플러스 또는 마이너스 10%의 범위를 의미할 때, 예컨대 "약 50"은 45 내지 55를 의미하고, "약 25,000"은 22,500 내지 27,500을 의미하는 등이다. 예를 들어 "약 49, 약 50, 약 55"와 같은 수치를 열거할 때, "약 50"은 선행 값과 후속되는 값 사이의 간격(들)의 절반보다 적게 확장된 범위, 예컨대 49.5보다 많은 값 내지 52.5보다 적은 값을 의미한다. 나아가, "약 어떤 값의 미만" 또는 "약 어떤 값보다 큰"이란 구절은 본원에 제공된 용어 "약"의 정의의 관점에서 인지되어야 한다.

[0061] 용어 "약물" 또는 "활성제" 또는 "치료적 활성제"는 상호교환적으로 사용된다.

[0062] 본원에서 기술된 "접착제 매트릭스"는 한 조각으로 만들어진 매트릭스들, 예를 들어, 용매 주조 또는 압출을 통해 만들어진 매트릭스뿐만 아니라 둘 이상의 부분으로 형성된 후 함께 압착되거나 연결된 매트릭스를 포함한다.

[0063] 본원에서 사용된 "도네페질"은 2,3-다이하이드로-5,6-다이메톡시-2-[[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]메틸]-1*H*-인덴-1-온을 나타낸다.

[0064] 용어 "치료", "치료법", "치료적" 등은, 본원에서 사용되는 바, 병리적 질병을 목표로 한 의료적 개입의 임의의 과정을 망라하며, 질환의 영구적인 치료뿐만 아니라, 질환의 예방, 제어 또는 질환 또는 질환 증상을 완화시키기 위해 취해진 단계들까지도 포함한다.

[0065] 본원에서 사용되는 "피부"는 점막 라이닝을 가진 체강(body cavities)의 내면을 포함한, 피부 또는 점막 조직을 나타낸다. 용어 "피부"는 "점막 조직"을 포함하는 것으로서 해석되어야 하고 그 역도 마찬가지이다.

[0066] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 무독성이지만 원하는 치료 효과를 제공하기에 충분한 활성제의 양을

나타낸다. "효과적인" 양은 당업자들에게 알려진 것과 같이 개인의 연령 및 일반적인 상태, 특정 활성제 또는 활성제들, 등에 따라 대상체마다 다를 것이다.

[0067] 구절 "제약학적으로 허용되는"은 본원에서, - 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 - 합리적인 이익/위험 비율에 비례하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 인간 및/또는 기타 포유류의 조직과 접촉되어 사용하기에 적합한 그런 화합물, 염, 조성물, 투여 형태, 등을 나타내기 위해 사용된다. 일부 측면에서, "제약학적으로 허용되는"은 미국 연방 정부 또는 주정부의 규제 기관에 의해 승인된, 또는 포유류(예컨대 동물)에서, 보다 구체적으로는 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 알려진 약전에 열거된 것을 의미한다.

[0068] 본원에서 사용되는 용어 "경피의" 또는 "경피 전달"은 작용제가 체표면, 예컨대 피부를 통해 지나가 개체의 혈류 안으로 통과하도록 개체의 체표면에 활성제를 투여하는 것을 나타낸다. 용어 "경피의"는 경점막 투여, 즉 작용제가 점막 조직을 통해 개체의 혈류 안으로 통과하도록 개체의 점막 (예컨대 혀밑, 볼, 질, 직장) 표면에 약물을 투여하는 것을 포함하도록 의도된다.

[0069] 용어 "치료하는"은 본원에서, 예를 들어, 알츠하이머병과 같은 장애를 치료하는 방법을 언급할 때 사용되며, 일반적으로 화합물 또는 조성물을 받지 않은 대상체에 비교하여 대상체에서 의학적 질병 (예컨대 알츠하이머병)의 증상의 빈도를 감소시키거나, 또는 증상의 개시를 지연시키는 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다. 이것은 대상체의 질병을 개선 또는 안정화시키기 위한 방식으로 질병의 증상, 임상 신호, 및 기저의 병리학을 반전, 감소, 또는 정지시키는 것 (예컨대 정신 보건시설의 퇴원)을 포함할 수 있다.

[0070] 본 개시의 조성물은 개시된 구성요소들을 포함하거나, 그것들로 본질적으로 구성되거나, 또는 구성될 수 있다.

[0071] 모든 백분율, 부 및 비율은 주제 조성물의 총 중량을 기초로 하며 모든 측정은 다르게 명시되지 않는 한 약 25 ℃에서 이루어진다.

[0072] 범위에 따라 또는 임의의 유사한 방식으로 청구될 수 있는, 임의의 하위 범위 또는 그룹 내의 하위 범위들의 조합을 포함하여, 임의의 그러한 그룹의 임의의 개별적인 구성원들에 단서를 붙이거나 배제할 권리를 보류함으로써, 본 개시의 전체 척도보다 적은 척도가 어떠한 이유로든 청구될 수 있다. 추가로, 임의의 개별적인 치환기, 유사체, 화합물, 리간드, 구조체, 또는 그것들의 그룹, 또는 청구된 그룹의 어떠한 구성원에 단서를 붙이거나 배제할 권리를 보류함으로써, 본 개시의 척도보다 적은 척도가 어떠한 이유로든 청구될 수 있다.

[0073] 본 개시의 전체에서, 다양한 특허, 특허 출원 및 출판물이 언급된다. 이러한 특허, 특허 출원 및 출판물의 개시 내용은 본 개시의 개시일까지 당업자들에게 알려져 있는 것과 같은 기술의 상태를 보다 충분히 기술하기 위하여 그 전문이 참조에 의해 본 개시에 포함된다. 본 개시는 인용된 특허, 특허 출원 및 출판물과 본 개시 사이에 어떠한 불일치가 있는 경우에 통제할 것이다.

[0074] 편리를 위해, 본 명세서, 실시예 및 청구범위에서 사용된 특정 용어들이 여기에 집약된다. 다르게 정의되지 않는 한, 본 개시에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 개시가 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 인지되는 것과 같은 의미를 가진다.

[0075] II. 경피 전달 시스템 및 경피 전달 시스템에서 사용하기 위한 조성물

[0076] 도네페질의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템이 제공된다. 일반적으로 경피 전달 시스템은 피부 접촉 접착제 및 약물 저장소로 구성된다. 한 구체예에서, 시스템은 추가적으로, 약물 저장소와 피부 접촉 접착제 사이에 배치된, 전형적으로 직물 또는 막 또는 기타 비접착성 물질인 중간층을 포함한다. 시스템의 층들의 조성물들이 이제 기술된다.

[0077] 약물 저장소는, 한 구체예에서, 용매 혼합물, 및 도네페질 염과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기를 포함하는 조성물이다. 약물 저장소는 도네페질의 염 형태, 예컨대 도네페질 염산염 (HCl) 및 알칼리성 염을 사용하여 제조되는데, 그것들은 제자리에서 반응하여 도네페질 염기를 형성한다. 알칼리성 염은, 예를 들어, 탄산 나트륨, 중탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 중탄산 칼륨, 인산 삼나트륨, 인산 수소 이나트륨, 옥실산 나트륨, 석신산 나트륨, 시트르산 나트륨, 또는 살리실산 나트륨일 수 있다.

[0078] 약물 저장소의 용매 조성물은 활성제의 염 형태 (예컨대 도네페질 염산염), 침투 강화제가 녹아 있는 친수성 용매, 및 기타 용매를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 활성제의 염 형태를 가용화시키기 위한 친수성 용매는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세린 (글리콜), 아세토니트릴, 1-프로판올, N,N-다이메틸포름아미드 및 다이메틸 설폭사이드로부터 선택된 친수성 용매이다. 한 구체예에서, 및 본원의 작업 실시예에서 예시되는 것과

같이, 친수성 용매는 글리세린이다. 일부 구체예에서, α-하이드록시 산이 피부 흡수 촉진제(penetration enhancer)로서 존재한다. α-하이드록시 산 형태의 촉진제는 바람직하게는 락트산 또는 글리콜산의 에스테르이며, 예를 들면 라우릴 락테이트이다. 용매 조성물은, 다른 구체예에서, 또한 트라이에틸 시트레이트를 포함하고, 또 다른 구체예에서, 글리세린 및 소르비탄 (모노)라우레이트 중 하나 또는 둘 다가 추가적으로 존재한다.

[0079] 약물 저장소는, 한 구체예에서, 중합체 접착제 층이다. 접착제 층은 다양한 접착성 물질, 예컨대 압력 민감성 접착제 중합체이다. 폴리아크릴레이트 압력 민감성 접착제 중합체가 그 예이며, 전형적으로 아크릴산 에스테르 및 메타크릴산 에스테르로부터 선택된 모노머 또는 모노머들의 중합체 또는 공중합체인 폴리아크릴레이트를 포함한다. 다른 모노머, 예컨대 아크릴산 및 비닐 아세테이트가 존재할 수도 있다. 구체예들에서, 아크릴계 중합체는 2-에틸헥실 아크릴레이트 (2-EHA) 및 에틸 아크릴레이트와 같은 아크릴계 에스테르를 기반으로 한다. 일부 구체예에서, 폴리아크릴레이트 중합체는 아크릴산 및 비닐 아세테이트로부터 선택된 모노머 또는 모노머들의 중합체 또는 공중합체이다. 구체예들에서, 아크릴계 중합체 접착제는 펜던트 카르복실 (-COOH) 또는 하이드록실 (-OH) 작용기이다. 구체예들에서, 아크릴계 중합체 접착제는 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 그것들의 유도체, 및 그것들의 공중합체 중 적어도 하나를 포함한다. 구체예들에서, 아크릴계 접착제는 아크릴계 에스테르 모노머, 아크릴산, 및/또는 비닐 아세테이트 모노머를 포함하는 아크릴레이트 공중합체로 구성된다. 아크릴산과 비닐 아세테이트의 공중합체가 한 실례이다. 아크릴레이트 공중합체는 상표명 DURO-TAK®로 시판되고, 한정하는 것은 아니지만, DURO-TAK® 387-2516, 387-2051, 387-2287 및 387-2074를 포함한다.

[0080] 약물 저장소는 또한 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체, 또는 비닐 아세테이트/에틸렌 아세테이트 공중합체와 같은 공중합체를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 공중합체는 Plasdone™ S630 (Ashland)으로서 시판되는 공중합체와 같은 비닐 아세테이트/*N*-비닐피롤리돈 공중합체이다. 다른 구체예에서, 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체는 n-비닐-2-피롤리돈과 비닐 아세테이트의 선형 무작위 공중합체이다. 한 구체예에서, 공중합체는 n-비닐-2-피롤리돈과 비닐 아세테이트의 60:40 공중합체이다.

[0081] 약물 저장소는 또한 폴리비닐피롤리돈 (PVP)을 포함할 수 있다. PVP는 *N*-비닐피롤리돈 모노머로 구성된 수용성 중합체이고, 가교결합된 및 가교결합되지 않은 것을 포함하여 다양한 형태로 이용될 수 있다. 본원의 작업 실시예들 중 일부에서, 가교결합된 PVP는 접착제 매트릭스 약물 저장소에 포함된다.

[0082] 일부 구체예에서, 약물 저장소는 약물 저장소의 중량에 비교하여 적어도 약 25 내지 80 중량%의 접착제 중합체를 포함한다 (하위 범위를 포함함). 구체예들에서, 약물 저장소는 적어도 약 35 내지 80%, 적어도 약 30 내지 65%, 적어도 약 30 내지 75%, 적어도 약 40 내지 75%, 적어도 약 50 내지 75%, 적어도 약 60 내지 75%, 적어도 약 25 내지 70%, 적어도 약 30 내지 70%, 적어도 약 40 내지 70%, 적어도 약 50 내지 70%, 적어도 약 60 내지 70%, 적어도 약 25 내지 60%, 적어도 약 30 내지 60%, 적어도 약 40 내지 60%, 적어도 약 50 내지 60%, 적어도 약 25 내지 50%, 적어도 약 30 내지 50%, 적어도 약 40 내지 50%, 적어도 약 25 내지 40%, 적어도 약 30 내지 40%, 또는 적어도 약 25 내지 30%의 접착제 중합체 또는 공중합체 또는 중합체 및/또는 공중합체의 혼합물을 포함한다 (모든 백분율은 중량%임). 약물 저장소 접착제 매트릭스는 하나 이상의 또는 적어도 하나의 접착제 중합체 또는 공중합체를 포함할 수 있음이 인지될 것이다. 구체예들에서, 접착제 매트릭스 약물 저장소는 매트릭스 중의 중합체의 총 중량에 비교하여 적어도 약 5 내지 75%의 개별 중합체를 포함한다. 구체예들에서, 접착제 매트릭스 약물 저장소는 적어도 약 5 내지 10%, 5 내지 15%, 5 내지 20%, 5 내지 25%, 5 내지 30%, 5 내지 40%, 5 내지 50%, 5 내지 60%, 5 내지 70%, 5 내지 75%, 10 내지 15%, 10 내지 20%, 10 내지 20%, 10 내지 25%, 10 내지 30%, 10 내지 40%, 10 내지 50%, 10 내지 60%, 10 내지 70%, 10 내지 75%, 15 내지 20%, 15 내지 25%, 15 내지 30%, 15 내지 40%, 15 내지 50%, 15 내지 60%, 15 내지 70%, 15 내지 75%, 20 내지 25%, 20 내지 30%, 20 내지 40%, 20 내지 50%, 20 내지 60%, 20 내지 70%, 20 내지 75%, 25 내지 30%, 25 내지 40%, 25 내지 50%, 25 내지 60%, 25 내지 70%, 25 내지 75%, 30 내지 40%, 30 내지 50%, 30 내지 60%, 30 내지 70%, 30 내지 75%, 40 내지 50%, 40 내지 60%, 40 내지 70%, 40 내지 75%, 50 내지 60%, 50 내지 70%, 50 내지 75%, 60 내지 70%, 60 내지 75%, 또는 70 내지 75%의 개별 중합체를 포함한다.

[0083] 예시적인 약물 저장소는 도네페질 HCl과 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리 생성된 도네페질 염기; 친수성 용매, 침투 강화제, 및 선택적으로 트라이에틸 시트레이트 및 소르비탄 모노라우레이트 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 용매 조성물; 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 및 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체를 포함하거나 또는 그것들로 본질적으로 구성된다. 다른 예시적인 약물 저장소에서는, 약 5 내지 25 중량% 또는 10 내지 25 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리 생성된 도네페질 염기; 약 0 내지

15 중량% 또는 5 내지 15 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 0 내지 5 중량% 또는 0.5 내지 5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 5 내지 15 중량%의 글리세린; 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트; 약 5 내지 25 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 30 내지 65 중량% 또는 30 내지 50 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체를 포함하는 또는 그것들로 본질적으로 구성되는 조성물이 고려된다. 또 다른 실례에서는, 약 10 내지 18 중량% 또는 14 내지 18 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량% 또는 2 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리 생성된 도네페질 염기; 약 8 내지 12 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 1.5 내지 2.5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 9 내지 11 중량%의 글리세린; 약 1 내지 10 중량%의 라우릴 락테이트; 약 13 내지 17 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 40 내지 42 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체를 포함하는 또는 그것들로 본질적으로 구성되는 조성물이 고려된다. 침투 강화제 라우릴 락테이트는 약 0.5 내지 10 중량%, 0.5 내지 7.5 중량%, 1 내지 10 중량%, 1 내지 7 중량%, 1 내지 5 중량%, 2 내지 7 중량%, 2 내지 5 중량%, 또는 1.5 내지 5 중량% 또는 1.5 내지 4 중량%일 수 있다.

[0084] 본원에 및 상기에서 기술된 약물 저장소는 경피 전달 시스템에서 사용하기 위해 고려되며, 이때 시스템은 추가적으로 피부 접촉 접착제를 포함한다. 피부 접촉 접착제 층은 본원에 및 상기에서 열거된 접착성 물질들 중 임의의 것으로부터 제조될 수 있다. 피부 접촉 접착제 층은, 한 구체예에서 약 50 내지 90 중량%, 또는 약 55 내지 90 중량%, 또는 약 60 내지 90 중량%, 약 65 내지 90 중량%, 약 70 내지 90 중량%, 약 75 내지 90 중량%, 또는 약 80 내지 90 중량%의 접착제 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 한 구체예에서, 피부 접촉 접착제는 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체로 구성된다. 다른 구체예에서, 피부 접촉 접착제 층은 추가적으로 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0085] 피부 접촉 접착제 층은 침투 강화제를 포함할 수 있는 용매 혼합물을 또한 포함할 수 있다. 구체예들에서, 피부 접촉 접착제 층은 침투 강화제 및 트라이에틸 시트레이트와 소르비탄 모노라우레이트 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 용매 조성물을 포함한다. 한 구체예에서, 제조된 피부 접촉 접착제 층은 전신성 전달을 위해 의도된 제약학적 활성제를 포함하지 않는다 - 예를 들어, 피부 접촉 접착제 층을 형성하기 위해 조합된 성분들은 도네페질 염기 또는 도네페질 염을 포함하지 않는다. 그러나, 피부 접촉 접착제 층은 경피 전달 시스템으로 제조되고 일정 시간 동안 저장되고 및/또는 사용 중에 전신성 전달을 위해 의도된 제약학적 활성제를 함유할 것인데, 그 작용제가 약물 저장소 접착제 매트릭스로부터 피부 접촉 접착제 층 안으로 확산될 것이기 때문이다.

[0086] 피부 접촉 접착제 층 및 약물 저장소 중 어느 하나 또는 둘 다에서 투과 또는 침투 강화제는 당업계에 알려져 있는 광범위한 그러한 화합물들로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 접착제 매트릭스에 사용하기 위한 침투 강화제는, 한정하는 것은 아니지만, 메틸 라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올레에이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 및 도데실 아세테이트를 포함한다. 추가적인 침투 강화제는 미국 특허 번호 8,874,879에 기술되어 있고, 상기 특허는 본원에 참조로 포함된다. 본원의 조성물은 하나 이상의 또는 적어도 하나의 침투 강화제를 포함할 수 있음이 인지될 것이다. 구체예들에서, 투과 또는 침투 강화제는 접착제 매트릭스의 중량에 비교하여 약 1 내지 10%, 약 2 내지 5%, 약 2 내지 10%의 양으로 포함된다 (하위 범위 포함함). 다른 구체예에서, 침투 강화제는 약 0.5 내지 10 중량%, 0.5 내지 7.5 중량%, 1 내지 7 중량%, 1 내지 5 중량%, 2 내지 7 중량%, 2 내지 5 중량%, 또는 1.5 내지 5 중량% 또는 1.5 내지 4 중량%의 양으로 약물 저장소 및/또는 접촉 접착제 층에 존재한다.

[0087] 피부 접촉 접착제 층 및 약물 저장소 중 어느 하나 또는 둘 다는 하나 이상의 매트릭스 변형제를 추가로 포함할 수 있다. 이론에 의해 구속되는 것을 바라지 않으면서, 매트릭스 변형제는 접착성 매트릭스의 균질화를 용이하게 하는 것으로 여겨진다. 친수성 모이어티의 흡수는 이 과정에 대한 가능한 메커니즘이다. 그러므로, 어느 정도 수분-흡수성인 공지의 매트릭스 변형제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 가능한 매트릭스 변형제는 콜로이드질 이산화 실리콘, 훈증 실리카, 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 가용성 PVP, 셀룰로오스 유도체 (예컨대 하이드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 하이드록시에틸셀룰로오스 (HEC)), 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 폴리아크릴산 염, 또는 카올린 또는 벤토나이트와 같은 클레이를 포함한다. 예시의 상업적 훈증 실리카 제품은 Cab-O-Sil (Cabot Corporation, Boston, Mass.)이다. 미국 공개 특허 출원 번호 2003/0170308에서 기술된 친수성 혼합물이 또한 사용될 수 있는데, 예를 들어 PVP와 PEG의 혼합물 또는 PVP, PEG, 및 물-팽윤성 중합체의 혼합물, 예컨대 EUDRAGIT, 특히 EUDRAGIT® L100-55의 이름으로 시판되는 폴리메타크릴레이트-계 공중합체가 사용될 수 있다.

[0088] 구체예들에서, 매트릭스 변형제는 접촉 접착제 층에 접착성 매트릭스의 중량에 비교하여 약 1 내지 40 중량%, 약 10 내지 30 중량%, 약 15 내지 25 중량%, 약 5 내지 7 중량%, 약 7 내지 20 중량%, 또는 약 7 내지 25 중량

% (하위 범위 포함함), 이를테면 적어도 약 3 중량%, 예컨대, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 또는 그 이상의 중량%로 개별적으로 포함되고, 여기서 모든 값은 전체 접착층의 중량에 대한 것이다. 일부 구체예에서, 매트릭스 변형제는 에틸셀룰로오스를 포함하지 않는다.

[0089] 피부 접촉 접착제 층 및 약물 저장소 중 어느 하나 또는 둘 다는 당업계에 알려져 있는 접착제, 항산화제, 가교결합제 또는 경화제, pH 조절제, 안료, 염료, 굴절성 입자, 전도성 종(conductive species), 항미생물제, 불투명화제, 겔화제, 점도 변형제 또는 증점제, 안정화제, 등과 같은 기타 종래의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 접착이 감소되거나 제거될 필요가 있는 그런 구체예들에서, 종래의 탈점착제(detackifying agent)가 또한 사용될 수 있다. 다른 작용제들, 예컨대 항미생물제가 저장시 부패를 방지하기 위하여, 즉 효모 및 곰팡이와 같은 미생물의 성장을 억제하기 위하여 또한 첨가될 수 있다. 적합한 항미생물제는 전형적으로 p-하이드록시벤조산의 메틸 및 프로필 에스테르 (즉 메틸 및 프로필 파라벤), 벤조산 나트륨, 소르브산, 이미드우레아, 및 그것들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 이런 첨가제들 및 그것의 양은 접착제 및/또는 활성제의 원하는 화학적 및 물리적 특성을 유의미하게 간섭하지 않는 그런 방식으로 선택된다.

[0090] 피부 접촉 접착제 층 및 약물 저장소 중 어느 하나 또는 둘 다는 추가로 또한 약물, 강화제, 또는 조성물의 기타 구성요소들로부터 유발되는 피부 자극 및/또는 피부 손상의 가능성을 최소화 또는 제거하기 위하여 자극-완화 첨가제를 함유할 수 있다. 적합한 자극-완화 첨가제로는, 예를 들어, α-토코페롤; 모노아민 산화효소 억제제, 특히 페닐 알코올, 예컨대 2-페닐-1-에탄올; 글리세린; 살리실산 및 살리실레이트; 아스코르브산 및 아스코르베이트; 모넨신과 같은 이오노포어; 양친매성 아민; 염화 암모늄; N-아세틸시스테인; 시스-우로칸산; 캡사이신; 클로로퀸; 및 코르티코스테로이드를 들 수 있다.

[0091] 약물 저장소 및 피부 접촉 접착제으로 구성된 경피 전달 시스템은 다양한 형태를 가질 수 있고, 여러 비제한적인 실례가 **도 1A 내지 1D**에 도시된다. **도 1A**는 속도 제어 막에 의해 또는 비-속도 제어 물질, 예컨대 부직 폴리에스테르 또는 폴리프로필렌으로 구성된 타이 층(16)에 의해 분리된 약물 저장소(12) 및 접촉 접착제(14)로 구성된 경피 전달 시스템(10)을 도시한다. 지지층(backing layer)(18) 및 방출 라이너(20)가 또한 도시된다. **도 1B**는 제 1 약물 저장소(24) 및 제 2 약물 저장소(26)로 구성된 경피 전달 시스템(22)의 제 2 구체예를 도시하는데, 제 1 및 제 2 약물 저장소는 비-속도 제어 물질, 예컨대 부직 폴리에스테르 또는 폴리프로필렌으로 구성된 타이 층(28)에 의해 분리된다. 접촉 접착제 층(30)은 사용자의 피부에 시스템의 부착을 제공하고, 속도 제어 막(32)은 제 2 약물 저장소로부터 치료제의 접촉 접착제로의 및 궁극적으로 사용자의 피부 위로의 방출을 제어한다. 방출 라이너(34) 및 지지층(36) 또한 도시된다. **도 1C**는 사용자의 피부에 시스템의 부착을 제공하는, 약물 저장소(42) 및 접촉 접착제 층(44)으로 구성된 경피 전달 시스템(40)의 또 다른 구체예를 도시한다. 지지층(46) 및 방출 라이너(48) 또한 도시된다.

[0092] **도 1D**는 도네페질 염기의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템의 다른 구체예를 도시한다. 시스템(50)은, 피부 대면측(52)으로부터 외부 환경 대면측(54)으로 연속적으로, 시스템을 사용자의 피부에 부착시키기 위한 피부 접촉 접착제 층(56)을 포함한다. 한 구체예에서, 제조된 피부 접촉 접착제 층은 도네페질 염기 또는 도네페질 염을 포함하지 않는 접착제 제제로부터 제조된다. 피부 접촉 접착제 층과 직접 접촉하는 것은 중간층(58)이다. 중간층은, 예를 들어, 부직 폴리에스테르 물질 또는 약물 속도-제어막, 예컨대 미소다공성 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌일 수 있다. 중간층은 반대측, 피부-대면측 (즉 피부 접촉 접착제 층(56)과 접촉하는) 및 환경 대면측을 가진다. 중간층의 환경 대면측은 약물 저장소(60)이다. 약물 저장소는 도네페질 HCl과 알칼리성 염을 포함한다. 이러한 구성요소들은 피부에 시스템이 적용된 후에 사용자에게 전달되는 약물 저장소에서의 도네페질 염기를 생성하기 위하여 제자리에서 반응한다. 약물 저장소 층과 접촉하는 것은 제 1 지지층(62)이고, 제 1 지지층과 접촉하는 것은 선택적인 접착제 오버레이(64)이다. 선택적인 제 2 지지층(66)은 접착제 오버레이 및 환경과 접촉한다. 한 구체예에서, 선택적 접착제 오버레이(64)는 2개의 상이한 접착제 층 - 예를 들어 가교결합된 폴리비닐피롤리돈이 있거나 없는, 폴리아이소부틸렌과 폴리부텐의 제 1층, 및 아크릴계 접착제의 제 2층으로 구성된다. 다른 구체예에서, 선택적 접착제 오버레이(64)는 아크릴레이트 접착제의 단일 층으로 구성된다.

[0093] 따라서, 한 구체예에서 도네페질 염기의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템이 제공된다. 시스템은 외부 환경에 대한 피부 대면측으로부터 연속적으로, 시스템을 사용자의 피부에 부착시키기 위한 피부 접촉 접착제 층을 포함하고, 피부 접촉 접착제 층은 선택적으로, 도네페질 염기 또는 도네페질 염을 포함하지 않는 접착제 제제로부터 제조된다. 피부 접촉 접착제 층과 직접 접촉하는 것은 중간층이다. 중간층의 반대면에는 용매 조성물 및 도네페질 HCl과 알칼리성 염의 반응에 의해 제자리에서 생성딘 도네페질 염기로 구성된 약물 저장소가 있다. 한

구체예에서, 용매 조성물은 트라이에틸 시트레이트, 계면활성제, 침투 강화제 중 한가지 이상을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 용매 조성물은 트라이에틸 시트레이트, 계면활성제, α-하이드록시 산 침투 강화제를 포함한다. 약물 저장소는, 한 구체예에서, 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체일 수 있는 접착제를 포함한다.

[0094] 직물층, 막 또는 타이층으로도 언급되는 중간층은, 한정하는 것은 아니지만, 폴리에스테르, 비닐 아세테이트 중합체 및 공중합체, 폴리에틸렌, 및 그것들의 조합을 포함한 임의의 적합한 물질로 형성될 수 있다. 한 구체예에서, 중간층은 Reemay® (Kavon Filter Products Co.)이란 이름으로 시판되는 필름과 같은 폴리에스테르 섬유의 부직층이다. 구체예들에서, 중간층은 접착제 층으로부터 활성제의 방출 속도에 영향을 주지 않는다. 다른 구체예에서, 중간층은 도네페질 염기를 위한 속도 제어 막이다.

[0095] 한 구체예에서, 중간층은 복수의 기공을 포함하는 미소다공성 막이다. 작업 실시예에서 기술된 것과 같이 제조된 예시적인 경피 시스템에서, 미소다공성 막의 복수의 기공은 용매 조성물을 함유한다. 한 구체예에서, 미소다공성 막의 기공들의 용매 조성물은 약물 저장소 및 접촉 접착제 중 어느 하나 또는 둘 다에 존재하는 용매들 중 하나 이상으로 구성된다. 예를 들어, 미소다공성 막의 기공들에 함유된 예시의 용매 조성물은 트라이에틸 시트레이트, 계면활성제, 및 α-하이드록시 산 침투 강화제 중 하나 이상이다. 다른 예시의 구체예는 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 라우릴 락테이트 중 하나 이상으로 구성된 용매 조성물이다. 한 구체예에서, 용매 조성물은 40 내지 80 중량%의 트라이에틸 시트레이트, 5 내지 40 중량%의 라우릴 락테이트 및 5 내지 25 중량%의 소르비탄 라우레이트를 포함한다. 다른 구체예에서, 용매 조성물은 50 내지 75 중량% 또는 55 내지 70 중량%의 트라이에틸 시트레이트, 10 내지 35 중량% 또는 15 내지 30 중량%의 라우릴 락테이트 및 8 내지 20 중량% 또는 10 내지 15 중량%의 소르비탄 라우레이트를 포함한다. 한 구체예에서, 미소다공성 막의 기공들에 함유된 용매 조성물은 약물 저장소에 존재하는 친수성 용매를 배제한다. 한 구체예에서, 미소다공성 막의 기공들에 함유된 용매 조성물은 글리세린을 배제한다.

[0096] 미소다공성 막은 그것의 기공들이 용매 조성물로 포화되거나, 채워지거나, 또는 부분적으로 채워지도록 용매 조성물로 사전 처리될 수 있다. 미소다공성 막은, 한 구체예에서, 폴리프로필렌 미소다공성 막이고 약 0.001 μm 내지 약 100 μm, 약 1 μm 내지 약 10 μm, 약 0.010 μm 내지 약 0.100 μm, 또는 약 0.040 μm 내지 약 0.050 μm의 범위의 평균 기공 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 평균 기공 크기는 약 0.035 μm, 0.036 μm, 0.037 μm, 0.038 μm, 0.039 μm, 0.040 μm, 0.041 μm, 0.042 μm, 0.043 μm, 0.044 μm, 0.045 μm, 0.046 μm, 0.047 μm, 0.048 μm, 0.049 μm, 또는 0.050 μm일 수 있다. 일부 구체예에서, 미소다공성 막은 약 0.043 μm의 평균 기공 크기를 가진다. 미소다공성 막은, 한 구체예에서, 폴리프로필렌 미소다공성 막이고 약 30% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 45%, 또는 약 40% 내지 약 42% 범위의 기공도를 가진다. 예를 들어, 미소다공성 막은 약 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 또는 50%의 기공도를 가진다.

[0097] **도 1D**의 전달 시스템의 접착제 오버레이는, 한 구체예에서, 폴리아이소부틸렌 및 폴리부텐 혼합물로 구성된다. 다른 구체예에서, 접착제 위층은 제 1층 및 제 2 층으로 구성되며, 제 1층은 폴리아이소부틸렌, 폴리부텐 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 혼합물로 구성되고, 제 2층은 아크릴계 접착제로 구성된다. 폴리아이소부틸렌은 아이소부틸렌 모노머로 구성된 비닐 중합체이다. 폴리부텐은 바람직하게는 1- 및 2-부텐과 소량의 아이소부틸렌의 공중합화에 의해 제조된, 점성의, 비-건조, 액체 중합체이다. 일부 구체예에서, 폴리부텐은 한 구체예에서 약 750 내지 6000 달톤, 바람직하게는 약 900 내지 4000 달톤, 더 바람직하게는 약 900 내지 3000 달톤의 분자량을 가진다. 일부 구체예에서 혼합물은 폴리아이소부틸렌 혼합물에 폴리부텐을 약 40 중량%로 포함한다. 보다 일반적으로, 폴리부텐은 폴리아이소부틸렌 혼합물에 20 내지 50 중량%, 또는 25 내지 45 중량%의 양으로 존재한다. 다른 구체예에서, 접착제 위층은 단일 층이고 단일 층 접착제 오버레이를 형성하는 아크릴레이트 공중합체로 구성된다. 예시적인 아크릴레이트 공중합체는 DuroTak® 387-2052이다.

[0098] 경피 전달 시스템은 접착제 층(들) 아래에 있는, 붙잡아주는 또는 지지해주는 구조적 요소를 제공하는 지지층을 포함한다. 지지층은 당업계에 알려져 있는 임의의 적합한 물질로 형성될 수 있다. 일부 구체예에서, 지지층은 폐쇄성이다. 일부 구체예에서, 지지층은 바람직하게는 습기에 대해 불투과성이거나 실질적으로 불투과성이다. 한 예시적인 구체예에서, 장벽 층은 약 50 g/m^2-1일 미만의 수증기 투과도를 가진다. 일부 구체예에서, 지지층은 바람직하게는 비활성이고 및/또는 활성제를 포함한, 접착제 층의 구성요소들을 흡수하지 않는다. 일부 구체예에서, 지지층은 바람직하게는 지지층을 통한 접착제 층의 구성요소들의 방출을 방지한다. 지지층은 가요성이거나 비가요성일 수 있다. 지지층은 바람직하게는 적어도 부분적으로 가요성이어서 지지층은 패치가 적용되는 피부의 형상에 적어도 부분적으로 순응할 수 있다. 일부 구체예에서, 지지층은 가요성이어서 지지층은 패치가

적용되는 피부 형상에 맞춰지게 된다. 일부 구체예에서, 지지층은 움직임, 예컨대 피부 움직임이 있는 적용 부위에서의 접촉을 유지하기에 충분히 가요성이다. 전형적으로, 지지층에 사용된 물질은 장치가 피부 또는 다른 적용 부위의 윤곽에 맞춰지고 관절 또는 기타 접혀지는 지점에서와 같은 피부 영역에 편안하게 착용되는 것을 가능하게 하여, 정상적으로 기계적 변형력을 받을 때 피부와 장치의 가요성 또는 탄력성의 차이로 인해 피부로부터 장치가 떼어질 가능성이 거의 없거나 없어야 한다.

[0099] 일부 구체예에서, 지지층은 필름, 부직 직물, 직물, 라미네이트, 및 그것들의 조합 중 하나 이상으로 형성된다. 일부 구체예에서, 필름은 하나 이상의 중합체로 구성된 중합체 필름이다. 적합한 중합체는 당업계에 알려져 있고 엘라스토머, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄 및 폴리에테르 아미드를 포함한다. 일부 구체예에서, 지지층은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 다양한 나일론, 폴리프로필렌, 금속처리된 폴리에스테르 필름, 폴리비닐리덴 염화물, 및 알루미늄 호일 중 하나 이상으로 형성된다. 일부 구체예에서, 지지층은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐리덴 염화물 및 폴리에틸렌과 같은 폴리에스테르 중 하나 이상으로 형성된 패브릭이다. 하나의 특정, 그러나 비제한적인 구체예에서, 지지층은 폴리에스테르 필름 라미네이트로 형성된다. 한 특정 폴리에스테르 필름 라미네이트는 SCOTCHPAK™ #9723이란 이름으로 시판되는 라미네이트와 같은 폴리에틸렌 및 폴리에스테르 라미네이트이다.

[0100] 구체예들에서, 장치는 적용 전에 접착제 층을 보호하기 위하여 접착제 층과 적어도 부분적으로 접촉하는 방출 라이너를 포함한다. 방출 라이너는 전형적으로 치료 부위에 장치를 적용하기 전에 제거되는 일회용 층이다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 바람직하게, 활성제를 포함한, 접착체 층의 구성요소들을 흡수하지 않는다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 바람직하게 (활성제를 포함한) 접착제 층의 구성요소들에 대해 불투과성이고 방출 라이너를 통합 접착제 층의 구성요소들의 방출을 방지한다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 필름, 부직 직물, 직물, 라미네이트, 및 그것들의 조합 중 하나 이상으로 형성된다. 일부 구체예에서, 방출 라이너는 실리콘 코팅된 중합체 필름 또는 종이이다. 일부 비제한적인 구체예에서, 방출 라이너는 실리콘 코팅된 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET) 필름, 플루오로카본 필름, 또는 플루오로카본 코팅된 PET 필름이다.

[0101] 장치 및/또는 접착제 매트릭스의 두께 및/또는 크기는 적어도 내구성 및/또는 요구되는 용량을 고려하는 것을 기반으로 당업자에 의해 결정될 수 있다. 장치에 대한 투여 부위는 투여 부위의 이용할 수 있는 크기 및 투여 부위의 사용으로 인한 내구성 고려사항들 (예컨대 움직임을 지지하기 위해 가요성에 대한 필요성)에 영향을 미칠 것이라는 것이 인지될 것이다. 일부 구체예에서, 장치 및/또는 접착제 매트릭스는 약 25 내지 500 μm의 두께를 가진다. 일부 구체예에서, 장치 및/또는 접착제 매트릭스는 약 50 내지 500 μm의 두께를 가진다. 일부 구체예에서, 패치는 약 16 cm^2 내지 225 cm^2의 범위의 크기를 가진다. 본원에서 제공된 두께 및 크기는 단순히 예시적인 것이며 실제 두께 및 또는 크기는 특수한 제제에 대해 필요에 따라 더 얇거나/더 작거나 또는 더 두껍거나/크거나 할 수 있다.

[0102] 경피 전달 시스템의 제조는 기본적으로는 당업자에 의해 이루어지고, 접착제 층들의 각각을 방출 라이너와 같은 적합한 필름 위로 또는 경피 전달 시스템의 또 다른 층 위로 주조 또는 압출하는 단계, 및 필요에 따라 용매 및/또는 휘발성 화합물들을 제거하기 위하여 건조시키는 단계를 포함한다. 경피 전달 시스템의 층들은 최종 시스템을 형성하기 위해 함께 라미네이션될 수 있다.

[0103] 경피 전달 시스템 및 약물 저장소 접착제 매트릭스는 본원에 기술된 구체예들을 예시하기 위하여 제조되었다. 실시예 1 내지 3은 예시적인 조성물 및 전달 시스템을 제시한다. 실시예 1에서 기술된 것과 같이, 경피 전달 시스템은 **도 1A**에 나타낸 것과 같이, 약물 저장소 및 접촉 접착제로 구성되고 약물 저장소와 접촉 접착제 사이에는 속도 제어 막이 위치하고 있다. 고체 모노리스 접착제 저장소 형태의 약물 저장소는 침투 강화제를 포함한 용매 혼합물을 가진 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 접착제를 사용하여 제조되었다. 한 구체예에서, 용매 혼합물은 트라이에틸 시트레이트, 라우릴 락테이트 및 소르비탄 모노라우레이트로 구성된다. 약물 저장소는 도네페질 염기를 제자리 생성하기 위하여 대략 5 중량%의 도네페질 염산염 및 중탄산 나트륨을 함유하였다. 트라이에틸 시트레이트, 라우릴 락테이트 및 에틸 아세테이트와 함께, 동일한 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 접착제로 구성된 접촉 접착제 층이 제조되었다. 약물 저장소로부터 도네페질 염기의 확산성 방출을 제어하기 위한 속도 제어 막이 약물 저장소와 접촉 접착제 사이에 있다.

[0104] 실시예 2 및 3에서 기술되는 것과 같이, 경피 전달 시스템이 제조되었고 중간층에 의해 분리된 접착제 매트릭스 약물 저장소 및 피부 접촉 접착제 층으로 구성되었다. 예시적인 시스템에서 접착제 매트릭스 약물 저장소는 접착제 공중합체 아크릴산/비닐 아세테이트를 포함하였고, 한 실례에서는 추가적으로 가교결합된 폴리비닐피롤리돈을 포함하였다 (실시예 2). 아크릴산/비닐 아세테이트가 침투 강화제, 도네페질 염산염 및 중탄산 나트륨을

포함한 용매 혼합물에 첨가되었다 (이 구체예에서의 용매 혼합물은 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 라우릴 락테이트, 및 글리세린이었다). 피부 접촉 접착제 층은 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체와 함께, 소르비탄 모노라우레이트, 트라이에틸 시트레이트, 및 라우릴 락테이트로 구성되었다. 이러한 예시적인 전달 시스템에서, 접착제 매트릭스 약물 저장소로부터 도네페질 염기의 방출 속도를 제어하기 위한 미소다공성 막이 접착제 매트릭스 약물 저장소와 피부 접촉 접착제 사이에 놓인 속도 제어 막의 한쪽에 라미네이션되었다. 방출 라이너 및 지지막이 최종 전달 시스템을 형성하기 위하여 라미네이션되었다.

[0105] 따라서, 한 구체예에서, 도네페질 HCl과 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 트라이에틸 시트레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 및 글리세린으로 구성된 용매 조성물; 및 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 및 아크릴산/비닐 아세테이트의 공중합체의 중합체성, 접착제 매트릭스를 포함하는 또는 그것들로 본질적으로 구성되는 접착제 매트릭스를 포함하는 조성물이 제공된다.다른 구체예에서, 약 10 내지 25 중량%의 도네페질 HCl과 약 1 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 약 5 내지 15 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 0.5 내지 5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 5 내지 15 중량%의 글리세린; 약 5 내지 25 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 30 내지 50 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체를 포함하는 또는 그것들로 본질적으로 구성되는 조성물이 제공된다. 다른 구체예에서, 약 14 내지 18 중량%의 도네페질 HCl과 약 2 내지 5 중량%의 중탄산 나트륨의 반응에 의해 제자리에서 생성된 도네페질 염기; 약 8 내지 12 중량%의 트라이에틸 시트레이트; 약 1.5 내지 2.5 중량%의 소르비탄 모노라우레이트; 약 9 내지 11 중량%의 글리세린; 약 13 내지 17 중량%의 가교결합된 폴리비닐피롤리돈; 및 약 40 내지 42 중량%의 아크릴레이트-비닐아세테이트 공중합체를 포함하는 또는 그것들로 본질적으로 구성되는 접착제 매트릭스를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0106] 기술된 조성물들은 도네페질의 전신성 전달을 위한 경피 전달 시스템에 사용하기 위해 의도된다. 접착제 조성물은 전신성 흡수를 위해 피부를 통해 전달되는 도네페질의 염기 형태를 제자리에서 생성하기 위하여, 도네페질의 염 형태 및 약염기 (알칼리성 염)를 사용하여 제조된다. 경피 전달 시스템은 또한 약물 저장소에 트라이에틸 시트레이트, 라우릴 락테이트, 글리세린, 소르비탄 라우레이트, 및 에틸 아세테이트 중 하나 이상, 및 피부 접촉 접착제에 에틸 아세테이트를 포함한다. 한 구체예에서, 약물 저장소 및 접촉 접착제는 각각 트라이에틸 시트레이트, 라우릴 락테이트 및 소르비탄 라우레이트 중 하나 이상을 포함한다. 다른 구체예에서, 피부 접촉 접착제는 글리세린을 포함하지 않는다. 다른 구체예에서, 경피 시스템은 약물 저장소 및 접촉 접착제 중 하나에 또는 둘 다에 동일한 용매들 중 하나 이상을 함유하거나, 그것들로 채워지거나 부분적으로 채워진, 또는 그것들로 포화된 복수의 기공을 가진 미소다공성 막을 포함한다. 한 구체예에서, 미소다공성 막의 복수의 기공은 트라이에틸 시트레이트, 라우릴 락테이트 및 소르비탄 라우레이트 중 하나 이상을 포함하는 용매 조성물을 포함한다. 트라이에틸 시트레이트는 약물 저장소, 미소다공성 막의 기공들, 및/또는 접촉 접착제에 약 1 내지 20 중량%, 2 내지 25 중량%, 5 내지 15 중량%, 5 내지 12 중량%, 7 내지 15 중량%, 7 내지 12 중량%, 8 내지 12 중량%, 9 내지 12 중량%, 1 내지 8 중량%, 1 내지 6 중량%, 1 내지 5 중량%, 1.5 내지 5 중량%, 2 내지 5 중량% 또는 2.5 내지 5 중량% 또는 2.5 내지 4.5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 에틸 아세테이트는 약물 저장소, 미소다공성 막의 기공들, 및/또는 접촉 접착제에 약 25 내지 60 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 한 구체예에서, 더 많은 양의 에틸 아세테이트가 접촉 접착제에서보다 약물 저장소에 존재하며, 이때 약물 저장소는 접촉 접착제 층보다 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7 또는 1.8배 더 많은 에틸 아세테이트를 포함한다. 소르비탄 라우레이트는 약물 저장소, 미소다공성 막의 기공들, 및/또는 접촉 접착제에 약 0.01 내지 5 중량% 또는 0.1 내지 5 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 한 구체예에서, 소르비탄 라우레이트는 약물 저장소 및 접촉 접착제에 동일한 양으로 존재한다 (개별적으로 각 층의 총량의 중량/중량 기준임, 예컨대 약물 저장소 층의 중량%의 양은 접촉 접착제 층의 중량%의 양과 동일함). 다른 구체예에서, 약물 저장소, 미소다공성 막의 기공들, 및/또는 접촉 접착제는 약 0.1 내지 10 중량%, 0.5 내지 8 중량% 또는 0.5 내지 7 중량%, 1 내지 7 중량%, 1 내지 5 중량%, 1.5 내지 5 중량%, 2 내지 5 중량%, 2.5 내지 5 중량%, 0.25 내지 5 중량%, 0.5 내지 5 중량% 또는 0.5 내지 4 중량%, 0.5 내지 4.5 중량%의 양으로 라우릴 락테이트를 포함한다. 한 구체예에서, 약물 저장소는 접촉 접착제 층에 존재하는 라우릴 락테이트의 양과 같거나 또는 약 0.5%, 1%, 5 중량%, 10 중량%, 15중량% 또는 20 중량% 이내의 양의 라우릴 락테이트를 포함한다.

[0107] III. 치료 방법

[0108] 본원에 기술된 예시적인 조성물 및 경피 전달 시스템 (또한 경피 장치 또는 장치로도 언급됨)을 기반으로, 도네페질로 적합한 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 구체예들에서, 인지 장애 또는 질병을 치료, 진행을 지연, 발병을 지연, 진행을 둔화, 예방, 차도를 제공, 및 증상을 개선하는 데 유용한, 도네페질을 포함하는 조성물 및

장치가 본원에서 제공된다. 구체예들에서, 도네페질을 포함하는 조성물 및 장치는, 한정하는 것은 아니지만, 사고의 유지, 기억, 말하는 기술뿐만 아니라 인지 장애 또는 질환의 하나 이상의 행동 증상들을 관리 또는 조절하는 것 중 적어도 하나를 포함한 정신 기능을 유지하기 위해 제공된다. 구체예들에서, 인지 장애는 알츠하이머병이다. 특정 구체예에서, 인지 장애는 알츠하이머형 치매이다. 구체예들에서, 도네페질을 포함하는 조성물 및 장치는 경미한, 보통의, 또는 중증의 알츠하이머병을 치료하는 등에 사용하기 위해 제공된다.

[0109] 알츠하이머병은 노인성 치매의 가장 흔한 원인이고 콜린작용성 뉴런의 변성과 관련된 인지 결핍을 특징으로 한다. 알츠하이머는 65세가 넘는 인구의 6 내지 8%, 및 85세를 넘는 인구의 거의 30%가 걸리며 (Sozio *et al.*, *Neurophsychiatric Disease and Treatment*, 2012, 8:361-368), 인지 기능 및 행동 능력의 손실을 포함한다. 알츠하이머병의 원인은 아직 다 해명되지 않았다. 알츠하이머병이 아세틸콜린 (Ach)을 포함한 여러 뇌 신경전달물질의 감소된 수준과 관련이 있기 때문에, 현재의 치료는 콜린에스테라제 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 콜린에스테라제 억제제는 시냅스 틈에서 콜린에스테라제 및/또는 부티릴콜린에스테라제를 억제함으로써 아세틸콜린의 가수분해를 감소시키고, 그것은 아세틸콜린 수준을 증가시켜서 개선된 신경전달을 초래한다 (동일) .

[0110] 본원에 기술된 경피 장치는 활성제의 장기간 사용 및/또는 연속 투여를 위해 설계될 수 있다. FDA는 5 mg, 10 mg, 및 23 mg의 도네페질의 일일 경구 용량을 승인하였다. 경피 장치당 활성제의 총 용량은 장치의 크기 및 접착제 매트릭스 내의 활성제의 부하에 의해 결정될 것이라는 것이 인지될 것이다. 구체예에서, 활성제는 유리 염기 형태의 도네페질이다. 도네페질 염기의 더 낮은 약물 부하가 염 형태 (예컨대 도네페질 염산염)와 비교하여 효과적일 수 있다. 효능을 이루기 위해 더 낮은 약물 부하를 포함하는 능력은 장치 (더 얇은) 및/또는 더 작은 크기에 대한 더 낮은 프로파일을 초래하고, 그것들은 둘 다 불편함을 줄이기 위해 바람직하다. 일부 구체예에서, 경피 장치에 대한 적용 기간은 약 1 내지 10일, 1 내지 7일, 1 내지 5일, 1 내지 2일, 3 내지 10일, 3 내지 7일, 3 내지 5일, 5 내지 10일, 및 5 내지 7일을 포괄적으로 포함한다. 일부 구체예에서, 활성제는 접착제 매트릭스로부터 적용 기간에 걸쳐 연속적인 및/또는 서방형 방출로서 방출된다.

[0111] 도네페질 염기를 대상체에게 경피로 전달하는 방법이 제공된다. 그 방법에서 경피 전달 시스템은 피부에 적용되고, 경피 전달 시스템이 대상체의 피부에 적용될 때, 정상 상태에서 치료제의 경구 투여와 생물학적으로 동등한 작용제 (또는 대사산물)의 전신성 혈중 농도를 제공하기 위하여, 도네페질 염기의 경피 전달이 일어난다. 하기에서 논의되는 것과 같이, 생물학적 동등성은 (a) 경피 전달 시스템으로부터 및 경구 전달을 통해 투여된 치료제의, 0.70 내지 1.43 또는 0.80 내지 1.25의 상대적인 평균 Cmax 및 AUC의 90% 신뢰 구간, 또는 (b) 경피 전달 시스템으로부터 및 경구 전달을 통해 투여된 치료제의, 0.70 내지 1.43 또는 0.80 내지 1.25의 AUC 및 Cmax에 대한 기하하적 평균 비율의 90% 신뢰 구간에 의해 수립된다.

[0112] 생체내에서 (달리 표현하면 동물 또는 인간 대상체에게 투여될 때) 투여 형태의 거동을 평가하기 위해 기본적으로 사용된 표준 PK 매개변수들은 C_{max} (혈장 중의 약물의 피크 농도), T_{max} (피크 약물 농도가 이루어지는 시간) 및 AUC (시간에 대비된 혈장 농도 곡선 아래의 면적)를 포함한다. 이런 매개변수들을 측정하고 평가하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 본원에 기술된 경피 전달 시스템의 바람직한 약물동역학적 프로파일은, 한정하는 것은 아니지만, (1) 투여 후 포유류 대상체의 혈장에서 검정될 때, 동일한 투여량으로 투여된, 약물의 경구로 전달된 또는 정맥내로 전달된 형태의 형태에 대한 C_{max}와 생물학적으로 동등한, 도네페질의 경피 전달된 형태에 대한 C_{max}; 및/또는 (2) 투여 후 포유류 대상체의 혈장에서 검정될 때, 동일한 투여량으로 투여된, 약물의 경구 전달된 또는 정맥내 전달된 형태의 AUC와 바람직하게 생물학적으로 동등한, 도네페질의 경피 전달된 형태에 대한 AUC; 및/또는 (3) 투여 후 포유류 대상체의 혈장에서 검정될 때, 동일한 투여량으로 투여된, 약물의 경구 전달된 또는 정맥내 전달된 형태에 대한 T_{max}의 약 80 내지 125% 내에 있는, 도네페질의 경피 전달된 형태에 대한 T_{max}를 포함한다. 바람직하게 경피 전달 시스템은 선행 단락의 특징 (1), (2) 및 (3) 중 둘 이상의 조합을 가지는 PK 프로파일을 나타낸다. 바람직하게 경피 전달 시스템은 특징 (1) 및 (2) 중 하나 또는 둘 다를 가지는 PK 프로파일을 나타낸다.

[0113] 의약품 개발 분야에서, 용어 "생물학적 동등성"은 당업자에 의해 쉽게 인지되고 인정될 것이다. 다양한 규제 기관이 두 약물이 생물학적으로 동등한지 아닌지를 평가하기 위한 엄격한 기준 및 테스트를 가진다. 이러한 기준 및 테스트는 통상적으로 제약 산업 전반에 걸쳐 사용되고 생물학적 동등성의 평가는 한 제품의 특성 및 성능이 다른 제품의 그것들과 비교되는 약물 개발 프로그램에서 활성의 표준 형태로서 인지된다. 실제로 특정 유형의 제품 (예컨대 FDA의 "약칭 신약 적용" 과정하에 평가된 제품)을 판매하기 위한 승인을 요청할 때, 후속(follow-on) 제품이 기준 제품에 대해 생물학적으로 동등한 것으로 보이는 것이 필요조건이다.

[0114] 한 구체예에서, 방법은, 특히 미국 식품의약국 및 상응하는 유럽 규제 기관 (EMEA)에 의해 제공된 C_{max} 및 AUC 가이드라인에 의해 정의되는 것과 같이, 또한 금식된 상태의 대상체에 대한 작용제 (염기 또는 염 형태의)의 경구 또는 정맥내 투여와 생물학적으로 동등한, 금식 상태의 대상체에게 도네페질 염기를 포함하는 경피 전달 시스템을 제공하는 단계 및/또는 투여하는 단계를 망라한다. 다른 구체예에서, 방법은 또한 비금식 또는 섭식 상태에서 대상체에 대한 작용제(염기 또는 염 형태의)의 경구 또는 정맥내 투여와 생물학적으로 동등한, 금식 상태의 대상체에게 도네페질 염기를 포함하는 경피 전달 시스템을 제공하는 단계 및/또는 투여하는 단계를 망라한다. 미국 FDA 및 유럽의 EMEA 가이드라인 하에서, 만약 AUC 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰 구간 (CI)이 0.80 내지 1.25에 있으면 (T_{max} 척도는 규제 목적에 대한 생물학적 동등성과는 관련이 없음), 두 제품 또는 방법은 생물학적으로 동등하다. 유럽 EMEA는 이전에는 상이한 표준을 사용하였는데, 그것은 AUC에 대해서는 0.80 내지 1.25의 90% CI, 및 C_{max}에 대해서는 0.70 내지 1.43의 90% CI를 요구하였다. C_{max} 및 AUC를 측정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0115] 실시예 1에 따라 제조된 경피 전달 시스템은 실시예 4에서 기술된 것과 같이, 도네페질의 전신성 전달에 대해 생체내에서 테스트되었다. 이런 생체내 연구에서, 6명의 인간 대상체가 그들의 피부에 적용된 경피 전달 시스템으로 치료를 받았고, 1주 동안 부착한 후에 제거되었다. 6명의 인간 대상체의 다른 그룹은 제 1일 및 제 7 연구일에 취한 5 mg의 용량으로, 경구 투여된 도네페질 (ARICPET®)로 치료되었다. 혈액 샘플이 대상체로부터 취해졌고 도네페질의 혈장 농도가 측정되었다. 그 결과는 **도 2A 내지 2B**에 도시된다.

[0116] **도 2A**는 도네페질 경피 전달 시스템으로 1주 동안 (원형), 또는 제 1일 및 제 7일에 경구로 투여된 5 mg의 도네페질로 (삼각형) 치료된 인간 대상체에서, ng/mL로 나타낸, 도네페질의 평균 혈장 농도를 도시한다. 도네페질 경피 전달 시스템은 유사한 용량의 도네페질의 경구 전달로부터 제공된 혈장 농도와 유사한 혈장 농도를 제공하였다. 따라서, 한 구체예에서, 도네페질을 경피적으로 투여하는 방법은 도네페질의 경구 투여에 의해 얻어진 약물동역학 프로파일에 생물학적으로 동등한 약물동역학 프로파일을 제공하는 경피 전달 시스템을 투여함으로써 제공된다.

[0117] **도 2B**는 5 mg의 도네페질 정제의 경구 투여 후 (삼각형) 및 도네페질 경피 전달 시스템의 제거 후 (원형) 24시간 내에 도 2A로부터의 데이터 지점을 근접하여 보여주는 그래프이다. 경피 전달 시스템은 그것의 제거 후 24시간 동안, 경구 투여 후 24시간 내에 관찰된 것과 유사하게, 지속적인, 일정한 도네페질 혈장 농도를 제공한다.

[0118] **도 3**은 1주 동안 10 mg/일을 투여하기 위해 설계된 경피 전달 시스템으로 28일 (4주) 치료 기간의 마지막 주의 (실선), 및 도네페질의 10 mg의 일일 경구용 정제로 28일 기간에 걸친 (파선), ng/mL로 나타낸, 도네페질의 예상된 평균 혈장 농도를 보여주는 그래프를 도시한다. 경구 투여로부터 유발된 혈장 변동은 경피 시스템에 의해 제거되는데, 이때 새로운 패치가 매주 적용되고 일정한 혈장 농도가 치료 기간에 걸쳐 유지된다. 경피 전달 시스템은 지속적인 기간 (예컨대 3일, 5일, 7일, 14일) 동안 도네페질의 일정한 혈장 농도를 제공하며, 이때 혈장 농도는 도네페질의 유사한 일일 용량의 매일 경구 투여로 이루어진 혈장 농도와 본질적으로 같거나 약 10%, 15%, 20% 또는 30% 내에 있다.

[0119] 실시예 4에서의 연구를 다시 참조하면, 도네페질 경피 전달 시스템으로 1주 동안 치료된 6명의 대상체가 그들의 피부로부터 전달 시스템이 제거된 후 여러날 동안 피부 자극의 신호에 대해 모니터링되었다. **도 4**는 그룹에서 6명의 대상체의 수 및 전달 시스템의 제거 후의 기간에 관찰된 피부 자극을 보여주는 막대 그래프로, 여기서 흰색 막대는 피부 자극이 없는 것을 나타내며 무늬로 채워진 막대는 가벼운 피부 자극을 나타낸다. 전달 시스템은 제거 후 기간에 피부 자극이 없거나 가벼운 피부 자극을 초래하였고, 임의의 가벼운 자극은 하루 또는 이틀에 해소되었다.

[0120] 다른 연구에서, 인간 대상체가 매일 1회 용량으로 10 mg으로 경구 투여된 도네페질과 생물학적으로 동등한 도네페질의 양을 전신적으로 전달하기 위하여 설계된 경피 전달 시스템으로 치료되었다. 2가지 경로의 전달에 대해 예상된 약물동역학적 매개변수들인 Cmax, AUC 및 Cmin이 하기 표 1에서 비교된다.

표 1

[0121] **예상된 약물동역학적 매개변수들**

정상 상태에서의 PK 매개변수들	주 1회 경피 전달 시스템	10 mg 경구용 도네페질, 매일 1회	기하학적 평균 비율 (경피:경구)
기하학적 평균 C_{max} (ng/ml)	40.6	45.6	0.890
기하학적 평균 C_{min} (ng/ml)	34.2	30.8	1.110
기하학적 평균 AUC_{week} (ng-hr/ml)	6367	6165*	1.033

[0122] 따라서, 한 구체예에서, 도네페질 염기를 대상체에게 전달하는 방법이 제공된다. 그 방법은 도네페질로 구성된 경피 전달 시스템을 제공하는 단계, 및 경피 전달 시스템을 대상체의 피부에 투여하거나 투여를 지시하는 단계를 포함한다. 방법은 치료제의 경구 투여와 생물학적으로 동등한 도네페질의 경피 전달을 이루며, 이때 생물학적 동등성은 (a) 경피 전달 시스템으로부터 및 경구 전달을 통해 투여된 치료제의, 0.70 내지 1.43 또는 0.80 내지 1.25의 상대적인 평균 Cmax 및 AUC의 90% 신뢰 구간, 또는 (b) 경피 전달 시스템으로부터 및 경구 전달을 통해 투여된 치료제의, 0.70 내지 1.43 또는 0.80 내지 1.25의 AUC 및 Cmax에 대한 기하하적 평균 비율의 90% 신뢰 구간에 의해 수립된다.실시예 5는 인간 대상체에 대해 수행된 연구를 기술하는데, 도네페질을 포함하는 경피 패티가 연구되었고 경구 투여된 도네페질과 비교되었다. 이 연구에서, 환자들은 매일 1회 경구 도네페질(ARICEPT®)과 도네페질 경피 패치 제제의 정상 상태 약물동역학 프로파일들을 비교하는 6개월의 3-기, 무작위 교차 연구에 참여하는 것으로 등록되었다. 경피 패치는 두가지 크기, 즉 A와 B로 제공되었고, 경피 패치들은 표면적을 제외하고는 모든 측면에서 동일하였다. 연구 중에, 각 치료군 (treatment arm)의 참여자들은 1주는 5 mg/일의 도네페질을 받은 후, 4주는 두가지 크기의 주 1회 경피 패치로부터 (치료군 1 및 치료군 2) 또는 경구로 (치료군 3) 전달된 10 mg/일의 도네페질을 받았다. 약물동역학 측정치는, 혈장 농도가 정상 수준에 도달한 때인, 10 mg/일 치료의 제 4주 중에 평가되었다. 경피 치료를 받은 대상체들에 대한 혈액 샘플이 약물동역학을 측정하기 위하여 제 4주 내내 매일 채집되었다. 경구용 도네페질을 받은 대상체들은 약물동역학을 측정하기 위하여 제 4주의 마지막 날에 채혈되었다. 도네페질의 평균 혈장 농도가, 연구의 제 5주의 각각의 날에 대해, ng/mL로, **도 5A**에 도시되는데, 도면에서 실선은 더 작은 표면적을 가진 경피 패치에 해당하고 파선은 더 큰 표면적을 가진 경피 패치에 해당한다. 6 내지 7일의 두꺼운, 진한 선은 경구 도네페질을 받은 대상체들에 대한 평균 혈장 농도를 나타내고, 점선은 경구 치료에 대한 예상된 매일 혈장 농도를 나타낸다. 경피 패치로 치료된 대상체에서 도네페질의 평균 혈장 농도는 도네페질로 경구 치료된 대상체에서 도네페질의 혈장 농도와 생물학적으로 동등하였다. 더 큰 및 더 작은 경피 패치들은 용량 비례를 나타냈다. 하기 표 2는 연구에서 사용된 더 작은 표면적의 경피 패치의 생물학적 동등성 평가에서의 주요 약물동역학 매개변수들을 나타낸다.

표 2

[0123]

일차 약물동역학 매개변수	더 작은 패치 대 경구 용량의 기하학적 평균 비율 (%)	생물학적 동등성 한계 (표적 80 내지 125%)
AUC (ng-hr/mL)	104.7%	95.2 내지 115.2
$Cmax_{ss}$ (ng/mL)	91.6%	83.1 내지 100.8

[0124] 도 5A와 관련하여 상기 언급된 임상 연구에서 대상체들에 의해 보고된 메스꺼움, 구토 및 설사의 위장 관련 부작용은 **도 5B**에 도시된다. 더 작은 크기의 경피 패치 (파선이 채워진 막대) 및 더 큰 크기의 경피 패치 (수직선이 채워진 막대)로 치료된 대상체들은 경구용 (수평선이 채워진 막대) 도네페질로 치료된 대상체들보다 더 낮은 메스꺼움, 구토 및 설사의 발생율을 나타냈다. 메스꺼움을 겪는 대상체들의 수는 10 mg/일의 도네페질이 경구 대비 경피적으로 투여되었을 때 4배 더 낮았다. 설사를 겪는 대상체들의 수는 10 mg/일의 도네페질이 경구 대비 경피적으로 투여되었을 때 2배 더 낮았다.따라서, 한 구체예에서, 도네페질을 대상체에게 전달하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 조성물은 대상체의 피부에 적용될 때, 정상 상태에서 도네페질의 경구 투여와 생물학적으로 동등한, 및/또는 동일한 용량의 도네페질로 경구로 치료된 (즉, 경구로 제공된 용량을 경피로 제공된 용량과 동일하여서, 대상체들은 경구로 또는 경피로 제공되는 동일한 용량의 도네페질로 치료됨) 대상체들보다 2배, 3배, 4배, 또는 5배 더 낮은 위장 관련 부작용의 수를 제공하는 도네페질의 혈장 농도를 이루기 위한 도네페질의 경피 전달을 제공한다. 한 구체예에서, 위장 관련 부작용의 수는 동일한 용량의 도네페질로 경구 치료된 대상체들보다 2 내지 5배, 2 내지 4배, 및 2 내지 4배 더 낮고, 다른 구체예에서, 위장 관련 부작용의 수는 동일한 용

량의 도네페질로 경구 치료된 대상체들보다 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 또는 적어도 약 5배 더 낮다. 한 구체예에서, 도네페질의 전달은 알츠하이머병의 치료를 위한 것이다.

[0125] IV. 실시예

[0126] 다음의 실시예들은 본질상 예시적인 것이며 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않았다.

[0127] 실시예 1

[0128] 도네페질 경피 전달 시스템

[0129] 도네페질을 포함하는 경피 전달 시스템을 다음과 같이 제조하였다.

[0130] 약물 저장소의 제조: 1.20 그램의 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)를 6.00 g의 트라이에틸 시트레이트에 용해시키고 1.80 그램의 라우릴 락테이트 및 89.69 그램의 에틸 아세테이트와 혼합하였다. 6.00 그램의 글리세린을 첨가하고 혼합하였다. 9.00 그램의 도네페질 염산염 및 1.82 그램의 중탄산 나트륨을 혼합물에 첨가하고 분산시켰다. 그런 후 12.00 그램의 가교결합된, 미분화된 폴리비닐피롤리돈 (Kollidon® CL-M)을 첨가하고 혼합물을 균질화하였다. 균질화된 약물 분산액에, 43.93 그램의 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (Duro-Tak® 387-2287, 고체 함량 50.5%)를 첨가하고 잘 혼합하였다. 습식 접착 제제를 방출 라이너 상에 코팅하고 실험실 코팅기 (Werner Mathis)를 사용하여 건조시켜서 12 mg/cm^{2}의 건조 코트 중량을 얻었다.

[0131] 접촉 접착제의 제조: 0.60 그램의 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)를 3.0 그램의 트라이에틸 시트레이트에 용해시키고 0.9 그램의 라우릴 락테이트, 25.45 그램의 에틸 아세테이트 및 1.34 그램의 아이소프로필 알코올과 혼합하였다. 그런 후 6.00 그램의 가교결합된, 미분화된 폴리비닐피롤리돈 (Kollidon® CL-M)을 첨가하고 혼합물을 균질화하였다. 균질화된 혼합물에 38.61 그램의 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (Duro-Tak® 387-2287, 고체 함량 50.5%)를 첨가하고 잘 혼합하였다. 습식 접착성 제제를 방출 라이너 상에 코팅하고 건조시켜서 5 mg/cm^{2}의 건조 코트 중량을 얻었다.

[0132] 라미네이션 및 다이 컷팅: 속도 제어 막 (CELGARD® 2400 또는 Reemay® 2250)을 약물 저장소의 접착면에 라미네이션하였다. 그런 후 접촉 접착제를 약물 저장소로 라미네이션된 속도 제어 막의 상부에 라미네이션하였다. 약물 저장소쪽의 방출 라이너를 교체하고 지지 필름으로 라미네이션하였다. 최종 5개 층의 라미네이트를 경피 패치들로 다이 컷팅하였다.

[0133] 경피 전달 시스템의 구성요소들의 중량 백분율을 하기 표 1.1에 나타낸다.

표 1.1

[0134]

성분	약물 저장소 중의 중량%	접촉 접착제 중의 중량%	전달 시스템 중의 총 중량%
도네페질 HCl	5.2%	-	3.6%
중탄산 나트륨	1.1%	-	0.74%
소르비탄 모노라우레이트 (Span® 20)	0.7%	0.8%	0.73%
트라이에틸 시트레이트	3.5%	3.9%	3.6%
라우릴 락테이트	1.05%	1.2%	1.1%
에틸 아세테이트	52.3%	33.5%	46.6%
글리세린	3.5%	-	2.4%
가교결합된, 미분화된 폴리비닐피롤리돈 (Kollidon® CL-M)	7.0%	7.9%	7.3%
아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (Duro-Tak® 387-2287)	25.6%	50.9%	33.4%
아이소프로필 알코올	-	1.8%	0.54%

[0135] 실시예 2

[0136] 도네페질 경피 전달 시스템

[0137] 도네페질을 포함하는 경피 전달 시스템을 다음과 같이 제조하였다.

[0138] 약물 저장소의 제조: 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)를 트라이에틸 시트레이트에 용해시키고 라우릴 락테이트와 혼합하였다. 글리세롤을 첨가하고 혼합하였다. 도네페질 염산염 및 중탄산 나트륨을 혼합물에 첨가하고 분산시켰다. 그런 후 가교결합된, 미분화된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M)을 첨가하고 혼합물을 균질화하였다. 균질화된 약물 분산액에, 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (DURO-TAK® 387-2287, 고체 함량 50.5%)를 첨가하고 잘 혼합하였다. 습식 접착성 제제를 방출 라이너 상에 코팅하고 실험실 코팅기 (Werner Mathis)를 사용하여 건조시켰다.

[0139] 접촉 접착제의 제조: 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)를 트라이에틸 시트레이트에 용해시키고 라우릴 락테이트와 혼합하였다. 가교결합된, 미분화된 폴리비닐피롤리돈 (Kollidon® CL-M)을 첨가하고 혼합물을 균질화하였다. 균질화된 혼합물에 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (DURO-TAK® 387-2287, 고체 함량 50.5%)를 첨가하고 잘 혼합하였다. 습식 접착성 제제를 방출 라이너 상에 코팅하고 건조시켰다.

[0140] 라미네이션 및 다이 컷팅: 폴리프로필렌 미소다공성 막 (Celgard® 2400)을, 용매 혼합물로 막을 포화시키기 위하여 소르비탄 모노라우레이트, 트라이에틸 시트레이트 및 라우릴 락테이트의 용매 혼합물로 코팅함으로써 사전처리하였다. 사전처리된 막을 약물 저장소의 접착면에 라미네이션하였다. 그런 후 접촉 접착제를 약물 저장소로 라미네이션된 속도 제어 막의 상부에 라미네이션하였다. 약물 저장소쪽의 방출 라이너를 교체하고 지지 필름으로 라미네이션하였다. 최종 5개 층의 라미네이트를 경피 패치들로 다이 컷팅하였다.

[0141] 경피 전달 시스템의 구성요소들의 중량 백분율을 하기 표 2.1에 나타낸다.

표 2.1

성분	약물 저장소 (건조 제제 % 중량/중량)	접촉 접착제 (건조 제제, % 중량/중량)
도네페질 HCl	16.0	0
중탄산 나트륨	2.6	0
트라이에틸 시트레이트	10.0	10.0
라우릴 락테이트	3.0	3.0
소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)	2.0	2.0
글리세린	10.0	0
PVP-CLM (KOLLIDONE®-CLM)	15.0	20.0
아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (Duro-Tak® 387-2287)	41.4	65.0

[0142]

[0143] 실시예 3

[0144] 도네페질 경피 전달 시스템

[0145] 도네페질을 포함하는 경피 전달 시스템을 다음과 같이 제조하였다.

[0146] 약물 저장소의 제조: 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)를 트라이에틸 시트레이트에 용해시키고 라우릴 락테이트와 혼합하였다. 글리세린을 첨가하고 혼합하였다. 도네페질 염산염을 혼합물에 첨가하고 분산시켰다. 그런 후 훈증 실리카 (AEROSIL® 200 Pharma)를 첨가하고 혼합물을 균질화하였다. 균질화된 약물 분산액에, 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (DURO-TAK® 387-2287, 고체 함량 50.5%) 및 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (EUDRAGIT® EPO)를 첨가하고 잘 혼합하였다. 습식 접착성 제제를 방출 라이너 상에 코팅하고 실험실 코팅기 (Werner Mathis)를 사용하여 건조시켰다.

[0147] 접촉 접착제의 제조: 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)를 트라이에틸 시트레이트에 용해시키고 라우릴 락테이트와 혼합하였다. 가교결합된, 미분화된 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON® CL-M)을 첨가하고 혼합물을 균질화하였다. 균질화된 혼합물에 아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (Duro-Tak® 387-2287, 고체 함량 50.5%)를 첨가하고 잘 혼합하였다. 습식 접착성 제제를 방출 라이너 상에 코팅하고 건조시켰다.

[0148] 라미네이션 및 다이 컷팅: 폴리프로필렌 미소다공성 막 (Celgard® 2400)을, 용매 혼합물로 막을 포화시키기 위하여 소르비탄 모노라우레이트, 트라이에틸 시트레이트 및 라우릴 락테이트의 용매 혼합물로 코팅함으로써 사전처리하였다. 사전처리된 막을 약물 저장소의 접착면에 라미네이션하였다. 그런 후 접촉 접착제를 약물 저장소로 라미네이션된 속도 제어 막의 상부에 라미네이션하였다. 약물 저장소쪽의 방출 라이너를 교체하고 지지 필름으로 라미네이션하였다. 최종 5개 층의 라미네이트를 경피 패치들로 다이 컷팅하였다.

[0149] 경피 전달 시스템의 구성요소들의 중량 백분율을 하기 표 3.1에 나타낸다.

표 3.1

성분	약물 저장소 (건조 제제, % 중량/중량)	접촉 접착제 (건조 제제, % 중량/중량)
도네페질 HCl	25.0	0
다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (EUDRAGIT® EPO)	17.7	0
트라이에틸 시트레이트	10.0	10.0
라우릴 락테이트	6.0	6.0
소르비탄 모노라우레이트 (SPAN® 20)	2.0	2.0
훈증 실리카 (AEROSIL® 200 Pharma)	7.0	0
글리세린	10.0	0
PVP-CLM (KOLLIDONE®-CLM)	0	20.0
아크릴산/비닐 아세테이트 공중합체 (Duro-Tak® 387-2287)	24.3	64.0

[0150]

[0151] 실시예 4

[0152] 도네페질 경피 전달 시스템으로부터의 도네페질의 생체내 투여

[0153] 도네페질을 포함하는 경피 전달 시스템을 실시예 1에서 기술한 것과 같이 제조하였다. 12명 (12)의 인간 대상체를 경피 전달 시스템으로의 치료 (n=6명) 또는 연구의 제 1일 및 제 7일에 5 mg을 투여하는 경구 투여된 도네페질 (ARICPET®)로의 치료 (n=6명)를 위해 두 그룹으로 무작위로 나누었다. 경피 전달 시스템을 피부에 적용하고 1주 동안 부착시킨 후 제거하였다. 혈액 샘플을 경피 전달 시스템으로 치료된 대상체들로부터 매일 채집하였다. 혈액 샘플을 경구 투여된 도네페질로 치료된 그룹에서 제 1일 및 제 7일에 잦은 시간 간격으로 채집하고, 다시 제 8일, 제 10일, 제 12일, 및 제 14일에 채집하였다. 치료 그룹들에서 도네페질의 평균 혈장 농도를 **도 2A 내지 2B**에 도시한다.

[0154] 실시예 5

[0155] 도네페질 경피 전달 시스템으로부터의 도네페질의 생체내 투여

[0156] 도네페질을 포함하는 경피 전달 시스템을 실시예 2에서 기술한 대로 제조하였다. 환자들을 등록시키고 5주 치료 연구에 대해 3개의 치료군(treatment arm)으로 무작위로 나누었다. 치료군 1의 환자들 (n=52명) 및 치료군 2의 환자들 (n=51명)을 실시예 2의 경피 시스템으로 치료하는데, 치료군 1의 환자들은 치료군 2의 환자들 (패치 B)보다 더 작은 표면적을 가진 패치 (패치 A)를 부착하였다. 크기 위해, 패치 A와 패치 B는 동일하였다. 연구의 제 1주에, 치료군 1 및 치료군 2의 환자들은 주 1회 패치로부터 5 mg의 도네페질을 전달받도록 설계된 패치를 부착하였다. 처음 7일 기간이 지난 후, 환자들에게는 1일당 10 mg의 도네페질을 전달하기 위하여 7일 동안 부착되도록 설계된 경피 시스템 (주 1회 경피 패치)이 제공되었는데, 패치 A는 패치 B와 단지 표면적만이 상이하였다. 경피 시스템을 4주 동안 매주 교체하였다. 치료군 3의 환자들 (n=54명)은 7일 동안 5 mg의 도네페질 (ARICEPT)의 일일 경구 용량으로 치료하고 이어서 4주 동안 매일 1회 10 mg의 도네페질 (ARICEPT)로 치료하였다.

[0157] 치료군 1 및 치료군 2의 대상체들에 대해, 혈액 샘플을 혈장 농도가 정상 상태에 있을 때, 10 mg 수준으로 투약하는 제 4주 동안 매일 채집하였다. 치료군 3의 대상체들에 대해, 혈액 샘플을 10 mg/일로 투약하는 제 4주의 마지막 날에 채집하였다. 10 mg 투약의 제 4주에 치료군들에 대한 도네페질의 평균 혈장 농도를 **도 5A**에 도시하는데, 도면에는 경피 패치 A (더 작은 표면적, 실선), 경피 패치 B (더 큰 표면적, 파선)로부터 경피로 투여된

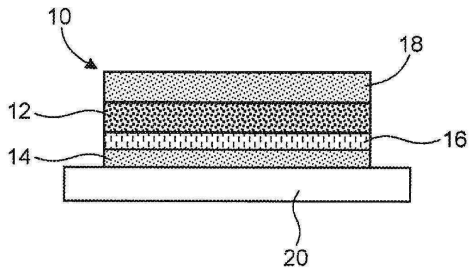
도네페질 및 경구 도네페질 (6 내지 7일에 두꺼운, 진한 선)로 치료된 대상체들이 도시되며, 경구 치료에 대한 예상된 매일 혈장 농도를 보여주는 점선도 함께 도시된다.

[0158] 도 5B는 임상 연구의 대상체들에 의해 기록된 위장 관련 부작용 (메스꺼움, 구토 및 설사)의 수를 나타내는 막대 그래프를 도시하는데, 파선으로 채워진 막대는 주마다 더 작은 크기의 경피 패치로 치료된 대상체에 해당하고, 수직선으로 채워진 막대는 주마다 더 큰 크기의 경피 패치로 치료된 대상체에 해당하며, 수평선으로 채워진 막대는 경구용 도네페질로 치료된 대상체에 해당한다.

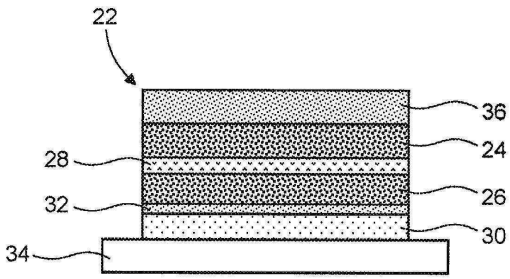
[0159] 다수의 예시적인 측면 및 구체예들이 상기에서 논의된 한편으로, 당업자들은 그것들의 특정 변형, 순열, 첨가 및 하위 조합을 인지할 것이다. 그러므로 다음의 첨부된 청구범위 및 이하 도입되는 청구범위는 모든 그러한 변형, 순열, 첨가 및 하위조합을, 그것들의 진정한 사상 및 범주 내에 있는 것으로서 포함하는 것으로 해석되는 것으로 의도된다.

도면

도면1ab

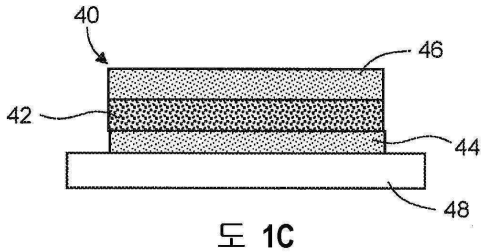


도 1A

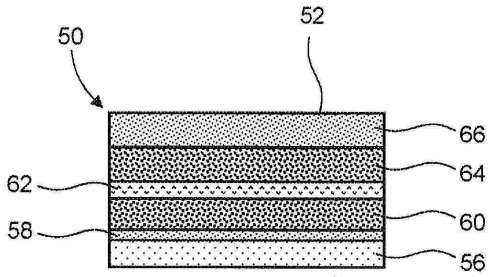


도 1B

도면1cd

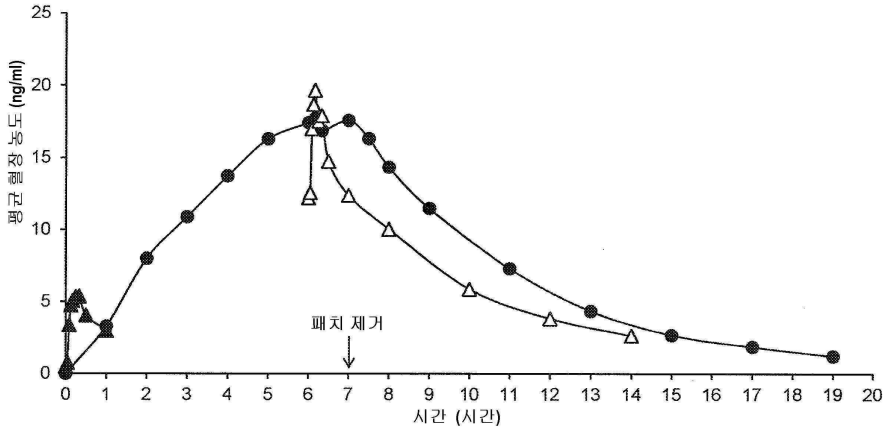


도 1C



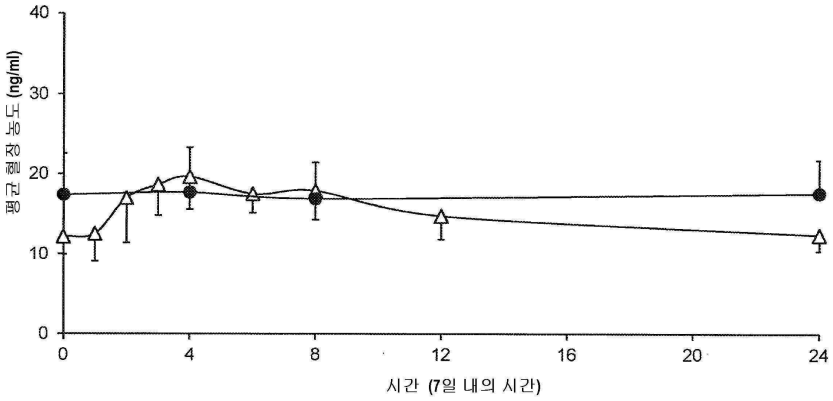
도 1D

도면2a



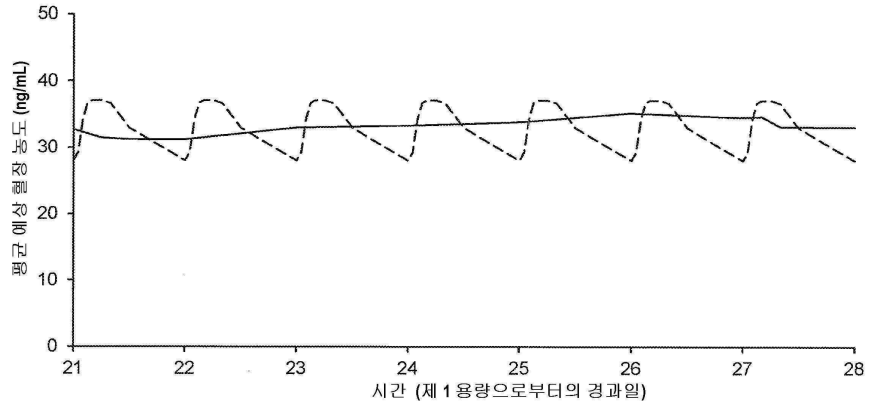
도 2A

도면2b



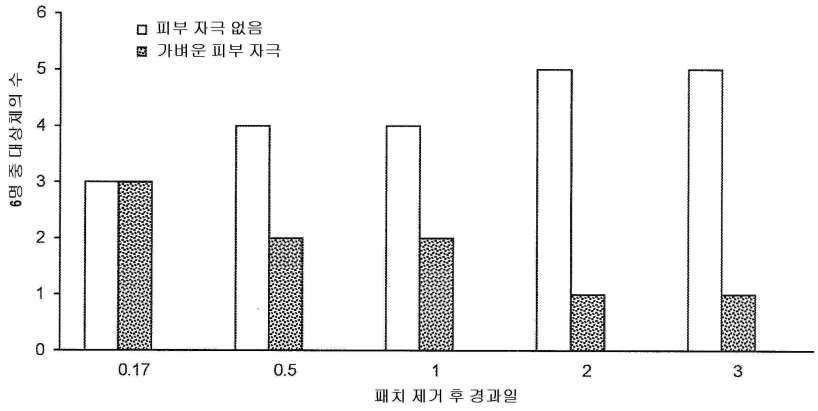
도 2B

도면3



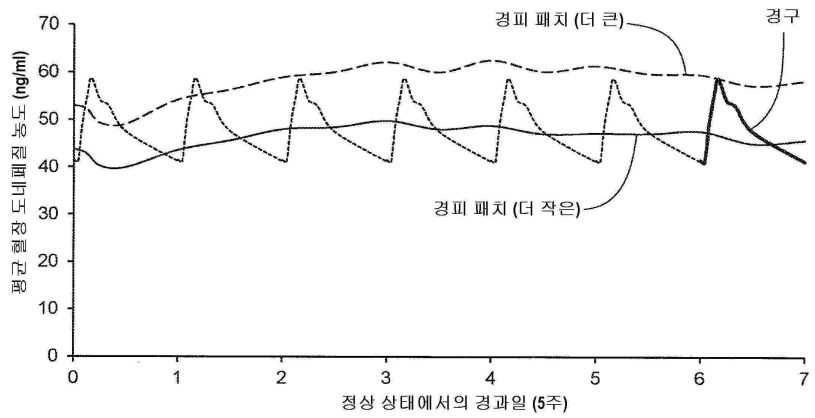
도 3

도면4



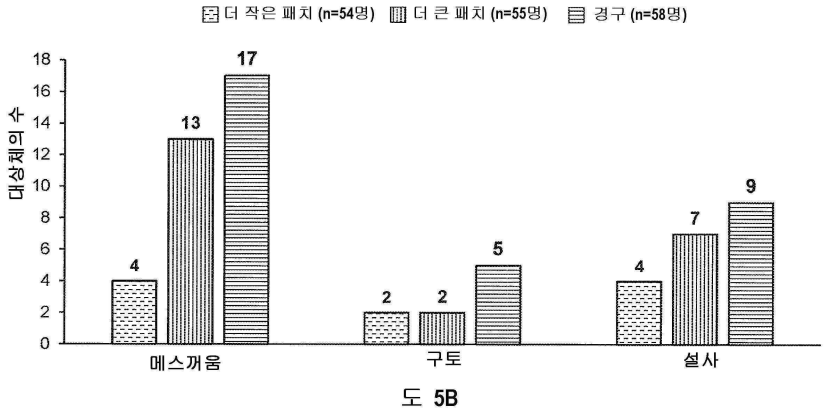
도 4

도면5a



도 5A

도면5b



도 5B