



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0059161
 (43) 공개일자 2007년06월11일

(21) 출원번호 10-2007-7008896

(22) 출원일자 2007년04월19일
 심사청구일자 2007년06월01일
 번역문 제출일자 2007년04월19일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2005/001521 (87) 국제공개번호 WO 2006/032202
 국제출원일자 2005년09월21일 국제공개일자 2006년03월30일

(30) 우선권주장 200410077961.9 2004년09월21일 중국(CN)

(71) 출원인 산동 루예 파마슈티칼 컴파니 리미티드
 중국 산동 프로빈스 264003 얀타이 시티 라이샨 디스트릭트 바오유안 로드 넘버 9

(72) 발명자 장 루펑
 중국 후난 412000 주조우 씨티 허탕 디스트릭트 동팡 후아위엔넘버6-105

(74) 대리인 리엔폭특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 도파민 수용체 효능제를 함유하는 장시간 작용 서방성 제제 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제를 포함하며, 여기에서 서방성 제형 중의 도파민 수용체 효능제의 함량은 5-50 중량%이고 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 양은 50-95 중량%인, 파킨슨 질환 치료를 위한 장시간 작용 서방성 제형에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제를 포함하며, 서방성 제제 중의 도파민 수용체 효능제의 함량은 5-50 중량%이고, 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 함량은 50-95 중량%인, 파킨슨 질환의 치료를 위한 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 도파민 수용체 효능제는 로티고틴(rotigotine), 프라미펙솔(pramipexole), 로피니롤(ropinirole), 페르콜라이드(ergolide), 테르구라이드(terguride), 쿠나콜라이드(quinagolide), 카베르골린(cabergoline), 수마니롤(sumanireole), SLV-308, 아드로콜라이드(adrogolide)(ABT-431), 디냅솔린(Dinapsoline), BAM-1110, 이들의 유도체, 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염, 또는 이들의 둘 이상의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(3-히드록시-부티레이트), 폴리락ton, 폴리안하이드라이드, 폴리(히드록시부티레이트)-co-(히드록시-발레레이트), 폴리프로필렌-글루코오스, 폴리(락트산)-폴리글리콜, 및 폴리(히드록시아세트산)-폴리글리콜으로부터 선택된 하나 또는 이들의 둘 이상의 조합인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 주사 가능한 마이크로스피어, 주사 가능한 겔, 또는 임플란트인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 폴리락트산 및 폴리안하이드라이드로부터 선택된 하나 또는 이들의 둘 이상의 조합인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 특히 5,000-100,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리(락타이드-글리콜라이드)인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 폴리(락타이드-글리콜라이드)에서 락타이드의 글리콜라이드에 대한 중합 비율은 95:5 내지 5:95, 바람직하게는 75:25 내지 25:75인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 주사 가능한 서방성 마이크로스피어이며, 50 내지 200 미크론의 입자 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 9.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 주사 가능한 겔 또는 임플란트이며, 여기에서 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 폴리(락트산) 또는 폴리안하이드라이드, 특히 2,000 내지 1,000,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리(락트산) 또는 폴리안하이드라이드인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제 중의 도파민 수용체 효능제는 고용체 형태(solid-solution state)로 존재하는 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 11.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 도파민 수용체 효능제의 약제학적으로 허용 가능한 염은 활성성분과 무기산, 유기산, 또는 산성 아미노산 간에 형성된 염인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, 상기 무기산은 염산, 황산, 인산, 또는 질산이고; 유기산은 시트르산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 벤조산, 메탄술폰산, 나프탈렌술폰산, 또는 p-톨루엔술폰산이며; 산성 아미노산은 글루탐산 또는 아스파르트산인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

프라미펙솔 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 프라미펙솔의 유리 염기 또는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드이고;

로피니롤 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 로피니롤 유리 염기 또는 로피니롤 하이드로클로라이드이고;

페르골라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 페르골라이드 유리 염기 또는 페르골라이드 메탄술포네이트이고;

카베르골린 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 카베르골린 유리 염기 또는 카베르골린 디포스페이트이고;

테르구라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 테르구라이드 유리 염기 또는 테르구라이드 말레이트이고;

퀴나골라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 퀴나골라이드 유리 염기 또는 퀴나골라이드 하이드로클로라이드이고;

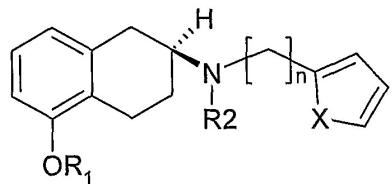
수마니를 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 수마니를 유리 염기 또는 로피니를 말레에이트이고; SLV-308 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 SLV-308 또는 SLV-308 하이드로클로라이드이고; 아드로골라이드(ABT-431) 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 아드로골라이드, 아드로골라이드 하이드로클로라이드, 또는 그 변형체 A-86929이고;

디납솔린 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 디납솔린 또는 디납솔린 하이드로브로마이드이며; BAM-1110 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 BAM-1110 또는 BAM-1110 말레에이트인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 14.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 도파민 수용체 효능제가 하기 일반 화학식 1a에 나타낸 바와 같은 로티고틴 또는 그 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제:

[화학식 1a]



상식 화학식 1a에서,

R₁은 수소 원자, C₁-C₁₀ 알킬아실 또는 아릴아실(바람직하게는 수소 원자, C₂-C₄ 알킬아실 또는 아릴아실)이고; R₂는 수소 원자, C₁-C₁₀ 알킬, 바람직하게는 C₂-C₄ 알킬이고; X는 탄소 원자 또는 질소 원자 또는 산소 원자 또는 황 원자를 나타내고; n은 1 내지 10에서 선택된 정수(바람직하게는 1 내지 3)이며; 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염은 염산, 아세트산, 인산, 황산, 락트산, 또는 시트르산으로 형성된다.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 로티고틴 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 로티고틴, 로티고틴 포르메이트, 로티고틴 아세테이트, 로티고틴 벤조에이트, 로티고틴 부티레이트, 로티고틴 이소-부티레이트, 또는 이들의 염산염인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 16.

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 도파민 수용체 효능제의 함량은 10-40 중량%이고, 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 함량은 60-90 중량%인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 17.

제 1 항 내지 제 8 항, 제 10 항, 및 제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 로티고틴, 그의 유도체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 마이크로스피어이고, 여기에서 로티고틴, 그의 유도체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제 중에서 고용체 상태로 존재하는 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 18.

제 1 항 내지 제 8 항, 제 10 항, 및 제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 로티고틴, 그의 유도체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 마이크로스피어이고, 여기에서 로티고틴, 그의 유도체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 함량은 10-30 중량%이고, 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 함량은 70-90 중량%인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 19.

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 주사 가능한 마이크로스피어이고,

도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제를 유기 용매 중에 용해하는 단계;

유기용매상을 약제학적으로 허용 가능한 수용성 폴리머의 연속적 수상에 주입하여 마이크로스피어를 형성하는 단계, 그런 다음,

유기 용매를 휘발시키는 단계;

여과하여 서방성 마이크로스피어를 획득하는 단계에 의해 제조되고,

상기 유기 용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸아세테이트, 에틸에테르, 또는 이들의 혼합 용매로부터 선택되고, 유기 용매중의 약제학적으로 허용 가능한 분해성 보조제의 함량은 1-30%(w/v)이고, 상기 약제학적으로 허용 가능한 수용성 폴리머는 폴리비닐알콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 소듐 폴리메타크릴레이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 또는 이들의 두 가지 이상의 혼합물이며, 수상 중에 이들의 함량은 0.1-5%(w/v)인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 20.

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 주사 가능한 마이크로스피어이고,

도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제를 유기 용매 중에 용해하는 단계;

상기 용액을 분무 건조하여 마이크로스피어를 획득하는 단계에 의해 제조되고, 상기 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸아세테이트, 디옥산, 에틸에테르, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 빙초산으로부터 선택된 하나 또는 이들의 두 가지 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

청구항 21.

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 주사 가능한 마이크로스피어이고,

도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제를 유기 용매 중에 용해하는 단계;

분무-추출(atomizing-extracting)하여 마이크로스피어를 획득하는 단계에 의해 제조되고, 상기 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸아세테이트, 디옥산, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 빙초산, 벤젠, 톨루엔으로부터 선택된 하나 또는 이들의 두 가지 이상의 혼합물이고, 유기 비용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 프로판올, 석유 에테르, 알칸, 파라핀으로부터 선택된 하나 또는 이들의 두 가지 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제제.

명세서

기술분야

본 발명은 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제형, 특히 도파민 약물의 주사 가능한 서방성 마이크로스피어, 임플란트, 및 주사 가능한 젤, 그리고 그 제조방법, 그리고 도파민 수용체 관련 질환의 치료 또는 보조 치료, 및 파킨슨씨병 또는 파킨슨씨 증후군과 같은 파킨슨성 질환(이하, "파킨슨 질환"이라고 한다)의 치료를 위한 장시간 작용 서방성 의약, 특히 마이크로스피어의 제조를 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

도파민 수용체 효능제는 파킨슨 질환의 치료에 중요한 약물이다. 현재 임상적으로 사용되는 도파민 수용체 효능제로는 로티고틴(rotigotine), 프라미펙솔(pramipexole), 로피니롤(ropinirole), 페르골라이드(ergolide), 테르구라이드(terguride), 퀴나골라이드(quinagolide), 카베르골린(cabergoline), 및 이들의 유도체, 그리고 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 등과 같은 도파민 효능제가 있으며, 임상시험 중인 것으로는 수마니롤(sumanirrole), SLV-308, 아드로골라이드(adrogolide), ABT-431, 디냅솔린(dinapsoline), BAM-1110, 및 이들의 유도체, 그리고 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염 등이 있다.

상기 의약은 일반적으로 임상적으로 경구로 또는 경피로 투여된다. 비록 경구 투여가 편리하다고 할지라도, 진행성 파킨슨 질환 환자는 대개 기억손상이 있어, 약을 복용하는 것을 잊어버리는 경향이 있으며, 그리하면 상태가 악화될 것이다. 또한, 경구 투여 후의 상대적으로 큰 약물 농도의 동요가 부작용을 가중시킬 수 있으며, "점멸현상(on-off 현상)"을 일으킬 수 있으며, 위장관 및 간의 초회통과효과가 생체이용율을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 로티고틴의 생체이용율은 간에서의 초회통과효과로 인해 단지 1-5%이고, 따라서 경구 제형은 적절하지 않다. 반면에, 경피 흡수는 많은 인자에 의해 영향을 받기 때문에, 연고, 플라스틱 등과 같은 통상적인 경피 제형의 경피 흡수는 충분하지 않으며 종종 변화한다. 또한, 경피 제형은 피부의 낮은 투과성에 의해 영향을 받기 때문에, 낮은 흡수율, 낮은 생체이용율, 및 높은 개체간 차이를 갖고, 따라서 그 치료 효과는 특히 중증 파킨슨 질환의 환자에게 제한된다.

주사와 같은 비경구 투여는 초회통과를 피할 수 있지만, 로티고틴 및 프라미펙솔 등은 오직 2 시간의 짧은 반감기를 가지므로, 하루에 여러 번 투여해야 하고, 상대적으로 긴 반감기를 갖는 다른 약물들은 하루 한번 또는 하루에 두 번 투여해야 하므로, 파킨슨 질환 환자를 위한 투여를 거의 용이하게 하지 않는다.

따라서, 바람직하게는 경구로 투여하지 않으면서 근육내 주사 또는 피하 투여하고, 파킨슨 질환 환자의 고통을 가능한 많이 감소시키기 위해 수주, 수개월, 또는 더 오랜 기간 안정한 방출속도를 유지할 수 있는, 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제형을 제공하는 것이 필요하다.

CN 1531428A(WO 2002/015903)은 로티고틴의 데포-형(Depot-form) 타입의 서방성 제제를 개시하고 있으며, 오일 용매 중에 로티고틴 염산을 혼탁시킴으로써 얻어지는 소위 "데포"의 사용은 투여 간격을 하루가 넘도록 연장시켜 주었다. 비록 CN 1531428A가 서방성을 위한 로티고틴의 마이크로파티클 또는 마이크로캡슐(즉, 본 발명의 마이크로스피어)의 제조를 언급한 선행기술 EP 0625069(CN 1090172A)를 인용하고 있다고 할지라도, 그것은 로티고틴의 마이크로캡슐 또는 서방성 마이크로스피어의 성분, 및 그 제법에 대해서는 전혀 개시하고 있지 않다.

일주에 1 회 또는 일주에 2 회, 심지어는 한달에 한번 또는 더 오랜 기간 동안 한번 투여하는 장시간 작용 서방성 제제를 획득하기 위해, 서방성 제형은 그 기간동안 *in vivo*에서 효과적인 혈중약물 농도를 유지하기 위해 장시간동안 *in vivo*에서 약물을 방출하여야 할 뿐만 아니라, 그 제형은 그것이 주사된 후에 현저한 부작용을 일으키지 않아야 한다. 따라서, 활성성분 및 보조성분 모두의 사용 및 양은 일주에 한번 이상, 심지어는 한달에 한번 이상의 투여 간격을 실행하기 위해, 그리고 보다 우수한 치료 효과를 달성하기 위해 염격하게 제한되어야 한다.

CN 1531428A 및 CN 1090172A는 도파민 수용체 효능제 및 그 보조제의 서방성 제형(1 주 또는 2 주의 투여 간격, 심지어는 한달 이상의 투여간격을 갖는 제형)에 대해서는 전혀 개시하고 있지 않으므로, 로티고틴을 포함하는 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제형은 실제로 전혀 알려져 있지 않다.

본 발명의 발명자들은 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성을 실현하기 위해 심도있는 연구를 수행하였으며, 그 결과 생분해성 폴리머를 이용하여 활성성분을 이식함으로써 얻어지는 주사 가능한 서방성 마이크로스피어, 임플란트, 및 주사 가능한 젤이, 근육내 또는 피하로 투여한 후에 수주에서 수개월간 활성성분을 계속적으로 안정적으로 방출할 수 있으며, 한편으로는 높은 생체이용율, 혈중 약물 농도의 낮은 변동(fluctuation), 및 현저히 적어진 투여 빈도를 갖는다는 것을 발견하였다. 전통적인 경구 제형에 비해, 부작용이 감소하였으며, "점멸현상"의 발생 빈도가 감소하였으며, 한편으로는 생체이용율이 현저히 증가되었고, 환자의 순응도가 향상되었으며, 약물의 치료 효과가 최대 정도로 얻어졌다. 이를 기초로, 본 발명을 수행한다.

발명의 상세한 설명

본 발명이 목적은 주사 가능한 마이크로스피어, 주사 가능한 젤 및 임플란트 등과 같은 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제형을 제공하는 것이다. 본 발명에 따르면, 투여 간격이 약 하루 내지 1 주, 2 주, 1 달, 2 달 이상으로 연장되고, 따라서 투여 빈도는 현저히 감소하며, 초회통과효과를 피하게 되고, 생체이용율 및 치료 효과가 증대되고, 그럼으로써 파킨슨 질환 환자의 통증은 현저히 감소하고, 환자의 삶의 질은 향상된다.

본 발명의 목적은 다음과 같은 기술적 해결책에 의해 달성된다.

본 발명은 도파민 수용체 효능제, 특히 로티고틴의 주사 가능한 마이크로스피어, 주사 가능한 젤, 임플란트 등과 같은 장시간 작용 서방성 제형, 특히 주사 가능한 마이크로스피어를 제공하는 것이다.

본 발명은 또한 장시간 작용 서방성 제형을 이용함으로써 파킨슨 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

구체적으로는, 본 발명은 유효한 양의 도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제를 포함하고, 서방성 제형 중의 도파민 수용체 효능제의 중량 함량은 5-50 %이고, 서방성 제형 중의 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 중량 함량은 50-95 %인, 파킨슨 질환의 치료를 위한 장시간 작용 서방성 제형에 관한 것이다.

상기 도파민 수용체 효능제는 로티고틴, 프라미펙솔, 로피니롤, 페르골라이드, 카베르골린, 테르구라이드, 쿠나골라이드, 수마니롤, SLV-308, 아드로골라이드(ABT-431), 디납솔린, 및 BAM-1110, 그리고 이들의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염으로부터 선택된 하나, 또는 이들의 둘 이상의 조합이다.

상기 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(3-히드록시-부티레이트), 폴리락톤, 폴리안하이드라이드, 폴리(히드록시부티레이트)-co-(히드록시-발레레이트), 폴리프로필렌-글루코오스, 폴리(락트산)-폴리글리콜, 및 폴리(히드록시아세트산)-폴리글리콜로부터 선택된 하나 또는 이들의 둘 이상의 조합이다.

상기 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제형은 바람직하게는 주사 가능한 마이크로스피어, 주사 가능한 젤, 임플란트 등이다.

상기 서방성 제형 중에서 상기 도파민 수용체 효능제는 바람직하게는 고용체(solid solution state)의 형태로 존재한다.

상기 장시간 작용 서방성 제형에서, 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제는 바람직하게는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 폴리락트산, 폴리카프롤اكتون, 및 폴리안하이드라이드, 폴리(히드록시부티레이트)-co-(히드록시-발레레이트)로부터 선택되거나 이들의 둘 이상의 조합이며, 보다 바람직하게는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 폴리락트산, 및 폴리안하이드라이드로부터 선택되거나 이들의 둘 이상의 조합이며, 특히 더욱 바람직하게는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 특히 분자량 5,000-100,000 달톤의 폴리(락타이드-글리콜라이드)이다.

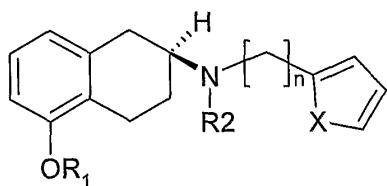
상기 폴리(락타이드-글리콜라이드)에서, 락타이드의 글리콜라이드에 대한 중합 비율은 95:5 내지 5:95, 바람직하게는 75:25 내지 25:75이다.

도파민 수용체 효능제 중에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 활성성분과 무기산, 유기산, 또는 산성 아미노산 간에 형성된 염이며, 상기 무기산은 염산, 황산, 인산, 또는 질산이고; 유기산은 시트르산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 벤조산, 메탄술폰산, 나프톨 술폰산, 또는 p-톨루엔술폰산이며; 산성 아미노산은 글루탐산 또는 아스파르트산 등이다.

보다 구체적으로는, 프라미페솔 또는 그 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 프라미페솔의 유리 염기 또는 프라미페솔 디하이드로클로라이드 등이고; 로피니롤 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 로피니롤 유리 염기 또는 로피니롤 하이드로클로라이드 등이고; 페르골라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 페르콜라이드 유리 염기 또는 페르콜라이드 메탄술포네이트 등이고; 카베르골린 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 카르베골린 유리 염기 또는 카르베골린 디포스포네이트 등이고; 테르구라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 테르구라이드 유리 염기 또는 테르구라이드 말레에이트 등이고; 쿠나콜라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 쿠나콜라이드 유리 염기 또는 쿠나콜라이드 하이드로클로라이드 등이고; 수마니롤 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 수마니롤 유리 염기 또는 수마니롤 말레에이트 등이고; SLV-308 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 SLV-308 유리 염기 또는 SLV-308 하이드로클로라이드 등이고; 아드로콜라이드(ABT-431) 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 아드로콜라이드, 아드로콜라이드 하이드로클로라이드, 또는 그 변형체 A-86929 등이고; 디납솔린 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 디납솔린 또는 디납솔린 하이드로브로마이드 등이며; BAM-1110 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 BAM-1110 또는 BAM-1110 말레에이트 등이다.

상기 도파민 수용체 효능제 중에서, 가장 바람직한 화합물은 하기 일반 화학식 1a에 나타낸 바와 같은 로티고틴 또는 그 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

화학식 1a



상식 화학식 1a에서,

R₁은 수소 원자, C₁-C₁₀ 알킬아실 또는 아릴아실(바람직하게는 수소 원자, C₂-C₄ 알킬아실 또는 아릴아실)이고; R₂는 수소 원자, C₁-C₁₀ 알킬, 바람직하게는 C₂-C₄ 알킬이고; X는 탄소 원자 또는 질소 원자 또는 산소 원자 또는 황 원자를 나타내고; n은 1 내지 10(바람직하게는 1 내지 3)에서 선택된 정수이며; 약제학적으로 허용 가능한 염은 로티고틴의 유리 염기 및 염산, 아세트산, 인산, 황산, 락트산, 또는 시트르산 간에 형성된다. 바람직한 로티고틴 타입 화합물은 로티고틴 아세테이트, 로티고틴 벤조에이트, 로티고틴 프로피오네이트, 로티고틴 부티레이트, 및 로티고틴 이소-부티레이트, 그리고 이들의 염산염이다.

상기 장시간 작용 서방성 제형에서, 도파민 수용체 효능제의 중량 함량은 바람직하게는 10-40 %이고, 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 함량은 60-90 중량%이며; 도파민 수용체 효능제의 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제에 대한 중량 비율은 (10-30):(90-70)이다.

상기 장시간 작용 서방성 제형은 주사 가능한 서방성 마이크로스피어인 경우, 그 입자의 직경은 바람직하게는 50 내지 200 마이크로미터이다. 본 발명의 다른 함량 및 이점은 아래에서 보다 상세하게 설명할 것이다.

본 발명의 실시를 위한 최소의 형태

본 발명의 파킨슨 질환 치료를 위한 장시간 작용 서방성 제형은 유효한 양의 도파민 수용체 효능제 및 적절한 양의 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 폴리머 보조제를 포함하며, 구체적인 예는 주사 가능한 서방성 마이크로스피어, 주사 가능한 젤, 임플란트 등을 포함한다.

명백하게, 상기 주요 성분(즉, 활성성분으로서 도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제) 이외에, 본 발명의 서방성 제형은 용매, 완충제, 등장화제 등과 같은 그러나 본 발명에서 이에 한정되지 않는 제조 및 투여를 위해 필수적인 다른 구성성분을 더 포함할 수 있다. 서방성 제형에 대한 모든 언급된 비율 또는 함량은 활성성분 및 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 총량을 기준으로 한다.

여기에서, 도파민 수용체 효능제는 로티고틴, 프라미펙솔, 로피니롤, 페르골라인, 테르구라이드, 퀴나콜라이드, 수마니롤, SLV-308, 아드로골라이드(ABT-431), 디납솔린, 및 BAM-1110, 그리고 이들의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염에서 선택된 하나, 또는 이들의 둘 이상의 조합이다.

상기 언급된 약제학적으로 허용 가능한 염은 도파민 수용체 억제제와 약제학적으로 허용 가능한 산, 특히 무기산, 유기산, 또는 산성 아미노산 간에 형성된 염이며, 여기에서 무기산은 염산, 황산, 인산, 또는 질산이고; 유기산은 시트르산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 벤조산, 메탄솔폰산, 나프톨 술폰산, 또는 p-톨루엔솔폰산이며; 산성 아미노산은 글루탐산 또는 아스파르트산 등이다.

본 발명에서, 프라미펙솔 또는 그 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 EP186087 및 US4886812에 개시된 관련 화합물 및 다른 문헌에 개시된 다른 개선된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이며, 바람직하게는 프라미펙솔의 유리 염기 또는 프라미펙솔 디하이드로클로라이드 등이다.

로피니롤 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 US4452808에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 로피니롤 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염이며, 바람직하게는 로피니롤의 유리 염기 또는 로피니롤 하이드로클로라이드 등이다.

페르골라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 US4166182에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 페르골라이드 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 페르골라이드의 유리 염기 또는 페르골라이드 메탄솔포네이트 등이다.

카베르골린 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 US4526892 및 EP888243에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 카베르골린 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 카베르골린의 유리 염기 또는 카베르골린 디포스포네이트 등이다.

테르구라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 US3953454 및 DE3001752에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 다른 테르구라이드 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 테르구라이드의 유리 염기 또는 테르구라이드 말레에이트 등이다.

퀴나콜라이드 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 US4565818 및 EP77754에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 퀴나콜라이드 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 퀴나콜라이드의 유리 염기 또는 퀴나콜라이드 하이드로클로라이드 등이다.

수마니롤 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 US5478734에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 수마니롤 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 수마니롤의 유리 염기 또는 수마니롤 말레에이트 등이다.

SLV-308 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 WO00/29397에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 SLV-308 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 SLV-308의 유리 염기 또는 SLV-308 하이드로클로라이드 등이다.

아드로골라이드(ABT-431) 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 WO9422858에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 아드로골라이드 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 아드로골라이드 유리 염기, 아드로골라이드 하이드로클로라이드, 또는 아드로골라이드의 변형체 A-86929 등이다.

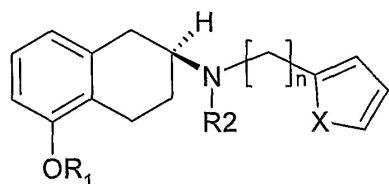
디납솔린 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 WO97/06799에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 디납솔린 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염으로부터 선택된 것이며, 바람직하게는 디납솔린의 유리 염기 또는 디납솔린 하이드로브로마이드 등이다.

BAM-1110 또는 그의 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 US 4713457에 개시된 관련 화합물 또는 다른 문헌에 개시된 BAM-1110 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염이며, 바람직하게는 BAM-1110 유리 염기 또는 BAM-1110 말레에이트 등이다.

본 발명의 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제형에서, 상기 활성성분은 가장 바람직하게는 로티고틴, 즉 로티고틴 화합물, 그의 유도체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염이다.

로티고틴의 구조식은 하기 일반 화학식 1a에 나타낸 바와 같다:

[화학식 1a]



상식 화학식 1a에서,

R₁은 수소 원자, C₁-C₁₀ 알킬아실 또는 아릴아실, 바람직하게는 수소 원자, C₂-C₄ 알킬아실 또는 아릴아실이고; R₂는 수소 원자, C₁-C₁₀ 알킬(바람직하게는 C₁-C₅ 알킬)이고; X는 탄소 원자 또는 질소 원자 또는 산소 원자 또는 황 원자를 나타내고; n은 1 내지 10에서 선택된 정수, 바람직하게는 1 내지 3, 가장 바람직하게는 2이고; 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염은 로티고틴의 유리 염기 및 염산, 아세트산, 인산, 황산, 락트산, 또는 시트르산 간에 형성되고; 바람직한 로티고틴 화합물 및 그의 유도체는 바람직하게는 로티고틴, 로티고틴 아세테이트, 로티고틴 프로페오네이트, 로티고틴 벤조에이트, 뿐만 아니라 로티고틴 부티레이트, 로티고틴 이소-부티레이트, 및 이들의 염산염이며, 특히 하기 표에 나타낸 바와 같은 화합물 (I), (II), (III), 또는 (IV)이다.

화합물	R ₁	R ₂	X	n
I	수소	n-프로필	S	2
II	아세틸	n-프로필	S	2
III	프로페오닐	n-프로필	S	2
IV	벤조일	n-프로필	S	2
V	부틸	n-프로필	S	2
VI	이소-부틸	n-프로필	S	2

화합물 (I)를 명명을 위한 로티고틴의 모핵으로서 이용한다면, 화합물 (II)-(VI)는 로티고틴 아세테이트, 로티고틴 프로페오네이트, 로티고틴 벤조에이트, 로티고틴 부티레이트, 및 로티고틴 이소-부티레이트로서 명명된다. 상기 화합물 중에서, 로티고틴, 즉 화합물 (I)가 가장 바람직한 화합물이며, 그의 약제학적으로 허용 가능한 염은 로티고틴 하이드로클로라이드이다.

본 발명의 장시간 작용 서방성 제형에서의 활성성분은 또한 상기 화합물들 이외에도, 상기 화합물들의 대사체 또는 변환체(프로드럭)일 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리(3-히드록시-부티레이트), 폴리락톤, 폴리안하이드라이드, 폴리(히드록시부티레이트)-co-(히드록시-발레레이트), 폴리프로필렌-글루코오스, 폴리(락트산)-폴리글리콜, 및 폴리(히드록시아세트산)-폴리글리콜으로부터 선택되거나 이들의 둘 이

상의 조합이며, 이들의 분자량은 2,000 내지 1,000,000 달톤이고, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 바람직하게는 폴리(락타이드-글리콜라이드), 폴리락트산, 폴리카프로락톤, 폴리안하이드라이드, 폴리(히드록시-부티레이트)-co-(히드록시-발레레이트) 또는 이들의 둘 이상의 조합이다.

서방성 제형이 주사 가능한 마이크로스피어일 경우, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 보다 바람직하게는 분자량 2,000-100,000 달톤, 보다 바람직하게는 분자량 5,000-50,000의 폴리(락타이드-글리콜라이드)이고, 폴리(락타이드-글리콜라이드)에서 락타이드의 글리콜라이드에 대한 중합 비율은 95:5 내지 5:95의 범위이고, 바람직하게는 75:25 내지 25:75, 가장 바람직하게는 약 50:50이다.

서방성 제형이 주사 가능한 겔 또는 임플란트일 경우, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 폴리머는 바람직하게는 2,000 내지 1,000,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리(락트산) 또는 폴리안하이드라이드이다.

본 발명의 장시간 작용 서방성 제형에서, 서방성 제형 중의 도파민 수용체 효능제의 중량% 함량은 5-50%, 바람직하게는 10-50%, 보다 바람직하게는 10-40%, 가장 바람직하게는 10-30%이고; 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 중량 함량은 50-95%, 바람직하게는 50-90%, 보다 바람직하게는 60-90%, 가장 바람직하게는 70-90%이다.

도파민 수용체 효능제의 중량 함량이 5% 미만일 경우, 혈중 약물 농도는 충분히 높은 수준으로 유지될 수 없으며; 반면에, 중량 함량이 50% 보다 높을 경우, 약물 방출이 불안정할 수 있어 부작용이 일어날 수 있다.

서방성 제형 중의 도파민 수용체 효능제의 함량이 소정의 수준으로 존재할 경우, 이러한 약물은 약제학적으로 허용 가능한 보조제 중에 균질하게 분포하며, 고용체 상태로 존재하고, 이는 약물의 안정적인 방출을 가능하게 한다. 이와는 반대로, 함량이 상대적으로 높을 경우, 약물은 제형 중에 고용체의 상태로 존재하지 않고 약물의 방출이 불안정할 수 있다. 이는 서방성 마이크로스피어에서 더 중요하며, 약물이 마이크로스피어에서 고용체 상태로 존재하지 않는다는 것은 약물의 갑작스런 방출을 일으키는 중요한 기전으로서 여겨진다. 주사 가능한 겔 또는 임플란트와 같은 다른 서방성 제형의 경우, 그들은 마이크로스피어와 같이 혈류와 함께 흐르지 않고 갑작스런 방출을 일으킬 가능성이 더 낮기 때문에, 함량 범위는 적절하게 확대될 수 있으나 50%를 넘어서는 안된다.

이것은 또한 실시예로서 로티고틴 마이크로스피어를 들어 더욱 설명한다. 하기 실시예의 방법에 따라 제조된 서로 다른 함량을 갖는 로티고틴 마이크로스피어 및 대조군으로서 로티고틴 자체에 대한 시차열분석 스펙트럼을 도 1에 나타내었다. 도 1에서 곡선 a는 로티고틴 로드가 30% 미만일 경우 시차열곡선이고, 곡선 b는 로티고틴 로드가 34%일 경우 시차열곡선이고, 곡선 c는 로티고틴 로드가 47%일 경우 얻어지고, 곡선 d는 로티고틴 자체의 시차열곡선이다.

도 1에 따르면, 로티고틴은 결정성 고체이며, 79-80°C의 녹는점을 갖는다(곡선 d 참조). 마이크로스피어에서 약물 로드가 30% 미만일 경우, 로티고틴은 락트산 및 히드록시-아세트산의 코폴리머와 우수한 적합성을 가지고, 로티고틴은 필수적으로 폴리머 담체 중에 완전히 녹고 고용체를 형성하여 로티고틴의 녹는점이 관찰되지 않는다(곡선 a 참조). 그러나, 약물 로드가 34%에 달할 경우에는, 로티고틴의 녹는점이 73°C에서 관찰되고(곡선 b 참조) 약물 로드가 증가함에 따라 상승하며, 예를 들어 약물 로드가 47%일 경우, 로티고틴의 녹는점은 76°C이며(곡선 c 참조), 열 흡수 면적이 또한 증가하고, 이는 약물 로딩이 34% 이상일 경우, 모든 로티고틴이 고용체 상태로 존재하는 것이 아니고, 로티고틴의 일부가 결정화되어, 마이크로스피어가 균질한 상을 형성하지 않고 분리된 상을 함유하며, 반면에 이러한 종류의 상분리는 마이크로스피어의 물리적, 기계적 특성에 영향을 미칠 뿐만 아니라 더 높은 초기 방출 및 더 빠른 서방성을 일으킨다는 것을 의미한다.

로티고틴의 함량이 일정할 경우, 마이크로스피어 중의 로티고틴의 녹는점 및 열 흡수 면적은 순수한 로티고틴의 녹는점 열 흡수 면적보다 더 낮거나 더 작으며(곡선 d 참조), 이는 마이크로스피어 중의 로티고틴 결정은 완전히 이루어지지 않고, 로티고틴의 일부만이 결정화되기 때문이다.

본 발명은 단일 활성성분으로서 상기 약제학적 화합물 중 하나를 함유하는 장시간 작용 서방성 제형 뿐만 아니라, 활성성분으로서 상기 약제학적 화합물 중 둘 이상을 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제와 함께 함유하는 장시간 작용 서방성 제형을 제공하고, 장시간 작용하는 서방성의 주사 가능한 마이크로스피어, 주사 가능한 겔 또는 임플란트와 같은 상기 서방성 제형은 동일하거나 다른 서방성 효과를 가지며 서로 다른 활성성분의 상승적인 효과를 제공한다.

주사 가능한 서방성 마이크로스피어, 임플란트, 또는 주사 가능한 겔과 같은 본 발명의 장시간 작용 서방성 제형은 적어도 1 주, 바람직하게는 적어도 2주의 투여간격을 가지며, 여기에서 임플란트 및 겔은 적어도 1 달의 투여간격을 갖는다. 본 발명의 주사 가능한 마이크로스피어, 임플란트, 및 서방성 겔은 하기에 서로 분리하여 설명하였다.

본 발명의 도파민 수용체 효능제의 서방성 마이크로스피어(본 발명에서 주사 가능한 마이크로스피어, 마이크로스피어라고도 한다)는 당해 기술분야의 공지된 방법에 따라 제조한다.

본 발명의 도파민 수용체 효능제의 서방성 주사 가능한 마이크로스피어는 소정의 시간-효과, 생분해성을 유지하고 혈액순환에 대한 영향을 피하기 위해서, 바람직하게는 1 내지 250 마이크로미터, 가장 바람직하게는 50 내지 200 마이크로미터의 직경을 가지며, 이는 과도하게 작은 직경을 갖는 마이크로스피어는 장시간 동안 약제학적 작용을 거의 유지할 수 없고 모세혈관을 방해하여 혈액순환에 영향을 줄 수 있으며, 반면에 과도하게 큰 직경을 갖는 마이크로스피어는 너무 느린 초기 방출을 가지고 치료학적으로 유효한 혈중약물 수준에 도달할 수 없기 때문이다.

본 발명의 서방성 마이크로스피어에서, 활성성분의 로드가 과도하게 낮아서는 안되고, 달리 말하면 환자에게 과도하게 많은 양의 마이크로스피어가 투여되면 통증 등과 같은 부작용이 유발될 수 있다; 반면에, 활성성분이 로드가 과도하게 높으면, 마이크로스피어를 환자에게 투여할 때 심각한 갑작스런 방출 및 과량의 투여가 일어날 수 있다.

구체적으로는, 활성성분의 중량 함량은 5-50%, 바람직하게는 10-40%, 가장 바람직하게는 10-30%이고, 약제학적으로 허용 가능한 분해성 폴리머 보조제의 중량 함량은 50-95%, 바람직하게는 60-90%, 가장 바람직하게는 70-90%이다.

하기 실시예 및 실험에 따르면, 혈중 약물 수준은 도파민 수용체 효능제의 중량 함량이 5% 미만일 경우 충분히 높게 유지될 수 없고; 반대로, 중량 함량이 50%보다 더 높을 경우, 약물 방출이 불안정하고, 갑작스런 방출 및 부작용이 일어날 수 있다.

하기 실시예 및 실험에 따르면, 적절한 약물 로드는 50%를 초과하지 말아야 하고, 바람직하게는 30% 미만이어야 한다. 치료를 위한 최소한의 혈중 약물 수준 및 마이크로스피어의 허용 가능한 주사량에 따르면, 약물 로드는 가장 바람직하게는 10% 내지 30%이다.

본 발명의 장시간 작용 서방성 마이크로스피어에서, 도파민 수용체 효능제는 바람직하게는 로티고틴 및 그 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염에서 선택되며, 여기에서 로티고틴 및 그 유도체는 바람직하게는 로티고틴, 로티고틴 아세테이트, 로티고틴 프로피오네이트, 로티고틴 부티레이트, 로티고틴 이소부티레이트, 및 로티고틴 벤조에이트이고, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 바람직하게는 하이드로클로라이드이다.

본 발명의 로티고틴 및 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 주사 가능한 마이크로스피어에서, 로티고틴 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제의 총 중량에 기초하여, 로티고틴은 5-50%, 바람직하게는 10-50%, 보다 바람직하게는 10-40%, 가장 바람직하게는 10-30%이고, 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 50-95%, 바람직하게는 50-90%, 보다 바람직하게는 60-90%, 가장 바람직하게는 70-90%이다.

본 발명의 로티고틴 및 그의 유도체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 제조할 때, 로티고틴 및 그 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 고용체 상태, 즉 활성성분은 보조제와 분리되지 않고 균질한 상으로 존재해야 한다.

본 발명의 마이크로스피어는 스프레이-건조법, 용매증발법(solvent-volatilizing method), 및 분무-추출법(atomizing-extracting method)과 같은 당해 기술분야에서의 마이크로스피어 제법에 관한 통상적인 방법에 따라 제하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 마이크로스피어의 제조를 위해 용매 증발법을 이용할 경우, 도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 보조제를 유기용매에 녹여 유기상을 형성시킨다. 또한, 약제학적으로 허용 가능한 수용성 폴리머를 이용하여 연속적인 수상을 형성한다. 유기상을 세판을 통해 연속상으로 주사하고, 기계적 교반 또는 초음파를 이용한 격렬한 교반 하에서 충분히 유화하여 마이크로스피어를 형성한 다음, 유기 용매를 회발시키고, 형성된 마이크로스피어를 여과에 의해 분리하고 건조한다. 필요하다면, 마이크로스피어를 물-세척 및 등급화와 같은 종래의 후처리, 진공 건조 또는 동결 건조와 같은 건조 처리, 및 서브팩키지를 더 수행한다.

상기 작업동안, 도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 생분해성 보조제는 상기 언급된 바와 같다. 작업의 관점에서, 유기용매는 충분히 회발성이며 잔사가 적고 끓는점이 낮은 유기용매여야 하며, 이러한 유기용매로는 예를 들어 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 및 이들의 조합의 혼합용매이어야 한다. 연속적인 수상을 형성하기

위해 이용되는 약제학적으로 허용 가능한 폴리머는 폴리비닐알콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 소듐 폴리메타크릴레이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 또는 이들의 둘 이상의 조합으로부터 선택되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

유기상을 제조할 경우, 유기 용매 중의 도파민 수용체 효능제 및 유기용매 중에서 약제학적으로 허용 가능한 분해성 보조제의 함량은, 그들이 유기 용매 중에 용해될 수는 있다면 제한되지 않지만, 가능한 농도 및 점도 그리고 유기용매의 감소 간의 균형의 관점에서 농도가 바람직하게는 1-30%(w/v)이다. 폴리비닐알콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 소듐 폴리메타크릴레이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 또는 이들의 둘 이상의 조합을 연속적인 수상을 제조하기 위해 이용할 경우, 그 농도는 특별히 제한되는 것은 아니나 수중에서의 용해도에 따르면 수상에서의 그 농도는 바람직하게는 0.01-12%(w/v), 보다 바람직하게는 0.01-10.0%(w/v), 더욱 바람직하게는 0.1-5%(w/v)이다. 유기상을 수상에 격렬한 교반 하에서 주입하여 마이크로스피어를 형성할 때, 유기상의 수상에 대한 부피비는 유기상이 수상 중에 충분히 분산되어 충분히 작은 입자 크기와 균질성을 갖는 마이크로스피어를 형성하도록 하는 수준이다. 그러나, 수상이 너무 많이 이용되면, 후처리가 복잡해지고 비용이 증가하며, 이러한 관점에서 유기상의 수상에 대한 부피비는 약 1:4 내지 1:100이다.

マイクロロスフィアはまた、スプレイ-乾燥法によって調製することができる。ドーパミン水溶性効能剤の表面活性剤マスクロロスフィアをスプレイ-乾燥法によって調製する場合、ドーパミン水溶性効能剤と薬理学的に許容される生分解性調製剤を有機溶媒中に十分に溶解してから、その溶液を過濾し、その後のスプレイ-乾燥法によって処理してマスクロロスフィアを調製する。必要に応じて、マスクロロスフィアを水で洗浄し、その後、脱水して粉砕する。その後、粉砕したマスクロロスフィアを水で再溶解して、その後、脱水して粉砕する。この手順を繰り返す。必要に応じて、マスクロロスフィアを水で洗浄し、その後、脱水して粉砕する。

상기 스프레이-건조법을 이용하여 마이크로스피어를 제조할 경우, 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 디옥산, 에틸 에테르, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 빙초산, 및 이들의 혼합 용매일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

유기상을 제조할 경우, 유기 용매 중의 약제학적으로 허용 가능한 분해가능한 보조제의 함량은 이들의 보조제가 유기용매 중에 용해될 수 있다면 제한되는 것은 아니나, 가능한 농도 및 유기 용매의 감소 간의 균형의 측면에서, 농도는 바람직하게는 1-30%(w/v)이다.

マイクロロスフィアはまた、分離抽出法(atomizing extracting method)によって利用することができる。分離抽出法を用いてドーパミン水溶性効能剤のマスクロロスフィアを調製する場合、ドーパミン水溶性効能剤と薬理学的に許容される生分解性調製剤を有機溶媒(ドーパミン水溶性効能剤と薬理学的に許容される生分解性調製剤の混合液)中に十分に溶解してから、その後、その溶液を噴霧して粉砕する。必要に応じて、マスクロロスフィアを水で洗浄し、その後、脱水して粉砕する。

마이크로스피어를 상기 분무-추출법에 따라 제조할 경우, 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸아세테이트, 디옥산, 에틸 에테르, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 벤젠, 톨루엔, 빙초산, 및 이들의 혼합용매이지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 유기 비용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 석유 에테르, 알칸, 파라핀, 및 이들의 혼합용매이지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

유기상을 제조할 때, 유기 용매 중의 약제학적으로 허용 가능한 보조제의 함량은 이러한 보조제가 유기용매 중에 용해될 수 있다면 제한되는 것은 아니나, 가능한 농도 및 유기 용매의 감소의 간의 균형의 관점에서 농도는 바람직하게는 1-30%(w/v)이다.

마이크로스피어의 제조를 위해 용매-증발법 및 스프레이-건조법을 입자의 균질성 및 간단한 조작의 관점에서 비교할 때, 스프레이-건조법이 바람직하지만, 반면에 초기 방출의 감소의 관점에서 용매-증발법이 바람직하다.

본 발명의 도파민 수용체 효능제의 마이크로스피어를 형성시킨 후에, 입자 크기가 충분히 균질하다면, 그들을 입자 분쇄시키거나 분쇄시키지 않을 수 있으며, 세척, 건조, 및 처방된 투여량에 따라 서브팩키지를 수행할 수 있고, 그런 다음, 주사가 in situ로 제조될 수 있는 주사 가능한 분말을 형성하도록 처리할 수 있다. 주사 용액이 생리 식염수와의 혼합 및 혼탁에 의해 제조될 수 있는 주사 가능한 분말은 상기 마이크로스피어로부터 직접 제조할 수 있거나; 마이크로스피어를 처방된 양의 등장염, 만니톨, 글루코오스 등과 혼합하고, 처방된 양의 순수한 물을 부가함으로써 주사 용액을 제조할 수 있거나; 주사량의 마이크로스피어를 혼탁시킨 다음, 미리 냉동건조하고, 사용하기 전에 물을 부가한다. 본 발명에서, 도파민 수용체와 관

련된 질병의 치료 방법 및 파킨슨 질환의 치료 방법은 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 도파민 수용체 효능제의 주사 용액을 투여함으로써 이루어진다. 주사를 이용한 임의의 투여 방법, 예를 들어 근육내 주사, 피하 주사, 피내 주사, 복강내 주사 등이 이용될 수 있다. 용이한 투여의 관점에서, 근육내 주사 및 피하 주사가 바람직하다.

본 발명의 도파민 수용체 효능제의 서방성 마이크로스피어의 투여량은 예를 들어 로티고틴의 경우 체중 60 kg의 환자에 있어서 주사당 로티고틴 10-400 mg이고, 주사 부피는 1-5 mL, 바람직하게는 1-3 mL이다. 주사 투여 간격은 적어도 1 주 또는 2 주이다. 구체적인 조건은 환자의 나이, 체중, 및 상태에 따라 적절하게 조절한다.

본 발명의 도파민 수용체 효능제의 서방성 마이크로스피어의 투여 간격은 적어도 1 주 이상, 바람직하게는 적어도 2 주 이상, 보다 바람직하게는 20 일 이상, 심지어는 2 달 이상이다. 따라서, 파킨슨 질환 환자의 삶의 질은 향상되며, 매일 투여하는 문제가 해결된다.

본 발명의 장시간 작용 서방성 마이크로스피어는 높은 캡슐화율, 계속적이고 안정적인 약물 방출, 환자의 신체에서 안정적이고 효과적인 혈중 약물 수준, 보다 우수한 치료 효과 및 낮은 부작용을 가지며, 따라서 종래의 제형의 단점을 극복하며, 파킨슨 환자의 치료에 있어서 우수한 치료효과를 유발할 수 있다.

1. 임플란트

본 발명의 임플란트에 사용되는 활성성분 및 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 상기 서방성 마이크로스피어의 그것과 필수적으로 유사하여, 그들간의 유일한 차이는 아래에 설명하였다.

상기 설명에 따르면, 임플란트는 국소적으로 이식되기 때문에, 적절한 방출이 보장된다면, 활성성분의 함량은 상대적으로 높은 수준이 될 수 있지만, 적절하게는 50%를 넘지 않는다.

본 발명의 임플란트는 당해 기술분야에 공지된 종래의 방법, 바람직하게는 하기 방법에 의해 제조될 수 있다: 도파민 수용체 효능제를 유기용매 중에 용해하는 단계, 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제와 함께 충분히 그리고 균질하게 혼합하는 단계, 가열하고 압출성형하여 막대형 임플란트를 형성하는 단계에 의해 제조될 수 있으며, 상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 에테르, 부틸 에테르, 메틸 에틸 에테르, 메틸 부틸 에테르, 헥산, 헵탄, 옥탄, 또는 이들의 혼합물이지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 임플란트는 종래의 작업 또는 임상적인 주사에 의해 피하에 이식할 수 있으며, 약물은 임플란트로부터 혈중으로 서서히 분산되어 순환계로 진입하게 된다. 본 발명의 임플란트의 투여 간격은 적어도 1달 이상이며, 심지어는 4-6 개월이고, 이는 파킨슨 질환 환자의 치료를 용이하게 한다.

2. 주사가능한 겔

본 발명의 주사 가능한 겔에 사용되는 활성성분 및 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제는 상기 서방성 마이크로스피어의 그것과 필수적으로 유사하여, 그들간의 유일한 차이는 아래에 설명하였다.

상기 설명에 따르면, 주사 가능한 겔은 신체에 이식된 다음에 국소적인 임플란트를 형성하기 때문에, 활성성분이 유기 용매 중에 용해될 수 있고 적절한 방출이 보장된다면, 활성성분의 함량은 상대적으로 높은 수준이 될 수 있지만, 적절하게는 50%를 넘지 않는다.

본 발명의 주사 가능한 겔은 당해 기술분야의 종래의 방법, 바람직하게는 하기 방법에 의해 제조될 수 있다: 도파민 수용체 효능제 및 약제학적으로 허용 가능한 폴리머 보조제를 칭량하는 단계, 그들을 유기 용매 중에 용해하여 주사 가능한 겔을 획득하는 단계에 의해 제조될 수 있다. 상기 용매는 N-메틸 피롤리돈, DMSO 등과 같은 그러나 이러한 두 가지 용매에 한정되지 않는 약제학적으로 허용 가능한 유기 용매이다. 임상적으로, 본 발명의 주사 가능한 겔은 직접적으로 피하로 또는 근육내로 주사할 수 있으며, 그런 다음 유기용매가 신속하게 체액으로 확산되며 대사되고, 겔은 피하 또는 근육 내에서 고형화되어 임플란트를 형성하고, 약물은 *in vivo*에서 임플란트로부터 순환계로 확산된다. 본 발명의 주사 가능한 겔의 투여 간격은 적어도 2 주 이상이다. 따라서, 본 발명의 주사 가능한 겔은 투여하기 용이하며 종래의 경구 제형의 단점을 극복한다.

실시예

본 발명의 도파민 수용체 효능제의 장시간 작용 서방성 제형을 하기 실시예 및 실험에 의해 더욱 설명하지만, 이러한 예들은 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니다.

하기 실시예에서, 마이크로스피어의 직경은 당해 기술분야에 잘 알려져 있는 L2000 타입 자동 레이저 입자 크기 측정기 (Beckman Coulter)에 의해 측정하였다. 농도를 Journal of Modern Applicable Pharmacy, 1993, 10(1), 51-52 쪽 및 Journal of Chinese Medical and Pharmaceutical Industry, 1999, 30(8), 363-365 쪽 등과 같은 문헌에 개시된 방법에 따라 고성능액체크로마토그래피에 의해 측정하였다.

실시예 1

로티고틴 0.1g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드=50:50, 분자량= 25,000) 0.9 g을 디클로로메탄 5 mL 중에 용해한 다음, 격렬한 교반(1200-1600 rpm) 하에서 0.5% PVA 수용액 250 mL중에 적가하고, 부가가 완료된 후에 3-10 분간 격렬한 교반을 계속한 다음, 교반 속도를 300 rpm으로 감소시키고, 용매를 4-6 시간동안 증발시키고 나서, 마이크로스피어를 여과하고 증류수로 3 회 세척한 다음, 동결건조 하였다. 레이저 입자 크기 측정기에 의한 측정에 따르면, 상기 마이크로스피어는 1-250 마이크로미터의 직경을 가지며, 입자 직경의 분포는 도 2에 나타낸 바와 같다. 실시예 1에서 얻어진 마이크로스피어의 주사 전자 현미경 사진을 도 3에 나타내었다.

실시예 2

10% 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.1 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드=50:50, 분자량=13,000)을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 3

20%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.2 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드=50:50, 분자량=25,000)을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였으며, 여기에서 0.5% PVA 수용액 대신 0.5% 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 수용액을 사용하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 4

20%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.2 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드=75:25, 분자량=11,000)을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 5

로티고틴 0.1g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드=50:50, 분자량= 25,000) 0.9 g을 침량하고, 교반 하에서 디클로로메탄 10 mL를 부가함으로써 용해한 다음, 종래의 분무방법에 의해 석유 에테르 200 mL중에 분무하고 (atomized), 추출하고, 여과한 다음, 건조하여 마이크로스피어를 획득하였다. 마이크로스피어는 측정에 따르면 1-100 마이크로미터의 입자 직경을 가졌으며, 그런 다음 서브팩키지 하였다.

실시예 7

10%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.1 g 및 폴리카프롤اكتون(분자량= 45,000) 0.9 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 8

15%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.15 g 및 폴리(락트산)(분자량=12,000) 0.85 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 9

15%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.15 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 40,000) 0.85 g를 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 10

20%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 포르메이트 0.2 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 25,000) 0.8 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 11

20%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 아세테이트 0.2 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 25,000) 0.8 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 12

20%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 프로파오네이트 0.2 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 25,000) 0.8 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 13

20%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 벤조에이트 0.2 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 25,000) 0.8 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 14

20%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 벤조에이트 0.2 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 40,000) 0.8 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 15

15%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로피니를 0.15 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 25,000) 0.85 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 16

로피니롤 하이드로클로라이드 0.15 g을 분쇄하여 1 마이크로미터 미만의 평균 입자 크기를 갖도록 분쇄하고, 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드-글리콜라이드= 50:50, 분자량= 25,000) 0.85 g을 디클로로메탄 5 mL 중에 분산시키고, 실시예 1의 방법을 이용하여 15%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 17

15%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 프라미펙솔 0.15 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드= 50:50, 분자량 = 25,000) 0.85 g을 이용함으로써 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 18

페르골라이드 메탄술포네이트 0.15 g을 분쇄하여 1 마이크로미터 미만의 평균 입자 크기를 갖도록 분쇄하고, 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드-글리콜라이드= 50:50, 분자량= 25,000) 0.85 g을 디클로로메탄 5 mL 중에 분산시키고, 실시예 1의 방법을 이용하여 15%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 19

테르구라이드 말레이이트 0.15 g을 분쇄하여 1 마이크로미터 미만의 평균 입자 크기를 갖도록 분쇄하고, 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드-글리콜라이드= 50:50, 분자량= 25,000) 0.85 g을 디클로로메탄 5 mL 중에 분산시키고, 실시예 1의 방법을 이용하여 15%의 약물 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제조하였다. 150 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해, 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고 서브팩키지 하였다.

실시예 20

로티고틴 1g을 디클로로메탄 1 mL 중에 용해하고, 폴리안하이드라이드(폴리(1,3-디카르복시페녹시프로판-세바식산), 분자량= 40,000, 평균 입자 직경= 200 마이크로미터) 분쇄물 9 g과 함께 충분히 혼합한 다음, 가열하고 압출하여 10%의 약물, 1 mm의 직경, 및 30 mm의 길이를 갖는 막대 모양의 임플란트를 제조하였다.

실시예 21

디납솔린 하이드로브로마이드 1g을 디클로로메탄 1 mL 중에 용해하고, 폴리안하이드라이드(폴리(1,3-디카르복시페녹시프로판-세바식산), 분자량= 40,000, 평균 입자 직경= 약 200 마이크로미터) 분쇄물 9 g과 함께 충분히 혼합한 다음, 가열하고 압출하여 10%의 약물, 1 mm의 직경, 및 30 mm의 길이를 갖는 막대 모양의 임플란트를 제조하였다.

실시예 22

로티고틴 0.15g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드=50:50, 분자량= 25,000) 0.85 g을 칭량하고, N-메틸피롤리돈 중에 용해하여 15%의 약물 로드를 갖는 주사 가능한 겔을 제조하였다(용매는 고려하지 않았다).

실시예 23

카베르골린 디포스페이트 0.15g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드=60:40, 분자량= 25,000) 0.85 g을 칭량하고, N-메틸피롤리돈 중에 용해하여 15%의 약물 로드를 갖는 주사 가능한 겔을 제조하였다(용매는 고려하지 않았다).

실험 예 1: 로티고틴 마이크로스피어의 in vitro 방출 시험(1)

실시예 1 내지 6의 마이크로스피어를 in vivo 조건을 모방한 방출 시험에 이용하였다.

방출 시험에 따르면, pH 7.4 값을 갖는 완충 용액(소듐 포스페이트 완충액) 중에서의 약물 방출 양상은 신체 내에서의 방출 양상과 유사하여, in vivo 방출 모드를 in vivo 환경과 다르지만 그 완충액을 이용하여 모방하였다(또한 실험 예 3 및 도 13 참조).

- 실험 기구: 항온 진탕기, 원심분리기.

- 실험 조건: 온도 = $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 회전 속도 = 30 rpm.

- 실험 방법: 약 1 mg의 샘플을 정확하게 청량하여, 뚜껑이 있는 5 mL의 플라스틱 원심분리튜브에 넣고, 방출 매질(pH=7.4, 소듐 포스페이트 완충액) 5 mL를 부가하고, 항온 진탕기에서 온도 및 회전속도를 유지하고, 스케줄에 따라 샘플링하였다.

- 샘플링 방법(일): 원심분리 튜브를 3600 rpm 하에서 20 분간 원심분리하고, 정확하게 3 mL 용액을 취하고, 동시에 방출 매질 3 mL를 보충하고, 얻어진 용액을 HPLC에 의해 검출하였다.

- 샘플링 시간

pH 7.4 조건 하에서 실시예 1-6의 마이크로스피어의 in vitro 방출 효과를 도 4-9에 각각 나타내었다. 실시예 1-6에서 얻어진 마이크로스피어의 실험 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

샘플 번호	약물 함량 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	수치 획득 방법	방출 퍼센트 (%)								
			0	1	2	4	6	8	10	12	14
실시예 1	100	그날	0	5.8	1.6	1.2	2.0	3.2	3.7	3.4	3.8
		누적	0	5.8	7.4	9.8	13.8	20.2	27.6	34.5	42.1
실시예 2	100	그날	0	11.5	11.2	6.1	6.5	5.7	5.1	4.7	3.5
		누적	0	11.5	22.7	35.0	48.1	59.5	69.7	79.1	86.1
실시예 3	200	그날	0	3.7	5.7	11.4	11.1	7.3	5.1	4.3	3.0
		누적	0	3.7	9.4	32.2	54.4	69.0	79.2	88.0	94.0
실시예 4	200	그날	0	13.1	1.5	6.1	5.6	3.9	3.5	3.4	2.6
		누적	0	13.1	14.6	26.9	38.0	45.7	52.8	59.5	64.7
실시예 5	100	그날	0	34.0	8.0	4.0	5.0	4.5	4.3	4.0	3.5
		누적	0	34.0	42.0	50.0	60.0	69.0	77.5	85.5	92.4
실시예 6	100	그날	0	44.8	11.9	6.5	4.0	3.0	2.9	-	1.7
		누적	0	44.8	56.7	70.7	78.7	84.7	90.5	-	97.2

[표 1](계속)

샘플 번호	약물함량 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	수치 획득 방법	방출 퍼센트 (%)							
			16	18	20	22	24	26	28	30
실시예 1	100	그날	2.7	3.1	3.5	3.5	4.2	3.6	3.1	1.9
		누적	47.5	53.6	58.8	65.8	72.7	81.0	94.3	98.0
실시예 2	100	그날	-	1.8	-	1.5	-	-	-	-
		누적	-	93.3	-	99.3	-	-	-	-
실시예 3	200	그날	1.7	-	-	-	-	-	-	-
		누적	97.4	-	-	-	-	-	-	-
실시예 4	200	그날	-	1.5	-	1.8	-	2.3	-	1.7
		누적	-	70.9	-	78.2	-	87.4	-	94.2
실시예 5	100	그날	-	1.8	-	1.0	-	-	-	-
		누적	-	95.8	-	100	-	-	-	-
실시예 6	100	그날	-	0.65	-	-	-	-	-	-
		누적	-	99.8	-	-	-	-	-	-

주석: 정제의 그날에서의 방출은 그날까지의 누적량으로부터 계산하고; 구체적으로는 두 개의 측정 사이의 기간동안 약물 방출 속도는 변화하지 않는 것으로 가정한다. 식으로 표현하면, 그날에서의 방출 = (그날에서의 누적 방출 - 이전의 측정에 의해 얻어진 누적 방출)÷이전의 측정 날짜 및 그날 간의 날짜 수이다.

예를 들어, 실시예 1에서, 0 일 째에서의 방출은 0이고, 제 1 일에서의 누적 방출은 5.8이므로, 제 1 일에서의 방출 = $(5.8-0) \div (1-0) = 5.8$ 이고; 제 2 일에서의 방출 = $(7.4-5.8) \div (2-1) = 1.6$ 이고; 제 4 일에서의 방출은 9.8이므로, 제 4 일에서의 방출 = $(9.8-7.4) \div (4-2) = 1.2$ 이다. 나머지는 유사하게 추론될 수 있다.

표에 따르면, 본 발명의 로티고틴의 서방성 마이크로스피어는 2 주가 넘는 기간 이내에 안정한 방출을 갖는다. 따라서, 과 칸슨 질환을 갖는 환자의 투여빈도가 현저히 낮아질 수 있으며, 투여량은 효과적으로 조절될 수 있고, 부작용은 피할 수 있다.

실험 예 2: 로티고틴 마이크로스피어의 *in vitro* 방출 시험 2

실시예 11 및 13의 마이크로스피어를 샘플링 시간(일)을 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 및 38로 하는 것을 제외하고, 실험 예 2와 동일한 방법으로 측정하였다.

pH 7.4의 조건 하에서 실시예 11 및 13의 마이크로스피어의 *in vitro* 방출 효과를 도 10 및 도 11에 각각 나타내었다.

실험 예 3: 서방성 마이크로스피어의 *in vivo* 방출 시험

혈장 샘플의 분석

- 혈장 샘플의 전처리: 혈장 샘플 500 μl 를 정확하게 취하고 시험관에 넣고, 내부 표준 용액(1 ng/mL 베나드릴 메탄올-물(50:50, v/v) 용액) 100 μl 부가하고, 메탄올-물(50:50, v/v) 및 1 M Na2CO3 용액 100 μl 를 부가한 다음, 균질하게 혼합하고; n-헥산-디클로로메탄-이소프로판올(300:150:15, v/v/v) 3 mL를 부가하고, 1 분간 소용돌이 흐름 상태로 혼합하고, 15 분간 반대 방향으로 혼합(240/분)하고, 5 분간 원심분리(3500 rpm)하고, 상층으로서 유기상을 또 다른 시험관에 옮기고, 질소 기체를 불로잉(blowing)하고 25°C에서 건조하고, 잔사를 100 μl 이동상을 부가함으로써 용해하고, 소용돌이 흐름 상태 하에서 혼합하고, LC/MS/MS 분석을 위해 20 μl 를 취하였다.

- 크로마토그래피 조건: 크로마토그래피 칼럼: Zobrax Extend-C₁₈ 칼럼, 입자 직경 5 μm , 150 x 4.6 mm I.D. (Agilent Company, U.S.A.); 이동상: 아세토니트릴-물-포름산 (300:300:6, v/v/v); 유속: 0.7 mL/분; 컬럼 온도: 37°C; 샘플 사이즈: 20 μl .

- 매스 스펙트럼 조건: 이온 원료: 이온-스프레이 이온화 원료; 이온-스프레이 전압: 5000V; 온도: 45°C; 내부 원료 기체 1(GS1, N₂) 압력: 50 psi; 기체 2(GS2, N₂) 압력: 50 psi; 기체-커튼 기체 (N₂) 압력: 15 psi; 양이온 검출 모드; 스캐닝 모드: 다중 반응 모니터링(MRM); DP 전압: 56 V; 충격 기체 (N₂) 압력: 3 psi; 정량 분석을 위한 이온 반응은 각각 m/z 317.1 → m/z 147.1(MD102) 및 m/z 256.1 → m/z 167.1(베나드릴)로 하였다.

- 작업 곡선(working curve)의 제작: 블랭크 혈장 0.5 mL를 취하고, MD102 표준 시리즈 용액 100 μl를 부가하고, 및 각각 0.01, 0.03, 0.10, 0.30, 1.00, 및 2.00 ng/mL의 혈장 농도에 해당하는 혈장샘플을 제조하고; Section II of the Pharmacopoeia of People's Republic of China, Edition 2000의 "Method for analysis of plasma sample"에 따라 표준 곡선을 제조하였다. 가로축으로서 혈장중에 측정되는 물질의 농도를 이용하고, 세로축으로서 내부 표준에 대한 시험물질의 면적 면적 비율을 이용하고, 가중 최소 자승법(weighted least square method)(W= 1/x²)을 이용하여 회귀계산을 수행함으로써, 표준 곡선으로서 선형 회귀식을 획득하였다.

- 실험 방법:

9-11 kg의 체중을 갖고, 자유롭게 먹이 및 물을 섭취하게 한, 한 마리는 암컷이고 다른 두 마리는 수컷인 3 마리의 건강한 비글에게 5.5 mg/kg의 투여량의 로티고틴을 근육 내로 투여하고, 투여한 후에 예정된 스케줄에 따라 혈액 샘플 3 mL를 앞다리 정맥으로부터 취하고, 헤파린 처리된 시험관에 넣고, 6000 rpm에서 10 분간 원심분리한 다음, 혈장을 분리하여 -20°C에서 보관하고, 상기 분석법에 따라 분석하였다.

도 12는 실시예 3에서 얻어진 마이크로스피어의 in vivo 시험(비글)에서의 혈중 로티고틴 농도 변화의 다각 그래프이다.

도 13은 pH7.4 모방 방출 액체에서의 매일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프 및 실시예 3에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 in vivo 시험(비글)에서의 혈중 로티고틴 농도 변화의 다각 그래프의 비교 그래프이다.

도 12에 따르면, 본 발명의 마이크로스피어의 약물 방출은 적어도 2 주 이상동안 안정하다는 것을 알 수 있다.

실시예 4: 임플란트의 in vitro 방출 시험

실험 방법:

- 실험 기구: 항온 진탕기, 원심분리기.

- 실험 조건: 온도 = 37±0.5°C, 회전 속도 = 30 rpm.

- 실험 방법: 실시예 20의 임플란트 약 0.1 g을 정확하게 칭량하고, 뚜껑이 있는 5 mL의 플라스틱 원심분리 튜브에 넣고, 방출 매질(pH= 7.4, 소듐 포스페이트 완충액) 5 mL를 부가하고, 항온 진탕기에서 온도 및 회전속도를 유지하고, 스케줄에 따라 3 mL를 샘플링하고, 방출 매질 3 mL를 보충하였다.

- 샘플링 시간(일): 0, 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 94, 91, 98 및 105, 여기에서 제 0 일은 약물을 투여한 날에 투여 전의 약물 농도를 나타낸다. 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

샘플 번호	수치 획득 방법	방출 퍼센트 (%)								
		0	1	7	14	21	28	35	42	49
실시예 20	그날	0	1. 2	0. 84	0. 72	0. 81	0. 75	0. 94	1. 8	2. 2
	누적	0	1. 2	6. 24	11. 28	16. 95	22. 2	28. 78	41. 38	57. 23
	수치 획득 방법	방출 퍼센트 (%)								
	그날	56	63	70	77	84	91	98	105	
	누적	1. 72	0. 91	0. 72	0. 62	0. 48	0. 32	0. 25	0. 22	
		69. 27	75. 64	80. 68	85. 02	88. 38	90. 62	92. 37	93. 31	

상기 실험 결과에 따르면, 본 발명의 임플란트는 두 달 넘게 약물을 계속적으로 방출할 수 있다.

실험 예 5: 주사 가능한 젤의 in vitro 방출 시험

실험 방법:

- 실험 기구: 항온 진탕기, 원심분리기.
- 실험 조건: 온도 = $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 회전 속도 = 30 rpm.
- 실험 방법: 실시예 22에서 얻어진 주사 가능한 젤 약 0.1 mL를 정확하게 칭량하고, 뚜껑이 있는 5 mL의 플라스틱 원심 분리 튜브에 넣고, 방출 매질(pH= 7.4, 소듐 포스페이트 완충액) 5 mL를 부가하고, 항온 진탕기에서 온도 및 회전속도를 유지하고, 스케줄에 따라 3 mL를 샘플링하고, 방출 매질 3 mL를 보충하였다.
- 샘플링 시간(일): 제 0, 1, 2, 5, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 38, 42, 45일이며, 여기에서 제 0 일은 약물을 투여한 날에 투여 전의 약물 농도를 나타낸다. 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[표 3]

샘플 번호	수치 획득 방법	방출 퍼센트 (%)								
		0	1	2	5	7	10	13	16	19
실시예 22	그날	0	8. 2	2. 6	2. 2	2. 1	2. 2	2. 1	2. 5	2. 8
	누적	0	8. 2	10. 8	17. 4	21. 6	28. 2	34. 8	42. 3	50. 7
	수치 획득 방법	방출 퍼센트 (%)								
	그날	22	25	28	31	34	38	42	45	
	누적	2. 7	2. 2	2. 1	1. 5	1. 2	1. 6	1. 4	1. 2	
		58. 8	65. 4	71. 7	76. 2	79. 8	86. 2	91. 8	95. 4	

상기 실험 결과에 따르면, 본 발명의 젤은 45일 넘게 약물을 계속적으로 방출할 수 있다.

실시예 24

8%의 약물(실제로는 7.8%의 약물 함유) 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.08 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드 = 50:50, 분자량 = 25,000) 0.92 g을 이용하여 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 180 마이크로미터 초파의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고, 서브팩키지 하였다.

pH 7.4의 조건 하에서 로티고틴 마이크로스피어(실제로 7.8%의 약물 함유)의 in vitro 방출 효과를 도 16에 나타내었다.

서방성 마이크로스피어를 in vivo 방출 시험을 위해 비글에게 투여하고, 여기에서 로티고틴의 투여량은 2.75 mg/kg으로 하였다(비글의 총 무게를 10 kg으로 가정하면, 투여량은 체중 65 kg의 성인에게 한번에 투여되는 7.8%의 약물을 갖는 마

마이크로스피어 1150 mg에 해당한다). 마이크로스피어를 생리학적 식염수 중에 혼탁시키고 근육 내로 투여하고, 혈액 샘플을 1 내지 30 일간 투여하고, HPLC-MS 어세이에 의해 검출한 결과, 혈중 약물 수준은 0.05-0.4 ng/mL인 것으로 나타났다. 이는 특히 평가 기간 동안 혈중 약물 농도가 상대적으로 낮고 파킨슨 질환 환자의 치료를 위한 혈중 약물 농도의 조건 ($>0.5 \text{ ng/mL}$)을 거의 만족시킬 수 없고 반면에 투여량의 증가는 환자의 불평 및 고통을 유발할 수 있는 과량의 투여량의 주사를 의미한다고 할지라도, 서방성 마이크로스피어가 적어도 30 일간 약물을 안정적으로 방출할 수 있다는 것을 입증한다.

도 17은 실시예 24에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어(실제로는 7.8%의 약물 함유)에 대한 혈중 로티고틴 농도 변화 in vivo 시험(비글)의 각 그라프이다.

실시예 25

30%의 약물(실제로는 26.5%의 약물 함유) 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.30 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드 = 50:50, 분자량 = 45,000) 0.70 g을 이용하여 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 200 마이크로미터 초파의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고, 서브팩키지 하였다.

pH 7.4의 조건 하에서 로티고틴 마이크로스피어(실제로 26.5%의 약물 함유)의 in vitro 방출 효과를 도 18에 나타내었다.

실시예 26

40%의 약물(실제로는 34%의 약물 함유) 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.4 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드 = 50:50, 분자량 = 45,000) 0.60 g을 이용하여 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 200 마이크로미터 초파의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고, 서브팩키지 하였다.

pH 7.4의 조건 하에서 로티고틴 마이크로스피어(실제로 34%의 약물 함유)의 in vitro 방출 효과를 도 19에 나타내었다.

서방성 마이크로스피어를 in vivo 방출 시험을 위해 5.5 mg/kg의 투여량으로 비글에게 투여하였다(비글의 총 무게를 10 kg으로 가정하면, 투여량은 체중 65 kg의 성인에게 한번에 투여되는 34%의 약물을 갖는 마이크로스피어 520 mg에 해당한다). 마이크로스피어를 생리학적 식염수 중에 혼탁시키고 근육 내로 투여하고, 혈액 샘플을 1 내지 11 일간 투여하고, HPLC-MS 어세이에 의해 검출한 결과, 혈중 약물 수준은 28-0.05 ng/mL인 것으로 나타났다. 이는 약물 로드가 상대적으로 더 높을 경우($>30\%$), 마이크로스피어의 24 시간 이내의 개시 방출이 상대적으로 높아 이로 인해 동물에서 강한 구토 등과 같은 부작용을 일으킬 수 있고, 시간의 경과에 따라 혈중 약물 수준이 신속하게 감소하고 서방성 효과가 우수하지 않다는 것을 보여준다.

도 20은 실시예 26에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어에 대한 in vivo 시험(비글)에서의 혈중 로티고틴 농도 변화의 각 그라프이다.

실시예 27

50%의 약물(실제로는 41%의 약물 함유) 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.50 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드 = 50:50, 분자량 = 45,000) 0.50 g을 이용하여 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 200 마이크로미터 초파의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고, 서브팩키지 하였다.

pH 7.4의 조건 하에서 로티고틴 마이크로스피어(실제로 41%의 약물 함유)의 in vitro 방출 효과를 도 21에 나타내었다.

실시예 28

50%의 약물(실제로는 43%의 약물 함유) 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.50 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드 = 50:50, 분자량 = 35,000) 0.50 g을 이용하여 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 200 마이크로미터 초파의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고, 서브팩키지 하였다.

pH 7.4의 조건 하에서 로티고틴 마이크로스피어(실제로 43%의 약물 함유)의 in vitro 방출 효과를 도 22에 나타내었다.

실시예 29

60%의 약물(실제로는 47%의 약물 함유) 및 1-250 마이크로미터의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 로티고틴 0.60 g 및 폴리(락타이드-글리콜라이드)(락타이드:글리콜라이드 = 50:50, 분자량 = 45,000) 0.40 g을 이용하여 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 200 마이크로미터 초과의 입자 직경을 갖는 마이크로스피어를 제거하기 위해 마이크로스피어를 스크린을 통해 통과시키고, 서브팩키지 하였다.

pH 7.4의 조건 하에서 로티고틴 마이크로스피어(실제로 47%의 약물 함유)의 in vitro 방출 효과를 도 23에 나타내었다.

산업상 이용 가능성

본 발명은 주사 가능한 마이크로스피어, 주사 가능한 젤, 및 임플란트와 같은 장시간 작용 서방성 제형을 제조하기 위해 도파민 수용체 효능제를 이식하기 위해 생분해성 폴리머를 이용함으로써, 본 발명에 따른 서방성 제형은 2 주 이상의 투여간격을 갖고, 특히 임플란트는 1 달 이상의 투여간격을 가져, 본 발명은 파킨슨 질환 및 다른 도파민 수용체-관련 질환을 갖는 환자의 투여를 혼저히 용이하게 한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 서로 다른 함량의 로티고틴 마이크로스피어의 시차열분석 그래프이다.

도 2는 실시예 1에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 입자 직경 분포 그래프이다.

도 3은 실시예 1에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 주사전자 현미경 사진이다.

도 4는 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 1에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프(polygonal diagram)이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 5는 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 2에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 6은 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 3에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 7은 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 4에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 8은 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 5에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 9는 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 6에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 10은 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 11에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 11은 pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서 실시예 13에서 얻어진 서방성 마이크로스피어의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 12는 실시예 3에서 얻어진 마이크로스피어에 대한 in vivo 시험(비글)에서의 혈중 로티고틴 농도 변화의 다각 그래프이다.

도 13은 실시예 3에서 얻어진 서방성 마이크로스피어에 대한, pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서의 일일 방출율 또는 누적 방출율의 다각 그래프 및 in vivo 시험(비글)에서의 혈중 로티고틴 농도 변화의 다각 그래프 간의 비교 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 14는 실시예 20에서 얻어진 임플란트의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 15는 실시예 22에서 얻어진 주사 가능한 겔의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 16은 실시예 24에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어(실제로 활성성분 7.8% 함유)에 대한, pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 17은 실시예 24에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어에 대한 in vivo 시험(비글)에서의 혈중 로티고틴의 다각 그래프이다.

도 18은 실시예 25에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어(실제로 활성성분 26.5% 함유)에 대한, pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 19는 실시예 26에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어(실제로 활성성분 34% 함유)에 대한, pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 20은 실시예 26에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어에 대한 in vivo 시험(비글)에서의 혈중 로티고틴의 다각 그래프이다.

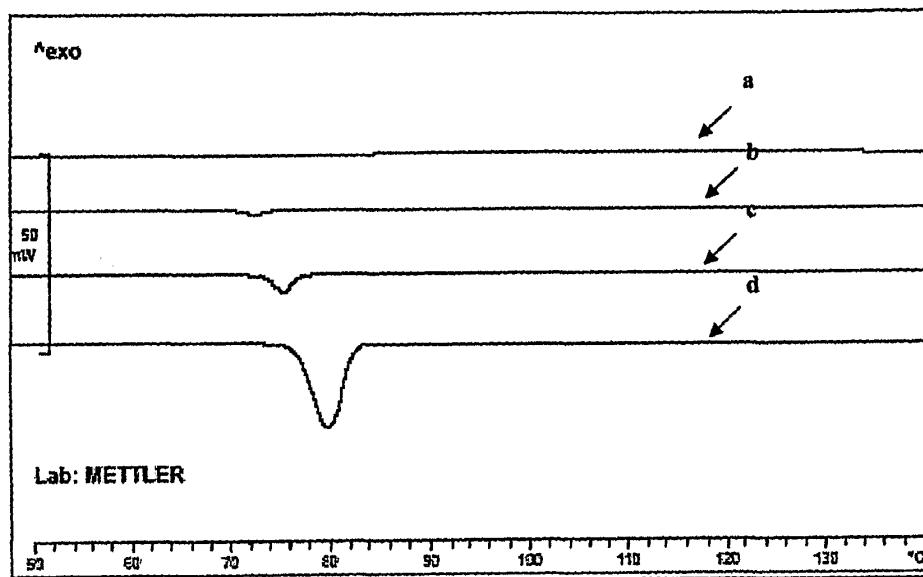
도 21은 실시예 27에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어(실제로 활성성분 41% 함유)에 대한, pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도 22는 실시예 28에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어(실제로 활성성분 43% 함유)에 대한, pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

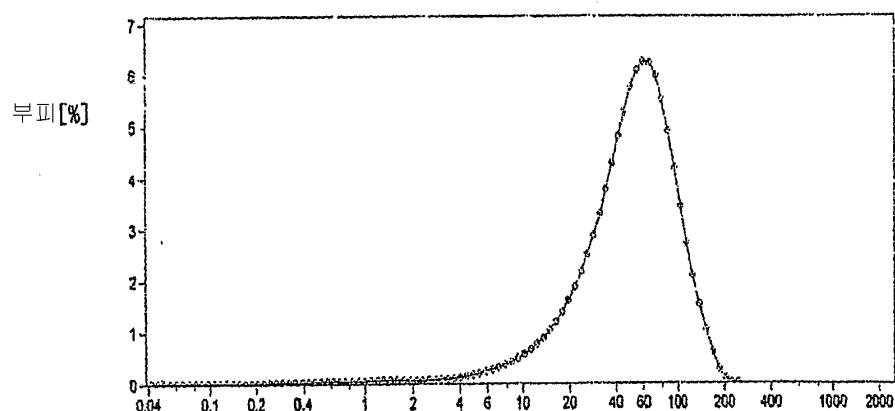
도 23은 실시예 29에서 얻어진 로티고틴 마이크로스피어(실제로 활성성분 47% 함유)에 대한, pH 7.4의 값을 갖는 모방 방출액 중에서의 일일 방출율 및 누적 방출율의 다각 그래프이며, 여기에서 □은 일일 방출을 나타내고, ●은 누적 방출을 나타낸다.

도면

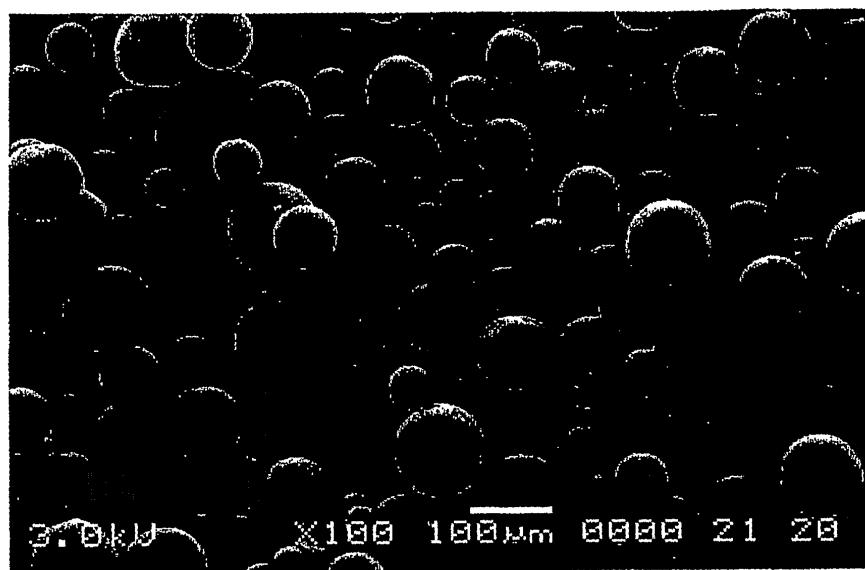
도면1



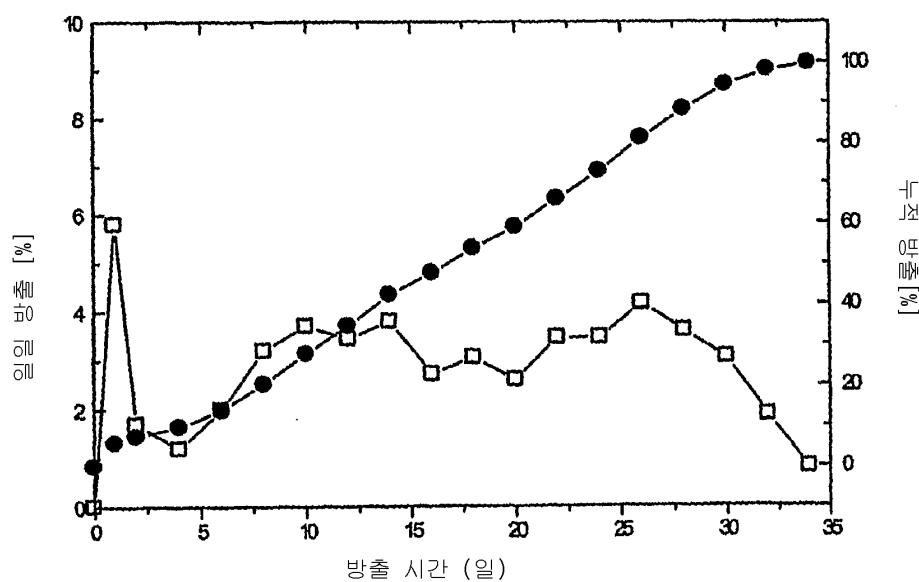
도면2



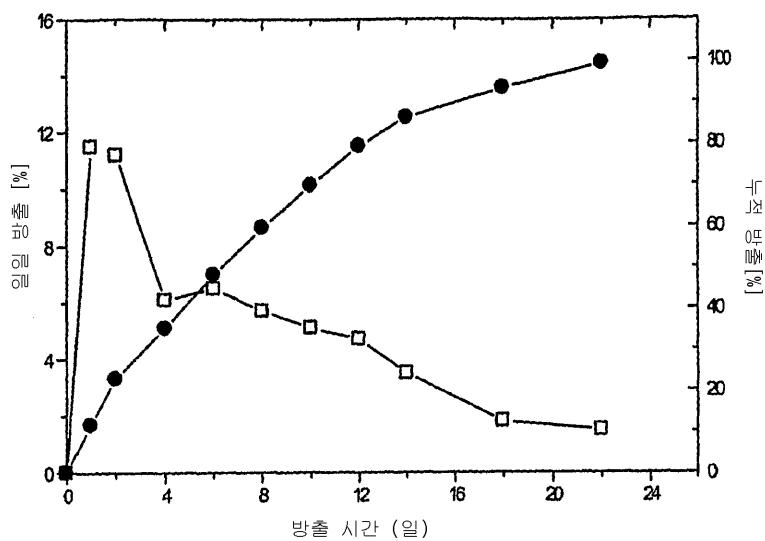
도면3



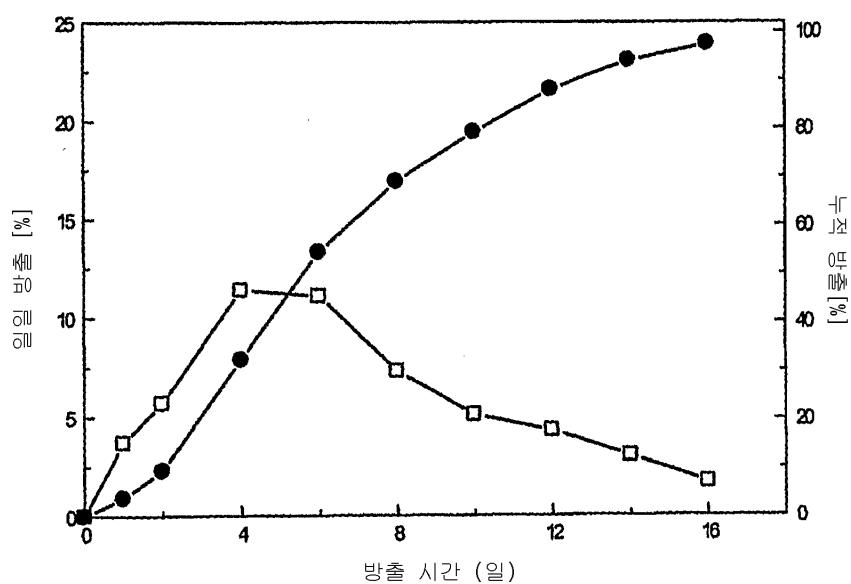
도면4



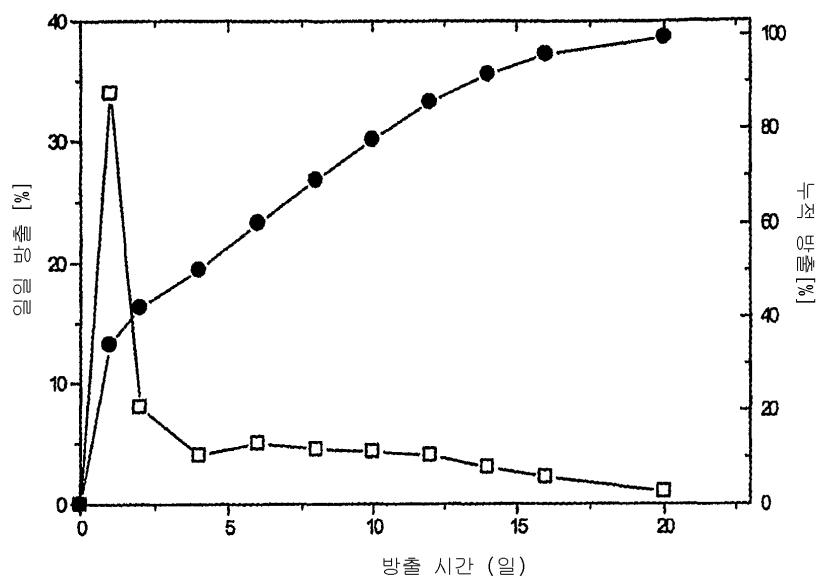
도면5



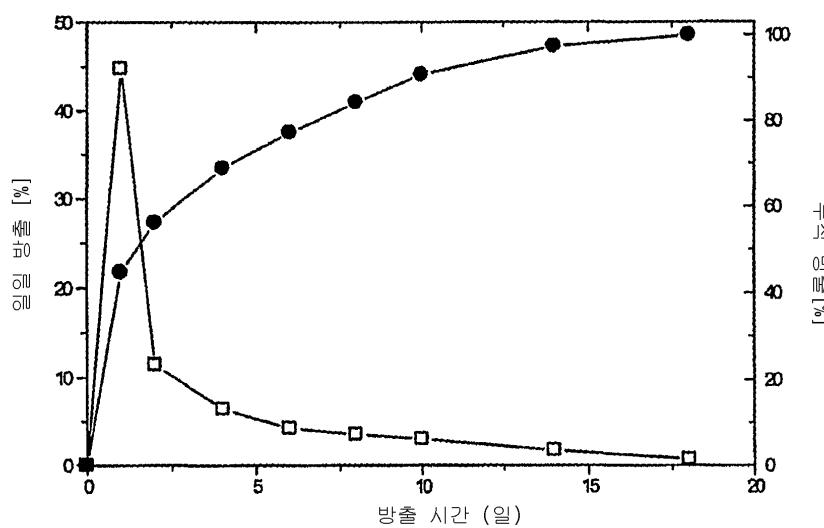
도면6



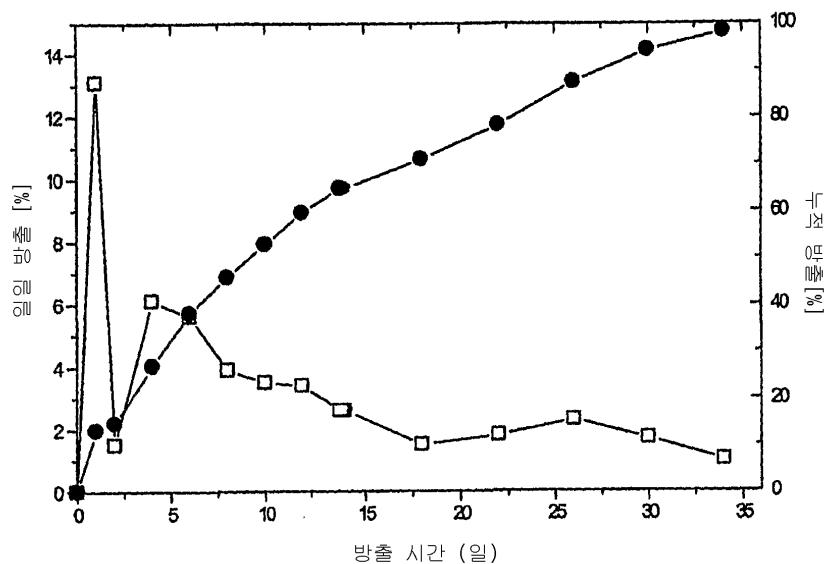
도면7



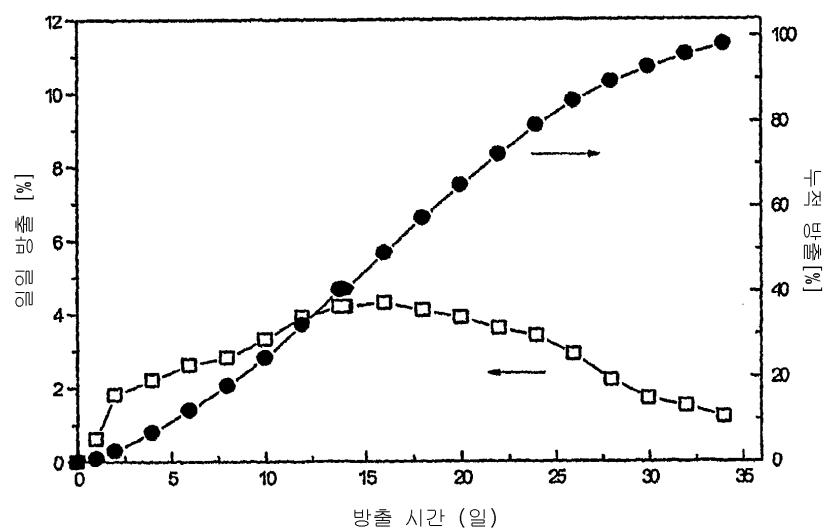
도면8



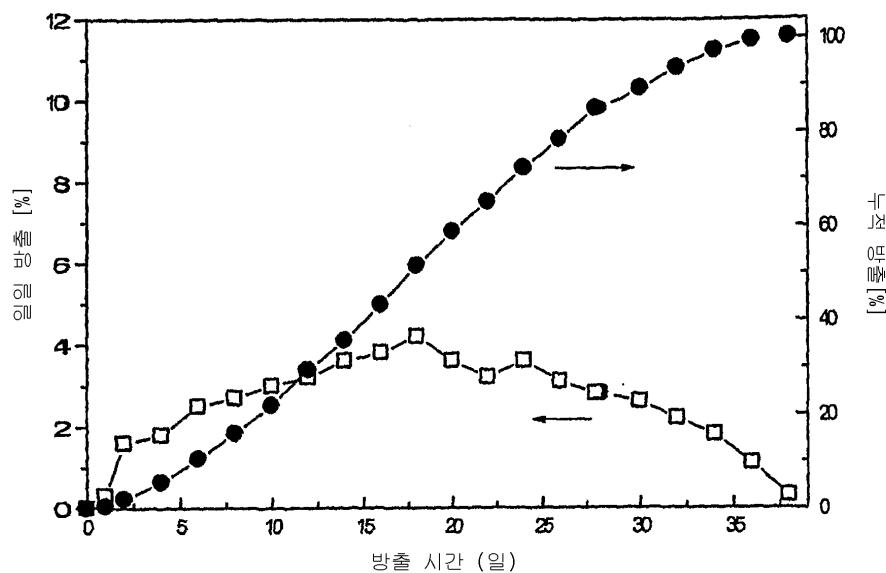
도면9



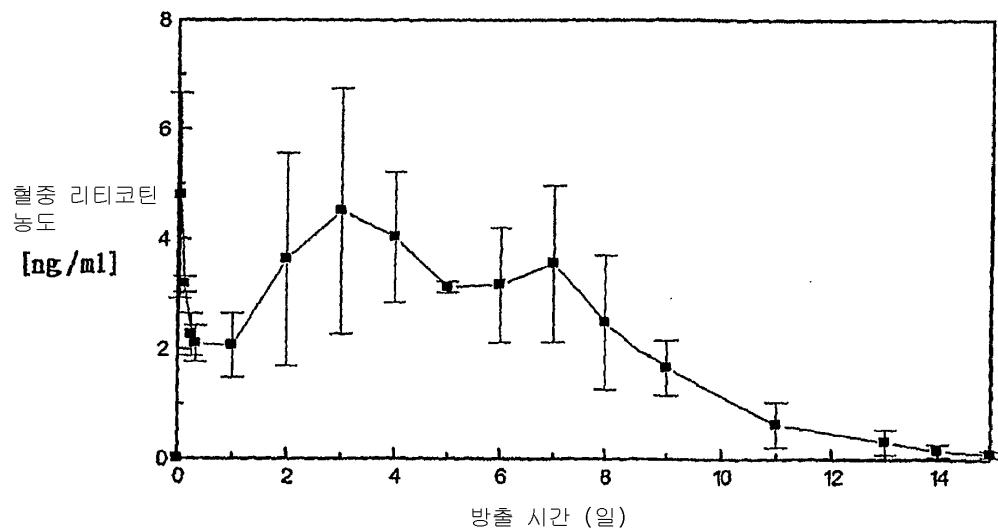
도면10



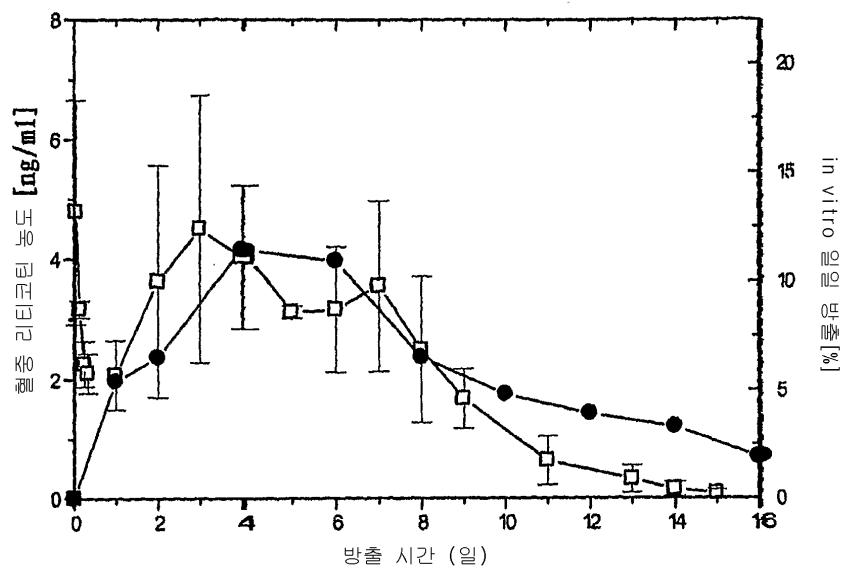
도면11



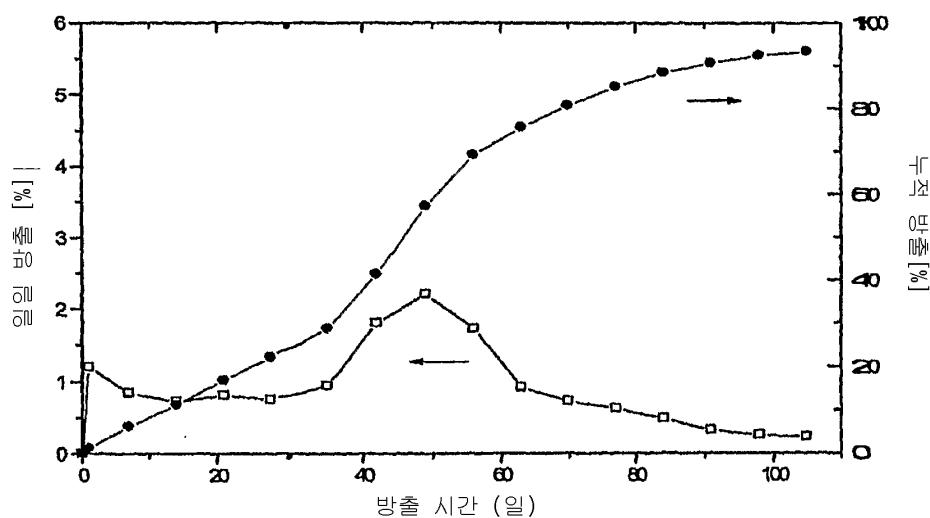
도면12



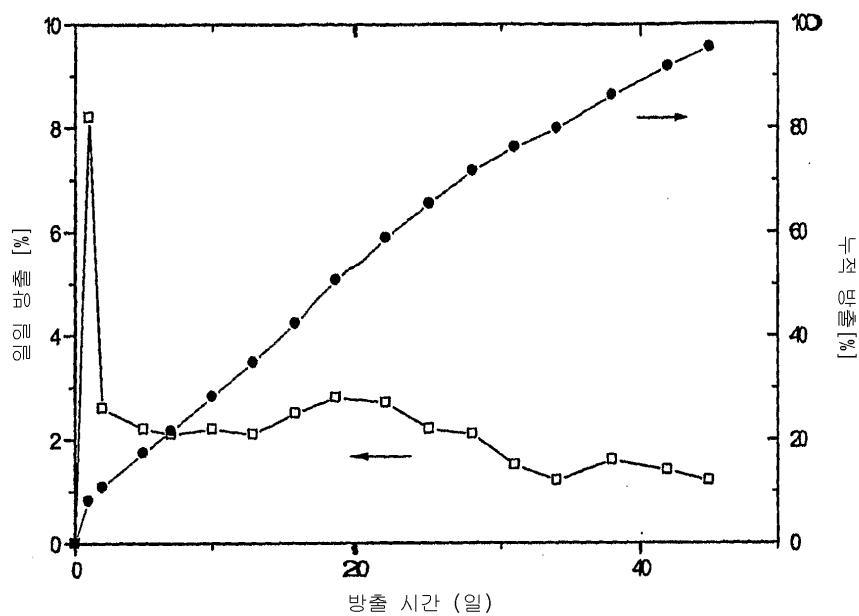
도면13



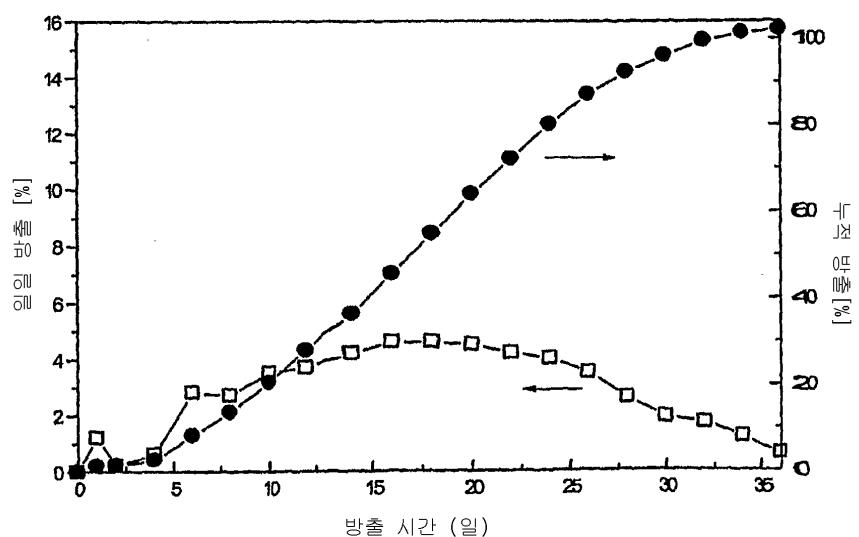
도면14



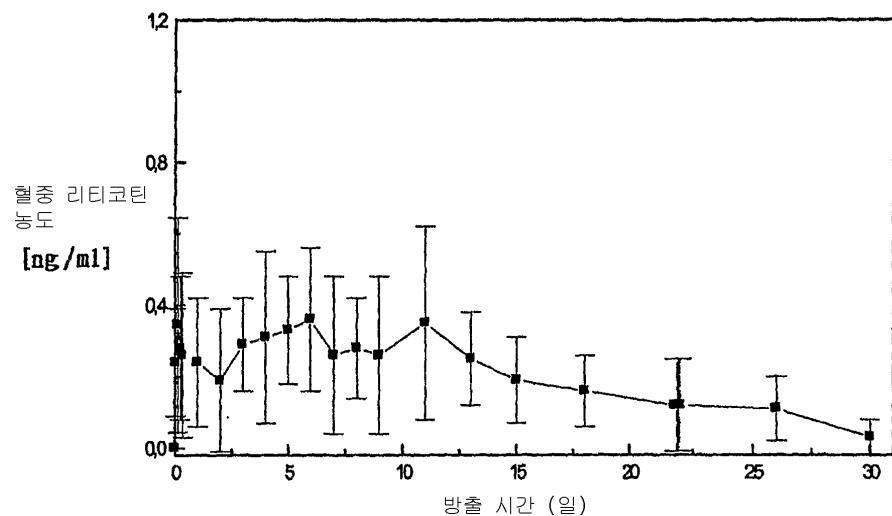
도면15



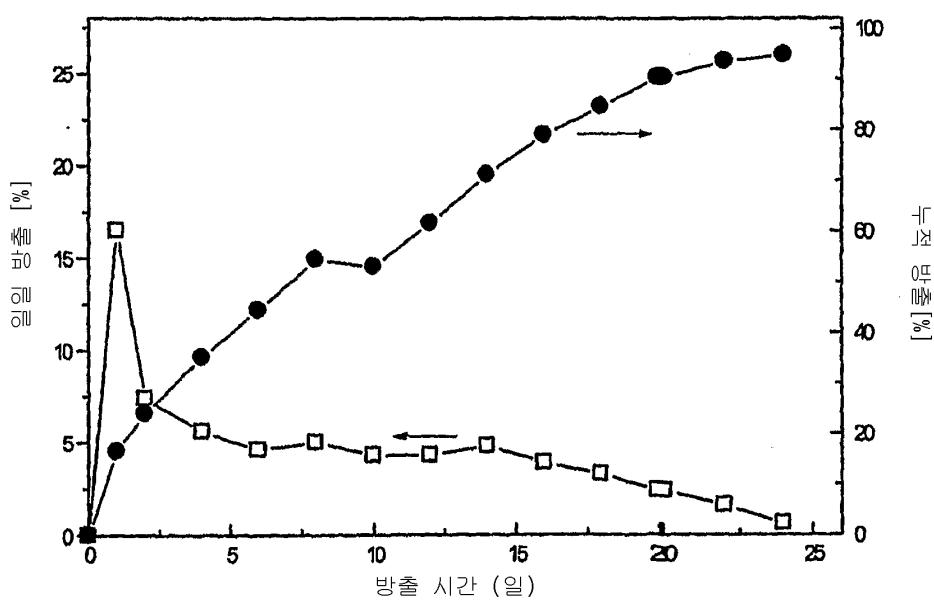
도면16



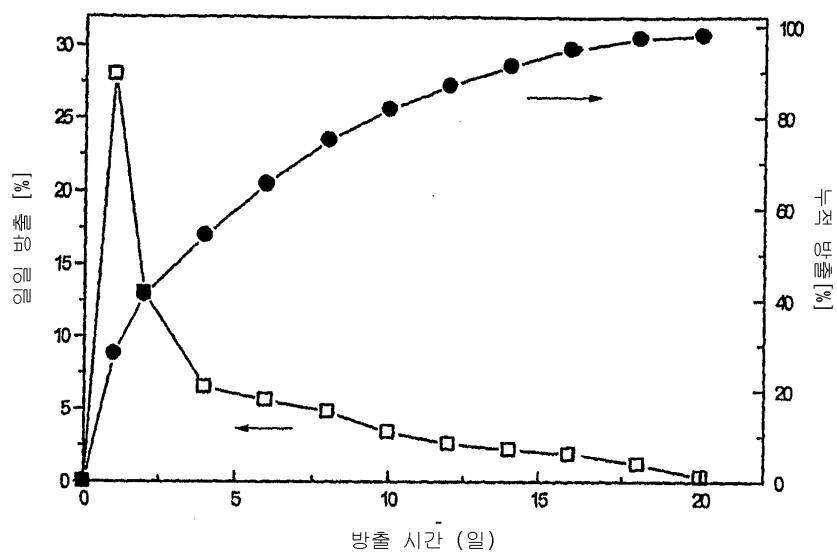
도면17



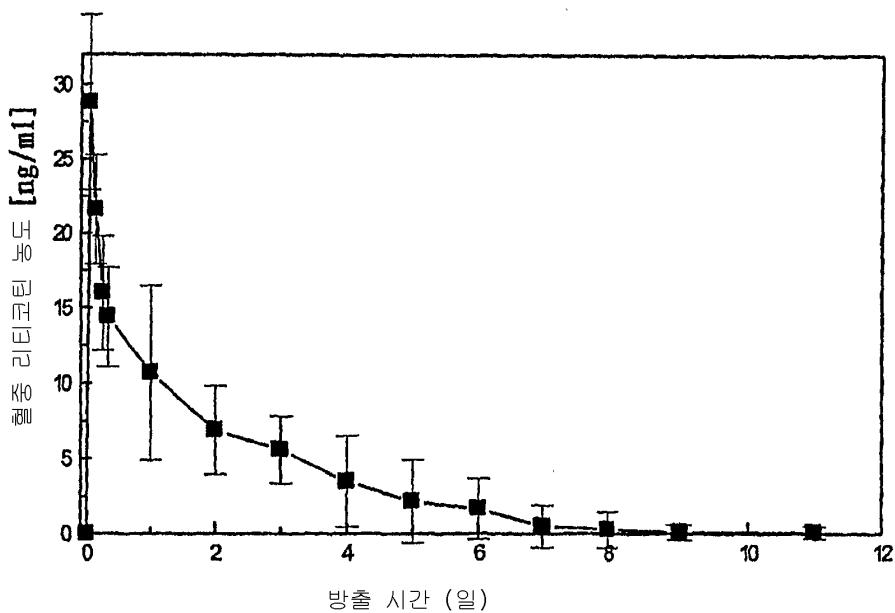
도면18



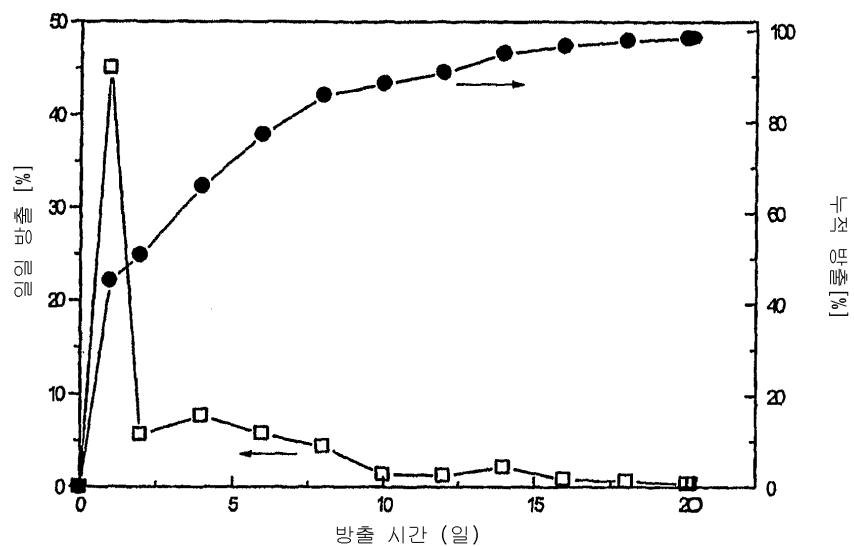
도면19



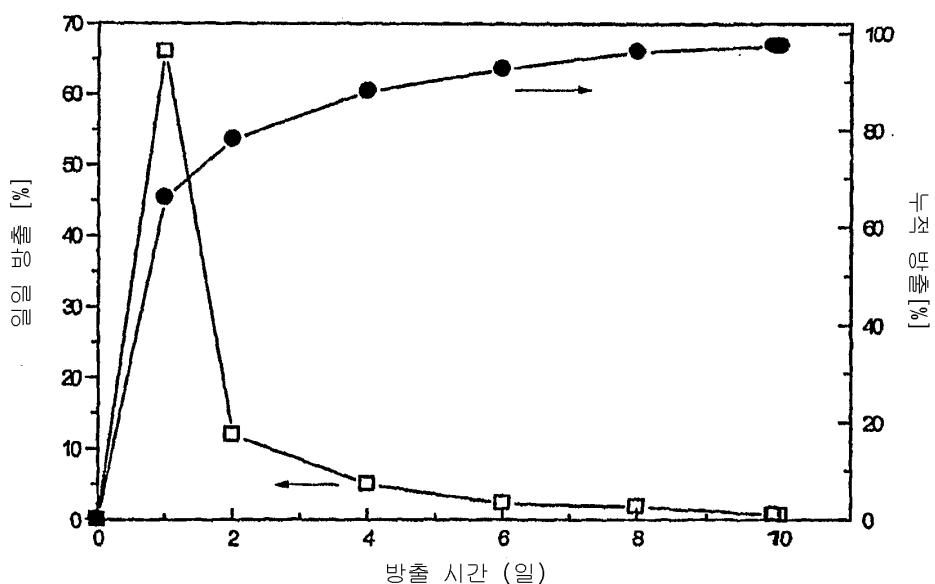
도면20



도면21



도면22



도면23

