



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년09월02일
(11) 등록번호 10-2017009
(24) 등록일자 2019년08월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/70 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7016580(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년06월11일
심사청구일자 2018년06월11일
(85) 번역문제출일자 2018년06월11일
(65) 공개번호 10-2018-0069100
(43) 공개일자 2018년06월22일
(62) 원출원 특허 10-2015-7016545
원출원일자(국제) 2010년06월11일
심사청구일자 2015년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/038336
(87) 국제공개번호 WO 2010/144817
국제공개일자 2010년12월16일
(30) 우선권주장
61/186,445 2009년06월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR10200000057627 A*
KR1020080016608 A*
W01998048781 A1
W02007075422 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
선오비온 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국, 매사추세츠 01752-7010, 말보로, 워터포드
드라이브 84
(72) 발명자
지오피나조, 안토니. 존
캐나다, 온타리오 엘6에이치 0비9 오크빌 캐스텔
빌딩 1302
히든, 데이비드, 브루스
미합중국, 미시간주 48103, 앤아버, 던디 드라이
브 2483
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영, 여호섭, 공성철

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 설하 아포모르핀

(57) 요약

본 발명은 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭의 설하 제형 및 이를 이용한 파킨슨 병, 성적 기능장애 및 우울 장애의 치료 방법을 특징으로 한다.

(72) 발명자

드 소메르, 마르크, 엘.

캐나다, 온타리오 엘8에스 4비1, 해밀튼, 드로모아
크레센트 77

브라이슨, 네이던, 존

캐나다, 온타리오 엠4더블유 2브이8, 트론토, 1,
글렌 로드 아파트 99

명세서

청구범위

청구항 1

설하 투여를 위해 제형화된 단위투여형의 약제학적 조성물이며,

상기 단위투여형은 아포모르핀의 산부가염을 포함하는 제1부위 및 pH 중화제를 포함하는 제2부위를 포함하는 필름 또는 스트립이고,

상기 아포모르핀의 산부가염은 단위투여형 내에서 입자 형태로 존재하는 것인,

약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 필름형이 폴리사카라이드를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 단위투여형이 점막부착성 폴리머를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 점막부착성 폴리머가 카복시메틸셀룰로오즈, 셀룰로오즈 아세테이트, 에틸셀룰로오즈, 하이드록시에틸셀룰로오즈, 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 산화방지제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 산화방지제가 티올, 설펍시민, 메탈 킬레이터, 소듐 메타비설피트, 비타민, 페놀, 벤조 에이트, 유릭 에시드, 만노즈, 프로필 갈레이트, 셀레늄, 스틸벤 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 투과 강화제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 글리세롤 모노스테아레이트를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 pH 중화제가 유기 염기인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 pH 중화제가 무기 염기인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제1부위가 1 μm 내지 10 μm 의 유효 입자크기를 가지는 아포모르핀 입자를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 아포모르핀 산부가염이 아포모르핀 염산염인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 필름이 이중층 필름인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 제1부위가 제1층이고 상기 제2부위가 제2층인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위투여형이 2 내지 40 mg 의 아포모르핀의 산부가염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 파킨슨병에 걸린 포유동물에서 파킨슨병, 운동장애, 또는 운동불능의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 성적 기능장애의 치료에 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아포모르핀 또는 아포모르핀의 프로드럭을 포함하며 설하투여용으로 제조된 조성물 및 상기 조성물의 파킨슨병 치료에 대한 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 중추 신경계의 진행성 퇴행성 질환이다. 파킨슨병 진행의 위험은 연령에 따라 증가하며 일반적으로 40세 이상 성인에게서 발병된다. 파킨슨병은 전세계적으로 발생하며 미국에서만 150 만명 이상이 고통 받고 있다.

[0004] 파킨슨병의 주요 원인은 알려져 있지 않지만, 흑색질의 도파민 작동성 뉴런의 퇴행이 특징이다. 흑색질은 자발적인 운동을 조절하도록 하는 하부뇌나 뇌간의 일부이다. 이러한 뉴런들의 손실로 뇌에서 도파민이 부족하게 되면 파킨슨병의 증상들을 일으키는 것으로 알려져 왔다.

[0005] PD의 증상은 환자에 따라 다르다. 가장 일반적인 증상은 운동성의 부족과 강직이며 자발적인 골격 근육의 경직이 증가한다. 추가적으로 휴지시 미세한 떨림, 브래디키네시아(bradykinesia, 운동 속도 저하), 균형 불량 및 보행에 문제가 있는 증상들이 나타난다. 일반적인 이차 병징은 우울증, 수면 장애, 현기증, 구부정한 자세, 치매, 언어, 호흡 및 삼키는 것에 대해 문제가 나타나는 것이다. 이러한 증상들은 시간이 지남에 따라 점점 악화되고 결국 죽음을 초래한다.

[0006] PD를 위한 다양한 치료법들이 이용되고 있는데 가장 잘 알려진 것은 도파민 프로드럭인 레보도파이다. 레보도파의 투여는 증상의 개선을 가져올 수 있지만, 환자에게 메스꺼움과 구토 같은 심각한 부작용도 나타날 수 있다. 레보도파와 카르비도파의 동시투여는 위, 간 및 다른 조직들에서 레보도파의 대사를 저해하는 카르비도파를 추가하는 것으로써 이로 인해 많은 레보도파가 뇌까지 도달하여 상당히 개선되었다. 브로모크립틴, 페고리드, 프라미페줄 및 안드로피니롤과 같은 다른 도파민 작용제 역시 파킨슨병 치료에 쓰이며 PD 환자에게 단독 혹은 레보도파와 복합 투여 할 수 있다.

[0007] 많은 환자들에게 도파민 수용체의 과도한 활성화의 결과인 불수의 무도성 운동(involuntary choreiform movement)이 진행되고 있으며 일반적으로 얼굴과 사지에 영향을 주어 매우 심각한 상태가 될 수 있다. 이러한 운동은 도파민 프로드럭(예컨대 레보도파) 또는 도파민 작용제의 복용량을 줄일 경우 사라지지만, 대개 다시 강직이 일어난다. 또한, 화학요법 치료 기간이 늘어남에 따라 효과와 부작용사이의 차이가 점차 좁아져서 나타난다.

[0008] 도파민 작용제로 장기간 화학요법 치료시의 합병증은 임상 상태의 환자가 몇 분에서 몇 시간 사이에 유동성에서 부동성으로 급작스럽게 전환된다는 것이다. 이러한 동요(fluctuation)는 몇 가지 일반적인 유형이 있다. “

약 효능 작용시간의 단축(Wearing-off)” 현상은 약물을 투여후 일정시간이 지나면 파킨슨병의 증상이 나타나는 것으로(Van Laar T., CNS Drugs, 17:475 (2003)) 환자의 복용 일정에 관련되었기 때문에 이러한 기간은 비교적 예측가능하다(Dewey RB Jr., Neurology, 62(suppl 4):S3-S7 (2004)). 반면에 “온-오프(on-off)” 현상은 레보도파의 효능이 지속되는 “온” 시기에서 몇 분이나 몇 초 동안 운동불능(akinesia), 강직 및 떨림이 나타나는 “오프” 시기로의 급격한 이행이 나타나는 것으로 환자의 복용 일정과 관련 없이 일어나 예측할 수 없다(Swope DM., Neurology, 62(suppl 4):S27-S31 (2004)). 또 다른 두 가지 현상은 “온” 효과가 지연되는 것(레보도파의 효능이 대체로 지연되는 것)과 전혀 효과가 나타나지 않는 복용 효과 실패(“온” 효과가 나타나지 않거나 복용 효과가 생략되는 것)이다. 이러한 다양한 “오프” 상태는 환자가 걷다가 갑자기 서거나 잠시 앉아 있다가 일어나지 못하는 등의 갑작스런 운동성 상실을 일으킬 수 있다.

[0009] 아포모르핀의 피하주사는 파킨슨병의 “온-오프” 동요시 5 분에서 15 분 사이에 투여하면 45 분에서 90 분간 지속되어 효과적인 치료제임이 증명되었다. 임상시험에서 “오프” 기간에 일어나는 운동불능, 일일 레보도파 요구량의 감소 및 그에 따라 “온” 기간에 일어나는 운동 장애가 감소되는 등의 일관된 반응을 나타냈다. 빠른 활성화와 심리적인 문제의 낮은 발병률을 포함하여 다른 도파민 작용제들보다 이점이 있다. 또한 “온-오프” 동요 환자의 구조 치료제(rescue therapy)로서도 아포모르핀은 상대적으로 짧은 반감기를 가진 다른 도파민 작용제들보다 이점을 가지고 있다.

[0010] 아포모르핀에 대한 많은 제제들과 투여 방법이 연구되고 있으며 아포모르핀 요법은 여러 가지 합병증에 의해 제약이 있다. 예를 들면 아포모르핀 정제를 경구 투여하는 경우, 소장에서 광범위한 신진 대사와 간에서의 흡수를 거치기 때문에 효과를 나타내려면 고용량이 필요하다. 아포모르핀 정제를 설하 투여하는 경우 구강점막 궤양이 지속되어 환자의 절반에게서 심각한 구내염을 일으켰다(Deffond et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 56:101 (1993)). 그리고 비강내로 투여하는 경우 순간적인 코막힘, 화끈거림, 코와 입술이 붓는 현상이 생긴다(Koller et al., Neurology 62:S22 (2004)). 반면에 아포모르핀을 피하에 주사 시 효과적임이 증명되었지만 운동 기능이 손상된 파킨슨병 환자가 바늘을 주입하기는 힘들다. 게다가 피하 주사의 일반적인 부작용은 감염으로 인한 결절(nodules)의 부종, 항생제 치료나 외과적 피사조직제거술이다(Prietz et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 65:709 (1998)).

[0011] 파킨슨병 환자가 이용하기에 안전하고 효과적이며 용이한, 아포모르핀과 아포모르핀의 프로드럭에 대한 신규한 제제가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 아포모르핀과 아포모르핀 프로드럭의 설하 제형을 특징으로 한다. 상기 제형은 파킨슨병, 성적 장애 및 우울 장애를 위한 치료제로써 이용할 수 있다.

[0014] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형(예컨대 로젠지, 알약, 정제, 필름 또는 스트립)의 설하 투여용 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 상기 단위투여 제형은 아포모르핀의 산부가염 또는 아포모르핀 프로드럭의 산부가염을 포함하는 제1부위(first portion) 및 pH 중화제(예컨대 폴리아민, 칼슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드, 칼슘 카보네이트, 아이언 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 징크 카보네이트, 소듐 아세테이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 움 바이카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 소듐 포스페이트 모노베이직, 소듐 포스페이트 디베이직, 소듐 움 포스페이트 트리베이직, 포타슘 포스페이트 모노베이직, 포타슘 포스페이트 디베이직, 포타슘 포스페이트 트리베이직 및 이들의 혼합물 또는 다른 적합한 염)를 포함하는 제2부위(second portion)를 가진다.

[0015] 본 발명의 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 필름 또는 스트립이고 점막부착성 폴리머(mucoadhesive polymer)를 포함한다. 상기 점막부착성 폴리머는 본 명세서에 기재된 어떠한 점막부착성 폴리머도 제한 없이 될 수 있다.

[0016] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 아포모르핀의 산부가염 또는 아포모르핀 프로드럭의 산부가염은 아포모르핀 염산염이다. 본 발명의 다른 특정 구현예에 따르면, 아포모르핀의 산부가염 또는 아포모르핀 프로드럭의 산부가염은 음이온 폴리머전해질(anionic polyelectrolyte)과 복합된(complexed) 양성자화(protonated) 아포모르핀 또는 음이온 폴리머전해질과 복합된 양성자화 아포모르핀 프로드럭(예컨대 알지네이트, 카라기난, 크산탄 검, 폴리아크릴레이트 또는 카복시메틸셀룰로오스)이다.

- [0017] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 필름 또는 스트립이며, 상기 제1부위는 제1층(first layer)이고 상기 제2부위는 제2층(second layer)이다. 상기 제1층은 산성이고 아포모르핀의 산부가염 또는 아포모르핀 프로드럭의 산부가염을 포함한다. 상기 두 번째 층은 pH 중화제를 포함한다.
- [0018] 본 발명의 구현예에 따르면, 설하 제형은 산화방지제를 포함한다. 상기 산화방지제는 본 명세서에 기재된 어떠한 산화방지제도 제한 없이 될 수 있다.
- [0019] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 아포모르핀 산부가염의 고용체 또는 아포모르핀 프로드럭 산부가염의 고용체를 함유하는 필름으로서의 제1부위를 포함하고, 상기 단위투여 제형 상의 입자성 베이스 또는 단위투여 제형 내의 입자성 베이스로서의 제2부위를 포함한다. 상기 입자성 베이스는 예컨대 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 소듐 포스페이트 모노베이직, 소듐 포스페이트 디베이직, 소듐 포스페이트 트리베이직, 포타슘 포스페이트 모노베이직, 포타슘 포스페이트 디베이직, 포타슘 포스페이트 트리베이직 또는 이들의 혼합물이다.
- [0020] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형의 제1부위는 장벽(barrier)(예컨대 다층필름에서 염기성층으로부터 산성층으로 분리되는 필름, 또는 입자성 베이스 상 또는 단위투여 제형 내에 포함된 아포모르핀 입자 상 코팅)에 의해 단위투여 제형의 제2부위로 분리된다. 상기 장벽은 단위투여 제형의 염기성인 제2부위로부터 산성인 제1부위로 분리되는 pH(예컨대 pH 6과 7.8 사이)에서 중화될 수 있다.
- [0021] 본 발명의 관련 양태에 의하면, 본 발명은 유효 입자크기로써 20 nm 내지 10 μm 의 아포모르핀 입자를 포함하는 설하 투여용으로 제형된 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 상기 아포모르핀 입자는 아포모르핀, 아포모르핀 프로드럭 또는 이들의 염을 포함한다.
- [0022] 본 발명의 구현예에 따르면, 상기 약제학적 조성물은 로젠지, 알약, 정제, 필름 또는 스트립으로부터 선택되는 단위투여 제형이다. 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물은 설하 젤이다.
- [0023] 상기 설하 제형은 1 μm 내지 10 μm (예컨대, 1 μm 내지 9 μm , 1 μm 내지 8 μm , 1 μm 내지 7 μm , 1 μm 내지 6 μm , 1 μm 내지 5 μm , 2 μm 내지 10 μm , 3 μm 내지 10 μm , 4 μm 내지 10 μm , 2 μm 내지 7 μm 또는 2 μm 내지 6 μm 의 유효 입자크기)의 유효 입자크기를 가지는 아포모르핀 입자를 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 20 nm 내지 1 μm (예컨대, 20 nm 내지 1 μm , 40 nm 내지 1 μm , 60 nm 내지 1 μm , 80 nm 내지 1 μm , 100 nm 내지 1 μm , 20 nm 내지 800 nm, 20 nm 내지 700 nm, 50 nm 내지 700 nm, 40 nm 내지 800 nm, 60 nm 내지 800 nm, 100 nm 내지 800 nm, 60 nm 내지 700 nm, 60 nm 내지 600 nm, 100 nm 내지 600 nm, 150 nm 내지 800 nm, 또는 150 nm 내지 600 nm의 유효 입자크기)의 유효 입자크기를 가지는 아포모르핀 입자를 포함할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 점막부착성 폴리머(mucoadhesive polymer)를 포함한다. 상기 점막부착성 폴리머는 본 명세서에 기재된 어떠한 점막부착성 폴리머도 제한 없이 될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 아포모르핀 입자를 포함하고 상기 아포모르핀 입자는 아포모르핀의 산부가염 또는 아포모르핀 프로드럭의 산부가염을 포함한다. 상기 산부가염은 아포모르핀 염산염 또는 본 명세서에 기재된 어떠한 산부가염도 될 수 있다.
- [0027] 선택적으로, 상기 산부가염은 아포모르핀 프로드럭의 염산염 또는 본 명세서에 기재된 어떠한 다른 산부가염도 될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 상기 단위투여 제형의 설하 제형은 점막부착성 폴리머를 포함하는 필름 또는 스트립이다. 상기 점막부착성 폴리머는 본 명세서에 기재된 어떠한 점막부착성 폴리머도 제한 없이 될 수 있다. 예컨대, 상기 필름 또는 스트립은 제1층과 제2층을 포함할 수 있다. 상기 제1층은 산성이며 아포모르핀 입자를 포함한다. 상기 제2층은 pH 중화제(예컨대, 폴리아민, 칼슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드, 칼슘 카보네이트, 아이언 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 징크 카보네이트, 소듐 아세테이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 소듐 포스페이트 모노베이직, 소듐 포스페이트 디베이직, 소듐 포스페이트 트리베이직, 포타슘 포스페이트 모노베이직, 포타슘 포스페이트 디베이직, 포타슘 포스페이트 트리베이직, 이들의 혼합물 또는 다른 적합한 염기)를 포함한다.
- [0029] 본 발명의 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 산화방지제를 포함한다. 상기 산화방지제는 본 명세서에 기재된

어떠한 산화방지제도 제한 없이 될 수 있다.

- [0030] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 음이온 폴리머전해질(예컨대, 알지네이트, 카라기난, 크산탄 검, 폴리아크릴레이트 또는 카복시메틸셀룰로오즈)과 복합된 양성자화 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭을 포함하는 설하 투여용 제형의 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 본 발명의 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 산화방지제를 포함한다. 상기 산화방지제는 본 명세서에 기재된 어떠한 산화방지제도 제한 없이 될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 상기 약제학적 조성물은 로젠지, 알약, 정제, 필름 또는 스트립으로부터 선택되는 단위투여 제형이다. 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 약제학적 조성물은 설하 젤이다.
- [0032] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형에 있어서 설하 투여용 제형인 것을 특징으로 하는 조성물이다. 상기 단위투여 제형으로써 2 내지 50 mg의 아포모르핀 프로드럭(예컨대, 아포모르핀 프로드럭 2 내지 15 mg, 10 내지 50 mg, 12 내지 30 mg, 20 내지 50 mg, 15 내지 30 mg, 또는 35 내지 50)을 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 유리 염기형태의 아포모르핀 프로드럭을 포함하는 로젠지, 알약, 정제, 필름 또는 스트립이다. 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 단위투여 제형은 유리 염기형태의 아포모르핀 프로드럭의 고용체를 포함하는 로젠지, 알약, 정제, 필름제 또는 스트립제이다.
- [0033] 본 발명의 모든 약제학적 조성물의 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 2 내지 40 mg의 아포모르핀, 아포모르핀 프로드럭 또는 이들의 산부가염(예컨대 아포모르핀, 아포모르핀 프로드럭 또는 이들의 산부가염 2 내지 5 mg, 4 내지 10 mg, 6 내지 15 mg, 8 내지 20 mg, 10 내지 25 mg, 12 내지 30 mg, 20 내지 35 mg, 25 내지 40 mg 또는 30 내지 40)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예컨대, 각 단위투여 제형은 아포모르핀, 아포모르핀 프로드럭 또는 이들의 산부가염 3 ± 1 mg, 4 ± 1 mg, 5 ± 1 mg, 8 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 12 ± 3 mg, 15 ± 3 mg, 22 ± 4 mg, 27 ± 4 mg, 30 ± 5 mg, 35 ± 5 mg 또는 40 ± 5 mg을 함유할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 모든 약제학적 조성물의 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형을 pH 7의 완충되지 않은 물 1 ml에 첨가한 경우 pH 7.4 내지 9.1 사이(예컨대 pH 7.4 내지 8.8 사이, pH 7.4 내지 8.3 사이, pH 7.6 내지 8.8사이, pH 7.6 내지 8.5사이, pH 8.2 내지 8.5 사이, pH 8.4 내지 8.7 사이, pH 8.6 내지 8.8 사이 또는 pH 8.7 내지 9.1 사이)의 pH를 가지는 용액이 된다.
- [0035] 본 발명의 모든 약제학적 조성물의 다른 구현예에 따르면, 대상에게 설하 투여 후에 단위투여 제형은 투여 후 5 내지 15 분 안에 최소 3 ng/ml의 평균 순환 농도가 생성된다. 예컨대, 단위투여 제형은 투여 이후 7 내지 10 분 안에 3 내지 6 ng/ml, 5 내지 10분안에 5 내지 10 ng/mL, 5 내지 10 분 안에 7 내지 12 ng/mL, 5 내지 10 분 안에 10 내지 16 ng/mL, 7 내지 15분 안에 3 내지 6 ng/mL, 15분 안에 5 내지 10 ng/mL 7 내지 , 7 내지 15분 안에 7 내지 12 ng/mL, 7 내지 15분 안에 10 내지 16 ng/mL, 15 내지 20분 안에 3 내지 6 ng/mL, 15 내지 20분 안에 5 내지 10 ng/mL, 15 내지 20분 안에 7 내지 12 ng/mL 또는 15 내지 20분 안에 10 내지 16 ng/mL의 평균 순환 농도가 생성될 수 있다.
- [0036] 본 발명은 추가적으로 포유동물 치료 유효량의 상기 약제학적 조성물을 설하 투여하는 단계를 포함하는 포유류에 있어서 파킨슨병의 치료방법인 것을 특징으로 한다.
- [0037] 본 발명은 또한 포유동물 치료 유효량의 상기 약제학적 조성물을 설하 투여하는 단계를 포함하는 포유류에 있어서 파킨슨병에 의해 고통 받는 운동 장애(dyskinesia)의 완화방법인 것을 특징으로 한다.
- [0038] 본 발명은 또한 포유동물 치료 유효량의 상기 약제학적 조성물을 설하 투여하는 단계를 포함하는 포유류에 있어서 파킨슨병에 의해 고통 받는 운동 불능(akinesia)의 완화방법인 것을 특징으로 한다.
- [0039] 본 발명은 포유동물 치료 유효량의 상기 약제학적 조성물을 설하 투여하는 단계를 포함하는 포유류에 있어서 성격 기능 장애의 치료방법인 것을 특징으로 한다.
- [0040] 본 발명은 포유동물 치료 유효량의 상기 약제학적 조성물을 설하 투여하는 단계를 포함하는 포유류에 있어서 우울 장애의 치료방법인 것을 특징으로 한다.
- [0041] 본 발명의 모든 방법의 구현예에 따르면, 상기 방법은 추가적으로 유효량의 구토방지제(예컨대, 니코틴, 로벨린 설페이트, 피파마진, 옥시펜딜 하이드로클로라이드, 온단세트론, 부클리진 하이드로클로라이드, 사이클리진 하이드로클로라이드, 디멘히드리나트, 스코폴라민, 메토피마진, 벤제나민 하이드로클로라이드 또는 디페니돌 하이드로클로라이드) 투여를 포함한다.
- [0042] 본 발명의 상기 모든 방법과 조성물의 구현예에 따르면, 아포모르핀, 아포모르핀 프로드럭 또는 이들의 염은

(R)-이성질체와 (S)-이성질체의 라세믹 혼합물, 또는 (R)-이성질체가 풍부한 라세믹 혼합물이다(즉, 본 발명의 조성물 내의 아포모르핀, 또는 투여되는 아포모르핀에 있어서 (R)-이성질체 대 (S)-이성질체의 비율이 5:1 내지 1,000:1, 10:1 내지 10,000:1 또는 100:1 내지 100,000:1 또는 본 발명의 조성물에서 전체 아포모르핀 이성질체들에 있어서 최소 98% (R)-이성질체, 99% (R)-이성질체, 99.5% (R)-이성질체, 99.9% (R)-이성질체, 또는 (S)-이성질체가 관찰되지 않는 양이다).

[0043] 본 명세서에서 용어 “투여”는 환자에게 아포모르핀의 설하 투여량 또는 아포모르핀 프로드럭의 설하 투여량을 제공하는 방법을 의미한다.

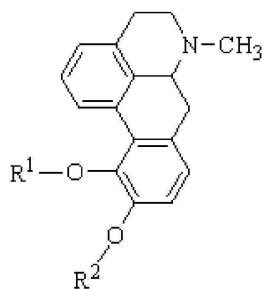
[0044] 본 명세서에서 용어 “아포모르핀 입자”는 아포모르핀, 아포모르핀 프로드럭 또는 이들의 염을 포함하는 마이크로입자 또는 나노입자를 의미한다.

[0045] 본 명세서에서 용어 “평균 순환 농도”는 본 발명의 특정한 단위투여 제형의 설하 투여 후 대상군에서 관찰되는 시간 t에 대한 아포모르핀의 평균 혈장 농도를 의미한다. 예컨대, 20 대상들 중에서, 단위투여 제형의 설하 투여 10 분 후 아포모르핀의 평균 순환 농도는, 단위투여한 아포모르핀 양에 따라 최소 3 ng/mL, 5 ng/mL, 7 ng/mL, 9 ng/mL, 11 ng/mL, 13 ng/mL 또는 15 ng/mL가 될 수 있다.

[0046] 본 명세서에서 용어 “우울 장애”는 우울증 증상과 관련된 어떠한 심리적 혹은 정신적인 질환을 의미한다. 치료 가능한 우울 장애는 대뇌측좌핵의 도파민 기능 저해 또는 감소로 인한 것이 특징이다. 예컨대, 주우울증, 기분변조, 조울증 및 외상 후 스트레스 장애이다.

[0047] 본 명세서에서 용어 “유효 입자크기” 및 “입자크기”는 호환되어 사용되며 입자의 50%는 정해진 측정의 이하이고 입자의 50%는 정해진 측정의 이상인 분포를 가지는 입자들의 혼합물을 의미한다. “유효 입자크기”는 레이저/광 산란 방법 또는 이와 유사한 방법으로 측정된 부피 가중 중앙 직경(volume-weighted median diameter)을 의미하며, 입자들의 50% 부피는 보다 큰 직경을 가지고, 입자들의 50% 부피는 보다 작은 직경을 갖는다. 상기 유효 입자 크기는 당업계에 잘 알려진 종래의 입자크기를 측정하는 기술들로 측정할 수 있다. 이러한 기술들은 예컨대, 침강장 흐름 분획법(sedimentation field flow fractionation), 광자상관법(photon correlation spectroscopy), 광 산란법(light scattering, 예컨대 Microtrac UPA 150를 이용한), 레이저 회절법(laser diffraction) 및 디스크 원심분리법(disc centrifugation)을 포함한다..

[0048] 본 명세서에서 용어 “아포모르핀 프로드럭”은 하기 구조식(I)의 아포모르핀 에스테르 및 글리코시드를 의미한다:



[0049] (I), 및 그의 산부가염.

[0050] 상기 화학식 I에서, R₁과 R₂는 각각 독립적으로 수소, C(0)-R₃, C(0)-O-R₃, 당당의 글리코시드 또는 올리고당의 글리코시드이고; 또는 R₁과 R₂가 산소원자와 결합한 경우 사이클릭아세탈, 사이클릭케탈, 사이클릭카보네이트(예컨대, -C(0)-, O-C(0)-) 또는 오르토에스테르 글리코시드를 형성하고; R₃는 C₁₋₁₂의 사이클릭, 직쇄 또는 분쇄의 탄화수소이며, 선택적으로 포화 탄화수소(예컨대, C₁₋₁₂ 알킬), 1 이상의 C-C 이중결합(예컨대, C₂₋₁₂ 알케닐) 및/또는 1 이상의 C-C 삼중결합을 포함할 수 있다. 예컨대, 아포모르핀 글리코시드는 1-20 글리코시드 유닛을 포함하는 직쇄 또는 분쇄의 글리코시드일 수 있다. 아포모르핀 글리코시드 및 오르토에스테르 글리코시드는 PCT 출원번호WO/2003/080074에 공지된 바와 같이 합성할 수 있다. 아포모르핀 에스테르, 사이클릭 아세탈 및 사이클릭 케탈은 U.S. 특허번호 4,687,773, Borgman et al., J. Med. Chem., 19:717 (1976), 및 PCT 출원번호 WO/2005/099702에 공지된 바와 같은 유사한 방법을 이용하여 합성할 수 있다. 상기 특허 출원들은 참조에 포함되어 있다. 아포모르핀의 카보네이트 에스테르는 Atkinson et al., J. Pharma. Sci. 65:1685 (1976), 및 Campbell et al., Neuropharmacology 21:953 (1982)에 공지된 바와 같이 제조할 수 있다. 본 발명에서 단위투여 제형으로 제한 없이 이용가능한 아포모르핀 프로드럭은 0,0'-디아세틸아포모르핀, 0,0'-디프로피오닐아

포모르핀, 0,0' -디이소부티릴아포모르핀, 0,0' -디피바로일아포모르핀, 0,0' -디벤조일아포모르핀, 아포모르핀 카보네이트, 아포모르핀 디에틸카보네이트, 아포모르핀 메틸렌 아세탈, 아포모르핀 에틸 아세탈, 아포모르핀 디메틸 아세탈 및 이들의 산부가염을 포함한다.

[0051] 본 명세서에서 용어 “pH 중화제”는 본 발명의 단위투여 제형으로 존재하는 모든 기초 구성성분을 의미한다. 본 발명의 단위투여 제형으로 이용가능한 상기 pH 중화제는 유기 염기(예컨대, 아민), 무기 염기(예컨대, 옥사이드, 하이드록사이드, 카보네이트 또는 포스페이트) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 pH 중화제는 일반적으로 단위투여 제형을 pH 7의 완충되지 않은 물 1 ml에 첨가한 경우 pH 7.4에서 9.1 사이의 pH를 가지는 용액을 생성하기에 충분한 양으로 존재한다.

[0052] 본 명세서에서 용어 “성적 기능장애”는 오르가즘, 반응시간, 사정, 통증지각, 충혈성 자극 및 발기, 혈관성 손상 또는 욕구의 이상 장애를 의미한다. 남성에 있어서 상기 성적 기능장애는 일반적으로 발기부전 및 성행위 시 충분한 발기 유지 불능이다. 여성 또한 나이에 따라 증가하고 혈관 위험 요인 존재와 폐경 시작과 연관 있는 자극과 오르가즘의 성적 기능장애를 가질 수 있다. 남성의 음경 발기에 관여하는 혈관과 근육 메카니즘의 일부가 여성 생식기 반응에 유사한 혈관성 요인으로 관련된 것으로 여겨진다. 여성의 성적 기능장애는 성행위의 완료시까지 성적 흥분의 질 윤택-충혈 반응을 얻거나 유지하는데 실패하는 것을 포함한다.

[0053] 본 명세서에서 용어 “치료”는 예방 또는 치료 목적으로 한 약제학적 조성물을 투여하는 것을 의미한다. “질병 예방”은 아직 발병하지 않았으나 특정 질병의 가능성이 있는 또는 발병의 위험성이 있는 환자의 예방적 치료법을 의미한다. “질환 치료” 또는 “치료법”에 대한 사용은 질환을 경감하고 환자의 상태를 향상시키기 위해 이미 질환으로 고통받고 있는 환자에게 투여하는 치료법을 의미한다. 따라서 본 발명의 청구범위 및 구현예에서의 치료는 치료 또는 예방의 목적으로 포유류에게 투여하는 것이다.

[0054] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명 및 청구범위에 의해 명확하게 될 것이다.

과제의 해결 수단

[0056] 본 발명은 아포모르핀 및 아포모르핀 프로드럭의 설하 제형을 특징으로 한다. 상기 제형은 파킨슨병, 성적 기능장애 및 우울장애의 치료제로 유용할 수 있다. 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 (i) 단위투여 제형에 있어서, 아포모르핀의 산부가염 또는 아포모르핀 프로드럭의 산부가염을 포함하고 있는 제1부위와 pH 중화제를 포함하고 있는 제2부위를 가지는 설하 제형; (ii) 20 nm 내지 10 μ m의 유효 입자크기를 가지는 아포모르핀 입자를 포함하는 설하 제형; 및/또는 (iii) 음이온 폴리머전해질과 복합된 양성자화 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭을 포함하는 설하 제형인 것을 특징으로 한다.

[0057] 운동성 장애(motor disability)의 동요(fluctuation) 및 운동 장애(dyskinesia)는 장기간 치료를 요하는 파킨슨병에 있어 중요한 문제이다. 파킨슨병 말기의 많은 환자들은 약을 꾸준히 처방받음에도 불구하고 운동성(예컨대, 환자는 운동 속도 저하(bradykinesia) 또는 운동불능(akinesia)이 발생한다)을 잃는 심각한 “오프” 현상이 진행된다. 이러한 “오프” 현상은 일반적으로 하루에 3 내지 4 회가 발생한다.

[0058] 아포모르핀은 파킨슨병의 난치성 “오프” 기간에서 구제시켜주는 치료방법으로써 이용하기에 이상적으로 빠르게 작용한다.

[0059] 본 발명의 설하 제형을 이용함에 있어, 중기 또는 말기 파킨슨병으로부터 고통 받는 대상은 스스로 “오프” 증상 시작을 인지할 수 있고 그와 같은 “오프” 현상과 관련된 상기 운동 장애를 완화시키는 본 발명의 설하 제형을 투여할 수 있는 능력이 있다. 상기 설하 제형은 투여를 위한 운동 기술을 발휘하지 못하는 대상에게 있어 투여가 용이하고, “오프” 현상의 시작시 아포모르핀의 주사형 투여를 위해 간병인을 필요로 하는 파킨슨 환자를 완화시킬 수 있다.

[0060] 본 발명의 상기 설하 제형은, 아포모르핀의 생체이용률을 증가시키고, 아포모르핀의 안정성을 연장시키며 또한 아포모르핀 치료법의 안전성과 효율성을 개선시킬 수 있다. 상기 제형은 대상에게 운동 장애 현상 발생 후 스스로 처치하여 빠르게 흡수 될 수 있다. 뿐만 아니라 이러한 설하 제형의 스스로 투여가 가능한 편의성은 파킨슨병의 중기 또는 말기의 심각한 환자들에게 중요한 이점을 제공한다.

[0061] 본 발명의 제조 방법과 설하 제형 용도에 대한 상세한 설명은 하기 실시예에서 제공된다.

[0063] • 단일층 필름과 이중층 필름

[0064] 본 발명의 상기 필름은 예컨대, 리스테린포켓팩입안 청정제를 만드는 데 사용되는 필름과 같다. 포켓팩 필름

에서 사용되는 폴리머는 일반적으로 폴리스카라이드-베이스 또는 폴리스카라이드 및 폴루만, 펙틴, 로쿠스트 빈 검, 크산탄 검, 소듐 알지네이트, 검 아라빅 및 기타 종류와 같은 글리코프로테인-베이스 검이다. 이러한 동일한 폴리머들은 본 발명의 필름으로 이용가능하다.

[0065] 상기 필름은 단일층, 이중층, 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 만약 이중층이라면, 점막 조직에 부착되도록 제조된 한 층은 “부착성 층(adhesive layer)”으로 부른다. 이중층에서 바깥쪽 층은 덜 부착성이 있거나 부착성이 없을 수 있으며 사용자의 혀에 의한 교반과 같은 기계적인 교반으로부터 보호한다. 상기 바깥쪽 층의 구성성분은 부착성 층의 구성성분보다 덜 자가 용해된다. 그러나, 전체적으로, 상기 필름은 용해되어야 하며 이는 완전히 용해된 부분 또는 문제의 점막 조직에서 정상적인 세정 과정에 의해 유실되는 부분으로 전환된다. 이중층의 형성에 있어서, 분산 또는 상기 형성 과정 자체는 상기 이중층사이의 전환에서 구성성분 양의 구배 (gradient)를 제공할 수도 있다.

[0066] 상기 이중층은 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭의 흡수가 함께 강화되지만 장기간의 안정성(즉, 유통기간)을 요구하는 제형으로 함께 쓸 수가 없는 구성성분(예컨대, 아포모르핀-함유한 산성층, 또는 아포모르핀 프로드럭-함유한 산성층 및 pH 중화하는 층)을 분리하는 데 이용될 수 있다.

[0067] 선택적으로, 본 발명의 상기 단위투여 제형은 단일층 필름이 될 수 있다. 상기 단일층 필름은 아포모르핀-함유한 산성층 또는 아포모르핀 프로드럭-함유한 산성층이며 입자성 베이스로 코팅되거나 입자성 베이스로 포화되었다. 상기 입자성 베이스는 본 명세서의 참조에 포함된 각각 PCT 출원 번호 WO/2009/052421, U.S. 특허 출원 번호 20060210610에 공지된 방법을 이용하여 단일층 필름으로 제조될 수 있다. 본 발명의 상기 필름은 발포성 입자(effervescent particulate)(즉, 입자성 카보네이트 베이스)를 포함할 수 있다. 이러한 발포성 필름은 본 명세서의 참조에 포함된 U.S. 특허 출원 번호 20010006677에 공지된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0068] 본 발명의 상기 필름으로 이용되는 상기 폴리머는 수화(hydration)의 속도 또는 부착성 층의 점막부착성에 영향을 미치는 폴리머 일 수 있다. 이러한 폴리머는 예컨대, 카복시메틸셀룰로오즈, 셀룰로오즈 아세테이트, 에틸셀룰로오즈, 하이드록시에틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈(Pharmacoat 606TM(Shin-Etsu Chemical Company Ltd., Japan)과 같은 HPMC), 니트로셀룰로오즈, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 폴리머, 코폴리머 또는 블록 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈 폴리머 또는 유도체, 및 검일 수 있다. 상기 폴리머의 평균 분자량은 팽창 및 용해 프로파일에 기초하여 선택할 수 있다. 더 용해되거나 팽창되는 폴리머들과 덜 용해됐거나 덜 팽창되는 폴리머들의 혼합물은 충분히 용해된 형태로 필름이 전환되도록 도울 수 있다. 예컨대, 상기 필름은 카르바머, 폴리에틸렌 옥사이드, 에틸셀룰로오즈, 티타늄 옥사이드 및 콜로란트(F, D 및 C 블루레이크 콜로란트와 같은) 종종 상기 필름은 에탄올, 물, 혼합물 또는 기타 비슷한 종류의 약제학적으로 적합한 용매를 이용하여 제조된다. 이러한 용매들은 일반적으로 주로 이용 전에 증발시킨다. 선택적으로, 상기 필름은 수화 속도, 물리적 특성 및 기계적 특성을 조절하기 위해 한 개 이상의 폴리머 또는 폴리머들 조합의 한 개 이상의 분자량의 블렌드를 포함한다.

[0070] 베이스 층(Basic layer)

[0071] 본 발명의 상기 다층필름은 염기성 폴리머(basic polymer)로부터 제조되는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 상기단위투여 제형으로써 이용가능한 폴리아민은 디메틸아미노에틸-아크릴레이트, 디메틸아미노에틸-메타크릴레이트, 디메틸아미노프로필-아크릴레이트, 디메틸아미노프로필-메타크릴레이트의 호모(homo) 및 코폴리머(copolymer) 또는 다른 유사한 아미노-작용기화 아크릴레이트 (amino-functionalized acrylate), 키토산 또는 실질적인 기본형태의 부분 가수 분해(partially hydrolyzed)된 키토산, 폴리에틸에틸렌아민, 폴리리신, 폴리비닐이미다졸, 또는 폴리비닐아민의 호모 및 코폴리머를 포함한다. 본 발명의 구현예에 따르면, 상기 폴리아민은 유드라짓100이다.

[0073] • 다른 구성성분들

[0074] 가소제(plasticizer), 투과 강화제(penetration enhancer), 착향료, 보존 제, 부취제(odorant), 착색제 및 기타 종류는 본 발명의 상기 단위투여 제형으로포함될 수 있다.

[0075] 가소제는 일반적으로 본 발명의 단위투여 제형의 촉감, 부드러움, 유연성(젓지 않은 상태에서)을 조정한다. 투과 강화제는 어떤 경우에 있어, 가소제처럼 작용하기도 한다. 가소제의 예로는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 글리세릴 오레레이트와 같은 패티 에시드 에스테르, 폴리알코올, 소르비탄 에스테르, 시트릭 에시드 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 400), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 메틸 에테르, 트리아세틴; 만니톨, 자일리톨 및 소르비톨을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 가소제는 예컨대 건조 필름의 중량의 약 0.5% 내

지 30%, 10% 내지 20% 또는 15% 내지 18%를 포함하는 어떠한 적합한 범위로 존재할 수 있다.

[0076] 투과 강화제는 본 발명의 단위투여 제형의 점막 세포막에서의 상기 아포모르핀의 투과성을 향상시키는 데 이용할 수 있다. 한 개 또는 그 이상의 투과 강화제는 아포모르핀의 점막 흡수 속도를 조절하는데 이용할 수 있다. 어떠한 유효 투과 강화제도 이용할 수 있으며, 예를 들어 상기 투과 강화제는 소듐 콜레이트, 소듐 글리코콜레이트, 소듐 글리코데옥시콜레이트, 타우로데옥시콜레이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 리토콜레이트 케노콜레이트, 케노데옥시콜레이트, 우르소콜레이트, 우르소데옥시-콜레이트, 히오데옥시콜레이트, 디하이드로콜레이트, 글리코케노콜레이트, 타우로케노콜레이트 및 타우로케노데옥시콜레이트와 같은 담즙염; 소듐 도데실 설페이트(SDS), 디메틸 설퍼사이드(DMSO), N-라우로일 사르코신, 소르비탄 모노라우레이트, 스테아릴 메타크릴레이트, N-도데실아자시클로헥탄-2-원, N-도데실-2-피롤리딘, N-도데실-2-피페리딘, 2-(1-노닐)-1,3-디옥소란, N-(2-메톡시메틸) 도데실아민, N-도데실에탄올아민, N-도데실-N-(2-메톡시메틸)아세트아미드, 1-N-도데실-2-피롤리딘-5-카르복실릭 에시드, 2-펜틸-2-옥소-피롤리딘아세트 에시드, 2-도데실-2-옥소-1-피롤리딘아세트 에시드, 2-도데실-2-옥소-1-피롤리딘아세트 에시드, 1-아자시리오헥탄-2-원-도데실아세트 에시드, 멘톨, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 모노스테아레이트, 소르비톨 모노라우레이트, 글리세롤 디라우레이트, 토코페롤 아세테이트, 포스페티딜 콜린, 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 레시틴, 트윈 계면활성제, 소르비탄 계면활성제, 소듐 라우릴 설페이트; 포화 및 불포화 지방산의 염 및 다른 유도체, 계면활성제, 담즙염 아날로그, 담즙염의 유도체 또는 본 명세서 참조에 포함된 U.S. 특허 번호 4,746,508에 공지된 합성 투과 강화제를 포함한다.

[0077] 착향료는 단독 또는 본 발명의 상기 단위투여 제형의 맛을 더 좋게 하기 위해서 부취제를 첨가할 수 있다. 최소한 한 개의 착향료 또는 부취제 조성이 이용될 수 있다. 상기 착향료는 천연물, 인공물 또는 이들의 혼합물이 될 수 있다. 상기 착향료는 사용자에게 좋은 향을 준다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 착향료는 민트, 허니 레몬, 오렌지, 레몬 라임, 포도, 크랜베리, 바닐라 베리, 마그나스윗TM, 버블 검 또는 체리향을 가미할 수 있다. 상기 착향료는 천연적인 감미료 또는 설탕, 자일리톨, 소듐 사카린, 시클라메이트, 아스파르탐, 아세설팜 및 이들의 염과 같은 인공적인 감미료가 될 수 있다.

[0078] 아포모르핀은 산화 열화(oxidative degradation)에 민감하다. 산화 열화를 최소화하기 위해 본 발명의 상기 제형은 한 개 또는 그 이상의 산화방지제를 포함하는 것이 바람직하다. 본 발명의 필름으로 이용가능한 산화방지제는 티올(예컨대, 아우로티오글루코즈, 디하이드로리포의 에시드, 프로필티오우라실, 티오레독신, 글루타티온, 시스테인, 시스틴, 시스타민, 티오디프로피오닉 에시드), 설펡시민(예컨대, 부티오닌-설펡시민, 호모-시스테인-설펡시민, 부티오닌-설펡, 및 펜타-, 헥사- 및 헵타티오닌-설펡시민), 메탈 킬레이터(예컨대, α-하이드록시-패티 에시드, 팔미틱 에시드, 피틱 에시드, 락토페린, 시트릭 에시드, 락틴 에시드, 및 말릭 에시드, 휴믹 에시드, 담즙산, 담즙 추출물, 빌리루빈, 빌리베르딘, EDTA, EGTA 및 DTPA), 소듐 메타비설피트, 비타민(예컨대, 비타민 E, 비타민 C, 아스코르빌 팔미테이트, Mg 아스코르빌 포스페이트 및 아스코르빌 아세테이트), 페놀(예컨대, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔, 유비퀴놀, 노르디하이드로구아아아레틱 에시드, 트리하이드록시부티로페논), 벤조에이트(예컨대, 코니페릴 벤조에이트), 유릭 에시드, 만노즈, 프로필 갈레이트, 셀레늄(예컨대, 셀레늄-메티오닌), 스틸벤(예컨대, 스틸벤 옥사이드 및 트랜스-스틸벤 옥사이드) 및 이들의 조합으로부터 선택할 수 있다. 필름에 포함된 산화방지제의 전체 양은 상기 제형의 전체 중량을 기준으로 0.001% 내지 3% 중량이 될 수 있으며 바람직하게는, 0.01% 내지 1% 중량이며, 특히 0.05% 내지 0.5% 중량이다.

[0079] 본 발명의 구현예에 따르면, 본 발명의 단위투여 형태로 포함되는 상기 다양한 구성성분(예컨대, 가소제, 투과 강화제, 착향료, 보존제, 부취제, 착색제, 입자성 베이스 및 아포모르핀 입자)은, 산성이며 아포모르핀 또는 이의 프로드럭을 포함하는 제1부위에 결합하고 포함될 수 있거나, 또는 염기성이며 pH를 중화하는 구성성분을 포함하는 제2부위에 결합하고 포함될 수 있거나, 또는 상기 구성성분을 상기 두 부위에 나눌 수 있다. 어떤 경우에는 두 층 사이의 장벽을 포함함으로써 상기 단위투여 형태의 산성 부위와 염기성 부위 사이의 상호작용을 최소화하는 것이 바람직하다. 예컨대, 장벽은 다층 실하 투여 형태의 산성층과 염기성층 사이에 있는 제 3층으로써 본 발명의 상기 단위투여 형태로 포함될 수 있다. 선택적으로, 상기 장벽은 상기 단위투여 형태의 입자성 성분의 표면 상에 있는 신속 용해 코팅일 수 있으며, 예를 들어 단위투여 형태의 산성 부위 상에 코팅된 입자성 베이스 또는 단위투여 형태의 산성 부위 내에 포함된 입자성 베이스일 수 있다. 또 다른 접근법에 따르면, 상기 장벽은 추가적으로 염기성 부위를 포함하는 상기 단위투여 형태의 아포모르핀 입자의 표면위에서 신속하게 용해되는 코팅이 될 수 있다. 이러한 접근법은 아포모르핀-함유한 상기 단위투여 형태의 산성 부위, 또는 아포모르핀 프로드럭-함유한 상기 단위투여 형태의 산성 부위가 대상에게 투여 전에 중화되지 않도록 보장

하는 데 이용될 수 있다.

[0081] • **아포모르핀 입자**

[0082] 본 명세서에 명시된 상기 약제학적 제형은 약 1 마이크론(micron) 내지 10 마이크론 유효 입자크기의 아포모르핀 입자를 포함할 수 있다.

[0083] 상기 출발 아포모르핀 조성물은 대부분 결정성, 무정형이거나 또는 이들의 혼합물일 수 있고, 변형되지 않은 아포모르핀 또는 아포모르핀의 프로드럭을 포함할 수 있다.

[0084] 본 발명의 선택적인 접근법에 따르면, 본 명세서에 명시된 상기 약제학적 제형은 약 1 마이크론(예컨대, 나노입자성 제형) 이하의 유효 입자크기의 아포모르핀 입자를 포함할 수 있다. 상기 개시한 아포모르핀 조성물은 대부분 크리스탈린이고, 대부분 무정형이거나 또는 이들의 혼합물일 수 있고, 변형되지 않은 아포모르핀 또는 아포모르핀의 프로드럭을 포함할 수 있다.

[0085] 이러한 아포모르핀 입자들은 본 명세서에 명시된 입자크기를 얻기 위해서는 당업계에 알려진 모든 방법을 이용함으로써 제조될 수 있다. 이용가능한 방법들은 예컨대, 밀링, 균질화(homogenization), 초임계 유체 균열(supercritical fluid fracture) 또는 침강(precipitation) 기술을 포함한다. 바람직한 방법들은 참조에 의해 각각 구체적으로 제조된 U.S. 특허 번호 4,540,602; 5,145,684; 5,518,187; 5,718,388; 5,862,999; 5,665,331; 5,662,883; 5,560,932; 5,543,133; 5,534,270; 및 5,510,118; 5,470,583에 명시되었다.

[0087] • **1 마이크론미만의 아포모르핀 입자를 확보하기 위한 밀링**

[0088] 본 발명의 접근법에 따르면, 아포모르핀, 아포모르핀 프로드럭 또는 이들의 염은 마이크론 또는 1 마이크론 미만(submicron)의 입자들을 확보하기 위해 밀링된다. 상기 밀링 과정은 건조 과정, 예컨대 건조(dry) 롤러 밀링 과정 또는 습윤(wet) 과정, 즉 습윤-그라인딩(grinding)이 될 수 있다. 습윤-그라인딩 과정은 본 명세서의 참조에 포함된 U.S. 특허 번호 4,540,602, 5,145,684, 6,976,647 및 EPO 498,482에 명시되어 있다. 따라서, 상기 습윤 그라인딩 과정은 액체 분산 매질(liquid dispersion medium) 및 분산제(dispersing agents) 또는 상기 특허 출원들에 공지된 습윤제들(wet agents)을 주입하여 수행할 수 있다. 유용한 액체 분산 매질은 사프플라워 오일, 에탄올, n-부탄올, 헥산, 또는 알려진 유기농 약제학적 첨가물(U.S. 특허 번호 4,540,602 및 5,145,684 참조)로부터 선택된 다른 액체 중 글리콜을 포함하며, 상기 제형의 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭의 전체 중량을 기준으로 2.0-70%, 3%-50%, 또는 5-25% 중량의 양으로 존재할 수 있다.

[0089] 상기 입자크기 축소 단계의 그라인딩 매질은 비 구체 그라인딩 매질(non-spherical grinding media)도 이용할 수 있으나, 일반적으로 구체(spherical) 형태의 경식 매질(rigid media)로부터 선택될 수 있다. 상기 그라인딩 매질은 바람직하게 1mm 내지 약 500 마이크론의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 미세 그라인딩(fine grinding)을 위해, 상기 그라인딩 매질 입자는 약 0.05 내지 약 0.6 mm의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 더 작은 크기의 그라인딩 매질은 더 큰 크기의 그라인딩 매질을 이용한 같은 조건에서 비교했을 때 더 작은 크기 아포모르핀 입자를 만들 수 있다. 선택적 물질(selecting material)에 있어서, 높은 밀도의 분쇄 매질, 예컨대, 유리(2.6 g/cm³), 지르코늄 실리케이트(3.7 g/cm³) 및 지르코늄 옥사이드(5.4 g/cm³) 및 이트륨으로 안정화된 95% 지르코늄 옥사이드는 보다 효과적인 밀링에 활용될 수 있다. 선택적으로, 중합체 그라인딩 매질(polymeric grinding media)을 이용할 수 있다. 본 명세서에서 적합한 중합체 수지는, 화학적으로 그리고 물리적으로 불활성이고, 금속, 용매 및 모노머가 실질적으로 결여되어 있고, 충분한 강도 및 견고성도(friability)가 있어 분쇄 동안 잘게 쪼개지거나 부서지는 것을 회피할 수 있다. 적합한 중합체 수지는 디비닐벤젠으로 가교화된 폴리스티렌과 같은 가교화된(crosslinked) 폴리스티렌, 스티렌 코폴리머, 폴리카보네이트, 델린TM(DelrinTM)과 같은 폴리아세탈, 비닐 클로라이드 폴리머 및 코폴리머, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리(테트라플루오로에틸렌), 예컨대, 테프론TM(TeflonTM) 및 다른 플루오로폴리머, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 셀룰로오스 에테르 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 에스테르, 폴리하이드록시메타크릴레이트, 폴리하이드록시에틸 아크릴레이트 및 폴리실록산과 같은 폴리머를 함유한 실리콘을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0090] 그라인딩은 어떠한 적합한 그라인딩 밀(mill)으로 대체 가능하다. 적합한 밀(mill)은 에어젯 밀(airjet mill), 롤러 밀(roller mill), 볼 밀(ball mill), 아트리티터 밀(attritor mill), 바이브레이토리 밀(vibratory mill), 플레너타리 밀(planetary mill), 샌드 밀(sand mill) 및 비드 밀(bead mill)을 포함한다. 고 에너지 매질 밀은 작은 입자들을 필요로 할때 바람직하다. 상기 밀은 로테이팅 샤프트(rotating shaft)를 포함할 수 있다.

- [0091] 상기 그라인딩 용기(vessel)에 존재하는 상기 그라인딩 매질, 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭, 선택적인 액체 분산 매질 및 분산, 습윤 또는 다른 입자 안정화 시약의 바람직한 비율은 제한된 넓이 안에서, 또한 예컨대, 상기 그라인딩 매질, 선택된 밀의 종류, 밀링 시간, 기타 등등에 따라 달라 질 수 있다. 상기 과정은 배치(batch) 또는 세미-배치(semi-batch) 모드로 연속적인 수행이 가능하다. 고 에너지 매질 밀은 그라인딩 매질이 있는 그라인딩 챔버의 전체 용적의 80-95%를 채우는 것이 바람직하다. 다른 한편으로는, 남아있는 용적이 상기 그라인딩 매질 및 (존재한다면) 상기 액체 분산 매질을 포함하도록, 롤러 밀은 그라인딩 용기의 절반을 공기로 남기는 것이 바람직하다. 이것은 효율적인 그라인딩을 허용하는 상기 롤러의 상기 용기 내 캐스케이딩 효과(cascading effect)를 인정한다. 그러나, 습윤 그라인딩 동안 기포발생이 문제인 경우, 상기 용기는 액체 분산 매질로 완전히 채울 수 있거나 또는 소포제를 상기 액체 분산제에 추가할 수 있다.
- [0092] 상기 아트리션(attrition) 시간은 폭넓게, 주로 기계적인 방법 및 다른 요인들 중에서 시작 및 원하는 최종 입자 크기로 선택된 레지던스 조건(residence condition)에 따라 달라 질 수 있다. 롤러 밀의 과정 시간은 며칠 내지 몇 주가 필요하다. 다른 한편으로, 약 2 시간 이하의 밀링 레지던스 시간은 일반적으로 고 에너지 매질 밀을 이용할 것이 요구된다. 아트리션이 완료된 후, 상기 그라인딩 매질은 여과에 의한 또는 메쉬 스크린을 통한 체거름(sieving)과 같은 종래의 분리 방법을 이용함으로써 상기 밀링된 아포모르핀 입자 산물(건조 또는 액체 분산 형태의)으로부터 분리된다.
- [0093] 약 1 마이크로 이하의 유효 입자크기를 가지는 아포모르핀 입자들을 생성하기 위해, 상기 그라인딩 매질은 0.05 mm 내지 4 mm 범위의 크기를 가지는 비드로부터 제조 될 수 있다. 예컨대, 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭의 고 에너지 밀링을 위하여, 이트륨 안정화 지르코늄 옥사이드 0.4 mm 비드로 1200 내지 3000 RPM에서 제순환 방식으로 25 분 내지 1.5 시간의 밀링 레지던스 시간 동안의 밀링이 이용된다. 본 발명의 또 다른 접근법에 의하면, 배치 방식으로 2 시간 밀링 레지던스 시간 동안 0.1 mm 지르코늄 옥사이드 볼로 한 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭의 고 에너지 밀링이 이용 될 수 있다. 상기 밀링 농도는 밀링 슬러리 중량에 비교하여 약 10% 내지 약 30% 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭 중량이 될 수 있으며, 이는 습윤제 및/또는 분산제를 함유할 수 있으며 이는 초기 현탁액을 코팅하여 연속적인 밀링 모드에서 균일한 공급 속도가 적용되도록 한다. 선택적으로, 배치 밀링 방식은 상기 그라인딩 매질속에 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭을 잘 분산시키기 위해 점성(viscosity)을 조절하고 또는 습윤 효과를 제공하는 시약을 함유한 밀링 매질을 이용한다.
- [0095] **· 아포모르핀 나노입자를 확보하기 위한 마이크로침강법(Microprecipitation)**
- [0096] 아포모르핀 입자는 또한 본 명세서의 참조에 포함된 U.S. 특허 번호 5,560,932 및 5,665,331에 명시된 유사한 방법들을 이용하여 습윤제 또는 분산제가 있는 균일핵형성(homogeneous nucleation) 및 침강법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 다음의 단계들을 포함할 수 있다: (1) 적합한 액체 매질에 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭을 분산하는 단계; (2) (1) 단계의 혼합물을 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭이 용해되는 적절한 온도와 최소한 1개의 분산제 또는 습윤제를 포함하는 혼합물에 추가하는 단계; 및 (3) (2)단계의 제형을 적절한 역용매(anti-solvent)를 이용하여 침강시키는 단계. 상기 방법에 이어서 형성된 어떠한 염도 종래의 방법인 투석 또는 여과 및 분산의 농도에 의해 제거가 될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 아포모르핀 입자들은 본질적으로 순수한 형태로 존재하며, 적합한 액체 분산 매질에서 분산된다. 본 발명의 이 접근법에 따르면, 상기 아포모르핀 입자들은 상기 결과로 나온 혼합물 안에서 별개의 상(phase)이다. 유용한 분산제, 습윤제, 용매 및 역용매는 실험으로 결정할 수 있다.
- [0098] **· 아포모르핀 나노입자를 확보하기 위한 균질화**
- [0099] 아포모르핀 입자들은 또한 고압 균질화(high pressure homogenization) (U.S. 특허 번호 5,510,118 참조)에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 이 접근법에 따르면 아포모르핀 입자들은 액체 분산 매질에 분산되며, 바람직한 유효 입자의 평균 크기로 아포모르핀 입자들의 입자크기를 줄이기 위해 반복된 균질화를 받는다. 상기 아포모르핀 입자들은 최소한 한 개 또는 그 이상의 분산제 또는 습윤제가 있을 때 크기를 축소할 수 있다. 선택적으로, 상기 아포모르핀 입자들은 아트리션 전 또는 후에 한 개 또는 그 이상의 분산제 또는 습윤제와 접촉할 수 있다. 희석제와 같은 다른 물질들은 상기 크기 축소 과정의 전, 중간, 또는 후에 아포모르핀/분산제 혼합물에 첨가될 수 있다. 예컨대, 가공되지 않은 아포모르핀, 또는 아포모르핀 프로드럭은 예비혼합물(premix) (즉, 약 0.1-60% w/w 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭 및 약 20-60% w/w 분산제 또는 습윤제) 형성에 본질적으로 용해되지 않는 액체 매질에 첨가할 수 있다. 상기 예비혼합물 현탁액의 분명한 점성은 바람직하게 약 1000 센티프아즈(centipoise)이하이다. 상기 예비혼합물은 다음 마이크로 플루다이저(microfluidizer)로 이동되고, 처음에는 낮은 압력에서 그 후에는 최대 용량(즉, 3,000 내지 30,000 psi)에서 상기 바람직한 입자크기로

축소될 때까지 연속적으로 순환될 수 있다. 상기 결과로 아포모르핀 입자들의 분산은 당업계에 잘 알려진 기술들을 이용하여 본 발명의 설하 약제학적 조성물위에 분사코팅할 수 있다.

[0101] • **시메티콘 밀링**

[0102] 나노사이징(nanosizing) 동안 포밍은 제형 문제가 생길 수 있고 입자크기 축소에 부정적인 결과를 가질 수 있다. 예컨대, 밀링에서 높은 수준의 폼(foam) 또는 공기 거품은 밀링 과정이 불가능 할 정도로 점성에 급격한 증가를 일으킬 수 있다. 매우 낮은 수준의 공기가 존재하더라도 바람직한 입자크기를 얻지 못하는 원인이 되어 밀링 효율을 극적으로 감소시킬 수 있다. 이것은 상기 밀링 볼 및 그라인딩 효율을 제한하는 상기 밀 완충작용에 있어서 상기 결과의 공기가 원인이 될 수 있다. 상기 공기는 또한 정확한 복용량과 기호성의 전달과 관련하여 많은 문제들을 제공하는 밀링된 구성성분들로 마이크로에멀전(microemulsion)을 형성할 수 있다. 소량 첨가된 시메티콘은 밀링의 가변성을 최소화하거나 또는 상기 밀링 과정에 공기의 유입을 피하는 특정한 조작용을 최소화하는 매우 효율적인 소포제이다.

[0104] • **습윤제 및 분산제의 용도**

[0105] 상기 아포모르핀 입자들은 한 개 또는 그 이상의 습윤제 및/또는 분산제들을 이용하여 제조될 수 있다. 상기 습윤제 및/또는 분산제는 예컨대, 아포모르핀 입자 표면위에 흡착된다. 상기 아포모르핀 입자들은 크기 축소 전, 중간, 또는 후에 습윤제 및/또는 분산제와 접촉될 수 있다. 일반적으로, 습윤제 및/또는 분산제는 두 개의 범주에 나뉜다: 비이온성 시약 및 이온성 시약. 가장 일반적인 비이온성 시약은 바인더, 필터, 계면활성제 및 습윤제로 알려진 부류들을 포함하는 첨가제이다. 비이온성 표면 안정제의 제한된 예들은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘, 플라스돈, 폴리비닐 알코올, 플루로닉, 트윈 및 폴리에틸렌 글리콜(PEGs)이다. 이온성 시약들은 일반적으로 분자가 장쇄 설포닉 에시드 솔트(long chain sulfonic acid salts)(예컨대, 소디움 라우릴 설페이트 및 디옥틸 소디움 설프옥시네이트sulfosuccinate)와 같은 구조식이 변하는 이온 결합과 관련된 유기 분자들이다. 습윤제 및 분산제와 같은 첨가제들은 분산 건조(spray drying), 분무 과립(spray granulation) 또는 분사 레이어링 과정(spray layering process)을 통해서 아포모르핀 나노입자의 표면에 적용될 수 있다. 이러한 절차들은 당업계에 잘 알려져 있다. 또한 상기 고체 조성물이 노출되는(예컨대, 타액) 매질에서 상기 고체 조성물의 분산을 돕고 더 나아가 작은 아포모르핀 입자의 응집 및/또는 입자크기 성장을 방지하기 위해 나노입자성 현탁액에서 용매 제거 전에 추가적으로 첨가제를 첨가하는 것이 일반적이다. 이러한 추가적인 첨가제의 예는 재분산제(redispersing agent)이다. 적합한 재분산제는 설탕, 폴리에틸렌 글리콜, 우레아 및 사차암모늄염을 제한 없이 포함한다.

[0107] • **치료제**

[0108] 본 발명의 상기 설하 제형을 이용하여 치료가능한 질환과 조건의 대표적인 예는 하기 명시된 되었다. 파킨슨병, 성적 기능장애 및 주우울증 및 조울증같은 우울장애를 포함하나 이에 국한하지 않는다.

[0109] 본 발명의 설하 제형은 빠른 분해, 빠른 또는 신속한 녹음 및 빠르게 붕해되는 투여 제형으로 알려진, 신속하게 분해되거나 용해되는 투여 제형을 포함한다. 이러한 투여 제형은 씹지 않거나 물이 없어도 단기간안에 환자 입안에서 빠르게 용해 또는 분해된다. 이들의 쉬운 투여 때문에, 이러한 조성물은 특히 손상된 운동 기술을 가진 환자에게 유용하다. 상기 설하 제형은 형태에 있어서 예컨대, 로젠지, 알약, 정제, 필름 또는 스트립의 단위투여 제형이다. 선택적으로, 상기 설하 제형은 젤과 같은 비단위투여 제형으로 제조될 수도 있다.

[0110] 상기 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭은 이들의 유리 염기 형태 또는 무독성 산부가염 또는 일반적으로 제약 산업에서 쓰이는 금속 복합체와 같이 약제학적으로 허용된 염으로 투여될 수 있다. 산부가염의 예로는 아세트, 락틱, 파모익, 말레익, 시트릭, 말릭, 아스코르빅, 석시닉, 벤조익, 팔미틱, 서베릭, 살리실릭, 타르타릭, 메탄설포닉, 톨루엔설포닉 또는 트리플루오로아세트 에시드 또는 그밖에 유사한 것과 같은 유기산; 탄닌 에시드, 카르복시메틸 셀룰로오스, 알기닉 에시드 또는 그밖에 유사한 것과 같은 폴리머릭 에시드; 및 하이드로클로릭 에시드, 하이드로브로믹 에시드, 설퍼릭 에시드 포스포릭 에시드 또는 그밖에 유사한 것과 같은 무기산을 포함한다. 금속 복합체는 칼슘, 징크, 아이언 그밖에 유사한 것을 포함한다. 본 발명의 예에 따르면 본 발명의 상기 제형은 아포모르핀 염산염, 또는 아포모르핀 프로드럭의 염산염 솔트 또는 아포모르핀 프로드럭을 포함한다.

[0111] 상기 제형은 치료적으로 유효량을 환자에게 투여할 수 있다. 예컨대, 양은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울증 증상의 방지, 감소 또는 완화하는데 투여 될 수 있다. 일반적인 투여 범위는 아포모르핀 또는 이것의 염을 약 2mg 내지 약 30 mg, 1 일 5 회까지 주어진다. 투여되는 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭의 상기

바람직한 투여량은 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 투여되는 아포모르핀의 특정 제형 및 이용되는 특정 설하 제형의 유형과 조건의 규모에 따라 다양해 질 수 있다.

[0112] 잠재적인 부정적 효과는 니코틴, 로벨린 설페이트, 피파마진, 옥시펜딜 하이드로클로라이드, 온단세트론, 부클리진 하이드로클로라이드, 시클리진 하이드로클로라이드, 디멘하이드리네이트, 스코폴아민, 메토피마진, 벤자우인아민 하이드로클로라이드 또는 디페니돌 하이드로클로라이드와 같은 구토제를 조합한 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭을 투여함으로써 완화시킬 수 있다. 본 발명의 예에 따르면 아포모르핀 또는 아포모르핀 프로드럭 조합의 동시투여를 위해서 상기 설하 제형에 구토제를 혼합하는 것이 바람직하다.

[0113] 이하 실시예들이 제시되며 이는 특허청구범위에 기재된 방법 및 화합물의 작동방식, 제조방식, 평가방식에 대한 완전한 개시 및 기재를 당업자에게 제공하기 위함이며, 본 발명의 실시예를 예시적으로 보여주기 위함이고, 본 발명의 권리범위를 제한하지 않는다.

발명의 효과

[0115] 본 발명의 설하 제형을 이용함에 있어, 중기 또는 말기 파킨슨병으로부터 고통 받는 대상은 스스로 “오프” 증상 시작을 인지할 수 있고 그와 같은 “오프” 현상과 관련된 상기 운동 장애를 완화시키는 본 발명의 설하 제형을 투여할 수 있는 능력이 있다. 상기 설하 제형은 투여를 위한 운동 기술을 발휘하지 못하는 대상에게 있어 투여가 용이하고, “오프” 현상의 시작시 아포모르핀의 주사형 투여를 위해 간병인을 필요로 하는 파킨슨 환자를 완화시킬 수 있다.

[0116] 본 발명의 상기 설하 제형은, 아포모르핀의 생체이용률을 증가시키고, 아포모르핀의 안정성을 연장시키며 또한 아포모르핀 치료법의 안전성과 효율성을 개선시킬 수 있다. 상기 제형은 대상에게 운동 장애 현상 발생 후 스스로 처치하여 빠르게 흡수 될 수 있다. 뿐만 아니라 이러한 설하 제형의 스스로 투여가 가능한 편의성은 파킨슨병의 중기 또는 말기의 심각한 환자들에게 중요한 이점을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0118] 이하 실시예들이 제시되며 이는 특허청구범위에 기재된 방법 및 화합물의 작동방식, 제조방식, 평가방식에 대한 완전한 개시 및 기재를 당업자에게 제공하기 위함이며, 본 발명의 실시예를 예시적으로 보여주기 위함이고, 본 발명의 권리범위를 제한하지 않는다.

[0120] 실시예 1 - 두 층의 아포모르핀 스트립

[0121] 제1층의 제조:

[0122] 젤라틴과 만니톨을 정제수에 넣고 진공혼합기를 이용하여 격렬하게 혼합하여 균질하게 만든다. 아포모르핀 염산염을 첨가하고 그 혼합물을 다시 균질하게 하여 아포모르핀 염산염이 완전히 용해되도록 한다. 용액의 pH를 약 pH 3.0으로 맞춘다(시트릭산과 같은 적합한 산의 추가에 의해). 상기 용액을 슈트에 붓고 가열 오븐에서 건조시킨다.

[0123] 제2층의 제조:

[0124] 에틸 셀룰로오즈, 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 하이드록시프로필셀룰로오즈를 무수에탄올에 용해시킨다. 상기 용액에 pH 조절제를 첨가한다(즉, 칼슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드, 칼슘 카보네이트, 아이언 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 징크 카보네이트, 소듐 아세테이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 소듐 포스페이트 모노베이직, 소듐 포스페이트 디베이직, 소듐 포스페이트 트리베이직, 포타슘 포스페이트 모노베이직, 포타슘 포스페이트 디베이직, 포타슘 포스페이트 트리베이직 또는 이들의 혼합물). 선택적으로, pH 조절제로서 유드라짓(Eudragit) E100과 같은 폴리아민을 이용할 수도 있다.

[0125] 제1층 상에 상기 용액의 박막을 캐스팅하여 용매-캐스트 점착부착형 필름(solvent-cast mucoadhesive film)을 제조한다. 용매(에탄올)의 증발은 60℃에서 30 분 건조하여 달성될 수 있다.

[0126] 상기 건조된 필름은 (i) 안정한 산부가염 형태(즉, 염산염)의 아포모르핀을 함유하는 첫 번째 산성층 및 (ii) 설하 투여시 아포모르핀을 중화할 수 있는 두 번째 염기성층(부착성 층)을 포함한다. 상기 두 층 필름은 아포모르핀의 생체이용률을 강화할 수 있으며, 필름의 유효 기간 안정성을 저해하지 않고, 아포모르핀 염산염이 중화될 때 흡수가 강화된다.

- [0127] 상기 두 층 필름을 스트립 형태로 절단하고, 상기 각 스트립은 유리 얹기 형태로 2 내지 20 mg의 아포모르핀을 동일하게 함유한다. 상기 스트립들은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울장애의 치료를 위하여 객체에 투여할 수 있다.
- [0129] 실시예 2 - 단일층 나노입자성 아포모르핀 스트립
- [0130] 에틸 셀룰로오즈, 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 하이드록시프로필셀룰로오즈를 무수에탄올로 용액이 되도록 용해시킨다.
- [0131] 나노 입자성 아포모르핀 염산염을 본 명세서에 기재된 고체 아포모르핀 염산염으로 밀링(milling)하여 제조한다.
- [0132] 입자성 아포모르핀을 상기 용액에 혼합하고, 쉬트 상에 상기 혼합물의 박막을 캐스팅하여 박막 형태로 캐스팅하여 용매-캐스트 점막부착형 필름(solvent-cast mucoadhesive film)을 제조한다. 용매(에탄올)의 증발은 60℃에서 30 분 건조하여 달성될 수 있다.
- [0133] 상기 결과물인 건조된 필름은 나노입자성 아포모르핀을 배출하는 단일 부착성 막을 포함한다. 아포모르핀은 나노입자성 형태로 점막조직을 투과할 수 있으며 이로 인해 필름 형태 아포모르핀의 생체이용률이 강화된다.
- [0134] 상기 단일 층 나노입자성 필름을 스트립 형태로 절단하고, 상기 각 스트립은 유리 얹기 형태로 2 내지 20 mg의 아포모르핀을 동일하게 함유한다. 상기 스트립들은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울장애의 치료를 위하여 객체에 투여할 수 있다.
- [0136] 실시예 3 - 단일층 아포모르핀 유리 얹기 스트립
- [0137] 모든 재료들을 사용 전에 진공 상태에서 제조하였으며 모든 단계는 질소 대기 상태에서 진행하였다.
- [0138] 에틸 셀룰로오즈, 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 하이드록시프로필셀룰로오즈를 무수에탄올로 용액이 되도록 용해시킨다.
- [0139] 아포모르핀 염산염 및 산화방지제(예컨대 소듐 메타비설피트)를 최소량의 물로 용해시키고 폴리머 용액에 첨가시킨다. 상기 결과물인 혼합물의 pH를 약 pH 9.0으로 맞춘다(소듐 하이드록사이드와 같은 적합한 산의 추가에 의해).
- [0140] 쉬트 상에 상기 혼합물의 박막을 캐스팅하여 용매-캐스트 점막부착형 필름(solvent-cast mucoadhesive film)을 제조한다. 용매(에탄올/물)의 증발은 60℃에서 30 분 건조하거나 감압 하에서 건조하여 달성될 수 있다.
- [0141] 상기 건조된 필름은 유리 얹기 아포모르핀을 방출하는 단일 점착성 막을 포함한다. 상기 아포모르핀은 나노입자 형태로 점막 조직을 투과할 수 있으며 이로 인해 필름 형태 아포모르핀의 생체이용률이 강화된다.
- [0142] 상기 단일층 필름을 스트립 형태로 절단하고, 상기 각 스트립은 유리 얹기 형태로 2 내지 20 mg의 아포모르핀을 동일하게 함유한다. 상기 스트립들은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울장애의 치료를 위하여 객체에 투여할 수 있다.
- [0144] 실시예 4 - 이중층 아포모르핀-음이온 폴리머전해질 복합체
- [0145] 제1층의 제조:
- [0146] 아포모르핀(유리 얹기)을 알긴산과 결합시켜 아포모르핀-알기네이트 복합체를 제조한다. 상기 복합체에 젤라틴, 만니톨 및 정제수를 첨가한다. 상기 혼합물을 진공혼합기를 이용하여 격렬하게 혼합하여 균질하게 만든다. 상기 용액의 pH를 약 pH 3.0으로 맞춘다. 상기 용액을 쉬트 상에 붓고 가열 오븐에서 건조시킨다.
- [0147] 제2층의 제조:
- [0148] 에틸 셀룰로오즈, 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 하이드록시프로필셀룰로오즈를 무수에탄올에 용해시킨다. 상기 용액에 pH 조절제를 첨가한다(즉, 칼슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드, 칼슘 카보네이트, 아이언 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 징크 카보네이트, 소듐 아세테이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 소듐 포스페이트 모노베이직, 소듐 포스페이트 디모노베이직, 소듐 포스페이트 트리베이직, 포타슘 포스페이트 모노베이직, 포타슘 포스페이트 디모노베이직, 포타슘 포스페이트 트리베이직 또는 이들의 혼합물). 선택적으로, pH 조절제로서 유드라짓(Eudragit) E100과 같은 폴리아민을 이용할 수도 있다.

- [0149] 첫 번째 층 상에 상기 용액의 박막을 캐스팅하여 용매-캐스트 점막부착형 필름(solvent-cast mucoadhesive film)을 제조한다. 용매(에탄올)의 증발은 60℃에서 30 분 건조하여 달성될 수 있다.
- [0150] 상기 건조된 필름은 (i) 알긴산과 복합화된 안정한 산부가염 형태(즉, 염산염)의 아포모르핀을 함유하는 첫 번째 산성층 및 (ii) 설하 투여시 아포모르핀을 중화할 수 있는 두 번째 염기성층(부착성 층)을 포함한다. 상기 두 층 필름은 아포모르핀의 생체이용률을 강화할 수 있으며, 필름의 유효 기간 안정성을 저해하지 않고, 아포모르핀 염산염이 중화될 때 흡수가 강화된다.
- [0151] 상기 두 층 필름을 스트립 형태로 절단하고, 상기 각 스트립은 유리 염기 형태로 2 내지 20 mg의 아포모르핀을 동일하게 함유한다. 상기 스트립들은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울장애의 치료를 위하여 객체에 투여할 수 있다.
- [0153] 실시예 5 - 나노 입자성 아포모르핀 젤
- [0154] 나노 입자성 아포모르핀 염산염을 전술한 바와 같이 고체 아포모르핀 염산염으로 밀링(milling)하여 제조한다.
- [0155] 상기 입자성 아포모르핀을 소듐 카복시메틸셀룰로오즈 및 글리세롤과 결합시킨다. 상기 혼합물을 진공혼합기를 이용하여 격렬하게 혼합하여 균질하게 만든다. 상기 혼합물(광범위로 혼합한)에 물을 첨가하여 아포모르핀 하이드로콜로라이드의 현탁시킨 나노입자를 함유한 하이드로겔 형태로 제조한다.
- [0156] 나노 입자성 젤은 유리 염기 형태로 아포모르핀을 2 내지 20 mg으로 동일하게 함유한 설하용으로 제조할 수 있다. 상기 젤은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울장애의 치료를 위하여 객체에 투여할 수 있다.
- [0158] 실시예 6 - 아포모르핀-음이온 폴리머전해질 복합체 젤
- [0159] 아포모르핀(유리 염기)를 알긴산과 결합시켜 아포모르핀-알기네이트 복합체를 만든다.
- [0160] 상기 아포모르핀-알기네이트 복합체를 소듐 카복시메틸셀룰로오즈, 글리세롤 및 산화방지제(예컨대 소듐 메타비설피트)와 결합시킨다. 상기 혼합물을 진공혼합기를 이용하여 격렬하게 혼합하여 균질하게 만든다. 상기 혼합물(광범위로 혼합한)에 물을 첨가하여 아포모르핀-알기네이트 복합체를 함유한 하이드로겔 형태로 제조한다.
- [0161] 상기 젤은 유리 염기 형태로 아포모르핀을 2 내지 20 mg으로 동일하게 함유한 설하용으로 제조할 수 있다. 상기 젤은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울장애의 치료를 위하여 객체에 투여할 수 있다.
- [0163] 실시예 7 - 폴리머-베이스 중화제(Polymer-Based Neutralizer)의 이중층 아포모르핀
- [0164] 무산소 조건에서 하기의 성분들을 200 중량부 2-1 물-에탄올 용매와 혼합한다: 40 중량부 아포모르핀 염산염, 5 중량부 시트릭산, 7 중량부 메토셀 E5, 18 중량부 메토셀 E50, 3 중량부 클루셀 JF, 6 중량부 수크랄로즈, 3 중량부 PEG400, 2 중량부 소르비톨, 1 중량부 프로스윗 G, 4 중량부 말토덱스트린 M180, 4 중량부 IPC B792 및 6 중량부 스피어민트. 상기 혼합물을 얇은 플라스틱 라이너에 펴고 건조시켜 ca. 40 μ m 두께의 필름을 제조한다.
- [0165] 별도로, 유드라짓 E100을 에탄올과 아세톤 1:1 비율의 용액에 용해하여 점성의 혼합물을 제조한다. 상기 혼합물을 플라스틱 라이너에 펴고 건조시켜서 ca. 24 두께의 필름을 제조한다.
- [0166] 60℃ 열을 가해 상기 아포모르핀층을 상기 유드라짓 막에 융합시키고 압력을 가해 이중층 필름을 형성시킨다. 상기 필름을 2.5×1 cm로 절단하여 40 mg 아포모르핀 염산염 투여 단위를 얻는다.
- [0168] 실시예 8 - 아포모르핀과 염기성 시약(Basic Agent)의 정제
- [0169] 하기의 성분들을 블렌딩한다: 40 중량부 10 μ m(D95)로 제트-밀드(jet-milled)된 아포모르핀 염산염, 100 중량부 락토스, 100 중량부 마이크로크리스탈린 셀룰로오즈, 5 중량부 소듐 포스페이트 디베이직, 25 중량부 크로스 링크드 포비돈, 18 중량부 수크랄로즈, 2 중량부 콜로이드 실리카, 5 중량부 민트향 및 5 중량부 마그네슘 스테아레이트. 300 mg의 정제들을 압착하여 아포모르핀 40 mg을 함유한 정제로 제공한다.
- [0170] 선택적으로, 상기 성분들은 아포모르핀 함유 혼합물과 소듐 포스페이트 혼합물로 분할될 수 있으며, 이는 이중층 정제 형태로 압착된다.
- [0172] 실시예 9 - 이중층 박막 필름 내 분산 밀링된 아포모르핀
- [0173] 상기 실시예의 방법에 따라, 아포모르핀 염산염의 제트-밀링 분말(D96 < 10 μ m)을 에탄올-에틸아세테이트 내에

서 폴리에틸렌글리콜, 폴리피롤리딘, 수크랄로즈, 소르비톨 및 자일리톨의 혼합물에 첨가하여, 유효성분의 균질한 분산을 형성시킨다. 상기 혼합물을 플라스틱 라이너에 펴고 건조시켜서 ca. 40 μ m 두께의 필름을 제조한다. 상기 필름은 그 자체 또는 이전 실시예들과 같이 중화층과 결합시켜 투여 할 수 있다. 또한 다른 방식은, 단일층 형성 전에 제트-밀링된 소듐 카보네이트를 성분들의 분산에 첨가하는 것이며, 이 경우 활성의 아포모르핀 염산염 및 중화제 둘 모두가 단일층 내에서 고상제(solid agent)로 분산되어 있다.

[0175] 실시예 10 - 하드 캔디 로젠지 제형

[0176] 캔디 매트릭스를 설탕 1컵(249 g), 묽은 콘시럽 1/3 컵(81 cc) 및 물 1컵(240 ml)을 혼합하여 제조한다. 200 ° F 이상 온도에서 상기 혼합물이 교반되는 것을 피하도록 주의하면서, 상기 매트릭스 혼합물을 최소 285° F의 온도까지 가열하여 상기 설탕 혼합물의 비조절성 결정화를 방지한다. 상기 매트릭스 혼합물을 260° F(약 126.7°C)에서 식히고 착향료 4 ml과 시트릭산 1/8 티스푼(0.625 cc)을 첨가한 후 밀링된 아포모르핀 HCl 900 mg과 소듐 포스페이트 디베이직 1800 mg을 첨가한다. 이 성분들을 매트릭스와 격렬하게 교반시키고 상기 혼합물을 안티스틱 코팅제(예컨대 안티스틱 코팅제로 잘 알려진 PAM을 분사)를 분사한 몰드에 붓는다. 스틱을 몰드에 부은 후 2 분 동안 끼워 넣는다. 바람직하게, 하드 캔디로젠지를 아포모르핀의 산화를 최소화하기 위해 비활성 대기 조건하에서 제조한다.

[0177] 상기 혼합물은 어떠한 염료, 알코올, 합성 향료제 및 보존제가 함유되지 않았으며 완전한 천연물이란 점에 주목해야 한다.

[0179] 실시예 11 - 입자성 베이스 중화제의 단일층 아포모르핀

[0180] 무산소 조건에서 하기의 성분들을 200 중량부 2-1 물-에탄올 용매와 혼합한다: 40 중량부 아포모르핀 염산염, 5 중량부 시트릭산, 7 중량부 메토셀 E5, 18 중량부 메토셀 E50, 3 중량부 클루셀 JF, 6 중량부 수크랄로즈, 3 중량부 PEG400, 2 중량부 소르비톨, 1 중량부 프로스윗 G, 4 중량부 말토덱스트린 M180, 4 중량부 IPC B792 및 6 중량부 스피어민트. 상기 혼합물을 얇은 플라스틱 라이너에 펴고 건조시켜 ca. 40 μ m 두께의 필름을 제조한다.

[0181] 별도로 pH 중화 고체(neutralizing solid)(예컨대 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 소듐 포스페이트 모노베이직, 소듐 포스페이트 디베이직, 소듐 포스페이트 트리베이직, 포타슘 포스페이트 모노베이직, 포타슘 포스페이트 디베이직, 포타슘 포스페이트 트리베이직 또는 이들의 혼합물)를 마이크로입자성 베이스로 생산하기 위해 밀링(milling)한다. 선택적으로, 상기 중화 고체를 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중화 장벽(neutral barrier)으로 코팅한다.

[0182] 상기 아포모르핀 층을 예컨대, 전기분무법(electrospray) 또는 정전기 분무 응용법(static spray application)에 의해 마이크로입자성 베이스로 코팅시킨다. 선택적으로, 상기 층을 가열(ca. 60°C)하고 상기 마이크로입자성 베이스를 상기 아포모르핀 층에 압착하여, 필름 내에 분산된 마이크로입자성 베이스가 있는 아포모르핀 염산염의 고상 용액을 포함하는 단일층 필름을 형성한다. 상기 필름을 2.5× 1 cm로 절단하여 40 mg 아포모르핀 염산염 투여 단위를 얻는다.

[0184] 다른 구현예

[0185] 본 명세서 전체에 걸쳐 언급되어 있는 모든 논문, 특허 및 특허출원 문헌들은 본 명세서에 참조로 삽입되어 각각의 논문, 특허 및 특허출원 문헌이 특정적으로 그리고 개별적으로 본 명세서 참조로 삽입된다.

[0186] 본 발명은 특정 구현예와 관련하여 기재되어 있으나, 다른 변형예들이 가능하고, 본 출원은 본 발명의 원리를 따르는 발명의 변형, 용도 또는 적용을 포괄하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 공지 또는 관습적 기술의 범위 내에 속하는 본 출원 개시 사항에서 벗어난 발명을 포괄하고, 상술한 본 발명의 필수적 특징에 적용될 수 있으며, 하기의 특허청구범위에 따른다는 것은 당업계에 잘 인식되어 있다.