



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월30일
 (11) 등록번호 10-1140452
 (24) 등록일자 2012년04월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/381 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7021135
 (22) 출원일자(국제) 2005년03월22일
 심사청구일자 2010년02월16일
 (85) 번역문제출일자 2006년10월11일
 (65) 공개번호 10-2006-0130730
 (43) 공개일자 2006년12월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2005/003013
 (87) 국제공개번호 WO 2005/092331
 국제공개일자 2005년10월06일

(73) 특허권자
유씨비 파르마 게엠베하
 독일연방공화국 몬하임시 40789 알프레트-노벨-스
 트라세 10
 (72) 발명자
슈홀러, 디에테르
 독일, 41470 네우스, 베티쿠머 도르프슈트라세
 13,
 (74) 대리인
조인제

(30) 우선권주장
 10 2004 014 841.4 2004년03월24일 독일(DE)

(56) 선행기술조사문헌
 W02002089777 A1

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **파킨슨 플러스 증후군의 예방 및 치료를 위한 로티고틴의용도**

(57) 요약

본 발명은 파킨슨 플러스 증후군을 예방 및/또는 치료하기 위한 약제로서 로티고틴, 그것의 염 및 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

로티고틴 및 그것의 염을 포함하는 파킨슨 플러스 증후군의 예방 및 치료용 약제.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 파킨슨 플러스 증후군이 다발성 신경계 위축증, 진행성 핵상 마비, 피질기저핵 변성증 및 루이소체형 확산 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 파킨슨 플러스 증후군이 L-도파에 대한 반응의 결핍으로 특징지어지는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 약제가 비경구, 경피 또는 점막 투여용으로 제공되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 로티고틴이 0.05 내지 50mg의 일일 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 약제가 경피 투여용으로 제공되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 9

제8항에 있어서,

약제학적 형태가 연고, 페이스트, 스프레이, 필름, 플라스틱 또는 이온토포레시스 기구로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 10

제8항에 있어서,

약제학적 형태가 플라스틱인 것을 특징으로 하는 약제.

명세서

기술분야

본 발명의 하나의 목적은 파킨슨 플러스 증후군의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서의 로티고틴, 이것의 염

및 프로드러그의 용도에 관한 것이며, 본 발명의 또 다른 목적은 치료적 유효량의 로티고틴, 이것의 염 및/또는 프로드러그를 투여함으로써 또는 로티고틴, 이것의 염 및/또는 프로드러그를 포함하는 약제를 투여함으로써 파킨슨 플러스 증후군을 가진 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

배경 기술

[0002] 파킨슨 플러스 증후군(Parkinson's plus syndrome)이라는 용어는 파킨슨병과 유사하지만 파킨슨병(Parkinson's disease)으로부터 진단 및 임상/병리 생리학적 수단에 의해 차별화될 수 있는 증상의 발생과 관련된 몇몇 특발성 질환(idiopathic disease)을 포함한다.

[0003] 파킨슨 플러스 증후군(PPS)으로 분류되는 이 질병은 다발성 신경계 위축증(multiple system atrophies; MSA), 진행성 핵상 마비(progressive 상기 논문nuclear palsy; PSP), 피질기저핵 변성증(corticobasal ganglionic degeneration; CBD) 및 루이소체형 치매(dementia with Lewy bodies; DLB)를 포함한다.

[0004] 다발성 신경계 위축증은 특히 샤이-드래거 증후군(Shy-Drager syndrome), 올리브 뇌교 소뇌위축증(olivopontocerebellar atrophy; OPCA) 및 선조체 흑질 변성증(striatonigral degeneration; SND)을 포함한다 (Mark *et al.*, *Neurol Clin.* 2001, 19(3):607).

[0005] 알츠하이머(Alzheimer)와 ALS 환자들에서의 픽병(Pick's disease), 반신성 파킨슨증(hemiparkinsonism) 및 파킨슨증(parkinsonism) 및 PPS로의 헌팅턴 무도병(Huntington's chorea)의 베스트팔 변형(Westphal variant)에 대한 연구는 전문문헌에서 동일하지는 않지만, 본 특허출원의 목적을 위해서 이 질병들은 흡수 등에 의해 사용된 분류에 따라 용어 PPS에 포함되어 고려되어야 한다(Hobson *et al.*, *Can J Neurol Sci.*2003 Mar:30 Suppl1:p2).

[0006] 파킨슨 플러스 증후군에 포함된 질병들의 공통점은 L-도파(L-dopa) 또는 도파민 작용제(dopamine agonists)에 대한 반응이 결핍 또는 빠르게 감소하여 소뇌(cerebellar) 또는 추체(pyramidal)의 징후, 초기 또는 심각한 치매(dementia)에 더하여 초기 단계의 말하기 및 삼키기 장애와 같은 추가적 증상이다(Mark 2001, 상기 논문; Gerlach *et al.*, *Die Parkinson-Krankheit*, Springer, Vienna New York, 2003).

[0007] 표1은 여러가지 파킨슨 플러스 증후군 및 파킨슨병(또한 특발성 파킨슨 증후군(idiopathic Parkinson's syndrome; IPS)으로도 알려진)의 감별진단의 기준(differential-diagnostic criteria)에 대한 개요이다(Mark MH의 "Lumping and splitting the Parkinson plus syndromes:dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive 상기 논문nuclear palsy, and corticalbasal ganglionic degeneration", *Neurol Clin.* 2001 Aug; 19(3):607-27 및 Gerlach M, Reichmann H, Reiderer P, *Die Parkinson-Krankheit*, Springer Vienna New York, 2003에 따른 변경).

[0008] [표1]

[0009] 몇몇의 파킨슨 유사 행동장애(Parkinsonian-like movement disorders)의 분류 및 감별진단 특성의 개요

[0010]

	파킨슨 플러스 신드롬				IPS
	다발성 신경계 위축증		CBD	PSP	
	SND	OPCA			
경직/운동마비	++	+	++/+++	++/+++	++/+++
소뇌 징후	+	++	-	-	-
추체 징후	-	++	++	+	-
자세 불안정	+	+	+	+++	+
치매	-	-	+	+	+
안구운동 장애	+	(+)	+	+++	+
연하곤란	-	+	++	++	+
후굴성 사경	-	-	-	++	-
팔약근 장애	+	+	-	-	-
발기부전	+	+	++	+	+

[0011] SND : 선조체 흑질 변성증 OPCA : 올리브 뇌교 소뇌위축증

[0012] CBD : 기저핵 변성증 PSP : 진행성 핵상 마비

- [0013] IPS : 특발성 파킨슨 증후군
- [0014] 컴퓨터 단층촬영(computed tomography)은 IPS 및 PPS를 구별하는 중요한 척도이다. IPS 환자가 마지막 단계까지 SPECT에서 정상적인 도파민 수용체 레벨을 보이는 반면 PPS 환자는 전- 또는 후시냅스 도파민성 뉴런의 초기 손실을 보이며, 이는 도파민 수용체 밀도의 확인 가능한 감소와 관련되어 있다. PET 분석은 IPS 환자에서의 감소된 L-도파의 함유량 및 L-도파 대사작용을 확인한다(Gerlach *et al.*, 2003, 상기 논문).
- [0015] 종종 L-도파에 대한 결여되거나 불충분한 반응 때문에, PPS를 위한 약물 치료는 어려우며 일반적으로 예를 들면 저혈압의 치료와 같은 특정한 개별적 증상에 관한 대증요법(symptomatic therapy)을 포함한다.
- [0016] 도파민 수용체 작용제는 일반적으로 PPS의 치료에 효과가 없다(Mark, 2001, 상기 논문). 예외적인 경우로, 이러한 효과가 물질 특이적인 것으로 나타난다 할지라도 개별적인 도파민 작용제에 의한 다소의 치료법의 성공이 보고되어 있다. 예를 들어, 베닝 등(Lancet *et al.*, 2004, 3, 93)은 6명의 환자를 상대로 실험한 브로모크립틴(bromocriptine) 치료법의 성공을 보고한 반면 리슈라이드(lisuride)의 대조 실험에서는 효능을 찾을 수 없었다. 대부분의 도파민 작용제는 하나의 유일한 도파민 수용체에 작용하지 않지만 복합수용체의 특성(profile)을 가진다고 알려져 있기 때문에(Newman-Tancredi, J Pharmacol Exp Ther 2002, 303, 805), 브로모크립틴이 효능을 가지는 이유는 수용체 특성의 특이적 특징이거나 이외의 것이 물질특이적 특성으로 더욱 특징지워지지 않은 것일 수 있다.
- [0017] 파킨슨 플러스 증후군은 일반적으로 흑색질(substantia nigra)에서의 도파민성 변성증(dopaminergic neurodegeneration)과 연관되어 있다(Mark *et al.*, 2001, 상기 논문). 그러므로, 성공적인 치료는 도파민성 뉴런의 진행성 퇴화를 저해하는 효과적인 신경보호제의 사용으로 기대될 수 있다(Dawson and Dawson VL, Nat Neurosci. 2002 Nov; 5 Suppl:1058).
- [0018] 로티고틴[(-)-5,6,7,8-테트라하이드로-6-[프로필[2-(2-티에닐)에틸]아미노]-1-나프톨]은 도파민 작용제 및 파킨슨병의 대증요법으로 선행기술에 알려져 있다.
- [0019] WO 02/089777은 예를 들어 파킨슨 환자에서의 로티고틴 경피투여 및 UPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 스코어의 연관된 개선에 대해서 기술하고 있고, 이는 또한 다른 저자에 의해서도 기술되어 있다(Metman *et al.*, Clin Neuropharmacol. 2001, 24(3):163; Mucke HA, Rotigotine Schwarz Pharma. IDrugs, 2003 Sep; 6(9):894; The Parkinson Study Group, Arch Neurol. 2003 60(12):1721).
- [0020] UPDRS 스코어는 파킨슨 병을 가진 환자들의 치료 또는 진단에 중요한 수단이다(Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee(1987) Unified Parkinson's Disease Rating Scale.In: Fahn, S, CD Marsden, DB Calne, M Goldstein (eds) Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park(NJ), pp 153-163, 293-304). 그러나, UPDRS 스코어는 단지 파킨슨병의 증상에 대한 활성 물질의 효과를 측정할 뿐이다. UPDRS 스코어는 활성 물질이 증상의 원인인 도파민성 세포 파괴에 영향을 미치는지에 대한 어떠한 정보도 제공하지 않는다.
- [0021] 그러나, 세포사멸 과정(apoptotic process)은 특히 도파민성 뉴런의 파괴와 관련된 파킨슨 플러스 증후군의 발병에 중요한 역할을 한다(Lev *et al.*, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003; 27(2):245; Michel *et al.*, Rev Neurol(Paris). 2002;158 Spec no 1:p 24). 게다가, 여러가지 다른 신경퇴행성 과정들은 파킨슨증 및 파킨슨 플러스 증후군의 발병에 결정적인 영향을 준다고 추정된다(Hirsch *et al.*, Ann N Y Acad Sci.2003;991:214).
- [0022] 따라서, 도파민성 세포의 파괴를 멈추거나 심지어는 되돌릴 수 있는 신경보호 물질이 요구된다(Vila *et al.*, Nat Rev Neurosci.2003;4(5):365). 이 점에서 MPTP 모델은 요구되는 신경보호 특성을 예측할 수 있는 것으로 생각되고 있다(Dawson, 2002, 상기 논문; Eberhardt O, Schulz JB, Toxicol Lett.2003, 139(2-3):135).
- 발명의 상세한 설명**
- [0023] 실험적인 연구는 현재 놀랍게도 지금까지 단지 특발성 파킨슨병의 대증요법으로만 사용되었던 로티고틴이 신경보호 특성을 가짐을 보였다. 로티고틴은 놀랍게도 급성 및 아급성의 MPTP 모델 모두에서 바람직한 약물학적 특성을 나타낸다(표2, 도1 및 2). 연구 결과는 로티고틴이 세포사멸 과정을 예방하는 것을 암시한다.
- [0024] 예를 들어, 로티고틴은 파킨슨의 마우스 모델에서 신경보호 작용을 보인다: 하기의 MPTP 급성 투여는 인간 및 원숭이에서 파킨슨의 증상을 유발하며, 한편 급성기(acute phase)에서 변성된 뉴런의 수가 측정되고 다른 한편

으로는 신경말단부위에서 도파민 전달물질의 밀도를 측정함으로써 아급성기에서 선조체의 기능보전이 확인되었다. 두 경우 모두에서, 로티고틴은 신경보호 작용을 가짐을 확인할 수 있었다: 한편 중뇌에서의 변성 뉴런의 수가 로티고틴의 투여(표2)에 의해 감소되고 다른 한편으로는 선조체의 도파민성 신경분포(dopaminergic innervation)가 실질적으로 완전히 보존 또는 복원되었다(도1 및 2).

[0025] [표2]

[0026] 로티고틴을 단일 투여하여 치료하거나 치료하지 않은 플루오로제이드(FluoroJade) 염색으로 나타낸 MPTP 마우스 모델에서의 급격하게 변성된 뉴런의 수

그룹	변성뉴런의 수	표준 편차
1. 비히클 처리된 대조군	2.0	2.4
2. MPTP 중독	73.5	34.0
3. MPTP 중독 + 로티고틴 0.3 mg/kg	66.7	30.5
4. MPTP 중독 + 로티고틴 1.0 mg/kg	76.8	41.6
5. MPTP 중독 + 로티고틴 3.0 mg/kg	34.9	31.9
6. MPTP-비히클 + 로티고틴 3.0 mg/kg	3.8	4.3

[0028] 로티고틴의 신경보호 작용은 또한 예비적 연구를 통해 원숭이에서도 조사되었다. 영장류에서 도파민성 세포 파괴의 진행 과정을 나타내는 모델로 사용된 원숭이(마카케스; macaques)에 MPTP를 수일간 역치 이하의 중독량으로 주사하였다. 모델에서 파킨슨병의 증상은 약 2주간에 걸쳐 발병되었다. 일정 정도의 손상이 진행되자마자, 24시간 동안 연속적인 혈청 농도를 제공하는 제형을 이용하여 매일 로티고틴을 주사하였다. MPTP 주사는 대조군에서의 운동활성이 어느 정도(대략 5일 후) 감소되자마자 중단하였다. 동물의 행동은 매일 평가하였다. MPTP 투여 시작 후 6주째에 로티고틴 주사를 중단하고 치료없이 2주간 추가로 관찰하였다. 동물의 운동활성은 치료동안 및 그 후의 중단기(wash-out phase)에서 현저하게 향상되었음을 확인하였다.

[0029] 로티고틴 투여의 마지막 또는 중단기의 마지막에서, 각 사례의 한 그룹의 동물들을 희생시켜 기저핵의 상태를 조직학적 및 생화학적으로 조사했다. 선조체에서 신경말단의 밀도는 비치료된 동물들에서보다 더욱 높았다. 기저핵의 "간접경로"에서 손상되지 않은 가교결합의 지표가 되는 프리프로엔케팔린(preproenkephalin)의 함량은 치료 및 중단기 후에 정상화되는 경향을 나타냈다.

[0030] 로티고틴의 신경보호 가능성을 보여주는 이 결과는 또한 도파민성 세포가 파괴된 영장류 모델에서도 확인할 수 있다. 그러므로, 인간에서도 항세포사멸, 신경보호 작용을 가정할 수 있다.

[0031] 따라서, 로티고틴은 파킨슨 플러스 증후군을 가진 환자의 도파민성 뉴런의 소실을 치료 및/또는 예방하기 위한 약효가 있는 약제의 제조에 이상적으로 적합한 활성 물질을 제공하며, 그 외에도 로티고틴의 신경보호 작용, 도파민성 작용은 또한 유용할 수 있다.

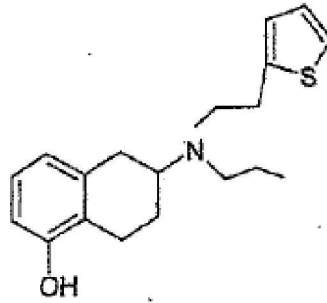
[0032] 순수하게 파킨슨병 환자의 증상에 관한 도파민성 치료에 한정되었던 이전의 로티고틴의 사용과 비교하여, 파킨슨 플러스 증후군 환자의 치료는 적용의 새로운 분야로서 발표되었고, 또한 신경보호 작용을 가지지 않는 도파민 작용제 또는 L-도파의 치료에 반응하지 않거나 불충분하게 반응하는 환자에 알맞을 것이다.

[0033] 따라서, 본 발명의 하나의 목적은 파킨슨 플러스 증후군의 예방 및/또는 치료를 위한 약제로서의 로티고틴, 이것의 염 및 프로드러그의 용도에 관한 것이며, 그에 따라 파킨슨 플러스 증후군의 용어는 하기의 질병: 다발성 신경계 위축증, 진행성 핵상 마비, 피질기저핵 변성증, 루이소체형 치매, 픽병, 반신성 파킨슨증, 알츠하이머와 ALS 환자들에서의 파킨슨증 및 헌팅턴 무도병의 베스트팔 변형을 포함한다. 로티고틴으로 치료되는 질병들은 바람직하게는 하기의 그룹: 다발성 신경계 위축증, 진행성 핵상 마비, 피질기저핵 변성증 및 루이소체형 확산 치매로부터 선택된다.

[0034] 본 발명의 또 다른 목적은 치료적 유효량의 로티고틴, 이것의 염 및/또는 프로드러그를 투여함으로써 또는 로티고틴, 이것의 염 및/또는 프로드러그를 포함하는 약제를 투여함으로써 파킨슨 플러스 증후군을 가진 환자를 치료하기 위한 방법이다.

[0035] 본 특허 출원의 목적으로, 로티고틴의 "프로드러그"는 로티고틴을 형성하기 위해 치료적 유효량으로 피부 또는 점막을 통한 경로중에 또는 인체 내에서 특히 혈장에서 절단, 전환되거나 대사되는 화합물을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0036] 로티고틴은 하기 화학식을 갖는다:



[0037]

[0038] 따라서, 로티고틴의 적절한 프로드러그는 특히, 페놀계 하이드록시 그룹, 특히 에스테르, 예를 들어 아릴 카보닐 에스테르, 알킬 카보닐 에스테르 또는 시클로알킬 카보닐 에스테르, 특히 각각 6개 이하의 탄소 원자를 가지는 알킬 카보닐 에스테르 및 시클로알킬 카보닐 에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬에테르, 포스페이트, 포스포네이트, 설페이트, 설포네이트, 티오카보닐 에스테르, 옥시티오카보닐 에스테르, 티오카바메이트, 에테르 및 실릴에테르의 유도체이다.

[0039] 용어 "알킬 카보닐 에스테르"는 로티고틴의 산소 원자가 각각의 경우에 -C(O)-알킬 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다. 알킬 카보닐 에스테르는 알카노익산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산 또는 발레르산과 함께 페놀계 하이드록시 그룹의 에스테르화로부터 정식으로 형성된다.

[0040] 용어 "시클로알킬 카보닐 에스테르"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(O)-시클로 알킬 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0041] 용어 "아릴 카보닐 에스테르"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(O)-아릴 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0042] 용어 "카보네이트"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(O)-O-R 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0043] 용어 "카바메이트"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(O)-NRR1, -C(O)-NH-R1 또는 -C(O)-NH₂ 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0044] 용어 "아세탈"은 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -CH(OR)R1 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0045] 용어 "케탈"은 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(OR)R1R2 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0046] 용어 "아실옥시알킬 에테르"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -CHR-O-C(O)-R1 또는 CH₂-O-C(O)-R1 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0047] 용어 "포스페이트"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -P(O₂H)OR 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0048] 용어 "포스포네이트"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -P(O₂H)R 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0049] 용어 "설페이트"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -S(O)₂OR 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0050] 용어 "설포네이트"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -S(O)₂R 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0051] 용어 "티오카보닐 에스테르"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(=S)-R 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0052] 용어 "옥시티오카보닐 에스테르"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(=S)-O-R 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

[0053] 용어 "티오카바메이트"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -C(=S)-N-RR1, -C(=S)-NH-R1 또는 -C(=S)-NH₂

그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.

- [0054] 용어 "에테르"는 각각의 경우에 로티고틴의 산소 원자가 -R 그룹에 결합되어 있는 화합물을 포함한다.
- [0055] 프로드러그의 상기 정의에서, 각각의 R, R1, R2는 수소, 알킬, 시클로알킬 또는 아릴 및 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₁₀ 시클로알킬 및 페닐로부터 독립적으로 선택된다.
- [0056] "알킬"은 바람직하게는 1 내지 10의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 분지 또는 비분지된 알킬기일 수 있다. 알킬기는 또한 하나 또는 그 이상의 치환기, 예를 들어 할로겐으로 치환될 수 있다.
- [0057] "시클로알킬"은 순수한 고리-형성(ring forming) 탄소 원자로 이루어질 수 있거나 임의적으로 더 분지되는 탄소 원자를 가질 수 있는 알킬기이다. 바람직한 사슬 길이는 3 내지 10개, 더욱 바람직하게는 4-8 또는 4-6개의 탄소 원자이다.
- [0058] "아릴"은 바람직하게는 페닐이다. 페닐은 임의적으로 하나 또는 그 이상의 위치에서, 예를 들어 알콕시, 알킬, 할로겐 또는 니트로로 치환될 수 있다.
- [0059] 산염화물, 산무수물, 카바밀 클로라이드, 설포닐 클로라이드 등과 같은 반응성 전구체(reactive precursors)에 상응하는 로티고틴의 반응에 의한 생성은 임상 화학의 당업자에게 공지되어 있고, 관련 기술 문헌에서 찾을 수 있다. 예를 들어 문헌은 Bundgaard: Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985; Higuchi and Stella: Pro-drugs as novel drug delivery systems in American Chemical Society, Washington DC, 1975; Sloan: Prodrugs - Topical and Ocular Drug Delivery, Ed: M.Dekker, 1992; Roche: Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs, Washington, DC, 1977을 포함한다.
- [0060] 로티고틴 라세미체(N-0473)의 다양한 프로드러그 및 상응하는 제조 설명 및 연구 방법이 예를 들어, Den Haas et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1990, 342, 655; Den Haas et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1990, 341, 186 및 Den Haas et al., J Pharm Pharmacol 1991, 43, 11에 기술되어 있다.
- [0061] 프로드러그로서 로티고틴 유도체의 기본 적합성은 효소 카테일, 세포 균질 현탁액(cell homogenate) 또는 효소 포함 세포 분획(enzyme-containing cell fraction)의 규정된 조건 하에서 화합물을 배양하고 로티고틴이 충분한 양으로 형성될 수 있다는 것을 보여줌으로써 결정될 수 있다. 적절한 효소 혼합물은 예를 들어 S 9 간 제조물(Firma Gentest사 제조, Woburn, Ma, USA; 실시예 5)에 포함되어 있다. 대안적으로, 신선한 혈액 또는 혈장 또는 심지어는 피하조직의 균질 현탁액과의 배양은 활성 성분을 형성하기 위한 프로드러그의 간-비의존성 대사작용을 입증하기 위해 수행될 수 있다. 경피 투여는 절개된 피부상에서 침투에 대한 생체 밖에서의(in vitro) 실험을 요구한다.
- [0062] 의학적 모델에서의 적합성 및 잠재적 유효성의 최종 증거는 혈장에서 프로드러그로부터 형성된 로티고틴을 측정함으로써 얻어진다: 생체 내에서, 프로드러그는 임상 또는 전임상 연구로부터 이미 알려진 것으로서 혈장 안에서 치료적으로 효과적인 정상 상태의 로티고틴의 농도를 얻기 위해서 충분한 로티고틴을 방출시켜야 한다. 이것과 관련하여, 효과적인 농도는 일반적으로 0.01 내지 50ng/mL 혈장의 로티고틴 농도이며, 바람직하게는 0.05 내지 20ng/mL 혈장 및 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10ng/mL 혈장이다.
- [0063] 로티고틴은 5,6,7,8-테트라하이드로-6-[프로필[2-(2-티에닐)에틸]아미노]-1-나프톨의 (S)-에난티오머이다. 이것은 약제 안에서 (R)-에난티오머의 함량이 본 발명에 따르면 낮다는 것을 의미한다. (R)-에난티오머는 약제 중에서 로티고틴의 총량에 기초하여 바람직하게는 < 10 몰%의 함량으로 존재하고, 더욱 바람직하게는 < 2 몰%의 함량으로, 가장 바람직하게는 < 1 몰%의 함량으로 존재한다.
- [0064] 로티고틴 및 그것의 프로드러그는 약제 중에 자유 염기(free base) 또는 생리학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 염산염의 형태로 존재할 수 있다.
- [0065] "생리학적으로 허용가능한 염"은 유기산 또는 무기산, 예를 들어 HCl과 로티고틴의 비독성 부가염을 포함한다.
- [0066] 당업자가 환자의 요구, 상태 및 연령, 필요 투여량 및 바람직한 투여 간격에 따라 조절하고 선택할 수 있는 로티고틴 및 그것의 프로드러그의 투여를 위해 이용할 수 있는 적용의 다양한 방법이 있다.
- [0067] 로티고틴의 투여를 위한 바람직한 방법은 경피 투여이다. 약물의 형태는 원칙적으로 예를 들어, 연고, 페이스트(paste), 스프레이, 필름, 플라스터(plaster) 또는 이온토포레시스 기구(iontophoretic device)로부터 선택될

수 있다.

- [0068] 바람직하게는, 로티고틴은 활성물질이 바람직하게는 접착성 폴리머, 예를 들어 자체-접착성 폴리실록산의 매트릭스에 존재하는 것으로, 플라스틱 형태로 환자의 피부에 이같이 적용된다. 적합한 경피 제형의 예는 WO 99/49852, WO 02/89777, WO 02/89778, WO 04/58247, WO 04/12730, WO 04/12721 또는 WO 04/50083에서 찾을 수 있다. 이러한 종류의 약제적 형태는 광범위하게 일정한 혈장 수준을 달성시킬 수 있으며, 따라서 전체 투여 간격에 걸쳐 일정한 도파민성 자극을 가능하게 한다(WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol 24, 2001, 163).
- [0069] 다른 한편으로는, 피하 또는 근육내 데포 형태(depot form)의 약제가 바람직하다면 로티고틴은 예를 들어서, WO 02/15903에 기술된 바와 같이 암염(salt crystal) 예컨대 소수성, 무수의 매질에서 결정성 염산염으로 현탁되어 주사되어질 수 있거나, 또한 예를 들어 WO 02/38646에 기술된 바와 같이 마이크로캡슐, 마이크로입자 또는 생물분해성의 폴리머에 기초한 임플란트(implants)의 형태로 투여될 수 있다.
- [0070] 로티고틴 및 그것의 프로드러그의 투여를 위한 또 다른 형태로서 가능한 것은 예를 들어 설하(sublingual) 또는 경비 스프레이(nasal spray)의 점막 제형, 직장 제형 또는 폐 투여를 위한 에어로솔이다.
- [0071] 로티고틴의 적합한 투여량은 0.05 내지 약 50mg/일이며, 따라서 바람직하게는 0.1 내지 40mg/일, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 20mg/일이 일일량으로 투여된다. 이와 관련하여, 투여량은 점차적으로 증가될 수 있으며, 이는 치료가 임의적으로 낮은 투여량에서 시작될 수 있고 그 후 유지 투여량에 도달할때까지 증가된다는 것을 의미한다.
- [0072] 투여 간격이 적용된 량, 투여의 방법 및 환자의 일일 요구량에 따라 다양해질 수 있다는 것은 당업자에게 자명하다. 예를 들어, 경피 투여의 제형은 예컨대 하루에 1회, 3일에 1회 또는 7일에 1회의 투여로 생각할 수 있고, 반면에 피하 또는 근육내 데포는 예를 들면 1주, 2주 또는 4주의 주기로 주사하는 것이 가능하도록 할 수 있다.
- [0073] 로티고틴에 추가적으로 도파민성 세포 소실의 진행을 예방하는 다른 활성 물질이 신경보호 약제학적 형태로 존재할 수 있다.
- [0074] 이들의 예로는 항세포사멸 작용을 가지는 물질(미노사이클린, FK-506, 사이클로스포린 A, zVAD) 및 예를 들어 신경아교세포(glia cell) 유래 신경영양 인자(neurotrophic factor; GDNF)와 같은 뉴로트로핀(neurotrophin)을 포함한다.
- [0075] 조합 제조물에서, 각각의 경우에 사용된 활성 물질의 방출은 넓은 범위에서 동시에 또는 심지어는 순차적으로 일어날 수 있다. 순차적인 투여는 예를 들어, 약제학적으로 다른 활성 물질을 위한 상이한 방출 프로파일을 가지는 두개의 상이한 층을 갖는 약제학적 형태, 예컨대 경구용 알약에 의해 달성될 수 있다. 로티고틴 제형을 포함하는 본 발명에 따르는 조합 제조물은 또 다른 방안으로 투여되는 항세포사멸 활성 물질이 서로 분리되고, 그 후 동시에 투여되거나 일시적으로 점증하는 방식으로 투여되는 제형으로 존재하는 "키트의 부분"의 형태를 가질 수 있다.
- [0076] 상이한 약제학적 형태 및 투여 스케줄이 본 발명의 내용 내에서 고려될 수 있음은 당업자에게 명백하며, 이는 모두 본 발명의 목적이다.

실시예

- [0087] 실시예 1 : 로티고틴 플라스틱
- [0088] 1.8g의 로티고틴(유리 염기)을 2.4g의 에탄올에 용해시키고, 0.4g의 콜리돈 90F(1g의 에탄올 중에 용해시킴)에 첨가하였다. 이 혼합물을 헵탄 중의 실리콘 중합체(8.9g BioPSA 7-4201 + 8.9g BIO-PSA 7-4301[Dow Corning]) 74% 용액에 첨가하였다. 2.65g의 석유 에테르를 첨가한 후에, 혼합물은 균질 분산액을 수득하기 위하여 700rpm에서 1시간동안 교반하였다. 폴리에스테르 상에 적층시킨 후에, 50℃에서 건조시켰다. 플라스틱의 최종 중량은 50g/cm²이었다.
- [0089] 실시예 2 : 로티고틴 데포 현탁액
- [0090] (a) 1411.2g의 미글리올 812(Miglyol 812)를 듀란 플라스크 내로 칭량 도입하였다. 14.4g의 임위터 312(Imwitor 312)를 미글리올에 첨가한 후 30분 동안 교반하면서 80℃까지 열을 가하였다. 맑은 용액을 실온에서 냉각시키고 여과하였다.

[0091] (b) (a)에서 생성된 1188g의 용액은 유리 실험 반응기 내로 옮겨지고, 12g의 로티고틴 HCl이 첨가되고, 질소 하의 10,000rpm에서 울트라투락스(Ultraturrax)를 사용하여 10분간 균질화되었다. 현탁액은 울트라투락스를 가동 하면서(2,000rpm) 갈색 유리 플라스크 안에 채워졌다.

[0092] 실시예 3 : 아급성 MPTP 모델

[0093] 중독을 유도하기 위하여, 80mg/kg의 뉴로톡신(neurotoxin) 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘 (MPTP)을 마우스에 투여하여(2시간 간격으로 20mg/kg의 투여량, 도1 및 2에서 그룹 3-6) 약 50 내지 60%의 흑색 질 뉴런의 변성을 일으켰다(도1 및 도2의 그룹3에서 최대화). 로티고틴은 이른바 '서방성 제형(low-release formulation)'으로서(실시예 2 참조) 각각 0.3, 1 또는 3mg/kg의 투여량으로 7일동안 매일 투여되었다(도1 및 도2에서 그룹 4 내지 6). MPTP 처리된 동물군(그룹 3)에게는 로티고틴-비히클 용액(로티고틴 HCl을 사용하지 않은 실시예 2 참조)이 주어졌고, 기준으로서 사용하였다. 대조군은 그룹 1, 2 및 7이고, 그룹 1은 아무런 처리도 하지 않았으며 그룹 2는 MPTP 및 로티고틴의 비히클 용액으로 처리하였고, 그룹 7은 단지 로티고틴만으로 처리 하였다. 동물들을 8일째에 희생시키고, 뇌를 적출하여 동결시켰다. 동결된 절편은 작용 신경 말단의 양의 지표로서 선조체 안에 여전히 존재하는 도파민 전달물질의 양을 표지하기 위하여 인산염 완충액(pH 7.4) 중의 100pm[¹²⁵I]PE21([¹²⁵I)-(E)-N(3-요오도프로프-2-에닐)-2β-카복시메틸-3β-(4'-메틸페닐)-노르트로판)으로 배양 되었다. 로티고틴은 그 투여량에 따라 뉴런 및 신경말단의 생존률을 향상시켰다. 이것은 물질 신경 보호 특성의 명백한 증거이다(도1 및 도2).

[0094] 실시예 4 : 급성 MPTP 모델(세포사멸 포함)

[0095] 중독을 유도하기 위하여, 80mg/kg의 뉴로톡신(neurotoxin) 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘 (MPTP)을 마우스에 투여하여(2시간 간격으로 20mg/kg의 투여량) 약 50 내지 60%의 흑색질 뉴런의 변성을 일으켰다. 대략 16시간 이전에, 로티고틴은 이른바 '서방성 제형(low-release formulation)'으로서(실시예 2 참조) 각각 0.3, 1 또는 3mg/kg의 투여량으로 투여되었다. 확산 및 흡수의 잠복은 MPTP가 투여되었을 때 로티고틴을 최적으로 이용할 수 있다는 것을 의미한다. 비히클 용액(로티고틴 HCl을 사용하지 않은 실시예 2 참조)만 주어진 동물들은 대조군으로 사용되었다. 24시간 후에, 동물들을 희생시켜 뇌를 고정하였다. 뇌 절편은 변성 세포의 확인을 위해 플루오로제이드로 염색되었다. 티로신 수산화효소에 의한 면역조직화학적 표지가 도파민성 뉴런의 확인을 위해 사용되었다. 티로신 수산화효소 염색은 처리 또는 비처리된 동물들 간에 어떠한 차이점도 나타내지 않았으며, 플루오로제이드 염색은 많은 변성 뉴런을 보여주었지만; 뉴런은 완전히 제거되지 않았고(티로신 수산화효소 염색에서의 어떠한 차이점도 없음을 설명한다); 이는 세포 파괴가 세포 사멸적으로 일어나며 측정 당시에는 완료되지 않았음을 제시한다(세포사멸적 세포는 완전히 용해되거나 탐식되지 않았다). 변성 뉴런의 수는 로티고틴의 투여 후 대략 50% 미만이었으며, 이는 물질의 신경보호 특성을 추가로 입증하는 것이다(표2).

[0096] 실시예 5 : 활성물질로의 프로드러그의 체외전환

[0097] 필수 대사 효소를 포함하는 마이크로솜 단편은 편차 원심분리(differential centrifugation)에 의하여 인간, 원숭이, 개, 쥐 및/또는 마우스의 간 세포 현탁액으로부터 얻어졌다; 대안적으로 또한 세포질 단편이 얻어질 수 있다. 아세포 단편을 규정된 단백질 함량을 갖는 용액이 얻어졌을 정도로 완충액에 현탁시켰다. 시험하려는 1μm의 프로드러그를 첨가한 후에, 37°C에서 60분간 배양시켰다. 그 다음, 로티고틴을 HPLC/UV 또는 HPLC/MS 장치를 사용하여 양을 재고, 사용된 양에 관련시켰다. 농도 또는 시간 시리즈를 상세 분석을 위하여 시험하였다.

도면의 간단한 설명

- [0077] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 설명하면 다음과 같다.
- [0078] 도 1은 선조체에 남아있는 신경 말단 밀도의 척도로서 도파민 전달물질의 밀도를 기초로하여 측정된 로티고틴의 신경보호 활성을 나타낸다.
- [0079] 그룹 1 : 미처리 대조군
- [0080] 그룹 2 : 로티고틴 및 MPTP의 비히클 용액으로 처리된 대조군
- [0081] 그룹 3 : MPTP 처리
- [0082] 그룹 4 : MPTP 처리 플러스 로티고틴 0.3mg/kg

[0083] 그룹 5 : MPTP 처리 플러스 로티고틴 1.0mg/kg

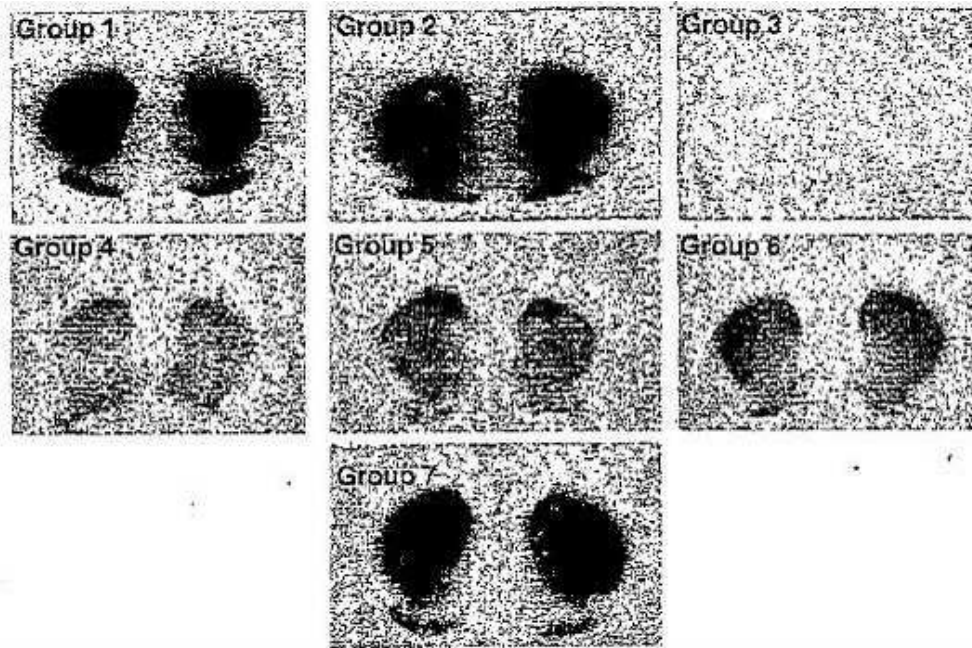
[0084] 그룹 6 : MPTP 처리 플러스 로티고틴 3.0mg/kg

[0085] 그룹 7 : 로티고틴 단독 치료(3.0mg/kg)

[0086] 도 2는 도 1의 도파민 전달물질(DAT)의 밀도를 정량화한 것을 나타낸 것이다.

도면

도면1



도면2

