



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0003677
(43) 공개일자 2017년01월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/136 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/136 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7034704
- (22) 출원일자(국제) 2015년05월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년12월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/030342
- (87) 국제공개번호 WO 2015/175514
국제공개일자 2015년11월19일
- (30) 우선권주장
61/992,588 2014년05월13일 미국(US)

- (71) 출원인
선오비온 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국, 메사추세츠 01752-7010, 말보로, 워터포드
드라이브 84
- (72) 발명자
로벨, 안토니 디.
미국 뉴욕 10538 라치몬트 해리슨 드라이브 36
코블란, 케니스 에스.
미국 메사추세츠 02446 브루클라인 몬머스 스트리트 71
- (74) 대리인
서종완

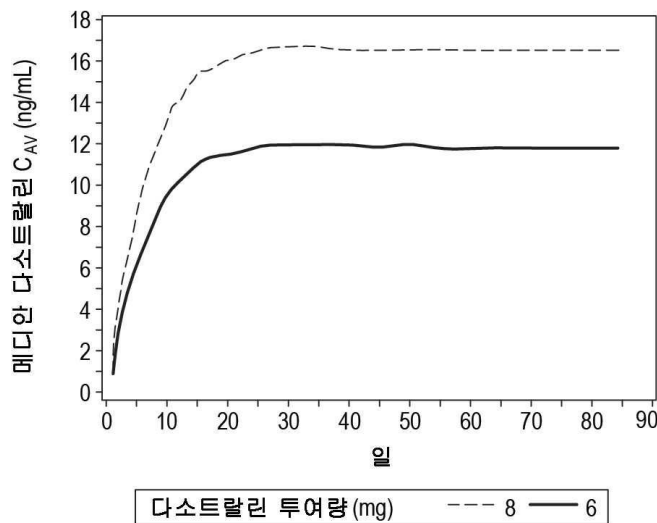
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 ADHD의 치료를 위한 다소트랄린의 방법 및 조성물

(57) 요약

주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)를 치료하기 위해 다소트랄린을 제공하는 제형 및 치료 요법을 개시한다. 본원에 기술된 조성물은 남용 가능성을 나타내지 않는다.

대표도 - 도4



명세서

청구범위

청구항 1

다소트랄린 경구 제제를 사용하여 ADHD를 치료하는 방법에서, 1일 1회 투여하고 3주째에 측정하는 경우의 다소트랄린 24-시간-평균 혈청 농도를 10ng/mL 내지 18ng/mL로 제공하는 경구 제제를 투여하는 것을 포함하는, 개선된 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 경구 제제가 다소트랄린의 24-시간-평균 혈청 농도를 12ng/mL 내지 16ng/mL로 제공하는 것인 방법.

청구항 3

ADHD의 치료가 필요한 대상에게 6 내지 8mg의 다소트랄린을 포함하는 정제 또는 캡슐 형태의 제1 투여량을 1일 경구 투여함으로써 치료를 개시하고, 6 내지 8mg의 다소트랄린을 포함하는 정제 또는 캡슐을 1일 1회 경구 투여함으로써 상기 치료를 지속함을 포함하여, ADHD를 치료하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 경구 제제가 6, 7 또는 8mg의 다소트랄린을 함유하는 것인 방법.

청구항 5

제 3항에 있어서, 상기 경구 제제가 8mg의 다소트랄린을 함유하는 것인 방법.

청구항 6

제 3항에 있어서, 상기 경구 제제가 6mg의 다소트랄린을 함유하는 것인 방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 경구 제제가 하이드로클로라이드 염의 형태의 다소트랄린 8mg을 함유하는 것인 방법.

청구항 8

제 3항에 있어서, 상기 제제가 9mg의 다소트랄린 하이드로클로라이드 및 다수의 약제학적으로 허용되는 부형제로 이루어진 것인 방법.

청구항 9

제 3항에 있어서, 상기 제제가 6.75mg의 다소트랄린 하이드로클로라이드 및 다수의 약제학적으로 허용되는 부형제로 이루어진 것인 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 전후참고

[0002] 본원은 2014년 5월 13일자로 출원된 미국 가특허원 제61/992,588호에 대한 우선권을 청구한다. US 제61/992,588호의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)를 치료하기 위해 [(1R,4S)-4-(3,4-디클로로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈렌아민](다소트랄린)을 사용하는 제제 (dosage forms) 및 치료요법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)는 아동 및 청소년에게 영향을 미치며 일부의 경우 성인까지 지속될 수 있는 일반적인 상태이다. 일부는, ADHD가 학령 아동의 8% 내지 10%에서 발생하는 것으로 여기고 있지만, 국립 정신보건원(the National Institute of Mental Health: NIMH)은 아동의 3% 내지 5%가 ADHD를 지니고 있다고 추정하고 있다. 고려할만한 증거는, 아동의 약 50%에서 ADHD가 중단되지 않음을 시사하고 있다. 정확한 수치가 무엇이든 지, ADHD는 아동 및 성인 둘 다에서 심각한 정신 건강 문제이다.

[0006] ADHD에 대한 치료는 메틸페니데이트(예를 들면, RITALIN[®], CONCERTA[®], METADATE[®], METHYLIN[®], DAYTRANA[®], 및 QUILLIVANT[®]), 암페타민 및 텍스트로암페타민(ADDERALL[®], DEXEDRINE[®]) 및 이의 전구약물(VYVANSE[®])과 같은 흥분제의 형태로 가장 일반적으로 존재한다. 흥분제를 사용하여 과잉행동을 치료하는 것이 반직관적인 것으로 여겨질 수 있지만, 흥분제는 주의력 및 집중된 행위를 지지하는 뇌 회로를 활성화시킴으로써 과잉행동을 감소시키는 것으로 고려된다. 많은 아동의 경우, ADHD 의약은 과잉행동 및 충동성을 감소시키고, 집중하고 작업하며 배우는 이들의 능력을 증진시킨다. 의약은 또한 육체적 조화를 증진시킬 수 있다. 그러나, 현재 처방된 흥분제 모두는 높은 남용 가능성을 나타낸다. 앞서의 약물 모두는 이의 스케줄 II 상태의 지정으로 DEA에 의해 조절되며, 이는 상기 약물이 "높은 남용 가능성을 가지며... 심각한 심리학적 및 육체적 의존성을 초래할 수 있음"을 의미한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, ADHD를 치료하는데 효과적인 투여량이지만 남용 가능성 (abuse potential)의 문제없이 투약할 수 있는 경구 제제가 있다면 유리할 것이다.

[0008] 트랜스 4-(3,4-디클로로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈렌아민(이는 "트랜스노르세르트랄린" 또는 TNS로 또한 언급된다) 및 이의 CNS 약물학은 미국 특허 제7,105,699호에 기술되어 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 발명의 요약

[0010] 본 발명에 이르러 본원에 편의상 "다소트랄린"으로 언급될 트랜스 4-(3,4-디클로로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈렌아민의 (1R,4S) 거울상이성체가 극히 특정의 투여량 및 투여 요법에서, 인식할 수 있는 남용 가능성없이 ADHD의 효과적인 치료를 제공함을 발견하였다.

[0011] 일 태양에서, 본 발명은 ADHD로 진단된 환자에게 다소트랄린의 경구 제제를 투여함을 포함하여 약물 남용의 위험을 최소화하면서 ADHD를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 경구 제제는 1일 1회 투여하는 경우, 3주째 측정시, 다소트랄린의 24-시간 평균 혈청 농도를 10 ng/mL 내지 18 ng/mL로 제공한다.

[0012] 다른 태양에서, 본 발명은 ADHD로 진단된 환자에게 다소트랄린 경구 제제를 1일 1회 투여함을 포함하여 약물 남용의 위험을 최소화하면서 ADHD를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 경구 제제는 6mg 내지 8mg의 다소트랄린을 함유한다.

[0013] 다른 태양에서, 본 발명은 ADHD로 진단된 환자에게 다소트랄린 경구 제제를 투여함을 포함하여, 약물 남용 위험을 최소화하면서, ADHD를 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 경구 제제는 단일 투여(a single administration) 후 18시간째에 1ng/mL 내지 4ng/mL의 다소트랄린의 혈청 농도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 ADHD RS-IV 총 점수를 기준으로 한, 8mg의 다소트랄린 대 위약(placebo)에 대한 초기로부터 4주째까지의 시간의 함수로서 기본선으로부터 최소 제곱 평균 변화의 그래프이다.
- 도 2는 CGI-S 점수를 기준으로 한, 8mg의 다소트랄린 대 위약에 대한 초기로부터 4주째까지의 시간의 함수로서 기본선으로부터 최소 제곱 평균 변화의 그래프이다.
- 도 3은 시간의 함수로서 다소트랄린의 혈청 농도 ng/mL의 그래프이다.
- 도 4는 시간의 함수로서 다소트랄린의 혈청 농도 ng/mL의 그래프이다.
- 도 5는 시간의 함수로서 다소트랄린의 혈청 농도 ng/mL의 그래프이다.
- 도 6은 약물-애호 (drug-liking) 대 시간의 측정 그래프로써, 위약, 투여량 2종의 메틸페니데이트, 및 투여량 3종의 다소트랄린에 대한 약물-애호 정도를 나란히 비교(side-by-side comparison)한 것을 나타낸다. 당해 그래프에서, 50%는 중립을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 발명의 상세한 설명
- [0016] 다소트랄린 [(1R,4S)-4-(3,4-디클로로페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-아민]은 DNRI 약리학을 지닌 신규 화합물이다. 다소트랄린은 인간 DA 운반인자(DAT; 도파민 흡수 IC₅₀ 3nM) 및 NE 운반인자(NET; 노르에피네프린 흡수 IC₅₀ 4 nM)의 강력한 억제체로서, 및 인간 세로토닌 운반인자(SERT; 세로토닌 흡수 IC₅₀ 15 nM)의 보다 약한 억제체로서 작용한다.
- [0017] 일련의 임상 시험에서, 다소트랄린은, 10ng/mL 내지 18ng/mL의 24-시간 평균 혈청 농도를 제공하는 요법에 따라 투여되는 경우 ADHD를 치료하는데 효과적이며 검출가능한 남용 경향이 없음이 밝혀졌다. 더욱이, 다소트랄린 약물동태학의 2개의 이상한 특징의 조합 - 즉 도파민 전달인자(DAT) 억제의 느린 시작과 커플링된, 비정상적으로 긴 혈청 반감기로 인하여 - 6 내지 8mg의 다소트랄린이 1일 1회 제공될 수 있으며, 당해 투여량을 각각의 일에 어떠한 특수한 시간에 복용할 필요는 없다.
- [0018] 후술된 연구에서, ADHD를 치료하는데 있어서 다소트랄린의 효능 및 이의 남용 가능성의 부재(lack)는 인간 환자에서 임상 시험시 밝혀져 있다. 현재의 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 당해 임상 결과의 일관된 설명은 통상의 흥분제, 및 특히 메틸페니데이트의 약리학 (pharmacology)에 대한 다소트랄린 약리학의 비교에 의해 받아들여질 수 있다.
- [0019] 메틸페니데이트, 암페타민 및 다른 흥분제의 제안된 작용 메카니즘은 CNS 도파민의 방출 및 증가이다. 이러한 방출은 도파민 수송 메카니즘에 있어서 이의 효과에 대해 부차적인 것이며, 이는 시냅스후(postsynaptic) 도파민의 양을 증가시킨다. 메틸페니데이트의 정확한 작용 메카니즘은 암페타민 및 코카인과는 상이하지만, 3개 모두의 전체적인 효과는 시냅스 도파민에 있어서의 증가이다. (¹¹C)-표지된 메틸페니데이트 및 코카인을 사용한 방사선사진술 연구는 두개의 약물의 결합이 동일한 뇌 영역인, 선조체에 국재화되는 것으로 밝혀졌다. 메틸페니데이트가 남용되는 경우, 이는 행복감 및 반복된 사용과 관련된 것으로 고려되는 중격의지핵(nucleus accumbens) 및 선조체-안와전두 피질(striato-orbitofrontal cortex)에서 D1 도파민 수용체를 자극한다.
- [0020] 호프만(Hoffman) 및 레프코비츠(Lefkowitz)는 그들의 문헌(catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition)에서 메틸페니데이트의 약리학적 특성이 "암페타민의 것과 필수적으로 동일함"을 기술하고, 특히 "약물의존성 또는 알코올중독의 병력"이 있는 환자에서, 암페타민의 것과 유사한 남용 가능성을 경고하고 있다.
- [0021] 경구 투여시, 메틸페니데이트는 위장관으로부터 신속하고 완전하게 흡수된다. 투여 후 1 내지 2시간째에 최대 농도에 이른다. 메틸페니데이트의 약물동태학적 반감기는 대략 2시간이다. 메틸페니데이트 및 코카인이 정맥내 투여되는 경우, 이들의 약물동태학은 뇌로 흡수된 각각의 약물의 퍼센트와 유사하며 이들의 흡수율은, 비록 코카인의 뇌로부터의 청소율(clearance)이 메틸페니데이트의 것보다 더 신속하다고 해도, 아주 유사하다. 코카인 및 메틸페니데이트의 수용체-결합 친화성은 기저핵(basal ganglia) 및 선조체(striatum)에서 도파민 수용인자에

서 유사하다. 주목할만하게도, 정맥내 메틸페니데이트와 관련된 "높은"은 최대 농도가 기저핵에서 나타나기 전에 발생한다. 따라서, 남용은 선조체에서 도파민 수준에 있어서 신속한 증가와 관련될 수 있는 것으로 여겨진다. 이러한 배경에 대하여, 다소트랄린의 남용 가용성의 결여는 이의 약물동태학적 프로파일과 일치할 수 있다. 다소트랄린은 약 10 내지 12시간(메틸페니데이트의 1 내지 2시간과 비교하여)의 시간 대 최대-농도(T_{max})를 나타내고 47 내지 77시간의 혈청 반감기($t_{1/2}$)를 나타낸다. 도파민에 있어서 느린 증가의 결과는 "높은"이 없다는 것이며, 긴 $T_{1/2}$ 의 결과는, 1일 투여 후, 혈청 농도가 약 7일의 과정에 걸쳐 정상 상태(steady state)까지 서서히 증가한다는 것이다. 따라서, 경구 투여된 다소트랄린의 투여량이 정상 상태에서 10 내지 18ng/mL 사이의 혈청 농도를 생산하는 투여량인 경우, 이는 높음을 유도하지 않고 효과적인 치료요법을 제공할 것이다.

[0022] 하기 나타낸 임상 결과는, 6 내지 8mg의 다소트랄린을 함유하는 경구 제제가 대부분의 환자에서 10 내지 18ng/mL의 혈청 농도를 제공할 것임을 나타낸다. 약력학이 어떠한 집단의 개인 구성원 중에서 변한다는 것은 당해 분야의 숙련자에게 이해될 것이지만, 6 내지 8mg의 경구 투여량의 다소트랄린은 일반적으로 약 1주의 기간 동안 의도된 치료학적 효과를 낼 것이다. 6 내지 8mg의 투여량의 장점은, 이것이 치료요법 개시로부터 가능한 한 신속하게 치료학적으로 유효한 혈청 농도를 생성하는 동시에 인간 시험 피검자에서 약물-애호 (drug-liking) 반응을 나타내지 않는다는 것이다.

[0023] 하기 연구에서, 다소트랄린은 이의 하이드로클로라이드 염으로서 투여되었다. 유리 염기로서의 투여 외에도, 다소트랄린은 또한 하이드로클로라이드 이외의 약제학적으로 허용되는 염으로서 제제화될 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 이의 대 이온(counter ion)이 약제학적으로 허용되는 비-독성 산 및 염기로부터 기원하는 염을 말한다. 본 발명의 화합물의 염에 대한 적합한 약제학적으로 허용되는 산은 예를 들면, 아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산(베실레이트), 벤조산, 붕산, 부티르산, 캄포르산, 캄포르설폰산, 카본산, 시트르산, 에탄디설폰산, 에탄설폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프틸렌설폰산, 질산, 올레산, 팜산, 판토텐산, 인산, 피발산, 폴리갈락투론산, 살리사이클산, 스테아르산, 석신산, 설푸르산, 탄닌산, 타르타르산, 테오클라트산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 본원에 기술된 양은 유리 염기로서 계산된 다소트랄린의 양이다. 상기 양은 제제에 사용되는 다소트랄린의 염 형태에 따라 조절될 수 있으며, 실제로, 하기 기술된 임상 연구에서, 9mg의 하이드로클로라이드 염(유리 다소트랄린 8mg과 동일)을 사용하였다. 다소트랄린 하이드로클로라이드가 바람직한 염이며, 이의 제제 (preparation) 및 제제화 (formulation)는 미국 공개 특허 제2013/0116332호에 기술되어 있다.

[0024] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 6 내지 8mg의 다소트랄린 또는 6 내지 8mg의 다소트랄린 유리 염기와 동일한(몰 기준) 염을 함유하는 캡셀제, 카세제(cachet) 또는 정제와 같은 분리된 단위로 존재할 수 있다. 본 발명의 제제는 경구 제제와 관련하여 당해 분야에서 통상적인 다른 첨가제 (agent), 예를 들면, 착색제, 봉해제 및 풍미제를 포함할 수 있다.

[0025] 본원에 사용된 것으로서, "치료" 또는 "치료하는", 또는 "완화하는" 또는 "개선하는"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 이들 용어는, 환자가 여전히 ADHD에 시달린다고 해도, 환자에게 개선이 관찰되는 ADHD와 관련된 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선을 지닌 치료학적 이점을 얻기 위한 시도를 말한다. 상기 조성물은, 의사, 의사의 조수, 간호 또는 다른 보건 전문가에 의해, ADHD로 진단된 환자에게 투여될 수 있다.

[0026] 2상의, 무작위처리된, 이중-맹검의, 병렬-그룹(parallel-group), 다중심(multicenter), 외래환자 연구는 4주 치료 기간에 걸쳐 위약에 대해 1일 1회 8mg을 사용하여 ADHD를 지닌 성인에서 다소트랄린의 효능 및 안전성을 평가하였다. 당해 연구는 후술하는 바와 같이, 스크리닝, 치료, 및 워시아웃/후속 단계(Washout/Follow-up)를 포함하는 3회의 기간으로 이루어졌다. 효능은 성인 프롬프트(adult prompt)를 사용하는 ADHD 평가 척도 버전 IV (ADHD Rating Scale Version IV: ADHD RS-IV)을 사용하여 평가하였다. 인지에 있어서의 효과는 임상 데이터 저장 시스템을 사용하여 평가하였다. 안전성 및 내성은 의사 심사, 12-리드 심전도(12-lead electrocardiograms: ECG), 생명 신호, 부작용(AE), 혈액학, 혈액 화학, 요검사, 불면증 중증도 지수(Insomnia Severity Index: ISI), 및 콜럼비아 - 자살 중증도 평가 척도(Columbia - Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS)를 수집하여 연구 전체에서 모니터링하였다. 집단 약물동태학적 방법론은 측정된 혈장 다소트랄린 농도를 사용하여 수행하였다. 다소트랄린 혈장 농도와 주요 및 선택된 부차적인 임상 결과 척도 사이의 관계, 및 집단 약물동태학 및 약력학 방법을 사용한 다소트랄린 혈장 농도 및 3,4-디하이드록시페닐 글리콜/노르에피네프린 농도를 조사하였다.

- [0027] 모든 피검자는 기본선(1일째)에서 ADHD RS-IV 점수가 ≥ 26 이고 CGI-S 점수가 ≥ 4 이었다. 1일째에, 피검자를 상호활성 반응을 통해 처리 그룹(8mg의 다소트랄린) 또는 위약 그룹으로 무작위로 나누고, 잠자기 전 밤에 연구 약물의 복용을 시작하였다. 피검자는 각 밤의 거의 동일한 시간에 1 내지 28일째에 집에서 연구 약물을 자가-투여하였다. 1일 이후, 피검자에게 8일, 15일, 22일 및 29일째에 병원을 방문하도록 하였다. 1일째에 시작하여 치료 기간 동안 매 방문시에, ADHD RS-IV, 벤데르-라이헤르 성인 주의력 결핍 장애 척도(Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale: WRAADDS), 및 전반적 임상 인상-중증도 척도(clinical global impression-severity)(CGI-S)를 완료하였다. 임상 데이터 저장 시스템을 기본선, 및 15일 및 29일째에 투여하였다. 다소트랄린을 위해 혈액을 채혈하고, 혈장 농도 및 DHPG/NE 혈장 수준을 1, 8, 15, 22, 및 29일째에 수집하였다.
- [0028] 4주의 치료 기간 끝(29일째)에, 피검자를 2주의 위시아웃 기간에 도입시켜 위시아웃 동안 다소트랄린 혈장 농도를 모니터하고, 의사 금단 체크리스트(Physician Withdrawal Checklist)를 사용하여 금단 증후군(withdrawal symptom)의 발생을 평가하고, 연구 약물의 중지 후 치료 효과의 기간을 측정하였다. 36일 및 43일째에, 피검자를 병원에 방문하도록 하여 ADHD RS-IV, WRAADDS 및 CGI-S를 완료하였다. 임상 데이터 저장 시스템을 43일째에 완료하였다. 혈액을 다소트랄린 혈장 농도를 위해 채혈하고 DHPG/NE 혈장 수준을 36일 및 43일째에 수집하였다.
- [0029] 상기 결과는 도 1 및 2에 그래프로 나타낸다. 도 1은 ADHD RS-IV 총 점수를 기본으로 하여 위약에 대한 8mg의 다소트랄린의 초기로부터 4주까지의 시간의 함수로서 기본선으로부터의 LS 평균 변화의 그래프이다. ADHD RS-IV 총 점수에 있어서 위약으로부터의 분리에 대한 경향성은 2주까지였으며; 이러한 차이는 3주 및 4주째에 통계적으로 상이하다(각각 $p < 0.05$ 및 $p < 0.025$).
- [0030] 도 2는 CGI-S 점수를 기본으로 하여 위약에 대한 8mg 다소트랄린의 초기로부터 4주까지의 시간의 함수로서 기본선으로부터의 LS 평균 변화의 그래프이다. 차이는 4주째에 통계적으로 상이하다($p < 0.05$).
- [0031] 벤데르-라이헤르 ADD 총 점수는 통계적인 유의성을 달성하기에 충분하게 개선시키지 않았으나, 집중력 장애 요소 및 약화 요소(disorganization component) 둘 다에 대한 항목별 점수는 위약 그룹에 대한 다소트랄린 그룹에 대해 4주째에 통계적으로 유의적인 개선을 나타내었다.
- [0032] 컴퓨터처리된 인지 평가 배터리에서, 다소트랄린에 대한 유의적인 주요 효과는 집중력, 작업 기억, 또는 삽화적 기억의 측정을 위해 관찰되었다. 치료-응급 부작용(treatment-emergent adverse event: TEAE)은 위약 그룹에서 TEAE의 퍼센트보다 높았다. 부작용의 대부분은 약하거나 중간으로 평가되었고; 심각한 것으로 평가된 사건의 발생률은 다소트랄린 그룹에서 13.5%이었고 위약 그룹에서 2.7%이었다. 다소트랄린 그룹에서 중단을 이끄는(및 2명 이상의 환자에서 발생하는) 가장 일반적인 부작용은 불면증(10.8%), 흥분(1.8%), 및 공황 발작(2.7%)이었다.
- [0033] 도 3은 시간의 함수로서 다소트랄린의 혈청 농도(ng/mL)의 그래프이다. 혈청 농도는 4주까지 15 내지 20ng/mL에서 안정되기 시작함을 알 수 있다.
- [0034] 1, 2, 3 및 4주째에 혈청 농도의 측정으로부터, 장기간 투여시 예측된 혈청 농도를 그래프화할 수 있다. 이러한 그래프는 도 4에 나타낸다. 도 4는 약 12ng/mL의 정상상태(steady-state) 농도가 6mg의 투여량으로 달성되며 약 17ng/mL의 정상상태 농도가 8mg의 투여량으로 달성됨을 나타낸다.
- [0035] 앞서의 연구 과정에서, 8mg의 다소트랄린의 단일 투여량(a single dose)이 약 3ng/mL의 최대 혈청 농도(C_{max})를 생산하였음이 관찰되었으며, 이는 매우 느리게($t_{max} > 6$ 시간) 어떠한 "스파이크(spike)"도 없이 달성되었다. 도 5는 시간의 함수로서 다소트랄린 농도(ng/mL)의 그래프이다.
- [0036] 약물 애호의 증거는 모든 평가 주에서 5-mm내의 0-점으로 남는 평균 항목 점수와 함께, 약물 효과 설문지(Drug Effects Questionnaire)에서 관찰되었다. 약물 오용 또는 전환의 증거는 남용 가능성 모니터링 계획(Abuse Potential Monitoring Plan)을 통해 검출되었다. 어떠한 금단의 신호 또는 증상도 연구 약물의 중지시 관찰되지 않았다.
- [0037] 다른 연구(나타내지 않음)로부터, 50%의 DAT 부위 점유율은 약 5 내지 6ng/mL에서 달성되었는데, 즉, 다소트랄린은 단일 투여시 DAT 부위의 50 내지 75%를 점유하기에 충분한 농도를 달성하지 않는다. 따라서, 단일 투여 후 18시간째에 1ng/mL 내지 4ng/mL의 다소트랄린의 혈청 농도를 제공하는 제제는 1일 1회 투여의 수일 후 치료학적으로 효과적인 혈청 농도(10 내지 18ng/mL)를 생성할 것이며, 이는 DAT 점유율에 있어서 스파이크 없이 이를 수행할 것이다. 다소트랄린 8mg/일은 또한 노르에피네프린 수송인자의 중심적인 억제체의 지표인 순환하는 DHPG 수준을 감소시켰다. DNRI 메카니즘은 노르에피네프린 수송인자만을 억제하는 비자극제인, 아토목세틴으로부터 다소트랄린을 구별한다. 다소트랄린의 느린 흡수 및 긴 배출 반감기는 암페타민, 메틸페니데이트 및 아토목세틴의

약물동태학과는 대조적이다.

- [0038] 메틸페니데이트 및 유사한 DAT 억제제의 남용 가능성은 DAT 부위의 신속한 점유와 관련된 것으로 여겨지며, 6 및 8mg에서 다소트랄린은 DAT 부위의 높은 비율의 신속한 점유를 초래하는 경향이 있는 것으로 나타난 혈청 농도의 영역으로 가는 "스파이크"를 생성하지 않았기 때문에, 다소트랄린의 연구는 흥분제와 관련된 남용 경향으로부터 자유로울 수 있는지에 대해 알아보기 위해 수행되었다.
- [0039] 피검자당 6회의 치료를 위한 방문으로 단일 투여량의, 무작위처리된, 이중-맹검의, 이중-인체모형(double-dummy)의, 위약- 및 활성-조절된 교차 연구를 수행하였다. 3회 투여량의 다소트랄린(8mg, 16mg, 및 36mg)의 남용 가능성을 위약, 및 40mg 및 80mg의 메틸페니데이트(양성 대조군)의 것과 건강한 여가(recreational) 흥분제 사용자에서 비교하였다. 피검자는 의학적 스크리닝 방문(방문 1), 4일에 1회 입원 자격 상태(방문 2), 6회의 5일 입원 치료 방문으로 이루어진 치료 상태(방문 3 내지 8), 및 방문 후 안정기(방문 9)에 참여하였다. 스크리닝 방문 21일내에, 피검자를 등록하고 이들이 60mg의 메틸페니데이트 또는 일치하는 위약을 무작위처리된 이중-맹검 교차 방식으로 제공받는 입원 상태에 참여시켰다. 투여 시간을 대략 24시간까지 분리하여 피검자를 식별하여 양성 대조군의 양성 효과를 나타내는 것을 보증하였다.
- [0040] 코카인 경험을 지닌 여가 중추 신경계(CNS) 흥분제 사용자이고 메틸페니데이트 입원 상태를 통과한 18 내지 55세(포함)의 건강한 여성 및 남성을 치료 그룹으로 무작위처리하였다.
- [0041] 약물 투여는 각각의 치료 방문 1일째에 수행한 후 약력학적(PD), 약물동태학적(PK), 및 안전성 평가를 투여 후 72시간까지 동안 수행하였다. 피검자에게 무작위처리된, 이중-맹검, 이중-인체모형 양식으로 후속적인 6회 치료(치료 방문 당 1회) 각각을 제공하였다: 8mg의 다소트랄린, 16mg의 다소트랄린, 36mg의 다소트랄린, 40mg의 메틸페니데이트, 80mg의 메틸페니데이트 또는 위약. 피검자를 6 x 6 윌리엄 정사각형 설계(William square design)에 따라 6개의 치료 순서 중 1개에 무작위처리하였다. 각각의 치료 방문(방문 3 내지 8)에서 제공받은 캡슐은 동일하였다. 일련의 약력학적 및 약물동태학적 평가를 각각의 치료 방문시 취하였다. 약물동태학적 분석은 다소트랄린에 대해 수행하였다. 안전성 모니터링은 생명 징후, 임상 실험실 시험, 및 부작용(AE), 및 또한 투여 후 적어도 12시간에 대한 연속적인 원격측정 모니터링의 정기적인 평가를 포함하였다. 치료 방문은 적어도 21일(투여 일로부터)의 위시아웃 시간으로 분리하였다. 피검자는 마지막 치료 방문의 종료 후 대략 14일내의 안전성 사후 방문을 위해 재방문하였다.
- [0042] 35명의 피검자가 연구를 완료하였으며, 이는, 사후 분석력(post-hoc power) 계산을 기준으로 하여, 위약과 메틸페니데이트 사이의 평균에 있어서의 차이를 검출하기 위한 90% 이상의 검출력을 생성하였다. 위약과 비교하여 유의적인 차이가 약물 애호 취향 시각적 평가 척도(Drug Liking Visual Analog Scale)의 주요 척도를 포함하는, 대부분의 약력학적 종점에서 관찰되었으므로, 양성 대조군인 메틸페니데이트의 효과는 남용 가능성이 있는 흥분제 약물과 일치하였다. 이들 결과와 일치하게, 메틸페니데이트는 제2의 흥분제 척도로 측정하는 경우 강력한 흥분제 효과와 관련되었으며, 메틸페니데이트는 흥분제(예를 들면, d-암페타민, 메탐페타민, 또는 코카인)으로서 강력하게 확인되었고 약물 유사성 시각적 평가 척도(Drug Similarity Visual Analog Scale)에서 위약이 아닌 것으로 강력하게 확인되었다. 이들 결과는 당해 연구가 유효하며 피검자 및 척도가 흥분제 약물의 남용-관련 효과를 평가하는데 있어서 민감하였음을 입증한다. 메틸페니데이트는 피검자에 의해 전체적으로 "애호"되었으며, 피검자는 메틸페니데이트를 다시 복용할 의사가 있었고, 위약과 비교하여 메틸페니데이트에 대해 더 많은 비용을 지불할 의사를 보였다. 이는 한편, 대부분의 약력학적 종점에서, 다소트랄린의 효과는 위약의 효과와 유의적으로 상이하지 않았으며, 8mg의 투여량은 모든 약력학적 종점에 걸쳐 위약에 대해 유사한 프로파일을 나타내었다. 따라서, 치료학적 투여량의 다소트랄린을 복용하는 환자, 또는 단일 정제(single tablets)를 초기에 경험하는 남용자는 남용-관련 주요 효과를 경험하지 않을 수 있다. 심지어 16mg의 다소트랄린에서도, 위약과는 통계적으로 유의적인 차이가 거의 없었다. 당해 결과는 도 6에 그래프로 나타내며, 이는 위약, 투여량 2종의 메틸페니데이트, 및 투여량 3종의 다소트랄린에 대한 약물-애호 정도를 비교한다.
- [0043] 앞서의 연구들을, 1일 1회 제공된, 단일의(a single) 6 내지 8mg의 경구 투여량의 다소트랄린이 남용 가능성을 피하면서 ADHD를 치료하는데 있어서 효능에 대한 최적의 윈도우(optimal window)내에 있는 다소트랄린의 혈청 농도를 제공함을 입증한다.
- [0044] 6mg 내지 8mg의 캡슐제 (위약과 함께)를 다음의 조성으로 제조하였다:

표 1

양(mg/캡슐)	위약	6mg	8mg
다소트랄린 하이드로클로라이드	0	6.75	9
활석	2.5	6	7
펄리톨 160C	146.3	136.05	132.8
나트륨 전분 글리콜레이트	9.6	9.6	9.6
스테아르산마그네슘	1.6	1.6	1.6
총 중량(mg)	160	160	160

[0045]

[0046]

[0047]

[0048]

[0049]

[0050]

[0051]

[0052]

[0053]

[0054]

[0055]

[0056]

[0057]

[0058]

다음은 본 발명의 추가의 태양이다:

ADHD로 진단된 환자에게 6mg 내지 8mg의 다소트랄린을 함유하는 다소트랄린 경구 제제를 투여함을 포함하여, 약물 남용의 위험을 최소화시키면서 ADHD를 치료하는 방법.

상기 경구 제제가 6, 7 또는 8mg의 다소트랄린을 함유하는 것인, 단락 식별번호 [0041]에 따른 방법.

ADHD로 진단된 환자에게 10ng/mL 내지 18ng/mL의 다소트랄린의 24-시간-평균 혈청 농도를 제공하는 다소트랄린 경구 제제를 투여함을 포함하여 약물 남용 위험을 최소화하면서 ADHD를 치료하는 방법.

상기 제제가 12ng/mL 내지 16ng/mL의 24-시간-평균 혈청 농도를 제공하는 것인, 단락 식별번호 [0043]에 따른 방법.

상기 경구 제제가 6, 7 또는 8mg의 다소트랄린을 함유하는 것인, 단락 식별번호 [0043]에 따른 방법.

다소트랄린 경구 제제를 사용하여 ADHD를 치료하는 방법에서, 1일 1회 투여하고 3주째에 측정하는 경우 10ng/mL 내지 18ng/mL의 다소트랄린의 24-시간-평균 혈청 농도를 제공하는 경구 제제를 투여함을 포함하는 증진.

상기 경구 제제가 12ng/mL 내지 16ng/mL의 다소트랄린의 24-시간-평균 혈청 농도를 제공하는 것인, 단락 식별번호 [0047]에 따른 방법.

상기 경구 제제가 단일 투여 후 18시간 쯤에 1ng/mL 내지 4ng/mL의 다소트랄린의 혈청 농도를 제공하는 것인, 단락 식별번호 [0047]에 따른 방법.

ADHD의 치료가 필요한 대상에게 1일에 6 내지 8mg의 다소트랄린을 포함하는 정제 또는 캡슐 형태의 제1 투여량을 경구 투여함으로써 치료를 개시하고 6 내지 8mg의 다소트랄린을 포함하는 정제 또는 캡슐을 1일 1회 경구 투여함으로써 상기 치료를 지속함을 포함하여, ADHD를 치료하는 방법. 상기 ADHD를 치료하는 방법에서, 치료는 1일에 6, 7 또는 8mg의 1회 투여량을 경구 투여하여 개시하고, 후속 일에 상기 투여량은 전일에 제공된 것과 다를 수 있으나 여전히 6 내지 8mg의 범위일 수 있다. 예를 들면, 8mg/일(day)에서 개시한 후 6mg/일까지 양을 줄이거나, 보다 적은 투여량으로부터 8mg의 투여량까지 늘릴 수 있다. 물론, 치료 기간에 걸쳐 단일 투여량을 지속할 수 있다.

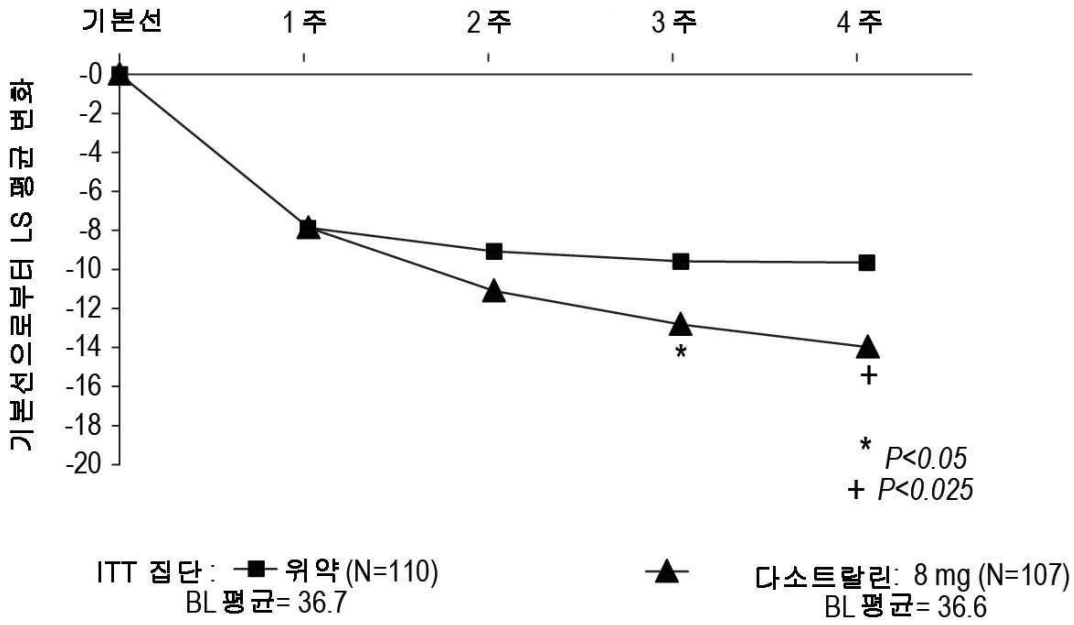
ADHD의 치료가 필요한 대상에게 1일에 6 내지 8mg의 다소트랄린을 포함하는 정제 또는 캡슐 형태의 제1 투여량을 경구 투여함으로써 치료를 개시하고 매 2일째 또는 매 3일째에 6 내지 8mg의 다소트랄린을 포함하는 정제 또는 캡슐을 경구 투여함으로써 상기 치료를 지속함을 포함하여, ADHD를 치료하는 방법.

9mg의 다소트랄린 하이드로클로라이드 및 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함하는 정제 또는 캡슐.

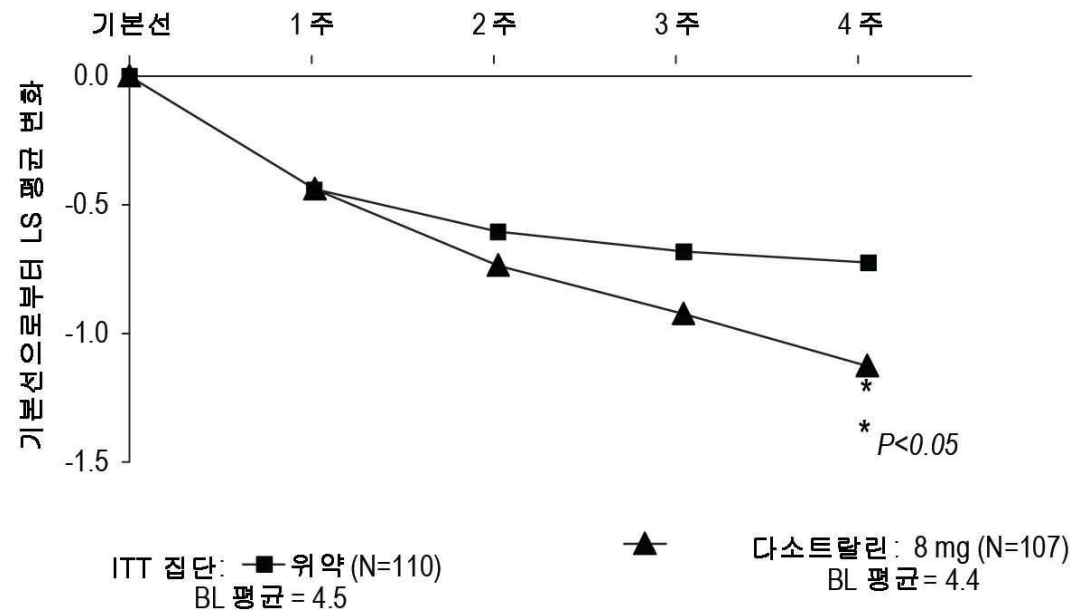
6.75mg의 다소트랄린 하이드로클로라이드 및 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함하는 정제 또는 캡슐.

도면

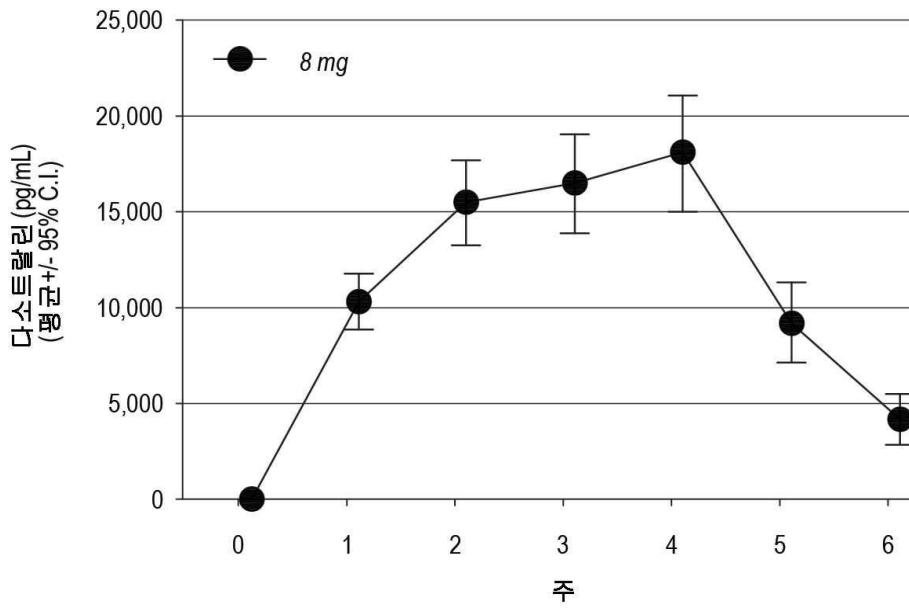
도면1



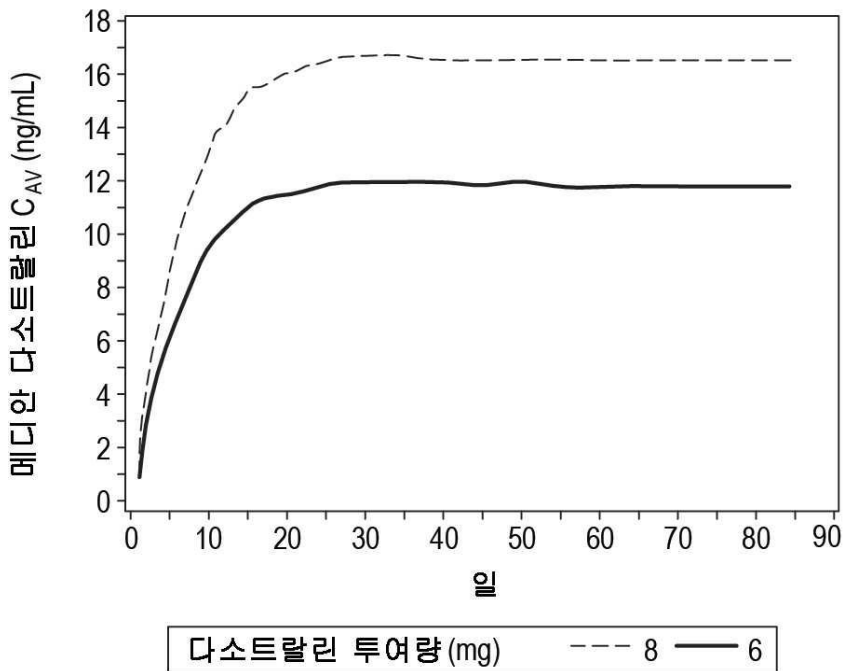
도면2



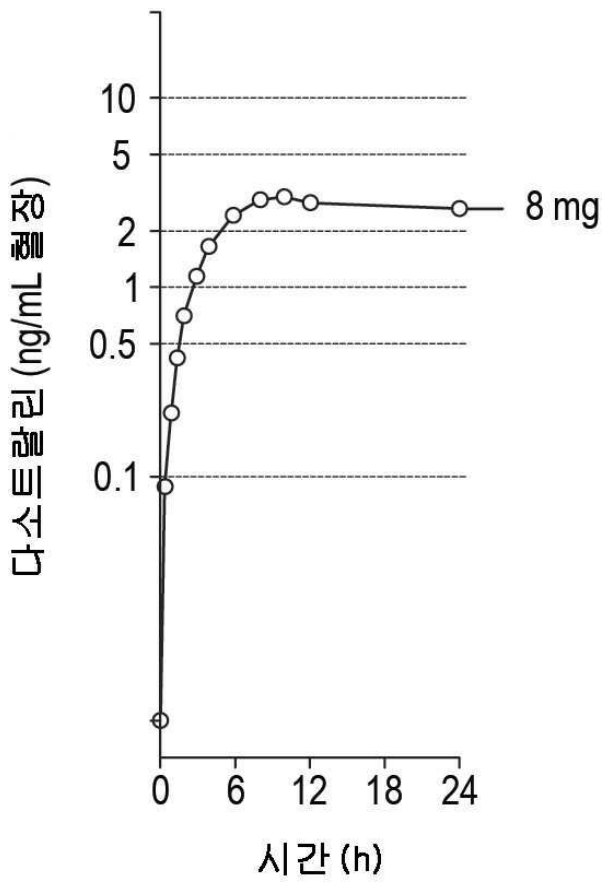
도면3



도면4



도면5



도면6

