(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월05일
(11) 등록번호 10-2161392
(24) 등록일자 2020년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/473* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/006 (2013.01)
A61K 31/473 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7027418(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년12월16일
심사청구일자 2019년10월18일
(85) 번역문제출일자 2019년09월19일
(65) 공개번호 10-2019-0109598
(43) 공개일자 2019년09월25일
(62) 원출원 특허 10-2019-7003079
원출원일자(국제) 2011년12월16일
심사청구일자 2019년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/065665
(87) 국제공개번호 WO 2012/083269
국제공개일자 2012년06월21일
(30) 우선권주장
61/423,858 2010년12월16일 미국(US)
61/483,864 2011년05월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2002518439 A

(73) 특허권자
선오비온 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국, 매사추세츠 01752-7010, 말보로, 워터포드 드라이브 84
(72) 발명자
브라이슨, 네이던, 존
캐나다, 온타리오 엠4더블유 2브이8, 토론토, 에이피티. 1, 글랜 로드 99
지오피나조, 안토니. 존
캐나다, 온타리오 엘6에이치 0비9, 오크빌, 케스텔로 1302
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 24 항 심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **설하 필름**

(57) 요 약

본 발명은 도파민 아고니스트의 설하 필름 제형 및 이를 이용한 파킨슨 병, 떨림, 하지불안증후군, 성적 기능장애 및 우울장애의 치료 방법인 것을 특징으로 한다.

(72) 발명자
반하트, 스캇, 데이비드
미국, 펜실베니아 17406, 요크, 샤완 레인 1820

쿤스, 마이클, 클린턴
미국, 펜실베니아 17406, 요크, 포인트 서클 272

명 세 서

청구범위

청구항 1

설하 투여를 위해 제제화된 단위 투여 제형의 약제학적 조성물이며, 상기 단위 투여 제형은 (i) 2 내지 60 mg의 아포모르핀의 산부가염 및 (ii) 10 ± 2% 내지 50 ± 5% (w/w)의 pH 중화제를 포함하는 필름이고, 상기 pH 중화제는 철 카르보네이트, 마그네슘 카르보네이트, 아연 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 칼륨 카르보네이트, 소듐 바이카르보네이트 및 칼륨 바이카르보네이트로 구성된 군으로부터 선택된 무기 염기인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 15 ± 5% 내지 50 ± 5% (w/w)의 상기 pH 중화제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 10 ± 2% 내지 25 ± 5% (w/w)의 상기 pH 중화제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 30 ± 5% 내지 65 ± 5%의 상기 아포모르핀의 산부가염을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 3 내지 12% (w/w)의 가소제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 가소제가 폴리올, 올레산 또는 트리아세틴인 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 가소제가 소르비톨, 만니톨, 말티톨, 자일리톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 구성된 군으로부터 선택되는 폴리올인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 1 내지 50% (w/w)의 가수분해된 녹말을 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 가수분해된 녹말이 덱스트린 또는 말토덱스트린인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 항산화제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 0.05 내지 2.5% (w/w)의 메타바이설파이트를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 0.2 내지 5% (w/w)의 투과 강화제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 0.2 내지 5% (w/w)의 글리세롤 모노스테아레이트를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스 또는 메틸 셀룰로오스를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 4 ± 1 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 8 ± 2 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 10 ± 3 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형은 12 ± 3 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 pH 중화제는 단위 투여 제형을 pH 7의 완충되지 않는 물 1ml에 첨가한 경우 pH 2.5 내지 8.0이 되도록 하는 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 아포모르핀의 산부가염이 아포모르핀 하이드로클로라이드인 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형이 단일층 필름인 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 단위 투여 제형이 이중층 필름인 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에서 파킨슨병을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 개체에서 파킨슨병의 치료는 파킨슨병을 앓는 개체에서 "오프" 상태의 치료인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 도파민 아고니스트 또는 그의 염을 포함하는 설하 제형인 것을 특징으로 하며, 상기 제형은 파킨슨

병, 떨림, 하지불안증후군, 성적 기능장애 및 우울장애 치료제로써 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0003] 파킨슨병(Parkinson's disease, PD)은 중추신경계의 진행형 퇴행성 질병이다. 파킨슨병은 연령에 따라 발병 위험이 증가하며 대개 40세 이상의 성인에게서 발병한다. 파킨슨병은 전세계적으로 발생하며 미국에서만 150만 명 이상의 환자가 고통받고 있다.

[0004] 파킨슨병의 주요 원인은 아직 밝혀져 있지 않지만, 흑질의 도파민 신경세포의 퇴화가 원인일 것이라고 여겨지고 있다. 흑질은 하위 뇌 또는 뇌간의 한 부분이며, 수의 운동의 조절에 관여한다. 뇌에서의 도파민 부족은 도파민 신경세포의 감소에 의해 발생하며, 이것은 관찰 가능한 질병 증상들의 원인이 된다고 여겨진다.

[0005] 파킨슨병의 증상들을 환자에 따라 다양하게 나타난다. 가장 일반적인 증상은 과소운동(paucity of movement) 및 수의골격근의 경직성이다. 그 밖의 증상으로 안정 떨림(resting tremor), 운동완만(bradykinesia), 자세 불안정 및 도보 장애를 포함한다. 일반적인 2차 증상으로는 우울증, 수면장애, 현기증, 구부정한 자세, 치매, 언어, 숨쉬기 및 삼키기 장애를 포함한다. 이러한 증상들은 시간이 지남에 따라 악화되며 궁극적으로는 사망에 이르게 된다.

[0006] 파킨슨병에 대해 다양한 치료제들이 적용되고 있다. 가장 잘 알려진 것은 도파민 전구체인 레보도파이다. 레보도파의 투여는 파킨슨병의 증상들을 현저하게 개선시킬 수 있으나 메스꺼움 및 구토를 포함하는 심각한 부작용을 유도할 수 있다. 카르비도파 및 레보도파 복합 투여는 현저한 파킨슨병 개선 효과를 나타내는데 이것은 카르비도파가 내장, 간 및 다른 조직에서 레보도파가 대사되는 것을 억제함으로써 레보도파가 뇌에 더 많이 도달할 수 있도록 하기 때문이다. 브로모크립틴, 페르골라이드, 프라미펙솔 및 로피니롤과 같은 다른 도파민 아고니스트 또한 파킨슨병 치료에 이용하는데 파킨슨병 환자에 단일 투여하거나 레보도파와 함께 복합 투여할 수 있다.

[0007] 많은 환자들에게서 도파민 수용체의 과도한 활성에 의한 불수의 무도성 운동(involuntary choreiform movement)이 진행되며 이러한 운동은 일반적으로 얼굴과 사지에 영향을 주어 매우 심각한 상태에 이르게 할 수 있다. 이러한 운동은 도파민 전구약물(예컨대, 레보도파) 또는 도파민 작용제의 복용량을 줄일 경우 사라지지만, 대개 다시 강직이 일어난다. 또한, 화학요법 치료 기간이 늘어남에 따라 효과와 부작용사이의 차이가 점차 좁아지게 된다.

[0008] 도파민 아고니스트를 이용한 장기간 화학요법 치료 시에 나타나는 합병증은 몇 분에서 몇 시간 내에 임상의 환자 상태가 이동성(mobility) 및 부동성(immobility) 사이에서 급작스럽게 전환된다는 것이다. 이러한 동요(fluctuation)에는 몇 가지 일반적 유형이 있다. "약 효능 작용시간의 단축(Wearing-off)" 현상은 약물을 투여 후 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] 파킨슨병에 의한 "온-오프" 동요 시 5 분에서 15 분 내에 아포모르핀의 피하주사하면 치료효과가 45 분에서 90 분간 지속됨을 확인하였다. 임상시험에서는 "오프" 기간에 일어나는 운동불능, 일일 레보도파 요구량의 감소 및 그에 따라 "온" 기간에 일어나는 운동 장애가 감소되는 등의 일관된 반전이 나타났다. 또한, 다른 도파민 아고니스트들과 비교하여 빠른 활성 및 낮은 심리적 합병증 등의 장점을 갖는다. 또한 "온-오프" 동요 환자의 구조 치료제(rescue therapy)로서 아포모르핀은 상대적으로 짧은 반감기를 가진 다른 도파민 아고니스트들과 비교하여 이점을 가지고 있다.

[0010] 아포모르핀에 대한 다양한 제형 및 투여 방법이 연구되고 있으며 아포모르핀 치료법은 여러 가지 합병증에 의해 제약이 따른다. 예를 들면, 아포모르핀 정제(tablet)를 경구 투여하는 경우, 소장에서 광범위한 신진 대사와 간에서의 흡수를 거치기 때문에 치료 효과를 나타내려면 고용량이 필요하며, 설하 투여하는 경우, 구강점막 궤양이 지속되어 환자의 절반에게서 심각한 구내염을 발생하고(Deffond et al., J. Neurol. Neurosurg.

Psychiatry 56:101 (1993)), 비강내로 투여하는 경우, 일시적인 코막힘, 화끈거림, 코와 입술이 붓는 현상이 생긴다(Koller et al., Neurology 62:S22 (2004)). 반면에 아포모르핀 피하 주사는 치료에 효과적임이 증명되었지만 운동 기능이 손상된 파킨슨병 환자가 바늘을 주입하는 것은 어렵다. 더욱이, 피하 주사는 감염으로 인한 결절(nodules)의 부종, 항생제 치료나 외과적 괴사조직제거술과 같은 일반적인 부작용을 갖는다(Prietz et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 65:709 (1998)).

[0011] 파킨슨병 환자에 적용하기에 쉽고 안전하고 효과적인 도파민 아고니스트의 신규한 제형에 대한 연구가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 도파민 아고니스트 또는 그 염을 포함하는 설하 제형을 특징으로 한다. 상기 제형은 파킨슨병, 떨림, 하지불안증후군, 성적 기능장애 및 우울증의 치료제로써 사용될 수 있다.

[0014] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 설하 투여용 단위투여 제형에 관한 것으로 상기 단위투여 제형은 하나 또는 그 이상의 정제 분해 물질(disintegrant)(예컨대, 가수분해된 녹말, 설탕 및 글리세린과 같이 그 자체의 용해성에 의해 쉽게 분해되거나 빠르게 융해되는 물질로 가소제 및 정제 분해 물질로서의 두가지 역할을 수행함) 및 가소제를 포함하는 필름이다. 상기 필름은 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하는 제1부위(first portion) 및 pH 중화제를 포함하는 제2부위(second portion)를 가지며 상기 단위투여 제형은 0.5 내지 5 mg, 4 내지 10 mg 또는 8 내지 20 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하고 pH 중화제는 상기 단위투여 제형을 pH 7(예컨대, 1, 5 또는 10 ml의 완충되지 않은 물에 단위투여 제형을 넣고 5분 이내에 pH를 측정함)의 완충되지 않은 물에 넣었을 때, 3.0 내지 6.0 사이의 pH(예컨대 pH 2.5 내지 4.5 사이, pH 3.0 내지 6.0 사이, pH 3.5 내지 6.5 사이, pH 4.5 내지 6.5 사이 또는 pH 5.0 내지 6.0 사이)를 갖는 용액을 생산하기에 충분한 양이 존재한다. 상기 필름은 1 내지 50%(w/w)(예컨대, 1 ± 0.75%, 2 ± 1.5%, 3 ± 0.5%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, or 50 ± 5% (w/w))의 하나 또는 그 이상의 정제 분해 물질을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 단위투여 제형은 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머를 추가적으로 포함한다. 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 단위투여 제형은 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머를 추가적으로 포함한다. pH 중화제는 유기 염기(예컨대, 피리독신, 메글루민 또는 상기 서술한 어떠한 유기 염기) 또는 무기 염기(예컨대, 마그네슘 하이드록사이드, 소듐 바이카보네이트 또는 상기 서술한 어떠한 무기 염기)일 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 단위투여 제형은 35 ± 5% (w/w)의 정제 분해 물질, 0.5 내지 5 mg, 4 내지 10 mg 또는 8 내지 20 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드 및 pH 7의 완충되지 않은 물에 상기 단위투여 제형을 넣었을 때 4.5 내지 6.5 사이의 pH를 갖는 용액을 생산하기에 충분한 양의 피리독신을 포함한다.

[0015] 본 발명의 관련 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물에 관한 것으로 상기 단위투여 제형은 (ⅰ) 아포모르핀 하이드로클로라이드; (ii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머; 및 (iii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머를 포함하며, 0.5 내지 5 mg, 4 내지 10 mg 또는 8 내지 20 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함한다. 본 발명의 단위투여 제형의 설하 투여용 약제학적 조성물에서 상기 단위투여 제형은 제1층 및 제2층을 갖는 이중층 필름이며, 상기 제2층은 pH 중화제를 포함하고, 제1층은 (ⅰ) 아포모르핀 하이드로클로라이드; (ii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머; 및 (iii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머를 포함한다. 상기 단위투여 제형은 0.5 내지 5 mg, 4 내지 10 mg 또는 8 내지 20 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하고, pH 중화제는 상기 단위투여 제형을 pH 7(예컨대, 1, 5 또

는 10 ml의 완충되지 않은 물에 단위투여 제형을 넣고 5분 이내에 pH를 측정함)의 완충되지 않은 물에 넣었을 때, 3.0 내지 6.0 사이의 pH, 바람직하게는 4.5 내지 6.5 사이의 pH(예컨대 pH 2.5 내지 4.5 사이, pH 3.0 내지 6.0 사이, pH 3.5 내지 6.5 사이, pH 4.5 내지 6.5 사이 또는 pH 5.0 내지 6.0 사이)를 갖는 용액을 생산하기에 충분한 양이 존재한다. pH 중화제는 유기 염기(예컨대, 피리독신, 메글루민 또는 상기 서술한 어떠한 유기 염기) 또는 무기 염기(예컨대, 마그네슘 하이드록사이드, 소듐 바이카보네이트 또는 상기 서술한 어떠한 무기 염기)일 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 항산화제, 1 ± 0.5% (w/w) 글리세롤 모노스테아레이트, 35 ± 5% (w/w) 정제 분해 물질, 0.5 내지 5 mg, 4 내지 10 mg 또는 8 내지 20 mg의 아포모르핀 하이드로클로라이드 및 pH 7의 완충되지 않은 물에 상기 단위투여 제형을 넣었을 때 4.5 내지 6.5 사이의 pH를 갖는 용액을 생산하기에 충분한 양의 피리독신을 포함한다.

[0016] 상기 단위투여 제형의 일 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 0.2 내지 5% (w/w)(예컨대, 0.5 ± 0.25%, 0.75 ± 0.25%, 1 ± 0.5%, 1.5 ± 0.5%, 2 ± 0.5%, 2.5 ± 0.5%, 3 ± 0.5%, 3.5 ± 0.5%, 4 ± 0.5% 또는 5 ± 0.5% (w/w))의 투과 강화제(예컨대, 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 폴리소르베이트, 토코페롤 유도체, 폴록사머, 모노클리세리드, 다이글리세리드, 지방산, 지방 알코올, 이들의 혼합물 또는 상술한 어떠한 투과 강화제)를 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 투과 강화제는 글리세롤 모노스테아레이트이다. 상기 단위투여 제형의 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 항산화제(예컨대, 0.05 내지 2.5% (w/w))(예컨대, 0.05 ± 0.025%, 0.1 ± 0.075%, 0.3 ± 0.1%, 0.5 ± 0.25%, 0.75 ± 0.25%, 1 ± 0.5%, 1.5 ± 0.5%, 2 ± 0.5% 또는 2.5 ± 0.5% (w/w)) 메타바이설파이트 또는 상술한 어떠한 항산화제를 포함할 수 있다. 상기 단위투여 제형의 일 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 추가적으로 폴리올(예컨대, 소르비톨, 만니톨, 밀티톨, 자일리톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜), 올레산 또는 트리아세틴과 같은 가소제 3 내지 18%(w/w)(예컨대, 2 내지 12%, 3 ± 1%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 3%, 12 ± 3%, 15 ± 3% 또는 18 ± 3% (w/w))를 포함할 수 있다. 상기 단위투여 제형의 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 1 내지 50%(w/w)(예컨대, 1 ± 0.75%, 2 ± 1.5%, 3 ± 0.5%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w)) 가수분해된 녹말을 포함할 수 있다. 상기 가수분해된 녹말은 덱스트린, 말토덱스트린 또는 상술한 어떠한 가수분해된 녹말일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 40% 이상(예컨대, 설하 생체이용률은 40 내지 70%, 45 내지 85%, 55 내지 95%, 65 내지 100%, 70 내지 100%, 70 내지 99%, 75 내지 100%, 75 내지 99% 또는 80 내지 99%)설하 생체이용률(bioavailability)을 가질 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 상기 어떠한 단위투여 제형은 10 내지 25분(예컨대, 9±3, 10±3, 11±3, 12±3, 13±3, 14±3, 15±3, 16±3, 17±3, 18±3, 20±3, 22±3, 24±3 또는 25±3분)의 T_{max}를 가질 수 있다. 상기 어떠한 단위투여 제형의 또 다른 구현예에 따르면, 개체에 설하 투여 후 5 내지 15분 이내에 최소 3 ng/mL의 평균 순환 농도가 생성된다. 예를 들면, 단위투여 제형은 투여 이후 7 내지 10분 안에 3 내지 6 ng/ml, 5 내지 10분 안에 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, 7 내지 15분 안에 5 내지 10 ng/mL, 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 농도를 생성할 수 있다. 상기 어떠한 단위투여 제형의 일 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 개체에 설하 투여하는 경우 무자극(non-irritating)을 나타낸다(예컨대, 실시예 7의 무자극 시험). 상기 어떠한 단위투여 제형의 특정 일 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 플라스틱-라인드 알루미늄 호일에 봉인되어 포장된 각각의 필름이며, 상기 단위투여 제형은 40℃에서 최소 2개월, 4개월 또는 6개월간 안정하다(예컨대, 실시예 8에서 기술한 시험에서 그대로의 색을 나타냄).

[0017] 본 발명의 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물에서 단위투여 제형은 도파민 아고니스트의 산부가염을 포함하는 제1부위 및 pH 중화제를 포함하는 제2부위를 가지며, 상기 도파민 아고니스트는 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 및 이의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 로젠지, 알약, 정제, 필름 또는 스트립이다.

[0018] 본 발명의 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물에서 상기 단위투여 제형은 다음을 포함하는 필름이다: (i) 도파민 아고니스트 또는 이의 산부가염 10 내지 75% (w/w)(예컨대, 30 내지 75%, 10 ± 5%, 15 ± 5%, 20 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5%, 65 ± 5%, 70 ± 5% 또는 75 ± 5% (w/w)); (ii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa(예컨대, 5

± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 또는 50 ± 10 KDa)의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머 0.5 내지 16% (w/w)(예컨대, 0.5 내지 10%, 0.5 ± 0.1%, 1 ± 0.5%, 2 ± 0.75%, 3 ± 1%, 5 ± 1%, 6 ± 2%, 7 ± 3%, 8 ± 3%, 9 ± 3%, 12 ± 3% 또는 16 ± 3% (w/w)); 및 (iii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 4 내지 35%(w/w)(예컨대, 4 내지 20%, 4 ± 2%, 5 ± 2.5%, 7.5 ± 3%, 10 ± 3.5%, 14 ± 5%, 18 ± 5%, 20 ± 6%, 25 ± 6%, 30 ± 6% 또는 35 ± 6%(w/w)). 일 구현예에 따르면, 필름은 pH 중화제(예컨대, 코팅 또는 무기 또는 유기 염기 살포)로 코팅된 표면을 갖는다. 또 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 pH 7의 완충되지 않은 물 1 mL에 넣었을 때, 2.5 내지 6.5 사이의 pH, 바람직하게는 4.5 내지 6.5의 pH(예컨대 pH 2.5 내지 4.5 사이, pH 3.0 내지 6.0 사이, pH 3.5 내지 6.5 사이, pH 4.5 내지 6.5 사이 또는 pH 5.0 내지 6.0 사이)를 나타내며, 40% 이상(예컨대, 설하 생체이용률은 40 내지 70%, 45 내지 85%, 55 내지 95%, 65 내지 100%, 70 내지 100%, 70 내지 99%, 75 내지 100%, 75 내지 99% 또는 80 내지 99%)의 설하 생체이용률을 갖는다. 특정 구현예에 따르면, 도파민 아고니스트는 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 및 이의 산부가염으로부터 선택된다.

[0019] 본 발명의 관련 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하며, 상기 단위투여 제형은 제1층 및 제2층을 갖는 이중층 필름이고, 제1층은 (i) 도파민 아고니스트 또는 이의 산부가염 10 내지 75% (w/w)(예컨대, 30 내지 75%, 10 ± 5%, 15 ± 5%, 20 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5%, 65 ± 5%, 70 ± 5% 또는 75 ± 5% (w/w)); (ii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa(예컨대, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 또는 50 ± 10 KDa)의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머 0.5 내지 16% (w/w)(예컨대, 0.5 내지 10%, 0.5 ± 0.1%, 1 ± 0.5%, 2 ± 0.75%, 3 ± 1%, 5 ± 1%, 6 ± 2%, 7 ± 3%, 8 ± 3%, 9 ± 3%, 12 ± 3% 또는 16 ± 3% (w/w)); 및 (iii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 4 내지 35% (w/w)(예컨대, 4 내지 20%, 4 ± 2%, 5 ± 2.5%, 7.5 ± 3%, 10 ± 3.5%, 14 ± 5%, 18 ± 5%, 20 ± 6%, 25 ± 6%, 30 ± 6% 또는 35 ± 6% (w/w))를 포함하고, 상기 제2층은 pH 중화제 및 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 4 내지 35% (w/w)(예컨대, 4 내지 20%, 4 ± 2%, 5 ± 2.5%, 7.5 ± 3%, 10 ± 3.5%, 14 ± 5%, 18 ± 5%, 20 ± 6%, 25 ± 6%, 30 ± 6% 또는 35 ± 6% (w/w))를 포함한다. 일 구현예에 따르면, 제2층은 pH 중화제 6 내지 65(w/w)(예컨대, 10 내지 50%, 6 ± 2%, 8 ± 2%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5% 또는 65 ± 5% (w/w))를 포함한다. 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 2개의 도파민 아고니스트 외층 및 한 개의 pH 중화제 내층을 포함하는 3중층 필름이다. 특정 구현예에 따르면, 도파민 아고니스트는 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 및 이의 산부가염으로부터 선택된다. 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 항산화제, 1 ± 0.5% 글리세롤 모노스테아레이트, 35 ± 5%(w/w) 가수분해된 녹말 및 4 ± 2%(w/w) 피리독신을 포함하고, 상기 제1층은 10 ± 5%(w/w) 아포모르핀 하이드로클로라이드, 5 KDa 내지 50 KDa의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머 2 ± 0.75%(w/w) 및 60 KDa 이상의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 30 ± 6%(w/w)를 포함한다.

[0020] 본 발명의 관련 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하며, 상기 단위투여 제형은 다음을 포함하는 필름이다: (i) 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물 또는 이의 산부가염 10 내지 75%(w/w) (예컨대, 30 내지 75%, 10 ± 5%, 15 ± 5%, 20 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5%, 65 ± 5%, 70 ± 5% 또는 75 ± 5% (w/w)); (ii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa(예컨대, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22

± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 또는 50 ± 10 KDa)의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머 0.5 내지 16% (w/w)(예컨대, 0.5 내지 10%, 0.5 ± 0.1%, 1 ± 0.5%, 2 ± 0.75%, 3 ± 1%, 5 ± 1%, 6 ± 2%, 7 ± 3%, 8 ± 3%, 9 ± 3%, 12 ± 3% 또는 16 ± 3% (w/w)); 및 (iii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 4 내지 35%(w/w)(예컨대, 4 내지 20%, 4 ± 2%, 5 ± 2.5%, 7.5 ± 3%, 10 ± 3.5%, 14 ± 5%, 18 ± 5%, 20 ± 6%, 25 ± 6%, 30 ± 6% 또는 35 ± 6% (w/w))를 포함한다. 일 구현예에 따르면, 필름은 pH 중화제(예컨대, 코팅 또는 무기 또는 유기 염기 살포)로 코팅된 표면을 갖는다. 또 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 pH 7의 완충되지 않은 물 1 mL에 넣었을 때, 2.5 내지 6.5 사이의 pH, 바람직하게는 4.5 내지 6.5의 pH(예컨대 pH 2.5 내지 4.5 사이, pH 3.0 내지 6.0 사이, pH 3.5 내지 6.5 사이, pH 4.5 내지 6.5 사이 또는 pH 5.0 내지 6.0 사이)를 나타내며, 40% 이상(예컨대, 설하 생체이용률은 40 내지 70%, 45 내지 85%, 55 내지 95%, 65 내지 100%, 70 내지 100%, 70 내지 99%, 75 내지 100%, 75 내지 99% 또는 80 내지 99%)의 설하 생체이용률을 갖는다.

[0021] 본 발명의 관련 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하며, 상기 단위투여 제형은 제1층 및 제2층을 갖는 이중층 필름이며, 제1층은 (i) 아포모르핀, 아포모르핀 전구 약물 또는 이의 산부가염 10 내지 75%(w/w)(예컨대, 30 내지 75%, 10 ± 5%, 15 ± 5%, 20 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5%, 65 ± 5%, 70 ± 5% 또는 75 ± 5% (w/w)); (ii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa(예컨대, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 또는 50 ± 10 KDa)의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머 0.5 내지 16% (w/w)(예컨대, 0.5 내지 10%, 0.5 ± 0.1%, 1 ± 0.5%, 2 ± 0.75%, 3 ± 1%, 5 ± 1%, 6 ± 2%, 7 ± 3%, 8 ± 3%, 9 ± 3%, 12 ± 3% 또는 16 ± 3% (w/w)); 및 (iii) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 4 내지 35% (w/w)(예컨대, 4 내지 20%, 4 ± 2%, 5 ± 2.5%, 7.5 ± 3%, 10 ± 3.5%, 14 ± 5%, 18 ± 5%, 20 ± 6%, 25 ± 6%, 30 ± 6% 또는 35 ± 6% (w/w))를 포함하고, 상기 제2층은 pH 중화제 및 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 15 내지 50%(w/w)(예컨대, 15 ± 5%, 20 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w))를 포함한다. 일 구현예에 따르면, 제2층은 pH 중화제 6 내지 65%(w/w)(예컨대, 10 내지 50%, 6 ± 2%, 8 ± 2%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5% 또는 65 ± 5% (w/w))를 포함한다. 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 두 개의 아포모르핀 외층 및 한 개의 pH 중화제 층을 포함하는 삼중층 필름이다.

[0022] 상기 양태의 일 구현예에 따르면, 필름은 폴리올(예컨대, 소르비톨, 만니톨, 밀티톨, 자일리톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜), 올레산 또는 트리아세틴과 같은 가소제 3 내지 18%(w/w)(예컨대, 3 내지 12%, 3 ± 1%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 3%, 12 ± 3%, 15 ± 3% 또는 18 ± 3% (w/w))를 추가적으로 포함한다.

[0023] 상기 양태의 특정 구현예에 따르면, 필름 또는 필름의 한 층은 가수분해된 녹말 1 내지 50%(w/w)(예컨대, 1 ± 0.75%, 2 ± 1.5%, 3 ± 0.5%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w))을 포함한다. 가수분해된 녹말은 텍스트린, 말토덱스트린 또는 상술한 어떠한 가수분해 녹말일 수 있다.

[0024] 본 발명의 필름은 항산화제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 필름 또는 이중층 필름의 한 개 층은 메타바이설파이트 또는 상술한 어떠한 항산화제 0.05 내지 2.5%(w/w)(예컨대, 0.05 ± 0.025%, 0.1 ± 0.075%, 0.3 ± 0.1%, 0.5 ± 0.25%, 0.75 ± 0.25%, 1 ± 0.5%, 1.5 ± 0.5%, 2 ± 0.5% 또는 2.5 ± 0.5% (w/w))를 포함할 수 있다.

[0025] 본 발명의 필름은 10 내지 25분(예컨대, 9±3, 10±3, 11±3, 12±3, 13±3, 14±3, 15±3, 16±3, 17±3, 18

±3, 20±3, 22±3, 24±3 또는 25±3분)의 T_{max}를 가질 수 있다.

[0026] 본 발명의 필름은 투과 강화제(예컨대, 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 폴리소르베이트, 토코페롤 유도체, 폴록사머, 모노클리세리드, 다이글리세리드, 지방산, 지방 알코올, 이들의 혼합물 또는 상술한 어떠한 투과 강화제) 0.2 내지 5% (w/w)(예컨대, 0.5 ± 0.25%, 0.75 ± 0.25%, 1 ± 0.5%, 1.5 ± 0.5%, 2 ± 0.5%, 2.5 ± 0.5%, 3 ± 0.5%, 3.5 ± 0.5%, 4 ± 0.5% 또는 5 ± 0.5% (w/w))의 를 포함할 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 투과 강화제는 글리세롤 모노스테아레이트이다.

[0027] 본 발명의 필름은 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시에틸 셀룰로오스로부터 선택되는 저분자 폴리머를 포함할 수 있다. 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스는 약 20 내지 35% 메톡실 치환 및 약 5 내지 15% 하이드록시프로필 치환을 가질 수 있다.

[0028] 본 발명의 필름은 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 고분자 폴리머를 포함할 수 있다. 예를 들면, 고분자 폴리머는 약 20 내지 35% 메톡실 치환 및 약 5 내지 15% 하이드록시프로필 치환을 갖는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스일 수 있다. 고분자 폴리머는 60 KDa 내지 1,000 KDa(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 하이드록시에틸 셀룰로오스일 수 있다.

[0029] 특정 구현예에 따르면, 제1층은 장벽(예컨대, 제3층)에 의해 제2층과 분리된다.

[0030] pH 중화제를 포함하는 본 발명의 필름에 대한 일 구현예에 따르면, pH 중화제는 무기 염기(예컨대, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미노규산염, 칼슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 칼륨 하이드록사이드, 소듐 하이드록사이드, 칼슘 카르보네이트, 철 카르보네이트, 마그네슘 카르보네이트, 아연 카르보네이트, 소듐 카르보네이트, 칼륨 카르보네이트, 소듐 바이카르보네이트, 칼륨 바이카르보네이트, 소듐 포스페이트 모노베이직, 소듐 포스페이트 다이베이직, 소듐 포스페이트 트리베이직, 칼륨 포스페이트 모노베이직, 칼륨 포스페이트 다이베이직, 칼륨 포스페이트 트리베이직, 이들의 조합 및 상술한 어떠한 무기 염기)이다. 또 다른 구현예에 따르면, pH 중화제는 유기 염기(예컨대, 아세테이트 염, 시트레이트 염, 스테아레이트 염, 라우레이트 염, 프로프리오네이트 염, 락테이트 염, 숙시네이트 염, 옥살레이트 염, 타르트레이트 염, 글리코레이트 염, 갈락투로네이트 염, 글루쿠로네이트 염, 알지네이트 염, 소르베이트 염, 카프릴레이트 염, 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트 및 이의 혼합물 및 피리독신, 메글루민, 라이신, 유드라짓 E, 디에탄올아민, 글라이신, 시트레이트, 아세테이트, 히스티딘, N-메틸 글루카민 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 이의 혼합물 또는 상술한 어떠한 유기 염기)이다. 특정 구현예에 따르면, 상기 염기는 2.5 내지 9.5(예컨대, 2 ± 0.5, 2.5 ± 1, 3 ± 1.5, 4 ± 2, 5 ± 2, 6 ± 2, 7 ± 1의 pKa 또는 4.5 내지 8.5의 pKa)의 pKa를 갖는다.

[0031] 본 발명의 관련 양태에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 키트인 것을 특징으로 한다: (i) 본 발명의 단일층 필름; (ii) pH 중화제; 및 (iii) 개체에 제1필름과 pH 중화제를 동시 투여하라는 지시.

[0032] 본 발명의 설하 제형은 0.5 μm 내지 50 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 1 μm 내지 10 μm, 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, 2 μm 내지 6 μm, 0.5 μm 내지 25 μm, 0.5 μm 내지 20 μm 또는 5 μm 내지 12 μm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 도파민 아고니스트 파티클을 포함할 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 상기 제형은 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 또는 이들의 산부가염으로 형성된 파티클을 포함하는 도파민 아고니스트 파티클을 포함한다. 설하 제형은 10 μm 내지 100 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 10 μm 내지 90 μm, 10 μm 내지 80 μm, 10 μm 내지 70 μm, 10 μm 내지 60 μm, 10 μm 내지 50 μm, 20 μm 내지 100 μm, 30 μm 내지 100 μm, 40 μm 내지 100 μm, 20 μm 내지 70 μm 또는 20 μm 내지 60 μm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 도파민 아고니스트 파티클을 포함한다. 특정 구현예에 따르면, 상기 제형은 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 또는 이들의 산부가염으로 형성된 파티클을 포함하는 도파민 아고니스트 파티클을 포함한다.

[0033] 다른 일 구현예에 따르면, 설하 제형은 20 nm 내지 1 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 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 nm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 도파민 아고니스트 파티클을 포함할 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 상기 제형은 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 또는 이들의 산부가염으로 형성된 파티클을 포함하는 도파민 아고니스트 파티클을 포함한다.

[0034] 본 발명의 설하 제형은 0.5 μm 내지 50 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 1 μm 내지 10 μm, 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, 2 μm 내지 6 μm, 0.5 μm 내지 25 μm, 0.5 μm 내지 20 μm 또는 5 μm 내지 12 μm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 아포모르핀 파티클을 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명의 설하 제형은 10 μm 내지 100 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 10 μm 내지 90 μm, 10 μm 내지 80 μm, 10 μm 내지 70 μm, 10 μm 내지 60 μm, 10 μm 내지 50 μm, 20 μm 내지 100 μm, 30 μm 내지 100 μm, 40 μm 내지 100 μm, 20 μm 내지 70 μm 또는 20 μm 내지 60 μm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 아포모르핀 파티클을 포함할 수 있다.

[0036] 다른 일 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 20 nm 내지 1 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 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 nm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 아포모르핀 파티클을 포함할 수 있다.

[0037] 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하며, 상기 단위투여 제형은 10 μm 내지 100 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 10 μm 내지 90 μm, 10 μm 내지 80 μm, 10 μm 내지 70 μm, 10 μm 내지 60 μm, 10 μm 내지 50 μm, 20 μm 내지 100 μm, 30 μm 내지 100 μm, 40 μm 내지 100 μm, 20 μm 내지 70 μm 또는 20 μm 내지 60 μm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 아포모르핀 파티클 형태의 아포모르핀 전구약물 2 내지 60 mg(예컨대, 2 내지 15 mg, 10 내지 50 mg, 12 내지 30 mg, 20 내지 50 mg, 15 내지 30 mg 또는 35 내지 50 mg)을 포함한다. 상기 단위투여 제형은 무염기(free base) 형태의 아포모르핀 전구약물을 포함하는 로젠지, 정제, 필름 또는 스트립일 수 있다. 또 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 상술한 필름 제형이다.

[0038] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 단위투여 제형의 설하투여용 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하며, 상기 단위투여 제형은 10 μm 내지 100 μm(예컨대, 유효 파티클 사이즈 10 μm 내지 90 μm, 10 μm 내지 80 μm, 10 μm 내지 70 μm, 10 μm 내지 60 μm, 10 μm 내지 50 μm, 20 μm 내지 100 μm, 30 μm 내지 100 μm, 40 μm 내지 100 μm, 20 μm 내지 70 μm 또는 20 μm 내지 60 μm)의 유효 파티클 사이즈를 갖는 도파민 아고니스트 파티클을 포함한다. 상기 단위투여 제형은 무염기 형태의 도파민 아고니스트를 포함하는 로젠지, 정제, 필름 또는 스트립일 수 있다. 또 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 상술한 필름 제형이다. 특정 구현예에 따르면, 상기 제형은 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 또는 이들의 산부가염으로 형성된 파티클을 포함하는 도파민 아고니스트 파티클을 포함한다.

[0039] 일 구현예에 따르면, 상기 설하 제형은 아포모르핀 파티클을 포함하고, 아포모르핀 파티클은 아포모르핀 또는 아포모르핀 전구약물의 산부가염을 포함한다. 상기 산부가염은 아포모르핀 하이드로클로라이드 또는 상술한 어떠한 산부가염일 수 있다. 그렇지 않은 경우, 상기 산부가염은 아포모르핀 전구약물의 하이드로클로라이드 염 또는 상술한 다른 어떠한 산부가염일 수 있다.

[0040] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물 또는 이들의 산부가염 0.1 내지 100 mg 또는 2 내지 60 mg(예컨대, 0.5 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 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물 또는 이들의 산부가염 1 ± 0.5 mg, 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, 40 ± 5 mg, 45 ± 5 mg, 50 ± 5 mg, 55 ± 5 mg 또는 60 ± 5 mg을 포함할 수 있다.

[0041] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 다른 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 로피니롤의 산부가염을 포함하는 단

위투여 제형이다. 특정 구현예에 따르면, 상기 약제학적 조성물은 로피니롤의 하이드로클로라이드 염을 포함한다.

[0042] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 다른 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 도파민 아고니스트의 산부가염 고용체(solid solution)(예컨대, 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 또는 이들의 산부가염의 고용체)를 포함하는 필름이다.

[0043] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 로피니롤 또는 이의 산부가염 0.1 내지 100 mg 또는 0.1 내지 40 mg(예컨대, 0.1 내지 2 mg, 1 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 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 로피니롤 또는 이의 산부가염 0.5 ± 0.25 mg, 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 포함할 수 있다.

[0044] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 브로모크립틴 또는 이의 산부가염 0.1 내지 100 mg 또는 0.2 내지 20 mg(예컨대, 0.2 내지 2 mg, 0.5 내지 3 mg, 1 내지 4 mg, 3 내지 7 mg, 6 내지 11 mg, 9 내지 15 mg, 13 내지 18 mg 또는 16 내지 20 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 브로모크립틴 또는 이의 산부가염을 0.2 ± 0.1 mg, 0.5 ± 0.25 mg, 1 ± 0.5 mg, 2 ± 0.5 mg, 3 ± 1 mg, 4 ± 1.5 mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg 또는 20 ± 5 mg 포함할 수 있다.

[0045] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 카버골린 또는 이의 산부가염을 0.1 내지 100 mg 또는 2 내지 20 mg(예컨대, 0.2 내지 2 mg, 0.5 내지 3 mg, 1 내지 4 mg, 3 내지 7 mg, 6 내지 11 mg, 9 내지 15 mg, 13 내지 18 mg 또는 16 내지 20 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 카버골린 또는 이의 산부가염을 0.2 ± 0.1 mg, 0.5 ± 0.25 mg, 1 ± 0.5 mg, 2 ± 0.5 mg, 3 ± 1 mg, 4 ± 1.5 mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg 또는 20 ± 5 mg 포함할 수 있다.

[0046] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 디히드로에르고크립틴 또는 이의 산부가염을 0.1 내지 100 mg 또는 0.5 내지 30 mg(예컨대, 0.5 내지 5 mg, 4 내지 10 mg, 6 내지 15 mg, 8 내지 12 mg, 10 내지 15 mg, 15 내지 25 mg, or 20 내지 30 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 디히드로에르고크립틴 또는 이의 산부가염을 1 ± 0.5 mg, 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 또는 30 ± 5 mg 포함할 수 있다.

[0047] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 리슈라이드 또는 이의 산부가염을 0.1 내지 100 mg 또는 0.05 내지 10 mg(예컨대, 0.05 내지 0.5 mg, 0.4 내지 1 mg, 0.8 내지 1.5 mg, 1 내지 2 mg, 1.5 내지 3 mg, 2.5 내지 5 mg 또는 5 내지 10 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 리슈라이드 또는 이의 산부가염을 0.1 ± 0.05 mg, 0.3 ± 0.1 mg, 0.4 ± 0.1 mg, 0.5 ± 0.1 mg, 1 ± 0.5 mg, 2 ± 1 mg, 3 ± 1 mg, 5 ± 2 mg, 7 ± 2 mg, 9 ± 2 mg 또는 10 ± 2 mg 포함할 수 있다.

[0048] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 피리베딜 또는 이의 산부가염을 0.1 내지 100 mg 또는 0.5 내지 75 mg(예컨대, 0.5 내지 5 mg, 4 내지 10 mg, 6 내지 15 mg, 8 내지 12 mg, 10 내지 15 mg, 15 내지 25 mg, 20 내지 30 mg, 35 내지 45 mg, 40 내지 50 mg 또는 50 내지 75 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 피리베딜 또는 이의 산부가염을 1 ± 0.5 mg, 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, 40 ± 10 mg, 50 ± 10 mg 또는 75 ± 20 mg 포함할 수 있다.

[0049] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 페르골라이드 또는 이의 산부가염을 0.1 내지 100 mg 또는 0.05 내지 10 mg(예컨대, 0.05 내지 0.5 mg, 0.4 내지 1 mg, 0.8 내지 1.5 mg, 1 내지 2 mg, 1.5 내지 3 mg, 2.5 내지 5 mg 또는 5 내지 10 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 페르골라이드 또는 이의 산부가염을 0.1 ± 0.05 mg, 0.3 ± 0.1 mg, 0.4 ± 0.1 mg, 0.5 ± 0.1 mg, 1 ± 0.5 mg, 2 ± 1 mg, 3 ± 1 mg, 5 ± 2 mg, 7 ± 2 mg, 9 ± 2 mg 또는 10 ± 2 mg 포함할 수 있다.

[0050] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 프라미펙솔 또는 이의 산부가염을 0.1 내지 100 mg 또는 0.1 내지 20 mg(예컨대, 0.1 내지 0.5 mg, 0.2 내지 2 mg, 0.5 내지 3 mg, 1 내지 4 mg, 3

내지 7 mg, 6 내지 11 mg, 9 내지 15 mg, 13 내지 18 mg 또는 16 내지 20 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 프라미펙솔 또는 이의 산부가염을 0.2 ± 0.1 mg, 0.5 ± 0.25 mg, 1 ± 0.5 mg, 2 ± 0.5 mg, 3 ± 1 mg, 4 ± 1.5 mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg 또는 20 ± 5 mg 포함할 수 있다.

[0051] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 일 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 로티고틴 또는 이의 산부가염을 0.1 내지 100 mg 또는 0.1 내지 20 mg(예컨대, 0.1 내지 0.5 mg, 0.2 내지 2 mg, 0.5 내지 3 mg, 1 내지 4 mg, 3 내지 7 mg, 6 내지 11 mg, 9 내지 15 mg, 13 내지 18 mg 또는 16 내지 20 mg)을 포함하는 단위투여 제형이다. 예를 들면, 각각의 단위투여 제형은 로티고틴 또는 이의 산부가염을 0.2 ± 0.1 mg, 0.5 ± 0.25 mg, 1 ± 0.5 mg, 2 ± 0.5 mg, 3 ± 1 mg, 4 ± 1.5 mg, 6 ± 2 mg, 10 ± 3 mg, 14 ± 3 mg, 18 ± 3 mg 또는 20 ± 5 mg 포함할 수 있다.

[0052] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 특정 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 개체에 설하 투여하는 경우 무자극(non-irritating)을 나타낸다

[0053] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 또 다른 구현예에 따르면, 도파민 아고니스트는 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물 또는 이의 염으로부터 선택되며, 개체에 설하 투여 후 5 내지 15분 이내에 평균 순환 아포모르핀 농도는 최소 3 ng/mL이 된다. 예를 들면, 상기 단위투여 제형은 설하 투여 후, 7 내지 10분 이내에 3 내지 6 ng/mL, 5 내지 10분 이내에 5 내지 10 ng/mL, 5 내지 10분 이내에 7 내지 12 ng/mL, 5 내지 10 분 이내에 10 내지 16 ng/mL, 7 내지 15분 이내에 3 내지 6 ng/mL, 7 내지 15분 이내에 5 내지 10 ng/mL, 7 내지 16분 이내에 7 내지 12 ng/mL, 7 내지 15분 이내에 10 내지 16 ng/mL, 15 내지 20분 이내에 3 내지 6 ng/mL, 15 내지 20분 이내에 5 내지 10 ng/mL, 15 내지 20분 이내에 7 내지 12 ng/mL 또는 15 내지 20분 이내에 10 내지 16 ng/mL의 평균 순환 농도를 생성할 수 있다.

[0054] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형을 pH 7의 완충되지 않은 물 1 mL에 넣었을 때, 2.5 내지 8.0 사이의 pH, 바람직하게는 4.5 내지 6.5 사이의 pH(예컨대 pH 2.5 내지 4.5 사이, pH 3.0 내지 6.5 사이, pH 3.5 내지 7.5 사이, pH 4.5 내지 8.0 사이 또는 pH 6.5 내지 8.0 사이)를 갖는다. 예를 들면, 본 발명의 필름은 용해된 약제학적 조성물의 pH를 조절하고 용해 후 결정된 pH 값이 되도록 하는 중화층(neutralizing layer)을 포함할 수 있다.

[0055] 상기 어떠한 약제학적 조성물의 다른 구현예에 따르면, 단위투여 제형은 40% 이상(예컨대, 40 내지 70%, 45 내지 85%, 55 내지 95%, 65 내지 100%, 70 내지 100%, 70 내지 99%, 75 내지 100%, 75 내지 99% 또는 80 내지 99%)의 설하 생체이용률을 갖는다.

[0056] 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 개체에 설하 투여하여 파킨슨병, 하지불안증후군 또는 떨림과 같은 운동 장애를 치료하는 방법인 것을 특징으로 한다.

[0057] 본 발명은 또한, 본 발명의 약제학적 조성물의 운동 장애(dyskinesia)를 완화시키는 유효량을 개체에 설하 투여함으로써 파킨슨병 환자의 운동 장애를 완화시키는 방법인 것을 특징으로 한다.

[0058] 본 발명은 또한, 본 발명의 약제학적 조성물의 운동 불능(akinesia)을 완화시키는 유효량을 개체에 설하 투여함으로써 파킨슨병 환자의 운동 장애를 완화시키는 방법인 것을 특징으로 한다.

[0059] 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 개체에 설하 투여하여 성적 기능장애를 치료하는 방법인 것을 특징으로 한다.

[0060] 본 발명은 또한, 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 개체에 설하 투여하여 우울 장애를 치료하는 방법인 것을 특징으로 한다.

[0061] 상기 어떠한 방법의 일 구현예에 따르면, 상기 방법은 구토방지제(예컨대, 니코틴, 로벨린 설페이트, 피파마진, 옥시펜딜 하이드로클로라이드, 온단세트론, 부클리진 하이드로클로라이드, 사이클리진 하이드로클로라이드, 디멘하이드리네이트, 스코폴라민, 메토피마진, 벤젠아민 하이드로클로라이드 또는 디페니돌 하이드로클로라이드)를 추가적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0062] 본 발명은 제1층 및 제2층을 갖는 이중층 필름을 제조하는 방법에 관한 것으로 상기 방법은 다음을 포함한다:

[0063] (i) (a) 도파민 아고니스트(예컨대, 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 또는 이들의 산부가염) 또는

이의 산부가염 30 내지 75%(w/w)(예컨대, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5%, 65 ± 5%, 70 ± 5% 또는 75 ± 5% (w/w)); (b) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa(예컨대, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 또는 50 ± 10 KDa)의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머 0.5 내지 16% (w/w)(예컨대, 0.5 내지 10%, 0.5 ± 0.1%, 1 ± 0.5%, 2 ± 0.75%, 3 ± 1%, 5 ± 1%, 6 ± 2%, 7 ± 3%, 8 ± 3%, 9 ± 3%, 12 ± 3% 또는 16 ± 3% (w/w)); (c) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 4 내지 35% (w/w)(예컨대, 4 내지 20%, 4 ± 2%, 5 ± 2.5%, 7.5 ± 3%, 10 ± 3.5%, 14 ± 5%, 18 ± 5%, 20 ± 6%, 25 ± 6%, 30 ± 6% 또는 35 ± 6% (w/w)); (d) 가소제 3 내지 18%(w/w)(예컨대, 3 내지 12%, 3 ± 1%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 3%, 12 ± 3%, 15 ± 3% 또는 18 ± 3% (w/w)); 및 (e) 가수분해된 녹말 1 내지 50%(w/w)(예컨대, 1 ± 0.75%, 2 ± 1.5%, 3 ± 0.5%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w))를 갖는 휘발성 유기 용액을 포함하는 수용액을 혼합함으로써 첫 번째 점성 용액을 제조하는 단계;

[0064] (ii) 불활성 지지체에 상기 제1점성 용액을 붓고 용액을 건조시켜 제1필름 층을 제조하는 단계;

[0065] (iii) (a) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 15 내지 50%(w/w)(예컨대, 15 ± 5%, 20 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w)); (b) pH 중화제 6 내지 65%(w/w)(예컨대, 10 내지 50%, 6 ± 2%, 8 ± 2%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5% 또는 65 ± 5% (w/w)); (c) 가소제 3 내지 18%(w/w)(예컨대, 3 내지 12%, 3 ± 1%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 3%, 12 ± 3%, 15 ± 3% 또는 18 ± 3% (w/w)); 및 (d) 가수분해된 녹말 1 내지 50%(w/w)(예컨대, 1 ± 0.75%, 2 ± 1.5%, 3 ± 0.5%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w))를 갖는 휘발성 유기용제를 포함하는 수용액을 혼합하여 제2점성 용액을 제조하는 단계;

[0066] (iv) 불활성 지지체에 상기 제2점성 용액을 붓고 용액을 건조시켜 제2필름 층을 제조하는 단계;

[0067] (v) 제1필름층 면과 휘발성 유기용제를 포함하는 제2필름층을 연결시키는 단계로서, 제2필름층의 휘발성 유기용제가 제1필름층과 제2필름층 사이에 위치하도록 압력을 가하고 필름층을 건조하여 이중층 필름을 제조하는 단계.

[0068] 본 발명은 제1층 및 제2층을 갖는 이중층 필름을 제조하는 방법에 관한 것으로 상기 방법은 다음을 포함한다:

[0069] (i) (a) 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물 또는 이의 산부가염 30 내지 75%(w/w)(예컨대, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5%, 65 ± 5%, 70 ± 5% 또는 75 ± 5% (w/w)); (b) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 5 KDa 내지 50 KDa(예컨대, 5 ± 3, 8 ± 3, 10 ± 3, 15 ± 5, 18 ± 5, 22 ± 6, 28 ± 6, 34 ± 8, 44 ± 8 또는 50 ± 10 KDa)의 평균 분자량을 갖는 저분자 폴리머 0.5 내지 16% (w/w)(예컨대, 0.5 내지 10%, 0.5 ± 0.1%, 1 ± 0.5%, 2 ± 0.75%, 3 ± 1%, 5 ± 1%, 6 ± 2%, 7 ± 3%, 8 ± 3%, 9 ± 3%, 12 ± 3% 또는 16 ± 3% (w/w)); (c) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 4 내지 35% (w/w)(예컨대, 4 내지 20%, 4 ± 2%, 5 ± 2.5%, 7.5 ± 3%, 10 ± 3.5%, 14 ± 5%, 18 ± 5%, 20 ± 6%, 25 ± 6%, 30 ± 6% 또는 35 ± 6% (w/w)); (d) 가소제 3 내지 18%(w/w)(예컨대, 3 내지 12%, 3 ± 1%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 3%, 12 ± 3%, 15 ± 3% 또는 18 ± 3% (w/w)); 및 (e) 가수분해된 녹말 1 내지 50%(w/w)(예컨대, 1 ± 0.75%, 2 ± 1.5%, 3 ± 0.5%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w))를 갖는 휘발성 유기 용액을 포함하는 수용액을

혼합하여 제1점성 용액을 제조하는 단계;

[0070] (ii) 불활성 지지체에 상기 제1점성 용액을 붓고 용액을 건조시켜 제1필름 층을 제조하는 단계;

[0071] (iii) (a) 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스로부터 선택되는 60 KDa 이상(예컨대, 60 KDa 내지 500 KDa, 60 KDa 내지 1,000 KDa, 80 KDa 내지 120 KDa, 100 KDa 내지 300 KDa, 220 KDa 내지 500 KDa 또는 400 KDa 내지 800 KDa)의 평균 분자량을 갖는 고분자 폴리머 15 내지 50%(w/w)(예컨대, 15 ± 5%, 20 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w)); (b) pH 중화제 6 내지 65%(w/w)(예컨대, 10 내지 50%, 6 ± 2%, 8 ± 2%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5%, 50 ± 5%, 55 ± 5%, 60 ± 5% 또는 65 ± 5% (w/w)); (c) 가소제 3 내지 18%(w/w)(예컨대, 3 내지 12%, 3 ± 1%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 3%, 12 ± 3%, 15 ± 3% 또는 18 ± 3% (w/w)); 및 (d) 가수분해된 녹말 1 내지 50%(w/w)(예컨대, 1 ± 0.75%, 2 ± 1.5%, 3 ± 0.5%, 5 ± 2%, 7.5 ± 2.5%, 10 ± 2%, 14 ± 3%, 18 ± 4%, 22 ± 5%, 25 ± 5%, 30 ± 5%, 35 ± 5%, 40 ± 5%, 45 ± 5% 또는 50 ± 5% (w/w))를 갖는 휘발성 유기용제를 포함하는 수용액을 혼합하여 제2점성 용액을 제조하는 단계;

[0072] (iv) 불활성 지지체에 상기 제2점성 용액을 붓고 용액을 건조시켜 제2필름 층을 제조하는 단계;

[0073] (v) 제1필름층 면과 휘발성 유기용제를 포함하는 제2필름층을 연결시키는 단계로서, 제2필름층의 휘발성 유기용제가 제1필름층과 제2필름층 사이에 위치하도록 압력을 가하고 필름층을 건조하여 이중층 필름을 제조하는 단계.

[0074] 상기 휘발성 유기용제(예컨대, 20℃ 내지 80℃ 사이의 끓는 점을 갖는 유기용제)는 아세톤, 에탄올, 이소프로필 알코올, 디에틸 에테르, 부탄올, 프로파놀, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0075] 상기 방법의 일 구현예에 따르면, 가소제는 폴리올(예컨대, 소르비톨, 만니톨, 밀티톨, 자일리톨, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜), 올레산 또는 트리아세틴이다. 상기 방법의 특정 구현예에 따르면, 가수분해된 녹말은 덱스트린 또는 말토덱스티린이다. 상기 방법은 상술한 본 발명의 어떠한 이중층 필름을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0076] 상기 방법의 또 다른 구현예에 따르면, 도파민 아고니스트는 아포모르핀 또는 아포모르핀 전구약물이다. 예를 들면, 아포모르핀 또는 아포모르핀 전구약물은 아포모르핀 하이드로클로라이드 같은 아포모르핀의 산부가염일 수 있다. 단계 (i)의 혼합물에 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가하는데 앞서 아포모르핀 하이드로클로라이드는 0.5 μm 내지 50 μm(예컨대, 1 μm 내지 10 μm, 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, 2 μm 내지 6 μm, 0.5 μm 내지 25 μm, 0.5 μm 내지 20 μm 또는 5 μm 내지 12 μm) 유효 입자 크기를 갖는 물질을 제조하기 위해 밀링될 수 있다.

[0077] 상기 어떠한 방법 및 조성물의 일 구현예에 따르면, 도파민 아고니스트는 아포모르핀 또는 아포모르핀 전구약물을 포함하며, 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물 또는 이의 염은 R 및 S 이성질체의 라세미 혼합물 또는 R 이성질체 강화(즉, 조성물의 모든 아포모르핀에 대한 S 이성질체의 R 비율 또는 투여되는 모든 아포모르핀은 5:1 내지 1,000:1, 10:1 내지 10,000:1 또는 100:1 내지 100,000:1, 또는 조성물의 전체 아포모르핀 이성질체가 적어도 98% R 이성질체, 99% R 이성질체, 99.5% R 이성질체, 99.9% R 이성질체 또는 식별가능한 양이 없는 S 이성질체)이다.

[0078] 본 발명에서 용어 “투여”는 환자에게 도파민 아고니스트의 설하 제형을 제공하는 방법을 의미한다.

[0079] 상기에서 사용된 용어 “아포모르핀 입자”는 아포모르핀, 오포모르핀 전구약물 또는 이의 염을 포함하는 마이크로입자 또는 나노입자를 의미한다.

[0080] 상기에서 사용된 용어 “도파민 아고니스트 입자”는 도파민 아고니스트(예컨대, 아포모르핀, 아포모르핀 전구약물, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 또는 이의 산부가염을 포함하는 마이크로입자 또는 나노입자를 의미한다.

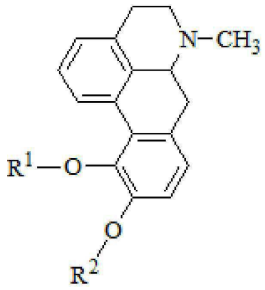
[0081] 상기에서 사용된 용어 “평균 순환 농도”는 본 발명의 특정한 단위투여 제형의 설하 투여 후 개체군에서 관찰되는 시간에 대한 아포모르핀의 평균 혈장 농도를 의미한다. 예컨대, 20 개체들 중에서, 단위투여 제형의 설하 투여 10 분 후 아포모르핀의 평균 순환 농도는, 단위투여한 아포모르핀 양에 따라 최소 3 ng/mL, 5 ng/mL, 7

ng/mL, 9 ng/mL, 11 ng/mL, 13 ng/mL 또는 15 ng/mL가 될 수 있다.

[0082] 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.

[0083] 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.

[0084] 본 명세서에서 용어 "아포모르핀 전구약물"은 하기 구조식(I)의 아포모르핀 에스테르 및 글리코시드를 의미한다:



[0085] (I), 및 그의 산부가염.

[0086] 상기 화학식 I에서, R_1과 R_2는 각각 독립적으로 수소, C(O)-R_3, C(O)-O-R_3 또는 단당의 글리코시드 또는 올리고당의 글리코시드이고; 또는 R_1과 R_2 가 산소원자와 결합한 경우 사이클릭아세탈, 사이클릭케탈, 사이클릭카보네이트(예컨대, -C(O)-, O-C(O)-) 또는 오르토에스테르 글리코시드를 형성하고; R_3는 C_{1-12}의 사이클릭, 직쇄 또는 분쇄의 탄화수소이며, 선택적으로 포화 탄화수소(즉, C_{1-12} 알킬), 하나 또는 그 이상의 C-C 이중결합(즉, C_{2-12} 알케닐) 및/또는 하나 또는 그 이상의 C-C 삼중결합(즉, C_{2-12} 알키닐)을 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 것과 유사한 방법을 이용하여 합성할 수 있다. 상기 특허 출원들은 참조로서 포함된다. 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 전구약물은 0,0'-디아세틸아포모르핀, 0,0'-디프로피오닐아포모르핀, 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.

[0087] 본 발명의 약제학적 조성물을 언급하면서 사용된 용어 "무자극(non-irritating)"은 실시예 7에 기재된 자극 시험에서 (i) 볼을 제거하지 않은 쪽에 투여한 경우 자극은 투여 후 용해되어 볼주머니에서 3 이하의 부분 pH를 생산하는 완충되지 않은 산성 대조군 필름에서 관찰되는 것과 동일하거나 덜함; 및/또는 (ii) 볼을 제거한 쪽에 투여한 경우 회복 시간이 투여 후 용해되어 볼주머니에서 3 이하의 부분 pH를 생산하는 완충되지 않은 산성 대조군 필름에서 관찰되는 것과 동일하거나 덜한 것을 의미한다.

[0088] 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, 하이드로옥사이드, 카보네이트 또는 포스페이트) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 pH 중화제는 일반적으로 단위투여 제형을 pH 7의 완충되지 않은 물 1 mL에 첨가한 경우 2.5 내지 8.0 사이의 pH, 바람직하게는

4.5 내지 6.5 사이의 pH를 가지는 용액을 생성하기에 충분한 양으로 존재한다.

[0089] 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 윤활-충혈 반응을 얻거나 유지하는데 실패하는 것을 포함한다.

[0090] 상기에서 사용된 용어 “설하 생체이용률”은 상술한 제형의 도파민 아고니스의 평균 설하 생체이용률을 의미하고, 피하 투여에 의한 도파민 아고니스트의 생체이용률을 100%라고 할 때 5 마리 또는 그 이상의 토끼에 상술한 제형의 설하 투여 시 상대적 생체이용률을 측정한 것이다. 설하 생체이용률은 실시예 2에 기술된 약물 동력학 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0091] 상기에서 사용된 용어 “T_{max}”는 5 마리 또는 그 이상의 토끼에 상술한 제형의 도파민 아고니스트의 설하 투여한 후, 최대 순환 농도를 측정한 값을 의미한다. T_{max}는 실시예 2에 기술된 약물 동력학 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0092] 본 명세서에서 용어 “치료”는 예방 및/또는 치료 목적으로 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 개체에게 투여하는 것이다.

[0093] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명 및 청구범위에 의해 명확하게 될 것이다.

과제의 해결 수단

[0095] 본 발명은 도파민 아고니스트의 설하 제형인 것을 특징으로 한다. 상기 제형은 파킨슨병, 하지불안증후군, 떨림(다른 운동 장애 가운데), 성적 기능장애 및 우울장애의 치료제로 유용하게 이용될 수 있다. 본 발명의 필름은 단일층 또는 이중층(예컨대, 아포모르핀의 산부가염 또는 아포모르핀 전구약물을 포함하는 제1층 및 pH 중화제를 포함하는 제2층을 갖는 단위투여 제형)일 수 있다.

[0096] 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.

[0097] 아포모르핀은 빠르게 작용함으로써 파킨슨병의 난치성 “오프”기간에 대한 치료 용도로 이상적이다. 다른 도파민 아고니스트들 또한 유용하다.

[0098] 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 완화시키기 위해 본 발명의 설하 제형을 투여할 수 있는 능력이 있다. 상기 설하 제형은 투여를 위한 운동 기술을 발휘하지 못하는 대상에게 있어 투여가 용이하고, “오프” 현상의 시작 시 아포모르핀의 주사형 투여를 위해 간병인을 필요로 하는 파킨슨 환자를 완화시킬 수 있다.

[0099] 본 발명의 상기 설하 제형은, 도파민 아고니스트의 생체이용률을 증가시키고, 안정성을 연장시키며 또한 도파민 아고니스트 치료법의 안전성과 효율성을 개선시킬 수 있다. 상기 제형은 개체에게 운동 장애 현상 발생 후 스스로 처치하여 도파민 아고니스트를 빠르게 흡수시킬 수 있다. 뿐만 아니라 이러한 설하 제형의 스스로 투여가 가능한 편의성은 파킨슨병의 중기 또는 말기의 심각한 환자들에게 중요한 이점을 제공한다.

[0100] 본 발명의 약제학적 조성물은 (i) 도파민 아고니스트의 산성염 및 (ii) pH 조절제를 포함하는 고형 구강 투여 제형으로 빠른 용해 및 빠른 흡수를 나타낼 수 있다. 일반적으로 산부가염은 높은 용해성을 가져 빠른 흡수를 위한 전제조건인 빠른 용해를 돕는다. 수동 세포 횡단 흡수(Passive transcellular absorption)는 설하에서 도파민 아고니스트 흡수의 주요한 통로이다. 수동 흡수는 조직 내 및 세포막을 통한 도파민 아고니스트의 중립적인 분할, 프리-베이스 또는 비이온화 형태 에 의해 일어나며, 이것은 부분적으로 다음의 2가지 요소에 의해

결정된다: (i) 부분 pH의 기능 및 도파민 아고니스트 pKa인 이온화 형태(염 형태) 및 비이온화 형태의 평형에 의해 유도되는 중성 도파민 아고니스트 종의 풍부함; 및 (ii) 중성 도파민 아고니스트 종의 친유성. pH 조절제는 pH 유지 및 이온화된 제형(염 형태)의 탈양성자화에 도움을 주며 그로부터 비이온화 종 분획 및 흡수율을 증가시킨다.

[0101] 본 발명의 제형이 갖는 다른 장점은 투여 부위에 무자극을 나타낸다는 것이다. 도파민 아고니스트의 설하 또는 비강 전달 동안에 발생하는 자극은 pH 조절제가 없는 상태에서 도파민 아고니스트 중성 형태의 흡수 때문에 발생한다고 여겨지고 있다. 이온화 및 비이온화 종의 자연적 평형으로부터 중성 종(neutral species)의 수동 세포 횡단 흡수는 중성 도파민 아고니스트 종의 용액 내 농도를 보충하여 동일한 평형 이동을 야기한다. 이론적으로 이러한 이동은 용액 내 아고니스트 감소를 유발할 수 있으며, 산의 방출 및 부분적으로 pH의 저감을 야기한다. 차례로 낮은 pH는 특히 반복투여 및 만성적 투여의 경우 부분적 자극을 야기할 수 있다.

[0102] 본 발명의 제조 방법과 설하 제형 용도에 대한 상세한 설명은 하기 실시예에서 제공된다.

[0103]

[0104] **도파민 아고니스트**

[0105] 본 발명의 조성물 및 방법에 이용될 수 있는 도파민 아고니스트는 아포모르핀, 브로모크립틴, 카버골린, 디히드로에르고크립틴, 리슈라이드, 피리베딜, 페르골라이드, 프라미펙솔, 로티고틴, 로피니롤 및 이의 산부가염과 같은 맥각 및 비맥각 도파민 아고니스트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 도파민 아고니스트들은 실시예에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0106]

[0107] **단일층 및 이중층 필름**

[0108] 본 발명의 필름은 종래에 사용되고 있는 필름, 예컨대, 리스테린포켓팩구강청정제를 만드는 데 사용되는 필름과 같다.

[0109] 본 발명의 필름은 단일층, 이중층 또는 그 이상의 층을 포함할 수 있다. 이중층일 경우, 점막 조직에 부착되도록 제조된 한 층은 "부착층"으로 지칭될 수 있다. 두 층에서 외층(outer layer)은 덜한 부착성(less adhesive) 또는 비 부착성일 수 있고, 사용자의 혀에 의한 섞임 같은 기계적인 섞임에 대해 보호효과를 갖는다. 외층의 구성 요소들은 그 자체로 부착층의 구성 요소들에 비해 덜한 용해성을 가질 수 있다. 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. 상기 이중층은 함께 도파민 아고니스트의 흡수 강화, 자극 감소 및/또는 안정성을 증가시킬 수 있지만 장기간의 안정성(즉, 유통기간)을 요구하는 제형으로 함께 쓸 수가 없는 구성성분(예컨대, 아포모르핀-포함 산성층 및 완충된 pH 중화제층)을 분리하는 데 이용될 수 있다. 이중층의 두 개의 구성요소 층은 물, 열, 용매 및 폴리머, 저분자 당, 안정제, 향미제, 감미료, 투과 강화제 또는 다른 바람직한 제제를 포함하는 수용성, 유기 또는 수용성 혼합 유기 용액의 조합을 이용하여 붙일 수 있다.

[0110] 선택적으로, 본 발명의 상기 단위투여 제형은 단일층 필름이 될 수 있다. 상기 단일층 필름은 도파민 아고니스트를 포함하는 산성층으로 입자성 베이스로 코팅되거나 입자성 베이스로 포화되어 있다. 상기 입자성 베이스는 본 명세서의 참조에 포함된 각각 PCT 출원 번호 WO/2009/052421, U.S. 특허 출원 번호 20060210610에 공지된 방법을 이용하여 단일층 필름에 포함될 수 있다. 본 발명의 상기 필름은 발포성 입자(effervescent particulate)(즉, 입자성 카보네이트 베이스) 또는 정제 분해 물질(즉, 가소제 및 정제 분해 물질로 2가지 기능을 하는 가수분해된 녹말, 당 및 글리세린과 같은 그 자체의 용해능에 의해 분해 용이성을 갖거나 빨리 용해되는 물질)을 포함할 수 있다. 이러한 발포성 필름은 본 명세서의 참조에 포함된 U.S. 특허 출원 번호 20010006677에 공지된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0111] 본 발명의 상기 필름에서 사용되는 상기 폴리머는 수화(hydration)의 속도 또는 부착성 층의 점막부착성에 영향을 미치는 폴리머 일 수 있다. 이러한 폴리머는 예컨대, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC, Pharmacoat 606™(Shin-Etsu Chemical Company Ltd., Japan)과 같은 HPMC), 하이드록시에틸 셀룰로오스(Hercules Incporporated로부터 구입 가능한 HEC(Aqualon Division under

the tradename NATROSOL™)) 및 메틸 셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 플리머, 코폴리머 또는 블락 코폴리머, 폴리비닐피롤리돈 폴리머 또는 그 유도체, 및/또는 검과 같은 다른 폴리머들의 혼합물일 수 있다. 상기 폴리머의 평균 분자량은 팽창 및 용해 프로파일에 기초하여 선택될 수 있다.

[0112] 본 발명의 필름은 바람직한 용해 특성 및 기계적 강도를 달성하기 위해 하나 또는 그 이상의 저분자 폴리머(예컨대, 약 5 KDa-50 KDa) 및 고분자 폴리머(예컨대, 60 KDa-500 KDa)의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로오스의 조합(예컨대, Klucel, grade JF, Hercules Inc. , Aqualon Division) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(예컨대, Methocel, grades E5, E50, E4M 및 SG A16M by Dow Chemical)가 사용될 수 있다. 이러한 수용성 셀룰로오스 유도체 폴리머는 각각 약 140,000; 30,000; 90,000; 400,000 및 약 100,000 달톤 이상의 분자량을 갖는다. 수용성 폴리머의 분자량은 참조로 포함되어 있는 Keary, Carbohydrate Polymers 45:293(2001)에 기재되어 있다.

[0113] 덜한 용해성 또는 덜한 팽창성을 갖는 폴리머와 더한 용해성 또는 더한 팽창성을 갖는 폴리머의 혼합물은 필름이 충분히 용해되는 형태로 전환되는 것을 도울 수 있다. 예를 들면, 상기 필름은 카르바머, 폴리에틸렌 옥사이드, 에틸셀룰로오즈, 티타늄 옥사이드 및 콜로란트(F, D 및 C 블루레이크 콜로란트와 같은)를 포함할 수 있다. 종종 상기 필름은 에탄올, 물, 혼합물 또는 기타 비슷한 종류의 약제학적으로 적합한 용매를 이용하여 제조한다. 이러한 용매들은 일반적으로 주로 이용 전에 증발된다. 선택적으로, 상기 필름은 수화 속도, 물리적 특성 및 기계적 특성을 조절하기 위해 하나 이상의 폴리머 또는 폴리머들 조합의 한 분자량 이상의 조합을 포함한다.

[0114] 본 발명의 필름은 선택적으로 느린 용해 외층이 추가적으로 결합된 본 발명의 단일층 또는 이중층을 포함하는 멀티라미네이트 제품일 수 있다. 이러한 멀티라미네이트 필름은 장벽층을 생성하며 점막에 도파민 아고니스트를 직접적으로 전달하여 흡수율을 증가시키는 점막층으로부터 떨어진 느린 용해 외층에 위치할 수 있다.

[0115]

[0116] *베이스 층(Basic layer)*

[0117] 본 발명의 상기 다층필름은 염기성 폴리머(basic polymer)로부터 제조된 필름을 포함할 수 있다. 본 발명의 상기단위투여 제형으로써 이용될 수 있는 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, 폴리에틸에틸렌이민, 폴리리신, 폴리비닐이미다졸, 또는 폴리비닐아민의 호모 및 코폴리머를 포함한다. 본 발명의 구현예에 따르면, 상기 폴리아민은 유드라짓 E100이다.

[0118]

[0119] **다른 구성성분들**

[0120] 가소제(plasticizer), 투과 강화제(penetration enhancer), 착향료, 보존 제, 부취제(odorant), 착색제 및 기타 종류는 본 발명의 상기 단위투여 제형에 포함될 수 있다.

[0121] 가소제는 일반적으로 본 발명의 단위투여 제형의 촉감, 부드러움, 유연성(젖지 않은 상태에서)을 조정한다. 투과 강화제는 어떤 경우에 있어, 가소제처럼 작용하기도 한다. 가소제의 예로는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 글리세릴 올레산과 같은 지방산 에스테르, 폴리알코올, 소르비탄 에스테르, 시트르산 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% 내지 30%, 10% 내지 20% 또는 15% 내지 18%를 포함하는 어떠한 적합한 범위로 존재할 수 있다.

[0122] 투과 강화제는 본 발명의 단위투여 제형의 점막 세포막에서의 상기 도파민 아고니스트의 투과성을 향상시키는데 이용될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 투과 강화제는 도파민 아고니스트의 점막 흡수 속도를 조절하는데 이용될 수 있다. 어떠한 유효 투과 강화제도 이용할 수 있으며, 예를 들어 상기 투과 강화제는 이온화 계면활성제, 비이온화 계면활성제, 소디움 콜레이트, 소디움 글리코콜레이트, 소디움 글리코데옥시콜레이트, 타우로데옥시콜레이트, 소디움 데옥시콜레이트, 소디움 리토콜레이트 케노콜레이트, 케노데옥시콜레이트, 우르소콜레이트, 우르소데옥시-콜레이트, 히오데옥시콜레이트, 디하이드로콜레이트, 글리코케노콜레이트, 타우로케노콜레이트 및 타우로케노데옥시콜레이트와 같은 담즙산염; 소디움 도데실 설페이트(SDS), 디메틸 설포사이드

(DMSO), N-라우로일 사르코신, 소르비탄 모노라우레이트, 스테아릴 메타크릴레이트, N-도데실아자시클로헵탄-2-원, N-도데실-2-피롤리디논, N-도데실-2-피페리디논, 2-(1-노닐)-1,3-디옥소란, N-(2-메톡시메틸) 도데실아민, N-도데실에탄올아민, N-도데실-N-(2-메톡시메틸)아세트아미드, 1-N-도데실-2-피롤리돈-5-카르복시산, 2-펜틸-2-옥소-피롤리딘아세트산, 2-도데실-2-옥소-1-피롤리딘아세트산, 2-도데실-2-옥소-1-피롤리딘아세트산, 1-아자시리오헵탄-2-원-도데실아세트산, 멘톨, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 모노스테아레이트, 소르비톨 모노라우레이트, 글리세롤 디라우레이트, 토코페롤 아세테이트, 포스패티딜 콜린, 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜과 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 카푸릴산, 디글리세리드, 트리글리세리드 및 숙시닐화 디글리세리드와 같은 모노글리세리드 및 글리세롤 숙시닐 카프릴산 레시틴, 트윈 계면활성제, 소르비탄 계면활성제, 소듐 라우릴 설페이트와 같은 모노글리세리드, 염, 산 및 포화 및 불포화 지방산의 다른 유도체, 지방 알코올, 계면활성제, 담즙염 아날로그, 담즙염의 유도체 또는 본 명세서 참조에 포함된 U.S. 특허 번호 4,746,508에 공지된 합성 투과 강화제를 포함할 수 있다.

[0123] 감미료, 착향료 및/또는 부취제는 본 발명의 단위투여 제형의 감칠맛을 증가시키기 위해 첨가될 수 있다. 최소한 하나의 착향료 또는 부취제 조성이 이용될 수 있다. 어떠한 유효 향미 또는 향취가 제공될 수 있다. 상기 착향료는 천연물, 인공물 또는 이들의 혼합물이 될 수 있다. 상기 착향료는 사용자에게 좋은 향미를 제공하며, 이는 활성 성분의 바람직하지 않은 맛을 감소시키는데 도움을 줄 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 착향료는 민트, 멘톨, 허니 레몬, 오렌지, 레몬 라임, 포도, 크랜베리, 바닐라 베리, 버블 검 또는 체리향을 나타낼 수 있다. 상기 착향료는 천연 감미료 또는 수크로오스, 마그나스윗™, 수크랄로오스, 자일리톨, 소듐 사카린, 시클라메이트, 아스파르탐, 아세설팜 및 이들의 염과 같은 인공 감미료일 수 있다.

[0124] 아포모르핀은 산화성 분해(oxidative degradation)에 민감하다. 산화성 분해를 최소화하기 위해 본 발명의 상기 제형은 하나 또는 그 이상의 산화방지제를 포함하는 것이 바람직하다. 본 발명의 필름에서 이용가능한 산화방지제는 티올(예컨대, 아우로티오글루코오스, 디하이드로리포산, 프로필티오우라실, 티오레독신, 글루타티온, 시스테인, 시스틴, 시스타민, 티오디프로피오산), 설폭시민(예컨대, 부티오닌-설폭시민, 호모-시스테인-설폭시민, 부티오닌-설폰, 및 펜타-, 헥사- 및 헵타티오닌-설폭시민), 메탈 킬레이터(예컨대, α-하이드록시-지방산, 팔미트산, 피틴산, 락토페린, 시트르산, 젖산, 및 말산, 부식산, 담즙산, 담즙 추출물, 빌리루빈, 빌리베르딘, EDTA, EGTA 및 DTPA 및 이의 염), 소디움 메타바이설파이트, 비타민 및 비타민 유도체(예컨대, 비타민 E, 비타민 C, 아스코르빌 팔미테이트, Mg 아스코르빌 포스페이트 및 아스코르빌 아세테이트), 페놀(예컨대, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니졸, 유비퀴놀, 노르디하이드로구아이아레틱 에시드, 트리하이드록시부티로페논), 벤조에이트(예컨대, 코니페릴 벤조에이트), 요산, 만노오스, 프로필 갈레이트, 셀레늄(예컨대, 셀레늄-메티오닌), 스틸벤(예컨대, 스틸벤 옥사이드 및 트랜스-스틸벤 옥사이드) 및 이들의 조합으로부터 선택할 수 있다. 필름에 포함되는 산화방지제의 총량은 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. 본 발명의 제형에서 항산화제의 포함은 다른 도파민 아고니스트에게도 이익을 줄 수 있다.

[0125] 본 발명의 필름은 하나 또는 그 이상의 가수분해된 녹말을 1 내지 50%(w/w) 포함할 수 있다. 다양한 가수분해 녹말은 10 이상의 DE를 갖는 말토덱스트린 및 20 이상의 DE를 갖는 건조 글루코오스 시럽을 포함하여 이용할 수 있다. 적합한 가수분해 녹말 제품은 MALTRIN M200, MALTRIN180 및 MALTRIN250과 같은 상표의 제품을 GPC(Grain Processing Corporation of Muscatine, Iowa)로부터 구입할 수 있다. MALTRIN M200은 DE 20, MALTRIN 180은 D 18을 갖는 가수분해 녹말 제품이다. 덱스트로오스 당량(Dextrose equivalent, DE)은 덱스트로오스와 비교한 설탕, 올리고당 또는 혼합물의 상대적 단맛을 백분율로 표현한 것이다. 예를 들면, DE 10을 갖는 말토덱스트린은 덱스트로오스(DE=100)에 비해 10%의 단 맛을 나타내며, DE 120을 갖는 수크로오스는 덱스트로오스와 비교하여 1.2배의 단 맛을 나타낸다. 녹말로 제조한 용액의 경우 총 녹말 제품에 존재하는 설탕을 줄이는 비율을 추정하는 것이다. DE는 녹말이 덱스트로오스로 전환되는 정도를 나타낸다: 녹말을 0에 가까움, 글루코오스/덱스트로오스는 100(%), 덱스트린은 1에서 13 사이이며 말토덱스트린은 3에서 20사이임. DE는 녹말 설탕에 대한 중합(DP)의 평균 정도를 가리킨다. 그 원칙은 DE×DP=120이다.

[0126] 본 발명의 구현예에 따르면, 본 발명의 단위투여 형태로 포함되는 상기 다양한 구성성분(예컨대, 가소제, 투과강화제, 착향료, 보존제, 부취제, 착색제, 입자성 베이스 및 도파민 아고니스트 입자)은 산성이며 도파민 아고니스트를 포함하는 제1부위에 결합 또는 포함될 수 있거나, pH를 중화하는 구성성분을 포함하는 제2부위에 결합 또는 포함될 수 있거나, 또는 상기 구성성분을 상기 두 부위에 나눌 수 있다. 어떤 경우에는 두 층 사이의 장벽을 포함함으로써 상기 단위투여 형태의 산성 부위과 염기성 부위 사이의 상호작용을 최소화하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 장벽은 다층 설하 투여 형태의 산성층과 염기성층 사이에 있는 제3층으로써 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 도파민 아고니스트 입자의 표면위에서 신속하게 용해되는 코팅이 될 수 있다. 이러한 접근법은 도파민 아고니스트를 포함하는 상기 단위투여 형태의 산성 부위가 대상에게 투여되기 전에 중화되지 않도록 하는데 이용될 수 있다.

[0127]

[0128] **도파민 아고니스트 파티클**

[0129] 상술한 본 발명의 약제학적 제형은 약 1 마이크론(micron) 내지 10 마이크론 유효 입자 크기를 갖는 도파민 아고니스트 입자를 포함할 수 있다. 상기 출발 도파민 아고니스트 조성물은 대부분 결정성, 대부분 무정형이거나 또는 이들의 혼합물일 수 있고, 변형되지 않은 도파민 아고니스트를 포함할 수 있다.

[0130] 본 발명의 선택적인 접근법에 따르면, 상술한 본 발명의 약제학적 제형은 약 1 마이크론(즉, 나노입자성 제형) 이하의 유효 입자크기의 도파민 아고니스트 입자를 포함할 수 있다. 상기 출발 도파민 아고니스트 조성물은 대부분 결정성, 대부분 무정형이거나 또는 이들의 혼합물일 수 있고, 변형되지 않은 도파민 아고니스트를 포함할 수 있다.

[0131] 이러한 도파민 아고니스트 입자들은 본 명세서에 명시된 입자크기를 얻기 위해서는 당업계에 알려진 모든 방법을 이용함으로써 제조할 수 있다. 이용가능한 방법들은 예컨대, 밀링, 균질화(homogenization), 초임계 유체 균열(supercritical fluid fracture) 또는 침강(precipitation) 기술을 포함한다. 바람직한 방법들은 참조로서 명확하게 포함되어 있는 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 명시되어 있다.

[0132]

[0133] *1 마이크론미만의 도파민 아고니스트 입자를 수득하기 위한 밀링*

[0134] 본 발명의 접근법에 따르면, 도파민 아고니스트 또는 이들의 염은 마이크론 또는 1 마이크론 미만(submicron)의 입자들을 수득하기 위해 밀링한다. 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 도파민 아고니스트의 전체 중량을 기준으로 2.0-70%, 3%-50%, 또는 5-25% 중량의 양으로 존재할 수 있다.

[0135] 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 바람직하게는 1 nm 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 도파민 아고니스트 입자를 만들 수 있다. 셀렉팅 물질(selecting material)에 있어서, 높은 밀도의 분쇄 매질, 예컨대, 유리(2.6 g/cm^3), 지르코늄 실리케이트(3.7 g/cm^3) 및 지르코늄 옥사이드(5.4 g/cm^3) 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, 스틸렌 코폴리머, 폴리카보네이트. 델린™(Delrin™)과 같은 폴리아세탈, 비닐 클로라이드 폴리머 및 코폴리머, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리(테트라플루오로에틸렌), 예컨대, 테프론™(Teflon™) 및 다른 플루오로폴리머, 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 셀룰로오스 에테르 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 에스테르, 폴리하이드록시메타크릴레이트, 폴리하이드록시에

틸 아크릴레이트 및 폴리실록산과 같은 폴리머를 함유한 실리콘을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0136] 그라인딩은 어떠한 적합한 그라인딩 밀(mill)로 대체 가능하다. 적합한 밀(mill)은 에어젯 밀(airjet mill), 롤러 밀(roller mill), 볼 밀(ball mill), 아트리터 밀(attritor mill), 바이브레이토리 밀(vibratory mill), 플래너타리 밀(planetary mill), 샌드 밀(sand mill) 및 비드 밀(bead mill)을 포함한다. 고 에너지 매질 밀은 작은 입자들을 필요로 할 때 바람직하다. 상기 밀은 로테이팅 샤프트(rotating shaft)를 포함할 수 있다.

[0137] 상기 그라인딩 용기(vessel)에 존재하는 상기 그라인딩 매질, 도파민 아고니스트, 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.

[0138] 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 도파민 아고니스트 입자 산물(건조 또는 액체 분산 형태의)로부터 분리된다.

[0139] 약 1 마이크론 이하의 유효 입자크기를 가지는 도파민 아고니스트 입자들을 생성하기 위해, 상기 그라인딩 매질은 0.05 ㎜ 내지 4 ㎜ 범위의 크기를 가지는 비드로부터 제조될 수 있다. 예컨대, 도파민 아고니스트의 고 에너지 밀링을 위하여, 이트륨 안정화 지르코늄 옥사이드 0.4 ㎜ 비드로 1200 내지 3000 RPM에서 재순환 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 ㎜ 지르코늄 옥사이드 볼로 한 도파민 아고니스트의 고 에너지 밀링이 이용될 수 있다. 상기 밀링 농도는 밀링 슬러리 중량에 비교하여 약 10% 내지 약 30% 아포모르핀 또는 아포모르핀 전구약물 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 도파민 아고니스트를 잘 분산시키기 위해 점성(viscosity)을 조절하고 또는 습윤 효과를 제공하는 시약을 함유한 밀링 매질을 이용한다.

[0140]

[0141] *도파민 아고니스트 나노입자를 수득하기 위한 마이크로침강법(Microprecipitation)*

[0142] 도파민 아고니스트 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 도파민 아고니스트를 분산하는 단계; (2) (1) 단계의 혼합물을 도파민 아고니스트가 용해되는 적절한 온도와 적어도 하나의 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 도파민 아고니스트 입자들은 본질적으로 순수한 형태로 존재하며, 적합한 액체 분산 매질에서 분산된다. 본 발명의 이 접근법에 따르면, 상기 도파민 아고니스트 입자들은 상기 결과로 나온 혼합물 안에서 별개의 상(phase)이다. 유용한 분산제, 습윤제, 용매 및 역용매는 실험으로 결정할 수 있다.

[0143]

[0144] *도파민 아고니스트 나노입자를 수득하기 위한 균질화*

[0145] 도파민 아고니스트 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 도파민 아고니스트 입자들은 액체 분산 매질에

분산되며, 바람직한 유효 입자의 평균 크기로 도파민 아고니스트 입자들의 입자크기를 줄이기 위해 반복된 균질화이 실시된다. 상기 도파민 아고니스트 입자들은 최소한 한 개 또는 그 이상의 분산제 또는 습윤제가 있을 때 크기가 축소될 수 있다. 선택적으로, 상기 도파민 아고니스트 입자들은 아트리션 전 또는 후에 한 개 또는 그 이상의 분산제 또는 습윤제와 접촉될 수 있다. 희석제와 같은 다른 물질들은 상기 크기 축소 과정의 전, 중간, 또는 후에 도파민 아고니스트/분산제 혼합물에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 가공되지 않은 도파민 아고니스트는 예비혼합물(premix)(즉, 약 0.1-60% w/w 도파민 아고니스트 및 약 20-60% w/w 분산제 또는 습윤제) 형성에 본질적으로 용해되지 않는 액체 매질에 첨가될 수 있다. 상기 예비혼합물 현탁액의 분명한 점성은 바람직하게 약 1000 센티프아즈(centipoise)이하이다. 상기 예비혼합물은 다음 마이크로 플로다이져(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 도파민 아고니스트 입자들의 분산은 당업계에 잘 알려진 기술들을 이용하여 본 발명의 설하 약제학적 조성물위에 분사코팅 할 수 있다.

[0146]

[0147] *시메티콘 밀링*

[0148] 나노사이징(nanosizing) 동안 포밍은 제형 문제를 일으킬 수 있고 입자크기 축소에 부정적인 결과를 가져올 수 있다. 예를 들면, 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 조작을 최소화하는 매우 효율적인 소포제이다.

[0150] *습윤제 및 분산제의 용도*

[0151] 상기 도파민 아고니스트 입자들은 하나 또는 그 이상의 습윤제 및/또는 분산제들을 이용하여 제조될 수 있으며 예컨대, 도파민 아고니스트 입자 표면위에 흡착된다. 상기 도파민 아고니스트 입자들은 크기 축소 전, 중간, 또는 후에 습윤제 및/또는 분산제에 접촉될 수 있다. 일반적으로, 습윤제 및/또는 분산제는 비이온성 시약 및 이온성 시약의 두 개 범주로 나뉜다. 가장 일반적인 비이온성 시약은 바인더, 필러, 계면활성제 및 습윤제로 알려진 부류들을 포함하는 첨가제이다. 비이온성 표면 안정제의 제한된 예들은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘, 플라스돈, 폴리비닐 알코올, 플루로닉, 트윈 및 폴리에틸렌 클리콜(PEGs)이다. 이온성 시약들은 일반적으로 분자가 장쇄 술폰산 염예컨대, 소디움 라우릴 설페이트 및 디옥틸 소디움 설포숙신산)와 같은 구조식이 변하는 이온 결합과 관련된 유기 분자들이다.

[0152] 습윤제 및 분산제와 같은 첨가제들은 분산 건조(spray drying), 분무 과립(spray granulation) 또는 분사 레이어링 과정(spray layering process)을 통해서 도파민 아고니스트 나노입자의 표면에 적용될 수 있다. 이러한 과정들은 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 입자크기성장을 방지하기 위해 나노입자성 현택액에서 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.

[0154] **치료제**

[0155] 본 발명의 상기 설하 제형을 이용하여 치료가능한 질환과 조건의 대표적인 예는 하기에 명시되어 있다. 파킨슨 병, 성적 기능장애 및 주우울증 및 조울증같은 우울장애를 포함하나 이에 국한하지 않는다.

[0156] 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 운동 기능이 손상된 환자에게 유용하다. 상기 설하 제형은 형태에 있어서 예컨대, 로젠지, 알약, 정제, 필름 또는 스트립의 단위 투여 제형이다. 선택적으로, 상기 설하 제형은 젤과 같은 비단위투여 제형으로 제조될 수도 있다.

[0157] 상기 도파민 아고니스트는 이들의 유리 염기 형태 또는 무독성 산부가염 또는 일반적으로 제약 산업에서 쓰이는 금속 복합체와 같이 약제학적으로 허용된 염으로 투여될 수 있다. 산부가염의 예로는 아세틱, 글루쿠로닉, 시

트릭, 락틱, 파모익, 말레익, 시트릭, 말릭, 아스코르빅, 숙시닉, 벤조익, 팔미틱, 서베릭, 살리실릭, 타르타릭, 메탄설포닉, 톨루엔설포닉 또는 트리플루오로아세틱 에시드 또는 그밖에 유사한 것; 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로오스, 알긴산, 폴리아크릴산 및 아크릴레이트의 코폴리머, 메타크릴레이트, 및/또는 카르복시메틸 폴리머 유도체; 및 염산, 브롬화 수소산, 황산, 인산과 같은 무기산 또는 그밖에 유사한 것을 포함한다. 금속 복합체는 칼슘, 징크, 아연 그밖에 유사한 것을 포함한다. 본 발명의 예에 따르면 본 발명의 상기 제형은 도파민 아고니스트의 하이드로클로라이드 염을 포함한다.

[0158] 상기 제형은 치료적으로 유효량을 환자에게 투여할 수 있다. 예컨대, 양은 파킨슨병, 성적 기능장애 또는 우울증 증상의 방지, 감소 또는 완화하는데 투여 될 수 있다. 아포모르핀 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.5 mg 내지 약 30 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 브로모크립틴 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.2 mg 내지 약 20 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 카버골린 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.2 mg 내지 약 20 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 디히드로에르고크립틴 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.3 mg 내지 약 30 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 리슈라이드 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.05 mg 내지 약 10 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 피리베딜 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.5 mg 내지 약 75 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 페르골라이드 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.05 mg 내지 약 10 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 프라미펙솔 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.1 mg 내지 약 20 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 로티고틴 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.1 mg 내지 약 20 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 로피니롤 또는 이의 염의 일반적인 투여 범위는 약 0.1 mg 내지 약 40 mg이며, 1 일 5 회까지 투여한다. 도파민 아고니스트의 모범적인 투여량은 상태의 정도 및 유형, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 특정 도파민 아고니스트의 이용, 특정한 설하 제형의 이용과 같은 변수에 의존적일 가능성이 있다.

[0159] 잠재적인 부정적 효과는 니코틴, 로벨린 설페이트, 피파마진, 옥시펜딜 하이드로클로라이드, 온단세트론, 부클리진 하이드로클로라이드, 시클리진 하이드로클로라이드, 디멘하이드리네이트, 스코폴아민, 메토피마진, 벤자우인아민 하이드로클로라이드 또는 디페니돌 하이드로클로라이드와 같은 구토제와 아포모르핀 또는 아포모르핀 전구약물 조합하여 이를 투여함으로써 완화시킬 수 있다. 본 발명의 예에 따르면 아포모르핀 또는 아포모르핀 전구약물 조합의 동시투여를 위해서 상기 설하 제형에 구토제를 혼합하는 것이 바람직하다.

도면의 간단한 설명

[0161] 도 1은 설하 투여한 아포모르핀과 비교한 필름 A, B 및 C의 약물 동력학 프로파일을 나타낸 그래프이다(실시예 1 및 2 참고).

도 2는 설하 투여한 아포모르핀과 비교한 필름 D 및 E의 약물 동력학 프로파일을 나타낸 그래프이다(실시예 1 및 2 참고).

도 3은 설하 투여한 아포모르핀과 비교한 필름 F, G 및 H의 약물 동력학 프로파일을 나타낸 그래프이다(실시예 1 및 2 참고).

도 4는 설하 투여한 아포모르핀과 비교한 필름 J 및 K의 약물 동력학 프로파일을 나타낸 그래프이다(실시예 1 및 2 참고).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0162] 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.

[0164] **실시예**

[0165] **실시예 1: 단일층 및 이중층 필름**

[0166] 필름 A 내지 H, J, K 및 L은 아래에 기술한 바와 같이 제조하였다. 필름 A 내지 H는 125 μm 내지 250 μm의 유효 입자크기를 갖는 고형 미립자 아포모르핀 하이드로클로라이드를 이용하여 제조하였다. 필름 J, K 및 L은 고형 미립자 아포모르핀 하이드로클로라이드를 이용하여 유효 입자크기가 약 8 μm이 되도록 제조하였다. 필름 J, K 및 L 아포모르핀 하이드로클로라이드는 스테인리스강 라이너를 포함하는 제트-분쇄기 2 마이크론-마스터 사이클론 디스차지를 이용하여 밀링하였다. 질소는 100 PSI 압력 및 25-45℃ 온도에서 공정 가스로 이용된

다. 아포모르핀 하이드로클로라이드는 "V" 그루브 진동 피더에 의해 제분기(mill)에 넣어지며, 더스트 백 콜렉터(dust bag collector)와 관련된 재료 손실을 줄이기 위해 통합 보텀 콜렉터에 회수된다. 이러한 밀링 단위의 디자인은 U.S. Patent No. 3,559,895에 기재되어 있다.

[0167]

[0168] *필름 A*

[0169] 필름 A는 표 1에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 단일층 필름이다. 필름 A를 제조하기 위해 먼저 소듐 메타바이설파이트, 소듐 EDTA, 프로필렌 글리콜, 말토덱스트린 및 수크랄로오스와 물을 혼합하고 그 다음 혼합물을 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가하고 교반하여 맑은 용액을 제조한 다음, 하이프로멜로오스를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 필름은 외관상 투명하였다.

표 1

[0170]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	39.8794	-	-
아세톤	39.8247	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.1693	0.8342	0.5422
다이소듐 EDTA	0.1693	0.8342	0.5422
아포모르핀 HCl	4.6845	23.0810	15.0027
멘톨	1.1400	5.6169	3.6510
프로필렌 글리콜	2.2899	11.2826	7.3337
말토덱스트린 M180	3.6340	17.9051	11.6383
수크랄로오스	0.5526	2.7227	1.7698
메토셀 E50	4.3210	21.2900	13.8385
메토셀 E5	3.3353	16.4334	10.6817
총 질량, mg	100.0000	100.0000	65.0000

[0171] *필름 B*필름 B는 표 2에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 단일층 필름이다. 필름 B를 제조하기 위해 먼저 소듐 메타바이설파이트, 소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스와 물을 혼합하고 그 다음 혼합물을 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가하고 교반하여 불투명한 분산액을 제조한 다음, 하이프로멜로오스를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 천천히 교반하여 불투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 필름은 외관상 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0172]

표 2

[0173]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	33.3333	-	-
아세톤	33.3333	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.3280	0.9841	0.2460
다이소듐 EDTA	0.3377	1.0130	0.2533
아포모르핀 HCl	20.0000	60.0000	15.0000
멘톨	3.0565	9.1694	2.2924
글리세린	1.7945	5.3835	1.3459
말트린 M180	0.8548	2.5644	0.6411

수크랄로오스	1.0613	3.1838	0.7959
메토셀 E50	2.2696	6.8087	1.7022
메토셀 E5	3.6310	10.8931	2.7233
총 질량, mg	100.0000	100.0000	25.0000
이론적 고체, %	33.3334	-	-

[0174] *필름 C*

[0175] 필름 C는 표 3에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀 층 및 표 4에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제 층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0176] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 먼저 소듐 메타바이설파이트, 소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스와 물을 혼합하고 그 다음 혼합물을 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가하고 교반하여 불투명한 분산액을 제조한 다음, 하이프로멜로오스를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 천천히 교반하여 불투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 필름은 외관상 불투명한 흰색을 나타냈다.

표 3

[0178]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	33.3333	-	-
아세톤	33.3333	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.3280	0.9841	0.2460
다이소듐 EDTA	0.3377	1.0130	0.2533
아포모르핀 HCl	20.0000	60.0000	15.0000
멘톨	3.0565	9.1694	2.2924
글리세린	1.7945	5.3835	1.3459
말트린 M180	0.8548	2.5644	0.6411
수크랄로오스	1.0613	3.1838	0.7959
메토셀 E50	2.2696	6.8087	1.7022
메토셀 E5	3.6310	10.8931	2.7233
총 질량, mg	100.0000	100.0000	25.0000
이론적 고체, %	33.3334	-	-

[0179] 중화제층을 제조하기 위해 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 포스페이트 트리베이직, 소듐 포스페이트 다이베이직, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 필름은 외관상 투명하였다.

표 4

[0180]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	70.0000	-	-
아세톤	10.0000	-	-
소듐 포스페이트 트리베이직 (Na_3PO_4)	3.3480	16.7400	1.6740
다이소듐 포스페이트 다이베이직(Na_2HPO_4)	0.5580	2.7900	0.2790
소듐 메타바이설파이트	0.2158	1.0792	0.1079

다이소듐 EDTA	0.1835	0.9174	0.0917
글리세린	1.9256	9.6280	0.9628
말트린 M180	5.2000	26.0000	2.6000
소듐 CMC, 7L2P	8.5691	42.8454	4.2845
총 질량, mg	100.0000	100.0000	10.0000
이론적 고체, %	20.0000	-	-

[0181] 아포모르핀층과 중화제층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 두 층을 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0182]

[0183] *필름 D*

[0184] 필름 D는 표 5에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 6에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0185] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

표 5

[0187]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	38.6792	-	-
아세톤	14.1509	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.4688	0.9939	0.4290
다이소듐 EDTA	0.4643	0.9843	0.4249
아포모르핀 HCl	16.3912	34.7494	15.0000
멘톨	2.5050	5.3105	2.2924
글리세린	4.3386	9.1978	3.9703
말트린 M180	19.2072	40.7194	17.5770
수크랄로오스	0.8698	1.8439	0.7959
나트로솔 250 G	1.2332	2.6145	1.1286
나트로솔 250 L	1.2332	2.6145	1.1286
메토셀 E5	0.4584	0.9718	0.4195
총 질량, mg	100.0000	100.0000	43.1662
이론적 고체, %	47.1698	-	-

[0188] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 포스페이트 트리베이직, 소듐 포스페이트 다이베이직, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다.

표 6

[0189]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	79.6754	-	-
아세톤	5.8157	-	-
소듐 포스페이트 트리베이직(Na_3PO_4)	2.4339	16.7751	1.6775
다이소듐 포스페이트 다이베이직(Na_2HPO_4)	0.4056	2.7959	0.2796
소듐 메타바이설파이트	0.1255	0.8652	0.0865
다이소듐 EDTA	0.1067	0.7355	0.0735
글리세린	1.1199	7.7186	0.7719
말트린 M180	5.2342	36.0756	3.6076
나트로솔 250 G	3.3887	23.3562	2.3356
나트로솔 250 L	1.6944	11.6781	1.1678
총 질량, mg	100.0000	100.0000	10.0000
이론적 고체, %	20.2179	-	-

[0190] 아포모르핀층과 중화제층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 두 층을 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0191] *필름 E*

[0192] 필름 E는 표 7에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 8에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0193] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

표 7

[0195]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	38.6792	-	-
아세톤	14.1509	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.4688	0.9939	0.4290
다이소듐 EDTA	0.4643	0.9843	0.4249
아포모르핀 HCl	16.3912	34.7494	15.0000
멘톨	2.5050	5.3105	2.2924
글리세린	4.3386	9.1978	3.9703
말트린 M180	19.2072	40.7194	17.5770
수크랄로오스	0.8698	1.8439	0.7959
나트로솔 250 G	1.2332	2.6145	1.1286
나트로솔 250 L	1.2332	2.6145	1.1286
메토셀 E5	0.4584	0.9718	0.4195
총 질량, mg	100.0000	100.0000	43.1662
이론적 고체, %	47.1698	-	-

[0196] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때까지 교반하여

투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 메글루민, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다.

표 8

[0197]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	85.8172	-	-
아세톤	1.7129	-	-
메글루민	5.1388	41.2092	10.3023
소듐 메타바이설파이트	0.0370	0.2965	0.0741
다이소듐 EDTA	0.0314	0.2520	0.0630
글리세린	1.0963	8.7913	2.1978
말트린 M180	0.6852	5.4946	1.3736
나트로솔 250 G	2.7407	21.9782	5.4946
나트로솔 250 L	2.7407	21.9782	5.4946
총 질량, mg	100.0000	100.0000	25.0000
이론적 고체, %	12.4699	-	-

[0198] 아포모르핀층과 중화제층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 두 층을 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0199]

[0200] *필름 F*

[0201] 필름 F는 표 9에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 10에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0202] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0203]

표 9

[0204]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	55.2012	-	-
아세톤	6.8337	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.3984	1.0495	0.2860
다이소듐 EDTA	0.3984	1.0495	0.2860
아포모르핀 HCl	20.8956	55.0389	15.0000
멘톨	2.6361	6.9436	1.8924
글리세린	2.7861	7.3385	2.0000
말트린 M180	3.4423	9.0671	2.4711
수크랄로오스	0.8302	2.1867	0.5959
나트로솔 250 G	6.1328	16.1539	4.4025

나트로솔 250 L	0.4451	1.1723	0.3195
메토셀 E5	100.0000	100.0000	27.2534
총 질량, mg	37.9651	-	-

[0205] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 메글루민, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다.

표 10

[0207]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	60.8111	-	-
아세톤	6.1425	-	-
메글루민	19.6561	59.4803	9.9630
소듐 메타바이설파이트	0.1326	0.4012	0.0672
다이소듐 EDTA	0.1127	0.3410	0.0571
글리세린	1.4742	4.4610	0.7472
말트린 M180	4.9140	14.8701	2.4907
나트로솔 250 L	6.7568	20.4464	3.4248
총 질량, mg	100.0000	100.0000	16.7500
이론적 고체, %	33.0464	-	-

[0208] 아포모르핀층과 중화제층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 두 층을 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0210] *필름 G*

[0211] 필름 G는 표 11에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 12에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0212] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

표 11

[0214]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	55.2012	-	-
아세톤	6.8337	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.3984	1.0495	0.2860
다이소듐 EDTA	0.3984	1.0495	0.2860
아포모르핀 HCl	20.8956	55.0389	15.0000
멘톨	2.6361	6.9436	1.8924
글리세린	2.7861	7.3385	2.0000
말트린 M180	3.4423	9.0671	2.4711

수크랄로오스	0.8302	2.1867	0.5959
나트로솔 250 L	6.1328	16.1539	4.4025
메토셀 E5	0.4451	1.1723	0.3195
총 질량, mg	100.0000	100.0000	27.2534
이론적 고체, %	37.9651	-	-

[0215] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 시트레이트, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다.

표 12

[0216]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	68.5434	-	-
아세톤	8.2782	-	-
소듐 시트레이트	4.9669	21.4291	5.0358
소듐 메타바이설파이트	0.1787	0.7709	0.1812
다이소듐 EDTA	0.1519	0.6553	0.1540
글리세린	1.9868	8.5716	2.0143
말트린 M180	8.2782	35.7152	8.3931
나트로솔 250 L	7.6159	32.8579	7.7216
총 질량, mg	100.0000	100.0000	23.5000
이론적 고체, %	23.1784	-	-

[0217] *필름 H*

[0218] 필름 H는 표 13에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 14에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0219] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0220]

표 13

[0221]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	55.2012	-	-
아세톤	6.8337	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.3984	1.0495	0.2860
다이소듐 EDTA	0.3984	1.0495	0.2860
아포모르핀 HCl	20.8956	55.0389	15.0000
멘톨	2.6361	6.9436	1.8924
글리세린	2.7861	7.3385	2.0000
말트린 M180	3.4423	9.0671	2.4711
수크랄로오스	0.8302	2.1867	0.5959
나트로솔 250 L	6.1328	16.1539	4.4025

메토셀 E5	0.4451	1.1723	0.3195
총 질량, mg	100.0000	100.0000	27.2534
이론적 고체, %	37.9651	-	-

[0222] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 메글루민, 소듐 시트레이트, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공 상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다.

표 14

[0223]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	60.2192	-	-
아세톤	6.0828	-	-
메글루민	14.4769	42.9608	5.0049
소듐 시트레이트	5.9611	17.6897	2.0609
소듐 메타바이설파이트	0.1313	0.3896	0.0454
다이소듐 EDTA	0.1116	0.3312	0.0386
글리세린	1.4599	4.3322	0.5047
말트린 M180	4.8662	14.4406	1.6823
Natrosol 250 L	6.6910	19.8558	2.3132
총 질량, mg	100.0000	100.0000	11.6500
이론적 고체, %	33.6980	-	-

[0224] 아포모르핀층과 중화제층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 두 층을 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0225]

[0226] *필름 J*

[0227] 필름 J는 표 15에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 16에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0228] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA 디하이드레이트, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤, 글리세릴 모노스테아레이트 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

표 15

[0229]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	36.9736	-	-
아세톤	14.2616	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.4551	0.9332	0.4179
다이소듐 EDTA, 디하이드레이트	0.4714	0.9667	0.4329

아포모르핀 HCl	16.3345	33.4966	15.0000
멘톨	2.4973	5.1211	2.2933
글리세릴 모노스테아레이트	0.4770	0.9781	0.4380
글리세린	4.4518	9.1292	4.0881
말토덱스트린 M180	18.6597	38.2647	17.1352
수크랄로오스	0.8512	1.7454	0.7816
나트로솔 250 L	4.1082	8.4245	3.7725
메토셀 E5	0.4587	0.9405	0.4212
총 질량, mg	100.0000	100.0000	44.7807
이론적 고체	48.7%	-	-

표 16

[0230]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	60.68455	-	-
아세톤	6.2112569	-	-
메글루민	19.594899	59.1916	9.9146
소듐 메타바이설파이트	0.1395251	0.4215	0.0706
다이소듐 EDTA, 디하이드레이트	0.1164038	0.3516	0.0589
글리세린	1.6141056	4.8758	0.8167
말토덱스트린 M180	4.8965322	14.7913	2.4775
나트로솔 250 L	6.7427278	20.3682	3.4117
총 질량, mg	100.0000	100.0000	16.7500
이론적 고체, %	33.1042	-	-

[0231] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 메글루민, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA 디하이드레이트, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다.

[0232] 분리된 아포모르핀 하이드로클로라이드층과 중화제층은 두 층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 ㎜ × 22 ㎜)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0233]

[0234] *필름 K*

[0235] 필름 K는 표 17에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 18에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0236] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA 디하이드레이트, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤, 글리세릴 모노스테아레이트 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

표 17

[0238]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	36.9736	-	-
아세톤	14.2616	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.4551	0.9332	0.4179
다이소듐 EDTA, 디하이드레이트	0.4714	0.9667	0.4329
아포모르핀 HCl	16.3345	33.4966	15.0000
멘톨	2.4973	5.1211	2.2933
글리세릴 모노스테아레이트	0.4770	0.9781	0.4380
글리세린	4.4518	9.1292	4.0881
말토덱스트린 M180	18.6597	38.2647	17.1352
수크랄로오스	0.8512	1.7454	0.7816
나트로솔 250 L	4.1082	8.4245	3.7725
메토셀 E5	0.4587	0.9405	0.4212
총 질량, mg	100.0000	100.0000	44.7807
이론적 고체	48.7%	-	-

[0239]

표 18

[0240]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	60.7040	-	-
아세톤	6.2195	-	-
피리독신 HCl	19.6039	59.2684	9.9275
소듐 하이드록사이드	3.3010	9.9800	1.6716
소듐 메타바이설파이트	0.1356	0.4100	0.0687
다이소듐 EDTA, 디하이드레이트	0.1205	0.3642	0.0610
글리세린	1.6617	5.0238	0.8415
말토덱스트린 M180	1.5089	4.5619	0.7641
나트로솔 250 L	6.7449	20.3918	3.4156
총 질량, mg	100.0000	100.0000	16.7500
이론적 고체, %	33.0765	-	-

[0241] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 하이드록사이드, 피리독신 HCl, 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA 디하이드레이트, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다.

[0242] 분리된 아포모르핀 하이드로클로라이드층과 중화제층은 두 층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0243]

[0244] *필름 L($MgOH_2$ 중화제가 추가됨)*

[0245] 필름 L은 표 19에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 20에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0246] 아포모르핀 층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA 디하이드레이트, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤, 글리세릴 모노스테아레이트 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 불투명한 흰색을 나타냈다.

표 19

[0248]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성 요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	36.9736	-	-
아세톤	14.2616	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.4551	0.9332	0.4179
다이소듐 EDTA, 디하이드레이트	0.4714	0.9667	0.4329
아포모르핀 HCl	16.3345	33.4966	15.0000
멘톨	2.4973	5.1211	2.2933
글리세릴 모노스테아레이트	0.4770	0.9781	0.4380
글리세린	4.4518	9.1292	4.0881
말토덱스트린 M180	18.6597	38.2647	17.1352
수크랄로오스	0.8512	1.7454	0.7816
나트로솔 250 L	4.1082	8.4245	3.7725
메토셀 E5	0.4587	0.9405	0.4212
총 질량, mg	100.0000	100.0000	44.7807
이론적 고체	48.7%	-	-

표 20

[0249]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	60.6845	-	-
아세톤	6.2113	-	-
마그네슘 하이드록사이드	2.5949	7.8386	1.6000
소듐 메타바이설파이트	0.1395	0.4215	0.0860
다이소듐 EDTA, 디하이드레이트	0.1164	0.3516	0.0718
글리세린	2.6141	7.8966	1.6118
말토덱스트린 M180	13.8965	41.9782	8.5685
나트로솔 250 L PHARM	13.7427	41.5136	8.4737
총 질량, mg	100.0000	100.0000	20.4119
이론적 고체, %	33.1042	-	-

[0250] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트, 다이소듐 EDTA 디하이드레이트, 글리세린, 말토덱스트린 및 마그네슘 하이드록사이드를 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명하였다. 분리된 아포모르핀 하이드로클로라이드층과 중화제층은 두 층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비

활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0251]

[0252] **실시예 2: 약물 동력학**

[0253] 시험 개시 최소 12시간 전부터 투여 후 4시간 동안 실험동물에게 식이를 금지시켰다. 시험물질 투여에 앞서 실험동물의 몸무게를 확인하였으며, 몸무게에 따라 실험군을 배정하였다. 시험에 앞서 낮은 식욕 또는 불규칙한 식욕을 보이는 동물은 제외시켰다. 시험물질의 설하 투여를 위해 실험동물은 흡입 챔버(induction chamber)에 넣고 얼굴 마스크를 이용하여 아이소플루레인으로 마취하였다. 마취상태를 유지하면서 시험물질을 혀 밑에 넣고 실험동물의 입을 닫았다. 시험물질 투여 5분 후, 실험동물을 풀어주었다. 혈액 샘플은 시험물질 투여 전과 이개동맥(auricular artery)에서 피부 카테터를 이용한 시험물질 투여 후 10분, 20분, 30분, 1시간, 2시간 및 4시간째에 채집하였다. 혈액 샘플은 안정화시킨 다음 분석 시까지 차가운 상태를 유지하였다. C18RP-HPLC-MS를 이용하여 바이오 어세이를 수행하였다. 다양한 제형에 대한 PK 변수는 비구획(사다리꼴) 모델을 이용하여 계산하였으며, 그 값은 표 21 및 22와 같다.

표 21

[0255] 필름 A, B, C, D 및 E의 PK

PK값	피하 주사[a]	A	B	C	D	E
투여량(mg/kg)	0.5	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
N=	6	5	5	5	5	5
C_{max}(ng/mL)	331	116	117	39	104	166
T_{max}(분)	25	20	32	10	35	32
AUC_{inf} (ng/mL · 분)	17828	10142	8150	1107	8707	11967
생체이용률(%)[b]	100	96	77	10	87	109

[0256] a. 문헌적 값.b. 피하주사 투여(100% 생체이용률)에 대한 상대값.

표 22

[0258] 필름 F, G, H, J 및 K의 PK

PK값	피하 주사[a]	F	G	H	J	K
투여량(mg/kg)	0.5	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28
N=[b]	6	4	5	5	8	8
C_{max}(ng/mL)	331	94	132	91	107	100
T_{max}(분)	25	25	40	28	13	14
AUC_{inf}(ng/mL · 분)	17828	6210	9511	6285	5019	5680
생체이용률(%)[c]	100	61	82	66	57	65

[0259] a. 문헌적 값.b. 시험에 이용된 토끼의 수(5마리 토끼에 필름 F를 투여함, 그러나 하나의 데이터 포인트는 가외치(outlier)로써 제외됨(측정값으로부터 표준편차 >2).

[0260] c. 피하주사 투여(100% 생체이용률)에 대한 상대값.

[0261]

[0262] 필름 A(프로필렌 글리콜을 포함하는 유일한 필름)는 고농도로 단일층에 용해된 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하며 빠르게 용해되고 초기에 빠르게 흡수된다. 예비 안정성 시험에서 필름 A는 필름 B(크리스탈린 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하는 글리세롤 단일층 제형)와 비교하여 낮은 안정성을 나타냈다. 필름 C는 필름 B의 아포모르핀 층에 카르복시메틸 셀룰로오스를 포함하는 pH 중화제 층 및 염기로서 무기 포스페이트

가 결합된 것이다.

[0263] 토끼에 필름 C를 투여하고 5분 후, 필름의 많은 부분이 회복되었다. 분석 결과, 아포모르핀 층이 용해되지 않은 것으로 확인되었다. 본 발명자들은 아포모르핀 층이 포스페이트 버퍼에서 잘 녹지 않는다는 것을 밝혔고 이것은 앞서 관찰한 제형의 낮은 AUC 및 C_{max}를 설명한다. 빠른 T_{max}는 아포모르핀층의 낮은 용해 산물인 필름 카피어(Flim Cappears)를 나타낸다.

[0264] 필름 D 및 E는 정제 분해 물질로서 가수분해된 녹말을 많은 부분 포함함으로써 더욱 빨리 용해되도록 디자인되었다. 필름 E의 경우, 아포모르핀 층의 용해가 방해되는 것을 최소화하기 위해 포스페이트를 유기 염기(메글루민)로 교체하였다. 필름 D는 필름 A 또는 B와 비교하여 늦은 흡수 및 높은 가변성(토끼에서 토끼)을 나타냈다. 필름 E는 필름 D보다 우수하나 필름 A 및 B 보다는 늦은 흡수를 나타냈다.

[0265] 필름 F, G 및 H에서 아포모르핀 층에서 아포모르핀 하이드로클로라이드 양은 55%(w/w)까지 증가되었다. 필름 F, G 및 H는 유기 염기를 이용한다(즉, 필름 F에는 메글루민, 필름 G에는 시트레이트, 필름 H에는 메글루민과 시트레이트의 혼합물).

[0266] 필름 F는 낮은 AUC 및 C_{max}, 약간 짧은 T_{max} 및 낮은 가변성을 나타냈다.

[0267] 반면에 필름 G는 필름 F보다 높은 AUC 및 C_{max}, 긴 T_{max} 및 높은 가변성을 나타냈다.

[0268] 필름 H는 필름 F와 비슷하였다.

[0269] 약물 동력학적 변수에 있어서 물의 영향을 평가하기 위해, 본 발명자들은 필름 H를 투여한 후 토끼 입에 물 200를 주입하였다. 시험 결과, AUC 및 C_{max} 뿐만 아니라 T_{max}도 증가하였다. 물은 초기에 흡수를 가속화시키는데 도움을 주지는 않았다.

[0270] 미네랄(무기) pH 중화제는 낮은 C_{max}, 높은 T_{max} 및 높은 가변성을 야기하는 것으로 보인다. 시트레이트는 포스페이트보다 더욱 잘 용인되는 것으로 보인다. 메글루민은 가장 좋은 결과를 나타낸다.

[0271] 필름 E, F, H, J 및 K는 용량 조정(즉, 더 많은 양의 아포모르핀 하이드로클로라이드 이용) 후 피하 주사(가장 뾰족한 형태)에 가까운 약물 동력학적 변수를 나타냈으며 필름 J 및 K는 가장 빠른 Tmax 값을 보였고, PK값은 아포모르핀 하이드로클로라이드 피하 주사 시 나타난 값에 가까웠다

[0272] 모든 이중층은 비슷한 초기 흡수율을 갖는다(즉, 투여 후 10분에 혈액 내 40 ng/ml).

[0273] 본 발명자들은 단일층이 가장 빠른 초기 흡수율을 갖는다는 것을 확인하였다. 약물이 양자화 된다는 사실은 놀라운 것이다(실시예 6 참조). 중성 아포모르핀은 양자화된 형태보다 더 높은 투과성을 갖기 때문에 단일층의 흡수는 아포모르핀 및 세포 내부로부터 하이드로클로라이드 염의 방출을 동반한다고 결론 내릴 수 있다. HCl은 완충되지 않은 상태로 있을 때 자극을 유발할 가능성이 있고(타액은 완충되지 않음), pH 증가는 조직 자극을 막을 수 있으므로 pH 중화제(pH 2.5 내지 5.5) 사용이 요구될 수 있다.

[0274] 모든 투여에서 설하 필름은 입 바닥에 붙여 위치하도록 하였고(혀 위쪽 아님) 아포모르핀 층은 조직과 직접 접촉하도록 하였다.

[0275]

[0276] **실시예 3: 이중층 필름에서 분산된 밀링 아포모르핀**

[0277] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 아포모르핀 하이드로클로라이드(D95 < 20 μm)의 제트-밀드(jet-milled) 파우더를 다른 아포모르핀 층 구성 성분과 함께 에탄올 및 에틸아세테이트 혼합물에 첨가하여 균질 분산시켰다. 이 혼합물을 얇은 플라스틱 라이너 위에 펼친 다음 건조하여 필름을 제조하였다. 이 필름은 투여되거나 실시예 1과 같이 중화제 층과 결합될 수 있다. 또한 제트-밀드 pH 중화제를 아포모르핀을 포함하거나(즉, 활성 아포모르핀 하이드로클로라이드 및 단일층 내부에 고체 제제로서 분산된 중화제에 단일층을 생성함) 또는 중화 층(즉, 이중층 필름 형성)을 포함하는 중화 층에 첨가하는 것을 고려할 수 있다.

[0278]

[0279] **실시예 4: 투과 강화제를 포함하는 투여 제형**

[0280] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 따르면, 0.2 내지 2%(w/w) 투과 강화제는 이중층 필름의 양쪽 층에 선택

적으로 필름 A-H의 어떠한 아포모르핀 층을 포함한다. 투과 강화제는 글리세롤 모노스테아레이트 또는 상술한 어떠한 투과 강화제일 수 있다.

[0281]

[0282] **실시예 5: 투과성 시험**

[0283] 돼지로부터 바로 구강 조직으로 수득하고 점막을 조심스럽게 분리하였다. 약 4 cm^2 사이즈로 준비한 점막은 1.77 cm^2의 유효 확산 영역을 갖는 프란츠 확산 세포의 기증자(donor) 및 수신자(receiver) 챔버 사이에 마운팅하였다. 시험물질 및 대조군에 대한 시험은 4회 실시하였다. 교반용 막대자석을 포함하는 수신자 구획은 1% BSA를 포함하는 pH 7.4의 KRB 버퍼 8 mL로 채웠다. 프란츠 세포는 히팅/스티어링 블록에 두고 400 rpm으로 교반하면서 조직 표면 온도를 32℃로 유지하기 위해 온도를 37℃로 셋팅하였다. 다른 pH에서 제조된 컴파운드 2 mL을 기증자 챔버에 첨가하고 노출된 점막을 완전히 덮었다. 모든 투여 용액은 0.1% 소듐 디아티온산염, 0.2% DMSO 및 5% 프로필렌 글리콜 또는 글리세린을 포함한다. 기증자 구획은 증발을 최소화하기 위해 파라필름으로 덮었다. 수신자 구획에서 2, 60, 90 및 120분에 분취량(aliquot)(~0.5 mL)을 취한 다음, 37℃로 데운 동량의 버퍼로 채웠다. 기증자 분획에서는 0, 60, 90 및 120분에 시료를 채취하였다. 시료는 10% 아스코르브산 0.5 mL(1:1)로 희석하였다. 각 분석물의 농도는 LC -MS/MS를 이용하여 정량화하였다. 전체 시험은 암실에서 황색 불빛 하에 실시하였고, 유리 바이알 및 주사기는 시료 채취를 위해 사용되었다.

[0284] 겉보기 투과 계수(apparent permeability coefficient, Papp)는 유동(flux) 총량 및 대조군의 회복 비율로 계산하였으며, 시험 물질은 다음과 같이 계산하였다:

[0285] Papp = (dCr/dt)× Vr / (A × C0)

[0286] 정규화된 Papp = (dCr/dt)× Vr / (A × (Cd 초기 +Cd 최종)/2)

[0287] 유동 = (dCr/dt)× Vr / (A)

[0288] 회복 비율 = 100 × ((Vr × Cr 최종) + (Vd × Cd final)) / (Vd × C0)

[0289]

[0290] 상기 방정식에서 dC_r/dt는 시간에 대한 누적 수신자 구획 농도의 경사각이다, μM·min-1; A 는 노출된 피부막의 확산 표면 영역이다, 1.77 cm^2; V_r은 수신자 구획의 부피, 8.0 mL; V_d는 기증자 구획의 부피, 2.0 mL; C_r은 누적 수신자 구획 농도, μM; C_0는 배양 0분에서 기증자의 농도, μM; C_{rfinal}는 배양 기간 마지막에 수신자의 농도, μM; $C_{dinitial}$는 배양 기간 시작 단계에서 기증자의 농도(간격), μM. $C_{d\ final}$는 배양 기간 마지막에 기증자의 농도(간격), μM. 그 결과는 아래 표와 같다.

표 23

[0291]

시험한 치료제	Papp
pH 6.4	0.071
pH 6.8	0.054
pH 7.4	0.185
pH 8.0	0.556
pH 8.0 + 1% 글리세린 모노스테아레이트	2.34
pH 8.0 + 1% 마그네슘 스테아레이트	0.3
pH 8.0 + 1% 토코페롤 아세테이트	0.98

[0292] 글리세린 모노스테아레이트 및 토코페롤 아세테이트는 노출된 구강 조직으로 통해 투과능이 현저한 비율로 증가한 반면, 마그네슘 스테아레이트는 투과가 늦다.

[0293]

[0294] **실시예 6: 로피네롤 이중층 필름**

[0295] 이중층 필름은 표 24에 기재된 요소를 포함하는 로피네롤 및 표 25에 기재된 요소를 포함하는 중화 층으로 구성

된다.

[0296] API 층 R1을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 하이프로멜로오스를 천천히 물에 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 다이소듐 EDTA, 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 교반하였다. 아세톤 및 멘톨을 상기 용액에 첨가하고 교반하였다. 로피네롤 하이드로클로라이드를 첨가한 다음 교반하여 불투명한 분산액을 제조하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다.

표 24

[0298]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	38.6792	-	-
아세톤	14.1509	-	-
디소듐 EDTA	0.4643	0.9843	0.4249
로피네롤 HCl	16.3912	34.7494	15.0000
멘톨	2.5050	5.3105	2.2924
글리세린	4.3386	9.1978	3.9703
말트린 M180	19.2072	40.7194	17.5770
수크랄로오스	0.8698	1.8439	0.7959
나트로솔 250 G	1.2332	2.6145	1.1286
나트로솔 250 L	1.2332	2.6145	1.1286
메토셀 E5	0.4584	0.9718	0.4195
총 질량, mg	100.0000	100.0000	43.1662
이론적 고체, %	47.1698	-	-

[0299] 중화제층을 제조하기 위해 하이드록시에틸 셀룰로오스를 물에 천천히 첨가하여 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 피리독신, 다이소듐 EDTA, 글리세린 및 말토덱스트린을 모두 넣은 다음 교반하였다. 아세톤을 상기 용액에 첨가하고 균일하게 될 때 까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다.

표 25

[0300]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	85.8172	-	-
아세톤	1.7129	-	-
피리독신	5.1388	41.2092	10.3023
소듐 메타바이설파이트	0.0370	0.2965	0.0741
다이소듐 EDTA	0.0314	0.2520	0.0630
글리세린	1.0963	8.7913	2.1978
말트린 M180	0.6852	5.4946	1.3736
나트로솔 250 G	2.7407	21.9782	5.4946
나트로솔 250 L	2.7407	21.9782	5.4946
총 질량, mg	100.0000	100.0000	25.0000
이론적 고체, %	12.4699	-	-

[0301] 도파민 아고니스트(로피네롤) 층과 중화제층은 두 층 사이에 에탄올 스프레이를 적용함으로써 붙였다. 두 개의 비활성 지지체 사이에 상기 이중층을 끼워 넣은 다음 오븐에 넣어 건조하였다. 비활성 지지체로부터 건조된 이중층을 제거하고 예정된 사이즈(22 ㎜ × 22 ㎜)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 불투명한 흰색을 나타냈다.

[0302]

[0303] **실시예 7: 자극 시험(일반적인 방법)**

[0304] 1일째에 성년 골든 햄스터(Adult Golden Syrian hamster)(약 8주령, 100 g)를 36 대조군(18/sec) 및 30 시험물질 처리군(15/성별)로 분배하고 마취하였다. 약 1cm^{2}의 왼쪽 볼주머니는 출혈없이 조직 표면층을 제거하기 위해 메스로 긁어냄으로써 제거하였다. 2일째, 시험 물질을 볼주머니가 제거되거나 제거되지 않은 양쪽에 오전 9시, 오후 1시 및 오후 5시에 투여하였다. 시험물질 투여는 총 28일간 지속하였다(즉, 29일째까지). 대조군 동물에는 양쪽 볼주머니에 대조군 필름을 처리하였다. 대조군 필름은 상기 실시예에 기재된 바와 같이 제조하였으나, (i) 어떠한 도파민 아고니스트 없이, (ii) pH 중화제 없이 그리고 (iii) 충분한 산(예컨대, 숙신산, 아세트산 또는 무기산)을 포함하도록 하여 투여 후 3 이하의 pH를 갖도록 하였고 실험동물의 볼주머니에서 용해되도록 하였다. 전신 징후, 몸무게 및 먹이 소비는 매일 기록하였다. 볼을 뒤집어 증류수와 거즈를 이용하여 세척함으로써 음식물을 제거하고 첫 투여에 따른 자극 징후를 1, 2, 3, 4, 8, 14 및 21일 째 측정하고 29일째에 부검하였다. 부검은 2일째: 3 대조군/성별; 5일째:5 대조군 및 5 시험군/성별; 29일째: 5 대조군 및 5 시험군/성별; 43일째: 5 대조군 및 5 시험군/성별로 실시하고 볼주머니의 조직학적 특징 및 총체적인 징후를 평가하였다. 투여에 따른 자극 정도를 각 실험동물에서 모니터링하였다. 볼주머니가 제거된 동물은 치료 시 볼 회복을 관찰할 수 있는 시간동안 모니터링하도록 하였다.

[0305] 본 발명의 조성물은 상술한 시험을 이용하여 규명한 바에 따르면, 무자극(예컨대, 활성 산부가염이 없는 플라시보 제형과 비교하여 동일 또는 그 이상)일 수 있다.

[0306]

[0307] **실시예 8: 아포모르핀 하이드로클로라이드를 포함하는 패키지형 필름의 안정성**

[0308] 필름(실시예 1 참조)은 플라스틱 알루미늄 호일에 개별 포장되었고, 공기 또는 빛의 접촉을 차단하기 위해 열로 봉인하였다. 포장된 필름을 40℃ 이상에 두어 안정성을 시험하였다. 2개월 후, 퀴논-타입 제품의 아포모르핀 산화를 나타내는 청색에서 녹색으로의 색 변화가 필름에서 관찰되었다(Rehse Achives des Pharmazie 1969, 7, 488). 시험결과는 표 26과 같다.

표 26

[0310]

필름	40℃에서 1개월	40℃에서 2개월
A	색없음에서 옅은 베이지색	청색
B	색없음에서 옅은 베이지색	색없음에서 옅은 베이지색
C	색없음에서 옅은 베이지색	색없음에서 옅은 베이지색
D	시험하지 않음	-
E	색없음	옅은 청색
F	시험하지 않음	-
G	색없음	옅은 청색
H	시험하지 않음	-
J	색없음	옅 청색
K	색없음	색없음

[0311] **실시예 9: 조직학 시험**

[0312] 동물(그룹 당 8)에 2시간 간격으로 이중층 필름 J 또는 필름 K(7 mm 디스크, 실시예 1에 따라 제조한 1.1 mg 아포모르핀 하이드로클로라이드)를 3차례 투여하였다. 각 투여 시, 모방 타액을 투여한 후 곧바로 설하 구역에 500 물을 주입하였다. 마지막 투여 후 약 4시간째에 동물을 마취하고 혀와 주변 설하 조직으로 수득하여 곧바로 10% 포르말린으로 고정시켰다. 조직은 파라핀에 포매하여 절단한 다음 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색을 실시하였다. 혀 및 설하 조직의 세 개 섹션은 손질하고 가공하였다. 각 동물로부터 수득하여 현미경으로 관찰하여 투여 위치를 확인한 우측, 중간 및 좌측 섹션을 포함하는 조직학 슬라이드를 준비하였다. 상기 슬라이드를 이용하여 시험하였다.

[0313] 육안으로 확인 가능한 시험 물질에 의해 발생한 변화는 없었다 (즉, 자극에 대한 증거는 없었음). 이중층 시험 스트립의 적용과 관련된 실험군의 모든 슬라이드에서 육안 식별이 가능한 발견은 없었다. 상기 과정에 따

른 스트립의 다양한 용량 적용과 관련된 부분적 자극에 대한 증거는 없었다.

[0314]

[0315] **실시예 10: 임상시험을 위한 이중층 필름 제조**

[0316] 플라시보(필름 M) 및 API(필름 N) 이중층 필름은 임상시험을 위해 아래에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0318] *플라시보 필름(M1)*

[0319] 플라시보 필름은 아포모르핀 없는 이중층 필름으로 제조되었으며 표 27에 기재되어 있는 요소 및 표 28에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함한다.

[0320] 아포모르핀 층 M1은 아세톤, 글리세릴 모노스테아레이트 및 멘톨을 혼합하여 균일하게 될 때까지 교반하고 투명한 용액을 제조하여 준비하였다. 상기 용액에 물을 첨가하여 교반하였다. 하이프로멜로오스를 상기 용액에 천천히 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명한 액체를 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트 및 다이소듐 EDTA 디하이드레이트를 첨가한 다음 균일한 액체가 될 때까지 교반하였다. 하이드록시에틸 셀룰로오스를 상기 용액에 천천히 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 액체를 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명/탁했다.

표 27

[0321]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	60.9548	-	-
아세톤	11.0307	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.5522	1.9710	0.4820
다이소듐 EDTA 디하이드레이트	0.5555	1.9830	0.4849
멘톨	2.3072	8.2357	2.0140
글리세린	1.8994	6.7800	1.6580
글리세릴 모노스테아레이트	0.3343	1.1933	0.2918
말토덱스트린 M180	9.9469	35.5063	8.6829
수크랄로오스	1.4189	5.0647	1.2385
나트로솔 250 L	10.5069	37.5053	9.1717
메토셀 E5	0.4932	1.7606	0.4305
총 질량, mg	100.0000	100.0000	24.4544
이론적 고체, %	28.0145	-	-

표 28

[0323]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	59.1217	-	-
아세톤	10.7182	-	-
피리독신 HCl	2.4449	8.1065	1.6300
소듐 하이드록사이드	0.4886	1.6201	0.3258
소듐 메타바이설파이트	0.5571	1.8471	0.3714
다이소듐 EDTA 디하이드레이트	0.5589	1.8531	0.3726
멘톨	2.3341	7.7390	1.5561
글리세린	1.6712	5.5412	1.1142
글리세릴 모노스테아레이트	0.3180	1.0544	0.2120
말토덱스트린 M180	10.0977	33.4803	6.7320
수크랄로오스	1.3778	4.5684	0.9186
나트로솔 250 L	10.3118	34.1900	6.8747
총 질량, mg	100.0000	100.0000	20.1074

이론적 고체, %	30.1601	-	-

[0324] 중화제층 M2을 제조하기 위해 아세톤, 글리세릴 모노스테아레이트 및 멘톨을 혼합하여 혼합물을 준비하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 물을 첨가한 다음 교반하고, 소듐 하이드록사이드, 피리독신 HCl, 소듐 메타바이설파이트 및 아이소듐 EDTA 디하이드레이트를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하고 투명한 용액을 수득하였다. 하이드록시에틸 셀룰로오스를 상기 용액에 천천히 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하고 투명하고 점성을 갖는 용액을 수득하였다. 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하고 투명하고 점성을 갖는 용액을 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었다. 최종 점성 용액은 분리 플라시보 건조 층(표 27의 필름)에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 이중층은 불활성 지지체로부터 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 외관상 투명/탁했다.

[0326] *필름 N(임상시험을 위한 API 이중층 필름)*

[0327] 필름 N은 표 29에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 아포모르핀층 및 표 30에 기재되어 있는 요소들을 포함하는 중화제층을 포함하는 이중층 필름이다.

[0328] 아포모르핀 층 N1은 아세톤, 글리세릴 모노스테아레이트 및 멘톨을 혼합하여 균일하게 될 때까지 교반하고 투명한 용액을 제조하여 준비하였다. 아포모르핀 하이드로클로라이드(실시예 1에 기재된 스테인리스강 라이너를 포함하는 제트-분쇄기 2 마이크론-마스터 사이클론 디스차지 밀을 사용하여 약 8 μm의 유효 입자 크기를 갖도록 밀링)를 첨가하여 교반하고 불투명한 분산액을 제조하였다. 물을 첨가하여 교반한 다음, 이 용액에 하이프로멜로오스를 천천히 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 소듐 메타바이설파이트 및 다이소듐 EDTA 디하이드레이트을 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하고, 이 용액에 하이드록시에틸 셀룰로오스를 천천히 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 용액을 수득하였다. 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하여 투명하고 점성을 갖는 용액을 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었고, 불활성 지지체에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 층은 외관상 투명/탁했다.

표 29

[0329]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg
물	58.6167	-	-
아세톤	10.6170	-	-
소듐 메타바이설파이트	0.5322	1.7297	0.4230
다이소듐 EDTA 디하이드레이트	0.5325	1.7309	0.4233
아포모르핀 HCl	3.7743	12.2677	3.0000
멘톨	2.2274	7.2397	1.7704
글리세린	1.8489	6.0096	1.4696
글리세릴 모노스테아레이트	0.3171	1.0306	0.2520
말토덱스트린 M180	9.5753	31.1228	7.6109
수크랄로오스	1.3674	4.4444	1.0869
나트로솔 250 L	10.1139	32.8735	8.0390
메토셀 E5	0.4772	1.5511	0.3793
총 질량, mg	100.0000	100.0000	24.4544
이론적 고체, %	30.7662	-	-

표 30

[0330]

-	대량 용액	건조 필름	건조 필름
구성요소	mg/100 mg	mg/100 mg	mg

물	59.1217	-	-
아세톤	10.7182	-	-
피리독신 HCl	2.4449	8.1065	1.6300
소듐 하이드록사이드	0.4886	1.6201	0.3258
소듐 메타바이설파이트	0.5571	1.8471	0.3714
다이소듐 EDTA 디하이드레이트	0.5589	1.8531	0.3726
멘톨	2.3341	7.7390	1.5561
글리세린	1.6712	5.5412	1.1142
글리세릴 모노스테아레이트	0.3180	1.0544	0.2120
말토덱스트린 M180	10.0977	33.4803	6.7320
수크랄로오스	1.3778	4.5684	0.9186
나트로솔 250 L	10.3118	34.1900	6.8747
총 질량, mg	100.0000	100.0000	20.1074
이론적 고체, %	30.1601	-	-

[0331] 중화제층 O2는 아세톤, 글리세릴 모노스테아레이트 및 멘톨을 혼합하여 균일하게 될 때까지 교반하고 투명한 용액을 제조하여 준비하였다. 물을 첨가한 다음 교반하고, 소듐 하이드록사이드, 피리독신 HCl, 소듐 메타바이설파이트 및 아이소듐 EDTA 디하이드레이트를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하고 투명한 용액을 수득하였다. 하이드록시에틸 셀룰로오스를 상기 용액에 천천히 첨가하고 균일하게 될 때까지 교반하고 투명하고 점성을 갖는 용액을 수득하였다. 글리세린, 말토덱스트린 및 수크랄로오스를 첨가한 다음 균일하게 될 때까지 교반하고 투명하고 점성을 갖는 용액을 수득하였다. 최종 혼합물은 공기 방울을 제거하기 위해 진공상태에 두었다. 최종 점성 용액은 불활성 지지체에 대해 건조층(표 29의 필름)을 포함하는 분리 아포모르핀 HCl 건조층에 부어 균일층을 만든 다음 오븐에서 건조하였다. 건조된 이중층은 불활성 지지체로부터 제거하고 예정된 사이즈(22 mm × 22 mm)의 단위투여 필름으로 절단한 다음, 각각 호일 주머니에 넣어 포장하였다. 건조된 이중층 필름은 외관상 투명/탁했다.

[0332] 3 mg, 22 mm × 22 mm 단위를 밀리Q 물 10 mL에 넣고 교반용 막대를 이용하여 교반하면 pH는 4.5 내지 6.5가 된다.

[0333]

[0334] **실시예 11: 임상 1상**

[0335] 15명의 건강한 개체를 대상으로 단일 투여 약물 동력학, 안전성 및 교차 디자인에서 필름 N의 단일 투여에 대한 내약성(tolerability)을 평가하기 위해 단일 센터 임상 1상을 디자인 하였다. 15명의 건강한 남성 지원자들에게 3일간 항구토제(10 mg 돔페리돈)를 투여하였다. 첫째 날, 12명에게 필름 N 제형의 3 mg 아포모르핀 하이드로클로라이드를 약물 층이 아래를 향하도록 하여 구강 아래쪽에 투여하였다. 3명에게는 플라시보 필름 M을 투여하였다. 혈액 샘플(5 mL)은 모든 대상자로부터 투여 전과 투여 후 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 분째에 채취하였다. 혈액은 바로 원심분리하여 혈장을 분리한 다음 드라이 아이스에 보관하였다.

[0336] 24시간의 휴약기 후에 같은 개체에게 같은 시험 물질을 혀의 윗부분을 향하여 약물층이 위치하도록 구강 바닥에 두 번째로 투여하였다. 평가에는 PK 결정 및 부분 내성이 포함된다.

[0337] 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.

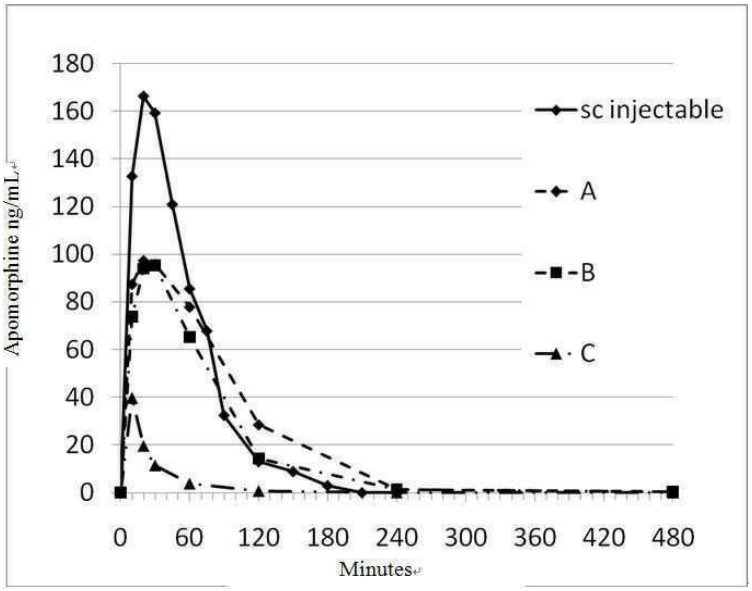
[0338] 본 발명은 특정 구현예와 관련하여 기재되어 있으나, 다른 변형예들이 가능하고, 본 출원은 본 발명의 원리를 따르는 발명의 변형, 용도 또는 적용을 포괄하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 공지 또는 관습적 기술의 범위 내에 속하는 본 출원 개시 사항에서 벗어난 발명을 포괄하고, 상술한 본 발명의 필수적 특징에 적용될 수 있으며, 하기의 특허청구범위에 따른다는 것은 당업계에 잘 인식되어 있다.

[0339] 본 출원의 청구항은 2010년 12월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 61/423,858 및 2011년 5월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 61/483,864에 우선권을 두며, 각각의 출원은 참조로 포함된다.

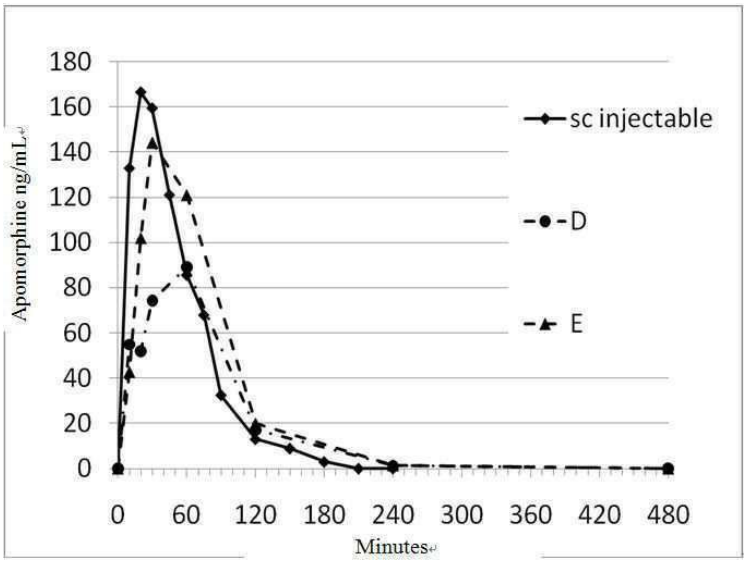
[0340] 다른 구현예들은 청구항 내에 포함된다.

도면

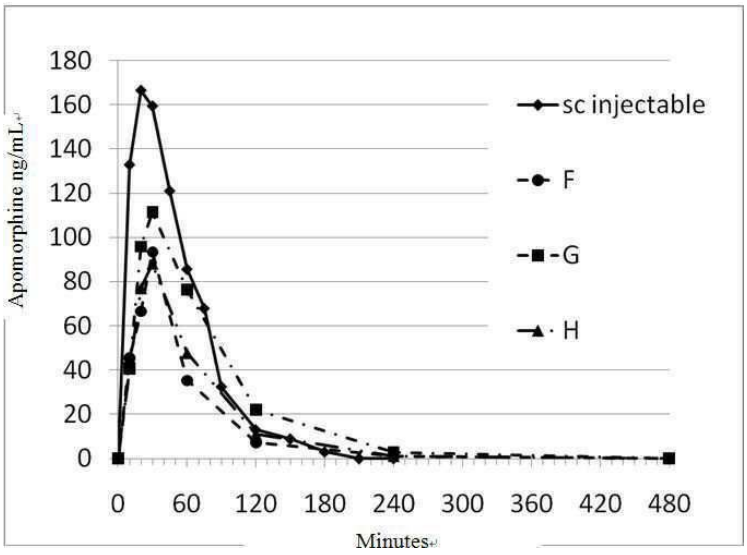
도면1


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Apomorphine ng/mL
0
60
120
180
240
300
360
420
480
Minutes
sc injectable
A
B
C

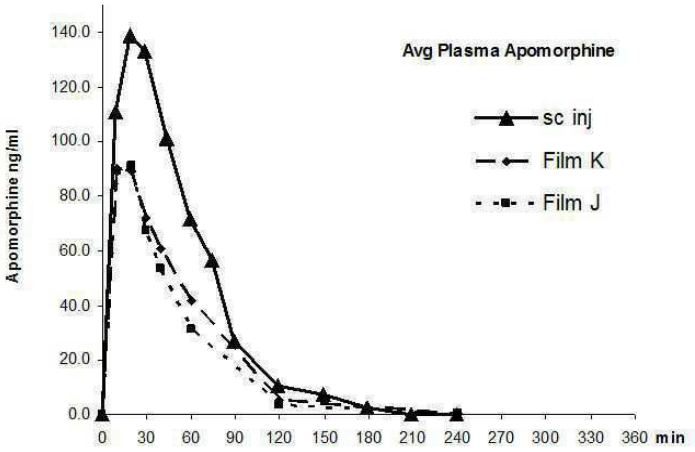
도면2


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Apomorphine ng/mL
0
60
120
180
240
300
360
420
480
Minutes
sc injectable
D
E

도면3


180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Apomorphine ng/mL
0
60
120
180
240
300
360
420
480
Minutes
sc injectable
F
G
H

도면4


Avg Plasma Apomorphine
Apomorphine ng/ml
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
min
sc inj
Film K
Film J