



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0104986
(43) 공개일자 2014년08월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7018143(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년02월16일
심사청구일자 2014년07월29일
- (62) 원출원 특허 10-2013-7025409
원출원일자(국제) 2005년02월16일
심사청구일자 2013년10월28일
- (85) 번역문제출일자 2014년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/005021
(87) 국제공개번호 WO 2005/079761
국제공개일자 2005년09월01일
- (30) 우선권주장
60/598,629 2004년08월03일 미국(US)
60/608,957 2004년02월17일 미국(US)
- (71) 출원인
트랜스셉트 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94804 포트 리치몬드 수우트
110 더블유. 커팅 블레바드 1003
- (72) 발명자
상 니크힐레쉬 엔.
미국 캘리포니아주 94941 밀 벨리 셀터 베이 애비
뉴 1220
- (74) 대리인
김진희, 김성기

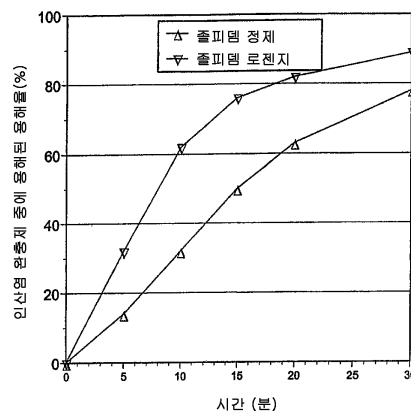
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 신규 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명의 조성물에서 완충제 시스템은 타액의 pH를 약 7.8 초과와 pH로 상승시켜 이온화된 상태에서 이온화되지 않은 형태로 수면제를 실질적으로 완전히 전환 시키는 것을 용이하게 한다. 그 결과, 수면제의 복용량은 놀라울게도 낮은 피검자 간의 다양성으로 구강 점막에 의해 신속하고 효율적으로 흡수된다. 더욱이, 구강 점막을 가로지르는 수면제의 전달은 약물의 간 일차 통과 대사를 유리하게 우회하고 위장관 내에서 약물의 효소 분해를 방지한다. 불면증과 같은 수면 장애의 치료를 위한 본 발명의 조성물을 사용하기 위한 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

1 mg~5 mg의 졸피뎀;

탄산염 완충제; 및 중탄산염 완충제를 포함하고, 상기 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 탄산염 : 중탄산염의 중량비가 1 : 1 ~ 1 : 10이며, 졸피뎀이 개체의 구강 점막을 가로지르면서 전달되는 불면증 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 고체인 것인 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 투여 후 고체 약학 조성물의 75 % 이상이 10 분 이하 이내에 구강 안에서 용해되는 것인 약학 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 결합제 및 붕해제를 더 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 투여 후 10분 이하 이내에 개체의 구강 안에서 용해되는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 투여 후 1~3분 이내에 구강 안에서 용해되는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, 투여 후 2~3분 이내에 개체의 구강 안에서 용해되는 것인 약학 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, 설하 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 구강 점막은 설하 점막, 협측 점막, 잇몸 점막, 구개 점막, 및 입술안(lining of the lips)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 졸피뎀의 평균 최대 혈장 농도가 30분 이내에 20~ 100 ng/ml으로 생성되는 것인 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 치료학적 유효량의 졸피뎀이 30분 이내에 혈류로 유입되는 것인 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 탄산염 : 중탄산염 중량비가 1 : 1~ 1 : 5인 것인 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 탄산염 : 중탄산염 중량비가 1 : 1~ 1 : 2인 것인 약학 조성물.

청구항 14

제2항에 있어서, 로젠지인 것인 약학 조성물.

청구항 15

제2항에 있어서, 정제인 것인 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 개체 타액의 pH를 7.8보다 높은 pH로 상승시키는 것인 약학 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 개체 타액의 초기 pH와는 무관하게 7.8 보다 높은 pH로 상승시키는 것인 약학 조성물.

청구항 18

1 mg ~ 5 mg의 졸피뎀;

탄산염 완충제; 및

중탄산염 완충제를 포함하고,

상기 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 탄산염 : 중탄산염의 중량비가 1 : 1 ~ 1 : 10인 약학 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 고체인 것인 약학 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 탄산염 : 중탄산염 중량비가 1 : 1 ~ 1 : 5인 것인 약학 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서, 탄산염 완충제 및 중탄산염 완충제는 탄산염 : 중탄산염 중량비가 1 : 1 ~ 1 : 2인 것인 약학 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 결합제 및 붕해제를 더 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 23

제19항에 있어서, 로젠지인 것인 약학 조성물.

청구항 24

제19항에 있어서, 정제인 것인 약학 조성물.

청구항 25

제18항에 있어서, 탄산염 완충제는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산암모늄, 및 탄산마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 26

제18항에 있어서, 중탄산염 완충제는 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산칼슘, 중탄산암모늄, 및 중탄산마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 27

제18항에 있어서, 중탄산염 완충제는 건조제 피복된 중탄산나트륨인 것인 약학 조성물.

명세서

배경 기술

- [0001] 불면증은 잠들게 하거나 또는 잠을 유지하는 사람의 능력에 영향을 주는 상태이다. 그것은 가장 통상적인 수면 장애이며, 매해 수백만의 미국인들에게 영향을 준다. 단시간 작용, 중간 작용, 또는 장시간 작용하는 수면제로써 유용한 벤조디아제핀은 불면증의 치료에 유용한 것으로 입증되었다. 이들 벤조디아제핀은 벤조디아제핀₁(오메가₁) 및 벤조디아제핀₂(오메가₂) 수용체에 비선택적으로 결합하는 것으로 여겨졌다. 이러한 비선택적 결합은 벤조디아제핀 화합물을 수면제로써 사용하는 것과 연관된 잠재적인 문제점 중의 일부에 책임이 있을 수 있다. 예를 들어, 몇몇 벤조디아제핀은 기억, 인식, 및 정신 운동 기능과 저축되는 것으로 여겨진다. 게다가, 변경된 수면 구조, 반동성 불면증, 숙취 효과(hangover effect), 및 잠재적인 남용과 관련된 문제점은 벤조디아제핀의 사용과 함께 보고되어 왔다.
- [0002] 선택적인 벤조디아제핀₁ 수용체 아고니스트(agonist)는 개발되고 연구되어 왔다. 예를 들어, 졸피뎀(암비엔[®](Ambien[®]); Searle and Co.) 및 잘레플론(소나타[®](Sonata[®]); Wyeth-Ayerst Co.)은 벤조디아제핀(BZ₁) 수용체에 선택적으로 결합하는 것으로 여겨지는 벤조디아제핀이 아닌 진정제로 여겨졌다. 졸피뎀, 이미다조피리딘은 수면잠복기 감소, 수면 시간 증가, 및 야간에 깨어있음을 감소시키는 것으로 설명되어 왔다. 게다가, 졸피뎀은 III 단계 및 IV 단계 수면을 유지하고 REM(급속 안구 운동)수면을 덜 중단시키는 결과를 초래한다고 알려져 왔다. 잘레플론은 피라졸로피리미딘 유도체이며, 이것은 또한 수면제로써 유용하다고 입증되었다. 그러나, 졸피뎀 및 잘레플론은 모두 수성 매질에서 난용성이다.
- [0003] 전형적으로, 이들 수면제는 예를 들어 연하되는(swallowed) 정제 또는 캡슐로써 제형화된 경구 투약으로써 전달된다. 경구 투여는 그러나, 간 일차 통과 대사 동안, GI 관 내에서 효소 분해 동안, 및 흡수하는 동안 약물의 손실과 같은 여러 단점을 갖는다. 이들 약물은 약물 반응에서 다양성을 증진시킬 뿐만 아니라, 더 큰 초기 복용량으로 약제가 주어질 필요가 종종 있다. 게다가, 약물이 혈류로 들어가기 위해 위장계를 통해 통과해야 하기 때문에, 치료 효과에 도달하는 시간이 전형적으로 약 45 분 이상으로 상당히 길어질 수 있다.
- [0004] 따라서, 약물 투여의 다른 경로가 점막을 통과하여 운송하는 것을 포함하는 것이 연구되고 있다. 다양한 점막(예컨대, 구강, 직장, 질, 눈, 코, 등)에서, 구강 내의 점막을 통한 약물 전달은 환자에 의해 가장 용이하게 견딜 수 있는 것처럼 보인다. 통상의 경구 투여가 갖는 문제점을 방지하기 위해, 구강의 점막을 통한 약물 전달은 구강 점막 자체의 성질로 인해 특성의 다른 장점을 갖는다. 예를 들어, 구강의 점막은 혈관이 풍부하고 림프 배액(lymphatic drainage) 부위로 잘 공급되어있다.
- [0005] 일반적으로, 구강의 점막은 5 개의 주요 영역으로 분할될 수 있다: 입의 기저부(설하), 볼(협측), 치은(잇몸), 입 천장(구개), 및 입술안(lining of the lips). 이들 영역은 이들의 해부학적 구조, 약물 투과성, 및 약물에 대한 생리적인 반응에 대하여 서로 다르다. 예를 들어, 투과성의 점에서, 설하는 협측(buccal)보다 더 투과성이며, 이것은 구개 보다 더 투과성이다. 이러한 투과성은 일반적으로 이들 막의 상대적인 두께 및 케라틴화도에 의거하는데, 설하 점막은 상대적으로 얇고 케라틴화되지 않았으며, 협측 점막은 더 두꺼우며 케라틴화되지 않았고, 구개 점막은 중간 두께이지만 케라틴화 되었다.
- [0006] 여러가지 점막의 투과성의 차이 이외에도, 약물 전달의 정도는 또한 운반될 약물의 성질에 의해 영향을 받는다. 점막을 통해 통과하는 분자의 능력은 다른 요인들 중에서 그의 크기, 그의 지질 용해성, 이온화된 정도에 의존한다.
- [0007] 약물이 이온화되는 정도는 점막을 가로지르는 약물 전달에 대하여 더 연구되어 왔다. 이온화도는 해리 상수(pKa) 및 분자 주위의 환경의 pH에 의존된다. 그의 이온화되지 않은 형태에서, 약물은 충분히 지방친화성이어서 수동적 확산을 통해 막을 가로지른다. 사실상, pH 분배 가정(partition hypothesis)에 따라, 오로지 이온화되지 않고, 비 극성인 약물이 지질 막을 투과할 것이다.
- [0008] 평행에서, 이온화되지 않은 형태의 약물의 농도는 막의 양측에서와 동일하다. 농도 구배가 수동적 확산을 추진함에 따라, 이온화되지 않은 형태의 약물의 백분율의 증가는 상응하는 약물의 경점막(transmucosal) 흡수를 증

진한다. 막을 가로지르는 최대 흡수는 약물이 그의 이온화되지 않은 형태로 100%일때 일어나는 것으로 여겨진다. 유사하게, 막을 가로지르는 흡수는 이온화의 정도가 증가함에 따라 감소한다. 따라서, 타액의 pH를 변경함으로써 구강의 점막을 가로지르는 약물 흡수의 정도에 영향을 줄 수 있다.

[0009] 공지의 경점막 투약 제형의 일부는 타액 및 협측 점막 주위의 조직의 pH를 변화시키기 위한 단일 완충제의 사용을 포함한다. 그러나, 이들 단일 완충제는 전형적으로 산 또는 염기와 반응하여 사용자의 타액의 초기 pH에 의존되는 최종 pH를 야기한다. 최종 pH를 얻기 위해 사용된 완충제는 상당한 다양성을 초래하는 사용자의 초기 pH에 의존된다. 이온화 정도, 및 따라서, 점막을 가로지르는 흡수의 정도는 어떠한 종류의 정확도로도 예측할 수 없다. 이것은 정확한 투여량, 환자 반응의 다양성을 최소화하고, 규제 당국에 약물 탑재의 일관성을 검증받을 때, 이것은 중요한 문제를 내포할 수 있다. 게다가, 단일 완충제는 전형적으로 최적 흡수를 위한 기간에 걸쳐 주어진 pH를 유지할 수 없다. 당업계의 다른 사람들이 하나 초과 완충제의 사용을 개시하였지만, 상술한 이들 문제는 가외의 완충제의 아랑곳하지 않는 첨가에 의해 용이하게 치유되지 않으며, 이것은 구강의 점막에 안전하지 않으며 비가역적인 손상을 야기할 수 있다. 이와 같이 하여, 경점막 흡수를 증진하기 위해 초기 pH에 독립적인 최종 pH를 달성하고 유지할 수 있는 완충제 시스템은 지금까지 설명되어 지지 않고 있다.

[0010] 유사하게, 구강 점막을 가로지르는 실질적으로 완전한 약물 투여의 신속한 전달을 생성하기 위해 중요한, 가장 짧은 시간 내에 이온화된 형태의 약물을 이온화되지 않은 형태의 약물로 실질적으로 완전히 전환 시키도록 촉진하는 완충제 시스템은 지금까지 설명되어 지지 않고 있다. 이전의 투약 제형은 약물이 그의 담체로부터 방출되는 속도의 다양성으로 인해, 약물 전달에서 상당한 다양성을 초래하였다. 즉, 상술한 츄잉검 또는 로젠지에서 약물 방출의 속도는 사용자의 저작(chewing) 또는 빨아드리는 속도에 상당히 의존되었다. 사용자 간의 이들 속도의 다양성은 체순환에 들어가게될 약물의 최종 양을 예측하는 능력을 더 악화시킨다. 게다가, 담체로부터 약물 방출의 속도는 이들로부터 방출될 약물의 능력에 더 의존한다. 종종, 담체(예컨대, 겔 베이스)는 약물에 강하게 부착되어 흡수할 수 없는 약물의 부분을 만든다.

[0011] 따라서, 안전하고 안정한 방식으로 제제의 흡수를 용이하게 하는 완충제 시스템을 갖는 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 위한 기술이 필요하다. 유사하게, 초기 pH에 독립적으로 최종 pH를 생성하고, 주어진 기간 동안 최종 pH를 유지하는 완충제 시스템을 갖는 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 위한 기술이 필요하다. 게다가, 이온화된 형태에서 이온화되지 않은 형태로 수면제를 실질적으로 완전히 전환시키도록 신속하게 촉진할 수 있는 조성물이 당업계에서 필요하다. 본 발명은 이들 및 다른 요구를 만족한다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 졸피뎀 타르트레이트에 대한 pH 및 막 투과성 간의 관계를 나타내는 막대 그래프이다.
 도 2는 본 발명의 신속 용해정 및 졸피뎀 로젠지에 대한 평균 용해 프로필을 나타낸다.
 도 3은 2분 이내의 시간에서 제제 A(졸피뎀 설하 분말 정제)에 대한 각 환자의 시간 경과에 따른 혈장 농도를 나타낸다.
 도 4는 5분 이내의 시간에서 제제 A에 대한 시간 경과에 따른 각 환자의 혈장 농도를 나타낸다.
 도 5는 10분 이내의 시간에서 제제 A에 대한 각 환자의 시간 경과에 따른 혈장 농도를 나타낸다.
 도 6은 3 가지 상이한 시간에서의 제제 A 및 문헌에서 수득된 제제 B(PO 암비엔®)에 대한 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도를 나타낸다.
 도 7은 2분 및 5분의 이내의 시간에서 모든 환자의 자료 또는 환자 3, 6, 및 7로부터의 자료를 제외한 자료를 이용하여 제제 A에 대한 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도를 나타낸다.
 도 8은 도 4에서 나타난 첫 번째 90분의 확대도이다.
 도 9는 2 및 5분 이내의 시간에서 제제 C(SL 정제) 및 제제 B에 대한 시간 경과에 따른 대표적인 혈장 농도를 나타낸다.
 도 10은 2 및 5분 이내의 시간에서 제제 D(FS 정제) 및 제제 B에 대한 시간 경과에 따른 대표적인 혈장 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0014] 본 출원은 미국 가출원으로 전환된 2004년 2월 17일자 출원된 미국 출원 제10/783,118호, 및 2004년 8월 3일 출원된 미국 가출원 제60/598,629호의 우선권을 청구하고 이들 각각은 여기에서 참고로 그 자체를 모든 목적을 위해 혼입하였다.
- [0015] 발명의 간략한 요약
- [0016] 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제를 전달하기 위한 신규 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명의 조성물에서 완충제 시스템은 타액의 pH를 약 7.8 초과로 상승시키므로, 이온화된 형태에서 이온화되지 않은 형태로 수면제를 실질적으로 완전히 전환하도록 촉진한다. 그 결과, 수면제의 투약은 놀라움게도 낮은 피검자간의 다양성(예컨대, 동일 환자의 위를 가로지르는 흡수보다 더 낮은 다양성)으로 구강 점막에 의해 신속하고 효율적으로 흡수된다. 더욱이, 구강 점막을 가로지르는 수면제의 전달은 유리하게는 약물의 간 일차 통과 대사를 우회하고 위장관 내의 약물의 효소 분해를 방지한다. 불면증과 같은 수면 장애를 치료하기 위한 본 발명의 조성물을 사용하는 방법이 또한 제공된다.
- [0017] 이와 같이 하여, 한 양상에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 고체 조성물을 제공하는 것으로서, 상기 조성물은
- [0018] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0019] (b) 입에 투여 후 약 5 분 이내에 완전한 협측(buccal) 또는 설하 분해를 제공하는 담체; 및
- [0020] (c) 탄산염 및 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템
- [0021] 을 포함하며, 상기 2원 완충제 시스템은 타액의 출발 pH와 상관없이 타액의 pH를 약 7.8보다 높은 pH까지 상승시킨다.
- [0022] 또 다른 양상에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하는 것으로서, 상기 조성물은
- [0023] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0024] (b) 담체; 및
- [0025] (c) 탄산염 또는 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템
- [0026] 을 포함하며, 상기 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 출발 pH와 상관없이 타액의 pH를 약 7.8보다 높은 pH까지 상승시킨다.
- [0027] 여전히, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 상기 조성물은
- [0028] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0029] (b) 담체; 및
- [0030] (c) 탄산염 또는 중탄산염 및 제2 완충제를 포함하는 2원 완충제 시스템
- [0031] 을 포함하며, 상기 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH와 상관없이 타액의 pH를 약 7.8보다 높은 pH까지 상승시킨다.
- [0032] 여전히, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 상기 조성물은
- [0033] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0034] (b) 담체; 및
- [0035] (c) 금속 산화물 및 구연산염, 인산염, 및 붕산염을 포함하는 2원 완충제 시스템
- [0036] 을 포함하며, 상기 2원 완충제 시스템은 타액의 출발 pH와 상관없이 타액의 pH를 약 7.8보다 높은 pH까지 상승

시킨다.

- [0037] 추가의 양상에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 상기 조성물은
- [0038] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0039] (b) 담체; 및
- [0040] (c) 탄산염, 중탄산염, 및 제3 완충제를 포함하는 3원 완충제 시스템을
- [0041] 을 포함하며, 상기 3원 완충제 시스템은 타액의 출발 pH와 상관없이 타액의 pH를 약 7.8보다 높은 pH까지 상승시킨다.
- [0042] 추가의 양상에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 상기 조성물은
- [0043] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0044] (b) 담체; 및
- [0045] (c) 탄산염 또는 중탄산염 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 및 붕산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 2 이상의 완충제를 포함하는 완충제 시스템을
- [0046] 을 포함하며, 상기 완충제 시스템은 타액의 출발 pH와 상관없이 타액의 pH를 약 7.8보다 높은 pH까지 상승시킨다.
- [0047] 여전히 또 다른 양상에서, 본 발명은 수면 장애의 치료가 필요한 환자의 수면 장애 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0048] 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제; 담체; 및 탄산염 및 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템을 포함하는 치료적 유효량의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 2원 완충제 시스템은 타액의 출발 pH와 상관없이 타액의 pH를 약 7.8보다 높은 pH까지 상승시킨다.
- [0049] 본 발명의 다른 목적, 특징, 및 장점은 하기의 상세한 설명 및 도면으로부터 당업자에게 명백해 질 것이다.

[0050] I. 정의

- [0051] 여기에서 사용된 바와 같이, 하기 용어는 이들에 대하여 다른 특별한 언급이 없다면 기술된 의미를 갖는다.
- [0052] 용어 "수면 장애"는, 제한함이 없이, 기능부전성 수면 메커니즘, 수면 동안 생리적 기능의 이상, 생물 시계의 이상, 및 수면 과정에서의 외인성 요인에 의해 유발된 수면 장애를 포함하는 많은 요인으로부터 발생하는 수면의 방해 패턴을 의미한다. 특히, 용어는 불면증(예컨대, 일시적, 단기간, 및 만성), 수면 위상 지연 증후군(delayed sleep phase syndrome), 수면제 의존 수면 장애, 및 자극제 의존 수면 장애와 같은 수면 지속성(staying asleep) 및/또는 잠들기(falling asleep)의 어려움과 관련된 질환; 수면 무호흡, 발작 수면, 폐쇄 수면 무호흡, 중추성 수면 무호흡, 특별 과다수면, 호흡근 유약 관련 수면 장애(respiratory muscle weakness-associated sleep disorder)와 관련된 깨어있는 상태의 어려움(difficulties in staying awake)과 관련된 장애; 수면상태 인지왜곡, 교대 근무 수면 장애, 만성 비행 시차 증후군, 및 불규칙 수면-각성 증후군(irregular sleep-wake syndrome)과 같은 규칙적인 수면 계획 준수의 어려움과 관련된 장애; 수면 공포증(즉, 사건 수면) 및 몽유증(즉, somnambulism)과 같은 이상 행위와 관련된 장애; 및 수면 이갈이, 섬유근육통(fibromyalgia), 및 악몽과 같은 기타 장애를 포함한다.
- [0053] 용어 "불면증"은 제한함이 없이, 잠들기의 어려움, 수면 지속의 어려움, 간헐적인 깨어있음, 및/또는 너무 일찍 잠에서 깨어남을 포함하는 증상에 의해 특징 지우지는 수면 장애를 의미한다. 용어는 또한 예컨대 졸음, 불안, 손상된 집중력, 손상된 기억력, 및 화를 잘냄과 같은 주간 증상을 포함한다. 본 발명의 조성물로 치료하기에 적당한 불면증의 형태는, 제한함이 없이, 일시적, 단기간, 및 만성 불면증을 포함한다. 용어 "일시적 불면증"은 몇일 밤 동안 지속하는 불면증을 의미한다. 용어 "단기간 불면증"은 약 2 내지 약 4주 동안 지속하는 불면증을 의미한다. "만성 불면증"은 적어도 한 달 동안 지속하는 것을 의미한다.

- [0054] 여기에서 호환적으로 사용된 용어 "치료제" 및 "약물"은 약제학적, 약리학적, 생리학적, 또는 치료적 효과를 갖는 물질을 의미한다. 바람직하게는, 치료제 또는 약물은 수면제이다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 수면제는, 제한함이 없이, 졸피뎀 또는 알피뎀과 같은 이미다조피리딘 화합물; 조페클론과 같은 디히드로피롤로피라진 화합물; 잘레플론 또는 인디플론과 같은 피라졸로피리미딘 화합물; 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이의 조합물을 포함한다. 특히 바람직한 구현 예에서, 수면제는 모든 적당한 형태의 졸피뎀이다.
- [0055] 용어 "치료적 유효량"은 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 효과를 달성할 수 있는 수면제의 양을 의미한다. 예를 들어, 수면제의 치료적 유효량은 수면 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 예방 또는 경감할 수 있는 양일 수 있다.
- [0056] 용어 "생물학적 이용 가능성"은 체내의 치료 부위로 약물이 흡수되거나 또는 유용하게 되는 비율 및/또는 정도를 의미한다.
- [0057] 용어 "붕해(disintegration)" 및 "용해(dissolution)"는 액체 형태로의 본 발명의 고체 투약 제형의 감소를 의미하는 것으로 여기에서 호환적으로 사용된다. 특히 더, 고체 투약 제형의 완전한 붕해 또는 용해는 투여 후 적당한 기간, 예컨대 5분 이하에서 입에 잔존하는 고체 투약 제형의 약 25 중량% 미만을 의미한다. 고체 투약 제형의 붕해 프로필을 결정하기 위해 당업계에 공지된 적당한 방법은 예를 들어 미국 약전(United States Pharmacopeia(USP)) 붕해 시험을 포함한다. 고체 투약 제형의 용해 프로필을 결정하기 위한 적당한 당업계의 공지 방법은 예를 들어 USP<711> Apparatus 1 또는 USP<711> Apparatus2 와 같은 USP 용해 시험을 포함한다.
- [0058] 따라서, 여기에서 사용된 구 "이온화된 상태에서 이온화되지 않은 형태"의 수면제의 실질적으로 완전한 전환"은 이온화된 상태에서 이온화되지 않은 형태"의 수면제의 약 50% 초과 전환을 의미한다. 예를 들어, 완충제 시스템은 이온화된 상태에서 이온화되지 않은 형태"의 수면제의 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 전환이 유리할 수 있다. 몇몇 구현 예에서, 전환은 투여 후 약 10분 내에 일어난다.
- [0059] 용어 "다양성(variability)"은 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})에 대하여 상대표준편차(RSD)의 백분율로 환산한 피검자간 다양성을 의미한다. 그중에서도 특히, 본 발명의 조성물은 암비엔® 정제와 같은 상업용 경구 정제에 대하여 약 27% 대 약 45%의 C_{max} 에 대한 RSD를 갖는다. 더욱이, 본 발명의 조성물은 암비엔® 정제와 같은 상업용 경구 정제에 대하여 약 50% 대 약 100%의 T_{max} 에 대한 RSD를 갖는다.
- [0060] 용어 "투여"는 본 발명의 조성물을 구강의 점막(즉, 구강 점막)에 투여하는 것을 의미한다. 구강 점막 내의 적당한 투여 부위의 예로는, 제한함이 없이, 입의 기저부의 점막(설하 점막), 볼(협측 점막), 치은(잇몸 점막), 입 천장(구개 점막), 및 입술안(lining of the lips), 및 이들의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 설하 점막, 협측 점막, 또는 이들의 조합으로 투여된다.
- [0061] **II. 일반**
- [0062] 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 신규 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명의 조성물 내에서 완충제 시스템은 타액의 pH를 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시키며, 이에 따라 이온화된 상태에서 이온화되지 않은 형태로 수면제를 실질적으로 완전히 전환시키는 것을 용이하게 한다. 그 결과, 수면제의 복용량은 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})의 점에서 보면 놀라움게도 낮은 피검자간 다양성으로 구강 점막에 의해 신속하고 효율적으로 흡수된다. 더욱이, 구강 점막을 가로지르는 수면제의 전달은 유리하게는 약물의 간 일차 통과 대사를 우회하고 위장관 내의 약물의 효소 분해를 방지하여, 경구(예컨대, 정제) 투여를 위한 전통적인 투약 제형에 비교하여 수면제의 생물학적 이용 가능성이 증진되며 치료 작용의 착수 시간을 감소시키는 결과를 초래한다. 다양한 종류의 불면증과 같은 수면 장애의 치료를 위한 본 발명의 조성물을 사용하기 위한 방법이 또한 제공된다.
- [0063] 본 발명은 여기에서 기술된 완충제 시스템을 함유하는 졸피뎀 조성물의 설하 전달이 암비엔® 정제와 같은 상용의 경구 정제 및 졸피뎀 플래쉬더즈(zolpidem FlashDose)® 정제(Biovail Technologies Ltd.; 첸틸리, 버지니아주)와 같은 협측 정제에 대하여 관측되는 것보다 훨씬 뛰어난 치료제의 증진된 생물학적 이용 가능성 및 치료 작용의 감소된 착수 시간을 제공한다는 놀라운 발견을 기초로 한다. 사실상, 여기에서 기술된 신속하게 붕해하는 졸피뎀 고체 투약 제형이 신속하게 흡수되는 것을 제공하고, 졸피뎀의 생물학적 이용 가능성의 상당한 증가가 관측되었다는 기대는 직관에 반하는 것이었다. 그 결과, 본 발명의 조성물에서 졸피뎀은 실질적으로 단시간

내에 및 상용 정제 조성물 중의 졸피렘보다 실질적으로 더 높은 농도에서 체순환에 도달된다. 따라서, 본 발명의 졸피렘 조성물은 치료 작용의 착수 시간을 감소시키고, 수면을 유지하며(예컨대, 전체 수면 시간, 수면에서 깨어남의 수), 수면의 질을 향상시키고, 식품의 효과를 제거하며, 모든 숙취 잔류 효과(morning-after residual effects)의 감소에서 상용의 정제 조성물보다 더 우수하다.

[0064] III 구현예의 기술

[0065] 한 구현 예에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 고체 조성물을 제공하며, 그 조성물은:

[0066] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;

[0067] (b) 입에 투여 후 약 5 분 이내에 완전한 협착 또는 설하 봉해를 제공하는 담체; 및

[0068] (c) 탄산염 및 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템을 포함하며,

[0069] 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시킨다.

[0070] 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 8.5 보다 큰 pH로 상승시킨다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 9 보다 큰 pH(예컨대, 약 9-11)로 올린다. 한 구현 예에서, 이미다조피리딘 수면제는 졸피렘 및 알피렘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 이미다조피리딘 수면제는 졸피렘이다. 임의의 형태의 졸피렘이 여기에서 기술된 조성물의 사용에 적당하다, 예를 들어, 졸피렘의 염 형태(예컨대, 졸피렘 타르트레이트), 졸피렘의 유리 염기 형태, 또는 그의 혼합물. 다른 구현 예에서, 디히드로피롤로피라진 수면제는 조페클론이다. 여전히 다른 구현 예에서, 피라졸로피리미딘 수면제는 잘레플론 및 인디플론으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0071] 특정 예에서, 담체는 투여후 약 2분 이내에 완전한 협착 또는 설하 봉해를 제공한다. 다른 특정 예에서, 담체는 투여후 약 5 분 이하, 바람직하게는 약 2분 이하의 협착 또는 설하 봉해 시간을 제공하도록 하는 상대적인 비율로 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 봉해제를 포함한다. 바람직하게는, 봉해제에 대한 결합제의 비는 약 0.1 내지 약 10.0, 더 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1.0이고, 가장 바람직하게는 약 0.26 내지 약 0.79이다. 그러나, 당업자는 본 발명의 조성물이 예를 들어 매우 부서지기 쉬운 투약 제형을 제조하기 위해 결합제 없이 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0072] 다른 구현 예에서, 탄산염은 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산암모늄, 및 탄산마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여전히 다른 구현 예에서, 중탄산염은 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산칼슘, 중탄산암모늄, 및 중탄산마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구현 예에서, 2원 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함한다. 또 다른 바람직한 구현 예에서, 중탄산나트륨은 건조제 피복된 중탄산나트륨이다.

[0073] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 로젠지(lozenge), 씹임검(chewing gum), 저작정(chewable tablet), 및 저속 용해정 또는 신속 용해정과 같은 용해정(dissolving tablet)로 이루어진 군으로부터 선택된 투약 제형이다. 바람직하게는, 조성물은 로젠지 또는 용해정이다. 수면제를 함유하는 로젠지, 씹임검, 저작정, 저속 용해정, 및 신속 용해정 조성물의 기술이 하기 실시예에서 제공된다.

[0074] 바람직한 구현 예에서, 수면제는 설하 점막, 협착 점막, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 구강 점막을 가로질러 전달된다. 특히 바람직한 구현 예에서, 조성물은 수면제가 설하 점막을 가로질러 전달되도록 설하적으로 투여된다.

[0075] 다른 구현 예에서, 담체는 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 결합제는, 제한함이 없이, 만니톨, 소르비톨, 및 자일리톨과 같은 당알콜; 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 글루코오스와 같은 당, 및 분말 당; 아카시아검, 크산탄검, 구아르검, 타라검, 메스킷(mesquite)검, 호로파(fenugreek)검, 로커스트빈검, 가티검, 및 트라가칸트검과 같은 천연검; 이노시톨, 당밀(molasses), 말토덱스트린, 전분, 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 아이리시 모스(Irish moss)의 추출물, 판워(panwar)검, 이사폴 겹질의 점액, 비검(Veegum)[®], 낙엽송 아라보갈락탄, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산(예컨대, 카르보폴), 규산칼슘, 인산칼슘, 인산2칼슘, 황산칼슘, 카올린, 염화나트륨, 폴리에틸렌글리콜; 및 이의 조합물을 포함한다. 본 발명의 조성물에서 사용하기 위한 적당한 검 베이스는 예를 들어

당업계에 공지된 많은 수 불용성 및 타액 불용성 검 베이스 물질 중에서 선택된 물질을 포함한다. 특정 예에서, 검 베이스는 하나 이상의 소수성 중합체 및 하나 이상의 친수성 중합체를 포함한다. 검 베이스를 위한 적당한 소수성 및 친수성 중합체의 비제한적인 예는 엘라스토머, 고무, 및 이의 조합물과 같은 천연 및 합성 중합체 양자를 포함한다. 적당한 천연 중합체의 예는 제한함이 없이, 치클, 젤루통, 구타 페르카, 크라운검, 및 이의 조합물과 같은 식물성 물질을 포함한다. 적당한 합성 중합체의 예는 부타디엔-스티렌 공중합체, 이소부틸렌 및 이소프렌 공중합체(예컨대, "부틸 고무"), 폴리에틸렌, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐에스테르(예컨대, 폴리비닐아세테이트 및 폴리비닐아세테이트프탈레이트), 및 이의 조합물과 같은 엘라스토머를 포함한다. 다른 예에서, 검 베이스는 부틸 고무(즉, 이소부틸렌 및 이소프렌 공중합체), 폴리이소부틸렌, 및 임의로 폴리비닐아세테이트(예컨대, 약 12,000의 분자량을 가짐)의 혼합물을 포함한다.

[0076] 여전히 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 감미제, 향미제, 보호제, 가소제, 왁스, 엘라스토머 용매, 충전제 물질, 방부제 또는 이의 조합물을 더 포함할 수 있다. 여전히 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 윤활제, 습윤제, 유화제, 가용화제, 현탁화제, 착색제, 봉해제, 또는 이의 조합물을 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내에서 약물의 평균 입도는 약 75 내지 약 100 마이크론의 전형적인 평균 약물 입도에 비교하여 약 20 마이크론이다. 다른 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내의 약물의 평균 입도는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 같다.

[0077] 본 발명의 바람직한 구현 예에서, 수면제는 졸피뎀이며 2원 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 설하 투여를 위한 로젠지, 캔디, 또는 용해정(예컨대, 저속 용해정 또는 신속 용해정)의 형태로 제형화 된다. 그 결과, 설하 투여시, 졸피뎀은 설하 점막을 가로질러 전달된다. 다른 바람직한 구현 예에서, 중탄산나트륨은 건조제 피복된 중탄산나트륨이다. 졸피뎀의 중량 백분율 이상인 탄산나트륨 및 중탄산나트륨의 총 중량%이 또한 바람직하다.

[0078] 특정 예에서, 조성물은 약 1.0 내지 약 5.5 중량%의 졸피뎀; 약 6.0 내지 약 10.0 중량%의 탄산나트륨; 및 약 9.0 내지 약 13.0 중량%의 건조제 피복된 중탄산나트륨을 포함한다. 바람직한 구현 예에서, 조성물은 약 4.5 중량%의 졸피뎀; 약 8.0 중량%의 탄산나트륨; 및 약 11.0 중량%의 건조제 피복된 중탄산나트륨을 포함한다. 이러한 조성물은 약 100 내지 약 300mg, 예컨대, 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 및 300mg의 질량을 갖는 로젠지 또는 캔디의 형태가 바람직하다. 매우 빠른 속도, 예컨대 투여 후 약 2-3분 내에 로젠지 또는 캔디는 환자의 입안에서 용해한다.

[0079] 특정의 다른 예에서, 조성물은 약 1.0 내지 약 5.0 중량%의 졸피뎀; 약 5.0 내지 약 9.0 중량%의 탄산나트륨; 및 약 7.0 내지 약 11.0 중량%의 중탄산나트륨을 포함한다. 바람직한 구현 예에서, 조성물은 약 4.0 중량%의 졸피뎀; 약 7.0 중량%의 탄산나트륨; 및 약 9.0 중량%의 중탄산나트륨을 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 약 100 내지 약 300mg, 예컨대, 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 및 300mg의 저속 용해정 또는 신속 용해정과 같은 용해정의 형태이다. 신속 용해정은 빠른 속도, 예컨대 투여 후 약 5분 내에 환자의 입안에서 용해하고 저속 용해정은 느린 속도, 예컨대 투여 후 약 10분 내에 환자의 입안에서 용해한다.

[0080] 다른 구현 예에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 그 조성물은:

[0081] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;

[0082] (b) 담체; 및

[0083] (c) 탄산염 및 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템을 포함하며,

[0084] 2원 완충제 시스템은 타액의 pH를 출발 타액의 pH에 상관없이 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시킨다.

[0085] 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 8.5 보다 큰 pH로 상승시킨다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 9 보다 큰 pH(예컨대, 약 9-11)로 올린다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 및 피라졸로피리미딘 수면제가 상기 기술되었다. 본 발명의 2원 완충제 시스템에 사용하기에 적당한 탄산염 및 중탄산염도 또한 상술하였다.

[0086] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 임의의 투약 제형이다. 바람직하게는 수면제는 상술한 바와 같이 구강 점막을 가로질러 전달된다. 여전히 또 다른 구현 예에서, 담체는 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합

물으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 결합제 및 검 베이스는 상술하였다. 특정 예에서, 담체는 투여 후, 약 10분 이하, 바람직하게는 약 5분 이하, 및 더 바람직하게는 약 2분 이하의 협착 또는 설하 봉해 시간을 제공한다. 다른 특정 예에서, 담체는 투여후 약 10 분 이하, 바람직하게는 약 5분 이하, 및 더 바람직하게는 약 2분 이하의 협착 또는 설하 봉해 시간을 제공하도록 하는 상대적인 비율로 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 봉해제를 포함한다.

- [0087] 여전히 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 상술한 추가의 제제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내에서 약물의 평균 입도는 약 20 마이크론 및/또는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도 이하이다.
- [0088] 본 발명의 바람직한 다른 구현 예에서, 수면제는 졸피뎀이며 2원 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함한다. 이들 각 성분의 양은 바람직한 투약 제형 및 이들의 바람직한 중량과 함께 상술하였다.
- [0089] 여전히 다른 구현 예에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 그 조성물은:
- [0090] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0091] (b) 담체; 및
- [0092] (c) 탄산염 또는 중탄산염 및 제2 완충제를 포함하는 2원 완충제 시스템을 포함하며,
- [0093] 2원 완충제 시스템은 타액의 pH를 출발 타액의 pH에 상관없이 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시킨다.
- [0094] 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 8.5 보다 큰 pH로 상승시킨다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 9 보다 큰 pH(예컨대, 약 9-11)로 상승시킨다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 및 피라졸로피리미딘 수면제는 상술하였다. 본 발명의 2원 완충제 시스템에 사용하기에 적당한 탄산염 및 중탄산염도 또한 상술하였다.
- [0095] 한 구현 예에서, 제2 완충제는 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 붕산염, 아스코르브산염, 아세트산염 및 알칼리성 전분으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적당한 금속 산화물은, 제한함이 없이, 산화마그네슘 및 산화알루미늄이다. 바람직하게는 산화마그네슘은 비결정질 산화마그네슘이다. 적당한 구연산염, 인산염, 및 붕산염은 제한함이 없이 당업계에서 공지된 구연산, 인산, 또는 붕산의 염이다. 예를 들어, 몇몇 구현 예에서, 구연산염은 구연산나트륨, 구연산칼륨, 구연산칼슘, 구연산마그네슘, 및 구연산암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현 예에서, 인산염은 제1인산 나트륨, 제2인산 나트륨, 제1인산 칼륨, 2염기성 인산칼륨, 1염기성 인산칼슘, 2염기성 인산칼슘, 1염기성 인산마그네슘, 2염기성 인산마그네슘, 1염기성 인산암모늄, 및 2염기성 인산암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여전히 다른 구현 예에서, 붕산염은 붕산나트륨, 붕산칼륨, 붕산칼슘, 붕산마그네슘 및 붕산암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 탄산염 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함한다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 중탄산염 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함한다.
- [0096] 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 투약 제형이다. 바람직하게는 수면제는 상술한 바와 같이 구강 점막을 가로질러 전달된다. 또 다른 구현 예에서, 담체는 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 결합제 및 검 베이스는 상술하였다. 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 협착 또는 설하 봉해 시간을 제공한다. 다른 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 봉해제를 포함한다.
- [0097] 여전히 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 하나 이상의 추가 제제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내의 약물의 평균 입도는 약 20 마이크론 및/또는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 같다.
- [0098] 본 발명의 바람직한 구현 예에서, 수면제는 졸피뎀이며 2원 완충제 시스템은 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨 및 제2 완충제를 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 설하 투여하기 위한 로젠지, 캔디, 또는 용해정의 형태로 제형화 된다.
- [0099] 여전히 다른 양상에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 그 조성물은:
- [0100] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어

진 군으로 부터 선택된 수면제;

(b) 담체; 및

(c) 금속 산화물 및 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함하는 2원 완충제 시스템을 포함하며,

상기 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시킨다.

특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 8.5 보다 큰 pH로 상승시킨다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 9 보다 큰 pH(예컨대, 약 9-11)로 올린다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 및 피라졸로피리미딘 수면제가 상기 기술되었다.

적당한 금속 산화물은 제한함이 없이 산화마그네슘 및 산화알루미늄을 포함한다. 적당한 구연산염, 인산염, 및 붕산염은 제한함이 없이 상술한 바와 같은 당업계에서 공지된 구연산, 인산, 또는 붕산의 염을 포함한다. 특정 다른 예에서, 2원 완충제 시스템은 금속 산화물 및 구연산염을 포함한다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 금속 산화물 및 인산염을 포함한다. 추가의 예에서 2원 완충제 시스템은 금속 산화물 및 붕산염을 포함한다.

다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 투약 제형이다. 바람직하게는 수면제는 상술한 바와 같이 구강 점막을 가로질러 전달된다. 여전히 다른 구현 예에서, 담체는 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 결합제 및 검 베이스는 상술하였다. 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 협착 또는 설하 봉해 시간을 제공한다. 다른 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 봉해제를 포함한다.

또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 하나 이상의 추가 제제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내의 약물의 평균 입도는 약 20 마이크론 및/또는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도 이하이다.

본 발명의 바람직한 구현 예에서, 수면제는 졸피렘이며 2원 완충제 시스템은 비결정질 산화마그네슘 및 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 설하 투여하기 위한 로젠지, 캔디, 또는 용해정의 형태로 제형화 된다.

추가적 양상에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 조성물은:

(a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;

(b) 담체; 및

(c) 탄산염, 중탄산염, 및 제3 완충제를 포함하는 3원 완충제 시스템을 포함하며,

상기 3원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시킨다.

특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 8.5 보다 큰 pH로 상승시킨다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 9 보다 큰 pH(예컨대, 약 9-11)로 올린다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 및 피라졸로피리미딘 수면제가 상기에 기술되었다. 본 발명의 3원 완충제 시스템에 사용하기 위한 적당한 탄산염 및 중탄산염이 또한 상기에 기술되었다.

한 구현 예에서, 제3 완충제는 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 붕산염, 아스코르브산염, 아세트산염, 및 알칼리성 전분으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적당한 금속 산화물은, 제한함이 없이, 산화마그네슘 및 산화알루미늄을 포함한다. 적당한 구연산염, 인산염, 및 붕산염은, 제한 함이 없이, 상기 기술된 것과 같은 당업계에서 공지된 임의의 구연산, 인산, 또는 붕산의 염을 포함한다. 특정 예에서, 3원 완충제 시스템은 탄산염, 중탄산염, 및 금속 산화물을 포함한다. 특정의 다른 예에서, 3원 완충제 시스템은 탄산염, 중탄산염, 및 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함한다.

다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 투약 제형이다. 바람직하게는 수면제는 상술한 바와 같이 구강 점막을 가로질러 전달된다. 여전히 다른 구현 예에서, 담체는 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 결합제 및 검 베이스는 상술하였다. 특정

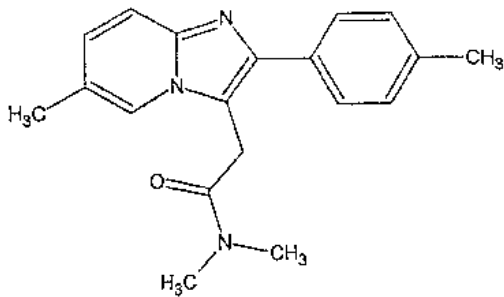
예에서, 담체는 상술한 바와 같이 협측 또는 설하 봉해 시간을 제공한다. 다른 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 봉해제를 포함한다.

- [0117] 여전히 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 하나 이상의 추가 제제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내의 약물의 평균 입도는 약 20 마이크론 및/또는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도 이하이다.
- [0118] 본 발명의 바람직한 구현 예에서, 수면제는 졸피뎀이며 3원 완충제 시스템은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 및 제3 완충제를 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 설하 투여하기 위한 로젠지, 캔디, 또는 용해정의 형태로 제형화 된다. 제3 완충제가 금속 산화물의 경우, 탄산나트륨 및 중탄산나트륨의 총 중량%보다 큰 금속 산화물의 중량 백분율이 바람직하다.
- [0119] 또 다른 양상에서, 본 발명은 구강 점막을 가로지르는 수면제 전달용 조성물을 제공하며, 그 조성물은:
- [0120] (a) 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제;
- [0121] (b) 담체; 및
- [0122] (c) 탄산염 또는 중탄산염 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 및 붕산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 2 이상의 완충제를 포함하는 완충제 시스템을 포함하며,
- [0123] 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시킨다.
- [0124] 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 8.5 보다 큰 pH로 상승시킨다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 9 보다 큰 pH(예컨대, 약 9-11)로 상승시킨다. 본 발명에서 사용하기 위한 적당한 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 및 피라졸로피리미딘 수면제가 상기에 기술되었다. 본 발명의 완충제 시스템에 사용하기 위한 적당한 탄산염 및 중탄산염 이 또한 상기에 기술되었다.
- [0125] 적당한 금속 산화물은 제한함이 없이 산화마그네슘 및 산화알루미늄을 포함한다. 적당한 구연산염, 인산염, 및 붕산염은, 제한 함이 없이, 상기 기술된 것과 같은 당업계에서 공지된 임의의 구연산, 인산, 또는 붕산의 염을 포함한다. 특정 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 금속 산화물, 및 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함한다. 특정의 다른 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 구연산염 및 인산염을 포함한다. 특정 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 구연산염, 및 붕산염을 포함한다. 특정의 다른 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 인산염, 및 붕산염을 포함한다.
- [0126] 한 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 투약 제형이다. 바람직하게는 수면제는 상술한 바와 같이 구강 점막을 가로질러 전달된다. 여전히 다른 구현 예에서, 담체는 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 결합제 및 검 베이스는 상술하였다. 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 협측 또는 설하 봉해 시간을 제공한다. 다른 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 봉해제를 포함한다.
- [0127] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 하나 이상의 추가 제제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내의 약물의 평균 입도는 약 20 마이크론 및/또는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도 이하이다.
- [0128] 본 발명의 바람직한 구현 예에서, 수면제는 졸피뎀이며 완충제 시스템은 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 및 붕산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 2 이상의 완충제를 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 설하 투여하기 위한 로젠지, 캔디, 또는 용해정의 형태로 제형화 된다.
- [0129] 여전히 다른 양상에서, 본 발명은 수면 장애의 치료가 필요한 환자의 수면 장애 치료 방법을 제공하며, 그 방법은:
- [0130] 그 환자에게 치료적 유효량의 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 피라졸로피리미딘, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 수면제; 담체; 및 탄산염 및 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템을 포함하는 조성물을 투여하고, 상기 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시키는 것을 포함한다.

- [0131] 바람직한 구현 예에서, 조성물은 예를 들어, 설하 점막, 협측 점막, 또는 이의 조합과 같은 구강 점막을 가로지르는 수면제를 전달한다. 특히 바람직한 구현 예에서, 조성물은 수면제가 설하 점막을 가로질러 전달되도록 설하적으로 투여된다. 본 발명의 조성물로 치료될 수 있는 적당한 수면 장애는, 제한함이 없이, 일시적 불면증, 단기간 불면증, 및 만성 불면증과 같은 불면증을 포함한다.
- [0132] 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 8.5 보다 큰 pH로 상승시킨다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 9 보다 큰 pH(예컨대, 약 9-11)로 상승시킨다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 및 피라졸로피리미딘 수면제가 상기에 기술되었다. 본 발명의 2원 완충제 시스템에 사용하기 위한 적당한 탄산염 및 중탄산염 이 또한 상기에 기술되었다.
- [0133] 탄산염 및 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템 이외에, 다른 완충제 시스템은 본 발명의 조성물에서 사용하기에 적당하다. 예를 들어, 대안적인 구현 예에서, 2원 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 붕산염, 아스코르브산염, 아세트산염, 및 알칼리성 전분과 같은 제2 완충제를 포함한다. 또 다른 대안적인 구현 예에서, 2원 완충제 시스템은 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함한다. 여전히 또 다른 대안적인 구현 예에서, 완충제 시스템은 탄산염, 중탄산염 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 붕산염, 아스코르브산염, 아세트산염, 및 알칼리성 전분과 같은 제3 완충제를 포함하는 3원 완충제 시스템이다. 여전히 또 다른 대안적인 구현 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 및 붕산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 2 이상의 완충제를 포함한다.
- [0134] 한 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 투약 제형이다. 바람직하게는 수면제는 상술한 바와 같이 구강 점막을 가로질러 전달된다. 여전히 다른 구현 예에서, 담체는 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 결합제 및 검 베이스는 상술하였다. 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 협측 또는 설하 봉해 시간을 제공한다. 다른 특정 예에서, 담체는 상술한 바와 같이 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 봉해제를 포함한다.
- [0135] 또 다른 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상술한 하나 이상의 추가 제제를 더 포함할 수 있다. 바람직한 구현 예에서, 여기에서 기술된 조성물 내의 약물의 평균 입도는 약 20 마이크론 및/또는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도 이하이다.
- [0136] 본 발명의 바람직한 구현 예에서, 수면제는 졸피뎀이며 2원 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함한다. 이들 성분 각각의 바람직한 양은 바람직한 투약 제형 및 그의 바람직한 중량과 함께 상기에서 기술하였다.
- [0137] **A. 수면제**
- [0138] 본 발명의 수면제는 바람직하게는 졸피뎀 또는 알피뎀과 같은 이미다조피리딘 화합물; 조페클론과 같은 디히드로피롤로피라진 화합물; 잘레플론 또는 인디플론과 같은 피라졸로피리미딘 화합물; 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이의 조합물로부터 선택된다. 더 바람직하게는, 수면제는 모든 적당한 형태의 졸피뎀이다.
- [0139] 일반적으로, 본 발명의 수면제는 이온화된 형태 및 이온화되지 않은 형태를 갖는 염기성 화합물이다. 특정 예에서, 수면제는 이온화된 형태로 적어도 부분적으로 초기에 존재한다. 특정의 다른 예에서, 수면제는 초기에 이온화되지 않은 형태로 있다. 더 상세히 하기에서 기술된 바와 같이, 여기에서 기술된 조성물의 완충제 시스템은 실질적으로 모든 수면제가 이온화된 형태에서 이온화되지 않은 형태로 전환되는 것을 돕는다. 대안적으로, 완충제 시스템은 초기에 이온화되지 않은 형태의 수면제가 이온화되지 않은 형태로 남아있도록 확실하게 돕는다.
- [0140] 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "수면제"는 기술되는 수면제의 모든 약제학적으로 허용가능한 형태를 포함한다. 예를 들어, 수면제는 라세미 또는 이성질체의 혼합물, 이온 교환 수지에 결합된 고체 착물, 등 일 수 있다. 이밖에, 수면제는 용매화된 형태일 수 있다. 용어 "수면제"는 또한 기술되는 수면제의 모든 약제학적으로 허용가능한 염, 유도체, 및 유사체 뿐만 아니라 이의 조합물을 포함하고자 하는 것이다. 예를 들어, 수면제의 약제학적으로 허용가능한 염은, 제한함이 없이, 타르트레이트, 숙시네이트, 타르타레이트, 비타르타레이트, 디히드로클로라이드, 살리실레이트, 헤미숙시네이트, 시트레이트, 말레이트, 히드로클로라이드, 카르바메이트, 술페이트, 니트레이트, 및 그의 벤조산 염 형태, 뿐만 아니라 이의 조합물 등을 포함한다. 임의의 형태의 수면제, 예를 들어, 수면제의 약제학적으로 허용가능한 염(예컨대, 졸피뎀 타르트레이트), 수면제의 유리 염기, 또는 그의 혼합물이 본 발명의 조성물에 사용하기에 적당하다.

[0141] 수면제에 대한 이온화되지 않은 형태로의 이온화된 형태의 전환은 식: $\text{pH}=\text{pK}_a + \text{Log}_{10}(\text{이온화되지 않은 농도/이온화된 농도})$ 에 따른 pH에 관련된다. pH가 pK_a 와 동일할 때, 등몰 농도의 이온화되지 않은 형태 및 이온화된 형태가 존재한다. 여기에서 기술된 수면제와 같은 염기성 화합물에 대해, pH가 pK_a 보다 1단위 높을 때, 이온화되지 않은 형태 대 이온화된 형태의 비가 91:9이다. 유사하게, pH가 pK_a 보다 2단위 높을 때, 이온화되지 않은 형태 : 이온화된 형태의 비가 100:1이다. 상술한 바와 같이, 이온화되지 않은 형태는 지방친화성(lipophilic)이며, 따라서, 천연에서 지방거부성(lipophobic)인 이온화된 형태보다 구강 점막과 같은 점막을 통해 더 통과할 수 있다. 따라서, 타액의 pH의 증진은 여기에서 기술된 수면제와 같은 염기성 화합물에 대해 이온화되지 않은 형태로의 이온화된 형태의 전환을 촉진하며, 최종 pH는 상기 식의 사용에 의해 결정될 수 있다.

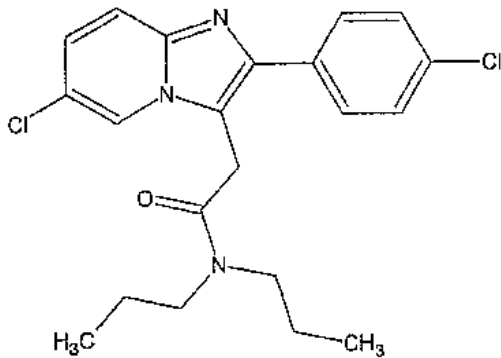
[0142] 본 발명의 수면제는 이미다조피리딘, 디히드로피롤로피라진, 또는 피라졸로피리미딘 계의 화합물 부류로부터 선택되며 수면 장애와 같은 상태의 치료에 유용하다. 본 발명에 사용하기 위한 적당한 이미다조피리딘 화합물의 설명적인 예로는 졸피렘, 알피렘, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 유사체, 및 그의 유도체이다. 이들 이미다조피리딘 화합물은 각기 하기에 나타낸 바와 같은 이미다조피리딘기를 갖는다.



[0143]

[0144]

졸피렘



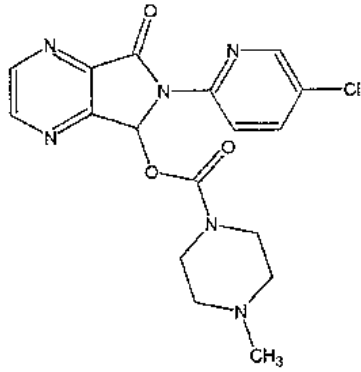
[0145]

[0146]

알피렘

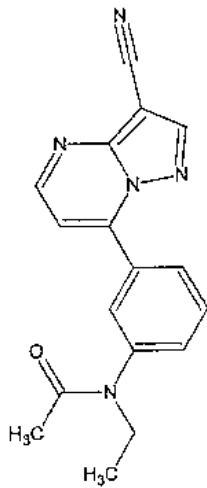
[0147] 이미다조피리딘 화합물에 대하여, 구조의 이환 고리의 이미다졸 부분 내에 있는 질소는 주어진 매질 내에서 지방친화도 및 이온화의 정도를 조절한다. 전형적으로 이미다졸 부분 내에 있는 질소는 약 6.8 내지 약 7.5의 pK_a 를 분자에 부여한다. 따라서, 상기 식을 사용하여, 이온화되지 않은 형태로 약 90%의 전환은 약 7.8 내지 약 8.5의 pH에서 이들 화합물에 대해 성취될 수 있다는 것을 나타낼 수 있다.

[0148] 본 발명에서 사용하기에 적당한 디히드로피롤로피라진 화합물의 설명적인 예로는 조페클론, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 유사체, 및 그의 유도체이다. 이들 디히드로피롤로피라진은 각기 하기에 나타낸 바와 같은 디히드로피롤로피라진기를 갖는다:

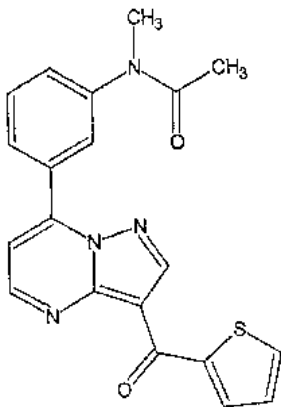


조페클론

본 발명에서 사용하기에 적당한 피라졸로피리미딘 화합물의 설명적인 예로는 잘레플론, 인디플론, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 유사체, 및 그의 유도체이다. 이들 피라졸로피리미딘은 각기 하기에 나타낸 바와 같은 피라졸로피리미딘 기를 갖는다:



잘레플론



인디플론

피라졸로피리미딘 화합물에 대하여, 피리미딘기 내의 질소는 주어진 매질 내에서 지방친화도 및 이온화의 정도를 조절한다. 전형적으로 피리미딘기 내에 있는 질소는 약 8 내지 약 9의 pKa를 분자에 부여한다. 따라서, 상기 식을 사용하여, 이온화되지 않은 형태로 약 90%의 전환은 약 9 내지 약 10의 pH에서 이들 화합물에 대해 성취될 수 있다는 것을 나타낼 수 있다.

- [0157] 일반적으로, 본 발명의 수면제는 벤조디아제핀 수용체 아고니스트로써 작용한다. 바람직하게는 수면제는 선택적으로 벤조디아제핀₁ 수용체에 결합한다. 특정 이론으로 국한됨이 없이, 수면 장애의 치료에서 본 발명의 수면제의 치료 활성은 중추 신경계 내의 감마-아미노부티르산(GABA)의 저해 작용의 증대에 귀착된다.
- [0158] **B. 완충제 시스템**
- [0159] 여기에서 기술된 조성물의 완충제 시스템은 출발 타액의 pH에 상관없이 타액의 pH를 약 7.8 보다 큰 pH로 상승시킬 수 있다. 이러한 방식으로, 완충제 시스템은 실질적으로 모든 수면제가 이온화된 상태에서 이온화되지 않은 형태로 전환되는 것을 돕는다. 대안적으로, 완충제 시스템은 초기에 이온화되지 않은 형태의 수면제가 이온화되지 않은 형태로 남아있도록 돕는다. 염기성 완충제가 본 발명의 완충제 시스템에 전형적으로 사용되지만, 당업자는 산성제도 또한 완충제 시스템이 전체로써 타액의 pH를 약 7.8보다 큰 pH로 상승시키는 한 완충제 시스템의 pH를 조절하기 위해 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0160] 다른 구현 예에서, 본 발명은 탄산염 및 중탄산염을 포함하는 2원 완충제 시스템을 제공한다. 각각의 완충제 시스템 성분의 농도는 최종 타액의 pH가 일정 기간 동안, 예컨대, 약 2분 이상, 약 5분 이상, 약 10분 이상, 약 20분 이상, 또는 약 60분 이상 동안 달성 및 유지하도록 맞춘다. 이것은 전형적으로 각각의 완충제 시스템 성분의 다양한 양의 첨가 및 그후 시간 경과에 따른 최종 pH의 측정 절차의 감각 및 안정성 시행착오 형태를 포함한다. 이 방식에서, 각각의 완충제 시스템 성분에 대한 적절한 중량비의 선택은 단지 수회의 시도에서 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 탄산염 대 중탄산염의 중량비는 약 1:10 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:5 내지 약 5:1, 더 바람직하게는 약 1:3 내지 약 3:1, 및 여전히 더 바람직하게는 약 1:2 내지 약 2:1일 수 있다.
- [0161] 탄산염은 일반적으로 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산암모늄, 및 탄산마그네슘으로부터 선택된다. 바람직하게는, 탄산염은 탄산나트륨 또는 탄산칼륨이다. 더 바람직하게는, 탄산염은 탄산나트륨이다. 유사하게, 중탄산염은 일반적으로 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산칼슘, 중탄산암모늄, 및 중탄산마그네슘으로부터 선택된다. 바람직하게는, 중탄산염은 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨이다. 가장 바람직하게는, 중탄산염은 중탄산나트륨이다. 몇몇 구현 예에서, 건조제 피복된 중탄산나트륨이 바람직하다. 2원 완충제 시스템에 사용된 탄산염 및 중탄산염의 양은 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다.
- [0162] 특정 예에서, 중탄산염의 양은 탄산염의 양보다 크거나 동일하며, 탄산염 대 중탄산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:5, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:2이며, 예를 들어, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 또는 1:2이다. 대안적으로 중탄산염의 양은 탄산염의 양보다 작거나 동일하며, 탄산염 대 중탄산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 2:1이며, 예를 들어, 1:1, 1.1:1, 1.2:1, 1.3:1, 1.4:1, 1.5:1, 1.6:1, 1.7:1, 1.8:1, 1.9:1, 또는 2:1이다. 다른 특정 예에서, 탄산염 및 중탄산염의 결합량은 수면제의 양보다 크거나 동일하며 탄산염 및 중탄산염 대 수면제의 중량비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 10:1, 예컨대, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 10:1이다. 대안적으로 탄산염 및 중탄산염의 결합량은 수면제의 양보다 작거나 동일하며, 탄산염 및 중탄산염 대 수면제의 중량비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:10, 예컨대, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 또는 1:10이다.
- [0163] 상기의 견지에서, 가장 바람직한 구현 예 중의 몇몇에서 본 발명의 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 함유하는 2원 완충제 시스템이다.
- [0164] 대안적으로, 다른 구현 예에서, 본 발명의 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염 및 제2 완충제를 포함하는 2원 완충제 시스템이다. 각각의 완충제 시스템 성분의 농도는 최종 타액의 pH가 일정 기간 동안, 예컨대, 약 2분 이상, 약 5분 이상, 약 10분 이상, 약 20분 이상, 또는 약 60분 이상 동안 달성 및 유지하도록 맞춘다.
- [0165] 적당한 탄산염 및 중탄산염은 상기 기술되었다. 2원 완충제 시스템에 사용된 탄산염 또는 중탄산염의 양은 제2 완충제를 사용하였을 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다. 특정 예에서, 2원 완충제 시스템 내의 제2 완충제의 양은 탄산염 또는 중탄산염의 양보다 크거나 같다. 예를 들어, 제2 완충제 대 탄산염 또는 중탄산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 3:1이다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템 내의 제2 완충제의 양은 탄산염 또는 중탄산염의 양보다 작거나 같다. 예를 들어, 제2 완충제 대 탄산염 또는 중탄산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:5, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:3일 수 있다.

- [0166] 제2완충제는 일반적으로 산화마그네슘 또는 산화알루미늄과 같은 금속 산화물; 구연산나트륨, 구연산칼륨, 구연산칼슘, 구연산마그네슘, 및 구연산 암모늄과 같은 스트르산염; 1염기성 인산나트륨, 2염기성 인산나트륨, 1염기성 인산칼륨, 2염기성 인산칼륨, 1염기성 인산칼슘, 2염기성 인산칼슘, 1염기성 인산마그네슘, 2염기성 인산마그네슘, 1염기성 인산암모늄, 및 2염기성 인산암모늄과 같은 인산염; 붕산나트륨, 붕산칼륨, 붕산칼슘, 붕산마그네슘, 및 붕산암모늄과 같은 붕산염; 아스코르브산칼륨 또는 아스코르브산나트륨과 같은 아스코르브산염; 아세트산칼륨 또는 아세트산나트륨과 같은 아세트산염; 및 알칼리성 전분으로부터 선택된다. 그러나, 당업자는 임의의 금속 산화물 또는 구연산, 인산, 붕산, 아스코르브산, 또는 아세트산의 염이 본 발명의 완충제 시스템에 사용하기에 적당하다는 것을 인지할 것이다. 2원 완충제 시스템에 사용된 제2 완충제의 양은 탄산염 또는 중탄산염과 사용될 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다. 몇몇 구현 예에서, 산화마그네슘 또는 산화알루미늄과 같은 금속 산화물은 바람직한 제2 완충제이다. 특히 바람직한 구현 예에서, 금속 산화물은 비결정질 산화마그네슘이다.
- [0167] 대안적으로, 여전히 다른 구현 예에서, 본 발명의 완충제 시스템은 금속 산화물 및 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함하는 2원 완충제 시스템이다. 각각의 완충제 시스템 성분의 농도는 최종 타액의 pH가 일정 기간 동안, 예컨대, 약 2분 이상, 약 5분 이상, 약 10분 이상, 약 20분 이상, 또는 약 60분 이상 동안 달성 및 유지하도록 맞추어진다.
- [0168] 적당한 금속 산화물은, 제한함이 없이, 산화마그네슘 및 산화알루미늄을 포함한다. 적당한 구연산염, 인산염, 및 붕산염은, 제한함이 없이, 상기 기술된 바와 같이 당업계에서 공지된 구연산, 인산, 또는 붕산의 염을 필수적으로 포함한다. 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 금속 산화물 및 스트르산 염을 포함한다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템은 금속 산화물 및 인산염을 포함한다. 추가의 예에서, 2원 완충제 시스템은 금속 산화물 및 붕산염을 포함한다. 2원 완충제 시스템에서 사용된 금속 산화물의 양은 구연산염, 인산염, 또는 붕산염과 사용될 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다. 유사하게, 2원 완충제 시스템에 사용된 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 양은 금속 산화물과 함께 사용될 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다.
- [0169] 특정 예에서, 2원 완충제 시스템 내의 금속 산화물의 양은 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 양보다 크거나 동일하다. 예를 들어, 금속 산화물 대 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 3:1 일 수 있다. 다른 특정 예에서, 2원 완충제 시스템 내의 금속 산화물의 양은 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 양보다 작거나 동일하다. 예를 들어, 금속 산화물 대 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:5, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:3일 수 있다.
- [0170] 대안적으로, 여전히 다른 구현 예에서, 본 발명의 완충제 시스템은 탄산염, 중탄산염, 및 제3 완충제를 포함하는 3원 완충제 시스템이다. 각각의 완충제 시스템 성분의 농도는 최종 타액의 pH가 일정 기간 동안, 예컨대, 약 2분 이상, 약 5분 이상, 약 10분 이상, 약 20분 이상, 또는 약 60분 이상 동안 달성 및 유지하도록 맞추어진다. 각각의 완충제 시스템 성분에 대한 적당한 중량비를 결정하기 위한 상술한 절차도 또한 3원 완충제 시스템에 적용될 수 있다.
- [0171] 적당한 탄산염 및 중탄산염은 상기 기술되었다. 3원 완충제 시스템에 사용된 탄산염 및 중탄산염의 양은 제3 완충제를 사용하였을 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다.
- [0172] 제3 완충제는 일반적으로 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 붕산염, 아스코르브산칼륨 또는 아스코르브산나트륨과 같은 아스코르브산염, 아세트산칼륨 또는 아세트산나트륨과 같은 아세트산염, 및 알칼리성 전분으로부터 선택된다. 적당한 금속 산화물은, 제한함이 없이, 산화마그네슘 및 산화알루미늄을 포함한다. 적당한 구연산염, 인산염, 및 붕산염은, 제한함이 없이, 상기 기술된 것과 같은 당업계에서 공지된 구연산, 인산, 또는 붕산의 염을 포함한다. 3원 완충제 시스템에서 사용된 제3 완충제의 양은 잔존하는 성분과 사용되었을 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다. 몇몇 구현 예에서, 산화마그네슘 또는 산화알루미늄과 같은 금속 산화물은 바람직한 제3 완충제이다. 특히 바람직한 구현 예에서, 금속 산화물은 비결정질 산화마그네슘이다.

- [0173] 특정 예에서, 3원 완충제 시스템 내의 탄산염 또는 중탄산염의 양은 제3 완충제의 양보다 크거나 같다. 예를 들어, 탄산염 또는 중탄산염 대 제3 완충제의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 3:1 일 수 있다. 다른 특정 예에서, 3원 완충제 시스템 내의 탄산염 또는 중탄산염의 양은 제3 완충제의 양보다 작거나 같다. 예를 들어, 탄산염 또는 중탄산염 대 제3 완충제의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:5, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:3 일 수 있다.
- [0174] 가장 바람직한 구현예 중의 일부로써 본 발명의 3원 완충제 시스템은 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 및 비결정질 산화마그네슘을 함유한다. 특정 예에서, 중탄산나트륨의 양은 탄산나트륨의 양보다 크거나 또는 동일하다. 예를 들어, 중탄산나트륨 대 탄산나트륨의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 3:1 일 수 있다. 다른 특정 예에서, 비결정질 산화 마그네슘의 양은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨의 결합양보다 크거나 동일하다. 예를 들어, 비결정질 산화마그네슘 대 탄산나트륨 및 중탄산나트륨의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 3:1 일 수 있다.
- [0175] 대안적으로, 추가의 구현 예에서, 본 발명의 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염 및 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 및 붕산염으로 이루어진 군으로부터 선택된 2 이상의 완충제를 포함하는 완충제 시스템이다. 각각의 완충제 시스템 성분의 농도는 최종 타액의 pH가 일정 기간 동안, 예컨대, 약 2분 이상, 약 5분 이상, 약 10분 이상, 약 20분 이상, 또는 약 60분 이상 동안 달성 및 유지하도록 맞추어 진다.
- [0176] 적당한 탄산염 및 중탄산염은 상기 기술되었다. 완충제 시스템에 사용된 탄산염 또는 중탄산염의 양은 잔존하는 성분과 사용될 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다.
- [0177] 2 이상의 완충제가 일반적으로 금속 산화물, 구연산염, 인산염, 붕산염, 아스코르브산염, 아세트산염, 및 알칼리성 전분으로부터 선택된다. 적당한 금속 산화물은 제한함이 없이 산화마그네슘 및 산화알루미늄을 포함한다. 적당한 구연산염, 인산염, 붕산염, 아스코르브산염, 및 아세트산염은, 제한함이 없이, 필수적으로 상술한 바와 같은 당업계에 공지된 임의의 구연산, 인산, 붕산, 아스코르브산, 또는 아세트산의 염이다. 완충제 시스템에 사용된 추가의 완충제의 양은 탄산염 또는 중탄산염과 사용될 때, 출발 pH에 상관없이 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예를 들어, 약 9-11)의 pH로 타액의 pH를 상승시키기에 충분한 양이다.
- [0178] 특정 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 금속 산화물, 및 구연산염, 인산염, 또는 붕산염을 포함한다. 다른 특정 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 구연산염, 및 인산염을 포함한다. 특정 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 구연산염, 및 붕산염을 포함한다. 다른 특정 예에서, 완충제 시스템은 탄산염 또는 중탄산염, 인산염, 및 붕산염을 포함한다. 바람직하게는, 금속 산화물은 비결정질 산화마그네슘이다.
- [0179] 특정 예에서, 완충제 시스템 내의 탄산염 또는 중탄산염의 양은 금속 산화물 또는 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 양보다 크거나 또는 동일하다. 예를 들어, 탄산염 또는 중탄산염 대 금속 산화물 또는 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 3:1일 수 있다. 다른 특정 예에서, 완충제 시스템 내에 있는 탄산염 또는 중탄산염의 양은 금속 산화물 또는 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 양보다 작거나 동일하다. 예를 들어, 탄산염 또는 중탄산염 대 금속 산화물 또는 구연산염, 인산염, 또는 붕산염의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:5, 및 더 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:3일 수 있다.
- [0180] 상술한 토론은 타액 pH를 치료제의 이온화되지 않은 형태로 실질적으로 유리한 전환이 되도록 변경하는 완충제 시스템의 능력에 초점을 두어 왔지만, 완충제 시스템은 또한 구강 점막을 가로지르는 흡수의 정도에 대하여 보조적인 유익한 효과를 가질 수도 있다는 것이 인지될 수 있다. 예를 들어, 완충제 시스템은 이번에는 구강 점막을 가로지르는 흡수가 증가하는 방식으로 치료제의 분자 배치에 영향을 주는 최종 타액 pH를 생성할 수 있다. 완충제 시스템의 이러한 보조적인 유익한 효과는 여기에서 기술된 완충제 시스템 및 조성물의 일반적인 범주 내에 있다고 이해되어 진다.
- [0181] **C. 투약 제형**
- [0182] 본 발명의 조성물은 예를 들어, 정제(예컨대, 저작성(chewable), 저속 용해성, 신속 용해성), 환약, 캡슐, 로젠

지, 검, 분말, 용액, 현탁액, 유화액, 에어로졸, 등과 같은 고체, 반고체, 동결 건조된 분말, 또는 액체 투약 제형으로 섭취될 수 있다. 바람직하게는 투약 제형은 츄잉검, 용해정, 저작정, 캔디, 또는 로젠지이다.

[0183] 각각의 환자 또는 환자가 여기에서 기술된 치료제의 흡수 속도 및 정도에 영향을 주는 독특한 인자를 보유하지만, 여기에서 기술된 완충제 시스템을 함유하는 츄잉검, 저작정, 용해정, 또는 로젠지와 같은 투약 제형은 경구 투여를 위한 전통적인 투약 제형(즉, 암비엔®)보다 더 유리한 점을 제공한다. 예를 들어, 각각의 이들 투약 제형은 위장관 내에서 간 일차 통과 대사, 분해, 및 흡수하는 동안의 약물 손실을 방지한다. 결과적으로, 1회 복용량 당 필요시되는 치료제의 양은 예를 들어 경구 투여를 위한 환약 또는 정제로 제형화 되었을 때 필요시되는 것보다 더 작다. 유사하게, 치료제의 생물학적 이용 가능성은 그러므로 경구 투여를 위한 통상의 투약 제형과 비교시 치료 작용의 착수 시간을 감소시킨다(하기 실시예 5 참조).

[0184] 게다가, 여기에서 기술된 완충제 시스템을 함유하는 본 발명의 바람직한 투약 제형(예컨대, 츄잉검, 저작정, 용해정, 로젠지)는 완충제 시스템을 함유하지 않는 구강 점막 투여를 위한 투약 제형(즉, 줄피템 플래쉬더즈(FlashDose)® 정제)보다 더 유익한 점을 제공한다. 중요하게, 본 발명의 투약 제형 내의 완충제 시스템은 이온화된 형태에서 이온화되지 않은 형태로 실질적으로 모든 치료제를 전환하는 것을 돕기 때문에, 치료제의 생물학적 이용 가능성이 증가하며, 이와 같이 하여, 완충제 시스템을 함유하지 않는 구강 점막 투여를 위한 투약 제형과 비교하여 치료 작용의 착수 시간을 감소시킨다. 예를 들어, 미국 특허 공보 제 2003/0165566호는 협측 투여된 줄피템 플래쉬더즈® 정제가 경구 투여된 암비엔(Ambien)® 정제에 대해 관측된 것과 유사한 약물 동력학적 특징을 갖는다는 것을 개시한다. 이와 같이 하여, 본 발명의 줄피템 조성물은 줄피템의 생물학적 이용 가능성을 증가시키고 치료 작용의 착수 시간의 감소를 제공함으로써 통상의 정제 조성물 양자보다 뛰어나다.

[0185] 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "투약 제형"은 인간 환자 및 기타 포유 동물을 위한 단위 복용량으로써 적당한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며, 각각의 단위는 하나 이상의 적당한 약제학적 부형제, 예컨대 담체와 연관된 요구된 착수, 내약성, 및 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 소정량의 치료제를 함유한다. 이러한 투약 제형의 제조 방법은 공지되어 있으며 또는 당업자에게는 명백할 것이다. 예를 들어, 몇몇 구현 예에서, 본 발명의 츄잉검 투약 제형은 미국 특허 제4,405,647호에 기술된 절차에 따라 제조될 수 있다. 다른 구현 예에서, 본 발명의 정제, 로젠지, 또는 캔디 투약 제형은 예를 들어 문헌 『Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott, Williams & Wilkins(2003); Pharmaceutical Dosage Forms, Volume 1: Tablets, 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.(1989)』 및 유사한 공보에 기술된 절차에 따라 제조될 수 있다. 투여될 투약 제형은, 어떤 경우라도, 본 발명의 교시에 따라 투여될 때 치료되는 상태의 경감을 위한 치료적 유효량으로 치료제의 양을 함유할 것이다.

[0186] 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "담체"는 전형적으로 치료제와 같은 약물을 위한 희석제 또는 부형제로써 사용된 불활성 물질을 의미한다. 용어는 또한 전형적으로 조성물에 응집성을 부여하는 불활성 물질을 포함한다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 담체는 제한함이 없이, 결합제, 검 베이스, 및 이의 조합물을 포함한다. 결합제의 비제한적인 예는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 말토덱스트린, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 글루코오스, 이노시톨, 분말 슈가, 당밀(molasses), 전분, 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 아카시아검, 구아르검, 트라가탄트검, 알기네이트, 아이리시 모스의 추출물, 판워(panwar)검, 가티검, 이사폴 겹질의 점액, 비검(Veegum)®, 낙엽송 아라보갈락탄, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산(예컨대, 카르보폴), 규산칼슘, 인산칼슘, 인산 2갈슘, 황산칼슘, 카올린, 염화나트륨, 폴리에틸렌글리콜, 및 이의 조합물을 포함한다. 이들 결합제는 동결 건조(예컨대, Fundamentals of Freeze-Drying, Pharm. Biotechnol., 14:281-360(2002); Lyophilization of Unit Dose Pharmaceutical Dosage Forms, Drug. Dev. Ind. Pharm., 29:595-602(2003) 참조); 고체 용액 제조(예컨대, 미국 특허 제6,264,987호 참조); 및 적당한 유회제가 있는 유회제 더스팅 및 습식 제립법 제조(예컨대, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra 참조)와 같은 당업계의 공지 방법에 의해 이들의 유동성 및 미감을 향상시키기 위하여 예비 가공될 수 있다. 예를 들어, SPI Pharma Group(뉴캐슬, 델라웨어)에서 시판되는 만노젬(Mannogem)® 및 소르보젬(Sorbogem)® 은 각기 만니톨 및 소르비톨의 동결 건조된 가공 형태이다. 전형적으로, 본 발명의 조성물은 약 25 중량% 내지 약 90 중량%의 결합제, 및 바람직하게는 약 50% 내지 약 80%를 포함한다. 그러나, 당업자는 본 발명의 조성물이 예를 들어 매우 부서지기 쉬운 투약 제형을 제조하기 위해 결합제 없이 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

- [0187] 검 베이스의 비제한적인 예는 당업계에 공지된 많은 수 불용성 및 타액 불용성 검 베이스 물질 중에서 선택된 물질을 포함한다. 예컨대, 몇몇 예에서, 검 베이스는 하나 이상의 소수성 중합체 및 하나 이상의 친수성 중합체를 포함한다. 검 베이스를 위한 적당한 소수성 및 친수성 중합체의 비제한적인 예는 엘라스토머, 고무, 및 이의 조합물과 같은 천연 및 합성 중합체 양자를 포함한다. 적당한 천연 중합체의 예는, 제한함이 없이, 치클, 젤루통, 구타 페르카, 크라운검, 및 이의 조합물과 같은 식물성 물질을 포함한다. 적당한 합성 중합체의 예는 부타디엔-스티렌 공중합체, 이소부틸렌 및 이소프렌 공중합체(예컨대, "부틸 고무"), 폴리에틸렌, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐에스테르(예컨대, 폴리비닐 아세테이트 및 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트), 및 이의 조합물과 같은 엘라스토머를 포함한다. 다른 예에서, 검 베이스는 부틸 고무(즉, 이소부틸렌 및 이소프렌 공중합체), 폴리이소부틸렌, 및 임의로 폴리비닐아세테이트(예컨대, 약 12,000의 분자량을 가짐)의 혼합물을 포함한다. 전형적으로, 검 베이스는 이들 중합체의 약 25 중량% 내지 약 75 중량%, 및 바람직하게는 약 30% 내지 약 60%를 포함한다.
- [0188] 본 발명의 조성물은 추가로 윤활제; 습윤제; 유화제; 가용화제; 현탁화제; 메틸-, 에틸-, 및 프로필-히드록시-벤조에이트, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔과 같은 방부제; 감미제; 향미제; 착색제; 및 크로스포빈돈 뿐만 아니라 크로스카르멜로스 나트륨 및 기타 가교 셀룰로오스 중합체와 같은 봉해제(즉, 용해제)를 포함한다.
- [0189] 윤활제는 다이 및 펀치의 표면에 투약 제형의 접착을 방지하고, 입자간 마찰을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 윤활제는 또한 다이 금형으로부터 투약 제형의 방출을 용이하게 하고 공정 동안 입상화(granulation) 흐름의 속도를 향상시킬 수 있다. 적당한 윤활제의 예는 제한함이 없이, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 시메티콘, 이산화규소, 탈크, 식물성 경화유(hydrogenated vegetable oil), 폴리에틸렌 글리콜, 광물유(mineral oil), 및 이의 조합물을 포함한다. 본 발명의 조성물은 약 0 중량% 내지 약 10 중량%의 윤활제, 및 바람직하게는 약 1% 내지 약 5%를 포함할 수 있다.
- [0190] 감미제는 가지고 있을 수 있는 불쾌한 미감을 차폐하여 조성물의 기호성을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 적당한 감미제의 예로는, 제한함이 없이, 모노-, 디-, 트리-, 폴리-, 및 올리고사카라이드와 같은 사카라이드계; 수크로오스, 글루코오스 (옥수수 시럽), 텍스트로스, 전화당, 프룩토오스, 말토텍스트린, 및 폴리텍스트로스와 같은 당; 사카린 및 나트륨 및 칼슘 염과 같은 그의 염; 시클라믹산 및 그의 염; 디펩티드 감미제; 수클라로스 및 디히드로찰콘과 같은 염소화 당 유도체; 소르비톨, 소르비톨 시럽, 만니톨, 자일리톨, 헥사-레소르시놀, 등과 같은 당알콜, 등 및 이의 조합물로부터 선택된다. 수소화 전분 가수분해물, 및 3,6-디히드로-6-메틸-1-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-디옥시드의 칼륨, 칼슘, 및 나트륨염이 또한 사용될 수 있다. 상기 중에서, 단독으로 또는 조합하여 소르비톨, 만니톨, 및 자일리톨이 바람직한 감미제이다. 본 발명의 조성물은 약 0 중량% 내지 약 80 중량%의 감미제, 바람직하게는 약 5% 내지 약 75%, 및 더 바람직하게는 약 25% 내지 약 50%를 포함할 수 있다.
- [0191] 향미제는 또한 조성물의 기호성을 증진시키기 위해 사용될 수 있다. 적당한 향미제의 예로는, 제한함이 없이, 페퍼민트, 스피어민트, 윈터그린, 시나몬, 멘톨, 체리, 딸기, 수박, 포도, 바나나, 복숭아, 파인애플, 살구, 배, 라즈베리, 레몬, 자몽, 오렌지, 서양자두, 사과, 후르츠 펀치, 시계꽃의 열매(passion fruit), 초콜릿(예컨대, 백색, 우유, 흑색), 바닐라, 카라멜, 커피, 헤이즐넛, 이의 조합물 등과 같은 천연 및/또는 합성(즉, 인공) 화합물을 포함한다. 착색제는 예를 들어 그 안의 치료제의 복용량 및 형태를 표시하기 위해 조성물을 착색 코드화하는 것에 사용될 수 있다. 적당한 착색제는, 제한함이 없이, FD & C 착색제와 같은 천연 및/또는 인공 화합물, 천연 주스 농축물, 산화티탄, 이산화규소, 및 산화 아연과 같은 안료, 이의 조합물 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 약 0 중량% 내지 약 10 중량%의 향미제 및/또는 착색제, 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 5%, 및 더 바람직하게는 약 2% 내지 약 3%를 포함한다.
- [0192] 1. **추잉검**
- [0193] 투약 제형이 추잉검일 때, 본 발명의 조성물은 수면제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 검 베이스와 같은 담체, 2성분 또는 3원 완충제 시스템, 및 임의로 보호제를 포함한다. 추잉검 조성물은 윤활제, 습윤제, 유화제, 가용화제, 현탁화제, 방부제, 감미제(sweetening agent), 향미제(flavoring agent) 및 착색제를 더 포함할 수 있다. 전형적으로, 추잉검 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 10.0 중량%의 수면제 (어떠한 형태를 선택하더라도, 그의 유리 염기 형태에 대하여 측정된다), 더 전형적으로 약 0.01% 내지 약 5.0%, 및 여전히 더 전형적으로 약 0.1% 내지 약 3.0%를 포함한다. 상술한 백분율은 요구되는 수면제의 특정 방출 속도뿐만 아니라 이용된 수면제의 특정 원, 최종 제제에서 요구되는 수면제의 양에 의존하여 변할 것이다 라는 것을 당업자는 이

해 할 것이다. 추잉검 조성물의 2성분 또는 3원 완충제 시스템은 약 7.8이상, 바람직하게는 약 8.5이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예컨대, 약 9-11)의 초과로 최종 타액 pH를 위해 제공된다. 추잉검 조성물은 전형적으로 약 20% 내지 약 95%의 검 베이스, 더 전형적으로 약 30% 내지 약 85%, 및 가장 전형적으로 약 50% 내지 약 70%의 검 베이스를 포함한다.

[0194] 추잉검 조성물은 보호제를 더 포함할 수 있다. 보호제는 전형적으로 두 제제의 혼합시에 치료제의 적어도 일부를 피복한다. 보호제는 약 0.1 내지 약 100중량의 비, 바람직하게는 약 1 내지 약 50의 비, 및 더 바람직하게는 약 1 내지 약 10의 비로 치료제와 혼합될 수 있다. 특징의 이론에 국한됨이 없이, 보호제는 치료제가 검 베이스로부터 더 용이하게 방출할 수 있도록 치료제 및 검 베이스 간의 접촉을 감소시킨다. 이러한 방식으로, 치료제는 약 5 내지 약 20분의 저작, 바람직하게는 약 10분의 저작 내에 구강의 점막을 가로질러 전달될 수 있다. 다른 다양한 보호제가 사용될 수 있다. 적당한 보호제의 예는, 제한함이 없이, 스테아르산칼륨, 모노스테아르산글리세린, 베헨산글리세릴, 팔미토스테아르산글리세릴, 경화 피마자유(hydrogenated castor oil), 식물성 경화유 타입I, 광물성 경유(light mineral oil), 마그네슘라우릴술페이트, 스테아르산마그네슘 광물유, 폴록사머, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 염화나트륨, 소듐라우릴술페이트, 스테아르산, 카-보-실(cab-o-sil), 탈크, 스테아르산아연, 및 이의 조합물을 포함한다.

[0195] 검 베이스는 추가로 연화제 또는 유화제와 같은 가소제를 포함한다. 이러한 가소제는, 예를 들어 검 베이스의 점도를 원하는 정도(consistency)로 감소시키며 그의 전체의 조직감 및 씹히는 맛(bite)을 향상시키도록 도울 수 있다. 가소제는 또한 씹을때 치료제의 방출을 용이하게 할 수 있다. 가소제의 비제한적인 예는 레시틴, 모노- 및 디글리세리드, 라놀린, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산칼륨, 트리아세탄 글리세롤, 모노스테아르산 글리세롤, 글리세린, 및 이의 조합물을 포함한다. 검 베이스는 전형적으로 약 0 중량% 내지 약 20 중량%의 가소제, 및 더 전형적으로, 약 5% 내지 약 15%를 포함한다.

[0196] 검 베이스는 밀랍 및 미정질 왁스와 같은 왁스류, 대두 및 면실유와 같은 유지류, 및 이의 조합물을 포함한다. 전형적으로, 검 베이스는 약 0 중량% 내지 약 25 중량%의 이들 왁스 및 유지류, 및 더 전형적으로 약 15% 내지 약 20%를 포함한다.

[0197] 게다가, 검 베이스는 하나 이상의 엘라스토머 용매 예컨대 로진 및 수지를 더 포함할 수 있다. 이러한 용매의 비제한적인 예는 로진의 메틸, 글리세롤, 및 펜타에리트리톨 에스테르, 수소화, 이량체화 또는 중합화된 로진과 같은 변성 로진, 또는 이의 조합물(예컨대, 부분 경화된 우드 로진의 펜타에리트리톨에스테르, 우드 로진의 펜타에리트리톨에스테르, 우드 로진의 글리세롤에스테르, 부분 이량체화된 로진의 글리세롤에스테르, 중합화된 로진의 글리세롤 에스테르, 톨유 로진의 글리세롤 에스테르, 우드 로진의 글리세롤 에스테르 및 부분 경화된 우드 로진 및 부분 경화된 로진의 메틸에스테르 예컨대 알파-피넨 또는 베타-피넨의 중합체, 폴리테르펜을 포함하는 테르펜 수지, 및 이의 조합물)을 포함한다. 전형적으로, 검 베이스는 약 0% 내지 약 75%의 엘라스토머 용매, 및 더 전형적으로 약 10% 미만을 포함한다.

[0198] 검 베이스는 최종 추잉검 조성물의 저작성을 향상시키기 위한 충전제 물질을 더 포함할 수 있다. 최종 추잉검 제제의 다른 성분과 실질적으로 반응성이 없는 충전제가 바람직하다. 적당한 충전제의 예는 제한함이 없이, 탄산칼슘, 규산마그네슘(즉, 탈크), 인산이칼슘, 금속 광물염(예컨대, 알루미늄, 수산화알루미늄, 및 규산알루미늄), 및 이의 조합물을 포함한다. 전형적으로, 검 베이스는 약 0 중량% 내지 약 30 중량%의 충전제, 및 더 전형적으로 약 10% 내지 약 20%를 포함한다.

[0199] 당업자는 검 베이스가 그의 개별 성분으로부터 제조될 필요가 없음을 인지할 것이다. 예를 들어, 검 베이스는 그안에 포함된 원하는 성분으로 구입될 수 있으며 추가의 제제를 포함하도록 변성될 수 있다. 여러 제조자가 기술된 추잉검 조성물의 사용에 적합한 검 베이스를 제조한다. 이러한 검 베이스의 예는, 제한함이 없이, 파마검(Pharmagum)TM M, S, 또는 C(SPI 파마 그룹; 뉴캐슬, 델라웨어)를 포함한다. 일반적으로, 파마검TM은 검기제, 감미제, 가소제, 및 당의 혼합물을 포함한다.

[0200] 특정 예에서, 추잉검 조성물은 치료제 센터필(centerfill)을 포함한다. 센터필은 치료제의 즉각적인 방출이 바람직할 때 특히 적당할 수 있다. 게다가, 센터필내에서 치료제의 캡슐화는 치료제가 가지고 있을 수 있는 불쾌한 맛을 차폐하도록 돕는다. 이들 예에서, 검 베이스는 적어도 일부의 센터필을 둘러싼다. 센터필은 하나 이상의 치료제를 포함하며 액체 또는 반액체 물질 일 수 있다. 센터필 물질은 합성 중합체, 반합성 중합체, 저지방, 또는 무지방일 수 있으며, 하나 이상의 감미제, 향미제, 착색제, 및/또는 향미제(scenting agent)를 포함한다. 바람직하게는, 센터필은 여기에서 기술된 바와 같은 2성분 또는 3원 완충제 시스템을 포함한다. 센터필

쥬잉검의 제조 방법은 예를 들어 여기에서 그의 전체가 참고로 혼입된 미국 특허 제3,806,290호에 기술된다.

[0201] 쥬잉검 조성물은 원하는 형상, 크기, 및 조직감을 가질 수 있다. 예를 들어, 쥬잉검은 막대, 고름(tab), 둥그런 검, 등을 가질 수 있다. 유사하게, 쥬잉검은 임의의 원하는 색상을 가질 수 있다. 예를 들어, 쥬잉검은 적색, 청색, 녹색, 주황색, 황색, 보라색, 남색, 및 그의 혼합색의 색조를 가질 수 있으며 그 안에서 치료제의 형태 및 복용량을 표시하도록 착색 코드화될 수 있다. 쥬잉검은 공지의 방법에 따라 포장을 위해 개별적으로 감싸지거나 또는 함께 그룹화될 수 있다.

[0202] 2. 정제

[0203] 투약 제형이 용해정(즉, 봉해 정제) 또는 저작정과 같은 정제일 때, 본 발명의 조성물은 수면제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 결합제와 같은 담체, 및 2성분 또는 3원 완충제 시스템을 포함한다. 정제 조성물은 윤활제, 습윤제, 유화제, 가용화제, 현탁화제, 방부제, 감미제, 향미제, 착색제 및 봉해제를 더 포함할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 정제 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 10.0 중량%의 수면제 (어떠한 형태를 선택하더라도, 그의 유리 염기 형태에 대하여 측정된다), 및 더 전형적으로 약 1.0% 내지 약 5.0% 이다. 몇몇 구현 예에서, 약 4.0 중량%의 수면제가 사용된다. 당업자는 상술한 백분율이 이용된 수면제의 특정 원, 최종 제제에서 요구되는 수면제의 양, 뿐만 아니라 요구되는 수면제의 특정 방출 속도에 따라 변할 것임을 이해할 것이다. 정제 조성물의 2성분 또는 3원 완충제 시스템은 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예컨대, 약 9-11)의 초과로 최종 타액 pH를 위해 제공된다.

[0204] 특정 구현 예에서, 정제는 저작(chewing)에 대한 필요 없이 환자의 타액에 의해 용해된 저속 용해성 또는 신속 용해정과 같은 용해정이다. 예를 들어, 환자의 혀에 위치한 용해정은 치료제의 협측 전달을 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 환자의 혀 밑에 위치한 용해정은 치료제의 설하 전달을 위해 사용될 수 있다. 이러한 형태의 투약 제형은 어린이 및 노인이 종종 특정 품목을 저작하는 것이 어렵기 때문에 소아과 및 노인병 환자에 대해 특히 바람직할 수 있다. 전형적으로 용해정은 투여 후 약 1 분 내지 약 15분 내에, 바람직하게는 약 2 분 내지 약 10분 내에, 예컨대 약 2,3,4,5,6,7,8,9, 또는 10 분 내에 용해되도록 제형화된다. 당업자는 신속 용해정이 전형적으로 환자의 타액에 의해 빠르게 라기보다는 서서히 용해되는 저속 용해정보다 더 빠르게 용해한다는 것을 이해할 것이다. 바람직한 구현 예에서, 저속 용해성 또는 신속 용해정은 설하 점막을 가로질러 치료제를 전달한다.

[0205] 다른 특정 구현 예에서, 정제는 환자에 의해 저작되고 급속하게 또는 서서히 용해되도록 제형화된 저작정이다. 예를 들어, 환자의 혀 위에 위치한 저작정은 치료제의 협측 전달을 위해 사용될 수 있다. 저작하는 동안, 저작정은 입 안에서 주위를 돌아다니며 때때로 잇몸과 볼 또는 혀 아래 사이에 있을 수 있다. 그 결과, 저작정 내에 함유된 치료제의 적어도 일부는 또한 설하적으로 전달될 수 있다(즉, 설하 점막을 가로지른다). 전형적으로, 저작정은 투여 후, 약 1 분 내지 약 15분 내에, 바람직하게는 약 2 분 내지 약 10분 내에, 예컨대 약 2,3,4,5,6,7,8,9, 또는 10 분 내에 용해되도록 제형화 된다

[0206] 상술한 바와 같이, 본 발명의 용해성 및 저작정은 전형적으로 투여 후 약 1 내지 15 분 내에 용해되도록 제형화된다. 그러나, 이들 시간 체제는 구강 점막에 (예컨대, 설하 및/또는 협측 점막에) 치료제의 최대 노출을 위해 제제를 받을 수 있지만, 이들이 항상 사용자의 수용 상태를 위해 제제를 받는 것은 아니다(예컨대, 사용자는 너무 자주 연하(swallow) 할 수 있으며, 따라서, 최대 경점막 흡수를 저지한다). 결과적으로, 특정 예에서, 그것은 환자의 수용 상태 및 구강 점막으로의 치료제의 최대 노출 시간 사이의 균형을 맞추는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 예를 들어, 완충제 시스템 또는 치료제의 단위 복용량에 대한 농도 또는 양을 줄임이 없이 정제 크기(예컨대, 약 700-800mg 내지 약 200-300mg)를 감소시킴으로써 달성될 수 있다. 게다가, 예컨대 한 향미제를 다른것으로 대체(예컨대, 초콜릿을 스피어민트 대체) 또는 한 결합제 또는 감미제를 다른 것으로 대체(예컨대, 락토오스를 만니톨 또는 소르비톨로 대체)하는 것과 같은 정제 제형에 대한 미세한 변화가 타액의 감소를 위해 사용될 수 있다.

[0207] 본 발명의 정제에 존재하는 담체는 전형적으로 반 고체 상태의 정제를 유지하기에 유용한 결합제이며, 고체 또는 액체일 수 있고, 예를 들어 고융점의 지방 또는 왁스 물질일 수 있다. 결합제로써 적당한 물질은 상기에서 상세히 논의하였으며 본 발명의 정제 조성물 내에서 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 게다가, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 수크로오스, 및 이노시톨과 같은 결합제는 입에서 그의 봉해를 허용하거나 향상하는 정제로 성질을 부여할 수 있다.

[0208] 정제 조성물은 보호제를 더 포함할 수 있다. 보호제는 전형적으로 두 제제의 혼합시에 치료제의 적어도 일부를

피복한다. 보호제는 약 0.1 내지 약 100 중량부의 비, 바람직하게는 약 1 내지 약 50의 비, 및 더 바람직하게는 약 1 내지 약 10의 비로 치료제와 혼합될 수 있다. 특정 이론으로 국한됨이 없이, 보호제는 치료제가 결합제로부터 더 용이하게 방출하도록 치료제 및 결합제 간의 접착을 감소시킨다. 이러한 방식으로, 치료제는 약 5 내지 약 20분, 바람직하게는 약 10분 내에 구강의 점막을 가로질러 전달될 수 있다. 보호제로써 적당한 물질은 상기에서 상세히 논의되었으며 본 발명의 정제 조성물에 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0209] 정제 조성물은 로진 및 수지와 같은 하나 이상의 엘라스토머 용매도 또한 포함할 수 있다. 이러한 용매의 비제한적인 예가 상기에서 상세히 논의되었으며 본 발명의 정제 조성물에 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 게다가, 정제 조성물은 밀랍 및 미정질 왁스와 같은 왁스류, 대두 및 면실유와 같은 유지류, 및 이의 조합물을 더 포함할 수 있다. 더욱이, 정제 조성물은 연화제 또는 유화제와 같은 가소제를 추가적으로 포함할 수 있다. 이러한 가소제는, 예를 들어, 용해된 정제의 타액 용액의 점도를 원하는 정도로 감소시키고 그의 전체의 조직감 및 씹히는 맛(bite)을 향상시키도록 도우며, 치료제의 방출을 용이하게 할 수 있도록 돕는다. 이러한 가소제의 비제한적인 예는 상기에서 상세히 논의하였으며, 본 발명의 정제 조성물에 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0210] 특정 예에서, 정제 조성물은 치료제 센터필(centerfill)을 포함한다. 센터필은 치료제의 즉각적인 방출이 바람직할 때 특히 적당할 수 있다. 게다가, 센터필 내에서 치료제의 캡슐화는 치료제가 가지고 있을 수 있는 불쾌한 맛을 차폐하도록 돕는다. 이들 예에서, 결합제는 적어도 일부의 센터필을 둘러싼다. 센터필은 하나 이상의 치료제를 포함하며 액체 또는 반액체 물질 일 수 있다. 센터필 물질은 합성 중합체, 반합성 중합체, 저지방, 또는 무지방일 수 있으며, 하나 이상의 감미제, 향미제, 착색제, 및/또는 향미제(scenting agent)를 함유한다. 바람직하게는, 센터필은 여기에서 기술된 바와 같은 2성분 또는 3원 완충제 시스템을 포함한다.

[0211] 다른 특정 예에서, 본 발명의 정제 조성물은 다층이다. 이 방식에서, 용해성 또는 저작성은 하나 초과와 치료제, 예컨대 2 이상의 수면제 또는 하나 이상의 비수면성 치료제와 조합된 하나 이상의 수면제를 제공하도록 고안될 수 있다. 예를 들어, 2층 정제에서, 제1층은 수면제를 함유하며 제2층은 동일하거나 다른 수면제 또는 비수면성 치료제를 함유한다. 전형적으로, 제1층은 정제의 용해 또는 저작성 부분을 포함하며, 제2(즉, 후속하는)층은 제1층에 의해 피복된다. 이러한 제제의 형태는 특히 수면제가 즉각적으로 방출하고 이어서 제2 치료제의 위장 흡수가 바람직할 때 특히 적당할 수 있다. 제2 치료제의 위장 흡수는 예를 들어 동반 질환(co-morbid) 증상을 완화하거나 또는 정제의 용해 또는 저작 부위에서 수면제의 치료적 이익을 유지하기 위해 바람직할 수 있다. 대안적으로 제2층은 제1층의 측면 층으로써 존재한다. 제2층은 전형적으로 하나 이상의 치료제를 포함하며 또한 상술한 바와 같은 하나 이상의 감미제, 향미제, 착색제, 및 향미제를 포함할 수 있다. 몇몇 예에서, 제2층은 여기에서 기술된 바와 같은 2성분 또는 3원 완충제 시스템을 포함한다.

[0212] 여전히 다른 예에서, 비수면성 치료제와 함께 또는 없이 수면제의 조합은 다층 정제의 형태를 취하기 위해 필요하지 않지만, 그대신 하나의 균일 정제층을 포함한다. 이러한 형태의 제형은 또한 하나 이상의 치료제가 바람직한 위장 흡수의 경우에 사용될 수 있다. 이 경우, 2 이상의 치료제의 상대 이온화 정도는 이들이 얼마나 많이 흡수하는가를 결정한다. 예를 들어, 이온화되지 않은 이들 치료제는 구강 점막을 통해 흡수되며, 반면, 이온화된 제제는 위장 흡수를 위해 연하된다.

[0213] 정제 조성물은 원하는 형상, 크기, 및 조직감을 가질 수 있다. 예를 들어, 정제는 막대, 고름(tab), 펠릿, 구형, 등을 가질 수 있다. 유사하게, 정제는 임의의 원하는 색상을 가질 수 있다. 예를 들어, 정제는 적색, 청색, 녹색, 주황색, 황색, 보라색, 남색, 및 그의 혼합 색의 색조를 가질 수 있으며 그 안에서 치료제의 형태 및 복용량을 표시하도록 착색 코드화될 수 있다. 정제는 공지의 방법에 의해 포장을 위해 개별적으로 감싸지거나 또는 함께 그룹화될 수 있다.

[0214] 3. 로젠지

[0215] 투약 제형이 로젠지 또는 캔디일 때, 본 발명의 조성물은 수면제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 결합제와 같은 담체, 및 2성분 또는 3원 완충제 시스템을 포함한다. 로젠지 또는 캔디 조성물은 윤활제, 습윤제, 유화제, 가용화제, 현탁화제, 방부제, 감미제, 향미제, 착색제 및 봉해제를 더 포함할 수 있다. 로젠지 및 캔디의 일반적인 논의는 문헌 『*Pharmaceutical Dosage Forms, Volume 1: Tablets*, 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc., 뉴욕, N.Y., 75-418면(1989)』에 제공되어 있다. 전형적으로, 본 발명의 로젠지 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 10.0 중량%의 수면제 (어떠한 형태를 선택하더라도, 그의 유리 염기 형태에 대하여 측정된다), 및 더 전형적으로 약 1.0% 내지 약 5.0%를 포함한다. 몇몇 구현 예에서, 약 4.5 중량%의 수면제가 사용된다. 당업자는 상술한 백분율이 이용된 수면제의 특정 원, 최종 제제에서 요구되는 수면제의 양, 뿐만 아니라 요구되는 수면제의

특정 방출 속도에 따라 변할 것임을 이해할 것이다. 로젠지 조성물의 2성분 또는 3원 완충제 시스템은 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예컨대, 약 9-11)의 초과로 최종 타액 pH를 위해 제공된다.

[0216] 특정 구현 예에서, 로젠지 또는 캔디는 저작에 대한 필요 없이 환자의 타액에 의해 용해된다. 예를 들어, 환자의 혀에 위치한 로젠지는 치료제의 협측 전달을 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 환자의 혀 밑에 위치한 로젠지는 치료제의 설하 전달을 위해 사용될 수 있다. 이러한 형태의 투약 제형은 어린이 및 노인이 종종 특정 품목을 저작하는 것이 어렵기 때문에, 소아과 및 노인병 환자에 대해 특히 바람직할 수 있다. 전형적으로 로젠지는 투여 후 약 1 분 내지 약 15분 내에, 바람직하게는 약 2 분 내지 약 10분 내에, 예컨대 약 2,3,4,5,6,7,8,9, 또는 10 분 내에 용해되도록 제형화 된다. 바람직한 구현 예에서, 로젠지 또는 캔디는 설하 점막을 가로질러 치료제를 전달한다.

[0217] 상술한 바와 같이, 본 발명의 로젠지는 전형적으로 투여 후 약 1 내지 15 분 내에 용해되도록 제형화 된다. 그러나, 이들 시간 체제는 구강 점막에 (예컨대, 설하 및/또는 협측 점막에) 치료제의 최대 노출을 위해 제제를 받을 수 있지만, 이들이 항상 사용자의 수용 상태를 위해 제제를 받는 것은 아니다(예컨대, 사용자는 너무 자주 연하 할 수 있으며, 따라서, 최대 경점막 흡수를 저지한다). 결과적으로, 특정 예에서, 그것은 환자의 수용 상태 및 구강 점막으로의 치료제의 최대 노출 시간 사이의 균형을 맞추는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 예를 들어, 완충제 시스템 또는 치료제의 단위 복용량에 대한 농도 또는 양을 줄임이 없이 로젠지 크기(예컨대, 약 700-800mg 내지 약 200-300mg)를 감소시킴으로써 성취될 수 있다. 게다가, 예컨대 한 향미제를 다른것으로 대체(예컨대, 초콜릿을 스피어민트로 대체) 또는 한 결합제 또는 감미제를 다른 것으로 대체(예컨대, 락토오스를 만니톨 또는 소르비톨로 대체)하는 것과 같은 로젠지 제형에 대한 미세한 변화가 타액의 감소를 위해 사용될 수 있다.

[0218] 본 발명의 로젠지에 존재하는 담체는 전형적으로 반 고체 상태의 로젠지를 유지하기에 유용한 결합제이며, 고체 또는 액체일 수 있고, 예를 들어 고융점의 지방 또는 왁스 물질일 수 있다. 결합제로써 적당한 물질은 상기에서 상세히 논의하였으며 본 발명의 로젠지 조성물 내에서 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 게다가, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 수크로오스, 및 이노시톨과 같은 결합제는 입에서 그의 붕해를 허용하거나 향상하는 로젠지로 성질을 부여할 수 있다.

[0219] 로젠지 조성물은 보호제를 더 포함할 수 있다. 보호제는 전형적으로 두 제제의 혼합시에 치료제의 적어도 일부를 피복한다. 보호제는 약 0.1 내지 약 100 중량부의 비, 바람직하게는 약 1 내지 약 50의 비, 및 더 바람직하게는 약 1 내지 약 10의 비로 치료제와 혼합될 수 있다. 특정 이론으로 국한됨이 없이, 보호제는 치료제가 결합제로부터 더 용이하게 방출하도록 치료제 및 결합제 간의 접촉을 감소시킨다. 이러한 방식으로, 치료제는 약 5 내지 약 20분, 바람직하게는 약 10분 내에 구강의 점막을 가로질러 전달될 수 있다. 보호제로써 적당한 물질은 상기에서 상세히 논의되었으며 본 발명의 로젠지 조성물에 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0220] 로젠지 조성물은 로진 및 수지와 같은 하나 이상의 엘라스토머 용매도 또한 포함할 수 있다. 이러한 용매의 비제한적인 예가 상기에서 상세히 논의되었으며 본 발명의 로젠지 조성물에 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 게다가, 로젠지 조성물은 밀랍 및 미정질 왁스와 같은 왁스류, 대두 및 면실유와 같은 유지류, 및 이의 조합물을 더 포함할 수 있다. 더욱이, 로젠지 조성물은 연화제 또는 유화제와 같은 가소제를 추가적으로 포함할 수 있다. 이러한 가소제는, 예를 들어, 용해된 로젠지의 타액 용액의 점도를 원하는 정도로 감소시키고 그의 전체의 조직감 및 씹히는 맛(bite)을 향상시키도록 도우며, 치료제의 방출을 용이하게 하도록 돕는다. 이러한 가소제의 비제한적인 예는 상기에서 상세히 논의하였으며, 본 발명의 로젠지 조성물에 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0221] 특정 예에서, 로젠지 조성물은 치료제 센터필을 포함한다. 센터필은 치료제의 즉각적인 방출이 바람직할 때 특히 적당할 수 있다. 게다가, 센터필 내에서 치료제의 캡슐화는 치료제가 가지고 있을 수 있는 불쾌한 맛을 차폐하도록 도울 수 있다. 이들 예에서, 결합제는 적어도 일부의 센터필을 둘러싼다. 센터필은 하나 이상의 치료제를 포함하며 액체 또는 반액체 물질 일 수 있다. 센터필 물질은 저지방, 또는 무지방일 수 있으며, 하나 이상의 감미제, 향미제, 착색제, 및/또는 향미제를 함유한다. 바람직하게는, 센터필은 여기에서 기술된 바와 같은 2성분 또는 3원 완충제 시스템을 포함한다.

[0222] 다른 특정 예에서, 본 발명의 로젠지 조성물은 다층이다. 이 방식에서, 로젠지는 하나 초과의 치료제, 예컨대 2 이상의 수면제 또는 하나 이상의 비수면성 치료제와 조합된 하나 이상의 수면제를 제공하도록 고안될 수 있다. 예를 들어, 2층 로젠지에서, 제1층은 수면제를 함유하며 제2층은 동일하거나 다른 수면제 또는 비수면성

치료제를 함유한다. 전형적으로, 제1층은 로젠지의 용해 부분을 포함하며, 제2(즉, 후속하는)층은 제1층에 의해 피복된다. 이러한 제형의 형태는 특히 수면제가 즉각적으로 방출하고 이어서 제2 치료제의 위장 흡수가 바람직할때 적당할 수 있다. 제2 치료제의 위장 흡수는 예를 들어 동반 질환 증상을 완화하거나 또는 로젠지의 용해 부분에서 수면제의 치료적 이익을 유지하기 위해 바람직할 수 있다. 대안적으로 제2층은 제1층의 측면 층으로써 존재한다. 제2층은 전형적으로 하나 이상의 치료제를 포함하며 또한 상술한 바와 같은 하나 이상의 감미제, 향미제, 착색제, 및 향미제를 포함할 수 있다. 몇몇 예에서, 제2층은 여기에서 기술된 바와 같은 2성분 또는 3원 완충제 시스템을 더 포함한다.

[0223] 여전히 다른 예에서, 비수면성 치료제와 함께 또는 없이 수면제의 조합은 다층 로젠지의 형태를 취하기 위해 필요하지 않지만, 그대신 하나의 균일 로젠지층을 포함한다. 이러한 형태의 제형은 또한 하나 이상의 치료제가 바람직한 위장 흡수의 경우에 사용될 수 있다. 이 경우, 2 이상의 치료제의 상대 이온화 정도는 이들이 얼마나 많이 흡수하는가를 결정한다. 예를 들어, 이온화되지 않은 이들 치료제는 구강 점막을 통해 흡수되며, 반면, 이온화된 제제는 위장 흡수를 위해 연하된다.

[0224] 로젠지 조성물은 원하는 형상, 크기, 및 조직감을 가질 수 있다. 예를 들어, 정제는 막대, 고름(tab), 펠릿, 구형, 등을 가질 수 있다. 유사하게, 로젠지는 임의의 원하는 색상을 가질 수 있다. 예를 들어, 로젠지는 적색, 청색, 녹색, 주황색, 황색, 보라색, 남색, 및 그의 혼합 색의 색조를 가질 수 있으며 그 안에서 치료제의 형태 및 복용량을 표시하도록 착색 코딩될 수 있다. 로젠지는 공지의 방법에 의해 포장을 위해 개별적으로 감싸지거나 또는 함께 그룹화될 수 있다.

[0225] D. 투여 방법

[0226] 본 발명의 조성물은 치료 적용 예컨대, 수면 장애의 치료를 위해 유용하다. 중요하게, 본 발명의 조성물은 타액의 pH를 출발 타액의 pH에 상관없이 약 7.8보다 큰 pH로 상승시킴으로써 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})의 점에서 놀라움게도 낮은 피검자간 다양성으로 구강 점막을 가로지르는 수면제의 신속하고 예측할 수 있는 전달을 제공한다. 특히, 구강 점막을 가로지르는 치료제의 전달은 간 일차 통과 대사, 위장관 내의 분해, 및 흡수하는 동안 약물 손실을 방지한다. 결과적으로, 치료제는 전통적인 경구(예컨대 정제) 투여 보다 실질적으로 더 짧은 시간 및 실질적으로 더 높은 농도로 체순환에 도달한다.

[0227] 게다가, 본 발명의 조성물은 여기에서 기술된 완충제 시스템을 함유하지 않는 구강 점막 투여용 조성물 보다 장점을 더 제공한다. 특히, 본 발명의 조성물 내의 완충제 시스템은 이온화된 형태에서 이온화되지 않은 형태로의 실질적으로 모든 치료제의 전환을 돕기 때문에, 치료제는 완충제 시스템을 함유하지 않는 구강 점막 투여용 조성물보다 실질적으로 더 짧은 기간(예컨대, 치료 작용의 착수 시간을 감소시킴) 및 실질적으로 더 높은 농도에서 체순환에 도달한다.

[0228] 본 발명의 조성물은 인간 및 수의학 치료의 영역에서 특히 유용하다. 일반적으로, 투여량은 적당한 부위에 피코몰 내지 마이크로 몰 농도의 수면제를 전달하기 위하여 효과적일 것이다.

[0229] 본 발명의 조성물의 투여는 바람직하게는 구강의 점막으로의 용인된 방식의 투여 방법을 통해 수행된다. 구강 점막 내의 적당한 투여 부위의 예로는, 제한함이 없이, 입의 기저부의 점막(설하 점막), 볼의 점막(협측 점막), 치은 점막(잇몸 점막), 입 천장의 전막(구개 점막), 및 입술안, 및 이들의 조합을 포함한다. 이들 영역은 이들의 해부학, 약물 투과성, 및 약물에 대한 신체의 반응에 대하여 서로 다르다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 설하 점막, 협측 점막, 또는 이들의 조합으로 투여된다.

[0230] 충분한 혈액 공급 및 적당한 약물 투과성을 갖는 구강 점막은 특히 전신 약물 전달을 위한 매력적인 투여 수단이다. 더욱이, 간 일차 통과 대사를 우회하여 구강 점막을 가로지르는 치료제의 전달은 위장관 내의 효소 분해를 방지하고 약물 흡수에 대하여 더 적당한 효소 식물상(flora)을 제공한다. 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "설하 전달"은 입의 기저부 및/또는 혀의 내면을 라이닝하는 점막을 가로지르는 치료제의 투여를 의미한다. 여기에서 사용된 바의 용어 "협측 전달"은 볼을 라이닝하는 점막을 가로지르는 치료제의 투여를 의미한다.

[0231] 구강 점막은 중층 편평 상피의 최외층으로 구성된다. 층의 아래는 기저막, 즉 고유판이 놓여 있으며, 이어서 심층부로서 점막 하층이 놓여있다. 구강 점막의 상피는 세포가 상피의 표면으로부터 발산된, 표층으로 다수의 분화하는 중간층 층을 통해 나아가고 있는 유사분열적으로 활성인 기저 세포층을 함유한다는 점에서 신체의 나머지에서 발견된 중층 편평 상피와 유사하다(Gandhi 등, *Ind.J.Pharm. Sci.*, 50:145-152(1988)). 예를 들어, 협측 점막의 상피는 약 40-50 세포층 두께이며, 반면, 설하 상피는 다소 더 작은 세포층을 함유한다. 상피 세포

는 크기가 증가하고 기저층으로부터 표층으로 이동함에 따라 평평하게 된다.

[0232] 5-6일로 평가되는 협측 점막 상피를 위한 턴오버 시간은 설하 점막 상피 뿐만 아니라 구강 점막 내의 다른 상피를 위한 대표적인 턴오버 시간이다(Harris 등, *J.Pharm. Sci.*, 81:1-10(1992)). 구강 점막의 두께는 구강 내의 부위에 의존하여 변한다. 예를 들어, 협측 점막은 약 500-800 μ m 두께로 측정하는 한편, 경질 및 연질 구개 점막, 설하 점막, 혀 밑, 및 잇몸 점막은 약 100-200 μ m 두께로 측정된다. 상피의 조성물은 또한 구강의 부위에 의존하여 또한 변한다. 예를 들어, 기계적 응력을 받기 쉬운 영역의 점막(즉, 잇몸 및 경질 구개)는 상피와 유사하게 케라틴화 된다. 그러나, 연질 구개, 설하 영역, 및 협측 영역의 점막은 케라틴화되지 않는다(Harris 등, *supra*). 케라틴화 상피는 세라마이드 및 아실세라마이드와 같은 중성 리피드를 함유하며, 이것은 장벽 기능을 제공하는 것과 연관되어 왔다. 그결과, 이들 상피는 상대적으로 물에 불투과성이다. 반대로, 케라틴화되지 않은 에피텔리아, 예컨대 설하 및 구강 상피는 아실세라마이드를 함유하지 않으며 단지 소량의 세라마이드만을 갖는다(Wertz 등, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr.Sys.*, 8:237-269(1991); Squier 등, *J.Invest.Dermat.*, 96:123-126(1991); Squier 등, *Oral Mucosal Drug Delivery*, Ed. M.J. Rathbone, Marcel Dekker, Inc., 뉴욕, 뉴욕, 1-26(1996)). 케라틴화되지 않은 상피도 또한 소량의 중성이지만 극성 지질, 예컨대, 콜레스테롤 술페이트 및 글루코실 세라마이드를 함유한다. 이와 같이 하여, 이들 상피는 케라틴화된 상피보다 물에 대하여 상당히 더 투과성이라는 것이 발견되었다(Harris 등, *supra*; Wertz 등 *supra*; Squier 등, *supra* 1991).

[0233] 일반적으로, 구강 점막은 상피 및 장 점막 간에 다소 새기 쉬운 상피 중간체이다. 예를 들어, 협측 점막의 투과성은 피부 보다 약 4-4000 배 더 큰것으로 평가되었다(Galey 등, *J. Invest Dermat.*, 67:713-717(1976)). 구강 점막의 다른 영역의 투과성은 대략 설하 점막이 협측 점막보다 크고, 협측 점막이 구개 점막보다 큰 정도로 감소한다(Harris 등, *supra*). 이러한 투과성은 설하 점막이 상대적으로 얇아지고 케라틴화 되지 않으며 협측 점막은 더 두꺼워지고 케라틴화 되지 않으며 구개 점막은 두께에 있어서 중간이지만 케라틴화 되는 이들 막의 케라틴화의 상대적 두께 및 정도에 일반적으로 의거한다.

[0234] 구강 점막의 상피 세포는 세포 표면상의 특정 영역에 부착되거나 부착되지 않을 수 있는 단백질 및 탄수화물의 주된 작용을 포함하는 점액에 의해 둘러싸인다. 점액은 세포-세포 유착 역할을 하며, 뿐만 아니라 윤활제로써 작용하고, 세포가 서로 이동하도록 허용한다(Tabak 등, *J.Oral Pathol.*, 11:1-17(1982)). 체내의 다른 장소에서 발견된 중층 편평 상피에서, 점액은 배상 세포와 같은 특수화된 점액 분비 세포에 의해 합성된다; 그러나, 구강 점막에서, 점액은 타액의 일부로써 주 타액선 및 소 타액선에 의해 분비된다(Tabak 등, *supra*; Rathbone 등, *Adv. Drug Del. Rev.*, 13:1-22(1994)). 생리적 pH에서, 점액 망상조직(network)은 탄수화물 상에 존재하는 시알산 및 황산염 잔기로 인해 음 전하를 운반한다. 이 pH 에서, 점액은 젤라틴 층으로써 상피 세포 표면에 결합하는 강한 응집 겔 구조를 형성할 수 있다(Gandhi 등, *supra*). 임의의 특정 이론에 구속됨이 없이, 본 발명의 완충제 시스템은 탄수화물 상에 존재하는 시알산 잔류물을 중화하고 치료제와의 상호 작용으로부터 방지하므로써, 약물 투과를 더 향상시킨다.

[0235] 구강 환경의 또 다른 특징은 타액선에 의해 생성된 타액의 존재이다. 타액은 구강의 모든 조직에 대한 보호 유액이다. 타액은 약 1% 유기 및 무기 물질이 있는 수성 유액이다. 타액 조성물의 주 결정기는 유속이며, 번갈아 시각, 자극의 형태, 자극의 정도와 같은 요인들에 의존한다. 타액 pH는 전형적으로 유속에 의존하여 약 5.5 내지 약 7.0 범위이다. 예를 들어, 높은 유속에서, 나트륨 및 중탄산염 농도는 pH 증대를 초래하면서 증가한다. 일상의 타액 부피가 약 0.5 내지 약 2리터이기 때문에, 구강은 본 발명의 구강 점막 투약 제형의 수화 및/또는 용해를 위한 수성 환경을 제공한다.

[0236] 설하 점막은 구강 중에서 가장 높은 투과성 영역이며 편리하고, 접근하기 쉬우며, 잘 용인된 투여 방식으로 약물의 신속한 흡수 및 높은 생물학적 이용 가능성을 제공한다(Harris 등, *supra*). 적당한 설하 투약 제형은 제한함이 없이, 정제(예컨대, 신속 용해성, 저속 용해성), 로젠지, 캔디 및 액체 약물로 채워진 연질 젤라틴 캡슐을 포함한다. 이러한 시스템은 이들이 설하 점막을 가로질러 전신적으로 흡수되기 전에 설하 영역에서 매우 높은 약물 농도를 생성한다. 그결과, 설하 점막은 신속한 작용의 작수를 생성하기 위해 특히 잘 적합하며, 설하 투약 제형은 더 짧은 전달 시간 요건 및/또는 덜 빈번한 투약 섭생으로 약물을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 협측 점막이 설하 영역보다 상당히 덜 투과성 이지만, 약물의 신속한 흡수 및 높은 생물학적 이용 가능성은 또한 협측 투여로 관측될 수 있다. 적당한 협측 투여 형태는, 제한함이 없이, 츄잉검, 정제(예컨대, 신속 용해성, 저속 용해성), 로젠지, 캔디, 등을 포함한다. 협측 점막 및 설하 점막 양자는 약물의 증진된 흡수 및 생물학적 이용 가능성을 제공하기 위해 위장관보다 훨씬 더 우월하다.

[0237] 구강 점막을 통해 약물의 투과성을 증진시키기 위해, 침투 증진제는 본 발명의 투약 제형에 포함될 수 있다.

침투 증진제는 침투를 증진 시키기 위한 구강 점막의 성질을 변경한 형태 또는 구강 점막을 통해 침투를 향상시키기 위한 치료제의 성질을 변경한 형태일 수 있다. 적당한 침투 증진제는, 제한함이 없이, 폴리옥시에틸렌 23-라우릴 에테르, 아프로틴, 아존, 벤잘코늄클로라이드, 세틸피리디늄클로라이드, 세틸트리메틸암모늄브로마이드, 시클로텍스트린, 텍스트란술페이트, 라우르산, 프로필렌글리콜, 리소포스파티딜콜린, 멘톨, 메톡시살리실레이트, 메틸올레이트, 올레산, 포스파티딜콜린, 폴리옥시에틸렌, 폴리소르베이트 80, 소듐에틸렌디아민테트라아세트산("EDTA"), 소듐데옥시콜레이트, 소듐글리코콜레이트, 소듐글리코데옥시콜레이트, 소듐라우릴술페이트, 소듐살리실레이트, 소듐타уро콜레이트, 소듐타уро데옥시콜레이트, 뿐만 아니라 특정 술폭시드 및 글리코시드, 및 이의 조합물물을 포함한다.

[0238] [실시예]

[0239] IV. 실시예

[0240] 하기 실시예는 설명을 위해 제공된 것이며, 청구된 발명으로 한정하려는 것은 아니다.

[0241] 실시예 1. 줄피렘 막 시험.

[0242] 이 실시예는 줄피렘 투약 제형에 대한 막 침투시 pH 조절의 유익한 효과를 설명한다.

[0243] 이온화의 정도에 대한 pH 조절의 효과, 및 따라서, 치료제가 점막을 가로지르는 정도는 막 시험을 사용하여 설명될 수 있다: 문헌 『Kansy 등, *J. Med. Chem.*, 41:1007-1010(1998); 및 Avdeef, *Curr. Topics Med. Chem.*, 1:277-351(2001)』 참조. 이 시험은 지질 점막 침투를 예측하기 위한 지질 피복된 막을 사용한다. 막 장치는 공여체 세포 및 수용체 세포 간에 끼워 놓인 도데칸 막으로 구성된다. 지질 피복된 막은 구강의 점액막 보다 덜 다공성이다. 따라서, 막 시험에서 나타난 증진은 생체 내에서 매우 증대되는 것처럼 보인다.

[0244] 막 시험은 5.8, 6.8, 및 7.8의 pH에서 줄피렘 타르트레이트 용액을 사용하여 수행되었다. 7.8의 알칼리 pH 값은 새로이 제조된 0.01M 중탄산나트륨/탄산나트륨 완충 용액을 사용하여 조절되었다. 5.8의 산성 pH는 0.01M 아세트산염 완충 용액(아세트산나트륨 및 아세트산의 혼합물)을 사용하여 성취되었다. 6.8의 중성 pH는 0.01M 아세트산 용액을 중탄산나트륨/탄산나트륨 완충 용액에 첨가하여 성취되었다. 막을 통한 투과는 수용체 세포 내에서 줄피렘의 농도를 결정하여 측정하고 P_e (1초당 센티미터내의 유효 투과성)으로써 표시된다. 하기 표1에서 나타난 바와 같이, 줄피렘의 유효 투과성은 pH 6.8에 대하여 pH 7.8 에서 53% 초과 및 pH5.8에 대하여 129%로 증가하였다. 도 1은 pH 와 줄피렘 막 투과성 간의 관계를 도해한 막대그래프를 나타낸다.

표 1

막 시험에서 줄피렘의 유효 투과성 P_e

pH	P_e (cm/s)
5.8	19.8
6.8	29.6
7.8	45.3

[0246] 실시예 2. 줄피렘 겔 조성물.

[0247] 이 실시예는 본 발명의 줄피렘 츠잉겔 조성물을 설명한다.

[0248] 줄피렘은 상술한 바와 같이 츠잉겔 조성물으로써 제형화될 수 있다. 이들 구현 예에서, 츠잉겔의 단위 복용량 또는 1회 분량은 약 0.1 내지 약 100 밀리그램(mg) 줄피렘(그의 타르타르산 염 형태로 측정됨), 바람직하게는 약 1 내지 약 50mg, 및 더 바람직하게는 약 2 내지 약 25mg을 포함한다. 다른 구현 예에서, 단위 복용량은 약 2 내지 약 20mg 줄피렘, 바람직하게는 약 5 내지 약 15mg을 포함한다. 예를 들어 약 10 중량% 내지 약 25 중량% 까지의 여분의 줄피렘은 "과잉공급"으로써 첨가될 수 있으며 또는 "세척하여 제거되는" 것으로 예상될 수 있고 그렇지 않으면 씹는 동안 방출 또는 흡수되는 것으로 예상될 수 있는 양으로써 첨가될 수 있다.

[0249] 다른 구현 예에서, 츠잉겔의 단위 복용량 또는 1회 분량은 약 0.81 내지 약 42mg 염기 형태의 줄피렘, 및 더 바람직하게는 약 1.64 내지 약 20.5mg을 포함한다. 다른 구현 예에서, 단위 복용량은 약 1.64 내지 약 16.4 mg 유리 염기 형태의 줄피렘, 바람직하게는 약 1.64 내지 약 12.3mg, 및 더 바람직하게는 약 1.64 내지 약 8.2mg, 예컨대, 약 1.64, 2.46, 3.28, 4.1, 4.92, 5.78, 6.56, 7.38, 또는 8.2 mg을 포함한다. 추가의 구현 예에서,

단위 복용량은 유리 염기 형태 및 염 형태(예컨대, 졸피렘 타르트레이트)의 졸피렘의 혼합물을 포함한다.

- [0250] 중량 백분율로, 졸피렘 추잉검 조성물은 약 0.001% 내지 약 10.0% 졸피렘(어떠한 형태를 선택하더라도 그의 유리 염기 형태로써 측정됨), 바람직하게는 약 0.05% 내지 약 2.0%, 및 더 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 1.0%를 포함한다. 몇몇 구현 예에서, 약 0.25% 졸피렘이 사용된다. 상술한 백분율은 이용된 특정원의 졸피렘, 최종 제형에서 요구되는 졸피렘의 양, 뿐만 아니라 요구되는 졸피렘의 특정 방출 속도에 의존하여 변할 것임을 당업자는 이해한다. 졸피렘 추잉검 조성물의 완충제 시스템은 최종 타액 pH를 위해 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예컨대, 약 9-11)의 초과로 제공된다.
- [0251] 졸피렘 추잉검은 하기 절차에 따라 제조되었다. 이산화규소 USP(0.35kg)을 #20 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 그후 0.810kg의 만니톨 과립 USP 및 9.569kg의 파마검(Pharmagum)TMC을 함유하는 블렌더에 적재하였다. 물질은 10분간 블렌딩하였다. 졸피렘 타르트레이트 EP(0.034kg)은 막자사발 및 막자를 사용하여 이산화규소(0.02kg)와 함께 연마하였다. 0.228kg의 스테아르산마그네슘과 함께 잔류 이산화규소는 연마를 계속하면서 막자사발에 첨가하였다. 연마된 물질은 플라스틱 백으로 옮기고, 막자사발은 0.01kg의 이산화규소를 사용하여 행구고, 백으로 옮겼다. 백의 내용물은 그후 5 분간 블렌딩 하였다.
- [0252] 동등한 부의 블렌딩된 백 내용물 및 블렌딩된 만니톨 검 베이스 혼합물을 추가로 5분 동안 블렌딩하였다. 이 공정은 모든 졸피렘 및 검 베이스 혼합물이 함께 블렌딩될 때까지 반복하였다. 탄산나트륨(0.110kg), 중탄산나트륨(0.570kg), 아카시아검(0.43kg), 크산탄검(0.013kg), 및 아스파르탐(0.072kg)은 그후 천연 및 인공 향미제와 함께 블렌더에 적재하고 0.090kg의 이산화규소와 함께 10 분간 블렌딩하였다. 사용된 향미제는 하기이었다: 천연 및 인공 포도 향미제 S.D.(0.215 kg), 천연 및 인공 체리 향미제(0.108kg), 천연 및 인공 후르츠편지 향미제 S.D.(0.180 kg), 천연 체리 WONF DURAROME[®] 향미제(0.215kg) 및 천연 시계포의 열매(natural passion fruit) 형태 DURAROME[®] 향미제(0.035kg).
- [0253] 블렌드는 #12 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 그후 추가로 15분간 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘(0.114kg)은 #20 메쉬 스크린을 통해 통과시키고 블렌드에 첨가하고 5분간 블렌딩하였다. 블렌드를 수집하고 플라스틱 백에 넣었다. 2개의 실리카 겔 제습 백은 주위의 수분을 흡수하도록 하기 위해 플라스틱 백 주변에 넣었다. 블렌드는 그후 정제로 압축하였다. 상술한 절차를 사용함으로써, 추잉검 내의 약물(즉, 졸피렘)의 평균 입도는 약 75 내지 약 100 마이크론의 전형적인 평균 약물 입도와 비교하여 약 20 마이크론이다. 이밖에, 추잉검 내의 약물의 평균 입도는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 또는 동일하다.
- [0254] 본 발명의 졸피렘 추잉검 조성물은 예컨대 불면증의 치료에 사용될 수 있다; 문헌 『Holm 등, *Drugs*, 59:865-889(2000)』 참조. 특정 예에서, 입으로 추잉검 조성물의 1회 분량 단편의 도입 후 약 5 내지 약 20분 동안, 대략 약 10 내지 약 45 저작(chews)/분의 평균 속도에서 약물을 씹지 않은 형태의 추잉검으로 보통 수행되는 것처럼 환자가 추잉검을 저작한다. 검은 그후 버린다.
- [0255] 본 발명의 졸피렘 추잉검의 전형적인 투약 제형은 혈장 1 밀리리터당 적어도 약 20 내지 약 300나노그램의 졸피렘의 평균 혈장 농도를 생성하도록 고안된다. 예를 들어, 5mg 졸피렘 추잉검은 약 5분 내지 약 2시간 내에 혈장의 밀리리터당 약 20 내지 약 100나노그램 졸피렘 범위 내의 평균 최대 혈장 농도를 생성하도록 고안될 수 있다. 유사하게 10mg 졸피렘 추잉검은 약 5분 내지 약 2시간 내에 혈장의 밀리리터당 약 100 내지 약 300나노그램 졸피렘 범위 내의 평균 최대 혈장 농도를 생성하도록 고안될 수 있다.
- [0256] 본 발명의 추잉검 조성물은 구강 점막을 가로질러 졸피렘을 전달하기 위한 편리하고, 믿을 수 있고, 실용적이며, 고통이 없는 시스템을 제공한다. 특히, 추잉검 조성물은 졸피렘이 담체로부터 방출된 후 약 30분, 20분, 15분, 10분, 5분 내에, 또는 심지어 1-2분 내에 치료적 유효량의 졸피렘이 혈류에 들어가도록 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})의 점에서 낮은 피검자간 다양성으로 신속하게 졸피렘을 전달할 수 있다.
- [0257] **실시예 3. 졸피렘 정제 조성물**
- [0258] 이 실시예는 본 발명의 저속 용해성, 신속 용해성, 및 저작성 졸피렘 정제 조성물을 설명한다.
- [0259] 졸피렘은 상술한 바와 같이 정제 조성물으로써 제형화될 수 있다. 이들 구현 예에서, 정제의 단위 복용량 또는 1회 분량은 약 0.1 내지 약 100 밀리그램(mg) 졸피렘(그의 타르타르산 염 형태로 측정됨), 바람직하게는 약 1 내

지 약 50mg, 및 더 바람직하게는 약 2 내지 약 25mg을 포함한다. 다른 구현 예에서, 단위 복용량은 약 2 내지 약 20mg 졸피뎀, 바람직하게는 약 2내지 약 15mg, 및 더 바람직하게는 약 2 내지 약 10mg, 예컨대, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10mg을 포함한다. 특정의 바람직한 구현 예에서, 단위 복용량은 상용 경구 정제에서 전형적으로 사용되는 복용량보다 더 작은 졸피뎀의 복용량을 포함하지만, 대적할 수 있거나 더 큰 생물학적 이용 가능성 및 치료 작용의 착수뿐만 아니라 더 낮은 약물 흡수의 다양성을 지닌다. 이러한 구현 예에서, 약 2 내지 약 5mg 졸피뎀의 단위 복용량이 바람직하며, 약 4mg 졸피뎀의 단위 복용량이 특히 바람직하다. 예를 들어 약 10 중량% 내지 약 25 중량% 까지의 여분의 졸피뎀은 "과잉공급"으로써 첨가될 수 있으며 또는 "세척하여 제거되는" 것으로 예상될 수 있고 그렇지 않으면 정제의 용해 및/또는 씹는 동안 방출 또는 흡수되는 것으로 예측될 수 있는 양으로써 첨가될 수 있다.

[0260] 다른 구현 예에서, 정제의 단위 복용량 또는 1회 분량은 약 0.81 내지 약 42 mg 염기 형태의 졸피뎀, 및 더 바람직하게는 약 1.64 내지 약 20.5mg을 포함한다. 다른 구현 예에서, 단위 복용량은 약 1.64 내지 약 16.4 mg 유리 염기 형태의 졸피뎀, 바람직하게는 약 1.64 내지 약 12.3mg, 및 더 바람직하게는 약 1.64 내지 약 8.2mg, 예컨대, 약 1.64, 2.46, 3.28, 4.1, 4.92, 5.78, 6.56, 7.38, 또는 8.2 mg을 포함한다. 추가의 구현 예에서, 단위 복용량은 유리 염기 형태 및 염 형태(예컨대, 졸피뎀 타르트레이트)의 졸피뎀의 혼합물을 포함한다.

[0261] 중량 백분율로, 졸피뎀 정제 조성물은 약 0.001% 내지 약 10.0% 졸피뎀(어떠한 형태를 선택하더라도 그의 유리 염기 형태에 대하여 측정됨), 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 8.0%, 더 바람직하게는 약 1.0% 내지 약 7.0% 및 여전히 더 바람직하게는 약 1.0% 내지 약 5.0%를 포함한다. 몇몇 구현 예에서, 약 4.0% 졸피뎀이 사용된다. 상술한 백분율은 이용된 특정원의 졸피뎀, 최종 제형에서 요구되는 졸피뎀의 양, 뿐만 아니라 요구되는 졸피뎀의 특정 방출 속도에 매우 의존하여 변할 것임을 당업자는 이해한다. 졸피뎀 정제 조성물의 완충제 시스템은 최종 타액 pH를 위해 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예컨대, 약 9-11)의 초과로 제공한다.

[0262] 졸피뎀 저속 용해정:

[0263] 졸피뎀 저속 용해정은 하기 절차에 따라 제조되었다. 스테아르산마그네슘USP(0.35kg)을 #20 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 그후 0.810kg의 만니톨 과립 USP 및 9.569kg의 소르비톨을 함유하는 블렌더에 적재하였다. 물질은 10분간 블렌딩하였다. 졸피뎀 타르트레이트 EP(0.034kg)은 막자사발 및 막자를 사용하여 스테아르산마그네슘(0.02kg)과 함께 연마하였다. 0.228kg의 스테아르산마그네슘과 함께 잔류 이산화규소는 연마를 계속하면서 막자사발에 첨가하였다. 연마된 물질은 플라스틱 백으로 옮기고, 막자사발은 0.01kg 이산화규소를 사용하여 헹구고, 백으로 옮겼다. 백의 내용물은 그후 5 분간 블렌딩 하였다.

[0264] 동등한 부의 블렌딩된 백 내용물 및 블렌딩된 만니톨 혼합물을 추가로 5분 동안 블렌딩 하였다. 이 공정은 모든 졸피뎀 및 만니톨 혼합물이 함께 블렌딩될 때까지 반복하였다. 탄산나트륨(0.110kg), 중탄산나트륨(0.570kg), 아카시아검(0.43kg), 크산탄검(0.013kg), 및 아스파르탐(0.072kg)은 그후 천연 및 인공 향미제와 함께 블렌더에 적재하고 0.090kg의 이산화규소와 함께 10 분간 블렌딩하였다. 사용된 향미제는 하기이었다: 천연 및 인공 포도 향미제 S.D.(0.215 kg), 천연 및 인공 체리 향미제(0.108kg), 천연 및 인공 후르츠 펀치 향미제 S.D.(0.180 kg), 천연 체리 WONF DURAROME® 향미제(0.215kg) 및 천연 시계꽃의 열매 형태 DURAROME® 향미제(0.035kg).

[0265] 블렌드는 #12 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 그후 추가로 15분간 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘(0.114kg)은 #20 메쉬 스크린을 통해 통과시키고 블렌드에 첨가하고 5분간 블렌딩하였다. 블렌드를 수집하고 플라스틱 백에 넣었다. 2개의 실리카 겔 제습 백은 주위의 수분을 흡수하도록 하기 위해 플라스틱 백 주변에 넣었다. 블렌드는 그후 정제로 압축하였다. 이 절차를 사용함으로써, 저속 용해정 내의 약물(즉, 졸피뎀)의 평균 입도는 약 75 내지 약 100 마이크론의 전형적인 평균 약물 입도와 비교하여 약 20 마이크론이다. 이밖에, 저속 용해정 내의 약물의 평균 입도는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 같다.

[0266] 제2 졸피뎀 저속 용해정은 표2에 나타난 제제 및 하기 절차에 따라 제조되었다. 이산화규소와 졸피뎀, 중탄산나트륨, 및 탄산나트륨; 만니톨 및 소르비톨; 및 스피어민트 향미제, 수크랄로스, 스테아르산, 및 스테아르산마그네슘의 3 개의 별개의 블렌드를 제조하였다. 세개의 블렌드는 개별적으로 스크리닝하고 혼합하여 단일 블렌드를 형성하였다. 단일 블렌드는 그후 성분 균일성을 위한 시험 후 정제로 압축하였다. 이러한 절차를 사용함으로써, 저속 용해정 내의 약물(즉, 졸피뎀)의 평균 입도는 약 20마이크론 이며, 이것은 담체 성분(예컨대, 검

베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 같다. 각 정제의 단위 중량은 250mg이었다. 정제의 pH는 약 9.8이고 안정하게 남아있다. 이들 정제는 설하 투여에 이어 약 10분 내에 용해한다.

표 2

[0267] 졸피뎀 저속 용해정 제제

물질	단위양(mg)	배치양(g)
탄산나트륨, NF	17.000	357.000
중탄산나트륨 USP	23.000	483.000
졸피뎀 타르트레이트, EP	10.000	210.000
만니톨, USP	40.000	840.000
소르비톨, NF	136.000	2856.000
천연 및 인공 스피어민트 향미제	6.500	136.500
수크랄로스, NF	1.000	21.000
이산화규소, USP	5.500	115.500
스테아르산, NF	3.500	73.500
스테아르산마그네슘, NF	7.500	157.500

[0268] 배치양 제제는 21,000 단위 복용량을 생성한다.

[0269] 졸피뎀 신속 용해정:

[0270] 졸피뎀 신속 용해정은 하기 절차에 따라 제조되었다. 만니톨(3.633 kg) 및 소르비톨(0.469kg)을 10분간 블렌딩하였다. 탄산나트륨(0.330kg), 중탄산나트륨(0.165kg), 천연 페퍼민트 향미제(0.125kg), 천연 멘톨 향미제(0.225kg), 및 수크랄로스(0.020kg)을 10 분간 개별적으로 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘(0.075kg) 및 졸피뎀 타르트레이트(0.034kg)을 10분간 블렌딩하고, 그후 #12 메쉬 스크린을 통해 통과시켰다. 블렌딩된 혼합물은 그후 함께 첨가하고 정제로 압축하였다. 이 방법을 사용하여, 약물(즉, 졸피뎀)의 평균 입도는 약 75 내지 약 100 마이크론의 전형적인 평균 약물 입도와 비교하여 약 20 마이크론이다. 이밖에, 신속 용해정 내의 약물의 평균 입도는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 또는 같다.

[0271] 제2 졸피뎀 신속 용해정은 표3에 나타난 제제 및 하기 절차에 따라 제조하였다. 이산화규소와 졸피뎀, 탄산나트륨, 및 중탄산나트륨; 만니톨 및 소르비톨; 및 폴리에틸렌 글리콜, 스피어민트 향미제, 수크랄로스, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈, 및 크로스카르멜로스나트륨의 3 개의 별개의 블렌드를 제조하였다. 세개의 블렌드는 개별적으로 스크리닝하고 혼합하여 단일 블렌드를 형성하였다. 단일 블렌드는 그후 성분 균일성을 위한 시험 후 정제로 압축하였다. 이러한 절차를 사용함으로써, 신속 용해정 내의 약물(즉, 졸피뎀)의 평균 입도는 약 20 마이크론이며, 이것은 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 같은 약 20마이크론이다. 각 정제의 단위 중량은 250mg이었다. 정제의 pH는 약 9.8이고 안정하게 남아있다. 이들 정제는 설하 투여에 이어 약 5분 내에 용해한다.

표 3

[0272] 졸피뎀 신속 용해정 제제

물질	단위양(mg)	배치양(g)
탄산나트륨, NF	17.000	357.000
중탄산나트륨 USP	23.000	483.000
졸피뎀 타르트레이트, EP	10.000	210.000
만니톨, USP	40.000	840.000
소르비톨, NF	103.500	2173.500
크로스포비돈, NF	12.500	262.500
크로스카르멜로스나트륨, NF	12.500	262.500
폴리에틸렌글리콜 3350, NF	12.500	262.500
천연 및 인공 스피어민트 향미제	6.500	136.500
수크랄로스, NF	1.000	21.000
이산화규소, USP	8.500	178.500
스테아르산마그네슘, NF	3.000	63.000

- [0273] 배치량의 제제는 21,000 단위 복용량을 생성한다.
- [0274] **줄피템 저작정:**
- [0275] 줄피템 저작정은 하기 절차에 따라 제조되었다. 스테아르산마그네슘 USP(0.35kg)을 #20 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 그후 0.810kg의 만니톨 과립 USP, 9.569kg의 소르비톨, 및 0.020kg의 스테아르산을 함유하는 블렌더에 적재하였다. 물질은 10분간 블렌딩하였다. 줄피템 타르트레이트 EP(0.034kg)은 막자사발 및 막자를 사용하여 스테아르산마그네슘(0.02kg)과 함께 연마하였다. 0.228kg의 스테아르산마그네슘과 함께 잔류 이산화규소는 연마를 계속하면서 막자사발에 첨가하였다. 연마된 물질은 플라스틱 백으로 옮기고, 막자사발은 0.01kg 이산화규소를 사용하여 행구고, 백으로 옮겼다. 백의 내용물은 그후 5 분간 블렌딩 하였다.
- [0276] 동등한 부의 블렌딩된 백 내용물 및 블렌딩된 만니톨 혼합물을 추가로 5분 동안 블렌딩하였다. 이 공정은 모든 줄피템 및 만니톨 혼합물이 함께 블렌딩될 때까지 반복하였다. 탄산나트륨(0.110kg), 중탄산나트륨(0.570kg), 아카시아검(0.43kg), 크산탄검(0.013kg), 및 아스파르탐(0.072kg)은 그후 천연 및 인공 향미제와 함께 블렌더에 적재하고 0.090kg의 이산화규소와 함께 10 분간 블렌딩하였다. 사용된 향미제는 하기이었다: 천연 및 인공 포도 향미제 S.D.(0.215 kg), 천연 및 인공 체리 향미제(0.108kg), 천연 및 인공 후르츠펀치 향미제 S.D.(0.180 kg), 천연 체리 WONF DURAROME® 향미제(0.215kg) 및 천연 시계포의 열매 형태 DURAROME® 향미제(0.035kg).
- [0277] 블렌드는 #12 메쉬 스크린을 통해 통과시키고, 그후 추가로 15분간 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘(0.114kg)은 #20 메쉬 스크린을 통해 통과시키고 블렌드에 첨가하고 5분간 블렌딩하였다. 블렌드를 수집하고 플라스틱 백에 넣었다. 2개의 실리카 겔 제습 백은 주위의 수분을 흡수하도록 하기 위해 플라스틱 백 주변에 넣었다. 블렌드는 그후 정제로 압축하였다. 이 절차를 사용함으로써, 저작정 내의 약물(즉, 줄피템)의 평균 입도는 약 75 내지 약 100 마이크론의 전형적인 평균 약물 입도와 비교하여 약 20 마이크론이다. 이밖에, 저작정 내의 약물의 전형적인 평균 입도는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 또는 같다.
- [0278] 본 발명의 줄피템 정제 조성물은 예컨대 불면증의 치료에 사용될 수 있다. 특정 예에서, 입으로 저작정의 도입 후, 약 10 내지 약 45 저작(chews)/분의 평균 속도에서 약물을 씹지 않은 형태의 저작정으로 보통 수행되는 것처럼 환자는 저작정을 저작한다. 특징의 다른 예에서, 입으로 용해정을 도입한 후, 환자는 혀 아래에 정제를 보유하고 정제가 용해되는 동안 연하하거나 또는 정제가 용해된 후 연하한다.
- [0279] 본 발명의 줄피템 정제의 전형적인 투약 제형은 혈장 1 밀리리터당 적어도 약 20 내지 약 300나노그램의 줄피템의 평균 혈장 농도를 생성하도록 고안된다. 예를 들어, 5mg 줄피템 정제는 약 5분 내지 약 2시간 내에 혈장의 밀리리터당 약 20 내지 약 100나노그램 줄피템 범위 내의 평균 최대 혈장 농도를 생성하도록 고안될 수 있다. 유사하게 10mg 줄피템 정제는 약 5분 내지 약 2시간 내에 혈장의 밀리리터당 약 100 내지 약 300나노그램 줄피템 범위 내의 평균 최대 혈장 농도를 생성하도록 고안될 수 있다.
- [0280] 본 발명의 정제 조성물은 구강 점막을 가로질러 줄피템을 전달하기 위한 편리하고, 믿을 수 있고, 실용적이며, 고통이 없는 시스템을 제공한다. 특히, 정제 조성물은 줄피템이 담체로부터 방출된 후 약 30분, 20분, 15분, 10분, 5분내에, 또는 약 1-2분 내에 치료적 유효량의 줄피템이 혈류에 들어가도록 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})의 점에서 낮은 피검자간 다양성으로 신속하게 줄피템을 전달할 수 있다.
- [0281] **실시예 4. 줄피템 로젠지 조성물**
- [0282] 이 실시예는 본 발명의 줄피템 로젠지 조성물을 설명한다.
- [0283] 줄피템은 상술한 바와 같이 로젠지 또는 캔디 조성물으로써 제형화될 수 있다. 이들 구현 예에서, 로젠지의 단위 복용량 또는 1회 분량은 약 0.1 내지 약 100 밀리그램(mg) 줄피템(그의 타르타르산 염 형태로 측정됨), 바람직하게는 약 1 내지 약 50mg, 및 더 바람직하게는 약 2 내지 약 25mg을 포함한다. 다른 구현 예에서, 단위 복용량은 약 2 내지 약 20mg 줄피템, 바람직하게는 약 2내지 약 15mg, 및 더 바람직하게는 약 2 내지 약 10mg, 예컨대, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10mg을 포함한다. 특징의 바람직한 구현 예에서, 단위 복용량은 상용 경구용 정제에서 전형적으로 사용되는 복용량보다 더 작은 줄피템의 복용량을 포함하지만, 대적할 수 있거나 더 큰 생물학적 이용 가능성 및 치료 작용의 착수뿐만 아니라 더 낮은 피검자 간 약물 흡수의 다양성을 지닌다. 이러한 구현 예에서, 약 2 내지 약 5mg 줄피템의 단위 복용량이 바람직하며, 약 4mg 줄피템의 단위 복용량이 특

히 바람직하다. 예를 들어 약 10 중량% 내지 약 25 중량% 까지의 여분의 졸피뎀은 "과잉공급"으로써 첨가될 수 있으며 또는 "세척하여 제거되는" 것으로 예상될 수 있고 그렇지 않으면 로젠지의 용해 및/또는 씹는 동안 방출 또는 흡수되는 것으로 예상될 수 있는 양으로써 첨가될 수 있다.

[0284] 다른 구현 예에서, 로젠지의 단위 복용량 또는 1회 분량은 약 0.81 내지 약 42 mg 염기 형태의 졸피뎀, 및 더 바람직하게는 약 1.64 내지 약 20.5mg을 포함한다. 다른 구현 예에서, 단위 복용량은 약 1.64 내지 약 16.4 mg 유리 염기 형태의 졸피뎀, 바람직하게는 약 1.64 내지 약 12.3mg, 및 더 바람직하게는 약 1.64 내지 약 8.2mg, 예컨대, 약 1.64, 2.46, 3.28, 4.1, 4.92, 5.78, 6.56, 7.38, 또는 8.2 mg을 포함한다. 추가의 구현 예에서, 단위 복용량은 유리 염기 형태 및 염 형태(예컨대, 졸피뎀 타르트레이트)의 졸피뎀의 혼합물을 포함한다.

[0285] 중량 백분율로, 졸피뎀 로젠지 조성물은 약 0.001% 내지 약 10.0% 졸피뎀(어떠한 형태를 선택하더라도 그의 유리 염기 형태로써 측정됨), 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 8.0%, 및 더 바람직하게는 약 1.0% 내지 약 7.0% 및 여전히 더 바람직하게는 약 1.0% 내지 약 5.5%를 포함한다. 몇몇 구현 예에서, 약 4.5% 졸피뎀이 사용된다. 상술한 백분율은 이용된 특정원의 졸피뎀, 최종 제형에서 요구되는 졸피뎀의 양, 뿐만 아니라 요구되는 졸피뎀의 특정 방출 속도에 매우 의존하여 변할 것임을 당업자는 이해한다. 졸피뎀 로젠지 조성물의 완충제 시스템은 최종 타액 pH를 위해 약 7.8 이상, 바람직하게는 약 8.5 이상, 및 더 바람직하게는 약 9 이상(예컨대, 약 9-11)의 초과로 제공된다.

[0286] 졸피뎀 로젠지는 표4에 나타난 제제 및 하기 절차에 따라 제조되었다. 이산화규소와 졸피뎀, 탄산나트륨, 및 중탄산나트륨; 파마버스트(Pharmaburst); 및 스피어민트 향미제, 수크랄로스, 스테아르산마그네슘, 및 크로스카멜로스나트륨의 3 개의 별개의 블렌드를 제조하였다. 세개의 블렌드는 개별적으로 스크리닝하고 혼합하여 단일 블렌드를 형성하였다. 단일 블렌드는 그후 성분 균일성을 위한 시험 후 로젠지로 압축하였다. 이러한 절차를 사용함으로써, 로젠지 내의 약물 (즉, 졸피뎀)의 평균 입도는 약 75 내지 약 100마이크론의 전형적인 평균 약물 입도와 비교하여 약 20마이크론이다. 게다가, 로젠지 내의 약물의 평균 입도는 담체 성분(예컨대, 검 베이스, 결합제, 등)의 평균 입도보다 작거나 같다. 각 로젠지의 단위 중량은 210mg이었다. 정제의 pH는 약 9.8 이고 안정하게 남아있다. 이들 로젠지는 설하 투여에 이어 약 2-3분 내에 용해한다.

표 4

[0287] 졸피뎀 로젠지 제제

물질	단위양(mg)	배치양(g)
탄산나트륨, NF	17.000	357.000
중탄산나트륨(Effer Soda)	23.000	483.000
졸피뎀 타르트레이트, EP	10.000	210.000
파마버스트 B2	133.000	2793.000
크로스카멜로스나트륨	10.000	210.000
천연 및 인공 스피어민트 향미제	6.500	136.500
수크랄로스, NF	1.500	31.500
이산화규소, USP	5.500	115.500
스테아르산마그네슘, NF	3.500	73.500

[0288] 배치양의 제제는 21,000 단위 복용량을 생성한다.

[0289] 본 발명의 졸피뎀 로젠지 조성물은 예컨대 불면증의 치료에 사용될 수 있다. 특정 예에서, 입으로 로젠지의 도입 후, 환자는 혀 아래에 로젠지를 보유하고 로젠지가 용해하는 동안 연하하거나 또는 로젠지가 용해된 후 연하한다. 여기에서 기술된 로젠지는 매우 빠른 용해 속도를 가지며, 설하 투여에 이어 약 2-3분 내에 용해할 수 있다.

[0290] 본 발명의 졸피뎀 로젠지의 전형적인 투약 제형은 혈장 1 밀리리터당 적어도 약 20 내지 약 300나노그램의 졸피뎀의 평균 혈장 농도를 생성하도록 고안된다. 예를 들어, 5mg 졸피뎀 로젠지는 약 5분 내지 약 2시간 내에 혈장의 밀리리터당 약 20 내지 약 100나노그램의 졸피뎀 범위 내의 평균 최대 혈장 농도를 생성하도록 고안될 수 있다. 유사하게 10mg 졸피뎀 로젠지는 약 5분 내지 약 2시간 내에 혈장의 밀리리터당 약 100 내지 약 300나노그램의 졸피뎀 범위 내의 평균 최대 혈장 농도를 생성하도록 고안될 수 있다.

[0291] 본 발명의 로젠지 조성물은 구강 점막을 가로질러 졸피뎀을 전달하기 위한 편리하고, 믿을 수 있고,

실용적이며, 고통이 없는 시스템을 제공한다. 특히, 로젠지 조성물은 졸피뎀이 담체로부터 방출된 후 약 30분, 20분, 15분, 10분, 5분 내에, 또는 심지어 약 1-2분 내에 치료적 유효량의 졸피뎀이 혈류에 들어가도록 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})의 점에서 낮은 피검자간 다양성으로 매우 신속하게 졸피뎀을 전달할 수 있다.

[0292] 실시예 5. 졸피뎀 정제 및 로젠지 조성물에 대한 용해 프로필

[0293] 이 실시예는 표3에 따라 만들어진 졸피뎀 신속 용해정 및 표4에 따라 만들어진 졸피뎀 로젠지에 대한 평균 용해 프로필을 설명한다.

[0294] 시험된 조성물은 하기이었다:

[0295] 1. 졸피뎀 신속 용해정(전형적으로 약 5분 내에 설하적으로 용해한다).

[0296] 2. 졸피뎀 로젠지(전형적으로 약 2-3분 내에 설하적으로 용해한다).

[0297] 실험 조건은 하기이었다:

[0298] 방법=USP

[0299] 장치=USP 장치II

[0300] 매질=인산염 완충액 pH6.8

[0301] 매질의 부피=500ml

[0302] 스펀들 속도=25rpm

[0303] 온도=37℃

[0304] 하기 표5는 용해 자료를 나타내며 도 2는 인산염 완충 매질(pH 6.8)중 5, 10, 15, 20, 및 30분에서 본 발명의 졸피뎀 신속 용해정 및 졸피뎀 로젠지에 대한 평균 용해 프로필을 나타낸다.

표 5

[0305] 졸피뎀 신속 용해정 및 졸피뎀 로젠지에 대한 용해 자료

시간(분)	신속 용해정 (용해된%, RSD ¹)	로젠지 (용해된 %, RSD ¹)
5	14.3, 17.7	32.4, 16.2
10	32.8, 14.8	61.7, 8.6
15	50.1, 14.6	75.7, 4.9
20	63, 15.9	82.1, 4.6
30	85.2, 7.9	88.6, 2.8

[0306] RSD¹=상대 표준 편차

[0307] 실시예 6. 졸피뎀 약물동력학 연구

[0308] 이 실시예는 동등한 복용량의 상용 경구 정제와 비교하여 본 발명의 졸피뎀 정제의 약물동력학 프로필을 설명하는 두 연구를 제공한다.

[0309] 졸피뎀 설하 분말 정제 대 암비엔 경구 정제:

[0310] 설하적으로 투여된 졸피뎀 제제의 약물 동력학적 특징을 평가하기 위해 23mg의 중탄산나트륨 및 17mg의 탄산나트륨과 pH 9.8에서 완충화된 10mg 졸피뎀 분말 정제(제제 A)를 8 명의 건강한 환자(5명 남성, 3명 여성)에서 측정하였다. 제제 A 는 환자의 혀 아래로 투여되었으며 매우 빠른 용해 속도, 즉 약 1 내지 약 3 분 내의 용해 속도를 갖는다. 수행된 연구는 10분의 기간("이내의 시간")에 걸쳐 매 2,5, 또는 10 분의 속도에서 환자가 타액을 연하하는 고정 순서, 공개 표지(open-label) 약물동력학 연구이었다. 예를 들어, 2분의 이내의 시간은 10분의 기간에 걸쳐 매 2 분 타액을 연하하는 것 (즉, 각 2 분의 5 블록)을 의미하며; 5분의 이내의 시간은 10분의 기간에 걸쳐 매 5 분 타액을 연하하는 것(즉, 각 5분의 2 블록)을 의미하고; 10 분의 이내의 시간은 10분의

기간에 걸쳐 매 10 분 타액을 연하하는것(즉, 각 10분의 1 블록)을 의미한다. 혈청 혈액 샘플은 8 시간의 기간에 걸쳐 수집하고 혈장은 예컨대, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)-이중 질량 분석기(MS)를 사용하여 줄피렘 레벨에 대하여 분석되었다.

[0311]

도 3-5는 2, 5, 및 10분 이내의 시간에서 제제 A에 대한 각 환자의 시간 경과에 따른 혈장 농도를 나타낸다. 하기 도 6-8은 각각 2, 5, 및 10분의 이내의 시간에서의 제제A 에 대하여 각 환자에서 결정된 약물동력학적 인자에 대한 값을 나타낸다.

표 6

[0312]

2분의 이내의 시간에서 제제A 에 대한 약물동력학적 인자.

환자	T _{max} (분)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₈ (ng.hr/ml)
1	30	142	317
2	25	231	1096
3	180	211	776
4	90	141	430
5	50	182	645
6	90	128	441
7	90	142	663
8	25	96	363
중앙값(범위)	70 (25-180)		
평균(CV%)		159 (28%)	592 (44%)

표 7

[0313]

5분의 이내의 시간에서 제제A 에 대한 약물동력학적 인자.

환자	T _{max} (분)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₈ (ng.hr/ml)
1	30	134	350
2	25	252	1201
3	90	168	906
4	50	172	517
5	25	191	520
6	90	146	490
7	120	185	805
8	40	77	464
중앙값(범위)	45 (25-120)		
평균(%)		165 (30%)	656 (44%)

표 8

[0314]

10분의 이내의 시간에서 제제A 에 대한 약물동력학적 인자.

환자	T _{max} (분)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₈ (ng.hr/ml)
1	390	137	364
2	25	241	913
3	120	183	824
4	90	120	508
5	50	196	728
6	50	208	587
7	50	131	708
8	60	158	826

중앙값(범위)	55 (25-120)		
평균(CV%)		172 (28%)	682 (27%)

[0315] 제제A 에 대하여 획득된 약물 동력학적 결과는 그후 동등한 복용량의 암비엔® 경구용 정제 제제(제제 B)에 대한 문헌 및 포장 삽입물로부터 획득된 약물 동력학적 자료와 비교하였다. 도 6은 3 가지 다른 이내의 시간에서의 제제A (졸피뎀 설하 분말 정제)및 문헌(Greenblatt 등., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 64:553-561(1998); Greenblatt 등, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 64:661-671(1998))으로부터 획득된 제제B(경구(PO) 암비엔®)에 대한 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도를 나타낸다. 하기 표9는 3개의 다른 이내의 시간에서의 제제A 에 대하여 결정된 약물 동력학적 인자에 대한 평균값 및 문헌(Greenblatt 등., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 64:553-561(1998))으로부터 획득된 제제 B 에 대한 값을 나타낸다.

표 9

[0316] 제제 A 및 제제 B 에 대한 약물동력학적 인자.

제제	T _{max} (분)	C _{max} (ng/ml)	AUC(ng.hr/ml)
제제 A (2분 연하시간)	70 (25-180)	159 (28%)	592 (44%)
제제 A (5분 연하시간)	45 (25-120)	165 (30%)	656 (44%)
제제 A (10분 연하시간)	55 (25-120)	172 (24%)	682 (27%)
제제 A (누적)	55 (25-180)	166 (25%)	644 (37%)
제제 B	102 (84-120)	125 (12%)	408 (12%)

[0317] 값은 평균을 나타낸다. T_{max}에 대한 괄호 안의 수는 각기 최소 및 최대값을 나타낸다. C_{max} 및 AUC 에 대한 괄호 안의 수는 변동 퍼센트(CV%)의 상수를 나타낸다.

[0318] 이 연구는 구강 점막을 가로지르는 졸피뎀의 전달이 투여 후 8 시간의 기간 동안 상용 경구 정제에 대하여 관측되는 것보다 약 45% 내지 약 67% 더 큰 평균 혈장 졸피뎀 농도를 생성한다는 것을 나타낸다. 게다가, 최대 혈장 졸피뎀 농도는 설하 투여 후 약 45 내지 약 70분 내에 성취된 반면, 최대 혈장 졸피뎀 농도는 상용 경구 정제 투여 후 96분(암비엔® 포장 삽입물) 또는 102분(Greenblatt 등, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 64:553-561(1998)) 까지 성취되지 않았다. 이와 같이 하여, 본 연구는 분말화된 설하 정제로부터 졸피뎀은 빠르게 흡수되고 실질적으로 상용 경구 정제보다 더 생물학적 이용 가능성이 더 우수하다는 것을 나타낸다. 본 연구는 또한 생물학적 이용 가능성의 개선이 이내의 시간에 독립적이라는 것을 나타낸다.

[0319] 도 7은 2분 및 5분의 이내의 시간에서 명백히 이들의 계획된 이내의 시간 보다 더 빨리 연하된, 환자 3, 6, 및 7로부터의 자료를 제외한 2 및 5분의 이내의 시간에서 제제 A 에 대한 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도 및 모두 8 명의 환자으로부터의 자료를 사용한 2분 및 5분의 이내의 시간에서 제제A 에 대한 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도를 나타낸다. 하기표 10은 모두 8 환자로부터의 자료 또는 환자 3, 6, 및 7로부터의 자료를 제외한 자료를 사용하여 제제 A에 대해 측정된 약물 동력학적 인자에 대한 평균값을 나타낸다. 명백히 연구 프로토콜에 응하지 않은 환자가 분석으로부터 제외되었을 때, 잔존 환자에 대한 최대 혈장 졸피뎀 농도는 하기 설하 투여후 약 45 분 내지 약 70분 이라기보다는 차라리 약 30분 내에 성취되었다.

표 10

[0320] 모든 환자 또는 초기에 연하시킨 환자를 제외한 제제 A 에 대한 약물 동력학적 인자.

이내의 시간	T _{max} (분)	C _{max} (ng/ml)	AUC(ng.hr/ml)
2분 (모든 환자)	70 (25-180)	159 (28%)	592 (44%)
2분 (환자 3, 6, 및 7 제외)	30 (25-90)	159 (31%)	570 (44%)
5분 (모든 환자)	45 (25-120)	165 (30%)	656 (56%)
5분 (환자 3, 6 및 7 제외)	30 (25-50)	165 (40%)	609 (55%)

[0321] 값은 평균을 나타낸다. T_{max}에 대한 괄호 안의 수는 각기 최소 및 최대값을 나타낸다. C_{max} 및 AUC 에 대한 괄호 안의 수는 변동 퍼센트(CV%)의 상수를 나타낸다.

[0322] 도 8은 도 6에서 나타난 첫 번째 90분의 확대도 이다. 특히, 도 8은 제제B(오른쪽 점선)를 취한 환자에서 수면 착수를 위한 시간에 대비된 제제A(왼쪽 점선)를 취한 환자에서 수면 착수를 위한 평가 시간을 나타낸다. 수면 착수를 포함하여 효과적인 평균 혈장 졸피뎀 농도는 도 8에 수평선으로 나타낸다. 하기 표11은 3개의 다른 이내의 시간에서 제제A를 취한 각 환자에서 주간 수면의 착수를 위한 기록된 시간을 나타낸다.

표 11

[0323] 제제 A에 대하여 기록된 주간 수면 착수 시간

환자	2분 연하시간(분)	5분 연하시간(분)	10분 연하시간(분)
1	10	16	18
2	12	9	14
3	7	7	18
4	49	19	8
5	5	19	24
6	30	19	18
7	25	23	15
8	13	24	14
중앙값	12.5	19	16.5

[0324] 이 연구는 졸피뎀 분말 설하 정제를 취한 환자에 대한 수면의 착수가 상용 경구 정제로 성취된 것보다 실질적으로 더 빠르다는 것을 나타낸다. 사실상, 본 발명의 설하 정제를 취한 환자에 대한 수면의 착수는 투여 후 약 12.5분 이내로 빠를 수 있으며, 이것은 상용 경구 정제를 취한 환자에 대한 수면의 착수보다 3배 초과로 더 빠르다. 당업자는 주간 동안 관측된 수면의 착수가 밤에서의 수면의 착수에 상응한다는 것을 인지할 것이다.

[0325] 더욱이, 설하적으로 투여된 졸피뎀에 대한 약물 동력학적 특징은 더 부드럽고 더 길게 지속적인 졸피뎀의 최고점을 제공하며(도 6 참조), 따라서 정맥내 투여된 졸피뎀에 대한 약물 동력학적 특징과 닮았다. 그 결과, 이러한 주입 유사 약물 동력학적 특징은 치료 작용의 착수 시간을 감소시키고, 수면을 유지하며(예컨대, 전체 수면 시간, 수면에서 깨어남의 수), 수면의 질을 향상시키고, 식품의 효과를 제거하며, 모든 숙취 잔류 효과(morning-after residual effects)의 감소에서 상용 경구 정제보다 동등하거나 더 우수하다.

[0326] **졸피뎀 저속 용해성 및 신속 용해성 설하 정제 대 암비엔 경구 정제:**

[0327] 설하적으로 투여된 졸피뎀 제제의 약물 동력학적 특징을 더 평가하기 위해 표2에 따라 제조된 10mg의 졸피뎀 저속 용해정(제제 C) 및 표 3에 따라 제조된 10mg의 졸피뎀 신속 용해정(제제 D)를 8 명의 건강한 환자로 동등한 복용량의 암비엔® 경구 정제 제제(제제 B)와 비교하였다. 제제 C(SL 정제)는 환자의 혀 아래에 투여되었고 느린 용해 속도, 즉 약 10 분 내의 속도를 갖는다. 제제 D(FS 정제)는 환자의 혀 아래에 투여되었고 빠른 용해 속도, 즉 약 5 분 내의 속도를 갖는다. 제제 B(PO 암비엔)은 180ml의 물로 경구 투여되었다. 수행된 연구는 제제 C 및 D에 대하여 환자가 10분의 기간("이내의 시간")에 걸쳐 매 2 또는 5 분의 속도에서 타액을 연하하는 세가지 방식의 교차, 고정 순서 약물 동력학 연구이었다. 혈청 혈액 샘플은 12 시간의 기간에 걸쳐 수집하고

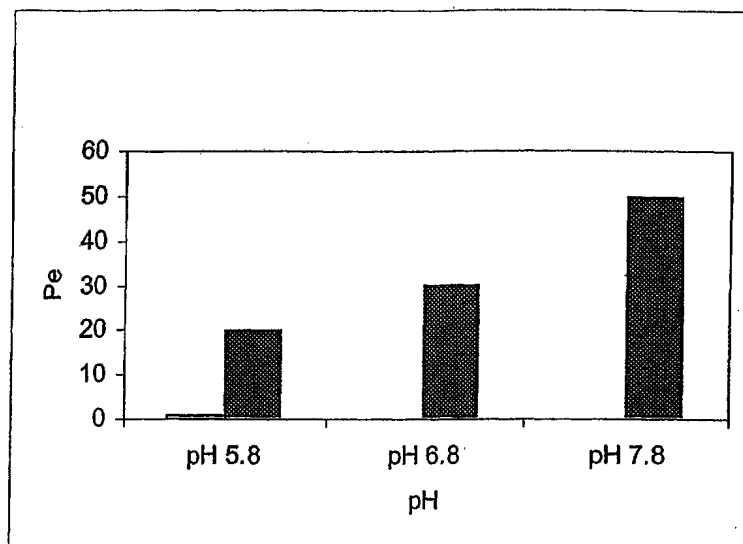
혈장은 예컨대, 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)-이중 질량 분석기(MS)를 사용하여 졸피뎀 레벨에 대하여 분석되었다.

[0328] 도 9는 2 및 5분의 이내의 시간에서 제제C(SL 정제) 및 제제B(PO 암비엔)에 대한 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도를 나타낸다. 마찬가지로 도 10은 2 및 5분의 이내의 시간에서 제제D(FS 정제) 및 제제B(PO 암비엔)에 대한 시간 경과에 따른 평균 혈장 농도를 나타낸다. 이 연구는 구강 점막을 가로지르는 졸피뎀의 전달이 상용 경구 정제 투여에 대하여 관측되는 것보다 설하 투여 후 시간 내에 실질적으로 더 빠른 기간에 및 실질적으로 더 높은 레벨에서 최대 혈장 졸피뎀 농도를 생성한다는 것을 나타낸다. 이와 같이 하여, 본 연구는 두 용해정으로부터의 졸피뎀이 상용 경구 정제보다 더 빠르게 흡수되고 실질적으로 더 우수한 생물학적 이용 가능성을 갖는 것을 나타낸다. 더욱이, 양자의 졸피뎀 용해정을 취한 환자에 대한 수면의 착수가 상용 경구 정제로 성취된 것보다 실질적으로 더 빠르다. 본 연구는 또한 생물학적 이용 가능성의 개선이 이내의 시간 및 용해정의 제형에 독립적이라는 것을 나타낸다.

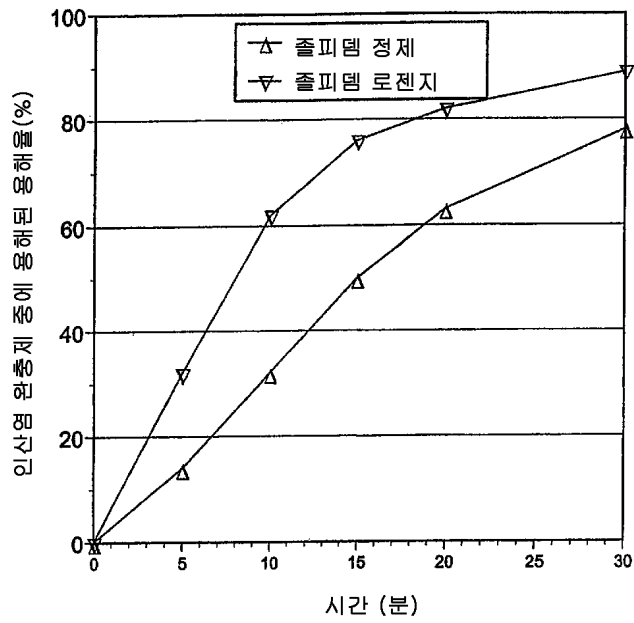
[0329] 본 명세서에서 인용된 모든 공보 및 특허 출원은 각각의 개별 공보 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 혼입된 것으로 지시되어 있드시 참고로 여기에서 혼입되었다. 상술한 발명이 명확한 이해의 목적으로 설명 및 실시예에 의해 어느정도 상세히 기술되었지만, 당업자에게는 본 발명의 교시의 점에서 특정한 변화 및 수정이 첨부된 청구의 범위의 정신 또는 범주로부터 벗어남이 없이 수행될 수 있다는 것임은 너무 자명할 것이다.

도면

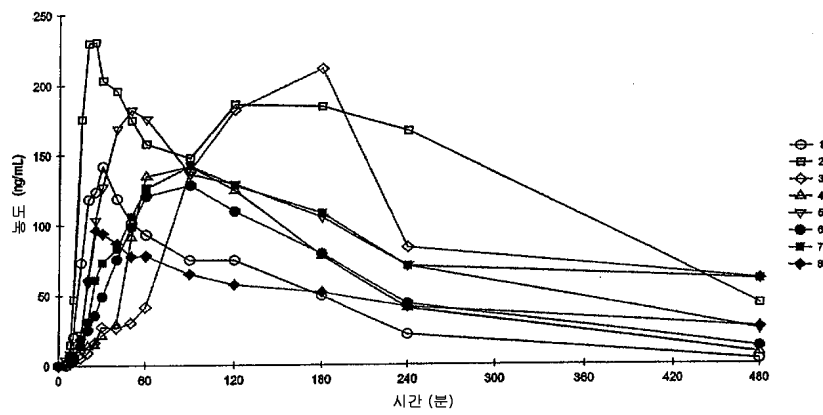
도면1



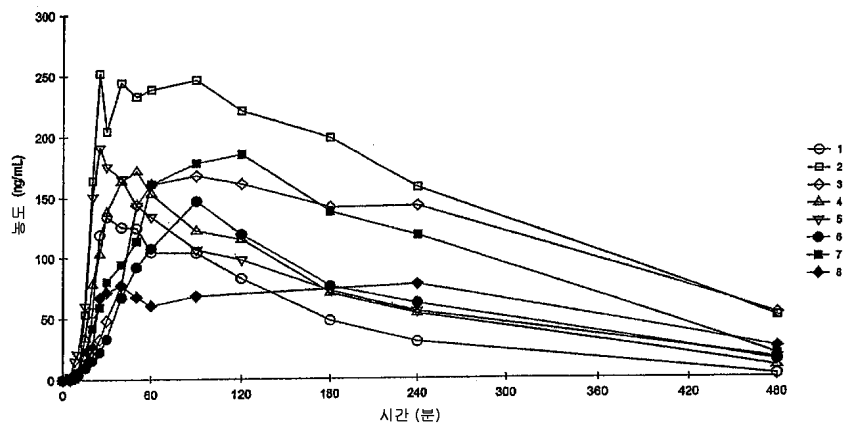
도면2



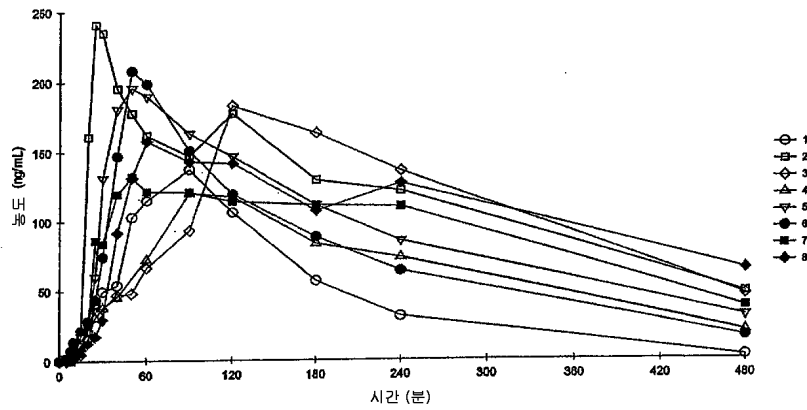
도면3



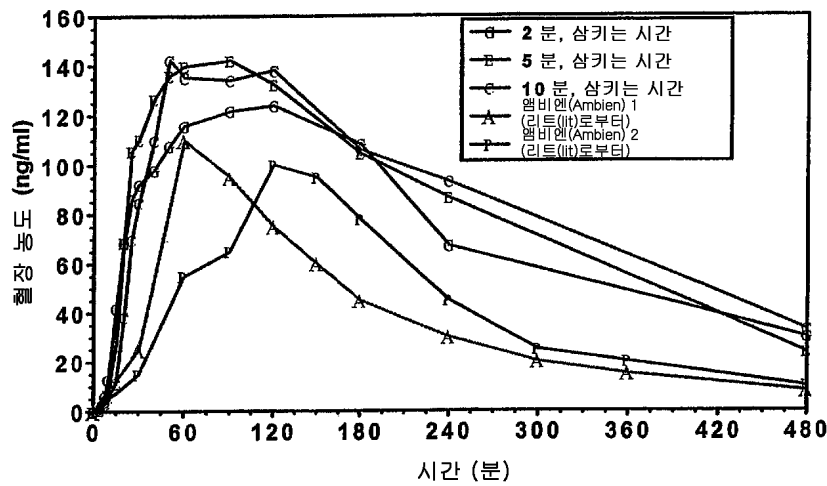
도면4



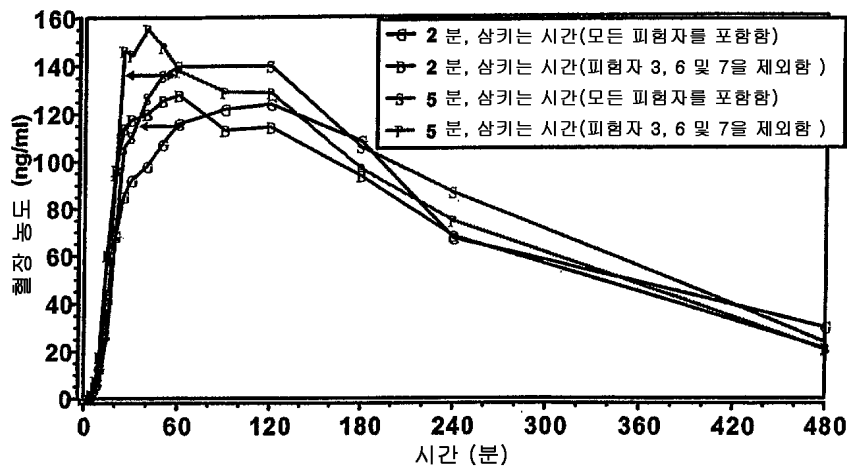
도면5



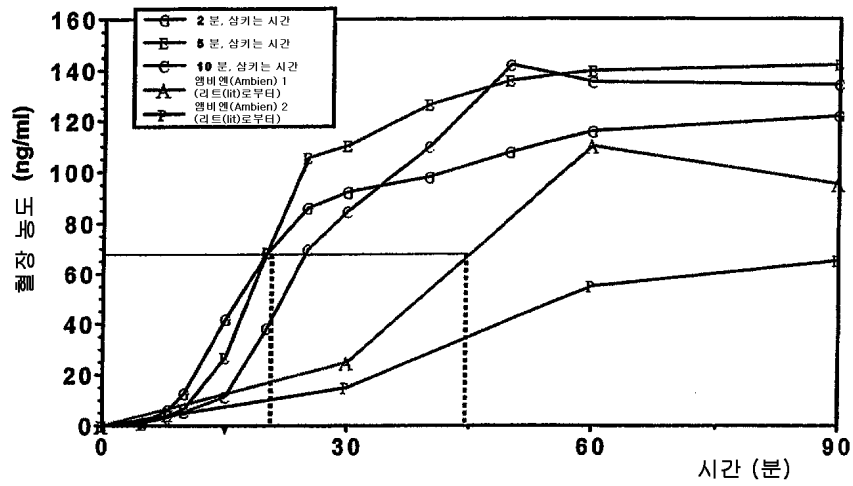
도면6



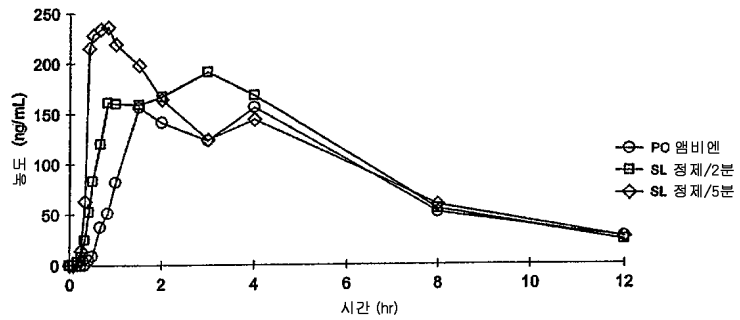
도면7



도면8



도면9



도면10

