

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년06월19일
A61K 9/22 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0591237
A61K 31/4045 (2006.01)	(24) 등록일자	2006년06월12일

(21) 출원번호	10-2004-7008687	(65) 공개번호	10-2005-0044720
(22) 출원일자	2004년06월04일	(43) 공개일자	2005년05월12일
번역문 제출일자	2004년06월04일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/013715	(87) 국제공개번호	wo 2003/047552
국제출원일자	2002년12월04일	국제공개일자	2003년06월12일

(30) 우선권주장	0129117.8	2001년12월05일	영국(GB)
(73) 특허권자	글락소 그룹 리미티드 영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스		
(72) 발명자	베이커,로버트,윌리엄 영국 에스지12 0디피 허트퍼드셔 웨어 파크 로드 글락소스미스클라인		
	다우,엘런,데이비드 영국 에스지12 0디피 허트퍼드셔 웨어 파크 로드 글락소스미스클라인		
	서머스,시몬,존 영국 에스지12 0디피 허트퍼드셔 웨어 파크 로드 글락소스미스클라인		
	웨스트럽,줄리언 영국 씨엠19 5에이더블유 에섹스 할로우 서드 애비뉴 뉴 프론티어스사 이언스 파크 사우쓰 글락소스미스클라인		
(74) 대리인	장수길 김영		

심사관 : 김경미

(54) 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제를 포함하는 제약 조성물

요약

본 발명은 위장관 내에서 신속하게 붕해 및 분산될 수 있는, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제를 포함하는 경구 투여용 제약 조성물, 특히 삼킬 수 있는 고체 투약 형태의 조성물, 및 이러한 조성물을 이용한 두부 통증, 특히 편두통의 치료 방법에 관한 것이다.

색인어

5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 수마트립탄, 편두통

**명세서**

본 발명은 위장관 내에서 신속하게 붕해 및 분산될 수 있는, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제를 포함하는 경구 투여용 제약 조성물, 특히 삼킬 수 있는 고체 투약 형태의 조성물에 관한 것이다.

5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 편두통, 군발성 두통, 만성 발작성 편두통, 혈관 장애와 관련된 두통, 물질 또는 이의 금단과 관련된 두통, 반동성 두통 및 긴장성 두통과 같은 두부 통증과 관련된 증상의 치료에 유용하다. 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 당업계에 널리 공지되어 있고, 이 용어는 5HT<sub>1A</sub>-유사 수용체 작용제, 5HT<sub>1B</sub> 수용체 작용제, 5HT<sub>1D</sub> 수용체 작용제 및 5HT<sub>1F</sub> 수용체 작용제를 비롯한 (그러나, 이들 예에 한정되지는 않는) 모든 종류의 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제를 포함하는 것으로 널리 인지되어 있다. 특히 화합물 수마트립탄 (예를 들어, 본 명세서에 참고로 인용된 영국 특허 제2162522호에 기재됨), 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄, 프로바트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 아비트립탄, 도니트립탄, 알니디탄, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 및 PNY142633을 참고한다. 특별히 화합물 수마트립탄을 참고한다.

대규모의 세계적인 임상 실험 프로그램은 편두통에 대한 급성 치료로서 (피하, 경구, 비강내 및 직장 제제로 시판되는) 수마트립탄의 효능 및 수용성을 증명하였다.

수마트립탄을 피하 주사 (6 mg)할 경우, 투여한 지 10분 후에 이미 두통 완화에 있어서 플라시보 (placebo)와 통계학적으로 상당한 차이를 나타내고, 주사한 지 2시간 후에 이 투약 형태를 이용한 환자의 70 내지 82%가 두통이 완화된 것으로 보고되었다.

수마트립탄을 비강내 분사 (20 mg)할 경우, 투여한 지 15분 후에 이미 두통 완화에 있어서 플라시보와 통계학적으로 상당한 차이를 나타내고, 투여한 지 2시간 후에 이 투약 형태를 이용한 환자의 55 내지 64%가 두통이 완화된 것으로 보고되었다.

시판용 수마트립탄 정제 (50 mg 및 100 mg)를 이용할 경우, 투여한 지 30분 후에 두통 완화에 있어서 플라시보와 통계학적으로 상당한 차이를 나타내고, 투여한 지 4시간 후에 이 투약 형태를 이용한 환자의 약 65 내지 78%가 두통이 완화된 것으로 보고되었다.

본 명세서에 참고로 인용된 WO92/15295호 (글락소 그룹 리미티드; Glaxo Group Limited)에는 두부 통증과 관련된 증상의 치료에 유용한 공지된 고체 투약 형태 제약 조성물 및 특히 필름 코팅된 정제가 개시되어 있다.

수마트립탄의 약동학은 널리 공지되어 있다. 수마트립탄 용액을 건강한 지원자에게 경구 투여한 후, 약제 흡수는 신속하게 약 1시간 내에 최대 혈장 농도에 도달한다. 시판용 정제 제제 (이미그란 (Imigran; 등록상표) 및 이미트렉스 (Imitrex; 등록상표)로서 시판됨)는 약간 늦게, 때때로 투여한 지 최대 2시간 후에 중앙 최대 혈장 농도에 이른다. 이전의 약동학은 용액을 비롯한 수마트립탄의 다양한 경구용 제제를 이용하여, 0 내지 무한의 시간 주기 동안 농도-시간 곡선 (AUC) 하의 영역에 의해 측정되는 약제에 대한 노출, 및 최대 관찰 혈장 농도 (Cmax)가 시판용 정제와 비교하여 유사하다는 것을 증명하였다. 음식은 경구 투여된 수마트립탄의 총 생체 이용률에 큰 영향을 미치지 않지만, 약 0.5시간 정도 Tmax (최대 관찰 혈청 농도에 이르는 시간)를 지연시키는데, 이것은 음식이 위 배출을 지연시키기 때문에 소장내 흡수되는 대부분의 화합물에 있어서 일반적이다. 수마트립탄을 편두통 발병 동안 환자에게 투여할 경우에 유사한 지연이 관찰된다. 이것은 편두통 발병의 결과로서의 위 정체가 약동학적 프로필에 변화를 초래하기 때문으로 생각된다. 이러한 지연은 초기 흡수 단계 동안 전신 농도를 낮춘다. 위에서 시판용 수마트립탄 정제의 붕해 (정제 침식 (erosion)) 속도 감소 및 위 배출 지연은 위 정체의 결과일 것이다. 편두통 치료제의 흡수가 어떠한 식으로든 지연되면 통증 완화의 개시가 지연될 것이다.

문헌 [Fuseau E. et al., Clinical Therapeutics., 23(2), 242-51, Feb. 2001]에서는, 캡슐화가 건강한 지원자 및 편두통 상태의 환자에서 수마트립탄 정제의 흡수에 미치는 영향을 연구하였다. 이것은 캡슐화가 수마트립탄 흡수를 지연시키고, 투여 후 첫 2시간 동안 관찰된 농도가 동등하지 않으며, 정제를 캡슐화한 경우에 더 낮아진다고 결론지었다. 따라서, 캡슐화는 두통 및 메스꺼움의 완화에 의해 측정되는 효능의 개시 및 의미있는 완화에 이르는 시간을 늦추는 경향과 관련이 있었다.

경구 투여는, 이 경로가 특히 환자에게 편리하고 수용가능하기 때문에 제약의 투여를 위한 바람직한 경로를 구성한다. 불행하게도, 상기 지시된 바와 같이, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 시판용 경구 조성물은 두부 통증과 관련된 증상의 치료에서 특정 단점과 관련될 수 있다. 예를 들어, 상기 증상, 특히 편두통은 메스꺼움, 구토, 및 잠재적으로 약제 흡수 속도의 지연 및 (또는) 손상을 초래하는 감소된 위 운동성 및 지연된 위 배출 형태의 위장 기능장애와 관련이 있다.

본 명세서에 참고로 인용된 WO92/11003호 (래버러터리즈 글락소 (Laboratoires Glaxo))에는 두부 통증과 관련된 증상의 치료에 유용한 경구용 발포 제약 조성물이 개시되어 있다. 이러한 발포 조성물은 환자에 의해 복용되기 전에 수성 매질에 용해되고(거나) 분산되어야 한다. WO92/11003호에 개시된 발포 조성물은 통상적인 정제 제제와 비교하여 약제가 혈장으로 보다 신속하게 흡수되도록 한다.

그러나, 발포 정제 제제는 약제의 복용을 위해 물을 필요로 한다(즉, 약제를 삼키기 전에 용해/분산시켜야 한다). 이것은 환자 편의의 관점에서 상업적으로 매력적이지 않는 것으로 생각되며, 예를 들어, 매일 편두통을 겪고 있는 환자에게 이러한 제제 유형을 사용하여야 한다는 것은 분별없는 것일 수 있다.

또한, 활성 성분이 고유의 쓴 맛을 가지고 있는 경우 (특히, 수마트립탄 및 이의 제약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 용매화물에서와 같이, 이러한 쓴 맛 활성 성분의 권장 치료 투여량이 25 mg 이상인 경우), 발포 정제를 삼키기 전에 먼저 물에 용해시켜야 하는 제제의 중요한 단점은, 쓴 맛이 용액을 맛없게 한다는 것이며, 이러한 용액의 맛 은폐(taste-masking)는 성공적으로 달성하기 어렵다. 맛없는 약제를 복용하는 것은 그 결과로서 메스꺼움을 증가시켜 구토의 가능성을 증가시킬 수 있기 때문에 두부 통증, 특히 편두통을 겪고 있는 환자에게 특히 문제이다.

또한, 전통적인 발포 정제는 일반적으로 특히 건조한 환경에서 제조되어야 한다. 즉, 더 많은 제조 제어를 필요로 한다. 또한 전통적인 발포 정제는 특히 무른 경향이 있어서, 일반적으로 상업용 제조시에 비투과성 포장에 신속하게 포장되어 수분의 침입 및(또는) 정제 파괴를 방지해야 한다.

전통적인 발포 정제는 이론적으로는 직접 삼킬 수 있지만, 실제로는 이러한 복용은 권장되지 않고, 또한 추가의 단점이 존재할 수 있다. 이러한 발포 정제는 비교적 크기 때문에 삼키기 어렵고, 또한 이러한 발포 정제는 일반적으로 코팅되지 않고 (통상적인 방법에 의해 쉽게 필름 코팅되지 않고, 특히 수성 필름 코트가 제공될 수 없음), 상기 기재된 바와 같이 특히 무르다. 따라서, 활성 성분이 고유의 쓴 맛을 가진 경우 (특히, 수마트립탄 및 이의 제약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 용매화물에서와 같이, 이러한 쓴 맛 활성 성분의 권장 치료 투여량이 25 mg 이상인 경우), 이러한 특징은 상기 방식으로 삼킨 정제가 맛이 없다는 것을 의미할 것이다. 또한, 이러한 정제를 직접 삼킬 때 생성되는 발포의 정도에 의해 야기되는 단점이 있을 수 있는데, 위의 팽창, 식도내 가스 증가, 메스꺼움의 증가와 같은 것이다. 이러한 단점 역시 맛없고(거나) 증가된 가스 및(또는) 증가된 메스꺼움이 구토 가능성을 증가시켜, 두부 통증, 특히 편두통을 겪고 있는 환자에게 문제가 될 수 있다.

전체로 삼킬 수 있다는 정제 제제의 환자에 대한 편리함과 발포 제제의 신속한 흡수 특성의 이점을 조합한 약제를 갖는 것이 매우 이로운 것이다. 이러한 제제는 편두통과 같은 위장 기능 장애와 관련된 증상, 및 경구 투여된 조성물의 신속한 분해 및 분산을 필요로 하는 증상의 치료에 특히 이로운 것이다.

본 발명은 시판용 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 고체 투여 제제 (특히 시판용 수마트립탄 고체 투여 정제 제제)에 비해 개선된 약동학적 프로파일 (증가된 흡수율)을 가진, 빨리 분해 및 분산되는 고체 투약 형태 제약 조성물에 관한 것이며, 이러한 조성물은 두부 통증, 특히 편두통을 겪고 있는 환자에서 빠른 작용 개시 및(또는) 고효율을 제공할 것으로 기대된다. 따라서, 본 발명은 상기 환자에서 위 정제의 문제점에 대한 독특한 해결책을 제공한다.

본 발명자들은 놀랍게도, 봉해제, 불용성 충전제 및 위킹(wicking)제와 함께 발포 커플을 사용하여 경구 투여된 조성물로부터 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제가 용해되는 속도를 증진시킬 수 있다는 것을 밝혀내었다. 증진된 용해 속도는 또한 생체내에서 흡수를 개선시키는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명은 제1 측면에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제로서 작용하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체 활성 성분을 발포 커플의 염기 성분, 봉해제 및 불용성 충전제와 함께 포함하고, 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 염기 성분을 약 5 내지 약 50 중량% 포함하고, 봉해제를 약 0.5 내지 약 10 중량% 포함하고, 불용성 충전제 (위킹제를 약

1 내지 약 99 중량% 포함함)를 약 30 내지 약 99 중량% 포함하고, 약 70% 초과, 바람직하게는 약 80% 초과, 더 바람직하게는 약 90% 초과,의 활성 성분 양이 USPII 장치로 10 rpm의 분별 패들 속도에서 5분 이내에 인공 위액 (SGF)에 용해되는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 바람직한 실시양태에서, 생성된 발포의 정도(가스의 부피)는 전통적인 발포 정제에 의해 생성된 것 보다 상당히 작다. 특히, 하기에 지시된 바와 같이, 염기 성분의 양(%)은 50% 보다 상당히 적을 수 있으며, 또한 전형적으로 단일 투약 형태 유닛에서 이 성분의 절대량은, 전체 유닛 투약 형태가 더 작다는 점에서 (전형적으로 단일 투약 형태 유닛은 약 100 mg 내지 약 600 mg, 바람직하게는 150 mg 내지 450 mg의 표적 압축 중량을 가짐), 전통적인 발포 정제에서 보다 훨씬 적을 것이다.

본 발명의 문맥에서, "경구 투여용"은, 제약 조성물이, 전체로 삼킬 수 있고 투여 전에 우선 물에 용해 또는 분산시키지 않아도 되는 고체 투약 형태인 것을 의미하지만, 본 발명의 조성물은 특정 실시양태에서 유럽 약전 및(또는) 영국 약전에 의해 정의된 바와 같이 분산의 섬세함 및 분산 속도의 관점에서 분산가능한 정제의 요건을 만족할 수 있다. 이러한 투약 형태는 정제 및 캡슐의 형태를 취할 수 있고, 고체 투약 형태의 제조에 대해 제약 업계에 널리 공지된 통상적인 기술에 따라 제조할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 "삼킴" 정제의 형태이다. 의심을 방지하기 위해, "삼킴" 정제는 (일반적으로 소량의 액체, 예를 들어 물과 함께) 전체로 삼켜지도록 의도된 정제이며, 이는 투여 전에 우선 물에 용해 또는 현탁되어야 하는 것이 아니고 (예를 들어, WO92/11003호에 기재되어 있고, 또한 발포 커플의 두 성분을 상당량 함유한 정제), 또한 우선 "입에서" 용해되어야 하는 것('구강 용융' 형태)이 아니다.

제약학적으로 허용가능한 유도체는 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 임의의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 에스테르 또는 아마이드, 또는 상기 에스테르 또는 아마이드의 염 또는 용매화물, 또는 수용자에게 투여시 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 활성 대사 산물 또는 잔기를 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 그 밖의 화합물을 의미한다.

본 발명에 따른 적합한 제약학적으로 허용가능한 염으로는, 예를 들어 염화수소, 브롬화수소, 포스페이트 및 술페이트와 같은 무기산과 형성된 산부가염, 및 타르트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트 및 술포네이트와 같은 유기산과 형성된 산부가염을 들 수 있다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제로는 수마트립탄, 나라트립탄, 졸미트립탄, 엘레트립탄, 리자트립탄, 프로바트립탄, 알모트립탄, 아비트립탄, 도니트립탄, 알니디탄, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 및 PNY142633을 들 수 있다. 나라트립탄 및 수마트립탄이 바람직하며, 수마트립탄이 특히 바람직하다. 수마트립탄의 바람직한 형태는 숙시네이트 염, 특히 1:1 숙시네이트이다. 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 단독으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다.

적합하게는, 본 발명에 따라 사용할 경우, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여 약 0.001 내지 약 55 중량%, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 45 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 약 40 중량%, 특히 약 1 내지 약 35 중량%, 보다 특히 약 20 내지 약 35 중량% 포함된다.

본 명세서에 사용된 봉해 및 분산 용어의 의미는 당업자에게 널리 인지되어 있을 것이다.

본 발명의 한 실시양태에서, 제약 조성물은 발포 커플의 산 성분을 더 포함한다.

발포 커플은 산 성분 및 염기 성분을 주성분으로 하며, 상기 성분들은 물의 존재하에 반응하여 가스를 형성한다. 산 성분은, 예를 들어 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체 그 자체 (이것이 산성 특징을 갖거나 수성 환경에서 산 특징을 갖는 성분을 제공할 수 있을 경우), 또는 지방족 카르복실산 또는 이의 염, 예를 들어 시트르산 또는 타르타르산 및 이들의 염을 포함할 수 있다. 대안적으로, 산 성분은 제약 조성물의 일부이기 보다는 위산에 의해 제공될 수 있다. 바람직하게는, 산 성분은 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체 (예를 들어, 수마트립탄 또는 나라트립탄, 특히 이들의 염 형태, 예를 들어 수마트립탄 숙시네이트 (1:1)와 같은 숙시네이트 염)이다. 산 성분은 단독으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다. 적합하게는, 산 성분은 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 지방족 카르복실산 또는 이의 염, 예를 들어 시트르산 또는 타르타르산 및 이들의 염과 함께 포함한다. 적합하게는, 산 성분 (5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체가 산 성분으로 작용할 경우 이를 포함함)을 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 55 중량% 이하, 바람직하게는 약 5 내지 약 50 중량%, 더 바람직하게는

약 10 내지 약 45 중량%, 특히 약 15 내지 약 40 중량%, 보다 특히 약 20 내지 약 35 중량% 포함한다. 염기 성분은, 예를 들어 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산마그네슘 또는 탄산칼슘과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 중탄산염을 포함할 수 있다. 염기 성분은 중탄산나트륨이 바람직하다. 염기 성분은 단독으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다. 적합하게는, 염기 성분을 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 5 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 7 내지 약 20 중량%, 더 바람직하게는 약 8 내지 약 15 중량%, 특히 약 9 내지 약 12 중량% 포함한다. 산은 단양성자성 또는 다양성자성일 수 있고, 유사하게, 염기는 단염기성 또는 다염기성일 수 있다. 산/염기 노르말 농도 (N)에 의해 계산된 산 성분 대 염기 성분의 비는 편의상 약 1:10 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:5 내지 5:1, 더 바람직하게는 약 1:3 내지 약 3:1, 가장 바람직하게는 약 1:2 내지 약 2:1의 범위 내일 수 있다.

붕해제가 본 발명의 조성물에 사용될 경우, 이들은 물과 접촉할 때 팽윤한다. 적합한 붕해제는 당업자에게 널리 공지되어 있을 것이고, 예로는 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 예비 젤라틴화 전분), 저 치환 히드록시프로필셀룰로스, 알긴산, 알긴산나트륨, 삼염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 칼슘 카르복시메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 콜로이드성 이산화규소, 도큐세이트 나트륨, 구아르 고무, 히드록시프로필 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 메틸셀룰로스, 폴라크틸린 칼륨 및 폴리비닐 피롤리돈을 들 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 크로스카르멜로스 나트륨이 바람직하다. 붕해제는 단독으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다. 적합하게는, 붕해제를 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 2 내지 약 8 중량%, 더 바람직하게는 약 3 내지 약 7 중량%, 특히 약 4 내지 약 6 중량%, 보다 특히 약 5 중량%를 포함한다.

불용성 충전제는 본 발명의 조성물에 사용될 경우 용적 및 안정성을 제공하는 불활성 물질이다. 일부 불용성 충전제는 또한 위킹제로서 작용할 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 경우, 위킹제는 다공성 성질을 가지며 전체 고체 투약 형태 내로 물을 빨아들인다. 적합한 위킹제는 당업자에게 널리 공지되어 있을 것이고, 예로는 미정질 셀룰로스 (예를 들어, 아비셀 (Avicel; 상표명)로서 시판됨), 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 전분, 칼슘 카르복시메틸셀룰로스, 규화 미정질 셀룰로스, 산화마그네슘 및 트래거캔스 고무를 들 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 미정질 셀룰로스가 바람직하다. 위킹제는 단독으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다. 적합하게는, 위킹제를 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 1 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 80 중량%, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 65 중량%, 특히 약 12 내지 약 55 중량%, 보다 특히 약 18 내지 약 50 중량% 포함한다. 그 밖의 적합한 불용성 충전제로는 이염기성 인산칼슘 이수화물, 무수 이염기성 인산칼슘 (예를 들어, 엠컴프레스 (Emcompress; 상표명)로서 시판됨), 삼염기성 인산칼슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 황산칼슘, 셀룰로스 아세테이트, 분말화된 셀룰로스, 카올린, 폴리메타크릴레이트 및 활석을 들 수 있다. 무수 이염기성 인산칼슘이 바람직하다. 불용성 충전제는 단독으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다. 적합하게는, 위킹제를 비롯한 불용성 충전제를 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 30 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 35 내지 약 80 중량%, 더 바람직하게는 약 40 내지 약 70 중량%, 특히 약 45 내지 65 중량% 포함한다.

따라서, 본 발명의 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 0.001 내지 약 55 중량%, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 45 중량%, 더 바람직하게는 약 0.1 내지 40 중량%, 특히 약 1 내지 약 35 중량%, 보다 특히 약 20 내지 약 35 중량% 포함하고, 발포 커플의 염기 성분을 약 5 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 7 내지 약 20 중량%, 더 바람직하게는 약 8 내지 약 15 중량%, 특히 약 9 내지 약 12 중량% 포함하고, 붕해제를 약 0.5 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 2 내지 약 8 중량%, 더 바람직하게는 약 3 내지 약 7 중량%, 특히 약 4 내지 약 6 중량%, 보다 특히 약 5 중량% 포함하고, 불용성 충전제 (위킹제를 약 1 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 5 내지 약 65 중량%, 더 바람직하게는 약 12 내지 약 55 중량%, 특히 약 18 내지 약 50 중량% 포함함)를 약 35 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 40 내지 약 70 중량%, 더 바람직하게는 약 45 내지 약 65 중량% 포함하는, 상기 기재된 바와 같은 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 추가의 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체는 수마트립탄 또는 나라트립탄 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를, 더 바람직하게는 그의 숙시네이트 (1:1) 염 형태로 포함하고, 발포 커플의 염기 성분은 중탄산나트륨을 포함하고, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 불용성 충전제는 미정질 셀룰로스를 포함하는 것인, 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 추가의 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체는 수마트립탄 또는 나라트립탄 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유

도체를, 더 바람직하게는 그의 숙시네이트 (1:1) 염 형태로 포함하고, 발포 커플의 염기 성분은 중탄산나트륨을 포함하고, 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 불용성 충전제는 이염기성 인산칼슘, 바람직하게는 무수 이염기성 인산칼슘을 포함하는 것인, 상기 기재된 바와 같은 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 추가의 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를, 바람직하게는 그의 숙시네이트 (1:1) 염의 형태로 포함하고, 발포 커플의 염기 성분은 중탄산나트륨을 포함하고, 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 불용성 충전제는 무수 이염기성 인산칼슘 또는 미정질 셀룰로스 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인, 상기 기재된 바와 같은 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

또한 본 발명의 조성물에 불용성 충전제를 하나 이상 포함하는 것은, 통상적인 정제 제제 (예를 들어, WO92/15295호에 개시된 제제)와 비교하여, 제조 동안 개선된 취급 특성을 갖는 조성물을 제공한다.

상기 기재된 성분 이외에, 본 발명의 제약 조성물은 제약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제, 예를 들어 결합제 (예를 들어, 예비 젤라틴화 전분, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스) 및 윤활제 (예를 들어, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 활석, 벤조산나트륨 및 수소화된 식물성 오일)를 더 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 제약 조성물, 특히 정제 조성물은 일반적으로 상업적으로 장기간의 저장을 위한 비투과성 (예를 들어, 호일/호일) 포장을 필요로 하지만, 특정 실시양태에서 (특히, 5-HT<sub>1</sub> 수용체 작용제가 수마트립탄 숙시네이트 (1:1) 염이고, 그 밖의 및(또는) 더 강한 콘주게이트 산 성분이 존재하지 않는 실시양태에서), 이들은 개방형 용기에서 30°C/60% RH 환경 조건하에 1개월 이상 동안 저장될 수 있고, 일반적으로 표준 타정 설비에서, 즉, 특별히 번거롭게 낮은 습도를 필요로 하지 않고 표준 제어 하에 제조될 수 있다.

수 많은 약제 물질이 고유의 쓴 맛을 가지고 있다. 때때로 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 조성물의 경구 투여와 관련된 불쾌한 맛은 고체 코어 (core) 상의 필름 코팅을 이용하여 실질적으로 제거할 수 있다. 고체 코어는 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다. 또한, 필름 코트는 본 발명의 조성물에 사용할 경우, 고체 투약 형태가 위에 이를 때까지 이의 봉해를 지연시킨다. 또한, 필름 코트는 삼키는 것을 보조할 수 있고, 고체 투약 형태를 미적으로 보다 매력적으로 만들 수 있고, 일반적으로 고체 투약 형태가 무르지 않게 한다.

따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 제약 조성물을 필름 코팅된 정제 형태로 제공한다.

필름 코팅은 중합체를 적합하게 포함할 수 있다. 적합한 중합체는 당업자에게 널리 공지되어 있을 것이고, 예로는 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 또는 메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 에테르, 및 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 들 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 필름 코팅은 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함할 것이다.

총 필름 코팅 고체는 일반적으로 고체 투약 형태, 예를 들어 정제 코어에, 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 내지 10 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 4 중량%, 더 바람직하게는 약 2 내지 약 3 중량%의 양으로 적용된다. 예를 들어, 코트 약 8 mg이 약 300 또는 약 400 mg으로 칭량된 정제 코어에 사용되고, 코트 약 4 mg이 약 175 mg으로 칭량된 정제 코어에 사용된다.

필름 코팅은 수용해성 염료, 수용해성 염료의 알루미늄레이크 (lake) 및 이산화티타늄 및 산화철과 같은 무기 안료를 비롯한 임의의 제약학적으로 허용가능한 착색제 또는 유백제를 추가로 포함할 수 있다.

또한, 필름 코팅은 중합체 필름 코팅에서 통상적으로 사용되는 하나 이상의 가소제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디부틸 세베케이트, 광유, 참기름, 디에틸 프탈레이트 및 트리아세틴을 함유할 수 있다. 사유의 필름 코팅제, 예를 들어 영국 소재의 컬러콘 리미티드 (Colorcon Ltd.)로부터 구입가능한 오파스프레이 (Opaspray) 및 오파드라이 (Opadry)를 사용할 수 있다.

또한, 경구용 조성물의 맛은 향미제 및(또는) 감미제의 사용으로 개선될 수 있다. 적합한 향미제는 당업자에게 널리 공지되어 있을 것이고, 예로는 레몬, 오렌지, 그레이프프루트, 바닐라, 카라멜, 버터를 넣은 캔디 (butterscotch), 개암 또는 민트

향미제를 들 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 감미제는 당업자에게 널리 공지되어 있을 것이고, 예를 들어 수크로스, 사카린, 시클람산 및 이의 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 만니톨, 아세술팜-K, 스테비오시드, 타우마틴 및 아스파르탐을 들 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다. 향미제 및(또는) 감미제는 단독으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다.

제2 측면에서, 본 발명은 군발성 두통, 만성 발작성 편두통, 혈관 장애와 관련된 두통, 물질 또는 이의 금단과 관련된 두통, 반동성 두통, 긴장성 두통 및 특히 편두통과 같은 두부 통증과 관련된 증상의 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다. 적합하게는, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체는 수마트립탄 또는 나라트립탄 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 더 바람직하게는 수마트립탄 숙시네이트 (1:1) 염이다.

치료에 대한 언급은 기정 증상의 완화 뿐만 아니라 예방을 포함하는 것을 의도하는 것으로 인지될 것이다.

본 발명의 제3 측면에 따라, 군발성 두통, 만성 발작성 편두통, 혈관 장애와 관련된 두통, 물질 또는 이의 금단과 관련된 두통, 반동성 두통, 긴장성 두통 및 특히 편두통과 같은 두부 통증과 관련된 증상을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 상기 기재된 바와 같은 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물의 용도를 제공한다. 적합하게는, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체는 수마트립탄 또는 나라트립탄 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 더 바람직하게는 수마트립탄 숙시네이트 (1:1) 염이다.

본 발명의 제4 측면은 상기 기재된 바와 같은 고체 투약 형태 제약 조성물을 경구 투여하는 것을 포함하는, 군발성 두통, 만성 발작성 편두통, 혈관 장애와 관련된 두통, 물질 또는 이의 금단과 관련된 두통, 반동성 두통, 긴장성 두통 및 특히 편두통과 같은 두부 통증과 관련된 증상을 겪고 있는 또는 겪기 쉬운 인간을 비롯한 포유 동물의 치료 방법을 제공한다. 적합하게는, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체는 수마트립탄 또는 나라트립탄 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 더 바람직하게는 수마트립탄 숙시네이트 (1:1) 염이다.

본 발명의 고체 투약 형태 조성물에서 활성 성분으로서 사용된 화합물의 양은 사용된 특정 화합물에 따라 달라질 것으로 인지될 것이다. 또한, 사용되는 정확한 치료적 투여량은 환자의 나이 및 증상 및 치료될 증상의 성질에 따라 달라질 것이고, 주치의의 최종 결정에 따라 다를 것이다.

5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제가 수마트립탄 또는 나라트립탄일 경우, 본 발명의 조성물에 사용되는 화합물의 양은 0.1 mg 내지 250 mg의 범위일 것이다. 조성물을, 예를 들어 1일 1 내지 4회, 바람직하게는 1 또는 2회 투여할 수 있다. 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제가 수마트립탄일 경우, 바람직하게는 제약학적으로 허용가능한 염의 형태인 수마트립탄의 양은 유리 염기의 중량으로서 1 mg 내지 200 mg, 바람직하게는 20 mg 내지 150 mg의 범위, 예를 들어 25, 50 또는 100 mg일 것이다. 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제가 나라트립탄일 경우, 바람직하게는 제약학적으로 허용가능한 염의 형태인 나라트립탄의 양은 유리 염기의 중량으로서 0.1 mg 내지 25 mg의 범위, 바람직하게는 1 또는 2.5 mg일 것이다. 전형적으로, 두부 통증, 특히 편두통의 치료에서 조성물은 단일 용량으로 투여되고, 환자가 반동성 통증 또는 재발을 겪고 있을 경우, 이후의 단일 용량은 주치의에 의해 제공된 지시에 따라 적당한 기간 후에 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 문맥에서 파악되는 두부 통증, 특히 편두통의 치료는 본질적으로 활성 성분의 급성 단일 용량 투여에 의한다.

따라서, 본 발명에 따른 조성물의 제조를 위해, 활성 성분, 산 성분 (존재할 경우) 및 염기 성분을 불용성 충전제, 붕해제와 같은 적합한 부형제와 블렌딩할 수 있다. 원한다면, 이 분말 블렌드의 성분 중 하나 이상을 과립화할 수 있다. 정제는, 예를 들어, 필요할 경우 타정을 위한 보조제로서 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제를 이용하는 분말 블렌드의 압축에 의해 제조할 수 있다. 캡슐은, 예를 들어, 필요할 경우 캡슐 충전을 위한 보조제로서 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제를 이용하여 분말 블렌드를 빨리 용해하는 적합한 캡슐 셸에 충전함으로써 제조할 수 있다.

이후에 고체 투약 형태 (특히 정제)를 적합한 용매 중 적합한 중합체를 포함하는 현탁제를 이용하여 필름 코팅시킬 수 있다. 필름 코팅 성분을 위한 바람직한 용매는 정제수이지만, 알코올, 케톤, 에테르 및 염소화된 탄화수소, 예를 들어 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄 등과 같은 당업계에서 일반적으로 사용되는 다양한 부류의 유기 용매도 사용할 수 있다. 용매는 최종 생성물에서는 나타나지 않는다.

양호한 생체 이용률 및 신속한 작용 개시를 갖는 제약 조성물이 편두통과 같은 급성 증상의 치료에 매우 적합하다. 본 발명의 고체 투약 형태 조성물은 약동학적 매개변수를 개선시키는 우수한 봉해 및 분산 특성을 갖는 것으로 측정되었다. 통상적인 정제 제제와 비교할 때, 본 발명의 조성물이 보다 신속하게 봉해되고 분산되어 활성 성분을 보다 신속하게 방출한다. 약제 방출 속도의 증가는 혈장으로 빠르게 흡수되게 하고, 따라서 작용 개시를 증진시킬 것으로 기대된다.

본 발명을 더 설명하기 위해, 하기 표 1A 및 1B에서는 통상적인 정제 조성물과 비교하여 본 발명의 조성물에 대한 용해 데이터타를 보여준다. 모든 조성물은 활성 성분으로서 수마트립탄 숙시네이트 (1:1) 염을 함유하였고, 필름 코팅되었다.

**[표 1A]**

시간(분)	활성 성분의 용해율		
	본 발명 <sup>1</sup>	본 발명 <sup>2</sup>	통상적인 정제 제제 <sup>3</sup>
0	0	0	0
5	100.5	85.0	20.0
15	102.5	95.0	86.5

<sup>1</sup> 조성물에 대해 표2A 중 실시예 4 참고  
<sup>2</sup> 조성물에 대해 표2A 중 실시예 1 참고  
<sup>3</sup> WO92/15295에 개시된 조성물

**[표 1B]**

시간(분)	활성 성분의 용해율		
	본 발명 <sup>1</sup>	본 발명 <sup>2</sup>	통상적인 정제 제제 <sup>3</sup>
0	0	0	0
5	98.0	102.0	59.0
15	99.0	102.0	97.5

<sup>1</sup> 조성물에 대해 표2A 중 실시예 2 참고  
<sup>2</sup> 조성물에 대해 표2A 중 실시예 6 참고  
<sup>3</sup> WO92/15295에 개시된 조성물

표 1A에서 데이터는, USP II 장치 상에서 USP (25-NF20 Supplement 2) <711 Dissolution>에 따라 분별 패들 속도 10 rpm에서, 인공 위액 (SGF) 900 mL를 용해 매질로서 사용하여 37.0°C ± 0.5°C에서 생성되었다. SGF는 2 g/L 염화나트륨과 함께 0.01 M 수성 염산을 포함하였다. 이러한 용해 시험은 전형적으로 50 rpm에서 수행되지만, 분별 패들 속도 10 rpm을 위 운동이 감소된 환자의 모델로서 선택하였다. 물을 용해 매질로서 사용할 경우 유사한 용해 프로필을 나타냈다.

표 1B에서 데이터는, USP II 장치 상에서 USP (25-NF20 Supplement 2) <711 Dissolution>에 따라 분별 패들 속도 30 rpm에서 동일한 용해 매질을 사용하여 생성되었다.

도 1은 WO92/15295호에 개시된 상응하는 제제와 비교하여, 분별 패들 속도 10 rpm에서 USP II 장치 상에서 생성된 본 발명의 제제 (실시예 4)의 용해 프로필(즉, 표 1A에 나타난 것)을 그래프로 설명한다.

따라서, 본 발명의 제5 측면에서, 위장관에서 신속하게 봉해 및 분산될 수 있고(거나) 단일 용량 투여시 활성 성분을 생체 내에서 신속하게 흡수시킬 수 있는, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체의 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물의 제조에 있어서, 투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 5 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 7 내지 약 20 중량%, 더 바람직하게는 약 8 내지 약 15 중량%, 가장 바람직하게는 약 9 내지 약 12 중량%의 발포 커플의 염기 성분, 약 0.5 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 2 내지 약 8 중량%, 더 바람직하게는 약 3 내지 약 7 중량%, 가장 바람직하게는 약 4 내지 약 6 중량%, 특히 약 5 중량%의 봉해제, 약 30 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 35 내지 80 중량%, 더 바람직하게는 약 40 내지 70 중량%, 특히 약 45 내지 약 65 중량%의 불용성 충전제 (위킹제를 약 1 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 80 중량%, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 65 중량%, 특히 약 12 내지 55 중량%, 보다 특히 약 18 내지 50 중량% 포함함)의 용도를 제공한다.

따라서, 본 발명의 제6 측면으로서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제로서 작용하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 활성 성분으로서 포함하고, 약 70% 초과, 바람직하게는 약 80% 초과, 더 바람직하게는 약 90% 초과,의 활성 성분 양이 USP II 장치로 약 10 rpm의 분별 패들 속도에서 5분 이내에 인공 위액 (SGF)에 용해되는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

따라서, 본 발명의 제7 측면으로서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제로 작용하는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 활성 성분으로서 포함하고, 약 90% 초과, 바람직하게는 약 95% 초과,의 활성 성분 양이 USP II 장치로 약 30 rpm의 분별 패들 속도에서 5분 이내에 인공 위액 (SGF)에 용해되는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

하기 표 2A 및 2B에서 비제한적 실시예는 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제가 수마트립탄 (수마트립탄 숙시네이트 (1:1) 염으로서 존 재함)인 본 발명에 따른 조성물을 설명한다. 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제로서 작용하는 그 밖의 화합물이 유사한 방식으로 제제화 될 수 있다. 따라서, 수마트립탄 숙시네이트는 본 명세서에 기재된 임의의 적합한 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제에 의해 대체될 수 있으며, 그 예로는 나트라립탄, 졸미트립탄, 엘레트립탄, 리자트립탄, 프로바트립탄, 알모트립탄, 아비트립탄, 도니트립탄, 알니디탄, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 및 PNY142633이 있다.

또한, 상기 비제한적인 실시예는, 이염기성 인산칼슘 및(또는) 위킹제로서 작용하는 미정질 셀룰로스가 불용성 충전제로서 사용되고, 크로스카르멜로스 나트륨이 붕해제로서 사용되고, 중탄산나트륨이 발포 커플의 염기 성분이고, 수마트립탄 숙시네이트 및(또는) 시트르산이 발포 커플의 산 성분이고, 스테아르산마그네슘이 윤활제인 본 발명에 따른 조성물을 설명한다.

또한, 표 1, 2A 및 2B에서 제공된 데이터는 발포 커플의 염기 성분, 붕해제 및 불용성 충전제의 특정량을 활성 성분인 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제와 조합하여 신속한 붕해 및 분산 특성을 가진 제약 조성물을 제조할 수 있는 방법을 설명한다.

[표 2A]

성분	실시에												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
수마트립탄 속시네이트	140 <sup>1</sup>	140 <sup>1</sup>	140 <sup>1</sup>	70 <sup>2</sup>	70 <sup>2</sup>	35 <sup>3</sup>	35 <sup>3</sup>	140 <sup>1</sup>	140 <sup>1</sup>	70 <sup>2</sup>	70 <sup>2</sup>	35 <sup>3</sup>	35 <sup>3</sup>
이염기성 인산칼슘	140	140	0	70	0	35	0	140	0	70	0	35	0
미정질 셀룰로스	3.5	58	198	150.75	220.75	75.37	110.37	24.7	164.7	117.45	167.45	58.725	93.725
크로스카르멜로스 나트륨	15	20	20	17.5	17.5	8.75	8.75	20	20	17.5	17.5	8.75	8.75
중탄산 나트륨	30	40	40	40	40	20	20	40	40	40	40	20	20
시트르산	0	0	0	0	0	0	0	33.3	33.3	33.3	33.3	16.65	16.65
스테아르산 마그네슘	1.5	2	2	1.75	1.75	0.88	0.88	2	2	1.75	1.75	0.875	0.875
TCW	330	400	400	350	350	175	175	400	400	350	350	175	175
필름 코트								8	8	8	8	4	4
AFTW								408	408	358	358	179	179

경구 투여용 정제 (숫자는 정제 당 mg인)

[표 2B]

성분	실시에		
	14	15	16
수마트립탄 속시네이트	140 <sup>1</sup>	70 <sup>2</sup>	35 <sup>3</sup>
이염기성 인산칼슘	140	70	35
미정질 셀룰로스	58	150.75	75.37
크로스카르멜로스 나트륨	20	17.5	8.75
중탄산 나트륨	40	40	20
스테아르산 마그네슘	2	1.75	0.88
TCW	400	350	175
필름 코트	8	8	4
AFTW	408	358	179

<sup>1</sup> 수마트립탄 유리 염기 100mg과 당량

<sup>2</sup> 수마트립탄 유리 염기 50mg과 당량

<sup>3</sup> 수마트립탄 유리 염기 25mg과 당량

TCW = 표적 압축 중량

AFTW = 평균 최종 정제 중량

본 발명을 더 설명하기 위해, (적절한 인간 실험을 이용하여) 본 발명의 고체 투여 제제를 상응하는 통상적인 정제 제제와 비교하는 약동학적 데이터를 얻었다.

이후에 언급되는 특정 약동학적 특징은 연구되는 개인 (지원자 또는 환자)에 대해 얻어진 개별 값으로부터, 각각의 특징에 대해 적절한 (그러나 바람직하게는 하기 표 3 내지 6에 지시된 바와 같이) 평균값 또는 중앙값으로서 계산될 것이다. 일반적으로 이러한 평균 또는 중앙값은 15명 이상, 바람직하게는 20명 이상, 전형적으로는 15 내지 35명, 더 전형적으로는 20 내지 35명을 포함하는 시험을 이용하여 계산될 것이다.

도 2는 수마트립탄 표준 정제 또는 본 발명에 따라 제제화된 정제 (두 정제 모두 수마트립탄 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)을 함유하고, 수마트립탄 숙시네이트 (1:1)를 활성 성분으로서 함유하며, 필름 코팅됨)를 단일 경구 투여하고 공복 상태에서 24명의 건강한 지원자를 연구한 후, 수마트립탄에 대한 생체내 평균 혈장 농도-시간 프로필을 나타낸다.

하기 표 3은 투여 후 첫 30분 동안 도 2에 의해 설명된 연구로부터의 평균 혈장 농도-시간 프로필을 보여준다.

**[표 3]**

시간 (분)	평균 혈장 농도 (ng/mL)	
	본 발명 <sup>1</sup>	통상적인 제제 <sup>2</sup>
5	0.18	0.06
10	2.40	0.93
15	8.03	4.53
20	13.53	9.61
30	21.41	18.19

<sup>1</sup> 조성물에 대해서는 표2B 중 실시예 15 참고  
<sup>2</sup> WO92/15295에 개시된 조성물

도 3은 수마트립탄 표준 정제 또는 본 발명에 따라 제제화된 정제 (두 정제 모두 수마트립탄 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)을 함유하고, 수마트립탄 숙시네이트(1:1)를 활성 성분으로서 함유하며, 필름 코팅됨)를 단일 경구 투여하고 공복 상태에서 31명의 건강한 지원자를 연구 한 후, 수마트립탄에 대한 생체내 평균 혈장 농도-시간 프로필을 나타낸다.

하기 표 4는 투여 후 첫 30분 동안 도 3에 의해 설명된 연구로부터의 평균 혈장 농도-시간 프로필을 보여준다.

**[표 4]**

시간 (분)	평균 혈장 농도 (ng/mL)	
	본 발명 <sup>1</sup>	통상적인 제제 <sup>2</sup>
5	0.24	0.10
10	3.45	1.25
15	13.65	7.17
20	21.60	16.66
30	34.45	32.11

<sup>1</sup> 조성물에 대해서는 표2B 중 실시예 14 참고  
<sup>2</sup> WO92/15295에 개시된 조성물

표 3 및 4가 유도된 연구로부터의 데이터는, 본 발명에 따른 정제 제제가 AUC (0 내지 무한) 및 Cmax를 기준으로, 상응하는 통상적인 정제와 유사한 생체 이용률 프로필을 갖지만, 본 발명에 따른 정제 제제가 통상적인 정제에 비해 투여 후 첫 30분 동안 혈장 농도의 현저한 증가를 달성하였음을 보여준다.

특히, 본 발명의 정제 제제는, 하기 표 5 (도 2에 설명된 연구와 관련됨) 및 표 6 (도 3에 설명된 연구와 관련됨)에서 제시된 바와 같이, 상응하는 통상적인 정제와 비교하여 투여 후 초기 시간 주기를 특징짓는 다수의 매개 변수에서 상당한 개선을 보여준다.

[표 5]

매개 변수 [단위]	본 발명 <sup>1</sup>	통상적인 제제 <sup>2</sup>
AUC (0-0.5h) [ng.h/mL] *	4.03	2.90
T5* [분]	13	16
T10* [분]	17	22
%Cmax, 15 분 ** [%]	27	17
%Cmax, 20 분 ** [%]	47	36
%Cmax, 30 분 ** [%]	74	66

\* - 중간      \*\* - 평균      T5 - 혈장 농도 5 ng/mL에 이르는 시간  
 T10 - 혈장 농도 10ng/mL에 이르는 시간  
<sup>1</sup> 조성물에 대해서는 표 2B 중 실시예 15 참고  
<sup>2</sup> W092/15295에 개시된 정제 50mg에 상응함

[표 6]

매개 변수 [단위]	본 발명 <sup>1</sup>	통상적인 제제 <sup>2</sup>
AUC (0-30분) [ng.h/mL] *	7.01	5.49
T5* [분]	12	15
T10* [분]	16	19
%Cmax, 15 분 ** [%]	14	27
%Cmax, 20 분 ** [%]	34	44
%Cmax, 30 분 ** [%]	63	68

\* - 중간      \*\* - 평균      T5 - 혈장 농도 5 ng/mL에 이르는 시간  
 T10 - 혈장 농도 10ng/mL에 이르는 시간  
<sup>1</sup> 조성물에 대해서는 표 2B 중 실시예 14 참고  
<sup>2</sup> W092/15295에 개시된 정제 100mg에 상응함

따라서, 본 발명의 제8 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 표준 고체 투약 형태 제제에 비해 투여한 지 약 15분 후에 생체내에서 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 평균 혈장 농도를 약 20% 이상, 바람직하게는 약 25% 이상 증가시키는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 투여한 지 15분 후에 제공된 평균 혈장 농도의 증가율은 20% 이상이다.

추가적 특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 투여한 지 15분 후에 제공된 평균 혈장 농도의 증가율은 25% 이상이다.

본 발명의 제9 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 표준 고체 투약 형태 제제에 비해 투여한 지 약 20분 후에 생체내에서 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 평균 혈장 농도를 약 20% 이상, 바람직하게는 약 25% 이상 증가시키는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 투여한 지 20분 후에 제공된 평균 혈장 농도의 증가율은 20% 이상이다.

추가적 특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 투여한 지 20분 후에 제공된 평균 혈장 농도의 증가율은 25% 이상이다.

시판용 제품인 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제에 관하여, 표준 고체 투약 형태 제제는 시판되고 있는 표준 삼킴-정제 제제 또는 '입에서 용융'/'구강 용융' 정제 제제 (예를 들어, 맥스알트 (Maxalt; 상표명), 맥스알트 (상표명) MLT, 조미그 (Zomig, 상표명),

조미그 (상표명) ZLT, 나라미그 (Naramig; 상표명)로서 시판되는 것, 및 상기 언급된 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 그 밖의 시판용 제제이다. 특히, 수마트립탄에 관하여, 표준 고체 투약 형태 제제는 이미그란 (Imigran; 등록상표) 및 이미트렉스 (Imitrex; 등록상표) 정제 (25 mg, 50 mg 및 100 mg)로서 시판되는 것이고, WO92/15295호에 기재된 제제를 포함한다.

본 발명의 제10 측면에서, 활성 성분으로서 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 상기 수마트립탄을 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨) 함유하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 투여한 지 약 15분 후에 약 7.0 ng/mL 이상, 바람직하게는 약 7.5 ng/mL 이상, 더 바람직하게는 약 8.0 ng/mL 이상의 수마트립탄의 생체내 평균 혈장 농도를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 제11 측면에서, 활성 성분으로서 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 상기 수마트립탄을 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨) 함유하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 투여한 지 약 20분 후에 약 13.0 ng/mL 이상, 바람직하게는 약 13.5 ng/mL 이상, 더 바람직하게는 약 14.0 ng/mL 이상의 수마트립탄의 생체내 평균 혈장 농도를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 제12 측면에서, 활성 성분으로서 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 상기 수마트립탄을 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨) 함유하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 투여한 지 약 15분 후에 약 10.0 ng/mL 이상, 바람직하게는 약 11.0 ng/mL 이상, 더 바람직하게는 약 12.0 ng/mL 이상, 가장 바람직하게는 약 13.0 ng/mL 이상의 수마트립탄의 생체내 평균 혈장 농도를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 제13 측면에서, 활성 성분으로서 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 상기 수마트립탄을 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨) 함유하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 투여한 지 약 20분 후에 약 18.0 ng/mL 이상, 바람직하게는 약 19.0 ng/mL 이상, 더 바람직하게는 약 20.0 ng/mL 이상, 가장 바람직하게는 약 21.0 ng/mL 이상의 수마트립탄의 생체내 평균 혈장 농도를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 제14 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 표준 고체 투약 형태 제제에 비해, 생체내 중앙 AUC (0 내지 0.5시간)를 약 20% 이상, 바람직하게는 약 25% 이상, 더 바람직하게는 약 30% 이상, 가장 바람직하게는 약 35% 이상 증가시키는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 제공된 중앙 AUC (0 내지 0.5시간) 혈장 농도의 증가율은 20% 이상이다.

추가 특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 제공된 중앙 혈장 AUC (0 내지 0.5시간)의 증가율은 25% 이상이다.

추가 특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 제공된 중앙 혈장 AUC (0 내지 0.5시간)의 증가율은 30% 이상이다.

추가 특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이고, 표준 제제에 비해 제공된 중앙 혈장 AUC (0 내지 0.5시간)의 증가율은 35% 이상이다.

본 발명의 제15 측면에서, 활성 성분으로서 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 상기 수마트립탄을 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨) 함유하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 약 3.5 ng.h/mL 이상, 바람직하게는 약 4.0 ng.h/mL 이상의 생체내 중앙 AUC (0 내지 0.5시간)를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 제16 측면에서, 활성 성분으로서 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하고, 상기 수마트립탄을 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨) 함유하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 약 6.0 ng.h/mL 이상, 바람직하게는 약 6.5 ng.h/mL 이상, 더 바람직하게는 약 7.0 ng.h/mL 이상의 생체내 중앙 AUC (0 내지 0.5시간)를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 제17 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 투여한 지 약 15분 후에 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 생체내 평균 Cmax의 약 25% 이상을 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여한 지 15분 후에 평균 Cmax의 25% 이상이 제공된다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여한 지 15분 후에 평균 Cmax의 25% 이상이 제공된다.

본 발명의 제18 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 투여한 지 약 20분 후에 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 생체내 평균 Cmax의 약 40% 이상, 바람직하게는 약 45% 이상을 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여한 지 20분 후에 평균 Cmax의 40% 이상이 제공된다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여한 지 20분 후에 평균 Cmax의 45% 이상이 제공된다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여한 지 20분 후에 평균 Cmax의 40% 이상이 제공된다.

본 발명의 제19 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 표준 고체 투약 형태 제제에 의해 제공된 수치의 약 90% 이하, 바람직하게는 약 85% 이하의 투여 후 생체내 평균 T5 수치 (혈장 농도 5 ng/mL에 이르는 시간)를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T5 수치는 표준 제제에 비해 약 90% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T5 수치는 표준 제제에 비해 약 90% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T5 수치는 표준 제제에 비해 약 85% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T5 수치는 표준 제제에 비해 약 85% 이하이다.

본 발명의 제20 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하고, 인간 환자에서 단일 용량 투여시 상기 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제의 표준 고체 투약 형태 제제에 의해 제공된 수치의 약 90% 이하, 바람직하게는 약 85% 이하, 더 바람직하게는 약 80% 이하의 투여 후 생체내 평균 T10 수치 (혈장 농도 10 ng/mL에 이르는 시간)를 제공하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T10 수치는 표준 제제에 비해 약 90% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T10 수치는 표준 제제에 비해 약 90% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T10 수치는 표준 제제에 비해 약 85% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T10 수치는 표준 제제에 비해 약 85% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T10 수치는 표준 제제에 비해 약 80% 이하이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 투여 후 평균 T10 수치는 표준 제제에 비해 약 80% 이하이다.

상기 지시된 바와 같이, 본 발명의 제제는 두부 통증 (특히 편두통)을 겪고 있는 환자를 위해 빠른 작용 개시 및(또는) 고효율을 제공하도록 설계되었다.

본 발명의 제21 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하고, 두부 통증, 특히 편두통을 겪고 있는 인간 환자에서 단일 용량 투여시 투여한 지 약 25분 내지 약 15분, 바람직하게는 약 20분 내지 약 15분, 더 바람직하게는 약 15분 후에 상기 통증에 대한 작용을 개시하는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 작용을 개시하는 시간은 투여한 지 약 25분 내지 약 20분, 바람직하게는 약 20분, 더 바람직하게는 약 20분 내지 약 15분, 가장 바람직하게는 약 15분 후이다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 작용을 개시하는 시간은 투여한 지 약 25분 내지 약 20분, 바람직하게는 약 20분, 더 바람직하게는 약 20분 내지 약 15분, 가장 바람직하게는 약 15분 후이다.

본 발명의 제22 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하는 상기 기재된 바와 같은 고체 투약 형태 제약 조성물을 단일 용량으로 경구 투여하는 것을 포함하고, 투여한 지 약 25분 내지 약 15분, 바람직하게는 약 20분 내지 약 15분, 더 바람직하게는 약 15분 후에 통증에 대한 작용을 개시하는, 인간 환자에서 두부 통증, 특히 편두통의 치료 방법을 제공한다.

두부 통증 (특히, 편두통)에 대한 급성 치료의 효능을 연구하는 전형적인 임상 실험에서, 통증은 표준 4점 범주형 척도 (문헌 [IHS Guidelines for Clinical Trials, Cephalgia, 20, 2000, pp765-786] 참조)를 이용하여 평가되며, 따라서, 상기 척도는 심한 통증, 중간 통증, 가벼운 통증 및 통증 없음을 포함한다.

작용 개시는 (i) 환자가 4점 통증 척도 상에서 1점 아래로, 예를 들어 심한 통증에서 중간 통증으로 진행되는 시간을 평가하거나, 또는 (ii) 환자가 심한 통증 또는 중간 통증에서 가벼운 통증 또는 통증 없음으로 진행되는 시간 (두통 완화의 보다 전통적인 측정법)을 측정함으로써 지시된다. 평가 (ii) (상기 참고로 인용된 문헌 [IHS Guidelines]에서도 언급됨)는 보다 힘든 요건으로 보일 수 있다. 따라서, 평가 (ii)에 의해 작용을 개시하는데 걸리는 시간이 임의의 특정 임상 실험에서 평가 (i)에 의해 작용을 개시하는데 걸리는 시간 보다 더 길 수 있다. 평가 (ii)를 이용할 경우, 본 발명의 조성물 및 방법은 전형적으로, 투여한 지 약 25분 내지 약 20분, 바람직하게는 약 20분 후에 작용을 개시하는 반면, 평가 (i)을 이용할 경우, 본 발명의 조성물 및 방법은 투여한 지 약 25분 내지 약 15분, 바람직하게는 약 20분 내지 약 15분, 더 바람직하게는 약 15분 후에 작용을 개시할 것이다.

통증 완화에서 플라시보와 통계학적으로 상당한 차이를 나타낼 때 작용 개시를 측정한다. 연구 중인 활성 성분 및 플라시보로 통증이 완화된 환자의 비율을 전형적으로 만텔-헨첼 (Mantel-Haenszel) 방법을 이용하여 비교함으로써, 필요한 통계학적 유의성을 보인 시점을 측정한다.

이러한 임상 실험에서 통증 완화 효능의 실제 측정은 전형적으로 두가지 방법으로 수행되는데, 제1 방법은 스톱워치 (stopwatch)를 이용하여, 환자가 개선되었다고 인지하는 (예를 들어, "심한 통증"에서 "중간 통증"으로 진행되었을 때) 정확한 시간을 표시하는 것인 반면, 제2 방법은 건강 전문가가 불연속적인 시점 (예를 들어, 15분, 20분, 25분)에서 환자의 통증 정도를 알아낸다. 상기 참고로 인용된 문헌 [IHS Guidelines]은 이들 두가지 측정 방법 모두에 대해 논의하고 있다.

본 발명의 제23 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하고, 두부 통증, 특히 편두통을 겪고 있는 인간 환자에서 단일 용량으로 투여시 환자의 55% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 더 바람직하게는 65% 이상, 가장 바람직하게는 70% 이상, 특히 바람직하게는 75% 이상에서 투여한 지 2시간 후에 두통이 완화되는, 경구 투여용 고체 투약 형태 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 제24 측면에서, 활성 성분으로서 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제, 바람직하게는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용 가능한 유도체를 포함하는 상기 기재된 바와 같은 고체 투약 형태 제약 조성물을 단일 용량으로 경구 투여하는 것을 포함하고, 환자의 55% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 더 바람직하게는 65% 이상, 가장 바람직하게는 70% 이상, 특히 바람직하게는 75% 이상에서 투여한 지 2시간 후에 두통을 완화시키는, 인간 환자에서 두부 통증, 특히 편두통을 치료하는 방법을 제공한다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 50 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 환자의 55% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 더 바람직하게는 65% 이상, 가장 바람직하게는 70% 이상에서 투여한 지 2시간 후에 두통이 완화된다.

특정 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 (그의 1:1 숙시네이트염으로서 존재함)이며, 100 mg (수마트립탄 염기로서 계산됨)의 양으로 존재하고, 환자의 55% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 더 바람직하게는 65% 이상, 가장 바람직하게는 70% 이상, 특히 바람직하게는 75% 이상에서 투여한 지 2시간 후에 두통이 완화된다.

본 발명의 제6 내지 제24 측면 중 임의의 하나에 따른 바람직한 실시양태에서, 고체 투약 형태 제약 조성물은 발포 커플의 염기 성분을 조성물의 건조 중량을 기준으로 하여, 약 5 내지 약 50 중량%의 양으로 포함한다.

본 발명의 제6 내지 제24 측면 중 임의의 하나에 따른 보다 바람직한 실시양태에서, 고체 투약 형태 제약 조성물은 발포 커플의 염기 성분, 붕해제 및 불용성 충전제를 포함하는 상기 기재된 조성물이다.

본 발명의 제6 내지 제24 측면 중 임의의 하나에 따른 가장 바람직한 실시양태에서, 5HT<sub>1</sub> 수용체 작용제는 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 유도체, 특히 수마트립탄 숙시네이트 (1:1)이다.

본 발명의 조성물 및 방법에 대해 상기 인용된, 투여 후 작용이 개시되는 시간 및(또는) 투여한 지 2시간 후에 두통이 완화된 환자 %가, 표준 (시판용) 고체 투여 제제와 비교하여 개선되고, 수마트립탄의 주사가 가능한 제제 및 비강내 분사 제제를 이용할 때 제공된 (그리고 상기 언급된) 수치에 접근하고(거나) 이르는 것을 알 수 있다. 이러한 개선은 중요한 임상적 이점을 나타낸다.

본 발명의 조성물에 대해 상기 언급된 약동학적 특징 및(또는) 임상 특징 모두에서의 개선은 특히 위 정체를 겪고 있는 환자에서 나타난다.

또한, 본 발명의 조성물에 대해 상기 언급된 약동학적 특징 및(또는) 임상 특징 모두에서의 개선은 비공복 상태에 있는 환자, 예를 들어 식사한 지 약 2시간 이내에 편두통을 겪고 있는 환자에서 나타날 수 있다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

활성 성분으로서, 유리 염기의 중량으로 표현하여 20 mg 내지 150 mg의 범위의 수마트립탄 또는 이의 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하며,

투약 형태의 건조 중량을 기준으로 하여, 5 내지 50 중량%의 발포 커플의 염기 성분, 0.5 내지 10 중량%의 붕해제 및 35 내지 80 중량%의 불용성 충전제를 포함하고,

상기 불용성 충전제는 불용성 충전제의 중량 기준으로 위킹제를 1 내지 99 중량% 포함하며,

USPII 장치로 약 10 rpm의 분별 패들 속도에서 상기 활성 성분의 70%를 초과하는 양이 5분 이내에 인공 위액 (SGF)에 용해되는,

필름 코팅된 고체 투약 형태이고 투여시 위장관 내에서 붕해 및 분산되는 경구 투여용 제약 조성물.

### 청구항 2.

제1항에 있어서, 수마트립탄이 수성 환경에서 산성 특징을 갖는 성분을 제공할 수 있도록 제약학적으로 허용가능한 염으로서 존재하는 것인 조성물.

### 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 발포 커플의 산 성분을 추가로 포함하고, 상기 산 성분 (수마트립탄의 제약학적으로 허용가능한 염이 산 성분으로 작용할 경우 이를 포함함)을 최대 55 중량% 포함하는 조성물.

### 청구항 4.

제1항에 있어서, 발포 커플의 염기 성분이 중탄산나트륨을 포함하고, 붕해제가 크로스카르멜로스 나트륨을 포함하고, 불용성 충전제가 무수 이염기성 칼슘 포스페이트 또는 미정질 셀룰로스 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 5.

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 염기 성분을 7 내지 20 중량% 포함하는 조성물.

### 청구항 6.

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 수마트립탄이 그의 숙시네이트 (1:1) 염의 형태로 존재하는 것인 조성물.

### 청구항 7.

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 형태인 조성물.

### 청구항 8.

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 염기 성분을 7 내지 20 중량% 포함하고, 수마트립탄이 그의 숙시네이트 (1:1) 염의 형태로 존재하는 것인 조성물.

**청구항 9.**

제1항에 있어서, 군발성 두통, 만성 발작성 편두통, 혈관 장애와 관련된 두통, 물질 또는 이의 금단과 관련된 두통, 반동성 두통, 긴장성 두통 및 특히 편두통과 같은 두부 통증과 관련된 증상의 치료에 사용하기 위한 조성물.

**청구항 10.**

제1항의 조성물을 포함하는, 군발성 두통, 만성 발작성 편두통, 혈관 장애와 관련된 두통, 물질 또는 이의 금단과 관련된 두통, 반동성 두통, 긴장성 두통 및 특히 편두통과 같은 두부 통증과 관련된 증상을 치료하기 위한 약제.

**청구항 11.**

삭제

**청구항 12.**

삭제

**청구항 13.**

삭제

**청구항 14.**

삭제

**청구항 15.**

삭제

**청구항 16.**

삭제

**청구항 17.**

삭제

**청구항 18.**

삭제

**청구항 19.**

삭제

**청구항 20.**

삭제

**청구항 21.**

삭제

**청구항 22.**

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

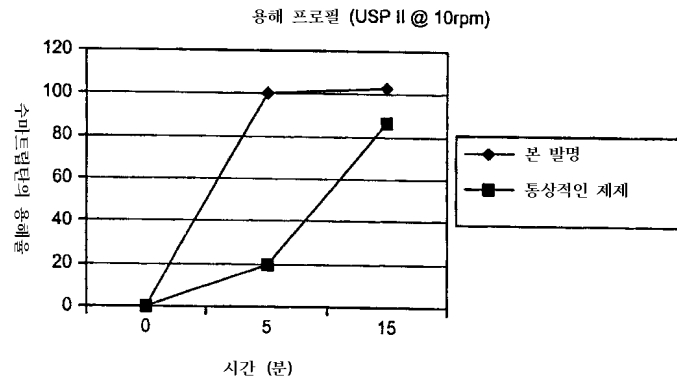
삭제

청구항 38.

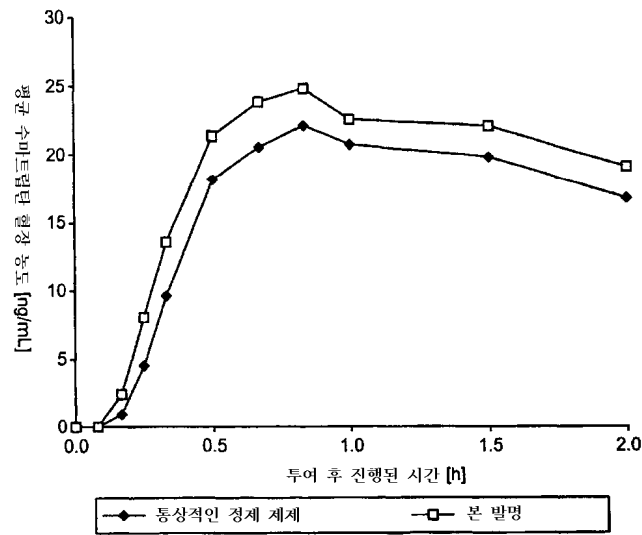
삭제

도면

도면1



도면2



도면3

