



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0042041
(43) 공개일자 2013년04월25일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7007620(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2006년05월23일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2007-7030177
원출원일자(국제) 2006년05월23일
심사청구일자 2011년05월23일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년03월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/020502</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/128022
국제공개일자 2006년11월30일</p> <p>(30) 우선권주장
60/684,842 2005년05월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
트랜스셉트 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94804 포트 리치몬드 수우트 110 더블유. 커팅 블레바드 1003</p> <p>(72) 발명자
싱, 니크힐레쉬
미국 94941 캘리포니아주 밀 벨리 셀터 베이 에비뉴 1220
파테르, 사타시반 인디란
미국 94904 캘리포니아주 그린브래 아파트먼트 #3 사우스 엘리세오 드라이브 557</p> <p>(74) 대리인
양영준, 양영환</p> |
|---|---|

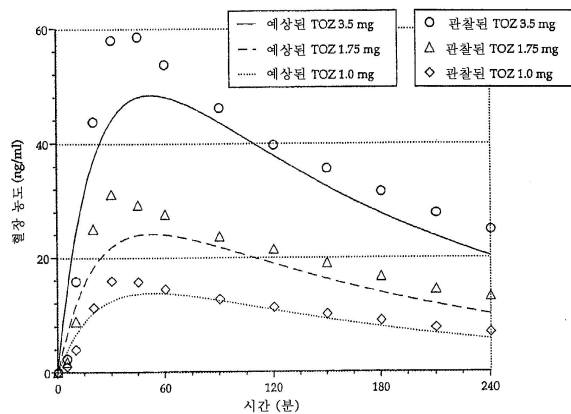
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **야반 불면증을 치료하기 위한 고체 조성물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 저용량 (약 5 mg 또는 그 미만)의 졸피뎀 또는 그의 염을 투여함으로써 깨어났을 때에 잔류 진정효과가 없이 야반 불면증을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

대표도 - 도2



(30) 우선권주장

60/741,673 2005년12월01일 미국(US)

60/788,249 2006년03월31일 미국(US)

60/788,340 2006년03월31일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

졸피뎀을 예방적으로 투약하지 않고 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 환자의 야반 불면증을 치료하기 위한, 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트 또는 등물량의 약제학적으로 허용되는 형태의 졸피뎀을 포함하고, 실질적으로 다른 최면제를 함유하지 않고, 환자가 수면으로부터 깨어난 후에 투약하고 환자가 투약한 지 약 4시간 후의 시간에 잔류 진정효과없이 깨어나도록 하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자가 30분 이내에 다시 수면하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 졸피뎀의 최대 혈장 농도(C_{max})의 약 50%가 환자에 투약한 지 약 30분 또는 그 미만 이내에 도달되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 환자가 비-노령 환자인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 약 3.0 mg 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 졸피뎀의 약제학적으로 허용되는 형태가 졸피뎀의 염 형태인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 약 3.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항, 제5항, 제6항, 제9항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 최면제를 함유하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 13

졸피뎀을 예방적으로 투약하지 않고 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 환자의 야반 불면증을 치료하기 위한, 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트 또는 등물량의 약제학적으로 허용되는 형태의 졸피뎀을 포함하고, 실질적으로 다른 최면제를 함유하지 않고, 환자가 수면으로부터 깨어난 후

에 투약하고 환자가 투약한 지 약 4시간 후의 시간에 잔류 진정효과없이 깨어나도록 하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 환자가 30분 이내에 다시 수면하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 졸피뎀의 최대 혈장 농도(C_{max})의 약 50%가 환자에 투약한 지 약 30분 또는 그 미만 이내에 도달되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 졸피뎀의 약제학적으로 허용되는 형태가 졸피뎀의 염 형태인 약제학적 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 약 1.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제13항, 제16항, 제19항, 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 최면제를 함유하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 22

제13항에 있어서, 환자가 노령 환자인 약제학적 조성물.

명세서

배경기술

[0001] **관련된 출원의 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2005년 5월 25일에 출원된 미국 가출원 제 60/684,842 호, 2005년 12월 1일에 출원된 미국 가출원 제 60/741,673 호, 2006년 3월 31일에 출원된 미국 가출원 제 60/788,340 호, 및 2006년 3월 31일에 출원된 미국 가출원 제 60/788,249 호 (이들 모두의 기술 내용 전체를 모든 목적으로 본 명세서에 포함시키기로 한다)를 우선권으로 주장한다.

[0003] 최근까지, 의학 문헌들은 수면 시작 불면증 (예를 들어, 취침 시에 잠이 들기 곤란함), 수면 유지 불면증 (예를 들어, 야간에 수면 불안정), 조기 아침 기상, 및 일시적 불면증 (예를 들어, 새로운 환경, 호텔에서의 첫날밤 증후군)을 포함한 4 가지 유형의 불면증을 인식하였다. 그러나, 국립수면재단 (National Sleep Foundation)의 2005년 "미국에서의 수면" 여론조사 결과에 따르면, 총 응답자의 약 20% 및 불면증 증상을 보고한 응답자의 약 50%가 너무 일찍 기상하고, 일주일에 적어도 몇 밤은 다시 수면으로 복귀하기 곤란함을 호소하였다 (결과는 월드와이드 웹상의 sleepfoundations.org에서 입수할 수 있다). 이러한 유형의 불면증에는 "야반 (middle-of-the-night)" 불면증, "심야 (late night)" 불면증, "수면 시작 후에 장기간 깨어있는" 불면증, "수면 유지" 불면증, 및 "야반" 기상 후에 이어지는 불면증이 포함되며, 이들은 각각 수면 중단 요소를 가진다.

[0004] 더욱 특히, "야반" (MOTN) 불면증이 있는 환자는 일반적으로 처음에 잠이 드는 데는 문제가 없으나, (정상적인 수면시간 도중에) 그들이 의도한 기상시간보다 앞서서, 통상적으로는 약 3 내지 4 시간의 수면시간을 남겨두고

깨어난다. 이들 환자는 아침에 잔류 진정효과를 남기지 않으면서 그들의 수면시간 도중 깨어난 후에 깨어 있는 시간을 감소시킬 수 있는 치료적 개입을 필요로 한다. 불행하게도, 현재 이용할 수 있는 최면용 의약은 느리게 수면을 유도 (예를 들어, 잘레플론)하고/하거나, 아침에 졸음이 잔류하는 것을 피하기 위해서 취침하기 약 7 내지 9 시간 전에 투여하는 것이 필요 (예를 들어, 졸피뎀, 에스조피클론 및 조피클론의 기존 투약형)하기 때문에 MOTN 불면증을 치료하기에는 부적합하다. 또한, 현재 이용할 수 있는 대부분의 최면제의 투여는 예방적인 것으로, 일주일에 몇 밤 MOTN 불면증에 대해서 치료가 필요한 사람에게는 불필요한 투약 및 과잉 투약을 야기한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 명백하게, MOTN 불면증이 있는 사람을 위한 적절한 치료방법의 필요성이 남아 있다. 본 발명은 이러한 필요성 및 그 밖의 다른 필요성을 충족시킨다.

과제의 해결 수단

[0006] **발명의 간단한 요약**

- [0007] 본 발명은 졸피뎀 또는 그의 염으로 MOTN 불면증을 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0008] 한가지 관점에서, 본 발명은 유효량의 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하며, 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하도록 제제화된 MOTN 불면증 치료용 고체 단위용량 조성물을 제공하며, 여기에서 유효량은 1.30×10^{-5} 몰 미만의 졸피뎀이고, 적절한 환자 집단에서 평가하는 경우에 투여 후 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml의 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양이다.
- [0009] 또 다른 관점에서, 본 발명은 적절한 환자 집단에서 평가하는 경우에 대상체에게 투약한 지 30 분 이내에 수면을 제공하기에 효과적이면서도, 대상체가 투약한 지 약 4 시간 후의 시간에 깨어났을 때에 잔류 진정효과를 발생시키지 않는 양의 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하는 MOTN 불면증 치료용 고체 단위용량 조성물을 제공한다.
- [0010] 또 다른 관점에서, 본 발명은 약 0.5 mg 내지 약 4.0 mg의 졸피뎀 또는 그의 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, MOTN 불면증의 치료 시에 구강 점막에 의해 흡수시키는데 적합한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0011] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 완충제를 포함하는, 불면증의 치료를 위해 구강 점막을 가로질러서 송달하기 위한 고체 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0012] 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는, 불면증의 치료를 위해 구강 점막을 가로질러서 송달하기 위한 고체 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0013] 또 다른 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 졸피뎀 헤미타르트레이트 용량, 및 타액의 출발 pH와는 무관하게 대상체의 타액의 pH를 약 8.5 이상의 pH로 상승시킬 수 있는 이성분 완충제 시스템을 포함하며, 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하도록 제제화된 고체 단위용량 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0014] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는, 불면증 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0015] 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는 불면증 치료용 약제학적 조성물을 제공하며, 여기에서 이 조성물은 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하도록 제제화되고, 이성분 완충제는 타액의 출발 pH와는 무관하게 8.5 이상의 타액 pH를 제공한다.
- [0016] 또 다른 관점에서, 본 발명은 수면으로부터 깨어나서 30 분 이내에 수면으로 복귀하여 5 시간 미만 동안 수면하기를 원하는 대상체에게 유효량의 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하며 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하도록 제제화된 단일의 단위용량 조성물을 투여하는 것을 포함하는 불면증 치료 방법을 제공하며, 여기에서 유효량은 1.30×10^{-5} 몰 미만의 졸피뎀이고, 적절한 환자 집단에서 평가하는 경우에 투여 후 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml의 혈장 농도를 발생시키기에 충분한 양이다.
- [0017] 관련된 관점에서, 본 발명은 대상체에게 졸피뎀 1.30×10^{-5} 몰 미만의 양으로 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 투여는 필요시마다 이루어지고, 졸피뎀의 송달은 대상체에서 투여 후 약 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml, 그리고 투여한 지 4 시간 후의 시간에는 20 ng/

mL 미만의 혈중 졸피뎀 수준을 제공하도록 대상체의 구강 점막을 가로질러서 일어나는, 대상체에서 MOTN 불면증을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0018] 또 다른 관점에서, 본 발명은 대상체에게 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 조성물은 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하고, 대상체는 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체이며, 조성물은 투약한 지 30 분 이내에 수면을 야기하고, 용량은 대상체가 투약한 지 4 시간 후의 시간에 깨어났을 때에 잔류 진정효과를 발생시키지 않도록 하는 것인, 대상체에서 불면증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0019] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하며, 대상체에서 투여 후 약 20 분 이내에 약 25 ng/mL 내지 약 50 ng/mL의 혈중 졸피뎀 수준이 달성되는, 대상체에서 불면증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0020] 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 제공하는 단계 및 이 고체 약제학적 조성물을 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하기 위하여 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 환자의 혈중 졸피뎀 수준은 투여 후 약 20 분 이내에 약 25 ng/mL 내지 약 50 ng/mL인, 불면증 치료 방법을 제공한다.
- [0021] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하며, 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 내에서 약 2 분 또는 그 미만 내에 용해하거나 분해하고, 이성분 완충제는 대상체의 구강 내에서 타액의 pH를 약 9.0 이상의 pH로 상승시키는, 불면증 치료 방법을 제공한다.
- [0022] 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 제공하는 단계 및 이 고체 약제학적 조성물을 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하기 위하여 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 고체 약제학적 조성물은 환자의 구강 내에서 약 2 분 또는 그 미만 내에 용해하거나 분해하고, 이성분 완충제는 환자의 구강 내에서 타액의 pH를 약 9.0 이상의 pH로 상승시키는, 불면증 치료 방법을 제공한다.
- [0023] 본 발명의 그 밖의 다른 목적, 특징 및 이점은 이하의 상세한 설명 및 도면으로부터 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백할 것이다.
- [0024] **발명의 상세한 설명**
- [0025] **I. 개론**
- [0026] 본 발명은 치료학적으로 효과적인 저용량의 졸피뎀 또는 그의 염을 사용하여 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달함으로써 불면증, 특히 MOTN 불면증을 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 부분적으로, 구강 점막을 가로지른 송달을 위해서 제제화된 경우에 저용량의 졸피뎀이 2-4 시간 후에 깨어났을 때에 잔류 진정효과가 없이 빠른 수면의 개시를 유도할 수 있다는 놀라운 발견을 기초로 한다. MOTN 불면증에 대응하여 저용량의 졸피뎀 (예를 들어, 5 mg 또는 1.30×10^{-5} 몰)을 복용하는 것의 이점에는 빠른 수면 유도작용, 과도하고 불필요한 투약을 피할 수 있는 필요시 치료, 및 깨어났을 때에 전혀 없거나 최소인 잔류 진정효과가 포함된다.
- [0027] 다양한 유형의 투약형이 존재하지만, 경구 투여를 위한 고체 투약형은 아마도 환자에게 가장 바람직한 것이고, 가장 일반적으로 사용된다. 대부분의 투약형은 삼키는 정제 또는 캡슐제로 제제화된 의약이다. 그러나, 연하 제제는 간의 일차 통과 대사 중의, 위장관 내에서의 효소적 분해 중의, 그리고 비-표적화된 조직에 대한 흡수 중의 약물 손실을 포함한 몇 가지 단점을 갖는다. 이들 약물 손실은 약물 반응에서의 가변성을 증가시킬 뿐만 아니라 종종 의약을 더 많은 초기 용량으로 투여하는 것을 필요로 한다. 더구나, 약물은 혈류 내로 들어가기 위하여 위장관계를 통과하여야 하기 때문에, 치료학적 효과에 도달하는 시간이 일반적으로 대략 45 분 또는 그 이상으로 매우 길 수 있다.
- [0028] 구강의 점막을 통한 약물 송달은 구강 점막 자체의 특성으로 인하여 특정의 이점을 갖는다. 예를 들어, 구강의 점막은 고도로 혈관이 분포되어 있으며, 림프성 배액 부위가 잘 공급되어 있다. 일반적으로, 구강의 점막은 입

의 바닥 (설하), 볼 (협측), 잇몸 (치은), 입의 천장 (구개), 및 입술 내막이라는 5 가지의 주된 부분으로 나눌 수 있다. 이들 부분은 그들의 해부학, 약물 투과성, 및 약물에 대한 생리학적 반응에 관해서 서로 상이하다. 예를 들어, 투과성의 관점에서 설하는 구개보다 더 투과성인 협측보다 더 투과성이다. 이 투과성은 일반적으로 이들 막의 상대적 두께 및 케라틴화 정도를 근거로 하는데, 협측 점막이 더 두껍고 비-케라틴화되어 있으며, 구개 점막은 두께가 중간 정도이지만 케라틴화되어 있다.

[0029] 따라서, 특정의 관점에서 본 발명은 저용량의 졸피뎀을 함유하는 고체 투약형 (예를 들어, 가용 정제, 로젠지 등) 및 이러한 조성물을 구강 점막에 투여하여 협측 및/또는 설하 공동을 통해 투약량의 상당 부분을 송달하고 흡수를 촉진시킴으로써 MOTN 불면증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부의 구체예에서, 본 발명에 기술된 고체 투약형은 완충제 시스템 (예를 들어, 비카보네이트/카보네이트 완충제 시스템)의 존재로 인하여 협측 및/또는 설하 흡수를 촉진시킨다. 어떤 특정 이론에 구속되는 것은 아니지만, 완충제 시스템은 졸피뎀 (예, 졸피뎀 헤미타르테이트)의 친수성 (즉, 하전된) 형태가 염 형태보다 더 쉽게 구강 점막의 지질막에 침투하는 그의 친유성 유리-염기 (즉, 중성) 형태로 현장 전환 (in situ conversion)하는 것을 촉진시킬 수 있다. 그 결과로, 비-노령 및 노인 환자 모두 현재 승인된 5 mg의 최저 용량에 비해서 실질적으로 더 저용량의 졸피뎀 (예를 들어, 비-노령의 경우에는 약 3.5 mg; 노인의 경우에는 약 1.75 mg)을 복용하고, 이렇게 하여 깨어났을 때 잔류 진정효과가 없이 수면을 빨리 유도할 수 있다는 이익을 얻을 수 있다.

[0030] 또한, 약물 송달 시의 가변성을 감소시키는 것이 바람직하다. 놀랍게도, 이것은 구강 내에서 초기 pH와는 무관하게 최종 pH를 달성하고 유지시킬 수 있는 이성분 완충제 시스템을 사용함으로써 달성될 수 있다. 따라서, 초기 pH와는 무관하게 최종 pH를 발생시키고 그 최종 pH를 소정의 기간 동안 유지시키는 완충제 시스템을 갖는, 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀 또는 그의 염을 송달하기 위한 조성물이 특히 바람직하며, 본 발명에서 제공된다.

[0031] **II. 정의**

[0032] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 다음의 용어들은 다른 식으로 명시되지 않는 한은 이들에 대해서 제시된 의미를 갖는다.

[0033] 용어 "수면장애"는 기능부전적 수면 기전, 수면 중 생리학적 기능의 이상, 생체시계의 이상, 및 수면과정과 무관한 인자에 의해서 유도된 수면장애를 포함한 (이들로 제한되지는 않는다) 다수의 원인으로 인하여 야기되는 붕괴된 수면 패턴을 의미한다. 특히, 이 용어는 불면증 (예를 들어, 일시적, 단기간 및 만성), 수면상태 지연 증후군, 수면제-의존성 수면장애, 및 흥분제-의존성 수면장애와 같이 수면에 머무르고/머무르거나 잠이 드는데 있어서의 곤란성과 연관된 장애; 수면 무호흡증, 수면발작, 하지 불안 증후군, 폐쇄성 수면 무호흡증, 중추성 수면 무호흡증, 특발성 과면증, 호흡 근육 약화-관련된 수면장애와 같이 각성상태에 머무는데 있어서의 곤란성과 연관된 장애; 수면상태 인지왜곡, 교대근무 수면장애, 만성적 시간대 변화 증후군, 및 불규칙적 수면-각성 증후군과 같이 규칙적인 수면 스케줄을 지키는데 있어서의 곤란성과 연관된 장애; 야경장애 (즉, 사건수면) 및 몽유병 (즉, 수면보행증)과 같이 비정상적인 행동과 연관된 장애; 및 수면중 이갈이, 섬유근육통, 및 악몽과 같은 그 밖의 장애를 포함한다.

[0034] 용어 "불면증"은 잠이 드는데 있어서의 곤란성, 수면상태에 머무는데 있어서의 곤란성, 간헐적인 각성상태 및/또는 너무 빠르게 깨어남을 포함하는 (이들로 제한되지는 않는다) 증상을 특징으로 하는 수면장애를 의미한다. 이 용어는 또한, 졸림, 불안, 손상된 집중력, 손상된 기억력 및 과민성과 같은 주간 증상을 포함한다. 본 발명의 조성물로 치료하는 데 적합한 불면증의 유형에는 일시적, 단기간 및 만성 불면증이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 용어 "일시적 불면증"은 몇 밤 동안 지속하는 불면증을 의미한다. 용어 "단기간 불면증"은 약 2 내지 약 4 주일 동안 지속하는 불면증을 의미한다. 용어 "만성 불면증"은 적어도 1 개월 동안 지속하는 불면증을 의미한다.

[0035] 문구 "수면 시작 후 장시간 각성상태 불면증"은 잠이 든 후에 대상체가 깨어나서, 남아있는 침상시간 수와는 관계없이 수면으로 복귀하는데 곤란성이 있는 상태를 의미한다. "수면 시작 후 장시간 각성상태 불면증"에는 야반 불면증, 심야 불면증 및 이른 밤에 깨어난 후의 불면증이 포함된다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "야반 불면증" 또는 "MOTN 불면증"은 대상체가 잠이 든 후에 깨어나서 다시 수면하는데 곤란성이 있는 상태를 의미한다. 일반적으로, 대상체는 약 5 시간의 남은 수면시간 또는 침상시간을 갖지만, 일부의 대상체는 단지 4 시간, 3 시간 또는 2 시간의 수면시간이 남을 수도 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 용어 야반이 시간대, 낮 또는 밤 중의 특정한 시간이 아니라 어떤 수면기간에서라도 대상체

의 수면시간 중의 중간 부분을 의미하는 것을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 통상적으로 오전 8 시부터 오후 3 시 또는 4 시까지 수면을 취하는 교대근무자는 그들의 수면시간이 통상의 낮 시간 중에 방해받을 경우 여전히 MOTN 불면증을 나타낼 수 있다. MOTN 불면증은 일시적이거나, 단기간이거나 만성적일 수 있다.

[0037] 용어 "침상시간 (time in bed)"은 대상체가 수면을 목적으로 드러누운 자세 (예를 들어, 침대에 누워있거나 의자에 기대어 있는 상태)로 보내는 시간의 양을 의미한다.

[0038] 용어 "수면시간"은 대상체가 수면으로 소비하는 시간을 의미한다. 수면시간은 연속적이거나 불연속적일 수 있다.

[0039] "수면효율"은 대상체가 침상시간 중에 경험하는 총 수면시간을 의미한다. 수면효율은 하기 수학적식에 의해서 측정된다:

[0040] $100 * (\text{총 수면시간 (TST)} / \text{총 침상시간})$.

[0041] "잔류 진정효과"는 깨어났을 때의 환자의 주관적인 진정작용의 느낌을 의미한다. 추가로, 이 용어는 단일 환자의 예보다는 예를 들어, 임상실험에서 확인되는 것으로 환자 집단에 대한 것을 의미한다. 잔류 진정효과는 또한, 예를 들어, 수면잠복기시험 (Sleep Latency Test; SLT), VAT (Visual Analog Test), DSST (Digit Symbol Substitution Test), SCT (Symbol Copying Test), CFF (Critical Flicker Fusion Threshold Test), SRT (Simple Reaction time test; 시각 또는 청각), CRT (Choice Reaction Time test), WLT (Word Learning Test), CTT (Critical Tracking Test), DAT (Divided Attention Test), 숫자 또는 글자 취소시험 (digit or letter cancellation test), 수면다원검사 (polysomnography; PSG)를 통한 수면 스테이징 (staging) 측정, CPT (Continuous Performance Task test), MSLT (Multiple Sleep Latency Test), RVIP (Rapid Visual Information Processing Test), 암산시험 (mental calculation test), 신체 중심동요시험 (body sway test), 운전작업시험 (driving performance test) 등을 포함하는, 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 사용되는 정신운동성 작업, 주의력, 정보 처리력 및 기억력을 조사하는 다수의 시험 중의 하나 또는 그 이상을 사용하여 평가될 수 있다. 수면잠복기시험에 대한 지침은 문헌 (*Sleep* (1986) 9:519-24)에 공개되어 있다. 상기 열거된 시험들은 예를 들어, 문헌 (Walsh, et al., (2000) *Clin Neuropharm* 23:17-21; Verster, et al., (2002) *J Clin Psychopharm* 22:576-583; Patat, et al., (2001) *Human Psychopharm* 16:369-392; 및 Hindmarch, et al., (2001) *Human Psychopharm* 16:159-167)에 기술되어 있다. 그 결과로, 잔류 진정효과를 실질적으로 피하거나 발생시키지 않는 양은 수면시간 이후에 깨어났을 때에 대상체가 상기 시험들 중의 적어도 하나, 바람직하게는 상기 시험들 중의 적어도 2 또는 3 개, 가장 바람직하게는 상기 시험들 중의 적어도 4 개에서 양호한 결과를 얻게 하는 양이다.

[0042] 다른 방식으로는, 잔류 진정효과를 실질적으로 피하거나 발생시키지 않는 양은 적절한 시점에 혈장 또는 혈청 졸피렘 수준을 측정함으로써 객관적으로 측정될 수 있다. 특히, 잔류 진정효과는 대상체에서 혈장 졸피렘 수준이 약 20 ng/ml 이하로 떨어지는 경우에 본질적으로 소멸될 것이다. 이러한 객관적 시험 역시 환자 집단에서 평균 졸피렘 혈장 또는 혈청 농도를 조사하는 것이다. 환자들 사이에서 약간의 가변성이 예상되기 때문에, 다수의 환자가 졸피렘의 낮은 혈장 또는 혈청 농도에서도 잔류 진정효과를 갖는 것으로 응답할 수 있다.

[0043] 용어 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 필요한 대상체에서 치료학적 효과를 달성할 수 있는 졸피렘의 양을 의미한다. 예를 들어, 졸피렘의 유효량은 MOTN 불면증과 연관된 하나 또는 그 이상의 증상을 예방하거나 경감시킬 수 있는 양일 수 있다. 소정의 약물에 대한 혈장 농도 시간곡선은 약물을 투여한 후에 체내에서 약물의 운명을 결정하는, 매우 종종 중복되는 4 가지의 동력학적 현상을 예시한 것이다. 4 가지 현상은 흡수, 분포, 대사 및 배설이다. 흡수상은 처음에 지배적인 반면에, 분포상은 피크 농도 시간에서 지배적이며, 대사 및 배설상은 약물의 나머지 소멸단계를 좌우한다. 졸피렘의 진정-최면활성 프로파일은 그의 혈장 농도 시간곡선으로부터 예상될 수 있다 (Greenblatt et al., *Clin. Pharmacol. Therap.* 64:553 (1998)). 일반적으로, 수면을 유도하는데 충분한 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml의 혈장 농도는 약물의 흡수상 중에 나타나지만, 이것이 반드시 피크 농도는 아니다. 일단 졸피렘이 흡수되고 분포되면, 혈장 농도는 시간이 경과함에 따라서 저하될 것이다. 약물 분포, 대사 및 배설의 후기상이 약 20 ng/ml 이하의 졸피렘 농도를 제공하는 경우에, 약물의 잔류하는 진정효과는 본질적으로 소멸될 것이다. 이 수준은 어느 정도까지는 환자의 연령, 간 효율, 및 초기 용량에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법의 경우에 일단 혈장 수준이 약 20 ng/ml 이하로 떨어지게 되면, 신체에서 약물의 연속적인 고갈 및 신체의 수면-각성 주기의 수면 필요조건의 충족이 동시에 발생함으로 인하여 진정-최면활성은 지속되지 않는다.

- [0044] 용어 "생체이용율"은 약물이 신체 내의 치료부위에 흡수되거나 그 부위에서 이용가능하게 되는 비율 및/또는 정도를 의미한다. 졸피렘의 MOTN 효능은 또한, 졸피렘의 생체이용율 또는 흡수를 예를 들어, 분당 약 0.1 ng/ml의 비율로 개선시킴으로써 개선될 수 있다.
- [0045] 용어 "용해하다" 또는 "용해"는 고체 투약형의 일부분이 용액 또는 슬러리 형태로 전환하는 것을 의미한다. 일정 기간에 걸쳐서 용해하는 고체 투약형의 양은 투약형의 성분 (예를 들어, 사용된 졸피렘의 형태뿐만 아니라 사용된 부형제)에 따라서 달라질 것이다. 일부의 고체 투약형은 환자의 구강 내에서 약 15 분 또는 그 미만의 기간에 걸쳐서 완전하게 용해할 것이다. 또 다른 고체 투약형은 약 6 분 또는 그 미만의 기간에 걸쳐서 구강 내에서 완전히 용해할 것이다. 고체 투약형의 용해 프로필을 측정하기 위한 본 기술분야에서 공지된 적합한 방법에는 예를 들어, USP <711> 장치 1 또는 USP <711> 장치 2와 같은 미국 약전 (USP) 용해시험이 포함된다.
- [0046] 용어 "붕해한다" 또는 "붕해"는 고체 투약형의 상당 부분이 액체 형태로 완전히 용해함으로써 수반되는, 예를 들어, 정제 또는 로젠지의 작은 조각으로의 붕괴하는 것을 의미한다. 더욱 특히, 고체 투약형의 붕해는 적절한 기간 후에, 예를 들어, 투여한 지 약 5 분 후에 구강 내에 약 25 중량% 미만의 고체 투약형이 잔류하는 것을 의미한다. 고체 투약형의 붕해 프로필을 측정하기 위한 본 기술분야에서 공지된 적합한 방법에는 예를 들어, USP 붕해시험이 포함된다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된 것으로, 문구 "졸피렘의 이온화된 형태로부터 그의 비-이온화된 형태로의 실질적으로 완전한 전환"은 졸피렘이 그의 이온화된 형태로부터 그의 비-이온화된 형태로 약 50% 이상 전환하는 것을 의미한다. 예를 들어, 완충제 시스템은 졸피렘이 그의 이온화된 형태로부터 그의 비-이온화된 형태로 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 전환하는데 유리할 수 있다. 일부의 구체예에서, 전환은 투여한 후 약 10 분 이내에 일어난다.
- [0048] 용어 "가변성"은 최대 혈장 농도 (C_{max}) 및 최대 혈장 농도에 도달하는 시간 (T_{max})에 대한 상대적 표준편차 (RSD)의 퍼센트로 본 대상체 사이의 가변성을 의미한다. 명백하게, 본 발명의 바람직한 조성물은 암비엔 (Ambien®) 정제와 같은 시판용 경구용 정제의 약 45%에 대비해서 약 33%인 C_{max} 에 대한 RSD를 갖는다. 또한, 본 발명의 조성물은 암비엔 정제와 같은 시판용 경구용 정제의 약 100%에 대비해서 약 50% 또는 그 미만인 T_{max} 에 대한 RSD를 갖는다.
- [0049] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 인간을 나타낸다.
- [0050] 용어 "투여하는"은 구강의 점막 (즉, 구강 점막)에 대한 본 발명의 조성물의 투여를 의미한다. 구강 점막 내에서 적합한 투여 부위의 예로는 입의 바닥 (설하 점막), 볼 (협측 점막), 잇몸 (치은 점막), 입의 천장 (구개 점막), 입술의 내막 및 이들의 조합이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 설하 점막, 협측 점막 또는 이들의 조합에 투여된다.
- [0051] **III. 구체예의 설명**
- [0052] 한가지 관점에서, 본 발명은 유효량의 졸피렘 또는 그의 염을 포함하며, 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피렘을 송달하도록 제제화된 MOTN 불면증 치료용 고체 단위용량 조성물을 제공하며, 여기에서 유효량은 1.30×10^{-5} 몰 미만인 양의 졸피렘이고, 적절한 환자 집단에서 평가하는 경우에 투여 후 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml의 혈장 농도를 제공하기에 충분한 양이다.
- [0053] 한가지 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 약 30 분 또는 그 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 20 분 또는 그 미만 이내에, 또는 다른 방식으로는 약 10 분 또는 그 미만 이내에 졸피렘의 최대 혈장 농도 (C_{max})의 약 50%를 제공한다. 또 다른 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 투여한 지 약 2, 3 또는 4 시간 후에 약 20 ng/ml 미만인 혈중 (예를 들어, 혈장) 졸피렘 수준을 제공한다. 졸피렘은 일반적으로 대상체의 설하 및/또는 협측 점막을 가로질러서 송달된다.
- [0054] 일부의 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 카보네이트 염 및 비카보네이트 염으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 pH-조정제를 포함한다. 다른 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 대상체의 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시키는 이성분 완충제 시스템을 포함한다. 예를 들어, 이성분 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함할 수 있다. 다른 방식으로는, 이성분 완충제 시스템은 본 기술분야에서 공

지되어 있는 카보네이트 염 및 비카보네이트 염의 어떤 조합이라도 포함할 수 있다.

- [0055] 고체 단위용량 조성물은 일반적으로 로젠지, 추잉검, 저작정, 또는 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제와 같은 용해정의 형태이다. 바람직하게는, 고체 단위용량 조성물은 로젠지 또는 고속-용해성 정제이다. 고속-용해성 정제는 통상적으로 대상체의 구강 내에서 약 0.5 분 미만, 다른 방식으로는 약 1 분 미만, 다른 방식으로는 약 1.5 분 미만, 다른 방식으로는 약 2 분 미만, 다른 방식으로는 약 2.5 분 미만, 다른 방식으로는 약 3 분 미만, 다른 방식으로는 약 4 분 미만, 다른 방식으로는 약 5 분 미만, 또는 다른 방식으로는 약 6 분 미만에 완전한 용해를 제공한다. 저용량 졸피뎀 로젠지 및 정제 투약형의 설명은 각각 실시예 1 및 3에 제시된다.
- [0056] 또 다른 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 약 5 mg 미만의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다. 바람직하게는 고체 단위용량 조성물은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 또는 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다.
- [0057] 유효량의 졸피뎀은 일반적으로 연령, 체중, 남아 있는 침상시간의 시간 수, 및/또는 졸피뎀을 대사하는 대상체의 능력과 같은 인자들을 기초로 하여 적절한 환자 집단 (예를 들어, 임상시험을 위해서 사용된 환자 집단)에서 평가된다. 따라서, 구강 점막을 가로질러서 송달하기 위한 졸피뎀의 유효량은 선택된 환자 집단에 대해서 상이할 수 있다. 예를 들어, 노인 환자 집단 (즉, 65 세 이상의 대상체)에서 졸피뎀의 유효량은 통상적으로 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀, 다른 방식으로는 약 1.75 mg, 다른 방식으로는 약 2.0 mg, 또는 다른 방식으로는 약 2.5 mg이다. 마찬가지로, 졸피뎀을 대사하는 능력이 감소된 대상체의 집단에서 졸피뎀의 유효량은 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀, 다른 방식으로는 약 1.75 mg, 다른 방식으로는 약 2.0 mg 또는 다른 방식으로는 약 2.5 mg일 수 있다. 비-노령 환자 집단 (즉, 65 세보다 젊은 대상체)에서 졸피뎀의 유효량은 통상적으로 약 3.0 mg 내지 약 3.75 mg 졸피뎀, 다른 방식으로는 약 3.25 mg, 다른 방식으로는 약 3.5 mg, 또는 다른 방식으로는 약 3.75 mg이다. 깨어 있지만 여전히 약 4 또는 5 시간의 침상시간이 남아있는 대상체에서 졸피뎀의 유효량은 약 2 mg 내지 약 5 mg의 졸피뎀일 수 있다. 더 저용량의 졸피뎀 (예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 2.5 mg, 다른 방식으로는 약 0.5 mg, 다른 방식으로는 약 1.0 mg, 다른 방식으로는 약 1.5 mg, 다른 방식으로는 약 2.0 mg, 또는 다른 방식으로는 약 2.5 mg)은 깨어 있지만 여전히 약 2 내지 4 시간의 침상시간이 남아있는 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0058] 대상체에서 혈장 졸피뎀 농도를 측정하기 위해서는 본 기술분야에서 공지된 어떤 방법이라도 사용될 수 있다. 비-제한적인 예로서, 대상체로부터 수집된 혈액 샘플로부터의 혈장은 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 이어서 탠덤 (tandem) 질량분석법 (MS) 또는 형광 검출을 사용하여 졸피뎀 수준에 대해서 시험할 수 있다. 혈장 졸피뎀 수준을 측정하기 위한 크로마토그래피 방법은 예를 들어, 문헌 (Ascalone *et al.*, *J. Chromatogr.*, 581:237-250 (1992); Tracqui *et al.*, *J. Chromatogr.*, 616:95-103 (1993); Durol *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 215:388-392 (1997); Ptacek *et al.*, *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 694:409-413 (1997); 및 Ring *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 22:495-504 (2000))에 기술되어 있다.
- [0059] 또 다른 관점에서, 본 발명은 대상체에게 투약한 지 30 분 이내에 수면을 제공하기에 효과적이지만, 적절한 환자 집단에서 평가하는 경우에 대상체가 투약한 지 약 4 시간 후의 시간에 깨어났을 때에 잔류 진정효과를 발생시키지 않는 양의 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하는 MOTN 불면증 치료용 고체 단위용량 조성물을 제공한다.
- [0060] 일부의 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 적어도 하나의 pH-조정제를 더 포함한다. pH-조정제의 예로는 카보네이트 염, 비카보네이트 염 및 그의 혼합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 이성분 완충제 시스템을 포함한다. 비-제한적인 예로서, 이성분 완충제 시스템은 카보네이트 염 (예를 들어, 탄산나트륨) 및 비카보네이트 염 (예를 들어, 중탄산나트륨)을 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달 (예를 들어, 흡착 및/또는 설하 송달)하는데 적합한 투약형이며, 여기에서 이성분 완충제 시스템은 대상체의 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시킨다.
- [0061] 특정의 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 수면을 시작할 때에 수면다원검사 단계 1 수면을 발생시킨다. 수면다원검사 단계 1 수면은 일반적으로 수면다원검사도가 각성으로부터 약 50%의 활성 감소를 나타내는 수면의 비-REM 단계를 의미한다. 눈은 수면다원검사 단계 1 수면 중에 통상적으로 감겨 있지만, 그것으로부터 깨어나면 대상체는 그 또는 그녀가 잠을 자지 못한 것처럼 느낄 수 있다. 수면다원검사 단계 1 수면은 약 5 내지 약

10 분 동안 지속할 수 있다.

- [0062] 또 다른 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 약 5 mg 미만의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다. 바람직하게는, 고체 단위용량 조성물은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 또는 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다.
- [0063] 고체 단위용량 조성물은 일반적으로, 로젠지, 정제 (예를 들어, 저작정, 저속-용해성 정제, 고속-용해성 정제) 또는 추잉검의 형태이다. 바람직하게는, 조성물은 로젠지 또는 고속-용해성 정제이다. 일부의 구체예에서, 고체 단위용량 조성물은 투여한 지 약 5 분 또는 그 미만 (예를 들어, 약 4, 3, 2, 1 또는 0.5 분 또는 그 미만) 이내에 협착 및/또는 설하 용해를 제공한다.
- [0064] 또 다른 관점에서, 본 발명은 약 0.5 mg 내지 약 4.0 mg의 졸피뎀 또는 그의 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, MOTN 불면증의 치료 시에 구강 점막에 의해 흡수 (예를 들어, 협착 및/또는 설하 흡수)시키는 데 적합한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0065] 일부의 구체예에서, 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 약 4.0 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 포함한다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 약 1.0 mg, 다른 방식으로는 약 1.75 mg, 다른 방식으로는 약 2.5 mg, 다른 방식으로는 약 3.0 mg, 또는 다른 방식으로는 약 3.5 mg의 졸피뎀 또는 졸피뎀 헤미타르트레이트와 같은 그의 염을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 이성분 완충제 시스템을 더 포함한다. 예를 들어, 이성분 완충제 시스템은 탄산나트륨과 같은 카보네이트 염 및 중탄산나트륨과 같은 비카보네이트 염을 포함할 수 있다. 카보네이트 염 및 비카보네이트 염은 통상적으로 중량에 의해서 약 1:1.0 내지 약 1:1.4, 또는 다른 방식으로는 중량에 의해서 약 1:1.0 내지 약 1:1.2의 카보네이트:비카보네이트 비로 존재한다. 바람직하게는 이성분 완충제 시스템은 대상체의 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시킨다.
- [0066] 특정의 구체예에서, 약제학적 조성물은 로젠지 또는 정제 (예를 들어, 저작정, 저속-용해성 정제, 고속-용해성 정제)과 같은 고체 단위 투약형이다. 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 투여한 지 약 5 분 또는 그 미만 (예를 들어, 약 4, 3, 2, 1 또는 0.5 분 또는 그 미만) 이내에 완전한 협착 및/또는 설하 용해를 제공한다.
- [0067] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 완충제를 포함하는, 불면증의 치료를 위해 구강 점막을 가로질러서 송달하기 위한 고체 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0068] 일반적으로, 완충제는 카보네이트 완충제, 비카보네이트 완충제, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 특정의 예에서, 완충제는 예를 들어, 카보네이트 완충제 및 비카보네이트 완충제를 포함하는 이성분 완충제이다.
- [0069] 일부의 구체예에서, 졸피뎀의 양은 약 1.30×10^{-5} 몰 미만의 졸피뎀이다. 다른 구체예에서, 졸피뎀의 양은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 예를 들어, 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 1.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 또는 약 1.5 내지 약 3.0 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트이다.
- [0070] 고체 약제학적 조성물은 일반적으로 로젠지, 추잉검, 저작정 및 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제와 같은 용해성을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 투약형의 형태이다. 바람직하게는, 고체 약제학적 조성물은 로젠지 또는 고속-용해성 설하정의 형태이다. 졸피뎀은 일반적으로 설하 및/또는 협착 점막을 가로질러서 송달된다.
- [0071] 관련된 관점에서, 본 발명은 약 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는, 불면증의 치료를 위해 구강 점막을 가로질러서 송달하기 위한 고체 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0072] 한가지 구체예에서, 졸피뎀의 양은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트이다. 바람직하게는, 졸피뎀의 양은 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 1.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 또는 다른 방식으로는 약 1.5 내지 약 3.0 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트이다. 특정의 다른 예에서, 졸피뎀의 양은 약 1.30×10^{-5} 몰 미만의 졸피뎀이다.
- [0073] 일부의 구체예에서, 이성분 완충제는 탄산나트륨과 같은 카보네이트 완충제 및 중탄산나트륨과 같은 비카보네이

트 완충제를 포함한다. 바람직하게는, 고체 약제학적 조성물은 로젠지 또는 설하정과 같은 정제이다.

- [0074] 또 다른 관련된 관점에서, 본 발명은 약 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 헤미타르트레이트의 용량, 및 타액의 출발 pH와는 무관하게 대상체의 타액의 pH를 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시킬 수 있는 이성분 완충제 시스템을 포함하며, 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하도록 제제화된 고체 단위용량 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0075] 한가지 구체예에서, 고체 단위용량 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다. 바람직하게는, 고체 단위용량 약제학적 조성물은 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 1.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 또는 다른 방식으로는 약 1.5 내지 약 3.0 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다.
- [0076] 일부의 구체예에서, 이성분 완충제 시스템은 탄산나트륨과 같은 카보네이트 염 및 중탄산나트륨과 같은 비카보네이트 염을 포함한다. 다른 구체예에서, 이성분 완충제 시스템은 중량에 의해서 약 1:1.0 내지 약 1:1.4, 또는 다른 방식으로는 중량에 의해서 약 1:1.0 내지 약 1:1.2의 카보네이트:비카보네이트 비로 카보네이트 염 및 비카보네이트 염을 포함한다.
- [0077] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는, 불면증 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0078] 약제학적 조성물은 일반적으로, 로젠지, 추잉검, 저작정, 및 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제와 같은 용해정을 포함하는 (이들로 제한되지는 않는다), 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달 (예를 들어, 흡착 및/또는 설하 송달)하는데 적합한 투약형으로 존재한다. 일부의 구체예에서, 이성분 완충제는 탄산나트륨과 같은 카보네이트 완충제 및 중탄산나트륨과 같은 비카보네이트 완충제를 포함한다. 다른 방식으로는, 이성분 완충제는 본 기술분야에서 공지된 카보네이트 염 및 비카보네이트 염의 어떤 배합물이라도 포함할 수 있다.
- [0079] 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는 불면증 치료용 약제학적 조성물을 제공하며, 여기에서 이 조성물은 구강 점막 (예를 들어, 흡착 및/또는 설하 점막)을 가로질러서 졸피뎀을 송달하도록 제제화되고, 이성분 완충제는 타액의 출발 pH와는 무관하게 적어도 약 8.5, 다른 방식으로는 적어도 약 9.0, 다른 방식으로는 적어도 약 9.5, 다른 방식으로는 적어도 약 10.0, 다른 방식으로는 적어도 약 10.5, 다른 방식으로는 적어도 약 11.0, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 타액 pH를 제공한다.
- [0080] 또 다른 관점에서, 본 발명은 수면으로부터 깨어나서 30 분 이내에 수면으로 복귀하여 5 시간 미만 동안 수면하기를 원하는 대상체에게 유효량의 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하며 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하도록 제제화된 단일의 단위용량 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 유효량은 1.30×10^{-5} 몰 미만인 양의 졸피뎀이고, 적절한 환자 집단에서 평가하는 경우에 투여 후 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml의 혈장 농도를 발생시키기에 충분한 양인, 불면증 치료 방법을 제공한다.
- [0081] 본 발명의 방법에서, 단일 단위용량 조성물은 일반적으로 필요시에 ("as needed") 투여된다. 바람직하게는, 단일 단위용량 조성물은 졸피뎀을 흡착 및/또는 설하 송달하도록 제제화된 로젠지 또는 정제 (예를 들어, 저작정, 저속-용해성 정제, 고속-용해성 정제)이다. 일부의 구체예에서, 단일 단위용량 조성물은 추가로 대상체의 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시키는 이성분 완충제 시스템을 더 포함한다.
- [0082] 바람직한 구체예에서, 단일 단위용량 조성물은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 및 대상체의 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시키는 이성분 완충제 시스템을 포함한다. 한가지 구체예에서, 이성분 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함한다.
- [0083] 관련된 관점에서, 본 발명은 대상체에게 1.30×10^{-5} 몰 미만인 졸피뎀의 양으로 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 투여는 필요시마다 이루어지고, 졸피뎀의 송달은 대상체에서 투여 후 약 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml 및 투여한 지 4 시간 후의 시간에는 20 ng/ml 미

만의 혈중 졸피뎀 수준을 제공하도록 대상체의 구강 점막을 가로질러서 일어나는, 대상체에서 MOTN 불면증을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0084] 한가지 구체예에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 투여 후 약 20, 30, 또는 40 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml, 및 투여한 지 약 2, 3 또는 4 시간 후의 시간에 약 20 ng/ml 미만의 혈중 (예를 들어, 혈장) 졸피뎀 수준을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 투여한 지 약 30 분 또는 그 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 20 분 또는 그 미만 이내에, 또는 다른 방식으로는 약 10 분 또는 그 미만 이내에 졸피뎀의 최대 혈장 농도 (C_{max})의 약 50%를 제공한다. 대상체에서 혈중 (예를 들어, 혈장) 졸피뎀 수준을 측정하는 방법은 상기에 기술하였다. 졸피뎀의 송달은 일반적으로 대상체의 설하 및/또는 협측 점막을 가로질러서 일어난다.
- [0085] 일부의 구체예에서, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 pH-조정제를 포함한다. pH-조정제의 예로는 카보네이트 염, 비카보네이트 염 및 그의 혼합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 대상체의 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시키는 이성분 완충제 시스템을 포함한다. 예를 들어, 이성분 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함할 수 있다. 다른 방식으로는, 이성분 완충제 시스템은 본 기술분야에서 공지되어 있는 카보네이트 염 및 비카보네이트 염의 어떤 조합이라도 포함할 수 있다.
- [0086] 약제학적 조성물은 일반적으로, 로젠지, 추잉검, 저작정, 또는 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제 (예를 들어, 고속-용해성 설하정)과 같은 용해정의 형태로 존재한다. 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 약 5 mg 미만의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다. 본 발명의 방법에 따라서 필요에 따라 투여되는 졸피뎀의 유효량은 상기에 기술되었다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 또는 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유한다. 특정의 경우에, 약제학적 조성물은 5 mg 미만인 용량의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 및 카보네이트 염 및 비카보네이트 염으로 구성된 이성분 완충제 시스템을 포함한다.
- [0087] 또 다른 관점에서, 본 발명은 대상체에게 졸피뎀 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 조성물은 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하고, 대상체는 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체이며, 조성물은 투약한 지 30 분 이내에 수면을 야기시키고, 용량은 대상체가 투약한 지 4 시간 후의 시간에 깨어났을 때에 잔류 진정효과를 발생시키지 않도록 하는 것인, 대상체에서 불면증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0088] 한가지 구체예에서, 약제학적 조성물은 투약의 약 20, 30 또는 40 분 이내에 수면을 발생시키지만, 투약한 지 약 2, 3 또는 4 시간의 시간 후에 깨어났을 때에 잔류 진정효과를 야기하지 않는다. 특정의 경우에, 약제학적 조성물은 수면을 시작할 때에 수면다원검사 단계 1 수면을 발생시킨다.
- [0089] 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 대상체에서 투여 후 약 20, 30, 또는 40 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml, 및/또는 투여한 지 약 2, 3 또는 4 시간 후의 시간에 약 20 ng/ml 미만의 혈중 (예를 들어, 혈장) 졸피뎀 수준을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 투여한 지 약 30 분 또는 그 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 20 분 또는 그 미만 이내에, 또는 다른 방식으로는 약 10 분 또는 그 미만 이내에 졸피뎀의 최대 혈장 농도 (C_{max})의 약 50%를 제공한다. 졸피뎀은 일반적으로 대상체의 설하 및/또는 협측 점막을 가로질러서 송달된다.
- [0090] 일부의 구체예에서, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 pH-조정제를 포함한다. 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 타액의 출발 pH와는 무관하게 대상체의 타액의 pH를 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시키는 이성분 완충제 시스템을 더 포함한다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 예를 들어, 약 5 mg 미만의 양으로 졸피뎀 헤미타르트레이트를 포함한다. 특정의 경우에, 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 약 4.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 예를 들어, 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 다른 방식으로는 약 1.0 내지 약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트, 또는 다른 방식으로는 약 1.5 내지 약 3.0 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 포함한다.
- [0091] 바람직한 구체예에서, 약제학적 조성물은 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트 또는 약 3.0 내지

약 3.75 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트 및 탄산나트륨 및 중탄산나트륨으로 구성된 이성분 완충제 시스템을 포함한다.

- [0092] 약제학적 조성물은 일반적으로 로젠지, 추잉검, 저작정, 및 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제와 같은 용해성을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 고체 단위 투약형으로 존재한다. 바람직하게는, 약제학적 조성물은 로젠지 또는 고속-용해성 설하정의 형태이다.
- [0093] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하며, 혈중 졸피뎀 수준은 대상체에서 투여 후 약 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml로 달성되는, 대상체에서 불면증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0094] 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 제공하고; 이 고체 약제학적 조성물을 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하기 위하여 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 환자에게서 혈중 졸피뎀 수준은 투여 후 약 20 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml인, 불면증 치료 방법을 제공한다.
- [0095] 한가지 구체예에서, 고체 약제학적 조성물은 대상체에서 투여 후 약 20, 30 또는 40 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml의 혈중 (예를 들어, 혈장) 졸피뎀 수준을 달성한다. 또 다른 구체예에서, 고체 약제학적 조성물은 대상체에서 투여 후 약 2, 3 또는 4 시간 이내에 약 20 ng/ml 미만의 혈중 졸피뎀 수준을 제공한다.
- [0096] 일부의 구체예에서, 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 내에서 약 2 분 또는 그 미만 (예를 들어, 약 2, 1.5, 1 또는 0.5 분 또는 그 미만) 이내에 용해하거나 붕해한다. 다른 구체예에서, 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 내에서 약 3 내지 약 6 분 (예를 들어, 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 또는 6 분) 이내에 용해하거나 붕해한다. 졸피뎀은 일반적으로 대상체의 설하 및/또는 협측 점막을 가로질러서 송달된다.
- [0097] 일반적으로, 약제학적 조성물 내에 존재하는 완충제는 타액의 출발 pH와는 무관하게 대상체의 구강 내에서 타액의 pH를 약 8.5 이상, 다른 방식으로는 약 9.0 이상, 다른 방식으로는 약 9.5 이상, 다른 방식으로는 약 10.0 이상, 다른 방식으로는 약 10.5 이상, 다른 방식으로는 약 11.0 이상, 또는 다른 방식으로는 약 9.0 내지 약 11.0의 pH로 상승시킨다. 바람직하게는, 타액의 pH는 적어도 약 2 분 (예를 들어, 약 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6 분 또는 그 이상) 동안 약 9.0 이상으로 상승된다. 특정의 경우에, 완충제는 이성분 완충제이다. 적합한 이성분 완충제의 비-제한적 예로는 카보네이트 완충제 및 비카보네이트 완충제의 혼합물이 포함된다.
- [0098] 추가의 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀의 송달을 제공하고, 고체 약제학적 조성물은 대상체의 구강 내에서 약 2 분 또는 그 미만 내에 용해하거나 붕해하고, 이성분 완충제는 대상체의 구강 내에서 타액의 pH를 약 9.0 이상의 pH로 상승시키는, 불면증 치료 방법을 제공한다.
- [0099] 관련된 관점에서, 본 발명은 5 mg 미만인 양의 졸피뎀 및 이성분 완충제를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 수면으로부터 깨어나서 5 시간 미만 동안 다시 수면하기를 원하는 대상체에게 제공하고, 이 고체 약제학적 조성물을 환자의 구강 점막을 가로질러서 졸피뎀을 송달하기 위하여 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기에서 고체 약제학적 조성물은 환자의 구강 내에서 약 2 분 또는 그 미만 내에 용해하거나 붕해하고, 이성분 완충제는 환자의 구강 내에서 타액의 pH를 약 9.0 이상의 pH로 상승시키는, 불면증 치료 방법을 제공한다.
- [0100] 한가지 구체예에서, 고체 약제학적 조성물은 대상체에서 투여 후 약 20, 30 또는 40 분 이내에 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml의 혈중 (예를 들어, 혈장) 졸피뎀 수준을 달성한다. 또 다른 구체예에서, 고체 약제학적 조성물은 투여 후 약 2, 3 또는 4 시간 이내에 약 20 ng/ml 미만의 혈중 졸피뎀 수준을 제공한다.
- [0101] 일부의 구체예에서, 타액의 pH는 적어도 약 2 분 (예를 들어, 약 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6 분 또는 그 이상) 동안 약 9.0 이상으로 상승된다. 다른 구체예에서, 이성분 완충제는 카보네이트 완충제 및 비카보네이트 완충제를 포함한다. 졸피뎀은 일반적으로 대상체의 설하 및/또는 협측 점막을 가로질러서 송달된다.
- [0102] **IV. 조성물**

- [0103] 일반적으로, 본 발명의 조성물은 투여당 졸피뎀 또는 그의 염을 약 0.5 mg, 약 0.8 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 1.75 mg, 약 2.0 mg, 약 2.5 mg, 약 3.0 mg, 약 3.5 mg, 약 3.75 mg, 약 4.0 mg, 약 4.5 mg, 또는 약 4.75 mg의 양으로 함유할 수 있다. 그러나, 졸피뎀의 양은 약 5 mg 미만, 다른 방식으로는 약 1.5 내지 약 2.5 mg, 또는 다른 방식으로는 약 3.0 내지 약 3.75 mg의 어떤 용량이라도 될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가들은 졸피뎀의 양이 조성물 내에 존재하는 졸피뎀의 몰 수로 표현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 5 mg의 졸피뎀 헤미타르트레이트는 약 1.30×10^{-5} 몰의 졸피뎀에 상응한다. 그것으로서, 일부의 구체예에서 조성물은 약 1.30×10^{-5} 몰의 졸피뎀을 제공하는 양의 졸피뎀 헤미타르트레이트를 함유할 수 있다.
- [0104] 예를 들어, 졸피뎀의 염 형태, 졸피뎀의 유리 염기 형태, 졸피뎀의 다형체, 또는 이들의 혼합물과 같은 어떤 형태의 졸피뎀이라도 본 발명에 기술된 조성물에서 사용하기에 적합하다. 예를 들어, 졸피뎀의 약제학적으로 허용되는 염에는 타르트레이트, 헤미타르트레이트, 석시네이트, 디하이드로클로라이드, 살리실레이트, 헤미석시네이트, 시트레이트, 말리에이트, 하이드로클로라이드, 카바메이트, 설페이트, 니트레이트 및 벤조에이트 염 형태 뿐만 아니라 이들의 배합물이 포함될 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부의 구체예에서, 졸피뎀은 염의 형태, 예를 들어, 졸피뎀 헤미타르트레이트의 형태이다. 다른 구체예에서, 졸피뎀은 예를 들어, 플란텍스 리미티드 (Plantex Ltd., Netanya, Israel)로부터 시판품을 이용할 수 있는 다형체의 형태이다.
- [0105] 본 발명의 조성물은 예를 들어, 정제 (예를 들어, 저작정, 저속-용해성 정제, 고속-용해성 정제 등), 환제, 캡셀제, 로젠지, 검, 분말, 용액, 현탁액, 에멀전, 에어로졸, 포움, 크림, 겔, 로손 등과 같은 고체, 반고체, 동결건조된 분말 또는 액체 투약형의 형태를 취할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 정제 또는 로젠지, 특히 미국공개특허 제 20050226925 호에 기술된 것과 같은 고속-용해성 정제 또는 로젠지로서 제제화된다.
- [0106] 본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "단위용량" 또는 "투약형"은 각각 담체와 같은 하나 또는 그 이상의 적합한 약제학적 부형제와 함께, 목적하는 개시, 내약성 및 치료학적 효과를 제공하도록 계산된 치료제의 예정된 양을 함유하는 것으로서, 인간 대상체 및 다른 포유동물에게 단일 투약량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위체를 의미한다. 이러한 투약형을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백할 것이다. 예를 들어, 일부의 구체예에서 본 발명의 주입검 투약형은 미국특허 제 4,405,647 호에 기술된 방법에 따라서 제조될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 액체 스프레이 또는 용액, 팅크제, 정제, 로젠지 또는 캔디 투약형은 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 문헌들)에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 어떤 경우든지 투여되는 투약형은 본 발명의 내용에 따라 투여되는 경우에 치료되는 상태의 완화에 치료학적으로 효과적인 양으로 일정량의 치료제를 함유할 것이다.
- [0107] 용어 "담체" 또는 "부형제"는 치료제와 같은 약물에 대해서 희석제 또는 비히클로 사용되는 일반적으로 불활성인 물질을 나타낸다. 이 용어는 또한, 조성물에 대해 응집성 성질을 부여하는 일반적으로 불활성인 물질을 포함한다. 본 발명의 조성물에서 사용하기에 적합한 담체에는 결합제, 검 기재, 및 이들의 배합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 결합제의 비-제한적인 예로는 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 말토덱스트린, 락토즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 글루코즈, 이노시톨, 분말당, 당밀, 전분, 셀룰로즈, 미세결정성 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 아카시아 검, 구아 검, 트라가칸트 검, 알지네이트, 아이리스 모스 (irish moss)의 추출물, 팬와 검 (panwar gum), 가티 (ghatti) 검, 이사폴 허스크 (isapol husks)의 점액질, 비검 (Veegum[®]), 라취 (larch) 아라보갈락탄, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 폴리옥시에틸렌 중합체, 폴리아크릴산 (예를 들어, 카보폴), 칼슘 실리케이트, 인산칼슘, 제이인산칼슘, 황산칼슘, 카울린, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 이들의 배합물이 포함된다. 이들 결합제는 동결 건조 (참조예: *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)); 고용체 제조 (참조예: 미국특허 제 6,264,987 호); 및 적합한 윤활제를 사용한 윤활제 더스팅 (lubricant dusting) 및 습식-과립화 제조 (참조예: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*)와 같은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 그들의 유동성 및 맛을 개선시키기 위하여 전처리될 수 있다. 예를 들어, 에스피아이 파르마 그룹 (SPI Pharma Group, New Castle, DE)에 의해서 판매되는 만노젬 (Mannogem[®]) 및 소르보젬 (Sorbogem[®])은 각각 만니톨 및 소르비톨의 동결-건조 처리된 형태이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 약

25 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 약 50 중량% 내지 약 80 중량%의 결합제를 포함한다. 그러나, 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 본 발명의 조성물이 예를 들어, 매우 취약한 투약형을 생성시키기 위하여 어떤 결합제도 없이 제조될 수 있다.

[0108] 검 기체의 비-제한적 예로는 본 기술분야에서 공지된 다수의 수-불용성 및 타액-불용성 검 기체 물질로부터 선택된 물질이 포함된다. 예를 들어, 일부의 경우에 검 기체는 적어도 하나의 소수성 중합체 및 적어도 하나의 친수성 중합체를 포함한다. 검 기체를 위한 적합한 소수성 및 친수성 중합체의 비-제한적인 예로는 탄성중합체, 고무 및 이들의 배합물과 같은 천연 및 합성 중합체 둘 다가 포함된다. 적합한 천연 중합체의 예로는 치클 (chicle), 젤루통 (jelutong), 구타 페르카 (gutta percha), 크라운 검 (crown gum), 및 이들의 배합물과 같은 천연 기원의 물질이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 합성 중합체의 예로는 부타디엔-스티렌 공중합체, 이소부틸렌 및 이소프렌 공중합체 (예를 들어, "부틸 고무"), 폴리에틸렌, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐에스테르 (예를 들어, 폴리비닐 아세테이트 및 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트) 및 이들의 배합물과 같은 탄성중합체가 포함된다. 다른 경우로, 검 기체는 부틸 고무 (즉, 이소부틸렌 및 이소프렌 공중합체), 폴리이소부틸렌 및, 임의로, 폴리비닐아세테이트 (예를 들어, 약 12,000의 분자량을 가짐)의 혼합물을 포함한다. 일반적으로, 검 기체는 약 25 중량% 내지 약 75 중량%, 바람직하게는 약 30% 내지 약 60%의 이들 중합체를 포함한다.

[0109] 본 발명의 조성물은 추가로 윤활제; 습윤제; 유화제; 가용화제; 현탁화제; 메틸-, 에틸- 및 프로필-하이드록시-벤조에이트, 부틸화 하이드록시톨루엔 및 부틸화 하이드록시아니솔과 같은 보존제; 감미제; 방향제; 착색제; 및 크로스포비돈뿐만 아니라 크로스카멜로즈 나트륨 및 그 밖의 다른 교차결합된 셀룰로즈 중합체와 같은 붕해제를 포함할 수 있다.

[0110] 윤활제를 사용하여 주형 및 펀치 (punch)의 표면에 투약형이 부착하는 것을 방지하고, 입자간 마찰을 감소시킬 수 있다. 윤활제는 또한, 주형 공동으로부터 투약형의 배출을 촉진시키고, 가공 중에 과립 유동율을 개선시킬 수 있다. 적합한 윤활제의 예로는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 시메티콘, 이산화규소, 탈크, 수소화 식물유, 폴리에틸렌 글리콜, 광유 및 이들의 배합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명의 조성물은 약 0 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 5%의 윤활제를 포함할 수 있다.

[0111] 감미제는 조성물이 가질 수 있는 어떤 불쾌한 맛이라도 차폐시킴으로써 조성물의 기호성을 개선시키기 위해서 사용될 수 있다. 적합한 감미제의 예로는 노노-, 디-, 트리-, 폴리- 및 올리고사카라이드와 같은 사카라이드 부류; 슈크로즈, 글루코즈 (옥수수 시럽), 텍스트로즈, 전화당, 프럭토즈, 말토텍스트린 및 폴리텍스트로즈와 같은 당류; 사카린, 및 나트륨 및 칼슘 염과 같은 그의 염; 사이클람산 및 그의 염; 디펩타이드 감미제; 슈크랄로즈 및 디하이드로칼콘과 같은 염소화된 당 유도체; 소르비톨, 소르비톨 시럽, 만니톨, 자일리톨, 헥사-레조르시놀 등과 같은 당 알콜, 및 이들의 배합물로부터 선택된 화합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 수소화된 전분 가수분해물, 및 3,6-디하이드로-6-메틸-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-디옥사이드의 칼륨, 칼슘, 및 나트륨 염도 또한 사용될 수 있다. 전술한 화합물들 중에서, 단독으로나 또는 배합물로 소르비톨, 만니톨 및 자일리톨이 바람직한 감미제이다. 본 발명의 조성물은 약 0 중량% 내지 약 80 중량%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 75%, 더욱 바람직하게는 약 25% 내지 약 50%의 감미제를 포함할 수 있다.

[0112] 방향제도 또한, 조성물의 기호성을 개선시키기 위해서 사용될 수 있다. 적합한 방향제의 예로는 페퍼민트, 스피아민트, 윈터그린, 신나몬, 멘톨, 체리, 딸기, 수박, 포도, 바나나, 복숭아, 파인애플, 살구, 배, 라즈베리, 레몬, 그레이프프루트, 오렌지, 플럼, 사과, 과일 펀치, 시계꽃 열매, 초콜렛 (예를 들어, 화이트, 밀크, 다크), 바닐라, 카라멜, 커피, 헤이즐넛, 이들의 배합물 등과 같은 천연 및/또는 합성 (즉, 인공) 화합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 착색제는 조성물의 색 코드화시키기 위해서, 예를 들어, 그 안의 치료제의 유형 및 투약량을 나타내기 위해서 사용될 수 있다. 적합한 착색제에는 FD & C 착색제, 천연 주스 농축물, 이산화티탄, 이산화규소 및 산화아연과 같은 안료, 이들의 배합물 등과 같은 천연 및/또는 인공 화합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명의 조성물은 약 0 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 5%, 더욱 바람직하게는 약 2% 내지 약 3%의 방향제 및/또는 착색제를 포함할 수 있다.

[0113] 투약형이 추잉검인 경우에, 조성물은 줄피뎀 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 ("치료제"), 검 기체, pH-조정제 또는 완충제 시스템과 같은 담체 또는 부형제, 및 임의로 보호제를 포함할 수 있다. 추잉검 조성물은 윤활제, 습윤제, 유화제, 가용화제, 현탁화제, 보존제, 감미제, 방향제 및 착색제를 더 포함할 수 있다. 일반적으로, 추잉검 조성물은 약 5 mg 미만 (예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 4.75 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg, 약

3.0 mg 내지 약 3.75 mg 등)의 줄피템 또는 그의 염을 포함한다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 전술한 양들이 이용되는 줄피템의 특별한 공급원, 최종 제제에서 목적하는 줄피템의 양뿐만 아니라 목적하는 줄피템의 특별한 방출율에 따라서 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 특정의 경우에, 추잉검 조성물의 완충제 시스템은 적어도 약 7.8, 바람직하게는 적어도 약 8.5, 더욱 바람직하게는 적어도 약 9 (예를 들어, 약 9-11)을 초과하는 최종 타액 pH를 제공한다. 추잉검 조성물은 일반적으로 약 20 중량% 내지 약 95 중량%의 검 기제, 더욱 일반적으로는 약 30% 내지 약 85%, 가장 일반적으로는 약 50% 내지 약 70%의 검 기제를 포함한다.

[0114] 추잉검 조성물은 보호제를 더 포함할 수 있다. 보호제는 일반적으로 두 가지 성분의 혼합 시에 적어도 치료제의 일부분을 코팅한다. 보호제는 중량 기준으로 약 0.1 대 약 100의 비로, 바람직하게는 약 1 대 약 50의 비로, 더욱 바람직하게는 약 1 대 약 10의 비로 치료제와 혼합시킬 수 있다. 어떤 특별한 이론에 구속되지는 않지만, 보호제는 치료제와 검 기제 사이에서 부착을 감소시켜 치료제가 검 기제로부터 더 쉽게 방출될 수 있도록 한다. 이러한 방식으로, 치료제는 씹은 지 약 5 내지 약 20 분 이내에, 바람직하게는 씹은 지 약 10 분 이내에 구강의 점막을 가로질러서 송달될 수 있다. 다양한 상이한 보호제가 사용될 수 있다. 적합한 보호제의 예로는 칼슘 스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화 피마자유, 수소화 식물유 유형 I, 경질 광유, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 광유, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 염화나트륨, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산, 카보실 (cab-o-sil), 탈크, 아연 스테아레이트, 및 이들의 배합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0115] 검 기제는 추가로 연화제 (softeners) 또는 유화제와 같은 가소제를 포함할 수 있다. 이러한 가소제는 예를 들어, 검 기제의 점도를 원하는 연경도 (consistency)로 감소시키고, 그의 전체적인 질감 (texture)이나 교합 (bite)을 개선시키는 것을 도와줄 수 있다. 가소제는 또한, 저작 시에 치료제의 방출을 촉진시킬 수도 있다. 가소제의 비-제한적인 예로는 레시틴, 모노- 및 디글리세라이드, 라놀린, 스테아르산, 나트륨 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 트리아세테이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세린 및 이들의 배합물이 포함된다. 검 기제는 일반적으로 약 0 중량% 내지 약 20 중량%, 더욱 일반적으로는 약 5% 내지 약 15%의 가소제를 포함한다.

[0116] 검 기제는 밀랍 및 미세결정성 왁스와 같은 왁스, 대두유 및 면실유와 같은 지방 또는 오일, 및 이들의 배합물을 더 포함할 수 있다. 일반적으로 검 기제는 약 0 중량% 내지 약 25 중량%, 더욱 일반적으로는 약 15% 내지 약 20%의 이들 왁스 및 오일을 포함한다.

[0117] 또한, 검 기제는 로진 및 수지와 같은 하나 또는 그 이상의 탄성중합체 용매를 더 포함할 수 있다. 이러한 용매의 비-제한적인 예로는 로진의 메틸, 글리세롤 및 펜타에리트리톨 에스테르, 수소화, 다이머화 또는 중합된 로질과 같은 변형된 로진, 또는 이들의 배합물이 포함된다 (예를 들어, 부분적으로 수소화된 목재 로진의 펜타에리트리톨 에스테르, 목재 로진의 펜타에리트리톨 에스테르, 목재 로진의 글리세롤 에스테르, 부분적으로 다이머화된 로진의 글리세롤 에스테르, 중합된 로진의 글리세롤 에스테르, 톨유 (tall oil) 로진의 글리세롤 에스테르, 목재 로진 및 부분적으로 수소화된 목재 로진의 글리세롤 에스테르 및 알파-피넨 또는 베평-피넨의 중합체와 같은 로진의 부분적으로 수소화된 메틸 에스테르, 폴리테르펜을 포함하는 테르펜, 및 이들의 배합물). 일반적으로, 검 기제는 약 0 중량% 내지 약 75 중량%, 더욱 일반적으로는 약 10% 미만의 탄성중합체 용매를 포함한다.

[0118] 검 기제는 추가로 최종 추잉검 조성물의 저작성을 증진시키기 위한 충전제 물질을 더 포함할 수 있다. 최종 추잉검 제제의 다른 성분들과 실질적으로 비-반응성인 충전제가 바람직하다. 적합한 충전제의 예로는 탄산칼슘, 마그네슘 실리케이트 (즉, 탈크), 제이인산칼슘, 금속성 광물염 (예를 들어, 알루미늄 수산화알루미늄 및 알루미늄 실리케이트), 및 이들의 배합물이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 일반적으로, 검 기제는 약 0 중량% 내지 약 30 중량%, 더욱 일반적으로는 약 10% 내지 약 20%의 충전제를 포함한다.

[0119] 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 검 기제가 그의 개별적인 성분들로부터 제조될 필요는 없다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 원하는 성분들이 함유되어 있는 검 기제를 구입하고, 추가의 성분을 포함하도록 변형시킬 수 있다. 몇몇의 제조자들은 기술된 추잉검 조성물에서 사용하기에 적합한 검 기제를 생산하고 있다. 이러한 검 기제의 예로는 파마검 (Pharmagum™) M, S 또는 C (SPI Pharma Group; New Castle, DE)가 포함된다. 일반적으로 파마검은 검 기제, 감미제, 가소제 및 당을 포함한다.

[0120] 특정의 경우에, 추잉검 조성물은 치료제 센터필 (centerfill)을 포함한다. 센터필은 치료제의 즉시 방출이 바람직한 경우에 특히 적합하다. 또한, 센터필에 치료제를 캡슐화시키는 것은 치료제가 가질 수 있는 어떤 바람

직하지 않은 막도 차폐시키는데 도움을 줄 수 있다. 이들 경우에, 검 기제는 적어도 부분적으로 센터필을 둘러싼다. 센터필은 적어도 하나의 치료제를 포함하며, 액체 또는 반-액체 물질일 수 있다. 센터필 물질은 합성 중합체, 반합성 중합체, 저지방 또는 무지방일 수 있고, 하나 또는 그 이상의 감미제, 방향제, 착색제 및/또는 풍미제 (scenting agent)를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 센터필은 본 명세서에 기술된 바와 같은 완충제 시스템을 포함한다. 센터필 추잉검을 제조하는 방법은 예를 들어, 미국특허 제 3,806,290 호에 기술되어 있다.

[0121] 추잉검 조성물은 원하는 어떤 형상, 크기 및 구조라도 가질 수 있다. 예를 들어, 추잉검은 스틱 (stick), 탭 (tab), 검볼 (gumball) 등의 형상을 가질 수 있다. 마찬가지로, 추잉검은 어떤 원하는 색상이라도 될 수 있다. 예를 들어, 추잉검은 적색, 청색, 녹색, 오렌지색, 황색, 보라색, 남색, 및 이들의 혼합물 중의 어떤 색조라도 될 수 있으며, 존재하는 치료의 유형 및 용량을 표시하기 위해서 색 코드화시킬 수 있다. 추잉검은 본 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 포장하기 위해서 개별적으로 감싸거나, 몇 조각씩 함께 그룹화시킬 수 있다.

[0122] 투약형이 용해성 또는 저작정과 같은 정제인 경우에, 조성물은 줄피렘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 결합체와 같은 담체 또는 부형제, 및 pH-조정제 또는 완충제 시스템을 포함할 수 있다. 정제 조성물은 보호제, 윤활제, 습윤제, 유화제, 가용화제, 현탁화제, 보존제, 감미제, 방향제, 착색제 및 봉해제를 더 포함할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 정제 조성물은 약 5 mg 미만 (예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 4.75 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.75 mg 등)의 줄피렘 또는 그의 염을 포함한다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가가 전술한 양들이 이용되는 줄피렘의 특별한 공급원, 최종 제제에서 목적하는 줄피렘의 양뿐만 아니라 목적하는 줄피렘의 특별한 방출율에 따라서 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 특정의 경우에, 정제 조성물의 완충제 시스템은 적어도 약 7.8, 바람직하게는 적어도 약 8.5, 더욱 바람직하게는 적어도 약 9 (예를 들어, 약 9-11)을 초과하는 최종 타액 pH를 제공한다.

[0123] 특정의 구체에 있어서, 정제는 씹을 필요가 없이 대상체의 타액에 의해서 용해되는 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제와 같은 용해정이다. 예를 들어, 대상체의 혀 위에 놓는 용해정은 치료제의 협측 송달을 위해서 사용될 수 있다. 다른 방식으로는, 대상체의 혀의 아래쪽에 배치되는 용해정은 치료제의 설하 송달을 위해서 사용될 수 있다. 이러한 유형의 투약형은 특히 소아과 및 노인 환자들에게 바람직한데, 이는 작은 어린이나 노령의 환자들은 종종 어떤 품목을 씹는데 어려움이 있기 때문이다. 일반적으로, 용해정은 투여한 후 약 1 내지 약 15 분 이내에, 바람직하게는 약 2 내지 약 10 분 이내에, 예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 분 이내에 용해하도록 제제화된다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 일반적으로 대상체의 타액에 의해서 빠르기보다는 서서히 용해하는 저속-용해성 정제보다 고속-용해성 정제가 더 빠르게 용해한다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 바람직한 구체에 있어서, 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제는 설하 점막을 가로질러서 치료제를 송달한다.

[0124] 특정의 다른 구체에 있어서, 정제는 대상체가 씹어서 빠르게 또는 서서히 용해하도록 제제화된 저작정이다. 예를 들어, 대상체의 혀 위에 놓는 저작은 치료제의 협측 송달을 위해서 사용될 수 있다. 씹는 중에, 저작정은 구강 내에서 돌아다닐 수 있으며, 때때로 잇몸과 볼 사이에 또는 혀 아래에 머물게 될 수 있다. 그 결과로, 저작정 내에 함유된 치료의 적어도 일부는 또한 설하로 (즉, 설하 점막을 가로질러서) 송달될 수 있다. 일반적으로, 저작정은 투여한 후 약 1 내지 약 15 분 이내에, 바람직하게는 약 2 내지 약 10 분 이내에, 예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 분 이내에 용해하도록 제제화된다.

[0125] 상술한 바와 같이, 본 발명의 용해성 및 저작정은 일반적으로 투여한 후 약 1 내지 약 15 분 이내에 용해하도록 제제화된다. 그러나, 이들 시간 구성은 구강 점막 (예를 들어, 설하 및/또는 협측 점막)에 대한 치료제의 최대 노출에 따르지만, 이들이 항상 사용자의 순응성에 따르는 것은 아니다 (예를 들어, 사용자가 너무 빠르게 삼켜서 점막을 통한 최대 흡수를 저해할 수 있다). 따라서, 특정의 경우에, 환자의 순응성과 구강 점막에 대한 치료제의 최대 노출시간 사이의 균형을 찾는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 예를 들어, 완충제 시스템이나 치료제의 단위 용량당 농도 또는 양을 감소시키지 않으면서 정제 크기를 감소시킴으로써 (예를 들어, 약 700-800 mg 에서 약 200-300 mg 또는 약 100-350 mg으로) 성취될 수 있다. 또한, 예를 들어, 하나의 방향제를 또 다른 것으로 (예를 들어, 스피어민트에 대해 초콜릿으로) 대체시키거나 하나의 결합체 또는 감미제를 또 다른 것으로 (예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨에 대해서 락토스로) 대체시키는 것과 같은 정제 제제에 대한 미묘한 변화를 사용하여 타액분비를 감소시킬 수 있다.

[0126] 본 발명의 정제에 존재하는 담체 또는 부형제는 일반적으로 정제를 반-고체 상태로 유지시키는데 유용한 결합체이며, 고체 또는 액체일 수 있고, 예를 들어, 고용점 지방 또는 왁스상 물질일 수 있다. 결합체로 적합한 물질은 위에서 상세히 거론되었으며, 본 발명의 정제 조성물 내에서 단독으로 또는 배합물로 사용될 수 있다.

또한, 만니톨, 소르비톨, 락토즈, 슈크로즈 및 이노시톨과 같은 결합제는 정제에 구강 내에서 그의 붕해를 허용하거나 증진시키는 특성을 부여할 수 있다.

[0127] 정제 조성물은 또한, 로진 및 수지와 같은 하나 또는 그 이상의 탄성중합체 용매를 포함할 수 있다. 이러한 용매의 비-제한적인 예는 위에서 상세히 거론되었으며, 본 발명의 정제 조성물 내에서 단독으로 또는 배합물로 사용될 수 있다. 또한, 정제 조성물은 밀랍 및 미세결정성 왁스와 같은 왁스, 대두유 및 면실유와 같은 지방 또는 오일, 및 이들의 배합물을 더 포함할 수 있다. 또한, 정제 조성물은 추가로 연화제 또는 유화제와 같은 가소제를 포함할 수 있다. 이러한 가소제는 예를 들어, 예를 들어, 용해된 정제의 타액성 용액의 점도를 원하는 연경도로 감소시키는 것을 도와주고, 그의 전체적인 질감이나 교합을 개선시키며, 치료제를 방출을 촉진시키는 것을 도와줄 수 있다. 이러한 가소제의 비-제한적인 예는 위에서 상세히 거론되었으며, 본 발명의 정제 조성물 내에서 단독으로 또는 배합물로 사용될 수 있다.

[0128] 특정의 경우에, 정제 조성물은 예를 들어, 상술한 바와 같은 치료제 센터필을 포함한다. 특정의 다른 경우에, 본 발명의 정제 조성물은 다층화된다. 이러한 방식으로, 용해정 또는 저작정은 하나 이상의 치료제를 제공하도록 디자인될 수 있다. 예를 들어, 이층 정제의 경우에 제 1 층은 졸피뎀 또는 그의 염을 함유할 수 있고, 제 2 층은 동일하거나 상이한 최면제 또는 비-최면제를 함유할 수 있다. 일반적으로, 제 1 층은 정제의 용해성 또는 저작성 부분을 포함하고, 제 2 층 (즉, 후속층)은 제 1 층에 의해서 코팅된다. 이러한 유형의 제제는 졸피뎀의 즉시 방출에 이어서 제 2 치료제의 위장 흡수가 바람직한 경우에 특히 적합하다. 제 2 치료제의 위장 흡수는 예를 들어, 동반-질환의 증상을 완화시키거나, 정제의 용해성 또는 저작성 부분에서 졸피뎀의 치료학적 효과를 유지시키기 위해서 바람직할 수 있다. 다른 방식으로는, 제 2 층은 제 1 층에 대한 바깥층으로 존재한다. 제 2 층은 일반적으로 적어도 하나의 치료제를 포함하며, 또한 상술한 바와 같은 하나 또는 그 이상의 감미제, 방향제, 착색제 및 풍미제를 포함할 수도 있다. 일부의 경우에, 제 2 층은 추가로 본 명세서에 기술한 바와 같은 완충제 시스템을 포함한다.

[0129] 또 다른 경우에, 졸피뎀 또는 그의 염과 다른 최면제 및/또는 비-최면제의 배합물이 다층화 정제의 형태를 취할 필요는 없으며, 대신에 단일의 균일한 정제 층을 포함한다. 이러한 유형의 제제는 또한, 적어도 하나의 치료제의 위장 흡수가 바람직한 경우에 사용될 수도 있다. 이 경우에, 두 개 또는 그 이상의 치료제의 이온화의 상대적 정도는 이들이 어느 정도로 흡수되는지를 결정한다. 예를 들어, 이온화되지 않은 이들 치료제는 구강 점막을 통해서 흡수되는 반면에, 이온화된 약제는 위장 흡수를 위해서 연하된다.

[0130] 정제 조성물은 원하는 어떤 형상, 크기 및 구조라도 가질 수 있다. 예를 들어, 정제는 스틱, 탭, 환제, 구형 등의 형상을 가질 수 있다. 마찬가지로, 정제는 어떤 원하는 색상이라도 될 수 있다. 예를 들어, 정제는 적색, 청색, 녹색, 오렌지색, 황색, 보라색, 남색, 및 이들의 혼합물 중의 어떤 색조라도 될 수 있으며, 존재하는 치료의 유형 및 용량을 표시하기 위해서 색 코드화시킬 수 있다. 정제는 본 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 포장하기 위해서 개별적으로 감싸거나, 몇 조각씩 함께 그룹화시킬 수 있다.

[0131] 투약형이 로젠지 또는 캔디인 경우에, 조성물은 졸피뎀 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 결합제와 같은 담체 또는 부형제, 및 pH-조정제 또는 완충제 시스템을 포함할 수 있다. 로젠지 또는 캔디 조성물은 보호제, 윤활제, 습윤제, 유화제, 가용화제, 현탁화제, 보존제, 감미제, 방향제, 착색제 및 봉해제를 더 포함할 수 있다. 로젠지 및 캔디의 일반적인 설명은 예를 들어, 문헌 (*Pharmaceutical Dosage Forms, Volume 1: Tablets, 2nd Ed.*, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., pages 75-418 (1989))에 제공된다. 일반적으로, 본 발명의 로젠지 조성물은 약 5 mg 미만 (예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 4.75 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.75 mg 등)의 졸피뎀 또는 그의 염을 포함한다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가가 전술한 양들이 이용되는 졸피뎀의 특별한 공급원, 최종 제제에서 목적하는 졸피뎀의 양뿐만 아니라 목적하는 졸피뎀의 특별한 방출율에 따라서 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 특정의 경우에, 로젠지 조성물의 완충제 시스템은 적어도 약 7.8, 바람직하게는 적어도 약 8.5, 더욱 바람직하게는 적어도 약 9 (예를 들어, 약 9-11)을 초과하는 최종 타액 pH를 제공한다.

[0132] 특정의 구체예에서, 로젠지 또는 캔디는 씹을 필요가 없이 대상체의 타액에 의해서 용해된다. 예를 들어, 대상체의 혀 위에 놓는 로젠지는 치료제의 협측 송달을 위해서 사용될 수 있다. 다른 방식으로는, 대상체의 혀의 아래쪽에 배치되는 로젠지는 치료제의 설하 송달을 위해서 사용될 수 있다. 이러한 유형의 투약형은 특히 소아과 및 노인 환자들에게 바람직한데, 이는 작은 어린이나 노령의 환자들은 종종 어떤 품목을 씹는데 어려움이 있기 때문이다. 일반적으로, 로젠지는 투여한 후 약 1 내지 약 15 분 이내에, 바람직하게는 약 2 내지 약 10 분 이내에, 예를 들어, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 분 이내에 용해하도록 제제화된다. 바람직한 구체예에

서, 로젠지는 또는 캔디는 설하 점막을 가로질러서 치료제를 송달한다.

- [0133] 상술한 바와 같이, 본 발명의 로젠지는 일반적으로 투여한 후 약 1 내지 약 15 분 이내에 용해하도록 제제화된다. 그러나, 이들 시간 구성은 구강 점막 (예를 들어, 설하 및/또는 협측 점막)에 대한 치료제의 최대 노출에 따르지만, 이들이 항상 사용자의 순응성에 따르는 것은 아니다 (예를 들어, 사용자가 너무 빠르게 삼켜서 점막을 통한 최대 흡수를 저해할 수 있다). 따라서, 특정의 경우에, 환자의 순응성과 구강 점막에 대한 치료제의 최대 노출시간 사이의 균형을 찾는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 예를 들어, 완충제 시스템이나 치료제의 단위 용량당 농도 또는 양을 감소시키지 않으면서 로젠지 크기를 감소시킴으로써 (예를 들어, 약 700-800 mg에서 약 200-300 mg 또는 약 100-350 mg으로) 성취될 수 있다. 또한, 예를 들어, 하나의 방향제를 또 다른 것으로 (예를 들어, 스피어미인트에 대해 초콜릿으로) 대체시키거나 하나의 결합제 또는 감미제를 또 다른 것으로 (예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨에 대해서 락토스로) 대체시키는 것과 같은 로젠지 제제에 대한 미묘한 변화를 사용하여 타액분비를 감소시킬 수 있다.
- [0134] 본 발명의 로젠지에 존재하는 담체 또는 부형제는 일반적으로 로젠지를 반-고체 상태로 유지시키는데 유용한 결합제이며, 고체 또는 액체일 수 있고, 예를 들어, 고용점 지방 또는 왁스상 물질일 수 있다. 결합제로 적합한 물질은 위에서 상세히 거론되었으며, 본 발명의 로젠지 조성물 내에서 단독으로 또는 배합물로 사용될 수 있다. 또한, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 슈크로스 및 이노시톨과 같은 결합제는 로젠지에 구강 내에서 그의 봉해를 허용하거나 증진시키는 특성을 부여할 수 있다.
- [0135] 로젠지 조성물은 또한, 로진 및 수지와 같은 하나 또는 그 이상의 탄성중합체 용매를 포함할 수 있다. 이러한 용매의 비-제한적인 예는 위에서 상세히 거론되었으며, 본 발명의 로젠지 조성물 내에서 단독으로 또는 배합물로 사용될 수 있다. 또한, 로젠지 조성물은 밀랍 및 미세결정성 왁스와 같은 왁스, 대두유 및 면실유와 같은 지방 또는 오일, 및 이들의 배합물을 더 포함할 수 있다. 또한, 로젠지 조성물은 추가로 연화제 또는 유화제와 같은 가소제를 포함할 수 있다. 이러한 가소제는 예를 들어, 예를 들어, 용해된 로젠지의 타액성 용액의 점도를 원하는 연경도로 감소시키는 것을 도와주고, 그의 전체적인 질감이나 교합을 개선시키며, 치료제를 방출을 촉진시키는 것을 도와줄 수 있다. 이러한 가소제의 비-제한적인 예는 위에서 상세히 거론되었으며, 본 발명의 로젠지 조성물 내에서 단독으로 또는 배합물로 사용될 수 있다.
- [0136] 다른 구체예에서, 로젠지 조성물은 예를 들어, 위에 상세히 기술한 바와 같이 치료제 센터필을 포함하거나, 다층화되거나, 단일의 균일한 로젠지 층을 포함한다.
- [0137] 로젠지 조성물은 원하는 어떤 형상, 크기 및 구조라도 가질 수 있다. 예를 들어, 로젠지는 스틱, 탭, 환제, 구형 등의 형상을 가질 수 있다. 마찬가지로, 로젠지는 어떤 원하는 색상이라도 될 수 있다. 예를 들어, 로젠지는 적색, 청색, 녹색, 오렌지색, 황색, 보라색, 남색, 및 이들의 혼합물 중의 어떤 색조라도 될 수 있으며, 존재하는 치료의 유형 및 용량을 표시하기 위해서 색 코드화시킬 수 있다. 로젠지는 본 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 포장하기 위해서 개별적으로 감싸거나, 몇 조각씩 함께 그룹화시킬 수 있다.
- [0138] 바람직한 구체예에서, 본 명세서에 기술된 조성물 내에서 약물의 평균 입자크기는 약 75 내지 약 100 마이크론의 일반적인 평균 약물 입자크기에 비해서 약 20 마이크론이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 명세서에 기술된 조성물 내에서 약물의 평균 입자크기는 담체 성분 (예를 들어, 겔 기재, 결합제 등)의 평균 입자크기와 같거나 그보다 더 작다.
- [0139] 일반적으로, 약제학적 조성물은 그 안에 제공된 저용량의 졸피렘을 협측 또는 설하 투여하는데 적합하다. 졸피렘의 협측 또는 설하 투여에 적합한 조성물은 조성물 내의 졸피렘의 용량의 적어도 약 10%, 20% 또는 25%가 협측 공동 내에서의 흡수되도록 하는 것이다. 이 양은 일반적으로, 장 내에서의 활성성분의 흡수를 위해서 연하되도록 디자인된 정제에 대해서 예상될 수 있는 협측 흡수의 양의 적어도 2 배이다. 추가로, C_{max} 까지의 시간은 장 내에 졸피렘을 송달하도록 디자인된 정제 또는 캡셀제에 비해 이러한 조성물에서 감소된다. 상기 언급한 바와 같이 저용량에서 졸피렘의 협측 또는 설하 투여에 적합한 조성물은 C_{max} 까지의 시간을 감소시켜 졸피렘의 초기 효과를 증진시키고, 장 내에 송달하도록 (예를 들어, 섭취한 직후에 연하되도록) 디자인된 정제 또는 캡셀제에 비해 투여한 후 처음 20 분 동안에 일반적으로 2-배 또는 그 이상으로 혈장 졸피렘 수준을 상승시키는데 충분하다.
- [0140] 일반적으로, 협측 또는 설하 투여함으로써 MOTN 불면증을 치료하는 데 적합한 조성물은 독특하며, 차별적인 용해 프로필을 갖는다. 이러한 용해방법은 변형된 USP 방법 II 용해수단에 근거하며, 여기에서 용해 매질의 pH는 타액의 pH에 가까운 6.8이다. 이 방법은 매질의 용적을 1 리터에서 500 ml로 감소시키고, 용해를 위한 패들 속

도를 50 또는 그 이상의 rpm인 일반적인 속도로부터 15 rpm으로 감소시킴으로써 변형되는 것으로 생각된다. 이 방법은 입에서 용해하는데 통상적으로 5 분 또는 그 이상이 소요되는 정제로부터 2 내지 3 분 용해 정제를 식별하는데 충분히 민감하다. 일반적으로, 구강 내에서 3 분 또는 그 미만 이내에 용해할 수 있는 정제는 변형된 USP 방법 II의 실험적 조건 하에서, 구강 내에서 용해하는데 5 분 또는 그 이상이 소요되는 정제보다 더 빠르게 용해할 것이다 (참조, 이하의 표 1-2).

표 1

[0141] 변형된 USP 용해방법 II (37°C 및 15 rpm의 패들 속도에서 500 ml의 pH 6.8 포스페이트 완충액)를 사용한 졸피뎀 로젠지의 3 및 5 분 용해의 탐색적 용해 프로파일

로젠지 시간 (분)	"3 분" 용해 기본형		"5 분" 용해 기본형	
	용해	RSD*	용해	RSD*
5	28.60%	5%	8.70%	12.00%
10	58.40%	10%	20.00%	11.30%
20	79.00%	20%	38.30%	11.40%
* 상대 표준편차				

표 2

[0142] 변형된 USP 용해방법 II (37°C 및 15 rpm의 패들 속도에서 500 ml의 pH 6.8 포스페이트 완충액)를 사용한 1, 3.5, 및 10 mg "3 분" 졸피뎀 로젠지의 예시적 용해 프로파일

로젠지 시간 (분)	1 mg "3 분" 용해 기본형		3.5 mg "3 분" 용해 기본형		10 mg "3 분" 용해 기본형	
	용해	RSD	용해	RSD	용해	RSD
5	28.70%	11.60%	42.40%	11.14%	28.60%	19.90%
10	46.90%	9.30%	70.20%	6.53%	58.40%	10.40%
15	60.40%	6.70%	81.00%	7.23%		
20	70.50%	5.20%	84.30%	7.14%	79.00%	5.10%

[0143] 일부의 구체예에서, 본 발명의 조성물은 투여한 후 약 2 분 또는 그 미만 이내에 완전한 협축 및/또는 설하 용해를 제공한다. 본 발명의 고속-용해성 정제는 통상적으로 약 0.5 분 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 1 분 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 1.5 분 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 2 분 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 2.5 분 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 3 분 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 4 분 미만 이내에, 다른 방식으로는 약 5 분 미만 이내에, 또는 다른 방식으로는 약 6 분 미만 이내에 완전한 협축 및/또는 설하 용해를 제공한다.

[0144] 일반적으로, 본 발명에 기술된 조성물은 이성분 또는 삼성분 완충제 시스템을 포함하는데, 이 시스템은 적어도 하나의 양자 공여성 (산성) 성분 및 적어도 하나의 양자 수용성 (염기성) 성분으로 이루어진다. 완충제 시스템의 성분은 그들의 완충능력이 약 7.2-11.0의 pH에서, 통상적으로는 예를 들어, 약 7.2, 7.6, 7.8, 8.0, 8.3, 8.5, 8.8, 9.0, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7 또는 9.8의 pH에서 최고 (완충제 시스템은 pK 값을 갖는다)가 되도록 선택된다.

[0145] 바람직한 구체예에서, 이성분 완충제 시스템은 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 7.2, 7.6, 7.8, 8.0, 8.3, 8.5, 또는 8.8 이상의 pH로 상승시킨다. 다른 구체예에서, 이성분 완충제 시스템은 타액의 pH를 타액의 출발 pH와는 무관하게 약 9.0, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7 또는 9.8 이상 (예를 들어, 약 9-11)의 pH로 상승시킨다.

[0146] 바람직하게는, 완충제 시스템은 카보네이트 및 비카보네이트 성분을 포함한다. 예를 들어, 카보네이트 염은 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산암모늄 및 탄산마그네슘으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 비카보네이트 염은 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 중탄산칼슘, 중탄산암모늄 및 중탄산마그네슘으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 이성분 완충제 시스템은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함한다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 중탄산나트륨은 건조제-코팅된 중탄산나트륨이다. 카보네이트 및 비카보네이트 성분의 양이온은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0147] 각각의 완충제 시스템 성분의 농도는 최종 타액 pH가 달성되어 일정 시간 동안, 예를 들어, 적어도 약 2 분, 적

어도 약 5 분, 적어도 약 10 분, 적어도 약 20 분, 또는 적어도 약 60 분 동안 유지되도록 맞추어 진다. 이것에는 일반적으로 각각의 완충제 시스템 성분의 다양한 양을 첨가한 다음에, 시간의 경과에 따른 최종 pH를 측정하는 감각 및 안전성 시행착오 유형 (sensory and safety trial and error type)의 방법이 수반된다. 이 방법으로, 각각의 완충제 시스템 성분에 대한 적절한 중량비의 선택이 결정될 수 있다. 예를 들어, 카보네이트 염 대 비카보네이트 염의 중량비는 약 1:10 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:5 내지 약 5:1, 더욱 바람직하게는 약 1:4 내지 약 4:1, 또는 약 1:3 내지 약 3:1, 더 더욱 바람직하게는 약 1:2 내지 약 2:1일 수 있다.

[0148] 일부의 구체예에서, 비카보네이트 염의 양은 카보네이트 염의 양과 같거나 그보다 크며, 카보네이트 염 대 비카보네이트 염의 중량비는 약 1:1 내지 약 1:10, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:5, 더욱 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:2, 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. 다른 방식으로는, 비카보네이트 염의 양은 카보네이트 염의 양과 같거나 그보다 작으며, 카보네이트 염 대 비카보네이트 염의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1, 더욱 바람직하게는 약 1:1 내지 약 2:1, 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. 일부의 구체예에서, 카보네이트 염과 비카보네이트 염을 배합한 양은 졸피렘의 양과 같거나 그보다 더 크며, 카보네이트 염과 비카보네이트 염 대 졸피렘의 중량비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 10:1, 예를 들어, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 또는 10:1이다. 다른 방식으로는, 카보네이트 염과 비카보네이트 염을 배합한 양은 졸피렘의 양과 같거나 그보다 더 작으며, 카보네이트 염과 비카보네이트 염 대 졸피렘의 중량비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 1:10, 예를 들어, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10이다.

[0149] 일부의 구체예에서, 상술한 조성물에서 사용된 이성분 완충제 시스템은 탄산나트륨과 같은 카보네이트 염과 중탄산나트륨과 같은 비카보네이트 염을 포함하여, 여기에서 카보네이트 염과 비카보네이트 염은 중량 기준으로 약 1:1.0 내지 약 1:1.4, 또는 다른 방식으로는 중량 기준으로 약 1:1.0 내지 약 1:1.2의 카보네이트:비카보네이트 비로 존재한다.

[0150] 다른 구체예에서, 비카보네이트 염은 졸피렘의 선택적 흡수를 촉진시키기 위해서 그것만으로 사용될 수 있다.

[0151] 다른 완충제 시스템은 카보네이트 및 비카보네이트 완충제 시스템에 더해서, 또는 그의 대신으로 본 발명의 조성물에서 사용하기에 적합하다. 예를 들어, 대체 구체예에서, 완충제 시스템은 카보네이트 염 또는 비카보네이트 염, 및 금속 옥사이드, 시트레이트 염, 포스페이트 염, 보레이트염, 아스코르베이트 염, 아세테이트 염 및 알칼리성 전분과 같은 제 2 완충제를 포함한다. 또 다른 대체 구체예에서, 완충제 시스템은 금속 옥사이드 및 시트레이트, 포스페이트, 또는 보레이트 염을 포함한다. 추가의 또 다른 대체 구체예에서, 완충제 시스템은 카보네이트 염, 비카보네이트 염, 및 금속 옥사이드, 시트레이트 염, 포스페이트 염, 보레이트염, 아스코르베이트 염, 아세테이트 염 및 알칼리성 전분과 같은 제 3 완충제를 포함하는 삼성분 완충제 시스템이다. 또 다른 추가의 대체 구체예에서, 완충제 시스템은 카보네이트 염 또는 비카보네이트 염, 및 금속 옥사이드, 시트레이트 염, 포스페이트 염 및 보레이트 염으로 구성된 군으로부터 선택된 두 개 또는 그 이상의 완충제를 포함한다.

[0152] 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 투여한 후 약 5 분 또는 그 미만, 바람직하게는 약 2 분 또는 그 미만의 협착 또는 설하 용해시간을 제공하도록 하는 상대적 비율로 적어도 하나의 결합제 및 적어도 하나의 붕해제를 포함하는 담체를 포함한다. 바람직하게는, 붕해제에 대한 결합제의 비율은 약 0.1 내지 약 10.0, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1.0, 가장 바람직하게는 약 0.26 내지 약 0.79이다. 그러나, 본 기술분야에서 숙련된 전문가들은 본 발명의 조성물이 어떤 결합제도 없이, 예를 들어, 매우 취약한 투약형을 생산하도록 만들어질 수 있다.

[0153] 바람직한 구체예에서, 졸피렘은 설하 점막, 협착 점막 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 구강 점막을 가로질러서 송달된다. 특히 바람직한 구체예에서, 조성물은 조성물이 설하 점막을 가로질러서 송달되도록 설하로 투여된다.

[0154] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 졸피렘은 탄산나트륨 및 중탄산나트륨을 포함하는 이성분 완충제 시스템으로 제제화된다. 이러한 조성물은 바람직하게는 설하 투여를 위한 로젠지, 캔디 또는 용해정 (예를 들어, 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제)의 형태로 제제화된다. 그 결과로, 설하 투여하면 졸피렘은 설하 점막을 가로질러서 송달된다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 중탄산나트륨은 건조제-코팅된 중탄산나트륨이다. 졸피렘의 중량과 같거나 그보다 더 큰 탄산나트륨 및 중탄산나트륨의 배합 중량 퍼센트도 또한 바람직하다.

[0155] 일부의 구체예에서, 조성물은 약 0.4, 0.45 또는 0.5 내지 약 1.5, 1.6, 1.7 또는 1.8 중량%의 졸피렘; 약 6.0

내지 약 10.0 중량%의 탄산나트륨; 및 약 9.0 내지 약 13.0 중량%의 건조제-코팅된 중탄산나트륨을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 조성물은 약 0.47, 0.8 또는 1.7 중량%의 졸피뎀; 약 8.0 중량%의 탄산나트륨; 및 약 11.0 중량%의 건조제-코팅된 중탄산나트륨을 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 약 100 내지 약 300 mg, 예를 들어, 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 및 300 mg의 질량을 갖는 로젠지 또는 캔디의 형태이다. 로젠지 또는 정제는 대상체의 구강 내에서 매우 빠른 속도로, 예를 들어, 투여한 후 약 2-3 분 이내에 용해한다.

[0156] 특정의 다른 예에서, 조성물은 약 0.4, 0.45 또는 0.5 내지 약 1.5, 1.6, 1.7 또는 1.8 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 구체예에서, 조성물은 약 0.47, 0.8 또는 1.7 중량%의 졸피뎀; 약 7.0 중량%의 탄산나트륨; 및 약 9.0 중량%의 중탄산나트륨을 포함한다. 이러한 조성물은 바람직하게는 약 100 내지 약 300 mg, 예를 들어, 약 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 및 300 mg의 저속-용해성 정제 또는 고속-용해성 정제와 같은 용해정의 형태이다. 고속-용해성 정제는 대상체의 구강 내에서 빠른 속도로, 예를 들어, 투여한 후 약 5 분 이내에 용해하며, 저속-용해성 정제는 대상체의 구강 내에서 더 느린 속도로, 예를 들어, 투여한 후 약 10 분 이내에 용해한다.

[0157] **V. 방법**

[0158] MOTN 불면증을 치료하기 위한 본 발명의 방법을 수행하는데 있어서, 대상체에게 투여되는 적절한 유효용량은 연령, 체중, 침상에 남아 있는 시간의 수, 및/또는 졸피뎀을 대사하는 대상체의 능력과 같은 인자를 기준으로 하여 선택된 적절한 환자 집단에서 평가될 수 있다. 예를 들어, 약 2 mg 내지 약 5 mg의 용량이 깨어나서 아직 약 4 또는 5 시간의 침상시간이 남아있는 대상체에게 투여될 수 있다. 마찬가지로, 약 3 mg 내지 약 5 mg의 용량이 정상적인 졸피뎀의 대사능력을 갖는 비-노령 대상체 (즉, 65 세보다 더 젊은 대상체)에게 투여될 수 있다. 대상체가 약 2-4 시간의 침상시간이 남아있는 상태로 깨어난 경우에, 약 0.5 mg 내지 약 2.5 mg의 용량이 투여될 수 있다. 또한, 졸피뎀을 대사하는 능력이 감소된 대상체 (즉, 65 세 이상의 대상체)에게는 정상적인 졸피뎀의 대사능력을 갖는 대상체에게 투여될 수 있는 용량의 일부분, 예를 들어, 1/2-정제 용량이 투여될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 일부 개체에게 제공된 용량에서 약간의 가변성이 있을 수 있음을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 간-손상된 개체는 일반적으로 노인 환자에게 제공되는 것과 같은 매우 저용량을 사용할 수 있다.

[0159] 일반적으로, 졸피뎀의 유효량은 MOTN 불면증을 갖는 대상체에게 필요한 경우에, 즉 필요에 따라서 투여된다. 즉, 개체가 미리 잠이 들었으면, 수면시간은 적어도 약 2, 3, 4 또는 5 시간의 침상시간을 남기고 중단된다. 일반적으로, 본 방법을 실시하는 경우에 졸피뎀은 예방적으로나, 수면의 초기 시작 전에는 투여되지 않는다.

[0160] 일반적으로, 이 방법은 상술한 본 발명의 조성물을 투여함으로써 수행된다. MOTN 불면증을 치료하는 데 특히 중요한 조성물은 약 5 mg 미만의 졸피뎀 또는 그의 염을 함유한다. 특정의 구체예에서, 졸피뎀은 고속-용해성 정제 또는 로젠지로 투여될 수 있다. 졸피뎀의 효율적인 송달은 예를 들어, 상술한 바와 같은 카보네이트 및 비카보네이트 성분을 갖는 이성분 또는 삼성분 완충제 시스템을 사용하여 달성될 수 있다.

[0161] 본 발명의 조성물의 투여는 바람직하게는 구강의 점막에 대한 투여의 허용된 방식 중의 어떤 것에 의해서도 수행된다. 구강 점막 내에서 투여의 적합한 부위의 예로는 입의 바닥 (설하 점막), 볼 (협측 점막), 잇몸 (치은 점막), 입의 천장 (구개 점막), 입술의 내막, 및 이들의 조합의 점막이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 이들 부분은 그들의 해부학, 약물 투과성, 및 약물에 대한 생리학적 반응의 관점에서 서로 상이하다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 설하 점막, 협측 점막, 또는 이들의 조합에 투여된다.

[0162] 풍부한 혈액 공급 및 적합한 약물 투과성을 갖는 구강 점막은 전신적 약물 송달을 위해서 특히 매력적인 투여 경로이다. 또한, 구강 점막을 가로지르는 치료제의 송달은 간의 일차 통과 대사를 우회하며, 위장관 내에서의 효소적 분해를 피하고, 약물 흡수를 위한 더 적합한 효소적 세균총 (enzymatic flora)을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "설하 송달"은 입의 바닥 및/또는 혀의 배측의 안쪽의 점막을 가로지르는 치료제의 투여를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된 것으로, 용어 "협측 송달"은 볼의 안쪽의 점막을 가로지르는 치료제의 투여를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0163] 도 1은 본 발명의 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 설하 졸피뎀 로젠지의 평균 (SEM) 혈장 농도 시간 프로필을 나타

낸다.

도 2는 본 발명의 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 설하 졸피뎀 로젠지의 예상 대비 관찰된 혈장 프로필을 나타낸다.

도 3은 시간의 함수로서 본 발명의 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 설하 졸피뎀 로젠지의 DSST (Digit Symbol Substitution Test) 스코어를 나타낸다.

도 4는 혈장 농도의 함수로서 본 발명의 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 설하 졸피뎀 로젠지의 DSST 스코어를 나타낸다.

도 5는 본 발명의 3.5 mg 설하 졸피뎀 로젠지와 문헌에 보고된 5 mg 및 10 mg 경구용 (po) 암비엔 (Ambien®)의 DSST 스코어의 비교를 나타낸다.

도 6은 본 발명의 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 설하 졸피뎀 로젠지의 VAS (Visual Analog Scale) 스코어를 나타낸다.

도 7은 본 발명의 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 설하 졸피뎀 로젠지의 PVT (Psychomotor Vigilance Test)에 의해서 측정된 것으로서 반응시간 스코어의 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0164] 이하의 실시에는 특허청구된 발명을 설명하기 위해서 제공되며, 제한하는 것은 아니다.

[0165] **실시예 1. 저용량 졸피뎀 로젠지 조성물**

[0166] 야반 불면증으로 고통을 받는 개체에 표 3에 기술된 제제화에 따라서 제조된 것으로, 설하 송달을 위해 0 mg, 1.0 mg, 1.75 mg, 또는 3.5 mg의 졸피뎀을 함유하는 로젠지를 투여한다.

표 3

저용량 졸피뎀 로젠지 제제

[0167]

성 분	양 (mg/로젠지)				
	강도				
	위약	1.0 mg	1.75 mg	1.75 mg	3.5 mg
졸피뎀 헤미타르트레이트	0	1.0	1.75	1.75	3.5
다음 성분으로 구성된 파마버스트 (Pharmaburst™) B2	143	142	70	141.25	139.5
● 만니톨					
● 소르비톨					
● 크로스포비돈					
● 이산화규소					
크로스카멜로즈 나트륨	10	10	5	10	10
탄산나트륨	17	17	8.5	17	17
중탄산나트륨	23	23	11.5	23	23
천연 및 인공 스피아민트 FONA# 913.004	6.5	6.5	3.25	6.5	6.5
이산화규소	5.5	5.5	2.75	5.5	5.5
슈크라로스	1.5	1.5	0.75	1.5	1.5
마그네슘 스테아레이트	3.5	3.5	1.75	3.5	3.5
총 로젠지 중량	210	210	105	210	210

[0168] 개체는 그들의 수면이 중단되고, 그들이 적어도 2 시간의 남은 수면시간을 갖는 경우에 상기 제제의 로젠지 1 개를 자체-투여한다. 깨어나면, 개체는 어떤 잔류 진정효과라도 주관적인 자체-평가를 하고, 이하의 정신운동 및 기억력 시험을 수행하여 어떤 잔류 진정효과라도 평가한다: DSST (Digit Symbol Substitution Test), CRT (Choice Reaction Time test), SCT (Symbol Copying Test), 및 부쉬케 기억 회상시험 (Buschke memory recall test).

[0169] 위약 로젠지를 투여한 개체는 일반적으로 다시 수면하기가 불가능하며, 따라서 아침에 상쾌한 느낌을 갖지 않는다

다. 1.0 mg, 1.75 mg 또는 3.5 mg의 졸피뎀을 함유하는 로젠지를 투여한 개체는 로젠지를 자체-투여한 후 약 20 분 이내에 잠이 들고, 주관적인 자체-평가 및 상기 언급된 정신운동 및 기억력 시험 중의 어떤 것에 의해서라도 평가된 것으로서 잔류 진정효과를 전혀 나타내지 않거나 최소로 나타낸다.

[0170] **실시예 2. 저용량 졸피뎀 로젠지 조성물의 약력학적 및 약동학적 조사**

[0171] 본 실시예는 상기 표 3에 기술된 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg의 졸피뎀 로젠지의 주간 용량-의존적 약력학적 및 약동학적 효과의 평가를 제공한다.

[0172] **요약**

[0173] 현재, 야반 (MOTN) 각성이 있고, 다시 잠이 드는데 곤란성이 있는 환자에게 필요에 따라 사용하기 위해서 이용될 수 있는 의약은 없다. 이러한 불면증을 위한 적절한 치료제는 환자가 수면에 빠르게 복귀하고, 아침에 잔류 효과 없이 깨어나도록 할 수 있다. 본 시험은 특히, 본 발명의 저용량 졸피뎀 로젠지가 다른 약력학적 파라미터에 영향을 미치지 않으면서 졸피뎀의 빠른 전신적 송달을 증진시킨다는 것을 설명한다.

[0174] 건강한 성인 (n= 24; 평균 연령= 37.6 세)이 위약 또는 1 mg, 1.75 mg 또는 3.5 mg의 본 발명의 저용량 졸피뎀 로젠지를 연속 2일 동안 아침에 투약하는 본 이중-맹검 위약-대조 4-방향 교차시험 (double-blind, placebo-controlled, 4-way crossover study)에 참여하였다. 각각의 기간의 제1일에 아침 투약한 후에, 약동학적 종말점 (DSST, PVT, VAS-진정작용, SCT, 및 부쉬케)은 투약-전 및 투약-후 20 분, 1, 1.5, 2, 3, 4 및 5 시간에 평가하였다. 제2일에는 약력학적 평가를 위한 반복된 혈액 샘플을 12 시간에 걸쳐서 채취하였다.

[0175] 기준선 DSST 스코어 (\pm SE)는 위약, 1 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지에 대해서 각각 57.6 ± 2.9 , 58.0 ± 3.1 , 58.4 ± 2.3 및 56.9 ± 2.7 이었다. DSST 스코어의 상당한 감소는 투약-후 20 분에 시작하여 (각각 -6.6; $p=0.0132$ 및 -14.8; $p<0.001$), 1.5 시간 동안 지속하였다. 다른 종말점은 DSST와 유사한 결과를 나타내었다. 평균 T_{max} 는 1 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지에 대해서 각각 36.0, 37.9, 및 37.9 분이었다. 졸피뎀 C_{max} 및 AUC는 용량-비례적이었다. 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지는 15 분 이내에 진정작용 혈장 수준 (약 20 ng/ml)에 도달하였으며, 이들 수준은 15 내지 240 분 동안 유지되었다.

[0176] 저용량 졸피뎀 로젠지는 성인에게서 경구용 (PO) 졸피뎀 (10 mg)의 승인된 용량의 절반 미만의 용량 및 T_{max} 에서 주간 진정특성을 제공한다. 이 시험은 본 발명의 저용량 설하 졸피뎀 로젠지가 MOTN 투여시에 수면 개시를 단축시키기 위해서 사용될 수 있음을 입증하는 것이다.

[0177] **방법**

[0178] **디자인**

[0179] 이것은 건강한 남성 (n= 13) 및 여성 (n= 11) 지원자에 의한 4-방향 교차, 위약-대조, 무작위 이중-맹검 시험이었다. 각각의 치료기간은 2일의 단일-용량 연속 치료일로 구성되었으며, 각각의 치료는 6일 또는 그 이상의 중단기간 (wash-out period)으로 분리되었다. 각각의 기간 중에, 로젠지는 약 24 시간 간격으로 투여되었으며, 대상체는 각각의 날에 동일한 치료를 받았다. 각각의 기간 중에, 어떠한 학습 또는 약물-예상 반응이라도 회피하기 위하여 약동학적 효과는 제1일에 측정하였으며, 약력학적 평가를 위한 혈액 샘플은 제2일에 채취하였다.

[0180] 약동학적 평가는 진정작용, 기억력 및 각성상태 (vigilance) 시험의 측정치로 구성되었다. 진정효과는 DSST (Digit Symbol Substitution Test)에서의 투약-전 스코어에 대비한 투약-후 스코어의 감소 및 VAS (Visual Analog Scale)에서 진정작용의 자체-등급화 평가에 의해서 정량화되었다. 각성상태는 컴퓨터화된 PVT (Psychomotor Vigilance Test)를 사용하여 디지털 자극에 대한 반응에서의 반응시간 및 착오의 수를 측정함으로써 투약-전 스코어에 대비한 투약-후 스코어의 증가에 의해서 평가되었다. 부쉬케 단어 회상시험 (Buschke Word Recall Test; 부쉬케)에서 투약-전 스코어에 대비한 투약-후 스코어의 감소는 기억효과에 대해서 사용되었다. 추가로, SCT (Symbol Copy Test)는 단순 인식기능의 측정을 위해서 사용되었다. 결과는 SAS, ANOVA 방법을 사용하여 통계학적으로 분석되었으며, 유의성은 비교를 위한 던넛트 시험 (Dunnett's test)을 사용하여 평가되었다.

[0181] 계열 혈액 샘플은 12 시간까지의 동안에 투약-전, 5, 10, 20, 30 및 45 분 및 1, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8 및 12 시간에 채취하였다. 비-구획화 약력학적 파라미터는 윈놀린 프로그램 (WinNonlin program; Pharsight Corp., Palo Alto, CA)을 사용하여 평가되었다. 평가된 파라미터는 AUC 및 부분적 AUC, C_{max} , t_{max} 및

$t_{1/2}$ 이었다.

[0182] 추가로, 1.0 mg, 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지의 혈장 수준은 이하의 수학적식을 사용하여 10 mg 졸피뎀 로젠지에 대한 데이터의 단일 구획 일차 입력 및 출력 모델링 (single compartment first order input and output modeling)에 따라서 예상되었다:

[0183]
$$C_t = D \cdot K_{01} / V / (K_{01} - K_{10}) \cdot \text{EXP}(-K_{10} \cdot T) - \text{EXP}(-K_{01} \cdot T)$$

[0184] 여기에서 C_t 는 예상되는 혈장 농도이고, D 는 용량이며, V 는 분포의 겉보기 용적이고, T 는 시간이며, K_{01} 은 흡수 속도 상수이고, K_{10} 은 제거속도 상수이다. V , K_{01} 및 K_{10} 에 대한 값은 10 mg 졸피뎀 로젠지 (즉, 3 분 용해 로젠지를 매 2 분 마다 삼켰다)로부터의 혈장 데이터를 상기 수학적식에 대입함으로써 취득되었다. 다른 식으로 지적되지 않는 한은, 표준편차는 평균값과 연관된 분산 파라미터이다.

[0185] **결과**

[0186] 약력학

[0187] 졸피뎀은 3 가지 저용량 설하 로젠지 제제 각각으로부터 빠르게 흡수되고 제거되었다. 3 가지 로젠지 제제의 혈장 프로파일은 도 1에 나타내었으며, 약력학적 파라미터의 요약 통계학은 표 4에 기술하였다. 전반적으로, 3 가지 로젠지 제제의 t_{max} 및 C_{max} 는 10 mg 데이터 (참조: 도 2)의 모델링에 의해서 예상되거나, 문헌에 보고된 값보다 각각 유의적으로 더 짧고 더 높았다.

표 4

[0188] 저용량 졸피뎀 로젠지의 평균 (%CV) 생체이용률 파라미터

용량 mg	C_{max} ng/ml	t_{max} 분	AUC 0-12hr ng.hr/ml	AUC 0-20mn ng.hr/ml	평균 생체이용률 (분당 ng/ml)
1.0	17.77 (33%)	36 (30%)	65.31 (40%)	1.53 (42%)	0.49
1.75	32.17 (32%)	37.9 (42%)	119.54 (40%)	3.20 (42%)	0.85
3.5	64.14 (33%)	37.9 (40%)	229.42 (40%)	5.80 (41%)	1.69

[0189] 특히, 이 약력학적 시험은 다음의 주요 관찰결과를 제공하였다:

[0190] 1. 3.5 mg 로젠지는 AUC0-12hr를 약 229 ng.hr/ml로 하여 약 38 분에 약 64 ng/ml의 C_{max} 를 제공하였다. AUC0-20min의 평균값은 5.80 ng.hr/ml였다.

[0191] 2. 1.75 mg 로젠지에 대한 C_{max} 및 t_{max} 의 값은 각각 약 32 ng/ml 및 38 분이였다. AUC0-12hr 및 AUC0-20min의 값은 각각 119.54 및 3.20 ng.hr/ml였다.

[0192] 3. 1 mg 로젠지에 대한 C_{max} 및 t_{max} 의 값은 각각 약 18 ng/ml 및 36 분이였다. AUC0-12hr 및 AUC0-20min의 값은 각각 65.31 및 1.53 ng.hr/ml였다.

[0193] 4. 3 가지 로젠지 제제 모두의 C_{max} 의 관찰된 값은 10 mg 데이터의 약력학적 모델링에 의해서 예상된 값보다 유의적으로 더 컸다.

[0194] 5. 3 가지 로젠지 제제의 약력학은 용량에 대해서 비례적이였다.

[0195] 약동학

[0196] *DSST (Digit Symbol Substitution Test)*: DSST는 진정작용의 객관적 척도이다. 도 3에 나타난 바와 같이, 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지는 투여 후 20 내지 60 분 이내에 DSST 스코어에서 최고 변화를 나타내었으며, 스코어는 투여 후 3 내지 4 시간 이내에 기준선으로 복귀하였다. 이들 스코어는 약 90 분까지의 동안에 기준선과는 상이하였다. 1 mg 졸피뎀 로젠지에 대한 DSST 스코어는 위약의 경우와 통계학적으로 유사하였다.

[0197] 도 4는 졸피뎀 로젠지의 혈장 수준과 DSST 반응 사이의 관계가 진정-최면제에 대해서 전형적인 시계 반대 방향

의 히스테레시스 루프 (hysteresis loop)를 특징으로 함을 나타낸다. 이것은 빠른 약동학적 효과가 주로 로젠지 내에 존재하는 졸피뎀의 빠른 생체이용율에 기인하며, 약물의 수용체 약물학에서의 어떤 변화에 기인하는 것이 아님을 나타낸다.

- [0198] 3.5 mg 졸피뎀 로젠지에 대한 DSST 스코어로부터의 가장 놀라운 관찰결과 중의 하나는 진정반응이 5 mg 및 10 mg 경구용 (PO) 암비엔 (Ambien®)에 대하여 문헌에 보고된 값보다 더 빠르다는 것이다 (참조: Greenblatt *et al.*, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 64:553-561 (1998); Greenblatt *et al.*, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 64:661-671 (1998)). 특히, 도 5는 3.5 mg 졸피뎀 로젠지가 5 mg 및 10 mg PO 암비엔보다 더 빠르게 수면을 유도할 수 있지만, 10 mg PO 암비엔과 연관된 과도한 진정작용을 야기하지 않았음을 보여준다.
- [0199] VAS 상에서의 진정작용의 자체-등급화 평가: DSST와는 달리, 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지의 주관적인 진정 효과는 유사하였다 (도 6). 이들 저용량 졸피뎀에 대한 VAS (Visual Analog Scale) 스코어는 2 시간까지의 시간 동안 위약과 통계학적으로 상이하였다.
- [0200] PVT에 의해서 측정된 각성상태 변화: 3.5 mg 졸피뎀 로젠지는 또한 PVT (Psychomotor Vigilance Test)를 사용하여 반응시간에 의해서 측정했을 때 각성상태를 손상시켰다. 도 7은 3.5 mg 졸피뎀 로젠지에 대한 반응시간 스코어가 약 90 분까지의 시간 동안 통계학적으로 상이하였음을 보여준다.
- [0201] 기억력 손상 (부위케): 3.5 mg 졸피뎀 로젠지에 의해서 20분에 나타난 유의적인 효과를 제외하고는, 약물 효과는 위약의 경우와 동등하였다.
- [0202] SCT (Simple motor task impairment): 3 가지 로젠지 체제의 효과는 위약의 경우와 동등하였다.
- [0203] 결론
- [0204] 1. 놀랍게도, 3.5 mg 졸피뎀 로젠지로 투약한 후 30 분까지의 몇 개의 시점에서 정립된 혈중 졸피뎀 수준은 10 mg까지의 PO 암비엔 용량에 대하여 문헌에 보고된 값을 초과하였다. 실제로, 3.5 mg 졸피뎀 로젠지는 DSST 시험에 의해서 측정했을 때 30 분에 유의적으로 더 큰 진정효과를 제공하였기 때문에, 이것은 10 mg PO 암비엔 (거의 3 배 용량의 졸피뎀을 함유한다)보다 탁월하였다.
- [0205] 2. 저용량 졸피뎀 로젠지로부터의 졸피뎀의 C_{max} (최대 혈장 농도)는 10 mg 졸피뎀 로젠지에 대한 값의 약력학적 모델링에 의해서 예상된 값보다 약 30% 더 컸다. 3.5 mg 졸피뎀 로젠지의 평균 C_{max} (64 ng/ml)는 5 mg PO 암비엔에 대해서 보고된 값과 동일한 범위였다. 또한, 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지 둘 다는 30 분 또는 그 이전에 진정효과를 나타내는 것으로 문헌에 보고된 혈장 수준을 제공하였다.
- [0206] 3. 저용량 졸피뎀 로젠지는 약 36 내지 38 분에 최대 혈장 농도를 획득하였다. 약 35 분의 t_{max} 는 5 mg 및 10 mg PO 졸피뎀 (암비엔 (Ambien®)), 에스조피클론 (루네스타 (Lunesta™)), 잘레플론 (소나타 (Sonata®)), 및 레멜테온 (로제렘 (Rozerem™))에 대해서 일반적으로 보고된 1 내지 1.5 시간의 t_{max} 보다 유의적으로 더 빨랐다.
- [0207] 4. 상술한 약동학적 데이터는 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지가 고용량의 PO 암비엔의 전형적인 부작용인 전향적 기억상실증 또는 약몽의 위험이 없이 빠른 진정-최면 효과를 나타내었음을 입증한다.
- [0208] 5. 저용량 졸피뎀 로젠지에 대한 약력학적 및 약동학적 반응은 용량에 비례하였다. 따라서, 5 mg PO 암비엔의 경우와는 달리 약 1 mg 내지 3.5 mg의 용량 범위의 졸피뎀의 약물학은 일관되고 예상가능한 반응을 나타내는 것으로 예측된다.
- [0209] 6. 상술한 약동학적 데이터는 빠른 작용의 발현을 포함한 1.75 mg 및 3.5 mg 졸피뎀 로젠지의 진정효과를 명백하게 입증한다. 실제로, DSST (객관적) 및 VAS (주관적) 둘 다에 의해서 정의되는 작용의 발현 및 최고 효과는 20분 이내에 나타났다. 반대로, 5 mg PO 암비엔은 약 60 분에 최고 DSST 효과를 나타내었으며, 반응의 크기는 단지 3.5 mg 졸피뎀 로젠지에 의해서 나타나는 것의 약 50%였다. DSST (진정작용에 대한 대신) 스코어에 있어서의 감소의 수준은 시판되는 최면제에 의해서 나타나는 것과 동등하였다.
- [0210] 7. 시험의 약동학적 부분 중에, 1.75 mg 또는 3.5 mg 졸피뎀을 함유하는 저용량 졸피뎀 로젠지는 투약의 약 20 분 이내에 최고 진정효과 (DSST 및 VAS에 의해서 측정됨)를 제공하였다.
- [0211] 8. 3.5 mg 졸피뎀 로젠지는 또한 각성상태를 손상시켰다 (PVT에 대한 반응시간으로 측정됨). 1.75 mg 졸피뎀 로젠지는 비-노령의 성인인 대상체에 대한 효과가 없었다.

[0212] 9. 저용량 졸피뎀 로젠지에 존재하는 졸피뎀의 용량 중의 어떤 것도 기억력 시험 (부쉬케) 또는 SCT (simple motor task capability test)에 대한 실행능력을 손상시키지 않았다.

[0213] **실시예 3. 저용량 졸피뎀 정제 조성물**

[0214] 졸피뎀의 저용량을 함유하는 즉시 방출형 경구용 (PO) 정제는 표 5에 기술된 제제화에 따라서 제조될 수 있다.

표 5

저용량 졸피뎀 정제 제제

[0215]

성 분	양 (mg)
졸피뎀 헤미타르트레이트	3.5
포비돈 K29/32	15.0
나트륨 진분 글리콜레이트 (SSG)	7.5
진분 1500	15.0
락토즈 패스트 플로우 (Fast Flow)	82.0
프로솔브 (Prosolv) SMCC 90	65.5
중탄산나트륨	40
마그네슘 스테아레이트	1.5
총량	230

[0216] **제조방법**

[0217] **분배:** 졸피뎀 헤미타르트레이트 및 부형제를 #30 스크린을 통해서 체질한다. 각각의 성분의 필요한 양을 분배한다.

[0218] **배합:**

[0219] 1. 졸피뎀 헤미타르트레이트 및 포비돈 K 29/32를 V-셸 배합기 (V-Shell blender)에 옮기고, 2 분 동안 배합시켰다.

[0220] 2. SSG 및 진분 1500을 단계 1의 물질에 첨가하고, 추가로 2 분 동안 배합시켰다.

[0221] 3. 락토즈 패스트 플로우 및 프로솔브 SMCC 90을 단계 2의 물질에 첨가하고, 추가로 10 분 동안 배합시켰다.

[0222] 4. 단계 3으로부터의 배합물과 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 등량을 혼합시키고, 혼합물을 다시 #30 스크린을 거쳐서 V-셸 배합기에 옮겼다. 3 분 동안 배합시켰다.

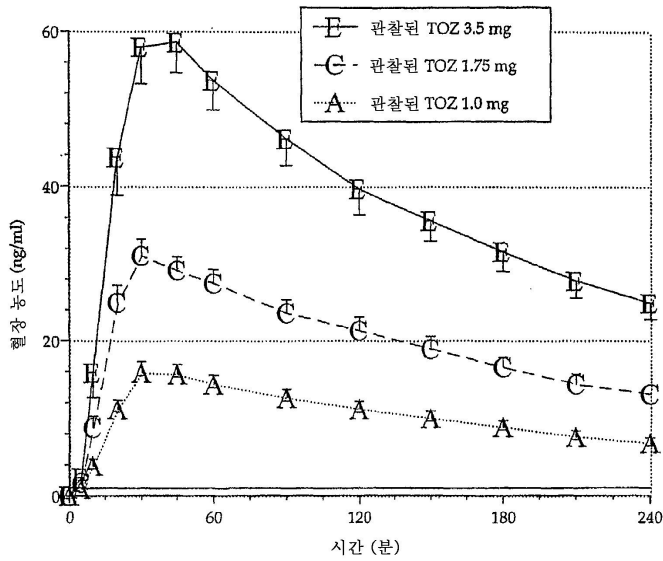
[0223] **압축:**

[0224] 단계 4로부터의 최종 배합물을 로타리 프레스 (rotary press) 상에서 210 mg의 표적 정제 중량으로 압축시켰다.

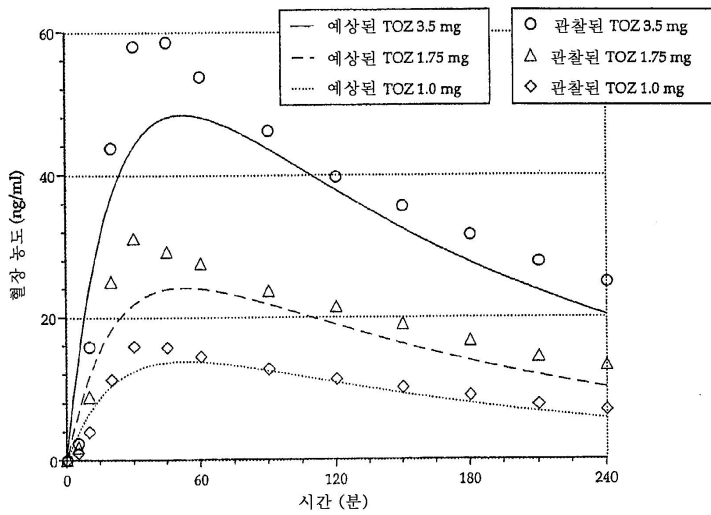
[0225] 본 명세서에 인용된 모든 문헌 및 특허출원은 마치 각각의 개별적인 문헌 또는 특허출원이 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타낸 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다. 전술한 발명은 이해를 명확하게 하기 위한 목적으로 예시 및 실시예에 의해서 어느 정도 상세히 기술되어 있지만, 본 발명에 교시된 내용에 비추어 첨부된 특허청구범위의 의의 또는 범주를 벗어남이 없이 그에 대한 특정의 변화 및 변형을 만들 수 있다는 것은 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에게 명백할 것이다.

도면

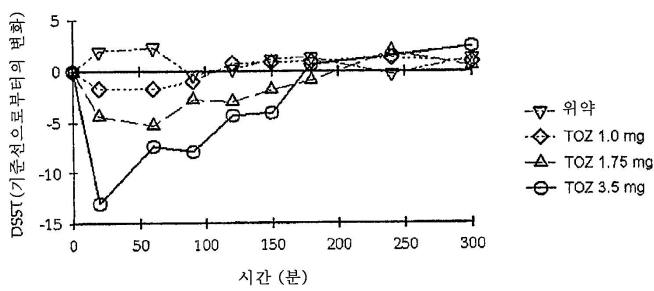
도면1



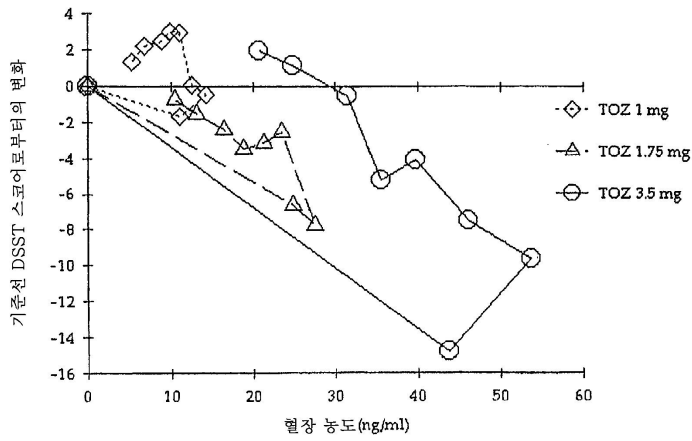
도면2



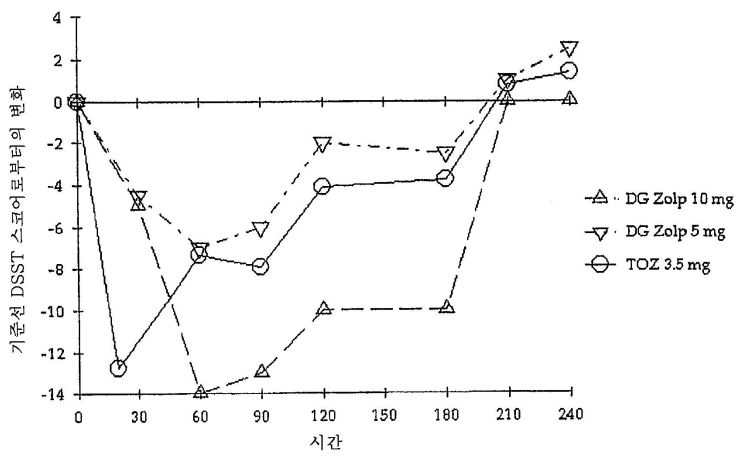
도면3



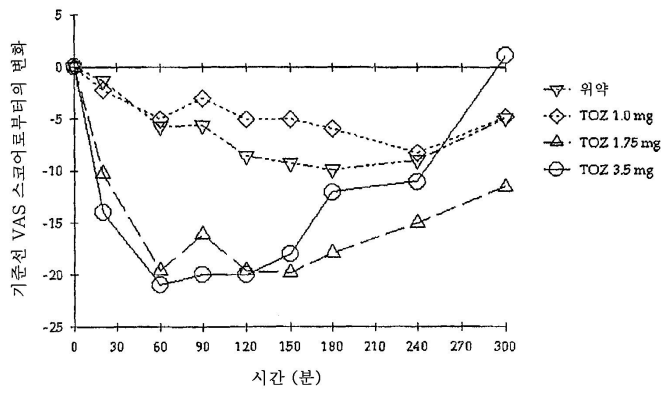
도면4



도면5



도면6



도면7

