



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0002750
(43) 공개일자 2018년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 47/24* (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/422 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7034671

(22) 출원일자(국제) 2016년04월29일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2017년11월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/030219

(87) 국제공개번호 WO 2016/179026
국제공개일자 2016년11월10일

(30) 우선권주장
62/155,910 2015년05월01일 미국(US)

(71) 출원인
키비타스 테라퓨틱스, 인코포레이티드.
미국 매사추세츠주 02150 첼시 에버렛 애비뉴 190

(72) 발명자
리프 마이클 엠.
미국 매사추세츠주 01710 브레이밍햄 플래너건 드
라이브 45에이

(74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 폐 전달용 콜미트립탄 분말

(57) 요 약

본 발명은, 질환의 치료를 위하여 환자의 기도에 폐 투여에 유용한, 콜미트립탄, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 분말 제형을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/24 (2013.01)

A61K 9/1611 (2013.01)

A61K 9/1617 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 기도에 대한 폐 전달용의 분말 제형으로서, 분말 입자는 콜미트립탄(zolmitriptan) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 인지질, 염, 아미노산, 당 및 당 알코올로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 콜미트립탄 유리 염기를 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 입자는 비정질 형태의 콜미트립탄을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 입자는 결정질 형태의 콜미트립탄을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 입자는 결정질 형태 및 비정질 형태 둘 다인 콜미트립탄을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 6

제2항에 있어서, 콜미트립탄은 비정질 형태이고 적어도 1종의 부형제가 결정질 또는 부분 결정질 형태인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말은 적어도 약 60%의 미립자 분획<5.6을 갖는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 미립자 분획<5.6은 적어도 약 70%인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 미립자 분획<5.6은 약 70% 내지 약 90%인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말은 약 5 내지 약 30 건조 중량%의 콜미트립탄인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 입자는 약 10 내지 약 20 건조 중량%의 콜미트립탄인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 입자는 약 15 건조 중량%의 콜미트립탄인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자는 콜미트립탄 유리 염기, 인지질, 염, 및 아미노산, 당 및 당 알코올로부터 선택된 추가의 부형제를 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 인지질은 다이팔미토일포스파티딜콜린, 다이라우로일포스파티딜콜린, 및 다이포화된-포스파티딜콜린, 또는 이들의 2종 이상의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 인지질은 다이팔미토일포스파티딜콜린인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염은 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨 또는 염화칼륨인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 염은 염화나트륨인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자는 소수성 아미노산을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 아미노산은 류신, 아이소류신, 알라닌, 벌린, 폐닐알라닌 및 글리신으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 아미노산은 L-류신인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자는 말토덱스트린, 폴리글리시톨, 락토스, 트레할로스 및 만니톨로 이루어진 군으로부터 선택되는 당 또는 당 알코올을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 당은 말토덱스트린 또는 폴리글리시톨인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 입자는 콜미트립탄, 다이팔미토일포스파티딜콜린, 염화나트륨 및 말토덱스트린을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 입자는 콜미트립탄, 다이팔미토일포스파티딜콜린, 염화나트륨 및 L-류신을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 콜미트립탄은 비정질 형태로 상기 입자 중에 존재하고, 그리고 상기 L-류신은 결정질 또는 부분 결정질 형태로 상기 입자 중에 존재하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 입자는 콜미트립탄, 다이팔미토일포스파티딜콜린, 염화나트륨 및 폴리글리시톨을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 콜미트립탄은 비정질 형태로 상기 입자 중에 존재하고, 상기 다이팔미토일포스파티딜콜린은 결정질 또는 부분 결정질 형태로 상기 입자 중에 존재하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 입자는 콜미트립탄, 다이팔미토일포스파티딜콜린, 염화나트륨, L-류신 및 폴리글리시톨을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 분말은, 상기 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 5 내지 약 50%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20%의 인지질, 및 약 1 내지 약 10%의 염을 포함하는 입자로 본질적으로 이루어진, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 분말은, 상기 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 5 내지 약 30%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20%의 인지질, 약 1 내지 약 10%의 염 및 약 50 내지 80%의 당, 당 알코올 또는 아미노산을 포함하는 입자로 본질적으로 이루어진, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 분말은, 상기 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 10 내지 약 25%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20%의 다이팔미토일포스파티딜콜린, 약 1 내지 약 10%의 염화나트륨 또는 시트르산나트륨 및 약 50 내지 약 80%의 폴리글리시톨 또는 L-류신을 포함하는 입자로 본질적으로 이루어진, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 입자는 L-류신을 포함하고, 상기 콜미트립탄은 비정질 형태로 상기 입자 중에 존재하며, 그리고 상기 L-류신은 결정질 또는 부분 결정질 형태로 상기 입자 중에 존재하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 입자는 폴리글리시톨을 포함하고, 콜미트립탄은 비정질 형태로 상기 입자 중에 존재하며, 그리고 상기 다이팔미토일포스파티딜콜린은 결정질 또는 부분 결정질 형태로 상기 입자 중에 존재하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 34

제1항에 있어서, 상기 분말은, 상기 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 15%의 콜미트립탄, 약 2%의 염, 약 18%의 인지질 및 약 65%의 당, 당 알코올 또는 아미노산을 포함하는 입자로 본질적으로 이루어진, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 입자는, 상기 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 65%의 L-류신을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 L-류신은 결정질 또는 부분 결정질 형태로 상기 입자 중에 존재하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 입자는, 상기 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 65%의 폴리글리시톨을 포함하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지질은 다이팔미토일포스파티딜콜린이고, 상기 염은 염화나트륨 또는 시트르산나트륨인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 염은 염화나트륨인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 40

환자의 기도에 대한 폐 전달용의 분말 제형으로서, 상기 분말은, 상기 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 하기 표로부터 선택된 조성물을 가진 입자로 본질적으로 이루어진, 폐 전달용의 분말 제형:

졸미트립탄	DPPC	염화나트륨	말토덱스트린 (DE =10.7%)	L-류신	폴리글리시톨
25%	18%	2%	55%	0	0
10%	18%	2%	70%	0	0
10%	18%	2%	0	0	70%
10%	8%	2%	0	0	80%
20%	8%	2%	0	0	70%
20%	18%	2%	0	0	60%
10%	18%	2%	0	70%	0
10%	8%	2%	0	80%	0
20%	8%	2%	0	70%	0
20%	18%	2%	0	60%	0
15%	18%	2%	0	0	65%
15%	18%	2%	0	65%	0

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 성인 인간 대상체에 대한 상기 분말 제형의 폐 투여는 약 8 내지 10분의 t_{max} 를 나타내는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 대상체의 폐에 대한 2.4mg의 졸미트립탄 용량에서의 상기 분말 제형의 투여는 약 10 내지 약 40 ng/ml의 C_{max} 를 제공하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 C_{max} 는 약 10 내지 약 20 ng/ml인, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 투여는 약 30 내지 약 60 ng*시간/ml의 졸미트립탄에 대한 AUC_{0-24} 를 제공하는, 폐 전달용의 분말 제형.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 투여는 약 40 내지 약 50 ng*시간/ml의 졸미트립탄에 대한 AUC_{0-24} 를 제공하는, 폐 전달

용의 분말 제형.

청구항 46

하기 단계들을 포함하는, 환자의 폐 기관계에 졸미트립탄을 전달하는 방법:

- 환자에게 격실(compartment) 및 흡입기 내의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 분말 제형을 제공하는 단계;
- 상기 환자의 호흡 작용에 의해 상기 분말을 분산시키는 단계; 및
- 상기 환자의 호흡계에 상기 분말 입자를 전달하는 단계.

청구항 47

편두통의 치료를 필요로 하는 대상체에서 편두통을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 분말 제형을 상기 대상체의 폐 기관계에 투여하는 단계를 포함하는, 편두통을 치료하는 방법.

청구항 48

군발성 두통의 치료를 필요로 하는 대상체에서 군발성 두통을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 분말 제형을 상기 대상체의 폐 기관계에 투여하는 단계를 포함하는, 편두통을 치료하는 방법.

발명의 설명

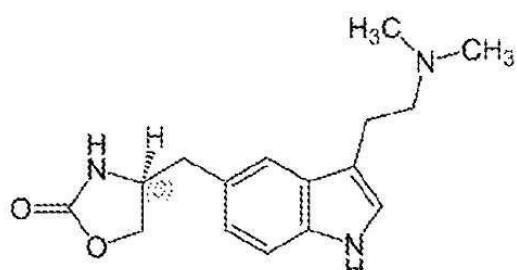
기술 분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 미국 가출원 제62/155,910호(출원일: 2015년 5월 1일)의 유익을 주장한다. 상기 출원의 전체 내용은 참고로 본 명세서에 편입된다.

배경 기술

[0003] 하기 구조를 가진 졸미트립탄(Zolmitriptan)은 편두통의 치료에 사용되는 약물이다:



[0004] [0005] 졸미트립탄은 경구 투여용 정제 및 비강 분무용 용액의 형태로 입수 가능하다. 졸미트립탄 및 기타 트립탄의 입수 가능한 제형은 소정의 상당한 단점을 갖는다. 경구 졸미트립탄 제형은 느리면서도 다양한 작용 개시를 나타낼 수 있다. 경구 졸미트립탄 제형은 또한 편두통의 증상으로서 구역질을 겪는 환자에게 투여하기에 문제가 있고, 환자 자신에게 구역질과 구토를 유발하여 이들의 효과를 제한한다. 빠르게 용해되는 경구 및 비강 졸미트립탄 제형은 잠재적으로 개선된 내약성 및 신속한 작용 개시를 지니지만, 상대적으로 높은 유효 용량에 의해 악화되는 불쾌한 쓴맛을 갖는다.

[0006] 이러한 단점을 극복하는 신규한 트립탄 제형의 개발은 저용점 및 트립탄 부류의 대응하는 낮은 유리전이온도에 의해 방해되며, 이것은 안정적인 무정형의 트립탄 분말을 얻는 것을 어렵게 할 뿐만 아니라, 전형적으로 이들 화합물과 연관된 쓴맛을 완화시키는데 곤란하다.

[0007] 이용 가능한 제형의 단점을 극복하는 신규한 졸미트립탄 제형 및 이의 전달 방법에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은, 편두통 및 군발성 두통을 치료하기 위하여 기도에 투여하기 유용한, 졸미트립탄 또는 졸미트립탄의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 안정적인 분무-건조된 분말 제형을 제공한다.
- [0009] 실시형태에 있어서, 본 발명은 적어도 약 60%의 5.6 마이크론 미만의 미립자 분획("FPF<5.6")을 가진 졸미트립탄의 건조 분말 제형에 관한 것이다.
- [0010] 실시형태에 있어서, 본 발명은 분무 건조에 의해 제조된 졸미트립탄의 건조 분말 제형에 관한 것이다.
- [0011] 실시형태에 있어서, 본 발명은 약 5 내지 약 50 중량%의 졸미트립탄인 졸미트립탄의 건조 분말 제형에 관한 것이다.
- [0012] 실시형태에 있어서, 본 발명은 약 5 내지 약 30 중량%의 졸미트립탄인 졸미트립탄의 건조 분말 제형에 관한 것이다.
- [0013] 실시형태에 있어서, 본 발명은 졸미트립탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 인지질, 염, 및 아미노산, 당 또는 당 알코올인 추가의 부형제를 포함하는 건조 분말 제형에 관한 것이다. 바람직하게는, 분말 제형은 약 60% 초과의 FPF<5.6을 갖는다. 더 바람직하게는, 분말 제형은 또한 약 30% 초과의 3.4 마이크론 미만의 미립자 분획("FPF<3.4")을 갖는다.
- [0014] 실시형태에 있어서, 본 발명은 졸미트립탄, 다이팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 염화나트륨 또는 시트르산나트륨 및 L-류신 또는 폴리글리시톨을 포함하는 건조 분말 제형에 관한 것이다.
- [0015] 실시형태에 있어서, 본 발명은 졸미트립탄, 다이팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 염화나트륨 및 L-류신을 포함하는 건조 분말 제형에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 본 발명의 상기 및 기타 목적, 특징 및 이점은, 동일한 참조 부호가 상이한 도면 전반에 걸쳐 동일한 부분을 나타내는 첨부 도면에 도시된 바와 같은 본 발명의 바람직한 실시형태의 이하의 더욱 특정된 설명으로부터 명백해질 것이다. 도면은 반드시 일정 척도일 필요는 없으며, 대신 본 발명의 원리를 설명할 때는 강조된다.
- 도 1은 실시예에 기재된 바와 같은 분말 제조에 사용되는 NIRO PSD-1 분무 건조 장치의 개략도.
- 도 2는 100%의 졸미트립탄 비정질 분무-건조된 분말에 대한 모듈식 시차 주사 열량측정 데이터를 나타낸 도면.
- 도 3a는 결정질 졸미트립탄 출발 물질에 대한 대표적인 XRPD 데이터를 나타낸 도면.
- 도 3b는 실시예 3에 기재된 바와 같은 분무-건조된 100%의 졸미트립탄에 대한 XRPD 데이터를 나타낸 도면.
- 도 4a는 실시예 3에 기재된 졸미트립탄 제형 155137에 대한 XRPD 특성규명 데이터를 제공하는 도면.
- 도 4b는 실시예 3에 기재된 졸미트립탄 제형 155140에 대한 XRPD 특성규명 데이터를 제공하는 도면.
- 도 4c는 실시예 3에 기재된 졸미트립탄 제형 155145에 대한 XRPD 특성규명 데이터를 제공하는 도면.
- 도 5는 제형 A에 대한 XRPD 특성규명 데이터를 제공하는 도면.
- 도 6은 충전된 졸미트립탄 분말 캡슐을 조건 조절하는데 사용되는 텀블링 장치(tumbling apparatus)의 개략도.
- 도 7a는 조믹(Zomig)(상표명) 5mg 경구 투약군에 대한 약동학적 결과를 제시한 도면.
- 도 7b는 조믹(상표명) 5mg 비강내 투약군에 대한 약동학적 결과를 제시한 도면.
- 도 7c는 제형 A 0.6mg 투약군에 대한 약동학적 결과를 제시한 도면.
- 도 7d는 제형 A 1.2mg 투약군에 대한 약동학적 결과를 제시한 도면.
- 도 7e는 제형 A 2.4mg 투약군에 대한 약동학적 결과를 제시한 도면.
- 도 7f는 제형 A 4.8mg 투약군에 대한 약동학적 결과를 제시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 발명은 불쾌한 맛을 감소시키고 이러한 부류의 제제의 불량한 비정질상의 물리적 및 화학적 안정성을 극복하는 폐 전달용 콜미트립탄의 새로운 제형을 제공한다. 특히, 출원인은 비교적 높은 FPF <5.6, 예를 들어 약 60% 이상의 FPF<5.6을 갖는 콜미트립탄 유리 염기 분말 제형의 흡입이 비강 제형에 비해 불쾌한 맛의 감각을 상당히 감소시키는 것을 확인하였다. 또한, 본 발명의 제형은 가속 안정성 시험에서 적한한 안정성을 나타낸다.
- [0018] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은, 예를 들어, 분무 건조에 의해 제조된 분말을 포함하고, 그리고 콜미트립탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 폐 전달용으로 제형화된 콜미트립탄 조성물이다. 조성물은 바람직하게는 콜미트립탄 유리 염기를 포함한다. 콜미트립탄은 바람직하게는 건조 고체의 약 5 중량% 내지 50 중량%, 바람직하게는 약 5중량% 내지 약 30 중량%, 더 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 분말에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 콜미트립탄은 실질적으로 비정질 형태로 분말에 존재한다. 다른 실시형태에 있어서, 추가의 부형제는 또한 실질적으로 비정질 형태로 존재한다. 역으로, 다른 실시형태에 있어서, 추가의 부형제의 1종 이상이 부분적으로 결정질 또는 실질적으로 결정질 형태로 존재한다.
- [0019] 소정의 실시형태에 있어서, 분말 입자는 콜미트립탄, 인지질, 선택적 염, 선택적 당 또는 당 알코올 및 선택적 아미노산을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 입자는 콜미트립탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 인지질 및 염을 포함한다. 본 발명의 다른 양상에 있어서, 입자는 콜미트립탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 인지질, 염, 선택적 아미노산, 및/또는 선택적 당 및/또는 당 알코올을 포함한다.
- [0020] 본 발명의 입자 및 분말에 사용하기에 적합한 인지질의 예는, 다이팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 다이라우로일포스파티딜콜린(DLPC), 다이미리스토일포스파티딜콜린(DMPC) 및 다이스테아로일-포스파티딜콜린(DSPC)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 인지질은 DPPC, DMPC 및 DSPC를 포함한다. 가장 바람직한 인지질은 DPPC이다.
- [0021] 본 발명의 입자 및 분말에 사용하기에 적합한 염은 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염을 포함한다. 적합한 염의 예는, 나트륨염 및 칼륨염, 예컨대, 염화나트륨(NaCl), 시트르산나트륨, 락트산칼륨, 및 염화칼륨을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 다른 적합한 염은 칼슘염, 마그네슘염 및 아연염, 예컨대, 염화칼슘, 염화마그네슘 또는 염화아연을 포함한다. 바람직한 염은 염화나트륨이다.
- [0022] 본 발명의 입자 및 분말에 사용하기에 적합한 아미노산의 예는, 소수성 아미노산, 예컨대, 류신, 아이소류신, 알라닌, 발린, 페닐알라닌 및 글리신을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 일 실시형태에 있어서, 아미노산은 L-아미노산 또는 글리신이다. 바람직한 아미노산은 L-류신이다. 용어 류신 및 L-류신은 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되지만; 류신의 L 거울상이성질체 형태를 지칭한다.
- [0023] 본 발명의 입자 및 분말에 사용하기에 적합한 당 및 당 알코올의 예는 말토덱스트린, 폴리글리시톨, 락토스, 트레할로스 및 만니톨을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 당 및 당 알코올은 말토덱스트린 및 폴리글리시톨을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 말토덱스트린은 3 내지 20%의 텍스트로스 당량(DE)을 갖는다. 소정의 실시형태에 있어서, 말토덱스트린은 4 내지 7%, 10 내지 12% 또는 16 내지 19%의 DE를 갖는다.
- [0024] 일 실시형태에 있어서, 입자는 콜미트립탄, DPPC, 염화나트륨 및 말토덱스트린을 포함한다.
- [0025] 일 실시형태에 있어서, 입자는 콜미트립탄, DPPC, 염화나트륨 및 L-류신을 포함한다.
- [0026] 일 실시형태에 있어서, 입자는 콜미트립탄, DPPC, 염화나트륨 및 폴리글리시톨을 포함한다.
- [0027] 일 실시형태에 있어서, 입자는 콜미트립탄, DPPC, 염화나트륨, L-류신 및 폴리글리시톨을 포함한다.
- [0028] 일 실시형태에 있어서, 입자는, 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 5 내지 약 50%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20%의 인지질, 및 약 1 내지 약 10%의 염을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 입자는, 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 5 내지 약 30%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20%의 인지질, 및 약 1 내지 약 10%의 염을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 입자는, 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 10 내지 약 25%의 콜미트립탄, 또는 약 15%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20%의 인지질, 및 약 1 내지 약 10%의 염을 포함한다. 입자, 바람직하게는, 건조 고체의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 50% 내지 약 80%의 양으로 부형제, 예컨대, 당, 당 알코올 또는 아미노산, 바람직하게는 말토덱스트린, L-류신 또는 폴리글리시톨을 더 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 입자는, 건조 중량으로, 약 15%의 콜미트립탄, 약 2%의 염, 약 18%의 인지질 및 약 65%의 당, 당 알코올 또는 아미노산을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 분말은 표 1에 나타낸 제형으로부터 선택되되, 각 성분의 양은 중량%로서 제공된다.

표 1

콜미트립탄	DPPC	염화나트륨	말토덱스트린 (DE = 10.7%)	L-류신	폴리글리시톨
25%	18%	2%	55%	0	0
10%	18%	2%	70%	0	0
10%	18%	2%	0	0	70%
10%	8%	2%	0	0	80%
20%	8%	2%	0	0	70%
20%	18%	2%	0	0	60%
10%	18%	2%	0	70%	0
10%	8%	2%	0	80%	0
20%	8%	2%	0	70%	0
20%	18%	2%	0	60%	0
15%	18%	2%	0	0	65%
15%	18%	2%	0	65%	0

[0029]

[0030] 소정의 실시형태에 있어서, 분말 입자는, 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 5 내지 약 50%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20% DPPC, 약 1 내지 약 10%의 염화나트륨 및 약 50 내지 약 80% L-류신을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 입자는, 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 10 내지 약 25%의 콜미트립탄, 약 5 내지 약 20% DPPC, 약 1 내지 약 10%의 염화나트륨 및 약 55 내지 75% L-류신을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 입자는, 분말 내 건조 분말의 중량 퍼센트로 측정된 바, 약 10 내지 약 20%의 콜미트립탄, 약 15 내지 약 20% DPPC, 약 1 내지 약 5%의 염화나트륨 및 약 60 내지 70% L-류신을 포함한다.

[0031]

일 실시형태에 있어서, 분말 제형의 조성물은, 건조 고체의 중량 퍼센트로, 15%의 콜미트립탄, 18% DPPC, 2%의 염화나트륨 및 65% L-류신을 포함한다. 이 조성물은 또한 본 명세서에서 제형 A로 지칭된다.

[0032]

일 실시형태에 있어서, 본 발명의 분말은 약 0.4 g/cm³ 미만의 텁 밀도를 갖는다. 예를 들어, 분말은 0.02 내지 0.20 g/cm³, 0.02 내지 0.15 g/cm³, 0.03 내지 0.12 g/cm³, 0.05 내지 0.15 g/cm³, 또는 약 0.15 g/cm³ 미만의 텁 밀도, 또는 약 0.10 g/cm³ 미만의 텁 밀도, 약 0.15 g/cm³ 미만의 텁 밀도를 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 분말은 약 0.2 g/cm³ 미만의 텁 밀도를 갖는다. 본 발명의 또 다른 양상에 있어서, 텁 밀도는 약 0.02 내지 0.175 g/cm³이다. 본 발명의 추가의 양상에 있어서, 텁 밀도는 약 0.06 내지 0.175 g/cm³이다.

[0033]

텅 밀도는 듀얼 플랫폼 마이크로프로세서 제어식 텁 밀도 테스터(Dual Platform Microprocessor Controlled Tap Density Tester)(반켈사(Vankel), 노스캐롤라이나 소자) 또는 GEOPYC(상표명) 기기(마이크로메트릭스 인스 투르먼트사(Micrometrics Instrument Corp.), 조지아주 30093 노르크로스 소재)와 같은 당업자에게 공지된 기기를 이용해서 측정될 수 있다. 텁 밀도는 엔비로프 질량 밀도(envelope mass density)의 표준 척도이다. 텁 밀도는 미국 약전 별크 밀도 및 텁 밀도 방법(United States Pharmacopiea convention, Rockville, Md., 10th Supplement, 4950-4951, 1999)을 이용해서 결정될 수 있다. 낮은 텁 밀도에 기여할 수 있는 특징은 불규칙 표면 텍스처 및 다공성 구조를 포함한다. 등방성 입자의 엔비로프 질량 밀도는 입자의 질량을 둘러싸일 수 있는 최소 구형 엔비로프 부피로 나눈 것으로서 정의된다. 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 입자는 약 0.4 g/cm³ 미만의 엔비로프 질량 밀도를 갖는다.

[0034]

본 발명의 흡입성 분말은 바람직한 입자 크기, 예컨대, 적어도 약 1 마이크론(μm)의 부피 중앙값 기하학적 직경(volume median geometric diameter: VMGD)을 갖는다. 실시형태에 있어서, VMGD는 3μm 초과 또는 5μm 초과이다. 다른 실시형태에 있어서, VMGD는 약 5μm 및 20μm, 약 5μm 및 10μm, 약 6μm 및 15μm 및 약 7μm 및 12μm이다. 본 발명의 다른 양상에 있어서 분말 입자는 약 2μm 내지 15μm, 3μm 내지 12μm, 3μm 내지 8μm, 5μm 내지 9μm, 또는 6μm 내지 9μm의 부피 평균 기하학적 직경을 갖는다. 분무-건조된 입자의 직경, 예를 들어, VMGD는,

레이저 회절 기기(예를 들어, 뉴저지주 프린스턴 소재의 심페텍사(Sympatec)에서 제작된 Helos)를 사용하여 측정될 수 있다. 입자 직경을 측정하기 위한 기타 기기는 당업계에 잘 알려져 있다. 샘플 내 입자의 직경은 입자 조성물 및 합성 방법과 같은 인자에 따라서 다양할 것이다. 샘플 내 입자의 크기의 분포는 기도 내 목표로 하는 부위에 최적의 침착을 허용하도록 선택될 수 있다.

[0035] 본 발명의 흡입성 분말의 입자는, 바람직하게는, 약 $1\mu\text{m}$ 및 약 $5\mu\text{m}$ 또는 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $5\mu\text{m}$ 에 포함되는 입의의 하위범위인, "공기역학적 직경"이라고도 지칭되는 "질량 중앙값 공기역학적 직경"(mass median aerodynamic diameter: MMAD)을 갖는다. 예를 들어, 제한 없이, MMAD는 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $3\mu\text{m}$ 이거나, 또는 MMAD는 약 $3\mu\text{m}$ 내지 약 $5\mu\text{m}$ 이다. 일 실시형태에 있어서, MMAD는 $1.5\mu\text{m}$ 내지 $2.5\mu\text{m}$ 이다. 실험적으로, 공기역학적 직경은 중력 침강 방법을 이용해서 결정될 수 있고, 이때 분말 입자의 양상들이 소정 거리 침강되는 시간이 입자의 공기역학적 직경을 직접 추론하는데 사용된다. 질량 중앙값 공기역학적 직경(MMAD)을 측정하기 위한 간접적 방법은 다단계 액체 임핀저(multi-stage liquid impinger: MSLI)이다. 공기역학적 직경 d_{aer} 는 다음 식으로부터 계산될 수 있다:

$$d_{\text{aer}} = d_g \sqrt{\rho_{\text{tap}}}$$

[0036] 식 중, d_g 는 기하학적 직경, 예를 들어 MMGD이고, ρ 는 분말 밀도이다.

[0037] 분말의 5.6 마이크론 미만의 미립자 분획, 또는 FPF<5.6은 $5.6\mu\text{m}$ 미만의 공기역학적 직경을 갖는 분만의 입자의 퍼센트에 상당한다. 본 발명의 분말의 FPF<5.6은 바람직하게는 약 40% 이상이다. 소정의 실시형태에 있어서, 분말의 FPF<5.6은 적어도 약 50%, 60% 또는 70%이다. 일 실시형태에 있어서, FPF<5.6은 약 30% 내지 약 90%이다. 일 실시형태에 있어서, FPF<5.6은 약 70% 내지 약 95%이다. 일 실시형태에 있어서, FPF<5.6은 약 70% 내지 약 90%이다. 일 실시형태에 있어서, FPF<5.6은 약 70% 내지 약 85% 또는 약 70% 내지 약 80%이다.

[0038] 분말의 3.4 마이크론 미만의 미립자 분획 또는 FPF<3.4는, $3.4\mu\text{m}$ 미만의 공기역학적 직경을 가진 분말 내 입자의 퍼센트에 상당한다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 분말의 FPF<3.4는 약 30% 이상이다. 일 실시형태에 있어서, 분말의 FPF<3.4는 적어도 약 40% 또는 50%이다. 일 실시형태에 있어서, FPF<3.4는 약 30% 내지 60%이다.

[0039] 본 발명의 바람직한 분말은 본 명세서에 기재된 바와 같은 졸미트립탄, DPPC, 염화나트륨 및 L-류신을 포함하는 것이며, 이것은 위에서 기재된 바와 같은 FPF<5.6을 갖는다. 더 바람직하게는, 이러한 분말은 또한 위에서 기재된 바와 같은 FPF<3.4를 갖는다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 약 $5\mu\text{m}$ 초과의 부피 중앙값 기하학적 직경 및 약 0.20 g/cm^3 의 텁 밀도를 가진 졸미트립탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 입자를 포함하는 폐전달용의 약제학적 조성물이다.

[0040] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 입자는 $5 \text{ m}^3/\text{g}$ 초과의 외부 표면적을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 외부 표면적은 $10 \text{ m}^3/\text{g}$ 초과, $20 \text{ m}^3/\text{g}$ 초과 또는 약 10 내지 약 $50 \text{ m}^3/\text{g}$ 이다.

[0041] 본 발명의 분말은 상이한 물리적 형태의 졸미트립탄 및 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 분말은 바람직하게는 비정질 형태의 졸미트립탄 및 결정질 또는 부분적으로 또는 실질적으로 결정질 형태의 적어도 1종의 부형제를 포함한다. 이러한 조성물은 폐 환경에서 졸미트립탄의 높은 분무성/분산성 및 고체 상태의 졸미트립탄의 장기 물리화학적 안정성을 제공한다.

[0042] 일 실시형태에 있어서, 분말은, 류신의 우세한 결정질 매트릭스에 분산된, 신속한 용해를 원조하는 비정질 형태의 졸미트립탄을 포함하고, DPPC 및 염화나트륨이 또한 분말 형성 및 분무화 성능을 더 개선시키기 위하여 또한 포함된다.

[0043] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 분말은 부분적 결정질 형태의 DPPC 및 염화나트륨과 함께 폴리글리시톨을 지닌 고체 분산물 중에 비정질 형태의 졸미트립탄을 포함한다.

[0044] 상기 둘 다의 실시형태는 졸미트립탄-함유 분말의 특유의 물리화학적 형태를 포함하고, 폐 투여용의 약물의 통상의 건조 분말 형태(즉, 락토스 블렌드, 등)와는 상당히 다르다.

[0045] 우세한 결정질 부형제, 예컨대, 류신과 조합하여 실질적으로 비정질 활성제, 예컨대, 졸미트립탄을 함유하는 분말이 통상의 제형에 비해서 증대된 분산성 및 분무성을 나타내지만, 주위 및 가속된 온도 저장 조건에서 시간 경과에 걸쳐서 물리적으로 그리고 화학적으로 안정하게 유지되는 것은 놀라운 것이다. 특히, 본 발명의 분말 내 졸미트립탄의 비정질 상은 결정질 부형제의 존재 하에 결정질 형태로의 전환에 저항성이다. 시간 경과에 따른 분말 성분의 결정질 형태로의 전환은 전형적으로 결정질 상태로의 전환으로 인해 입자 간에 일어나는 소결 및

브릿징(bridging)으로 인해 상기 분말의 분무성의 급격한 저감을 초래한다.

- [0047] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 환자의 폐 기관계에 콜미트립탄을 전달하는 방법이며, 이 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0048] 환자에게 격실(compartment) 및 흡입기 내의 본 발명의 분말을 제공하는 단계;
- [0049] 환자의 호흡 작용에 의해 분말을 분산시키는 단계; 및
- [0050] 환자의 호흡계에 분말 입자를 전달하는 단계.
- [0051] 본 발명의 일 양상에 있어서, 흡입기는 건조 분말 흡입기이다. 에어로졸라이저(Aerolizer), 디스크스(Diskus), 플렉스헤일러(Flexhaler), 핸디헤일러(Handihaler), 네오헤일러(Neohaler), 프레스에어(Pressair), 로타헤일러(Rotahaler), 터보헤일러(Turbohaler) 및 트위스트헤일러(Twisthaler)를 비롯하여 각종 흡입기가 사용될 수 있다. 이용될 수 있는 기타 건조 분말 흡입기는 미국 특허 제6,766,799호, 미국 특허 제7,278,425호 및 미국 특허 제8,496,002호에 기재되어 있고, 이를 각각은 본 명세서에 기재된 흡입 장치에 관한 이의 개시내용을 위하여 참고로 본 명세서에 편입된다. 본 발명의 일 양상에 있어서, 격실은 캡슐 또는 블리스터 팩(blister pack)이다. 본 발명의 일 양상에 있어서, 흡입기는 약 0.05 내지 약 0.25, 약 0.15 내지 약 0.25, 0.05 내지 약 0.15, 0.2 내지 약 0.25, 또는 약 0.2의 저항을 갖는다. 본 명세서에서 지정되는 바와 같은 저항은 분당 $\text{cm}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 제곱근/리터로 측정된다.
- [0052] 캐스케이드 임팩터를 이용하는 중력 분석은, 공기매개(airborne) 입자의 크기 분포를 측정하는 방법이다. 앤더슨 캐스케이드 임팩터(Andersen Cascade Impactor: ACI)는 공기역학적 크기에 기초하여 에어조졸을 9개의 별개의 분획으로 분리시킬 수 있는 8-스테이지 임팩터이다. 각 스테이지의 크기 컷오프는 ACI가 작동되는 유량에 좌우된다. 바람직하게는 ACI는 60 $\text{l}/\text{분}$ 에서 보정된다. 일 실시형태에 있어서, 2-단계 붕괴식(two-stage collapsed) ACI가 입자 죄적화를 위하여 사용된다. 2단계 붕괴식 ACI는 8-단계 ACI의 단계 0, 2 및 F로 이루어지고, 2개의 개별의 분말 분획의 수집을 허용한다. 각 단계에서, 에어로졸 스트림은 노즐을 통과하고 표면 상에 충돌한다. 커다란 충분한 관성을 가진 에어로졸 스트림 내의 입자는 판(plate)에 충돌할 것이다. 판 상에 충돌하기에 충분한 관성을 갖지 않는 더 작은 입자는 에어로졸 스트림 내에 남을 것이고 다음 단계로 반송될 것이다.
- [0053] ACI는 제1 단계에서 수집된 분말의 분획이 $\text{FPF} < 5.6$ 에 상당하도록 교정된다. ACI의 제1 단계를 통과하여 수집 필터 상에 침착되는 분말의 분획은 $\text{FPF} < 3.4$ 에 상당한다. $\text{FPF} < 5.6$ 분획은 환자의 폐에 침착되는 분말의 분획과 상관관계가 있는 것으로 입증된 한편, $\text{FPF} < 3.4$ 분획은 환자의 깊은 폐 영역에 도달하는 분말의 분획과 상관관계가 있는 것으로 입증되었다. 본 발명의 따르면, 캡슐 내에 함유된 공칭 용량의 흡입성 분말의 $\text{FPF} < 5.6$ (즉, $5.6\text{ }\mu\text{m}$ 미만의 공기역학적 직경을 가진 캡슐에 함유된 분말 내 입자의 퍼센트)은 바람직하게는 약 40% 이상이다. 일 실시형태에 있어서, 캡슐 내에 함유된 흡입성 분말의 공칭 용량의 $\text{FPF} < 5.6$ 은 적어도 약 50%, 60% 또는 70%이다. 일 실시형태에 있어서 $\text{FPF} < 5.6$ 은 흡입기 내에 함유된 흡입성 분말의 공칭 용량의 약 30% 내지 약 90%이다. 일 실시형태에 있어서 $\text{FPF} < 5.6$ 은 흡입기 내에 함유된 흡입성 분말의 공칭 용량의 적어도 약 70%이다. 일 실시형태에 있어서 $\text{FPF} < 5.6$ 은 흡입기 내에 함유된 흡입성 분말의 공칭 용량의 약 70% 내지 약 95%이다. 일 실시형태에 있어서 $\text{FPF} < 5.6$ 은 흡입기 내에 함유된 흡입성 분말의 공칭 용량의 약 70% 내지 약 90%이다. 일 실시형태에 있어서 $\text{FPF} < 5.6$ 은 흡입기 내에 함유된 흡입성 분말의 공칭 용량의 약 70% 내지 약 85% 또는 약 70% 내지 약 80%이다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 분말의 $\text{FPF} < 3.4$ 는 약 30% 이상이다. 일 실시형태에 있어서 분말의 $\text{FPF} < 3.4$ 는 적어도 약 40% 또는 50%이다. 일 실시형태에 있어서 $\text{FPF} < 3.4$ 는 약 30% 내지 60%이다.
- [0054] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "공칭 분말 용량"은 캡슐 내에 유지된 분말의 총량이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "공칭 약물 용량"은 공칭 분말 용량 내에 함유된 콜미트립탄의 총량이다. 공칭 분말 용량은 분말 내 장입 퍼센트에 의한 공칭 약물 용량에 관한 것이다. 일 실시형태에 있어서, 공칭 분말 용량은 건조 중량으로 2 내지 50mg, 바람직하게는 5 내지 50mg 또는 25 내지 50mg이다. 추가의 실시형태에 있어서, 공칭 분말 용량은 건조 중량으로 5 내지 40mg, 5 내지 25mg 또는 25 내지 40mg이다. 더욱 추가의 실시형태에 있어서, 공칭 분말 용량은 건조 중량으로 30 내지 35mg 또는 건조 중량으로 32 또는 38mg이다.
- [0055] 공기매개 입자의 크기 분포를 측정하는 다른 방법은 다단계 액체 임핀저(MSLI)이다. 다단계 액체 임핀저(MSLI)는 앤더슨 캐스케이드 임팩터(ACI)와 동일한 원리로 작동하지만, 8단계 대신에, MSLI에는 5단계가 있다. 부가적으로, 대신에 각 단계는 고체 판으로 이루어지고, 각각의 MSLI 단계는 메탄올-적신 유리 프럿으로 이루어진다. 적신 단계는 ACI를 사용해서 일어날 수 있는 바운싱(bouncing) 및 재-비말동반(re-entrainment)을 방지하는데

사용된다. MSLI는 분말의 유량 의존성의 지표를 제공하는데 사용된다. 이것은 30, 60, 및 90 ℓ/분에서 MSLI를 작동시키고, 단계 1 및 수집 필터 상에 수집된 분말의 분획을 측정함으로써 달성될 수 있다. 각 단계 상의 분획들이 상이한 유량에 걸쳐서 비교적 일정하게 유지된다면, 분말은 유량 독립성에 접근하는 것으로 여겨진다.

[0056] 본 발명의 분말은 전형적으로 분무 건조에 의해 제조된다. 몇몇 경우에, 분무-건조는 불량한 취급 특성을 가질 수 있고 치밀한 방식으로 캡슐 내로 압착시키기 어려울 수 있는 극히 건조 입자를 제조할 수 있다. 특정 수분 수준을 가진 질소 공급원이 건조 분말 위로, 이를 가로질러서 또는 이를 통해서 취입되어서 건조 분말에 특정 수분 함량을 부가할 수 있다. 이러한 수분은 분말의 목적하는 작업 밀도를 제공할 수 있다. 본 발명에 따른 분무 건조 방법은 본 명세서의 실시예 및 미국 특허 제6,848,197호 및 제8,197,845호(참고로 본 명세서에 편입됨)에 기재되어 있다.

[0057] 위에서 기재된 바와 같은 졸미트립탄을 포함하는 흡입성 분말은 흡입기에서 사용하기에 적합한 캡슐을 채우는데 사용된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "캡슐 재료"는 흡입용 캡슐의 외피를 만드는 재료를 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명에 따른 캡슐 재료는 젤라틴, 셀룰로스 유도체, 전분, 전분 유도체, 키토산 및 합성 플라스틱으로부터 선택된다.

[0058] 젤라틴이 캡슐 재료로서 사용될 경우, 본 발명에 따른 예는 폴리에틸렌글리콜(PEG), PEG 3350, 글리세롤, 솔비톨, 프로필렌글리콜, PEO-PPO 블록 공중합체 및 기타 폴리알코올 및 폴리에터로부터 선택될 수 있다. 셀룰로스 유도체가 캡슐 재료로서 사용될 경우, 본 발명에 따른 예는 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 및 하이드록시에틸셀룰로스로부터 선택된다. 합성 플라스틱이 캡슐 재료로서 사용될 경우, 본 발명에 따른 예는 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리에스터, 폴리프로필렌 및 폴리에틸렌 테레프탈레이트로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 캡슐 재료는 이산화티타늄을 더 포함한다. 하나의 바람직한 실시형태에 있어서, 캡슐은 HPMC 및 이산화티타늄을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 캡슐은 카라기난을 포함한다. 추가의 실시형태에 있어서, 캡슐은 염화칼륨을 포함한다. 더욱 추가의 실시형태에 있어서, 캡슐은 HPMC, 카라기난, 염화칼륨, 및 이산화티타늄을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 캡슐 크기는 000, 00, 0, 1, 또는 2로부터 선택된다. 특정 실시형태에 있어서, 캡슐 크기는 2 또는 00이다.

[0059] 하나의 특정 실시형태에 있어서, 캡슐은 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC) 캡슐이다. 다른 특정 실시형태에 있어서, 캡슐은 HPMC 크기 2 캡슐이다. 다른 특정 실시형태에 있어서, 캡슐은 HPMC 크기 00 캡슐이다. 다른 특정 실시형태에 있어서, 캡슐 재료는 HPMC 및 이산화티타늄을 포함하고 캡슐 크기는 2이다. 또 다른 특정 실시형태에 있어서, 캡슐 재료는 HPMC 및 이산화티타늄을 포함하고 캡슐 크기는 00이다.

[0060] 일 실시형태에 있어서, 크기 2 캡슐은 4 및 30mg의 본 발명의 졸미트립탄 분말을 함유한다. 다른 실시형태에 있어서, 크기 2 캡슐은 10 및 25mg의 졸미트립탄 분말을 함유한다.

[0061] 다른 실시형태에 있어서, 크기 2 캡슐은 12 내지 20mg의 졸미트립탄 분말을 함유한다. 다른 실시형태에 있어서, 크기 2 캡슐은 약 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30mg의 졸미트립탄 분말을 함유한다.

[0062] 일 실시형태에 있어서, 크기 2 캡슐은 0.5 내지 5mg의 졸미트립탄을 함유한다. 다른 실시형태에 있어서, 크기 2 캡슐은 0.5mg 내지 3.0mg의 졸미트립탄을 함유한다. 다른 실시형태에 있어서, 크기 2 캡슐은 약 0.825, 1.6, 2.4 또는 3mg의 졸미트립탄을 함유한다.

[0063] 본 발명의 일 양상에 있어서, 분말은 캡슐로부터 높은 분산을 가능하게 하도록 낮은 정전하를 갖는다.

[0064] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 제형은 졸미트립탄의 산화로 인해 활성 성분의 분해를 방지 또는 최소화하는 방식으로 제조되고 패키징된다. 본 실시형태에 있어서, 졸미트립탄 분말은 산소가 최소화되거나 배제되는 환경에서, 예컨대, 건조 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체의 분위기 하에 제조되고 패키징된다. 소정의 실시형태에 있어서, 산소 흡수/포착제(scavenging agent)가 졸미트립탄 분말 둘레의 분위기와 직접 연통하여 최종 패키징에 포함된다.

[0065] 본 발명의 캡슐은, 예를 들어, 편두통 또는 군발성 두통을 치료하기 위하여, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 졸미트립탄을 포함하는 건조 분말 조성물의 전달을 위하여 건조 분말 흡입기에서 사용하기에 특히 적합하다.

[0066] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 편두통의 치료를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는, 인간 환자에서 편두통을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 졸미트립탄 조성물을 대상체에게 투여하는

단계를 포함한다. 조성물은 바람직하게는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 흡입기, 예컨대, 건조 분말 흡입기를 사용해서 대상체의 폐 기관계에 투여된다. 본 발명의 졸미트립탄 조성물은, 편두통의 급성 치료에 대해서 유용하며, 편두통, 예를 들어, 통증, 구역질, 광선공포증 또는 소리공포증 중 한가지 이상의 증상의 완화. 및/또는 편두통의 지속 기간의 단축을 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 조성물의 투여는 통증의 완화를 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 조성물의 투여는 통증 및 구역질, 광선공포증 및 소리공포증 중 적어도 하나의 완화를 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 조성물의 투여는 적어도 통증 및 구역질의 완화를 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 조성물의 투여는 통증, 구역질, 광선공포증 및 소리공포증의 각각의 완화를 제공한다. 치료될 편두통은 전조(aura)를 지니는 또는 지니지 않는 편두통일 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 제형의 투여는 투여 약 15분 이내 또는 약 30분 이내에 통증의 완화를 제공한다.

- [0067] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 군발성 두통의 치료를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 인간 환자에서 군발성 두통을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 졸미트립탄 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 졸미트립탄 조성물은 군발성 두통의 급성 치료에 유용하며, 즉, 군발성 두통의 한가지 이상의 증상의 완화 및/또는 군발성 두통의 지속 기간의 단축을 제공한다.
- [0068] 본 발명의 조성물은 바람직하게는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 흡입기, 예컨대, 건조 분말 흡입기를 사용해서 대상체의 폐 기관계에 투여된다.
- [0069] 일 실시형태에 있어서, 치료될 대상체는 성인 인간이다. 다른 실시형태에 있어서, 치료될 대상체는, 소아 인간, 예를 들어, 약 6 내지 약 11세의 연령, 약 12 내지 약 17세의 연령, 또는 약 6 내지 약 17세의 연령의 인간이다.
- [0070] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 목적하는 효과 또는 효능을 달성하는데 필요로 되는 양을 의미한다. 편두통 또는 군발성 두통을 치료하기 위한 졸미트립탄 또는 졸미트립탄 조성물의 치료적 유효량은 편두통 또는 군발성 두통 또는 편두통 또는 군발성 두통 중 한가지 이상의 증상의 완화를 제공하는 졸미트립탄 또는 졸미트립탄 조성물의 양이다. 졸미트립탄 또는 이의 졸미트립탄 조성물의 이러한 양은 바람직하게는 편두통 또는 군발성 두통 또는 이들의 한가지 이상의 증상, 예컨대, 통증 및/또는 전조의 지속기간 및/또는 강도를 단축시킨다. 약물의 실제의 유효량은 이용 중인 특정 약물 및 이의 조합물, 제형화된 특정 조성물, 투여 모드 및 환자의 연령, 체중, 병태, 그리고 치료 중인 에피소드(episodic)의 중증도에 따라서 변할 수 있다.
- [0071] 소정의 실시형태에 있어서, 졸미트립탄 제형은 단일의 편두통 에피소드 또는 군발성 두통에 대해서 2회 이상 대상체에게 투여된다. 예를 들어 첫 번째 용량이 대상체에게 투여될 수 있고, 이어서 적절한 시간 간격, 예컨대, 약 1 또는 2시간 간격에서 두 번째 또는 그 이상의 용량이 투여될 수 있다.
- [0072] 일 실시형태에 있어서, 대상체의 폐에 투여되는 졸미트립탄의 용량은 약 1.2 또는 약 2.4mg이다. 소정의 실시형태에 있어서, 대상체에게 투여되는 공칭 용량은 약 1.65mg 또는 약 3mg이다. 소정의 실시형태에 있어서, 약 1.65mg의 졸미트립탄의 공칭 용량의 투여는 대상체의 폐에 투여되는 약 1.2mg의 졸미트립탄 용량을 초래한다. 소정의 실시형태에 있어서, 약 3mg의 졸미트립탄의 공칭 용량의 투여는 대상체의 폐에 투여되는 약 2.4mg의 졸미트립탄 용량을 초래한다.
- [0073] 소정의 실시형태에 있어서, 대상체에게 투여되는 용량은 시간 경과에 따라서 증가될 것이다. 예를 들어, 초기 치료 시, 대상체는 폐에 투여되는 낮은 용량의 졸미트립탄, 예컨대, 1.2mg의 용량을 받고, 후속의 편두통 또는 군발성 두통에 대해서 시간 경과에 따라서, 용량은 폐에 투여되는 2.4mg의 용량까지 증가될 수 있다.
- [0074] 소정의 실시형태에 있어서, 폐 전달 시 본 발명의 졸미트립탄 제형은 피하 전달에 비해서 전신 순환으로 졸미트립탄의 신속하고도 효율적인 전달을 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 제형은 졸미트립탄의 경구 투약 후 전형적으로 보여지는 시간 경과에 따른 전신 순환에서 졸미트립탄의 그의 활성 대사산물인 N-데스메틸졸미트립탄으로의 더 느린 그리고/또는 연장된 전환을 제공한다. 소정의 실시형태에 있어서, 유효 용량의 본 발명의 졸미트립탄 제형의 폐 투여는 유효 용량의 경구 또는 비강내 제형의 투여에 비해서 한 가지 이상의 부작용 또는 유해 사례(adverse event)의 저감된 가능성 및/또는 개선된 효능을 제공한다. 예를 들어, 유효한 경구 또는 비강내 투약 형태(dosage form)의 투여에 비해서, 본 발명의 졸미트립탄 제형의 폐 투여는 가슴 및/또는 목구멍, 목 및 턱 통증/조임(tightness)/압력; 기타 혈관경련 반응; 및 증가된 혈압 중 한 가지 이상의 감소된 가능성과 연관될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 발명의 졸미트립탄 제형의 폐 투여는 심근허혈; 심근 경색; 프린츠메탈 협심증; 부정맥 및/또는 세로토닌 증후군의 감소된 가능성과 연관될 수 있다.

- [0075] 후술하는 실시예 21에 기재된 임상 연구의 결과는, 본 발명의 콜미트립탄 제형인 제형 A의 폐 투여가 콜미트립탄의 신속한 흡수 및 수시간에 걸쳐 지속된 콜미트립탄 수준을 초래하는 것을 나타낸다. 특히, 본 발명의 조성물 중 2.4 또는 4.8mg의 콜미트립탄의 폐 전달은 5mg의 콜미트립탄 경구 및 비강 제형에 대한 t_{max} 보다 상당히 짧은 t_{max} 및 경구 및 비강 제형에 대해서 관찰된 것보다 상당히 큰 C_{max} 및 AUC_{0-24} 를 산출한다.
- [0076] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은, 성인 인간 대상체에게 (원위 폐에 전달되는 바와 같이) 0.6, 1.2, 2.4 또는 4.8mg의 콜미트립탄 용량의 폐 투여 시, 약 8 내지 10분, 바람직하게는 약 9분의 t_{max} 또는 약 10분 및 약 5 내지 약 40 ng/ml 또는 약 10 내지 20 ng/ml의 C_{max} 를 나타내는, 콜미트립탄 유리 염기의 분말 제형에 관한 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 성인 인간 대상체에게 (원위 폐에 전달되는 바와 같이) 1.2, 2.4 또는 4.8mg의 콜미트립탄 용량의 폐 투여는 약 8 내지 10분의 t_{max} 및 약 10 내지 약 40 ng/ml 또는 약 10 내지 20 ng/ml의 C_{max} 를 나타낸다. 소정의 실시형태에 있어서, 2.4mg의 (폐에 전달되는 바와 같은) 콜미트립탄의 투약은 약 30 내지 약 60 ng*시간/ml 또는 바람직하게는 약 40 내지 약 50 ng*시간/ml의 콜미트립탄에 대한 AUC_{0-24} 를 초래한다. 이러한 제형은 실시예 21에 기재된 바와 같은 제형 A를 비롯하여 본 명세서에 기재된 콜미트립탄 분말 제형을 포함한다.
- [0077] 본 발명은 이하의 비제한적인 실시예를 참조하면 더욱 이해될 것이다.
- [0078] 실시예
- [0079] 이하의 실시예를 수반하는 표에서, 달리 나타내지 않는 한, 이하의 약어가 표시된 의미를 갖는다:
- [0080] A-T1: 회절도는 DPPC의 18 내지 23의 2-쎄타 특징의 범위에서 2개의 피크 중 1개의 제외에 의해 현저하게 비정질이다
- [0081] A-T2: 회절도는 DPPC의 18 내지 23의 2-쎄타 특징의 범위에서 2개의 피크 중 1개 및 NaCl의 25 내지 35의 2-쎄타 특징의 범위에서 3개의 피크 중 1개의 제외에 의해 현저하게 비정질이다.
- [0082] PC-T2: 회절도는 류신 및 DPPC와 연관된 모든 회절 피크를 가진(존재하는 콜미트립탄과 연관된 피크가 없는) 부분적으로 결정질이다.
- [0083] PC: 회절도는 (부형제의 특징적인 피크 이외에) 콜미트립탄의 부분 결정질을 나타낸다.
- [0084] Tg: 유리전이온도.
- [0085] Tm: 용융전이온도.
- [0086] Tr: 재결정화 전이온도.
- [0087] ΔH : 대응하는 용융 또는 재결정화 전이와 연관된 엔탈피 변화.
- [0088] 저 T1: DSC 주사 동안 관찰된 제1 열 이벤트(들)의 특징적 온도(들)(전형적으로 Tg에 대응함).
- [0089] 저 T2: DSC 주사 동안 관찰된 제2 세트의 열 이벤트(들)의 특징적 온도(들)(전형적으로 DPPC 상전이에 대응함).
- [0090] TGA-120: 25 내지 120°C에서의 열중량 분석(TA 인스트루먼츠사, Q50 TGA 시스템) 주사에 대해서 나타난 중량(용매) 손실(0(chg)은 정적 하전으로 인해 가변적 및/또는 음성으로 관찰된 낮은 용매 함량값을 나타낸다.
- [0091] n.c.: 계산되지 않음/결정되비 않음
- [0092] n.d.: 검출되지 않음.
- [0093] NT: 시험되지 않음.
- [0094] 실시예 1: 콜미트립탄 분말의 분무 건조
- [0095] 콜미트립탄 분말은 다음 방법을 이용해서 제조되었다:
- [0096] A. 평형
- [0097] 1. DPPC 및 콜미트립탄은 청량 전 적어도 30분 동안 실온으로 평형화되도록 허용되었다.
- [0098] B. 청량 및 혼합

- [0099] 1. 물 및 에탄올의 필요량을 칭량하고 수성 및 유기 상 공급 용기 각각으로 옮기고, 두 용기 내 교반 부재를 켰다.
- [0100] 2. 선택된 염화나트륨 및 부형제(L-류신 또는 폴리글리시톨 SD-30)의 필요량을 칭량하고, 수성 상 용기에 가하고, 소용돌이 형성을 허용하지 않으면서 용해시켰다.
- [0101] 3. 줄미트립탄 및 DPPC의 필요량을 칭량하고 유기 상 용기에 가하고, 소용돌이 형성을 허용하지 않으면서 용해시켰다.
- [0102] C. 분무 건조
- [0103] 다음과 같이 도 1에 제시된 장치를 이용해서 분무 건조를 수행하였다:
- [0104] 1. 분무 건조는 건조 기체 흐름(100 kg/시간으로 설정)을 시작하고, 목적하는 유입구 온도를 설정함으로써 건조 기체를 가열시킴으로써 개시하였다.
- [0105] 2. 분무 건조기 유출구 온도가 75°C에 도달한 후에, 액체 스키드 유입구(liquid skid inlet)를 블랭크 용매(각각 수성 및 유기물 8 및 32 mL/분)가 분무 건조기 내로 질소의 원조로(분무화 기체 유량 = 22 g/분) 분무화될 수 있게 설정하고, 이 시스템을 냉각시켜 44°C의 유출구 온도로 안정화시켰다.
- [0106] 3. 제품 필터 펄싱을 개시하고, 제품 필터 퍼지 흐름을 15 scfh로 설정하였다. 시스템을 44°C로 안정화시킨 후, 액체 스키드 유입구를 위에서 제조된 공급 용매로 전환하고 공정을 공급 용매가 다 소비될 때까지 지속시켰다.
- [0107] 4. 공급 용매가 다 소비된 시점에서, 액체 스키드 유입구를 블랭크 용매로 도로 전환시키고, 약 10분 동안 분무를 허용하였다.
- [0108] 5. 이 시점에서, 제품 필터의 바닥부에서 수집한 분말을 15%의 RH에서 유지된 글러브 박스 내의 최종 수집 용기로 옮겼다.
- [0109] 6. 10분 동안 블랭크 용매를 분무한 후, 이 시스템을 액체 라인, 분무 기체, 건조 기체 기열기, 건조 기체 유입구 및 최종적으로 배기를 차단함으로써 정지시켰다.
- [0110] 이 공정을 이용한 제조 결과 시행은 표 2에 제시되어 있다.

표 2

		로트 번호:	117187	117189	155136
SD 용액 농도 공정 파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)	4	4	4	
	유입구 온도(℃)	78	78	79	
	유출구 온도(℃)	44	44	44	
	건조 기체율(kg/시간)	100	100	100	
	분무화 기체 유량(g/분)	22	22	22	
	수성 유량(ml/분)	8	8	8	
	유기물 유량(ml/분)	32	32	32	
	2차 건조 기체 유량(kg/시간)	0	0	0	
	2차 건조 기체 온도(℃)	0	0	0	
용매계	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	15	15	15	
	수성 상	물	물	물	
성분 분획	유기 상	에탄올	에탄올	에탄올	
	졸미트립탄	0.25	0.1	0.1	
	폴리글리시톨 SD-30			0.7	
	말토덱스트린(DE = 10.7%)	0.55	0.7		
	DPPC	0.18	0.18	0.18	
분석 결과	염화나트륨	0.02	0.02	0.02	
	미립자 분획, <5.6 um(%), 크기 00 캡슐	57	56		
	미립자 분획, <5.6 um(%), 크기 2 캡슐	NT	NT	84	
	물 함량(%)	5.2	3.7		
	gPSD (VMGD 1 bar, mm)	NT	NT	3.0	
	벌크/통기화 밀도(g/cc)	NT	NT	0.087	
	탭 밀도(g/cc)	NT	NT	0.114	

[0111]

[0112] FPF<5.6 값은 흡입을 위하여 적합한 범위인 것으로 관찰되었고, 분말 제형 155136은 크기 2 흡입기를 통해서 평가된 경우 비교적 높은 FPF<5.6을 지니는 것으로 관찰되었으며, 이것은 구인두강 내 저감된 침착으로 인해 거슬리는 맛에 대한 저감된 가능성과 조합하여 고효율의 전달 및 얻어지는 효능으로 해석되어야 한다.

[0113]

실시예 2: 분무 건조된 졸미트립탄 제형에 대한 DPPC 및 졸미트립탄 장입의 변동 효과

[0114]

이 평가는 분무 건조된 졸미트립탄 제형의 에어로졸 및 고체 상태 특성에 대한 졸미트립탄 및 DPPC 장입의 효과를 이해하기 위하여 수행되었다. 두 DPPC 장입(8% 및 18%) 및 두 졸미트립탄(10% 및 20%) 장입을 평가하였다. 두 담체 조합물인 L-류신:DPPC:NaCl 및 SD-30:DPPC:NaCl이 이 평가의 목적을 위하여 이용되었다. 제조된 제형의 일람이 표 3에 제공되어 있다.

표 3

	배취 번호	제형
SD-30 계 제형	155137	10:70:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl
	155138	10:80:08:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl
	155139	20:70:08:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl
	155140	20:60:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl
L-류신계 제형	155144	10:70:18:2 졸미트립탄:L-1eu:DPPC:NaCl
	155145	10:80:08:2 졸미트립탄:L-1eu:DPPC:NaCl
	155146	20:70:08:2 졸미트립탄:L-1eu:DPPC:NaCl
	155147	20:60:18:2 졸미트립탄:L-1eu:DPPC:NaCl

[0115]

[0116]

공정 파라미터 및 분석 결과는 SD-30 제형 시행(모든 시행은 수성 용매로서 물을, 그리고 유기 용매로서 에탄올을 이용하였음)에 대해서 표 4에 열거되어 있다. SD-30을 함유하는 분말은 흡입을 위하여 목적하는 기하학적 크기, 텁 밀도 및 FPF<5.6 값을 지니는 것으로 관찰되었다. 더 적은 DPPC를 함유하는 분말(8% 대 18%)은 더 큰 기하학적 크기를 갖는 것으로 관찰되었다.

표 4

로트 번호:		155137	155138	155139	155140
공정 파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)	4	4	4	4
	유입구 온도(℃)	103	103	103	103
	유출구 온도(℃)	60	60	60	60
	건조 기체 속도(kg/시간)	100	100	100	100
	분무화 기체 유량(g/분)	22	22	22	22
	수성 유량(ml/분)	8	8	8	8
	유기 물 유량(ml/분)	32	32	32	32
	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	15	15	15	15
	졸미트립탄	0.1	0.1	0.2	0.2
	폴리글리시톨 SD-30	0.7	0.8	0.7	0.6
	DPPC	0.18	0.08	0.08	0.18
	염화나트륨	0.02	0.02	0.02	0.02
분석 결과	미립자 분획, <5.6 um(%), 크기 00 캡슐	76	NT	NT	NT
	미립자 분획, <5.6 um(%), 크기 2 캡슐	NT	67	66	67
	gPSD (VMGD 1 bar, mm)	4.0	7.4	7.5	5.4
	벌크/통기화 밀도(g/cc)	0.049	0.036	0.042	0.041
	텅 밀도(g/cc)	0.077	0.060	0.073	0.062

[0117]

공정 파라미터 및 분석 결과는 류신 제형 시행(모든 시행은 수성 용매로서 물을, 그리고 유기 용매로서 에탄올을 이용하였음)에 대해서 표 4에 열거되어 있다. 류신을 함유하는 분말에 대해서, FPF<5.6 값을 모든 4가지 제형에 대한 흡입을 위하여 적합한 범위인 것으로 관찰되었고, 분말은 목적하는 기하학적 크기 및 텁 밀도를 지녔다. SD-30 제형의 경우와 마찬가지로, 더 적은 DPPC를 함유하는 분말이 약간 더 큰 기하학적 크기를 갖는 것으로 관찰되었다.

표 5

	로트 번호	155144	155145	155146	155147
SD 용액 농도	총 고체 농도(g/ℓ)	4	4	4	4
공정 파라미터	유입구 온도(℃)	103	103	103	103
	유출구 온도(℃)	60	60	60	60
	건조 기체 속도(kg/시간)	100	100	100	100
	분무화 기체 유량(g/분)	22	22	22	22
	수성 유량(ml/분)	8	8	8	8
	유기물 유량(ml/분)	32	32	32	32
	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	15	15	15	15
성분 분획	졸미트립탄	0.1	0.1	0.2	0.2
	L-류신	0.7	0.8	0.7	0.6
	DPPC	0.18	0.08	0.08	0.18
	염화나트륨	0.02	0.02	0.02	0.02
분석 결과	미립자 분획, <5.6 um(%), 크기 2 캡슐	64	70	71	64
	gPSD (VMGD 1 bar, mm)	4.3	6.4	8.3	5.6
	벌크/통기화 밀도(g/cc)	0.092	0.073	0.080	0.089
	탭 밀도(g/cc)	0.117	0.106	0.134	0.173

[0119]

[0120] 실시예 3: 실시예 2로부터 선택된 제형의 물리적 안정성(미립자 분획 및 결정질 졸미트립탄 상으로의 전환)

[0121] 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 선택된 분말 로트는 주위(20℃) 및 가속된(40℃) 온도 저장 조건에서 단기 안정성에 대해 평가하였다. 비교 목적으로, 100% 분무-건조된 졸미트립탄 분말을 준비하고, 안정성에 대해 평가된 실시형태 2로부터 이 제형에 대한 비교를 위하여 그리고 얻어진 열 데이터의 해석을 용이하게 하기 위하여, XRPD 및 DSC를 통해서 분석하였다. 초기에 비정질 100%의 졸미트립탄의 로트를 부치(Buchi) 290 분무-건조 시스템(분무 건조 파라미터: 고체 농도 = 2 g/ℓ, 유입구 온도 = 90℃, 유출구 온도 = 45℃, 건조 기체 유량 = 20 kg/시간, 분무화 기체 유량 = 10 g/분, 수성 유량 = 4 ml/분, 유기 상 유량 = 6 ml/분, 분무 건조기 압력 = -50 mbar)을 통해서 제조하고, 변형된 DSC(TA 인스트루먼츠 DSC Q2000 티제로 시스템(Tzero System), MDSC 파라미터: 기밀 밀봉된 이중 덮개 펜 구성; 5분 동안 0℃에서 평형화, 2.0 °C/분에서 160°C의 최대치까지 상승, 매 60 초마다 +/- 1.00°C 조절)를 통해서 분석하여 유리전이온도를 결정하였다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 순수한 비정질 졸미트립탄이 주위 및 가속된 온도 저장 조건에 대해서 비교적 낮은 대략 33°C의 유리전이온도(Tg)를 지니는 것으로 관찰되었고, 비정질 졸미트립탄 분말이 비정질 연장된 시간 기간에 걸쳐서 이들 조건에서 비정질 상태로 유지될 불량한 잠재성을 나타낸다.

[0122] 다음에, 도 1에 도시된 Niro PSD-1 셋업을 통하여 100%의 졸미트립탄 분무-건조된 분말의 제조를 위하여, 졸미트립탄을 에탄올에 용해시키고 분무화 직전에 물과 혼합(정적 혼합)시켰다. 분무-건조된 분말은 표 6에 나타낸 파라미터를 이용해서 제조되었다.

표 6

배취 290173(100% 졸미트립탄)을 제조하는데 사용된 분무-건조 파라미터.

		값
파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)	12
	유입구 온도(℃)	80
	유출구 온도(℃)	45
	건조 기체 속도(kg/시간)	125
	분무화 기체 유량(g/분)	22
	수성 유량(ml/분)	16
	유기물 유량(ml/분)	24
	SD 압력(WC 중)	-2
	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	20
	공급 온도(℃)	20
분무화 노즐	에어 캡	67147
	유체 캡	2850

[0123]

두 얻어진 100%의 졸미트립탄 분무-건조된 재료뿐만 아니라 원료 결정질 졸미트립탄에 대한 XRPD 특성규명 결과는 도 3에 도시되어 있고, 열 분석 결과는 표 7에 요약되어 있다. 졸미트립탄 원료는 대략 136℃의 용융 온도를 나타내었고, 특정적인 XRPD 패턴은 수개의 별도의 결정질 피크로 표시되었다(도 3a). 이와 대조적으로, 분무-건조된 졸미트립탄 분말은 t=0에서 완전히 비정질인 것으로 나타났다(도 3b). 분무-건조된 분말은 또한 비교적 응집성이었고, 흡입에 적합하지 않은 불량한 분산성 및 공기역학적 특성을 나타내었으며, FPF < 5.6은 대략 22%였다. 또한, 40℃에서 유지된 단지 1주 후에, 분말은 132℃의 용융 온도에서 결정질 상으로 부분적으로 전환된 것으로 보인다(표 7). 흡입용의 비정질 분말의 이러한 전환은 전형적으로 결정화 동안 발생하는 입자간 소결로 인한 분말의 분산성 및 공기역학적 직경의 급격한 저감을 초래한다(이것은 분말이 40℃에서 1주 동안 저장 후 캡슐의 한쪽 측면에 달라붙은 것으로 관찰되었고, 이는 FPF 결정을 위한 ACI 분석을 방해하였다).

표 7

배취 290173(100% 분무-건조된 졸미트립탄)에 대한 특성규명 결과.

배취	제형	조건	FPF<5.6 (%)	TGA-120	저 T1 (℃)	T _m (℃)	H (J/g)
290173	100% 분무-건조된 졸미트립탄	t=0	22	0.24	46.2	검출되지 않음	NA
		40℃ 1 주	시험되지 않음	0.25	43.9	132.2	31.9
	원료	t=0	NT	NT	검출되지 않음	136.0	135.3

[0125]

이와 같이 해서 순수한 비정질 졸미트립탄은 주위 및 가속된 저장 조건에 관하여 비교적 낮은 T_g를 지니며, 이에 따라서 (결정질 상으로의 전환 동안 입자 소결 및 융합으로 인해) 이를 온도에서 결정질 상으로의 전환으로 인해 매우 불량한 물리적 안정성을 나타내는 것으로 예상되었고, 이는 흡입 약물 제품용의 건조 분말로서 분무-건조된 졸미트립탄의 사용의 실용성을 극단적으로 제한할 것이다.

[0127]

다음에, 위에서 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 분말을 황색 바이알에 채우고 주위(20℃) 및 가속된 온도(40℃) 안정성 조건 하에 놓았다. 표 8은 각각 L-류신 및 SD-30에 대한 에어로졸 특성 안정성 결과를 열거한다. t=0에서, SD-30계 제형은 L-류신계 제형에 비해서 더 높은 FPF<5.6을 갖는 것으로 관찰되었다. 그러나, 안정성

연구 과정에 걸쳐서 FPF<5.6의 하락을 나타낸 SD-30계 제형의 일부와 달리, 모든 L-류신계 제형은 이들의 FPF<5.6 값을 유지한 것으로 관찰되었다.

표 8

배추	제형	조건		FPF<5.6 (%)
		t=0		
155144	10:70:18:2 졸미트립탄:L-류신:DPPC:NaCl	20°C	1 개월	61
		40°C	2 주	60
		40°C	1 개월	67
		t=0		68
155145	10:80:8:2 졸미트립탄:L-류신:DPPC:NaCl	20°C	1 개월	71
		40°C	2 주	72
		40°C	1 개월	70
		t=0		70
155146	20:70:8:2 졸미트립탄:L-류신:DPPC:NaCl	20°C	1 개월	62
		40°C	2 주	62
		40°C	1 개월	65
		t=0		71
155147	20:60:18:2 졸미트립탄:L-류신:DPPC:NaCl	20°C	1 개월	51
		40°C	2 주	57
		40°C	1 개월	63
		t=0		74
155137	10:70:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	20°C	2 주	72
		40°C	1 개월	68
		20°C	2 주	73
		40°C	1 개월	76
155138	10:80:8:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	20°C	2 주	67
		40°C	1 개월	70
		20°C	1 개월	51
		40°C	2 주	64
155139	20:70:8:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	20°C	1 개월	50
		40°C	2 주	66
		20°C	2 주	68
		40°C	1 개월	33
155140	20:60:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	20°C	2 주	63
		40°C	1 개월	31
		20°C	2 주	67
		40°C	1 개월	49

[0128]

표 9는 각각 L-류신 및 SD-30에 대한 고체 상태 특성규명 결과를 열거하며, 155137, 155140 및 155145에 대한 대표적인 XRPD 프로파일이 도 4에 도시되어 있다. 표 9 및 도 4로부터의 t=0 열 및 XRPD 특성규명 데이터는, 졸미트립탄이 존재하는 충분한 DPPC 상의 특징적인 단지 2개의 브로드 피크를 가진 졸미트립탄에 대해서 특징적인 피크의 징후가 없는 것을 나타내는 A-T1 XRPD 패턴에 나타낸 바와 같이, 그리고 100% 비정질 졸미트립탄에 대해서 관찰된 Tg의 범위 내의 낮은 온도 열 이벤트의 존재로 더 나타낸 바와 같이, 부분적으로 정렬된 DPPC 및 NaCl을 가진 SD-30 제형 내에 비정질 고체-분산물 매트릭스의 일부로서 존재하는 것을 나타낸다. 이와 대조적으로, 졸미트립탄은 결정질 졸미트립탄에 기인하는 피크가 없이 존재하는 결정질 류신에 기인하는 수개의 피크로 표시되는 PC-T2 XRPD 패턴에 의해 나타낸 바와 같이, 그리고 100% 비정질 졸미트립탄에 대해서 관찰된 Tg의 범위 내의 낮은 온도 열 이벤트의 존재로 더 나타낸 바와 같이, DPPC 및 NaCl을 가진 류신을 함유하는 제형 내에 우세한 결정질 류신 매트릭스에 조합하여 분리한 비정질 상태에서 존재한다. 도 4b에 나타낸 바와 같이, SD-30 제형 155140에 대해서 40°C에서 안정성에 대해 알 수 있는 FPF<5.6의 하락은 새롭게-형성된 졸미트립탄 결정질

상의 관찰에 대응하며, 이는 졸미트립탄의 결정화 동안 소결로 인한 입자간 브릿지의 형성을 통해서 FPF<5.6 및 분산성을 감소시키는 작용을 할 가능성이 있다. 이와 대조적으로, 류신계 제형에 대해서 40°C에서 시간 경과에 따른 XRPD 프로파일에서 변화는 보이지 않는다. 이와 같이 해서, 놀랍게도, 류신은 이를 차이에도 불구하고 그리고 비정질 약물 상을 안정화시키는 SD-30와 유사한 고체 분산물-형성제의 공지된 경향에도 불구하고 SD-30보다 고체-상태에서 비정질 졸미트립탄을 안정화시키는데 더욱 효과적인 것으로 보인다. 또한 졸미트립탄이 SD-30계 및 류신계 제형 둘 다에 대해서 저 Tg(30 내지 40°C의 범위)를 지닌 비정질 상에 존재하는 것으로 나타나지만, 이를 분말은 SD-30계 제형 수개 및 류신계 제형 모두에 대해서 40°C에서 연장된 저장 시간에 걸쳐서 안정적인 채로 유지된 것은 매우 놀라운 것이었다.

표 9

배수	제형	조건		TGA-120 (%)	저 T1 (°C)	저 T2 (°C)	재결정화	용융
155144	10:70:18:2 졸미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl	t=0		0.5	33	58.8, 69	n.d.	n.d.
		20°C	1개월	0.72	39, 51	58.9, 68.9	n.d.	140 (브로드)
		40°C	2주	0 (chg)	50, 58	68.3	n.d.	135 (브로드)
			1개월	0.23	39, 51	58.7, 68.9	n.d.	140 (브로드)
		t=0		0.22	48.8	n.d.	n.d.	n.d.
		20°C	1개월	0.22	38, 50	59.2, 68.8	n.d.	140 (브로드)
155145	10:80:8:2 졸미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl	40°C	2주	0.17	42, 49	59.4, 69.2	n.d.	140 (브로드)
			1개월	0 (chg)	42, 52	69.2	n.d.	150 (브로드)
		t=0		0.13	32.5	53.8	n.d.	n.d.
		20°C	1개월	0.42	51.1	58.7, 68.3	n.d.	130 (브로드)
155146	20:70:8:2 졸미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl	40°C	2주	0.25	49, 54	58.6, 68.1	n.d.	120 (브로드)
			1개월	0 (chg)	39, 52	58.9, 68.9	n.d.	150 (브로드)
		t=0		0.11	32.9	56.3	n.d.	n.d.
		20°C	1개월	0.32	34, 51	59.1, 69.3	n.d.	n.d.
155147	20:60:18:2 졸미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl	40°C	2주	0.47	50.2	57, 67.8	n.d.	120 (브로드)
			1개월	0.56	33, 51	58.5, 68.7	n.d.	130 (브로드)
		t=0		3.62	39.2, 45.6	60.6	n.d.	n.d.
		20°C	2주	3.84	39.5, 45.3	61	n.d.	n.d.
155136	10:70:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	40°C	1개월	2.68	37.5	62.7	n.d.	n.d.
			2주	3.8	39, 47	62.8	n.d.	n.d.
		t=0		2.97	42, 54	81.9	n.d.	n.d.

155137	10:70:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		3.11	39.7	39.7	n.d.	n.d.
		20°C	2 주	1.94	40.3	40.3	n.d.	n.d.
			1 개월	2.48	38	38	n.d.	n.d.
		40°C	2 주	2.44	40.4	40.4	n.d.	n.d.
			1 개월	2.61	37.5	37.5	n.d.	n.d.
155138	10:80:8:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		3.89	40	40	n.d.	n.d.
		20°C	2 주	3.35	40.9	40.9	n.d.	n.d.
			1 개월	1.88	37.3	37.3	n.d.	n.d.
		40°C	2 주	3.19	41.2	41.2	n.d.	n.d.
			1 개월	3.25	38.4	38.4	n.d.	n.d.
155139	20:70:8:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		5.64	39.5	39.5	n.d.	n.d.
		20°C	2 주	4.45	40.1	40.1	n.d.	n.d.
			1 개월	3.05	41.6	41.6	n.d.	122.4
		40°C	2 주	3.77	40.6	40.6	n.d.	n.d.
			1 개월	4.27	40.3	40.3	n.d.	117
155140	20:60:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0		3.45	39.7	n.d.	n.d.	n.d.
		20°C	2 주	3.47	40.3	n.d.	n.d.	n.d.
			1 개월	1.75	37.7	50.8	n.d.	n.d.
		40°C	2 주	3.53	40.7	n.d.	n.d.	n.d.
			1 개월	3.53	41	70 (브로드)	n.d.	122.1

[0131]

[0132]

이와 같이 해서 이들 결과는, 본 명세서에 개시된 안정화된 졸미트립탄 제형과 대조적으로, 이들의 비교적 낮은 T_g 로 인해 비정질 100%의 졸미트립탄 분말의 불량한 물리적 안정성을 확인하고 있다.

[0133] 실시예 4 - 물리적 안정성에 관한 상이한 말토덱스트린의 평가

[0134]

이 평가는 주위 및 가속된 저장 조건(FPF<5.6으로 나타낸 바와 같음)에서 물리적 안정성에 관하여 15%의 졸미트립탄 분무 건조된 제형 내 3가지 상이한 유형의 폴리글리시톨/말토덱스트린의 유효성을 비교하기 위하여 수행되었으며, 이들은 폴리글리시톨 SD-30, 말트린(Maltrin) M-200, 및 말트린 M-250이다. 실시예 2에 기재된 공정 파라미터는이 평가를 위하여 사용되었다. 이 평가를 위하여 제조된 샘플은 캡슐에 충전하고 블리스터 패키징하고, 20 및 40°C 온도에서 최대 1개월의 기간 동안 저장하였다. 표 10은 에어로졸 평가 결과를 상세히 나타내고, 표 11은 고체 상태 분석 시험 결과를 상세히 나타낸다(시험된 모든 분말은 일정한 A-T1 XRPD 패턴을 나타내었고, DSC를 통한 졸미트립탄 용융 전이의 지표는 보이지 않았다). 이용된 제형 비 및 처리 조건 하에, 모든 3가지 제형은 40°C에서 최대 1개월 저장 후에 FPF<5.6에 대해서 안정적이었다.

표 10

배수	제형	조건	FPF<5.6 (%)
189018	15:65:18:2 졸미트립탄:M-250:DPPC:NaCl	t=0	73
		20°C	2 주 62
			1 개월 72
		40°C	2 주 76
			1 개월 72
		t=0	71
189019	15:65:18:2 졸미트립탄:M-200:DPPC:NaCl	20°C	2 주 63
			1 개월 66
		40°C	2 주 79
			1 개월 67
		t=0	65
		20°C	2 주 63
189020	15:65:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl		1 개월 72
		40°C	2 주 66
			1 개월 68
		t=0	65
		20°C	2 주 63
			1 개월 72

[0135]

표 11

배수	제형	조건	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 (°C)	재결정화 ΔH (J/g)
189018	15:65:18:2 졸미트립탄:M250:DPPC:NaCl	t=0	3.21	39.1	42.6, 45.3	61.6 (브로드)	2.23
		20°C	2.93	42.8	45.1, 50.6	69.8 (브로드)	2.67
		40°C	2.3	43.0	45.9, 53.5	77.3 (브로드)	2.2
189019	15:65:18:2 졸미트립탄:M200:DPPC:NaCl	t=0	2.53	38.9	42	64.7 (브로드)	2.07
		20°C	1.84	45.6	48.1	67.2 (브로드)	2.15
		40°C	2.04	41.1	45.6, 57.3	71.6 (브로드)	0.311
189020	15:65:18:2 졸미트립탄:SD30:DPPC:NaCl	t=0	2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (브로드)	1.5
		20°C	2.41	39.9	42.8, 48.8	64.8 (브로드)	2.27
		40°C	2.14	37.3	39.5, 52.9	65.3 (브로드)	0.34

[0136]

[0137] 실시예 5 - 다양한 DPPC:NaCl비의 효과

이 평가는 SD-30을 이용한 15%의 졸미트립탄 제형에서의 상이한 DPPC:NaCl을 선별하기 위하여 수행되었다. 실시예 2에 기재된 공정 파라미터는 평가될 분말을 제조하는데 사용되었다. 5가지 상이한 비가 평가되었고, 이 평가 동안 제조된 분말을 캡슐에 충전하고 블리스터 패키징하고, 20 및 40°C 온도에서 최대 1개월의 기간 동안 저장하였다. 표 12는 에어로졸 데이터를 열거하고, 표 13은 안정성 샘플을 평가한 후 얻어진 고체 상태 데이터를 열거한다. DPPC에 비해서 염화나트륨의 양을 증가시킨 결과, 입장의 크기의 증가 및 FPF의 감소를 초래하였고; FPF<5.6의 상당한 하락의 결여에 의해 나타낸 바와 같은 물리적 전환에 대한 안정성은 시험된 모든 제형에 대해서 양호하였다.

표 12

배추	제형	조건	VMGD (μ m)	FPF<5.6 (%)
189020	15:65:18:2 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	5.4	65
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
189021	15:65:15:5 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	5.7	56
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
189023	15:65:12:8 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	6.7	58
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
189024	15:65:8:12 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	10.2	55
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
189026	15:65:0:20 졸미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	12.4	46
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT

[0139]

표 13

배퀴	제형	조건	XRPD	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 (°C)	재결정화ΔH (J/g)	용융 (°C)
189020	15:65:18:2 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	A-T1	2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (브로드)	1.5	n.d.
		20°C, 1Mo	A-T1	2.41	39.9	42.8, 48.8	64.8 (브로드)	2.27	n.d.
		40°C, 1개월	A-T1	2.14	37.3	39.5, 52.9	65.3 (브로드)	0.34	n.d.
189021	15:65:15:5 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	A-T1	3.01	38.5	41.9	62.3 (브로드)	1.08	162.4
		20°C, 1Mo	A-T1	2.17	39.5	41.7, 45.6	61.4 (브로드)	1.74	n.d.
		40°C, 1개월	A-T1	2.15	41.4	44.3, 56.5, 82.6	n.d.	n.d.	n.d.
189023	15:65:12:8 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	A-T2	3.26	47.9	44.5, 45.8	62.5 (브로드)	1.66	167
		20°C, 1Mo	A-T2	2.87	42.4	48	61.3 (브로드)	3.09	162.2
		40°C, 1개월	A-T2	2.34	40.7	42.7, 54.7, 70.7	n.d.	n.d.	n.d.
189024	15:65:8:12 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	A-T2	3.38	38.2	40.5	51.3 (브로드)	3	n.d.
		20°C, 1Mo	A-T2	1.76	45.4	48.2	62.3 (브로드)	4.04	n.d.
		40°C, 1개월	A-T2	2.02	40.5, 50.7	42.8, 54.6, 78.8	n.d.	n.d.	166.8
189026	15:65:0:20 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	A-T2	3.18	40.3	52.6	59.0 (브로드)	0.823	105.1
		20°C, 1Mo	A-T2	2.62	41.8	52.3	62.2 (브로드)	4.44	164?
		40°C, 1개월	A-T2	1.97	41	55.7	64.5 (브로드)	1.19	n.d.

[0140]

실시예 6 - NaCl을 Na시트레이트로 치환한 효과

[0141]

이 평가는 15%의 콜미트립탄 제형에서 염화나트륨을 시트르산나트륨으로 치환한 효과를 관찰하기 위하여 수행되었다. 양쪽 염의 두 장입률을 시험해본 바, 이들은 5% 및 20%였다. 실시예 2에 열거된 공정 파라미터가 평가될 분말을 제조하기 위하여 사용되었다. 이 평가 동안 제조된 분말을 캡슐에 충전하고 블리스터 패키징하고, 20 및 40°C 온도에서 최대 1개월의 기간 동안 저장하였다. 표 14는 이 평가에 대한 에어로졸 안정성 데이터를 요약하고, 표 15는 고체 상태 안정성 데이터를 요약한다. 시트르산나트륨은 염화나트륨 분말에 대해서 나타낸 것과 유사한 결과를 생성하였다. DPPC를 갖지 않는 분말은 DPPC를 갖는 것에 비해서 훨씬 더 높은 gPSD를 지닌다. DPPC를 함유하는 분말의 FPR는 DPPC가 없는 것보다 훨씬 더 높았고, 이를 분말의 FPF는 이 안정성 평가의 과정에 걸쳐서 안정적이었다.

표 14

배수	제형	조건	VMGD (μ m)	FPF<5.6 (%)
189021	15:65:15:5 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	5.7	56
		20°C 2 주	NT	59
		20°C 1 개월	NT	66
		40°C 2 주	NT	63
		40°C 1 개월	NT	66
		t=0	5.9	64
189022	15:65:15:5 콜미트립탄:SD-30:DPPC:Na 시트레이트	20°C 2 주	NT	63
		20°C 1 개월	NT	66
		40°C 2 주	NT	70
		40°C 1 개월	NT	65
		t=0	12.4	46
		20°C 2 주	NT	55
189026	15:65:20 콜미트립탄:SD-30:NaCl	20°C 1 개월	NT	49
		40°C 2 주	NT	48
		40°C 1 개월	NT	50
		t=0	15.3	44
		20°C 2 주	NT	62
		20°C 1 개월	NT	44
189027	15:65:20 콜미트립탄:SD-30:Na 시트레이트	40°C 2 주	NT	41
		40°C 1 개월	NT	44

[0143]

표 15

배수	제형	조건	XRPD	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	제결정화 (°C)	제결정화Δ H (J/g)	용융 (°C)
18902 1	15:65:15:5 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	A-T1	3.01	38.5	41.9	62.3 (브로드)	1.08	162.4
		20°C 1 개월	A-T1	2.17	39.5	41.7, 45.6	61.4 (브로드)	1.74	n.d.
		40°C 1 개월	A-T1	2.15	41.4	44.3, 56.5, 82.6	n.d.	n.d.	n.d.
18902 2	15:65:15:5 콜미트립탄:SD-30:DPPC:Na 시트레이트	t=0	A-T1	3.12	39.3	41.7	58.9 (브로드)	2.16	159.1
		20°C 1 개월	A-T1	3.01	40.4	47	61.7 (브로드), 81.3	1.48	169.3
		40°C 1 개월	A-T1	2.39	39.1	41.0, 53.0, 71.8	n.d.	n.d.	171.1
18902 6	15:65:20 콜미트립탄:SD-30:NaCl	t=0	A-T2	3.18	40.3	52.6	59.0 (브로드)	0.823	105.1
		20°C 1 개월	A-T2	2.62	41.8	52.3	62.2 (브로드)	4.44	164
		40°C 1 개월	A-T2	1.97	41	55.7	64.5 (브로드)	1.19	n.d.
18902 7	15:65:20 콜미트립탄:SD-30:Na 시트레이트	t=0	A-T2	2.91	40.3	52.4	n.d.	n.d.	157
		20°C 1 개월	A-T2	2.51	41.3	52.4	n.d.	n.d.	n.d.
		40°C 1 개월	A-T2	2.33	41.3	브로드	n.d.	n.d.	n.d.

[0144]

실시예 7 - DPPC를 DSPC로 치환한 효과

[0145]

이 평가는 SD-30 및 NaCl를 이용하는 15%의 콜미트립탄 제형 내 DPPC를 DSPC로 치환한 효과를 관찰하기 위하여 수행하였다. 실시예 2에 열거된 공정 파라미터가 평가될 분말을 제조하기 위하여 사용되었다. 이 평가 동안 제조된 분말을 캡슐에 충전하고 블리스터 패키징하고, 20 및 40°C 온도에서 최대 1개월의 기간 동안 저장하였다. 표 16은 FPF<5.6 및 gPSD 측정치를 상세히 나타내고, 표 17은 이 안정성 연구의 과정에 걸쳐서 고체 상태 특성의 측정치를 상세히 나타낸다. DSPC 제형의 gPSD는 DPPC 제형보다 훨씬 더 높았다. DPPC 제형의 FPF<5.6는 DSPC

제형의 것보다 더 높았다. 그러나, 두 제형은 이 평가 과정에 걸쳐서 비교적 안정적인 FPF<5.6 값을 갖는다.

표 16

배취	제형	조건	VMGD (um)	FPF<5.6 (%)
189020	15:65:18:2 졸미트립탄:SD- 30:DPPC:NaCl	t=0	5.4	65
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		t=0	12	48
189025	15:65:18:2 졸미트립탄:SD- 30:DSPC:NaCl	20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		t=0	12	48
		20°C	2 주	NT

[0147]

표 17

배취	제형	조건	XRPD	TGA- 120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	제결정화 (°C)	제결정화ΔH (J/g)	용융 (°C)
189020	15:65:18:2 졸미트립탄:SD- 30:DPPC:NaCl	t=0	A-T1	2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (브로드)	1.5	n.d.
							64.8 (브로드)		
		20°C 1 개월	A-T1	2.41	39.9	42.8, 48.8	65.3 (브로드)	2.27	n.d.
189025	15:65:18:2 졸미트립탄:SD- 30:DSPC:NaCl	40°C 1 개월	A-T1	2.14	37.3	39.5, 52.9	64.3 (브로드)	0.34	n.d.
							63.6 (브로드)		
		t=0	A-T2	2.36	39.4	51.6	65.5, 81.6 (둘 다 브로드)	2.42	n.d.
		20°C 1 개월	A-T2	2.23	40.1	51.9	5.56	166.6	
		40°C 1 개월	A-T2	2.03	41.2	55.8	1.49, 1.66	n.d.	

[0148]

실시예 8 - SD-30계 제형에 대한 L-류신 첨가의 효과

[0149]

이 평가는 SD-30, DPPC 및 NaCl을 이용하는 15%의 졸미트립탄 제형의 안정성에 대한 L-류신의 첨가 효과를 관찰하기 위하여 수행하였다. 실시예 2에 열거된 공정 파라미터는 이들 제형을 분무 건조하기 위하여 사용되었다. 이들 분말을 캡슐에 충전하고 블리스터 패키징하고, 20 및 40°C 온도에서 최대 1개월의 기간 동안 저장하였다. 표 18은 FPF<5.6 및 gPSD 측정치를 상세히 나타내고, 표 19는 이 안정성 연구의 과정에 걸쳐서 고체 상태 특성의 측정치를 상세히 나타낸다. 모든 분말은 이 안정성 평가의 과정에 걸쳐서 비교적 안정적인 FPF<5.6을 갖는다. 5% L-류신 제형(배취 189028)에 대한 FPF<5.6은 다른 제형에 비해서 더 낮았고 gPSD는 더 높았다.

표 18

배취	제형	조건	VMGD (um)	FPF<5.6 (%)
189020	15:65:18:2 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	5.4	65
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		t=0	15.5	41
189028	15:60:5:18:2 콜미트립탄:SD-30:L-leu:DPPC:NaCl	20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		t=0	6	60
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
189029	15:55:10:18:2 콜미트립탄:SD-30:L-leu:DPPC:NaCl	40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		t=0	5.7	72
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT
189030	15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl	t=0	5.7	72
		20°C	2 주	NT
			1 개월	NT
		40°C	2 주	NT
			1 개월	NT

[0151]

표 19

배취	제형	조건	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 (°C)	재결정화ΔH (J/g)	용융 (°C)
189020	15:65:18:2 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl	t=0	2.9	37.8	40.8, 43.3	63.5 (브로드)	1.5	n.d.
		20°C 1 개월	2.41	39.9	42.8, 48.8	64.8 (브로드)	2.27	n.d.
		40°C 1 개월	2.14	37.3	39.5, 52.9	65.3 (브로드)	0.34	n.d.
		t=0	3.93	39.7	52.1	불명확	불명확	n.d.
		20°C 1 개월	2.6	41.4	52.7	불명확	불명확	n.d.
		40°C 1 개월	2.45	39.6	55.9, 79.6	불명확	불명확	n.d.
189029	15:55:10:18:2 콜미트립탄:SD-30:L-leu:DPPC:NaCl	t=0	2.82	38.5	41.3, 43.1	56.1 (브로드)	4.85	150
		20°C 1 개월	2.17	~42	49.4	불명확	불명확	n.d.
		40°C 1 개월	1.99	41.7	43.5	58.7 (브로드)	1.85	n.d.
		t=0	1.47	37.4	40.8, 55.8	68.5 (브로드)	3.45	155
		20°C 1 개월	1.24	42.5	47.6	68.5 (브로드)	5.02	168
		40°C 1 개월	0.78	40.1 20	43.4, 57.3	68.3 (브로드)	3.94	170
189030	15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl	t=0	1.47	37.4	40.8, 55.8	68.5 (브로드)	3.45	155
		20°C 1 개월	1.24	42.5	47.6	68.5 (브로드)	5.02	168
		40°C 1 개월	0.78	40.1 20	43.4, 57.3	68.3 (브로드)	3.94	170

[0152]

[0153] 실시예 9 - 일정한 콜미트립탄 장입에서의 다양한 SD-30:DPPC비의 효과

[0154] 이 평가는 분무 전조된 콜미트립탄 제형의 에어로졸 및 고체 상태 특성에 대한 다양한 SD-30:DPPC 비의 효과를 이해하기 위하여 수행하였다. 18%, 38%, 58%, 및 78%의 DPPC 장입률을 이용해서 제조된 분말을 캡슐에 충전하고

블리스터 패키징하고, 20 및 40°C 온도에서 최대 1개월의 기간 동안 저장하였다. 이들 분말의 제조에 사용된 공정 파라미터는 실시예 2에 나타낸 것과 유사하였다. 표 20은 FPF<5.6 및 gPSD 측정치를 상세히 나타내고, 표 21은 이 안정성 연구의 과정에 걸쳐서 고체 상태 특성의 측정치를 상세히 나타낸다. DPPC의 18% 장입률을 가진 분말은 다른 분말에 비해서 더 높은 gPSD를 갖는 것으로 관찰되었다. 시험된 모든 분말의 FPF<5.6은 모든 저장 조건에 걸쳐서 비교적 안정적인 채로 유지되었다.

표 20

배취	제형	조건		VMGD (um)	FPF<5.6 (%)
189082	15:65:18:2 졸미트립탄 FB:SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		6.4	73
		40°C	2 주	NT	73
			1 개월	NT	74
189083	15:45:38:2 졸미트립탄 FB:SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		3.7	75
		40°C	2 주	NT	65
			1 개월	NT	74
189084	15:25:58:2 졸미트립탄 FB:SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		3.1	73
		40°C	2 주	NT	66
			1 개월	NT	77
189085	15:5:78:2 졸미트립탄 FB:SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		4.3	64
		40°C	2 주	NT	52
			1 개월	NT	68

[0155]

표 21

배취 번호	제형	조건		XRPD	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 (°C)	재결정화 ΔH (J/g)	용융 (°C)
189082	15:65:18:2 졸미트립탄 FB :SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		A-T2	3.64	36.9	39.4	52.9, 65.5	n.c., 1.45	n.d.
		40°C	1 개월	A-T2	3.48	37.1	39	54.8, 74.8	n.c., n.c.	n.d.
189083	15:45:38:2 졸미트립탄 FB :SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		A-T2	2.76	36.3	39.0, 51.7	66.9	n.c.	157
		40°C	1 개월	A-T2	2.61	36.7	39.3, 50.8	74.9	n.c.	n.d.
189084	15:25:58:2 졸미트립탄 FB :SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		A-T2	3.99	36.9	39.7, 54.6	n.c.	n.c.	162
		40°C	1 개월	A-T2	2.79	36.8	39.1, 56.4	72.5	n.c.	n.d.
189085	15:5:78:2 졸미트립탄 FB :SD- 30:DPPC:NaCl	t=0		A-T2	3.17	36.8	39.4, 59.7	n.c.	n.c.	n.d.
		40°C	1 개월	A-T2	2.94	36.9	39.2, 59.5	n.c.	n.c.	n.d.

[0156]

실시예 10 - 다양한 Aq:Org비, 유출구 온도, 및 에어캡 구성의 평가

이 평가는 두 변형 - (i) 더 높은 유출구 온도에서 다양한 수성/유기 비를 가진 다양한 에어 캡 구성, 및 (ii) 동일한 에어-캡 구성 및 수성/유기 비를 가진 다양한 유출구 온도에 대해서 수행하였다. SD-30계 및 L-류신 담체 시스템 둘 다가 평가되었다. 이들 시행에 대한 공정 파라미터는 표 22에 요약되어 있었다.

표 22

평가	평가 1		평가 2	
	다양한 Aq:Org 비 및 에어캡		다양한 유출구 온도	
파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)	4		4
	유입구 온도(℃)	103		103 79
	유출구 온도(℃)	60		60 44
	건조 기체 속도(kg/시간)	100	128	128 118
	분무화 기체 유량(g/분)	22		22
	수성 유량(ml/분)	8	16	16
	유기물 유량(ml/분)	32	24	24
	2 차 건조 기체 유량(kg/시간)	0		0
	2 차 건조 기체 온도(℃)	0		0
	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	15		15
분무화 노즐	에어 캡	67-6-20-150	67147	67147
	유체 캡	2850		2850

[0159]

[0160] 표 23은 이 평가의 일부로서 수행된 분무 건조 시행을 요약한다.

표 23

활성	담체	Aq:Org 비	에어 캡 / 유체 캡	유출구 온도(℃)
15% 졸미트립탄	SD-30 (65%) + DPPC (18%) + NaCl (2%)	20:80	67-6-20-150/2850	60
		40:60	67147/2850	60
				44
	L-leu (65%) + DPPC (18%) + NaCl (2%)	20:80	67-6-20-150/2850	60
		40:60	67147/2850	60
				44

[0161]

[0162] 캡슐에 충전하고 블리스터에 패키징한 분말은 1개월의 기간 동안 20 및 40℃에서 안정성에 대해서 평가되었다. 표 24 및 표 25는 SD-30계 제형 및 류신계 제형 각각에 대한 에어로졸 특성 안정성 측정치를 열거하고, 표 26은 SD-30 및 류신계 제형에 대한 고체 상태 안정성 거동을 열거하고 있다.

표 24

로트 번호	제형	조건		VMGD (um)	ρ 벌크 (g/cc)	ρ 텁 (g/cc)	FPF (%)
189112	15:65:18:2 졸미트립탄:S D- 30:DPPC:NaCl (6-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	t=0		6.3	0.05	0.07	70
		20 °C	2 주	4.9	NT	NT	74
			1 개 월	NT	NT	NT	74
		40 °C	2 주	4	NT	NT	74
			1 개 월	NT	NT	NT	78
189103	15:65:18:2 졸미트립탄:S D- 30:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	t=0		4.7	0.05	0.08	76
		20 °C	2 주	4.2	NT	NT	74
			1 개 월	NT	NT	NT	73
		40 °C	2 주	4.8	NT	NT	76
			1 개 월	NT	NT	NT	79
189104	15:65:18:2 졸미트립탄:S D- 30:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 44°C 유출구)	t=0		4.0	0.06	0.08	81
		20 °C	2 주	3.6	NT	NT	80
			1 개 월	NT	NT	NT	79
		40 °C	2 주	4.0	NT	NT	71
			1 개 월	NT	NT	NT	83

[0163]

표 25

로트 번호	제형	조건		VMGD (um)	ρ 벌크 (g/cc)	ρ 텁 (g/cc)	FPF (%)
189113	15:65:18:2 졸미트립탄:L- leu:DPPC:NaCl (6-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	t=0		6	0.09	0.13	64
		20°C	2 주	7.5	NT	NT	62
			1 개 월	NT	NT	NT	65
		40°C	2 주	8.1	NT	NT	56
			1 개 월	NT	NT	NT	61
189105	15:65:18:2 졸미트립탄:L- leu:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	t=0		2.7	0.07	0.13	81
		20°C	2 주	2.9	NT	NT	84
			1 개 월	NT	NT	NT	85
		40°C	2 주	3.3	NT	NT	82
			1 개 월	NT	NT	NT	77
189106	15:65:18:2 졸미트립탄:L- leu:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 44°C 유출구)	t=0		2.9	0.06	0.11	83
		20°C	2 주	3.1	NT	NT	83
			1 개 월	NT	NT	NT	86
		40°C	2 주	3.1	NT	NT	83
			1 개 월	NT	NT	NT	81

[0164]

[0165] 종합하면, SD-30계 제형의 gPSD는 류신계 제형보다 비교적 더 높았다. 상이한 SD-30계 제형 간에, gPSD는 에어

캡 구성, 용매 비, 및 유출구 온도의 변화 과정에 걸쳐서 일정하게 유지된 것으로 관찰되었다. 그러나, 상이한 류신계 제형 간에는, gPSD가 두 유출구 온도에서 단일 홀 노즐을 이용해서 제조된 것에 비해서 6-홀 노즐을 이용해서 제조된 분말에 대해서 더 높았다.

[0166] 44°C의 유출구 온도에서 제조된 SD-30 및 류신 분말 둘 다의 FPF<5.6은 6-홀 에어 캡(20:80 Aq:Org 비)를 이용) 및 1-홀 에어 캡(40:60 Aq:Org 비를 이용) 둘 다에서 60°C에서 제조된 것보다 훨씬 더 높았다. 단일 홀 노즐 및 40:60의 Aq:Org 비를 이용해서 60°C 유출구에서 제조된 분말에 대해서, 류신계 제형은 대응하는 SD-30계 제형보다 높은 FPF<5.6을 갖는다. 6 홀 노즐을 이용하고 20:80의 Aq:Org 비에서 60°C 유출구에서 제조된 분말에 대해서, SD-30계 제형은 대응하는 L-Leu계 제형보다 더 높은 FPF<5.6을 갖는다.

표 26

배취	제형	조건	NRPD	TGA-120 (%)	저 T1 (°C)	저 T2 (°C)	재결정화 (°C)	재결정화ΔH (J/g)	용융 (°C)
189112	30:50:18:2 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl (6-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	t=0	A-T2	3.31	38.5	40.6	69.4	1.86	148.7, 167.2
		20°C	2 주 1 개월	2.62 2.9	39.1 38.6	41.6, 44.3 41.2, 44.3	69.8 66.9	3.68 3.17	160 161
		40°C	2 주 1 개월	2.5 2.7	37.4 38.5	40.9 40.4	55.2, 64.8, 81.8 55.7, 65.0, 85.8	n.c. n.c.	n.d. n.d.
		t=0	A-T2	1.64	37.9	39.8, 45.7	77.6	n.c.	n.d.
		20°C	2 주 1 개월	2.2 2.71	39.2 37.5	42 40.6	69.4 66.8	4.07 5.69	n.d. 157
189103	30:50:18:2 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	40°C	2 주 1 개월	2.29 2.95	39.8 37.7	42.1, 52.7 39.2, 51.6	80.3 81.2	n.c. n.c.	n.d. n.d.
		t=0	A-T2	1.46	40.7	42.6, 45.2	71.6	6.35	n.d.
		20°C	2 주 1 개월	1.99 2.95	39.6 37.8	41.8 40.5, 50.9	66.8 66.8	3.81 6.32	n.d. n.d.
		40°C	2 주 1 개월	2.54 2.94	39.2 37.7	41.8, 53.1 39.8, 51.9	82.5 81.2	n.c. n.c.	n.d. n.d.
		t=0	A-T2	1.46	40.7	42.6, 45.2	71.6	6.35	n.d.
189104	30:50:18:2 콜미트립탄:SD-30:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 44°C 유출구)	20°C	2 주 1 개월	1.99 2.95	39.6 37.8	41.8 40.5, 50.9	66.8 66.8	3.81 6.32	n.d. n.d.
		40°C	2 주 1 개월	2.54 2.94	39.2 37.7	41.8, 53.1 39.8, 51.9	82.5 81.2	n.c. n.c.	n.d. n.d.
		t=0	PC-T2	0.3	36.0	42.6, 60.5	107.3	0.21	n.d.
		20°C	2 주 1 개월	0.5 0.73	34.4 36.8	51.9, 69.2 53.4, 69.4	98.2, 155.1 89.8, 166.3	0.54, n.c. n.c., n.c.	n.d. n.d.
		40°C	2 주 1 개월	0.65 0.68	36.0 39.8	54.2, 69.1 55.6, 69.2	92.7, 145.0 94.6, 159.0	n.c., 0.85 n.c., n.c.	n.d. n.d.
189113	30:50:18:2 콜미트립탄:L-Leu:DPPC:NaCl (6-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	t=0	PC-T2	0.3	36.0	42.6, 60.5	107.3	0.21	n.d.
		20°C	2 주 1 개월	0.5 0.73	34.4 36.8	51.9, 69.2 53.4, 69.4	98.2, 155.1 89.8, 166.3	0.54, n.c. n.c., n.c.	n.d. n.d.
		40°C	2 주 1 개월	0.65 0.68	36.0 39.8	54.2, 69.1 55.6, 69.2	92.7, 145.0 94.6, 159.0	n.c., 0.85 n.c., n.c.	n.d. n.d.
		t=0	PC-T2	0.41	36.4	52.1, 68.1	105.6, 147.2	0.62, 1.40	n.d.
		20°C	2 주 1 개월	0.5 0.97	37.9 33.7	52.4, 68.9 53.1, 68.2	99.9 87.2	0.98 2.17	n.d. n.d.
189105	30:50:18:2 콜미트립탄:L-Leu:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 60°C 유출구)	40°C	2 주 1 개월	0.67 0.85	34.8 36.6	54.2, 69.1 54.3, 69.0	96.3 93	n.c. n.c.	n.d. n.d.
		t=0	PC-T2	0.41	36.4	52.1, 68.1	105.6, 147.2	0.62, 1.40	n.d.
		20°C	2 주 1 개월	0.5 0.97	37.9 33.7	52.4, 68.9 53.1, 68.2	99.9 87.2	0.98 2.17	n.d. n.d.
		40°C	2 주 1 개월	0.67 0.85	34.8 36.6	54.2, 69.1 54.3, 69.0	96.3 93	n.c. n.c.	n.d. n.d.
		t=0	PC-T2	0.35	41.7	54.5, 68.3	105.1, 160.1	0.32, n.c.	n.d.
189106	30:50:18:2 콜미트립탄:L-Leu:DPPC:NaCl (1-홀 에어 캡, 44°C 유출구)	20°C	2 주 1 개월	0.58 1.03	40.8 35.7	55.6, 68.7 55.1, 68.3	97.7, 135.5 89.3	1.40, n.c.	n.d.
		40°C	2 주 1 개월	0.83 0.94	38.8 36.1	54.6, 69.1 54.5, 69.0	94.1 90.7	n.c. n.c.	n.d. n.d.
		t=0	PC-T2	0.35	41.7	54.5, 68.3	105.1, 160.1	0.32, n.c.	n.d.
		20°C	2 주 1 개월	0.58 1.03	40.8 35.7	55.6, 68.7 55.1, 68.3	97.7, 135.5 89.3	1.40, n.c.	n.d.
		40°C	2 주 1 개월	0.83 0.94	38.8 36.1	54.6, 69.1 54.5, 69.0	94.1 90.7	n.c. n.c.	n.d. n.d.

[0167]

[0168] 실시예 11 - 시행에 걸친 수집 용기 온도 및 샘플 균일성 평가

[0169]

두 파라미터를 평가하기 위하여 제형 A를 이용해서 실험의 세트를 수행하였으며, 이들 파라미터는 (1) 5시간 콜미트립탄 분무 전조 시행에 걸쳐서 생성된 분말의 균일성 및 (2) 분무 전조된 콜미트립탄 제형의 에어로졸 및 고체 상태 안정성에 대한 수집 용기 온도의 효과이다. 분말의 균일성은 4가지 상이한 수집 용기 온도: 2°C, 20°C, 40°C 및 60°C에 대해서 분석되었다. 4개의 샘플이 분석되며, 이들은 (i) 초기 분획(1시간 후에 취함), (ii) 중기 분획(3시간 후에 취함), (iii) 말기 분획(5시간 후에 취함), 및 (iv) 처음 3개의 분획의 복합물인 복합물 샘플이다. 수집 용기 온도를 제외하고, 표 27에 열거된 파라미터는 이하에 열거된 제형 모두의 분무 전조를 위하여 사용되었다. 이들 평가 동안 수집된 분말을 크기 00 캡슐(퀄리-V(Quali-V), 컬러 HP OP 화이트 8(color HP OP White))에 충전하고, 알루미늄 파우치에 패키지하고 안정성에 대해서 평가하였다.

표 27

실시예 11에 대해서 이용된 분무-건조 파라미터.

	값
파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)
	103
	유입구 온도(℃)
	60
	건조 기체 속도(kg/시간)
	128
	분무화 기체 유량(g/분)
	22
분무화 노즐	수성 유량(ml/분)
	24
제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)
	15
	67147
에어 캡	2850
유체 캡	

[0170]

[0171] 20℃의 수집 용기 온도의 경우에 대한 안정성 평가의 과정에 걸친 에어로졸 데이터는 표 28에 나타낸다. FPF<5.6에 대한 값은 t=0에서 그리고 안정성 평가 과정에 걸쳐 둘 다에서 4가지 샘플 모두 간에 일정한 것으로 관찰되었다.

표 28

15% 졸미트립탄(수집 용기 온도 = 20°C)에 대한 FPF<5.6 안정성 데이터

로트 번호	조건	분획	조건	FPF<5.6(%)	
189150	15:65:18:2 졸미트립탄:L- leu:DPPC:NaCl (수집 용기 온도 = 20 °C)	분획 1 (초기)	t=0	78	
			20°C	1 개월	83
			40°C	1 개월	77
		분획 2 (중기)	t=0	83	
			20°C	1 개월	83
			40°C	1 개월	76
		분획 3 (말기)	t=0	79	
			20°C	1 개월	84
			40 °C	1 개월	77
		복합물	t=0	79	
			20°C	2 주	76
				1 개월	83
			40°C	2 주	80
				1 개월	75

[0172]

[0173] 20°C에서 수집된 모두 4가지 샘플에 대한 고체 상태 특성 규명 데이터는 표 29에 열거되어 있다.

표 29

15% 졸미트립탄 제형(수집 용기 온도 = 20°C)에 대한 고체 상태 안정성 데이터

제형	분획	조건		TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화(°C)	용융 (°C)
15:65:18: 2 졸미트립 탄:L-leu:DPPC: NaCl (수집 용기 온도 = 20°C) (로트 번호 189150)	분획 1 (초기)	t=0		0.35	31.6	53.5, 68.7	109.2, 156.9	n.d.
		20 °C	1 개월	0.55	42.1	49.0, 68.5	n.c.	n.d.
		40 °C	1 개월	0.56	40.1	53.0, 69.5	140.5	n.d.
	분획 2 (중기)	t=0		0.53	37.9	51.2, 68.9	106.7, 133.8	n.d.
		20 °C	1 개월	0.57	41.8	49.2, 68.5	101.5, 133.8	n.d.
		40 °C	1 개월	0.48	40.3	53.5, 69.5	136.3	n.d.
	분획 3 (말기)	t=0		0.45	35.0	51.4, 68.8	105.0, 140.7	n.d.
		20 °C	1 개월	0.48	42.3	49.1, 68.6	100.9, 131.1	n.d.
		40 °C	1 개월	0.55	41.4	53.2, 69.4	137.1	n.d.
	복합물	t=0		0.46	36.2	51.3, 68.6	105.0, 138.7	n.d.
		20 °C	2 주	0.41	41.9	49.2, 68.8	138.7	n.d.
			1 개월	0.49	41.7	49.1, 68.4	102.7, 135.8	n.d.
		40 °C	2 주	0.55	38.0	52.5, 68.9	138.2	n.d.
			1 개월	0.50	41.1	52.3, 68.9	138.7	n.d.

[0174]

모든 분획은 t=0, 2주 및 1개월 시점 그리고 저장 조건에서 본질적으로 동등하였다. XRPD는 모든 로트 및 분획이 부형제인 류신 및 DPPC에 기인하는 모든 회절 피크를 갖는 동등하고 부분적으로 결정질인 것을 나타내었다. t=0에서 제형 A 로드 189150에 대한 대표적인 XRPD 회절도가 도 5에 도시되어 있고, 피크 위치는 이 제형의 특징과 동일하였다(PC-T2 패턴). 안정성에 대해서 회절도에서 검출 가능한 변화는 관찰되지 않았다. TGA는 최대 120°C까지 대략 0.5% 손실을 갖고 분획 및 로트에 걸쳐서 일관된 중량 손실을 나타내었다. 모든 로트에 대해서 DSC는 대략 90 내지 155°C 영역에서 브로드한 발열 전이를 보였고 이는 열 재결정화를 나타낸다.

[0175]

40°C의 수집 용기 온도의 경우에 대해서 안정성 평가의 과정에 걸친 에어로졸 데이터는 표 30에 나타낸다. FPF<5.6에 대한 값은 모두 4가지 샘플 간에 t=0에서 그리고 안정성 평가 과정에 걸쳐 둘 다에서 일정한 것으로 관찰되었다.

표 30

15% 콜미트립탄(수집 용기 온도 = 40°C)에 대한 FPF<5.6 안정성 데이터

로트 번호	조건	분획	조건	FPF<5.6 (%)	
189152	15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl (수집 용기 온도 = 40°C)	분획 1 (초기)	t=0	78	
			20°C	1 개월	83
			40°C	1 개월	74
		분획 2 (중기)	t=0	82	
			20°C	1 개월	86
			40°C	1 개월	76
		분획 3 (말기)	t=0	71	
			20°C	1 개월	84
			40°C	1 개월	78
		복합물	t=0	79	
			20°C	2 주	80
				1 개월	83
			40°C	2 주	80
				1 개월	75

[0177]

[0178] 40°C에서 수집된 모두 4가지 샘플에 대한 고체 상태 특성 규명 데이터는 표 31에 열거되어 있다.

표 31

15% 콜미트립탄(수집 용기 온도 = 40 °C)에 대한 고체 상태 안정성 데이터

조건	분획	조건		TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 (°C)	용융 (°C)
15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl (수집 용기 온도 = 40°C) (로트 번호 189152)	분획 1 (초기)	t=0		0.38	38.8	51.8, 68.4	113.4, 142.6	n.d.
		20°C	1 개월	0.57	41.3	50.5, 68.6	90-150 (범위)	n.d.
		40°C	1 개월	0.56	40.2	52.7, 69.4	136.3	n.d.
	분획 2 (중기)	t=0		0.32	38.1	52.2, 68.3	100-150 (범위)	n.d.
		20°C	1 개월	0.57	42.0	51.1, 68.5	101.7, 128.1	n.d.
		40°C	1 개월	0.66	39.8	53.3, 69.3	133.3	n.d.
	분획 3 (말기)	t=0		0.39	38.2	52.5, 68.3	90-140 (범위)	n.d.
		20°C	1 개월	0.54	40.7	50.3, 68.5	100.4, 133.3	n.d.
		40°C	1 개월	0.57	39.0	53.2, 69.3	134.1	n.d.
	복합물	t=0		0.38	39.4	52.5, 68.4	90-150 (범위)	n.d.
		20°C	2 주	0.55	39.9	51.6, 69.0	90-150 (범위)	n.d.
			1 개월	0.63	41.5	50.2, 68.4	101.2, 130.5	n.d.
		40°C	2 주	0.61	37.5	52.8, 69.1	90-150 (범위)	n.d.
			1 개월	0.57	37.5	51.7, 68.9	138.8	n.d.

[0179]

[0180] 각 로트 내에서, 모든 분획은 t=0, 2주 및 1개월 시점 그리고 저장 조건에서 본질적으로 동등하였다. XRPD는 모든 로트 및 분획이 부형제에 기인하는 모든 회절 피크를 갖는 동등하고 부분적으로 결정질인 것을 나타내었다. 안정성에 대해서 회절도에서 검출 가능한 변화는 관찰되지 않았다. TGA는 최대 120°C까지 대략 0.5% 손실을 갖고 분획 및 로트에 걸쳐서 일관된 중량 손실을 나타내었다. 모든 로트에 대해서 DSC는 대략 90 내지 155°C 영역에서 브로드한 발열 전이를 보였고 이는 열 재결정화를 나타낸다.

[0181]

60°C의 수집 용기 온도의 경우에 대해서 안정성 평가의 과정에 걸친 에어로졸 데이터는 표 32에 나타낸다. FPF<5.6에 대한 값은 모두 4가지 샘플 간에 t=0에서 그리고 안정성 평가 과정에 걸쳐 둘 다에서 일정한 것으로 관찰되었다.

표 32

15% 콜미트립탄(수집 용기 온도 = 60 °C)에 대한 FPF<5.6 안정성 데이터

로트 번호	조건	분획	조건	FPF<5.6(%)	
189154	15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl (수집 용기 온도 = 60°C)	분획 1 (초기)	t=0	75	
			20°C	1 개월	79
			40°C	1 개월	67
		분획 2 (중기)	t=0	81	
			20°C	1 개월	82
			40°C	1 개월	72
		분획 3 (말기)	t=0	79	
			20°C	1 개월	84
			40°C	1 개월	73
		복합물	t=0	78	
			20°C	2 주	87
				1 개월	82
			40°C	2 주	70
				1 개월	73

[0182]

60°C에서 수집된 모두 4가지 샘플에 대한 고체 상태 특성 규명 데이터는 표 33에 열거되어 있다.

표 33

15% 콜미트립탄 (수집 용기 온도 = 60°C)에 대한 고체 상태 안정성 데이터

조건	분획	조건		TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	제결정화 (°C)	용융 (°C)
15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl (수집 용기 온도 = 60°C) (로트 번호 189154)	분획 1 (초기)	t=0		0.388	37.1	47.9, 68.0	90-150 (범위)	n.d.
		20°C	1 개월	0.65	41.6	48.3, 68.0	101.0, 134.0	n.d.
		40°C	1 개월	0.60	37.2	49.2, 68.4	132.3	n.d.
	분획 2 (중기)	t=0		0.28	38.0	47.0, 67.5	100-150 (범위)	n.d.
		20°C	1 개월	0.65	41.9	48.2, 67.8	101.4, 129.2	n.d.
		40°C	1 개월	0.56	37.2	49.0, 68.3	132.9	n.d.
	분획 3 (말기)	t=0		0.27	37.2	47.6, 68.0	90-155 (범위)	n.d.
		20°C	1 개월	0.53	41.8	47.8, 67.8	100-150 (범위)	n.d.
		40°C	1 개월	0.46	35.0	48.7, 68.1	110-150 (범위)	n.d.
	복합물	t=0		0.44	41.5	47.5, 68.0	90-150 (범위)	n.d.
		20°C	2 주	0.54	41.1	48.2, 67.9	90-150	n.d.
			1 개월	0.54	40.5	48.2, 67.8	102.2, 133.7	n.d.
		40°C	2 주	0.63	36.9	49.1, 69.2	133 (110-140)	n.d.
			1 개월	0.59	36.8	49.1, 68.4	135.1	n.d.

[0184]

각 로트 내에서, 모든 분획은 t=0, 2주 및 1개월 시점 그리고 저장 조건에서 본질적으로 동등하였다. XRPD는 모든 로트 및 분획이 부형제에 기인하는 모든 회절 피크를 갖는 동등하고 부분적으로 결정질인 것을 나타내었다. 안정성에 대해서 회절도에서 검출 가능한 변화는 관찰되지 않았다. TGA는 최대 120°C까지 대략 0.5% 손실을 갖고 분획 및 로트에 걸쳐서 일관된 중량 손실을 나타내었다. 모든 로트에 대해서 DSC는 대략 90 내지 155°C 영역에서 브로드한 발열 전이를 보였고 이는 열 제결정화를 나타낸다.

[0185]

2°C의 수집 용기 온도의 경우에 대해서 안정성 평가의 과정에 걸친 에어로졸 데이터는 표 31에 나타낸다. FPF<5.6에 대한 값은 모두 4가지 샘플 간에 t=0에서 일정한 것으로 관찰되었지만, 그러나 40°C에서 1개월 후에, 모든 샘플은 FPF<5.6 값의 약간의 하락을 보인다. 이하의 표 34는 수집 용기가 2°C에서 유지된 경우에 수집된 각 샘플로부터의 FPF<5.6 값을 열거한다.

표 34

15% 콜미트립탄(수집 용기 온도 = 2°C)에 대한 FPF<5.6 데이터

로트 번호	조건	분획	조건	FPF<5.6(%)
189156 15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl (수집 용기 온도 = 2 °C)	분획 1 (초기)	t=0		79
		20°C	1 개월	79
		40°C	1 개월	65
	분획 2 (중기)	t=0		77
		20°C	1 개월	80
		40°C	1 개월	62
	분획 3 (말기)	t=0		80
		20°C	1 개월	78
		40°C	1 개월	66
	복합물	t=0		78
		20°C	2 주	80
			1 개월	79
		40°C	2 주	74
			1 개월	66

[0187]

[0188] 60°C에서 수집된 모두 4가지 샘플에 대한 고체 상태 특성 규명 데이터는 표 35에 열거되어 있다.

표 35

15% 콜미트립탄(수집 용기 온도 = 2°C)에 대한 고체 상태 안정성 데이터

조건	분획	조건		TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 (°C)	용융 (°C)
15:65:18:2 콜미트립탄:L-leu:DPPC:NaCl (수집 용기 온도 = 2°C)	분획 1 (초기)	t=0		0.54	35.7	48.7, 68.4	96.1, 133.4	n.d.
		20°C	1 개월	0.42	42.6	49.2, 68.2	98.6, 126.4	n.d.
		40°C	1 개월	0.87	36.3	48.6, 68.8	131.4	n.d.
	분획 2 (중기)	t=0		0.46	36.9	49.5, 68.5	95.5, 125.5	n.d.
		20°C	1 개월	0.51	38.7	49.0, 68.2	96.6, 132.8	n.d.
		40°C	1 개월	0.81	34.8	49.0, 68.9	127.8	n.d.
	분획 3 (말기)	t=0		0.57	36.9	49.9, 68.8	98.2, 128.4	n.d.
		20°C	1 개월	0.59	38.7	49.3, 68.2	98.2, 126.5	n.d.
		40°C	1 개월	0.64	35.4	48.7, 68.7	133.4	n.d.
	복합물	t=0		0.54	36.2	49.3, 68.6	96.5, 132.5	n.d.
		20°C	2 주	0.70	40.9	49.8, 68.4	153 (130-170)	n.d.
			1 개월	0.61	39.3	49.4, 68.4	95.7, 130.1	n.d.
		40°C	2 주	0.46	35.4	49.3, 68.7	129 (115-140)	n.d.
			1 개월	0.80	34.0	48.8, 68.7	129.5	n.d.

[0189]

[0190] 각 로트 내에서, 모든 분획은 t=0, 2주 및 1개월 시점 그리고 저장 조건에서 본질적으로 동등하였다. XRPD는 모든 로트 및 분획이 부형제에 기인하는 모든 회절 피크(PC-T2 패턴)를 갖는 동등하고 부분적으로 결정질인 것을 나타내었다. 안정성에 대해서 회절도에서 검출 가능한 변화는 관찰되지 않았다. TGA는 최대 120°C까지 대략 0.5% 손실을 갖고 분획 및 로트에 걸쳐서 일관된 중량 손실을 나타내었다. 모든 로트에 대해서 DSC는 대략 90 내지 155°C 영역에서 브로드한 발열 전이를 보였고 이는 열 재결정화를 나타낸다.

[0191]

실시예 12 - 상이한 총 고체 농도에서 제조된 콜미트립탄 제형의 평가

[0192]

실험의 세트는 분무 건조된 용액의 총 고체 농도의 증가 효과를 검토하기 위하여 수행하였다. 두 에어 캡이 평가되었고, 이들은 단일 흘(67147) 및 6-흘(67-6-20-150)이다. 이들 평가 동안 분무 건조된 분말은 크기 00 캡슐 (캘리-V, 컬러 HP OP 화이트 8)에 충전하고, 알루미늄 파우치에 패키징하고, 안정성에 대해서 평가하였다. 표 36에 나타낸 분무-건조 파라미터는 단일 흘 노즐을 이용해서 분말을 제조하는 사용되었다.

표 36

		값
파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)	2, 4, 6, 8, 10, 12
	유입구 온도(℃)	103
	유출구 온도(℃)	60
	건조 기체 속도(kg/시간)	128
	분무화 기체 유량(g/분)	22
	수성 유량(ml/분)	16
	유기물 유량(ml/분)	24
	2 차 건조 기체 유량(kg/시간)	0
	2 차 건조 기체 온도(℃)	0
	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	15
분무화 노즐	에어 캡	67147
	유체 캡	2850

[0193]

[0194] 에어로졸 및 고체-상태 특성규명 결과는 단일 홀 노즐의 경우에 대해서 표 37 및 표 38에 나타낸다. 총 고체 농도가 증가됨에 따라서, 입자 크기는 증가된 것으로 관찰되었고, 밀도는 감소된 것으로 관찰되었다(FPF는 농도 변화에 대해서 비교적 영향을 받지 않았다).

표 37

다양한 총 고체 농도에서 제조된 15% 콜미트립탄에 대한 에어로졸 데이터

로트 번호	총 고체 농도	조건		VMGD (um)	ρ 벌크 (g/cc)	ρ 텁 (g/cc)	FPF<5.6 (%)
189171	15% 콜미트립탄 (2 g/ℓ)	t=0		2.1	NT	NT	76
		20°C	1 개월	NT	NT	NT	80
		40°C	2 주	NT	NT	NT	74
			1 개월	NT	NT	NT	68
189168	15% 콜미트립탄 (4 g/ℓ)	t=0		2.4	0.132	0.21	85
		20°C	1 개월	NT	NT	NT	83
		40°C	2 주	NT	NT	NT	78
			1 개월	NT	NT	NT	73
189170	15% 콜미트립탄 (6 g/ℓ)	t=0		3	0.104	0.16	77
		20°C	1 개월	NT	NT	NT	80
		40°C	2 주	NT	NT	NT	71
			1 개월	NT	NT	NT	72
189169	15% 콜미트립탄 (8 g/ℓ)	t=0		3.3	0.82	0.15	75
		20°C	1 개월	NT	NT	NT	73

[0195]

			40°C	2 주	NT	NT	NT	69
				1 개 월	NT	NT	NT	68
189174	15% 졸미트립탄 (10 g/ℓ)	t=0		3.7	0.09	0.21	73	
		20°C	1 개 월	NT	NT	NT	77	
		40°C	2 주	NT	NT	NT	75	
			1 개 월	NT	NT	NT	74	
189175	15% 졸미트립탄 (12 g/ℓ)	t=0		4.2	0.07	0.15	72	
		20°C	1 개 월	NT	NT	NT	82	
		40°C	2 주	NT	NT	NT	72	
			1 개 월	NT	NT	NT	73	

[0196]

표 38

다양한 총 고체 농도에서 제조된 15% 졸미트립탄에 대한 고체-상태 데이터

로트 번호	총 고체 농도	조건	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	제결정화 (°C)	MDSC 제결정화ΔH (J/g)
189171	15% 졸미트립탄 (2 g/ℓ)	t=0	0.40	35.8	49.7, 66.7	90-140	1.22
		20°C 1 개월	0.40	38.7	48.8, 67.7	90-140	3.25
		40°C 2 주	0.37	38.9	49.7, 67.9	85-156	5.36
		40°C 1 개월	0.48	37.2	49.9, 68.1	90-150	3.08
189168	15% 졸미트립탄 (4 g/ℓ)	t=0	0.75	36.8	49.2, 67.6	90-130	2.85
		20°C 1 개월	0.63	37.8	50.2, 68.8	90-130	1.34
		40°C 2 주	0.39	43.4	51.4, 68.0	최소	4.54
		40°C 1 개월	0.40	37.1	52.2, 68.9	최소	2.90
189170	15% 졸미트립탄 (6 g/ℓ)	t=0	0.47	33.5	53.6, 67.6	90-130	5.28
		20°C 1 개월	0.49	43.8	50.0, 68.7	100-160	8.86
		40°C 2 주	0.29	40.7	51.1, 68.5	100-160	7.65
		40°C 1 개월	0.32	38.4	52.6, 68.4	100-165	13.44
189169	15% 졸미트립탄 (8 g/ℓ)	t=0	0.53	34.8	53.8, 67.7	90-150	5.70
		20°C 1 개월	0.49	40.6	49.6, 68.5	100-165	10.15
		40°C 2 주	0.30	43.7	51.0, 67.9	100-160	11.48
		40°C 1 개월	0.46	38.7	52.8, 68.6	100-170	10.07
189174	15% 졸미트립탄 (10 g/ℓ)	t=0	0.32	35.5	54.0, 68.8	90-150	9.73
		20°C 1 개월	0.30	38.6	50.0, 68.8	120-165	8.07
		40°C 2 주	0.40	38.9	51.6, 69.0	120-160	5.54
		40°C 1 개월	0.47	38.7	53.5, 69.4	120-165	6.82
189175	15% 졸미트립탄 (12 g/ℓ)	t=0	0.27	35.0	55.4, 68.4	90-160	6.03
		20°C 1 개월	0.38	37.3	51.3, 69.1	100-170	9.50
		40°C 2 주	0.35	42.8	52.4, 69.0	100-160	5.88
		40°C 1 개월	0.49	40.4	54.7, 69.3	105-165	9.53

[0197]

[0198] XRPD 분석은 모든 로트가 부형제에 기인하는 모든 회절 피크(PC-T2 패턴)를 갖는 동등하고 부분적으로 결정질인 것을 나타내었다. TGA는 4 g/ℓ 로트에서 다소 더 높은 중량 손실을 갖고 최대 120°C까지 대략 0.3 내지 0.8%

손실을 갖는 로트에 걸쳐서 일관된 중량 손실을 나타내었다. DSC는 대체로 일관된 열 이벤트를 보였다. 유리 전이 이벤트는 재료의 반결정질 상태를 고려하면 최소이고; 조절된 시차 주사 열량측정(MDSC)은 더욱 동등한 유리 전이 차단(intercept) 온도를 나타내었다. DPPC 상 전이는 2 및 4 g/ℓ 대 6 및 8 g/ℓ에서 미묘한 차이를 보이고, 대략 67°C의 이벤트는 고체 장입이 증가함에 따라서 강도 증가를 보인다. 잔류하는 비정질 류신에 기인하는 작은 결정화 90 내지 150°C 영역(작은 엔탈피 변화)이 일관되게 관찰된다.

[0199] 6-홀 노즐의 경우에 대한 분무-건조 파라미터는 표 39에 나타내고 에어로졸 및 고체-상태 특성규명 결과는 표 40 및 표 41에 나타낸다.

표 39

	값
파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)
	12
	유입구 온도(℃)
	103
	유출구 온도(℃)
	60
	건조 기체 속도(kg/시간)
	128
	분무화 기체 유량(g/분)
	22
분무화 노즐	수성 유량(ml/분)
	16
분무화 노즐	유기물 유량(ml/분)
	24
분무화 노즐	2 차 건조 기체 유량(kg/시간)
	0
분무화 노즐	2 차 건조 기체 온도(℃)
	0
분무화 노즐	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)
	15
분무화 노즐	에어 캡
	67-6-20-150
	유체 캡
	2850

[0200]

[0201] 표 40에 나타낸 바와 같이, 총 고체 농도가 상승함에 따라서, FPF<5.6 및 입자가 t=0에서 그리고 안정성 연구 과정에 걸쳐 둘 다에서 일정하게 높게 유지되었다. 그러나, FPF<5.6은 단일-홀 에어캡을 이용해서 제조된 분말의 것보다 훨씬 더 낮았다.

표 40

다양한 총 고체 농도에서 제조된 15% 졸미트립탄에 대한 FPF<5.6 데이터

로트 번호	총 고체 농도	조건		VMGD (um)	FPF<5.6 (%)
189186	67-6-20-150 에어 캡을 이용한 15% 졸미트립탄(4 g/ℓ)	t=0		13.6	68
		20°C	1 개월	NT	68
		40°C	2 주	NT	66
		40°C	1 개월	NT	61
189187	67-6-20-150 에어 캡을 이용한 15% 졸미트립탄(8 g/ℓ)	t=0		11.4	66
		20°C	1 개월	NT	70
		40°C	2 주	NT	68
		40°C	1 개월	NT	63
189188	67-6-20-150 에어 캡을 이용한 15% 졸미트립탄(12 g/ℓ)	t=0		15	63
		20°C	1 개월	NT	67
		40°C	2 주	NT	66
		40°C	1 개월	NT	62

[0202]

표 41

다양한 총 고체 농도에서 제조된 15% 졸미트립탄에 대한 고체-상태 데이터

로트 번호	총 고체 농도	조건	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 (°C)	MDSC 재결정화AH (J/g)
189186	67-6-20-150 에어 캡을 이용한 15% 졸미트립탄 (4 g/ℓ)	t=0	0.30	35.9	53.0, 68.1	90-160	5.46
		20°C	0.32	39.9	50.4, 69.3	120-165	12.2
		40°C	0.17	37.8	53.1, 69.0	120-160	7.52
		40°C	0.39	35.7	53.3, 68.9	110-160	17.17
189187	67-6-20-150 에어 캡을 이용한 15% 졸미트립탄 (8 g/ℓ)	t=0	0.31	36.1	53.3, 68.1	90-160	12.14
		20°C	0.38	41.0	50.6, 69.4	90-165	12.29
		40°C	0.24	40.4	54.9, 69.2	100-160	6.86
		40°C	0.26	41.1	54.3, 69.1	110-170	9.02
189188	67-6-20-150 에어 캡을 이용한 15% 졸미트립탄 (12 g/ℓ)	t=0	0.34	36.0	57.1, 68.2	90-160	7.42
		20°C	0.29	42.1	49.9, 68.8	90-165	16.37
		40°C	0.39	42.0	55.2, 69.2	100-160	3.46
		40°C	0.33	41.3	54.5, 69.1	95-165	11.96

[0203]

[0204] XRPD 분석은 부형제에 기인하는 모든 회절 피크를 갖는 동등하고 부분적으로 결정질인 것을 나타내었다. TGA는 최대 120°C까지 대략 0.3 내지 0.8% 손실을 갖고 로트에 걸쳐서 일관된 중량 손실을 나타내었다. DSC는 대체로 일관된 열 이벤트를 나타내었다. 유리 전이 이벤트는 재료의 반결정질 상태를 고려하면 최소이다. 잔류하는 비정질 류신에 기인하는 작은 결정화 90 내지 150°C 영역(작은 엔탈피 변화)이 일관되게 관찰된다.

[0205] 실시예 13 - 화학적 안정성: 수성 상 pH 조절의 평가

[0206] 본 명세서에 개시된 본 발명의 다른 유리한 양상은 실온 안정적인 약제학적 제품의 규제 승인을 위하여 요구되는 정도로 주위 및 가속된 온도 저장 조건 둘 다에서 상업적으로 안정적인 비정질 졸미트립탄을 함유하는 분말의 제조를 가능하게 하는 가공처리 및 패키징 조건의 조합의 확인이다. 놀랍게도, 실온 안정적인 정제 및 비강용액 졸미트립탄 상업적 제품의 제조에 통상적으로 사용되는 방법 및 제형 파라미터가 비정질 상태에서 졸미트립탄을 함유하는 흡입용의 화학적으로 안정적인 건조 분말의 제조를 위하여 충분하지 않았음이 발견되었다. 졸미트립탄을 함유하는 정제 제형은 전형적으로 미세화된 결정질 형태로 약물을 함유하고, 약물의 결정질 형태는 전형적으로 동일한 약물의 비정질 형태의 개선된 물리적 및 화학적 안정성 특성을 나타내는 것으로 관찰되었다. 본 출원에 기재된 본 발명자들의 작업을 통하여, (i) 흡입을 위하여 요구되는 FPF를 가진 졸미트립탄 분말은 졸미트립탄이 결정질 상태에서 존재하면서 분무-건조를 통해서 제조될 수 없었고, 그리고 (ii) 고체-상태의 비정질 졸미트립탄은 주위 및 상승된(가속된) 온도 저장 조건 둘 다에서 비교적 신속한 화학적 분해에 민감할 수 있다는 것을 발견하였다.

[0207] 졸미트립탄이 고도로 이동성인 상태(즉, 결정질 상태와는 다름)인 비강 투여용의 졸미트립탄 용액은 용액의 pH 가 다소 산성(pH = 5의 범위)인 경우 실온 안정적인 것으로 입증되었다. 그 결과, 본 명세서에 개시된 바와 같은 비정질 졸미트립탄을 함유하는 건조 분말의 안정성을 개선시키기 위한 초기의 시도는 염산, 시트르산, 및 아스코르브산을 이용하는 수성 상 분무-건조용액의 pH의 변경을 포함하였다. 부록 D에 나열된 파라미터는 이들 분말을 제조하는데 사용되었다. 염산의 경우에 대해서, 수성 상의 pH는 5.0 및 4.0으로 감소되었고, 분말은 표 42에 나타낸 가공처리 조건을 이용해서 제조되었다.

표 42

		값
파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)	4
	유입구 온도(℃)	103
	유출구 온도(℃)	60
	건조 기체 속도(kg/시간)	128
	분무화 기체 유량(g/분)	22
	수성 유량(ml/분)	16
	유기물 유량(ml/분)	24
	2 차 건조 기체 유량(kg/시간)	0
	2 차 건조 기체 온도(℃)	0
분무화 노즐	제품 필터 퍼지 기체 유량(scfh)	15
	에어 캡	67147
	유체 캡	2850

[0208]

[0209] 얻어진 분무 건조된 졸미트립탄 제형을 크기 00 캡슐(캘리-V, 컬러 HP OP 화이트 8)에 충전하고, 알루미늄 파우치에 패키징하고, 1개월의 과정에 걸쳐서 20°C, 40°C, 및 50°C에서 샘플을 저장함으로써 화학적 안정성에 대해

서 평가하였다. 이하의 표 43은 이 연구 과정에 걸쳐서 FPF<5.6 및 콜미트립탄 순도 값을 상세히 나타낸다. 데이터로부터 입증되는 바와 같이, 놀랍게도, 수성 상 pH를 기지의 비강 콜미트립탄 제형에서 사용되는 값으로 조정하면, 분무-건조된 분말 내 비정질 고체 상태의 콜미트립탄의 저감된 안정성을 초래하였다.

표 43

수성 pH를 조절하기 위하여 다양한 HCl을 이용해서 제조된 15% 콜미트립탄에 대한 FPF<5.6 및 순도 데이터

로트 번호	15:65:18:2 Zolmi:L-leu:DPPC:NaCl	조건	FPF<5.6(%)	순도
224003-1	pH 조정 안함, 수성 N2 퍼지, 충전 = 20 °C, 15%RH	t=0	85	NT
		40°C 1 주	84	99.75
		2 주	NT	98.8
		1 개월	80	98
		50°C 1 주	65	99.39
		2 주	NT	95.85
		1 개월	67	93.88
		t=0	87	NT
224003-2	15:65:18:2 Zolmi:L-leu:DPPC:NaCl (수성 pH=5, 수성 N2 퍼지, 충전 = 20 °C, 15%RH)	40°C 1 주	84	99.8
		2 주	NT	97.62
		1 개월	82	96.41
		50°C 1 주	67	98.83
		2 주	NT	93.52
		1 개월	56	90.64
		t=0	86	NT
		40°C 1 주	80	98.27
224003-3	15:65:18:2 Zolmi:L-leu:DPPC:NaCl (수성 pH=4, 조정함 N2 퍼지, 충전 = 20 °C, 15%RH)	2 주	NT	96.48
		1 개월	86	95.19
		50°C 1 주	71	95.36
		2 주	NT	91.5
		1 개월	71	85.45
		t=0	86	NT
		40°C 1 주	80	98.27
		2 주	NT	96.48

[0210]

[0211] 염산 평가와 마찬가지로, 2종의 시트르산 농도 및 2종의 아스코르브산 농도가 5.0 및 4.0. FPF로 수성 상의 pH의 유사한 저감으로 평가되었다. 이를 평가로부터의 순도 데이터는, 시트르산에 대해서는 표 44에, 아스코르브산에 대해서는 표 45에 나타낸다. FPF<5.6 값은 일정하게 유지되는 것으로 관찰되지만, 그러나 유사한 결과가 감소된 수성 상 pH에서 순도의 감소에 관하여 관찰되었다.

표 44

수성 pH를 조정하기 위하여 다양한 시트르산을 이용해서 제조된 15% 졸미트립탄에 대한 FPF<5.6 및 순도 데이터.

로트 번호	조성물	조건		FPF<5.6	순도(%)
224010	15% 졸미트립탄 + 64.82% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.18% 시트르산 (수성 상의 pH = 5)	t=0		85	NT
		20°C	1 개월	87	NT
		40°C	2 주	NT	89.87
			1 개월	76	98.28
		50°C	1 주	NT	NT
			2 주	NT	95.99
			1 개월	NT	94.08
224011	15% 졸미트립탄 + 62.50% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 2.50% 시트르산 (수성 상의 pH = 4)	t=0		82	NT
		20°C	1 개월	78	NT
		40°C	2 주	NT	99.06
			1 개월	74	98.65
		50°C	1 주	NT	NT
			2 주	NT	95.95
			1 개월	NT	94.41

[0212]

표 45

수성 pH를 조정하기 위하여 다양한 아스코르브산을 이용해서 제조된 15% 콜미트립탄에 대한 FPF<5.6 및 순도 데이터.

로트 번호	조성물	조건		FPF	순도(%)
224006	15% 콜미트립탄 + 64.90% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.10% 아스코르브산	t=0		81	NT
		20°C	1 개월	84	NT
		40°C		1 주	NT
		40°C		2 주	NT
		40°C		1 개월	98.58
		50°C		1 주	78
		50°C		2 주	98.03
		50°C		1 개월	NT
		50°C		1 주	NT
224007	15% 콜미트립탄 + 64.90% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 1.00% 아스코르브산	t=0		79	NT
		20°C	1 개월	79	NT
		40°C		2 주	NT
		40°C		1 개월	96.76
		40°C		1 주	75
		50°C		2 주	96.33
		50°C		1 주	NT
		50°C		2 주	NT
		50°C		1 개월	93.82
		50°C		1 개월	90.75

[0213]

실시예 14 - 항산화제의 평가

초기 제형 내 콜미트립탄의 순도의 하락이 콜미트립탄의 산화로 인해 적어도 부분적인 것으로 보였으므로, 수종의 항산화제가 이들의 화학적 안정성을 개선시키도록 시도하기 위하여 분무-건조된 콜미트립탄 분말 내에 혼입을 위하여 검토되었다. 2종의 통상적으로 이용되는 항산화제는 약제학적 제형에서 전형적으로 사용되는 농도 수준에서 검토되었는데, 이들은 (i) EDTA 및 (ii) 알파 토코페롤이었으며, 분무-건조 및 패키징 파라미터는 분말 제조 및 안정성에 대한 평가를 위하여 이용된 화학적 안정성 실시예 1에서 기재된 것과 동일하였다. 표 46에서의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, EDTA 첨가(0.01% 및 0.075%의 값)의 경우에 대해서, FPF<5.6은 일정하기 유지되었지만, 순도값은 1주에 걸쳐서 상당히 하락되었다. 이 연구는 두 EDTA 농도에 대해서 과도한 순도값의 하락 때문에 중단되었다.

표 46

항산화제로서 다양한 EDTA를 이용해서 제조된 15% 졸미트립탄에 대한 FPF<5.6 데이터

로트 번호	제형	조건	FPF<5.6 (%)	순도(%)
224018	15% 졸미트립탄 + 64.99% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.01% EDTA	t=0	83	99.95
		40°C 1 주	85	96.66
		50°C 1 주	76	89.84
224019	15% 졸미트립탄 + 64.925% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.075% EDTA	t=0	83	99.82
		40°C 1 주	88	94.96
		50°C 1 주	81	80.92

[0216]

[0217] EDTA에 대한 경우와 마찬가지로, 불량한 결과가 또한 마찬가지 수준에서서 첨가된 알파 토코페롤의 경우에 대해서 보였다. 1주일 후의 화학적 분해량이 EDTA에 대해서 관찰된 것보다 적었지만, 상당한 덩어리 형성이 40°C에서 2주 후에 분말에 대해서 보였는데, 그 이유는 FPF<5.6가 표 47에 나타낸 바와 같이 상당히 하락된 것으로 보였기 때문이다. 이 연구는 이 덩어리화로 인해 중단되었다.

표 47

항산화제로서 다양한 α-토코페롤을 이용해서 제조된 15% 졸미트립탄에 대한 FPF<5.6 데이터

로트 번호	조성물	조건	FPF<5.6 (%)	순도(%)
214026	15% 졸미트립탄 + 64.99% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.01% α-토코페롤	t=0	84	NT
		20°C 1 주	NT	99.84
			85	NT
		40°C 1 주	NT	98.94
			49	NT
		t=0	80	NT
214027	15% 졸미트립탄 + 64.925% L-leu + 18% DPPC + 2% NaCl + 0.075% α-토코페롤	20°C 1 주	NT	99.84
			87	NT
		40°C 1 주	NT	98.87
			58	NT

[0218]

[0219] 실시예 15 - 식품-등급 산소 흡수제 팩의 첨가에 의한 평가

[0220]

분무-건조된 분말 내 졸미트립탄의 산화를 저감시키기 위한 대안적인 용액으로서, 식품 등급 산소 흡수제가 평가되었다. 옥시-소브 100(Oxy-sorb 100)(제조사: 드라이 에어 테크놀로지즈(Dry Air Technologies), 인도 타밀나두주 소재)이 초기 선택된 산소 흡수제였다. 실시예 14에 대해서 이용된 분무-건조조건에 따라서 제조된 제

형 A 분말을 크기 00 캡슐(퀄리-V, 컬러 HP OP 화이트 8)에 충전시키고, 선택된 산소 흡수재를 가진 또는 가지 않는 알루미늄 파우치에 패키징하고, 가속된 온도 조건(40 및 50°C)에서 안정성을 평가하였다. 표 48에 나타낸 바와 같이, 이 흡수재에 노출된 샘플은 대조군에 비해서 두 온도에서 그들의 높은 순도를 유지하는 것으로 관찰되었다. 그러나, 분말은 산소 흡수재의 존재 중에서 극도로 뭉치는 것으로 관찰되었고, 1주 저장 후에 FPF<5.6 값의 상당한 하락을 나타내었다. 선택된 초기 흡수재의 높은 물 함량이 분말 내 비정질 콜미트립탄의 결정질 상태로의 전환을 용이하게 하는 것으로 보였고, 이것은 입자간 소결을 통해서 상기 분말의 FPF<5.6을 저감시키는 작용을 할 공산이 있었다.

표 48

다양한 충전 및 패키징 조건에서 제조된 15% 콜미트립탄에 대한 FPF<5.6 데이터

로트 번호	설명	조건	FPF<5.6 (%)	순도(%)
224001	15:65:18:2 Zolmi:L-leu:DPPC:NaCl pH 조절 없음, N2 퍼지 없음, O2 패킹 없음, 충전 = 20 °C, 15%RH	40°C	t=0	89
			1 주	79
			2 주	NT
		50°C	1 개월	77
			1 주	49
			2 주	NT
	15:65:18:2 Zolmi:L-leu:DPPC:NaCl pH 조절 없음, N2 퍼지 없음, O2 패킹 있음, 충전 = 20 °C, 15%RH	40°C	1 개월	35
			1 주	5
			2 주	NT
		50°C	1 개월	NT
			1 주	0
			2 주	NT
	15:65:18:2 Zolmi:L-leu:DPPC:NaCl pH 조절 없음, N2 퍼지 있음, O2 패킹 없음, 충전 = 20 °C, 0%RH	40°C	1 개월	NT
			1 주	79
			2 주	NT
		50°C	1 개월	85
			1 주	64
			2 주	NT

[0221]

실시예 16 - 산소 흡수재 및 불활성 질소 분위기 하의 충전/패키징에 의한 평가

[0223]

산소 흡수 재료의 이용에 부가해서, 불활성 질소 분위기 하에 충전 및 패키징은 건조 분말 제형에서 콜미트립탄의 산화를 저감시키는 또 다른 잠재적인 경로이다. 이 가설을 시험하기 위하여, 실시예 13에서 기재된 가공처리 조건을 이용해서 4 g/ℓ에서 분무-건조된 제형 A 분말을 하기 3가지 조건 하에 충전하고 패키징하였다: (1) 15% RH에서 공기 하, (2) 15% RH에서 질소-퍼지된 글러브 박스(가습된 질소 기체 이용) 및 0% RH에서 질소-퍼지된 글러브 박스(건조 질소 기체 이용). 이들 조건 하에 충전된 캡슐을 파마킵(Pharmakeep) 파우치를 이용해서 그리고 이용하지 않고 안정성에 대해 평가하였다. 표 49에 나타낸 바와 같이, 파마킵 파우치를 가진 모든 샘플 및

질소 하에 0% RH에서 패키징된 것들은 40°C에서 1개월에 걸친 안정성 평가를 통해서 일관되게 높은 FPF<5.6 및 높은 순도 값(99% 초과)을 갖는 것으로 관찰되었다.

표 49

02 흡수재(KD-20)를 사용한 그리고 사용하지 않은 다양한 충전 및 패키징 조건에서 제조된 15% 줄미트립탄에 대한 FPF<5.6 및 순도 데이터.

로트 번호	설명	조건	FPF<5.6 (%)	순도(%)
224061-1	충전 = 룸(20°C, 15%RH), 패키징 = 룸(20°C, 15%RH), 02 abs+dess = 없음	20°C	1 개월	80
		30°C	1 개월	79
		40°C	2 주	86
			1 개월	81
224061-2	충전 = 룸(20°C, 15%RH), 패키징 = 룸(20°C, 15%RH), 02 abs+dess = 있음	20°C	1 개월	79
		30°C	1 개월	79
		40°C	2 주	89
			1 개월	81
224061-3	충전 = 글로브 B(20°C, 15%RH), 패키징 = 글로브 B(20°C, 15%RH), 02 abs+dess = 없음	20°C	1 개월	78
		30°C	1 개월	75
		40°C	2 주	74
			1 개월	78
224061-4	충전 = 글로브 B (20°C, 15%RH), 패키징 = 글로브 B (20°C, 15%RH), 02 abs+dess = 있음	20°C	1 개월	79
		30°C	1 개월	76
		40°C	2 주	82
			1 개월	76
224061-5	충전 = 글로브 B (20°C, 0%RH), 패키징 = 글로브 B (20°C, 0%RH), 02 abs+dess = 없음	20°C	1 개월	79
		30°C	1 개월	79
		40°C	2 주	83
			1 개월	78
224061-6	충전 = 글로브 B (20°C, 0%RH), 패키징 = 글로브 B (20°C, 0%RH), 02 abs+dess = 없음	20°C	1 개월	80
		30°C	1 개월	81
		40°C	2 주	81
			1 개월	78

[0224]

실시예 17 - 산소 흡수재/질소 충전/패키징 조건(파마킬 KD-20) 하에 류신 및 SD-30계 제형의 비교

[0225]

화학적 안정성 실시예 4에 기재된 것과 유사한 평가가 65% SD-30, 18% DPPC 및 2% NaCl로 만들어진 제형 A 분말을 이용해서 수행되었다. 이 평가는 하기 2가지 조건에서 SD-30계 분말을 충전 및 패키징함으로써 수행되었다: (1) 15% RH에서 공기 하 및 (2) 0% RH에서 질소-페지된 글러브 박스(건조 질소 기체 이용). 샘플은 표 50에 나열된 공정 파라미터를 이용해서 12 g/ℓ에서 분무 조제되었다.

표 50

		값
파라미터	총 고체 농도(g/ℓ)	12
	유입구 온도(℃)	103
	유출구 온도(℃)	60
	건조 기체 속도(kg/시간)	128
	분무화 기체 유량(g/분)	22
	수성 유량(ml/분)	16
	유기물 유량(ml/분)	24
	2 차 건조 기체 유량(kg/시간)	0
	2 차 건조 기체 온도(℃)	0
분무화 노즐	제품 필터 폐지 기체 유량(scfh)	15
	에어 캡	67147
	유체 캡	2850

[0227]

[0228] 샘플을, 파마캡 KD-20 파우치를 갖는 및 갖지 않는 조건 하에 충전하고 패키징하였다. 표 51에 나타낸 바와 같이, 파마캡 KD-20 파우치로 패키징된 모든 샘플 및 건조 질소 하에 KD-20 파우치 없이 패키징된 샘플은 3개월에 걸쳐서 40℃에서 안정성 평가를 통해 일관되게 높은 FPF<5.6 및 순도 값을 유지하는 것으로 관찰되었다.

표 51

KD-20을 갖는 및 갖지 않는 다양한 충전 및 패키징 조건에서 제조된 SD-30 계 15% 출미트립탄에 대한 FPF<5.6 및 순도 데이터.

로트 번호	설명	조건	FPF<5. 6 (%)	순도 (%)	불순물(%)			
					N- 옥사 이드	Rel . A	RRT ~0.54 또는 ~0.48	기타
214096	벌크 분말	t=0	72	99.9 1	0.03	0.0 3	0	0.03
214096- 1	충전/패키징: 건조 실험실 + KD-20 (20°C, < 15% RH, 공기 하)	40°C	2 주	70	99.8 7	0.03	0.0 3	0.02
			1 개월	78	99.8 6	0.03	0.0 2	0.05
			3 개월	77	NT	NT	NT	NT
214096- 2	충전/패키징: 건조 실험실 + KD-20 무첨가 (20°C, < 15% RH, 공기 하)	40°C	2 주	57	99.6 8	0.13	0.1 1	0
			1 개월	66	99.3 5	0.27	0.2 2	0.02
			3 개월	66	NT	NT	NT	NT
214096- 3	충전/패키징: 글러브 박스 + KD-20(20°C, < 5% RH, N2 하)	40°C	2 주	46	99.8 4	0.03	0.0 2	0.03
			1 개월	78	99.8 4	0.03	0.0 3	0.06
			3 개월	77	NT	NT	NT	NT
214096- 4	충전/패키징: 글러브 박스 + KD-20 무첨가(20°C, < 5% RH, N2 하)	40°C	2 주	69	99.9	0.03	0.0 3	0
			1 개월	77	99.8 5	0.04	0.0 3	0.03
			3 개월	74	NT	NT	NT	NT

[0229]

[0230] 제형 A를 또한 표 50에 나타낸 파라미터를 이용해서 제조하고 SD-30계 제형에 대해서 기재된 것과 유사한 조건 하에서 충전시키고 패키징하였다. 표 52에 나타낸 바와 같이, 파마킵 KD-20 파우치로 패키징된 모든 샘플 및 건조 질소 하에 KD-20 파우치 없이 패키징된 샘플은 3개월에 걸쳐서 40°C에서 안정성 평가를 통해 일관되게 높은 순도 값을 유지하는 것으로 관찰되었다. KD-20 파우치로 패키징된 샘플은 또한 3개월에 걸쳐서 40°C에서의 평가를 통해 일관되게 높은 FPF<5.6 값을 유지하는 것으로 관찰되었다. 글러브 박스 내부에서 5% 미만의 RH에서 건조 질소 하에 KD-20 파우치 없이 패키징된 샘플은 40°C에서 3개월 후에 FPF<5.6 값의 약간의 하락을 나타낸다.

표 52

KD-20을 갖는 및 갖지 않는 다양한 충전 및 패키징 조건에서 제조된 제형 A에 대한 FPF<5.6 및 순도 데이터.

로트 번호	설명	조건	FPF <5.6 (%)	순도 (%)	불순물(%)			
					N-옥사이드	Rel. A	RRT ~0.54 또는 ~0.48	기타
214087	밸크 분말	t=0	74	99.92	0.03	0.03	0	0.03
214087-1	충전/패키징: 건조 실험실 + KD-20 (20°C, < 15% RH, 공기 하)	40°C	2 주	75	99.78	0.03	0.02	0.16 0.01
			1 개 월	76	99.54	0.03	0.02	0.36 0.04
			3 개 월	62	98.79	0.02	0.01	1.13 0.05
214087-2	충전/패키징: 건조 실험실 + KD-20 무첨가(20°C, < 15% RH, 공기 하)	40°C	2 주	79	99.43	0.27	0.18	0.03 0.09
			1 개 월	60	98.96	0.49	0.32	0.05 0.18
			3 개 월	56	96.95	1.46	0.91	0.12 0.56
214087-3	충전/패키징: 글러브 박스 + KD-20(20°C, < 5% RH, N2 하)	40°C	2 주	76	99.74	0.03	0.04	0.18 0.01
			1 개 월	75	99.52	0.02	0.02	0.39 0.05
			3 개 월	71	98.70	0.02	0.02	1.23 0.03
214087-4	충전/패키징: 글러브 박스 + KD-20 무첨가(20°C, < 5% RH, N2 하)	40°C	2 주	76	99.84	0.04	0.02	0.09 0.01
			1 개 월	78	99.67	0.04	0.03	0.21 0.04
			3 개 월	61	99.31	0.06	0.03	0.54 0.06

[0231]

유사한 세트의 실험이 파마킵 CD-2.15G 캐니스터형 산소 흡수제 및 데시케이터 콤보(desiccator combo)(미쓰비
스 가스 카가쿠 주식회사(Mitsubishi Gas Chemicals Company Inc.), 일본국 토쿄 소재)를 이용해서 졸미트립탄
제형으로 수행되었다. 표 53에 나타낸 바와 같이, 파마킵 CD-2.15G 캐니스터로 패키징된 모든 샘플 및 건조 질
소 하에 CD-2.15G 캐니스터 없이 패키징된 샘플은 3개월에 걸쳐서 40°C에서 안정성 평가를 통해 일관되게 높은
순도 값을 유지하는 것으로 관찰되었다. CD-2.15G 캐니스터로 패키징된 샘플은 또한 3개월에 걸쳐서 40°C에서
평가를 통해서 일관되게 높은 FPF<5.6 값을 유지하는 것으로 관찰되었다. 건조 질소 하에 CD-2.15G 캐니스터 없
이 패키징된 샘플은 40°C에서 3개월 후에 FPF<5.6 값의 약간의 하락을 보였다.

표 53

CD-2.15G를 갖는 및 갖지 않는 다양한 충전 및 패키징 조건에서 제조된 L-leu 계 15% 콜미트립탄에 대한 FPF<5.6 및 순도 데이터

로트 번호	설명	조건	FPF<5 .6 (%)	순도(%)	불순율(%)			
					N- 옥사 이드	Rel. A	RRT ~0.54 또는 ~0.48	기타
214104	별크 분말	t=0	76	99.86	0.04	0.06	0	0.04
214104-0	충전/패키징: 건조 실험실 + CD-2.15G (변형된 파우치) (20°C, < 15%, 공기 하)	40°C	2 주	72	99.68	0.04	0.05	0.16
			1 개월	71	99.42	0.06	0.05	0.37
			3 개월	67	NT	NT	NT	NT
214104-1	충전/패키징: 건조 실험실 + CD-2.15G(20°C, < 15% RH, 공기 하)	40°C	2 주	71	99.71	0.04	0.04	0.17
			1 개월	74	99.34	0.07	0.06	0.41
			3 개월	70	NT	NT	NT	NT
214104-2	충전/패키징: 건조 실험실 + CD-2.15G 무첨가(20°C, < 15% RH, 공기 하)	40°C	2 주	73	99.28	0.28	0.22	0.05
			1 개월	67	98.70	0.51	0.33	0.12
			3 개월	NT	NT	NT	NT	NT
214104-3	충전/패키징: 글러브 박스 + CD-2.15G(20°C, < 5% RH, N2 하)	40°C	2 주	72	99.62	0.05	0.05	0.2
			1 개월	76	99.39	0.05	0.04	0.43
			3 개월	72	NT	NT	NT	NT
214104-4	충전/패키징: 글러브 박스 + CD-2.15G 무첨가(20°C, < 5% RH, N2 하)	40°C	2 주	70	99.72	0.06	0.06	0.07
			1 개월	72	99.54	0.1	0.07	0.17
			3 개월	NT	NT	NT	NT	NT

[0233]

[0234] 실시예 18 - 충전 및 패키징 평가(GMP 대 PD)

이 연구는 하기 2가지 상이한 분무-건조 셋업을 이용해서 제조된 L-류신계 분말의 화학적 안정성, 에어로졸 안정성, 및 the 고체 상태 안정성에 대한 다양한 캡슐 충전 및 패키징 구성의 효과를 평가하기 위하여 수행하였다: (1) PD NIRO PSD-1 시스템 및 (2) GMP 자동화 PSD-1 시스템. 두 PD 별크 분말 로트 및 하나의 GMP 별크 분말 로트가 제조되었고, 이 안정성 평가를 위하여 사용되었다: (i) 수성 및 유기 공급 탱크 둘 다에 대해서 질소 퍼지로 제조된 PD 로트 번호 224156, (ii) 수성 및 유기 공급 탱크 둘 다에 대해서 질소 퍼지 없이 제조된 PD 로트 번호 224152, 및 (iii) 또한 수성 및 유기 공급 탱크 둘 다에 대해서 질소 퍼지 없이 제조된 GMP 로트 B-2019-0003. 3개의 로트 모두가 표 50에 열거된 공정 파라미터를 이용해서 12 g/ℓ에서 분무 건조되었다. 3 가지 분말 모두를 투명한 크기 2 흡입 등급 HPMC 캡슐(퀄리캡스(Qualicaps) 콤비-V-I)에 충전하고, 알루미늄 파우치에 패키징하고, 안정성에 대해서 평가하였다. 상이한 유형의 파마캡 흡수재는 산소 및 수분 흡수성인 KD-20 캐니스터형, 산소 및 수분 흡수성인 CD-2.15G 캐니스터형, 및 오로지 산소 흡수성인 CH-1G(미츠비스 가스 카가쿠 주식회사, 일본국 토쿄 소재)를 포함한다. 표 54는 제조 환경 상세와 함께 이를 시행의 공급 탱크 질소 퍼지 상태를 요약한다.

표 54

L-leu 계 분말의 분무 건조, 충전 및 패키징 구성

로트 번호	분말 충전 구역	제조 구역 환경	질소 헤드스페이스		충전 셋업
			공급 탱크	캡슐 충전	
224152	PD 룸 (고체 상태 실험실)	20°C, <15% RH	N	N	손으로 충전
				Y	손으로 충전
224156			Y	N	손으로 충전
				Y	손으로 충전
B-2019-0003	GMP 슈트 (Rm 2123)	20°C, <15% RH	N	N	손으로 충전
				Y	손으로 충전

[0236]

표 55는 이들 로트에 대한 FPF<5.6, gPSD 및 순도 측정치를 상세히 나타낸다. 모든 로트는 시간 경과에 걸쳐서 비교적 안정적인 일관되게 높은 FPF를 나타내었다. GMP 분무-건조셋업 하에 제조된 로트는 또한 이 연구의 3개월 과정에 걸쳐서 우수한 화학적 안정성을 나타내었다.

표 55

L-leu 계 분말의 분무 건조, 충전 및 패키징 구성에 대한 에어로졸 및 순도 데이터.

밸크 분말	패키징 장비	N2 헤드스페이스			충전 셋업	밸크 분말 조제	로트 번호	조건		FPF<5.6 (%)	순도(%)
		공급	충전	패키징				t=0	NT		
224152 (Zolmi + Leu)	PD 룸 (고체 상태 실험실)	N	N	손	CD-2.15G	224152-1	40°C	1 개월	69	NT	99.67
								3 개월	64	NT	
					CH-1G	224152-2	40°C	1 개월	59	NT	
								3 개월	57	NT	
					n.d.	224152-3	40°C	1 개월	60	NT	
		Y	Y	손				3 개월	54	NT	
				Al 파우치	224152-4	40°C	1 개월	58	NT		
							3 개월	56	NT		
				n.d.	224152-5	40°C	1 개월	63	NT		
							3 개월	57	NT		
224156 (Zolmi + Leu)	PD 룸 (고체 상태 실험실)	밸크 분말						t=0	76	99.72	
		N	N	손	CD-2.15G	224156-1	40°C	1 개월	71	NT	
								3 개월	71	NT	
		CH-1G	224156-2	손	Al 파우치	n.d.	40°C	1 개월	63	NT	
								3 개월	63	NT	

[0238]

							2		3 개월	58	NT	
							n. d.	224156-3	40°C	1 개월	62	98.2
										3 개월	59	NT
							n. d.	224156-4	40°C	1 개월	63	98.52
										3 개월	59	NT
							n. d.	224156-5	40°C	1 개월	67	98.74
										3 개월	65	NT
B-2019-0003 (Zolmi + Leu)	벌크 분말								t=0	66	99.75	
	PD 룸 (고체 상태 실험실)	N					CD-2.15G	B-2019-0003-1	40°C	1 개월	64	NT
										3 개월	68	NT
	CH-1G						25°C	B-2019-0003-2	3 개월	NT	99.91	
							40°C		1 개월	61	99.75	
									3 개월	54	99.73	
	n. d.						40°C	B-2019-0003-3	1 개월	57	98.35	
									3 개월	56	96.83	
							40°C	B-2019-0003-6	1 개월	58	98.71	
	Y	Y	Y	Y	Y	Al 파우치	n. d.	B-2019-0003-6	40°C	3 개월	NT	NT
										66	99.72	
						파우치		0003-9		3 개월	64	99.42

[0239]

실시예 19 - 충전된 캡슐 조건 조절의 평가

[0241]

패키징된 캡슐 내 졸미트립탄의 산화를 위한 잠재성을 저감시키는 다른 잠재적인 용액으로서, 이 연구는 통상의 텁블링 건조 장치를 이용해서 공기 환경 중에서 충전된 충전후 조건조절된 캡슐의 효과를 평가하기 위하여 수행되었다. 이 평가를 위하여 이용된 텁블링 장치는 도 6에 도시되어 있다.

[0242]

이 셋업의 2가지 변동을 조사하였다: (1) 조건조절 가스로서 건조 질소의 이용 및 (2) 가습된 질소. 텁블링은 목표 온도/RH 조건에서 유지된 글러브 박스에서 수행되었다. 두 변동은 이하의 하위 부문에 기재되어 있다. 표 56은 사례 (1)에 대해서 얻어진 FPF, gPSD 및 순도 측정치를 상세히 나타낸다. 이 연구의 과정에 걸친 화학적 순도는 높게 유지되었고, 이것은 충전된 캡슐의 산화적 분해에 대한 잠재성을 저감시키기 위하여 충전후 조건조절의 사용을 위한 양호한 잠재성을 나타낸다.

표 56

건조 N2를 이용한 충전된 캡슐 텁블링 실험에 대한 에어로졸 및 순도 데이터

로트 번호	설명	조건	순도(%)	불순물 (%)		
				N-옥사이드	Rel. A	기타
B-2019-0003	벌크 분말	t=0	99.75	0.08	0.06	0.11
224199-1	텅블링 전	t=0	99.87	0.05	0.04	0.04
224199-2	4 시간 동안 텁블링 후 충전된 캡슐	40°C 1 개월	99.88	0.04	0.04	0.04
			99.60	0.08	0.05	0.27

[0243]

[0244]

표 57은 사례 (2)에 대한 FPF<5.6, gPSD 및 순도 측정치를 상세히 나타낸다. 화학적 순도는 또한 이 셋업에 대해서 높게 유지되었고, 가습된 질소의 사용은 캡슐이 패키징 능력을 제한할 수 있는 정전하로 될 가능성을 저감시킨다.

표 57

가습화된 N₂를 이용한 충전된 캡슐 텁블링 실험에 대한 에어로졸 및 순도 데이터.

로트 번호	설명	조건		FPF<5.6 (%)	순도(%)	불순물 (%)		
		4시간 동안 가습화된 N ₂ 를 이용한 텁블링	t=0			N-옥사이드	Rel. A	기타
224152-Tum	4시간 동안 가습화된 N ₂ 를 이용한 텁블링	40°C	2주	68	99.75	0.08	0.14	0.03
			1개월	NT	99.5	0.14	0.12	0.24
				NT	99.44	0.3	0.1	0.16

[0245]

실시예 20 - L-류신 분획 저감과 DPPC 분획 증가의 평가

[0247]

이 연구는 PD 자동화 PSD-1 시스템을 이용해서 제조된 L-류신계 분말의 화학적 안정성, 에어로졸 안정성, 및 고체 상태 안정성에 대한 다양한 DPPC:L-류신 비의 효과를 평가하기 위하여 수행되었다. 이 평가의 목적을 위하여 3가지 시행을 수행하였고, 하기 3가지 DPPC:L-leu 비가 평가되었다: (1) 65:18, (2) 45:38, 및 (3) 25:58. 3개의 로트 모두가 12 g / ℥에서 분무 건조되었고, 이를 로트를 제조하기 위하여 사용된 공정 파라미터는 표 50에 요약된 것과 동일하였다. 3가지 분말 모두를 투명한 크기 2 흡입 등급 HPMC 캡슐(콜리캡스 콜리-V-I)에 충전하고, 알루미늄 파우치에 패키징하고, 안정성에 대해서 평가하였다. 표 58은 FPF, gPSD 및 순도 측정치를 상세히 나타내고, 표 559는 이 안정성 연구의 과정에 걸쳐서 고체 상태 특성의 측정치를 상세히 나타낸다. DPPC 장입의 증가는 얻어지는 분말의 FPF<5.6에 대한 부정적인 효과를 지니는 것으로 나타났고, 이는 또한 15%의 콜미트립탄을 함유하는 제형 내 65:18 류신:DPPC 비의 최적 특성을 나타낸다.

표 58

증가된 DPPC 분획 SD 시행에 대한 에어로졸 및 순도 데이터.

로트 번호	설명	조건		gPSD (um)	FPF<5.6 (%)	순도(%)	불순물 (%)		
		t=0	25°C				N-옥사이드	Rel. A	기타
224182	65:18 Leu:DPPC	4.3	75	99.91	0.03	0.03	0.03		
		NT	73	NT	NT	NT	NT	NT	
		4.9	59	NT	NT	NT	NT	NT	
224183	45:38 Leu:-DPPC	4	71	99.86	0.04	0.04	0.06		
		NT	65	NT	NT	NT	NT	NT	
		5.3	50	NT	NT	NT	NT	NT	
224184	25:58 Leu:DPPC	5.2	49	99.86	0.05	0.03	0.06		
		NT	56	NT	NT	NT	NT	NT	
		7.7	38	NT	NT	NT	NT	NT	

[0248]

표 59

증가된 DPPC 분획 SD 시행에 대한 고체 상태 데이터

로트 번호	설명	조건		고체 상태					
				XRPD	TGA-120 (%)	저 T 1 (°C)	저 T 2 (°C)	재결정화 초기 (°C)	재결정화 ΔH (J/g)
22418 2	65:18 Leu:DPPC	t=0		PC-T2	0.11	43.9	58.7, 69	120.1	13.30
		40°C	1 개 월	NT	0.22	41.0	59.2, 69.6	130.3	10.4
22418 3	45:38 Leu:DPPC	t=0		NT	0.15	35.3	59.4, 69.6	119.5	9.98
		40°C	1 개 월	NT	0.51	38.5	59.4, 69.8	115.6	11.8
22418 4	25:58 Leu:DPPC	t=0		NT	0.75	36.6	59, 70.1	114.7	7.56
		40°C	1 개 월	NT	1.09	39.5	59.8, 70.1	117.7	8.3

[0249]

[0250]

실시예 21 - 졸미트립탄 제형의 안정성 및 약동학을 조사하는 임상 연구

[0251]

건강한 성인 대상체에서의 제형 A(건조 고체의 중량으로 15% 졸미트립탄, 65% L-류신, 18% DPPC, 2% NaCl)(NCT02609945)의 단일 상승적 용량의 개방-표지 안전성 및 약동학(PK) 연구. 제형 A는 0.825mg 졸미트립탄(폐에 0.6mg의 졸미트립탄을 전달하는 것으로 추정됨) 및 3.0mg 졸미트립탄(폐에 2.4mg의 졸미트립탄을 전달하는 것으로 추정됨)의 캡슐에 제공되었다. 투여된 용량 수준은 용량 수준(DL) 1=0.6mg; DL 2=1.2mg; DL 3=2.4mg, 및 DL 4=4.8mg 졸미트립탄(추정된 폐-전달 용량)이었다. 조믹(상표명) 정제 5mg 및 조믹(상표명) 비강 분무 5mg을 비교의 목적으로 참조 약물로서 투여하였다. 선별 방문(방문 1) 후에, 적격 기준을 충족시킨 대상체는 연구에 등록시키고, 최대 20일까지 체류하는 동안 2개의 연구 단위 중 1개에 대해서 허용을 위하여 편성하였다(방문 2). 이 연구를 완료하는 모든 대상체는, 참조 치료로 시작해서, 단일 용량 치료에 의한 6회 투약 기간을 받았다. 참조 치료를 사이에 적어도 1일의 약효세척을 그리고 각 흡입 용량 사이에 적어도 2일의 약효세척을 시행하였다.

[0252]

대상체에게는 안전성 데이터 및 일련의 평가의 더 양호한 관리의 검토를 위한 시간을 허용하도록 지그재그 패턴으로 투약되었다. 각 단위에서, 남성(제1군)이 여성(제2군) 전에 투약되었다. 치료의 수준은 다음과 같았다(또한 표 60의 투약 스케줄 참조):

[0253]

기간 1 및 2, 참조 약물: 대상체는 기간 1에 조믹(상표명) 경구 정제를, 기간 2에 조믹(상표명) 비강 분무를 받았다. 제1군 및 제2군은 1시간 떨어져서 투약되었다.

[0254]

기간 3 내지 6, 제형 A: 기간 3에서 DL 1로 시작해서, 남성 대상체의 선두 그룹인 제1군은 먼저 투약되었고, 이 군으로부터의 안전성 데이터는, 심폐 안전성에 초점을 맞추어서, 대상체의 밸런스를 노출시키기 전에 제한된 수의 대상체에서 용량이 시험되도록 오후에 검토되었으며, 제2군은 다음날에 마찬가지 방식으로 투약되었다. 그 다음 용량 수준으로 전행하기 전에, 모든 대상체로부터 24시간 데이터의 안전성 검토를 행하였다.

[0255]

후속의 흡입 용량 수준(DL 2, 3 및 4)이 용량 확대를 허용하기에 적합하다라는 안전성 및 내약성 데이터의 관찰 후에 상승 수준으로 투여하였다. 각 기간에, 대상체는 선두 대상체(제1군)의 동일 수준의 투약을 따랐고, 오후에 안전성 검토를 받았으며, 이어서, 그 다음날 나머지 대상체(제2군)의 투약을 행하였다. 대상체는 기간 6에서 24시간 시점에서의 평가가 모두 완료된 후에 병원으로부터 퇴원하였다. 연구 직원은 대상체의 건강 상태를 평가하기 위하여 퇴원 후 대략 1주일에 전화로 대상체와 접촉하였으며, 이 연구에 대상체의 참여 완료를 표시하였다. 원래 제1군에 11명의 대상체, 제2군에 10명의 대상체가 있었다. 제1군으로부터의 2명의 대상체는 경구 치료 후(흡입 투약 전)에 중단되었고; 제1군 대상체의 나머지는 모두 제형 A 및 참조 투약 수준을 완료하

였다. 제2군으로부터의 2명의 대상체가 연구를 완료하지 못하였는데, 1명의 대상체는 1.2mg 제형 A 투약 수준 후에 중퇴하였고, 1명은 2.4mg 제형 A 투약 수준 후에 중퇴하였으며, 둘 다 개인적인 비치료 관련 이유에 의하였다.

표 60

투약 스케줄

참조 약물				상승적 수준의 흡입용량					
투약 기간 1 경구		투약 기간 2 비강		투약 기간 3 제형 A DL1			투약 기간 4 제형 A DL2		
제 1 일	제 2 일	제 3 일	제 4 일	제 5 일	제 6 일	제 7 일	제 8 일	제 9 일	제 10 일
제 1 및 제 2 군		제 1 및 제 2 군		제 1 군	제 2 군	안전성 검토	제 1 군	제 2 군	안전성 검토

상승적 수준의 흡입용량 (계속)				
투약 기간 5 제형 A DL3			투약 기간 6 제형 A DL4	
제 11 일	제 12 일	제 13 일	제 14 일	제 15 일
제 1 군 1	제 12 군	안전성 검토	제 1 군 1	제 12 군

[0256]

[0257] 각 투약 기간에, 총 19개의 혈액 샘플이 약동학적 평가를 위하여 모든 대상체로부터 수집되었다. 샘플은 용량 투여 전 15분 이내에 그리고 용량 후 24시간 기간에 걸쳐 18개의 연속 시점에서 수집하였다. 각 샘플에 대해서 최소 3mL로, PK 평가를 위하여 이 연구에서 뽑아낸 총 혈액은 대략 340mL였다.

[0258]

안전성에 대해서, 연구 직원은 맥박산소측정, 흡입 투약 동안 폐 기능, 및 연속 시점에서 통상의 활력 징후를 측정하였다. 연속 심장 모니터링은 투약 전 1시간에 시작하였고, 각 투약 기간에 투약후 6시간 동안 수행되었으며, 대상체는 부작용에 대해서 연구를 통해서 주의해서 모니터링되었다. 기간 3 내지 6에서, 대상체에게는, 투약후 안전성의 평가를 위하여 적절한 시간을 허용하도록 흡입 용량을 받은 각 대상체 간에 적어도 1시간 간격을 두고, 한번에 1회 투약되었다. 안전성 검토는 임상적 및 생리적 안정성 모니터링을 최대화하고 그리고 모든 대상체를 조사하고 단위로부터의 진행 및 방출 전에 데이터를 검토하기에 충분한 시간을 제공하기 위하여 제1군과 제2군 사이에 그리고 각 상승 용량 수준 사이에 수행하였다.

[0259]

약동학적 결과

[0260]

제형 A 및 참조 (경구 및 비강) 투약군의 각각에 대한 약동학적 결과는 도 7a 내지 도 7f에 도시되어 있다. 이들 그래프로부터 알 수 있는 바와 같이, 제형 A의 투여 결과, 전신 순환으로 콜미트립탄의 신속하고 높은 흡수를 초래하였고, 0.6mg의 제형 A 투약은 훨씬 더 짧은 t_{max} 를 지니는 5mg의 경구 및 비강 용량에 대해서 견줄만한 C_{max} 를 초래하였다. 더 높은 용량의 제형 A는 C_{max} 의 용량-비례적 증가를 가진 이 거동을 반영하였다. 관련된 약동학 파라미터는 표 61에 요약되어 있다(모든 데이터는 중앙값 데이터로서 제시되는 t_{max} 이외에는 평균 데이터로서 표현된다).

표 61

약동학적 데이터

		C_{max} (CV)	t_{max} (중앙값)	$t_{1/2}$	AUC_{0-4h}	AUC_{0-12h}	AUC_{0-24h}
		(ng/ml)	(h)	(h)	(ng · h/ml)	(ng · h/ml)	(ng · h/ml)
졸미트립 탄	경구	8.7 (48.1)	1.50	6.69 (29.5)	20.2 (45.6)	38.5 (38.4)	49.0 (38.4)
	비강	8.1 (34.0)	3.00	6.04 (18.3)	21.2 (36.8)	43.6 (36.1)	50.8 (37.6)
	0.6	6.0 (35.7)	0.167	5.01 (48.5)	9.26 (26.6)	13.5 (27.2)	14.7 (29.9)
	1.2	11.8 (34.9)	0.167	4.77 (26.9)	17.3 (28.1)	25.2 (26.8)	27.3 (27.2)
	2.4	17.8 (33.1)	0.167	4.83 (16.2)	28.4 (27.6)	43.1 (26.2)	47.1 (26.7)
	4.8	35.0 (36.6)	0.167	4.64 (10.2)	53.1 (29.1)	83.1 (27.3)	91.0 (27.5)
N-데스- 메틸 졸미트립 탄	경구	4.04 (35.6)	3.00	6.55 (26.2)	10.6 (41.1)	21.0 (26.9)	24.4 (23.6)
	비강	3.89 (33.4)	3.00	6.53 (15.5)	8.93 (46.9)	21.0 (33.0)	24.9 (31.1)
	0.6	0.66 (29.6)	2.00	6.99 (41.0)	2.06 (27.4)	3.88 (23.8)	4.71 (25.7)
	1.2	1.16 (31.7)	3.00	6.42 (21.5)	3.63 (30.3)	6.86 (23.2)	8.00 (21.4)
	2.4	2.08 (32.4)	3.00	6.01 (16.6)	6.14 (28.8)	12.3 (21.5)	14.2 (20.4)
	4.8	3.85 (30.7)	3.00	5.50 (12.3)	11.4 (32.4)	24.0 (22.3)	28.0 (20.3)
졸미트립 탄 N- 옥사이드	경구	2.83 (22.9)	3.00	5.96 (39.4)	7.33 (26.1)	14.7 (21.5)	16.8 (21.3)
	비강	2.71 (32.4)	3.00	4.92 (17.8)	6.10 (42.4)	14.8 (35.8)	17.2 (36.9)
	0.6	0.45 (28.5)	2.07	3.27 (39.2)	1.44 (31.2)	2.58 (32.1)	2.82 (32.1)
	1.2	0.83 (31.1)	3.00	3.56 (32.3)	2.66 (31.0)	4.91 (27.2)	5.38 (27.4)
	2.4	1.49 (35.2)	3.00	3.94 (24.9)	4.46 (30.2)	8.78 (28.8)	9.80 (29.6)
	4.8	2.69 (29.3)	3.00	4.25 (12.1)	8.20 (31.9)	16.8 (28.1)	18.9 (27.3)

[0261]

표 58로부터 알 수 있는 바와 같이, 제형 A를 통한 졸미트립탄의 투여는 5mg 경구 및 비강 참조 용량에 비해서 상당히 상승된 C_{max} 및 저감된 t_{max} 를 초래하였다. 처음 4시간에 걸친 AUC 값은 또한 참조 제품에 비해서 제형 A의 2.4 및 4.8mg의 용량에 대해서 더 컸고, 2.4mg 제형 A 용량에 대해서 처음 12 및 24시간에 걸친 AUC 값은 참조 제품의 5mg 용량과 견줄만하였다. 부가적으로, s.c. 또는 i.v. 주사에 견줄만한 전신 순환으로의 흡수의 신속성에도 불구하고, 표 58로부터의 데이터는 제형 A의 흡입을 통한 졸미트립탄의 pK에 대한 반감기가 경구 및 비강 형태에 대해서 보였던 것보다 단지 다소 적은 것을 나타낸다(흡입에 대한 대략 5시간 대 비강에 대한 6시간 그리고 경구에 대한 7시간). 이것은 s.c. 졸미트립탄 또는 수마트립탄의 보고된 반감기와 견줄만하며, 이것은 전형적으로 2시간의 수순에 대한 것이다. 이것은 제형 A가 신속한 개시 및 s.c.와 견줄만한 전신 흡수를 가진 이중 이점을 갖지만 경구와 근접한 효과의 지속 기간을 갖는 것을 나타낼 수 있다.

[0263]

제형 A의 흡입에 의한 졸미트립탄의 투여는 또한 놀랍게도 경구 또는 비강 투여에 비해서 훨씬 적게 가변적인 것으로 보이고, C_{max} 및 AUC와 같은 파라미터의 변동(%CV로 표시됨)은 대략 30%(전형적으로 트립탄의 s.c. 또는 i.v. 주사 후에 나타나는 것과 유사함) 대 경구 전달에 대해서 50%에 접근한다(제형 A에 대한 t_{max} 에 대한 CV 값은 제형 A에 대한 t_{max} 에 대해서 얻어진 놀랍게도 작은 값으로 인해 비교적 높다). 제형 A의 흡입 대 졸미트립탄 함유 정제의 경구 전달에 관하여, 폐 경로는 유리하게는 경구 투여로부터 대상체내 및 대상체간 높은 변동 정도를 초래할 수 있는 수개의 현상을 회피한다. 이것은 경구 약물 투여의 변동성을 증가시키도록 작용할 수 있는 기타 인자, 예컨대, 위 운동 및 위 배출의 변동, 급식 대 절식 상태에서의 투여 등 이외에도 초회 통과 대사의 회피를 포함한다. 따라서, 신속한 흡수와 조합된 전신 순환으로 흡수 및 이송의 저감된 변동 정도는 상당한 이점을 가진 제형 A 대 조믹(상표명) 경구 정제를 제공한다. 폐 흡입을 통하여 투여된 제형 A의 유사한 이점은 또한 비강 전달에 관하여 존재할 공산이 있고, 이것은 또한 가변적인 것으로 알려져 있고, 때로는 초기 속도 대 경구 투여에 관하여 어떠한 이점도 갖지 않는 것으로 보인다.

[0264]

제형 A의 투여를 통한 전신 순환으로의 졸미트립탄의 전달의 신속성 및 완결성은 또한 표 59에 요약된 바와 같이 몇 가지 추가의 약동학적 척도를 통해서 입증될 수 있다. 표 62에 나타낸 바와 같이, 제형 A에 대한 용량-정규화된(DN) C_{max} 는 경구 및 비강 제형에 대해서 보이던 것보다 대략 4 내지 6배 컸다. 제형 A의 용량의 각각에 걸쳐서 24시간 샘플링 기간에 걸친 AUC에 비해서 처음 시간에 걸쳐서 보이던 AUC 퍼센트는 경구 또는 비강 전달에 대해서 대략 6 내지 7%인 것에 비해서 대략 25%였고, 마찬가지 경향은 처음 2시간 투약에 걸친 AUC에 관하여 명백하였다. 이것은 제형 A를 통한 졸미트립탄의 전달이 경구 또는 비강 전달에 비해서 제형 A에 의한 폐 전달

을 통해서 전신 순환으로 콜미트립탄의 훨씬 더 신속한 진입을 초래하는 것을 나타낸다. 마지막으로, 제형 A에 대한 24시간에 걸친 용량-정규화된 AUC는 참조 제품의 것보다 대략 2배였고, 이것은 콜미트립탄의 경구 또는 비강 전달에 비해서 제형 A의 흡입을 통한 콜미트립탄의 생체이용률의 대략 2배의 증가를 나타낸다. 콜미트립탄의 경구 생체이용률에 대해서 40%의 보고된 값을 고려하면, 이를 결과는 제형 A로부터의 투여를 통해서 콜미트립탄에 대해서 거의 100%의 생체이용률을 나타내며, 이것은 또한 본 명세서에 개시된 본 발명의 전달 효율을 나타낸다.

표 62

	DN-C _{max} (ng/ml/mg)	AUC(0- 1 시간)/AUC(0- 24 시간)	AUC(0- 2 시간)/AUC(0- 24 시간)	DN-AUC (0-24 시간) (ng · 시간/ml)
경구(5 mg)	1.74	6.9%	19.9%	9.81
비강(5 mg)	1.62	5.6%	15.5%	10.2
제형 A 0.6 mg	9.93	25.4%	41.2%	24.5
제형 A 1.2 mg	9.83	26.0%	41.0%	22.8
제형 A 2.4 mg	7.41	23.6%	37.8%	19.6
제형 A 4.8 mg	7.29	23.2%	36.4%	19.0

[0265]

본 명세서에 개시된 본 발명의 추가의 신규하고 놀라운 결과는 콜미트립탄의 활성 대사산물(N-데스메틸 콜미트립탄) 및 주된 비활성 형태(콜미트립탄 N-옥사이드) 둘 다에 대해서 콜미트립탄의 대사에서 나타나는 차이이다. 도 6 및 표 58로부터 알 수 있는 바와 같이, 콜미트립탄의 활성 및 비활성 대사산물 형태로의 전환은, 아마도 흡입을 통한 초기 통과 대사의 회피에 부분적으로 기인해서, 경구 및 비강 참조 산물의 투여 시 나타나는 것보다 제형 A의 투여 시 훨씬 더 느린 속도로 일어난다. 이것은 잠재적으로 콜미트립탄의 통상의 경구 및 비강 투약 형태에 대해서 본 발명의 효능 및 부작용 프로파일의 최적화를 허용한다. 또한 주된 활성 대사산물인 N-데스메틸 콜미트립탄의 반감기가 제형 A 및 참조 제품(대략 6시간)에 대해서 견줄만하다는 것에 언급에 흥미가 있다. 따라서 제형 A는 잠재적으로 연장된 작용 지속기간뿐만 아니라 신속한 개시의 조합된 이점을 지닐 수 있으므로, 트립탄의 주사 가능성(신속한 개시) 및 경구 전달(더욱 연장된 작용 지속기간)의 최상의 특징을 조합하고 있다.

[0267]

마지막으로, 또한 제형 A를 통한 콜미트립탄의 폐 전달이 내약성 및 환자 수락 대 비강 전달에 관하여 상당한 이점을 가질 수 있다는 것은 놀랍고도 유리하다. 콜미트립탄 및 기타 트립탄, 예컨대 수마트립탄의 비강 전달은 환자에 의해 보고된 바와 같은 나쁜 맛과 연관된 것으로 알려져 있고, 이 나쁜 맛은 비강 후 점적 등과 같은 그러한 현상으로 인해 비강 투여 후에 수분 또는 수시간 동안 오래 남는다. 본 발명의 시험에서의 대상체는 제형 A의 흡입으로부터 기인되는 나쁜 맛의 어떠한 지표도 제공하지 않았다. 본 명세서에 개시된 콜미트립탄 제형에 대해서 보여지는 높은 FPF는 구인두강 내 매우 적은 용량 퇴적물을 나타내며, 이 용량의 대부분은 효과적으로 폐에 도달한다. 이것은, 잠재적으로, 제형 A가 비강 내에 침착될 것을 예상되지 않으므로, 오래 남는 나쁜 맛에 대한 저감된 잠재성에 부가해서 제형 A의 투여 시 나쁜 맛의 발생에 대한 크게 저감된 잠재성으로 해석된다.

[0268]

따라서, 본 명세서에 개시된 본 발명을 통한 흡입에 의한 콜미트립탄의 투여는 경구 또는 비강 경로를 통한 콜미트립탄의 전달에 비해서 몇 가지 유의한 이점을 지닌다. 첫 번째로, 제형 A의 투여는 s.c. 또는 i.v. 투여를 통한 콜미트립탄의 투여를 모방하는 것으로 보이는 전신 순환으로 콜미트립탄의 높고 신속한 흡수를 유발한다. 이 신속한 전달은 경구 또는 비강 경로를 통한 콜미트립탄의 투여에 비해서 편두통 증상의 빠른 완화를 허용하는 잠재성을 갖는다. 또한, 제형 A는 또한 흡수의 신속성이 경구 또는 비강 전달에 비해서 제형 A의 작용의 지속 기간과 상충하지 않을 것이고, 콜미트립탄 및 이의 주된 활성 대사산물 둘 다의 반감기가 경구 및 비강 전달에서 보여지는 것과 견줄만하다는 것을 나타내는 약동학적 프로파일을 갖는 것으로 보인다. 이와 같이 해서 제형 A는 신속하면서도 확고한 편두통 증상의 완화를 제공하는 놀라운 유리한 잠재성을 갖는다.

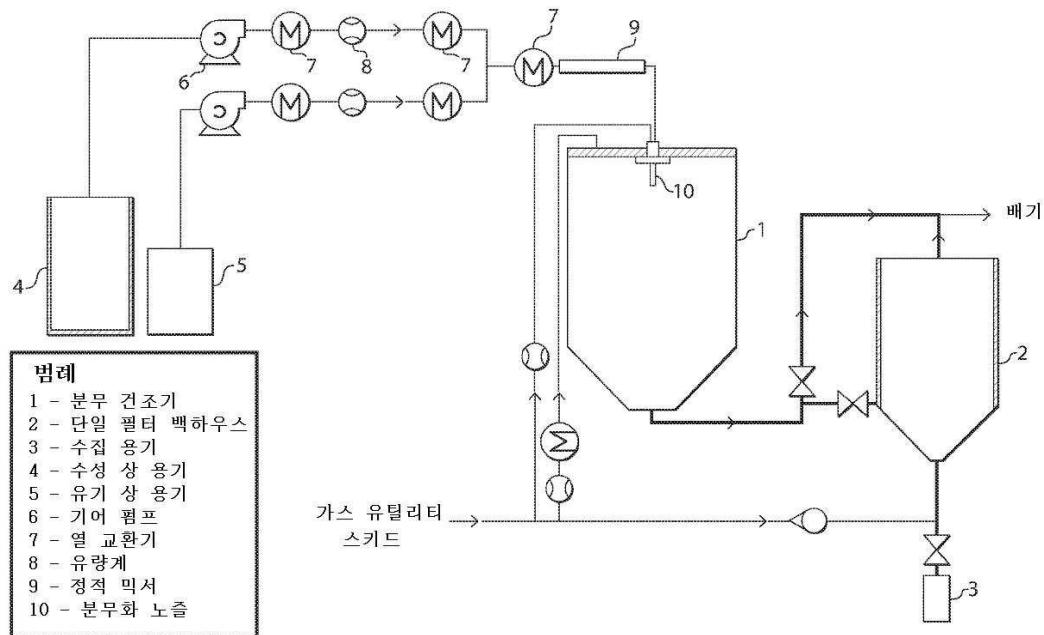
[0269]

본 발명은 이의 바람직한 실시형태를 참조하여 특별히 도시되고 기재되었지만, 형태 및 상세의 각종 변화가 첨부된 청구범위에 의해 포괄되는 본 발명의 범위로부터 벗어나는 일 없이 본 발명 이내에서 이루어질 수 있음이

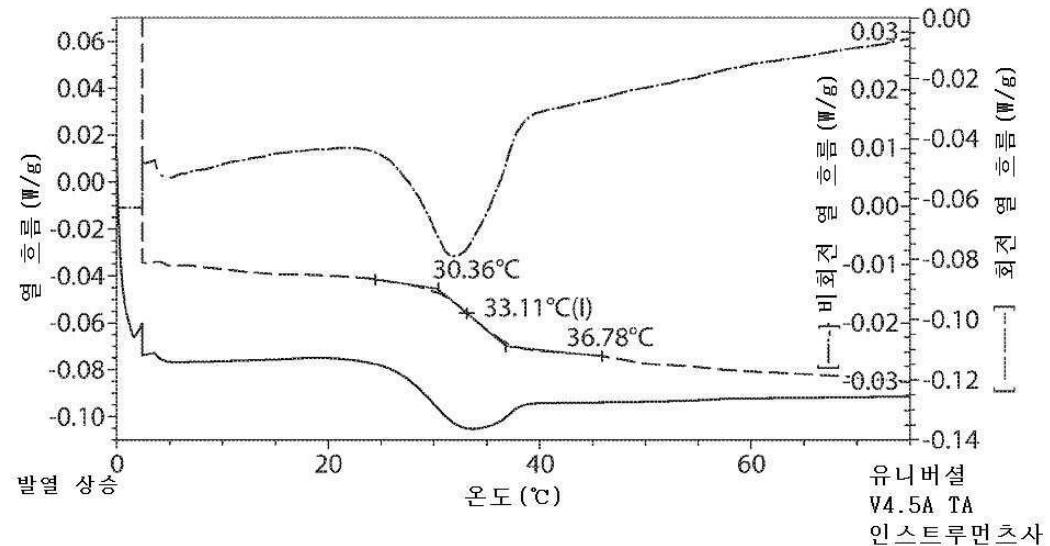
당업자에 의해 이해될 것이다. 본 명세서에 기재된 실시형태가 상호 배제되지 않고 각종 실시형태로부터의 특징이 본 발명에 따라 전부 또는 일부 조합될 수 있는 것이 또한 이해되어야 한다.

도면

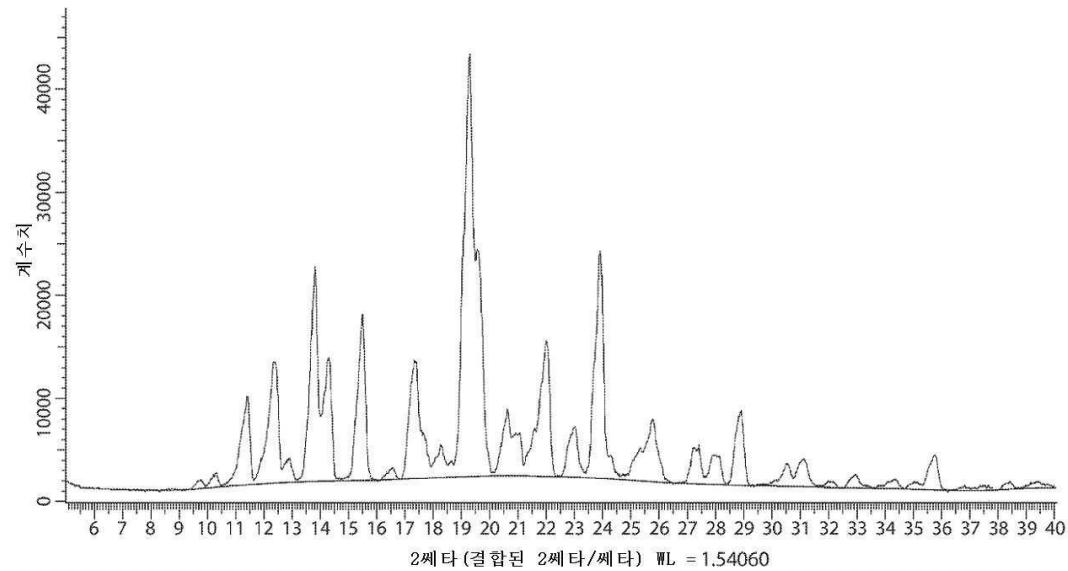
도면1



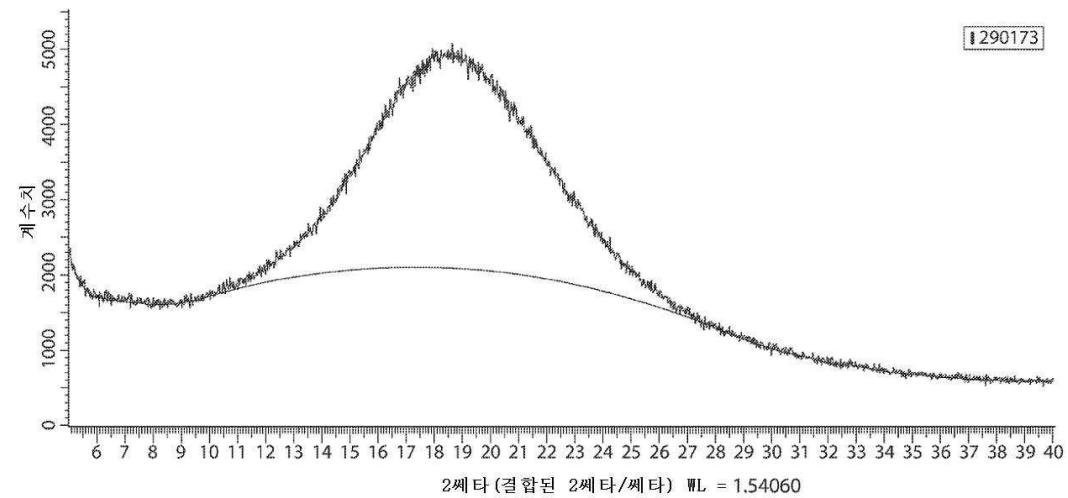
도면2



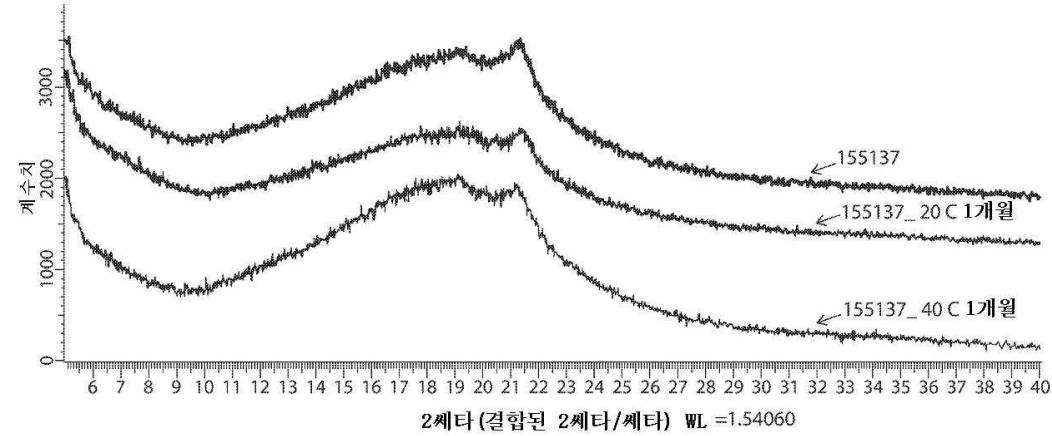
도면3a



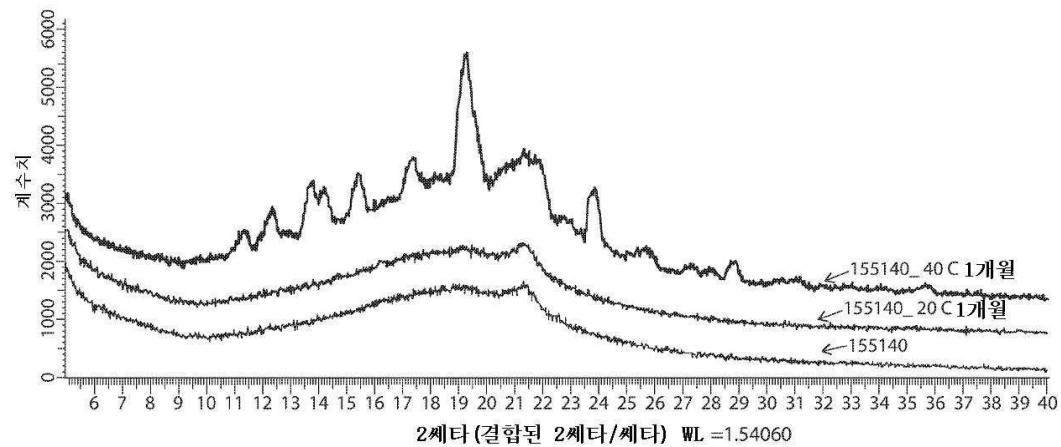
도면3b



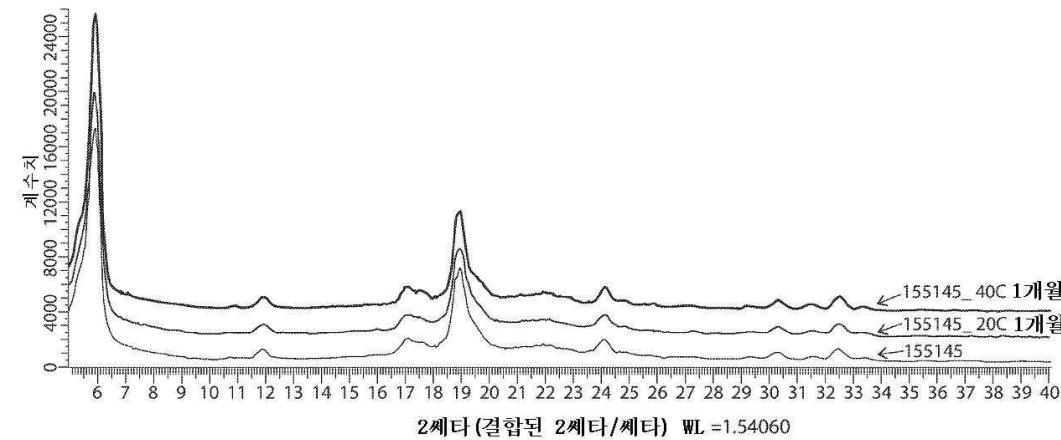
도면4a



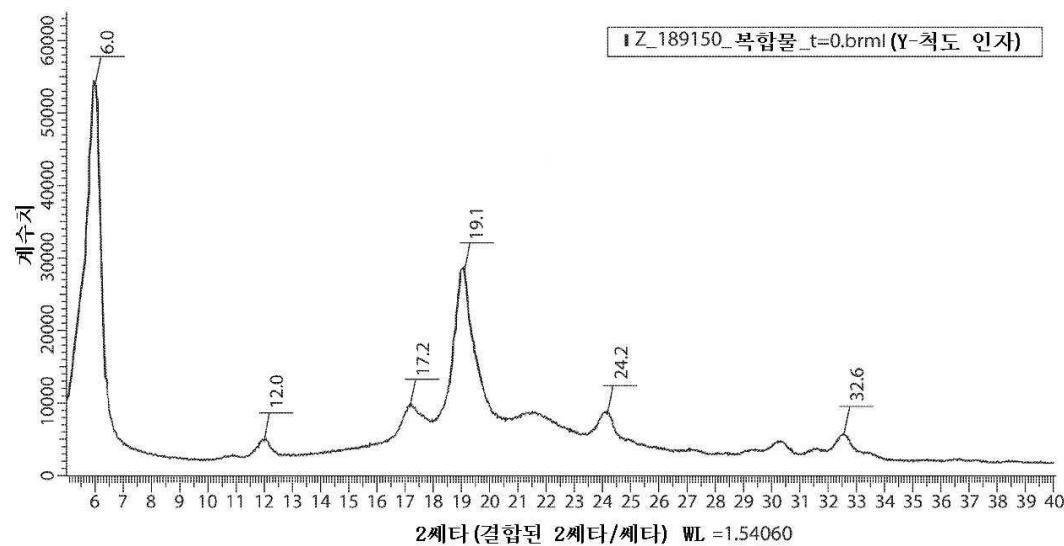
도면4b



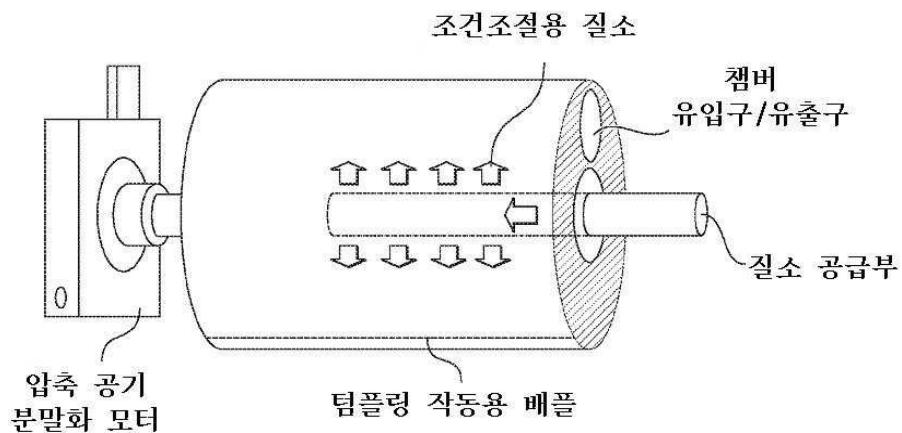
도면4c



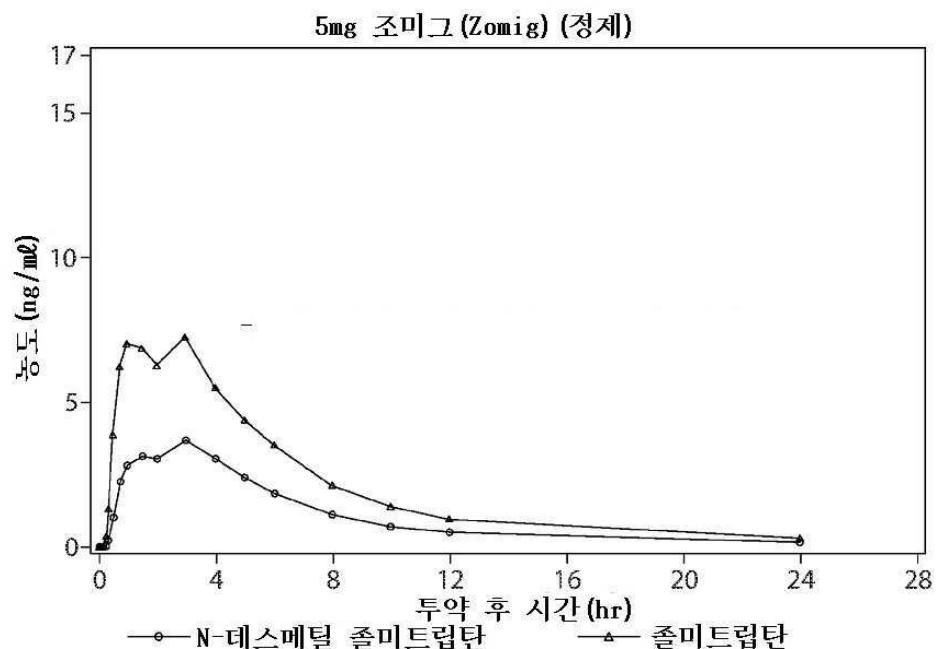
도면5



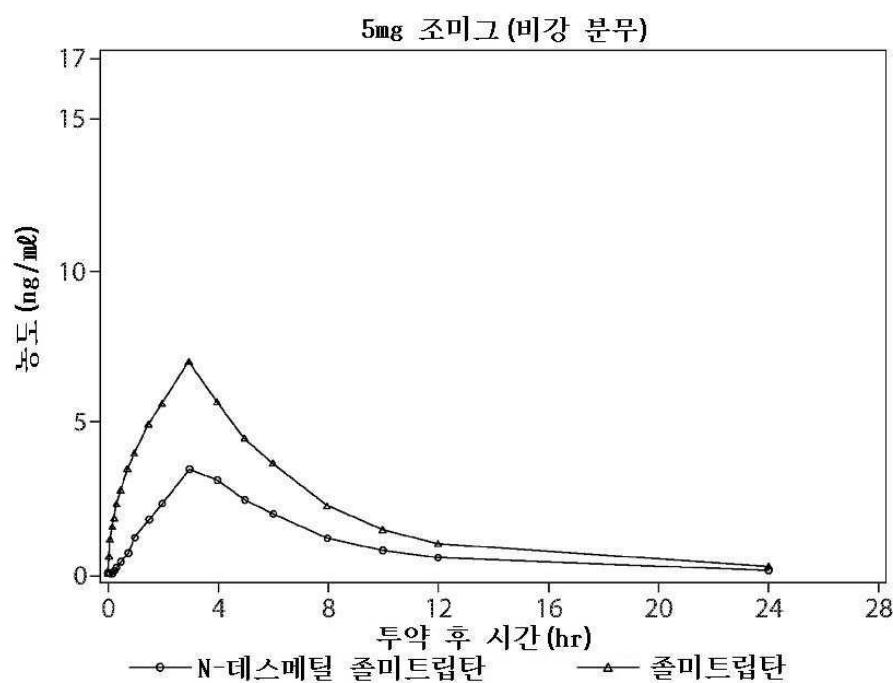
도면6



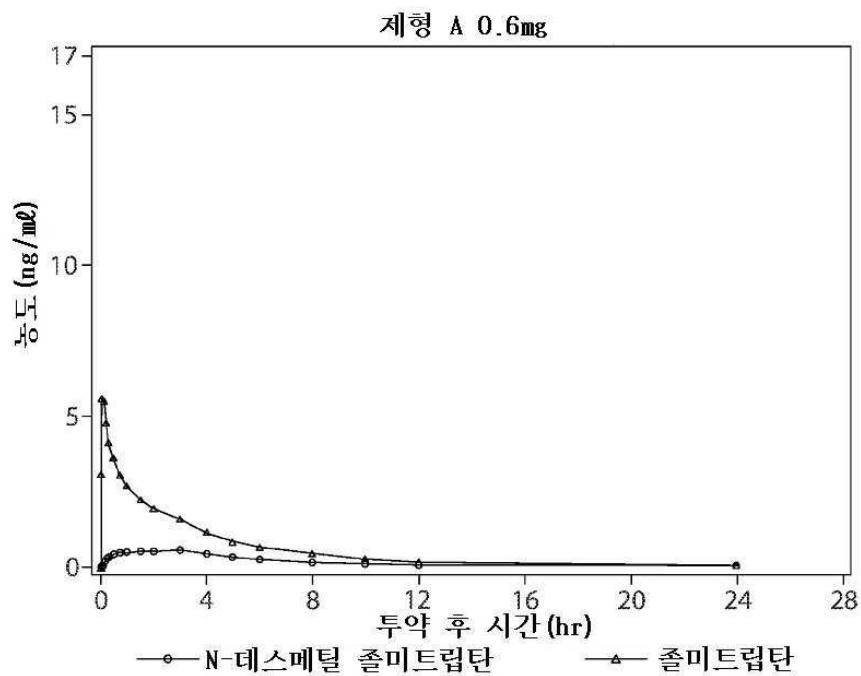
도면7a



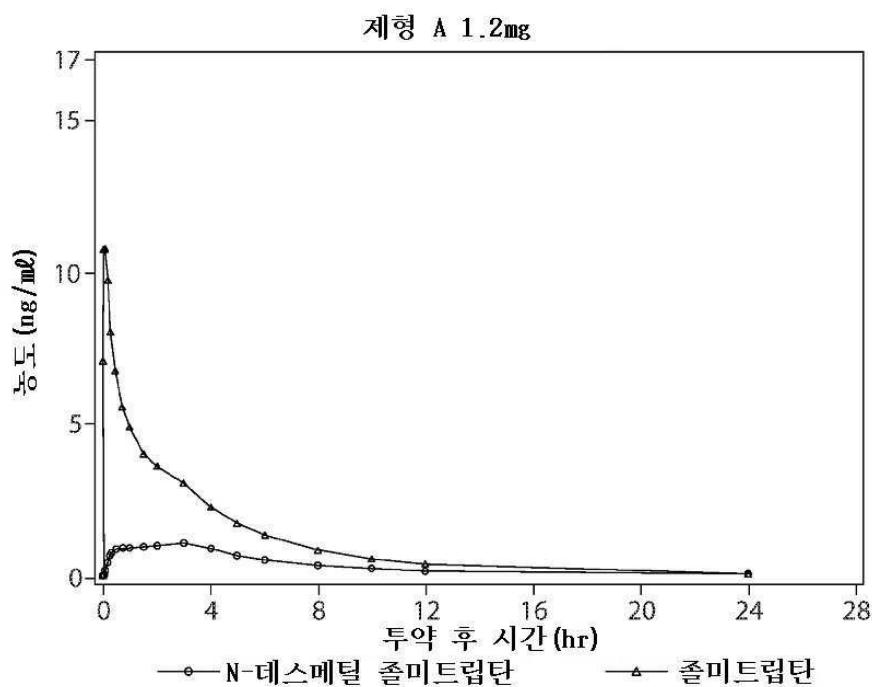
도면7b



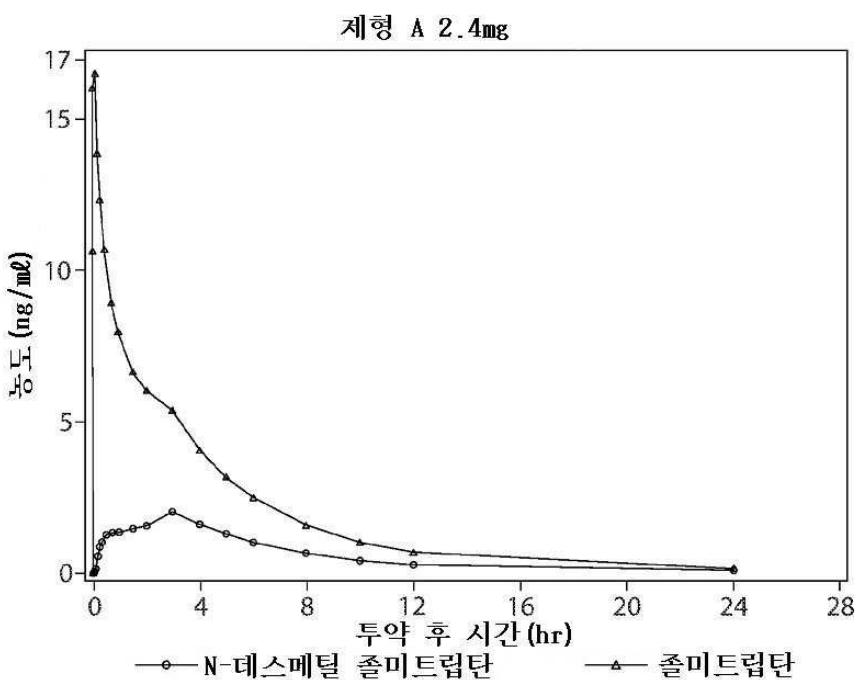
도면7c



도면7d



도면7e



도면7f

