



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월13일  
(11) 등록번호 10-2499414  
(24) 등록일자 2023년02월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)  
A61K 47/26 (2017.01) A61K 47/36 (2017.01)  
A61P 1/10 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/006 (2013.01)  
A61K 31/4045 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7016962
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월14일  
심사청구일자 2020년11월02일
- (85) 번역문제출일자 2019년06월13일
- (65) 공개번호 10-2019-0105569
- (43) 공개일자 2019년09월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/079217
- (87) 국제공개번호 WO 2018/091473  
국제공개일자 2018년05월24일
- (30) 우선권주장  
1619324.5 2016년11월15일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR1020110097801 A\*  
W02007125533 A2\*  
W02007073346 A1  
CN101574330 A  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
클라리아 파마 홀딩 에이비  
스웨덴 754 50 옘살라 비르딩스 알레 2
- (72) 발명자  
보위에르 스콧  
스웨덴 754 50 옘살라 비르딩스 알레 2  
후비네데 프레드릭  
스웨덴 754 50 옘살라 비르딩스 알레 2  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 17 항

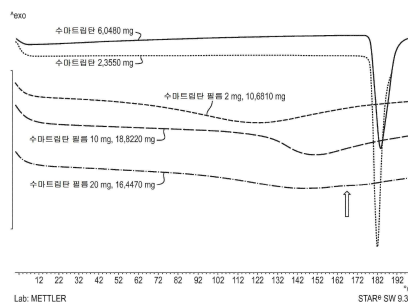
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 **약학적 제제**

(57) 요약

본 발명은 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 및 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 필름에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 필름을 제조하는 방법, 및 인간 환자에서 질환, 구체적으로 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 (뒷면에 계속)

대표도



두통, 또는 삼차 신경통의 치료에서 상기 필름의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**수크데브 수산**

*A61K 47/02* (2013.01)

스웨덴 754 50 읍살라 비르딩스 알레 2

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 47/26* (2013.01)

*A61K 47/36* (2013.01)

*A61P 1/10* (2018.01)

*A61P 25/06* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

(72) 발명자

**잉게마르손 레이프**

스웨덴 754 50 읍살라 비르딩스 알레 2

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(i) 30 중량% 내지 86 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염, 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 함유하는 알지네이트 염들의 혼합물; 및

(ii) 4 중량% 내지 40 중량%의 수마트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 ; 및

(iii) 5 중량% 내지 15 중량%의 물

을 포함하는 구강에 투여하기에 적합한 필름 (film)으로서,

상기 1가 양이온의 알지네이트 염은 (a) 25 내지 35 중량%의  $\beta$ -D-만누로네이트 및/또는 65 내지 75 중량%의  $\alpha$ -L-글루로네이트를 포함하고, (b) 30,000 g/mol 내지 90,000 g/mol의 평균 분자량을 갖는 것인 필름.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 1가 양이온의 알지네이트 염은 소듐 알지네이트, 포타슘 알지네이트 및 암모늄 알지네이트로부터 선택되는 것인 필름.

#### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 1가 양이온의 알지네이트 염은 소듐 알지네이트인 것인 필름.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 필름은 하기를 더 포함하는 것인 필름:

소듐 디히드로겐 포스페이트인 완충 성분;

소르비톨, 글리세롤, 및 그의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 가소제; 및

수성 인산인 산성화제.

#### 청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 적어도 하나의 가소제는 소르비톨 및 글리세롤 모두인 것인 필름.

#### 청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 필름은 0.1 내지 10 중량%의 소듐 디히드로겐 포스페이트, 0 내지 40 중량%의 소르비톨, 및 0 내지 40 중량%의 글리세롤을 더 포함하는 것인 필름.

#### 청구항 7

청구항 1에 있어서, 활성성분으로서 수마트립탄을 함유하는, 인간 환자의 치료에 사용하기 위한 것인 필름.

#### 청구항 8

청구항 1에 있어서, 활성성분으로서 수마트립탄을 함유하는, 인간 환자에서 전조 (aura)가 있거나 또는 없는 편두통 (migraine), 군발 두통 (cluster headache), 또는 삼차 신경통 (trigeminal neuralgia)의 치료에서 사용하기 위한 것인 필름.

#### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 인간 환자는 오심 (nausea) 및/또는 연하곤란 (dysphagia)을 앓고 있는 것인 필름.

#### 청구항 10

청구항 8에 있어서, 상기 인간 환자는 하나 이상의 유형의 암에 대한 치료를 부가적으로 받고 있는 것인 필름.

**청구항 11**

청구항 8에 있어서, 상기 필름이 상기 인간 환자의 구강에 투여되는 것인 필름.

**청구항 12**

청구항 1에 따른 필름을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계들을 포함하는 방법:

- (a) 수마트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로, 적어도 하나의 완충 성분을 수 중에서 혼합하는 단계;
- (b) 상기 용액의 pH를 적절한 산 또는 염기를 첨가하여 원하는 수준으로 조정하는 단계;
- (c) 선택적으로, 추가의 물 및/또는 하나 이상의 가소제를 추가 혼합하여 첨가하는 단계;
- (d) 1가 양이온의 알지네이트 염을 점성 캐스트 (viscous cast)를 형성하기에 적합한 조건하에 첨가하는 단계;
- (e) 상기 캐스트를 표면에 붓고, 상기 캐스트를 원하는 두께로 퍼는 (spreading) 단계;
- (f) 상기 캐스트 층을, 필름 중 잔류 수분 함량이 5 내지 15 중량%이고 고형 필름이 형성될 때까지 건조시키는 단계; 및
- (g) 선택적으로, 상기 고형 필름을 원하는 크기의 조각으로 절단하고, 또한 선택적으로 상기 조각들을 파우치에 넣고, 상기 파우치를 밀봉하고, 또한 선택적으로 이들을 라벨링하는 단계.

**청구항 13**

청구항 12에 있어서, 상기 단계 (b)에서, 상기 산 또는 염기는 희석된 수성 산 또는 알칼리인 것인 방법.

**청구항 14**

청구항 12에 있어서, 상기 단계 (b)에서, 상기 용액의 pH를 3.25 내지 12.0으로 조정하는 것인 방법.

**청구항 15**

청구항 12에 있어서, 상기 단계 (f)에서, 상기 캐스트 층을 45 내지 70 °C의 온도에서 건조시키는 것인 방법.

**청구항 16**

청구항 12에 있어서, 상기 단계 (g)에서, 상기 파우치는 PET-라인 알루미늄 (PET-lined aluminium)으로 제조되는 것인 방법.

**청구항 17**

청구항 12에 있어서, 상기 점성 캐스트를 표면에 부은 후에, 먼저 2 mm의 슬릿 높이 (slit height)를 갖는 어플리케이터 (applicator)에 의해 2 mm의 두께로 퍼고, 그 다음에 후속하여 1 mm의 슬릿 높이를 갖는 어플리케이터에 의해 1 mm의 두께로 퍼는 것인 방법.

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 및 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 필름 (film)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 필름을 제조하는 방법, 및 질환, 구체적으로 전조 (aura)가 있거나 또는 없는 편두통 (migraine), 군발 두통 (cluster headache), 또는 삼차 신경통 (trigeminal neuralgia)의 치료에서 상기 필름의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 수마트립탄 (Sumatriptan)은 특정 혈관 5-히드록시트립타민-1 (5-HT<sub>1</sub>) 수용체 효능제이다. 이는 트립탄으로 알려져 있는, 모노아민 알칼로이드 트립타민에 기반한 보다 일반적인 부류의 5-HT<sub>1</sub> 수용체 효능제에 속한다. 다른 트립탄으로는 졸미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 도니트립탄 및 아비트립탄을 포함한다. 상기 혈관 5-HT<sub>1</sub> 수용체는 두개 혈관에서 우세하게 발견되고, 혈관수축을 매개한다. 두개외 (extracranial) 및 두개내 (intracranial) 혈관에서 확장 및/또는 부종 (oedema) 형성이 편두통의 근본적인 기전인 것으로 사료된다. 또한 수마트립탄 및 다른 트립탄이 삼차 신경 활성을 저해할 수 있어서, 이는 부가로 인간에서 상기 화합물들의 항-편두통 (anti-migraine) 작용에 기여할 수 있다고 알려져 있다 [1].

[0003] 수마트립탄은 편두통 치료를 위해 유럽에서 1991년부터, 미국에서 1993년부터 판매되었고, 현재 피하 주사; 경구 정제; 경피 피부 패치; 좌약; 및 비강 스프레이 (nasal spray)를 포함하는 몇 가지 투여 형태로 이용가능하다. 흡수, 생체이용률 및 유효 시간 (time to effect)은 상이한 전달 제제들 사이에서 다르지만, 수마트립탄이 순환계에 도달했을 때 이의 약동학 및 기전은 모든 투여 형태들 사이에서 유사하며, 이는 잘 개시되고 문서화되어 있다 [2]. 비강내 투여 후에, 수마트립탄은 혈류로 흡수되어, 최대 혈장 농도는 1-1.5 시간내에 나타난다. 20 mg 투여 후에, 평균 최대 농도는 12.9 ng/mL이고, 평균 비강내 생체이용률은 15.8%로 보고되었다 [3].

[0004] 수마트립탄이 수년 동안 편두통 치료에 사용되어 왔기 때문에 그의 위험에 관한 광범위한 지식이 있다. 유해 사례로는 일반적으로 경증 또는 중등의 중증도이고, 단기간이며, 수마트립탄의 피하 투여 및 더 높은 용량의 경구 및 비강내 투여가 다른 용량 및 경로 조합보다는 더 일반적이다 [3].

[0005] 성인에 대해 수마트립탄의 권장 투여량은 편두통 발병 당 수마트립탄 10 내지 100 mg이다. 편두통 치료의 성공을 결정하기 위해 가장 일반적으로 사용되는 임상적 결과 변수들 중 하나는 투약 후 "2시간에서 통증-제거 (pain-free at two hours)"된 환자의 비율이고; 상기 분석은 "PF2" 평가로 지칭될 수 있다 [3].

[0006] 수마트립탄의 가장 효과적인 투여 경로는 피하 투여이고, 6 mg 수마트립탄이 투약된 10명 중 거의 6명 (60%)에서 피하 투여 2시간 내에 중등 또는 중증의 통증이 사라졌고, 이는 플라시보를 투약한 7명 중 대략 1명 (15%)인 것과 비교된다 [3]. 가장 효과적인 경구 투여량은 100 mg이고, 비강 스프레이의 경우 20 mg이다. 수마트립탄 (25 mg)의 좌약 제제도 또한 비교적 우수한 효능을 나타내었다 [3].

[0007] 그러나, 수마트립탄의 피하 및 직장 투여 모두는 상대적으로 침습적이므로, 환자에게 불편감을 줄 수 있다. 한편, 편두통 환자에서, 수마트립탄의 비강 투여는, 직장 투여, 심지어 경구 정제와 비교하여 효능이 실망스러워서, 완전히 성공적이지 못했다 [3]. 편두통 환자에서 비강 스프레이의 상대적으로 중간의 효능은 환자 적용 기술에서 다양성의 함수일 수 있고, 이는 또한 상기 제형의 허용을 낮추는데 기여할 수 있다. 편두통 환자에서 비강 스프레이의 낮은 허용의 부가적 측면은, 일부 편두통 환자에서 상기 환자가 이미 오심이 있는 경우 비강 스프레이는 구토 발생을 증가시킨다는 보고가 있다 [4]. 정제-기반 경구 제제는 또한 오심 환자가 잘 견디지 못하는 것으로 알려져 있다.

[0008] 마지막으로, 비강 스프레이는 효과적인 편두통 통증 완화에 필요한 혈장 농도를 달성하지 못할 수 있다. 가장 신뢰할 수 있는 편두통-완화 효과를 위해, 9.44 ng/mL 이상의 혈장 수준 [5]이 투여 후 60분 내에 달성되어야 하는 것으로 나타났다 [6]. 그러므로 약 10 ng/mL를 초과하는 수마트립탄의 혈장 수준을 달성하지 못하거나, 또는 투여로부터 처음 60분 후에 적절한 혈장 수준만을 달성하는 수마트립탄의 임의의 투여 방법은 가능한 최대 환자 수에서 효능을 나타내지 못할 수 있다.

[0009] 그러므로, 비-침습적 형태로 투여되고, 오심 환자에게 적합하며, 환자 간에 낮은 변동으로 수마트립탄의 허용가능한 생체이용률 및 혈장 농도를 유도하는 수마트립탄의 제제는 현재 이용가능하지 않다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0010] 본 발명은 구강으로 투여하기에 적합한 필름 중에 수마트립탄과 같은 트립탄, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제제가 편두통 및 관련 질환의 치료에서 사용하기 위해 특성들의 바람직한 균형을 제공할 수 있다는 예기치 못한 발견에 기반한다. 트립탄-함유 필름의 특성은 다른 트립탄-함유 제제, 예를 들어 피하, 좌약, 경구 정제 또는 비강 스프레이 제제의 특성과 유리하게 비교된다. 구체적으로, 본 발명의 놀라운 발견은, 본원에 정의되는 바와 같이 수마트립탄을 함유하는 필름을 환자에게 투여할 때, 수마트립탄을 상업적으로 입수가능한 비강 스프레이로 투여한 환자보다, 치료 60분 내에 수마트립탄 10 ng/mL 이상의 바람직한 혈장 수준에 도달하는 환자가 유의하게 더 많다는 것이다.
- [0011] 그러므로, 본 발명은 구강으로 투여하기에 적합한 트립탄 예컨대 수마트립탄, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 필름, 및 편두통 및 관련 질환을 앓는 환자의 치료에서 그의 용도를 최초로 제공한다.
- [0012] 일 양상에서, 본 발명은 하기를 포함하는 구강으로 투여하기에 적합한 필름을 제공한다:
- [0013] (i) 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물; 및
- [0014] (ii) 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.
- [0015] 다른 양상에서, 본 발명은 인간 환자의 치료에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 필름을 제공한다.
- [0016] 다른 양상에서, 본 발명은 인간 환자에서 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 또는 삼차 신경통의 치료에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 필름을 제공한다.
- [0017] 부가적 양상에서, 본 발명은 인간 환자에서 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명에 따른 적어도 하나의 필름을 상기 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 치료될 질환은 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 및 삼차 신경통으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0018] 다른 양상에서, 본 발명은 인간 환자에서 질환 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 필름의 용도를 제공하고, 상기 치료될 질환은 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 및 삼차 신경통으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0019] 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명에 따른 필름을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0020] (a) 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로, 적어도 하나의 완충 성분을 수 중에서 혼합하는 단계;
- [0021] (b) 상기 용액의 pH를 적절한 산 또는 염기, 통상적으로 희석된 수성 산 또는 알칼리를 첨가하여 원하는 수준으로 조정하는, 바람직하게는 상기 용액의 pH를 3.25 내지 12.0으로 조정하는 단계;
- [0022] (c) 선택적으로, 추가의 물 및/또는 하나 이상의 가소제를 추가 혼합하여 첨가하는 단계;
- [0023] (d) 1가 양이온의 알지네이트 염을 점성 캐스트 (viscous cast)를 형성하기에 적합한 조건하에 첨가하는 단계;
- [0024] (e) 상기 캐스트를 표면에 붓고, 상기 캐스트를 원하는 두께로 퍼는 (spreading) 단계;
- [0025] (f) 상기 캐스트 층을, 통상적으로 45 내지 70 °C의 온도에서 필름 중 잔류 수분 함량이 5 내지 15 중량%이고 고형 필름이 형성될 때까지 건조시키는 단계; 및
- [0026] (g) 선택적으로, 상기 고형 필름을 원하는 크기의 조각으로 절단하고, 또한 선택적으로 상기 조각들을 파우치에 넣고, 바람직하게는 상기 파우치는 PET-라인 알루미늄 (PET-lined aluminium)으로 제조되고, 상기 파우치를 밀봉하고, 또한 선택적으로 이들을 라벨링하는 단계.

**도면의 간단한 설명**

- [0027] 도 1: 수마트립탄 및 2 mg, 10 mg 및 20 mg 수마트립탄을 포함하는 필름에 대한 시차 주사 열량계 곡선. 20 mg

수마트립탄 필름으로부터 수득된 곡선에서 경미한 피크 (화살표로 표시됨)는, 2 mg 및 10 mg 필름으로부터 수득된 곡선에서는 존재하지 않으며, 이는 20 mg 필름에서 결정 형태의 수마트립탄이 존재하는 것을 시사한다.

**도 2: 첨가된 양의 수마트립탄/배치와 수득된 양의 수마트립탄/투여량 사이의 상관 관계.** 관찰된 상관관계는 선형이다.

**도 3: 수마트립탄 비강 스프레이로 치료된 피험체에 대한 혈장 농도 곡선.** 비강 스프레이로 치료된 12명의 개인 각각에 대한 수마트립탄 혈장 농도-시간 곡선을 표시하였다. 각 개인은 20 mg 수마트립탄으로 비강 스프레이를 통해 시간  $t = 0$ 에서 치료되었다. 회색 사각형은 60분 내에 혈장 중 10 ng/mL 수마트립탄의 치료 표적 범위 (therapeutic target window)를 나타내었다. 비강 스프레이로 치료된 12명의 피험체 중 6명이 치료 표적 범위내에 있는 혈장 수준에 도달하였다.

**도 4: 구강을 통해 투여된 수마트립탄 필름으로 치료된 피험체에 대한 혈장 농도 곡선.** 비강 스프레이로 치료된 12명의 개인 각각에 대한 수마트립탄 혈장 농도-시간 곡선을 표시하였다. 각 개인은 시간  $t = 0$ 에서 구강으로 적용된 접착성 알지네이트 필름을 통해 2 x 18.5 mg 수마트립탄으로 치료되었다. 회색 사각형은 60분 내에 혈장 중 10 ng/mL 수마트립탄의 치료 표적 범위를 나타내었다. 상기 필름으로 치료된 12명의 피험체 중 11명이 치료 표적 범위내에 있는 혈장 수준에 도달하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0028] 본 발명은, 구강으로 투여하기에 적합하고, 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 인간 환자에게 전달 하는데 사용될 수 있는 필름에 관한 것이다. 이러한 필름은 또한 구강 용해 필름 (oral dissolvable film: ODF) 및/또는 구강 점막흡수 필름 (oral transmucosal film: OTF)이라 할 수 있다. 상기 필름은 통상적으로 환자가 구강 점막에 적용하는 알지네이트 필름이다. 상기 필름은 생체접착성 (bioadhesive)이고, 적용시에 구강 표면에 부착된다. 적용 후에, 상기 알지네이트 필름은 용해되기 시작하여, 상기 트립탄 활성 성분을 방출한다. 본 발명은 구체적으로 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 또는 삼차 신경통의 치료에서 유용하다. 의심의 여지를 피하기 위해, 상기 필름 자체와 관련된 모든 대안적이고 바람직한 특성은 인간 환자의 질환 치료에서 상기 필름의 용도에 동등하게 적용된다. 용어 "구강 (oral cavity)"은 입의 공동을 의미하는 것으로 이해되고, 내측 상부 및 하부 입술, 내측 볼의 모든 부분, 혀 아래의 설하 영역, 혀 자체 뿐만 아니라 상부와 하부 잇몸 및 경구개 및 연구개를 포함한다. 용어 "구강 점막 (oral mucosa)"은 입 안쪽을 감싸는 점막을 의미하는 것으로 이해되고, 볼, 입술 (labial), 설하, 잇몸 또는 입술 영역, 연구개 및 경구개내에 점막을 포함한다 (그러나, 전적으로 이를 언급하는 것은 아니다).

[0029] 본 발명의 필름

[0030] 본 발명은 하기를 포함하는 구강에 투여하기에 적합한 필름을 제공한다:

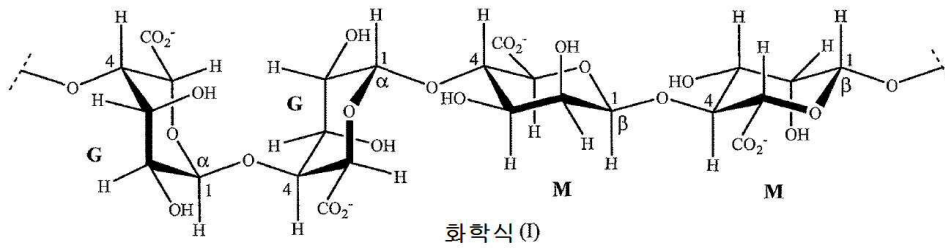
[0031] (i) 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물; 및

[0032] (ii) 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

[0033] 상기 필름내에서 상기 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물의 기능은 필름-형성제로 작용하는 것이다. 본원에서 사용되는, 용어 "필름-형성제 (film-forming agent)"는 표면에 적용되었을 때 유연하고, 접착력이 있으며, 지속적으로 피복을 형성하는 화학 물질 또는 화학물질들의 그룹을 의미한다.

[0034] 알긴산의 염인 알지네이트는 갈조류 (갈조강 (*Phaeophyceae*), 주로 다시마목 (*Laminaria*))에 의해 자연적으로 생산되는 선형 폴리사카리드이다. 통상적으로, 본 발명에서 사용되는 알지네이트는 가요성 사슬 중에 함께 연결된 100 내지 3000개의 모노머 잔기를 포함한다. 상기 잔기는 2가지 타입으로, 즉  $\beta$ -(1,4)-연결된 D-만누론산 (M) 잔기 및  $\alpha$ -(1,4)-연결된 L-글루론산 (G) 잔기가 있다. 통상적으로, 생리학적 pH에서, 상기 폴리머 중에 각 잔기의 카르복실산기가 이온화된다. 상기 2개의 잔기 타입은 서로 에피머 (epimers)이고, C5 위치에서 그의 입체화학에서만 상이하며, D-만누론산 잔기는 중합 후에 L-글루론산 잔기로 효소적으로 변환된다. 그러나, 상기 폴리머 사슬에서 2개의 잔기 타입은 매우 상이한 입체형태를 일으킨다: 임의의 2개의 인접한 D-만누론산 잔기는  $^4C_1$ -이수평방향으로 (diequatorially) 연결되는 반면에, 임의의 2개의 인접한 L-글루론산 잔기는

<sup>4</sup>C<sub>1</sub>-이축방향으로 (diaxially) 연결되며, 하기 화학식 (I)로 개시된 바와 같다.



[0035]

[0036]

통상적으로 상기 알지네이트 폴리머에서, 상기 잔기는 예컨대 MMMM..., GGGGG... 또는 GMGMGM...과 같이 동일하거나 또는 엄격하게 교대되는 잔기의 블록으로 조직되어 있다. 상이한 1가 및 다가 양이온이 상기 알지네이트 폴리머 중 D-만누론산 및 L-글루론산 잔기의 네가티브-대전된 카르복실레이트 기에 대한 반대 이온으로 존재할 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 알지네이트 염을 포함하고, 상기 알지네이트 폴리머의 반대 이온은 1가 양이온이다. 단일 알지네이트 폴리머 분자의 반대 이온인 양이온은 모두 서로 동일할 수 있거나 또는 서로 상이할 수 있다. 바람직하게, 상기 알지네이트 폴리머의 반대 이온은 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 더 바람직하게, 상기 알지네이트 폴리머의 반대이온은 Na<sup>+</sup>이다. 대안으로서, 상기 필름은 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 알지네이트 염들의 혼합물은 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>로 구성된 그룹으로부터 선택되는 양이온의 알지네이트 염을 포함할 수 있다.

[0037]

통상적으로, 상기 필름은, 전단속도 20 rpm에서 스피들 (spindle) No. 2를 사용하는, Brookfield LVF 점도계 (Brookfield Engineering Laboratories, Inc.로부터 입수함)로 20 °C의 온도에서 그의 10% 수성 용액 (w/w)에서 측정하여, 100-1000 mPa.s, 또는 200-800 mPa.s, 또는 300-700 mPa.s의 동적 점도 (dynamic viscosity)를 갖는 알지네이트 조성물을 포함한다.

[0038]

바람직하게, 상기 필름은, 50 내지 85 중량%, 더 바람직하게는 60 내지 80 중량%, 가장 바람직하게는 65 내지 75 중량%의 평균 글루로네이트 (G) 함량을 갖는 알지네이트 조성물을 포함한다. 바람직하게, 상기 필름은, 15 내지 50 중량%, 더 바람직하게는 20 내지 40 중량%, 가장 바람직하게는 25 내지 35 중량%의 평균 말루로네이트 (M) 함량을 갖는 알지네이트 조성물을 포함한다. 바람직하게, 상기 필름은, 30,000 g/mol 내지 90,000 g/mol, 예컨대 35,000 g/mol 내지 85,000 g/mol, 또는 40,000 g/mol 내지 70,000 g/mol, 또는 40,000 g/mol 내지 50,000 g/mol 범위의 평균 분자량을 갖는 알지네이트 조성물을 포함한다. 바람직하게, 상기 필름은, 50 내지 85%의 평균 글루로네이트 (G) 함량, 15 내지 50%의 평균 말루로네이트 (M) 함량, 및 30,000 g/mol 내지 90,000 g/mol 범위의 평균 분자량을 갖는 알지네이트 조성물을 포함한다. 더 바람직하게, 상기 필름은, 60 내지 80%의 평균 글루로네이트 (G) 함량, 20 내지 40%의 평균 말루로네이트 (M) 함량, 및 30,000 g/mol 내지 90,000 g/mol 범위의 평균 분자량을 갖는 알지네이트 조성물을 포함한다. 가장 바람직하게, 상기 필름은, 65 내지 75%의 평균 글루로네이트 (G) 함량, 25 내지 35%의 평균 말루로네이트 (M) 함량, 및 30,000 g/mol 내지 90,000 g/mol 범위의 평균 분자량을 갖는 알지네이트 조성물을 포함한다.

[0039]

상기 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물은 상기 필름 중에 존재하는 단독의 필름-형성제일 수 있다. 대안으로서, 상기 필름은, 상기 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물 이외에 하나 이상의 부가의 필름-형성제를 포함할 수 있다.

[0040]

상기 필름은 알지네이트 염으로 Protanal<sup>®</sup> LFR 5/60 또는 Protanal<sup>®</sup> LF 10/60 (모두 FMC BioPolymer로부터의 상업적으로 입수가능한 소듐 알지네이트 제품)을 포함하는 것이 바람직하다. Protanal<sup>®</sup> LFR 5/60은 *라미나리아 하이퍼보레안* (*Laminaria hyperborean*)의 줄기로부터 추출된 저분자량 및 저점도의 소듐 알지네이트이다. Protanal<sup>®</sup> LF 10/60은, 전단 속도 20 rpm에서 스피들 No. 2를 사용하는, Brookfield LVF 점도계로 20 °C의 온도에서 그의 1% 수성 용액에서 측정하여 20-70 mPas의 점도 및 65-75/25-35의 G/M % 비율을 갖는 소듐 알지네이트이다. Protanal<sup>®</sup> LF 10/60은 Protanal<sup>®</sup> LFR 5/60보다 더 높은 평균 분자량과 더 높은 점도를 갖는다.

[0041]

임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 고점도의 알지네이트 염을 포함하는 필름은, 유사한 두께를 갖는 더 낮은

점도의 알지네이트 염을 포함하는 필름보다, 구강으로의 적용 후에 상기 구강 점막에 부착을 통해 더 긴 체류 시간 (즉 용해 시간)을 갖는 것으로 여겨진다. 상기 필름 내에 알지네이트 조성물의 점도는, 상이한 점도들을 갖는 임의의 수의 알지네이트들을 혼합하여 조정될 수 있는 것으로 고려된다. 통상적으로, 단독의 알지네이트 성분으로 Protanal<sup>®</sup> LFR 5/60을 포함하는 약 1 mm 두께의 필름은 구강 점막에 부착 후에 대략 3-10 분의 체류 시간을 갖는다. 반대로, 단독의 알지네이트 성분으로 Protanal<sup>®</sup> LF 10/60을 포함하는 약 1 mm 두께의 필름은 구강 점막에 부착 후에 대략 30분의 체류 시간을 갖는다.

[0042] 그러므로, 구강내에서 필름의 긴 체류 시간을 원하는 경우, 일반적으로 상기 필름은 알지네이트 염으로 Protanal<sup>®</sup> LF 10/60을 포함하는 것이 바람직하다. 그러나, 알지네이트 염으로서 Protanal<sup>®</sup> LFR 5/60을 포함하는 필름과 비교하여, 알지네이트 염으로 Protanal<sup>®</sup> LF 10/60을 포함하는 필름은 통상적으로 구강 점막에 적용될 때 열악한 접착 특성을 나타낸다. 더 일반적으로, 더 긴 평균 사슬 길이를 갖는 필름-형성제는 더 짧은 평균 사슬 길이를 갖는 필름-형성제보다 점막에의 접착성이 더 떨어지는 것으로 사료된다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 구강 점막에 대한 필름의 점막접착성이 더 좋아지면 상기 필름내에 포함된 임의의 활성 성분들을 그의 작용 부위로 더 효율적으로 전달할 수 있는 것으로 사료된다. 그러므로, 구강내에서 상기 필름의 긴 체류 시간이 특별히 필요하지 않다면, 알지네이트 염으로 Protanal<sup>®</sup> LFR 5/60을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

[0043] 상기 필름은 알지네이트 염으로 Protanal<sup>®</sup> LFR 5/60을 포함하는 것이 특히 바람직하다.

[0044] 상기 필름은 또한, 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물 이외에 필름-형성제를 포함할 수 있다. 이러한 다른 필름-형성제는 형성제들 예컨대 폴리(비닐 피롤리돈) (PVP), 폴루란, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 다른 셀룰로스-기반 필름-형성제 등을 포함한다. 그러나, 임의의 다른 필름-형성제가 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물 이외에 필름 중에 존재하는 경우, 통상적으로 상기 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물은 존재하는 임의의 다른 필름-형성제보다 과량으로 상기 필름 중에 존재할 것이다. 바람직하게, 상기 필름 중에 존재하는 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물 대 상기 필름 중에 존재하는 모든 다른 필름-형성제들 (예컨대 PVP, 폴루란 및/또는 HPMC)의 조합의 비율 (중량 기준)은 1:1 또는 초과, 또는 2:1 또는 초과, 또는 3:1 또는 초과, 또는 4:1 또는 초과, 또는 5:1 또는 초과, 또는 10:1 또는 초과, 또는 20:1 또는 초과, 또는 50:1 또는 초과, 또는 100:1 또는 초과, 또는 500:1 또는 초과, 또는 1000:1 또는 초과, 또는 10000:1 또는 초과이다. 바람직하게, 상기 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물은 상기 필름 중에 존재하는 필름-형성제들 전체의 적어도 50 중량%, 더 바람직하게는 상기 필름 중에 존재하는 필름-형성제들 전체의 적어도 60 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 80 중량%, 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 98 중량%, 적어도 99 중량%, 적어도 99.5 중량%, 적어도 99.9 중량%, 적어도 99.95 중량%, 또는 적어도 99.99 중량%로 이루어질 것이다.

[0045] 바람직하게, 상기 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물은 실질적으로 상기 필름 중에 단독의 필름-형성제이다. 더 바람직하게, 상기 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물은 상기 필름 중에 단독의 필름-형성제이다. 대안으로서, 상기 필름은 바람직하게 임의의, 또는 실질적으로 임의의, 폴리(비닐 피롤리돈)을 포함하지 않는다. 대안으로서, 상기 필름은 바람직하게 임의의, 또는 실질적으로 임의의 폴루란을 포함하지 않는다.

[0046] 본원에서 사용되는, "실질적으로 임의의 (substantially any)" 명시된 성분을 포함하지 않는 필름에 대한 언급은 명시된 성분을 미량으로 포함할 수 있는 필름을 나타내고, 단 상기 명시된 성분은 상기 필름의 기본 특성에 본질적으로 영향을 주지 않아야 한다. 그러므로, 통상적으로, 실질적으로 임의의 명시된 성분을 포함하지 않는 필름은 명시된 성분을 5 wt% 미만, 바람직하게는 명시된 성분을 1 wt% 미만, 가장 바람직하게는 명시된 성분을 0.1 wt% 미만으로 포함한다.

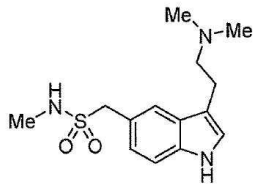
[0047] 본 발명은, 필름-형성제로서 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물을 사용하는 것이 대안의 필름-형성제, 예컨대 PVP, 폴루란 및/또는 HPMC를 사용하는 것보다 이점을 갖는다는 것을 발견하였다. 구체적으로, 1차 필름-형성제로서 알지네이트를 사용하면,

본 발명의 필름이, 주로 다른 필름-형성제 예컨대 PVP, 폴루란 및/또는 HPMC를 포함하는 필름보다 우수한 접착 특성을 갖는 것이 확실하다. 본 발명의 필름은 생체접착성이고; 즉 본 발명의 필름은 완전히 용해되기 전에 포유동물 피험체의 구강내에 습윤 표면 (즉 점막)에 단단하게 부착될 수 있다. 알지네이트가 1차 필름-형성제가 아닌 필름은 일반적으로 이러한 바람직한 특성을 갖고 있지 않다. 본 발명의 부가의 유익한 발견은 1차 필름-형성제로서 알지네이트의 선택으로 치료적으로 유효한 용량의 활성 약학적 성분 (예컨대, 수마트립탄)을 상기 필름에 로딩할 수 있고, 상기 필름의 균질성 (homogeneity) 및 다른 바람직한 물리적 특성을 유지할 수 있다는 것이다.

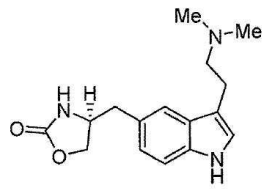
[0048] 통상적으로, 상기 필름은 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물을 25 내지 99 중량%, 바람직하게는 25 내지 88 중량%, 더 바람직하게는 30 내지 86 중량%, 더욱 바람직하게는 35 내지 75 중량%, 가장 바람직하게는 35 내지 45 중량% 포함한다.

[0049] 본 발명에 따른 필름은 또한 잔류 수분 함량을 포함할 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 0 내지 20 중량%의 잔류 수분을 포함한다. 더 통상적으로, 상기 필름은 5 내지 15 중량%의 잔류 수분을 포함한다. 바람직하게, 상기 필름은 9 내지 11 중량%의 잔류 수분을 포함한다. 가장 바람직하게, 상기 필름은 약 10 중량%의 잔류 수분을 포함한다.

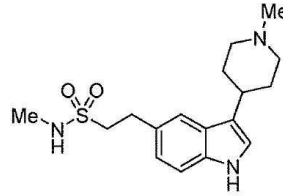
[0050] 본 발명에 따른 필름은 또한 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 활성 약학적 성분 (active pharmaceutical ingredient: API)을 포함한다. 상기 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 필름 중에 치료적으로 유효한 양으로 존재한다. 통상적으로 상기 API는 트립탄이다. 대안으로서, 상기 API는 트립탄의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 상기 API는 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 약학적으로 허용가능한 다형체 (polymorph), 공동-결정 (co-crystal), 수화물 또는 용매화물일 수 있다. 통상적으로, 상기 트립탄은 수마트립탄, 줄미트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 도니트립탄 및 아비트립탄으로부터 선택되는 그룹으로부터 선택된다. 상기 트립탄의 구조를 하기 화학식 (II) 내지 (X)로 제공하였다.



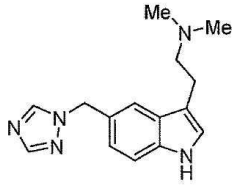
화학식 (II): 수마트립탄



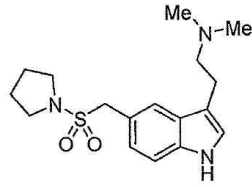
화학식 (III): 졸미트립탄



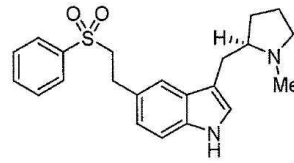
화학식 (IV): 나라트립탄



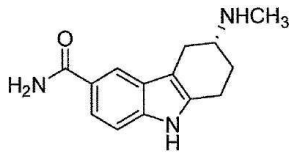
화학식 (V): 리자트립탄



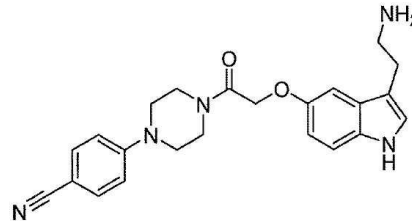
화학식 (VI): 알모트립탄



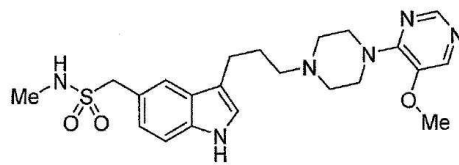
화학식 (VII): 엘레트립탄



화학식 (VIII): 프로바트립탄



화학식 (IX): 도니트립탄



화학식 (X): 아비트립탄

[0051]

[0052]

상기에서 -Me는 메틸 (즉 -CH<sub>3</sub>) 치환기를 나타낸다.

[0053]

통상적으로, 상기 트립탄의 약학적으로 허용가능한 염은 트립탄의 숙시네이트, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말로네이트, 말레에이트, 아디페이트, 디-메실레이트, 술페이트, 벤젠술포네이트, 히드로클로리드, 및 포스페이트 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 트립탄의 바람직한 염 형태는 트립탄의 디카르복실산 염, 염산 염, 인산 염, 황산 염 또는 벤젠술포산 염을 포함한다. 가장 바람직하게, 상기 트립탄의 약학적으로 허용가능한 염은 트립탄의 인산 염이다.

[0054]

바람직하게, 상기 트립탄은 수마트립탄, 졸미트립탄 또는 나라트립탄, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 가장 바람직하게, 상기 트립탄은 수마트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0055]

수마트립탄의 바람직한 염 형태는 수마트립탄의 디카르복실산 염, 염산 염, 인산 염, 황산 염 또는 벤젠술포산 염을 포함한다. 가장 바람직하게, 상기 수마트립탄의 약학적으로 허용가능한 염은 수마트립탄의 인산 염이다.

[0056]

상기 API는 상기 필름 내에 다양한 양으로 존재할 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 0.001 내지 75 중량%의 API, 바람직하게는 2 내지 50 중량%의 API, 더 바람직하게는 4 내지 40 중량%의 API, 더욱 바람직하게는 11 내지 35 중량%의 API, 더욱더 바람직하게는 15 내지 35 중량%의 API, 가장 바람직하게는 약 30 중량%의 API를 포함한다.

[0057]

일반적으로, 상기 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 필름 중에 API 만이 존재한다. 그러나, 상기 필름은 대안으로서 상기 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 하나 이상의 부가의 활성 약학적 성분을 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 수마트립탄 또

는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

- [0058] 바람직하게, 상기 필름은 25 내지 99 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 0 내지 20 중량%의 물, 및 0.001 내지 75 중량%의 API를 포함한다. 더 바람직하게, 상기 필름은 30 내지 86 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 5 내지 15 중량%의 물, 및 4 내지 40 중량%의 API를 포함한다. 더욱 바람직하게, 상기 필름은 35 내지 75 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 9 내지 11 중량%의 물, 및 15 내지 35 중량%의 API를 포함한다.
- [0059] 본 발명에 따른 필름은 선택적으로, 상기 API, 물 및 필름-형성제 이외에 다른 성분을 더 포함할 수 있다. 통상적으로, 본 발명에 따른 필름은 하기 중 하나 이상을 더 포함한다:
- [0060] (i) 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 용매;
- [0061] (ii) 적어도 하나의 완충 성분;
- [0062] (iii) 적어도 하나의 부형제; 및
- [0063] (iv) 적어도 하나의 산성화제 또는 염기성화제 (basifying agent).
- [0064] 상기 필름은 추가로 임의의 약학적으로 허용가능한 용매를 포함할 수 있다. 이러한 용매는 비-수성 용매, 또는 물과 비-수성 용매의 조합일 수 있다. 비-수성 용매의 예로는 무-독성이어야 하고, 이에 한정되는 것은 아니지만, 에탄올, 아세톤, 벤질 알콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 글리세린, 핵실렌 글리콜, 이소프로필 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 디에틸 세바케이트, 디메틸 이소소르비드, 프로필렌 카르보네이트, 및 디메틸 술폰시드를 포함한다.
- [0065] 상기 필름은 추가로 임의의 적합한 완충 성분을 포함할 수 있다. 본원에서 정의되는 "완충 성분 (buffering component)"은, 용액에 용해될 때, 상기 용액을 산 또는 염기의 후속하는 첨가 후에 그의 pH 변화에 저항할 수 있는 임의의 화합물을 나타낸다. 본 발명의 필름에서 사용하는데 적합한 완충 성분은, pH 범위 3.25 내지 12.0, 바람직하게는 pH 범위 3.5 내지 10.0, 더 바람직하게는 pH 범위 4.5 내지 5.5, 가장 바람직하게는 pH 약 5.0의 효과적인 완충제인 완충 성분일 것이다. 적합한 완충 성분의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 하기를 포함한다: 포스페이트, 술페이트, 시트레이트 및 아세테이트. 바람직하게, 상기 완충제는 1가 양이온의 염, 예컨대 소듐, 포타슘 또는 암모늄 염이다. 상기 필름은 추가로 소듐 디히드로젠 포스페이트인 완충 성분을 포함하는 것이 특히 바람직하다.
- [0066] 통상적으로, 상기 필름은 상기 완충 성분을 0.1 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.2 내지 6 중량%, 더 바람직하게는 0.3 내지 4 중량%, 가장 바람직하게는 1.5 내지 4 중량%로 포함한다.
- [0067] 상기 필름은 추가로 임의의 적합한 부형제, 예컨대 하나 이상의 충전제 또는 가소제를 포함할 수 있다. 상기 필름은 가소제 및 충전제 모두를 포함할 수 있다. 대안으로서, 상기 필름은 가소제 또는 충전제 중 하나만을 포함할 수 있다. 상기 필름이 가소제를 포함하는 것이 바람직하다. 일부 경우에 상기 필름은 충전제를 포함하지 않는 것이 바람직할 수 있다. 상기 필름이 가소제를 포함하지만 충전제를 포함하지 않는 것이 특히 바람직하다. 상기 필름은 추가로 맛-차폐제 (taste-masking agent) 또는 풍미제를 포함할 수 있다. 상기 맛-차폐제는 감미제일 수 있다.
- [0068] 상기 가소제는, 존재하는 경우, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨, 크실리톨 및 그의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 글리세롤, 소르비톨 및 그의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 가소제를 포함한다. 바람직하게, 상기 필름은 가소제로서 글리세롤 및 소르비톨 모두를 포함한다. 상기 필름은 존재하는 각 가소제의 0 내지 40 중량%, 바람직하게는 각 가소제의 5 내지 30 중량%, 더 바람직하게는 각 가소제의 5 내지 25 중량%, 가장 바람직하게는 각 가소제의 10 내지 20 중량%를 포함할 수 있다.
- [0069] 상기 충전제는, 존재하는 경우, 예컨대 미세결정 셀룰로스 또는 티타늄 디옥사이드일 수 있다. 충전제의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0 내지 20 중량%, 예컨대 0.1 내지 10 중량%일 수 있다. 바람직하게, 충전제가 존재하는 경우, 상기 충전제는 티타늄 디옥사이드이다. 티타늄 디옥사이드의 바람직한 양은 전체 약학적 조성물의 0.1 내지 1 중량%, 더 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.1 내지 0.3 중량%일 수 있다.
- [0070] 상기 필름은 추가로 하나 이상의 추가의 부형제를 포함할 수 있다. 상기 필름에 포함될 수 있는 적합한 추가의

부형제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산, 벤잘코늄 클로리드, 비술피트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 멘톨, 올레산, Tween 및 아스코르브산을 포함한다. 통상적으로, 상기 필름은 EDTA를 포함할 수 있다. EDTA의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.0001 내지 5 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.001 내지 2 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 시트르산을 포함할 수 있다. 상기 필름 중에 시트르산의 농도는 1 내지 40 mM, 바람직하게는 5 내지 20 mM일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 벤잘코늄 클로리드를 포함할 수 있다. 벤잘코늄 클로리드의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.001 내지 0.05 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.01 내지 0.03 중량%, 더 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 약 0.02 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 비술피트를 포함할 수 있다. 비술피트의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.0001 내지 5 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.001 내지 2.5 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 BHA를 포함할 수 있다. BHA의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.001 내지 0.1 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.02 내지 0.04 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 BHT를 포함할 수 있다. BHT의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.001 내지 0.05 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.01 내지 0.02 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 DMSO를 포함할 수 있다. DMSO의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.01 내지 2 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.3 내지 0.5 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 멘톨을 포함할 수 있다. 멘톨의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.01 내지 1 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 약 0.2 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 올레산을 포함할 수 있다. 올레산의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.05 내지 0.5 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.2 내지 0.3 중량%, 더 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 약 0.25 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 Tween을 포함할 수 있다. Tween의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.01 내지 0.5 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.1 내지 0.15 중량%, 더 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 약 0.13 중량%일 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은 아스코르브산을 포함할 수 있다. 아스코르브산의 적합한 양은 전체 약학적 조성물의 0.01 내지 0.5 중량%, 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 0.1 내지 0.3 중량%, 더 바람직하게는 전체 약학적 조성물의 약 0.2 중량%일 수 있다.

[0071] 상기 필름은 부가로 산성화제 또는 염기성화제를 포함할 수 있다. 본원에서 정의되는 "산성화제"는, 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여 약학적 조성물을 산성화하는데 사용될 수 있는 화학적 화합물을 나타낸다. 본원에서 정의되는 "염기성화제"는, 단독으로 또는 다른 화합물과 조합하여 약학적 조성물을 염기성화하는데 사용될 수 있는 화학적 화합물을 나타낸다. 바람직하게, 상기 필름은 부가로 산성화제를 포함할 수 있다. 통상적으로, 상기 필름은,  $pK_a$  9.5 또는 미만, 더 바람직하게는  $pK_a$  7.0 또는 미만, 가장 바람직하게는  $pK_a$  5.0 또는 미만의 산인 산성화제를 포함한다. 적합한 산성화제의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 하기를 포함한다: 아세트산, 데히드로 아세트산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 시트르산, 에데트산, 염산, 이소스테아르산, 락트산, 질산, 올레산, 인산, 소르브산, 스테아르산, 황산, 타르타르산, 및 운데실렌산. 바람직하게, 상기 필름은 인산인 산성화제를 포함한다.

[0072] 본 발명에 따른 필름은 필름-형성 용액 (하기 참조)의 건조를 통해 제조된다. 통상적으로, 충분한 양의 산성화제 또는 염기성화제를, 필름-형성 용액 (이를 건조시켜서 필름을 형성하기 전)의 pH를 pH 3.25 내지 12.0, 바람직하게는 pH 3.5 내지 10.0, 더 바람직하게는 pH 4.5 내지 5.5, 가장 바람직하게는 pH 약 5.0으로 조정하기 위해 첨가한다.

[0073] 바람직하게, 본 발명에 따른 필름은 25 내지 99 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 0 내지 20 중량%의 물, 0.001 내지 75 중량%의 API, 0.1 내지 10 중량%의 완충 성분, 0 내지 40 중량%의 글리세롤, 0 내지 40 중량%의 소르비톨, 및 산성화제를 포함한다. 더 바람직하게, 본 발명에 따른 필름은 35 내지 75 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 9 내지 11 중량%의 물, 및 15 내지 35 중량%의 API, 1.5 내지 4 중량%의 완충 성분, 10 내지 20 중량%의 글리세롤, 10 내지 20 중량%의 소르비톨, 및 산성화제를 포함한다.

[0074] 대안으로서, 본 발명에 따른 필름은 25 내지 99 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 0 내지 20 중량%의 물, 0.001 내지 75 중량%의 API, 0.1 내지 10 중량%의 완충 성분, 0 내지 40 중량%의 글리세롤, 0 내지 40 중량%의 소르비톨, 및 산성화제로 구성된다. 대안으로서, 본 발명에 따른 필름은 35 내지 75 중량%의 1가 양이온의 알지네이트 염 또는 적어도 하나의 1가 양이온의 알지네이트 염을 포함하는 알지네이트 염들의 혼합물, 9 내지 11 중량%의 물, 및 15 내지 35 중량%의 API, 1.5 내지 4 중량%의 완충 성분, 10 내지 20 중량%의 글리세롤, 10 내지 20 중량%의 소르비

톨, 및 산성화제로 구성된다.

- [0075] 본 발명에 따른 필름은 바람직하게 건조 전에 200 내지 2000  $\mu\text{m}$ , 더 바람직하게는 300 내지 1750  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는 400 내지 1500  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 약 1000  $\mu\text{m}$ 의 두께를 갖는다.
- [0076] 본 발명에 따른 필름은 바람직하게 그의 2개의 가장 큰 면 각각에서 0.1 내지 20  $\text{cm}^2$ , 더 바람직하게는 0.5 내지 15  $\text{cm}^2$ , 더욱 바람직하게는 1 내지 10  $\text{cm}^2$ , 가장 바람직하게는 2 내지 6  $\text{cm}^2$ 의 표면적을 갖는다. 바람직하게는, 상기 필름의 2개의 가장 큰 면 각각의 표면적은 약 3  $\text{cm}^2$ 이다.
- [0077] 당업자는, 주어진 적용에 대해 원하는 용해 시간을 고려하여, 다양한 두께 및 표면적 범위를 갖는 필름을 간단하게 제조하고, 결과의 필름을 테스트하여 용해 시간을 측정함으로써 적합한 필름 두께 및 표면적을 선택할 수 있다.
- [0078] 본 발명에 따른 필름의 기계적 특성은 매우 만족스럽다. 구체적으로, 상기 필름은 가요성 (즉, 이는 파단되지 않고 구부리고 접을 수 있음)이고, 높은 장력 강도를 갖는다. 중요하게는, 본 발명의 필름은 겔이 아니며, 상기 알지네이트 폴리머 가닥은 서로 가교되지 않기 때문이다. 본 발명의 필름은 생체접착성이고; 즉 상기 필름은 접착제로서 작용할 수 있는 천연 폴리머 물질 (알지네이트)을 포함한다. 상기 필름은 습윤 표면, 예컨대 점막에 부착된다. 구체적으로, 상기 필름은 구강 점막, 예컨대 볼, 입술, 설하, 잇몸 또는 입술 영역, 연구개 및 경구개내 점막에 부착된다.
- [0079] 본 발명에 따른 필름은 그 위에 인쇄된 문자 또는 인쇄된 이미지, 예컨대 브랜드명, 상표명, 투여량 표시 또는 기호를 제공할 수 있다.
- [0080] *치료에서 필름의 투여 및 용도*
- [0081] 일반적으로, 본 발명의 필름은 인간 환자에게 투여되어 상기 환자에게 상기 필름 중에 포함된 치료적으로 유효한 양의 활성 약학적 성분 (API), 바람직하게는 수마트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 전달한다.
- [0082] 본원에서 사용되는, 용어 "치료적으로 유효한 양 (therapeutically effective amount)"은, 치료되는 질환의 중증도, 기간, 진행, 또는 발병을 감소 또는 개선시키거나, 치료되는 질환의 진행을 방지하거나, 치료되는 질환과 관련된 증상의 퇴행을 유발하거나, 이의 재발, 발전, 발병 또는 진행을 방지하거나, 또는 다른 요법의 예방적 또는 치료적 효과(들)을 증가 또는 향상시키는데 충분한, API의 양을 나타낸다. 환자에게 투여되는 API의 정확한 양은 상기 질환 또는 병태의 유형 및 중증도 및 환자의 특성, 예컨대 일반적 건강상태, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성에 의존할 것이다. 이는 또한 치료되는 질환의 정도, 중증도 및 유형에 의존할 것이다. 당업자는 상기 및 기타 요인들에 따라 적합한 투여량을 결정할 수 있다.
- [0083] 본원에서 사용되는, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 본 발명에 따른 필름을 환자에게 투여한 결과로, 치료되는 질환의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 개선, 또는 치료되는 질환의 하나 이상의 증상 (바람직하게는, 하나 이상의 확실한 증상)의 개선을 나타낸다.
- [0084] 통상적으로, 본 발명에 따른 필름은 인간 환자의 치료에 사용하기 위해 제공된다. 바람직하게, 본 발명에 따른 필름은 인간 환자에서 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 또는 삼차 신경통의 치료에서 사용하기 위해 제공된다. 더 바람직하게, 상기 필름은 인간 환자에서 전조가 있거나 또는 없는 편두통의 치료에서 사용하기 위해 제공된다.
- [0085] 통상적으로, 상기 치료될 인간 환자는 또한 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통 및 삼차 신경통 중 하나 이상을 앓고 있는 것 외에 오심 증상을 보일 수 있다. 인간 환자에서 관찰된 오심은 오심의 급성 발작 (acute bout)일 수 있거나, 또는 대안으로서 더 만성인 병태, 예컨대 임의의 암의 유형의 증상일 수 있다. 그러므로, 본 발명에 따른 필름은, (a) 하나 이상의 암의 유형으로 진단되었고, 및/또는 (b) 하나 이상의 암의 유형에 대해 부가로 치료를 받고 있으며, 및/또는 (c) 임의의 원인으로 인한 연하곤란을 앓고 있는 인간 환자에서 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 또는 삼차 신경통의 치료에서 사용하기 위한 것이 바람직하다.
- [0086] 환자가 진단받을 수 있고 및/또는 치료를 받고 있는 암의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 하기를 포함한다: 급성 림프모구 백혈병 (Acute Lymphoblastic Leukaemia: ALL), 급성 골수성 백혈병 (Acute Myeloid Leukaemia: AML), 부신피질 암종 (Adrenocortical Carcinoma), 부신 피질 암 (Adrenal Cortex Cancer), AIDS-관련된 암, AIDS-관련된 림프종, 항문암, 충수암, 별아교세포종, 비정형 기형/간상 종양, 기저 세포 암종, 담도암, 방광암, 골암 (유잉 육종 (Ewing Sarcoma) 및 골육종 및 악성 섬유 조직구종 (Malignant Fibrous

Histiocytoma) 포함), 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종 (Burkitt Lymphoma), 카르시노이드 종양, 심장 종양, 자궁경부암, 담관암종 (Cholangiocarcinoma), 척삭종 (Chordoma), 만성 림프구 백혈병 (Chronic Lymphocytic Leukaemia: CLL), 만성 골수성 백혈병 (Chronic Myelogenous Leukaemia: CML), 만성 골수증식 신생물 (Chronic Myeloproliferative Neoplasms), 결장직장암, 두개인두종 (Craniopharyngioma), 피부 T-세포 림프종, 관상피내암 (Ductal Carcinoma In Situ: DCIS), 배아 종양 (Embryonal Tumours), 자궁내막암, 뇌실막세포종 (Ependymoma), 식도암, 감각신경모세포종 (Esthesioneuroblastoma), 두개외 생식 세포 종양 (Extracranial Germ Cell Tumour), 고환외 생식 세포 종양 (Extragonadal Germ Cell Tumour), 안암 (Eye Cancer), 자궁관암 (Fallopian Tube Cancer), 담낭암 (Gall Bladder Cancer), 위장관 카르시노이드 종양 (Gastrointestinal Carcinoid Tumours), 위장관 간질 종양 (Gastrointestinal Stromal Tumours: GIST), 임신성 용모 질환 (Gestational Trophoblastic Disease), 신경아교종, 털세포 백혈병 (Hairy Cell Leukaemia), 두경부암, 호지킨 림프종 (Hodgkin Lymphoma), 하인두암 (Hypopharyngeal Cancer), 안구내 흑색종 (Intraocular Melanoma), 카포시 육종 (Kaposi Sarcoma), 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증 (Langerhans Cell Histiocytosis), 후두암 (Laryngeal Cancer), 백혈병, 구순 구강암 (Lip and Oral Cavity Cancer), 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 메르켈 세포 암종 (Merkel Cell Carcinoma), 악성 증피종, 다발성 내분비선종증 (Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes), 다발성 골수종/혈장 세포 신생물, 균상 식육종 (Mycosis Fungoides), 골수형성이상 증후군 (Myelodysplastic Syndromes), 골수형성이상/골수증식 신생물, 만성 골수증식 신생물, 비강 부비동암 (Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancer), 비인두암 (Nasopharyngeal Cancer), 신경모세포종 (Neuroblastoma), 비-호지킨 림프종 (Non-Hodgkin Lymphoma), 비-소세포 폐암 (Non-Small Cell Lung Cancer), 구강암 (Oral Cancer), 난소암, 췌장암, 췌장 신경내분비 종양 (Pancreatic Neuroendocrine Tumours) (도 세포 종양 (Islet Cell Tumours)), 유두종증 (Papillomatosis), 부신경절종 (Paraganglioma), 부비동 비강암 (Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer), 부갑상선암 (Parathyroid Cancer), 음경암 (Penile Cancer), 인두암 (Pharyngeal Cancer), 크롬친화세포종 (Pheochromocytoma), 뇌하수체 종양 (Pituitary Tumour), 형질 세포 신생물/다발 골수종 (Plasma Cell Neoplasm/Multiple Myeloma), 흉막폐아세포종 (Pleuropulmonary Blastoma), 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종 (Primary Central Nervous System Lymphoma), 원발성 복막암 (Primary Peritoneal Cancer), 전립선암, 망막모세포종 (Retinoblastoma), 횡문근육종 (Rhabdomyosarcoma), 침샘 종양 (Salivary Gland Tumours), 육종, 세자리 증후군 (Sezary Syndrome), 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 평편세포 암종, 위암 (Stomach Cancer), 고환암 (Testicular Cancer), 인후두암 (Throat Cancer), 가슴샘종 흉선 암종 (Thymoma and Thymic Carcinoma), 갑상선암, 요도암 (Urethral Cancer), 자궁암 (Uterine Cancer), 자궁내막 자궁 육종 (Endometrial and Uterine Sarcoma), 질암 (Vaginal Cancer), 혈관 종양 (Vascular Tumours), 외음부암 (Vulvar Cancer), 발덴스트룀 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom Macroglobulinemia) 및 빌름스 종양 (Wilms Tumour).

- [0087] 대안으로서, 치료되는 환자는 노령 환자 또는 유아일 수 있다. 상기 환자들 그룹 모두는 통상적으로 평균보다 많은 약물이 투여되고 있고, 경구 정제의 효과적인 투여를 방해하는 병태 (예컨대 오심)에 더 감수성이 있을 수 있으며, 효과적으로 자가-투약을 할 수 없을 수 있다 (예컨대 비강 스프레이를 사용하여 정확한 용량을 투여하는데 어려울 수 있다).
- [0088] 통상적으로, 상기 필름은 환자의 구강으로 투여된다. 상기 필름은 바람직하게 불 또는 입술 또는 설하 영역의 구강 점막 또는 연구개로 적용된다. 상기 필름은 통상적으로 환자 스스로에 의해 적용된다.
- [0089] 상기 필름은 생체접착성이고, 적용시에 구강 표면에 부착된다. 적용 후에, 상기 알지네이트 필름은 용해되기 시작하여, 활성 약학적 성분을 방출한다. 통상적으로, 상기 필름은 구강 점막에 적용한 후 0.1 내지 60 분 이상의 시간내에 완전히 용해된다. 바람직하게, 상기 필름은 구강 점막에 적용한 후 0.5 내지 30분, 더 바람직하게는 1 내지 20분, 더욱 바람직하게는 3 내지 10분, 가장 바람직하게는 3 내지 5분의 시간내에 완전히 용해된다.
- [0090] 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 상기 필름이 구강내에서 용해될 때, 동시에 방출되는 활성 약학적 성분은 하기 2개의 상이한 경로들 중 하나 또는 둘 다에 의해 혈류로 들어갈 수 있다: (a) 구강 점막을 통해 혈류로 직접 흡수 ("구강 점막흡수 경로"); 및 (b) 삼켜서 위로 들어가서 그 후에 소장 상피를 통해 혈류로 흡수. 상기 API가 수마트립탄 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염일 때, 통상적으로 5 내지 50 ng/mL 수마트립탄, 바람직하게는 10 내지 30 ng/mL 수마트립탄, 더 바람직하게는 15 내지 25 ng/mL의 피크 혈장 농도가 달성될 수 있다. 바람직하게, 환자에서 수마트립탄의 피크 혈장 농도는 9.44 ng/mL를 초과하고, 이는 환자에서 전조가 있거나 또는 없는 편두통 증상의 완화를 위한 수마트립탄의 표적 역치 혈장 농도이다. 상기 피크 혈장 농도는 구강 점막

에 상기 필름이 부착되고 180분 내에, 바람직하게는 부착되고 120분 내에, 가장 바람직하게는 부착되고 75분 또는 60분 내에 달성될 수 있다.

- [0091] 통상적으로, 단일의 필름이 환자, 일반적으로 구강 점막에 주어진 시간에 적용된다. 그러나, 일부 사례에서 개별 환자에 대해 정확한 용량을 달성하기 위해 2개의 필름을 동시에 적용하는 것이 바람직할 수 있다. API가 수마트립탄일 때, 성인에 대해 권장 투여량은, '2시간에서 통증-제거' (PF2) 평가로 측정하여, 현재 요법의 효능과 부합하거나 또는 초과하는 효능을 목표로, 편두통 발병에 대해 수마트립탄 10 내지 100 mg이다 [3]. 일부 사례에서 개별 환자에 대해 정확한 투여량을 달성하기 위해 2 초과, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 초과 필름을 동시에 적용하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0092] 그러므로 본 발명은 또한 인간 환자에서 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명에 따른 적어도 하나의 필름을 상기 인간 환자의 구강에 투여하는 단계를 포함하고, 선택적으로 상기 치료될 질환은 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 및 삼차 신경통으로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게 상기 치료될 질환은 전조가 있거나 또는 없는 편두통이다.
- [0093] 본 발명은 또한 인간 환자에서 질환 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 필름의 용도를 제공하고, 선택적으로 상기 치료될 질환은 전조가 있거나 또는 없는 편두통, 군발 두통, 및 삼차 신경통으로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게 상기 치료될 질환은 전조가 있거나 또는 없는 편두통이다.
- [0094] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 하나 이상의 필름을 포함하고, 패키징한 제품을 제공한다. 상기 각 필름은 개별적으로 파우치내에 포장될 수 있거나, 또는 다수의 필름들이 동일한 파우치내에 함께 포장될 수 있다. 선택적으로, 상기 파우치는 PET-라인 알루미늄으로 제조된다. 상기 제품은 상기 필름 사용에 대한 설명서를 더 포함할 수 있다. 상기 설명서는 환자의 필름 사용에 대한 권장되는 빈도 또는 시기, 상기 필름을 그의 파우치 또는 패키징으로부터 꺼내서 사용하는 방법, 상기 필름을 점막에 부착시키는 방법, 및 구강내에서 상기 필름을 점막에 부착시키는 위치에 대한 정보를 포함할 수 있다.
- [0095] 본 발명의 임의의 필름 또는 필름들은 또한 하나 이상의 다른 약물 또는 약학적 조성물과 조합하여, 본 발명의 필름 및/또는 다른 약물 또는 약학적 조성물이 유용성을 가질 수 있는 질환 또는 병태의 치료에서 사용될 수 있다.
- [0096] 상기 하나 이상의 다른 약물 또는 약학적 조성물은 하기 경로들 중 임의의 하나 이상을 통해 환자에게 투여될 수 있다: 경구, 전신 (예컨대 경피, 비강내, 점막흡수 또는 좌약에 의해), 또는 비경구 (예컨대 근육내, 정맥내 또는 피하). 상기 하나 이상의 다른 약물의 조성물 또는 약학적 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 반고형 (semisolids), 파우더, 지효성 방출 제제, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 에어로졸, 경피 패치, 생체접착성 필름, 또는 임의의 다른 적절한 조성물의 형태로 투약될 수 있다. 상기 제제의 선택은 다양한 요인들 예컨대 약물 투여 방식 (예컨대, 경구 투여의 경우, 정제, 환제 또는 캡슐 형태의 제제가 바람직함) 및 약제 물질의 생체이용률에 의존한다.
- [0097] *필름의 제조*
- [0098] 본 발명에 따른 필름은, 상기 필름의 구성 성분들을 첨가 및 혼합하여 필름-형성 용액을 제조하는 단계, 상기 용액을 고체 표면에 분포시키는 단계, 및 상기 용액을 표면에서 건조시켜서 필름을 형성하는 단계에 의해 제조될 수 있다. 용액 또는 조성물을 고체 표면에 분포시키기 위해 상기 용액 또는 조성물을 간단하게 상기 표면 위에 붓고 및/또는 예컨대 드로우-다운 블레이드 (draw-down blade) 또는 유사한 기기를 사용하여 평편하게 필 수 있다.
- [0099] 예시되는 방법은 하기의 공정 단계들을 포함한다:
- [0100] (a) API 및 선택적으로, 적어도 하나의 완충 성분을 수 중에서 혼합하는 단계;
- [0101] (b) 상기 용액의 pH를 적절한 산 또는 염기, 통상적으로 희석된 수성 산 또는 알칼리를 첨가하여 원하는 수준으로 조정하는, 바람직하게는 상기 용액의 pH를 3.25 내지 12.0, 더 바람직하게는 3.5 내지 10.0, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5로 조정하는, 가장 바람직하게는 상기 용액의 pH를 약 5.0으로 조정하는 단계;
- [0102] (c) 선택적으로, 추가의 물 및/또는 하나 이상의 가소제 및/또는 하나 이상의 충전제를 추가 혼합하여 첨가하는 단계;
- [0103] (d) 1g 양이온의 알지네이트 염을, 예컨대 약 30분 동안 또는 덩어리가 없는 분산액이 수득될 때까지

혼합하여, 점성 캐스트를 형성하기에 적당한 조건하에 첨가하는 단계;

- [0104] (e) 상기 캐스트를 표면, 예컨대 플레이트, 바람직하게는 유리 플레이트에 붓고, 상기 캐스트를 통상적으로 어플리케이터 (applicator)에 의해 원하는 두께로 펴는 단계;
- [0105] (f) 상기 캐스트 층을 통상적으로 45 내지 70 °C, 바람직하게는 55 내지 60 °C의 온도에서, 상기 필름 중 잔류 수분 함량이 0 내지 20 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%, 더 바람직하게는 9 내지 11 중량%이고 고품 필름이 형성될 때까지 건조시키는 단계; 및
- [0106] (g) 선택적으로, 상기 고품 필름을 원하는 크기의 조각으로 절단하고, 또한 선택적으로 상기 조각들을 파우치에 넣고, 바람직하게 상기 파우치는 PET-라인 알루미늄으로 제조되고, 상기 파우치를 밀봉하고, 또한 선택적으로 이들을 라벨링하는 단계.
- [0107] 상기 방법의 특히 바람직한 예에서, 상기 점성 캐스트를 표면에 부은 후에, 먼저 약 2 mm의 슬릿 높이 (slit height)를 갖는 어플리케이터에 의해 약 2 mm의 두께로 펴고, 그 다음에 후속하여 약 1 mm의 슬릿 높이를 갖는 어플리케이터에 의해 약 1 mm의 두께로 편다.
- [0108] 임의의 특정 이론에 국한되지 않고, 1-단계 코팅 공정만이 사용될 때, 제조된 결과의 필름의 두께에서 허용가능하지 않은 높은 변동이 관찰되었다. 그러나, 더 낮은 투여량 중량 변동은 2-단계 코팅 과정을 사용하여 달성되었고, 이는 상기 플레이트 표면 상에 캐스트/물질의 더 균일하게 분포된 층이 획득되는 것을 보여주었다.
- [0109] 통상적으로, 상기 알지네이트 염(들)은 API-함유 수 용액 (water solution)에 첨가된다. 대안으로서, 상기 API 및 상기 알지네이트 염(들) 모두는 용액 중에 함께 용해된다. 대안으로서, 상기 API를 알지네이트 용액에 첨가하여 상기 알지네이트 용액 중 API의 에멀전 또는 현탁액을 제공할 수 있다. 대안으로서, 본 발명의 필름-형성 조성물은 용해 및 비-용해된 활성 성분들 모두를 포함할 수 있다. 예를 들어, 필름-형성 조성물은 상기 알지네이트 용액에 용해된 활성 성분 및 상기 용액에 현탁된 활성 성분의 조합을 포함할 수 있다.
- [0110] 부가의 API를 상기 필름의 표면에 건조 전 또는 후에 적용할 수 있고, 예컨대 건식 또는 습식 필름 상에 에어로졸 스프레이로 적용될 수 있다. 활성 성분은 또한 분체로서 상기 필름의 표면 상에 적용될 수 있다. 폼미제는 이러한 방식으로 부가로 적용될 수 있다.
- [0111] 본원에 인용된 간행물, 특허 공보 및 다른 특허 문헌은 전체적으로 참고로 포함된다. 본원에서, 단수 용어에 대한 언급은 또한 그의 복수를 포함한다. 용어 "포함하는", "포함하다" 또는 "포함한다"가 사용되는 경우, 상기 용어는 각각 "구성되는", "구성된다" 또는 "구성한다", 또는 각각 "필수적으로 구성되는", "필수적으로 구성된다" 또는 "필수적으로 구성한다"로 대체될 수 있다. 수치 범위 또는 단일 수치 값에 대한 임의의 언급은 또한 상기 범위 또는 단일 값 주위의 값을 포함한다. 트립탄에 대한 임의의 언급은 또한 달리 지시하지 않는 한 그의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 구체적으로, 수마트립탄에 대한 임의의 언급은 또한 그의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 알지네이트에 대한 임의의 언급은 달리 지시하지 않는 한 그의 임의의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 달리 지시하지 않는 한, 임의의 % 값은 문제의 성분 또는 성분들의 상대 중량에 기반한다.
- [0112] **실시예**
- [0113] 하기는 본 발명을 예시하는 실시예이다. 그러나, 실시예는 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 제한하려는 것으로 의도되지 않는다.
- [0114] **실시예 1: 수마트립탄-함유 필름의 제조**
- [0115] 수마트립탄 구강 필름의 각 개별 투여량 강도 (dose strength)에 대해 API로서 수마트립탄을 포함하는 배치 처방 (Batch formulae)을 하기 표 1에 열거하였다. 산출은 1 배치 당 1000회 투여량의 수득율에 기반한다 (투여량 크기 = 3 cm<sup>2</sup>).

**표 1**

- [0116] API의 다양한 투여량 강도를 포함하는 수마트립탄 필름의 제조를 위한 배치 처방. q.s. = 적당량 (quantum satis).

| 성분                 | 수마트립탄 필름의 표적 투여량 강도에 대한 배치 처방 |                 |                 |                 |                 |                 | 기능        |
|--------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|
|                    | 표적 투여량 강도                     | 2 mg /투여량       | 3 mg /투여량       | 5 mg /투여량       | 6 mg /투여량       | 10 mg /투여량      |           |
| 수마트립탄 (g)          | 2.0                           | 3.2             | 5.3             | 6.4             | 11.0            | 22.0            | API       |
| 소듐 디히드로겐 포스페이트 (g) | 1.34                          | 1.34            | 1.34            | 1.34            | 1.34            | 1.34            | 완충 성분     |
| 물 (mL)             | 197                           | 197             | 197             | 197             | 197             | 197             | 용매        |
| 소르비톨 (g)           | 7                             | 7               | 7               | 7               | 7               | 7               | 가소제       |
| 글리세롤 (g)           | 7                             | 7               | 7               | 7               | 7               | 7               | 가소제       |
| 소듐 알지네이트 (g)       | 26.7                          | 26.7            | 26.7            | 26.7            | 26.7            | 26.7            | 필름-형성 폴리머 |
| 인산 (회석됨)           | ~pH 5.0<br>q.s.               | ~pH 5.0<br>q.s. | ~pH 5.0<br>q.s. | ~pH 5.0<br>q.s. | ~pH 5.0<br>q.s. | ~pH 5.0<br>q.s. | pH 조정     |

[0117] 필름을 하기 절차에 따라 제조하였다:

[0118] • 대부분의 정제수를 용기에 첨가하였고, 소듐 디히드로겐 포스페이트 모노히드레이트를 혼합하는 동안 용해시켰다. 그 다음에 수마트립탄을 혼합하에 첨가하였다.

[0119] • 상기 용액의 pH를 필요한 양의 회석된 인산을 첨가하여 5.0으로 조정하였다. 수마트립탄은 적정하는 동안 점차로 용해되었고 pH 5에서 완전히 용해되었다.

[0120] • 배치 부피를 남은 정제수를 첨가하여 정확한 총량으로 증가시켰다.

[0121] • 부분 탈수된 글리세롤 및 소르비톨 액체를 혼합하에 첨가하였다.

[0122] • 소듐 알지네이트를 약 30분 동안 또는 덩어리가 없는 분산액이 수득될 때까지 (식품 처리기에서) 혼합하에 첨가하여, 점성 캐스트를 수득하였다.

[0123] • 상기 캐스트를 유리 플레이트에 붓고, 어플리케이션에 의해 1 mm의 두께로 폼했다.

[0124] • 상기 캐스트 층을 대략 55-60 °C로 가열된 드라이 캐비닛 (drying cabinet)에서 9 내지 11 중량%의 잔류 수분 함량이 수득되고 고품 필름이 형성될 때까지 건조시켰다.

[0125] • 고품 필름을 나이프로 15 x 20 mm의 조각으로 절단하였다.

[0126] • 결과의 필름을 개별적으로 알루미늄 파우치에 넣고, 열 밀봉기 (heat sealer)로 밀봉하고, 라벨링하였다.

[0127] 제조 후에, 각 배치는 하기 기준에 대해 평가되었다:

[0128] **특성** **관리**

[0129] 1. 캐스트 질감: 덩어리 없음, 균질한 점성 캐스트 (육안 검사)

[0130] 코팅 전에 기포 없음 (육안 검사)

[0131] 2. 잔류 수분\*: 9-11% (공정 제어 중에)

[0132] 3. 필름 외관\*\*: - 반투명 유색의 균질 (육안 검사)

[0133] - 매끄럽고 평편한 표면 구조 (육안 검사)

[0134] - 유연하고 가요성 (육안 검사)

[0135] 4. 투여량 중량 균질성: 필름 배치내에 투여량의 중량 측정

[0136] 5. 수마트립탄 함량\*\*\*: ±10% 내의 표적 투여량 강도 (RPC-HPLC 분석)

[0137] \* 잔류 수분: 실시간 중량 측정과 조합된 IR-유도된 수증기화를 사용하였다. 개시에서 잔류 수분의 측정으로 추

가의 변화가 관찰되지 않을 때까지 중량의 변화 퍼센트.

[0138] \*\* 일부 필름 배치는 전자 현미경 및 시차 주사 열량계로 표면 구조 및 필름 균질성에 대해 검사 및 분석되었다.

[0139] \*\*\* 수마트립탄 함량 및 균질성: 220 및 282 nm에서 검출에 의한 HPLC-RPC 분리를 사용하였다. 투여량에 대한 수마트립탄 양은 수마트립탄 표준 곡선을 사용하여 산출되었다.

[0140] 하기는 설정된 기준을 참고하여 필름 배치를 평가하였다.

[0141] **1. 캐스트 질감**

[0142] 덩어리가 없고, 균질한 (황색을 띠는) 점성 캐스트를 각 개별의 배치 처방/프로토콜에 의해 제조할 수 있다. (점도는 수마트립탄 함량에 의해 증가한다.)

[0143] 수마트립탄은 pH를 5로 조정할 때 액체 상에 완전히 용해되었다. 수마트립탄 자체가 완충 용량을 갖고 있기 때문에, pH 조정에 필요한 인산의 양은 설정된 배치 부피를 초과하지 않도록 각 개별 배치 처방/프로토콜로 조정된다.

[0144] 캐스트를 제조하는 동안 기포가 발생되고, 필름에 기포가 포함되면 불균질하게 되므로, 상기 기포는 코팅 전에 수동 탈기를 위해 상기 캐스트를 밤새 (15시간 이상) 실온에 두어 제거하였다.

[0145] **3. 필름 외관**

[0146] 제조된 모든 필름들은, 9-11%의 수분 함량으로 건조되었을 때 반투명하고, 매끄러우며, 평편한 표면 구조 및 가요성 특성을 갖는다. 2 mg 필름은 무색 내지 약간 황색을 띠었다. 상기 필름의 색상 강도는 수마트립탄 함량의 증가에 의해 약간 증가하였지만, 모든 필름은 반투명했고 균질했다.

[0147] 상기 필름은 매끄럽고 평편한 표면을 가졌다. 이들은 모두 유연하고, 가요성이며, 취급이 용이했다.

[0148] 필름의 전자 현미경 사진에서 제조된 필름은 균질하다는 것을 보여주었다. 20 mg 필름은 균질하지만, 작은 스팟을 포함하며, 이는 작은 수마트립탄 결정일 가능성이 크다. 시차 주사 열량계 (DSC)에 의한 20 mg 수마트립탄 필름의 열 분석으로 170 °C에서 경미한 피크로 표시되는 바와 같이 20 mg 필름에서 수마트립탄이 결정 형태로 존재하는 것을 시사하였다 (도 1 참조).

[0149] **4. 투여량 중량 균질성**

[0150] 예비 투여량 균질성 평가는 ZUA 어플리케이션 (Zehntner GmbH, Switzerland)에 의해 1 단계로 코팅된 필름에서 용인할 수 없을 정도로 높은 변동이 관찰되었음을 시사하였다. 이는 코팅 단계 중에 비-연속적인 캐스트/물질의 공급에 의해 발생하는 것으로 사료되었다. 더 적은 투여량 중량 변동은 2-단계 코팅 절차를 사용하여 달성되었다:

[0151] • 단계 1: ZUA 어플리케이션에 2.0 mm 슬릿 높이를 사용하여 코팅함

[0152] • 단계 2: ZUA 어플리케이션에 1.0 mm 슬릿 높이로 코팅하여 2.0 mm 캐스트 층을 분포시킴

[0153] 상기 과정은 균일하게 분포된 캐스트/물질 층을 유도하는 것으로 나타났고, 제2 코팅 단계 중에 더 연속적인 캐스트/물질의 공급을 위한 전제조건일 수 있다. 2-단계 절차를 사용하여 제조된 필름에 대한 균질성 데이터 (즉 mg 수마트립탄/mg 필름)는 배치내에서 뿐만 아니라 각 개별의 투여량 강도에 대한 배치들 사이에서 매우 양호한 일관성을 나타내었다.

[0154] **5. 수마트립탄 함량**

[0155] 배치당 첨가된 수마트립탄의 양과 투여량에 대해 수득된 수마트립탄의 양 사이에 선형의 상관관계가 발견되었다. 이는 도 2에 도시하였다. 결과는 각 개별의 배치 처방/프로토콜로부터 초기 배치로부터의 결과에 기반한다.

[0156] 각 개별의 투여량 강도에 대해 필요한 수마트립탄의 양 (2, 3, 5, 6, 10 및 20 mg)을, 표적 투여량 강도를 갖는 필름이 수득될 때까지 조정하였다. 각 개별의 배치 처방/프로토콜의 3개의 배치가 재현성을 입증하기 위해 별개의 경우에 만들어졌다. 각 투여량 강도에 대한 재현성 연구로부터의 결과는 하기 표에 제공되었다. (RSD% = 상대 표준 편차, 퍼센트로 표시됨.)

표 2

2 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치로부터의 중량, 투여량 및 균질성 데이터.

[0157]

| 수마트립탄 2 mg Tech 배치 #10 (배치에서 2.0 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|---|------------|-----------------|-------------------------|
|   | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균  | 38.4       | 2.0             | 0.053                   |
| 표준 편차                                     | 0.4        | 0.1             | 0.003                   |
| RSD%                                      | 1.0        | 5               | 5.6                     |
| 분석된 시료의 수                                 | 6          |                 |                         |
| 수마트립탄 2 mg Tech 배치 #11 (배치에서 2.0 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|   | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균  | 38.8       | 1.9             | 0.050                   |
| 표준 편차                                     | 0.8        | 0.03            | 0.002                   |
| RSD%                                      | 2.1        | 1.6             | 4                       |
| 분석된 시료의 수                                 | 8          |                 |                         |
| 수마트립탄 2 mg Tech 배치 #12 (배치에서 2.0 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|   | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균  | 38.0       | 2.0             | 0.052                   |
| 표준 편차                                     | 0.7        | 0.03            | 0.001                   |
| RSD%                                      | 1.8        | 1.5             | 1.9                     |
| 분석된 시료의 수                                 | 8          |                 |                         |

표 3

2 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치에 대한 결과 요약.

[0158]

| 수마트립탄 2 mg 배치 #10-12 내에 변동 |            |                 |                         |
|----------------------------|------------|-----------------|-------------------------|
|                            | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                         | 38.4       | 2.0             | 0.051                   |
| 표준 편차                      | 0.8        | 0.07            | 0.002                   |
| RSD%                       | 2.1        | 3.5             | 3.9                     |
| 분석된 시료의 수                  | 22         |                 |                         |

표 4

3 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치로부터의 중량, 투여량 및 균질성 데이터.

[0159]

| 수마트립탄 3 mg Tech 배치 #2 (배치에서 3.2 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 43.4       | 3.1             | 0.072                   |
| 표준 편차                                    | 2.2        | 0.1             | 0.001                   |
| RSD%                                     | 5.1        | 3.2             | 1.4                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |
| 수마트립탄 3 mg Tech 배치 #3 (배치에서 3.1 g 수마트립탄) |            |                 |                         |

|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
| 평균                                       | 39.7       | 2.8             | 0.071                   |
| 표준 편차                                    | 0.5        | 0.1             | 0.001                   |
| RSD%                                     | 1.3        | 3.6             | 1.4                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |
| 수마트립탄 3 mg Tech 배치 #4 (배치에서 3.3 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 41.1       | 3.0             | 0.072                   |
| 표준 편차                                    | 1.6        | 0.1             | 0.001                   |
| RSD%                                     | 3.9        | 3.3             | 1.4                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |

표 5

3 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치에 대한 결과 요약.

[0160]

| 수마트립탄 3 mg 배치 #2-4 내에 변동 |            |                 |                         |
|--------------------------|------------|-----------------|-------------------------|
|                          | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                       | 41.4       | 3.0             | 0.072                   |
| 표준 편차                    | 2.1        | 0.15            | 0.001                   |
| RSD%                     | 5.1        | 5.0             | 1.4                     |
| 분석된 시료의 수                | 24         |                 |                         |

표 6

5 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치로부터의 중량, 투여량 및 균질성 데이터.

[0161]

| 수마트립탄 5 mg Tech 배치 #2 (배치에서 5.3 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 43.6       | 4.9             | 0.113                   |
| 표준 편차                                    | 1.9        | 0.2             | 0.007                   |
| RSD%                                     | 4.4        | 4.1             | 6.2                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |
| 수마트립탄 5 mg Tech 배치 #3 (배치에서 5.3 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 46.2       | 5.0             | 0.107                   |
| 표준 편차                                    | 1.3        | 0.2             | 0.001                   |
| RSD%                                     | 2.8        | 4.0             | 0.9                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |
| 수마트립탄 5 mg Tech 배치 #5 (배치에서 5.3 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 45.6       | 5.4             | 0.119                   |
| 표준 편차                                    | 1.8        | 0.2             | 0.001                   |

|           |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|
| RSD%      | 3.9 | 3.7 | 0.8 |
| 분석된 시료의 수 | 8   |     |     |

표 7

5 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치에 대한 결과 요약.

| 수마트립탄 5 mg 배치 #2, 3 및 5 내에 변동 |            |                 |                         |
|-------------------------------|------------|-----------------|-------------------------|
|                               | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                            | 45.1       | 5.1             | 0.113                   |
| 표준 편차                         | 2.0        | 0.3             | 0.006                   |
| RSD%                          | 4.4        | 5.9             | 5.3                     |
| 분석된 시료의 수                     | 24         |                 |                         |

표 8

6 mg 수마트립탄 필름의 2개의 배치로부터의 중량, 투여량 및 균질성 데이터.

| 수마트립탄 6 mg Tech 배치 #1 (배치에서 6.4 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 43.6       | 4.9             | 0.113                   |
| 표준 편차                                    | 1.9        | 0.2             | 0.007                   |
| RSD%                                     | 4.3        | 4.1             | 6.2                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |

| 수마트립탄 6 mg Tech 배치 #2 (배치에서 6.4 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 46.2       | 5.0             | 0.107                   |
| 표준 편차                                    | 1.3        | 0.2             | 0.001                   |
| RSD%                                     | 2.8        | 4.0             | 0.9                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |

표 9

6 mg 수마트립탄 필름의 2개의 배치에 대한 결과 요약.

| 수마트립탄 6 mg 배치 #1 및 2 내에 변동 |            |                 |                         |
|----------------------------|------------|-----------------|-------------------------|
|                            | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                         | 42.6       | 5.8             | 0.137                   |
| 표준 편차                      | 1.7        | 0.3             | 0.004                   |
| RSD%                       | 3.9        | 5.2             | 2.9                     |
| 분석된 시료의 수                  | 16         |                 |                         |

표 10

[0165]

10 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치로부터의 중량, 투여량 및 균질성 데이터.

| 수마트립탄 10 mg Tech 배치 #7 (배치에서 10.5 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균   | 47.5       | 9.4             | 0.199                   |
| 표준 편차                                      | 0.9        | 0.15            | 0.002                   |
| RSD%                                       | 1.9        | 1.6             | 1.0                     |
| 분석된 시료의 수                                  | 8          |                 |                         |
| 수마트립탄 10 mg Tech 배치 #8 (배치에서 11 g 수마트립탄)   |            |                 |                         |
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균   | 49.0       | 10.2            | 0.208                   |
| 표준 편차                                      | 2.2        | 0.4             | 0.002                   |
| RSD%                                       | 4.4        | 3.9             | 1.0                     |
| 분석된 시료의 수                                  | 9          |                 |                         |
| 수마트립탄 10 mg Tech 배치 #9 (배치에서 11 g 수마트립탄)   |            |                 |                         |
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균   | 49.0       | 9.8             | 0.199                   |
| 표준 편차                                      | 0.8        | 0.2             | 0.001                   |
| RSD%                                       | 1.6        | 2.0             | 0.5                     |
| 분석된 시료의 수                                  | 10         |                 |                         |

표 11

[0166]

10 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치에 대한 결과 요약.

| 수마트립탄 10 mg 배치 #7-9 내에 변동 |            |                 |                         |
|---------------------------|------------|-----------------|-------------------------|
|                           | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                        | 48.6       | 9.8             | 0.202                   |
| 표준 편차                     | 1.5        | 0.4             | 0.005                   |
| RSD%                      | 3.0        | 4.1             | 2.5                     |
| 분석된 시료의 수                 | 27         |                 |                         |

표 12

[0167]

20 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치로부터의 중량, 투여량 및 균질성 데이터.

| 수마트립탄 20 mg Tech 배치 #5 (배치에서 21 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 63.4       | 18.5            | 0.291                   |
| 표준 편차                                    | 0.8        | 0.16            | 0.002                   |
| RSD%                                     | 1.3        | 0.9             | 0.7                     |
| 분석된 시료의 수                                | 8          |                 |                         |
| 수마트립탄 20 mg Tech 배치 #6 (배치에서 21 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |

|  |            |                 |                         |
|--|------------|-----------------|-------------------------|
| 평균                                       | 64.3       | 19.8            | 0.309                   |
| 표준 편차                                    | 1.6        | 0.5             | 0.002                   |
| RSD%                                     | 2.5        | 2.5             | 0.6                     |
| 분석된 시료의 수                                | 10         |                 |                         |
| 수마트립탄 20 mg Tech 배치 #7 (배치에서 22 g 수마트립탄) |            |                 |                         |
|  | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                                       | 64.2       | 19.6            | 0.305                   |
| 표준 편차                                    | 1.3        | 1.2             | 0.016                   |
| RSD%                                     | 2.0        | 6.1             | 5.2                     |
| 분석된 시료의 수                                | 10         |                 |                         |

표 13

20 mg 수마트립탄 필름의 3개의 배치에 대한 결과 요약.

[0168]

|                           |            |                 |                         |
|---------------------------|------------|-----------------|-------------------------|
| 수마트립탄 20 mg 배치 #5-7 내에 변동 |            |                 |                         |
|                           | 중량<br>(mg) | 투여량<br>(mg/투여량) | 균질성<br>(mg 수마트립탄/mg 필름) |
| 평균                        | 64.0       | 19.2            | 0.301                   |
| 표준 편차                     | 1.3        | 0.95            | 0.012                   |
| RSD%                      | 2.0        | 4.9             | 4.0                     |
| 분석된 시료의 수                 | 28         |                 |                         |

[0169]

실시예 2: 인간 피험체에서 수마트립탄 비강 스프레이와 수마트립탄 알지네이트 필름의 비교

[0170]

시장에서 선도되는 수마트립탄 비강 스프레이 (Imigran, 20 mg, GlaxoSmithKline) 또는 본 발명에 따른 수마트립탄 구강 필름 (2 x 18.5 mg, 상기 실시예 1에 명시된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조됨)을 12명의 건강한 지원자에게 교차 설계 (cross-over design)로 투여하였고, 그 후에 일련의 혈액 수집 및 수마트립탄 혈장 농도를 결정하여, 모든 피험체의 혈장 중에 존재하는 수마트립탄을 보여주었다. 상기 연구에서 사용된 18.5 mg 필름은 바람직한 물리적 특성을 가졌고, 수마트립탄의 결정 형성 증후 없이 균질하였다. 각 18.5 mg 수마트립탄 필름의 총 중량은 64 mg이었다. 그러므로, 상기 각 필름은 활성 약학적 성분으로 수마트립탄 28.9 중량%를 포함하였다.

[0171]

비강 스프레이 또는 구강 필름 투여 후에 수마트립탄의 흡수 곡선을 각각 도 3 및 4에 개시하였다. 도 3은 비강 스프레이 (20 mg)로 투여한 환자에 대한 개별 혈장 곡선을 나타내었다; 본 그래프는 또한 60분 내에 10 ng/mL 혈장의 치료 표적 범위를 나타내었다. 도 3의 결과는 비강 스프레이로 치료된 12명의 피험체 중에 6명이 상기 치료 표적 범위 내에 있는 혈장 수준에 도달하였음을 나타내었다. 도 4는 OF (2 x 18.5 mg)로 투여한 환자에 대한 개별 혈장 곡선을 나타내었다; 본 그래프는 또한 60분 내에 10 ng/mL 혈장의 치료 표적 범위를 나타내었다. 도 4의 결과는 필름으로 치료된 12명의 피험체 중에 11명이 상기 치료 표적 범위 내에 있는 혈장 수준에 도달하였음을 나타내었다.

[0172]

그러므로, 상기 결과로부터 본 발명의 필름으로 치료하면, 현재 시장을 선도하는 비강 스프레이로 치료하는 것보다, 60분 내에 수마트립탄의 표적 혈장 농도 수준에 도달하는 환자가 유의하게 더 많이 유도되는 것을 나타내었다. 치료 60분 내에 1 mL 혈장에 대해 10 ng 이상의 수마트립탄 혈장 농도를 획득하는 것은 효과적인 편두통 완화의 임상적 결론을 유도하는데 강력하게 뒷받침된다.

[0173]

또한, 투여 후에 30분 내지 60분 사이의 시간 간격에서, 수마트립탄 필름으로 치료된 환자의 수마트립탄 혈장 수준의 변동 계수는, 수마트립탄 비강 스프레이로 치료된 환자의 수마트립탄 혈장 수준의 변동 계수보다 약 3-5% 더 낮았다.

[0174]

두 치료 후에 부작용의 평가는 비강 스프레이로 치료된 환자와 필름으로 치료된 환자 사이에서 차이는 없는 것

으로 나타났다.

[0175]

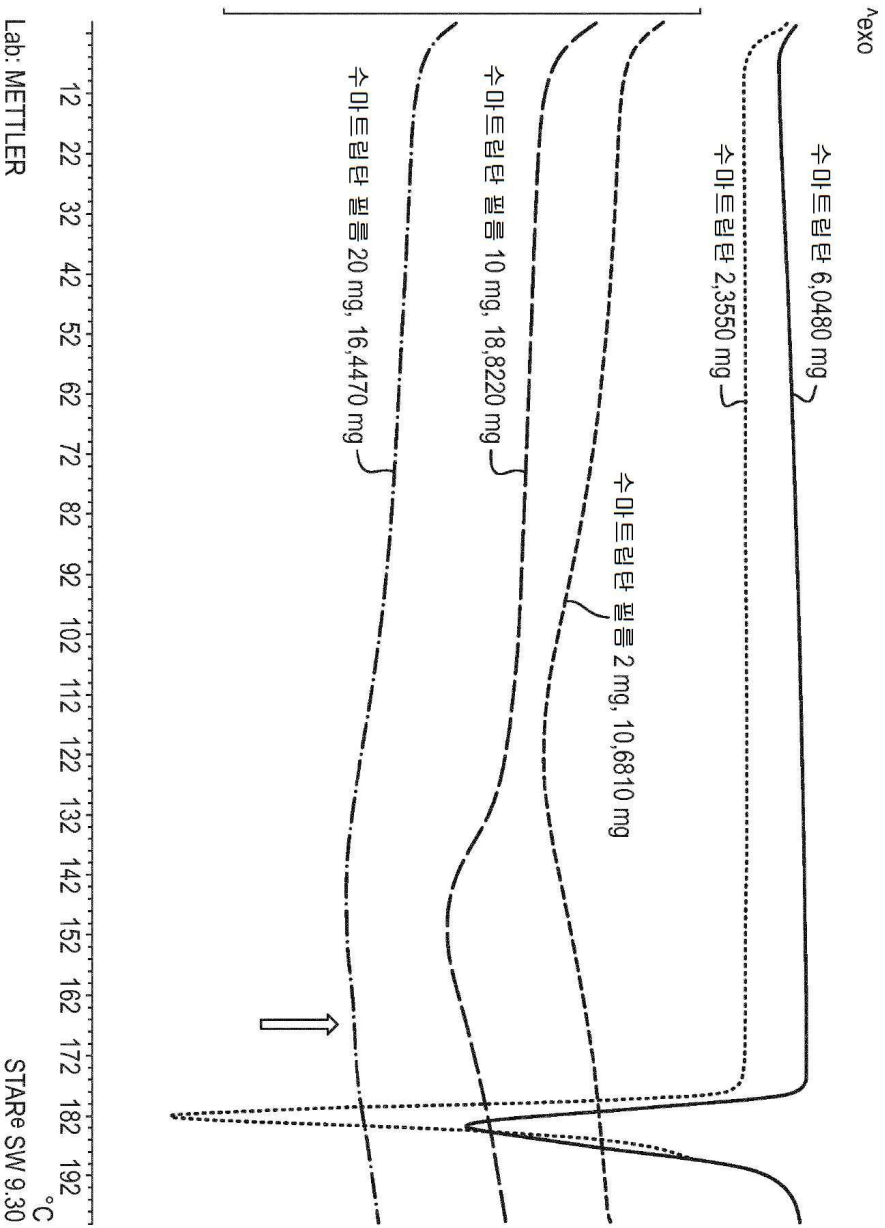
상기 결과는 또한 필름-형성체로서 알지네이트를 사용하면 경구 사용을 위한 균질한 필름에 치료적으로 유효한 양의 수마트립탄 (API로서)을, 상기 필름의 물리적 특성을 손상시키지 않고 로딩할 수 있다는 것을 나타내었다.

참고문헌

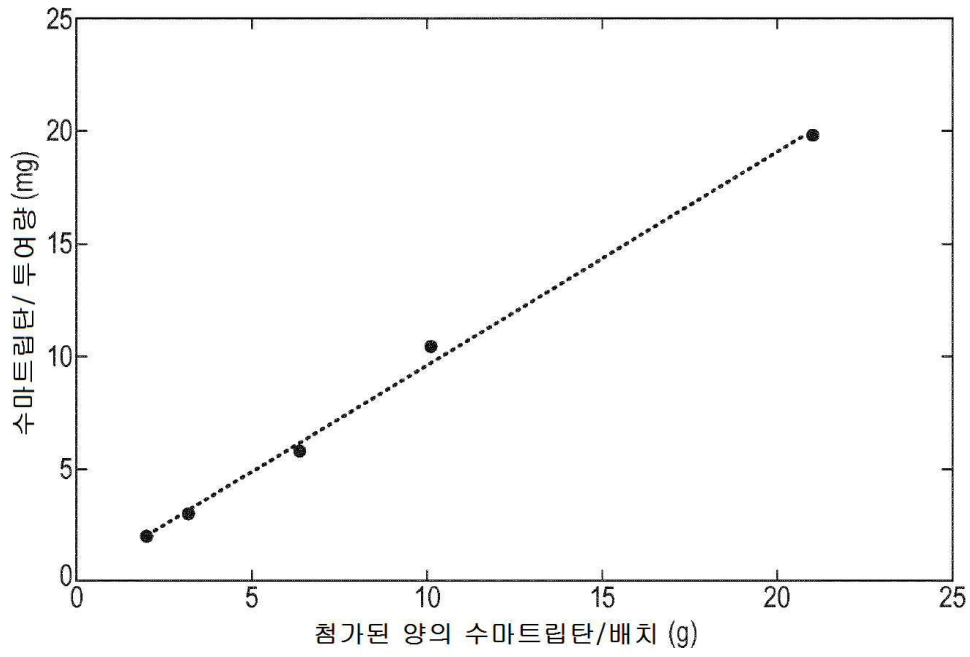
- [1] Imigran, G. Imigran Tablets, Injection and Nasal Spray. *SmPC*, **2007**, 24.
- [2] Dechant, KL; Clissold, SP. Sumatriptan. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in the Acute Treatment of Migraine and Cluster Headaches. *Drugs*, **1992**, 43(5), 776-798.
- [3] Derry, CJ; Derry, S; Moore, RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library*, **2014**, 5.
- [4] <https://migraine.com> (accessed 11 September 2016).
- [5] Maas, HJ; Danhof, M; Della Pasqua, O. A model-based approach to treatment comparison in acute migraine. *Br J Clin Pharm* **2007** 62(5):591-600
- [6] Ferrari, A; Pinetti, D; Bertolini, A; Coccia, C; Sternieri, E. Interindividual variability of sumatriptan pharmacokinetics and of clinical response in migraine patients. 2008 *Eur J Clin Pharmacol* 64:489-495.

[0176]

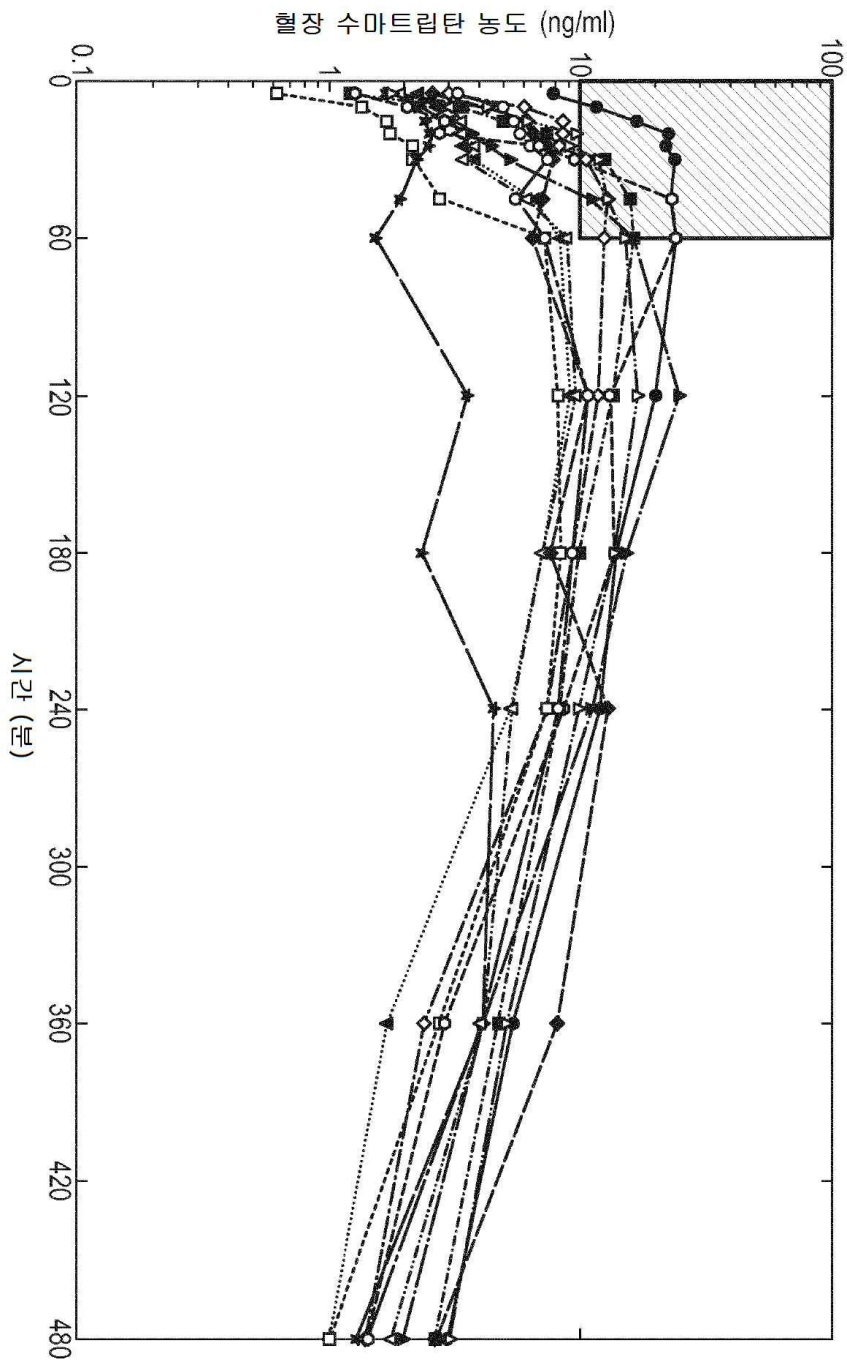
도면  
도면1



도면2



도면3



도면4

