



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0031002
(43) 공개일자 2012년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) **A61K 9/48** (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7028540
(22) 출원일자(국제) 2010년05월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/033392
(87) 국제공개번호 WO 2010/127346
국제공개일자 2010년11월04일
(30) 우선권주장
61/174,780 2009년05월01일 미국(US)
61/174,788 2009년05월01일 미국(US)

(71) 출원인
앤팔리스 파마테크, 인코포레이티드
미국 오하이오주 45377 밴달리아 센터 드라이브
845
(72) 발명자
벤카테쉬, 고피, 엠.
미국, 오하이오 45377, 반달리아, 780 월드스미스
클레멘서, 제임스
미국, 오하이오 45377, 반달리아, 1866 올드 스프
링필드 알디.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
허용록

전체 청구항 수 : 총 69 항

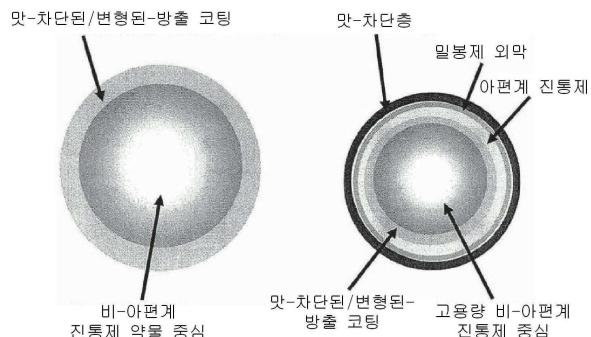
(54) 발명의 명칭 **비-아편계 및 아편계 진통제의 조합을 포함하는 구강붕해정 조성물**

(57) 요약

본 발명은 복수개의 맷 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 포함하는 약학 조성물들, (구강 붕해정과 같은) 상기 약학 조성물들을 포함하는 제형들 및 본 발명의 약학 조성물들 및 제형들의 제조 방법들에 관한 것이다. 본 발명의 약학 조성물들을 포함하는 제형들은 예를 들면, 통증 치료용 약물 조합들의 더 간편하고 구미에 맞는 투여를 제공하는 비-아편계 진통제 및 아편계 진통제들의 향상된 동질성 블랜드들이다.

대 표 도 - 도1

고용량/저용량 약물 조합의 단면



(72) 발명자

고렐린, 마이클

미국, 오하이오 45066, 러브랜드, 496 패리쉬 힐
씨티.

라이, 진-웡

미국, 오하이오 45066, 스프링보로, 149 하버 드라
이브

특허청구의 범위

청구항 1

복수개의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자들을 포함하는 약학 조성물에 있어서, 상기 약물 함유 극미립자들은:

- (a) 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심(core);
- (b) 아편계 진통제 약물을 포함하는, 상기 중심 상에 분포된 제 1 코팅; 및
- (c) 수불용성 중합체를 포함하는, 상기 중심상에 분포된 제 2 코팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 약학 조성물 중의 비-아편계 진통제 약물 대 아편계 진통제 약물의 중량비가 적어도 약 20:1인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심은 상기 비-아편계 진통제 약물의 입자들을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 아편계 진통제 코팅은 바인더를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 바인더는 약학적으로 허용가능한 수용성 중합체인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 바인더는 히드록시프로필 셀룰로오스, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카르복시 알킬셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 다당류 및 그 혼합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 수용성 중합체인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 가소제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 가소제는 프탈레이트가 없는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 가소제는 글리세롤, 글리세롤 에스테르류, 아세틸화된 모노 또는 디글리세리드, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 글리세릴 트리부티레이트, 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 디옥틸 프, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카르복시알킬셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 다당류 및 그 혼합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 수용성 중합체인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 가소제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 가소제는 프탈레이트가 없는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 가소제는 글리세롤, 글리세롤 에스테르류, 아세틸화된 모노 또는 디글리세리드, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 글리세릴 트리부티레이트, 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 디옥틸 프탈레이트, 시트르산염, 아세틸시트르산 트리부틸 에스테르, 아세틸시트르산 트리에틸 에스테르, 트리부틸 시트레이트, 아세틸트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 글리세롤트리부티레이트, 세바케이트, 디에틸 세바케이트, 디부틸 세바케이트, 아디페이트, 아젤레이트염, 벤조에이트, 클로로부탄올, 폴리에틸렌 글리콜류, 식물성 유지, 푸마레이트류, 디에틸 푸마레이트, 말레이트, 디에틸 말레이트, 옥살레이트, 디에틸 옥살레이트, 숙시네이트, 디부틸 숙시네이트, 부티레이트, 세틸 알코올 에스테르, 말로네이트, 디에틸 말로네이트, 피마자유 및 그 조합들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 상기 비-아편계 진통제 및/또는 상기 아편계 진통제의 맛을 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 상기 중심 상에 분포되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 위용해성 중합체 또는 위용해성 기공 형성제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 위용해성 기공 형성제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

상기 수불용성 중합체는 수불용성 셀룰로오스 에테르, 에틸셀룰로오스, 수불용성 셀룰로오스 에스테르, 아세트

산 셀룰로오스, 트리아세트산 셀룰로오스, 아세트산 부티르산 셀룰로오스, 아세트산 폴리비닐, 중성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 및 상기 위용해성 기공 형성제는 말트란, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, Eudragit[®] E100 Eudragit[®] EPO, 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, AEA[®], 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이드 및 메틸 메타크릴레이트를 기초로 하는 삼중합체, 탄산칼슘, 인산칼슘, 칼슘 사카라이드, 숙신산칼슘, 칼슘 타르트레이트, 아세트산철, 수산화철, 인산철, 탄산마그네슘, 시트르산마그네슘, 수산화마그네슘, 인산마그네슘 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

제 2 코팅은 상기 비-아편계 진통제의 방출을 실질적으로 변형하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 수용성 중합체 또는 장용성 중합체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 수불용성 중합체는 수불용성 셀룰로오스 에테르, 에틸셀룰로오스, 수불용성 셀룰로오스 에스테르, 아세트산 셀룰로오스, 트리아세트산 셀룰로오스, 아세트산 부티르산 셀룰로오스, 아세트산 폴리비닐, 중성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체들 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 수용성 중합체는 폴리비닐파롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 및 상기 장용성 중합체는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH-민감성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 셀락(shellac) 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 18

제 15 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 상기 중심 및 상기 제 1 코팅 사이에 분포되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 제 1 코팅 상에 분포된 제 3 코팅을 더 포함하되, 상기 제 3 코팅은 상기 제 2 코팅의 수불용성 중합체와 동일하거나 상이한 수불용성 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상기 제 3 코팅은 상기 아편계 진통제의 맛을 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 21

제 11 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 중심 및 상기 제 1 코팅 사이에 분포된 제 3 코팅을 더 포함하되, 상기 제 3 코팅은 상기 수불용성 중합체와 동일하거나 상이한 수불용성 중합체 및 제 2 코팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 제 3 코팅은 상기 비-아편계 진통제의 맛을 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 제 3 코팅은 위용해성 중합체 또는 위용해성 기공 형성제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 제 1 코팅상에 분포된 풍미제 코팅을 더 포함하되, 상기 풍미제 코팅은 감미제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 감미제는 수크랄로오스, 락티톨, 말티톨, 소르비톨 및 그 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 26

제 24 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 상기 중심 및 상기 제 1 코팅 사이에 분포되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 상기 비-아편계 진통제의 방출을 실질적으로 변형하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 28

제 1 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 상기 중심 및 상기 제 1 코팅 사이에 분포되며, 상기 제 2 코팅은 상기 비-아편계 진통제의 방출을 실질적으로 변형하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 제 1 코팅 상에 분포된 제 3 코팅을 더 포함하되, 상기 제 3 코팅은 상기 제 2 코팅의 수불용성 중합체와 동일하거나 상이한 수불용성 중합체를 포함하거나, 상기 제 3 코팅은 감미제를 포함하는 풍미제 코팅을 포함하고; 상기 제 3 코팅은 상기 아편계 진통제의 맛을 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 30

제 1 항에 있어서,

상기 비-아편계 진통제는 비스테로이드성 항염증성 약물이며, 상기 아편계 진통제는 아편계 진통제 약물인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

상기 비-아편계 진통제는 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜, 케토프로펜, 멜록시캠, 디클로페낙 칼륨, 에토돌락(etodolac), 술린닥, 인도메타신 및 셀레콕십; 및 상기 아편계 진통제는 히드로코돈, 옥시모르폰, 부프레노르핀, 펜타닐 및 히드로모르폰으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

상기 비-아편계 진통제는 아세트아미노펜을 포함하며, 상기 아편계 진통제는 히드로코돈을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 제 1 코팅 상에 분포된 감미제를 포함하는 풍미제 코팅을 더 포함하되, 상기 제 2 코팅은 상기 중심 및 상기 제 1 코팅 사이에 분포되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

상기 제 2 코팅은 에틸셀룰로오스를 포함하며, 상기 제 3 코팅은 수크랄로오스 및 선택적인 바인더를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 35

제 1 항에 있어서,

비-아편계 진통제 약물 함유 입자들의 제 2 집합을 더 포함하되, 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 입자들의 제 2 집합은:

(i) 상기 비-아편계 진통제 약물을 함유하는 제 2 중심; 및

(ii) 상기 제 2 중심 상에 분포된 수불용성 중합체를 포함하는 제 4 코팅으로서, 상기 제 4 코팅의 수불용성 중합체는 상기 제 2 코팅의 수불용성 중합체와 동일하거나 상이한 것을 특징으로 하는 제 4 코팅을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

상기 제 4 코팅은 수용성 중합체 또는 장용성 중합체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

상기 제 4 코팅의 수불용성 중합체는 수불용성 셀룰로오스 에스테르, 에틸셀룰로오스, 수불용성 셀룰로오스 에스테르, 아세트산 셀룰로오스, 트리아세트산 셀룰로오스, 아세트산 부티르산 셀룰로오스, 아세트산 폴리비닐, 중성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 그리고 상기 장용성 중합체는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 속시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH-민감성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 쉘락 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 38

제 35 항에 있어서,

상기 제 4 코팅은 위용해성 기공 형성제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 39

제 38 항에 있어서,

상기 수불용성 중합체는 수불용성 셀룰로오스 에테르, 에틸셀룰로오스, 수불용성 셀룰로오스 에스테르, 아세트산 셀룰로오스, 트리아세트산 셀룰로오스, 아세트산 부티르산 셀룰로오스, 아세트산 폴리비닐, 중성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 및 상기 위용해성 기공 형성제는 말트린, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, Eudragit[®] E100 Eudragit[®] EPO, 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, AEA[®], 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이드 및 메틸 메타크릴레이트를 기초로 하는 삼중합체, 탄산칼슘, 인산칼슘, 칼슘 사카라이드, 숙신산칼슘, 칼슘 타르트레이트, 아세트산철, 수산화철, 인산철, 탄산마그네슘, 시트르산마그네슘, 수산화마그네슘, 인산마그네슘 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 40

제 1 항의 조성물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제형.

청구항 41

제 30 항의 조성물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제형.

청구항 42

제 35 항의 조성물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제형.

청구항 43

제 40 항 내지 42 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형은 봉해제 및 당 알코올 및/또는 사카라이드를 포함하는 급속히 퍼지는 과립들을 더 포함하고; 상기 제형은 ODT인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

급속히 퍼지는 과립들 대 약물 함유 극미립자들의 중량비가 약 5/1 내지 약 1/1에 이르는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 45

제 43 항에 있어서,

상기 ODT는 미국 약전(USP)<701> 봉해 시험에 따라 시험 되는 경우 약 30 초 이내에 실질적으로 봉해하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 46

제 43 항에 있어서,

상기 ODT는 미국 약전 기구 1(100 RPM인 바스켓(baskets)) 또는 미국 약전 기구 2(50 RPM인 노(paddles))를 사용하여 pH 1.2 완충액 900 mL에서 용해도를 시험하는 경우, 30 분 내에 비-아편계 진통제의 총 양 중 적어도 75% 및 아편계 진통제의 양 중 적어도 약 75%를 방출하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 47

제 43 항에 있어서,

아세트아미노펜 500 mg 및 히드로코돈 비타르트레이트 5 mg을 포함하는 ODT 형태의 제형으로서, 상기 ODT는 6115 ng/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 C_{max}, 20.14 ng/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트

C_{max} , 19920 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 AUC 및 141 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트 AUC을 갖는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 48

제 43 항에 있어서,

아세트아미노펜 300 mg 및 히드로코돈 비타르트레이트 10 mg을 포함하는 ODT 형태의 제형으로서, 상기 ODT는 3915 ng/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 C_{max} , 40.53 ng/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트 C_{max} , 12794 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 AUC 및 280 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트 AUC을 갖는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 49

제 43 항에 있어서,

상기 봉해제는 크로스포비돈, 전분글리콜산나트륨, 나트륨의 가교성 카르복시메틸셀룰로오스, 저 치환성 히드록시프로필 셀룰로오스 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 당 알코올 또는 사카라이드는 만니톨, 자일리톨, 말톨, 말티톨, 소르비톨, 락토오스, 수크랄로오스, 말토오스 및 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 50

제 43 항에 있어서,

상기 고용량/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자들은 약 400 μm 미만의 평균 입자 크기를 가지고, 상기 급속히 퍼지는 과립들은 약 300 μm 미만의 평균 입자 크기를 가지며, 상기 봉해제 및 당 알코올 및/또는 사카라이드는 약 30 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 51

제 1 항에 따른 약학 조성물을 제조하는 방법에 있어서, 상기 방법은:

- (1) 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심을 제조하는 단계;
- (2) 상기 단계 (1)의 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심을 아편계 진통제 약물층으로 코팅하여, 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자를 형성하는 단계; 및
- (3) 상기 단계 (1)의 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심들 및/또는 상기 단계 (2)의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자를, 수불용성 중합체를 포함하는 제 2 코팅층으로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 52

제 51 항에 있어서,

상기 코팅 단계(3)는 상기 단계(2)의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자를, 수불용성 중합체를 포함하는 맷 차단층으로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 53

제 51 항에 있어서,

상기 코팅 단계(3)는 상기 단계(1)의 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심을 수불용성 중합체를 포함하는 서방성 코팅으로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 54

제 51 항에 있어서,

상기 단계(1)는 상기 비-아편계 진통제의 입자들을 분쇄하고 선택적으로는 체질하는 단계; 상기 비-아편계 진통

제 약물의 입자들을 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제로 과립화하는 단계; 상기 비-아편계 진통제를 비활성 중심으로 격충하는 단계; 또는 상기 비-아편계 진통제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 사출하고 구형화하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 55

제 51 항에 있어서,

상기 코팅 단계(2)는 상기 아편계 진통제, 약학적으로 허용가능한 용매 및 선택적 바인더를 포함하는 아편계 진통제 용액으로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 56

제 55 항에 있어서,

상기 코팅 단계(2)는 유동층 코팅기 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 57

제 51 항에 있어서,

상기 코팅 단계(3)는 수불용성 중합체 및 약학적으로 허용가능한 용매를 포함하는 중합체 용액으로 코팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 58

제 55 항에 있어서,

상기 코팅 단계(3)는 유동층 코팅기 내에서 또는 코아세르베이션(coacervation)에 의해 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 59

제 51 항에 있어서,

상기 단계(1)의 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들 및/또는 상기 단계(2)의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 밀봉제 코팅으로 코팅하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 60

제 52 항에 있어서,

상기 단계(1)의 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들을 수불용성 중합체를 포함하는 제 2 맛 차단층으로 코팅하는 단계를 더 포함하되, 각각의 맛 차단층의 수불용성 중합체는 동일하거나 상이한 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 61

제 53 항에 있어서,

상기 단계(2)의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을, 감미제를 포함하는 풍미제 코팅으로 코팅하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 62

제 40 항에 따른 제형을 제조하는 방법에 있어서, 상기 방법은:

- (1) 상기 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심들을 제조하는 단계;
- (2) 상기 단계(1)의 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들을 수불용성 중합체, 약학적으로 허용가능한 용매 및 선택적 가소제를 포함하는 서방성 코팅으로 코팅하는 단계;
- (3) 상기 단계(2)의 서방성 코팅으로 코팅된 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들을 상기 아편계 진통제 약물, 약학적으로 허용가능한 용매 및 선택적 바인더로 코팅하여, 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립

자들을 형성하는 단계;

- (4) 상기 단계(3)의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자들을 수불용성 중합체 및 약학적으로 허용가능한 용매를 포함하는 맷 차단 코팅으로; 또는 감미제, 약학적으로 허용가능한 용매 및 선택적 바인더를 포함하는 풍미제 코팅으로 코팅하는 단계;
- (5) 상기 단계(4)의 맷 차단 또는 풍미제로 코팅된 고용량/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자들을 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 단계; 및
- (6) 정제 또는 캡슐을 형성하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 63

제 62 항에 있어서,

- (i) 상기 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심들의 제 2 집합을 제조하는 단계(상기 단계(1) 및 (i)의 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심들은 동일하거나 상이함); 및
 - (ii) 상기 단계(i)의 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심들의 제 2 집합을 맷 차단층으로 코팅하여, 맷 차단된 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심들을 형성하는 단계를 더 포함하되;
- 상기 단계(5)는 상기 단계(4)의 맷 차단 또는 풍미제 코팅 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자들과 상기 단계(ii)의 맷 차단 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심들을 혼합하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 64

제 62 항에 있어서,

- (i) 약 30 μm 미만의 평균 입자 크기를 각각 갖는 봉해제 및 당 알코올 및/또는 사카라이드를 과립화하여, 약 300 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 형성하는 단계를 더 포함하되;
- 상기 단계(5)는 상기 단계(4)의 맷 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자들과 상기 단계(i)의 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 혼합하는 단계를 더 포함하고;
- 상기 단계(6)는 상기 단계(5)의 혼합물을 압착하여 ODT를 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 65

제 64 항에 있어서,

- (a) 상기 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심들의 제 2 집합을 제조하는 단계(상기 단계(1) 및 (a)의 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심들은 동일하거나 상이함); 및
 - (b) 상기 단계(a)의 중심들의 제 2 집합을 맷 차단층으로 코팅하여, 맷 차단된 비-아편계 진통제 약물을 함유 중심들을 형성하는 단계를 더 포함하되;
- 상기 단계(5)는 상기 단계(4)의 맷 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물을 함유 극미립자들과 상기 단계(a)의 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 혼합하는 단계를 포함하고;
- 상기 단계(6)는 상기 단계(5)의 혼합물을 압착하여 ODT를 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 66

제 31 항에 따른 약학 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 통증 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2009년 5월 1일에 출원된 미국 출원 번호 61/174,780 및 61/174,788 호 모두에 대하여 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0002] 중등도(moderate) 내지 고도(severe) 통증은 하이드로코돈(hydrocodone)과 같은 아편계 진통제로 효과적으로 치료될 수 있다. 그러나, 많은 아편계 진통제들이 습관성이기 때문에, 아세트아미노펜 또는 NSAID(예, 아스피린, 이부프로펜) 등과 같은 비-아편계 진통제와 함께 아편계제를 병용함으로써 완화되어 아편계 진통제를 더 낮은 용량으로 효과적으로 통증을 관리할 수 있게 한다. 그러나, 복수의 제형을 투여할 필요로 인하여 환자 순응 문제 또는 투여량 오류와 같은 문제점들을 야기할 수 있다.

[0003] 상기와 같은 문제점들을 방지하기 위한 한가지 접근법으로는 투여되는 상이한 제형들의 개수를 최소화하기 위하여 복수의 진통제들을(예, 비-아편계 및 아편계 진통제의 조합) 단일 제형으로 병용하고 진통제들의 조합이 정확한 상대적 투여량으로 투여되도록 하는 것이다. 예를 들면, 비코딘(Vicodin®)은 고도 통증의 관리를 목적으로, 5 mg의 하이드로코돈 비타르트레이트 및 500 mg의 아세트아미노펜을 함유하는 속방성(immediate-release: IR) 제제이다. 그러나, 하이드로코돈 및 아세트아미노펜을 필요한 1:100 중량비(예컨대, 전세계 규제 기관들이 요구하는 바와 같이 6% 이하의 RSD를 갖는 함량 균일성)로 균일하게 혼합하여 재현성 있게 제조하는 것은 매우 어렵다. 따라서, 고용량의 비-아편계 진통제 및 저용량의 아편계 진통제를 단일 제형으로 균일하고 재현성 있게 병용하는 방법에 대한 요구가 존재한다.

[0004] 그러나, 상기와 같은 제형들은 몇가지 단점들이 있다. 예를 들면, 인구의 50%가 정제를 삼키는데 문제가 있는 것으로 추정된다(Seager, Journal of Pharmacol. and Pharm. 50, 375-382 페이지, 1998). 특히, 노령자 또는 어린이들은 정제 또는 캡슐을 삼키는 것이 어렵거나 정제 또는 캡슐을 삼킬 수 없거나 삼키는 것이 어려운 환자들에게 약물을 투여하는 것이 어렵다. 또한, 통상적인 정제 또는 캡슐은 주로 물과 함께 투여되어야 하는데, 이는 항상 가능하거나 간편한 것은 아니다. 이로 인하여 치료의 효능에 부정적인 영향을 결과적으로 갖는 치료에 대해 낮은 순응을 보이거나 심지어 전혀 순응하지 않게 된다. 구강붕해제(ODT) 제형은 ODT가 혀강 내에서 급속히 녹거나 봉해하고 이로 인한 약물의 슬러리 또는 혼탁액을 환자가 더 용이하게 삼키게 되기 때문에, 상기와 같은 문제점들을 해결하는데 도입되어 왔다. 또한, 상기와 같은 제형은 물과 함께 투여될 필요가 없기 때문에 더 간편하다.

[0005] ODT 제형은 환자의 구강 내에서 봉해하기 때문에, 봉해된 ODT는 구미에 맞아야 한다. 예를 들면, ODT에 속하는 진통제 약물들 중 하나 이상이 쓴맛이 나면, ODT를 포함하는 약물 함유 입자들은 예컨대, 고분자 막으로 상기 약물 함유 입자들을 코팅하여 구강 내에서 약물의 방출을 방지함으로써 맛 차단(taste-masking) 하여야 한다. 그러나, 맛 차단의 주된 단점으로는 효과적으로 맛 차단된 극미립자들로부터 약물(들)이 더 천천히 용해된다는 것이다. 약물이 쓴맛을 더 쓸수록 맛 차단 코팅의 두께는 더 두꺼워져야 되므로, 맛 차단 약물 함유 입자들로부터 약물 방출이 더 느려지게 된다. 따라서, 약물 함유 입자들을 효과적으로 맛 차단하는 바로 그 공정으로 인하여 약물 방출이 실질적으로 더 느려지게 되어, 부수적으로 위장관 내에서 약물의 전신 흡수가 더 느려지게 된다.

[0006] 일부 경우에 있어서, 더 느린 약물 방출은 참고자료에 수록된 약물의 속방성(IR) 제형에 대한 생물학적 동등성, 예를 들면, 통상적인 정제 또는 1 시간 미만의 T_{max} 를 갖는 발포성 정제 계열 IR 제형에 대한 생물학적 동등성을 의도로 하는 ODT 제형 및 급속한 작용 시작에 대해 특히 문제가 된다. 그러한 생물학적 동등성 속방성 ODT 제품에 대하여, 맛 차단층은 필수적으로 약물의 방출 속도를 실질적으로 감소시키지 않아야 한다. 둘 이상의 진통제 약물들의 조합(예컨대, 비-아편계/아편계 진통제 제제)을 함유하는 ODT 조성물에 대하여, 이 문제는 특히 민감한 문제인데, 이는 상기 조합 ODT의 다른 진통제 약물 성분들이 약물들의 쓴맛 정도에 따라 다른 수준의 맛 차단을 필요로 할 수 있기 때문이다(예컨대, 고도로 쓴맛이 나는 진통제들이 실질적으로 맛 차단층들을 필요로 할 수 있는 반면에, 쓴맛 수준이 낮은 진통제들은 맛 차단층을 거의 필요로 하지 않거나 전혀 맛 차단층을 필요로 하지 않을 수 있다). 이러한 복잡함에 더하여, 맛 차단층은 용해가 더 잘 되는 진통제 약물들보다 용해가 더 빨라지는 약물들의 방출 속도를 낮추게 된다. 특정한 경우, 서방성 코팅된 비-아편계 진통제 입자들과 함께 조합된 맛 차단된 아편계 진통제 입자들을 포함하는 ODT 조성물은 더 바람직할 수 있다.

[0007] 또한, ODT는 포장, 저장, 수송, 배분 및 최종 사용 도중에 마모를 견디기에 충분한 정제 경도 및 강도를 제공하면서, 구강 내에서 타액과 접촉시 급속히 봉해하여야 하며, 또한 허용 가능한 감각수용 특성(예컨대, 상술한 바와 같이 구미에 맞아야 되며, 매끄러운(모래같은 맛이 나지 않은) 입에 닿는 느낌을 보인다) 및 허용 가능한 약

물 동력학적 특성(예컨대, 급속한 개시, C_{max} , 참고자료에 수록된 약물들과 유사한 AUC 특성)을 제공한다. 이러한 특성들 모두를 달성한다는 것은 더 용해가 잘 되고/거나 더 쓴맛이 나는 약물들의 적당한 맛 차단을 위해 더 두꺼운 맛 차단층들을 필요로 하여, 필요한 급속 약물 방출을 이루는 것을 어렵게 할 수 있기 때문에 종종 상당히 어렵다.

[0008] 따라서, 특히 ODT 형태로 비-아편계 진통제 및 아편계 진통제를 포함하는 임상적으로 유효한 약학 조성물들의 제조는 상당히 어려우며 많은 상이하고도 종종 경합하는 요구들의 균형을 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 비-아편계 및 아편계 진통제의 조합을 포함하는 구강붕해형 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 일 실시 형태에 있어서, 본 발명은 복수개의 변형-방출 코팅된 고용량 비-아편계/저용량 아편계 약물 함유 극미립자들을 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 상기 약물 함유 극미립자들을:

[0011] (a) 고용량 비-아편계 약물을 포함하는 중심;

[0012] (b) 아편계 진통제 약물을 포함하는 중심 상에 분포된 제 1 코팅; 및

[0013] (c) 수불용성 중합체를 포함하는, 변형-방출 코팅을 포함하는, 상기 중심상에 분포된 제 2 코팅(예컨대, 맛 차단 및/또는 서방성 특성들을 달성하기 위한 맛 차단 또는 서방성 코팅)을 포함한다.

[0014] 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 맛 차단 비-아편계 진통제 약물/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 상기 약물 함유 극미립자들은:

[0015] (a) 아세트아미노펜과 같은 고용량의 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심;

[0016] (b) 상기 고용량 비-아편계 진통제 약물 함유 중심상에 분포된 히드로코돈과 같은 저용량의 아편계 진통제 약물을 포함하는 층; 및

[0017] (c) 중심을 함유하는 상기 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 상에 분포된 적어도 하나의 변형-방출 코팅층(예, 맛-차단 또는 서방성 코팅 층)으로서, 상기 적어도 하나의 변형-방출 코팅 층(예, 맛-차단 및/또는 연장된/지연된 방출성을 달성하는 맛-차단 또는 서방성 코팅)은 수불용성 중합체, 또는 수불용성 중합체와 수용성 중합체의 조합, 또는 위용해성 기공 형성제를 포함한다.

[0018] 또 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 고용량 약물 함유 극미립자들과 병용하는 복수개의 변형-방출 코팅된 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 상기 변형-방출 코팅된 고용량 비-아편계/저용량 아편계 약물 함유 극미립자들은:

[0019] (a) 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심;

[0020] (b) 상기 고용량 약물 함유 중심상에 분포된 선택적인 밀봉제(sealant);

[0021] (c) 상기 비-아편계 약물 함유 중심 상에 분포된 서방성 코팅층;

[0022] (d) 상기 서방성 코팅층 상에 분포된 아편계 진통제 약물층; 및

[0023] (e) 상기 아편계 진통제 약물층 상에 분포된 선택적 밀봉제 외막(coat); 및

[0024] (f) 상기 밀봉제 외막 상에 분포된 맛-차단 층을 포함하며;

[0025] 상기 서방성 코팅층은 수용성 또는 장용 중합체와 선택적으로 병용하는 수불용성 중합체를 포함함으로써, 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 입자들에 맛 차단 및/또는 서방성 특성을 부여하고; 상기 밀봉제 외막 상에 분포된 맛 차단층은 위용해성 기공 형성제와 선택적으로 병용된 수불용성 중합체를 포함한다.

[0026] 또 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 변형-방출 코팅된 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들과 함께 복수개의 변형-방출 코팅된 비-아편계 진통제 입자들을 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 상기 변형-방출 코팅된 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은:

- [0027] (a) 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심;
- [0028] (b) 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 상에 분포된 선택적인 밀봉제;
- [0029] (c) 상기 밀봉제 코팅층상에 분포된 맷 차단 코팅층;
- [0030] (d) 상기 맷 차단 코팅층상에 분포된 아편계 진통제 약물층;
- [0031] (e) 상기 아편계 진통제 약물층 상에 분포된 밀봉제 외막; 및
- [0032] (f) 상기 밀봉제 외막상에 분포된 풍미제층을 포함한다.
- [0033] 또 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 약학 조성물들 중 하나, 급속히 퍼지는 마이크로파립들 및 선택적으로는 변형-방출 코팅층으로 코팅된 비-아편계 진통제 약물 함유 중심을 포함하는 비-아편계 진통제 약물 함유 입자들의 제 2 집합(population)의 조합을 포함하는 ODT 제형에 관한 것이다.
- [0034] 또 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 약학 조성물들의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 제조 방법은:
- [0035] (1) 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 중심들을 제조하는 단계;
- [0036] (2) 상기 단계 (1)의 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들을 아편계 진통제 약물층으로 코팅하여, 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 형성하는 단계; 및
- [0037] (3) 상기 단계 (1)의 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들 및/또는 상기 단계 (2)의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 수불용성 중합체를 포함하는 코팅층으로 코팅하여, 맷 차단 및/또는 서방성 비-아편계 진통제/아편계 약물 함유 극미립자들을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0038] 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 ODT 약학 조성물의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 제조 방법은:
- [0039] (1) 당 알코올, 당류, 또는 30 μ m 정도의 평균 입자 크기를 갖는 그 혼합물 및 초강력(super) 봉해제를 포함하는 급속히 퍼지는 마이크로파립들을 제조하는 단계;
- [0040] (2) 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들과 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들 및 급속히 퍼지는 마이크로파립들을 포함하는 블랜드(blend)를 제조하는 단계
- [0041] (3) 상기 블랜드를 구강봉해제들로 압착하는 단계를 포함한다.
- [0042] 또 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명은 환자의 통증을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 발명에 따른 비-아편계 진통제 약물 및 아편계 진통제 약물 함유 조성물들의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0043] 도 1은 변형-방출(맷-차단 및/또는 서방성 코팅된), 고용량, 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자 또는 변형-방출 코팅된, 저용량 아편계/고용량 비-아편 진통제 약물 극미립자의 일 실시예를 개략적으로 나타낸 것이다.
- 도 2는 파일럿(pilot) PK(약물동력학) 연구에서 관찰된 하이드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제들의 아세트아미노펜에 대한 혈장 농도-시간 프로파일들을 나타낸다.
- 도 3은 파일럿 PK(약물동력학) 연구에서 관찰된 하이드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제들의 하이드로코돈 비타르트레이트에 대한 혈장 농도-시간 프로파일들을 나타낸다.
- 도 4는 파일럿 PK(약물동력학) 연구에서 관찰된 아세트아미노펜 OTT를 대 파나돌(Panadol[®])의 아세트아미노펜에 대한 혈장 농도-시간 프로파일들을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] 본 명세서에서 인용된 모든 문서들은 모든 목적들을 위해 그대로 참고로 포함된다. 임의의 문서의 인용은 본 발명에 관한 선행 기술을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0045] 본 발명은 본 명세서에 기술된 바와 같이 복수개의 변형-방출 코팅 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유

극미립자들을 포함하는 약학 조성물들에 관한 것이다. 본 발명의 조성물들은 하기 사양들 중 하나 이상을 만족하는 비-아편계/아편계 진통제 약물-함유 구강 제형들의 조합을 제공한다:

- [0046] · 변형-방출(즉, 맛 차단 및/또는 서방성) 코팅 극미립자들로서, 상기 아편계 진통제 약물은 미국 약전 요건을 만족시키는 블랜드 균일성을 갖는 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들상으로 층상되는 것을 특징으로 하는 극미립자들;
- [0047] · 비-아편계 진통제 및 아편계 진통제 약물들의 용해도 및 쓴맛의 차이에 관계없이 효과적으로 맛 차단된 극미립자들;
- [0048] · 일부 실시예에서, 본 발명의 조성물은 급속히 퍼지는 과립들을 더 포함하여, 구강 내의 타액과 접촉시 급속히 봉해하는 ODT 제형을 제공하고, 맛 차단 약물 입자들을 함유하는 매끄럽고, 삼키기 용이한 혼탁액을 형성하며;
- [0049] · 삼킬 때까지 뒷맛을 전혀 남기지 않는 매끄러운 입에 닿는 느낌(모래같지 않거나 초크같지 않은 맛을 갖는 약물 방출이 거의 없거나 최소한의 약물 방출)을 제공하는 약 400 μm 정도의 평균 입자 직경을 갖는 진통제 약물 입자들;
- [0050] · 위장에 도달시에 속방성 진통제 약물-함유 약물 입자들로부터 용량을 급속하고, 실질적으로 완전히 방출하여 해당 속방성 방출 참고자료 수록된 약물 제품(들)에 대한 생물학적 동등성의 확률을 향상시키거나 매일 1회 또는 2회 투여 요법에 적합한 비-아편계 진통제 약물의 표적 방출 프로파일을 제공하는 단계; 및
- [0051] · HDPE 병들에의 포장에 적합한 허용가능한 정제 경도 및 유약도 및/또는 상용 배분 및 최종 사용을 위해 벌크 또는 포장된 정제들로서 수송을 보이는 강한 정제 제제들을 제공하는 단계.
- [0052] 본 명세서에 사용된 "약물", "유효한" 또는 "유효한 약학적 성분"이라는 용어는 약학적으로 허용가능하고 치료학적으로 효과적 화합물, 약학적으로 허용가능한 염들, 입체이성질체들 및 입체이성질체들의 혼합물들, 용매화합물들(수화물들 포함), 다형체들 및/또는 그 에스테르들을 포함한다. 발명의 다양한 실시 형태들의 기재에 있어서 약물이라고 가리킬 경우, 그러한 언급은 달리 지시하지 않으면 기초 약물, 약학적으로 허용가능한 염들, 입체이성질체들 및 입체이성질체들의 혼합물들, 용매화합물들(수화물들 포함), 다형체들 및/또는 그 에스테르들을 포함하는 것이다.
- [0053] 용어 "진통제"는 통증을 없애거나 통증을 완화시키는 성질을 갖는 약물을 지칭한다.
- [0054] 본 명세서에 사용된 "총" 또는 "코팅"이라는 용어들은 동의어이다. 예를 들면, 밀봉제 총, 약물 총 등의 용어들은 밀봉제 코팅, 약물 코팅 등과 동의어이다.
- [0055] "구강봉해정" 또는 "ODT"라는 용어들은 씹을 필요없이 투여 후에 환자의 구강 내에서 급속히 봉해하는 정제를 지칭한다. 봉해 속도는 다양할 수 있지만, 투여 후 즉시 삼킬 목적인 통상적인 고체 제형들(예컨대, 정제 또는 캡슐) 또는 씹을 수 있는 고체 제형들의 봉해 속도보다 더 빠르다. 본 발명의 구강봉해 조성물들은 팽창, 용해 또는 ODT 조성물의 봉해 또는 용해를 용이하게 하는 약학적으로 허용가능한 성분들을 함유할 수 있다. 상기와 같은 성분들은 크로스포피돈과 같은 약학적 봉해제, 만니톨과 같은 수용성 당 알코올, 락토오스와 같은 당류 또는 그 혼합물, 포비돈과 같은 수용성 바인더, 위장으로 진입시에 약물들을 방출할 수 있는 용융성 고체(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세릴 베헤네이트, 스테아린산 등과 같은 소수성 왁스)를 포함할 수 있다. 본 발명의 구강내 봉해 조성물들은 정제, 미니정제, 캡슐 또는 단일용량 향낭(sachet) 또는 재구성용 건조 분말의 형태일 수 있다.
- [0056] 본 명세서에 사용된 "약"이라는 용어는 수치적 수량을 지칭하며, "정확히"를 포함한다. 예를 들면, "약 60 초"는 60 초에 가까운 수치들(예컨대, 50 초, 55 초, 59 초, 61 초, 65 초, 70 초 등)뿐만 아니라 정확히 60 초를 포함한다.
- [0057] 달리 지시되지 않으면, 본 명세서에 기술된 다양한 코팅들 또는 총들의 양("코팅 중량")은 코팅되기 전에 입자들 또는 비드들의 최초 중량에 대하여 건조된 코팅으로 제공되는 입자들 또는 비드들의 퍼센트 중량 이득으로 표시된다. 따라서, 10% 코팅 중량은 입자의 중량을 10% 만큼 증가시키는 건조 코팅을 지칭한다.
- [0058] 본 명세서에 사용된 "속방성" 또는 IR이라는 용어는 제형을 투여한 이후 약 2 시간 이내, 더 특징적으로는 약 1 시간 이내에 약물의 약 50% 이상 또는 약 75% 초과 또는 약 90% 초과 또는 약 95% 초과하는 방출을 지칭한다.
- [0059] "실질적으로 봉해한다"라는 용어는 ODT 조성물의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%의 봉해에 이르는 봉해 또는 약 100% 봉해의 수준을 의미한다.

[0060]

본 명세서에 사용된 "변형-방출" 코팅이라는 용어는 진통제 약물을 상대적으로 신속히 방출하는 그러한 코팅들이 부족한 제제들(즉, "속방성" 조성물들)에 대하여 진통제 약물의 방출을 지연하고, 방출을 지속하고, 방출을 연장하고, 방출을 방지하고/하거나 방출을 지연시키는 코팅들을 포함하는 것이다. "제어 방출"이라는 용어는 "지속 방출", "연장 방출", "지연 방출" 및 "시한 맥동성 방출"을 포함하는 것이다. "지체-시간"이라는 용어는 투여 이후에 약물의 방출을 지연하는 지체 시간 코팅에 있어서 특정한 유형의 "제어 방출" 코팅을 지칭한다. 또한, "제어 방출"이라는 용어는 "변형 방출"과 서로 교환가능하게 사용된다. "제어 방출 입자"라는 용어는 본 명세서에 기술된 바와 같이, 하나 이상의 제어 방출 특성들을 보이는 입자를 지칭한다. 또한, "제어 방출 입자"라는 용어는 본 명세서에 기술된 바와 같이 하나 이상의 제어 방출 코팅들로 코팅된 약물 함유 입자를 지칭한다.

[0061]

IR 입자들(존재하는 경우)의 맛 차단층에 대한 언급에 있어서 "맛을 실질적으로 차단하는"이라는 용어는 환자의 구강 내에서 쓴맛이 나는 진통제 약물의 방출을 실질적으로 방지하는 맛 차단층의 능력을 지칭한다. 진통제 약물의 맛을 "실질적으로 차단"하는 맛 차단층은 통상적으로 환자의 구강 내에서 진통제 약물의 약 10% 미만, 다른 실시 형태들에서, 진통제 약물의 약 5% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.1% 미만, 약 0.05% 미만, 약 0.03% 미만, 약 0.01% 미만을 방출한다. 본 발명의 조성물들의 맛 차단층의 맛 차단 특성들은 생체 내(예컨대, 업계에 공지된 통상적인 감각수용 시험 방법들을 이용) 또는 시험관 내(예컨대, 본 명세서에 기술된 바와 같이 용해 시험들을 이용) 측정될 수 있다. 당업자는 진통제 약물의 맛을 "실질적으로 차단하는" 맛 차단층과 연관된 진통제 약물 방출량이 본 명세서에 명시적으로 개시된 범위에 한정되지 않으며, 진통제 약물의 쓴맛 및 조성물 내에서 다른 풍미 작용제들의 존재를 감지하는 것과 같이 다른 인자들에 따라 다양할 수 있다는 것을 알 것이다.

[0062]

층의 언급에 있어서 "방출을 실질적으로 변형하는"이라는 용어는 변형 방출 특성들, 예컨대, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 약물을 상대적으로 신속히 방출하는 그러한 코팅들이 부족한 제제들(즉, "속방성" 조성물들)에 대하여 진통제 약물의 방출을 지연하고, 방출을 지속하고, 방출을 연장하고, 방출을 방지하고/하거나 방출을 지연시키는 특성들을 제공하는 층의 능력을 지칭한다.

[0063]

본 명세서에 사용된 "서방성" (SR)이라는 용어는 상당한 지체 시간없이 약물 함유 중심 입자로부터 진통제 약물의 느린 방출 특성을 지칭한다. "지속-방출 코팅" 또는 "SR 코팅"이라는 용어는 지속 방출 특성을 보이는 코팅을 지칭한다. "서방성 입자"라는 용어는 지속 방출 특성을 보이는 진통제 약물 함유 입자를 지칭한다. 일 실시 형태에 있어서, 지속-방출 코팅은 수불용성 중합체 및 선택적으로는 수용성 중합체, 또는 소수성 왁스를 포함한다. SR 코팅은 가소제 또는 코팅의 "서방성" 특성을 간접하지 않는 다른 성분들을 선택적으로 함유할 수 있다.

[0064]

본 명세서에 사용된 "시한 맥동성 방출" (TPR)이라는 용어는 소정의 지체 시간 이후에 약물의 변형 방출 특성을 지칭한다. "시한 맥동성 방출 코팅" 또는 "TPR 코팅"이라는 용어는 시한 맥동성 방출 특성을 보이는 코팅을 지칭한다. "시한 맥동성 방출 입자"라는 용어는 시한 맥동성 방출 특성을 보이는 진통제 약물 함유 입자를 지칭한다. 일부 실시 형태들에서, 적어도 약 2 시간 내지 약 10 시간의 지체 시간은 입자를 예컨대, 적어도 하나의 수불용성 중합체 및 적어도 하나의 장용 중합체의 조합(예컨대, 에틸셀룰로오스 및 히프로멜로오스 프탈레이트의 조합)으로 코팅함으로써 달성된다. TPR 코팅은 가소제 또는 코팅의 "시한 맥동성 방출 특성"을 간접하지 않는 다른 성분들을 선택적으로 함유할 수 있다.

[0065]

"변형 방출 코팅 약물 함유 극미립자들"이라는 용어는 일반적으로 효과적인 맛 차단 및/또는 연장/지속 방출 특성을 제공하기 위하여 하나 이상의 기능성 중합체로 코팅된 약물 함유 극미립자들(예컨대, 크리스탈, 과립, 제어된 구형화(controlled spheronization)로 생성된 펠릿, 또는 약물 격증된 입자/비드)을 지칭한다. 고용량 비-아편계 진통제/저용량 아편계 진통제 약물 함유 극미립자들에 대하여, 이 용어는 본 명세서에 기술된 바와 같이 변형-방출 코팅 고용량 비-아편계 진통제/저용량 아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 지칭한다.

[0066]

"혈장 농도 - 시간 프로파일", " C_{\max} ", "AUC", " T_{\max} " 및 "소실 반감기"라는 용어들은 업계에 대한 FDA 지도에 정의된 바와 같은 일반적으로 받아들여지는 의미들을 갖는다.

[0067]

달리 지시되지 않으면, 모든 퍼센트 및 비율은 전체 조성물 기준 중량비로 계산된다.

[0068]

"상에 분포된"이라는 용어는 제 2 물질이 제 1 물질상에 분포되어, 상기 제 2 물질이 상기 제 1 물질과 직접적으로 물리적인 접촉이 있을 수 있거나 있지 않을 수 있음을 의미한다. 따라서, 개재성 물질이 상기 제 1 및 제 2 물질들 사이에 있을 수 있지만, 항상 그러한 것은 아니다.

[0069]

조합 약물 요법은 통증을 치료하는데에 더 유용하다. 예를 들면, 통증 치료는 중등도 내지 고도 통증을 효과적으로 치료하는 상대적으로 고용량 비-아편계 진통제들(예컨대, NSAID)과 혼합된 저용량 아편계 진통제들의 투여로 인해 이득이 있지만, 투여된 아편계 약물의 잠재적인 습관 형성 양을 감소시킨다. 그러나, 아편계 또는 비-아편계 진통제 중 어느 하나를 각각 함유하는 복수개의 제형들을 투여할 필요성으로 인하여 감소된 환자 순응도, 각 약물의 적정한 복용량들의 투여에 있어 오류들 등과 같은 문제점들을 야기할 수 있다. 그러므로, 이는 두 개의 (또는 이상의) 진통제들을 조합하여 단일 제형을 제조함으로써 두 개의 (또는 이상의) 제형들보다는 단일 제형의 투여를 가능하게 하는 그러한 상황들에 있어서 이득이 된다. 그러나, 진통제들(예, 비-아편계 진통제) 중 어느 하나가 다른 진통제들(예, 아편계 진통제) 중 하나 이상과 비교하여 상대적으로 높은 농도로 존재하는 경우, 그러한 조합된 진통제 제제들을 제조하는 것은 어려울 수 있으며; 실질적으로, 고용량 진통제 및 저용량 진통제 양쪽 모두가 그 각각의 정확한 용량으로 재현가능하게 제공되도록 상기 고용량 진통제 및 상기 저용량 진통제의 균일한 혼합물을 얻기가 어렵다.

[0070]

본 발명은 복수개의 맷 차단 비-아편계/아편계 약물 함유 극미립자들로서, 각각이 고용량 진통제(들)(예, 하나 이상의 비-아편계 진통제) 및 저용량 진통제(들)(예, 하나 이상의 아편계 진통제)를 함유하는 극미립자들을 포함하는 약학 조성물들에 관한 것이다. 상기 맷 차단 비-아편계/아편계 약물 함유 극미립자들의 중심은 상기 비-아편계 진통제를 포함하며, 상기 아편계 진통제는 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 상에 분포된 아편계 진통제 층으로 제공된다.

[0071]

적당한 중심 조성물들은 (예컨대, 원하는 입자 크기 및 입자 분포의 비-아편계 진통제 함유 입자들이 얻어지도록, 용액으로부터 비-아편계 진통제의 재결정 또는 침전에 의하거나 비-아편계 진통제를 분쇄하고 체로 걸러서 형성된) 비-아편계 진통제 자체의 입자들을 포함한다. 또는, 상기 중심은 습식 또는 건식 과립화에 의하여 제조된, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제들(예컨대, 락토오스, 만니톨, 미세결정성 셀룰로오스 등)을 조합한 비-아편계 진통제의 입자들을 포함하는 과립체를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 형태들에 있어서, 상기 중심은 벡터 코포레이션(Vector Corporation)의 Granurex VEC-35 또는 VEC-40에서 제어된 구형화에 의해 생성된 비-아편계 진통제(예컨대, 본 명세서에 기술된 적당한 약학적으로 허용가능한 부형제들과 병용됨); 또는 비-아편계 진통제 웨일럿들을 포함하는 사출되고 구형화된 입자들을 포함할 수 있으며, 이러한 웨일럿들은 매일 1회 또는 2회 투여 요법에 적합한 표적 방출 프로파일들을 제공하는 중합체들 또는 중합체 블랜드들로 코팅된다. 또 다른 실시 형태들에 있어서, 상기 중심은 약물 격충된 비드들을 포함한다-즉, 상기 비-아편계 진통제 및 선택적으로는 바인더로 격충된 비활성 중심(예컨대, 당 구형들, 마이크로결정질 셀룰로오스, 만니톨-마이크로결정질 셀룰로오스, 이산화 규소 등). 다른 실시 형태들에 있어서, 상기 중심은 약 2 내지 5 μm 범위의 입자 직경을 갖는 "미니정들"로 압착된 약학적으로 허용가능한 부형제들과 병용된 비-아편계 진통제를 포함할 수 있다. 특정한 일 실시 형태에 있어서, 상기 중심은 고용량 약물의 입자들을 포함한다. 많은 실시 형태들에 있어서, 상기 중심은 약 500 μm 미만, 또는 약 400 μm 미만, 또는 약 300 μm 미만, 또는 약 200 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0072]

비-아편계 진통제 및/또는 조성물의 다른 성분들과 상용성인 임의의 약학적으로 허용가능한 중합체 바인더는 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들을 제조하는데 사용될 수 있다(예컨대, 과립체를 형성하고, 약물 격충된 비드들을 형성하는 등에 사용된 바인더). 적당한 중합체 바인더들은 예를 들면, 히드록시프로필 셀룰로오스, 포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카르복시알킬셀룰로오스류, 폴리에틸렌 옥사이드류, 다당류, 아카시아, 알긴산, 한천, 칼슘 카라니간, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 마이크로결정질 셀룰로오스, 텍스트린, 에틸셀룰로오스, 젤라틴, 액체 글루코오스, 구아검, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 펙틴, PEG, 포비돈, 전호화전분 등으로 이루어진 그룹으로부터 중합체들을 포함한다.

[0073]

상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심은 상기 아편계 진통제 층으로 직접 코팅될 수 있거나 밀봉제 층으로 우선 코팅될 수 있다. 적당한 밀봉제 층들은 친수성 수불용성 중합체를 포함한다. 적당한 친수성 중합체들의 비한정 예들은 친수성 히드록시프로필 셀룰로오스(예컨대, Klucel[®] LF), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 히프로멜로오스(예컨대, Opadry[®] Clear 또는 Pharmacoat[™] 603), 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(예컨대, BASF 사의 Kolidon[®] VA 64) 및 에틸셀룰로오스(예컨대, 저점도 에틸셀룰로오스를 포함한다. 많은 실시 형태들에 있어서, 특히 비-아편계 진통제 약물 함유 중심이 비-아편계 진통제의 입자들을 포함하는 경우, 본 발명의 조성물들은 상기 중심상에 직접 코팅된 밀봉제 층을 필요로 하지 않는다.

[0074]

상기 밀봉제 층은 예를 들면, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9% 또는 약 10%와

같이, 그 사이의 모든 범위들과 하위범위들을 포함하면서, 약 1% 내지 약 10%의 코팅 중량으로 도포될 수 있다.

[0075] 일부 실시 형태들에 있어서, 본 발명의 조성물들은 투여시에 환자의 구강 내에서 봉해하는 의도이다(예컨대, 본 명세서에 기술된 바와 같은 ODT 제형). 상기와 같은 실시 형태들에 있어서, 비-아편계 진통제 및/또는 아편계 진통제가 불쾌한 감각적 성질(예컨대, 쓴맛이 나는)을 갖는 경우, 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및/또는 아편계 진통제 약물 함유 층은 예컨대, 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및/또는 아편계 진통제 약물 함유 층을 맛 차단층으로 코팅함으로써 맛 차단되어 환자가 비-아편계 진통제 및/또는 아편계 진통제를 맛보는 것을 방지하게 된다. 예를 들면, 본 발명의 조성물들은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 비-아편계 진통제 약물 함유 중심과 아편계 진통제 약물 함유 층 사이에 분포된 단일 맛 차단층, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 아편계 진통제 약물 함유 층상에 분포된 단일 맛 차단층 또는 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및 아편계 진통제 약물 함유 층 사이 및 아편계 진통제 약물 함유 층상에 각각 분포된 2 개의 맛 차단층들을 포함할 수 있다. 상기 맛 차단층은 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및/또는 아편계 진통제 약물 함유 층상으로 직접 코팅될 수 있거나, 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및/또는 아편계 진통제 약물 함유 층은 예를 들면, 정전기 충전 및/또는 입자 마모를 최소화하거나 방지하기 위하여 밀봉제 층으로 (예컨대, 본 명세서에 기술된 바와 같이) 우선 코팅된 이후에, 맛 차단 중합체 층으로 코팅된다. 본 발명의 조성물들은 2 이상의 맛 차단층들을 포함하는 경우, 상기 맛 차단층들은 본 명세서에 기술된 임의의 맛 차단층 조성물들로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0076] 적당한 맛 차단층들은 수불용성 중합체 또는 수불용성 중합체 및 위용성 기공 형성제의 조합(예컨대, 위용성 및 약학적으로 허용가능한 유기, 무기 또는 중합체 물질들)을 포함할 수 있다.

[0077] 맛 차단층은 임의의 적당한 방법, 예컨대, 유동층 코팅 또는 코아세르베이션에 의해 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및/또는 아편계 진통제 약물 함유 층상으로 코팅될 수 있다. 예를 들면, 맛 차단 중합체 코팅은 중심 내에 증착되어, 모든 범위들과 하위범위들을 포함하면서 약 3%, 약 5%, 약 7%, 약 10%, 약 12%, 약 15%, 약 17%, 약 20%, 약 22%, 약 25%, 약 27%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50%를 포함하는 약 3% 내지 약 50%의 (코팅 및 건조 이후의) 중량 이득을 제공할 수 있다.

[0078] 적당한 수불용성 중합체들의 비한정 예들은 에틸셀룰로오스, 아세트산 셀룰로오스, 트리아세트산 셀룰로오스, 아세트산 부티르산 셀룰로오스, 아세트산 폴리비닐, 중성 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체들(예컨대, Eudragit RL, RS 및 NE30D 등) 및 그 혼합물들을 포함한다. 일 실시 형태에 있어서, 상기 수불용성 중합체는 에틸셀룰로오스를 포함한다. 다른 실시 형태에 있어서, 상기 수 불용성 중합체는 Ubbelohde 점도계를 사용하여 25°C에서 측정된, 톨루엔/에탄올 80/20의 5% 용액 내에서 10 cps(예컨대, 에토셀 스텐다드 10 프리미엄(Ethocel Standard 10 Premium)) 또는 약 100 cps의 평균 점도를 갖는 에틸셀룰로오스를 포함한다.

[0079] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 일부 실시 형태들에 있어서, 맛 차단층(들)은 (본 명세서에 기술된 바와 같이) 위용성 기공 형성제와 함께 조합된 수불용성 중합체의 조합을 독립적으로 포함한다. 기공 형성제들은 중합체 및 비-중합체 약학적으로 허용가능한 위용성 물질들을 포함한다. 상기 비-중합체 위용성 기공 형성제들의 비한정 예들은 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 인산칼슘, 수산화철, 인산철, 수산화마그네슘, 인산마그네슘 등과 같은 약학적으로 허용가능한 무기 물질들; 칼슘 사카라이드, 숙신산칼슘, 주석산칼슘, 시트르산마그네슘, 아세트산철 등과 같은 약학적으로 허용가능한 비중합체 유기 물질들; 말트린, Eudragit[®](타입 E100 또는 EPO)의 상표명으로 구입가능한 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체들, 예컨대, 일본 도쿄 소재 산쿄(Sankyo) 주식회사에서 구입가능한 AEA[®] 등을 포함하는 약학적으로 허용가능한 위용성 중합체들; 및 그 혼합물들을 포함한다. 일 실시 형태에 있어서, 상기 위용성 중합체는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이드 및 메틸 메타크릴레이트를 기초로 하는 삼중합체이다. 다른 실시 형태에 있어서, 상기 삼중합체는 150,000의 평균 분자량을 가지며, 단량체들의 비율은 메틸 메타크릴레이트, N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트의 1:2:1이며, 그 혼합물들로 이루어져 있다.

[0080] 수불용성 중합체 대 위용성 기공 형성제의 비율은 약 90/10, 약 85/15, 약 80/20, 약 75/25, 약 70/30, 약 65/35, 약 60/40 또는 약 55/45를 포함하는, 약 95/5 내지 약 50/50에 이른다.

[0081] 수불용성 중합체 및 위용성 기공 형성제를 포함하는 맛 차단층의 코팅 중량은 약 5% 내지 약 30%, 또는 약 5% 내지 25%, 약 5% 내지 20%, 약 5% 내지 15%, 약 5% 내지 10%, 약 10% 내지 30%, 약 10% 내지 25%, 약 10% 내지 20%, 약 10% 내지 15%, 약 15% 내지 30%, 약 50% 내지 25%, 약 15% 내지 20%, 약 20% 내지 30%, 약 20% 내지 25% 또는 약 25% 내지 30%에 이른다.

[0082] 수불용성 중합체 대 위용성 중합체의 비율은 약 6/3 내지 약 2/1의 범위를 포함하여, 약 9/1 내지 약 1/1에 이

른다. 다른 실시 형태들에 있어서, 수불용성 중합체 대 위용성 중합체의 비율은 그 사이의 모든 수치들, 범위들 및 하위범위들을 포함하면서 약 95/5, 약 90/10, 약 85/15, 약 80/20, 약 75/25, 약 70/30, 약 65/35, 약 60/40, 약 55/45, 또는 약 50/50이다.

[0083] 일부 실시 형태들에 있어서, 수불용성 중합체 및 위용성 중합체의 조합을 포함하는 맛 차단층은 약 12% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 25% 및 약 20% 내지 약 30% 범위들을 포함하여, 중량비 약 10% 내지 약 40%의 코팅 중량을 갖는다. 다른 실시 형태들에 있어서, 수불용성 및 위용성 중합체들의 조합을 포함하는 맛 차단층의 코팅 중량은 그 사이의 모든 범위들과 하위범위들을 포함하면서, 약 10%, 약 12.5%, 약 13%, 약 15%, 약 17%, 약 18%, 약 20%, 약 22%, 약 24%, 약 25%, 약 27%, 약 30%, 또는 약 40%이다.

[0084] 다양한 실시 형태들에 있어서, 비-아편계 진통제의 방출을 변형하기 위하여 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들상에 연장-방출 코팅층을 제공하는 것이 바람직하다. 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심들상에 분포된 연장 방출 코팅은 수불용성 중합체를 포함하여, 지속 방출(SR) 코팅을 제공할 수 있으며; 위용성 또는 수용성 중합체와 병용하여 수불용성 중합체를 제공함으로써 시한 맥동성 방출(TPR) 코팅을 제공할 수 있게 된다. 또 다른 실시예들에 있어서, 연장-방출 코팅은 비-아편계 진통제 약물 함유 입자상에 분포된 장용 중합체를 포함함으로써, 지연 방출(DR) 코팅을 제공하게 된다.

[0085] 일부 실시 형태들에 있어서, 상기 연장 방출 코팅은 가소제에 대한 필요 없이 적당한 특성들(예컨대, 연장 방출 특징들, 기계적 특성 및 코팅 특성)을 제공한다. 예를 들면, 가소제가 없는 에틸셀룰로오스는 맛 차단을 위한 상 분리를 통한 용매 코아세르베이션에 의하여 약물 함유 중심들의 코팅에 사용되며/되거나 예컨대, 적당한 용매로부터 도포되어 지속 방출 특성들을 제공할 수 있다. 또한, 아세트산비닐수지(PVA), 아크릴레이트/메타크릴레이트 에스테르들(예컨대, NE30D 및 EPO)의 중성 및 양이온성 공중합체들, 왁스 등을 포함하는 코팅들은 가소제를 없이도 도포될 수 있다.

[0086] 적당한 장용 중합체들의 비한정 예들은 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, pH-민감성 메타크릴산/메틸메타크릴레이트 공중합체들(예컨대, Eudragit[®] L, S 및 FS 중합체들), 쉘락(shellac) 및 그 혼합물들을 포함한다. 특정 실시 형태들에 있어서, 비-중합체 왁스들 및 지방산 조성물들과 같은 비중합체 장용 물질들은 이들이 장용 중합체들과 연관되어 pH 민감성 용해도를 갖는다면, 장용 중합체들 대신에 사용될 수 있다. 이러한 장용 중합체들은 용매 혼합물 또는 수용성 분산물 내의 용액으로 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 일부 상용 구입가능한 물질들은 Rohm Pharma 사가 제작한 상표명 Eudragit (L100, S100, L30D), Eastman Chemical 사의 Cellacefate(셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트), FMC 사의 Aquateric(셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 수용성 분산액) 및 Shin Etsu K.K. 사의 Aqoat(히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 수용성 분산액)으로 판매되는 메타크릴산 공중합체류이다.

[0087] 수불용성 중합체 및 장용 중합체의 조합을 포함하는 연장 방출 코팅 중량은 약 10 내지 60%, 더 구체적으로는 그 사이의 모든 범위들과 하위범위들을 포함하면서, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 또는 약 55%를 포함하는 약 30% 내지 60%에 이른다. 수불용성 중합체 대 장용 중합체의 비율은 약 10:1 내지 1:2, 더 구체적으로는 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1 또는 약 1:1을 포함하는 약 2:1 내지 1:1에 이르기까지 다양할 수 있다.

[0088] 다른 실시 형태들에 있어서, 상기 연장 방출 층은 수용성 중합체와 병용된 (본 명세서에 기술된 바와 같이) 수불용성 중합체의 조합을 포함한다. 적당한 수용성 중합체들의 비한정 예들은 폴리비닐피롤리돈(예컨대, 포비돈K-25), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 400), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다.

[0089] 수불용성 중합체 대 수용성 중합체의 비율은 그 사이의 모든 범위들과 하위범위들을 포함하면서, 약 95/5, 약 90/10, 약 85/15, 약 80/20, 약 75/25, 약 70/30, 약 65/35, 약 60/40, 약 55/45 또는 약 50/50의 비율들을 포함하는 약 95/5 내지 약 50/50에 이른다. 다른 실시 형태들에 있어서, 수불용성 중합체 및 수용성 중합체의 조합을 포함하는 맛 차단층은 그 사이의 모든 수치들, 범위들과 하위 범위들을 포함하면서, 중량비 약 3%, 약 5%, 약 7%, 약 10%, 약 12%, 약 15%, 약 17%, 약 20%, 약 22%, 약 25%, 약 27%, 약 30%, 약 40%, 약 45% 및 약 50%의 코팅 중량으로 고용량 약물 함유 중심상에 증착된다.

[0090] 일부 다른 실시 형태들에 있어서, 본 발명은 적어도 하나의 치료제 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물 및/또는 그 에스테르; 수불용성 중합체(예컨대, 에틸셀룰로오스)을 포함하는 변형-방출 코팅 비-아편계 진통

제 중심; 장용 중합체 및 선택적으로는 수불용성 중합체(예컨대, 약 9:1 내지 약 5:5의 비율인 에틸셀룰로오스 및 히프로멜로오스 프탈레이트)를 포함하는, 제 1 코팅 상에 분포된 제 2 선택적 코팅을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0091] 변형-방출 또는 맛 차단층은 가소되지 않거나 가소될 수 있다. 예를 들면, 약물 함유 입자들은 가소제를 필요로 하지 않으면서 상분리를 통한 용매 코아세르베이션에 의해 또는 유동층 코팅기를 사용한 적당한 약학적으로 허용가능한 용매로부터 에틸셀룰로오스로 맛 차단될 수 있다. 유동층 코팅기 내에서 Eudragit NE30D과 같은 다양한 중합체들 또는 다양한 소수성 왁스들을 포함하는 변형 방출 코팅들은 통상적으로 가소제를 필요로 하지 않는다.

[0092] 가소제를 사용하는 것이 바람직하거나 간편한 경우, 적당한 가소제들의 비한정 예들은 글리세롤 및 그 에스테르류(예컨대, 상업적으로 구입가능한 Myvacet[®] 9-45를 포함하는 아세틸화된 모노 또는 디글리세리드류), 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리아세테이트, 글리세릴 트리부티레이트, 프탈레이트류(예컨대, 디부틸 프탈레이트, 디에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트, 디옥틸 프탈레이트 등), 아세틸시트르산 트리부틸 에스테르, 아세틸시트르산 트리에틸 에스테르, 트리부틸 시트레이트, 아세틸트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 글리세롤트리부티레이트; 디에틸 세바케이트, 디부틸 세바케이트, 디부틸 아디페이트류, 디부틸 아젤레이트류, 디부틸 벤조에이트류, 클로로부탄올, 폴리에틸렌 글리콜류, 식물성 유지류, 디에틸 푸마레이트, 디에틸 말레이트류, 디에틸 옥살레이트, 디부틸 숙시네이트, 디부틸 부티레이트, 세틸 알코올 에스테르류, 말로네이트류(예컨대, 디에틸 말로네이트 등), 피마자유, 폴리소르베이트류, N-부틸벤젠술폰아미드, N-메틸파롤리돈 및 그 혼합물을 포함한다. 일부 실시 형태들에 있어서, 비-프탈레이트 가소제를 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 다양한 실시 형태들에 있어서, 수불용성 중합체의 양에 대한 맛 차단 층 내의 가소제의 양은 중량비 약 3% 내지 약 30%에 이른다. 다른 실시 형태에 있어서, 가소제의 양은 상기 수불용성 중합체의 중량비 약 10% 내지 약 25%에 이른다. 또 다른 실시 형태들에 있어서, 수불용성 중합체의 중량에 대한 가소제의 양은 그 사이의 모든 범위들과 하위 범위들을 포함하면서 약 3%, 약 5%, 약 7%, 약 10%, 약 12%, 약 15%, 약 17%, 약 20%, 약 22%, 약 25%, 약 27% 및 약 30%이다. 당업자는 중합체 또는 중합체들 및 코팅 시스템(예컨대, 수용성 또는 용매-기초, 용액 또는 분산액-기초 및 전체 고체들)을 기초로 가소제의 유형을 선택한다는 것을 알 것이다. 특정한 일 실시 형태에 있어서, 상기 가소제는 피마자유이다.

[0093] 일부 실시 형태들에 있어서, 맛 차단층은 맛 차단 입자들의 응집을 감소시키는 항점착제를 더 포함할 수 있다. 적당한 항점착제들은 활석 및/또는 스테아린산마그네슘을 포함한다.

[0094] 일부 실시 형태에 있어서, 맛 차단 중합체 코팅은 중량비 약 5 내지 50%의 코팅 중량으로 에틸셀룰로오스(EC-10)과 같은 가소성 수불용성 중합체를 포함한다. 본 발명의 특정 실시예에서, 저용량 아편계 진통제/고용량 비-아편계 진통제 약물-함유 극미립자는 마이크로캡슐화된 비-아편계 진통제 극미립자를 포함하는 포함하는 중심 위에 층을 이룬 저용량 아편계 진통제를 포함한다. 어떤 입자들의 맛-차단은 마이크로캡슐화된 고용량 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자 중심 상에 분포된 내부 보호 코팅층, 저용량 아편계 진통제 층 상에 분포된 외부 코팅 층을 포함하는 이중 코팅에 의해 제공된다. 내부 보호 코팅층은 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하고, 외부 코팅층은 수크랄로오스와 같은 감미제를 포함하는데, 이들은 전체 중량의 약 15% 또는 약 10%로 코팅된다. 이중 코팅의 내부 및 외부 층의 코팅 중량비는 약 1:1 내지 1:2일 수 있다.

[0095] 일부 실시 형태들에 있어서, 변형 방출 및/또는 맛 차단 비-아편계 진통제 약물 함유 중심은 예를 들면, 맛 차단 중심들의 마모 또는 응집을 최소화하거나 중심 내의 비-아편계 진통제 및 예컨대, 아편계 진통제 층 내의 아편계 진통제 사이의 접촉을 방지하기 위하여 밀봉제 층과 코팅된다. 상기 밀봉제 층의 조성 및 코팅 중량은 본 명세서에 기술된 바와 같다.

[0096] 아편계 진통제 층은 비-아편계 진통제 약물 함유 중심상에 또는 밀봉제 코팅 중심 및/또는 맛 차단 중심상에 직접 분포된다. 상기 아편계 진통제는 본 명세서에 기술된 바와 같이 선택적으로는 중합체 바인더와 병용하여, 예컨대, (약학적으로 허용가능한 용매 내에서) 아편계 진통제의 용액을 사용하는 팬 코팅 또는 유동층 코팅과 같은 임의의 적당한 방법에 의하여 비-아편계 진통제 함유 중심 상으로 코팅될 수 있다. 예를 들면, 아편계 진통제 코팅 용액은 아편계 진통제 및 선택적으로는 바인더(예컨대, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐파롤리돈 등)가 용해되어 있는 적당한 용매(예컨대, 물, 아세톤 또는 알코올과 같은 약학적으로 허용가능한 유기 용매, 또는 수용성 유기 용매류)를 포함할 수 있다.

[0097] 이후, 이로 인한 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자는 필요하다면, (본 명세서에 기술된 바와 같이) 다른 밀봉제 층 및/또는 (또한, 본 명세서에 기술된 바와 같이) 맛 차단층으로 코팅될 수 있다. 따라서,

일부 실시 형태들에 있어서, 최종 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은 선택적인 밀봉제 코팅, 맷 차단층(예컨대, 수용성 또는 위용성 중합체와 병용된 수불용성 중합체 또는 수불용성 중합체를 포함), 아편계 진통제 층, 제 2 선택적 밀봉제층 및 제 2 맷 차단층(예컨대, 수용성 또는 위용성 중합체와 병용된 수불용성 중합체 또는 수불용성 중합체를 포함)으로 코팅된 비-아편계 진통제 약물 함유 중심(본 명세서에 기술된 바와 같음)을 포함한다.

[0098] 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은 선택적으로는 하나 이상의 밀봉제 층들을 포함할 수 있으며, 상기 밀봉제 층들은 동일한 조성 또는 상이한 조성들을 가질 수 있으며, 동일한 코팅 중량 또는 상이한 코팅 중량들로 코팅될 수 있다. 마찬가지로, 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들이 2 개의 차단층들을 포함한다면, 상기 2 개의 맷 차단층들은 동일한 조성 또는 상이한 조성 및/또는 동일한 코팅 중량 또는 상이한 코팅 중량들을 가질 수 있다. 예를 들면, 내부 맷 차단층은 수불용성 중합체를 포함할 수 있으며, 외부 맷 차단층은 수불용성 중합체 및 수용성 중합체 및/또는 위용성 중합체의 조합 등을 포함할 수 있다.

[0099] 다른 실시 형태들에 있어서, 풍미제 코팅층은 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들이 예를 들면, 선택적인 밀봉제 코팅, 맷 차단층(예컨대, 수용성 또는 위용성 중합체와 병용하여 수불용성 중합체 또는 수불용성 중합체를 포함), 아편계 진통제 층, 제 2 선택적 밀봉제 층 및 풍미제 코팅층으로 코팅된 비-아편계 진통제 약물 함유 중심(본 명세서에 기술된)을 포함하도록, 아편계 진통제 약물 함유 층(예컨대, 맷 차단층 대신에)상에 분포될 수 있다.

[0100] 상기 풍미제 코팅층은 풍미제 및 바인더의 조합을 포함한다. 적당한 바인더들은 본 명세서에 기술된 바인더들을 포함한다. 상기 풍미제는 수크랄로스, 사카린, 아스파탐, 네오탐, 아세설팜 K, 사카린나트륨, 네오헤스페리딘, 락티놀, 말티톨, 소르비톨 및 그 혼합물들과 같은 수용성 감미제들 또는 딸기 체리, 페퍼민트, 딸기 및 그 혼합물들과 같은 풍미제들을 포함한다. 일 실시 형태에 있어서, 상기 바인더는 히드록시프로필 셀룰로오스이고 상기 풍미제는 수크랄로스이다.

[0101] 상기 풍미제 코팅층의 코팅 중량은 그 사이의 모든 범위들과 하위 범위들을 포함하면서, 코팅된 중심의 중량의 약 3.0% 내지 약 8%, 약 5% 내지 약 7.5% 및 약 5% 내지 약 10%, 또는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10%의 범위들을 포함하는 중량비 약 1% 내지 약 10%에 이를 수 있다.

[0102] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 맷 차단 고용량/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은 맷 차단층에 더하여 다양한 층들(예컨대, 선택적인 밀봉제 층들 등)을 포함할 수 있다. 따라서, 맷 차단층은 비-아편계 진통제 약물 함유 중심상에 직접 분포될 수 있거나 밀봉제 층은 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및 맷 차단층 사이에 개재될 수 있다. 다른 실시 형태들에 있어서, 아편계 진통제 약물 함유 층은 양이온 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 공중합체와 같은 위용성 중합체로 조합된 수불용성 중합체를 포함하는 맷 차단층으로 코팅된다. 다른 실시 형태에 있어서, 아편계 진통제 약물 층 상에 분포된 맷 차단층은 수불용성 중합체를 포함하지만 수용성 또는 위용성 중합체는 전혀 포함하지 않는다. 다른 실시 형태에 있어서, 수용성 감미제를 포함하는 풍미제 코팅 층(예컨대, 약 1% 내지 약 10%의 코팅 중량으로)은 아편계 진통제 층 상 또는 아편계 진통제 층 상에 분포된 밀봉제 층(예컨대, 약 1% 내지 약 10%의 코팅 중량인 히드록시프로필 셀룰로오스)상에 직접 분포된다. 본 발명의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은 37°C에서 900 mL 매질(pH 1.2, pH 5.8 또는 pH 7(물)) 내에서 미국 약전 기구(Apparatus 1(100 RPM인巴斯켓(baskets)) 또는 미국 약전 기구 2(50 RPM인 노(paddles))를 사용하여 용해에 대해 시험하는 경우, 고용량 및 아편계 진통제들의 급속한 용해를 제공한다.

[0103] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 발명의 변형 방출 코팅 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 포함하는 약학 조성물들은 특히, 비-아편계 진통제 대 아편계 진통제의 비율이 약 20/1 이상(예컨대, 약 20/1, 약 25/1, 약 30/1, 약 35/1, 약 40/1, 약 45/1, 약 50/1, 약 60/1, 약 70/1, 약 80/1, 약 90/1 및 100/1 등)인 경우, 다른 방법들(예컨대, 비-아편계 진통제를 포함하는 입자들을 아편계 진통제를 포함하는 입자들의 제 2 집합과 함께 블랜딩함)에 의하여 달성하기 어려운 미국 약전 요건에 따라 복용량 단위의 균일성뿐만 아닐 블랜드 동질성을 제공한다.

[0104] 비-아편계 진통제 및 아편계 진통제는 환자의 통증을 치료하기 위해 병용사용될 목적의 임의의 약물들을 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 약학 조성물들은 중등도 내지 고도 통증의 치료를 위해 하나 이상의 아편계 진통제들(히드로코돈 비타르트레이트, 옥시모르폰, 부프레노르핀, 훈타닐, 히드로모르폰)과 병용하여 비-아편계 진통제들(예컨대, 아스파린, 이부프로펜, 케토프로펜, 멜로시캡, 디클로페낙칼륨, 에토돌락, 술린닥, 인도메타신, 셀레콕십 등과 같은 아세트아미노펜 및 비-스테로이드성 항염증성 약물들)과 같은 고용량 및 아편계 진통제들의 조합들을 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 아편계 진통제는 통증치료를 위해 히드로코돈 비타르트레이

트의 치료적 유효량이 사용되고 비-아편계 진통제는 통증치료를 위해 아세트아미노펜의 치료적 유효량이 사용된다.

- [0105] 본 발명의 약학 조성물들은 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 포함한다. 다른 일 실시 형태에 있어서, 본 발명의 약학 조성물들은 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 제 2 집합을 더 포함할 수 있다. 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은 예를 들면, (본 명세서에 기술된 바와 같이) 수불용성 중합체로 코팅된 비-아편계 진통제 약물 함유 중심을 예컨대, 약 15% 내지 약 30%의 코팅 중량으로 포함함으로써, 지속-방출(SR) 비-아편계 진통제 약물 함유 입자들을 제공하게 된다. 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들 및 SR 비-아편계 진통제 약물 함유 입자들의 조합은 급속한 아편계 진통제 약물 방출 프로파일들 및 지연된 비-아편계 진통제 약물 방출(변형 방출) 프로파일들을 보인다.
- [0106] 본 발명의 약학 조성물들은 정제, 캡슐 및 ODT와 같은 구강 제형들을 제조하는데 사용될 수 있다. 정제는 본 발명의 약학 조성물들을 적당한 약학적으로 허용가능한 부형제들과 혼합한 이후에, 이로 인해 생성된 혼합물을 압착하여 정제를 형성함으로써 제조될 수 있다. 또한, 캡슐은 본 발명의 약학 조성물들 (및 선택적 부형제들)로 충진될 수 있다.
- [0107] 특정한 일 실시 형태에 있어서, 본 발명의 약학 조성물들은 급속히 퍼지는 마이크로과립들과 조합하여 구강붕해 정(ODT)을 형성할 수 있다. ODT는 (즉 구강 내에서) 타액 또는 모사(simulated) 타액 유체(예컨대, 미국약전 <701> 봉해 시험에 따라 시험됨)와 접촉한 이후에 약 60 초 내에 (씹지 않고) 투여한 이후 구강 내에서 실질적으로 봉해하도록 설계된 정제이다. 특정한 실시 형태들에 있어서, ODT는 약 30 초 이내에 실질적으로 봉해한다. 환자의 구강 내에서 ODT의 봉해로 인하여 ODT에 함유된, 각각의 참고자료에 수록된 약물들(RLD들)과 생물학적 동등성이 약물들에 대한 약물동력학적 프로파일들(예컨대, 혈장 농도 대 시간 프로파일들)을 여전히 제공하면서, 모래씹는 입에 닿는 느낌 또는 뒷맛을 갖지 않는 매끄러운 삼키기 쉬운 혼탁액을 제공한다.
- [0108] 본 발명의 ODT들은 급속히 퍼지는 극미립자들과 조합된, 본 발명의 약학 조성물들을 포함한다. 급속히 퍼지는 마이크로과립들은 봉해제를 약 30 μm 정도의 평균 입자 크기를 갖는 당 알코올 및/또는 당류로 과립화하여 (granulating) 미국 특허 공개번호 2006/0078614, 2006/0105038, 2005/0232988 또는 2003/0215500 호(이 각각은 모든 목적을 위해 본 명세서에 그대로 참고로 포함되어 있다)에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 과립화는 예를 들면, 과립화 유체로서 약 20 내지 25% 물로 고 전단 제립기 내에서 수행될 수 있으며, 필요하다면 습식 분쇄하고 건조시켜 예를 들면, 약 300 μm (예컨대, 약 175 내지 300 μm) 정도의 평균 입자 크기를 갖는 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 생성할 수 있다.
- [0109] 급속히 퍼지는 마이크로과립들 내에서 봉해제 대 당 알코올, 당류 또는 그 혼합물의 비율은 그 사이의 모든 수치들, 범위들 및 하위범위들을 포함하면서, 예를 들면, 약 90/10, 약 91/9, 약 92/8, 약 93/7, 약 94/6, 약 95/5, 약 96/4, 약 97/3, 약 98/2 및 약 99/1과 같이 약 90/10 내지 약 99/1에 이른다.
- [0110] 급속히 퍼지는 마이크로과립들 대 맷 차단 약물 함유 입자들의 비율은 그 사이의 모든 수치들, 범위들 및 하위범위들을 포함하면서, 약 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1을 포함하며 약 5/1 내지 약 1/1에 이른다.
- [0111] ODT 제형에 포함된 맷 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들도 환자의 구강 내에서 ODT의 봉해 이후에, 매끄러운 삼키기 쉬운 혼탁액이 생성되도록 충분히 작은 입자 크기를 가져야한다. 본 발명의 약학 조성물들이 ODT 제형으로 제공된 대부분의 실시 형태들에 있어서, 맷 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 평균 입자 크기는 약 400 μm 이거나, 일부 실시 형태들에 있어서 약 300 μm 정도이다.
- [0112] 본 명세서에 기술된 ODT 제형도 마이크로결정질 셀룰로오스 및 스프레이 건조 만니톨(압착성 봉해제), 크로스카멜로오스 나트륨 또는 크로스포비돈(초강력 봉해제), 착색제 및 선택적으로는 스테아린산마그네슘 또는 푸마르산스테아릴나트륨(염료 및 편치 표면을 윤활하기 위하여 과립간(intragrularly) 혼합하거나 외용되는 윤활제)과 같은 정제 제제를 봉해하는데 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제들을 포함할 수 있다.
- [0113] 본 발명의 약학 조성물을 포함하는, ODT 제형들을 포함하는 정제 제형은 푸쉬-스루 블리스터 포장(push-through blister packaging)에서 취급, 선적 및/또는 포장을 지탱할 수 있는 충분한 내구성을 가지기 위하여, (예컨대, 그 사이의 모든 범위들 및 하위범위들을 포함하면서, 약 0.9% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만 등)의 낮은 유약도를 갖는다.
- [0114] 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 위한 적당한 봉해제들의 비한정 목록은 크로스포비돈(가교성 PVP), 전분글리콜산나트륨, 가교성 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 규산칼슘 및 저 치환성 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다. ODT에서 봉해제의 양은 그 사이의 모든 범위들 및 하위범위들을 포함하면서, 중량비 약 1%, 약 2%, 약 3%,

약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9% 또는 약 10%를 포함하는 통상적으로 약 1% 내지 약 10%의 범위에 있다. 특정한 일 실시 형태에 있어서, 급속히 퍼지는 마이크로파립용 봉해제는 크로스포비돈, 가교성 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 저 치환성 히드록시프로필 셀룰로오스로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 더 특정한 일 실시 형태에 있어서, 급속히 퍼지는 마이크로파립용 봉해제는 크로스포비돈이다.

[0115] 적당한 당 알로올류의 비한정 목록은 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 말리톨, 아라비톨, 리비톨, 덜시톨, 이디톨, 이소말트, 락시톨, 에리트리톨 및 그 조합들을 포함한다. 특정한 일 실시 형태에 있어서, 상기 당 알코올은 만니톨이다. 적당한 당류의 비한정 목록은 락토오스, 수크로오스, 말토오스 및 그 조합들을 포함한다. 특정한 일 실시 형태에 있어서, 상기 당류는 락토오스이다. ODT 내에서 당 알코올 및/또는 당류의 양은 그 사이의 모든 범위들 및 하위범위들을 포함하면서, 예를 들면, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65% 또는 약 70%를 포함하는, 중량비 약 30% 내지 약 70%에 이른다.

[0116] 약학적으로 허용가능한 부형제들은 충진제, 희석제, 활택제, 봉해제, 바인더, 윤활제 등을 포함한다. 다른 약학적으로 허용가능한 부형제들은 산제, 알칼리화제, 보존제, 항산화제, 완충제, 킬레이트제, 착색제, 착화제, 유화제 및/또는 가용화제, 풍미제 및 향료, 보습제, 감미제, 습윤제 등을 포함한다.

[0117] 적당한 충진제, 희석제 및/또는 바인더의 예들은 락토오스(예컨대, 스프레이-건조 락토오스, α -락토오스, β -락토오스, Tabletose[®], 다양한 등급의 Pharmatose[®], Microtose[®], 또는 Fast-Flo[®]), 마이크로결정질 셀룰로오스(다양한 등급의 Avicel[®], Ceolus[®], Vivacel[®], Ming Tai[®] 또는 Solka-Floc[®]), 히드록시프로필 셀룰로오스, L-히드록시프로필 셀룰로오스(저 치환성), 저 분자량 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)(예컨대, Dow Chemical의 Methocel E, F 및 K, Shin-Etsu 사의 Metolose SH), 히드록시에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸히드록시에틸셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체들, 수크로오스, 아가로오스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트린류, 말토텍스트린류, 전분 또는 변형 전분(감자 전분, 옥수수 전분 및 쌀 전분 포함), 인산칼슘(예컨대, 제 1 인산칼슘(basic calcium phosphate), 인산 수소 칼슘, 인산 이칼슘 수화물), 황산칼슘, 탄산칼슘, 알긴산나트륨, 콜라겐 등을 포함한다.

[0118] 적당한 희석제들의 예들은 예컨대, 탄산칼슘, 제 2 인산칼슘(dibasic calcium phosphate), 제 3 인산칼슘(tribasic calcium phosphate), 황산칼슘, 마이크로결정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 텍스트린류, 텍스트로오스, 프록토오스, 고령토, 락토오스, 만니톨, 소르비톨, 전분, 전호화전분, 수크로오스, 설탕 등을 포함한다.

[0119] 적당한 봉해제들의 예들은 예컨대, 알긴산 또는 알긴산염류, 마이크로결정질 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체들, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 전분글리콜산나트륨, 전분, 전호화전분, 카르복시메틸 전분(예컨대, Primogel[®] 및 Explotab[®]) 등을 포함한다.

[0120] 활택제 및 윤활제들의 특이적인 예들은 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘 또는 다른 금속 스테아린산염류, 활석, 왁스류 및 글리세리드류, 경광물유, PEG, 글리세릴 베헤네이트, 콜로이드성 실리카, 수소화식물성 유지류, 옥수수 전분, 푸마르산스테아릴나트륨, 폴리에틸렌 글리콜류, 알킬황산염, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨 등을 포함한다.

[0121] 다른 부형제들은 예컨대, 풍미제, 착색제, 맛 차단제, pH-조절제, 완충제, 보존제, 안정화제, 항산화제, 습윤제, 습기 조절제, 표면활성제, 혼탁제, 흡수 향상제, 변형 방출용 작용제 등을 포함한다.

[0122] 또한, 본 발명은 본 명세서에 기술된 약학 조성물 및 제형의 제조방법에 관한 것이다. 일 실시 형태에 있어서, 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은:

[0123] (a) 본 명세서에 기술된 고용량 약물(예컨대, 아세트아미노펜, 디클로페낙칼륨 등과 같은 비-아편계 진통제)을 포함하는 중심을 제조하는 단계;

[0124] (b) 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 상에 아편계 진통제 층(예컨대, 히드로코돈 비타르트레이트와 같이, 본 명세서에 기술된 아편계 진통제를 포함하는)을 코팅하는 단계;

[0125] (c) 상기 단계 (a)의 비-아편계 진통제 약물 함유 중심을 적어도 하나의 맛 차단 및/또는 변형-방출 코팅층으로 코팅하고 상기 단계 (b)의 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 입자들을 적어도 하나의 맛 차단층, 감미제 층 또는 풍미제 층으로 코팅하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된다..

[0126] 상기 중심 제조 단계 (a)는 예를 들면, 비활성 비드(예컨대, 설탕, 마이크로결정질 셀룰로오스, 만니톨-마이크

로 결정질 셀룰로오스, 이산화규소 등)를 상기 비-아편계 진통제 약물 및 선택적으로는 중합체 바인더를 포함하는 용액으로 격충하는 방법(예컨대, 유동층 또는 팬 코팅에 의한)과 같이 업계에 공지된 임의의 방법으로 달성될 수 있다. 또한, 상기 중심은 적당한 용매로부터 상기 비-아편계 진통제 약물의 결정화 또는 비-아편계 진통제 약물 결정들을 원하는 입자 크기로 분쇄하여 제조된, 원하는 입자 크기(예컨대, 100 내지 250 μm 를 포함하는, 약 50 내지 500 μm)의 비-아편계 진통제 약물 결정들을 포함할 수 있다. 또 다른 실시 형태들에 있어서, 상기 중심은 제어 구형화에 의하여 제조된 펠릿을 포함할 수 있다.

[0127] 특정한 일 실시 형태에 있어서, 비-아편계 진통제 약물을 포함하는 마이크로파립들은 종래 고-전단 또는 플레닛리(planetary) 파립화 공정에 의하여 제조될 수 있거나 비-아편계 진통제 약물 함유 펠릿들은 예컨대, 아세트아미노펜, 중합체 바인더 및 하나 이상의 충진제들/희석제들을 포함하는 종래 파립화-사출-구형화 공정에 의하여 제조될 수 있다.

[0128] 단계 (b)는 상기 맷 차단 비-아편계 진통제 약물 함유 중심을 본 명세서에 기술된 약물-격충 용액을 사용하는 아편계 진통제 약물(예컨대, 아편계 진통제 및 선택적으로는 바인더의 용액을 포함하는)로 코팅하는 단계를 포함한다. 상기 아편계 진통제 층은 예를 들면, 유동층, 팬 코팅, 코아세르베이션 등과 같은 임의의 적당한 방법을 사용하여 도포될 수 있다.

[0129] 단계 (c)는 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 및/또는 상기 아편계 진통제 약물 함유 층을 맷 차단층으로 코팅하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태들에 있어서, 맷 차단층은 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 상에 직접 코팅되거나 밀봉제 층은 상기 아편계 진통제 약물 함유 층 및/또는 맷 차단 층으로 코팅하기 이전에 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 상에 코팅된다. 마찬가지로, 밀봉제 층은 본 명세서에 기술된 맷 차단 층 또는 풍미제 층(예컨대, 용액 또는 혼탁액으로 도포되는, 감미제 및/또는 풍미제 및 선택적으로는 히드록시프로필 셀룰로오스와 같은 중합체 바인더를 포함하는)으로 코팅하기 이전에 상기 아편계 진통제 약물 함유 층상으로 코팅될 수 있다. 상기 맷 차단층은 수용성 또는 위용성 중합체(및 선택적으로는 바인더)와 조합된 수불용성 중합체 또는 수불용성 중합체, 예를 들면, 에틸셀룰로오스(약 10%의 코팅 중량인, Ethocel Standard 100 Premium)와 같이 본 명세서에 기술된 조성물들 중 임의의 것, 또는 약 25%의 코팅 중량인 위용성 중합체(예컨대, Eudragit E100)과 에틸셀룰로오스의 조합을 포함한다.

[0130] 상기 아편계 진통제 약물 층을 중착한 이후에, 이로 인해 생성된 입자들은 (본 명세서에 기술된) 밀봉제 외막으로 선택적으로 코팅한 이후에 (본 명세서에 기술된) 맷 차단층 또는 풍미제 층으로 코팅될 수 있다. 예를 들면, 상기 아편계 진통제 약물 층상(또는 상기 아편계 진통제 약물 층 상에 코팅된 밀봉제 외막상)에 도포된 맷 차단층은 수불용성 중합체(예컨대, 에틸셀룰로오스) 또는 수불용성 중합체 및 수용성 또는 위용성 중합체(예컨대, Eudragit E100과 조합된 에틸셀룰로오스)의 조합을 포함할 수 있다. 또한, 맷 차단층 대신에, 풍미제 코팅은 상기 아편계 진통제 약물 층 상에 또는 상기 아편계 진통제 약물 층에 도포된 밀봉제 층 상에 도포될 수 있다.

[0131] 특정한 실시 형태들에 있어서, 상기 방법은 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 상에 또는 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 중심 상에 분포된 밀봉제 층상에 직접 맷 차단층을 용매 코아세르베이션에 의하여 코팅하는 단계를 포함하되, 상기 맷 차단층은 약 6%의 코팅 중량으로 수불용성 에틸셀룰로오스(Ethocel Standard 100 Premium)를 포함한다. 다른 실시 형태들에 있어서, 상기 방법은 유동층 코팅에 의하여 약 20%의 코팅 중량으로 수불용성 에틸셀룰로오스(Ethocel Standard 10 Premium)을 수용성 히드록시프로필 셀룰로오스와 7:3의 비율 또는 위용성 Eudragit E100과 8:7의 비율로 조합하여 코팅하는 단계를 포함한다.

[0132] 다른 특정한 실시 형태에 있어서, 상기 방법은 상기 아편계 진통제 약물 함유 층 상 또는 상기 아편계 진통제 약물 함유 층상에 분포된 밀봉제 층상으로 직접 맷 차단층을 용매 코아세르베이션에 의하여 예컨대, 약 6%의 코팅 중량으로 수불용성 에틸셀룰로오스(Ethocel Standard 100 Premium)으로 코팅하는 단계를 포함한다. 다른 실시 형태들에 있어서, 상기 방법은 수불용성 에틸셀룰로오스(Ethocel Standard 10 Premium)을 유동층 코팅에 의하여 코팅된 입자들의 총 중량 기준 중량비 약 20%의 수준으로 수용성 히드록시프로필 셀룰로오스와 7:3의 비율로 또는 위용성 Eudragit E100과 8:7의 비율로 조합하여 코팅하는 단계를 포함한다. 맷 차단 코팅들은 예를 들면, 미국 특허 공개 번호 2006/0078614 및 2006/0105039 호에 기술된 바와 같이 제조되고 도포될 수 있다.

[0133] 또 다른 특정 실시 형태에 있어서, 상기 방법은 상기 아편계 진통제 약물 함유 층을 약 5%의 코팅 중량으로 친수성 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함하는 밀봉제 층으로 코팅한 이후에 중량비 약 5%의 코팅 중량으로 수크랄로오스와 같은 감미제를 포함하는 맷 차단층으로 코팅하는 단계를 포함한다.

- [0134] 이후, 본 발명의 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 포함하는 최종 제형은 적당한 양의 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 예컨대, 젤라틴 캡슐 또는 혼탁액을 저장하는데 적당한 용기, 향낭 등으로 충진하는 것과 같은 약학 업계에 공지된 다양한 방법들에 의하여 제조될 수 있다. 다른 실시 형태들에 있어서, 본 발명의 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들은 적당한 약학적으로 허용가능한 부형제들과 조합되고 압착되어 정제를 형성한다. 본 발명의 약학 조성물들을 포함하는 정제들은 내부 윤활제(예컨대, 스테아린산마그네슘)을 함유할 수 있거나 상기 윤활제가 상기 압착 블랜드로 혼합되기 보다는 다이 및 편치 표면상으로 스프레이 되는 외부 윤활 공정을 이용하여 정제들로 압착될 수 있다. 외부 윤활 및 압착 방법은 예를 들면, 미국 특허 번호 5,996,902 및 6,776,361 호에 기술된 본 발명의 약학 조성물들을 포함하는 구강 제형들(예컨대, 정제들, ODT들)을 제조하는데 이용될 수 있다.
- [0135] 최종 제형이 ODT인 경우, 상기 방법은 봉해제 및 당 알코올, 당류 또는 그 혼합을 포함하는 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 제조하는 단계로서, 상기 봉해제, 당 알코올 및/또는 당류 각각은 30 μm 정도의 평균 입자 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 단계; 이후 예컨대, 믹서(mixer) 또는 V-블렌더(blender) 내에서 상기 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 마이크로과립들 및 선택적으로는 다른 약학적으로 허용가능한 부형제들과 혼합하는 단계; 및 최종적으로는 예컨대, 외부적으로 윤활된 정제 프레스를 사용하여 급속히 퍼지는 마이크로과립들 및 맛 차단 고용량/저용량 약물 함유 마이크로과립들의 블랜드를 ODT로 압착하여 원하는 정제 특징들(예컨대, 적당한 경도, 0.6% 미만의 유약도, 낮은 봉해 시간 및 급속한 용해)을 갖는 ODT들을 제공하는 단계;를 더 포함한다. 급속히 퍼지는 마이크로과립들은 미국 특허 공개 번호 2006/0078614, 2006/0105038, 2005/0232988 및 2003/0215500 호에 개시된 절차들에 따라 제조될 수 있다(각각의 문현은 모든 목적을 위해 전체가 본원에 참조로 포함됨).
- [0136] 특정 실시 형태들에 있어서, 상기 급속히 퍼지는 마이크로과립들 및 맛 차단 진통제 약물 함유 극미립자들은 약 4/1 내지 2/1의 비율로 존재하여 매끄러운 입에 닿는 느낌을 달성할 수 있다. 급속히 퍼지는 극미립자들은 종래 또는 고전단 제립기 내에서 각각 약 30 μm 정도의 평균 입자 직경을 갖는 당 알코올 또는 당류 또는 그 조합 및 물 또는 알코올-물 혼합물로 크로스포비돈 XL-10과 같은 봉해제를 과립화하고 유동층 장비 또는 트레이 건조 오븐 내에서 건조하여 약 400 μm 정도(바람직하게는, 300 μm 정도)의 평균 입자 크기를 갖는 과립들을 생성함으로써 생성될 수 있다.
- [0137] 최종 제형은 부형제, 급속히 퍼지는 마이크로과립제와 조합된 본 발명에 따른 맛-차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물-함유 극미립자의 단일 집합을 포함하거나, 최종 제형은 선택적 맛-차단 비-아편계 진통제 약물-함유 입자와 조합된 맛-차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물-함유 극미립자를 포함할 수 있거나, 대안적으로 상이한 선택적 맛-차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물-함유 극미립자 중 두 개 이상의 집합을 포함할 수 있다. 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물-함유 극미립자 또는 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 중 다른 집합 및 함유- 극미립자 및 비-아편계 진통제 약물-함유 입자의 비율은 다양하게 변할 수 있어서 고용량, 비-아편계 진통제 및 저용량, 아편계 진통제의 적절한 용량을 제공할 수 있다.
- [0138] 또한, 최종 제형은 부형제들, 급속히 퍼지는 마이크로과립들 등과 조합된 본 발명의 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 단일 집합을 포함할 수 있거나, 변형 방출(예컨대, 맛 차단 또는 지속 방출) 코팅 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들과 조합된 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 조합 또는 상이한 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들 중 둘 이상의 집합들을 포함할 수 있되, 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 서방성 코팅은 예를 들어 아편계 진통제 층을 도포하기 이전에 도포되는 수용성 또는 장용 중합체와 선택적으로 조합된 수불용성 중합체를 포함한다. 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들 또는 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 상이한 집단 및 맛 차단 또는 지속 방출 코팅 비-아편계 진통제 약물 함유 입자들의 비율은 다양하게 변할 수 있어서 상기 고용량, 아편계 진통제 및 저용량 아편계 진통제의 적당한 용량을 제공할 수 있다.
- [0139] 본 명세서에 기술된 방법들에 의하여 제조된 본 발명의 구강 제형은 RLD들을 모방하는 체내 혈장 농도 및 방출 프로파일들을 제공한다. 특정 실시 형태들에 따라서, 본 발명의 약학 조성물들은 아세트아미노펜, 건조된 마이크로과립들/펠릿들에 탄력성 특징들을 부여하는 중합체 바인더, 친수성 충진제/희석제 및 선택적으로는 풍미제, 감미제 및/또는 봉해제를 포함하는 마이크로과립들 또는 사출/구형화 펠릿들을 포함한다.
- [0140] 특정 실시 형태들에 있어서, 본 발명은 매일 2회 또는 1회 투여 요법에 적합한 약물 방출 특성들을 갖는 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들과 조합된 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 적어도 하나의 집합을 포함하는 조성물들에 관한 것으로, 상기 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자 집합들의 하나 이

상은 수불용성 중합체와 조합된 수불용성 중합체, 장용 중합체 또는 장용 중합체를 포함하는 하나 이상의 코팅 층들을 갖는 비-아편계 진통제 약물 함유 극미립자들을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물들에 관한 것이다.

[0141] 대부분의 실시 형태들에 있어서, 본 발명의 맛 차단 약학 조성물들:

[0142] 1) 상기 조성물이 구강 내에서 3 분 동안, 더 특징적으로는 2 분 동안 및 특정 실시 형태들에 있어서, 약 60 초 동안, 그리고 또 다른 실시 형태들에 있어서, 삼켜질 때까지 놓여 있는 경우, 뒷맛을 남기지 않는 허용가능한 맛 차단;

[0143] 2) 미국 약전 요건에 따라 블랜드들의 허용가능한 동질성; 및

[0144] 3) 위장으로 진입시에 상기 용량의 급속한 실질적으로 완전한 방출, 즉, 미국 약전 기구 1(100 RPM인 바스켓) 또는 미국 약전 기구 2($37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 용해 매질 900 mL에서 50 RPM인 노)를 사용하여 용해에 대해 시험하는 경우, 30 분에 전체 용량의 적어도 75%의 방출 특성을 보인다.

[0145] 본 발명의 특정 실시 형태들에 따라 제조된 ODT는:

[0146] 1) 미국 약전에 정의된 바와 같은 제형들의 허용가능한 균일성을 보인다;

[0147] 2) 구강 내에서 타액과 접촉시 봉해하여, 맛 차단 극미립자들을 포함하는 매끄러운, 삼키기 쉬운 혼탁액을 형성 한다;

[0148] 3) 삼킨 이후에 뒷맛(모래 또는 초크가 아닌 입에 닿는 느낌)을 남기지 않는다;

[0149] 4) 위장으로 진입시에 총 용량의 급속한, 실질적으로 완전한 방출을 제공한다; 또는

[0150] 5) 900 mL 완충액 내에서 미국 약전 기구 1(100 RPM인 바스켓) 또는 기구 2(50 RPM인 노)를 사용하여 용해에 대해 시험하는 경우 ODT는 약 30 분 내에 총 용량의 적어도 75%를 방출하는 특성을 보일 수 있다.

[0151] 다른 특정한 실시 형태에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은 비-아편계 진통제 약물로서 아세트아미노펜 및 아편계 진통제 약물로서 히드로코돈 비타르트레이트를 포함한다. 구강 투여 이후에, 아세트아미노펜은 위장관으로부터 급속히 그리고 거의 완전하게 흡수된다. 피크(Peak) 혈장 농도는 정상적인 건강한 환자에게서 30 내지 60 분 내에 도달되고(혈청 단백질과의 결합은 정상적인 치료제 용량 이후에 약 25%이다) 혈장 반감기는 1 내지 2.5 시간 사이이다. 약 8 시간 이후에, 상기 약물의 극미량만이 검출가능하다.

[0152] 맛 차단 비-아편계 진통제/아편계 진통제 약물 함유 극미립자들의 치료적 유효량을 포함하는 본 발명의 약학 조성물들은 다양한 질병들 또는 상태들의 치료에 효과적이다. 예를 들면, 히드로코돈 비타르트레이트, 옥시모로폰, 부프레노르핀, 훈타닐, 히드로모르폰 또는 그 혼합물들과 같은 아편계 진통제와 조합된, 아스피린, 이부프로펜, 케토프로펜, 멜록시캡, 디클로페낙 칼륨, 에토돌락(etodolac), 술린닥, 인도메타신, 셀레콕십 또는 그 혼합물들과 같은 비-스테로이드성 항염증성 약물의 치료적 유효량을 포함하는 본 발명의 약학 조성물들은 급성, 만성 또는 수술후 통증의 경한 통증 내지 중증도 통증 또는 암과 같은 불치 상태들의 장애성 통증의 완화에 효과적이다.

[0153] 특정한 일 실시 형태에 있어서, 본 발명의 약학 조성물들은 히드로코돈 또는 예컨대, 히드로코돈 비타르트레이트와 같은 그 염류들의 치료적 유효량과 조합된 아세트아미노펜의 치료적 유효량을 포함한다. 특이적인 일 실시 형태에 있어서, 본 발명의 약학 조성물들은 아세트아미노펜 500 mg 및 히드로코돈 비타르트레이트 5 mg 또는 아세트아미노펜 300 mg 및 히드로코돈 비타르트레이트 100 mg를 포함한다. 본 발명의 아세트아미노펜/히드로코돈 함유 조성물들은 Vicodin[®], Panadol[®] 및 Xodo[®]과 같은 공지된 아세트아미노펜/히드로코돈 조성물들과 생물학적 동등성이다. 아세트아미노펜 500 mg/히드로코돈 비타르트레이트 5 mg를 포함하는 본 발명의 조성물들은 6115 ng/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 C_{max}, 20.14 ng/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트 C_{max}, 19920 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 AUC 및 141 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트 AUC를 갖는다. 아세트아미노펜 300 mg/히드로코돈 비타르트레이트 10 mg를 포함하는 본 발명의 조성물들은 3915 ng/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 C_{max}, 40.53 ng/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트 C_{max}, 12794 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 아세트아미노펜 AUC 및 280 ng · hr/mL의 80 내지 125%의 히드로코돈 비타르트레이트 AUC를 갖는다.

실시예 1

[0154] 1.A IR 비드들(약물 부하: 약 5% 히드로코돈 비타르트레이트):

히드록시프로필 셀룰로오스(Nisso HPC-L-FP 8.1 g)의 아세톤/물(1453/782) 용액에 히드로코돈 비타르트레이트(81.1 g)를 천천히 첨가하고 잘 혼합하여 용해시켰다. 하기 조건들 하에서-입구 공기 온도: $70 \pm 5^\circ\text{C}$; 생성물 온도: $45 \pm 5^\circ\text{C}$; 분무 공기 압력 2.43 바(bar); 포트 크기: 1.0 mm; 유량: 2 g/min에서 단계적으로 증가하여 15 g/min, 공기 흐름: 25% 플랩(flap)-Glatt 유동층 코팅기(Glatt GPCG 3, "7" 바텀-스프레이 Wurster 입구(insert), 1 13/16" 컬럼, 25 mm 컬럼 높이, 'C' 공기 배분판 및 200 메쉬 생성물 보유 스크린(retention screen)) 내에서 약물-격층 제제로 코팅되었다. 상기 약물 격층 이후에, 히드록시프로필 셀룰로오스의 밀봉제 코팅 용액(아세톤/물 457/51에서 32.4 g)이 2% 코팅 중량을 위해 약물 격층된 비드들 상으로 분무되었다. 건조된 속방성(IR) 비드들은 50 및 80 메쉬 스크린들을 통해 체질되어 사용가능한 총 수율이 88.4%에 이르게 되었다.

[0156] 1.B 맛 차단 비드들(약물 부하: 대략 3.5% 히드로코돈 비타르트레이트):

상기 실시예 1.A의 IR 비드들(140 g)을 30%의 코팅 중량으로 용매 코아세르베이션에 의하여 에틸셀룰로오스(Dow Chemicals의 Ethocel Standard Premium 100)로 코팅하였다. 상기 에틸셀룰로오스(60 g) 및 폴리에틸렌(Eastman Chemicals의 Epolene C-10 40 g)을 시클로헥산 2000 g 내에서 300 RPM의 교반 속도로 용해/현탁 하였다. 수조(tank)를 80°C 로 가열하여 상기 에틸셀룰로오스를 용해하였고, 이후 상기 수조를 30°C 미만으로 냉각시켜 맛 차단 히드로코돈 비타르트레이트 마이크로캡슐화를 달성했다. 용액의 윗물을 따라내어 상기 마이크로캡슐들을 분리시켰고, 이후 여과하고 신선한 시클로헥산으로 세정하고 흡 후드 내에서 공기 건조시켰다.

[0158] 1.C 유동층 코팅에 의한 맛 차단 극미립자들:

상기 실시예 1.A에 기술된 바와 같이 제조된 IR 비드들(1001.3 g)을 30%의 코팅 중량을 위해 아세톤(3086 g)/물(771 g) 80/20에 용해된 디아세틸화 모노글리세리드류(Myvacet 9-45; 30.0 g) 및 코셔 스테아린산마그네슘(30.0 g)으로 가소된 에틸셀룰로오스(Ethocel Standard Premium 10 cps, 이하 EC-10으로 칭함)/Eudragit E100(각각 188.6 g)의 용액으로 코팅하였다. 약 10%, 15%, 20% 및 25%의 코팅 중량으로 코팅 공정 도중에 표본들을 추출하고 용해를 시험하여 용해 및 감각수용 특성들에 미치는 코팅 수준의 효과를 평가하였다. 상기 코팅된 비드들을 상기 Glatt GPCG 3 내의 60°C 에서 10 분 동안 건조/경화시키고 체질하여 응집체들을 폐기하였다.

[0160] 1.D 표준 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(PE004):

Covidien 사의 Acetaminophen Granular(입자 크기: 45 내지 80 메쉬 또는 177 내지 $350 \mu\text{m}$)를 사용하여 생성된 산업 규모의 아세트아미노펜 마이크로캡슐들을 200-갤론, 500-갤론 또는 1000-갤론 시스템을 사용하고 상기 공정에 대한 컴퓨터화된 레시피(예컨대, 10% 코팅에서 200-갤론 시스템에 대한 양 - 아세트아미노펜: 94.1 kg; Ethocel 100: 10.5 kg kg, Epolene: 2.1 kg 및 시클로헥산: 146.0 갤론 또는 547.5 L)를 이용하여, 상기 실시예 1.B에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 코팅하였다. 30°C 미만으로 제어 냉각시에, 마이크로캡슐 층은 진공 여과하고 시클로헥산으로 행궈내어 남아있는 폴리에틸렌을 씻어 내렸다. 상기 마이크로캡슐들은 유동층 건조기로 옮겨져서, 건조 절차를 거쳐서, 4 내지 6 시간의 시간 동안 건조시켜 상기 시클로헥산의 수준을 1000 ppm 정도로 감소시켰다.

[0162] 1.E 급속히 퍼지는 마이크로파립들:

급속히 퍼지는 마이크로파립들은 만니톨과 같은 당 알코올 및/또는 락토오스와 같은 당류 및 크로스포비돈과 같은 봉해제를 포함한다. 상기 당 알코올 및/또는 당류 및 봉해제는 통상적으로 상기 급속히 퍼지는 마이크로파립들 내에서 약 99:1 내지 약 90:10의 비율(당 알코올 및/또는 당류:봉해제)로 존재할 것이다. 예를 들면, 본 발명에 따른 다양한 실시예들에서 개시된 ODT 제제들에 사용된 급속히 퍼지는 마이크로파립들은 고 전단 띠서(예컨대, 벡터 코포레이션의 GMX 600) 내에서 파립화 유체로서 물을 사용하여 약 $15 \mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖는 D-만니톨 95 파트(part) 및 크로스포비돈(Crospovidone XL-10)의 5 파트를 파립화하고, 유동층 건조기(예컨대, Glatt GPCG 200 또는 Fluid Air FA0300) 내에서 습윤제를 건조시키고, 체질/분쇄하여 $400 \mu\text{m}$ 미만의 평균 입자 크기를 갖는 파립들을 획득함으로써 생성되었다. 또한, 습식 분쇄된 파립들은 트레이 건조 오븐 내에서 건조되어 중량비 1% 미만의 건조 수치에 손실이 있었다.

[0164] 1.F 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들, 5 mg/500 mg:

[0165] 상기 실시예 1.B에 기술된 바와 같이 제조된 비드들(172.4 g)(30% 코팅 중량); 상기 실시예 1D에서 생성된 표준 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(PE004, 531.9 g) 및 상기 실시예 1E의 급속히 퍼지는 마이크로파립들(803.4 g)을 1 메트릭(metric) 톤의 압착력으로 Carver 정제 프레스를 사용하여 약 1600 mg 중량의 5 mg/500 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 구강 붕해정(직경 19 mm)으로 압착하기 이전에 크로스포비돈(XL-10, 80.0 g), 수크랄로오스(5.6 g) 및 딸기 향(6.7 g)을 포함하는 예비-블랜드(pre-blend)와 함께 블랜딩하였다.

실시예 2

[0166] 2.A 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 극미립자들(약물 부하: 3%):

[0167] 히드록시프로필 셀룰로오스(Nisso HPC-L-FP 5.3 g)의 50/50 아세톤/물(각각 452 g) 용액에 히드로코돈 비타르트레이트(47.5 g)를 천천히 첨가하고 잘 혼합하여 용해시켰다. 6% EC-100 코팅(1500.0 g)을 갖는 실시예 1.D의 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(PE004)를 Glatt 유동층 코팅기 Glatt GPCG 3에서 약물-격충 제제로 코팅하였다. 약물 격충 이후에, 히드록시프로필 셀룰로오스의 밀봉제 코팅 용액(아세톤/물 447/50에서 31.7 g)을 2%의 코팅 중량의 약물 격충된 비드들상으로 스프레이 하였다. 상기 건조된 IR 비드들을 35 및 80 메쉬 스크린들을 통해 체질하여 사용가능한 총 수율이 99.0%가 되었다.

[0168] 2.B 맛 차단 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 극미립자들:

[0169] 상기 실시예 2.A에 기술된 바와 같이 제조된 IR 비드들(1100.0 g)을 30% 중량 이득을 위해 아세톤(3294 g)/물(848 g) 80/20에 용해된 디아세틸화 모노글리세리드류(7%에서 Myvacet 9-45) 및 코셔 스테아린산마그네슘(7%)으로 가소된 에틸셀룰로오스(EC-10; 43%)/Eudragit E100(43%)의 용액으로 코팅하였다. 약 5%, 10%, 15%, 20% 및 25%의 코팅 중량으로 코팅 공정 도중에 표본들을 추출하고 용해를 시험하여 감각수용 특성들뿐만 아니라 용해에 미치는 코팅 수준의 효과를 평가하였다. 상기 코팅된 비드들을 상기 Glatt GPCG 3 내에서 동일한 온도 셋팅에서 10 분 동안 건조시키고 체질하여 응집체들을 폐기하여 사용가능한 총 수율이 98.9%가 되었다.

[0170] 2.C 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들, 10 mg/300 mg:

[0171] 상기 실시예 2.B로 부터 코팅된 20% EC-10/E100(15% 히드로코돈 비타르트레이트 부하에서 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 비드들 10.01%); 상기 실시예 1.D의 표준 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(PE004, 35.46%) 및 상기 실시예 1.E의 급속히 퍼지는 마이크로파립들(48.76%)을 1 메트릭 톤의 압착력으로 Carver 정제 프레스를 사용하여 대략 900 mg의 중량의 10 mg/300 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 구강 붕해정(직경 15 mm)으로 압착하기 이전에 크로스포비돈(5.0%의 XL-10), 수크랄로오스(0.35%) 및 딸기 향(0.42%)을 포함하는 예비-블랜드와 함께 블랜딩하였다.

[0172] 2.D 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들, 5 mg/500 mg:

[0173] 상기 실시예 2.B의 30% 코팅된 비드들(10.78%), 상기 실시예 1.D의 표준 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(PE004, 33.24%) 및 상기 실시예 1.E의 급속히 퍼지는 마이크로파립들(37.71%)을 각각을 압착하기 이전에 스테아린산마그네슘을 스프레이하여 다이/펀치 표면들을 윤활시키기 위하여 외부 윤활 시스템(Matsui Ex-Lub 시스템)이 장착된 로타리 Hata 정제 프레스를 사용하여 대략 1600 mg의 중량의 5 mg/500 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 구강 붕해정(직경 17 mm)으로 압착하기 이전에 마이크로결정질 셀룰로오스(12.5%의 Avicel PH101), 크로스포비돈(5%의 XL-10) 및 딸기 향(0.42%)을 포함하는 예비-블랜드와 함께 블랜딩하였다.

실시예 3

[0174] 3.A 맛 차단 아세트아미노펜 극미립자들:

[0175] 아세토아미토펜(Covidien(A100) 사의 과립 등급; 2000.0 g)을 12.5% 중량 이득을 위해 아세톤(1359.5 g)/이소프로필알코올(672.7 g)/물(770.8 g)에 균일하게 혼탁된 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400; 42.9 g) 및 코셔 스테아린산마그네슘(28.6 g)으로 가소된 에틸셀룰로오스(10 cps; 114.3 g)/Eudragit E100(100.0 g)의 용액으로 Glatt GPCG 3(7" 바닥 스프레이 Wurster 인서트 및 1.00 mm 포트 크기를 갖는 노즐) 내에서 코팅하였다. 상기 건조된 입자들을 35 및 80 메쉬 스크린들로 체질하여 응집체들/미세입자들을 폐기하였다 (사용가능한 수율: 93.6%).

[0176] 히드로코돈 비타르트레이트를 Glatt GPCG 3 유동층 코팅기 내에서 약물 격충 제제(조성을 알아보려면 표 1-저

역가들 참조)를 스프레이하여 아세트아미노펜(Granular A100)상으로 격충하였다. 상기 약물 격충을 한 이후에, 밀봉제 코팅 용액을 2% 코팅 중량으로 상기 약물 격충된 입자들상으로 스프레이 한 이후에, 상기 실시예 3.A에 개시된 방법을 이용하여, 22%의 코팅 중량으로 EC-10/E100/PEG 400/스테아린산마그네슘 40/35/15/10의 비율로 맛 차단 코팅하였다.

[0177] 3.C 고 역가 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜:

[0178] 히드로코돈 비타르트레이트를 Glatt GPCG 3 유동층 코팅기 내에서 약물-격충 제제(조성을 알아보려면 표 1-고 역가 참조)를 스프레이하여 아세트아미노펜(Granular A100)상으로 격충하였다. 상기 약물 격충을 한 이후에, 밀봉제 코팅 용액을 2% 코팅 중량으로 상기 약물 격충된 입자들 상으로 스프레이 한 이후에, 27%의 코팅 중량으로 EC-10/E100/PEG 400/스테아린산마그네슘 40/35/15/10의 비율로 맛 차단 코팅하였다. 하기 표 1은 맛 차단 저 역가(PE382)/고 역가(PE384) 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜(A100)에 대한 것이다.

표 1

성분	퍼센트		필요량(g)		
맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜-PE382(LP)/PE384(HP) 또는 아세트아미노펜 PE380	저 역가	고 역가	PE380	저 역가	고 역가
아세트아미노펜상의 LP/HP HCB					
아세트아미노펜 과립(A100)	96.06	90.22		2500.0	2000.0
히드로코돈 비타르트레이트, NF	1.75	7.00		45.5	155.2
히드록시프로필 셀룰로오스, NF(Klucel LF)	0.196	0.78		5.1	17.2
아세톤, NF				432.7	1474.1
정제수, USP				432.7	1474.1
히드록시프로필 셀룰로오스(Klucel [®] LF)	1.70	1.70		44.2	37.7
스테아린산마그네슘 NF	0.30	0.30		7.8	6.7
아세톤 NF*				611.6	520.9
정제수 USP*				203.9	173.6
합계	100.0	100.0		2602.6	2216.8
맛 차단 코팅 - (5% 고체)					
LP/HP 히드로코돈-격충된 아세트아미노펜	78.00	73.00		2000.0	1500.0
아세트아미노펜 과립(A100)			2000.0		
에틸셀룰로오스 NF(Ethocel [®] 표준 10 프리미움)	8.80	10.80	114.3	225.6	221.9
아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E(Eudragit [®] E 100)	7.70	9.48	100.0	197.4	194.2
폴리에틸렌 글리콜(Carbowax [®] 400)	3.30	4.05	42.9	84.6	83.2
스테아린산마그네슘 NF	2.20	2.70	28.6	56.4	55.5
아세톤 NF*	극미량	극미량	1359.5	2684.1	2639.8
이소프로필 알코올 USP*	극미량	극미량	672.7	1328.2	1306.3
정제수 USP*	극미량	극미량	770.8	1521.9	1496.8
합계	100.0	100.0	2285.8	2564.0	2054.8

[0180] 3.D 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들, 5 mg/500 mg:

[0181] 상기 실시예 3A의 12.5% 코팅된 아세트아미노펜, 상기 실시예 3B의 22% 코팅된 히드로코돈/아세트아미노펜, 상기 실시예 1.E의 급속히 퍼지는 마이크로과립들을 각각을 18 내지 24 kN의 압착력으로 압착하기 이전에 다이/편 치 표면들을 윤활시키기 위하여 외부 윤활 시스템(Matsui Ex-Lub 시스템)이 장착된 로타리 Hata 정제 프레스를 사용하여 대략 1600 mg의 중량의 5 mg/500 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 구강 봉해정(직경 17 mm)으로 압착하기 이전에 마이크로결정질 셀룰로오스(Avicel PH101), (Patrecek M200), 크로스포비돈, 수크랄로오스 및 딸기 향을 포함하는 예비-블랜드와 함께 블랜딩하였다.

[0182] 3.E 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들, 10 mg/300 mg:

[0183] 상기 실시예 3.A의 12.5% 코팅된 아세트아미노펜, 상기 실시예 3.C의 27% 코팅된 히드로코돈/아세트아미노펜 및 상기 실시예 1.E의 급속히 퍼지는 마이크로파립들을 각각을 10 내지 15 kN의 압착력으로 압착하기 이전에 다이/편치 표면들을 윤활시키기 위하여 외부 윤활 시스템(Matsui Ex-Lub 시스템)이 장착된 로타리 Hata 정제 프레스를 사용하여 대략 1000 mg의 중량의 5 mg/500 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 구강 봉해정(직경 17 mm)으로 압착하기 이전에 마이크로결정질 셀룰로오스(Avicel PH101), 만니톨(Patreck M200), 크로스포비돈, 수크랄로오스 및 딸기 향을 포함하는 예비-블랜드와 함께 블랜딩하였다(자세한 사항은 표 2 참조). 하기 표 2는 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들, 5 mg/500 mg 및 10 mg/300 mg에 관한 것이다.

표 2

항목	성분	히드로코돈/아세트아미노펜 ODT들			
		PF401(5 mg/500 mg)		PF402(10 mg/300 mg)	
		%/정제	g/배치	%/정제	g/배치
1	저 역가 맛 차단 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜(PE382)	22.89	572.25		
2	고 역가 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜(PE384)			15.66	391.5
3	아세트아미노펜 마이크로캡슐들(PE380)	16.11	402.75	15.60	390.0
4	급속히 퍼지는 과립들	40.15	1003.75	49.70	1242.5
5	만니톨, USP(Patreck® M200)	4.25	106.25	5.00	125.0
6	마이크로결정질 셀룰로오스, NF	10.00	250.0	10.00	250.0
7	크로스포비돈, NF(XL-10)	5.25	131.25	5.26	131.3
8	수크랄로오스, NF	0.35	8.75	0.35	8.8
9	인공 딸기 향	1.00	25.00	1.00	25.0
10	스테아르산마그네슘	극미량	극미량	극미량	극미량
	합계	100.0	2500.0	100.0	2500.0
	정제 중량(mg)	1600.0		1250.0	

실시예 4

[0185] 4.A 파일럿 PK 시험 공급:

[0186] 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들-5 mg/500 mg 및 10 mg/300 mg의 2 개 정제의 강도, 및 이 2 가지 강도들 사이에 3 가지 다른 맛 차단 입자 조성물들이 사용되었다: 1) 양쪽 ODT 제제들에 사용된 맛 차단 코팅 조성을 갖는 아세트아미노펜 결정들(A100 - 표준 입자 크기, 즉, 177 내지 350 μ m); 2) 상기 5 mg/500 mg 강도에 사용된, 히드로코돈 비타르트레이트 및 이후 맛 차단 코팅의 1.75% w/w 약물총을 갖는 아세트아미노펜 결정들(표준 입자 크기); 및 3) 상기 5 mg/500 mg 강도에 사용된, 히드로코돈 비타르트레이트 및 이후 맛 차단 코팅의 7% w/w 약물총을 갖는 아세트아미노펜 결정들(표준 입자 크기). 상기 맛 차단 코팅은 모든 입자들에 대하여 성분상으로는 동일하지만, w/w 기준의 코팅량은 아세트아미노펜(PE380)상에서 12.5%, 5 mg/500 mg ODT들(PF401)에서 사용된 1.75% 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜(PE382)상에서 22%, 10 mg/300 mg ODT들(PF402)에서 사용된 7% 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜(PE384)상에서 27%로 다양하다. 압착 블랜드는 스테아린산마그네슘을 외부 윤활제로 사용하는 Matsui Ex-Lub 윤활 시스템으로 장착된 Elizabeth Hata 정제 프레스를 사용하여 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들로 압착되었다. 각각의 용량은 독특한 블랜드를 가지며 상이한 정제 매개변수들을 사용하여 제조되었다(자세한 사항은 하기 표 3 참조). 이러한 ODT 배치들은 실시예 3.A 내지 3.E에서 기술된 바와 같이 제조되었다(조성을 알아보려면 표 1 및 2 참조). 중간생성물 및 최종 생성물을 양질의 분석 시험 방법들을 이용하여 시험하였으며 건강한 지원자들에게서 파일럿 PK 연구에 사용되었다. 하기 표 3은 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들에 대한 정제 매개변수들에 관한 것이다.

표 3

매개변수	5 mg/500 mg ODT	10 mg/300 mg ODT
압형(Tooling)-워형, 평면, 반경 모서리	17 mm	15 mm
목표 정제 중량(mg)	1600	1250
더 낮은 목표 정제 중량 x 0.985(mg)	1576	1231
목표 정제 중량 x 1.015(mg)	1624	1269
회전 테이블 속도 범위(rpm)	15(10 내지 20)	15(10 내지 20)
충진 깊이(mm)	10.94 내지 10.98	5.11
주된 위치(mm)	10.6 내지 11.1	4.44
예비 위치(mm)	6.2 내지 6.4	4.61
피드 슈(feed shoe)의 스케일	2(0 내지 4)	2(0 내지 4)
정제 중량(mg)	1597	1248.6
경도 범위(n)	6.80	6.92 내지 6.95
두께 범위(mm)	47 내지 49	40 내지 42
유약도 범위(%)	0.25 내지 0.31	0.24 내지 0.31

[0188] 4.B 파일럿 PK(약물동력학) 연구:

5 mg/500 mg 및 10 mg/300 mg 용량인 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들을 해당 RLD들을, Abbott의 VICODIN_ 5 mg/500 mg, Mikart의 Xodol_, 10 mg/300 mg와 비교하여 팔(arm) 당 16 명의 건강한 피검자들을 포함하는 4-팔 파일럿 PK(약물동력학) 연구에서 시험하였다. 이러한 ODT들에 대한 아세트아미노펜 및 히드로코돈 비타르트레이트 혈장 농도 대 시간 프로파일들은 도 2 및 3에 도시되어 있다. 하기 표 4는 히드로코돈/아세트아미노펜 ODT들에 대한 PK 매개변수들에 관한 것이다.

표 4

시험# ODT	RLD IR	활성	시험 ODT	RLD	비율
5/500 mg	Vicodin	아세트아미노펜	C_{max} (ng/mL)	시험/RLD	최소-최대
			5013.86	6115.49	81.99
			$AUC_{0 \rightarrow 무한}$ (ng.hr/mL)	시험/RLD	최소-최대
			19205.98	19917.76	96.43
10/300 mg	Xodol	아세트아미노펜	C_{max} (ng/mL)	시험/RLD	최소-최대
			3159.55	3914.16	80.72
			$AUC_{0 \rightarrow 무한}$ (ng.hr/mL)	시험/RLD	최소-최대
			12196.49	12794.85	95.32
5/500 mg	Vicodin	히드로코돈	C_{max} (ng/mL)	시험/RLD	최소-최대
			19.708	20.139	97.86
			$AUC_{0 \rightarrow 무한}$ (ng.hr/mL)	시험/RLD	최소-최대
			141.36	141.40	99.97
10/300 mg	Xodol	히드로코돈	C_{max} (ng/mL)	시험/RLD	최소-최대
			38.719	40.530	95.53
			$AUC_{0 \rightarrow 무한}$ (ng.hr/mL)	시험/RLD	최소-최대
			286.33	279.06	102.6

도 4는 팔당 24 명의 건강한 피검자들을 포함하는 다른 3-팔 파일럿 PK 연구에서 관찰된 아세트아미노펜에 대한 혈장 농도-시간 프로파일들로서, 물이 있거나 물이 없는 500 mg의 아세트아미노펜 ODT가 GSK의 Panadol[®] 500 mg과 비교하여 금식하는 건강한 지원자들에게 투여되었다. 53 내지 177 μ m의 더 작은 입자 크기 분포를 갖는 반-미세 등급(A137)의 아세트아미노펜을 10 내지 12%의 코팅 중량을 위하여 Ethocel Standard Premium 100 cps

으로 용매 코아세르베이션에 의하여 맛 차단하였다. 구강 붕해정을 생성하기 위하여, 이러한 마이크로캡슐들을 V-블랜더에서 급속히 퍼지는 마이크로파립들(상기 실시예 1.E에 개시된 바와 같이 만니톨 25/크로스포비돈을 95/5로 제조한 PE378), 크로스포비돈, 마이크로결정질 셀룰로오스, 아스파탐(감미제) 및 딸기 향과 함께 블랜드하였고, 외부 윤활 시스템을 장착한 로타리 정제 프레스상에서 압착하였다. 이러한 정제들(조성을 알아보려면 표 5 참조)은 pH 5.8 완충액에서 USP 기구 2(75 RPM인 노)를 사용하여 시험하는 경우 15 분만에 적어도 85%를 방출하였다(용해 자료를 살펴보려면 표 6 참조).

표 5

성분	정제당 %	ODT (mg/정제)		양 (kg)/배치		
		250 mg	500 mg			
맛 차단(10 내지 12%) 아세트아미노펜(A137)	39.68	277.8	555.5	63.5		
급속히 퍼지는 파립들(PE375)	42.12	294.8	589.7	67.4		
마이크로결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	10.00	70.0	140.0	8.0		
크로스포비돈 NF(XL-10)	5.00	35.0	70.0	16.0		
수크랄로오스 NF	1.60	11.2	22.4	2.56		
딸기 향	1.60	11.2	22.4	2.56		
합계	100.0	700.0	1400.0	160.0		
PK 매개변수	시험 1(ODT)	시험 2(ODT)	90% 신뢰 구간	90% 신뢰 구간		
	물과 함께 투여	물 없이 투여	시험 T1 대 RLD	시험 T2 대 RLD		
C_{max} (ng/mL)	7.240	7.635	90.94-110.25	94.04-114.01		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	21.44	21.00	99.61-106.19	98.06-104.53		
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	22.43	21.69	99.41-106.33	96.82-103.57		

[0193] Panadol[®] 과 비교하여 아세트아미노펜 ODT들에 대한 PK 매개변수들은 아래에 주어져 있다:

[0194] 투여 요법 T1: 물과 함께 아세트아미노펜(P-300) ODT

[0195] 투여 요법 T2: 물 없이 아세트아미노펜(P-300) ODT

[0196] 투여 요법 3: 물과 함께 삼킨 참고 정제(Panadol[®]).

[0197] 상기 결과들에 따르면, 시험 제품인 아세트아미노펜 ODT 500 mg를 물과 함께 그리고 물 없이 투여하는 경우 상기 생성물은 물과 함께 삼킨 참고 제품인 Panadol[®] 500 mg와 생물학적 동등성이 있다는 것이 확인되었다. 다중-속도(50, 75 및 100 rpm) 및 다중-pH 시험관 내 용해(물, pH 1.2, 4.5, 5.8, 6.8) 데이터는 실시예 3 및 4의 5 mg/500 mg의 배치들 및 실시예 3 및 4의 10 mg/300 mg ODT 정제들 및 실시예 4의 250 mg 및 500 mg에 대하여 생성되었으며, 비교 데이터 세트가 표 6에 제시된다. 파립형 아세트아미노펜 및 반-미세 아세트아미노펜과 같은, 상이한 등급의 약물 물질들을 사용하여 5 mg/500 mg 내지 10 mg/300 mg ODT 정제들 및 250 mg 내지 500 mg ODT 정제들의 배치들을 각각 제조하였으므로, 약물 물질의 몇몇 로트들의 입자 크기 분포를 및 마이크로캡슐들의 해당 배치들을 결정하였다. 표 7은 평균 입자 크기 분포 데이터를 보여준다. 하기 표 6은 히드로코돈/아세트아미노펜 IR 정제들 및 ODT들 및 아세트아미노펜 ODT에 대한 용해 데이터에 관한 것이다.

표 6

시간	PF401EA0001	PF402EA0001	Vicodin*	Xodo1	PF407EA0001A	PF408EA0002A
(분)	50 mg/500 mg	10 mg/300 mg	5/500 mg	10/300 mg	250 mg	500 mg
0	0	0	0	0	0	0
5	23	28	49	40		
10	53	60	65		87	75

15	75	87	71	84	95	88
30	101	103	76	93		
* → Vicodin은 0.1 N HCl 매질인 USP 시험 2에 의하여 방출된다						

[0199] 하기 표 7은 아세트아미노펜 약물 물질 및 마이크로캡슐들의 입자 크기 분포들에 관한 것이다.

표 7

아세트아미노펜 약물 물질		마이크로캡슐		
등급	상에 보유된 % 입자들	코팅	보유된 % 입자들	% 시험 (STD)
과립				
(복수 배치들의 평균)	>80% <425 내지 180 μm >	6% (500/1000 갤론)	95% <425 내지 180 μm >	93±1.37
반-미세				
복수 배치들의 평균	90% <150 내지 53 μm >	12% (5-갤론)	87% <250 내지 74 μm >	87.9
A13709532	89.5% <150 내지 53 μm >	12% (500-갤론)	90% <250 내지 74 μm >	86.8
A13709533	86.2% <150 내지 53 μm >	10% (500-갤론)	89.5% <250 내지 74 μm >	89.7

[0201] 아세트아미노펜/히드로코돈 ODT 정제들(5 mg/500 mg 또는 10 mg/300 mg ODT들)은 마이크로캡슐화된 아세트아미노펜 약물 입자들의 3 가지 유형들 중 2 가지 - 저용량 또는 고용량 약물 부하로 히드로코돈으로 격증된 과립 등급 아세트아미노펜 및 과립 등급 아세트아미노펜 약물 입자들로서, 에틸셀룰로오스/Eudragit EPO의 코팅으로 모두 맞 차단된 2 가지 유형들을 함유한다. 용해 및 RLD들에 대한 생물학적 동등성을 향상시키고 아세트아미노펜 입자들 상으로 직접 격증된 경우 히드로코돈의 안정성을 향상시키기 위하여, 정제 제제에 있어서 더 작은 입자 크기 분포(예컨대, 아세트아미노펜 반-미세)를 갖는 약물 물질을 사용하여 "더 작은 아세트아미노펜 마이크로캡슐들"을 제조하는 것을 알게 되었다.

[0202] 허용 가능한 감각 수용 특성을 부여하는 능력을 위해 히드로코돈 비타르트레이트를 포함하는 마이크로캡슐들상에 도포된 상이한 맞 차단 코팅들을 평가하는 동안에, 히드록시프로필 셀룰로오스(Klucel LF)을 포함하는 밀봉 코팅층과 조합된 감미제를 포함하는 코팅은 히드로코돈 비타르트레이트의 쓴맛을 차단하는데 효과적이라는 것을 알게 되었다.

실시예 5

5.A 맞 차단 아세트아미노펜 극미립자들(6%):

[0203] 아세트아미노펜(80 내지 270 메쉬 또는 53 내지 177 μm (A137)의 입자 크기를 갖는 Covidien 사의 반-미세 등급; 1800.0 g)을 5 갤론 시스템에서 용매 코아세르베이션에 의하여 맞 차단하였다. 시클로헥산 10,000 g으로 충진된 5-갤론 시스템을 에틸셀룰로오스(Dow Chemicals의 Ethocel Standard Premium 100; 114.9 g), 폴리에틸렌(Epolene C-10; 50 g) 및 상기 약물로 채웠다. 상기 시스템은 300 RPM의 속도로 내용물들을 교반하면서, 제어된 가열 사이클을 거쳐 80°C의 온도에 도달하여 에틸셀룰로오스를 용해하였다. 이후, 상기 시스템은 컴퓨터 제어 냉각 사이클을 거쳐 적어도 45 분 내에 28°C 미만으로 도달하여 6%의 코팅 중량으로 매끄러운 코팅이 되어 있는 약물 결정들을 캡슐화하였으며, 응집체들이 형성하는 것을 회피하였다. 상기 마이크로캡슐들은 윗물을 따라 내어 분리되고, 신선한 시클로헥산으로 세정되었으며, 흡 후드 내에서 건조되었다. 35 메쉬 미만 크기의 마이크로캡슐들을 맞 차단을 위해 수집하였다(사용 가능한 수율: 98.0%).

5.B 맞 차단 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 극미립자들:

[0204] 히드로코돈 비타르트레이트(57.4 g), 아세트아미노펜(반-미세 등급 A137; 1742.6 g), 에틸셀룰로오스(156.5 g), 폴리에틸렌(50.0 g)을 상기 5 갤론 시스템 내에서 시클로헥산에 혼탁하였으며, 중량비 8%의 EC-100 코팅으로

HCB/아세트아미노펜 마이크로캡슐화된 입자들을 하기 실시예 5.A의 절차에 따라 생성하였다. 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 마이크로캡슐화된 입자들(1518.8 g)은 Klucel LF(288.6 g)/스테아르산마그네슘(15.2 g)의 밀봉제 코팅이었으며, 실시예 3에 기술된 바와 같이 25%의 코팅 중량을 위해 Glatt GPCG 3 내에서 286.6/253.5/31.8/35.7의 비율로 에틸셀룰로오스(EC-10)/Eudragit E100/Myvacet/스테아르산마그네슘을 포함하는 제 2 맛 차단막이 더 제공되었다.

[0207] 5.C 맛 차단 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 극미립자들:

히드로코돈 비타르트레이트(Klucel LF의 60.0 g 및 6.7 g)을 실시예 3에 기술된 바와 같이 8%의 코팅 중량을 위해 Glatt GPCG 3 내에서 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(실시예 5.A로부터 6%의 EC-100 코팅 중량을 갖는 반-미세 A137; 1205.3 g)상으로 격충하였다. 상기 약물 격충을 한 이후에, Klucel LF(28.0 g)을 갖는 밀봉제 코팅을 상기 히드로코돈-격충된 입자들상으로 스프레이하고, 이후 35%의 코팅 중량을 위해 40/35/15/10의 비율로 EC-10/E100/PEG400/Myvacet 9-45으로 맛 차단 코팅하였다.

[0208] 5.D 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들:

상기 실시예 5.B의 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자들 또는 상기 실시예 5.C의 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자들을 포함하는 압착 블랜드를 상기 1.E의 급속히 퍼지는 극미립자들 및, 마이크로결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 수크랄로오스 및 딸기 향을 포함하는 예비-블랜드와 조합하였고, 외부 윤활제로서 스테아린산마그네슘을 사용하는 Matsui Ex-Lub 윤활 시스템을 장착한 Elizabeth Hata 정제 프레스를 사용하여, 5 mg/500 mg 및 10 mg/300 mg의 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들(조성을 알아보려면 표 8 참조)로 압착시켰다.

표 8

성분(mg/정제)	ODT, 5 mg/500 mg		ODT 10 mg/300 mg	
	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087
맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜(실시예 5.B)	287.4		344.8	
맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜(실시예 5.C)		172.4		344.8
아세트아미노펜 마이크로캡슐들(PE378)	378.4	445.4	123.3	123.3
급속히 퍼지는 과립들	496.9	544.9	445.5	445.5
마이크로결정질 셀룰로오스(Avicel PH101)	140.0	140.0	110.0	110.0
크로스포비돈 NF(XL-10)	70.0	70.0	55.0	55.0
수크랄로오스 NF	4.9	4.9	3.85	3.85
딸기 향	22.4	22.4	17.6	17.6
합계	1400.0	1400.0	1100.0	1100.0

표 9는 ODT에서 부터 히드로코돈 비타르트레이트 및 아세트아미노펜의 용해 프로파일들을 제시한다. 코아세르베이션에 의하여 아세트아미노펜 약물 입자들상에 약간 더 두꺼운 코팅(EC-100) 또는 더 두꺼운 유동층 코팅(EC-10/E100)은 약물 용해 속도들에 영향이 거의 없는 것으로 나타났다. 하기 표9는 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들에 대한 용해 데이터에 관한 것이다.

표 9

시간 (분)	방출된 히드로코돈 비타르트레이트(%)				방출된 아세트아미노펜(%)			
	ODT(10 mg/300 mg)		ODT(5 mg/500 mg)		ODT(10 mg/300 mg)		ODT(5 mg/500 mg)	
	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90	101	87	98	54	49	47	51
10	94	104	91	101	91	80	81	81
15	94	104	92	101	102	95	93	92
30	95	104	93	102	105	103	98	98

실시 예 6

6.A 아세트아미노펜의 마이크로캡슐화:

200-갤론 용매 코아세르베이션 시스템(146 kg)을 아세트아미노펜(반미세 등급 A137; 75.5 kg), 에틸셀룰로오스(EC-100; 4.8 kg), 에폴렌(Epolene); 2.1 kg으로 채웠으며, 아세트아미노펜을 80 ± 5 RPM으로 교반하면서 200-갤론 시스템 내에서 용매 코아세르베이션에 의하여 맛 차단하였다. 컴퓨터 제어된 "80°C로 가열 및 유지" 사이클을 이용하여 80°C의 온도에 도달하여 상기 코아세르베이션 시스템 내에서 상기 에틸셀룰로오스를 용해하였다. 이후, 상기 시스템을 적어도 45 분 이내에 28°C 미만으로 냉각 사이클을 거쳐서 상기 아세트아미노펜 결정들을 중량비 6%의 매끄러운 코팅으로 캡슐화하였으며, 응집체들의 형성을 방지하였다. 상기 마이크로캡슐들을 진공-여과하였고, 시클로헥산으로 세정하였으며, 유동층 건조기 내에서 3-단계 온도(예컨대, 25°C, 35°C, 99°C)를 4 시간 내지 6 시간 동안 이용하여 건조시켜 1000 ppm 미만의 잔여 시클로헥산 수준에 도달하였다. 동일한 절차를 수행한 이후에, 마이크로캡슐들의 몇몇 배치들(배치 크기: 80 kg)을 상기 200 갤론 시스템 내에서 6%의 코팅 중량으로 제조하였다.

6.B 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자들:

히드로코돈 비타르트레이트(조성과 배치 양을 알아보려면 표 10 참조)를 9.0%의 히드로코돈 비타르트레이트 부하를 위해 Glatt GPCG 5(9" Wurster, 25 mm 파티션 갭(partition gap), 200 메쉬 생성물 유지 스크린, 1.0 mm 노즐 텁 직경, 'C' 바닥 공기 배분판; 생성물 온도: 37 ± 3 °C; 입구 공기 부피: 40 내지 45 CFM; 스프레이 속도: 8 내지 24 mL/분) 내에서 히드록시프로필 셀룰로오스(10% 고체)를 포함하는 약물-격충 제제를 스프레이함으로써 상기 실시 예 6.A의 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(6% EC-100 코팅; 3375.0 g)상으로 격충하였다. 히드록시프로필(10% 고체에서 아세톤/물 50/50에서 용해된 5.0% 또는 73.68 g)의 밀봉제 층 용액을 5%의 코팅 중량을 위해 Glatt GPCG 3 내에서 약물-격충된 입자들(1400 g) 상으로 스프레이하였고 이후, 하기 공정 조건들을 이용하여 히드록시프로필 셀룰로오스(1.24%; 수크랄로오스/HPC의 비율)의 수용액에서 용해된 수크랄로오스(5.0%)로 맛 차단 코팅을 하였다: 입구 온도: 57 ± 2 °C; 생성물 온도: 37 ± 2 °C; 스프레이 속도: 8 mL/분; 입구 공기 부피: 6 CFM.

6.C 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자들:

히드로코돈 비타르트레이트(조성과 배치 양을 알아보려면 표 10 참조)를 상기 실시 예 6.B 에 기술된 바와 같이, Glatt GPCG 5 내에서 히드록시프로필 셀룰로오스(10% 고체)를 포함하는 약물-격충 제제를 스프레이함으로써 상기 실시 예 6.A의 아세트아미노펜 마이크로캡슐들(6% EC-100 코팅; 3733.3 g)상으로 격충하였다. 상기 코팅을 한 이후에, 상기 극미립자들은 동일한 장치 내에서 5%의 히드록시프로필 셀룰로오스로 코팅된 밀봉제였으며, 5 분 동안 건조하여 남아있는 습기를 감소하였으며, 30 및 80 메쉬 체를 통해 체질하여 크기가 큰 입자들과 미립자들을 폐기하였다. 하기 표 10은 5.0% 수크랄로오스/5.0% HPC/히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 극미립자들에 관한 것이다.

표 10

성분	퍼센트	필요량(g)	
		식 A	식 B
5.0% 수크랄로오스/5.0% HPC 코팅된 히드로코돈/아세트아미노펜 마이크로캡슐들			
약물 격충 - (10% 고체들)			
마이크로캡슐 APAP(A137)(6% 코팅)	80.16	84.24	3375.0
히드로코돈 비타르트레이트, NF	8.02	5.41	337.5
히드록시프로필 셀룰로오스, NF(Klucel LF)	0.89	0.60	37.5
아세톤, NF	극미량	극미량	2400.0
정제수, USP	극미량	극미량	3375.0
HPC 밀봉제 외막 - (6% 고체들)			
히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자들	89.07	90.25	1400.0
히드록시프로필 셀룰로오스, NF(Klucel LF)	4.69	4.75	73.68
아세톤, NF	극미량	극미량	614.0
정제수, USP	극미량	극미량	1649.1
수크랄로오스 외막(15% 고체들)			
HPC 코팅된 히드로코돈/아세트아미노펜	93.76	95.00	1300.0
			3400.0

수크랄로오스, NF	5.00	5.00	69.33	179.0
히드록시프로필 셀룰로오스, NF(Klucel LF)	1.24		17.19	
정제수, USP	극미량	극미량	490.27	1014.0
합계	100.0	100.0	1386.52	3578.9

[0221] 6.D 히드로코돈/아세트아미노펜 ODT들:

[0222] 상기 실시예 6.B의 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자들 또는 상기 실시예 6.C의 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자들을 포함하는 압착 블랜드를 상기 1.E의 급속히 퍼지는 마이크로파립들 및 마이크로 결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 수크랄로오스 및 딸기 향을 포함하는 예비-블랜드와 조합하였으며, Elizabeth Hata 정제 프레스를 사용하여 10 mg/300 mg 및 5 mg/500 mg의 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들로 압착하였다(조성을 알아보려면 표 11 참조). ODT 로트# 1334-JMC-142를 스테아린산마그네슘을 외부 윤활제로 사용하여 압착하는 반면에, ODT 로트# 1198-JMC-046 및 1198-JMC-062를 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV[®])을 내부 윤활제로서 사용하여 압착하였다. 정제 특성들은 표 12에 수록되어 있다.

표 11

항목	성분(mg/정제)	히드로코돈/아세트아미노펜 ODT들		
		10 mg/300 mg	10 mg/300 mg	5 mg/500 mg
		1334-JMC-142	1198-JMC-062	1198-046
		mg/정제	mg/정제	mg/정제
1	수크랄로오스/HPC/9% 히드록시코돈/아세트아미노펜(실시예 6.B)	123.11		
	수크랄로오스/HPC/5.7% 히드록시코돈/아세트아미노펜(실시예 6.C)		184.50	92.25
2	아세트아미노펜 마이크로캡슐들(10%)	225.88	172.33	476.35
3	급속히 퍼지는 파립들	542.01	443.97	454.10
4	마이크로결정질 셀룰로오스, NF	110.00	110.00	140.00
5	만니톨, USP(Partreck [®] M200)		110.00	140.00
6	크로스포비돈	55.00		
	크로스카멜로오스 나트륨(Ac-Di-Sol)		33.00	42.00
7	수크랄로오스, NF	13.75	18.70	23.80
8	인공 체리 향	19.25	16.50	17.50
9	시트르산	11.00		
	스테아린산마그네슘(외부)	극미량		
	푸마르산스테아릴나트륨(PRUV)		11.00	14.00
	합계	1100.0	1100.0	1400.0

[0224] 하기 표 12는 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT들의 정제 특성들에 관한 것이다.

표 12

로트#	압착력	중량	두께	경도	유약도
<u>ODT 10-mg/300-mg</u>					
1334-142	13 kN	1102 mg	6.12 mm	41.3 N	0.51%
	14 kN	1101 mg	6.03 mm	46.4 N	0.37%
1198-062	12.5 kN	1099 mg	6.09 mm	46.0 N	0.20%
<u>ODT 5-mg/500-mg</u>					
1198-046	18 kN	1402 mg	6.11 mm	53 N	0.18%
	20 kN	1394 mg	6.03 mm	61 N	0.05%
	22 kN	1390 mg	5.97 mm	67 N	0.17%

실시예 7

[0226] 7.A 아세트아미노펜의 마이크로캡슐화(PE420):

60±5 RPM으로 교반하면서, 200 갤론 용매 코아세르베이션 시스템을 아세트아미노펜(94.1 kg의 A137(반-미세 등급)), 에틸셀룰로오스(10.5 kg의 Ethocel Premium 100), 에폴렌(상 유도원, 2.1kg) 및 시클로헥산(142 갤론)으로 채웠다. 아세트아미노펜을 용매 코아세르베이션에 의해 맛 차단했다. 107±5 RPM로 세팅된 교반 속도를 갖고, 컴퓨터로 제어된 "80°C로 가열 및 유지" 사이클을 이용하여 80°C의 온도에 도달하여 상기 코아세르베이션 시스템 내에서 상기 에틸셀룰로오스를 용해하였다. 이후, 상기 시스템을 적어도 45 분 이내에 28°C 미만으로 냉각 사이클을 거쳐서 상기 아세트아미노펜 결정들을 중량비 10%의 매끄러운 코팅으로 캡슐화하였으며, 응집체들의 형성을 방지하였다. 상기 마이크로캡슐들을 진공-여과하였고, 시클로헥산으로 세정하였으며, 유동층 건조기 내에서 3-단계 온도(예컨대, 25°C, 35°C, 99°C)를 4 시간 내지 6 시간 동안 이용하여 건조시켜 1000 ppm 미만의 잔여 시클로헥산 수준에 도달하였다. 동일한 절차를 수행한 이후에, 마이크로캡슐들의 몇몇 배치들(배치 크기: 105 kg)을 상기 200 갤론 시스템 내에서 10%의 코팅 중량으로 제조하였다.

[0228] 7.B 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자(PE408):

36 kg의 정제수에 히드로코돈 비타르트레이트(3.6 kg)을 천천히 가해주었고, 용해될 때까지 교반한 이후에, 0.4kg Klucel LF을 가하고 용해될 때까지 교반했다. Fluid Air FA0300에서 약물-격충 제제(10% 고체)를 분사함으로써 실시예 6.A의 아세트아미노펜 마이크로캡슐(6% EC-100 코팅; 56.0 kg)을 히드로코돈으로 코팅했으며, 상기 Fluid Air FA0300은 6.0%의 히드로코돈 비타르트레이트 부하를 위해 18'' 바텀-스프레이 Wurster 입구, 50 mm 분할 공간, 200 메쉬 생성물 유지 스크린, 3.0 mm 노즐 텁 직경을 구비하며, 상기 공정은 생성물 온도: 33±3°C; 입구 공기 부피: 500 CFM; 스프레이 속도: 16 내지 26% 증가; 분무 공기 압력 30 psi 조건에서 진행된다. 히드록시프로필(3.2 kg 용해됨)의 보호 밀봉제 코팅 용액 및 스테아릴 퓨마르산 나트륨(0.5 kg 혼탁됨)을 5%의 코팅 중량을 위해 약물-격충된 입자들(1400 g) 상에 분사한 후에, 59.4 kg 아세톤/6.6 kg 물에 용해된 수크랄로오스(3.3 kg)로 맛 차단 코팅을 하였으며, 상기 공정은 하기 조건들에서 수행되었다; 입구 온도: 53±2 °C; 생성물 온도: 37±2°C; 스프레이 속도: 19-25% 증가됨; 입구 공기 부피: 500 CFM, 잔류 습기를 감소시키도록 5분 동안 건조했고, 일정 크기 이상의 입자를 제거하기 위해 30 내지 80 메쉬의 체를 통과시켜 체질하여 고르게 하였다.

[0230] 7.C 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODTs 5-mg/500-mg

맛-차단 아세트아미노펜 극미립자(상기 실시예 7.A로부터의 PE420 50.81 kg), 맛 차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자(상기 실시예 7.B로부터의 PE408 9.98 kg), 급속히 퍼지는 마이크로파립(실시예 1.E로부터의 50.41 kg 및 스프레이 건조된 만니톨(Partek M200 15 kg), 다른 부형제(마이크로결정의 셀룰로오스(AVicel PH101 15 kg), 크로스카멜로오스 소듐(1.5 kg Ac-Di-Sol), 수크랄로오스(2.55 kg)로 구성된 예비-블랜드)를 포함하는 압착 블랜드 PF427(히드로코돈/아세트아미노펜 5 mg/500 mg)를 10 cu-ft V-블랜더(배치 크기: 150 kg)에서 20 분 동안 성분들을 블랜딩한 후에 스테아릴 퓨마르산 나트륨(1.5 kg)를 첨가하고 5분간 블랜딩하여 제조했다. 상기 압착 블랜드를 Elizabeth Hata 정제 압축기-표 13에 나열된 정제화 조건 하에서 Matsui's ExLub 시스템-를 사용하여 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODT 5 mg/500 mg으로 압축했다. 이러한 과정 이후에, 맛-차단 아세트아미노펜 극미립자(상기 실시예 7.A로부터의 PE420 23.29 kg), 맛-차단 히드로코돈/아세트아미노펜 극미립자(상기 실시예 7.B로부터의 PE408 25.39 kg), 급속히 퍼지는 마이크로파립(실시예 1.E로부터의 63.52 kg 및 스프레이 건조된 만니톨(Partek M200 15 kg), 다른 부형제(마이크로결정의 셀룰로오스(AVicel PH101 15 kg), 크로스카멜로오스 소듐(1.5 kg Ac-Di-Sol), 수크랄로오스(2.55 kg)로 구성된 예비-블랜드)를 포함하는 압착 블랜드 PF428을 제조했고, 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 ODTs 5 mg/ 500 mg으로 압축했다(표 13의 파라메터 참조). 하기 표 13은 PF427 및 PF428에 대한 정제화 파라메터에 관한 것이다.

표 13

생성물	히드로코돈/아세트아미노펜 ODTs	
강도; 로트#	5 mg/500 mg; PF427*	10 mg/300 mg; PF 428**
정제화 파라메터		
테이블 회전 속도(RPM)	25	25
주된 압축력	24 kN	20 kN
예비 압축력 4.3 kN	5.0 kN	4.3 kN
압력 공급장치	90%	90%
정제 중량(mg)	1400	1100

정제 경도(N)	75	70
유약도(%)	NMT 0.4%	NMT 0.4%

[0233] * 17 mm, 한쪽 및 5/500 다른 지점에 로고를 갖는 평평한 면 반경 모서리

[0234] ** 15 mm, 한쪽 및 10/300 다른 지점에 로고를 갖는 평평한 면 반경 모서리

실시예 8

8.A 조절된 구형화에 의한 아세트아미노펜 극미립자

[0236] 10% w/w 고체에서 중합체 바인더 용액을 제조하기 위하여 포비돈(PVP K-30; 50 g)을 일정한 속도로 교반하면서 정제수(500 g)에 천천히 첨가했다. 코비디엔에서 제조된 아세트아미노펜 분말(2000 g)을 10 g의 콜로이드성 실리카(flow aid, Cabot Corporation에서 제조된 Cab-O-Sil M-5P) 및 포비돈(50 g)과 함께 V-블랜더에서 블랜딩 했고, Vector Corporation(Iowa, USA)에서 제조된 Granurex GX-35 생성물 그릇 안에 채웠다. 10% PVP 바인더 용액을 조절된 속도에서 회전 물질 베드(rotating material bed) 안에 분사했다. 펠릿 제조 과정에서 최적화된 공정 파라메터-공정 공기 온도: 약 19 내지 20°C; 생성물 온도: 16±2°C; 로토 속도: 425 RPM; 외부 공기 공급: 150 L/분; 분사 속도: 15 RPM(약 8 mL/분); 슬릿을 가로지르는 압력 강하: 물 중에서 1.3 내지 11 mm. 펠릿의 건조 과정에서 최적화된 공정 파라메터- 공정 공기 부피: 30 CFM; 공정 공기 온도: 약 60°C; 생성물 온도: 35°C(건조를 정지시킴); 로터 속도: 180 RPM; 슬릿 공기 부피: 10 CFM; 공정 시간: 40분. 이에 의하여, 약 65%의 펠릿이 40 내지 80 미리미터 크기를 갖는다.

8.B SR 코팅된 아세트아미노펜 극미립자

[0238] OPADRY? Clear(30.6 kg)가 용해되도록 교반하며 정제수에 첨가했다. 6'' 바닥 스프레이 Wurster 8''의 컬럼 높이, 200 매쉬 생성물 유지 스크린(1.00 mm 포트 노즐)으로 덮힌 'B' 바텀 공기 배분판으로부터 15 mm의 간격으로 분할 컬럼을 갖는 Glatt GPCG 3은 상기 실시예 8.A로부터 얻은 아세트아미노펜 극미립자(1500 g)로 채웠고, 보호 밀봉 코팅 용액(10 wt.% 고체)을 사용하여 4 mL/분의 속도에서 약 8 mL/분으로 증가되는 속도로 코팅했다. 공정 조건-생성물 온도: 38 내지 42°C; 공정 공기 부피: 약 150 CFM. 에틸셀룰로오스(153 g Ethocel Standard 10 Premium)를 스테인레스 철 용기 안에 있는 아세톤(2185 g)에 천천히 첨가하고 일정한 속도로 교반하면서 용해시켰다. 이후에, 정제수(244 g)를 지속적인 교반과 함께 에틸셀룰로오스 용액에 첨가한 후에, 용해시키기 위하여 가소제, 즉, 트리에틸 시트레이트(17 g)를 첨가했다. 밀봉-코팅 아세트아미노펜 극미립자가 10% 중량 증가를 위해 상기 용액으로 동일한 단위로 분사 코팅했다. 약물 방출 시험을 위해 표본들을 5.0 내지 7.5 중량% 코팅되었을 때 추출했다. 건조된 입자들을 30 및 60 매쉬 체를 사용하여 덩어리를 제거하여 미세해 지도록 체질했다. 중합체/가소제 및 저용량 약물(예, 히드로코돈) 사이에 가능한 상호작용을 피하도록 Klucel LF를 갖는 2% 밀봉 코팅을 도포했다.

8.C 히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 아세트아미노펜 극미립자:

[0240] 히드로코돈 비타르트레이트를 상기 실시예 1.C에 기술된 바와 같이, 4%의 중량 증가를 위해 Glatt GPCG 3 내에서 상기 단계 8.B의 밀봉제-코팅된 니아신 마이크로캡슐들상으로 격충한다. 상기 약물 격충을 한 이후에, 중량 비 5%의 Klucel LF의 밀봉 코팅을 상기 히드로코돈-격충된 입자들 상으로 스프레이 한 이후에, 앞선 실시예에서 설명되는 바와 같이 5%의 중량 증가를 갖도록 수크랄로오스로 맷-차단 코팅했다. 맷-차단 코팅 이후에, 극미립자들을 잔류 습기가 감소하도록 5분 동안 건조했고, 일정 크기를 초과하는 입자들을 제거하기 위한 30 및 60 매쉬 체를 통해 체질했고, 고르게했다.

8.D 히드로코돈/아세트아미노펜 SR ODT:

[0242] 상기 단계 8.C의 히드로코돈/아세트아미노펜 SR 극미립자, 상기 단계 1.E의 급속히 퍼지는 마이크로파립들 및 마이크로결정질 셀룰로오스, 수크랄로오스, 딸기 향 및 크로스포비돈을 포함하는 예비-블랜드를 V-블랜더 내에서 함께 블랜딩하고, 압착하기 이전에 편치 및 다이 표면들을 윤활하기 위하여 스테아린산마그네슘을 외부 윤활제로 사용하는 Matsui Ex-Lub 윤활 시스템을 장착한 Elizabeth Hata 정제 프레스를 사용하여, 2.5 mg/325 mg, 5 mg/500 mg 및 10 mg/500 mg의 히드로코돈/아세트아미노펜 SR ODT들로 압착한다.

[0243] 이러한 실시예는 고용량 서방성 아세트아미노펜/저용량 맷-차단 히드로코돈을 포함하는 극미립자를 포함하는

ODT 제제가 용인되는 정제화 성질(경도, 유약도, 제형의 균일성, 시험관 내/생체 내에서 낮은 분해 시간, 히드로코돈의 빠른 용해, 아세트아미노펜에 대한 9 내지 12시간 동안의 서방성 프로파일) 및 환자의 수용상태를 현저히 개선 시키는 용인되는 관능적 특성을 보여준다.

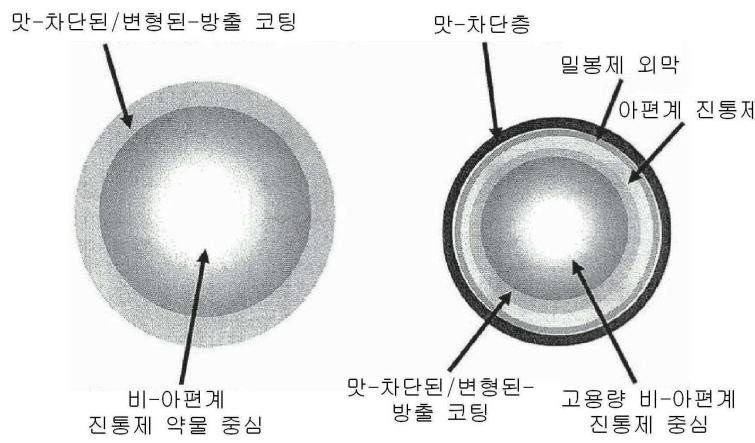
[0244]

당업자는 본 명세서에 기술된 바와 같이 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서, 본 명세서에 기술된 구성 및 다양한 성분들과 결합에 있어서 또는 본 명세서에 기술된 단계들 또는 제작 방법의 단계들의 순서에 있어서 변화를 가할 수 있다.

도면

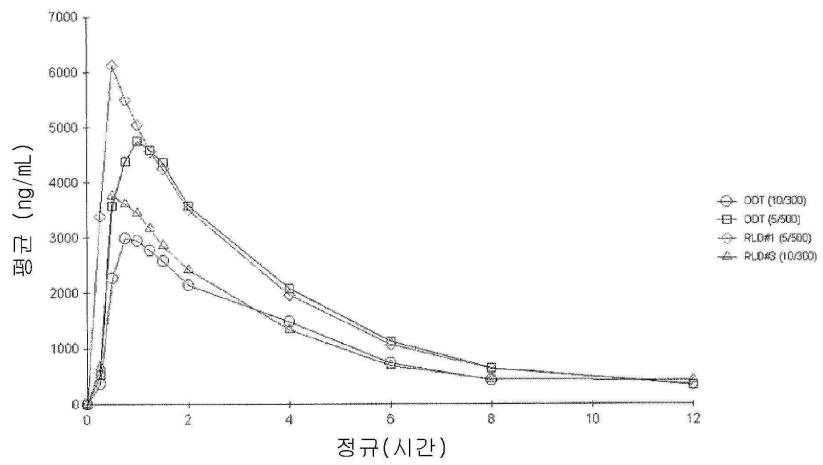
도면1

고용량/저용량 약물 조합의 단면

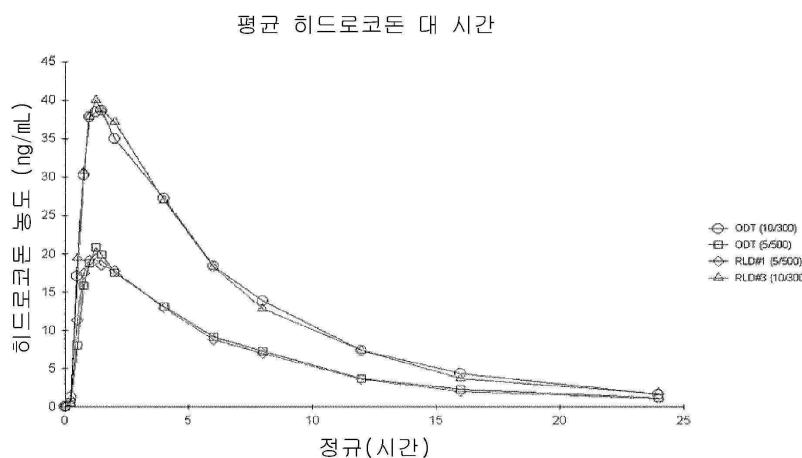


도면2

아세트아미노펜 농도 대 시간



도면3



도면4

