(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년06월20일
(11) 등록번호 10-1408315
(24) 등록일자 2014년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/24 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7002332
(22) 출원일자(국제) 2007년07월31일
심사청구일자 2011년03월16일
(85) 번역문제출일자 2009년02월04일
(65) 공개번호 10-2009-0038447
(43) 공개일자 2009년04월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/057913
(87) 국제공개번호 WO 2008/015221
국제공개일자 2008년02월07일
(30) 우선권주장
60/821,455 2006년08월04일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020050034620 A*
KR1020060028767 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에씨팜
프랑스, 에프-92213 에스티 클라우드 세덱스, 194 뷔룩스 드 라 콜리네 베티멘트 디
(72) 발명자
오우리, 파스칼
프랑스, 에프-78150 레 체스네이, 르에 데 베르사일레스,91
헤리, 캐서린
프랑스, 에프-76320 세인트 피에르 레스 엘베우프, 르에 알프레드데 무셋, 22
호아라우, 디디에르
캐나다, 에이치2티 2엑스3, 몬트리얼, 르에 세인트 우르바인, 5716
(74) 대리인
특허법인필앤온지

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 **다층 경구 붕해 정제**

(57) 요 약

본 발명은 적어도 2개의 분리되는 층(layer)들을 포함하고, 그들 중 하나의 층은 오피오이드의 산화를 촉진하는 적어도 하나의 활성 성분, 바람직하게는 아세트아미노펜을 포함하고, 다른 하나는 적어도 하나의 오피오이드 및 적어도 하나의 결합제로 코팅된 비활성 코어(inert core)를 포함하는 과립을 함유하는 층으로, 상기 오피오이드 코팅은 위액에서 용해성인 화합물을 포함하는 서브코팅으로 코팅되고, 상기 서브코팅은 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트 유닛을 포함하는 중합체 또는 공중합체 및 선택적으로 구멍-형성 성분(pore-forming agent)을 포함하는 맛-차폐 코팅으로 코팅된 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제(orally disintegrating multilayer tablet)에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

두 개 또는 세 개의 분리된 층들을 포함하고, 층들 중 하나는 아세트아미노펜을 포함하며, 층들 중 다른 하나는 옥시코돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 결합제로 코팅된 무활성 코어(inert core)를 포함하는 과립을 함유하며, 상기 옥시코돈 및 결합제를 포함하는 옥시코돈 코팅은 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈(hydroxypropylmethylcellulose)를 포함한 서브코팅으로 코팅되고, 상기 서브코팅은 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트 (공)중합체 및 구멍-형성 성분(pore-forming agent)을 포함하는 맛-차폐 코팅으로 코팅되었으며, 상기 구멍-형성 성분은 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈이며, 상기 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈를 포함하는 서브코팅 및 옥시코돈 코팅은 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제(orally disintegrating multilayer tablet).

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 정제는 세 개의 층으로 형성되며, 첨가제만을 포함하는 층이 아세트아미노펜을 포함하는 층과 옥시코돈을 포함하는 층 사이에 위치한 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 옥시코돈의 약학적으로 허용가능한 염 중 하나는 옥시코돈 염산염인 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 정제는 1 mg 내지 20 mg의 옥시코돈 염산염을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정제는 100 mg 내지 750 mg의 아세트아미노펜을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 6

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 무활성 코어는 당 코어(sugar core)인 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 7

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합제는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 하이드록시에틸셀룰로오스에서 선택된 셀룰로오스-기반 고분자; 아크릴릭 중합체; 폴리비닐 알코올; 알지닉 산 또는 소디움 알지네이트; 전분 또는 전절라틴화 전분(pregelatinized starch); 슈크로스; 구아검; 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 및 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 결합제는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스인 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 9

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트 (공)중합체는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 n-부틸 메타크릴레이트의 공중합체인 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 10

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각 층은

- 용해성 성분, 및

- 붕해제 및 팽윤성분 중 적어도 하나의 이상을

포함하는 첨가제들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스포비돈인 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 12

제 10항에 있어서, 상기 옥시코돈 층 내의 첨가제들은 항산화제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 항산화제는 아스코르빌 팔미테이트인 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제.

청구항 14

다음의 단계들을 포함하는 제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 따른 정제를 제조하는 방법:

1. 아세트아미노펜 입자 또는 이러한 입자의 코팅된 입자를 준비하는 단계;

2. 무활성 코어 위에 적용된 옥시코돈 코팅을 포함하는 과립으로, 상기 옥시코돈 코팅은 옥시코돈 및 결합제를 포함하고, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈를 포함하는 서브코팅으로 코팅되며, 상기 서브코팅 자체는 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트 (공)중합체 및 구멍-형성 성분을 포함하는 맛-차폐 코팅으로 코팅되며, 상기 구멍-형성 성분은 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈인 것을 특징으로 하는 과립을 준비하는 단계;

3. 타정용 첨가제들을 포함하는 두 개 또는 세 개의 건조 혼합물을 준비하는 단계로 그들 중 하나는 상기 아세트아미노펜 활성 입자들을 포함하고, 그들 중 다른 것은 상기 옥시코돈 과립들을 포함하는 것을 특징으로 하는 단계;

4. 앞서 얻어진 분말 혼합물 중 하나를 전압축(precompressing)하는 단계;

5. 상기 혼합물에 다른 혼합물을 적용하는 단계;

6. 상기 단계 5에서 얻어진, 혼합물에 적용된 다른 혼합물을 전압축(precompressing)하는 단계;

7. 마지막으로 앞서 얻어진 미리 형성된 층들을 압축하는 단계,

단계 5 및 6은 정제의 층이 세 개의 층을 포함하는 경우 1회 이상 반복됨.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 단계 2는 무활성 코어 위에 옥시코돈 수성알콜 매질 현탁액을 분무하여 옥시코돈 코팅을 적용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 다층 경구 붕해 정제(multilayer orally disintegrating tablet) 및 이를 제조하는 프로세스에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 다양한 경구 붕해 정제들이 최근 시장에서 이용 가능하다. 이러한 정제들은 붕해제(disintegrating agent) 및 일반적으로 약학적 활성 성분 ("활성 성분")을 포함하며, 3분 미만 내, 일반적으로는 60초 미만 내에, 타액과의 접촉으로 저작 작용 없이 붕해 또는 용해되어 삼키기 용이한 작은 입자들의 현탁액을 형성한다.

[0003] 일단 쉽게 삼켜지게 되면, 활성 성분을 포함하는 입자(particle)들은 바람직하게는 위 내부 또는 위장관 상부 부위 내에서 활성 성분 대부분을 방출한다.

[0004] 이러한 타입의 정제는, 예를 들어, EP 548 356, EP 636 364, EP 1 003 484, EP 1 058 538, WO 98/46215, WO 00/06126, WO 00/27357 및 WO 00/51568에 개시되어 있다.

[0005] 소위 과립(granule)으로 명명되는 작은 입자(particle)들은 활성 성분을 포함하고, 활성 성분은 쓴맛 또는 불쾌한 맛일 수 있다. 이러한 경우, 활성 성분 또는 과립들은 필름-코팅될 수 있고, 결과적으로 나쁜 맛이 구강 내에서 생기는 것을 방지할 수 있다. 그러한 코팅은 또한 활성 성분이 구강 내에서 미리 방출되는 것을 방지하거나 또는 위 내에서 지연된 방출을 달성하기 위하여 제공될 수 있다.

[0006] 경구 붕해 정제는 동시에 물을 흡수하는 것을 (배제하는 것은 아니지만) 필요로 하지 않으므로 활성 성분들의 삼키기를 위한 편리한 수단이다.

[0007] 이러한 사용상의 편리함 때문에, 경구 붕해 정제는 외래 치료, 특히 정제 또는 겔 캡슐의 복용, 심지어 액체의 동시적 섭취에 있어서도 불편함을 느끼거나, 심지어 이러한 복용이 불가능할 정도로 삼키기가 어려운 일정 환자들과 특히 노인 또는 어린이들에게 매우 적합하다.

[0008] 이러한 측면에 있어, 전체 환자들의 50%가 이러한 어려움을 경험하며, 처방된 의약품이 복용되지 않을 가능성이 있어 결과적으로 치료의 효용성에 큰 영향을 미치게 된다고 평가된다 (H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol. 50, 375-382).

[0009] 삼키기(swallowing)에 있어 이러한 어려움은 몇몇 의약품이 하루 종일 복용될 필요가 있을 때, 즉 투여 횟수가 증가할 때 명백하게 악화된다.

[0010] 활성 물질들의 고정된 조합을 포함하는 구강분산성(orodispersible) 정제들은 따라서 만성 병리와 같은 장기간 치료에 있어 환자순응도를 향상시킬 수 있는 해법이 될 수 있다.

[0011] 예를 들어, 중증 내지 심한 통증을 치료하기 위하여 옥시코돈과 같은 오피오이드 및 아세트아미노펜 모두를 함유하는 경구 붕해 정제를 제공하는 것은 매우 바람직할 것이다.

[0012] 옥시코돈과 아세트아미노펜의 조합을 포함하는 통상적은 정제는 현재 Percccet®라는 상품명으로 ENDO PHARMACEUTICALS사에 의해 시판되고 있다.

[0013] 그러나, 아세트아미노펜이 특히 습한 환경 또는 잔여 습기의 존재 하에 직접적인 접촉으로 옥시코돈과 같은 아편제제(opiate)의 분해를 촉진할 수 있다는 것이 발견되었기 때문에 옥시코돈 및 아세트아미노펜을 포함하는 경구 붕해 정제를 제조하는 것은 어려운 일이라고 증명되었다.

[0014] 또한 경구 붕해 정제 내에 분산된 맛-차폐 과립 내에서 아세트아미노펜 결정이 옥시코돈 염산염으로 코팅될 때 아세트아미노펜 방출이 느려졌다는 것이 관찰되었다.

[0015] 본 발명의 목적에 있어, "경구 붕해 정제(orally disintegrating tablet)"라는 용어는 타액과 접촉하여 저작 없이 60초 미만 내에, 바람직하게는 40초 미만 내에 구강 내에서 붕해 또는 용해되어, 결과적으로 삼키기 쉬운 현탁액(suspension)을 형성하는 정제를 말한다.

[0016] 여기서 붕해 시간은 정제가 혀에 놓이는 순간과 정제의 붕해 또는 용해로부터 생성되는 현탁액이 삼켜지는 순간 사이의 시간에 대응한다.

[0017] 따라서 경구 붕해 정제에 있어 옥시코돈과 같은 과산화물-민감 활성 성분이 어떠한 실질적 분해 없이 아세트아미노펜과 함께 안정하게 포함되어야 하는 필요성이 있다.

[0018] 본 발명자들은 이러한 필요성이 아세트아미노펜 또는 오피오이드의 산화를 촉진하는 다른 활성 성분과 옥시코돈과 같은 오피오이드를 동일한 다층 경구 붕해 정제의 분리된 층들 내에 제형화(formulating)함으로써 만족될 수 있다는 사실을 밝혀냈다.

[0019] 그러한 다층 정제는 이미 WO 2004/110411에 개시되어 있다. 그것은 다양한 활성 물질들의 조합을 가능하게 하는 구강분산성(orodispersible) 정제로 이루어지며, 함량 불균일성의 단점을 극복하지는 못하였다. 이러한 정제 디자인은 또한 (오피오이드인) 옥시코돈 염산염 및 파라세타몰 (아세트아미노펜)과 같이 서로 배합이 부적합한 두 가지 활성 성분들을 함께 제제화하는 것을 가능하게 한다.

[0020] WO 2004/110411의 개시에 따르면, 옥시코돈 염산염은 나쁜 맛이 있으므로, 일반적으로 EUDRAGIT® E100이라는 상품명으로 ROHM PHARMA POLYMERS(Degussa)사에서 시판되는 아크릴레이트 공중합체에 기초한, 맛-차폐(taste-masking) 코팅을 그것에 적용하는 것은 바람직할 것이다.

[0021] 그러나 출원인은 또한 EUDRAGIT® E100으로 직접 코팅된 옥시코돈 염산염 함유 구강분산성 정제들에 있어 시간에 따라 옥시코돈 함량이 감소한다는 예상치 못한 사실을 발견하였고, 이것은 옥시코돈 염산염 분해에 기인한 것으로 밝혀냈으며, 어떠한 이론에 의해 한정될 의도 없이, 이것은 EUDRAGIT® E100의 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 유닛의 3차 아민의 질소 원자와 옥시코돈 염산염의 암모니움 기능기의 수소 원자 사이의 상호작용에 기인한 것으로 가정된다.

[0022] 그러므로 구강 내에서 너무 이른 방출을 피함과 동시에 옥시코돈과 같은 오피오이드의 안정하고 쓰지 않은 형태를 아세트아미노펜의 존재 하에서 위장관으로 경구적으로 전달하기 위한 수단에 대한 필요성이 있다.

발명의 상세한 설명

[0023] 따라서 다층 빠른 붕해 정제 내에서 옥시코돈의 분해를 억제하기 위하여 광범위한 연구가 행해졌고, 이러한 연구가 본 발명을 도출하였다.

[0024] 따라서, 본 발명은 적어도 2개의 분리되는 층(layer)들을 포함하고, 그들 중 하나의 층은 아세트아미노펜과 같은 오피오이드의 산화를 촉진하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하고, 다른 하나는 적어도 하나의 오피오이드 및 적어도 하나의 결합제로 코팅된 비활성 코어(inert core)를 포함하는 과립을 함유하는 층으로, 상기 오피오이드 코팅은 위액에서 용해성인 화합물을 포함하는 서브코팅으로 코팅되고, 상기 서브코팅은 디알킬아미노알킬(메타)아크릴레이트 유닛을 포함하는 중합체 또는 공중합체 및 선택적으로 구멍-형성 성분(pore-forming agent)을 포함하는 맛-차폐 코팅으로 코팅된 것을 특징으로 하는 경구 붕해 다층 정제(orally disintegrating multilayer tablet)에 관한 것이다.

[0025] 다층 경구 붕해 정제 내의 층의 수는 환자에게 적합해야 하는 정제의 최종 두께에 의해 제한되고, 일반적으로 3을 초과하지 않는다.

[0026] 본 발명의 첫 번째 변형에 있어, 경구 붕해 정제는 각 층 내에 적어도 하나의 활성 물질을 포함하는 이중 층(bi-layer) 정제이다.

[0027] 본 발명의 두 번째 변형에 있어, 경구 붕해 정제는 삼 층(three-layer) 정제이다. 이 경우, 삼 층 각각은 하나의 활성 물질을 포함할 수 있으며, 그 층들의 하나는 첨가제들만을 포함할 수 있다.

[0028] 유리하게는, 첨가제만을 포함하는 층은 (아세트아미노펜과 같은) 활성 성분 및 오피오이드를 각각 포함하는 두 층들 사이에 놓여진다.

[0029] 오피오이드는 알펜타닐(alfentanil), 알릴프로딘(allylprodine), 알파프로딘, 아닐레리딘(anileridine), 벤질모르핀, 베지트라미드(bezitramide), 부프레노리핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 크로니타젠(clonitazene), 코데인, 데소모르핀(desomorphine), 덱스트로모라미드(dextromoramide), 데조신(dezocine), 디암프로미드(diampromide), 디아모르폰(diamorphone), 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 디메녹사돌(dimenoxadol), 디메펩타놀(dimepheptanol), 디메틸티암부텐(dimethylthiambutene), 디옥사페틸(dioxaphetyl)

부티레이트, 디피파논(dipipanone), 엡타조신(eptazocine), 에토헵타진(ethoheptazine), 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠(etonitazene), 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰(hydromorphone), 하이드록시페티딘(hydroxypethidine), 이소메타돈(isomethadone), 케토베미돈(ketobemidone), 레보르파놀(levorphanol), 레보페나실모르판(levophenacylmorphan), 로펜타닐(lofentanil), 메페리딘(meperidine), 멥타지놀(meptazinol), 메타조신(metazocine), 메타돈(methadone), 메토폰(metopon), 모르핀, 미로핀(myrophine), 나르세인(narceine), 니코모르핀(nicomorphine), 노르레보르파놀(norlevorphanol), 노르메타돈(normethadone), 날로르핀(nalorphine), 날부펜(nalbuphene), 노르모르핀(normorphine), 노르피파논(norpipanone), 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰(oxymorphone), 파파베레툼(papaveretum), 펜타조신, 페나독손(phenadoxone), 페노모르판(phenomorphan), 페나조신(phenazocine), 페노페리딘(phenoperidine), 피미노딘(piminodine), 피리트라마이드(piritramide), 프로펩타진(propheptazine), 프로메돌(promedol), 프로페리딘(properidine), 프로폭시펜(propoxyphene), 설펜타닐(sufentanil), 틸리딘(tilidine), 트라마돌, 이들의 혼합물 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 어떠한 염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0030] 용어 "약학적으로 허용 가능"은 본 명세서에서 일반적인 의학적 용도로 사용될 때 합리적인 장점/위험성 비율의 관점에서 인간 또는 동물과 접촉 시 독성, 자극(irritation), 알러지 반응 또는 다른 과도한 문제 또는 합병증 없이 사용하기에 적당한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 약학 제형을 언급하기 위하여 사용된다.

[0031] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 그것의 염기성 또는 산성 염으로 변환되는 염기(base) 약학 활성 화합물의 유도체를 의미한다. 특히 약학적으로 활성 염들의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 유기 산 또는 무기 산 염들; 카복실릭 산과 같은 산성 잔기의 알칼린 유도체 또는 유기 염들, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산들로부터 형성된 염기 화합물의 표준 비-독성 염들 또는 4급 암모니움 염들을 포함한다. 예를 들어, 그러한 표준 비독성 염들은 하이드로클로릭 산, 하이드로브로믹 산, 하이드로아이오딕(hydroiodic) 산, 설퓨릭(sulphuric) 산, 설포닉 산, 설파믹(sulphamic) 산, 포스포릭 산, 니트릭 산, 보릭 산 및 이와 유사한 것과 같은 무기 산들로부터 유도된 것들 및 아미노 산, 아세틱 산, 프로피오닉 산, 석시닉 산, 글리콜릭 산, 스테아릭 산, 락틱 산, 말릭 산, 타르타릭 산, 시트릭 산, 아스코르빅 산, 파모익(pamoic) 산, 말레익 산, 하이드로말레익 산, 페닐아세틱 산, 글루코닉 산, 말로닉 산, 만델릭 산, 글루타믹 산, 글루타릭(glutaric) 산, 벤조익 산, 살리실릭 산, 설파닐릭(sulphanilic) 산, 2-아세톡시벤조익 산, 푸마릭 산, 벤젠설포닉 산, p-톨루엔설포닉 산, 메탄설포닉 산, 에탄디설포닉(ethanedisulphonic) 산, 캠퍼설포닉(camphorsulphonic) 산, 옥살릭 산, 이세티오닉(isethionic) 산, 글리세로포스포릭(glycerophosphoric) 산, 판토쎄닉(pantothenic) 산, 살리실릭 산, 석시닉 산, 타르타릭 산, 텔레프탈릭(terephthalic) 산 및 이와 유사한 것과 같은 유기 산들로부터 유도된 염들을 포함한다.

[0032] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 표준 프로세스를 통하여 산성 또는 염기성 기능기를 가진 염기(base) 치료 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염들은 유리 산 또는 유리 염기 형태를 물 또는 유기 용매 또는 물과 유기 용매의 혼합물 내에서 미리 결정된 양의 적당한 염기 또는 산을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0033] 비-수성 매질이 일반적으로 바람직하다. 적당한 염들의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418에 개시되어 있다.

[0034] 바람직한 오피오이드는 옥시코돈이고, 이것은 옥시코돈 자체 또는 바람직하게는 그것의 염들의 하나로 사용될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 옥시코돈 염산염(hydrochloride)으로 사용될 수 있다. 이러한 발명의 다층 정제는 바람직하게는 1 내지 20 mg, 더욱 바람직하게는 2.5 내지 10 mg의 옥시코돈 염산염을 포함한다.

[0035] "오피오이드(opioid)"는 이하의 설명에 있어 염기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 모두를 지칭하는 것으로 동일하게 사용될 것이다.

[0036] 오피오이드의 산화를 촉진하는 활성 성분은 25℃와 60% 상대 습도 또는 40℃와 75% 상대 습도의 보관 조건에서 옥시코돈과 같은 적어도 하나의 오피오이드와 혼합되거나 또는 오피오이드가 상기 활성 성분 위에 코팅될 때 적어도 하나의 오피오이드의 산화를 촉진하는 성분이다. 이러한 활성 성분은 바람직하게는 아세트아미노펜이다. 본 발명의 다층 정제는 바람직하게는 100 내지 750 mg, 더욱 바람직하게는 250 내지 500 mg의 아세트아미노펜을 포함한다.

[0037] (아세트아미노펜과 같은) 활성 성분은 분말 또는 미결정(microcrystal)의 형태일 수 있으며, 또는 건조, 습식 또는 열(hot) 과립화 공정에 의해 얻어진 과립의 형태 또는 대안적으로 예를 들어 유동층 코팅 장치(fluid bed

coater device) 또는 압출-구형화(extrusion-spheronization) 장치로 중성 코어 위에 코팅되어 얻어진 과립의 형태일 수 있다. 활성 성분은 과립화 공정을 위하여 건조 형태로 사용될 수 있으며, 중성 코어 위에 코팅하기 위한 수성 또는 유기 용매 내 용해 또는 현탁액의 형태일 수 있다.

[0038] 오피오이드가 상부에 적용되고 선택적으로 (아세트아미노펜과 같은) 활성 성분이 분리되어 적용되는 중성 코어는 독립적으로 화학적 및 약학적으로 무활성의 어떠한 첨가제로 이루어지며, 입자 형태, 결정형 또는 무정형 형태로 존재할 수 있고, 예를 들어, 락토스, 슈크로스 등과 같은 당(sugar) 유도체, 가수분해(hydrolyzed) 전분(말토덱스트린) 또는 셀룰로오스일 수 있다. 슈크로스 및 전분의 혼합물과 같은 혼합물, 또는 셀룰로오스-기반 혼합물들 또한 중성 코어의 제조를 위하여 사용될 수 있다. 당 코어(sugar core)는 본 발명에 있어 바람직하다. 중성 코어의 유닛 입자 크기는 50 μm 내지 500 μm이며, 바람직하게는 90 μm 내지 250 μm이다.

[0039] 오피오이드 코팅은 중성 코어 위에 오피오이드의 현탁액 또는 용액을 분무하여 적용될 수 있으며, 바람직하게는 유동층 코팅 장치(fluid bed coater device) 내에서 분무된다. 바람직하게, 오피오이드는 수성알콜(hydroalcoholic) 매질의 현탁액으로 사용될 것이다. 수성 매질 대신에 수성알콜 매질을 사용하는 것이 오피오이드의 안정성에 매우 효과적이다는 것이 관측되었다. 유리하게는 수성알콜 매질은 물 및 에탄올을 포함하며, 예를 들어, 에탄올과 물의 비율이 약 60:40 내지 약 92:8이고, 더욱 바람직하게 약 75:25이다. 본 발명자들은 이러한 용매가 오피오이드 분해를 감소시킨다는 것을 발견하였다.

[0040] 오피오이드 층은 또한 결합 성분 또는 결합제를 포함한다. 상기 결합제는 통상적으로 코팅의 건조 중량 대비 95 중량%까지의 비율, 바람직하게는 오피오이드 코팅의 건조 중량 대비 50 중량%까지의 비율로 사용된다.

[0041] 그것의 기능은 활성 성분들을 물질의 손실 없이 중성 코어에 결합하는 것이거나, 또는 중성 코어 주위로 고르게 분포된 약학 활성 성분의 균일한 층을 형성하기 위하여 오피오이드 또는 다른 첨가제들의 분말 또는 미결정들을 "접착(bond)"하는 것이다.

[0042] 결합제는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 하이드록시에틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스-기반 중합체; 아크릴릭 고분자; 폴리비닐 알코올; 알지닉 산 또는 소디움알지네이트; 전분 또는 전젤라틴화(pregelatinized) 전분; 슈크로스 및 그의 유도체; 구아 검; 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 및 공중합체, 예를 들어, KOLLICOAT® IR이라는 상품명으로 BASF사에 의해 시판되는 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜의 그래프트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0043] (이하에서 "HPMC"로 명명되기도 하는) 하이드록시프로필메틸셀룰로오스는 본 발명에 있어 바람직한 결합제이다. 이것은 바람직하게 그것의 겉보기 점도(2% wt/wt 수용액, 20℃에서 측정, USP 방법)가 2.4 내지 18 mPa·s, 더욱 바람직하게는 2.4 내지 5 mPa·s인 것들로부터 선택될 수 있다.

[0044] 상기 결합제는, 수성알콜 용매 내에서 용해될 때, 유리하게는 오피오이드의 중량 대비 90 중량%까지, 바람직하게는 5 중량% 내지 60 중량%, 더욱 바람직하게는 약 50 중량%의 비율로 존재한다.

[0045] 게다가, 오피오이드 층은 또한 결합 성분 이외에 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0046] 선택적으로 존재하는 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 계면활성제, 대전방지 성분(antistatic agent), 활택제, 및 이들의 혼합물일 수 있다.

[0047] 오피오이드 코팅 내에 선택적으로 존재하는 계면활성제는 양이온성, 음이온성, 비이온성 또는 양쪽성 성분들로부터 선택될 수 있으며, 단독으로 또는 혼합하여 사용될 수 있다.

[0048] 계면활성제는, 예를 들어, 소디움 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄(polyoxyethylenated sorbitan)의 모노올레에이트(monooleate), 모노라우레이트, 모노팔미테이트, 모노스테아레이트, 트리올레에이트, 트리스테아레이트 또는 어떠한 다른 에스테르, 바람직하게는 Tween® 20, 40, 60 또는 80, 지방산이 적어도 8개의 탄소 원자로 이루어진 포화 또는 불포화 지방산인 폴리옥시에틸렌화 지방산의 글리세라이드, 폴록사머 188과 같은 폴록사머, Pluronic® F68 또는 F87과 같은 에틸렌 옥사이드/프로필렌 옥사이드 블록 공중합체, 레시틴, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 콜레스테롤, 폴리옥시에틸렌화 캐스터 오일, Brij® 프로덕트와 같은 지방 알코올 폴리옥시에틸렌화 에테르, 및 폴리옥시에틸렌화 스테아레이트와 같은 화합물들로부터 선택될 수 있다.

[0049] 계면활성제는 유리하게는 코팅의 총 건조 중량 대비 20 중량%까지, 바람직하게는 0.1 내지 20 중량%의 비율로 존재한다.

[0050] 대전방지 성분은 중성 코어 주위에 적용된 코팅의 건조 중량 대비 10 중량%까지의 비율로 사용될 수 있다. 대전방지 성분은 콜로이달 실리카 및 바람직하게는 침강 실리카(precipitated silica), 미분화 또는 비-미분화 탈크, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0051] 활택제(lubricant)는 마그네슘, 아연, 및 칼슘 스테아레이트, 스테아릭 산, 탈크, 발열성(pyrogenic) 실리카, 소디움 스테아릴푸마레이트, 미분화 폴리옥시에틸렌 글리콜 (미분화 Macrogol 6000), 루신, 소디움 벤조에이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0052] 오피오이드를 포함하는 층은 오피오이드를 포함하는 코팅 층과 맛-차폐 고분자 층 사이에 존재하는 ("서브코팅"이라고도 명명되는) 분리 층에 의해 추가로 코팅될 수 있으며, 상기 서브코팅은 위액, 즉 높은 산성 조건(pH 1 내지 3)에서 용해되는 적어도 하나의 화합물을 포함하며, 바람직하게는 앞서 언급된 결합용 중합체들 또는 공중합체들 사이에서 선택되는 고분자를 포함한다. 서브코팅에서 사용될 수 있는 공중합체의 예는 KOLLICOAT® IR이라는 상품명으로 BASF사에 의해 시판되는 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜의 그래프트 공중합체이다. 바람직한 고분자는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스이다. 서브코팅 내에 포함되는 중합체 또는 공중합체는 분리 층으로 작용하여 오피오이드 층과 맛-차폐 고분자 사이의 직접 접촉을 피할 수 있도록 하며, 오피오이드의 방출을 변경함 없이 빠르게 용해한다. 서브코팅 층은 또한 앞서 언급된 것들과 같은 대전방지 성분을 포함할 수 있다.

[0053] 서브코팅은 유리하게는 오피오이드가 코팅된 코어의 중량 대비 50 중량%까지의 비율로, 바람직하게는 5 중량% 내지 30 중량%의 비율로 존재한다.

[0054] 서브코팅은 유동층 코팅 장치(fluid bed coater device) 내에서와 같이 통상적인 방법으로 오피오이드로 코팅된 코어 위에 결합제의 수성 매질 또는 바람직하게는 수성알콜 매질의 용액 또는 분산액을 분무함으로써 적용될 수 있다. 수성알콜 매질은 유리하게는 물과 에탄올을 포함하며, 예를 들어 에탄올과 물의 비율은 약 60:40 내지 약 92:8, 더욱 바람직하게는 약 85:15이다.

[0055] 물론 오피오이드 코팅 및 서브코팅은 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트 유닛을 포함하는 어떠한 중합체도 함유하지 않는다.

[0056] 이러한 서브코팅 자체는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 유닛과 같은 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트 유닛을 포함하는 중합체 또는 공중합체를 포함하는 맛-차폐 코팅 층에 의해 코팅된다. 이러한 고분자는 예를 들어 EUDRAGIT® E100 및 EPO라는 상품명으로 ROHM POLYMERS(Degussa)사에 의해 시판되는 공중합체와 같은 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 n-부틸 메타크릴레이트의 공중합체일 수 있다.

[0057] 맛-차폐 코팅은 바람직하게는 구멍-형성 성분(pore-forming agent)을 추가로 포함하며, 이러한 성분은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 위액에서 용해되는 친수성 고분자 또는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌글리콜과 같은 결합제로 사용되는 다른 고분자들, 또는 바람직하게는 슈크로스, 락토스 또는 덱스트로스와 같은 당으로 이루어진 군으로부터 선택되는 가용성 성분, 만니톨, 소르비톨 또는 락티톨과 같은 폴리올의 가용성 성분, 또는 시트릭 산, 타르타릭 산, 석시닉 산과 같은 유기산 및 그들의 염인 가용성 성분, 또는 그 밖에 소디움 클로라이드와 같은 무기 염의 가용성 성분일 수 있다. 바람직한 구멍-형성 성분은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스이다.

[0058] 맛-차폐 코팅 내에 선택적으로 존재하는 구멍-형성 성분은 맛-차폐 코팅 성분들의 총 건조 중량 대비 50 중량%, 바람직하게는 5 중량% 내지 30 중량%의 비율로 사용될 수 있다.

[0059] 맛-차폐 코팅 내에 이러한 구멍-형성 성분의 존재는 맛-차폐 필름 코팅의 투과성을 증가시키고, 따라서 과립을 섭취한 환자가 빠른 소화 상태이거나 (소화 상태이고) 스트레스를 받았을 때 바람직하지 않게 발생할 수 있는 과립이 소장으로 직접적으로 통과할 때의 오피오이드 방출 지연을 예방함으로써 소장과 같은 pH 5.5 이상의 pH에서 과립으로부터 오피오이드의 방출 속도를 개선하는 것으로 밝혀졌다.

[0060] 맛-차폐 코팅 내의 구멍-형성 성분의 양 및 서브코팅된 오피오이드 과립의 총 중량 대비 맛-차폐 코팅의 총 양은 맛-차폐 효과를 제공할 수 있고, pH 5.5 이상에서 빠른 용해를 확실히 할 수 있도록 선정되어야 한다. 맛-차폐 코팅과 서브코팅된 오피오이드 과립을 포함하는 성분들의 총 건조 중량의 비율은 약 10:90 내지 약 50:50이고, 바람직하게는 약 20:80 (또는 25%)이다.

[0061] 맛-차폐 층은 또한 앞서 예시된 바와 같은 대전방지 성분들을 포함할 수 있다.

[0062] 본 발명에 따라서, 상기 설명된 오피오이드 과립들은 경구 붕해 다층 정제의 분리된 층들 내에 (아세트아미노펜과 같은) 활성 성분과 포함될 수 있다.

[0063] 활성 성분은 결정 또는 과립으로 사용될 수 있으며, 그것은 맛-차폐 코팅으로 코팅될 수 있다. 맛-차폐 코팅 내에 포함되는 첨가제들은 상기 언급된 것들과 동일할 수 있다. 이러한 경우, 오피오이드 과립의 맛-차폐 코팅과 활성 성분 과립의 맛-차폐 코팅은 동일할 수도 또는 다를 수도 있다.

[0064] 바람직한 구현에서, (아세트아미노펜과 같은) 활성 성분의 결정은 결합제로 과립화되고, 얻어진 과립들은 맛-차폐 코팅으로 코팅된다.

[0065] 더욱 바람직한 구현에서, 활성 성분의 결정은 맛-차폐 코팅으로 직접 코팅된다.

[0066] 본 발명에 따른 정제의 층들의 각각은 일반적으로 타정용 첨가제들의 혼합물을 포함한다. 이러한 혼합물은 다음을 포함한다:

[0067] - 적어도 하나의 용해성 성분(soluble agent) 및

[0068] - 적어도 하나의 붕해제 및/또는 적어도 하나의 팽윤제(swelling agent).

[0069] 용해성 성분은 슈크로스, 락토스, 프럭토스(fructose), 덱스트로스와 같은 당(sugar)들 또는 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 및 말티톨, 락티톨 또는 에리쓰리톨(erythritol)과 같은 13개 미만의 탄소 원자를 가진 폴리올들, 이들 단독 또는 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0070] 용해성 성분은 일반적으로 정제의 각 층의 중량 대비 20 중량% 내지 90 중량%, 바람직하게는 30 중량% 내지 60 중량%의 비율로 사용된다.

[0071] 단지 하나의 용해성 성분이 사용되는 경우, 그것은 직접 압축 가능한 형태이며, 그것의 평균 입자 직경은 100 μm 내지 500 μm이다. 적어도 두 개 이상의 용해성 성분들이 사용되는 경우, 적어도 하나는 직접 압축 가능한 프로덕트 형태이고, 다른 하나는 분말 형태일 수 있으며, 분말의 평균 입자 직경은 100 μm 미만이다.

[0072] 정제의 각 층은 하나의 용해성 성분을 포함하거나, 또는 적어도 두 개의 용해성 성분들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0073] 정제가 층들의 각각에 있어 동일한 용해성 성분을 포함하거나 또는 동일한 용해성 성분들의 혼합물을 포함할 수 있지만, 조성들은 각 층마다 다양할 수 있으며, 용해성 성분의 성질 및 그것의 입자들의 크기뿐만 아니라, 혼합물의 경우에 있어 각 분획들의 비율이 다를 수 있다.

[0074] 본 발명의 정제의 첫 번째 바람직한 구현에 있어, 정제의 각 층은 직접 압축 가능한 형태인 하나의 단일 용해성 성분을 포함한다.

[0075] 본 발명의 정제의 두 번째 바람직한 구현에 있어, 정제의 각 층은 직접 압축 가능한 형태의 용해성 성분과 분말 형태의 동일한 용해성 성분을 포함하는 혼합물을 함유하며, 직접 압축 가능한 형태와 분말 형태의 각각의 비율은 99:1 내지 20:80이고, 바람직하게는 80:20 내지 20:80이며, 상기 용해성 성분은 소르비톨이 아니다.

[0076] 이 경우, 용해성 성분은 바람직하게 평균 입자 크기가 100 ㎛ 미만인 분말 형태의 만니톨, 바람직하게는 Mannitol 60과 Mannitol 300과 같은 평균 입자 크기가 100 내지 500 ㎛인 직접 압축 가능한 만니톨의 혼합물이다.

[0077] 본 발명의 세 번째 바람직한 구현에 있어, 정제는 그것의 층들의 각각 내에 동일한 용해성 성분 또는 동일한 용해성 성분들의 혼합물을 포함한다.

[0078] 붕해제는 특히 본 발명이 속한 분야에서는 크로스카멜로오스(croscarmellose)라고 명명되는 크로스링크된 소디움 카복시메틸셀룰로오스, 본 발명에 속한 분야에서는 크로스포비돈이라고 명명되는 크로스링크된 폴리비닐피롤리돈, 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0079] 붕해제는 정제의 각 층의 중량 대비 1 중량% 내지 20 중량%, 바람직하게는 5 중량% 내지 15 중량%의 비율로 사용될 수 있으며, 혼합물인 경우 각 붕해제는 정제의 각 층의 중량 대비 0.5 중량% 내지 15 중량%, 바람직하게는 5 중량% 내지 10 중량%의 비율로 사용될 수 있다.

[0080] 크로스포비돈의 사용이 본 발명에 있어 바람직하다. 정말로, 크로스포비돈은 구강분산성 정제가 알루미늄/알루미늄 블리스터 포켓 내에서 60 또는 80℃ 건조 열과 같은 건조 및 열 환경 하에서 보관될 때 옥시코돈 염산염과

같은 오피오이드의 분해에 대해 안정화 효과를 가지는 것으로 관찰되었다. 이러한 환경에서, 크로스포비돈은 과립의 잔여 수분을 붙잡고 격리한다. 그러나, 이러한 보관 조건은 일반적인 것은 아니다. 본 발명에 따른 정제는 일반적으로 블리스터와 같은 밀봉된 용기로 포장되어 ICH 가이드라인에 따라 통상적 주변 환경 또는 통상적인 온도/습도 조건에서 보관된다. 실제로, 40℃/75%RH와 같은 습한 조건에서, 크로스포비돈은 물로 팽윤하고, 정제 내 물 흡수에 도움을 주어 매트릭스 내 잔여 과산화물의 확산을 촉진한다. 이러한 단점을 피하기 위하여, 정제는 유리하게는 항-산화 성분을 포함할 수 있고, 항산화제는 크로스포비돈 분해의 결과인 습한 조건에서 발생할 수 있는 오피오이드 분해로부터 더 낮은 보호작용을 제공한다.

[0081] 바람직하게, 상기 항-산화제는 단지 오피오이드 층에 존재한다.

[0082] 적당한 항-산화제의 예들은 아스코르빅 산 및 소디움 아스코르베이트 및 아스코르빌 팔미테이트와 같은 그의 염들 및 그의 에스테르; 및 토코페롤 및 토코페롤 아세테이트와 같은 그들의 에스테르를 포함한다.

[0083] 일반적으로, 항-산화제는 오피오이드를 포함하는 층의 총 중량 대비 0.2 내지 1 wt%로 존재한다. 그것은 또한 사용된 크로스포비돈 대비 비율로 표시될 수 있다. 이러한 측면에서, 항-산화제는 오피오이드를 포함하는 층에 사용된 크로스포비돈 중량의 1 내지 5 % 사용되는 것이 바람직하다.

[0084] 특히, 아스코르빌 팔미테이트(ascorbyl paimitate)는 습한 환경 하에서 크로스포비돈의 분해를 효율적으로 예방하고, 결과적으로 오피오이드의 산화를 예방할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 따른 정제 내에 포함될 수 있는 아스코르빌 팔미테이트의 양은 오피오이드를 포함하는 층의 총 중량 대비 0.2 내지 1 중량%일 수 있다. 그것은 또한 사용된 크로스포비돈 대비 비율로 표현될 수 있다. 이러한 측면에서, 아스코르빌 팔미테이트는 오피오이드를 포함하는 층에 사용된 크로스포비돈의 중량 대비 1 내지 5 %인 것이 바람직하다.

[0085] 팽윤 성분(swelling agent)은 미결정 셀룰로오스, 전분, 카복시메틸전분 또는 소디움 글리콜레이트 전분과 같은 변형 전분, 알지닉 산 또는 소디움 알지네이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0086] 팽윤 성분은 일반적으로 정제의 각 층의 중량 대비 1 중량% 내지 15 중량%의 비율로 사용된다.

[0087] 위에서 언급된 첨가제들 이외에, 본 발명의 경우 붕해 정제의 각 층은 선택적으로 활택제, 투과 성분(permeabilizing agent), 대전방지 성분, 물-불용성 충진제(water-insoluble diluent), 결합제, 감미제, 착향제, 착색제 및 보조제(adjuvant)를 포함할 수 있다.

[0088] 활택제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아릭 산, 소디움 스테아릴 푸마레이트, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 소디움 벤조에이트, 약학적으로 허용 가능한 오일, 바람직하게는 디메치콘 또는 리퀴드 파라핀, 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0089] 활택제는 일반적으로 정제의 각 층의 중량 대비 2 중량%까지, 바람직하게는 0.02 중량% 내지 2 중량%, 더욱 바람직하게는 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 비율로 사용된다.

[0090] 첫 번째 변형에서, 모든 활택제는 타정용 첨가제들의 혼합물에 포함된다. 두 번째 변형에서, 활택제의 일부 분획은 압축 시에 다이(die) 및 펀치 위에 분무되고, 상기 활택제 분획은 분말 또는 액상 형태일 것이다.

[0091] 내부 및/또는 외부 상에 선택적으로 사용되는 활택제의 양은 최종 압축 시에 층들의 점착에 부정적인 영향을 미치는 과량이 되지 않도록 주의 깊게 조정된다.

[0092] 투과 성분(permeabilizing agent)은 특히 Syloid®라는 상품명으로 일반적으로 알려진 침강 실리카와 같은 수성 용매에 대한 큰 친화성을 가지는 실리카, 말토덱스트린, 베타-사이클로덱스트린, 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0093] 투과 성분은 일반적으로 정제의 각 층의 중량 대비 5 중량%까지의 비율로 사용된다.

[0094] 대전방지 성분(antistatic agent)은 미분화 또는 비-미분화 탈크, 콜로이달 실리카 (Aerosil®200), 처리 실리카(treated silica) (Aerosil®R972) 또는 침강 실리카 (Syioid® FP244) 및 이들의 혼합물로 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0095] 대전방지 성분은 일반적으로 정제의 각 층의 중량 대비 5 중량%까지의 비율로 사용된다.

[0096] 수-비용해성 충진제(water-insoluble diluent)는 디칼슘 포스페이트, 트리칼슘 포스페이트 및 미결정 셀룰로오스로부터 선택될 수 있다.

[0097] 그것의 기능은 정제 내 비용해성 부분을 증가시킴으로써 붕해제의 작용을 개선하는 것이다. 그것을 정제의 각 층의 중량 대비 20 중량%까지의 비율로, 바람직하게는 10 중량% 미만의 비율로 사용된다.

[0098] 결합제는 일반적으로 건조 형태로 사용되며, 전분, 당, 폴리비닐피롤리돈 또는 카복시메틸셀룰로오스 단독 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0099] 감미제는 특히 아스파탐, 아세설팜 포타시움(acesulfam potassium), 소디움 사카리네이트, 네오헤스페리딘 디하이드로칼콘(neohesperidine dihydrochalcone), 슈크라로스, 모노암모니움 글리시르히지네이트(monoammonium glycyrrhizinate), 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0100] 착향제 및 착색제는 정제의 제조를 위해 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 것들이다.

[0101] 특히 바람직한 구현에 있어, 각 층은 그것이 연결된 층의 색깔과 다른 색깔을 가지며, 이것으로 정제의 층 구조를 육안 구별 가능하다.

[0102] 보조제(adjuvant) 또한 상기 혼합물에 첨가될 수 있으며, 예를 들어, 아미노 산 또는 단백질과 같은 붕해 촉진에(disintegration accelerator), pH 조정제, 비등성을 생성하기 위한 시스템, 특히 pH 조정제로서 사용되는 타입의 이산화탄소 생성제(carbon dioxide generator), 또는 계면활성제를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0103] 약학적 활성 물질을 포함하는 층에서, 코팅된 또는 코팅되지 않은 활성 물질 대비 첨가제 혼합물의 비율은 일반적으로 0.4 내지 10 중량부이며, 바람직하게는 1 내지 5 중량부이다.

[0104] 본 발명의 정제의 바람직한 구현에 있어, 정제의 각 층은 동일한 첨가제들을 포함하여 본 발명 정제의 붕해가 동일한 정성적(qualitative) 조성물의 "단일층(monolayer)" 경구 붕해 정제에 의해 얻어질 수 있는 것과 동일한 구강느낌(mouthfeel)을 제공하며, 또 환자는 정제를 구성하는 다양한 층들 사이의 붕해 속도의 차이를 감지하지 못한다.

[0105] 각 층의 정량적 조성은 각 활성 물질의 함량에 따라 조정된다.

[0106] 가장 두꺼운 층과 가장 얇은 층 사이의 최대 질량(mass) 비율은 10/1이다.

[0107] 가장 무거운 투여량의 활성 물질과 가장 가벼운 투여량의 활성 물질 사이의 투여량 비율이 10보다 큰 경우, 충진제의 양이 층들 사이의 무게 비율이 10의 값이 되도록 조정된다. 이러한 경우에 있어, 충진제는 바람직하게는 용해성 성분이고, 더욱 바람직하게 용해성 성분은 직접 압축 가능한 형태이다.

[0108] 정제는 6 ㎜ 내지 18 ㎜의 직경을 가질 수 있다.

[0109] 그것들은 원형(round), 계란형(oval) 또는 직사각타원형(oblong) 모양을 가질 수 있고, 평평하거나, 오목하거나 또는 볼록한 표면을 가질 수 있고, 그것들은 선택적으로 조각(engrave)될 수 있다. 유리하게는 양쪽볼록(biconvex) 모양 또는 딤플(dimple) 모양의 펀치가 사용된다.

[0110] 정제는 일반적으로 0.1 gram 내지 2.0 gram의 중량을 가진다.

[0111] 본 발명은 또한 전술한 다층 정제를 제조하는 프로세스에 관한 것이다.

[0112] 본 발명에 따른 프로세스는 다음의 단계들을 포함한다:

[0113] 1. 아세트아미노펜과 같은 오피오이드의 분해를 촉진하는 활성 성분의 입자 또는 선택적으로 코팅된 상기 입자를 준비하는 단계;

[0114] 2. 중성 코어 위에 적용된 오피오이드 코팅을 포함하는 과립으로, 상기 오피오이드 코팅은 오피오이드 및 적어도 하나의 결합제를 포함하고, 위액에서 용해성인 화합물을 포함하는 서브코팅으로 코팅되며, 상기 서브코팅 자체는 디알킬아미노알킬 (메타)아크릴레이트 유닛 및 선택적으로 구멍-형성 성분을 포함하는 맛-차폐 코팅으로 코팅된 것을 특징으로 하는 과립을 준비하는 단계;

[0115] 3. 타정용 첨가제들을 포함하는 적어도 두 개의 건조 혼합물을 준비하는 단계로 그들 중 하나는 상기 활성 성분 입자들을 포함하고, 그들 중 다른 것은 상기 과립들을 포함하는 것을 특징으로 하는 단계;

[0116] 4. 앞서 얻어진 분말 혼합물 중 적어도 하나를 전압축(precompressing)하는 단계;

[0117] 5. 상기 혼합물에 다른 혼합물을 적용하는 단계;

[0118] 6. 선택적으로 전압축(precompressing)하는 단계;

[0119] 7. 마지막으로 앞서 얻어진 미리 형성된 층들을 압축하는 단계,

[0120] 단계 5 및 6은 정제의 층들의 수에 따라 적어도 1회 이상 반복될 수 있다.

[0121] 이중층(bi-layer) 정제의 경우, 본 발명에 따른 프로세스는 다음의 단계 4 내지 7을 포함한다:

[0122] - 상기 혼합물 중 하나를 전압축하여 정제의 하부 층을 미리 형성하는 단계,

[0123] - 미리 형성된 층에 두 번째 혼합물을 적용하는 단계,

[0124] - 선택적으로, 두 번째 혼합물을 전압축하여 정제의 상부 층을 미리 형성하는 단계,

[0125] - 마지막으로 압축하는 단계.

[0126] 어떠한 경우에 있어, 단계 2는 바람직하게는 중성 코어 위에 오피오이드의 수성알콜(hydroalcohol) 매질 현탁액을 분무하여 형성된 오피오이드 코팅을 적용하는 것을 포함하며, 이것은 오피오이드의 안정성을 크게 개선한다.

[0127] 게다가, 바람직한 구현에 있어, 각 혼합물 자체의 제조는 두 단계를 포함하며, 첫 번째 단계는 코팅된 또는 코팅되지 않은 활성 물질을 활택제를 제외한 모든 타정용 첨가제들과 혼합하는 것으로 구성되며, 이 단계는 활택제 전부 또는 일부를 상기 첫 번째 혼합물에 첨가하는 두 번째 단계로 이어지며, 선택적으로 남은 활택제 일부는 펀치 및/또는 다이의 내부 표면에 분무된다.

[0128] 모든 활택제가 펀치 및/또는 다이의 내부 표면에 분무되는 경우, 상기 두 번째 단계는 명백히 생략될 것이다.

[0129] 전압축(precompression) 및 압축 단계는 교대(alternating) 또는 로타리 타정기 상에서 수행된다.

[0130] 전압축은 일차적으로 다이 내 분말 베드를 패킹하여 층을 형성하고, 이차적으로는 최종 압축 시 균열이 발생하는 것을 피하기 위하여 입자들을 재배열(reorganizing)함으로써 분말의 상기 베드로부터 가스를 제거하도록 의도된 것이며, 이러한 균열(cleavage)은 가능하게는 부착의 부족에서 기인하여 층들 사이에서 또는 층 자체 내에서 발생할 수 있다.

[0131] 층들이 동일한 상대 질량 및/또는 두께 크기를 갖지 않는 경우에 있어, 첫 번째 미리 형성되는 층은 더 큰 질량 또는 두께를 갖는 층이다.

[0132] 전압축 단계 동안 가해지는 스트레스는 0.5 내지 15 kN의 범위일 수 있고, 일반적으로 최종 압축 동안 가해지는 스트레스와 비교하여 5 내지 10배 낮은 정도이다.

[0133] 압축 단계 동안 가해지는 스트레스는 5 kN 내지 50 kN이고, 바람직하게는 5 kN 내지 15 kN이다.

[0134] 분말 베드(bed)에 적용되는 전압축력은 두 가지 가능한 모드에 따라 조정되는데, 첫 번째는 다이 내 분말 베드의 높이와 관련하여 기계에 의해 측정되는 변화 값에 따라 압축력을 조정하는 것이고, 두 번째는 펀치에 의해 발휘되는 측정된 압력 값에 따라 충진 부피(filling volume)를 조정하는 것이다.

[0135] 이러한 정제의 경도(hardness)는 유럽 약전 (2.9.8)의 방법에 따라 측정될 때 바람직하게는 10 내지 100 N이고, 더욱 바람직하게는 10 내지 60 N이다.

[0136] 다층 정제의 경도는 유럽 약전의 방법에 따라 시험될 때 2% 미만, 바람직하게는 1% 미만의 마손도를 얻기 위하여, 또 타액의 작용으로 인한 구강 내 정제의 붕해 시간이 60초 이하, 바람직하게는 40초 이하가 되도록 조정된다.

[0137] 본 발명의 정제는 코팅된 형태의 오피오이드 및 가능하게는 또한 코팅된 형태의 (아세트아미노펜과 같은) 다른 활성 성분을 포함하므로, 압축은 일반적으로 압축 전후에 있어 코팅된 활성 물질 입자들 사이에 동일한(identical) 용출 프로파일을 유지하도록 수행되어야 하며, 여기에서 용어 "동일한(identical)"은 *in vitro* 용출 조건 하에서 동일하게 용출 평가할 때 각 시료 채취 시간에 방출된 활성 물질의 퍼센트 대비 절댓값으로서 15%보다 많은 차이가 나지 않는 것을 의미한다.

[0138] 본 발명에 따른 다층 붕해 정제는 중간 정도 내지 심한 통증의 완화 및 바람직하게는 돌발성 통증, 특히 돌발성 암 통증의 처치를 위하여 경구로 투여되어 사용될 수 있으며, 일반적으로 오피오이드 치료에 내성인 환자들에게 사용될 수 있다. 돌발성 통증은 그렇지 않다면 조절되는 통증 배경에서 중증도 내지 심한 강도의 통증의 일과성 격발(transitory flare)을 의미한다. 오피오이드 내성이라고 생각되는 환자들은 일 주 또는 그 이상 동안 적어

도 60 mg 모르핀/일, 적어도 25 μg 경피 펜타닐(transdermal fentanyl)/시간, 매일 적어도 30 mg의 옥시코돈, 매일 적어도 8 mg의 경구 하이드로모르폰 또는 동등한 진통효과를 가져오는 투여량의 다른 오피오이드를 복용하는 환자들이다.

[0139] 본 발명은 따라서 또한 경구 투여용 진통제 의약품의 제조, 특히 돌발성 통증을 줄이기 위해 의도된 의약품의 제조를 위한 전술한 정제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 전술한 정제의 경구 투여를 포함하는 통증을 줄이는 방법에 관한 것이다.

실 시 예

[0140] 본 발명은 단지 본 발명의 바람직한 구현들을 예시할 목적으로 주어지는 다음의 실시예들에 의해 더 명확히 이해될 것이며, 실시예들은 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[0141] **실시예 1: 옥시코돈을 포획하고 있는 과립의 제조**

[0142] 중성 코어들이 유동층 프로세서(fluid bed processor)에 도입되었고, 옥시코돈 염산염, 결합제로서 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)의 물 및 에탄올 용매 현탁액이 상기 중성 코어들 위에 분무되었다. 옥시코돈 펠렛의 조성이 표 1에 표시된다. 펠렛 내에 포획된 옥시코돈의 양은 9.78% (97.8 mg/g)이었다. 그 후 서브코팅이 옥시코돈 펠렛에 적용되었다. 서브코팅물은 HPMC 및 (대전방지제인) 실리콘 디옥사이드를 하기 표 2에서 나타낸 바와 같이 물/에탄올 용매 내에 포함하였다. 건조 후에, 과립들은 다시 유동층 프로세서에 도입되었고, 표 3에 나타낸 바와 같이 Eudragit® E100 아크릴릭 중합체, HPMC 및 실리콘 디옥사이드의 물/에탄올 용매의 맛-차폐 코팅물로 코팅되었다. 마지막 단계에서, 맛-차폐된 옥시코돈 과립을 꺼내기 전에, 실리콘 디옥사이드 에탄올 현탁액인 대전방지 용액이 유동층 프로세서 내로 분무되었다. 조성은 표 4에 나타내었다. 최종 과립 내에 포획된 옥시코돈의 양은 6.5% (65.0 mg/g)이었다.

표 1

[0143] 옥시코돈 염산염 펠렛의 조성

물질	%	총 중량(KG)
층 형성(layering) 용액		
옥시코돈	9.78	1.626
HPMC	4.89	0.813
물	n/a*	4.96*
에탄올	n/a*	18.00*
총 (건조)	100.00	16.62

[0144] *프로세스 동안 제거되는 용매

표 2

[0145] 적용된 서브코팅을 가진 옥시코돈 과립의 조성

물질	%	총 중량(KG)
옥시코돈 펠렛들	83.5	16.62
서브코팅 용액		
HPMC	15	2.99
Syloid F244P	1.5	0.3
물	n/a*	4.04*
에탄올	n/a*	22.92*
총 (건조)	100.00	19.90

[0146] *프로세스 동안 제거되는 용매

표 3

[0147] 맛-차폐 코팅의 조성

물질	%	총 중량(KG)
옥시코돈 과립들	79.74	19.90
코팅 용액		
Eudragit E100	14.74	3.68
HPMC	3.68	0.92
Syloid F244P	1.84	0.46
물	n/a*	14.17*
에탄올	n/a*	21.26*
총	100.00	24.96

[0148] *프로세스 동안 제거되는 용매

표 4

[0149] 맛-차폐된 옥시코돈 과립들 위에 적용되는 대전방지 현탁액에 사용되는 첨가제들

물질	%	총 중량(KG)
맛-차폐된 옥시코돈 과립들	99.80	24.96
대전방지 용액		
Syloid F244P	0.20	0.05
에탄올	n/a*	0.83*
총	100.00	25.01

[0150] *프로세스 동안 제거되는 용매

[0151] **실시예 2: 경구 붕해 다층 정제(orally disintegrating multilayered tablet)의 제조**

[0152] 이 실시예는 옥시코돈 및 아세트아미노펜의 이중층 정제의 제조를 설명한다.

[0153] 옥시코돈의 맛-차폐 과립들인 실시예 1에 따라 제조된다(옥시코돈 함량: 65.0 mg/g).

[0154] 6%의 맛-차폐 코팅을 가진 아세트아미노펜의 코팅 결정들이 표 5에 기재된 처방에 따라 유동층 코팅기(fluid-bed coater)에서 제조된다(APAP 함량: 940.00 mg/g).

표 5

[0155] 아세트아미노펜 코팅 결정의 조성

물질	%	총 중량 (kg)
아세트아미노펜 결정들	94.00	23.5
Eudragit E100	2.99	0.747
Eudragit NE30D	1.49	0.374
Syloid F244P	1.52	0.379
에탄올 96	n/a*	23.11*
총	100	25.0

[0156] *건조 단계 동안 제거됨

[0157] 그 후 이중층 정제가 만들어지고, 그것은 표 6에 개시된 조성을 가진다.

표 6

[0158] 이중층 정제의 조성(옥시코돈 5 mg/아세트아미노펜 325 mg)

물질	유닛 당 질량 (mg/정)	퍼센트 (%)
층 1 (layer 1)		
옥시코돈 코팅 과립들	76.92	8.78
Mannitol 300	27.93	3.19
Mannitol 60	27.93	3.19
크로스포비돈	17.60	2.01
Avicel PH102*	17.60	2.01
아스파탐	3.52	0.40
아스코르빌 팔미테이트	0.53	0.06
실리콘 디옥사이드 244 FP	0.88	0.10
딸기 향료	0.88	0.10
핑크 착색제	0.12	0.01
마그네슘 스테아레이트	2.11	0.24
층 2 (layer 2)		
아세트아미노펜 코팅 결정들	345.74	39.47
Mannitol 300	92.43	10.55
Mannitol 60	92.43	10.55
크로스포비돈	70.00	7.99
Avicel PH102*	70.00	7.99
아스파탐	14.00	1.60
실리콘 디옥사이드 244 FP	3.50	0.40
딸기 향료	3.50	0.40
마그네슘 스테아레이트	8.40	0.96
총	**876.0**	**100.00**

[0159] *미결정 셀룰로오스 (FMC Corp)

[0160] 옥시코돈 혼합물(blend)은 다음과 같이 제조된다. 크로스포비돈, 아비셀 PH102, 아스파탐, 실리콘 디옥사이드, 아스코르빌 팔미테이트, 향료 및 착색제가 10 rpm으로 20분 동안 큐빅 혼합기에서 혼합된다. 옥시코돈 코팅 과립들, 만니톨 60 및 만니톨 300은 이 혼합물에 첨가되고, 동일한 큐빅 혼합기에서 10 rpm으로 5분 동안 혼합된다. 마그네슘 스테아레이트가 첨가되고, 마지막 혼합이 10 rpm으로 2분 동안 수행된다.

[0161] 착색제는 다른 층과 오피오이드 층을 구별하지 않기 위하여 만니톨로 대체될 수 있다.

[0162] 아세트아미노펜 혼합물(blend)은 다음과 같이 제조된다. 크로스포비돈, 아비셀 PH102, 아스파탐, 실리콘 디옥사이드 및 향료가 10 rpm으로 20분 동안 큐빅 혼합기에서 혼합된다. 아세트아미노펜 결정들, 만니톨 60 및 만니톨 300은 이 혼합물에 첨가되고, 동일한 큐빅 혼합기에서 10 rpm으로 5분 동안 혼합된다. 마그네슘 스테아레이트가 첨가되고, 마지막 혼합이 10 rpm으로 2분 동안 수행된다.

[0163] 압축 단계:

[0164] 타정기: FETTE 3090 double layer

[0165] 정제 크기 및 모양: 15 mm, 평평(flat)

[0166] 아세트아미노펜 혼합물이 압축 매트릭스에 충진되는 첫 번째이다. 전압축(precompression) 되고(전압축력: 0.5 kN), 압축 볼륨이 약 700.0 mg의 아세트아미노펜 혼합물 층을 형성하기 위하여 결정된다. 옥시코돈 유색 혼합물이 그 후 5 mg 강도에 해당하는 176.0 mg의 옥시코돈 혼합물 질량을 얻을 정도로 압축 매트릭스 내에 공급된다. 압축력이 50 내지 60 N의 경도를 지닌 정제를 얻기 위해 가해진다. 동일한 옥시코돈 혼합물을 사용하고 단지 옥시코돈을 포함하는 층의 중량만을 달리하여 (표 7), 본 발명에 따른 맛-차폐된 이중층 경구 붕해 정제를 얻는 것이 가능하다.

표 7

[0167] 325 mg의 아세트아미노펜 및 2.5 내지 10 mg의 옥시코돈 염산염을 포함하는 이중층 경구 붕해 정제의 조성

옥시코돈 투여량(mg)	2.5	5	7.5	10
옥시코돈 층(mg)	88.0	176.0	264.0	352.1
아세트아미노펜 층(mg)	700.0	700.0	700.0	700.0
총 중량	**788.0**	**876.0**	**964.0**	**1052**