



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년03월12일

(11) 등록번호 10-1957657

(24) 등록일자 2019년03월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 31/22 (2006.01) **A61K 47/20** (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) **A61K 9/50** (2006.01)
G01D 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 31/22 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
(21) 출원번호 **10-2018-7019307(분할)**
(22) 출원일자(국제) **2011년07월05일**
심사청구일자 **2018년07월05일**
(85) 번역문제출일자 **2018년07월05일**
(65) 공개번호 **10-2018-0080374**
(43) 공개일자 **2018년07월11일**
(62) 원출원 특허 **10-2013-7003073**
원출원일자(국제) **2011년07월05일**
심사청구일자 **2015년08월18일**
(86) 국제출원번호 **PCT/FR2011/051600**
(87) 국제공개번호 **WO 2012/010765**
국제공개일자 **2012년01월26일**
(30) 우선권주장
10 55490 2010년07월06일 프랑스(FR)
(56) 선행기술조사문헌
JP2009256265 A*
WO2008033351 A2*
WO2001058424 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에씨팜
프랑스, 에프-92213 에스티 클라우드 세텍스, 194
뫼루스 드 라 콜리네 베티멘트 디
(72) 발명자
헤리, 캐서린
프랑스, 에프-27670 세인트-오웬 두 툴레울, 르에
데스 에까메우스, 5에이
콘타민, 파울린
프랑스, 에프-76220 라 페우일리에, 르에 두 센트
레, 10
두파우, 엠마뉴엘
프랑스, 에프-76100 로우엔, 아파트 152 5이 이테
이지, 라 플레이아데, 16 르에 페이베
(74) 대리인
특허법인필앤은지

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 양경식

(54) 발명의 명칭 **음료 내의 약물을 검출하기 위한 방법 및 성분**

(57) 요약

본 발명은 화학물질 서브미션(submission)을 방지하기 위한 방법과 관련되며, 용액, 음료에 유효 성분 및 적어도 0.05mg, 바람직하게 0.5 내지 5mg, 보다 더 바람직하게 0.3 내지 2mg의 인디고카민 또는 E 132, 에리트로신 또는 E 127, 브릴리언트 블루 FCF, 알파주린 FG, 패스트 그린 FCF, 큐인자린 그린 SS, 오렌지 II, 타르트라진 및 섀넬 옐로우 FCF에서 선택되는 수-용해성 착색제 적어도 하나 이상을 포함하는 약학제형을 넣는 것, 약학제형의 검출을 포함하며, 상기 검출은 음료의 색의 즉시 변화를 특징으로 한다; 또한 본 발명은 화학물질 서브미션을 방지하기 위한 상기 색소의 사용과 관련 있으며, 또한 상기 색소를 포함하는 비-필름-코팅된 고체 약학제형과 관련된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 9/0056 (2013.01)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61K 9/2009 (2013.01)

A61K 9/2013 (2013.01)

A61K 9/2077 (2013.01)

A61K 9/2081 (2013.01)

A61K 9/5047 (2013.01)

G01D 7/005 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 음료 속에 불법적으로 도입된 약학제형(pharmaceutical form)의 즉시 검출 방법:

- 상기 약학제형의 음료에의 용해,

여기서 상기 제형은 고체이며 다음으로 이루어짐:

* 대상체의 의식 상태를 변화시키는 유효 성분(active principle),

* 적어도 0.05 mg의 인디고카민(indigocarmine), 에리트로신(erythrosine), 브릴리언트 블루 FCF(brilliant blue FCF), 알파주린 FG(alphazurine FG), 패스트 그린 FCF(fast green FCF), 쿼인자린 그린 SS(quinizarin green SS), 오렌지 II(orange II), 타르트라진(tartrazine) 및 선셋 옐로우 FCF(sunset yellow FCF)에서 선택되는 수-용해성(water-soluble) 착색제(coloring agent),

* 부유 입자(floating particle)로서 입안에서 감지될 수 있는 입자(particle perceptible in the mouth)이고, 불용성이거나 또는 지질성 물질에 의하여 코팅 또는 불용성 고분자에 의하여 코팅되어 불용성으로 된 미세과립(microgranule)이며, 직경이 적어도 500 μm 인 입자,

* 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제,

여기서 상기 제형은 씹을 수 있는(chewable) 정제 또는 구강붕해(orodispersible) 정제의 형태로서 존재하는 비-필름-코팅된 고체 약학제형이고;

및

- 상기 음료의 관능적(organoleptic) 특성의 즉각적인 변화를 통하여 상기 음료 중의 약학제형을 검출,

여기서 상기 관능적 특성의 변화는 1분 미만 이내에 발생함.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유효 성분이 항불안제(anxiolytics), 최면제(hypnotics), 진정제(sedatives) 및 진통제(analgesics)를 포함하는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학제형이 적어도 25 mg의 입안에서 감지될 수 있는 입자를 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 음료의 관능적 특성의 변화는 30초 미만 이내에 발생하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 음료의 관능적 특성의 변화는 15초 미만 이내에 발생하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

대상체의 의식 상태를 변화시키는 유효 성분의 음료 속 즉시 검출을 위한 비-필름-코팅된(non-film-coated) 고체의 약학제형으로서,

* 대상체의 의식 상태를 변화시키는 유효 성분(active principle),

* 적어도 0.05 mg의 인디고카민(indigocarmine), 에리트로신(erythrosine), 브릴리언트 블루 FCF(brilliant blue FCF), 알파주린 FG(alphazurine FG), 패스트 그린 FCF(fast green FCF), 쿼인자린 그린 SS(quinizarin green SS), 오렌지 II(orange II), 타르트라진(tartrazine) 및 선셋 옐로우 FCF(sunset yellow FCF)에서 선택

되는 수-용해성(water-soluble) 착색제(coloring agent),

* 부유 입자(floating particle)로서 입안에서 감지될 수 있는 입자(particle perceptible in the mouth)이고, 불용성이거나 또는 지질성 물질에 의하여 코팅 또는 불용성 고분자에 의하여 코팅되어 불용성으로 된 미세과립(microgranule)이며, 직경이 적어도 500 μm 인 입자, 및

* 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제로 이루어지고,

상기 약학제형은 씹을 수 있는(chewable) 정제 또는 구강붕해(orodispersible) 정제의 형태로 제시되고,

상기 약학제형은 음료 중으로 상기 약학제형을 도입한 때로부터 1분 미만 이내에 음료 속에 불법적으로 도입된 유효 성분의 검출을 가능하게 하는 것을 특징으로 하는 약학제형.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 약학제형은 적어도 하나의 코팅된 유효 성분을 포함하는 구강붕해(orodispersible) 정제이고, 상기 부형제는 하기를 포함하는 부형제의 혼합물인 것을 특징으로 하는 약학제형:

- 붕해제(disintegrating agent),
- 결합성이 있는 용해성 희석제(diluent),
- 윤활제(lubricant),
- 가능하면, 투과화(permeabilizing) 성분, 감미료(sweetener) 및 향료(flavor).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 대상은 화학물질을 몰래 투여하는 것을 방지하기 위한 방법이다.

배경 기술

[0002] 몇년 동안, 범죄자들은 누군가에게 그들이 모르는 사이에 약을 투여하기 위하여 특정 물질의 최면적(hypnotic) 성질을 이용하고 있다. 범죄자들은 그들의 행동을 변화시키거나 또는 정말로 완전히 기억이 안나게(amnesic) 하도록 몰래 피해자의 음료에 약학제형을 도입하는 것을 주저하지 않았다. 피해자가 의식을 온전히 빼앗기면, 범인은 그들을 절도, 강간 또는 돈을 강탈하는 것으로 이용할 수 있다. 게다가, 처방된 복용과 관련된 것이 아닌 이러한 약학제형의 섭취는 특히 다량의 알콜과 함께 흡수된다면 심각함 결과를 이룰 수 있다. 약학제형은 또한 피해자가 이전에 섭취한 다른 약제와 함께 해로운 상호작용을 나타낼 수 있다.

[0004] 최신 기술에 따르면, 최면제(hypnotic), 로히피놀(Rohypnol)은 용출이 용이하며 그것을 감지할 수 없는 성질로 인하여 불법적인 목적으로 널리 사용된다고 알려져 있다. 이러한 약물의 제형은 바깥쪽은 초록색이고 안쪽은 파란색으로 필름이 코팅된 제형으로서, 이에 따라 파란색을 방출하며 느리게 용출되도록 변형되었다. 그러나, 상기 파란색으로 착색되는 것은 단지 액체에 담겨지고 15분 이후에 보여진다; 그러므로 피해자는 만일 그들이 그들의 음료를 즉시 마신다면 최면제가 몰래 도입된 것을 알아차릴 수 있는 상황에 있지 아니하다.

[0006] 또한, 최신 기술에 알려진 바로는 음료에 은밀히 도입된 약을 검출하기 위한 키트와 관련한 WO 2005/059541 문서가 있다. 그러나 이러한 시스템은 단지 이러한 키트를 구비한 사람만 보호하게 된다.

[0008] 그러므로 검출 기구 또는 키트에 의존하지 아니하고, 몰래 화학물질이 투여된 경우에 약물의 불법적인 악용을 즉시 감지하는 것을 가능하게 하는 방법을 찾는 것은 필수적이며 시급하다.

[0010] 그러므로, 본 발명의 본질적인 목적은 음료에 불법적으로 도입된 상기 약학제형의 즉시 검출을 가능하게 하는 적어도 하나 이상의 화합물 포함하는 약학제형을 이용하는 방법과 같은 것이다. 본 발명은 이러한 약학제형과 관련 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 국제공개번호 WO 2005/059541

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명의 목적은 화학물질을 몰래 투여하는 것을 방지하기 위한 새로운 방법을 제공하는 것이다. 이러한 목적은 하기와 같은 것을 포함하는 화학물질을 몰래 투여하는 것을 방지하는 방법의 수단으로써 얻어지게 된다.
- [0013] - 유효 성분(active principle) 및 적어도 0.05mg, 바람직하게 0.2 내지 5mg 보다 더 바람직하게 0.3 내지 2mg의 인디고카민(indigocarmine), 에리트로신(erythrosine), 브릴리언트 블루 FCF(brilliant blue FCF), 알파주린 FG(alphazurine FG), 패스트 그린 FCF(fast green FCF), 큐인자린 그린 SS(quinizarin green SS), 오렌지 II(orange II), 타르트라진(tartrazine) 및 선셋 옐로우 FCF(sunset yellow FCF)를 포함하는 군에서 선택된 적어도 하나 이상의 경구적으로 허용 가능한 수-용해성(water-soluble) 착색제(coloring agent),을 포함하는 고체의 약학제형(pharmaceutical form)의 음료에서의 용해, 및
- [0014] - 상기 음료의 색의 즉시 변화를 통한 상기 약학제형의 검출
- [0016] 본 발명은 화학물질을 몰래 투여하는 것을 방지하기 위하여 적어도 0.05mg, 바람직하게 0.2 내지 5mg, 보다 더 바람직하게 0.3 내지 2mg의 인디고카민, 에리트로신, 브릴리언트 블루 FCF, 알파주린 FG, 패스트 그린 FCF, 큐인자린 그린 SS, 오렌지 II, 타르트라진 및 선셋 옐로우 FCF에서 선택된 적어도 하나 이상의 수-용해성 착색제 고체 약학제형의 활용과 관련되어 있다.
- [0018] 본 발명은 또한 유효 성분 및 적어도 0.05mg, 바람직하게 0.2 내지 5mg, 보다 더 바람직하게 0.3 내지 2mg의 인디고카민, 에리트로신, 브릴리언트 블루 FCF, 알파주린 FG, 패스트 그린 FCF, 큐인자린 그린 SS, 오렌지 II, 타르트라진 및 선셋 옐로우 FCF에서 선택된 적어도 하나 이상의 수-용해성 착색제 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 화학물질을 몰래 투여하는 것을 방지하기 위한 비-필름-코팅된(non-film-coated) 고체 약학제형과 관련되어 있다.
- [0020] 본 발명에서, "비-필름-코팅된 고체 약학제형"은 그것이 용해되는 매개 또는 점액질 막(mucous membrane)과 접촉되는 대부분의 외부 표면의 코팅을 포함하지 않는 어떠한 고체 형태를 의미하는 것으로 이해된다. 그러므로, 정제의 경우, 후자는 외부 코팅을 포함하지 않을 것이다. 그렇다고 하더라도, 활성 물질은 상기 정제 내에서 안에 또는 코팅된 과립(granule)의 형태 안에서 존재할 수 있다.
- [0022] "화학물질의 몰래 투여"는 범죄자 또는 악의적인 목적으로 피해자가 인식하지 못하게 정신에 작용하는(psychoactive) 물질을 도입하는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

과제의 해결 수단

- [0023] **발명의 상세한 설명**
- [0024] 본 발명을 구성하는 다양한 요소들의 상세한 설명은 본 발명의 모든 대상: 방법, 활용 및 조성물에 동일하게 적용된다.
- [0026] 본 발명에 따르는 고체의 약학제형은 유효 성분 및 음료에 불법적으로 도입되는 상기 약학제형의 즉시 검출을 가능하게 하는 수-용해성 착색제를 적어도 하나 이상을 포함한다.
- [0028] 약학제형에 통합된 상기 착색제는 상기 약학제형이 도입되는 음료의 색을 바꾸는 것을 가능하게 한다. 상기 성분은 커피나 코카콜라와 같은 매우 어두운 색의 음료를 제외하고는 투명하거나 혹은 불투명한 모든 유형의 음료의 색을 바꾸게 하게 하므로 약학적으로 유용하다.
- [0030] 수-용해성 착색제(The Water-Soluble Coloring Agents)
- [0031] 본 발명의 첫번째 측면에 따르면, 본 발명에서 활용될 수 있는 상기 수-용해성 착색제는 적어도 부분적으로 물을 포함하고 약학적으로 허용 가능한 어떠한 액체에 용해성인 색소(colorant)이다. 이러한 착색제는 하기 군에서 선택될 수 있다: 인디고카민 또는 E1 32, 에리트로신 또는 E 127, 브릴리언트 블루 FCF, 알파주린 FG, 패스트 그린 FCF, 큐인자린 그린 SS, 오렌지 II, 타르트라진 및 선셋 옐로우 FCF

- [0033] 상기 착색제는 상기 음료에 약학제형을 도입 이후 처음 순간부터 보일 수 있으며 육안으로 감지하기에 충분한 착색 강도가 가능하도록 충분한 양으로 존재한다. 그러므로, 상기 착색제는 약학제형에서 적어도 0.05mg, 바람직하게는 0.2 내지 5mg 및 보다 더 바람직하게 0.3 내지 2mg의 부분으로 존재한다.
- [0035] 상기 착색제가 인디고카민일때, 파란색이 약학제형으로 부터 즉시 방출되며, 예를 들어 음료가 물과 레몬에이드와 같이 무색이면 파란색으로, 음료가 오렌지주스와 같이 노란색이면 초록색으로 색이 바뀌게 된다.
- [0037] 에리트로신, 또 다른 착색제는 음료를 붉은색으로 바뀌게 한다.
- [0039] 본 발명에서, "즉시(immediate)"는 음료에 약학제형이 도입으로부터 일 분 미만, 바람직하게는 30초 미만, 보다 더 바람직하게 15초 미만에 일어나는 음료의 관능적(organoleptic)특성의 변화를 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 본 발명의 문맥에서, 색이 나타나는 것 또는 변화는 30초 미만, 바람직하게 15초 미만에서 발생된다.
- [0041] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, "즉시"는 또한 음료에 약학제형이 도입되고 젓는 것(stirring)으로부터 1분 미만, 바람직하게는 30초 미만, 보다 더 바람직하게는 15초 미만에 일어나는 음료의 관능적 특성의 변화로 정의될 수 있다.
- [0043] "젓는 것(stirring)"은 예를 들면 그릇(vessel)의 움직임 또는 빨대 또는 스푼의 수단으로써 액체가 움직이도록 설정된 것을 의미한다고 이해된다.
- [0045] 본 발명의 다른 특정 구체화예이면서, 약이 섞인 음료에 색을 바뀌게 할 수 있는 상기 기재된 착색제 외에 따르면, 상기 음료 내의 유효 물질의 검출은 또한 하기 군에서 선택되는 하나 이상의 화합물의 고체 약학제형의 존재를 통하여 영향을 받을 수 있다:
- [0046] - 불투명화제(opacifying agent), 및/또는
- [0047] - 형광제(fluorescent agent), 및/또는
- [0048] - 부유 입자(floating particles), 및/또는
- [0049] - 입안에서 감지될 수 있는 입자, 및/또는
- [0050] - 기포성(effervescent) 미세과립(microgranule)
- [0052] 본 발명의 문맥에서, 상기 화합물은 약학제형 개별적으로 또는 조합으로 통합될 수 있다. 예를 들면, 부유 입자와 함께 착색제를 함유하는 약학제형이 생성될 수 있거나 또는 실제로 착색제 및 상기 기재된 화합물의 혼합물을 포함하는 고체의 약학제형이 제안될 수도 있다.
- [0054] 상기 고체의 약학제형은 유리하게 부유 입자 및/또는 입안에서 감지될 수 있는 입자 및/또는 기포성 미세과립과 함께 적어도 하나 이상의 착색제를 포함한다.
- [0056] 불투명화제(opacifying agent)
- [0057] 불투명화제는 음료를 탁하게(cloudy) 만들 수 있는 무기 화합물이다. 이것들은 마그네슘 실리케이트, 알루미늄 실리케이트 (특히 고령토(kaolin)), 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 칼슘 실리케이트와 같은 실리케이트, 티타늄 다이옥사이드 및 이들의 혼합물일 수 있다. 이러한 화합물은 일반적으로 적어도 15mg, 바람직하게 15 내지 100mg, 보다 바람직하게 20mg 내지 60mg 및 보다 더 바람직하게 25 내지 40mg의 양이 존재한다. 15mg미만에는, 불투명함이 육안으로 검출하기에 더욱 어려움을 보여준다.
- [0059] 상기 불투명화제는 약학제형이 도입된 음료를 탁하게 만드는 것을 가능하게 할 것이다. 그러므로, 음료는 색이 변할 뿐만 아니라, 음료를 마시게 의도된 사람에게 주의를 더 끌 수 있게 탁해지게 되고 그러므로 바람직하지 아니한 유효 물질의 검출을 촉진할 것이다.
- [0061] 이러한 성분들은 특히 물, 화이트 와인, 사과 주스와 같은 투명하고 맑은 음료 및 보드카, 화이트 럼 등과 같은 스프라이트을 불투명하게 만드는데 유용하다.
- [0063] 음료의 불투명한 외관은 색의 변화를 수반하며, 상기 음료에 약학제형을 도입한 후 바람직하게 젓고 난 후 처음 순간부터 나타나게 된다.
- [0065] 형광제(Fluorescent Agent)
- [0066] 상기 고체 약학제형은 또한 적어도 0.1mg의 양 바람직하게 적어도 1mg의 양, 더 바람직하게 0.2 내지 5mg, 및

보다 더 바람직하게 0.3 내지 2mg의 형광제를 함유할 수 있다. 이런 성분은 플루오레세인(fluorescein) 및 이들의 유도체, 또는 인도시아닌 그린(indocyanine green)일 수 있다.

[0068] 이러한 성분은 자외선의 존재 및 어둠 속에서 모든 유형의 음료에서 보인다. 그것은 약이 섞인(doped) 음료에서 방출되는 형광 빛을 방출하면서 그것이 함유된 약학제형을 밝혀내는 것을 가능하게 한다. 이 성분은 특히 이물질을 음료에 몰래 도입하기 쉬운 어두운 공간에 있을 때 피해자에게 주의를 주는 것에 유용하다.

[0070] 유리하게, 형광성이 되는 것을 가지며, 약이 섞인 음료는 착색제를 함께 약학제형을 함유하는 약이 섞인 음료보다 더 빛을 발하는 것으로 보이나, 형광제는 없고, 그러므로 피해자가 즉시 경계할 수 있도록 한다.

[0072] 부유 입자(Floating Particle) 및 입안에서 감지될 수 있는 입자(Particle Perceptible in the Mouth)

[0074] 상기 약학제형은 부유 입자 및/또는 입안에서 감지될 수 있는 입자를 함유할 수 있다. 이러한 입자는 불용성이거나 또는 지질성 물질로 코팅 또는 불용성 고분자로 코팅되어 물 또는 알코올성 용액에 불용성으로 되는 블랭크 지지체(blank support) 포함하는 미세과립이다.

[0076] 미세과립(Microgranule)

[0077] 물에서 혹은 알코올성 용액에서 불용성으로 만드는 미세과립은 적어도 하나 이상의 물 또는 알코올성 용액에 불용성 물질의 층(layer)으로 코팅되고 또한 상기 지지의 중앙 쪽으로 상기 매개(media)의 관통을 확실히 막거나 제한하는 기능으로 이루어진 블랭크 지지체로 이해된다.

[0079] 물 또는 알코올성 용액에 불용성의 블랭크 지지체는 유리하게 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 유도체(미세결정 셀룰로오즈(microcrystalline cellulose)), 인산염 유도체(인산 칼슘), 실리카 및 실리케이트 유도체(마그네슘 실리케이트, 알루미늄 실리케이트 및 이들의 혼합물) 및 카나우바 왁스(carnauba wax)에서 선택된 소수성(hydrophobic) 성질의 적어도 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0081] 본 발명의 문맥에서, 물 또는 알코올성 용액에 용해성 블랭크 지지체 또한 활용될 수 있다. 용해성 블랭크 지지체는 전분(starch), 사카로오스(saccharose), 만니톨 또는 락토오스와 같은 폴리올(polyol) 및 이들의 혼합물에서 선택된 적어도 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

[0083] 이러한 용해성 블랭크 지지체는 그것을 하기 중 하나의 코팅층으로 감싸며 물과 알코올에 불용성으로 만드는 것이 필수적이다.

[0084] - 적어도 하나 이상의 소수성 고분자 및 가능하다면 비활성 필러 및/또는 가소제 및/또는 계면활성제를 포함하는 고분자성 성질

[0085] - 또는 지질성 물질을 적어도 하나 이상을 포함하는 지질성 성질.

[0087] 본 발명의 문맥에서, 만일 불용성 블랭크 지지체가 불리하게 입자의 밀도를 증가시키지 않는다면, 불용성 블랭크 지지체는 또한 상기에 기술된 코팅 층 적어도 하나 이상으로 감싸질 수 있다.

[0089] 코팅 비율은 코팅 전 미세과립의 전체 질량(건 중량으로)에 대한 코팅층을 구성하고 있는 건조량의 양 사이의 비율을 나타낸다. 코팅 비율은 0.1% 내지 50% m/m, 바람직하게 2% 내지 30% m/m, 및 보다 바람직하게 5% 내지 40m/m이다.

[0091] 상기 코팅 비율은 얻어진 입자가 그것들이 도입될 음료의 밀도보다 더 낮은 밀도, 바람직하게는 1 미만의 밀도를 가지고 있어서, 그래서 그것들이 도입될 음료의 표면에 남아있게 된다. 이러한 입자는 부유 입자라고 불린다.

[0093] 고분자성 코팅층(Polymeric Coating Layer):

[0094] 미세입자(microparticle)의 불용성 성질을 보장하기 위하여 사용되는 소수성 고분자는 하기 물질의 군에서 선택된다: 비-수-용해성 셀룰로오즈 유도체(non-water-soluble cellulose derivative), (메타)아크릴 (공)-중합체 유도체((meth)acrylic (co)-polymer derivative), 폴리비닐 아세테이트 유도체(polyvinyl acetate derivatives) 및 이들의 혼합물. 더 바람직하게, 소수성(hydrophobic) 고분자(들)은 하기 물질의 군에서 선택된다: 에틸셀룰로오즈(ethylcellulose), 셀룰로오즈 아세테이트 부티레이트(cellulose acetate butyrate), 셀룰로오즈 아세테이트(cellulose acetate), 상품명 Eudragit®로 판매되는 A 타입 및 B 타입 암모니오메타아크릴레이트 공중합체, 바람직하게 폴리(에틸 아크릴레이트(ethyl acrylate), 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate), 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트(trimethylammonioethyl methacrylate)) 족(family)의

Eudragit® RS 30D, Eudragit® NE 30D, Eudragit® RL 30D, Eudragit® RS PO 및 Eudragit® RL PO, 폴리비닐 아세테이트(polyvinyl acetate) 및 이들의 혼합물.

- [0096] 소수성 고분자의 양은 코팅층의 건중량의 50% 내지 100%, 바람직하게 70% 내지 100%이다.
- [0098] 비활성 필러는 소수성 코팅 고분자 건중량의 0 내지 50% m/m, 바람직하게 0 내지 20% m/m 및 보다 더 바람직하게 5 내지 20%의 부분으로 코팅층 내에 존재할 수 있다.
- [0100] 코팅에 균일하게 분배된 비활성 필러는 특히 탈크(talc), 무수 콜로이달 실리카(hydrous colloidal silica), 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 글리세롤 모노스테아레이트(glycerol monostearate) 및 이들의 혼합물에서 선택된다.
- [0102] 코팅이 수용성 경로에 의하여 영향을 받을 때, 가소제는 소수성 코팅 고분자의 건중량에, 0% 내지 50% m/m, 바람직하게 2% 내지 25% m/m의 부분으로 코팅 분산에 더해질 수 있다.
- [0104] 가소제는 특히 하기 물질의 군에서 선택된다: 글리세롤(glycerol) 이들의 에스테르(ester), 바람직하게 하기 소그룹: 중간-사슬 중성지방(medium-chain triglyceride), 아세틸레이티드 글리세라이드(acetylated glyceride), 글리세롤 모노스테아레이트(glycerol monostearate), 글리세릴 트리아세테이트(glycerol triacetate), 글리세릴 트리뷰티레이트(glycerol tributyrate), 프탈레이트(phthalate), 바람직하게 하기 소그룹: 다이부틸 프탈레이트(dibutyl phthalate), 다이에틸 프탈레이트(diethyl phthalate), 다이메틸 프탈레이트(dimethyl phthalate) 및 다이옥틸 프탈레이트(dioctyl phthalate), 시트레이트(citrate), 바람직하게 하기 소그룹: 아세틸 트리부틸 시트레이트(acetyl tributyl citrate), 아세틸 트리에틸 시트레이트(acetyl triethyl citrate), 트리부틸 시트레이트(tributyl citrate) 및 트리에틸 시트레이트(triethyl citrate), 세바케이트(sebacate), 바람직하게 하기 소그룹: 다이에틸 세바케이트(diethyl sebacate) 및 다이부틸 세바케이트(dibutyl sebacate), 아디페이트(adipate), 아질레이트(azelate), 벤조에이트(benzoate), 클로로부탄올(chlorobutanol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 식물성 오일(plant oils), 푸마레이트(fumarate), 바람직하게 다이에틸 푸마레이트(diethyl fumarate), 말레이트(malate), 바람직하게 다이에틸 말레이트(diethyl malate), 옥살레이트(oxalates), 바람직하게 다이에틸 옥살레이트(diethyl oxalate), 숙시네이트(succinate), 바람직하게 다이부틸 숙시네이트(dibutyl succinate), 부티레이트(butyrate), 세틸 알코올(cetyl alcohol)의 에스테르, 말로네이트(malonate), 바람직하게 다이에틸 말로네이트(diethyl malonate), 캐스터 오일(castor oil)(특히 후자가 더 바람직함), 및 이들의 혼합물.
- [0106] 보다 바람직하게, 상기 가소제는 하기 물질의 그룹에서 선택된다: 아세틸레이티드 모노-글리세라이드(acetylated mono-glycerides), 특히 바람직하게 Myvacet® 9-45, 트리에틸 시트레이트(triethyl citrate, TEC), 다이부틸 세바케이트(dibutyl sebacate), 트리아세틴(triacetin), 및 이들의 혼합물.
- [0108] 계면활성제는 선택적으로 가소제 건중량의 0 내지 30% m/m, 바람직하게 0 내지 20% m/m, 및, 보다 더 바람직하게, 5 내지 15%의 부분으로 코팅 내에 존재한다. 상기 계면활성제는 바람직하게 하기 물질의 군에서 선택된다: 지방산의 알칼리(alkali) 또는 알칼리토 금속(earth metal) 염, 소듐 도데실 설페이트(sodium dodecyl sulfate) 및 소듐 도쿠세이트(sodium docusate) 바람직하게, 폴리에톡실레이트 오일(polyethoxylated oils), 바람직하게, 폴리에톡실레이트 하이드로제네이티드 캐스터 오일(polyethoxylated hydrogenated castor oil), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer), 폴리-에톡실레이트 소르비탄 에스테르(poly-ethoxylated sorbitan ester), 폴리에톡실레이트드 캐스터 오일 유도체(polyethoxylated castor oil derivative), 스테아레이트(stearates), 바람직하게 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 또는 아연, 폴리소르베이트(polysorbate), 스테아릴-푸마레이트(stearyl-fumarate), 바람직하게 소듐, 글리세롤 베헤네이트(behenate), 벤즈알코니움 클로라이드(benzalkonium chloride), 아세틸트리메틸암모늄 브로마이드(acetyltrimethylammonium bromide), 세틸 알코올(cetyl alcohol) 및 이들의 혼합물.
- [0110] 지질성 코팅 층(Lipid Coating Layer):
- [0111] 미세 과립은 또한 지질성 물질의 코팅으로 코팅될 수 있다.
- [0113] 본 발명에 따르는 지질성 물질은 하기 물질의 군에서 선택된다: 글리세릴 팔미토스테아레이트(glycerol palmitostearate), 왁스(wax), 폴리옥실-글리세라이드(polyoxyl-glyceride) 및 글리세릴 베헤네이트(glycerol behenate).
- [0115] 지질성 물질의 양은 코팅층 건중량의 50 내지 100%, 바람직하게 80 내지 100%이다.

- [0117] 지질성 물질은 입자의 양은 그것들이 도입되는 음료의 밀도보다 더 작은, 바람직하게 밀도가 1보다 작은 결과의 밀도에서 선택되며, 그래서 그것들은 도입되는 음료의 표면에 남아있다.
- [0119] 부유 입자는 입안에서 감지하지 못하고 또한 환자에게 어느 정도의 편안함을 보장하기 위하여 전체 지름(블랭크 지지체, 선택적으로 필요하다면 코팅된)이 50 내지 500 μ m, 바람직하게 200 내지 500 μ m으로 나타난다. 한편, 입안에서 감지될 수 있는 입자는 입술에 의하여 무엇보다도 미뢰에 의하여 감지되기 위하여, 전체 지름은 500 μ m보다 크고, 바람직하게 1mm보다 더 크게 나타난다. 부유 입자 및 입안에서 감지되는 입자의 지름은 레이저 그라놀로미트리(laser granulometry) 건조 방법으로 측정된다(Malvern laser granulometer: Mastersizer 2000).
- [0121] 전적으로 유리하게는, 상기 입안에서 감지될 수 있는 입자는 부유 입자이다.
- [0123] 상기 약학제형에서 함유되는 부유 입자 및/또는 입안에서 감지될 수 있는 입자의 양은 적어도 25mg, 바람직하게 40mg이다.
- [0125] 바람직하게, 부유하는 및/또는 입안에서 감지될 수 있는 입자는 하기 착색제 중 적어도 하나 이상의 수단에 의하여 착색될 수 있다: 인디고카민(indigocarmine), 에리트로신(erythrosine), 브릴리언트 블루 FCF(brilliant blue FCF), 알파주린 FG(alphazurine FG), 패스트 그린 FCF(fast green FCF), 쿼인자린 그린 SS(quinizarin green SS), 오렌지 II(orange II), 타르트라진(tartrazine), 선셋 옐로우 FCF(sunset yellow FCF) 및/또는 플루오레세인(fluorescein) 및 이들의 유도체 및 인도시아닌 그린을 포함하는 군에서 선택되는 형광제 수단에 의하여 형광성이 주어질 수 있다.
- [0127] 유리하게, 유효 성분은 또한 유효 성분 및 부유하는 및/또는 입안에서 감지될 수 있는 입자들 사이에서 가능하게 분류할 수 있는 것을 막기 위하여 상기 기재된 적어도 하나 이상의 색소에 의하여 착색될 수 있다.
- [0129] 또한 유리하게, 부유하는 및/또는 입안에서 감지될 수 있는 입자는 모든 유형의 음료에 적절하다.
- [0131] 음료에 약학제형의 도입으로부터, 부유 입자는 즉시 음료의 표면에 떠오르고 육안에서 보이게 된다. 이러한 입자는 적어도 5분 및 바람직하게는 적어도 4시간, 더 바람직하게는 적어도 12시간 동안 액체의 표면에 남아있다.
- [0133] 입안에서 감지되는 입자는 또한 부유 입자일 수 있다. 이러한 것들은 약이 섞여진 음료의 첫 모금을 먹은 피해자에게 즉시 감지되게 된다.
- [0135] 기포성 미세과립(Effervescent Microgranules)
- [0136] 고체 약학제형은 또한 기포성 미세과립을 함유할 수 있다.. 기포성 미세과립은 소다 또는 맥주 유형의 산성 음료의 존재에 있을 때 기포가 생기게 하는 일반적인 부형제를 함유한다.
- [0138] 첫번째 측면에 따르면, 미세과립은 중탄산 나트륨(sodium bicarbonate), 탄산 칼슘(calcium carbonate), 또는 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택되는 알칼리성 성분의 입자로 코팅된 블랭크 지지체(용해성, 불용해성 또는 불용해성이 주어진)을 포함할 수 있다.
- [0140] 알칼리성 성분의 양은 적어도 5mg 보다 많거나, 바람직하게 10mg 보다 많거나, 보다 더 바람직하게 20mg 보다 많다.
- [0142] 기포성 미세과립을 함유하는 약학제형이 산성 음료에 도입될 때, 산성 상태와 접하고 있는 알칼리성 성분의 입자는 육안에 보이는 기포를 만든다.
- [0144] 본 발명의 특정한 구체화예에 따르면, 기포성 미세과립은 코팅될 수 있다. 상기 코팅은 적어도 30분 내지 1시간의 기간 동안에 기포성 성분의 입자가 방출되는 것을 가능하도록 충분히 투과성이다. 코팅은 셀룰로오스 유도체, 비닐 유도체 또는 아크릴 유도체의 족의 불용성 고분자를 적어도 하나 이상 함유한다. 그것은 가소제 및/또는 계면활성제를 함유한다. 그것은 예를 들어 셀룰로오스의 용해성 유도체, 포비돈(povidone) 또는 붕해제(disintegrating agent)와 같은 용해성 세공 형성제(porogenic agent)의 첨가로 인하여 투과성이 된다.
- [0146] 약학제형에 함유된 기포성 미세과립의 양은 적어도 25mg, 바람직하게 40mg이다.
- [0148] 바람직하게, 기포성 미세과립은 인디고카민, 에리트로신, 브릴리언트 블루 FCF, 알파주린 FG, 패스트 그린 FCF, 쿼인자린 그린 SS, 오렌지 II, 타르트라진, 선셋 옐로우 FCF으로 착색되고 및/또는 플루오레세인 및 이들의 유도체 및 인도시아닌 그린을 포함하는 군에서 선택되는 형광제 수단을 이용하여 형광성이 주어질 수 있다.

- [0150] 그러므로, 기포는 상기 미세과립을 함유하는 약학제형의 도입 이후에 음료의 표면에 나타나게 된다.
- [0152] 유효 성분(Active Principle)
- [0153] 본 발명은 환자의 의식의 상태를 변화시키는 어떠한 유효 성분에 적절하다. 보다 바람직하게, 유효 성분은 항불안제(anxiolytic), 예를 들어 벤조디아제핀(benzodiazepines), 최면제(hypnotics), 진정제(sedatives), 및 진통제(analgesics), 예를 들어 오피오이드 타입(opioid type)을 포함하는 군에서 선택된다.
- [0155] 항불안제는 항정신약(psychotropic drug) 종류이고, 바람직하게 알프라졸람(Alprazolam), 브로마제팜(Bromazepam), 클로르디아제폭사이드(Chlordiazepoxide), 클로바잠(Clobazam), 클로나제팜(Clonazepam), 클로티아제팜(Clotiazepam), 클로라제페이트(Clorazepate), 디아제팜(Diazepam), 에스타졸람(Estazolam), 플루니트라제팜(Flunitrazepam), 로라제팜(Lorazepam), 로르메타제팜(Lormetazepam), 미다졸람(Midazolam), 니트라제팜(Nitrazepam), 노르다제팜(Nordazepam), 옥사제팜(Oxazepam), 프라제팜(Prazepam), 티마제팜(Temazepam), 테트라제팜(Tetrazepam), 트리아졸람(Triazolam), 클로자핀(clozapine), 올란자핀(olanzapine), 피레제핀(pirenzepine), 졸피뎀(zolpidem), 레조피클론(lezopiclone), 잘레플론(zaleplon), 메프로바메이트(meprobamate) 및 에티폭신(etifoxine)에서 선택된다.
- [0157] 오피오이드는 바람직하게 알펜타닐(Alfentanil), 아닐레리딘(Anileridine), 부토르파놀(Butorphanol), 카펜타닐(carfentanil), 코데인(Codeine), 다이어몰핀(Diamorphine, 헤로인(heroin)), 텍스트로프로폭시펜(Dextropropoxyphene), 엔세팔린(the Enkephalins), 엔도르핀(the Endorphins), 펜타닐(Fentanyl), 하이드로코돈(Hydrocodone), 하이드로몰론(Hydromorphone), 메타돈(Methadone), 모르핀(Morphine), 날부핀(Nalbuphine), 옥시코돈(Oxycodone), 옥시몰론(Oxymorphone), 펜타조신(Pentazocine), 페치딘(Pethidine, 메페리딘(meperidine)), 프로폭시펜(Propoxyphene), 레미펜타닐(Remifentanil), 수펜타닐(Sufentanil), 트라마돌(Tramadol) 및 부프레노르핀(Buprenorphine)에서 선택된다.
- [0159] 본 발명의 특정 측면에 따르면, 약학제형 내의 존재하는 유효 성분은 고체 형태이다.
- [0161] 특정 구체화예에 따르면, 유효 성분은 또한 적어도 하나 이상의 착색제 수단에 의하여 착색되게 된다. 착색제는 상기 기재된 것들 중 하나 및/또는 상기 기재된 형광제의 첨가에 의하여 형광성이 주어질 수 있다.
- [0163] 또 다른 구체화예에 따르면, 유효 성분은 부유하는 및/또는 입안에서 감지될 수 있는 입자로 코팅될 수 있다.
- [0165] 음료
- [0166] 본 출원에서, 음료라는 용어는 찬 음료 및 따뜻한 음료가 될 수 있으며, 예를 들면, 물; 스파클링 워터; 와인(레드, 화이트 또는 로제); 맥주(브라운 또는 라이트); 리큐어(liqueur); 보드카, 럼, 브랜디, 데킬라, 위스키와 같은 스프라이트; 칵테일; 오렌지 주스 또는 포도 주스와 같은 과일 주스; 코카콜라 또는 레몬에이드와 같은 소다; 커피 또는 차로 사용될 수 있다. 상기 음료는 표시되는 대로 주어질 수 있으나, 제한되지 아니한다.
- [0168] 본 발명에서 약학제형이 도입될 수 있는 음료를 함유하는 그릇(vessel)은 3 cl 및 1L 사이의 용량을 가질 수 있다.
- [0170] 제조 방법
- [0171] 유효 성분, 그것의 성질에 따라, 미세결정, 미세과립의 형태이거나 또는 현탁액으로 되고 그리고 블랭크 지지체에 의하여 코팅될 수 있다.
- [0172] 블랭크 지지체에 의하여 코팅될 때, 유효 성분은 수용매 또는 유기 용매에서 용액 또는 현탁액의 형태이다. 바인더, 희석제 및/또는 대전방지제(antistatic agent) 또한 첨가될 수 있다.
- [0174] 블랭크 지지체는 화학적으로 또한 약학적으로 비활성 부형제, 입자성 물질(particulate), 결정체(crystalline) 또는 무정형(amorphous) 형태로 존재할 수 있다. 실시예의 방법에 따르면, 락토오즈 또는 사카로오즈, 하이드롤라이즈드 전분(hydrolyzed starch, 말토덱스트린(maltodextrin)) 또는 셀룰로오즈와 같은 슈가(sugar)의 유도체가 제시된다. 사카로오즈 및 전분 또는 셀룰로오즈를 기초로 하는 혼합물은 또한 구형 블랭크 지지체의 제조하기 위하여 사용된다.
- [0176] 유효 성분은 또한 예를 들면 압출-구형화공정(extrusion-spheronization), 포폴레이티드 터보믹서(perforated turbomixer)에서 유효 성분의 코팅, 유동층(fluidized bed)에서 그리고 기타 다른것들과 같이 그 자체로 알려진 제조방법에 의하여 미세과립의 형태로 만들어질 수 있다.

- [0178] 건조 또는 습식 과립화(granulation)에 의한 미세과립의 생성을 위한 다양한 제조방법은 "Remington's pharmaceutical Sciences, 16th Ed., 1980, Mack Publ. Co. of Easton, PA, USA"에 있으며, 본 발명에서 사용될 수 있다.
- [0180] 유효 성분은 바람직한 방출(즉시, 조절된 또는 지연된) 유형 또는 맛-차폐(taste-masking) 성질을 기초로 하여 선택된 고분자에 의하여 코팅될 수 있다.
- [0182] 유효 성분은 다음으로 적어도 하나 이상의 색소, 가능하다면 화합 물질을 몰래 투여하는 것을 방지하는 것이 가능하게 만드는 또 다른 화합물과 함께, 그리고 약학적으로 허용 가능한 부형제 적어도 하나 이상과 함께 혼합된다.
- [0184] 본 발명은 어떠한 약학제형에도 적절하다. 유리한 구체화예에 따르면, 본 발명은 유효 성분 및 적어도 0.05mg, 바람직하게 0.2 내지 5mg, 보다 더 바람직하게 0.3 내지 2mg의 상기 고체 비-필름-코팅된 약학제형이 도입되는 음료의 색을 즉시 변형을 가능하게 하는 인디고카민, 에리트로신, 브릴리언트 블루 FCF, 알파주린 FG, 패스트 그린 FCF, 큐인자인 그린 SS, 오렌지 II, 타르트라진 및 섀넬 옐로우 FCF에서 선택된 수-용해성 착색제 적어도 하나 이상을 포함하는 화합물질을 몰래 투여하는 것을 방지하기 위한 고체 비-필름-코팅된 약학제형과 관련이 있다.
- [0186] 그러한 약학제형은 특히 속용성(conventional) 정제(tablet), 빨수 있는(suckable) 정제, 설하(sublingual) 정제, 씹을 수 있는(chewable) 정제, 발포(effervescent) 정제, 분산성(dispersible) 정제, 구강붕해(orodispersible) 정제, 겔 캡슐(gel capsule) 또는 사체(sachet)를 위한 분말 및 박막(thin film)과 같이 비-코팅된 정제에서 선택되며, 경구 형태일 수 있다.
- [0188] 범피자들이 가능한 빨리 주의력을 잃는 효과를 원하기 때문에, 본 발명은 보다 특별히 약학적 조성물의 즉각 방출에 유용하다. 그러나 이것은 조절된 방출 형태로 적응될 수 있다.
- [0190] 이 기술 분야에서 통상의 기술자는 약학제형 및 원하는 방출에 따른 제형을 어떻게 적용시킬지에 대하여 알고 있다.
- [0192] 본 발명에 따른 고체 비-필름-코팅된 약학적 조성물 내에서 사용되는 약학적으로 허용 가능한 부형제는 전형적으로 사용되는 부형제이다.
- [0194] 하기는 예를 들어 제시된 것이다.
- [0195] - 바인더: 예를 들어 HMPC와 같은 셀룰로오스 유도체, 특히 Pharmacoat® 603 및 Pharmacoat® 606 등급, 또는 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose) 또는 하이드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose), 미세결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone) 유도체, 특히 PVP K 30 등급, 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol) 유도체, 특히 PEG4000 및 PEG6000과 같은 600 내지 7000의 분자량(molecular weight)의 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 특히 이들의 혼합물 및 폴리비닐 알콜(polyvinyl alcohol)과 같은 비닐 유도체;
- [0196] - 희석제: 예를 들면 락토오스 또는 만니톨과 같은 용해성 희석제, 미세결정 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체;
- [0197] - 보존제(preservative): 예를 들면, 파라벤, 및 아스코르브산과 같은 항산화제;
- [0198] - 가용화제(solubilizer): 예를 들면 폴록사머(poloxamer) 및 사이클로덱스트린(cyclodextrin);
- [0199] - 붕해제(disintegrant): 예를 들면 크로스포비돈(croscopovidone) 및 크로스카르멜로오스 소디움(croscarmellose sodium);
- [0200] - 감미료(sweetener): 아스파탐(aspartame) 및 아세설팜 칼륨(acesulfam potassium)과 같은;
- [0201] - 윤활제(lubricant): 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 소디움 스테아릴푸마레이트(sodium stearyl fumarate) 및 면실유(cotton oil);
- [0202] - 향료(flavor): 민트, 레몬, 블랙 체리 향, 등등과 같은;
- [0203] - 계면활성제(surfactant): 지방산의 알칼리 또는 알칼리토 금속 염, 소듐 도데실 설페이트, 소디움 도쿠네이트, 폴리에톡실레이티드 오일, 바람직하게 폴리에톡실레이티드 하이드로제네이티드 캐스터 오일, 폴리

옥시-에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머, 폴리에톡실레이티드 소르비탄 에스테르, 폴리에톡실레이티드 캐스터 오일 유도체, 스테아레이트, 바람직하게, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 또는 아연, 폴리소르베이트, 스테아릴-푸마레이트, 바람직하게 소듐, 글리세롤 베헤네이트, 벤즈알코니움 클로라이드, 아시텔트리메틸암모니움 브로마이드, 세틸 알코올 및 이들의 혼합물; 및

[0204] - 활택제(glidant): 예를 들면 실리카, 탈크 및 이들의 혼합물.

[0206] 본 발명의 문맥에서, 구강 봉해 정제는 "입안에서 타액의 접촉 40초 미만에 분해되는 다중입자(multiparticulate) 정제"를 의미하는 것으로 이해될 수 있다. 특정 구체화예에 따르면, 본 발명은 고유의 정제화 특징을 보여주는 코팅된 유효 성분 입자 및 부형제의 혼합물을 기초로 하는 같은 정제와 관련이 있다. 코팅된 유효 성분의 입자에 대한 부형제의 혼합 비율은 0.4 내지 6, 바람직하게 1 내지 4 중량부이다. 부형제의 혼합물은 하기를 포함한다:

[0207] - 봉해 성분(disintegration agent) 또는 봉해제(disintegrant)

[0208] - 결합성(binding properties)의 용해성 희석제

[0209] - 윤활제

[0210] - 가능하다면, 투과화(permeabilizing) 성분, 감미료 및 향료,

[0211] - 화합물을 몰래 투여하는 것을 방지하는 것을 가능하게 하는 착색제

[0212] - 또한, 가능하다면 불투명화제, 형광제, 부유 입자, 입안에서 감지될 수 있는 입자 및/또는 기포성 미세과립에서 선택되는, 화합물질을 몰래 투여하는 것을 방지할 수 있는 화합물 적어도 하나 이상.

[0214] 정제의 중량에 대한 봉해 성분 및 용해성 성분에 대한 부분은 첫번째 것은 1 내지 15중량%, 바람직하게는 2 내지 7중량%이고, 두번째 것은 30 내지 90중량%, 바람직하게는 40 내지 70중량%이다.

[0216] 결합성을 가진 용해성 희석제는 100 내지 500 마이크로미터의 입자의 평균 지름의 직접 정제화 가능한 물질의 형태 또는 100 마이크로미터보다 작은 입자의 평균 지름의 분말의 형태 둘 중 하나를 취하는 13개의 탄소 원자 수보다 적은 폴리올로 이루어져 있고, 상기 폴리올은 바람직하게 만니톨, 자일리톨, 소르비톨 및 말티톨을 포함하는 군에서 선택될 수 있고, 소르비톨은 단독으로 사용되지 않는다.

[0218] 봉해 성분은 특히, 크로스카르멜로오즈, 크로스포비돈 및 이들의 혼합물의 용어로 이 기술분야에서 알려진 가교된 소듐 카르복시메틸셀룰로오스(crosslinked sodium carboxymethylcellulose)를 포함하는 군에서 선택된다. 이러한 선택 및 이러한 봉해제의 비율을 통하여, 정제는 적어도 30℃의 온도에서 포장되어 밀봉되어 유지될 때 보통의 정제의 처리 조건(handling condition)의 허용 가능한 강도를 유지한다.

[0220] 부형제의 혼합물에서 바람직하게 사용되는 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴푸마레이트, 스테아릭산, 미분화된 폴리옥시에틸렌 글리콜(micronized polyoxyethylene glycol, (micronized Macrogol 6000) 및 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된다. 이것은 정제의 전체 중량에 대하여 0.05 내지 2%의 부분으로 사용된다.

[0222] 투과화 성분, 특히 상품명 Syloid으로 잘 알려진 습식 실리카(precipitated silica), 말토덱스트린, 1-사이클로덱스트린 및 이들의 혼합물과 같은 수용성 용매에 높은 친화성을 가진 실리카를 포함하는 군에서 선택되는 화합물이 사용된다.

[0224] 투과화 성분은 타액의 침입을 가능하게 하는 친수성 네트워크의 생성을 가능하게 하고 그래서 정제의 더 나은 봉해에 기여한다.

[0226] FR2785538, WO0027357, FR2679451, WO 93/01805, FR2766089, WO 00/51568, FR2790387, WO 03/039520 및 FR2831820에 기재된 다양한 화합물 및 구강봉해 정제의 제조방법은 본 발명에서 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0227] 본 발명은 이하에서 보다 상세히, 특히 전적으로 실례를 통한 실시예를 통하여 설명될 것이다.

[0228] 실시예

[0229] 실시예 1

[0230] 5mg의 졸피뎀 및 불투명화제 및 하기 조성물을 함유하는 구강붕해 정제가 준비된다.

표 1

구성성분	%	mg/unit
졸피뎀 그레인(Zolpidem grain)	32.8	41.05
미세결정 셀룰로오즈(Microcrystalline cellulose)	10.0	12.50
만니톨(Mannitol)	43.7	54.57
크로스포비돈(Crospovidone)	10.0	12.50
색소 E132(Colorant E132)	0.4	0.50
아스파탐(Aspartame)	1.0	1.25
향료(Flavor)	0.1	0.13
실리카(Silica)	1.0	1.25
MG 스테아레이트(Mg stearate)	1.0	1.25
전체	100.0	125.0

[0232] 구강붕해 정제는 이하와 같이 준비된다.

[0233] 우선, 하기 조성물의 퍼센트를 가지는 졸피뎀 그레인을 준비한다.

표 2

NPTAB 190 (180-220 μ m)	56
졸피뎀 타르트레이트(Zolpidem tartrate)	13
하이프로멜로오즈 603(Hypromellose 603)	7
1N HCl	2
아쿠아코트 ECD30(Aquacoat ECD30)	13
하이프로멜로오즈 603(Hypromellose 603)	6
트리에틸 시트레이트(Triethyl citrate)	3

[0235] 상기 졸피뎀 타르트레이트는 HCl 산과 함께 물에서 용해되며, 그리고 난 뒤 하이프로멜로오즈 603의 첨가에 의하여 분산이 준비된다. NPTAB 190 구형 슈가(sugar sphere) 및 상기 준비된 분산이 GPCG1 유동층(fluidized bed) (Glatt)에 도입된다. 그리고 나서 아쿠아코트 ECD30, 트리에틸 시트레이트 및 하이프로멜로오즈 603의 수용성 분산은 맛-차폐(taste-masking) 코팅을 얻기 위하여 도입된다.

[0236] 상기 졸피뎀 그레인은 그리고 나서 정제화하는 부형제와 함께 혼합된다. 상기 분말화된 혼합물은 그리고 나서 5kN의 압력에서, 둥글고(round) 볼록한(convex) 편치가 장착된 로터리 정제 압축성형기(SVIAC PR12)에서 정제화된다.

[0238] 7mm의 지름의 정제 125mg은 하기 성질을 가지며 얻어진다.

[0239] 강도: 24N

[0240] 붕해(European Pharmacopeia 6.1의 모노그래프 2.9.1에 따라 측정된): 15 초

[0241] 부스러짐성(Friability) (European Pharmacopeia 6.1의 모노그래프 2.9.7에 따라 측정된): 0.03%

[0243] 상기 정제는 쾌적한 입안 느낌을 나타낸다.

[0245] 하나의 정제는 물 250ml이 함유된 투명한 그릇에 도입된다. 강렬한 파란색 착색이 정제가 붕해되자마자 나타난다.

[0247] 두번째 정제는 오렌지 주스 250mg이 함유된 투명한 그릇에 도입된다. 상기 주스의 오렌지 색은 즉시 강렬한 녹색을 띠는 색으로 바뀐다.

[0249] 실시예 2

[0250] 졸피뎀 10mg을 함유하는 전형적인 즉시 방출 정제가 준비된다.

표 3

[0251]

	%	Mg/unit
졸피뎀 그레인(Zolpidem grain)	32.8	82.0
미세결정 셀룰로오즈(Microcrystalline cellulose)	10.0	25.0
락토오즈(Lactose)	32.7	81.75
칼슘 실리케이트(Calcium silicate)	20.0	50.0
포비돈(Povidone)	3.0	7.5
실리카(Silica)	0.9	2.25
색고 E132(Colorant E132)	0.1	0.25
Mg 스테아레이트(Mg stearate)	0.5	1.25
전체	100.0	250.0

[0252]

우선 졸피뎀 그레인이 준비된다. 상기 졸피뎀 그레인은 실시예 1과 같이 준비된다.

[0253]

상기 졸피뎀 그레인은 그리고 나서 상기 표에 언급된 부형제와 함께 혼합된다. 상기 분말의 혼합물은 그리고 나서 정제화된다.

[0255]

하나의 정제는 펄프-프리(pulp-free) 오렌지쥬스 한잔에 용해된다. 약학제형의 도입 및 짓기 이후 즉시, 녹색을 띠는 착색 및 혼탁함(cloudiness)가 육안에 보일 정도로 보이게 된다.

[0257]

실시예 3

[0258]

각각 10mg의 졸피뎀을 함유하며 하기 포물라를 가지는 구강붕해 정제의 두가지 유형이 제조된다:

표 4

[0259]

구성성분	%	mg/unit
졸피뎀 그레인(Zolpidem grain)	32.8	82.1
미세결정 셀룰로오즈(Microcrystalline cellulose)	9.6	23.90
만니톨(Mannitol)	30.0	75.00
크로스포비돈(Crospovidone)	5.0	12.50
무유 입자(Floating particle)	20.0	50.00
색소 E132(Colorant E132)	1.0	2.50
향료(Flavor)	0.1	0.25
실리카(Silica)	1.0	2.50
Mg 스테아레이트(Mg stearate)	0.5	1.25
전체	100.0	250.0

[0260]

이러한 정제들은 상기 표의 구성성분을 활용하며, 실시예 1과 같이 준비된다.

[0261]

정제의 첫번째 시리즈는(C1), 부유 입자가 하기와 같이 준비된다.

[0263]

NPTAB 190(180-220 μ m) 블랭크는 에틸셀룰로오즈, 트리아세틴 및 탈크의 수분산액에 의하여 코팅된다. 상기 코팅 팩터는 건중량 30% 및 탈크/고분자 비율이 1:2이다.

[0265]

정제의 두번째 시리즈는(C2), 부유 입자가 글리세릴 팔미토스테아레이트로 코팅된 제이 인산 칼슘 이수화물(dibasic calcium phosphate dihydrate)의 인산염 입자이다. 상기 글리세릴 팔미토스테아레이트/칼슘 인산염의 비율은 1:4이다.

[0267]

상기 두 시리즈의 정제는 30초 미만에 붕해되고, 쾌적한 입안 느낌을 나타낸다.

[0269]

각 유형의 하나의 정제는 한잔의 물에 도입된다. 붕해는 즉시 일어나며 물은 강렬한 파란 색으로 변하고 표면에 존재하는 입자의 존재가 육안으로 검출된다. 이러한 부유 입자는 3시간 넘는 동안 표면에 보이게 된다.

[0271]

실시예 4

[0273]

*졸피뎀 10mg, 부유 입자 및 착색제를 함유하고, 하기 포물라를 가지는 구강붕해 정제가 준비된다.

표 5

	mg/unit	%
코팅된 졸피뎀 타르트레이트 그레인* (Zolpidem tartrate coated grain*)	80.00	17.8
아비셀 PH 200(Avicel PH 200)	45.00	10.0
만니톨 SD 200(Mannitol SD 200)	65.05	14.5
부유 입자(Floating particle)	200.00	44.4
콜리돈 CL(Kollidon CL)	45.00	10.0
블랙 체리 향(Black cherry flavor)	0.45	0.10
아스파탐(Aspartame)	4.50	1.00
선셋 옐로우 (E110)(Sunset Yellow (E110))	1.00	0.22
실로이드 244 FP(Syloid 244 FP)	4.50	1.00
Mg 스테아레이트(Mg stearate)	4.50	1.00
전체	450.0	100.0

이러한 정제는 상기 표의 구성성분을 활용하여 실시예 1에 따라 준비된다.

상기 부유 입자는 하기와 같이 준비된다: NPTAB 190 (180-220 μ m) 블랭크는 에틸셀룰로오스와 myvacet 9-45의 수분산으로 코팅된다. 상기 코팅 팩터는 건중량 30% 및 가소제/고분자 비는 24%이다.

물 한잔에 도입되고 저어진 이후에, 형태가 중간의 오렌지-노랑(orange-yellow)색으로 바뀌고 한시간 넘게 동안 표면에 보이는 부유 입자를 방출한다.

실시예 5

카나우바 왁스 미세과립을 기초로 하는 부유 입자 및 착색제를 함유하는 속용성 정제가 준비된다.

표 6

	mg/unit	%
과립화된 옥시코돈 HCl(Granulated oxycodone HCl)	10.89	4.36
아비셀 PH 102(Avicel PH 102)	25.00	10.00
만니톨 SD 200(Mannitol SD 200)	133.11	53.24
카나우바 왁스 펠렛(Carnauba wax pellet)	50.00	20.0
전분 1500(Starch 1500)	25.00	10.00
인디고카민 E132(Indigocarmine E132)	1.00	0.40
실로이드 244 FP(Syloid 244 FP)	2.50	1.00
Mg 스테아레이트(Mg stearate)	2.50	1.00
전체	250.0	100.0

상기 옥시코돈은 고-전단 교반 그레놀레이터(high-shear mixer granulator)에서 HPMC 603 4.1%와 함께 과립화된다. 상기 유효 물질은 그리고 나서 상기 포물라의 정제화하는 부형제와 함께 혼합된다. 상기 혼합물은 그리고 나서 16kN의 압력에서, 둥글고(round) 볼록한(convex) 편치가 장착된 로터리 정제 압축성형기(SVIAC PR12)에서 정제화된다.

8.5mm 지름의 정제 250mg은 하기 성질을 가지며 얻어진다.

강도 95N

붕해(European Pharmacopeia 6.1의 모노그래프 2.9.1에 따라 측정된): 3분

부스러짐성(Friability) (European Pharmacopeia 6.1의 모노그래프 2.9.7에 따라 측정된): 0.1%

음료에 도입된 이후에 얻어진 정제는 즉시 균일한 파란색의 착색을 나타내며 3시간 보다 넘게 표면에 보여지는 부유 입자를 방출한다.

실시예 6

무정형의 옥시코돈 HCl 5mg 및 착색제를 함유하는 구강붕해 정제는 준비된다.

표 7

[0293]

	%	mg/unit
옥시코돈 HCl 그레인*(Oxycodone HCl grain*)	22.0	29.65
아비셀 PH 102(Avicel PH 102)	10.0	13.50
만니톨 SD 200(Mannitol SD 200)	53.4	72.09
크로스포비돈(Crospovidone)	10.0	13.50
인디고카민 E132(Indigocarmine E132)	0.4	0.54
아스파탐(Aspartame)	2.0	2.70
향료(Flavor)	0.50	0.675
실로이드 244 FP(Syloid 244 FP)	0.50	0.675
Mg 스테아레이트(Mg stearate)	1.25	1.69
전체	100.0	135.00

[0294]

상기 구강붕해 정제는 하기와 같이 준비된다.

[0295]

우선, 하기 퍼센트의 조성물을 가지는 옥시코돈 그레인이 준비된다.

표 8

[0296]

옥시코돈 HCl 그레인(Oxycodone HCl grain)	%	mg/unit
NPTAB 250	54.0	16.01
옥시코돈 HCl(Oxycodone HCl)	18.3	5.43
하이프로멜로오즈 603(Hypromellose 603)	7.6	2.25
유드라짓 NE30D vs(Eudragit NE30D vs)	16.7	4.95
실로이드 244FP(Syloid 244FP)	3.4	1.01
전체	100.0	29.65

[0297]

상기 옥시코돈은 물에 용해되며, 그리고 나서 하이프로멜로오즈 603의 첨가에 의하여 분산이 준비된다. NPTAB 250 구형 슈가(sugar sphere)은 GPCG1(Glatt) 유동층(fluidized bed)에 도입되며, 그리고 상기 준비된 분산은 이들에게 분무된다. 상기 유드라짓 NE30D 및 실로이드의 수분산액은 그리고 나서 맛-차폐(taste-masking) 코팅을 얻기 위하여 분무된다.

[0298]

옥시코돈 그레인은 그리고 나서 정제화 부형제와 함께 혼합된다. 분말 혼합물은 그리고 나서 7mm의 지름의, 둥글고(round) 볼록한(convex) 편치가 장착된 로터리 정제 압축성형기(SVIAC PR12)에서 정제화 된다. 정제 135mg 이 얻어진다. 물 한잔에 정제가 도입되고 짓고 난 이후부터, 강렬하고 균일한 파란색 착색이 나타난다.

[0300]

실시예 7

[0301]

옥시코돈 HCl 10mg과 착색제를 함유하는 속용성 정제가 준비된다.

표 9

[0302]

	mg/unit	%
과립화된 옥시코돈 HCl(Granulated oxycodone HCl)	10.89	5.45
아비셀 PH 102(Avicel PH 102)	20.00	10.00
만니톨 SD 200(Mannitol SD 200)	144.12	72.06
전분 1500(Starch 1500)	20.00	10.00
인디고카민 E132(Indigocarmine E132)	1.0	0.50
실로이드 244 FP(Syloid 244 FP)	2.0	1.00
Mg 스테아레이트(Mg stearate)	2.0	1.00
전체	200.0	100.0

[0303]

과립화된 옥시코돈은 실시예 5와 같이 준비된다. 그리고 나서 로터리 압축성형기에서 8mm 지름의 정제 200mg을 얻기 위하여 정제화 부형제와 함께 혼합된다. 사과 주스 한잔에 용해된 이런 정제는 1분 미만에 가식적인 녹색

의 착색을 나타낸다.

[0304] 실시예 8

[0305] 졸피뎀 10mg, 착색제 및 불투명화제를 함유하는 속용성 정제가 준비된다.

표 10

[0306]

	mg/unit	%
졸피뎀 타르테이트(Zolpidem tartrate)	10.00	4.0
아비셀 PH 200(Avicel PH 200)	25.00	10.0
락토오스 DCL 21(Lactose DCL 21)	152.75	61.1
칼슘 실리케이트(Calcium silicate) (FM 1000)	50.00	20.0
PVP K30	7.50	3.0
색소 E132(Colorant E132)	1.00	0.4
실로이드 244 FP(Syloid 244 FP)	2.50	1.0
Mg 스테아레이트(Mg stearate)	1.25	0.5
전체	250.0	100.0

[0307] 이런 실시예에서, 유효 성분은 정제화 부형제와 함께 분말 상태로 직접 혼합된다. 상기 혼합은, 8.5mm 지름의 둥근 편치를 갖춘 로터리 압축성형기에서, 250mg의 정제를 얻는 것을 가능하게 한다. 물 한잔에 정제가 도입되고 젓고 나서, 육안으로 가시적인 파란색의 착색 및 혼탁함이 1분 미만에 나타난다.

[0308] 실시예 9

[0309] 졸피뎀과 함께 코팅된 그레인

[0310] 졸피뎀 타르테이트는 HCl 산과 함께 물에서 용해되며, 그리고 나서 하이프로멜로오스 603의 첨가로 분산이 준비된다.

[0312] 졸피뎀 그레인은 유동층 내에서 구형 슈가 NBTAB190에 분산을 분무하면서 얻어진다.

표 11

[0313]

	%	Mg/unit
NPTAB 190 (180-220 μ m)	73.19	22.52
졸피뎀 타르테이트(Zolpidem tartrate)	16.25	5.00
하이프로멜로오스 603(Hypromellose 603)	8.93	2.75
1N HCl	1.64	0.50
전체	100.0	30.77

[0314] 졸피뎀-코팅된 그레인의 착색.

[0315] 아쿠아코트의 분산이 그 다음에 HPMC, TEC(triethyl citrate) 및 색소와 함께 준비된다; 유동층 내에서 유효 성분-코팅된 그레인에 분무된다.

표 12

[0317]

	% coated grains	mg per unit
졸피뎀 코팅된 그레인(Zolpidem coated grain)	75.97	30.77
아쿠아코트 ECD30(Aquacoat ECD30)	10.17	4.12
HPMC 603	10.17	4.12
TEC	2.44	0.99
색소 E132(Colorant E132)	1.24	0.50
사용된 전체	100.00	40.51

[0318] 부유 입자의 착색.

[0319] 착색된 부유 입자는 하기와 같이 준비된다: NPTAB 250 블랭크는 용해된 색소를 함유하는 Myvacet® 9-45 및 에

틸셀룰로오스의 수분산으로 유동층에서 분무되면서 코팅된다.

표 13

[0320]

	% coated grains	mg/gel capsule
NPTAB 250 (200-300 μm)	79.33	79.33
아쿠아코트 ECD 30D(Aquacoat ECD 30D)	15.87	15.87
Myvacet ®9-45	3.81	3.81
인디고카민 E132(Indigocarmine E132)	1.00	1.00
사용된 전체	100.00	100.00

[0321]

하기 비율로 두 가지 집단이 혼합된다: 착색된 입자 졸피렘 40.51mg 및 착색된 부유 입자 100mg. 두 가지 집단은 구분되지 않는다. 겔 캡슐이 오픈되고 그것의 내용이 물 한잔에 도입될 때, 파란색 착색 및 부유 입자가 한 번에 나타난다.