



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0002788
 (43) 공개일자 2008년01월04일

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7022256

(22) 출원일자 2007년09월28일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년09월28일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/001133

국제출원일자 2006년03월28일

(87) 국제공개번호 WO 2006/103418

국제공개일자 2006년10월05일

(30) 우선권주장

60/665,377 2005년03월28일 미국(US)

(71) 출원인

오렉쏘 에이비

스웨덴, 에스-751 05 엡살라, 박스 303

(72) 발명자

페터슨 안데르스

스웨덴, 옵살라 에스-751 05, 오렉쏘 에이비

룬트퀴스트 토마스

스웨덴, 옵살라 에스-751 05, 피 오 박스 303, 오
렉쏘 에이비

(74) 대리인

특허법인 씨엔에스·로고스

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 통증 치료용 약학 조성물**(57) 요약**

약리학적-유효량의 오피오이드 진통제, 또는 약학적으로-허용되는 이의 염; 약리학적-유효량의 진통제 또는 약학적으로-허용되는 이의 염; 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제; 및 활성 성분이 담체 입자 표면상에 미립자 형태로 존재하며, 상기 담체 입자의 크기가 활성 성분의 입자보다 큰 담체 입자; 및 적어도 일부가 상기 담체 입자 표면상에 존재하는 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제를 포함하는 통증 치료용 약학 조성물이 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 약리학적-유효량의 오피오이드 진통제, 또는 약학적으로-허용되는 이의 염;
- (b) 약리학적-유효량의 진토성(antiemetic) 화합물, 또는 약학적으로-허용되는 이의 염;
- (c) 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제; 및
- (d) 담체 입자

를 포함하며, 여기서

- (1) 활성 성분 (a) 및 (b)는 활성 성분의 입자 크기보다 큰 담체 입자의 표면에 미립자 형태로 존재하며; 그리고
- (2) 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 적어도 일부가 상기 담체 입자 표면에 존재하는 통증 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 오피오이드 진통제는 자연-발생 오피움-유래 화합물, 오피움 화합물의 세미합성 (semisynthetic) 유도체, 또는 오피오이드 혹은 몰핀-유사 특성을 갖는 합성 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 합성 화합물은 몰피난 유도체, 벤조몰판 유도체, 페닐페페리딘, 페닐헵타민, 열린사슬 (open chain) 화합물, 디페닐프로필아민 유도체, 혼합 효능제(agonist)/길항제(antagonist) 또는 다른 합성 오피오이드인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서, 상기 오피오이드 진통제는 몰핀, 코데인, 터바인 또는 이들의 Diels-Alder 부가물, 디아몰핀, 하이드로몰핀, 옥시몰핀, 하이드로코돈, 옥시코돈, 에토르핀, 니코몰핀, 하이드로코데인, 디하이드로코데인, 메토폰, 노르몰핀, N-(2-페닐에틸)노르몰핀, 라세몰판, 레보르파놀, 넥스트로메토르판, 레발로르판, 시클로르판, 부토르파놀, 날부핀, 시클라조신, 펜타조신, 폐나조신, 폐티딘(메페리딘), 펜타닐, 알펜타닐, 수펜타닐, 레미펜타닐, 케토베미돈, 카르펜타닐, 아닐레리딘, 피미노딘, 에토헵타진, 알파프로딘, 베타프로딘, 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘, 디페녹실레이트, 로페라미드, 메타돈, 이소메타돈, 프로폭시펜, 레보메타딜 아세테이트 하이드로클로라이드, 넥스트로모라미드, 피리트라미드, 베지트라미드, 넥스트로프로폭시펜, 부프레노르핀, 날로르핀, 옥실로르판, 틸리딘, 트라마돌 및 데조신으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 오피오이드 진통제는 펜타닐인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 4항에 있어서, 상기 오피오이드 진통제는 부프레노르핀인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 진토성 화합물은 페노티아진, 5-HT₃ 길항제, 도파민 수용체 길항제, 항히스타민제, 피페라진 유도체, 부티로페논, 커네비노이드, 안ти클로리너직(anticholinergic) 약, 세리움 옥살레이트 및 생강(ginger)으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 진토성 화합물은 페노티아진, 항히스타민제 또는 5-HT₃ 수용체 길항제인 것을 특징으로

하는 조성물.

청구항 9

제 7항 또는 제 8항에 있어서, 상기 진토성 화합물은 온단세트론 또는 그라니세트론인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 진토성 화합물은 온단세트론인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 (a) 및 (b)는 미립자 형태인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 미립자는 약 15 μm 미만의 중량 기준 평균 직경(weight based mean diameter)인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 (a) 및 (b)의 총량은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 약 20 중량%인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 중량 평균 문자량 5,000 이상의 고분자 물질인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 셀룰로스 유도체, 전분 유도체, 아크릴 폴리머, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 키토산, 천연 폴리머, 스클레로글루칸, 산탄 겹, 구아 겹, 폴리 코(co)-(메틸비닐 에테르/말레산 무수물) 및 크로스카르멜로오스, 또는 이의 혼합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 변형된 셀룰로스 겹, 소디움 카복시메틸 셀룰로오스, 적절히 교차-결합된(cross-linked) 전분(starch), 변형된 전분, 소디움 전분 글리콜레이트, 카보머 또는 이들의 유도체, 교차결합된 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 키토산, 젤라틴, 소디움 알지네이트, 펙틴, 스클레로글루칸, 산탄 겹, 구아 겹, 폴리 코(co)-(메틸비닐 에테르/말레산 무수물) 및 크로스카르멜로오스 소디움, 또는 이들의 혼합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 크로스카르멜로오스 소디움 또는 교차결합된 폴리비닐피롤리돈인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 약 25 중량% 범위 내의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 범위는 약 1 내지 약 15 중량%인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

제 1항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체 입자의 크기는 약 50 내지 약 750 μm 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 입자의 크기는 약 100 내지 약 600 μm 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

제 1항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체 입자는 탄수화물, 약학적으로-허용되는 무기 염 또는 폴리머를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 입자는 당, 만니톨, 락토오스, 소디움 클로라이드, 칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트 하이드레이트, 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트, 트리칼슘 포스페이트, 칼슘 카보네이트, 바륨 술페이트, 미세결정 셀룰로스, 셀룰로스, 교차결합된 폴리비닐피롤리돈 또는 이들의 혼합을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서, 상기 입자는 만니톨 및/또는 락토오스를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 25

제 1항 내지 제 24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 약 1 내지 약 100 μm 의 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26

제 1항 내지 제 25항 중 어느 한 항에 있어서, 사용된 상기 활성 성분 입자 및 담체 입자의 상대적인 크기 및 양은 상기 담체 입자의 최소 약 90%가 상기 활성성분으로 덮히는 것을 확보하기에 충분한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에 있어서, 설하 투여에 적절한 정제 형태인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28

제 27항에 있어서, 상기 조성물은 봉해제(disintegrating agent)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29

제 28항에 있어서, 상기 봉해제는 교차결합된 폴리비닐피롤리돈, 카복시메틸 전분, 천연 전분 및 이들의 혼합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 30

제 28항 또는 제 29항에 있어서, 상기 봉해제의 양은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 2 내지 약 7 중량%인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 31

- (i) 담체 입자를 활성 성분 (a) 및 (b)와 건조 혼합하는 단계; 및
- (ii) 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제를 담체 입자와 혼합하는 단계

를 포함하는 제 1항 내지 제 30항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물의 제조방법.

청구항 32

제 1항 내지 제 26항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물을 직접 압착(compressing)/압축(compactting) 하는 단계를 포함하는 제 27항 내지 제 30항 중 어느 한 항에서 정의된 설하 정제의 제조 방법.

청구항 33

통증의 치료용 약의 제조를 위한 제 1항 또는 제 30항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물의 용도.

청구항 34

제 1항 내지 제 30항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물을 이러한 증상을 앓고 있거나, 또는 이러한 증상에 걸리기 쉬운 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 통증의 치료 방법.

청구항 35

상기 통증은 중증의, 급성의 및/또는 돌발성 통증인 것을 특징으로 하는, 제 33항에서 정의된 용도, 제 34항에서 정의된 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 신속하게 작용하는 새로운 통증 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 조성물은 경점막으로 (transmucosally) 그리고 특히 설하로(sublingually) 투여될 수 있다.

배경기술

<2> 오피오이드(opioid)는 널리 의약에서 진통제로 사용된다. 사실, 더욱 심각한 통증에 있어서, 더 효과적인 치료제는 현재 존재하지 않는 것으로 인식되고 있다.

<3> "오피오이드"라는 용어는 전형적으로 뇌, 척수 및 내장에 존재하는 오피오이드 수용체를 활성화시키는 약을 설명하기 위해 사용된다. 오피오이드에는 세 종류가 존재한다:

<4> (a) 자연-발생 오피움 알칼로이드(opium alkaloid). 이는 몰핀과 코데인을 포함하며;

<5> (b) 화학 구조가 자연-발생 오피움 알칼로이드와 유사한 화합물. 이러한 소위 세미-합성물질(semi-synthetics)은 화학적 변형에 의해 제조되고 디아몰핀(헤로인), 옥시코돈 및 히드로코돈을 포함하며; 및

<6> (c) 펜타닐 및 메타돈과 같은 진정한 합성 화합물. 이러한 화합물은 그들의 화학적 구조의 관점에서 자연-발생 화합물과 완전히 다를 수 있다.

<7> 세 개의 주된 오피오이드 수용체(μ , κ 및 δ)에서, 오피오이드의 진통 및 진정 특성은 μ 수용체의 상승작용(agonism)에서 유래된다.

<8> 오피오이드 진통제는 급성 통증(예컨대, 수술의 회복 과정 중)뿐만 아니라 종종 비-스테로이드성 항염증제(NSAIDs)와 함께 말기 암의 심각한, 만성 통증을 치료하는데 사용된다. 나아가, 이들의 용도는 만성, 비-악성 종양통(non-malignant pain)의 제어에서 증가하고 있다.

<9> 오피오이드가 필요한 환자에는 보통 느린-방출 오피오이드제(느린-방출 몰핀 또는 케토베미돈, 또는 경피적 펜타닐)가 주어진다. 이러한 치료의 독특한 특징은 부적절한 무통증(소위 "돌발성(breakthrough)" 통증)의 기간이다. 이러한 기간은 환자의 증가된 물리적 활동에 기인하는 것으로 생각된다. 그러나, 시간에-따라(time-contingent) 증가된 투여량의 지속성(long-acting) 진통제 배합물을 투여에 의한 돌발 통증의 치료는 과도한 안정, 구역 및 변비를 포함하는 해로운 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다.

<10> 현재 이용되는 구강, 직장 및 설하 오피오이드 진통제 배합물은 비교적 긴 개시시간(onset time) 및 불규칙한 흡수 특성을 가지며, 이는 급성 및/또는 돌발 통증의 조절에 완전히 적합하지는 않게 한다.

<11> 수술적 통증, 수술-후 통증, 외상적 통증, 외상-후 통증, 및 심근경색증, 부신종 등과 같이 중증 질병에 기인하

는 통증을 포함하는 급성 통증의 다른 형태의 치료에서, 무통의 빠른 개시를 얻기 위해, 오피오이드 진통제는 종종 비경구적으로(예컨대, 정맥내 또는 근육내 주사) 투여된다. 그러나, 주사는 흔히 불편하고 아픈 것으로 생각되는 비대중적인 형식의 투여이다.

<12> 상기의 관점에서, 오피오이드 진통제를 포함하며, 신속하게 작용하고(fast-acting) 구강으로 전달되는 약 조성물의 임상적 필요성이 존재하며 증가하고 있다. 특히, 낮은 및/또는 가변의 생물학적 이용가능성에 기인하여 이러한 활성 성분이 경구적으로 투여될 수 없는 경우에, 오피오이드 진통제를 포함하며 예를 들어 점막과 같이 편리한 경로로 투여될 수 있는 나아간 또는 항상된 신속-작용(fast-acting) 배합물이 필요하다.

<13> 국제 특허 출원 WO 00/16750 및 WO 2004/067004는 예를 들어 설하 투여 등에 의한 급성 질병 치료용 약 전달 시스템을 개시하며, 상기 활성성분은 미세입자 형태이고 보다 큰 담체 입자의 표면에 생물접착(bioadhesive) 및/또는 뮤코접착(mucoadhesive) 촉진제의 존재 하에서 부착되어 있다. 오피오이드 진통제 및 진토제(antiemetic agents)의 특정한 조합은 이러한 문서의 어디에도 언급되거나 제안되어 있지 아니하다.

발명의 상세한 설명

<14> 본 발명의 제 일견지에 의하면, 하기를 포함하는 통증 치료용 미립자 약학 조성물이 제공된다:

(a)약리학적-유효량의 오피오이드 진통제, 또는 약학적으로-허용되는 이들의 염;

<16> (b)약리학적-유효량의 진토제, 또는 약학적으로-허용되는 이들의 염;

<17> (c)생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제; 및

<18> (d)담체 입자,

<19> 여기서,

<20> (1)활성 성분 (a) 및 (b)는 담체 입자의 표면에 미립자 형태로 존재하며, 담체 입자의 크기는 상기 활성 성분 입자보다 크며; 그리고

<21> (2)상기 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제는 적어도 일부가 상기 담체 입자 표면에 존재하고,

<22> 상기 조성물은 이하에서 "본 발명 조성물"이라고 언급된다.

<23> 본 발명 조성물은 상호작용 혼합물이다. "상호작용(interactive)" 혼합물은 랜덤 혼합물과 같이 입자가 단일 유닛으로 나타나지 않고, 오히려 보다 작은 입자(예를 들어, 활성 성분(들) 또는 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제)가 보다 큰 담체 표면에 부착된(즉, 접착 또는 결합된) 혼합물을 지칭하는 것으로 당해 기술분야의 숙련자에게 이해될 것이다. 이러한 혼합물은 담체와 약 입자간의 상호작용 힘(예를 들어 반데르발스 힘, 정전기적 또는 쿨롱 힘, 및/또는 수소 결합)에 의해 특성화된다(예를 들어, Staniforth, *Powder Technol.*, 45, 73(1985) 참조). 최종 혼합물 내에서 균질한 혼합물을 만들기 위해 상기 상호작용 힘은 담체 표면에 접착 분자를 유지하기에 충분해야한다.

<24> 상기 용어 "약리학적 유효량"은 단독 또는 다른 활성 성분과 함께 투여되어 처리된 환자에서 바라는 치료 효과를 수여할 수 있는 활성 성분의 양을 나타낸다. 이러한 효과는 객관적(즉, 일부 실험 또는 표지로 측정할 수 있는) 혹은 주관적(즉, 상기 대상이 효과의 암시를 주거나 효과를 느끼는)일 수 있다.

<25> 상기 용어 "오피오이드 진통제"는 적어도 부분적인 작용 활성(agonist activity)가짐으로써 무통 효과를 가져올 수 있는 오피오이드 수용체, 특히 μ -오피오이드 수용체에 결합하고 그리고/또는 오피오이드나 몰핀과 같은 특성을 갖는 어떠한 자연-발생 혹은 합성 물질을 포함하는 것으로 숙련자에게 이해될 것이다.

<26> 언급될 수 있는 오피오이드 진통제는 오피움 내 자연-발생 폐난트렌류(몰핀, 코데인, 터바인 및 이들의 Diels-Alder 부가물(adducts) 등) 및 상기 오피움 화합물의 세미합성 유도체(디아몰핀, 하이드로몰론, 옥시몰론, 하이드로코돈, 옥시코돈, 네토르핀, 니코몰핀, 하이드로코데인, 디하이드로코데인, 메토폰, 노르몰핀 및 N-(2-페닐에틸)노르몰핀 등)를 포함하는 오피움 유도체 및 오피에이트(opiate)를 포함한다. 언급될 수 있는 다른 오피오이드 진통제는 몰피난 유도체(라세몰판, 레보르파놀, 텍스트로메토르판, 레발로르판, 시클로르판, 부토르파놀 및 날부핀 등); 벤조몰판 유도체(시클라조신, 펜타조신 및 폐나조신 등); 폐닐피페리딘(페티딘(페페리딘), 펜타닐, 알펜타닐, 수펜타닐, 레미펜타닐, 케토베미돈, 카르펜타닐, 아닐레리딘, 피미노딘, 에토헵타진, 알파프로딘, 베타프로딘, 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(MPTP), 디페녹실레이트 및 로페라미드 등), 폐닐헵타민 또는 "열린사슬(open chain)" 화합물(메타돈, 이소메타돈, 프로폭시펜 및 레보메타딜 아세테이

트 하이드로클로라이드(LAAM) 등); 디페닐프로필아민 유도체(엑스트로모라미드, 퍼리트라미드, 베지트라미드 및 엑스트로프로록시펜 등); 혼합 효능제(agonist)/길항제(antagonist)(부프레노르핀, 날로르핀 및 옥실로르판 등); 및 다른 오피오이드(틸리딘, 트라마돌 및 데조신 등)를 포함하는 오피오이드 또는 몰핀-유사 특성을 갖는 완전한 합성 화합물을 포함한다. 더욱 바람직한 오피오이드 진통제는 부프레노르핀 및 펜타닐을 포함한다.

- <27> 바람직한 진토제는 프로클로르페라진, 메토피마진, 티에틸페라진, 알리메나진, 프로메타진 및 클로르프로마진 등의 폐노티아진; 온단세트론, 그레이인세트론, 트로피세트론, 아자세트론, 돌라세트론 및 라모세트론 등의 5-HT₃ 길항제; 메토클로프라미드, 클레보프라이드, 알리자프라이드, 브로모프라이드, 이토프라이드 및 돈페리돈 등의 도파민 수용체 길항제; 디멘히드리네이트, 독실라민, 디펜히드라민, 부클리진 및 사이클리진 등의 항히스타민제, 및 세테라진(ceterazine) 및 맥리진 등의 피페라진 유도체; 할로페리돌 및 드로페리돈 등의 부티로페논; 드로나비놀, 레보난트라돌 및 나빌론 등의 커네비노이드; 디페니돌 등의 안티클로리너직(anticholinergics); 및 세리움 옥살레이트 및 생강(ginger) 등의 다른 약을 포함한다. 더욱 바람직한 진토제는 폐노티아진, 항히스타민제 및 5-HT₃ 수용체 길항제, 특히 온단세트론 및 그라니세트론을 포함한다.
- <28> 상술한 그룹에서 언급된 어떠한 활성 성분은 필요에 따라 조합하여 사용될 수 있다. 나아가, 상기 활성 성분은 프리(free) 형태 또는, 만약 염의 형성이 가능한 경우라면 적절한 산 또는 염기와 함께 염의 형태로 사용될 수 있다. 만약 상기 약이 카르복시기를 갖는 경우, 그들의 에스테르가 사용될 수 있다. 활성 성분은 라세믹 혼합물 또는 단일의 이성질체(enantiomer)로 사용될 수 있다.
- <29> 본 발명 조성물 내의 활성성분은 바람직하게는 미립자 형태이며, 바람직하게는 약 0.5 μm 내지 약 15 μm, 예컨대 약 1 μm 내지 10 μm의 중량 기준 평균 직경(weight based mean diameter)의 입자 크기이다. 상기 용어 "중량 기준 평균 직경"은 당해 기술분야의 숙련자에게 평균 입자 크기가 중량에 의한 입자 크기 분포로부터 특성화되고 정의되는 것, 즉 예를 들어 체거름에 의해 획득된 것과 같은, 각각의 크기 집단에 존재하는 분획(상대적인 양)이 중량 분획으로 정의되는 분포로부터 특성화되고 정의되는 것을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- <30> 활성 성분의 미세입자(microparticle)는 분쇄, 건식 제분(dry milling) 습식 제분, 침전 등과 같은 표준 미분화(micronisation) 기술에 의해 제조될 수 있다.
- <31> 본 발명 조성물에 사용될 수 있는 활성 성분의 양은 각각의 환자를 위해 어떤 것이 가장 적절한지에 관하여, 의사 또는 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 이는 나이, 무게, 성별, 신장 기능, 간 기능 및 치료될 특정 환자의 반응뿐만 아니라 투여 경로, 치료되어야 할 상태의 종류 및 심각한 정도에 의해 달라질 수 있다.
- <32> 본 발명 조성물에 존재할 수 있는 활성 성분(a) 및 (b)의 총량은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1(예컨대 1, 2 등) 내지 약 20 중량%의 범위일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 본 발명 조성물은 4 내지 17 중량%의 활성 성분, 그리고 특히 약 5 내지 약 15 중량%의 활성 성분을 함유할 수 있다. 상기 활성 성분의 양은 또한 단위 제형(unit dosage form)(예컨대 정제) 내 활성 성분의 양으로서 표현될 수 있다. 이러한 경우, 존재할 수 있는 상기 활성 성분의 양은 총 활성성분의 양이 약 5 μm 내지 약 20 mg 범위 내인 단위 제형 당 투여량을 제공하기에 충분할 수 있을 것이다.
- <33> 상술한 투약량은 평균적인 경우의 예시이며; 이보다 높거나 낮은 범위가 유리한 개별적인 경우가 당연히 존재할 수 있으며, 이들은 본 발명의 기술적 사상 내에 있다.
- <34> 특정 활성 성분에 대해서 사용된 활성성분 입자 및 담체 입자의 상대적 크기 및 입자의 양이 상기 담체 입자의 최소 약 90%, 예를 들어 최소 약 100% 내지 약 200%까지(예를 들어 약 130% 내지 약 180%)가 활성성분으로 덮히는 것을 확보하기에 충분할 수 있다. 숙련자는 이러한 문맥에서 활성성분에 의한 담체 입자의 "100 커버리지(coverage)"는 다른 성분(예를 들어 뮤코접착 촉진제)이 조성물에 존재할 수 있음에도 불구하고 상대 입자 크기 및 사용된 관련 입자의 양이 각 담체의 전체 표면적이 활성입자에 의해 덮임을 확보하기에 충분한 것을 의미하는 것을 이해할 것이다. 만약 이러한 다른 성분이 사용되는 경우, 활성성분에 의한 담체 입자의 실제 커버리지 정도는 상기에서 특정된 양보다 적을 수 있음이 분명하다. 200% 커버리지는 다른 성분의 존재에도 불구하고 담체 입자의 표면을 두 번 덮기에 충분한 활성성분 입자가 있음을 의미한다.
- <35> 90%보다 큰 이론적인 커버리지를 갖는 조성물이 유효하다는 것은 놀랍다. 통상의 지식에 기초하여, 숙련자는 신속한 용해를 확보하기 위해, 담체 표면이 활성성분으로 70% 또는 그 미만으로 덮히는 것을 확보하기에 충분한 활성성분/담체 입자의 상대적인 크기/양을 확보하는 것이 중요하다는 것을 이해할 것이다.
- <36> 본 발명 조성물은 바람직하게는 하나 혹은 그 이상의 생물접착 및/또는 뮤코접착 촉진제도 포함하며, 따라서 점

막과 같은 생물학적 표면에 대한 활성성분의 부분적 또는 전체적인 접착을 촉진시킨다.

- <37> "뮤코접착(mucoadhesive)" 및 "뮤코접착(mucoadhesion)"이란 용어는 막 표면에 접액이 존재하는(예를 들어 상기 막은 실질적으로(예컨대 > 95%) 접액으로 덮힘) 체내 접막에 대한 물질의 접착 또는 접착성을 나타낸다. "생물접착(bioadhesive)" 및 "생물접착(bioadhesion)"이란 용어는 보다 일반적인 느낌으로 생물학적 표면에 대한 물질의 부착 또는 접착을 나타낸다. 생물학적 표면이란 표면에 접액이 존재하지 않는 접막 및/또는 실질적으로 접액에 의해 덮히지 않은(예컨대 <95%) 표면을 포함할 수 있다. 숙련자는 예를 들어 상기 표현 "뮤코 접착" 및 "생물접착"이 종종 교환하여 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명의 맥락에서, 상기 관련 용어는 본 발명 조성물이 생물학적 표면에 부착될 수 있도록, 상기 표면에 접촉하여 놓여지는 경우 상기 표면(접액의 존재 하에서 또는 그 반대)에 부착할 수 있는 물질을 전달하는 것으로 의도된다. 이러한 물질은 이하에서 함께 "생물/뮤코접착제" 또는 "생물/뮤코접착 촉진제"로, 그리고 이러한 특성은 함께 "생물/뮤코접착" 또는 "생물/뮤코접착성"으로 언급된다.
- <38> 당해 기술 분야에 알려진 다양한 폴리머가 생물/뮤코접착 촉진체로 사용될 수 있으며, 예를 들어, 바람직하게는 5,000 이상의 평균(중량 평균) 분자량을 갖는 폴리머 물질이다. 이러한 물질은 물 및/또는, 더욱 바람직하게는 접액과 접촉하는 경우 빠른 팽창이 가능하고, 그리고/또는 실온 및 대기압에서 실질적으로 물에 불용성인 것이 바람직하다.
- <39> 생물/뮤코접착 특성은 예를 들어 G. Sala *et al* in Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat., 16, 420, 1989에 의해 설명된 바와 같이, 생체 밖(*in vitro*)에서 일반 관념에 의해 관례대로 결정된다. 적절한 생물/뮤코접착 촉진제의 예는 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스, 에틸하이드록시에틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 변형된 셀룰로스 검(gum) 및 소디움 카복시메틸셀룰로오스(NaCMC)와 같은 셀룰로스 유도체; 적절히 교차-결합된(cross-linked) 전분(starch), 변형된 전분 및 소디움 전분 글리콜레이트와 같은 전분 유도체; 카보머 및 그 유도체(폴리카보필, Carbopol®, 등)와 같은 아크릴 폴리머; 폴리비닐파롤리돈; 폴리에틸렌 옥사이드(PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 젤라틴, 소디움 알지네이트, 페틴과 같은 천연 폴리머; 스클레로글루칸; 산탄 검; 구아 검; 폴리 코(co)-(메틸비닐 에테르/말레산 무수물); 및 크로스카르멜로오스(예컨대 크로스카르멜로오스 소디움)을 포함한다. 이러한 폴리머는 교차결합될 수 있다. 둘 혹은 그 이상의 생물/뮤코접착 폴리머의 조합 또한 사용될 수 있다.
- <40> 대표적인 생물/뮤코접착 폴리머의 적절한 상업적 공급원은 하기를 포함한다: Carbopol® 아크릴 폴리머(BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, OH, USA); HPMC(Dow Chemical Co., Midland, MI, USA); NEC(Natrosol; Hercules Inc., Wilmington, DE, USA); HPC(Klucel®; Dow Chemical Co., Midland, MI, USA); NaCMC(Hercules Inc. Wilmington, DE, USA); PEO(Aldrich Chemicals, USA); 소디움 알기네이트(Edward Mandell Co., Inc., Carmel, NY, USA); 페틴(BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, OH, USA); 교차결합된 폴리비닐파롤리돈(Kollidon CL®, BASF, Germany, Polyplasdone XL®, Polyplasdone XL-10® 및 Polyplasdone INF-10®, ISP Corp., US); Ac-Di-Sol®(고도의 팽윤성으로 변형된 셀룰로스; FMC Corp., USA); Actigum(Mero-Rousselot-Satia, Baupre, France); Satiaxana(Sanofi Bio Industries, Paris, France); Gantrez®(ISP, Milan, Italy); 키토산(Sigma, St Louis, MS, USA); 및 소디움 전분 글리콜레이트(Primojel®, DMV International BV, Netherlands, Vivastar®, J. Rettenmaier & Sohne GmbH & Co., Germany, Explotab®, Roquette America, US).
- <41> 본 발명 조성물에 사용될 수 있는 바람직한 생물/뮤코접착 촉진제는 크로스카르멜로오스(crosscarmellose) 소디움 NF(예컨대 Ac-Di-Sol®(FMC Corp., USA)) 그리고 특히 교차결합된 폴리비닐파롤리돈(예를 들어 Kollidon CL®, BASF, Germany)과 같은 내부적으로 교차결합된 소디움 카복시메틸셀룰로스를 포함한다.
- <42> 사용되는 생물/뮤코접착 촉진제의 유형에 따라, 생물/뮤코접착의 속도 및 강도가 달라진다.
- <43> 적절하게는, 본 발명 조성물에 존재하는 생물/뮤코접착 촉진제의 양은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 내지 약 25 중량% 범위일 수 있다. 바람직한 범위는 약 1 내지 약 10 중량%와 같이(예컨대, 약 2 내지 약 8 중량%), 약 0.5 내지 약 15 중량%이다.
- <44> 생물/뮤코접착 촉진제는 적어도 일부가 본 발명 조성물 내 담체 입자 상에 존재하거나 그리고/또는 담체 입자의 표면에 부착된다.

- <45> 바람직하게는, 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 담체 입자의 크기는 약 50 내지 약 750 μm , 그리고 바람직하게는 약 100 내지 약 600 μm 이다.
- <46> 사용될 수 있는 적절한 담체 입자 물질은 당, 만니톨 및 락토오스와 같은 탄수화물; 소디움 클로라이드, 칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트 하이드레이트, 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트, 트리칼슘 포스페이트, 칼슘 카보네이트, 및 바륨 슬레이트와 같은 약학적으로 허용되는 무기 염; 미세결정 셀룰로스, 셀룰로스 및 교차결합된 폴리비닐피롤리돈과 같은 폴리머; 또는 이들의 혼합과 같은 약학적으로 허용되는 물질을 포함한다.
- <47> 본 발명 조성물이 제조되는 경우, 포유류(예컨대 인간) 환자에 투여하기 위해 하기에 예를 들어 설명된 바와 같이 바람직하게는 단위 제형으로(예컨대 정제) 직접 압착(compress)/압축(compact)되어 제조될 수 있다.
- <48> 본 발명 조성물 내에는, 특히 예를 들어 설하(sublingual) 투여 등을 위한 정제 형태인 경우에, 붕해제(disintegrating agent 또는 "disintegrant") 또한 포함될 수 있다. 이러한 붕해제는 본 발명 조성물, 및 특히 상술한 담체 입자의 분해/분산을 측정 가능한 정도로 촉진시킬 수 있는 어떠한 물질로 정의될 수 있다. 이는 예를 들어 물 및/또는 점액(예컨대, 타액)과 접촉하는 경우 팽창 및/또는 확장 가능하고, 이에 따라 정제 배합물/담체 입자가 젖는 경우 분해를 일으키게 하는 물질에 의해 성취될 수 있다. 적절한 붕해제는 교차-결합된 폴리비닐피롤리돈, 카복시메틸 전분 및 천연 전분을 포함한다.
- <49> 만약 붕해제가 존재하는 경우, 붕해제는 상기 정제 배합물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 약 10 중량%이 사용된다. 바람직한 범위는 약 2 내지 약 7 중량%(예컨대 약 5 중량%)와 같이, 1 내지 8 중량%이다.
- <50> 특정한 물질이 정제 형태의 본 발명 조성물에서 생물/뮤코접착 촉진제 및 붕해제 모두로 작용할 수 있음이 상기에 제공된 가능한 붕해제의 목록으로부터 명백할 것이다. 따라서, 이러한 작용은 동일한 물질에 의해 제공되거나 다른 물질에 의해서도 모두 제공될 수 있다.
- <51> 만약 "동일"한 물질이 생물/뮤코접착제 및 붕해제로 사용되는 경우, 상기 물질은 두 개의 분리된 분획으로 표현될 수 있다(생물/뮤코접착제 분획 및 붕해제 분획). 이러한 경우, 붕해제 분획 내의 입자가 생물 접착제 분획 내의 것보다 거친(즉, 상대적으로 보다 큰 입자 크기) 것이 바람직하다(하기 참조).
- <52> 어떠한 경우에도, 숙련자는 정제 형태의 본 발명 조성물 내에 어떠한 붕해제(또는 붕해제 분획)가 대부분 담체 입자 상에(즉, 부착, 접착 및/또는 결합하여) 존재하지 않고 오히려 대부분(즉, 약 70 중량%와 같이, 예를 들어 약 80 중량% 그리고, 보다 상세하게는 약 90% 중량과 같이, 최소 약 60 중량%) 이러한 입자 사이에 존재하는 것을 이해할 것이다. 반대로, 생물/뮤코접착제(또는 생물/뮤코접착제 분획)은 언제나 대부분(즉, 약 70 중량%와 같이 예를 들어 약 80 중량%, 그리고 더 상세하게는 약 90 중량%와 같이 최소 약 60 중량%) 담체 입자와 결합되어 있으며, 즉 이는 담체 입자의 표면 상에(즉, 부착 접착 및/또는 결합되어) 존재하거나, 또는 이러한 입자 내(하기 참조), 또는 그 모두에 존재한다고 할 수 있다.
- <53> 예를 들어 설하 투여 등을 위한 정제 형태의 본 발명 조성물은 또한 결합제를 포함할 수 있다. 결합제는 결합 형성 향상제로서 작용할 수 있으며, 분말 덩어리가 응집성 콤팩트로 압착되는 것을 촉진시키는 물질로 정의될 수 있다. 적절한 결합제는 셀룰로오스 검 및 미세결정의 셀룰로오스를 포함한다. 만약 결합제가 존재하는 경우, 결합제는 상기 정제 배합물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 약 20 중량%이 사용된다. 바람직한 범위는 약 2.0 내지 약 12 중량%(예컨대 약 10 중량%)와 같이, 1 내지 15 중량%이다.
- <54> 본 발명 조성물은 활성성분 및 담체 입자의 수화를 향상시켜 생물/뮤코접착 및 용해가 보다 빠르게 개시되도록 하는, 약학적으로 허용가능한 계면활성제 또는 습윤제를 포함할 수 있다. 만약 상기 계면활성제가 존재하는 경우, 계면활성제는 정교하게 분산된 형태로 제공되어야 하고 상기 활성성분과 잘 혼합되어야 한다. 적절한 계면활성제의 예는 소디움 로릴 슬레이트, 레시틴, 폴리소르베이트, 담즙산염 및 이들의 혼합을 포함한다. 만약 상기 계면활성제가 존재하는 경우, 상기 조성물 총 중량을 기준으로 약 0.3 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 3 중량%를 차지한다.
- <55> 특히 예를 들어 설하 투여 등을 위한 정제 형태의, 본 발명 조성물은 적절한 다른 첨가제 및/또는 부형제를 포함할 수 있다:
- <56>
- (a) 윤활제(소디움 스테아릴 푸마레이트, 또는 바람직하게는 마그네슘 스타아레이트). 윤활제가 사용되는 경우, 이는 매우 소량(예컨대 정제 배합물의 총 중량을 기준으로 약 3 중량% 까지, 그리고 바람직하게는 약 2 중량% 까지)으로 사용되어야 한다;
 - (b) 향료(예를 들어 레몬, 멘톨, 또는 바람직하게는 페퍼민트 분말), 감미료(예컨대 네오헤스페리딘

(neohesperidin)) 및 염료;

<58> (c) 자연적으로 발생한 또는 그 밖의 항산화제(예를 들어 비타민 C, 비타민 E, β -카로틴, 요산, 유니퀴온(uniquion), SOD, 글루타티온 페록시다아제 또는 폐록시다아제 촉매);

<59> (d) 담체 작용제(carrier agent), 보존제 및 글라이딩(gliding) 작용제와 같은 다른 성분.

<60> 본 발명 조성물은 당해 기술 분야의 숙련자에게 알려진 표준 기술, 및 표준 장비를 사용하여 제조될 수 있다.

<61> 예를 들어, 생물/뮤코접착 촉진제는 담체 입자와 여러 방법으로 혼합될 수 있다. 일 구현으로, 미세한 미립자 형태의 생물/뮤코접착 촉진제 및/또는 약한 산 물질 입자는 거친 담체와 함께 충분한 시간 동안 혼합되어 정렬된(ordered) 또는 상호작용 혼합물을 생산한다. 이는 담체 입자의 표면에 존재하거나 그리고/또는 부착된 생물/뮤코접착 촉진제의 분리된 입자를 기인한다. 숙련자는 상호작용 혼합물 형태의 건조 분말 배합물을 획득하기 위해서는 보다 큰 담체 입자가 보다 작은 입자 덩어리를 분쇄하기 위한 충분한 힘을 가할 수 있어야 함을 이해할 것이다. 이러한 능력은 주로 입자 밀도, 표면 거칠기, 형태, 흐름성 그리고 특히 상대적인 입자 크기에 의해 결정될 것이다.

<62> 생물/뮤코접착 촉진제가 존재하는 경우, 적절한 입자 크기는 약 0.1 내지 약 100 μm (예컨대 약 1 내지 약 50 μm) 사이의 중량 기준 평균 직경이다.

<63> 활성 성분의 입자는 담체 입자와 함께 적절한 양의 활성 성분이 담체 입자 표면에 부착하기에 충분하게 긴 시간에 걸쳐 건조 혼합될 수 있다(생물/뮤코접착 촉진제의 존재 또는 부존재 하에서). 이러한 관점에서 표준 혼합 장비가 사용될 수 있다. 상기 혼합 시간은 사용되는 장비에 따라 다양할 수 있으며, 숙련자는 일상적인 실험에 의해 주어진 활성성분 및 담체 입자 물질의 조합에 대한 혼합 시간을 어렵지 않게 결정할 수 있을 것이다.

<64> 활성 성분의 포함을 위해 다른 성분(예컨대 봉해제 및 계면활성제)이 상술한 표준 혼합에 의해 편입될 수 있다.

<65> 본 발명 조성물은 숙련자에게 알려진 투여 수단의 방법으로 협면(buccally), 직장, 비강 또는 바람직하게는 설하(sublingually)와 같은 점막으로 투여될 수 있다. 설하 정제는 혀 밑에 놓여질 수 있고, 활성성분은 주변 점막을 통해 흡수된다.

<66> 이러한 관점에서, 본 발명 조성물은 표준 기술을 이용하여 점막(예컨데 설하)투여를 위해 의도된 다양한 종류의 약학 제제에 편입될 수 있다(예를 들어, Lachman *et al.*, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3판(1986) 및 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro(ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19판(1995) 참조).

<67> 설하 투여를 위한 약학 제제는 본 발명 조성물과 당해 기술 분야에서 이러한 제제를 위해 사용되는 통상의 약학적 첨가제 및/또는 부형제를 조합하고, 그 후 바람직하게는 단위 제형으로(예컨데 정제) 직접 압축/압착하여 획득될 수 있다(예를 들어, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 1권, 2판, Lieberman *et al*(eds.), Marcel Dekker, New York and Basel(1989) p.354-356 및 이에 인용된 문헌 참조). 적절한 압축 장비는 Kilian SP300 또는 Korsch EKO와 같은 표준 정제 장치를 포함한다.

<68> 적절한 최종 설하 정제의 무게는 예를 들어 60 내지 180 mg, 더 바람직하게는 약 70 내지 약 160 mg 사이와 같이 50 내지 200 mg과 같은 30 내지 400 mg의 범위 내이다. 적절한 최종 정제 직경은 예를 들어 5 내지 9 mm, 그리고 더 바람직하게는 약 6 내지 8 mm와 같이, 4 내지 10 nm 범위 내이다.

<69> 상기와 무관하게, 본 발명 조성물이 생물/뮤코접착 촉진제를 포함하는 경우, 필수적으로 물이 프리(free)(예를 들어 배합물의 총 중량 기준으로 20 중량% 미만)해야 한다. "미숙한(premature)" 수화는 이러한 정제 배합물의 뮤코접착 촉진 특성을 급격하게 감소시킬 수 있고 상기 활성 성분이 미숙하게 용해되는 결과를 가져오는 것은 숙련자에게 명백할 것이다.

<70> 본 명세서에서 크기(예컨데 정제 크기 및 무게, 입자 크기 등.), 표면 커버리지(예컨데 활성성분에 의한 담체 입자의 커버리지), 양(예컨데 조성물 내 각 구성분(ingredient 또는 component)의 상대적인 양 및 활성성분의 절대 투여량)의 맥락에서 "약"이란 단어가 사용되는 경우마다, 이러한 변수는 대략적이고 본 명세서에서 특정된 수로부터 $\pm 10\%$, 예를 들어 $\pm 5\%$ 및 바람직하게는 $\pm 2\%$ (예컨데 1%)까지 변할 수 있는 것이 이해될 것이다.

<71> 본 발명 조성물은 숙련자에게 알려진 투여 수단의 방법으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 설하 정제는 혀 밑에 놓여질 수 있고, 활성성분은 주변 점막을 통해 흡수된다.

- <72> 본 발명 조성물은 예를 들어 통증, 특히 중증의 및/또는 돌발성 통증의 대증요법과 같은 통증의 치료에 유용하다. 본 발명의 다른 구현에 의하면 이러한 증상을 앓고 있거나, 또는 이러한 증상에 걸리기 쉬운 환자에게 본 발명 조성물을 투여하는 것을 포함하는 통증의 치료 방법이 제공된다.
- <73> 의문을 피하기 위해, "치료"에는 대증적 치료, 예방, 또는 상태의 진단뿐만 아니라 치료(therapeutic treatment)를 포함한다.
- <74> 본 발명 조성물은 제조가 쉽고 경제적이며, 상술한 바와 같이 구강 점막과 같은 점막을 통해서 이용되는 경우 신속한 방출 및/또는 활성 성분의 흡수가 신속하고, 따라서 빠른 치료효과를 가질 수 있는 제형(dosage form)으로의 생산을 가능하게 한다.
- <75> 본 발명 조성물은 또한 사용되는 활성 성분의 "감소된" 양의 투여를 가능하게 할 뿐만 아니라 삼켜지는 타액을 통해 흡수되는 활성 성분의 양을 실질적으로 감소시키는 장점을 갖으므로, 치료 반응의 개체내(inter- 및 intra-)의 편차뿐만 아니라 부작용의 위험을 실질적으로 감소시킨다.
- <76> 본 발명 조성물은 또한 확립된 제약학적 가공 방법의 이용 및 식품 또는 약제 용으로 또는 유사한 규제에 승인된 물질을 사용하여 제조될 수 있는 장점을 가질 수 있다.
- <77> 본 발명 조성물은 또한 통증 치료용 또는 그 밖에 있어서, 공지된 종래 약학 조성물보다 효능이 있고, 독성이 약하고, 길게 작용하고, 강력하고, 부작용이 덜하며, 쉽게 흡수되고, 그리고/또는 향상된 약물동력학적 프로파일(pharmacokinetic profile)을 갖고, 그리고/또는 다른 유용한 약학, 물리학, 또는 화학적 특성이 있는 장점을 가질 수 있다.
- <78> 본 발명은 하기의 실시예에 의해 설명된다.

실시예

- <79> 먼저 펜타닐 및 온단세트론을 미분화한 후, 다른 부형제와 함께(하기 참조), 하기에 언급된 다양한 성분의 절대 양(absolute amount)과 함께 정제의 생산을 가능하게 하는 적당한 비율로 정확히 달아서 배분되었다.
- <80> 미리 달아진 양의 활성 성분 및 만니톨(Parteck M200; Merck, Germany)을 그 후 관형 혼합기에서 96 시간 동안 혼합한다. 그 후, 미리 달아진 양의 규화된 미세결정 셀룰로스(ProSolv[®]; JRS Pharma, Germany) 및 소디움 카복시메틸셀룰로스(Croscarmellose Sodium NF; Ac-Di-Sol[®]; FMC Corp., USA)를 첨가하고 30분간 혼합을 계속한다. 최종적으로 미리 달아진 양의 마그네슘 스테아레이트(Peter Greven, Netherlands)를 첨가하고 추가로 2분간 혼합을 계속한다.
- <81> 그 후 분말 혼합물은 6mm 플랫 경사 에지(flat bevel edged) 편치가 있는 단일 편치 프레스(punch press)(Korsch EKO)를 이용하여 압착하여, 총 무게가 약 85mg인 정제를 생산하였다.
- <82> 각 성분의 절대 양은 하기의 표에 나타난 바와 같다.
- <83> 정제화 공정 동안 나온 테스트 시료에 공정 내 제어(in-process control)가 사용되었다(정제 무게, 파쇄 강도, 부스러짐(friability) 및 봉해 시간). 정제는 포장되고 라벨이 붙여진다.

성분	총계(g)
펜타닐	0.005
온단세트론	5.000
만니톨	65.000
규화된 미세결정 셀룰로오스	10.000
소디움 카복시메틸셀룰로오스	4.000
마그네슘 스테아레이트	1.000
총 정제 무게	85.005

<85> 실시예 2

<86> 부토르파놀 정제 조성물이 상기 실시예 1에 설명된 공정에 따라 제조되었다. 존재하는 각 성분의 절대량이 하기 표에 나타난다.

<87>

성분	총계(g)
부토르파놀	1.00
온단세트론	5.00
만니톨	20.00
규화된 미세결정 셀룰로오스	18.00
소디움 카복시메틸셀룰로오스	35.00
마그네슘 스터아레이트	1.00
총 정제 무게	80.00

<88>

실시예 3

<89>

날부핀 정제 조성물이 상기 실시예 1에 설명된 공정에 따라 제조되었다. 존재하는 각 성분의 절대량이 하기 표에 나타난다.

<90>

성분	총계(g)
날부핀	10.00
온단세트론	5.00
만니톨	35.00
규화된 미세결정 셀룰로오스	9.00
소디움 카복시메틸셀룰로오스	40.00
마그네슘 스터아레이트	1.00
총 정제 무게	100.00