



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년08월27일

(11) 등록번호 10-1434906

(24) 등록일자 2014년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) **A61K 31/67** (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7008326
(22) 출원일자(국제) 2008년09월07일
심사청구일자 2011년06월10일
(85) 번역문제출일자 2008년04월07일
(65) 공개번호 10-2008-0047437
(43) 공개일자 2008년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/003297
(87) 국제공개번호 WO 2007/034135
국제공개일자 2007년03월29일
(30) 우선권주장
0519350.3 2005년09월22일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
US06787157 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
레킷트 벤키저 헬스케어(유케이)리미티드
영국 에스엘1 3유에이치 슬로우 배스 로드
103-105
(72) 발명자
세리 로버트
영국, 엔취9 6엘에프 노팅엄, 토튼, 래번 드라이
브 18
(74) 대리인
특허법인세신

전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 김강필

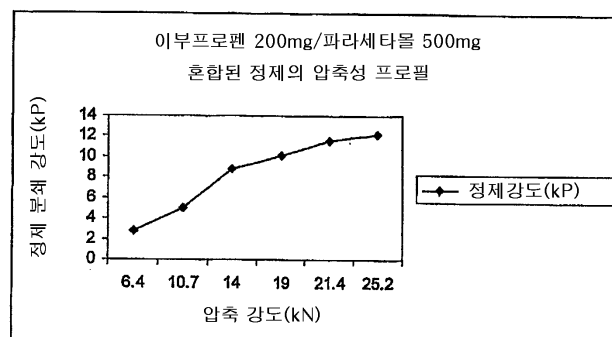
(54) 발명의 명칭 NSAID 및 파라세타몰을 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명의 제조 방법에 따르면, 비스테로이드성 항염제(NSAID) 및 파라세타몰을 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 조성물 제조 방법으로서, 다음과 같은 단계들을 포함한다:

- (a) 용융된 NSAID 유리산 및 파라세타몰을 임의로 하나 이상의 첨가제와 함께 혼합함으로써, 용융 혼합물을 형성하는 단계 및;
- (b) 상기 용융 혼합물을 고형화된 용융 과립으로 형성하는 단계.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

비스테로이드성 항염제(NSAID) 및 파라세타몰을 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 조성물의 제조방법으로서,

(a) 용융된 비스테로이드성 항염제 유리산 및 파라세타몰을 혼합함으로써, 용융 혼합물을 형성하는 단계; 및

(b) 상기 용융 혼합물을 고형화된 용융 과립으로 형성하는 단계를 포함하고,

상기 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰 대 비스테로이드성 항염제의 중량비가 1.5:1 이상 10:1 이하인 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계의 용융 혼합물은 하나 이상의 첨가제와 함께 형성되는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰 대 비스테로이드성 항염제의 중량비는 2:1 이상이고 3:1 이하인 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 파라세타몰은 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량에 대하여, 고형화된 용융 과립의 40 중량% 내지 80 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 비스테로이드성 항염제는 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량에 대하여, 고형화된 용융 과립의 20 중량% 내지 45 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 비스테로이드성 항염제 유리산은 상기 용융 혼합물 내에 완전히 용융된 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 파라세타몰은 상기 용융 혼합물을 형성하는 동안에 용융되지 않는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 비스테로이드성 항염제 유리산은 2-아릴 프로피온산을 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 2-아릴 프로피온산은 라세미 이부프로펜 또는 S(+)- 이부프로펜을 포함하는 것으로 하는 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 용융 혼합물은 비스테로이드성 항염제 유리산 및 파라세타몰을 포함하는 혼합물을 용융 압출성형하여 형성되는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 용융 압출성형된 용융 혼합물은 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 것을 특징으로

하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 용융 혼합물을 냉각시켜 고형화된 용융물을 형성하고, 상기 고형화된 용융물을 분쇄하여 고형화된 용융 과립을 형성함으로써, 상기 용융 혼합물이 고형화된 용융 과립으로 형성되는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계에서 용융 혼합물은 비스테로이드성 항염제 유리산, 파라세타몰 및 봉해제를 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 봉해제는 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량에 대하여, 고형화된 용융 과립의 1 중량% 내지 20 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 과립 조성물을 압축시켜 비발포성 압축 정제를 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물의 제조방법.

청구항 16

과립 조성물로서, 제1항에서 정의된 비스테로이드성 항염제 유리산 및 파라세타몰을 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 포함하고,

상기 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰 대 비스테로이드성 항염제의 중량비는 1.5:1 이상 10:1 이하이고, 그리고

상기 과립 조성물은 제1항의 방법으로 제조된 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 고형화된 용융 과립은 하나 이상의 첨가제를 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰 대 비스테로이드성 항염제의 중량비는 2:1 이상이고 3:1 이하인 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 파라세타몰은 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량에 대하여, 고형화된 용융 과립의 40 중량% 내지 80 중량%인 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 비스테로이드성 항염제는 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량에 대하여, 고형화된 용융 과립의 20 중량% 내지 45 중량%인 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 21

제16항에 있어서, 상기 고형화된 용융 과립은 비스테로이드성 항염제 유리산이 완전히 용융됨으로써 얻어질 수 있는 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 22

제16항에 있어서, 상기 비스테로이드성 항염제 유리산은 2-아릴 프로피온산을 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 2-아릴 프로피온산은 라세미 이부프로펜 또는 S(+)- 이부프로펜을 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 24

제16항에 있어서, 상기 고형화된 용융 과립은 비스테로이드성 항염제 유리산, 파라세타몰 및 봉해제를 포함하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 봉해제는 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량에 대하여, 고형화된 용융 과립의 1 중량% 내지 20 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 과립 조성물.

청구항 26

제16항에 정의된 과립 조성물을 포함하는 단위 제형을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 단위 제형은 고체 단위 제형을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 단위 제형은 압축 정제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 단위 제형은 과립의 성분을 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 단위 제형은 상기 단위 제형의 총 중량에 대하여 과립 조성물을 60 중량% 내지 99.5 중량% 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 단위 제형은 상기 단위 제형의 총 중량에 대하여 과립의 성분을 0.5 중량% 내지 40 중량% 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 과립의 성분은 희석제, 계면활성제, 위킹제 및 윤활제로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 33

제26항에 있어서, 상기 단위 제형은 약제학적 활성 성분을 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

통증, 염증 및 열병으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치료에 사용하기 위한 제16항에 정의된 과립 조성물.

청구항 37

통증, 염증 및 열병으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치료에 사용하기 위한 제26항에 정의된 약제학적 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 비스테로이드성 항염제를 함유하는 조성물, 이를 제조하는 공정 및 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 비스테로이드성 항염제(이하, "NSAID"라 약어로 표기함)들은 광범위하게 사용되는 부류의 약제이다. 비스테로이드성 항염제들은 화합물의 그룹으로 잘 정의되어 있으며, 또한 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜 및 플루르비프로펜 등의 폐닐프로피온산을 포함한다. 이들은 주로 통증, 염증, 발열, 예를 들면 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 골관절염, 수술후 통증, 산후 통증 및 연조직 손상 중 하나 또는 그 이상을 치료하는데 사용된다.

[0003] NSAID는 일반적으로 산성이며 실질적으로 불용성인 약물이다. 이들은 정제 형태의 경구용 약제 조성물로서 편리하게 투여된다. 따라서 NSAID와 상용될 수 있고, 그와 함께 만족스러운 경도를 갖는 정제를 형성할 수 있으며, 체내에서 약물이 흡수되도록 신속하게 약물을 방출시키는 약제학적으로 허용되는 첨가제를 선택하여 NSAID와 혼합해야한다.

[0004] 상기 언급된 질환에 관한 주요 논점은, 특히 통증을 치료하는데 NSAID의 작용 발현을 향상시키는 것이다. 제제의 신속한 봉해는 약물을 체내로 신속하게 방출시킴으로써, 표준 제형에 비해 더 빠른 치료 작용의 발현을 유도한다. 따라서, 위장관 내에서 신속하게 봉해되도록 개선된 경구 투여용 고체 제형을 제조하는 것이 바람직하다. 그러나, 다수의 NSAID는 산성 약물이기 때문에, 위에서 접하게되는 산성 조건에서 흡수가 문제될 수 있다. 더욱이 신속하게 봉해되도록 개선된 다수의 제제들이 문헌에 제안되었음에도 불구하고, 이부프로펜 및 다른 NSAID의 경우에 발생하는 주요한 문제점은 예를 들면, 단위 용량당 800mg까지의, 비교적 고용량으로 투여되어야만 한다는 것이다. 따라서, 정제를 제형화하기에 유용한 첨가제 및 신속한 봉해를 보장하는 첨가제를 NSAID와 함께 포함하는 제형을 제공하고, 지나치게 커서 환자가 복용할 수 없거나, 표준 규모 제조 공정에 따라 제조할 수 없는 정제는 피해야 하는 과제가 있다. 또한 고체 제형은 제조 공정의 엄격한 공정(예를 들면, 천공된 회전 드럼에서의 필름 코팅 및 포장 단계 동안에 마주치는)을 견디도록 충분히 단단해져야 하지만, 제형으로부터 약물의 신속한 방출을 보장하기 위한 적합한 봉해 특성과 적합한 용해 특성을 가져야만 한다. 극복해야할 다른 중요한 과제는 정제기의 펀치에 들러붙지 않으면서, 표준 정제기에서 조성물이 압축될 수 있도록 보장하는 것이다.

[0005] 유럽 특허 출원 번호 제362728(1990)호는 쉽게 흐르고, 또한 직접 정제화하는데 개선된 저장 및 정제화 특성을 갖는 이부프로펜 파우더를 얻기위한 절차에 관한 것이다. 상기 문헌에는 약 74.8℃에서 응고하는 용융 이부프로펜이 냉각함으로써 오일상 및 점성을 갖고, 과냉되는 경향이 있어, 매우 천천히 결정 상태로 전환될 수 있어, 용융 이부프로펜 경화는 매우 해결하기 어렵다고 지적하였다. EP 362728호에 따르면, 이부프로펜 입자들은 시딩(seeding)을 이용하여, 0~50℃에서 접촉 냉각기(예를 들면, 롤러 또는 냉각 벨트)상에서 용융 이부프로펜을 고형화시키고, 이를 분쇄함으로써 얻어진다는 것을 제안하고 있다. 시딩은 접촉 냉각기 상에 응결한 용융 층을 코팅함으로써 수행될 수 있다고 알려져 있다. 또한 이 시드는 입자형태로 롤러에 첨가되거나 또는 용융 생성물 내에서 작업될 수 있다. 이러한 절차가 독일 특허 출원번호 제3802619호에 따른 이부프로펜의 정류를 거쳐 얻어진 용융 이부프로펜 생성물과 특히 관련이 있기는 하지만, 용융 이부프로펜을 제조하기 위한 어떠한 공정이 이부프로펜 입자를 제조하는데 사용될 수 있다. 상기 문헌에 제시된 단일 실시예에서 공정에 의해 제조된 이부프로펜 파우더가 정제화 이전에 상당 수의 추가 첨가제들과 혼합될 필요가 있음을 보여준다.

[0006] 유럽 특허 출원 제686392(1995)호는 균질한 비-접합 압출물을 얻은 다음, 분쇄하여 정제화 할 수 있는 과립을

얻기 위해, 낮은 용점을 갖는 활성 화합물과 필요한 정제 보존제를 높은 온도에서 용융 압출시키는 것을 포함하는 직접 정제가능한 과립을 제조하는 열적 공정에 관한 것이다. 이 압출물의 성분을 혼합 및 반죽하는 방법에 의해, 이 혼합물이 압축되어 활성 화합물의 일부가 용융되는 온도에서 압출물을 제공한다. 이 압출물은 다공관을 통해 압축하여 0.3-2.0mm의 얇은 가닥을 얻고, 냉각 후에 소망하는 입자 크기의 과립으로 분쇄하였다. 따라서 얻어진 과립들은 요구되는 유통제만으로, 즉시 정제화 할 수 있다. 따라서, 활성제는 상기 활성제의 고형화된 용융물 내에 용융되지 않은 결정상태로 존재한다. 본 공정에 방법에 의해, 결합제, 붕해 보조제, 충전제 및 다른 보조제와 같은 모든 보조물들이 이 과립 내에 직접 혼합될 수 있다.

[0007] 이러한 측면에서, 부츠 컴퍼니 피엘시(Boots Company PLC)에 의한 WO 01/41733호는 용융된 NSAID에 붕해제를 첨가하여 친밀하게 배합한 후에 냉각 및 분쇄하여 과립을 제조하는 경우에 이산화규소를 함께 첨가한다면, 최소한의 정제화 첨가제로 정제화될 수 있고 유리한 정제화, 붕해 및 용해 특성을 갖는 조성물이 제공됨을 설명하고 있다. 이러한 방법은 WO 02/098391호에 기술된 바와 같이 상당히 개선되었다. 이 NSAID는 용융-압출 공정에서 균질하게 압출된 것으로 형성되었다. 바람직한 냉각 및 공정 조건들이 기술되었다.

[0008] 이러한 모든 방법들은 주된 치료제로서, NSAID를 포함하는 정제 조성물의 제조에 관한 것이다. 다른 제제들의 존재를 배제하는 것은 아니지만, 본 발명은 NSAID의 제조와 거의 주로 관련이 있다.

[0009] NSAID와 더불어 추가의 진통 활성제를 포함하는 약제학적 조성물, 즉 배합 생성물을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. NSAID와 함께 배합되는 이러한 진통제 중 하나가 진통(통증 경감) 및 해열(열 경감) 특성을 갖지만 본질적으로 항염증 활성을 나타내지 않는 아세타미노펜(파라세타몰로도 알려져 있음)이다. 이러한 생성물은 다른 증상 중에서, 특히 통증 및 발열, 즉 두통, 근육 및 관절통, 요통, 기침, 감기 및 독감을 치료하는데에 매우 효과적이다. 그러나, 그것들은 파라세타몰을 함유한 경구 제형(예를 들면, 정제)의 제조와 관련한 추가의 문제점들이 있다.

[0010] 특히, 파라세타몰은 미세한 연성 분말이고, 또한, 그 자체로는 정제로 직접 압축되지 않는다. 따라서, 파라세타몰을 고체 제형으로 압축하기 전에 그것을 예비 처리할 필요가 있다. 전형적으로는, 상기 파라세타몰은 습식 과립화 공정으로 처리하여 파라세타몰의 과립 형태를 만든 후에, 이것을 추가의 정제화 부형제와 함께 혼합하고 얻어진 혼합물을 압축하여 정제를 제조한다. 변형으로, 전형적으로 예비-처리 공정을 거친 직접 압축 형태의 파라세타몰을 전문적 공급원으로부터 구입할 수도 있다. 이러한 예비-처리 요건은 전형적으로 파라세타몰 고체 제형의 제조 공정을 더욱 복잡하게 하고, 그와 관련한 비용을 증가시킨다. 게다가 전형적으로 파라세타몰은 예를 들면 단위 용량당 500mg의 비교적 고 용량으로 투여된다. 따라서, 정제를 제형화하기에 유용한 첨가제 및 신속한 붕해를 보장하는 첨가제를 파라세타몰과 함께 포함하는 제형을 제공하고, 지나치게 커서 환자가 복용할 수 없거나, 표준 대량 제조 공정에 따라 제조할 수 없는 정제는 피해야 하는 과제가 있다. 이 문제는 파라세타몰을 역시 비교적 고용량으로 투여될 수 있는 다른 약제학적 활성제(예를 들면, NSAID)와 함께 배합할 때 더욱 커진다.

발명의 상세한 설명

[0011] 본 발명은 전술한 단점 중의 적어도 몇 가지를 개선한 파라세타몰 및 NSAID를 모두 포함하는 조성물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다. 특히, 본 발명은 최소의 정제화 첨가제로 정제하는 것이 가능하고, 또한 정제, 붕해 및 용해 특성을 갖는 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명자들은 용융된 NSAID 및 이들에 함유된 파라세타몰을 포함하는 혼합물이 공형화되어 과립을 형성하면, 과립들은 전형적으로 개선된 유동 특성을 나타내고, 개선된 압축성을 나타내고, 그리고 전형적으로 유리한 붕해를 나타내고, 또한 유의한 붕해 특성들을 제공하는 정제들로 직접 형성될 수 있다는 것을 발견하였다.

[0013] 따라서, 본 발명의 첫 번째 측면에 따르면, 비스테로이드성 항염제(NSAID) 및 파라세타몰을 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 조성물 제조 방법으로서, 다음과 같은 단계들을 포함한다:

[0014] (a) 용융된 NSAID 유리산 및 파라세타몰을 임의로 하나 이상의 첨가제와 함께 혼합함으로써, 용융 혼합물을 형성하는 단계 및;

[0015] (b) 상기 용융 혼합물을 고형화된 용융 과립으로 형성하는 단계.

[0016] 이러한 공정들은 본 발명의 공정으로서 다음과 같이 언급될 수 있다.

[0017] 바람직하게는 본 발명의 공정 중 (a) 단계는 용융 압출기 내에서 일어난다. 바람직하게는 (b) 단계에서, 이 용

용 혼합물이 냉각되어 고형화된 용융물을 형성하고, 또한 고형화된 용융물은 다수의 고형화된 용융 과립으로 형성되었다. 다수의 고형화된 용융 과립물은 분쇄한 고형화된 용융물에 의해 형성될 수 있다.

[0018] 예상외로, 전형적으로 본 발명의 공정에 의해 얻어질 수 있는 과립 조성물은 미처리 파라세타몰과 다른 개선된 유동 특성과, 그의 신속한 압축성을 나타낸다. 적합하게는, 과립 조성물은 최소한의 정제 첨가제를 이용하여 정제로 직접 압축할 수 있다. 적합하게는 전형적으로 과립 조성물로부터 형성된 정제는 파라세타몰과 이부프로펜의 건조 혼합물로부터 형성된 더 연한 정제와 비교하여 증가된 경도를 나타낸다. 전형적으로 과립 조성물로부터 형성된 정제들은 더 엄격한 제조 공정, 즉 필름 코팅을 견딜 수 있도록 충분히 단단하다. 편리하게, 과립 조성물은 압축되기가 더 용이하고 정제기의 펀치에 들러붙지 않는 경향이 있어서 고체 제형으로 제형화되기에 적합하다. 적합하게는, 본 발명의 공정에 의해 얻어질 수 있는 과립 조성물을 이용한 압축 공정의 처리량은 미처리 파라세타몰과 NSAID를 사용하는 것과 비교하여 실질적으로 증가한다. 게다가, 전형적으로 본 발명의 공정에서 파라세타몰의 예비 처리(예를 들면, 유동성을 높이기 위한 과립화 공정을 사용) 또는 파라세타몰의 제형을 직접 압축할 필요가 없으며, 여기에서, 파라세타몰은 벌크 제조 공정으로부터 예비 처리없이 직접 수행되어질 수 있다. 적합하게는, 본 발명의 공정은 NSAID 및 파라세타몰을 함유하는 고체 제형을 제조하기 위해 사용되는 제조 공정의 전반적인 비용 감소 및 공정의 복잡함을 줄일 수 있다.

[0019] 게다가 본 발명의 공정에 의해 얻어질 수 있는 과립 조성물의 이점은 제형, 특히 경구용 고체 제형을 제조하는데 추가의 정제화 첨가제가 비교적으로 소량으로 요구되고, 따라서 비교적 높은 농도의 NSAID 및 파라세타몰을 함유한 작은 크기의 제형을 제조할 수 있기 때문에 환자의 수당도가 높아진다.

[0020] 예상외로, 약제학적 조성물, 특히 경구 투여용 고체 제형이 본 발명의 공정으로부터 얻어질 수 있는 과립 조성물로부터 제조되었다. 게다가 이러한 약제학적 조성물의 용해 결과는 전형적으로 비교적 단시간 후에 수성 매질 중에 놀랄만큼 높은 농도의 NSAID 및 파라세타몰이 용해되는 것을 보여준다.

[0021] 따라서, 본 발명의 공정은 전형적으로 NSAID 및 파라세타몰 처리, 개선된 환자 순응도, 소망하는 봉해 및 용해 특성 및 NSAID와 파라세타몰로부터 형성되는 정제의 전반적인 비용 감소에 있어서 이점들을 제공한다.

[0022] 본 발명의 공정에서 NSAID 유리산이 용융된다. 따라서 "용융" 및 "용해된" 으로 기재된 용어들은 NSAID 유리산이 이 과립 조성물의 형성 중에 완전히 또는 적어도 부분적으로 용융되어야 하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 이 NSAID 유리산은 이 과립 조성물의 준비 중에 완전히 용융되었다.

[0023] "NSAID 유리산"이라는 용어에 따르면, NSAID는 예를 들면 염의 형태로 유도되지 않는 산성 그룹을 포함한다. 따라서, "NSAID 유리산"이라는 용어는 비-유도된 카르복실 산 그룹 per se(예를 들면, 프로피온 산)를 포함하는 NSAID 및/또는 비-유도된 산성 에놀 그룹(예를 들면, 옥시캅)을 포함하는 NSAID를 포함한다. 유리산의 형태에서 NSAID는 염의 형태에서 동일한 NSAID로부터 물리적으로 화학적으로 엄격한 것으로 당업자에게 이해되고 있다. 적절하게는, NSAID 염만이(예를 들면, 어떠한 NSAID 유리산도 용해되지 않음) 용해됨으로써 형성된 용융 혼합물은 본 발명의 공정에 의해 강조되지 않는다. 바람직하게는, 용융 혼합물은 NSAID 유리산만이 용해됨으로써 형성되었다. 적절하게는 본 발명의 공정에 의해 얻어진 용융 과립들은 NSAID 염들로부터 본질적으로 자유롭다.

[0024] 본 발명은 각종 NSAID, 특히 Cox-1을 우세하게 억제하는 NSAID를 포함하는 과립 조성물을 형성할 수 있다.

[0025] Cox-1을 우세하게 억제하는 NSAID의 적합한 유형들이 하기 그룹들로부터 선택될 수 있다:

[0026] (1) 프로피온산;

[0027] (2) 아세트산;

[0028] (3) 페넬산;

[0029] (4) 비페닐카르복실 산;

[0030] (5) 옥시캅.

[0031] 이에 사용하기 위한 적합한 프로피온산은 이부프로펜, 나프록센, 베녹사프로펜, 플루비프로펜, 페노프로펜, 펜부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피르프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라포프로펜, 미로프로펜, 티옥사프로펜, 서프로펜, 아미노프로펜, 티아프로펜산, 플루프로펜 및 부클록산이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 프로피온산 그룹은 이부프로펜, 나프록센, 플루피프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 펜부펜 특히 이부프로펜을 포함한다.

- [0032] 이에 사용하기 위한 적합한 아세트산은 인도메타신, 설린락, 톨메틴, 조메피락, 디클로페낙, 펜클로페낙, 알클로페낙, 이부페낙, 이소세팍, 프로페낙, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙 및 옥시피낙이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는 아세트산 그룹은 톨메틴 소듐, 조메피낙 소듐, 설린락 및 인도메타신을 포함한다.
- [0033] 이에 사용하기 위한 페남산은 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플롬산 및 톨페남산을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 페남산의 그룹은 메페남산 및 메클로페남산을 포함한다.
- [0034] 이에 사용하기 위한 비페닐카르복실산은 디플루니살 및 플루페니살을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0035] 이에 사용하기 위한 옥시카ם은 메록시카ם, 피록시카ם, 서독시카ם, 이속시카ם을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는 이러한 그룹은 피록시카ם 및 메록시카ם을 포함한다.
- [0036] 적합하게는, 본 발명에 사용하기 위한 NSAID는 전형적으로 이성질 현상을 나타낸다. 적합하게는, 모든 입체 이성체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 NSAID의 라세미 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0037] 본 발명의 공정에 사용되는 매우 바람직한 NSAID는 프로피온산, 특히 2-아릴 프로피온산, 그 중에서도 2-페닐 프로피온산이다.
- [0038] 매우 바람직한 프로피온산은 나프록센, 플루비프로펜, 이부프로펜 및 케토프로펜, 특히 라세미 혼합물 및 이들의 S(+)-거울상이성질체를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 2-아릴 프로피온산은 플루비프로펜 및 이부프로펜, 특히 라세미 혼합물 및 이들의 S(+)-거울상이성질체를 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는 2-아릴 프로피온산은 라세미 플루비프로펜 및 라세미 이부프로펜, 특히 라세미 이부프로펜을 포함한다.
- [0039] 본 발명에 사용되는 바람직한 NSAID는 용융 공정이 상당한 양의 에너지를 사용하지 않도록, 비교적 낮은 융점을 갖고 있고, 따라서 제조 비용을 감소시킨다. 상기 기술한 것으로서, 유리한 종류의 화합물은 일반적으로 충분히 용해할 수 있고, 나쁜 맛 특성을 갖는 2-아릴프로피온산이다. 따라서, 전형적인 저 용융 NSAID의 용융점은 30-200°C(라세미 나프록센, 용융점 156°C), 바람직하게는 30-160°C, 더욱 바람직하게는 40-120°C(라세미 플루비프로펜, 용융점 114°C), 가장 바람직하게는 40-100°C(라세미 이부프로펜: 용융점 75-77°C, S(+)-이부프로펜 용융점: 용융점 52-54°C 및 라세미 케토프로펜: 용융점 96°C)의 용융점을 갖는다. 바람직한 저-용융 NSAID는 나프록센, 케토프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜이다. 바람직한 NSAID는 이들의 라세미 혼합물 또는 거울상이성질체(특히 S(+)-거울상이성질체)의 형태이다.
- [0040] 특히 본 발명은 이부프로펜 약에 적용되었다. 바람직하게는, 이 용어 "이부프로펜 약"은 라세미 이부프로펜 및 S(+)-거울상이성질체를 포함한다. 가장 바람직한 결과는 빈약한 용해도와 결합된 높은 투여량을 갖는 유리산 형태 중에서 라세미 이부프로펜과 더불어 얻어졌다.
- [0041] 적합하게는, 과립 조성물 및 이 용융 과립은 이에 기재된 것으로서, 하나 또는 그 이상의 다른 NSAID를 포함한다. 그러나, 바람직하게는 과립 조성물 및 용융 과립은 단일 NSAID를 포함한다. 가장 바람직하게는 과립 조성물 및 용융 과립은 단일 거울상이성질체 형태 또는 라세미 혼합물로서 포함하며, 즉 S(+)-이부프로펜 또는 라세미 이부프로펜 단독으로 포함한다. 게다가 후술하는 바와 같이, 그것들로부터 형성되는 과립 조성물(예를 들면, 용융 과립) 또는 약제학적 조성물은 NSAID 및 파라세타몰 이외에도 하나 이상의 약제학적 활성체를 더 포함할 수 있다. 그러나, 매우 바람직하게는 그것들로부터 얻어진 과립 조성물(예를 들면, 용융 과립) 또는 약제학적 성분은 유일한 약제학적 활성 성분으로서, NSAID 및 파라세타몰, 가장 바람직하게는 상기 정의된 것으로서 단일 NSAID 및 파라세타몰을 포함한다.
- [0042] 적합하게는, 이 NSAID 유리산이 용융될 때, 액체가 형성된다. 파라세타몰은 사용된 NSAID 유리산 및 공정 조작 조건에 따라 달라지며, 169-172°C의 융점을 가지며, 과립 조성물의 형성 중에, 파라세타몰을 부분적으로 또는 전체적으로 용융된다. 바람직하게는, 이 파라세타몰은 이 과립 조성물의 형성 중에 필수적으로 용융되지 않는다. 적절하게는, 이 파라세타몰은 용융 NSAID 유리산 내에 부분적으로 용해될 수 있다; 그러나 전형적으로 대다수의 파라세타몰은 용융 NSAID 유리산내에 분산되어 있다. 따라서 이 NSAID 유리산은 용융되고 또한 이들에 함유된 파라세타몰 및 임의의 추가적인 첨가제를 갖는 용융 상을 형성한다. 용융된 NSAID 유리산 및 파라세타몰 혼합물을 냉각하면, NSAID는 전형적으로 파라세타몰이 피복되거나 또는 코팅된 연속 결정성 타입의 고체 상을 형성한다. 고형화된 용융물은 최소한의 정제와 첨가제와 함께 약제학적 제형으로 직접 압축되기에 적합한 과립으로 직접 분쇄될 수 있다. 반면에, NSAID 유리산은 그것의 결정성을 일부 손실하고, 파라세타몰을 위한 운반체

로서 작용한다. 바람직하게는, NSAID 유리산이 완전히 용융될 때, 냉각상의 용융된 NSAID 유리산은 단일 연속상, 즉 단일 연속 결정 고체상을 형성하는데, 다시말하면 NSAID의 결정성 구조는 다른 결정성 구조를 갖는 NSAID에 의해 방해받지 않는다. 이러한 방해는 예를 들면, 고체화된 용융된 NSAID의 결정 구조가 용융되지 않은 NSAID의 결정 구조와 다르므로써(즉, 입자 크기), NSAID가 단일 결정 구조를 갖지 않는다면, NSAID가 단지 부분적으로 용융되어, 용융된 NSAID의 결정구조가 비 용융된 NSAID에 의해 방해를 받는 경우에 발생할 수 있다.

[0043] 따라서, 여기에 사용된 것으로서 "고형화된 용융 과립"은 용융된 NSAID 유리산과 파라세타몰, 임의의 하나 이상의 정제화 첨가제를 혼합하고, 이 NSAID의 용점 이하의 온도로 냉각시킨 후에, 고체 덩어리로 과립화함으로써 제조되는 과립을 의미한다. 이 과립 조성물은 이러한 과립들을 다수 포함한다.

[0044] 예상외로, NSAID 유리산이 약제학적 조성물의 제조 중에 완전히 용융된 경우, 전형적으로 과립 조성물로부터 형성된 약제학적 조성물(예를 들면, 고체 제형)의 생성물은 NSAID 유리산을 부분적으로 용융시켜서 형성된 약제학적 조성물과 비교하여 개선된 봉해성 및 용융 수준을 나타낸다. 이러한 측면에서, 전형적으로 NSAID 유리산이 완전히 용융된 과립 조성물로부터 형성된 약제학적 조성물은 NSAID 유리산이 부분적으로 용융된 과립 조성들로부터 형성된 약제학적 조성물과 비교하여 비교적 짧은 시간 동안에 수성 매질 중에 NSAID의 고 농도를 방출한다.

[0045] 예상외로, NSAID 유리산만이 본 발명의 공정 (a)단계에서 용융될 것을 필요로 하는 것을 발견하였다. 전형적으로, 파라세타몰은 용융된 NSAID 유리산 내에 분산되어있지만, 그 자체로 용융되지는 않는다.

[0046] 전형적으로, 과립 조성물들의 개선된 유동 특성, 가공성 및 봉해 특성과 관련된 상기 기술된 모든 이익들은 파라세타몰이 용융되지 않은 상태에서만 유지되었다. 편리하게도, 본 발명의 공정들은 파라세타몰이 용융되지 않을 정도의 온도(예를 들면, 파라세타몰의 용점보다 실질적으로 낮은 온도)에서 작업되어, 이에 의해 과립 조성물의 형성 중에 파라세타몰 봉해의 가능성을 감소 및/또는 예방할 수 있다.

[0047] 게다가, 훨씬 더 놀랍게도, 전형적으로 이러한 이익들은 용융 과립 중에 존재하는 파라세타몰의 중량이 용융 과립 중에 존재하는 이부프로펜의 중량보다 더 클 때, 더욱 유지되었다. 특히, 전형적으로 용융 NSAID 유리산, 파라세타몰 및 어떠한 임의의 첨가제들을 포함하는 용융 혼합물은 요구되는 유동화를 가져서, 이 용융 혼합물이 상대적으로 용융 상의 낮은 비율(예를 들면, 용융 NSAID 유리산)을 가짐에도 불구하고, 표준 기술(예를 들면, 용융 혼합물이 압출기 내에서 형성될 수 있고, 그 후, 이 압출기로부터 기술된 것과 같은 냉각 벨트 상에 흘러주는 것)에 의해 용융 과립으로 제조되고 형성될 수 있다. 또한 예상 외로, 이부프로펜보다 파라세타몰의 많은 양의 중량을 함유하는 용융 과립들은 미처리 파라세타몰과 비교하여, 전형적으로 개선된 유동성 및 압축 특성을 실질적으로 나타낸다. 따라서, 첨가제를 최대한 사용하여 요구되는 경도를 갖는 정제로 직접 압축될 수 있다. 이것은 파라세타몰을 과다 함유하는 용융 과립이 파라세타몰을 단독으로 사용하는 것과 비교하여, 실질적으로 개선된 압축성을 나타내는 반면, 파라세타몰은 압축성이 나쁜 물질이라는 것으로 알려져 있기 때문에, 특히 놀랍다. 또한 파라세타몰의 초과량을 함유하는 용융과립으로부터 형성된 약제학적 조성물(예를 들면, 정제)은 소망하는 용해율을 나타내어, 이에 의해, 비교적 단시간 후에 고 농도의 NSAID 및 파라세타몰이 수성, 특히 수성 산 매질에 용해되었다. 적합하게, 이러한 약제학적 조성물은 환자가 필요에 따라 삼켰을 때 위장관 또는 위의 산성 조건에서 고농도의 NSAID 및 파라세타몰로 전달할 수 있다. 편리하게, 이것은 파라세타몰 및 NSAID의 약리학적 활성의 개시를 증가시킬 수 있다. 이론뿐일지라도, 개선된 용해 속도는 용융 과립의 물리적 구조에 속하는 것으로 믿어진다. 파라세타몰이 초과량으로 있을 때, 고형화된 용융 과립들은 부분적으로 코팅되고, NSAID 유리산에 의해 서로서로 부착된 파라세타몰의 입자들을 포함한다. 파라세타몰은 산성 조건에서 쉽게 용해하지만, NSAID 유리산은 그렇지 않다. 파라세타몰의 입자들은 용해되기 시작하고, 그리고 이들 입자들 사이의 NSAID의 얇은 층 조각으로 떨어져고, 역시 이들의 용해도 훨씬 더 빠르게 발생한다. 따라서, 이러한 과립 조성물의 이점들은 그것이 신속하게 용해가능하다는 것이다.

[0048] 적합하게, 이러한 특징들은, 전형적으로 파라세타몰(예를 들면, 단위 용량당 500mg)이 NSAID(예를 들면, 단위 용량당 200mg)에 대해 상대적으로 높은 용량으로 투여되기 때문에, 이부프로펜 및 파라세타몰 결합 테라피에서 몹시 소망되고 있다.

[0049] 따라서, 본 발명의 바람직한 측면에 따르면, 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰의 중량은 고형화된 용융 과립 중에서 NSAID에 대해 상기 용융 과립의 총 중량을 기준으로 높거나 같다. 더욱 바람직하게는 상기 고형화된 용융 과립에서의 파라세타몰의 중량은 고형화된 용융 과립 중에서 NSAID에 대해 상기 용융 과립의 총 중량을 기준으로 더 높다.

- [0050] 적합하게 상기 과립 조성물 중에서 파라세타몰의 중량은, 상기 과립 조성물의 총 중량을 기준으로, 상기 과립 조성물 중에 NSAID 중량보다 높거나 같으며, 바람직하게는 높다.
- [0051] 바람직하게는, 상기 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰 대 NSAID의 중량 비율은 1:1보다 크며, 더욱 바람직하게는 1.5:1 이상이며, 가장 바람직하게는 2:1 이상이다. 바람직하게는, 상기 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰 대 NSAID의 중량 비율은 10:1 이하이며, 더욱 바람직하게는 5:1 이하이고, 가장 바람직하게는 3:1 이하이다.
- [0052] 특히 바람직한, 상기 고형화된 용융 과립 중에서 파라세타몰 대 NSAID의 중량 비율은 2.2:1 내지 2.8:1이고, 특히 약 2.5:1이다.
- [0053] 바람직하게는, 과립 조성물 중에서 파라세타몰 대 NSAID의 중량 비율은 1:1 이상이고, 더욱 바람직하게는 1.5:1 이상이고, 더더욱 바람직하게는 2:1 이상이다. 바람직하게는 과립 조성물 중에서 파라세타몰 대 NSAID의 중량 비율은 10:1 이하이며, 더욱 바람직하게는 5:1 이하이고, 더더욱 바람직하게는 3:1 이하이다.
- [0054] 특히 바람직하게는 과립 조성물 중에서 파라세타몰 대 NSAID의 중량 비율은 2.2:1 내지 2.8:1이며, 특히 약 2.5:1이다.
- [0055] 바람직하게는 상기 파라세타몰은 상기 과립 조성물의 총 중량을 기준으로, 상기 과립 조성물의 40중량%이상이고, 더욱 바람직하게는 45중량%이상이고, 더더욱 바람직하게는 50중량%이상이고, 가장 바람직하게는 55중량%이상이다.
- [0056] 바람직하게는, 상기 파라세타몰은 상기 과립 조성물의 총 중량을 기준으로, 상기 과립 조성물의 80중량%이하이고, 더욱 바람직하게는 75중량%이하이고, 가장 바람직하게는 70중량%이하이다.
- [0057] 바람직하게는, 상기 파라세타몰은 고형화된 용융 과립의 총 중량을 기준으로 고형화된 용융 과립의 40중량%이상이고, 더욱 바람직하게는 45중량%이상이고, 더더욱 바람직하게는 50중량%이상이고, 가장 바람직하게는 55중량%이상이다.
- [0058] 바람직하게는 상기 파라세타몰은 상기 과립 조성물의 총 중량을 기준으로, 상기 고형화된 용융 과립의 80중량%이하이고, 더욱 바람직하게는 75중량%이하이고, 가장 바람직하게는 70중량%이하이다.
- [0059] 바람직하게는, 상기 NSAID는 상기 과립 조성물의 총 중량을 기준으로, 상기 과립 조성물의 45중량%이하이고, 더욱 바람직하게는 40중량%이하이다.
- [0060] 바람직하게는, 상기 NSAID는 상기 과립 조성물의 총 중량을 기준으로, 상기 과립 조성물의 20중량%이상이고, 더욱 바람직하게는 25중량%이상이다.
- [0061] 바람직하게는, 상기 NSAID는 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량을 기준으로, 상기 고형화된 용융 과립의 45중량%이하이고, 더욱 바람직하게는 40중량%이하이다.
- [0062] 바람직하게는, 상기 NSAID는 상기 고형화된 용융 과립의 총 중량을 기준으로, 상기 고형화된 용융 과립의 20중량%이상이고, 더욱 바람직하게는 25중량%이상이다.
- [0063] 바람직하게는, 파라세타몰 및 어떠한 다른 임의의 정제화 첨가제가 용융된 NSAID 유리산 내에 균일하게 분산되었다. 따라서, 균일한 혼합물이 제조되었다. 이 혼합물은 고체가 제조될 때까지, 여기 언급된 방법들에 의해서 냉각할 수 있다. 이후 이 고형화된 혼합물은 과립 내에 형성되었다.
- [0064] 본 발명의 이러한 공정에 있어서, 이 용융 과립내에 포함될 NSAID 유리산, 파라세타몰 및 다른 임의의 첨가제는 NSAID 유리산을 용융하기 이전에 고체 상태로 혼합될 수 있다. 다른 변형예에서, 용융 과립 내에 포함될 파라세타몰 및/또는 다른 임의의 첨가제가 용융된 NSAID 유리산에 첨가될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 추가 성분들이 NSAID 유리산이 용융되기 전에, NSAID 유리산과 파라세타몰과 함께 혼합되는 공정과, 용융 NSAID 유리산 및 파라세타몰을 포함하는 용융 혼합물에 하나 이상의 성분을 첨가하는 공정이 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 특히 바람직한 방법은 용융 과립 내에 NSAID 유리산, 파라세타몰 및 어떠한 추가적인 첨가제를 결합하는 단계와, 이 후, NSAID 유리산을 용융하는 단계를 포함한다. 많은 방법, 예를 들면 NSAID 유리산 및 파라세타몰을 적합한 용기에서 가열하는 용융 공정들이 수행될지라도, 바람직하게는 용융 공정은 이에 기술된 것으로서 용융 압출 공정에 의해 수행되었다.
- [0065] 적합하게, 이 용융 혼합물은 NSAID 유리산을 용해하고, 또한 그 후, 파라세타몰 및 임의의 하나 또는 그 이상의

첨가제를 용융된 NSAID 유리산에 첨가함으로써 형성될 수 있다. 바람직하게는, 이 용융 혼합물은 NSAID 유리산, 파라세타몰 및 하나 이상의 임의의 첨가제를 건조 상태에서 혼합시키고, 그 후 NSAID 유리산을 용융시킴으로써 형성되었다.

[0066] 이 용융 혼합물은 어떠한 종래의 방법으로 고형화하였다. 이것들은 급속 냉각 및 완 냉각을 모두 포함한다. 바람직하게는 이 용융 혼합물은 여기에 기재된 것으로서 급속 냉각(예를 들면, 담금질)되었다. 전형적으로, 이 용융 NSAID를 따르는 것은 단일 연속 결정성 상을 형성한다. 예를 들면, 이 용융 혼합물은 냉각 용기에서 냉각될 수 있다. 이 용융 혼합물이 고정식 또는 연속 이동식 냉각 트레이 상에 부을 수 있다. 고정식 트레이는 냉각 캐비닛 안에 위치할 수 있다. 이동 트레이 또는 벨트가 냉각수와 같은 추가의 냉각 수단을 가질 수 있다. 이 냉각된 용융 혼합물은 형성한 고체를 벨트로부터 벗겨내거나 고체가 연속 이동식 벨트의 한쪽 끝에서 떨어질 때 이를 수집할 수 있다.

[0067] NSAID 및 파라세타몰의 고형화된 용융물이 복 수개의 방법에 의해 과립으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 과립으로 분쇄될 수 있거나, 제분 및/또는 체분리될 수 있다. 또한 그것은 오리피스로부터 냉각 공기 스트림 안으로 분무시켜서 응고/고형화한 후에 수집하는 분무탑 또는 분무 과립화기와 같은 분무장치에 통과시킬 수도 있다. 이 용융물을 압출시킨 경우에는 압출물을 냉각하고 편리한 크기의 조각으로 분쇄한 후에 제분 및/또는 체분리할 수 있다. 변형예에서는, 이 압출물은 구멍을 통해 압출시키고, 적합한 크기의 과립으로 잘라서 정제화할 수 있다.

[0068] 바람직한 측면에 따르면, 과립 조성물은 용융 압출 공정에 의해 제조되었다. 이러한 장치는 일반적으로 사용되고, 또한 당업자에게 친근하다. 본 발명에 사용되는 적합한 압출기는 WO 02/098391에 기술되어 있고, 또한 APV, UK, Ltd 모델 번호 APV MPC40으로부터 이용가능하다.

[0069] 본 공정의 제1 단계 있어서, NSAID 유리산, 파라세타몰 및 임의의 다른 첨가제를 포함하는 조성물을 가열된 압출기의 용기로 공급하였다. 적어도 NSAID 유리산은 압출기에서 용융되었고, 그에 의해 용융 NSAID 유리산, 파라세타몰 및 다른 추가의 첨가제를 포함하는 용융 혼합물을 형성한다. 압력 조건 하에서, NSAID 유리산은 일반 용융점 이하의 온도에서 용융될 수 있다. 최대 온도는 용융된 NSAID, 파라세타몰 및 이와 결합된 다른 재료의 안정성에 의해 결정되었다. NSAID 유리산은 어떠한 편리한 온도에서 가열될 수 있다. NSAID 유리산을 가열하는데 요구되는 에너지를 투입함으로써 균형을 유지해야 하지만, 일반적으로, 온도가 더 높을수록, 더 빠르게 NSAID 유리산이 용융될 것이다. 그것은 가장 높은 효율을 위해서, 일반적으로 NSAID 유리산은 50℃보다 높지 않은 온도, 바람직하게는 1-25℃, 더욱 바람직하게는 5-20℃에서 가열될 것이고, 더 나아가 그것의 용점은 에너지 비용을 최소화하도록 유지할 것으로 파악된다. 바람직한 가열 범위는 30-160℃, 더욱 바람직하게는 35-140℃, 그리고 가장 바람직하게는 40-120℃이다.

[0070] 본 발명에 따른 바람직한 실시예에 있어서, NSAID 유리산 성분은 용융되었고, 그리고 파라세타몰은 고체 형태로 남아있다. 따라서, 바람직하게는 이 조성물은 NSAID 유리산의 용점 이상이지만, 파라세타몰의 용점 이하의 온도로 가열하였다.

[0071] 일반적으로 NSAID 유리산은 고체 조성물용 주입구와 용융 압출물용 배출구를 갖는 가열된 압출기 용기에서 용융된다. 용융 압출물은 선택된 첨가제와 함께 NSAID 유리산이 용융된, 바람직하게는 완전히 용융된 조성물을 의미함으로써, 다른 첨가제 및 파라세타몰은 존재한다면, 실질적으로 자체 용해될 수 없으나, 압출기를 통해 용융된 NSAID를 운반하고, 그리고 용융된 NSAID 내에 분산될 수 있다. 이 통은 필요로 하는 다른 가열 대역으로 나누어질 수 있다. 게다가, 압출기 내의 스크류 배열에 의해 NSAID에 가해지는 작용도 NSAID 유리산을 용융시켜서 이의 외부 인가 온도 필요량을 감소시키는데 기여할 것이다. 따라서, 압출기 통을 NSAID 유리산의 용점 이하의 온도로 가열할 수 있다. 예를 들면, 라세미 이부프로펜의 표준 용점은 75-77℃이지만, 힘/압력 조건(압출기 또는 그와 유사한 공정 장치 내에서 만날 수 있는 등)하에서는, 이부프로펜을 용융시키는데 필요한 외부 인가 열이 압출기 내부의 강한 혼합 작용에 의해 발생하는 기계열을 통해 현저하게 감소될 수 있다. 일반적으로 압출기는 NSAID 유리산의 용점보다 25℃ 이상 낮지 않은 온도, 바람직하게는 NSAID 유리산의 용점보다 20℃ 내지 50℃ 이상 낮지 않은 온도까지의 범위, 더욱 바람직하게는 NSAID 유리산의 용점보다 15℃ 낮은 온도로부터 NSAID 유리산의 용점보다 25℃ 높은 온도 범위 그리고 가장 바람직하게는 NSAID 유리산의 용점보다 10℃ 위 아래의 범위로 가열할 것을 고려한다. 일부의 압출기는 압출기 내에서 다른 대역들이 다른 온도로 가열되도록 한다. 이들 온도는 본 발명의 제1 공정에서 NSAID 유리산이 완전히 용융됨을 보장하도록 선택될 수 있다. 바람직하게는, 이 조성물은 NSAID 유리산을 용융시키기 위하여 80-130℃, 더욱 바람직하게는 100-120℃의 온도 범위로 가열된다. NSAID 유리산이 이부프로펜인 경우에는, 그것은 50-130℃, 더욱 바람직하게는 60-100℃로 가열될 수 있다. 압출

기 통에서 이부프로펜의 온도는 바람직하게는 66-96℃이고, 바람직하게는 70-82℃의 범위에 있다.

- [0072] 또한 압출기는 하나 이상의 냉각 대역을 가질 수도 있다. 냉각 대역은 특히 재료가 압출기 안팎으로 양호하게 이동하도록 하기 위해서, 압출되는 재료에 가해지는 혼련 작용에 의해 발생하는 열을 제거할 필요가 있을 수 있다.
- [0073] 본 발명에 따른 바람직한 공정에서, 압출기는 냉각 대역과 가열 대역을 갖는다. 더욱 바람직하게는 냉각 대역은 압출기로 유입된 재료가 압출기를 따라서 가열 대역으로 운반 또는 이송될 수 있도록 압출기의 주입구 부분에 제공된다. 냉각 대역에서는 압출된 재료에서 발생하는 내부열을 제거함으로써 압출기 내 재료의 처리량에 악영향을 미칠 수 있는 이 조성물의 부분 용융이 일어나지 못하게 한다. 바람직하게는, 압출기는 냉각된 운반 대역과 가열된 용융 대역을 가지고 있다.
- [0074] 추가의 바람직한 공정에서, 가열 대역은 압출기의 배출구 근처의 말단 부분에 제공된다. 압출기의 배출구를 통과하는 압출물을 충분히 가열함으로써 용융된 압출물과 압출물 냉각 수단 사이의 온도차를 극대화하여 냉각 공정을 최대한으로 활용하기 위해서 압출 재료를 가열할 수 있다. 예를 들면, 배출구를 통과하는 압출물의 NSAID 유리산 성분이 바람직하게는 완전히 용융되거나 거의 완전히 용융되도록 통을 가열할 수 있다. 압출기 내의 압력은 NSAID 유리산의 용점을 감소시킬 수 있다. 따라서, 바람직하게는 배출구를 통과하는 이 압출물의 온도는 NSAID 유리산의 용점의 위아래로 20℃의 범위, 바람직하게는 NSAID 유리산의 용점의 위아래로 10℃의 범위이다.
- [0075] 적합하게는, 이 압출기는 이 조성물 내에 열을 발생하기 위해 마련된 수단을 갖는 적어도 하나의 스크류 축을 가지고 있다. 일반적으로, 이것은 혼련 패들과 나선형 스크류를 결합시켜서 달성할 수 있다. 일반적으로, 재료를 주입구로부터 이송시키기 위하여 주입구 부분에 나선형 스크류를 제공하는 것이 바람직하다. 이 재료는 압출기 통에서 스크류 및/또는 패들을 사용하여 압출될 수 있다. 압출 재료의 압출 효과를 극대화하기 위하여 하나 이상의 스크류 축, 예를 들면 트윈 스크류 축을 사용하는 것이 바람직하다. 또한 패들의 사용도 압출되는 재료상의 효과를 극대화한다. 이러한 패들은 NSAID 성분을 용융시키기에 적당한 만큼, 이 성분 안에 내부열을 발생시키도록 임의의 목적하는 각도 또는 각도들의 조합으로 분파될 수 있다. 패들의 배치/및 또는 크기는 압출기의 직경 및/또는 길이, 길이 대 직경의 비율, 압출기 속도, 적용되는 토크 및 NSAID를 용융시키기 위해 필요한 온도 등의 인자들에 따라 달라질 것이다. 스크류 및/또는 패들은 필요에 따라 혼합 대역 내에 압력을 극대화하기 위하여, 순방향 및/또는 역방향으로 작용할 수 있다.
- [0076] 바람직한 장치는 압출기의 주입구 부분에 나선형 이송 스크류, 분파된 각도와 크기가 서로 다를 수 있는 다수의 패들, 및 압출물을 압출기 밖으로 운반하기 위해 배출구 부분에 제공된 추가의 나선형 이송 스크류를 포함한다. 더욱 바람직하게는 주입구 부분에 나선형 이송 스크류는 순방향 나선에 이어지는 역방향 나선을 포함할 수 있다.
- [0077] 본 발명의 공정에 있어서, 제 2단계는 압출 조성물의 냉각을 필요로 한다.
- [0078] 바람직하게는, 상기 용융물은 급속 냉각(예를 들면, 담금질)되었다. 이러한 전형적인 방법으로 냉각된 재료들은 파라세타몰 입자들이 분산된 NSAID 상을 포함한다. 전형적으로 NSAID는 파라세타몰 입자들로 피복된 연속적인 결정성 상을 형성한다.
- [0079] 바람직하게는 이 압출물은 둘 또는 그 이상의 얇은 리본으로 형성되었다. 바람직하게는 이것은 배출구에 제공된 채널을 통해 용융된 압출물을 통과시킴으로써 달성되는데, 채널은 냉각 수단, 바람직하게는 냉각 벨트 또는 냉각 드럼 위로 이동될 수 있는 압출물의 스트림 또는 리본을 형성한다.
- [0080] 용융된 압출물의 리본은 상기 냉각 수단에 의해 신속하게 냉각되었고, 즉, 이 리본은 5분 이하, 바람직하게는 3분 이하, 더욱 바람직하게는 1분 이하(예를 들면 0-60초), 바람직하게는 50초 이하(예를 들면 1-50초), 더욱 바람직하게는 1-40초 그리고, 가장 바람직하게는 1-30초로 급속 냉각되었다.
- [0081] 적합하게, 용융 압출물의 각각의 리본들의 폭은 이 리본들의 두께보다 더 커서 냉각을 최대한 활용했다. 각각의 리본들의 폭은 용융 압출물의 점도에 어느 정도 의존할 것이다. 바람직하게는, 용융된 압출물의 각각의 리본은 냉각 수단 위에서 10mm 이하, 바람직하게는 6mm까지(예를 들면 0.1-6mm), 바람직하게는 0.5-5mm, 예를 들면 3-4mm, 그리고 가장 바람직하게는 1-3mm, 예를 들면 2mm의 두께를 갖는다.
- [0082] 일반적으로, 냉각은 냉각 수단에 가까운 리본의 측면에서 먼저 발생할 것이다. 따라서, 통상적으로 리본의 하부 표면은 고형화되는 반면, 리본의 상부 표면은 여전히 용융되어있다. 리본이 더 냉각됨에 따라, 이 압출물은 그 의 두께에 걸쳐 고형화된다.

- [0083] 배출량을 극대화하기 위해서는, 다수의 리본들은 예를 들면 냉각 벨트 위에서 서로 평행하게 연결되도록 한다. 바람직하게는 압출기의 크기에 따라서 2개 이상, 예를 들면, 3,4,5,6,7,8,9 또는 10개 이상이다. 리본의 개수는 형성된 리본의 폭과 최대 개수의 리본을 제공하는 냉각 수단의 전체 폭에 의해 제한될 수 있다. 용융 압출물은 냉각 수단위로 퍼지지 않으므로, 따라서, 그것들은 리본들의 사이에 작은 공간만을 필요로 한다.
- [0084] 급속 냉각을 달성하기 위해, 용융 압출물과 냉각 수단과 접촉된 압출물로서 냉각 수단 사이의, 예를 들면, 적어도 25℃, 바람직하게는 적어도 35℃, 더욱 바람직하게는 적어도 45℃, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 55℃의 상당한 온도 차이를 갖는 것이 바람직하다. 상기 범위의 상한치는 NSAID의 용점에 제한되지만, 너무 높은 온도로 가열하는 것은 여분의 에너지 비용이 공정 효율과의 균형을 이루지 못하므로 좋지 않다. 따라서, 실제의 상부는 100℃, 더욱 바람직하게는 80℃의 각각의 범위로 제한된다.
- [0085] 일반적으로, 용융된 압출물은 과립으로 형성되기 이전에 NSAID 유리산의 용점 이하의 온도로 냉각될 것으로 예상되었다. 이 용융 조성물은 고정식 또는 연속 이동식 냉각 트레이 위에 부어질 수 있다. 고정식 트레이는 냉각 캐비닛 안에 놓여질 수 있다. 이동식 트레이 또는 벨트는 냉각수와 같은 추가의 냉각 수단을 가질 수 있다. 이 냉각된 용융물은 벨트에서 파내거나 또는 연속식 이동 벨트의 한 끝으로 떨어지는 것으로서 모을 수 있다. 바람직하게는, 이 용융 조성물은 이동식 냉각 벨트, 바람직하게는 연속 회전식 냉각 벨트 상에 용융 혼합물을 통과 시킴으로써 냉각될 수 있다. 바람직하게는 벨트는 물에 의해 냉각되었다. 물은 필요한 경우, 벨트의 길이, 용융된 혼합물의 양 및 벨트의 속도에 따라서, 벨트의 길이 또는 벨트의 부분적인 길이를 따라 벨트의 밑면에 공급된다. 적어도 초기, 예컨대 용융된 혼합물이 고형화되기 시작할 때까지는 용융 혼합물을 냉각 수단에 의해 냉각시키는 것이 특히 바람직하다. 바람직하게는 이 벨트는 실질적으로 이의 길이 전체를 따라 물로 냉각되고, 고체 상태로 냉각하는 데에는 최소의 길이(예를 들면, 3-7m)가 필요하다.
- [0086] 상기 언급된 것으로서, 전형적으로 냉각된 조성물은 NSAID 재료의 기질 내에 분산된 파라세타몰의 입자들을 포함한다.
- [0087] 고형화된 용융물은 다수의 방법들에 의해 과립으로 형성될 수 있다. 예를 들면, 과립으로 분쇄 또는 세분될 수 있다. 그것은 제분 및/또는 체분리될 수 있다. 만약 그것을 이동식 벨트 또는 드럼에서 냉각한 경우에는, 이 냉각된 용융물은 제분 및 또는 체분리를 따름으로써, 편리한 크기의 조각으로 부서질 수 있다.
- [0088] 이 과립 조성물은 용융 과립이 효율적인 정제화를 위한 적합한 크기를 보장하기 위해 체분리될 수 있다. 용융된 조성물을 냉각할 때 제조되는 과립은 바람직하게는 표준 대규모 정제 기기에서 정제하는데 적합한 크기를 갖는다. 바람직하게는 과립 조성물 중에서 용융 과립은 10-2000 μm , 더욱 바람직하게는 50-1000 μm , 그리고 가장 바람직하게는 100-400 μm 의 평균 입자 크기를 갖는다. 용융 과립의 벌크 밀도가 0.1-1gml⁻¹, 더욱 바람직하게는 0.3-0.6gml⁻¹일 때, 적절한 결과가 얻어진다. 게다가 바람직한 특성은 충전 밀도가 0.3-0.7gml⁻¹(더욱 바람직하게는 0.4-0.6gml⁻¹)일 때 얻어진다. 게다가, 바람직하게는 이 용융 과립은 0.5-2.0g/ml의 다공성을 갖는다.
- [0089] 본 발명의 두 번째 측면에 따르면, 여기에 정의된 것으로서 NSAID 유리산, 파라세타몰 및 여기에 정의된 것으로서 임의의 하나 이상의 첨가제를 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 포함한다.
- [0090] 바람직하게는, 용융 과립 중에 모든 NSAID는 특히 유리산의 형태이다. 바람직하게는 파라세타몰은 NSAID 유리산의 고형화된 용융물 내에 분산된 미립자 형태이다.
- [0091] 바람직하게는, 용융 과립 중에 파라세타몰의 중량은 용융 과립의 총 중량을 기준으로 NSAID 유리산의 중량보다 크거나 또는, 같으며, 더욱 바람직하게는 더 크다. 매우 바람직하게는 파라세타몰 대 NSAID의 중량 비율, 용융 과립 및/또는 과립 조성물에 존재할 수 있는 NSAID의 중량 퍼센트 및 파라세타몰의 중량 퍼센트가 이전에 정의되었다.
- [0092] 본 발명의 세 번째 측면에 따르면, 이전에 정의된 것으로서, NSAID 및 파라세타몰, 그리고 이전에 정의된 것으로서, 임의의 하나 이상의 첨가제를 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 조성물을 제공하고, 여기에서 이 과립 조성물은 본 발명의 첫 번째 측면에 따른 공정에 의해 얻어질 수 있다.
- [0093] 바람직하게는, 본 발명의 두 번째 측면에 따른 또는 본 발명의 첫 번째 측면의 공정에 의해 얻어질 수 있는 과립 조성물은 용융 과립으로만 이루어진다. 용융 과립은 NSAID 및 파라세타몰로만 이루어져 있다. 다른 변형예에서, 이 용융 과립은 이전에 정의된 것으로서 하나 또는 그 이상의 첨가제를 더 포함할 수 있다. 그러나, 본 발명의 주된 이점은, 필요로 하는 많은 수의 첨가제들이 양호한 용융 특성을 최소화하는 것과 함께, 압축된 정제

와 같은 신속한 봉해 제형을 달성한다.

- [0094] 용융 과립 중에서 매우 바람직한 첨가제는 봉해제이다. 이 과립 조성물의 고형화된 용융 과립들은 하나 이상의 봉해제를 포함한다.
- [0095] 또한, 봉해제는 정제 제형에 사용된 과립의 성분으로서 존재할 수 있거나 또는 없다. 바람직하게는 이 봉해제는 과립 성분 내에 존재하고, 더욱 바람직하게는 이 봉해제는 과립 성분 내에만 존재한다. 용융 NSAID 및 파라세타몰을 함유하는 용융 혼합물에 결합하고, 또한 친밀하게 결합한 후에, 이 혼합물을 냉각하고, 분쇄하여 과립을 제조한다면, 최소한의 정제 첨가제로 정제화될 수 있고, 유리한 정제화, 봉해 및 용해 특성의 이점들을 얻을 수 있다. 이 봉해제는 과립 조성물로부터 제조된 정제와 같은 고체 제형이 위장관 내의 조건하에서 봉해되도록 하는 효과를 갖는다. 봉해제의 예로는 하나 또는 그 이상의 밀 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 저급-치환된 히드록시프로필 셀룰로오스, 알긴산, 교차결합된 폴리비닐피로리돈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 크로스카멜로스 나트륨을 포함한다. 바람직한 봉해제는 물의 작용에 의해 팽윤됨으로써, 상기 과립 조성물 및 이들로부터 제조된 고체 제형 내의 상기 성분들을 수성 봉해 매질내로 분리시켜 방출되도록 하는 제제이다. 바람직한 봉해제는 하나 또는 그 이상의 크로스카멜로스 소듐 및 나트륨 전분 글리콜레이트, 특히 크로스카멜로스 나트륨을 포함한다.
- [0096] 바람직하게는 상기 봉해제는 상기 과립 조성물의 20중량%이하로, 더욱 바람직하게는 15중량%이하로, 훨씬 더 바람직하게는 10중량%이하의 양으로 존재한다. 바람직하게는 상기 봉해제는 상기 과립 조성물의 1중량%이상, 더욱 바람직하게는 2중량% 이상, 가장 바람직하게는 3중량%이상의 양으로 존재한다.
- [0097] 바람직하게는, 상기 봉해제는 상기 고형화된 용융 과립의 20중량%이하로, 더욱 바람직하게는 15중량%이하로, 훨씬 더 바람직하게는 10중량%이하의 양으로 존재한다.
- [0098] 바람직하게는, 상기 봉해제는 상기 고형화된 용융 과립의 1중량%이상, 더욱 바람직하게는 2중량% 이상, 가장 바람직하게는 3중량%이상의 양으로 존재한다.
- [0099] 바람직하게는 상기 고형화된 용융 과립 내에 NSAID 대 봉해제의 중량 비율 퍼센트는 20:1 내지 2:1, 더욱 바람직하게는 15:1 내지 5:1, 가장 바람직하게는 12:1 내지 7:1이다.
- [0100] 바람직하게는 상기 고형화된 용융 과립 내에 파라세타몰 대 봉해제의 중량 비율 퍼센트는 20:1 내지 2:1, 더욱 바람직하게는 15:1 내지 5:1, 가장 바람직하게는 12:1 내지 7:1이다.
- [0101] 임의로 과립 조성물, 및 고형화된 용융 과립들은 희석제 또는 계면활성제와 같은 추가의 첨가제를 더 포함한다. 바람직하게는, 과립 조성물, 및 상기 고형화된 용융 과립은 NSAID, 파라세타몰 및 봉해제만을 포함한다.
- [0102] 과립 조성물들이 본 발명에 따라서 간단한 비용-효율 제조 공정에 의해 대량으로 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 과립 조성물로부터 제조된 제형들은 저장 안정성과 유리한 용해 특성들을 갖는 것으로 밝혀졌다. 전형적으로 이러한 과립 성분들은 소망하는 유동성 및 압축성 특성을 나타내고, 그리고, 정제들은 정제화 공정 중에 들러붙거나 또는 캡핑(capping)을 일으키지 않으면서 정제화되어 유리한 봉해 특성과 적합한 경도 특성들을 갖는 제형을 제공할 수 있다. 게다가, 어떠한 NSAID와 관련된 나쁜 맛이 상당히 개선되었다.
- [0103] 고형화된 용융 과립들은 직접적으로 제조될 수 있거나, 또는 고형화된 용융 과립들은 과립의 성분들과 결합되어 단위 제형으로 제형화 될 수 있다.
- [0104] 본 발명의 네 번째 측면에 따르면, 하기 기재된 것으로서, NSAID 유리산, 파라세타몰 및 임의의 하나 이상의 첨가제를 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 조성물을 포함하는 경구 투여용 단위 제형의 형태인 약제학적 조성물을 제공한다. 바람직하게는 상기 단위 제형은 고체 단위 제형이다.
- [0105] 상기 단위 제형은 삼켜져서, 섭취 전에 물에 분산되거나, 또는 입에서 봉해될 수 있다. 바람직하게는, 상기 단위 제형은 위 또는 위장 관에서 NSAID 및 파라세타몰을 방출시키도록 되어있다. 가장 바람직하게는 상기 단위 제형은 필요에 따라 환자들에 의해 삼켜진다.
- [0106] 적합한 단위 제형은 압축된 정제, 씹을 수 있는 정제, 발포성 제형, 트로키(troches)를 포함한다. 가장 바람직하게는 상기 단위 제형은 압축된 정제, 특히 비발포성 압축 정제의 형태이다.
- [0107] 압축된 정제는 임의로 예를 들면, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스와 같은 종래의 셀룰로오스 폴리머에 기반한 필름 코팅, 또는 당 코팅, 예를 들면 수크로스 또는 락토오스에 기반한 종래의 당 코트로 코팅될 수 있다.

- [0108] 단위 제형 중에 NSAID의 비율은 소망하는 치료상의 효과를 위해, 필요로 하는 첨가량에 의존할 것이다. 플루비프로펜 및 케코프로펜과 같은 낮은 용량의 약들은 상기 단위 제형의 중량으로 10% 만큼의 적은 양으로 존재할 수 있다. 그러나, 본 발명의 바람직한 특징은 이부프로펜과 같은 높은 용량의 NSAID는 표준 정제 기술(예를 들면, 상기 조성물 부분을 건조 블렌딩하고, 그 후 상기 혼합물을 압축함)에 의해 제조된 대조 제형들보다 더 작은 제형으로 파라세타몰과 결합되어 제형화될 수 있다는 것이다.
- [0109] 바람직하게는, 상기 NSAID는 상기 단위 제형의 총 중량을 기준으로, 상기 단위 제형의 10중량%이상이고, 더욱 바람직하게는 15중량%이상이고, 가장 바람직하게는 20중량%이상이다.
- [0110] 바람직하게는, 상기 NSAID는 상기 단위 제형의 총 중량을 기준으로, 상기 단위 제형의 45중량%이하이고, 바람직하게는 40중량%이하이고, 더욱 바람직하게는 35중량%이하이고, 가장 바람직하게는 30중량%이하이다.
- [0111] 바람직하게는, 상기 파라세타몰은 상기 단위 제형의 총 중량을 기준으로, 상기 단위 제형의 35중량%이상이고, 바람직하게는 40중량%이상이고, 더욱 바람직하게는 45중량%이상이고, 더더욱 바람직하게는 50중량%이상이고, 가장 바람직하게는 55중량%이상이다.
- [0112] 바람직하게는, 상기 파라세타몰은 상기 단위 제형의 총 중량을 기준으로, 상기 단위 제형의 80중량%이하이고, 바람직하게는 75중량%이하이고, 더욱 바람직하게는 70중량%이하이고, 더더욱 바람직하게는 65중량%이하이고, 가장 바람직하게는 57중량%이하이다.
- [0113] 바람직하게는, 상기 NSAID 및 파라세타몰, 그리고, 필요하다면 봉해제는_상기 단위 제형의 과립 조성물 내에 존재한다. NSAID 대 파라세타몰, NSAID 대 봉해제, 파라세타몰 대 봉해제의 중량 비율 및 봉해제의 양은, 과립 조성물들과 관련하여 정의한 바와 같이 단위 투여량 형태에 동등하게 적용되고, 그리고 독립적으로 존재한다.
- [0114] 각각의 NSAID에서, 효과적인 테라피에서 단위 용량은 이 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들면, 그들은 5mg, 10mg, 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 500mg, 600mg, 및 800mg의 양으로 NSAID를 포함한다. 일반적으로 유도체가 사용되는 경우에, 보통은 정확한 단위 용량은 상기에서 제공된 동당량의 NSAID를 제공하도록 선택된다. 일반적으로, 치료를 목적으로 상기 기술된 이부프로펜의 일일 최대 복용량은 3200mg이다. 최소 일일 단위 용량은 100mg일 수 있다. 바람직한 이부프로펜의 단위 용량은 100~400mg, 더욱 바람직하게는 100~300mg이고, 특히 200mg이다. 일반적으로, 플루비프로펜의 최대 일일 용량은 300mg이다. 최소 단위 용량은 12.5mg일 수 있다. 바람직하게는 플루비프로펜의 단위 용량은 12.5~150mg, 더욱 바람직하게는 25~100mg, 그리고 특히 50mg이다. 일반적으로 나프록센의 일일 최대 용량은 1500mg이다. 최소 일일 단위 용량은 125mg일 수 있다. 바람직한 나프록센의 단위 용량은 220~750mg, 더욱 바람직하게는 220~500mg, 그리고 특히 220~250mg이다. 일반적으로 케토프로펜의 최대 일일 용량은 200mg이다. 최소 일일 단위 용량은 25mg일 수 있다. 바람직한 케토프로펜의 단위 용량은 25~100mg, 더욱 바람직하게는 25~75mg, 그리고 특히 50mg이다.
- [0115] 파라세타몰에 대하여 효과적인 치료를 위한 단위 투여량이 당업자들에게 공지되어 있다. 예를 들면, 이들은 파라세타몰을 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 및 800mg의 양으로 포함할 수 있다. 바람직한 단위 용량은 100 내지 650mg, 더욱 바람직하게는 200 내지 550mg, 가장 바람직하게는 250 내지 500mg이다.
- [0116] 바람직한 단위 제형은 파라세타몰 500mg과 이부프로펜 200mg, 파라세타몰 325mg과 이부프로펜 200mg, 및 파라세타몰 1000mg과 이부프로펜 400mg을 포함한다.
- [0117] 바람직하게는, 상기 정의된 것과 같은 과립 조성물은 과립의 성분과 결합하고, 이후 단위 제형으로 형성되었다. 상기 과립의 성분은 고형화된 용융 과립내에 포함되지 않은 단위 제형으로 결합된 성분들을 포함한다. 그것들은 단위 제형들을 준비하기 위한 공정 중에, 고형화된 용융 과립물과 동시에 또는 순차적으로 혼합될 수 있다. 특히 본 발명의 이점은 과립의 성분들의 모든 첨가제들이 과립 조성물과 동시에 결합되고, 또한 전형적으로, 과립 성분과 결합하기 이전에 과립의 성분 내에 성분들의 상당한 공정을 할 필요가 없다는 것이다. 이 용융 과립들은 성분들의 균일한 혼합물을 형성하기 위해서 종래의 혼합 및 섞는 기술에 의해 과립의 성분과 결합될 수 있다. 이러한 공정기술이 사용되는 장치의 예들은: 리본 블렌더, IBC 블렌더, V-블렌더 및 플로우(Plough) 블렌더이다. 전형적으로 이 균일한 혼합물들은 표준 정제기를 이용하여 정제로 압축할 수 있는 건조 블렌드이다.
- [0118] 적합하게, 바람직한 단위 제형은:
- [0119] (a) 상기 정의된 것으로서, NSAID 유리산, 파라세타몰 및 임의의 하나 이상의 첨가제를 포함하는 고형화된 용융

과립을 다수 포함하는 과립 조성물; 및

(b) 상기 정의된 것으로서, 하나 이상의 첨가제를 포함하는 과립의 조성물을 포함한다.

이전에 언급된 것으로서, 가장 바람직한 단위 제형은 비발포성 압축 정제이다.

바람직하게는 단위 제형은 상기 단위 제형의 총 중량을 기준으로, 과립 조성물의 60 내지 99.5중량%, 더욱 바람직하게는 75 내지 95중량%, 가장 바람직하게는 80 내지 90중량%를 포함한다.

바람직하게는 단위 제형은 상기 단위 제형의 총 중량을 기준으로, 과립의 성분의 0.5 내지 40중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 25중량%, 가장 바람직하게는 10 내지 20중량%를 포함한다.

과립의 성분에 존재할 수 있거나, 또는 과립 조성물 내에 첨가제로서 사용될수 있는 적합한 성분들은 다음 중 어느 하나를 포함한다:

수용성 또는 수불용성 희석제

적합한 수용성 희석제 성분들은 당(슈크로오스, 프락토오스, 락토즈, 텍스트로즈 등), 시클로텍스트린, 말토덱스트린 및 유기산의 염(예를 들면, 소듐 시트레이트 및 포타슘 시트레이트)을 포함한다.

고형화 수불용성 희석 재료는 셀룰로오스 유도체(미세결정성 셀룰로오스) 전분 및 이들의 유도체(예비-젤라틴화 전분), 인산이칼슘, 트리칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트 및 칼슘 카보네이트를 포함한다. 바람직하게는 미세결정성 셀룰로오스 및 디칼슘 포스페이트는 수불용성 희석제이다.

희석제가 존재한다면, 상기 희석제는 단위 제형의 총 중량을 기준으로 단위 제형의 중량으로 0.1 내지 25중량%, 바람직하게는 0.1 내지 20중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 15중량%, 가장 바람직하게는 4 내지 15중량%의 양으로 존재할 수 있다.

상기 희석제가 용융 과립 및/또는 과립의 성분에 존재할 수 있지만, 상기 희석제가 존재한다면, 그것은 단위 제형의 과립의 성분 내에 유일하게 존재하는 것이 바람직하다.

계면활성제

바람직한 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트 및 폴록사머이다. 이 계면활성제는 단위 제형의 총 중량을 기준으로 상기 단위 제형의 0.05 내지 8중량%이고, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 5중량%이고, 가장 바람직하게는 0.2 내지 2중량%이다. 상기 계면활성제가 용융 과립 내에 존재하기는 하지만, 상기 계면활성제가 상기 단위 제형내에 존재한다면, 그것은 과립의 성분 내에 유일하게 존재하는 것이 바람직하다.

위킹제

"위킹제"라는 용어는 정제와 같은 압축제 내부에 모세관 통로를 형성함으로써 압축제가 수성 환경에 놓일 때 액체가 모세관 작용에 의해서 통로를 통해 유입되고 액체의 유입에 의해 입자 간 결합들이 끊어짐으로써 압축제의 붕해가 일어나도록 하는 어떠한 첨가제를 나타낸다. 이 위킹제는 물에 불용성이고, 또한 정제 내에 사용된 과립의 성분에만 존재하는 것이 바람직하다.

수불용성 위킹제는 무기 재료, 전분 재료와, 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC) 및 이들의 혼합셀룰로오스 재료와 같은 셀룰로오스 재료들로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 무기 재료는 이산화규소, PTFE 파우더, 알칼리금속 실리케이트, 알칼리토금속 실리케이트 및 비카보네이트 및 알칼리 토금속 카보네이트를 포함한다. 예들로는 소듐 카보네이트, 소듐 비카보네이트, 포타슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 칼슘 카보네이트, PTFE 파우더, 소듐 실리케이트, 포타슘 실리케이트, 마그네슘 실리케이트 및 칼슘 실리케이트를 포함한다. 바람직하게는, 이러한 전분 재료들은 감자 전분, 옥수수 전분, 쌀 전분, 타피오카 전분 및 예비-젤라틴화 전분과 같은 개질 전분을 포함하는 전분 유도체와 같은 전분들을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 이산화규소 및/또는 알칼리 토금속 카보네이트, 특히 칼슘 카보네이트, 탈크, 옥수수 전분 및 예비-젤라틴화 전분 중 적어도 하나를 포함한다. 가장 바람직하게는 이 위킹제는 이산화규소를 포함한다.

- [0135] 바람직하게는, 위킹제 특히 이산화규소는 단위 제형의 총 중량을 기준으로 상기 단위 제형의 0.05 내지 10중량%, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 5중량%, 훨씬 더 바람직하게는 0.1 내지 3중량%, 가장 바람직하게는 0.2 내지 1중량%의 양으로 존재한다.
- [0136] 가장 바람직하게는 상기 위킹제는 상기 과립의 성분 내에 유일하게 존재한다.
- [0137]
- [0138] 윤활제
- [0139] 이부프로펜 정제를 위해서 종래의 윤활제들, 예를 들면, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리에틸렌 글리콜, 수소화 식물성유, 소듐 스테아릴 포마레이트, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트들이 사용될 수 있다. 이것들은 단위 제형에, 단위 제형의 총 중량을 기준으로 0.05 내지 5중량%, 바람직하게는 0.1 내지 3중량%의 양으로 결합될 수 있다. 상기 윤활제가 상기 단위 제형 내에 존재할 때, 상기 윤활제가 고형화된 용융 과립 및/또는 과립의 성분으로 결합할지라도, 상기 윤활제는 과립의 성분 내에만 존재한다.
- [0140] 추가 약리적 활성 성분 및/또는 강화제
- [0141] 제형은 통증, 염증 및/또는 발열의 치료에 유용한 조성물에 통상적으로 사용되는 다른 임의의 성분들, 예를 들면, 카페인 또는 크산틴 유도체, 예를 들면, 코데인과 같은 다른 진통제, 골격근 이완제; 항히스타민제(예를 들면, 아크리바스틴, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 브로모디펜하이드라민, 브로모페니라민, 카비녹사민, 세티리진, 클로로페니라민, 사이프로헵타딘, 텍스브로모페니라민, 텍스클로로페니라민, 디펜하이드라민, 에바스틴, 케토티펜, 로독사미드, 로라티딘, 레보카바스틴, 메퀴타진, 옥사토미드, 페닐다민, 페닐토록사민, 피릴라민, 세타스틴, 타지필린, 테멜라스틴, 테르페니딘, 트리펠렌아민 또는 트리프롤리딘(바람직하게는 비진정 작용성 항히스타민으로 사용됨); 충혈완화제(예를 들면, 슈도에페드린, 페닐프로파놀아민 및 페닐에프린); 기침 억제제(예를 들면, 카라미펜, 코데인 또는 텍스트로메토판); 거담제(구아이페네신, 포타슘 시트레이트, 포타슘 구아아콜설포네이트, 포타슘 설페이트 및 테르핀 하이드레이트); 항궤양 히스타민 길항제(예를 들면, 미소프로스톨); 및/또는 항메스꺼움 약(예를 들면, 돔페리돈)을 포함할 수 있다. 게다가 약리학적 활성 재료 및/또는 강화제는 용융 과립 및/또는 과립의 성분에 혼입될 수 있다.
- [0142] 본 발명에 따른 과립 조성물에서는, 이 분야의 당업자에게 공지된 다른 정제 첨가제들이 결합될 수 있으나, 본 발명의 주요한 이점은 압축된 정제와 같은 제형의 신속한 붕해를 달성하는데 필요한 좋은 붕해 특성을 갖는 첨가제의 수가 최소라는 점이다.
- [0143] 바람직한 단위 제형, 특히 압축된 정제, 상세하게는 비-활성 압축된 정제는:
- [0144] a) 균일하게 함유된 NSAID 및 파라세타몰의 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 성분; 그리고,
- [0145] b) 단위 제형의 총 중량을 기준으로 0.05 내지 5.0중량%의 양으로 존재하는 불용성 위킹제를 포함하는 과립의 성분을 포함한다.
- [0146] 또한, 바람직한 단위 제형, 특히 압축된 정제 조성물, 상세하게는 비-활성 압축된 정제는:
- [0147] a) 균일하게 함유된 NSAID, 파라세타몰 및 봉해제의 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 성분; 그리고,
- [0148] b) 단위 제형의 총 중량을 기준으로 0.05 내지 5.0중량%의 양으로 존재하는 불용성 위킹제를 포함하는 과립의 성분을 포함한다.
- [0149] 바람직하게는, 상기 불용성 위킹제는 이산화규소를 포함한다.
- [0150] 추가의 바람직한 단위 제형, 특히 압축된 정제, 상세하게는 비-활성 압축된 정제는:
- [0151] a) 이부프로펜, 파라세타몰 및 봉해제의 고형화된 용융 과립을 다수 포함하는 과립 성분; 그리고,
- [0152] b) 단위 제형의 총 중량을 기준으로 0.05 내지 5중량%의 양으로 존재하는 불용성 위킹제를 포함하는 과립의 성분을 포함한다.
- [0153] 바람직하게는, 과립의 성분은 단위 제형의 총 중량을 기준으로 4 내지 15중량%의 양으로 존재하는 희석제를 더 포함한다.

- [0154] 바람직하게는 상기 정의된 것으로서, 과립 조성물은 단위 제형의 총 중량을 기준으로 단위 제형의 60 내지 99.5 중량%, 더욱 바람직하게는 75 내지 95중량%, 훨씬 바람직하게는 80 내지 90중량%로 존재한다.
- [0155] 바람직하게는 상기 정의된 것으로서, 과립의 조성물은 단위 제형의 총 중량을 기준으로 단위 제형의 0.5 내지 40중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 25중량%, 훨씬 바람직하게는 10 내지 20중량%로 존재한다.
- [0156] 이부프로펜, 파라세타몰 및 봉해제는 상기 정의된 양으로 존재할 수 있다.
- [0157] 적합하게, 본 발명은 압축된 정제, 특히, 상기 정의된 것과 같은 상기 과립 조성물과, 상기 정의된 것과 같은 과립의 성분을 임의로 압축하여, 압축된 제형을 형성하는 것을 포함하는 비발포성 압축 제형을 형성하는 공정까지 확장된다.
- [0158] 바람직하게는, 상기 압축된 제형은 비발포성 압축 제형, 특히 비발포성 압축 정제를 포함한다.
- [0159] NSAID는 주로 항염증제, 진통제 및 해열제이나, 치주 골손실, 가려움 및 알츠하이머병의 치료를 포함하는 다른 치료용도로도 제안되고 있다. 파라세타몰은 진통 및 해열작용을 갖는다. 따라서, 본 발명의 단위 제형은 사이클로옥시게나제 억제제의 사용이 치료효과를 갖는 류머티스성 관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 음성혈청 관절병증, 관절주위 질환 및 연조직 손상을 포함한 모든 질환의 치료에 제안된다. 또한 이들은 수술 후 통증, 산후 통증, 치통, 생리통, 두통, 편두통, 류머티스통, 근육통, 요통, 신경통 및/또는 근골격 통증, 또는 호흡기 감염, 감기 또는 독감, 통풍 또는 아침 강직과 관련한 통증 또는 불편감의 치료에도 사용될 수 있다.
- [0160] 본 발명의 다섯 번째 측면에 따르면, 약에 사용하기 위한, 상기 정의된 것과 같은 과립 조성물 또는 상기 정의된 것과 같은 단위 제형을 제공한다.
- [0161] 본 발명의 여섯 번째 측면에 따르면, 통증 및/또는 염증 및/또는 열병 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 것과 같은 과립 조성물 또는 상기 정의된 것과 같은 단위 제형을 제공한다.
- [0162] 본 발명의 일곱 번째 측면에 따르면, 상기 정의된 것과 같은 과립 조성물 또는 상기 정의된 것과 같은 단위 제형을 투여하는 것을 포함하는 통증 및/또는 염증 및/또는 열병 치료 방법을 제공한다.
- [0163] 본 발명의 여덟 번째 측면에 따르면, 통증 및/또는 염증 및/또는 열병을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, 상기 정의된 것과 같은 과립 조성물의 용도를 제공한다.
- [0164] 본 발명의 아홉 번째 측면에 따르면, 통증 및/또는 염증 및/또는 열병을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, 상기 정의된 것과 같은 단위 제형의 용도를 제공한다.
- [0165] 본 발명의 열 번째 측면에 따르면, 파라세타몰의 압축성을 변경하기 위한 용융 NSAID 유리산의 용도를 제공한다. 바람직하게는 용융 NSAID가 파라세타몰의 압축성을 향상시킨다.
- [0166] 본 발명의 첫 번째 측면의 모든 특징들이 본 발명의 모든 다른 측면들의 바람직한 특징을 나타내는 것으로 이해될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 특징적인 측면들의 모든 특징들이 본 발명의 모든 다른 측면들의 바람직한 특징을 나타낸다.

실시예

- [0170] 본 발명은 이제 하기 비제한적인 실시예들에 의해 설명될 것이다.
- [0171] 실시예에서, 라세미 이부프로펜 및 플루르비프로펜은 독일, 바스프(BASF)로부터 구입할 수 있고; 나프록센은 미국, 알버마르 코퍼레이션(Albemarle Corporation)로부터 구입할 수 있고; 파라세타몰 덴스 파우더는 미국, 말린 크로트(Mallinckrodt)로부터 구입할 수 있고, 크로스카멜로즈 나트륨은 벨기에 브뤼셀에 소재하는 에프엠씨 코퍼레이션(FMC Corporation)으로부터 Ac-Di-Soi 상품명으로 구입할 수 있고; 프렌치 초크(French-chalk)는 프랑스 루즈낙(Luzenzc)으로부터 구입할 수 있고; 콜로이드성 이산화 규소(또한, 콜로이드성 실리카로도 알려져 있음)는 독일, 프랑크푸르트, 테구사로부터 에어로실(Aerosil) 200 상품명으로 구입할 수 있고; 마그네슘 스테아레이트는 영국, 헤이스 케미칼로부터 구입할 수 있고; 스테아르산은 영국, 헤이스 케미칼로부터 구입할 수 있고; 미세결정성 셀룰로오스는 벨기에 브뤼셀에 소재하는 에프엠씨 코퍼레이션(FMC Corporation)으로부터 아비셀(Avicel) PH101 상품명으로 구입할 수 있고; 인산이칼슘은 영국, 유니바 리미티드(Univar Limited)로부터 엠컴프레스(Emcompress) 상품명으로 구입할 수 있고, 락토즈 NF 파스트 플로(Fast Flo)는 폴란드 디엠브이(DMV)로부터 구입할 수 있고; 히드록시프로필메틸 셀룰로오스는 미국, 도우(Dow) 케미칼 컴퍼니로부터 구입할 수 있고; 또한 오파스프레이 화이트(Opaspray White)는 미국, 컬러콘(colorcon)으로부터 구입할 수 있다. 압출기

(extruder)는 APV, UK Ltd로부터 구입할 수 있는 APV MPC40 트윈-스크류 압출기이다.

[0172] 용해도 측정

[0173] 상기 용해도는 미국 약전 23권, 1791페이지에 기술된 용해도 방법을 이용하고, 50rpm 패들 및 인산염 완충제(pH 7.2 및/또는 pH 6.0 및/또는 pH 5.8에서 선택됨)를 이용한 장치 2를 이용하여 측정되었다.

[0174] 분쇄 강도

[0175] 상기 분쇄 강도는 정제의 경도를 측정하는 것이다. 이것은 슬루니거(Schluniger) 6D 정제 시험기의 모터 구동식 턱(jaw) 사이에서 정제가 파쇄될 때 직경의 분쇄 강도를 기록함으로써 측정되었다. 상기 정제 시험기의 턱은 거리 설정값을 23, 24, 25, 27 및 29로 설정한다. 상기 거리 설정 값이 클수록 정제에 가해지는 압력이 커진다.

[0176] 표 1, 2 및 4에서 굵은 체의 값은 용융 과립 조성물의 일부분을 형성하는 성분을 나타내고, 보통 체의 값은 과립의 조성물의 일부분을 형성하는 성분을 나타낸다. 이러한 표들의 여러 값들은 각각의 조성물에 존재하는 각각의 성분의 중량%로 나타내었다.

[0177] 실시예 1(a): 과립 성분의 제조

[0178] 모든 실시예들의 방법은 파라세타몰 및 NSAID 유리산을 과립 성분에 존재할 수 있는 임의의 다른 첨가제와 함께 건조 배합하고, 그 후, 혼합물을 압출기에서 100 내지 165°C에서 가열하여 상기 NSAID 유리산을 완전히 용융시키고, 또한 용융된 NSAID를 파라세타몰 및 다른 임의의 첨가제와 함께 혼합하는 것을 포함한다. 상기 용융된 덩어리를 10°C에서 냉각된 스테인레스 강 또는 냉각된 이동 벨트 상에 부어서, 냉각하였다. 전형적으로 상기 용융된 혼합물은 60초 이내에 고형화된다; 상기 혼합물은 냉각 중에 교반할 수 있다. 형성된 고체 덩어리를 1mm의 둥근 구멍을 갖는 체를 갖는 원뿔형 분쇄기에 걸쳐 통과시킴으로써 분쇄하였다. 생성된 과립들을 모았다.

[0179] 실시예 1(b): 정제의 제조

[0180] 각각의 과립의 성분(표 1, 2 및 4에서 보통 체로 나타냄), 즉 콜로이드성 이산화탄소, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 락토오스, 인산이칼슘 및 미세결정성 셀룰로오스를 실시예 1(a)로부터 형성된 과립 조성물과 함께 블랜더에서 약 15분 동안 배합하였다. 상기 건조 배합된 재료를 회전 정제기(Fette p1200)에 투입하고, 또한 NSAID 약 및 파라세타몰의 치료 용량을 함유한 정제로 압축하였다(시간 당 100,000 정제의 기계속도 및 6kN 내지 25kN의 압축 강도).

[0181] 실시예 2 내지 8

[0182] 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로, 표 1의 성분들로부터 정제를 제조하였다. 각각의 제형들의 압축 중량은 소망하는 치료 정도를 포함하는 정제를 얻도록 조절하였다. 실시예 1 내지 8에서, 라세미 이소프로펜은 정제 당 200mg 양으로 존재한다. 따라서, 파라세타몰은 실시예 1 및 4 내지 7에서는 정제 당 500mg 양으로 존재하고, 실시예 2, 3 및 8에서는 정제 당 325mg 양으로 존재한다. 그러나, NSAID 및 파라세타몰의 치료 용량의 양이 사용될 수 있다.

[0183] 도 1은 실시예 1의 정제 공정 동안에 정제 분쇄 강도 vs 인가된 압축력을 도시하였다. 이러한 측면에서, 허용 가능 정도의 정제들은 표준 압축 압력 범위의 이상으로 형성될 수 있다. 적절한 정제들은 충분히 단단하고, 강하여서, 제조 공정, 예를 들면, 필름 코팅의 엄격한 제조 공정을 견딜 수 있다.

[0184] 실시예 9 내지 16

[0185] 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로 표 2의 성분들로부터 정제를 제조하였다. 각각의 정제들의 압축 중량은 소망하는 정도의 NSAID를 함유하는 정제를 얻도록 조절하였다. 이 점에 있어서, 나프록센은 실시예 9 내지

12에서 정제당 250mg의 양으로 존재하고, 메록시캄은 실시예 15 및 16에서 정제당 20mg의 양으로 존재하고, 또한 라세미 플루피프로펜은 실시예 15 및 16에서 정제당 20mg의 양으로 존재한다. 적절하게, 상기 파라세타몰은 실시예 9 및 11에서 정제당 317mg, 실시예 10 및 12에서 정제당 488mg, 실시예 13 내지 16에서 정제당 237mg의 양으로 존재한다.

[0186] 필름 코팅

[0187] 실시예 1 내지 16의 정제들이 다음을 포함하는 필름 코팅 조성물로 코팅될 수 있다:

		중량%	mg/정제
[0188]			
[0189]	히드록시프로필메틸 셀룰로오스	65	13
[0190]	오파스프레이 화이트	21.7	4.33
[0191]	프렌치 초크	13.3	2.67

[0192] 상기 필름 코팅 조성물은 실버슨 교반기(Silverson Machines Ltd, UK)를 이용하여 상기 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 오파스프레이를 정제된 물에 용해시켜 제조하였다. 이후, 프렌치 초크를 상기 생성된 용액에 분산시켰다. 정제 코어를 Manesty Accelacota 150 등의 통상적인 구멍이난 팬으로 필름 코팅하였다.

[0193] 이에 의해 실시예 1의 정제를 상기 필름 코팅 조성물로 코팅하였고, 생성된 정제의 용해 분석을 측정하였다. 상기 용해 결과는 표 3 및 도 2에 나타내었다.

표 1

[0194]

제형	정제 중에 존재하는 중량%							
	1	2	3	4	5	6	7	8
라세미 이부프로펜	23.2	29.3	29.3	23.2	26.1	26.1	24.1	29.3
파라세타몰(아세트아미노펜)	58.1	47.7	47.7	58.1	65.2	65.2	60.2	47.7
크로스카멜로스 소듐	3.4	4.4	4.4	3.4	3.1	3.1	3.3	4.4
미세결정성 셀룰로오스	13.9	17.2	-	-	4.7	-	11.5	-
콜로이달 이산화규소	0.4	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4
마그네슘 스테아레이트	0.5	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.4
스테아르산	0.5	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3
락토오스 패스트 플로	-	-	17.2	13.9	-	4.7	-	-
인산이칼슘	-	-	-	-	-	-	-	17.5

[0195] ※ 주석: 굵은체는 용융상 성분을 나타낸다.

표 2

[0196]

제형	정제 중에 존재하는 중량%							
	9	10	11	12	13	14	15	16
나프록센* ¹	37.6	28.2	37.6	28.2	-	-	-	-
플루비프로펜* ²	-	-	-	-	-	-	4.8	4.8
메록시캄	-	-	-	-	4.8	4.8	-	-
파라세타몰	47.7	55.1	47.7	55.1	57.1	57.1	57.1	57.1
크로스카멜로스 소듐	4.4	3.3	4.4	3.3	8.3	8.3	8.3	8.3
콜로이달 이산화규소	0.4	0.3	0.4	0.3	1.0	1.0	1.0	1.0
마그네슘 스테아레이트	0.4	0.4	0.4	0.4	-	1.0	1.0	-
스테아르산	0.3	0.3	0.3	0.3	1.0	-	-	1.0
미세결정성 셀룰로오스	4.4	5.5	-	-	19.5	-	19.5	-
인산이칼슘	-	-	-	-	-	-	-	-
락토오스 NF 패스트 플로	-	-	4.4	5.5	-	19.5	-	19.5

- [0197] ※ 주석: 굵은체는 용융상 성분을 나타낸다.
- [0198] *1. 6-메톡시-알파-메틸-2-나프탈렌 아세트산
- [0199] *2. 플로로- α -메틸-4-비페닐-아세트산

표 3

[0200]

분(min)	정제 중의 이부프로펜의 총 중량을 기준으로 이부프로펜 중량%	정제 중의 파라세타몰의 총 중량을 기준으로 파라세타몰 중량%
0	0	0
10	89.06	88.56
20	95.33	96.08
30	97.16	98.23
45	98.09	99.43
60	98.55	100.09

[0201] 상기 결과들은 이부프로펜 및 파라세타몰 모두 충분한 양들이 단지 10분 경과 후에 용해되었다는 것을 설명한다. 적합하게, 상기 정제는 치료학적 작용에서 온셋의 증가를 제공한다.

[0202] 라세미 이부프로펜, 텐스 파우더 파라세타몰 및 이부프로펜, 파라세타몰과 크로스카멜로스 소듐을 함유하는 고형화된 압출형의 결정성 구조

[0203] 라세미 이부프로펜, 텐스 파우더 파라세타몰의 결정성 구조들, 라세미 이부프로펜 및 텐스 파우더 파라세타몰의 건조 블렌드, 그리고 이부프로펜은 용융되지만, 파라세타몰은 용융되지 않음으로써 형성되는 라세미 이부프로펜 및 여분의 파라세타몰의 고형화되고 압출된 중량은 도 3 내지 도 6에 각각 나타내었다. 이 결정성 구조들은 주사전자현미경(SEM)을 이용하여 측정되었다.

[0204] 도 3, 4 및 5에서는 파라세타몰 및 이부프로펜의 결정성 구조를 정의하였다. 파라세타몰의 결정은 이부프로펜의 결정보다 좀더 불규칙적인 크기와 형상을 갖는다. 특히 파라세타몰의 결정은 입방형이고, 또한 바늘 형상인 이부프로펜 결정보다 더 크다. 도 3 및 4에서, 이 파라세타몰은 P로서 식별되고, 이부프로펜은 I로서 식별된다. 대조적으로, 파라세타몰 결정을 보여주는 이부프로펜(도 6)에 비교하여 과량의 파라세타몰을 함유하는 고형화된 압출 용융체의 결정 구조는 특히 구별되고, 그리고 이부프로펜(I)의 고형화된 용융체와 함께 결합되고, 피복되었다.

[0205] 실시예 17 및 18 - 건조 블렌드 제형과 비교하여 본 발명의 약제학적 조성물의 개선된 유동 특성 및 압축성

[0206] 라세미 이부프로펜을 포함하는 정제들과, 약제학적 실시예 17 및 18은 표 4에 기재된 제형으로부터 형성되었다.

표 4

[0207]

	실시예 17 (용융 압출물)		실시예 18 (건조 혼합물)	
	중량%	mg	중량%	mg
라세미 이부프로펜	30.3	200	30.3	200
파라세타몰	49.3	325	49.3	325
크로스카멜로스 소듐	4.6	30	4.6	30
무수 콜로이달 이산화규소	0.3	2	0.3	2
마그네슘 스테아레이트	0.4	3	0.4	3
미세결정성 셀룰로오스	15.1	100	15.1	100

[0208] 실시예 17의 정제들은 실시예 1a 및 1b에 기술된 것으로서 용융 압출 공정에 의해 형성되었다. 실시예 18의 정

제들은 표 3에 기재된 성분들을 건조 혼합하여 형성되었다. 특히, 생재료들은 16 메쉬 체를 통해 분리시킨 후, 30 메쉬 체에 걸쳐 통과된 무수 콜로이달 이산화규소와 함께 회전 혼합기에서 15분간 혼합되었다. 그 후, 이 혼합된 분말은 통상의 18mm x 8mm 캐플릿 압형을 사용한 마네스티 F3 단일 펀치 타정기에서 660mg의 정제 중량으로 압축하였다. 이 혼합물은 들러붙는 농도를 나타내고, 또한 압축 동안에 이 정제 펀치에 들러붙는 정도가 कम을 보여준다. 이 혼합물은 압축하기 어렵다.

[0209] 대조적으로, 표 4에 기술된 것으로서 실시예 17의 제형은 높은 유동 특성(예를 들면, 비-접착성)을 나타내며, 또한 압축되기가 더 쉽다. 그것은 회전식 정제기를 100,000 정제/시간 속도로 가동시킬 수 있다.

[0210] 실시예 17 및 18로부터 정제의 분쇄 강도는 정제가 술루니거 6D 정제 시험기의 자동화 톱날들 사이에서 부서질 때, 직경의 분쇄 강도를 기록함으로써 측정되었다. 이 분쇄 강도는 이 정제의 경도를 측정한다(예를 들면, 더 단단한 정제에 대응하는 더 높은 분쇄 강도). 이 정제 시험기의 톱날은 기구상의 24, 26, 28 및 29의 거리 설정 값으로 조정되었다.

[0211] 용융-압출 공정에 의해 형성된 실시예 17의 정제는 6.9 내지 7.1kP(평균 7.0kP)를 나타낸다. 여기서, 건조 혼합물로부터 형성된 실시예 18의 정제들은 2.0 내지 3.2kP(평균 2.7kP)를 나타낸다.

[0212] 이러한 결과들은 실시예 17의 정제들을 형성하는데 사용되는 이 용융 과립들은 개선된 유동 특성을 나타내고, 또한 실시예 18의 라세미 이부프로펜 및 파라세타몰 건조 혼합 제형보다 압축하기 더 쉽다는 것을 보여준다. 게다가, 용융 압출 공정(실시예 17)에 의해 형성된 이 정제들은 상당히 더 강하고, 건조 혼합된 혼합물(실시예 18)로부터 형성된 대응되는 정제들보다 더 단단하다. 따라서, 실시예 17의 정제들은 이 엄격한 제조 공정(예를 들면, 필름 또는 당 코팅, 포장 등)들을 견디는데 더욱 적합하다.

산업상 이용 가능성

[0213] 본 발명의 제조 방법에 따르면, 비스테로이드성 항염제(NSAID) 및 파라세타몰을 포함하는 고형화된 용융 과립을 다수 개 포함하는 과립 조성물 제조 방법으로서, 다음과 같은 단계들을 포함한다:

[0214] (a) 용융된 NSAID 유리산 및 파라세타몰을 임의로 하나 이상의 첨가제와 함께 혼합함으로써, 용융 혼합물을 형성하는 단계 및;

[0215] (b) 상기 용융 혼합물을 고형화된 용융 과립으로 형성하는 단계.

도면의 간단한 설명

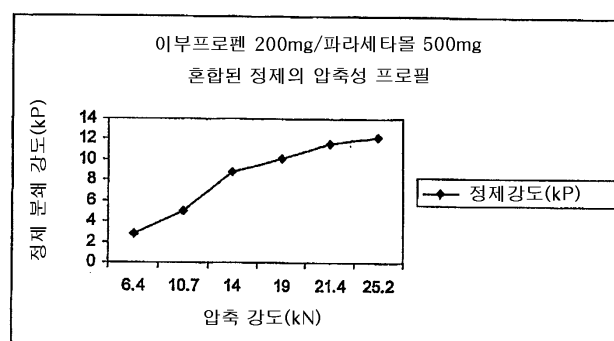
[0167] 도 1은 실시예 1의 정제 공정 동안에 정제 분쇄 강도 vs 인가된 압축력을 나타낸 도면이다.

[0168] 도 2는 실시예 1에 따른 용해 결과를 나타낸 도면이다.

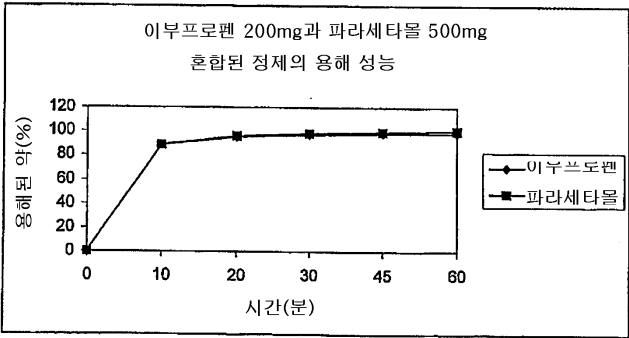
[0169] 도 3 내지 도 6은 파라세타몰의 결정성 구조를 나타낸 도면이다.

도면

도면1



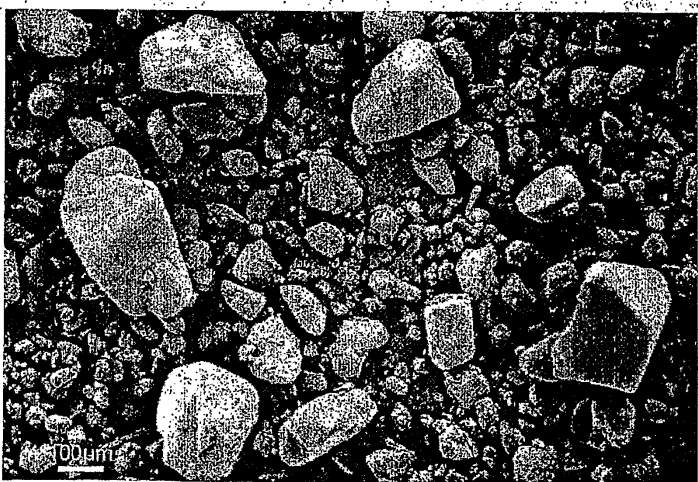
도면2



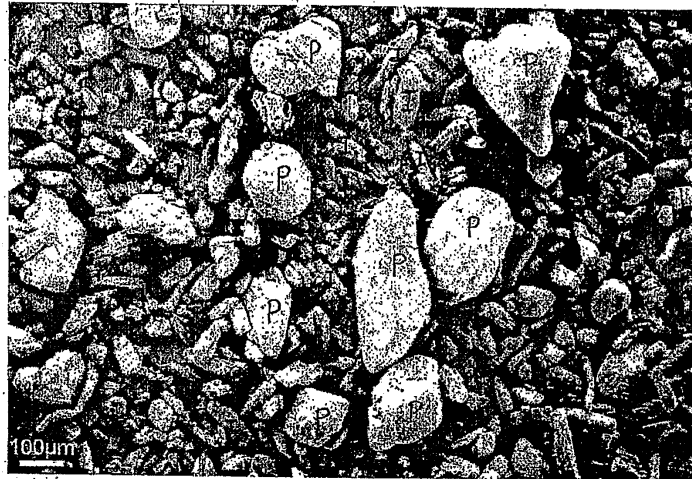
도면3



도면4



도면5



도면6

