



등록특허 10-2363573



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월16일
(11) 등록번호 10-2363573
(24) 등록일자 2022년02월11일

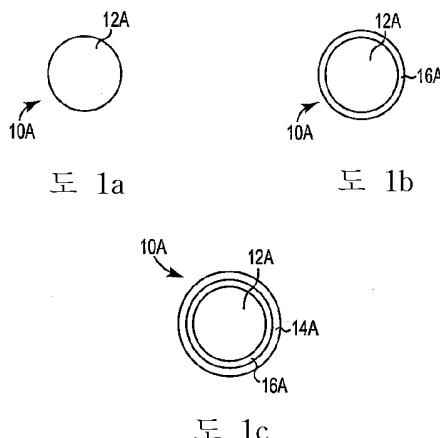
- (51) 국제특허분류 (Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) *A61K 31/616* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/50* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/2081 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7013870
- (22) 출원일자 (국제) 2014년10월29일
심사청구일자 2019년10월28일
- (85) 번역문제출일자 2016년05월25일
- (65) 공개번호 10-2016-0070839
- (43) 공개일자 2016년06월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/062887
- (87) 국제공개번호 WO 2015/066172
국제공개일자 2015년05월07일
- (30) 우선권주장
61/898,207 2013년10월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문현
US6309668 B1
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 33 항
- 심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 즉시 방출 남용 저지 입상 투여 형태

(57) 요약

남용 저지 기능체를 함유하는 즉시 방출 경구 투여 형태가 기재되어 있다. 특히, 개시된 투여 형태는 다중 개별 용량의 섭취에 의한 남용의 저지를 제공한다. 게다가, 개시된 투여 형태는 다중 개별 용량의 우발적 또는 의도적 섭취의 경우에 과다복용하지 못하도록 한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/137 (2013.01)

A61K 31/167 (2013.01)

A61K 31/485 (2013.01)

A61K 31/616 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/5026 (2013.01)

A61K 9/5078 (2013.01)

(72) 발명자

오닐, 빅토리아 에이.

미국 55391 미네소타주 웨이자타 편데일 로드 노쓰
625

베가 제페다, 마누엘 에이.

미국 55345 미네소타주 미네통카 오크우드 로드 이
액스터. 14118

(56) 선행기술조사문현

WO2001080826 A2

US20100099696 A1

US20090022798 A1

US20120202838 A1

US20110002985 A1

WO2008134071 A1

US20030065002 A1

WO2013128276 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(30) 우선권주장

14/333,986 2014년07월17일 미국(US)

PCT/US2014/047014 2014년07월17일 미국(US)

14/477,354 2014년09월04일 미국(US)

PCT/US2014/054061 2014년09월04일 미국(US)

14/484,793 2014년09월12일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

a) 젤화 중합체를 포함하는 코어이며, 여기서 코어 중 젤화 중합체는 천연 전분, 합성 전분, 천연 셀룰로스, 합성 셀룰로스, 아크릴레이트, 폴리알킬렌 옥시드, 카르보머 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 코어;

진정 수면제, 각성제, 항불안제, 향정신병제, 근육 이완제, 해리성 마취제 또는 마약성 진통제를 포함하며, 상기 코어를 둘러싸는 활성 제약 층;

5 초과의 pH에서는 물에 불용성이고 5 미만의 pH에서는 물에 가용성인 pH-감응성 중합체를 포함하는 pH-감응성 필름을 포함하며, 상기 활성 제약 층을 둘러싸는 1개 이상의 층

을 포함하는 코어-쉘 입자;

b) 봉해제 및 젤화 중합체를 포함하는 매트릭스이며, 여기서 매트릭스 중 젤화 중합체는 천연 전분, 합성 전분, 천연 셀룰로스, 합성 셀룰로스, 아크릴레이트, 폴리알킬렌 옥시드, 카르보머 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 매트릭스; 및

c) pH 조정제

를 포함하는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태(dosage form).

청구항 2

제1항에 있어서, 코어 쉘 입자 중의 진정 수면제, 각성제, 항불안제, 향정신병제, 근육 이완제, 해리성 마취제 또는 마약성 진통제의 총량의 5 중량 퍼센트 미만이 코어에 함유되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 코어 쉘 입자 중의 진정 수면제, 각성제, 항불안제, 향정신병제, 근육 이완제, 해리성 마취제 또는 마약성 진통제의 총량의 90 퍼센트 이상이 활성 제약 층에 함유되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 젤화 중합체를 포함하는 코어이며, 여기서 코어 중 젤화 중합체는 천연 전분, 합성 전분, 천연 셀룰로스, 합성 셀룰로스, 아크릴레이트, 폴리알킬렌 옥시드, 카르보머 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 코어; 및

5 초과의 pH에서는 불용성이고 5 미만의 pH에서는 가용성인 pH-감응성 중합체를 포함하는 pH-감응성 필름을 포함하며, 상기 코어를 둘러싸는 1개 이상의 층

을 포함하며, 활성 제약 층을 함유하지 않는 제2 유형의 코어-쉘 입자를 추가로 포함하는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 마약성 진통제가 오피오이드인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, 비스테로이드성 진통 약물을 추가로 포함하는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 7

제5항에 있어서, 오피오이드가 부프레노르핀, 코데인, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 히드로코돈, 히드로모르핀, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르핀 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 8

제6항에 있어서, 비스테로이드성 진통 약물이 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센으로부터 선택되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 9

제1항에 있어서, 코어 중 겔화 중합체가 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 에스테르 에테르, 셀룰로스, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 한천, 아카시아, 카라야, 트라가칸트, 알긴, 구아; 폴리아크릴아미드; 수팽윤성 인텐 말레산 무수물 중합체, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시 메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 카르보머 중합체, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리비닐 알콜 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 10

제9항에 있어서, 코어 중 겔화 중합체가 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시 메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 카르보머 중합체, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리비닐 알콜 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 11

제1항에 있어서, 코어 중 겔화 중합체가 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 15 중량 퍼센트의 양으로 존재하는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 12

제1항에 있어서, 매트릭스 중 겔화 중합체가 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 에스테르 에테르, 셀룰로스, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 한천, 아카시아, 카라야, 트라가칸트, 알긴, 구아; 폴리아크릴아미드; 수팽윤성 인텐 말레산 무수물 중합체, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시 메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 카르보머 중합체, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리비닐 알콜 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 13

제12항에 있어서, 매트릭스 중 겔화 중합체가 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시 메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 카르보머 중합체 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 14

제1항에 있어서, 매트릭스 중 겔화 중합체가 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 15 중량 퍼센트의 양으로 존재하는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 15

제1항에 있어서, 매트릭스 중 봉해제가 옥수수 전분, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 소듐 스타치 글리콜레이트 및 그의 조합으로부터 선택되는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 16

제15항에 있어서, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 50 중량 퍼센트의 봉해제를 포함하는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 17

제1항에 있어서, pH-감응성 중합체가 디메틸 아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 단량체의 공중합체인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 18

제1항에 있어서, 구토제, 비강 자극제, 오피오이드 길항제 및 밸포제를 배제하는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 19

제1항에 있어서, 분쇄되고 에탄올, 메탄올, 물 또는 그의 혼합물로부터 선택된 적은 부피의 용매와 조합되는 경우에 피하 시린지에 의한 조성물의 흡수를 방지하는 점도를 갖는 조성물을 형성하는 투여 형태.

청구항 20

제1항에 있어서, 경구 투여 형태의 다중 단위의 동시 경구 섭취에 의한 진정 수면제, 각성제, 항불안제, 향정신 병제, 근육 이완제, 해리성 마취제 또는 마약성 진통제의 과다복용의 위험을 감소시키는 투여 형태.

청구항 21

제1항에 있어서, 경구 투여 형태의 다중 단위의 동시 경구 섭취에 의한 남용의 가능성을 감소시키는 투여 형태.

청구항 22

제1항에 있어서, 75 중량 퍼센트 이상의 진정 수면제, 각성제, 항불안제, 향정신병제, 근육 이완제, 해리성 마취제 또는 마약성 진통제를 240분 내에 염산 수용액으로 방출하는 것이 가능하며, 여기서 용액은 1 내지 2의 pH 및 37 섭씨온도의 온도를 갖는 것인 투여 형태.

청구항 23

제1항에 있어서, 치료 용량으로 투여 시에 즉시 방출 프로파일을 나타내지만, 치료 용량 초과의 용량으로 투여 시에 연장 방출 프로파일을 나타내는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 24

제23항에 있어서, 즉시 방출 프로파일이 API의 90% 이상이 60분 내에 방출되는 것으로 정의되고, 연장 방출 프로파일이 95% 이하가 60분 내에 방출되는 것으로 정의되며, 여기서 방출 프로파일은 50 RPM 패들 속도 및 37°C에서 USP II 장치를 사용하여 300 mL의 0.1N HCl 매질 중의 용해에 의해 평가될 수 있는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 25

제23항에 있어서, 치료 용량 초과의 용량이 5개 이상의 정제인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 26

제1항에 있어서, 콤팩트, 캡슐, 캐플릿, 환제, 젤, 연질 젤라틴 캡슐 또는 압축 정제 형태인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 27

제26항에 있어서, 압축 정제 형태인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 28

제1항에 있어서, 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 통증의 수준을 방지, 완화 또는 개선시키기 위해 사용되는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 29

제1항에 있어서, 진정 수면제, 각성제, 항불안제, 향정신병제, 근육 이완제, 해리성 마취제 또는 마약성 진통제의 남용을 방지하기 위해 사용되는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 30

제1항에 있어서, 해리성 마취제가 케타민, 에스케타민 또는 그의 제약상 허용되는 염인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 31

제1항에 있어서, 치료 용량 초과의 용량의 진정 수면제, 각성제, 항불안제, 향정신병제, 근육 이완제, 해리성 마취제 또는 마약성 진통제의 우발적 또는 의도적 투여에 의한 과다복용을 방지하기 위해 사용되는 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 32

제1항에 있어서, pH 조정제가 염기를 포함하는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

청구항 33

제32항에 있어서, 염기가 중탄산나트륨을 포함하는 것인 즉시 방출 남용 저지 투여 형태.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

<관련 출원의 상호 참조>

[0002]

본 출원은, 2014년 7월 17일에 출원된 미국 출원 일련 번호 14/333,986의 일부 계속 출원인 2014년 9월 4일에 출원된 미국 출원 일련 번호 14/477,354의 계속 출원인 2014년 9월 12일에 출원된 미국 출원 일련 번호 14/484,793; 및 2014년 7월 17일에 출원된 PCT 출원 일련 번호 PCT/US2014/047014의 일부 계속 출원인 2014년 9월 4일에 출원된 PCT 출원 일련 번호 PCT/US2014/054061 (이들 둘 다는 2013년 10월 31일에 출원된 미국 가출원 번호 61/898,207을 우선권 주장함)의 일부 계속 출원이며, 이들의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

본 발명은, 특히 통상 남용되기 쉬운 약물을 함유하는 즉시 방출 투여 형태를 포함한, 남용 저지 기능제(abuse-deterrent feature)를 함유하는 경구 투여 형태의 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0004]

처방 및 비처방(over-the-counter) 제약 제품 둘 다를 포함한 제약 제품은, 필요로 하는 사람의 건강을 개선하는데 유용하지만, 또한 의도적 및 비의도적 남용 및 과다복용하기 쉽다. 통상 남용되는 활성 제약 성분의 예는 그 중에서도 향정신성 약물, 항불안제, 진정 수면제, 각성제, 억제제, 및 진통제, 예컨대 마약성 진통제를 포함한다. 통상 남용되는 구체적 약물 화합물의 완전한 목록은 장황할 것이며; 통상 남용되는 약물의 일부 부류의 짧은 목록은 오피오이드 및 모르핀 유도체, 바르비투레이트, 암페타민, 케타민, 및 정신적 또는 신체적 의존성을 유발할 수 있는 다른 약물을 포함한다.

[0005]

약물을 의도적으로 남용하기 위한 일부 통상의 기술은 고체 투여 형태, 예컨대 경구 투여되는 정제 또는 캡슐을 얻고, 고체 투여 형태를 분말로 파쇄하는 남용자로부터 시작한다. 분말은 비강 흡입(nasal insufflation) (즉, "코로 흡입하는 것(snorting)")에 의해 남용자에 의해 투여되어 약물을 남용자의 혈류에 비강내로 도입할 수 있다. 대안으로, 파쇄된 투여 형태를 약물 (활성 제약 성분, 또는 "API")을 용해시킬 수 있는 용매와 조합할 수 있고, 용해된 약물을 갖는 용매를 남용자의 혈류에 직접 주입할 수 있다.

[0006]

대안으로, 즉시 방출 경구 투여 형태로, 남용자는 투여 형태의 다중 단위 (예를 들어, 정제)를 함께, 예를

들어, 동시에 간단히 섭취할 수 있다. 다중 투여 형태 단위의 각각의 것은 사용자의 혈류 중 약물의 단기 농도 급증 및 사용자에서의 목적하는 "최고"를 초래하는 약물의 양을 즉시 방출한다.

[0007] 제약 산업은 경구 투여 형태의 남용을 단념시키는데 유용할 수 있는 약물 조성물 및 경구 투여 형태를 채택하는 다양한 메커니즘을 확인하였다. 제약 회사는, 투여 형태가 파쇄된 다음에 코로 흡입되는 경우 비강에서 자극 또는 통증을 유발하여, 비강 흡입에 의한 남용을 단념시킬 수 있는, 비강 자극제 또는 발포제를 함유하는 투여 형태를 연구하였다. 제약 회사는 젤화 중합체를 투여 형태에 첨가하여 주사에 의해 남용을 방지하는 것을 연구하였다. 투여 형태가 분말로 파쇄되고 소량의 용매와 조합되는 경우, 젤화 중합체로 인해 조합물을 주사에 의해 투여될 수 없는 고도로 점성인 액체 또는 젤의 형태를 취하게 될 수 있다. 또 다른 가능한 남용 저지는 다중 용량의 섭취 시에 구토를 유발함으로써 남용을 저지할 수 있는 구토제의 첨가일 수 있다. 또 다른 남용 저지는 API의 길항제를 약물의 효과를 실질적으로 차단하는 투여 형태에 첨가하는 것을 포함한다.

[0008] 비록 제약 산업이 다양한 남용 저지 (때때로 "남용-저항성"으로 칭해짐) 기능제가 경구 투여 형태와 함께 유용한 것으로 확인하긴 하였으나, 활성 제약 성분의 남용 또는 과다복용을 억제 또는 방지하는 신규한 남용 저지 기능제를 개선하고 확인할 계속적인 필요성이 있다.

발명의 내용

[0009] 하기 기재는 활성 제약 성분 또는 "API"의 즉시 방출에 유용한 경구 투여 형태에 관한 것이다.

[0010] 투여 형태는 즉시 방출 투여 형태에서 원하는 바와 같이 API를 방출하도록 설계될 수 있고, 또한 API의 남용을 방지 또는 억제할 기능제의 하나 또는 조합물을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 남용 저지 기능제는 즉시 방출 투여 형태에 단독으로 또는 임의의 조합으로 포함될 수 있다.

[0011] 남용 저지 기능제의 제1 형태로서, 기재된 바와 같은 투여 형태는 젤화 중합체를 포함하여 남용 실시를 방지하거나 그에 지장을 초래할 수 있으며 여기서 투여 형태는 파쇄된 다음에 소량의 용매와 조합되어, 농축량의 API를 함유하며 시린지를 사용하여 남용자에게 전달될 수 있는 액체 조성물을 생성한다. 젤화 중합체는 그의 기능성을 달성하는데 유용한 임의의 중합체일 수 있고, 투여 형태에 임의의 위치에 배치되어 젤화 중합체가 기재된 바와 같이 수행할 수 있게 하고 여전히 API의 즉시 방출을 가능하게 할 수 있다. 젤화 중합체는 코팅된 코어-쉘 입자의 코어에 또는 코어-쉘 입자를 혼탁화하는 투여 형태의 매트릭스에 포함될 수 있다. 코어는 임의의 양의 젤화 중합체, 예컨대 코어의 총 중량을 기준으로 0 내지 100 퍼센트의 젤화 중합체를 함유할 수 있다. 대안으로, 코어-쉘 입자에서의 코어는 충전제, 예를 들어, 100 퍼센트 이하의 충전제, 예컨대 구형 당(sugar sphere) 또는 구형 미세결정질 셀룰로스 (100 퍼센트 이하의 구형 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 상표명 셀파어 (Celphore)® 하에 입수가능한 것들)를 포함할 수 있다.

[0012] 또 다른 유형의 남용 저지 기능제는 단독 또는 다른 성분, 예를 들어, 젤화 중합체와 함께 남용 실시에 지장을 초래하는데 효과적인 왁스일 수 있고 여기서 투여 형태는 파쇄되고 용매와 조합되어 비강 흡입에 의해 남용되거나 시린지를 사용하여 남용자에게 전달될 수 있는 액체 조성물을 생성한다. 왁스는 게다가 남용자가 투여 형태를 분말로 분쇄(grinding)하는 것을 억제 또는 방지할 수 있는데 그 이유는 분쇄 시에 왁스가 파괴 또는 분말화하는 대조적으로 스미어링(smearing)할 것이기 때문이다. 젤화 중합체와 유사하게, 왁스는 왁스가 API의 즉시 방출 프로파일을 간섭하지 않으면서 남용 저지 기능제로서 기능할 수 있게 하는 임의의 위치에서 투여 형태에 포함될 수 있다. 예를 들어, 왁스는 코팅된 입자의 코어에 포함될 수 있다. 코어는 임의의 양의 왁스, 예컨대 코어의 총 중량을 기준으로 0 내지 100 퍼센트의 왁스, 예컨대 코어의 총 중량을 기준으로 50, 75, 또는 80 중량 퍼센트 이하의 왁스를 함유할 수 있다.

[0013] 또 다른 유형의 남용 저지 기능제는 단독으로 또는 다른 성분과 조합하여 남용 실시에 지장을 초래할 수 있는 충전제 또는 결합제일 수 있고 여기서 투여 형태는 파쇄되고 소량의 용매와 조합되어 시린지를 사용하여 남용자에게 전달될 수 있는 액체 조성물을 생성한다. 충전제 또는 결합제는 남용자가 투여 형태를 분말로 분쇄하는 것을 억제 또는 방지할 수 있는데 그 이유는 분쇄 시에, 중합체성 충전제 또는 결합제가 파괴 또는 분말화하는 대조적으로 스미어링할 것이기 때문이다. 충전제 또는 결합제는 충전제 또는 결합제가 API의 즉시 방출 프로파일을 간섭하지 않으면서 남용 저지 기능제로서 기능할 수 있게 하는 임의의 방식 및 위치로 투여 형태에 포함될 수 있다. 예를 들어, 충전제 또는 결합제는 코팅된 입자의 코어에 포함될 수 있다. 코어는 임의의 양의 중합체성 충전제 또는 결합제, 예컨대 코어의 총 중량에 대해 0 내지 100 퍼센트의 충전제 또는 결합제, 또는 코어의 총 중량을 기준으로 50, 75, 또는 80 중량 퍼센트 이하의 충전제 또는 결합제를 함유할 수 있다.

- [0014] 또 다른 유형의 남용 저지 기능체는 투여 형태에서 API를 둘러싸거나 커버하며 물 및 C₁-C₄ 알콜, 예컨대 에탄올, 메탄올, 및 그의 혼합물을 포함한, 주사용으로 API를 용해시키기 위해 남용자에 의해 통상 사용되는 용매 중 하나 이상에 의해 용해되는 것에 임의로 저항성인 필름 층일 수 있다. 필름 층은 API를 에워싸고 둘러싸는 위치에서 코팅된 입자 상에 연속 층으로서 배치되는 임의의 필름 물질로부터 제조될 수 있다. 필름 층의 예는 임의로 및 바람직하게는 용매-저항성 필름의 특성을 제공할 수 있으며, 이는 투여 형태의 API를 용해시키기 위해 남용자에 의해 통상 사용되는 용매 중 하나의 제한되거나 적은 부피에 용해되기가 느리거나 곤란한 필름이다. 투여 형태의 API에 접근하기 위해 남용자는 투여 형태를 분쇄하고 분쇄된 투여 형태를, 농축 API 및 용매를 함유하며, 효율적으로 주사되거나 코로 흡입될 수 있는 용액을 제조하려는 시도로 용매 (기재된 바와 같음) 와 조합할 수 있다. 물, 또는 C₁-C₄ 알콜, 예컨대 에탄올, 메탄올 등 중 하나 이상에 용해되기가 느리거나 불용성이 되게 함으로써, 투여 형태의 API를 둘러싸는 용매-저항성 필름 층은 남용자가 API에 용이하게 접근하여 조작하지 못하도록 할 수 있다.
- [0015] 예시적 실시양태에서, 즉시 방출 투여 형태는 코팅된 입자, 예컨대 코어-쉘 입자에서 이들 기능체를 포함할 수 있다. 예시적 코어-쉘 입자는 코어 및 코어를 둘러싸는 1개 이상의 층을 포함할 수 있다. 이러한 코어-쉘 입자의 경우, API는 코어에, 코어를 둘러싸는 1개 이상의 층에, 또는 코어 및 코어를 둘러싸는 1개 이상의 층 둘 다에 포함될 수 있다. 투여 형태는 게다가 코어에, 또는 코어를 둘러싸는 임의의 층에 API를 포함하지 않는 코어-쉘 입자를 함유할 수 있다. 코어는 젤화 중합체, 왁스, 결합체, 또는 충전체 중 어느 하나 이상을 단독으로 또는 조합으로 포함할 수 있다. 대안으로, 코어는 미세결정질 셀룰로스 또는 구형 당을 포함할 수 있다.
- [0016] 필름 층은 코어, 또는 코어 주위에 배치되는 API-함유 층을 둘러싸고 에워쌀 수 있다. 필름 층은 바람직하게는, API를 함유하는 코어를 커버하거나, 코어 주위에 배치된 API-함유 층 또는 코팅물을 커버하거나, 또는 코어 주위에 배치된 API-함유 층 또는 코팅물을 갖지 않고 API를 함유하지 않는 코어를 커버하는 연속 코팅물 형태의 용매-저항성 필름일 수 있다.
- [0017] 다른 다양한 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 코팅된 입자는 하나 이상의 임의적 남용 저지 기능체, 및 코팅된 입자에 존재하는 API의 즉시 방출을 가능하게 하도록 형성되는 매트릭스, 예컨대 압축 매트릭스를 포함하는 투여 형태에서 유용할 수 있다. 예시적 매트릭스 조성물은 추가적 젤화 중합체, 봉해제, 또는 추가적 젤화 중합체 및 봉해제 둘 다를 포함할 수 있다. 상기에서 사용된 바와 같은 표현 "추가적 젤화 중합체"는 코팅된 입자에 존재하는 젤화 중합체의 양 이외의 것인 젤화 중합체의 양을 의미한다. 추가적 젤화 중합체는 코팅된 입자에 포함되는 젤화 중합체와 비교하여, 성질, 화학, 분자량 등이 동일하거나 상이할 수 있다. 매트릭스의 성분으로서 봉해제는 투여 형태의 API, 예를 들어 코팅된 입자에 존재하는 API의 방출을 용이하게 하는데 유용할 수 있다.
- [0018] 투여 형태, 특별히 필름 층 (예를 들어, 용매 저항성 필름)에 의해 둘러싸인 코팅된 입자에 포함되는 활성 제약 성분은, 경구 투여될 것을 목적으로 하는 임의의 활성 제약 성분일 수 있고, 특히 통상 남용되기 쉬운 활성 제약 성분의 유형일 수 있다. 통상 남용되기 쉬운 것으로 간주되는 활성 제약 성분의 예는 그 중에서도 향정신성 약물, 신경안정제, 진정 수면제, 항불안제, 각성제, 억제제, 및 마약성 진통제를 포함한다. 통상 남용되는 약물의 특정의 보다 구체적 부류는 오피오이드, 바르비투레이트, 벤조디아제핀, 암페타민, 뿐만 아니라 정신적 또는 신체적 의존성을 유발하는 것으로 알려진 많은 다른 약물을 포함한다.
- [0019] 본 기재의 투여 형태는 즉시 방출 투여 형태로서 유용할 수 있고, 또한 기재된 바와 같은 남용 저지 기능체를 포함할 수 있다. 남용 저지 기능체는 비강 흡입에 의한, 주사에 의한 남용을 단념시키거나 방지할 수 있고, 또한 다중 투여 형태 단위를 함께 경구로 섭취하는 통상의 방법 (특별히 즉시 방출 경구 투여 형태로)에 의한 남용의 성공을 방지하거나 상당히 제한하는데 효과적일 수 있다. 남용의 최종 방식 (때때로 본원에서 "다중-정제 투여"로도 칭해짐)은 종종 특별히 즉시 방출 경구 투여 형태에서 저지하는 것이 특히 곤란하여, 이를 기재된 투여 형태를 남용-저지 경구 즉시 방출 투여 형태로서 특히 유용하게 한다.
- [0020] 기재된 투여 형태의 실시양태는 다른 유형의 남용 저지 기능체, 예컨대 비강 자극제, 구토제, 고미제, 및 발포제의 부재하에 효과적이어서, 비강 흡입 또는 다른 형태의 남용, 또는 대상 약물의 약물 길항제의 개재를 억제 할 수 있다.
- [0021] 한 측면에서, 본 발명은 코어-쉘 입자를 포함하는 즉시 방출 투여 형태에 관한 것이다. 코어-쉘 입자는 젤화 중합체를 함유하는 내부 코어; 코어를 둘러싸는 1개 이상의 층 (여기서 1개 이상의 층은 코어를 둘러싸는 필름 층을 포함한다); 및 활성 제약 성분을 포함한다. 활성 제약 성분은 또한 코어를 둘러싸는 필름 층에 의해 둘러

싸인다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 코어-쉘 입자를 포함하는 즉시 방출 투여 형태에 관한 것이다. 코어-쉘 입자는 코어 및 상기 코어를 둘러싸는 활성 제약 층을 포함한다. 활성 제약 층은 활성 제약 성분을 함유한다. 코어는 코어-쉘 입자 중 활성 제약 성분의 총량의 5 중량 퍼센트 미만을 함유한다.

[0023] 또 다른 측면에서 본 발명은 코어-쉘 입자를 함유하는 즉시 방출 투여 형태에 관한 것이다. 코어-쉘 입자는 코어 및 활성 제약 성분을 포함한다. 투여 형태는 추가로 매트릭스를 포함한다. 매트릭스는 봉해제 및 추가량의 겔화 중합체를 포함한다.

[0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 두 유형의 코어-쉘 입자를 포함하는 즉시 방출 투여 형태에 관한 것이다. 한 유형의 코어-쉘 입자는 코어 및 상기에서 논의된 바와 같은 코어를 둘러싸는 활성 제약 층을 포함한다. 이들 입자의 코어는 임의로 그 코어-쉘 입자 중 API의 총량의 5 중량 퍼센트 미만을 함유하고, 일부 경우에 그 코어-쉘 입자 중 API의 총량의 1 중량 퍼센트 미만을 함유하거나, 심지어 어떤 유의한 양의 API도 함유하지 않는다. 다른 유형의 코어 쉘 입자는 코어를 포함하나, 코어를 둘러싸는 활성 제약 층을 함유하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1a, 1b, 및 1c는 기재된 바와 같은 코어-쉘 입자의 실시양태를 도시한다.

도 2a 및 2b는 단면으로, 기재된 바와 같은 코어-쉘 입자의 실시양태를 도시한다.

도 3은 기재된 바와 같은 투여 형태의 실시양태의 사시도이다.

도 4는 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성(abuse resistance) (치료 용량 초과의 투여 (supratherapeutic dosing)) - 0.1N HCl 매질 중 히드로코돈 비타르트레이트의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 5는 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 아세트아미노펜의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 6은 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 히드로코돈 비타르트레이트의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 7은 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 아세트아미노펜의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 8은 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 히드로코돈 비타르트레이트의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 9는 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 아세트아미노펜의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 10은 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 옥시코돈 히드로클로라이드/아세트아미노펜 정제 (옥시코돈 히드로클로라이드/아세트아미노펜의 5/325 mg/정제 및 7.5/325 mg/정제)로부터 옥시코돈 히드로클로라이드의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 11은 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 옥시코돈 히드로클로라이드/아세트아미노펜 정제 (옥시코돈 히드로클로라이드/아세트아미노펜의 5/325 mg/정제 및 7.5/325 mg/정제)로부터 아세트아미노펜의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 12는 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제 (히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜의 5/325 mg/정제 및 7.5/325 mg/정제)로부터 히드로코돈 비타르트레이트의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 13은 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제 (히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜의 5/325 mg/정제 및 7.5/325 mg/정제)로부터 아세트아미노펜의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 14는 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제 (히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜의 10/325 mg/정제, 둘 다 무손상 정제 및 파쇄된 정제로서 시험됨)로부터 히드로코돈 비타르트레이트의 용해의 플롯을 나타낸다.

도 15는 시간의 함수로서 다중 정제 경구 남용 저항성 (치료 용량 초과의 투여) - 0.1N HCl 매질 중 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제 (히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜의 10/325 mg/정제, 둘 다 무손상 정제 및 파쇄된 정제로서 시험됨)로부터 아세트아미노펜의 용해의 플롯을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026]

본 기재는 a) 비경구 남용, b) 비강 흡입 ("코로 흡입하는 것")에 의한 남용, 및 c) 약물의 다중 경구 투여 형태 단위 (정제 또는 캡슐)의 동시 경구 섭취에 의한 남용의 가능성을 감소시키기 위한 하나 이상의 남용 저지 기능제를 포함하는 즉시 방출 투여 형태에 관한 것이다. 이들 남용 저지 기능제는 남용자가 API를 남용하는데 사용되는 특정 현재-통상적 방법을 사용함으로써 약물 남용의 의도된 생물학적 효과를 실현하는 것을 효과적으로 못하게 하는 것으로 이제 결정된, 특정 구조상의 특징 및 특정 성분을 포함하는 투여 형태를 제조함으로써 달성된다. 유리하게는, 통상 남용되기 쉬운 하나 이상의 API의 남용에 대한 저지제(deterrent)로서, 기재된 남용 저지 기능제 중 하나 이상을 함유하도록 제조된 투여 형태는 여전히, 경구 섭취에 의한 정상적인 치료적 사용 시에 하나 이상의 API의 즉시 방출을 제공하도록 구축될 수 있다.

[0027]

본원에서 사용된 바와 같이, "남용 저지" 및 남용 및 과다복용과 관련된 실시 및 과정을 "방지하는" 또는 "저지하는" 또는 "억제하는"과 같은 표현은, 이들 실시 및 과정에 상당한 물리적 및 화학적 장애를 제공하는 청구된 제제의 기능에 관한 것이다. 이러한 저지의 목적은 남용 실시를 수행하는 것을 상당히 더 곤란하게 만드는 것, 및 청구된 제제에 대해 이러한 남용 실시를 수행하려는 시도로부터 생긴 임의의 생성물을 잠재적 남용자에게 상당히 덜 바람직하고, 덜 유익하고, 덜 남용할 수 있게 만드는 것 둘 다를 포함한다.

[0028]

용어 "즉시 방출"은 인간에 의해 경구 섭취 시에 함유된 활성 제약 성분의 실질적인 모두를 단시간 내에 생물학적 흡수를 위해 위장관 내로 방출하는 투여 형태를 지칭한다. 투여 형태가 즉시 방출 또는 연장 방출(extended release) 용해 프로파일을 나타내는지 여부를 측정할 목적으로, 투여 형태의 방출 프로파일을 측정하는 시험관내 방법은, 제약 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법에 의해, 본원에 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태의 예는 투여 형태에 함유된 하나 이상의 유형의 활성 제약 성분 (예를 들어, 통상 남용되기 쉬운 API)의 총량의 실질적인 모두 (예를 들어, 투여 형태 중 API의 총량의 75, 80, 또는 90 중량 퍼센트 이상)를 240분 내에, 예를 들어, 180분 미만, 90분 미만, 또는 60, 30, 15, 또는 5분 미만 내 적합한 pH의 용액 (예를 들어, 산성 수용액) 내로 방출가능한 것으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 기재의 투여 형태의 방출 프로파일은 투여 형태를 1 내지 2의 pH에서, 및 37 섭씨온도의 온도에서 900 밀리리터 이하의 부피 (예를 들어, 다양한 시험 방법을 기준으로, 300 밀리리터, 또는 900 밀리리터)의 염산 (0.01 내지 0.1N) (예를 들어, 수성 염산)에 노출하는 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 투여 형태는, 치료 용량으로 투여 시에 API의 90% 이상이 60분 내에 방출되는 것을 나타내고, 여기서 방출 프로파일은 50 RPM 패들 속도 및 37°C에서 USP II 장치를 사용하여 300 mL의 0.1N HCl 매질 중의 용해에 의해 평가될 수 있다. 본 기재의 투여 형태의 방출 프로파일은 대안으로 투여 형태를 약 4.5의 pH (급식된 위의 pH 조건의 대표적)에서, 및 37 섭씨온도의 온도에서 900 밀리리터 이하의 부피 (예를 들어, 다양한 시험 방법을 기준으로, 300 밀리리터, 또는 900 밀리리터)의 염산 (0.01 내지 0.1N) (예를 들어, 수성 염산)에 노출하는 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0029]

용어 "연장 방출"은 API의 95% 이하가 60분 내에 방출되는 것으로 정의될 수 있고, 여기서 방출 프로파일은, 예를 들어, 50 RPM 패들 속도 및 37°C에서 USP II 장치를 사용하여 300 mL의 0.1N HCl 매질 중의 용해에 의해 평가될 수 있다. 일부 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 투여 형태는,

[0030]

- 치료 용량으로 투여 시에 API의 90% 이상의 60분 내의 방출; 및

[0031]

- 치료 용량 초과의 용량으로 투여 시에 API의 95% 이하의 60분 내의 방출

[0032]

을 나타내고;

[0033]

여기서 방출 프로파일은 50 RPM 패들 속도 및 37°C에서 USP II 장치를 사용하여 300 mL의 0.1N HCl 매질 중의 용해에 의해 평가될 수 있다. 이 맥락에서, "치료 용량 초과의 용량"은 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 또는 12개 이상의 개별 용량 단위, 예를 들어, 정제의 동시 투여에 상응하는 것으로 이해될 것이다. 또한, 다중 개별 용량 단위를 동시에 투여하는 것은 합리적으로 그러한 다중 용량을 짧은 시간 간격에 걸쳐, 예를 들어, 60분 미만, 30분 미만, 15분 미만, 5분 미만 또는 1분 미만의 간격에 걸쳐 순차적으로 투여하는 것을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0034]

기재된 바와 같은 투여 형태는 제제화되어 API의 즉시 방출 프로파일을 제공할 수 있고, 또한 즉시 방출 프로파

일을 나타내는 동일한 API (예를 들어, 통상 남용되기 쉬운 것)의 남용을 저지하는데 효과적인 효과적이거나 유리한 남용 저지 기능체를 포함하도록 제조될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 다중-정제 투여를 포함한 다중 남용 양상을 위한 동일한 API의 넓은 남용 저항성과 API의 즉시 방출의 조합은, 이전에 공지된 것으로 여겨지지 않는다. 보다 특히, 본원에 기재된 바와 같은 투여 형태는 API의 즉시 방출 프로파일을 제공할 수 있고, 동시에 동일한 API의 일반 남용 저지 또는 남용 저항성을 제공하는 남용 저지 기능체를 포함할 수 있다. 투여 형태는 또한 보다 구체적으로 특정 통상의 방법의 남용, 예컨대 1) 주사에 의한 남용 (예를 들어, 투여 형태를 분쇄하고 투여 형태의 API를 용해시키는 것을 포함하는 단계들에 의해), 2) 비강 흡입에 의한 남용 (예를 들어, 또한 투여 형태의 API를 분쇄하고 임의로 용해시킴으로써), 및 3) 다중 또는 과도한 양의 경구 투여된 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 동시 경구 섭취를 의미하는, 경구 소비에 의한 다중-정제 투여에 의한 남용에 대해 저항성인 것으로서 특징지어질 수 있다. 남용의 제3 방식, 다중-정제 투여는, 특히 즉시 방출 투여 형태와 마찬가지이고 투여 형태 구조의 디자인에 의해 또는 제제화에 의해 방어하기에 특히 곤란하다. 따라서, 현재-기재된 투여 형태가 다중-정제 투여의 방식에 의해 남용 (또는 심지어 우발적 과다복용)을 방지 또는 저지하는데 효과적일 수 있다는 점은 본원에 기재된 투여 형태의 특히 유용한 특징일 수 있다.

[0035] 본원에 기재된 바와 같은 예시적 투여 형태의 시험관내 시험은 예시적 투여 형태가 다중-정제 투여에 의한 남용에 대하여 저지를 제공함을 나타낸다. 보다 구체적으로, 50 RPM 패들 속도를 사용하여 37 섭씨온도에서 유지된 300 밀리리터의 0.1N HCl 중 하나 이상의 투여 형태 (정제)의 용해 시험을 수행함으로써 예시적 투여 형태의 시험관내 시험을 수행하였다. 본원의 실시예 26 (a) 및 도 4 및 5 참조. 도 4, 5, 6, 7, 8 및 9에서 나타낸 바와 같이, 매질에서 방출된 API (오피오이드) 또는 APAP (아세트아미노펜)의 양 (정제당 백분율)은 정제의 수가 증가함에 따라 감소된다. 데이터는 또한 시험된 투여 형태가 다중 정제를 우연히 섭취하는 개인에서 API 흡수의 증가된 수준을 방지하는데 효과적이어서, API의 비의도적 과다복용의 위험을 방지 또는 감소시킴을 시사한다. (도 4 및 5에서, 1개 정제 및 2개 정제 투여 형태는 아래에 실시예 3에서 제조된 바와 같고, 5개 정제, 8개 정제, 및 12개 정제 투여 형태는 아래에 실시예 5에서 제조된 바와 같다. 도 6, 7, 8 및 9에서 사용된 정제는 실시예 17에 따라 제조된 바와 같다.)

[0036] 게다가, 본원에 기재된 바와 같은 시험관내 시험은 비록 투여 형태가 투여/시험 전에 파쇄된다 하더라도, 예시적 투여 형태가 다중-정제 투여에 의한 남용에 대하여 저지를 제공함을 나타낸다. 구체적으로, 무순상 정제를 시험하기 위한 상기 기재된 바와 동일한 프로토콜 (즉, 50 RPM 패들 속도를 사용하여 37 섭씨온도에서 유지된 300 또는 900 밀리리터의 0.1N HCl 중)에 따라 다중 (12개) 파쇄된 정제의 용해 시험을 수행함으로써 시험관내 시험을 수행하였다. 본원에서의 실시예 93 및 도 14 내지 15 참조. 도 14 내지 15에 나타낸 바와 같이, 매질에서 방출된 API (오피오이드 및 APAP)의 백분율은 파쇄된 정제의 수가 증가함에 따라 감소되었다. 이 데이터는 투여 형태는 다중 파쇄된 정제를 섭취하는 개인에서 API 흡수의 증가된 수준을 방지하는데 효과적이며, 그로 인해 API의 과다복용의 위험을 방지 또는 감소시킴을 시사한다. (도 14 내지 15에 나타낸 데이터를 제공한 실시예 94에서 사용된 정제는, 실시예 93에 따라 제조하였다.)

[0037] 따라서 본원에 기재된 바와 같은 투여 형태는, 환자 또는 남용자가 의도적으로 또는 비의도적으로 치료 용량 초과의 용량의 약물을 소비하는 경우에, 약물을 처방받은 환자의 혈류에서, 또는 레크레이션 목적으로 약물을 소비하는 남용자의 혈류에서 약물의 단기 농도 급증을 방지하는 방법을 제공한다. 게다가, 본원에 기재된 바와 같은 투여 형태는 환자가 의도적으로 또는 비의도적으로 치료 용량 초과의 용량의 약물을 소비하는 경우에 약물 과다복용이 방지할 수 있는 방법을 제공한다. "치료 용량 초과의"란 치료를 위해 통상적으로 처방되는 것을 초과하는 용량, 예를 들어 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 개별 용량 단위 (예를 들어, 정제, 캡슐 등)의 용량을 초과하는 용량을 의미한다.

[0038] 한 유형의 남용 저지 기능체로서, 기재된 바와 같은 투여 형태는 하나 이상의 젤화 중합체를 포함할 수 있다. 젤화 중합체는 남용 실시에 지장을 초래함으로써 남용 저지 기능체로서 작용할 수 있고 여기서 투여 형태의 활성 제약 성분은, 적은 부피의 용매에 용해되거나 접근 가능하거나 또한 존재하는 젤화 중합체로 용매와 조합되는 경우 용이하게 단리 가능하다. 젤화 중합체는 또한 용매 (특별히 "적은 부피"의 용매)와의 분쇄된 투여 형태의 조합물의 점도를 조합물 또는 API가 시린지를 사용하여 주사되고 그에 의해 흡수되지 못하도록 하기에 충분히 높은 점도로 증가시킴으로써 투여 형태 중 API의 남용을 저지 또는 방지할 수 있다. 분쇄된 투여 형태에 함유되는 바람직한 젤화 중합체는, 제한된 부피 (또는 "적은 부피")의 용매, 예컨대 C₁₋₄ 알콜 (예를 들어, 에탄올 또는 메탄올) 또는 물에 노출 시에, 불용성 매스 내지 젤, 점성 슬러리 범위에 이르는 비-주사 가능한 매스를 형성할 수 있고, 이를 각각은 피하 시린지의 바늘로부터의 주사 또는 그에 의한 흡수를 실질적으로 방지하는 점도를 나타낸다.

- [0039] 적합한 젤화 중합체는 투여 형태의 일부로서, 투여 형태와 적은 부피의 용매와의 접촉 시에, 용매를 흡수하고 팽윤시켜 일정량의 가용화된 API를 함유할 수 있고 시린지 내로 끌려 들어갈 수 있는 유리 용매의 양을 상당히 감소 또는 최소화시키는 점성 또는 반-점성 물질을 형성시키는 중합체의 하나 또는 조합물을 포함한다. 젤화된 중합체는 또한 약물을 젤 매트릭스에 포획함으로써 용매로 추출가능한 약물의 전체 양을 감소시킬 수 있다.
- [0040] 젤화 중합체는 남용자가 투여 형태를 분쇄하고 파쇄된 투여 형태를 용매와 조합하는 경우에, 함께 젤화 중합체가 점성 젤을 생성할 수 있게 하는 양으로 및 위치에서 투여 형태에 존재할 수 있다. 다른 한편으로는, 투여 형태에 존재하는 바와 같은 젤화 중합체는 바람직하게는, 투여 형태의 목적하는 용해, 투여 형태로부터의 API의 목적하는 방출(즉시 방출), 의도된 치료 목적을 위해 무손상 즉시 방출 투여 형태를 섭취하는 환자에 의한 API의 흡수를 간섭하지 않을 것이다. 젤화 중합체를 위한 예시적 위치는 또한 활성 제약 성분을 포함하는 코팅된 입자에, 예컨대 코어에 또는 코어를 둘러싸기 위해 코팅되는 층에 있으며; 여기서 활성 제약 성분의 양은 코어, 또는 코어를 둘러싸기 위해 코팅되는 층에 함유되거나, 이 둘 다에 함유된다. 또 다른 예시적 위치는 압축 정제, 캡슐(예를 들어, 압축 캡슐), 캐플릿(caplet), 또는 활성 제약 성분을 함유하는 코팅된 입자를 함유하는 임의의 유형의 투여 형태를 형성하는데 사용되는 매트릭스 내에 있다. 젤화 중합체는 또한, 활성 제약 성분을 포함하지 않는 코팅된 입자의, 코어에, 또는 코어를 둘러싸는 층에 존재할 수 있다.
- [0041] 젤화 중합체는 임의의 목적하는 양으로 및 투여 형태 구조의 임의의 부분, 또는 위치에서 투여 형태에 존재할 수 있다. 젤화 중합체의 양은 임의의 유용한 양일 수 있고, 이는 투여 형태가 파쇄되고, 분쇄되고, 분말화되는 등이고 용매와 혼합되는 경우 남용 저지 점성 혼합물 또는 젤을 생성할 수 있는 양을 의미한다. 투여 형태 중 총 젤화 중합체의 유용한 양은 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 90 중량 퍼센트의 범위의 젤화 중합체, 예를 들어, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.7 내지 20, 또는 2 내지 15 중량 퍼센트의 젤화 중합체일 수 있다.
- [0042] 총 젤화 중합체의 이들 양은 투여 형태의 하나 이상의 위치에 존재하여, 예컨대 코팅된 입자(예를 들어, 코어), 코팅된 입자를 지지하고 함유하는 매트릭스(예를 들어, 압축 매트릭스) 구조, 또는 코팅된 입자 및 매트릭스 둘 다에서의 일부에서 특정된 총량을 달성할 수 있다.
- [0043] 코어-쉘 입자의 코어(코팅되지 않음)는 임의의 유용한 양의 젤화 중합체, 예컨대 코어-쉘 입자의 코어 중 0 내지 최대 100(100 포함) 퍼센트의 젤화 중합체, 예를 들어, 코어의 총 중량을 기준으로 10 내지 95 중량 퍼센트의 젤화 중합체, 예컨대 총 중량 코어를 기준으로 40 내지 85 또는 50 내지 75 중량 퍼센트의 젤화 중합체를 함유할 수 있다.
- [0044] 투여 형태의 총 중량의 관점에서 설명하면, 코어-쉘 중합체의 코어에 존재하는 젤화 중합체의 양은, 예를 들어, 투여 형태의 총 중량당 0.5 내지 15 중량 퍼센트의 범위의 젤화 중합체(코어에 존재), 예컨대 총 중량 투여 형태당 1 내지 10 중량 퍼센트의 젤화 중합체(코어에 존재)일 수 있다. 투여 형태의 매트릭스에 존재하는 젤화 중합체의 양은 임의의 목적하는 양, 예컨대 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 15 중량 퍼센트의 범위의 젤화 중합체(매트릭스 중 부형제로서), 예컨대 총 중량 투여 형태를 기준으로 1 내지 10 중량 퍼센트의 젤화 중합체(매트릭스 중 부형제로서)의 양일 수 있다.
- [0045] 유용한 젤화 중합체는 그의 문자 구조 중 흡착된 용매의 상당한 분율을 보유하는 능력을 나타내는 임의의 중합체성 물질일 수 있고, 예를 들어, 여기서 용매는 투여 형태 또는 파쇄되거나 분말화된 투여 형태로부터 API를 추출하는 남용자에게 달리 유용한 용매이고, 용매는 예를 들어 물 또는 C_1 내지 C_4 알콜, 예컨대 에탄올 또는 메탄올 등이다. 젤화 중합체의 예는 이러한 용매와 접촉하도록 배치되는 경우 매우 높은 정도로 팽윤 또는 팽창할 수 있는 물질을 포함한다. 팽윤 또는 팽창으로 인해 젤화 중합체는 전조 상태로부터 2천배 내지 1천배 부피 증가를 경험하게 될 수 있다. 젤화 중합체의 보다 구체적 예는 때때로 오스모중합체(osmopolymer) 또는 히드로겔로 칭해지는 팽윤성 중합체를 포함한다. 젤화 중합체는 비-가교, 약간 가교, 또는 고도로 가교될 수 있다. 가교는 용매의 존재하에 팽윤하는 능력을 갖고, 가교 시에 용매에 용해하지 않는 중합체와의 공유 또는 이온 결합을 포함할 수 있다.
- [0046] 젤화 중합체는, 2% w/w의 농도(건조 물질을 기준으로)로 수용액 또는 분산액(예를 들어, 물)에서 용해 또는 분산 시에, 히프로멜로스에 관한 USP 33 모노그래프(본원에 참조로 포함됨)에 기재된 분석 방법을 사용하여 20 섭씨온도 (+/- 0.2 섭씨온도)에서 측정된 바 약 100 내지 약 200,000 mPa · s(예를 들어, 4,000 내지 175,000 mPa · s, 및 4,000 내지 50,000 mPa · s)의 점도를 갖는 용액/분산액을 창출한다.
- [0047] 일반적으로 적합한 젤화 중합체는, 기재된 바와 같이 용매와 접촉 시에 점도에서의 증가를 겪는 제약상 허용되

는 중합체를 포함한다. 중합체의 다양한 예는, 일반적으로 천연 및 합성 전분 (즉, 개질 또는 전겔라틴화 개질 전분), 천연 및 합성 셀룰로스, 아크릴레이트, 및 폴리알킬렌 옥시드를 포함한, 이러한 방식에서 유용한 것으로 공지되어 있다. 천연 전분의 예는 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 타피오카 전분 및 밀 전분, 히드록시프로필 전분, 예컨대 히드록시프로필 옥수수 전분, 히드록시프로필 완두콩 전분 및 히드로프로필 감자 전분 (천연 전분의 유도체)을 비롯한 천연 전분을 포함한다. 합성 전분, 즉, 개질 또는 전겔라틴화 개질 전분의 예는, 아세틸화 디스타치 아디페이트, 찰옥수수 기재, 산-처리된 옥수수 전분, 산-처리된 찰옥수수 전분, 디스타치 포스페이트, 찰옥수수 기재, 산화 찰옥수수 전분, 및 소듐 옥테닐 숙시네이트 전분을 포함한다. 셀룰로스의 예는 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시에틸메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 및 저 치환 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 아크릴레이트의 예는 유드라지트(Eudragit) RS, RL, NE, NM을 포함한다. 폴리알킬렌 옥시드의 예는 폴리에틸렌 옥시드, 예컨대 폴리옥스(POLYOX) N10, N80, N60K, WSR-1105 LEO, 또는 WSR-301 LEO, 또는 WSR-303 LEO를 포함한다.

[0048] 따라서, 적합한 겔화 중합체의 예는 폴리에틸렌 옥시드, 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리아크릴산 및 폴리비닐 카르복시 중합체, 예컨대 상표명 카르보폴(Carbopol)® 하에 시판되는 것들, 및 기재된 바와 같이 적은 부피의 용매와 조합되는 경우, 시린지에서 흡수를 방지하는데 효과적인 점도 수준을 달성하는 것이 가능한 다른 고 분자량 중합체를 포함한다.

[0049] 적합한 겔화 중합체의 다른 예는, 충분히 고 분자량인 경우, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 에스테르 에테르, 셀룰로스; 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르로부터 합성된 공중합체, 예를 들어 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸메타크릴레이트, 시아노에틸메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜메타크릴레이트 공중합체를 포함하는 아크릴 수지를 포함할 수 있다.

[0050] 예시적 겔화 중합체는 천연 중합체, 예컨대 식물 또는 동물로부터 유래된 것들, 뿐만 아니라 합성하여 제조된 중합체도 포함할 수 있다. 예는 50,000 초과의 분자량을 갖는 폴리히드로알킬셀룰로스; 5,000 내지 5,000,000의 분자량을 갖는 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트); 100,000 내지 3,000,000의 분자량을 갖는 폴리(비닐파리돈); 음이온성 및 양이온성 히드로겔; 고분자(전해질) 복합체; 낮은 아세테이트 잔류물을 갖는 폴리(비닐알콜); 한천과 카르복시메틸셀룰로스의 팽윤성 혼합물; 거의 가교되지 않은 한천과 혼합된 메틸셀룰로스를 포함하는 팽윤성 조성물; 10,000 내지 6,000,000의 분자량을 갖는 폴리에테르; 스티렌, 에틸렌, 프로필렌, 또는 이소부틸렌과 말레산 무수물의 미분 공중합체의 분산액에 의해 제조된 수팽윤성 공중합체; N-비닐 락탐의 수팽윤성 중합체 등을 포함한다.

[0051] 겔화 중합체로서 유용한 다른 중합체는 30,000 내지 300,000의 범위에 이르는 분자량을 갖는 펙틴; 폴리사카라이드, 예컨대 한천, 아카시아, 카라야, 트라가칸트, 알긴 및 구아; 폴리아크릴아미드; 수팽윤성 인텐 말레산 무수물 중합체; 80,000 내지 200,000의 분자량을 갖는 굿-라이트(Good-rite)® 폴리아크릴산; 100,000 내지 7,000,000의 분자량을 갖는 폴리옥스(Polyox)® 폴리에틸렌 옥시드 중합체; 전분 그래프트 공중합체; 그의 원래 중량의 400배의 물 흡수성을 갖는 아쿠아-킵(Aqua-Keep)® 아크릴레이트 중합체; 폴리글루칸의 디에스테르; 가교 폴리비닐 알콜과 폴리(-비닐-2-피롤리돈)의 혼합물; 4,000 내지 100,000의 분자량을 갖는 폴리(에틸렌글리콜)을 포함한다.

[0052] 다양한 구체적 실시양태에서, 겔화 중합체는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (예를 들어, 히프로멜로스 또는 HPMC), 및 히드록시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸메틸셀룰로스, 및 소듐 카르복시메틸셀룰로스일 수 있거나, 그를 포함할 수 있다. 히드록시프로필메틸셀룰로스는 10,000 내지 1,500,000 범위에 이르는 분자량을 가질 수 있다. 적합한, 시판되는 히드록시프로필메틸셀룰로스 중합체의 예는 HPMC K100M, 메토셀(Methocel) K100LV 및 메토셀 K4M을 포함한다.

[0053] 겔화 중합체의 구체적 부류는 카르보머 중합체의 부류이며, 이는 아크릴산으로부터 유래되고 (예를 들어, 아크릴산 단독중합체) 폴리알콜 알릴에테르로 가교결합된, 예를 들어, 펜타에리트리톨 또는 수크로스의 폴리알케닐에테르로 가교결합된 중합체이다. 카르보머 중합체는 친수성이고 물에 실질적으로 가용성이 아니다. 좀 더 정

확히는, 이들 중합체는 물에 분산 시에 팽윤하여 콜로이드상, 점액(mucilage)-유사 분산액을 형성한다. 중합체 골격의 아크릴산 잔기에 의해 제공된 카르복실 기는 중합체의 특정 거동의 원인이 된다. 이 중합체의 입자는 가교결합에 의해 상호연결된 중합체 쇄의 망상 구조로서 볼 수 있다. 구조는 원래 (건조) 부피의 1천배 (그리고 중합체 입자의 원래 직경의 10배) 이하까지 물에 팽윤하여, 4 내지 6 초파의 pH 환경에 노출 시에 젤을 형성 할 수 있다. 이들 중합체의 pK_a 는 6 ± 0.5 일 수 있다. 따라서, 중합체 골격의 측쇄(pendant)인 카르복실레이트 기는 6 초파의 pH에서 이온화하여, 음으로 하전된 입자 사이의 반발을 초래할 수 있으며, 이는 이러한 pH 범위에서 용매에 노출되는 경우 중합체의 팽윤을 가중시킨다. 이러한 이유로, 본원에 기재된 바와 같은 투여 형태는 바람직하게는, 카르보머 중합체의 pH를 6 이상으로 상승시켜, 카르복실레이트 기를 실질적으로 중화시키는 양 및 위치로 투여 형태 내에 pH 조정제를 포함할 수 있다. 적합한 양의 pH 조정제는 투여 형태에 존재하는 카르보머 중합체의 그램당 약 1 내지 약 10 밀리몰, 또는 약 5 내지 약 9 밀리몰, 또는 약 6 내지 약 8 밀리몰, 또는 약 7 내지 약 7.5 밀리몰의 pH 조정제일 수 있다. 전형적으로, pH 조정제는 본 발명에 따른 투여 형태에 투여 형태의 총 중량을 기준으로 약 1 내지 약 5 중량 퍼센트, 또는 약 2 내지 약 4 중량 퍼센트, 또는 약 3 내지 4 중량 퍼센트의 양으로 존재한다.

[0054]

카르보머 중합체는 종종 관련 기술분야에서 대안적 전문용어, 예를 들어, 카르보머 단독중합체, 아크릴산 중합체, 카르보메라, 카르보폴, 카르복시 폴리메틸렌, 카르복시비닐 중합체, 페뮬렌(Pemulen), 폴리아크릴산, 및 폴리(아크릴산) 등을 사용하여 지칭된다. USP-NF는 세 가지 상위 모노그래프, 즉 "카르보머 공중합체", "카르보머 단독중합체", 및 "카르보머 혼성중합체"를 열거한다.

[0055]

겔화 중합체로서 유용할 수 있는 특정 카르보폴 (카르보머) 중합체는 카르복실 기당 76의 평균 당량을 가질 수 있다. 적합한 시판되는 카르보머의 예는 루브리졸(Lubrizol)로부터 시판되는, 카르보폴® 934, 934P NF, 카르보폴® 974P NF 및 카르보폴® 971P NF, 카르보폴® 940, 및 카르보폴® 941, 카르보폴® 71G를 포함한다. 이러한 중합체의 예는 미국 특허 번호 2,798,053 및 2,909,462에 기재되어 있으며, 이들 특허의 전문은 본원에 참조로 포함된다. 카르보폴® 제품의 이론적 분자량 범위는 700,000 내지 30억 (이론적 추정)의 범위이다. 본원에 기재된 바와 같은 투여 형태의 경우, 겔화 중합체 (예를 들어, 카르보폴®)는, 기재된 바와 같은 투여 형태 및 적은 부피의 용매의 조합물로부터 API를 추출하며 또한 압축 투여 형태로 가공할 수 있는 남용자의 능력을 감소시키거나 실질적으로 억제하는 분자량 및 점도-증가 성능을 가질 수 있다.

[0056]

겔화 중합체는 또한 겔화 중합체로부터 제조된 용액의 점도를 특징으로 할 수 있다. 시판되는 카르보폴® 중합체에 대한 제품 정보는 상이한 카르보폴® 중합체의 점도가 다음과 같음을 보고한다:

카르보머의 유형	특정된 점도 (cP)
카르보머 단독중합체 유형 A (카르보폴 71G, 카르보폴 971P 및 카르보폴 981에 대한 약전명(compendial name))	4,000 – 11,000
카르보머 단독중합체 유형 B (카르보폴 934P, 및 카르보폴 934에 대한 약전명)	25,000 – 45,000
카르보머 단독중합체 유형 C (카르보폴 980에 대한 약전명)	40,000 – 60,000

[0057]

(브룩필드(Brookfield) RVT를 사용하여 측정된 유형 A 및 유형 B 점도, 20 rpm, pH 7.3-7.8로 중화됨, 0.5 중량 퍼센트 점액, 스픬들 #5.)

[0059]

바람직한 겔화 중합체의 유형의 또 다른 예는 크산탄검 중합체의 부류이고, 이는 탄수화물의 발효로부터 유래되고, 히드로콜로이드로서 유용한 천연 중합체를 포함한다. 크산탄검의 분자량은 대략 1,000,000일 수 있다. 크산탄검은, 특별히 투여 형태의 총 중량을 기준으로 2 또는 3 중량 퍼센트 이상의 양으로 존재할 경우, 기재된 바와 같은 투여 형태에서 특히 유용한 추출 저항성을 제공하는 것으로 나타났고, 따라서 기재된 바와 같은 투여 형태에서 바람직할 수 있다.

[0060]

유용한 겔화 중합체의 범주를 임의의 구체적 유형 또는 분자량으로 제한함이 없이, 유용한 겔화 중합체, 및 유

용한 각각의 분자량의 예를 이하에 표에 나타냈다.

겔화 중합체	중량 평균 분자량
카르보머	700,000 내지 30 억 (추정)
HPMC 2910 K 유형	164,000 - 1,200,000
HPMC 2910 E 유형	20,000 - 746,000
히드록시에틸셀룰로스	90,000 - 1,300,000
에틸셀룰로스	75,000 - 215,000
카르복시메틸셀룰로스	49,000 - 725,000
소듐 카르복시메틸셀룰로스	49,000 - 725,000
포비돈	4,000 - 1,300,000
코포비돈	47,000
히드록시프로필 셀룰로스	40,000 - 1,150,000
크산탄검	1,000,000
폴리에틸렌 옥시드	평균 분자량: 100,000 – 7,000,000

[0061]

투여 형태는 출원인의 공계류중인 미국 특허 출원 2008/0311205 (이 출원의 전문이 본원에 참조로 포함된다)에 기재된 바와 같이 왁스, 예컨대 왁스/지방 물질의 형태로 또 다른 남용 저지제를 임의로 포함할 수 있다. 왁스는 남용자가 투여 형태를 파쇄하는 것, 분쇄하는 것, 또는 다르게는 비강 흡입 방식에 의해 남용될 수 있거나 또는 그로부터 활성 제약제가 용이하게, 예컨대 용매를 사용한 용해 또는 추출에 의해 접근 및 제거될 수 있는 분쇄된 분말로 성형하는 것을 억제하는 위치에서 투여 형태에 존재하는 고체 왁스 물질일 수 있다.

[0063]

왁스는 또한 즉시 방출 투여 형태에서 경구 섭취 시에 환자에 의한 활성 제약 성분의 목적하는 흡수를 간섭하지 않는 위치에서 및 양으로 투여 형태에 존재할 수 있다. 예시적 위치는 코어-셀 입자의 코어, 특별히 또한 겔화 중합체를 함유하고 활성 제약 성분을 함유하거나 함유하지 않을 수 있는 코어에 있다. 또한 활성 제약 성분 (예를 들어, 코어를 커버하는 층에서, 또는 코어 내에)을 포함하는 입자 (예를 들어, 코어-셀 입자)의 코어에 위치되는 왁스는 입자의 파쇄 또는 분쇄 등의 직후 활성 제약 성분과 혼합될 것이다. 이전에 논의된 바와 같이, 투여 형태는 또한 API를 함유하지 않는 코어 셀 입자를 포함할 수 있다. API를 함유하지 않는 이러한 입자 (예를 들어, 코어-셀 입자)의 코어에 위치되는 왁스는 또한 투여 형태의 파쇄, 분쇄 등의 직후 API (예를 들어, 투여 형태에 또한 존재하는 API-함유 코어 셀 입자에 존재하는 API)와 혼합될 것이다. 왁스가 활성 제약 성분과 혼합되는 경우, 그 후에 활성 성분이 용매, 예컨대 물에 용해되거나, 달리 효율적으로 남용자에 의해 접근되는 것이 억제 또는 방지된다.

[0064]

코어-셀 입자의 코어 (코팅되지 않은)는 임의의 유용한 양의 왁스, 최대 100 (100 포함) 퍼센트의 왁스, 예를 들어, 코어의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 85 중량 퍼센트의 왁스, 예컨대 총 중량 코어를 기준으로 15 내지 60 또는 25 내지 50 중량 퍼센트의 왁스를 함유할 수 있다. 보다 일반적으로, 투여 형태 중 유용한 양 왁스 (예를 들어, 왁스는 코팅된 입자에, 예를 들어, 코어에 위치됨)는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.05 내지 15 중량 퍼센트의 범위의 왁스, 예를 들어, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 10 또는 2 내지 5 중량 퍼센트의 왁스일 수 있다.

[0065]

왁스는 일반적으로 소수성이고 실온에서 고체 또는 액체, 바람직하게는 실온 (25 섭씨온도)에서 고체일 수 있는 왁스 (예를 들어, 지방) 물질일 수 있다. 일반적으로 유용한 지방은 일반적으로 6 이하, 보다 바람직하게는 4 이하, 가장 바람직하게는 2 이하의 친수성/친유성 평형 (HLB)을 갖는 지방산-기반 화합물인 그러한 소수성 물질을 포함한다. 지방은 임의의 용융 온도를 가질 수 있고, 바람직한 지방은 실온에서 고체이고 30 섭씨온도 이상, 예를 들어, 40 섭씨온도 이상, 예를 들어, 50 섭씨온도 이상인 용점을 갖는다. 유용한 지방은 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화될 수 있고, 10, 12, 또는 14개 이상의 탄소의 쇄 길이를 갖는 지방산 및 지방산 에스테르를 포함한다. 에스테르는 알콜, 글리콜, 또는 글리세롤 중 어느 하나에 결합된 지방산 기를 포함할 수 있

다. 글리세롤에 관하여, 예를 들어, 일-, 이-, 및 삼-지방 치환 글리세롤 뿐만 아니라 그의 혼합물도 유용할 수 있다.

[0066] 적합한 왁스 성분은 지방산 에스테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 지방 글리세리드 유도체, 왁스, 및 지방 알콜, 예를 들어, 글리세롤 베헤네이트 (글리세릴 베헤네이트, 글리세린 베헤네이트, 글리세롤 도코사노에이트라고도 알려짐) (예를 들어, 콤프리톨(COMPRITOL)®, 글리세롤 팔미토스테아레이트 (프레시롤(PRECIROL)®, 글리세롤 모노스테아레이트, 스테아로일 마크로글리세리드 (겔루시레(GELUCIRE)® 50/13) 등을 포함한다. 다른 왁스는 보다 일반적으로 곤충 및 동물 왁스, 식물성 왁스, 광물성 왁스, 석유 왁스, 및 합성 왁스를 포함하고; 특히 예는 밀랍, 카르나우바 왁스, 칸델릴라 왁스, 몬탄 왁스, 오우리큐리(ouricury) 왁스, 쌀겨 왁스, 호호바 왁스, 미세결정질 왁스, 세틸 에스테르 왁스, 세틸 알콜, 음이온성 유화 왁스, 비이온성 유화 왁스 및 파라핀 왁스를 포함한다.

[0067] 투여 형태는 남용 실시에 지장을 초래하는 방식으로 제공되는 충전제 또는 결합제 물질의 형태로 또 다른 남용 저지제를 임의로 포함할 수 있으며, 여기서 남용자는 투여 형태를 파쇄하거나, 분쇄하거나, 또는 다르게는 비강 흡입 방식에 의해 남용될 수 있거나 또는 그로부터 활성 제약제가 용이하게, 예컨대 용매를 사용한 용해 또는 추출에 의해 접근 및 제거될 수 있는 분쇄된 분말로 성형한다.

[0068] 결합제 또는 충전제는 또한 즉시 방출 투여 형태에서, 경구 섭취 시에 환자에 의한 활성 제약 성분의 목적하는 흡수를 간섭하지 않는 위치에서 및 양으로 투여 형태에 존재할 수 있다. 예시적 위치는 코어-쉘 입자의 코어에 있다. 또한 활성 제약 성분 (예를 들어, 코어를 커버하는 층에서, 또는 코어 내에)을 포함하는 입자 (예를 들어, 코어-쉘 입자)의 코어에 위치되는 적합한 충전제 또는 결합제는 입자의 파쇄 또는 분쇄 등의 직후 활성 제약 성분과 혼합될 것이다. 이전에 논의된 바와 같이, 투여 형태는 또한 API를 함유하지 않는 코어-쉘 입자를 포함할 수 있다. API를 함유하지 않는 이러한 입자 (예를 들어, 코어-쉘 입자)의 코어에 위치되는 충전제 또는 결합제는 또한 투여 형태의 파쇄, 분쇄 등의 직후 API (예를 들어, 투여 형태에 또한 존재하는 API-함유 코어-쉘 입자에 존재하는 API)와 혼합될 것이다. 충전제 또는 결합제가 활성 제약 성분과 혼합되는 경우, 그 후에 활성 제약 성분이 용매, 예컨대 물에 용해되거나 달리 효율적으로 남용자에 의해 접근되는 것이 억제 또는 방지된다.

[0069] 투여 형태의 코어 또는 입자 내에, 예를 들어, 코어-쉘 입자의 코어에 존재할 경우, 충전제 또는 결합제는 임의의 유용한 양으로, 예컨대 코어-쉘 입자의 코어 중 0 내지 최대 100 (100 포함) 퍼센트의 충전제 또는 결합제 (단독으로 또는 조합으로), 예를 들어, 코어의 총 중량을 기준으로 10 내지 95 중량 퍼센트의 충전제 또는 결합제 (단독으로 또는 조합으로), 예컨대 총 중량 코어를 기준으로 40 내지 85 또는 50 내지 75 중량 퍼센트로 존재할 수 있다. 높은 수준의 충전제를 함유하는 코어의 예는 100 퍼센트의 당을 함유하는 구형 입자, 및 100 퍼센트의 미세결정질 셀룰로스를 함유하는 구형 입자를 포함한다. 불활성 구형 충전제 제품, 예컨대 유용한 입자 크기를 갖는 이들은, 다음을 포함하여, 상표명 셀피어® 하에, 상표명 수글렛츠(Suglets)® (또한 전분을 함유하는 구형 당) 하에 시판된다: 셀피어(CELPHERE) SCP-100 (입자 크기 (μm) 75-212); 셀피어 SCP-102 (입자 크기 (μm) 106-212); 셀피어 SCP-203 (입자 크기 (μm) 150-300); 셀피어 SCP-305 (입자 크기 (μm) 300-500); 셀피어 SCP-507 (입자 크기 (μm) 500-710); 셀피어 SCP-708 (입자 크기 (μm) 710-850). 이들의 입자 크기는 본원에 기재된 바와 같고, 임의의 단일 충전제, 겔화 중합체, 결합제, 그의 임의의 조합물, 또는 API와 조합된 물질의 임의의 단일 또는 조합물로 제조된 임의의 코어에 유용한 것으로 간주될 수 있다.

[0070] 기재된 바와 같은 투여 형태에 포함될 수 있는 또 다른 임의적 남용 저지 기능제는 API에 걸쳐 위치되고 이를 둘러싸는 코어-쉘 입자의 부분으로서 필름 층 또는 코팅물이다. 필름 층은 또한 API 또는 API 층을 함유하지 않는 코어-쉘 입자 상에 층 또는 코팅물로서 존재할 수 있다. 필름 층은 API를 둘러싸는 코어-쉘 입자에, 또는 API 또는 API 층을 함유하지 않는 코어-쉘 입자에 필름 층으로서 적용가능한 임의의 필름 층일 수 있다.

[0071] 필름 층은 중합체 물질, 예컨대 하나 이상의 결합제 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록실 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜 등), 용매-저항성 층, 및 pH-감응성 층 (또한 때때로 역(reverse) 장용성 물질 또는 층으로도 칭해짐), 예를 들어, 유드라지트® E 100을 형성하는 임의의 제약상 허용되는 필름으로부터 제조될 수 있거나, 상기 필름을 포함할 것이다. 필름 층은 이들 물질 중 어느 하나를 단독으로 포함할 수 있거나 (예를 들어, 필름 층은 이들 유형의 물질 중 단 하나의 100 퍼센트를 포함할 수 있다), 필름 층은 이들 유형의 물질 중 2종 이상의 조합물을 포함할 수 있다.

[0072] 용매-저항성 층은, 약물을 즉시 방출 경구 투여 형태로서 섭취 시에 위장관 내에서 여전히 정상적으로 방출할

수 있게 하면서 용매 (예를 들어, 하나 이상의 물, 에탄올, 및 메탄올) 중 약물의 방출을 지연 또는 방지하는 필름 층이다. 이러한 유형의 남용 저지 기능제, 예를 들어, 용매-저항성 필름은, 남용자가 종종 남용자에 의해 사용되는 용매 유형 (예를 들어, 물, 에탄올, 메탄올)에 무손상 또는 분말화 투여 형태를 용해시키는 것을 방지 또는 방해함으로써 투여 형태의 API로의 접근을 억제할 수 있다. 동시에, 용매-저항성 필름은 즉시 방출 프로파일을 가능하게 하기에 충분한 신속성으로 인간의 위장관에서 용해할 수 있다. 남용 저지 기능제로서 이러한 유형의 용매-저항성 필름은 코어-쉘 입자의 API를 커버하고 에워싸며 용매의 사용에 의해 API로의 접근을 방지 또는 지연하는 필름 장벽 또는 지연제로서 작용한다.

[0073] 용매-저항성 필름은 API를 용해시키기 위해 남용자에 의해 종종 사용되는 유형의 용매, 예컨대 물 또는 C₁-C₄ 알콜 중 어느 하나, 예컨대 에탄올 또는 메탄올의 적은 부피에 용이하게 또는 즉시 용해하지 않는 것이다. "적은 부피"는 약물 남용의 의도된 생물학적 효과를 실현하는데 남용자에 유용할 정도로 충분히 농축되는 용해된 API의 양을 함유할 수 있으며, 또한 API의 남용을 위해 투여가능한 그러한 용매의 양, 예를 들어, 주사 또는 비강 흡입에 의해 투여되는 경우 목적하는 "높은"을 달성하기에 효과적인 API의 양 (농도)을 함유할 수 있는 부피를 지칭하며, 여기서 부피는 또한 부피가 주사 또는 비강 흡입에 의해 투여될 수 있게 하기에 충분히 적다. 그와 같이 남용에 유용할 투여 형태의 경우, 투여 형태 중 API는 과도한 문제 없이 남용자에 의해 "적은 부피"의 용매 내로, 충분한 농도에서 접근 및 용해가 가능하여야 하며, 이는 주사에 의해 또는 비강 흡입에 의해 투여될 수 있는 부피이다. 일반적으로, "적은 부피"의 용매는 50 밀리리터 이하, 또는 20 밀리리터 이하, 또는 10 밀리리터 이하, 또는 5 밀리리터 이하 (주사될 수 있거나 비강 흡입에 사용될 수 있는 부피)를 의미한다.

[0074] 용매-저항성 필름 층은 "적은 부피"의 물 또는 C₁-C₄ 알콜, 예컨대 에탄올 또는 메탄올에 용해하기가 곤란하며, 예를 들어, 하나 이상의 물 또는 C₁-C₄ 알콜 중 어느 하나, 예컨대 메탄올 또는 에탄올에 즉시 용해하지 않는 코어-쉘 입자 상에 배치된 필름일 수 있다. 그로 인해 용매-저항성 필름은 코어-쉘 입자가 이들 용매 중 하나에 배치되는 경우 남용자가 코어-쉘 입자의 API 부분에 접근하는 것을 지연 또는 방지한다. 용매-저항성 필름은 이들 용매 중 어느 하나에, 또는 용매 모두에 완전히 또는 실질적으로 불용성일 필요는 없고, 이는 즉시 방출 투여 형태로서 유용할 투여 형태의 경우, API가 위장관에서 충분히 신속하게 접근할 수 있도록 하는 것이 가능하여야 한다.

[0075] 용매-저항성 필름의 특정 예는 용매의 pH에 의존하는 용해도 특성을 나타내는 필름이다. 용매-저항성 필름의 예는 인간의 위의 pH 상태 초파인 pH에서 실질적으로 또는 완전히 불용성이고, 위 (및 위장관)의 pH 상태에서 충분히 가용성이어서 필름이 API를 충분히 신속하게 용해시키고 방출할 수 있게 하여 투여 형태가 즉시 방출 경구 투여 형태로서 유용할 수 있도록 하는 필름일 수 있다. pH-감응성 층은 용매-저항성 필름의 유형이고, 투여 형태에 배치되어 활성 제약 성분을 둘러싸고, 여전히 활성 제약 성분이 사용자의 위의 더 낮은 pH 환경에서 즉시 방출 투여 형태로부터 효율적으로 방출될 수 있게 하면서, 위의 외부에서 (예를 들어, 중성 pH 환경에서) 용매 중 활성 제약 성분으로의 접근 및 그의 용해를 억제 또는 방지할 수 있다. 이러한 유형의 남용 저지 기능제는 위의 외부에 있으며 인간의 위에서 발견되는 pH보다 높은 pH, 예를 들어 4 초과; 5 초과; 또는 5.5 초과; 또는 6 초과의 pH를 갖는, 비교적 산성인 pH를 갖지 않는 용매, 예컨대 물 또는 C₁-C₄ 알콜, 예컨대 에탄올, 메탄올 등, 또는 그의 혼합물의 사용에 의해 투여 형태의 활성 제약 제로의 남용자의 접근 (예를 들어, 코어-쉘 입자의 코어에서 또는 코어 상에 배치된 층에서, 또는 코어 및 코어 상에 배치된 층 둘 다에서)을 방지하거나 상당히 방해할 수 있다.

[0076] pH-감응성 층은 활성 제약 성분을 함유하는 코어-쉘 입자의 부분을 둘러싸거나, 커버하거나, 에워싸는 코어-쉘 입자의 층으로서 투여 형태에 배치된, 용매-저항성 필름으로서 유용할 수 있다. 예를 들어 코어-쉘 입자에서, 활성 제약 성분은 코어에서 또는 코팅되지 않거나 코팅된 코어의 외부 층에서 원하는 바와 같이 위치될 수 있고; pH-감응성 층의 형태로 용매-저항성 필름은 활성 제약 성분을 함유하는 코어-쉘 입자의 부분을 둘러싸거나 커버하는 별개의 층으로서 배치될 수 있다. pH-감응성 층은 활성 제약 성분을 포함하는 코어 또는 층과 직접 접촉 (예 인접하는)할 수 있고; 대안으로 코어-쉘 입자는 pH-감응성 층과 활성 제약 성분을 포함하는 코어 또는 층 사이에 하나 이상의 중간 층을 포함할 수 있다. 게다가, pH-감응성 층은 투여 형태에 API 층 또는 어떤 API도 함유하지 않는 코어-쉘 입자의 층으로서 포함될 수 있다.

[0077] 유용한 pH-감응성 층은 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 활성 제약 성분을 함유하는 더 내부 층 또는 코어를 커버하고, 활성 제약 성분을 둘러싸거나 커버하는 pH-감응성 필름을 형성하기 위해, 입자의 층으로서 배치될 수 있는 중합체 또는 다른 물질을 포함할 수 있다. pH-감응성 필름은 투여 형태의 사용자의 위에 존재할 수 있는 pH, 예컨대 6 미만 또는 5.5 미만의 pH를 나타내는 액체로의 노출에 의해 가용화될 수 있다. 남용 저지 기능제

로서 기능하기 위해, 즉, 투여 형태 (임의로 분쇄되거나 분말화됨)를 용이하게 이용할 수 있는 용매에 노출시킴으로써 활성 제약 성분으로의 효율적인 접근을 억제 또는 방지하기 위해, pH-감응성 층은 인간의 위에서 발견되는 pH보다 높은 pH, 예를 들어, 6 초과의 pH에서 용이하게 또는 실질적으로 가용성이 아닌 중합체를 함유할 수 있고; 6 초과의 pH에서 불용성이 되게 함으로써, pH-감응성 중합체는 투여 형태로부터의 수용성 약물을 추출하기 위해 남용자에 의해 용이하게 이용할 수 있고 통상 사용되는 많은 용매, 예컨대 물, 에탄올, 메탄올 등에 용해하지 않는다.

[0078] pH-감응성 층에서 유용한 pH-감응성 중합체의 예는 양이온성 관능기를 함유하고 본원에서 기재된 바와 같이 pH-의존성 용해도를 나타내는 역 장용성 중합체의 부류를 포함한다. 예는 염기성 관능기, 예컨대 아미노 기를 함유하고 (인간의) 위에서 발견되나 비교적 더 높은 pH 조건이 아닌, 예를 들어, 4, 5, 또는 5.5의 pH 초과가 아니거나, 6의 pH 초과가 아닌 pH 조건에서 용해도를 나타내는 중합체를 포함한다. 이러한 pH-감응성 중합체의 보다 구체적 예는 디메틸 아미노에틸 메타크릴레이트, 및 중성 메타크릴산 에스테르; 예를 들어, 디메틸 아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 및 메틸 메타크릴레이트의, 예컨대 2:1:1의 비에서의 공중합체를 포함한다. 이러한 중합체의 예는 상표명 유드라지트® E-100, 유드라지트® E PO, 유드라지트® E 12,5 하에 시판되고, 유사한 아미노-관능성 pH-감응성 중합체이다. 바람직한 pH-감응성 중합체는 중합체 유드라지트 E100이나, 낮은 pH에서 충분히 친수성이고 보다 높은 pH에서 소수성이어서 기재된 바와 같이 pH-의존성 용해도를 나타내는 임의의 중합체는, 또한, 달리 제약 투여 형태에서, 예를 들어 경구 투여 형태의 무독성 성분으로서의 사용이 허용되는 경우, 효과적일 수 있다. 역 장용성 조성물은 또한 "pH 민감성 중합체 및 그의 제조 방법(pH Sensitive Polymer and Process for Preparation Thereof)"이라는 명칭으로, EP 1694724 B1에 기재되어 있다.

[0079] 활성 제약 성분을 함유하는 입자의 코팅물로서 존재하는 경우, 용매-저항성 필름 층은 남용 저지 기능제로서 유용한 임의의 양으로, 예컨대 코어-쉘 입자의 총 중량의 0.1 내지 90 중량 퍼센트의 범위, 예를 들어, 총 중량 코어-쉘 입자당 3 내지 50 또는 4 내지 40 중량 퍼센트의 용매-저항성 중합체로 존재할 수 있다. 보다 일반적으로, 투여 형태 중 유용한 양의 용매-저항성 필름 층 또는 중합체는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 1 내지 50 중량 퍼센트의 범위의 용매-저항성 필름 층 또는 중합체, 예를 들어, 총 중량 투여 형태를 기준으로 2 내지 30 또는 3 내지 15 중량 퍼센트의 용매-저항성 중합체일 수 있다. 유사하게, API를 함유하지 않는 입자의 코팅물로서 존재하는 경우, 용매-저항성 필름 층은 남용 저지 기능제로서 유용한 임의의 양으로, 예를 들어 API를 함유하는 입자를 코팅하기 위해 상기에서 개시된 바와 동일한 수치 범위로 존재할 수 있다.

[0080] 현재 기재된 바와 같은 투여 형태는 또한 바람직하게는, 사용 동안에, 예를 들어, 인간의 위의 조건에서 투여 형태를 팽창시키고 분해시키는 기능을 하여, 투여 형태의 활성 제약 성분이 즉시 방출 프로파일을 달성하는 방식으로 방출될 수 있게 하는 봉해제를 포함할 수 있다. 봉해제는 제약 투여 형태의 공지된 성분이고, 다양한 예는 공지되어 있고 시판되고 있다. 봉해제의 예는 소듐 스타치 글리콜레이트, 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 타피오카 전분, 밀 전분, 옥수수 전분 및 전제라틴화 전분), 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈 (가교 폴리비닐 N-페릴리돈 또는 PVP) (폴리플라스돈 XL-10), 소듐 스타치 글리콜레이트 (엑스플로탭 (EXPLOTAB)® 또는 프리모젤(PRIMOJEL)®), 이들 중 2종 이상의 임의의 조합물, 및 유용한 즉시 방출 투여 형태로 봉해제를 가공할 수 있게 하는, 입자 크기, 밀도 등을 갖는 입자로 성형되는 다른 제약상 허용되는 물질의 조성물 또는 이들을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0081] 봉해제는, 위에서, 봉해제를 원하는 바와 같이 기능할 수 있게 하고, 섭취 시에 무순상 투여 형태 내에 팽창할 수 있게 하고, 섭취된 투여 형태를 분열시키게 할 수 있게 하고, 투여 형태로부터 활성 제약 성분의 목적하는 즉시 방출을 가능하게 하는 임의의 위치에서 즉시 방출 투여 형태에 존재할 수 있다. 봉해제에 관한 한 유용한 위치는 투여 형태, 예컨대 압축 정제 또는 캡슐에서, 본원에 기재된 바와 같이, 활성 제약 성분을 함유하는 코어-쉘 입자를 함유하도록 사용되는 부형제의 성분으로서 일 수 있다.

[0082] 투여 형태의 부형제로서 포함되는 경우, 봉해제는 투여 형태의 API의 즉시 방출을 달성하는데 유용한 양으로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태 중의 봉해제의 유용한 양의 예는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 50 중량 퍼센트의 범위의 봉해제, 예를 들어, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 1 내지 30 중량 퍼센트의 봉해제일 수 있다. 투여 형태의 매트릭스 중 봉해제의 양은 이들 양과 일치할 수 있고, 예를 들어, 봉해제는 매트릭스의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 50 중량 퍼센트의 범위의 봉해제, 예를 들어, 총 중량의 매트릭스를 기준으로 1 내지 30 중량 퍼센트의 봉해제의 양으로 투여 형태의 매트릭스 (예를 들어, 코팅된 입자 또는 API가 아닌 투여 형태의 총계)에 포함될 수 있다.

[0083] 기재된 바와 같은 투여 형태는 또한 즉시 방출 투여 형태의 목적하는 가공 및 성능 특성을 달성하는데 유용할

수 있는 다양한 공지되고 통상적인 제약 부형제 중 어느 한 부형제를 포함할 수 있다. 이들 부형제는 충전제, 결합제, 윤활제, 활택제, 착색제, pH-조정제 등을 포함하고, 정제 또는 캡슐의 매트릭스 (예를 들어, 압축 매트릭스)에 또는 코어-쉘 입자에 포함될 수 있다. 본 발명의 정제에 또한 포함될 수 있는 제약 부형제의 보다 상세한 설명은 문헌 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed. (2006)]에서 발견될 수 있다.

[0084] pH-조정제는, 예를 들어 단지 총 투여 형태의 부분인 투여 형태의 구체적 위치에서 pH에 영향을 주는 위치에서, 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태에 포함될 수 있다. 예로서, 염기의 형태로 pH-조정제는 산 관능기를 함유하는 겔화 중합체의 위치에 포함되어, 산 관능기를 중화시킬 수 있다. 겔화 중합체의 위치에서 포함되는 pH-조정제의 양은 그 위치에서 겔화 중합체의 산 관능기를 중화시키는데 효과적인 양일 수 있다. 보다 구체적으로, 산-관능성 겔화 중합체, 예컨대 카르보풀을 포함하는 기재된 바와 같은 투여 형태의 성분은 그 중합체의 산 관능기를 중화시키는 양 및 위치로 염기를 포함할 수 있다. pH-조정제는 그러한 중화를 유발하는데 효과적인 위치에, 예를 들어, 산-관능성 겔화 중합체를 함유하는 투여 형태의 위치에, 예를 들어 코어-쉘 입자의 코어에 또는 산-관능성 겔화 중합체를 포함하고 투여 형태로서 함께 입자를 결합하는 기능을 하는 부형제의 부분으로서 위치될 수 있다.

[0085] 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태에서 유용할 수 있는 충전제의 예는 락토스, 전분, 텍스트로스, 수크로스, 프력토스, 말토스, 만니톨, 소르비톨, 카올린, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 황산칼슘, 인산칼슘, 인산이칼슘, 락티톨 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 비-충전제 성분, 예컨대 겔화 중합체와 비교하여, 충전제는 용매, 예컨대 물과 조합되는 경우, 겔화 중합체에 관해 기재된 바와 같이 겔의 형성 또는 실질적인 점도 증가를 초래하지 않는 분자량을 가질 것이다.

[0086] 충전제는 코어-쉘 입자를 포함한, 기재된 바와 같은 투여 형태의 임의의 부분에 존재할 수 있고, 충전제는 코어에, 코어 상에 배치되는 활성 제약 성분을 함유하는 층에, 용매 저항성 필름에, 매트릭스에, 또는 투여 형태의 이들 부분 중 둘 이상에 존재할 수 있다. 충전제는 투여 형태의 부분 및 전체 투여 형태의 목적하는 가공 또는 기능 특성을 제공하는 양으로 투여 형태의 이들 부분 중 어느 하나 이상에 존재할 수 있다. 투여 형태 중 충전제의 양은 또한, 예를 들어 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0 내지 80 중량 퍼센트의 범위의 충전제, 예를 들어 총 중량 투여 형태를 기준으로 5 내지 50 퍼센트의 충전제의 양으로, 즉시 방출 프로파일을 포함한, 목적하는 관능기를 제공하도록 원하는 바와 같을 수 있다.

[0087] 기재된 바와 같은 투여 형태에 포함될 수 있는 결합제의 예는 중합체성 물질, 예컨대 알긴산, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 텍스트린, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 전분, 전젤라틴화 전분, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리비닐파롤리돈, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐옥소아졸리돈, 폴리비닐알콜, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스 및 이들 중 2종 이상의 임의의 조합물을 포함한다. 결합제는 수용성 물질일 수 있고; 비-결합제 성분, 예컨대 겔화 중합체와 비교하여, 결합제는 적은 부피의 물과 조합 시에 겔 또는 고도로 점성인 조성물의 형성을 초래하지 않는 분자량이다. 결합제는 겔화 중합체와 비교하여 비교적 낮은 분자량, 및 비교적 더 낮은 점도 (예를 들어, 2% 수용액에서 측정시)를 나타낼 수 있다. 결합제로서 유용한 중합체는 전형적으로 50,000 미만, 예를 들어, 30,000 미만, 또는 10,000 미만의 분자량을 가질 수 있다.

[0088] 결합제는 투여 형태 중 코어-쉘 입자를 함유하거나 결합하는 부형제의 부분으로서, 또는 코어-쉘 입자의 코어 또는 필름 또는 코팅물을 포함하는, 기재된 바와 같은 투여 형태의 임의의 부분에 존재할 수 있다. 충전제는 활성 제약 성분, 겔화 중합체 또는 이들 둘 다와 조합하여 코어-쉘 입자의 코어에; 코어-쉘 입자의 코어 또는 또 다른 층에 걸쳐 위치되는 활성 제약 층의 부분으로서; 용매-저항성 필름의 부분으로서; 또는 입자를 투여 형태로 결합하는데 유용한 부형제 내에 포함될 수 있다. 결합제는 투여 형태의 각각의 부분 및 전체 투여 형태의 목적하는 가공 또는 기능 특성을 제공하는 양으로, 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태의 이들 부분 중 어느 하나 이상에 존재할 수 있다. 투여 형태 중 총 결합제의 양은 또한, 예를 들어 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 10 중량 퍼센트의 범위의 결합제, 예를 들어 총 중량 투여 형태를 기준으로 0.5 내지 7 중량 퍼센트의 결합제의 양으로 즉시 방출 관능기를 포함한, 목적하는 관능기를 제공하도록 원하는 바와 같을 수 있다.

[0089] 윤활제의 예는 무기 물질, 예컨대 활석 (수화된 마그네슘 실리케이트; 중합체, 예컨대, PEG 4000; 지방산, 예컨대 스테아르산; 지방산 에스테르, 예컨대 글리세르 에스테르 (예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리베헤네이트, 및 글리세릴 디베헤네이트); 당 에스테르 (예를 들어, 소르비坦 모노스테아레이트 및 수크로스 모노팔미테이트); 글리세릴 디베헤네이트 (콤프리톨® 888 ATO); 및 지방산의 금속 염 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 및 스테아르산아연)을 포함한다. 따라서, 통상 사용되는 윤활제는 활석, 글

리세릴 모노스테아레이트, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌글리콜, 폴록사미 및 이들의 조합물을 포함한다. 윤활제는 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태에, 임의의 유용한 양, 예컨대 투여 형태의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 10 중량 퍼센트의 범위의 윤활제, 예를 들어, 총 중량 투여 형태를 기준으로 0.5 내지 7 중량 퍼센트의 윤활제의 양으로 포함될 수 있다.

[0090] 활택제의 예는 콜로이드상 이산화규소, 비저리 흠크 실리카 (예를 들어, 상표명 Cab-O-Sil® 하에 입수가능한 바와 같은), 및 결정질 또는 흠크 석영을 포함한다. 활택제는 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태에, 임의의 유용한 양으로 포함될 수 있다.

[0091] 착색제의 예는 FD&C-유형 염료 및 레이크, 및 과일 및 식물성 추출물, 이산화티탄, 산화철 및 그의 혼합물을 포함한다. 착색제, 임의의 다른 성분을 블랜딩함으로써 착색제를 투여 형태에 혼입할 수 있다. 대안으로, 착색제는 투여 형태의 외부 표면에 적용될 수 있다.

[0092] 임의의 활성 제약 성분은 단독으로 또는 조합으로 본원에서 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태에 포함될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 남용 저지 기능제 (일부는 코어-쉘 입자의 구체적 구조상 또는 조성상 특징을 기반으로 작동함)와 함께, 특히 유용할 수 있는 API는 남용, 중독, 과다복용, 또는 이들 중 둘 이상에 적용될 수 있는 그러한 유형의 활성 제약 성분일 수 있고, 이러한 API는 API를 코어-쉘 입자의 남용 저지 기능제에 적용시키는 위치에서, 예를 들어, 코어-쉘 입자의 코어 또는 내부 층에서 투여 형태에 위치될 수 있다.

[0093] 통상 남용되기 쉬운 약물은 약물에 대한 정신적 또는 신체적 의존성을 유발할 수 있는 약물을 포함하나 그에 제한되지는 않는, 진정 수면제, 각성제 (예를 들어, 중추 신경계 ((CNS) 각성제), 항불안제, 항정신병제, 해리성 마취제, 및 마약성 진통제를 포함한다. API는 임의의 치료상 허용되는 약물 염, 약물 유도체, 약물 유사체, 약물 동족체, 또는 활성 제약 성분의 다형체를 포함할 수 있다.

[0094] 진정 수면제는, 예를 들어, 바르비투레이트, 예를 들어 폐노바르비탈, 메토바르비탈, 아모바르미탈, 펜토바르비탈, 및 세코바르비탈 및 그의 제약상 허용되는 염; 벤조디아제핀, 예를 들어 디아제팜, 클로로디아제폭시드, 로라제팜, 트리아졸람, 테마제팜, 알프라졸람 및 플루라제팜 및 그의 제약상 허용되는 염; 폐노티아진, 예를 들어, 알리메마진, 클로르프로마진, 티오리다진 등, 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 수면 의약, 예를 들어, 졸피뎀, 칼레플론, 및 에스조피클론 등 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 항불안제는, 예를 들어, 벤조디아제핀, 예를 들어 디아제팜, 클로르디아제폭시드, 에스타졸람, 로라제팜, 트리아졸람, 알프라졸람, 클로나제팜 및 플루라제팜 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. CNS 각성제는, 예를 들어, 암페타민, 예를 들어, 텍스트로암페타민, 래보암페타민 (벤자드린), 메탐페타민 (메타드린), 슈도에페드린, 및 아데랄(Adderall) (암페타민 혼합 염) 등 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 비-암페타민 정신자극제, 예컨대 메틸페니데이트, 모다피닐 및 아르모다피닐 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 마약성 진통제는 오피오이드, 예를 들어, 부프레노르핀, 부토르파놀, 코데인, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 메타돈, 웬타닐, 메페리딘, 트라마돌, 프로폭시펜 등, 및 그의 제약상 허용되는 염 등을 포함한다. 항정신병제는, 예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 폐노티아진, 부티로페논, 예를 들어, 드로페리돌 및 할로페리돌 등, 디벤족사제핀, 예컨대 록사핀, 및 비정형 항정신병제, 예컨대 아리피라졸, 클로자핀, 올란자핀, 케티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 팔리페리돈 및 래목시프리드를 포함할 수 있다.

[0095] 남용되기 쉬울 수 있는 다른 구체적 약물은 예를 들어, 근육 이완제, 예를 들어 시클로벤자프린 및 그의 제약상 허용되는 염, 카나비놀 (예를 들어, Δ^1 -카나비디올, Δ^2 -카나비디올, Δ^3 -카나비디올, $\Delta^{3,7}$ -카나비디올, Δ^4 -카나비디올, Δ^5 -카나비디올, 및 Δ^6 -카나비디올); 카나비노이드, 예컨대 드로나비놀, 엘타-9-테트로히드로카나비놀 (THC), 카나비디올 (CBD), 나빌론, 텍사나비놀, 아줄렘산(ajulemic acid), 카나비노르, 리모나반트 및 타라나반트 등, 및 그의 제약상 허용되는 염; 및 해리성 마취제, 예컨대 케타민 및 에스케타민, 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0096] 즉시 방출 투여 형태에 포함된 활성 제약 성분의 양은, 공지된 바와 같고 관련 문헌, 예컨대 문헌 [Goodman & Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. pages 219-222, 361-396, 521-535 1996]에서 발견될 수 있는 바와 같은, 임의의 유용한 양일 수 있다. 예를 들어, 옥시코돈의 전형적 치료량은 히드로클로라이드 염에 대해, 5 mg, 10 mg, 또는 최대 400 mg의 범위에 이른다. 종종, 적합한 즉시 방출 투여 형태로 가공되는 경우, 활성 제약 성분은 투여 형태의 총 중량을 기준으로, 통상 처방된 양으로, 전형적으로 건조 중량 기준으로 0.5 내지 25 퍼센트의 양으로 이러한 투여 형태에 존재할 수 있다. 단일회 단위 투여 형태 중 마약성 진통제, 예컨대 오피오이드에 관하여, 예컨대 투여 형태 단위당 약 1 내지 약 500 mg, 또는 약 1 내지 약 250

mg, 또는 약 1 내지 약 100 mg의 수준으로; 예를 들어, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 또는 30 밀리그램 (mg). 다른 실시양태에서, 투여 형태는 치료 효과를 제공하는데 임의의 적절한 양의 API를 함유한다.

[0097] 본 발명은 또한 유효량의 본원에 기재된 즉시 방출 남용 저지 투여 형태를 경구 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 본원에는 마약성 진통 약물, 예컨대 오피오이드 약물인 API를 함유하는, 유효량의 본원에 기재된 즉시 방출 남용 저지 투여 형태를 투여함으로써 통증 또는 가벼운 통증(discomfort)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 통증 또는 가벼운 통증을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0098] 또한, 본원에는 진정 수면 약물, 예컨대 바르비투레이트인 API를 함유하는 유효량의 본원에 기재된 즉시 방출 남용 저지 투여 형태를 투여함으로써 수면 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 수면 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0099] 또한, 본원에는 항불안 약물, 예컨대 벤조디아제핀인 API를 함유하는 유효량의 본원에 기재된 즉시 방출 남용 저지 투여 형태를 투여함으로써 불안의 치료를 필요로 하는 대상체에서 불안을 치료하는 방법이 제공된다.

[0100] 또한, 본원에는 항정신병 약물, 예컨대 케티아핀인 API를 함유하는 유효량의 본원에 기재된 즉시 방출 남용 저지 투여 형태를 투여함으로써 정신병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신병을 치료하는 방법이 제공된다.

[0101] 본원에 기재된 조성물과 관련하여 사용될 때의 "유효량"은 이를 필요로 하는 대상체에서의 치료 결과를 초래하기에 충분한 양이다. 예를 들어 치료 결과는 대상체에 의한 통증, 수면 장애, 불안 또는 정신병적 증상을 치료 또는 예방하는 것을 포함할 수 있으나, 그에 제한되지는 않는다.

[0102] 기재된 바와 같은 투여 형태는 임의로 통상 남용되기 쉽지 않은 유형의 하나 이상의 추가적 API를 포함할 수 있다. 이들 추가적 API는 임의의 적합하거나 목적하는 API, 예컨대 비스테로이드성 진통 약물의 부류의 것들일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 표현 "비스테로이드성 진통 약물"은 통상 비-스테로이드성 항염증 약물, 또는 "NSAIDS"로 칭해지는 것들, 및 비-스테로이드성이거나, 염증 메커니즘을 통해 작용하지 않는 아세트아미노펜을 포함하는 약물을 지칭한다. 따라서, 용어 "비스테로이드성 진통 약물"은 아세트아미노펜을 포함할 것이고, 또한 NSAIDS, 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 및 나프록센을 포함한다. 투여 형태는 또한 이들 통상적으로 남용되지 않는 API에 대해 즉시 방출 특성을 나타낸다. 그리고 이들 API는 투여 형태에 임의의 유용한 수준, 전형적으로 투여 형태의 총 중량을 기준으로, 건조 중량 기준으로, 0.5 내지 25, 예를 들어, 1 내지 10 중량 퍼센트의 API로, 예를 들어, 투여 형태 단위당 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 300, 325, 500, 750 또는 1000 밀리그램 (mg) 이하 또는 초과의 수준 또는 이들 사이의 수준으로 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, 투여 형태는 치료 효과를 제공하는데 적절한 양의 API를 함유한다.

[0103] 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태는 기재된 남용 저지 기능제 중 하나 이상, 단독으로 또는 조합으로; 예를 들어, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 코어-헬 입자의 부분으로서 (예를 들어, 코어-헬 입자의 코어에서) 겔화 중합체; 코어-헬 입자의 부분으로서 (예를 들어, 코어-헬 입자의 코어에서) 왁스; 코어-헬 입자의 부분으로서 (예를 들어, 코어-헬 입자의 코어에서) 결합제 또는 충전제; 코어-헬 층의 부분으로서 임의로 용매-저항성 필름 (예를 들어, pH-감응성 필름)일 수 있는 필름 층; 또는 즉시 방출 투여 형태에서의 일부로서 코어-헬 입자를 결합하는데 사용되는 부형제 또는 결합제의 성분으로서 겔화 중합체. 이들 남용 저지 기능제와 함께, 다른 유형의 공지된 남용 저지 기능제는 필수적이 아닐 수 있고 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태로부터 특별히 배제될 수 있다. 기재된 투여 형태의 특정 실시양태는 다른 유형의 남용 저지제를 특별히 배제할 수 있다.

[0104] 특히, 일부 투여 형태는 비강 흡입에 의한 남용을 단념 또는 방지하는 비강 자극제를 포함한다. 비강 자극제는, 분쇄된 또는 분말화 투여 형태로 함유된 경우 비강 통로를 통해 흡입된다면, 남용자의 비강 통로 조직의 통증 또는 자극을 유발할 수 있는, 점막 자극제 또는 비강 통로 자극제일 수 있다. 예는 계면활성제, 예컨대 소듐 라우릴 슬레이트, 폴록사며, 소르비탄 모노에스테르, 및 글리세릴 모노올레이트를 포함한다. 본 기재의 투여 형태의 특정 특정의 실시양태는 코 자극 작용제, 예컨대 상기 기재된 것들을 필요로 하지 않으며, 특별히 배제할 수 있다.

[0105] 대안으로, 투여 형태는 구토를 유발하는 구토제를 포함할 수 있다. 본 기재의 투여 형태의 특정 특정의 실시양태는 구토제를 필요로 하지 않으며 특별히 배제할 수 있다.

[0106] 대안으로, 일부 투여 형태는 비강 흡입에 의한 남용에 대한 저지제로서 작용하는 발포제를 포함한다. 발포제는, 예컨대 비강 흡입 시에 수성 매질의 존재하에 배합되는 경우 기체, 예컨대 산소 또는 이산화탄소를 방출하는, 산성 성분 및 염기성 성분을 포함한다. 예를 들어, 특허 공개 WO 2013/077851을 참조하며, 그의 전

문 내용은 본원에 참조로 포함된다. 산 공급원은, 예를 들어, 시트르산, 타르타르산, 말산, 말레산, 락트산, 글리콜산, 아스코르브산, 푸마르산, 아디프산, 숙신산, 그의 염 및 그의 조합물일 수 있다. 염기는, 예를 들어, 탄산염 또는 중탄산염일 수 있다. 본 기재의 투여 형태는 기체, 예컨대 산소 또는 이산화탄소에 조합될 수 있는 산 및 염기의 형태로 발포체를 필요로 하지 않으며, 특별히 배제할 수 있다.

[0107] 또 다른 투여 형태는 활성 제약 성분에 대해 길항제로서 기능하는 생물학적 활성 화학적 화합물을 포함한다. 길항제는 한 번에 다중 또는 수개 이상의 투여 형태 단위를 소비하는 방법을 포함한 방식으로 투여 형태의 잠재적 남용을 방지할 수 있다. 길항제 작용제는 활성 제약 성분의 효과를 차단 또는 무효화하는 화합물이고, 오피오이드 및 다른 제약 제제를 포함한 약물의 다양한 부류에 대해 공지되어 있고 이용할 수 있다. 오피오이드에 대한 길항제 작용제는 날트렉손, 날록손, 날메펜, 시클라자신, 레발로르판과 같은 화합물을 포함한다. 길항제 작용제의 구체적 예 및 투여 형태에 혼입하기 위한 길항제 작용제의 제조 방법은 미국 특허 번호 7,682,633 및 7,658,939에 제공되어 있고, 이를 특허는 본원에 참조로 포함된다. 본 기재에 따르면, 오피오이드를 포함하고 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 남용 저지 기능제 (예를 들어, 젤화 중합체, 왁스, 용매-저항성 필름, 또는 그의 조합물)를 포함하는 즉시 방출 투여 형태는, 투여 형태에 또한 포함되는 API의 길항제, 예를 들어, 오피오이드를 함유하는 투여 형태 중 오피오이드 길항제를 함유하지 않으며 특별히 배제하도록 제제화될 수 있다.

[0108] 도 1a 및 1b를 참조하면, 투여 형태는 API를 함유하는 입자 (10A)를 포함할 수 있다. 입자 (예를 들어, 코팅된 입자 또는 "코어-쉘" 입자)는 코어 (12a) (또는 "코팅되지 않은 코어")를 포함할 수 있고, 이는 1개 이상의 층, 필름 또는 코팅물, 예를 들어, (14a), (16a), 또는 이들의 위에, 아래에, 또는 중간에 코팅되는 임의의 추가적 층 또는 코팅물로 코팅될 수 있다. 도 1b 및 1c에서, (16a)로서 지정된 층은 API 함유 층일 수 있고, (14a)로서 지정된 층은 용매 저항성, 예를 들어, pH 민감성 필름 층일 수 있다. 입자 (10A)는 본원에 기재된 성분 중 하나 이상, 예컨대 API (특별히 남용되기 쉬운 API), 젤화 중합체, 임의적 왁스, 임의적 용매-저항성 층 중 어느 하나 이상, 뿐만 아니라 이를 층 아래에, 위에, 또는 중간에 또는 어느 한 층과 코어 사이의 하나 이상의 추가적 층 또는 층들을 함유할 수 있다. 각각의 층은 현재 기재된 남용 저지 기능제 중 하나 이상을 갖는 유용한 즉시 방출 투여 형태를 초래할 크기 또는 양 (예를 들어, 두께)으로 존재할 수 있다. 입자 (10a)의 코어 또는 층의 다른 임의적 성분은 코팅된 입자를 제조하는데 있어서 사용하기 위한, 그리고 코어, 코팅물, 또는 코팅된 입자의 형성 후 실질적으로 제거되는, 충전제, 결합제, 다른 부형제, 또는 용매 (만약에 있다면, 잔량 이하), 예컨대 물 또는 에탄올일 수 있다. 코어 (10A)의 예는 임의의 양의 다음의 상이한 성분을 포함할 수 있다: 젤화 중합체 (예를 들어 코어의 0 내지 100 퍼센트), 본원에 기재된 바와 같은 충전제, 예컨대 당 (만니톨) 또는 미세결정질 셀룰로스 (예를 들어, 코어의 0 내지 100 퍼센트), 결합제 (예를 들어, 코어의 0 내지 100 퍼센트), 및 왁스 (예를 들어, 코어의 0 내지 100 퍼센트).

[0109] 코어-쉘 입자 (10a)가 신규하고 진보성이 있는 발명인 것으로 여겨지지만, 이들 신규한 코팅된 입자를 제조하는 데 유용한 특정 방법 단계가 공지될 수 있다. 이용할 수 있는 방법은 제약 분야에서 입자 및 코팅된 입자를 제조하는데 유용한 것으로 공지된 특정 방법 및 가공 단계를 포함한다. 코어-쉘 입자 (10a)는 코어 (12a)의 성분을 용매, 예컨대 물 또는 에탄올과 혼합하고 혼합물을 공지된 방법에 의해 구형 코어 입자로 성형하는 초기 단계에 의해 제조될 수 있다. 입자를 건조시키고 크기에 의해 분리한 다음에, 연속 필름 또는 층의 형태로 하나 이상의 코팅물을 코어에, 임의로 연속하여 적용하여 코어를 둘러싸는 다중 층을 생성할 수 있다. 다중 층 코팅된 입자를 제조하는 일반적 가공은 일련의 단계, 예컨대 배합, 혼합, 과립화, 습식 밀링, 코팅 (유동층 코팅, 분무 코팅 등과 같은 임의의 방법에 의해), 및 예컨대 유동층 또는 다른 건조 방법의 사용에 의한 하나 이상의 건조 단계를 포함할 수 있다. 간헐적으로, 코어-형성 및 코팅 단계 사이에서, 예를 들어, 건조 단계 후, 코팅되거나 코팅되지 않은 입자를 크기를 기준으로 분류 또는 분리하여 조성물 또는 목적하는 크기 범위 및 분포를 갖는 조성물 또는 입자의 집합을 생성할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 코팅된 입상물(granulate) 조성물은,

[0110] (i) 왁스 또는 젤화 중합체, 또는 그의 혼합물을, 적합한 결합제를 포함하는 히드로알콜성 용액 또는 혼탁액의 존재하에 과립화하여, 과립을 형성시키는 것;

[0111] (ii) 단계 (i)에서 형성된 과립을 API를 포함하는 용액 또는 혼탁액으로 충형성시키는 것; 및

[0112] (iii) 단계 (ii)에서 형성된 충형성 과립을 필름 형성 중합체 물질을 포함하는 용액 또는 혼탁액으로 코팅하여 코팅된 충형성 입상물을 형성시키는 것

[0113] 을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.

- [0114] 상기 공정은 단계 (i)에서 형성된 입상물을 밀링하고 건조시키는 단계들을 추가로 포함할 수 있다.
- [0115] 코어가 구형 당 또는 구형 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 경우에, 상기 공정의 단계를 다음과 같이 변형시킬 수 있다:
- [0116] (i) 구형 당 (또는 구형 미세결정질 셀룰로스)을 제공하는 것;
 - [0117] (ii) 구형 당 (또는 구형 미세결정질 셀룰로스)을 API를 포함하는 용액 또는 혼탁액으로 총형성시키는 것; 및
 - [0118] (iii) 단계 (ii)에서 형성된 총형성 구형을 필름 형성 중합체 물질을 포함하는 용액 또는 혼탁액으로 코팅하여 코팅된 총형성 구형을 형성시키는 것.
- [0119] 본 발명에 따른 압축 정제는,
- [0120] (i) 상기 공정 중 어느 하나에 따라 제조된 코팅된 총형성 입상물 (또는 코팅된 총형성 구형)을 제2 API (예를 들어, 아세트아미노펜), 젤화 중합체, 및 봉해제와, 임의로, 충전제, 착색제, 및 pH 조정제로부터 선택된 하나 이상의 추가적 부형제와 조합하여, 제1 혼합물을 형성시킨 다음에 제1 혼합물을 적합한 시간 동안 블렌딩하는 것;
- [0121] (ii) 윤활제를 단계 (i)에서 형성된 블렌딩된 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성시킨 다음에, 제2 혼합물을 적합한 시간 동안 블렌딩하는 것;
- [0122] (iii) 단계 (ii)에서 형성된 블렌딩된 혼합물을 압축하여 압축 정제를 형성시키는 것
- [0123] 을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0124] 단계 (i)에서의 블렌딩을 위한 적합한 시간은, 예를 들어, 약 5 내지 약 90분, 또는 약 10 내지 약 60분, 또는 약 20 내지 약 40분, 또는 약 30분일 수 있다. 단계 (ii)에서의 블렌딩을 위한 적합한 시간은, 예를 들어, 약 1 내지 약 30분, 또는 약 5 내지 약 20분, 또는 약 10분일 수 있다.
- [0125] 도 1a, 1b, 및 1c에 나타낸 바와 같은 특정 실시양태에서, 기재된 바와 같은 즉시 방출 투여 형태는 단지 소량의 API를 함유하거나 미약한 양의 API를 함유하는 코어 (12A)를 포함하는 코어-쉘 입자 (10A)를 포함할 수 있다. 코어 (12A)는 코어-쉘 입자의 코어의 총 중량을 기준으로 5 중량 퍼센트 미만, 예를 들어, 1 중량 퍼센트 미만 또는 0.5 중량 퍼센트 미만의 활성 제약 성분을 함유할 수 있다. 대안으로, 코어 (12A)는 코어-쉘 중합체 중 제약 성분의 총량의 5 중량 퍼센트 미만, 예를 들어, 코어-쉘 입자 중 API의 총 중량을 기준으로 5 중량 퍼센트 미만, 1 중량 퍼센트 미만, 또는 0.5 중량 퍼센트 미만의 활성 제약 성분을 함유할 수 있다. 이들 실시양태에서 API의 주요 부분은 코어 (12A)의 외부에, 예를 들어, API 층 (16a)에 함유될 수 있고, 이는 코어-쉘 중합체 중 API의 총량의 50 중량 퍼센트 이상, 75 중량 퍼센트 이상, 또는 90 중량 퍼센트 이상, 또는 95 중량 퍼센트 이상을 함유할 수 있다.
- [0126] 코어 (12A)는 결합제, 젤화 중합체 (예를 들어, HPMC), 왁스, 또는 충전제를, 임의로 단독으로 또는 조합으로, 각각 코어의 물질을 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 남용 저지 기능제로서 기능할 수 있게 하는 양으로 포함할 수 있다. 이들 성분의 유용한 양 및 양의 범위의 예에 관해 본원에 포함된 예를 참조.
- [0127] 도 1a를 참조하면, 코어 (12A)는 젤화 중합체, 왁스, 결합제, 또는 충전제, 또는 이들의 임의의 조합물을 함유하고, 어떤 API도 함유하지 않는다 (미미한 양 이하, 예컨대 코어 (12A)의 중량을 기준으로 0.5 중량 퍼센트 미만 또는 0.1 중량 퍼센트 미만을 의미). 도 1b 및 1c에 나타낸 바와 같이, API를 함유하지 않는 코어 (12A)는 API를 함유하는 코팅 층, 예를 들어, 활성 제약 층 또는 API 층 (16A)으로 코팅될 수 있다. 도 1b에 나타낸 바와 같이, 코어-쉘 입자 (10A)는 어떤 API도 함유하지 않는 코어 (12A), 및 입자 (10A)로부터 제조된 투여 형태에 함유될 API의 양, 예컨대 API의 총량 (예를 들어, 통상 남용되기 쉬운 API)을 함유하는 API 층 (16A)을 포함한다. API 층 (16A)은 코어 (12A)의 외부 표면 위에 층으로서 API 층 (16A)을 형성시키는데 유용한 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 성분을 함유할 수 있다. (API 층 (16A) 중 API는 통상 남용되기 쉬운 API의 한 유형, 예컨대 오피오이드일 수 있고, 코어-쉘 입자 및 투여 형태에서의 그러한 유형의 API의 총량의 모두 또는 대부분 (예를 들어, 70 퍼센트 이상, 80 퍼센트 이상, 90 퍼센트 이상, 또는 95 퍼센트 이상)을 차지할 수 있고; 이 실시양태에서 코어는 코어-쉘 입자 중 API의 총량의 10 퍼센트 미만, 5 퍼센트 미만, 또는 1 퍼센트 미만, 및 투여 형태 중 API의 총량의 10, 5, 또는 1 퍼센트 미만을 함유할 수 있다.) API 층 중 유용한, API가 아닌 성분은 결합제를 API와 함께 포함할 수 있다. API 및 결합제는 용매 (예를 들어, 물, 에탄올, 또는 이들 둘다) 중에서 운반되고 코팅되고 건조되어 코어 (12A)의 외부 표면 상에 바람직하게는 연속 필름 층, 즉, API 층

(16A)을 형성시킬 수 있다. 이들 성분의 유용한 양 및 양의 범위의 예에 관해 본원에 포함된 예를 참조.

[0128] 코어-쉘 입자 (10A)는 또한 임의로 본원에 기재된 바와 같은 필름 층, 예를 들어, 용매-저항성 층 (예를 들어, pH-감응성 층) (14A)을 포함할 수 있다.

[0129] 특정 대안적 실시양태에서, 기재된 바와 같은 투여 형태는 유용한 양의 API, 예컨대 입자 (10B)를 포함하도록 제조되는, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 남용 저지 기능제를 갖는 즉시 방출 투여 형태에서 유용한 일정량의 API를 함유하는 코어 (12B)를 포함하는 코어-쉘 입자 (10B)를 포함할 수 있다. 도 2a 및 2b 참조. 이러한 실시양태에 따르면, 입자 (10B)의 코어 (12B)는 젤화 중합체, 임의적 왁스, 임의적 결합제 또는 충전제, 및 일정량의 API를 함유할 수 있다.

[0130] 도 2a를 참조하면, 코어 (12B)는 젤화 중합체, 임의적 왁스, 임의적 결합제, 및 API를 함유한다. 도 2b를 참조하면, API를 함유하는 코어 (12B)는 임의로 즉시 방출 투여 형태에서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 용매-저항성 층 (예를 들어, pH-감응성 층) (14B)으로 코팅될 수 있다. 코어 (12B)는 또한 임의로 용매-저항성 층의 적용 전에 API를 함유하는 코팅 층, 예를 들어, 활성 제약 층 또는 API 층으로 코팅될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 API 함유 코어-쉘 입자는 남용되기 쉬운 유형의 API를,

· 코어를 둘러싸는 API 층에 및 실질적인 양으로 코어에;

· 코어를 둘러싸는 API 층에 및 미약한 양으로 코어에;

· 단지 코어를 둘러싸는 API 층에; 또는

· 단지 코어에

함유할 수 있다.

[0136] 특정 대안적 실시양태에서, 기재된 바와 같은 투여 형태는 API 층을 함유하지 않고, 어떤 API도 함유하지 않는, 도 2b에 도시된 바와 같은 코어-쉘 입자 (10B)를 포함할 수 있다. 도 2c를 참조하면, 어떤 API도 함유하지 않는 이러한 입자 (10B)는 젤화 중합체, 임의적 왁스, 및 임의적 결합제를 함유하는 코어 (12B)를 포함할 수 있고, 이러한 코어 (12B)는 즉시 방출 투여 형태에서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 용매-저항성 층 (예를 들어, pH-감응성 층) (14B)으로 임의로 코팅될 수 있다.

[0137] API를 포함하는 코팅된 입자 (10a) 또는 (10b), 및 임의로, API를 포함하지 않는 코팅된 입자 (10B)는 다양한 투여 형태 중 어느 하나에 포함될 수 있고, 예는 압축 정제 또는 압축 캡슐, 좌제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 젤, 연질 젤라틴 캡슐 등을 포함한다. 한 예로서, 투여 형태 (12)는 압축 정제 또는 압축 캡슐로서 제조될 수 있다. 정제 또는 캡슐 (12)은 매트릭스 (20) 내에 분포되고, 압출되어 압축 정제 또는 캡슐 (12)을 형성하는, 코어-쉘 입자 (10) (예를 들어, (10A) 또는 (10B))를 함유할 수 있다. 코어-쉘 입자 (10A) 또는 (10B)는, 일반적으로 또는 구체적으로, 본원에 기재된 바와 같을 수 있고, 정제 또는 캡슐 (12)의 섭취 시에 목적하는 투여를 제공하는데 적합한 일정량의 API를 함유할 수 있고; 예를 들어, 매트릭스 (20)는 어떤 실질적인 양의 API도 포함하지 않는다.

[0138] 매트릭스 (20)는 코어-쉘 입자 (10A), (10B)와 조합하여 유용한 성분을 포함하여, 즉시 방출 투여 형태를 생성할 수 있다. 즉시 방출 투여 형태의 유용한 부형제의 예는 섭취 시에 투여 형태를 분해시키거나 봉해시키고 위액으로의 노출을 용이하게 할 수 있는 성분, 예컨대 유용한 양의 봉해제를 포함할 수 있다. 이러한 투여 형태를 위한 이러한 부형제의 예는 또한 남용 저지 기능제로서 작용하는 하나 이상의 성분, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 젤화 중합체를 포함할 수 있다. 다른 부형제는 압축 투여 형태를 형성시키는 가공에 유용할 수 있고, 또한 압축 투여 형태가 하나 이상의 남용 저지 기능제와 함께 즉시 방출 투여 형태로서 기능할 수 있게 할 수 있다.

[0139] 하기 비-제한적 실시예는 본원에 기재된 바와 같은 다양한 투여 형태를 나타낸다. 기재되고 예시된 투여 형태는 다음과 같이 과립화, 코팅, 및 압축 단계를 포함하는 방법으로부터 제조될 수 있다.

[0140] 일반 절차

[0141] 과립화

[0142] 1. 글리세릴 베헤네이트 및 히프로멜로스 K100M을 고전단 제립기에서 건조 혼합한다. 에틸셀룰로스의 히드로알콜성 용액을 첨가한다. 대안으로 히드로알콜성 용액을 유동층 제립기에서 최상부 분무를 통해 과립화를 초래할

수 있다. 임의로, 에틸 셀룰로스의 일부, 예를 들어 약 10 내지 약 50 중량%, 또는 약 10 내지 약 40 중량%, 또는 약 15 내지 약 30 중량%를, 글리세릴 베헤네이트 및 히프로멜로스 K100M과 건조 혼합한 후에 에틸 셀룰로스의 잔량을 함유하는 히드로알콜성 용액을 첨가한다.

[0143] 1. (API가 코어에 포함되는 경우 대안적) 글리세릴 베헤네이트 및 히프로멜로스 K100M 및 API를 고전단 제립기에서 건조 혼합한다. 에틸셀룰로스의 히드로알콜성 용액을 첨가한다. 대안으로 히드로알콜성 용액을 유동층 제립기에서 최상부 분무를 통해 과립화를 초래할 수 있다. 임의로, 에틸 셀룰로스의 일부, 예를 들어 약 10 내지 약 50 중량%, 또는 약 10 내지 약 40 중량%, 또는 약 15 내지 약 30 중량%를, 글리세릴 베헤네이트 및 히프로멜로스 K100M과 건조 혼합한 후에 에틸 셀룰로스의 잔량을 함유하는 히드로알콜성 용액을 첨가한다.

[0144] 2. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀(mill) (그래뉴밀(Granumill))을 사용하여 습식 밀링한 다음에 유동층을 사용하여 건조시키고, 임의로 스크리닝하였다.

충형성

[0145] 3. 그 다음에 중합체 과립을 API로 위르스터(Wurster) 유동층 충형성 공정을 사용하여 충형성시킨다 (또는 대안으로, 고전단 과립화 또는 최상부 분무 유동층 과립화 공정을 사용하여 과립화한다).

[0146] 3. (코팅된 과립이 API를 함유하지 않을 경우 대안적) 충형성 단계를 생략하고 이하에 단계 4의 코팅물을 단계 1에서 제조된 입상물에 적용한다.

코팅

[0147] 4. 그 다음에 단계 3의 충형성 과립 (또는 대안으로, 코팅된 과립이 API를 함유하지 않을 경우, 단계 1에서 제조된 과립)을 유드라지트 E100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 에탄올성 혼탁액으로 위르스터 인서트 (insert) (기저부 분무 어셈블리)를 갖춘 유동층 도포기(coater)를 사용하여 코팅한다. 그 다음에 코팅된 입자를 스크리닝하고 블렌딩한다.

블렌딩 및 정제 압축

[0148] 코팅된 중간체를 사용하여 제조된 히드로코돈 및 아세트아미노펜 정제를 위한 블렌딩, 압축 및 병에 담는 공정은 다음과 같다:

[0149] 1. 그 다음에, API-함유 코팅된 과립, APAP, 크로스포비돈, 카르보풀 71G, 중탄산나트륨, 만니톨, 임의로 어떤 API도 함유하지 않는 코팅된 과립, 및 임의로 원하는 착색제를 블렌더에 첨가하고 혼합한다.

[0150] 2. 그 다음에 스테아르산마그네슘 (및 임의로 착색제)을 블렌더에 첨가하고 혼합한다. 블렌드를 회전식 정제 프레스를 사용하여 정제로 압축한다.

실시예 1: 코팅된 과립의 제조

[0151] <표 1> 과립 제제를 위한 성분

성분	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100

[0152]

[0153] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 히프로멜로스 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스 N10의 10%의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러(impeller) 및 초퍼(chopper) 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0154] <표 2> 충형성 과립 제제를 위한 성분

성분	% w/w
히드로코돈 비타르트레이트	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100

[0159]

[0160] 그 다음에, 제조된 과립을 히드로코돈 비타르트레이트 및 HPMC 2910의 12% 수용액으로 기저부 분무 유동층 도포 기에서 층형성시켰다.

[0161]

<표 3> 코팅된 과립 제제를 위한 성분

성분	% w/w
히드로코돈 비타르트레이트 층형성 과립, 10%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0162]

[0163] 그 다음에 히드로코돈 비타르트레이트 층형성 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 추가 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0164]

실시예 2: 히드로코돈/아세트아미노펜 정제

[0165]

<표 4> 히드로코돈/아세트아미노펜 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립, 5%	20.0	200
파라세타몰 ¹	33.7	337
만니톨	10.3	103
카르보풀	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	12.0	120
크로스포비돈	15.0	150
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

¹ 95% 아세트아미노펜 (APAP) 및 5% 젤라틴 함유

[0166]

[0167] 코팅된 과립을 상기 실시예 1에 따라 제조하고 파라세타몰 및 다른 부형제 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0168]

실시예 3: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0169]

<표 5> 히드로코돈/아세트아미노펜 과립 제제

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	51.1
콤프리톨	코어	21.9
에토셀(Ethocel)	코어	12
히드로코돈 비타르트레이트	API 총	10
HPMC 2910	API 총	5
유드라지트 E-100	필름	66.7
스테아르산마그네슘	필름	33.3
총계		200

[0170]

<표 6> 히드로코돈/아세트아미노펜 정제 제제

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	200
APAP	325
젤라틴	12.1
만니톨	42.9
카르보폴	50
미세결정질 셀룰로스	130
크로스포비돈	200
증탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	10
총계	1000

[0172]

[0173]

<표 7> 히드로코돈/아세트아미노펜 전체 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	51.1
콤프리톨	21.9
에토셀	12
히드로코돈 비타르트레이트	10
HPMC 2910	5
유드라지트 E-100	66.7
APAP*	325
젤라틴	12.1
만니톨	42.9
카르보풀	50
미세결정질 셀룰로스	130
크로스포비돈	200
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	43.3
총계	1000

* 아세트아미노펜 (아세틸-파라-아미노페놀).

[0174]

코팅된 과립을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 그 다음에, 제조된 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0175]

실시예 4: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0176]

<표 8> 히드로코돈/아세트아미노펜 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	25.5
콤프리톨	코어	10.9
에토셀	코어	6
히드로코돈 비타르트레이트	API 총	5
HPMC 2910	API 총	2.5
유드라지트 E-100	필름	33.4
스테아르산마그네슘	필름	16.7
총계		100

[0177]

[0179]

<표 9> 히드로코돈/아세트아미노펜 정제

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	100
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	34.88
카르보풀	50
미세결정질 셀룰로스	96
크로스포비돈	144
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	8
총계	800.02

[0180]

[0181]

코팅된 과립을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 그 다음에, 제조된 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0182]

<표 10> 히드로코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	25.5
콤프리톨	10.9
에토셀	6
히드로코돈 비타르트레이트	5
HPMC 2910	2.5
유드라지트 E-100	33.4
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	34.88
카르보풀	50
미세결정질 셀룰로스	96
크로스포비돈	144
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	24.7
총계	800.02

[0183]

[0184] 실시예 5: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0185]

<표 11> 히드로코돈/아세트아미노펜 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	50.1
콤프리톨	코어	21.5
에토셀	코어	11.8
히드로코돈 비타르트레이트	API 총	9.8
HPMC 2910	API 총	4.9
유드라지트 E-100	필름	65.4
스테아르산마그네슘	필름	32.7
총계		196.2

[0186]

<표 12> 히드로코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	196.1
APAP	325
셀라틴	12.14
만니톨	46.2
카르보폴	50
미세결정질 셀룰로스	130
크로스포비돈	200
적색 산화철	0.6
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	10
총계	1000

[0188]

코팅된 과립을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 그 다음에, 제조된 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보폴, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 적색 산화철, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0190]

<표 13> 히드로코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	50.1
콤프리톨	21.5
에토셀	11.8
히드로코돈 비타르트레이트	9.8
HPMC 2910	4.9
유드라지트 E-100	65.4
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	46.2
카르보풀	50
미세결정질 셀룰로스	130
크로스포비돈	200
적색 산화철	0.6
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	42.7
총계	1000.14

[0191]

[0192] 실시예 6: 옥시코돈 히드로클로라이드 (단일 API) (셀피어 코어)

[0193]

<표 14> 옥시코돈 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
셀피어 (MCC)	코어	42
옥시코돈 히드로클로라이드	API 총	5.2
HPMC 2910	API 총	1.7
유드라지트 E-100	필름	1.9
스테아르산마그네슘	필름	0.6
총계		51.4

[0194]

[0195] 미세결정질 셀룰로스 입자를 옥시코돈 히드로클로라이드 및 HPMC 2910의 12% 수용액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 층형성시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 층형성 입자를 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 입자를 후속적으로 추가 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0196]

<표 15> 옥시코돈 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	51.54
락토스	96.46
미세결정질 셀룰로스	40
크로스포비돈	10
스테아르산마그네슘	2
총계	200

[0197]

코팅된 입자를 다른 부형제 (크로스포비돈 및 락토스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 옥시코돈 정제로 압축하였다.

[0199]

<표 16> 옥시코돈 히드로클로라이드 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
미세결정질 셀룰로스	82
옥시코돈 히드로클로라이드	5.2
HPMC 2910	1.7
유드라지트 E-100	1.9
락토스	96.46
크로스포비돈	10
스테아르산마그네슘	2.6
총계	199.86

[0200]

실시예 7: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 (구형 당 코어)

[0202]

<표 17> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
구형 당	코어	47.3
PEO	코어	24.7
EPO	코어	20.5
히드로코돈 비타르트레이트	API 총	5
HPMC 2910	API 총	2.5
유드라지트 E-100	필름	75
스테아르산마그네슘	필름	25
총계		200

[0203]

구형 당 입자를 히드로코돈 비타르트레이트 및 HPMC 2910의 수용액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 층형성 시켰다.

[0205] 그 다음에 히드로코돈 비타르트레이트 층형성 입자를 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 입자를 후속적으로 추가 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0206] <표 18> 히드로코돈 비타르트레이트 정제 조성물

코어 켈 조성물 (상기)	mg/정제
	200
APAP	325
결합제	17.8
만니톨	192.2
미세결정질 셀룰로스	200
크로스포비돈	50
스테아르산마그네슘	15
총계	1000

[0207]

[0208] 코팅된 구형을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 결합제 및 크로스포비돈)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 옥시코돈 정제로 압축하였다.

[0209]

<표 19> 히드로코돈 비타르트레이트 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
당	47.3
PEO(폴리에틸렌 옥시드)	24.7
EPO(유드라지트 E-PO)	20.5
히드로코돈 비타르트레이트	5
HPMC 2910	2.5
유드라지트 E-100	75
APAP	325
결합제	17.8
만니톨	192.2
미세결정질 셀룰로스	200
크로스포비돈	50
스테아르산마그네슘	40
총계	1000

[0210]

[0211] 실시예 8: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 (셀피어 코어)

[0212]

<표 20> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
셀피어 (MCC)	코어	117.5
히드로코돈 비타르트레이트	API 층	5
HPMC 2910	API 층	2.5
유드라지트 E-100	필름	83.4
스테아르산마그네슘	필름	41.6
총계		250

[0213]

[0214]

<표 21> 히드로코돈 비타르트레이트 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	250
APAP	325
셀라틴	12.14
만니톨	102.9
미세결정질 셀룰로스	120
크산탄검	30
크로스포비돈	150
스테아르산마그네슘	10
총계	1000.04

[0215]

[0216]

코팅된 구형을 실시예 7에서와 같이 제조하고, 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크산탄검 및 크로스포비돈)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈 정제로 압축하였다.

[0217]

<표 22> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
미세결정질 셀룰로스	237.5
히드로코돈 비타르트레이트	5
HPMC 2910	2.5
유드라지트 E-100	83.4
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	102.9
크산탄검	30
크로스포비돈	150
스테아르산마그네슘	51.6
총계	1000.04

[0218]

[0219] 실시예 9: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 (셀피어 코어)

[0220]

<표 23> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
셀피어 (MCC)	코어	117.5
히드로코돈 비타르트레이트	API 총	5
HPMC 2910	API 총	2.5
유드라지트 E-100	필름	83.4
스테아르산마그네슘	필름	41.6
총계		250

[0221]

[0222]

<표 24> 히드로코돈 비타르트레이트 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 웰 조성물 (상기)	250
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	84.9
미세결정질 셀룰로스	120
카르보폴	30
중탄산나트륨	18
크로스포비돈	150
스테아르산마그네슘	10
총계	1000.04

[0223]

[0224]

코팅된 구형을 실시예 7에서와 같이 제조하고, 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 카르보폴, 중탄산나트륨 및 크로스포비돈)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0225]

<표 25> 히드로코돈 비타르트레이트 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
히드로코돈 비타르트레이트	5
HPMC 2910	2.5
유드라지트 E-100	83.4
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	84.9
미세결정질 셀룰로스	237.5
카르보폴	30
중탄산나트륨	18
크로스포비돈	150
스테아르산마그네슘	51.6
총계	1000.04

[0226]

[0227] 실시예 10: 옥시코돈 히드로클로라이드/아세트아미노펜

[0228]

<표 26> 옥시코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	71
콤프리톨	코어	30.5
에토센	코어	16.8
옥시코돈 히드로클로라이드	API 총	4.5
HPMC 2910	API 총	2.2
유드라지트 E-100	필름	83.4
스테아르산마그네슘	필름	41.6
총계		250

[0229]

[0230]

<표 27> 옥시코돈 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	250
APAP	325
젤라틴	12.14
락토스	84.9
카르보풀	30
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	18
스테아르산마그네슘	10
총계	1000.04

[0231]

[0232]

과립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0233]

<표 28> 옥시코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	71
콤프리톨	30.5
에토겔	16.8
옥시코돈 히드로클로라이드	4.5
HPMC 2910	2.2
유드라지트 E-100	83.4
APAP	325
젤라틴	12.14
락토스	84.9
카르보폴	30
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	18
스테아르산마그네슘	51.6
총계	1000

[0234]

[0235] 실시예 11: 옥시코돈 히드로클로라이드/아세트아미노펜

[0236]

<표 29> 옥시코돈 히드로클로라이드 과립 조성물

코어 켈 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	71
콤프리톨	코어	30.3
에토겔	코어	16.7
옥시코돈 히드로클로라이드	API 총	5
HPMC 2910	API 총	2.5
유드라지트 E-100	필름	83.4
스테아르산마그네슘	필름	41.6
총계		250.5

[0237]

[0238] <표 30> 옥시코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물(상기)	250
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	82.9
크산탄검	50
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
스테아르산마그네슘	10
총계	1000.04

[0239]

파립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 파립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (크산탄검, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0241]

<표 31> 옥시코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	71
콤프리톨	30.3
에토셀	16.7
옥시코돈 하드로클로라이드	5
HPMC 2910	2.5
유드라지트 E-100	83.4
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	82.9
크산탄검	50
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
스테아르산마그네슘	51.6
총계	1000.54

[0242]

실시예 12: 옥시코돈 하드로클로라이드/아세트아미노펜

[0244]

<표 32> 옥시코돈 히드로클로라이드 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	71
콤프리톨	코어	30.5
에토셀	코어	16.8
옥시코돈 히드로클로라이드	API 총	4.5
HPMC 2910	API 총	2.2
유드라지트 E-100	필름	83.4
스테아르산마그네슘	필름	41.6
총계		250

[0245]

[0246]

<표 33> 옥시코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	250
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	52.9
카르보풀	50
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	10
총계	1000.04

[0247]

[0248]

과립을 실시에 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0249]

<표 34> 옥시코돈/아세트아미노펜 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	71
콤프리톨	30.5
에토셀	16.8
옥시코돈 히드로클로라이드	4.5
HPMC 2910	2.2
유드라지트 E-100	83.4
APAP	325
겔라틴	12.14
만니톨	52.9
카르보롤	50
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	51.6
총계	1000

[0250]

[0251] 실시예 13: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0252]

<표 35> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	51
콤프리톨	코어	21.9
에토셀	코어	12
히드로코돈 비타르트레이트	API 총	10
HPMC 2910	API 총	5
유드라지트 E-100	필름	66.7
스테아르산마그네슘	필름	33.3
총계		199.9

[0253]

[0254]

<표 36> 히드로코돈 비타르트레이트/APAP 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	200
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	74.86
카르보폴	80
미세결정질 셀룰로스	100
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	48
스테아르산마그네슘	10
총계	1000

[0255]

[0256] 과립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보폴, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0257]

<표 37> 히드로코돈 비타르트레이트/APAP 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	51
콤프리톨	21.9
에토셀	12
히드로코돈 비타르트레이트	10
HPMC 2910	5
유드라지트 E-100	66.7
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	74.86
카르보폴	80
미세결정질 셀룰로스	100
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	48
스테아르산마그네슘	43.3
총계	999.9

[0258]

[0259] 실시예 14: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0260]

<표 38> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 켈 조성물		
성분	위 치	mg/정제
HPMC K100M	코어	42
콤프리톨	코어	18.1
에토센	코어	9.9
히드로코돈 비타르트레이트	API 층	10
HPMC 2910	API 층	5
유드라지트 E-100	필름	56.8
스테아르산마그네슘	필름	28.4
총계		170.2

[0261]

[0262]

<표 39> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 켈 조성물 (상기)	170
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	24.905
카르보풀	49.98
미세결정질 셀룰로스	102
크로스포비돈	127.5
중탄산나트륨	30.005
스테아르산마그네슘	8.5
총계	850.03

[0263]

[0264]

과립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0265]

<표 40> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	42
콤프리톨	18.1
에토셀	9.9
히드로코돈 비타르트레이트	10
HPMC 2910	5
유드라지트 E-100	56.8
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	24.905
카르보폴	49.98
미세결정질 셀룰로스	102
크로스포비돈	127.5
중탄산나트륨	30.005
스테아르산마그네슘	36.9
총계	850.23

[0266]

[0267] 실시예 15: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0268]

<표 41> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	51
콤프리톨	코어	21.9
에토셀	코어	12
히드로코돈 비타르트레이트	API 층	10
HPMC 2910	API 층	5
유드라지트 E-100	펄름	66.7
스테아르산마그네슘	펄름	33.3
총계		199.9

[0269]

[0270]

<표 42> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	200
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	134.9
카르보폴	30
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	18
스테아르산마그네슘	10
총계	1000.04

[0271]

[0272]

과립을 실시에 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보폴, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈 /아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0273]

<표 43> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	51
콤프리톨	21.9
에토셀	12
히드로코돈 비타르트레이트	10
HPMC 2910	5
유드라지트 E-100	66.7
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	134.9
카르보폴	30
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	18
스테아르산마그네슘	43.3
총계	999.94

[0274]

[0275]

실시예 16: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0276]

<표 44> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

코어 셀 조성물		
성분	위치	mg/정제
HPMC K100M	코어	51
콤프리톨	코어	21.9
에토셀	코어	12
히드로코돈 비타르트레이트	API 총	10
HPMC 2910	API 총	5
유드라지트 E-100	필름	66.7
스테아르산마그네슘	필름	33.3
총계		199.9

[0277]

<표 45> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

성분	mg/정제
코어 셀 조성물 (상기)	200
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	102.9
카르보풀	50
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
종탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	10
총계	1000.04

[0279]

과립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 아세트아미노펜 및 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 종탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈 /아세트아미노펜 정제로 압축하였다

[0281]

<표 46> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

전체 정제 조성물	
성분	mg/정제
HPMC K100M	51
콤프리톨	21.9
에토셀	12
히드로코돈 비타르트레이트	10
HPMC 2910	5
유드라지트 E-100	66.7
APAP	325
젤라틴	12.14
만니톨	102.9
카르보풀	50
미세결정질 셀룰로스	120
크로스포비돈	150
증탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	43.3
총계	999.94

[0282]

[0283] 실시예 17: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0284]

<표 47> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

성분 (mg/정제)	5/325 mg	7.5/325 mg	10/325 mg
히프로멜로스 K100M PH	25.5	38.3	51.1
콤프리톨 888 ATO	11	16.4	21.9
에틸셀룰로스	6	9	12
히드로코돈 비타르트레이트	5	7.5	10
히프로멜로스 2910	2.5	3.8	5
유드라지트 E-100	33.4	50	66.7
파라세타몰 Dc272n**	342.11	342.11	342.11
만니톨 Ez	29.89	38.81	37.29
카르보풀 71g	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	96	108	130
크로스포비돈	144	171	200
중탄산나트륨 #1	30	30	30
FD&C 블루 #2 Ht 알루미늄 레이크	NA	0.54	NA
산화철 황색 510p	NA	0.54	NA
산화철 적색 212p	NA	NA	0.6
비-소(non-bovine) 스테아르산마그네슘	24.6	34	43.3
알콜 SDA-3A, 무수*	*	*	*
정제수*	*	*	*
총 정제 중량	800	900	1000

[0285]

* 가공 동안에 제거됨

[0286]

과립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 파라세타몰 및 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스 및 착색제)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0288]

<표 48> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 조성물

	5/325 mg 용량	7.5/325 mg 용량	10/325 mg 용량
과립화	%	%	%
히프로멜로스	3.19	4.26	5.11
콤프리톨 888 ATO	1.37	1.83	2.19
에틸셀룰로스	0.75	1	1.2
알콜 SDA-3A, 무수	*	*	*
정제수	*	*	*
총계	5.31	7.09	8.5
총형성	%	%	%
히드로코돈 비타르트레이트	0.63	0.83	1
종합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	5.31	7.09	8.5
히프로멜로스 2910	0.31	0.42	0.5
정제수	*	*	*
총계	6.25	8.34	10
코팅물	%	%	%
히드로코돈 총형성 과립, 10%	6.25	8.34	10
유드라지트 E-100	4.17	5.56	6.67
스테아르산마그네슘	2.08	2.77	3.33
알콜, SDA-3A, 무수	*	*	*
총계	12.5	16.67	20

[0289]

* 가공 동안에 제거됨

[0290]

실시예 18: 아르모다피닐

[0292]

<표 49> 아르모다피닐 정제 조성물

아르모다피닐:			
성분 (mg/정제)	50 mg	150 mg	200 mg
히프로멜로스	64.26	36	48
콤프리톨 888 ATO	17.85	10	14
에틸 셀룰로스	10.71	10	14
아르모다피닐	50	150	200
유드라지트 E-100	21	30	40
만니톨 Ez	17	25	25
카르보폴 71g	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	100	125	125
크로스포비돈	150	200	200
중탄산나트륨 #1	30	30	30
비-소 스테아르산마그네슘	71	25	32
루트롤(Lutrol) F68 (1:5)	150	200	200
소듐 라우릴 숤페이트 (3%)	23	30	40
알콜 SDA-3A, 무수*	*	*	*
정제수*	*	*	*
총 정제 중량	754.82	921	1018

[0293]

[0294]

* 가공 동안에 제거됨

[0295]

파립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 파립을 다른 부형제 (카르보폴, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘 (비-소)을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 아르모다피닐 정제로 압축하였다.

[0296]

<표 50> 아르모다피닐 과립 조성물

과립화	50mg 용량		150mg 용량		200mg 용량	
	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
히프로멜로스	450	64.26	175	36	175	48
아르모다피닐	350	49.98	725	150	725	200
콤프리톨 888 ATO	125	17.85	50	10	50	14
에틸셀룰로스	75	10.71	50	10	50	14
알콜 SDA-3A, 무수	*	*	*	*	*	*
정제수	*	*	*	*	*	*
총계	1000	142.8	1000	206	1000	276
코팅물	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
아르모다피닐 과립, 35%	820	142.84	820	207	820	276
유드라지트 E-100	120	20.90	120	30	120	40
스테아르산마그네슘	60	10.45	60	15	60	20
알콜, SDA-3A, 무수	*	*	*	*	*	*
총계	1000	174.2	1000	252	1000	336

[0297]

* 가공 동안에 제거됨

[0299]

실시예 19: 페노바르비탈

[0300]

<표 51> 페노바르비탈 정제 조성물

성분 (mg/정제)	15 mg	30 mg	60 mg	100 mg
히프로멜로스	19.3	38.6	77.2	128.52
콤프리톨 888 ATO	5.4	10.7	21.4	35.7
에틸셀룰로스	3.2	6.4	12.9	21.43
페노바르비탈	15	30	60	100
유드라지트 E-100	6.3	15.5	25.1	42
만니톨 Ez	20	20	20	20.1
카르보풀 71g	50	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	100	100	100	100
크로스포비돈	130	130	130	200
증탄산나트륨 #1	30	30	30	30
비-소 스테아르산마그네슘	9.1	12.3	19.1	31
루트롤 F68 (1:5)	100	100	120	200
소듐 라우릴 숤페이트 (3%)	22.8	28	35	50
알콜 SDA-3A, 무수*	*	*	*	*
정제수*	*	*	*	*
총 정제 중량	511.1	571.5	700.7	1008.7

[0301]

[0302]

<표 52> 페노바르비탈 과립 조성물

과립화	15 mg 용량		30 mg 용량		60 mg 용량		100 mg 용량	
	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
히프로멜로스	450	19.31	450	38.57	450	77.18	450	128.57
페노바르비탈	350	15.02	350	30	350	60.03	350	100
콤프리톨 888 ATO	125	5.36	125	10.71	125	21.44	125	35.71
에틸셀룰로스	75	3.22	75	6.43	75	12.86	75	21.43
알콜 SDA-3A, 무수	*	*	*	*	*	*	*	*
정제수	*	*	*	*	*	*	*	*
총계	1000	42.91	1000	85.71	1000	171.51	1000	285.71
코팅물	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
페노바르비탈, 35%	820	42.89	820	85.69	820	171.46	820	285.69
유드라지트 E- 100	120	6.28	120	12.54	120	25.09	120	41.81
스테아르산마- 그네슘	60	3.14	60	6.27	60	12.55	60	20.90
알콜, SDA-3A, 무수	*	*	*	*	*	*	*	*
총계	1000	52.3	1000	104.5	1000	209.1	1000	348.4

[0303]

* 가공 동안에 제거됨

[0304]

과립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘 (비-소)을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 페노바르비탈 정제로 압축하였다.

[0305]

실시예 20: 디아제팜

[0307]

<표 53> 디아제팜 정제 조성물

성분	2 mg (mg/정제)	5 mg (mg/정제)	10 mg (mg/정제)
히프로멜로스 K100M PH	22.2	55.6	111.2
콤프리톨 888 ATO	9.5	23.8	47.64
에틸셀룰로스 N10	5.2	13.1	26.2
디아제팜	2	5	10
히프로멜로스 2910	1	2.5	5
유드라지트 E-100	26.7	66.7	133.4
만니톨 Ez	70	70	70
카르보풀 71g	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	95	94
크로스포비돈	90	95	150
중탄산나트륨 #1	30	30	30
비-소 스테아르산마그네슘	18.1	38.6	74.6
알콜 SDA-3A, 무수*	*	*	*
정제수*	*	*	*
총 정제 중량	419.7	545.3	802.04

[0308]

* 가공 동안에 제거됨

[0309]

과립을 실시에 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘 (비-소)을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 디아제팜 정제로 압축하였다.

[0311]

<표 54> 디아제팜 코팅된 과립 조성물

과립화	2 mg 용량		5 mg 용량		2 mg 용량	
	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
히프로멜로스	600.86	22.23	600.	55.58	600.	111.16
콤프리톨 888 ATO	257.51	9.53	257.	23.82	257.	47.64
에틸셀룰로스	141.63	5.24	141.	13.10	141.	26.20
알콜 SDA-3A, 무수	*	*	*	*	*	*
정제수	*	*	*	*	*	*
총계	1000	37	1000	92.5	100	185
충형성	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
디아제팜	50	2	50	5	50	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	925	37	925	92.5	925	185
히프로멜로스 2910	25	1	25	2.5	25	5
정제수	*	*	*	*	*	*
총계	1000	40	1000	100	100	200
코팅됨, 2.5%	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
디아제팜 충형성	500	40	500	100	500	200
유드라지트 E-100	333.6	26.69	333.	66.71	333.	133.43
스테아르산마그네슘	166.4	13.31	166.	33.29	166.	66.57
알콜, SDA-3A, 무수	*	*	*	*	*	*
총계	1000	80	1000	200	100	400

[0312]

[0313] 실시예 21: 히드로코돈 (단일 API)

[0314]

과립을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하고 코팅하였다. 그 다음에 코팅된 과립을 다른 부형제 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘 (비-소)을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈 정제로 압축하였다.

[0315]

실시예 22: 히드로코돈 (단일 API)-(상기 실시예 21로부터 계속)

[0316]

<표 55> 히드로코돈 정제 조성물

성분	5 mg (mg/정제)	10 mg
히프로멜로스 K100M PH	25.5	51.1
콤프리톨 888 ATO	11	21.9
에틸셀룰로스 N10	6	12.04
히드로코돈 비타르트레이트	5	10
히프로멜로스 2910	2.5	5
유드라지트 E-100	33.4	66.7
만니톨 Ez	70	70
카르보풀 71g	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	95
크로스포비돈	100	120
중탄산나트륨 #1	30	30
비-소 스테아르산마그네슘	21.6	39.3
알콜 SDA-3A, 무수*	*	*
정제수*	*	*
총 정제 중량	450	571.04

[0317]

* 가공 동안에 제거됨

[0319]

<표 56> 히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립 조성물

과립화	5 mg 용량		10 mg 용량	
	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
히프로멜로스	600.86	25.54	600.86	51.07
콤프리톨 888 ATO	257.51	10.94	257.51	21.89
에틸셀룰로스	141.63	6.02	141.63	12.04
알콜 SDA-3A, 무수	*	*	*	*
정제수	*	*	*	*
총계	1000	42.5	1000	85
충형성	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
히드로코돈 비타르트레이트	100	5	100	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	850	42.5	850	85
히프로멜로스 2910	50	2.5	50	5
정제수	*	*	*	*
총계	1000	50	1000	100
코팅물	mg/g	mg/정제	mg/g	mg/정제
히드로코돈 비타르트레이트 충형성 과립, 10%	500	50	500	100
유드라지트 E-100	333.6	33.36	333.6	66.71
스테아르산마그네슘	166.4	16.64	166.4	33.29
알콜, SDA-3A, 무수	*	*	*	*
총계* (가공 동안에 제거됨)	1000	100	1000	200

[0320]

[0321]

실시예 23: 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜

[0322]

코팅된 과립을 상기 실시예 1에 따라 제조하였다. 그 다음에, 제조된 코팅된 과립을 파라세타몰과 혼합하고 다른 부형제 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 착색제, 예컨대 FD 및 C 블루, 적색 산화철 또는 황색 산화철)를 예비혼합하고 30분 동안 빈 블렌더(bin blender)에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0323]

<표 57> 히드로코돈/APAP 정제 조성물

성분 (% w/w)	5/325 mg	7.5/325 mg	10/325 mg
히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립	12.5	16.7	20.0
파라세타몰	42.76	38.0	34.21
만니톨	3.74	4.3	3.73
카르보폴	6.25	5.6	5.0
미세결정질 셀룰로스	12.0	12.0	13.0
크로스포비돈	18.0	19.0	20.0
중탄산나트륨	3.75	3.3	3.0
FD&C 블루 #2 HT 알루미늄 레이크	NA	0.06	NA
산화철 적색 212P	NA	NA	0.06
산화철 황색 510P	NA	0.06	NA
스테아르산마그네슘	1.0	1.0	1.0
총계	100	100	100

[0324]

실시예 24: 실시예 3에 따른 제제의 추출 연구

[0325]

상기 실시예 3에 따라 제조된 투여 형태 (무손상 및 파쇄된) (10/325 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제)를 적은 부피의 물에 용해시키고 추출하여 정맥내 (IV) 경로를 통해 남용자에게 이용할 수 있는 히드로코돈의 양을 모의하였다. 생성된 혼합물을 IV 주사를 위한 시린지 내로 필터 물질을 통해 혼합물을 끌어들이는 능력에 대해 평가하였다. 다양한 바늘 크기 및 추출 부피를 평가하였다. 여액을 히드로코돈 비타르트레이트의 함량에 대해 HPLC에 의해 평가하였다.

[0326]

<표 58> 100°C 및 실온 (RT)에서 10/325 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제의 2개의 로트로부터 추출된 히드로코돈의 양

로트(Lot)	무손상 정제 (mg)		파쇄된 정제 (mg)		
	#	100°C	RT	100°C	RT
1	0 mg	0.09 mg	0 mg	0 mg	
2	0 mg	0.07 mg	0 mg	0 mg	

[0327]

실시예 25: 실시예 3에 따른 제제의 모의 비강액(nasal fluid) 추출 연구

[0328]

상기 실시예 3에 따라 제조된 투여 형태 (10/325 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제)를 절구와 절굿공이를 사용하여 파쇄하고 부드럽게 교반하면서 37°C에서 10 mL의 모의 비강액에 넣어, 비강 흡입에 의한 남용에 이용할 수 있는 히드로코돈 비타르트레이트의 양을 모의하였다. HPLC에 의한 히드로코돈 비타르트레이트의 분석을 위해 10 및 30분에서 분취액을 제거하였다. 모의 비강 흡입을 위한 파쇄된 정제로부터 추출된 히드로코돈 비타르트레이트의 양을 이하에 표에 제공하였다.

[0329]

이 방법은 히드로코돈 비타르트레이트 연장 방출 정제의 모의 비강액 추출로부터 방출된 히드로코돈 비타르트레이트의 측정을 위한 것이다.

[0332]

A. HPLC 분석 파라미터

칼럼	GL 사이언시즈 인어트실(Sciences Inertsil) 페닐-3, 4.6 mm x 50 mm, 5- μ m
칼럼 온도	45°C
검출	280 nm에서 UV
용매 A	물 중 0.1% HFBA
용매 B	MeOH
이동상	70:30 용매 A:용매 B
인젝터 플러시	50:50 MeOH:물
유량	2.0 mL/분
주입량	50 μ L
시행 시간	4 분
피크 반응	면적
회석제	0.1 N HCl

[0333]

[0334]

B. HPLC 용액 제조

[0335]

용매 A (H_2O 중의 0.1% HFBA): 1 mL의 HFBA 및 1 L의 HPLC 등급의 물을 합하고, 잘 혼합하였다. 용매 A는 14일 동안 안정하였다. 비례 부피를 제조할 수 있었다.

[0336]

이동상 (70:30 용매 A:MeOH): 700 mL의 용매 A 및 300 mL의 MeOH를 합하고, 잘 혼합하였다. 제조된 용액은 1 개월 동안 안정하였다. 비례 부피를 제조할 수 있었다. 대안으로, HPLC 펌프를 사용하여 이동상을 혼합할 수 있다.

[0337]

회석제/매질 (0.1 N HCl): 25 mL의 12 N HCl 및 3 L의 DI 물을 합하고, 잘 혼합하였다. 0.1N HCl은 4주 동안 안정하였다. 비례 부피를 제조할 수 있었다.

[0338]

인젝터 플러시 (50:50 MeOH: H_2O): 500 mL의 MeOH 및 500 mL의 HPLC 등급의 물을 합하고, 잘 혼합하였다. 50:50 MeOH: H_2O 는 1개월 동안 안정하였다. 비례 부피를 제조할 수 있었다.

[0339]

C. 모의 비강액 (SNF) 제조

[0340]

8.7 g 염화나트륨 (NaCl), 3.0 g 염화칼륨 (KC1), 0.6 g 염화칼슘 (CaCl_2), 4.4 g 이염기성 인산나트륨 (Na_2HPO_4), 및 1.1 g 일염기성 인산나트륨 (NaH_2PO_4)을 1 리터의 물에 첨가하였다. 잘 혼합하였다. pH (6.0 내지 7.0이어야 함)를 측정하고 기록하였다. 실온에서 보관하였다. SNF는 2주 동안 안정하였다. 비례 부피를 제조할 수 있었다.

[0341]

D. 히드로코돈 비타르트레이트 표준 용액

[0342]

스톡 표준 용액: USP당 105°C에서 진공 하에 2시간에서 히드로코돈 비타르트레이트 표준의 일부를 건조시켰다. 이중으로, 정확히 30 mg ± 5 mg의 히드로코돈 비타르트레이트를 청량하여 개별 100-mL 메스 플라스크에 도입하였다. 대략 50 mL의 0.1 N HCl 회석제를 첨가하였다. 대략 10분 동안 초음파처리에 의해 용해시켰다. 회석제로 부피로 회석하고, 잘 혼합하였다. 이들은 대략 300 마이크로그램/mL (무수 히드로코돈 비타르트레이트로서)의 스톡 표준 용액이고 주위 실험실 조건 하에 (빛으로부터 보호되지 않음) 29일 동안 안정하였다. 비례 부

피를 제조할 수 있었다.

- [0343] 상용(Working) 표준 용액: 15 mL의 각각의 스톡 표준 용액을 개별 50-mL 메스 플라스크 내로 피펫팅하였다. 0.1 N HCl 회석제로 부피로 회석하고, 잘 혼합하였다. 이들 상용 표준 용액은 대략 90 마이크로그램/mL (무수 히드로코돈 비타르트레이트로서)이고 주위 실험실 조건 하에 (빛으로부터 보호되지 않음) 43일 동안 안정하였다. 비례 부피를 제조할 수 있었다.
- [0344] E. 모의 비강 흡입 추출 샘플 제조
- [0345] 1. 하나의 정제를 파쇄하고, 정확히 칭량된, 대략 575 mg의 파쇄된 물질을 미리 표지된 20 mL 유리 바이알에 옮겼다. 약물 물질 대조군용으로, 물질의 적절한 매스를 칭량하고 미리 표지된 20 mL 유리 바이알에 옮겼다.
- [0346] 2. 수조 및 모의 비강액을 37°C로 가열하였다.
- [0347] 3. 10 mL의 미리 가열된 37°C 모의 비강액을 파쇄된 정제 물질을 함유하는 각각의 바이알 내로 피펫팅하였다.
- [0348] 4. 뚜껑을 덮고 2회 도치시켜 분말을 습윤화하였다. 수조의 내부에 금속 선반 위에 바이알을 놓고 100 rpm으로 진탕시켰다.
- [0349] 5. 10분에, 선반에서 바이알을 꺼냈다.
- [0350] 6. 뚜껑을 벗기고 마이크로피펫을 사용하여 바이알 각각으로부터 3-mL 용액을 빼냈다.
- [0351] 7. 용액을 5-mL 폴리프로필렌 시린지에 옮기고 용액을 25-mm 직경, 1- μ m 다공도 유리 필터를 통해 유리 시험관 (16x100 mm) 내로 여과하였다.
- [0352] 8. 바이알을 수조에 다시 넣고 계속 진탕시켰다.
- [0353] 9. 30분에, 진탕을 중단하고, 뚜껑을 벗기고 마이크로피펫을 사용하여 바이알 각각으로부터 3-mL 용액을 빼냈다.
- [0354] 10. 용액을 5-mL 폴리프로필렌 시린지에 옮기고 용액을 25-mm 직경, 1- μ m 다공도 유리 필터를 통해 유리 시험관 (16x100 mm) 내로 여과하였다.
- [0355] 11. 각각의 시험관으로부터의 1 mL의 용액을 개별 50-mL 메스 플라스크 내로 피펫팅하고 0.1 N HCl로 부피로 회석하였다. 10회 도치시킴으로써 혼합하였다.
- [0356] 12. 샘플 용액의 1-mL 분취액을 25-mm 직경, 1- μ m 다공도, 유리 시린지 필터를 통해 통과시키고 폐기한 후에 제2 분취액을 유리 HPLC 바이알 내로 수집하고 뚜껑을 덮었다.
- [0357] 13. 각각의 샘플을 1회 주입하였다.
- [0358] <표 59> 10/325 mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜 정제의 모의 비강액 추출

로트	10/325mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜을 함유하는 파쇄된 정제로부터 10 분에서 추출된 양	10/325mg 히드로코돈 비타르트레이트/아세트아미노펜을 함유하는 파쇄된 정제로부터 30 분에서 추출된 양
1	14%	45%
2	60%	66%

[0359]

[0360] 실시예 26(a): 다중정제 섭취에 의한 남용의 평가

- [0361] 상기 실시예 3 및 5에 따라 제조된 투여 형태를, 선택된 수의 정제를 300 mL의 0.1N HCl에서 교반함으로써 다중 정제 경구 남용 저항성에 대해 평가하였다. 50 rpm 및 37°C에서 USP 장치 II를 사용하여 용해를 수행하였다. 1 내지 12개의 정제를 용기에 동시에 첨가하고 분취액을 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240 및 360분의 교반 후에 제거하고 HPLC에 의해 히드로코돈 비타르트레이트 (도 4) 및 APAP (도 5)에 관해 분석하였다. 결과를 시간에

대하여 플로팅하고 도 4 및 도 5에 나타냈다.

[0362] 실시예 26(b): 다중정제 섭취에 의한 남용의 평가

상기 실시예 17에 따라 제조된 투여 형태를, 선택된 수의 정제를 300 mL의 0.1N HCl에서 교반함으로써 다중 정제 경구 남용 저항성에 대해 평가하였다. 50 rpm 및 37°C에서 USP 장치 II를 사용하여 용해를 수행하였다. 1 내지 12개의 정제를 용기에 동시에 첨가하고 분취액을 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240 및 360분의 교반 후에 제거하고 HPLC에 의해 히드로코돈 비타르트레이트 (도 6) 및 APAP (도 7)에 관해 분석하였다. 결과를 시간에 대하여 플로팅하고 도 6 및 도 7에 나타냈다.

[0364] 실시예 26(c): 다중정제 섭취에 의한 남용의 평가

상기 실시예 17에 따라 제조된 투여 형태를, 선택된 수의 정제를 300 mL의 0.1N HCl에서 교반함으로써 다중 정제 경구 남용 저항성에 대해 평가하였다. 50 rpm 및 37°C에서 USP 장치 II를 사용하여 용해를 수행하였다. 1 내지 12개의 정제를 용기에 동시에 첨가하고 분취액을 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240 및 360분의 교반 후에 제거하고 HPLC에 의해 히드로코돈 비타르트레이트 및 APAP에 관해 분석하였다. 결과를 시간에 대하여 플로팅하고 도 8 (히드로코돈 비타르트레이트) 및 도 9 (APAP)에 나타냈다.

[0366] 실시예 27: 코팅된 에스케타민 과립

코팅된 에스케타민 과립을, 이하에 예시된 바와 같이 성분을 실시예 1로부터 약간 변화시켜 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0368] <표 60> 에스케타민 히드로클로라이드 과립 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸셀룰로스	14
총계	100
충형성	% w/w
에스케타민 히드로클로라이드	5
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	92.5
히프로멜로스 2910	2.5
총계	100
코팅물	% w/w
에스케타민 충형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0369]

[0370] 실시예 28: 에스케타민 HCl 정제

상기 실시예 27에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0372]

<표 61> 에스케타민 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 mg/정제	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg
히프로멜로스	11.1	22.2	55.6	111.2
글리세릴 베헤네이트	4.8	9.5	23.8	47.64
에틸셀룰로스	2.6	5.2	13.1	26.2
에스케타민 히드로클로라이드	1	2	5	10
히프로멜로스 2910	0.5	1	2.5	5
유드라지트 E-100	13.3	26.7	66.7	133.4
만니톨	70	70	70	70
카르보폴	50	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	94	95	95	94
크로스포비돈	90	90	95	150
중탄산나트륨	30	30	30	30
스테아르산마그네슘	11	18	38.6	74.6
총 정제 중량	378.3	419.6	545.3	802.04

[0373]

[0374] 실시예 29: 코팅된 에스케타민 과립

[0375]

코팅된 에스케타민 과립을, 이하에 표에 예시된 바와 같이 성분을 실시예 1로부터 약간 변화시켜 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0376]

<표 62> 에스케타민 히드로클로라이드 코팅된 과립 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
에스케타민 히드로클로라이드	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
에스케타민 총형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0377]

[0378] 실시예 30: 에스케타민 HCl 정제

[0379]

상기 실시예 29에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보폴, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가

하여 블렌드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0380]

<표 63> 에스케타민 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 (mg/정제)	14 mg
히프로멜로스	71.5
글리세릴 베헤네이트	30.6
에틸셀룰로스	16.9
에스케타민 히드로클로라이드	14
히프로멜로스 2910	7
유드라지트 E-100	93.4
만니톨	70
카르보폴	50
미세결정질 셀룰로스	130
크로스포비돈	150
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	55
총 정제 중량	718.4

[0381]

실시예 31: 코팅된 에스케타민 과립

[0382]

에스케타민 과립을, 방법을 일부 변형시켜 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 활성 성분은 과립 상에서 충형성되는 대신에 쿄어에 존재하고 여기서 이를 이하에 표에 따라 다른 부형제로 과립화하고, 후속적으로 유드라지트 E-100으로 코팅하였다.

[0383]

과립을 고전단 제립기에서 제조하고 여기서 히프로멜로스, 에스케타민 히드로클로라이드 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스의 10%의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0384]

그 다음에 에스케타민 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘 (2:1)의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 블렌딩 및 압축 공정에서 사용하였다.

[0386]

<표 64>: 에스케타민 히드로클로라이드 과립 조성물

과립화	% w/w
에스케타민 히드로클로라이드	35
히프로멜로스	45
글리세릴 베헤네이트	12.5
에틸셀룰로스	7.5
총계	100
코팅물	% w/w
에스케타민 과립	82
유드라지트 E-100	12
스테아르산마그네슘	6
총계	100

[0387]

[0388] 실시예 32: 에스케타민 HCl 정제

상기 실시예 31에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0390]

<표 65> 에스케타민 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 (mg/정제)	28 mg	56 mg	84 mg
히프로멜로스	36	72	108
글리세릴 베헤네이트	10	20	30
에틸셀룰로스	6	12	18
에스케타민 히드로클로라이드	28	56	84
유드라지트 E-100	11.7	23.4	35.1
만니톨	17	17	20.1
카르보폴	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	100	100	100
크로스포비돈	150	150	150
중탄산나트륨	30	30	30
스테아르산마그네슘	12	20	30
총 정제 중량	450.7	550.4	655.2

[0391]

[0392] 실시예 33: 코팅된 에스케타민 과립

에스케타민 과립을, 방법을 일부 변형시켜 상기 실시예 1 및 실시예 32에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 활성 성분을, 이하에 표에 따라 다른 부형제로 과립화하고, 후속적으로 유드라지트 E-100으로 코팅하였다.

[0394]

에스케타민 히드로클로라이드를 함유하는 과립을 고전단 제립기에서 제조하고 여기서 히프로멜로스, 에스케타민 히드로클로라이드 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스의 10%의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉼밀)을 사용하여 습식 밀링한 다음에 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0395] 그 다음에 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘 (2:1)의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0396] <표 66> 에스케타민 히드로클로라이드 과립 조성물

과립화	% w/w
에스케타민 히드로클로라이드	72.5
히프로멜로스	17.5
글리세릴 베헤네이트	5
에틸셀룰로스	5
총 계	100
코팅물	% w/w
에스케타민 과립	82
유드라지트 E-100	12
스테아르산마그네슘	6
총 계	100

[0397]

[0398] 실시예 34: 에스케타민 HC1 정제

[0399] 상기 실시예 33에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0400]

<표 67> 에스케타민 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 (mg/정제)	200 mg	300 mg	400 mg
히프로멜로스	48	72	96.4
글리세릴 베헤네이트	14	21	27.6
에틸셀룰로스	14	21	27.6
에스케타민 히드로클로라이드	200	300	400
유드라지트 E-100	40	61	81
만니톨	25	25	25
카르보폴	75	75	75
미세결정질 셀룰로스	125	125	125
크로스포비돈	300	300	300
중탄산나트륨	45	45	45
스테아르산마그네슘	140	150	160
총 정제 중량	1026	1195	1362.6

[0401]

[0402] 실시예 35: 코팅된 콜피뎀 과립

[0403] 코팅된 콜피뎀 타르트레이트 과립을 이하에 표에 예시된 조성물에 따라 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0404]

<표 68> 졸피뎀 타르트레이트 과립 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
졸피뎀 타르트레이트	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
졸피뎀 층형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0405]

[0406] 실시예 36: 졸피뎀 타르트레이트 정제

[0407]

코팅된 졸피뎀 과립을 상기 실시예 35에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0408]

<표 69> 졸피뎀 타르트레이트 정제 조성물

성분 (mg/정제)	5 mg	10 mg
히프로멜로스	25.5	51.1
글리세릴 베헤네이트	11	21.9
에틸셀룰로스	6	12
졸피뎀 타르트레이트	5	10
히프로멜로스 2910	2.5	5
유드라지트 E-100	33.4	66.7
만니톨	70	70
카르보폴	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	94
크로스포비돈	100	100
중탄산나트륨	30	30
스테아르산마그네슘	21.6	39.3
총 정제 중량	450	550

[0409]

[0410] 실시예 37: 코팅된 케티아핀 푸마레이트 과립

[0411]

케티아핀 과립을, 방법을 일부 변형시켜 상기 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 케

티아핀 푸마레이트는, 과립 상에서 층형성되는 대신에, 코어에 존재하고 여기서 이를 표 70 (과립화)에 따른 다른 부형제와 함께 과립화하고 후속적으로 유드라지트 E-100 및 스테아르산마그네슘으로 코팅하였다.

[0412] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고 여기서 히프로멜로스, 퀘티아핀 푸마레이트, 루트롤의 일부, 소듐 라우릴 술페이트 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스의 10%의 힐드로알콜 성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉼밀)을 사용하여 습식 밀링한 다음에 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0413] 그 다음에 퀘티아핀 푸마레이트 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 그 다음에, 생성된 코팅된 과립을 블렌딩 및 압축 공정에서 사용하였다.

[0414] <표 70> 퀘티아핀 푸마레이트 코팅된 과립 조성물

과립화	% w/w
퀘티아핀 푸마레이트	23.7
히프로멜로스	37.6
글리세릴 베헤네이트	13.4
에틸 셀룰로스	8.1
소듐 라우릴 술페이트	9.1
루트롤	8.1
총계	100
코팅물	% w/w
퀘티아핀 과립	62.5
유드라지트 E-100	25
스테아르산마그네슘	12.5
총계	100

[0415]

[0416] 실시예 38: 퀘티아핀 푸마레이트 정제

[0417] 상기 실시예 37에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 루트롤의 나머지 부분, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0418]

<표 71> 케티아핀 푸마레이트 정제 조성물

성분 (mg/ 정제)	25 mg	50 mg	100 mg
	(mg/ 정제)	(mg/ 정제)	(mg/ 정제)
히프로멜로스	16	32	63
글리세릴 베헤네이트	9	18	36
에틸셀룰로스	5	11	22
케티아핀 푸마레이트	25	50	100
유드라지트 E-100	27	53	107
만니톨	17	17	20.1
카르보폴	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	100	100	100
크로스포비돈	150	150	200
종탄산나트륨	30	30	30
스테아르산마그네슘	18	31	63
루트롤	45	51	62
소듐 라우릴 숤페이트	6	12	24
총 정제 중량	498	605	877.1

[0419]

[0420] 실시예 39: 코팅된 케티아핀 과립

[0421]

케티아핀 과립을, 방법을 일부 변형시켜 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 케티아핀 푸마레이트는 과립 상에서 충형성되는 대신에, 코어에 존재하고 여기서 이를 이하에 표 72에 따라 다른 부형제와 함께 과립화하고 후속적으로 유드라지트 E-100으로 코팅하였다.

[0422]

과립을 고전단 제립기에서 제조하고 여기서 히프로멜로스, 케티아핀 푸마레이트, 소듐 라우릴 숤페이트, 루트롤의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스의 10%의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링한 다음에 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0423]

그 다음에 케티아핀 푸마레이트 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0424]

<표 72> 케티아핀 푸마레이트 과립 조성물

과립화	% w/w
케티아핀 푸마레이트	14.3
히프로멜로스	59.2
글리세릴 베헤네이트	4.1
에틸셀룰로스	4.1
소듐 라우릴 숤페이트	10.1
루트롤	8.2
총계	100
코팅물	% w/w
케티아핀 과립	82
유드라지트 E-100	12
스테아르산마그네슘	6
총계	100

[0425]

[0426]

실시예 40: 케티아핀 푸마레이트 정제

[0427]

상기 실시예 39에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 및 루트롤의 나머지 부분)과 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0428]

<표 73> 케티아핀 푸마레이트 정제 조성물

성분 (mg/정제)	200 mg	300 mg	400 mg
히프로멜로스	48	72.5	97
글리세릴 베헤네이트	14	20.8	28
에틸셀룰로스	14	20.8	28
케티아핀 푸마레이트	200	300	400
유드라지트 E-100	40	74	99
만니톨	25	25	25
카르보폴	50	65	65
미세결정질 셀룰로스	125	125	125
크로스포비돈	200	275	275
중탄산나트륨	45	45	45
스테아르산마그네슘	36	48	64
루트롤	78	91.6	105
소듐 라우릴 숤페이트	34	51.2	69
총 정제 중량	909	1213.9	1425

[0429]

실시예 41: 코팅된 히드로모르폰 과립

[0430]

코팅된 히드로모르폰 과립을, 이하에 예시된 바와 같이 성분을 실시예 1로부터 약간 변화시켜 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0432]

<표 74> 히드로모르פון 히드로클로라이드 과립 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
히드로모르פון 히드로클로라이드	5
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	92.5
히프로멜로스 2910	2.5
총계	100
코팅물	% w/w
히드로모르פון 총형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0433]

[0434] 실시예 42: 히드로모르פון 히드로클로라이드 정제

코팅된 히드로모르פון 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 41에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0436]

<표 75> 히드로모르פון 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 (mg/정제)	2 mg	4 mg	8 mg
히프로멜로스	22.2	44.4	88.9
글리세릴 베헤네이트	9.5	19.1	38.1
에틸 셀룰로스	5.2	10.5	21
히드로모르פון 히드로클로라이드	2	4	8
히프로멜로스 2910	1	2	4
유드라지트 E-100	26.7	53.4	106.7
만니톨	70	70	70
카르보풀	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	95	94
크로스포비돈	90	95	150
중탄산나트륨	30	30	30
스테아르산마그네슘	18.1	58.3	60.4
총 정제 중량	419.7	531.7	721.1

[0437]

[0438] 실시예 43: 코팅된 메탐페타민 과립

[0439] 코팅된 메탐페타민 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0440] <표 76> 메탐페타민 히드로클로라이드 과립 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
메탐페타민 히드로클로라이드	5
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	92.5
히프로멜로스 2910	2.5
총계	100
코팅물	% w/w
메탐페타민 총형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0441]

[0442] 실시예 44: 메탐페타민 히드로클로라이드 정제

[0443] 코팅된 메탐페타민 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 43에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0444]

<표 77> 메탐페타민 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 (mg/정제)	5 mg
히프로멜로스	55.6
글리세릴 베헤네이트	23.8
에틸 셀룰로스	13.1
메탐페타민 히드로클로라이드	5
히프로멜로스 2910	2.5
유드라지트 E-100	66.7
만니톨	70
카르보폴	50
미세결정질 셀룰로스	95
크로스포비돈	100
중탄산나트륨	30
스테아르산마그네슘	39
총 정제 중량	550.7

[0445]

[0446] 실시예 45: 코팅된 옥시모르폰 과립

[0447] 코팅된 옥시모르폰 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0448] <표 78> 옥시모르폰 히드로클로라이드 과립 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
옥시모르폰 히드로클로라이드	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
옥시모르폰 총형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0449]

[0450] 실시예 46: 옥시모르폰 히드로클로라이드 정제

[0451] 코팅된 옥시모르폰 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 45에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0452]

<표 79> 옥시모르폰 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 (mg/정제)	5 mg	10 mg
히프로멜로스	25.5	51.1
글리세릴 베헤네이트	11	21.9
에틸 셀룰로스	6	12
옥시모르폰 히드로클로라이드	5	10
히프로멜로스 2910	2.5	5
유드라지트 E-100	33.4	66.7
만니톨	70	70
카르보풀	45	45
미세결정질 셀룰로스	95	94
크로스포비돈	100	100
중탄산나트륨	27	27
스테아르산마그네슘	21.6	39.3
총 정제 중량	442	542

[0453]

실시예 47: 코팅된 옥시코돈 과립

[0455]

코팅된 옥시코돈 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0456]

<표 80> 옥시코돈 히드로클로라이드 과립 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
옥시코돈 총형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0457]

실시예 48: 옥시코돈 히드로클로라이드 정제

[0459]

코팅된 옥시코돈 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 47에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보풀, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩

한 후에 정제로 압축하였다.

[0460]

<표 81> 옥시코돈 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 (mg/정제)	5 mg	15 mg	30 mg
히프로멜로스	25.5	76.6	153.3
글리세릴 베헤네이트	11	32.8	65.7
에틸셀룰로스	6	18.1	36.1
옥시코돈 히드로클로라이드	5	15	30
히프로멜로스 2910	2.5	7.5	15
유드라지트 E-100	33.4	100.1	200.1
만니톨	70	37.29	70
카르보폴	45	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	130	94
크로스포비돈	100	150	200
중탄산나트륨	27	30	30
스테아르산마그네슘	21.6	57	110
총 정제 중량	442	704.39	1054.2

[0461]

[0462] 실시예 49: 코팅된 모르핀 슬레이트 과립

[0463]

코팅된 모르핀 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0464]

<표 82> 모르핀 슬레이트 정제 조성물

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
모르핀 슬레이트	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
모르핀 총형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0465]

[0466] 실시예 50: 모르핀 슬레이트 정제

[0467]

코팅된 모르핀 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 49에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으

로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0468]

<표 83> 모르핀 술페이트 정제 조성물

성분 (mg/정제)	6 mg	15 mg	30 mg
히프로멜로스	30.6	76.6	153.3
글리세릴 베헤네이트	13.1	32.8	65.7
에틸 셀룰로스	7.2	18.1	36.1
모르핀 술페이트	6	15	30
히프로멜로스 2910	3	7.5	15
유드라지트 E-100	40.02	100.1	200.1
만니톨	70	70	70
카르보폴	45	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	130	94
크로스포비돈	100	150	200
중탄산나트륨	27	30	30
스테아르산마그네슘	24.5	57	110
총 정제 중량	461.42	737.1	1054.2

[0469]

[0470] 실시예 51: 코팅된 혼합 암페타민 염 과립

[0471]

혼합 암페타민 염 (덱스트로암페타민 사카레이트, 암페타민 아스파르테이트, 덱스트로암페타민 술페이트, 암페타민 술페이트)을 함유하는 코팅된 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0472]

<표 84> 혼합 암페타민 염 과립 제제

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총 계	100
총형성	% w/w
혼합 암페타민 염 (*덱스트로암페타민 사카레이트, 암페타민 아스파르테이트)	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총 계	100
코팅물	% w/w
혼합 암페타민 염 총형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총 계	100

[0473]

[0474] 실시예 52: 혼합 암페타민 염 정제

혼합 암페타민 염을 함유하는 코팅된 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 51에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0476] <표 85> 혼합 암페타민 염 정제 제제

총 암페타민/ 염기 당량	3.13 mg 5 mg	4.7 mg 7.5 mg	6.3 mg 10 mg	7.8 mg 12.5 mg	9.4 mg 15 mg	12.6 mg 20 mg	18.8 mg 30 mg
성분 (mg/정제)							
히프로멜로스	25.5	38.3	51.1	63.8	76.6	102.15	153.3
글리세릴 베헤네이트	10.9	16.4	21.9	27.4	32.8	43.8	65.7
에틸 셀룰로스	6.02	9.03	12.04	15.05	18.1	24.1	36.1
혼합 암페타민 염*	5	7.5	10	12.5	15	20	30
히프로멜로스 2910	2.5	3.75	5	6.25	7.5	10	15
유드라지트 E-100	33.4	50.04	66.7	83.4	100.1	133.4	200.1
만니톨	70	70	70	70	70	70	70
카르보콜	45	45	45	50	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	95	95	130	130	130	150
크로스포비돈	100	100	100	150	150	160	200
중탄산나트륨	27	27	27	30	30	30	30
스테아르산마그네 슘	21.5	30	38.6	48	57	75	110
총 정제 중량	441.82	492.02	542.34	686.4	737.1	848.45	1110.2
*덱스트로암페타민 사카레이트, 암페타민 아스파르테이트 일수화물 당량, 덱스트로암페타민 슬레이트, 암페타민 슬레이트.							

[0477]

[0478] 실시예 53: 코데인 포스페이트 과립

코데인 포스페이트를 함유하는 코팅된 과립을, 이하에 기재된 바와 같이 조성물을 일부 변형시켜 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0480]

<표 86> 코데인 포스페이트 과립 제제

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
코데인 포스페이트.	20
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	70
히프로멜로스 2910	10
총계	100
코팅물	% w/w
코데인 포스페이트 총형성 과립	70
유드라지트 E-100	20
스테아르산마그네슘	10
총계	100

[0481]

[0482] 실시예 54: 코데인 포스페이트 정제

코데인 포스페이트를 함유하는 코팅된 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 53에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 활성 성분 (파라세타몰), 및 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 착색제, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0484]

<표 87>: 코데인 포스페이트/APAP 정제 제제

성분 (mg/정제)	30/300 mg	60/300 mg
히프로멜로스	63.1	126.2
글리세릴 베헤네이트	27	54.1
에틸 셀룰로스	14.9	29.7
코데인 포스페이트	30	60
히프로멜로스 2910	15	30
유드라지트 E-100	42.9	85.7
파라세타몰*	315.8	315.8
만니톨	29.4	29.4
카르보콜	50	50
미세결정질 셀룰로스	180	180
크로스포비돈	200	200
중탄산나트륨	30	30
FD&C 블루 #2	NA	0.6
산화철 황색 510P	0.5	NA
스테아르산마그네슘	31.5	57
총 정제 중량	1030.1	1248.5
*파라세타몰 등급은 300 mg 의 APAP 및 15.8 mg 의 젤라틴을 함유함		

[0485]

[0486]

실시예 55: 메틸페니데이트 히드로클로라이드 과립

[0487]

메틸페니데이트 히드로클로라이드를 함유하는 코팅된 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0488]

<표 88> 메틸페니데이트 히드로클로라이드 과립 제제

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
총형성	% w/w
메틸페니데이트 히드로클로라이드	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
메틸페니데이트 히드로클로라이드	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0489]

<실시예 56: 메틸페니데이트 히드로클로라이드 정제>

[0491]

메틸페니데이트 히드로클로라이드를 함유하는 코팅된 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 55에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 유행하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0492]

<표 89> 메틸페니데이트 히드로클로라이드 정제 제제

성분 (mg/정제)	5 mg	20 mg
히프로멜로스	25.5	102.15
글리세릴 베헤네이트	10.9	43.8
에틸 셀룰로스	6.02	24.1
메틸페니데이트 히드로클로라이드	5	20
히프로멜로스 2910	2.5	10
유드라지트 E-100	33.4	133.4
만니톨	70	70
카르보폴	45	50
미세결정질 셀룰로스	95	150
크로스포비돈	100	160
중탄산나트륨	27	30
스테아르산마그네슘	21.5	75
총 정제 중량	441.82	868.45

[0493]

[0494] 실시예 57: 옥시코돈 히드로클로라이드 과립

[0495] 옥시코돈 히드로클로라이드를 함유하는 코팅된 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하고 코팅하였다.

[0496] <표 90> 옥시코돈 히드로클로라이드 과립 제제

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸셀룰로스	14
총계	100
충형성	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
옥시코돈 충형성 과립, 10%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0497]

[0498] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고 여기서 히프로멜로스 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스 N10의 10%의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다. 그 다음에, 제조된 과립을 옥시코돈 히드로클로라이드 및 HPMC 2910 (2:1)의 12% 수용액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 충형성시켰다.

[0499]

그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 충형성 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘 (2:1)의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 추가 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0500]

실시예 58: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0501]

상기 실시예 57에 따라 제조된 코팅된 과립을 또 다른 활성제, 파라세타몰, 및 다른 부형제 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, FD&C 블루, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 옥시코돈/APAP 정제로 압축하였다.

[0502]

<표 91> 옥시코돈 히드로클로라이드 정제 제제

성분	% w/w
옥시코돈 코팅된 과립	20.0
파라세타몰*	33.7
만니톨	4.2
카르보풀	5.0
미세결정질 셀룰로스	13.0
크로스포비돈	20.0
중탄산나트륨	3.0
FD&C 블루	0.06
스테아르산마그네슘	1.0
총계	100

* 95% 아세트아미노펜 및 5% 젤라틴 함유

[0503]

[0504] 실시예 59: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0505]

상기 실시예 57에 따라 제조된 코팅된 과립을 또 다른 활성제, 파라세타몰, 및 다른 부형제 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, FD&C 블루, 미세결정질 셀룰로스)와 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 옥시코돈/APAP 정제로 압축하였다.

[0506]

<표 92> 옥시코돈/아세트아미노펜 정제 제제

성분 (% w/w)	5/325 mg	7.5/325 mg	10/325 mg
옥시코돈 코팅된 과립	12.5	16.7	20.0
파라세타몰*	42.8	38.0	34.2
만니톨	3.7	4.37	3.79
카르보풀	6.25	5.6	5
미세결정질 셀룰로스	12	12	13
크로스포비돈	18	19	20
중탄산나트륨	3.75	3.3	3
산화철 황색	0.06	NA	NA
FD&C 블루 # 2	NA	0.06	NA
스테아르산마그네슘	1.0	1.0	1.0
총계	100	100	100

*95% 아세트아미노펜 및 5% 젤라틴 함유

[0507]

[0508] 실시예 60: 아르모다피닐 과립

[0509]

아르모다피닐 과립을, 방법을 일부 변형시켜 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 활성 성분, 아르모다피닐은, 과립 상에서 충형성되는 대신에, 코어에 존재하고 여기서 이를 표 93에 따라 다른 부

형제와 함께 과립화하고, 후속적으로 유드라지트 E-100으로 코팅하였다.

[0510] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고 여기서 히프로멜로스, 아르모다피닐, 포비돈 및 클리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스의 10%의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0511] 그 다음에 아르모다피닐 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0512] <표 93> 아르모다피닐 과립 제제

과립화	% w/w
아르모다피닐	66.99
히프로멜로스	16.75
클리세릴 베헤네이트	3.83
에틸 셀룰로스	3.83
포비돈	8.61
총계	100
코팅물	% w/w
아르모다피닐 과립	70
유드라지트 E-100	20
스테아르산마그네슘	10
총계	100

[0513]

[0514] 실시예 61: 아르모다피닐 정제

[0515] 상기 실시예 60에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0516]

<표 94> 아르모다피닐 정제 제제

성분 (mg/정제)	50 mg	150 mg	200 mg
	(mg/정제)	(mg/정제)	(mg/정제)
히프로멜로스	12.5	37.5	50
글리세릴 베헤네이트	2.9	8.6	11
에틸 셀룰로스	2.9	8.6	11
아르모다피닐	50	150	200
유드라지트 E-100	21.3	64	85
만니톨	17	25	25
카르보롤	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	100	125	125
크로스포비돈	150	200	200
중탄산나트륨	30	30	30
스테아르산마그네슘	16	40	52
포비돈	6.4	19.3	26
총 정제 중량	459	758	865

[0517]

실시예 62: 페노바르비탈 과립

[0519]

페노바르비탈 과립을, 방법을 일부 변형시켜 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 활성 성분, 페노바르비탈은, 과립 상에서 충형성되는 대신에, 코어에 존재하고 이를 이하에 표에 따라 다른 부형제와 함께 과립화하고, 후속적으로 유드라지트 E-100으로 코팅하였다.

[0520]

과립을 고전단 제립기에서 제조하고 여기서 히프로멜로스, 페노바르비탈, 포비돈 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스의 10%의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0521]

그 다음에 페노바르비탈 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0522]

<표 95> 페노바르비탈 과립 제제

과립화	% w/w
페노바르비탈	66.99
히프로멜로스	16.75
글리세릴 베헤네이트	3.83
에틸 셀룰로스	3.83
포비돈	8.61
총계	100
총형성	% w/w
페노바르비탈 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0523]

[0524] 실시예 63: 페노바르비탈 정제

상기 실시예 62에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0526]

<표 96> 페노바르비탈 정제 제제

성분	15 mg	30 mg	60 mg	100 mg
	(mg/정제)	(mg/정제)	(mg/정제)	(mg/정제)
히프로멜로스	3.8	7.5	15	25.01
글리세릴 베헤네이트	1	2	3.4	5.72
에틸 셀룰로스	1	2	3.4	5.72
페노바르비탈	15	30	60	100
유드라지트 E-100	15	30	59	98.5
만니톨	20	20	20	20
카르보폴	50	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	75	100	100	100
크로스포비돈	130	130	200	200
중탄산나트륨	30	30	30	30
스테아르산마그네슘	12	20	36	59
포비돈	2	4	7.7	12.9
총 정제 중량	354.8	425.5	584.5	706.85

[0527]

[0528] 실시예 64: 디아제팜 과립

코팅된 디아제팜 과립을, 이하에 표에 예시된 바와 같이 성분을 실시예 1로부터 약간 변화시켜 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다

[0530]

<표 97> 디아제팜 과립 제제

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
충형성	% w/w
디아제팜	5
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	92.5
히프로멜로스 2910	2.5
총계	100
코팅물	% w/w
디아제팜 충형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0531]

[0532] 실시예 65: 디아제팜 정제

[0533]

코팅된 디아제팜 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 64에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고, 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0534]

<표 98> 디아제팜 정제 제제

성분 (mg/정제)	2 mg	5 mg	10 mg
히프로멜로스	22.2	55.6	111.2
글리세릴 베헤네이트	9.5	23.8	47.64
에틸 셀룰로스	5.2	13.1	26.2
디아제팜	2	5	10
히프로멜로스 2910	1	2.5	5
유드라지트 E-100	26.7	66.7	133.4
만니톨	70	70	70
카르보폴	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	95	94
크로스포비돈	120	120	150
중탄산나트륨	30	30	30
스테아르산마그네슘	18.1	38.6	74.6
총 정제 중량	449.7	570.3	802.04

[0535]

[0536] 실시예 66: 히드로코돈 비타르트레이트 과립

[0537] 히드로코돈 비타르트레이트를 함유하는 코팅된 과립을 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[0538] <표 99> 히드로코돈 비타르트레이트 과립 제제

과립화	% w/w
히프로멜로스	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스	14
총계	100
충형성	% w/w
히드로코돈 비타르트레이트	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100
코팅물	% w/w
히드로코돈 비타르트레이트 충형성 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0539]

[0540] 실시예 67: 히드로코돈 비타르트레이트 정제

[0541] 히드로코돈 비타르트레이트를 함유하는 코팅된 과립을 상기 실시예 1 및 실시예 66에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 코팅된 과립을 후속적으로 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 30분 동안 V-블렌더에서 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 5분 동안 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0542]

<표 100> 히드로코돈 정제 제제

성분	5 mg	10 mg
	(mg/정제)	(mg/정제)
히프로멜로스	25.5	51.1
글리세릴 베헤네이트	11	21.9
에틸 셀룰로스	6	12.04
히드로코돈 비타르트레이트	5	10
히프로멜로스 2910	2.5	5
유드라지트 E-100	33.4	66.7
만니톨	70	70
카르보폴	50	50
미세결정질 셀룰로스	95	95
크로스포비돈	100	120
중탄산나트륨	30	30
스테아르산마그네슘	21.6	39.3
총 정제 중량	450	571.04

[0543]

[0544] 실시예 68: 옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립

[0545]

<표 101> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스 (10 cP)	14
총계	100

[0546]

[0547] <표 102> 층형성 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910 E3	5
총계	100

[0548]

[0549] <표 103> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 층형성 과립, 10%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0550]

[0551] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 히프로멜로스, 글리세릴 베헤네이트, 및 에틸셀룰로스의 일부 (67%)를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에, 에틸셀룰로스의 히드로알콜성 (~28부의 물 및 ~72부의 알콜) 용액 (10% wt/wt)을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0552] 그 다음에, 제조된 과립을 옥시코돈 히드로클로라이드 및 HPMC의 12% wt/wt 수용액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 층형성시켰다.

[0553] 그 다음에 옥시코돈 비타르트레이트 층형성 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 균질성을 위해 블렌딩하고 추가의 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0554] 실시예 69: 옥시코돈 아세트아미노펜 정제 형성

[0555] 코팅된 과립을 상기 실시예 68에 따라 제조하고, 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제 (이하에 표 104에 기재된 바와 같음)와 혼합하고, 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 블렌드를 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0556] <표 104> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 5%	20.0	200
파라세타몰	33.7	337*
만니톨	10.3	103
카르보폴	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	12.0	120
크로스포비돈	15.0	150
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0557]

[0558] * 325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0559] 실시예 70: 코팅된 옥시코돈 과립, 5%

[0560] 과립을 제조하고, API로 층형성시키고 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이들 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0561] <표 105> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스 (10 cP)	14
총계	100

[0562]

[0563] <표 106> 총형성 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드	10
중합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910 (HPMC 2910 E3)	5
총계	100

[0564]

[0565] <표 107> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 총형성 과립, 10%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0566]

[0567] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 10% w/w 히드로알콜성 (~28부의 물 및 ~72부의 에탄올) 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0568] 그 다음에, 제조된 과립을 옥시코돈 히드로클로라이드 및 HPMC 2910 E3의 12% w/w 수용액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 총형성시켰다.

[0569] 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 총형성 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다. 생성된 코팅된 과립을 후속적으로 균질성을 위해 블렌딩하고 추가의 블렌딩 및 압축 공정에 사용하였다.

[0570] 실시예 71: 코팅된 중합체 과립

[0571] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 10% w/w 히드로알콜성 (~28부의 물 및 ~72부의 에탄올) 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0572] 그 다음에 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0573]

<표 108> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	60
글리세릴 베헤네이트	26
에델 셀룰로스 (10 cP)	14
총계	100

[0574]

[0575]

<표 109> 코팅된 중합체 과립 제제

성분	% w/w
중합체 과립	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0576]

[0577]

실시예 72A 및 실시예 72B:

[0578]

옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립을 실시예 70에 따라 제조하고 실시예 71에 따라 제조된 코팅된 중합체 과립과 혼합하였다. 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로스를 첨가하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 유행하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0579]

<표 110> 정제 제제

성분	실시예 72A		실시예 72B	
	% w/w	mg/정제	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 5%	10.87	108.7	16.3	163
코팅된 중합체 과립	9.13	91.3	3.7	37
파라세타몰	33.7	337*	33.71	337.1*
만니톨	4.29	42.9	4.29	42.9
카르보폴	5.0	50.0	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130.0	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200.	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10	1.0	10
총계	100	1000	100	1000

[0580]

*325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0582]

실시예 73: 다중 정제 경구 남용 저항성의 시험관내 분석

[0583]

실시예 72A 및 실시예 72B에 따라 제조된 투여 형태를, 선택된 수의 정제를 300 mL의 0.1N HCl에서 교반함으로써 시험관내 다중 정제 경구 남용 저항성에 대해 평가하였다. 50 RPM 및 37°C에서 USP 장치 II를 사용하여 용해를 수행하였다. 1 내지 12개의 정제를 용기에 동시에 첨가하고 분취액을 주기적으로 제거하고 HPLC에 의해 옥시코돈 히드로클로라이드 (도 10) 및 아세트아미노펜 (APAP) [도 11]에 관해 분석하였다. 결과를 시간에 대

하여 플로팅하고 도 10 및 도 11에 나타냈다.

[0584] 실시예 74: 종합체 과립

<표 111> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	60
글리세릴 베헤네이트	26
에틸 셀룰로스 (10 cP)	14
총계	100

[0586]

과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 10% w/w 히드로알콜성 (~28부의 물 및 ~72부의 에탄올) 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다.

[0588]

실시예 75: 히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립, 5%

[0589]

그 다음에 실시예 74에 따라 제조된 과립을 히드로코돈 비타르트레이트 및 HPMC 2910 E3의 12% w/w 수용액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 충형성시켰다. 그 다음에 히드로코돈 비타르트레이트 충형성 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0590]

<표 112> 충형성 과립 제제

성분	% w/w
히드로코돈 비타르트레이트	10
종합체 과립 (EC, HPMC 및 콤프리톨)	85
히프로멜로스 2910	5
총계	100

[0591]

<표 113> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
히드로코돈 비타르트레이트 충형성 과립, 10%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0593]

실시예 76: 히드로코돈 비타르트레이트 정제

[0594]

히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립을 상기 실시예 75에 따라 제조하고 실시예 74에 따라 제조된 종합체 과립과 혼합하였다. 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스를 첨가하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0596]

<표 114> 정제 제제

성분	%	mg/정제
히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립, 5%	9.62	96.2
중합체 과립	5.38	53.8
파라세타몰	33.71	337.1*
만니톨	9.29	92.9
카르보폴	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0597]

*325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0599]

실시예 77A 및 실시예 77B: 히드로코돈 비타르트레이트 정제

[0600]

히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립, 5%를 상기 실시예 75에 따라 제조하고 실시예 71에 따라 제조된 코팅된 중합체 과립과 혼합하였다. 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스를 블렌더에 첨가하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 유행하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0601]

<표 115> 정제 제제

성분	실시예 77A		실시예 77B	
	%	mg/정제	%	mg/정제
히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립, 5%	9.62	96.2	14.4	96.2
코팅된 중합체 과립	10.3	103.8	5.58	103.8
파라세타몰	33.7	337.1*	33.7	337.1*
만니톨	4.29	42.9	4.29	42.9
카르보폴	5.0	50	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10	1.0	10
총계	100	1000	100	1000

[0602]

*325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0604]

실시예 78: 다중 정제 경구 남용 저항성의 시험관내 분석

[0605]

실시예 76 및 실시예 77A 및 실시예 77B에 따라 제조된 투여 형태를, 선택된 수의 정제를 300 mL의 0.1N HCl에서 교반함으로써 시험관내 다중 정제 경구 남용 저항성에 대해 평가하였다. 50 RPM 및 37°C에서 USP 장치 II를 사용하여 용해를 수행하였다. 1 내지 12개의 정제를 용기에 동시에 첨가하고 분취액을 주기적으로 제거하고 HPLC에 의해 히드로코돈 비타르트레이트 (도 12) 및 APAP (도 13)에 관해 분석하였다. 결과를 시간에 대하여 플로팅하고 도 12 및 도 13에 나타냈다.

[0606] 실시예 79: 코팅된 옥시코돈 과립, 5%

[0607] 과립을 제조하고 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이를 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0608] <표 116> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	54
글리세릴 베헤네이트	23
에틸 셀룰로스 (10 cP)	13
옥시코돈 히드로클로라이드	10
총계	100

[0609]

[0610] <표 117> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 과립, 10%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0611]

[0612] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 옥시코돈 히드로클로라이드, 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 견조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 견조시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0613] 실시예 80: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0614] 옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 5%를 상기 실시예 79에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0615]

<표 118> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 5%	20	200
파라세타몰	34.2	342*
만니톨	3.8	38
카르보롤	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0616]

[0617]

*325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0618]

실시예 81: 코팅된 옥시코돈 과립

[0619]

옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 제조하고 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이를 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0620]

<표 119> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	56
글리세릴 베헤네이트	25
에틸 셀룰로스 (10 cP)	14
옥시코돈 히드로클로라이드	5
총계	100

[0621]

<표 120> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 과립, 5%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0623]

과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 옥시코돈 히드로클로라이드, 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그레뉼밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0625]

실시예 82: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0626]

옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 2.5%를 상기 실시예 81에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타

몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0627]

<표 121> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 2.5%	20	200
파라세타몰	34.2	342
만니톨	3.8	38
카르보풀	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0628]

*325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0630]

실시예 83: 코팅된 옥시코돈 과립

[0631]

옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 제조하고 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이들 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0632]

<표 122> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	54.5
글리세릴 베헤네이트	24
에틸 셀룰로스 (10 cP)	14
옥시코돈 히드로클로라이드	7.5
총계	100

[0633]

<표 123> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 과립, 7.5%	50
유드라지트 E-100	33
스테아르산마그네슘	17
총계	100

[0635]

과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 옥시코돈 히드로클로라이드, 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로

기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0637] 실시예 84: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0638] 옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 3.75%를 상기 실시예 83에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0639] <표 124> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 3.75%	20	200
파라세타몰	34.2	342*
만니톨	3.8	38
카르보폴	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0640]

[0641] *325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0642] 실시예 85: 코팅된 옥시코돈 히드로클로라이드 과립

[0643] 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 제조하고 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이들 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0644] <표 125> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	54
글리세릴 베헤네이트	23
에틸 셀룰로스 (10 cP)	13
옥시코돈 히드로클로라이드	10
총계	100

[0645]

[0646] <표 126> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 과립, 10%	40
유드라지트 E-100	40
스테아르산마그네슘	20
총계	100

[0647]

[0648] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 옥시코돈 히드로클로라이드, 히프로멜로스, 에틸셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 히드로알콜성 용액을,

과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그레뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0649] 실시예 86: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 4%를 상기 실시예 85에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0651] <표 127> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 4%	18.8	188
파라세타몰	34.2	342*
만니톨	5	50
카르보풀	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0652]

*325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0654] 실시예 87: 코팅된 옥시코돈 과립

옥시코돈 과립을 제조하고, 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이들 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0656] <표 128> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	54
글리세릴 베헤네이트	23
에틸 셀룰로스 (10 cP)	13
옥시코돈 히드로클로라이드	10
총계	100

[0657]

[0658] <표 129> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 과립, 10%	30
유드라지트 E-100	47
스테아르산마그네슘	23
총계	100

[0659]

[0660] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 옥시코돈 히드로클로라이드, 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 견조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그레뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0661] 실시예 88: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0662] 옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립 (3%)을 상기 실시예 87에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0663] <표 130> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 3%	16.7	167
파라세타몰	34.2	342*
만니톨	7.1	71
카르보폴	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0664]

[0665] *325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0666] 실시예 89: 코팅된 옥시코돈 과립

[0667] 옥시코돈 과립을 제조하고 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이를 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0668]

<표 131> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	56
글리세릴 베헤네이트	25
에틸 셀룰로스 (10 cP)	14
옥시코돈 히드로클로라이드	5
총계	100

[0669]

[0670] <표 132> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 과립, 5%	70
유드라지트 E-100	20
스테아르산마그네슘	10
총계	100

[0671]

[0672]

과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 옥시코돈 히드로클로라이드, 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 건조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0673]

실시예 90: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0674]

옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 3.5%를 상기 실시예 89에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0675]

<표 133> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 3.5%	21.4	214
파라세타몰	34.2	342*
만니톨	2.4	24
카르보풀	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0676]

*325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0677]

실시예 91: 코팅된 옥시코돈 과립

[0679] 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 제조하고 후속적으로 코팅하였다. 그 다음에, 이를 코팅된 입자를 다른 성분과 블렌딩하고 정제로 압축하였다.

[0680] <표 134> 과립 제제

성분	% w/w
히프로멜로스 K100M	54.5
글리세릴 베헤네이트	24
에틸 셀룰로스 (10 cP)	14
옥시코돈 히드로클로라이드	7.5
총계	100

[0681]

[0682] <표 135> 코팅된 과립 제제

성분	% w/w
옥시코돈 히드로클로라이드 과립, 7.5%	70
유드라지트 E-100	20
스테아르산마그네슘	10
총계	100

[0683]

[0684] 과립을 고전단 제립기에서 제조하고, 여기서 옥시코돈 히드로클로라이드, 히프로멜로스, 에틸 셀룰로스의 일부 및 글리세릴 베헤네이트를 3분 동안 견조 혼합하였다. 그 다음에 에틸 셀룰로스 10 cP의 히드로알콜성 용액을, 과립 형성 및 성장을 위한 충분한 전단을 제공하는 미리 선택된 값에서 제립기 임펠러 및 초퍼 속도를 유지하면서 서서히 첨가하였다. 에틸 셀룰로스의 전체 양이 첨가될 때까지 용액 첨가를 계속하였다. 그 다음에 과립을 크기 감소 밀 (그래뉴밀)을 사용하여 습식 밀링하고 후속적으로 유동층에 로딩하여 건조시켰다. 그 다음에 옥시코돈 히드로클로라이드 과립을 유드라지트 E-100 공중합체 및 스테아르산마그네슘의 25% 알콜성 혼탁액으로 기저부 분무 유동층 도포기에서 코팅하였다.

[0685] 실시예 92: 옥시코돈/아세트아미노펜 정제

[0686] 옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 5.25%를 상기 실시예 91에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨) 및 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 혼합하고 대략 270회 회전으로 블렌딩하였다. 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 유통하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 옥시코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0687] <표 136> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
옥시코돈 히드로클로라이드 코팅된 과립, 5.25%	19.05	190.5
파라세타몰	34.2	342*
만니톨	4.75	47.5
카르보풀	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
총계	100	1000

[0688]

[0689] *325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0690] 실시예 93: 히드로코돈/아세트아미노펜 정제

[0691] 히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립을 실시예 75에 따라 제조하고 또 다른 활성제, 즉 파라세타몰 (아세트아미노펜 및 젤라틴을 사용하여 제조됨)을 다른 부형제, 예컨대 카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스와 함께 혼합하였다 (대략 270회 회전으로 블렌딩하였다). 그 다음에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 히드로코돈/아세트아미노펜 정제로 압축하였다.

[0692] <표 137> 정제 제제

성분	% w/w	mg/정제
히드로코돈 비타르트레이트 코팅된 과립, 5%	20.0	200
파라세타몰	34.21	342.1*
만니톨	3.73	37.3
카르보풀	5.0	50
미세결정질 셀룰로스	13.0	130
크로스포비돈	20.0	200
중탄산나트륨	3.0	30
스테아르산마그네슘	1.0	10
산화철 적색	0.06	0.6
총계	100	1000

[0693]

[0694] *325 mg의 아세트아미노펜 함유

[0695] 실시예 94: 다중 정제 경구 납용 저항성의 시험관내 분석 - 파쇄된 및 무손상 정제

[0696] 실시예 93에 따라 제조된 투여 형태 (파쇄된 또는 무손상)를 300 mL 또는 900 mL의 0.1N HCl에서 용해 실험을 수행함으로써 시험관내 다중 정제 경구 납용 저항성에 대해 평가하였다. 50 RPM 및 37°C에서 USP 장치 II를 사용하여 용해를 수행하였다. 12개의 정제 (파쇄된 또는 무손상)를 용기에 동시에 또는 순차적으로 첨가하고 분취액을 주기적으로 제거하고 HPLC에 의해 히드로코돈 비타르트레이트 및 APAP에 관해 분석하였다. 절구와 절굿공이를 사용하여 (12회 스트로크) 정제의 파쇄를 수행하였다. 결과를 시간에 대하여 플로팅하고 도 14 및 도 15에 나타냈다.

[0697] 실시예 95: 에스케타민 HCl 정제

[0698] 상기 실시예 31에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 실시예 71에 따라 제조된 코팅된 중합체 과립 및, 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 270회 회전으로 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0699]

<표 138> 정제 제제

성분	mg/정제	mg/정제	mg/정제	mg/정제
에스케타민 히드로클로라이드 코팅된 과립, 28.7%	87.1	87.1	348.4	348.4
코팅된 중합체 과립	50	31	50	31
만니톨	37	37	37	37
카르보폴	50	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	130	130	130	130
크로스포비돈	200	200	200	200
중탄산나트륨	30	30	30	30
스테아르산마그네슘	6	6	9	8.5
총계	590.1	571.1	854.4	834.9

[0700]

[0701] 실시예 96: 에스케타민 HC1 정제

[0702]

상기 실시예 31에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 실시예 74에 따라 제조된 중합체 과립, 및 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 270회 회전으로 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블랜드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0703]

<표 139> 정제 제제

성분	mg/정제	mg/정제	mg/정제	mg/정제
에스케타민 히드로클로라이드 코팅된 과립, 28.7%	87.1	87.1	348.4	348.4
중합체 과립	50	27	50	27
만니톨	37	37	37	37
카르보폴	50	50	50	50
미세결정질 셀룰로스	130	130	130	130
크로스포비돈	200	200	200	200
중탄산나트륨	30	30	30	30
스테아르산마그네슘	6	6	9	8.5
총계	590.1	567.1	854.4	830.9

[0704]

[0705] 실시예 97: 에스케타민 HC1 정제

[0706]

상기 실시예 27에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 실시예 71에 따라 제조된 코팅된 중합체 과립 및 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 270회 회전으로 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블랜드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0707]

<표 140> 에스케타민 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 mg/정제	1 mg	2 mg
에스케타민 히드로클로라이드 코팅된 과립, 2.5%	40	80
코팅된 중합체 과립	160	120
만니톨	70	70
카르보풀	50	50
미세결정질 셀룰로스	94	95
크로스포비돈	200	200
중탄산나트륨	30	30
스테아르산마그네슘	11	18
총 정제 중량	655	663

[0708]

[0709] 실시예 98: 에스케타민 HCl 정제

[0710]

상기 실시예 27에 따라 제조된 코팅된 과립을 후속적으로 실시예 74에 따라 제조된 중합체 과립 및 다른 성분 (카르보머, 크로스포비돈, 중탄산나트륨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스)과 혼합하고 270회 회전으로 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 첨가하여 블렌드를 윤활하게 하고 생성된 혼합물을 추가적 45회 회전으로 블렌딩한 후에 정제로 압축하였다.

[0711]

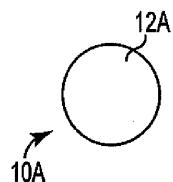
<표 141> 에스케타민 히드로클로라이드 정제 조성물

성분 mg/정제	1 mg	2 mg
에스케타민 히드로클로라이드 코팅된 과립, 2.5%	40	80
중합체 과립	80	60
만니톨	70	70
카르보풀	50	50
미세결정질 셀룰로스	94	95
크로스포비돈	150	150
중탄산나트륨	30	30
스테아르산마그네슘	11	18
총 정제 중량	525	553

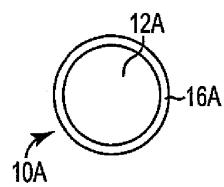
[0712]

도면

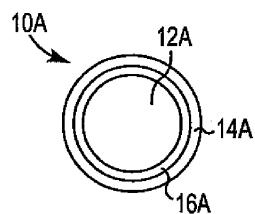
도면 1a



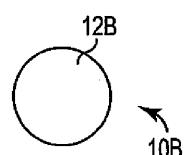
도면 1b



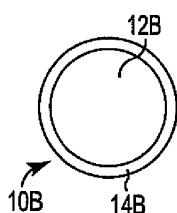
도면 1c



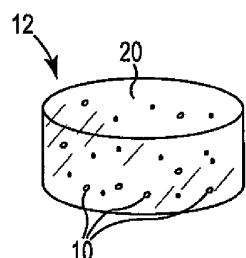
도면 2a



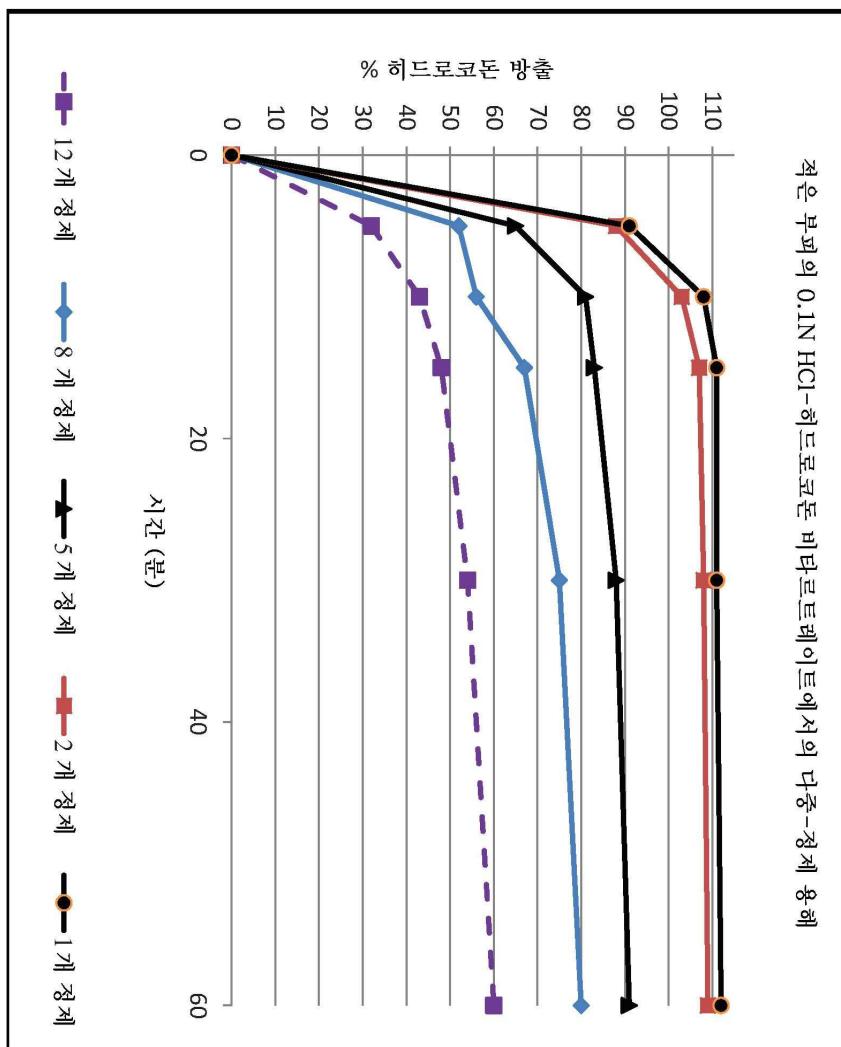
도면 2b



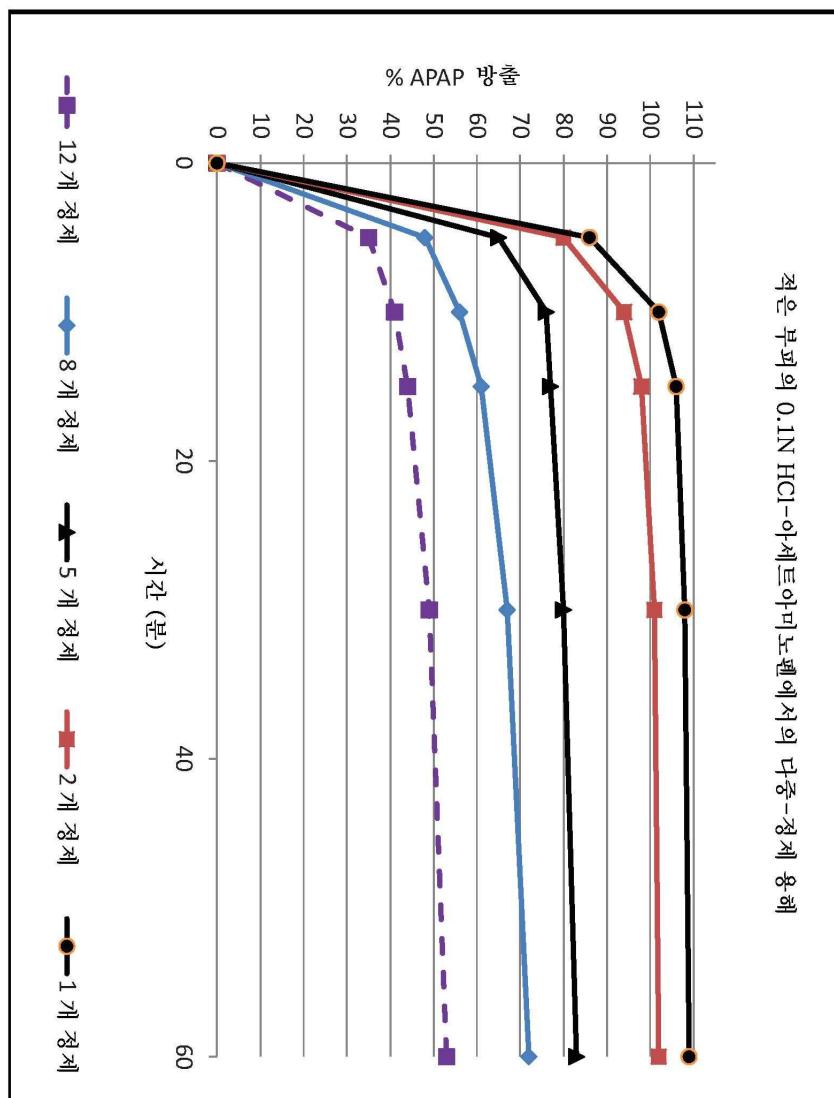
도면 3



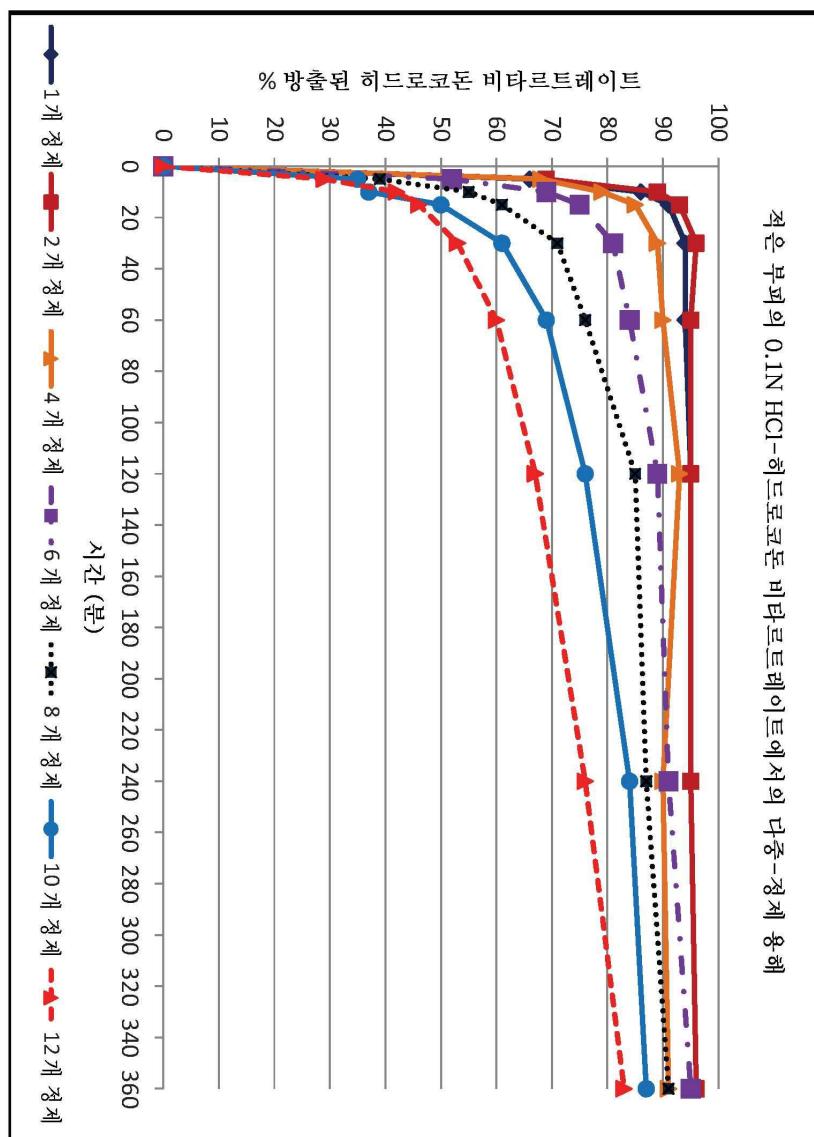
도면4



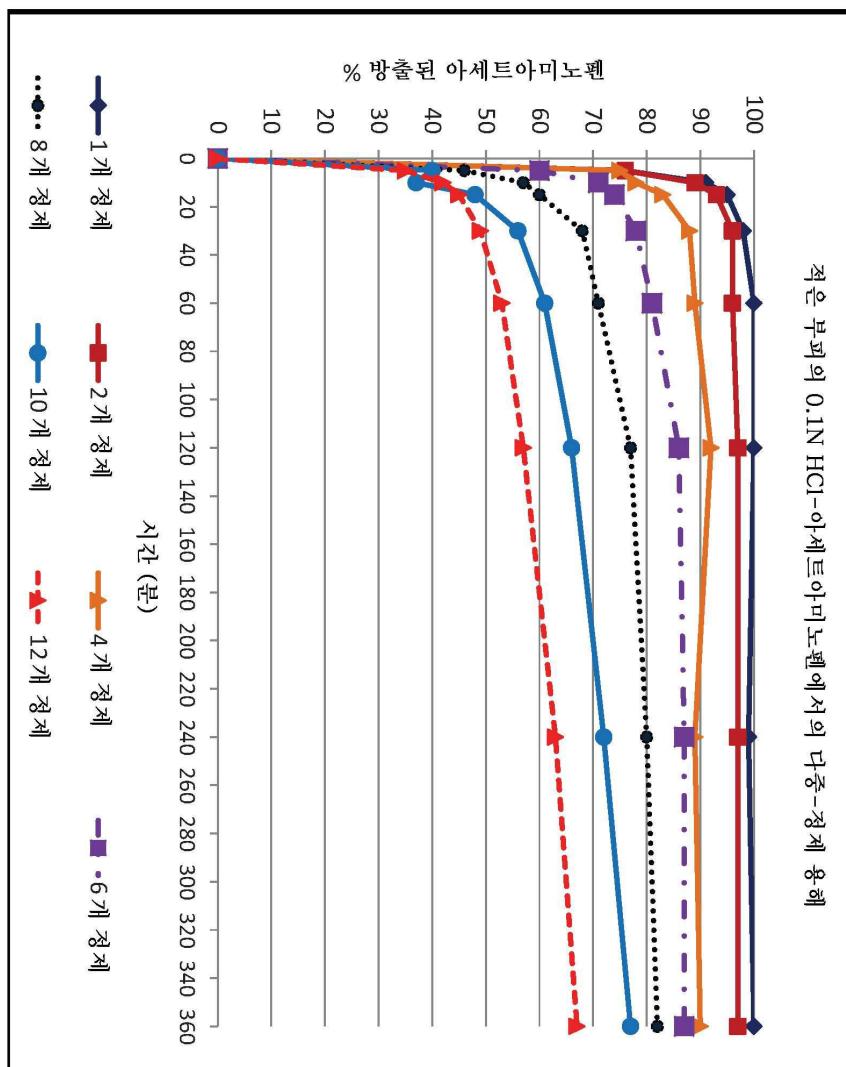
도면5



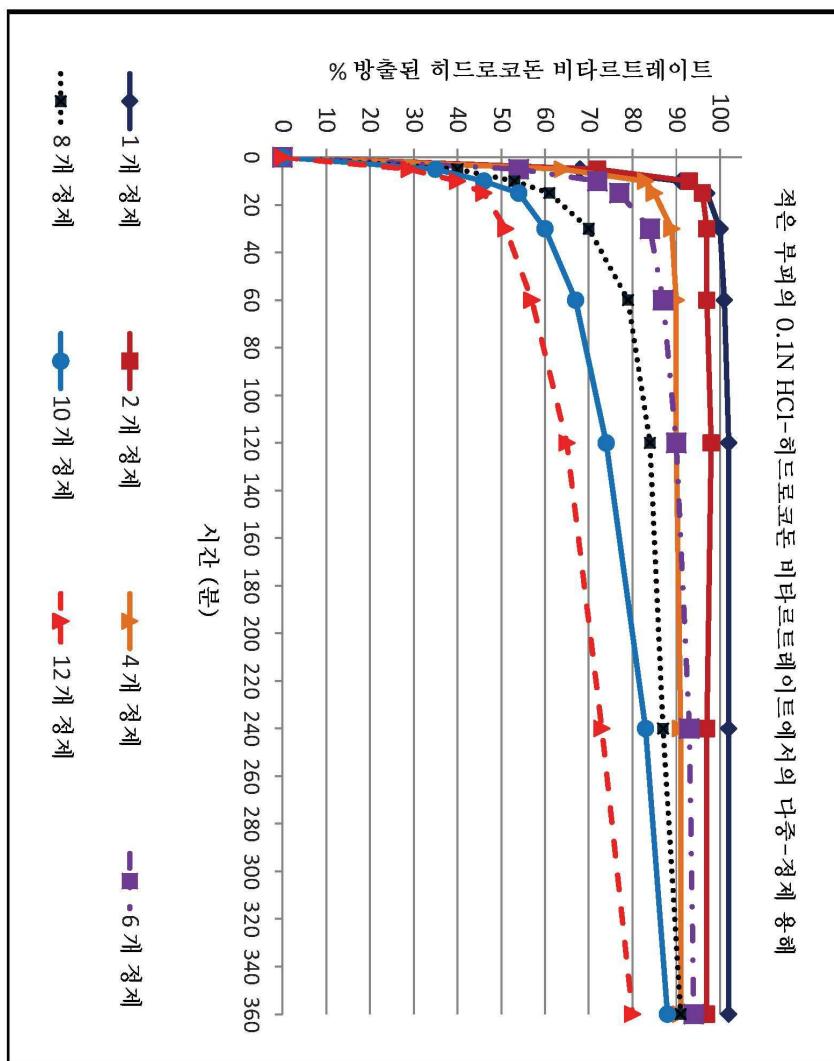
도면6



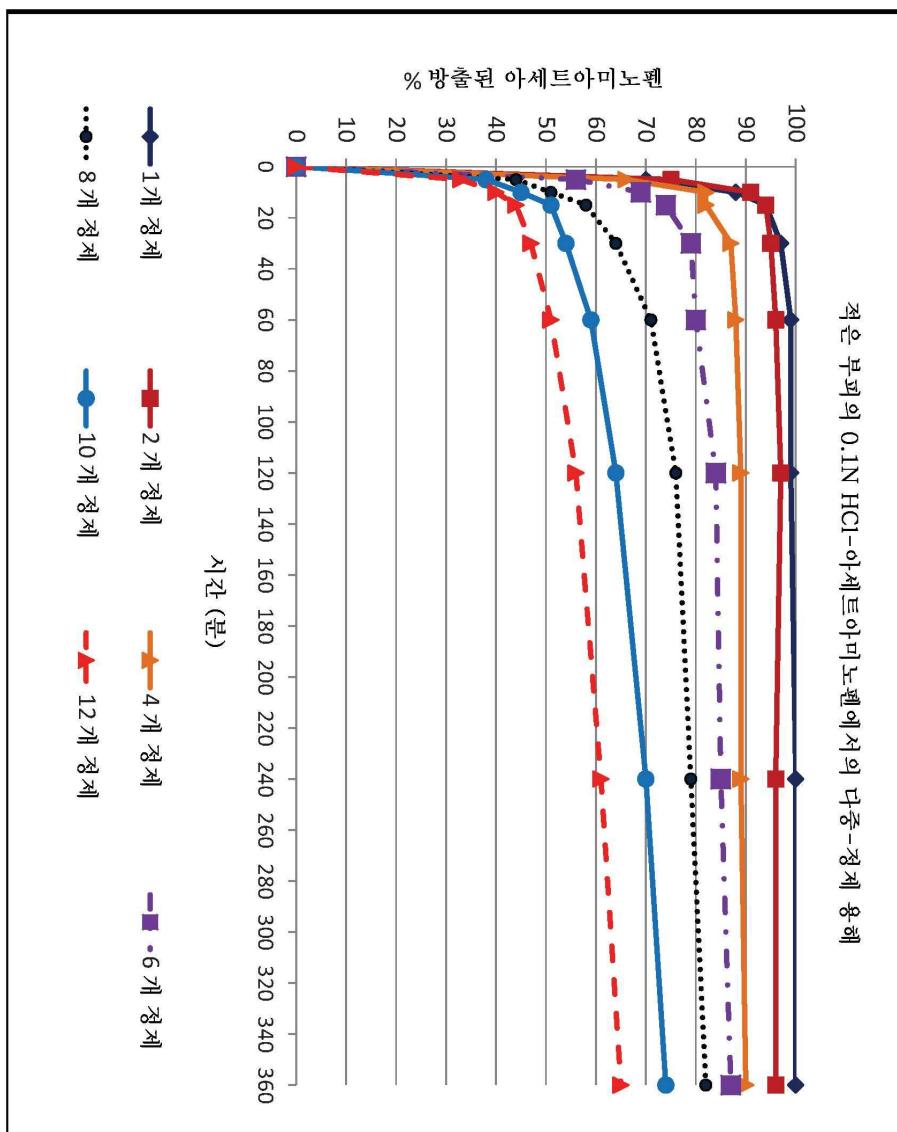
도면7



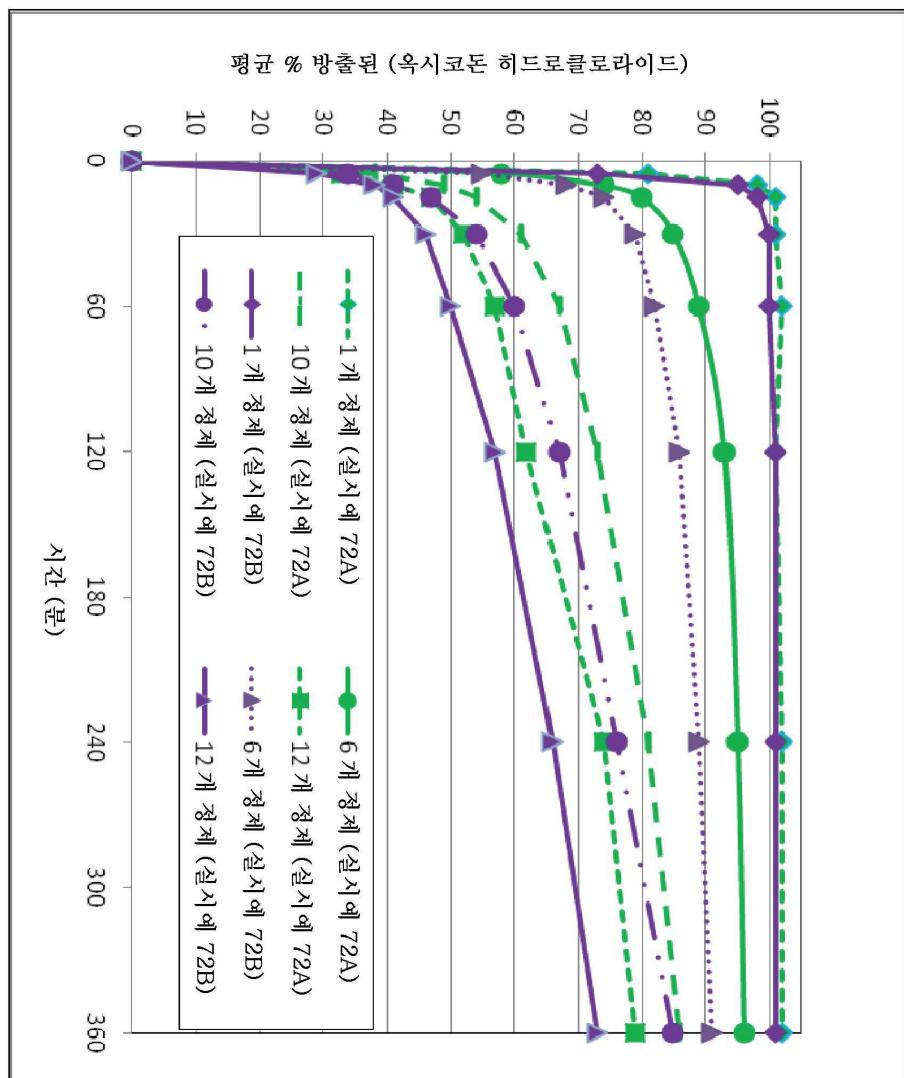
도면8



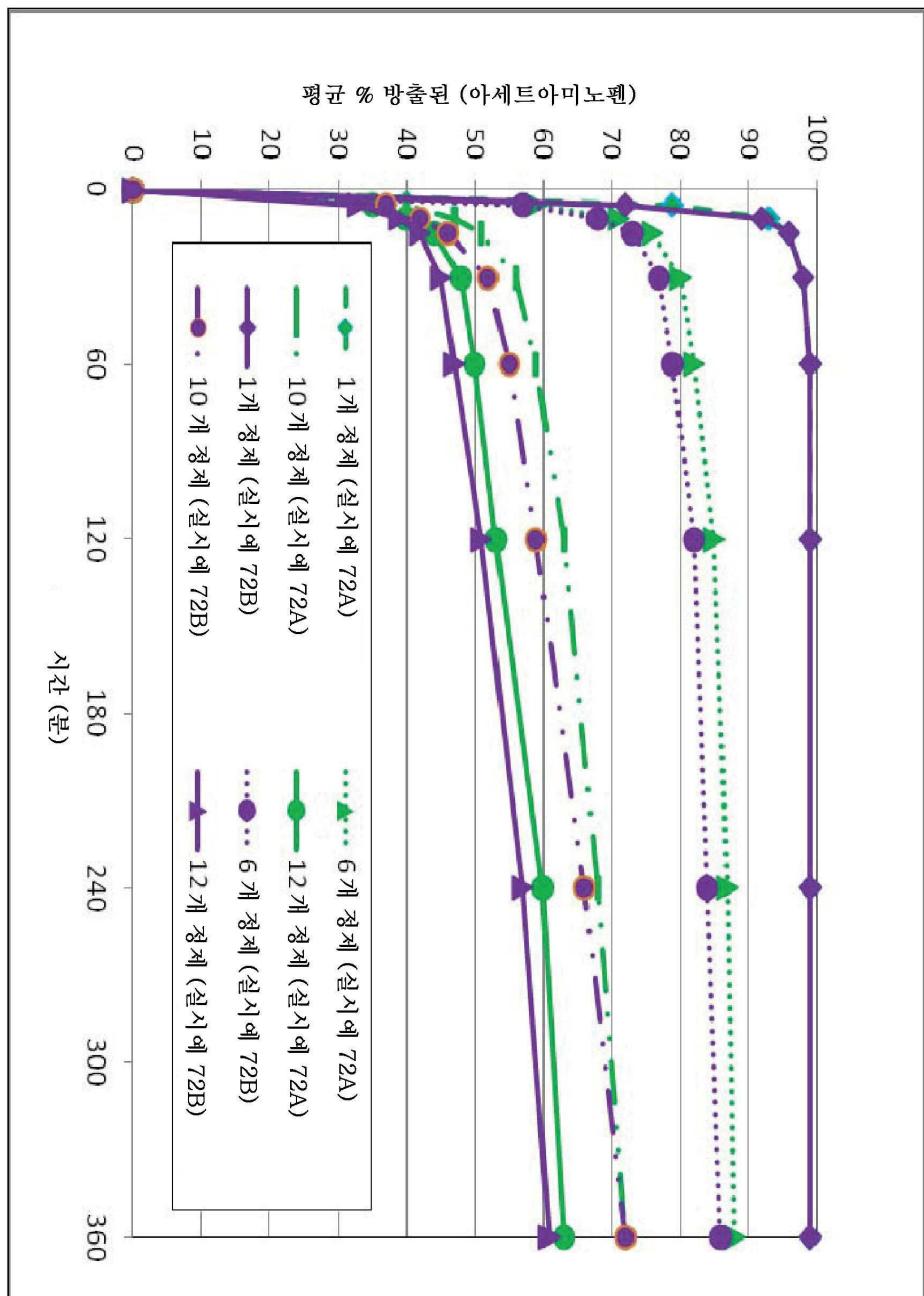
도면9



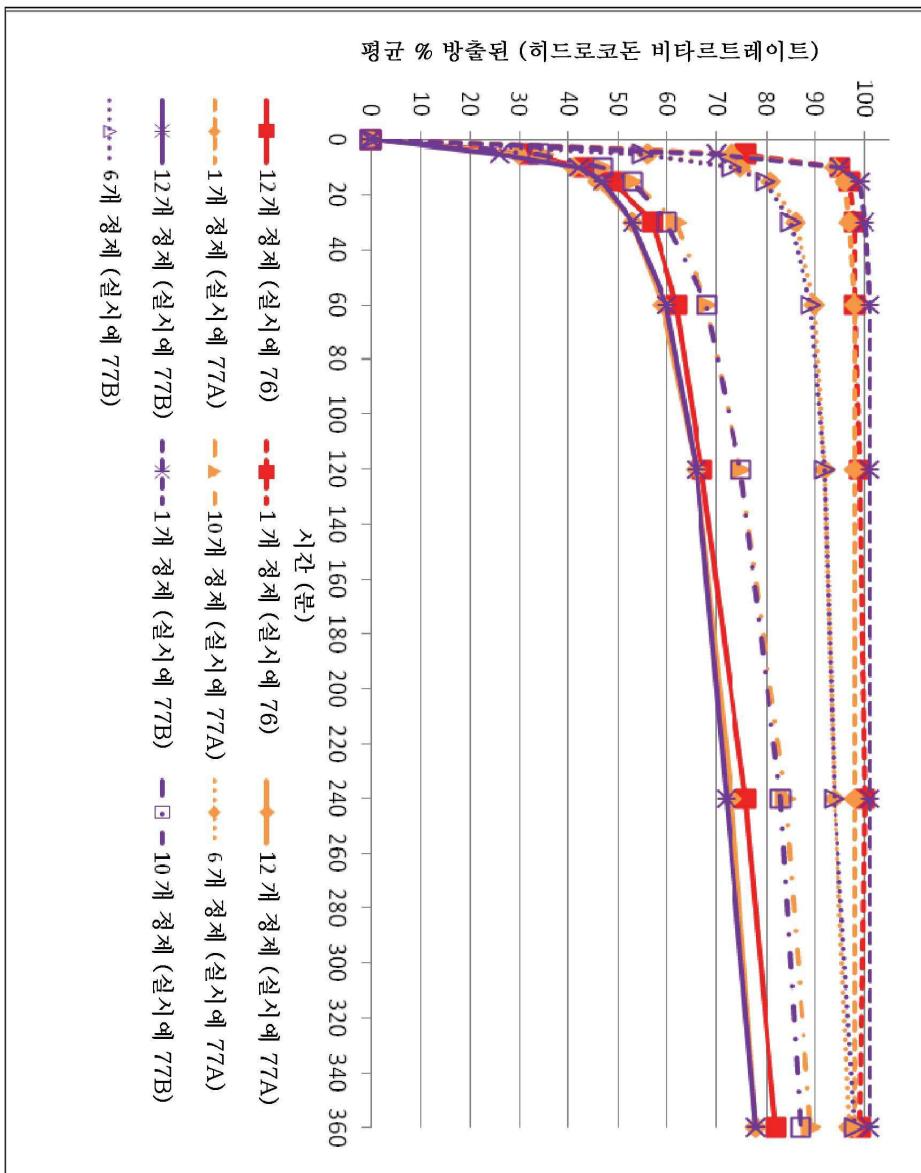
도면10



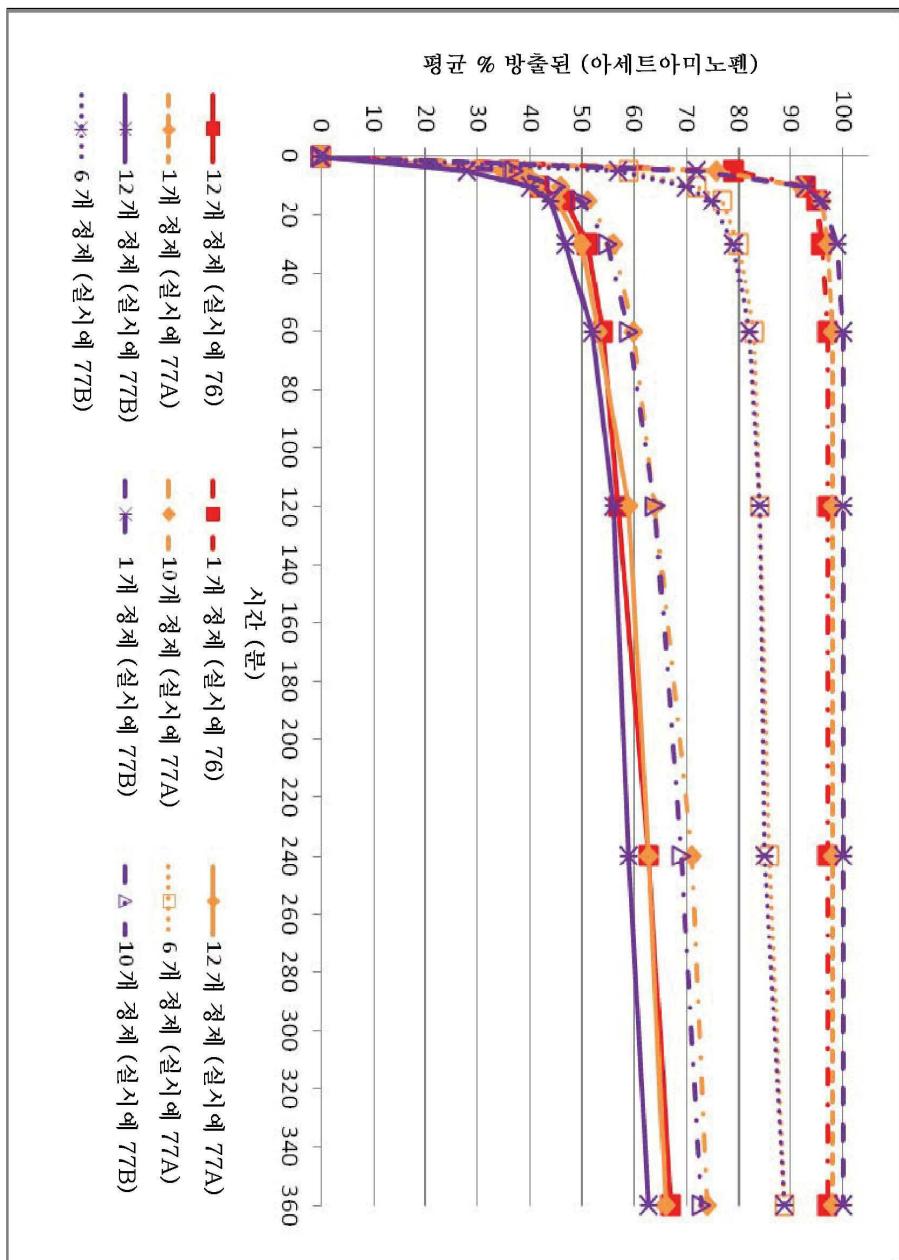
도면11



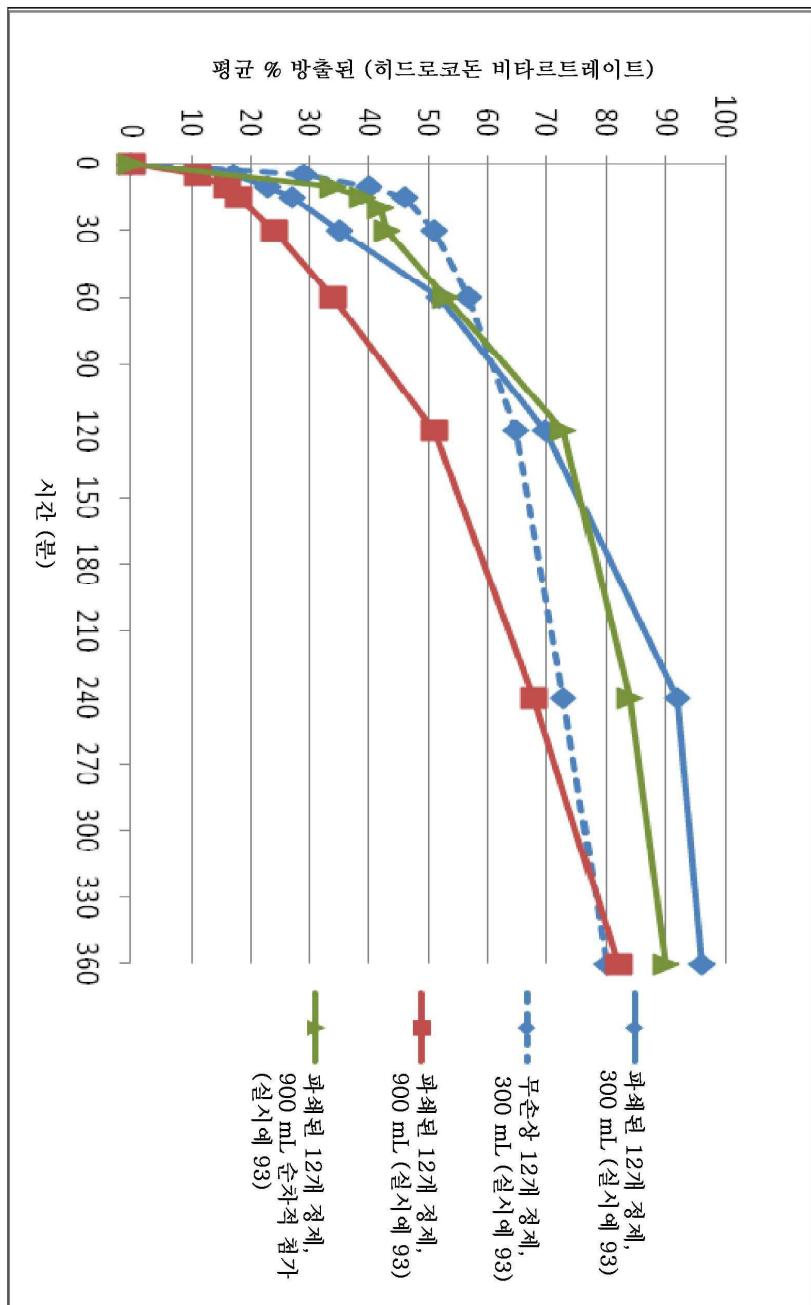
도면12



도면13



도면14



도면15

