



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0075807
 (43) 공개일자 2014년06월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
 A61K 31/485 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7014280(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년12월22일
 심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2013-7019322
 원출원일자(국제) 2011년12월22일
 심사청구일자 2013년07월22일
- (85) 번역문제출일자 2014년05월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2011/003162
- (87) 국제공개번호 WO 2012/085657
 국제공개일자 2012년06월28일
- (30) 우선권주장
 61/426,903 2010년12월23일 미국(US)

- (71) 출원인
 피듀 퍼머 엘피
 미합중국 코넥티컷트 06901-3431 스태포드 트레썬
 블러바드 201 원 스태포드 포럼
- (72) 발명자
 새클러, 리차드, 에스.
 미국 06830 코네티컷주 그린위치 윈드로즈 웨이
 25
- (74) 대리인
 양영준, 양영환

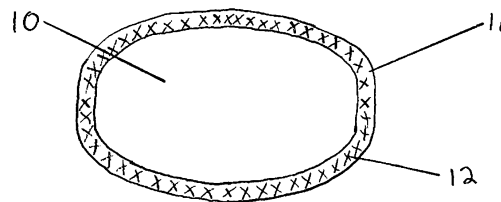
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **탬퍼 저항성 교체 경구 투여 형태**

(57) 요약

본원에서는 특정 실시양태에서, (a) 불활성 탬퍼 저항성 코어; 및 (b) 활성제를 포함하는, 코어를 둘러싼 코팅을 포함하는 교체 경구 투여 형태가 개시된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

(a) 불활성 Tampere 저항성 코어; 및

(b) 남용되기 쉬운 활성제를 포함하는, 코어를 둘러싼 코팅

을 포함하는 Tampere 저항성 고체 경구 투여 형태의 제조에서의, 남용되기 쉬운 활성제의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, Tampere(tampering), 예컨대 분할, 파쇄, 전단, 분쇄 또는 씹기에 대해 저항성을 갖는 고체 경구 제약 투여 형태의 분야에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 고체 경구 제약 투여 형태 (가장 흔하게는 정제 형태)는 질병 및 질환의 치료 또는 예방을 위한 활성제의 통상적인 전달 방식이다. 다양한 이유로, 이들 투여 형태를 처방받은 환자는 때때로 제제를 다수의 단위로 분할하거나 쪼개려는 시도를 한다. 이들 이유는, 주어진 농도의 특정량의 투여 형태의 가격은 흔히 절반 농도의 동일량의 투여 형태에 비해 두배 미만의 가격 (또는 동일한 가격)이기 때문에 비용 억제를 포함한다. 이는 환자가 자진하여 또는 그의 건강관리 요원의 지시 하에 그의 용량을 분할하는 동기를 제공한다. 또한 다양한 주의 메디케어(Medicaid) 프로그램에 의해 의무적인 정제 분할에 대한 제안이 존재한다.

[0003] 정제 분할은 환자가 정제 분할에 대한 지시를 이해하고 기억하는 환자의 능력을 제한하는 인지 손상; 또는 관절염 또는 기타 손재간의 손상; 또는 파킨슨병 또는 기타 떨림증; 또는 시각 손상을 갖는 경우에 문제가 될 수 있다.

[0004] 정제 분할의 또 다른 문제는, 각각의 단편 내에 함유된 용량에 대해 확실한 정도로 정제를 분할하는 것이 흔히 어렵기 때문에 과잉투여 또는 과소투여된다는 것이다. 이는, 좁은 치료 윈도우를 갖는 활성제 (예를 들어 와파린, 레보티록신 및 디곡신)에 있어 특히 문제가 될 수 있으며, 여기서는 투여량의 약간의 변화가 치료 미만 또는 독성 혈장 수준을 초래할 수 있다.

[0005] 또한, 특정 제어 방출 투여 형태 (예를 들어 오피오이드, 테오필린, 칼슘 채널 차단제)의 분할은 투여 형태의 완전성을 손상시키고, 이는 연장된 기간의 시간 동안의 방출이 의도된 활성제의 일정량의 즉시 방출을 초래한다. 이는 또한 독성 혈장 수준을 초래할 수 있다.

[0006] 11개의 공통적으로 분할된 정제에 대한 연구에서는, 11개 정제 중 8개가, 분할시, 의도된 투여량의 85% 내지 115% 내에 포함되는 차이를 요하는 미국약전으로부터의 정제에 대한 균일성 시험 항목을 충족시키는 1/2정을 형성하지 못하는 것으로 나타났다. 명백히, 정제의 점수는 정제의 이 시험 통과 여부를 예측하지 못하였다. 문헌 [See, Teng et al. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. J Am Pharm Assoc. 2002;42:195-9]을 참조하라.

[0007] 남용되기 쉬운 약물 (예를 들어 오피오이드 진통제)의 투여 형태의 분할 또는 파쇄는, 남용자가 부정적 용도로 일정량의 활성제를 얻는 통상적 방법이기도 하다. 예를 들어, 비경구 또는 비강 남용을 위해 이용가능한 활성제를 제공하기 위해 즉시 방출 오피오이드 제제를 분할하거나 파쇄할 수 있다.

[0008] 이용가능한 활성제 (연장된 기간에 걸친 방출이 의도됨)가 즉시 비경구, 비강 또는 경구 투여를 위해 이용가능하게 되도록 제어 방출 오피오이드 제제를 분할하거나 파쇄할 수도 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 당업계에서는, 관련 문제를 최소화하는 Tampere (예를 들어 분할 또는 파쇄)에 대해 저항성을 갖는 즉시 방출 및

제어 방출 고체 경구 투여 형태에 대한 필요성이 존재한다.

[0010] 본원에 개시된 모든 참고문헌은 모든 목적상 그 전문이 참고로 도입된다.

[0011] **발명의 개요**

[0012] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 탬퍼링 (예를 들어 분할, 파쇄, 진단, 분쇄, 씹기 또는 이들의 조합)에 대해 저항성을 갖는, 활성제 (예를 들어 오피오이드 진통제)를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 투여 형태를 불균일한 용량으로 분할함으로써 야기되는 과잉투여를 줄이기 위한, 활성제를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 투여 형태를 불균일한 용량으로 분할함으로써 야기되는 과소투여를 줄이기 위한, 활성제를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 다른 투여 형태에 비해 비경구 남용을 줄이기 위한, 남용되기 쉬운 활성제 (예를 들어 오피오이드 진통제)를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 다른 투여 형태에 비해 비내 남용을 줄이기 위한, 남용되기 쉬운 활성제를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 다른 투여 형태에 비해 경구 남용을 줄이기 위한, 남용되기 쉬운 활성제를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 다른 투여 형태에 비해 전환을 줄이기 위한, 남용되기 쉬운 활성제를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 특정 실시양태의 추가의 목적은, 투여 형태의 남용 가능성을 감소시키면서 오피오이드 진통제를 포함하는 고체 경구 투여 형태로 인간 환자의 통증을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 특정 실시양태의 추가의 목적은, 질환 또는 상태 (예를 들어 통증)의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 투여함으로써 질환 또는 상태 (예를 들어 통증)을 치료하는 것이다.

[0021] 본 발명의 특정 실시양태의 추가의 목적은, 본원에 개시된 바와 같은 활성제 (예를 들어 오피오이드 진통제)의 경구 투여 형태의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 특정 실시양태의 추가의 목적은, 의약의, 탬퍼링 (예를 들어 분할, 파쇄, 진단, 분쇄, 씹기 또는 이들의 조합)에 대해 저항성을 갖는 본원에 개시된 바와 같은 투여 형태의 제조에서의 용도를 제공하는 것이다.

[0023] 본 발명의 특정 실시양태의 추가의 목적은, 의약 (예를 들어 오피오이드 진통제)의, 질병 상태 (예를 들어 통증)의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 투여 형태의 제조에서의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0024] 이들 목적 및 다른 목적은, 특정 실시양태에서 (a) 불활성 탬퍼 저항성(tamper resistant) 코어; 및 (b) 활성제를 포함하는, 코어를 둘러싼 코팅을 포함하는 고체 경구 투여 형태에 관한 것인 본 발명에 의해 달성된다.

[0025] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 불활성 탬퍼 저항성 코어를, 활성제를 포함하는 코팅으로 둘러싸는 것을 포함하는, 고체 경구 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

[0026] 특정 실시양태에서, 본 발명은, (a) 불활성 탬퍼 저항성 코어를 제조하고; (b) 코어를, 활성제를 포함하는 코팅으로 둘러싸는 것을 포함하는, 고체 경구 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

[0027] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태에 대한 대상체 또는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 질환 또는 상태의 치료 방법은 일정한 시간 간격에 걸친 반복 투여 또는 단일 투여를 포함한다.

[0028] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 예방적 처치를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 대상체 또는 환자에게 예방적 처치를 제공하는 방법에 관한 것이다. 예방적 방법은 일정한 시간 간격에 걸친 반복 투여 또는 단일 투여를 포함한다.

- [0029] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 오피오이드 진통제를 포함하는 고체 경구 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다.
- [0030] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 분배하는 것을 포함하는, 과잉투여의 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0031] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 분배하는 것을 포함하는, 과소투여의 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0032] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본 발명은, 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 분배하는 것을 포함하는, 남용되기 쉬운 활성제의 남용 가능성을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0033] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 제조하는 것을 포함하는, 과잉투여의 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0034] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 제조하는 것을 포함하는, 과소투여의 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 본원에 개시된 바와 같은 고체 경구 투여 형태를 제조하는 것을 포함하는, 남용되기 쉬운 활성제의 남용 가능성을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0036] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 약물의, (a) 불활성 Tamp 저항성 코어; 및 (b) 활성제를 포함하는, 코어를 둘러싼 코팅을 포함하는 질병의 치료 또는 예방을 위한 Tamp 저항성 고체 경구 투여 형태의 제조에서의 용도에 관한 것이다.
- [0037] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 남용되기 쉬운 약물의, (a) 불활성 Tamp 저항성 코어; 및 (b) 활성제를 포함하는, 코어를 둘러싼 코팅을 포함하는 Tamp 저항성 고체 경구 투여 형태의 제조에서의 용도에 관한 것이다.
- [0038] 불활성 코어와 관련하여 용어 "불활성"은, 활성제가 코어 내에 포함되지 않음을 의미한다. 이는 제조 공정 동안 또는 저장 동안 코팅으로부터 코어 내로 이동할 수 있는 최소량의 활성제도 포함하지 않는다. 용어 "불활성"은 또한 본 발명의 코어 내의 오피오이드 길항제 등의 회피적 작용제를 배제하지 않는다.
- [0039] 용어 "지속 방출"은, 본 발명의 목적상, 적어도 약 12시간 이상, 또는 적어도 24시간 이상의 기간에 걸쳐 혈액(예를 들어 혈장) 농도가 치료학적 범위 내에서, 그러나 독성 농도 미만으로 유지되는 속도의 약물 방출로서 정의된다. 바람직하게는, 제어 방출 투여 형태는 1일 1회 또는 1일 2회 투여를 제공할 수 있다.
- [0040] 용어 "제어 방출"은, "지속 방출", "연장 방출", "지연 방출" 또는 임의의 다른 변형 방출(즉, 비-즉시 방출)을 포함한다.
- [0041] 용어 "폴리에틸렌 옥시드"는, 본 발명의 목적상, 레올로지 측정에 기초하여 25,000 이상의 분자량을 갖는, 또한 바람직하게는 100,000 이상의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드의 조성물로서 정의된다. 저분자량을 갖는 조성물은 통상적으로 폴리에틸렌 글리콜로서 언급된다.
- [0042] 본 발명의 목적상, 용어 "오피오이드 진통제"는, 베이스 오피오이드 효능제, 혼합 오피오이드 효능제-길항제, 부분 오피오이드 효능제, 이들의 제약상 허용되는 염, 착물, 입체이성질체, 에테르, 에스테르, 수화물 및 용매 화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 의미한다.
- [0043] 용어 "환자"는, 치료의 필요를 시사하는 특정 증상(들)의 임상 소견을 나타내는, 질환에 대해 예방적으로 또는 예비적으로 처치받은, 또는 치료되어야 할 질환을 갖는 것으로 진단된 대상체를 의미한다.
- [0044] 용어 "대상체"는, 용어 "환자"의 정의를 포함하며, 또한 모든 면에서 또는 특정 질환과 관련하여 완전히 정상적인 개체를 배제하지 않는다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "입체이성질체"는, 공간적 원자 배향만이 다른 개개의 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적 용어이다. 이는 거울상이성질체 및 서로 거울상이 아닌 1개 초과 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 바와 같은, 분할, 파쇄, 전단, 분쇄 및/또는 찢기에 대한 저항성은, 400 뉴턴 이상의 바람직한 파괴 강도를 갖는 투여 형태(또는 이들의 임의의 부분)으로부터 유래되는 것이다.
- [0047] 용어 "키랄 중심"은, 4개의 상이한 기가 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0048] 용어 "거울상이성질체" 또는 "거울상이성질체형"은, 그의 거울상에 있어 비-중첩성이고, 따라서 광학 활성인 분자를 지칭하며, 여기서 거울상이성질체는 편광면을 한 방향으로 회전시키고 그의 거울상은 편광면을 반대 방향으로 회전시킨다.

[0049] 용어 "라세미"는 거울상이성질체의 혼합물을 지칭한다.

[0050] 용어 "분해"는 분자의 2개의 거울상이성질체 형태 중 하나의 분리 또는 농축 또는 고갈을 지칭한다.

발명의 효과

[0051] 본 발명은, 함유된 활성제를 유리시키기 위해 다른 방식으로 수행될 수 있는 템퍼링 (예를 들어 분할, 파쇄, 진단, 분쇄, 씹기 또는 이들의 조합)에 대해 저항성을 가짐으로써, 이들과 관련된 불리한 효과의 가능성을 감소시키는 고체 경구 투여 형태를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1은 본 발명의 단일 코팅된 코어 실시양태의 설명도이다.

도 2는 본 발명의 다중미립자 실시양태의 설명도이다.

도 3은 본 발명의 단일형 코어의 설명도이다.

도 4는 내부 성분 및 외부 성분을 갖는 본 발명의 코어의 설명도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 상세한 설명

[0054] 일부 경우에, 특정 약제에서, 정제 분할은 처방 약물의 고비용을 감소시키는 수단으로서 의사에 의해 묵과되거나 심지어 장려된다. 그러나, 환자 및 특정 투여 형태를 고려하지 않은 정제 분할의 광범위한 사용은 불리한 영향을 줄 수 있다.

[0055] 가능한 불리한 영향은, (i) 분할된 특정 제어 방출 투여 형태 (예를 들어 제어 방출 오피오이드)과 관련된 단기간에 걸친 약물 방출량의 증가; (ii) 불쾌한 미감 또는 위-자극성 작용제 (예를 들어 시프로플록사신, 아스피린)의 분할된 투여 형태에서의 소화불량 또는 환자의 입에서의 불쾌한 미감; (iii) 설하 니트로글리세린과 같은 취성(friable) 투여 형태의 분할 시도에서의 쓸모없는 단편; 및 (iv) 한쪽 절반에서 나머지 절반에서 비해 약물이 더 많게 되는 불균일한 투여 (이는 각각의 개개의 환자에 대해 좁은 치료 윈도우를 요하는 약물 정제 (예를 들어 레보티록신, 와파린 및 디곡신)에서 특히 문제가 됨)이다.

[0056] 분할 및 파쇄는 또한, 부정적 용도로 (예를 들어 비경구, 비강 또는 경구 남용) 투여 형태로부터 활성제를 유리시키기 위해 약물 남용자에 의해 이용되는 방법이다. 이는 남용되기 쉬운 약물 (예를 들어 오피오이드 진통제 또는 흥분제)을 함유하는 즉시 방출 및 제어 방출 투여 형태 둘 다에서 문제가 된다.

[0057] 따라서, 본 발명은, 함유된 활성제를 유리시키기 위해 다른 방식으로 수행될 수 있는 템퍼링 (예를 들어 분할, 파쇄, 진단, 분쇄, 씹기 또는 이들의 조합)에 대해 저항성을 가짐으로써, 이들과 관련된 불리한 효과의 가능성을 감소시키는 고체 경구 투여 형태를 제공한다.

[0058] 도 1을 참조하면, 본 발명의 투여 형태는 불활성 (즉, 활성제가 없음) 템퍼 저항성 코어 (10); 및 활성제 (12)를 포함하는, 코어를 둘러싼 코팅 (11)을 포함할 수 있다.

[0059] 투여 형태는, 도 1에 도시된 바와 같이 코팅이 전체 의도 용량을 함유하는 단일 코팅된 코어 (예를 들어 정제 형태)일 수 있거나, 또는 도 2에 도시된 바와 같이 다수의 템퍼 저항성의 코팅된 코어 (20)을 갖는 다중미립자 형태일 수 있다. 템퍼 저항성의 코팅된 코어는 각각의 코어를 둘러싼 활성제 코팅을 갖고, 여기서 활성제는 다수의 코팅된 코어 사이에 분할되어 있다. 다중미립자는 임의의 제약상 허용되는 캡슐 (21) 내에 함유될 수 있다.

[0060] 도 3에 도시된 바와 같이, 불활성 템퍼 저항성 코어는 템퍼 저항성을 갖게 되기 위해 충분한 경도를 갖는 단일형 (30)일 수 있거나, 또는 도 4에 도시된 바와 같이, 이는 적합한 경도를 갖는 템퍼 저항성 외부 성분 (41)으로 코팅된 템퍼 또는 비-템퍼 저항성을 갖는 것인 내부 성분 (40)을 가질 수 있다.

[0061] 불활성 템퍼 저항성 코어 상의 코팅은 치료학적 효과를 제공하기 위해 적합한 양의 활성제를 가질 수 있다. 활

성제에 따라, 그 양은, 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 1 그램, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg일 수 있다. 전형적으로, 불활성 코어에 적용시 코팅의 중량은 투여 형태의 총 중량의 약 1% 내지 약 25%이지만, 이는 치료학적 효과를 위해 필요한 활성제의 로드 에 따라 보다 높거나 낮을 수 있다.

[0062] 본 발명의 탬퍼 저항성 코어는, 투여 형태를 단순화하기 위한 최종 투여 형태의 분할, 파쇄, 전단, 분쇄 또는 씹기를 어렵게 하기에 충분한 경도를 갖는다. 바람직하게는, 탬퍼 저항성 코어는 약 400 뉴턴 이상, 약 500 뉴턴 이상, 약 600 뉴턴 이상, 약 700 뉴턴 이상, 약 800 뉴턴 이상 또는 약 1 킬로뉴턴 이상의 파괴 강도를 갖는다.

[0063] 본 발명은 또한, 단일 또는 다수의 본 발명의 고체 경구 투여 형태, 예를 들어 정제를 포함하는 제약 패키지를 제공한다. 패키지는, 예를 들어, 블리스터 팩, 보틀, 튜브, 백, 바이알, 박스, 컨테이너 또는 임의의 다른 적합한 패키징 물질일 수 있다. 컨테이너는 1 내지 5000, 1 내지 1000, 1 내지 500, 1 내지 120, 1 내지 100, 1 내지 90, 1 내지 60, 1 내지 50, 1 내지 30, 1 내지 28, 1 내지 21, 1 내지 14, 1 내지 7 또는 1 내지 5개 등의 양의 투여 형태를 보유할 수 있다. 패키징 물질 내에 포함된 특정량의 투여 형태는, 1개 (단일 용량), 7개 (예를 들어 1주일 동안 1일 1회 투여), 14개 (예를 들어 1주일 동안 1일 2회 투여), 21개 (예를 들어 1주일 동안 1일 3회 투여), 28개 (예를 들어 1주일 동안 1일 4회 투여), 30개 (예를 들어 1개월 동안 1일 1회 투여), 60개 (예를 들어 1개월 동안 1일 2회 투여), 90개 (예를 들어 1개월 동안 1일 3회 투여), 100개 (전형적으로 1 내지 3개월 공급) 또는 120개 (예를 들어 1개월 동안 1일 4회 투여)를 포함한다.

[0064] **즉시 방출 투여 형태**

[0065] 본 발명의 고체 경구 투여 형태는 활성제의 즉시 방출 코팅으로 코팅된 불활성 탬퍼 저항성 코어 형태일 수 있다. 함유되기 쉬운 약물의 즉시 방출 투여 형태는 때때로 약물이 비경구 또는 비강 함유를 위해 용이하게 이용 가능하게 될 수 있도록 분할되거나 파쇄된다. 따라서, 본 발명은 투여 형태를 효과적으로 분할 또는 파쇄하는 능력을 억제함으로써 즉시 방출 제제의 부정적 사용을 방해할 수 있다. 본 발명의 즉시 방출 탬퍼 저항성 투여 형태는 또한, 함유된 활성제의 과잉투여 또는 과소투여를 초래할 수 있는 투여 형태의 분할을 방해한다.

[0066] 즉시 방출 코팅은 분무 코팅, 침지, 분말 적층 또는 압축 코팅 등의 다양한 방법에 의해 적용될 수 있다. 활성제가 즉시 방출 코팅을 가공하기 위해 필수적인 벌크를 제공하지 않는 실시양태에서는, 가공을 용이하게 하기 위해 다양한 부형제가 사용될 수 있다.

[0067] 분무 코팅된 투여 형태에서, 활성제는 전형적으로 용액 중에 용해되고, 단일 또는 다중미립자 형태로 본 발명의 불활성 코어 상에 분무된다. 공정은 용액의 매우 미세하게 무화된 액적을 고온 공정 공기 또는 다른 적합한 기체의 스트림 내에서 불활성 코어 상에 분무하는 것을 포함할 수 있다. 현탁액보다는 용액 중의 약물을 사용함으로써 코팅의 향상된 균일성이 달성될 수 있다. 용액은 수성 또는 유기 용매이며 특히 폴리비닐피롤리돈, 천연 및 합성 검, 예컨대 아라비아 검, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 풀룰란, 텍스트린, 전분, 폴리비닐 알콜 등의 각종 결합제를 포함할 수 있다.

[0068] 분말 적층에서는, 본 발명의 불활성 탬퍼 저항성 코어를 결합제로 분무 코팅하여 점착성을 제공할 수 있다. 이어서, 분말 형태의 활성제를 결합제 코팅된 불활성 코어 상에 분무한다. 활성제를 포함하는 분무 분말은 또한 추가의 부형제, 예컨대 활택제, 희석제, 안정화제, 착색제, 및 추가의 결합제를 포함할 수 있다. 적합한 활택제는, 예를 들어, 콜로이드성 이산화규소 및/또는 활석을 포함한다. 적합한 희석제는, 예를 들어, 폴리사카라이드, 모노사카라이드, 옥수수 전분 등을 포함한다.

[0069] 압축 코팅에서는, 활성제를 적합한 부형제 (예를 들어 활택제, 희석제)와 조합하여 본 발명의 불활성 탬퍼 저항성 코어 상에 압축 코팅한다. 특정 실시양태에서는, 마네스티 드라이-코타(Manesty Dry-Cota) 프레스 (예를 들어 모델 900)를 사용할 수 있다. 이 장치는 2개의 나란히 상호연결된 정제 프레스로 이루어지며, 여기서 불활성 코어가 하나의 프레스 상에서 형성되고, 이어서 압축 코팅을 위해 후속 프레스로 기계적으로 전달된다. 각각의 프레스는, 불활성 코어 블렌드가 하나의 기계 상에 로딩되고, 코팅 블렌드는 다른 기계 상에 로딩되도록 하는, 독립적 분말 공급 메커니즘을 갖는다. 기계적 전달 아암(arm)이 기계들 사이에서 회전하여 코어 프레스로부터 코어를 제거하고 이들을 코팅 프레스로 전달한다. 본 발명의 투여 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있는 다른 프레스는, 엘리자베스 하타(Elizabeth Hata) HT-AP44-MSU-C; 킬리안(Killian) RLUD; 및 페테(Fette) PT 4090을 포함하며, 이들 각각은 코팅 블렌드 및 예비-제조된 코어를 위한 이중 공급 시스템을 갖는다.

[0070] 임의의 상기 즉시 방출 코팅 실시양태에서는, 필름 코트 (예를 들어 미감, 보호 또는 미용 목적)가 즉시 방출 층 상에 오버코팅되고/거나 불활성 코어와 활성제 층 사이에 언더코트로서 사용될 수 있다. 이러한 코팅의 일

레는 오파드라이(Opadry)®이다.

- [0071] 제어 방출 투여 형태
- [0072] 본 발명의 고체 경구 투여 형태는 활성제의 제어 방출 코팅으로 코팅된 불활성 탬퍼 저항성 코어 형태일 수 있다. 제어 방출 투여 형태의 분할은 즉시 방출 투여 형태와 동일한 문제 (예를 들어 비경구 및 비강 남용, 비-균일 단편)를 갖는다. 또한, 제어 방출 투여 형태는, 연장된 기간의 시간이 의도된 약물의 일정량이 분할 또는 파쇄에 의해 부정적 즉시 사용을 위해 유리되는 경우 경구 남용된다. 따라서, 본 발명의 투여 형태는 제어 방출 제제의 부정적 사용을 방해한다. 또한, 환자가 많은 제어 방출 투여 형태의 1/2정을 투여하는 경우 (부정적 의도 없이)에는, 흔히 투여 형태의 완전성이 손상되고 독성량의 활성제가 방출될 수 있다. 본 발명의 제어 방출 탬퍼 저항성 투여 형태는 또한, 함유된 활성제의 과잉투여 또는 과소투여를 초래할 수 있는 투여 형태의 분할을 방해한다.
- [0073] 특정 실시양태에서는, 활성제의 즉시 방출 코팅을 본 발명의 불활성 탬퍼 저항성 코어 (예를 들어 상기에 개시된 바와 같음)에 적용한 후, 활성 층 상에 제어 방출 코팅에 적용한다. 다른 실시양태에서, 활성제는 분리된 활성제 층 및 제어 방출 층 없이 코팅 내에서 제어 방출 부형제 중에 포함될 (즉, 분산될) 수 있다. 제어 방출 코팅은 요망되는 방출 속도를 제공하도록 부형제(들)을 포함시켜 다양한 방법 (예를 들어 상기에서 논의된 바와 같은 분무 코팅 및 압축 코팅)에 의해 적용될 수 있다.
- [0074] 본 발명에 따른 제어 방출 층 내에 포함시키기 위해 선택될 수 있는 적합한 제어 방출 물질의 비-제한적 목록은, 친수성 및 소수성 물질, 예컨대 지속 방출 중합체, 검, 아크릴 수지, 단백질-유래 물질, 왁스, 셀락, 및 고체 또는 반-고체 오일, 예컨대 수소화된 피마자 오일 및 수소화된 식물성 오일을 포함한다. 보다 구체적으로, 제어 방출 물질은, 예를 들어, 알킬셀룰로스, 예컨대 에틸셀룰로스, 아크릴 및 메타크릴 산 중합체 및 공중합체, 및 셀룰로스 에테르, 예컨대 히드록시알킬셀룰로스 (예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로스) 및 카르복시알킬셀룰로스일 수 있다. 왁스는, 예를 들어, 천연 및 합성 왁스, 지방산, 지방 알콜, 및 이들의 혼합물 (예를 들어 밀랍, 카르나우바 왁스, 스테아르산 및 스테아릴 알콜)을 포함한다. 특정 실시양태에서는 코어의 매트릭스 내에 상기 제어 방출 물질의 2종 이상의 혼합물을 사용한다. 그러나, 활성제의 제어 방출을 부여할 수 있는 임의의 제약상 허용되는 소수성 또는 친수성 제어 방출 물질이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 제어 방출 코팅은 또한 적합한 양의 추가의 부형제, 예를 들어, 윤활제, 결합제, 과립화 조제, 희석제, 착색제, 향미제 및 활택제를 함유할 수 있고, 이들 모두 제약 업계에서 통상적이다.
- [0075] 임의의 제어 방출 코팅 실시양태에서는, 필름 코트 (예를 들어 미감, 보호 또는 미용 목적)가 제어 방출 층 상에 오버코팅되고/거나 불활성 코어와 활성제 층 사이에 언더코트로서 사용될 수 있다.
- [0076] **다른 탬퍼 저항성 실시양태**
- [0077] 다른 실시양태에서, 분할, 파쇄 등에 대해 저항성을 갖는 불활성 탬퍼 저항성 투여 형태는 투여 형태의 경구, 비경구 및/또는 비강 남용에 대해 회피적인 추가의 작용제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0078] 본 발명의 특정 실시양태에서, 투여 형태는 생성된 불쾌한 미감으로 인해 남용자가 투여 형태를 탬버링 (예를 들어 씹기, 분할 또는 파쇄에 의해)한 후 탬퍼링된 투여 형태를 흡입하거나 삼키는 것을 방해하기 위해 고미제를 불활성 코어 내에, 코팅 내에, 또는 불활성 코어 및 코팅 둘 다 내에 포함한다. 예를 들어 천연, 인공 및 합성 향미유 및 향미 방향제 및/또는 오일, 올레오레진 및 식물, 잎, 꽃, 과일 등으로부터 유래된 추출물 및 이들의 조합 (이에 제한되지는 않음)을 비롯한 다양한 고미제가 사용될 수 있다. 비제한적 대표적 향미유는 녹양 박하 오일, 박하 오일, 유칼립투스 오일, 육두구, 울스파이스, 메이스의 오일, 비터 아몬드, 멘톨 등의 오일을 포함한다. 유용한 고미제는 인공, 천연 및 합성 과일 향미제, 예컨대 시트러스 오일, 예를 들면 레몬, 오렌지, 라임, 그레이프프루트, 및 과일 에센스 등일 수 있다. 추가의 고미제는 수크로스 유도체 (예를 들어 수크로스 옥타아세테이트), 클로로수크로스 유도체, 퀴닌 술페이트 등을 포함한다. 본 발명에서 사용되는 바람직한 고미제는 상표명 비트렉스(Bitrex)® (영국 에딘버러 소재의 맥팔란 스미스 리미티드(Macfarlan Smith Limited))로 시판되는 데나토니움 벤조에이트 엔에프-무수물(Denatonium Benzoate NF-Anhydrous)이다.
- [0079] 본 발명의 특정 실시양태에서, 투여 형태는 탬퍼링된 투여 형태를 흡입하고/거나, 주사하고/거나 삼킬 때 남용자에게 결과적 작용 또는 자극 효과를 줌으로써 남용자가 투여 형태를 탬버링 (예를 들어 씹기, 분할 또는 파쇄에 의해)한 후 탬퍼링된 투여 형태를 흡입하거나 삼키는 것을 방해하기 위해 자극제를 불활성 코어 내에, 코팅 내에, 또는 불활성 코어 및 코팅 둘 다 내에 포함한다. 예를 들어 캡사이신, 캡사이신과 유사한 유형의 특성을 갖는 캡사이신 유사체 등 (이에 제한되지는 않음)을 비롯한 다양한 자극제가 사용될 수 있다. 일부 캡사이신

유사체 또는 유도체는 예를 들어 레시니페라톡신, 티나톡신, 헵타노일이소부틸아미드, 헵타노일 구아리아실아미드, 기타 이소부틸아미드 또는 구아리아실아미드, 디히드로캡사이신, 호모바닐릴 옥틸에스테르, 노나노일 바닐릴아미드, 또는 바닐로이드로서 공지된 부류의 기타 화합물 (이에 제한되지는 않음)을 포함한다.

[0080] 다른 실시양태에서는, 투여 형태가 탬퍼링될 때 겔화제가 바람직하게 액체 (예를 들어 추출 용매 또는 점막 내)의 존재 하에 탬퍼링된 투여 형태에 겔-유사 특성을 제공하여 활성제를 주사하거나 흡입하는 능력을 방해하도록, 겔화제가 불활성 코어 내에, 코팅 내에, 또는 불활성 코어 및 코팅 둘 다 내에 포함될 수 있다. 예를 들어 당 또는 당 유래 알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨 등, 진분 및 진분 유도체, 셀룰로스 유도체, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 아타폴가이트, 벤토나이트, 텍스트린, 알기네이트, 카라기난, 검 트라가칸트, 검 아카시아, 구아 검, 크산탄 검, 펙틴, 젤라틴, 카올린, 레시틴, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 카르보머 및 카르보폴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알콜, 이산화규소, 계면활성제, 혼합 계면활성제/습윤제 시스템, 유화제, 기타 중합체 물질, 및 이들의 혼합물 (이에 제한되지는 않음)을 비롯한 다양한 겔화제가 사용될 수 있다.

[0081] 다른 실시양태에서는, 부정적 사용을 방해하기 위해 오피오이드 길항제가 본 발명에서 사용될 수 있다. 길항제는 날트렉손, 날록손, 날메펜, 날리드, 날렉손, 날로르핀, 날로르핀 디니코티네이트, 시클라조신, 레발로르판, 그의 제약상 허용되는 염, 및 이들의 혼합물일 수 있다. 길항제는 코팅 내에, 불활성 코어 내에, 또는 불활성 코어 및 코팅 둘 다 내에 존재할 수 있다. 길항제 (뿐만 아니라 다른 회피적 작용제)는, 투여 형태가 탬퍼링되는 경우 작용제가 단지 방출가능하게 되도록 방출가능하거나 격리될 수 있다. 격리된 투여 형태는 미국 특허 번호 6,696,088에 따라 제제화될 수 있다

[0082] **불활성 탬퍼 저항성 코어**

[0083] 적합한 불활성 코어 물질의 비-제한적 예는, 폴리알킬렌 옥사이드 (예를 들어 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드) 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트, 폴리카프로락톤 등의 중합체, 이들의 폴리메타크릴레이트 공중합체, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0084] 적합한 불활성 코어 물질을 가공하여, 물질을 그의 용점 (연화점)으로 가열하고 (즉, 경화시키고), 이어서 물질을 냉각시킴으로써, 탬퍼 저항성 코어를 제조할 수 있다. 가열은 온도 센서를 사용하여 형성된 코어의 내부에서 온도 측정에 의해 모니터링할 수 있다. 다른 실시양태에서, 코어는 초음파 힘으로 처리될 수 있다. 임의로 압축력을 연속적으로 또는 불연속적으로 적용하여 코어를 형성할 수 있다. 본 발명에 따른 탬퍼 저항성 코어의 제조 방법은, 열의 적용 후 형성된 코어를 급속 냉각시킴으로써 가속화될 수 있다. 이는, 예를 들어 형성된 코어를 냉각 챔버를 통해 이송함으로써 또는 이들을 냉각 매질 내에, 예컨대 액체 기체 내에 배치함으로써 진행될 수 있다. 미국 특허 공개 번호 2007/0003616을 참조하라.

[0085] 본 발명의 한 측면에서는, 400 뉴턴 이상의 파괴 강도를 갖는 코어가 형성된다. 본 발명의 또 다른 측면에서는, 500 뉴턴 이상, 600 뉴턴 이상, 700 뉴턴 이상, 800 뉴턴 이상 또는 1 킬로뉴턴 이상의 파괴 강도를 갖는 코어가 형성된다.

[0086] 이러한 파괴 강도의 코어는, 당업계에 기재된 기술을 본원에 개시된 발명에 적합화함으로써 제조될 수 있다. 이러한 기술의 비-제한적 예는 하기 공개된 US 특허 출원에 기재되어 있다: US 2005/0236741 및 US 2008/0317854 (여기에는 500 뉴턴의 파괴 강도를 갖는 결합체가 혼입된 남용-방지 투여 형태, 및 이 투여 형태를 초음파 및 힘에 노출시키는 것이 기재되어 있음); US 2006/0002859 및 US 2008/0312264 (여기에는, 행성형-기어 압출기를 사용한 용융 압출에 의해 제조된, 500 뉴턴의 파괴 강도를 갖는 남용-방지 투여 형태가 기재되어 있음); US 2006/0188447, US 2008/0311049, US 2009/0005408 및 US 2007/0003616 (여기에는, 500 뉴턴 이상의 파괴 강도를 갖는 중합체를 갖는 남용-방지 투여 형태가 기재되어 있음); US 2006/0193782 및 US 2008/0247959 (여기에는, 500 뉴턴 이상의 파괴 강도를 갖는 중합체를 가지며 압출 없이 열성형된 남용-방지 투여 형태가 기재되어 있음); US 2006/0193914, US 2008/0311187, 및 US 2010/0151028 (여기에는, 400 뉴턴 이상의 파쇄 저항성을 가지며 적어도 부분적으로 지연된 활성제의 방출을 갖는 파쇄 저항성 투여 형태가 기재되어 있음).

[0087] 본 발명에 따른 코어 파괴 강도를 달성하기 위해, 코어는 특정 파괴 강도를 갖는 하나 이상의 천연 또는 합성 왁스를 포함할 수 있다. 60°C 이상의 연화점을 갖는 왁스, 예를 들어 카르나우바 왁스 및 밀랍이 바람직하게 사용된다. 왁스는 하나 이상의 적합한 코어 중합체와 함께 사용될 수 있다.

- [0088] 본 발명에 따른 탭퍼 저항성 코어는 또한, 통상의 코어를 탭퍼 저항성 물질, 예컨대 셀룰로스 아세테이트로 코팅하여, 이로써 코어가 탭퍼 저항성을 갖도록 함으로써 형성될 수 있다. 탭퍼 저항성 물질은 상기에 기재된 코팅 방법을 이용하여 코어 상에 코팅될 수 있다. 이어서, 활성제 코팅 (즉시 방출 또는 제어 방출)을 불활성 코어의 탭퍼 저항성 코팅 상에 코팅할 수 있다.
- [0089] 투여 형태의 분할은 이것이 비대칭 형상을 갖는 경우에 보다 어려울 수 있다. 분할은 또한, 투여 형태가 편평형, 타원형 또는 길쭉한 형상에 비해 원형 또는 구형인 형상을 갖는 경우에 보다 어려울 수 있다.
- [0090] 정제의 성형은, 힘, 예를 들어 0.5 킬로뉴턴 이상, 바람직하게는 1 내지 100 킬로뉴턴의 힘을 적용함으로써 수행될 수 있다. 힘은 바람직하게는, 성형 롤러 또는 롤러가 장착된 성형 벨트를 갖는 프레스, 바람직하게는 정제 프레스의 보조 하에 가해진다. 제제화 혼합물을 압출기의 보조 하에 압출하여 요망되는 크기를 갖는 성형품으로 개별화(singulating)된 스트랜드를 얻을 수도 있다.
- [0091] 정제 코어의 파괴 강도를 측정하는 적합한 방법은 유럽 약전 1997 (페이지 143, 144, 방법 번호 2.9.8)에 공개되어 있다.
- [0092] 다른 실시양태에서, 불활성 코어 물질은 천연 또는 합성 연마제, 예컨대 금속 산화물 (예를 들어 알루미늄, 세리아, 실리카, 및 지르코니아), 탄화물 (예를 들어 탄화칼슘, 탄화규소 (카보런덤), 탄화텅스텐 및 세멘타이트), 질화물 (예를 들어 질화티타늄, 질화알루미늄 및 질화갈륨) 및 이들의 공동-성형물 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 연마제는 바람직하게는, 환자에게 안전성/독성 문제를 부여하지 않으면서 또한 투여 형태의 분할, 파쇄, 전단, 분쇄, 또는 씹기를 억제하기에 충분히 내구성이다.
- [0093] 활성제
- [0094] 본 발명의 고체 경구 투여 형태는, 불활성 탭퍼 저항성 코어 상에 직접 적용하기 위한 코팅 내에 혼입될 수 있는 임의의 약물, 또는 약물의 조합을 포함할 수 있다. 본 발명은 분할된 또는 쪼개진 고체 투여 형태로 투여하여서는 안되는 약물에 특히 적합하다. 따라서, 본 발명은, 예를 들어 항생제, 오피오이드, 호르몬, 항-정신병제, 흥분제, 항-고혈압제, 및 진정제 등의 약물에 특히 적합하다. 보다 구체적인 비-제한적 예는 제어 방출 베라파밀, 연장 방출 옥시코돈, 연장 방출 모르핀, 코팅된 아스피린, 니로글리세린, 디곡신, 레보티록신 및 와파린을 포함한다.
- [0095] 불활성 탭퍼 저항성 코어를 사용하여 약물 남용을 보다 어렵게 하는 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태를 제조할 수 있다. 약물 남용자는 본 발명에 따른 고체 경구 투여 형태를 단순히 분할 또는 파쇄하여 비강 또는 정맥내 투여에 적합한 분말을 생성하는 것이 보다 어렵다는 것을 알 것이다. 따라서, 본 발명은, 예를 들어 특히 오피오이드, 정신안정제, CNS 억제제, CNS 흥분제, 항-불안제 (예를 들어 벤조디아제핀), 진정제, 수면제, 흥분제 (암페타민, 텍스트로암페타민, 디노프로스톤, 메틸페니데이트, 모다피닐, 페몰린 및 식욕 억제제, 예컨대 페닐프로판올아민), 및 칸나비노이드 등의 통상적으로 남용되는 약물의 경구 투여 형태를 제조하기에 특히 적합하다.
- [0096] 본 발명에서 유용한 오피오이드는, 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디아모르폰, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 디메녹사돌, 디메렙타놀, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헤타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 펜타닐 및 유도체, 히드로코돈, 히드로모르폰, 히드록시페타딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레보르파놀, 레보페나실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 멩타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로르핀, 날부펜, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로렙타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로폭시펜, 수펜타닐, 틸리딘, 트라마돌, 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 에테르, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 오피오이드는 코데인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 트라마돌, 제약상 허용되는 염, 입체이성질체, 에테르, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0097] 다른 실시양태에서, 활성제는 바르비투레이트, 예컨대 페노바르비탈, 세코바르비탈, 펜토바르비탈, 부타바르비탈, 탈부탈, 아프로바르비탈, 메포바르비탈, 부탈비탈, 이들의 제약상 허용되는 염 등; 벤조디아제핀, 예컨대 디아제팜, 클로르디아제폭시드, 알프라졸람, 트리아졸람, 에스타졸람, 클로나제팜, 플루니트라제팜, 이들의 제약상 허용되는 염 등; 흥분제, 예컨대 감마-히드록시부티레이트, 텍스트로암페타민, 메틸페니데이트, 시부트라

민, 메틸렌디옥시메트암페타민, 이들의 제약상 허용되는 염 등; 기타 작용제, 예컨대 마리놀, 메프로바메이트 및 카리소프로돌; 및 이들의 모든 제약상 허용되는 염, 착물, 입체이성질체, 에테르, 에스테르, 수화물, 용매화물, 및 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0098] 다른 실시양태에서, 활성제는 항-정신병제, 예컨대 아미술프리드, 아리피프라졸 비페멜란, 브롬페리돌, 클로자핀, 클로르프로마진, 할로페리돌, 일로페리돈 로페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 플루페나진, 푸마레이트, 리스페리돈, 티오티센, 티오리다진, 술프리드, 지프라시돈, 및 이들의 모든 제약상 허용되는 염, 착물, 입체이성질체, 에테르, 에스테르, 수화물, 용매화물, 및 혼합물일 수 있다.

[0099] 다른 실시양태에서, 활성제는 항-고혈압제, 예컨대 베타 아드레날린 차단제 (예를 들어 프로프라놀롤, 메토프롤롤 및 티몰롤), 칼슘 채널 차단제 (L형 및 T형; 예를 들어 딜티아젠펜, 베라파밀, 니페디핀, 암로디핀 및 미베프라딜), 이노제 (예를 들어 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리아트레넨, 아밀로리드, 스피로놀락톤), 레닌 억제제, ACE 억제제 (예를 들어 카프토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 텔라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴), AT-1 수용체 길항제 (예를 들어 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄), ET 수용체 길항제 (예를 들어 시탁스센탄, 아트르센탄, 및 미국 특허 번호 5,612,359 및 6,043,265에 개시된 화합물), 이중 ET/AII 길항제 (예를 들어 WO 00/01389에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제, 바소스피시다제 억제제 (이중 NEP-ACE 억제제) (예를 들어 오마파트릴라트 및 제모파트릴라트), 니트레이트 및 이들의 제약상 허용되는 염, 착물, 입체이성질체, 에테르, 에스테르, 수화물, 용매화물, 및 혼합물일 수 있다.

[0100] 추가의 실시양태에서는, 다른 치료 활성제가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 이러한 치료 활성제의 예는, 항-히스타민제 (예를 들어 디펜히드리네이트, 디펜히드라민, 클로르페니라민 및 텍스클로르페니라민 말레에이트), 비-스테로이드성 소염제 (예를 들어 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 이부프로펜, 숀린당, Cox-2 억제제), 아세트아미노펜, 항-구토제 (예를 들어 메토클로프라미드, 메틸날트렉손), 항-간질제 (예를 들어 페닐로인, 메프로브메이트 및 니트라제팜), 진해제 및 거담제, 항-천식제 (예를 들어 테오필린), 제산제, 진경제 (예를 들어 아트로핀, 스코폴라민), 항-당뇨병제 (예를 들어 인슐린), 기관지확장제 (예를 들어 알부테롤), 스테로이드제 (예를 들어 히드로코르티손, 트리아시놀론, 프레드니손), 항생제 (예를 들어 테트라사이클린, 페니실린, 세팔로스포린, 에리트로마이신), 호르몬제 (예를 들어 에스트로겐 및 프로게스틴), 항-치질제, 항정신제, 지사제, 점액용해제, 충혈제거제 (예를 들어 슈도에페드린), 설사제, 비타민, 및 이들의 제약상 허용되는 염, 착물, 입체이성질체, 에테르, 에스테르, 수화물, 용매화물, 및 혼합물을 포함한다.

[0101] 제약상 허용되는 염은, 무기 산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트 등; 유기 산 염, 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르트레이트 등; 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등; 아미노산 염, 예컨대 아르기네이트, 아스파라기네이트, 글루타메이트 등; 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리 토금속, 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 및 유기 아민 염, 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피롤린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 탬퍼 저항성 투여 형태는 약리 요법을 요하는 임의의 질환 또는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질병은 통증 및 항-정신병 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0103] 통증 증후군은 기원적으로 통각적인 (예를 들어 신체 또는 내장) 또는 비-통각적인 (예를 들어 신경병 또는 교감신경) 급성 또는 만성 통증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 통증은 통각적 통증, 예컨대 외과적 통증, 염증성 통증, 예컨대 염증성 장 질환 또는 류마티스성 관절염 관련 통증, 암 관련 통증, 및 골관절염 관련 통증 (이에 제한되지는 않음)이다. 일부 실시양태에서, 통증은 비-통각적 통증, 예컨대 신경병 통증, 예컨대 대상포진후 신경통, 삼차 신경통, 국소 말초신경 손상, 무감각 통증, 중추성 통증 (예를 들어, 뇌졸중후 통증, 척수 손상으로 인한 통증 또는 다발 경화증 관련 통증), 및 말초 신경병증 (예를 들어, 당뇨병 신경병증, 유전적 신경병증 또는 기타 후천성 신경병증) (이에 제한되지는 않음)이다.

[0104] 정신병 장애는 정신병적 우울증, 산후 우울증, 정동 장애, 분열정동 장애, 정신분열형 장애, 정신분열병, 망상 장애, 단기 정신병 장애, 공유 정신병, 경계성 인격 장애, 조울 장애, 강박 장애, 헌팅턴병, 투렛 증후군 및 틱 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0105] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 기재되는 것이며 본원에 기재되고 청구된 본 발명을 특정하게 제한하는 것으로 해석되어선 안된다. 당업자의 이해 범위 내에 있는, 현재 공지된 또는 이후에 개발되는 모든 등가물의 대체, 및 배합 변화 또는 실험 디자인에서의 부수적 변화를 비롯한, 이러한 본 발명의 변화는 본원에 포함된 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 고려되어야 한다.

[0106] 본원은, 개시 내용이 본원에 참고로 포함되는, 2010년 12월 23일자로 출원된, 미국 가출원 일련 번호 61/426,903으로부터의 우선권을 청구한다.

[0107] **실시예**

[0108] 하기 실시예는 본 발명을 제한하는 것이 아니라 예시하기 위해 제공된 것이다.

[0109] **예측 실시예 1**

[0110] 정제를 하기 재료 및 방법을 이용하여 구성할 수 있다:

[0111] 코어

[0112] 폴리에틸렌 옥시드 149 mg

[0113] 스테아르산마그네슘 1 mg

[0114] 합계 150 mg

[0115] 코팅

[0116] 활성 제약 성분 (API) 5 mg

[0117] HPMC 10 mg

[0118] 오버코트

[0119] HPMC 10 mg

[0120] 제조 방법

[0121] I. 폴리에틸렌 옥시드를 스테아르산마그네슘과 블렌딩함.

[0122] II. 회전 정제 프레스를 사용하여 원형 7 mm 정제 코어로 압축하여 150 mg의 표적 중량을 달성함.

[0123] III. 15분 동안 72°C의 배출 온도로 가열함으로써 통상의 정제 코터에서 코어를 경화시킴.

[0124] IV. 정제 베드를 연속 회전시키면서 정제를 냉각시킴. 필요한 경우, 스테아르산마그네슘의 분말을 첨가하여 코어 응집을 막음.

[0125] V. 물 중에 활성 성분 및 활성 코팅을 위한 HPMC를 10 내지 15%의 고체 함량까지 분산시킴.

[0126] VI. 정제 코터를 사용하여 활성 성분-함유 코팅을 15 mg/정제의 표적 중량 상승까지 정제 코어에 적용함.

[0127] VII. 물 중에 HPMC (오버코트를 위한)를 10 내지 15%의 고체 함량까지 분산시킴.

[0128] VIII. 정제 코터에서 오버코트를 활성 성분-코팅된 코어에 적용하여 10 mg/정제의 표적 중량 상승을 달성함.

[0129] **예측 실시예 2**

[0130] I. 하기에 기재되는 바와 같이, 200 mg의 고분자량 폴리에틸렌 옥시드 (PEO 303 - MW 7,000,000)를 사용하여 불활성 정제를 제조함.

[0131] II. 코어 제조를 위해, 단일 스테이션 마네스티 유형 F 3 정제 프레스에 7.94 mm의 원형 표준 오목 플레인 도구를 장착함. 분말화된 분취량의 PEO를 200 mg의 표적 중량으로 칭량하고, 다이 내에 충전시키고, 압축시켜 불활성 물질을 형성함.

[0132] III. 상기와 같이 제조된 여러 압축 불활성 정제를 트레이 상에 배치하고, 이를 30분 동안 72°C로 표적화된 핫팩(Hotpack) 모델 435304 오븐 내에 배치하여 경화시킴.

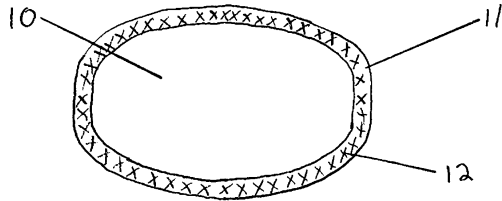
[0133] IV. 그 후, 20 mg의 히드로코돈 비타르트레이트를 히드록시프로필메틸셀룰로스 용액 중에서 불활성 코어 상에 분무 코팅함.

[0134]

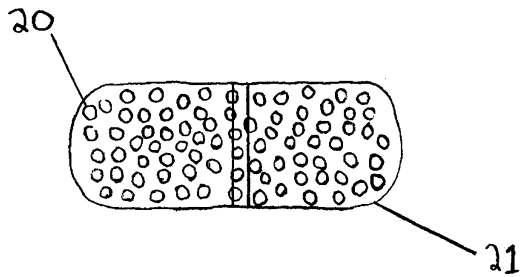
본 발명은, 본 발명의 몇몇 측면을 예시하는 것으로 의도된 실시예에 개시된 특정 실시양태에 의해 그 범위가 제한되어선 안되고, 기능적으로 동등한 임의의 실시양태가 본 발명의 범주 내에 포함된다. 사실상, 본원에 나타나고 기재된 것들 이외에도 본 발명의 다양한 변화가 당업자에게 명백해질 것이며, 이들은 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

도면

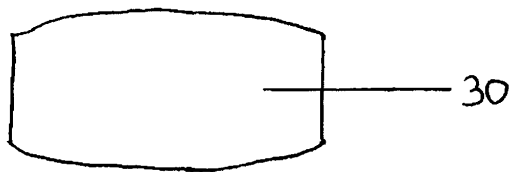
도면1



도면2



도면3



도면4

