(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/22

(45) 공고일자 2001년02월01일
(11) 등록번호 10-0280973
(24) 등록일자 2000년11월14일

(21) 출원번호	10-1993-0702201	(65) 공개번호	특1994-0700059
(22) 출원일자	1993년07월23일	(43) 공개일자	1994년02월21일
번역문제출일자	1993년07월23일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 92/10146	(87) 국제공개번호	WO 93/10765
(86) 국제출원일자	1992년11월25일	(87) 국제공개일자	1993년06월10일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 모나코 네덜란드 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 노르웨이 폴란드 루마니아 러시아 미국 몽골		
(30) 우선권주장	7/800,549 1991년11월27일 미국(US)		

(73) 특허권자 유로-셀티크 소시에떼 아노뉨 그린 마틴
룩셈부르그 불르바르드 드 라 페트뤼쎄 122유로-셀티크 소시에떼 아노뉨
브라이언 쥐 데슬리
룩셈부르그 불르바르드 드 라 페트뤼쎄 122
(72) 발명자 벤자민 오실릭
미합중국 뉴욕주 10028 뉴욕 이스트 84 스트리트 351
마크 췌신
미합중국 뉴저지 07726 마나라판 와이네 코드 3
존 조세프 미노그
미합중국 뉴욕주 10552 마운트 버논 B-2B 이스트 그랜드 스트리트 33
로버트 프란시스 카이코
미합중국 코네티컷트주 06883 웨스턴 노필드 우드스 로드 10
(74) 대리인 김능균

심사관 : 윤경애

(54) 방출억제성 옥시코돈 조성물

요약

10 내지 40mg의 옥시코돈 또는 그의 염을 포함하는 경구용 고체상 방출억제 성 제형을 환자에게 투여하여 거의 90%에 이르는 환자에게서 통증을 제거하는 데 요구되는 하루 투여량 범위를 .실질적으로 감소시키는 방법이 제공된다.

제형을 투여한 후 2 내지 4.5시간대까지에서 6 내지 60mg/㎖의 옥시코돈 평균 최대혈중농도를, 그리고 정상상태 조건을 통해 "q12h"(즉, 매 12시간마다)로 반복투여 후 10 내지 14시간대까지에서 3 내지 30mg/㎖의 평균 최소혈중농도를 제공한다. 다른 형태로서, 160mg까지의 옥시코돈 또는 그의 염을 포함하는 경구용 고체상 방출억제성 제형을 투여하여 거의 모든 환자들에게 통증을 제거하는 데 요구되는 일일 투여량 범위를 실질적으로 감소시키는 방법이 제공되며 , 이로써 투여 후 평균 2 내지 4.5시간대까지에서 240mg/㎖까지의 옥시코돈 평균 최대혈중농도 및 정상상태 조건을 통해서 반복하여 "q12h"(즉, 매 12시간마다)로 투여 후 10 내지 14시간대까지에서 120mg/㎖까지의 평균 최소혈중농도가 달성된다. 상기한 것을 달성하기 위한 방출억제성 옥시코돈 제형이 또한 제공된다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

방출억제성 옥시코돈 조성물

[발명의 상세한 설명]

[기술분야]

[배경기술]

통증을 제어하기 위해 요구되는 오피오이드 진통제의 매일 투여량을 연구한 결과 거의 90%의 환자에서 통증을 조절하기 위해 약 8배에 달하는 일일 투여량이 요구된다. 적합한 제형에서 이와같은 넓은 투여량의 분포는 필요없이 오랜 시간 동 안 적절한 통증 제어없이 환자를 방치할 뿐만 아니라 특히, 시간 및 자원낭비를 가져오게 한다.

오피오이드계 진통제로 통증을 처치함에 있어서 , 투여한 약물의 투여량에 대한 반응성은 개개인 상호간에 상당한 편차가 있고, 따라서 수용불가능한 부작용없이 통증을 제어하는 데에 요구되는 오피오이드 진통제의 제형에 있어서 환자들 사이에 있어서 다양한 차이가 있다는 것이 통상적으로 보고되어 왔다. 이는 시간의 경과에 따른 적정을 통해 개개의 환자에게 적합한 투여량을 확립하는 것으로 임상 가들에게 상당한 노력을 강요하게 되며 , 이것은 적정 투여량이 확정되기까지 몇일 동안 또는 때때로 그 이상동안 치료효과와 부작용 양쪽에 대한 주위깊은 평가 및 투여량 조정작업을 요구한다. 미국통증학회 제3차 편집 급성통증 및 암통증의 치료 에 있어서 진통제 사용이론은 “적합한 진통제 투여량은 환자에 따라 넓게 분포되어 있다는 것을 알아야 한다. 모든 연령그룹에서, 심지어 동일한 외과질환을 갖고 갖고 오피오이드계를 전혀 사용해본 적이 없는 환자 가운데도 통증을 제거하는 데 필요한 오피오이드계 투여량에 있어 많은 차이가 있다는 것을 연구결과는 보여 주고 있다.... 이와같은 큰 차이는 보조투여량에 대한 준비를 포함하여 진통제 처방을 내어야 하고 심한 통증을 신속히 제거하기 위하여 정맥용 알약과 주입물을 사용해야 할 필요성을 뒷받침하고 있다.... 다른 약제로 전환하기 전에 각 진통제 투여량 적정에 의한 적합한 시험을 시행해야 한다...., 고 밝히고 있다.

따라서 , 실질적으로 보다 좁은 일일 투여범위 하에서 허용가능하게 통증을 제어하는 오피오이드 진통제 처치는 통증 처치의 효율과 질을 향상시킨다.

모르핀, 하이드로모르폰 또는 이들의 염과 같은 오피오이드계 진통제의 방출 억제성 조성물이 적합한 매트릭스 내에서 제조될 수 있다는 것은 당업계에 전부터 알려져 있다. 예를들면, 미합중국 특허 제4,990,341호(Goldie)에서는 하이드로모르 폰 조성물을 개시하고 있는데, 여기에서 제형의 생체외(in vitro) 용출율은 37℃ 900㎖ 수용성 완충액(pH 1.6~7.2)내에서 100rpm으로 USP 패들방법에 따라 측정할 때 1시간 후 12.5~42.5%(중량) 하이드로모르폰 용출, 2시간 후 25~55%(중량%) 용 출, 4시간 후 45~75%(중량) 및 6시간 후 55~85%(중량) 용출율을 보였다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명의 목적은 통증처치에 있어서 그 효율과 질을 실질적으로 향상시킬 수 있는 방법을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 통증처치의 효율성과 질을 실질적으로 향상시킬 수 있는 오피오이드계 진통제 제형을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 환자의 약 90%를 통증을 조절하는 데 요구되는 일 일 투여량 범위에 있어서 약 8배 범위를 실질적으로 감소시킬 수 있는 방법 및 제 형을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 실질적으로 모든 환자에 있어서 통증을 제어하는 데 필요로 하는 일일 투여량과 제형의 다양성을 실질적으로 줄일 수 있는 방법과 제형 을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 오피오이드 진통제로서 통증경감을 요구하는 환자 를 적정하는 데 필요로 하는 시간과 자원을 실질적으로 줄이기 위한 방법을 제공하 는 데도 있다.

본 발명의 다른 목적은 수용불가능한 부작용없이 통증을 제어하는 데 요구되 는 오피오이드계 진통제의 투여량을 간주하는 데 있어서 개인 상호간의 다양성을 실질적으로 덜 갖는 방출억제성 오피오이드 제형을 제공하는 데도 있다.

상술한 목적 및 그외의 것들은 본 발명의 서방성 고체 제형으로 성취되는 라, 이 제형은 매트릭스 내에 옥시코돈 또는 이들의 염 10~40mg 함유하여 구성 되고, 여기에서 제형의 생체외(in vitro) 용출율은 37℃ 900㎖ 수용성 완충액(pH 1.6~7.2)에서 100rpm으로 USP 패들방법으로 측정할 때 1시간 후 12.5~42.5%(중 량)의 옥시코돈 방출, 2시간 후 25~56%(중량)의 옥시코돈 방출, 4시간 후 45~ 75%(중량)의 옥시코돈 방출 및 6시간 후 55~85%(중량)의 옥시코돈 방출을 보이며, 실험실내 방출율은 실질적으로 pH에 관계 없는 바, 그 결과 생체내에서 얻어진 옥 시코돈의 최고 혈중농도는 제형의 투여 후 2~4.5시간 사이에서 나타난다.

USP 패들법이란 미합중국 약전 XXII(1990)에 기재된 패들법을 말한다.

본 명세서에서 “실질적으로 pH에 관계없다”는 표현은 어떤 주어진 시간에서 어떤 pH에서 , 예를들면 pH 1.6에서 방출된 옥시코돈의 양과 도 따른 pH, 예를들면 pH 7.2에서 방출된 양 사이의 차이가 10%(중량) 또는 그 이하인 것을 의미한다(이때 측정은 900ml 수용성 완충액 내에서 100rpm으로 USP 패들법을 사용하여 생체외에서 실시함). 방출된 양은 모든 경우에서 적어도 3회의 실험결과를 평균하여 나타낸다.

본 발명은 또한 환자의 거의 90%에서 통증을 제어하는 데 요구되는 일일 투 여량의 범위를 실질적으로 감소시키기 위한 방법에 관한 것으로, 구체적으로는 옥 시코돈 또는 그의 염을 10~40mg 함유하는 서방성 경구형 고체재형을 투여하는 방 법을 포함하는 바, 상기 제형은 투여후 2~4.5시간에 6~60mg/㎖의 옥시코돈 평균 최대 혈중농도와 정상상태 조건을 통해 'q12H'(즉, 매 12시간 마다)로 반복한 후 평균 10~14시간에서 3~30mg/㎖의 평균 최소 혈중농도를 나타낸다.

본 발명은 또한 거의 모든 환자들에게 통증을 제어하는 데 요구되는 일일 투여량의 범위를 실질적으로 감소시키는 방법에 관한' 것으로, 구체적으로 60~160mg의 옥시코돈 또는 그의 염을 포함하는 서방성 경구형 고체제형을 투여하는 방법에 관한 것이다. 여기에서 상기 제형은 투여 후 약 2~4.5시간에서 240mg/㎖

의 옥시코 돈 평균 최고 혈중농도를 제공하고, 정상상태 조건을 통해 “q12h'(즉 매 12시간 마다)로 반복 투여 후 평균 10～14시간에서 120mg/㎖ 까지의 평균 최소혈중농도를 제공한다.

본 발명은 또한 옥시코돈 또는 그의 염을 10～40mg 포함하는 서방성 옥시코돈 제형에 관한 것으로서, 상기 제형은 투여후 2～4.5시간 후 6～60mg/㎖으로 옥시 코돈의 평균 최고 혈중농도를 제공하고, 정상상태 조건을 통해 q12h로 반복 투여 후 10～14시간에 3～30mg/㎖의 평균 최소 혈중농도를 제공한다.

본 발명은 또한 옥시코돈 또는 그의 염을 160mg 이내로 포함하는 서방성 옥시코돈 제형에 관한 것으로서, 상기 제형은 투여후 2～4.5시간에서 240mg/㎖이내의 옥시코돈의 평균 최고 혈중농도를 제공하고, 정상상태 조건을 통한 q12h 반복 투여 후 10～14시간에 120mg/㎖ 이내의 평균 최소혈중농도를 제공한다.

본 발명에서 청구된 방출억제성 옥시코돈 제형은 거의 90%의 환자에게서 상당히 좁은, 거의 4배 범위의 투여량(하루동안 계속해서 매 12시간 당 10～40mg)으 로도 허용가능하게 통증을 제어한다는 사실이 놀랍게도 밝혀졌다. 이것은 통상적인 오피오이드계 진통제로는 거의 90%에 이르는 환자에게서 거의 8배 범위의 투여량이 요구되고 있는 것과는 크게 대조를 이루는 것이다.

심한 통증에 적합한 것으로 알려져 있는 다른 뮤-효능제로서 진통제의 넓은투여량 범위와 비교하여 보았을 때 거의 90% 환자에게서 통증을 제어하는 데 방출 억제성 옥시코돈을 12시간 당 약 10내지 40mg으로 사용하는 것은 본 발명의 독특한 특징의 하나이다. 나머지 10% 환자의 경우에서도 다른 유사한 진통제를 사용한 것 보다 12시간 방출억제 옥시코돈을 사용하여 비교적 좁은 투여량 범위로 성공적으로 처치할 수 있다는 것도 특징이라 할 수 있다. 매 12시간 당 10 내지 40mg의 방출억 제성 코돈을 사용하여 잔여 10% 환자의 거의 전부를 치료할 수는 없기 때문에 12시 간 당 40mg보다 많이, 즉 10, 20, 40, 80 및 160mg 단위 도스 또는 이들의 조합과 같은 강도로 다수개 또는 복합하는 방법을 이용하여 12시간 당 120mg으로 투여하는 방법을 통해 처치할 수 있다. 대조적으로, 모르핀과 같은 다른 유사 진통제를 사용 할 경우 잔여 10% 환자를 처치하는데 보다 넓은 범위의 투여량이 요구되고 있다.예를들면, 경구용 모르핀의 경우 1g 내지 20g 이상에 상당하는 일일 투여량이 알려져 있다. 유사하게, 경구용 하이드로모르폰도 넓은 투여량 범위로 사용해야 하는 것으로 알려져 있다.

기본형(Prototypic) 오피오이드계 진통제인 것으로 간주되는 모르핀은 12시 간 서방성 제형(즉, Pursue Pharma, L.P.사에서 상업화한 MS Cotin정제)으로 제형 화되어져 왔다. 일일동안 매 12시간마다 투여하는 서방성 옥시코돈과 서방성 모르 핀 모두 품질적으로 동등한 임상학적 약동학적 특성을 나타냄에도 불구하고, 본 발 명의 옥시코돈 제형은 상당한 통증을 수반하는 90%의 환자를 치료하는 데 있어서 상업적으로 허용되는 서방성 모르핀 제형(MS Cortin과 같은)에 비교하여 거의 1/2투여범위로 사용될 수 있다.

일일 총 투여량을 동일하게 하고 매 6시간마다 투여하는 즉방성 경구용 옥시코돈과 매 12시간마다 투여하는 서방성 옥시코돈 제형을 상호비교하여 반복적으로 투시한 투여시험에서 대등한 최대 및 최저 농도를 나타냄은 물론 동등한 흡수력을 갖는 것으로 결론지어졌다. 즉방성 제품은 거의 1시간에 최대농도를 나타냈으나, 서방성 제품에서는 경구 투여후 거의 2～4.5시간에 나타났다. 즉방성 모르핀과 비 교하여 MS Contin정제로 유사하게 반복투여 시험을 수행한 결과, 본 발명의 서방성 옥시코돈 제형으로 수행한 것과 상당히 상대적인 결과를 보였다.

옥시코돈이 투여-반응연구 및 상대적 진통효과 분석측면에서 경구용 및 비경구용 오피오이드계를 비교하여 볼 때 본 발명의 서방성 옥시코돈 제형이나 즉방성 경구용 또는 비경구용 옥시코돈은 옥시코돈에 대한 투여-반응 곡선으로부터 사실상 편차가 존재하지 않는다. Beaver등은 “암환자에 있어서 코데인과 옥시코돈진통제 연구II. 근육내 모르핀, 및 코데인과 근육내 옥시코돈의 비교“(J. Pharmacol. and Exp. Ther., Vol. 207, No. 1, pp.101-108)에서 비경구용 모르핀에 비교하여 비경 구용 옥시코돈이 대등한 투여-반응 경사를 갖는 것과 비경구용 옥시코돈에 비교하여 강구용이 대등한 투여-반응경사를 갖는 것을 보고하였다.

옥시코돈, 모르핀, 하이드로모르폰, 레보르파놀, 메타돈, 메페리딘 및 헤로 인을 포함하는 뮤-효능제 오피오이드계 진통제의 투여-반응 연구 및 상대적 진통 분석에서는 이들 투여-반응 관계에서 평행한 것으로부터 현저한 편차는 없었음을 나타내고 있다. 이것은 아주 잘 확립되어 있어서 그 결과 앞의 도스에 불구하고 하 나의 뮤-효능제 진통제로부터 다른 것으로 환자를 전환할 때 통상 이용되는 상당한 진통효력 인자 및 도스 비를 제공하는 예고이론이 되었다. 투여-반응 커브가 평행한 것이 아닌 한 전화 인자는 하나의 약품을 다른 것으로 바꿀 때 포함되는 넓은범위의 도스를 넘어서 유효하지 않다.

온건한 것으로부터 극심한 통증에 대해 거의 90%의 환자에게 허용가능한 통증 처치를 위하여 매 12시간마다 약 10내지 40mg의 도스 범위로 본 발명의 서방성 옥시코돈 제형을 제공하는 임상적 의의는 거의 두 배의 도스 범위를 요하는 다른 오피오이드계 진통제에 비하여 반복된 투여를 통하여 통증을 처치하는 데 가장 효율적이고 인간적인 방법을 제공한다는 점이다. 의사와 간호사의 진료시간 뿐만 아니라 환자의 허용불가능한 통증기간이 오피오이드계 진통제 적정 공정 동안 지속되어야만 한다는 것은 실질적으로 본 발명의 서방성 옥시코돈 제형의 효율을 감소시킨다.

또 다른 임상적 의의는 매 12시간마다 투여된 약 80mg의 서방성 옥시코돈 도스가 온건한 환자에서부터 심한 통증에 이르기까지 거의 95% 환자에게 허용가능한 통증처치를 제공할 것이라는 것과, 매 12시간마다 투여되는 약 160mg의 서방성 옥 시코톤이 온건한 환자에서부터 심한 통증에 이르기까지 거의 모든 환자들에게 허용 가능한 통증제거를 제공할 것이라는 것이다.

적어도 12시간 치료효과를 갖는 서방성 약물 제형을 얻기 위해서는, 투여 후 약 4～8시간 사이에 약물의 최대 혈중농도를 나타내는 제형을 제조하는 것이 제약 업계 기술분야에서는 통상적인 것이다(일회 도스 연구). 본 발명자들은 놀랍게도 옥시코돈의 경우 투여후 2～4.5시간 사이에서의 최대 혈중농도가 적어도 12시간의 통증제거를 한다는 사실과, 더욱 놀랍게도 그와 같은 제형으로 얻은 통증제거는 투여 후 2시간까지의 정상 기간에서 최대혈중농도(옥시코돈의)을 주는 제형으로 얻는 것보다 크다는 사실을 발견하였다.

실질적으로 pH와 무관하게 일정속도로 옥시코돈을 방출하는 본 발명 조성물의 또 다른 잇점은 그것이 경

구투여로 내버리게되는 도스를 피할 수 있다는 것이 다. 다시 말해, 옥시코돈은 위장관을 통과하는 동안 내내 고르게 방출된다.

본 발명의 경구용 제형은 예를들면 캡슐 내 또는 다른 적합한 고체형태내에그래뉼, 구상 또는 펠렛 형태로 제공될 수 있다. 그러나, 바람직하게는 경구용 제형으로는 정제이다.

본 발명의 경구용 제형은 바람직하게는 1~500mg, 가장 바람직하게는 10~ 160mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 함유한다. 대조적으로, 이 제형은 다른 옥 시코돈 염 또는 옥시코돈 염기의 몰 당량을 함유할 수도 있다.

본 발명의 매트릭스는 요구되는 협소한 범위내에서 옥시코돈의 생체외 용출 을 허용하고 pH에 좌우되지 않고 옥시코돈을 방출하는 어떤 매트릭스도 가능하다.비록 약물의 방출을 억제하는 코팅체를 가지는 통상의 방출 매트릭스를 사용할 수 있다고 하더라도, 바람직하게는 매트릭스는 서방성 매트릭스이다. 서방성 매트릭스 내에 주입시키기 위한 적합한 재료는

(a)검 , 셀룰로오즈 에테르, 아크릴 수지 및 이들로부터 유도된 단백질과 같은 친수성 폴리머 . 이들의 폴리머 중 셀룰로오즈 에테르, 특히 , 하이드록시 알킬셀룰로오즈와 카르복시알킬셀룰로오즈가 바람직하다. 경구용 제형에는 적어도 하나의 친수성 또는 소수성 폴리머를 1~80중량%로 포함할 수 있다.

(b)지방산, 지방산 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 광물 및 식물유 및 왁스와 같은 소화가능하고, 장쇄(C_8-C_{50}, 특히 C_{12}-C_{40})이며, 치환 또는 비치환 탄화 수소. 25~90℃의 녹는점을 갖는 탄화수소가 바람직하다. 이들 장쇄 탄화수소계 물질 중 지방족 알콜이 바람직하다. 경구용 제형은 60중량%까지의 적어도 하나의 소화가능한 장쇄 탄화수소계 화합물을 포함할 수 있다.

(c)폴리알킬렌 글리콜. 경구용 제형은 60중량%까지의 적어도 하나의 폴리알킬렌글리콜을 포함할 수 있다.

어떤 특히 적합한 매트릭스는 적어도 하나의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오즈, 적어도 하나의 C_{12}-C_{36}, 바람직하게는 C_{14}-C_{22} 지방족 알콜 및, 선택적으로는 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다.

적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오즈는 바람직하게는 하이드록시 (C_1-C_6)알킬 셀룰로오즈인 바, 구체적인 예로는 하이드록시프로필셀룰로오즈, 하이 드록시프로필메틸셀룰로오즈 및, 특히 하이드록시에틸셀룰로오즈이다. 본 발명의 경구용 제형에서 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오즈의 양은 특히 요구되는 옥시코돈의 정확한 방출속도에 의해 결정되게 된다. 그러나, 바람직하게는 경구용 제형이 5% 및 25% 사이, 특히 6.25% 및 15%(중량) 사이의 적어도 하나의 하이드록 시알킬 셀룰로오즈를 포함한다.

상기한 적어도 하나의 지방족알콜은 예를들면 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜 또는 스테아릴 알콜일 수 있다. 그러나, 본 발명의 경구용 제형에서 바람직한 구현 예에 있어서는 상기한 지방족 알콜은 세틸 알콜 또는 세토스테아릴 알콜이다. 상기 적어도 하나의 지방족 알콜의 양은 본 발명의 경구용 제형에 있어서 요구되는 옥시 코돈의 정확한 방출속도에 의해 결정되게 된다. 이는 또한 적어도 하나의 폴리알킬 렌글리콜이 경구용 제형내에 존재하는지 또는 존재하지 않는지에 따라 달라진다. 적어도 하나의 폴리알킬렌글리콜이 존재하지 않을 경우 경구용 제형에 있어서 지방 족 알콜의 함량은 20 내지 50중량%이다. 적어도 하나의 폴리알킬렌글리콜이 경구용 제형 내에 존재할 경우에는 적어도 하나의 지방족 알콜과 적어도 하나의 폴리알킬 렌글리콜의 총 함량은 전체 제형에서 20 내지 50중량%이다.

바람직한 구현예에 있처서, 서방성 조성물은 총 제형의 중량에 대하여 약 5 내지 25%의 아크릴수지 및 약 8 내지 40%의 지방족알콜을 포함한다. 특히 , 바람직 한 아크릴 수지는 Rohm Pharma사로부터 상업적으로 구입가능한 Eudragit RS PM을 포함한다.

본 발명의 바람직한 제형에 있어서 , 예를들면 적어도 하나의 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오즈 또는 아크릴계 수지의 비는 제형으로부터 옥시코돈의 방출속도를 바람직하게 연장할 수 있도록 결정된다. 적어도 하나의 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 적어도 하나의 하이 드록시알킬 셀룰로오즈의 비는 1:2 내지 1:4가 바람직하다. 특히 바람직하게는 1:3내지 1:4이다.

적어도 하나의 폴리알킬렌글리콜은 예를들어 폴리프로필렌 글리콜 또는 바람 직하게는 폴리에틸렌 글리콜일 수 있다. 상기 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 수평균분자량은 1,000 내지 15,000, 바람직하게는 1,500 내지 12,000이다.

다른 적합한 서방성 매트릭스로는 알킬셀룰로오즈(특히 에틸셀룰로오즈),C_{12}내지 C_{36}의 지방족 알콜 및 선택적으로 폴리알킬렌글리콜을 포함한다.

상기한 물질 외에 추가로, 서방성 매트릭스는 또한 적합한 양의 다른 물질, 예를들어 희석제, 윤활제, 바인더, 입상조제, 색소, 향료 및 활제와 같은 다른 물 질을 포함할 수 있다.

서방성 매트릭스에 대한 하나의 대안으로 본 발명의 매트릭스는 약물의 방출 을 억제시키는 보통의 서방성 매트릭스일 수 있다. 본 발명의 이와같은 견지에서 특히 바람직한 구현에에 있어서 , 본 발명의 제형은 활성 물질과 비수용성 구상화체(spheronising agent)를 포함하는 구상체로 코팅된 필름을 포함한다. 구상체란 말은 제약 기술분야에 알려져 있으며 , 0.5mm 및 2.5mm 사이 , 특히 0.5mm 및 2mm 사이의 직경을 갖는 구상의 과립을 의미한다.

구상화제는 약학적으로 수용가능한 어떤 물질일 수 있는 바, 이는 활성물질 과 함께 구상체를 형성하기위해 구상화될 수 있다. 미세결정성 셀룰로오즈가 바람 직 하다.

바람직한 미세결정성 셀룰로오즈는 예를 들면 Avicel PH101(상표, FMC Corporation)로 판매되는 물질이다. 본 발명의 바람직한 견지에 있어서 , 구상체로 코팅된 필름은 구상화제를 70 내지 99중량%, 바람직하게는 80 내지 95중량% 함유하 는 미세결정성 셀룰로오즈를 포함한다.

활성물질과 구상화제에 더하여 , 구상체는 바인더를 포함할 수 있다. 적합한 바인더는 저점도, 수용성 폴

리머로서 , 이는 제약기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 잘 알려져 있다. 그러나, 하이드록시 프로필 셀룰로오즈와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬셀룰로오즈가 바람직하다. 추가적으로(또는 대체하여) 구상체는 비수용성 폴리머 , 특히 아크릴계 폴리머 , 아크릴계 공중합체일 수 있는 바, 예를들어 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체, 또는 에틸 셀룰로오즈일 수 있다.

상기 구상체는 바람직하게는 수용성 배지 내에서 조절된 속도로 옥시코돈(또는 그 염)의 방출을 허용하는 물질로 코팅된 필름이다. 여기서 필름 코팅체는 다른 성분들과 조합하여 상기에서 기술한 생체외 방출속도(1시간 후 12.5 내지 42.5중량%의 방출, 등)를 달성하도록 선택된다.

필름코팅체는 일반적으로 다음과 같은 수불용성 물질을 포함한다 ;

(a)왁스, 단독 또는 지방족 알콜과의 혼합물,

(b)셀락(shellac) 또는 제인(zein),

(C)비수용성 셀룰로오즈, 특히 에틸셀룰로오즈,

(d)폴리메타크릴레이트, 특히 Eudragit

바람직하게, 필름 코팅체는 수불용성 물질과 수용성 물질의 혼합물을 포함한 다. 수용성 물질에 대한 수불용성 물질의 비는 다른 인자보다도 요구되는 방출속도 및 선택된 물질의 용해특성에 의해 결정된다.

여기서 , 수용성 물질은 예를들어 폴리비닐피롤리돈 또는, 바람직하게는 수용성 셀룰로오즈, 특히 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈일 수 있다.

필름 코팅체에 대해서 수용성 물질과 수불용성 물질의 적합한 조합은 셀락과 폴리비닐퍼롤리돈 또는, 바람직하게는 에틸셀룰로오즈와 하이드록시프로필메틸 셀 룰로오즈의 조합이다.

본 발명의 다른 견지에 있어서 , 본 발명에 따른 고형 , 서방성 , 경구용 제형의 제조를 촉진하기 위해서는 본 발명의 고형 , 서방성 , 경구용 제형의 제조 공정중에 하이드로모르폰 또는 그의 염을 서방성 매트릭스 내에 포접시키는 것을 포함한다. 매트릭스 내에 포접은 다음과 같이 달성될 수 있다 ;

(a)적어도 하나의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오즈와 옥시코돈 또는 옥시 코돈 염을 포함하는 과립을 형성하고,

(b)과립을 포함하는 하치드록시알킬 셀룰로오즈와 적어도 하나의 C12-C36 지 방족 알콜을 혼합하고, 그리고

(c)선택적으로, 과립을 압착하고 성형하는 단계. 바람직하게 과립은 하이드 록시알킬 셀룰로오즈/옥시코돈을 물과 습식 과립화하여 형성된다. 특히 바람직한 구현예에 있어서 습식 과립 단계 동안 첨가된 물의 양은 바란직하게는 옥시코돈 건 조중량의 1.5 내지 5배, 특히 1.75 내지 3.5배이다.

본 발명의 고형 , 서방성 , 경구용 제형은 또한 다음과 같이 필름 코팅된 구상체 형태로 제조될 수 있다 ;

(a)옥시코돈 또는 옥시코돈 염과 비수용성 구상화제를 포함하는 혼합물을 블 렌딩 하고,

(b)블렌드물을 압출하여 압출물을 얻고,

(c)구상체가 형성될 때까지 압출물을 구상화하고, 그리고,

(d)필름 코팅으로 상기 구상체를 코팅하는 단계.

[도면의 간단한 설명]

제1~4도는 실시예 17에 있어서 시간에 따른 통증정도 차이 및 통증경감정도 를 나타내는 그래프이고,

제5도는 본 발명에 따라 제조된 서방성 옥시코돈 제형 10mg에 대한 평균혈중 옥시코돈 농도를 나타낸 그래프이다.

[실시예]

본 발명의 고형, 서방성, 경구용 제형 및 방법을 다음의 실시예에 상술한다.

다음 실시예는 본 발명의 여러 가지 양상을 예시하는 것이나, 이것이 특허청구범위를 한정하는 것은 아니다.

[실시예 1: 서방성 옥시코돈 HCl 30mg 정제-수용성 제조]

소정량의 옥시코돈 하이드로클로라이드, 분무 건조된 락토스 및 Eudragit RS PM을 적합한 규모의 믹서로 이송하여 약 5분간 혼합하였다. 분말을 혼합하는 동안 상기 혼합물을 충분한 물로 과립화하여 습기있는 과립으로 제조한다. 그 다음 이 과립을 60℃의 유동층 건조기에서 건조처리한 후 8-메쉬 체를 통과시킨다. 그리고나서, 이 과립을 다시 건조하고 12-메쉬 체를 통과하도록 한다. 소정량의 스테아릴 알콜을 거의 60~70℃에서 녹이고 상기 과립을 혼합하는 동안, 녹인 스테아릴 알콜을 첨가한다. 따뜻한 과립을 상기 믹서에 되돌린다.

코팅된 과립을 믹서로부터 꺼내고 냉각시킨다. 이어서 과립을 13메쉬 체에 통과시킨다. 적합한 블렌더에서 과립을 소정량의 탈크와 마그네슘 스테아레이트와 혼합함으로써 윤활처리한다. 적합한 타정기로 375mg 중량으로 정제를 압축하였다.

실시예 1의 정제는 다음 표 1과 같다.

[표 1]

옥시코돈 HCl 30-mg 정제의 제형		
조성	mg/정제	중량%
옥시코돈 하이드로클로라이드	30.0	8
락토스(분무 건조)	213.75	57
Eudragit RS PM	45.0	12
정제수	q.s*	--
스테아릴 알콜	75.0	20
탈크	7.5	2
마그네슘 스테아레이트	3.75	1
합계	375.0	100
*제조에 사용되고 최종 제품에 잔류량만으로 남음		

이어서 상기 실시예 1의 정제를 USP Basket 방법을 사용하여 37℃, 100rpm으로 처음 한시간 동안 pH 1.2의 700㎖ 유사위액에서 용출시험을 실시하고, 그리고 pH 7.5의 900㎖ 유사위액으로 변경하였다. 그 결과는 다음 표 2와 같다.

[표 2]

옥시코돈 30mg 서방성 정제의 용출	
시간	옥시코돈 용출율(%)
1	33.1
2	43.5
4	58.2
8	73.2
12	81.8
18	85.8
24	89.2

[실시예 2 : 서방성 옥시코돈 HCl 10mg 서방성 정제-유기상 제조]

소정량의 옥시코돈 하이드로클로라이드와 분무건조된 락토스를 적합한 크기 의 믹서에 이송하고, 거의 6분동안 혼합한다. 약 40%의 소정량의 Eudargit RS PM 분말을 에탄올에 분산시킨다. 분말을 혼합하는 동안, 상기 분말을 상기 분산액과 과립화하고 상기 혼합을 계속하여 습기있는 과립 덩어리를 형성하였다. 과립화를 완료하는 데 필요하다면 추가로 에탄올을 첨가한다. 이 과립을 유동층 건조기로 이 송하여 30℃에서 건조하고 그 .다음 12-메쉬 체를 통과시켰다. 잔류량의 Eudragit RS PS을 에탄올 90중량부와 정제수 10중량부의 용제에 분산시키고 ; 그리고 30℃에 서 유동층 과립화기/건조기상에 상기 과립을 분무하였다. 다음, 상기 과립을 12-메 쉬 체를 통과시켰다. 소정량의 스테아릴 알콜을 약 60~70℃에서 녹였다. 이 따뜻 한 그래늘을 믹서에 되돌린다. 혼합하는 동안, 상기 녹은 스테아릴 알콜을 첨가하 였다. 얻어진 코팅된 과립들을 믹서로부터 꺼내어 냉각시켰다. 그 다음, 이들을 12-메쉬 체에 통과시켰다.

다음, 상기 과립을 적합한 블렌더에서 탈크과 마그네슘 스테아레이트 소정량과 혼합하여 윤활처리하였다. 이어서 이 과립을 적합한 타정기에서 125mg 정제로 압축하였다.

실시예 2의 정제(10mg 서방성 옥시코돈)의 제형은 다음 표 3과 같다.

[표 3]

옥시코돈 HCl 10mg 정제의 제형		
조성	mg/정제	중량%
옥시코돈 하이드로클로라이드	10.0	8
락토스(분무 건조)	71.25	57
Eudragit RS PM	15.0	12
에탄올	q.s*	--
정제수	q.s*	--
스테아릴 알콜	25.0	20
탈크	2.50	2
마그네슘 스테아레이트	1.25	1
합계	125.00	100
*제조에 사용되고 최종 제품에 잔류량만으로 남음		

이어서 상기 실시예 2의 정제를 USP Basket 방법을 사용하여 37℃, 100rpm으로 처음 한시간 동안 pH 1.2의 700㎖ 유사위액에서 용출시험을 실시하고, 그리고 pH 7.5의 900㎖ 유사위액으로 변경하였다. 그 결과는 다음 표 4와 같다.

[표 4]

옥시코돈 10mg 서방성 정제의 용출	
시간	옥시코돈 용출율(%)
1	35.9
2	47.7
4	58.5
8	67.7
12	74.5
18	76.9
24	81.2

[실시예 3~4 : 서방성 옥시코돈 10mg 및 20mg 정제(수용성 제조)]

Eudragit RS 30D와 Triacertin을 60 메쉬 체를 통과시키며 배합하고, 저전단하에서 약 5분간 또는 균일한 분산이 확인될 때까지 혼합하였다.

다음, 적합한 양의 옥시코돈 HCL, 락토스, 및 포비돈을 유동층 과립화기/건조기(FBD) 보울에 정치시키고, 유동층 내 분말상에 현탁 분무하였다. 분무 후, 상기 과립을 덩어리를 줄이기 위해 필요할 경우 #12 체를 통과시킨다. 건과립을 믹서에 정치시킨다.

한편, 소정량의 스테아릴 알콜을 약 70℃에서 녹인다. 녹인 스테아릴 알콜을 혼합하면서 상기 과립에 포접시킨다. 얻어진 왁스처리된 과립을 유동층 과립화기/건조기 또는 트레이에 이송하고 실온 또는 그 이하로 냉각시킨다. 냉각된 과립을 이어서 #12 체에 통과시킨다. 그 다음, 왁스처리된 과립을 믹서/블렌더 내에 정치시켜 소정량의 탈크 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 약 3분동안 윤화처리한 다음 적합한 타정기에서 125mg 정제로 압축하였다.

실시예 1의 정제의 제형은 다음 표 5와 같다.

[표 5]

옥시코돈 HCl 10mg 정제의 제형		
조성	mg/정제	중량%
옥시코돈 하이드로클로라이드	10.0	8.0
락토스(분무 건조)	69.25	55.4
포비돈	5.0	4.0
Eudragit RS 30D(고형)	10.0*	8.0
Triacetin	2.0	1.6
스테아릴 알콜	25.0	20.0
탈크	2.5	2.0
마그네슘 스테아레이트	1.25	1.0
합계	125.00	100
*Eudragit RS 30D 수분산물은 Eudragit RS 30D 건조물질 약 10mg에 상당한다.		

이어서 상기 실시예 3의 정제를 USP Basket 방법을 사용하여 37℃, 100rpm으로 처음 한시간 동안 pH 1.2의 700㎖ 유사위액에서 용출시험을 실시하고, 그리고 pH 7.5의 900㎖ 유사위액으로 변경하였다. 그 결과는 다음 표 6과 같다.

[표 6]

옥시코돈 10mg 서방성 정제의 용출	
시간	옥시코돈 용출율(%)
1	38.0
2	47.5
4	62.0
8	79.8
12	91.1
18	94.9
24	98.7

실시예 4의 정제에 대한 제형은 다음 표 7과 같다.

[표 7]

서방성 옥시코돈 HCl 20mg 정제의 제형	
조성	mg/정제
옥시코돈 하이드로클로라이드	20.0
락토스(분무 건조)	59.25
포비돈	5.0
Eudragit RS 30D(고형)	10.0*
Triacetin	2.0
스테아릴 알콜	25.0
탈크	2.5
마그네슘 스테아레이트	1.25
합계	125.0

이어서 상기 실시예 4의 정제를 USP Basket 방법을 사용하여 37℃, 100rpm으로 처음 한시간 동안 pH 1.2의 700㎖ 유사위액에서 용출시험을 실시하고, 그리고 pH 7.5의 900㎖ 유사위액으로 변경하였다. 그 결과

는 다음 표 8과 같다.

[표 8]

옥시코돈 20mg 서방성 정제의 용출	
시간	옥시코돈 용출율(%)
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

[실시예 5~6]

실시예 5에 있어서, 상기 실시예 1에 기술된 방법에 따라 30mg 서방성 옥시코돈 하이드로클라이드 정제를 제조하였다.

실시예 6에 있어서, 상기 실시예 2에 기술된 방법에 따라 10mg 서방성 옥시코돈 하이드로클로라이드 정제를 제조하였다.

그리고 나서, 상기 실시예 5 및 6의 정제에 대한 용출시험을 다른 pH 수준, 즉 pH 1.3, 4.56, 6.88 및 7.5에서 수행하였다.

그 결과를 다음 표 9 및 10에 나타내었다.

[표 9]

[실시예 5]

시간에 따른 옥시코돈 HCl 30mg 정제의 용출율								
		시간						
		1	2	4	8	12	18	24
pH	1.3	29.5	43.7	61.8	78.9	91.0	97.0	97.1
	4.56	34.4	49.1	66.4	82.0	95.6	99.4	101.1
	6.88	33.8	47.1	64.4	81.9	92.8	100.5	15.0
	7.5	27.0	38.6	53.5	70.0	81.8	89.7	96.6

[표 10]

[실시예 6]

시간에 따른 옥시코돈 HCl 10mg 정제의 용출율								
		시간						
		1	2	4	8	12	18	24
pH	1.3	25.9	41.5	58.5	73.5	85.3	90.7	94.2
	4.56	37.8	44.2	59.4	78.6	88.2	91.2	93.7
	6.88	34.7	45.2	60.0	75.5	87.4	90.3	93.9
	7.5	33.2	40.1	51.5	66.3	75.2	81.7	86.8

[실시예 7~12]

실시예 7~12에 있어서, 4mg 및 10mg 옥시코돈 HCl 정제를 본 출원인에 의해 기출원된 미국특허 제 4,990,341에 기재된 제형 및 방법에 따라 제조하였다.

실시예 7에 있어서, 옥시코돈 하이드로클로라이드(10.00mg)는 락토스 모노하이드레이트(417.5mg) 및 하이드록시에틸셀룰로오즈(100.00mg)와 함께 습식 과립하였고, 과립을 12메쉬 체를 통해 걸렀다. 이어서 과립

을 50℃의 유동층 건조기에서 건조한 후 16메쉬 체를 통해 걸렀다.

용융된 세토스테아릴알콜(300.0mg)을 상기 따뜻한 옥시코돈 함유 과립에 가하고 균일하게 혼합하였다. 혼합물을 공기중에서 냉각시키고 16메쉬 체를 통해 걸렀다.

정제된 탈크(15mg)과 마그네슘 스테아레이트(7.5mg)를 가하고 상기 과립과 함께 혼합하였다. 얻어진 과립을 압축하여 정제화하였따.

실시예 8은 상기 실시예 7과 동일한 방법에 의해 제조하였으나, 옥시코돈 HCl을 정제 당 10mg 함유하였다. 실시예 7과 8의 제형을 다음 표 11 및 12에 각각 나타내었다.

[표 11]

실시예 7의 제형		
조성	mg/정제	g/배치
옥시코돈 하이드로클로라이드	4.0	10.0
락토스 모노하이드레이트	167.0	417.5
하이드록시에틸셀룰로오즈	40.0	100.0
세토스테아릴 알콜	120.0	300.0
정제 탈크	6.0	15.0
마그네슘 스테아레이트	3.0	7.5

[표 12]

실시예 8의 제형		
조성	mg/정제	g/배치
옥시코돈 하이드로클로라이드	10.0	25.0
락토스 모노하이드레이트	167.0	417.58
하이드록시에틸셀룰로오즈	40.0	100.0
세토스테아릴 알콜	120.0	300.0
탈크	6.0	15.0
마그네슘 스테아레이트	3.0	7.5

실시예 9에 있어서, 4mg 옥시코돈 HC1 서방성 정제를 미국특허 제4,990,341호의 실시예 2에 인용된 부형제 제형에 따라 제조하였다. 제조방법은 상기 실시예 7 및 8과 실시예 10은 10mg 옥시코돈 HC10이 정제에 포함된 것을 제외하고는 상기 실시예 9에 따라 제조하였다. 상기 실시예 9 및 10의 제형을 각각 다음 표 13 및 14에 나타내었다.

[표 13]

실시예 9의 제형		
조성	mg/정제	g/배치
옥시코돈 하이드로클로라이드	4.0	10.0
무수 락토스	167.0	417.5
하이드록시에틸셀룰로오즈	30.0	75.0
세토스테아릴 알콜	90.0	225.0
탈크	6.0	15.0
마그네슘 스테아레이트	3.0	7.5

[표 14]

실시예 10의 제형		
조성	mg/정제	g/배치
옥시코돈 하이드로클로라이드	10.0	25.0
무수 락토스	167.0	417.58
하이드록시에틸셀룰로오즈	30.0	75.0
세토스테아릴 알콜	90.0	225.0
탈크	6.0	15.0
마그네슘 스테아레이트	3.0	7.5

실시예 1에 있어서, 옥시코돈 4mg 서방성 정제를 미국특허 제4,990,341호의 실시예 3에 인용된 부형제 제형에 따라 제조하였다.

옥시 코돈 하이드로클로라이 드(32.0gm)를 락토스모노하이 드레이트(240.0gm), 하이드록시에틸셀룰로오즈(80.0gm) 및 메타크릴산 공중합체(240.0gm, Eudragit L-100-55)와 함께 습식 과립화하고, 얻어진 과립을 12 메쉬 체로 걸렀다. 이 과립을 유동층 건조기에서 50℃ 온도로 건조하고 16메쉬 체를 통해 통과시켰다.

과립을 함유하는 따뜻한 옥시코돈을 용융 세토스테아릴 알콜(240.0gm)에 첨 가하고, 완전히 혼합하였다 이 혼합물을 공기중에서 냉각시키고 재과립화한 후 16메쉬 스크린을 통해 걸렀다. 과립을 타정하여 정제화하였다.

실시예 12는 상기 실시예 11과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 10mg 옥시코 돈 HC1을 정제에 포함시켰다. 실시예 11 및 12의 제형은 다음 표 15 및 16에 나타 내었다.

[표 15]

실시예 11의 제형		
조성	mg/정제	g/배치
옥시코돈 하이드로클로라이드	4.0	32.0
락토스 모노하이드레이트	30.0	240.5
하이드록시에틸셀룰로오즈	10.0	80.0
메타크릴산 공중합체	30.0	240.0
세토스테아릴 알콜	30.0	240.0

[표 16]

실시예 12의 제형		
조성	mg/정제	g/배치
옥시코돈 하이드로클로라이드	10.0	80.0
락토스 모노하이드레이트	30.0	240.5
하이드록시에틸셀룰로오즈	10.0	80.0
메타크릴산 공중합체	30.0	240.0
세토스테아릴 알콜	30.0	240.0

다음에, 미합중국 약전 XXII(1990)에 기술되어 있는 바와 같이 USP Basket 방법을 사용하여 상기 실시예7 ~12의 정제들에 대한 용출 시험을 실시하였다. 속도는 100rpm, 37℃에서 배지는 유사위액을 사용하여 처음 한시간 동안 실시하고, 그 후에는 유사 장액으로 하였다. 그 결과는 다음 표 17과 같다.

[표 17]

실시예 7~12의 용출 시험							
		옥시코돈 용출율(%)					
		실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12
시간(시)	1	23.3	25.5	28.1	29.3	31.3	40.9
	2	35.6	37.5	41.5	43.2	44.9	55.6
	4	52.9	56.4	61.2	63.6	62.1	74.2
	8	75.3	79.2	83.7	88.0	82.0	93.9
	12	90.7	94.5	95.2	100.0	91.4	100.0

[실시예 13~16 : 임상 시험]

실시예 13~16에서는, 상기 실시예 2의 제형(유기상 제조) 및 3(수용성 제 조)의 제형을 채용하여 무작위 교차 생체이용성 시험을 실시하였다.

실시예 13에서는, 1회 도스 fast/fed 연구를 실시예 3에 따라 제조된 옥시 코돈 정제로 24 대상에 대해 수행하였다.

실시예 14에서는, 정상상태 연구를 상기 실시예 2에 따라 준비된 옥시코돈 정제로 12시간 뒤에 23 대상에 대해 수행하였고, 5mg 즉방성 용액과 대조하였다.

실시예 15에서는, 1회 도스 연구를 상기 실시예 3에 따라 제조된 옥시코돈 정제를 사용하여 22 대상에 대해 수행하였고, 20mg 옥시코돈 즉방성 용액과 대조하 였다.

실시예 16에서는, 12 대상 1회 도스 연구를 상기 실시예 3에 따라 제조된 3×10mg 옥시코돈 정제를 사용하여 실시하였고 30mg 옥시코돈 즉방성 용액과 비교하 였다.

실시예 13~16의 결과는 다음 표 18과 같다.

[표 18]

실시예	투여	AUC(mg/㎖/시간)	Cmax(mg/㎖)	Tmax(시간)
13	10mg CR fast	63	6.1	3.8
	10mg CR fed	68	7.1	3.6
14	5mg IR q6h	121	17	1.2
	10mg CR q12h	130	17	3.2
15	20mg IR	188	40	1.4
	2×120mg CR	197	18	2.6
16	30mg IR	306	53	1.2
	3×10mg CR	350	35	2.6
	30mg CR	352	36	2.9

상기 표에서 IR은 즉방성 옥시코돈 용액을 말하고, CR은 서방성 정제를 말한다.

[실시예 17 : 임상시험]

실시예 17에서는, 맹목무작위 단일 도수를 수행하여 본 발명에 따라 제조된 서방성 옥시코돈 10, 20 및 30mg(CR OXY)를 경구 투여하여 활성의 상대적 지속기간, 허용가능성 및 상대적 진통효능을 결정하였으며, 이를 즉방성 옥시코돈 15mg(IR oxy, 아세트아미노펜 650mg과 조합된 즉방성 옥시코돈 10mg(IR OXY/APAP) 및 위약(placebo)과 비교하였는 바, 이는 복부 또는 부인과 수술로 중간 또는 심한 통증을 가진 180명 환자를 대상으로 하였다. 환자들을 투여 후 12시간까지 그들의 통증정도 및 통증제거를 시간별로 분류하였다. 처치는 통증강도 및 제거에 대한 표준크기 및 통증제거의 시작 및 지속시간을 통해 비교하였다.

모든 활성 처치는 시간별 측정치에서, 그리고 총 통증강도 차(SPID) 및 총 통증제거(TOTPAR)에서 위약에 비하여 상당히 우수하였다. CR OXY 20mg 및 30mg이 10mg 투여량 보다 상당히 우수함과 아울러 통증제거 및 최대 통증강도 차(PID)에 대한 CR OXY의 3 도스 수준에서 한 도스 반응이 발견된다. IR OXY는 1 및 2 시간 대 에서 CR OXY 10mg 보다 상당히 우수하였다. IR OXY/APAP는 1시간대에서 CR OXY 10mg보다 상당히 우수하였다. IR OXY/APAP는 1시간대에서 CR OXY의 3 도스 수준에 비하여 , 그리고 5시간대에서 CR OXY 10mg에 비하여 상당히 우수하였다. 개시시간은 3가지 CR OXY 치료에 비하여 IR OXY 및 IR OXY/APAP 치료 그룹에서 상당히 짧았다. 통증제거 지속시간에 대한 배분능에서 IR OXY 및 IR OXY/APAP 보다 3가지 CR OXY 투여량에서 상당히 긴 통증제거 지속시간을 보였다. 심각하게 벗어난 경험자는 보고되지 않았다. 그

결과를 다음 표 19에 보다 상세하게 정리하였다.

[표 19]

환자소인별 치료그룹

	IR OXY		CR OXY				합계
	15mg	위약	10mg	20mg	30mg	2PERC*	
치료연구를 위해 무작위 선정	31	31	30	30	30	30	182
연구 치료 상태로 들어감	31	31	30	30	30	30	182
연구를 마침	31	30	30	30	30	30	181
연구를 중단함	0	1	0	0	0	0	1
투여 뒤 1시간 전에 구토하여 효율적 분석으로부터 제외됨	0	1	0	0	0	0	1
연구중 부주의로 제외됨	1	0	0	0	0	0	1
안전한 평가가 가능한 분석대상인원	30	30	30	30	30	30	180
안전한 것으로 평가	31	31	30	30	30	30	182
(주) *Percocet의 2 정제							

제1~4도에 통증강도, 통증강도 차이 및 통증제거에 대한 시간-효과 곡선을 도시하였다. CR OXY 10mg은 3~11시간대에서 위약처리 환자에 비하여 상당히(P<.05) 낮은 통증강도 수치를, 그리고 10시간 대에서 IR OXY 15mg 및 Percocet 보다 낮은 통증 수치를 가졌다. CR OXY 20mg은 2~11시간 대에서 위약에 비하여 상당히(P<.05) 낮은 통증강도 수치를, 그리고 9~11시간 대에서 CR OXY 10mg, IR OXY 15mg 및 Percocet에 비하여 상당히(P<.05) 낮은 통증 수치를 보였다. CR OXY 30mg은 2~11시간 대에서 위약보다 상당히(P<.05) 낮은 수치를, 그리고 2, 3 및 5시간 대에서 CR OXY 10mg보다 낮은 통증수치를, 그리고 10시간 대에서 Percocet 보다 낮은 통증수치를 보였다.

명확하고 가시적인 유사규모(CAT 및 VAS)로 된 시간별 통증제거 수치로부터 CR OXY 10mg은 3~11시간대에서 위약보다 상당히(P<.05) 높은 통증제거 수치를, 그리고 10시간대에서 IR OXY 및 Percocet(및 11시간에서 Percocet)보다 높은 제거수치를 갖는다. CR OXY 20mg은 2~12시간대에서 위약보다 상당히(P<.05) 높은 제거수치를, 그리고 9~12시간대에서 Percocet보다 높은 제거수치를 갖는다. 덧붙여 , CR OXY는 10~12시간대에서 IR OXY보다 상당히(P<.05) 높은 통증제거 효과를 갖는다. CR OXY 30mg은 2~12시간대에서 위약보다 상당히(P<.05) 높은 통증제거 수치를, 그리고 9~12시간대에서 Percocet보다 높은 수치를, 그리고 10시간대에서 IR OXY 15mg보다 높은 수치를 갖는다.

각 치료그룹들은 통증강도차(SPID) 및 총 통증제거(TOTPAR)에 있어서 위약보 다 상당히(P<.05) 우수하였다.

환자 스톱워치법에 의해 측정된 통증제거의 지속시간은 CR OXY 10mg, 20mg 및 30mg이 IR OXY 15mg 및 2정제 Percoat에 비교하여 상당히(P<.05)긴 활성지속 시간을 가지고 있음을 보여주었다. 덧붙여 , 세가지 서방성 제형은 Percocet에 비교 하여 치료에 있어 상당히(P<.05) 긴 시간을 갖는다.

치료전에 , 총 104명의 환자(57%)가 120가지의 불쾌한 경험을 보고하였다. 가장 흔한 것이 졸림 , 발열, 현기증 및 두통현상이었다.

이 연구결과에 기초하여 본 발명의 서방성 옥시코돈 제형은 예를들면 여성에 게 있어서 복부수술 또는 부인과 수술로 인한 극심한 수술후의 통증을 적합하게 제 어한다는 결론에 도달한다. 1회 도스에 따라 위약<CR OXY 10mg<CR OXY 20mg<CR OXY 30mg순으로 투여반응이 관찰되었다. 활성의 개시는 한 시간 내에 일어났고 2내지 5시간에서 최대효과를 보였으며 , 10내지 12시간까지 효과는 지속되었다. 고질적인 통증상태에서 정상 상태의 투여는 이같은 효과를 연장시킨다. 부작용이 예상 되지만 쉽게 극복된다. 두통은 투여에 관련될 수 있다. 현기증과 졸림현상이 보고되었다.

IR OXY 15mg은 서방성 옥시코돈에 비교하여 중간적인 피크 효과를 가진다. 이것의 활성 지속시간은 보다 짧다(6~8시간). Percocet는 개시 , 피크 효과 및 안 전성에 있어 아주 효과적이다. 활성 지속시간은 6~8시간이다.

요약하며, CR OXY는 IR OXY 또는 IR OXY?APAP 양자에 비하여 늦은 개시점을 가지나 효과지속시간이 길어 효과적인 경구용 진통제임이 명백하다.

[실시예 18 : 임상연구]

실시예 18에서는,

a. CR OXY 10mg의 매 12시간 투여(q12h)

b. Roxicodone 경구 용액 5mg(ROX)의 매 6시간 투여(q6h)를 비교하여 21명의 보통 남자를 대상으로 정상상태 교차시험을 수행하였다.

처치(b)는 대조구이다. 평균적으로 연령은 34세, 신장 176cm이고, 체중 75Kg 이었다. 어떤 비정상적인 특

징도 그룹으로부터 발견되지 않았다.

제5도는 12시간 투여간격에서 두 제형에 대한 옥시코돈의 평균 혈중농도를 보여준다. 그 결과를 다음 표 20에서 평균치, 평균치의 비 및 90% 신뢰간격으로 요약 정리하였다. 표 20의 결과가 밝히고 있는 바와 같이 하나의 예외로서 두 제형 사이에 어떠한 현저한 차이도 발견되지 않고 있다. 단 하나의 예외는 3.18시간에서 CR OXY에 대한 평균 tmax이며 , 이것은 서방성 제형에 대해 예상되는 것으로 1.38시간의 ROX 평균을 상당히 초과하고 있다. 평균 AUC-기초 생체이용성, (ROX=100%)은 90.0 내지 117.9%의 90% 신뢰한계와 함께 104.4%였다. 따라서, ±20%의 FDA 규격과 합치하여 그 결과 이 연구결과는 동등한 옥시코돈 이용가능성의 주장을 뒷받침하고 있다.

[표 20]

CR OXY(10mg q12h) 및 록시코돈 경구용액(5mg q6h)의 1회 투여에 따른 옥시코돈에 대한 약물운동 매개변수의 요약

매개변수		CR OXY	록시코돈 용액	OXY/ROX(%)	90% CI*
Cmax(ng/㎖)	산술평균(SD)	15.11(4.69)	15.57(4.41)	97.08	85.59-108.50
	기하학적 평균	14.43	15.01	95.14	
Cmin(ng/㎖)	산술평균(SD)	6.24(2.64)	6.47(3.07)	96.41	80.15-112.74
	기하학적 평균	5.62	5.83	96.48	
tmax(시간) 산술평균(SD)		3.18(2.21)	1.38(0.71)*	230.17	160.71-298.71
AUC(0-12시간)	산술평균(SD)	103.50(40.03)	99.10(53.04)	104.44	90.92-117.94
	기하학적 평균	97.06	93.97	103.29	
%진폭 산술평균(SD)		176.36(139.0)	179.0(124.25)	98.53	62.06-134.92
%변동 산술평균(SD)		108.69(38.77)	117.75(52.47)	92.22	76.81-107.57
종말점 산술평균(SD)		-1.86(2.78)	-1.86(2.19)	99.97	117.77-22.23

*90% 신뢰간격
----현저한 차 $p<0.05$

[실시예 19 : 임상실험]

실시예 19에서는, 서방성옥시코돈 10mg 정제 대 20mg(5mg/5㎖의 20㎖)의 즉방성(IR) 옥시코돈하이드로클로라이드 용액을 투여한 뒤 옥시코돈의 혈중농도를 비교하기 위하여 24명의 보통의 건강한 남자에 대하여 무작위 단일 투여 양방향 교차 시험을 수행하였다. 23명이 시험을 마쳤으며 분석대상으로 선정되었다.

옥시코돈의 혈중농도는 고성능액체크로마토그래프 분석기(HPLC)로 측정하였 다. 각각의 옥시코돈의 혈중농도 대 시간 데이터로부터 산출된 산술평균 Cmax, tmax, AUC 및 반감기는 다음 표 21과 같다.

[표 21]

약물운동 매개변수	대조구 제품 IR 옥시코돈 20mg	시험 제품 CR 옥시코돈 2×10mg	F.(%)	90% 신뢰간격
Cmax(ng/㎖)	41.60	18.62	44.75	32.5-57.0
tmax(시간)	1.30	2.62	200.83	169.8-232.6
AUC(0-36)(mg×hr/㎖)	194.35	199.62	102.71	89.5-115.9
AUC(0-∞)(ng×hr/㎖)	194.38	208.93	107.49	92.9-121.9
$t_{1/2(elim)}$(시간)	3.21	7.98*	249.15	219.0-278.8
$t_{1/2(abs)}$(시간)	0.35	0.92*	264.17	216.0-310.7

F.%=경구용 생체이용성(CR 옥시코돈 2×10mg/IR 옥시코돈 20mg)
*통계학적으로 현저($p=0.0001$)

Cmax, tmax, $t_{1/2(elim)}$ 및 $t_{1/2(abs)}$에 있어서 CR OXY 및 IR OXY 사이에는 통계학 적으로 현저한 차이가 있다. 흡수AUC (0-36), AUC(0- ∞)의 연장에 있어서 두가지 치료사이에서는 통계학적으로 현저한 차이는 없었다. IR OXY 상대치에 대한 CR OXY절대치에 대한 90% 신뢰간격은 AUC(0-36)에 대해서는 89.5-115.9%였고, AUC(0-∞)에 대해서는 92.9-121.9%였다. 90% 신뢰간격 분석에 기초할 때, 서방성 옥시코돈 정제는 즉방성 옥시코돈 용액에 대한 흡수(AUC(0-36)) 연장까지 동등하다.

서방성 옥시코돈 흡수는 거의 1.3시간까지 낮아졌다. 불쾌한 경험의 견지에 서 볼 때, 두 가지 치료사이에서 통계학적으로 현저한 차이점은 발견되지 않았고, 이들 중에 어느 것도 진정제에 대한 이같은 연구에

서 통상 임상학적으로 비정상적 이라 생각되는 어떤 것도 발견되지 않았다.

상기 시험결과는 본 발명의 서방성 옥시코돈 제형을 10, 20 및 30mg의 도스로 이용할 때 현저한 도스-반응관계를 나타내는 것이며 , 이것은 가이코 알.에스.,반와고너 디 ., 브라운 제이, 등이 발표한 "수술 후 통증에 있어서 서방성 경구용모르핀(MS Contin 정제, MSC)"[Pain Suppl., 5 : S149 1990 ; 여기에서 그들은 30, 60, 90 및 120mg의 MS Contin을 10mg의 근육내용 모르핀 및 위약과 비교하였다.]와 브름필드 등이 발표한 "두 경구용 서방성 모르핀 제제의 진통효과 및 효능 "[Clinical Pharmacology & Therapeutics, (in press); 여기에서 그들은 30 및 90mg의 MS Contin을 다른 서방성 경구용 모르핀 제제, Oramoph SR 30mg 정제와 비교하였다.]에 의해 보고된 유사하게 디자인되어 잘 억제되는 진통효과 연구에서의 MS Contin에 대한 투여-반응 경사의 평행성으로부터 이탈되지 않는 것이다.

상기에서 제조된 실시예들은 포괄적인 것을 의미하지 않는다. 본 발명의 많은 다른 변형이 있을 수 있음을 당업계의 통상의 지식을 가진 자라면 명백한 것이 고 첨부된 특허청구범위로부터 예측될 수 있는 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

10 내지 40mg의 옥시코돈 또는 그의 염을 포함하며, 투여 후 평균 2 내지 4.5 시간대까지에서 6 내지 60ng/㎖의 옥시코돈 평균 최대혈중농도를 제공하고, 정상상태 조건을 통해 매 12시간마다 투여를 반복한 후 평균 10 내지 14시간대까지에서 3 내지 30ng/㎖의 평균 최소혈중농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 환자 경구투여용 방출억제성 옥시코돈 제형.

청구항 2

10 내지 160mg의 옥시코돈 또는 그의 염을 포함하며, 투여 후 평균 2 내지 4.5시간대까지에서 6 내지 240ng/㎖의 옥시코돈 평균 최대혈중농도를 제공하고 정상상태 조건을 통해 매12시간마다 투여를 반복한 후 평균 10 내지 14시간대까지에서 3 내지 120ng/㎖의 평균 최소혈중농도를 제공하는 것을 특징으로 하는 환자 경우투여용 방출억제성 옥시코돈 제형.

청구항 3

(a)옥시코돈 또는 그의 염 10 내지 160mg ; (b)친구성 고분자, 소수성 고분자, 탄소원자수 8 내지 50의 소화가능한 치환 또는 비치환 탄화수소, 폴리알킬렌 글리콜, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 서방성 물질 ; (c) 상기 옥시코돈 또는 그의 염과 서방성 캐트릭스를 형성하기 위해 조합되어질 서방성 물질, 여기서 서방성 매트릭스는 경구용 제형으로써 환자에게 투여되었으르 때 평균 2 내지 4.5시간대까지에서 6 내지 240ng/㎖의 옥시코돈의 평균 최대 혈중농도를 제공하고, 정상상태 조건을 통해 12시간 마다 반복투여 후 평균 10 내지 14시간대까지에서 3 내지 120ng/㎖의 평균 최소혈중농도를 제공하는 것임을 포함하는 고체상 방출억제성 경구용 제형.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 서방성 물질은 아크릴계 수지를 포함하는 것임을 특징으로 하는 고체상 방출억제성 경구용 제형.

청구항 5

(a)옥시코돈 또는 그의 염과, 구상화제 또는 아크릴계 폴리머나 공중합체 중의 하나를 포함하는 전통적 유효량의 구상체 ; (b)수용성 배지내에서 억제된 속도로 옥시코돈 또는 옥시코돈의 염의 방출을 조절하는 필름 코팅체로 코팅되어져 있는 각각의 구상체로 이루어지며, 상기 제형은 환자에게 경구 투여 후 평균 2 내지 4.5시간대까지에서 6 내지 240ng/㎖의 옥시코돈 평균 최대혈중농도를 제공하고, 정상상태 조건을 통해 12시간마다 반복 투여 후 평균 10 내지 14시간대까지에서 3 내지 120ng/㎖의 평균 최소혈중농도를 제공하는 것임을 특징으로 하는 고체상 방출억제성 경구용 제형.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 필름 코팅체는 셀락 또는 제인, 수불용성 셀룰로오즈 또는 폴리메타크릴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 수불용성 재료를 포함하는 것을 특징으로 하는 고체상 방출억제성 경구용 제형.

청구항 7

서방성 매트릭스내에 분산시킨 10 내지 160mg의 옥시코돈 또는 옥시코돈 염을 포함하며, 37℃ 900㎖ 수용성 완충액(pH 1.6 내지 7.2)에서 100rpm으로 USP 패들법에 의해 측정할 때 1시간 후 12.5 내지 42.5 중량%의 옥시코돈 방출, 2시간 후 25 내지 55중량%의 옥시코돈 방출, 4시간 후 45 내지 75중량%의 옥시코돈 방출 및 6시간후 55 내지 85중량%의 옥시코돈 방출의 제형의 생체외 용출을 제공하고, 상기 생체외 용출속도는 실질적으로 pH에 좌우되지 않으며, 단위 제형으로 투여 후 평균 2 내지 4.5시간대에서 6 내지 240ng/㎖의 옥시코돈 평균 최대혈중농도가 생체내에서 얻어지며, 정상상태 조건을 통해 12시간마다 반복 투여한 후 평균 10 내지 14시간대까지에서 3 내지 120ng/㎖의 평균 최소혈중농도를 수득하도록 선택되는 것임을 특징으로 하는 경구투여용 방출억제성 정제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 생체외 용출속도는 1시간 후 17.5 내지 38중량%의 옥시코돈 방출, 2시간 후 30 내지 50중량%의 옥시코돈 방출, 4시간 후 50 내지 70중량% 사이의 옥시코돈 방출 및 6시간 후 60 내지 80중량% 옥시코돈 방출인 것임을 특징으로 하는 경구 투여용 방출억제성 정제.

청구항 9

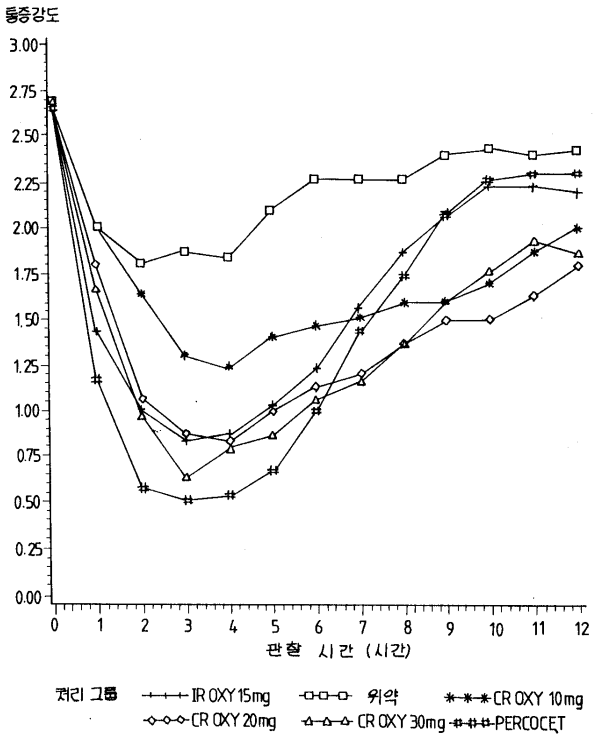
제7항에 있어서, 상기 생체외 용출속도는 1시간 후 17.5 내지 32.5중량% 사이의 옥시코돈 방출, 2시간 후 35 내지 45중량%의 옥시코돈 방출, 4시간 후 55 내지 65중량%의 옥시코돈 방출 및 6시간 후 65 내지 75중량%의 옥시코돈 방출인 것임을 특징으로 하는 경구투여용 방출억제성 정제.

청구항 10

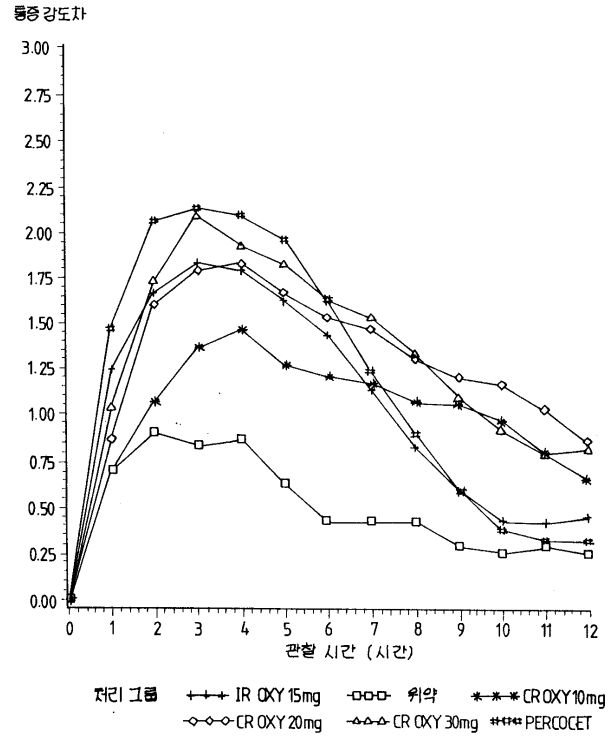
제3항에 있어서, 상기 서방성 매트릭스에 더하여 적합한 양의 약제학적으로 적합한 희석제를 포함하는 것임을 특징으로 하는 고체상 방출억제성 경구용 제형.

도면

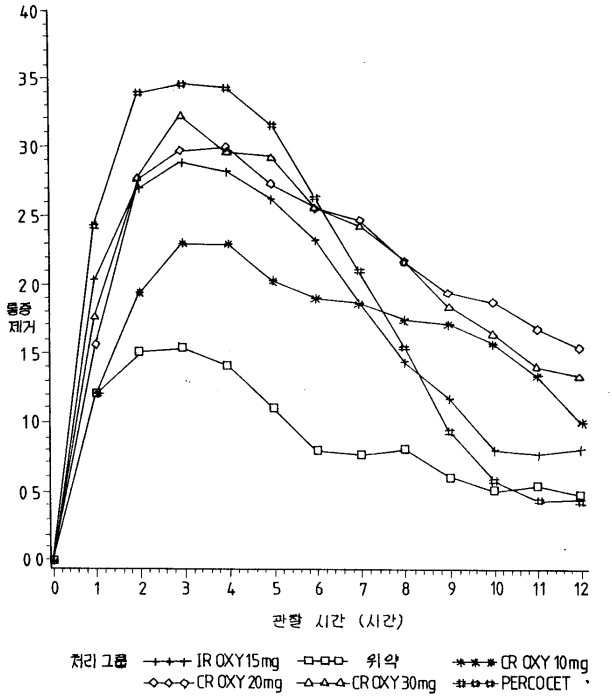
도면1



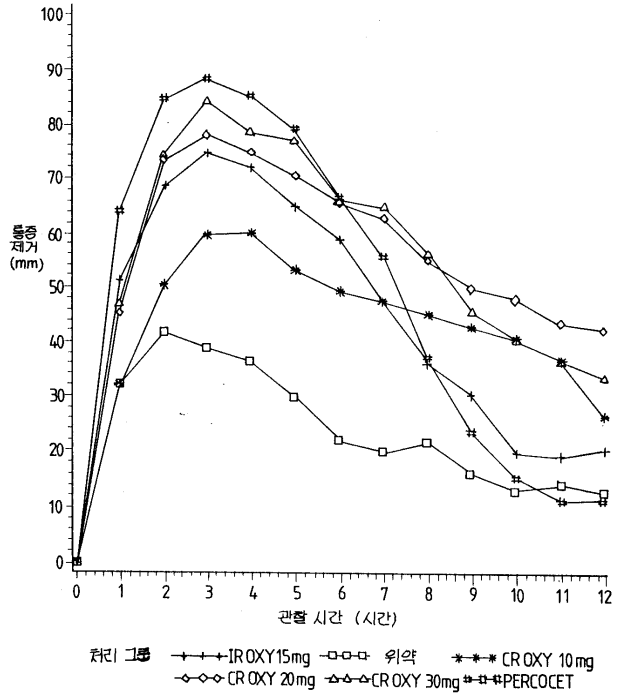
도면2


통증 강도차
3.00
2.75
2.50
2.25
2.00
1.75
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
관찰 시간 (시간)
처리 그룹
IR OXY 15mg
위약
CR OXY 10mg
CR OXY 20mg
CR OXY 30mg
PERCOCET

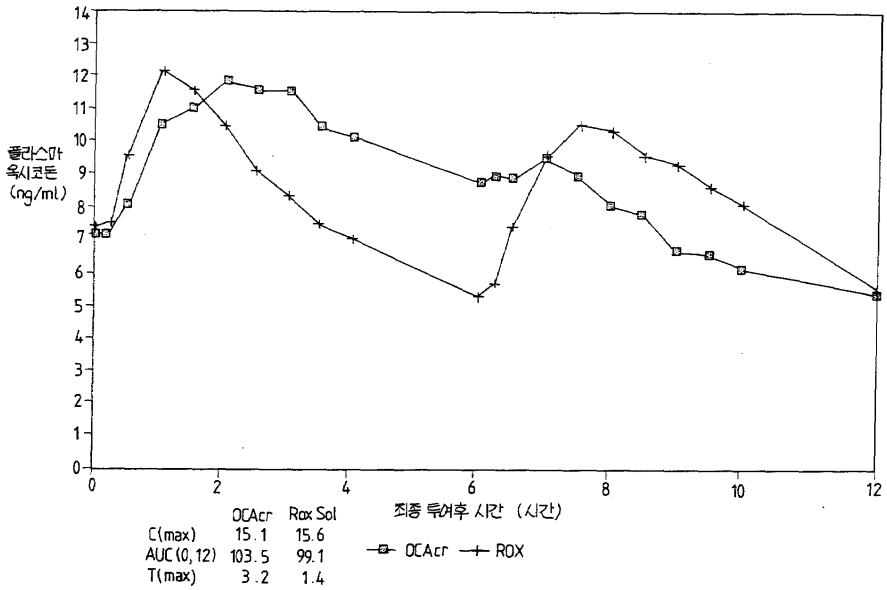
도면3


40
35
30
25
20
통증
제거
15
10
05
00
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
관찰 시간 (시간)
처리 그룹
IR OXY 15mg
위약
CR OXY 10mg
CR OXY 20mg
CR OXY 30mg
PERCOCET

도면4


통증 제거 (mm)
관찰 시간 (시간)
처리 그룹
IROXY15mg
위약
CROXY 10mg
CROXY 20mg
CROXY 30mg
PERCOCET

도면5


플라스마 옥시코돈 (ng/ml)
최종 투여후 시간 (시간)
OCAcr
ROX
C(max) 15.1 15.6
AUC(0,12) 103.5 99.1
T(max) 3.2 1.4