



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 9/52 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년01월31일 10-0676123 2007년01월24일
----------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------

(21) 출원번호	10-2001-7015784	(65) 공개번호	10-2002-0031338
(22) 출원일자	2001년12월07일	(43) 공개일자	2002년05월01일
심사청구일자	2004년06월30일		
번역문 제출일자	2001년12월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/FR2000/001573	(87) 국제공개번호	WO 2000/74659
국제출원일자	2000년06월08일	국제공개일자	2000년12월14일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 99/07259 1999년06월09일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 에띠빠흠  
프랑스 78550 후당 뒤 썽-마띠으 21

(72) 발명자 마레샬,도미니크  
프랑스,F-28100드레옥스,불바르뒤류로프,26A12

우리,파스칼  
프랑스,F-78150러세스나이,뤼뒤베르사이유,91

쉬플리,파스칼  
프랑스,F-27400몽파르,뤼뒤8메1945,11

(74) 대리인 한양특허법인

심사관 : 신영신

전체 청구항 수 : 총 11 항

## (54) 모르핀술페이트 마이크로그래놀, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 조성물

### (57) 요약

본 발명은 마이크로그래놀 형태의 신규한 모르핀술페이트의 지속방출형 경구용 제형화제에 관한 것이다.

활성층 및 지속방출층으로 코팅된 중성 지지 입자체를 포함하는 마이크로그래놀에 있어서, 지속방출층은 유리 카복시기 및 에스테르기의 상대비율이 약 0.5인 메타크릴산과 메틸메타크릴레이트에스테르의 공중합체 및 소수성을 나타내는 실리카를 함유하는 것을 특징으로 한다.

본 발명은 또한 중성 지지 입자체 상에 정치함으로써 수성 매질에서만 행해지는 마이크로그래놀의 제조방법에 관한 것이다.

### 대표도

도 1

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

각각이, 활성층으로 코팅되고, 지속 방출층으로 코팅된 중성의 지지 입자체를 포함하는 지속 방출형 모르핀 술페이트 마이크로그래놀로서,

상기 마이크로 그래놀의 조성이 하기와 같은 것인 마이크로그래놀:

- 중성 지지 입자체 30~40중량%
- 활성층
- 모르핀 술페이트 30~40중량%
- 바인더 10~20중량%
- 지속 방출층
- 메타크릴산 공중합체 5~15중량%
- 가소제 1~2.5중량%
- 윤활제 2~4중량%
- 소수성 실리카 0.2~1중량%.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 메타크릴산 공중합체는 유드래지트® RS 30 D (에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드(1:2:0.1)의 공중합체)인 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀 술페이트 마이크로그래놀.

## 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 모르핀술페이트 및 중성 지지 입자체의 상대 중량 비율은 40/60 내지 60/40인 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀 술페이트 마이크로그래놀.

## 청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 지속 방출층이 트리에틸 시트레이트와 같은 가소제 및 윤활제를 포함하는 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀 술페이트 마이크로그래놀.

## 청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 활성층으로 코팅된 중성 지지 입자체는 40 내지 50중량%의 모르핀 술페이트 및 10 내지 20 중량%의 약학적으로 허용되는 바인더를 포함하는 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀 술페이트 마이크로그래놀.

## 청구항 6.

각각이, 모르핀술페이트와 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 활성층으로 코팅된 중성 지지 입자체를 포함하는, 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀로서,

상기 활성층은, 에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드(1:2:0.1)의 공중합체, 트리에틸 시트레이트, 탈크(talc) 및 소수성 실리카를 포함하는 지속 방출형 층으로 코팅되고,

조성은 하기와 같은 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀.

모르핀술페이트 37.3중량%

중성 입자체 37.3중량%

파마코트(Pharmacoat) 603® (히드록시프로필메틸셀룰로오스)

13.0중량%

유드래지트® RS 30 D (에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드(1:2:0.1)의 공중합체)

8.2중량%

트리에틸시트레이트 1.6중량%

탤크 2.1중량%

에어로실 R972<sup>®</sup> (소수성 실리카) 0.4중량%

## 청구항 7.

각각이, 모르핀술페이트와 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 활성층으로 코팅된 중성 지지 입자체를 포함하는, 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀로서,

상기 활성층은, 에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드(1:2:0.1)의 공중합체, 트리에틸 시트레이트, 탤크 및 소수성 실리카를 포함하는 지속 방출형 층으로 코팅되고,

조성은 하기와 같은 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀.

모르핀술페이트 35.1중량%

중성 입자체 39.7중량%

파마코트 603<sup>®</sup> (히드록시프로필메틸셀룰로오스)

12.3중량%

유드래지트<sup>®</sup> RS 30 D (에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 (1:2:0.1)의 공중합체)

8.2중량%

트리에틸시트레이트 1.6중량%

탤크 2.6중량%

에어로실<sup>®</sup> (소수성 실리카) 0.4중량%

## 청구항 8.

각각이, 모르핀술페이트와 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 활성층으로 코팅된 중성 지지 입자체를 포함하는, 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀로서,

상기 활성층은, 에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드(1:2:0.1)의 공중합체, 트리에틸 시트레이트, 탤크 및 소수성 실리카를 포함하는 지속 방출형 층으로 코팅되고,

조성은 하기와 같은 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀.

모르핀술페이트 40.9중량%

중성 입자체 34.3중량%

파마코트 603<sup>®</sup> (히드록시프로필메틸셀룰로오스)

14.3중량%

유드래지트® RS 30 D (에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 (1:2:0.1)의 공중합체)

6.7중량%

트리에틸시트레이트 1.3중량%

탤크 2.2중량%

에어로실® (소수성 실리카) 0.3중량%

## 청구항 9.

각각이, 모르핀술페이트와 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 활성층으로 코팅된 중성 지지 입자체를 포함하는, 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀로서,

상기 활성층은, 에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드(1:2:0.1)의 공중합체, 트리에틸 시트레이트, 탤크 및 소수성 실리카를 포함하는 지속 방출형 층으로 코팅되고,

조성은 하기와 같은 것을 특징으로 하는 지속 방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀.

모르핀술페이트 41.9중량%

중성 입자체 33.0중량%

파마코트 603® (히드록시프로필메틸셀룰로오스)

11.7중량%

PEG 4000 2.9중량%

유드래지트® RS 30 D (에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 (1:2:0.1)의 공중합체)

7.3중량%

트리에틸시트레이트 1.4중량%

탤크 1.4중량%

에어로실® (소수성 실리카) 0.4중량%

## 청구항 10.

수성용액중에 정치(emplage)시킴으로써 활성층 및 지속방출층을 중성 입자체상에 도포하는 것을 특징으로 하는 제1항 또는 제2항에 기재된 마이크로그래놀을 제조하는 방법.

## 청구항 11.

제10항 기재의 방법에 따라 임의로 얻어진 제1항 또는 제2항에 기재된 마이크로그래놀을 함유하는 약학적 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 신규한 경구 투여용 지속방출형 모르핀술페이트 제형화제에 관한 것이다.

본 발명은 또한 이 제형화제를 제조하는 방법 및 이를 함유하는 약제에 관한 것이다.

#### 배경기술

본 출원에 있어서, "모르핀술페이트"는 임의로 수화된 (5a, 6a)-7,8-디데히드로-4,5-에폭시-17-메틸모르피난-3,6-디올의 술페이트염을 나타내는 것을 말한다.

모르핀술페이트의 경구 투여는 만성 통증을 경감하기 위한 가장 적합한 치료이다. 모르핀술페이트의 다수의 경구용 제형화제가 종래기술에 개시되어 있다.

EP 205 282(EUROCELTIQUE)는 모르핀술페이트, 지방족 알콜 및 수용성 히드록시알킬셀룰로스를 포함하는 그래놀에 관한 것이다.

상기 그래놀은 히드록시프로필메틸셀룰로스 등의 점막접착성 셀룰로스의 유도체로 코팅되며, 1~3시간에 혈장 피크를 갖고 12시간에 걸친 방출 프로파일을 나타낸다.

EP 377 518(FAULDING)에는 모르핀 등의 고도의 수용성 유효성분을 함유하는 지속방출형 그래놀이 개시되어 있다. 이 그래놀에 의해, 3시간 이상 최대 75%보다 높은 혈장 레벨을 유지할 수 있다.

상기 그래놀은 장기간에 걸쳐서 강산 pH에서는 유효성분이 더디게 방출되고, 약산 내지 염기성 pH에서는 유효성분이 일정하게 신속한 방출을 행하는 폴리머층으로 코팅된 활성 코어를 포함한다.

이 폴리머층은 세가지 화합물, 즉 pH가 어떤 값이라도 불용성인 폴리머 매트릭스, 용해도가 pH에 의존하는 장용성 폴리머 및 산성 매질 중에서 가용성을 나타내는 폴리머를 함유한다.

EP 377 518에 기재된 제제는 매일 2회 이상 투여를 요하는 생물학적 이용 효능을 갖는다.

EP 553 392(EUROCELTIQUE)의 주제는 유효성분 수용액을 중성 입자체에 스프레이한 다음, HPMC로 코팅하고 아크릴산 폴리머로 코팅하며, 입자체의 응집을 감소시키기 위해 요구되는 보호필름으로 코팅됨으로써 유동 에어 베드에서 얻어진 입자체로 구성되는 안정한 지속방출형 제형화제를 제조하는 방법이다.

EP 636 366(EUROCELTIQUE)에는 유효성분/HPMC 혼합물로 된 활성층, 유드래지트 (Eudragit)® RS D 및/또는 유드래지트® RL D로 된 지속방출층, 및 5% 질량 증가를 나타내는 HPMC 필름으로 코팅된 중성 핵을 포함하는 지속방출형 모르핀술페이트 마이크로그래놀이 개시되어 있다.

EP 533 392 및 EP 636 366의 공보에는, 그래놀 구조를 안정화하기 위해 폴리머 코팅의 유리전이온도 이상으로 그래놀을 열처리한다. 이러한 열처리는 24시간 이상 약 45℃에서 행해지는데, 이는 공정 기간을 상당히 장기화한다.

EP 647 448(EUROCELTIQUE)는 24시간 이상 스트레칭하는 모르핀술페이트 그레놀의 시험관 내의 용해 프로파일을 개시하고 있다. 그레놀은 유효성분 및 락토스로 코팅된 중성 입자체로 구성된다. 활성층은 오파드라이(Opadry)® 필름으로 커버된 다음에, 아쿠아코트(Aquacoat) ECD 30®, 유드래지트 RS 30 D® 또는 유드래지트 RS®/ 유드래지트 RL® 혼합물: 97.5/2.5로 코팅된다. 이 공보에 기재된 그레놀의 적정농도는 15% 정도로 꽤 낮다.

US 5,445,829(KV Pharmaceutical)는 투여후 12 내지 24시간에 유효성분만을 방출할 수 있는 제형화제에 관한 것이다.

이 제형화제는 즉석 입자 0 내지 50% 및 지연 폴리머로서 셀룰로스 유도체로 코팅된 즉석 입자로 구성되는 방출조절형 입자 보충물을 함유한다.

WO 94/22431(KAPIPHARMACIA)의 공보에는 모르핀염의 방출조절형 제형화제가 개시되어 있다.

이 제형화제는 1일 1회 투약 섭취량으로 투여될 수 있다. 32시간째에 혈장 농도는  $C_{max}/2$ 보다 높고, 방출 프로파일에 있어서의 변동은 이 기간에 걸쳐서 매우 작으므로, 혈장 농도는 실질적으로 24시간에 걸쳐서 일정하다,

WO 94/22431에 개시된 제형화제는 예를 들면 모르핀염, 락토스 및 바인더로 구성되고, HPMC/EC 및 트리에틸시트레이트 필름으로 코팅된 코어를 함유하는 그레놀로 이루어진다.

이 제형화제는 하나는 수용성이고 다른 하나는 수불용성인 2개의 폴리머 혼합물을 사용한다.

WO 95/31972(EUROCELTIQUE)에는 유효성분 및 벌크 밀도가 0.4~0.9g/ml인 수화 락토스로 코팅된 중성 코어로 이루어진 지속방출형 모르핀술페이트 그레놀이 개시되어 있다. 유효성분을 코팅하는 지연방출층은 예를 들면 아크릴산 폴리머, 알킬셀룰로스, 수소화 식물유 또는 이들의 혼합물을 함유한다.

이 공보에는 중성 핵에 모르핀술페이트를 결합시키는데 희석제로서 락토스를 첨가해야 한다고 기재되어 있다.

예로서 주어진 마이크로그레놀의 방출 프로파일은 그레놀이 1일당 1회분 섭취량에 적합하다는 것을 보여준다.

WO 96/14059(EUROCELTIQUE)에는 모르핀술페이트, 용점이 35~150℃인 지지체 및 지속방출제를 함유하는 구형 입자를 압출하는 방법이 개시되어 있다.

이 지지체는 수화 식물유 또는 PEG(Mw 1000~20,000)이다. 이 입자의 시험관 내 용해 프로파일은 24시간에서 67%이다. 시험관 내의 결과는 주어지지 않는다.

WO/960066(ALZA)의 공보에는 모르핀술페이트, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리알킬렌옥사이드를 함유하는 조성물이 개시되어 있다.

이 공보에는 제형화제가 시간에 걸쳐서 지속방출되나, 시험관 내 또는 생체 내에서의 예가 주어지지 않으므로, 투여가 1일당 1회 이상의 복용량이 섭취되는지의 여부를 평가하는 것이 곤란하다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명의 주제는 각각 활성층 및 지속방출층으로 코팅된 중성 지지 입자체를 포함하는 지속방출형 모르핀술페이트 마이크로그레놀에 있어서, 지속방출층은 유리 카복시기 및 에스테르기의 상대비율이 약 0.5인 메타크릴산과 메틸메타크릴레이트에스테르의 공중합체 및 소수성을 나타내는 실리카를 함유한다.

소수성 실리카는 마이크로그레놀 중량에 대하여 0.2~1%를 나타내는 것이 유리하다. 에어로실(Aerosil)® R 972는 소수성 실리카로서 바람직하다.

본 발명의 마이크로그레놀은 지속방출층을 코팅하는 보호필름이 없는 것이 특히 유리하다. 또한, 지속방출층의 구조를 개선하기 위해 종래기술에서와 같이 마이크로그레놀을 매우 긴 열처리(24시간 보다 긴)를 행해야 할 필요가 없다.

아크릴산 폴리머는 마이크로그래놀 중량에 대하여 5~15%를 나타내는 것이 유리하다.

모르핀술페이트 및 중성 지지 입자체의 상대질량비율은 40/60 내지 60/40인 것이 바람직하다.

모르핀술페이트는 마이크로그래놀 질량에 대하여 30~40%를 나타내는 것이 유리하다.

활성층으로 코팅된 중성 지지 입자체는 모르핀술페이트 40~50% 및 약제학적으로 허용가능한 바인더 10~20%를 함유하는 것이 바람직하다.

지속방출층은 가소제 및 윤활제를 함유하는 것이 바람직하다. 가소제 및 윤활제는 당해 기술분야의 숙련가에게 잘 알려진 약제학적으로 허용가능한 가소제 및 윤활제 중에서 선택된다. 가소제는 예를 들면 트리에틸시트레이트이다.

본 발명의 마이크로그래놀의 조성은 유리하게는 다음과 같다:

모르핀술페이트 30~40%

중성 지지 입자체 30~40%

바인더 10~20%

메타크릴산 공중합체 5~15%

가소제 1~2.5%

윤활제 2~4%

소수성 실리카 0.2~1%

중성 지지 입자체는 입경이 200~1000 $\mu$ m, 바람직하게는 400~600 $\mu$ m이다.

본 발명은 또한 상술한 마이크로그래놀을 제조하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 수성 매질에서만 행해진다. 수용액 중에서 중성 지지 입자체 상에 유효성분을 정치(emplac)하는 단계 및 여전히 수용액 중에서 메타크릴산 공중합체로 코팅하는 단계를 포함한다.

그래놀은 회전식 다공 터보믹서 또는 유동 에어 베드에서 제조하는 것이 바람직하다. 정치 및 코팅 용액 및/또는 현탁액을 연속적으로 스프레이한 후에, 30~65℃의 온도에서 건조단계를 행하는 것이 바람직하다.

본 발명의 그래놀에 있어서는, 필름의 구조체에 열처리를 만족스럽게 행할 필요가 없다.

본 발명은 최종적으로 임의로 상술한 방법에 따라 얻어진 본 발명의 마이크로그래놀을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

하기 실시예는 본 발명의 범위를 한정시키는 것이 아니라, 본 발명을 예시한다.

비율은 중량으로 나타낸 것이다.

도면은 본 발명의 4개의 제형화제에 대한 시험관 내의 용해 프로파일(곡선 1, 2, 3 및 4)의 평균을 나타낸다. 용해 백분율은 x축에, 시간(hours)은 y축으로 나타낸다.

## 실시예

실시예 1(배취 A):

· 그레놀의 조제:

정제수 74.7%, 파머코트(Pharmacoat) 603<sup>®</sup> (히드록시프로필메틸셀룰로스) 6.6% 및 모르핀술페이트 18.7%를 함유하는 정치용액(emplacing solution)을 제조한다. 용액이 균질해질 때까지 교반을 유지하고, 이어서, 정치에 전체에 걸쳐서 교반을 계속 행한다.

중성 지지 입자체(400~600 $\mu$ m)를 회전식 다공 터보믹서에 놓는다. 35~60℃의 온도에서 고온 에어 지지체의 원조로, 상술한 정치용액을 연속적으로 스프레이함으로써 유효성분을 중성 입자체에 정치시킨다.

얻어진 활성 마이크로그레놀 물질을 메쉬 사이즈가 0.71~0.85mm인 스크린을 통해 사별(sieving)한다.

계속해서 유드래지트<sup>®</sup> RS 30 D(메타크릴산 공중합체), 트리에틸시트레이트, 탈크(talc) 및 에어로실(Aerosil)<sup>®</sup> R 972 (소수성 실리카)를 정제수에 첨가하여 코팅용액을 제조한다. 혼합물이 균질해질 때까지 코팅 현탁액 전체에 대해서 현탁액을 계속 교반한다.

활성 그레놀은 회전식 다공 터보믹서에 넣고 30℃의 온도에서 상술한 코팅 현탁액으로 연속적으로 스프레이한다. 얻어진 마이크로그레놀 물질을 메쉬 사이즈가 0.8~1mm인 스크린을 통해 사별한다.

이 단계는 1회 이상 반복될 수 있다. 그 다음에, 그레놀을 얻어진 코팅된 물질 0.5%에 상당하는 탈크 양으로 윤활한다.

얻어진 마이크로그레놀은 하기 조성을 나타낸다.

	배취 A	
	양 mg	질량%
모르핀술페이트	12.5	37.3
중성 입자체	12.5	37.3
파머코트 603 <sup>®</sup>	4.4	13.0
유드래지트 RS 30 D <sup>®</sup>	2.7	8.2
트리에틸시트레이트	0.5	1.6
탈크	0.7	2.1
에어로실 R972 <sup>®</sup>	0.1	0.4
합량 (mg/g)	371	

· 시험관 내 용해 시험:

미리 얻은 마이크로그레놀을 100 회전/분으로 회전하는 패들을 구비한 머신에서 37℃에서 물 500ml에 용해시킨다. 자외선 흡수도를 두 파장, 285nm 및 310nm에서 측정한다.

시간 (hours)	배취 A											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
용해율	6.6	20.8	38.8	55.8	69.9	79.9	86.3	90.7	93.2	94.8	97.8	98.3

배취 A의 시험관 내의 용해 프로파일은 도 1의 곡선(3)을 나타낸다.

· 마이크로그레놀의 젤라틴 캡슐의 안정성 시험(배취 A1):

사전에 얻은 후에 모르핀술페이트 60mg을 각각 함유하는 3개의 사이즈로 된 젤라틴 캡슐로 패키징된 마이크로그래놀의 안정성을 25℃ 및 60% 상대습도의 저장 조건하에서 24개월간 측정한다.

마이크로그래놀의 함수율이 평균하여 6%에서 안정하고, 젤라틴 캡슐의 외관이 만족스러우며, 유효성분 적정농도를 준수하고 균질한 것이 관찰된다.

용해 프로파일은 시간에 걸쳐서 상당히 안정하다.

24개월 후에, 슈도모르핀(pseudomorphine) 및 암포모르핀(ampomorphine) 불순물의 함량은 기준(즉, 5% 미만)을 준수한다.

동일한 젤라틴 캡슐의 안정성은 40℃ 및 75% 상대습도에서 6개월간 연구조사된다.

유효성분 적정농도를 준수하여 균질한 것으로 관찰된다. 용해는 6개월째에 안정하다. 또한, 함수율도 안정하다.

안정성 결과는 하기 표에 나타낸다.

시험관 내의 용해율 (배치 A1)								
저장조건 25°C, 60% RH								
Hours	T0	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
1	7.8	7.4	7.7	7.1	6.1	6.5	6.4	5.5
2	21.6	21.9	23.2	22.4	18.9	19.7	20.1	17.0
4	55.2	57.3	60.2	58.1	52.7	53.1	52.9	50.6
6	78.9	81.7	83.7	81.0	77.8	76.1	73.4	76.1
8	89.9	93.4	93.8	90.8	90.1	86.7	81.9	88.5
12	96.0	100.2	98.8	95.9	97.5	93.0	86.2	95.4
16	96.4	100.6	99.8	96.9	98.7	94.6	86.9	95.4

시험관 내의 용해율 ( 배취 A1)					
저장조건 40°C, 75% RH					
Hours	T0	1M	2M	3M	6M
1	7.8	6.0	5.9	6.1	6.3
2	21.6	19.8	19.7	19.7	21.0
4	55.2	57.1	57.3	57.0	58.7
6	78.9	83.1	81.8	81.9	83.2
8	89.9	94.3	92.1	92.9	94.0
12	96.0	100.1	97.5	98.7	100.3
16	96.4	101.5	98.0	99.6	102.4

		유효성분 함량 ( 배취 A1)									
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M	
25°C, 60% RH	mg / 젤라틴 캡슐 변화량	59.0	58.4	-	56.7	59.3	58.1	58.0	57.6	57.0	
	%	-	-1.0	-	-3.9	0.5	-1.5	-1.7	-2.4	-3.4	
40°C, 75% RH	mg / 젤라틴 캡슐 변화량	59.0	57.4	58.7	57.5	58.4	-	-	-	-	
	%	0	2.7	-0.5	-2.5	-1.0	-	-	-	-	

		함수율 ( 카알 · 피셔 ) ( 배취 A1)								
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C, 60% RH		6.1%	5.9%	-	5.9%	6.1%	4.8%	6.1%	6.1%	5.9%
40°C, 75% RH		6.1%	6.6%	6.0%	5.3%	6.8%	-	-	-	-

· 약물 동력학 연구 No.1:

배취 A1의 젤라틴 캡슐의 생물학적 이용 효능은 24명의 건강한 지원자에게 7일간 반복된 투약량 투여후에 표준품 모르핀 제형화제(30mg의 투약량을 함유)의 것과 비교된다.

	혈장 농도			
	모르핀		6(글루쿠로나이드)	모르핀
	마이크로그래놀의 젤라틴 캡슐 ( 배취 A1) 60 mg	표준품 (배취 S 1079) 30 mg	마이크로그래놀의 젤라틴 캡슐 ( 배취 A1) 60 mg	표준품 ( 배취 S 1079) 30 mg
C <sub>max</sub> (ng/ml) *	18.3	12.8	77.6	59.2
C <sub>min</sub> (ng/ml) **	7.9	6.8	31.0	30.4
T <sub>max</sub> (h) *	5	5	6	3

\* 평균값  
\*\* 중앙값

7일째에는, 24시간에서의 본 발명의 젤라틴 캡슐의 모르핀의 혈장 농도가 12시간에서의 표준품의 혈장 농도보다 높는데 (+ 1.1ng/ml), 이는 24시간에 대하여 양호한 커버 사인임을 알 수 있다.

· 약물 동력학 연구 No.2:

배취 A1의 젤라틴 캡슐의 생물학적 이용 효능은 건강한 지원자에게 60mg의 1회분 투약량을 투여한 후에 표준품 모르핀 제형화제의 것과 비교된다.

배취 A2의 젤라틴 캡슐은 사이즈가 3개이고 젤라틴 캡슐당 모르핀수페이트 60mg의 투약량을 함유한다.

	혈장 농도			
	모르핀		6(글루쿠로나이드)	모르핀
	본 발명의 마이크로그래놀의 젤라틴 캡슐 ( 배취 A2)	종래의 표준품 ( 배취 S 1055)	본 발명의 마이크로그래놀의 젤라틴 캡슐 ( 배취 A2)	종래의 표준품 ( 배취 S 1055)
C <sub>max</sub> (ng/ml) *	6.97	13.16	64.0	114.8
C <sub>min</sub> (ng/ml) **	6.0	2.0	5.0	3.0
T <sub>max</sub> (h) *	218.9	186.9	1471.49	1536.5

\* 평균값  
\*\* 중앙값

본 발명의 제형화제 및 표준품은 곡선 변수하에서의 영역에 대해서는 생물학적 등가성을 나타내는데, 이는 두가지 제품의 동등한 흡수를 입증한다. 반대로, 본 발명의 제형화제의 방출 프로파일은 표준품보다 더 늦은 T<sub>max</sub> 및 더 낮은 C<sub>max</sub>으로 훨씬 더 지연된 값을 나타낸다.

실시에 2(배취 B, C 및 D):

· 그레놀의 조제:

하기 조성의 그레놀을 실시에 1의 프로토콜에 따라 제조한다.

	배취 B		배취 C		배취 D	
	양 (kg)	질량%	양 (kg)	질량%	양 (kg)	질량%
모르핀수페이트	13.7	35.1	31.0	40.9	728.8	41.9
중성 입자체	15.4	39.7	26.0	34.3	573.7	33.0
파머코트 603 <sup>®</sup>	4.8	12.3	10.8	14.3	204.1	11.7
PEG 4000	-	-	-	-	51.0	2.9
유드래이트 RS 30 D <sup>®</sup>	3.2	8.2	5.1	6.7	126.5	7.3
트리에틸시트레이트	0.6	1.6	1.0	1.3	24.9	1.4
텔크	1.0	2.6	1.7	2.2	24.9	1.4
에어로실 <sup>®</sup>	0.1	0.40	0.2	0.3	6.2	0.4
합량 (mg/g)	371.3		368.5		397.9	

배취 B는 글래트(Glatt) 다공 터보믹서에서 실시에 1에서와 같이 제조하고, 배취 C 및 D는 각각 오히라(O'Hara) 다공 터보믹서 또는 라프 후틀린(Laf Huttlin)에서 제조한다.

마이크로그래놀의 시험관 내의 용해 시험

시간 (h)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24
용해 율 %	배취 B	11.0	29.0	46.2	60.4	71.5	79.9	86.0	90.3	93.4	95.5	98.7	-	-
	배취 C	5.3	22.2	42.1	58.5	71.6	81.6	88.5	93.0	95.9	97.8	100.4	-	-
	배취 D	7.1	20.2	34.8	47.9	58.7	67.4	74.5	80.2	85.0	88.7	97	99.6	100.5

배취 B, C 및 D의 시험관 내의 용해 프로파일은 각각 도 1의 곡선 2, 1 및 4로 나타나있다.

· 마이크로그래놀의 젤라틴 캡슐의 용해 시험:

배취 B2, B1, D1 및 C1의 젤라틴 캡슐은 모르핀술페이트 60mg의 투약량을 함유한다.

시간 (h)		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
용해율 %	배취 B1	15.2	34.1	51.1	64.8	75.3	83.2	93.3	-	100.4	-
	배취 C1	6.5	24.1	-	60.3	-	81.9	92.2	96.3	97.4	98.5

- 젤라틴 캡슐 배취 B2 의 25°C, 60% RH 에서의 안정성 시험  
(배취 B의 마이크로그래놀)

	T0	15D	1M	2M	3M	6M
함수율 (%)	-	5.50%	6.00%	6.16%	6.00%	6.02%
용해 ( 시간 )						
1	21.2	19.2	14.7	6.9	15.6	16.6
2	45.1	43.1	29.5	22.1	35.7	37.9
3	63.5	62.0	42.9	36.7	53.3	55.8
4	76.1	75.7	54.4	49.4	67.1	69.3
5	85.2	85.2	64.0	60.1	77.3	79.3
6	91.3	91.6	71.9	68.8	84.8	86.5
7	95.5	95.7	78.2	76.0	90.3	91.5
8	98.2	98.4	83.6	81.5	94.1	95.0
12	102.2	102.9	96.3	93.1	101.2	101.0

- 젤라틴 캡슐 배취 D1의 40°C, 75% RH 에서의 안정성 시험  
(배취 D의 마이크로그래놀)

	T0	15D	1M	2M	3M	6M
함수율(%)	6.19%	6.40%	6.29%	6.20%	6.30%	6.38%
용해 ( 시간 )						
1	11.8	11.9	12.2	12.6	11.6	12.5
2	28.7	28.7	31.0	33.1	31.6	34.3
3	45.8	45.2	48.1	50.6	49.1	51.8
4	59.3	58.4	61.2	63.9	62.5	64.9
5	69.8	68.8	71.5	74.1	72.8	75.2
6	77.9	77.1	79.6	82.1	80.7	83.0
8	88.5	88.8	90.3	91.9	90.8	88.7
10	94.2	95.5	95.4	96.0	95.0	95.7
12	97	98.7	97.6	97.5	96.7	97.1

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 4개의 제형화제에 대한 시험관 내의 용해 프로파일을 도시한다.

도면

도면1

