



(72) 발명자

**모하마드 하산**

영국 캠브리지셔 씨비6 1알에스 리틀포트 오크 레  
인 하우스하우스

**램버 해리트**

영국 허트포드셔 에스취4 0비피 히친 오쳐드 로드  
베이커스 뮤즈2

**위텔록 스티브**

영국 캠브리지셔 씨비4 6이티 캠브리지 밀튼 월넛  
클로즈 1

**마티넬리 빈센조**

영국 캠브리지셔 씨비4 1에스유 캠브리지 밀튼 로  
드 378

(30) 우선권주장

0403102.7 2004년02월12일 영국(GB)

0413454.0 2004년06월16일 영국(GB)

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

(a) 옥시코돈, (b) 수불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머, (c) 가소제, (d) 활택제 및 (e) 수 침투성 조절제를 함유하며, 이때 상기 수 침투성 조절제는 수 침투성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈인 용융 압출된 서방성 다중입자.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 옥시코돈이 약제학적으로 허용되는 염으로 존재하는 다중입자.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 옥시코돈이 옥시코돈 하이드로클로라이드로 존재하는 다중입자.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 가소제가 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 세토스테아릴 알콜, 소르비톨, 수크로스, 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜, 디부틸 세바케이트, 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 프로필렌 글리콜 및 저 분자량 폴리에틸렌 글리콜 중에서 선택되는 다중입자.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 가소제가 스테아릴 알콜인 다중입자.

**청구항 6**

제4항에 있어서, 가소제가 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜인 다중입자.

**청구항 7**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 활택제가 글리세릴 베헤네이트, 활석 및 이산화규소 중에서 선택되는 다중입자.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 활택제가 글리세릴 베헤네이트인 다중입자.

**청구항 9**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 활택제가 스테아르산 또는 스테아레이트염인 다중입자.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

제1항 내지 제3항에 있어서, 수 침투성 조절제가 수 침투성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머인 다중입자.

**청구항 13**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 (a) 내지 (e)의 백분율 양이 다섯 가지 성분의 총 중량을 기준으로 하여 다음과 같은 다중입자:

하이드로클로라이드로서 옥시코돈                      3 내지 50

불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머            25 내지 85

가소제	1 내지 30
활택제	1 내지 25
수 침투성 조절제	1 내지 40.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 성분 (a) 내지 (e)의 백분율 양이 다섯 가지 성분의 총 중량을 기준으로 하여 다음과 같은 다중입자:

하이드로클로라이드로서 옥시코돈	5 내지 40
불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머	35 내지 75
가소제	3 내지 25
활택제	2 내지 25
수 침투성 조절제	1 내지 30.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 성분 (a) 내지 (e)의 백분율 양이 다섯 가지 성분의 총 중량을 기준으로 하여 다음과 같은 다중입자:

하이드로클로라이드로서 옥시코돈	7.5 내지 35
불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머	50 내지 65
가소제	5 내지 15
활택제	2 내지 25
수 침투성 조절제	1 내지 20.

**청구항 16**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 옥시코돈, Eudragit RS P0, 스테아릴 알콜, 글리세릴 베헤네이트 및 Eudragit RL P0를 함유하는 다중입자.

**청구항 17**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 다중입자를 포함하고, 통증을 경감시키거나 진통 작용을 제공하기 위한 단위 투여형 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 단위 투여량이 인간 환자에 진통작용을 제공하기에 충분한 용량의 옥시코돈을 제공하는 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, OxyContin<sup>®</sup> 정제와 하나 이상의 측면에서 생물학적 동등성을 나타내는 약제학적 조성물.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 옥시코돈의 충분한 용량이 5 내지 400 mg인 약제학적 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 옥시코돈의 단위 투여량이 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg 또는 160 mg인 약제학적 조성물.

**청구항 22**

제17항에 있어서, 상기 다중입자가 충전된 캡셀제 형태의 약제학적 조성물.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 다중입자가 각각 단위 투여량을 함유하는 경질 젤라틴 캡셀에 충전된 약제학적 조성물.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 캡셀내 충전 중량이 120 내지 500 mg인 약제학적 조성물.

**청구항 25**

제17항에 있어서, 약 12 시간 간격의 투여용으로 의도된 약제학적 조성물.

**청구항 26**

제17항에 있어서, 약 24 시간 간격의 투여용으로 의도된 약제학적 조성물.

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

(a) 옥시코돈, (b) 수불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머, (c) 가소제, (d) 활택제 및 (e) 수 침투성 조절제를 함유하는 혼합물을 제조하는 단계; 및 그 혼합물을 압출시키는 단계를 포함하고, 이때 상기 수 침투성 조절제는 수 침투성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스인, 제1항의 다중입자의 제조방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 다중입자 및 옥시코돈 길항제의 다중입자를 포함하고, 통증을 경감시키거나 진통 작용을 제공하기 위한 단위 투여형 약제학적 조성물.

**청구항 31**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수 침투성 조절제는 Eudragit RL PO인 다중입자.

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 다중입자(multiparticulates), 특히 서방성 옥시코돈을 제공하는 압출 다중입자에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 발명의 배경

[0003] 옥시코돈은 4,5-에폭시-14-하이드록시-3-메톡시-17-메틸모르피난-6-온으로서, 아편 알칼로이드 테바인으로부터 유도된다. 옥시코돈은 진통을 주 작용으로 하는 순수 오피오이드(opioid) 작용제이며, 보통 옥시코돈 하이드로

클로라이드로 투여된다. 옥시코돈의 하이드로클로라이드 염은 물에 자유로이 용해되는(6 내지 7 ml에 1 g) 백색의 무취 결정성 분말이다.

[0004] 옥시코돈은 심한 통증을 적당히 경감시키기 위해 처방된다. 서방성 옥시코돈 제품은 진통제를 장기간 끊임없이 지속적으로 공급하는 것이 필요한 경우 통증 관리를 가능케 해준다.

[0005] 서방성 옥시코돈을 제공하는 옥시코돈 제제가 예를 들어 WO 제 9310765호에 개시되었다. 입상화 방법이 전형적으로 이용된다. 실시예 3에서, 옥시코돈 하이드로클로라이드, 락토스, 포비돈, Eudragit RS 30 D, 트리아세틴, 스테아릴 알콜, 활석(talc) 및 마그네슘 스테아레이트를 혼합하여 10 mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 함유하는 정제를 제조하였다. 실시예 4에서 동일한 성분을 양만을 조정하여 20 mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 함유하는 정제를 제조하였다. 생성된 제품은 상이한 약동학 및 약역학을 나타내었다.

[0006] 예로, WO 제 9310765호에 10 mg 및 20 mg의 옥시코돈 정제에 대한 시험관내 방출속도가 다음과 같이 주어졌다:

[0007]

시간	방출된 옥시코돈%	
	10 mg	20 mg
1	38.0	31
2	47.5	44
4	62.0	57
8	79.8	71
12	91.1	79
18	94.9	86
24	98.7	89

[0008] 상기 방출속도를 갖는 종류의 정제는 상업적 제품의 기준을 이룬다. 서방성 옥시코돈 정제는 OxyContin(등록상표) 정제로 입수가 가능하며, 이는 옥시코돈을 12 시간에 걸쳐 전달하도록 디자인되었다.

[0009] 옥시코돈은 OxyContin<sup>?</sup> 정제로부터 60% 내지 87%의 경구적 생체이용율로 잘 흡수된다. 즉방출 경구 투여형에 대한 OxyContin<sup>?</sup> 정제의 상대적 경구 생체이용율은 100%이다. 약동학 조사에서 정상 지원자들에게 반복 투여되는 경우, 정상 상태 수준은 24-36 시간내에 도달한다.

[0010] 하기 데이터로 보여지는 바와 같이, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg 및 160 mg 정제 강도에 대해 피크 혈장 수준(C<sub>max</sub>) 및 흡수도(생체이용율), AUC 둘 다에 대한 용량 비율이 확립되었다.

[0011] 평균[변동계수%]

[0012]

요법	투여형	AUC (ng·hr/mL)*	Cmax (ng/mL)	Tmax (hrs)	최저 농도 (ng/mL)
단일 투여	10 mg OxyContin <sup>?</sup> 정제	100.7 [26.6]	10.6 [20.1]	2.7 [44.1]	n.a.
	20 mg OxyContin <sup>?</sup> 정제	207.5 [35.9]	21.4 [36.6]	3.2 [57.9]	n.a.
	40 mg OxyContin <sup>?</sup> 정제	423.1 [33.3]	39.3 [34.0]	3.1 [77.4]	n.a.
	80 mg OxyContin <sup>?</sup> 정제**	1085.5 [32.3]	98.5 [32.1]	2.1 [52.3]	n.a.
다중 투여	10 mg OxyContin <sup>?</sup> 정제 q12h	103.6 [38.6]	15.1 [31.0]	3.2 [69.5]	7.2 [48.1]
	5 mg 즉방출 q6h	99.0 [36.2]	15.5 [28.8]	1.6 [49.7]	7.4 [50.9]

[0013] \* 단일-투여의 경우 AUC = AUC<sub>0-inf</sub>, 다중 투여의 경우 AUC = AUC<sub>0-T</sub>

[0014] \*\* 흡수를 향상시킬 수 있는 날트렉손을 투여받은 지원자에게서 얻은 데이터.

- [0015] 옥시코돈은 광범위하게 대사되어 복합 및 비복합 대사물로서 주로 소변으로 제거된다. 즉방출 옥시코돈의 겉보기 제거 반감률이 3.2 시간인 것에 반해 OxyContin<sup>®</sup> 정제 투여후 옥시코돈 겉보기 제거 반감률은 4.5 시간이다.
- [0016] 비경구 투여량과 비교하여 볼 때 옥시코돈 경구 투여량의 약 60% 내지 87%가 중심 구획에 도달한다. 이와 같이 높은 경구 생체이용율은 낮은 전-전신성(pre-systemic) 및/또는 일차 경로 대사에 기인한다. 정상 지원자에서, 즉방출 경구 옥시코돈에 대한  $t_{1/2}$  흡수는 0.4 시간이다. 이에 반해, OxyContin<sup>®</sup> 정제는 0.6 및 6.9 시간의 두 겉보기 흡수 반감기를 갖는 2상 흡수 패턴을 나타내며, 이는 정제로부터 옥시코돈이 처음 방출된 후 지속해서 방출됨을 의미한다.
- [0017] WO 제 9310765호의 실시예에 사용된 입상화와 별개로 옥시코돈 제제를 제조하는 대체 기술이 존재한다. 즉, 용융 압출 기술로 지칭되는 기술에 의해 약물 방출성이 개선된 균일한 치수의 다중입자가 제조될 수 있다. 용융 압출은 연화된 혼합물을 압출하여 다중입자를 제조하는, 용매가 관여하지 않는 단일 단계 공정이며, 약물 방출을 변경하는데 특히 유용하다. 적절한 폴리머 및 첨가제를 선택하여 용융 압출 기술에 의해 수반용성 약물의 용해성 및 생체이용율을 둘 다 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라 서방성 제품이 되도록 고 수용성 약물에 대해 약물 방출을 적절히 지연시킬 수 있다.
- [0018] 용융 압출 기술의 골자는 매트릭스내에 용액 또는 분산액 형태로 함침된 약물에 대한 바인더로 작용하는 열가소성 물질의 사용에 있다. 유리전이 온도(Tg)가 낮은 열가소성 폴리머가 용융 압출 공정에 바람직하다. 열민감 약물 및 다른 필요한 부형제의 안정성면에서 저 공정 온도가 또한 바람직하다. 저온에서 처리성을 용이하게 하기 위하여 가소제를 임의적으로 첨가하여 폴리머 유리전이 온도를 또한 추가로 감소시킬 수 있다.
- [0019] 예로, WO 제 9614058호는 치료적 활성제; 알킬셀룰로스, 아크릴 및 메타크릴산 폴리머 및 코폴리머, 셀락, 제인, 수소첨가 피마자유, 수소첨가 식물성 오일 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹중에서 선택된 하나 이상의 물질; 추가로 지연 효과를 제공하는 천연 또는 합성 왁스, 지방산, 지방 알콜 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹중에서 선택된 하나 이상의 소수성 가용 담체(이 담체는 용점이 30 내지 200 °C이다)의 용융-압출 혼합물을 포함하는 지효성 약제학적 제제를 제공한다. 용융-압출 혼합물은 소기 치료 효과를 부여하고 치료적 활성제를 약 8 내지 약 24 시간동안 지속적으로 방출하도록 유효량의 상기 치료적 활성제를 함유하는 단위 투여형으로 분할된다.
- [0020] 또한, WO 제 9614058호에 경구 투여에 적합한 지효성 약제학적 압출물의 제조방법이 개시되었다. 이 방법은 치료적 활성제를 (1) 알킬셀룰로스, 아크릴 및 메타크릴산 폴리머 및 코폴리머, 셀락, 제인, 수소첨가 피마자유, 수소첨가 식물성 오일 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹중에서 선택된 물질 및 (2) 천연 또는 합성 왁스, 지방산, 지방 알콜 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹중에서 선택된 가용 담체(이 지연 물질은 용점이 30 내지 200 °C이고, 치료적 활성제를 서서히 방출하기에 충분한 양으로 포함된다)와 혼합하고;
- [0021] 수득한 혼합물을 충분히 연화시켜 압출시키기에 충분한 온도로 가열하며;
- [0022] 가열된 혼합물을 직경 0.1-3 mm의 스트랜드로 압출한 후;
- [0023] 스트랜드를 냉각하고;
- [0024] 냉각된 스트랜드를 분할하여 0.1-5 mm의 길이를 가지는 압출물의 비구형 다중입자를 형성한 다음;
- [0025] 수득한 비구형 다중입자를 치료적 활성제를 약 8 내지 약 24 시간동안 지속적으로 방출하도록 유효량의 치료적 활성제를 함유하는 단위 투여형으로 분할하는 단계를 포함한다.
- [0026] 이 방법은 오피오이드 진통제인 옥시코돈에 적용될 수 있으며, 전형적으로 매트릭스내 주 지연 폴리머로서 Eudragit 폴리메타크릴레이트를 사용한다. Eudragit 폴리메타크릴레이트는 주로 활성 성분의 방출을 조절할 목적으로 약제학적 조성물에 널리 사용되고 있다. 즉, WO 제 9614058호의 일부 실시예에서, 20 mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 함유하는 서방성 캡셀제 또는 정제가 혼합물의 압출로 제조되었다. 실시예 11 및 13에서, 옥시코돈 하이드로클로라이드는 Eudragit RS PO, Eudragit L 100 및 스테아르산과 혼합된다. 실시예 12의 혼합물은 활석을 추가로 포함한다.
- [0027] OxyContin<sup>®</sup> 정제의 약동학 및 약역학 특성의 일부 또는 전부에 근접할 수 있는 캡셀을 충전하기 위해 사용될 수 있는 옥시코돈의 다중입자를 제조하는 방법이 요망된다. 본 발명의 목적은 WO 제 9310765호의 실시예 3 및 4의 것에 근사하는 시험관내 옥시코돈 방출 프로파일을 제공하는 옥시코돈 약제학적 조성물의 제조방법을 제공하는

데 있다.

**발명의 상세한 설명**

[0028]

발명의 요약

[0029]

본 발명에 따라, 본 발명자들은 옥시코돈 다중입자로 지칭되는 복수개의 옥시코돈 입자를 제공한다.

[0030]

한 측면으로, 본 발명자들은 초기 옥시코돈 방출율이 높고 옥시코돈의 총 방출율이 높은 옥시코돈 다중입자를 제공한다. 방출성은 예를 들어 인간 위액 또는 인간 장 환경을 모방한 제어된 시험관내 조건하에서 옥시코돈의 방출로서 나타내어질 수 있다. 생리적 pH, 예를 들어 pH 약 1.2 또는 약 6.8에서의 방출이 테스트될 수 있다. 테스트 과정은 또한 체내 통과동안 위에서 장으로의 변화를 반영하도록 디자인될 수 있다.

[0031]

특히, 본 발명자들은 수 침투성 조절제(water permeability modifier)를 포함시킴으로써 OxyContin<sup>®</sup> 정제와 다소 생물학적 동등성을 나타내는 옥시코돈의 다중입자를 압출시킬 수 있음을 발견하였다. 다중입자의 약동학 및/또는 약역학 성질이 OxyContin<sup>®</sup> 정제의 것에 근접할 수 있다. 특히, 다중입자는 OxyContin<sup>®</sup> 정제의 것과 유사한 시험관내 방출속도를 가질 수 있다.

[0032]

관련 측면으로, 본 발명자들은 일반적으로 약제학적으로 허용되는 염 형태의 옥시코돈, 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머, 가소제, 활택제 및 수 침투성 조절제를 함유하는 옥시코돈 다중입자를 제공한다. 전형적으로, 수 침투성 조절제는 수 침투성을 개선하고, 특히 나중 용해 단계에 약물 방출성을 향상시킨다. 수 침투성 조절제는 또한 약물의 분비 속도를 조절하기 위해 제공될 수 있다.

[0033]

옥시코돈은 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 하이드로클로라이드 또는 유리 염기 형태일 수 있다.

[0034]

다중입자는 바람직하게는 압출가능한 혼합물을 압출하여 수득할 수 있다. 이러한 압출은 WO 제 9614058호에 기술된 종류의 것일 수 있으며, 용융 압출로 언급된다. 실제로, 폴리머는 연화되기는 하지만 실질적으로 용융되지 않는다.

[0035]

본 발명의 다중입자는 캡셀 충전용으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 1일 1회 또는 2회 투여에 적합한 캡셀제를 제공한다. 서방성 제제의 다른 투여형이 제공될 수 있다. 투여형은 바람직하게는 단위 투여형이며, 바람직하게는 OxyContin<sup>®</sup> 정제와 다소 생물학적 동등성을 나타낸다. 투여형은 OxyContin<sup>®</sup> 정제의 것에 근접한 약동학 및/또는 약역학 성질을 나타낼 수 있다. 특히, 투여형은 OxyContin<sup>®</sup> 정제의 것과 유사한 시험관내 방출속도를 가질 수 있다.

[0036]

본 발명의 다른 측면으로, 본 발명의 서방성 제제로 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 이 방법은 본 발명의 투여형을 옥시코돈 진통 요법을 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함한다.

[0037]

관련 측면으로, 본 발명자들은 일반적으로 약제학적으로 허용되는 염 형태의 압출가능한 옥시코돈 혼합물을 압출하는 것을 포함하여, 옥시코돈 다중입자를 제조하는 방법을 제공한다. 혼합물은 수 침투성을 조절하기 위한 수 침투성 조절제를 포함하며, 적합하게는 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머, 가소제, 활택제 및 수 침투성 조절제를 함유한다.

[0038]

발명의 상세한 설명

[0039]

본 발명의 옥시코돈은 바람직하게는 OxyContin<sup>®</sup> 정제의 것에 근접한 시험관내 방출속도를 제공한다. OxyContin<sup>®</sup> 정제의 방출속도는 초기 방출율이 높고 총 방출율이 높다는 점에서 주목할만하다. 바람직하게, 옥시코돈의 방출은 약 1 내지 약 7의 pH 범위에서 pH에 실질적으로 비의존성이다. 이 경우, 실질적으로 pH-비의존성 방출이란 주어진 제제에 대해 pH 6.8의 모의 장액에서 임의의 주어진 시점에 테스트되는 경우 제제중 원래양의 옥시코돈에 대한 퍼센트로서 나타내어지는 방출된 옥시코돈의 양이 pH 1.2의 모의 위액에서 테스트되는 경우 제제중 원래양의 옥시코돈에 대한 방출된 옥시코돈의 백분율 양과 실질적으로 동일하다는 것을 의미할 수 있다. 각각의 양이 ±30%, 보다 바람직하게는 ±20% 및 가장 바람직하게는 ±15% 차이가 나는 경우 방출은 실질적으로 동일하다.

[0040]

달리 언급이 없으면, 본 발명자들은 효소를 함유하지 않는 900 ml의 pH 1.2 USP 모의 위액에서 37 °C, 100 rpm으로 Ph. Eur. 바스켓 용해 장치를 사용하는 것을 포함하는 규정(specified) 방법으로 방출 속도를 측정한다.

한 변형으로, 용해 매질은 효소를 함유하지 않는 pH 6.8의 모의 장액이다.

- [0041] pH 1.2의 모의 위액의 경우, 본 발명의 옥시코돈 다중입자는 전형적으로 1 시간후 적어도 15%의 옥시코돈을 방출하며, 이는 초기 방출율이 높다는 사실을 반영한다. 바람직하게, 이들은 1 시간후 적어도 20%, 보다 바람직하게는 적어도 25% 및 가장 바람직하게는 적어도 35%의 옥시코돈을 방출한다.
- [0042] 본 발명의 옥시코돈 다중입자는 전형적으로 2 시간후 적어도 30%의 옥시코돈을 방출하며, 이는 초기 방출율이 높다는 사실을 반영한다. 바람직하게, 이들은 2 시간후 적어도 40%, 보다 바람직하게는 적어도 50% 및 가장 바람직하게는 적어도 55%의 옥시코돈을 방출한다.
- [0043] 본 발명의 옥시코돈 다중입자는 전형적으로 4 시간후 적어도 60%의 옥시코돈을 방출하며, 이는 초기 방출율이 높다는 사실을 반영한다. 바람직하게, 이들은 4 시간후 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75% 및 가장 바람직하게는 적어도 80%의 옥시코돈을 방출한다.
- [0044] 본 발명의 옥시코돈 다중입자는 전형적으로 10 시간후 적어도 75%의 옥시코돈을 방출하며, 이는 총 방출율이 높다는 사실을 반영한다. 바람직하게, 이들은 10 시간후 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95%의 옥시코돈을 방출한다.
- [0045] 또한, 8 시간후 적어도 85%의 옥시코돈을 방출하는 것이 바람직하다. 본 발명의 옥시코돈 다중입자는 12 시간후 100%의 옥시코돈을 방출할 수 있으며, 이는 총 방출율이 높다는 사실을 반영한다.
- [0046] 본 발명의 바람직한 다중입자는 (a) 옥시코돈, (b) 수불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머, (c) 가소제, (d) 활택제 및 (e) 수 침투성 조절제를 함유한다. 이러한 성분들을 선택함으로써 OxyContin<sup>®</sup> 정제의 시험관내 및 바람직하게는 생체내 방출 특성을 모방하는 옥시코돈을 함유하는 다중입자 및 따라서 캡셀체를 제조하는 것이 가능해진다. 특히, 수 침투성 조절제를 포함하는 배합물이 옥시코돈을 초기(이른 시간)에 적절히 방출시킴과 동시에 용해의 나중 단계에 활성성분의 총 방출율을 높게 유지할 수 있다.
- [0047] 다른 약제학적으로 허용되는 염이 사용될 수 있을지라도, 옥시코돈 하이드로클로라이드가 바람직한 옥시코돈 형태이다.
- [0048] 수불용성 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머로도 또한 언급되는 수불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머는 적합하게는 Eudragit RS PO이다. 이는 다음과 같은 성질을 제공한다:
- [0049] o 수불용성 내지 수난용성,
- [0050] o 저 수성 다공성 또는 침투성,
- [0051] o 약물 및 기타 첨가제와의 상용성,
- [0052] o 적합한 가소제의 존재하에 중간 온도 또는 저온에서 압출가능성,
- [0053] o 장기간 저장 기간 및 조건에서 안정성,
- [0054] o 열안정성.
- [0055] 특히, Eudragit RS PO는 매트릭스내에 함침된 옥시코돈의 방출을 상당히 지연시킬 수 있는 저 수 침투성의 열가소성 폴리머이다. 이는 매트릭스 제제에 대한 저 침투성의 pH 비의존성 폴리머 분말로 기술되었다. Eudragit RS PO는 평균 분자량 약 150,000이고, 침투성 조절을 위해 사급 암모늄 그룹의 함량이 낮은 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 코폴리머이다.
- [0056] 가소제는 불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머를 연화시켜 폴리머를 좀 더 용이하게 압출되도록 할 목적으로 제공된다. 이 경우, 전형적인 가소제는 폴리머의 인장강도를 감소시키고, 연화온도를 저하시키고, 유리전이 온도, T<sub>g</sub>를 감소시키기 위해 불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머와 혼화성이다. 이는 폴리머의 내부에 유효성을 제공하여 응집을 감소시킬 목적으로 제공된다. 가소제는 일반적으로 수불용성 고체, 예를 들어 세틸 알콜, 스테아릴 알콜 및 세토스테아릴 알콜; 수용성 고체, 예를 들어 소르비톨 및 수크로스 및 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜; 수불용성 액체, 예를 들어 디부틸 세바케이트 및 트리부틸 시트레이트; 및 수용성 액체, 예를 들어 트리에틸 시트레이트, 프로필렌 글리콜 및 저 분자량 폴리에틸렌 글리콜중에서 선택된다. 스테아릴 알콜이 바람직한 가소제이다. 다른 바람직한 가소제는 바람직하게는 분자량 4000 내지 10000의 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 PEG 6000이다.

[0057] 활택제는 압출기의 내부표면과 가소화 폴리머 혼합물의 마찰을 감소시키는 가공 보조제이다. 활택제는 일반적으로 고체이며, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트(주로 글리세릴 디베헤네이트), 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 활석 및 이산화규소(융합 실리카)중에서 적절히 선택된다. 압출 체제내에 활택제가 존재하면 혼합, 반죽 및 운반을 개선시키며, 부착력을 감소시킨다. 저온 내지 중간 온도에서 원활한 윤활 압출은 배치 대 배치 재현성을 향상시키며, 제품과 장비에서의 응력을 감소시킨다. 가능하다면 염 형태의 스테아르산이 바람직한 활택제이다. 다른 바람직한 활택제는 옥시코돈의 시험관내 방출에 대해 덜 pH 감수성인 글리세릴 베헤네이트이다.

[0058] 가소제는 종종 활택제로 작용할 수 있고, 활택제는 종종 가소제로 작용할 수 있다.

[0059] 선택된 가소제 및 활택제에 따라 생성된 압출 다중입자의 특성에 영향을 미칠 것이다. 예를 들어, 가소제가 스테아릴 알콜이고 활택제가 스테아르산인 경우, 상호 비율 및 양과 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머에 대한 비율 및 양은 약물의 방출속도를 상당히 변화시킬 수 있다. 본 발명자들은 스테아릴 알콜의 수준이 높을수록 폴리머 혼합물의 Tg를 감소시키고 이러한 감소는 약물 방출 속도에 영향을 미칠 것이라 판단하였다. 그러나, 스테아르산의 수준이 높으면 또한 혼합, 반죽 및 압출을 향상시킬 뿐만 아니라 옥시코돈의 방출속도를 변경시킬 수 있다. 본 발명자들은 스테아릴 알콜만으로 스테아르산 수준을 높이면 속도 및 총 옥시코돈의 방출을 상당히 감소시킬 수 있음을 발견하였다.

[0060] 수 침투성 조절제는 두어형으로부터 약물 방출을 조절한다. 전형적으로, 수 침투성 조절제는 특히 나중 용해 단계에서 약물 방출을 향상시키는 작용을 하지만, 본 발명자들은 또한 수 침투성 조절제가 일부의 경우 방출을 감소시키는 역할을 한다고 구상하였다. 압출된 다중입자의 수 침투성을 변경시키기 위하여 사용되는 제제의 예에 불용성 친수성 위킹제(wicking agent), 수화에 의해 젤을 형성하여 물의 이동을 제어하는 젤화제, 고 분자량 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 PEG 6000 또는 수 침투성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머, 예를 들어 Eudragit RL PO(암모니오 메타크릴레이트 코폴리머로도 지칭된)를 함유한다. Eudragit RL PO는 매트릭스 제제에 대한 고 침투성의 pH 비의존성 폴리머 분말로 기술되었다. 이는 평균 분자량이 약 150,000이고, 침투성을 제공할 정도의 사급 암모늄 그룹을 함유하는 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 코폴리머이다.

[0061] 예를 들어, 미정질 셀룰로스, 고 분자량 하이드로젤, 예컨대 고 점성 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 고 점성 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 수 침투성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머가 활성제의 총 방출을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 마지막 측면으로, 수 침투성을 조절하기 위한 제제 (e)로 사용되는 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머는 성분 (b)로 사용된 수 불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머와 동일하지 않으며, 사급 암모늄 그룹에 의한 상이한 치환도로 인해 보다 더 수 침투성이다.

[0062] 미정질 셀룰로스는 수 확산 및 교환을 증가시켜 약물 방출을 향상시킨다. 미정질 셀룰로스는 불용성이나 친수성인 위킹제로 작용한다. 미정질 셀룰로스의 대체물로는 크로스카멜로스 소듐, 크로스포비돈 또는 소듐 전분 글리콜레이트가 있다.

[0063] 고 분자량급(고 점성) 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC)는 먼저 수화하여 농후젤을 형성함으로써 물의 이동을 제어한다. 이후, 수화된 젤은 경시적으로 점차 용해되고/되거나 부식하여 다공성 및 고 침투성 구조를 형성한다. 가설에 따라, 고 점성 HPMC는 초기에 약물 방출을 유의적인 수준으로 증가시키지 않으나 나중 단계에 방출을 향상시킬 것으로 판단된다. 다른 젤화제 후보로는 폴리에틸렌 옥사이드, 펙틴, 로커스트빈 겔 또는 크산탄 겔이 있다.

[0064] Eudragit RL PO는 고 수 침투성 유사체이며, 방출속도 및 총 약물 방출을 상당히 증가시킬 수 있다.

[0065] 성분 (a) 내지 (e)에 대한 적합한 백분율 양이 다섯가지 성분들의 총 중량을 기준으로 하기 표에 주어졌다:

[0066]

	전형적인 범위 (%)	바람직한 범위 (%)	보다 바람직한 범위 (%)
하이드로클로라이드로서 옥시코돈	3-50	5-40	7.5-35
불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머	25-85	35-75	50-65
가소제	1-30	3-25	5-15
활택제	1-25	2-25	2-25
수 침투성 조절제	1-40	1-30	1-20

- [0067] 다중입자를 소정 규격 세트로 제조하기 위하여 다른 첨가제가 또한 사용될 수 있다. 증량제(bulking agent), 예를 들어 락토스, 미정질 셀룰로스 및 인산칼슘이 널리 사용되는 약제학적 부형제이며, 본 발명에서 방출속도 및 /또는 총 방출을 조절하기 위하여 사용될 수 있다. 방출속도를 조절하고/하거나 총 방출을 향상시키기 위하여 다른 방출 조절제가 또한 고려될 수 있다.
- [0068] 바람직한 제제는 바람직하게는 하이드로클로라이드 염 형태의 옥시코돈, 수불용성 암모늄 메타크릴레이트 코폴리머 형태의 Eudragit RS PO, 가스제로서 스테아릴 알콜, 활택제로서 글리세릴 베헤네이트 및 수 침투성 조절제로 Eudragit RL PO를 함유한다.
- [0069] 성분들을 혼합하고 압출하여 본 발명의 다중입자를 제조한다. 이 과정은 참고로 본 원에 포함되는 WO 제 9614058호에 상세히 기술되어 있다.
- [0070] 본 발명에서, 동방향 또는 반대방향 스크류를 구비할 수 있는 트윈 스크류 압출기를 사용하는 것이 바람직하다. 실질적으로, 공급기에 의해 보통 비교적 저온, 예를 들어 10-20 °C에서 배럴의 제 1 세그먼트에 혼합물을 분말로 공급하여 분말이 고온 배럴로 일정하게 유동되도록 한다. 공급기는 압출기에 균일한 혼합물 흐름을 제공한다. 불규칙적인 가변 공급속도는 밀도 및 다공성과 같은 물리적 성질이 다른 다중입자를 제공할 수 있기 때문에 일치성(consistency)이 바람직하다.
- [0071] 바람직한 압출기는 혼합물을 운반하고, 혼합하고, 압축하고, 가열하고, 연화시킬 목적으로 트윈 스크류, 바람직하게는 반대방향 스크류를 구비하도록 디자인된다. 선택한 혼합물 성분 및 압출 조건에 따라, 혼합물은 용융될 뿐만 아니라 연화될 수 있다. 압출 공정의 상당한 부분을 차지하는 스크류는 다양한 스크류 요소 및 니더(kneader) 요소중에서 선택되는 상이한 소형 요소들로 구성된다. 스크류 요소 및 경우에 따라 니더 요소의 타입, 길이 및 구조를 변화시켜 혼합 및 반죽 시간을 상당히 변경시킬 수 있다. 짧은 체류 시간 및 중간 내지 낮은 전단력이 안전한 처리 및 심지어 열민감 약물에 대해조차도 안정한 생성물을 제공할 수 있다. 가능한 압출기의 예로는 Leistritz, Brabender, Randcastle 및 Kurimoto Co. Ltd.에 의해 제조된 것이 포함된다.
- [0072] 스크류 회전 속도가 제조된 다중입자의 품질에 기여할 수 있다. 혼합물 공급 속도의 보강없이 고 회전 속도는 약물 방출속도가 가변적인 고 다공성 다중입자를 제공할 수 있다. 다른 한편, 서행 스크류 회전은 불필요한 장기 체류 시간을 야기할 수 있다. 압출기 배럴에 연결된 진공은 연화된 혼합물내 연행 공기를 제거하는데 바람직하며, 따라서 비다공성 다중입자를 조밀화한다.
- [0073] 압출 헤드는 전형적으로 고정 직경의 다중 스트랜드를 제공하도록 디자인된다. 오리피스 수, 형태 및 직경이 소정 규격을 만족하도록 변경될 수 있다.
- [0074] 스크류 속도 이외에, 다른 주요 영향 파라미터는 스크류 토크, 개별 배럴 온도 및 압출 헤드 압력 및 온도이다.
- [0075] 본 발명의 절단 공정 일례에 따라, 압출 스트랜드는 컨베이어상의 다이-헤드로부터 운반된다. 스트랜드 직경은 혼합물 공급 속도, 다이-헤드 오리피스 직경, 스크류 속도, 배럴 온도, 닙 롤 속도 및 운반 속도에 영향받는다. 예를 들어 1.0 mm와 같은 소정 직경을 달성하기 위해 압출 스트랜드를 레이저 게이지 또는 다른 측정 장치에 운반하는데 수송(conveying)이 적절하다. 이러한 수송 공정동안 스트랜드는 서서히 냉각되나 실질적으로 가요성을 갖는다. 가요성 스트랜드는 레이저 계측 장치위, 펠레타이저(pelletiser) 공급 닙 사이 및 펠레타이저 유입중에 보존성(integrity)을 유지한다. 제체에 따라, 신속히 냉각된 스트랜드는 닙 롤 및 펠레타이저를 통해 통과하는 동안 그의 보존성 및 새터(shatter)를 상실하여 불규칙한 치수의 비평탄 다중입자를 제공할 수 있다.
- [0076] 스트랜드는 닙 롤에 의해 펠레타이저로 공급된다. 펠레타이저는, 예를 들어 회전 나이프 커터를 사용하여 공급 스트랜드를 예정 길이, 예컨대 1.0 mm로 절단한다. 스트랜드의 공급 속도 및 펠레타이저 커터 속도는 다중입자의 길이를 결정한다.
- [0077] 종합적으로, 분말 공급기, 압출기, 컨베이어, 레이저 게이지 및 펠레타이저 간의 협조/상호작용이 최종 다중입자 제품의 양, 품질 및 재현성에 영향을 미치는 중요한 파라미터이다.
- [0078] 압출 스트랜드가 다이-헤드로부터 운반되는 상기 절단 방법에 의해 제조된 다중입자는 전형적으로 실린더형을 취한다.
- [0079] 다른 바람직한 절단 방법으로, 압출 믹스가 다이 플레이트의 오리피스로부터 압력하에 연화된 상태로 빠져 나올 때 커터가 상기 믹스를 절단하게 된다. 커터는 다이-헤드 표면을 휩쓸면서 오리피스를 통과하는 하나 이상의 날(blade)을 구비한 회전 커터인 것이 적합하다. 두개의 정반대 대향 날이 바람직하다. 이상적으로, 압출 오리피스의 내부 및 외부 표면 경계는 비점착성 물질, 예를 들어 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)으로 코팅된다. 절단

압출물 입자가 팽창 및 냉각됨에 따라 둥근 표면을 형성하려는 경향을 보인다. 압출 압력, 압출 속도 및 커터 날의 속도를 적절히 조정하여 구형 또는 거의 구형에 가까운 다중입자를 수득하는 것이 가능하다. 별법으로, 이 방법을 이용하여 경우에 따라 로드형을 제조할 수 있다. 일례로, 기류를 다이-헤드 표면으로 향하게 하고, 공기 온도를 감소시켜 압출물을 냉각하고 고형화한다.

[0080] 상기 방법에 의해 제조된 구형 다중입자는 다음과 같은 다수의 가능한 이점을 제공한다:

[0081] 배치 대 배치 재현성 향상,

[0082] 코팅 용이성 및 필요한 코팅 중량 감소,

[0083] 캡셀 충전성 개선 및 수율 증가.

[0084] 고온에서의 안정성 향상.

[0085] 내템퍼성(tamper resistant) 향상,

[0086] 다운스트림 처리 감소.

[0087] 스트랜드, 예를 들어 파쇄되어 상이한 펠렛 길이 및 정전하를 갖는 스트랜드를 수송 및 펠렛화하는 동안 야기되는 일부 문제가 감소 또는 제거된다.

[0088] 각 개별 단위 투여형이 포유동물, 바람직하게는 인간 환자에 진통작용을 제공하기에 충분한 용량의 옥시코돈을 포함하도록 다중입자를 단위 투여형으로 분할할 수 있다. 옥시코돈의 적합한 투여량은 5 내지 400 mg, 특히 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg 또는 160 mg 단위 투여량이다. 이 경우, 단위 투여량은 환자의 통증을 경감시키고/시킴거나 진통에 유효한 양의 치료적 활성제를 함유한다. 환자에 투여되는 옥시코돈의 투여량은 환자의 체중, 통증 중증도, 대사 상태 및 투여되는 임의의 다른 치료제의 성질을 포함하여 다수의 인자에 따라 달라질 것이다.

[0089] 바람직한 구체예로, 다중입자는 각각 단위 투여량을 함유하는 경질 젤라틴 캡셀에 충전된다. 캡셀내 충전 중량은 바람직하게는 80 내지 500 mg, 보다 바람직하게는 120 내지 500 mg이다. 본 발명의 변형으로, 다중입자의 단위 투여량은, 예를 들어 압축 또는 성형을 이용하여 정제로, 또는 압출 생성물을 좌약 형태로 성형하는 것과 같이 다른 고체 약제학적 복용 제제에 도입될 수 있다.

[0090] 본 발명의 캡셀제 또는 다른 단위 투여형은 바람직하게는 약 12 시간 간격으로 투여되도록 디자인된다. 이 경우, 단위 투여형은 적합하게는 900 ml의 수성 완충액(pH 1.6-7.2)중에 37 °C에서 100 rpm으로 USP 패들 방법(USP Paddle Method)(미국 약전 XXII 1990 참조)에 의해 측정된 경우, 시험관내 옥시코돈 용해율이 1 시간후 12.5 내지 42.5%(중량%)의 옥시코돈 방출, 2 시간후 25 내지 56%(중량%)의 옥시코돈 방출, 4 시간후 45 내지 75%(중량%)의 옥시코돈 방출, 6 시간후 55 내지 85%(중량%)의 옥시코돈 방출을 보인다. 또한, 생체내에서 얻어진 옥시코돈의 피크 혈장 수준이 투여형 투여후 2 내지 4.5 시간 사이에 도달하는 것이 바람직하다.

[0091] 본 원에 참고로 인용되는 W0 제 9310765호에서 상기 옥시코돈 제제에 대한 바람직한 특성에 대해 더 많은 정보를 얻을 수 있다.

[0092] pH 1.2로 모의된 위액에서 본 발명의 규정 방법을 사용하여 얻은 방출속도는 적합하게는 다음과 같다:

[0093] 바람직한 한계값

[0094]

시간	하한 방출%	상한 방출%
1	16	56
2	37	77
4	60	100
10	75	100

[0095] 보다 바람직한 한계값

[0096]

시간	하한 방출%	상한 방출%
1	21	51

2	42	72
4	65	95
10	80	100

[0097] 가장 바람직한 한계값

[0098]

시간	하한 방출%	상한 방출%
1	24	48
2	45	69
4	68	92
10	83	100

[0099] pH 6.8로 모의된 장액에서 본 발명의 규정 방법을 사용하여 얻은 방출속도는 적합하게는 다음과 같다:

[0100] 바람직한 한계값

[0101]

시간	하한 방출%	상한 방출%
1	11	51
2	28	68
4	48	88
10	61	100

[0102] 보다 바람직한 한계값

[0103]

시간	하한 방출%	상한 방출%
1	16	46
2	33	63
4	53	83
10	66	96

[0104] 가장 바람직한 한계값

[0105]

시간	하한 방출%	상한 방출%
1	19	43
2	36	60
4	56	80
10	69	93

[0106] 약 12 시간 간격으로 투여하는 것에 대한 대안으로, 본 발명의 캡셀제 또는 다른 단위 투여형은 약 24 시간 간격으로 투여되도록 디자인된다. 이 경우, 단위 투여형은 적합하게는 900 ml의 수성 완충액(pH 1.6-7.2)중에 37 °C에서 100 rpm으로 USP 바스켓 방법에 의해 측정된 경우, 시험관내 옥시코돈 용해율이 1 시간째에 0 내지 약 40%, 4 시간째에 약 8 내지 약 70%, 8 시간째에 약 20 내지 약 80%, 12 시간째에 약 30 내지 약 95%, 18 시간째에 약 35 내지 약 95% 및 24 시간째에 약 50% 초과를 보였다. 또한, 생체내에서 얻어진 옥시코돈의 피크 혈장 수준이 투여형 투여후 약 2 내지 약 17 시간에 복용형의 정상 상태에 도달하는 것이 바람직하다.

[0107] 본 원에 참고로 인용되는 WO 제 02087512호에서 상기 옥시코돈 제제에 대한 바람직한 특성에 대해 더 많은 정보를 얻을 수 있다.

[0108] 한 변형으로, 본 발명은 옥시코돈 및 탬퍼링(tampering)을 방지하기에 유효한 옥시코돈 길항제를 함유하는 단위 투여형을 제공한다. 이와 관련하여, 본 원에 참고로 인용되는 WO 제 0313433호를 참조하기 바란다. 특히, 단위 투여형은 옥시코돈 및 날트렉손을 함유할 수 있다. 당업계에 알려진 다른 오피오이드 길항제, 예를 들어 날록손

이 사용될 수 있다.

[0109] 본 발명은 옥시코돈의 압출 다중입자 및 날트렉손과 같은 옥시코돈 길항제의 압출 다중입자를 제공한다. 날트렉손 다중입자는 통상적인 투여시에 날트렉손을 방출하지 않으며, 예를 들어 지방출 코팅을 가진다. 두 개체군은 바람직하게는 육안적으로 및 물리적으로 동일하다.

[0110] 본 발명의 중요한 측면은 최대 약 350 mg의 옥시코돈 다중입자 및 최대 약 200 mg의 탬퍼-방지 옥시코돈 길항제 다중입자를 포함하는 500 mg 미만의 단위 투여량이 충전된 캡셀제이다. 예를 들어, 120 내지 300 mg의 옥시코돈 다중입자 및 125 내지 175 mg의 탬퍼-방지 옥시코돈 길항제 다중입자가 존재할 수 있다.

**실시예**

[0124] **본 발명의 실시예**

[0125] 표준화 조건

[0126] 하기 실험 부분에서, 옥시코돈 하이드로클로라이드 혼합물의 압출에 대한 표준화 조건을 확립하였다. 압출기는 140 rpm의 Leistritz 18이었으며, 공급 속도는 2.6 kg/h, 펠렛 직경은 1 mm, 길이는 1 mm이었다.

[0127] 판매자 Leistritz USA의 제조 코드에 제시된 요소들을 사용한 스크류 디자인을 도 1에 도시하였다. 혼합 문제를 방지하기 위해 특정 혼합 요소 'GGC2' 또는 'ZS'를 첨가하여 혼합물을 최적화하고, 습윤 문제를 방지하기 위하여 'FD' 요소를 포함시켜 체류 시간을 증가시키려고 노력하였다.

[0128] 압출기는 10 개의 존으로 구성되며, 존 1은 도 1에서 0 에서 5D로 연장되어 있고; 존 2는 도 1에서 5D 에서 10D로 연장되어 있으며; 이러한 방식으로 존 8까지 35D 에서 40D로 연장되었으며; 이어서 존 9 및 10이 압출기 헤드에 위치한다.

[0129] 전형적인 배치 존 온도는 다음과 같다(°C):

실시예	1	2	3-6	7-8	9	10	용융압력 (바)	토크 (%)
5	14	40	90	75	85	90	63-68	53-59
8	14	40	90	75	85	90	61-62	49
9	14	40	125	120	125	125	99-107	78-84
10	14	40	120	105- 106	115	120	73-77	74-79
11	14	40	101- 103	100	106	106	99-115	89-97

[0131] 실시예 9 내지 11에서, 온도가 유의적으로 상승되었다. 컨베이어 속도, 닙 롤 속도 및 펠레타이저 속도가 다이 플레이트로부터 배출되는 압출물의 성질에 따라 변하더라도(이는 팽창된 압출물에 매우 의존적이며 따라서 앞의 배치와 상호관련시키는 것이 곤란하다), 공급속도 및 스크류 속도는 일반적으로 일정하게 유지되었다.

[0132] 압출된 옥시코돈 다중입자 체계의 두 약물 적재량(8.3 및 25중량%)이 10 mg 및 40 mg의 투여량을 포함하도록 설계하였다(하기 표 참조).

[0133] 8.3% 옥시코돈 적재에 대해, 하기 시험 배치를 제조하였으며, 표에서 중량은 단위 투여량당 mg이다.

	실시예			
	1 (비교예)	2	3	4
옥시코돈 HCl	10	10	10	10
Eudragit RS PO	77	72	62	74
스테아릴 알콜	24.75	24	24	24
스테아르산	8.25	4	4	4
미정질 셀룰로스 (Avicel PH101)		10		
Eudragit RL PO			20	8

하이드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC K100M)				
총	120	120	120	120

[0135]

	실시예			
	5	6	7	8
옥시코돈 HCl	10	10	10	10
Eudragit RS PO	77	69	74	70
스테아릴 알콜	24	24	16	16
스테아르산	4	4	12	12
미정질 셀룰로스 (Avicel PH101)		13		
Eudragit RL PO	5			
하이드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC K100M)			8	12
총	120	120	120	120

[0136]

	실시예		
	9	10	11
옥시코돈 HCl	10	10	10
Eudragit RS PO	68	66	74
스테아릴 알콜	8	14	14
Eudragit RL PO	28	25	17
글리세릴 베헤네이트	6	5	5
총	120	120	120

[0137]

25% 옥시코돈 적재에 대해, 하기 시험 배치를 제조하였으며, 표에서 중량은 단위 투여량당 mg이다.

[0138]

	실시예			
	12 (비교예)	13 (비교예)	14	15
옥시코돈 HCl	40	40	40	40
Eudragit RS PO	90	90	85	87
스테아릴 알콜	10	20	20	20
스테아르산	20	10	10	10
Eudragit RL PO			5	3
총	160	160	160	160

[0139]

	실시예			
	16	17	18	19
옥시코돈 HCl	40	40	40	40
Eudragit RS PO	82	78	82	78
스테아릴 알콜	20	20	8	8
스테아르산	10	10	22	22
미정질 셀룰로스 (Avicel PH101)	8	12		

하이드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC K100M)			8	12
총	160	160	160	160

[0140] 방출속도 조사

[0141] 효소를 함유하지 않는 900 ml의 pH 1.2 USP 모의 위액에서 37 °C, 100 rpm으로 Ph. Eur. 바스켓 용해 장치를 사용하여 실시예 1 내지 19의 압출된 옥시코돈 다중입자에 대한 용해율을 시험하였다. 표준 HPLC 절차가 분석에 사용되었다.

[0142] 또한, 효소를 함유하지 않는 900 ml의 pH 6.8 USP 모의 장액에서 37 °C, 100 rpm으로 Ph. Eur. 바스켓 용해 장치를 사용하여 실시예 9의 압출된 옥시코돈 다중입자에 대한 용해율을 시험하였다. 표준 HPLC 절차가 분석에 사용되었다.

[0143] 시험관내 방출속도를 측정하고, 결과를 도 2 내지 9 및 17 내지 19에 그래프로 나타내었다.

[0144] Eudragit RL PO

[0145] 8.3% 옥시코돈 하이드로클로라이드의 적제시, 압출 다중입자 120 mg당 5, 8 또는 20 mg의 Eudragit RL PO이 존재하면 방출속도를 상당히 향상시켰다(도 3 참조). 유사하게, 25% 옥시코돈 적제된 다중입자에서, 3 및 5 mg의 Eudragit RL PO/160 mg은 방출속도에 대등한 효과를 나타내었다(도 4 참조).

[0146] 미정질 셀룰로스

[0147] 10 및 13 mg/120 mg의 압출된 옥시코돈 다중입자 및 8 및 12 mg/160 mg의 압출된 옥시코돈 다중입자를 각각 8.3% 및 25% 옥시코돈 하이드로클로라이드 적제 제제에 사용하였다. 방출속도 및 옥시코돈 하이드로클로라이드의 총 방출에 미치는 미정질 셀룰로스의 효과를 각각 8.3% 및 25% 약물 적제에 대해 도 5 및 6에 도시하였다.

[0148] 하이드록시프로필 메틸셀룰로스

[0149] 8 및 12 mg/120 mg 및 8 및 12 mg/160 mg의 고 점성 HPMC(HPMC K100M)를 각각 8.3% 및 25% 약물 적제 압출 다중입자에 사용하였다. 용해 방출 조사는 보다 현저한 옥시코돈 하이드로클로라이드의 총 방출이 후반부에 달성되었음을 보여준다(도 7 및 8 참조).

[0150] 글리세릴 베헤네이트

[0151] 실시예 9 내지 11의 제제에 대한 용해 데이터가 도 17 내지 19에 도시되었으며, 글리세릴 베헤네이트의 첨가가 목적하는 높은 초기 방출과 함께 높은 총 방출을 제공할 수 있음을 입증한다. 도 17에서, SGF는 모의 위액에 대한 결과를 나타내고, SIF는 모의 장액에 대한 결과를 나타낸다. 옥시코돈 방출은 실질적으로 pH 비의존성을 알 수 있다.

[0152] 바람직한 제품은 실시예 9, 10 및 11이고, 실시예 10 및 11이 가장 바람직하다.

[0153] 생체이용률 조사

[0154] 실시예 2, 5 및 8의 제제를 OxyContin<sup>®</sup> 정제와 함께, 상(phase) I 생체이용률 시험으로 조사하였으며, 이들은 각각 B, A 및 C로 표시되었다. 시험은 24명의 건강한 남녀 대상을 포함하여 4 주기 불완전 무작위 블록 교차 시험으로 실시하였다. 대상에 실시예 2, 실시예 5, 실시예 8의 2 × 10 mg 캡셀(총 20 mg) 단일 투여량 또는 20 mg의 OxyContin<sup>®</sup> 정제를 투여하였다. 각 시험 제제를 밤새 굶긴 후, 또는 고지방 아침식사 섭취후 투여하였다.

[0155] 상기 시험으로부터 평균 생체내 혈장 프로파일을 도 10 내지 16에 나타내고, 평균 파라미터를 하기 표에 요약하여 나타내었다. 이들 제제 및 OxyContin<sup>®</sup> 정제에 대한 시험관내 용해 데이터를 도 9에 나타내었다.

	실시예 5 (굶긴 상태) (n = 13)	실시예 5 (음식물 섭취) (n = 13)	실시예 2 (굶긴 상태) (n = 11)	실시예 2 (음식물 섭취) (n = 14)
--	------------------------------	-------------------------------	------------------------------	-------------------------------

AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)*	223.2	272.4	212.2	255.5
SD	(47.07)	(76.93)	(48.49)	(44.91)
AUC <sub>INF</sub> (ng·h/mL)*	231.9	277.7	220.3	261.3
SD	(46.16)	(77.27)	(51.54)	(45.83)
C <sub>max</sub> (ng/mL)*	21.6	26.9	15.4	21.5
SD	(5.07)	(6.78)	(2.81)	(4.12)
t <sub>max</sub> (h)**	3.0	5	3	5
범위	(2-6)	(2.5-5)	(2-5)	(3-6)

[0157] \* 산술평균

[0158] \*\* 중간값

[0159]

	실시예 8 (굵긴 상태) (n = 12)	실시예 8 (음식물 섭취) (n = 12)	OxyCont in <sup>?</sup> 정제 (n = 13)
AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)*	232.9	298.19	210.6
SD	(45.32)	(51.63)	(33.07)
AUC <sub>INF</sub> (ng·h/mL)*	239.6	302.3	212.6
SD	(44.90)	(53.63)	(32.76)
C <sub>max</sub> (ng/mL)*	12.4	20.0	19.1
SD	(3.52)	(3.73)	(4.34)
t <sub>max</sub> (h)**	3.5	5	2.5
범위	(2-6)	(5-8)	(1.5-5)

[0160] \* 산술평균

[0161] \*\* 중간값

[0162] 실시예 8을 제외한 옥시코돈 제제는 OxyCont in<sup>?</sup> 정제 및 서로에 대해 AUC<sub>t</sub> 및 AUC<sub>INF</sub> 면에서 동등한 옥시코돈 생체이용율을 제공한다. 도 10은 세 개의 모든 제제가 12 시간째에 유사한 평균 혈장 옥시코돈 농도를 가지는 것을 나타내며, 이는 세 개의 모든 제제가 12 시간 제품으로 개발될 여지가 있음을 제안하는 것이다. 도 11은 굵긴 상태의 실시예 5가 AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>INF</sub> 및 C<sub>max</sub> 면에서 OxyCont in<sup>?</sup> 정제와 가장 유사하였음을 보여준다.

[0163] **실시예 20: 내뿔퍼성 배합 생성물**

[0164] 공캡슐화된(co-encapsulation) 압출 옥시코돈 다중입자 및 압출 날트렉손 또는 날록손 다중입자는 내뿔퍼성 배합 생성물로 사용될 수 있다.

[0165] WO 제 03013433호에 기재된 옥시코돈 다중입자 및 날트렉손 다중입자는 단일 또는 이중 단계 충전 공정을 이용하여 캡셀에 충전될 수 있다. 충전될 수 있는 날트렉손 다중입자의 양은 날트렉손 8 mg을 포함한 150 mg이다. 10 mg 내지 40 mg 범위의 옥시코돈 투여량을 달성하기 위하여 권장되는 옥시코돈 다중입자의 충전 중량은 다음과 같다(또한 하기 표 참조):

[0166] 1. 각각 10 mg 및 20 mg의 옥시코돈 투여량에 대해 8.3%(w/w)의 약물 적재된 다중입자 120 mg 및 240 mg.

[0167] 2a. 40 mg의 옥시코돈 투여량에 대해 33.3%(w/w) 약물 적재된 다중입자 120 mg 또는

[0168] 2b. 40 mg의 옥시코돈 투여량에 대해 25%(w/w) 약물 적재된 다중입자 160 mg.

[0169] 또한, 각각의 캡셀 충전 중량에 대해 다음과 같은 5 mg 및 80 mg의 옥시코돈 투여량이 또한 고려될 수 있다:

[0170] 1. 5 mg의 옥시코돈 투여량에 대해 8.3%(w/w) 약물 적재된 다중입자 60 mg.

[0171] 2a. 80 mg의 옥시코돈 투여량에 대해 3.3%(w/w) 약물 적재된 다중입자 240 mg.

[0172] 2b. 80 mg의 옥시코돈 투여량에 대해 25%(w/w) 약물 적재된 다중입자 320 mg.

[0173] 33.3%(w/w)의 약물 적재에 대해, 20.A 및 20.B로 나타내어진 하기 시험 제제가 제조되었으며, 중량은 단위 투여량당 mg이다:

	20.A	20.B
옥시코돈 HCl	40.0	40.0
Eudragit RS PO	67.0	67.0
스테아릴 알콜	13.0	8.0
글리세릴 베헤네이트		5.0
총	120	120

[0175] 이들 두 제제는 먼저 Eudragit RL PO 없이 고강도 생성물에 대한 원리를 토대로 제조되었다. 이들 제제로부터의 용해 프로파일은 요구되는 것보다 느렸으며, 본 발명에 따라 수 침투성 조절제를 사용하여 신속히 개선시킬 수 있다.

[0176] 단일 단계 공정 또는 바람직하게는 이중 단계 충전 공정을 이용하여 필요한 비율의 옥시코돈 및 날트렉손 다중입자의 캡셀 충전을 수행할 수 있다. 단일 단계 충전 공정의 경우, 각 비율의 다중입자를 예비혼합하고, 수동 또는 바람직하게는 자동 공정으로 캡셀에 충전할 수 있다. 바람직한 이중 단계 충전 공정의 경우, 제 1 단계에서 제 1 타입의 다중입자를 수동 또는 바람직하게는 자동 공정으로 충전할 수 있다. 그후, 제 2 단계에서 제 2 타입의 다중입자를 수동 또는 바람직하게는 자동 공정으로 충전할 수 있다.

[0177] 이중 적재에 준한 캡셀 강도 범위에 대한 이론적 충전 중량을 다음 표에 나타내었다.

캡셀당 옥시코돈 mg	옥시코돈 적재(8.3%w/w)	
	옥시코돈 다중입자 (mg)	옥시코돈 및 날트렉손 다중입자(mg)
10	120	270(캡셀 크기 1)
20	240	390(캡셀 크기 0)
40	480	630(충전 불가능)
5+	60*	210(캡셀 크기 1)
80+	960	1110(충전 불가능)

[0179] \* 최소 가능한 캡셀 충전 중량 추정치 아래의 중량

[0180] + 범위에 보다 낮거나 높은 강도가 요구되는 경우 가능치로서 포함.

[0181] Ø 120 mg 날트렉손 다중입자 + 20% 코팅.

캡셀당 옥시코돈 mg	옥시코돈 적재(25%w/w)	
	옥시코돈 다중입자 (mg)	옥시코돈 및 날트렉손 다중입자(mg)
10	40*	충전하기에 적다
20	80	230(캡셀 크기 1)
40	160	310(캡셀 크기 0)
5+	20*	충전하기에 적다
80+	320	470(캡셀 크기 0E)

[0183] \* 최소 가능한 캡셀 충전 중량 추정치 아래의 중량

[0184] + 범위에 보다 낮거나 높은 강도가 요구되는 가능치로서 포함.

[0185] Ø 120 mg 날트렉손 다중입자 + 20% 코팅.

[0186] **실시예 21: 대안의 커터 방법**

[0187] 본 실시예에서는 대안의 커터 방법이 이용되었다. 압출물은 도 8에 도시된 Leistritz 18 압출기의 다이-헤드에 있는 12개의 오리피스로부터 배출된다. 압출 믹스가 다이 플레이트의 오리피스로부터 압력에 용융 상태로 배출되면 두날 회전 커터를 이용하여 절단하게 된다. 날은 다이-헤드의 표면을 휩쓸면서 오리피스를 통과한다. 팽창 및 냉각시, 절단된 압출물 입자는 둥근 표면을 형성하는 경향을 보인다.

[0188] 하기 제제가 사용되었다.

재료	%w/w
무수 락토스	10.0
Eudragit RS PO	91.0
트리에틸 시트레이트	10.0
PEG 6000	6.0
마그네슘 스테아레이트	4.5
총	121.5

[0190] 냉각 온도 및 속도를 포함한 압출 파라미터를 적절히 조절하여 구형 또는 실질적으로 구형의 다중입자를 수득할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0111] 도면의 설명

[0112] 이후 실험부분이 도면을 참조로 하여 설명된다:

[0113] 도 1은 실시예에 사용된 Leistritz 18 트윈 스크류(twin screw) 압출기의 스크류 트레인(train)중 하나에 대한 개략도이다.

[0114] 도 2는 스테아릴 알콜:스테아르산 비가 압출된 옥시코돈 다중입자의 방출속도에 미치는 효과를 나타낸다.

[0115] 도 3은 8.3%(w/w) 옥시코돈을 함유하는 압출 다중입자로부터 옥시코돈 하이드로클로라이드의 방출속도에 미치는 Eudragit RL PO의 효과를 나타낸다.

[0116] 도 4는 25%(w/w) 옥시코돈을 함유하는 압출 다중입자로부터 옥시코돈 하이드로클로라이드의 방출속도에 미치는 Eudragit RL PO의 효과를 나타낸다.

[0117] 도 5는 8.3%(w/w) 옥시코돈을 함유하는 압출 다중입자로부터 옥시코돈 하이드로클로라이드의 방출속도에 미치는 미정질 셀룰로스의 효과를 나타낸다.

[0118] 도 6은 25%(w/w) 옥시코돈을 함유하는 압출 다중입자로부터 옥시코돈 하이드로클로라이드의 방출속도에 미치는 미정질 셀룰로스의 효과를 나타낸다.

[0119] 도 7은 8.3%(w/w) 옥시코돈을 함유하는 압출 다중입자로부터 옥시코돈 하이드로클로라이드의 방출속도에 미치는 고 점성 HPMC의 효과를 나타낸다.

[0120] 도 8은 25%(w/w) 옥시코돈을 함유하는 압출 다중입자로부터 옥시코돈 하이드로클로라이드의 방출속도에 미치는 고 점성 HPMC의 효과를 나타낸다.

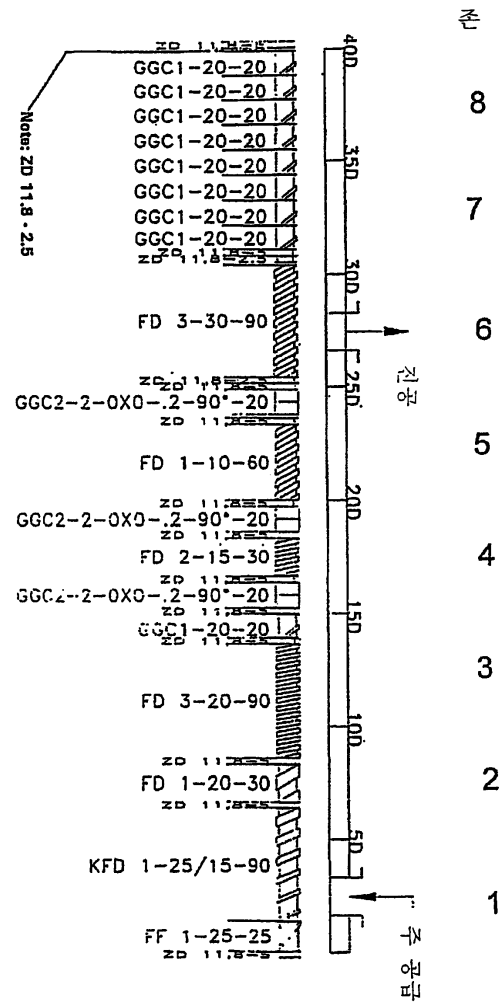
[0121] 도 9는 본 발명의 다중입자의 세 배치 및 시판 제품인 OxyContin® 정제에 대한 일부 시험관내 용해율 데이터를 제공한다.

[0122] 도 10 내지 16은 도 9의 세 배치 및 시판 제품인 OxyContin® 정제에 대한 생체내 데이터를 제공한다.

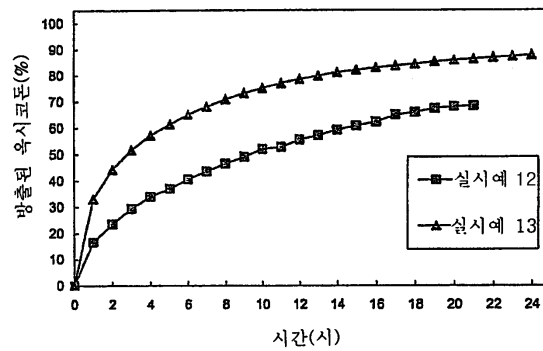
[0123] 도 17 내지 19는 추가의 시험관내 용해율 곡선을 제공한다.

도면

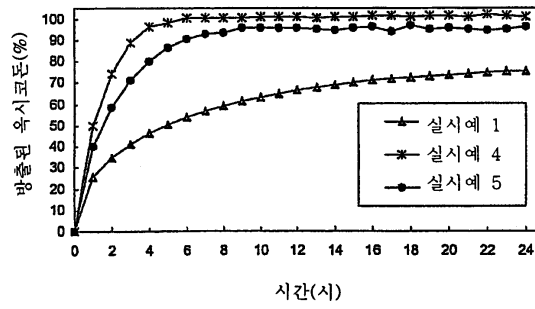
도면1



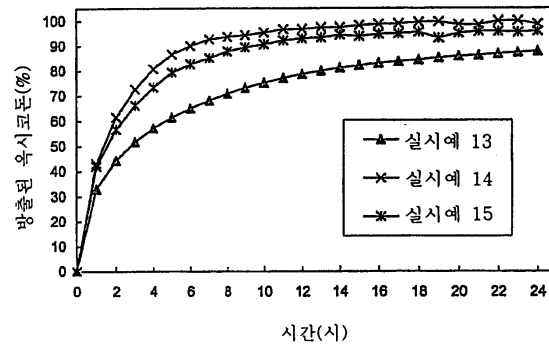
도면2



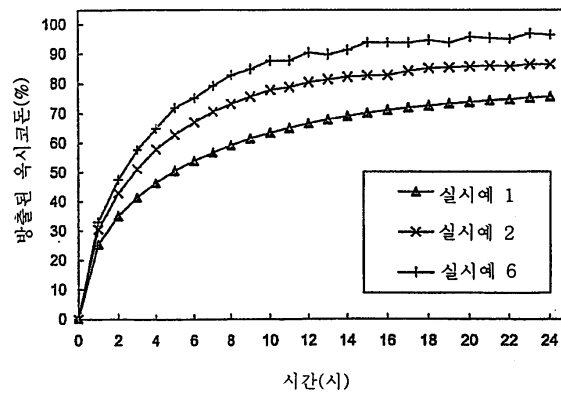
도면3



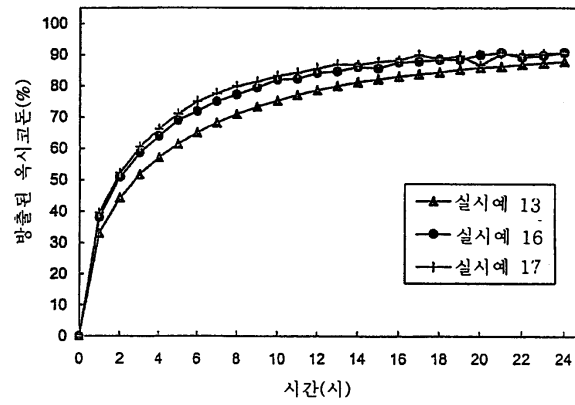
도면4



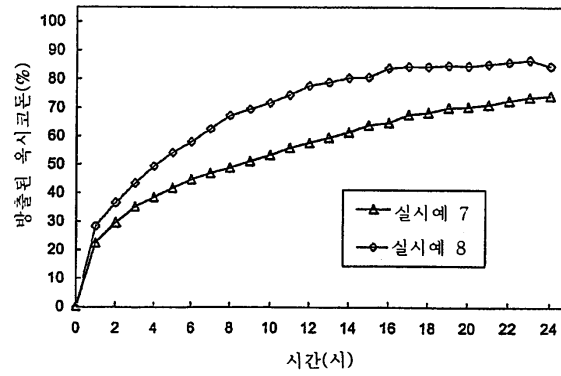
도면5



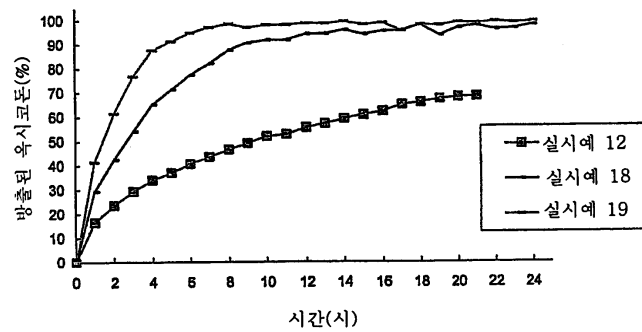
도면6



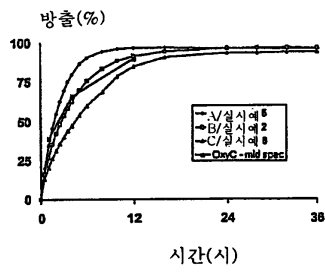
도면7



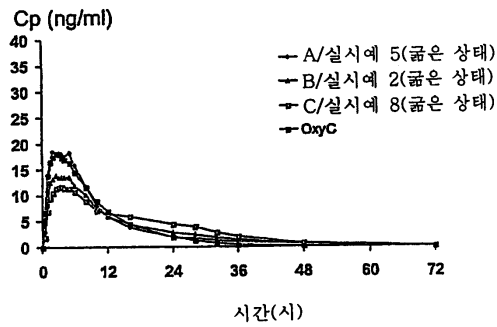
도면8



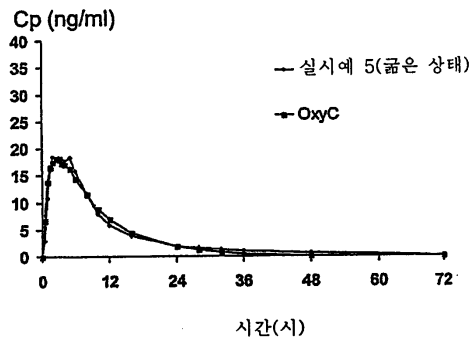
도면9



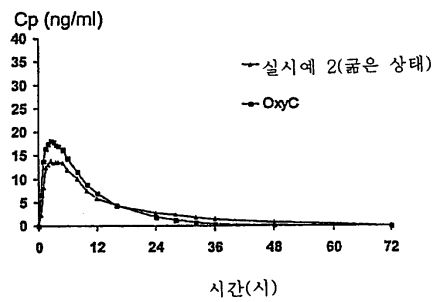
도면10



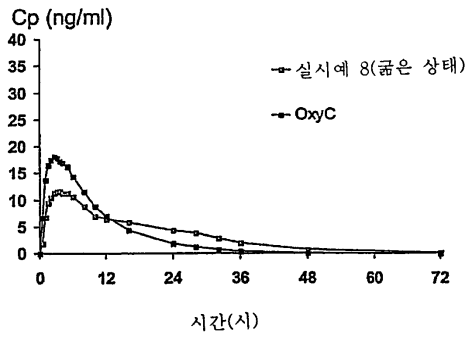
도면11



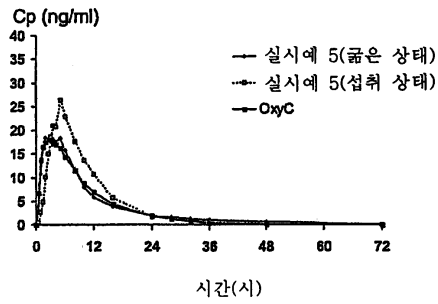
도면12



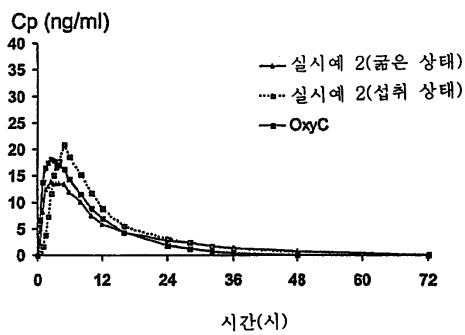
도면13



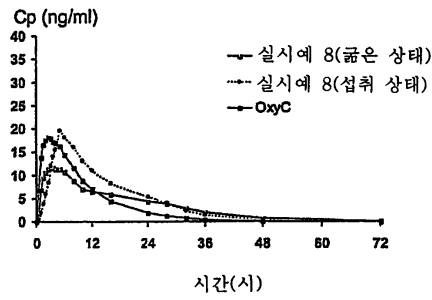
도면14



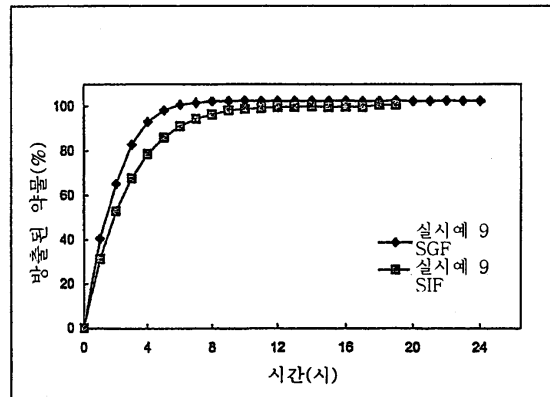
도면15



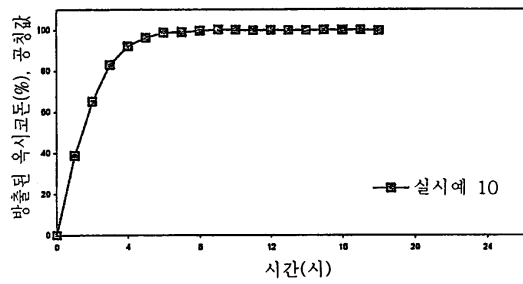
도면16



도면17



도면18



도면19

