



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0029856  
(43) 공개일자 2009년03월23일

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7004935(분할)

(22) 출원일자 2009년03월09일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2007-7019593

원출원일자 2007년08월27일

심사청구일자 2007년08월30일

번역문제출일자 2009년03월09일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/000727

국제출원일자 2006년01월27일

(87) 국제공개번호 WO 2006/079550

국제공개일자 2006년08월03일

(30) 우선권주장

0501638.1 2005년01월28일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

유로-셀피고 소시에떼 아노님

룩셈부르크 엘-1653 룩셈부르크 에비뉴 샤를레 드  
골 2

(72) 발명자

매니언 리차드 오

미국 펜실베이니아 18925 펄롱 그린 릿지 로드  
3860

맥케나 윌리엄 에이치

미국 뉴욕 10704 용커스 롱 메도우 로드 10

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 신성

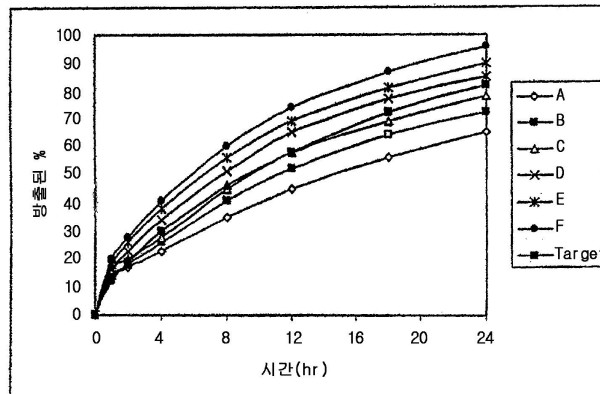
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 알코올 저항성 제형

(57) 요약

오피오이드의 알코올 추출에 저항성을 갖는 오피오이드성 조절 방출 포몰레이션.

대표도



(72) 발명자

**오도넬 에드워드 피**

미국 뉴저지 07920 베스킹 릿지 체스트넛 코트 38

**다나거 헬렌 캐슬린**

영국 캠브리지 씨비4 0지더블유 밀턴 로드 캠브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드 내

**헤이즈 제프리 제라드**

영국 캠브리지 씨비4 0지더블유 밀턴 로드 캠브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드 내

**모하마드 핫산**

영국 캠브리지 씨비4 0지더블유 밀턴 로드 캠브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드 내

**프라더 데릭 앨런**

영국 캠브리지 씨비4 0지더블유 밀턴 로드 캠브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드 내

**템버 하지트**

영국 캠브리지 씨비4 0지더블유 밀턴 로드 캠브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드 내

**윌든 말콤**

영국 캠브리지 씨비4 0지더블유 밀턴 로드 캠브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드 내

**화이트락 스티브**

영국 캠브리지 씨비4 0지더블유 밀턴 로드 캠브리지 사이언스 파크 먼디파마 리서치 리미티드 내

**플라이셔 볼프강**

독일 55218 인겔하임 포제너 슈트라쎈 6

**한 우도**

독일 56412 노이타사우젠 노르트슈트라쎈 1

**슈피츠라이 크리스토프**

독일 65627 엘프그룬트 암 리젠그라벤 2

**로이너 크리스티안**

독일 60439 프랑크푸르트 블라우비젠베크 65

(30) 우선권주장

60/670,506 2005년04월12일 미국(US)

60/730,339 2005년10월26일 미국(US)

PCT/GB2005/050014 2005년02월11일 영국(GB)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오즈 내에, 오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 매트릭스를 포함하며,

25중량% 미만의 오피오이드 염이, 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼레이터스 I (바스켓)을 이용한 20부피% 에탄올을 갖는 모의 위액 500ml 또는 900ml 내 제형의 생체외 용해 1시간 후에 방출되는, 조절 방출 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오즈 내에 오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 매트릭스를 포함하는

조절 방출 제형.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 부형제 내에 오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 매트릭스; 및

상기 매트릭스 주위에 배치된 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오즈를 포함하는 층을 포함하는

조절 방출 제형.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 부형제 내에 오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 매트릭스; 및

상기 매트릭스들 각각의 주위에 배치된 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오즈를 포함하는 층을 포함하는

조절 방출 제형.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈인

조절 방출 제형.

### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈이며, 상기 에틸셀룰로오즈는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40%의 중량인

조절 방출 제형.

### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈이며, 상기 에틸셀룰로오즈는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40% 및 최대 70%의 중량인

조절 방출 제형.

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오스는 에틸셀룰로오스이며, 상기 에틸셀룰로오스는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40% 및 최대 70%의 중량이며,

폴리메타크릴레이트 중합체를 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 5% 및 최대 25%의 중량으로 더 포함하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오스는 에틸셀룰로오스이며, 상기 에틸셀룰로오스는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40%의 중량이며,

폴리메타크릴레이트 중합체를 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 5% 및 최대 25%의 중량으로 더 포함하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 또는 매트릭스들은 수불용성 중성 폴리(에틸아크릴레이트 메틸 메타크릴레이트) 공중합체를 포함하지 않는

조절 방출 제형.

#### 청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오스는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 셀락, 하이드록시프로필-메틸셀룰로오스 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 장용 중합체(enteric polymer)로 치환되는

조절 방출 제형.

#### 청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 매트릭스 또는 매트릭스들은 압출되는

조절 방출 제형.

#### 청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 매트릭스는 압축된 그래놀인

조절 방출 제형.

#### 청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형은 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼레이터스 I (바스켓)을 이용한 20부피% 에탄올을 갖는 모의 위액 900ml 내 제형의 생체의 용해 1시간 후에 20중량% 미만의 오피오이드 염을 방출하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형은 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼레이스 I (바스켓)을 이용한 20부피% 에탄올을 갖는 모의 위액 900ml 내 제형의 생체의 용해 1시간 후에 5중량% 이상 또는 10중량% 이상의 오피오이드 염을 방출하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 오피오이드 염은 하이드로몰폰 하이드로클로라이드이고,

상기 제형은

2mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

4mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

8mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

12mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

16mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

24mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

32mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

48mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드, 또는

64mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드를 포함하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 17

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 오피오이드 염은 옥시코돈 하이드로클로라이드이고,

상기 제형은

5mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

10mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

15mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

20mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

30mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

40mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

45mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

60mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

80mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

90mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,

120mg 옥시코돈 하이드로클로라이드, 또는

160mg 옥시코돈 하이드로클로라이드를 포함하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 제형을 제조하는 단계를 포함하는, 오피오이드 작용제의 남용 금지 방법.

#### 청구항 19

오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염 및 조절 방출 물질을 압출하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 조절 방출 제형의 제조 방법.

#### 청구항 20

오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염 및 조절 방출 물질을 압출하는 단계 및 압출물을 복수의 입자로 절단하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 조절 방출 제형의 제조 방법.

#### 청구항 21

오피오이드 진통제 염, 및 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오스를 포함하며,

37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼래터스 I (바스켓) 장치를 이용한 0부피% 에탄올을 갖는 500ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 진통제 염의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용한 20부피% 에탄올을 갖는 500ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 진통제 염 양의 비율이 2:1 미만인, 조절 방출 제형.

#### 청구항 22

오피오이드 진통제 염, 및 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오스를 포함하되, 상기 알킬셀룰로오스는 에틸셀룰로오스이며,

37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼래터스 I (바스켓) 장치를 이용한 0부피% 에탄올을 갖는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 진통제 염의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용한 20부피% 에탄올을 갖는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 진통제 염 양의 비율이 2:1 미만인, 조절 방출 제형.

#### 청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 오피오이드 진통제 염, 및 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오스를 포함하는 매트릭스를 포함하며, 상기 알킬셀룰로오스는 에틸셀룰로오스인

조절 방출 제형.

#### 청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 오피오이드 진통제 염, 및 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오스를 포함하는 복수의 매트릭스를 포함하며, 상기 알킬셀룰로오스는 에틸셀룰로오스인

조절 방출 제형.

#### 청구항 25

제23항에 있어서,

상기 오피오이드 진통제 염은 옥시코돈 염 및 날록손 염의 결합이 아니며, 상기 매트릭스는 에틸셀룰로오스 및 스테아릴 알코올을 포함하는

조절 방출 제형.

**청구항 26**

제24항에 있어서,

상기 오피오이드 진통제 염은 옥시코돈 염 및 날록손 염의 결합이 아니며, 상기 매트릭스는 에틸셀룰로오즈 및 스테아릴 알코올을 포함하는

조절 방출 제형.

**청구항 27**

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 오피오이드 진통제 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 매트릭스; 및 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오즈를 포함하는 층을 포함하며,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈인

조절 방출 제형.

**청구항 28**

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 오피오이드 진통제 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 복수의 매트릭스; 및 조절 방출 물질로서 알킬셀룰로오즈를 포함하는 층을 포함하며,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈인

조절 방출 제형.

**청구항 29**

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈이며, 상기 에틸셀룰로오즈는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40%의 중량인

조절 방출 제형.

**청구항 30**

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈이며, 상기 에틸셀룰로오즈는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40% 및 최대 70%의 중량인

조절 방출 제형.

**청구항 31**

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오즈는 에틸셀룰로오즈이며, 상기 에틸셀룰로오즈는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40% 및 최대 70%의 중량이며,

상기 조절 방출 물질은 폴리메타크릴레이트 중합체를 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 5%의 중량으로 더 포함하며,

상기 폴리메타크릴레이트 중합체는 매트릭스 또는 매트릭스들의 최대 30%의 중량인

조절 방출 제형.

### 청구항 32

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형은 가소제를 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 5%의 중량으로 더 포함하며,

상기 가소제는 매트릭스 또는 매트릭스들의 최대 30%의 중량이며, 적어도 80℃의 용점을 가지며, 경화 피마자유인

조절 방출 제형.

### 청구항 33

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 알킬셀룰로오스는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 셀락, 하이드록시프로필-메틸셀룰로오스 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 장용 중합체(enteric polymer)로 치환되는

조절 방출 제형.

### 청구항 34

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 매트릭스 또는 매트릭스들은 압출되는

조절 방출 제형.

### 청구항 35

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 매트릭스는 압축된 그레놀인

조절 방출 제형.

### 청구항 36

제21항 또는 제22항에 있어서,

37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼레이터스 I (바스켓) 장치를 이용한 0부피% 에탄올을 갖는 500ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 진통제의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼레이터스 I (바스켓) 장치를 이용한 20부피% 에탄올을 갖는 500ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 진통제 양의 비율이 1.5:1 미만인

조절 방출 제형.

### 청구항 37

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 오피오이드 염은 하이드로몰폰 하이드로클로라이드이고,

상기 제형은

2mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

4mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

8mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

12mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

16mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,

24mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,  
 32mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드,  
 48mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드, 또는  
 64mg 하이드로몰폰 하이드로클로라이드를 포함하는  
 조절 방출 제형.

### 청구항 38

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  
 상기 오피오이드 염은 옥시코돈 하이드로클로라이드이고,  
 상기 제형은  
 5mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 10mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 15mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 20mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 30mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 40mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 45mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 60mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 80mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 90mg 옥시코돈 하이드로클로라이드,  
 120mg 옥시코돈 하이드로클로라이드, 또는  
 160mg 옥시코돈 하이드로클로라이드를 포함하는  
 조절 방출 제형.

### 청구항 39

조절 방출 물질로서 에틸셀룰로오즈 내에, 분산된 하이드로몰폰의 약학적으로 허용가능한 염의 치료학적 유효량을 포함하는 복수의 매트릭스를 포함하며;

37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼레이스 I (바스켓) 장치를 이용한 0부피% 에탄올을 갖는 500ml의 모의 위액 내 제형의 생체외 용해 1시간 후 방출된 하이드로몰폰의 약학적으로 허용가능한 염의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP 어퍼레이스 I (바스켓) 장치를 이용한 20부피% 에탄올을 갖는 500ml의 모의 위액 내 제형의 생체외 용해 1시간 후 방출된 하이드로몰폰의 약학적으로 허용가능한 염 양의 비율이 2:1 미만인, 조절 방출 제형.

### 청구항 40

제39항에 있어서,  
 에틸셀룰로오즈 내에 분산된 하이드로몰폰의 약학적으로 허용가능한 염의 치료학적 유효량을 포함하는 복수의 압출된 매트릭스를 포함하며,  
 상기 에틸셀룰로오즈는 상기 매트릭스들의 적어도 50% w/w인  
 조절 방출 제형.

### 청구항 41

제39항에 있어서,

에틸셀룰로오즈 내에 분산된 하이드로콜로이드의 약학적으로 허용가능한 염으로 필수적으로 이루어진 복수의 압출된 매트릭스를 포함하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 42

제39항에 있어서,

에틸셀룰로오즈 내에 분산된 하이드로콜로이드의 약학적으로 허용가능한 염, 결합제 및 가소제로 필수적으로 이루어지는 복수의 압출된 매트릭스를 포함하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 43

제39항에 있어서,

에틸셀룰로오즈 내에 분산된 하이드로콜로이드의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 압출된 매트릭스를 포함하며,

상기 매트릭스는 아크릴 중합체를 포함하지 않는

조절 방출 제형.

#### 청구항 44

제1항, 제21항, 제22항 또는 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

스테아릴 알코올, 세틸 알코올 및 세토스테아릴 알코올로 이루어진 군으로부터 선택된  $C_{12}$  내지  $C_{36}$  지방성 알코올을 15중량% 이상 함유하지 않는 조절 방출 매트릭스 포물레이션을 포함하는

조절 방출 제형.

#### 청구항 45

제1항, 제21항, 제22항 또는 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형은 통증 치료용인

조절 방출 제형.

#### 청구항 46

제1항, 제21항, 제22항 또는 제39항 중 한 항에 따른 제형을 제조하는 단계를 포함하는, 오피오이드 작용제의 남용 금지 방법.

#### 청구항 47

오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 조절 방출 물질로서 에틸셀룰로오즈를 압출하는 단계를 포함하는, 제1항, 제21항, 제22항 또는 제39항 중 어느 한 항에 따른 조절 방출 제형의 제조 방법.

#### 청구항 48

오피오이드 진통제의 약학적으로 허용가능한 염, 및 조절 방출 물질로서 에틸셀룰로오즈를 압출하는 단계 및 압출물을 복수의 입자로 절단하는 단계를 포함하는, 제1항, 제21항, 제22항 또는 제39항 중 어느 한 항에 따른 조절 방출 제형의 제조방법.

### 명세서

#### 발명의 상세한 설명

## 기술분야

- <1> 본 출원은 2005년 1월 28일 출원된 GB 특허출원 제 0501638.1호, 2005년 2월 11일 출원된 PCT 특허출원 제 PCT/GB2005/050014호, 2005년 4월 12일 출원된 US 가출원 제 60/670,506호, 2005년 10월 26일 출원된 US 가출원 제 60/730,339호의 이익을 청구한다.
- <2> 본 발명은 알코올 추출에 저항성을 갖는 조절 방출 포플레이션, 특히 알코올 추출에 저항성을 갖는 오피오이드성 조절 방출 포플레이션에 관한 것이다.

## 배경기술

- <3> 약학 제품은 종종 남용의 대상이 된다. 예를 들면, 특정 복용량의 오피오이드성 작용제는 동일한 복용량을 경구로 투여할 때와 비교하여 비경구적으로 투여할 때 보다 강력해질 수 있다. 어떤 포플레이션은 불법 사용을 위해 함유된 오피오이드성 작용제를 제공하기 위해 변조될 수 있다. 조절 방출 오피오이드성 작용제 포플레이션은 종종 분쇄되거나, 또는 약물 남용자에 의해 용매(예를 들면, 에탄올)와 함께 추출되어 경구에 즉시 방출 또는 비경구 투여를 위해 이들에 담겨진 오피오이드를 제공한다.
- <4> 에탄올에 노출시 오피오이드 일부분을 유리할 수 있는 조절 방출 오피오이드성 작용 제형은, 또한 환자가 사용 지시서를 무시하고 제형과 함께 알코올을 동시에 사용한다면 의도된 것보다 빠르게 복용량을 수용할 수 있다.
- <5> Purdue Pharma L.P.은 10, 20, 40 및 80mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 함유하는 제형내 서방성 옥시코돈을 상품명 옥시코틴(OxyCotin)으로 현재까지 판매하고 있다.
- <6> 미국특허 제 5,266,331호; 제 5,508,042호; 제 5,549,912호 및 제 5,656,295호는 서방성 옥시코돈 포플레이션을 개시하고 있다.
- <7> Purdue Pharma L.P.은 12, 16, 24 및 32mg의 하이드로몰폰 하이드로클로라이드를 함유하는 제형내 서방성 하이드로몰폰을 상품명 팔라돈(Palladone®)으로 판매하는 NDA 업체이다.
- <8> 팔라돈®의 개발 동안, 생체의 추출 및 용해 연구는 포플레이션이 에탄올에 노출되는 경우 물에 방출될 때와 비교하여 하이드로몰폰의 방출을 증가시킴을 보여주었다. 건강한 피실험자에 대한 이후의 약물동력 연구는 팔라돈® 캡슐과 에탄올의 동시 복용이 포플레이션으로부터 하이드로몰폰의 빠른 방출과 흡수를 초래할 수 있음을 보여주었다.
- <9> 미국특허 제 5,958,452호; 제 5,965,161호; 제 5,968,551호; 제 6,294,195호; 제 6,335,033호; 제 6,706,281호; 및 제 6,743,442호는 서방성 하이드로몰폰 포플레이션을 개시하고 있다.
- <10> 말로니 등에 의한 미국특허공개 제 2003/0118641호 및 제 2005/0163856호는 일반적으로 입수가능한 용매와 함께 오피오이드를 추출하는데 저항성이 있다고 소문난 소수성 매트릭스와 함께 이온 교환 수지를 이용한 오피오이드성 포플레이션을 설명하고 있다.
- <11> 히쉬 등에 의한 미국특허 공개 제 2004/0052731호는 부적절한 약물 투여의 가능성을 감소시키는데 사용된다고 소문난 약학적 조성물을 설명하고 있다.
- <12> 알코올에 노출시 감소된 오피오이드 방출을 갖는 오피오이드성 작용제를 포함하는 경구용 제형에 대한 당업계 내 필요성이 존재하고 있다.
- <13> 언급된 특허, 특허 출원 및 우선권 문서를 포함하는 모든 참고들은, 완전히 참고로서 포함되어 있다.

## 발명의 내용

### <14> 발명의 목적 및 요약

- <15> 본 발명의 어떤 실시태양의 목적은, 불법 사용을 위한 오피오이드성 진통제를 유리하려고 의도된, 특히 에탄올성 용액과의 일반적인 추출 방법에 저항성을 갖는, 오피오이드성 진통제를 포함하는 경구용 조절 방출 제형을 제공하는 것이다.
- <16> 본 발명의 어떤 실시태양의 목적은, 알코올과 동시에 사용될 때 오피오이드성 진통제의 방출에 저항성을 갖는, 오피오이드성 진통제를 포함하는 경구용 조절 방출 제형을 제공하는 것이다.
- <17> 본 발명의 어떤 실시태양의 목적은, 증가된 경도를 갖고 파쇄에 저항성이 있는, 오피오이드성 진통제를 포함하

는 경구용 조절 방출 제형을 제공하는 것이다.

- <18> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 오피오이드성 진통제 및 조절 방출 물질을 포함하는 조절 방출 제형을 지시하고 있으며, 여기서 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 0% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제 양의 비율은, 2:1 이하 또는 약 2:1 미만; 1.5:1 이하 또는 약 1.5:1 미만; 또는 1:1 이하 또는 약 1:1 미만이다. 이러한 실시태양에서, 이 비율의 하한은 0.5:1 또는 1:1이다.
- <19> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 오피오이드성 진통제 및 조절 방출 물질을 포함하는 조절 방출 제형을 지시하고 있으며, 여기서 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 0% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 30% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제 양의 비율은, 4:1 이하 또는 약 4:1 미만; 3:1 이하 또는 약 3:1 미만; 또는 2:1 이하 또는 약 2:1 미만이다. 이러한 실시태양에서, 이 비율의 하한은 0.5:1 또는 1:1, 또는 1.7:1이다.
- <20> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 오피오이드성 진통제 및 조절 방출 물질을 포함하는 조절 방출 제형을 지시하고 있으며, 여기서 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 0% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 40% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제 양의 비율은, 5:1 이하 또는 약 5:1 미만; 4:1 이하 또는 약 4:1 미만; 또는 3:1 이하 또는 약 3:1 미만이다. 이러한 실시태양에서, 이 비율의 하한은 0.5:1 또는 1:1, 또는 2.6:1이다.
- <21> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 조절 방출 물질에 분산된, 치료학적 유효량의 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시하고 있으며, 여기서 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 0% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양의 비율은, 약 2:1 미만이다. 보다 상세하게는: 이러한 실시태양에서, 본 발명은 알킬셀룰로오스에 분산된, 치료학적 유효량의 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 압출된 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 에틸셀룰로오스에 분산된, 치료학적 유효량의 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 압출된 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 알킬셀룰로오스에 분산된, 치료학적 유효량의 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 압출된 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시하며, 상기 알킬셀룰로오스는 매트릭스의 적어도 50중량%이다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 알킬셀룰로오스에 분산된, 필수적으로 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 복수의 압출된 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 알킬셀룰로오스에 분산된, 필수적으로 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 선택적으로 결합제, 및 선택적으로 가소제로 이루어진 복수의 압출된 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 알킬셀룰로오스에 분산된, 하이드로몰론 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 압출된 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 아크릴 중합체를 포함하지 않는 조절 방출 제형을 지시한다.
- <22> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 조절 방출 물질 내에 오피오이드성 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시하며, 여기서 25% 미만의 오피오이드성 염은 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용하여 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후에 방출된다. 보다 상세하게는: 이러한 실시태양에서, 본 발명은 조절 방출 물질 내 오피오이드성 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 부형제 내 오피오이드성 진통제의 약학적으로 허용가능한 염; 및 매트릭스에 배열된 조절 방출 물질을 포함하는 층을 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 부형제 내 오피오이드성 진통제의 약학적으로

허용가능한 염; 및 각 매트릭스에 배열된 조절 방출 물질을 포함하는 층을 포함하는 복수의 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다.

- <23> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 오피오이드의 알코올 추출에 저항성을 부여하기 위해, 오피오이드성 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 제조시 조절 방출 매트릭스 물질로서 약한 수투과성 열가소성 중합체 또는 소수성 중합체의 사용을 지시하며, 여기서 조절 방출 물질로서 약한 수투과성 열가소성 중합체 또는 소수성 중합체를 갖는 상기 포물레이션은 약한 수투과성 열가소성 중합체 또는 소수성 중합체가 완전하게 또는 부분적으로 다른 매트릭스 물질로 치환된 동일한 포물레이션과 비교하여 알코올 추출 시험시 오피오이드를 덜 방출한다.
- <24> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 알코올 추출에 저항성을 부여하기 위해, 오피오이드성 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 제조시 조절 방출 매트릭스 물질로서 약한 수투과성 열가소성 중합체의 사용을 지시하며, 여기서 분당 500 내지 600회의 진동으로 조절된 Stuart Scientific Flask Shaker Model SF1을 이용하여 실온의 40% 에탄올 내에서 15분 동안 교반한 후의 상기 포물레이션은 35% 미만의 오피오이드를 방출한다. 이러한 실시태양에서, 상기 포물레이션은 30% 미만, 보다 바람직하게는 25% 미만의 오피오이드성 염, 또는 15 내지 25%의 오피오이드성 염을 방출한다.
- <25> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 알코올 추출에 저항성을 부여하기 위해, 오피오이드성 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 제조시 조절 방출 매트릭스 물질로서 소수성 물질 중합체의 사용을 지시하며, 여기서 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓)을 이용한 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 자극된 위액 내 상기 포물레이션을 포함하는 제형의 생체외 용해 1시간 후, 25% 미만의 오피오이드가 방출된다.
- <26> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 알코올 추출에 저항성을 부여하기 위해, 오피오이드성 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 제조시 조절 방출 매트릭스 물질로서 소수성 물질의 사용을 지시하며, 여기서 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓)을 이용한 0% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 자극된 위액 내 상기 포물레이션을 포함하는 제형의 생체외 용해 1시간 후 방출된 오피오이드의 양과 비교한, 37℃에서 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓)을 이용한 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 자극된 위액 내에 상기 포물레이션을 포함하는 제형의 생체외 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 양의 비율은 약 2:1 미만이다.
- <27> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 본문에 개시된 제형을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 통증 치료 방법을 지시한다.
- <28> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 본문에 개시된 제형을 준비하는 단계를 포함하는 오피오이드성 작용제의 남용 금지 방법을 지시한다.
- <29> 본문에 개시된 포물레이션은 치료학적 효과를 제공하기 위해 연장된 주기에 걸쳐 약물을 방출한다. 어떤 실시태양에서, 조절 방출 포물레이션은 적어도 12시간 또는 24시간의 치료학적 효과를 제공한다.
- <30> 오피오이드성 작용제에 적용되는 용어 "조절 방출(controlled release)"은, 본 발명의 목적을 위해, 일반적인 (즉, 즉시 방출) 포물레이션의 단일 복용량 보다 긴 작용 기간을 제공할 속도로 포물레이션으로부터의 오피오이드 방출로서 정의된다. 예를 들면, 4 내지 24시간에 걸쳐 약물을 방출할 수 있는 조절 방출 경구용 포물레이션과 비교하여, 즉시 방출 경구용 포물레이션은 1시간에 걸쳐 약물을 방출할 수 있다.
- <31> 본 발명의 목적을 위해, 용어 "오피오이드성 진통제(opioid analgesic)"는 용어 "오피오이드(opioid)"와 호환가능하며, 하나의 작용제 또는 하나 이상의 오피오이드 작용제의 결합을 포함하고, 또는 혼합된 작용제-길항제; 부분적 작용제 및 오피오이드성 작용제와 오피오이드성 길항제의 결합(여기서 결합은 진통 효과를 제공); 이들의 입체 이성체; 이들의 에테르 또는 에스테르; 또는 이들 중 임의의 혼합물의 사용을 포함한다. 본 발명의 어떤 실시태양과 관련하여, 용어 "오피오이드성 작용제(opioid agonist)"는 용어 "오피오이드성 진통제"와 호환가능하며, 하나의 작용제 또는 하나 이상의 오피오이드성 작용제의 혼합물을 포함하고, 또한 혼합된 작용제-길항제; 부분적 작용제; 이들의 입체 이성체; 이들의 에테르 또는 에스테르; 또는 이들 중 임의의 혼합물의 사용을 포함한다.
- <32> 본문에 개시된 본 발명은 오피오이드의 임의의 약학적으로 허용가능한 염의 사용을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "오피오이드성 염(opioid salt)"은 오피오이드의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 오피오이드를 언급하는 본 발명의 임의의 실시태양은 또한 오피오이드성 염을 언급하는 것으로 의도된다.
- <33> 약학적으로 허용가능한 염은, 나트륨염, 칼륨염, 세슘염 등과 같은 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리토류 금속; 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 디시클로헥실아민염,

N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등과 같은 유기 아민염; 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트 등과 같은 무기산염; 포름에이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말리에이트, 타르트레이트 등과 같은 유기산염; 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등과 같은 술포네이트; 알지네이트, 아스파라긴산, 글루탐산 등과 같은 아미노산염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- <34> 본 발명에 따라 사용되는 오피오이드는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 다른 입체 이성질체 형태를 일으킬 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 모든 가능한 형태 뿐만 아니라 이들의 라세미 및 용해 형태 및 이들의 혼합물의 사용을 포함하는 것으로 의도된다. 본문에 개시된 화합물이 올레핀 이중결합 또는 다른 기하학적 비대칭성 중심을 함유하는 경우, E 및 Z 기하학적 이성질체 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 모든 호변체(tautomer)가 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.
- <35> 어떤 실시태양에서, 본문에 개시된 제형의 매트릭스 또는 복수의 매트릭스는 필수적으로 알킬셀룰로오스에 분산된 오피오이드성 진통제; 선택적으로 결합제; 및 선택적으로 가소제로 이루어져 있다.
- <36> 어떤 실시태양에서, 본문에 개시된 제형은 아크릴 중합체를 포함하고 있지 않다. 어떤 실시태양에서, 본문에 개시된 제형의 매트릭스 또는 복수의 매트릭스는 아크릴 중합체를 포함하고 있지 않다.
- <37> 본문에서 사용된 바와 같은, 용어 "입체 이성질체(stereoisomer)"는 원자의 방향에서만 차이가 있는 각 분자의 모든 이성질체를 위한 일반적인 용어이다. 이것은 거울상 이성질체와 서로 거울상이 아닌 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체 이성질체)를 포함한다.
- <38> 용어 "키랄 중심(chiral center)"은 4개의 다른기가 붙어있는 탄소 원자를 의미한다.
- <39> 용어 "거울상 이성질체(enantiomer)" 또는 "거울상 이성질체의(enantiomeric)"는 거울상에서 포개질 수 없으며, 따라서 거울상 이성질체가 한 방향으로 편광의 면을 회전하고 이의 거울상이 다른 방향으로 편광의 면을 회전할 때 활성인 분자를 의미한다.
- <40> 용어 "라세미(racemic)"는 선택적으로 불활성인 거울상 이성질체의 동일한 부분의 혼합물을 의미한다.
- <41> 용어 "분해(resolution)"는 두 개의 거울상 이성질체 형태의 분자 중 하나의 분리 또는 농축 또는 소모를 의미한다.
- <42> 용어 "층(layer)"은 기질(그 자신 및 하나 이상의 선택적 중간 층, 예를 들면 밀봉 피막을 포함할 수 있는)에 배열된, 예를 들면 코팅제로서 적용될 수 있는 물질을 의미한다. 기질의 적층은, 예를 들면 분무 코팅, 디핑(dipping) 또는 엔로빙(enrobing)을 포함하는 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.
- <43> 용어 " ~주위에 배치된(disposed about)"은 물질과 입자 간의 중간 층 또는 층들과 함께 또는 이들 없이, 입자에 배열된 물질 층이 입자의 적어도 일부분을 덮고 있음을 의미한다. 어떤 실시태양에서, 물질은 입자 표면적의 적어도 평균 50%를 덮고 있다. 어떤 실시태양에서, 물질은 완전하게 입자를 덮고 있다.
- <44> 용어 "알코올 추출에 대한 저항성(resistance to alcohol extraction)"은 광범위한 의미로, 에탄올을 포함하는 용액에 적용될 때 대조 포물레이션 보다 오피오이드를 덜 방출하기 위한 포물레이션의 능력을 의미하며, 그럼에도 불구하고 "알코올 추출에 대한 저항성"은 본 발명의 특정 실시태양과 관련하여 선택적으로 또는 추가로 정의될 수 있다. 본 발명의 의미 내에서, 알코올 추출에 대한 저항성이 본문에 개시된 바와 같은 에탄올을 포함하는 용액에 포물레이션을 적용하는 단계를 포함하는 다양한 "알코올 추출 시험"에 의해 시험될 수 있고 정의될 수 있다.
- <45> 용어 "조절 방출 매트릭스 포물레이션(controlled release matrix formulation)"은 조절 방출 물질 및 오피오이드를 포함하는 조성물을 의미한다. 구체적으로 언급하지 않는 한, 용어 "조절 방출 매트릭스 포물레이션"은 완전한 형태의 상기 포물레이션을 의미한다.
- <46> 용어 "조절 방출 제형(controlled release dosage form)"은 예를 들면 "조절 방출 매트릭스 포물레이션"의 형태와 같은 조절 방출 형태로, 또는 본문에 언급된 바와 같은 임의의 다른 조절 방출 형태로 오피오이드를 포함하는 투여 형태를 의미한다. 구체적으로 언급하지 않는 한, 용어 "조절 방출 제형"은 완전한 형태의 상기 제형을 의미한다. 제형은, 예를 들면 압축된 조절 방출 매트릭스 포물레이션을 포함하는 정제, 또는 복합 입체 형태의 조절 방출 매트릭스 포물레이션을 포함하는 캡슐일 수 있다.
- <47> 알코올 추출에 대한 저항성은, 예를 들면 20% 에탄올을 갖는 모의 위액(stimulated gastric fluid, SGF)에 포물레이션을 적용하는 것에 의해 시험될 수 있다. "20% 에탄올을 갖는 900ml의 모의 위액"을 얻기 위한 일반적

인 방법은, 95% 에탄올/물 210ml(200ml 에탄올을 준비)과 800ml의 SGF를 혼합하고 혼합물의 900ml을 취하는 것이다. 95% 에탄올로부터 10ml의 물의 첨가 효과는 900ml 혼합물 내 SGF 및 에탄올의 퍼센트를 최소화하는 것이다. 알코올 추출에 대한 저항성은 또한 40% 에탄올을 포함하는 수용액을 사용하여 시험될 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 구체적인 내용

#### <48> 상세한 설명

<49> 약물 남용자는 징후를 자극하려고 종종 약물 포물레이션을 조작하는 것에 의해 도취 효과를 이루려고 한다.

<50> 이를 이루기 위한 가장 기본적인 방법은 활성 성분이 보다 이용가능하게 하기 위해 제형을 미세한 분말로 분쇄하는 것이다. 경구 남용자는 물질을 씹거나 삼키고, 흡입 남용자는 흡입을 위해 포물레이션을 분쇄한다.

<51> 비경구 또는 정맥내 변조를 위해서는, 때때로 분쇄된 물질이 가열과 함께 물에 용해되고 주사용 실린지로 여과된다.

<52> 상기 언급된 "직접 변조(direct tampering)" 기술 이외에, 보다 확고한 남용자는 또한 포물레이션 매트릭스로부터 활성 성분을 완전하게 분리하기 위해 다양한 종류의 "키친 케미스트리(kitchen chemistry)"를 사용할 수 있다. 한 방법은 물 또는 에탄올 및 이들의 혼합물과 같은 일반적으로 입수가능한 매질에서의 일 단계 추출을 수반한다.

<53> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 조절 방출 물질 내 오피오이드성 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시하며, 여기서 25% 이하, 또는 20% 이하의 오피오이드성 염이 37°C에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용한 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된다. 어떤 실시태양에서, 적어도 5%, 또는 10% 오피오이드성 진통제가 이러한 용해 조건 하에 방출된다. 보다 상세하게는: 이러한 실시태양에서, 본 발명은 조절 방출 물질 내 오피오이드성 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 매트릭스를 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 부형제 내 오피오이드성 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 매트릭스; 및 상기 매트릭스에 배열된 조절 방출 물질을 포함하는 층을 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다. 이러한 실시태양에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 부형제 내 오피오이드성 진통제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 복수의 매트릭스; 및 각 매트릭스에 배열된 조절 방출 물질을 포함하는 층을 포함하는 조절 방출 제형을 지시한다.

<54> 이러한 실시태양에서, 조절 방출 제형은 15%(중량) 이상을 함유하지 않는, 바람직하게는 스테아릴 알코올, 세틸 알코올 및 세토스테아릴 알코올로 이루어진 군으로부터 선택된 C<sub>12</sub> 내지 C<sub>36</sub> 지방성 알코올 20%(중량) 이상을 함유하지 않는, 조절 방출 매트릭스 포물레이션을 포함한다.

<55> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 오피오이드성 진통제 및 조절 방출 물질을 포함하는 조절 방출 제형을 지시하며; 여기서 37°C에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용한 0% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제의 양에 대한, 37°C에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용한 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드성 진통제 양의 비율은 2:1 이하 또는 약 2:1 미만; 1.5:1 이하 또는 약 1.5:1 미만; 또는 1:1 이하 또는 약 1:1 미만이다. 이러한 실시태양에서, 이 비율의 하한은 0.5:1 또는 1:1이다.

<56> 이러한 실시태양에서, 조절 방출 제형은 15%(중량) 이상을 함유하지 않는, 바람직하게는 스테아릴 알코올, 세틸 알코올 및 세토스테아릴 알코올로 이루어진 군으로부터 선택된 C<sub>12</sub> 내지 C<sub>36</sub> 지방성 알코올 20%(중량) 이상을 함유하지 않는, 조절 방출 매트릭스 포물레이션을 포함한다.

<57> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 알코올 추출에 대한 저항성을 부여하기 위해 오피오이드성 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 제조시 조절 방출 매트릭스 물질로서 낮은 수투과성 열가소성 중합체의 사용을 지시하며, 여기서 분당 500 내지 600 진동으로 조정된 Stuart Scientific Flask Shaker Model SF1을 이용하여 40% 에탄올 내에서 15분 동안 교반한 후의 상기 포물레이션은 35% 미만의 오피오이드를 방출한다. 이러한 실시태양에서, 상기 포물레이션은 30% 미만, 보다 바람직하게는 25% 미만의 오피오이드성 염, 또는 15 내지 25%의 오피오이드성 염을 방출한다.

<58> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 알코올 추출에 대한 저항성을 부여하기 위해 오피오이드성 조절 방출 매트릭스

포물레이션의 제조시 조절 방출 매트릭스 물질로서 소수성 물질 중합체의 사용을 지시하며, 여기서 25% 미만의 오피오이드가 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓)을 이용한 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml 모의 위액 내 상기 포물레이션을 포함하는 제형의 생체의 용해 1시간 후에 방출된다.

- <59> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 알코올 추출에 저항성을 부여하기 위해 오피오이드성 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 제조시 조절 방출 매트릭스 물질로서 소수성 물질의 사용을 지시하며, 여기서 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용한 0% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 상기 포물레이션을 포함하는 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드의 양에 대한, 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I (바스켓) 장치를 이용한 20% 에탄올을 갖는 500ml 및/또는 900ml의 모의 위액 내 상기 포물레이션을 포함하는 제형의 생체의 용해 1시간 후 방출된 오피오이드 양의 비율은 약 2:1 미만이다.
- <60> 본문에 개시된 임의의 실시태양에서, 제형은 오피오이드성 진통제를 포함하는 매트릭스 및 조절 방출 물질; 오피오이드성 진통제를 포함하는 복수의 매트릭스 및 조절 방출 물질; 오피오이드성 진통제와 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 매트릭스 및 매트릭스에 배열된 조절 방출 물질을 포함하는 층; 또는 오피오이드성 진통제와 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 매트릭스 및 각 매트릭스에 배열된 조절 방출 물질을 포함하는 층을 포함할 수 있다. 이러한 목록은 배제적인 것을 의미하지 않는다.
- <61> 어떤 실시태양에서, 제형은 코어 주변을 둘러싼 반투과성 막을 갖는 삼투성 코어 내 오피오이드성 진통제를 포함한다. 이러한 제형은 투여시 오피오이드성 진통제의 삼투성 전달을 위한 선택적 통로를 가질 수 있다.
- <62> 본 발명의 어떤 실시태양에서, 조절 방출 물질은 소수성 물질, 바람직하게는 알킬셀룰로오즈, 및 가장 바람직하게는 에틸셀룰로오즈를 포함한다. 본 발명의 어떤 실시태양에서, 조절 방출 물질은 낮은 수투과성 열가소성 중합체, 바람직하게는 알킬셀룰로오즈, 및 가장 바람직하게는 에틸셀룰로오즈를 포함한다.
- <63> 본 발명의 어떤 실시태양에서, 상기 소수성 물질 또는 상기 낮은 수투과성 열가소성 중합체는 본문에 기재된 바와 같이 알코올 추출에 대한 저항성을 부여한다. 하기 기재된 실시태양은 알코올 추출에 대한 저항성을 부여하기 위한 상기 소수성 물질 또는 상기 낮은 수투과성 열가소성 중합체의 사용에 대한 보다 자세한 설명을 제공한다.
- <64> 어떤 실시태양에서, 에틸셀룰로오즈는 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55% 또는 적어도 60%의 중량으로 존재한다. 다른 실시태양에서, 에틸셀룰로오즈는 매트릭스 또는 매트릭스들의 최대 70%, 최대 80% 또는 최대 90%의 중량으로 존재한다.
- <65> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 5 내지 60%(중량), 바람직하게는 10 내지 50%(중량), 가장 바람직하게는 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 20 내지 45%(중량) 함량의 알킬셀룰로오즈, 바람직하게는 에틸셀룰로오즈의 사용을 지시한다.
- <66> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 폴리메타크릴레이트 중합체, 바람직하게는 중성 수불용성 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체로부터 선택된 적어도 제 2 조절 방출 매트릭스 물질과 결합된 에틸셀룰로오즈의 사용을 지시한다.
- <67> 어떤 실시태양에서, 알킬셀룰로오즈를 포함하는, 조절 방출 물질은 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 25%의 중량으로 폴리메타크릴레이트 중합체를 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 폴리메타크릴레이트 중합체는 매트릭스 또는 매트릭스들의 최대 30%, 또는 최대 35%의 중량으로 존재한다.
- <68> 어떤 실시태양에서, 알킬셀룰로오즈, 바람직하게는 에틸셀룰로오즈를 포함하는, 조절 방출 매트릭스 포물레이션은 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 5% 내지 66%(중량), 바람직하게는 15% 내지 50%(중량), 보다 바람직하게는 20% 내지 45%(중량) 및 가장 바람직하게는 25% 내지 45%(중량)의 함량으로 폴리메타크릴레이트 중합체, 바람직하게는 중성 수불용성 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 아크릴레이트) 공중합체를 더 포함한다.
- <69> 일 태양에서, 조절 방출 약학적 포물레이션이 수득될 수 있거나 또는 용융 압출에 의해 수득가능하며, 중성 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체 및 활성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 중합체의 고무형 특성은 깨짐 없이 전형적으로 탄성 및 압축성이 있고 바람직하게는 탄력성 있는, 복합 미립자를 제공한다.
- <70> 한 바람직한 형태에서, 복합 미립자는, 깨짐 없이 견고한 표면, 예를 들면 동전 및 테이블 표면 사이에서 또는 두 개의 스폰 사이에서 손으로 압축될 수 있다. 상기 복합 미립자는 비뿔어질 수 있으나 깨지거나 분쇄되지 않

으며, 이상적으로 거의 이들의 원형으로 되돌아갈 수 있다.

- <71> 고무 같은 특성은 내변조성을 부여하는데 도움이 된다. 내변조성은 남용되기 쉬운 오피오이드성 진통제 또는 다른 활성 성분을 함유하는 제품을 위해 특히 중요하다. 본 발명의 바람직한 복합 미립자의 내변조성은 물 및/또는 에탄올, 예를 들면 40% 에탄올 내에서 복용량의 복합 미립자를 교반하는 것에 의해 증명될 수 있다.
- <72> 이러한 방법으로 시험되는 경우, 바람직한 복합 미립자는 하기 활성 성분의 방출 특성들 중 적어도 하나를 보여줄 것이다:
- <73> 실온의 물에서 15분 교반: 활성 성분의 15% 미만, 10% 미만 방출, 바람직하게는 활성 성분의 7.5% 미만 방출, 보다 바람직하게는 활성 성분의 5% 미만 방출, 예를 들면 활성 성분의 1.5 내지 4% 방출.
- <74> 50℃ 물에서 5분 동안 방치 후 동일 온도에서 15분 동안 교반: 활성 성분의 20% 미만 방출, 바람직하게는 활성 성분의 15% 미만 방출, 보다 바람직하게는 활성 성분의 12% 미만 방출, 예를 들면 활성 성분의 4 내지 12% 방출.
- <75> 75℃에서 5분 동안 방치 후 동일 온도에서 15분 동안 교반: 활성 성분의 25% 미만 방출, 바람직하게는 활성 성분의 20% 미만 방출, 보다 바람직하게는 활성 성분의 15% 미만 방출, 예를 들면 활성 성분의 10 내지 15% 방출.
- <76> 100℃에서 5분 동안 방치 후 동일 온도에서 15분 동안 교반: 활성 성분의 30% 미만 방출, 바람직하게는 활성 성분의 25% 미만 방출, 보다 바람직하게는 활성 성분의 20% 미만 방출, 예를 들면 활성 성분의 12 내지 20% 방출.
- <77> 실온의 40% 에탄올에서 15분 동안 교반: 활성 성분의 35% 미만 방출, 바람직하게는 활성 성분의 30% 미만 방출, 보다 바람직하게는 활성 성분의 25% 미만 방출, 예를 들면 활성 성분의 15 내지 20% 방출.
- <78> 선택적으로, 본 발명의 바람직한 복합 미립자의 내변조성은 복합 미립자의 복용량을 막자사발(mortar) 및 24회전의 절구(pestle)에서 분쇄하도록 하고, 제품을 37℃ 물 900ml에 45분 동안 위치하는 것에 의해 증명될 수 있다. 추출된 활성제의 함량은 이후 HPLC 및 이를테면 210nm 파장에서 UV 검출에 의해 결정될 수 있다.
- <79> 이러한 방법으로 시험되는 경우, 본 발명에 따른 바람직한 복합 미립자는 하기 활성제의 방출 특성을 보여줄 것이다; 활성제의 12.5% 미만 방출, 바람직하게는 활성제의 10% 미만 방출, 보다 바람직하게는 활성제의 7.5% 미만 방출, 예를 들면 활성제의 2 내지 7.5% 방출.
- <80> 다른 방법에서, 본 발명의 바람직한 복합 미립자의 내변조성은 두 개의 스푼 사이 또는 Apex Healthcare Products에 의해 판매되는 Pill Pulverizer와 같은 알약 분쇄기에서 복용량의 복합 미립자를 분쇄한 후, 스푼에서 끓을 때까지 가열된 2ml 물에서 추출하고 여과시키는 것에 의해 증명될 수 있다. 추출된 활성제의 함량은 이후 HPLC 및 이를테면 210nm 파장에서 UV에 의한 검출에 의해 결정될 수 있다.
- <81> 이러한 방법으로 시험되는 경우, 본 발명에 따른 바람직한 복합 미립자는 하기 활성제의 방출 특성을 보여줄 것이다; 활성제의 27.5% 미만 방출, 바람직하게는 활성제의 15% 미만 방출, 보다 바람직하게는 활성제의 5% 미만 방출, 예를 들면 활성제의 1 내지 5% 방출.
- <82> 이러한 내변조성을 부여하기 위해, 본 발명은 약학적 포물레이션이 제조시 중성 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 아크릴레이트) 공중합체의 사용을 포함할 수 있다. 중성 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체는 포물레이션 내에 활성 성분과 함께 도입될 수 있다.
- <83> 본 발명의 어떤 실시태양에서, 제형은 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 1%, 적어도 3% 또는 적어도 5%의 중량으로 결합제를 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 결합제는 매트릭스 또는 매트릭스들의 최대 7%, 또는 최대 10%의 중량으로 존재한다. 어떤 실시태양에서, 상기 결합제는 하이드록시프로필셀룰로오스 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 하이드록시알킬셀룰로오즈이다.
- <84> 본 발명의 어떤 실시태양에서, 제형은 매트릭스 또는 매트릭스들의 적어도 3%, 적어도 5%, 적어도 15%, 또는 적어도 25%의 중량으로 가소제를 더 포함한다. 다른 실시태양에서, 상기 가소제는 매트릭스 또는 매트릭스들의 최대 30%, 또는 최대 40%의 중량으로 존재한다.
- <85> 어떤 실시태양에서, 상기 가소제는 적어도 80℃의 용점을 갖는다. 이것은 함유된 오피오이드성 진통제를 유리하기 위한 뜨거운 물 내 제형의 용해를 최소화하는 것을 도와준다. 어떤 실시태양에서, 상기 가소제는 경화 피마자유이다.
- <86> 뜨거운 물 추출 시험은 하기와 같이 수행될 수 있다: 각 약품의 한 투여 단위를 두 개의 분리된 유리 신틸레이

선 바이알에 두고, 바이알 1 및 2로 표시한다. 각 바이알에 10ml의 추출 용매를 첨가한다. 구체적으로, 바이알을 특정 온도(50, 75 또는 100℃)로 조정된 수조에 5분 동안 위치한다. 두 바이알을 모두 실험실용 팔 달린 진탕기(laboratory wrist-action shaker)에 두고 15분 후 바이알 1을 제거하고 120분 후 바이알 2를 제거한다. 실온에 있는 샘플을 직접 진탕기에 위치시킨다.

- <87> 어떤 실시태양에서, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형 내 오피오이드 총 함량에 기초한 RT 120분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량에 대한, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형의 총 함량에 기초한 50℃, 120분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량의 비율은 1.2 이하, 바람직하게는 1 이하 또는 0.9 이하이다.
- <88> 이러한 실시태양에서, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형 내 오피오이드 총 함량에 기초한 RT 15분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량에 대한, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형의 총 함량에 기초한 75℃, 15분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량의 비율은 1.2 이하, 바람직하게는 1 이하 또는 0.9 이하이다.
- <89> 이러한 실시태양에서, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형 내 오피오이드 총 함량에 기초한 RT 15분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량에 대한, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형의 총 함량에 기초한 100℃, 15분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량의 비율은 1.3 이하, 바람직하게는 1.2 이하 또는 0.9 이하이다.
- <90> 이러한 실시태양에서, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형 내 오피오이드 총 함량에 기초한 RT 120분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량에 대한, 시험된 조절 방출 포물레이션 또는 제형의 총 함량에 기초한 100℃, 120분 교반으로 방출된 오피오이드성 진통제의 중량% 함량의 비율은 2 미만, 바람직하게는 1.5 이하 또는 1 이하 또는 0.9 이하이다.
- <91> 어떤 실시태양에서, 알킬셀룰로오즈, 바람직하게는 에틸셀룰로오즈의 함량은 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 20%(중량) 미만, 바람직하게는 15%(중량) 미만, 가장 바람직하게는 10%(중량) 미만, 5%(중량) 이상이다.
- <92> 보다 상세하게는: 이러한 실시태양에서, 바람직하게는 알킬셀룰로오즈, 특히 에틸셀룰로오즈가 입자 또는 수성 알킬셀룰로오즈 분산액 형태로 사용된다.
- <93> 에틸셀룰로오즈 입자의 경우, 에틸셀룰로오즈는 80% 톨루엔 및 20% 알코올을 갖는 Ubbelohde 점도계로 25℃에서 5% 용액 내에서 측정될 때, 바람직하게는 3 내지 110 cP 범위의 점도를 갖는다. 바람직하게는 점도가 18 내지 110 cP 범위, 가장 바람직하게는 41 내지 49 cP 범위이다. 적절한 에틸셀룰로오즈는 상품명 Ethocel™ Standard 45으로 다우 케미칼 컴퍼니에 의해 제공된다. 다른 에틸셀룰로오즈는 Ethocel™ Standard 7이다.
- <94> 수성 에틸셀룰로오즈 분산액의 경우, 디부틸/세바케이트, 암모늄하이드록사이드, 올레산 및 콜로이드성 무수 실리콘과 에틸셀룰로오즈 20 cP의 분산액이 바람직하며, 상품명 Surlease™ E-7-7050으로 입수가능하다.
- <95> 어떤 실시태양에서, 본 발명은 적어도 하나의 가소제 또는 C<sub>12</sub> 내지 C<sub>36</sub> 지방성 알코올 및 대응하는 지방산, 바람직하게는 스테아릴 알코올, 세틸 알코올 및 세토스테아릴 알코올 및 대응하는 스테아르 및 팔미트산과 이들의 혼합물로부터 선택된 제 2 조절 방출 매트릭스 물질과 결합한 에틸셀룰로오즈의 사용을 지시하며, 여기서 C<sub>12</sub> 내지 C<sub>36</sub> 지방성 알코올 및 지방산의 함량은 조절 방출 매트릭스 포물레이션의 바람직하게는 적어도 5%, 보다 바람직하게는 적어도 10%(중량), 보다 바람직하게는 적어도 15%(중량) 및 가장 바람직하게는 20% 내지 25%(중량)이다.
- <96> 본 발명의 이러한 실시태양에서, 제형은 알킬(에틸) 셀룰로오즈 및/또는 지방 알코올 외에, 필러 및 그레놀화제, 윤활제, 염료, 유동화제 및 가소제와 같은 추가적인 물질을 포함할 수 있다.
- <97> 필러로서, 락토오즈, 글루코즈 또는 사카로즈, 전분 및 이들의 가수분해물, 마이크로결정질 셀룰로오즈, 셀라토오즈, 솔비톨 또는 만니톨과 같은 당 알코올, 칼슘하이드로진포스페이트, 디칼슘- 또는 트리칼슘포스페이트와 같은 다용성 칼슘염이 사용될 수 있다.
- <98> 포비돈이 그레놀화제로서 사용될 수 있다.
- <99> 유동화제 또는 윤활제로서, 고분산 실리카(Aerosil®), 활석, 옥수수 전분, 산화 마그네슘 및 마그네슘- 또는 칼슘 스테아레이트가 바람직하게 사용될 수 있다.

- <100> 마그네슘 스테아레이트 및/또는 칼슘 스테아레이트가 윤활제로서 바람직하게 사용될 수 있다. 경화 피마자유와 같은 지방이 또한 바람직하게 사용될 수 있다.
- <101> 이러한 실시태양에 따르면, 포물레이션은 특히 윤활제로서 에틸셀룰로오즈, 스테아릴 알코올, 마그네슘 스테아레이트, 필러로서 락토오즈 및 그라놀화제로서 포비돈을 포함하는 것이 바람직하다.
- <102> 이러한 실시태양에서, 본 발명의 조절 방출 매트릭스 포물레이션은 중성 수불용성 폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸 아크릴레이트) 공중합체 및/또는 폴리(메트)아크릴레이트 트리메틸암모늄메틸아크릴레이트 클로라이드 공중합체를 포함하지 않는다.
- <103> 본 발명의 이러한 실시태양에서, 소수성 물질은 장용 중합체(enteric polymer)이다. 적절한 작용 중합체의 예는, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트, 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체, 셀락, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 숙시네이트, 셀룰로오즈 아세테이트 트리멜리테이트, 및 이들 중 임의의 혼합물을 포함한다.
- <104> 본 발명의 제형은, 예를 들면 미국 특허 제 5,266,331호; 제 5,958,452호; 및 제 5,965,161호의 기술에 따라 압출 또는 그라놀화에 의해 제조될 수 있다.
- <105> 어떤 실시태양에서는, 특히 상기 기재된 바와 같이 지방 알코올 또는 지방산(즉, C<sub>12</sub> 내지 C<sub>36</sub> 지방성 알코올 및 대응하는 지방산)과 결합된 알킬셀룰로오즈, 예를 들면 에틸셀룰로오즈, 압출 기술에 의한, 본 발명에 따른 약학적 포물레이션 또는 이의 예비 단계의 생산을 포함하는 실시태양이 특히 유리하다. 한 바람직한 실시태양에서, 약학적 포물레이션 또는 이의 예비 단계는 2개의 나사를 포함하는 공 또는 역회전 압출기로의 용융 압출에 의해 생산된다. 다른 바람직한 실시태양은 하나 이상의 나사를 포함하는 압출기로의 압출에 의한 생산이다. 이러한 압출기는 또한 니딩(kneading) 구성 요소를 포함할 수 있다.
- <106> 압출은 또한 약학적 기술에서 우수하게 확립된 생산 방법이며 당업자에게 잘 알려져 있다. 당업자는 원하는 특성의 제품을 생산하기 위해, 압출 과정 동안, 공급 속도, 나사 속도, 서로 다른 압출기 구역의 가열 온도(이용 가능한 경우), 물 함량 등과 같은 다양한 파라미터를 다양화할 수 있음을 잘 알고 있다.
- <107> 상기 언급된 파라미터는 사용된 특정 형태의 압출기에 달려있을 것이다. 압출 동안, 본 발명 포물레이션의 성분이 용융하는 가열 구역의 온도는, 특히 역회전 이축 스크류 압출기(Leistritz Micro 18 GGL)가 사용되는 경우, 40 내지 120℃ 사이 또는 40 내지 160℃ 사이, 바람직하게는 50 내지 100℃ 사이 또는 50 내지 135℃ 사이, 보다 바람직하게는 50 내지 90℃ 사이, 보다 바람직하게는 50 내지 70℃ 사이, 가장 바람직하게는 50 내지 65℃ 사이일 수 있다. 당업자는 모든 가열 구역이 가열되어야만 하는 것이 아님을 잘 알고 있다. 특히 성분들이 혼합되는 피더(feeder) 뒤는, 약 25℃에서 냉각되는 것이 필요할 수 있다. 나사 속도는 100 내지 500rpm 사이, 바람직하게는 100 내지 250rpm 사이, 보다 바람직하게는 100 내지 200rpm 사이 및 가장 바람직하게는 약 150rpm으로 다양할 수 있다. 노즐(nozzle)의 구조와 크기는 필요한 대로 선택될 수 있다. 일반적으로 사용되는 압출기의 노즐 크기는 통상적으로 1 내지 10mm 사이, 바람직하게는 2 내지 8mm 사이 및 가장 바람직하게는 3 내지 5mm 사이이다. 본 발명의 제제 생산을 위해 사용될 수 있는 압출기의 나사 크기 대 길이의 비율은 통상적으로 약 40:1이다.
- <108> 일반적으로, 가열 구역의 온도는 약학적으로 활성인 화합물을 파괴하지 않는 온도에서 선택되어야 한다. 공급 속도 및 나사 속도는, 약학적으로 활성인 화합물이 지속, 독립 및 불면의 방식으로 압출에 의해 생산된 제제로부터 방출되도록 선택될 것이다. 예를 들면, 만일 공급 속도가 증가되면, 나사 속도는 동일한 감속을 확보하기 위해 동일하게 증가되어야 한다.
- <109> 당업자는 상기 언급된 모든 파라미터들이 특정 생산 조건(압출기 형태, 나사 구조, 성분들의 수 등)에 달려 있으며, 압출에 의해 생산된 제제가 원하는 방출을 제공하도록 적용되어야 함을 인지하고 있다.
- <110> 이러한 실시태양에 따르면, C<sub>12</sub> 내지 C<sub>36</sub> 지방성 알코올 또는 지방산은 용융하고, 에틸셀룰로오즈는 용융 압출 과정 동안 상기 C<sub>12</sub> 내지 C<sub>36</sub> 지방성 알코올 또는 지방산에 용해될 수 있다.
- <111> 본 발명에서 유용한 오피오이드성 작용제 염은, 알펜타닐(alfentanil), 아릴프로딘(allylprodine), 알파프로딘(alphaprodine), 아닐레리딘(anileridine), 벤질몰핀(benzylmorphine), 벤지트라미드(bezitramide), 부프레노르핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 클로니타젠(clonitazene), 코데인(codeine), 데스몰핀(desomorphine), 텍스트로모라미드(dextromoramide), 데조신(dezocine), 디암프로미드(diampromide), 디아몰폰

(diamorphone), 디하이드로코데인(dihydrocodeine), 디하이드로몰핀(dihydromorphine), 디멘옥사돌(dimenoxadol), 디메펩타놀(dimepheptanol), 디메틸티아부텐(dimethylthiambutene), 디옥사페틸 부티레이트(dioxaphetyl butyrate), 디피파논(dipipanone), 엡타조신(eptazocine), 에토헵타진(ethoheptazine), 에틸메틸티아부텐(ethylmethylthiambutene), 에틸몰핀(ethylmorphine), 에토니타젠(etonitazene), 에토르핀(etorphine), 디하이드로에토르핀(dihydroetorphine), 펜타닐 및 유도체(fentanyl and derivatives), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로몰핀(hydromorphone), 하이드록시페티딘(hydroxypethidine), 이소메타돈(isomethadone), 케토베미돈(ketobemidone), 레보르파놀(levorphanol), 레보페나실몰판(levophenacymorphan), 로펜타닐(lofentanil), 메페리딘(meperidine), 메타지놀(meptazinol), 메타조신(metazocine), 메타돈(methadone), 메토폰(metopon), 몰핀(morphine), 마이로핀(myrophine), 나르세인(narceine), 니코몰핀(nicomorphine), 노르레보르파놀(norlevorphanol), 노르메타돈(normethadone), 날로르핀(nalorphine), 날부펜(nalbuphene), 노르몰핀(normorphine), 노르피파논(norpipanone), 오피움(opium), 옥시코돈(oxycodone), 옥시몰폰(oxymorphone), 파파베레툼(papaveretum), 펜타조신(pentazocine), 페나독손(phenadoxone), 페노몰판(phenomorphan), 페나조신(phenazocine), 페노페리딘(phenoperidine), 피미노딘(piminodine), 피리트라미드(piritramide), 프로펩타진(propheptazine), 프로메돌(promedol), 프로페리딘(properidine), 프로록시펜(propoxyphene), 수펜타닐(sufentanil), 티리딘(tilidine), 트라마돌(tramadol), 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매 화합물, 이들 중 임의의 혼합물 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 어떤 실시태양에서, 제형 내 오피오이드성 작용제의 양은 약 75ng 내지 750ng일 수 있다.

<112> 상기 기재된 바와 같은 오피오이드성 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과의 결합에 유용한 오피오이드성 길항제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 날록손, 날트렉손 및 날로르핀 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다. 바람직한 것은 옥시코돈 HCl 및 날록손 HCl이 2:1의 함량비로 결합하는 것이다.

<113> 어떤 실시태양에서, 오피오이드는 코데인, 몰핀, 옥시코돈, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 또는 옥시몰폰 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

<114> 어떤 실시태양에서, 다른 치료학적 활성제가 오피오이드와 결합하여 또는 오피오이드 대신 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 이러한 치료학적 활성제의 예는, 항히스타민제[예를 들면, 디펜하이드라네이트(dimenhydrinate), 디펜하이드라민(diphenhydramine), 클로르페니라민(chlorpheniramine) 및 텍스클로로페니라민 말레이트(dexchlorpheniramine maleate)], 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory agents)[예를 들면, 나프록센(naproxen), 디클로페낙(diclofenac), 인도메타신(indomethacin), 이부프로펜(ibuprofen), 숄린닥(sulindac)], 구토방지제(anti-emetics)[예를 들면, 메토클로프라미드(metoclopramide), 메틸날트렉손(methylnaltrexone)], 간질 치료제(anti-epileptics)[예를 들면, 페니토인(phenytoin), 메프로브메이트(meprobamate) 및 니트라제팜(nitrazepam)], 혈관확장제(vasodilators)[예를 들면, 니페디핀(nifedipine), 파파베린(papaverine), 딜티아젠프(diltiazem) 및 니카르디핀(nicardipine)], 진해제(anti-tussive agents) 및 거담제(expectorants)[예를 들면, 코데인 포스페이트(codeine phosphate)], 항천식제(anti-asthmatics)[예를 들면, 테오필린(theophylline)], 제산제(antacids), 진경제(anti-spasmodics)[예를 들면, 아토르핀(atropine), 스코포라민(scopolamine)], 당뇨병 치료제(antidiabetics)[예를 들면, 인슐린(insulin)], 이뇨제(diuretics)[예를 들면, 에트라크린산(ethacrynic acid), 벤드로플루티아지드(bendrofluthiazide)], 항저혈압제(anti-hypotensives)[예를 들면, 프로프라놀롤(propranolol), 클로니딘(clonidine)], 항고혈압제(antihypertensives)[예를 들면, 클로니딘(clonidine), 메틸도파(methyldopa)], 기관지 확장제(bronchodilators)[예를 들면, 알부테롤(albuterol)], 스테로이드(steroids)[예를 들면, 하이드로코르티손(hydrocortisone), 트리암시놀론(triamcinolone), 프레드니손(prednisone)], 항생제(antibiotics)[예를 들면, 테트라사이클린(tetracycline)], 치질 치료제(antihemorrhoidals), 최면제(hypnotics), 항정신약물(psychotropics), 제산제(antidiarrheals), 점액용해제(mucolytics), 진정제(sedatives), 비충혈 제거제(decongestants), 하제(laxatives), 비타민(vitamins), 자극제(stimulants)(페닐프로판올아민과 같은 식욕 억제제 포함), 뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매 화합물을 포함한다.

<115> 본 발명은 또한 벤조디아제핀(benzodiazepines), 바비투레이트(barbiturates) 또는 암페타민(amphetamines)과 같은 활성제를 이용한 제형을 지시한다. 이것들은 각각의 길항제와 결합될 수 있다.

<116> 용어 "벤조디아제핀"은 벤조디아제핀 및 중추신경계를 억제할 수 있는 벤조디아제핀의 유도체 약물을 의미한다. 벤조디아제핀은 알프라졸람(alprazolam), 브로모제팜(bromazepam), 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide), 클로르아제페이트(clorazepate), 디아제팜(diazepam), 에스타졸람(estazolam), 플루라제팜(flurazepam), 할라제팜(halazepam), 케타졸람(ketazolam), 로라제팜 lorazepam), 니트라제팜(nitrazepam), 옥사제팜(oxazepam), 프

라제팜(prazepam), 쿠아제팜(quazepam), 테마제팜(temazepam), 트리아졸람(triazolam), 메틸페니데이트(methylphenidate) 뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매 화합물 및 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용될 수 있는 벤조디아제핀 길항제는, 플루마제닐(flumazenil) 뿐만 아니라 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<117> 바비튜레이트는 바비튜르산(2,4,6,-trioxohexahydropyrimidine)으로부터 유래된 진정-취면 약물(sedative-hypnotic drugs)을 의미한다. 바비튜레이트는 아모바르비탈(amobarbital), 아프로바르보탈(probarbital), 부타바르비탈(butabarbital), 부탈비탈(butalbital), 메토헥시탈(methohexital), 메포바르비탈(mephobarbital), 메타르비탈(metharbital), 펜토바르비탈(pentobarbital), 페노바르비탈(phenobarbital), 세코바르비탈(secobarbital) 뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매 화합물, 혼합물을 의미하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용될 수 있는 바비튜레이트 길항제는 암페타민 뿐만 아니라 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매 화합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<118> 자극제는 중추신경계를 자극하는 약물을 의미한다. 자극제는, 암페타민(amphetamine), 덱스트로암페타민 수지 복합물(dextroamphetamine resin complex), 덱스트로암페타민(dextroamphetamine), 메탐페타민(methamphetamine), 메틸페니데이트(methylphenidate)와 같은 암페타민 뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매 화합물 및 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용될 수 있는 자극제 길항제는 벤조디아제핀, 뿐만 아니라 본문에 기재된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매 화합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

<119> 어떤 실시태양에서, 오피오이드는, 예를 들면 2mg, 4mg, 8mg, 12mg, 16mg, 24mg, 32mg, 48mg 또는 64mg 함량의 하이드로몰폰 하이드로클로라이드이다.

<120> 어떤 실시태양에서, 오피오이드는, 예를 들면 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, 40mg, 45mg, 60mg, 또는 80mg, 90mg, 120mg 또는 160mg 함량의 옥시코돈 하이드로클로라이드이다. 어떤 실시태양에서, 특히 지방 알코올과 결합된 알킬셀룰로오즈, 예를 들면 에틸셀룰로오즈를 포함하는 실시태양에서 옥시코돈 하이드로클로라이드는 날록손 하이드로클로라이드와 2:1의 함량비로 결합되어 있다.

<121> 본 발명은 수반하는 실시예와 관련하여 보다 자세하게 기재될 것이다. 그러나, 하기 기재는 본 발명을 어떠한 식으로든 제한하지 않고 단지 예증할 뿐으로 이해되어야 한다.

## <122> 실시예 1

### <123> (대조 실시예)

<124> 실시예 1은 승인된 팔라돈(서방성 하이드로몰폰 하이드로클로라이드) 포물레이션이고, 하기 성분을 함유한다:

<125> 하이드로몰폰 HCl 12.0mg

<126> Eudragit RSPO\* 76.mg

<127> 에틸셀룰로오즈 4.5mg

<128> 스테아릴 알코올 27.0mg

<129> \*(5% 트리메틸암모늄메타크릴레이트 클로라이드를 갖는 폴리(메트)아크릴레이트)

<130> 상기 포물레이션은 하기 방법으로 제조되었다:

<131> 1. 스테아릴 알코올을 분쇄한다.

<132> 2. 하이드로몰폰 HCl, 에틸셀룰로오즈, Eudragit RSPO 및 분쇄된 스테아릴 알코올을 v-블렌더로 혼합한다.

<133> 3. 역회전 스크류(ratating screw) 및 1mm 다이 플레이트(die plate)가 설치된 ZSE-218 압출기를 사용하여 (1)로부터 혼합물을 압출한다. 펠렛화기를 이용하여, 스트랜드를 절단하여 약 1mm 길이 및 1mm 지름의 원통 모양 펠렛을 만든다.

## <134> 실시예 2

### <135> 실시예 2.1

실시에 2.1의 조성은 하기 요약한다.

| 성분(상품명)                        | 양/단위<br>(mg) | 양/1회분<br>(g) |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| 하이드로몰론 HCl                     | 12.0         | 221.1*       |
| 에틸셀룰로오즈(Ethocel Std.Premium 7) | 61.0         | 1,118.3      |
| 글리세릴 팔미토스테아레이트(Precirol ATO 5) | 27.0         | 495.0        |
| 하이드록시프로필 셀룰로오즈(Klucel EF)      | 20.0         | 366.7        |
| 총량                             | 120.0        | 2201.1       |

\* 물과 불순물에 대해 보정된 무게(인증 분석에 기초하여 99.5%)

샘플링 시간에서의 처리 조건은 하기 요약한다.

압출기: Leistritz ZSE 27

나사 배열: 역회전

| 가열 구역 | 1  | 2  | 3-6 | 7-8 | 9-10 | 11-12   |
|-------|----|----|-----|-----|------|---------|
| 온도(℃) | 15 | 40 | 125 | 125 | 125  | 124-125 |

#### 조건 #1

토크(%): 25

용융 압력(psi): 480

공급 속도(kg/hour): 2.9

나사 속도(rpm): 90

다이 플레이트 구멍 지름(mm): 1.0(8-구멍 다이 플레이트)

#### 조건 #2

토크(%): 25

용융 압력(psi): 520

공급 속도(kg/hour): 4.2

나사 속도(rpm): 90

다이 플레이트 구멍 지름(mm): 1.0(8-구멍 다이 플레이트)

하이드로몰론 HCl 12mg 용융 압출된 복합 미립자를 제조하기 위한 처리 단계는 하기와 같다:

1. 스크리닝: 에틸셀룰로오즈, 하이드로몰론 HCl, 하이드록시프로필 셀룰로오즈 및 글리세릴 팔미토스테아레이트는 #20 US 메시 스크린을 통해 스크린되었다(이 순서로).

2. 혼합: 단계 1에서 스크린된 물질을 증강 장치 바를 갖는 8qt. V-블렌더에 넣고 대기 온도에서 10분 동안 혼합하였다.

3. 압출: 단계 2에서 혼합된 물질을 다이가 설치된 2축 스크류 압출기에 넣고 약 1mm 스트랜드로 가공하였다. 압출기를 15 내지 125℃ 범위의 온도 구역(배럴)을 갖는 역회전으로 조정하였다.

4. 냉각: 스트랜드를 대기 온도에서 컨베이어로 냉각시켰다.

5. 펠렛화: 냉각된 스트랜드를 펠렛화기를 이용하여 약 1mm 길이의 펠렛으로 절단하였다.

6. 스크리닝: 펠렛을 #16 US 메시 스크린 및 #20 US 메시 스크린을 통해 스크린하였다. #20 US 메시 스크린에 남아있는 펠렛을 선별하였다.

실시에 2.2

<163> 실시예 2.2는 동일한 농도의 하이드로몰폰을 함유하는 통상적인 팔라돈 포물레이션 및 실시예 2.1의 포물레이션에 대해, 37℃에서 100rpm으로 작동하는 USP Apparatus I(바스켓) 장치를 이용한 모의 위액(실시예 1에서 500ml; 실시예 2.1에서 900ml) 내 다양한 에탄올 농도의 효과를 비교한다. 통상적인 팔라돈 포물레이션은 일차 방출 속도 조절 부형제로 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 함유하는 반면, 실시예 2.1의 포물레이션은 에틸 셀룰로오스를 함유한다. 결과는 하기 요약한다.

| 용액      | 용기                 | 60분 |
|---------|--------------------|-----|
| 실시예 1   | 1(SGF 매질)          | 11% |
|         | 2(SGF 내 10% EtOH)  | 39% |
|         | 3(SGF 내 15% EtOH)  | 64% |
|         | 4(SGF 내 20% EtOH)  | 88% |
|         | 5(SGF 내 40% EtOH)  | 97% |
| 실시예 2.1 | 1(SGF 매질, pH=1.27) | 13% |
|         | 2(SGF 내 11% EtOH)  | 15% |
|         | 3(SGF 내 20% EtOH)  | 19% |
|         | 4(SGF 내 25% EtOH)  | 23% |
|         | 5(SGF 내 35% EtOH)  | 33% |
|         | 6(SIF 매질, pH=7.43) | 13% |

<165> 상기 데이터는 실시예 2.1의 포물레이션이 에탄올 존재하의 약물 방출 증가에 보다 저항성을 가짐을 보여준다. 예를 들면, 통상적인 팔라돈 포물레이션의 경우, SGF 내 20% 에탄올의 농도는 SGF 내 방출된 양과 비교하여 1시간에 방출된 하이드로몰폰 양의 8배를 초래하였다. 속도 제한 중합체로서 에틸셀룰로오스를 함유하는 실시예 2.1의 포물레이션의 경우, 에탄올의 동일한 농도는 하이드로몰폰 방출 양의 약 1.5배 증가를 초래한다.

# <166> 실시예 3

## <167> 실시예 3.1

<168> 실시예 3.1의 조성은 하기 요약한다.

| 성분(상품명)                        | 양/단위<br>(mg) | 일회분<br>(mg) |
|--------------------------------|--------------|-------------|
| 하이드로몰폰 HCl                     | 12.0         | 168.84*     |
| 에틸셀룰로오즈(Ethocel Std.Premium 7) | 61.0         | 854.0       |
| 경화 피마자유                        | 27.0         | 378.0       |
| 하이드록시프로필 셀룰로오즈(Klucel EF)      | 20.0         | 280.0       |
| 총량                             | 120.0        | 1680.84     |

<170> \* 물과 불순물에 대해 보정된 무게 - 인증 분석에 기초하여 99.5%

<171> 샘플링 시간에서의 처리 조건은 하기 요약한다.

<172> 압출기: Leistritz ZSE 27

<173> 나사 배열: 역회전

| 가열 구역 | 1  | 2  | 3-6     | 7-8     | 9-10    | 11-12   |
|-------|----|----|---------|---------|---------|---------|
| 온도(℃) | 15 | 45 | 100-125 | 100-125 | 100-125 | 100-125 |

<175> 조건 #1(배열 온도 100℃)

<176> 토크(%): 46

<177> 용융 압력(psi): 2000

<178> 공급 속도(kg/hour): 2.9

- <179> 나사 속도(rpm): 90
- <180> 다이 플레이트 구멍 지름(mm): 1.0(8-구멍 다이 플레이트)
- <181> **조건 #2(배럴 온도 125℃)**
- <182> 토크(%): 25
- <183> 용융 압력(psi): 690
- <184> 공급 속도(kg/hour): 2.9
- <185> 나사 속도(rpm): 90
- <186> 다이 플레이트 구멍 지름(mm): 1.0(8-구멍 다이 플레이트)
- <187> 하이드로몰폰 HCl 12mg 용융 압출된 복합 미립자를 제조하기 위한 처리 단계는 하기와 같다:
- <188> 7. 스크리닝: 에틸셀룰로오즈, 하이드로몰폰 HCl, 하이드록시프로필 셀룰로오즈 및 경화 피마자유는 #20 US 메시 스크린을 통해 스크린되었다(이 순서로).
- <189> 8. 혼합: 단계 1에서 스크린된 물질을 증강 장치 바를 갖는 8qt. V-블렌더에 넣고 대기 온도에서 10분 동안 혼합하였다.
- <190> 9. 압출: 단계 2에서 혼합된 물질을 다이가 설치된 2축 스크류 압출기에 넣고 약 1mm 스트랜드로 가공하였다. 압출기를 15 내지 125℃ 범위의 온도 구역(배럴)을 갖는 역회전으로 조정하였다.
- <191> 10. 냉각: 스트랜드를 대기 온도에서 컨베이어로 냉각시켰다.
- <192> 11. 펠렛화: 냉각된 스트랜드를 펠렛화기를 이용하여 약 1mm 길이의 펠렛으로 절단하였다.
- <193> 12. 스크리닝: 펠렛을 #16 US 메시 스크린 및 #20 US 메시 스크린을 통해 스크린하였다. #20 US 메시 스크린에 남아있는 펠렛을 선별하였다.
- <194> 시험 - RT 및 증가된 온도에서 추출
- <195> 실시예 3.2

<196> 실시예 3.2는 뜨거운 물 추출에 대한 저항성을 비교한다. 각 약품 1회 투여량 단위를 두 개의 분리된 유리 실험실 테이션 바이알에 담고, 바이알 1 및 2로 표시하였다. 각 바이알에 10ml의 추출 용매를 첨가하였다. 구체적으로, 상기 바이알들을 특정 온도(50, 75 또는 100℃)로 맞춰진 수조에 5분 동안 위치하였다. 실험실용 팔 달린 진탕기(wrist-action shaker)에 두 바이알을 두고 15분 후 바이알 1을 제거한 후 2시간 후 바이알 2를 제거하였다. 실온에서 샘플을 직접 교반기로 위치한다. 실험 설정은 하기 기록하였다.

<197>

| 실험: | 추출 용매 | 추출 온도 | 가열 시간 | 교반 시간     |
|-----|-------|-------|-------|-----------|
| A   | 물     | 실온    | N/A   | 15분 & 2시간 |
| B   | 물     | 50℃   | 5분    | 15분 & 2시간 |
| C   | 물     | 75℃   | 5분    | 15분 & 2시간 |
| D   | 물     | 100℃  | 5분    | 15분 & 2시간 |

<198> 추출 시험의 결과는 하기 제시한다.

<199>

|     |      | 방출된 하이드로몰폰 HCl %<br>(괄호내 RT의 배수) |          |
|-----|------|----------------------------------|----------|
| 온도  | 시간   | 실시예 2.1                          | 실시예 3.1  |
| RT  | 15분  | 6.6                              | 11.2     |
|     | 120분 | 6.3                              | 12.9     |
| 50℃ | 15분  | 4.9(<1)                          | 9.0(<1)  |
|     | 120분 | 7.9(1.3)                         | 9.6(<1)  |
| 75℃ | 15분  | 8.9(1.3)                         | 9.5(<1)  |
|     | 120분 | 6.2(<1)                          | 11.0(<1) |

|      |      |           |           |
|------|------|-----------|-----------|
| 100℃ | 15분  | 9.1(1.4)  | 12.4(1.1) |
|      | 120분 | 12.9(2.0) | 11.8(<1)  |

#### 실시예 4

실시예 4는 에틸셀룰로오즈 및 폴리메타크릴레이트를 포함하는 포물레이션을 지시한다.

#### 실시예 4.1(예측)

실시예 4.1에서, 하기 포물레이션이 제조될 수 있다. 포물레이션은 하기 성분들의 혼합으로 이루어질 수 있다: 약물, 에틸셀룰로오즈, 폴리메타크릴레이트, 및 하이드록시프로필 셀룰로오즈. 실시예 포물레이션은 하기에 제공된다.

| 성분                    | 일회분 g                       | 일회분 % | 성분 기능                        | 예              |
|-----------------------|-----------------------------|-------|------------------------------|----------------|
| 약물                    | 120g                        | 13.6% | 활성 약학적 성분                    | 오피오이드          |
| 에틸셀룰로오즈               | 520g                        | 59.1% | 소수성 필름 형성제,<br>조절 방출 약제      | Ethocel        |
| 폴리메타크릴레이트<br>(수성 분산액) | 200g <sup>1</sup><br>(500g) | 22.7% | 투과성, 탄력성 필름 형성제,<br>조절 방출 약제 | Eudragit NE40D |
| 하이드록시프로필<br>셀룰로오즈     | 40g                         | 4.6%  | 그래놀화 결합제                     | Klucel         |

<sup>1</sup> 40% 고체를 함유하는 수성 분산액으로부터의 고체 200g

이 포물레이션 내에 사용될 수 있는 물질의 범위는 메타크릴산 공중합체(Eudragits)와 같은 다른 조절 방출 약제, 및 메틸셀룰로오즈(Methocel) 또는 하이드록시에틸 셀룰로오즈(Natrosol)와 같은 다른 셀룰로오즈계 결합제를 포함할 수 있다.

제조 방법은 표준적이고 통상적인 약학적 방법; 습윤 그래놀화, 건조, 분쇄(milling), 및 압축을 이용한다. 그래놀화 과정은 통상적인 그래놀을 생산한다(즉, 자유 부유 그래놀 분말 같다); 그러나, 그래놀이 압축되면, 그래놀은 서로 융합하여 내변조성을 갖는 경질 정제를 생산한다. 제조 방법은 하기 기재한다.

a. 저/고 전단변형 혼합기(low/high shear mixer)로 에틸셀룰로오즈, API(또는 플라시보 평가용으로 분무 건조된 락토오즈) 및 하이드록시프로필 셀룰로오즈를 건조 혼합한다.

b. 혼합하는 동안, 폴리메타크릴레이트(수성 분산액)를 첨가하고, 그래놀이 형성될 때까지 저/고 전단변형 혼합기에서 계속 혼합한다.

c. 유동층 건조기(fluid bed dryer)에서 습윤 그래놀을 건조한다(또는 오븐 트레이 상에서 스크린하고 건조).

d. 요구되는 필요성에 따라, 건조된 그래놀은:

- 정제 압축기를 이용하여 직접 압축될 수 있다.

- 압축을 위해 또는 다른 혼합(예를 들면, 윤활제, 추가적인 결합제)을 위해 특정 입자 크기 분획을 제공하도록 체로 걸러질 수 있다.

- 다른 성분들(예를 들면, 윤활제, 추가적인 결합제)과 혼합되고, 직접 압축될 수 있는 입자 크기(보다 균일한 입자 크기 프로파일을 생산)를 감소하기 위해 분쇄되거나, 또는 압축을 위해 또는 다른 혼합을 위해 특정 입자 크기 분획을 제공하도록 스크린될 수 있다.

분쇄(milling)는 스크리닝 밀(screening mill)(회전 임펠러 또는 오실리에이팅 바와 같은)을 이용하여 이루어질 수 있다.

e. 회전 정제 압축기 상에서 목표 중량으로 정제를 압축한다.

에틸셀룰로오즈 및 폴리메타크릴레이트를 포함하는 다른 실시예 4.2 내지 4.8은 하기 제시된다.

실시예 4.2

실시예 4.2의 조성은 하기와 같다.

| 성분                                      | 일회분 g                        | 일회분 % |
|-----------------------------------------|------------------------------|-------|
| 하이드로몰폰 HCl                              | 150g                         | 10%   |
| 마이크로결정질 셀룰로오즈,<br>Avicel PH 101         | 150g                         | 10%   |
| 에틸셀룰로오즈,<br>Ethocel Standard 7          | 600g                         | 40%   |
| 폴리메타크릴레이트<br>(수성 분산액)<br>Eudragit NE40D | 450g <sup>1</sup><br>(1125g) | 30%   |
| 하이드록시프로필<br>셀룰로오즈, Klucel EF            | 150g                         | 10%   |

<sup>1</sup>40% 고체를 함유하는 수성 분산액으로부터의 고체 450g.

하이드로몰폰 HCl 정제를 제조하기 위한 처리 단계는 하기와 같다:

f. 저/고 전단변형 혼합기(low/high shear mixer)로 에틸셀룰로오즈, 하이드로몰폰 HCl, 마이크로결정질 셀룰로오즈 및 하이드록시프로필 셀룰로오즈를 건조 혼합한다.

g. 혼합하는 동안, 폴리메타크릴레이트(수성 분산액)를 첨가하고, 그레놀이 형성될 때까지 저/고 전단변형 혼합기에서 계속 혼합한다.

h. 유동층 건조기(fluid bed dryer)에서 습윤 그레놀을 건조한다(또는 오븐 트레이 상에서 스크린하고 건조).

i. 스크리닝 밀(screening mill)(회전 임펠러 또는 오실리에이팅 바와 같은)을 이용하여 건조된 그레놀을 분쇄한다.

j. 회전 정제 압축기 상에서 목표 중량으로 분쇄된 정제를 압축한다.

정제는 12mg 복용량을 목표로 하기 위해 120mg 중량으로 압축되었다. 수득된 정제 조성은 하기 제공된다.

|                    | mg/유티 |
|--------------------|-------|
| 하이드로몰폰 HCl         | 12    |
| MCC(Avicel 101)    | 12    |
| Ethocel Standard 7 | 48    |
| Eudragit NE40D     | 36    |
| HPC(Klucel EF)     | 12    |
|                    | 120mg |

정제는 11% 에탄올 및 35% 에탄올 내, 모의 위액, 자극 장액에서 USP Apparatus 2(패들)를 이용하여 생체외 시험되었다. 결과는 하기 제시된다.

|     | SGF | SIF | 11% EtOH | 35% EtOH |
|-----|-----|-----|----------|----------|
| 1hr | 43  | 40  | 42       | 35       |
| 2hr | 60  | 56  | 59       | 47       |

실시예 4.3 내지 4.5

실시예 4.3, 4.4 및 4.5의 조성은 하기 요약한다.

| 실시예 | 4.3   |       | 4.4   |       | 4.5   |       |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 성분  | 일회분 g | 일회분 % | 일회분 g | 일회분 % | 일회분 g | 일회분 % |

|                       |                             |       |                             |       |                             |       |
|-----------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| 하이드로몰폰 HCl            | 100g                        | 11.8% | 100g                        | 11.8% | 100g                        | 11.8% |
| 에틸셀룰로오즈               | 600g                        | 70.6% | 500g                        | 58.8% | 400g                        | 47.1% |
| 폴리메타크릴레이트<br>(수성 분산액) | 100g <sup>1</sup><br>(250g) | 11.8% | 200g <sup>1</sup><br>(500g) | 23.5% | 300g <sup>1</sup><br>(750g) | 35.3% |
| 하이드록시프로필<br>셀룰로오즈     | 50g                         | 5.9%  | 50g                         | 5.9%  | 50g                         | 5.9%  |

<235> <sup>1</sup>40% 고체를 함유하는 수성 분산액으로부터의 고체 450g.

<236> 하이드로몰폰 HCl 정제를 제조하기 위한 처리 단계는 하기와 같다:

<237> a. 저/고 전단변형 혼합기(low/high shear mixer)로 에틸셀룰로오즈, 하이드로몰폰 HCl, 및 하이드록시프로필 셀룰로오즈를 건조 혼합한다.

<238> b. 혼합하는 동안, 폴리메타크릴레이트(수성 분산액)를 첨가하고, 그레놀이 형성될 때까지 저/고 전단변형 혼합기에서 계속 혼합한다.

<239> c. 유동층 건조기(fluid bed dryer)에서 습윤 그레놀을 건조한다(또는 오븐 트레이 상에서 스크린하고 건조).

<240> d. 스크리닝 밀(screening mill)(회전 임펠러 또는 오실리에이팅 바와 같은)을 이용하여 건조된 그레놀을 분쇄한다.

<241> e. 싱글 스테이션 정제 압축기(single station tablet press) 상에서 목표 중량으로 분쇄된 정제를 압축한다.

<242> f. 정제를 오븐에서 경화한다.

<243> 정제는 하기 제시된 바와 같이, 12mg 복용량을 목표로 하기 위해 102mg 중량으로 압축되었다.

<244>

| 실시예                   | 4.3          |             | 4.4          |             | 4.5          |             |
|-----------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 성분                    | 그레놀mg/<br>유닛 | 정제mg/유<br>닛 | 그레놀mg/<br>유닛 | 정제mg/유<br>닛 | 그레놀mg/<br>유닛 | 정제mg/유<br>닛 |
| 하이드로몰폰 HCl            | 10           | 12          | 10           | 12          | 10           | 12          |
| 에틸셀룰로오즈               | 60           | 72          | 50           | 60          | 40           | 48          |
| 폴리메타크릴레이트<br>(수성 분산액) | 10           | 12          | 20           | 24          | 30           | 36          |
| 하이드록시프로필<br>셀룰로오즈     | 5            | 6           | 5            | 6           | 5            | 6           |
| 총량                    | 85           | 102         | 85           | 102         | 85           | 102         |

<245> 정제는 약물 방출을 평가하기 위해, 900ml의 모의 위액에서 37℃에서 50rpm으로 작동하는 USP Apparatus 2(패들)를 이용하여 생체의 시험되었다. 약물 방출 데이터는 280nm 파장에서 시스템을 통한 UV 스펙트로미터 플로우를 이용하여 선별되었다. 결과는 하기 제시된다.

<246>

| 시간<br>(hr) | 4.3 | 4.4 | 4.5 |
|------------|-----|-----|-----|
| 0.5        | 15% | 17% | 16% |
| 1          | 20% | 24% | 23% |
| 1.5        | 24% | 29% | 28% |
| 2          | 28% | 34% | 33% |
| 2.5        | 31% | 39% | 37% |

<247> 실시예 4.6, 4.7 및 4.8의 조성은 하기 요약된다.

<248>

| 실시예 | 4.6   |       | 4.7   |       | 4.8   |       |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 성분  | 일회분 g | 일회분 % | 일회분 g | 일회분 % | 일회분 g | 일회분 % |

|                       |                             |     |                             |     |                             |     |
|-----------------------|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|
| 옥시코돈 HCl              | 100g                        | 10% | 100g                        | 10% | 100g                        | 10% |
| 에틸셀룰로오즈               | 550g                        | 55% | 350g                        | 35% | 150g                        | 15% |
| 폴리메타크릴레이트<br>(수성 분산액) | 250g <sup>1</sup><br>(625g) | 25% | 250g <sup>1</sup><br>(625g) | 25% | 250g <sup>1</sup><br>(625g) | 25% |
| 하이드록시프로필<br>셀룰로오즈     | 100g                        | 10% | 300g                        | 30% | 500g                        | 50% |

<249> <sup>1</sup>40% 고체를 함유하는 수성 분산액으로부터의 고체 함량.

<250> 옥시코돈 HCl 정제를 제조하기 위한 처리 단계는 하기와 같다:

<251> a. 저/고 전단변형 혼합기(low/high shear mixer)로 에틸셀룰로오즈, 옥시코돈 HCl, 및 하이드록시프로필 셀룰로오즈를 건조 혼합한다.

<252> b. 혼합하는 동안, 폴리메타크릴레이트(수성 분산액)를 첨가하고, 그레놀이 형성될 때까지 저/고 전단변형 혼합기에서 계속 혼합한다.

<253> c. 유동층 건조기(fluid bed dryer)에서 습윤 그레놀을 건조한다(또는 오븐 트레이 상에서 스크린하고 건조).

<254> d. 스크리닝 밀(screening mill)(회전 임펠러 또는 오실리에이팅 바와 같은)을 이용하여 건조된 그레놀을 분쇄한다.

<255> e. 싱글 스테이션 정제 압축기(single station tablet press) 상에서 목표 중량으로 분쇄된 정제를 압축한다.

<256> 정제는 하기 제시된 바와 같이, 10mg 복용량을 목표로 하기 위해 100mg 중량으로 압축되었다.

<257>

|                       |             |             |             |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|
| 실시예                   | 4.6         | 4.7         | 4.8         |
| 성분                    | 정제<br>mg/유닛 | 정제<br>mg/유닛 | 정제<br>mg/유닛 |
| 하이드로몰론 HCl            | 10          | 10          | 10          |
| 에틸셀룰로오즈               | 55          | 35          | 15          |
| 폴리메타크릴레이트<br>(수성 분산액) | 25          | 25          | 25          |
| 하이드록시프로필<br>셀룰로오즈     | 10          | 30          | 50          |
| 총량                    | 100         | 100         | 100         |

<258> 정제는 약물 방출을 평가하기 위해, 900ml의 모의 위액에서 37℃에서 50rpm으로 작동하는 USP Apparatus 2(패들)를 이용하여 생체의 시험되었다. 약물 방출 데이터는 230nm 파장에서 시스템을 통한 UV 스펙트로미터 플로우를 이용하여 선별되었다. 또한, 실시예 4.8은 약물 방출시 에탄올의 효과를 평가하기 위해, 40% 에탄올/SGF 내에서 시험되었다. 결과는 하기 제시된다.

<259>

|            |     |     |     |                      |
|------------|-----|-----|-----|----------------------|
| 시간<br>(hr) | 4.6 | 4.7 | 4.8 | 40% 에탄올/SGF 내<br>4.8 |
| 1          | 43% | 55% | 36% | 45%                  |
| 2          | 71% | 77% | 50% | 66%                  |
| 4          | 94% | 92% | 67% | n/a                  |
| 6          | 95% | 97% | 79% | n/a                  |
| 8          | 95% | 98% | 87% | n/a                  |
| 12         | 95% | 99% | 96% | n/a                  |

<260> 실시예 5

<261> 실시예 5의 조성 A 내지 F는 하기 요약한다.

| 성분<br>(상품명)                         | A<br>(mg) | B<br>(mg) | C<br>(mg) | D<br>(mg) | E<br>(mg) | F<br>(mg) |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 하이드로몰론 HCl                          | 12.0      | 12.0      | 12.0      | 12.0      | 12.0      | 12.0      |
| 에틸셀룰로오즈<br>(Ethocel Std. Premium 7) | 70.0      | 68.0      | 66.0      | 64.0      | 62.0      | 60.0      |
| 경화 피마자유                             | 15.0      | 15.0      | 15.0      | 15.0      | 15.0      | 15.0      |
| 하이드록시프로필 셀룰로오즈<br>(Klucel EF)       | 23.0      | 25.0      | 27.0      | 29.0      | 31.0      | 33.0      |
| 총량                                  | 120.0     | 120.0     | 120.0     | 120.0     | 120.0     | 120.0     |

<263> 샘플링 시간에서의 처리 조건은 하기 요약한다.

<264> 압출기: Leistritz ZSE 27

<265> 나사 배열: 역회전

| 가열 구역 | 1  | 2  | 3-6 | 7-8 | 9-10 | 11-12 |
|-------|----|----|-----|-----|------|-------|
| 온도(℃) | 15 | 40 | 125 | 125 | 125  | 135   |

## <267> 조건

<268> 공급 속도(kg/hour): 4.2

<269> 나사 속도(rpm): 90

<270> 다이 플레이트 구멍 지름(mm): 1.0(8-구멍 다이 플레이트)

<271> 하이드로몰론 HCl 12mg 용융 압출된 복합 미립자를 제조하기 위한 처리 단계는 하기와 같다:

<272> 1. 스크리닝: 에틸셀룰로오즈, 하이드로몰론 HCl 및 하이드록시프로필 셀룰로오즈는 #20 US 메시 스크린을 통해 스크린되었다.

<273> 2. 혼합: 단계 1에서 스크린된 물질을 증강 장치 바를 갖는 8qt. V-블렌더에 넣고 대기 온도에서 10분 동안 혼합하였다.

<274> 3. 압출: 단계 2에서 혼합된 물질을 다이가 설치된 2축 스크류 압출기에 넣고 약 1mm 스트랜드로 가공하였다. 압출기를 15 내지 125℃ 범위의 온도 구역(배럴)을 갖는 역회전으로 조정하였다.

<275> 4. 냉각: 스트랜드를 대기 온도에서 컨베이어로 냉각시켰다.

<276> 5. 펠렛화: 냉각된 스트랜드를 펠렛화기를 이용하여 약 1mm 길이의 펠렛으로 절단하였다.

<277> 6. 스크리닝: 펠렛을 #16 US 메시 스크린 및 #20 US 메시 스크린을 통해 스크린하였다. #20 US 메시 스크린에 남아있는 펠렛을 선별하였다.

<278> 약물 방출시 에탄올의 효과를 측정하기 위해, 500ml 모의 위액 내 다양한 농도의 에탄올에서 37℃, 100rpm으로 작동되는 USP Apparatus I (바스켓)을 이용하여 포몰레이션 A, C 및 F가 생체의 시험되었다. 결과는 하기 제시된다.

| 에탄올 농도<br>(%) | 60분에 방출된 하이드로몰론 %<br>(SGF 내에서 방출된 함량의 비) |         |       |          |
|---------------|------------------------------------------|---------|-------|----------|
|               | A                                        | C       | F     | 실시예 1    |
| 0             | 15                                       | 14      | 20    | 11       |
| 5             | 14                                       | 16      | 20    | 18*(1.6) |
| 10            | 14                                       | 15      | 22    | 39(3.5)  |
| 20            | 14(0.9)                                  | 17(1.2) | 20(1) | 88(8.0)  |

|    |         |         |         |         |
|----|---------|---------|---------|---------|
| 30 | 27(1.8) | 30(2.1) | 34(1.7) | -       |
| 40 | 39(2.6) | 45(3.2) | 55(2.8) | 97(8.8) |

상기 결과는 포물레이션 A, C 및 F로부터 하이드로콜론 방출이 20%(v/v) 이하의 에탄올 농도에서 변하지 않았음을 보여준다. 이것은 이러한 조건 하에 하이드로콜론 방출시 8배 증가를 갖는 실시예 1(통상적인 팔라돈 포물레이션)에 대해 개선된 결과이다. 30% 및 40%(v/v) 에탄올에서, 포물레이션 A, C 및 F에 대한 방출이 증가하였지만, SGF 내 방출에 비례한 증가는 실시예 1에서 수득된 것보다 낮았다(통상적인 팔라돈 포물레이션).

#### 실시예 6

옥시코돈 하이드로클로라이드 10mg 및 날록손 하이드로클로라이드 5mg을 포함하는 옥시코돈/날록손 제형

| 성분                                 | 중량[mg/정제] |
|------------------------------------|-----------|
| 옥시코돈 하이드로클로라이드 무수물                 | 10.00     |
| 에 대응하는                             | 10.50     |
| 옥시코돈 하이드로클로라이드 <sup>1)</sup>       |           |
| 날록손 하이드로클로라이드 무수물                  | 5.00      |
| 에 대응하는                             | 5.45      |
| 날록손 하이드로클로라이드 2수화물                 |           |
| 포비돈 K30                            | 5.00      |
| 에틸 셀룰로오즈 45cp                      | 10.00     |
| 스테아릴 알코올                           | 25.00     |
| 락토오즈 모노하이드레이트                      | 64.25     |
| 활석                                 | 2.50      |
| 마그네슘 스테아레이트                        | 1.25      |
| 필름 코팅제 opadry IIHP white-85F18422° | 3.72      |

1) 예상되는 수분 함량에 기초하여 계산된

° 정성적인 조성: 하기 참조

#### 실시예 7

옥시코돈 하이드로클로라이드 20mg 및 날록손 하이드로클로라이드 10mg을 포함하는 옥시코돈/날록손 제형

| 성분                                | 중량[mg/정제] |
|-----------------------------------|-----------|
| 옥시코돈 하이드로클로라이드 무수물                | 20.00     |
| 에 대응하는                            | 21.00     |
| 옥시코돈 하이드로클로라이드 <sup>2)</sup>      |           |
| 날록손 하이드로클로라이드 무수물                 | 10.00     |
| 에 대응하는                            | 10.90     |
| 날록손 하이드로클로라이드                     |           |
| 포비돈 K30                           | 7.25      |
| 에틸 셀룰로오즈 45cp                     | 12.00     |
| 스테아릴 알코올                          | 29.50     |
| 락토오즈 모노하이드레이트                     | 54.50     |
| 활석                                | 2.50      |
| 마그네슘 스테아레이트                       | 1.25      |
| 필름 코팅제 opadry IIHP pink-85F24151° | 4.17      |

2) 예상되는 수분 함량에 기초하여 계산된

° 정성적인 조성: 하기 참조

#### 실시예 8

<292> 옥시코돈 하이드로클로라이드 40mg 및 날록손 하이드로클로라이드 20mg을 포함하는 옥시코돈/날록손 제형

| 성분                                  | 중량[mg/정제] |
|-------------------------------------|-----------|
| 옥시코돈 하이드로클로라이드 무수물                  | 40.00     |
| 에 대응하는                              | 42.00     |
| 옥시코돈 하이드로클로라이드 <sup>3)</sup>        |           |
| 날록손 하이드로클로라이드 무수물                   | 20.00     |
| 에 대응하는                              | 21.80     |
| 날록손 하이드로클로라이드 2수화물                  |           |
| 포비돈 K30                             | 14.50     |
| 에틸 셀룰로오즈 45cp                       | 24.00     |
| 스테아릴 알코올                            | 59.00     |
| 락토오즈 모노하이드레이트                       | 109.00    |
| 활석                                  | 5.00      |
| 마그네슘 스테아레이트                         | 2.5       |
| 필름 코팅제 opadry IIHP yellow-85F32109° | 8.33      |

<294> 3) 예상되는 수분 함량에 기초하여 계산된

<295> ° 정성적인 조성: 하기 참조

<296> 필름 코팅제의 정성적 조성

| Opadry II HP         | white<br>85F18422 | pink<br>85F24151 | yellow<br>85F32109 | 참조 표준            |
|----------------------|-------------------|------------------|--------------------|------------------|
| 폴리비닐알코올 부분.<br>가수분해된 | +                 | +                | +                  | Ph.Eur.*         |
| 이산화 티탄(E 171)        | +                 | +                | +                  | Ph.Eur.*         |
| Macrogol 3350        | +                 | +                | +                  | Ph.Eur.*         |
| 활석                   | +                 | +                | +                  | Ph.Eur.*         |
| 산화 철 레드(E 172)       |                   | +                |                    | NF*/EC Directive |
| 산화 철 옐로우(E 172)      |                   |                  | +                  | NF*/EC Directive |
|                      |                   |                  |                    | *현행판             |

<298> 상기 기재된 제형은 용융 압출에 의해 제조되었다.

<299> 옥시코돈 하이드로클로라이드와 날록손 하이드로클로라이드를 포비돈, 에틸셀룰로오즈, 스테아릴 알코올 및 락토오즈와 함께 혼합하고, 혼합물을 스크리닝하여 덩어리를 제거고, 다시 혼합하였다. 혼합물을 가열된 2축 스크류 압출기를 이용하여 용융 압출하여 그레놀을 생산하기 위해 분쇄되는 스트랜드를 형성한다. 그레놀을 활성 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합한 후, 캡슐 형태 정제로 압축하고, 이후 필름 코팅한다.

## <300> 실시예 9

<301> <용해 시험>

<302> 예를 들면 USP 23에 기재된 바와 같은 USP 바스켓/100rpm/900ml 용해 매질 방법에 따라 용해 장치를 조립하였다. 구체적인 용해 매질은  $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 조정된 조 온도를 갖는 각 용기로 전달하였다. 모든 에탄올 성 매질은 적절한 양의 에탄올을 캡신이 없는 USP 모의 위액(SGF)으로 전달하는 것에 의해 제조되었다(즉, 1% 에탄올 매질을 위해서는 90ml의 에탄올을 891ml의 SGF로 전달).

<303> 하나의 정제를 각 용기로 전달하였다. 4회의 시점에 각 용기로부터 샘플을 꺼냈다: 10, 30, 60 및 120분. HPLC 시험 방법을 이용하여, 샘플과 (대응하는) 표준을 컬럼에 주입하여 용해된 옥시코돈 HCl 및 날록손 HCl의 함량을 측정하였다.

<304> 12개의 다른 농도의 에탄올이 시험되었다. 0%, 2%, 4%, 8%, 12%, 16%, 20%, 24%, 28%, 32%, 36% 및 40%.

<305> 실시예 9/ 실시예 6의 용해 결과

<306>

| 날록손 HC1 용해(%)<br>(SGF 0% 알코올 내 방출된 함량에 대한 비율) |     |     |         |      | 옥시코돈 HC1 용해(%)<br>(SGF 0% 알코올 내 방출된 함량에 대한 비율) |     |         |      |
|-----------------------------------------------|-----|-----|---------|------|------------------------------------------------|-----|---------|------|
| 에탄올%                                          | 10분 | 30분 | 60분     | 120분 | 10분                                            | 30분 | 60분     | 120분 |
| 0                                             | 17  | 29  | 40      | 53   | 16                                             | 28  | 39      | 53   |
| 2                                             | 17  | 29  | 39      | 53   | 15                                             | 28  | 38      | 52   |
| 4                                             | 18  | 29  | 39      | 52   | 15                                             | 27  | 37      | 51   |
| 8                                             | 16  | 27  | 37      | 50   | 14                                             | 26  | 36      | 49   |
| 12                                            | 16  | 27  | 36      | 52   | 13                                             | 25  | 34      | 47   |
| 16                                            | 14  | 27  | 38      | 50   | 12                                             | 24  | 33      | 45   |
| 20                                            | 15  | 25  | 34(0.9) | 45   | 12                                             | 23  | 32(0.8) | 44   |
| 24                                            | 13  | 25  | 34      | 45   | 10                                             | 23  | 32      | 44   |
| 28                                            | 14  | 25  | 34      | 45   | 11                                             | 22  | 32      | 44   |
| 32                                            | 13  | 24  | 33      | 44   | 10                                             | 22  | 32      | 44   |
| 36                                            | 13  | 24  | 33      | 45   | 11                                             | 22  | 31      | 44   |
| 40                                            | 13  | 24  | 33(0.8) | 45   | 10                                             | 22  | 31(0.8) | 44   |

<307>

<308> 실시예 9/ 실시예 7의 용해 결과

<309>

| 날록손 HC1 용해(%)<br>(SGF 내 방출된 함량에 대한 비율) |     |     |         |      | 옥시코돈 HC1 용해(%)<br>(SGF 내 방출된 함량에 대한 비율) |     |         |      |
|----------------------------------------|-----|-----|---------|------|-----------------------------------------|-----|---------|------|
| 에탄올%                                   | 10분 | 30분 | 60분     | 120분 | 10분                                     | 30분 | 60분     | 120분 |
| 0                                      | 16  | 28  | 39      | 52   | 16                                      | 28  | 39      | 53   |
| 2                                      | 16  | 28  | 39      | 52   | 15                                      | 28  | 38      | 52   |
| 4                                      | 16  | 28  | 38      | 52   | 15                                      | 28  | 38      | 52   |
| 8                                      | 14  | 26  | 36      | 51   | 14                                      | 25  | 36      | 49   |
| 12                                     | 16  | 26  | 37      | 49   | 13                                      | 25  | 34      | 47   |
| 16                                     | 15  | 26  | 36      | 49   | 13                                      | 24  | 34      | 47   |
| 20                                     | 15  | 24  | 33(0.8) | 45   | 13                                      | 23  | 32(0.8) | 43   |
| 24                                     | 14  | 23  | 33      | 45   | 12                                      | 22  | 32      | 44   |
| 28                                     | 14  | 24  | 33      | 45   | 13                                      | 23  | 32      | 44   |
| 32                                     | 13  | 24  | 32      | 44   | 12                                      | 22  | 31      | 43   |
| 36                                     | 14  | 24  | 33      | 44   | 12                                      | 22  | 32      | 44   |
| 40                                     | 14  | 24  | 34(0.9) | 46   | 12                                      | 23  | 33(0.9) | 45   |

<310> 실시예 9/ 실시예 8의 용해 결과

<311>

| 날록손 HC1 용해(%)<br>(SGF 내 방출된 함량에 대한 비율) |     |     |         |      | 옥시코돈 HC1 용해(%)<br>(SGF 내 방출된 함량에 대한 비율) |     |         |      |
|----------------------------------------|-----|-----|---------|------|-----------------------------------------|-----|---------|------|
| 에탄올%                                   | 10분 | 30분 | 60분     | 120분 | 10분                                     | 30분 | 60분     | 120분 |
| 0                                      | 13  | 23  | 34      | 45   | 13                                      | 24  | 33      | 46   |
| 2                                      | 13  | 23  | 33      | 46   | 13                                      | 23  | 33      | 46   |
| 4                                      | 13  | 23  | 32      | 44   | 12                                      | 23  | 32      | 44   |
| 8                                      | 13  | 23  | 32      | 43   | 12                                      | 22  | 31      | 43   |
| 12                                     | 12  | 22  | 30      | 42   | 11                                      | 21  | 29      | 40   |
| 16                                     | 11  | 21  | 30      | 41   | 10                                      | 20  | 28      | 40   |
| 20                                     | 11  | 20  | 28(0.8) | 39   | 11                                      | 19  | 27(0.8) | 38   |
| 24                                     | 11  | 20  | 28      | 38   | 11                                      | 19  | 27      | 38   |
| 28                                     | 12  | 20  | 27      | 38   | 11                                      | 19  | 27      | 38   |

|    |    |    |         |    |    |    |         |    |
|----|----|----|---------|----|----|----|---------|----|
| 32 | 11 | 20 | 28      | 38 | 10 | 19 | 27      | 37 |
| 36 | 11 | 19 | 28      | 38 | 11 | 19 | 27      | 38 |
| 40 | 11 | 19 | 27(0.8) | 38 | 10 | 19 | 27(0.8) | 37 |

<312>

<313> 실시예 6 내지 8의 용해 결과는 도 2 및 3에 나타낸다. 도 2는 실시예 6(OX/N 10/5 PR), 실시예 7(OX/N 20/10 PR) 및 실시예 9(OX/N 20/40 PR)에 대해 2시간 후 옥시코돈의 용해(%)를 보여준다. 도 3은 2시간 후 대응하는 날록손의 용해(%)를 보여준다.

<314> 0 및 20% 에탄올 사이에, 방출된 활성제의 양이 더 감소한 반면, 20 및 40% 에탄올 사이에서는 방출이 안정하다. 이것은 실시예 6 내지 8의 모든 세 제형과 관련한 옥시코돈 하이드로클로라이드 및 날록손 하이드로클로라이드에 대해서도 관찰될 수 있다.

<315> **실시예 10 내지 13**

<316> 실시예 10 내지 13의 조성은 하기와 같다.

| 물질                | 실시예(% w/w)            |                       |                       |                       |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                   | 실시예 10                | 실시예 11                | 실시예 12                | 실시예 13                |
| 옥시코돈 HCl          | 10.0                  | 10.0                  | 10.0                  | 10.0                  |
| 에틸 셀룰로오즈 N10      | 41.8                  | 0                     | 32.0                  | 0                     |
| Eudragit RS PO*   | 0                     | 41.8                  | 0                     | 22.0                  |
| Eudragit RL PO*   | 0                     | 0                     | 10.0                  | 20.0                  |
| 스테아릴 알코올          | 14.0                  | 14.0                  | 14.0                  | 14.0                  |
| Eudragit NE 40 D* | 34.2(S),<br>[85.5(D)] | 34.2(S),<br>[85.5(D)] | 34.0(S),<br>[85.0(D)] | 34.0(S),<br>[85.0(D)] |
| 총량                | 100                   | 100                   | 100                   | 100                   |

<318> S = 고체 중량

<319> D = 분산액 중량

<320> \* Eudragit RS PO: 5% 트리메틸암모늄메타크릴레이트 클로라이드를 갖는 폴리(메트)아크릴레이트

<321> \* Eudragit RL PO: 10% 트리메틸암모늄메타크릴레이트 클로라이드를 갖는 폴리(메트)아크릴레이트

<322> \* Eudragit NE 40: 40% 분산액(% w/w), 물은 증발에 의해 손실, 중성 폴리(에틸아크릴레이트 메틸 메타크릴레이트) 공중합체

<323> 펠렛 형태의 실시예 10 내지 13의 복합 미립자를 제조하는 과정은 하기와 같다:

<324> 단계 1. 옥시코돈을 에틸셀룰로오즈 및/또는 Eudragit RS PO/RL PO 및 스테아릴 알코올과 함께 Gral 10 고 전단 변형 혼합기(high shear mixer)로 5분 동안 혼합하였다.

<325> 단계 2. Gral 10 혼합 그릇에 있는 단계 1로부터 얻은 혼합 물질에 Eudragit NE 40 D 분산액을 연동 펌프 보조 기구에 의해 첨가하였고, 실시예 12 및 13에 대해 29℃로 예온하였으며, 동시에 혼합/절단을 지속하였다.

<326> 단계 3. 그레놀 형성이 발생할 때까지 계속 Eudragit NE 40D를 적용하였다 - 모든 Eudragit NE 40D가 첨가되었다.

<327> 단계 4. Eudragit NE 40D의 적용을 주기적으로 멈추어 혼합 그릇의 측면을 닦아주었다.

<328> 단계 5. 모든 Eudragit NE 40D가 첨가된 후, 습윤 그레놀이 통상적인 압출기를 통해 압출되었으며, 이후 유동층 건조기로 약 44℃에서 건조되었다.

<329> 단계 6. 건조된 그레놀을 실온으로 냉각시키고 선별하였다.

<330> 단계 7. 상기 그레놀을 1.0mm 다이-플레이트, 컨베이어 및 펠렛화기가 설치된 Leistritz Micro 18 압출기에 조절된 속도로 공급하였고, 가열된 장소(구역) 토크 및 용융 압력은 하기와 같다;

<331>

| 실시예 | 온도(℃)   |         | 용융 압력(바) 토크(%) |       |
|-----|---------|---------|----------------|-------|
|     | 구역 3-8  | 구역 9-10 |                |       |
| 10  | 115-120 | 115-120 | 63-72          | 59-62 |
| 11  | 110-115 | 110-115 | 70-72          | 50-60 |
| 12  | 80-105  | 90-100  | 73-86          | 64-72 |
| 13  | 90-100  | 100-110 | 76-96          | 67-85 |

<332>

공급 속도는 2.0 내지 2.6kg/hr 이었고, 나사 속도는 100 내지 141rpm이었다. 압출된 스트랜드는 컨베이어 상의 다이-헤드(die-head)로부터 가져왔고, 원통형 복합 미립자로 절단하였다.

<333>

가정적으로, 다른 절단 방법이 고려될 수 있다. 압출물은 Leistritx 압출기의 다이-헤드의 오리피스로부터 나온다. 두 개의 날을 갖는 회전 절단기가 압출도나 혼합물을 절단하는데 사용되며, 이것은 가압하에 일어나며 다이 플레이트의 오리피스로부터 계속 용해된다. 칼날은 다이-헤드의 표면을 지나 오리피스를 통과하였다. 이 둘이 확장되고 냉각됨에 따라, 절단된 압출물 입자는 둥근 표면을 형성하는 경향이 있다.

<334>

가정적으로, 상기 실시예에서는 비록 Leistritz Micro 18 압출기가 사용될 수 있지만, 보다 큰 압출기, 예를 들면 Leistritz Micro 27이 제조 동안 보다 높은 토크를 요구하는 물질을 조작하는데 바람직할 수 있다.

<335>

#### 실시예 14

<336>

다음과 같이 내저항성에 대한 이들의 가능성을 측정하기 위해, 다음과 같이 실시예 10 내지 13이 시험되었다.

<337>

1) 실시예 10 내지 13으로부터의 복합 미립자 400mg이 두 개의 스푼 사이에서 분쇄되거나 또는 Apex Healthcare Product에 의해 판매되는 Pill Pulverizer와 같은 알약 분쇄기로 분쇄되었고, 이후 스푼에서 끓을때까지 가열된 물 2mL에서 추출하고 여과시켰다. 추출된 옥시코돈의 양은 이후 HPLC 및 210nm 파장에서 UV에 의한 검출에 의해 측정되었고 도 4 및 하기 표에 나타내었다.

<338>

|        | 방출된 평균 옥시코돈(mg)* |        |        |        |
|--------|------------------|--------|--------|--------|
|        | 실시예 10           | 실시예 11 | 실시예 12 | 실시예 13 |
| 원형     | 1.54             | 2.91   | 17.97  | 12.04  |
| 알약 분쇄기 | 1.54             | 2.31   | 18.90  | 13.91  |
| 스푼     | 1.25             | 2.75   | 24.42  | 15.07  |

<339>

\* 시험을 2회 반복한 후의 평균값

<340>

2) 실시예 10 내지 13으로부터의 복합 미립자 400mg을 24회전을 갖는 절구 및 막자사발에서 분쇄하였고, 산물을 37℃에서 물 900mL에 45분 동안 위치시켰다. 용해된 옥시코돈의 양은 이후 상기 1)에 기재된 방법에 의해 측정되었으며, 결과는 도 5 및 하기 표에 나타내었다.

<341>

|               | 방출된 평균 옥시코돈(mg)* |        |        |        |
|---------------|------------------|--------|--------|--------|
|               | 실시예 10           | 실시예 11 | 실시예 12 | 실시예 13 |
| 원형            | 1.92             | 0.62   | 13.74  | 5.30   |
| 24x 막자사발 및 절구 | 1.32             | 0.81   | 9.53   | 4.02   |

<342>

3) a) 내지 e)의 각 추출시, 실시예 10 내지 13 중 하나로부터의 복합 미립자 400mg을 하기와 같이 각각 처리하였다: 복합 미립자를 수조에서 가열된(만일 가열이 지시된다면) 유리 플라스크 내 지시된 용매에 넣었다. 플라스크를 분당 500 내지 600 진동으로 조정된 Stuart Scientific Flask Shaker Model SF1을 이용하여 지시된 시간 동안 교반하였다. 추출 후, 용해된 옥시코돈의 함량이 1)에서 이용된 방법에 의해 측정되었다.

<343>

a) 실온 물 10mL에서 15분 동안 교반;

<344>

b) 50℃ 물 10mL에서 5분 가열 후 15분 동안 교반;

<345>

c) 75℃ 물 10mL에서 5분 가열 후 15분 동안 교반;

d) 100℃ 물 10ml에서 5분 가열 후 15분 동안 교반;

e) 실온 40% 에탄올 10ml에서 15분 동안 교반.

시험 결과는 도 6 및 하기 표에 나타내었다.

|                           | 실시예 10              | 실시예 11               | 실시예 12               | 실시예 13               |
|---------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 40% 에탄올<br>실온<br>15분 교반   | 8.54mg<br>(21.4중량%) | 28.26mg<br>(71.7중량%) | 23.91mg<br>(59.8중량%) | 31.85mg<br>(79.6중량%) |
| 물<br>실온<br>15분 교반         | 1.22mg<br>(3.0중량%)  | 1.39mg<br>(3.5중량%)   | 3.47mg<br>(8.7중량%)   | 3.11mg<br>(7.8중량%)   |
| 물<br>5분 동안 50℃<br>15분 교반  | 4.08mg<br>(10.2중량%) | 2.71mg<br>(6.8중량%)   | 22.94mg<br>(57.4중량%) | 16.02mg<br>(40.1중량%) |
| 물<br>5분 동안 75℃<br>15분 교반  | 5.34mg<br>(13.3중량%) | 5.28mg<br>(13.2중량%)  | 37.09mg<br>(72.3중량%) | 35.78mg<br>(89.5중량%) |
| 물<br>5분 동안 100℃<br>15분 교반 | 6.60mg<br>(16.5중량%) | 33.18mg<br>(82.9중량%) | 37.92mg<br>(94.8중량%) | 35.36mg<br>(88.4중량%) |

#### 실시예 15 내지 24

추가적인 실시예 15 내지 24는 하기 표 1에 나타낸다.

#### 실시예 25

#### 알코올 추출 시험 및 용해 프로파일

실시예 15 내지 21 중 하나로부터의 복합 미립자 400mg을 실온에서 40% 에탄올 10ml에 넣고, 분당 500 내지 600 진동으로 조정된 Stuart Scientific Flask Shaker Model SF1을 이용하여 15분 동안 교반하였다. 추출 후, 용해된 옥시코돈의 양을 HPLC 및 206nm 파장에서 UV에 의한 검출에 의해 측정하였다. 추출 결과는 표 2 및 도 7에 나타낸다. 용해 프로파일은 선택적으로 40% 에탄올을 갖는 900ml SGF에서 37℃ 100rpm으로 작동되는 Ph.Eur.Basket Apparatus 및 206nm 파장에서의 UV 검출 및 HPLC를 이용하여 측정하였다. 40% 에탄올을 갖는 SGF 내에서 실시예 15 내지 21의 용해 결과는 표 3 및 도 8에 나타내었다. SGF 내 실시예 15 내지 21의 용해 프로파일은 표 4에 나타내었고, 실시예 15 내지 20은 도 9에 나타내었다. 실시예 22 내지 24에 대한 40% 에탄올을 갖는 SGF 및 SGF 내 용해 결과는 각각 표 5 및 6과 도 10 및 11에 나타내었다.

표 1

| 압출된 산물<br>번호 | 퍼센트 합량(w/w) |                 |                |                 |                                  |             |           | 총량 (%) |                    |
|--------------|-------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------------------------|-------------|-----------|--------|--------------------|
|              | 옥시코돈<br>HCl | 에틸셀룰로<br>오즈 N10 | Kollidon<br>SR | Avicel<br>PH101 | Eudragit<br>NE (from<br>NE 40 D) | 스테아릴<br>알코올 | 스테아<br>르산 |        | 글리세롤<br>디베헤네<br>이트 |
| 15           | 30          | 24.67           |                |                 | 34.66                            | 8.67        |           | 2      | 100                |
| 16           | 30          | 30              |                |                 | 32                               | 6           |           | 2      | 100                |
| 17           | 30          | 26              |                |                 | 30                               | 12          |           | 2      | 100                |
| 18           | 30          | 22              |                |                 | 40                               | 6           |           | 2      | 100                |
| 19           | 30          | 30              |                |                 | 30                               | 8           |           | 2      | 100                |
| 20           | 30          | 20              |                |                 | 36                               | 12          |           | 2      | 100                |
| 21           | 30          |                 | 26             |                 | 30                               | 12          |           | 2      | 100                |
| 22           | 30          | 35              |                |                 | 24                               | 9           |           | 2      | 100                |
| 23           | 30          | 20              |                | 7               | 32                               | 9           |           | 2      | 100                |
| 24           | 30          | 27              |                |                 | 32                               |             | 9         | 2      | 100                |

표 2

실시에 15 내지 21에 대한 추출 결과(15 분 동안의 교반과 함께 실온 40% 에탄올)

| 실시에 | 회복된 평균 <sup>1)</sup> 옥시코돈(mg) | 회복된 옥시코돈 평균 <sup>1)</sup> 퍼센트(%) |
|-----|-------------------------------|----------------------------------|
| 15  | 8.3                           | 20.8                             |
| 16  | 7.7                           | 19.3                             |
| 17  | 7.6                           | 18.9                             |
| 18  | 7.5                           | 18.8                             |
| 19  | 6.6                           | 16.4                             |
| 20  | 7.1                           | 17.8                             |
| 21  | 18.8                          | 46.9                             |

1) 평균값은 각 실시에 15 내지 21에 대한 시험을 2회 수행하여 얻어짐

<356>

표 3

40% 에탄올을 갖는 SGF 내에서 실시에 15 내지 21에 대한 용해 결과

| 시간<br>(hours) | 방출된 옥시코돈 % <sup>1)</sup> |        |        |        |        |        |        |
|---------------|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               | Ex. 15                   | Ex. 16 | Ex. 17 | Ex. 18 | Ex. 19 | Ex. 20 | Ex. 21 |
| 0             | 0.                       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 0.5           | 35.80                    | 33.43  | 39.21  | 34.78  | 30.64  | 43.04  | 76.65  |
| 1             | 54.08                    | 50.60  | 59.54  | 52.55  | 47.51  | 66.22  | 97.08  |
| 1.5           | 64.96                    | 60.04  | 70.47  | 63.28  | 57.41  | 77.97  | 97.78  |
| 2             | 73.42                    | 68.88  | 78.38  | 71.80  | 65.13  | 85.89  | 97.70  |
| 3             | 85.00                    | 81.07  | 89.12  | 84.02  | 77.03  | 94.65  | 98.32  |

1) 평균값은 각 실시에 15 내지 21에 대한 시험을 2회 수행하여 얻어짐

<357>

표 4

SGF 내에서 실시예 15 내지 21에 대한 용해 결과

| 시간<br>(hours) | 방출된 옥시코돈 % |        |        |        |        |        |        |
|---------------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               | Ex. 15     | Ex. 16 | Ex. 17 | Ex. 18 | Ex. 19 | Ex. 20 | Ex. 21 |
| 0             | 0          | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 1             | 18.88      | 14.54  | 25.6   | 18.79  | 13.5   | 34.18  | 57.2   |
| 2             | 26.43      | 20.46  | 38.3   | 27.25  | 19.52  | 51.44  | 86.51  |
| 3             | 32.38      | 25.05  | 46.83  | 34.04  | 24.11  | 63.47  | 96.59  |
| 4             | 37.36      | 28.92  | 54.31  | 39.56  | 28.16  | 72.51  | 98.77  |
| 5             | 41.38      | 32.34  | 60.32  | 45.14  | 31.62  | 78.84  | 99.12  |
| 6             | 45.47      | 35.46  | 67.94  | 48.82  | 34.54  | 83.79  | 99.01  |
| 7             | 48.53      | 37.91  | 70.05  | 52.39  | 37.49  | 87.99  | 98.82  |
| 8             | 51.68      | 40.86  | 74.41  | 56.22  | 40.14  | 91.46  | 99.03  |
| 9             | 54.23      | 43.06  | 78.81  | 59.2   | 42.56  | 93.75  | 99.02  |
| 10            | 56.51      | 44.83  | 80.81  | 61     | 44.76  | 95.73  | 98.9   |
| 11            | 59.33      | 47.08  | 83.64  | 64.68  | 47.06  | 96.79  | 98.9   |
| 12            | 61.14      | 48.89  | 85.61  | 68.2   | 48.74  | 97.92  | 99.14  |
| 13            | 63.54      | 50.95  | 88.43  | 70.76  | 51.06  | 98.97  | 98.81  |
| 14            | 65.14      | 52.43  | 89.84  | 71.7   | 52.54  | 98.41  | 98.53  |
| 15            | 66.99      | 53.83  | 92.51  | 72.51  | 54.22  | 98.87  | 98.72  |
| 16            | 68.67      | 55.13  | 94.51  | 77.03  | 55.7   | 98.38  | 98.9   |
| 17            | 70.52      | 56.67  | 93.8   | 78.96  | 57.49  | 99.04  | 99.09  |
| 18            | 73.18      | 58.21  | 96.81  | 79.48  | 58.71  | 98.91  | 98.89  |
| 19            | 74.36      | 59.83  | 96     | 81.41  | 59.88  | 98.89  | 98.77  |
| 20            | 74.78      | 60.41  | 96.94  | 82.94  | 61.24  | 98.65  | 98.67  |
| 21            | 76.73      | 61.74  | 98.68  | 84.18  | 62.72  | 99.13  | 99.09  |
| 22            | 75.76      | 61.26  | 97.7   | 83.56  | 64.19  | 99.17  | 98.81  |
| 23            | 78.34      | 63.46  | 98.07  | 86.81  | 65.06  | 98.92  | 98.51  |
| 24            | 79.53      | 64.69  | 98.16  | 86.55  | 66.13  | 99.07  | 98.66  |

<358>

표 5

40% 에탄올을 갖는 SGF 내에서 실시예 22 내지 24에 대한 용해 결과

| 시간 (hours) | 방출된 옥시코돈 % <sup>1)</sup> |        |        |
|------------|--------------------------|--------|--------|
|            | 실시예 22                   | 실시예 23 | 실시예 24 |
| 0          | 0.00                     | 0.00   | 0.00   |
| 0.5        | 31.30                    | 37.19  | 36.42  |
| 1          | 45.54                    | 55.37  | 52.68  |
| 1.5        | 56.76                    | 67.51  | 64.38  |
| 2          | 64.17                    | 75.64  | 72.97  |
| 3          | 78.00                    | 89.44  | 86.11  |
| 4          | 86.70                    | 95.30  | 92.40  |

1) 평균값은 각 실시예 22 내지 24에 대한 시험을 2회 수행하여 얻어짐

<359>

표 6

SGF 내에서 실시예 22 내지 24에 대한 용해 결과

| 시간 (hours) | 방출된 옥시코돈 % |        |        |
|------------|------------|--------|--------|
|            | 실시예 22     | 실시예 23 | 실시예 24 |
| 0          | 0.00       | 0.00   | 0.00   |
| 1          | 13.74      | 26.51  | 17.78  |
| 2          | 19.69      | 38.41  | 24.93  |
| 3          | 23.65      | 46.41  | 30.09  |
| 4          | 28.11      | 54.57  | 34.76  |
| 5          | 31.24      | 60.16  | 38.05  |
| 6          | 34.13      | 65.26  | 40.83  |
| 7          | 37.03      | 68.13  | 44.12  |
| 8          | 39.44      | 72.59  | 46.91  |
| 9          | 42.10      | 75.59  | 48.75  |
| 10         | 43.90      | 77.98  | 51.41  |
| 11         | 46.19      | 80.38  | 53.71  |
| 12         | 48.07      | 82.83  | 55.40  |
| 13         | 50.14      | 86.18  | 57.33  |
| 14         | 51.83      | 86.98  | 59.20  |
| 15         | 53.49      | 88.72  | 60.43  |
| 16         | 55.29      | 90.37  | 61.72  |
| 17         | 57.05      | 91.94  | 64.22  |
| 18         | 57.92      | 91.96  | 64.85  |
| 19         | 59.25      | 93.98  | 65.38  |
| 20         | 61.25      | 94.20  | 67.30  |
| 21         | 61.78      | 95.19  | 68.81  |
| 22         | 63.75      | 96.57  | 70.63  |
| 23         | 64.30      | 96.91  | 71.91  |
| 24         | 65.85      | 97.28  | 72.65  |

<360>

도면의 간단한 설명

<361>

도 1은, 실시예 5의 조성물 A-F의 생체의 용해(in-vitro dissolution) 결과를 보여준다.

<362>

도 2는 및 3은, 실시예 9의 생체의 용해 결과를 보여준다.

<363>

도 4는, 실시예 14의 알약 분쇄기 또는 스푼을 사용한 분쇄 시험 결과를 보여준다.

<364>

도 5는, 실시예 14의 막자사발(mortar) 및 절구(pestle)를 사용한 분쇄 시험 결과를 보여준다.

<365>

도 6은, 실시예 14의 알코올 추출 시험 결과를 보여준다.

<366>

도 7은, 실시예 25에 기재된 실시예 15 내지 21의 알코올 추출 시험 결과를 보여준다.

<367>

도 8은, 실시예 25에 기재된 실시예 15 내지 21의 40% 알코올을 갖는 모의 위액 내 용해 프로파일을 보여준다.

<368>

도 9는, 실시예 25에 기재된 실시예 15 내지 20의 모의 위액 내 용해 프로파일을 보여준다.

<369>

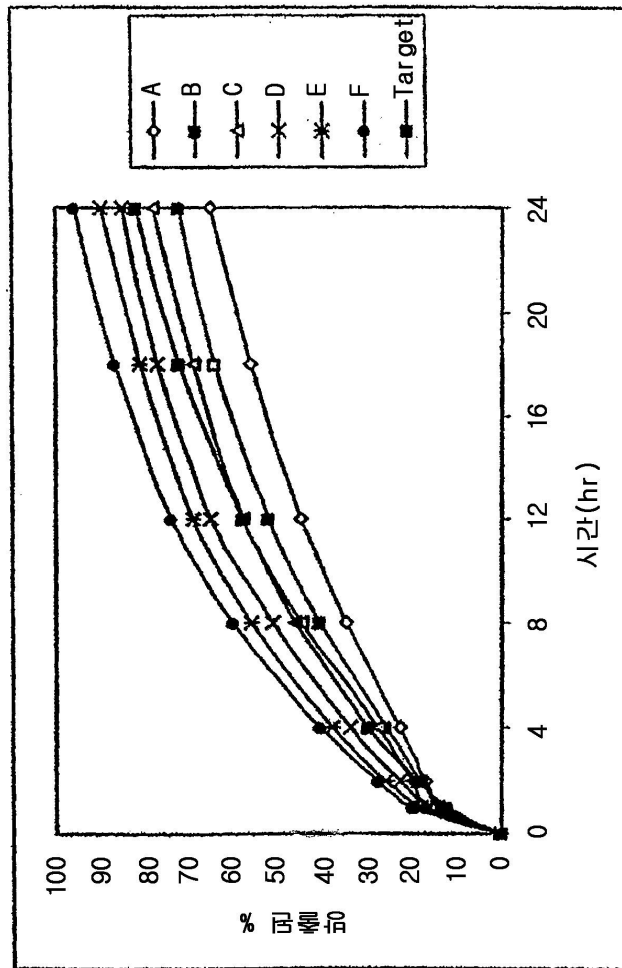
도 10은, 실시예 25에 기재된 실시예 22 내지 24의 40% 알코올을 갖는 모의 위액 내 용해 프로파일을 보여준다.

<370>

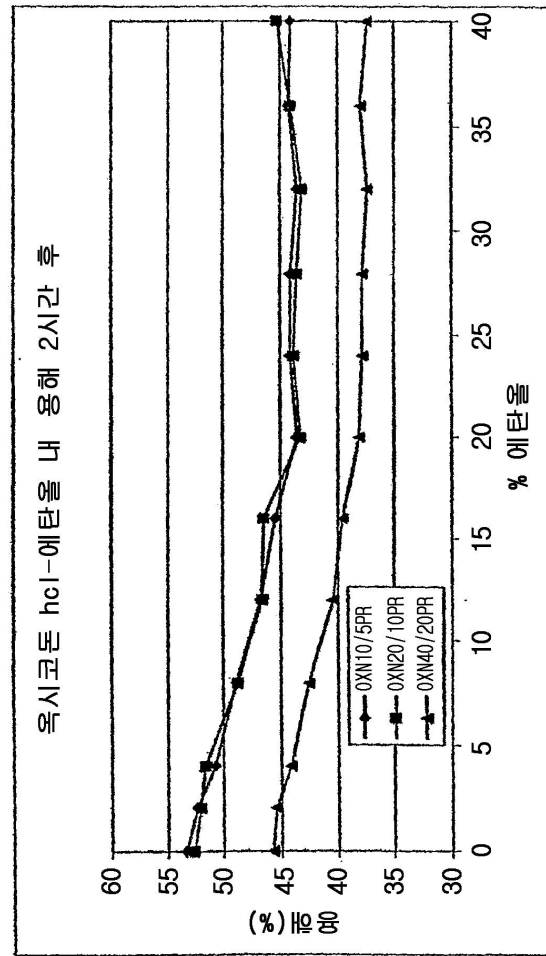
도 11은, 실시예 25에 기재된 실시예 22 내지 24의 모의 위액 내 용해 프로파일을 보여준다.

도면

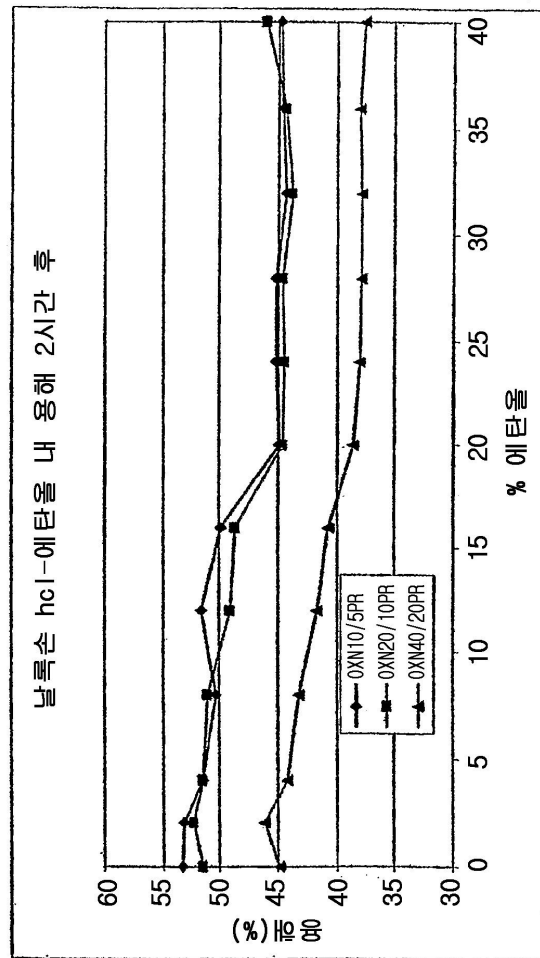
도면1



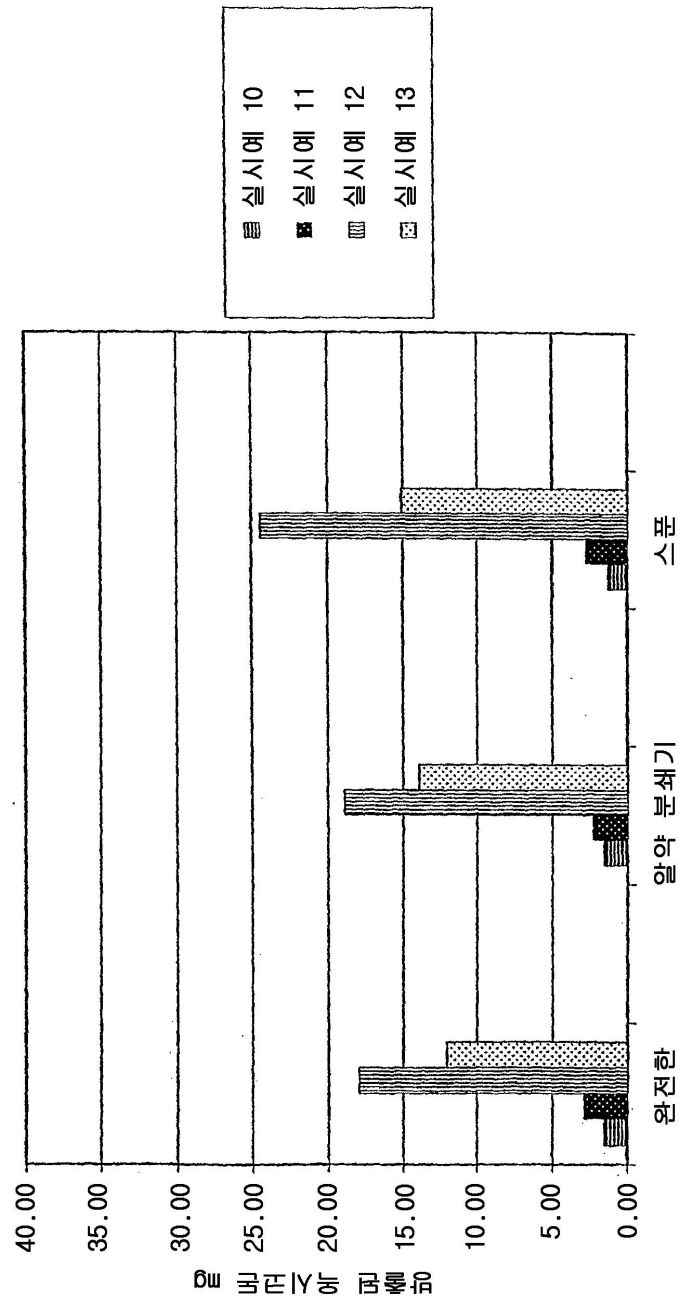
도면2



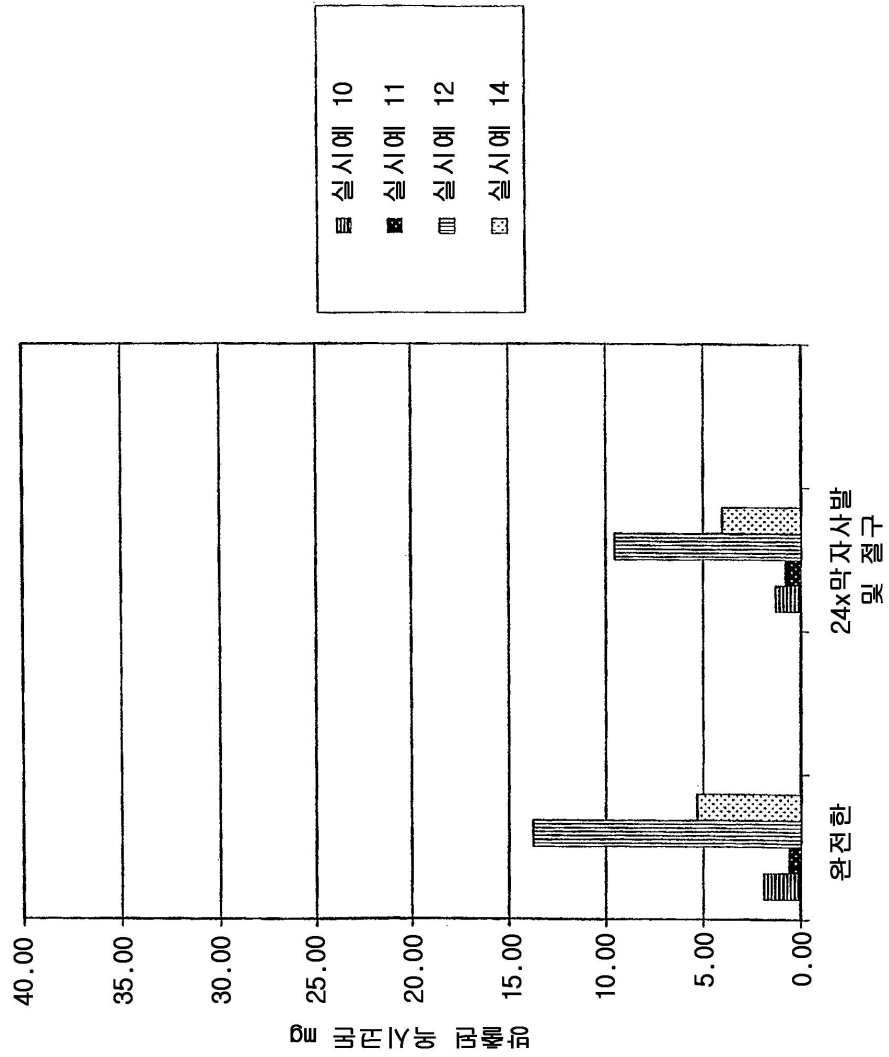
도면3



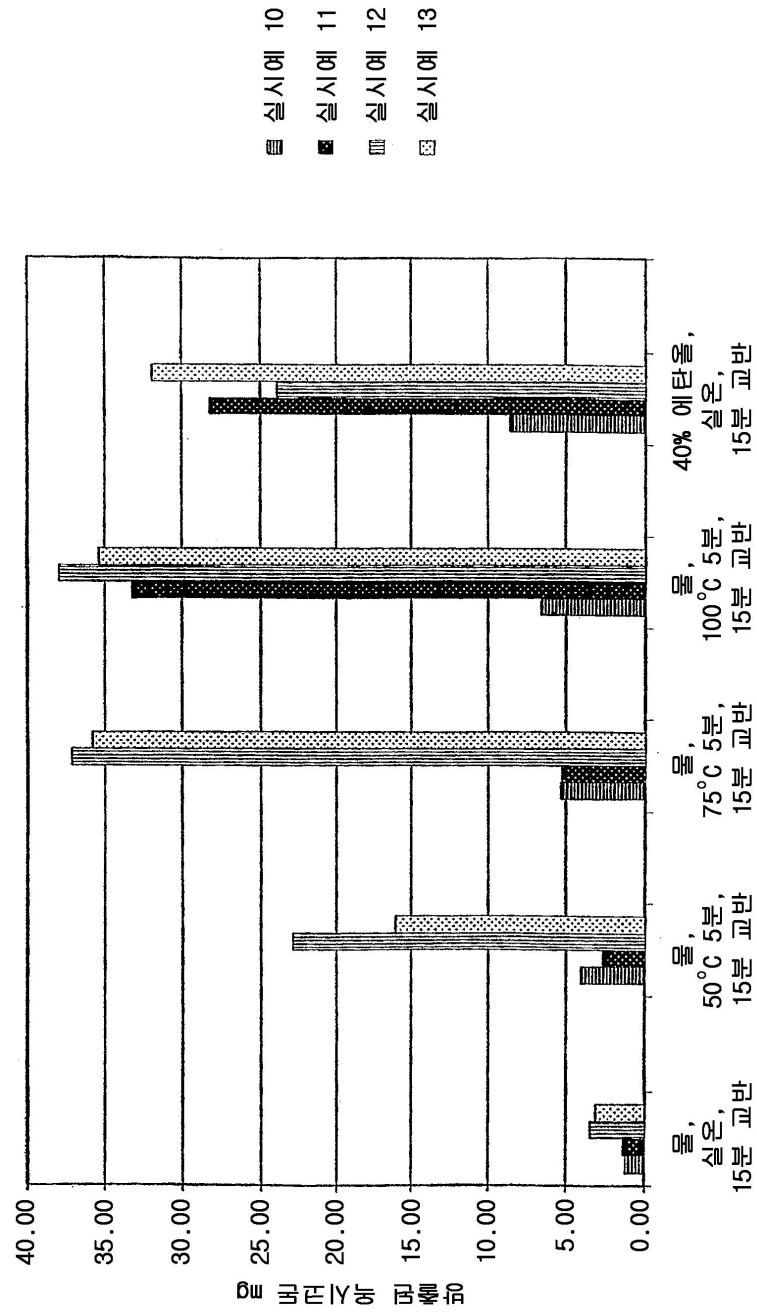
도면4



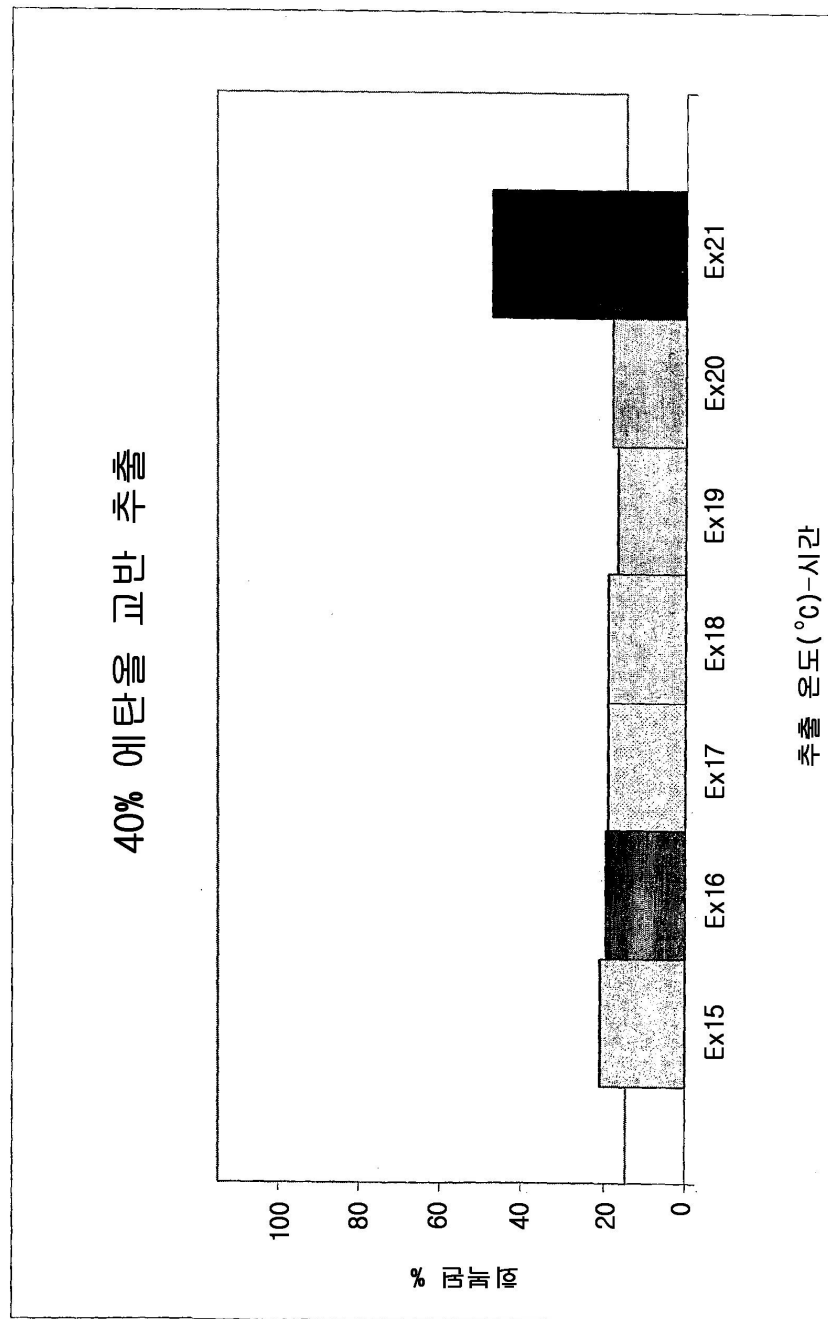
도면5



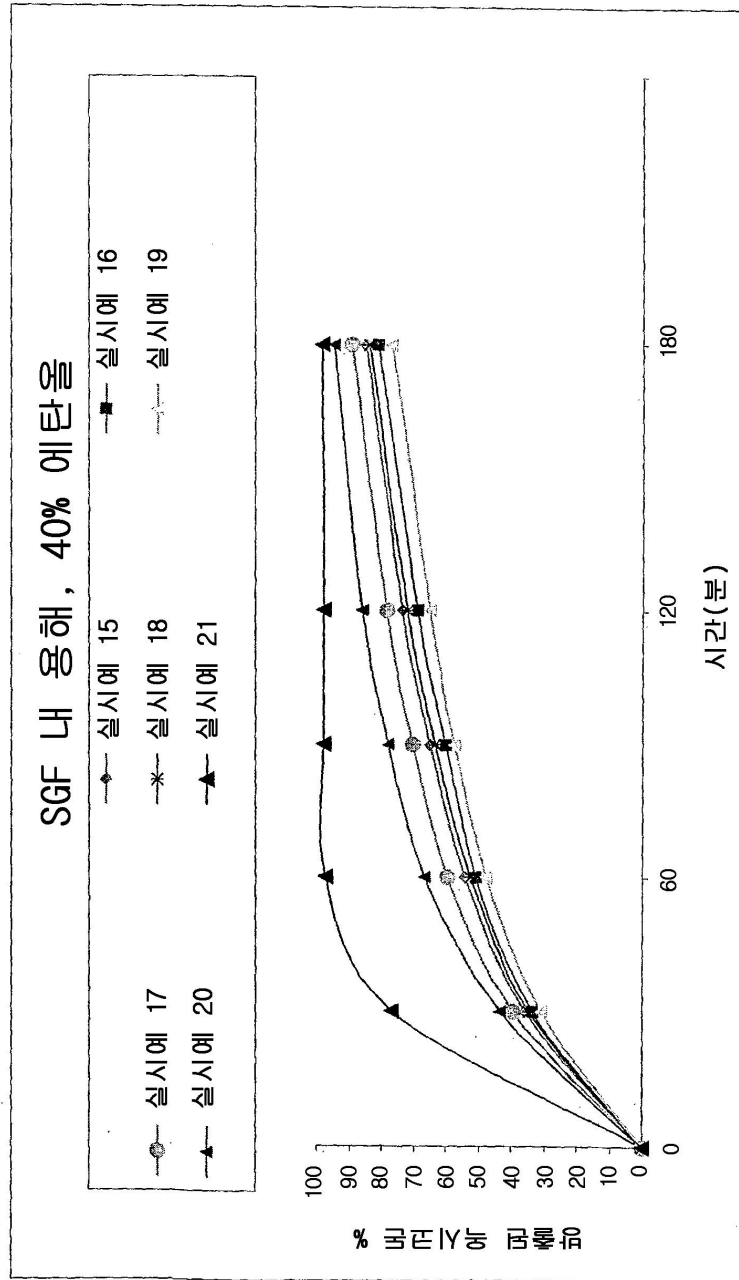
도면6



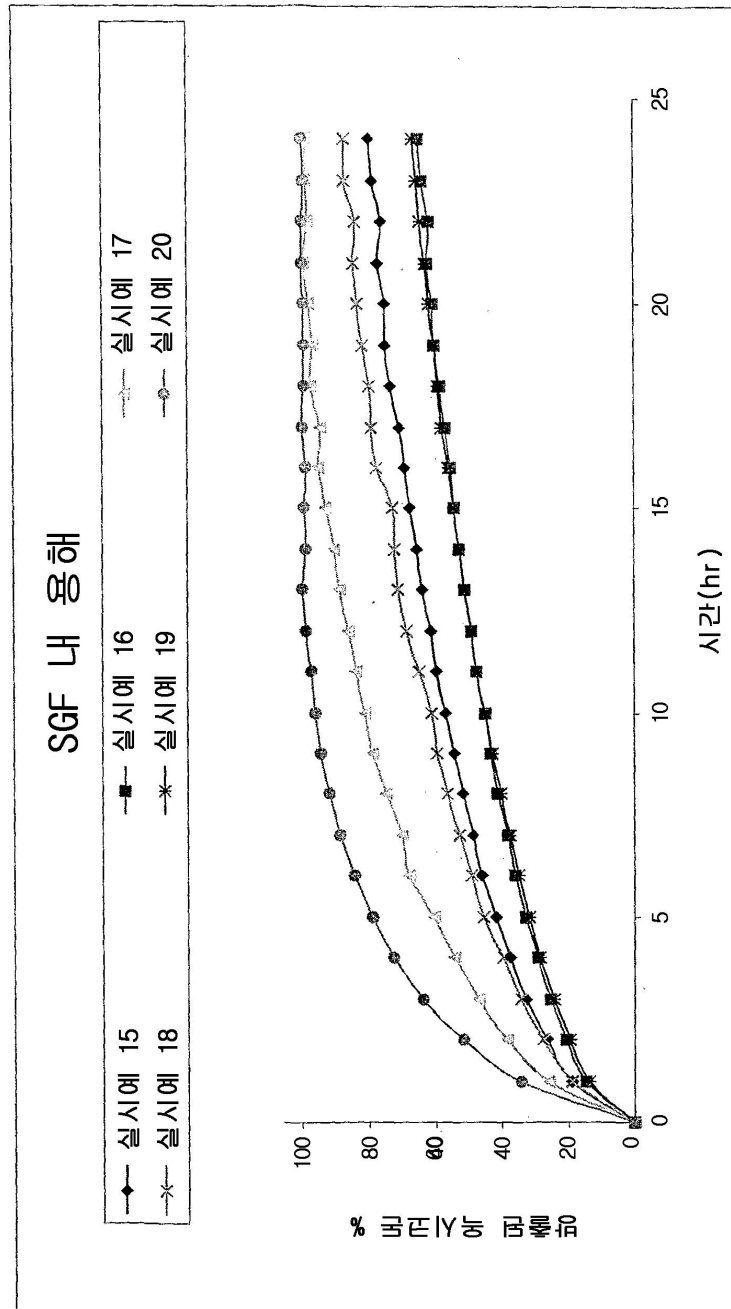
도면7



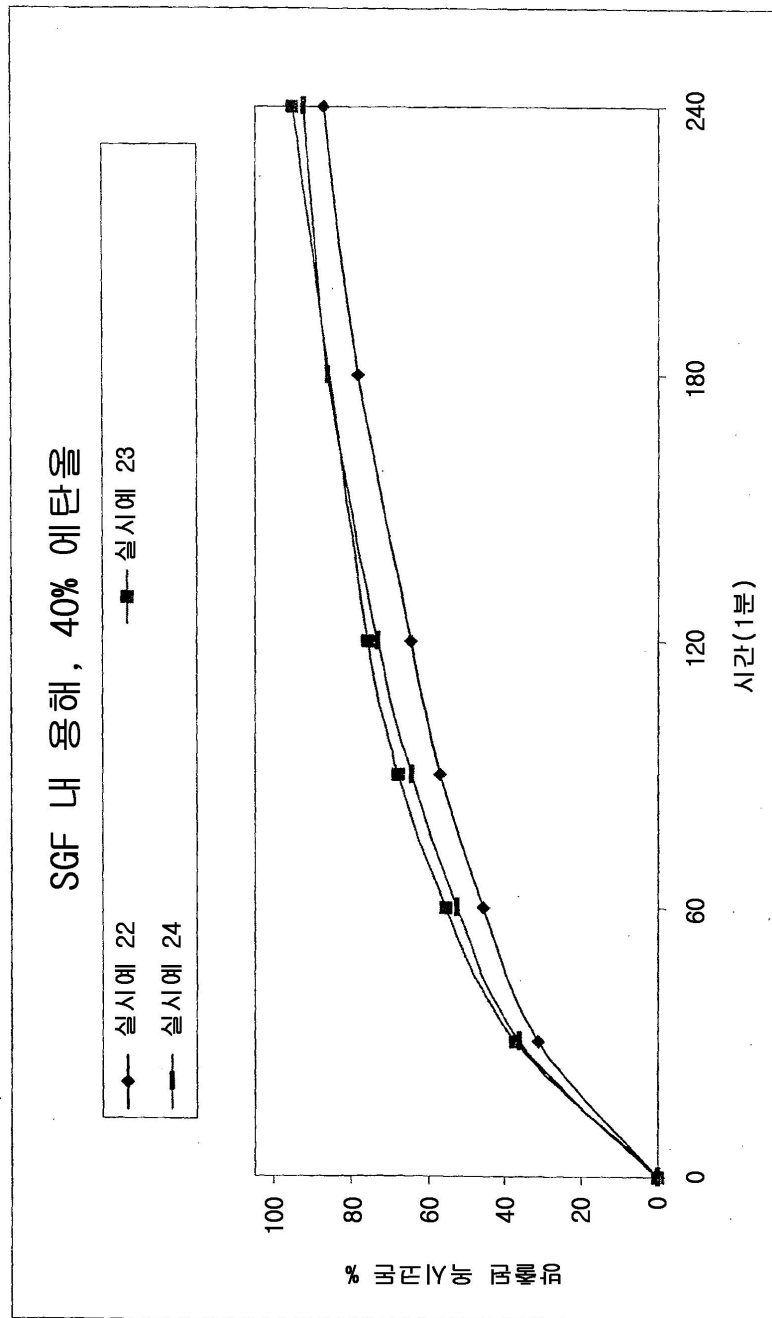
도면8



도면9



도면10



도면11

