



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0027641
(43) 공개일자 2018년03월14일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/5078 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7006298(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년01월25일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2016-7005412
원출원일자(국제) 2012년01월25일
심사청구일자 2017년01월24일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년03월05일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2012/050348</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/104752
국제공개일자 2012년08월09일</p> <p>(30) 우선권주장
61/438,882 2011년02월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
알파마 파머슈티컬스 엘엘씨
미국, 뉴저지주 08807, 브리지워터, 400 크로싱
불러바드</p> <p>(72) 발명자
월슨, 에드워드 스콧
미국 노쓰 캐롤라이나 27518 캐리 102 포레스트
앳지 드라이브</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|--|--|

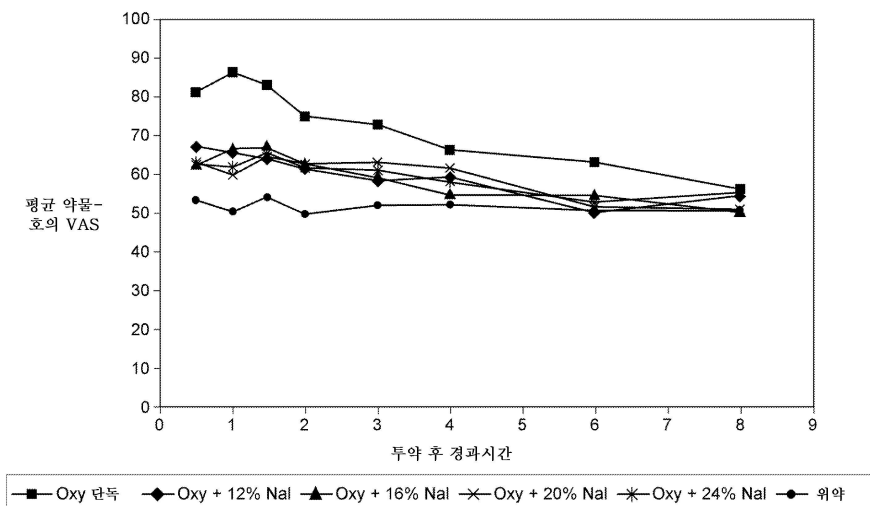
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 오피오이드 효능제 및 격리된 길항제를 포함하는 제약 조성물

(57) 요약

본 발명은 옥시코돈 층 및 날트렉손과 차단제를 포함하는 격리 서브유닛을 구비한 다수의 다층 비드를 포함하는 제약 조성물, 특히 보다 높은 수준의 날트렉손을 포함하는 제약 조성물, 및 예컨대 치료제의 남용 방지에 있어서의 관련 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 또한 옥시코돈 방출에 대한 장기 T_{max} 및 시간 경과에 따른 옥시코돈의 편평 방출 프로파일을 갖는다.

대표도



(52) CPC특허분류
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- a. 수용성 코어;
- b. 코어를 코팅하는 날트렉손 HCl을 포함하는 길항제 함유 층;
- c. 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층;
- d. 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및
- e. 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층

을 포함하는 다수의 다층 펠릿을 포함하며,

여기서 날트렉손 HCl은 오피오이드 효능제의 적어도 10% (wt/wt)를 차지하고, 인간에의 투여시 효능제는 실질적으로 방출되고 날트렉손 HCl은 실질적으로 격리되는 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 날트렉손 HCl이 오피오이드 효능제의 약 10% 내지 약 30% (wt/wt)를 차지하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 날트렉손 HCl이 오피오이드 효능제의 약 10% 내지 약 25% (wt/wt)를 차지하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 날트렉손 HCl이 오피오이드 효능제의 약 10% 내지 약 20% (wt/wt)를 차지하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 오피오이드 효능제가 옥시코돈인 조성물.

청구항 6

- a. 수용성 코어;
- b. 코어를 코팅하는 날트렉손 HCl을 포함하는 길항제 함유 층;
- c. 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층;
- d. 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및
- e. 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층

을 포함하는 다수의 다층 펠릿을 포함하며,

여기서 날트렉손 HCl의 중량은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 적어도 5%를 차지하고, 인간에의 투여시 효능제는 실질적으로 방출되고 날트렉손 HCl은 실질적으로 격리되는 것인 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 날트렉손 HCl의 중량이 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 5% 내지 약 30%를 차지하는 것인 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 날트렉손 HCl의 중량이 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 6% 내지 약 25%를 차지하는 것인 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 날트렉손 HCl의 중량이 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 7% 내지 약 15%를 차지하는 것인 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 날트렉손 HCl의 중량이 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 8% 내지 약 10%를 차지하는 것인 조성물.

청구항 11

제6항에 있어서, 오피오이드 효능제가 옥시코돈인 조성물.

청구항 12

옥시코돈 히드로클로라이드 및 격리된 날트렉손 히드로클로라이드를 포함하는 투여 형태이며,

여기서 날트렉손 히드로클로라이드는 중량 기준으로 옥시코돈 히드로클로라이드의 양의 약 10% 내지 약 30%인 양으로 존재하고,

여기서 투여 형태는 먼저 USP 패들법, 100 회전/분을 사용하여 37°C에서 1시간 동안 500 mL의 0.1N HCl 용액에 조성물을 넣어두고, 이어서 USP 패들법, 100 회전/분을 사용하여 37°C에서 72시간 동안 500 mL의 pH 7.5, 0.05M 포스페이트 완충제에 조성물을 넣어두고, 이어서 격리된 날트렉손 히드로클로라이드의 양을 측정함으로써 73시간에 측정한 바와 같은 날트렉손 히드로클로라이드의 100%를 격리시키는 것인

투여 형태.

청구항 13

제12항에 있어서, 날트렉손 히드로클로라이드가 중량 기준으로 옥시코돈 히드로클로라이드의 양의 약 12%인 양으로 존재하는 것인 투여 형태.

청구항 14

- 수용성 코어;
- 코어를 코팅하는 날트렉손 HCl을 포함하는 길항제 층;
- 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층;
- 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및
- 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층

을 포함하는 다수의 다층 펠릿을 포함하며,

여기서 날트렉손 HCl은 오피오이드 효능제의 적어도 10% (wt/wt)를 차지하고, 인간에의 투여시 효능제는 실질적으로 방출되며 이때 관찰된 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{max})이 약 10시간을 초과하고 날트렉손 HCl은 실질적으로 격리되는 것인 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, T_{max} 가 약 12시간을 초과하는 것인 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, T_{max} 가 약 14시간을 초과하는 것인 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, T_{max} 가 약 10시간 내지 약 16시간인 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, T_{\max} 가 약 12시간 내지 약 16시간인 조성물.

청구항 19

- a. 수용성 코어;
- b. 코어를 코팅하는 날트렉손 HCl을 포함하는 길항제 층;
- c. 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층;
- d. 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및
- e. 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하며,

여기서 날트렉손 HCl은 오피오이드 효능제의 적어도 10% (wt/wt)를 차지하고, 인간에의 투여시 효능제는 실질적으로 방출되며 이때 관찰된 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{\max})이 약 10시간을 초과하고 날트렉손 HCl은 실질적으로 격리되는 것인, 중등도 내지 중증의 만성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 통증을 치료하는 다층 제약 조성물.

청구항 20

- a. 수용성 코어;
- b. 코어를 코팅하는 날트렉손 HCl을 포함하는 길항제 층;
- c. 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층;
- d. 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및
- e. 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하며,

여기서 날트렉손 HCl은 오피오이드 효능제의 적어도 10% (wt/wt)를 차지하고, 효능제는 실질적으로 방출되며 이때 관찰된 최대 혈장 농도(C_{\max})에 대한 투여 후 24시간에서의 효능제의 혈장 농도(C_{24})의 비율이 약 0.2 내지 약 0.8인, 중등도 내지 중증의 만성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 통증을 치료하는 다층 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원 개시는 옥시코돈 층 및 날트렉손과 차단제를 포함하는 격리 서브유닛을 구비한 다수의 다층 비드를 포함하는 제약 조성물, 특히 보다 높은 수준의 날트렉손을 포함하는 제약 조성물, 및 예컨대 치료제의 남용 방지에 있어서의 관련 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다. 본원 기재의 조성물은 또한 옥시코돈 방출에 대한 장기 T_{\max} 및 시간 경과에 따른 옥시코돈의 편평 방출 프로파일을 갖는다.

배경 기술

[0002] 오피오이드는 오피오이드 효능제로도 불리는데, 오피움-유사 또는 모르핀-유사 특성을 보이는 약물의 한 부류이다. 오피오이드는 주로 중등도 내지는 강력한 진통제로서 사용되고 있지만, 졸음, 호흡 억제, 기분 변화, 및 의식소실을 동반하지 않는 의식 혼탁을 비롯하여 다수의 다른 약리 효과 또한 지니고 있다. 이와 같은 다른 약리 효과 때문에, 오피오이드는 의존증 및 남용의 대상이 되었다. 따라서, 오피오이드의 사용과 관련된 주요 우려되는 점은 불법 사용자, 예를 들어 중독자로부터의 이들 약물의 유용이다.

[0003] 오피오이드 진통제와 관련된 남용 가능성을 통제하기 위한 그전의 시도에는 예를 들어, 미국에서 사노피-윈트롭(Sanofi-Winthrop, 오스트레일리아 캔터베리)사의 텔윈[®]엔엑스(Talwin[®]Nx)로서 시판되고 있는, 정제중 펜타조신과 날록손의 조합이 포함된다. 텔윈[®]엔엑스는 50 mg 베이스 상당의 펜타조신 히드로클로라이드 및 0.5 mg 베

이스 상당의 날록손 히드로클로라이드를 함유한다. 텔윈[®]엔엑스는 중등도 내지 중증 통증의 완화에 필요로 한다. 이 조합에 존재하는 날록손의 양은 경구 복용시 낮은 활성을 보이며, 펜타조신의 약리작용을 최소로 방해한다. 그러나, 비경구 투여된 이 정도 양의 날록손은 마약성 진통제에 대하여 격심한 길항작용을 나타낸다. 그러므로, 날록손을 포함시키는 것은 투여 형태를 가용화시켜 주사될 때 발생하는 경구용 펜타조신의 오용 행위를 억제하고자 하는 것이다. 따라서, 이 정도 투여량은 이전의 경구용 펜타조신 제제보다는 비경구 오용에 대한 가능성이 좀더 낮다. 그러나, 여전히 경구 경로에 의한, 예를 들어 환자가 복수회 투여 용량을 일시에 복용하는 것에 의한 환자 오남용에 노출되기 쉽다. 티리딘(50 mg)과 날록손(4 mg)을 포함하는 고정 병용요법이 독 일에서는 1978년 이래로 격심한 통증의 관리에 이용가능해졌다(발로론[®]엔(Valoron[®]N), 괴데크(Goedecke)). 이들 약물의 조합에 대한 논리적 근거는 효과적인 통증 완화 및 티리딘 수용체에서의 날록손-유발 길항작용을 통한 티리딘 중독의 방지이다. 부프레노르핀과 날록손의 고정 조합은 통증 치료를 위해 1991년에 뉴질랜드(터네식[®]엔엑스(Terngesic[®]Nx), 레킷 앤드 콜먼(Reckitt & Colman))에 도입되었다.

[0004] 유로셀틱 에스 에이(Euroceltique, S.A.)사의 국제 특허 출원 번호 PCT/US01/04346(WO 01/58451)에서는 제약 투여 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐중에 합체되는 분리된 서브유닛으로서 실질적 비-방출성 오피오이드 길항제 및 방출성 오피오이드 효능제를 함유하는 제약 조성물의 용도를 기재하고 있다. 그러나, 효능제와 길항제가 분리된 서브유닛에 들어가기 때문에 그들은 쉽사리 분리될 수 있다. 아울러, 효능제와 길항제를 분리된 서브유닛으로 제공함에 따라, 격리제를 포함하는 일부 서브유닛의 기계적 민감성에 기인하여 정제를 형성하기란 더욱 어렵다.

[0005] 남용-방지성 투여 형태의 이득은 귀중한 진통제를 제공하지만 남용되기 쉬운 강력한 오피오이드 효능제(예를 들어, 모르핀, 히드로모르폰, 옥시코돈 또는 히드로코돈)의 경구 투여 형태와 관련하여 특히 두드러진다. 이러한 점은 각각의 투여량 단위에 소정 기간에 걸쳐서 방출되도록 의도되는 대용량의 바람직한 오피오이드 효능제를 구비하는 지속 방출 오피오이드 효능제 제품의 경우에 특히 그러하다. 약물 남용자는 그러한 지속 방출 제품을 입수하여 그 제품을 분쇄, 제분, 추출 또는 다른 방법으로 손상을 가하여 투여 형태의 전 내용물이 즉각적인 흡수에 이용될 수 있게 한다.

[0006] 그러한 남용-방지성 지속 방출 투여 형태는 당해 기술분야에 기재되어 있다(예를 들어, 미국 출원 번호 2003/0124185 및 2003/0044458 참조). 그러나, 물이 격리된 형태를 관통하여 코어중으로 투과함에 따라, 격리된 형태의 코어에 증대되는 삼투압에 기인하여, 이들 격리된 형태에서 발견되는 상당량의 오피오이드 길항제 또는 다른 길항제는 시간 경과에 따라(보통 24시간 미만) 방출되는 것으로 생각되고 있다. 격리된 형태의 코어 내측에서의 높은 삼투압은 오피오이드 길항제 또는 길항제가 격리된 형태의 밖으로 밀려나가게 하고, 그에 따라 오피오이드 길항제 또는 길항제가 격리된 형태로부터 방출되도록 유발한다. 오피오이드 길항제가 임의의 연장된 시간 길이 동안 격리되는 정도로, 격리 서브유닛에 관하여 격리된 길항제의 양은 소량이었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,696,088에서는 2.3% 날트렉손(총 140 mg중 3.3 mg)을 함유하는 격리 서브유닛을 기재하고 있다. 또한, 당해 제제는 USP 타입 II 패들 시험 및 시험관내 용해 방법에 투입시 36시간내에 날트렉손의 33%를 방출하였다. 미국 특허 출원 번호 2010/0098771에서는 2.1% 날트렉손을 함유하고 24시간 후 5.7% 누출을 보이는 격리 서브유닛을 기재하고 있다. 미국 특허 번호 7,682,633에서는 길항제의 격리를 제공하지만, 길항제는 격리 서브유닛의 2.6%이다.

[0007] 또한, 남용-방지성 지속 방출 투여 형태의 종래기술 형태에서 격리된 오피오이드 길항제의 양은 다량의 오피오이드 길항제가 격리되는 경우 투여 형태로부터의 오피오이드 길항제의 누출에 의해 제한되었다. 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 2003/0004177 참조.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 전술한 종래기술의 격리된 형태의 단점의 견지에서, 당해 기술분야에서는, 격리된 다량의 길항제를 제공하고 이 때 길항제는 장기간 동안 격리된 형태로부터 실질적으로 방출되지 않는 오피오이드 길항제의 격리된 형태에 대한 필요성이 존재한다. 그러한 오피오이드 길항제의 격리된 형태가 본원에 개시된다. 개시된 주제의 이러한 및 다른 목적과 이점, 및 부가적인 특징은 본원에 제공되는 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] **본 개시의 간단한 개요**

[0010] 본원에서는 길항제, 효능제, 실 코트(seal coat), 및 격리 중합체를 포함하며, 여기서 길항제, 효능제, 실 코트 및 적어도 1종의 격리 중합체는 단일 단위의 모든 성분이고, 실 코트는 길항제를 효능제로부터 상호간에 물리적으로 분리하는 층을 형성하는 것인 제약 조성물이 제공된다. 그러한 제약 조성물을 제조하는 방법 또한 제공된다. 본원 기재의 제약 조성물은 종래기술의 것보다 더 많은 양의 오피오이드 길항제의 격리를 제공한다.

[0011] 본원 개시는 수용성 코어; 코어를 코팅하는 날트렉손 HCl을 포함하는 길항제 함유 층; 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층; 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 다수의 다층 펠릿을 포함하며, 여기서 날트렉손 HCl은 오피오이드 효능제의 적어도 10% (wt/wt)를 차지하고, 인간에의 투여시 효능제는 실질적으로 방출되고 날트렉손 HCl은 실질적으로 격리되는 것인 조성물을 제공한다.

[0012] 또한 본원에서는 수용성 코어; 코어를 코팅하는 날트렉손 HCl을 포함하는 길항제 함유 층; 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층; 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 다수의 다층 펠릿을 포함하며, 여기서 날트렉손 HCl의 중량은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 적어도 5%를 차지하고, 인간에의 투여시 효능제는 실질적으로 방출되고 날트렉손 HCl은 실질적으로 격리되는 것인 조성물이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1. 즉시 방출 옥시코돈 및 연장 방출 옥시코돈/날트렉손 조성물에 대한 평균 옥시코돈 혈장 농도-시간 프로파일의 그래프 표시.

도 2. 즉시 방출 옥시코돈 및 연장 방출 옥시코돈/날트렉손 조성물에 대한 평균 용량-정규화 옥시코돈 혈장 농도-시간 프로파일의 그래프 표시.

도 3. 즉시 방출 옥시코돈 및 연장 방출 옥시코돈/날트렉손 조성물에 대한 평균 노르옥시코돈 혈장 농도-시간 프로파일의 그래프 표시.

도 4. 원점수의 약물-호의 양극성 VAS 평균(Drug Liking Bipolar VAS Mean of Raw Scores)의 그래프 표시(평가 가능한 집단).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본원에서는 어느 쪽 하나의 활성제가 생체내에서 다른 한쪽의 활성제에 미치는 영향을 최소화하는 형태와 방식으로 다종의 활성제를 포유동물에 투여하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 적어도 두 종의 활성제가 제약 조성물의 부분으로서 제제화된다. 제1 활성제는 생체내에서 치료 효과를 제공할 수 있다. 제2 활성제는 제1 활성제의 길항제일 수 있고, 조성물의 오용 방지에 유용할 수 있다. 예를 들어, 제1 활성제가 오피오이드인 경우, 제2 활성제는 오피오이드의 길항제일 수 있다. 조성물은 환자에 의한 정상적인 사용 동안에 무손상(intact) 상태로 존속하며 길항제는 방출되지 않는다. 그러나, 조성물을 탬퍼링(tampering)할 경우, 길항제가 방출될 수 있으며 그에 따라 오피오이드가 그의 의도한 효과를 보유하는 것을 가로 막는다. 특정 실시양태에서, 활성제는 양쪽 모두 비드와 같은 단일 단위에 층의 형태로 함유된다. 조성물로부터의 길항제 방출이 최소화되도록, 활성제는 실질적 불투과성 배리어로, 예를 들어 제어 방출 조성물로서 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 길항제는 시험관내 검정에서 방출되지만 생체내에서는 실질적으로 방출되지 않는다. 조성물로부터 활성제의 시험관내 및 생체내 방출은 몇몇 주지 기술중 어느 것으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 생체내 방출은 활성제 또는 그의 대사산물의 혈장 수준(즉, AUC, C_{max})을 측정함으로써 측정될 수 있다.

[0015] 특정 실시양태에서, 활성제중 하나는 오피오이드 수용체 효능제이다. 몇몇 오피오이드 효능제가 시판되고 있거나 임상시험중에 있으며, 알콜 효과가 최소화되도록 본원에 기재된 바와 같이 투여된다. 오피오이드 효능제로는 예를 들어, 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 시클라조신, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디히드로코데인, 디히드로에트로핀, 디히드로모르핀, 디메녹사돌, 디메렙타놀, 디메틸티아부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엠타조신, 에토헤타진, 에틸메틸티아부텐, 에틸모르핀, 에토나타젠, 에토르핀, 펜타닐, 헤로인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 히드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레발로르판, 레보르판올, 레보펜아실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 맵타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르

레보르판올, 노르메타돈, 날로르핀, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페나조신, 페노모르판, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로캅타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 트라마돌, 티리딘, 그들의 유도체 또는 복합체, 그들의 제약상 허용되는 염, 및 그들의 조합이 포함된다. 바람직하게는, 오피오이드 효능제는 히드로코돈, 히드로모르폰, 옥시코돈, 디히드로코데인, 코데인, 디히드로모르핀, 모르핀, 부프레노르핀, 그들의 유도체 또는 복합체, 그들의 제약상 허용되는 염, 및 그들의 조합으로 이루어진 군중에서 선택된다. 가장 바람직하게는, 오피오이드 효능제는 모르핀, 히드로모르폰, 옥시코돈 또는 히드로코돈이다. 히드로코돈의 15 mg 용량과 비교하여, 이들 오피오이드의 등진통 용량(equianalgesic dose)은 다음과 같다: 옥시코돈(13.5 mg), 코데인(90.0 mg), 히드로코돈(15.0 mg), 히드로모르폰(3.375 mg), 레보르판올(1.8 mg), 메페리딘(135.0 mg), 메타돈(9.0 mg), 및 모르핀(27.0 mg).

[0016] 옥시코돈은 화학적으로는 4,5-에폭시-14-히드록시-3-메톡시-17-메틸모르피난-6-온으로 알려져 있으며, 주된 치료 작용이 진통인 오피오이드 효능제이다. 옥시코돈의 다른 치료 효과로는 불안 완화, 도취감 및 이완감이 포함된다. 그의 진통 작용의 정확한 메커니즘은 알려져 있지 않지만, 오피오이드-유사 활성을 지닌 내인성 화합물에 대한 특이적 CNS 오피오이드 수용체가 뇌와 척수 전역에서 동정되었으며 이 약물의 진통 효과에 있어서 소정의 역할을 한다. 옥시코돈은 미국에서 예를 들어 퍼듀 파마 엘.피.(Purdue Pharma L.P., 미국 코네티컷주 스탬포드)사로부터 옥시코틴(Oxycotin)[®]이라는 이름으로 10 mg, 20 mg, 40 mg 또는 80 mg 옥시코돈 히드로클로라이드를 함유하는 경구 투여용 제어 방출 정제로서, 및 역시 퍼듀 파마 엘.피.사로부터 옥시아이알(OxyIR)[™]이라는 이름으로 5 mg 옥시코돈 히드로클로라이드를 함유하는 즉시 방출 캡슐로서 시판되고 있다. 본원 개시는 오피오이드 효능제를 포함하는 서브유닛의 부분으로서 오피오이드 길항제 및/또는 길항제를 격리된 형태로 포함하는 모든 그러한 제제를 포함하는 것으로 의도된다.

[0017] 경구용 히드로모르폰은 미국에서 예를 들어, 애보트 래보러토리즈(Abbott Laboratories, 미국 일리노이주 시카고)사로부터 다일로디드(Dilaudid)[®]이라는 이름으로 시판되고 있다. 경구용 모르핀은 미국에서 예를 들어, 폴딩 래보러토리즈(Faulding Laboratories, 미국 뉴저지주 피스캐터웨이)사로부터 캐디언(Kadian)[®]이라는 이름으로 시판되고 있다.

[0018] 오피오이드 효능제가 히드로코돈을 포함하는 실시양태에서, 지속 방출 경구 투여 형태는 투여량 단위당 히드로코돈 약 8 mg 내지 약 50 mg의 진통 용량을 포함할 수 있다. 히드로모르폰이 치료적 활성 오피오이드인 지속 방출 경구 투여 형태에서는, 약 2 mg 내지 약 64 mg 히드로모르폰 히드로클로라이드의 양으로 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 모르핀을 포함하고, 본원 기재의 지속 방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg (중량 기준) 모르핀을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 옥시코돈을 포함하고 지속 방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg 옥시코돈을 포함한다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 지속 방출 경구 투여 형태는 약 5 mg 내지 약 200 mg 옥시코돈을 포함한다. 투여 형태의 바람직한 실시양태는 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg 및 120 mg의 옥시코돈 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. 제어 방출 옥시코돈 제제는 당해 기술분야에 알려져 있다. 본원에 참고로 포함되는 하기 문서는 본원 기재의 용도에 적합한 다양한 제어 방출 옥시코돈 제제, 및 그들의 제조방법에 대해 기재하고 있다: 예를 들어, 미국 특허 번호 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042; 및 5,656,295. 오피오이드 효능제는 트라마돌을 포함할 수 있고 지속 방출 경구 투여 형태는 투여량 단위당 약 25 mg 내지 800 mg 트라마돌을 포함할 수 있다.

[0019] 특정 실시양태에서, 조성물에 함유되는 또 다른 활성제는 오피오이드 수용체 길항제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 효능제와 길항제는 개별적으로 또는 단일 제약 단위의 부분으로서 함께 투여된다. 치료제가 오피오이드 효능제인 경우에, 길항제는 바람직하게는 오피오이드 길항제, 예컨대 날트렉손, 날록손, 날메펜, 시클라자신, 레발로르판, 그들의 유도체 또는 복합체, 그들의 제약상 허용되는 염, 및 그들의 조합이다. 더욱 바람직하게는, 오피오이드 길항제는 날록손 또는 날트렉손이다. "오피오이드 길항제"란 1종 이상의 오피오이드 길항제를 단독으로 또는 조합하여 포함하는 것으로 의미되며, 더 나아가서는 부분적 길항제, 그들의 제약상 허용되는 염, 그들의 입체이성체, 그들의 에테르, 그들의 에스테르, 및 그들의 조합을 포함함을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 길항제가 날트렉손인 경우, 무손상 투여 형태는 24시간내에 0.125 mg 미만을 방출하는 것이 바람직하며, 투여 형태가 분쇄 또는 저작되는 경우에는 1시간 후 0.25 mg 이상의 날트렉손이 방출된다.

[0020] 바람직한 실시양태에서, 오피오이드 길항제는 날트렉손을 포함한다. 이전에 오피오이드에 중독된 환자의 치료

시에, 날트렉손을 (100 mg을 초과하는) 경구 대용량으로 사용하여 오피오이드 효능제의 다행감 유발작용을 방지하였다. 날트렉손은 델타 부위에 우선하여 뮤 부위에 대하여 강력한 우선적인 차단 작용을 발휘하는 것으로 보고되었다. 날트렉손은 오피오이드 효능제 특성을 지니지 않은 옥시모르폰의 합성 동족체로서 알려져 있으며, 옥시모르폰의 질소 원자상에 위치한 메틸기가 시클로프로필메틸기로 치환되어 있다는 점에서 옥시모르폰과는 구조에서 차이가 난다. 날트렉손의 히드로클로라이드는 물에 약 100 mg/cc까지 가용성이다. 날트렉손의 약리학적 및 약동학적 특성은 다방면에 걸친 동물 및 임상 연구에서 평가되었다. 예를 들어, 문헌 [Gonzalez et al. Drugs 35:192-213 (1988)] 참조. 경구 투여 뒤, 날트렉손은 급속히 흡수되며(1시간 내), 5 내지 40% 범위의 경구 생체이용률을 보인다. 날트렉손의 단백질 결합은 대략 21%이고, 단일 용량 투여 뒤의 분포 부피는 16.1 L/kg이다.

[0021] 날트렉손은 알콜 의존증의 치료 및 체외로부터 투여한 오피오이드의 차단을 위한 정제 형태(레비아(Revvia)[®], 듀폰, 미국 델라웨어주 윌밍턴)로 시판중에 있다. 예를 들어, 문헌 [Revvia (naltrexone hydrochloride tablets), Physician's Desk Reference, 51st ed., Montvale, N.J.]; 및 [Medical Economics 51:957-959 (1997)] 참조. 50 mg 레비아[®]의 투여량은 25 mg IV 투여된 헤로인의 약리 효과를 24시간까지 동안 차단한다. 장기간 동안 모르핀, 헤로인 또는 다른 오피오이드와 함께 투여되는 경우, 날트렉손은 오피오이드에 대한 신체적 의존증의 발생을 차단하는 것으로 알려져 있다. 날트렉손이 헤로인의 효과를 차단하는 방식은 오피오이드 수용체에서 경쟁적으로 결합하는 것에 의한 것으로 생각된다. 날트렉손은 오피오이드의 효과의 완전 차단에 의한 마약 중독의 치료에 사용되어 왔다. 마약 중독에 대한 날트렉손의 가장 성공적인 사용은 행동조절 또는 기타 순응-증진 방법을 포함하는 종합 직업 또는 갱생 프로그램의 일환으로서, 양호한 예후를 보이는 마약 중독자로 행한 경우에서 발견되었다. 날트렉손으로의 마약 의존증 치료의 경우, 환자는 적어도 7 내지 10일 동안은 오피오이드-무투여(free)하는 것이 바람직하다. 그러한 목적을 위한 날트렉손의 초기 투여량은 전형적으로 약 25 mg이고, 금단 징후가 발생하지 않으면 그 투여량은 1일 50 mg까지 증가시킬 수 있다. 50 mg의 1일 투여량이 비경구 투여된 오피오이드의 작용의 알맞은 임상적 차단을 산출하는 것으로 생각된다. 날트렉손은 또한 사회적 및 정신요법적 방법과의 보조로서 알코올 중독의 치료에 사용되어 왔다.

[0022] 기타 바람직한 오피오이드 길항제로는 예를 들어 시클라조신 및 날트렉손이 포함되며, 양쪽 모두 질소상에 시클로프로필메틸 치환을 가지며, 경구 경로에 의해 그들 효능의 많은 부분을 보존하며, 좀더 오래 지속하며, 지속 기간은 경구 투여 후 24시간에 접근한다.

[0023] 한 실시양태에서, 오피오이드 길항제 및 차단제를 포함하고, 여기서 차단제는 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터 오피오이드 길항제의 방출을 실질적으로 방지하는 격리 서브유닛이 제공된다. 이러한 격리 서브유닛은 오피오이드 효능제를 또한 포함하고 있는 단일 제약 단위중으로 혼입된다. 제약 단위는 그러므로 오피오이드 길항제가 적용되는 코어부를 포함한다. 실 코트가 이어서 임의로는 길항제 위에 적용된다. 실 코트 위에는 이어서 제약상 활성제를 포함하는 조성물이 적용된다. 오피오이드 효능제가 소화관에서 시간 경과에 따라 방출되도록(즉, 제어 방출) 동일하거나 상이한 차단제를 함유하는 부가층이 이어서 적용될 수 있다. 그러므로, 오피오이드 길항제와 오피오이드 효능제는 둘 모두가 단일 제약 단위내에 함유되며, 단일 제약 단위는 전형적으로 비드의 형태로 존재한다.

[0024] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "격리 서브유닛"은 길항제를 함유하고, 무손상 상태일 때, 즉 탬퍼링되지 않았을 때 위장관에서 그의 방출을 방지 또는 실질적으로 방지하기 위한 임의의 수단을 언급한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "차단제"란 격리 서브유닛이 길항제가 방출되는 것을 실질적으로 방지할 수 있는 수단을 언급한다. 차단제는 예를 들어 이하에서 좀더 상세히 기술되는 바와 같이, 격리 중합체일 수 있다.

[0025] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 방지한다", "방지한다", 또는 그로부터 유래하는 임의의 단어는 길항제가 위장관에서 격리 서브유닛으로부터 실질적으로 방출되지 않는다는 것을 의미한다. "실질적으로 방출되지 않는다"란 의도에 따라, 투여 형태를 숙주, 예를 들어 포유동물(예를 들어, 인간)에 경구 투여시, 길항제가 소량으로 방출될 수는 있지만, 방출된 양이 진통 효능에 영향을 미치지 않거나 또는 현저히 영향을 미치지 않음을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 방지한다", "방지한다", 또는 그로부터 유래하는 임의의 단어는 반드시 완전 또는 100% 방지를 의미하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적 이익이 있다고 인식하는 다양한 정도의 방지가 존재한다. 이와 관련하여, 차단제는, 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 길항제의 적어도 약 80%가 격리 서브유닛으로부터 방출되는 것이 방지되는 정도로, 길항제의 방출을 실질적으로 방지하거나 또는 방지한다. 바람직하게는, 차단제는 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터 길항제의 적어도 약 90%의 방출을 방지한다. 더욱 바람직하게는, 차단제는 격리 서브유닛으로부터 길항제의

적어도 약 95%의 방출을 방지한다. 가장 바람직하게는, 차단제는 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터 길항제의 적어도 약 99%의 방출을 방지한다.

- [0026] 본원 개시의 목적상, 경구 투여 후에 방출된 길항제의 양은 미국 약전(USP26), 챕터 <711> "용해(Dissolution)"에 기재된 바와 같은 용해 시험에 의하여 시험관내에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 900 mL의 0.1N HCl, 항치 2(패들), 75 rpm, 37℃를 사용하여 투여량 단위로부터 다양한 시점에서 방출을 측정한다. 소정 기간에 걸쳐 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 측정하는 다른 방법이 당해 기술분야에 알려져 있다(예를 들어, USP26 참조).
- [0027] 임의의 특정 이론에 구애됨이 없이, 본원 기재의 격리 서브유닛이 격리 서브유닛으로부터의 길항제의 삼투-구동 방출을 감소시킨다는 점에서 본원 기재의 격리 서브유닛은 당해 기술분야에 알려진 길항제의 격리된 형태의 한계를 극복한다고 생각된다. 또한, 본 발명 격리 서브유닛은 당해 기술분야에 알려진 길항제의 격리된 형태와 비교하여 좀더 장기간(예를 들어, 24시간보다 장기간) 동안 길항제의 방출을 감소시키는 것으로 생각된다. 치료제가 방출되어 작용하는 기간 이후에는 침전 추출(precipitated withdrawal)이 발생할 수 있으므로, 본원 기재의 격리된 서브유닛이 길항제 방출의 좀더 장기간 방지를 제공할 수 있다는 사실은 특히 의의가 있다. 개인별 위장관 통과 시간이 집단내에서 크게 차이가 난다는 점은 주지이다. 따라서, 투여 형태의 잔류물이 24시간이 넘게, 및 일부 경우에는 48시간이 넘게 위장관에 보유될 수 있다. 오피오이드 진통제가 감소된 장 운동성을 유발하고, 그에 따라 위장관 통과 시간을 더욱 연장한다는 점도 또한 주지이다. 현재, 24시간 기간에 걸쳐서 약효를 발휘하는 지속 방출 형태가 미국 식품의약국에 의해 승인을 받았다. 이와 관련하여, 본 발명 격리 서브유닛은 격리 서브유닛이 탬퍼링되지 않은 경우 24시간보다 장기간 동안 길항제 방출의 방지를 제공한다.
- [0028] 본원 기재의 격리 서브유닛은 무손상 상태일 때 길항제의 방출을 실질적으로 방지하도록 설계된다. "무손상"이란 투여 형태가 탬퍼링을 거치지 않았음을 의미한다. 용어 "탬퍼링"이란 투여 형태의 물리적 특성에 변화를 주는 기계적, 열적 및/또는 화학적 수단에 의한 임의의 조작을 포함함을 의미한다. 탬퍼링은 예를 들어, 분쇄, 전단, 제분, 저작, 용매중 용해, 가열(예를 들어, 약 45℃보다 높은), 또는 그들의 임의의 조합일 수 있다. 본원 기재의 격리 서브유닛이 탬퍼링되었을 경우, 길항제는 격리 서브유닛으로부터 즉시 방출될 수 있다.
- [0029] "서브유닛"이란 또 다른 서브유닛과 조합될 때 투여 형태(예를 들어, 경구 투여 형태)를 제공할 수 있는, 조성물, 혼합물, 입자 등을 포함함을 의미한다. 서브유닛은 비드, 펠릿, 과립, 구상물질 등의 형태일 수 있고, 캡슐, 정제 등의 형태로 부가적인 동일하거나 상이한 서브유닛과 조합되어 투여 형태, 예를 들어 경구 투여 형태를 제공할 수 있다. 서브유닛은 또한 층과 같이 단위의 부분을 형성하는, 좀더 큰 단일 단위의 부분일 수 있다. 예를 들어, 서브유닛은 길항제 및 실 코트로 코팅된 코어일 수 있고; 당해 서브유닛은 이어서 오피오이드 효능제와 같은 제약상 활성제를 포함하는 부가적인 조성물로 코팅될 수 있다.
- [0030] 차단제는 위장관에서 24시간보다 장기간 동안, 예를 들어 24 내지 25시간, 30시간, 35시간, 40시간, 45시간, 48시간, 50시간, 55시간, 60시간, 65시간, 70시간, 72시간, 75시간, 80시간, 85시간, 90시간, 95시간, 또는 100시간 등 동안 길항제의 방출을 방지하거나 또는 실질적으로 방지한다. 바람직하게는, 길항제의 방출이 위장관에서 방지되거나 또는 실질적으로 방지되는 기간은 적어도 약 48시간이다. 더욱 바람직하게는, 차단제는 적어도 약 72시간의 기간 동안 방출을 방지하거나 또는 실질적으로 방지한다.
- [0031] 본 발명 격리 서브유닛의 차단제는 제1 길항제-불투과성 물질 및 코어를 포함하는 시스템일 수 있다. "길항제-불투과성 물질"이란 길항제가 격리 서브유닛으로부터 실질적으로 방출되지 않도록 길항제에 실질적으로 불투과성인 임의의 물질을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "실질적으로 불투과성인"은 반드시 완전 또는 100% 불투과성을 의미하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적 이익이 있다고 인식하는 다양한 정도의 불투과성이 존재한다. 이와 관련하여, 길항제-불투과성 물질은, 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 길항제의 적어도 약 80%가 격리 서브유닛으로부터 방출되는 것이 방지되는 정도로, 길항제의 방출을 실질적으로 방지하거나 또는 방지한다. 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터 길항제의 적어도 약 90%의 방출을 방지한다. 더욱 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 격리 서브유닛으로부터 길항제의 적어도 약 95%의 방출을 방지한다. 가장 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터 길항제의 적어도 약 99%의 방출을 방지한다. 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안, 및 바람직하게는 적어도 약 48시간 동안 길항제의 방출을 방지하거나 또는 실질적으로 방지한다. 더욱 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 적어도 약 72시간의 기간 동안 격리 서브유닛으로부터 애드버시브제(adversive agent)의 방출을 방지하거나 또는 실질적으로 방지한다.
- [0032] 바람직하게는, 길항제가 탬퍼링 없이 의도에 따라 경구 투여시 위장관을 통한 그의 통과 동안 방출되지 않거나

또는 실질적으로 방출되지 않도록, 제1 길항제-불투과성 물질은 소수성 물질을 포함한다. 본원 기재의 용도에 적합한 소수성 물질은 이하에서 기재하는 것들을 포함할 수 있다. 소수성 물질은 바람직하게는 제약상 허용되는 소수성 물질이다. 바람직하게는, 제약상 허용되는 소수성 물질은 셀룰로스 중합체를 포함한다.

[0033] 제1 길항제-불투과성 물질은 위장관-불용성 중합체를 포함하는 것이 바람직하다. 당업자는 위장관-불용성 중합체는 격리 서브유닛의 섭취시 길항제의 방출을 방지할 것이라는 점을 인식한다. 그러한 중합체는 셀룰로스 또는 아크릴 중합체일 수 있다. 바람직하게는, 셀룰로스는 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 및 그들의 조합으로 이루어진 군중에서 선택된다. 에틸셀룰로스는 예를 들어, 약 44 내지 약 55%의 에톡시 함량을 갖는 것을 포함한다. 에틸셀룰로스는 수성 분산액, 알콜 용액, 또는 다른 적합한 용매중의 용액 형태로 사용될 수 있다. 셀룰로스는 0보다는 크고 3까지의 무수글루코스 단위상의 치환도(D.S.)를 가질 수 있다. "치환도"란 치환기로 대체되는 셀룰로스 중합체의 무수글루코스 단위상 히드록실기의 평균수를 의미한다. 대표적인 물질로는 셀룰로스 아실레이트, 셀룰로스 디아실레이트, 셀룰로스 트리아실레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 모노셀룰로스 알카닐레이트, 디셀룰로스 알카닐레이트, 트리셀룰로스 알카닐레이트, 모노셀룰로스 알케닐레이트, 디셀룰로스 알케닐레이트, 트리셀룰로스 알케닐레이트, 모노셀룰로스 아로일레이트, 디셀룰로스 아로일레이트, 및 트리셀룰로스 아로일레이트로 이루어진 군중에서 선택된 중합체가 포함된다.

[0034] 좀더 구체적인 셀룰로스로는 1.8의 D.S. 및 39.2 내지 45의 프로필 함량과 2.8 내지 5.4%의 히드록시 함량을 갖는 셀룰로스 프로피오네이트; 1.8의 D.S., 13 내지 15%의 아세틸 함량과 34 내지 39%의 부티릴 함량을 갖는 셀룰로스 아세테이트 부티레이트; 2 내지 29%의 아세틸 함량, 17 내지 53%의 부티릴 함량 및 0.5 내지 4.7%의 히드록시 함량을 갖는 셀룰로스 아세테이트 부티레이트; 2.9 내지 3의 D.S.를 갖는 셀룰로스 트리아실레이트, 예컨대 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 트리알라테이트, 셀룰로스 트리라우레이트, 셀룰로스 트리팔미테이트, 셀룰로스 트리숙시네이트, 및 셀룰로스 트리옥타노에이트; 2.2 내지 2.6의 D.S.를 갖는 셀룰로스 디아실레이트, 예컨대 셀룰로스 디숙시네이트, 셀룰로스 디팔미테이트, 셀룰로스 디옥타노에이트, 셀룰로스 디펜타노에이트, 및 셀룰로스의 코에스테르, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 옥타노에이트 부티레이트, 및 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트가 포함된다.

[0035] 본원 기재의 격리 서브유닛 제조에 유용할 수 있는 부가적인 셀룰로스 중합체로는 아세트알데히드 디메틸 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 에틸카르바메이트, 셀룰로스 아세테이트 메틸카르바메이트, 및 셀룰로스 아세테이트 디메틸아미노셀룰로스 아세테이트를 포함할 수 있다.

[0036] 아크릴 중합체는 바람직하게는 메타크릴 중합체, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 및 그들의 조합으로 이루어진 군중에서 선택된다. 본원 기재의 격리 서브유닛의 제조에 유용한 아크릴 중합체로는 사용되는 아크릴 및 메타크릴 모노머의 몰당 약 0.02 내지 약 0.03 몰의 트리(저급 알킬) 암모늄기를 함유하는 아크릴 및 메타크릴산 에스테르로부터 합성된 공중합체(예를 들어, 아크릴산 저급 알킬 에스테르와 메타크릴산 저급 알킬 에스테르의 공중합체)를 포함하는 아크릴 수지가 포함될 수 있다. 적합한 아크릴 수지의 일례는 롬 파르마 게엠베하(Rohm Pharma GmbH, 독일 다름슈타트)에서 제조하여 유드라짓(Eudragit)[®]이라는 상표로 판매되는 중합체인, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 NF21이다. 유드라짓 RS30D이 바람직하다. 유드라짓[®]은 에틸 아크릴레이트(EA), 메틸 메타크릴레이트(MM)와 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드(TAM)의 수-불용성 공중합체로서, TAM:나머지 성분(EA 및 MM)의 몰비는 1:40이다. 유드라짓[®]과 같은 아크릴 수지는 수성 분산액의 형태로 또는 적합한 용매중의 용액으로서 사용될 수 있다.

[0037] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 길항제-불투과성 물질은 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 및 그들의 조합으로 이루어진 군중에서 선택된다. 특정의 다른 실시양태에서, 소수성 물질로는 폴리(락트산/글리콜산)("PLGA"), 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리포스파젠, 폴리사카라이드, 단백질성 중합체, 폴리에스테르, 폴리디옥사논, 폴리글루코네이트, 폴리락트산-폴리에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리(히드록시부티레이트), 폴리포스포에스테르 또는 그들의 조합을 포함하는 생분해성 중합체가 포함된다.

- [0038] 바람직하게는, 생분해성 중합체는 약 2,000 내지 약 500,000 달톤의 분자량을 갖는, 락트산과 글리콜산의 공중합체인 폴리(락트산/글리콜산)를 포함한다. 락트산:글리콜산의 비율은 바람직하게는 약 100:1 내지 약 25:75이고, 약 65:35의 락트산:글리콜산 비율이 더욱 바람직하다.
- [0039] 폴리(락트산/글리콜산)은 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 4,293,539(Ludwig 등)에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 간단하게, Ludwig은 용이하게 제거가능한 중합 촉매(예를 들어, 도웁스(Dowex) HCR-W2-H와 같은 강력한 이온-교환 수지)의 존재하에서 락트산과 글리콜산의 축합에 의해 공중합체를 제조하고 있다. 촉매의 양은 중합에 중요하지는 않지만, 전형적으로 합한 락트산과 글리콜산의 총 중량에 대하여 약 0.01 내지 약 20 중량부이다. 중합 반응은 용매 없이 약 100℃ 내지 약 250℃의 온도에서 약 48 내지 약 96시간 동안, 바람직하게는 물과 부산물의 제거를 수월하게 하기 위하여 감압하에서 수행될 수 있다. 폴리(락트산/글리콜산)은 이어서 용융 반응 혼합물을 디클로로메탄 또는 아세톤과 같은 유기 용매에서 여과하고, 이어서 여과하여 촉매를 제거함으로써 회수된다.
- [0040] 적합한 가소제, 예를 들어, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 또는 디부틸 세바케이트가 또한 격리 서브유닛 제조에 사용되는 중합체와 혼합될 수 있다. 첨가제, 예컨대 착색제, 탈크 및/또는 마그네슘 스테아레이트, 및 기타 첨가제가 또한 본 발명 격리 서브유닛의 제조에 사용될 수 있다.
- [0041] 특정 실시양태에서, 첨가제는 격리 서브유닛의 격리 특징을 개선하기 위하여 조성물에 포함될 수 있다. 후술되는 바와 같이, 다른 첨가제 또는 성분에 대한 첨가제 또는 성분의 비율을 변경하여 서브유닛에 함유된 작용제의 격리를 증진하거나 지연개선헌 수 있다. 특히 수용성 코어(즉, 슈가 구체)가 사용되는 경우, 길항제의 방출에 변화를 주기 위해 다양한 양의 기능성 첨가제(즉, 전하-중화 첨가제)를 포함시킬 수 있다. 예를 들어, 중량/중량 기준으로 격리 중합체 대비 소량의 전하-중화 첨가제를 포함시키면 길항제의 감소된 방출을 유발할 수 있는 것으로 측정되었다.
- [0042] 특정 실시양태에서, 계면활성제는 전하-중화 첨가제로서 작용할 수 있다. 그러한 중화는 특정 실시양태에서 격리 중합체에 들어있는 양으로 하전된 기의 수화에 의한 격리 중합체의 팽윤을 감소시킬 수 있다. 계면활성제(이온성 또는 비-이온성) 역시도 격리 서브유닛의 제조에 사용될 수 있다. 계면활성제는 이온성인 것이 바람직하다. 적합한 예시적인 작용제로는 예를 들어, 알킬아릴 술포네이트, 알콜 술포이트, 술포숙시네이트, 술포숙시나메이트, 사르코시네이트 또는 타우레이트 등등이 포함된다. 부가적인 예는 에톡실화 피마자유, 벤즈알코늄 클로라이드, 폴리글리콜화 글리세리드, 아세틸화 모노글리세리드, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 유도체, 모노글리세리드 또는 그의 에톡실화 유도체, 디글리세리드 또는 그의 폴리옥시에틸렌 유도체, 나트륨 도큐세이트, 나트륨 라우릴 술포이트, 디옥틸 나트륨 술포숙시네이트, 나트륨 라우릴 사르코시네이트 및 나트륨 메틸 코코일 타우레이트, 마그네슘 라우릴 술포이트, 트리에탄올아민, 세트리미드, 수크로스 라우레이트 및 다른 수크로스 에스테르, 글루코스(텍스트로스) 에스테르, 시메티콘, 옥시니올, 디옥틸 나트륨술포숙시네이트, 폴리글리콜화 글리세리드, 나트륨도데실벤젠 술포네이트, 디알킬 나트륨술포숙시네이트, 지방 알콜, 예컨대 라우릴, 세틸, 및 스테릴, 글리세릴에스테르, 콜산 또는 그의 유도체, 레시틴, 및 인지질을 포함하며 그들에 한정되지 않는다. 이들 작용제는 전형적으로 이온성(즉, 음이온성 또는 양이온성) 또는 비-이온성으로서 특징지어진다. 본원 기재의 특정 실시양태에서, 나트륨 라우릴 술포이트(SLS)와 같은 음이온성 계면활성제가 바람직하게 사용된다(미국 특허 번호 5,725,883; 미국 특허 번호 7,201,920; EP 502642A1; 문헌 [Shokri, et al. Pharm. Sci. 2003. 공제분 기술에 의해 제조된 고체 분산액으로부터의 디아제팜의 방출에 미치는 나트륨 라우릴 술포이트의 영향(*The effect of sodium lauryl sulphate on the release of diazepam from solid dispersions prepared by cogrinding technique*)]; [Wells, et al. 불활성 불균질 매트릭스로부터의 클로르페니아민 말리에이트의 방출에 미치는 음이온성 계면활성제의 영향(*Effect of Anionic Surfactants on the Release of Chlorpheniramine Maleate From an Inert, Heterogeneous Matrix*). Drug Development and Industrial Pharmacy 18(2) (1992): 175-186]; [Rao, et al. "구아 검 매트릭스로부터의 리팜피신의 방출에 미치는 나트륨 라우릴 술포이트의 영향(*Effect of Sodium Lauryl Sulfate on the Release of Rifampicin from Guar Gum Matrix*). Indian Journal of Pharmaceutical Science (2000): 404-406]; 및 [Knop, et al. 4급 아크릴 중합체의 수성 분산액으로 코팅된 펠릿으로부터의 약물 방출에 미치는 상이한 전하 및 농도의 계면활성제의 영향(*Influence of surfactants of different charge and concentration on drug release from pellets coated with an aqueous dispersion of quaternary acrylic polymers*). STP Pharma Sciences, Vol. 7, No. 6, (1997) 507-512] 참조). 그 밖의 적합한 작용제는 당해 기술분야에 알려져 있다.

- [0043] 본원에서 나타낸 바와 같이, 격리 서브유닛을 슈가 구체 기재상에 구축하는 경우, SLS가 유드라짓 RS와의 조합으로 특히 유용하다. 격리 중합체(즉, 유드라짓 RS) 대비 중량/중량 기준으로 대략 6.3% 미만으로 SLS를 포함시키면 전하 중화 기능(각각 이론상 20% 및 41% 중화)을 제공할 수 있고 따라서 그렇게 캡슐화된 활성제(즉, 길항제 날트렉손)의 방출을 현저히 둔화시킬 수 있다. 격리 중합체 대비 대략 6.3%보다 많게 SLS를 포함시키는 것은 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 증가시키는 것으로 보인다. 유드라짓® RS와 공동으로 사용되는 SLS와 관련하여, SLS는 격리 중합체(즉, 유드라짓® RS) 대비 w/w 기준으로 대략 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%로, 및 전형적으로는 6% 미만으로 존재하는 것이 바람직하다. 바람직한 실시양태에서, SLS는 격리 중합체 대비 대략 1.6% 또는 대략 3.3%로 존재할 수 있다. 앞서 논의된 바와 같이, 다수의 작용제(즉, 계면활성제)가 본원 개시의 조성물에서 SLS를 대신할 수 있다.
- [0044] 부가적으로 유용한 작용제는 서브유닛으로부터의 길항제 이동을 물리적으로 차단 및/또는 배리어의 소수성을 강화할 수 있는 것들을 포함한다. 하나의 예시적인 작용제는 제약 조성물에 통용되고 있는 탈크이다 (문헌 [Pawar et al. *Agglomeration of Ibuprofen With Talc by Novel Crystallo-Co-Agglomeration Technique*. AAPS PharmSciTech. 2004; 5(4): article 55] 참조). 실시예 섹션에서 보여주고 있듯이, 탈크는 격리 서브유닛을 슈가 구체 코어상에 구축하는 경우에 특히 유용하다. 조성물의 기능에 악영향을 미치지 않는 한 어떠한 형태의 탈크라도 사용될 수 있다. 대부분의 탈크는 과량의 용해 실리카(SiO_2)의 존재하에서 돌로마이트($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ 또는 마그네사이트(MgO)의 변성으로부터 또는 서펜타인 또는 퀴차이트를 변성시킴으로써 생성된다. 탈크는 트레몰라이트($\text{CaMg}_3(\text{SiO}_3)_4$), 서펜타인($3\text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 안토필라이트($\text{Mg}_7 \cdot (\text{OH})_2 \cdot (\text{Si}_4\text{O}_{11})_2$), 마그네사이트, 마이카, 클로라이트, 돌로마이트, 탄산칼슘(CaCO_3)의 켈사이트 형태, 산화철, 탄소, 석영, 및/또는 산화망간과 같은 광물을 포함할 수 있다. 탈크의 기능이 유지된다면 그러한 불순물의 존재는 본원 기재의 조성물에 허용될 수 있다. 탈크는 USP 등급인 것이 바람직하다. 전술한 바와 같이, 본원 기재의 탈크의 기능은 소수성을 증진시키고 따라서 격리 중합체의 기능성을 증진시키는 것이다. 당업자에 의해 결정될 수 있으므로 해서 다수의 탈크 대용물이 본원 기재의 조성물에 사용될 수 있다.
- [0045] 탈크:격리 중합체 비율이 본원 기재 조성물의 기능성에 현격한 차이를 줄 수 있다고 측정되었다. 예를 들어, 후술되는 실시예 섹션은 조성물로부터의 날트렉손 방출을 방지하도록 설계된 조성물에 관하여 탈크:격리 중합체 비율 (w/w)이 중요함을 입증해 보여준다. 대략 등량(중량/중량 기준으로)의 탈크 및 유드라짓® RS를 포함시키면 매우 낮은 날트렉손 방출 프로파일이 도출됨을 실시예 섹션에서는 보여주고 있다. 이와는 대조적으로, 현저히 더 낮거나 또는 더 높으면, 좀더 낮은(69% w/w) 및 좀더 높은(151% w/w) 탈크:유드라짓® RS 비율 둘 모두 날트렉손 방출의 증가된 방출을 초래한다. 그러므로, 탈크와 유드라짓® RS이 사용되는 경우, 탈크는 유드라짓® RS 대비 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 142%, 또는 150% w/w중 대략 어느 것으로 존재하는 것이 바람직하다. 전술한 바와 같이, 다른 첨가제 또는 성분에 대한 가장 유익한 비율은 변동적이며 표준 실험 절차를 이용하여 측정될 수 있다.
- [0046] 수용성 코어가 사용되는 경우와 같은 특정 실시양태에서, 조성물의 삼투압에 영향을 미칠 수 있는 작용제(즉, 삼투압 조절제)를 포함시키는 것이 유용할 수 있다(일반적으로, 유드라모드(Eudramode)®에 관한 WO 2005/046561 A2 및 WO 2005/046649 A2 참조). 삼투압 조절제의 사용은 효능제 또는 길항제의 선택 및 선택된 효능제와 길항제의 형태(염)에 따라 좌우될 수 있다. 삼투압 조절제가 특정 조성물에 대해 선택되는 정도까지, 작용제는 바람직하게는 전술한 유드라짓® RS/탈크 층에 적용된다. 활성제(즉, 제어 방출 효능제 제제)가 위에 놓이게 되는 격리 서브유닛을 포함하는 제약 단위에서, 삼투압 조절제는 바람직하게는 활성제 층 바로 아래에 위치된다. 적합한 삼투압 조절제는 예를 들어, 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC) 또는 클로라이드 이온(즉, NaCl으로부터), 또는 HPMC와 클로라이드 이온(즉, NaCl으로부터)의 조합을 포함할 수 있다. 유용할 수 있는 다른 이온으로는 브로마이드 또는 아이오다이드를 포함한다. 염화나트륨과 HPMC의 조합은 예를 들어 수중에 또는 에탄올과 물의 혼합물중에 제조될 수 있다. HPMC은 제약 조성물에 통용되고 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 7,226,620 및 7,229,982 참조). 특정 실시양태에서, HPMC은 약 10,000 내지 약 1,500,000, 및 전형적으로는 약 5000 내지 약 10,000(저-분자량 HPMC) 범위의 분자량을 가질 수 있다. HPMC의 비중은 전형적으로 약 1.19 내지 약 1.31이며, 평균 비중은 약 1.26이고 점도는 약 3600 내지 5600이다. HPMC은 수용성 합성 중합체일 수 있다. 적합한 시판 히드록시프로필 메틸셀룰로스 중합체의 예로는 메토셀(Methocel) K100 LV 및 메토셀 K4M(다우, Dow)이 포함된다. 그 밖의 HPMC 첨가제는 당해 기술분야에 알려져 있으며 본원 기재의 조성물 제조에 적합

할 수 있다. 특정 실시양태에서, 전하-중화 첨가제(즉, NaCl)는 중량/중량 기준으로 조성물의 대략 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10% 미만으로 포함되는 것이 바람직하다. 다른 바람직한 실시양태에서, 전하-중화 첨가제는 중량/중량 기준으로 조성물의 대략 4%로 존재한다.

[0047] 그러므로, 한 실시양태에서, 격리 중합체(즉, 유드라짓® RS)를 중합체상의 양으로 하전된 기의 수화에 의한 필름의 팽윤을 줄이기 위한 전하-중화제로서 나트륨 라우릴 술페이트(SLS); 필름을 관통하는 나트렉손 수송에 대한 고체 불투과성 장애물을 생성하기 위하여 및 소수성-증진제로서의 탈크; 및 삼투압 강하제로서의 클로라이드 이온(즉, NaCl로서)을 비롯한 몇몇 최적화제와 조합하여 포함하는, 슈가 구체 기재상에 구축한 격리 서브유닛이 제공된다. 격리 중합체 대비 부가적인 성분 각각의 비율이 놀랍게도 격리 서브유닛의 기능에 중요한 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 실시예 섹션은 격리 중합체 및 최적화제로는 유드라짓 RS 대비 w/w 기준으로 6% 미만, 바람직하게는 1 내지 4%, 및 한층 더 바람직하게는 1.6% 또는 3.3%으로 SLS; 유드라짓® RS와 대략 동등한 양으로 (w/w 기준으로) 탈크; 및 w/w 기준으로 대략 4%로 존재하는 NaCl을 포함하는 격리 서브유닛을 제공한다.

[0048] 치료제는 오피오이드 효능제일 수 있다. "오피오이드"란 오피움 또는 그의 천연 또는 합성 유도체를 함유하는 것들과 유사한 진정, 최면, 또는 그 이외의 효과(들)을 갖는 천연 또는 합성의 약물, 호르몬, 또는 기타 화학적 또는 생물학적 물질을 포함함을 의미한다. "오피오이드 효능제"란, 본원에서는 용어 "오피오이드" 및 "오피오이드 진통제"와 상호교환적으로 종종 사용되는데, 1종 이상의 오피오이드 효능제를 단독으로 또는 조합하여 포함하는 것으로 의미되고, 더 나아가서는 오피오이드, 혼합 또는 조합 효능제-길항제, 부분 효능제, 그들의 제약상 허용되는 염, 그들의 입체이성체, 그들의 에테르, 그들의 에스테르, 및 그들의 조합의 베이스를 포함함을 의미한다.

[0049] 오피오이드 효능제는 예를 들어, 알펜타닐, 알틸프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로나타젠, 코데인, 시클라조신, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디히드로코데인, 디히드로에토르핀, 디히드로모르핀, 디메녹사돌, 디메렙타놀, 디메틸티아부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헤타진, 에틸메틸티아부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 펜타닐, 헤로인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 히드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레발로르판, 레보르판올, 레보펜아실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 맵타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르판올, 노르메타돈, 날로르핀, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페나조신, 페노모르판, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로렙타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 트라마돌, 티리딘, 그들의 유도체 또는 복합체, 그들의 제약상 허용되는 염, 및 그들의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 오피오이드 효능제는 히드로코돈, 히드로모르폰, 옥시코돈, 디히드로코데인, 코데인, 디히드로모르핀, 모르핀, 부프레노르핀, 그들의 유도체 또는 복합체, 그들의 제약상 허용되는 염, 및 그들의 조합으로 이루어진 군중에서 선택된다. 가장 바람직하게는, 오피오이드 효능제는 모르핀, 히드로모르폰, 옥시코돈 또는 히드로코돈이다. 바람직한 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 옥시코돈 또는 히드로코돈을 포함하고 투여 형태에 약 15 내지 약 45 mg의 양으로 존재하며, 오피오이드 길항제는 나트렉손을 포함하고 투여 형태에 약 0.5 내지 약 5 mg의 양으로 존재한다.

[0050] 본원에서 논의되는 길항제 또는 효능제의 제약상 허용되는 염은 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리 토 금속 염, 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등; 무기산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트 등; 유기산 염, 예컨대 포메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말리에이트, 타르트레이트 등; 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등; 아미노산 염, 예컨대 아르기네이트, 아스파라기네이트, 글루타메이트 등을 포함한다.

[0051] 오피오이드 효능제가 히드로코돈을 포함하는 실시양태에서, 지속 방출 경구 투여 형태는 투여량 단위당 히드로코돈 약 8 mg 내지 약 50 mg의 진통 용량을 포함할 수 있다. 히드로모르폰이 치료적 활성 오피오이드인 지속 방출 경구 투여 형태에서는, 약 2 mg 내지 약 64 mg 히드로모르폰 히드로클로라이드의 양으로 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 모르핀을 포함하고, 본원 기재의 지속 방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg (중량 기준) 모르핀을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 옥시코돈을 포함하고 지속 방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg 옥시코돈을 포함한다. 특징의 바람직한 실시양태에서, 지속 방출 경구 투여 형태는 약 20 mg 내지 약 30 mg 옥시코돈을 포함한다. 제어 방출 옥시코돈 제제는 당해 기술분야에 알려져 있다. 본원에 참고로 포함되는 하기 문서에서는 본원 기재의 용도에 적합한 다

양한 제어 방출 옥시코돈 제제, 및 그들의 제조방법에 대해 기재하고 있다: 예를 들어, 미국 특허 번호 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042; 및 5,656,295. 오피오이드 효능제는 트라마돌을 포함할 수 있고 지속 방출 경구 투여 형태는 투여량 단위당 약 25 mg 내지 800 mg 트라마돌을 포함할 수 있다.

[0052] 본원에서 논의되는 길항제 또는 효능제의 제약상 허용되는 염은 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리 토 금속 염, 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등; 무기산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트 등; 유기산 염, 예컨대 포메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말리에이트, 타르트레이트 등; 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등; 아미노산 염, 예컨대 아르기네이트, 아스파라기네이트, 글루타메이트 등을 포함한다.

[0053] 오피오이드 효능제가 히드로코돈을 포함하는 실시양태에서, 지속 방출 경구 투여 형태는 투여량 단위당 히드로코돈 약 8 mg 내지 약 50 mg의 진통 용량을 포함할 수 있다. 히드로모르폰이 치료적 활성 오피오이드인 지속 방출 경구 투여 형태에서는, 약 2 mg 내지 약 64 mg 히드로모르폰 히드로클로라이드의 양으로 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 모르핀을 포함하고, 지속 방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg (중량 기준) 모르핀을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 오피오이드 효능제는 옥시코돈을 포함하고 지속 방출 경구 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 800 mg 옥시코돈을 포함한다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 지속 방출 경구 투여 형태는 약 20 mg 내지 약 30 mg 옥시코돈을 포함한다. 제어 방출 옥시코돈 제제는 당해 기술분야에 알려져 있다. 본원에 참고로 포함되는 하기 문서에서는 본원 기재의 용도에 적합한 다양한 제어 방출 옥시코돈 제제, 및 그들의 제조방법에 대해 기재하고 있다: 예를 들어, 미국 특허 번호 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042; 및 5,656,295. 오피오이드 효능제는 트라마돌을 포함할 수 있고 지속 방출 경구 투여 형태는 투여량 단위당 약 25 mg 내지 800 mg 트라마돌을 포함할 수 있다.

[0054] 바람직한 실시양태에서, 경구 투여 형태는 1일 1회 투여를 허용하는 치료 작용의 증가된 지속기간을 제공하도록 제제화될 수 있다. 일반적으로, 방출-지연 물질을 사용하여 치료 작용의 증가된 지속기간을 제공한다. 바람직하게는, 1일 1회 투여는 투여 형태에 의해 제공된다. 특정 실시양태에서, 효능제의 혈중 수준은 투여 약 8 내지 24시간 후에 그의 최대 농도에 도달한다 (T_{max}). 바람직한 실시양태에서, T_{max} 는 투여 약 10 내지 약 16시간 후에 도달된다. 특정 실시양태에서, C_{max} (효능제의 혈중 최대 농도)에 대한 C_{24} (24시간에서 효능제의 혈중 농도)의 비율은 약 0.2 내지 0.8이다.

[0055] 바람직한 방출-지연 물질로는 아크릴 중합체, 알킬셀룰로스, 셀락, 제인, 경화 식물성 오일, 경화 피마자유, 및 그들의 조합이 포함된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 방출-지연 물질은 제약상 허용되는 아크릴 중합체이며, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산 무수물), 메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체가 포함된다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 아크릴 중합체는 1종 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 당해 기술분야에 주지이며, 4급 암모늄기 저장량의 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 완전 중합 공중합체로서 미국약전회의(United States Pharmacopeial Convention Inc., 미국 메릴랜드주 록빌)에서 발간한 국민 의약품집(National Formulary) 제21판의 NF21에 기재되어 있다. 다른 바람직한 실시양태에서, 방출-지연 물질은 에틸셀룰로스와 같은 알킬 셀룰로스 물질이다. 당업자라면 다른 알킬 셀룰로스 중합체를 비롯한 그 밖의 셀룰로스 중합체가 에틸셀룰로스의 일부 또는 전부를 대체할 수 있음을 인식할 것이다.

[0056] 방출-지연 물질의 방출 특성에 영향을 주는 방출 조절제 역시도 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 방출 조절제는 세공 형성제로서 기능한다. 세공 형성제는 유기물 또는 무기물일 수 있고, 사용 환경에서 코팅으로부터 용해, 추출 또는 삼출될 수 있는 물질을 포함한다. 세공 형성제는 히드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 1종 이상의 친수성 중합체를 포함할 수 있다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 방출 조절제는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 락토스, 금속 스테아레이트, 및 그들의 조합중에서 선택된다.

[0057] 방출-지연 물질은 부식 촉진제, 예컨대 전분 및 검; 사용 환경에서 미세공성 박층의 구성에 유용한 방출 조절제, 예컨대 카르보네이트가 중합체 쉼에서 재발생하는 카르보산의 직쇄 폴리에스테르를 포함하여 이루어

진 폴리카르보네이트; 및/또는 반-투과성 중합체를 또한 포함할 수 있다.

- [0058] 본 발명 조성물과 관련하여, 조성물은 바람직하게는 경구 투여 형태이다. "경구 투여 형태"란 서브유닛을 포함하는 경구 투여용으로 처방되거나 의도되는 단위 투여 형태를 포함함을 의미한다. 바람직하게는, 조성물은 방출가능한 형태로 치료제로 코팅된 격리 서브유닛을 포함하며, 그에 따라 격리 서브유닛과 치료제를 포함하는 복합 서브유닛을 형성하게 된다. 따라서, 본원 개시는 다수의 그러한 복합 서브유닛을 포함하는 경구 투여에 적합한 캡슐을 추가로 제공한다.
- [0059] 이와 달리, 경구 투여 형태는 본원 개시의 격리 서브유닛중 어느 것을 치료제 서브유닛과 조합하여 포함할 수 있으며, 여기서 치료제 서브유닛은 치료제를 방출가능한 형태로 포함한다. 이와 관련하여, 다수의 본 발명 격리 서브유닛 및 각각이 치료제를 방출가능한 형태로 포함하는 다수의 치료용 서브유닛을 포함하는 경구 투여에 적합한 캡슐이 제공된다. 당해 개시 조성물에 관하여, 조성물은 바람직하게는 경구 투여 형태일 수 있다. "경구 투여 형태"란 서브유닛을 포함하는 경구 투여용으로 처방되거나 의도되는 단위 투여 형태를 포함함을 의미한다. 바람직하게는, 조성물은 방출가능한 형태로 치료제로 코팅된 격리 서브유닛을 포함하며, 그에 따라 격리 서브유닛과 치료제를 포함하는 복합 서브유닛을 형성하게 된다. 따라서, 다수의 그러한 복합 서브유닛을 포함하는 경구 투여에 적합한 캡슐이 또한 제공된다.
- [0060] 이와 달리, 경구 투여 형태는 격리 서브유닛중 어느 것을 치료제 서브유닛과 조합하여 포함할 수 있으며, 여기서 치료제 서브유닛은 치료제를 방출가능한 형태로 포함한다. 이와 관련하여, 다수의 본 발명 격리 서브유닛 및 각각이 치료제를 방출가능한 형태로 포함하는 다수의 치료용 서브유닛을 포함하는 경구 투여에 적합한 캡슐이 제공된다.
- [0061] 차단제가 제1 길항제-불투과성 물질 및 코어를 포함하는 시스템일 때, 격리 서브유닛은 몇몇 상이한 형태중 하나로 존재할 수 있다. 예를 들어, 시스템은 제2 길항제-불투과성 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 그 경우에 격리 단위는 길항제, 제1 길항제-불투과성 물질, 제2 길항제-불투과성 물질, 및 코어를 포함한다. 이 경우에, 코어는 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅되고, 이어서 길항제로 코팅되며, 이어서 제2 길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 제1 길항제-불투과성 물질 및 제2 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 실질적으로 방지한다. 일부 경우에서, 제1 길항제-불투과성 물질은 제2 길항제-불투과성 물질과 동일한 것이 바람직하다. 다른 경우에서, 제1 길항제-불투과성 물질은 제2 길항제-불투과성 물질과 상이하다. 제1 및 제2 길항제-불투과성 물질이 동일하여야할지 상이하여야할지를 결정하는 것은 당업자 범위내에 있다. 제1 및 제2 길항제-불투과성 물질이 동일하여야할지 상이하여야할지에 관한 결정에 영향을 주는 요인은, 길항제-불투과성 층 위에 적용될 층의 접착을 촉진하기 위한 후속 층 또는 특성의 적용시, 길항제-불투과성 물질 위에 배치될 층이 길항제-불투과성 층의 일부 또는 전부가 용해되는 것을 방지하기 위한 특정 특성을 요하는지 여부를 포함할 수 있다.
- [0062] 이와 달리, 길항제는 코어중으로 혼입시킬 수 있으며, 코어는 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 이 경우에, 길항제, 코어 및 제1 길항제-불투과성 물질을 포함하고, 여기서 길항제는 코어중으로 혼입되고 코어는 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅되며, 여기서 제1 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 실질적으로 방지하는 격리 서브유닛이 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "혼입하다" 및 그로부터 유래하는 단어는 혼입의 임의의 수단, 예를 들어, 코어, 코어의 상부에 코팅된 길항제의 단일 층, 또는 코어를 포함하는 길항제의 다층 시스템 전역에 걸친 길항제의 균질 분산을 포함함을 의미한다.
- [0063] 또 다른 대체 실시양태에서, 코어는 수-불용성 물질을 포함하고, 코어는 길항제로 코팅되며, 이어서 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 이 경우에, 길항제, 제1 길항제-불투과성 물질, 및 수-불용성 물질을 포함하는 코어를 포함하고, 여기서 코어는 길항제로 코팅되고, 이어서 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅되며, 여기서 제1 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 실질적으로 방지하는 격리 서브유닛이 제공된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "수-불용성 물질"은 실질적으로 수-불용성인 임의의 물질을 의미한다. 용어 "실질적으로 수-불용성"이란 반드시 완전 또는 100% 수-불용성을 언급하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적 이익이 있다고 인식하는 다양한 정도의 수-불용성이 존재한다. 바람직한 수-불용성 물질은 예를 들어, 미정질 셀룰로스, 칼슘 염, 및 왁스를 포함한다. 칼슘 염은 인산칼슘 (예를 들어, 히드록시아파타이트, 아파타이트 등), 탄산칼슘, 황산칼슘, 칼슘 스테아레이트 등을 포함하고 그들에 한정되지 않는다. 왁스는 예를 들어, 카르나우바 왁스, 밀랍, 석유 왁스, 칸데릴라 왁스 등을 포함한다.
- [0064] 한 실시양태에서, 격리 서브유닛은 길항제 및 실 코트를 포함하며, 여기서 실 코트는 격리 서브유닛내의 길항제

를 격리 서브유닛상에 성층되는 효능제와 물리적으로 분리하는 층을 형성한다. 한 실시양태에서, 실 코트는 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제, 격리 중합체 소수성-증진 첨가제, 및 제1 격리 중합체(각각은 전술한 바와 같다)중 1종 이상을 포함한다. 그러한 실시양태에서는, 길항제의 고작 10%가 무손상 투여 형태로부터 방출되도록, 존재할 경우 각각 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제, 및/또는 격리 중합체 소수성-증진 첨가제는 제1 격리 중합체에 비례하여 존재하는 것이 바람직하다. 오피오이드 길항제가 격리 서브유닛에 사용되고 무손상 투여 형태가 오피오이드 효능제를 포함하는 경우에, 제1 격리 중합체에 관하여 존재할 경우 각각 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제, 및/또는 격리 중합체 소수성-증진 첨가제의 비율은 조성물이 그의 무손상 투여 형태에 있거나 또는 환자에게 정상 코스 소화중에 있을 때 오피오이드 효능제의 생리 효과가 감소되지 않도록 하는 비율인 것이 바람직하다. 방출은 USP 패들법을 사용하여(임의로는 계면활성제를 함유하는 완충제, 예컨대 트리톤(Triton) X-100을 사용하여) 전술한 바와 같이 측정될 수 있거나 또는 환자에 급여 또는 비급여 상태에서 투여 후 혈장으로부터 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 혈장 나트렉손 수준이 측정되고; 그 밖의 실시양태에서, 혈장 6-베타 나트렉솔 수준이 측정된다. 표준 시험을 이용하여 효능제 기능(즉, 통증의 감소)에 미치는 길항제의 영향을 확인할 수 있다.

[0065] 차단제가 제1 길항제-불투과성 물질 및 코어를 포함하는 시스템일 때, 격리 서브유닛은 몇몇 상이한 형태중 하나로 존재할 수 있다. 예를 들어, 시스템은 제2 길항제-불투과성 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 그 경우에 격리 단위는 길항제, 제1 길항제-불투과성 물질, 제2 길항제-불투과성 물질, 및 코어를 포함한다. 이 경우에, 코어는 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅되고, 이어서 길항제로 코팅되며, 이어서 제2 길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 제1 길항제-불투과성 물질 및 제2 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 실질적으로 방지한다. 일부 경우에서, 제1 길항제-불투과성 물질은 제2 길항제-불투과성 물질과 동일한 것이 바람직하다. 다른 경우에서, 제1 길항제-불투과성 물질은 제2 길항제-불투과성 물질과 상이하다. 제1 및 제2 길항제-불투과성 물질이 동일하여야할지 상이하여야할지를 결정하는 것은 당업자 범위내에 있다. 제1 및 제2 길항제-불투과성 물질이 동일하여야할지 상이하여야할지에 관한 결정에 영향을 주는 요인은, 길항제-불투과성 층 위에 적용될 층의 접착을 촉진하기 위한 후속 층 또는 특성의 적용시, 길항제-불투과성 물질 위에 배치될 층이 길항제-불투과성 층의 일부 또는 전부가 용해되는 것을 방지하기 위한 특정 특성을 요하는지 여부를 포함할 수 있다.

[0066] 이와 달리, 길항제는 코어중으로 혼입시킬 수 있으며, 코어는 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 이 경우에, 길항제, 코어 및 제1 길항제-불투과성 물질을 포함하고, 여기서 길항제는 코어중으로 혼입되고 코어는 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅되며, 여기서 제1 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 실질적으로 방지하는 격리 서브유닛이 제공된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "혼입하다" 및 그로부터 유래하는 단어는 혼입의 임의의 수단, 예를 들어, 코어, 코어의 상부에 코팅된 길항제의 단일 층, 또는 코어를 포함하는 길항제의 다층 시스템 전역에 걸친 길항제의 균질 분산을 포함함을 의미한다.

[0067] 또 다른 대체 실시양태에서, 코어는 수-불용성 물질을 포함하고, 코어는 길항제로 코팅되며, 이어서 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 이 경우에, 길항제, 제1 길항제-불투과성 물질, 및 수-불용성 물질을 포함하는 코어를 포함하고, 여기서 코어는 길항제로 코팅되고, 이어서 제1 길항제-불투과성 물질로 코팅되며, 여기서 제1 길항제-불투과성 물질은 위장관에서 24시간보다 장기간 동안 격리 서브유닛으로부터의 길항제 방출을 실질적으로 방지하는 격리 서브유닛이 제공된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "수-불용성 물질"은 실질적으로 수-불용성인 임의의 물질을 의미한다. 용어 "실질적으로 수-불용성"이란 반드시 완전 또는 100% 수-불용성을 언급하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적 이익이 있다고 인식하는 다양한 정도의 수-불용성이 존재한다. 바람직한 수-불용성 물질은 예를 들어, 미정질 셀룰로스, 칼슘 염, 및 왁스를 포함한다. 칼슘 염은 인산칼슘(예를 들어, 히드록시아파타이트, 아파타이트 등), 탄산칼슘, 황산칼슘, 칼슘 스테아레이트 등을 포함하고 그들에 한정되지 않는다. 왁스는 예를 들어, 카르나우바 왁스, 밀랍, 석유 왁스, 칸데릴라 왁스 등을 포함한다.

[0068] 한 실시양태에서, 격리 서브유닛은 길항제 및 실 코트를 포함하며, 여기서 실 코트는 격리 서브유닛내의 길항제를 격리 서브유닛상에 성층되는 효능제와 물리적으로 분리하는 층을 형성한다. 한 실시양태에서, 실 코트는 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제, 격리 중합체 소수성-증진 첨가제, 및 제1 격리 중합체(각각은 전술한 바와 같다)중 1종 이상을 포함한다. 그러한 실시양태에서는, 길항제의 고작 10%가 무손상 투여 형태로부터 방출되도록, 존재할 경우 각각 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제, 및/또는 격리 중합체 소수성-증진 첨가제는 제1 격리 중합체에 비례하여 존재하는 것이 바람직하다. 오피오이드 길항제가 격리 서브유닛에 사용되고 무손상 투여 형태가 오피오이드 효능제를 포함하는 경우에, 제1 격리 중합체에 관하여 존재할 경우 각각 삼투압 조

절제, 전하-중화 첨가제, 및/또는 격리 중합체 소수성-중진 첨가제의 비율은 조성물이 그의 무손상 투여 형태로 있거나 또는 환자에게 정상 코스 소화중에 있을 때 오피오이드 효능제의 생리 효과가 감소되지 않도록 하는 비율인 것이 바람직하다. 방출은 USP 패들법을 사용하여(임의로는 계면활성제를 함유하는 완충제, 예컨대 트리톤 X-100을 사용하여) 전술한 바와 같이 측정될 수 있거나 또는 환자에 급여 또는 비급여 상태에서 투여 후 혈장으로부터 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 혈장 나트렉손 수준이 측정되고; 그 밖의 실시양태에서, 혈장 6-페타 나트렉손 수준이 측정된다. 표준 시험을 이용하여 효능제 기능(즉, 통증의 감소)에 미치는 길항제의 영향을 확인할 수 있다.

[0069] 특정 실시양태에서, 격리 서브유닛 또는 조성물의 길항제의 방출은 무손상 제제로부터 방출된 양에 대한, 예를 들어 분쇄 또는 저작에 의한 탬퍼링 후에 달성된 방출의 비율로 환산하여 표현된다. 그 비율은 따라서 [분쇄 (Crushed)]:[무손상(Whole)]으로서 표현되며, 당해 비율은 적어도 약 4:1 이상(예를 들어, 1시간 내 분쇄 방출/24시간의 무손상 방출)의 수치 범위를 갖도록 소망된다. 특정 실시양태에서, 격리 서브유닛에 존재하는 치료제:길항제 비율은 약 1:1 내지 약 50:1 (중량 기준), 바람직하게는 약 1:1 내지 약 20:1 (중량 기준) 또는 15:1 내지 약 30:1 (중량 기준)이다. 치료제:길항제의 중량비는 활성 성분의 중량을 언급한다. 그러므로, 예를 들어, 치료제의 중량은 코팅, 매트릭스, 또는 길항제가 격리되게 하는 기타 성분, 또는 길항제 입자와 회합된 다른 가능한 부형제의 중량은 배제한다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 비율은 약 1:1 내지 약 10:1 (중량 기준)이다. 특정 실시양태에서 길항제는 격리된 형태로 존재하기 때문에, 투여 형태내 그러한 길항제의 양은, 제제가 적당한 기능발휘를 위해 차별적 대사 또는 간 클리어런스에 의존하지 않음에 따라 투여시 둘 다 방출에 이용가능한 치료제/길항제 조합 투여 형태보다는 좀더 광범위하게 변동될 수 있다. 안전상의 이유로, 실질적으로 비-방출성 형태로 존재하는 길항제의 양은 탬퍼링 조건하에서 완전히 방출될지라도 인간에 유해하지 않도록 선택된다.

[0070] 수용성 코어; 코어를 코팅하는 나트렉손 HCl을 포함하는 길항제 함유 층; 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층; 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 다수의 다층 펠릿을 포함하며, 여기서 나트렉손 HCl의 중량은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 적어도 5%를 차지하고, 인간에의 투여시에 효능제는 실질적으로 방출되고 나트렉손 HCl은 실질적으로 격리되는 것인 조성물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 나트렉손 HCl은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 5% 내지 약 30%를 차지한다. 다른 실시양태에서, 나트렉손 HCl은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 5% 내지 약 20%를 차지한다. 바람직한 실시양태에서, 나트렉손 HCl은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 5% 내지 약 10%를 차지한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 나트렉손 HCl은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 약 6% 내지 약 10%, 또는 약 7% 내지 약 10% 또는 약 8% 내지 약 10%를 차지한다.

[0071] 본 발명의 조성물은 치료제의 남용 방지에 사용하기에 특히 안성맞춤이다. 이와 관련하여, 인간에 의한 치료제의 남용을 방지하는 방법이 제공된다. 방법은 치료제를 본원 기재의 조성물중 어느 것에 혼입시키는 것을 포함한다. 인간에 본원 기재의 조성물 투여시, 길항제는 24시간보다 장기간 동안 위장관에서 방출되는 것이 실질적으로 방지된다. 그러나, 사람이 조성물을 탬퍼링하면, 기계적으로 취약한 격리 서브유닛은 파괴될 것이고, 그에 따라 길항제가 방출되게 된다. 격리 서브유닛의 기계적 취약성은 방출가능한 형태의 치료제와 동일하므로, 두 성분간의 분리가 사실상 불가능하도록 길항제는 치료제와 혼합될 것이다.

[0072] 만성적 중등도 내지 중증 통증(엉덩이 또는 무릎의 골관절염에 집중)의 치료 유효성은 전형적으로 평균 통증의 다이어리 간지 통증 조사지(BPI) 스코어(7일간에 걸쳐서 평균을 낸 평균 통증의 1일 스코어; 인-클리닉(in-clinic) BPI 및/또는 1일 다이어리 BPI(최악, 최저 및 현재 통증))의 평균 변화, WOMAC 골관절염 인덱스, 의학 적 성과 연구(MOS) 수면 척도, 베크 우울증 평가척도(Beck Depression Inventory), 및 환자의 전반적 인상 변화(PGIC)에 의해 측정된다. 캐디언 NT와 같은 오피오이드 의약의 안전성 및 용인성을 위해 사례(Adverse Event, AE), 임상 실험실 데이터, 생존징후, 및 오피오이드 금단증상의 두 척도: 주관적 오피에이트 금단증상 스케일(SOWS) 및 임상적 오피에이트 금단증상 스케일(COWS)을 이용하여 위약과 비교한다.

[0073] 본원 기재의 조성물은 수용성 코어; 코어를 코팅하는 나트렉손 HCl을 포함하는 길항제 함유 층; 길항제 함유 층을 코팅하는 격리 중합체 층; 격리 중합체 층을 코팅하는 오피오이드 효능제를 포함하는 효능제 층; 및 효능제 층을 코팅하는 제어 방출 층을 포함하는 다수의 다층 펠릿을 포함할 수 있으며, 여기서 나트렉손 HCl의 중량은 수용성 코어, 길항제 층 및 격리 중합체 층의 합한 중량의 적어도 5%를 차지하고, 인간에의 투여시 효능제는 실질적으로 방출되고 나트렉손 HCl은 실질적으로 격리된다.

[0074] 본원 개시에서 인용되는 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 포함된다. 하기 비-제한 실시예는 본원 기재의 조성물 및 방법의 특정 실시양태에 대하여 기재한다.

[0075] **실시예**

[0076] **실시예 1**

[0077] **20% 옥시코돈 제제**

[0078] **체질한 슈가 구체**

[0079] 실 코팅에 앞서, 슈가 구체를 체질하여(sieved) 보통보다 작은 구체를 제거하였다. 허용가능한 크기의 슈가 구체를 수집하여 실 코팅 공정에 사용하였다.

[0080] **실-코팅된 슈가 구체**

[0081] **충진**

[0082] 600 내지 710 μ m 메쉬 슈가 구체

실 코팅 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	80.00%	---	4532.8g
디부틸 세바케이트 NF	0.50%	2.50%	28.3g
에틸셀룰로스 50 NF	5.00%	25.00%	283.3g
마그네슘 스테아레이트	2.00%	10.00%	113.3g
탈크 USP	12.50%	62.50%	708.3g
총	100.00%	100.00%	5666.0g

[0083]

[0084] 실-코팅된 슈가 구체의 제조는 실 코팅 분산액의 제조 및 체질한 슈가 구체에의 분산액 분무 코팅을 포함하였다.

[0085] 실 코팅 분산액은 먼저 디부틸 세바케이트와 에틸셀룰로스를 알콜에 용해시킴으로써 제조하였다. 이어서 실 코팅 작업에 앞서 탈크 및 마그네슘 스테아레이트를 용액에 가하고 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0086] 유동층에서 부르스터 인서트(Wurster insert)를 사용하여, 실 코팅 분산액을 체질한 슈가 구체에 분무하였다. 코트 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 실 코팅 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펄프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 구체를 건조, 배출, 칭량 및 체질하였다. 그 다음에 보통보다 큰 및 보통보다 작은 구체는 폐기하였다. 허용가능한 크기의 구체를 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0087] **날트렉손 히드로클로라이드 펠릿 개관**

[0088] 날트렉손 히드로클로라이드 펠릿의 제조는 실-코팅된 슈가 구체상에 날트렉손 히드로클로라이드(NT) 약물층을 형성하여 날트렉손 코어를 형성하는 것으로 개시하였다(NT 약물층 형성은 대략 18.5% 총 중량 증가를 나타낸다). 후속하여, 이들 날트렉손 코어는 격리막(배리어 코트로도 호칭)의 2-단계 코팅을 거쳤으며, 이는 대략 122.6% 총 중량 증가를 나타낸다. 모든 약물층 형성 및 코트 적용은 부르스터 인서를 구비한 유동층에서 수행하였다. 경화는 배리어 코팅의 각 단계 후에 오븐에서 수행하였고, 최종 경화된 완성 펠릿에 대하여 체질을 수행하였다.

[0089] **NT 코어**

[0090] **충진**

[0091] 실-코팅된 슈가 구체(-18/+30 메쉬): 1700g

날트렉손 HCl 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	63.07%	----	956.7g
정제수 USP	16.22%	---	246g
아스코르브산 USP	1.16%	5.60%	17.6g
HPC NF (75-150 cps)	2.24%	10.82%	34.0g
날트렉손 HCl USP	11.81%	57.02%	179.2g
탈크 USP	5.50%	26.57%	83.5g
총	100.00%	100.00%	1517.0g

[0092]

[0093] **날트렉손 코어**

[0094] 아스코르브산과 히드록시프로필 셀룰로스를 알콜과 정제수에 용해시켜 날트렉손 분산액을 먼저 제조하였다. 날트렉손 히드로클로라이드 및 탈크를 이어서 용액에 가한 다음 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0095] 유동층에서 부스터 인서트를 사용하여 날트렉손 분산액을 실-코팅된 슈가 구체에 분무하였다. 약물 코트 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 날트렉손 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펄프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 코어를 건조 및 배출시켰다.

[0096] **NT 중간체 펠릿**

[0097] 날트렉손 HCl 코어(-18/+30 메쉬): 1700g

중간체 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	62.34%	---	3249.8g
정제수 USP	17.67%	---	921g
SLS NF	0.64%	3.20%	33.4g
디부틸 세바케이트 NF	0.96%	4.79%	49.9g
유드라겟 RS	7.59%	37.99%	395.9g
탈크 USP	10.80%	54.02%	563.0g
탈크 USP (더스팅)	---	---	11.6g
총	100.00%	100.00%	5213.0g

[0098]

[0099] **NT 완성 펠릿**

[0100] 충전

[0101] 날트렉손 HCl 중간체 펠릿(-16/+25 메쉬): 1700.0g

중간체 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	62.34%	---	3249.8g
정제수 USP	17.67%	---	921g
SLS NF	0.64%	3.20%	33.4g
디부틸 세바케이트 NF	0.96%	4.79%	49.9g
유드라겟 RS	7.59%	37.99%	395.9g
탈크 USP	10.80%	54.02%	563.0g
탈크 USP (더스팅)	---	---	11.6g
총	100.00%	100.00%	5213.0g

[0102]

[0103] **날트렉손 펠릿(중간체 및 완성체)**

[0104] 배리어 코팅 공정을 2 단계로 수행하였다 - 제1 단계는 날트렉손 중간체 펠릿(날트렉손 코어 기준으로 61.3% 중량 증가)을 생성하고 제2 단계는 완성 펠릿(날트렉손 코어 기준으로 총 122.6% 중량 증가)을 생성하였다.

[0105] 중간체 펠릿 및 완성 펠릿 둘 모두에 대한 배리어 코팅 분산액을 동일한 방식으로 제조하였다. 나트륨 라우릴 술페이트, 디부틸 세바케이트, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 B(유드라짓® RS)를 먼저 알콜과 정제수에 용해시켰다. 배리어 코팅을 개시하기 전에 용액에 탈크를 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0106] 날트렉손 중간체 펠릿의 경우, 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여 배리어 코팅 분산액을 날트렉손 코어에 분무하였다. 코트 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 배리어 코팅 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펌프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 펠릿을 건조시키고 탈크로 더스팅하였다. 중간체 펠릿을 이어서 경화를 위해 오븐 트레이로 이송하였다. 경화 후, 중간체 펠릿을 칭량 및 체질하였다. 그 다음에 보통보다 큰 및 보통보다 작은 펠릿은 폐기하였다. 허용가능한 크기의 날트렉손 중간체 펠릿을 완성된 날트렉손 펠릿이 되게 추가 처리하였다.

[0107] 완성된 날트렉손 펠릿의 경우, 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여 배리어 코팅 분산액을 경화된 날트렉손 중간체 펠릿에 분무하였다. 중간체 펠릿에서와 동일한 절차(분무, 알콜 플러싱, 건조, 더스팅, 경화 및 체질)를 수행하였다. 그 다음에 보통보다 큰 및 보통보다 작은 펠릿은 폐기하였다. 허용가능한 크기의 완성된 날트렉손 펠릿을 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0108] ALO-02 코어

[0109] 충전

[0110] 날트렉손 HCl 펠릿(-14/+25 메쉬): 2000g

옥시코돈 HCl 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	80.35%	---	2408.7g
HPC NF (75-150 cps)	2.69%	13.70%	80.7g
옥시코돈 HCl USP	11.31%	57.54%	339.0g
탈크 USP	5.65%	28.77%	169.5g

[0111]

[0112] 격리된 날트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어

[0113] 격리된 날트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어의 제조는 옥시코돈 히드로클로라이드 약물 분산액의 제조 및 날트렉손 히드로클로라이드 펠릿에의 분산액 분무 코팅을 포함하였다.

[0114] 먼저 히드록시프로필 셀룰로스를 알콜에 용해시킴으로써 옥시코돈 히드로클로라이드 약물 분산액을 제조하였다. 약물층 형성에 앞서 옥시코돈 히드로클로라이드를 용액중으로 가하여 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0115] 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여 옥시코돈 히드로클로라이드 약물 분산액을 날트렉손 히드로클로라이드 펠릿에 분무하였다. 약물층 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 약물 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펌프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 펠릿을 건조 및 배출시켰다. 코어를 이어서 칭량 및 체질하였다. 보통보다 큰 및 보통보다 작은 코어는 불합격시켰다. 최종 허용가능한 크기의 코어를 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0116] ALO-02 펠릿

[0117] 충전

[0118] 옥시코돈 HCl 코어: 2250.0g

탑 코트 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	85.71%	---	2762.3g
디에틸 프탈레이트 NF	1.05%	7.34%	33.8g
PEG 6000	1.84%	12.85%	59.2g
유드라짓 L100-55	0.74%	5.19%	23.9g
에틸셀룰로스 50 NF	5.90%	41.24%	190.0g
탈크 USP	4.77%	33.38%	153.8g
탈크 USP (더스팅)	---	---	11.6g
총	100.00%	100.00%	3223.0g

[0119]

[0120] 최종 펠릿 - 격리된 날트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 연장 방출 펠릿

[0121] 격리된 날트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 연장 방출 펠릿의 제조는 코팅 분산액의 제조 및 격리된 날트렉손을 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어에의 분산액 분무 코팅을 포함하였다.

[0122] 먼저 디에틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 메타크릴산 공중합체 타입 C(유드라짓® L100-55)와 에틸셀룰로스를 알콜에 용해시킴으로써 코팅 분산액을 제조하였다. 탈크를 이어서 코팅 용액중에 가하여 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 완전히 분무될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0123] 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여, 코팅 분산액을 격리된 날트렉손을 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어에 분무하였다. 코트 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 코팅 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펄프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 펠릿을 건조시키고 탈크로 더스팅하였다. 펠릿을 이어서 칭량 및 체질하였다. 보통보다 큰 및 보통보다 작은 펠릿은 불합격시켰다. 최종 허용가능한 크기의 펠릿을 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0124] 옥시코돈 히드로클로라이드/날트렉손 히드로클로라이드 연장 방출 캡슐

[0125] 개별 캡슐에 대한 목표 충전 중량을 최종 펠릿에 대한 옥시코돈 히드로클로라이드의 분획 효능(fractional potency) 및 캡슐 강도에 기초하여 계산하였다. 허용가능한 중량 한계를 계산하며 목표 충전 중량의 $\pm 5\%$ 사이여야 한다. 지정된 캡슐 셸 및 펠릿을 분배하였다. 수작업으로 또는 자동 캡슐화 장치로 캡슐을 펠릿으로 충전하였다.

[0126] 배치 생성에서의 각 성분의 전체량(%w/w) 및 캡슐당 각 성분의 중량을 하기 표에 나타내었다:

옥시코돈 히드로클로라이드/날트렉손 히드로클로라이드 연장 방출 캡슐,
40 mg/8 mg의 조성

성분	품질 표준 참조	%w/w	mg/ 캡슐	기능
활성 성분:				
옥시코돈 히드로클로라이드	USP	10.82	40.04 ¹	활성 성분
날트렉손 히드로클로라이드	USP	2.16	8.01 ¹	활성 성분 ²
불활성 성분:				
탈크 (1656)	USP	39.17	144.94	소수성 활택제 고착방지제 활택제 대전방지제
암모니오 메타크릴 공중합체 (타입 B 분말) (유드라짓® RS PO)	NF	14.84	54.92	격리막 중합체 성분
슈가 구제 (25-30 메쉬)	NF	12.32	45.59	시드 코어
에틸셀룰로스 (50 cps)	NF	9.03	33.42	속도-조절 중합체 성분 필름 코팅제
히드록시프로필 셀룰로스 (75-150 cps) (클루셀(Klucel)® LF)	NF	2.99	11.05	필름 코팅제
폴리에틸렌 글리콜 (6000)	NF	2.17	8.05	속도-조절 중합체 성분
디부틸 세바케이트	NF	2.08	7.68	가소제
나트륨 라우릴 술페이트	NF	1.25	4.63	격리막 성분
디에틸 프탈레이트	NF	1.24	4.59	가소제
메타크릴산 공중합체 (타입 C 분말) (유드라짓® L100-55)	NF	0.88	3.25	속도-조절 중합체 성분
마그네슘 스테아레이트 (식물성)	NF	0.82	3.04	소수성제
아스코르브산	USP	0.21	0.79	pH 조절제
에탄올 (변성 SD3A)	인-하우스	--	--	용매 ³
정제수	USP	--	--	용매 ³
경질 젤라틴 캡슐 쉘 (사이즈 #0, 핑크색 불투명) ⁴	인-하우스	--	(1 각각)	캡슐 성분
총 캡슐 충전 중량		100%	370	

¹ 배치에 충전된 양은 효능 및/또는 수분에 대해 보정될 수 있다.

² 비록 날트렉손 히드로클로라이드가 활성 성분이지만, 제제는 날트렉손 히드로클로라이드를 격리하여 그것이 방출되지 않도록 설계된다.

³ 제조에 사용된 처리제(processing agent)

[0127]

[0128] 실시예 2

[0129] 옥시코돈 20%에 대한 옥시코돈 용해 프로파일

[0130] 실시예 1에서 기재된 바와 같이 제조한 옥시코돈/날트렉손 비드의 6개 샘플 캡슐을, 그 캡슐들을 0.1N HCl에 1 시간 동안 및 이어서 0.05M pH 7.5 포스페이트에 72시간 동안 넣어둠으로써 시험관내 용해에 대하여 시험하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다:

시간	용기	방출된 옥시코돈 (mg)	방출된 총 옥시코돈 (mg)	방출된 %옥시코돈
1	1	0.2320	0.2320	0.6
	2	0.3596	0.3596	0.9
	3	0.2295	0.2295	0.6
	4	0.3978	0.3978	1.0
	5	0.2110	0.2110	0.5
	6	0.2389	0.2389	0.6
2	1	1.1398	1.3718	3.4
	2	1.1013	1.4069	3.7
	3	1.1134	1.3429	3.4
	4	1.0755	1.4733	3.7
	5	1.0331	1.2441	3.1
	6	1.1369	1.3758	3.4
4	1	5.5251	5.7662	14.4
	2	5.2429	5.6113	14.0
	3	5.4402	5.6786	14.2
	4	5.1643	5.5707	13.9
	5	5.2464	5.4656	13.7
	6	5.6118	5.8598	14.6
8	1	16.8108	17.0963	42.7
	2	16.1140	16.5247	41.3
	3	16.7750	17.0573	42.6
	4	16.1457	16.5937	41.5
	5	16.1401	16.4017	41.0
	6	17.2194	17.5126	43.8
16	1	25.7099	26.1332	65.3
	2	25.1420	25.6837	64.2
	3	25.8069	26.2256	65.6
	4	25.0581	25.6374	64.1
	5	25.1374	25.5302	63.8
	6	26.5525	26.9857	67.5
24	1	36.6989	37.3320	93.3
	2	37.1410	37.8888	94.7
	3	37.3229	37.9631	94.9
	4	36.5355	37.3202	93.3
	5	36.3402	36.9390	92.3
	6	38.1316	38.7825	97.0

[0131]

[0132]

실시예 3

[0133]

옥시코돈 20%에 대한 날트렉손 용해 프로파일

[0134]

실시예 1에서 기재된 바와 같이 제조한 옥시코돈/날트렉손 비드의 6개 샘플 캡슐을, 그 캡슐들을 0.1N HCl에 1시간 동안 및 이어서 0.05M pH 7.5 포스페이트에 72시간 동안 넣어둠으로써 시험관내 용해에 대하여 시험하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다:

시간	용기	방출된 날트렉손 (mg)	방출된 총 날트렉손 (mg)	방출된 %날트렉손
1	1	0.0000	0.0000	0.0
	2	0.0000	0.0000	0.0
	3	0.0000	0.0000	0.0
	4	0.0000	0.0000	0.0
	5	0.0000	0.0000	0.0
	6	0.0000	0.0000	0.0
73	1	0.0123	0.0123	0.1
	2	0.0264	0.0264	0.2
	3	0.0000	0.0000	0.0
	4	0.0000	0.0000	0.0
	5	0.0356	0.0356	0.2
	6	0.0000	0.0000	0.0

[0135]

[0136]

실시예 4

[0137]

에탄올 중 옥시코돈 20%에 대한 옥시코돈 용해 프로파일

[0138]

실시예 1에서 기재된 바와 같이 제조한 옥시코돈/날트렉손 비드의 6개 샘플 캡슐을, 그 캡슐들을 0.1N HCl에 1시간 동안 및 이어서 0.05M pH 7.5 포스페이트에 72시간 동안 넣어둠으로써 시험관내 용해에 대하여 시험하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다:

시간	용기	방출된 옥시코돈 (mg)	방출된 총 옥시코돈 (mg)	방출된 %옥시코돈
1	1	0.5478	0.5478	1.4
	2	0.5402	0.5402	1.4
	3	0.5534	0.5534	1.4
	4	0.7856	0.7856	2.0
	5	0.5387	0.5387	1.3
	6	0.5999	0.5999	1.5
2	1	3.1063	3.6541	9.1
	2	3.0507	3.5059	9.0
	3	3.2179	3.7713	9.4
	4	2.8804	3.6660	9.2
	5	3.0552	3.5939	9.0
	6	2.9985	3.5984	9.0
3	1	8.3591	8.9131	22.3
	2	8.2436	8.7899	22.0
	3	9.4686	10.0285	25.1
	4	7.8880	8.6794	21.7
	5	8.1764	8.7212	21.8
	6	9.0873	9.6932	24.2
4	1	14.4716	15.0423	37.6
	2	14.6603	15.2232	38.1
	3	14.6914	15.2702	38.2
	4	14.4200	14.2272	35.6
	5	14.5023	15.0635	37.7
	6	13.8563	14.4804	36.2
6	1	23.7323	24.3321	60.8
	2	24.4744	25.0667	62.7
	3	25.0990	25.7073	64.3
	4	23.9003	24.7344	61.8
	5	27.5089	28.0992	70.2
	6	25.8368	26.4888	66.2
8	1	30.4478	31.0953	77.7
	2	30.2939	30.9354	77.3
	3	30.7770	31.4358	78.6
	4	30.4854	31.3676	78.4
	5	29.4187	30.0644	75.2
	6	31.8032	32.5071	81.3
10	1	35.8945	36.6034	91.5
	2	34.9773	35.6799	89.2
	3	41.4177	42.1386	105.3
	4	37.0529	37.9966	95.0
	5	35.4227	36.1277	90.3
	6	35.2818	36.0499	90.1
12	1	40.9569	41.7383	104.3
	2	43.2000	43.9733	109.9
	3	39.9228	40.7274	101.8
	4	42.3140	43.3325	108.3
	5	38.1232	38.8997	97.2
	6	39.5107	39.5107	98.8

[0139]

[0140]

실시예 5

[0141]

20% 옥시코돈 제제의 생체내 단일 용량 연구

[0142]

당해 연구는 건강한 지원자에서의 비맹검(open-label) 단일 용량 무작위 2-기간 교차 연구였다. 24인 대상체를 인명부에 올려 2개 처리 시퀀스중 하나에 무작위로 할당하였다. 각 대상체는 연구 과정 내내 두 처리 모두를 받았다. 22인 대상체가 모든 투여후 약동학적(PK) 평가를 포함하여 두 투약기간 모두를 완료하였다.

[0143]

- 처리 A = 4 x 5 mg 옥시코돈 HCl IR 정제 (총 옥시코돈 HCl 용량 = 20 mg) (참조)

[0144]

- 처리 B = 1 x 옥시코돈 HCl(40 mg)/날트렉손 HCl(8 mg) ER 캡슐 (ALO-02) (시험)

[0145]

대상체는 스크리닝기(Screening Phase), 두 투약기간으로 이루어지는 처리기(Treatment Phase), 및 연구 종료기(End-of-Study Phase)를 완료하였다. 스크리닝기는 처리기의 개시에 앞서서 30일내에서 외래환자 기준으로 수행하였다.

[0146]

각각의 투약기간 동안, 대상체는 투약전 저녁(1일 전)에 임상연구 유닛(CRU)에 입소하였다. 대상체는 각 투약기간의 1일차에 투약받았고 CRU에 48시간 동안 외출금지시켰다 (3일차에 퇴소).

[0147]

정맥 혈액의 연속 샘플링을 입원 환자 기준으로 투약후 초기 48시간 동안 및 그 후 외래환자 기준으로 투여후 120시간에 가서 수행하였다. 생존징후, 유해 사례(AE) 평가, 임상 실험실 평가, 및 맥박산소측정을 규정 시간

에서 수행하였다. 대상체는 48시간 투여후 샘플을 수득하고 모든 임상적 평가가 조사원이 만족하도록 완료된 후 3일차에 CRU로부터 퇴소시켰다. 대상체는 외래환자 기준으로 투여후 120시간에 가서 혈액 샘플링을 위해 CRU로 복귀하였다. 이어서 대상체는 적어도 7일의 워시아웃 기간(washout period)을 가진 뒤에, 투약기간 2 동안 진료소로 가서 체크받았다. 투약기간 2의 말기(연구의 종료시점)에서 최종 안전성 평가를 수행하였다.

[0148] 총 24인의 건강한 성인 남녀 대상체(30% 내지 60% 여성)를 인명부에 올려 최소 18인의 대상체가 완료하도록 보장하였다. 24인의 대상체를 인명부에 올렸고, 22인의 대상체가 두 투약기간 모두를 완료하였다. 약동학적(PK) 분석을 위해, 적어도 1 투약기간을 완전히 완료한 24인 대상체로부터의 데이터를 PK 집단 리스트 작성과 요약, 처리 비교의 통계적 분석, 및 옥시코돈, 용량-정규화 옥시코돈 및 노르옥시코돈에 대한 도면에 포함시켰다. 대상체 #1 및 대상체 #21은 두 처리 모두 받았지만, 각각 기간 1 및 2 동안 IR 정제(참조)로 투약후 2시간이 안되어 구토를 경험하였다. 대상체 #21은 투약기간 2부터는 투약을 중단하였으며, 대상체 #1은 기간 2에서 투약하였다. 이들 데이터는 영향받은 처리(affected treatment)에 대한 간이통계(summary statistics)로부터 배제시켰다. 대상체 #2, #10, 및 #21은 ER 캡슐(시험)을 투여받은 후 투약기간 1에서 구토를 경험하였으며 이들 데이터는 영향받은 처리에 대한 간이통계로부터 배제시켰다. 대상체 #1은 기간 2로 복귀하여 프로토콜에 따라 투약 받았으며, 당해 대상체는 ER 캡슐(시험) 투여 뒤에 투여후 구토하였다. 당해 대상체로부터의 약동학적 데이터(기간 2)는 12시간의 투약 간격의 말기의 1분내에서 구토 에피소드가 발생하였으므로 간이통계에 포함시켰다. 모든 24인 대상체를 안전성 분석에 포함시켰다.

[0149] 옥시코돈 및 노르옥시코돈에 대해 계산된 PK 파라미터에는 관찰된 최대 혈장 농도(C_{max}), 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC_{last} 및 AUC_{inf}), 제1 모멘트 곡선하 면적($AUMC_{last}$ 및 $AUMC_{inf}$), 관찰된 최대 혈장 농도까지의 시간(T_{max}), 반감기($T_{1/2}$), 겔보기 종말 제거속도 상수(λ_z), 및 평균 통과 시간(MTT)이 포함되었다. 두 대상체만이 날트렉손의 임의의 측정가능한 수준을 나타내었고 4인 대상체만이 6-β-날트렉솔에 대해 PK 파라미터가 평가되었으므로(단지 C_{max} , AUC_{last} , 및 AUC_{inf}), 날트렉손에 대해서는 어떠한 PK 파라미터도 계산될 수 없었다.

[0150] 기술통계(descriptive statistics)를 옥시코돈, 노르옥시코돈과 6-β-날트렉솔 농도에 대하여 및 PK 파라미터에 대하여 제공하였다. 분산의 분석(ANOVA)을 용량-정규화 자연로그 변환(ln-transformed) 혈장 옥시코돈 PK 파라미터 AUC_{last} , AUC_{inf} , 및 C_{max} 에 대하여 수행하였다. 프록 믹스트 오브 새스[®](PROC MIXED of SAS[®])을 고정 효과로서 시퀀스, 처리, 및 기간과 사용하였으며, 대상체는 무작위 효과로서 시퀀스내에 네스팅하였다(nested). 기하 최소자승 평균(LSM), 평균 비율, 및 90% 신뢰 구간(CI)을 제시하였다. 관심의 대상이 되는 비교는 시험 ER 캡슐(ER 1 x 40 mg 옥시코돈 HCl/날트렉손 HCl 캡슐) 대 참조 IR 정제(IR 4 x 5 mg 옥시코돈 HCl 정제, 40 mg 옥시코돈 HCl로 용량-정규화)이었다.

[0151] 안전성 평가에는 발생률, 강도, 연구 약물과의 관계와 AE의 심각성, 및 생존징후, 12-리드 심전도(ECG), 임상 실험실 시험값(화학, 혈액학, 검뇨)과 신체 검사에서의 변화를 포함시켰다.

[0152] 유해 사례는 메디컬 디셔너리 포 레귤레이터리 액티비티즈(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA[®]) 버전 12.1을 사용하여 코드화하였다. 치료중에 발생한 유해 사례(TEAE)의 발생률을 표로 작성하고 치료 전반에 걸쳐서 비교하였다. 임상 실험실, 생존징후, 및 ECG 결과에 대한 기술요약을 제공하였다.

[0153] **혈장 옥시코돈**

[0154] 혈장중 옥시코돈에 대한 PK 파라미터에 대한 기술통계를 하기 표에 제시하였다:

혈장 옥시코돈의 약동학적 파라미터

	20 mg IR 정제 (참조) 처리 A	40 mg으로 용량-정규화한 20 mg IR 정제 (참조) 처리 A	40 mg ER 캡슐 (시험) 처리 B
약동학적 파라미터	산술 평균 ±SD (N)	산술 평균 ±SD (N)	산술 평균 ±SD (N)
C _{max} (ng/mL)	38.9 ± 7.30 (22)	77.8 ± 14.6 (22)	22.6 ± 6.82 (21)
T _{max} (h)	1.00 (0.499, 3.98) (22)	1.00 (0.499, 3.98) (22)	14.0 (10.0, 24.0) (21)
AUC _{last} (ng*h/mL)	245.9 ± 71.98 (22)	491.8 ± 144.0 (22)	570.8 ± 169.3 (21)
AUC _{inf} (ng*h/mL)	252.7 ± 73.87 (22)	505.5 ± 147.7 (22)	627.0 ± 189.9 (20)
AUMC _{last} (ng*h ² /mL)	1434.6 ± 623.56 (22)	2869.2 ± 1247.1 (22)	12096 ± 3766.8 (21)
AUMC _{inf} (ng*h ² /mL)	1611.3 ± 702.63 (22)	3222.6 ± 1405.3 (22)	16085 ± 5248.7 (20)
t _{1/2} (h)	3.74 ± 0.547 (22)	3.74 ± 0.547 (22)	12.0 ± 1.82 (20)
λ _z (1/h)	0.189 ± 0.0276 (22)	0.189 ± 0.0276 (22)	0.0588 ± 0.00857 (20)
MTT (h)	6.21 ± 0.967 (22)	6.21 ± 0.967 (22)	25.6 ± 2.40 (20)

[0155]

	20 mg IR 정제 (참조) 처리 A	40 mg으로 용량-정규화한 20 mg IR 정제 (참조) 처리 A	40 mg ER 캡슐 (시험) 처리 B
약동학적 파라미터	산술 평균 ±SD (N)	산술 평균 ±SD (N)	산술 평균 ±SD (N)
처리 A = 4 x 5 mg 옥시코돈 IR 정제(총 옥시코돈 HCl 용량=20 mg) (참조) 처리 B = 1 x 옥시코돈 HCl(40 mg)/날트렉손 HCl(8 mg) ER 캡슐 ALO-02 (시험) T _{max} 는 중앙값(최소, 최대)으로 제시된다 대상제 #1 및 #21 투여후 처리 A 및 대상제 #2, #10, 및 #21 투여후 처리 B는 구토로 인하여 간이통계 및 통계적 분석에서 제외하였다. C ₂₄ 는 14.3ng/ml이었다			

[0156]

[0157] 옥시코돈 C_{max} 및 T_{max}에 대한 평균치는, 정제에 대한 용량-정규화 PK 데이터와 비교하여 좀더 낮은 평균 C_{max} 값 (22.6 ng/mL 대 77.8 ng/mL) 및 연장된 중앙값 T_{max}(14.0시간 대 1.0시간)로 입증되듯이, ER 캡슐로부터의 옥시코돈의 흡수 속도가 IR 정제로부터의 것보다 실질적으로 더 느렸다는 것을 표시한다. AUC_{last} 및 AUC_{inf}에 대한 평균치와 관련하여, ER 캡슐로의 옥시코돈 생체이용률에 있어서 저하의 증거는 존재하지 않았다. ER 캡슐에 대한 AUC는 평균하여 IR 정제에 대한 것들보다 약간 더 높았다. 상이한 용량이 사용되었다는 점을 고려하면, 평균 생체이용률 결과는 ER 캡슐로부터의 옥시코돈의 전체적인 전달은 시판 IR 정제의 것에 적어도 필적하였음을 표시한다.

[0158] 제거기는 각각의 처리에 대하여, ER 캡슐 및 IR 정제에 대한 각각 12.0 시간 및 3.7시간의 평균 반감기 값으로 잘 특징지어지는 것으로 보였다. 마찬가지로, ER 캡슐에 대한 평균 옥시코돈 통과 시간(MTT)은 IR 정제에 대한

것보다 실질적으로 더 연장되었다(25.6 시간 대 6.2시간).

[0159] **혈장중 옥시코돈에 대한 통계적 분석(용량-정규화 PK 파라미터)**

[0160] ANOVA를 수행하여 처리 B(40 mg ER 캡슐, 시험)와 처리 A(20 mg IR 정제, 참조, 40 mg으로 용량-정규화한 값) 간에 PK 파라미터 C_{max} , AUC_{last} , 및 AUC_{inf} 를 비교하였다. 통계적 비교의 결과를 하기 표에 제시하였다.

옥시코돈 PK 파라미터의 통계적 분석(용량-정규화)

약동학적 파라미터	기하 LSM		비율 B/A* (%)	90% CI* (%)
	처리 A 20 mg IR 정제 (40 mg으로 용량- 정규화한 값)	처리 B 40 mg ER 캡슐		
C_{max} (ng/mL)	77.320	21.525	27.84	(25.06, 30.92)
AUC_{last} (ng·h/mL)	484.917	531.264	109.56	(104.66, 114.68)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	498.180	593.048	119.04	(112.82, 125.61)
처리 A = 4 x 5 mg 옥시코돈 HCl IR 정제(총 옥시코돈 HCl 용량=20 mg) (참조) 처리 B = 1 x 옥시코돈 HCl(40 mg)/날트렉손 HCl(8 mg) ER 캡슐 (ALO-02) (시험) * = 90% CI 및 %평균 비율을 40 mg 옥시코돈 HCl로 용량-정규화하고 분석에 앞서 자연로그-변환하였다. 출처: 표 14.2.1.8				

[0161]

[0162] 기하 LSM 비율 계산(概算)에 기초하여, 통계적 분석의 결과는 ER 캡슐에 대한 C_{max} 은 IR 정제에 대한 C_{max} 의 27.8%에 불과하였음을 표시하며, 이는 옥시코돈의 피크 농도가 연장 방출 기술에 의해 대략 72%까지 둔화되었음을 시사한다. 시판 IR 참조 정제와 비교하여 ER 시험 캡슐로의 생체이용률에 있어서의 저하에 대한 증거는 없었다. 사실상, IR 정제와 비교하여 ER 캡슐에 대하여 AUC_{last} 는 9.56% 더 높았고 AUC_{inf} 는 19.04% 더 높았다. 전반적인 생체이용률(즉, AUC)에 있어서의 이러한 경미한 차이는 당해 연구에 이용되었던 대상체의 수 및 상이한 용량의 견지에서 임상적으로 의의가 있다고는 생각되지 않는다.

[0163] **혈장 노르옥시코돈**

[0164] 혈장중 노르옥시코돈에 대한 PK 파라미터에 대한 기술통계를 하기 표에 제시하였다.

혈장 노르옥시코돈의 약동학적 파라미터

	20 mg IR 정제 (참조) 처리 A	40 mg ER 캡슐 (시험) 처리 B
약동학적 파라미터	산술 평균 ± SD (N)	산술 평균 ± SD (N)
C_{max} (ng/mL)	24.9 ± 6.26 (22)	13.4 ± 4.81 (21)
T_{max} (h)	1.00 (0.499, 4.00) (22)	14.0 (12.0, 24.0) (21)
AUC_{last} (ng·h/mL)	254.5 ± 86.05 (22)	409.8 ± 144.1 (21)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	265.3 ± 84.48 (22)	467.0 ± 174.8 (16)
$AUMC_{last}$ (ng·h ² /mL)	2405.2 ± 1301.8 (22)	9568.2 ± 3587.4 (21)
$AUMC_{inf}$ (ng·h ² /mL)	2810.6 ± 1315.1 (22)	14268 ± 5672.3 (16)
$t_{1/2}$ (h)	6.51 ± 1.22 (22)	14.5 ± 2.45 (16)
λ_z (1/h)	0.110 ± 0.0211 (22)	0.0491 ± 0.00832 (16)
MTT (h)	10.2 ± 1.93 (22)	30.2 ± 3.43 (16)
처리 A = 4 x 5 mg 옥시코돈 IR 정제 (총 옥시코돈 HCl 용량=20 mg) (참조) 처리 B = 1 x 옥시코돈 HCl(40 mg)/날트렉손 HCl(8 mg) ER 캡슐 (ALO-02) (시험) T_{max} 는 중앙값(최소, 최대)으로서 제시된다 대상체 1 및 21 투여후 처리 A 및 대상체 2, 10, 및 21 투여후 처리 B는 구토로 인하여 간이통계로부터 제외하였다. 출처: 표 14.2.2.3 및 14.2.2.4		

[0165]

[0166] IR 정제(참조)와 비교하여, ER 캡슐(시험)은 좀더 낮은 노르옥시코돈 C_{max} (비록 옥시코돈의 2배 더 높은 용량으

로 주어졌지만) 및 좀더 장기의 T_{max} (14시간 대 1시간)을 보였다. 40 mg ER 캡슐(시험)에 대한 노르옥시코돈 노출의 전체적인 정도(AUC_{inf})는 20 mg IR 정제(참조)의 옥시코돈 용량 뒤의 노르옥시코돈 노출보다 대략 1.8배 더 높았다.

[0167] 제거기는 ER 캡슐(시험) 및 IR 정제(참조)에 대하여 각각 14.5 및 6.51시간의 반감기 값으로 잘 특징지어지는 것으로 보였다. IR 정제(참조)에 대한 10시간과 비교하여, ER 캡슐(시험)에 대한 노르옥시코돈 MTT은 30시간이었다. 피크까지의 평균시간은 IR 정제(참조)에 대하여 투여후 1시간인 것에 비해 ER 캡슐(시험)에 대하여 투여후 14시간이었다.

[0168] 혈장 날트렉손 및 6-β-날트렉솔

[0169] 혈장 날트렉손 및 6-β-날트렉솔에 대한 혈액 샘플을 ER 캡슐(8 mg 날트렉손)을 투여한 후 투여후 120시간까지 채취하였다. 채취한 288개 날트렉손 혈장 샘플중에서, 2인 대상체만이 정량의 검정하한(LLQ) 4 pg/mL을 넘는 정량가능한 혈장 날트렉손 농도를 나타내었다. 대상체 #2는 투여후 120시간에서 4.59 pg/mL의 날트렉손 농도를 나타내었고 대상체 #17는 투여후 72시간에서 5.13 pg/mL의 날트렉손 농도를 나타내었다. 종합적으로, 구토로 인해 통계적 분석에서 탈락시킨 대상체를 포함해서, 288개 날트렉손 샘플중 286개(99.3%)가 정량의 검정 한계 아래에 있는 것으로 보고되었다.

[0170] 날트렉손과는 대조적으로, 6-β-날트렉솔의 혈장 농도를 15인 대상체에서 정량하였다. 일반적으로, 대사산물의 출현은 투약 48 내지 120시간 이내에 낮은 수준으로 발생하였으며, 투약하고 처음 24시간 이내에서는 어느 대상체에서도 검출가능한 수준이 존재하지 않았다. 6-β-날트렉솔의 경우, 24인 대상체중 4인(대상체 1, 4, 17, 및 23)이 2개보다 많은 측정가능한 농도를 나타내었으며 PK 파라미터는 그들 대상체에 대해서만 계산되었다.

[0171] 혈장중 6-β-날트렉솔에 대한 PK 파라미터에 대한 기술통계를 하기 표에 제시하였다.

6-β-날트렉솔에 대한 기술통계

통계	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (pg·h/mL)
N	4	4	4
평균	58.9	78.0	2347
SD	68.3	12.0	2286
중앙값	27.2	72.0	1373
최소	20.1	72.0	903.1
최대	161	96.0	5739
출처: 표 14.2.4.2			

[0172]

[0173] 관찰된 가장 높은 6-β-날트렉솔 혈장 농도는 161 pg/mL이었으며, 대상체 #17(표 14.2.4.1)에서 투여후 72시간에서 발생하였다. 그러나, 6-β-날트렉솔 농도에 대한 평균치는 투여후 72시간에서 12.52 pg/mL이었고, 중앙값 농도는 투여후 96시간(2.16 pg/mL)을 제외하고는 모든 시점에 걸쳐서 0 pg/mL이었다. 일반적으로, 겨우 미량 농도의 날트렉손과 더불어 낮은 수준의 6-β-날트렉솔은 생성물의 위장 통과 동안 내내 날트렉손이 코어내에서 대부분 무손상 상태로 잔류함을 시사하며, 이는 생성물 성능과 관련하여 바람직한 성과이었다.

[0174] 당해 연구 동안 보고된 심각한 AE(SAE)는 없었다. 1인 대상체는 구토의 AE에 기인하여 투약을 중단하였으며, 약물-관련으로 생각되었다. 총 210 AE가 24인(100%) 대상체에 의해 보고되었으며, ER 캡슐(시험)에 대비하여 IR 정제(참조)에 수반하여 발생률이 약간 더 높았다. 두통은 가장 일반적인 AE이었으며, 전체적으로는 15인(63%) 대상체에서 보고되었고, 현기증(54%), 오심(50%), 및 피로(50%)가 그 뒤를 이었다. 모든 AE는 후유증 없이 해소되었다. 210개 AE중에서, 205개는 강도가 가벼웠고 5개는 보통이었다. 조사원은 187개 AE가 연구 약물과 관련이 있을 것으로 생각하였다. 임상 실험실, 생존징후, 또는 ECG 파라미터에 있어서 임상적으로 의의가 있거나 또는 처리-관련된 차이는 관찰되지 않았다.

[0175] 결론

[0176] 1 x 40 mg 옥시코돈 HCl/날트렉손 HCl ER 캡슐(시험)에 대한 옥시코돈 노출의 전체 정도는 참조 IR 정제(40 mg으로 용량-정규화한 4 x 5 mg 옥시코돈 HCl 정제)보다 대략 19% 더 높았다. C_{max} 은 IR 정제(참조)와 비교하여 ER 캡슐(시험)에 대하여 대략 72% 더 낮았다.

[0177] 피크 옥시코돈 및 노르옥시코돈 농도까지의 평균시간은 IR 정제(참조)에 대하여 투여후 1시간인 것과 대비하여 ER 캡슐(시험)에 대하여 투여후 14시간이었다.

[0178] ER 캡슐(시험)에 대한 반감기 값(옥시코돈의 경우 12.0시간 및 노르옥시코돈의 경우 14.5시간)은 참조 IR 정제(옥시코돈의 경우 3.74시간 및 노르옥시코돈의 경우 6.51시간)보다 더 높은 것으로 밝혀졌다.

[0179] 자신의 내부 코어에 날트렉손 HCl을 함유하는 옥시코돈 HCl ER 캡슐(시험)의 투여 후, 각각이 정량한계(4.00 pg/mL) 바로 위의 하나의 측정가능한 값을 가진 2인 대상체를 제외하고는 날트렉손의 혈장 농도는 정량한계 밑이었다. 대부분의 6-β-날트렉솔 혈장 농도는 정량한계 밑이었고, 6-β-날트렉솔의 낮은 수준이 15인 대상체에서 투여후 48 내지 120시간에서 관찰되었다.

[0180] 종합적으로, 당해 연구의 PK 결과는 AL0-02가 옥시코돈의 시판 IR 제제와 비교하여 치료량의 옥시코돈을 전달할 수 있으며 날트렉손 전신 노출 수준은 낮았음을 나타낸다.

[0181] 당해 연구에서 투여된 옥시코돈 HCl IR 정제(참조)와 옥시코돈 HCl/날트렉손 HCl ER 캡슐(시험) 둘 모두의 단일 용량은 일반적으로 안전한 것으로 보였으며 이들 건강한 남녀 대상체에 의해 한결같이 잘 용인되었다. 가장 빈번한 AE는 두통, 현기증, 오심, 및 피로를 비롯하여 오피오이드 투여와 일반적으로 관련된 것들이었다. 이들 AE의 분포는 좀더 높은 용량의 ER 옥시코돈에도 불구하고 IR 제제와 유사하거나 종종 더 컸으며, 이는 도취감과 같은 일부 AE가 옥시코돈의 전체 노출 수준(AUC)보다는 옥시코돈의 피크 농도(C_{max})와 관련이 있을 수 있음을 시사한다. 임상 실험실, 생존징후, 또는 ECG 파라미터에 있어서 임상적으로 의의가 있거나 또는 처리-관련된 차이는 관찰되지 않았다.

[0182] 실시예 6

[0183] 12% 옥시코돈 제제

[0184] 체질한 슈가 구체

[0185] 실 코팅에 앞서, 슈가 구체를 체질하여 보통보다 작은 구체를 제거하였다. 허용가능한 크기의 슈가 구체를 수집하여 실 코팅 공정에 사용하였다.

[0186] 실-코팅된 슈가 구체

[0187] 충전

[0188] 600 내지 710_{μm} 메쉬 슈가 구체 (약 30 메쉬): 1700g

실 코팅 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	80.00%	---	4533.3 g
디부틸 세바케이트 NF	0.50%	2.50%	28.3g
에틸셀룰로스 50 NF	5.00%	25.00%	283.3g
마그네슘 스테아레이트	2.00%	10.00%	113.3g
탈크 USP	12.50%	62.50%	708.3g
총	100.00%	100.00%	5666.7g

[0189]

[0190] 실-코팅된 슈가 구체의 제조는 실 코팅 분산액의 제조 및 체질한 슈가 구체에의 분산액 분무 코팅을 포함하였다.

[0191] 실 코팅 분산액은 먼저 디부틸 세바케이트와 에틸셀룰로스를 알콜에 용해시킴으로써 제조하였다. 이어서 실 코팅 작업에 앞서 탈크 및 마그네슘 스테아레이트를 용액중에 가하고 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0192] 유동층에서 부스터 인서트를 사용하여, 실 코팅 분산액을 체질한 슈가 구체에 분무하였다. 코트 적용은 미리 정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 실 코팅 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펄프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 구체를 건조, 배출, 칭량 및 체질하였다. 그 다음에 보통보다 큰 및 보통보다 작은 구체는 폐기하였다. 허용가능한 크기의 구체를 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0193] 날트렉손 히드로클로라이드 펠릿 개관

[0194] 날트렉손 히드로클로라이드 펠릿의 제조는 실-코팅된 슈가 구체상에 날트렉손 히드로클로라이드(NT) 약물층을 형성하여 날트렉손 코어를 형성하는 것으로 개시하였다. 후속하여, 이들 날트렉손 코어는 격리막(배리어 코트

로도 호칭)의 2-단계 코팅을 거쳤다. 모든 약물층 형성 및 코트 적용은 부르스터 인서트를 구비한 유동층에서 수행하였다. 경화는 배리어 코팅의 각 단계 후에 오븐에서 수행하였고, 최종 경화된 완성 펠릿에 대하여 체질을 수행하였다.

[0195] NT 코어

[0196] 충전

[0197] 실-코팅된 슈가 구체(-18/+30 메쉬): 1700g

날트렉손 HCl 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	63.07%	----	534.5g
정제수 USP	16.21%	---	137.4g
아스코르브산 USP	1.16%	5.61%	9.8g
HPC NF (75-150 cps)	2.24%	10.81%	19.0g
날트렉손 HCl USP	11.81%	57.01%	100.1g
탈크 USP	5.50%	26.57%	46.7g
총	100.00%	100.00%	847.5g

[0198] 날트렉손 코어

[0199] 아스코르브산과 히드록시프로필 셀룰로스를 알콜과 정제수에 용해시켜 날트렉손 분산액을 먼저 제조하였다. 날트렉손 히드로클로라이드 및 탈크를 이어서 용액중에 가한 다음 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0201] 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여 날트렉손 분산액을 실-코팅된 슈가 구체에 분무하였다. 약물 코트 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 날트렉손 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펌프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 코어를 건조 및 배출시켰다.

[0202] NT 중간체 펠릿

[0203] 날트렉손 HCl 코어(-18/+30 메쉬): 1700g

중간체 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	62.34%	---	3249.8g
정제수 USP	17.67%	---	921g
SLS NF	0.64%	3.20%	33.4g
디부틸 세바케이트 NF	0.96%	4.79%	49.9g
유티트라겟 RS	7.60%	37.99%	395.9g
탈크 USP	10.80%	54.02%	563.0g
탈크 USP (더스팅)	---	---	---
총	100.00%	100.00%	5212.9g

[0204] NT 완성 펠릿

[0205] 충전

[0206]

[0207] 나트렉손 HCl 중간체 펠릿(-16/+25 메쉬): 2000.0g

중간체 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	62.34%	---	3823.3g
정제수 USP	17.67%	---	1083.5g
SLS NF	0.64%	3.20%	39.2g
디부틸 세바케이트 NF	0.96%	4.79%	58.7g
유드라짓 RS	7.60%	37.99%	465.8g
탈크 USP	10.80%	54.02%	662.3g
탈크 USP (더스팅)	---	---	---
총	100.00%	100.00%	6132.8g

[0208]

[0209] 나트렉손 펠릿(중간체 및 완성체)

[0210] 배리어 코팅 공정을 2 단계로 수행하였다 - 제1 단계는 나트렉손 중간체 펠릿을 생성하고 제2 단계는 완성 펠릿을 생성하였다.

[0211] 중간체 펠릿 및 완성 펠릿 둘 모두에 대한 배리어 코팅 분산액을 동일한 방식으로 제조하였다. 나트륨 라우릴 술페이트, 디부틸 세바케이트, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 B(유드라짓® RS)를 먼저 알콜과 정제수에 용해시켰다. 배리어 코팅을 개시하기 전에 용액에 탈크를 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0212] 나트렉손 중간체 펠릿의 경우, 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여 배리어 코팅 분산액을 나트렉손 코어에 분무하였다. 코팅 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 배리어 코팅 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펌프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 펠릿을 건조시키고 탈크로 더스팅하였다. 중간체 펠릿을 이어서 경화를 위해 오븐 트레이로 이송하였다. 경화 후, 중간체 펠릿을 칭량 및 체질하였다. 그 다음에 보통보다 큰 및 보통보다 작은 펠릿은 폐기하였다. 허용가능한 크기의 나트렉손 중간체 펠릿을 완성된 나트렉손 펠릿이 되게 추가 처리하였다.

[0213] 완성된 나트렉손 펠릿의 경우, 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여 배리어 코팅 분산액을 경화된 나트렉손 중간체 펠릿에 분무하였다. 중간체 펠릿에서와 동일한 절차(분무, 알콜 플러싱, 건조, 더스팅, 경화 및 체질)를 수행하였다. 그 다음에 보통보다 큰 및 보통보다 작은 펠릿은 폐기하였다. 허용가능한 크기의 완성된 나트렉손 펠릿을 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0214] AL0-02 코어

[0215] 충전

[0216] 나트렉손 HCl 펠릿(-14/+25 메쉬): 2250g

옥시코돈 HCl 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	80.05%	---	2680.6g
HPC NF (75-150 cps)	2.73%	13.69%	91.5g
옥시코돈 HCl USP	11.48%	57.54%	384.4g
탈크 USP	5.74%	28.77%	192.2g

[0217]

[0218] 격리된 나트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어

[0219] 격리된 나트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어의 제조는 옥시코돈 히드로클로라이드 약물 분산액의 제조 및 나트렉손 히드로클로라이드 펠릿에의 분산액 분무 코팅을 포함하였다.

[0220] 먼저 히드록시프로필 셀룰로스를 알콜에 용해시킴으로써 옥시코돈 히드로클로라이드 약물 분산액을 제조하였다. 약물층 형성에 앞서 옥시코돈 히드로클로라이드를 용액중으로 가하여 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 적용될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0221] 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여 옥시코돈 히드로클로라이드 약물 분산액을 나트렉손 히드로클로라이드 펠릿에 분무하였다. 약물층 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 약물 분산액이 분

무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펌프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 펠릿을 건조 및 배출시켰다. 코어를 이어서 칭량 및 체질하였다. 보통보다 큰 및 보통보다 작은 코어는 불합격시켰다. 최종 허용가능한 크기의 코어를 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0222] AL0-02 펠릿

[0223] 충전

[0224] 옥시코돈 HCl 코어: 2000.0g

타 코트 분산액	용액	고형분	적용
SD3A 에탄올	85.71%	---	2454.5g
디에틸 프탈레이트 NF	1.05%	7.33%	30.0g
PEG 6000	1.84%	12.86%	59.6g
유드라짓 L100-55	0.74%	5.20%	21.3g
에틸셀룰로스 50 NF	5.89%	41.24%	168.8g
탈크 USP	4.77%	33.38%	136.6g
탈크 USP (더스팅)	---	---	11.6g
총	100.00%	100.00%	2863.9g

[0225] 최종 펠릿 - 격리된 나트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 연장 방출 펠릿

[0226] 격리된 나트렉손 히드로클로라이드를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 연장 방출 펠릿의 제조는 코팅 분산액의 제조 및 격리된 나트렉손을 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어에의 분산액 분무 코팅을 포함하였다.

[0227] 먼저 디에틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 메타크릴산 공중합체 타입 C(유드라짓® L100-55)와 에틸셀룰로스를 알콜에 용해시킴으로써 코팅 분산액을 제조하였다. 탈크를 이어서 코팅 용액중으로 가하여 균일하게 분산시켰다. 모든 분산액이 완전히 분무될 때까지 혼합은 계속되었다.

[0228] 유동층에서 부르스터 인서트를 사용하여, 코팅 분산액을 격리된 나트렉손을 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드 코어에 분무하였다. 코트 적용은 미리정의된 공정 파라미터 세팅하에서 수행되었다. 모든 코팅 분산액이 분무된 후, 알콜을 생성물에 분무하여 펌프 라인과 분무 노즐을 플러싱하였다. 일단 플러싱이 완료되면, 생성물 펠릿을 건조시키고 탈크로 더스팅하였다. 펠릿을 이어서 칭량 및 체질하였다. 보통보다 큰 및 보통보다 작은 펠릿은 불합격시켰다. 최종 허용가능한 크기의 펠릿을 추가 처리하여 후속 단계로 보냈다.

[0229] 옥시코돈 히드로클로라이드/나트렉손 히드로클로라이드 연장 방출 캡슐

[0230] 개별 캡슐에 대한 목표 충전 중량을 최종 펠릿에 대한 옥시코돈 히드로클로라이드의 분획 효능 및 캡슐 강도에 기초하여 계산하였다. 허용가능한 중량 한계를 계산하며 목표 충전 중량의 $\pm 5\%$ 사이여야 한다. 지정된 캡슐 및 펠릿을 분배하였다. 수작업으로 또는 자동 캡슐화 장치로 캡슐을 펠릿으로 충전하였다.

[0232] 배치 생성에서의 각 성분의 전체량 (중량기준 및 %) 및 캡슐당 각 성분의 중량을 하기 표에 나타내었다:

옥시코돈 히드로클로라이드/날트렉손 히드로클로라이드 연장 방출 캡슐,
40 mg/4.8 mg의 조성

성분	중량기준 (g)	%	mg/ 캡슐	기능
활성 성분:				
옥시코돈 히드로클로라이드	263.4	10.99	40.00 ¹	활성 성분
날트렉손 히드로클로라이드	31.6	1.32	4.80 ¹	활성 성분 ²
불활성 성분:				
탈크 (1656)	930.2	38.64	140.64	소수성 활택제 고착방지제 활택제 대전방지제
암모니오 메타크릴 공중합체 (타입 B 분말) (유드라짓® RS PO)	360.7	15.05	54.77	격리막 중합체 성분
슈가 구제 (25-30 메쉬)	322.3	13.45	48.94	시드 코어
에틸셀룰로스 (50 cps)	222.5	9.08	33.04	속도-조절 중합체 성분 필름 코팅제
히드록시프로필 셀룰로스 (75-150 cps) (클루셀® LF)	68.7	2.87	10.43	필름 코팅제
폴리에틸렌 글리콜 (6000)	52.6	2.13	7.76	속도-조절 중합체 성분
디부틸 세바케이트	50.8	2.12	7.71	가소제
나트륨 라우릴 술페이트	30.4	1.27	4.61	격리막 성분
디에틸 프탈레이트	30.0	1.21	4.42	가소제
메타크릴산 공중합체 (타입 C 분말) (유드라짓® L100-55)	21.3	0.86	3.14	속도-조절 중합체 성분
마그네슘 스테아레이트 (식물성)	21.5	0.90	3.26	소수성제
아스코르브산	3.1	0.13	0.47	pH 조절제
총 캡슐 충전 중량	2409.4	100%	364.00	

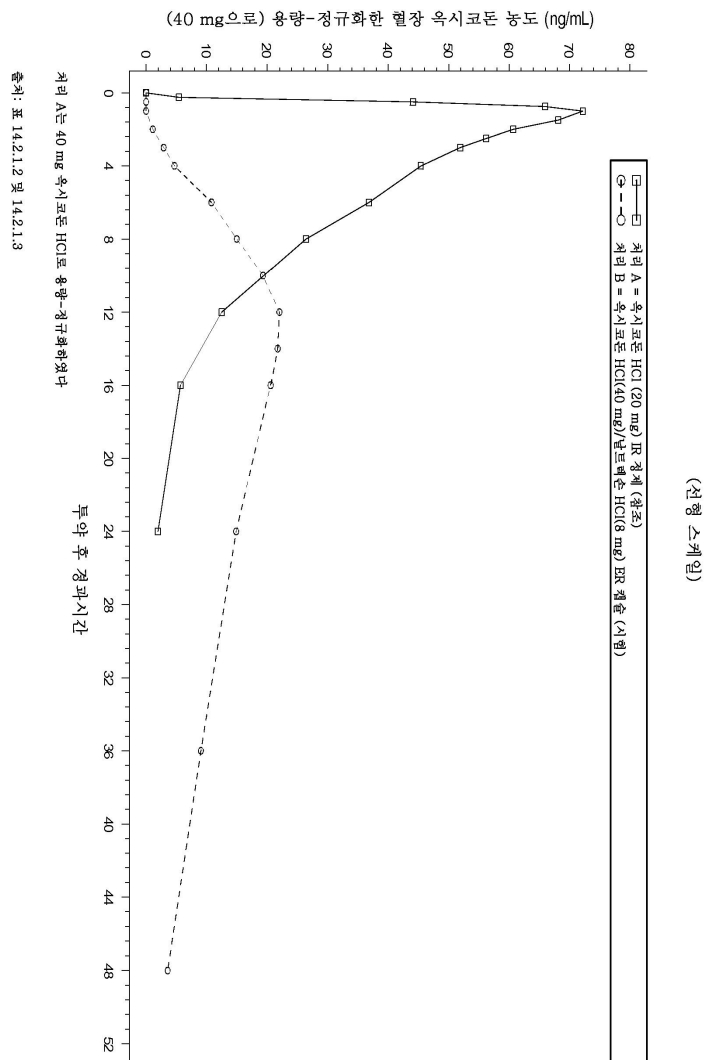
¹ 배치에 충전된 양은 효능 및/또는 수분에 대해 보정될 수 있다.

² 비록 날트렉손 히드로클로라이드가 활성 성분이지만, 제제는 날트렉손 히드로클로라이드를 격리하여 그것이 방출되지 않도록 설계된다.

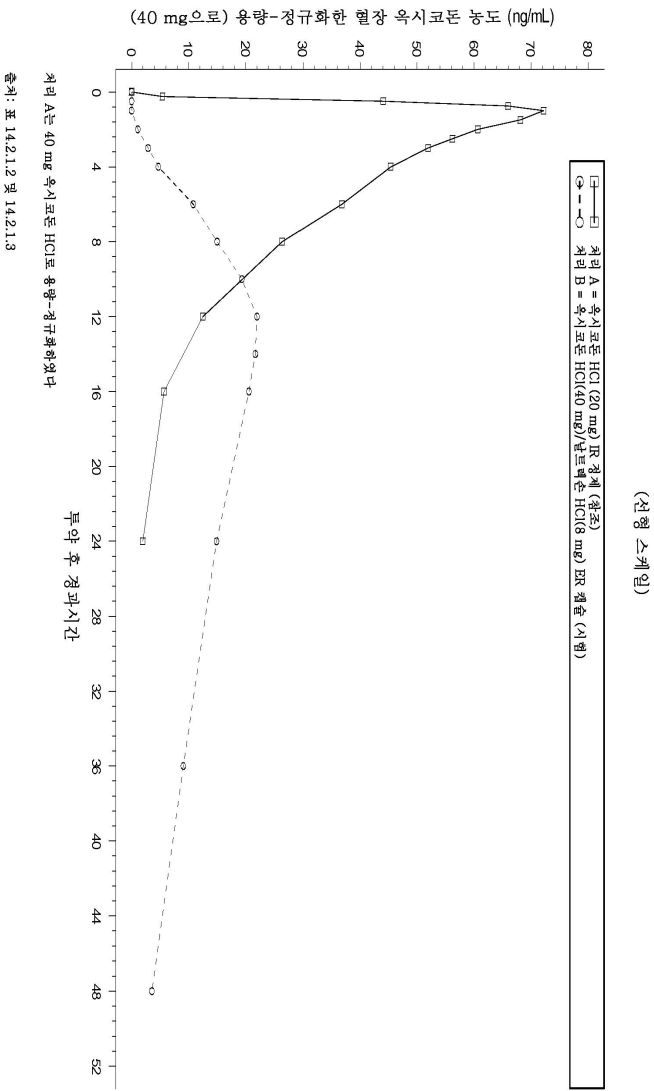
[0233]

도면

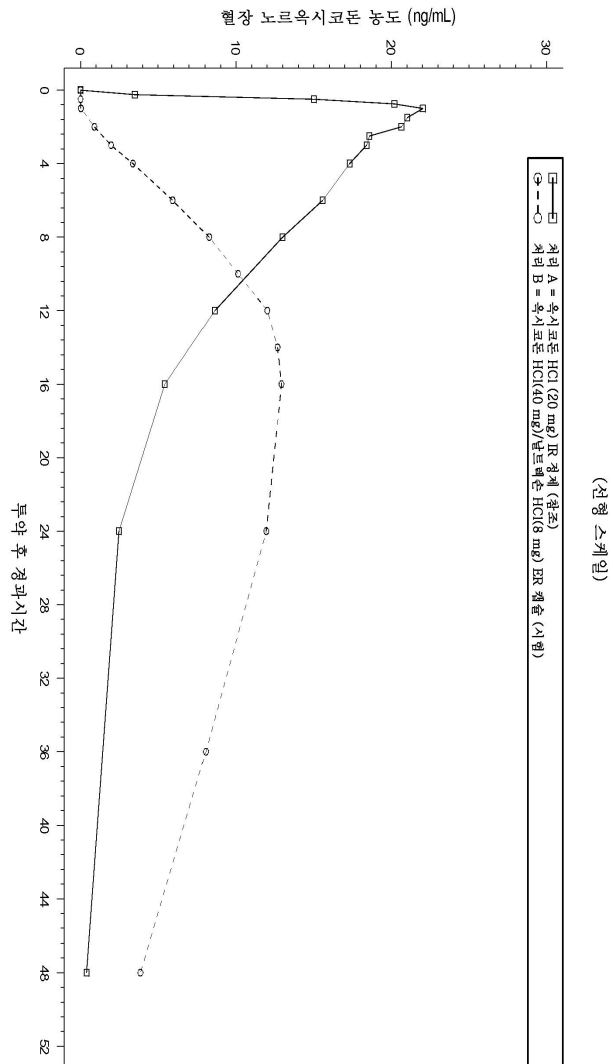
도면1



도면2



도면3



도면4

