(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년04월23일
(11) 등록번호 10-1514388
(24) 등록일자 2015년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 9/16* (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
*A61K 47/34* (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7021462(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년08월24일
심사청구일자 2012년08월24일
(85) 번역문제출일자 2012년08월16일
(65) 공개번호 10-2012-0105565
(43) 공개일자 2012년09월25일
(62) 원출원 특허 10-2009-7006064
원출원일자(국제) 2007년08월24일
심사청구일자 2009년03월24일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2007/002515
(87) 국제공개번호 WO 2008/023261
국제공개일자 2008년02월28일
(30) 우선권주장
60/840,244 2006년08월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20050031546 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
**퍼듀 퍼머 엘피**
미합중국 코넥티커트 06901-3431 스탬포드 트레써 블러바드 201 원 스탬포드 포럼
(72) 발명자
**매니언, 리차드, 오웬**
미국 18925 펜실바니아주 펄롱 그린 리지 로드 3860
**오도넬, 에드워드, 패트릭**
미국 07920 뉴저지주 배스킹 리지 체스넛 코트 38
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 양영환**

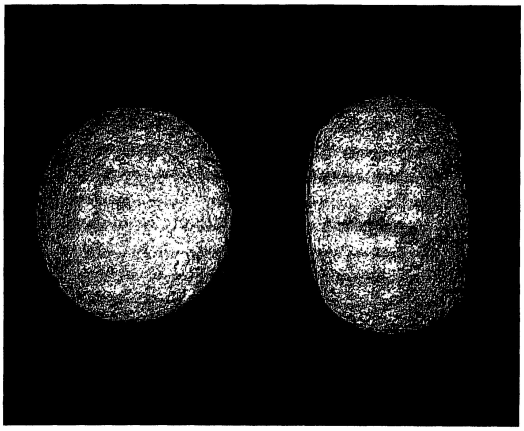
전체 청구항 수 : 총 89 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **오피오이드 진통제를 포함하는 변질 변조 방지 경구용 제약 제형**

## (57) 요 약

본 발명은, 제약 제형, 예를 들어 오피오이드 진통제를 포함하는 변질 변조 방지 제형, 및 그의 제조 방법, 용도, 및 치료 방법에 관한 것이다.

*대 표 도* - 도1



(72) 발명자
**맥케나, 윌리엄, 헨리**
미국 10704 뉴욕주 용커즈 롱미도우 로드 10

**후앙, 하이용, 휴**
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 케틀리 플레이스 33

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

(a) 적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

(2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

(b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

(c) 상기 서방형 매트릭스 제제에 압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

를 적어도 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 의해 수득가능한 서방형 경구용 고체 제약 제형으로서,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 단계 c)에서, 서방형 매트릭스 제제에 5분 내지 20시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도가 적용되거나;

단계 c)에서, 서방형 매트릭스 제제에 15분 내지 10시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도가 적용되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 b)에서, 조성물이 성형되어 정제 형태의 서방형 매트릭스 제제가 형성되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 단계 b)에서, 조성물이 직접적 압축에 의해 성형되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 c)에서, 서방형 매트릭스 제제에 62℃ 내지 90℃의 온도가 적용되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 서방형 매트릭스 제제에 65℃ 내지 90℃, 또는 68℃ 내지 90℃의 온도가 적용되거나;

서방형 매트릭스 제제에 1분 내지 5시간 또는 5분 내지 3시간의 기간 동안 62℃ 내지 90℃ 또는 68℃ 내지 90℃의 온도가 적용되거나;

서방형 매트릭스 제제에 15분 내지 10시간의 기간 동안 62℃ 내지 90℃ 또는 68℃ 내지 90℃의 온도가 적용되거나;

제형에 15분 내지 10시간, 30분 내지 5시간, 60분 내지 5시간, 또는 90분 내지 5시간의 기간 동안 60℃ 내지 90

℃, 62℃ 내지 90℃, 68℃ 내지 90℃, 70℃ 내지 90℃, 72℃ 내지 90℃, 75℃ 내지 90℃, 또는 62℃ 내지 85℃의 온도가 적용되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 7**

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 c)에서 서방형 매트릭스 제제에 60℃ 내지 80℃ 또는 62℃ 내지 80℃의 온도가 적용되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 8**

제1항 또는 제2항에 있어서, 경화 단계 c)가 일정한 내부 온도를 갖는 오븐에서 수행되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 단계 c)의 온도가 오븐의 표적 내부 온도이고, 오븐의 내부 온도가 상기 온도에 도달할 때 경화 단계가 개시되고, 가열이 중단되거나 감소되고 이어서 오븐의 내부 온도가 평탄형 온도 프로파일로 상기 온도보다 10℃ 초과로 낮게 또는 62℃ 미만으로 강하될 때, 또는 오븐의 내부 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 상기 온도 미만으로 강하될 때 경화 단계가 종료되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 경화 단계 동안 온도 프로파일이 평탄형의 형태를 나타내고, 상기 온도가 68℃ 내지 90℃이며, 경화 시간이 30분 내지 10시간의 범위인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 11**

제1항 또는 제2항에 있어서, 경화 단계 c)가 입구 공기 온도, 배출구 공기 온도 및 온도 프로브; 또는 입구 공기 온도 및 배출구 공기 온도; 또는 온도 프로브를 포함하는 대류 경화 장치에서 수행되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 단계 c)의 온도가 표적 입구 공기 온도로 규정되고, 입구 공기 온도가 상기 온도에 도달할 때 경화 단계가 개시되고, 가열이 중단되거나 감소되고 이어서 입구 공기 온도가 평탄형 온도 프로파일로 상기 온도보다 10℃ 초과로 낮게 또는 62℃ 미만으로 강하될 때, 또는 입구 공기 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 상기 온도 미만으로 강하될 때 경화 단계가 종료되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 경화 단계 동안 온도 프로파일이 평탄형의 형태를 나타내고, 상기 온도가 72℃ 내지 90℃이며, 경화 시간이 15분 내지 2시간의 범위인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 14**

제11항에 있어서, 단계 c)의 온도가 표적 배출구 공기 온도이고, 배출구 공기 온도가 상기 온도에 도달할 때 경화 단계가 개시되고, 가열이 중단되거나 감소되고 이어서 배출구 공기 온도가 평탄형 온도 프로파일로 상기 온도보다 10℃ 초과로 낮게 또는 62℃ 미만으로 강하될 때, 또는 배출구 공기 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 상기 온도 미만으로 강하될 때 경화 단계가 종료되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 경화 단계 동안 온도 프로파일이 평탄형의 형태를 나타내고, 상기 온도가 68℃ 내지 90℃이며, 경화 시간이 1분 내지 2시간의 범위인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 16**

제11항에 있어서, 단계 c)의 온도가 서방형 매트릭스 제제의 표적 온도이고, 서방형 매트릭스 제제의 온도가 상기 온도에 도달할 때 경화 단계가 개시되고, 가열이 중단되거나 감소되고 이어서 서방형 매트릭스 제제의 온도가 평탄형 온도 프로파일로 상기 온도보다 10℃ 초과로 낮게 또는 62℃ 미만으로 강하될 때, 또는 서방형 매트

릭스 제제의 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 상기 온도 미만으로 강하될 때 경화 단계가 종료되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 17**

제11항에 있어서, 단계 c)의 온도가 온도 프로브를 사용하여 측정된 표적 온도이고, 온도 프로브를 사용하여 측정된 온도가 상기 온도에 도달할 때 경화 단계가 개시되고, 가열이 중단되거나 감소되고 이어서 온도 프로브를 사용하여 측정된 온도가 평탄형 온도 프로파일로 상기 온도보다 10℃ 초과로 낮게 또는 62℃ 미만으로 강하될 때, 또는 온도 프로브를 사용하여 측정된 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 상기 온도 미만으로 강하될 때 경화 단계가 종료되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 경화 단계 동안 온도 프로파일이 평탄형의 형태를 나타내고, 상기 온도가 68℃ 내지 90℃이며, 경화 시간이 15분 내지 2시간의 범위인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 19**

제1항 또는 제2항에 있어서, 경화 단계 c)가 자유 유동하는 서방형 매트릭스 제제의 층에서 수행되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 경화가 코팅 팬에서 수행되거나, 스테아르산마그네슘이 경화 단계 동안 또는 경화 단계 후, 또는 둘 다에 첨가되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 21**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법이 경화된 서방형 매트릭스 제제를 코팅하는 추가의 단계를 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 방법이

(a) 적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

(2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

(b) 직접적 압축에 의해 상기 조성물을 성형하여 정제 형태의 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계;

(c) - 코팅 팬에서, 자유 유동하는 정제의 층에 1분 내지 24시간의 기간 동안 62℃ 내지 90℃의 온도를 적용하고,

- 이어서 자유 유동하는 정제의 층을 20℃ 내지 50℃의 온도로 냉각시킴으로써,

상기 정제를 경화시키는 단계; 및 이어서

(d) 상기 코팅 팬에서 제형을 코팅하는 단계

를 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 23**

(a) 적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

(2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

(b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

(c) 서방형 매트릭스 제제 중의 상기 폴리에틸렌 옥시드의 20% 이상이 용융되며 압력을 가하지 않는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

를 적어도 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 의해 수득가능한 서방형 경구용 고체 제약 제형으로서,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인 제형.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 단계 b)에서, 조성물이 성형되어 정제 형태의 서방형 매트릭스 제제가 형성되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 단계 b)에서, 조성물이 직접적 압축에 의해 성형되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 옥시드의 40% 내지 100%, 또는 75% 내지 100%가 용융되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 옥시드의 100%가 용융되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 28**

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 경화 단계 c)가 오븐에서 수행되거나;

경화 단계 c)가 대류 경화 장치에서 수행되거나;

경화 단계 c)가 자유 유동하는 서방형 매트릭스 제제의 층에서 수행되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 경화 단계 c)가 코팅 팬에서 수행되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 30**

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 경화된 서방형 매트릭스 제제를 코팅하는 추가의 단계를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드 진통제가 코데인, 모르핀, 옥시코돈, 히드로코돈, 히드로모르폰 또는 옥시모르폰, 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 임의의 상기한 것의 혼합물의 군으로부터 선택된 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 오피오이드 진통제가 옥시코돈 히드로클로라이드이고, 제형이 5 mg 내지 500 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 제형이 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg 또는 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 35**

제33항에 있어서, 옥시코돈 히드로클로라이드가 0 ppm 내지 25 ppm, 0 ppm 내지 15 ppm, 0 ppm 내지 10 ppm, 또는 0 ppm 내지 5 ppm의 14-히드록시코데이논 농도를 갖는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 36**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드 진통제가 옥시모르폰 히드로클로라이드이고, 제형이 1 mg 내지 500 mg의 옥시모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 제형이 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg 또는 160 mg의 옥시모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 38**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드 진통제가 히드로모르폰 히드로클로라이드이고, 제형이 1 mg 내지 100 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 제형이 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg 또는 64 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 것인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 40**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드가 레올로지 측정을 기준으로 2,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 것인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드가 레올로지 측정을 기준으로 2,000,000, 4,000,000, 7,000,000 또는 8,000,000의 분자량을 갖는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 42**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 레올로지 측정을 기준으로 100,000 내지 900,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 추가로 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 추가로 포함된 폴리에틸렌 옥시드가 레올로지 측정을 기준으로 100,000의 분자량을 갖는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 44**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 폴리에틸렌 옥시드의 총 함량이 80 중량% 내지 98.2 중량%인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 45**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제가 옥시코돈 히드로클로라이드이고, 조성물 중 옥시코돈 히드로클로라이드의 총 함량이 5 중량% 내지 32 중량%인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 46**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중, 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드의 함량이 80 중량% 내지 98.2 중량%인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 47**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및 레올로지 측정을 기준으로 100,000 내지 900,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하며, 여기서 조성물이 레올로지 측정을 기준으로 100,000 내지 900,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 10 중량% 내지 30 중량% 또는 20 중량% 내지 30 중량%로 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 서방형 매트릭스 제제에 60℃ 내지 80℃ 또는 60℃ 내지 77℃의 온도가 적용되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 49**

제1항, 제2항 및 제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 경화 단계 c)가 서방형 매트릭스 제제의 밀도 감소를 유도하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도가 비경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도에 비해 0.5% 내지 5.56% 감소되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 51**

제49항에 있어서, 경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도가 비경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도에 비해 0.7% 내지 5.56% 감소되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

정제 또는 다수-미립자 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형으로서, 상기 서방형 매트릭스 제제는 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제 및 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물을 포함하며, 압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 것이고, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 60%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용출시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용출률로부터 0% 포인트 내지 20% 포인트 범위의 편차를 나타내는 것을 특징으로 하는 시험관내 용출률을 제공하며,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물

및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인,

서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 정제 또는 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 50%, 5% 내지 40%, 5% 내지 30%, 5% 내지 20%, 또는 5% 내지 16%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용출시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용출률로부터 0% 포인트 내지 20% 포인트 범위의 편차를 나타내는 것을 특징으로 하는 시험관내 용출률을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 55**

정제 또는 다수-미립자 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형으로서, 상기 서방형 매트릭스 제제는 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제 및 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물을 포함하며, 압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 것이고, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 60%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 40 중량%인 시험관내 용출률을 제공하며,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인,

서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 정제 또는 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 50%, 5% 내지 40%, 5% 내지 30%, 5% 내지 20%, 또는 5% 내지 16%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 40 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 30 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 20 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 10 내지 18 중량%인 시험관내 용출률을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 57**

정제 또는 다수-미립자 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형으로서, 상기 서방형 매트릭스 제제는 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제 및 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물을 포함하며, 압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 것이고, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 60%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용출시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 편평화된 및 비편평화된 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에

서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용출률로부터 0% 포인트 내지 20% 포인트 범위의 편차를 나타내는 것을 특징으로 하는 시험관내 용출률을 제공하며,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인,

서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 정제 또는 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 60%, 5% 내지 50%, 5% 내지 40%, 5% 내지 30%, 5% 내지 20%, 또는 5% 내지 16%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 개개의 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용출시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용출률로부터 0% 포인트 내지 20% 포인트 범위의 편차를 나타내는 것을 특징으로 하는 시험관내 용출률을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 59**

정제 또는 다수-미립자 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형으로서, 상기 서방형 매트릭스 제제는 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제 및 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물을 포함하며, 압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 것이고, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 60%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 또는 0% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 40 중량%인 시험관내 용출률을 제공하며,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 정제 또는 다수-미립자는 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 5% 내지 50%, 5% 내지 40%, 5% 내지 30%, 5% 내지 20%, 또는 5% 내지 16%에 상응하는 것을 특징으로 하며, 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 개개의 다수-미립자는, 37℃에서 40% 또는 0% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 40 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 30 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 5 내지 20 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 10 내지 18 중량%인 시험관내 용출률을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 61**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 80 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것이고,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인,

서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 오피오이드 진통제가 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드이고, 조성물이 5 중량% 내지 20 중량%의 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드를 오피오이드 진통제로서 포함하거나;

조성물이 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 80 중량% 내지 98.2 중량%로 포함하거나; 또는

조성물이 둘 다를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 63**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 85 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 64**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 15 mg 또는 20 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 80 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 65**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 40 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 65 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는

것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 66**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 60 mg 또는 80 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 60 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 67**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 8 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 94 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 68**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 12 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 92 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 69**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 32 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 90 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 70**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제;

(2) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(3) 레올로지 측정을 기준으로 100,000 내지 900,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드

를 포함하는 조성물

을 포함하는 것이고,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인,

서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 71**

제70항에 있어서, 조성물이 80 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하거나;

조성물이 적어도

1. 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드 15 내지 30 중량%; 및 레올로지 측정을 기준으로 100,000 내지 900,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드 65 내지 80 중량%; 또는

2. 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드 20 중량% 내지 98.2 중량%, 30 중량% 내지 98.2 중량%, 또는 50 중량% 내지 98.2 중량%

을 포함하는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 72**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 800,000 내지 8,000,000 또는 900,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 포함하는 조성물

을 포함하는 것이고,

상기 조성물은 80 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 것이고,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인,

서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 73**

제1항, 제2항, 제23항 내지 제27항, 및 제53항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 서방형 매트릭스 제제의 밀도가 1.10 $g/cm^3$ 내지 1.20 $g/cm^3$ 범위인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 74**

압력을 가하지 않고 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃의 온도를 적용하는 경화 단계에서 경화된 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 서방형 매트릭스 제제는,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 포함하는 조성물을 포함하고,

압입 테스트 적용시 110 N 내지 250 N의 균열 힘 또는 1.0 mm 내지 3 mm의 "균열까지의 침투 깊이 거리", 또는 둘 다를 갖고,

상기 오피오이드 진통제가 벤질모르핀, 부프레노르핀, 코데인, 데소모르핀, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 에틸모르핀, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 니코모르핀, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 및 임의의 상기한 것의 혼합물의 군에서 선택된 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 75**

제74항에 있어서,

(1) 120 N 내지 250 N, 130 N 내지 250 N, 또는 140 N 내지 250 N의 균열 힘;

(2) 1.2 mm 내지 3 mm, 1.4 mm 내지 3 mm, 1.5 mm 내지 3 mm, 또는 1.6 mm 내지 3 mm의 "균열까지의 침투 깊이" 거리; 및

(3) 균열 없이 0.06 J 내지 0.284 J의 일을 견딤

중 하나, 둘, 또는 셋 모두를 만족시키는 것인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 76**

제53항, 제55항, 제57항, 제59항, 제61항, 제63항 내지 제70항, 제72항 및 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

1개월 동안 25℃ 및 60%의 상대 습도 (RH) 또는 40℃ 및 75%의 상대 습도 (RH)에서 저장된 후의 서방형 매트릭스 제제가, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 1, 4 및 12시간의 용출시 방출된 활성제의 백분율 양이, 저장 전의 기준물 제제의 상응하는 시험관내 용출률로부터 0% 포인트 내지 15% 포인트 범위의 편차를 나타내는 것을 특징으로 하는 용출률을 제공하거나;

1개월 동안 25℃ 및 60%의 상대 습도 (RH) 또는 40℃ 및 75%의 상대 습도 (RH)에서 저장된 후의 서방형 매트릭스 제제가, 서방형 매트릭스 제제에 대한 활성제의 라벨 클레임에 비한 1종의 활성제의 양의 중량%가 저장 전의 기준물 제제의 서방형 매트릭스 제제에 대한 활성제의 라벨 클레임에 비한 상응하는 활성제의 양의 중량%로부터 0% 포인트 내지 10% 포인트 범위의 편차를 나타내도록 활성제를 함유하거나;

37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시 1시간 후에 방출된 활성제가 12.5 내지 55 중량%, 2시간 후에 방출된 활성제가 25 내지 65 중량%, 4시간 후에 방출된 활성제가 45 내지 85 중량%이고, 6시간 후에 방출된 활성제가 55 내지 95 중량%인 용출률을 제공하거나;

활성제가 옥시코돈 히드로클로라이드이고, 제형이 비교 임상 연구에서 테스트시 시판품 옥시콘틴™과 생물학적으로 동등하거나;

활성제가 옥시코돈 히드로클로라이드이고, 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함하는 제형이 비교 임상 연구에서 테스트시

a) 옥시코돈 히드로클로라이드: 10.0 mg/정제

b) 락토스 (분무-건조됨): 69.25 mg/정제

c) 포비돈 : 5.0 mg/정제

d) 유드라기트® RS 30D (고체) : 10.0 mg/정제

e) 트리아세틴®: 2.0 mg/정제

f) 스테아릴 알콜: 25.0 mg/정제

g) 활석: 2.5 mg/정제

h) 스테아르산마그네슘: 1.25 mg/정제

를 함유하는 매트릭스 제제 중에 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 함유하는 기준물 정제와 생물학적으로 동등하며,

여기서, 기준물 정제는

1. 유드라기트® RS 30D 및 트리아세틴®을 60 메쉬 스크린으로 통과시키며 조합하고, 5분 동안 또는 균일한 분산이 나타날 때까지 저전단 하에 혼합하는 단계,

2. 옥시코돈 HCl, 락토스 및 포비돈을 유체 층 과립제조기/건조기 (FBD) 보울 내에 배치하고, 현탁액을 유체 층 내의 분말 상에 분무하는 단계,

3. 분무 후, 과립을 필요한 경우 #12 스크린으로 통과시켜 덩어리를 감소시키는 단계,

4. 건조 과립을 혼합기에 배치하는 단계,

5. 동시에, 필요량의 스테아릴 알콜을 70℃의 온도에서 용융시키는 단계,

6. 용융된 스테아릴 알콜을 혼합하며 과립 내에 혼입하는 단계,

7. 왁스 도포된 과립을 유체 층 과립제조기/건조기 또는 트레이로 옮기고, 실온 이하로 냉각시키는 단계,

8. 이어서, 냉각된 과립을 #12 스크린으로 통과시키는 단계,

9. 왁스 도포된 과립을 혼합기/블렌더에 배치하고, 3분 동안 필요량의 활석 및 스테아르산마그네슘으로 윤활시키는 단계,

10. 과립을 적합한 정제형성 기계에서 125 mg의 정제로 압축시키는 단계

에 의해 제조되는 것인, 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 77**

제74항 또는 제75항에 있어서, 조성물이 80 중량% 내지 98.2 중량%의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 78**

제77항에 있어서, 조성물이 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 내지 8,000,000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 80 중량% 내지 98.2 중량%로 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 79**

삭제

**청구항 80**

제53항 내지 제61항, 제70항 내지 제72항, 제74항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드 진통제가 코데인, 모르핀, 옥시코돈, 히드로코돈, 히드로모르폰 또는 옥시모르폰, 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 임의의 상기한 것의 혼합물의 군으로부터 선택된 것인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 81**

제80항에 있어서, 오피오이드 진통제가 옥시코돈 히드로클로라이드이고, 제형이 5 mg 내지 500 mg의 옥시코돈

히드로클로라이드를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 82**

제81항에 있어서, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg 또는 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 83**

제53항 내지 제62항, 제70항 내지 제72항, 제74항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드 진통제가 0 ppm 내지 25 ppm, 0 ppm 내지 15 ppm, 0 ppm 내지 10 ppm, 또는 0 ppm 내지 5 ppm의 14-히드록시코데이논 농도를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 84**

제53항 내지 제61항, 제70항 내지 제72항, 제74항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드 진통제가 옥시모르폰 히드로클로라이드이고, 제형이 1 mg 내지 500 mg의 옥시모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 85**

제84항에 있어서, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg 또는 160 mg의 옥시모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 86**

제53항 내지 제62항, 제70항 내지 제72항, 제74항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 오피오이드 진통제가 히드로모르폰 히드로클로라이드이고, 제형이 1 mg 내지 100 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 87**

제86항에 있어서, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg 또는 64 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 88**

제53항 내지 제72항, 제74항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 직접적 압축에 의해 정제가 형성되고, 상기 정제에 1분 내지 24시간의 기간 동안 60℃ 내지 90℃ 또는 62℃ 내지 90℃의 온도가 적용되어 경화된 정제 형태의 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 89**

제88항에 있어서, 상기 정제에 5분 내지 20시간 또는 15분 내지 10시간 동안 62℃ 내지 90℃의 온도가 적용되어 경화된 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 90**

제53항 내지 제72항, 제74항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥시드 분말 층으로 오버코팅되어 코어 정제 및 코어 정제를 둘러싼 폴리에틸렌 옥시드의 층을 갖는 정제를 형성한 정제 형태; 또는

층들 중 하나가 서방형 제제를 함유하고, 다른 층들 중 하나가 속방형 제제를 함유하는, 적층된 2층 또는 다층 정제 형태인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 91**

제90항에 있어서, 서방형 제제 및 속방형 제제가 동일하거나 상이한 활성제를 함유하거나;

서방형 제제가 오피오이드 진통제를 포함하고, 속방형 제제가 비-오피오이드 진통제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형.

**청구항 92**

제53항 내지 제72항, 제74항, 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 통증 치료를 위한 것인 서방형 경구용 고체 제약 제형.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본원은, 개시내용이 본원에 참고로 도입된 2006년 8월 25일자로 출원된 미국 가출원 제60/840,244호로부터의 우선권을 청구한다.

[0002] 본 발명은, 제약 제형, 예를 들어 오피오이드 진통제를 포함하는 변질 변조 방지 제형, 및 그의 제조 방법, 용도, 및 치료 방법에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0003] 제약 제품은 때때로 남용의 문제를 갖는다. 예를 들어, 특정 투여량의 오피오이드 작용제는 비경구 투여되는 경우, 동일한 투여량으로 경구 투여되는 것에 비해 보다 강력할 수 있다. 일부 제제는 불법적 용도를 위해 그 안에 함유된 오피오이드 작용제를 제공하도록 변질 변조될 수 있다. 조절 방출형 오피오이드 작용제 제제는 때때로, 경구 또는 비경구 투여시 즉시 방출을 위해 그 안에 함유된 오피오이드를 제공하도록 약물 남용자에 의해 분쇄되거나 용매 (예를 들어, 에탄올)로 추출된다.

[0004] 에탄올에 노출시 오피오이드의 일부를 유리시킬 수 있는 조절 방출형 오피오이드 작용제 제형은, 환자가 사용 지침을 무시하거나 제형과 함께 알콜을 동시에 사용하는 경우 환자가 의도된 것보다 더 빠르게 투여량을 수용하는 결과를 제공할 수 도 있다.

[0005] 알콜과 접촉되는 경우 오피오이드 방출 특성의 현저한 변화가 없고/거나 분쇄 내성을 갖는 오피오이드 작용제를 포함하는 경구용 제약 제형에 대한 필요성이 당업계에서 계속적으로 존재한다.

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0006] <발명의 목적 및 요약>

[0007] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 변질 변조 방지성을 갖는 오피오이드 진통제 등의 활성제를 포함하는 서방형(extended release) 경구용 제형을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 분쇄 내성을 갖는 오피오이드 진통제 등의 활성제를 포함하는 서방형 경구용 제형을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 특정 실시양태의 목적은, 알콜과 접촉하여 또는 알콜과 함께 동시에 사용되는 경우, 알콜 추출에 대해, 또한 투여량 덤핑(dose dumping)에 대해 내성을 갖는 오피오이드 진통제 등의 활성제를 포함하는 서방형 경구용 제형을 제공하는 것이다.

### *과제의 해결 수단*

[0010] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 정제 또는 다수-미립자(multi particulate) 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용해율로부터 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0011] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 정제 또는 다수-미립자 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립

자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 편평화된 및 비편평화된 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용해율로부터 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0012] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0013] 적어도

[0014] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0015] (2) 1종 이상의 활성제

[0016] 를 포함하며, 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0017] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0018] 특정한 상기 실시양태에 따르면, 활성제는 옥시코돈 히드로클로라이드이고, 조성물은 약 5 중량% 초과의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함한다.

[0019] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0020] 적어도

[0021] (1) 1종 이상의 활성제;

[0022] (2) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0023] (3) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드

[0024] 를 포함하는 조성물을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0025] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0026] (a) 적어도

[0027] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

[0028] (2) 1종 이상의 활성제

[0029] 를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

[0030] (b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

[0031] (c) 상기 서방형 매트릭스 제제에 약 1분 이상의 시간 동안 상기 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 이상의 온도를 적용하는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

[0032] 를 적어도 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

[0033] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0034] (a) 적어도

[0035] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

[0036] (2) 1종 이상의 활성제

[0037] 를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

[0038] (b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

[0039] (c) 상기 폴리에틸렌 옥시드가 적어도 부분적으로 용융되는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

[0040] 를 적어도 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

[0041] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0042] 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며,

[0043] 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용해율로부터 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0044] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0045] 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며,

[0046] 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 40 중량%인 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0047] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0048] 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며,

[0049] 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 편평화된 및 비편평화된 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용해율로부터 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0050] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0051] 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며,

[0052] 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 또는 0% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 40 중량%인 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0053] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0054] 적어도

[0055] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0056] (2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

[0057] 를 포함하며, 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0058] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0059] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0060] 적어도

[0061] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0062] (2) 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

[0063] 를 포함하며, 약 85 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0064] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0065] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0066] 적어도

[0067] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0068] (2) 15 mg 또는 20 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

[0069] 를 포함하며, 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0070] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0071] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0072] 적어도

[0073] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0074] (2) 40 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

[0075] 를 포함하며, 약 65 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0076] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0077] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0078] 적어도

[0079] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0080] (2) 60 mg 또는 80 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

[0081] 를 포함하며, 약 60 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0082] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0083] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0084] 적어도

[0085] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0086] (2) 8 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

[0087] 를 포함하며, 약 94 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0088] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0089] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0090] 적어도

[0091] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0092] (2) 12 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

[0093] 를 포함하며, 약 92 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0094] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0095] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0096] 적어도

[0097] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0098] (2) 32 ㎎의 히드로모르폰 히드로클로라이드

[0099] 를 포함하며, 약 90 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0100] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0101] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0102] 적어도

[0103] (1) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제;

[0104] (2) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0105] (3) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드

[0106] 를 포함하는 조성물을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0107] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0108] 적어도

[0109] (1) 레올로지 측정을 기준으로 800,000 이상의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0110] (2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

[0111] 를 포함하며, 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

[0112] 을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0113] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0114] 적어도

[0115] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0116] (2) 1종 이상의 활성제

[0117] 를 포함하는 조성물을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 서방형 매트릭스 제제가 압입(indentation) 테스트 적용시 약 110 N 이상의 균열 힘을 갖는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0118] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0119] 적어도

[0120] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

[0121] (2) 1종 이상의 활성제

[0122] 를 포함하는 조성물을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 서방형 매트릭스 제제가 압입 테스트 적용시 약 1.0 ㎜ 이상의 "균열까지의 침투 깊이 거리"를 갖는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

[0123] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 오피오이드 진통제를 포함하는 본 발명에 따른 제형을 통증 치료를 위해 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0124] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 오피오이드 진통제를 포함하는 본 발명에 따른 제형의, 통증 치료를 위한 의약 제조에서의 용도에 관한 것이다.

[0125] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의, 오피오이드로부터 선택된 활성제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제형에 알콜 추출 내성을 부여하기 위한 상기 서방형 경구용 고체 제형 제조에서의 매트릭스 형성 물질로서의 용도에 관한 것이다.

[0126] 특정 실시양태에서, 본 발명은,

[0127] (a) 적어도

[0128] (1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

[0129] (2) 1종 이상의 활성제

[0130] 를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

[0131] (b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

[0132] (c) 상기 서방형 매트릭스 제제에 5분 이상의 시간 동안 상기 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 이상의 온도를 적용하는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

[0133] 를 적어도 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

[0134] 본 발명의 특정 실시양태에 따르면, 서방형 고체 제약 제형은 좌약으로서 사용하기 위한 것이다.

[0135] 용어 "서방형"은, 본 발명의 목적상, 약물이 통상적인 제형으로서 (예를 들어, 용액 또는 속방형(immediate release) 제형으로서) 존재하는 약물에 비해 소화 후 연장된 기간 동안 이용가능하게 되어 투여 빈도수를 감소시키도록 제제화된 생성물을 지칭하도록 정의된다.

[0136] 용어 "속방형"은, 본 발명의 목적상, 약물의 용해 또는 흡수를 지연시키거나 연장시킬 의도 없이 약물이 위장 내용물 중에 용해될 수 있도록 제제화된 생성물을 지칭하도록 정의된다.

[0137] 용어 "서방형 경구용 고체 제약 제형"은, "서방형 매트릭스 제제"와 같이 서방형 의 활성제를 단위 투여량으로 포함하고, 임의로는 당업계에서 통상적인 다른 보조제 및 첨가제, 예컨대 보호 코팅 또는 캡슐 등, 또한 임의로는 제형에 사용되는 임의의 다른 추가의 특징물 또는 성분을 포함하는 투여 형태를 지칭한다. 달리 특정하게 지시되지 않는 한, 용어 "서방형 경구용 고체 제약 제형"은 무손상 형태, 즉 임의의 변질 변조 전의 상기 제형을 지칭한다. 서방형 제약 제형은, 예를 들어, 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 정제 또는 다수-미립자 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 캡슐일 수 있다. "서방형 제약 제형"은 서방형의 일부 활성제, 및 속방형의 또다른 일부 활성제 (예를 들어 제형을 둘러싼 속방형 활성제 층으로서, 또는 제형 내에 포함된 속방형 성분으로서)를 포함할 수 있다.

[0138] 용어 "서방형 매트릭스 제제"는, 본 발명의 목적상, 1종 이상의 활성제, 및 1종 이상의 서방형 특징물, 예컨대 서방형 매트릭스 물질, 예를 들면 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물의 성형된 고체 형태로서 정의된다. 조성물은 임의로는 이들 두 화합물 이외의 화합물, 즉 추가의 활성제 및 추가의 지연제 및/또는 다른 물질 (저분자량 폴리에틸렌 옥시드, 및 당업계에서 통상적인 다른 보조제 및 첨가제 포함)을 포함할 수 있다.

[0139] 용어 "생물학적으로 동등한/생물학적 동등성"은, 본 발명의 목적상, 비율 (테스트/기준물)에 대해 추정된 90% 신뢰 구간이 80.00% 내지 125.00% 범위 내에 있는, 활성제에 대한 $C_{max}$, $AUC_t$ 및 $AUC_{inf}$의 기하평균값을 제공하는 제형을 지칭하도록 정의된다. 바람직하게는, 평균값 $C_{max}$, $AUC_t$ 및 $AUC_{inf}$는 섭식 및 금식 상태 둘 다에서 측정시 80.00% 내지 125.00%의 범위 내에 있다.

[0140] 용어 "폴리에틸렌 옥시드"는, 당업계에서 통상적인 바와 같이 측정시 25,000 이상의 분자량, 바람직하게는 100,000 이상의 분자량을 갖는 것으로 정의된다. 보다 작은 분자량을 갖는 조성물은 통상적으로 "폴리에틸렌 글리콜"로서 언급된다.

[0141] 용어 "고분자량 폴리에틸렌 옥시드"는, 본 발명의 목적상, 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 것으로 정의된다. 본 발명의 목적상, 대략적 분자량은 레올로지 측정을 기준으로 한 것이다. 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 10 rpm으로 브룩필드(Brookfield) 점도계 모델 RVF, 스핀들 No. 1의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 2 중량% 수용액이 400 내지 800 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 1,000,000인 것으로 간주된다. 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 10 rpm으로 브룩필드 점도계 모델 RVF, 스핀들 No. 3의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 2 중량% 수용액이 2000 내지 4000 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 2,000,000인 것으로 간주된다. 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 2 rpm으로 브룩필드 점도계 모델 RVF, 스핀들 No. 2의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 1 중량% 수용액이 1650 내지 5500 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 4,000,000인 것으로 간주된다. 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 2 rpm으로 브룩필드 점도계 모델 RVF, 스핀들 No. 2의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 1 중량% 수용액이 5500 내

지 7500 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 5,000,000인 것으로 간주된다. 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 2 rpm으로 브룩필드 점도계 모델 RVF, 스핀들 No. 2의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 1 중량% 수용액이 7500 내지 10,000 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 7,000,000인 것으로 간주된다. 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 2 rpm으로 브룩필드 점도계 모델 RVF, 스핀들 No. 2의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 1 중량% 수용액이 10,000 내지 15,000 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 8,000,000인 것으로 간주된다. 보다 저분자량의 폴리에틸렌 옥시드에 대하여; 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 50 rpm으로 브룩필드 점도계 모델 RVT, 스핀들 No. 1의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 5 중량% 수용액이 30 내지 50 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 100,000인 것으로 간주되고, 또한 폴리에틸렌 옥시드는, 25℃에서 2 rpm으로 브룩필드 점도계 모델 RVF, 스핀들 No. 2의 사용시 상기 폴리에틸렌 옥시드의 5 중량% 수용액이 8800 내지 17,600 mPa·s (cP)의 점도 범위를 나타내는 경우에 대략적 분자량이 900,000인 것으로 간주된다.

[0142] 용어 "저분자량 폴리에틸렌 옥시드"는, 본 발명의 목적상, 상기에서 요약된 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 대략적 분자량을 갖는 것으로 정의된다.

[0143] 용어 "직접적 압축"은, 본 발명의 목적상, 정제 또는 임의의 다른 압축된 제형이, 화합물을 건조 블렌딩하는 단계 및 건조 블렌드를 압축시켜 제형을 형성하는 단계 (예를 들어, 확산 블렌드 및/또는 대류 혼합 방법을 이용)를 포함하는 방법에 의해 제조되는 정제형성 방법을 지칭하도록 정의된다 (예를 들어, 문헌 [Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing 장비 Addendum]).

[0144] 용어 "자유 유동하는 정제의 층"은, 본 발명의 목적상, 예를 들어 적합한 회전 속도로 설정된 코팅 팬 세트에서 또는 정제의 유동화 층에서와 같이, 서로에 대해 이동하며 유지되는 정제의 배치를 지칭하도록 정의된다. 자유 유동하는 정제의 층은 바람직하게는 정제가 서로에게 점착되는 것을 감소시키거나 방지한다.

[0145] 본 발명에 따른 정제 또는 다른 제형의 편평화의 경우에서 사용된 용어 "편평화" 및 관련 용어는, 정제에, 예를 들어 정제의 두께와 실질적으로 일렬인, 또한 직경에 대해 실질적으로 수직인 방향으로부터 적용되는 힘이 가해지는 것을 의미한다. 힘은 (달리 명백히 언급되지 않는 한) 카버형 벤치 프레스에 의해 표적 편평도/두께 감소를 달성하는 데 필요한 정도로 적용될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에 따르면, 편평화는 정제를 조각들로 파쇄시키지는 않지만, 연부 분열 및 균열이 일어날 수 있다. 편평도는, 비편평화된 정제의 두께를 기준으로 하여, 비편평화된 정제의 두께와 비교한 편평화된 정제의 두께에 대하여 % 두께로 나타내어진다. 정제 이외에도, 편평화는 임의의 형상의 제형에 적용될 수 있고, 여기서 힘은, 형상이 구형 이외의 것인 경우 그 형상의 최소 직경 (즉, 두께)과 실질적으로 일렬인 방향으로부터, 또한 형상이 구형인 경우에는 임의의 방향으로부터 적용된다. 이 경우, 편평도는, 초기 형상이 비-구형인 경우에는 비편평화된 형상의 두께/최소 직경을 기준으로 하여, 비편평화된 형상의 두께/최소 직경과 비교한 편평화된 형상의 두께/최소 직경에 대하여 % 두께로, 또는 초기 형상이 구형인 경우에는 비편평화된 직경을 기준으로 하여 상기 % 두께로 나타내어진다. 두께는 두께 게이지 (예를 들어, 디지탈 두께 게이지 또는 디지탈 칼리퍼)를 사용하여 측정된다. 도 4 내지 6에는, 카버 벤치 프레스를 사용하여 편평화된 정제를 나타내었다. 정제의 초기 형상은 도 1 내지 3에서 사진의 왼쪽에 나타내었다.

[0146] 본 발명의 특정 실시양태에서는, 벤치 프레스를 사용하는 것 이외에도, 해머를 정제/제형의 편평화에 사용할 수 있다. 이러한 편평화 방법에서, 해머 타격은 예를 들어 정제의 두께와 실질적으로 일렬인 방향으로부터 수동으로 적용된다. 이 경우에도, 편평도는, 초기 형상이 비-구형인 경우에는 비편평화된 형상의 두께/최소 직경을 기준으로 하여, 비편평화된 형상과 비교한 편평화된 형상의 두께/최소 직경에 대하여 % 두께로, 또는 초기 형상이 구형인 경우에는 비편평화된 직경을 기준으로 하여 상기 % 두께로 나타내어진다. 두께는 두께 게이지 (예를 들어, 디지탈 두께 게이지 또는 디지탈 칼리퍼)를 사용하여 측정된다.

[0147] 한편, 쉴로이니게르(Schleuniger) 장치를 사용하여, 본원에 참고로 도입된 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, Chapter 89 "Oral Solid Dosage Forms", pages 1633-1665]에 기재된 바와 같이 파쇄 강도 또는 정제 경도 테스트를 수행하는 경우에는, 정제/제형을 평행으로 배열된 한 쌍의 평판 사이에 배치하고, 정제의 두께에 대해 실질적으로 수직으로, 또한 정제의 직경과 실질적으로 일렬로 힘이 적용되어 이 방향으로 직경이 감소되도록 평판에 의해 압착시킨다. 이와 같이 감소된 직경은, 파쇄 강도 테스트 수행 전 정제의 직경을 기준으로 하여, % 직경으로 나타내어진다. 파쇄 강도 또는 정제 경도는, 테스트된 정제/제형이 파쇄될 때의 힘으로서 정의된다. 적용된 힘으로 인해 변형되어도 파쇄되지 않는 정제/제형은 이러한 특정 힘에서

파쇄-내성을 갖는 것으로 간주된다.

[0148] 정제/제형의 강도를 정량화하는 추가의 테스트는, 텍스쳐 아날라이저(Texture Analyzer), 예컨대 TA-XT2 텍스쳐 아날라이저 (미국 10583 뉴욕주 스카스데일 페어뷰 로드 18 소재의 텍스쳐 테크놀로지스 코포레이션(Texture Technologies Corp.))를 사용하는 압입 테스트이다. 이 방법에서는, 정제/제형을 약간 오목한 표면을 갖는 스테인레스 스탠드의 최상부에 배치하고, 이어서 텍스쳐 아날라이저의 하강하는 프로브, 예컨대 TA-8A 1/8 인치 직경 스테인레스강 볼 프로브에 의해 침투시킨다. 측정을 개시하기 전에, 정제를 프로브 바로 하부에 정렬시켜 하강하는 프로브가 정제를 환상으로(pivotally), 즉 정제의 중심 내로 침투하도록 하고, 또한 하강하는 프로브의 힘이 정제의 직경에 대해 실질적으로 수직으로, 또한 정제의 두께와 실질적으로 일렬로 적용되도록 한다. 먼저, 텍스쳐 아날라이저의 프로브가 테스트전 속도로 정제 샘플을 향해 이동하도록 개시된다. 프로브가 정제 표면과 접촉하고 트리거(trigger) 힘 설정에 도달되면, 프로브는 테스트 속도로 계속 이동하고, 정제로 침투된다. 각각의 프로브의 침투 깊이 (이하에서는, "거리"로서 언급됨)에 대해, 상응하는 힘을 측정하고, 데이타를 수집한다. 프로브가 목적한 최대 침투 깊이에 도달하면, 이는 방향을 바꾸어 테스트후 속도로 되돌아가며, 추가의 데이타를 수집할 수 있다. 균열 힘은 상응하는 힘/거리 도표에서 도달된 제1 극대값의 힘으로서 정의되며, 이는 예를 들어 텍스쳐 아날라이저 소프트웨어 "텍스쳐 익스퍼트 익시드(Texture Expert Exceed), 버전 2.64 잉글리쉬(English)"를 이용하여 계산된다. 임의의 이론에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 현 시점에서는 정제/제형에 대한 일부 구조적 손상이 균열 형태로 나타나는 것으로 여겨진다. 그러나, 본 발명의 특정 실시양태에 따른 균열된 정제/제형은, 하강하는 프로브에 대한 계속적인 저항에 의해 확인되는 바와 같이 응집성으로 유지된다. 제1 극대값에서의 상응하는 거리는 이하에서 "균열까지의 침투 깊이" 거리로서 언급된다.

[0149] 본 발명의 특정 실시양태의 목적상, 용어 "파쇄 강도"는 바람직하게는 쉴로이니게르 장치를 사용하여 측정된 정제/제형의 경도를 지칭하며, 용어 "균열 힘"은 바람직하게는 텍스쳐 아날라이저를 사용한 압입 테스트에서 측정된 정제/제형의 강도를 나타낸다.

[0150] 상기한 바와 같은 압입 테스트로부터 유도될 수 있는 서방형 매트릭스 제제의 추가의 파라미터는 상기한 바와 같은 압입 테스트에서 서방형 매트릭스 제제에 적용되는 일이다. 일 값은 거리에 대한 힘의 적분에 상응한다.

[0151] 용어 "분쇄 내성"은, 본 발명의 특정 실시양태의 목적상, 파쇄되지 않고 상기한 바와 같은 벤치 프레스에 의해 적어도 약 60% 두께 이하, 바람직하게는 약 50% 두께 이하, 보다 바람직하게는 약 40% 두께 이하, 훨씬 더 바람직하게는 약 30% 두께 이하, 가장 바람직하게는 약 20% 두께, 10% 두께 또는 5% 두께 이하로 편평화될 수 있는 제형을 지칭하는 것으로 정의된다.

[0152] 본 발명의 특정 실시양태의 목적상, 각각의 제형이, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 바람직하게는 0.5 및 0.75시간, 보다 바람직하게는 0.5, 0.75 및 1시간, 훨씬 더 바람직하게는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 가장 바람직하게는 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용해율로부터 상기 시점 각각에서 약 20% 포인트 이하 또는 바람직하게는 약 15% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는 경우에 제형이 "알콜 추출 내성"인 것으로 간주된다.

[0153] 용어 "변질 변조 방지"는, 본 발명의 목적상, 적어도 상기에서 정의된 바와 같은 분쇄 내성 또는 알콜 추출 내성, 바람직하게는 이들 둘 다를 제공하는 제형을 지칭한다.

[0154] 본 발명의 목적상, 용어 "활성제"는, 오피오이드 진통제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 제약학적으로 활성인 물질로서 정의된다.

[0155] 본 발명의 목적상, 용어 "오피오이드 진통제"는 오피오이드의 군으로부터 선택되고, 하나의 단일 오피오이드 작용제 또는 오피오이드 작용제의 조합, 하나의 단일 혼합 오피오이드 작용제-길항제 또는 혼합 오피오이드 작용제-길항제의 조합, 또는 하나의 단일 부분 오피오이드 작용제 또는 부분 오피오이드 작용제의 조합 및 오피오이드 작용제, 혼합 오피오이드 작용제-길항제 및 부분 오피오이드 작용제와 1종 이상의 오피오이드 길항제의 조합, 이들의 입체이성질체, 에테르 또는 에스테르, 염, 수화물 및 용매화물, 임의의 상기한 것의 조성물 등과 같은 진통 효과를 제공하는 단일 화합물 및 화합물의 조성물을 포함한다.

[0156] 본원에서 개시되는 본 발명은, 오피오이드 진통제의 임의의 제약학적으로 허용가능한 이들의 염 형태의 사용을 포함하는 것을 특정적으로 의미한다.

[0157] 제약학적으로 허용가능한 염은, 무기산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트

등; 유기산 염, 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르트레이트 등; 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등; 아미노산 염, 예컨대 아르기네이트, 아스파르기네이트, 글루타메이트 등, 및 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리 토금속 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 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0158] 본 발명에 따라 사용되는 오피오이드는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 다른 입체이성질체 형태를 형성할 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 모든 가능한 형태 뿐만 아니라 이들의 라세미 형태 및 분해 형태, 및 이들의 조성물의 사용을 포함하는 것을 의미한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하는 경우, 이는 E 및 Z 기하이성질체 둘 다를 포함하도록 의도된다. 모든 호변이성질체 또한 본 발명에 포함되도록 의도된다.

[0159] 본원에서 사용된 용어 "입체이성질체"는 공간적으로 분자의 원자 배향만이 상이한 개개의 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적 용어이다. 이는 거울상이성질체 및 서로 거울상이 아닌 1개 초과의 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체 (부분입체이성질체)를 포함한다.

[0160] 용어 "키랄 중심"은 4개의 상이한 기가 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0161] 용어 "거울상이성질체" 또는 "거울상이성질체의"는 그의 거울상에 포개어질 수 없고, 따라서 광학적으로 활성인 분자를 지칭하며, 여기서 거울상이성질체는 한 방향으로 편광된 빛의 평면을 회전시키고, 그의 거울상은 반대 방향으로 편광된 빛의 평면을 회전시킨다.

[0162] 용어 "라세미"는 동등한 비율의 거울상이성질체의 혼합물을 지칭하며 이는 광학적으로 불활성이다.

[0163] 용어 "분해"는, 분자의 2개의 거울상이성질체 형태 중 하나의 분리 또는 농축 또는 소모를 지칭한다.

[0164] 본 발명에서 유용한 오피오이드 작용제로는, 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 벤지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 데소모르핀, 덱스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디아모르핀, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 디메녹사돌, 디메페프타놀, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헵타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 디히드로에토르핀, 펜타닐 및 유도체, 히드로코돈, 히드로모르폰, 히드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레보르파놀, 레보페나실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 멥타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 나르세인, 니코모르핀, 노를레보르파놀, 노르메타돈, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로펩타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로폭시펜, 수펜타닐, 틸리딘, 트라마돌, 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 임의의 상기한 것의 혼합물 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0165] 상기한 바와 같은 오피오이드 작용제와 조합하기에 유용한 오피오이드 길항제는, 예를 들어 날록손, 날트렉손 및 날메펜 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 임의의 상기한 것의 혼합물 등이다.

[0166] 특정 실시양태에서는, 예를 들어 옥시코돈 HCl과 날록손 HCl의 2:1 비율의 조합이 사용된다.

[0167] 특정 실시양태에서, 오피오이드 진통제는 코데인, 모르핀, 옥시코돈, 히드로코돈, 히드로모르폰 또는 옥시모르폰, 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물, 임의의 상기한 것의 혼합물 등으로부터 선택된다.

[0168] 특정 실시양태에서, 오피오이드 진통제는 옥시코돈, 히드로모르폰 또는 옥시모르폰, 또는 이들의 염, 예컨대 히드로클로라이드이다. 제형은 약 5 mg 내지 약 500 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드, 약 1 mg 내지 약 100 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드 또는 약 5 mg 내지 약 500 mg의 옥시모르폰 히드로클로라이드를 포함한다. 다른 염, 유도체 또는 형태가 사용되는 경우, 등몰량의 임의의 다른 제약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체, 또는 수화물 및 용매화물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 형태 또는 유리 염기를 사용할 수 있다. 제형은, 예를 들어 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 또는 80 mg, 90 mg, 120 mg 또는 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드, 또는 등몰량의 임의의 다른 제약학적으로 허용가능한 염, 유도체, 또는 수화물 및 용매화물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 형태 또는 유리 염기를 포함한다. 제형은, 예를 들어 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 45 mg, 60 mg, 또는 80 mg, 90 mg, 120 mg 또는 160 mg의 옥시모르폰 히드로클로라이드, 또는 등몰량의 임의의 다른 제약학적으로 허용가능한 염, 유도체, 또는 수화물

및 용매화물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 형태 또는 유리 염기를 포함한다. 제형은, 예를 들어 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 48 mg 또는 64 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드, 또는 등몰량의 임의의 다른 제약학적으로 허용가능한 염, 유도체, 또는 수화물 및 용매화물을 포함하나 이에 제한되지는 않는 형태 또는 유리 염기를 포함한다.

[0169] WO 2005/097801 A1, US 7,129,248 B2 및 US 2006/0173029 A1 (이들 모두 본원에 참고로 도입됨)에는, 약 25 ppm 미만, 바람직하게는 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만, 보다 바람직하게는 약 2 ppm 미만, 약 1 ppm 미만, 약 0.5 ppm 미만 또는 약 0.25 ppm 미만의 14-히드록시코데이논 농도를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드의 제조 방법이 기재되어 있다.

[0170] 본원에서 사용된 용어 "ppm"은, "백만분율"을 의미한다. 14-히드록시코데이논에 대하여, "ppm"은 특정 샘플 생성물 중의 14-히드록시코데이논의 백만분율을 의미한다. 14-히드록시코데이논 농도는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 바람직하게는 UV 검출을 이용한 HPLC 분석에 의해 측정할 수 있다.

[0171] 활성제가 옥시코돈 히드로클로라이드인 본 발명의 특정 실시양태에서는, 약 25 ppm 미만, 바람직하게는 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만, 보다 바람직하게는 약 2 ppm 미만, 약 1 ppm 미만, 약 0.5 ppm 미만 또는 약 0.25 ppm 미만의 14-히드록시코데이논 농도를 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드가 사용된다.

[0172] 다른 특정 실시양태에서는, 다른 치료 활성제를 본 발명에 따라 오피오이드와 함께 또는 오피오이드 대신에 사용할 수 있다. 이러한 치료 활성제의 예로는, 항히스타민제 (예를 들어, 디멘히드리네이트, 디펜히드라민, 클로르페니라민 및 덱스클로르페니라민 말레에이트), 비스테로이드성 항염증제 (예를 들어, 나프록센, 디클로페낙, 인도메타신, 이부프로펜, 술린닥, Cox-2 억제제) 및 아세트아미노펜, 항구토제 (예를 들어, 메토클로프라미드, 메틸날트렉손), 항간질제 (예를 들어, 페니토인, 메프로브메이트 및 니트라제팜), 혈관확장제 (예를 들어, 니페디핀, 파파베린, 딜티아젬 및 니카르디핀), 진해제 및 거담제 (예를 들어, 코데인 포스페이트), 항천식제 (예를 들어, 테오필린), 제산제, 진경제 (예를 들어, 아트로핀, 스코폴라민), 항당뇨병제 (예를 들어, 인슐린), 이뇨제 (예를 들어, 에타크린산, 벤드로플루티아지드), 항저혈압제 (예를 들어, 프로프라놀롤, 클로니딘), 항고혈압제 (예를 들어, 클로니딘, 메틸도파), 기관지확장제 (예를 들어, 알부테롤), 스테로이드제 (예를 들어, 히드로코르티손, 트리암시놀론, 프레드니손), 항생제 (예를 들어, 테트라사이클린), 항치질제, 수면제, 정신작용제, 지사제, 점액용해제, 진정제, 충혈제거제 (예를 들어, 슈도에페드린), 설사제, 비타민제, 자극제 (식욕 억제제, 예컨대 페닐프로판올아민 포함) 및 칸나비노이드, 뿐만 아니라 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물이 포함된다.

[0173] 특정 실시양태에서, 본 발명은 오피오이드 진통제와 조합되는 또는 오피오이드 진통제를 대신하는 활성제로서의 Cox-2 억제제의 용도, 예를 들어 본원에 참고로 도입된 미국 특허출원 제10/056,347호 및 동 제11/825,938호에 개시된 바와 같은 멜록시캄 (4-히드록시-2-메틸-N-(5-메틸-2-티아졸릴)-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복스아미드-1,1-디옥시드), 본원에 참고로 도입된 미국 특허출원 제10/056,348호에 개시된 바와 같은 나부메톤 (4-(6-메톡시-2-나프틸)-2-부탄온), 본원에 참고로 도입된 미국 특허출원 제11/698,394호에 개시된 바와 같은 셀레콕시브 (4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드), 본원에 참고로 도입된 미국 특허출원 제10/057,630호에 개시된 바와 같은 니메술리드 (N-(4-니트로-2-페녹시페닐)메탄술폰아미드), 및 본원에 참고로 도입된 미국 특허출원 제10/057,632호에 개시된 바와 같은 N-[3-(포르밀아미노)-4-옥소-6-페녹시-4H-1-벤조피란-7-일] 메탄술폰아미드 (T-614) 등의 Cox-2 억제제의 용도에 관한 것이다

[0174] 본 발명은 또한, 예를 들어 벤조디아제핀, 바르비투레이트 또는 암페타민 등의 활성제를 사용한 제형에 관한 것이다. 이들은 각각의 길항제와 조합될 수 있다.

[0175] 용어 "벤조디아제핀"은, 벤조디아제핀 및 중추신경계를 억제할 수 있는 벤조디아제핀의 유도체인 약물을 지칭한다. 벤조디아제핀은, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 할라제팜, 케타졸람, 로라제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 메틸페니데이트 뿐만 아니라 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용할 수 있는 벤조디아제핀 길항제는, 플루마제닐 뿐만 아니라 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0176] 바르비투레이트는, 바르비투르산 (2,4,6-트리옥소헥사히드로피리미딘)으로부터 유도된 진정-수면제를 지칭한다. 바르비투레이트는, 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메토헥시탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈 뿐만 아니라 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및

용매화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용할 수 있는 바르비투레이트 길항제는, 암페타민 뿐만 아니라 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0177] 자극제는 중추신경계를 자극하는 약물을 지칭한다. 자극제는, 암페타민, 예컨대 암페타민, 덱스트로암페타민 수지 복합체, 덱스트로암페타민, 메트암페타민, 메틸페니데이트 뿐만 아니라 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매화물 및 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용할 수 있는 자극제 길항제는, 벤조디아제핀 뿐만 아니라 본원에 기재된 바와 같은 제약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 및 용매화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

## *도면의 간단한 설명*

[0178] 도 1은, 쉴로이니게르 모델 6D 장치를 사용한 파쇄 강도 테스트 전 (좌측)과 후 (우측)의 실시예 7.1의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 2는, 쉴로이니게르 모델 6D 장치를 사용한 파쇄 강도 테스트 전 (좌측)과 후 (우측)의 실시예 7.2의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 3은, 쉴로이니게르 모델 6D 장치를 사용한 파쇄 강도 테스트 전 (좌측)과 후 (우측)의 실시예 7.3의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 4는, 카버 수동 벤치 프레스 (유압 유닛 모델 #3912)를 사용한 편평화 후의 실시예 7.1의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 5는, 카버 수동 벤치 프레스 (유압 유닛 모델 #3912)를 사용한 편평화 후의 실시예 7.2의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 6은, 카버 수동 벤치 프레스 (유압 유닛 모델 #3912)를 사용한 편평화 후의 실시예 7.3의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 7은, 수동으로 수행된 10회의 해머 타격 후의 실시예 7.1의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 8은, 수동으로 수행된 10회의 해머 타격 후의 실시예 7.2의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 9는, 수동으로 수행된 10회의 해머 타격 후의 실시예 7.3의 정제의 상부도 (정제의 두께와 일렬 방향으로 바라봄)를 나타내는 사진이다.

도 10은, 실시예 13.1에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 11은, 실시예 13.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 12는, 실시예 13.3에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 13은, 실시예 13.4에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 14는, 실시예 13.5에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 15는, 실시예 14.1에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 16은, 실시예 14.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 17은, 실시예 14.3에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 18은, 실시예 14.4에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 19는, 실시예 14.5에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 나타낸 도이다.

도 20은, 실시예 13.1의 정제 (30분 동안 경화되고, 코팅되지 않음)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 21은, 실시예 13.2의 정제 (30분 동안 경화되고, 코팅되지 않음)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 22는, 실시예 13.3의 정제 (30분 동안 경화되고, 코팅되지 않음)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 23은, 실시예 13.4의 정제 (30분 동안 경화되고, 코팅되지 않음)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 24는, 실시예 13.5의 정제 (30분 동안 경화되고, 코팅되지 않음)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 25는, 실시예 17.1의 정제 (72℃에서 15분 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 26은, 실시예 18.2의 정제 (72℃에서 15분 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 27은, 실시예 14.1의 정제 (1시간 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 28은, 실시예 14.2의 정제 (1시간 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 29는, 실시예 14.3의 정제 (1시간 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 30은, 실시예 14.4의 정제 (1시간 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 31은, 실시예 14.5의 정제 (1시간 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 32는, 실시예 16.1의 정제 (15분 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 33은, 실시예 16.2의 정제 (15분 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해 수행된 실시예 20의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 34는, 실시예 16.1의 정제 (15분 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해, 또한 시판용 옥시콘틴(Oxycontin)™ 60 mg의 정제에 대해 수행된 실시예 21의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 35는, 실시예 16.2의 정제 (15분 동안 경화되고, 코팅됨)에 대해, 또한 시판용 옥시콘틴™ 80 mg의 정제에 대해 수행된 실시예 21의 압입 테스트에 대한 도이다.

도 36은, 실시예 26에 따른 선형 스케일의 평균 혈장 옥시코돈 농도 대 시간 프로파일 [모집단: 전체 분석 (섭식 상태)]을 나타낸다.

도 37은, 실시예 26에 따른 로그-선형 스케일의 평균 혈장 옥시코돈 농도 대 시간 프로파일 [모집단: 전체 분석 (섭식 상태)]을 나타낸다.

도 38은, 실시예 26에 따른 선형 스케일의 평균 혈장 옥시코돈 농도 대 시간 프로파일 [모집단: 전체 분석 (금식 상태)]을 나타낸다.

도 39는, 실시예 26에 따른 로그-선형 스케일의 평균 혈장 옥시코돈 농도 대 시간 프로파일 [모집단: 전체 분석 (금식 상태)]을 나타낸다.

도 40은, 실시예 27에 따른, 분쇄된 옥시콘틴™ 10 mg 및 분쇄된 실시예 7.2의 정제의 대표적 이미지를 나타낸다.

도 41은, 실시예 27에 따른, 45분의 용해 전과 후의 밀링된 실시예 7.2 및 옥시콘틴™ 10 mg의 정제의 대표적 이미지를 나타낸다.

도 42는, 실시예 27에 따른, 밀링된 실시예 7.2의 정제 및 분쇄된 옥시콘틴™ 10 mg의 정제의 용해 프로파일을 나타낸다.

도 43은, 실시예 27에 따른, 밀링된 정제 (옥시콘틴™ 10 mg, 실시예 7.2 및 실시예 14.5의 정제)의 입도 분포 그래프를 나타낸다.

<발명의 상세한 설명>

특정 실시양태에서, 본 발명은,

(a) 적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

(2) 1종 이상의 활성제

를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

(b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

(c) 상기 서방형 매트릭스 제제에 약 1분 이상의 시간 동안 상기 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 이상의 온도를 적용하는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

를 적어도 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

바람직하게는, 경화를 대기압에서 수행한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

(a) 적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

(2) 1종 이상의 활성제

를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

(b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

(c) 상기 서방형 매트릭스 제제에 5분 이상의 시간 동안 상기 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 이상의 온도를 적용하는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

를 적어도 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

바람직하게는, 경화를 대기압에서 수행한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

(a) 적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

(2) 1종 이상의 활성제

를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

(b) 조성물을 성형하여 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계; 및

(c) 상기 폴리에틸렌 옥시드가 적어도 부분적으로 용융되는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는, 상기 서방형 매트릭스 제제를 경화시키는 단계

를 적어도 포함하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

바람직하게는, 경화를 대기압에서 수행한다.

특정 실시양태에서는, 조성물을 단계 b)에서 성형하여 정제 형태의 서방형 매트릭스 제제를 형성한다. 정제 형태의 서방형 매트릭스 제제를 성형하기 위해서는, 직접적 압축 방법을 이용할 수 있다. 직접적 압축은 습윤 과

립형성과 같은 공정 단계를 피함으로써 효율적이고 간단한 정제 성형 방법이다. 그러나, 습윤 과립형성 및 후속되는 과립 압착에 의해 정제를 형성하는 방법과 같이 당업계에 공지된 임의의 다른 정제 제조 방법을 이용할 수 있다.

일 실시양태에서, 단계 c)에서의 서방형 매트릭스 제제의 경화는, 서방형 매트릭스 제제 중의 고분자량 폴리에틸렌 옥시드가 적어도 부분적으로 용융되는 하나 이상의 경화 단계를 포함한다. 예를 들어, 서방형 매트릭스 제제 중의 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 약 20% 이상 또는 약 30% 이상이 용융된다. 바람직하게는, 서방형 매트릭스 제제 중의 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 약 40% 이상 또는 약 50% 이상, 보다 바람직하게는 약 60% 이상, 약 75% 이상 또는 약 90% 이상이 용융된다. 바람직한 실시양태에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 약 100%가 용융된다.

다른 실시양태에서, 단계 c)에서의 서방형 매트릭스 제제의 경화는, 서방형 매트릭스 제제에 특정 시간 동안 승온을 적용하는 하나 이상의 경화 단계를 포함한다. 이러한 실시양태에서, 단계 c)에서 사용되는 온도, 즉 경화 온도는 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도만큼 높다. 임의의 이론에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도만큼 높은 온도에서의 경화는 폴리에틸렌 옥시드 입자가 적어도 서로에게 접착되도록 또는 심지어 융합되도록 하는 것으로 여겨진다. 일부 실시양태에 따르면, 경화 온도는 약 60℃ 이상 또는 약 62℃ 이상이거나, 또는 약 62℃ 내지 약 90℃ 또는 약 62℃ 내지 약 85℃ 또는 약 62℃ 내지 약 80℃ 또는 약 65℃ 내지 약 90℃ 또는 약 65℃ 내지 약 85℃ 또는 약 65℃ 내지 약 80℃의 범위이다. 경화 온도는 바람직하게는 약 68℃ 내지 약 90℃ 또는 약 68℃ 내지 약 85℃ 또는 약 68℃ 내지 약 80℃, 보다 바람직하게는 약 70℃ 내지 약 90℃ 또는 약 70℃ 내지 약 85℃ 또는 약 70℃ 내지 약 80℃, 가장 바람직하게는 약 72℃ 내지 약 90℃ 또는 약 72℃ 내지 약 85℃ 또는 약 72℃ 내지 약 80℃의 범위이다. 경화 온도는 약 60℃ 이상 또는 약 62℃ 이상이면서, 약 90℃ 미만 또는 약 80℃ 미만일 수 있다. 바람직하게는, 이는 약 62℃ 내지 약 72℃, 특히 약 68℃ 내지 약 72℃의 범위이다. 바람직하게는, 경화 온도는 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한만큼 높거나, 또는 약 62℃ 이상 또는 약 68℃ 이상이다. 보다 바람직하게는, 경화 온도는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위 내에 있거나, 또는 약 70℃ 이상이다. 더욱 더 바람직하게는, 경화 온도는 적어도 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 상한만큼 높거나, 또는 약 72℃ 이상이다. 별법의 실시양태에서, 경화 온도는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 상한보다 더 높고, 예를 들어 경화 온도는 약 75℃ 이상 또는 약 80℃ 이상이다.

단계 c)에서의 서방형 매트릭스 제제의 경화가 서방형 메트릭스 제제에 특정 시간 동안 승온을 적용하는 하나 이상의 경화 단계를 포함하는 실시양태에서, 이 시간을 이하에서는 경화 시간으로서 언급한다. 경화 시간의 측정을 위해, 경화 단계의 개시점 및 종료점을 규정한다. 본 발명의 목적상, 경화 단계의 개시점은 경화 온도에 도달할 때의 시점으로 규정된다.

특정 실시양태에서, 경화 단계 동안 온도 프로파일은 경화의 개시점과 종료점 사이에서 평탄형의 형태를 나타낸다. 이러한 실시양태에서, 경화 단계의 종료점은, 예를 들어 가열의 종결 또는 감소에 의해 및/또는 후속되는 냉각 단계의 개시에 의해 가열이 중단되거나 적어도 감소되고, 이어서 온도가 경화 온도보다 약 10℃ 초과로 낮게 및/또는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다. 경화 온도에 도달하고, 그에 따라 경화 단계가 개시되는 경우, 경화 단계 동안 경화 온도로부터의 이탈이 일어날 수 있다. 이러한 이탈은 이들이 약 ±10℃, 바람직하게는 약 ±6℃, 보다 바람직하게는 약 ±3℃의 값을 초과하지 않는 한 용인된다. 예를 들어, 약 75℃ 이상의 경화 온도가 유지되어야 하는 경우, 측정 온도는 일시적으로 약 85℃, 바람직하게는 약 81℃, 보다 바람하게는 약 78℃의 값으로 증가할 수 있고, 측정 온도는 또한 일시적으로 약 65℃, 바람직하게는 약 69℃, 보다 바람직하게는 약 72℃의 값으로 강하될 수 있다. 보다 큰 온도 감소의 경우, 및/또는 온도가 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하되는 경우, 경화 단계가 중지되고, 즉 종료점에 도달된다. 경화는 다시 경화 온도에 도달함으로써 재개될 수 있다.

다른 실시양태에서는, 경화 단계 동안의 온도 프로파일이 경화의 개시점과 종료점 사이에서 포물선 또는 삼각형의 형태를 나타낸다. 이는, 개시점, 즉 경화 온도에 도달할 때의 시점 후에 온도가 최대값에 도달할 때까지 추가로 증가되고, 이어서 감소됨을 의미한다. 이러한 실시양태에서, 경화 단계의 종료점은 온도가 경화 온도 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다.

이와 관련하여, 경화에 사용되는 장치 (이하에서는, 경화 장치라고 부름)에 따라 상이한 종류의 경화 장치 내 온도를 측정하여 경화 온도를 특성화할 수 있음을 인지하여야 한다.

특정 실시양태에서는, 경화 단계를 오븐에서 수행할 수 있다. 이러한 실시양태에서는, 오븐 내부 온도를 측정한다. 이에 기초하여, 경화 단계를 오븐에서 수행하는 경우, 경화 온도는 오븐의 표적 내부 온도로 규정되고, 경화 단계의 개시점은 오븐의 내부 온도가 경화 온도에 도달할 때의 시점으로 규정된다. 경화 단계의 종료점은 (1) 가열이 중단되거나 적어도 감소되고, 이어서 오븐 내부 온도가 평탄형 온도 프로파일로 경화 온도보다 약 10℃ 초과로 낮게 및/또는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하될 때의 시점 또는 (2) 오븐 내부 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 경화 온도 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다. 바람직하게는, 경화 단계는 오븐 내부 온도가 약 62℃ 이상, 약 68℃ 이상 또는 약 70℃ 이상, 보다 바람직하게는 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상의 경화 온도에 도달할 때 개시된다. 바람직한 실시양태에서, 경화 단계 동안 온도 프로파일은 평탄형의 형태를 나타내고, 여기서 경화 온도, 즉 오븐의 내부 온도는 바람직하게는 약 68℃ 이상, 예를 들어 약 70℃ 또는 약 72℃ 또는 약 73℃이거나, 또는 약 70℃ 내지 약 75℃의 범위 내에 있고, 경화 시간은 바람직하게는 약 30분 내지 약 20시간, 보다 바람직하게는 약 30분 내지 약 15시간, 또는 약 30분 내지 약 4시간 또는 약 30분 내지 약 2시간의 범위이다. 가장 바람직하게는, 경화 시간은 약 30분 내지 약 90분의 범위이다.

다른 특정 실시양태에서는, 경화를, 예를 들어 코팅 팬 또는 유동화 층과 같은, 공기유동에 의해 가열되고 가열된 공기 공급구 (입구) 및 배출구를 포함하는 경화 장치에서 수행한다. 이러한 경화 장치를 이하에서는 대류 경화 장치라고 부른다. 이러한 경화 장치에서는, 입구 공기의 온도, 즉 대류 경화 장치로 들어가는 가열된 공기의 온도 및/또는 배출구 공기의 온도, 즉 대류 경화 장치로부터 빠져나오는 공기의 온도를 측정할 수 있다. 또한, 예를 들어 적외선 온도 측정 기기, 예컨대 IR 건(gun)을 사용함으로써, 또는 서방형 매트릭스 제제 근처의 경화 장치 내부에 배치되었던 온도 프로브를 사용하여 온도를 측정함으로써, 경화 단계 동안 대류 경화 장치 내부의 제제의 온도를 측정하거나 적어도 추정할 수 있다. 이에 기초하여, 경화 단계를 대류 경화 장치에서 수행하는 경우, 하기와 같이 경화 온도를 규정할 수 있고, 경화 시간을 측정할 수 있다.

방법 1에 따라 경화 시간을 측정하는 일 실시양태에서, 경화 온도는 표적 입구 공기 온도로 규정되고, 경화 단계의 개시점은 입구 공기 온도가 경화 온도에 도달할 때의 시점으로 규정된다. 경화 단계의 종료점은 (1) 가열이 중단되거나 적어도 감소되고, 이어서 입구 공기 온도가 평탄형 온도 프로파일로 경화 온도보다 약 10℃ 초과로 낮게 및/또는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하될 때의 시점 또는 (2) 입구 공기 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 경화 온도 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다. 바람직하게는, 방법 1에 따르면 경화 단계는, 입구 공기 온도가 약 62℃ 이상, 약 68℃ 이상 또는 약 70℃ 이상, 보다 바람직하게는 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상의 경화 온도에 도달할 때 개시된다. 바람직한 실시양태에서, 경화 단계 동안 온도 프로파일은 평탄형의 형태를 나타내고, 여기서 경화 온도, 즉 표적 입구 공기 온도는 바람직하게는 약 72℃ 이상, 예를 들어 약 75℃이고, 방법 1에 따라 측정되는 경화 시간은 바람직하게는 약 15분 내지 약 2시간의 범위, 예를 들어 약 30분 또는 약 1시간이다.

방법 2에 따라 경화 시간을 측정하는 또다른 실시양태에서, 경화 온도는 표적 배출구 공기 온도로 규정되고, 경화 단계의 개시점은 배출구 공기 온도가 경화 온도에 도달할 때의 시점으로 규정된다. 경화 단계의 종료점은 (1) 가열이 중단되거나 적어도 감소되고, 이어서 배출구 공기 온도가 평탄형 온도 프로파일로 경화 온도보다 약 10℃ 초과로 낮게 및/또는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하될 때의 시점 또는 (2) 배출구 공기 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 경화 온도 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다. 바람직하게는, 방법 2에 따르면 경화 단계는, 배출구 공기 온도가 약 62℃ 이상, 약 68℃ 이상 또는 약 70℃ 이상, 보다 바람직하게는 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상의 경화 온도에 도달할 때 개시된다. 바람직한 실시양태에서, 경화 단계 동안 온도 프로파일은 평탄형의 형태를 나타내고, 여기서 경화 온도, 즉 표적 배출구 공기 온도는 바람직하게는 약 68℃ 이상, 약 70℃ 이상 또는 약 72℃ 이상이고, 예를 들어 표적 배출구 공기 온도는 약 68℃, 약 70℃, 약 72℃, 약 75℃ 또는 약 78℃이고, 방법 2에 따라 측정되는 경화 시간은 바람직하게는 약 1분 내지 약 2시간, 바람직하게는 약 5분 내지 약 90분의 범위이고, 예를 들어 경화 시간은 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 60분, 약 70분, 약 75분 또는 약 90분이다. 보다 바람직한 실시양태에서, 방법 2에 따라 측정되는 경화 시간은 약 15분 내지 약 1시간의 범위이다.

방법 3에 따라 경화 시간을 측정하는 추가의 실시양태에서, 경화 온도는 서방형 매트릭스 제제의 표적 온도로 규정되고, 경화 단계의 개시점은, 예를 들어 IR 건에 의해 측정될 수 있는 서방형 매트릭스 제제의 온도가 경화 온도에 도달할 때의 시점으로 규정된다. 경화 단계의 종료점은 (1) 가열이 중단되거나 적어도 감소되고, 이어서 서방형 매트릭스 제제의 온도가 평탄형 온도 프로파일로 경화 온도보다 약 10℃ 초과로 낮게 및/또는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하될 때의 시점 또는 (2)

서방형 매트릭스 제제의 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 경화 온도 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다. 바람직하게는, 방법 3에 따르면 경화 단계는, 서방형 매트릭스 제제의 온도가 약 62℃ 이상, 약 68℃ 이상 또는 약 70℃ 이상, 보다 바람직하게는 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상의 경화 온도에 도달할 때 개시된다.

방법 4에 따라 경화 시간을 측정하는 또다른 실시양태에서, 경화 온도는, 서방형 매트릭스 제제 근처의 경화 장치 내부에 배치되었던 와이어 열전쌍과 같은 온도 프로브를 사용하여 측정된 표적 온도로 규정되고, 경화 단계의 개시점은, 서방형 매트릭스 제제 근처의 경화 장치 내부에 배치되었던 온도 프로브를 사용하여 측정된 온도가 경화 온도에 도달할 때의 시점으로 규정된다. 경화 단계의 종료점은 (1) 가열이 중단되거나 적어도 감소되고, 이어서 온도 프로브를 사용하여 측정된 온도가 평탄형 온도 프로파일로 경화 온도보다 약 10℃ 초과로 낮게 및/또는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하될 때의 시점 또는 (2) 온도 프로브를 사용하여 측정된 온도가 포물선 또는 삼각형 온도 프로파일로 경화 온도 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다. 바람직하게는, 방법 4에 따르면 경화 단계는, 서방형 매트릭스 제제의 근처의 경화 장치 내부에 배치되었던 온도 프로브를 사용하여 측정된 온도가 약 62℃ 이상, 약 68℃ 이상 또는 약 70℃ 이상, 보다 바람직하게는 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상의 경화 온도에 도달할 때 개시된다. 바람직한 실시양태에서, 경화 단계 동안 온도 프로파일은 평탄형의 형태를 나타내고, 여기서 경화 온도, 즉 서방형 매트릭스 제제 근처의 경화 장치 내부에 배치되었던 온도 프로브를 사용하여 측정된 표적 온도는 바람직하게는 약 68℃ 이상이고, 예를 들어 이는 약 70℃이고, 방법 4에 따라 측정되는 경화 시간은 바람직하게는 약 15분 내지 약 2시간의 범위이고, 예를 들어 경화 시간은 약 60분 또는 약 90분이다.

경화를 대류 경화 장치에서 수행하는 경우, 경화 시간은 방법 1, 2, 3 또는 4 중 어느 하나에 의해 측정할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 경화 시간은 방법 2에 따라 측정한다.

특정 실시양태에서, 경화 온도는 표적 온도 범위로서 규정되고, 예를 들어 경화 온도는 표적 입구 공기 온도 범위 또는 표적 배출구 공기 온도 범위로서 규정된다. 이러한 실시양태에서, 경화 단계의 개시점은 표적 온도 범위의 하한에 도달될 때의 시점으로 규정되고, 경화 단계의 종료점은 가열이 중단되거나 적어도 감소되고, 이어서 온도가 표적 온도 범위의 하한보다 약 10℃ 초과로 낮게 및/또는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의 연화 온도 범위의 하한 미만, 예를 들어 약 62℃ 미만으로 강하될 때의 시점으로 규정된다.

경화 시간, 즉 서방형 매트릭스 제제에, 예를 들어 상기한 바와 같은 방법 1, 2, 3 및 4에 따라 측정될 수 있는 경화 온도를 적용하는 시간은 약 1분 이상 또는 약 5분 이상이다. 경화 시간은 특정 조성에 따라, 또한 제제 및 경화 온도에 따라 약 1분 내지 약 24시간 또는 약 5분 내지 약 20시간 또는 약 10분 내지 약 15시간 또는 약 15분 내지 약 10시간 또는 약 30분 내지 약 5시간으로 달라질 수 있다. 조성, 경화 시간 및 경화 온도의 파라미터는 본원에 기재된 바와 같은 변질 변조 방지가 달성되도록 선택된다. 특정 실시양태에 따르면, 경화 시간은 약 15분 내지 약 30분으로 달라진다. 경화 온도가 약 60℃ 이상 또는 약 62℃ 이상, 바람직하게는 약 68℃ 이상, 약 70℃ 이상, 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상이거나 또는 약 62℃ 내지 약 85℃ 또는 약 65℃ 내지 약 85℃로 달라지는 추가의 실시양태에 따르면, 경화 시간은 바람직하게는 약 15분 이상, 약 30분 이상, 약 60분 이상, 약 75분 이상, 약 90분 이상 또는 약 120분 이상이다. 경화 온도가 예를 들어 약 62℃ 이상, 약 68℃ 이상 또는 약 70℃ 이상, 바람직하게는 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상이거나 또는 약 62℃ 내지 약 80℃, 약 65℃ 내지 약 80℃, 약 68℃ 내지 약 80℃, 약 70℃ 내지 약 80℃ 또는 약 72℃ 내지 약 80℃의 범위인 바람직한 실시양태에서, 경화 시간은 바람직하게는 약 1분 이상 또는 약 5분 이상이다. 보다 바람직하게는, 경화 시간은 약 10분 이상, 약 15분 이상 또는 약 30분 이상이다. 이러한 특정 실시양태에서, 경화 시간은 여전히 목적한 변질 변조 방지를 달성하면서 가능한 한 짧게 선택될 수 있다. 예를 들어, 경화 시간은 바람직하게는 약 5시간 이하이고, 보다 바람직하게는 이는 약 3시간 이하이며, 가장 바람직하게는 이는 약 2시간 이하이다. 바람직하게는, 경화 시간은 약 1분 내지 약 5시간, 약 5분 내지 약 3시간, 약 15분 내지 약 2시간 또는 약 15분 내지 약 1시간의 범위이다. 본원에서 개시된 바와 같은 경화 온도와 경화 시간의 임의의 조합이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

특정 실시양태에서는, 조성물에 서방형 매트릭스 제제 중에 존재하는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드가 그의 연화 온도에 도달하고/거나 적어도 부분적으로 용융될 때까지만 경화 온도를 적용한다. 이러한 특정 실시양태에서, 경화 시간은 약 5분 미만일 수 있고, 예를 들어 경화 시간은 약 0분 내지 약 3시간 또는 약 1분 내지 약 2시간 또는 약 2분 내지 약 1시간으로 달라질 수 있다. 서방형 매트릭스 제제 중의 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 적어도 그의 연화 온도로 순간 가열하여 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 적어도 부분적으로 용융시키는 경화 장치를 선택함으로써 순간 경화가 가능하다. 이러한 경화 장치는 예를 들어 마이크로파 오븐, 초음파 장치, 광 조

사 장치, 예컨대 UV-조사 장치, 극초단파 (UHF) 장 또는 당업자에게 공지된 임의의 방법이다.

당업자는 서방형 매트릭스 제제의 크기가 목적한 변질 변조 방지를 달성하기 위해 요구되는 경화 시간 및 경화 온도를 결정할 수 있음을 인식한다. 임의의 이론에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 크기가 큰 서방형 매트릭스 제제, 예컨대 크기가 큰 정제의 경우에는, 보다 작은 크기를 갖는 상응하는 제제의 경우에 비해 제제 내부로 열을 전도하기 위해 보다 긴 경화 시간이 필요한 것으로 여겨진다. 보다 고온은 열 전도율을 증가시키고, 그에 따라 요구되는 경화 시간을 감소시킨다.

경화 단계 c)는 오븐에서 수행할 수 있다. 유리하게는, 경화 단계 c)는 예를 들어 코팅 팬에서와 같이 자유 유동하는 서방형 매트릭스 제제의 층에서 수행한다. 코팅 팬은 효율적인 배치식 경화 단계를 가능하게 하고, 이후 제형, 예를 들어 정제를 옮길 필요 없이 코팅 단계가 이어질 수 있다. 이러한 방법은,

(a) 적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드, 및

(2) 1종 이상의 활성제

를 조합하여 조성물을 형성하는 단계;

(b) 직접적 압축에 의해 상기 조성물을 성형하여 정제 형태의 서방형 매트릭스 제제를 형성하는 단계;

(c) - 코팅 팬에서, 자유 유동하는 정제의 층에 약 1분 이상 또는 약 5분 이상, 바람직하게는 약 30분 이상의 시간 동안 약 62℃ 내지 약 90℃, 바람직하게는 약 70℃ 내지 약 90℃의 온도를 적용하고,

- 이어서 자유 유동하는 정제의 층을 약 50℃ 미만의 온도로 냉각시킴으로써,

상기 정제를 경화시키는 단계; 및 이어서

(d) 상기 코팅 팬에서 제형을 코팅하는 단계

를 포함할 수 있다.

특정 실시양태에서는, 제형을 코팅하는 단계 d) 후에 추가의 경화 단계가 이어질 수 있다. 추가의 경화 단계는 경화 단계 c)에 대해 기재된 바와 같이 수행할 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 추가의 경화 단계의 경화 온도는 바람직하게는 약 70℃ 이상, 약 72℃ 이상 또는 약 75℃ 이상이고, 경화 시간은 바람직하게는 약 15분 내지 약 1시간의 범위, 예를 들어 약 30분이다.

특정 실시양태에서는, 조성물에 산화방지제, 예를 들어 BHT (부틸화 히드록시톨루엔)를 첨가한다.

특정 실시양태에서, 경화 단계 c)는 경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도가 경화 단계 c) 전의 서방형 매트릭스 제제의 밀도보다 더 낮아지도록 서방형 매트릭스 제제의 밀도 감소를 유도한다. 바람직하게는, 경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도는 비경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도에 비해 약 0.5% 이상 감소한다. 보다 바람직하게는, 경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도는 비경화된 서방형 매트릭스 제제의 밀도에 비해 약 0.7% 이상, 약 0.8% 이상, 약 1.0% 이상, 약 2.0% 이상 또는 약 2.5% 이상 감소한다. 임의의 이론에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 서방형 매트릭스 제제는 경화 단계 c) 동안 상승된 압력의 부재로 인해 팽창되고, 그 결과 밀도가 감소하는 것으로 여겨진다.

본 발명의 추가의 면에 따르면, 서방형 경구용 고체 제약 제형 중의, 바람직하게는 활성제로서 옥시코돈 HCl을 함유하는 제형 중의 서방형 매트릭스 제제의 밀도는 약 1.20 $g/cm^3$ 이하이다. 바람직하게는, 이는 약 1.19 $g/cm^3$ 이하, 약 1.18 $g/cm^3$ 이하, 또는 약 1.17 $g/cm^3$ 이하이다. 예를 들어, 서방형 매트릭스 제제의 밀도는 약 1.10 $g/cm^3$ 내지 약 1.20 $g/cm^3$, 약 1.11 $g/cm^3$ 내지 약 1.20 $g/cm^3$, 또는 약 1.11 $g/cm^3$ 내지 약 1.19 $g/cm^3$의 범위이다. 바람직하게는 이는 약 1.12 $g/cm^3$ 내지 약 1.19 $g/cm^3$ 또는 약 1.13 $g/cm^3$ 내지 약 1.19 $g/cm^3$, 보다 바람직하게는 약 1.13 $g/cm^3$ 내지 약 1.18 $g/cm^3$의 범위이다.

서방형 매트릭스 제제의 밀도는, 바람직하게는 기지의 밀도 ($\rho_0$)를 갖는 액체를 사용하여 아르키메데스 원리에 의해 측정된다. 먼저 서방형 매트릭스 제제를 공기 중에서 칭량하고, 이어서 액체 중에 침적시키고 칭량한다. 이들 두 중량으로부터, 서방형 매트릭스 제제의 밀도 ($\rho$)를 하기 수학식에 의해 결정할 수 있다.

$$\rho = \frac{A}{A-B} \cdot \rho_0$$

식 중, ρ는 서방형 매트릭스 제제의 밀도이고, A는 공기 중에서의 서방형 매트릭스 제제의 중량이며, B는 액체 중에 침적시 서방형 매트릭스 제제의 중량이고, $\rho_0$ 은 주어진 온도에서의 액체의 밀도이다.

기지의 밀도 ($\rho_0$)를 갖는 적합한 액체는 예를 들어 헥산이다.

바람직하게는, 서방형 매트릭스 제제의 밀도는 탑-로딩 메틀러 톨레도 밸런스(Top-loading Mettler Toledo balance) 모델 # AB 135-S/FACT, 일련 # 1127430072 및 밀도 측정 키트 33360을 사용하여 측정한다. 바람직하게는, 기지의 밀도 ($\rho_0$)를 갖는 액체로서 헥산을 사용한다.

본원 전반에 걸쳐 밀도값은 실온에서의 서방형 매트릭스 제제의 밀도에 상응한다.

서방형 매트릭스 제제의 밀도는, 바람직하게는 코팅되지 않은 제제의 밀도, 예를 들어 코어 정제의 밀도를 지칭한다. 서방형 매트릭스 제제가 코팅된, 예를 들어 서방형 매트릭스 제제에 경화 단계 c) 후에 코팅 단계 d)를 적용한 실시양태에서는, 서방형 매트릭스 제제의 밀도를 바람직하게는, 코팅 단계 수행 전에, 또는 코팅된 서방형 매트릭스 제제로부터 코팅을 제거하고, 이어서 코팅되지 않은 서방형 매트릭스 제제의 밀도를 측정함으로써 측정한다.

상기한 실시양태에서는, 레올로지 측정을 기준으로 2,000,000 내지 15,000,000 또는 2,000,000 내지 8,000,000의 대략적 분자량을 갖는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용할 수 있다. 특히, 레올로지 측정을 기준으로 2,000,000, 4,000,000, 7,000,000 또는 8,000,000의 대략적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 사용할 수 있다. 특히, 레올로지 측정을 기준으로 4,000,000의 대략적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 사용할 수 있다.

조성물이 1종 이상의 저분자량 폴리에틸렌 옥시드를 추가로 포함하는 실시양태에서는, 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 대략적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드, 예컨대 레올로지 측정을 기준으로 100,000 내지 900,000의 대략적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 사용할 수 있다. 이러한 저분자량 폴리에틸렌 옥시드의 첨가를 이용하여 방출 속도를 특정하게 맞춤화(tailoring)할 수 있고, 예컨대 특정 목적을 위해 다른 방식으로 방출 속도 감소를 제공하는 제제의 방출 속도를 향상시킬 수 있다. 이러한 실시양태에서는, 레올로지 측정을 기준으로 100,000의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 사용할 수 있다.

이러한 특정 실시양태에서, 조성물은 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드 및 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하며, 여기서 조성물은 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 대략적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 약 10 중량% 이상 또는 약 20 중량% 이상으로 포함한다. 이러한 특정 실시양태에서, 경화 온도는 약 80℃ 미만 또는 심지어 약 77℃ 미만이다.

특정 실시양태에서, 조성물 중의 폴리에틸렌 옥시드의 총 함량은 약 80 중량% 이상이다. 임의의 이론으로 국한되길 바라지는 않지만, 고함량의 폴리에틸렌 옥시드는 파쇄 강도 및 알콜 추출 내성과 같은 본원에 기재된 바와 같은 변질 변조 방지를 제공하는 것으로 여겨진다. 이러한 특정 실시양태에 따르면, 활성제는 옥시코돈 히드로클로라이드이고, 조성물은 약 5 중량% 초과의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함한다.

이러한 특정 실시양태에서, 조성물 중, 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드의 함량은 약 80 중량% 이상이다. 특정 실시양태에서, 조성물 중, 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드의 함량은 약 85% 이상 또는 약 90 중량% 이상이다. 이러한 실시양태에서는, 레올로지 측정을 기준으로 4,000,000 이상 또는 7,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 사용할 수 있다. 이러한 특정 실시양태에서, 활성제는 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드이지만, 다른 활성제를 본 발명의 이러한 면에 따라 사용할 수도 있고, 조성물은 약 5 중량% 초과의 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함한다.

조성물 중 약물의 양이 약 20 중량% 이상인 특정 실시양태에서, 폴리에틸렌 옥시드 함량은 약 75 중량%만큼 낮을 수 있다. 조성물 중 약물의 양이 약 25 중량% 내지 약 35 중량%의 범위인 또다른 실시양태에서, 폴리에틸렌 옥시드 함량은 약 65 중량% 내지 약 75 중량%의 범위일 수 있다. 예를 들어, 조성물 중 약물의 양이 약

32 중량%인 실시양태에서, 폴리에틸렌 옥시드 함량은 약 67 중량%일 수 있다.

본 발명의 특정 실시양태에서는, 정제가 함께 점착되는 것을 피하기 위해 경화 공정/경화 단계 동안 또는 그 후에 스테아르산마그네슘을 첨가한다. 이러한 특정 실시양태에서, 스테아르산마그네슘은 정제의 냉각 전에 또는 정제의 냉각 동안 경화 공정/경화 단계의 종료시 첨가한다. 사용할 수 있는 다른 점착방지제는 활석, 실리카, 흄드(fumed) 실리카, 콜로이드 실리카 디옥시드, 스테아르산칼슘, 카르나우바 왁스, 장쇄 지방 알콜 및 왁스, 예컨대 스테아르산 및 스테아릴 알콜, 광유, 파라핀, 미세결정 셀룰로스, 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜이다. 추가로 또는 별법으로, 코팅을 고온에서 개시할 수 있다.

경화 단계 c)를 코팅 팬에서 수행하는 특정 실시양태에서는, 경화 단계 동안 또는 경화 단계 후에 (후자의 경우에는 예를 들어 정제의 냉각 전에 또는 정제의 냉각 동안) 팬 속도를 증가시킴으로써 정제의 점착을 피할 수 있거나 점착 정제를 분리할 수 있다. 팬 속도는 모든 정제가 분리되거나 점착이 일어나지 않는 속도까지 증가시킨다.

본 발명의 특정 실시태에서, 초기 필름 코팅 또는 일부 필름 코팅은 경화 단계 c)를 수행하기 전에 적용된다. 이러한 필름 코팅은, 점착방지제로서 기능하기 위한, 즉 서방형 매트릭스 제제 또는 정제가 함께 점착되는 것을 피하기 위한, 제제 또는 정제에 대한 "오버코트"를 제공한다. 이러한 특정 실시양태에서, 경화 단계 전에 적용되는 필름 코팅은 오파드라이(Opadry) 필름 코팅이다. 경화 단계 c) 후에, 추가의 필름 코팅 단계를 수행할 수 있다.

본 발명은 또한, 상기한 바와 같은 임의의 방법에 따른 방법에 의해 수득가능한 임의의 서방형 경구용 고체 제약 제형을 포함한다.

독립적으로, 본 발명은 또한 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은, 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용해율로부터 상기 시점 각각에서 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

이러한 특정 실시양태에서, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 50% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 16% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용해율로부터 약 20% 포인트 이하 또는 약 15% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은, 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 40 중량%인 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

이러한 특정 실시양태에서, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 50% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 16% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자는,

37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 40 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 30 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 20 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 10 내지 약 18 중량%인 시험관내 용해율을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은, 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 편평화된 및 비편평화된 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용해율로부터 각각의 시점에서 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

이러한 특정 실시양태에서, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하, 또는 약 50% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 16% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 개개의 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용해율로부터 상기 시점 각각에서 약 20% 포인트 이하 또는 15% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은, 정제 또는 다수-미립자 형태의, 활성제를 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 또는 0% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 40 중량%인 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

이러한 특정 실시양태에서, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 50% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 16% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 또는 0% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 40 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 30 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 5 내지 약 20 중량%인, 또는 0.5시간 후에 방출된 활성제가 약 10 내지 약 18 중량%인 시험관내 용해율을 제공한다.

이러한 제형은 상기한 바와 같이 제조할 수 있다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 바람직하게는 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 포함하며, 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

조성물은 또한 약 85 또는 90 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함할 수 있다. 조성물이 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 이러한 특정 실시양태에 따르면, 활성제는 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드이고, 조성물은 약 5 중량% 초과의 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함한다.

이러한 특정 실시양태에서, 조성물은 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 약 80 중량% 이상으로 포함한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하며, 약 85 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 15 mg 또는 20 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하며, 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 40 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하며, 약 65 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 60 mg 또는 80 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드

를 포함하며, 약 60 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 8 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

를 포함하며, 약 94 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 12 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

를 포함하며, 약 92 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 32 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드

를 포함하며, 약 90 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 바람직하게는 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제;

(2) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(3) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드

를 포함하는 조성물을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

이러한 특정 실시양태에서, 조성물은 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함한다. 조성물은 또한 약 85 또는 90 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함할 수 있다. 조성물이 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 이러한 특정 실시양태에 따르면, 활성제는 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드이고, 조성물은 약 5 중량% 초과의 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함한다. 조성물은 또한 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드 15 내지 30 중량%; 및 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 미만의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드 65 내지 80 중량%를 포함할 수 있거나, 또는 조성물은 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드를 약 20 중량% 이상 또는 약 30 중량% 이상 또는 약 50 중량% 이상으로 포함할 수 있다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 800,000 이상 또는 900,000 이상의 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 오피오이드 진통제로부터 선택된 1종 이상의 활성제

를 포함하며, 약 80 중량% 이상의 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 조성물

을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

본 발명의 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스는 약 1.20 $g/cm^3$ 이하의 밀도를 갖는다. 이러한 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제의 밀도는 약 1.19 $g/cm^3$ 이하, 바람직하게는 약 1.18 $g/cm^3$ 이하 또는 약 1.17 $g/cm^3$ 이하이다. 예를 들어, 서방형 매트릭스 제제의 밀도는 약 1.10 $g/cm^3$ 내지 약 1.20 $g/cm^3$, 약 1.11 $g/cm^3$ 내지 약 1.20 $g/cm^3$, 또는 약 1.11 $g/cm^3$ 내지 약 1.19 $g/cm^3$의 범위이다. 바람직하게는 이는 약 1.12 $g/cm^3$ 내

지 약 1.19 g/cm$^3$ 또는 약 1.13 g/cm$^3$ 내지 약 1.19 g/cm$^3$, 보다 바람직하게는 약 1.13 g/cm$^3$ 내지 약 1.18 g/cm$^3$의 범위이다. 바람직하게는, 밀도는 상기한 바와 같이 아르키메데스 원리에 의해 측정된다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 1종 이상의 활성제

를 포함하는 조성물을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 서방형 매트릭스 제제가 압입 테스트 적용시 약 110 N 이상의 균열 힘을 갖는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

본 발명의 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제는 약 110 N 이상, 바람직하게는 약 120 N 이상, 약 130 N 이상 또는 약 140 N 이상, 보다 바람직하게는 약 150 N 이상, 약 160 N 이상 또는 약 170 N 이상, 가장 바람직하게는 약 180 N 이상, 약 190 N 이상 또는 약 200 N 이상의 균열 힘을 갖는다.

특정 실시양태에서, 본 발명은,

적어도

(1) 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 1종 이상의 폴리에틸렌 옥시드; 및

(2) 1종 이상의 활성제

를 포함하는 조성물을 포함하는 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 서방형 매트릭스 제제가 압입 테스트 적용시 약 1.0 ㎜ 이상의 "균열까지의 침투 깊이 거리"를 갖는 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다.

본 발명의 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제는 약 1.0 ㎜ 이상 또는 약 1.2 ㎜ 이상, 바람직하게는 약 1.4 ㎜ 이상, 약 1.5 ㎜ 이상 또는 약 1.6 ㎜ 이상, 보다 바람직하게는 약 1.8 ㎜ 이상, 약 1.9 ㎜ 이상 또는 약 2.0 ㎜ 이상, 가장 바람직하게는 약 2.2 ㎜ 이상, 약 2.4 ㎜ 이상 또는 약 2.6 ㎜ 이상의 "균열까지의 침투 깊이" 거리를 갖는다.

본 발명의 이러한 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제는 약 110 N 이상, 바람직하게는 약 120 N 이상, 약 130 N 이상 또는 약 140 N 이상, 보다 바람직하게는 약 150 N 이상, 약 160 N 이상 또는 약 170 N 이상, 가장 바람직하게는 약 180 N 이상, 약 190 N 이상 또는 약 200 N 이상의 균열 힘, 및/또는 약 1.0 ㎜ 이상 또는 약 1.2 ㎜ 이상, 바람직하게는 약 1.4 ㎜ 이상, 약 1.5 ㎜ 이상 또는 약 1.6 ㎜ 이상, 보다 바람직하게는 약 1.8 ㎜ 이상, 약 1.9 ㎜ 이상 또는 약 2.0 ㎜ 이상, 가장 바람직하게는 약 2.2 ㎜ 이상, 약 2.4 ㎜ 이상 또는 약 2.6 ㎜ 이상의 "균열까지의 침투 깊이" 거리를 갖는다. 임의의 상기한 균열 힘 및 "균열까지의 침투 깊이" 거리의 값의 조합이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

이러한 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제는 압입 테스트 적용시 균열되지 않고 약 0.06 J 이상 또는 약 0.08 J 이상, 바람직하게는 약 0.09 J 이상, 약 0.11 J 이상 또는 약 0.13 J 이상, 보다 바람직하게는 약 0.15 J 이상, 약 0.17 J 이상 또는 약 0.19 J 이상, 가장 바람직하게는 약 0.21 J 이상, 약 0.23 J 이상 또는 약 0.25 J 이상의 일을 견뎌낸다.

파라미터 "균열 힘", "균열까지의 침투 깊이 거리" 및 "일"은, 텍스쳐 아날라이저, 예컨대 TA-XT2 텍스쳐 아날라이저 (미국 10583 뉴욕주 스카스데일 페어뷰 로드 18 소재의 텍스쳐 테크놀로지스 코포레이션)를 사용하여 상기한 바와 같은 압입 테스트에서 측정한다. 균열 힘 및/또는 "균열까지의 침투 깊이" 거리는 코팅되지 않거나 코팅된 서방형 매트릭스 제제를 사용하여 측정할 수 있다. 바람직하게는, 균열 힘 및/또는 "균열까지의 침투 깊이" 거리는 코팅되지 않은 서방형 매트릭스 제제에서 측정한다. 임의의 이론에 의해 국한되길 바라지는 않지만, 상기한 바와 같은 서방형 경구용 고체 제약 제형의 제조 방법의 단계 d)에서 적용되는 코팅과 같은 코팅은 관찰되는 균열 힘 및/또는 "균열까지의 침투 깊이" 거리에 유의하게 기여하지 않는 것으로 여겨진다. 따라서, 코팅된 특정 서방형 매트릭스 제제에 대해 측정된 균열 힘 및/또는 "균열까지의 침투 깊이" 거리는 코팅되지 않은 상응하는 서방형 매트릭스 제제에 대해 측정된 값을 실질적으로 변화시키지 않을 것으로 예상된다.

특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제는 정제 또는 다수-미립자 형태이며, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정

제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 한다. 바람직하게는, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 50% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 16% 이하에 상응하는 것을 특징으로 한다.

바람직하게는, 정제 또는 개개의 다수-미립자의 편평화는, 상기와 같이 카버형 벤치 프레스 등의 벤치 프레스를 사용하여, 또는 해머를 사용하여 수행한다.

이러한 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제는 정제 또는 다수-미립자의 형태이며, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용해율로부터 상기 시점 각각에서 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공한다. 바람직하게는, 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 50% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 16% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 상기 편평화된 정제 또는 편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자의 상응하는 시험관내 용해율로부터 상기 시점 각각에서 약 20% 포인트 이하 또는 약 15% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공한다.

특정 실시양태에서, 본 발명은, 정제 또는 다수-미립자 형태의 서방형 매트릭스 제제를 포함하며, 여기서 정제 또는 개개의 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 편평화된 또는 비편평화된 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 편평화된 및 비편평화된 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용해율로부터 각각의 시점에서 약 20% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다. 바람직하게는, 정제 또는 다수-미립자는 적어도 파쇄되지 않고 편평화될 수 있고, 편평화 후의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께는 편평화 전의 정제 또는 개개의 다수-미립자의 두께의 약 60% 이하, 또는 약 50% 이하, 또는 약 40% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 16% 이하에 상응하는 것을 특징으로 하며, 여기서 편평화된 또는 비편평화된 정제 또는 다수-미립자는, 37℃에서 40% 에탄올을 포함하는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 0.5시간, 또는 0.5 및 0.75시간, 또는 0.5, 0.75 및 1시간, 또는 0.5, 0.75, 1 및 1.5시간, 또는 0.5, 0.75, 1, 1.5 및 2시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 편평화된 및 비편평화된 기준물 정제 또는 기준물 다수-미립자를 각각 사용하여, 37℃에서 에탄올을 포함하지 않는 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정된 상응하는 시험관내 용해율로부터 상기 시점 각각에서 약 20% 포인트 이하 또는 약 15% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 시험관내 용해율을 제공한다.

이러한 특정 실시양태에서, 서방형 매트릭스 제제는 정제 경도 테스트에서 약 196 N 또는 약 439 N의 최대 힘 적용시 파쇄되지 않는다.

바람직하게는, 서방형 매트릭스 제제의 파쇄 강도 측정을 위한 정제 경도 테스트는 상기한 바와 같은 쉴로이니게르 장치에서 수행한다. 예를 들어, 파쇄 강도는 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하고 약 196 N의 최대 힘을 적용하여, 또는 쉴로이니게르 모델 6D 장치를 사용하고 약 439 N의 최대 힘을 적용하여 측정한다.

또한, 본 발명의 제제는, 1개월 이상, 보다 바람직하게는 2개월 이상, 3개월 이상 또는 6개월 이상 동안 25℃

및 60%의 상대 습도 (RH) 또는 40℃ 및 75%의 상대 습도 (RH)에서 저장된 후의 서방형 매트릭스 제제가, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 1시간 또는 1 및 2시간, 또는 1 및 4시간, 또는 1, 2 및 4시간, 또는 1, 4 및 12시간, 또는 1, 2, 4 및 8시간 또는 1, 2, 4, 8 및 12시간의 용해시 방출된 활성제의 백분율 양이, 저장 전의 기준물 제제의 상응하는 시험관내 용해율로부터 상기 시점 각각에서 약 15% 포인트 이하, 바람직하게는 약 12% 포인트 이하 또는 약 10% 포인트 이하, 보다 바람직하게는 약 8% 포인트 이하 또는 약 6% 포인트 이하, 가장 바람직하게는 약 5% 포인트 이하로 벗어나는 것을 특징으로 하는 용해율을 제공하는, 저장 안정성 제제인 것으로 나타났다. 바람직하게는, 서방형 매트릭스 제제를 카운트 보틀(count bottle), 예컨대 100 카운트 보틀에 저장한다. 상기한 저장 시간, 용해 시점 및 이탈 한계의 임의의 조합이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

추가의 저장 안정성 측면에 따르면, 1개월 이상, 보다 바람직하게는 2개월 이상, 3개월 이상 또는 6개월 이상 동안 25℃ 및 60%의 상대 습도 (RH) 또는 40℃ 및 75%의 상대 습도 (RH)에서 저장된 후의 서방형 매트릭스 제제는, 서방형 매트릭스 제제에 대한 활성제의 라벨 클레임(label claim)에 대한 1종 이상의 활성제의 중량% 양을, 저장 전의 기준물 제제의 서방형 매트릭스 제제에 대한 활성제의 라벨 클레임에 대한 상응하는 활성제의 중량% 양으로부터 약 10% 포인트 이하, 바람직하게는 약 8% 포인트 이하 또는 약 6% 포인트 이하, 보다 바람직하게는 약 5% 포인트 이하 또는 약 4% 포인트 이하 또는 약 3% 포인트 이하로 벗어나도록 함유한다. 바람직하게는, 서방형 매트릭스 제제를 카운트 보틀, 예컨대 100 카운트 보틀에 저장한다. 상기한 저장 시간 및 이탈 한계의 임의의 조합이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

이러한 특정 실시양태에서 따르면, 활성제는 옥시코돈 히드로클로라이드이다.

바람직하게는, 서방형 매트릭스 제제에 대한 활성제의 라벨 클레임에 대한 1종 이상의 활성제의 중량% 양은, 서방형 매트릭스 제제로부터 1종 이상의 활성제를 추출하고, 이어서 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석함으로써 측정한다. 1종 이상의 활성제가 옥시코돈 히드로클로라이드인 특정 실시양태에서, 바람직하게는 서방형 매트릭스 제제에 대한 옥시코돈 히드로클로라이드의 라벨 클레임에 대한 옥시코돈 히드로클로라이드의 중량% 양은, 서방형 매트릭스 제제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물을 사용하여 서방형 매트릭스 제제로부터 옥시코돈 히드로클로라이드를 추출하고, 이어서 고성능 액체 크로마토그래피, 바람직하게는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석함으로써 측정한다. 서방형 매트릭스 제제가 정제 형태인 이러한 특정 실시양태에서, 바람직하게는 정제에 대한 옥시코돈 히드로클로라이드의 라벨 클레임에 대한 옥시코돈 히드로클로라이드의 중량% 양은, 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 900 mL를 각각 사용하여 10개 정제의 2 세트로부터 옥시코돈 히드로클로라이드를 추출하고, 이어서 고성능 액체 크로마토그래피, 바람직하게는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분석함으로써 측정한다. 바람직하게는, 분석 결과는 2회 측정에 대한 평균값이다.

특정 실시양태에서, 본 발명은, 제형이 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 1시간 후에 방출된 활성제가 12.5 내지 55 중량%인, 2시간 후에 방출된 활성제가 25 내지 65 중량%인, 4시간 후에 방출된 활성제가 45 내지 85 중량%인, 또한 6시간 후에 방출된 활성제가 55 내지 95 중량%인, 또한 임의로는 8시간 후에 방출된 활성제가 75 내지 100 중량%인 용해율을 제공하는, 서방형 경구용 고체 제약 제형에 관한 것이다. 바람직하게는, 제형은 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 1시간 후에 방출된 활성제가 15 내지 45 중량%인, 2시간 후에 방출된 활성제가 30 내지 60 중량%인, 4시간 후에 방출된 활성제가 50 내지 80 중량%인, 또한 6시간 후에 방출된 활성제가 60 내지 90 중량%인, 또한 임의로는 8시간 후에 방출된 활성제가 80 내지 100 중량%인 용해율을 제공한다. 보다 바람직하게는, 제형은 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)에서 측정시, 1시간 후에 방출된 활성제가 17.5 내지 35 중량%인, 2시간 후에 방출된 활성제가 35 내지 55 중량%인, 4시간 후에 방출된 활성제가 55 내지 75 중량%인, 또한 6시간 후에 방출된 활성제가 65 내지 85 중량%인, 또한 임의로는 8시간 후에 방출된 활성제가 85 내지 100 중량%인 용해율을 제공한다.

이러한 특정 실시양태에서, 활성제는 옥시코돈 히드로클로라이드 또는 히드로모르폰 히드로클로라이드이다.

이러한 제형은 본원에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제조할 수 있다.

상기한 바와 같은 실시양태에서는, 정제를 조성물의 직접적 압축에 의해 형성하고, 적어도 상기 정제에 약 1분 이상, 약 5분 이상 또는 약 15분 이상 동안 약 60℃ 이상, 약 62℃ 이상, 약 68℃ 이상, 약 70℃ 이상, 약 72℃

이상 또는 약 75℃ 이상의 온도를 적용함으로써 경화시킬 수 있다.

본 발명의 특정 실시양태에서는, 경화되거나 비경화된 정제에 코어를 둘러싸는 폴리에틸렌 옥시드의 분말 층을 도포하고, 상기한 바와 같이 분말 층을 갖는 정제를 경화시킴으로써, 상기한 바와 같은 정제를 폴리에틸렌 옥시드 분말 층으로 오버코팅할 수 있다. 이러한 외부 폴리에틸렌 옥시드 층은 활성제 방출이 개시되기 전에 지연 시간을 제공하고/거나 보다 느린 전체적 방출 속도를 제공한다.

본 발명의 특정 실시양태에서는, 층들 중 하나 이상이 상기한 바와 같은 서방형 제제를 함유하고, 다른 층들 중 하나 이상이 서방형 제제에 함유된 활성제 또는 상이한 제2 활성제를 갖는 속방형 제제를 함유하는 적층된 2층 또는 다층 정제가 제조된다. 이러한 특정 실시양태에서, 정제는 본원에 기재된 바와 같은 서방형 제제 층 및 속방형 제제 층을 갖는 2층 정제이다. 이러한 특정 실시양태에서, 특히 2층 정제에서, 오피오이드 진통제는 서방형 층에 함유되고, 추가의 비-오피오이드 진통제는 속방형 층에 함유된다. 비-오피오이드 진통제는 비스테로이드성 항염증제 뿐만 아니라 아세트아미노펜 등의 비-오피오이드 진통제일 수 있다. 아세트아미노펜은, 예를 들어 오피오이드 진통제로서의 히드로코돈과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 정제는, 둘 이상의 조성물을 압축시켜 둘 이상의 조성물 중 하나를 각각 포함하는 2개 이상의 별개의 적층된 층을 갖는 정제를 형성시키는 특정 정제 압축 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 정제는 압축 공구를 제1 조성물로 충전시키고, 상기 제1 조성물을 압축시키고, 이어서 압축된 제1 조성물의 최상부에 제2 조성물을 충전시키고, 이어서 두 조성물을 압축시켜 최종 층상 정제를 형성함으로써 정제 프레스에서 제조될 수 있다. 속방형 조성물은 당업계에 공지된 바와 같은 임의의 조성물일 수 있다.

본 발명은 또한, 레올로지 측정을 기준으로 1,000,000 이상의 대략적 분자량을 갖는 고분자량 폴리에틸렌 옥시드의, 오피오이드로부터 선택된 활성제를 포함하는 서방형 경구용 고체 제형에 알콜 추출 내성을 부여하기 위한 상기 서방형 경구용 고체 제형 제조에서의 매트릭스 형성 물질로서의 용도를 포함한다. 상기 용도는 상기한 방법 또는 상기한 제제에 대해 본원에 기재된 바와 같이 또는 당업계에서 통상적인 임의의 다른 방식으로 달성될 수 있다.

고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 본 발명의 제제는 비편평화된 두께의 약 15 내지 약 18%의 두께로 편평화될 수 있고, 편평 정제는, 용해 동안 또한 발생하는 팽윤을 무시하면 용해 동안 그의 초기의 비편평화된 형상을 부분적으로 또는 실질적으로 회복하며, 즉 용해 동안 상당하게 정제의 두께는 증가하고 직경은 감소한다. 임의의 이론으로 국한되길 바라지는 않지만, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드는 형상 복원력을 갖고, 용해 테스트에 이용되는 수성 환경과 같은 복원을 가능하게 하는 환경에서, 변형 후에, 예를 들어 편평화 후에 초기 형상을 복원하는 능력을 갖는 것으로 여겨진다. 이러한 능력이 본 발명의 제형의 변질 변조 방지성, 특히 알콜 내성에 기여하는 것으로 여겨진다.

본 발명은 또한, 제형을 치료, 특히 통증 치료를 필요로 하는 환자의 질병 또는 특정 질환의 치료를 위해 투여하는 치료 방법, 및 본 발명에 따른 제형의, 치료, 특히 통증 치료를 필요로 하는 환자의 질병 또는 특정 질환의 치료를 위한 의약 제조에서의 용도를 포함한다.

본 발명의 일면에서는, 인간 대상체에게 단일 투여로 또는 정류 상태로 투여된 후에 약 2 내지 약 6시간 또는 약 2.5 내지 약 5.5시간 또는 약 2.5 내지 약 5시간의 평균 $t_{max}$를 제공하는 1일 2회 투여용 서방형 경구용 고체 제약 제형이 제공된다. 제형은 옥시코돈 또는 그의 염 또는 히드로모르폰 또는 그의 염을 포함할 수 있다.

본 발명의 일면에서는, 인간 대상체에게 단일 투여로 또는 정류 상태로 투여된 후에 약 3 내지 약 10시간 또는 약 4 내지 약 9시간 또는 약 5 내지 약 8시간의 평균 $t_{max}$를 제공하는 1일 1회 투여용 서방형 경구용 고체 제약 제형이 제공된다. 제형은 옥시코돈 또는 그의 염 또는 히드로모르폰 또는 그의 염을 포함할 수 있다.

본 발명의 추가의 면에서는, 옥시코돈 또는 그의 염을 약 10 mg 내지 약 160 mg의 양으로 포함하고, 인간 대상체에게 단일 투여로 또는 정류 상태로 투여된 후에 약 240 ng/mL 이하 또는 약 6 ng/mL 내지 약 240 ng/mL의 옥시코돈의 평균 최대 혈장 농도 ($C_{max}$)를 제공하는, 1일 2회 투여용 서방형 경구용 고체 제약 제형이 제공된다.

본 발명의 추가의 면에서는, 옥시코돈 또는 그의 염을 약 10 mg 내지 약 40 mg의 양으로 포함하고, 인간 대상체에게 정류 상태로 또는 단일 투여로 투여된 후에 약 6 ng/mL 내지 약 60 ng/mL의 옥시코돈의 평균 최대 혈장 농도 ($C_{max}$)를 제공하는 서방형 경구용 고체 제형이 제공된다.

본 발명의 추가의 면에서는, 시판품 옥시콘틴™과 생물학적으로 동등한 서방형 경구용 고체 제약 제형이 제공된

다.

본 발명의 추가의 면에서는, 2005년 미국에서 시판되었던 시판품 팔라돈(Palladone)™과 생물학적으로 동등한 서방형 경구용 고체 제약 제형이 제공된다.

본 발명의 추가의 면에서는,

활성제가 옥시코돈 히드로클로라이드이고,

10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함하는 제형이 비교 임상 연구에서 테스트시

a) 옥시코돈 히드로클로라이드: 10.0 mg/정제

b) 락토스 (분무-건조됨): 69.25 mg/정제

c) 포비돈 : 5.0 mg/정제

d) 유드라기트(Eudragit)® RS 30D (고체) : 10.0 mg/정제

e) 트리아세틴(Triacetin)®: 2.0 mg/정제

f) 스테아릴 알콜: 25.0 mg/정제

g) 활석: 2.5 mg/정제

h) 스테아르산마그네슘: 1.25 mg/정제

를 함유하는 매트릭스 제제 중에 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 함유하는 기준물 정제와 생물학적으로 동등하며,

여기서, 기준물 정제는

1. 유드라기트® RS 30D 및 트리아세틴®을 60 메쉬 스크린으로 통과시키며 조합하고, 대략 5분 동안 또는 균일한 분산이 나타날 때까지 저전단 하에 혼합하는 단계,

2. 옥시코돈 HCl, 락토스 및 포비돈을 유체 층 과립제조기/건조기 (FBD) 보울 내에 배치하고, 현탁액을 유체 층 내의 분말 상에 분무하는 단계,

3. 분무 후, 과립을 필요한 경우 #12 스크린으로 통과시켜 덩어리를 감소시키는 단계,

4. 건조 과립을 혼합기에 배치하는 단계,

5. 동시에, 필요량의 스테아릴 알콜을 대략 70℃의 온도에서 용융시키는 단계,

6. 용융된 스테아릴 알콜을 혼합하며 과립 내에 혼입하는 단계,

7. 왁스 도포된 과립을 유체 층 과립제조기/건조기 또는 트레이로 옮기고, 실온 이하로 냉각시키는 단계,

8. 이어서, 냉각된 과립을 #12 스크린으로 통과시키는 단계,

9. 왁스 도포된 과립을 혼합기/블렌더에 배치하고, 대략 3분 동안 필요량의 활석 및 스테아르산마그네슘으로 윤활시키는 단계,

10. 과립을 적합한 정제형성 기계에서 125 mg의 정제로 압축시키는 단계

에 의해 제조되는, 서방형 경구용 고체 제약 제형이 제공된다.

혈장 곡선을 나타내는 $C_{max}$ 및 $t_{max}$, $AUC_t$, $AUC_{inf}$ 등과 같은 약동학 파라미터는 임상 연구에서, 먼저 활성제, 예를 들어 옥시코돈을 많은 시험자, 예컨대 건강한 인간 대상체에게 단일 투여로 투여함으로써 얻을 수 있다. 이어서, 개개의 시험자들의 혈장 값을 평균내고, 예를 들어 평균 AUC, $C_{max}$ 및 $t_{max}$ 값을 얻는다. 본 발명의 경우에서, AUC, $C_{max}$ 및 $t_{max}$ 등의 약동학 파라미터는 평균값을 나타낸다. 또한, 본 발명의 경우에서, 생체내 파라미터, 예컨대 AUC, $C_{max}$, $t_{max}$의 값 또는 진통제 효능은 인간 환자에게 정류 상태로 또는 단일 투여로 투여된 후에 얻어진 파라미터 또는 값을 나타낸다.

$C_{max}$ 값은 활성제의 최대 혈장 농도를 나타낸다. $t_{max}$ 값은 $C_{max}$ 값에 도달할 때의 시점을 나타낸다. 즉, $t_{max}$는 혈장 농도가 최대로 나타나는 시점이다.

AUC (곡선 하부 면적) 값은 농도 곡선의 면적에 상응한다. AUC 값은 전체적으로 혈액 순환 내에 흡수된 활성제의 양에 비례하고, 따라서 생체이용률의 척도가 된다.

$AUC_t$ 값은 최후 측정가능한 혈장 농도까지의 투여 시간으로부터의 혈장 농도-시간 곡선 하부 면적에 상응하며, 이는 선형 상승/로그 하강 사다리꼴 법칙에 의해 계산된다.

$AUC_{inf}$는 무한대로 외삽된 혈장 농도-시간 곡선 하부 면적이며, 이는 하기 수학식을 이용하여 계산된다.

$$AUC_{inf} = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

식 중, $C_t$는 최후 측정가능한 혈장 농도이고, $\lambda_z$는 겉보기 종결기 속도 상수이다.

$\lambda_z$는 겉보기 종결기 속도 상수이며, 여기서 $\lambda_z$는 종결기 동안 로그 농도 대 시간 프로파일의 선형 회귀의 기울기 크기이다.

$t_{1/2z}$는 겉보기 혈장 종결기 반감기이고, 이는 통상적으로 $t_{1/2z} = (\ln 2)/\lambda_z$로서 정해진다.

지연 시간 ($t_{lag}$)은 최초의 측정가능한 혈장 농도 값 직전의 시점으로서 추정된다.

용어 "건강한" 인간 대상체는, 신장, 체중 및 생리학적 파라미터, 예컨대 혈압 등에 있어 평균값을 갖는 남성 또는 여성을 지칭한다. 본 발명의 목적상, 건강한 인간 대상체는 임상 시험에 관한 국제 조화 회의 (International Conference for Harmonization of Clinical Trials (ICH))의 권고를 기초로 하고 이에 따르는 포함 및 배제 기준에 따라 선택된다.

따라서, 포함 기준은 18 내지 50세 (경계값 포함) 연령의 50 내지 100 kg (110 내지 220 lbs) 범위의 체중 및 신체 질량 지수 (BMI) ≥18 및 ≤34 ($kg/m^2$)를 갖는 남성 및 여성을 포함하며, 여기서 대상체들은 건강하며 의학적 이력, 신체 검사, 활력 징후, 및 심전도에 의해 측정시 유의한 비정상적 결과를 갖지 않고, 임신 가능성을 갖는 여성들은 추가의 살정제 포움 또는 젤리를 갖는 배리어, 자궁내 장치, 호르몬성 피임제 (호르몬성 피임제 단독은 허용가능하지 않음) 등과 같은 적절하고 신뢰성 있는 피임 방법을 사용하여야 하며, 폐경후 여성들은 폐경후 1년 이상 되어야 하며, 상승된 혈청 난포 자극 호르몬 (FSH)을 가져야 하고, 대상체들은 연구 동안 공급된 모든 음식을 기꺼이 먹는다.

추가의 포함 기준은 대상체들이 전체 연구 동안 격렬한 운동을 삼가하는 것, 또한 이들이 새로운 운동 프로그램을 시작하지 않고, 임의의 통상적이지 않은 격렬한 신체 활동에 참여하지 않는 것일 수 있다.

배제 기준은, 여성이 임신 중이거나 (양성 베타 인간 융모성 성선자극 호르몬 테스트) 수유 중인 경우, 5년 동안 약물 또는 알콜 남용에 대한 임의의 이력이 있거나 현재 이러한 남용이 진행 중인 경우, 약물 흡수, 분배, 대사 또는 배설을 방해할 수 있는 임의의 질환에 대한 이력이 있거나 현재 이러한 질환을 갖는 경우, 과거 30일 내에 오피오이드 함유 약물을 사용한 경우, 옥시코돈, 날트렉손 또는 관련 화합물에 대한 기지의 민감성 이력이 있는 경우, 병인과 관계 없는 빈번한 구역 또는 구토에 대한 임의의 이력이 있는 경우, 현재의 후유증을 갖는 두부 외상 또는 발작에 대한 임의의 이력이 있는 경우, 본 연구에서 초기 투여에 앞서 30일 동안 임상적 약물 연구에 참여한 경우, 본 연구에서 초기 투여에 앞서 30일 동안 임의의 유의한 질병이 있었던 경우, 초기 투여에 앞서 7일 동안 갑상선 호르몬 대체 요법 (호르몬성 피임 가능), 비타민, 약초 및/또는 무기질 보충제를 비롯한 임의의 약물을 사용한 경우, 연구 약물 투여에 앞서 10시간 동안 및 투여 후 4시간 동안 또는 연구 약물 투여 후 4시간 동안 음식 중단을 거부하고, 각각의 제한 동안 전체적으로 카페인 또는 크산틴 중단을 거부한 경우, 초기 연구 약물 투여 48시간 내에 (제1일) 또는 초기 연구 약물 투여 후 임의의 시간 내에 알콜성 음료를 소비한 경우, 연구 약물 투여 45일 내에 니코틴 생성물을 사용하거나 흡연한 이력, 또는 양성 소변 코티닌 테스트를 갖는 경우, 연구 약물 투여 전 30일 내에 또는 연구 동안 임의의 시간 내에 혈액 또는 혈액 생성물을 공여받은 경우 (임상 연구 프로토콜에 의해 요구되는 경우 제외), 각각의 주기의 체크-인(check-in)에서의 소변 약물 스크리닝, 알콜 스크리닝 및 B형 간염 표면 항원 (HBsAg), B형 간염 표면 항체 HBsAb (면역화되지 않은 경우), C형 간염 항체 (항-HCV)에 대한 양성 결과를 갖는 경우, 양성 날록손 HCl 부하 테스트의 경우, 길버트(Gilbert)

증후군 또는 임의의 공지된 간담즙성 이상증이 존재하는 경우, 및 연구자가 상기에 구체적으로 언급하지 않은 이유(들)로 대상체가 부적합하다고 믿는 경우를 포함한다.

모든 포함 기준을 충족하고, 어떠한 배제 기준에도 해당되지 않는 대상체들을 무작위로 연구에 선정한다.

등록된 모집단은 사전 동의를 제공한 대상체의 그룹이다.

무작위 선정된 안전성 모집단은, 무작위 선정되고, 연구 약물을 수용하고, 하나 이상의 투여후 안전성 검사를 수행한 대상체의 그룹이다.

PK 측정을 위한 전체 분석 모집단은, 무작위 선정되고, 연구 약물을 수용하고, 하나 이상의 타당한 PK 측정을 갖는 대상체의 그룹이다. 투여 후 12시간 내에 구토를 경험한 대상체는 데이타베이스 고정 전에 PK 프로파일의 가시적인 검사를 기초로 하여 포함될 수 있다. 분석 세트로부터 배제되는 대상체 및 프로파일/측정값은 문헌 [Statistical Analysis Plan]에 기재되어 있다.

날록손 HCl 부하 테스트를 위해서는, 활력 징후 및 맥박 산소측정 ($SPO_2$)을 날록손 HCl 부하 테스트 전에 얻는다. 날록손 HCl 부하는 정맥내 또는 피하 투여될 수 있다. 정맥내 방식에서는, 니들 또는 캐뉼라가 투여 동안 팔에 유지되어야 한다. 0.2 mg의 날록손 HCl (0.5 mL)을 정맥내 주사에 의해 투여한다. 금단 징후 또는 증상의 확인을 위해 대상체를 30초 동안 관찰한다. 이어서, 0.6 mg의 날록손 HCl (1.5 mL)을 정맥내 주사에 의해 투여한다. 대상체를 금단 징후 및 증상에 대해 20분 동안 관찰한다. 피하 방식에서는, 0.8 mg의 날록손 HCl (2.0 mL)을 투여하고, 대상체를 금단 징후 및 증상에 대해 20분 동안 관찰한다. 20분 관찰 후, 날록손 HCl 부하 테스트 후 활력 징후 및 $SPO_2$를 얻는다.

활력 징후는 수축기 혈압, 확장기 혈압, 맥박수, 호흡수 및 구강 온도를 포함한다.

"느낌이 어떻습니까?"라는 질문을 위해, 각각의 활력 징후 측정에서, "스크리닝 이래로/당신이 최종 질문 받은 이래로 당신의 건강 상태에 임의의 변화가 있었습니까?"와 같은 비-유도적인 "느낌이 어떻습니까?"라는 질문을 대상체에게 한다. 대상체의 반응을 평가하여 유해 사례의 보고 여부를 결정한다. 또한 연구 동안의 임의의 다른 시간에 발생하는 유해 사례를 자발적으로 보고하도록 대상체를 장려한다.

섭식 치료를 받는 각각의 대상체는 문헌 ["Guidance for Industry: Food-Effect Bio이용률 and Fed Bioequivalence Studies" (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, December 2002)]에 따라 표준 고지방 함량의 식사를 소비한다. 식사는 투여 30분 전에 제공되고, 식사를 25분의 시간 동안 안정된 속도로 수행하여 투여 5분 전까지 완료되도록 한다.

임상 연구 중에 수행되는 임상 검사실 평가는 생화학 (10시간 이상 금식), 혈액학, 혈청학, 소변검사, 약물 남용 스크리닝 및 추가의 테스트를 포함한다.

생화학 평가 (10시간 이상 금식)는 알부민, 알칼리 포스파타제, 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (알라닌 트랜스아미나제, ALT), 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제 (아스파테이트 트랜스아미나제, AST), 칼슘, 클로라이드, 크레아티닌, 글루코스, 무기 인산염, 칼륨, 나트륨, 총 빌리루빈, 총 단백질, 요소, 락테이트 탈수소효소 (LDH), 직접 빌리루빈 및 $CO_2$의 측정을 포함한다.

혈액학 평가는, 적혈구용적률, 헤모글로빈, 혈소판 수, 적혈구 수, 백혈구 수, 백혈구 감별 (% 및 절대): 호염기구, 호산구, 림프구, 단핵구 및 호중구의 측정을 포함한다.

혈청학 평가는, B형 간염 표면 항원 (HBsAg), B형 간염 표면 항체 (HBsAb) 및 C형 간염 항체 (항-HCV)의 측정을 포함한다.

소변검사 평가는, 색, 외관, pH, 글루코스, 케톤, 우로빌리노겐, 니트라이트, 잠혈, 단백질, 백혈구 에스테라제, 현미경 및 육안 평가, 비중의 측정을 포함한다.

약물 남용 스크리닝은, 오피에이트, 암페타민, 칸나비노이드, 벤조디아제핀, 코카인, 코티닌, 바르비투레이트, 펜시클리딘, 메타돈 및 프로폭시펜에 대한 소변 스크리닝 및 혈중 알콜 및 음주측정기 테스트 등의 알콜 테스트를 포함한다.

여성만에 대한 추가의 테스트는, 혈청 임신 테스트, 소변 임신 테스트 및 혈청 난포 자극 호르몬 (FSH) 테스트

(자가 보고된 폐경후 여성에 대해서만)를 포함한다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0179] <실시예>

[0180] <바람직한 실시양태의 상세한 설명>

[0181] 이제, 본 발명을 첨부된 실시예를 참조로 하여 보다 상세히 설명할 것이다. 그러나, 하기 설명은 단지 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하도록 의도되어선 안된다는 것을 이해하여야 한다.

[0182] **실시예 1**

[0183] 실시예 1에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 히드록시프로필 셀룰로스와 조합하여 사용하여 10 mg의 옥시코돈 HCl을 포함하는 200 mg의 정제를 제조하였다.

[0184] 조성:

[0185]

| 성분 | mg/단위 | % |
|---|---|---|
| 옥시코돈 HCl | 10 | 5 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스(Polyox)™ WSR-301 | 160 | 80 |
| 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀(Klucel)™ HXF) | 30 | 15 |
| 합계 | 200 | 100 |

[0186] 제조 방법:

[0187] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0188] 1. 옥시코돈 HCl, 폴리에틸렌 옥시드 및 히드록시프로필 셀룰로스를 1.5 컵 용량으로 저/고전단 블랙 & 데커 핸디 쵸퍼(Black & Decker Handy Chopper) 이중 블레이드 혼합기에서 건식 혼합하였다.

[0189] 2. 단계 1 블렌드를 단일 위치 정제 마네스티(Manesty) 타입 F 3 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0190] 3. 단계 2 정제를 트레이 상에 분산시키고, 70℃에서 대략 14.5시간 동안 핫팩(Hotpack) 모델 435304 오븐에 배치하여 정제를 경화시켰다.

[0191] 변질 변조 방지성 테스트 (해머 및 파쇄 강도 테스트) 및 알콜 추출 내성 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0192] 정제를, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) UV/VIS 분광측정계 람다 20 (UV, 230 nM)을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 2 (패들)를 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 결과를 하기 표 1.1에 기재하였다.

[0193] 비경화된 정제, 경화된 정제 및 변질 변조되고, 즉 편평화되고, 경화된 정제를 테스트하였다. 경화된 정제를 수동으로 수행되는 7회의 해머 타격을 이용하여 편평화시켜 물리적 변질 변조를 부여하였다. 편평화 전과 후의 정제 치수 및 용해 프로파일을 별도의 샘플에서 평가하였다. 결과를 하기 표 1.1에 기재하였다.

[0194] 추가의 변질 변조 방지성 테스트로서, 경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 파쇄 내성을 평가하였다. 결과를 또한 하기 표 1.1에 기재하였다.

[0195] 추가로, 경화된 정제를 0%, 20% 및 40%의 에탄올 농도에서 에탄올/SGF 매질을 사용하여 시험관내에서 테스트하여 알콜 추출성을 평가하였다. 테스트는, 퍼킨 엘머 UV/VIS 분광측정계 람다 20 (UV, 220 nM)을 사용하여, 37℃에서 매질 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 2 (패들)를 사용하여 수행하였다. 샘플 시점은 0.5 및 1시간을 포함하였다. 결과를 또한 하기 표 1.2에 기재하였다.

[0196] <표 1.1>

| | | 비경화됨 (전체) | 경화됨 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 전체 | 7회 해머 타격에 의해 편평화됨 |
| 정제 치수 | 두께 (mm) | 4.52 [1] | 4.39 [1] | 2.23 [2] |
| | 직경 (mm) | - | 7.56 [1] | 10.27 [2] |
| | 파쇄 강도(N) | - | 196+ [3] | - |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) | - | 7.33 [1] | - |
| 용해 (% 방출률) (용기 당 정제 n = 3) | 0.5 시간 | 13 | 34 | 33 |
| | 1 시간 | 18 | 46 | 45 |
| | 2 시간 | 28 | 63 | 62 |
| | 4 시간 | 43 | 81 | 83 |
| | 8 시간 | 65 | 86 | 87 |
| | 17 시간 | 85 | 86 | 87 |

[0197]

[0198] [1] n = 3회 측정의 중앙값 [2] n = 5회 측정의 중앙값

[0199] [3] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함, n = 3회 측정의 중앙값

[0200] <표 1.2>

| 용해 (% 방출률) (용기 당 정제 n = 2) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | SGF 중 에탄올 농도 0% | | SGF 중 에탄올 농도 20% | | SGF 중 에탄올 농도 40% | |
| | 비경화됨 | 경화됨 | 비경화됨 | 경화됨 | 비경화됨 | 경화됨 |
| 0.5 | 13 | 37 | 13 | 32 | 11 | 33 |
| 1 | 22 | 50 | 21 | 46 | 22 | 43 |

[0201]

[0202] **실시예 2**

[0203] 실시예 2에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드 및 임의로는 히드록시프로필 셀룰로스를 사용하여 10 및 20 mg의 옥시코돈 HCl을 포함하는 3종의 상이한 100 mg의 정제를 제조하였다.

[0204] 조성:

| | 실시예 2.1 | 실시예 2.2 | 실시예 2.3 |
|---|---|---|---|
| 성분 | mg / 단위 | mg / 단위 | mg / 단위 |
| 옥시코돈 HCl | 10 | 20 | 10 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR301) | 90 | 80 | 85 |
| 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀™ HXF) | 0 | 0 | 5 |
| 합계 | 100 | 100 | 100 |

[0205]

[0206] 제조 방법:

[0207] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0208] 1. 옥시코돈 HCl, 폴리에틸렌 옥시드 및 히드록시프로필 셀룰로스를 1.5 컵 용량으로 저/고전단 블랙 & 덱커 핸디 쵸퍼 이중 블레이드 혼합기에서 건식 혼합하였다.

[0209] 2. 단계 1 블렌드를 단일 위치 정제 마네스티 타입 F 3 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0210] 3. 단계 2 정제를 트레이 상에 분산시키고, 70 내지 75℃에서 대략 6 내지 9시간 동안 핫팩 모델 435304 오븐에

배치하여 정제를 경화시켰다.

[0211] 변질 변조 방지성 테스트 (벤치 프레스 및 파쇄 강도 테스트)를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0212] 경화된 정제를, 퍼킨 엘머 UV/VIS 분광측정계 람다 20 (UV, 220 nM)을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 500 mL 중에서 50 rpm으로 USP 장치 2 (패들)를 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 경화된 정제 및 경화되고 편평화된 정제를 테스트하였다. 정제를 카버형 벤치 프레스로 2500 psi를 이용하여 편평화시켜 물리적 변질 변조를 부여하였다. 결과를 하기 표 2에 기재하였다.

[0213] 추가의 변질 변조 방지성 테스트로서, 경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 파쇄 내성을 평가하였다. 결과를 하기 표 2에 기재하였다.

[0214] <표 2>

[0215]

| | | 실시예 2.1 | | 실시예 2.2 | | 실시예 2.3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 전체 (n = 6) | 벤치 프레스에 의해 편평화됨 | 전체 (n = 2) | 벤치 프레스에 의해 편평화됨 | 전체 (n = 5) | 벤치 프레스에 의해 편평화됨 |
| 정제 치수 | 두께 (mm) | 3.36 | 0.58 | 3.14 | 0.84 | 3.48 | 0.49 |
| | 직경 (mm) | 6.48 | 12.80 | 6.58 | 13.44 | 6.46 | 12.86 |
| | 두께 (%) | - | 17.3 | - | 26.8 | - | 14.0 |
| | 파쇄 강도 (N) | 196+ [1] | n/a | 196+ [1] | n/a | 196+ [1] | n/a |
| 용해 (% 방출률) (n = 1) | 0.5 시간 | 34 | 46 | 42 | 50 | 40 | 56 |
| | 1 시간 | 50 | 62 | 57 | 71 | 55 | 72 |
| | 2 시간 | 72 | 78 | 78 | 91 | 77 | 89 |
| | 4 시간 | 81 | 82 | 95 | 93 | 93 | 100 |
| | 8 시간 | 82 | 82 | 95 | 93 | 94 | 100 |
| | 12 시간 | 83 | 82 | 96 | 94 | 95 | 101 |

[0216] [1] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0217] **실시예 3**

[0218] 실시예 3에서는, 10 mg 옥시코돈 HCl 및 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 200 mg의 정제를 제조하였다.

[0219] 조성:

[0220]

| 성분 | mg / 단위 | % |
|---|---|---|
| 옥시코돈 HCl | 10 | 5 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR301) | 188 | 94 |
| 스테아르산마그네슘 | 2 | 1 |
| 합계 | 200 | 100 |

[0221] 제조 방법:

[0222] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0223] 1. 옥시코돈 HCl, 폴리에틸렌 옥시드 및 스테아르산마그네슘을 1.5 컵 용량으로 저/고전단 블랙 & 덱커 핸디 쵸퍼 이중 블레이드 혼합기에서 건식 혼합하였다.

[0224] 2. 단계 1 블렌드를 단일 위치 정제 마네스티 타입 F 3 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0225] 3. 단계 2 정제를 트레이 상에 분산시키고, 70℃에서 1 내지 14시간 동안 핫팩 모델 435304 오븐에 배치하여 정제를 경화시켰다.

[0226] 변질 변조 방지성 테스트 (파쇄 강도 테스트)를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0227] 정제를, 2, 3, 4, 8 및 14시간 동안 경화시킨 후, 퍼킨 엘머 UV/VIS 분광측정계 람다 20 USP 장치 (UV, 220 nM)를 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 비경화된 정제 및 경화된 정제의 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 3에 기재하였다.

[0228] 추가의 변질 변조 방지성 테스트로서, 경화된 정제 및 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 파쇄 내성을 평가하였다. 결과를 하기 표 3에 기재하였다.

[0229] <표 3>

[0230]

| | | 비경화됨 [2] | 경화 시간 (시간) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 [1] | 2 [1] | 4 [1] | 8 [1] | 14 [2] |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 208 | 208 | 209 | 209 | 208 | 210 |
| | 두께 (mm) | 4.74 | 5.17 | 5.25 | 5.17 | 5.17 | 4.85 |
| | 직경 (mm) | 7.93 | 7.85 | 7.80 | 7.75 | 7.69 | 7.64 |
| | 파쇄 강도 (N) | 176 | 196+[3] | 196+[3] | 196+[3] | 196+[3] | 196+[3] |
| 용해 (% 방출률) (n = 2) | 0.5 시간 | 테스트 안됨 | 테스트 안됨 | 16 | 11 | 15 | 33 |
| | 1 시간 | | | 23 | 18 | 23 | 50 |
| | 2 시간 | | | 34 | 28 | 36 | 69 |
| | 4 시간 | | | 54 | 45 | 58 | 87 |
| | 8 시간 | | | 81 | 69 | 83 | 93 |
| | 12 시간 | | | 96 | 83 | 92 | 94 |

[0231] [1] 정제 치수 n = 4

[0232] [2] 정제 치수 n = 10

[0233] [3] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0234] **실시예 4**

[0235] 실시예 4에서는, 사용되는 폴리에틸렌 옥시드의 양 및 분자량을 변화시켜, 10 mg의 옥시코돈 HCl을 포함하는 6종의 상이한 100 mg의 정제 (실시예 4.1 내지 4.6)를 제조하였다.

[0236] 조성:

| 성분 | 4.1<br>mg / 단위 | 4.2<br>mg / 단위 | 4.3<br>mg / 단위 | 4.4<br>mg / 단위 | 4.5<br>mg / 단위 | 4.6<br>mg / 단위 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 옥시코돈 HCl | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR 301) | 89.5 | 79.5 | 69.5 | 89.0 | 0 | 0 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 100,000; 폴리옥스™ N10) | 0 | 10 | 20 | 0 | 0 | 0 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 2,000,000; 폴리옥스™N-60K) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 89.5 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 7,000,000; 폴리옥스™ WSR 303) | 0 | 0 | 0 | 0 | 89.5 | 0 |
| 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT) | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 합계 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 블렌드 크기 (g) | 125 | 125 | 125 | 125 | 157.5 | 155.5 |
| 총 배치 크기 (g) (제조된 양) | 250 | 250 | 250 | 250 | 157.5 | 155.5 |

[0237]

[0238] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0239] 1. 옥시코돈 HCl 및 폴리에틸렌 옥시드 (또한 필요한 경우 BHT)를 저/고전단 블랙 & 덱커 핸디 쵸퍼 이중 블레이드 혼합기에서 30초 동안 건식 혼합하였다.

[0240] 2. 단계 1 블렌드에 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 추가의 30초 동안 혼합하였다.

[0241] 3. 단계 2 블렌드를 표준 원형 (0.2656 인치) 오목 툴링(tooling)을 사용하여 단일 위치 정제 마네스티 타입 F 3 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0242] 4. 단계 3 정제를 1개의 배플이 장착된 38 rpm의 15 인치 코팅 팬 (LCDS 벡터 래보래토리 디벨롭먼트 코팅 시스템(LCDS Vector Laboratory Development Coating System)) 내에 로딩하였다. 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 정제의 층 근처의 코팅 팬 내부에 배치하여 층 온도를 모니터링하였다. 정제층을 최소 30분 및 최대 2시간 동안 약 70 내지 약 80℃의 온도 (각각의 실시예에 대해 온도는 표 4.1 내지 4.6으로부터 유도될 수 있음)로 가열하였다. 이어서, 정제층을 냉각시키고 배출시켰다.

[0243] 변질 변조 방지성 테스트 (파쇄 강도 및 해머 테스트)를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0244] 비경화된 정제, 및 0.5, 1, 1.5 및 2시간의 경화로 경화된 정제를, 퍼킨 엘머 UV/VIS 분광측정계 람다 20 (UV 파장, 220 nM)을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 각각의 경화 시간 및 온도에 상응하는 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 4.1 내지 4.6에 기재하였다.

[0245] 추가의 변질 변조 방지성 테스트로서, 경화된 정제 및 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 파쇄 내성을 평가하였다. 결과를 하기 표 4.1 내지 4.6에 기재하였다.

[0246] 추가로, 정제를 수동으로 수행되는 10회의 해머 타격을 이용하여 해머로 편평화시켜 물리적 변질 변조를 부여하였다 (해머 테스트).

[0247] <표 4.1>

| | | 실시예 4.1 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 10) | 경화 시간 (시간) (n = 5) | | | |
| | | | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 108 | 109 | 108 | 107 | 107 |
| | 두께 (mm) | 3.64 | 3.93 | 3.94 | 3.90 | 3.83 |
| | 직경 (mm) | 6.74 | 6.62 | 6.57 | 6.55 | 6.52 |
| | 파쇄 강도 (N) | 94 | 196+ [2] | 196+ [2] | 196+ [2] | 196+ [2] |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) (테스트 직후 측정됨) | 으깨어짐 [1] | 5.15 | 5.38 | 5.23 | 5.44 |
| 경화 공정 정제층 온도 (°C) (팬 내의 온도 프로브) | 0 분 | | 19.7 | - | - | - |
| | 10 분 | - | 66.2 | - | - | - |
| | 20 분 | - | 68.6 | - | - | - |
| | 30 분 | - | 73.5 | - | - | - |
| | 40 분 | - | - | 76.9 | - | - |
| | 60 분 | - | - | 78.9 | - | - |
| | 90 분 | - | - | - | 79.8 | - |
| | 120 분 | - | - | - | - | 80.2 |
| | n = | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 |
| 용해 (% 방출률) | 0.5 시간 | 19 | 21 | 18 | 18 | 19 |
| | 1 시간 | 30 | 32 | 30 | 29 | 31 |
| | 2 시간 | 47 | 49 | 46 | 46 | 50 |
| | 4 시간 | 71 | 76 | 70 | 69 | 75 |
| | 8 시간 | 93 | 96 | 91 | 89 | 93 |
| | 12 시간 | 99 | 99 | 96 | 93 | 96 |
| | n = | | | 1 | 1 | 1 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 후[3] 두께 (mm) | | n/a | 1.70 | 2.18 | 2.37 | 2.09 |
| | | | | 2.31 | 2.06 | 2.26 |
| | | | | 2.39 | 2.66 | 2.28 |

[0248]

[0249] [1] 파쇄 강도 테스트 동안 정제가 으깨어지고 부스러졌음.

[0250] [2] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0251] [3] 10회 해머 타격 적용시 정제가 편평화되었지만 파쇄되지는 않았고, 해머 타격은 일부 연부 분열을 부여하였음.

[0252] <표 4.2>

| | | 실시예 4.2 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 10) | 경화 시간 (시간) (n = 5) | | | |
| | | | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 108 | 109 | 109 | 109 | 107 |
| | 두께 (mm) | 3.65 | 3.90 | 3.92 | 3.87 | 3.74 |
| | 직경 (mm) | 6.74 | 6.61 | 6.54 | 6.52 | 6.46 |
| | 파쇄 강도 (N) | 93 | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) (테스트 직후 측정됨) | 으깨어짐 [2] | 5.40 | 5.37 | 5.36 | 5.61 |
| | 파쇄 강도 테스트 후 이완 직경 (mm) (NLT 15분 이완 기간) | - | 5.60 | 5.52 | 5.48 | 5.73 |
| 경화 공정 정제층 온도 (°C) (팬 내의 온도 프로브) | 0 분 | | 20.2 | - | - | - |
| | 10 분 | - | 71.6 | - | - | - |
| | 20 분 | - | 74.9 | - | - | - |
| | 30 분 | - | 76.1 | - | - | - |
| | 40 분 | - | - | 79.8 | - | - |
| | 60 분 | - | - | 80.2 | - | - |
| | 90 분 | - | - | - | 76.4 | - |
| | 120 분 | - | - | - | - | 77.5 |
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | - | 20 | 20 | - | 29 |
| | 1 시간 | - | 30 | 31 | - | 44 |
| | 2 시간 | - | 47 | 47 | - | 66 |
| | 4 시간 | - | 70 | 70 | - | 90 |
| | 8 시간 | - | 89 | 91 | - | 95 |
| | 12 시간 | - | 92 | 94 | - | 94 |
| n = | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 후 두께 (mm) | | n/a | 1.98 | 2.00 | 1.80 | 1.62 |
| | | | 1.96 | 1.76 | 2.06 | 1.95 |
| | | | 1.99 | 1.79 | 1.98 | 1.53 |

[0253]

[0254] [2] 파쇄 강도 테스트 동안 정제가 으깨어지고 부스러졌음.

[0255] [3] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0256] <표 4.3>

| | | 실시예 4.3 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 10) | 경화 시간 (시간) (n = 5) | | | |
| | | | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 108 | 107 | 108 | 108 | 107 |
| | 두께 (mm) | 3.63 | 3.85 | 3.82 | 3.78 | 3.72 |
| | 직경 (mm) | 6.74 | 6.61 | 6.55 | 6.48 | 6.46 |
| | 파쇄 강도 (N) | 91 | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) (테스트 직후 측정됨) | 으깨어짐 [2] | 5.58 | 5.60 | 5.56 | 5.72 |
| | 파쇄 강도 테스트 후 이완 직경 (mm) (NLT 15분 이완 기간) | - | 5.77 | 5.75 | 5.68 | 5.82 |
| 경화 공정 (팬 내의 정제층 온도 (ºC) 온도 프로브) | 0 분 | | 20.3 | - | - | - |
| | 10 분 | - | 71.0 | - | - | - |
| | 20 분 | - | 74.1 | - | - | - |
| | 30 분 | - | 75.9 | - | - | - |
| | 40 분 | - | - | 76.5 | - | - |
| | 60 분 | - | - | 77.8 | - | - |
| | 90 분 | - | - | - | 76.0 | - |
| | 120 분 | - | - | - | - | 80.2 |
| | n = | | 3 | 3 | | 2 |
| 용해 (% 방출률) | 0.5 시간 | - | 22 | 23 | - | 33 |
| | 1 시간 | - | 32 | 35 | - | 52 |
| | 2 시간 | - | 49 | 54 | - | 76 |
| | 4 시간 | - | 70 | 80 | - | 93 |
| | 8 시간 | - | 94 | 95 | - | 96 |
| | 12 시간 | - | 96 | 96 | - | 96 |
| | n = | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 후 두께 (mm) | | n/a | 2.16 | 1.95 | 1.43 | 1.53 |
| | | | 1.96 | 1.85 | 1.67 | 1.66 |
| | | | 1.91 | 2.03 | 1.65 | 2.08 |

[0257]

[0258] [2] 파쇄 강도 테스트 동안 정제가 으깨어지고 부스러졌음.

[0259] [3] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0260] <표 4.4>

| | | 실시예 4.4 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 10) | 경화 시간 (시간) (n = 5) | | | |
| | | | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 101 | 101 | 101 | 101 | 101 |
| | 두께 (mm) | 3.49 | 3.75 | 3.71 | 3.69 | 3.70 |
| | 직경 (mm) | 6.75 | 6.59 | 6.55 | 6.55 | 6.52 |
| | 파쇄 강도 (N) | 81 | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) (테스트 직후 측정됨) | 으깨어짐 [2] | 5.39 | 5.39 | 5.39 | 5.47 |
| | 파쇄 강도 테스트 후 이완 직경 (mm) (NLT 15분 이완 기간) | - | 5.58 | 5.59 | 5.58 | 5.63 |
| 경화 공정<br>정제층 온도 (°C)<br>(팬 내의 온도 프로브) | 0 분 | | 37.3 | | | |
| | 5 분 | - | 67.0 | - | - | - |
| | 10 분 | - | 71.8 | - | - | - |
| | 20 분 | - | 74.6 | - | - | - |
| | 30 분 | - | 76.2 | - | - | - |
| | 40 분 | - | - | 77.0 | - | - |
| | 60 분 | - | - | 78.7 | - | - |
| | 90 분 | - | - | - | 80.3 | - |
| | 120 분 | - | - | - | - | 79.3 |
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | - | 17 | 16 | - | - |
| | 1 시간 | - | 26 | 25 | - | - |
| | 2 시간 | - | 41 | 40 | - | - |
| | 4 시간 | - | 63 | 59 | - | - |
| | 8 시간 | - | 79 | 75 | - | - |
| | 12 시간 | - | 82 | 80 | - | - |
| | n = | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 후 두께 (mm) | | - | 2.11 | 2.42 | 2.14 | 2.18 |
| | | | 2.29 | 2.25 | 2.28 | 2.09 |
| | | | 2.32 | 2.13 | 2.07 | 2.36 |

[0261]

[0262] [2] 파쇄 강도 테스트 동안 정제가 으깨어지고 부스러졌음.

[0263] [3] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0264] <표 4.5>

| | | 실시예 4.5 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 10) | 경화 시간 (시간) (n = 5) | | | |
| | | | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 108 | 108 | 107 | 107 | 107 |
| | 두께 (mm) | 3.61 | 3.87 | 3.84 | 3.84 | 3.84 |
| | 직경 (mm) | 6.74 | 6.69 | 6.63 | 6.61 | 6.59 |
| | 파쇄 강도 (N) | 116 | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] | 196+ [3] |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) (테스트 직후 측정됨) | 으깨어짐 [2] | 5.49 | 5.59 | 5.51 | 5.54 |
| | 파쇄 강도 테스트 후 이완 직경 (mm) (NLT 15분 이완 기간) | - | 5.67 | 5.76 | 5.67 | 5.68 |
| 경화 공정 정제층 온도 (°C) (팬 내의 온도 프로브) | 0 분 | | 19.8 | | | |
| | 5 분 | - | 56.8 | - | - | - |
| | 10 분 | - | 70.0 | - | - | - |
| | 20 분 | - | 74.6 | - | - | - |
| | 30 분 | - | 76.2 | - | - | - |
| | 40 분 | - | - | 77.0 | - | - |
| | 60 분 | - | - | 78.2 | - | - |
| | 90 분 | - | - | - | 80.2 | - |
| | 120 분 | - | - | - | - | 80.3 |
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5시간 | - | 21 | 20 | - | - |
| | 1 시간 | - | 33 | 32 | - | - |
| | 2 시간 | - | 51 | 51 | - | - |
| | 4 시간 | - | 75 | 76 | - | - |
| | 8 시간 | - | 96 | 96 | - | - |
| | 12시간 | - | 100 | 100 | - | - |
| n = | | | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 후 두께 (mm) | | - | 2.19 | 2.31 | 2.36 | 2.45 |
| | | | 2.15 | 2.48 | 2.42 | 2.08 |
| | | | 2.10 | 2.28 | 2.19 | 2.28 |

[0265]

[0266] [2] 파쇄 강도 테스트 동안 정제가 으깨어지고 부스러졌음.

[0267] [3] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0268] <표 4.6>

| | | 실시예 4.6 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 경화 시간 (n = 5) | | | | | |
| | | 비경화됨 (n = 6) | 10 분 | 20 분 | 0.5 시간 | 1.0 시간 | 1.5 시간 | 2.0 시간 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 110 | 108 | 108 | 109 | 108 | 109 | 109 |
| | 두께 (mm) | 3.65 | 3.93 | 3.89 | 3.89 | 3.87 | 3.85 | 3.85 |
| | 직경 (mm) | 6.73 | 6.71 | 6.63 | 6.61 | 6.57 | 6.55 | 6.53 |
| | 파쇄 강도 (N) | 128 | 196+ [2] | | | | | |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) (테스트 직후 측정됨 | 으깨어짐 [1] | 5.27 | 5.47 | 5.51 | 5.51 | 5.56 | 5.63 |
| | 파쇄 강도 테스트 후 직경 (mm) (NLT 15분 이완 기간) | - | 5.48 | 5.60 | 5.67 | 5.66 | 5.69 | 5.76 |
| 경화 공정 정제층 온도 (°C) (팬 내의 온도 프로브) | 0 분 | | 30.8 | | | | | |
| | 5 분 | - | 70.5 | - | - | - | - | - |
| | 10 분 | - | 79.5 | - | - | - | - | - |
| | 20 분 | - | - | 79.9 | - | - | - | - |
| | 30 분 | - | - | - | 79.6 | - | - | - |
| | 40 분 | - | - | - | - | 80.0 | - | - |
| | 60 분 | - | - | - | - | 79.8 | - | - |
| | 90 분 | - | - | - | - | - | 80.2 | - |
| | 120 분 | - | - | - | - | - | - | 80.4 |
| | | | | | | | | |
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | - | - | - | 19 | 20 | - | - |
| | 1 시간 | - | - | - | 30 | 30 | - | - |
| | 2 시간 | - | - | - | 48 | 51 | - | - |
| | 4 시간 | - | - | - | 73 | 78 | - | - |
| | 8 시간 | - | - | - | 99 | 99 | - | - |
| | 12 시간 | - | - | - | 99 | 102 | - | - |
| | n = | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용)후 [3] 두께 (mm) | | - | 1.46 | 2.18 | 2.45 | 2.23 | 2.38 | 2.42 |
| | | | 1.19 | 2.20 | 2.34 | 2.39 | 2.26 | 2.40 |
| | | | 1.24 | 2.18 | 2.03 | 2.52 | 2.50 | 2.16 |

[0269]

[0270] [1] 파쇄 강도 테스트 동안 정제가 으깨어지고 부스러졌음.

[0271] [2] 196+는 196 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음을 의미함.

[0272] [3] 정제가 편평화되었지만 파쇄되지는 않았고, 해머 타격은 일부 연부 분열을 부여하였음.

[0273] **실시예 5**

[0274] 실시예 5에서는, 10 중량%의 옥시코돈 HCl을 포함하는 3종의 추가의 정제를 제조하였다.

[0275] 조성:

| | 실시예 5.1 | 실시예 5.2 | 실시예 5.3 |
|---|---|---|---|
| 정제 | mg / 단위 (%) | mg / 단위 (%) | mg / 단위 (%) |
| 옥시코돈 HCl | 12 (10) | 20 (10) | 12 (10) |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR 301) | 106.8 (89) | 178 (89) | 82.8 (69) |
| 폴리에틸렌 옥시드 (lMW; 대략 100,000; 폴리옥스™ N10) | 0 | 0 | 24 (20) |
| 스테아르산마그네슘 | 1.2 (1) | 2.0 (1) | 1.2 (1) |
| 합계 | 120 | 200 | 120 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 총 배치 크기 (kg) (제조된 양) | 100 | 100 | 100 |

| 코팅 | mg / 단위 | mg / 단위 | mg / 단위 |
|---|---|---|---|
| 오파드라이 백색 필름 코팅 농축물 식 Y-5-18024-A | 3.6 (3) | 6.0 (3) | 3. (3) |

[0276]

[0277] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0278] 1. 폴리에틸렌 옥시드를 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터(Sweco Sifter)를 통해 별도의 적합한 용기 내로 통과시켰다.

[0279] 2. 겜코(Gemco) "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0280] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0281] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0282] 폴리에틸렌 옥시드 N10 (실시예 5.3에서만)

[0283] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0284] 3. 단계 2 물질을 I 바 적용 하에 10분 (실시예 5.1) 또는 20분 (실시예 5.2) 및 15분 (실시예 5.3) 동안 블렌딩하였다.

[0285] 4. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0286] 5. 단계 4 물질을 I 바 차단 하에 3분 동안 블렌딩하였다.

[0287] 6. 단계 5 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[0288] 7. 단계 5 블렌드를 9/32 표준 원형 오목 (평면) 툴링을 사용하여 135,000 tph 속도로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0289] 8. 단계 7 정제를 98.6 kg (실시예 5.1), 92.2 kg (실시예 5.2) 및 96.9 kg (실시예 5.3)의 팬 로딩으로 7 rpm으로 48 인치 악셀라-코트(Accela-Coat) 코팅 팬에 로딩하고, 정제층을 대략 80℃ (실시예 5.2 및 5.3) 및 75℃ (실시예 5.1)의 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 이용하여 가열하고, 표적 입구 온도에서 1시간 동안 경화시켰다.

[0290] 9. 팬 속도를 7 내지 10 rpm으로 유지하고, 정제층을 층 온도가 30 내지 34℃에 도달할 때까지 25℃의 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 이용하여 냉각시켰다.

[0291] 10. 정제층을 55℃의 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 이용하여 가온시켰다. 출구 온도가 39℃에 접근하면 필름 코팅을 개시하고, 3%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0292] 11. 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 1.5 rpm으로 설정하고, 배출구 온도를 27℃로 설정하고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하고, 시스템을 27 내지 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0293] 12. 정제를 배출시켰다.

[0294] 변질 변조 방지성 테스트 (파쇄 강도 및 해머 테스트) 및 알콜 추출 내성 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0295] 0.5시간 경화된 정제 및 1.0시간 경화되고 코팅된 정제를, 애질런트(Agilent) UV/VIS 분광측정계 모델 HP8453 (UV 파장, 220 nM)을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 각각의 경화 시간 및 온도에 상응하는 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 5.1 내지 5.3에 기재하였다.

[0296] 1.0시간 경화되고 코팅된 정제를, 40% 에탄올 농도에서 에탄올/SGF 매질을 사용하여 시험관내에서 테스트하여 알콜 추출성을 평가하였다. 애질런트 UV/VIS 분광측정계 모델 HP8453 (UV 파장, 230 nM)을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 테스트를 수행하였다. 정제 용해 결과를 하기 표 5.3에 기재하였다.

[0297] 추가의 변질 변조 방지성 테스트로서, 비경화된 정제 및 경화된 정제에 쉴로이니게르 모델 6D 장치를 사용하여 439 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 파쇄 내성을 평가하였다. 결과를 하기 표 5.1 내지 5.3에 기재하였다.

[0298] 추가로, 정제를 수동으로 수행되는 10회의 해머 타격을 이용하여 해머에 의해 편평화시켜 물리적 변질 변조를 부여하였다 (해머 테스트).

[0299] <표 5.1>

| | | 실시예 5.1 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 30분 경화 (n = 10) | 1시간 경화 / 코팅됨 (n = 10) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 119.7 [1] | 120 | 122 |
| | 두께 (mm) | 3.63 [2] | 3.91 | 3.88 |
| | 직경 (mm) | - | 7.03 | 7.02 |
| | 파쇄 강도 (N) | 54 [3] | 439 [4] | 438 [4] |
| | 파쇄 강도 후 직경 (mm) | - | 4.18 | 4.26 |
| 경화 공정 입구 온도 (ºC) | 10 분 | - | 75.8 | 75.8 |
| | 20 분 | - | 75.1 | 75.1 |
| | 30 분 | - | 76.0 | 76.0 |
| | 40 분 | - | - | 74.5 |
| | 50 분 | - | - | 73.5 |
| | 60 분 | - | - | 75.6 |
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5시간 | - | 19 | 19 |
| | 1 시간 | - | 31 | 33 |
| | 2 시간 | - | 47 | 50 |
| | 4 시간 | - | 71 | 76 |
| | 8 시간 | - | 93 | 97 |
| | 12 시간 | - | 99 | 102 |

| | | 전 | 후 | 전 | 후 |
|---|---|---|---|---|---|
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 테스트 전과 후에 측정된 정제 두께 (mm) (n = 3) | - | 3.90 | 1.77 | 3.87 | 2.09 |

[0300]

[0301] [1] 14개의 제조 과정 중의 샘플을 취하여 (각각의 샘플 당 40개의 정제) 각각의 샘플을 평균내었음. 기록된 값

은 평균값들의 평균임.

[0302] [2] n = 39

[0303] [3] n = 130

[0304] [4] n = 10; 438 N/439 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0305] <표 5.2>

| | | 실시예 5.2 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 30분 경화 (n = 10) | 1시간 경화 / 코팅됨 (n = 10) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 200.4 [1] | 201 | 206 |
| | 두께 (mm) | 5.50 [2] | 5.92 | 5.86 |
| | 직경 (mm) | - | 7.03 | 7.01 |
| | 파쇄 강도 (N) | 85 [3] | 439 [4] | 439 [4] |
| | 파쇄 강도 후 직경 (mm) | - | 5.52 | 5.72 |
| 경화 공정 입구 온도 (ºC) | 10 분 | - | 79.7 | 79.7 |
| | 20 분 | - | 80.3 | 80.3 |
| | 30 분 | - | 79.3 | 79.3 |
| | 40 분 | - | - | 79.5 |
| | 50 분 | - | - | 80.9 |
| | 60 분 | - | - | 81.0 |
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | - | 14 | 15 |
| | 1 시간 | - | 23 | 24 |
| | 2 시간 | - | 36 | 38 |
| | 4 시간 | - | 57 | 60 |
| | 8 시간 | - | 83 | 85 |
| | 12시간 | - | 94 | 95 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 테스트 전과 후에 측정된 정제 두께 (mm) (n = 3) | | - | 전 | 후 | 전 | 후 |
| | | | 5.92 | 2.97 | 5.91 | 2.84 |

[0306]

[0307] [1] 9개의 제조 과정 중의 샘플을 취하여 (각각의 샘플 당 40개의 정제) 각각의 샘플을 평균내었음. 기록된 값은 평균값들의 평균임.

[0308] [2] n = 27

[0309] [3] n = 90

[0310] [4] n = 10; 438 N/439 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0311] <표 5.3>

| | | 실시예 5.3 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 30분 경화 (n = 10) | 1시간 경화 / 코팅됨 (n = 10) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 120.5 [1] | 122 | 125 |
| | 두께 (mm) | 3.64 [2] | 3.85 | 3.77 |
| | 직경 (mm) | - | 7.03 | 7.01 |
| | 파쇄 강도 (N) | 56 [3] | 438 [4] | 439 [4] |
| | 파쇄 강도 후 직경 (mm) | - | 3.96 | 4.28 |
| 경화 공정 입구 온도 (ºC) | 10 분 | - | 80.0 | 80.0 |
| | 20 분 | - | 82.3 | 82.3 |
| | 30 분 | - | 78.9 | 78.9 |
| | 40 분 | - | - | 79.5 |
| | 50 분 | - | - | 79.5 |
| | 60 분 | - | - | 80.7 |
| | | | SGF | SGF / 40% EtOH |
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | - | 20 | 23 / 21 |
| | 1 시간 | - | 31 | 37 / 31 |
| | 2 시간 | - | 50 | 58 / 50 |
| | 4 시간 | - | 76 | 86 / 76 |
| | 8 시간 | - | 95 | 100 / 99 |
| | 12 시간 | - | 98 | 100 / 104 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 테스트 전과 후에 측정된 정제 두께 (mm) (n = 3) | | - | 전 / 후 | 전 / 후 |
| | | | 3.81 / 1.63 | 3.79 / 1.62 |

[0312]

[0313] [1] 12개의 제조 과정 중의 샘플을 취하여 (각각의 샘플 당 40개의 정제) 각각의 샘플을 평균내었음. 기록된 값은 평균값들의 평균임.

[0314] [2] n = 33

[0315] [3] n = 130

[0316] [4] n = 10; 438 N/439 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0317] **실시예 6**

[0318] 실시예 6에서는, 날트렉손 HCl을 포함하는 정제를 제조하였다.

[0319] 조성:

| 정제 | mg / 단위 |
|---|---|
| 날트렉손 HCl | 10 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR 301) | 89.0 |
| 스테아르산마그네슘 | 1.0 |
| 합계 | 100 |

| | |
|---|---|
| 총 배치 크기 (kg) (제조된 양) | 20 |

| 코팅 | mg / 단위 |
|---|---|
| 베이스 코트 오파드라이 적색 필름 코팅 농축물 식 Y-5-1-15139 | 3.0 |
| 특정 효과 오버코트 오파드라이 FX - 은 식 62W28547 | 3.0 |

[0320]

[0321] 실시예 5에 기재된 바와 같이 정제를 제조하였고, 여기서는 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 2 cu.ft, 24,000 tph 속도로 설정된 8개 위치 회전 정제 프레스 (9/32 표준 원형 오목 (상부는 엠보싱됨/하부는 평면) 툴링 사용) 및 24 인치 콤푸-랩(Compu-Lab) 코터를 사용하였다. 단계 2에서 블렌딩 시간은 8분이었고, 팬 로딩은 9.2 kg이었으며, 경화 시간은 2시간이었다.

[0322] **실시예 7**

[0323] 각각 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함하는 3종의 추가의 실시예를 제조하고, 테스트하였다.

[0324] 조성:

| | 실시예 7.1 | 실시예 7.2 | 실시예 7.3 |
|---|---|---|---|
| 정제 | mg / 단위 (%) | mg / 단위 (%) | mg / 단위 (%) |
| 옥시코돈 HCl | 10 (5) | 10 (6.67) | 10 (10) |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR 301) | 188 (94) | 138.5 (92.3) | 69 (69) |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 100,000; 폴리옥스™ N10) | 0 | 0 | 20 (20) |
| 스테아르산마그네슘 | 2 (1) | 1.5 (1) | 1 (1) |
| 합계 | 200 | 150 | 100 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 총 배치 크기 (kg) (제조된 양) | 100 | 100 | 100 |

| 필름 코팅 | mg / 단위 | mg / 단위 | mg / 단위 |
|---|---|---|---|
| 오파드라이 백색 필름 코팅 농축물 식 Y-5-18024-A | 6 | 4.5 | 3 |

[0325]

[0326] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0327] 1. 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터를 통해 별도의 적합한 용기 내로 통과시켰다.

[0328] 2. 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0329] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0330] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0331] 폴리에틸렌 옥시드 N10 (실시예 7.3에서만)

[0332] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0333] 3. 단계 2 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0334] 4. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0335] 5. 단계 4 물질을 I 바 차단 하에 3분 동안 블렌딩하였다.

[0336] 6. 단계 5 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[0337] 7. 단계 5 블렌드를 표준 원형 오목 (평면) 툴링 (실시예 7.1 및 7.2)을 사용하고, 또한 1/4 인치 표준 원형 오목 (평면) 툴링 (실시예 7.3)을 사용하여, 135,000 tph 속도로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0338] 8. 단계 7 정제를 97.388 kg (실시예 7.1), 91.051 kg (실시예 7.2) 및 89.527 kg (실시예 7.3)의 로딩으로 48 인치 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[0339] 9. 팬 속도를 7 rpm으로 설정하고, 정제층을 대략 75℃의 입구 온도가 달성되도록 배출구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 정제를 1시간 동안 (실시예 7.1 및 7.2) 및 30분 동안 (실시예 7.3) 표적 입구 온도에서 경화시켰다.

[0340] 10. 팬 속도를 6 내지 8 rpm으로 유지하고, 정제층을 배출구 온도가 30 내지 34℃에 도달할 때까지 25℃의 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 이용하여 냉각시켰다.

[0341] 11. 정제층을 55℃의 입구 온도를 표적으로 하여 배출구 공기 온도를 이용하여 가온시켰다. 출구 온도가 39℃에 접근하면 필름 코팅을 개시하고, 3%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0342] 12. 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 1.5 rpm으로 설정하고, 배출구 온도를 27℃로 설정하고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하고, 시스템을 27 내지 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0343] 13. 정제를 배출시켰다.

[0344] 변질 변조 방지성 테스트 (파쇄 강도, 해머 테스트 및 편평화된 정제) 및 알콜 추출 내성 테스트 뿐만 아니라 안정성 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0345] 경화되고 코팅된 정제 (전체, 편평화됨)를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 비-염기성 인산칼륨 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스(Waters Atlantis) dC18 3.0 x 150 mm, 3 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 0.5, 0.75, 1.0, 1.5 및 2.0시간을 포함하였다. 추가로 샘플 시점은 1.0, 4.0 및 12시간을 포함하였다.

[0346] 경화되고 코팅된 정제 (전체, 편평화됨)를 0% 및 40% 농도의 에탄올/SGF 매질을 사용하여 시험관내에서 테스트하여 알콜 추출성을 평가하였다. 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 테스트를 수행하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 비-염기성 인산칼륨 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 150 mm, 3 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 0.5, 0.75, 1.0, 1.5 및 2.0시간을 포함하였다.

[0347] 경화된 정제에, 쉴로이니게르 모델 6D 장치를 사용하여 439 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하였다.

[0348] 경화된 정제에, 카버 수동 벤치 프레스 (유압 유닛 모델 #3912)를 사용하여 고압을 적용하여 정제를 편평화시킴으로써 물리적 변질 변조를 부여하였다.

[0349] 경화된 정제에, 10회의 해머 타격을 수동 적용하여 물리적 변질 변조를 부여함으로써 추가의 파쇄 강도 테스트를 적용하였다.

[0350] 경화되고 코팅된 정제에, 정제를 특정 시간 동안 상이한 저장 조건 (25℃/60%의 상대 습도 또는 40℃/75%의

상대 습도)에서 100 카운트 보틀 내에 저장하고, 이어서 상기한 바와 같이 정제를 시험관내에서 테스트함으로써 안정성 테스트를 적용하였다. 저장에 있어서 샘플 시점은 초기 샘플 (즉, 저장 전), 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월의 저장을 포함하였고, 용해 테스트에 있어서 샘플 시점은 1.0, 4.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[0351] 경화되고 코팅된 정제에, 정제를 특정 시간 동안 상이한 저장 조건 (25℃/60%의 상대 습도 또는 40℃/75%의 상대 습도)에서 100 카운트 보틀 내에 저장하고, 이어서 정제에 분석 테스트를 적용하여 정제 샘플 중 옥시코돈 HCl의 함량을 라벨 클레임에 대한 %로 측정함으로써 추가의 안정성 테스트를 적용하였다. 저장에 있어서 샘플 시점은 초기 샘플 (즉, 저장 전), 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월의 저장을 포함하였다. 분석 테스트에서는, 옥시코돈 히드로클로라이드를 모든 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 1000-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 900 mL를 각각 사용하여 10개 정제의 2 세트로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 280 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0352] 경화되고 코팅된 정제에, 정제를 특정 시간 동안 상이한 저장 조건 (25℃/60%의 상대 습도 또는 40℃/75%의 상대 습도)에서 100 카운트 보틀 내에 저장하고, 이어서 정제에 옥시코돈-N-옥시드 (ONO) 테스트를 적용하여 분해 생성물 옥시코돈-N-옥시드의 함량을 옥시코돈 HCl 라벨 클레임에 대한 %로 측정함으로써 추가의 안정성 테스트를 적용하였다. 저장에 있어서 샘플 시점은 초기 샘플 (즉, 저장 전), 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월의 저장을 포함하였다. ONO 테스트에서는, 옥시코돈 히드로클로라이드 및 그의 분해 생성물을 모든 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 1000-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 900 mL를 사용하여 10개 정제의 1 세트로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 206 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0353] 결과를 하기 표 7.1 내지 7.3에 기재하였다.

[0354] <표 7.1.1>

| | | 실시예 7.1 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 온전함 (n = 10) | 편평화됨 (n = 3) (15,000 lbs 적용됨) | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 205 | 207 | 204 |
| | 두께 (mm) | 5.95 | 1.01[1] | 0.96[1] |
| | % 두께 | | 17.0 | 16.1 |
| | 직경 (mm) | 7.02 | 17.13[2] | 17.35[2] |
| | 파쇄 강도(N) | ≥438[3] | | |
| | 파쇄 강도 후 직경 (mm) | 5.84 | | |

| 해머 테스트 전과 후에 측정된 정제 두께(mm) | 전 | 후 |
|---|---|---|
| | 6.04 | 2.96 |
| | 5.95 | 3.10 |
| | 6.03 | 3.32 |

| | | 온전함 SGF | 온전함 40% EtOH | 편평화됨 SGF | 편평화됨 40% EtOH |
|---|---|---|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | 11 | 9 | 17 | 13 |
| | 0.75 시간 | 15 | 12 | 23 | 18 |
| | 1.0 시간 | 20 | 16 | 28 | 21 |
| | 1.5 시간 | 27 | 21 | 36 | 29 |
| | 2.0 시간 | 34 | 27 | 44 | 35 |

| | | 온전함 |
|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 6) | 0.5 시간 | - |
| | 1 시간 | 22 |
| | 2 시간 | - |
| | 4 시간 | 57 |
| | 8 시간 | - |
| | 12시간 | 97 |

[0355]

[0356] [1] 정제 당 3회 측정

[0357] [2] 정제 당 2회 측정

[0358] [3] 438 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0359] <표 7.1.2>

| | | 안정성 테스트 실시예 **7.1** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 조건 (°C/% RH) 및 저장 시간[1] | | | | |
| | | 초기 | 1 Mo | 2 Mo | 3 Mo | 3 Mo |
| | | | 40/75 | 40/75 | 25/60 | 40/75 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6) SGF | 1 시간 | 22 | 21 | 21 | 20 | 21 |
| | 4 시간 | 57 | 57 | 58 | 56 | 58 |
| | 12 시간 | 97 | 98 | 98 | 97 | 97 |
| 분석 테스트 (% 옥시코돈 HCl)[2] | 분석 1 | 96.6 | 96.2 | 97.3 | 97.1 | 95.0 |
| | 분석 2 | 95.3 | 97.2 | 95.7 | 98.7 | 96.0 |
| | 평균 | 96.0 | 96.7 | 96.5 | 97.9 | 95.5 |
| ONO 테스트 (% 옥시코돈 N-옥시드)[2] | | 0.02 | 0.06 | 0.06 | 0.04 | 0.05 |

[0360]

[0361] [1] [Mo = 개월(들)]; [2] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0362] <표 7.2.1>

| | | 실시예 **7.2** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 온전함 **(n = 10)** | 편평화됨 (n = 3) **(20,000 lbs** 적용됨**)** | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 154 | 154 | 153 |
| | 두께 (mm) | 4.68 | 0.75[1] | 0.77[1] |
| | % 두께 | | 16.0 | 16.5 |
| | 직경 (mm) | 7.02 | 17.14[2] | 16.90[2] |
| | 파쇄 강도(N) | 438[3] | | |
| | 파쇄 강도 후 직경 (mm) | 4.93 | | |

| 해머 테스트 전과 후에 측정된 정제 두께(mm) | 전 | 후 |
|---|---|---|
| | 4.73 | 2.65 |
| | 4.64 | 2.95 |
| | 4.67 | 2.60 |

| | | 온전함 SGF | 온전함 40% EtOH | 편평화됨 SGF | 편평화됨 40% EtOH |
|---|---|---|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | 14 | 10 | 21 | 15 |
| | 0.75 시간 | 19 | 14 | 27 | 20 |
| | 1.0 시간 | 24 | 17 | 33 | 26 |
| | 1.5 시간 | 33 | 23 | 44 | 36 |
| | 2.0 시간 | 40 | 29 | 53 | 43 |

| | | 온전함 |
|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 6) | 0.5 시간 | - |
| | 1 시간 | 26 |
| | 2 시간 | - |
| | 4 시간 | 67 |
| | 8 시간 | - |
| | 12 시간 | 98 |

[0363]

[0364] [1] 정제 당 3회 측정

[0365] [2] 정제 당 2회 측정

[0366] [3] 438 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0367] <표 7.2.2>

| 안정성 테스트 실시예 7.2 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 조건 (°C/% RH) 및 저장 시간[1] | | | | | | |
| | | 초기 | 1 Mo 40/75 | 2 Mo 40/75 | 3 Mo 25/60 | 3 Mo 40/75 | 6 Mo 25/60 | 6 Mo 40/75 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6) SGF | 1 시간 | 26 | 24 | 22 | 23 | 24 | 25 | 25 |
| | 4 시간 | 67 | 66 | 61 | 65 | 64 | 64 | 69 |
| | 12시간 | 98 | 101 | 97 | 98 | 99 | 99 | 97 |
| 분석 테스트 (% 옥시코돈 HCl)[2] | 분석 1 | 97.1 | 97.7 | 96.4 | 98.4 | 97.3 | 96.3 | 94.1 |
| | 분석 2 | 96.6 | 96.6 | 96.2 | 98.0 | 96.9 | 96.3 | 94.2 |
| | 평균 | 96.9 | 97.1 | 96.3 | 98.2 | 97.1 | 96.3 | 94.2 |
| ONO 테스트 (% 옥시코돈 N-옥시드)[2] | | 0.02 | 0.08 | 0.04 | 0.03 | 0.04 | 0.06 | 0.26 |

[0368]

[0369] [1] [Mo = 개월(들)]; [2] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0370] <표 7.3.1>

| | | 실시예 7.3 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 온전함 (n = 10) | 편평화됨 (n = 3) (15,000 lbs 적용됨) | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 103 | 102 | 104 |
| | 두께 (mm) | 3.92 | 0.61[1] (15.6) | 0.66[1] (16.8) |
| | 직경 (mm) | 6.25 | 15.36[2] | 15.24[2] |
| | 파쇄 강도(N) | 439[3] | | |
| | 파쇄 강도 후 직경 (mm) | 3.80 | | |

| 해머 테스트 전과 후에 측정된 정제 두께(mm) | 전 | 후 |
|---|---|---|
| | 3.90 | 1.66 |
| | 3.89 | 1.97 |
| | 3.91 | 1.56 |

| | | 온전함 SGF | 온전함 40% EtOH | 편평화됨 SGF | 편평화됨 40% EtOH |
|---|---|---|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 3) | 0.5 시간 | 19 | 15 | 26 | 19 |
| | 0.75 시간 | 25 | 20 | 34 | 25 |
| | 1.0 시간 | 30 | 25 | 40 | 31 |
| | 1.5 시간 | 41 | 33 | 51 | 41 |
| | 2.0 시간 | 50 | 41 | 60 | 50 |

| | | 온전함 |
|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 6) | 0.5 시간 | |
| | 1 시간 | 32 |
| | 2 시간 | - |
| | 4 시간 | 83 |
| | 8 시간 | - |
| | 12 시간 | 101 |

[0371]

[0372] [1] 정제 당 3회 측정

[0373] [2] 정제 당 2회 측정

[0374] [3] 439 뉴튼의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0375] <표 7.3.2>

| 안정성 테스트 실시예 **7.3** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 조건 (°C/% RH) 및 저장 시간[1] | | | |
| | | 초기 | 1 Mo 40/75 | 2 Mo 40/75 | 3 Mo 25/60 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6) SGF | 1시간 | 32 | 29 | 30 | 31 |
| | 4시간 | 83 | 76 | 77 | 78 |
| | 12시간 | 101 | 103 | 102 | 103 |
| 분석 테스트 (% 옥시코돈 HCl)[2] | 분석 1 | 99.4 | 99.4 | 97.3 | 101.0 |
| | 분석 2 | 98.8 | 98.9 | 100.0 | 101.0 |
| | 평균 | 99.1 | 99.1 | 98.6 | 101.0 |
| ONO 테스트 (% 옥시코돈 N-옥시드)[2] | | 0.05 | 0.01 | 0.01 | 0.02 |

[0376]

[0377] [1] [Mo = 개월(들)]; [2] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0378] **실시예 8**

[0379] 2종의 추가의 160 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드 정제 (실시예 8.1 및 8.2)를 제조하였다.

[0380] 조성:

| 성분 | 실시예 **8.1** | | 실시예 **8.2** | |
|---|---|---|---|---|
| | **mg / 단위** | **%** | **mg / 단위** | **%** |
| 옥시코돈 히드로클로라이드 | 160 | 25 | 160 | 25 |
| 폴리에틸렌 옥시드 ( 고 MW, 등급 301) | 476.8 | 74.5 | 284.8 | 44.5 |
| 폴리에틸렌 옥시드 ( 저 MW, 등급 N10) | 0 | 0 | 192 | 30 |
| 스테아르산마그네슘 | 3.2 | 0.5 | 3.2 | 0.5 |
| 합계 | 640 | 100 | 640 | 100 |

[0381]

[0382] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0383] 1. 옥시코돈 HCl 및 폴리에틸렌 옥시드를 30초 동안 1.5 컵 용량으로 저/고전단 블랙 & 덱커 핸디 쵸퍼 이중 블레이드 혼합기에서 건식 혼합하였다.

[0384] 2. 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 추가의 30초 동안 단계 1 블렌드와 혼합하였다.

[0385] 3. 단계 2 블렌드를 캡슐 형상의 툴링 (7.937 x 14.290 mm)을 사용하여 단일 위치 정제 마네스티 타입 F 3 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0386] 4. 단계 2 정제를 트레이 상에 배치하고, 73℃에서 3시간 동안 핫팩 모델 435304 오븐에 배치하여 정제를 경화시켰다.

[0387] 변질 변조 방지성 테스트 (파쇄 강도 테스트)를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0388] 정제를 3시간 동안 경화시킨 후, 애질런트 UV/VIS 분광측정계 모델 HP8453 (UV 파장, 280 nM)을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 비경화된 정제 및 경화된 정제의 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 8에 기재하였다.

[0389] 추가의 변질 변조 방지성 테스트로서, 경화된 정제 및 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여

196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 파쇄 내성을 평가하였다. 결과를 하기 표 8에 기재하였다.

[0390] 추가로, 정제를 수동으로 수행되는 10회의 해머 타격을 이용하여 해머에 의해 편평화시켜 물리적 변질 변조를 부여하였다 (해머 테스트). 결과를 하기 표 8에 기재하였다.

[0391] <표 8>

| | | 실시예 8.1 | | 실시예 8.2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 12) | 3시간 경화 (n = 5) | 비경화됨 (n = 12) | 3시간 경화 (n = 10) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 648 | 648 | 643 | 643 |
| | 두께 (mm) | 7.07 | 7.42 | 7.01 | 7.20 |
| | 직경 (mm) | 7.96 | 7.97 | 7.96 | 7.91 |
| | 파쇄 강도 (N) | 196+ [1] (n = 2) | 196+ [1] (n = 1) | 196+ [1] (n = 2) | 196+ [1] (n = 2) |
| 용해 (% 방출률) | 0.5 시간 | 테스트 안됨 | 9 | 테스트 안됨 | 13 |
| | 1 시간 | | 15 | | 21 |
| | 2 시간 | | 23 | | 35 |
| | 4 시간 | | 38 | | 59 |
| | 8 시간 | | 60 | | 89 |
| | 12 시간 | | 76 | | 92 |
| 해머 테스트 (수동으로 10회 타격 적용) 후 두께 (mm) | | 쉽게 파쇄됨 | - | 쉽게 파쇄됨 | 3.80 |

[0392]

[0393] [1] 경도 테스트기는 196+ 뉴튼과 등가인 20+ Kp에서 최대가 되고 (1 Kp = 9.807 뉴튼), 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0394] **실시예 9**

[0395] 각각 12 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 3종의 실시예를 제조하고, 테스트하였다.

[0396] 조성:

| | 실시예 9.1 | 실시예 9.2 | 실시예 9.3 |
|---|---|---|---|
| 정제 | mg / 단위 | mg / 단위 | mg / 단위 |
| 히드로모르폰 HCl | 12 | 12 | 12 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 7,000,000; 폴리옥스 ™ WSR 303) | 483 | 681 | 829.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 5 | 7 | 8.5 |
| 합계 | 500 | 700 | 850 |
| 총 배치 크기 (kg) (제조된 양) | 100 | 100 | 100 |
| 필름 코팅 | mg / 단위 | mg / 단위 | mg / 단위 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.100 | 0.142 | 0.170 |
| 오파드라이 백색 필름 코팅 농축물 식 Y-5-18024-A | 15 | 21 | 25.5 |
| 코팅 배치 크기 (kg) | 80 | 79 | 80 |

[0397]

[0398] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0399] 1. 히드로모르폰 HCl 및 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터를 통해 별도의 적합한

용기 내로 통과시켰다.

[0400] 2. 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0401] 대략 25 kg의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 303

[0402] 히드로모르폰 히드로클로라이드

[0403] 대략 25 kg의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 303

[0404] 3. 단계 2 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0405] 4. 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 303을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0406] 5. 단계 4 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0407] 6. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0408] 7. 단계 6 물질을 I 바 차단 하에 3분 동안 블렌딩하였다.

[0409] 8. 단계 7 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[0410] 9. 단계 8 블렌드를 표준 원형 오목 (평면) 툴링을 사용하여 135,000 tph 속도로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0411] 10. 단계 9 정제를 80 kg (실시예 9.1 및 9.3) 및 79 kg (실시예 9.2)의 로딩으로 48 인치 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[0412] 11. 팬 속도를 2 rpm으로 설정하고, 정제층을 대략 75℃의 표적 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 정제를 하기 입구 온도 범위에서 1시간 15분 동안 경화시켰다: 75 내지 87℃ (실시예 9.1), 75 내지 89℃ (실시예 9.2) 및 75 내지 86℃ (실시예 9.3).

[0413] 12. 냉각 개시시, 팬 속도를 7 rpm으로 증가시키고, 정제층을 배출구 온도가 30 내지 34℃에 도달할 때까지 25℃의 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 이용하여 냉각시켰다. 냉각 공정 동안, 정제층에 스테아르산마그네슘을 첨가하여 정제 점착을 감소시켰다.

[0414] 13. 정제층을 55℃의 입구 온도를 표적으로 하여 배출구 공기 온도를 이용하여 가온시켰다. 출구 온도가 39℃에 접근하면 필름 코팅을 개시하고, 3%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0415] 14. 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 1.5 rpm으로 설정하고, 배출구 온도를 27℃로 설정하고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하고, 시스템을 27 내지 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0416] 15. 정제를 배출시켰다.

[0417] **실시예 10**

[0418] 12 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 추가의 정제를 제조하였다.

[0419] 조성:

[0420]

| | 실시예 **10** |
|---|---|
| 정제 | **mg** / 단위 |
| 히드로모르폰 HCl | 12 |
| 폴리에틸렌 옥시드<br>(MW: 대략 7,000,000;<br>폴리옥스 ™ WSR 303) | 483 |
| 스테아르산마그네슘 | 5 |
| 합계 | 500 |

| | |
|---|---|
| 총 배치 크기 (kg)<br>(제조된 양) | 119.98 |

[0421] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0422] 1. 히드로모르폰 HCl 및 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터를 통해 별도의 적합한 용기 내로 통과시켰다.

[0423] 2. 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0424] 대략 60 kg의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 303

[0425] 히드로모르폰 히드로클로라이드

[0426] 3. 단계 2 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0427] 4. 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 303을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0428] 5. 단계 4 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0429] 6. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0430] 7. 단계 6 물질을 I 바 차단 하에 3분 동안 블렌딩하였다.

[0431] 8. 단계 7 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[0432] 9. 단계 8 블렌드를 1/2 인치 표준 원형 오목 (평면) 툴링을 사용하여 150,000 tph 속도로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0433] 10. 단계 9 정제를 92.887 kg의 로딩으로 48 인치 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[0434] 11. 팬 속도를 1.9 rpm으로 설정하고, 정제층을 대략 80℃의 표적 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 정제를 80 내지 85℃의 입구 온도 범위에서 2시간 동안 경화시켰다.

[0435] 12. 경화 종료 및 냉각 개시시, 정제층은 응집되기 시작하였다 (정제가 함께 점착됨). 팬 속도를 2.8 rpm까지 증가시켰으나, 정제층은 완전히 응집되었고, 코팅을 위해 회수가능하지 않았다.

[0436] 정제의 응집은, 예를 들어 경화 온도 감소에 의해, 팬 속도 증가에 의해, 점착방지제로서의 스테아르산마그네슘의 사용에 의해, 또는 경화 전 서브-코팅 적용에 의해 피할 수 있다고 가정된다.

[0437] 그러나, 일부 정제를 샘플링한 후에 냉각시켜 하기와 같이 시험관내 테스트를 수행하였다.

[0438] 경화된 정제를, 아세토니트릴, SDS 및 일염기성 인산나트륨 완충제 (pH 2.9)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 노바팩(Waters Novapak) $C_{18}$ 3.9 mm x 150 mm 컬럼이 장착된 워터스 알리안스 시스템(Waters Alliance System)을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 75 rpm으로 USP 장치 2 (패들)를 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 검출은 PDA 검출기를 사용하여 수행하였다. 샘플 시점은 1, 2, 4, 8, 12, 18 및 22시간을 포함하였다.

[0439] <표 10>

| | | **USP 장치 2** |
|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 6) | 1시간 | 19 |
| | 2시간 | 30 |
| | 4시간 | 48 |
| | 8시간 | 77 |
| | 12시간 | 95 |
| | 18시간 | 103 |
| | 22시간 | 104 |

[0440]

[0441] **실시예 11**

[0442] 12 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드를 포함하는 추가의 정제를 제조하였다.

[0443] 조성:

| 성분 | mg / 단위 |
|---|---|
| 히드로모르폰 HCl | 12 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 7,000,000; 폴리옥스 ™ WSR 303) | 681 |
| 스테아르산마그네슘 | 7 |
| 합계 | 700 |

| | |
|---|---|
| 총 배치 크기 (kg) (제조된 양) | 122.53 |

| 필름 코팅 | mg / 단위 |
|---|---|
| 오파드라이 백색 필름 코팅 농축물 식 Y-5-18024-A | 21 |

| | |
|---|---|
| 코팅 배치 크기 (kg) | 80 |

[0444]

[0445] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0446] 1. 히드로모르폰 HCl 및 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터를 통해 별도의 적합한 용기 내로 통과시켰다.

[0447] 2. 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0448] 대략 60 kg의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 303

[0449] 히드로모르폰 히드로클로라이드

[0450] 3. 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 303을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0451] 4. 단계 4 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0452] 5. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0453] 6. 단계 5 물질을 I 바 차단 하에 3분 동안 블렌딩하였다.

[0454] 7. 단계 6 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[0455] 8. 단계 7 블렌드를 1/2 인치 표준 원형 오목 (평면) 툴링을 사용하여 150,000 tph 속도로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0456] 9. 단계 8 정제를 80.000 kg의 로딩으로 48 인치 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[0457] 10. 팬 속도를 1.8 rpm으로 설정하고, 정제층을 대략 80℃의 표적 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 정제를 75 내지 85℃의 입구 온도 범위에서 1.25시간 동안 경화시켰다.

[0458] 11. 경화 종료 및 냉각 개시시, 정제층은 응집되기 시작하였다 (정제가 함께 점착됨). 팬 속도를 10 rpm까지 증가시켰고, 정제가 분리되었다.

[0459] 12. 팬 속도를 대략 10 rpm으로 유지하고, 정제층을 배출구 온도가 30 내지 34℃에 도달할 때까지 25℃의 입구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 이용하여 냉각시켰다.

[0460] 13. 정제층을 55℃의 입구 온도를 표적으로 하여 배출구 공기 온도를 이용하여 가온시켰다. 출구 온도가 39℃에 접근하면 필름 코팅을 개시하고, 3%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0461] 14. 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 1.5 rpm으로 설정하고, 배출구 온도를 27℃로 설정하고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하고, 시스템을 27 내지 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0462] 15. 정제를 배출시켰다.

[0463] 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0464] 코팅된 정제를, 아세토니트릴, SDS 및 일염기성 인산나트륨 완충제 (pH 2.9)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 노바팩 $C_{18}$ 3.9 mm x 150 mm 컬럼이 장착된 워터스 알리안스 시스템을 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 75 rpm으로 USP 장치 2 (패들)를 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 검출은 PDA 검출기를 사용하여 수행하였다. 샘플 시점은 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22 및 24시간을 포함하였다. 결과를 하기 표 11에 기재하였다.

[0465] <표 11>

[0466]

| | | USP 장치 2 |
|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (평균 n = 6) | 1시간 | 12 |
| | 2시간 | 19 |
| | 4시간 | 29 |
| | 8시간 | 46 |
| | 12시간 | 60 |
| | 18시간 | 76 |
| | 22시간 | 84 |
| | 24시간 | 88 |

[0467] **실시예 12**

[0468] 실시예 2.3에 기재된 바와 같은 코어 정제를 포함하는 10 mg의 옥시코돈 히드로클로라이드를 포함하는 2종의 추가의 실시예를 제조하고, 이를 폴리에틸렌 옥시드 코팅으로 코팅하여 방출 지연을 제공하였다.

[0469] 조성: 코어 정제

[0470]

| 성분 | mg / 단위 |
|---|---|
| 옥시코돈 HCl | 10 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR301) | 85 |
| 히드록시프로필 셀룰로스 (클루셀 ™ HXF) | 5 |
| 총 정제 코어 | 100 |

[0471] 조성: 코어 정제 상의 압축 코트

[0472]

| | 실시예 12.1 | 실시예 12.2 |
|---|---|---|
| 성분 | mg / 단위 | mg / 단위 |
| 폴리에틸렌 옥시드 ( MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR301) | 200 | 100 |
| 코어 정제 | 100 | 100 |
| 총 정제 중량 | 300 | 200 |

[0473] 제조 방법:

[0474] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0475] 1. 실시예 2.3으로부터의 정제를 정제 코어로서 사용하였다.

[0476] 2. 단일 위치 마네스티 타입 F 3 정제 프레스에 0.3125 인치 원형 표준 오목 평면 툴링을 장착시켰다.

[0477] 3. 실시예 12.1에서는, 대략 100 mg의 폴리에틸렌 옥시드를 다이에 배치하고, 정제 코어를 수동으로 다이 내 중심에 (분말 층의 최상부에) 놓고, 추가의 100 mg의 폴리에틸렌 옥시드를 다이 내의 정제의 최상부에 배치하였다.

[0478] 4. 압축 휠을 회전시켜 물질을 수동으로 압축시켰다.

[0479] 5. 실시예 12.2에서는, 대략 50 mg의 폴리에틸렌 옥시드를 다이에 배치하고, 정제 코어를 수동으로 다이 내 중심에 (분말 층의 최상부에) 놓고, 추가의 50 mg의 폴리에틸렌 옥시드를 다이 내의 정제의 최상부에 배치하였다.

[0480] 6. 압축 휠을 회전시켜 물질을 수동으로 압축시켰다.

[0481] 7. 단계 4 및 단계 6 정제를 트레이 상에 배치하고, 75℃를 표적으로 하여 3시간 동안 핫팩 모델 435304 오븐에 배치하여 압축 코팅된 정제를 경화시켰다.

[0482] 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0483] 정제를, 퍼킨 엘머 UV/VIS 분광측정계 람다 20 USP 장치 (UV, 220 nM)를 사용하여, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 경화되고 압축 코팅된 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 12에 기재하였다.

[0484] <표 12>

| | | 실시예 12.1 | | 실시예 12.2 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 304 | 312 | 209 | 210 |
| | 두께 (mm) | 5.62 | 5.73 | 5.24 | 5.29 |
| | 직경 (mm) | 9.10 | 9.10 | 7.61 | 7.54 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) (n = 2) | 0.5시간 | 0 | 1 |
| | 1시간 | 0 | 15 |
| | 2시간 | 1 | 47 |
| | 4시간 | 9 | 95 |
| | 8시간 | 82 | 96 |
| | 12시간 | 97 | 96 |

[0485]

[0486] **실시예 13**

[0487] 실시예 13에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 10, 15, 20, 30 및 40 mg의 옥시코돈 HCl을 포함하는 5종의 상이한 156 mg의 정제 (실시예 13.1 내지 13.5)를 제조하였다.

[0488] 조성:

| | 실시예 13.1 | 실시예 13.2 | 실시예 13.3 | 실시예 13.4 | 실시예 13.5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 |
| 옥시코돈 HCl | 10 | 15 | 20 | 30 | 40 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR- 301) | 138.5 | 133.5 | 128.5 | 118.5 | 108.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| 총 배치 크기 | 10 kg | 10 kg | 10 kg | 10 kg | 10 kg |

| 코팅 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 |
|---|---|---|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 총 정제 중량 (mg) | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 코팅 배치 크기 (kg) | 8.754 | 9.447 | 9.403 | 8.717 | 8.902 |

[0489]

[0490] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0491] 1. 패터슨 켈리(Patterson Kelly) "V" 블렌더 (I 바 적용) - 16 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0492] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0493] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0494] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0495] 2. 단계 1 물질을 I 바 적용 하에 5분 동안 블렌딩하였다.

[0496] 3. 스테아르산마그네슘을 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0497] 4. 단계 3 물질을 I 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0498] 5. 단계 4 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다.

[0499] 6. 단계 5 블렌드를 9/32 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 35,000 tph 속도로 8개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0500] 7. 단계 6 정제를 8.754 kg (실시예 13.1), 9.447 kg (실시예 13.2), 9.403 kg (실시예 13.3), 8.717 kg (실시예 13.4), 8.902 kg (실시예 13.5)의 팬 로딩으로 24 인치 콤푸-랩 코팅 팬에 로딩하였다.

[0501] 8. 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 프로브 팁이 이동하는 정제의 층 근처에 있도록 정제층 바로 위에 팬 내에 배치하였다.

[0502] 9. 팬 속도를 7 rpm으로 설정하고, 정제층을 75℃의 프로브 표적 온도를 달성하도록 입구 온도를 설정하여 가열하였다. 온도 프로브가 대략 70℃ (실시예 13.1에서는 68.3℃, 실시예 13.2에서는 69.9℃, 실시예 13.3 및 13.4에서는 70.0℃, 또한 실시예 13.5에서는 71.0℃)를 나타내면 경화 개시점 (방법 4로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 표적 프로브 온도가 달성되면, 입구 온도를 필요에 따라 조정하여 상기 표적 프로브 온도를 유지하였다. 정제를 90분 동안 경화시켰다. 팬 속도를 대략 60분의 경화시 12 rpm으로 증가시켰다 (단, 실시예 13.5에서는 팬 속도를 경화 전반에 걸쳐 7 rpm으로 유지하였음). 30분, 60분 및 90분의 경화 후에 샘플을 취하였다. 실시예 13.1 내지 13.5에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 13.1.1 내지 13.5.1에, 또한 도 10 내지 14에 나타내었다.

[0503] 10. 경화 종료시, 정제의 이동부에 점착방지제로서 스테아르산마그네슘을 첨가하였다. 스테아르산마그네슘의

첨가량은 8.75 g (실시예 13.1), 1.8887 g (실시예 13.2), 1.8808 g (실시예 13.3), 1.7400 g (실시예 13.4) 및 1.784 g (실시예 13.5)이었다. 스테아르산마그네슘을 칭량 보트 내에서 칭량하고, 이동하는 정제층을 가로질러 분말을 수동으로 분배 (살포)하여 적용하였다. 팬 속도를 12 rpm (실시예 13.5에서는 7 rpm)으로 유지하고, 정제층을 입구 온도를 21℃로 설정하여 냉각시켰다. 정제층을 < 41℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0504] 11. 정제층을 55℃의 입구 설정을 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 대략 43℃에 도달하면 필름 코팅을 개시하고, 4%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0505] 12. 필름 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 감소시키고 (3 내지 6 rpm), 입구 온도를 21℃ 내지 25℃로 설정하여 시스템을 냉각시키고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하였다.

[0506] 13. 정제를 배출시켰다.

[0507] 파쇄 강도 테스트 및 밀도 측정을 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0508] 30분 및 60분 동안 경화된 정제, 및 90분 동안 경화되고 코팅된 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 비-염기성 인산칼륨 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 150 mm, 3 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다. 각각의 경화 시간 및 온도에 상응하는 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 13.1.2 내지 13.5.2에 기재하였다.

[0509] 비경화된 정제, 경화된 정제 및 경화되고 코팅된 정제에, 쉴로이니게르 모델 6D 장치를 사용하여 439 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하거나, 또는 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 파쇄 내성을 평가하였다.

[0510] 하기 절차에 따라, 비경화된 정제 및 상이한 시간 (30, 60 및 90분 샘플) 동안 경화된 정제의 밀도를 탑-로딩 메틀러 톨레도 밸런스 모델 # AB 135-S/FACT, 일련 # 1127430072 및 밀도 측정 키트 33360을 사용하여 아르키메데스 원리에 의해 측정하였다.

[0511] 1. 밀도 측정 키트와 함께 메틀러 톨레도 밸런스를 구성함.

[0512] 2. 적절하게 크기조절된 비커 (200 mL)를 헥산으로 충전시킴.

[0513] 3. 공기 중에서 정제를 칭량하고, 그 중량을 중량 A로서 기록함.

[0514] 4. 상기 정제를 헥산으로 충전된 비커 내의 하부 코일 상으로 옮김.

[0515] 5. 헥산 중 정제의 중량을 측정하고, 그 중량을 중량 B로서 기록함.

[0516] 6. 하기 수학식에 따라 밀도 계산을 수행함.

[0517] $$\rho = \frac{A}{A-B} \cdot \rho_0$$

[0518] 식 중,

[0519] ρ: 정제의 밀도

[0520] A: 공기 중 정제의 중량

[0521] B: 액체 중에 침적시 정제의 중량

[0522] $\rho_0$: 주어진 온도에서의 액체의 밀도 (20℃에서의 헥산의 밀도 = 0.660 g/mL (머크 인덱스(Merck Index))

[0523] 7. 밀도를 기록함.

[0524] 기록된 밀도값은 3개의 정제에 대한 평균값이고, 모두 코팅되지 않은 정제를 나타낸다.

[0525] 결과를 하기 표에 기재하였다.

[0526] <표 13.1.1>

실시예 13.1에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 온도 (°C) | 실제 입구 온도 (°C)[2] | 프로브 온도 (°C)[3] | 배출구 온도 (°C)[4] | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 27 | 26,9 | 26,8 | 25,7 | |
| 10 | - | 75 | 74,9 | 59,5 | 56,8 | |
| 15 | 0 | 85 | 84,8 | 68,3 | 65,5 | 경화 개시 |
| 20 | 5 | 85 | 84,7 | 71 | 68,4 | |
| 26 | 11 | 85 | 84,8 | 72,8 | 70,1 | |
| 30 | 15 | 85 | 84,8 | 74 | 70,9 | |
| 45 | 30 | 83 | 83 | 74,8 | 74,7 | 30분 샘플 |
| 55 | 40 | 81 | 81,2 | 74,8 | 76 | |
| 61 | 46 | 81 | 81,2 | 74,7 | 75,9 | |
| 65 | 50 | 81 | 81 | 74,8 | 75,8 | |
| 70 | 55 | 81 | 81 | 74,7 | 75,8 | |
| 75 | 60 | 81 | 81,1 | 75 | 75,9 | 60분 샘플 |
| 85 | 70 | 81 | 81,1 | 74,6 | 75,8 | |
| 95 | 80 | 81 | 81,1 | 74,8 | 75,9 | |
| 105 | 90 | 81 | 80,9 | 74,9 | 76 | 경화 종료, 90분 샘플 |
| 112 | - | 21 | 35,3 | 49 | 55,6 | |
| 128 | - | 21 | 33,4 | 32 | - | |

[0527]

[0528] [1] 방법 4에 따라 측정됨;

[0529] [2] 입구에서 측정된 온도;

[0530] [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도;

[0531] [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0532] <표 13.1.2>

| | | 실시예 13.1 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 5) | 30분 경화 (n = 5) | 60분 경화 (n = 5) | 90분 경화, 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 153 | 153 | 152 | 158 |
| | 두께 (mm) | 4.63 | 4.98 | 4.89 | 4.89 |
| | 직경 (mm) | 7.14 | 7.00 | 6.98 | 6.98 |
| | 파쇄 강도 (N) | 80 | 196 [1] | 196 [1] | 438 [2] |
| | | | | | |
| | | | n = 3 | n = 3 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | 25 (9.5) | 24 (8.4) | 27 (7.3) |
| | 2시간 | - | 39 (7.7) | 39 (8.7) | 43 (6.6) |
| | 4시간 | - | 62 (7.0) | 62 (5.8) | 67 (6.8) |
| | 8시간 | - | 89 (4.7) | 91 (5.0) | 92 (2.9) |
| | 12시간 | - | 100 (3.3) | 100 (3.6) | 101 (2.4) |

[0533]

[0534] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0535] [2] 경도 테스트기의 최대 힘, 438 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0536] <표 13.2.1>

실시예 13.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 온도 (℃) | 실제 입구 온도 (℃)[2] | 프로브 온도 (℃)[3] | 배출구 온도 (℃)[4] | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 23 | 22,7 | 26,1 | 23,8 | |
| 5 | - | 85 | 81 | 55,7 | 51,1 | |
| 10 | - | 85 | 85,1 | 63,7 | 62,3 | |
| 21 | 0 | 85 | 84,8 | 69,9 | 69,1 | 경화 개시 |
| 31 | 10 | 85 | 85,1 | 72,4 | 70,9 | |
| 41 | 20 | 85 | 85,1 | 73,7 | 72,5 | |
| 51 | 30 | 82 | 82 | 74,8 | 75,8 | 30분 샘플 |
| 61 | 40 | 82 | 81,9 | 75 | 76,2 | |
| 71 | 50 | 81 | 81 | 74,8 | 75,9 | |
| 81 | 60 | 81 | 80,8 | 75 | 75,9 | 60분 샘플 |
| 91 | 70 | 81 | 81 | 74,9 | 76 | |
| 101 | 80 | 80,5 | 80,5 | 74,8 | 75,8 | |
| 111 | 90 | 80,5 | 80,5 | 74,8 | 75,7 | 경화 종료, 90분 샘플 |
| 118 | - | 21 | 23,1 | 50 | 55,1 | |
| 131 | - | 21 | 22,4 | 34,1 | 37,7 | |

[0537]

[0538] [1] 방법 4에 따라 측정됨;

[0539] [2] 입구에서 측정된 온도;

[0540] [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도;

[0541] [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0542] <표 13.2.2>

| | | 실시예 **13.2** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 5) | 30분 경화 (n = 5) | 60분 경화 (n = 5) | 90분 경화, 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 152 | 153 | 152 | 157 |
| | 두께 (mm) | 4.69 | 4.99 | 4.90 | 4.84 |
| | 직경 (mm) | 7.14 | 6.98 | 6.95 | 6.95 |
| | 파쇄 강도 (N) | 62 | 196 [1] | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | | |
| | | | n = 6 | n = 6 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | 23 (10.6) | 22 (8.5) | 25 (5.2) |
| | 2시간 | - | 38 (10.1) | 37 (7.7) | 41 (4.6) |
| | 4시간 | - | 64 (9.5) | 61 (8.1) | 65 (3.6) |
| | 8시간 | - | 92 (6.8) | 90 (4.6) | 91 (2.4) |
| | 12시간 | - | 100 (3.4) | 100 (3.2) | 99 (2.9) |

[0543]

[0544] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0545] <표 13.3.1>

실시예 13.3에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 온도 (°C) | 실제 입구 온도 (°C)[2] | 프로브 온도 (°C)[3] | 배출구 온도 (°C)[4] | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 25 | 24,9 | 27,8 | 26,2 | |
| 5 | - | 90 | 85 | 58,2 | 53,9 | |
| 10 | - | 90 | 89,8 | 67 | 65,1 | |
| 13 | 0 | 90 | 90,1 | 70 | 68,3 | 경화 개시 |
| 23 | 10 | 90 | 90 | 74,6 | 72,2 | |
| 33 | 20 | 86 | 85,9 | 74,7 | 73,4 | |
| 43 | 30 | 83 | 83,1 | 75,4 | 76,5 | 30분 샘플 |
| 53 | 40 | 82 | 82,1 | 74,9 | 76,3 | |
| 63 | 50 | 81,5 | 81,8 | 75 | 76,4 | |
| 73 | 60 | 81,5 | 81,5 | 74,7 | 76,1 | 60분 샘플 |
| 83 | 70 | 81,5 | 81,5 | 75 | 76,1 | |
| 93 | 80 | 81,5 | 81,6 | 75 | 76,1 | |
| 103 | 90 | 81,5 | 81,3 | 75 | 76,1 | 경화 종료, 90분 샘플 |
| 109 | - | 21 | 35,5 | 50 | 57,5 | |
| 121 | - | 21 | 22,6 | 33,8 | 39,3 | |

[0546]

[0547] [1] 방법 4에 따라 측정됨;

[0548] [2] 입구에서 측정된 온도;

[0549] [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도;

[0550] [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0551] <표 13.3.2>

| | | 실시예 13.3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 5) | 30분 경화 (n = 5) | 60분 경화 (n = 5) | 90분 경화, 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 154 | 154 | 152 | 160 |
| | 두께 (mm) | 4.56 | 4.85 | 4.79 | 4.77 |
| | 직경 (mm) | 7.13 | 7.01 | 6.96 | 6.98 |
| | 파쇄 강도 (N) | 83 | 196 [1] | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | | |
| | | | n = 6 | n = 6 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | 22 (5.8) | 26 (9.2) | 23 (5.7) |
| | 2시간 | - | 37 (6.4) | 42 (8.6) | 39 (4.7) |
| | 4시간 | - | 61 (6.3) | 67 (6.3) | 64 (3.7) |
| | 8시간 | - | 90 (4.5) | 93 (3.3) | 92 (2.7) |
| | 12시간 | - | 99 (3.1) | 101 (2.2) | 101 (1.8) |

[0552]

[0553] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0554] <표 13.4.1>

실시예 13.4에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 온도 (℃) | 실제 입구 온도 (℃)[2] | 프로브 온도 (℃)[3] | 배출구 온도 (℃)[4] | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 25 | 25 | 24,6 | 23,4 | |
| 5 | - | 90 | 85 | 46,8 | 51 | |
| 10 | - | 90 | 89,9 | 56,6 | 63,8 | |
| 15 | - | 90 | 89,8 | 68,5 | 68,7 | |
| 16 | 0 | 90 | 90,1 | 70 | 69,5 | 경화 개시 |
| 26 | 10 | 90 | 90 | 73,6 | 72,9 | |
| 36 | 20 | 86 | 86 | 75,4 | 76,8 | |
| 46 | 30 | 84 | 84 | 75,4 | 77,2 | 30분 샘플 |
| 56 | 40 | 83 | 82,9 | 75,1 | 76,8 | |
| 66 | 50 | 82 | 81,4 | 74,8 | 76,6 | |
| 76 | 60 | 82 | 81,7 | 74,7 | 76,3 | 60분 샘플 |
| 86 | 70 | 82 | 82,1 | 75 | 76,3 | |
| 96 | 80 | 82 | 82,1 | 75,1 | 76,3 | |
| 106 | 90 | 82 | 82,1 | 75,1 | 76,4 | 경화 종료, 90분 샘플 |
| 112 | - | 21 | 33,8 | 55,9 | 50 | |
| 126 | - | 21 | 22,1 | 31,6 | 34,6 | |

[0555]

[0556] [1] 방법 4에 따라 측정됨;

[0557] [2] 입구에서 측정된 온도;

[0558] [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도;

[0559] [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0560] <표 13.4.2>

| | | 실시예 13.4 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 5) | 30분 경화 (n = 5) | 60분 경화 (n = 5) | 90분 경화, 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 150 | 151 | 150 | 159 |
| | 두께 (mm) | 4.43 | 4.73 | 4.67 | 4.68 |
| | 직경 (mm) | 7.13 | 7.00 | 6.97 | 7.00 |
| | 파쇄 강도 (N) | 65 | 196 [1] | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | | |
| | | | | n = 6 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | 29 (3.2) | 25 (7.9) | 24 (5.5) |
| | 2시간 | - | 47 (3.1) | 42 (6.7) | 41 (5.2) |
| | 4시간 | - | 71 (2.4) | 67 (5.2) | 67 (6.2) |
| | 8시간 | - | 92 (2.5) | 92 (4.3) | 94 (3.2) |
| | 12시간 | - | 99 (2.1) | 100 (2.8) | 101 (2.2) |

[0561]

[0562] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0563] <표 13.5.1>

실시예 13.5 에서의 경화 공정의 온도 프로파일:

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 온도 (°C) | 실제 입구 온도 (°C)[2] | 프로브 온도 (°C)[3] | 배출구 온도 (°C)[4] | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 80 | 69,2 | 39,8 | 35,6 | |
| 10 | - | 90 | 80,2 | 64,9 | 65,6 | |
| 20 | 0 | 90 | 90,2 | 70,9 | 71 | 경화 개시 |
| 25 | 5 | 90 | 89,9 | 71,7 | 72,4 | |
| 30 | 10 | 90 | 90,1 | 72,8 | 73,4 | |
| 35 | 15 | 85 | 87,1 | 74,1 | 76,1 | |
| 50 | 30 | 85 | 85 | 75,2 | 77,5 | 30분 샘플 |
| 60 | 40 | 83 | 83,2 | 74,7 | 76,8 | |
| 80 | 60 | 83 | 83,1 | 75,1 | 76,5 | 60분 샘플 |
| 90 | 70 | 83 | 83 | 75,3 | 76,6 | |
| 100 | 80 | 80 | 79,1 | 74,4 | 76 | |
| 110 | 90 | 80 | 80,1 | 73,6 | 74,7 | 경화 종료, 90분 샘플 |
| 115 | - | 21 | 39,6 | 55,6 | 59,4 | |
| 120 | - | 21 | 24,5 | 41,5 | 45,2 | |
| 125 | - | 21 | 23 | 37,7 | 40,7 | |

[0564]

[0565] [1] 방법 4에 따라 측정됨;

[0566] [2] 입구에서 측정된 온도;

[0567] [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도;

[0568] [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0569] <표 13.5.2>

| | | 실시예 13.5 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 5) | 30분 경화 (n = 5) | 60분 경화 (n = 5) | 90분 경화 (n = 5) | 90분 경화, 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 156 | 157 | 154 | 153 | 158 |
| | 두께 (mm) | 4.45 | 4.66 | 4.57 | 4.52 | 4.51 |
| | 직경 (mm) | 7.12 | 7.06 | 7.04 | 7.03 | 7.08 |
| | 파쇄 강도 (N) | 90 | 438[1] | 438[1] | 438[1] | 438[1] |
| | 파쇄 강도 테스트 후 이완 직경 (mm) (NLT 15분 이완 기간) | - | 4.57 | 4.68 | 4.69 | 4.67 |
| | | | | | | |
| | | | | n = 6 | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | 28 (5.0) | 29 (5.9) | - | 26 (1.4) |
| | 2시간 | - | 45 (5.2) | 45 (5.6) | - | 42 (1.4) |
| | 4시간 | - | 69 (4.8) | 70 (4.4) | - | 68 (2.0) |
| | 8시간 | - | 93 (4.2) | 94 (4.0) | - | 94 (4.0) |
| | 12시간 | - | 98 (3.9) | 102 (5.2) | - | 99 (5.1) |

[0570]

[0571] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 438 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0572] <표 13.6>

| | 밀도 (g/cm³)[1] | | | | 경화 후 밀도 변화 (%)[2] |
|---|---|---|---|---|---|
| | 비경화됨 | 30분 경화 | 60분 경화 | 90분 경화 | |
| 실시예 13.1 | 1.172 | 1.131 | 1.134 | 1.137 | -2.986 |
| 실시예 13.2 | 1.174 | 1.137 | 1.137 | 1.140 | -2.896 |
| 실시예 13.3 | 1.179 | 1.151 | 1.152 | 1.152 | -2.290 |
| 실시예 13.4 | 1.182 | 1.167 | 1.168 | 1.172 | -0.846 |
| 실시예 13.5 | 1.222 | 1.183 | 1.183 | 1.187 | -2.864 |

[0573]

[0574] [1] 밀도값은 3개의 정제 측정값의 평균값임;

[0575] [2] 경화 후 밀도 변화는 비경화된 정제와 비교하여 90분 동안 경화된 정제의 측정 밀도 변화 (%)에 상응함.

[0576] **실시예 14**

[0577] 실시예 14에서는, 실시예 13에 비해 보다 큰 배치 크기로, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 10, 15, 20, 30 및 40 mg의 옥시코돈 HCl을 포함하는 5종의 상이한 156 mg의 정제 (실시예 14.1 내지 14.5)를 제조하였다.

[0578] 조성:

| | 실시예 14.1 | 실시예 14.2 | 실시예 14.3 | 실시예 14.4 | 실시예 14.5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 |
| 옥시코돈 HCl | 10 | 15 | 20 | 30 | 40 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR- 301) | 138.5 | 133.5 | 128.5 | 118.5 | 108.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 총 배치 크기 | 100 kg | 100 kg | 100 kg | 100 kg | 100 kg |

| 코팅 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 |
|---|---|---|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 총 정제 중량 (mg) | 156 | 156 | 156 | 156 | 156 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 코팅 배치 크기 (kg) | 97.480 | 98.808 | 97.864 | 99.511 | 98.788 |

[0579]

[0580] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0581] 1. 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터를 통해 별도의 적합한 용기 내로 통과시켰다.

[0582] 2. 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0583] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0584] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0585] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0586] 3. 단계 2 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0587] 4. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0588] 5. 단계 4 물질을 I 바 차단 하에 3분 동안 블렌딩하였다.

[0589] 6. 단계 5 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[0590] 7. 단계 6 블렌드를 9/32 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 135,000 tph 속도로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0591] 8. 단계 7 정제를 97.480 kg (실시예 14.1), 98.808 kg (실시예 14.2), 97.864 kg (실시예 14.3), 99.511 kg (실시예 14.4) 및 98.788 kg (실시예 14.5)의 로딩으로 48 인치 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[0592] 9. 팬 속도를 7 rpm으로 설정하고, 정제층을 75℃의 입구 공기 온도를 달성하도록 배출구 온도를 설정하여 가열하였다. 정제를 1시간 동안 표적 입구 온도에서 경화시켰다 (실시예 14.1 내지 14.5). 방법 1에 따른 경화 시간 측정에 사용되는 개시점은 입구 온도가 75℃의 표적 온도를 달성할 때의 시점이었다. 실시예 14.1 내지 14.5에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 14.1.1 내지 14.5.1, 또한 도 15 내지 19에 나타내었다.

[0593] 10. 실시예 14.2, 14.4 및 14.5에서는 팬 속도를 7 rpm으로 유지하였다. 팬 속도를 실시예 14.1에서는 10 rpm으로, 또한 실시예 14.3에서는 8 rpm으로 증가시켰다. 실시예 14.2 내지 14.5에서는, 점착방지제로서 20 g의

스테아르산마그네슘을 첨가하였다. 정제층을 30 내지 34℃의 특정 배출구 온도에 도달할 때까지 배출구 온도 설정을 서서히 감소시키거나 (실시예 14.1), 또는 배출구 온도 설정을 25℃ (실시예 14.2) 또는 30℃ (실시예 14.3 내지 14.5)로 즉시 설정하여 냉각시켰다.

[0594] 11. 정제층을 55℃의 입구 온도를 표적으로 하여 배출구 공기 온도를 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 39℃에 접근하면 필름 코팅을 개시하고, 4%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0595] 12. 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 1.5 rpm으로 설정하고, 배출구 온도를 27℃로 설정하고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하고, 시스템을 27 내지 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0596] 13. 정제를 배출시켰다.

[0597] 파쇄 강도 테스트 및 안정성 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0598] 1시간 동안 경화되고 코팅된 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 비-염기성 인산칼륨 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 150 mm, 3 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다. 각각의 경화 시간 및 온도에 상응하는 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 14.1.2 내지 14.5.2에 기재하였다.

[0599] 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하였다.

[0600] 경화되고 코팅된 정제에, 정제를 특정 시간 동안 상이한 저장 조건 (25℃/60%의 상대 습도 또는 40℃/75%의 상대 습도)에서 100 카운트 보틀 내에 저장하고, 이어서 정제를 상기한 바와 같이 시험관내에서 테스트함으로써 안정성 테스트를 적용하였다. 저장에 있어서 샘플 시점은 초기 샘플 (즉, 저장 전), 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월의 저장을 포함하였고, 용해 테스트에 있어서 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[0601] 경화되고 코팅된 정제에, 정제를 특정 시간 동안 상이한 저장 조건 (25℃/60%의 상대 습도 또는 40℃/75%의 상대 습도)에서 100 카운트 보틀 내에 저장하고, 이어서 정제에 분석 테스트를 적용하여 정제 샘플 중 옥시코돈 HCl의 함량을 측정함으로써 추가의 안정성 테스트를 적용하였다. 저장에 있어서 샘플 시점은 초기 샘플 (즉, 저장 전), 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월의 저장을 포함하였다. 분석 테스트에서는, 옥시코돈 히드로클로라이드를 모든 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 1000-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 900 mL를 각각 사용하여 10개 정제의 2 세트로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 280 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 $dC_{18}$ 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0602] 경화되고 코팅된 정제에, 정제를 특정 시간 동안 상이한 저장 조건 (25℃/60%의 상대 습도 또는 40℃/75%의 상대 습도)에서 100 카운트 보틀 내에 저장하고, 이어서 정제에 옥시코돈-N-옥시드 (ONO) 테스트를 적용하여 분해 생성물 옥시코돈-N-옥시드 및 미지의 분해 생성물의 함량을 옥시코돈 HCl 라벨 클레임에 대한 중량%로 측정함으로써 추가의 안정성 테스트를 적용하였다. 저장에 있어서 샘플 시점은 초기 샘플 (즉, 저장 전), 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월의 저장을 포함하였다. ONO 테스트에서는, 옥시코돈 히드로클로라이드 및 그의 분해 생성물을 모든 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 1000-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 900 mL를 사용하여 10개 정제의 1 세트로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 206 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 $dC_{18}$ 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0603] 비경화된 정제, 경화된 정제 및 경화/코팅된 정제의 밀도를 실시예 13에 기재된 바와 같이 측정하였다.

[0604] 결과를 하기 표에 기재하였다.

[0605] <표 14.1.1>

실시예 14.1에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (°C)[2] | 설정 배출구 온도 (°C) | 실제 배출구 온도 (°C)[3] | 팬 속도 (rpm) | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | - | - | - | 7 | 팬 로딩, 가온 개시 |
| 20 | - | 65 | 57 | 56 | 7 | |
| 21 | - | 65,0 | | | 7 | |
| 28 | - | 70,0 | | | 7 | |
| 30 | - | 72,0 | 64 | 63 | 7 | |
| **36** | **0** | **75,0** | **65** | **65** | **7** | 경화 개시<br>0분 샘플 |
| 43 | 7 | 73,2 | | | 7 | |
| 46 | 10 | 73 | 67 | 67 | | |
| 51 | 15 | 72,2 | | | 7 | 15분 샘플 |
| 56 | 20 | 71,8 | 67 | 67 | 8 | |
| 66 | 30 | 75,0 | 68 | 68 | 8 | 30분 샘플 |
| 76 | 40 | 73,0 | 68 | 68 | 8 | |
| 81 | 45 | 74,8 | | | 8 | 45분 샘플 |
| 86 | 50 | 74,3 | 69 | 69 | 8 | |
| 92 | 56 | 72,3 | | | 8 | |
| **96** | **60** | **71,0** | **69** | **69** | **8** | 경화 종료, 60분 샘플,<br>스테아르산마그네슘 사용 안함,<br>냉각 개시, 정제 유동이 점착성임 |
| 101 | - | 62,0 | | | 8 | 정제 유동이 덩어리지기 시작함 |
| 104 | - | 59,2 | | | 9 | 유동이 매우 덩어리짐<br>(정제층 "시트형성") |
| 106 | - | 57 | 62 | 62 | 10 | |
| 109 | - | 54,9 | | | 9 | 정제 유동이 여전히 약간<br>덩어리짐, 그러나 보다 양호함 |
| 110 | - | 53,2 | | | 8 | 정상적 정제 유동으로 회복됨 |
| 116 | - | 48,0 | 58 | 58 | 8 | |
| 126 | - | 29,0 | 30 | 46 | 7 | |
| 132 | - | 24,0 | 30 | 33 | 7 | |

[0606]

[0607] [1] 방법 1에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 배출구에서 측정된 온도.

[0608] <표 14.1.2>

| | | 실시예 **14.1** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 60분 경화 **(n = 5)** | 60분 경화, 코팅됨 **(n = 5)** |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 150 (n = 120) | 150 | 158 |
| | 두께 (mm) | 4.42 (n = 5) | 4.71 | 4.75 |
| | 직경 (mm) | 7.14 (n = 5) | 7.05 | 7.07 |
| | 파쇄 강도 (N) | 68 (n = 100) | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | |
| | | | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | - | 25 |
| | 2시간 | - | - | 42 |
| | 4시간 | - | - | 67 |
| | 8시간 | - | - | 94 |
| | 12시간 | - | - | 101 |

[0609]

[0610] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0611] <표 14.1.3>

| 안정성 테스트 실시예 14.1, 25 °C/60 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | 6 개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1 시간 | 25 | 24 | 24 | 23 | 23 |
| | 2 시간 | 42 | 40 | 38 | 38 | 39 |
| | 4 시간 | 67 | 64 | 61 | 61 | 64 |
| | 8 시간 | 94 | 90 | 87 | 89 | 90 |
| | 12 시간 | 101 | 99 | 94 | 100 | 97 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 9.8 | 9.8 | 9.8 | 9.8 | 9.7 |
| | 분석 2 | 9.8 | 9.9 | 9.8 | 9.9 | 9.8 |
| | 평균 | 9.8 | 9.8 | 9.8 | 9.9 | 9.8 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0612]

[0613] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0614] <표 14.1.4>

| 안정성 테스트 실시예 14.1, 40 °C/75 % RH에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1개월 | 2개월 | 3개월 | 6개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6) SGF | 1 시간 | 25 | 25 | 25 | 24 | 23 |
| | 2 시간 | 42 | - | 41 | 38 | 39 |
| | 4 시간 | 67 | 66 | 63 | 62 | 64 |
| | 8 시간 | 94 | - | 89 | 88 | 90 |
| | 12 시간 | 101 | 100 | 96 | 98 | 96 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 9.8 | 9.8 | 9.7 | 9.6 | 9.8 |
| | 분석 2 | 9.8 | 10.0 | 9.7 | 9.8 | 9.8 |
| | 평균 | 9.8 | 9.9 | 9.7 | 9.7 | 9.8 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0615]

[0616] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0617] <표 14.2.1>

실시예 14.2 에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (℃)[2] | 설정 배출구 온도 (℃) | 실제 배출구 온도 (℃)[3] | 팬 속도 (rpm) | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 18 | 50 | 20 | 7 | 팬 로딩, 가온 개시 |
| 1 | - | 41,0 | | | 7 | |
| 5 | - | | 50,0 | 62,0 | | |
| 8 | - | 67,7 | 51,0 | 50,5 | 7 | 배출구 설정을 서서히 조정함 |
| 10 | - | 71 | 56 | 55 | | |
| 14 | 0 | 75,0 | 61,7 | 61,9 | 7 | 경화 개시, 0분 샘플 |
| 19 | 5 | 77,2 | 61,7 | 64,8 | 7 | |
| 21 | 7 | 77,8 | | | 7 | 고온 입구, 이어서 71°C로 하강 |
| 24 | 10 | 68,9 | 65,3 | 65,3 | 7 | |
| 29 | 15 | 70,6 | 66,1 | 65,5 | 7 | 15분 샘플 |
| 33 | 19 | 72,6 | | | 7 | |
| 34 | 20 | 73,6 | 67,0 | 66,3 | 7 | |
| 36 | 22 | 75,0 | | | 7 | |
| 39 | 25 | 75,9 | 67,0 | 67,3 | 7 | |
| 44 | 30 | 73,3 | 67,0 | 67,4 | 7 | 30분 샘플 |
| 49 | 35 | 70,1 | 67,2 | 67,0 | 7 | |
| 54 | 40 | 71,7 | 67,5 | 67,3 | 7 | 팬 지지체 아암(arm)에서 두개의 정제가 점착됨, 영구적 점착은 아님 |
| 59 | 45 | 74,3 | 68,0 | 67,9 | 7 | 45분 샘플 |
| 64 | 50 | 75 | 68 | 68 | 7 | |
| 66 | 52 | 73,6 | 68,0 | 68,2 | 7 | |
| 69 | 55 | 72,4 | 68,0 | 68,1 | 7 | |
| 74 | 60 | 73,0 | 68 | 68 | 7 | 경화 종료, 60분 샘플, 20 g 스테아르산마그네슘 첨가, 정제 유동이 약간 점착성임 (가시적인 익륄(cascade) 유동을 기초로 함), 스테아르산마그네슘 첨가 후 유동이 즉시개선됨 |
| 75 | - | 73 | 25 | 68 | 7 | 냉각 동안 정상적 정제 유동이 나타남 |
| 78 | - | 44,7 | 25 | 62,3 | 7 | |
| 81 | - | 36,8 | 25 | 57,4 | 7 | |
| 84 | - | 31,8 | 25 | 54,6 | 7 | |
| 85 | - | 30 | 25 | 53 | 7 | |
| 94 | - | 23 | 25 | 33 | 7 | |

[0618]

[0619] [1] 방법 1에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 배출구에서 측정된 온도.

[0620] <표 14.2.2>

| | | 실시예 14.2 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 60분 경화 (n = 5) | 60분 경화, 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 150 (n = 120) | 149 | 156 |
| | 두께 (mm) | 4.38 (n = 5) | 4.68 | 4.70 |
| | 직경 (mm) | 7.13 (n = 5) | 7.07 | 7.09 |
| | 파쇄 강도 (N) | 70 (n = 100) | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | |
| | | | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | - | - | 23 |
| | 2 시간 | - | - | 39 |
| | 4 시간 | - | - | 64 |
| | 8 시간 | - | - | 93 |
| | 12 시간 | - | - | 100 |

[0621]

[0622] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0623] <표 14.2.3>

| 안정성 테스트 실시예 14.2, 25 °C/60 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | 6 개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1시간 | 23 | 24 | 26 | 22 | 24 |
| | 2시간 | 39 | 40 | 41 | 37 | 40 |
| | 4시간 | 64 | 65 | 65 | 61 | 65 |
| | 8시간 | 93 | 91 | 90 | 90 | 91 |
| | 12 시간 | 100 | 100 | 97 | 99 | 99 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 14.6 | 14.9 | 14.6 | 14.7 | 14.8 |
| | 분석 2 | 14.8 | 14.9 | 14.7 | 14.8 | 14.9 |
| | 평균 | 14.7 | 14.9 | 14.7 | 14.7 | 14.8 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0624]

[0625] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0626] <표 14.2.4>

| 안정성 테스트 실시예 14.2, 40 °C/75 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | 6 개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1시간 | 23 | 25 | 26 | 22 | 24 |
| | 2시간 | 39 | 41 | 42 | 36 | 40 |
| | 4시간 | 64 | 66 | 66 | 58 | 65 |
| | 8시간 | 93 | 94 | 92 | 87 | 91 |
| | 12시간 | 100 | 102 | 97 | 97 | 98 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 14.6 | 14.8 | 14.7 | 14.6 | 14.9 |
| | 분석 2 | 14.8 | 14.8 | 14.7 | 14.5 | 14.7 |
| | 평균 | 14.7 | 14.8 | 14.7 | 14.5 | 14.8 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0627]

[0628] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0629] <표 14.3.1>

실시예 14.3 에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (°C)[2] | 설정 배출구 온도 (°C) | 실제 배출구 온도 (°C)[3] | 팬 속도 (rpm) | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 17,1 | 50 | 18 | 7 | 팬 로딩, 가온 개시 |
| 5 | - | 61,0 | 50 | 42,5 | 7 | |
| 10 | - | 70,2 | 56 | 55,8 | 7 | |
| 15 | 0 | 75,0 | 61,6 | 61,9 | 7 | 경화 개시, 0분 샘플 |
| 20 | 5 | 78,5 | 62,8 | 65,4 | 7 | |
| 22 | 7 | 79,0 | 62,8 | 66,3 | 7 | 입구 높음 |
| 25 | 10 | 69,7 | 65,6 | 65,6 | 7 | |
| 30 | 15 | 68,4 | 66,0 | 65,3 | 7 | 15분 샘플 |
| 35 | 20 | 72,4 | 66,7 | 66,1 | 7 | |
| 40 | 25 | 75,6 | 67,5 | 67,3 | 7 | |
| 45 | 30 | 76,9 | 68,0 | 67,9 | 7 | 30분 샘플 |
| 55 | 40 | 73,0 | 68,4 | 68,2 | 7 | |
| 60 | 45 | 73,9 | 68,6 | 68,4 | 7 | 45분 샘플 |
| 65 | 50 | 75 | 68,9 | 68,8 | 7 | |
| 68 | 53 | - | - | - | 7 | 팬 지지체 아암에서 두개의 정제 (1 내지 4)가 점착됨, 양호한 정제 유동 |
| 70 | 55 | 76,2 | 69,6 | 69,6 | 8 | |
| 75 | 60 | 77,0 | 70,5 | 70,8 | 8 | 경화 종료, 60분 샘플, 20 g 스테아르산마그네슘 첨가, 정제 유동이 즉시 개선됨 |
| 76 | - | 76 | 30 | 71 | 8 | 냉각 동안 정상적 정제 유동이 나타남 점착되지 않음 |
| 79 | - | 43,9 | 30 | 60,6 | 8 | |
| 85 | - | 31,1 | 30 | 54,1 | 8 | |
| 86 | - | 30 | 30 | 53 | 8 | |
| 96 | - | 23 | 30 | 33 | 8 | |

[0630]

[0631] [1] 방법 1에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 배출구에서 측정된 온도.

[0632] <표 14.3.2>

| | | 실시예 14.3 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 60분 경화 (n = 5) | 60분 경화, 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 150 (n = 120) | 150 | 156 |
| | 두께 (mm) | 4.38 (n = 5) | 4.69 | 4.67 |
| | 직경 (mm) | 7.14 (n = 5) | 7.08 | 7.10 |
| | 파쇄 강도 (N) | 64 (n = 110) | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | |
| | | | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | - | - | 24 |
| | 2 시간 | - | - | 41 |
| | 4 시간 | - | - | 66 |
| | 8 시간 | - | - | 92 |
| | 12시간 | - | - | 98 |

[0633]

[0634] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0635] <표 14.3.3>

| 안정성 테스트 실시예 14.3, 25 °C/60 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | 6 개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1 시간 | 24 | 25 | 22 | 24 | 21 |
| | 2 시간 | 41 | 42 | 38 | 40 | 38 |
| | 4 시간 | 66 | 69 | 61 | 66 | 63 |
| | 8 시간 | 92 | 96 | 89 | 91 | 88 |
| | 12 시간 | 98 | 102 | 97 | 99 | 96 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 19.6 | 19.4 | 19.5 | 19.4 | 19.8 |
| | 분석 2 | 19.4 | 19.3 | 19.4 | 19.4 | 19.4 |
| | 평균 | 19.5 | 19.4 | 19.4 | 19.4 | 19.6 |
| | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| 분해 생성물 테스트 | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0636]

[0637] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0638] <표 14.3.4>

| 안정성 테스트 실시예 14.3, 40 °C/75 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | 6 개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1 시간 | 24 | 27 | 24 | 23 | 22 |
| | 2 시간 | 41 | 44 | 40 | 39 | 40 |
| | 4 시간 | 66 | 70 | 63 | 63 | 65 |
| | 8 시간 | 92 | 94 | 90 | 89 | 90 |
| | 12 시간 | 98 | 102 | 98 | 98 | 98 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 19.6 | 19.3 | 19.6 | 19.3 | 19.7 |
| | 분석 2 | 19.4 | 19.3 | 19.7 | 19.4 | 19.4 |
| | 평균 | 19.5 | 19.3 | 19.6 | 19.4 | 19.6 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0639]

[0640] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0641] <표 14.4.1>

실시예14.4에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (℃)[2] | 층 온도 (℃)[3] | 설정 배출구 온도 (℃) | 실제 배출구 온도 (℃)[4] | 설명[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | | | | | | 팬 로딩, 가온 개시 |
| 3 | | 63,0 | 46,5 | 50,0 | 41,2 | |
| 5 | | 66,7 | 49,9 | 50,0 | 48,0 | |
| **10** | **0** | **75,0** | **60,5** | **60,0** | **59,0** | 경화 개시, 0분 샘플 |
| 14 | 4 | 78,4 | 65,2 | 61,5 | 63,6 | |
| 15 | 5 | 79,1 | 66,0 | 61,5 | 64,5 | |
| 20 | 10 | 67,6 | 66,2 | 63,0 | 64,7 | |
| **24** | **15** | **69,2** | **66,7** | **65,7** | **64,9** | 15분 샘플 |
| 28 | 19 | 73,0 | 67,8 | 66,4 | 65,8 | |
| 29 | 20 | 73,5 | 68,0 | 67,0 | 66,0 | |
| 32 | 23 | 75,6 | 69,0 | 67,0 | 66,7 | |
| 34 | 25 | 75,9 | 69,4 | 67,0 | 67,0 | |
| **39** | **30** | **76,5** | **70,2** | **67,7** | **67,7** | 30분 샘플 |
| 44 | 35 | 76,8 | 70,8 | 68,2 | 68,2 | |
| 47 | 38 | 76,7 | 71,0 | 68,8 | 68,4 | 팬 지지체 아암에서 두개의 정제가 점착됨, 영구적 점착은 아님 |
| 49 | 40 | 77,4 | 71,0 | 69,3 | 68,7 | |
| 52 | 43 | 78,7 | 71,5 | 69,5 | 69,2 | |
| **54** | **45** | **79,1** | **72,1** | **70,0** | **69,5** | 45분 샘플 |
| 58 | 49 | - | 73,3 | - | - | |
| 59 | 50 | 81,0 | 73,8 | 70,1 | 70,8 | |
| 65 | 56 | 73,0 | 74,1 | 71,7 | 71,5 | |
| **69** | **60** | **74,0** | **74,5** | **71,7** | **71,3** | 경화 종료, 60분 샘플, 20 g 스테아르산마그네슘 첨가, 냉각 개시, 정제 유동이 약간 점착성임 (가시적인 익렬 유동을 기초로 함), 여전히 지지체 아암에서 두개의 정제가 점착됨, 스테아르산마그네슘 첨가 후 유동/익렬이 즉시 개선됨 |
| 72 | - | 48,9 | 65,3 | 30,0 | 65,3 | 냉각 동안 정상적 정제 유동이 나타남 |
| 75 | - | 39,7 | 58,6 | 30,0 | 56,8 | |
| 79 | - | 33,2 | 56,4 | 30,0 | 54,6 | |
| 84 | - | 27,7 | 50,0 | 30,0 | 48,4 | |

[0642]

[0643] [1] 방법 1에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 정제층 온도, 즉 IR 건을 사용하여 측정된 서방형 매트릭스 제제의 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도, [5] 팬 속도는 경화 공정 전반에 걸쳐 7 rpm이었음.

[0644] <표 14.4.2>

| | | 실시예 **14.4** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 60분 경화 **(n = 5)** | 60분 경화, 코팅됨 **(n = 5)** |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 150 (n = 120) | 149 | 157 |
| | 두께 (mm) | 4.34 (n = 5) | 4.60 | 4.63 |
| | 직경 (mm) | 7.14 (n = 5) | 7.09 | 7.14 |
| | 파쇄 강도 (N) | 61 (n = 100) | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | |
| | | | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | - | 22 |
| | 2시간 | - | - | 39 |
| | 4시간 | - | - | 66 |
| | 8시간 | - | - | 94 |
| | 12시간 | - | - | 100 |

[0645]

[0646] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0647] <표 14.4.3>

| 안정성 테스트 실시예 14.4, 25 °C/60 % RH에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | 6 개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1 시간 | 22 | 23 | 24 | 24 | 23 |
| | 2 시간 | 39 | 39 | 39 | 41 | 40 |
| | 4 시간 | 66 | 64 | 63 | 68 | 65 |
| | 8 시간 | 94 | 91 | 88 | 93 | 91 |
| | 12 시간 | 100 | 98 | 96 | 99 | 98 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 28.8 | 28.8 | 28.4 | 28.8 | 29.2 |
| | 분석 2 | 29.1 | 29.0 | 28.8 | 28.8 | 29.2 |
| | 평균 | 29.0 | 28.9 | 28.6 | 28.8 | 29.2 |
| | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| 분해 생성물 테스트 | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0648]

[0649] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0650] <표 14.4.4>

| 안정성 테스트 실시예 14.4, 40 °C/75 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | 6 개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1 시간 | 22 | 26 | 24 | 24 | 24 |
| | 2 시간 | 39 | 44 | 41 | 41 | 41 |
| | 4 시간 | 66 | 70 | 64 | 67 | 67 |
| | 8 시간 | 94 | 93 | 88 | 92 | 93 |
| | 12 시간 | 100 | 99 | 96 | 98 | 98 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 28.8 | 29.3 | 28.2 | 29.0 | 28.4 |
| | 분석 2 | 29.1 | 29.3 | 28.1 | 28.9 | 28.6 |
| | 평균 | 29.0 | 29.3 | 28.1 | 28.9 | 28.5 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0651]

[0652] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0653] <표 14.5.1>

실시예 14.5에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (°C)[2] | 층 온도 (°C)[3] | 설정 배출구 온도 (°C) | 실제 배출구 온도 (°C)[4] | 설명[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 16,6 | 30 | 60,0 | 19,7 | 팬 로딩, 가온 개시 |
| 1 | - | - | 32 | 60,0 | - | |
| 4 | - | 56,8 | 39,8 | 60,0 | 36,7 | |
| 5 | - | 60,1 | 43,9 | 60,0 | 40,4 | |
| 8 | - | 66,8 | 52,5 | 60,0 | 49,4 | |
| 10 | - | 69,1 | 56,9 | 60,0 | 53,8 | |
| 13 | - | 71,7 | 61,3 | 60,0 | 58,8 | |
| 15 | - | 73,3 | 63,5 | 61,0 | 60,8 | |
| 17 | 0 | 75,0 | 65,3 | 63,0 | 62,5 | 경화 개시, 0분 샘플 |
| 21 | 4 | 77,7 | 67,3 | 66,0 | 65,0 | |
| 23 | 6 | 78,8 | 68,1 | 67,0 | 65,9 | |
| 25 | 8 | 79,9 | 69,3 | 67,0 | 66,7 | |
| 27 | 10 | 80,9 | 69,5 | 67,0 | 67,3 | |
| 30 | 13 | 82,4 | 70,1 | 67,0 | 68,2 | |
| 32 | 15 | 83,1 | 70,8 | 70,0 | 68,7 | 15분 샘플 |
| 37 | 20 | 80,9 | 72,4 | 70,4 | 69,4 | |
| 38 | 21 | 80,9 | 71,8 | 71,0 | 69,5 | |
| 42 | 25 | 82,5 | 73,1 | 72,0 | 70,4 | 양호한 정제 유동 및 익렬 |
| 45 | 28 | 84,2 | 76,6 | 71,0 | 72,2 | |
| 47 | 30 | 82,7 | 77,6 | 72,2 | 74,1 | 30분 샘플 |
| 49 | 32 | 72,9 | 74,7 | 72,2 | 73,2 | |
| 52 | 35 | 71,2 | 73,8 | 72,2 | 71,4 | 정제 유동이 약간 점착성임, 지지체 아암에서 1 내지 2개의 정제가 점착됨 |
| 56 | 39 | 75,4 | 74,7 | 72,2 | 71,5 | |
| 57 | 40 | 75,9 | 74,7 | 72,2 | 71,9 | |
| 60 | 43 | 76,9 | 75,5 | 72,2 | 72,8 | |
| 62 | 45 | 75,4 | 75,3 | 72,2 | 72,9 | 45분 샘플 |
| 66 | 49 | 73,4 | 74,5 | 72,2 | 71,8 | 정제 유동이 약간 점착성임, 지지체 아암에서 1 내지 2개의 정제가 점착됨 (영구적 점착은 아님) |
| 69 | 52 | 75,0 | 75,1 | 72,2 | 71,9 | |
| 72 | 55 | 75,8 | 75,4 | 72,2 | 72,4 | |
| 74 | 57 | 74,8 | 74,8 | 72,2 | 72,5 | |
| 77 | 60 | 73,9 | 74,9 | 72,2 | 72,2 | 경화 종료, 60분 샘플, 20 g 스테아르산마그네슘 첨가, 냉각 개시시 유동/익렬 즉시 개선됨, 팬 지지체 아암에서 점착되지 않음, |
| 80 | - | 46,8 | 64,9 | 30,0 | 64,7 | 냉각 |
| - | - | - | - | 30,0 | - | 지지체 아암에서 2개의 정제가 점착됨 (영구적 점착은 아님) |
| 82 | - | 40,3 | 58,6 | 30,0 | 57,4 | 정제는 여전히 탄력성으로 나타남, 점착성 나타나지 않음 |
| 84 | - | 35,8 | 57,4 | 30,0 | 55,6 | 냉각 기간 동안 정상적 정제 유동이 나타남. 코팅 개시를 위해 30 내지 34°C의 배출구 온도로 냉각을 계속함 |
| 86 | - | 32,5 | 55,9 | 30,0 | 54,2 | |
| 87 | - | 30,3 | 54,1 | 30,0 | 52,8 | |
| 89 | - | 28,8 | 51,8 | 30,0 | 51,3 | |
| 91 | - | 26,9 | 47,2 | 30,0 | 47,9 | |
| 97 | - | - | ~29 | 30,0 | - | 층의 최상부 30.3°C, 층의 저부 28.5 °C |

[0654]

[0655] [1] 방법 1에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 정제층 온도, 즉 IR 건을 사용하여 측정된 서방형 매트릭스 제제의 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도, [5] 팬 속도는 경화 공정 전반에 걸쳐 7 rpm이었음.

[0656] <표 14.5.2>

| | | 실시예 **14.5** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 60분 경화 **(n = 5)** | 60분 경화, 코팅됨 **(n = 5)** |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 150 (n = 120) | 149 | 155 |
| | 두께 (mm) | 4.30 (n = 5) | 4.49 | 4.52 |
| | 직경 (mm) | 7.15 (n =5) | 7.10 | 7.15 |
| | 파쇄 강도 (N) | 55 (n = 110) | 196 [1] | 196 [1] |
| | | | | |
| | | | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | - | - | 24 |
| | 2 시간 | - | - | 41 |
| | 4 시간 | - | - | 68 |
| | 8 시간 | - | - | 93 |
| | 12 시간 | - | - | 98 |

[0657]

[0658] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음.

[0659] <표 14.5.3>

| 안정성 테스트 실시예 14.5, 25 °C/60 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1개월 | 2개월 | 3개월 | 6개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6 SGF | 1 시간 | 24 | 25 | 27 | 23 | 25 |
| | 2 시간 | 41 | 43 | 44 | 40 | 43 |
| | 4 시간 | 68 | 69 | 69 | 66 | 69 |
| | 8 시간 | 93 | 94 | 93 | 89 | 92 |
| | 12 시간 | 98 | 98 | 97 | 96 | 96 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 37.8 | 38.4 | 36.9 | 37.6 | 39.2 |
| | 분석 2 | 37.9 | 37.6 | 36.5 | 38.1 | 39.2 |
| | 평균 | 37.8 | 38.0 | 36.7 | 37.9 | 39.2 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0660]

[0661] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0662] <표 14.5.4>

| 안정성 테스트 실시예 14.5, 40 °C/75 % RH 에서 저장 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 저장 시간 | | | | |
| | | 초기 | 1개월 | 2개월 | 3개월 | 6개월 |
| 용해 (% 방출률) (n = 6) SGF | 1시간 | 24 | 26 | 27 | 25 | 25 |
| | 2시간 | 41 | - | 45 | 42 | 43 |
| | 4시간 | 68 | 71 | 72 | 68 | 69 |
| | 8시간 | 93 | - | 95 | 93 | 92 |
| | 12시간 | 98 | 97 | 98 | 99 | 95 |
| 분석 테스트 (mg 옥시코돈 HCl) | 분석 1 | 37.8 | 38.3 | 37.3 | 37.6 | 37.9 |
| | 분석 2 | 37.9 | 38.6 | 36.9 | 37.6 | 38.1 |
| | 평균 | 37.8 | 38.5 | 37.1 | 37.6 | 38.0 |
| 분해 생성물 테스트 | 옥시코돈 N-옥시드 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 각각의 개체 알려지지 않음 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |
| | 총 분해 생성물 (%)[1] | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 | ≤ 0.1 |

[0663]

[0664] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0665] <표 14.6>

| | 밀도 ($g/cm^3$) | | | 경화 후 밀도 변화 (%) | 경화 및 코팅 후 밀도 변화 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 비경화됨 | 경화됨 | 경화 및 코팅됨 | | |
| 실시예 14.1 | 1.186 | 1.145 | 1.138 | -3.457 | -4.047 |
| 실시예 14.2 | 1.184 | 1.152 | 1.129 | -2.703 | -4.645 |
| 실시예 14.3 | 1.183 | 1.151 | 1.144 | -2.705 | -3.297 |
| 실시예 14.4 | 1.206 | 1.162 | 1.130 | -3.648 | -6.302 |
| 실시예 14.5 | 1.208 | 1.174 | 1.172 | -2.815 | -2.980 |

[0666]

[0667] **실시예 15**

[0668] 실시예 15에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 2종의 상이한 옥시코돈 HCl 정제 제제를 제조하였다. 하나의 제제는 60 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 정제 중량 234 mg의 제제 (실시예 15.1)였고, 하나의 제제는 80 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 정제 중량 260 mg의 제제 (실시예 15.2)였다.

[0669] 조성:

| | 실시예 15.1 | 실시예 15.2 |
|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | mg/단위 |
| 옥시코돈 HCl | 60 | 80 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR- 301) | 162.75 | 167.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 2.25 | 2.50 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 225 | 250 |
| 총 배치 크기 | 10 kg | 10 kg |

| 코팅 | mg/단위 | mg/단위 |
|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 9 | 10 |
| 총 정제 중량 (mg) | 234 | 260 |
| 코팅 배치 크기 (kg) | 8.367 | 8.205 |

[0670]

[0671] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0672] 1. 패터슨 켈리 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 16 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0673] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0674] 옥시코돈 히드로클로라이드 (20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝됨)

[0675] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0676] 2. 단계 1 물질을 I 바 적용 하에 5분 동안 블렌딩하였다.

[0677] 3. 스테아르산마그네슘을 "V" 블렌더 내에 충전시켰다 (20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝됨).

[0678] 4. 단계 3 물질을 I 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0679] 5. 단계 4 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다 (주: 2개의 5 kg 블렌드를 제조하여 압축을 위해 10 kg의 정제 블렌드를 제공하였음).

[0680] 6. 단계 5 블렌드를 3/8 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 35,000 tph 속도로 8개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다. 정제 코어의 샘플을 취하였다.

[0681] 7. 단계 6 정제를 8.367 kg (실시예 15.1) 및 8.205 kg (실시예 15.2)의 팬 로딩으로 24 인치 콤푸-랩 코팅 팬에 로딩하였다.

[0682] 8. 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 프로브 팁이 정제의 익렬유동(cascading) 층 근처에 있도록 정제층 바로 위에 팬 내에 배치하였다.

[0683] 9. 팬 속도를 10 rpm으로 설정하고, 정제층을 72℃의 배출구 표적 온도를 달성하도록 입구 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 72℃에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 입구 온도를 필요에 따라 조정하여 표적 배출구 온도를 유지하였다. 정제를 15분 동안 경화시켰다. 팬 속도를 10 rpm으로 유지하였다. 실시예 15.1 및 15.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 15.1.1 및 15.2.1에 기재하였다.

[0684] 10. 팬 속도를 10 rpm으로 유지하였다. 입구 온도를 22℃로 설정하고, 30.0℃의 배출구 온도가 달성될 때까지 정제층을 냉각시켰다. 냉각 종료시 경화된 정제의 샘플을 취하였다.

[0685] 11. 정제층을 53℃의 입구 설정을 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 대략 41℃에 도달하면 필름 코팅을 개시하고, 4%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다. 필름 코팅 동안 팬 속도를 20 rpm까지 증가시켰다.

[0686] 12. 필름 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 감소시키고, 입구 온도를 22℃로 설정하고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하고, 시스템을 < 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다. 경화/코팅된 정제의 샘플을 취하였다.

[0687] 13. 정제를 배출시켰다.

[0688] 파쇄 강도 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0689] 코어 정제 (비경화됨), 15분 동안 경화된 정제 및 경화/코팅된 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (정제가 샤프트의 기저부에 점착되는 경향성을 감소시키기 위해 바스켓의 최상부에 배치된 유지 스프링을 갖는 바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 및 16.0시간을 포함하였다.

[0690] 코어 정제 (비경화됨), 15분 동안 경화된 정제 및 경화/코팅된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하였다.

[0691] 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 15.1.2 내지 15.2.2에 기재하였다.

[0692] <표 15.1.1>

실시예 15.1에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| | | 온도 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (°C) | 실제 입구 (°C)[2] | 프로브 (°C)[3] | 배출구 (°C)[4] | 설명 |
| 0 | - | 22내지85 | 47.4 | - | 26.4 | 가열 개시 |
| 10 | - | 85 | 81.3 | 66.3 | 62.0 | |
| 20 | - | 85 | 84.8 | 73.7 | 70.4 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 25.5 | 0 | 85내지74 | 85.0 | 75.1 | 72.0 | 경화 개시; 74°C 입구 설정 지나치게 낮음, 배출구 온도 70.9°C로 하강, 입구 온도 80°C로 재설정 |
| 30.5 | 5 | 80 | 80.0 | 73.6 | 71.9 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 35.5 | 10 | 75 | 75.8 | 72.2 | 73.3 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 40.5 | 15 | 73내지22 | 72.8 | 70.6 | 71.9 | 경화 종료, 양호한 정제 유동, 점착되지 않음, 냉각 개시 |
| 60 | - | 22 | 21.5 | 27.9 | 31.4 | |
| 61 | - | 22 | 22.0 | 27.2 | 29.7 | 냉각 종료, 냉각 동안 점착성 나타나지 않음, 양호한 정제 유동, 경화된 정제 샘플 얻음 |

[0693]

[0694] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0695] <표 15.1.2>

| | | 실시예 **15.1** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 15분 경화 | 코팅됨 |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | 28 | 28 | 24 |
| | 2 시간 | 44 | 44 | 41 |
| | 4 시간 | 69 | 69 | 67 |
| | 6 시간 | 85 | 85 | 84 |
| | 8 시간 | 95 | 95 | 93 |
| | 12 시간 | 102 | 102 | 99 |
| | 16 시간 | 104 | 103 | 102 |

[0696]

[0697] <표 15.2.1>

실시예 15.2 에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| | | 온도 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (°C) | 실제 입구 (°C)[2] | 프로브 (°C)[3] | 배출구 (°C)[4] | 설명 |
| 0 | - | 22내지80 | 23.3 | 27.7 | 25.5 | 가열 개시 |
| 10 | - | 80 | 77.0 | 62.2 | 60.4 | |
| 20 | - | 80 | 80.0 | 70.1 | 68.4 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 30 | - | 80 | 80.1 | 72.5 | 70.6 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 35 | 0 | 80 | 79.9 | 73.6 | 72.0 | 경화 개시; 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 38 | 3 | - | - | - | 72.7 | 최대 배출구 온도 |
| 40 | 5 | 74 | 73.5 | 71.8 | 72.3 | |
| 45 | 10 | 74 | 73.9 | 71.9 | 72.3 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 50 | 15 | 74내지22 | 74.2 | 72.0 | 72.4 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 71 | - | 22 | 21.7 | 28.4 | 30.0 | 냉각 종료, 냉각 동안 점착성 나타나지 않음, 양호한 정제 유동, 경화된 정제 샘플 얻음 |

[0698]

[0699] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0700] <표 15.2.2>

| | | 실시예 15.2 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 25) | 15분 경화 (n = 5) | 코팅됨 (n = 5) |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 254 | 250 | 257 |
| | 두께 (mm) | 4.20 | 4.28 | 4.29 |
| | 파쇄 강도(N) | 92 | 196 [1] | 194 [2] |
| | | | | |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | 26 | 28 | 25 |
| | 2시간 | 43 | 42 | 39 |
| | 4시간 | 65 | 67 | 64 |
| | 6시간 | 83 | 83 | 82 |
| | 8시간 | 92 | 94 | 92 |
| | 12시간 | 101 | 102 | 100 |
| | 16시간 | 104 | 103 | 102 |

[0701]

[0702] [1] 경도 테스트기의 최대 힘, 196 N의 최대 힘 적용시 정제가 파쇄되지 않았음,

[0703] [2] 196 N의 최대 힘 적용시 4개의 정제는 파쇄되지 않았고, 1개의 정제는 185 N의 파쇄 강도를 제공하였음 (샘플의 평균, n = 5, 194 N).

[0704] **실시예 16**

[0705] 실시예 16에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 2종의 상이한 옥시코돈 HCl 정제 제제를 제조하였다. 하나의 제제는 60 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 정제 중량 234 mg의 제제 (실시예 16.1)였고, 하나의 제제는 80 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 정제 중량 260 mg의 제제 (실시예 16.2)였다. 제제를 실시예 15에 비해 보다 큰 배치 크기로 제조하였다.

[0706] 조성:

| | 실시예 16.1 | 실시예 16.2 |
|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | mg/ 단위 |
| 옥시코돈 HCl | 60 | 80 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR- 301, LEO) | 162.75 | 167.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 2.25 | 2.50 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 225 | 250 |
| 총 배치 크기 | 100 kg | 100 kg |

| 코팅 | mg/단위 | mg/단위 |
|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 9 | 10 |
| 총 정제 중량 (mg) | 234 | 260 |
| 코팅 배치 크기 (kg) | 94.122 | 93.530 |

[0707]

[0708] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0709] 1. 옥시코돈 HCl 및 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터를 통해 별도의 적합한 용기 내로 통과시켰다.

[0710] 2. 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0711] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0712] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0713] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0714] 3. 단계 2 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[0715] 4. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0716] 5. 단계 4 물질을 I 바 차단 하에 2분 동안 블렌딩하였다.

[0717] 6. 단계 5 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[0718] 7. 단계 6 블렌드를, 3/8 인치 표준 원형 오목 엠보싱된 툴링, 및 실시예 16.1에서는 16.5 kN의 압축 힘을, 또한 실시예 16.2에서는 16.0 kN의 압축 힘을 사용하여, 135,000 tph 속도로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다. 코어 정제의 샘플을 취하였다.

[0719] 8. 단계 7 정제를 94.122 kg (실시예 16.1) 및 93.530 kg (실시예 16.2)의 로딩으로 48 인치 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[0720] 9. 팬 속도를 7 rpm으로 설정하고, 정제층을 72℃의 배출구 온도를 달성하도록 배출구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 72℃에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 정제를 15분 동안 표적 배출구 온도에서 경화시켰다. 실시예 16.1 및 16.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 16.1.1 및 16.2.1에 나타내었다.

[0721] 10. 팬 속도를 7 rpm으로 유지하였다. 배출구 온도를 25℃로 설정하고, 30℃의 배출구 온도가 달성될 때까지 정제층을 냉각시켰다.

[0722] 11. 정제층을 30℃ 내지 38℃의 배출구 설정을 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 40℃에 도달하면 필름 코팅을 개시하고, 4%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다. 필름 코팅 동안 팬 속도를 7 rpm으로 유지하였다.

[0723] 12. 필름 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 1.5 rpm으로 감소시키고, 배출구 온도를 27℃로 설정하고, 공기유동을 현재 설정으로 유지하고, 정제층을 < 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0724] 13. 정제를 배출시켰다.

[0725] 파쇄 강도 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0726] 코팅된 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (정제가 샤프트의 기저부에 점착되는 경향성을 감소시키기 위해 바스켓의 최상부에 배치된 유지 스프링을 갖는 바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[0727] 비경화된 정제에, 키 체크웨이어(Key Checkweigher)에 의해 온라인으로 중량, 두께 및 경도 테스트를 적용하였다.

[0728] 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 16.1.2 내지 16.2.2에 기재하였다.

[0729] <표 16.1.1>

실시예 16.1 에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| | | 온도 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 (°C)[2] | IR 건 (°C)[3] | 배출구 설정 (°C) | 배출구 (°C)[4] | 설명 |
| 0 | - | 34 | 32 | 65 | 24 | 가열 개시 |
| 5 | - | 82 | 54 | 65 | 49 | |
| 10 | - | 89 | 68 | 65 | 63 | |
| 11 | - | - | - | 72 | - | |
| 15 | - | 91 | 71 | 72 | 67 | |
| 20 | - | 91 | 75 | 72 | 70 | |
| 21 | 0 | 92 | 79 | 72 | 72 | 경화 개시 |
| 26 | 5 | 90 | 85 | 70 | 79 | |
| 30 | 9 | 63 | - | - | - | |
| 31 | 10 | 69 | 74 | 72 | 69 | |
| 36 | 15 | 80 | 78 | 72 | 72 | |
| 37 | 16 | 80 | 77 | 72 내지 25 | 73 | 경화 종료, 양호한 정제 유동, 점착되지 않음, 냉각 개시 |
| 42 | - | 31 | 57 | 25 | 54 | |
| 47 | - | 25 | 50 | 25 | 49 | |
| 52 | - | 22 | 36 | 25 | 36 | |
| 57 | - | 22 | 26 | 25 | 29 | 냉각 종료, 냉각 동안 점착성 나타나지 않음, 양호한 정제 유동 |

[0730]

[0731] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] IR 건을 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0732] <표 16.1.2>

| | | 실시예 16.1 | |
|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 70) | 코팅됨 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 224.6 | - |
| | 두께 (mm) | 3.77 | - |
| | 파쇄 강도(Kp) | 5.7 | - |
| | | | |
| | | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | - | 24 |
| | 2 시간 | - | 41 |
| | 4 시간 | - | 67 |
| | 8 시간 | - | 93 |
| | 12 시간 | - | 99 |

[0733]

[0734] <표 16.2.1>

실시예 16.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| | | 온도 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 (℃)[2] | IR 건 (℃)[3] | 배출구 설정 (℃) | 배출구 (℃)[4] | 설명 |
| 0 | - | 26 | 22 | 20 | 23 | |
| 2 | - | - | - | 20 내지 65 | - | 가열 개시 |
| 7 | - | 84 | 61 | 65 | 56 | |
| 12 | - | 89 | 69 | 65 | 65 | |
| 13.5 | - | 90 | - | 66 | 66 | |
| 14.5 | - | 89 | - | 67 | 67 | |
| 16.5 | - | - | - | 68 | 67 | |
| 17 | - | 90 | 72 | 68 | 68 | |
| 19 | - | 91 | 73 | 68 | 69 | |
| 20 | - | 91 | - | 68 | 70 | |
| 21 | - | - | - | 68 | 71 | |
| 22 | 0 | 91 | 77 | 68 | 72 | 경화 개시 |
| 24 | 2 | 90 | 81 | 70 | 75 | |
| 24.5 | 2.5 | - | - | 70 | 76 | |
| 25 | 3 | 90 | - | 72 | 77 | |
| 26 | 4 | 90 | - | 72 | 78 | |
| 27.5 | 5.5 | - | - | 72 | 79 | |
| 28 | 6 | 82 | 83 | 72 | 78 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 32 | 10 | 65 | 73 | 72 | 69 | |
| 33 | 11 | - | - | - | 68 | |
| 35 | 13 | 79 | 74 | 72 | 70 | |
| 37 | 15 | 81 | 76 | 72 내지 25 | 72 | 경화 종료, 양호한 정제 유동, 점착되지 않음, 냉각 개시 |
| 42 | - | 32 | 56 | 25 | 54 | |
| 47 | - | 25 | 50 | 25 | 48 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 52 | - | 22 | 36 | 25 | 36 | |
| 56 | - | 21 | 29 | 25 | 30 | 냉각 종료, 냉각 동안 점착성 나타나지 않음, 양호한 정제 유동 |

[0735]

[0736] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] IR 건을 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0737] <표 16.2.2>

| | | 실시예 16.2 | |
|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 60) | 코팅됨 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 250.8 | - |
| | 두께 (mm) | 4.05 | - |
| | 파쇄 강도(Kp) | 6.8 | - |
| | | | |
| | | | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | - | 22 |
| | 2 시간 | - | 37 |
| | 4 시간 | - | 62 |
| | 8 시간 | - | 89 |
| | 12 시간 | - | 97 |

[0738]

[0739] **실시예 17**

[0740] 실시예 17에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 60 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 2종의 옥시코돈 HCl 정제 제제를 제조하였다. 실시예 17.1은 실시예 15.1에 기재된 것과 동일한 제제였다. 제2 제제 (실시예 17.2)는 0.1%의 부틸화 히드록시톨루엔을 함유하였다. 각각의 정제 제제를 15분 동안 72℃ 및 75℃의 표적 배출구 온도에서 경화시킨 후, 필름 코팅을 수행하고, 이어서 30분 동안 표적 배출구 온도에서 추가의 경화 단계를 수행하였다.

[0741] 조성:

| | 실시예 17.1 | 실시예 17.2 |
|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | mg/단위 |
| 옥시코돈 HCl | 60 | 60 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR- 301) | 162.75 | 162.525 |
| 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT) | 0 | 0.225 |
| 스테아르산마그네슘 | 2.25 | 2.25 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 225 | 225 |
| 총 배치 크기 | 5 kg | 10 kg |

| 코팅 | mg/단위 | mg/단위 |
|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 9 | 9 |
| 총 정제 중량 (mg) | 234 | 234 |
| 코팅 배치 크기 (kg) | 2 kg at 72° C | 6 kg at 72° C |
| | 2 kg at 75° C | 2 kg at 75° C |

[0742]

[0743] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0744] 1. 패터슨 켈리 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 16 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0745] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0746] 옥시코돈 히드로클로라이드 (20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝됨)

[0747] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0748] 2. 단계 1 물질을 I 바 적용 하에 5분 동안 블렌딩하였다.

[0749] 3. 스테아르산마그네슘을 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0750] 4. 단계 3 물질을 I 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0751] 5. 단계 4 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다 (주: 실시예 17.2에서는 2개의 5 kg 블렌드를 제조하여 압축을 위해 10 kg의 정제 블렌드를 제공하였음).

[0752] 6. 단계 5 블렌드를 3/8 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 30,000 tph 속도로 8개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다. 실시예 17.1은 12 kN의 압축 힘으로, 실시예 17.2는 6 kN, 12 kN 및 18 kN의 압축 힘으로 압축시켰다.

[0753] 7. 단계 6 정제를 15 인치 (2 kg 배치 사이즈에 대해) 또는 24 인치 (6 kg 배치 사이즈에 대해) 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[0754] 8. 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 프로브 팁이 정제의 익렬유동 층 근처에 있도록 정제층 바로 위에 팬 내에 배치하였다.

[0755] 9. 팬 속도를 7 또는 10 rpm으로 설정하고, 정제층을 72℃ 또는 75℃의 표적 배출구 온도를 달성하도록 입구 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 표적에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 입구 온도를 필요에 따라 조정하여 표적 배출구 온도를 유지하였다. 정제를 15분 동안 경화시켰다. 팬 속도를 현재의 rpm으로 유지하였다. 실시예 17.1 및 17.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 17.1.1 및 17.2.1에 기재하였다.

[0756] 10. 팬 속도를 현재의 rpm으로 유지하였다. 입구 온도를 20℃ 또는 22℃로 설정하고, 대략 30℃의 배출구 온도가 달성될 때까지 정제층을 냉각시켰다. 주: 스테아르산마그네슘은 사용하지 않았다.

[0757] 11. 정제층을 52℃ 내지 54℃의 입구 설정을 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 대략 39℃ 내지 42℃에 도달하면 필름 코팅을 개시하고, 4%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다. 필름 코팅 동안 팬 속도를 15 또는 20 rpm까지 증가시켰다.

[0758] 12. 필름 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 경화 동안 사용된 수준으로 감소시켰다. 정제층을 72℃ 또는 75℃의 표적 배출구 온도를 달성하도록 입구 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 표적에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 입구 온도를 필요에 따라 조정하여 표적 배출구 온도를 유지하였

다. 코팅된 정제를 추가의 30분 동안 경화시켰다. 팬 속도를 현재의 rpm으로 유지하였다. 실시예 17.1 및 17.2에서의 추가의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 17.1.1 및 17.2.1에 기재하였다.

[0759] 13. 정제를 배출시켰다.

[0760] 파쇄 강도 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0761] 코어 정제 (비경화됨), 경화된 정제 및 경화/코팅된 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (정제가 샤프트의 기저부에 점착되는 경향성을 감소시키기 위해 바스켓의 최상부에 배치된 유지 스프링을 갖는 바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 및 16.0시간을 포함하였다.

[0762] 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하였다.

[0763] 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 17.1.2 내지 17.2.2에 기재하였다.

[0764] <표 17.1.1>

| 실시예 17.1에서의 72°C에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (°C) | 실제 입구 (°C)[2] | 프로브 (°C)[3] | 배출구 (°C)[4] | 설명 |
| 0 | - | 22 내지 80 | 25.5 | 28.4 | 28.5 | 가열 개시 |
| 10 | - | 80 | 80.2 | 69.6 | 68.1 | |
| 19 | 0 | 80 내지 78 | 80.0 | 73.2 | 72.0 | 경화 개시 |
| 24 | 5 | 78 | 77.9 | 73.2 | 73.0 | |
| 29 | 10 | 75 | 75.0 | 71.8 | 72.3 | |
| 34 | 15 | 75 | 75.0 | 72.3 | 72.0 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 50 | - | 22 | 22.8 | 28.2 | 29.2 | 냉각 종료, 바로 코팅가능 |
| 정제에 4% 필름코트 적용, 달성되면 가열 개시 | | | | | | |
| 0 | - | 48 내지 80 | 47.8 | 45.1 | 43.1 | 추가 경화를 위한 가열 개시 |
| 5 | - | 80 | 80.0 | 68.7 | 64.9 | |
| 13 | 0 | 80 내지 76 | 80.1 | 73.2 | 72.0 | 추가 경화 개시 |
| 28 | 15 | 75 | 74.9 | 72.0 | 72.4 | 15분 추가 경화 |
| 43 | 30 | 74 내지 22 | 74.0 | 71.5 | 72.1 | 30분 추가 경화, 냉각 개시 |
| 55 | - | 22 | 24.6 | 32.2 | 34 | 냉각 종료, 배출 |

| 실시예 17.1에서의 75°C에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (°C) | 실제 입구 (°C)[2] | 프로브 (°C)[3] | 배출구 (°C)[4] | 설명 |
| 0 | - | 42 내지 80 | 42.1 | 38.6 | 38.5 | 가열 개시 |
| 18 | - | 80 내지 83 | 80.1 | 73.0 | 72.4 | |
| 21 | 0 | 82 | 81.5 | 75.1 | 75.0 | 경화 개시 |
| 26 | 5 | 77 | 76.6 | 73.5 | 74.7 | |
| 31 | 10 | 77.5 | 77.4 | 73.8 | 75.0 | |
| 36 | 15 | 77.5 내지 22 | 77.6 | 74.1 | 75.2 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 53 | - | 22 | 23.1 | 29.5 | 29.6 | 냉각 종료, 바로 코팅가능 |
| 정제에 4% 필름코트 적용, 달성되면 가열 개시 | | | | | | |
| 0 | - | 48 내지 83 | 48.1 | 44.4 | 41.5 | 추가 경화를 위한 가열 개시 |
| 12 | 0 | 83 | 83.1 | 75.1 | 75.0 | 추가 경화 개시 |
| 27 | 15 | 78 | 78.11 | 74.4 | 75.4 | 15분 추가 경화 |
| 42 | 30 | 76.5 내지 22 | 76.5 | 73.9 | 74.9 | 30분 추가 경화, 냉각 개시 |
| 56 | - | 22 | 23.9 | 30.3 | 30.0 | 냉각 종료, 배출 |

[0765]

[0766] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0767] <표 17.1.2>

| | | 실시예 17.1 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 (n = 25) | | | | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 225 | - | | - | |
| | 두께 (mm) | 3.86 | - | | - | |
| | 파쇄 강도(N) | 75 | - | | - | |
| | | | | | | |
| | | | 72ºC 에서 경화된 실시예 17.1 | | 75ºC 에서 경화된 실시예 17.1 | |
| | | | 15분 경화 | 코팅됨 | 15분 경화 | 코팅됨 |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 6 | n = 3 | n = 3 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | 27 | 27 | 26 | 28 | 26 |
| | 2 시간 | 44 | 42 | 41 | 44 | 42 |
| | 4 시간 | 68 | 67 | 66 | 69 | 67 |
| | 6 시간 | 83 | 83 | 84 | 85 | 83 |
| | 8 시간 | 93 | 92 | 93 | 95 | 93 |
| | 12시간 | 99 | 100 | 100 | 100 | 98 |
| | 16시간 | 100 | 102 | 102 | 102 | 99 |

[0768]

[0769] <표 17.2.1>

| 실시예 17.2에서의 72ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (ºC) | 실제 입구 (ºC)[2] | 프로브 (ºC)[3] | 배출구 (ºC)[4] | 설명 |
| 0 | - | 80 | 34.8 | 33.8 | 32.1 | 팬 로딩 6 kg; 가열 개시 |
| 10 | - | 80 | 76.5 | 64.5 | 63.3 | |
| 20 | - | 80 | 80.1 | 71.1 | 69.9 | |
| 27.5 | 0 | 80 | 80.3 | 73.0 | 72.0 | 경화 개시 |
| 32.5 | 5 | 73.0 | 73.3 | 71.0 | 73.3 | |
| 37.5 | 10 | 72.5 | 72.7 | 70.2 | 71.8 | |
| 42.5 | 15 | 73.6 내지 22 | 73.5 | 70.6 | 72.1 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 61 | - | 22 | 22.7 | 30.1 | 30 | 냉각 종료, 바로 코팅가능 |
| 정제에 4% 필름코트 적용, 달성되면 가열 개시 | | | | | | |
| 0 | - | 80 내지53 | 53 | - | 39.5 | 추가 경화를 위한 가열 개시 |
| 15 | - | 80 | 79.9 | 72.3 | 69.7 | |
| 18 | 0 | 80 | 79.9 | 74.1 | 72.0 | 추가 경화 개시 |
| 33 | 15 | 73.5 | 73.4 | 70.9 | 72.3 | 15분 추가 경화 |
| 48 | 30 | 73.5 | 73.5 | 71.4 | 72.5 | 30분 추가 경화, 냉각 개시 |
| 64 | - | 23.0 | 23.9 | - | 30.0 | 냉각 종료, 배출 |

| 실시예 17.2에서의 75ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (ºC) | 실제 입구 (ºC)[2] | 프로브 (ºC)[3] | 배출구 (ºC)[4] | 설명 |
| 0 | - | 82 | 52.9 | 53 | 48.4 | 팬 로딩 2 kg, 가열 개시 |
| 12 | - | 82 | 82.2 | 75.4 | 72.8 | |
| 16 | - | 82 내지85 | 72.6 | 70.0 | 69.7 | |
| 23.5 | 0 | 85 내지82 | 81.8 | 76.4 | 75.0 | 경화 개시 |
| 26.5 | 3 | 82 내지80 | 81.8 | 77.2 | 77.0 | |
| 32 | 8.5 | 78 | 80.1 | 76.8 | 77.1 | |
| 38.5 | 15 | 78 | 78 | 75.6 | 76.1 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 53 | - | 20 | 32.4 | 30.0 | 32.1 | 냉각 종료, 바로 코팅가능 |
| 정제에 4% 필름코트 적용, 달성되면 가열 개시 | | | | | | |
| 0 | - | 53.5 내지83 | 53.7 | - | 46.5 | 추가 경화를 위한 가열 개시 |
| - | 0 | 83 | 83 | 73.7 | 75 | 추가 경화 개시 |
| - | 15 | 78 | 77.9 | 74.3 | 75.9 | 15분 추가 경화 |
| - | 23 | 78 | 78 | 75.1 | 76.3 | |
| - | 30 | 78 내지22 | 78 | 75.1 | 76.4 | 30분 추가 경화, 냉각 개시 |
| - | - | 22 | 23.6 | 31.0 | 32.1 | 냉각 종료 (15분의 냉각), 배출 |

[0770]

[0771] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0772] <표 17.2.2>

| | | 실시예 17.2 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 (n = 5) | | | | | |
| | 압축 힘 (kN) | 6 | 12 | 18 | 12 | | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 226 | 227 | 227 | 226 | | |
| | 두께 (mm) | 3.93 | 3.87 | 3.86 | 3.91 | | |
| | 파쇄 강도(N) | 43 | 71 | 83 | 72 | | |
| | | 72ºC에서 경화된 실시예 17.2 (6 kg 배치) | | | 75ºC에서 경화된 실시예 17.2 (2 kg 배치) | | |
| | | 15분 경화, 코팅됨 | | | 비경화됨 (코어) | 15분 경화 | 코팅됨 |
| | 압축 힘 (kN) | 6 | 12 | 18 | 12 | | |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 3 | n = 3 | n = 3 | n = 3 |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링 없음 | 1시간 | 25 | 23 | 23 | 26 | 27 | 24 |
| | 2시간 | 41 | 39 | 37 | 41 | 43 | 40 |
| | 4시간 | 65 | 64 | 59 | 64 | 66 | 64 |
| | 6시간 | 80 | 81 | 75 | 79 | 81 | 80 |
| | 8시간 | 90 | 91 | 86 | 88 | 91 | 90 |
| | 12시간 | 98 | 100 | 97 | 99 | 101 | 100 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링이 있는 바스켓 | 1시간 | | 26 | 24 | | | |
| | 2시간 | | 42 | 40 | | | |
| | 4시간 | | 66 | 66 | | | |
| | 6시간 | | 83 | 83 | | | |
| | 8시간 | | 93 | 92 | | | |
| | 12시간 | | 100 | 98 | | | |
| | 16시간 | | 102 | 101 | | | |

[0773]

[0774] **실시예 18**

[0775] 실시예 18에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 250 mg의 정제 중량으로 80 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 4종의 상이한 옥시코돈 HCl 정제 제제를 제조하였다. 두가지 제제 (실시예 18.2 및 18.3)는 0.1%의 부틸화 히드록시톨루엔을 함유하였다. 하나의 제제 (실시예 18.4)는 0.5%의 부틸화 히드록시톨루엔을 함유하였다. 세가지 제제 (실시예 18.1, 18.2 및 18.4)는 1%의 스테아르산마그네슘을 함유하였다. 하나의 제제 (실시예 18.3)는 0.5%의 스테아르산마그네슘을 함유하였다.

[0776] 조성:

| | 실시예 18.1 | 실시예 18.2 | 실시예 18.3 | 실시예 18.4 |
|---|---|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 |
| 옥시코돈 HCl | 80 (32%) | 80 (32%) | 80 (32%) | 80 (32%) |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR- 301) | 167.5 (67%) | 167.25 (66.9%) | 166.25 (67.4%) | 166.25 (66.5%) |
| 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT) | 0 | 0.25 (0.1%) | 0.25 (0.1%) | 1.25 (0.5%) |
| 스테아르산마그네슘 | 2.5 (1%) | 2.5 (1%) | 1.25 (0.5%) | 2.5 (1%) |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 250 | 250 | 250 | 250 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 총 배치 크기 (kg) | 5 및 6.3 | 5 | 5 | 5 |

| 코팅 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 |
|---|---|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | n/a | 7.5 | 10 | n/a |
| 총 정제 중량 (mg) | n/a | 257.5 | 260 | n/a |
| 코팅 배치 크기 (kg) | n/a | 1.975 | 2.0 | n/a |

[0777]

[0778] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0779] 1. 패터슨 켈리 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 16 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0780] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0781] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0782] BHT (필요한 경우)

[0783] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0784] 2. 단계 1 물질을 I 바 적용 하에 10분 (실시예 18.1, 6.3 kg의 배치 크기), 6분 (실시예 18.2) 또는 5분 (실시예 18.1, 5 kg의 배치 크기, 실시예 18.3 및 18.4) 동안 블렌딩하였다.

[0785] 3. 스테아르산마그네슘을 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0786] 4. 단계 3 물질을 I 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0787] 5. 단계 4 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다.

[0788] 6. 단계 5 블렌드를 8개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다. 압축 파라미터는 하기 표 18.1 내지 18.4에 기재하였다.

[0789] 7. 단계 6 정제를 1.5 kg (72℃에서 경화된 실시예 18.1), 2.0 kg (75℃ 및 78℃에서 경화된 실시예 18.1), 1.975 kg (72℃ 및 75℃에서 경화된 실시예 18.2), 2.0 kg (실시예 18.3), 2.0 kg (72℃ 및 75℃에서 경화된 실시예 18.4)의 팬 로딩으로 18 인치 콤푸-랩 코팅 팬에 로딩하였다.

[0790] 8. 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 프로브 팁이 이동하는 정제의 층 근처에 있도록 정제층 바로 위에 팬 내에 배치하였다.

[0791] 9. 실시예 18.1 내지 18.4에서는, 정제층을 72℃, 75℃ 또는 78℃의 표적 배출구 온도를 달성하도록 입구 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 표적 배출구 온도에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 표적 배출구 온도가 달성되면, 입구 온도를 필요에 따라 조정하여 표적 배출구 온도를 유지하였다. 정제를 15분 내지 90분 이하의 지속 기간 동안 경화시켰다. 경화 후, 정제층을 냉각시켰다. 실시예 18.1 내지 18.4에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 18.1.1 내지 18.4.1에 기재하였다.

[0792] 10. 냉각 후, 정제층을 53℃의 입구 설정을 이용하여 가온시켰다 (실시예 18.2 및 18.3, 실시예 18.1 및 18.4에서 필름 코팅은 수행하지 않았음). 배출구 온도가 대략 40℃에 도달하면 필름 코팅을 개시하고, 3% (실시예 18.2) 및 4% (실시예 18.3)의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0793] 11. 필름 코팅이 완료된 후 (실시예 18.2), 정제층을 표적 배출구 온도 (하나의 배치에서는 72℃이고, 하나의 배치에서는 75℃)를 달성하도록 입구 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 표적 배출구 온도에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 표적 배출구 온도가 달성되면, 입구 온도를 필요에 따라 조정하여 표적 배출구 온도를 유지하였다. 필름 코팅된 정제를 추가의 30분 동안 경화시켰다. 추가의 경화 후, 정제층을 냉각시켰다. 실시예 18.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 18.2.1에 기재하였다.

[0794] 12. 팬 속도를 감소시키고, 입구 온도를 22℃로 설정하였다. 시스템을 30℃의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0795] 13. 정제를 배출시켰다.

[0796] 파쇄 강도 테스트 및 안정성 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0797] 코어 정제 (비경화됨), 경화된 정제 및 경화/코팅된 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (일부 테스트는 정제가 샤프트의 기저부에 점착되는 경향성을 감소시키기 위해 바스켓의 최상부에 배치된 유지 스프링을 갖는 바스켓을 포함하였음)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[0798] 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 N의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하였다.

[0799] 실시예 18.4 정제 (각각 72℃ 및 75℃에서 경화됨)에, 정제를 특정 시간 동안 상이한 저장 조건 (25℃/60%의 상대 습도 또는 40℃/75%의 상대 습도 또는 50℃)에서 6 카운트 보틀 내에 저장하고, 이어서 상기한 바와 같이

정제를 시험관내에서 테스트함으로써 안정성 테스트를 적용하였다. 저장에 있어서 샘플 시점은 초기 샘플 (즉, 저장 전), 2주 및 1개월을 포함하였고, 용해 테스트에 있어서 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[0800] 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 18.2.2 내지 18.4.2에 기재하였다.

[0801] <표 18.1.1>

| 실시예 18.1에서의 72ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (ºC) | 실제 입구 (ºC)[2] | 프로브 (ºC)[3] | 배출구 (ºC)[4] | 설명 |
| 0 | - | 23 내지 80 | 24.8 | 28.4 | 28.9 | 팬 로딩 1.5 kg; 가열 개시 |
| 10 | - | 80 | 76.4 | 65.5 | 65.2 | |
| 15 | - | 80 | 79.9 | 70.8 | 70.3 | |
| 20 | 0 | 80 내지 78 | 80.0 | 72.3 | 72.0 | 경화 개시 |
| 25 | 5 | 78 내지 75 | 76.6 | 71.9 | 72.9 | |
| 35 | 15 | 75 | 75 | 71.4 | 72.0 | 샘플 |
| 40 | 20 | 75 | 75.1 | 71.7 | 72.5 | |
| 50 | 30 | 75 | 74.9 | 72.0 | 72.7 | 샘플 |
| 60 | 40 | 74 | 73.9 | 71.4 | 72.2 | |
| 65 | 45 | 74 | 74 | 71.5 | 72.1 | 샘플 |
| 80 | 60 | 74 | 74 | 71.2 | 71.8 | 샘플 |
| 95 | 75 | 74 | 73.9 | 71.7 | 72.3 | 샘플 |
| 110 | 90 | 74 내지 22 | 74 | 71.7 | 72.3 | 경화 종료, 샘플 얻음, 0.3g의 스테아르산마그네슘 첨가, 냉각 개시 |
| 129 | - | 22 | 23.1 | 27.4 | 26.9 | 냉각 종료, 냉각 동안 점착 안됨, 배출 |

| 실시예 18.1에서의 75ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (ºC) | 실제 입구 (ºC)[2] | 프로브 (ºC)[3] | 배출구 (ºC)[4] | 설명 |
| 0 | - | 23 내지 85 | 24.1 | 25.0 | 24.9 | 팬 로딩 2.0 kg, 가열 개시 |
| 10 | - | 85 | 79.6 | 67.4 | 66.5 | |
| 15 | - | 85 | 85 | 73.8 | 72.3 | |
| 19 | 0 | 85 내지 82 | 85.1 | 76.2 | 75 | 경화 개시 |
| 22 | 3 | 82 내지 80 | 80.5 | 75.3 | 76.2 | |
| 29 | 10 | 78 | 78 | 74.2 | 75.1 | |
| 34 | 15 | 78 | 78.2 | 73.6 | 75.1 | 샘플 |
| 49 | 30 | 78 | 77.8 | 74.5 | 75.5 | 샘플 |
| 59 | 40 | 77.5 | 77.6 | 74.66 | 75.4 | |
| 64 | 45 | 77.5 | 77.6 | 74.8 | 75.4 | 샘플 |
| 79 | 60 | 77.5 | 77.6 | 74.6 | 75.1 | 샘플 |
| 94 | 75 | 77.5 | 77.5 | 74.5 | 75.1 | 샘플,약간의 점착 |
| 109 | 90 | 77.5 | 77.6 | 75.0 | 75.6 | 경화 종료, 샘플 얻음, 냉각 개시 |
| 116 | - | 22 | 30.6 | 42.6 | 46.7 | 지지체 아암에서 약간 점착됨 |
| 122 | - | 22 | 25 | - | 33.5 | 냉각 종료 |

[0802]

| 실시예 18.1에서의 78ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (℃) | 실제 입구 (℃)[2] | 프로브 (℃)[3] | 배출구 (℃)[4] | 설명 |
| 0 | - | 82 | 35 | 37.6 | 35.9 | 팬 로딩 2 kg, 가열 개시 |
| 7 | - | 85 | 84.9 | 71.3 | 69.8 | |
| 14 | - | 85 | 84.9 | 75.9 | 75.0 | |
| 17.5 | 0 | 85에지 83 | 85.1 | 77.4 | 78.0 | 경화 개시 |
| 22.5 | 5 | 83 | 83.2 | 77.5 | 78.6 | |
| 32.5 | 15 | 82 | 81.9 | 76.9 | 78.4 | 샘플 |
| 47.5 | 30 | 81 | 80.9 | 77.4 | 78.3 | 샘플 |
| 57.5 | 40 | 80.5 | 80.6 | 77.5 | 78.1 | |
| 62.5 | 45 | 80.5 | 80.7 | 77.4 | 78.2 | 샘플 |
| 69.5 | 52 | 80.5 | 80.4 | 77.5 | 78.2 | 약간 점착 |
| 77.5 | 60 | 80.5 | 80.6 | 77.6 | 78.3 | 샘플, 점착 |
| 87.5 | 70 | - | - | - | - | 0.3g의 스테아르산마그네슘 첨가 |
| 92.5 | 75 | 80.0 | 79.8 | 77.1 | 78.1 | 샘플, 점착 계속됨, 스테아르산마그네슘 첨가에 의해 정제 유동이 약간 개선됨 |
| 107.5 | 90 | 80.0 | 79.9 | 77.5 | 78.0 | 샘플, 냉각 개시 |

[0803]

[0804] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0805] <표 18.1.2>

| | | 실시예 18.1 (6.3 kg 배치) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 | | |
| | | n=12 | | |
| | 압축 힘 (kN) | 15 | | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 250 | | |
| | 두께 (mm) | 4.08 | | |
| | 파쇄 강도(N) | 87 | | |
| | | | | |
| | | | 72ºC에서 경화된 실시예 18.1 | |
| | | 비경화됨 | 15분 경화 | 60분 경화 |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 2 |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링 없음 | 1 시간 | 25 | 26 | 25 |
| | 2 시간 | 40 | 40 | 40 |
| | 4 시간 | 66 | 64 | 62 |
| | 8 시간 | 95 | 89 | 91 |
| | 12 시간 | 102 | 97 | 92 |

| | | 실시예 18.1 (5.0 kg 배치) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 | | | |
| | | n=25 | | | |
| | 압축 힘 (kN) | 15 | | | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 253 | | | |
| | 두께 (mm) | 4.13 | | | |
| | 파쇄 강도(N) | 92 | | | |
| | | | | | |
| | | | 75ºC에서 경화된 실시예 18.1 | | 78ºC에서 경화된 실시예 18.1 |
| | | 비경화됨 | 15분 경화 | 60분 경화 | 30분 경화 |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 3 | n = 3 |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링 없음 | 1 시간 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | 2 시간 | 40 | 41 | 42 | 41 |
| | 4 시간 | 63 | 67 | 68 | 66 |
| | 8 시간 | 90 | 94 | 94 | 93 |
| | 12 시간 | 101 | 101 | 100 | 101 |

[0806]

[0807] <표 18.2.1>

| 실시예 18.2 에서의 72ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (ºC) | 실제 입구 (ºC)[2] | 프로브 (ºC)[3] | 배출구 (ºC)[4] | 설명 |
| 0 | - | 42 내지 80 | 41.9 | 37.4 | 37.8 | 팬 로딩 1.975 kg, 가열 개시 |
| 10 | - | 80 | 80.0 | 68.0 | 68.6 | |
| 18 | 0 | 80 | 80.1 | 71.6 | 72.0 | 경화 개시 |
| 28 | 10 | 75 | 74.5 | 70.7 | 72.4 | |
| 33 | 15 | 75 내지 22 | 75.0 | 71.1 | 72.3 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 47.5 | - | 22 | 22.5 | 30.4 | 30.0 | 냉각 종료, 샘플, 바로 코팅가능 |
| 정제에 3% 필름코트 적용, 달성되면 가열 개시 | | | | | | |
| 0 | - | 50 내지 80 | 50 | 48.0 | 43.0 | 추가 경화를 위한 가열 개시 |
| 12 | 0 | 80 내지 77 | 80.0 | 72.1 | 72.0 | 추가 경화 개시 |
| 27 | 15 | 75 | 74.9 | 71.0 | 72.4 | 샘플 15분 추가 경화 |
| 42 | 30 | 74 내지 22 | 73.9 | 70.7 | 72.1 | 샘플, 30분 추가 경화, 냉각 개시 |
| 61 | - | 22 | - | - | 30 | 냉각 종료, 배출, 샘플 |

| 실시예 18.2 에서의 75ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (ºC) | 실제 입구 (ºC)[2] | 프로브 (ºC)[3] | 배출구 (ºC)[4] | 설명 |
| 0 | - | 42 내지 82 | 41.8 | 39.7 | 40.1 | 팬 로딩 1.975 kg, 가열 개시 |
| 13 | - | 82 | 82 | 73.0 | 72.2 | |
| 18 | 0 | 82 내지 80 | 81.9 | 75.2 | 75.0 | 경화 개시 |
| 33 | 15 | 78 내지 22 | 77.8 | 74.2 | 75.4 | 경화 종료, 냉각 개시, 점착되지 않음 |
| 49 | - | 22 | 22.5 | 28.8 | 29.5 | 냉각 종료, 샘플, 바로 코팅가능 |
| 정제에 3% 필름코트 적용, 달성되면 가열 개시 | | | | | | |
| 0 | - | 48 내지 83 | 48.0 | 44.5 | 41.5 | 추가 경화를 위한 가열 개시 |
| 13 | 0 | 83 | 83.3 | 75.6 | 75.4 | 추가 경화 개시 |
| 28 | 15 | 78 | 78.0 | 74.6 | 75.4 | 샘플 15분 추가 경화 |
| 44.5 | 31.5 | 77.5 내지 22 | 77.4 | 74.4 | 75.4 | 샘플 30분 추가 경화, 냉각 개시 |
| 58.5 | - | 22 | 24.2 | - | 30 | 냉각 종료, 배출, 샘플 |

[0808]

[0809] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0810] <표 18.2.2>

| | | 실시예 **18.2** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 | | | | | |
| | | n=10 | | n=10 | | n=10 | |
| | 툴링 크기, 원형 (in) | 3/8 | | 3/8 | | 13/32 | |
| | 압축 힘 (kN) | 8 | | 15 | | 15 | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 253 | | 253 | | 252 | |
| | 두께 (mm) | 4.24 | | 4.21 | | 3.77 | |
| | 파쇄 강도(N) | 50 | | 68 | | 55 | |
| | | | | | | | |
| | | 72ºC에서 경화된 실시예 18.2 | | | | | |
| | 압축 힘 (kN) | 8 | | 15 | | 15 | |
| | | 15분 경화, 코팅됨 | | 15분 경화, 코팅됨 | | 15분 경화, 코팅됨 | |
| | | n = 3 | n = 6 | n = 3 | n = 6 | n = 3 | |
| | 용해 바스켓 * | 스프링 없음 | 스프링 있음 | 스프링 없음 | 스프링 있음 | 스프링 없음 | 스프링 있음 |
| 용해[1] (% 방출률) SGF | 1 시간 | 22 (4.9) | 23 (6.5) | 22 (4.8) | 24 (5.6) | 23 (2.2) | |
| | 2 시간 | 36 (6.1) | 38 (5.4) | 36 (6.7) | 39 (4.4) | 37 (3.9) | |
| | 4 시간 | 58 (5.8) | 63 (2.3) | 58 (7.0) | 63 (2.3) | 59 (5.2) | |
| | 6 시간 | 75 (4.9) | 80 (1.2) | 75 (4.9) | 80 (1.6) | 76 (4.2) | |
| | 8 시간 | 87 (4.1) | 90 (1.2) | 88 (3.1) | 90 (1.8) | 88 (3.2) | |
| | 12 시간 | 96 (1.9) | 99 (0.8) | 97 (1.2) | 98 (1.6) | 97 (1.1) | |
| | 16 시간 | - | 100 (1.4) | - | 101 (2.8) | - | |

[0811]

[0812] * 일부 테스트는 정제가 샤프트의 기저부에 점착되는 경향성을 감소시키기 위해 바스켓의 최상부에 배치된 유지 스프링의 사용을 포함하였음; [1] 괄호 안의 값은 상대적 표준 편차를 나타냄.

[0813] <표 18.3.1>

[0814]

| 실시예 18.3 에서의 72ºC에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (ºC) | 실제 입구 (ºC)[2] | 프로브 (ºC)[3] | 배출구 (ºC)[4] | 설명 |
| 0 | - | 22 내지 80 | 25.1 | 29.4 | 30.1 | 팬 로딩 2.0 kg, 가열 개시 |
| 10 | - | 80 | 80.2 | 68.3 | 68.0 | |
| 19 | 0 | 80 | 80.0 | 71.8 | 72.0 | 경화 개시 |
| 24 | 5 | 76 | 75.7 | 71.2 | 72.5 | |
| 29 | 10 | 76 내지 75 | 76.0 | 71.3 | 72.7 | |
| 34 | 15 | 75 내지 22 | 74.9 | 70.7 | 72.2 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 49 | - | 22 | 22.9 | 29.1 | 29.7 | 냉각 종료 |

[0815] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0816] <표 18.3.2>

[0817]

| | | 실시예 **18.3** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 | | |
| | 툴링 | 원형 3/8 인치 | | 타원형 0.600 x 0.270 인치 |
| | 압축 힘 (kN) | 15 | | 10 - 11 |
| | | n = 5 | | n = 5 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 250 | | 250 |
| | 두께 (mm) | 4.20 | | 3.80 – 3.84 |
| | 파쇄 강도(N) | 83 - 110 | | 71 - 76 |
| | | | | |
| | | 72ºC에서 경화된 실시예 18.3 | | |
| | | 15분 경화, 코팅됨 | | 15분 경화, 코팅됨 |
| | | 원형 3/8 인치 | | 타원형 0.600 x 0.270 인치 |
| | | n = 6 | n = 6 | n = 6 |
| | 용해 바스켓* | 스프링 없음 | 스프링 있음 | 스프링 없음 |
| 용해[1] (% 방출률) SGF | 1 시간 | 23 (7.0) | 23 (4.9) | 24 (7.2) |
| | 2 시간 | 37 (6.2) | 38 (3.4) | 40 (6.0) |
| | 4 시간 | 59 (4.6) | 61 (1.9) | 64 (5.0) |
| | 6 시간 | 75 (3.5) | 79 (1.5) | 81 (2.8) |
| | 8 시간 | 87 (2.7) | 89 (2.1) | 91 (2.0) |
| | 12 시간 | 98 (2.6) | 98 (2.6) | 98 (1.6) |

[0818] * 일부 테스트는 정제가 샤프트의 기저부에 점착되는 경향성을 감소시키기 위해 바스켓의 최상부에 배치된 유지 스프링의 사용을 포함하였음;

[0819] [1] 괄호 안의 값은 상대적 표준 편차를 나타냄.

[0820] <표 18.4.1>

| 실시예 18.4에서의 72°C에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (°C) | 실제 입구 (°C)[2] | 프로브 (°C)[3] | 배출구 (°C)[4] | 설명 |
| 0 | - | 82 | 35.6 | 37.3 | 36.3 | 팬 로딩 2.0 kg; 가열 개시 |
| 8 | - | 82 | 82 | 69.8 | 68.8 | |
| 13.5 | 0 | 82 | 82 | 72.6 | 72.0 | 경화 개시 |
| 18.5 | 5 | 80 to 79 | 79.6 | 72.0 | 73.5 | |
| 23.5 | 10 | 76 | 75.9 | 71.4 | 73.0 | |
| 28.5 | 15 | 75 | 75 | 70.9 | 72.4 | 샘플 |
| 38.5 | 25 | 75 | 74.9 | 70.9 | 72.5 | |
| 43.5 | 30 | 75 | 75 | 71.1 | 72.6 | 샘플 |
| 51.5 | 38 | 75 | 75.1 | 71.4 | 72.7 | |
| 58.5 | 45 | 75 | 75 | 71.4 | 72.8 | 샘플 |
| 68.5 | 55 | 75 | 75.2 | 71.6 | 73.0 | |
| 73.5 | 60 | 75 | 75 | 71.5 | 73 | 경화 종료, 샘플, 냉각 개시 |
| 78.5 | - | 23 | 37.4 | 48 | 52.2 | 냉각 계속 |

| 실시예18.4에서의 75°C에서의 경화 공정 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (°C) | 실제 입구 (°C)[2] | 프로브 (°C)[3] | 배출구 (°C)[4] | 설명 |
| 0 | - | 85 | 26.1 | 31.0 | 29.1 | 팬 로딩 2.0 kg, 가열 개시 |
| 5 | - | 82 | 73.8 | 61.9 | 61.1 | |
| 11 | - | 82 | 79.9 | 69.3 | 68.3 | |
| 17.5 | 0 | 85 | 85 | 76.2 | 75 | 경화 개시 |
| 27.5 | 10 | 78 | 77.8 | 74.4 | 76.1 | |
| 32.5 | 15 | 78 | 77.9 | 74.5 | 75.9 | 샘플 |
| 39.5 | 22 | 77.55 | 77.4 | 74.1 | 75.6 | |
| 47.5 | 30 | 77.5 | 77.4 | 74.2 | 75.6 | 샘플 |
| 55.5 | 38 | 77 | 76.9 | 74.0 | 75.4 | |
| 62.5 | 45 | 77 | 77 | 73.9 | 75.3 | 샘플 |
| 69.5 | 52 | 77 | 77.2 | 73.8 | 75.3 | |
| 77.5 | 60 | 77 | 77.0 | 73.7 | 75.3 | 경화 종료, 샘플, 냉각 개시 |

[0821]

[0822] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0823] <표 18.4.2>

| | | 실시예 18.4 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 | | | | |
| | | n=25 | | | | |
| | 압축 힘 (kN) | 15 | | | | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 254 | | | | |
| | 두께 (mm) | 4.15 | | | | |
| | 파쇄 강도(N) | 85 | | | | |
| | | | | | | |
| | | | 72ºC 에서 경화된 실시예 18.4 | | 75ºC 에서 경화된 실시예 18.4 | |
| | | 비경화됨 | 15분 경화 | 60분 경화 | 15분 경화 | 60분 경화 |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 3 | n = 3 | n = 3 |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링 없음 | 1 시간 | 26 | 26 | 26 | 26 | 25 |
| | 2 시간 | 41 | 41 | 41 | 42 | 40 |
| | 4 시간 | 63 | 64 | 65 | 65 | 64 |
| | 8 시간 | 89 | 89 | 94 | 91 | 89 |
| | 12 시간 | 98 | 99 | 100 | 100 | 99 |

| | | 실시예 18.4, 2주 안정성 72ºC에서 15분 경화 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 초기 | 25 / 60[1] | 40 / 75[1] | 50° C | |
| | | n = 3 | n = 4 | n = 4 | n = 4 | |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링 없음 | 1 시간 | 26 | 26 | 26 | 27 | |
| | 2 시간 | 41 | 40 | 41 | 42 | |
| | 4 시간 | 64 | 62 | 63 | 65 | |
| | 6 시간 | - | - | - | - | |
| | 8 시간 | 89 | 88 | 90 | 92 | |
| | 12 시간 | 99 | 99 | 99 | 102 | |

| | | 실시예 18.4, 2주 안정성 75ºC 에서 15분 경화 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 초기 | 25 / 60[1] | 40 / 75[1] | 50° C | |
| | | n = 3 | n = 4 | n = 4 | n = 4 | |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링 없음 | 1 시간 | 26 | 25 | 26 | 25 | |
| | 2 시간 | 42 | 39 | 41 | 40 | |
| | 4 시간 | 65 | 60 | 64 | 63 | |
| | 6 시간 | - | - | - | - | |
| | 8 시간 | 91 | 84 | 90 | 91 | |
| | 12시간 | 100 | 95 | 99 | 99 | |

[0824]

| | | | 실시예 18.4 1개월 안정성 72ºC 에서 15분 경화 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 초기 | 25 / 60[1] | 40 / 75[1] | 50° C | |
| | | n = 3 | n = 4 | n = 4 | n = 3 | |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링 없음 | 1 시간 | 26 | 26 | 26 | 26 | |
| | 2 시간 | 41 | 41 | 40 | 41 | |
| | 4 시간 | 64 | 63 | 63 | 66 | |
| | 6 시간 | - | 79 | 79 | 83 | |
| | 8 시간 | 89 | 89 | 91 | 93 | |
| | 12 시간 | 99 | 98 | 99 | 101 | |

[0825]

[0826] [1] 저장 조건, 즉 25℃/60% RH 또는 40℃/75% RH

[0827] **실시예 19**

[0828] 실시예 19에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 250 mg의 정제 중량으로 80 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 2종의 상이한 옥시코돈 HCl 정제 제제를 제조하였다. 하나의 제제 (실시예 19.1)는 폴리에틸렌 옥시드 N60K를 함유하였고, 하나의 제제 (실시예 19.2)는 폴리에틸렌 옥시드 N12K를 함유하였다.

[0829] 조성:

| 성분 | 실시예 19.1<br>mg/단위 | 실시예 19.2<br>mg/단위 |
|---|---|---|
| 옥시코돈 HCl | 80<br>(32%) | 80<br>(32%) |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 2,000,000; 폴리옥스 ™ WSR- N60K) | 168.75<br>(67.5%) | 0 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 1,000,000; 폴리옥스 ™ WSR- N12K) | 0 | 168.75<br>(67.5%) |
| 스테아르산마그네슘 | 1.25<br>(0.5%) | 1.25<br>(0.5%) |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 250 | 250 |
| 총 배치 크기 (kg) | 2.0 | 2.0 |

| 코팅 | mg/단위 | mg/단위 |
|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 10 | 10 |
| 총 정제 중량 (mg) | 260 | 260 |
| 코팅 배치 크기 (kg) | 1.4 | 1.4 |

[0830]

[0831] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0832] 1. 패터슨 켈리 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 8 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0833] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드

[0834] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0835] 나머지 폴리에틸렌 옥시드

[0836] 주: 폴리에틸렌 옥시드를 20 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였고, 유지 물질은 사용하지 않았다.

[0837] 2. 단계 1 물질을 I 바 적용 하에 5분 동안 블렌딩하였다.

[0838] 3. 스테아르산마그네슘을 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0839] 4. 단계 3 물질을 I 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0840] 5. 단계 4 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다.

[0841] 6. 단계 5 블렌드를 3/8 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 30,000 tph 속도로 8개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다. 압축 파라미터는 하기 표 19.1 및 19.2에 기재하였다.

[0842] 7. 단계 6 정제를 18 인치 콤푸-랩 코팅 팬에 로딩하였다.

[0843] 8. 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 프로브 팁이 이동하는 정제의 층 근처에 있도록 정제층 바로 위에 팬 내에 배치하였다.

[0844] 9. 정제층을 72℃의 표적 배출구 온도를 달성하도록 입구 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 표적 온도에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 표적 배출구 온도가 달성되면, 입구 온도를 필요에 따라 조정하여 표적 배출구 온도를 유지하였다. 정제를 15분 동안 경화시켰다. 경화 후, 입구 온도를 22℃로 설정하고, 정제층을 냉각시켰다. 실시예 19.1 및 19.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 19.1.1 및 19.2.1에 기재하였다.

[0845] 10. 냉각 후, 정제층을 53℃의 입구 설정을 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 대략 41℃에 도달하면 필름 코팅을 개시하고, 4%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0846] 11. 필름 코팅이 완료된 후, 정제층을 입구 온도를 22℃로 설정하여 냉각시켰다. 정제층을 30℃ 이하의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[0847] 13. 정제를 배출시켰다.

[0848] 파쇄 강도 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0849] 코어 정제 (비경화됨), 경화된 정제 및 경화/코팅된 정제를 37.0℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (정제가 샤프트의 기저부에 점착되는 경향성을 감소시키기 위해 바스켓의 최상부에 배치된 유지 스프링을 갖는 바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 및 16.0시간을 포함하였다.

[0850] 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하였다.

[0851] 정제 치수 및 용해 결과를 하기 표 19.1.2 및 19.2.2에 기재하였다.

[0852] <표 19.1.1>

[0853]

| 실시예 19.1 (PEO N60K) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (℃) | 실제 입구 (℃)[2] | 프로브 (℃)[3] | 배출구 (℃)[4] | 설명 |
| 0 | - | 22 내지 80 | 25.3 | 26.4 | 26.9 | 팬 로딩 1.4 kg; 가열 개시 |
| 21 | 0 | 80 | 79.9 | 70.0 * | 72.0 | 경화 개시 |
| 31 | 10 | 75.5 | 75.5 | 69.1 * | 72.2 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 36 | 15 | 75.5 내지 22 | 75.4 | 69.5 * | 72.4 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 50 | - | 22 | 22.6 | 27.5 | 30.0 | 냉각 종료, 샘플 |

[0854] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도; * 배출구 온도와 비교하여 낮은 온도 값임. 실시예 19.2 공정 전에 배터리를 교체하였음.

[0855] <표 19.1.2>

[0856]

| | | 실시예 19.1 (PEO N60K) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 | | |
| | | n=15 | | |
| | 압축 힘 (kN) | 15 | | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 252 | | |
| | 두께 (mm) | 4.12 | | |
| | 파쇄 강도(N) | 112 | | |
| | | | | |
| | | | 72ºC에서 경화된 실시예 19.1 | |
| | | 비경화됨 | 15분 경화 | 경화됨/코팅됨 |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링이 있는 바스켓 | 1 시간 | 25 (2.3) | 25 (2.1) | 25 (3.7) |
| | 2 시간 | 40 (1.8) | 40 (1.3) | 40 (3.8) |
| | 4 시간 | 67 (0.7) | 66 (1.5) | 65 (1.4) |
| | 6 시간 | 85 (1.0) | 86 (3.9) | 84 (1.0) |
| | 8 시간 | 97 (0.8) | 98 (1.8) | 95 (0.7) |
| | 12 시간 | 101 (1.2) | 103 (1.2) | 102 (0.8) |
| | 16 시간 | 102 (0.7) | 103 (2.0) | 103 (1.1) |

[0857] <표 19.2.1>

[0858]

| 실시예 19.2 (PEO N12K) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 온도 | | | | |
| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 설정 입구 (℃) | 실제 입구 (℃)[2] | 프로브 (℃)[3] | 배출구 (℃)[4] | 설명 |
| 0 | - | 22 내지 80 | 27.0 | 31.4 | 30.9 | 팬 로딩 1.4 kg; 가열 개시 |
| 19.5 | 0 | 80 | 80.1 | 71.5 | 72.0 | 경화 개시 |
| 24.5 | 5 | 77 | 76.7 | 71.0 | 72.8 | |
| 29.5 | 10 | 75 | 75.0 | 70.3 | 72.0 | 양호한 정제 유동, 점착되지 않음 |
| 34.5 | 15 | 75 내지 22 | 75.1 | 70.4 | 72.0 | 경화 종료, 냉각 개시 |
| 49 | - | 22 | 22.4 | 30.0 | 30.0 | 냉각 종료, 샘플 |

[0859] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 온도 프로브 (와이어 열전쌍)를 사용하여 측정된 온도, [4] 배출구에서 측정된 온도.

[0860] <표 19.2.2>

| | | 실시예 19.1 (PEO N12K) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화된 코어 정제 | | |
| | | n=15 | | |
| | 압축 힘 (kN) | 15 | | |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 257 | | |
| | 두께 (mm) | 4.17 | | |
| | 파쇄 강도(N) | 107 | | |
| | | | | |
| | | | 72°C에서 경화된 실시예 19.2 | |
| | | 비경화됨 | 15분 경화 | 경화됨 / 코팅됨 |
| | | n = 3 | n = 3 | n = 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF 스프링이 있는 바스켓 | 1시간 | 277 (7.6) | 25 (1.0) | 26 (4.0) |
| | 2시간 | 44 (4.9) | 42 (0.6) | 43 (3.7) |
| | 4시간 | 72 (2.5) | 70 (0.6) | 71 (1.8) |
| | 6시간 | 92 (1.1) | 92 (0.6) | 91 (1.2) |
| | 8시간 | 102 (0.9) | 101 (1.1) | 100 (1.4) |
| | 12시간 | 102 (1.1) | 101 (0.9) | 101 (1.3) |
| | 16시간 | 103 (0.3) | 103 (1.3) | 102 (1.1) |

[0861]

[0862] **실시예 20: 압입 테스트**

[0863] 실시예 20에서는, 실시예 13.1 내지 13.5, 14.1 내지 14.5, 16.1, 16.2, 17.1 및 18.2에 상응하는 정제에 텍스처 아날라이저를 사용하는 압입 테스트를 적용하여 정제 농도를 정량화하였다.

[0864] TA-8A 1/8 인치 직경의 스테인레스강 볼 프로브가 장착된 TA-XT2 텍스처 아날라이저 (미국 10583 뉴욕주 스카스데일 페어뷰 로드 18 소재의 텍스처 테크놀로지스 코포레이션)를 사용하여 압입 테스트를 수행하였다. 프로브 높이를 약간 오목한 표면을 갖는 스테인레스 스탠드 상부 6 ㎜로 보정하였다. 정제를 스테인레스 스탠드의 최상부에 배치하고, 프로브 바로 하부에 정렬시켰다. 각각의 유형의 정제를 1회 이상 테스트하였다. 단일 측정값을 기록하였다. 동일한 유형의 정제에 대해 수행된 테스트는 정제와 프로브가 잘못 정렬되지 않는 한 유사한 결과를 제공하였다. 이러한 경우, 데이타는 테스트된 정제의 가시적인 검사에 의한 확인에 따라 제외되었다.

[0865] 압입 테스트를 하기 파리미터로 수행하였다.

[0866] 테스트 전 속도 0.5 mm/s,

[0867] 테스트 속도 0.5 mm/s,

[0868] 자동 트리거 힘 10 그램,

[0869] 테스트 후 속도 1.0 mm/s,

[0870] 테스트 거리 3.0 mm.

[0871] 결과를 하기 표 20.1 내지 20.3 및 도 20 내지 33에 나타내었다.

[0872] <표 20.1>

균열 힘, "균열까지의 침투 깊이" 거리 및 일 값

| | 압입 테스트 결과 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 균열 힘 (N) | 최대 힘 (N) [6] | 거리 (mm) [7] | 일 (J) [8] |
| 실시예 13.1[1] | - | 189 | 3.00 | 0.284 |
| 실시예 13.2[1] | - | 188 | 3.00 | 0.282 |
| 실시예 13.3[1] | 191 | - | 2.91 | 0.278 |
| 실시예 13.4[1] | 132 | - | 1.81 | 0.119 |
| 실시예 13.5[1] | 167 | - | 1.82 | 0.152 |
| 실시예 17.1[2] | > 250[5] | - | > 2.0 | > 0.250 |
| 실시예 18.2[2] | 194 | - | 1.80 | 0.175 |
| 실시예 14.1[3] | 213 | - | 2.52 | 0.268 |
| 실시예 14.2[3] | 196 | - | 2.27 | 0.222 |
| 실시예 14.3[3] | 161 | - | 1.90 | 0.153 |
| 실시예 14.4[3] | 137 | - | 1.51 | 0.103 |
| 실시예 14.5[3] | 134 | - | 1.39 | 0.093 |
| 실시예 16.1[4] | 227 | - | 2.23 | 0.253 |
| 실시예 16.2[4] | 224 | - | 2.17 | 0.243 |

[0873]

[0874] [1] 압입 테스트를 30분 동안 경화되고 코팅되지 않은 정제에 대해 수행하였음 (경화 시간은 방법 4에 따라 측정하였고, 프로브 온도가 70℃에 도달할 때 경화를 개시하였음, 실시예 13 참조);

[0875] [2] 압입 테스트를 15분 동안 72℃에서 경화되고 코팅된 정제에 대해 수행하였음 (경화 시간은 방법 2에 따라 측정하였고, 배출구 공기 온도가 72℃에 도달할 때 경화를 개시하였음, 실시예 17 및 18 참조);

[0876] [3] 압입 테스트를 1시간 동안 경화되고 코팅된 정제에 대해 수행하였음 (경화 시간은 방법 1에 따라 측정하였고, 입구 공기 온도가 75℃에 도달할 때 경화를 개시하였음, 실시예 14 참조);

[0877] [4] 압입 테스트를 15분 동안 경화되고 코팅된 정제에 대해 수행하였음 (경화 시간은 방법 2에 따라 측정하였고, 배출구 공기 온도가 72℃에 도달할 때 경화를 개시하였음, 실시예 16 참조);

[0878] [5] 피크 힘이 검출 한계를 초과하였음; [6] 상기에 주어진 테스트 조건 하에 정제가 균열되지 않는 압입 테스트에서, 균열 힘 대신에 3.0 ㎜의 침투 깊이에서의 최대 힘이 주어짐;

[0879] [7] "균열까지의 침투 깊이" 거리; [8] 대략적 값, 수학식: 일 ≈ 1/2 · 힘 [N] x 거리 [m]을 이용하여 계산하였음;

[0880] <표 20.2>

0.1 mm의 거리 변화 증분에서의 선택적 힘 값

| 거리 (mm) | 힘 (N) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 실시예 13.1 | 실시예13.2 | 실시예13.3 | 실시예13.4 | 실시예13.5 | 실시예17.1 | 실시예18.2 |
| 0.0 | 0.18 | 0.18 | 0.15 | 0.17 | 0.24 | 0.14 | 0.35 |
| 0.1 | 3.54 | 4.86 | 3.67 | 4.38 | 5.35 | 6.12 | 6.88 |
| 0.2 | 8.76 | 10.56 | 9.95 | 10.29 | 12.37 | 15.13 | 15.51 |
| 0.3 | 15.49 | 16.97 | 16.85 | 17.62 | 22.22 | 25.57 | 25.33 |
| 0.4 | 22.85 | 24.19 | 23.81 | 25.44 | 32.98 | 35.86 | 35.21 |
| 0.5 | 30.43 | 31.59 | 30.81 | 33.42 | 43.85 | 46.10 | 45.25 |
| 0.6 | 37.80 | 38.82 | 38.42 | 41.49 | 55.41 | 56.87 | 55.60 |
| 0.7 | 45.61 | 46.10 | 46.61 | 49.73 | 67.02 | 67.69 | 66.85 |
| 0.8 | 53.30 | 53.08 | 54.53 | 58.37 | 78.43 | 78.71 | 78.24 |
| 0.9 | 60.67 | 60.25 | 62.38 | 67.00 | 89.60 | 90.74 | 89.60 |
| 1.0 | 68.02 | 67.55 | 70.89 | 75.45 | 100.38 | 103.18 | 101.69 |
| 1.1 | 75.29 | 74.67 | 80.12 | 83.75 | 110.46 | 116.10 | 114.50 |
| 1.2 | 82.81 | 81.40 | 89.03 | 91.14 | 119.87 | 129.90 | 127.13 |
| 1.3 | 90.04 | 88.23 | 97.49 | 98.35 | 129.16 | 144.28 | 139.46 |
| 1.4 | 96.85 | 95.21 | 105.89 | 105.88 | 138.29 | 158.94 | 151.41 |
| 1.5 | 103.92 | 101.84 | 114.37 | 112.94 | 146.76 | 173.41 | 162.88 |
| 1.6 | 111.30 | 108.30 | 122.31 | 119.59 | 154.61 | 188.13 | 173.95 |
| 1.7 | 118.27 | 115.16 | 129.99 | 125.85 | 161.87 | 202.39 | 184.52 |
| 1.8 | 125.02 | 121.81 | 136.94 | 131.63 | 167.65 | 216.08 | 193.31 |
| 1.9 | 131.71 | 128.37 | 143.45 | 137.30 | 165.05 | 229.06 | 190.80 |
| 2.0 | 138.09 | 134.64 | 149.56 | 142.86 | 163.03 | 241.23 | 191.16 |
| 2.1 | 144.38 | 140.46 | 155.52 | 148.05 | 165.82 | 250.17[1] | 192.11 |
| 2.2 | 150.54 | 146.46 | 160.93 | 153.34 | 168.86 | - | 191.84 |
| 2.3 | 156.18 | 152.31 | 166.39 | 158.55 | 171.13 | - | 189.31 |
| 2.4 | 161.57 | 157.73 | 171.41 | 163.52 | 172.21 | - | 185.17 |
| 2.5 | 166.80 | 163.24 | 176.29 | 168.34 | 171.66 | - | 179.55 |
| 2.6 | 171.67 | 168.53 | 180.67 | 172.34 | 169.90 | - | 173.09 |
| 2.7 | 176.24 | 173.45 | 184.52 | 175.57 | 167.51 | - | 166.68 |
| 2.8 | 180.39 | 178.37 | 187.79 | 177.84 | 164.67 | - | 158.70 |
| 2.9 | 184.61 | 183.24 | 190.54 | 180.35 | 161.12 | - | 148.39 |
| 3.0 | 188.65 | 187.97 | 192.92 | 182.88 | 156.21 | - | 137.65 |

[0881]

[0882] [1] 2.0825 mm의 거리에서의 힘 값

[0883] <표 20.3>

0.1 mm의 거리 변화 증분에서의 선택적 힘 값

| 거리 (mm) | 힘 (N) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 실시예 14.1 | 실시예 14.2 | 실시예 14.3 | 실시예 14.4 | 실시예 14.5 | 실시예 16.1 | 실시예 16.2 |
| 0.0 | 0.33 | 0.27 | 0.33 | 0.31 | 0.41 | 0.27 | 0.26 |
| 0.1 | 6.06 | 6.03 | 6.55 | 6.61 | 5.78 | 6.22 | 7.25 |
| 0.2 | 13.81 | 13.05 | 13.65 | 15.53 | 13.51 | 13.88 | 15.52 |
| 0.3 | 22.48 | 21.42 | 21.55 | 24.82 | 21.87 | 23.31 | 25.11 |
| 0.4 | 31.41 | 29.68 | 29.51 | 34.09 | 31.12 | 33.72 | 35.29 |
| 0.5 | 40.00 | 37.79 | 37.99 | 43.44 | 41.26 | 43.82 | 45.31 |
| 0.6 | 48.85 | 46.69 | 47.69 | 52.78 | 52.22 | 54.19 | 55.47 |
| 0.7 | 57.85 | 55.26 | 57.19 | 62.09 | 63.53 | 64.60 | 66.58 |
| 0.8 | 66.76 | 64.45 | 66.87 | 71.64 | 74.72 | 75.69 | 78.37 |
| 0.9 | 75.69 | 73.68 | 76.43 | 81.47 | 85.73 | 87.70 | 90.38 |
| 1.0 | 84.63 | 83.33 | 86.31 | 91.14 | 96.72 | 99.88 | 103.07 |
| 1.1 | 94.04 | 92.81 | 95.86 | 100.28 | 107.27 | 112.14 | 116.67 |
| 1.2 | 103.45 | 101.93 | 105.14 | 109.77 | 118.11 | 124.54 | 130.10 |
| 1.3 | 112.69 | 111.76 | 115.04 | 119.97 | 128.22 | 137.12 | 143.13 |
| 1.4 | 122.63 | 122.04 | 125.05 | 129.55 | 133.77 | 149.34 | 155.78 |
| 1.5 | 132.50 | 132.04 | 134.14 | 137.20 | 134.95 | 161.51 | 168.25 |
| 1.6 | 141.98 | 141.82 | 142.58 | 135.04 | 139.81 | 173.01 | 180.44 |
| 1.7 | 151.21 | 150.82 | 150.69 | 139.12 | 144.84 | 184.28 | 192.28 |
| 1.8 | 160.27 | 159.44 | 157.82 | 143.60 | 148.83 | 194.58 | 203.45 |
| 1.9 | 169.02 | 168.09 | 161.72 | 146.81 | 151.39 | 204.27 | 212.71 |
| 2.0 | 177.84 | 176.40 | 162.87 | 148.59 | 152.52 | 213.25 | 218.71 |
| 2.1 | 186.18 | 184.67 | 165.88 | 149.32 | 152.56 | 221.06 | 223.17 |
| 2.2 | 194.39 | 192.38 | 169.78 | 149.19 | 151.29 | 226.97 | 224.84 |
| 2.3 | 202.16 | 196.66 | 173.59 | 148.16 | 147.83 | 219.64 | 226.60 |
| 2.4 | 208.46 | 199.43 | 176.38 | 146.05 | 141.54 | 210.57 | 228.33 |
| 2.5 | 212.94 | 202.98 | 178.44 | 142.81 | 134.06 | 203.85 | 228.97 |
| 2.6 | 213.83 | 206.77 | 179.87 | 137.70 | 124.24 | 197.33 | 228.49 |
| 2.7 | 216.58 | 209.46 | 181.13 | 131.34 | 109.53 | 189.49 | 227.40 |
| 2.8 | 219.71 | 211.32 | 182.02 | 123.72 | 88.60 | 181.26 | 225.10 |
| 2.9 | 222.51 | 211.01 | 181.70 | 114.09 | 20.86 | 174.45 | 222.87 |
| 3.0 | 224.59 | 208.85 | 179.91 | 102.93 | 0.16 | 168.70 | 220.36 |

[0884]

[0885] **실시예 21: 압입 테스트**

[0886] 실시예 21에서는, 실시예 16.1 (60 mg의 옥시코돈 HCl) 및 16.2 (80 mg의 옥시코돈 HCl)에 상응하는 정제 및 시판용 옥시콘틴™ 60 mg 및 옥시콘틴™ 80 mg의 정제에 텍스처 아날라이저를 사용하는 압입 테스트를 적용하여 정제 농도를 정량화하였다.

[0887] 실시예 20에 기재된 바와 같이 압입 테스트를 수행하였다.

[0888] 결과를 하기 표 21 및 도 34 및 35에 나타내었다.

[0889] <표 21>

0.1 mm의 거리 변화 증분에서의 선택적 힘 값

| 거리 (mm) | 힘 (N) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 실시예 16.1 | 옥시콘틴™ 60 mg | 실시예16.2 | 옥시콘틴™ 80 mg |
| 0.0 | 0.27 | 0.42 | 0.26 | 0.42 |
| 0.1 | 6.22 | 14.14 | 7.25 | 14.21 |
| 0.2 | 13.88 | 30.39 | 15.52 | 29.75 |
| 0.3 | 23.31 | 46.53 | 25.11 | 44.30 |
| 0.4 | 33.72 | 61.94 | 35.29 | 59.46 |
| 0.5 | 43.82 | 78.14 | 45.31 | 75.33 |
| 0.6 | 54.19 | 13.58 | 55.47 | 91.91 |
| 0.7 | 64.60 | 0.30 | 66.58 | 108.71 |
| 0.8 | 75.69 | 0.09 | 78.37 | 1.48 |
| 0.9 | 87.70 | 0.00 | 90.38 | 1.52 |
| 1.0 | 99.88 | 0.01 | 103.07 | 1.17 |
| 1.1 | 112.14 | 0.01 | 116.67 | 1.31 |
| 1.2 | 124.54 | 0.00 | 130.10 | 3.61 |
| 1.3 | 137.12 | 0.01 | 143.13 | 7.85 |
| 1.4 | 149.34 | 0.00 | 155.78 | 3.49 |
| 1.5 | 161.51 | 0.00 | 168.25 | 0.15 |
| 1.6 | 173.01 | 0.00 | 180.44 | 0.85 |
| 1.7 | 184.28 | 0.00 | 192.28 | 1.46 |
| 1.8 | 194.58 | 0.00 | 203.45 | 1.12 |
| 1.9 | 204.27 | 0.00 | 212.71 | 0.81 |
| 2.0 | 213.25 | 0.02 | 218.71 | 0.52 |
| 2.1 | 221.06 | -0.01 | 223.17 | 0.14 |
| 2.2 | 226.97 | -0.01 | 224.84 | 0.13 |
| 2.3 | 219.64 | -0.01 | 226.60 | 0.10 |
| 2.4 | 210.57 | 0.01 | 228.33 | 0.09 |
| 2.5 | 203.85 | 0.00 | 228.97 | 0.08 |
| 2.6 | 197.33 | 0.00 | 228.49 | 0.08 |
| 2.7 | 189.49 | -0.01 | 227.40 | 0.07 |
| 2.8 | 181.26 | 0.00 | 225.10 | 0.08 |
| 2.9 | 174.45 | 0.00 | 222.87 | 0.07 |
| 3.0 | 168.70 | 0.00 | 220.36 | 0.08 |

[0890]

[0891] **비교예 22**

[0892] 비교예 22에서는, 실시예 13에 기재된 바와 같은 조성물을 사용하여 10, 15, 20, 30 및 40 mg의 옥시코돈 HCl을 포함하는 5종의 상이한 150 mg의 정제 (실시예 22.1 내지 22.5)를 제조하고, 정제에 경화 단계 대신에 성형 단계를 적용하였다는 점에서 실시예 13의 제조 방법을 변형시켰다.

[0893] 조성:

| | 실시예 22.1 | 실시예 22.2 | 실시예 22.3 | 실시예 22.4 | 실시예 22.5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 | mg/단위 |
| 옥시코돈 HCl | 10 | 15 | 20 | 30 | 40 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™WSR- 301) | 138.5 | 133.5 | 128.5 | 118.5 | 108.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 총 배치 크기 | 10 kg | 10 kg | 10 kg | 10 kg | 10 kg |

[0894]

[0895] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0896] 1. 패터슨 켈리 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 16 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0897] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0898] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0899] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0900] 2. 단계 1 물질을 I 바 적용 하에 5분 동안 블렌딩하였다.

[0901] 3. 스테아르산마그네슘을 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[0902] 4. 단계 3 물질을 I 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0903] 5. 단계 4 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다.

[0904] 6. 단계 5 블렌드를 9/32 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 35,000 tph 속도로 8개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0905] 7. 단계 6 정제를 온도 조절된 스페캑(Specac) 프레스를 사용하여 성형하였다. 단계 6으로부터의 압축된 정제를 120℃로 예열된 2개의 가열 판 사이에 배치하고, 이어서 1000 kg의 가압 설정으로 압축시키고 3분 동안 유지하였다. 성형된 정제를 실온으로 냉각시킨 후 밀도를 측정하였다.

[0906] 밀도 측정을 하기와 같이 수행하였다.

[0907] 하기 절차에 따라, 성형 단계 전과 후의 정제의 밀도를 탑-로딩 메틀러 톨레도 밸런스 모델 # AB 135-S/FACT, 일련 # 1127430072 및 밀도 측정 키트 33360을 사용하여 아르키메데스 원리에 의해 측정하였다.

[0908] 1. 밀도 측정 키트와 함께 메틀러 톨레도 밸런스를 구성함.

[0909] 2. 적절하게 크기조절된 비커 (200 mL)를 헥산으로 충전시킴.

[0910] 3. 공기 중에서 정제를 칭량하고, 그 중량을 중량 A로서 기록함.

[0911] 4. 상기 정제를 헥산으로 충전된 비커 내의 하부 코일 상으로 옮김.

[0912] 5. 헥산 중 정제의 중량을 측정하고, 그 중량을 중량 B로서 기록함.

[0913] 6. 하기 수학식에 따라 밀도 계산을 수행함.

[0914] $$\rho = \frac{A}{A-B} \cdot \rho_0$$

[0915] 식 중,

[0916] ρ : 정제의 밀도

[0917] A: 공기 중 정제의 중량

[0918] B: 액체 중에 침적시 정제의 중량

[0919] $\rho_0$: 주어진 온도에서의 액체의 밀도 (20℃에서의 헥산의 밀도 = 0.660 g/mL (머크 인덱스)

[0920] 7. 밀도를 기록함.

[0921] 기록된 밀도값은 3개의 정제에 대한 평균값이고, 모두 코팅되지 않은 정제를 나타낸다.

[0922] 결과를 하기 표 22.1에 기재하였다.

[0923] <표 22.1>

[0924]

| | 밀도 ($g/cm^3$)[1] | | 성형 후 밀도 변화 (%)[3] |
|---|---|---|---|
| | 비성형된 정제[2] | 성형된 정제 | |
| 실시예 **22.1** | 1.172 | 1.213 | +3.498 |
| 실시예 **22.2** | 1.174 | 1.213 | +3.322 |
| 실시예 **22.3** | 1.179 | 1.222 | +3.647 |
| 실시예 **22.4** | 1.182 | 1.231 | +4.146 |
| 실시예 **22.5** | 1.222 | 1.237 | +1.227 |

[0925] [1] 밀도값은 3개의 정제 측정값의 평균값임; [2] "비성형된 정제"의 밀도는 실시예 13.1 내지 13.5의 "비경화된 정

제"의 밀도에 상응함; [3] 성형 후 밀도 변화는 비성형된 정제와 비교하여 성형된 정제의 측정 밀도 변화 (%)에 상응함.

[0926] **실시예 23**

[0927] 실시예 23에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 30 mg의 히드로모르폰 HCl을 포함하는 154.5 mg의 정제를 제조하였다.

[0928] 조성:

| 성분 | mg/단위 | g/배치 |
|---|---|---|
| 히드로모르폰 HCl | 30 | 1000 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR- 301) | 119.25 | 3975 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.75 | 25 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 150 | |
| 총 배치 크기 | 10 kg (2× 5 kg) | |

| 코팅 | mg/단위 |
|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 4.5 |
| 총 정제 중량 (mg) | 154.5 |
| 코팅 배치 크기 (kg) | 8.835 kg |

[0929]

[0930] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0931] 1. PK V-블렌더 (I 바 적용) - 16 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0932] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 301

[0933] 히드로모르폰 HCl

[0934] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 301

[0935] 2. 단계 1 물질을 강화 바 적용 하에 5분 동안 블렌딩하였다.

[0936] 3. 스테아르산마그네슘을 PK V-블렌더 내에 충전시켰다.

[0937] 4. 단계 3 물질을 강화 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0938] 5. 단계 4 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다 (주: 2개의 5 kg 블렌드를 제조하여 압축을 위해 이용가능한 10 kg을 제공하였음).

[0939] 6. 단계 5 블렌드를 5 내지 8 kN의 압축 힘을 이용하여 9/32 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 35,000 내지 40,800 tph 속도로 8개 위치 회전 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0940] 7. 단계 6 정제를 9.068 kg의 팬 로딩으로 24 인치 콤푸-랩 코팅 팬에 로딩하였다.

[0941] 8. 팬 속도를 10 rpm으로 설정하고, 정제층을 대략 72℃의 배출구 온도를 달성하도록 입구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 72℃에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 정제를 1시간 동안 표적 배출구 온도에서 경화시켰다. 30분의 경화 후에 정제 샘플을 취하였다.

[0942] 9. 72℃의 표적 배출구 온도에서의 1시간의 경화 후에, 입구 온도를 90℃로 설정하여 배출구 온도 (층 온도)를 증가시켰다.

[0943] 10. 10분의 증가된 가열 후에, 배출구 온도가 82℃에 도달하였다. 정제가 양호한 유동/층 이동을 계속 유지하였다. 점착은 나타나지 않았다.

[0944] 11. 입구 온도를 22℃로 설정하여 냉각을 개시하였다. (42℃의 배출구 온도로의) 냉각 기간 동안, 정제의 점착 또는 응집은 나타나지 않았다.

[0945] 12. 단계 11 정제를 8.835 kg의 팬 로딩으로 24 인치 콤푸-랩 코팅 팬에 로딩하였다.

[0946] 13. 정제층을 입구 공기 온도를 55℃로 설정하여 가온시켰다. 배출구 온도가 42℃에 접근하면 필름 코팅을 개시하고, 3%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[0947] 14. 필름 코팅을 40 내지 45 g/분의 분무 속도로, 공기유동 표적을 350 cfm으로 하여 수행하고, 팬 속도를 10 rpm으로 개시하여 15 rpm으로 증가시켰다. 코팅이 완료된 후, 팬 속도를 3.5 rpm으로 설정하고, 정제를 냉각시켰다.

[0948] 15. 정제를 배출시켰다.

[0949] 용해, 분석 및 함량 균일성 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0950] 30분 동안 경화된 (코팅되지 않음) 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 220 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[0951] 30분 동안 경화된 (코팅되지 않음) 정제에 분석 테스트를 적용하였다. 옥시코돈 히드로클로라이드를, 모든 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 1000-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 900 mL를 각각 사용하여 10개 정제의 2 세트로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 280 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 $dC_{18}$ 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0952] 30분 동안 경화된 (코팅되지 않음) 정제에 함량 균일성 테스트를 적용하였다. 옥시코돈 히드로클로라이드를, 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 100-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 90 mL를 각각 사용하여 10개의 별도의 정제로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 280 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 $dC_{18}$ 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0953] 결과를 하기 표 23에 기재하였다.

[0954] <표 23>

[0955]

| | | 실시예 23<br>30분 경화 |
|---|---|---|
| 분석<br>(% 옥시코돈 HCl)[1] | | 98.9 |
| 함량 균일성<br>(% 옥시코돈 HCl)[1] | | 97.9 |
| 용해<br>(% 방출률)<br>(n = 6) | 1시간 | 26 |
| | 2시간 | 42 |
| | 4시간 | 66 |
| | 8시간 | 92 |
| | 12시간 | 101 |

[0956] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0957] **실시예 24**

[0958] 실시예 24에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 2 mg의 히드로모르폰 HCl을 포함하는 150 mg의 정제를 제조하였다.

[0959] 조성:

| 성분 | mg/단위 | g/배치 |
|---|---|---|
| 히드로모르폰 HCl | 2 | 66.5 |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스 ™ WSR- 301) | 147.25 | 4908.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 0.75 | 25 |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 150 | |
| 총 배치 크기 | 10 kg (2× 5 kg) | |

[0960]

[0961] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0962] 1. PK V-블렌더 (I 바 적용) - 4 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0963] 대략 600 g의 폴리에틸렌 옥시드 301

[0964] 히드로모르폰 HCl

[0965] 대략 600 g의 폴리에틸렌 옥시드 301

[0966] 2. 단계 1 물질을 I 바 적용 하에 2분 동안 블렌딩하고, 이어서 배출시켰다.

[0967] 3. PK V-블렌더 (I 바 적용) - 16 쿼트를 하기 순서로 충전시켰다.

[0968] 대략 1/2의 나머지 폴리에틸렌 옥시드 301

[0969] 예비-블렌드 물질 (단계 2로부터)

[0970] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 301

[0971] 4. 단계 3 물질을 강화 바 적용 하에 5분 동안 블렌딩하였다.

[0972] 5. 스테아르산마그네슘을 PK V-블렌더 내에 충전시켰다.

[0973] 6. 단계 5 물질을 강화 바 차단 하에 1분 동안 블렌딩하였다.

[0974] 7. 단계 6 블렌드를 플라스틱 백 내에 충전시켰다 (주: 2개의 5 kg 블렌드를 제조하여 압축을 위해 이용가능한 10 kg을 제공하였음).

[0975] 8. 단계 7 블렌드를 2 kN 압축 힘을 이용하여 9/32 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 40,800 tph 속도로 8개 위치 회전 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[0976] 9. 단계 8 정제를 9.146 kg의 팬 로딩으로 24 인치 콤푸-랩 코팅 팬에 로딩하였다.

[0977] 10. 팬 속도를 10 rpm으로 설정하고, 정제층을 대략 72℃의 배출구 온도를 달성하도록 입구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 배출구 온도가 72℃에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 정제를 1시간 동안 표적 배출구 온도에서 경화시켰다. 30분의 경화 후에 샘플을 취하였다.

[0978] 11. 배출구 온도가 72℃에 도달하면 팬 속도를 15 rpm으로 증가시켰다.

[0979] 12. 표적 배출구 온도에서의 1시간의 경화 후에, 입구 온도를 22℃로 설정하여 냉각을 개시하였다. 3분의 냉각 후, 정제층이 덩어리화되어 큰 정제 응집물을 형성하였다. 코팅은 가능하지 않았다.

[0980] 13. 정제를 배출시켰다.

[0981] 정제의 응집은, 예를 들어 팬 속도 증가에 의해, 점착방지제로서의 스테아르산마그네슘의 사용에 의해, 또는 경화 전 서브-코팅에 의해 피할 수 있다고 가정된다.

[0982] 용해, 분석 및 함량 균일성 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[0983] 30분 동안 경화된 (코팅되지 않음) 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 220 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 250 mm,

5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[0984] 30분 동안 경화된 (코팅되지 않음) 정제에 분석 테스트를 적용하였다. 옥시코돈 히드로클로라이드를, 모든 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 1000-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 900 mL를 각각 사용하여 10개 정제의 2 세트로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 280 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 $dC_{18}$ 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0985] 30분 동안 경화된 (코팅되지 않음) 정제에 함량 균일성 테스트를 적용하였다. 옥시코돈 히드로클로라이드를, 정제가 완전히 분산될 때까지 또는 밤새 100-mL 부피 플라스크 내에서 계속적 자기 교반 하에 아세토니트릴과 효소 비함유 모사 위액 (SGF)의 1:2 혼합물 90 mL를 각각 사용하여 10개의 별도의 정제로부터 추출하였다. 샘플 용액을 희석하고, 280 nm에서의 UV 검출로 아세토니트릴 및 인산칼륨 일염기성 완충제 (pH 3.0)로 구성된 이동상을 사용하여 60℃에서 유지되는 워터스 아틀란티스 $dC_{18}$ 3.0 x 250 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다.

[0986] 결과를 하기 표 24에 기재하였다.

[0987] <표 24>

| | 실시예 24<br>30분 경화 |
|---|---|
| 분석<br>(% 옥시코돈 HCl)[1] | 95.7 |
| 함량 균일성<br>(% 옥시코돈 HCl)[1] | 94.9 |

| | | |
|---|---|---|
| 용해<br>(% 방출률)<br>(n = 6) | 1시간 | 26 |
| | 2시간 | 39 |
| | 4시간 | 62 |
| | 8시간 | 89 |
| | 12시간 | 98 |

[0988]

[0989] [1] 옥시코돈 HCl의 라벨 클레임에 대한 것임.

[0990] **실시예 25**

[0991] 실시예 25에서는, 고분자량 폴리에틸렌 옥시드 및 저분자량 폴리에틸렌 옥시드를 사용하여 60 mg (실시예 25.1 및 25.2) 및 80 mg (실시예 25.3 및 25.4)의 옥시코돈 HCl을 포함하는 2종의 상이한 400 mg의 정제를 제조하였다. 각각의 제제에 대해 2개의 100 kg 배치를 제조하였다.

| | 실시예 25 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 성분 | mg/단위 | | mg/단위 | |
| 옥시코돈 HCl | 60 | | 80 | |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 4,000,000; 폴리옥스™ WSR- 301) | 229.7 | | 216 | |
| 폴리에틸렌 옥시드 (MW: 대략 100,000; 폴리옥스™ WSR- N10) | 106.3 | | 100 | |
| 스테아르산마그네슘 | 4 | | 4 | |
| 총 코어 정제 중량 (mg) | 400 | | 400 | |
| 실시예 | **25.1** | **25.2** | **25.3** | **25.4** |
| 총 배치 크기 | 100 kg | 100 kg | 100 kg | 100 kg |

| 코팅 | mg/단위 | | mg/단위 | |
|---|---|---|---|---|
| 오파드라이 필름 코팅 | 16 | | 16 | |
| 총 정제 중량 (mg) | 416 | | 416 | |
| 실시예 | **25.1** | **25.2** | **25.3** | **25.4** |
| 코팅 배치 크기 (kg) | 91.440 | 96.307 | 95.568 | 98.924 |

[0992]

[0993] 정제 제조를 위한 공정 단계는 하기와 같았다.

[0994] 1. 스테아르산마그네슘을 20 메쉬 스크린이 장착된 스웨코 시프터를 통해 별도의 적합한 용기 내로 통과시켰다.

[0995] 2. 겜코 "V" 블렌더 (I 바 적용) - 10 cu. ft.를 하기 순서로 충전시켰다.

[0996] 대략 1/2의 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[0997] 옥시코돈 히드로클로라이드

[0998] 폴리에틸렌 옥시드 WSR N10

[0999] 나머지 폴리에틸렌 옥시드 WSR 301

[1000] 3. 단계 2 물질을 I 바 적용 하에 10분 동안 블렌딩하였다.

[1001] 4. 스테아르산마그네슘을 겜코 "V" 블렌더 내에 충전시켰다.

[1002] 5. 단계 4 물질을 I 바 차단 하에 2분 동안 블렌딩하였다.

[1003] 6. 단계 5 블렌드를 용기 중량 측정된 투명한 스테인레스강 용기 내에 충전시켰다.

[1004] 7. 단계 6 블렌드를 13/32 인치 표준 원형 오목 (엠보싱됨) 툴링을 사용하여 124,000 tph로 40개 위치 정제 프레스에서 표적 중량으로 압축시켰다.

[1005] 8. 단계 7 정제를 91.440 kg (실시예 25.1), 96.307 kg (실시예 25.2), 95.568 kg (실시예 25.3) 및 98.924 kg (실시예 25.4)의 팬 로딩으로 48 인치 악셀라-코트 코팅 팬에 로딩하였다.

[1006] 9. 팬 속도를 6 내지 10 rpm으로 유지하고, 정제층을 55℃의 입구 온도를 표적으로 하여 배출구 공기 온도를 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 40℃에 접근하면 필름 코팅을 개시하고, 10, 15 또는 16분 동안 계속하였다. 이 초기 필름 코트는 경화 공정 동안 점착방지제로서 기능하는 정제에 대한 "오버코트"를 제공하도록 수행하였다.

[1007] 10. "오버코트"가 완료된 후, 정제층을 75℃의 표적 입구 온도를 달성하도록 (실시예 25.1 및 25.3) 또는 78℃의 표적 배출구 온도를 달성하도록 (실시예 25.2 및 25.4) 배출구 공기 온도를 설정하여 가열하였다. 정제를 65분 (실시예 25.1), 52분 (실시예 25.2), 80분 (실시예 25.3) 및 55분 (실시예 25.4) 동안 표적 온도에서 경화시켰다. 실시예 25.1 및 25.3에서는, 입구 온도가 표적 입구 온도에 도달하면 경화 개시점 (방법 1로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 실시예 25.2 및 25.4에서는, 배출구 온도가 표적 배출구 온도에 도달하면 경화 개시점 (방법 2로 기재된 바와 같음)을 개시하였다. 실시예 25.1 내지 25.4에서의 경화 공정의 온도 프로파일을 하기 표 25.1.1 내지 25.4.1에 기재하였다.

[1008] 11. 경화 공정 동안, 팬 속도를 7 내지 9 rpm으로 (실시예 25.1 및 25.3), 또한 10 내지 12 rpm으로 (실시예

25.2 및 25.4) 증가시켰다. 실시예 25.1 내지 25.4에서는, 20 g의 스테아르산마그네슘을 점착방지제로서 첨가하였다. 배출구 온도를 30℃로 설정하여 정제층을 냉각시켰다.

[1009] 12. 냉각 후, 정제층을 53℃의 입구 설정을 이용하여 가온시켰다. 배출구 온도가 대략 39℃에 도달하면 필름 코팅을 개시하고, 4%의 표적 중량 증가가 달성될 때까지 계속하였다.

[1010] 13. 필름 코팅이 완료된 후, 정제층을 배출구 온도를 27℃로 설정하여 냉각시켰다. 정제층을 30℃ 이하의 배출구 온도로 냉각시켰다.

[1011] 13. 정제를 배출시켰다.

[1012] 파쇄 강도 테스트를 포함하는 시험관내 테스트를 하기와 같이 수행하였다.

[1013] 경화되고 코팅된 정제를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 테스트하였다. 샘플을, 230 nm의 UV 검출로 아세토니트릴 및 비-염기성 인산칼륨 완충제 (pH 3.0)의 혼합물로 구성된 이동상을 사용하여 워터스 아틀란티스 dC18 3.0 x 150 mm, 5 ㎛ 컬럼 상에서 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 샘플 시점은 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 및 12.0시간을 포함하였다.

[1014] 비경화된 정제에 쉴로이니게르 2E/106 장치를 사용하여 196 뉴튼의 최대 힘을 적용하는 파쇄 강도 테스트를 적용하여 정제의 파쇄 내성을 평가하였다.

[1015] 결과를 하기 표 25.1.2 내지 25.4.2에 기재하였다.

[1016] <표 25.1.1>

실시예 25.1에서의 경화 공정의 온도 프로파일

[1017]

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (°C)[2] | 설정 배출구 온도 (°C) | 실제 배출구 온도 (°C)[3] | 팬 속도 (rpm) | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 52 | 60 | 41 | 7 | |
| 5 | 0 | 75 | 60 | 59 | 7 | 경화 개시 |
| 15 | 10 | 81 | 65 | 66 | 7 | |
| 25 | 20 | 85 | 68 | 70 | 7 | |
| 35 | 30 | 73 | 71 | 70 | 9 | |
| 45 | 40 | 75 | 72 | 72 | 9 | |
| 55 | 50 | 75 | 72 | 72 | 9 | |
| 65 | 60 | 74 | 72 | 72 | 9 | |
| 70 | 65 | 75 | 72 | 72 | 9 | 경화 종료, 20 g Mg St 첨가 |
| 71 | - | 74 | 30 | 72 | 9 | 냉각 개시 |
| 81 | - | 32 | 30 | 52 | 9 | |
| 91 | - | 24 | 30 | 36 | 9 | |
| 94 | - | 23 | 30 | 30 | 9 | 냉각 종료 |

[1018] [1] 방법 1에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 배출구에서 측정된 온도.

[1019] <표 25.1.2>

[1020]

| | | 실시예 25.1 | |
|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 경화됨, 코팅됨 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 401 (n = 120) | - |
| | 파쇄 강도 (N) | 112 (n = 50) | - |

[1021] <표 25.2.1>

실시예25.2에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (°C)[2] | 설정 배출구 온도 (°C) | 실제 배출구 온도 (°C)[3] | 팬 속도 (rpm) | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 69 | 65 | 46 | 10 | |
| 3 | - | 75 | 65 | 53 | 10 | |
| 13 | - | 85 | 70 | 65 | 10 | |
| 23 | - | 90 | 75 | 69 | 10 | |
| 33 | 0 | 90 | 77 | 77 | 10 | 경화 개시 |
| 43 | 10 | 78 | 77 | 75 | 10 | |
| 53 | 20 | 79 | 77 | 77 | 10 | |
| 63 | 30 | 81 | 77 | 77 | 10 | |
| 73 | 40 | 80 | 77 | 77 | 12 | |
| 83 | 50 | 79 | 77 | 77 | 12 | |
| 85 | 52 | 80 | 77 | 77 | 12 | 경화 종료, 20 g Mg St 첨가 |
| 86 | - | 80 | 30 | 77 | 12 | 냉각 개시 |
| 96 | - | 37 | 30 | 54 | 12 | |
| 106 | - | 29 | 25 | 47 | 12 | |
| 116 | - | 24 | 25 | 30 | 12 | 냉각 종료 |

[1022]

[1023] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 배출구에서 측정된 온도.

[1024] <표 25.2.2>

| | | 실시예 25.2 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 경화됨, 코팅됨 초기 데이타 | 경화됨, 코팅됨 2nd 테스트 데이타 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 400 (n = 120) | - | - |
| | 파쇄 강도 (N) | 103 (n = 40) | - | - |
| | | | | |
| | | | n= 6 | n= 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1 시간 | - | 23 | 24 |
| | 2 시간 | - | 39 | 43 |
| | 4 시간 | - | 62 | 70 |
| | 6 시간 | - | 79 | 88 |
| | 8 시간 | - | 90 | 99 |
| | 12 시간 | - | 97 | 103 |

[1025]

[1026] <표 25.3.1>

실시예 25.3에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (°C)[2] | 설정 배출구 온도 (°C) | 실제 배출구 온도 (°C)[3] | 팬 속도 (rpm) | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 55 | 65 | 39 | 7 | |
| 5 | 0 | 75 | 65 | 58 | 7 | 경화 개시 |
| 15 | 10 | 82 | 66 | 66 | 7 | |
| 25 | 20 | 86 | 68 | 70 | 7 | |
| 35 | 30 | 76 | 72 | 72 | 7 | |
| 45 | 40 | 75 | 72 | 72 | 7 | |
| 55 | 50 | 75 | 72 | 72 | 7 | |
| 65 | 60 | 75 | 72 | 72 | 9 | |
| 75 | 70 | 74 | 72 | 72 | 9 | |
| 85 | 80 | 74 | 72 | 72 | 9 | 경화 종료, 20 g Mg St 첨가 |
| 86 | - | 75 | 30 | 72 | 9 | 냉각 개시 |
| 96 | - | 33 | 30 | 53 | 9 | |
| 106 | - | 26 | 30 | 39 | 9 | |
| 112 | - | 23 | 30 | 30 | 9 | 냉각 종료 |

[1027]

[1028] [1] 방법 1에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 배출구에서 측정된 온도.

[1029] <표 25.3.2>

| | | 실시예 25.3 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 경화됨, 코팅됨 초기 데이타 | 경화됨, 코팅됨 2nd 테스트 데이타 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 400 (n = 120) | - | - |
| | 두께 (mm) | - | - | - |
| | 직경 (mm) | - | - | - |
| | 파쇄 강도 (N) | 111 (n = 40) | - | - |

[1030]

[1031] <표 25.4.1>

실시예 25.4에서의 경화 공정의 온도 프로파일

| 총 시간 (분) | 경화 시간 (분)[1] | 입구 온도 (°C)[2] | 설정배출구 온도 (°C) | 실제배출구 온도 (°C)[3] | 팬 속도 (rpm) | 설명 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | - | 60 | 70 | 43 | 10 | |
| 10 | - | 80 | 75 | 64 | 10 | |
| 20 | - | 85 | 75 | 69 | 10 | |
| 30 | - | 88 | 76 | 74 | 10 | |
| 33 | 0 | 88 | 78 | 78 | 10 | 경화 개시 |
| 43 | 10 | 75 | 78 | 76 | 12 | |
| 53 | 20 | 84 | 78 | 79 | 12 | |
| 63 | 30 | 82 | 78 | 78 | 12 | |
| 73 | 40 | 79 | 78 | 78 | 12 | |
| 83 | 50 | 82 | 78 | 78 | 12 | |
| 88 | 55 | 80 | 78 | 78 | 12 | 경화 종료, 20 g Mg St 첨가 |
| 89 | - | 79 | 30 | 78 | 12 | 냉각 개시 |
| 99 | - | 38 | 25 | 54 | 12 | |
| 109 | - | 26 | 25 | 45 | 12 | |
| 113 | - | 23 | 25 | 34 | 12 | 냉각 종료 |

[1032]

[1033] [1] 방법 2에 따라 측정됨, [2] 입구에서 측정된 온도, [3] 배출구에서 측정된 온도.

[1034] <표 25.4.2>

| | | 실시예 25.4 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 비경화됨 | 경화됨, 코팅됨 초기 데이타 | 경화됨, 코팅됨 2nd 테스트 데이타 |
| 정제 치수 | 중량 (mg) | 400 (n = 120) | - | - |
| | 두께 (mm) | - | - | - |
| | 직경 (mm) | - | - | - |
| | 파쇄 강도 (N) | 101 (n = 40) | - | - |
| | | | | |
| | | | n= 6 | n= 6 |
| 용해 (% 방출률) SGF | 1시간 | - | 25 | 29 |
| | 2시간 | - | 42 | 47 |
| | 4시간 | - | 66 | 73 |
| | 6시간 | - | 84 | 91 |
| | 8시간 | - | 96 | 99 |
| | 12시간 | - | 100 | 101 |

[1035]

[1036] <표 25.5>

| | 밀도 (g/cm³)[1] | | | 경화 후 밀도 변화 (%)[2] |
|---|---|---|---|---|
| | 비경화됨 | 30분 경화 | 60분 경화 | |
| 실시예 25.1 | 1.205 | 1.153 | 1.138 | -5.560 |
| 실시예 25.3 | 1.207 | 1.158 | 1.156 | -4.225 |

[1037]

[1038] [1] 밀도를 실시예 13에 기재된 바와 같이 측정하였음. 밀도값은 3개의 정제 측정값의 평균값임; [2] 경화 후 밀도 변화는 비경화된 정제와 비교하여 60분 동안 경화된 정제의 측정 밀도 변화 (%)임.

[1039] **실시예 26**

[1040] 실시예 26에서는, 건강한 인간 대상체에 대하여 무작위 선정, 개방-표지, 단일 투여, 4-처리, 4-주기, 4-방식의 교차 연구를 수행하여, 금식 및 섭식 상태에서의, 시판용 옥시콘틴® 제제 (10 mg)에 대한 3종의 옥시코돈 변질 변조 방지 제제 (실시예 7.1 내지 7.3의 10 mg의 옥시코돈 HCl 정제)의 약동학적 특징 및 상대적 생체 이용률을 평가하였다.

[1041] 연구 처리제는 하기와 같았다.

[1042] **테스트 처리제:**

[1043] * 처리제 1A: 금식 또는 섭식 상태에서 투여된 실시예 7.3의 1x 옥시코돈 HCl 10 mg의 정제 (제제 1A).

[1044] * 처리제 1B: 금식 또는 섭식 상태에서 투여된 실시예 7.2의 1x 옥시코돈 HCl 10 mg의 정제 (제제 1B).

[1045] * 처리제 1C: 금식 또는 섭식 상태에서 투여된 실시예 7.1의 1x 옥시코돈 HCl 10 mg의 정제 (제제 1C).

[1046] **기준물 처리제:**

[1047] * 처리제 OC: 금식 또는 섭식 상태에서 투여된 1x 옥시콘틴® 10 mg의 정제 .

[1048] 처리제를 각각 금식 또는 섭식 상태에서 8 oz. (240 mL)의 물과 함께 단일 투여로 경구 투여하였다.

[1049] 본 연구는 건강한 인간 대상체에 대해 수행한 것이므로, 오피오이드 관련 유해 사례을 최소화하도록 오피오이드 길항제 날트렉손 히드로클로라이드를 투여하였다.

[1050] **대상체 선택**

[1051] *스크리닝 절차*

[1052] 제1 투여량 투여 전 28일 내에 수행된 스크리닝 방문으로 모든 가능한 대상체에 대해 하기 스크리닝 절차를 수행하였다.

[1053] - 사전 동의.

[1054] - 체중, 신장, 신체 질량 지수 (BMI) 및 인구학적 데이타.

[1055] - 포함/배제 기준의 평가.

[1056] - 병용 약물을 포함한, 의약 및 약물 이력.

[1057] - 활력 징후 - 혈압, 호흡수, 구강 온도 및 맥박수 (대략 5분 동안 앉은 채로 유지한 후), 및 대략 2분 동안 선 채로 유지한 후의 혈압 및 맥박수 - 및 맥박 산소측정법 ($SPO_2$) ("느낌이 어떻습니까?"라는 질문 포함).

[1058] - 통상적 신체 검사 (이는 교대로 주기 1의 체크-인에서 수행될 수 있음).

[1059] - 임상 검사실 평가 (생화학, 혈액학 및 소변검사 [UA] 포함).

[1060] - 12-유도 심전도 (ECG).

[1061] - 간염 (B형 간염 표면 항원 [HBsAg], B형 간염 표면 항체 [HBsAb], C형 간염 항체 [항-HCV] 포함), 및 선택된 남용 약물에 대한 스크리닝.

[1062] - 혈청 임신 테스트 (여성 대상체만).

[1063] - 혈청 난포 자극 호르몬 (FSH) 테스트 (폐경후 여성만)

[1064] *포함 기준*

[1065] 하기 기준을 충족하는 대상체를 연구에 포함시켰다.

[1066] - 18 내지 50세 (경계값 포함) 연령의 남성 및 여성.

[1067] - 50 내지 100 kg (110 내지 220 lbs) 범위의 체중 및 BMI ≥ 18 및 ≤34 ($kg/m^2$).

[1068] - 건강하고, 의학적 이력, 신체 검사, 활력 징후 및 ECG에서 측정시 유의한 비정상적 결과를 갖지 않음.

[1069] - 임신 가능성을 갖는 여성들은 적절하고 신뢰성 있는 피임 방법 (예를 들어, 추가의 살정제 포움 또는 젤리를 갖는 배리어, 자궁내 장치, 호르몬성 피임제 (호르몬성 피임제 단독은 허용가능하지 않음))을 사용하여야 함. 폐경후 여성들은 폐경후 1년 이상 되어야 하며, 상승된 혈청 FSH를 가져야 함.

[1070] - 연구 동안 공급된 모든 음식을 기꺼이 먹음.

[1071] *배제 기준*

[1072] 하기 기준에 의해 가능한 대상체를 연구로부터 배제시켰다.

[1073] - 임신 중이거나 (양성 베타 인간 융모성 성선자극 호르몬 테스트) 수유 중인 여성.

[1074] - 5년 동안의 약물 또는 알콜 남용에 대한 임의의 이력이 있거나, 현재 이러한 남용이 진행 중임.

[1075] - 약물 흡수, 분배, 대사 또는 배설을 방해할 수 있는 임의의 질환에 대한 이력이 있거나 현재 이러한 질환을 가짐.

[1076] - 과거 30일 내에 오피오이드 함유 약물을 사용함.

[1077] - 옥시코돈, 날트렉손 또는 관련 화합물에 대한 기지의 민감성 이력이 있음.

[1078] - 병인과 관계 없는 빈번한 구역 또는 구토에 대한 임의의 이력이 있음.

[1079] - 현재의 후유증을 갖는 두부 외상 또는 발작에 대한 임의의 이력이 있음.

[1080] - 본 연구에서 초기 투여에 앞서 30일 동안 임상적 약물 연구에 참여함.

[1081] - 본 연구에서 초기 투여에 앞서 30일 동안 임의의 유의한 질병이 있었음.

[1082] - 초기 투여에 앞서 7일 동안 갑상선 호르몬 대체 요법 (호르몬성 피임 가능), 비타민, 약초 및/또는 무기질 보충제를 비롯한 임의의 약물을 사용함.

[1083] - 연구 약물 투여에 앞서 10시간 동안 및 투여 후 4시간 동안 음식 중단을 거부하고, 각각의 제한 동안 전체적으로 카페인 또는 크산틴 중단을 거부함.

[1084] - 초기 연구 약물 투여 48시간 내에 (제1일) 또는 초기 연구 약물 투여 후 임의의 시간 내에 알콜성 음료를 소비함.

[1085] - 연구 약물 투여 45일 내에 니코틴 생성물을 사용하거나 흡연한 이력이 있거나, 양성 소변 코티닌 테스트를 가짐.

[1086] - 연구 약물 투여 전 30일 내에 또는 연구 동안 임의의 시간 내에 혈액 또는 혈액 생성물을 공여받음 (본 프로토콜에 의해 요구되는 경우 제외).

[1087] - 각각의 주기의 체크-인에서의 소변 약물 스크리닝, 알콜 스크리닝 및 HBsAg, HBsAb (면역화되지 않은 경우), 항-HCV에 대한 양성 결과를 가짐.

[1088] - 양성 날록손 HCl 부하 테스트.

[1089] - 길버트 증후군 또는 임의의 공지된 간담즙성 이상증이 존재함.

[1090] - 연구자가 배제 기준에서 구체적으로 언급하지 않은 이유(들)로 대상체가 부적합하다고 믿음.

[1091] 모든 포함 기준을 충족하고, 어떠한 배제 기준에도 해당되지 않는 대상체들을 무작위로 연구에 선정하였다. 대략 34명의 대상체가 무작위 선정되고, 30명의 대상체가 연구 완료를 표적으로 한 것으로 예상되었다. 중지한 임의의 대상체는 교체될 수 있었다.

[1092] 대상체에게 금식 또는 섭식 상태에 대해 2:1 비율로 무작위 할당 스케쥴 (RAS)이 부여되었고, 20명의 대상체가 금식 상태로 무작위 선정되었고, 10명의 대상체가 섭식 상태로 무작위 선정되었다.

[1093] **체크-인 절차**

[1094] 주기 1의 제1일에, 대상체를 연구 유닛에 도입하여 날록손 HCl 부하 테스트를 적용하였다. 연구에서 계속되기 위해서는 테스트 결과가 대상체에 대해 음성이어야 했다. 날록손 HCl 전과 후에 활력 징후 및 $SPO_2$를 측정하였다.

[1095] 각각의 주기에 대해 체크-인에서 모든 대상체에 대해 하기 절차를 또한 수행하였다.

[1096] - 포함/배제 기준의 확인 (카페인 또는 크산틴 제한 기준을 기꺼이 따르는 것의 확인 포함).

[1097] - 단지 주기 1의 체크-인에서의 통상의 신체 검사 (스크리닝에서 수행되지 않은 경우).

[1098] - 활력 징후 - 혈압, 호흡수 및 맥박수 (대략 5분 동안 앉은 채로 유지한 후), 및 $SPO_2$ ("느낌이 어떻습니까?"라는 질문 포함).

[1099] - 알콜 (음주측정기 테스트에 의함), 코티닌 및 선택된 남용 약물에 대한 스크리닝.

[1100] - 소변 임신 테스트 (모든 여성 대상체).

[1101] - 약물 및 의학적 이력의 확인.

[1102] - 병용 약물 모니터링 및 기록.

[1103] - 유해 사례 모니터링 및 기록.

[1104] 연구에 계속해서 참여하는 대상체에서, 약물 스크리닝 (알콜 및 코티닌 포함)의 결과는 투여 전에 이용가능하고 음성이어야 했다. 추가로, 계속하여 병용 약물을 따르는 것과 다른 제한을 적절한 참고 문헌에서 체크-인에서 또한 연구 전반에 걸쳐 확인하였다.

[1105] 주기 1에서 제1 투여 전에, 대상체를 테스트 및 기준물 처리제를 특정 순서로 수용하는 처리제 순서에 대해 무작위 선정하였다. 연구 결과 평가에 참여하지 않은 생물통계학자가 무작위 할당 스케쥴 (RAS)에 따른 처리제 순서를 구성하였다. 본 연구에서는 무작위 선정을 이용하여 처리 전반에 걸친 통계적 비교의 타당성을 향상시켰다.

[1106] 본 연구에서의 처리제 순서를 하기 표 26.1에 기재하였다.

[1107] <표 26.1>

[1108]

| | 주기 1 | 주기 2 | 주기 3 | 주기 4 |
|---|---|---|---|---|
| 순서 | 처리제 | | | |
| 1 | OC | 1C | 1A | 1B |
| 2 | 1A | OC | 1B | 1C |
| 3 | 1B | 1A | 1C | OC |
| 4 | 1C | 1B | OC | 1A |

[1109] **연구 절차**

[1110] 연구는 각각 단일 투여량 투여를 갖는 4개의 연구 주기를 포함하였다. 각각의 연구 주기에서 투여량 투여 사이에 7일의 약효세척 기간이 있었다. 각각의 주기 동안, 대상체를 연구 약물 투여 전날부터 연구 약물 투여 후 48시간 내내 연구 위치 내에서 제한하고, 72시간 절차를 위해 연구 위치로 복귀시켰다.

[1111] 각각의 연구 주기에서는, 대상체에게 10시간 동안 밤새 금식시킨 후 (금식 처리제를 위함) 240 mL의 물과 함께 테스트 옥시코돈 제제 (10 mg) 또는 옥시콘틴® 10 mg의 정제 (OC) 중 하나를 투여하였다. 금식 처리제를 받은 대상체는 투여 후 4시간 동안 금식을 계속하였다. 섭식 처리제를 받은 대상체는 약물 투여 30분 전에 표준 식사 (FDA 고지방 아침식사)를 개시하였다. 대상체에게 식사 개시 후 30분에 투여하고, 투여 후 4시간 이상 동안 음식을 허용하지 않았다.

[1112] 대상체는 각각의 테스트 제제 또는 옥시콘틴® 투여에 대해 -12, 0, 12, 24 및 36시간에 날트렉손 HCl 50 mg의 정제를 수용하였다.

[1113] 대상체는 이들이 연구 약물 투여를 수용하는 동안 선 채로 유지하거나, 또는 똑바로 선 좌위에 있었다. 대상체는 똑바로 선 자세를 최소 4시간 동안 유지하였다.

[1114] 음식 (물은 포함하지 않음)의 금지 (즉, 10시간 이상) 후에 임상 검사실 샘플링을 수행하였다. 투여가 없는 연구일에는 금식이 요구되지 않았다.

[1115] 연구 동안, 유해 사례 및 병용 약물을 기록하고, 활력 징후 (혈압, 체온, 맥박수 및 호흡수 포함) 및 $SPO_2$를 모

니터링하였다.

[1116] 옥시코돈 혈장 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 각각의 대상체에서 각각의 주기에 대해 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 및 72시간에 얻었다.

[1117] 각각의 샘플에 대해, 6 mL의 정맥혈을 유치 카테터 및/또는 직접적 정맥천자에 의해 $K_2$EDTA 항응고제를 함유하는 튜브 내로 유인하였다 (6 mL-유인 $K_2$EDTA 바쿠테이너(Vacutainer)® 배기 수집 튜브). 옥시코돈의 혈장 농도를 타당한 액체 크로마토그래피 연계 질량 분광측정 방법에 의해 정량화하였다.

[1118] **연구 완료 절차**

[1119] 연구 종료 (연구 완료)시, 또는 연구 중지시, 모든 대상체에 대해 하기 절차를 클리닉 내에서 수행하였다.

[1120] - 병용 약물 평가.

[1121] - 활력 징후 및 $SPO_2$ ("느낌이 어떻습니까?"라는 질문 포함).

[1122] - 신체 검사.

[1123] - 12-유도 ECG.

[1124] - 임상 검사실 평가 (생화학 [10시간 이상 금식], 혈액학 및 소변검사 포함).

[1125] - 유해 사례 평가.

[1126] - 혈청 임신 테스트 (여성 대상체만).

[1127] 본 연구 결과를 하기 표 26.2 내지 26.5에 기재하였다.

[1128] <표 26.2>

[1129] 평균 혈장 약동학 측정 데이타

[1130] 처리제 1A, 1B, 1C 및 OC (섭식 상태)

| 처리제 1A-섭식 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 |
| 평균 | 11.3 | 5.08 | 122 | 134 | 4.22 | 0.170 | 0.0833 |
| SD | 5.54 | 2.46 | 55.3 | 42.5 | 0.884 | 0.0292 | 0.195 |
| 최소 | 0.372 | 1.00 | 1.13 | 86.2 | 3.34 | 0.114 | 0 |
| 중앙 | 10.7 | 5.00 | 120 | 121 | 3.94 | 0.177 | 0 |
| 최대 | 20.5 | 10.0 | 221 | 223 | 6.10 | 0.207 | 0.500 |
| 기하평균 | 8.63 | NA | 85.8 | 128 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |
| 처리제 1B-섭식 | | | | | | | |
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 평균 | 14.2 | 5.25 | 133 | 134 | 4.37 | 0.164 | 0.0833 |
| SD | 3.36 | 1.48 | 40.2 | 40.3 | 0.947 | 0.0283 | 0.195 |
| 최소 | 8.11 | 3.00 | 63.7 | 64.5 | 3.28 | 0.0990 | 0 |
| 중앙 | 14.2 | 5.00 | 126 | 127 | 4.22 | 0.165 | 0 |
| 최대 | 18.5 | 8.00 | 205 | 207 | 7.00 | 0.211 | 0.500 |
| 기하평균 | 13.8 | NA | 127 | 128 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |
| 처리제 1C-섭식 | | | | | | | |
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 평균 | 17.1 | 4.21 | 138 | 139 | 4.41 | 0.162 | 0.0417 |
| SD | 4.66 | 1.21 | 42.9 | 42.9 | 0.843 | 0.0263 | 0.144 |
| 최소 | 11.6 | 1.50 | 91.4 | 92.5 | 3.43 | 0.107 | 0 |
| 중앙 | 16.5 | 4.50 | 122 | 123 | 4.03 | 0.173 | 0 |
| 최대 | 27.9 | 6.00 | 218 | 219 | 6.49 | 0.202 | 0.500 |
| 기하평균 | 16.5 | NA | 133 | 134 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |
| 처리제 OC-섭식 | | | | | | | |
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 평균 | 13.2 | 3.17 | 142 | 143 | 4.83 | 0.146 | 0 |
| SD | 3.20 | 1.85 | 39.3 | 39.5 | 0.702 | 0.0189 | 0 |
| 최소 | 8.85 | 1.00 | 95.2 | 95.9 | 3.93 | 0.105 | 0 |
| 중앙 | 12.3 | 2.25 | 124 | 125 | 4.76 | 0.146 | 0 |
| 최대 | 18.1 | 6.00 | 218 | 219 | 6.59 | 0.176 | 0 |
| 기하평균 | 12.8 | NA | 137 | 138 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |

[1131]

[1132] NA = 적용가능하지 않음.

[1133] <표 26.3>

평균 혈장 약동학 측정 데이타
처리제 1A, 1B, 1C 및 OC (금식 상태)

| 처리제 1A-금식 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 평균 | 8.84 | 4.60 | 109 | 111 | 4.66 | 0.156 | 0.0250 |
| SD | 2.25 | 1.90 | 20.1 | 20.3 | 1.26 | 0.0279 | 0.112 |
| 최소 | 4.85 | 2.00 | 69.0 | 69.8 | 3.56 | 0.0752 | 0 |
| 중앙 | 8.53 | 5.00 | 114 | 114 | 4.29 | 0.162 | 0 |
| 최대 | 13.2 | 10.0 | 138 | 139 | 9.22 | 0.195 | 0.500 |
| 기하평균 | 8.56 | NA | 108 | 109 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |
| 처리제 1B-금식 | | | | | | | |
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| 평균 | 9.97 | 4.58 | 115 | 116 | 4.67 | 0.156 | 0 |
| SD | 1.82 | 1.18 | 23.8 | 23.8 | 1.24 | 0.0309 | 0 |
| 최소 | 6.90 | 2.00 | 75.2 | 76.3 | 3.53 | 0.0878 | 0 |
| 중앙 | 10.0 | 5.00 | 121 | 122 | 4.35 | 0.159 | 0 |
| 최대 | 14.1 | 6.00 | 152 | 153 | 7.90 | 0.197 | 0 |
| 기하평균 | 9.81 | NA | 113 | 114 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |
| 처리제 1C-금식 | | | | | | | |
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| 평균 | 13.6 | 3.75 | 110 | 111 | 4.18 | 0.169 | 0.0227 |
| SD | 3.79 | 1.38 | 18.5 | 18.5 | 0.594 | 0.0256 | 0.107 |
| 최소 | 8.64 | 1.00 | 70.6 | 71.1 | 2.92 | 0.135 | 0 |
| 중앙 | 12.9 | 3.75 | 112 | 113 | 4.13 | 0.169 | 0 |
| 최대 | 23.7 | 6.00 | 142 | 143 | 5.14 | 0.237 | 0.500 |
| 기하평균 | 13.2 | NA | 108 | 109 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |

[1134]

| 처리제 OC-금식 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $C_{max}$ | $t_{max}$ | $AUC_t$ | $AUC_{inf}$ | $t_{1/2z}$ | $\lambda_z$ | $t_{lag}$ |
| | (ng/mL) | (시간) | (ng·시간/mL) | (ng·시간/mL) | (시간) | (1/시간) | (시간) |
| N | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| 평균 | 9.73 | 2.82 | 114 | 115 | 4.82 | 0.154 | 0 |
| SD | 1.67 | 0.960 | 26.0 | 26.2 | 1.41 | 0.0379 | 0 |
| 최소 | 7.38 | 1.00 | 76.3 | 77.8 | 3.11 | 0.0839 | 0 |
| 중앙 | 9.57 | 3.00 | 112 | 112 | 4.37 | 0.159 | 0 |
| 최대 | 13.2 | 5.00 | 181 | 183 | 8.27 | 0.223 | 0 |
| 기하평균 | 9.60 | NA | 112 | 113 | NA | NA | NA |
| | | | | | | | |

[1135]

[1136] NA = 적용가능하지 않음.

[1137] <표 26.4>

옥시코돈 약동학적 측정의 통계적 결과:
섭식 상태에서의 옥시콘틴® 10 mg에 대한 실시예 7.1 내지
7.3 정제의 생체이용률 (모집단: 전체 분석)

| 비교 (테스트 vs. 기준물) | Cmax | | AUCt | |
|---|---|---|---|---|
| | LS 평균 비율 (테스트/기준물) [a] | 90% 신뢰 구간 [b] | LS 평균 비율 (테스트/기준물) [a] | 90% 신뢰 구간 [b] |
| 1A vs. OC | 67.5 | [47.84 , 95.16] | 62.6 | [39.30 , 99.83] |
| 1B vs. OC | 108.0 | [76.59 , 152.33] | 92.9 | [58.31 , 148.14] |
| 1C vs. OC | 129.0 | [91.54 , 182.07] | 97.0 | [60.83 , 154.52] |

[1138]

[1139] [a] ANOVA로부터의 최소 제곱 평균. 자연 log (ln) 평균을 다시 선형 스케일로 변환시켜 계산한 ln 측정 평균, 즉 기하평균; ln-변환 측정에 대한 측정 평균의 비율 (%로 나타냄). ln-변환된 비율을 다시 선형 스케일로 변환하였음 (테스트 = 처리제 1A, 1B, 1C; 기준물 = 처리제 OC); [b] 측정 평균의 비율 (%로 나타냄)에 대한 90% 신뢰 구간. ln-변환된 신뢰 한계를 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1140] <표 26.5>

옥시코돈 약동학적 측정의 통계적 결과:
금식 상태에서의 옥시콘틴® 10 mg에 대한 실시예 7.1 내지 7.3 정제의
생체이용률 (모집단: 전체 분석)

[1141]

| 비교 (테스트 vs. 기준물) | Cmax | | AUCt | |
|---|---|---|---|---|
| | LS 평균 비율 (테스트/기준물) [a] | 90% 신뢰 구간 [b] | LS 평균 비율 (테스트/기준물) [a] | 90% 신뢰 구간 [b] |
| 1A vs. OC | 89.5 | [82.76 , 96.89] | 97.0 | [92.26 , 102.79] |
| 1B vs. OC | 99.0 | [91.33 , 107.30] | 101.0 | [95.42 , 106.57] |
| 1C vs. OC | 133.0 | [123.23 , 143.86] | 96.4 | [91.43 , 101.68] |

[1142] [a] ANOVA로부터의 최소 제곱 평균. 자연 log (ln) 평균을 다시 선형 스케일로 변환시켜 계산한 ln 측정 평균, 즉 기하평균; ln-변환 측정에 대한 측정 평균의 비율 (%로 나타냄). ln-변환된 비율을 다시 선형 스케일로 변환하였음 (테스트 = 처리제 1A, 1B, 1C; 기준물 = 처리제 OC); [b] 측정 평균의 비율 (%로 나타냄)에 대한 90% 신뢰 구간. ln-변환된 신뢰 한계를 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1143] **실시예 27**

[1144] 실시예 27에서는, 각각 10, 15, 20, 30 및 40 mg의 옥시코돈 HCl을 함유하는 실시예 7.2, 및 실시예 14.2 내지 14.5의 옥시코돈 HCl 정제에, 기계적 힘 및 화학적 추출을 이용한 각종 변질 변조 방지성 테스트를 적용하여 물리적 및 화학적 조작에 대한 이들의 내성을 평가하였다.

[1145] 테스트 결과를, 45분 동안 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 중에서의 시험관내 용해 후, 무손상 정제에 대한 방출된 활성 제약 성분 (API)의 백분율로서 정의된 대조군 데이타와 비교하였다. 이러한 비교값을, 생성물이 지시된 바와 같이 흡수될 때 체내에 존재하는 (45분 후)API의 양에 접근하는 기준점으로서 선택하였다. 현재 시판되는 제제, 옥시콘틴™에 대한 이용가능한 결과를 또한 비교를 위해 제공하였다.

[1146] 5종의 상이한 농도의 정제 (10, 15, 20, 30 및 40 mg의 옥시코돈 HCl, 실시예 7.2, 및 실시예 14.2 내지 14.5에 상응함)를 제조하였다. 모든 정제 농도는 대략 동일한 크기와 중량이었고, 따라서 모든 테스트를 최저 API 대 부형제 비율 (10 mg, 실시예 7.2) 및 최고 API 대 부형제 비율 (40 mg, 실시예 14.5)에서 정제 농도를 일괄분류(bracketing)하여 수행하였다. 추가로, 레벨 1 테스트를 중간 정제 농도 (15, 20 및 30 mg, 실시예 14.2, 14.3 및 14.4)에 대해 수행하여, 막자사발 및 막자 사용시 물리적 조작, 또한 후속되는 화학적 추출에 대한 내성을 평가하였다. 보다 높은 레벨의 테스트에서는 커피 밀을 사용하는데, 이는 밀링된 일괄분류 정제 (실시예 7.2 및 14.5)에 대해 유사한 입도 분포 및 유사한 양의 추출된 API를 제공하였기 때문에 이들 정제에 대해 추가의 테스트는 수행하지 않았다.

[1147] 본 테스트에 이용된 실험 기술은 남용에 대한 통상의 방법을 모사하고 평가하는 절차를 제공하도록 고안하였다. 4가지 레벨의 변질 변조 방지를 폭넓게 정의하여 변질 변조 방지의 상대적 레벨에 대한 근사값을 제공하였다. 여러 변질 변조 접근법을 고려하였고, 이들은 기계적 힘 (약물 생성물 손상에 적용됨), 추출 용매의 이용률 및 독성, 추출 길이 및 열 처리를 포함하였다. 각각의 보다 높은 레벨의 변질 변조 방지는 약물 생성물을 성공적으로 변질 변조시키는 데 필요한 난이도의 증가를 나타낸다. 변질 변조 방지의 레벨에 대한 정의 (장비 및 시약의 예 포함)를 하기 표 27.1에 기재하였다.

[1148] <표 27.1>

[1149] 테스트의 정의 및 예

| 레벨 | 정의 | 난이도 | 장비 예 | 시약 예 |
|---|---|---|---|---|
| 0 | 제제 없이 직접 남용가능함 | 무시할만함 | N/A | 없음 |
| 1 | 시약 없이 또는 용이하게 구입가능한 시약을 사용하여 각종 수단에 의해 바로 남용가능함<br><br>시약은 직접 섭취가능하고, 추출 시간은 보다 짧음 | 최소임 | 분쇄 공구 (해머, 슈, 환제 분쇄기 등) | 물,<br>증류 주정제 (보드카, 진 등),<br>식초,<br>베이킹 소다,<br>조리용 오일 |
| 2 | 일부 계획을 필요로 하는 추가의 제제를 사용하여 바로 남용가능함<br><br>시약은 직접 섭취가능하나, 보다 유해하고, 추출 시간은 보다 짧고, 열 처리가 적용됨 | 중간 정도임 | IV 제제용 공구, 밀링 공구 (커피 밀, 블렌더)<br>마이크로파 오븐 | 100% 에탄올 (곡물 알콜, 에버클리어(Everclear)<br>강한 산성 및 염기성 용액 |
| 3 | 남용을 위한 제제에 약물 화학에 대한 지식이 요구되고,<br>이는 덜 용이하게 이용가능한 시약을 포함하며, 산업적 공구를 필요로 할 수 있고, 복합적 방법 (예를 들어, 2상 추출)을 포함함<br><br>일부 제제는 유해하고, 직접 섭취가능하지 않고, 추출 시간 및 온도가 증가됨 | 상당함 | 충격 밀 (예를 들어, 핏츠밀(Fitzmill) | 상기에 기재된 용매에 추가로, 메탄올, 에테르, 이소프로판올, 아세톤, 에틸 아세테이트 |

[1150]

[1151] **테스트 결과**

[1152] *대조군 데이타 ("지시된 바와 같이 흡수됨") 및 특정 한계*

[1153] 무손상 실시예 7.2, 및 실시예 14.2 내지 14.5 정제에 대한 용해 테스트를 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 시험관내에서 수행하였다. 45분의 용해시 샘플을 취하여 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)로 분석하였다. 3회 분석의 평균 결과를 하기 표 27.2에 기록하였고, 이를 옥시콘틴™ 10 mg의 정제에 대한 동등한 데이타와 비교하였다.

[1154] <표 27.2>

대조군 결과 - 45분에서의 % API 방출률

| 샘플 제제 | 45분에서의 % 옥시코돈 HCl[1] 방출률 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 옥시콘틴™ 10 mg | 실시예7.2 (10 mg) | 실시예14.2 (15 mg) | 실시예14.3 (20 mg) | 실시예14.4 (30 mg) | 실시예14.5 (40 mg) |
| 없음 (무손상 정제) | 34 | 19 | 20 | 20 | 18 | 19 |

[1155]

[1156] [1] 라벨 클레임에 대한 것임.

[1157] 추가로, 하기 표 27.3에, 연구된 정제 각각에 대한 1시간의 용해 특정 한계를 나타내었다. 이는 본 연구에서 테스트한 모든 제제에 대한 1시간에서의 허용가능한 약물 방출 범위를 나타낸다. 옥시콘틴 10 mg의 정제로부터 옥시코돈 HCl의 1시간의 시험관내 방출에 대한 허용가능한 상한은 49%임을 인지하여야 한다.

[1158] <표 27.3>

용해 (% 방출률) 특정 한계

| 생성물 | 1시간 특정 한계 |
|---|---|
| 실시예 7.2 | 15-35 |
| 실시예 14.2 | 15-35 |
| 실시예 14.3 | 15-35 |
| 실시예 14.4 | 15-35 |
| 실시예 14.5 | 15-35 |
| 옥시콘틴™ 10 mg | 29-49 |

[1159]

[1160] *레벨 1 테스트*

[1161] 레벨 1 테스트는 막자사발 및 막자를 사용한 분쇄 및 단순 추출을 포함하였다.

[1162] *레벨 1 결과 - 분쇄*

[1163] 막자사발 및 막자에서의 분쇄 후, 대조군 데이타에 대해 상기한 바와 같이, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액(SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용하여 각각의 생성물에 대해 시험관내 용해 테스트를 3회 수행하였다. 실시예 7.2 정제는 막자사발 및 막자를 사용하여 분쇄할 수 없었고, 따라서 API의 방출은 대조군 결과에 비해 유의하게 증가하지 않았다. 실시예 14.2 내지 14.5의 정제 (15, 20, 30 및 40 mg의 정제)는, 어렵기는 했으나, 막자사발 및 막자를 사용하여 큰 조각으로 파쇄되어 분말을 거의 내지 전혀 형성하지 않았다. 이러한 입도 감소는 보다 높은 API의 방출을 제공하였으나, 45분 후에 API의 절반 미만이 방출됨에 따라, SGF 중에 용해시 정제 매트릭스의 팽윤은 투여량 덤핑에 대해 보호를 제공하였다. 옥시콘틴™ 정제는 막자사발 및 막자를 사용하여 용이하게 분말로 감소되었고, 이는 대부분의 API의 방출을 제공하였다. 도 40에 분쇄된 정제의 대표적 이미지를 나타내었다. 하기 표 27.4에 분쇄 후 방출된 API의 백분율에 대한 평균 결과를 나타내었다.

[1164] <표 27.4>

분쇄 결과 - 45분에서의 % API 방출률

[1165]

| 샘플 제제 | 45분에서의 % 옥시코돈 HCl[1] 방출률 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 옥시콘틴™ 10 mg | 실시예 7.2 (10 mg) | 실시예 14.2 (15 mg) | 실시예 14.3 (20 mg) | 실시예 14.4 (30 mg) | 실시예 14.5 (40 mg) |
| 분쇄된 정제 | 92 | 20 | 41 | 44 | 42 | 43 |
| 대조군 - 무손상 정제 (45분 방출) | 34 | 19 | 20 | 20 | 18 | 19 |

[1166] [1] 라벨 클레임에 대한 것임.

[1167] 추가로, 실시예 14.5 정제는 2개의 스푼 사이에서 분쇄될 수 없었고, 이는 정제를 분쇄하기 위해 추가의 공구가 사용될 필요가 있음을 나타낸다. 반면, 옥시콘틴™ 정제는 2개의 수푼 사이에서 용이하게 분쇄되었다.

[1168] *레벨 1 결과 - 단순 추출*

[1169] 실시예 7.2, 및 실시예 14.2 내지 14.5 정제를 막자사발 및 막자에서 분쇄하고, 실온에서 다양한 용매 중에서 15분 동안 10° 각도로 팔 달린(wrist-action) 진탕기에서 격렬히 진탕시켰다. 상기한 바와 같이, 실시예 7.2 정제는 막자사발 및 막자에서의 분쇄에 의해 영향받지 않았고, 따라서 추출량은 증가하지 않았다. 실시예 14.2 내지 14.5 정제를 추출 전에 막자사발 및 막자를 사용하여 분쇄하였다. 테스트된 용매 중에서의 정제 매트릭스의 팽윤으로 인해, 분쇄된 정제는 포괄적인 투여량 덤핑에 대해 내성을 유지하였으며, 옥시콘틴™ 정제는 거의 모든 API를 방출시켰다. 하기 표 27.5에 각각의 용매 중에서의 API의 평균 방출량을 나타내었다.

[1170] <표 27.5>

단순 추출 결과 - 15분에서의 % API 방출률

[1171]

| 추출 용매 중의 분쇄된 정제 | % 옥시코돈 HCl[1] 방출률 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 옥시콘틴™ (10 mg) | 실시예 7.2 (10 mg) | 실시예 14.2 (15 mg) | 실시예 14.3 (20 mg) | 실시예 14.4 (30 mg) | 실시예 14.5 (40 mg) |
| 물 | 92 | 8 | 32 | 30 | 28 | 51 |
| 40% EtOH (v/v) | 101 | 5 | 24 | 18 | 22 | 40 |
| 식초 | 102 | 11 | 28 | 35 | 41 | 54 |
| 조리용 오일 | 79 | 0 | 2 | 1 | 2 | 6 |
| 0.026M 베이킹 소다 용액 | 95 | 6 | 26 | 25 | 29 | 50 |
| 대조군 - 무손상 정제 (45분 방출) | 34 | 19 | 20 | 20 | 18 | 19 |

[1172] [1] 라벨 클레임에 대한 것임

[1173] *레벨 2 테스트*

[1174] 레벨 2 테스트는 밀링, 모사된 정맥내 (IV) 제제, 열 처리 및 추출을 포함하였다.

[1175] *레벨 2 결과 - 밀링*

[1176] 실시예 7.2 및 실시예 14.5 정제를 스테인레스강 블레이드를 갖는 쿠이사나르트(Cuisanart)® 커피 밀 (모델 DCG-12BC)에서 1분 동안 분쇄하였다. 커피 밀 (1분)의 에너지 출력은 10.5 kJ로 측정되었다. 3회 측정에서, 하나의 투여량 단위와 동등한 물질이 제거되었고, 이를 대조군 데이타에 대해 상기한 바와 같이, 37℃에서 효소 비함유 모사 위액 (SGF) 900 mL 중에서 100 rpm으로 USP 장치 1 (바스켓)을 사용한 용해 테스트에서 분석하였다. 1분 후, 실시예 7.2 및 실시예 14.5 정제는 유사한 입도 분포로 밀링되었고, 그 결과 두 정제 농도 모두에서 API의 대략 절반이 방출되었다. 옥시콘틴™ 정제는 보다 큰 조각과 일부 분말의 혼합물로 밀링되었고, 그 결과 API의 거의 완전한 방출이 제공되었다. 하기 표 27.6에 밀링된 정제로부터의 API의 평균 방출량을 나타내었다. 상기한 바와 같이, 분쇄된 실시예 7.2 및 14.5 정제는 팽윤되었고, 젤라틴화되었다. 이러한 현상은 투여량 덤핑에 대한 보호를 제공한다. 도 41에 용해 전과 후의 밀링된 정제의 대표적 이미지를 나타내었다.

[1177] <표 27.6>

밀링 결과 - 45분에서의 % API 방출률

| 샘플 제제 | % 옥시코돈 HCl[1] 방출률 | | |
|---|---|---|---|
| | 옥시콘틴 (10 mg) | 실시예 **7.2** (10 mg) | 실시예 **14.5** (40 mg) |
| 밀링된 정제 | 93 | 47 | 52 |
| 대조군 - 무손상 정제 (45분 방출) | 34 | 19 | 19 |

[1178]

[1179] [1] 라벨 클레임에 대한 것임

[1180] *상대적 시험관내 용해율*

[1181] API의 상대적 방출률을 평가하기 위해, 밀링된 실시예 7.2 정제 (커피 밀) 및 분쇄된 옥시콘틴™ 10 mg의 정제 (막자사발 및 막자)에 대해 용해 샘플을 t = 0으로부터 t = 40분까지 5분마다 수집하였다. 옥시콘틴™ 정제는 막자사발 및 막자를 사용하여 보다 용이하게 또한 효과적으로 분쇄되었다. 45분 동안 밀링된 실시예 7.2 정제로부터 API의 대략 절반이 방출되었으나, 이는 조절 방출형 생성물의 특징이 되는 점진적인 속도로 방출되었다. 투여량 덤핑은 나타나지 않았다. 반면, 밀링된 옥시콘틴™ 정제의 용해는 10분 내에 완전한 투여량 덤핑을 제공하였다. 이를 도 42에 나타내었다.

[1182] *밀링된 정제의 입도 분포*

[1183] 밀링된 실시예 7.2 및 14.5 정제 (커피 밀) 및 분쇄된 옥시콘틴™ 10 mg의 정제 (막자사발 및 막자)를 체질에 의해 분석하여 밀링된 물질의 입도 분포를 평가하였다. 정제를 진동을 이용하여 12분 동안 체질하였다. 사용된 체 및 상응하는 메쉬 크기를 하기 표 27.7에 기재하였다. 도 43의 입도 분포 그래프에서 나타난 바와 같이, 밀링된 실시예 7.2 및 14.5 정제의 70 내지 80%는 600 ㎛ 초과였다. 밀링된 물질의 큰 입도는 흡입에 거슬릴 것이다. 옥시콘틴™ 10 mg은 훨씬 더 작은 입도 분포를 제공하였다.

[1184] <표 27.7>

체 크기 및 상응하는 메쉬 크기

| 체 번호 | 메쉬 크기 **(μm)** |
|---|---|
| 30 | 600 |
| 40 | 425 |
| 60 | 250 |
| 80 | 180 |
| 120 | 125 |
| 200 | 75 |
| 325 | 45 |

[1185]

[1186] *레벨 2 결과 - 모사된 정맥내 제제*

[1187] 실시예 7.2 및 14.5 정제를 커피 밀에서 밀링하고 (상기한 바와 같음) 스푼 상에 배치하였다. 옥시콘틴™ 10 mg의 정제를 2개의 스푼 사이에 분쇄하였다. 각각의 스푼에 2 밀리리터의 물을 첨가하여 약물 생성물을 추출하거나 용해시켰다. 물 첨가 후에 밀링된 실시예 7.2 및 14.5 정제는 점성이 되었고, 그 결과 소량 (< 0.3 mL)의 액체가 인슐린 시린지 내로 유인될 수 있었고, 이를 API 함량에 대해 분석하였다. 매우 소량의 API가 회수되었다. 분쇄된 옥시콘틴 10 mg의 정제에 대해 API의 절반을 함유하는 대략 1 mL를 회수하였다. 하기 표 27.8에 모사된 정맥내 제제 결과를 나타내었다.

[1188] <표 27.8>

모사된 IV 결과 - % API 방출률

[1189]

| 샘플 제제 | % 옥시코돈 HCl[1] 방출률 | | |
|---|---|---|---|
| | 옥시콘틴™ (10 mg) | 실시예 7.2 (10 mg) | 실시예 14.5 (40 mg) |
| 모사된 IV 제제 | 49 | 1 | 4 |
| 대조군 - 무손상 정제 (45분 방출) | 34 | 19 | 19 |

[1190] [1] 라벨 클레임에 대한 것임

[1191] *레벨 2 결과 - 열 처리*

[1192] 마이크로파 내에서 열 처리를 시도하였으나, 소량의 물 중에서 테스트는 성공적이지 못했다. 밀링된 실시예 7.2 및 14.5 정제 물질은 10 내지 20 mL의 비등수 중에 함유될 수 없었고, 따라서 물의 양을 100 mL로 증가시켰다. 800 와트의 마이크로파 오븐 (GE 모델 JE835) 내에서 고출력으로 3분 후에, 나머지 액체를 API 함량에 대해 분석하였다. 추가로, 밀링된 정제를 함유하는 바이알에 10 mL의 비등수를 첨가함으로써 소량의 비등수 중에서의 추출을 평가하였다. 바이알을 15분 동안 격렬히 진탕시켰다. 하기 표 27.9에 나타낸 바와 같이, 열 처리 적용 후, 밀링된 정제는 완전한 투여량 덤핑을 막는 조절 방출 특성을 보유하였다. 분쇄된 옥시콘틴 정제에 대해서는 마이크로파 실험을 수행하지 않았으나, 비등수 실험으로부터의 데이타 비교는 제공되었다.

[1193] <표 27.9>

열 처리 결과 - % API 방출률

[1194]

| 샘플 제제 | % 옥시코돈 HCl[1] 방출률 | | |
|---|---|---|---|
| | 옥시콘틴 (10 mg) | 실시예 7.2 (10 mg) | 실시예 14.5 (40 mg) |
| 100 ml 고온수 중의 밀링된 정제 (마이크로파 3분) | N/A | 44 | 52 |
| 10 ml 고온수에서의 밀링된 정제 (15분 진탕) | 89 | 58 | 61 |
| 대조군 - 무손상 정제 (45분 방출) | 34 | 19 | 19 |

[1195] [1] 라벨 클레임에 대한 것임

[1196] *레벨 2 결과 - 추출*

[1197] 실시예 7.2 및 14.5 정제를 커피 밀에서 분쇄하고 (상기한 방법에 따름), 이어서 실온에서 각종 용매 중에서 15분 동안 진탕시켰다. 옥시콘틴™ 정제를 막자사발 및 막자를 사용하여 분쇄하였다. 하기 표 27.10에 각각의 용매 중에서의 API의 평균 방출량을 나타내었다. 밀링된 정제는 각종 용매 중에서 포괄적인 투여량 덤핑에 대한 내성을 보유하였다.

[1198] <표 27.10>

추출 결과 - 15분에서의 % API 방출률

| 추출 용매에서의 밀링된 정제 | % 옥시코돈 HCl[1] 방출률 | | |
|---|---|---|---|
| | 옥시콘틴 (10 mg) | 실시예 7.2 (10 mg) | 실시예 14.5 (40 mg) |
| 100% EtOH | 96 | 53 | 48 |
| 0.1N HCl | 97 | 45 | 51 |
| 0.2N NaOH | 16 | 27 | 17 |
| 대조군 - 무손상 정제 (45분 방출) | 34 | 19 | 19 |

[1199]

[1200] [1] 라벨 클레임에 대한 것임

[1201] *레벨 3 테스트*

[1202] 레벨 3 테스트는 실온 (RT) 및 50℃에서 60분 동안의 추출을 포함하였다.

[1203] *레벨 3 결과 - 고도의 추출 (RT, 50℃)*

[1204] 실시예 7.2 및 14.5 정제를 커피 밀에서 밀링하고 (상기한 방법에 따름), 이어서 실온에서 각종 용매 중에서 60분 동안 격렬히 진탕시켰다. 추가로, 밀링된 정제를 가열된 수조를 사용하여 60분 동안 50℃에서 유지되는 각종 용매 중에서 추출하였다. 각각의 바이알에 교반 바를 배치하여 액체를 교반하였다. 1시간의 추출 후, 분쇄된 정제는 완전한 투여량 덤핑에 대한 보호를 제공하는 일부 조절 방출 특성을 보유하였다. 승온에서의 추출은 테스트된 대부분의 용매 중에서의 고온에서의 정제 매트릭스의 증가된 용해도로 인해 유의하게 더 효과적이지 않았다. 하기 표 27.11에서, 실시예 7.2 및 14.5 정제에 대한 방출량을 분쇄된 옥시콘틴™ 10 mg의 정제에 대한 15분 추출과 비교하였다.

[1205] <표 27.11>

고도의 추출 결과 - 60분에서의 % API 방출률

| 추출 용매에서의 밀링된 정제 | % 옥시코돈[1] 방출률 (RT) | | | % 옥시코돈[1] 방출률 (50°C) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *옥시콘틴 (10 mg) | 실시예 7.2 (10 mg) | 실시예 14.5 (40 mg) | *옥시콘틴 10 mg | 실시예 7.2 (10 mg) | 실시예 14.5 (40 mg) |
| 40% 에탄올 (v/v) | 101 | 55 | 56 | N/A | 61 | 65 |
| 100% 에탄올 | 96 | 66 | 61 | | 78 | 67 |
| 조리용 오일 | 79 | 2 | 4 | | 7 | 4 |
| 0.1N HCl | 97 | 58 | 62 | | 62 | 69 |
| 0.2N NaOH | 16 | 38 | 35 | | 41 | 17 |
| 70% 이소프로판올 (v/v) | 97 | 48 | 35 | | 49 | 69 |
| 아세톤 | 60 | 37 | 38 | | N/A | N/A |
| 메탄올 | 92 | 71 | 82 | | 72 | 61 |
| 에틸 아세테이트 | 83 | 25 | 5 | | 39 | 30 |
| 에테르 | 78 | 10 | 2 | | N/A | N/A |
| 대조군 - 무손상 정제 (45분 방출) | 34 | 19 | 19 | 34 | 19 | 19 |

[1206]

[1207] [1] 라벨 클레임에 대한 것임; *비교를 위한 15분에서의 분쇄된 옥시콘틴 데이타.

[1208] **실시예 28**

[1209] 실시예 28에서는, 건강한 인간 대상체에 대하여 무작위 선정, 개방-표지, 단일-중심, 단일 투여, 2-처리, 2-주기, 2-방식의 교차 연구를 수행하여, 섭식 상태에서의, 시판용 옥시콘틴® 제제 (10 mg)에 대한 실시예 14.1 옥시코돈 HCl (10 mg) 제제의 생물학적 동등성을 평가하였다.

[1210] 연구 처리제는 하기와 같았다.

[1211] **테스트 처리제:** 1x 실시예 14.1 정제 (10 mg의 옥시코돈 HCl)

[1212] **기준물 처리제:** 1x 옥시콘틴® 10 mg의 정제

[1213] 처리제를 각각 섭식 상태에서 8 oz. (240 mL)의 물과 함께 단일 투여로 경구 투여하였다.

[1214] 본 연구는 건강한 인간 대상체에 대해 수행한 것이므로, 오피오이드 관련 유해 사례을 최소화하도록 오피오이드 길항제 날트렉손 히드로클로라이드를 투여하였다.

[1215] **대상체 선택**

[1216] 실시예 26에 기재한 바와 같이 스크리닝 절차를 수행하였다.

[1217] 실시예 26에 기재한 바와 같은 포함 기준을 충족하는 대상체들을 연구에 포함시켰다. 실시예 26에 기재한 바와 같은 배제 기준에 따라 가능한 대상체를 연구로부터 배제시키되, 단 본 연구에서는 배제 기준의 항목 11은 "연구 약물 투여 후 4시간 동안 음식 중단을 거부하고, 각각의 제한 동안 전체적으로 카페인 또는 크산틴 중단을 거부한 경우"를 나타내었다.

[1218] 모든 포함 기준을 충족하고, 어떠한 배제 기준에도 해당되지 않는 대상체들을 무작위로 연구에 선정하였다. 대략 84명의 대상체가 무작위 선정되고, 대략 76명의 대상체가 연구 완료를 표적으로 한 것으로 예상되었다.

[1219] **체크-인 절차**

[1220] 주기 1의 제1일에 체크-인 절차를 수행하였고, 각각의 주기에서의 체크-인은 실시예 26에 기재된 바와 같이 수행하였다. 투여 전 (제1일, 주기 1만) 실험실 샘플 (혈액학, 생화학 및 소변검사)을 활력 징후 후에 수집하고, $SPO_2$를 밤새 금식한 (10시간) 후 측정하였다.

[1221] 주기 1에서 최초 투여 전에, 대상체들을 실시예 26에 기재된 바와 같은 무작위 할당 스케쥴 (RAS)에 따라 처리제 순서에 대해 무작위 선정하였다. 본 연구에서의 처리제 순서를 하기 표 28.1에 기재하였다.

[1222] <표 28.1>

| | 주기 **1** | 주기 **2** |
|---|---|---|
| 순서 | 처리제 | |
| 1 | 1x 옥시콘틴® 10 mg | 1x 실시예 **14.1** |
| 2 | 1x 실시예 **14.1** | 1x 옥시콘틴® 10 mg |

[1223]

[1224] **연구 절차**

[1225] 연구는 각각 단일 투여량 투여를 갖는 2개의 연구 주기를 포함하였다. 각각의 연구 주기에서 투여량 투여 사이에 6일 이상의 약효세척 기간이 있었다. 각각의 주기 동안, 대상체를 연구 약물 투여 전날부터 연구 약물 투여 후 48시간 내내 연구 위치 내에서 제한하고, 72시간 절차를 위해 연구 위치로 복귀시켰다.

[1226] 각각의 연구 주기에서는, 대상체에게 10시간 동안 밤새 금식시킨 후, 대상체에게 240 mL의 물과 함께 실시예 14.1 제제 또는 옥시콘틴® 10 mg의 정제 투여 30분 전에 표준 식사 (FDA 고지방 아침식사)를 공급하였다. 투여 후 4시간 이상 동안 음식을 허용하지 않았다.

[1227] 대상체는 실시예 14.1 제제 또는 옥시콘틴® 투여에 대해 -12, 0 및 12시간에 날트렉손 HCl 25 mg의 정제를 수용하였다.

[1228] 대상체는 이들이 실시예 14.1 제제 또는 옥시콘틴®의 투여를 수용하는 동안 선 채로 유지하거나, 또는 똑바로 선 좌위에 있었다. 대상체는 똑바로 선 자세를 최소 4시간 동안 유지하였다.

[1229] 투여가 없는 연구일에는 금식이 요구되지 않았다.

[1230] 연구 동안, 유해 사례 및 병용 약물을 기록하고, 활력 징후 (혈압, 체온, 맥박수 및 호흡수 포함) 및 $SPO_2$를 모니터링하였다.

[1231] 옥시코돈 혈장 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 각각의 대상체에서 각각의 주기에 대해 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 및 72시간에 얻었다.

[1232] 각각의 샘플에 대해, 6 mL의 정맥혈을 유치 카테터 및/또는 직접적 정맥천자에 의해 $K_2EDTA$ 항응고제를 함유하는 튜브 내로 유인하였다. 옥시코돈의 혈장 농도를 타당한 액체 크로마토그래피 연계 질량 분광측정 방법에 의해 정량화하였다.

[1233] 실시예 26에 기재된 바와 같이 연구 완료 절차를 수행하였다.

[1234] 본 연구의 결과를 하기 표 28.2에 기재하였다.

[1235] <표 28.2>

옥시코돈 약동학적 측정의 통계적 결과:
섭식 상태에서의 옥시콘틴® 10 mg에 대한 실시예 14.1 제제의
생체이용률 (모집단: 전체 분석)

| | LS 평균 [a] | | | | 테스트/기준물[c] | 90% 신뢰 구간[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 측정 | N | (테스트)[b] | N | (기준물)[b] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 79 | 13.9 | 81 | 13.3 | 105 | (101.06 ; 108.51) |
| $AUC_t$ (ng*시간/mL) | 79 | 138 | 81 | 145 | 95.7 | (93.85 ; 97.68) |
| $AUC_{inf}$ (ng* 시간/mL) | 79 | 139 | 81 | 146 | 95.6 | (93.73 ; 97.53) |

[1236]

[1237] [a] ANOVA로부터의 최소 제곱 평균. 자연 log (ln) 평균을 다시 선형 스케일로 변환시켜 계산한 ln 측정 평균, 즉 기하평균.

[1238] [b] 테스트 = 실시예 14.1 정제; 기준물 = 옥시콘틴® 10 mg의 정제.

[1239] [c] ln-변환 측정에 대한 측정 평균의 비율 (%로 나타냄). ln-변환된 비율을 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1240] [d] 측정 평균의 비율 (%로 나타냄)에 대한 90% 신뢰 구간. ln-변환된 신뢰 한계를 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1241] 결과는 섭식 상태에서 실시예 14.1 정제가 옥시콘틴® 10 mg의 정제와 생물학적으로 동등함을 보여준다.

[1242] **실시예 29**

[1243] 실시예 29에서는, 건강한 인간 대상체에 대하여 무작위 선정, 개방-표지, 단일-중심, 단일 투여, 2-처리, 2-주기, 2-방식의 교차 연구를 수행하여, 금식 상태에서의, 시판용 옥시콘틴® 제제 (10 mg)에 대한 실시예 14.1 옥시코돈 HCl (10 mg) 제제의 생물학적 동등성을 평가하였다.

[1244] 연구 처리제는 하기와 같았다.

[1245] **테스트 처리제:** 1x 실시예 14.1 정제 (10 mg의 옥시코돈 HCl)

[1246] **기준물 처리제:** 1x 옥시콘틴® 10 mg의 정제

[1247] 처리제를 각각 금식 상태에서 8 oz. (240 mL)의 물과 함께 단일 투여로 경구 투여하였다.

[1248] 본 연구는 건강한 인간 대상체에 대해 수행한 것이므로, 오피오이드 관련 유해 사례을 최소화하도록 오피오이드 길항제 날트렉손 히드로클로라이드를 투여하였다.

[1249] **대상체 선택**

[1250] 실시예 26에 기재한 바와 같이 스크리닝 절차를 수행하였다.

[1251] 실시예 26에 기재한 바와 같은 포함 기준을 충족하는 대상체들을 연구에 포함시켰다. 실시예 26에 기재한 바와 같은 배제 기준에 따라 가능한 대상체를 연구로부터 배제시켰다.

[1252] 모든 포함 기준을 충족하고, 어떠한 배제 기준에도 해당되지 않는 대상체들을 무작위로 연구에 선정하였다. 대략 84명의 대상체가 무작위 선정되고, 대략 76명의 대상체가 연구 완료를 표적으로 한 것으로 예상되었다.

[1253] **체크-인 절차**

[1254] 주기 1의 제1일에 체크-인 절차를 수행하였고, 각각의 주기에서의 체크-인은 실시예 26에 기재된 바와 같이 수행하였다. 투여 전 (제1일, 주기 1만) 실험실 샘플 (혈액학, 생화학 및 소변검사)을 활력 징후 후에 수집하고, $SPO_2$를 밤새 금식한 (10시간) 후 측정하였다.

[1255] 주기 1에서 최초 투여 전에, 대상체들을 실시예 26에 기재된 바와 같은 무작위 할당 스케쥴 (RAS)에 따라 처리 제 순서에 대해 무작위 선정하였다. 본 연구에서의 처리제 순서를 하기 표 29.1에 기재하였다.

[1256] <표 29.1>

| | 주기 **1** | 주기 **2** |
|---|---|---|
| 순서 | 처리제 | |
| 1 | 1x 옥시콘틴® 10 mg | 1x 실시예 **14.1** |
| 2 | 1x 실시예 **14.1** | 1x 옥시콘틴 ® 10 mg |

[1257]

[1258] **연구 절차**

[1259] 연구는 각각 단일 투여량 투여를 갖는 2개의 연구 주기를 포함하였다. 각각의 연구 주기에서 투여량 투여 사이에 6일 이상의 약효세척 기간이 있었다. 각각의 주기 동안, 대상체를 연구 약물 투여 전날부터 연구 약물 투여 후 48시간 내내 연구 위치 내에서 제한하고, 72시간 절차를 위해 연구 위치로 복귀시켰다.

[1260] 각각의 연구 주기에서는, 대상체에게 10시간 동안 밤새 금식시킨 후, 대상체에게 240 mL의 물과 함께 실시예 14.1 제제 또는 옥시콘틴® 10 mg 정제를 투여하였다. 대상체를 투여 후 4시간 이상 동안 계속 금식시켰다.

[1261] 대상체는 실시예 14.1 제제 또는 옥시콘틴® 투여에 대해 -12, 0 및 12시간에 날트렉손 HCl 25 mg의 정제를 수용하였다.

[1262] 대상체는 이들이 실시예 14.1 제제 또는 옥시콘틴®의 투여를 수용하는 동안 선 채로 유지하거나, 또는 똑바로 선 좌위에 있었다. 대상체는 똑바로 선 자세를 최소 4시간 동안 유지하였다.

[1263] 음식 (물은 포함하지 않음)의 금지 (즉, 10시간 이상) 후에 임상 검사실 샘플링 (제1일)을 수행하였다. 투여가 없는 연구일에는 금식이 요구되지 않았다.

[1264] 연구 동안, 유해 사례 및 병용 약물을 기록하고, 활력 징후 (혈압, 체온, 맥박수 및 호흡수 포함) 및 $SPO_2$를 모니터링하였다.

[1265] 옥시코돈 혈장 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 각각의 대상체에서 각각의 주기에 대해 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 및 72시간에 얻었다.

[1266] 각각의 샘플에 대해, 6 mL의 정맥혈을 유치 카테터 및/또는 직접적 정맥천자에 의해 $K_2EDTA$ 항응고제를 함유하는 튜브 내로 유인하였다. 옥시코돈의 혈장 농도를 타당한 액체 크로마토그래피 연계 질량 분광측정 방법에 의해 정량화하였다.

[1267] 실시예 26에 기재된 바와 같이 연구 완료 절차를 수행하였다.

[1268] 본 연구의 결과를 하기 표 29.2에 기재하였다.

[1269] <표 29.2>

옥시코돈 약동학적 측정의 통계적 결과:
금식 상태에서의 옥시콘틴® 10 mg에 대한
실시예 14.1 제제의 생체이용률 (모집단: 전체 분석)

| | LS 평균 [a] | | | | 테스트/기준물[c] | 90% 신뢰 구간[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 측정 | N | (테스트)[b] | N | (기준물)[b] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 81 | 9.36 | 81 | 9.15 | 102 | (99.35 , 105.42) |
| $AUC_t$ (ng*시간/mL) | 81 | 107 | 81 | 109 | 98.3 | (95.20 , 101.48) |
| $AUC_{inf}$ (ng*시간/mL) | 81 | 108 | 81 | 110 | 98.0 | (94.94 , 101.19) |

[1270]

[1271] [a] ANOVA로부터의 최소 제곱 평균. 자연 log (ln) 평균을 다시 선형 스케일로 변환시켜 계산한 ln 측정 평균, 즉 기하평균.

[1272] [b] 테스트 = 실시예 14.1 정제; 기준물 = 옥시콘틴® 10 mg의 정제.

[1273] [c] ln-변환 측정에 대한 측정 평균의 비율 (%로 나타냄). ln-변환된 비율을 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1274] [d] 측정 평균의 비율 (%로 나타냄)에 대한 90% 신뢰 구간. ln-변환된 신뢰 한계를 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1275] 결과는 금식 상태에서 실시예 14.1 정제가 옥시콘틴® 10 mg의 정제와 생물학적으로 동등함을 보여준다.

[1276] **실시예 30**

[1277] 실시예 30에서는, 건강한 인간 대상체에 대하여 무작위 선정, 개방-표지, 단일-중심, 단일 투여, 2-처리, 2-주기, 2-방식의 교차 연구를 수행하여, 섭식 상태에서의, 시판용 옥시콘틴® 제제 (40 mg)에 대한 실시예 14.5 옥시코돈 HCl (40 mg)의 생물학적 동등성을 평가하였다.

[1278] 연구 처리제는 하기와 같았다.

[1279] **테스트 처리제:** 1x 실시예 14.5 정제 (40 mg의 옥시코돈 HCl)

[1280] **기준물 처리제:** 1x 옥시콘틴® 40 mg의 정제

[1281] 처리제를 각각 섭식 상태에서 8 oz. (240 mL)의 물과 함께 단일 투여로 경구 투여하였다.

[1282] 본 연구는 건강한 인간 대상체에 대해 수행한 것이므로, 오피오이드 관련 유해 사례을 최소화하도록 오피오이드 길항제 날트렉손 히드로클로라이드를 투여하였다.

[1283] **대상체 선택**

[1284] 실시예 26에 기재한 바와 같이 스크리닝 절차를 수행하였다.

[1285] 실시예 26에 기재한 바와 같은 포함 기준을 충족하는 대상체들을 연구에 포함시켰다. 실시예 26에 기재한 바와 같은 배제 기준에 따라 가능한 대상체를 연구로부터 배제시키되, 단 본 연구에서는 배제 기준의 항목 11은 "연구 약물 투여 후 4시간 동안 음식 중단을 거부하고, 각각의 제한 동안 전체적으로 카페인 또는 크산틴 중단을 거부한 경우"를 나타내었다.

[1286] 모든 포함 기준을 충족하고, 어떠한 배제 기준에도 해당되지 않는 대상체들을 무작위로 연구에 선정하였다. 대략 84명의 대상체가 무작위 선정되고, 대략 76명의 대상체가 연구 완료를 표적으로 한 것으로 예상되었다.

[1287] **체크-인 절차**

[1288] 주기 1의 제1일에 체크-인 절차를 수행하였고, 각각의 주기에서의 체크-인은 실시예 26에 기재된 바와 같이 수행하였다. 투여 전 (제1일, 주기 1만) 실험실 샘플 (혈액학, 생화학 및 소변검사)을 활력 징후 후에 수집하고, $SPO_2$를 최소 4시간 동안 금식한 후 측정하였다.

[1289] 주기 1에서 최초 투여 전에, 대상체들을 실시예 26에 기재된 바와 같은 무작위 할당 스케쥴 (RAS)에 따라 처리제 순서에 대해 무작위 선정하였다. 본 연구에서의 처리제 순서를 하기 표 30.1에 기재하였다.

[1290] <표 30.1>

| | 주기 1 | 주기 2 |
|---|---|---|
| 순서 | 처리제 | |
| 1 | 1x 옥시콘틴® 40 mg | 1x 실시예 14.5 |
| 2 | 1x 실시예 14.5 | 1x 옥시콘틴® 40 mg |

[1291]

[1292] **연구 절차**

[1293] 연구는 각각 단일 투여량 투여를 갖는 2개의 연구 주기를 포함하였다. 각각의 연구 주기에서 투여량 투여 사이에 6일 이상의 약효세척 기간이 있었다. 각각의 주기 동안, 대상체를 연구 약물 투여 전날부터 연구 약물 투여 후 48시간 내내 연구 위치 내에서 제한하고, 72시간 절차를 위해 연구 위치로 복귀시켰다.

[1294] 각각의 연구 주기에서는, 대상체에게 10시간 동안 밤새 금식시킨 후, 대상체에게 240 mL의 물과 함께 실시예 14.5 제제 또는 옥시콘틴® 40 mg의 정제 투여 30분 전에 표준 식사 (FDA 고지방 아침식사)를 공급하였다. 투여 후 4시간 이상 동안 음식을 허용하지 않았다.

[1295] 대상체는 실시예 14.5 제제 또는 옥시콘틴® 투여에 대해 -12, 0, 12, 24 및 36시간에 날트렉손 HCl 50 mg의 정제를 수용하였다.

[1296] 대상체는 이들이 실시예 14.5 제제 또는 옥시콘틴®의 투여를 수용하는 동안 선 채로 유지하거나, 또는 똑바로 선 좌위에 있었다. 대상체는 똑바로 선 자세를 최소 4시간 동안 유지하였다.

[1297] 투여가 없는 연구일에는 금식이 요구되지 않았다.

[1298] 연구 동안, 유해 사례 및 병용 약물을 기록하고, 활력 징후 (혈압, 체온, 맥박수 및 호흡수 포함) 및 $SPO_2$를 모니터링하였다.

[1299] 옥시코돈 혈장 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 각각의 대상체에서 각각의 주기에 대해 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 및 72시간에 얻었다.

[1300] 각각의 샘플에 대해, 6 mL의 정맥혈을 유치 카테터 및/또는 직접적 정맥천자에 의해 $K_2EDTA$ 항응고제를 함유하는 튜브 내로 유인하였다. 옥시코돈의 혈장 농도를 타당한 액체 크로마토그래피 연계 질량 분광측정 방법에 의해 정량화하였다.

[1301] 실시예 26에 기재된 바와 같이 연구 완료 절차를 수행하였다.

[1302] 본 연구의 결과를 하기 표 30.2에 기재하였다.

[1303] <표 30.2>

옥시코돈 약동학적 측정의 통계적 결과:
섭식 상태에서의 옥시콘틴® 40 mg에 대한
실시예 14.5 제제의 생체이용률 (모집단: 전체 분석)

[1304]

| | LS 평균 [a] | | | | 테스트/기준물[c] | 90% 신뢰 구간[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 측정 | N | (테스트)[b] | N | (기준물)[b] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 76 | 59.8 | 80 | 59.9 | 99.9 | (95.40 , 104.52) |
| $AUC_t$ (ng*시간/mL) | 76 | 514 | 80 | 556 | 92.5 | (90.01 , 94.99) |
| $AUC_{inf}$ (ng*시간/mL) | 76 | 516 | 80 | 558 | 92.4 | (90.00 , 94.96) |

[1305] [a] ANOVA로부터의 최소 제곱 평균. 자연 log (ln) 평균을 다시 선형 스케일로 변환시켜 계산한 ln 측정 평균, 즉 기하평균.

[1306] [b] 테스트 = 실시예 14.5 정제; 기준물 = 옥시콘틴® 40 mg의 정제.

[1307] [c] ln-변환 측정에 대한 측정 평균의 비율 (%로 나타냄). ln-변환된 비율을 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1308] [d] 측정 평균의 비율 (%로 나타냄)에 대한 90% 신뢰 구간. ln-변환된 신뢰 한계를 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1309] 결과는 섭식 상태에서 실시예 14.5 정제가 옥시콘틴® 40 mg의 정제와 생물학적으로 동등함을 보여준다.

[1310] **실시예 31**

[1311] 실시예 31에서는, 건강한 인간 대상체에 대하여 무작위 선정, 개방-표지, 단일-중심, 단일 투여, 2-처리, 2-주

기, 2-방식의 교차 연구를 수행하여, 금식 상태에서의, 시판용 옥시콘틴® 제제 (40 mg)에 대한 실시예 14.5 옥시코돈 HCl (40 mg)의 생물학적 동등성을 평가하였다.

[1312] 연구 처리제는 하기와 같았다.

[1313] **테스트 처리제:** 1x 실시예 14.5 정제 (40 mg의 옥시코돈 HCl)

[1314] **기준물 처리제:** 1x 옥시콘틴® 40 mg의 정제

[1315] 처리제를 각각 금식 상태에서 8 oz. (240 mL)의 물과 함께 단일 투여로 경구 투여하였다.

[1316] 본 연구는 건강한 인간 대상체에 대해 수행한 것이므로, 오피오이드 관련 유해 사례을 최소화하도록 오피오이드 길항제 날트렉손 히드로클로라이드를 투여하였다.

[1317] **대상체 선택**

[1318] 실시예 26에 기재한 바와 같이 스크리닝 절차를 수행하였다.

[1319] 실시예 26에 기재한 바와 같은 포함 기준을 충족하는 대상체들을 연구에 포함시켰다. 실시예 26에 기재한 바와 같은 배제 기준에 따라 가능한 대상체를 연구로부터 배제시켰다.

[1320] 모든 포함 기준을 충족하고, 어떠한 배제 기준에도 해당되지 않는 대상체들을 무작위로 연구에 선정하였다. 대략 84명의 대상체가 무작위 선정되고, 대략 76명의 대상체가 연구 완료를 표적으로 한 것으로 예상되었다.

[1321] **체크-인 절차**

[1322] 주기 1의 제1일에 체크-인 절차를 수행하였고, 각각의 주기에서의 체크-인은 실시예 26에 기재된 바와 같이 수행하였다. 투여 전 (제1일, 주기 1만) 실험실 샘플 (혈액학, 생화학 및 소변검사)을 활력 징후 후에 수집하고, $SPO_2$를 최소 4시간 동안 금식한 후 측정하였다.

[1323] 주기 1에서 최초 투여 전에, 대상체들을 실시예 26에 기재된 바와 같은 무작위 할당 스케쥴 (RAS)에 따라 처리제 순서에 대해 무작위 선정하였다. 본 연구에서의 처리제 순서를 하기 표 31.1에 기재하였다.

[1324] <표 31.1>

| | 주기 1 | 주기 2 |
|---|---|---|
| 순서 | 처리제 | |
| 1 | 1x 옥시콘틴® 40 mg | 1x 실시예 14.5 |
| 2 | 1x 실시예 14.5 | 1x 옥시콘틴® 40 mg |

[1325]

[1326] **연구 절차**

[1327] 연구는 각각 단일 투여량 투여를 갖는 2개의 연구 주기를 포함하였다. 각각의 연구 주기에서 투여량 투여 사이에 6일 이상의 약효세척 기간이 있었다. 각각의 주기 동안, 대상체를 연구 약물 투여 전날부터 연구 약물 투여 후 48시간 내내 연구 위치 내에서 제한하고, 72시간 절차를 위해 연구 위치로 복귀시켰다.

[1328] 각각의 연구 주기에서는, 대상체에게 10시간 동안 밤새 금식시킨 후, 대상체에게 240 mL의 물과 함께 실시예 14.5 제제 또는 옥시콘틴® 40 mg의 정제를 투여하였다. 대상체를 투여 후 4시간 이상 동안 계속 금식시켰다.

[1329] 대상체는 실시예 14.5 제제 또는 옥시콘틴® 투여에 대해 -12, 0, 12, 24 및 36시간에 날트렉손 HCl 50 mg의 정제를 수용하였다.

[1330] 대상체는 이들이 실시예 14.5 제제 또는 옥시콘틴®의 투여를 수용하는 동안 선 채로 유지하거나, 또는 똑바로 선 좌위에 있었다. 대상체는 똑바로 선 자세를 최소 4시간 동안 유지하였다.

[1331] 투여가 없는 연구일에는 금식이 요구되지 않았다.

[1332] 연구 동안, 유해 사례 및 병용 약물을 기록하고, 활력 징후 (혈압, 체온, 맥박수 및 호흡수 포함) 및 $SPO_2$를 모니터링하였다.

[1333] 옥시코돈 혈장 농도 측정을 위한 혈액 샘플을 각각의 대상체에서 각각의 주기에 대해 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 및 72시간에 얻었다.

[1334] 각각의 샘플에 대해, 6 mL의 정맥혈을 유치 카테터 및/또는 직접적 정맥천자에 의해 $K_2EDTA$ 항응고제를 함유하는 튜브 내로 유인하였다. 옥시코돈의 혈장 농도를 타당한 액체 크로마토그래피 연계 질량 분광측정 방법에 의해 정량화하였다.

[1335] 실시예 26에 기재된 바와 같이 연구 완료 절차를 수행하였다.

[1336] 본 연구의 결과를 하기 표 31.2에 기재하였다.

[1337] <표 31.2>

옥시코돈 약동학적 측정의 통계적 결과:
금식 상태에서의 옥시콘틴® 40 mg에 대한
실시예 14.5 제제의 생체이용률 (모집단: 전체 분석)

[1338]

| | LS 평균 [a] | | | | 테스트/기준물[c] | 90% 신뢰 구간[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 측정 | N | (테스트)[b] | N | (기준물)[b] | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 85 | 46.1 | 83 | 47.7 | 96.6 | (92.80 , 100.56) |
| $AUC_t$ (ng*시간/mL) | 85 | 442 | 83 | 463 | 95.5 | (92.93 , 98.18) |
| $AUC_{inf}$ (ng*시간/mL) | 85 | 444 | 82 | 468 | 94.8 | (92.42 , 97.24) |

[1339] [a] ANOVA로부터의 최소 제곱 평균. 자연 log (ln) 평균을 다시 선형 스케일로 변환시켜 계산한 ln 측정 평균, 즉 기하평균.

[1340] [b] 테스트 = 실시예 14.5 정제; 기준물 = 옥시콘틴® 40 mg의 정제.

[1341] [c] ln-변환 측정에 대한 측정 평균의 비율 (%로 나타냄). ln-변환된 비율을 다시 선형 스케일로 변환하였음.

[1342] [d] 측정 평균의 비율 (%로 나타냄)에 대한 90% 신뢰 구간. ln-변환된 신뢰 한계를 다시 선형 스케일로 변환하였음.

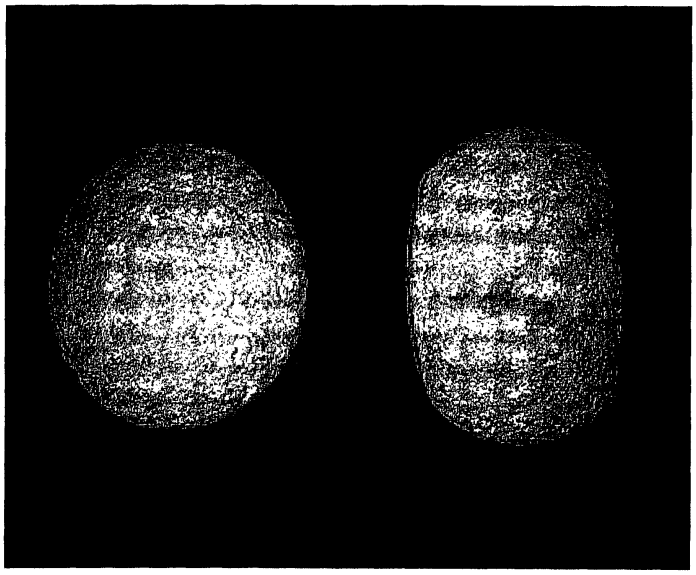
[1343] 결과는 금식 상태에서 실시예 14.5 정제가 옥시콘틴® 40 mg의 정제와 생물학적으로 동등함을 보여준다.

[1344] 본 발명은, 본 발명의 몇몇 측면에 대한 예로서 의도된 실시예에 개시된 특정 실시양태에 의해 범위가 제한되어선 안되며, 기능상 동등한 임의의 실시양태가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 실제로, 본원에 나타내고 기재한 것들 이외에 본 발명의 다양한 변형이 당업자에게 명백해질 것이며, 이들은 첨부된 청구의 범위의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

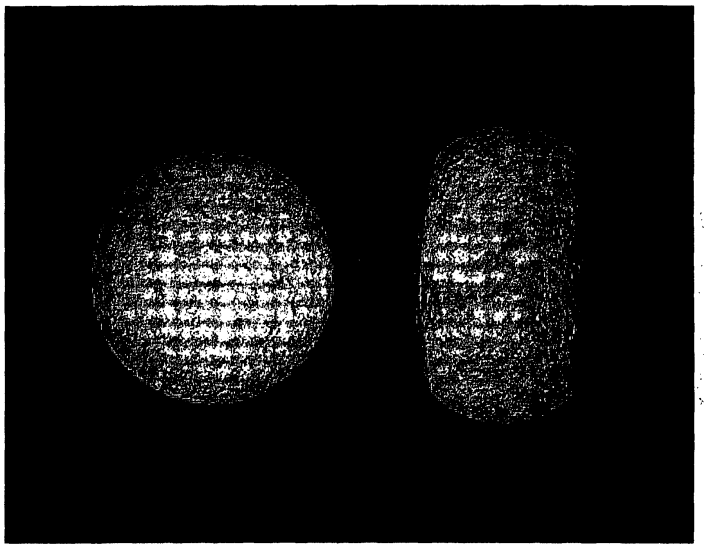
[1345] 많은 참고 문헌이 인용되었고, 이들 전체 개시내용이 모든 목적상 본원에 참고로 도입된다.

## 도면

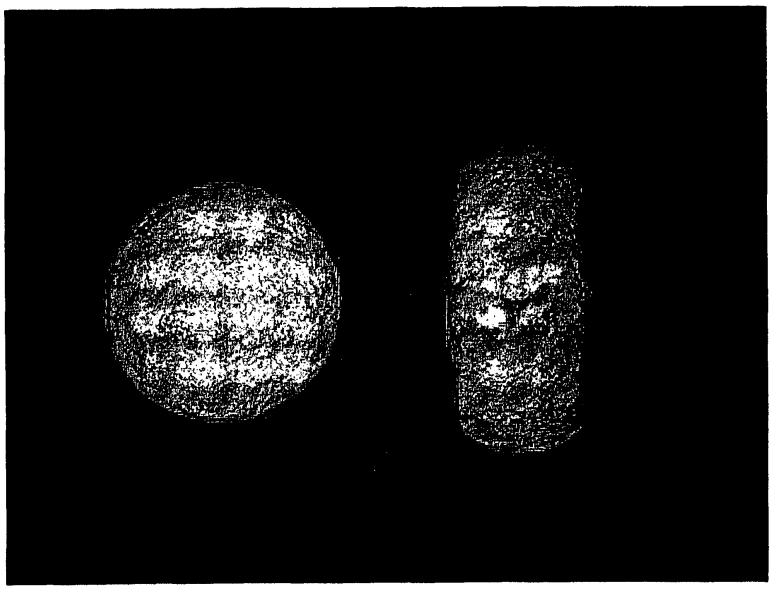
### 도면1



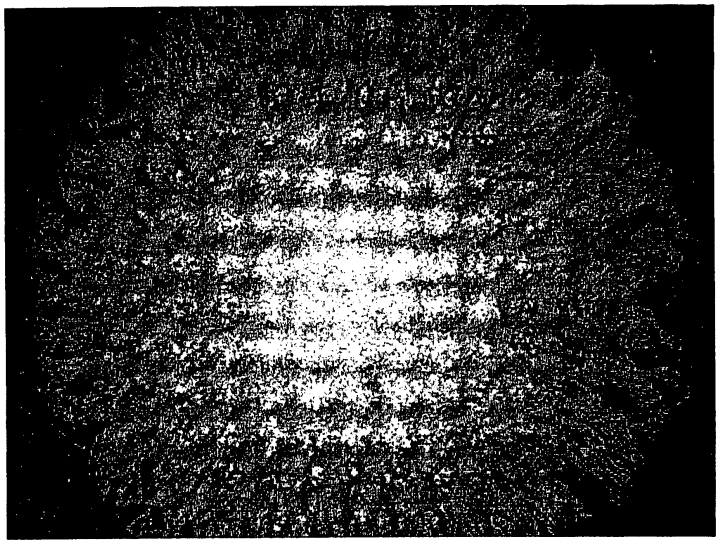
### 도면2



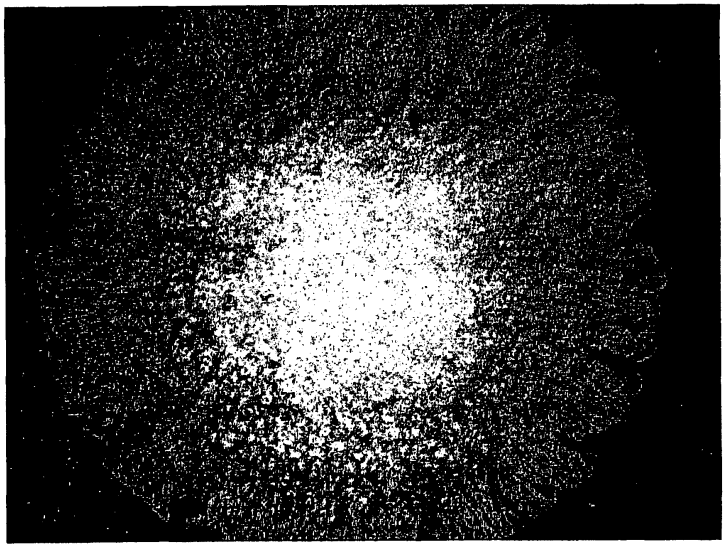
도면3



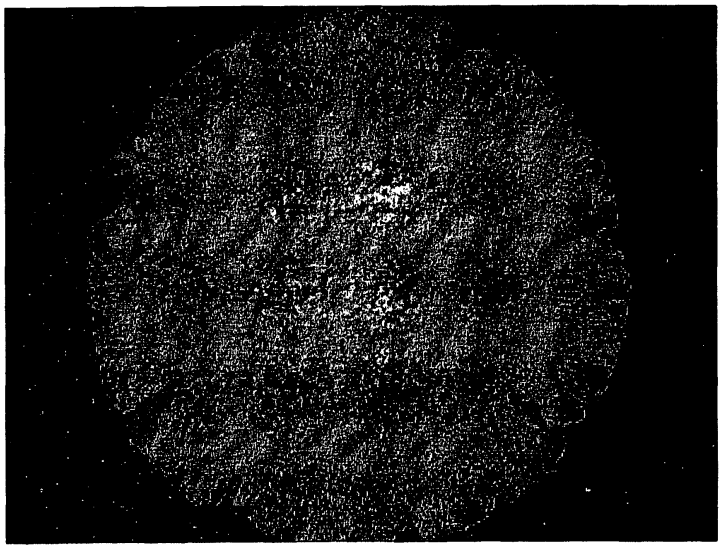
도면4



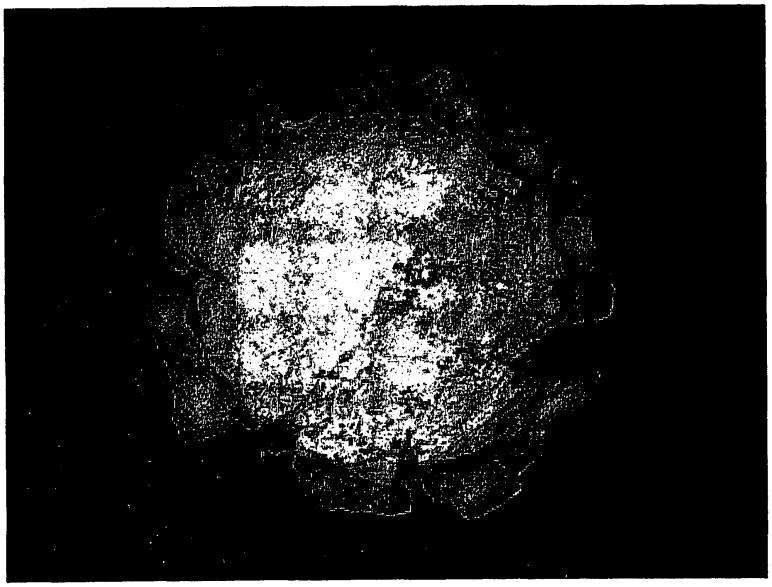
도면5



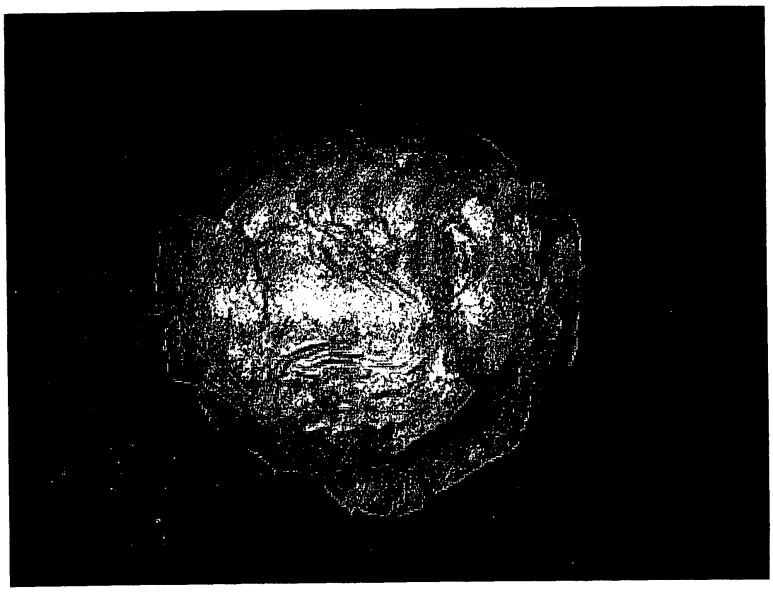
도면6



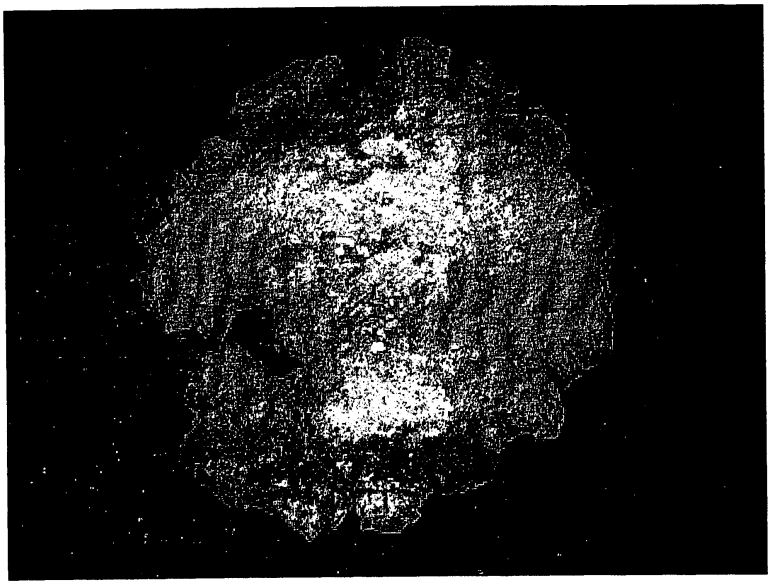
도면7



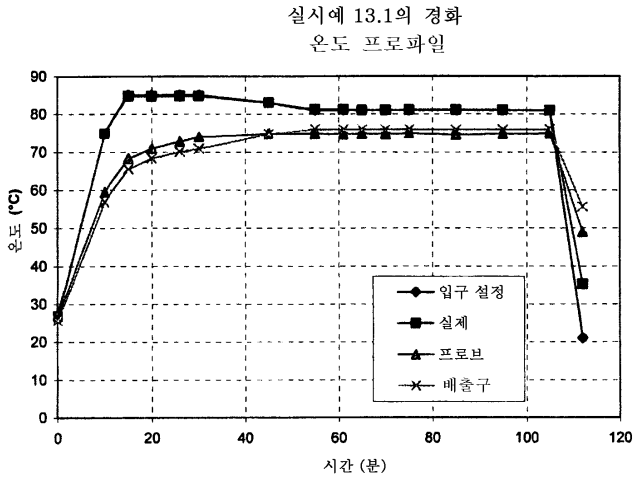
도면8



도면9

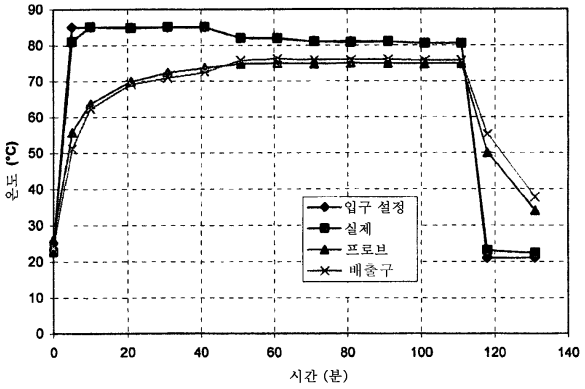


도면10


실시예 13.1의 경화
온도 프로파일
온도 (°C)
시간 (분)
입구 설정
실제
프로브
배출구
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
20
40
60
80
100
120

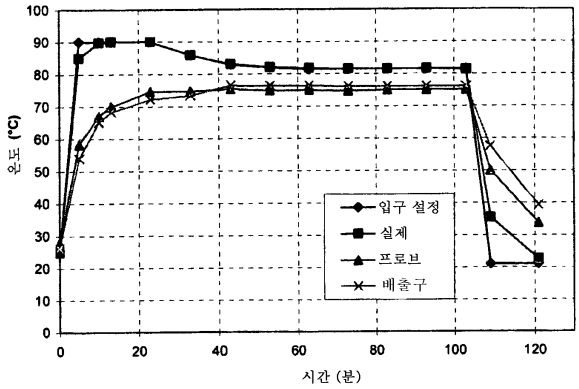
도면11

실시예 13.2의 경화
온도 프로파일



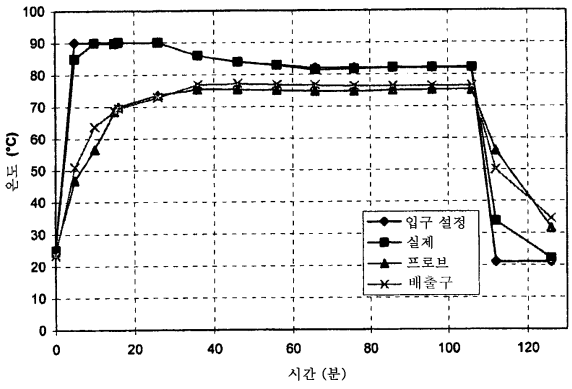

도면12

실시예 13.3의 경화
온도 프로파일

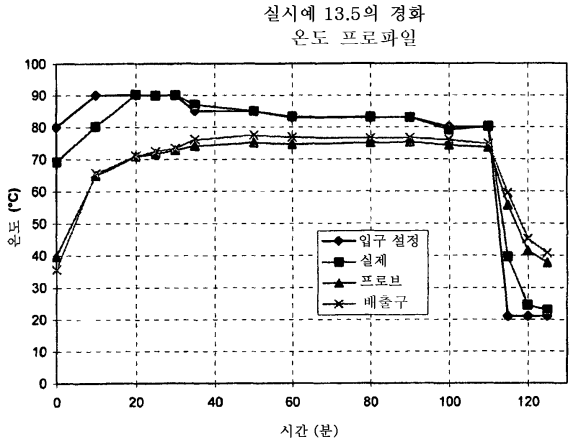



도면13

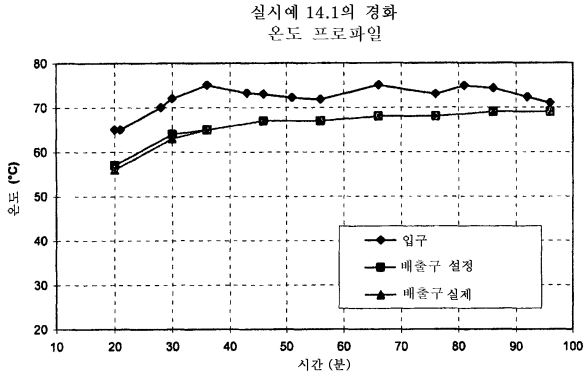
실시예 13.4의 경화
온도 프로파일



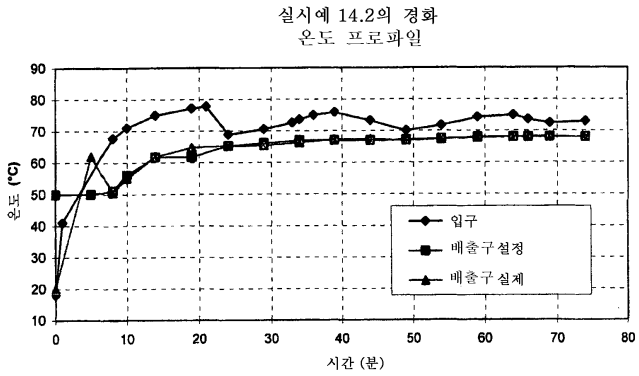
도면14



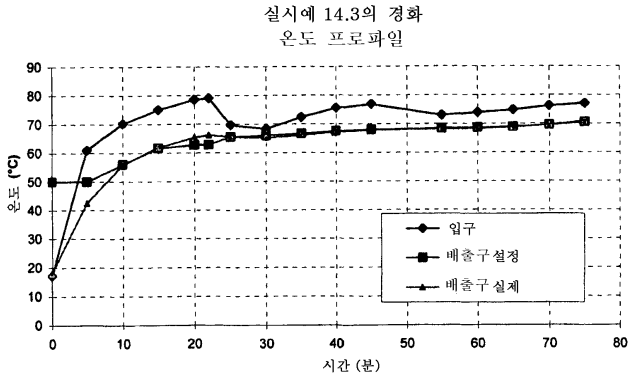

도면15



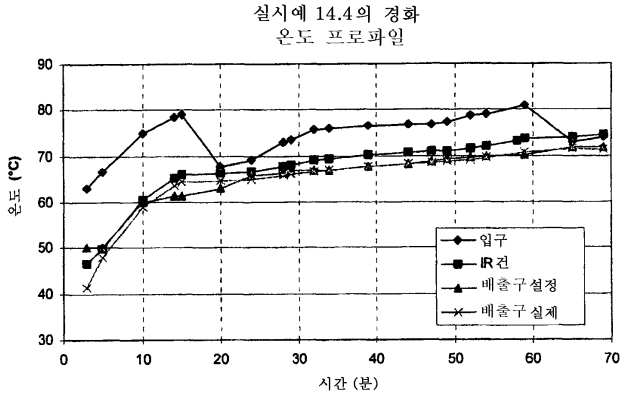

도면16



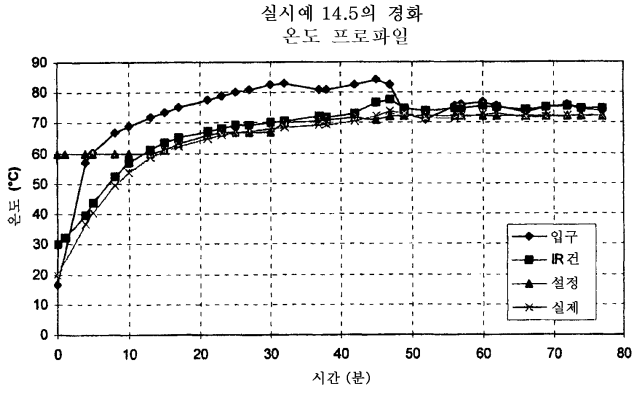
도면17



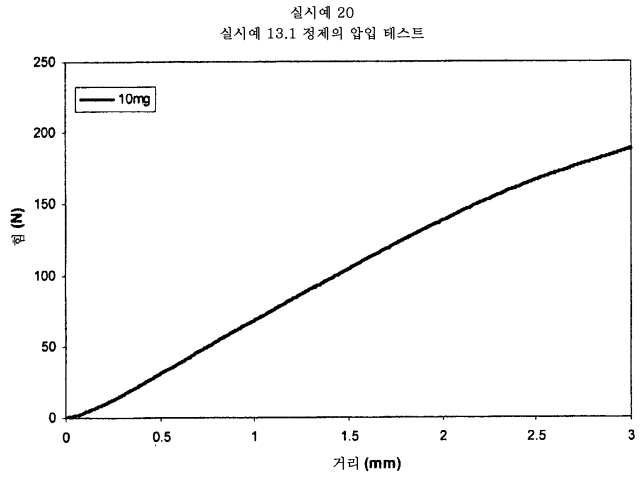

도면18



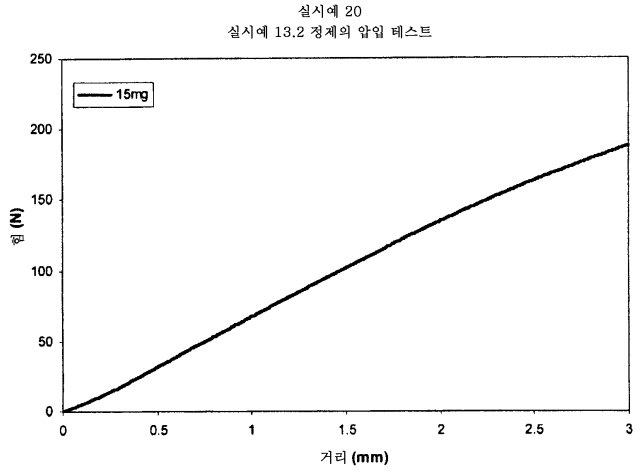

도면19



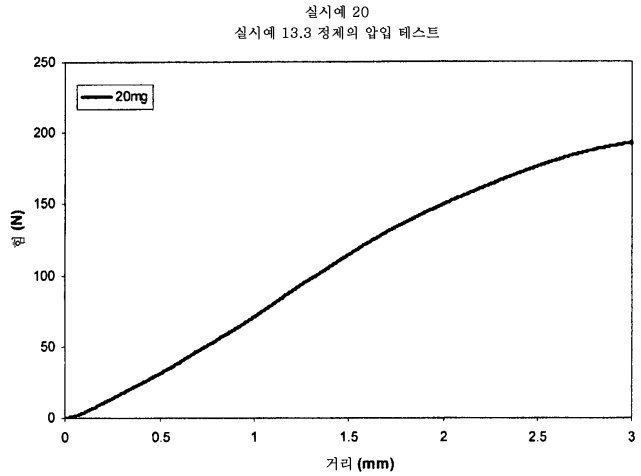
도면20



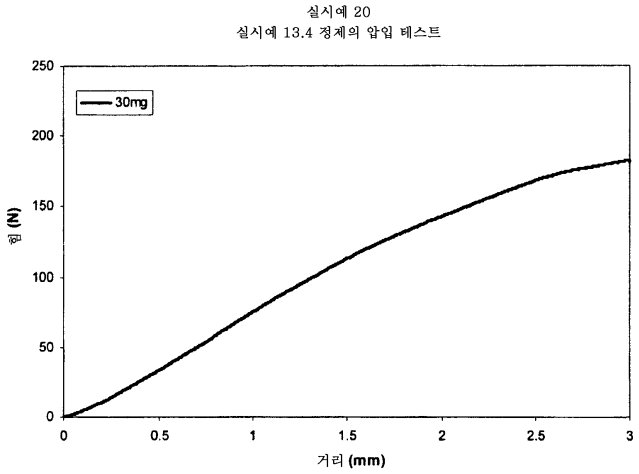

도면21



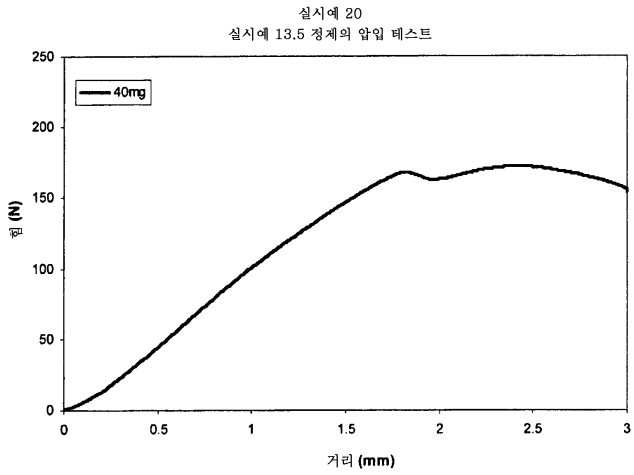

도면22



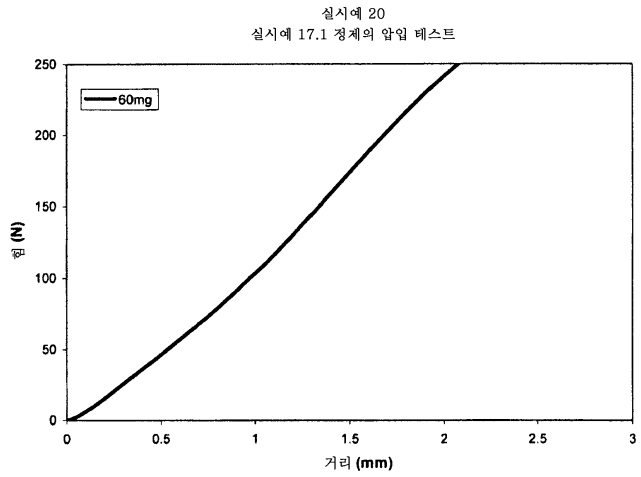
도면23




도면24

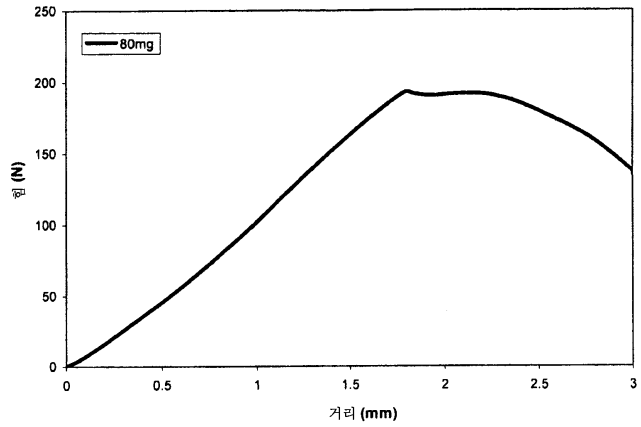



도면25



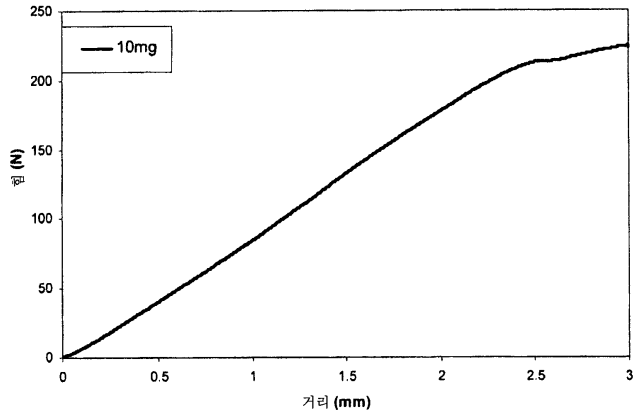
도면26

실시예 20
실시예 18.2 정제의 압입 테스트



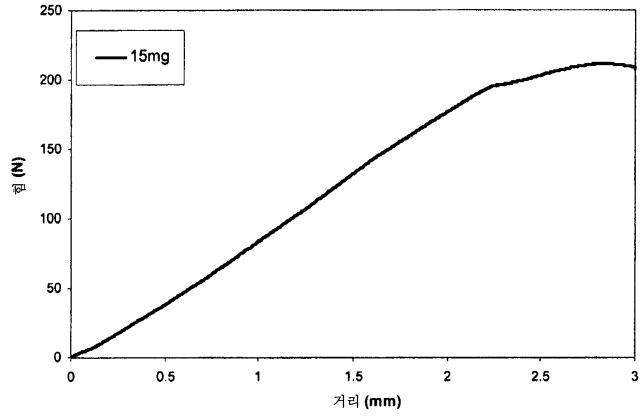

도면27

실시예 20
실시예 14.1 정제의 압입 테스트



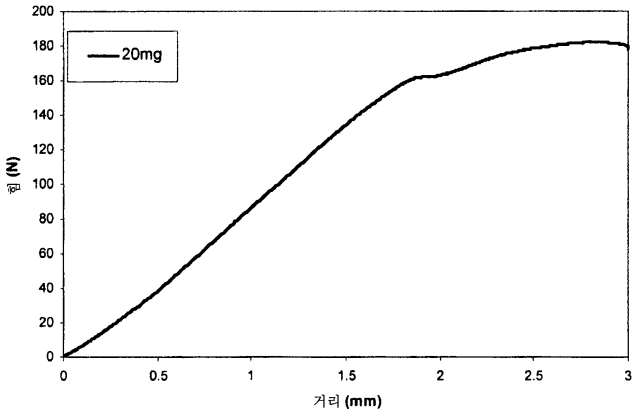

도면28

실시예 20
실시예 14.2 정제의 압입 테스트



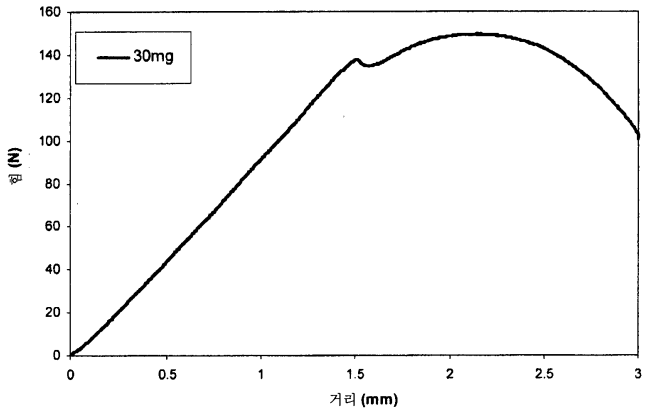
도면29

실시예 20
실시예 14.3 정제의 압입 테스트



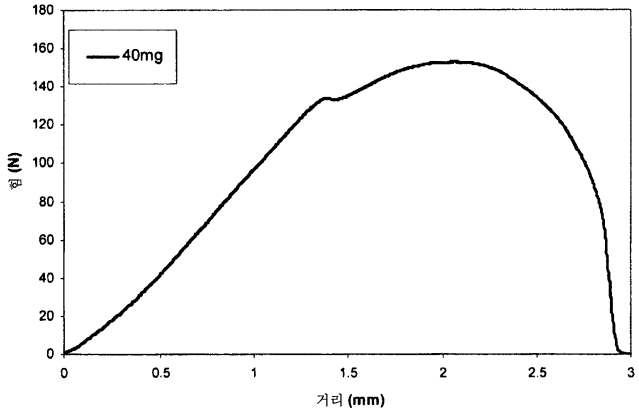

도면30

실시예 20
실시예 14.4 정제의 압입 테스트



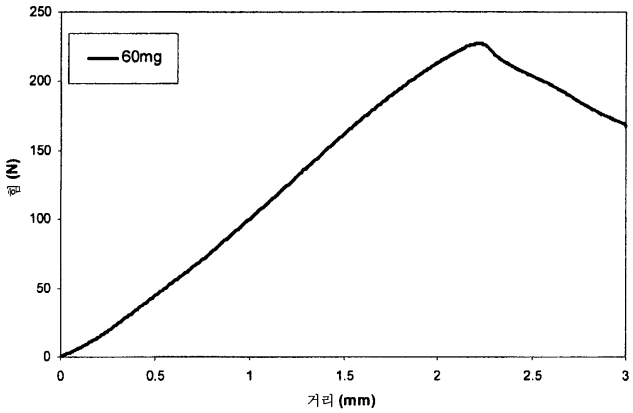

도면31

실시예 20
실시예 14.5 정제의 압입 테스트



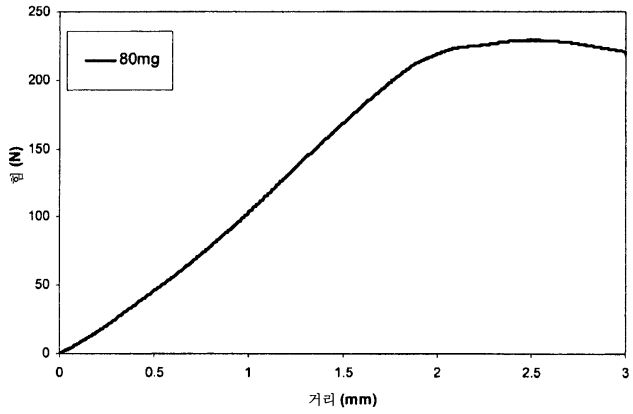
## 도면32

실시예 20
실시예 16.1 정제의 압입 테스트



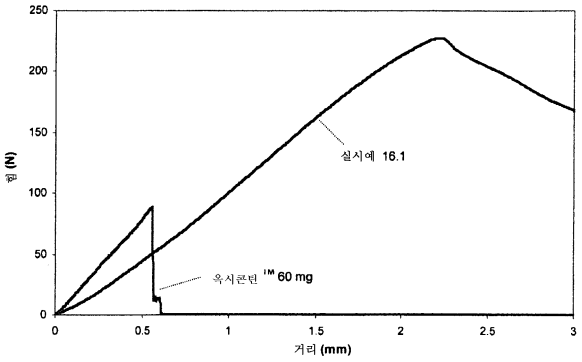

## 도면33

실시예 20
실시예 16.2 정제의 압입 테스트

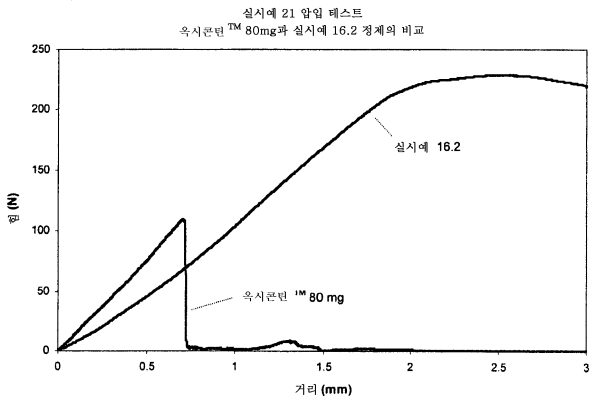



## 도면34

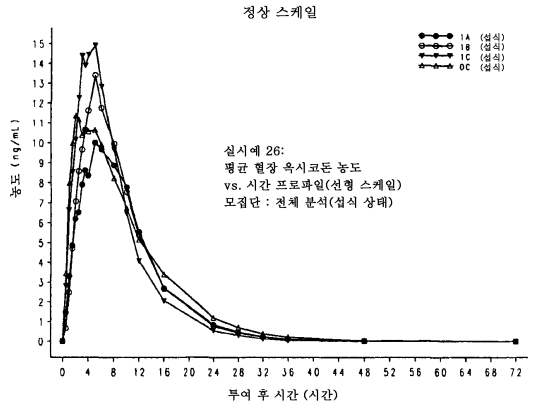
실시예 21 압입 테스트
옥시콘틴 ™ 60mg과 실시예 16.1 정제의 비교



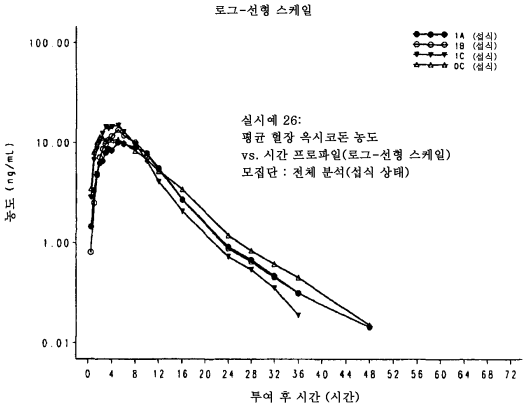
## 도면35



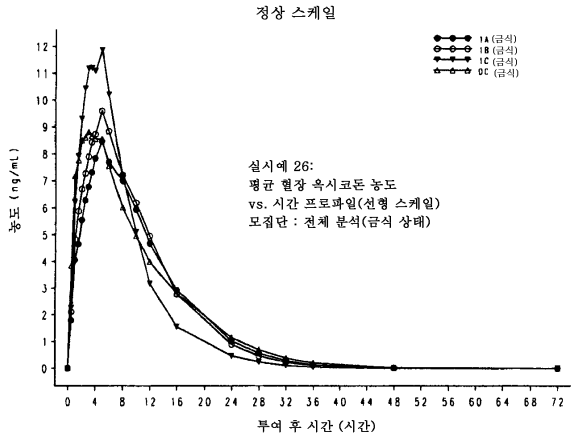

## 도면36



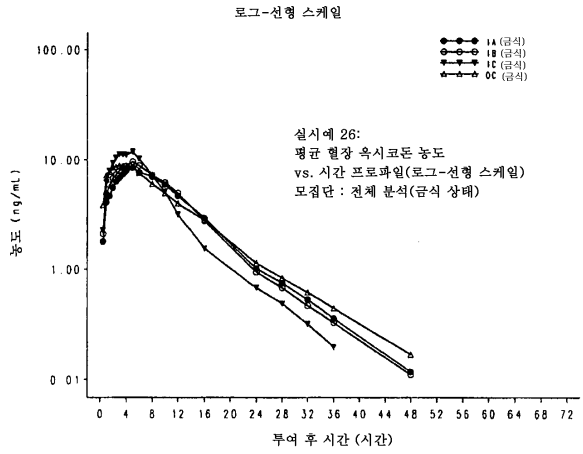

## 도면37



도면38

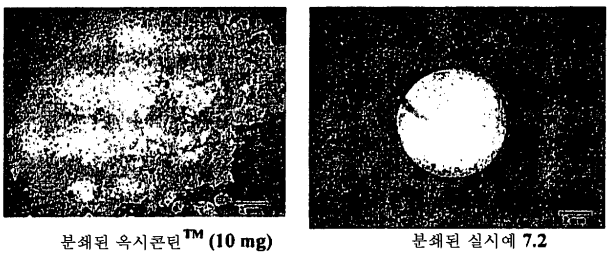



도면39




도면40

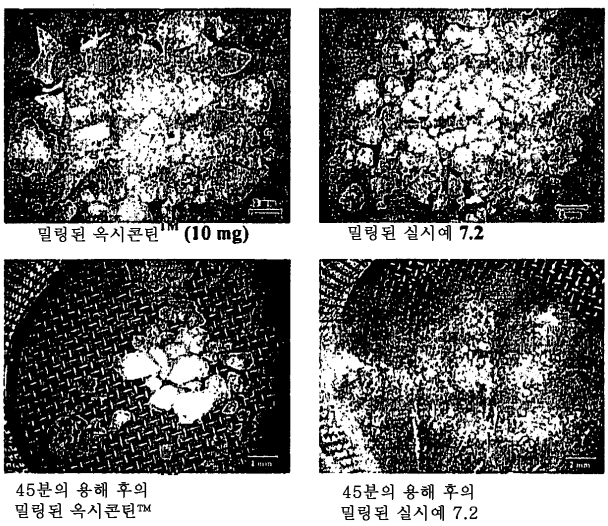
실시예 27 : 분쇄된 정제의 대표적 이미지



분쇄된 옥시콘틴™ (10 mg)　　분쇄된 실시예 7.2

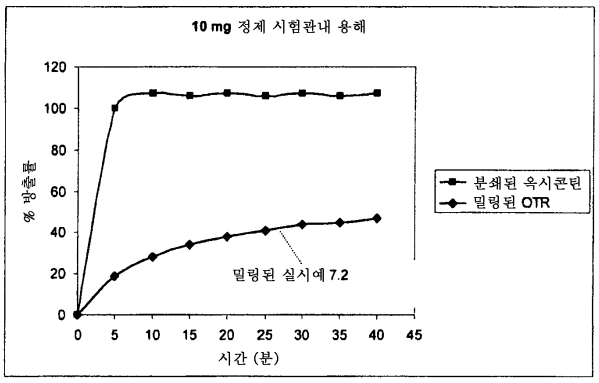
## 도면41

실시예 27 : 45분의 용해 전과 후의 밀링된 실시예 7.2 및
옥시콘틴™ 10mg 정제의 대표적 이미지




## 도면42

실시예 27 :
밀링된 실시예 7.2 및 분쇄된 옥시콘틴™ 10mg 정제의 용해 프로파일



도면43

실시예 27: 밀링된 정제의 입도 분포 그래프

