(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0015955
(43) 공개일자 2008년02월20일

(51) Int. Cl.
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 9/52* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7002984(분할)
(22) 출원일자 2008년02월04일
심사청구일자 2008년02월04일
(62) 원출원 특허 10-2005-7007292
원출원일자 2005년04월27일
심사청구일자 2005년04월27일
번역문제출일자 2008년02월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/029953
국제출원일자 2000년10월30일
(87) 국제공개번호 WO 2001/32148
국제공개일자 2001년05월10일
(30) 우선권주장
60/162,541 1999년10월29일 미국(US)

(71) 출원인
유로-셀티크 소시에떼 아노님
룩셈부르그, 불르바르드 드 라 페트뤼쎄, 122
(72) 발명자
오쉴랙 벤자민
미합중국 NY 10028 뉴욕 351 이스트 84 스트리트
후앙 후아핀
미합중국 NJ 07632 엥글우드 크리프스 68 버취 스트리트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 장수길

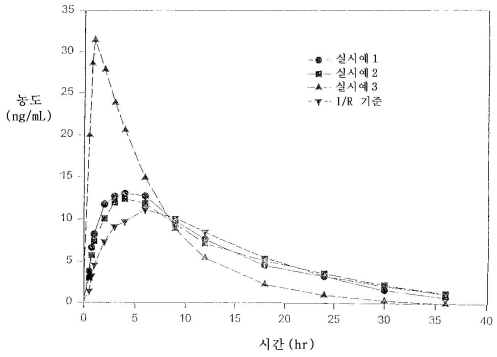
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 서방성 하이드로코돈 제형

(57) 요 약

본 발명은 하이드로코돈의 고체상 경구용 서방성 경구 제형을 개시한다. 진통적 유효량의 하이드로코돈 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과 인간 환자에게 1일-2회 투여를 가능케하기에 적합한 충분한 양의 서방성 물질을 포함하는 이 제형은, C_{12}/C_{max}의 비가 0.55 내지 0.85이며 적어도 12시간 동안 치료효과를 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

토넬리 알프레드, 피.

미합중국 NY 10920 콩거스 32 워터스엣지

마셀링크 존

미합중국 NJ 07675 올드 타판 7 원저 플레이스

특허청구의 범위

청구항 1

고체상 서방성 경구 제형에 있어서,

상기 제형은 서방성 물질로 코팅되거나 서방성 물질 내에 혼입된 진통적 유효량의 하이드로코돈 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염, 및 기질 위에 피복된 코팅을 포함하는 다수의 기질을 포함하고,

인간 환자에게 1일 2회 투여하기에 적합하고,

환자 집단에게 최초 투여한 후 하이드로코돈의 평균 C_{12}/C_{max}의 비가 0.55 내지 0.85이고, 약 12시간 이상 동안 치료 효과를 제공하는 것인

고체상 서방성 경구용 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 다수의 기질이 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 매트릭스의 형태인 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 서방성 물질이 셀룰로스 중합체 또는 아크릴 중합체에서 선택된 중합체 및 C_{12}-C_{36} 지방족 알콜을 포함하는 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 서방성 물질이 상기 제형을 1일 2회 투여에 적합하게 만드는 양으로 존재하는 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제형을 환자 집단에게 최초 투여한 후, T_{max}로부터 제형의 경구 투여 후 약 12시간까지 기간 동안, 상기 기간 동안의 제거율의 약 55 내지 약 85%인 흡수율을 제공하는 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 하이드로코돈이 서방성 물질의 제약학적으로 허용되는 매트릭스 내에 분산된 것인 제형.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 매트릭스가 다중입자(multiparticulate) 형태인 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 다수의 기질이 정제 내에 혼입된 제형.

청구항 9

제8항에 있어서, 정제가 압축 정제인 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 다수의 기질이 제약학적으로 허용되는 캡슐 내에 배치된 것인 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 0.65 내지 0.75의 하이드로코돈의 평균 C_{12}/C_{max} 비를 제공하는 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, USP 배스킷 방법(Basket Method)으로 100 rpm에서 55분 동안 37℃ 모의 위액(Simulated Gastric Fluid, SGF) 700㎖에 이어 37℃ 모의 장액(Simulated Intestinal Fluid, SIF) 900㎖로 바꾸어 측정하

였을 때 4시간에서 제형으로부터 하이드로코돈 또는 그의 염의 시험관내 방출이 약 51.7 내지 약 67.4 중량%인 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, USP 배스킷 방법으로 100 rpm에서 55분 동안 37℃ 모의 위액(SGF) 700㎖에 이어 37℃ 모의 장액(SIF) 900㎖로 바꾸어 측정하였을 때 8시간에서 제형으로부터 하이드로코돈 또는 그의 염의 시험관내 방출이 약 74.6 내지 약 86.4 중량%인 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 서방성 물질이 메타크릴산 에스테르-유형 중합체를 포함하는 제형.

청구항 15

제1항에 있어서, 제형을 경구 투여한 후 약 2 내지 약 8시간에 상기 환자에게서 하이드로코돈의 T_{max}를 제공하는 제형.

청구항 16

제1항에 있어서, 제형을 경구 투여한 후 약 3 내지 약 7시간에 상기 환자에게서 하이드로코돈의 T_{max}를 제공하는 제형.

청구항 17

제1항에 있어서, 제형을 경구 투여한 후 약 4 내지 약 6시간에 상기 환자에게서 하이드로코돈의 T_{max}를 제공하는 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 하이드로코돈 바이타르트레이트 15mg을 함유하는 제형의 경구 투여를 기초로 할 때, 투여 후 약 2 내지 약 8시간에서 8ng/㎖ 이상의 하이드로코돈 혈장 농도를 제공하고, 투여 후 약 12시간에서 6ng/㎖ 이상의 하이드로코돈 혈장 농도를 제공하는 제형.

청구항 19

제1항에 있어서, 투여 후 약 3 내지 약 7시간에서 8ng/㎖ 이상의 하이드로코돈 혈장 농도를 제공하는 제형.

청구항 20

제1항에 있어서, 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈 참조 제형의 C_{max}에 비하여 50% 미만의 하이드로코돈 또는 그의 염의 C_{max}를 제공하는 제형.

청구항 21

고체상 서방성 경구 제형에 있어서,

진통적 유효량의 하이드로코돈 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하며,

상기 하이드로코돈 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염이

a) 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 매트릭스 내에 서방성 물질과 함께 혼입되거나,

b) 다수의 기질 내로 혼입되거나 다수의 기질 위에 코팅되고 서방성 물질로 오버코팅되고(overcoated);

상기 제형은 인간 환자에게 1일 2회 투여하기에 적합하고,

상기 제형은 환자 집단에게 최초 투여한 후, 생체내에서 약 2 내지 약 8 시간의 하이드로코돈 T_{max}를 제공하고, 0.55 내지 0.85의 하이드로코돈의 평균 C_{12}/C_{max} 비를 제공하며, 약 12 시간 이상 동안 치료 효과를 제공하는 것인 고체상 서방성 경구 제형.

청구항 22

고체상 서방성 경구 제형에 있어서,

진통적 유효량의 하이드로코돈 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하며,

상기 하이드로코돈 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염이

a) 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 매트릭스 내에 서방성 물질과 함께 혼입되거나,

b) 다수의 기질 내로 혼입되거나 다수의 기질 위에 코팅되고 서방성 물질로 오버코팅되고;

상기 제형은 인간 환자에게 1일 2회 투여하기에 적합하고,

상기 제형은 USP 배스킷 방법으로 100 rpm에서 55분 동안 37℃ 모의 위액(SGF) 700㎖에 이어 37℃ 모의 장액(SIF) 900㎖로 바꾸어 측정하였을 때 4시간에서 제형으로부터 하이드로코돈 또는 그의 염의 시험관내 방출이 약 51.7 내지 약 67.4 중량%인, 고체상 서방성 경구 제형.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈 참조 제형의 C_{max}에 비하여 50% 미만의 하이드로코돈 또는 그의 염의 C_{max}를 제공하는 제형.

청구항 24

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, USP 배스킷 방법으로 100 rpm에서 55분 동안 37℃ 모의 위액(SGF) 700㎖에 이어 37℃ 모의 장액(SIF) 900㎖로 바꾸어 측정하였을 때 1시간에서 제형으로부터 하이드로코돈 또는 그의 염의 시험관내 방출이 약 23.9 내지 약 39.7 중량%인 제형.

청구항 25

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, USP 배스킷 방법으로 100 rpm에서 55분 동안 37℃ 모의 위액(SGF) 700㎖에 이어 37℃ 모의 장액(SIF) 900㎖로 바꾸어 측정하였을 때 2시간에서 제형으로부터 하이드로코돈 또는 그의 염의 시험관내 방출이 약 34.7 내지 약 51.5 중량%인 제형.

청구항 26

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, USP 배스킷 방법으로 100 rpm에서 55분 동안 37℃ 모의 위액(SGF) 700㎖에 이어 37℃ 모의 장액(SIF) 900㎖로 바꾸어 측정하였을 때 1시간에서 제형으로부터 하이드로코돈 바이타르트레이트의 시험관내 방출이 18 내지 42.5 중량%인 제형.

청구항 27

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 약 15 내지 약 60 mg의 하이드로코돈 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 제형.

청구항 28

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드로코돈 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염이 하이드로코돈 바이타르트레이트인 제형.

청구항 29

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 방출 조절제 또는 포어-형성제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 30

제29항에 있어서, 방출 조절제 또는 포어-형성제가 코팅 내에 존재하는 제형.

청구항 31

제3항에 있어서, 셀룰로스 중합체가 에틸셀룰로스인 제형.

청구항 32

제1항, 제21항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 용융 과립화 또는 용융-압출에 의해 제조되는 제형.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

<1> 통증, 특히 만성통증의 약물요법에 의해 나타나는 곤란들로 인하여, 오피오이드 진통제들은 서방성 제형으로서 투여되어질 이상적인 약물이다. 본 발명은 통증 처치에 사용되기 위한 고체상, 서방성 경구 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 서방성 제형은 즉방성 제제의 투여후 즉각적으로 얻어지는 것보다 투여 후 약물학적 활성의 더 긴 기간을 제공하는 데 그 목적이 있다. 이러한 더긴 응답 기간은 즉방성 제제에서의 짧은 거동으로 얻어지지 않는 많은 치료적 잇점을 제공한다. 또한, 치료는 환자의 수면을 방해하지 않고 지속되어져야 하는 바, 이는 수면이 필수적인 허약한 환자들 뿐만 아니라 예를들어 중등도 내지 격심한 통증이 있는 환자(예를들어, 수술후 환자, 암환자 등)를 처치할 때, 또는 깨어있을 때 편두통을 경험한 환자를 위해 특히 중요하다.

<3> 통상적으로 즉각적인 약물 치료는 약물의 유효한 정상상태 혈장 농도, 활성약물의 혈장 수준에 있어서 피크 및 밸리(peaks and valleys)를 유지하기 위해 빈번한 간격으로 주의깊게 투여되어지지 않으면, 즉각적인 흡수와 대사활성을 통해 화합물의 전신성 배설(systemic excretion)이 발생되고, 이로인해 환자의 치료가 유지되는 데 있어서 특별한 문제점들을 발생시킨다. 약물 조제에서 더 길어진 활성의 또 다른 일반적인 잇점은 환자의 건망증을 통한 투여량의 손실을 피함으로써 환자의 복약순응도(compliance)가 향상된다는 것이다.

<4> 인간이나 동물에게 경구적으로 투여한 후 조성물내에 함유된 약물학적 활성 물질의 서방성을 위해 제공되는 조성물의 제조에 대해 약제학 분야에 알려져 있다. 이러한 느리게 방출되는 조성물들은 소화관(alimentary tract)의 어떤 부분에 도달되어질 때까지 약물의 흡수를 늦추는데 사용되어진다. 이러한 소화관 내에서 서방성 약물은 또한 통상적으로 즉방성 제제를 투여하여 나타나는 것보다 더 긴 기간 동안 혈액내에서 약물의 요구되는 농도를 유지한다.

<5> 담체로부터 활성 화합물의 서방성 방출을 제공하는 조성물의 제조와 용도를 제시하는 종래 기술은 근본적으로 소화관의 생리액(physiologc fluid)내로 활성 물질의 방출과 관련되어져 있다. 더군다나, 일반적으로 위장관액내에 활성 물질이 단지 존재하는 것 자체만으로 생체이용율이 보장되지는 않는다고 인식되어져 왔다.

<6> 흡수되어지기 위해서는, 활성 약물 기질은 용액상이어야만 한다. 단위 제형으로부터 활성 기질의 주어진 부분을 위해 요구되는 시간은 표준화 조건하에서 수행된 시험 방법에 의해 특정 시간에 대해 단위 제형으로부터 활성 약물 기질의 함량의 비로써 결정되어진다. 위장관액의 생리액은 용출 시간을 결정하기 위한 배지이다. 당 분야의 현 상태는 약제학적 조성물에 대한 용출 시간을 측정하기 위한 만족할 만한 시험 방법들이 많은 것으로 인식하고 있으며, 이들 시험 방법들은 세계 약전 일람표(official compendia worldwide)에 기술되어 있다.

<7> 이들의 담체로부터 약물 기질의 용출에 영향을 미치는 많은 다양한 인자들이 있다 할지라도, 특정 조성물로부터 약물요법적 활성 기질에 대해 측정된 용출시간은 상대적으로 일정하고 재현가능하다. 용출 시간에 영향을 줄 수 있는 다른 인자들 중에는 용출 용제 배지에 존재하는 약물 기질의 표면적, 용액의 pH, 특정 용제 배지내에서 기질의 용해도, 및 용제 배지내에서 용출된 물질의 포화 농도의 추진력등이 있다. 또한, 활성 약물 기질의 용출 농도는 성분들이 조직 부위를 가로지른 흡수를 통해 용출 배지로부터 제거되어짐에 따라 그것의 정상상태내에서 다이나믹하게 변동되어진다. 생리 조건 하에서, 용출된 물질의 포화 농도는 정상상태 흡수동안 제공하는 용제 배지내에 있어서 상대적으로 균일하고 일정한 용출 농도를 유지하기 위한 제형공급으로부터 보충되어진다.

<8> 위장관의 조직 흡수 부위를 가로지르는 전달은 멤브레인의 양측상에서 도난 삼투 평형력(Donnan osmotic equilibrium forces)에 의해 영향을 받는 바, 이는 추진력의 방향이 멤브레인의 어느 한쪽 측상에서 활성 기질의 농도 차이, 즉 위장관액내에서 용출된 함량과 혈액내에 존재하는 양의 차이가 있기 때문이다. 혈액 농도가

희석, 순환 변화, 조직 저장, 대사활성 역전 및 전신성 배설 등에 의해 변동되어질 수 있기 때문에 활성 물질의 흐름은 위장관으로부터 혈액내로 순행한다.

<9> 서방성 제형을 제조하는 데 다양한 기술들이 사용되어 왔다. 특히, 코팅된 펠렛, 정제 및 캡슐들이 당업계에 알려져 있는데, 여기서 활성 약물의 느린 방출은 약물의 방출에 효과를 미치는 특별한 매트릭스로 조제되거나 컴파운딩을 통한 코팅체의 선택적 붕괴를 통해 얻어지는 것으로 알려져 있다. 어떤 서방성 제형은 투여후 미리예정된 기간내에서 활성 화합물 단독 용량의 연속적 방출을 제공하였다.

<10> 서방성 오피오이드 제형의 특별한 예들로는 미합중국 특허 제4,990,341호와 제4,844,909호(Goldie 등)를 들 수 있는 바, 이들 두 특허는 본 발명의 양수인에게 양도된 것으로서, 여기서는 하이드로모르폰 조성물을 기술하고 있다. 이 하이드로 모르폰 조성물은 USP Paddle 또는 Basket Method에 의해 37℃, 수용성 완충액(pH 1.6 내지 7.2) 900㎖ 내에서 100rpm으로 측정하였을 때 pH 1.6 내지 7.2에서 독립적인 시험관내 방출속도인 이 제형의 시험관내 용출 속도는 1시간 후 방출된 하이드로모르폰이 12.5 내지 42.5중량%, 2시간 후 25 내지 55중량%, 4시간 후 45 내지 75중량%, 그리고 6시간 후 55 내지 85중량%이고, 생체내에서 얻어진 하이드로모르폰의 최고 혈장 농도가 제형의 투여 후 2 내지 4시간 사이에 발생되는 것으로 선택되어졌다. 이 하이드로모르폰 제형으로 인해 적어도 12시간의 통증경감을 얻을 수 있었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<11> 중등도의 통증을 위해 사용되어질 수 있는 오피오이드 진통제 약물의 다른 서방성 약제 제형을 제공하는 것이 절실히 요구되고 있다. 또한 통증 치료를 필요로 하는 환자에 있어서 가장 효과적인 통증 관리를 제공하는 약물동력학적 특성을 갖는 이러한 서방성 제형을 제공하기 위한 요구 또한 절실하다.

과제 해결수단

<12> 따라서, 본 발명의 목적은 중등도의 통증을 경험하고 있는 인간 환자들에게 있어서 실질적으로 통증 관리의 효능과 질을 향상시키는데 있다.

<13> 또한, 본 발명은 통증 관리의 효능과 질을 실질적으로 향상시키는 생체이용성 하이드로코돈 제형을 제공하는 데도 그 목적이 있다.

<14> 또 다른 본 발명의 목적은 즉방성 하이드로코돈 제형에 비하여 실질적으로 효과기간을 증가시키면서, 진통의 초기 개시를 제공할 수 있는 생체이용성 서방성 하이드로코돈 제형을 제공하는 데 있다.

<15> 그리고, 또 다른 본 발명의 목적은 치료 효과의 초기 개시를 제공하고 투여 간격 동안 최고 농도로 상승된 후 상대적 수평 혈청 혈장 프로파일, 즉 오피오이드 혈장 수준이 C_{12}/C_{max}가 0.55 내지 0.85를 제공하고, 환자에게 통증경감을 제공하는 1일 2회 투여에 적합하며 경구 투여가능한 서방성 오피오이드 제형을 제공하는 데 있다. 대체의 구현예에 있어서, 제형은 0.65 내지 0.75의 C_{12}/C_{max}를 제공한다.

<16> 상기와 같은 목적 및 다른 목적들은 본 발명의 효력에 의해 얻어지는 것으로서, 이는 어떤 구현예들에 있어서 진통 유효량의 하이드로코돈 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 및 하루 두 번 투여에 적합한 제형으로 만드는 충분한 양의 서방성 물질을 포함하는 고체상 경구용 서방성 제형을 제공한다. 이러한 제형은 인간환자 또는 환자 집단에게 단독으로 투여된 후 생체내 하이드로코돈의 최고 혈장 농도에 도달하는 시간(T_{max})이 2 내지 8시간이고, 최고 농도에 도달한 후 C_{12}/C_{max}가 0.55 내지 0.85를 제공한다.

<17> 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 이 서방성 제형은 USP Basket Method에 의해 37℃에서 55분 동안 모의 위액(SGF, Simulated Gastric Fluid) 700㎖에서 100rpm, 그 다음 37℃에서 모의 장액(SIF, Simulated Intestinal Fluid) 900㎖로 교체하여 측정하였을 때 1시간에서 하이드로코돈 또는 이들의 염의 시험관내 방출률이 18 내지 42.5중량%인 것을 제공한다.

<18> 어떤 바람직한 구현예에 있어서, USP Basket Method에 의해 37℃에서 pH 1.2 내지 7.5인 수용성 완충액 900㎖내에서 100rpm으로 측정하였을 때 하이드로코돈 제형의 시험관내 용출률은 2시간 후 방출된 하이드로코돈 또는 이들의 염이 25 내지 65중량%이고, 4시간 후 방출된 하이드로코돈 또는 이들의 염이 25 내지 85중량%이고, 8시간 후 방출된 하이드로코돈 또는 이들의 염이 60중량% 이상인 것을 제공한다. 시험관내 방출률이 요구되어진 것과

같이 pH-비의존 또는 pH-의존이라 하더라도, 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서 하이드로코돈의 방출은 pH-비의존이다.

<19> 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 치료 유효량의 하이드로코돈을 포함하는 서방성 제형을 제공하는 바, 여기서 제형은 투여 후 12시간에서 적어도 5 또는 6ng/㎖의 하이드로코돈 혈장 혈장 농도를 제공하고 투여 후 약 2 내지 8시간에서 적어도 8ng/㎖의 혈장 혈장 농도를 제공한다.

<20> 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈 참조 제형(예를들어. Lortab(등록상표) Cmax보다 50% 이하인 하이드로코돈의 Cmax를 제공하는 하이드로코돈의 1일 2회 투여용 경구용 서방성 제형을 제공한다.

<21> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 있어서, 하이드로코돈의 1일-2회 투여용 서방성 제형을 제공하는 바, 이 제형은 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈 참조 제형(예를들어 Lortab)의 80% Cmax까지의 시간에 비하여 약 90% 내지 150%, 바람직하게는 약 90% 내지 110%인 80% Cmax까지의 시간을 제공한다. 바람직하게는, 서방성 제형의 하이드로코돈 80% Cmax까지의 시간은 약 0.5 내지 1.5시간, 더욱 바람직하게는 약 0.8 내지 1.2시간이다. 대체의 구현예에 있어서, 서방성 제형의 하이드로코돈 80% Cmax까지의 시간은 약 0.75 내지 2.0시간, 더욱 바람직하게는 약 0.9 내지 1.5시간이다.

<22> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 있어서, 하이드로코돈의 1일-2회 투여용 서방성 제형을 제공하는 바, 이 제형은 90% Cmax까지의 시간이 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈 참조 제형의 90% Cmax까지의 시간에 비해 약 150% 내지 400%, 바람직하게는 약 150% 내지 250%이다. 바람직하게는, 서방성 제형의 하이드로코돈의 90% Cmax 시간은 약 1.5 내지 2.5시간이며, 더욱 바람직하게는 약 1.8 내지 2.2시간이다. 대체의 구현예에 있어서, 서방성 제형의 하이드로코돈의 90% Cmax까지의 시간은 약 1.5 내지 4.0시간, 더욱 바람직하게는 1.8 내지 2.5시간이다.

<23> 다른 바람직한 구현예에 있어서, 하이드로코돈의 1일-2회 투여용 서방성 제형을 제공하는 바, 이 제형은 약 0.5 내지 10시간, 바람직하게는 약 1 내지 9시간 또는 약 4 내지 8시간내에서 80% Cmax의 혈장 농도를 유지한다.

<24> 다른 바람직한 구현예에 있어서, 하이드로코돈의 1일-2회 투여용 서방성 제형을 제공하는 바, 이 제형은 약 1 내지 6.5시간, 바람직하게는 약 2 내지 5시간 또는 약 2 내지 6.5시간내에서 90% Cmax의 하이드로코돈의 혈장 혈장 농도를 유지한다.

<25> 다른 바람직한 구현예에 있어서, 하이드로코돈의 1일-2회 투여용 서방성 제형을 제공하는 바, 이 제형은 투여로부터 Tmax까지 평균 생체내 흡수 속도가 약 1.5 내지 5mg/hour이고, Tmax로부터 투여 간격의 종점까지 평균 흡수 속도가 0.5mg/hour로서, 이는 하이드로코돈 바이타르트레이트 15mg을 함유하는 제형의 경구 투여에 기초한 것이다. 바람직하게는, 이 제형은 하이드로코돈 바이타르트레이트 15mg을 함유하는 제형의 경구투여를 근거로, 투여로부터 Tmax까지의 평균 생체내 흡수속도가 약 2 내지 4mg/hour를 제공하고, Tmax로부터 투여 간격의 12시간 종점까지의 평균 생체내 흡수속도가 0.08 내지 0.4mg/hour을 제공한다.

<26> 본 발명은 다른 바람직한 구현예에 있어서, 1일-2회 투여용 경구용 서방성 하이드로코돈 제형을 제공하는 바, 이는 Tmax로부터 제형의 경구 투여후 약 12시간 동안 동 기간의 제거율이 약 55 내지 85%인 흡수율을 제공한다.

<27> 상기와 같은 본 발명의 구현예들과 다른 구현예들은 바람직하게는 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈 참조물에 의해 제공되어진 Tmax보다 3 내지 4시간 후 지점에서 Tmax 시간을 제공한다. 바람직하게는, 지속 방출성 제형에 의해 제공된 Tmax는 경구 투여 후 약 2 내지 8시간, 약 3 내지 7시간 또는 약 4 내지 6시간에서 나타난다.

<28> 본 발명은 또한 하이드로코돈의 Cmax가 동등 용량의 즉방성 참조 제품에 의해 제공되어진 것보다 50%보다 적은, 바람직하게는 40% 이하인 하이드로코돈 제형과도 관계한다.

<29> 예를들어, 미합중국 특허 제4,861,598호와 제4,970,075에 개시된 바와 같이 하이드로코돈이 전달 시스템내에서 제형화되었을 때 이 전달 시스템에 의해 제공된 이 Cmax는, 즉방성 참조 제품의 Cmax의 백분율로써, 동일한 전달 시스템내에 제형화된 옥시코돈에 대한 동등 계산치보다 현격히 더 낮아지는 놀라운 발견을 하였다. 이 현상은 서방성 옥시코돈과 하이드로코돈 제형이 유사한 시험관내 용출 파라미터를 보인다는 사실에도 불구하고 확인된 것이다.

<30> 본 발명이 미합중국 제4,861,598호와 제4,970,075호의 전달 시스템을 사용하여 제형화하였을 때, 즉방성 참조 제품의 Cmax의 백분율로써 이 전달 시스템의 Cmax는 옥시코돈의 경우 50% 이상의 계산치를 보인 것에 반하여50%

이하, 바람직한 구현예에 있어서는 40% 이하이다.

<31> "하이드로코돈(hydrocodone)"은 본 발명의 목적을 위해 하이드로코돈 자유염기, 뿐만 아니라 제약학적으로 허용되는 염들 및 하이드로코돈의 복합체를 포함하는 것으로 정의된다.

<32> "USP 패들(Paddle) 또는 배스킷 방법(Basket Method)"이라는 용어는 예를들어 미국 약전(U.S. Pharmacopoeia) XXII(1990)에 기술된 패들과 배스킷 방법을 의미한다.

<33> "pH-의존"이라는 용어는 본 발명의 목적을 위해 환경적 pH에 따라 변화하는 특성(예를들어 용출)을 갖는 것으로서 정의된다.

<34> "pH-비의존"이라는 용어는 본 발명의 목적을 위해 pH에 의해 실질적으로 영향을 받지 않는 특성을 갖는 것으로서 정의된다.

<35> "생체이용율"이라는 용어는 본 발명의 목적을 위해 약물(예를들어, 하이드로코돈)이 단위 제형으로부터 흡수되어지는 경향으로서 정의된다.

<36> "조절된-방출, 서방(controlled-release)"라는 용어는 본 발명의 목적을 위해 혈액(예를들어, 혈장) 농도가 치료적 범위 내에서, 그러나 약 12시간 또는 그 이상의 시간 상에서 독성 농도 이하로 유지되어지는 속도에서 약물(예를들어, 하이드로코돈)의 방출로서 정의된다.

<37> "Cmax"라는 용어는 투여 기간 동안 얻어지는 최고 혈장 농도를 가리킨다.

<38> "Tmax"라는 용어는 최고 혈장 농도(Cmax)까지의 시간을 가리킨다.

<39> "$T_{1/2}$(abs)"라는 용어는 혈장내로 전달되어질 오피오이드의 흡수가능한 용량의 1/2을 위해 필요한 시간의 양을 가리킨다.

<40> "정상상태(steady state)"라는 용어는 주어진 약물에 대한 혈장농도가 도달되어지고, 그 혈장농도가 최소 유효 치료 농도에서 또는 그 이상에서 그리고 주어진 약물에 대한 최소 독성 혈장 농도 이하인 농도에서 약물의 계속적으로 일어나는 용량으로 유지되어지는 것을 의미한다. 오피오이드 진통제를 위해서는, 최소 유효 치료 농도는 주어진 환자에게서 성취될 통증경감의 양에 의해 부분적으로 결정되어질 것이다. 통증 측정은 환자들 사이에서 나타나는 극히 주관적이고 개별적인 다양성에 있다는 것을 당업계에 통상의 지식을 가진자들은 충분히 이해할 것이다.

<41> "유지 치료(maintenace therapy)"와 "만성 치료(chronic therapy)"라는 용어들은 본 발명의 목적을 위해 환자가 상기에서 정의된 정상 상태까지 오피오이드 진통제를 처치한 후 환자에 투여된 약물 치료로서 정의된다.

<42> 하이드로코돈과 같은 오피오이드의 농도와 관련된 "최소 유효 진통 농도" 또는 "MEAC"라는 용어는 정량적으로 매우 어렵다. 그러나, 혈장 하이드로코돈의 최소적 유효 진통 농도는 있다. 이는 어떤 진통도 제공하지 않는다. 예를들어, 혈장 하이드로코돈 수준과 진통 사이의 관계가 부차적인 것이나, 높고 지속적인 혈장 수준은 일반적으로 더 우수한 통증 경감과 관련된다. 약물 효과의 최고 시간과 혈장 하이드로코돈 수준의 최고 시간 사이에 지체 시간(lag time) 또는 히스테리시스가 있다. 이들은 일반적으로 오피오이드 진통제로써 통증 치료를 하기 위한 사실을 지탱한다.

<43> "평균 체류 시간(MRT)"라는 용어는 체내에서 약물 분자가 머무는 평균시간으로서 정의된다. 이 계산치는, 흡수, 분산 및 제거의 함수로서, 부분적으로 활성 물질을 포함하는 제형에 의존한다.

<44> 본 발명의 목적을 위해, "환자(a patient)"는 개별적 환자 또는 목적물의 약물동력학적 인자와 관련되어진 것을 의미한다.

<45> "환자 집단(population of patients)"이라는 용어는 적어도 둘 이상의 환자 또는 목적물의 약물동력학적 인자들로 정의되어진다.

<46> "격변 통증(breakthrough pain)"이라는 용어는 환자가 일반적으로 하이드로모르폰을 포함하는 본 발명의 유효량의 지속 방출성 고체 경구 제형을 투여하였다는 사실을 불구하고 환자가 경험하는 통증을 의미한다.

<47> "구조(rescue)"라는 용어는 격변 통증을 경험하고 있는 환자에게 투여되어질 진통제의 투여를 나타낸다.

<48> "유효 통증 관리"라는 용어는 내과의에 의한 진통 처치에 따른 환자에 의한 주관적 평가 뿐만 아니라 이에 순응하는 인간 환자의 객관적 평가를 의미한다. 당업계의 숙련된 자라면 유효한 진통이 개별적인 환자의 다양성을

포함하여 많은 인자들에 따라 달라질 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

<49> 본 발명의 목적을 위한 "즉방성 하이드로코돈 참조 제형"이라는 용어는 UCB Pharma로부터 상업적으로 시판되고 있는 Lortab® 또는 하이드로코돈 또는 이의 염의 즉각적 방출을 제공하는 약제학적 제품의 하이드로코돈 부분의 동등 함량을 의미한다.

<50> 본 발명의 목적을 위해, 여기에 개시된 서방성 제형과 즉방성 제형들은 비례적으로 투여한다. 이러한 제형에 있어서, 약물동력학적 변수들(예를들어 AUC와 Cmax)은 하나의 투여 강도(dosage strength)로부터 다른 것으로 선형적으로 증가한다. 또한 특별한 용량의 약물동력학적 변수는 동등 제형의 다른 용량의 인자로부터 추리되어질 수 있다.

<51> 본 발명의 목적을 위해, 여기에 개시된 약물동력학적 변수들은 개별적 환자에게 하이드로코돈 제형의 단독 용량을 투여한 것에 기초하였다. 환자 집단에서 기초한 약물동력학적 변수들은 "평균" 데이터로서 특정지어질 수 있다.

<52> "첫번째 투여"라는 용어는 개별적 환자 또는 환자 집단에 치료 개시에서 본 발명의 단독 투여를 의미한다.

<53> 본 발명의 서방성 경구용 고체 제형은 놀랍게도 오피오이드 절약 효과가 있을 수 있다(opioid-sparing). 본 발명의 서방성 경구용 고체 제형은 종래의 즉방성 제품들에 비하여 실질적으로 진통 효과에 있어서 차이없이 1일 투여횟수를 줄일 수 있다. 일일 투여량에 있어서, 종래의 즉방성 제품에 비하여 본 발명의 서방성 경구용 고체 제형의 사용으로 더 큰 효과를 볼 수 있다.

<54> 상기한 본 발명의 구현예들은 당업계의 숙련된 자들에게 알려진 서방성 제형의 넓은 다양성에 의해 제공되어질 수 있다. 예를들어, 적합한 서방성 제형은 미합중국 특허 제4,861,598호와 제4,970,075호에 개시된 바와 같다.

<55> 본 발명의 어떤 구현예에 있어서, 유효량의 즉방성 형태의 오피오이드가 제형내로 포함되어질 수 있다. 이 오피오이드의 즉방성 형태는 혈액(예를들어, 혈장)내에서 오피오이드의 최대 농도까지의 시간(Tmax)을 단축시키는데 효과적인 양, Tmax가 예를들어 약 2 내지 5시간 또는 약 2 내지 4시간까지로 되어질 양으로 포함되어진다. 단위 용량 내에서 이러한 즉방성 오피오이드의 유효량을 포함하는 것에 의해 상대적으로 더 높은 수준의 통증경험이 현격하게 감소된다는 것이 발견되어져왔다. 예를들어, 제형으로부터 연장된 방출성 오피오이드가 서방성 코팅에 기인하는 경우, 즉방성 층은 서방성 코팅의 최상층에 피복되어질 수 있다. 반면에, 즉방성 층은 기질의 표면상에 코팅되어질 수 있는 데, 여기서 오피오이드는 서방성 매트릭스 내에 포접되어진다. 오피오이드의 유효한 단위 용량을 포함하는 다수의 지속방출성 기질(예를들어, 펠렛, 미세공, 비드 및 유사물을 포함하는 다중입자(multiparticulate) 시스템)이 경질의 젤라틴 캡슐내로 포접된 경우, 오피오이드 용량의 즉방성 부분은 충분한 양의 즉방성 오피오이드의 봉입을 통해 분말상 또는 캡슐내에 그래뉼화된 것으로서 젤라틴 캡슐 내로 포접되어질 수 있다. 택일적으로, 젤라틴 캡슐 자체가 오피오이드의 즉방성 층과 함께 코팅되어질 수도 있다. 당업계의 숙련된 자라면 단위 용량 내로 즉방성 오피오이드 부분을 포접하는 다른 택일적인 방법을 인지할 것이다. 이러한 대안들은 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

<56> 본 발명의 오피오이드 제형의 한 잇점은 실질적인 부작용의 강도 및/또는 정도에 있어서 확연한 증가나, 구토 또는 졸음없이 치료농도가 일반적으로 얻어진다는 것으로서, 이들은 오피오이드의 높은 혈액 농도와 종종 관련되어진다. 또한, 본 발명 제형의 사용은 약물 중독의 폐해를 감소시킬 수 있다.

<57> 활성제(active agent)

<58> 본 발명의 서방성 경구용 제형은 바람직하게는 하이드로코돈 약 0.5 내지 1250mg을 포함하거나 동량의 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 더 바람직한 구현예에 있어서, 이 제형은 약 5 내지 60mg, 예를들어 15mg으로 포함할 수 있다. 적합한 제약학적으로 허용되는 하이드로코돈의 염들의 예로는 하이드로코돈 바이타르트레이트, 하이드로코돈 바이타르트레이트 수화물, 하이드로코돈 하이드로클로라이드, 하이드로코돈 p-톨루엔설포네이트, 하이드로코돈 포스페이트, 하이드로코돈 티오세미카바존, 하이드로코돈 설페이트, 하이드로코돈 트리플루오로아세테이트, 하이드로코돈 헤미펜타하이드레이트, 하이드로코돈 펜타플루오로프로피오네이트, 하이드로코돈 p-니트로페닐하이드라존, 하이드로코돈 o-메틸옥심, 하이드로코돈 세미카바존, 하이드로코돈 하이드로브로마이드, 하이드로코돈 머케이트(hydrocodone mucate), 하이드로코돈 올레이트, 하이드로코돈 포스페이트 이염기, 하이드로코돈 포스페이트 일염기, 하이드로코돈 무기염, 하이드로코돈 유기염, 하이드로코돈 아세테이트 삼수화물, 하이드로코돈 비스(헵타플루오로부티레이트), 하이드로코돈 비스(메틸카바메이트), 하이드로코돈 비스(펜타플루오로프로피오네이트), 하이드로코돈 비스(피리딘 카복실레이트), 하이드로코돈 비스(트리플루오로아

세테이트), 하이드로코돈 클로르하이드레이트, 및 하이드로코돈 설페이트 오수화물 등을 들 수 있다. 바람직하게 하이드로코돈은 바이타르트레이트 염으로써 존재하는 것이다.

<59> 본 발명의 제형은 또한 하이드로코돈 진통제와 함께 상승작용을 하거나 하지 않는 하나 이상의 추가적 약물을 더 포함할 수 있다. 이러한 추가적 약물의 예들로는 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 베녹사프로펜, 플루르바이프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카르프로펜, 옥사프로진, 프라모프로펜, 뮤로프로펜, 트리옥사프로펜, 슈프로펜, 아미노프로펜, 티아프로페닉산, 플루프로펜, 부클로식산, 인도메타신, 술리닥, 톨메틴, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥스피낙, 메펜아믹산, 메클로펜아믹산, 플루펜아믹산, 니플루믹산 톨펜아믹산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시캄, 수독시캄 또는 이속시캄 및 유사물을 포함하는 비스테로이드성 소염제를 포함한다. 이러한 비스테로이드성 소염제는 또한 셀레코십(celecoxib, SC-58635)과 같은 사이클로-옥시게나제 저해제, DUP-697, 플로술리드(flosulide, CGP-28238), 멜록시캄, 6-메톡시-2 나프틸아세트산(6-MNA), Vioxx(MK-966), 나브메톤(nabumetone, 6-MNA의 프로드러그), 니메술리드(nimesulide), NS-398, SC-5766, SC-57215 및 아만타딘(1-아미노아다만틴)으로서 T-614, 메만틴(memantine, 3,5-디메틸아미노아다만톤), 이들의 염 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염들을 포함한다.

<60> 다른 추가적인 약물로는 덱스트로르판(dextrorphan), 덱스트로메토르판, 3-(1-나프탈레닐)-5-(포스포노메틸)-L-페닐알라닌, 3-(1-나프탈레닐)-5-(포스포노메틸)-DL-페닐알라민,1-(3,5-디메틸페닐)나프탈렌, 2-(3,5-디메틸페닐)나프탈렌, 2SR,4RS-4-(((1H-테트라졸-5-일)메틸)옥시)피페리딘-2-카르복실산과 같은 비독성 NMDA 수용체; 2SR,4RS-4-(((1H-테트라졸-5-일)메틸)옥시)메틸)피페리딘-2-카르복실산;E 그리고 Z 2SR-4-(O-(1H-테트라졸-5-일)메틸)케톡시이미노)피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-((1H-테트라졸-5-일)티오)피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-((1H-테트라졸-5-일)티오)피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-(5-머캅토-1H-테트라졸-1-일)피페리딘-2-카르복실산, 2SR,4RS-4-(5-머캅토-2H-테트라졸-2-일)피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-(5-머캅토-1H-테트라졸-1-일)피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-(5-머캅토-2H-테트라졸-2일)피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-(((1H-테트라졸-5-일)티오)메틸)피레리딘-2-카르복실산;2SR,4RS-4-((5-머캅토-1H-테트라졸-1-일)메틸)피페리딘-2-카르복실산; 또는 2SR,4RS-4-((5-머캅토-2H-테트라졸-2-일)메틸)피페리딘-2-카르복실산, 이들의 혼합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염들을 포함한다.

<61> 본 발명의 제형내에 포함되어질 다른 적합한 추가적 약물로는 아세트아미노펜, 아스피린, 신경-활성 스테로이드(미합중국 특허출원 제09/026,520호, 1998년 2월 20이 출원에 개시된 것과 같은) 및 다른 비오피오이드 진통제들을 들 수 있다.

<62> 예를들어, 이차적(비오피오이드) 약물이 제형내에 포함되어진다면, 이러한 약물은 서방성 형태 또는 즉방성 형태로 포함되어질 수 있다. 이러한 추가적 약물은 오피오이드와 함께 서방성 매트릭스내로 포접되어지거나; 서방성 코팅체내로 포접되어지거나; 서방성층 또는 즉방성 층으로써 포접되어지거나; 또는 분말, 그래뉼화 등으로써 본 발명의 기질을 갖는 젤라틴 캡슐내에 포접되어질 수 있다.

<63> 본 발명의 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 유효량의 즉방성 형태의 하이드로코돈은 투여되어질 하이드로코돈 제형의 서방성 단위 용량내로 포함되어진다. 이 하이드로코돈의 즉방성 형태는 혈액(예를들어, 혈장)내에 하이드로코돈의 Cmax 시간을 단축시키는데 유효량으로 포함되어진다. 이러한 구현예에 있어서, 즉방성 형태의 하이드로코돈의 유효량이 본 발명의 기질상에 코팅되어질 수 있다. 예를들어, 제형으로부터 연장방출성 하이드로코돈이 서방성 코팅으로 기인된 경우, 즉방성 층은 서방성 코팅체의 최상면에 피복되어질 수 있다. 반면에, 즉방성 층은 하이드로코돈이 서방성 매트릭스내에 포접되어진데 있어서는 기질의 표면상에 코팅되어야 한다. 하이드로카본의 유효 용량을 포함하는 다수의 지속방출성 기질(예를들어, 펠렛, 구상정, 비드 및 유사물을 포함하는 다중입자 시스템)이 경질 젤라틴 캡슐내로 포접되어진 경우에, 오피오이드 용량의 즉방성 부분은 캡슐내에 분말 또는 그래뉼화되어진 것으로써 충분한 양의 즉방성 하이드로코돈의 봉입을 통해 젤라틴 캡슐내로 포접되어질 수 있다. 택일적으로, 젤라틴 캡슐 자체가 하이드로코돈의 즉방성 층과 함께 코팅되어질 수 있다. 당업계의 숙련된 자라면 단위 용량 내로 즉방성 오피오이드 부분을 포접하는 다른 택일적인 방법을 인지할 것이다. 이러한 대안들은 본 발명을 한정하는 것은 아니다. 단위 용량내에서 유효량의 즉방성 하이드로코돈을 포함함으로써 환자가 경험하는 통증을 확연히 감소시킬 수 있음이 발견되었다.

<64> 제형(dosage forms)

<65> 서방성 제형은 선택적으로는 하이드로코돈과 함께 매트릭스내로 포접되어지거나 약물을 포함하는 기질(여기서, "기질"은 비드, 펠렛, 구상정, 정제, 정제 코어 등으로 둘러싸여진 것) 상에 지속 방출성 코팅으로써 응용되어질 서방성 물질을 포함할 수 있다. 이 서방성 물질은 필요에 따라 소수성이거나 친수성일 수 있다. 본 발명에

따른 경구 제형은 예를들어 그래뉼, 구상정, 펠렛(이하에서는 '다중입자'로 총칭한다)으로서 제공되어질 수 있다. 시간에 따른 오피오이드의 요구 용량을 제공하기에 유효한 다중입자들의 양은 어떤 다른 적합한 경구용 고체 형태, 예를들어 정재 내에 압축되어진 것 내에 포접되어지거나 캡슐내에 정치되어질 수 있다. 다른 한편으로, 본 발명에 따른 경구 제형은 서방성 코팅제로 코팅된 정제 코어로 또는 약물의 매트릭스를 포함하는 정제, 서방성 물질 및 선택적으로 다른 약제학적으로 요구되는 성분들(예를들어, 희석액, 바인더, 색소, 윤화제 등)로써 제조되어질 수 있다.

<66> 서방성 매트릭스 제형(controlled release matrix formulations)

<67> 본 발명의 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 제형은 상기한 바와 같은 서방성 물질을 포함하는 매트릭스(예를들어, 매트릭스 정제)를 통해 얻어진다. 서방성 매트릭스를 포함하는 제형은 오피오이드 방출과 바람직한 범위내로 오피오이드의 용출속도를 제공하고, pH-의존 또는 pH-비의존 방법으로써 오피오이드를 방출한다. 서방성 매트릭스내에 봉입되기에 적합한 물질은 매트릭스를 형성하는데 사용되어진 방법에 따라 달라진다. 경구 제형은 적어도 하나의 친수성 또는 소수성 물질을 1 내지 80중량%로 포함한다.

<68> 본 발명에 따른 서방성 매트릭스 내에 포함되어질 수 있는 적합한 서방성 물질들의 목록으로는(이에 한정되는 것은 아니나), 친수성 및(또는) 소수성 물질, 예를 들면, 검, 셀룰로스 에테르, 아크릴계 수지, 단백질 유래 물질, 왁스, 쉘락 및 오일, 예를 들면 수소화 캐스터 오일, 수소화 베지터블 오일을 들 수 있다. 또한, 오피오이드의 서방성을 줄 수 있는 어떤 제약학적으로 허용되는 친수성 또는 소수성 서방성 물질들도 본 발명에 따라 사용되어질 수 있다. 바람직한 서방성 폴리머로는 에틸셀룰로스와 같은 알킬셀룰로스, 아크릴과 메타크릴산 및 이들의 공중합체, 및 셀룰로스 에테르, 특히 하이드록시알킬셀룰로스(특히 하이드록시프로필메틸셀룰로스)와 카르복시알킬셀룰로스를 들 수 있다. 바람직한 아크릴 및 메타크릴산 및 이들의 공중합체는 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산)(안하이드라이드), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리(메타크릴산 안하이드라이드), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 들 수 있다. 어떤 바람직한 구현예들은 본 발명의 매트릭스 내에 상기한 어떤 서방성 물질들의 혼합물을 사용한다.

<69> 상기 매트릭스는 또한 바인더를 포함할 수 잇다. 이러한 구현예에 있어서, 상기 바인더는 서방성 매트릭스로부터 하이드로코돈의 서방성을 바람직하게 제공한다.

<70> 바람직한 소수성 바인더 물질들은 보다 더 또는 덜 현저한 친수성 및/또는 소수성 경향을 가진 수불용성의 것이다. 바람직하게, 본 발명에서 유용한 소수성 바인더 물질들은 융점 약 30 내지 200℃, 바람직하게는 약 45 내지 90℃의 융점을 갖는 것이다. 소수성 물질이 탄화수소계 화합물일 때, 이 탄화수소계 화합물은 바람직하게는 25 내지 90℃의 융점을 갖는 것이다. 장쇄(탄소수 8 내지 50) 탄화수소계 물질들중에서는 지방족 알콜류가 바람직하다. 본 발명의 경구 제형은 적어도 소화가능한 장쇄 탄화수소계 화합물을 80중량% 이상으로 포함할 수 있다.

<71> 바람직하게, 적어도 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜을 80중량% 이상으로 포함한다. 특히, 이 소수성 바인더 물질은 천연 또는 합성 왁스, 지방족 알콜(라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸 또는 바람직하게 세토스테아릴 알콜과 같은), 지방산 에스터, 지방산 글리세라이드(모노-, 디-, 및 트리-글리세라이드)를 포함하나 이에 한정되는 것은 아닌 지방산, 하이드로게네이티드 지방, 탄화수소계 화합물, 노말 왁스, 스테아린산, 스테아릴 알콜 및 탄화수소 골격을 갖는 소수성 및 친수성 물질들을 포함할 수 있다. 여기서, 적합한 왁스는 예를들어 밀랍, 글리코왁스, 캐스터 왁스 및 카나우바 왁스를 들 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 왁스 유사 물질은 실온에서 정상적으로 고체이고 약 30 내지 100℃의 융점을 갖는 어떤 물질로서 정의되어진다.

<72> 본 발명에 따라 사용되어질 수 있는 바람직한 소수성 바인더 물질들은 지방산, 지방족 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 광물성 및 식물성 오일, 천연 및 합성 왁스 및 폴리알킬렌 글리콜과 같은 소화가능한 장쇄(탄소수 8 내지 50, 특히 탄소수 12 내지 40)의 치환 또는 비치환 탄화수소계 화합물을 포함한다. 융점 25 내지 90℃인 탄화수소계 화합물이 바람직하다. 장쇄 탄화수소계 바인더 물질 중에서도, 지방족 알콜이 어떤 바람직한 구현예에 있어서 바람직하다. 이와같은 경구 제형은 적어도 하나 이상의 소화가능한 장쇄 탄화수소계 화합물을 80중량% 이상으로 포함할 수 있다.

<73> 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 둘 또는 그 이상의 소수성 바인더 물질의 조합이 매트릭스 제형내에 포함되어진다. 추가적인 소수성 바인더 물질이 포함된다면, 이는 바람직하게는 천연 및 합성 왁스, 지방산, 지방족 알콜 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 것이다. 예를들어, 밀랍, 카르나우바 왁스, 스테아린산 및 스테아릴 알콜을 포

함할 수 있다. 이에 한정되는 것은 아니다.

<74> 특히 적합한 서방성 매트릭스는 적어도 하나 이상의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로스, 적어도 하나 이상의 탄소수 12 내지 36, 바람직하게는 탄소수 14 내지 22의 지방족 알콜 및, 선택적으로, 적어도 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다. 여기서, 하이드록시 알킬 셀룰로로스는 바람직하게 하이드록시 (탄소수 1 내지 6) 알킬 셀룰로스로서, 예로는 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 특히 하이드록시에틸 셀룰로스를 들 수 있다. 본 발명의 경구 제형에 있어서 적어도 하나 이상의 하이드록시알킬 셀룰로스의 함량은 특히, 요구되는 오피오이드 방출의 정밀한 속도에 의해 결정되어질 것이다. 여기서, 지방족 알콜은 예를들어 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜 또는 스테아릴 알콜을 들 수 있다. 본 발명의 경구 제형의 특히 바람직한 구현예에 있어서, 또한 적어도 하나 이상의 지방족 알콜은 세틸 알콜 또는 세토스테아릴 알콜이다. 본 발명의 경구 제형내에서 지방족 알콜의 함량은 상기한 바와 같이 요구되는 오피오이드 방출의 정밀한 속도에 의해 결정되어질 것이다. 또한 이는 적어도 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜이 경구 제형에 존재하는지 또는 하지 않는지에 의해 결정되어질 것이다. 적어도 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜이 존재하지 않는데 있어서는, 경구 제형은 지방족 알콜을 20 내지 50중량%로 바람직하게 포함한다. 폴리알킬렌 글리콜이 경구 제형내에 존재할 때는, 지방족 알콜과 폴리알킬렌 글리콜의 조합 중량은 총 함량 20 내지 50중량%로 바람직하게 구성된다.

<75> 하나의 바람직한 구현예에 있어서, 예를들어 적어도 하나 이상의 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 적어도 하나 이상의 하이드록시알킬 셀룰로스 또는 아크릴계 수지의 비는, 연장을 고려하여, 제형으로부터 오피오이드의 방출속도에 의해 결정된다. 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 하이드록시알킬 셀룰로스의 비는 1:2 내지 1;4인 것이 바람직하고, 특히 그 비가 1:3 내지 1:4인 것이 바람직하다.

<76> 여기서, 폴리알킬렌 글리콜은 예를들어, 폴리프로필렌 글리콜 또는, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜일 수 있다. 적어도 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜의 수평균 분자량은 1,000 내지 15,000인 것이 바람직하고, 특히 1,500 내지 12,000인 것이 바람직하다.

<77> 다른 적합한 서방성 매트릭스는 알킬셀룰로스(특히 에틸셀룰로스), 탄소수 12 내지 36의 지방족 알콜 및, 선택적으로 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다.

<78> 상기 성분에 더하여, 서방성 매트릭스는 적합한 양의 다른 물질들, 예를들어 약제학적 분야에서 통상적인 희석제, 윤활제, 바인더, 그래뉼화 보조제(granulatin aids), 색소, 향료 및 활택제를 또한 포함할 수 있다.

<79> 본 발명에 따른 고체상이면서 서방성 경구 제형의 제조를 촉진하기 위해서는, 본 발명의 또 다른 견지에 있어서, 본 발명에 따른 고체상이면서 서방성 경구 제형의 제조 공정은 서방성 매트릭스 내에 오피오이드 또는 이들의 염을 포접하는 것을 포함하도록 제공되어진다. 매트릭스 내에 포접은 예를들어 (a)하이드로코돈과 함께 상기한 적어도 하나 이상의 소수성 및/또는 친수성 물질(예를들어, 수용성 하이드록시알킬 셀룰로스)을 포함하는 그래뉼을 형성하는 단계; (b)전기한 적어도 하나 이상의 소수성 및/또는 친수성 물질을 포함하는 그래뉼과 적어도 하나 이상의 탄소수 12 내지 36의 지방족 알콜을 혼합하는 단계; (c)선택적으로, 전기한 그래뉼을 압축 및 성형하는 단계에 의해 수행되어질 수 있다.

<80> 상기한 그래뉼은 약제학적 제형화 분야에서 숙련된 자들에게 알려진 어떤 공정에 의해 형성될 수 있다. 예를들어, 하나의 바람직한 방법에 있어서, 그래뉼은 하이드록시알킬 셀룰로스/오피오이드와 물을 습식 그래뉼화하여 형성되어질 수 있다. 특히 바람직한 본 공정의 구현예에 있어서, 습식 그래뉼화 단계 동안 첨가된 물의 함량은 오피오이드의 건조중량에 대해 바람직하게는 1.5 내지 5배, 특히 1.75 내지 3.5배이다.

<81> 본 발명의 매트릭스들은 또한 용융 펠렛화 기술을 통해 제조된다. 이 기술에서는, 미세하게 분할된 형태의 오피오이드를 바인더(또한 미립자 형태) 및 다른 선택적인 불활성 성분들과 조합하고, 그 후 이들 혼합물을 예를들어 고전단 믹서내에서 기계적으로 교반하여 펠렛화하는 방법으로써 펠렛(그래뉼, 구상정) 형태로 펠렛화한다. 그 다음, 얻어진 펠렛(그래뉼, 구상정)을 체로 걸러서 목적하는 크기의 펠렛을 얻는다. 여기서, 바인더 물질은 바람직하게는 미립자 형태이고 융점이 약 40℃인 것이다. 적합한 바인더 물질은, 예를들어 하이드로게네이티드 캐스터 오일, 하이드로게네이티드 베지터블 오일, 다른 하이드로게네이티드 지방, 지방족 알콜, 지방산 에스테르, 지방산 글리세라이드 및 이들의 유사물을 들 수 있다.

<82> 서방성 매트릭스들은 또한, 예를들어 용융-과립화 또는 용융-압출 기술에 의해 제조되어진다. 일반적으로, 용융-과립화 기술은 정상적인 고체상의 소수성 바인더 물질, 예를들어 왁스를 용융시키고, 그 안에 분말화된 약물을 포접하는 방법으로 수행된다. 이러한 서방성 제형을 얻기 위해서는, 소수성 서방성 물질, 예를들어 에틸셀룰로스 또는 불용성 아크릴계 폴리머를 소수성 바인더 물질인 용융 왁스내로 포접하는 것이 필요하다. 용융-과립화

기술을 통해 제조된 서방성 제형의 예들은 일예로 본 발명의 양수인에게 양도된 미합중국 특허 제4,861,598호에서 찾을 수 있다.

<83> 추가적인 소수성 바인더 물질로는 상기 하나 또는 그 이상의 수불용성 왁스-유사물질보다 덜 소수성인 하나 또는 그 이상의 왁스-유사 열가소성 물질과 함께 가능하게 혼합된 하나 또는 그 이상의 수불용성 왁스-유사 열가소성 물질을 포함할 수 있다. 서방성을 얻기 위해서는, 제형내에서 개별적인 왁스-유사 물질이 실질적으로 초기 방출상태 동안 위장관액 내에서 비-분해성이고 불용성이어야만 한다. 유용한 수불용성 왁스-유사 바인더 물질로는 1:5,000(w/w) 미만으로 수용성인 것들이다.

<84> 상기한 성분에 더하여, 서방성 매트릭스는 또한 적합한 양의 다른 물질들, 예를들어 약제학적 분야에서 통상적인 희석제, 윤화제, 바인더, 과립화 보조제, 색소, 향료 및 활택제를 필요하다면 미립자의 50중량% 이상의 함량으로 포함할 수 있다. 이들 추가적인 물질들의 함량은 목적하는 제형으로 원하는 효과를 제공하기에 충분하다.

<85> 경구용 제형으로 제형화하는데 사용되어질 수 있는 제약학적으로 허용되는 담체와 부형제의 특별한 예들로는 Handbook of Pharmaceutical Excipients(Americal Pharmaceutical Association, 1986)에 기술된 것들이 있다.

<86> 본 발명에 따른 적합한 용융-압출 매트릭스의 제조는 예를들어, 오피오이드 진통제를 서방성 물질 및 바람직하게는 바인더 물질을 블렌딩하여 균질한 혼합물을 얻는 단계를 포함한다. 그 다음 균질한 혼합물을 압출에 충분하도록 적어도 유연화하기에 충분한 온도로 가열한다. 그리고 나서, 결과적으로 얻어진 균질한 혼합물을 예를들어 트윈-스크류 압출기를 사용하여 압출하여 스트랜드(strand)를 형성하도록 한다. 이 압출성형물을 바람직하게는 냉각하고 당업계에 알려진 어떤 방법으로 다중입자로 절단한다. 상기 스트랜드들을 냉각하고 다중입자로 절단한다. 이들 다중입자를 그 다음 단위 용량내로 분할한다. 이 압출성형물은 바람직하게는 약 0.1 내지 5㎜의 직경을 갖고, 약 8 내지 24시간의 기간 동안 치료 활성제의 서방성을 제공한다.

<87> 본 발명의 용융 압출성형된 제형을 제조하는 선택적인 공정으로는 소수성 서방성 물질, 치료 활성제 및 선택적으로 바인더 물질을 압출기내로 정확하게 계측하는 단계; 이 균질 혼합물을 가열하는 단계; 이들 균질 혼합물을 압출하여 스트랜드를 형성하는 단계; 상기 균질 혼합물을 포함하는 스트랜드를 냉각하는 단계; 약 0.1 내지 12㎜ 크기를 갖는 입자로 상기 스트랜드를 절단하는 단계; 및 단위 용량 내로 상기 입자들을 분할하는 단계를 포함한다. 본 발명의 이 측면에서, 비교적 연속적인 제조 공정이 실현된다.

<88> 가소화제들, 다음에서 기술된 바와 같은 것들, 을 용융-압출화 매트릭스내에 포함할 수 있다. 이 가소화제는 매트릭스 중량에 대해 0.1 내지 30%로 바람직하게 포함되어진다. 다른 약제학적 부형제들, 예를들어, 탈크, 단당류 또는 다당류, 색소, 향료, 윤활제 및 이들 유사물들이 필요하다면 본 발명의 서방성 매트릭스 내에 포함되어진다. 포함되어진 함량은 성취하기 위한 목적 특성에 따라 달라질 수 있다.

<89> 압출기 개구 또는 출구의 직경은 압출성형된 스트랜드의 두께를 변화시키기 위해 조정되어질 수 있다. 또한, 압출기의 출구 부분은 둥글 필요는 없다; 이것은 사각형, 직사각형 등일 수 있다. 배출된 스트랜드들은 핫 와이어 커터, 길로틴 등을 사용하여 입자로 줄어들 수 있다. 용융 압출 다중입자 시스템은 예를들어 압출기 출구 형태에 따라 과립, 구상정 또는 펠렛 형태일 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, "용융-압출 다중입자" 및 "용융-압출 다중입자 시스템" 및 "용융-압출 입자"라는 용어들은 바람직하게는 유사한 크기 및/또는 모양의 범주내에 있으면서 하나 또는 그 이상의 활성제 및 하나 또는 그 이상의 부형제, 바람직하게는 여기에서 기술된 소수성 서방성 물질을 포함하는 다수의 단위들을 나타낸다. 바람직하게 용융-압출 다중입자들은 길이가 약 0.1 내지 12㎜이고 직경이 약 0.1 내지 5㎜인 범위를 갖는 것이다. 또한, 용융-압출 다중입자들이 이러한 크기 범위내에서 어떤 기하학적 모양, 간단히 예를들자면 비드, 시드, 펠렛 등과 같은 모양일 수 있음은 이해되어질 것이다. 택일적으로, 압출성형물은 목적하는 길이로 절단하고 구형화 과정의 필요없이 치료 활성제의 단위 용량 내로 분할되어질 수 있다.

<90> 하나의 바람직한 구현예에 있어서, 경구 제형은 유효량의 용융-압출 다중입자들을 캡슐 내로 포함하는 방법으로 제조되어진다. 예를들어, 다수의 용융-압출 미립자들을 위액에 의해 섭취 및 접촉되었을 때 유효한 서방성을 제공하기 위해 충분한 양으로 젤라틴 캡슐 내에 정치되어질 수 있다.

<91> 다른 바람직한 구현예에 있어서, 적합한 양의 다중입자 압출성형물을 표준 기술을 사용하여 통상적인 정제 장치를 사용하여 경구용 정제로 압출한다. 정제(압출 및 몰딩한), 캡슐(경질 및 연질 젤라틴) 및 알약으로 만드는 기술과 조성물은 Remington's Pharmaceutical Science(Arthur Osol 著, 1553-1593, 1980)에 또한 기술되어 있다.

<92> 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 상기한 압출성형물은 미합중국 특허 제4,957,681호(Klimesch 등)에 개시된

정제로써 성형화될 수 있다.

<93> 선택적으로, 서방성 매트릭스 다중입자 시스템들 또는 정제들은 상기에 기술된 서방성 코팅체들과 같은 서방성 코팅체로 코팅된 것이거나 더 코팅되어질 수 있는 젤라틴 캡슐일 수 있다. 오버코트가 예를들어 사용된 미립화 오피오이드 진통제의 물리적 성질과 요구되는 방출속도에 보다 더 크게 의존한다 하더라도, 이러한 코팅체는 2 내지 25중량%를 얻을 수 있는 충분한 양의 소수성 및/또는 친수성 서방성 물질을 바람직하게 포함한다.

<94> 본 발명의 제형은 하나 또는 그 이상의 오피오이드 진통제를 함유하는 용융-압출된 다중입자의 조합을 더 포함할 수 있다. 더하여, 이 제형은 또한 치료 효과를 증진시키기 위해 즉방성 치료 활성제의 일정량을 또한 포함할 수 있다. 즉방성 치료 활성제는 예를들어 젤라틴 캡슐내로 분리된 펠렛으로써 포접되어지거나, 또는 예를들어 비드 또는 용융 압출 다중입자들의 표면상에 코팅되어질 수 있다. 본 발명의 단위 제형은 요구되는 효과를 얻기 위해 또한 예를들어 서방성 비드와 매트릭스 다중입자의 조합을 또한 함유할 수 있다.

<95> 본 발명의 서방성 제형은 바람직하게는 예를들어 위액, 그 다음 장액에 섭취되고 노출되었을 때 치료 활성제를 느리게 방출한다. 본 발명의 용융-압출된 제형의 서방성 프로파일은 예를들어, 서방성 물질의 함량의 변화에 의해, 다른 매트릭스 구성에 의해, 소수성 물질에 대한 가소화제의 함량의 변화에 의해, 추가적인 성분 또는 부형제들의 봉입에 의해, 제조방법의 변경 등에 의해 변경되어질 수 있다.

<96> 본 발명의 다른 구현예들에 있어서, 용융-압출된 제형은 압출성형물에 후속적으로 첨가된 치료활성제의 봉입없이 제조되어진다. 이러한 제형들은 전형적으로 압출 매트릭스 물질과 함께 블랜딩된 치료 활성제를 가지며, 또한 이 혼합물은 느린 방출 제형을 제공하기 위해 정제화되어진다. 이러한 제형들은 예를들어 제형내에 포함된 치료 활성제가 소수성 물질 및/또는 지연 물질을 연화하는 데 필요한 온도에 민감할 때 유용하다.

<97> 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 전형적인 용융-압출 생산 시스템은 다양한 속도와 일정한 토크 조절기, 시동-정지 조절기, 및 전류계를 갖는 적합한 압출 장치를 포함한다. 또한, 이 생산 시스템은 온도 센서, 냉각 수단 및 압출기의 길이를 통하는 온도 지시계를 포함하는 온도 조절 콘솔을 포함할 것이다. 또한, 이 생산 시스템은 실린더내로 둘러싸인 2배 회전 물림(two counter-rotatng intermeshing) 또는 개구를 갖는 배럴 또는 이들의 출구에 다이로 구성된 트윈 스크류 압출기와 같은 압출기를 포함할 것이다. 공급 물질들이 공급 호퍼를 통해 들어오고, 스크류에 의해 배럴을 통해 이동하며, 이후로 연속 이동 벨트에 의해 후속적으로 이동된 스트랜드로써 다이를 통해 밀어 넣어져 냉각 및 펠렛화기 또는 다중입자 시스템내로 압출된 로프들을 만들기 위한 다른 적합한 장치로 순행한다. 이 펠렛화기는 롤러, 고정된 나이프, 회전 커터 및 이들 유사물들로 구성될 수 있다. 적합한 장치 및 시스템은 C.W.Brabender Instrument(South Hackensack 제품, 미국 뉴저지)와 같은 분배기를 들 수 있다. 다른 적합한 장치들은 당업계에 숙련된 자들에게 실현되어질 것이다.

<98> 본 발명의 또 다른 견지는 공기의 양을 조절하는 방법으로 상기한 용융-압출 다중입자를 제조하는 것에 관한 것이다. 압출성형물내에 포함된 공기의 양을 조절함으로써, 예를들어 다중입자 압출성형물로부터 치료 활성제의 방출속도가 현격하게 변경되어질 수 있다는 놀라운 발견을 하였다. 어떤 구현예에 있어서, 압출된 제품의 pH 의존도가 또한 변경될 수 있다는 사실을 놀랍게도 발견하였다.

<99> 또한, 본 발명은 또 다른 견지에서, 용융-압출된 제품은 공정의 압출상 중에서 실질적으로 공기를 배제한 방법으로 제조되어진 것이다. 이것은 예를들어 진공 상태를 갖는 Leistritz 압출기를 사용하는 것에 의해 달성되어질 수 있다. 진공하에서 Leistritz 압출기를 사용한 본 발명에 따라 제조된 압출된 다중입자들이 다른 물리적 특성을 갖는 용융-압출 제품을 제공한다는 것을 놀랍게도 발견하였다. 특히, 이 압출물은 예를들어 SEM(주사 전자 현미경)을 사용하여 관찰하였을 때 실질적으로 비-다공성(non-porous)이다. 전통적으로 생각된 것과는 대조적으로, 이러한 실질적으로 비-다공성인 제형은 진공없이 제조된 동일 제형에 비하여 치료 활성제의 더 빠른 방출을 제공한다는 것을 발견하였다. 진공하에서 압출기를 사용하여 제조된 다중입자들의 SEM 결과는 매우 평활하고, 이 다중입자들은 진공없이 제조된 다중입자들에 비하여 더 강한 경향을 나타낸다. 적어도 어떤 제형에 있어서, 진공 하에서 압출의 사용은 진공없이 제조된 대응부(對應部) 제형에 비하여 더 pH-의존인 압출된 다중입자 제품을 제공한다는 것이 확인되었다.

<100> 매트릭스 비드를 제조하기 위한 공정(Processes for preparing matrixbeads)

<101> 본 발명에 따른 서방성 제형은 또한 매트릭스 비드 제형으로써 제조되어질 수 있다. 이 매트릭스 비드는 구상화제(spheronising agent) 및 하이드로코돈을 포함한다. 여기서, 하이드로코돈은 바람직하게는 매트릭스 비드의 중량 중 약 0.01 내지 99%로 포함된다. 하이드로코돈이 매트릭스 비드의 중량 중 약 0.1 내지 50%로 포함되는 것이 바람직하다.

<102> 본 발명의 매트릭스 비드 제형을 제조하기 위해 사용되어질 수 있는 구상화제는 당분야에 알려진 어떤 구상화제를 포함한다. 셀룰로스 유도체들이 바람직하고, 미세결정 셀룰로스가 특히 바람직하다. 여기서, 바람직한 미세결정 셀룰로스는 예를들어 Avicel PH101(FMC 제품)으로써 상업화된 물질이다. 이와같은 구상화제는 매트릭스 비드의 중량 중 약 1 내지 99%로서 포함되는 것이 바람직하다.

<103> 활성 성분과 구상화제에 더하여, 구상정(spheroids)은 또한 바인더를 포함할 수 있다. 저점도이며, 수용성 폴리머와 같은 적합한 바인더들은 약제학적 분야에서 숙련된 자들에게 잘 알려져 있다. 특히, 하이드록시 프로필셀룰로스와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬셀룰로스가 바람직하다.

<104> 오피오이드 진통제와 구상화제에 더하여 본 발명의 매트릭스 비드 제형은 상기에서 기술된 것과 같은 서방성 물질을 포함할 수 있다. 매트릭스 비드 제형내에 봉입되기 위한 바람직한 서방성 물질들은 아크릴산과 메타크릴산 폴리머 또는 공중합체, 및 에틸셀룰로스를 포함한다. 제형내에 존재할 때, 서방성 물질은 매트릭스 비드의 약 1 내지 80중량%의 양으로 포함되어질 수 있다. 서방성 물질은 바람직하게 매트릭스 비드 제형내에 비드로부터 오피오이드 진통제의 서방성을 제공하기에 유효한 양으로 포함되어진다.

<105> 바인더, 희석제 및 이들 유사물과 같은 약제학적 공정 조제도 매트릭스 비드 제형내에 포함되어질 수 있다. 제형내에 포함된 이들 제제의 함량은 제형화에 의해 나타내어질 요구되는 효과에 따라 달라질 것이다.

<106> 매트릭스 비드는 상기한 것들과 같은 서방성 물질을 포함하는 서방성 코팅체로 오버코팅될 수 있다. 서방성 코팅체의 함량은 약 5 내지 30중량%로 적용되어진다. 적용되어질 서방성 코팅체의 함량은 다양한 인자들, 예를들어 매트릭스 비드의 조성과 오피오이드 진통제(즉, 하이드로코돈)의 화학적 및/또는 물리적 특성에 따라 변화될 것이다.

<107> 매트릭스 비드는 일반적으로 오피오이드 진통제와 함께 구상화제를 과립화, 예를 들어 습식 과립화함으로써 제조된다. 과립화물은 그 다음 매트릭스 비드로 제품화되기 위해 구상화된다. 이 매트릭스 비드는 그 다음 선택적으로 상기에 기술된 것들과 같은 서방성 코팅체들로 오버코팅된다.

<108> 매트릭스 비드를 제조하기 위한 다른 방법은 예를들어, (a)적어도 하나 이상의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로스와 오피오이드 또는 오피오이드 염을 포함하는 과립을 형성하는 단계; (b)과립을 함유한 하이드록시알킬 셀룰로오스와 적어도 하나 이상의 탄소수 12 내지 36의 지방족 알콜을 혼합하는 단계; (c)선택적으로, 상기 과립을 압축 및 성형하는 단계에 의한 것이다. 바람직하게, 상기 과립은 하이드록시알킬 셀룰로스/오피오이드를 물과 함께 습식 과립화함으로써 형성된 것이다. 특히 바람직한 본 공정의 구현예에 있어서, 습식 과립화 단계 중 물의 양이 바람직하게는 오피오이드의 건조중량에 대해 1.5 내지 5배, 특히 1.75 내지 3.5배인 것이다.

<109> 또 다른 택일적 구현예에 있어서, 활성 성분과 함께 구상화제를 구상정으로 형성하기 위해 구상화시킬 수 있다. 미세결정 셀룰로스가 바람직하다. 적합한 미세결정 셀룰로스는 일예로, Avicel PH 101(FMC 제품)로 상품화된 물질이다. 이러한 구현예에 있어서, 활성 성분과 구상화제에 더하여 구상정은 또한 바인더를 함유한다. 적합한 바인더들은 저점도이며 수용성 폴리머와 같은 것으로서, 약제학적 분야에서 숙력된 자들에게 알려진 것이다. 특히, 하이드록시 프로필 셀룰로스와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬 셀룰로스가 바람직하다. 추가적으로(또는 택일적으로) 상기 구상정은 수불용성 폴리머를 함유하는 바, 특히 아크릴계 폴리머, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체와 같은 아크릴계 공중합체, 또는 에틸 셀룰로스와 같은 것을 함유할 수 있다. 이러한 구현예에 있어서, 지속-방출성 코팅체는 일반적으로 (a)단독이거나 지방족 알콜과 혼합된 왁스; 또는 (b)쉘락 또는 제인과 같은 수불용성 물질을 포함할 것이다.

<110> 서방성 비드 제형(Controlled release bead formulations)

<111> 특히 바람직한 하나의 구현예에 있어서, 경구용 제형은 젤라틴 캡슐내로 함유된 서방성 구상정의 유효한 수를 포함한다.

<112> 다른 바람직한 본 발명의 구현예에 있어서, 서방성 제형은 서방성 물질을 포함하는 서방성 코팅체로 코팅된 활성 성분을 함유하는 구상정을 포함한다. 구상정이라는 용어는 약제학 분야에 알려진 것으로서, 예를들어 직경 0.1 내지 2.5㎜, 특히 0.5 내지 2㎜인 구형의 과립을 의미한다.

<113> 이 구상정은 바람직하게는 수용성 배지 내에서 조절된 속도로 오피오이드(또는 이들의 염)의 방출을 허용하는 서방성 물질로 코팅된 필름이다. 이 필름 코트는 다른 상태 특성의 조합에 있어서, 상기에서 개요된 시험관내 방출속도(예를들어, 1시간 후 방출된 적어도 약 12.5%)를 달성하기 위해 선택되어진 것이다. 본 발명의 서방성 코팅 제형은 바람직하게 견고하고, 연속적인 필름을 생산하는 바, 이 필름은 평활하고 우아한, 안료와 다른 코

팅 첨가제를 지지할 수 있으며, 비독성이고 불활성이면서 비점착성이다.

<114> 코팅체(Cotings)

<115> 본 발명의 제형은 방출의 조절을 위해서나 제형의 보호를 위해 적합한 하나 또는 그 이상의 코팅체로 선택적으로 코팅되어질 수 있다. 하나의 구현예에 있어서, 코팅체는 예를들어 위장관액에 노출시 pH-의존이거나 pH-비의존 방출을 허용하는 것이다. pH-비의존 코팅체가 요구될 때, 이 코팅체는 주변 액, 예를들어 위장관에서 pH-변화에도 불구하고 최적의 방출을 달성하도록 고안되어진 것이다. 다른 바람직한 구현예들은 예를들어 위 또는 소장과 같은 위장관의 요구되는 부위에서 오피오이드를 방출하는 pH-의존 코팅체를 포함하는 바, 이는 흡수 특성이 환자에게서 적어도 약 20시간, 바람직하게는 24시간 이상의 진통을 가능케하는 것을 제공하는 것이다. 또한, 예들들어 위(stomach)와 같은 위장관의 어떤 요구 부위에서 용량의 일정 부분이 방출되고, 예를들어 소장과 같은 위장과의 다른 부위에서 용량의 나머지가 방출되는 조성물을 제형화하는 것도 가능하다.

<116> pH-의존 코팅체를 사용한 본 발명에 따른 제형은 비보호된 약물이 장용 피복(enteric coat)상에 코팅되고 위 내에 방출되어짐에 의하여 장용 코팅체에 의해 보호되어진 나머지가 위장관보다 더 아래로 방출되어지는 동안에 반복-작용 효과(repeat-action effect)를 줄 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 pH-의존 코팅체는 쉘락, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메타크릴산 에스테르 공중합체, 제인 및 이들의 유사물과 같은 서방성 물질을 포함한다.

<117> 다른 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명은 (i)알킬셀룰로스; (ii)아크릴계 폴리머; 또는 (iii)이들의 혼합물로부터 선택된 소수성 서방성 물질로 코팅된 오피오이드를 포함하는 안정화된 고체상 서방성 제형과 관계한다. 이 코팅체는 유기 용액 또는 수용액 또는 분산액의 형태로 적용되어질 수 있다.

<118> 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 코팅체는 소수성 서방성 물질의 수분산액으로부터 유래된 것이다. 오피오이드를 함유한 코팅된 기질(예를들어, 정제 코어 또는 불활성 약제학적 비드 또는 구상정)은 또한 기질이 안정한 용출에 도달되어진 종말점까지 경화된다. 경화 종말점은 예를들어 적어도 1개월 동안 40℃, 상대습도 75%의 가속화된 저장조건에 노출 후 제형의 용출 특성(곡선)과 대비함으로써 결정되어질 수 있다. 이들 제형들은 본 발명의 양수인에게 양도된 미합중국 특허 제5,273,760호와 제5,286,493호에 상세히 기술되어 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 다른 서방성 제형과 코팅체들의 예들로는 본 양수인의 미합중국 특허 제5,324,351호; 제5,356,467호 및 제5,472,712호를 포함한다.

<119> 바람직한 구현예에 있어서, 이 서방성 코팅체들은 이하에 기술되어진 것과 같은 가소화제를 포함한다.

<120> 어떤 구현예에 있어서, 서방성 제형을 얻기 위해 약 2 내지 50중량%, 예를들어 2 내지 25%의 중량을 얻기 위해서는, 예를들어 알킬셀룰로스 또는 아크릴계 폴리머의 수분산액의 충분한 양으로 오피오이드 진통제를 포함하는 기질을 오버코트할 필요가 있다. 이 오버코트는 치료활성제의 물리적 특성과 요구되는 방출 속도, 수분산액 내 가소화제의 봉입 및 예시된 포접 방법에 따라 덜 의존적이거나 더 의존적이다.

<121> 알킬셀룰로스 폴리머(Alkylcellulose polymers)

<122> 알킬셀룰로스를 포함하여 셀룰로스계 물질 및 폴리머들은 본 발명에 따라 예를들어 비드, 정제 등과 같은 기질을 코팅하기 위해 적합한 서방성 물질이다. 간단히 예를들어, 하나의 바람직한 알킬셀룰로스계 폴리머는 당분야에서 다른 셀룰로스 및/또는 알킬셀룰로스 폴리머가, 단독 또는 다른 어떤 조합으로, 본 발명에 따른 소수성 코팅체의 전부 또는 부분으로써 쉽게 작용되어질 것이 인정되어진다 할지라도, 에틸셀룰로스이다.

<123> 하나의 상업적으로-사용가능한 에틸셀룰로스의 수분산액은 Aquacoat®(FMC 제품, 미국)이다. Aquacoat®은 물과 섞이지 않는 유기 용매 내에서 에틸셀룰로스를 용해시키고, 이것들을 계면활성제와 안정화제의 존재 하에서 물중에서 에멀젼화하여 얻어진 것이다. 후속적으로, 균질화하여 서브마이크로 점적을 생성하고, 상기 유기 용매를 진공하에서 증발시켜 슈도라텍스(pseudolatex)를 형성한다. 가소화제는 제조 과정에서 슈도라텍스내에 포접시키지 않는다. 따라서, 코팅체로서 이를 사용하기 전에, Aquacoat®와 적합한 가소화제를 즉각적으로 혼합할 필요가 있다.

<124> 에틸셀룰로스의 다른 수분산액은 상업적으로 사용가능한 Surelease®(Clorcon사 제품, 미국)가 있다. 이 제품은 제조 공정 중에 분산액으로 가소화제를 포접시켜 제조된 것이다. 폴리머, 가소화제(디부틸 세바케이트), 및 안정화제(올레인산)의 핫 멜트를 균질한 혼합물로서 제조한 것으로서, 이는 그 다음 알칼리성 용액으로 희석하여 기질 상에 직접적으로 적용되어질 수 있는 수 분산액으로 제조된 것이다.

<125> 아크릴계 폴리머(Acrylic polymers)

<126> 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 코팅체를 포함하는 서방성 물질은 (아크릴산과 메타크릴산 공중합체, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 안하이드라이드), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 포함하되 이에 한정되는 것은 아닌 제약학적으로 허용되는 아크릴계 폴리머이다.

<127> 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 상기 아크릴계 폴리머는 하나 또는 그 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 당업계에 잘 알려진 것이고, 저함량의 4차 암모늄기를 갖는 아크릴산과 메타크릴산 에스터의 전체적으로 고분자화된 공중합체로서 NF XVII에 기술되어져 있다.

<128> 목적하는 용출 프로파일을 얻기 위해서, 다른 물리적 특성을 갖는 둘 또는 그 이상의 암모니오 메타크릴레이트를 포접할 필요가 있는 바, 이는 중성 메타크릴 에스테르에 대한 4차 암모니움기의 몰비가 다른 것들을 들 수 있다.

<129> 어떤 메타크릴산 에스테르-형태의 폴리머들은 본 발명에 따라 사용되어질 수 있는 pH-의존 코팅체 제조를 위해 유용하다. 예를들어, 디에틸아미노에틸 메타크릴레이트와 다른 중성 메타크릴 에스테르로부터 합성된 공중합체군, 또한 메타크릴산 공중합체 또는 고분자성 메타크릴레이트로 알려진 것들(상업적으로 사용가능한 Eudragit® (Rhom Tech 제품)이 있다. Eudragit®의 몇몇 다른 형태들도 있다. 예를들어, Eudragit E는 산성 배지 내에 팽창되고 용해되는 메타크릴산 공중합체의 예이다. Eudragit L은 약 pH 5.0 미만에서 팽창되지 않고 pH 6이상에서 녹은 메타크릴산 공중합체이다. Eudragit S는 약 pH 6.5 미만에서는 팽창되지 않고 pH 7 이상에서 녹는다. Eudragit RL과 Eudragit RS는 물에서 팽창가능하고, 이들 폴리머에 의해 흡수된 물의 양이 pH-의존성이며, Eudragit RL과 RS로 코팅된 제형은 pH-비의존성인 것이다.

<130> 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 아크릴계 코팅체는 각각 Eudragit®RL30D와 RS30D로 상업화된(Rohm Pharma 제품) 두 개 아크릴계 수지 라커의 혼합물을 포함한다. Eudragit® RL30D와 Eudragit® RS30D들은 저함량의 4차 암모늄기를 갖는 아크릴산과 메타크릴산 에스테르의 공중합체인데, 잔여의 중성 메타크릴산 에스테르에 대한 4차 암모늄기의 몰비가 Eudragit® RL30A는 1:20이고, Eudragit® RS30D는 1:40이다. 평균분자량은 약 150,000이다. 여기서, RL(고 투과성) 및 RS(저 투과성)은 이들 제제의 투과 특성을 나타낸 것이다. Eudragit® RL/RS 혼합물은 물과 소화액에 불용이다. 그런데, 이들로부터 형성된 코팅체들은 수용액과 소화액에 팽창가능하고 투과가능하다.

<131> 상기 Eudragit® RL/RS 분산액은 원하는 용출 프로파일을 갖는 서방성 제형을 최적으로 얻기 위해 원하는 어떤 비로 함께 혼합되어질 수 있다. 원하는 서방성 제형들은 예를들어, 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL과 50% Eudragit® RS, 그리고 10% Eudragit® RL과 90% Eudragit® RS로부터 유래된 지연 코팅체로부터 얻어질 수 있다.

<132> 가소화제(Plasticizers)

<133> 코팅체가 소수성 서방성 물질의 수분산액을 포함할 때 본 발명의 구현예에 있어서, 소수성 물질의 수분산액내에 유효량의 가소화제가 봉입되는 것이 서방성 코팅체의 물리적 특성을 향상시킬 것이다. 예를들어, 에틸셀룰로스가 상대적으로 높은 유리전이온도를 갖고 정상적인 코팅조건 하에서 유연한 필름을 형성하지 못하기 때문에, 코팅 물질로서 이를 사용하기 전에 서방성 코팅체를 함유하는 에틸셀룰로스 코팅체내로 가소제를 포접하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 코팅 용액내에 포함된 가소화제의 함량은 필름-형성제의 농도에 기초하는 바, 예를들어 필름-형성제 중량의 약 1 내지 50%인 것이 대부분이다. 가소화제의 농도는 또한, 특별한 코팅 용액과 적용 방법으로 주의깊게 실험한 후 적합하게 결정되어질 수 있다.

<134> 에틸셀룰로스용으로 적합한 가소화제의 예들로는 아세틸화된 모노글리세라이드, 프탈레이트 에스테르, 캐스터 오일 등과 같은 다른 수불용성 가소화제를 사용하는 것도 가능하다 하더라도 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 트리아세틴과 같은 불용성 가소화제들을 사용할 수 있다. 트리에틸 시트레이트는 본 발명의 에틸셀룰로스의 수분산액용으로 특히 바람직한 가소화제이다.

<135> 본 발명의 아크릴계 폴리머용으로 적합한 가소화제들의 예로는 트리에틸 시트레이트 NF XVI, 트리부틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트 및 가능하게는 1,2-프로필렌 글리콜과 같은 시트르산 에스테르이나 이로써 한정되지는 않는다. Eudragit® RL/RS 라커 용액과 같은 아크릴계 필름으로부터 형성된 필름의 탄성도를 향상시키기에 적합한 것으로 증명된 다른 가소화제들로는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸프탈레이트, 캐스터 오일 및 트리아세틴을 포함할 수 있다. 트리에틸 시트레이트는 본 발명의 에틸셀룰로스의 수분산액용으로 특히 바람직한 가소화제이다.

<136> 서방성 코팅체에 소량의 탈크를 첨가하면 제조공정 중 점착되는 수분산액의 경향을 감소시킬 수 있고 광택제(polishing agent)로써 작용되어진다는 것도 더 발견되었다.

<137> 코팅된 비드 제형의 제조(Preparation of coated bead formulations)

<138> 소수성 물질의 수분산액이 코팅 기재, 일예로 nu pariel 18/20 비드와 같은 불활성 약제학적 비드로 사용되었을 때, 다수의 안정화된 고체상 서방성 비드의 결과물들은 위액과 같은 주변 유체 또는 용출 배지에 의해 섭취되고 접촉되었을 때 유효한 서방성 용량을 제공하기에 충분한 양으로 젤라틴 캡슐내에 후속적으로 정치되어진다.

<139> 본 발명의 안정화된 서방성 비드 제형은 예를들어 위액, 그 다음 장액에 섭취되고 노출되었을 때 오피오이드 진통제를 서서히 방출한다. 본 발명 제형의 서방성 프로파일은 예를들어 소수성 서방 물질의 수분산액으로 오버코팅된 함량을 변경함으로써, 가소화제를 소수성 서방 물질의 수분산액에 첨가하는 방법을 변경함으로써, 소수성 서방 물질에 대한 가소화제의 함량을 변경함으로써, 추가적인 성분 또는 부형제들의 봉입으로써, 제조방법을 변경함으로써 등등으로 달라질 수 있다. 최적 제품의 용출 프로파일 또한 예를들어, 서방성 코팅체의 두께를 두껍게하거나 얇게함으로써 변동되어질 수 있다.

<140> 치료 활성제로 코팅된 기질은 일예로 물 중에 치료 활성제를 용해시킨 다음 우스터(Wuster) 삽입기를 사용하여 기질(예를들어 nu pariel 18/20비드) 상에 이 용액을 분사함으로써 제조되어진다. 선택적으로, 비드에 오피오이드의 결합을 돕거나 및/또는 용액에 색을 넣는 등을 위해서 추가적인 성분을 비드를 코팅하기 전에 또한 사용할 수 있다. 예를들어, 색소와 함께 또는 색소 없이 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한 제품(일예로, Opadry®, Colorcon 제품)을 상기 용액에 첨가하고 이 용액을 기질 상에 적용하기 전에 혼합한다(일예로, 1시간 동안). 기질에 코팅된 결과물을 그 다음, 선택적으로 방벽제(barrier agent)와 함께 오버코트할 수 있는 데, 이는 소수성 서방 코팅체로부터 치료 활성제를 분리하기 위해서이다.

<141> 적합한 방벽제의 일예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 또한, 당업계에 알려진 필름-형성제를 사용할 수 있다. 이 방벽제는 최종 제품의 용출 속도에 영향을 미치지 않는다.

<142> 기질은 소수성 서방성 물질의 수분산액으로 이후 오버코팅되어질 수 있다. 이 소수성 서방성 물질의 수분산액은 바람직하게는 유효량의 가소화제(일예로, 트리에틸 시트레이트)를 더 포함한다. Aquacoat® 또는 Surelease®와 같은, 에틸셀룰로스의 전-성형된(pre-formulated) 수분산액을 사용할 수 있다. Surelease®가 사용되었을 때, 따로이 가소화제를 첨가할 필요성이 없다. 택일적으로는, Eudragit®과 같은 아크릴 폴리머의 전-성형된 수분산액을 사용할 수 있다.

<143> 본 발명의 코팅액은 바람직하게는, 필름형성제, 가소화제 및 용매 시스템(즉, 물)에 더하여 우아함을 제공하고 제품을 명료하게 하는 색소를 포함한다. 색은 소수성 물질의 수분산액을 대신하거나 이에 더하여 치료 활성제의 용액에 첨가될 수 있다. 예를들어, 색은 수용성 폴리머 용액으로 전단된 색을 첨가하고 가소화된 Aquacoat®에 저점단을 사용하는 방법으로 색 분산액, 밀링된 알루미늄 안료 및 티타늄 디옥사이드와 같은 유백제에 기초한 알콜 또는 프로필렌 글리콜의 사용을 통해 Aquacoat®에 첨가될 수 있다. 택일적으로, 본 발명의 제형에 색을 제공하는 적합한 방법을 사용할 수 있다. 아크릴계 폴리머의 수분산액이 사용될 때 제형에 색을 제공하기 위한 적합한 성분들로는 티타늄 디옥사이드와 산화철 안료와 같은 색 안료를 포함한다. 안료의 포접은 또한 코팅체의 지연 효과를 증가시킬 수 있다.

<144> 소수성 서방성 물질의 가소화된 수분산액은 당업계에 알려진 적합한 어떤 분사장치를 사용하여 분사시킴으로써 치료 활성제를 포함하는 기질 상에 적용되어질 수 있다. 바람직한 방법에 있어서, 우르스터 유동화층 시스템(Wurster fluidized-bed systems)은 공기분사에 사용되고, 하부로부터 주입, 코어 물질을 유동화시키며 아크릴계 폴리머가 분사되는 동안 건조하는 데 있어서 효과적이다. 상기한 코팅된 기질은 수용액, 일예로 위액에 노출되었을 때 상기 치료 활성제의 예정된 서방성을 얻기에 충분한 양의 소수성 물질 수분산액을 치료 활성제의 물

리적 성질, 가소화제의 포접 방법 등을 참작하여, 바람직하게 적용한다. 소수성 서방성 물질로 코팅 후, 추가로 필름-형성제(Opadryⓡ와 같은)가 선택적으로 비드에 적용되어진다. 이 오버코트는 적어도 비드의 응집을 실질적으로 감소시킨다면 제공된다.

<145> 본 발명의 서방성 제형으로부터 치료 활성제의 방출은 하나 또는 그 이상의 방출-조절제에 의해, 또는 이 코팅체를 통한 하나 또는 그 이상의 경로를 제공함에 의해서 추가적으로 영향을 받는, 즉 요구되는 속도로 조정된다. 수용성 물질에 대한 소수성 서방성 물질의 비는 다른 여러 인자들 중에서도, 요구되는 방출속도와 선택된 물질들의 용해 특성에 의해 결정된다.

<146> 포어-형성제로서 작용하는 방출-조절제들로는 유기 또는 무기를 포함할 수 있고, 사용 환경에서 코팅체로부터 용출, 추출 또는 용해되어진 물질들을 포함한다. 포어-형성제는 하이드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 하나 또는 그 이상의 친수성 물질을 포함할 수 있다.

<147> 본 발명의 서방성 코팅체는 또한 전분 및 검과 같은 부식 촉진제를 포함한다.

<148> 본 발명의 서방성 코팅체들은 또한 사용 환경에서 미세다공 판(microporous lamina)를 만드는데 유용한 물질을 포함할 수 있는데, 이는 폴리머 사슬에 카보네이트기가 재발되어 있는 카본산의 선형 폴리에스테르로 구성된 폴리카보네이트를 들 수 있다. 방출-조절제는 또한 반투과성 폴리머를 포함한다. 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 이 방출 조절제는 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 락토즈, 메탈 스테아레이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택되어진 것이다.

<149> 본 발명의 서방성 코팅체들은 또한 적어도 하나 이상의 통로, 구멍 또는 이들과 유사한 배출 수단을 포함한다. 통로는 미합중국 특허 제3,845,770호, 제3,916,889호, 제4,063,064호 및 제4,088,864호에 개시된 것과 같은 방법으로 형성되어질 수 있다. 이 통로는 구형, 삼각형, 사각형, 타원형, 부정형 등과 같은 어떤 모양일 수 있다.

<150> 약 24시간 동안 투여하기에 적합한 서방성 비드 제형을 제조하기 위한 다른 방법으로는 분말층화(powder layering)에 의한 것이 있다. 본 발명의 양수인에게 양도되고, 여기에서 거의 모두 참고자료로 병합된 미국 특허 제 5,411,745호에서는, 기본적으로 미세한 수화 락토즈로 구성된 가공 보조물을 이용하여 분말층화 기술을 통하여 제조된 24-시간 몰핀 제형의 제조방법을 나타내고 있다. 분말층화된 비드들은 불활성 비드 상에 점착성 표면을 제공하기 위해 수용성 바인더 용액을 분사하고, 결과적으로 상기 점착성 비드 상에 몰핀 설페이트와 수화 락토즈의 균질한 혼합물인 분말을 분사함으로써 얻어진다. 그 다음, 얻어진 비드를 건조시키고 상기에서 기술한 것과 같은 소수성 물질로 코팅을 하여 최종 제형이 환경액에 노출될 때 원하는 약물 방출을 가진 제형을 얻을 수 있다. 그 다음, 서방성 비드의 적절한 양을 예를들어 캡슐화하여 약 12시간 동안 몰핀의 유효한 혈장 농도를 제공하는 최종 제형을 수 있다.

효 과

<151> 본 발명에 따라 얻어진 고체상 경구용 서방성 경구 제형은 1일-2회 투여로 통증처치가 가능한 하이드로코돈 제형을 제공할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<152> 다음의 실시예에서 본 발명의 다양한 양상들을 나타내었다. 그러나 이에 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

<153> **실시예 1**

<154> 아래 표 1에 기재된 처방을 가진 하이드로코돈 서방성 제제를 아래의 과정에 따라 제조하였다 :

표 1

<155>

성분	함량/단위(mg)	함량/배치(gm)
하이드로코돈 바이타르트레이트(Hydrocodone Bitartrate)	15.0	150.0
분사 건조된 락토즈	56.0	560.0
포비돈(Povidone)	4.0	40.0
Eudragit RS30D(고체)	10.0	100.0
트리아세틴(Triacetin)	2.0	20.0

스테아릴 알콜	20.0	200.0
탈크	2.0	20.0
마그네슘 스테아레이트	1.0	10.0
합계	110.0	1100.0

<156> **다음의 과정에 따라 제조하였다:**

<157> 1. 지연 분산액(Retardant dispersion) : Eudragit RS30D와 트리아세틴을 라이트닌 믹서를 이용하여 블렌드시켰다.

<158> 2. 스테아릴 알콜을 용해시켰다.

<159> 3. 유동층 제립기를 이용하여 하이드로코돈 바이타르트레이트, 분사 건조된 락토즈, 및 포비돈 위에 상기 지연 분산액을 분사하였다.

<160> 4. 스테인레스 스틸 접시에 배치를 놓고 15분 동안, 또는 무게가 일정할 때까지 건조시켰다.

<161> 5. 호발트 믹서(Hobart mixer)를 이용하여 배치 속으로 용해시킨 스테아릴 알콜을 섞었다.

<162> 6. 스테인레스 스틸 접시상에서 왁싱한 과립을 30분 동안, 또는 과립 온도가 35℃ 또는 그 이하에 도달할 때까지 건조시켰다.

<163> 7. 코밀(CoMil)을 통하여 냉각된 과립을 분쇄시켰다.

<164> 8. 호발트 믹서를 이용하여 탈크 및 마그네슘 스테아레이트를 이용하여 알갱이를 매끄럽게 하였다.

<165> 9. 정제 프레스를 이용하여 알갱이를 정제로 압축시켰다.

<166> 그 다음, 다음과 같은 과정을 이용하여 정제의 용출율 실험을 수행하였다.

<167> 1. 기구 : USP Method I(basket), 100 rpm

<168> 2. 배지 : 55분 동안 700ml SGF, 그 다음 효소 없이 SIF 900ml.

<169> 3. 샘플링 시간 : 1,2,4,8 및 12시간

<170> 4. 분석 : 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC, High Performance Liquid Chromatography)

<171> 용출 파라미터를 다음 표 2에 나타내었다 :

표 2

<172>

시간(Hours)	용출된 %
1	39.7
2	51.5
4	67.4
8	86.4
12	96.1

<173> 생체이용성 연구로서 실시예 1과 즉방성 참조 표준에 대해 Cmax와 Tmax를 얻었으며, 이는 즉방성 제형(Lortab 7.5 mg X 2)으로서 하이드로코돈 15mg을 건강한 사람에게 상기의 CR 제제를 투약한 것과 비교한 것이며 그 결과를 다음 표 3에 나타내었다 :

표 3

<174>

약물동력학적 데이터 (Pharmacokinetic data)	하이드로코돈 바이타르트레이트
Cmax(ng/ml) IR 표준 제품	35.4
Cmax(ng/ml) CR 제품	13.4

Cmax(CR)/Cmax(IR)	38%
Tmax(hr) IR 표준 제품	1.32
Tmax(hr) CR 제품	4.07

<175> **실시예 2**

<176> 아래 표 4에 기재된 처방을 가진 하이드로코돈 지속방출성 정제를 실시예 1의 과정에 따라 제조하였다 :

표 4

<177>

성분	함량/단위(mg)	함량/배치(gm)
하이드로코돈 바이타르트레이트 (Hydrocodone Bitartrate)	15.0	150.0
스프레이 건조된 락토즈	51.0	510.0
포비돈(Povidone)	4.0	40.0
유드라지트RS30D(Eudragit, 고체)	10.0	100.0
트리아세틴	2.0	20.0
스테아릴 알콜	25.0	250.0
탈크(Talc)	2.0	20.0
마그네슘 스테아레이트	1.0	10.0
합계	110.0	1100.0

<178> 용출 파라미터(dissolution parameter)를 상기 실시예 1의 과정을 통하여 구하였으며, 그 결과는 다음 표 5에 나타내었다.

표 5

<179>

시간(Hours)	용출율(%)
1	36
2	45.8
4	60.5
8	78.9
12	90.4

<180> **실시예 3**

<181> 아래 표 6에 기재된 처방을 가진 하이드로코돈 지속방출성 캡슐을 다음의 과정에 따라 제조하였다 :

표 6

<182>

성분	함량/단위(mg)	함량/배치(gm)
하이드로코돈 바이타르트레이트 (Hydrocodone Bitartrate)	15.0	320.0
유드라지트 RSPO	76.0	1520.0
유드라지트 RLPO	4.0	80.0
스테아릴 알콜	25.0	500.0
합계	120.0	2400.0

<183> 다음의 과정에 따라 제조하였다:

<184> 1. 스테아릴 알콜, 유드라지트 RLPO, 하이드로코돈 바이타르트레이트 및 유드라지트 RSPO를 호발트 믹서를 이용하여 블렌드시켰다.

<185> 2. 파우더 공급기, 용융 압출성형기(6 x 1 mm의 다이 헤드를 갖춘), 컨베이어, 레이저마이크, 및 펠렛화기(pelletizer)를 이용하여 다음과 같은 조건에서 과립으로 만들기 위하여 압출시켰다.

<186>

구간 1	10℃
구간 2	20℃
구간 3	120℃
구간 4	120℃
구간 5	120℃
구간 6	120℃
구간 7	95℃
구간 8	95℃
MGA	120℃
다이	117℃

<187> 파우더 공급속도 : 40g/min; 스크류 속도 : 185 rpm; 진공 : ~980 mBar

<188> 컨베이어 : 압출성형물 직경이 1mm인 것.

<189> 펠렛화기 : 펠렛의 길이 1mm로 절단하는 것.

<190> 3. #16 메쉬와 #20 메쉬의 체를 이용하여 펠렛을 스크리닝 하였다. #16 메쉬의 체를 통과한 재료를 수집하고, #20 메쉬 체에 보관하였다.

<191> 4. #2 크기의 깨끗한 젤라틴 캡슐을 펠렛으로 채웠다. 범위 : NLT 114mg과 NMT 126 mg.

<192> 용출 파라미터(dissolution parameter)를 상기 실시예 1의 과정을 통하여 구하였으며, 그 결과는 다음 표 7에 나타내었다.

표 7

<193>

시간(Hours)	용출된 %
1	23.9
2	34.7
4	51.7
8	74.6
12	85.2

<194> **실시예 4**

<195> 아래 표 8에 기재된 처방을 가진 옥시코돈 지속방출성 정제를 다음의 과정에 따라 제조하였다 :

표 8

<196>

성분	함량/단위(mg)	함량/배치(gm)
옥시코돈 염산 (Oxycodone HCl)	20.0	22.0
스프레이 건조된 락토즈	59.25	65.175
포비돈	5.0	5.5
유드라지트RS30D(Eudragit, 고체)	10.0	11.0
트리아세틴	2.0	2.2
스테아릴 알콜	25.0	27.5
탈크	2.5	2.75
마그네슘 스테아레이트	1.25	1.375
Opadry Pink Y-S-14518A	4.0	4.26
합계	129.0	141.76

<197> 다음의 과정에 따라 제조하였다:

<198> 1. 과립화(Granulation) : 옥시코돈 염산, 스프레이 건조된 락토즈 및 포비돈상에 유동층 과립기를 이용하여 유드라지트/트리아세틴 분산액을 분사하였다.

<199> 2. 밀링(Milling) : 과립을 방출시키고 제립기(mill)를 통과시켰다.

<200> 3. 왁싱(Waxing) : 스테아릴 알콜을 녹이고, 믹서를 이용하여 밀링된 과립에 가하였다. 냉각되도록 방치시켰다.

<201> 4. 밀링(Milling) : 제립기를 이용하여 냉각된 과립을 통과시켰다.

<202> 5. 윤활(Lubrication) : 믹서를 이용하여 탈크 및 마그네슘 스테아레이트로 과립을 윤활시켰다.

<203> 6. 압축(compression) : 정제 프레스를 이용하여 과립을 압축시켰다.

<204> 7. 필름 코팅(Film coating) : 얻어진 정제에 수용성 필름 코팅을 가하였다.

<205> 그 다음, 용출 파라미터를 다음의 과정을 통하여 실험하였다 :

<206> 1. 기구 : USP 타입 Ⅱ(paddle), 150 rpm

<207> 2. 배지 : 처음 1시간 동안은 700ml SGF, 그 다음 pH 7.5로 만들어진 포스페이트 완충용액 900ml.

<208> 3. 샘플링 시간 : 1,2,4,8, 12, 18 및 24 시간

<209> 4. 분석 : 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC, High Performance Liquid Chromatography)

<210> 용출 파라미터를 다음 표 9에 나타내었다 :

표 9

<211>

시간(Hours)	용출된 %
1	45
2	55
4	70
8	87
12	96
18	101
24	102

<212> 생체이용성 연구로서 실시예 4와 즉방성 참조 표준의 Cmax와 Tmax를 얻었으며, 그 결과를 다음 표 10에 나타내었다 :

표 10

<213>

약물동력학적 데이터 (Pharmacokinetic data)	옥시코돈 염산
Cmax(ng/ml) IR 참조 제품	38.2
Cmax(ng/ml) CR 제품	21.7
Cmax(CR)/Cmax(IR)	57%
Tmax(hr) IR 참조 제품	1.10
Tmax(hr) CR 제품	2.62

<214> **실시예 5**

<215> 아래 표 11에 기재된 처방을 가진 몰핀 지속방출성 정제를 다음의 과정에 따라 제조하였다 :

표 11

<216>

성분	함량/단위(mg)	함량/배치(gm)
몰핀 설페이트	30.0	138.0
스프레이 건조된 락토즈	70.0	322.0
하이드록시에틸 셀룰로스	10.0	46.0
세토스테아릴 알콜	35.0	161.0
탈크	3.0	13.8
마그네슘 스테아레이트	2.0	9.2
Opadry YS-1-4729	5.0	23.0
합계	155.0	713.0

<217> 다음의 과정에 따라 제조하였다 :

<218> 1. 과립화(Granulation) : 몰핀 설페이트, 스프레이 건조된 락토즈 및 하이드록시에틸 셀룰로스를 믹서에 넣고 여기에 물을 가하고, 유동층 과립기를 이용하여 건조시켰다.

<219> 2. 스크리닝(Screening) : 상기 과립을 방출시키고 체를 통과시켰다.

<220> 3. 왁싱(Waxing) : 스테아릴 알콜을 녹이고, 믹서를 이용하여 밀링된 과립에 가하였다. 냉각되도록 방치시켰다.

<221> 4. 스크리닝(Screening) : 체를 통해 냉각된 과립을 통과시켰다.

<222> 5. 윤활(Lubrication) : 믹서를 이용하여 탈크 및 마그네슘 스테아레이트로 과립을 윤활시켰다.

<223> 6. 압축(compression) : 정제 프레스를 이용하여 과립을 압축시켰다.

<224> 7. 필름 코팅(Film coating) : 정제에 수용성 필름 코팅을 가하였다.

<225> 그 다음, 용출 파라미터를 다음의 과정을 통하여 실험하였다 :

<226> 1. 기구 : USP Method I(Basket), 50 rpm

<227> 2. 배지 : 정제된 물 900ml, 37℃

<228> 3. 샘플링 시간 : 1,2,3,4 및 6시간

<229> 4. 분석 : 285 nm와 305 nm에서 UV 측정, 5cm 셀을 이용한 2-포인트법.

<230> 용출 파라미터를 다음 표 12에 나타내었다 :

표 12

<231>

시간(Hours)	용출된 %
1	34.2
2	49.9
3	64.2
4	75.5
6	90.3

<232> 그 다음 생체이용성 연구로서 실시예 5와 즉방성 참조 표준의 Cmax와 Tmax 값을 얻었으며, 그 결과를 다음 표 13에 나타내었다.

표 13

<233>

약물동력학적 데이터 (Pharmacokinetic data)	몰핀 설페이트
Cmax(ng/ml) IR 참조 제품	22.1

Cmax(ng/ml) CR 제품	12
Cmax(CR)/Cmax(IR)	54%
Tmax(hr) IR 참조 제품	0.98
Tmax(hr) CR 제품	2.09

<234> **실시예 6**

<235> 실시예 1, 실시예 4 및 실시예 5의 약물동력학적 파라미터를 서로 비교하였다. 실시예 1의 하이드로코돈 염산 서방성 정제의 용출율과 실시예 4의 서방성 옥시코돈 정제 및 실시예 5의 몰핀 설페이트 서방성 정제의 용출율이 매우 비슷하지만, 하이드로코돈 제형의 IR에 대한 CR의 Cmax 비는 38%인데 반하여 옥시코돈 제형과 몰핀 제형은 50%를 초과하는 것으로 나타났다. 이러한 비교 결과를 다음 표 14에 나타내었다 :

표 14

<236>

약물동력학적 데이터 (Pharmacokinetic data)	하이드로코돈 바이타르트레이트	옥시코돈 염산	몰핀 설페이트
Cmax(ng/ml) IR 참조 표준	35.4	38.2	22.1
Cmax(ng/ml) CR 제품	13.4	21.7	12
Cmax(CR)/Cmax(IR)	38%	57%	54%
Tmax(hr) IR 참조 제품	1.32	1.10	0.98
Tmax(hr) CR 제품	4.07	2.62	2.09

<237> **실시예 7**

<238> 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3의 서방성 하이드로코돈 제형과 두개의 즉방성 하이드로코돈 바이타르트레이트 7.5 mg/아세트아미노펜 500mg 정제(IR 예)의 단독 용량, 네차례의 처치, 오픈 라벨(open label), 약물동력학적 비교를 단식한 정상 지원자에게서 수행하였다. 이들 제형의 혈장 농도(플라즈마 농도)는 다음 표 15-18에 나타내었다.

<239> 다음 표 15는 서방성 하이드로코돈 바이타르트레이트 15mg 정제-제형 A의 1회 투약후 하이드로코돈 플라즈마 농도(ng/mL)이고, 표 16은 서방성 하이드로코돈 바이타르트레이트 15mg 정제-제형 B의 1회 투약후 하이드로코돈 플라즈마 농도(ng/mL)이며, 표 17은 즉방성 하이드로코돈 7.5mg/아세트아미노펜 500mg 정제-제형 C의 2회 투약후 하이드로코돈 플라즈마 농도(ng/mL)이고, 표 18은 서방성 하이드로코돈 바이타르트레이트 15mg 캡슐-제형 D의 1회 투약후 하이드로코돈 플라즈마 농도(ng/mL)를 나타낸 것이다.

표 15

Subject	Time (hours)													
	-0.08	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	4.55	11.1	9.11	15.8	15.5	17.4	15.4	14.5	12.1	6.33	3.58	2.25	1.29
2	0.00	7.81	8.76	9.20	11.3	14.8	15.5	14.5	10.5	9.30	5.40	3.39	2.10	0.921
3	0.00	4.63	7.66	8.95	15.9	15.6	16.9	16.3	12.3	9.41	6.55	4.10	2.38	0.986
4	0.00	3.48	9.48	9.11	10.7	11.9	13.0	12.4	10.7	8.96	5.22	3.08	1.56	0.558
5	0.00	1.43	4.25	7.20	12.8	13.5	13.0	12.5	9.62	7.01	4.38	3.26	1.93	1.01
6	0.00	4.69	7.60	10.5	12.8	13.9	13.3	15.1	12.3	8.59	4.52	3.11	1.59	0.702
7	0.00	0.56	1.86	3.85	7.54	8.26	8.18	8.90	6.23	4.56	2.99	1.61	0.752	0.00
8	0.00	3.68	7.61	11.5	12.4	13.2	12.7	12.5	9.10	7.09	4.33	2.93	1.24	0.509
9	0.00	8.06	9.79	9.98	11.4	10.7	11.4	11.9	7.66	5.98	3.85	2.10	1.12	0.573
10	0.00	3.83	5.71	7.84	8.49	10.8	11.6	11.5	8.02	6.70	3.34	2.33	1.31	0.00
11	0.00	3.64	5.20	8.00	10.3	11.8	12.5	10.8	7.44	7.84	4.75	2.21	1.11	0.00
12	0.00	3.07	6.14	8.51	14.3	15.0	14.9	14.7	12.1	7.75	4.34	2.52	1.69	0.859
13	0.00	1.95	3.82	4.47	9.55	9.15	8.31	8.05	5.85	3.93	2.45	7.68	1.35	1.07
14	0.00	2.21	4.56	7.33	11.2	12.9	13.3	13.2	10.6	8.41	4.68	3.11	2.35	0.978
MEAN	0.00	3.83	6.68	8.25	11.7	12.6	13.0	12.7	9.78	7.69	4.51	3.22	1.62	0.675
SD	0.00	2.13	2.62	2.10	2.48	2.31	2.70	2.41	2.54	2.09	1.15	1.44	0.513	0.425
%CV	0.00	21.7	39.2	25.5	21.2	18.3	20.8	19.0	26.0	27.2	25.5	44.7	31.7	63.0

<240>

표 16

Subject	Time (hours)													
	-0.08	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	3.18	5.64	11.8	11.4	12.4	13.5	14.3	11.4	9.28	5.69	3.23	2.23	1.10
2	0.00	2.61	7.04	8.53	10.7	12.4	11.5	13.6	11.4	9.25	6.43	4.13	2.59	1.35
3	0.00	5.49	7.57	9.67	13.5	15.6	15.7	14.4	12.6	9.41	7.83	5.19	3.45	1.77
4	0.00	2.71	5.67	6.35	8.88	11.3	13.7	12.0	8.72	8.18	5.58	4.33	2.63	1.26
5	0.00	3.98	6.59	7.38	10.6	11.8	11.6	9.42	6.75	4.81	5.28	3.67	2.43	1.25
6	0.00	0.711	2.85	7.98	12.9	13.6	13	13.8	10.1	8.04	5.17	3.71	2.33	0.940
7	0.00	1.82	3.03	3.97	7.22	8.04	8.05	7.87	5.97	3.77	2.53	2.12	1.94	1.19
8	0.00	2.47	3.99	6.03	10.9	13.2	13.8	12.6	9.49	7.60	6.11	4.74	2.38	0.856
9	0.00	5.02	10.4	8.48	9.06	9.90	9.88	7.96	4.78	3.99	3.77	3.42	1.53	0.805
10	0.00	3.20	8.17	10.7	9.08	10.7	11.8	11.2	9.08	6.20	3.38	2.75	1.84	0.672
11	0.00	4.20	6.86	6.36	9.97	11.3	11.3	10.2	7.79	5.08	4.38	2.67	1.53	0.815
12	0.00	4.73	7.71	9.48	11.9	15.1	16.5	15.5	13.2	8.89	4.58	3.60	2.67	2.12
13	0.00	1.56	2.87	3.89	6.31	7.43	7.87	7.64	7.01	5.34	3.57	2.12	1.35	1.41
14	0.00	0.663	2.20	3.86	8.74	14.7	15.0	15.3	13.6	10.7	6.84	4.47	2.39	1.59
MEAN	0	3.02	5.76	7.46	10.1	12	12.4	11.8	9.42	7.18	5.08	3.58	2.24	1.22
SD	0	1.53	2.45	2.53	2.03	2.45	2.61	2.81	2.77	2.27	1.48	0.943	0.556	0.408
%CV	0	50.7	42.5	33.9	20.1	20.4	21	23.8	29.4	31.6	29.1	26.3	24.8	33.4

<241>

표 17

Subject	Time (hours)													
	-0.08	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	40.6	41.6	45.4	32.1	26.3	22.7	15.2	9.95	6.08	2.58	1.20	0.585	0.00
2	0.00	44.3	50.7	40.1	28.6	23.3	20.2	15.6	9.46	6.08	2.96	1.68	0.872	0.00
3	0.00	17.6	42.3	42.6	37.8	35.4	31.2	21.0	13.0	7.79	3.12	1.77	0.685	0.00
4	0.00	21.2	43.3	36.5	26.9	23.5	20.7	15.4	9.39	5.09	2.27	1.17	0.523	0.00
5	0.00	37.4	39.3	36.1	27.9	22.4	18.1	14.1	7.91	4.98	2.37	1.07	0.546	0.00
6	0.00	3.17	8.67	16.3	17.5	16.9	13.8	11.3	6.52	4.22	1.71	0.703	0.00	0.00
7	0.00	0.900	6.76	14.7	18.3	17.1	14.1	9.66	5.52	3.32	1.21	0.00	0.00	0.00
8	0.00	2.97	13.7	22.2	32.4	28.8	24.2	18.3	10.9	6.46	2.17	1.02	0.00	0.00
9	0.00	50.0	39.3	33.7	24.2	20.1	17.0	13.0	6.84	4.01	1.47	0.565	0.00	0.00
10	0.00	0.627	14.8	25.2	22.4	17.3	16.5	10.9	5.90	3.15	1.05	0.00	0.00	0.00
11	0.00	8.46	13.3	29.3	31.3	24.8	21.0	14.0	9.43	6.04	2.62	1.14	0.00	0.00
12	0.00	30.6	44.4	44.4	40.0	30.8	29.1	19.9	11.3	6.86	3.15	1.47	0.634	0.00
13	0.00	3.73	12.2	17.9	19.1	19.8	16.3	13.9	8.72	5.43	2.51	0.706	0.00	0.00
14	0.00	18.0	29.7	35.3	30.7	26.6	23.4	16.1	9.20	6.24	2.60	1.27	0.556	0.00
MEAN	0.00	20.0	28.6	31.4	27.8	23.8	20.6	14.9	8.86	5.41	2.27	0.983	0.314	0.00
SD	0.00	17.7	16.0	10.6	6.93	5.48	5.21	3.26	2.15	1.36	0.676	0.541	0.336	0.00
%CV	0.00	88.5	55.9	33.8	24.9	23.0	25.3	21.9	24.3	25.1	29.8	55.0	107	0.00

<242>

표 18

Subject	Time (hours)													
	-0.08	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	1.76	4.07	5.17	8.33	9.72	11.1	14.0	13.6	11.7	8.78	6.14	3.91	1.97
2	0.00	2.76	4.83	5.13	6.17	10.4	10.6	13.5	11.8	10.1	6.57	3.71	2.57	1.34
3	0.00	2.91	4.25	6.01	10.1	12.3	12.0	14.8	13.5	11.4	7.40	4.16	2.65	1.46
4	0.00	1.69	5.93	6.26	8.29	8.37	8.06	10.5	8.91	8.70	4.58	2.61	1.63	0.536
5	0.00	0.616	2.74	4.47	8.58	9.16	8.60	10.1	8.66	6.64	4.72	2.57	2.05	0.986
6	0.00	0.663	2.40	4.87	7.50	10.1	11.7	13.0	11.5	8.30	5.38	3.88	2.39	1.25
7	0.00	0.00	1.55	2.32	4.61	6.38	7.22	7.41	6.75	4.82	3.10	1.72	0.984	0.578
8	0.00	1.26	3.03	5.15	7.26	8.80	8.81	9.34	9.07	9.28	6.81	3.31	1.93	1.25
9	0.00	3.36	3.63	6.38	8.31	8.04	8.20	9.55	8.28	6.49	3.72	2.25	1.92	0.901
10	0.00	0.692	2.91	2.95	5.11	6.09	7.37	7.11	6.33	5.67	3.76	2.76	1.43	0.573
11	0.00	1.11	2.87	3.28	6.82	9.69	10.3	12.0	12.2	8.81	5.76	3.25	2.10	1.08
12	0.00	2.25	3.31	4.72	8.03	11.4	11.2	12.1	11.0	9.75	5.64	3.51	2.71	1.34
13	0.00	0.00	1.29	2.71	5.51	6.67	8.92	8.44	7.13	7.01	3.99	2.41	1.04	0.858
14	0.00	1.02	2.94	4.53	8.82	10.5	11.7	14.1	13.0	10.2	6.37	3.56	1.93	1.61
MEAN	0.00	1.44	3.27	4.57	7.39	9.12	9.70	11.1	10.1	8.49	5.47	3.27	2.09	1.12
SD	0.00	1.06	1.23	1.31	1.57	1.86	1.71	2.57	2.55	2.11	1.61	1.08	0.754	0.419
%CV	0.00	73.6	37.6	28.7	21.2	20.4	17.6	23.2	25.2	24.9	29.4	33.0	36.1	37.4

<243>

<244> 약물동력학적 파라미터를 다음 표 19에 나타내었다 :

표 19

<245>

	평균(Mean)[a]		% Ratio[b,c]	90% Cl[b]	
파라미터	실시예 1 단식한	IR 예. 단식한	실시예 1/IR 예. 단식한	하부 (lower)	상부 (upper)
AUC(0,last)(ng · hr/mL)	200.95	216.35	93.36	86.96	100.23
Cmax(ng/mL)	13.16	33.37	39.48	35.26	44.20
Tmax(hr)	4.07	1.32	208.11	257.17	357.80
W50(hr)	13.41	4.67	287.38	265.91	314.15
$T_{1/2}$(abs)(hr)	1.64	0.69	237.65	197.73	284.44
$T_{1/2}$(elim)(hr)	6.44	3.09	208.78	184.43	234.20
	실시예 2 단식한	IR 예. 단식한	실시예2/IR 예. 단식한	하부	상부
AUC(0,last)(ng · hr/mL)	201.57	216.35	93.21	86.82	100.07
Cmax(ng/mL)	12.42	33.37	37.36	33.37	41.83
Tmax(hr)	4.20	1.32	317.57	262.19	362.83
W50(hr)	13.08	4.67	280.31	257.03	305.26
$T_{1/2}$(abs)(hr)	1.57	0.69	227.91	183.84	270.55
$T_{1/2}$(elim)(hr)	7.86	3.09	254.85	231.54	281.31
	실시예 3 단식한	IR 예. 단식한	실시예 3/IR 예. 단식한	하부	상부
AUC(0,last)(ng · hr/mL)	194.40	216.35	90.28	84.09	96.92
Cmax(ng/mL)	10.93	33.37	32.69	29.20	36.60
Tmax(hr)	5.93	1.32	448.65	398.87	499.51
W50(hr)	16.30	4.67	349.21	328.68	376.92
$T_{1/2}$(abs)(hr)	2.98	0.69	431.26	395.95	482.67
$T_{1/2}$(elim)(hr)	6.96	3.09	225.61	200.49	250.26

a 는 AUC(0, last)와 Cmax의 기하평균이고, Tmax, W50, $T_{1/2}$(abs), 및 $T_{1/2}$(elim)의 산술평균을 나타냄.
b 비(Ratio)와 90% CI는 최소 제곱 평균에 기초한 것임.
c 비(%)는 최소 제곱 평균에 기초한 것으로 (실험평균/참조평균) x 100을 나타냄.

<246> **실시예 8**

<247> 아래 표 20에 기재된 처방을 가진 하이드로코돈 지속방출성 정제를 다음의 과정에 따라 제조하였다 :

표 20

<248>

성분	mg/정	kb/배치
하이드로코돈 바이타르트레이트	15	15.0
이염기성 칼슘 포스페이트(Dibasic calcium phosphate)	31	31.0
글리세릴 베헤네이트 (Glyceryl behenate)	10	10.0
스테아릴 알콜	22	22.0
미세결정성 셀룰로스	31	31.0
마그네슘 스테아레이트	1.0	1.0
Opadry YS-1-1037-A	5.0	5.0
정수된 물	N/A[1]	28.33[1]
	115.0 mg	115.0kg
1:가공 도중 증발된 것으로, 최종 생성물의 일부는 아니다.		

<249> 다음의 과정에 따라 제조되었다 :

<250> 1. 밀링(milling) : 제립기를 통하여 스테아릴 알콜 플레이크를 통과시켰다.

<251> 2. 블렌딩(blending) : 하이드로코돈 바이타르트레이트, 이염기성 칼슘 포스페이트, 글리세릴 베헤네이트, 스테아릴 알콜 및 미세결정성 셀룰로스를 적당한 블렌더를 이용하여 섞었다.

<252> 3. 압출성형(extrusion) : 블렌드된 재료를 이중 스크류 압출기로 유연화할 수 있는 온도로 승온하면서 계속적으로 공급하여 압출성형물을 성형하였다.

<253> 4. 냉각(cooling) : 컨베이어 상에서 압출성형물을 냉각시켰다.

<254> 5. 밀링(milling) : 제립기(mill)를 통하여 상기 냉각된 압출성형물을 통과시켜 적당한 입자 크기를 가진 과립을 얻었다.

<255> 6. 블렌딩(blending) :밀링된 압출성형물을 마그네슘 스테아레이트와 블렌드시켰다.

<256> 7. 압축(compression) : 정제 프레스를 이용하여 과립을 압축시켰다.

<257> 8. 코팅(coating) : 정제된 물에 Opadry를 분산시키고 이를 정제코어에 적용하여 필름 코팅체를 제조하였다.

<258> 그 다음, 다음과 같은 과정을 이용하여 정제의 용출율 실험을 수행하였다.

<259> 1. 기구 : USP 타입 I(basket), 100 rpm

<260> 2. 배지 : 처음 55분 동안은 700ml SGF(효소 없이)에서, pH 7.5로 만들어진 포스페이트 완충용액 900ml.

<261> 3. 샘플링 시간 : 1,2,4,8 및 12시간

<262> 4. 분석 : 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC, High Performance Liquid Chromatography)

<263> 용출 파라미터를 다음 표 21에 나타내었다 :

표 21

<264>

시간(Hours)	용출된 %
1	22
2	37
4	58
8	84
12	99

<265> **실시예 9**

<266> 음식을 섭취한 상태에서와 단식한 상태에서 단일 용량의 15 mg 하이드로코돈 서방성 정제(실시예 8)와 정상의 단식한 지원자에게 15 mg 하이드로코돈 즉방성 정제(2 x 7.5 mg 정제)를 두번의 6 시간 마다의 용량(Q6H doses)에 걸쳐 투여하여 3 원 교차(3 way crossover) 약물동력학적 비교 연구를 수행하였다.

<267> 생체이용성 연구로서 실시예 8과 즉방성 참조 표준약물의 Cmax와 Tmax를 얻었으며, 그 결과를 다음 표 22와 23에 나타내었다 :

표 22

<268>

약물동력학적 데이터 (단식한 상태)	하이드로코돈 바이타르트레이트
Cmax(ng/ml) IR 참조 표준(조절된 용량)	43.16
Cmax(ng/ml) CR 제품	17.87
Cmax(CR)/Cmax(IR)	41%
Tmax(hr) IR 참조 제품	6.42
Tmax(hr) CR 제품	4.04

표 23

<269>

약물동력학적 데이터 (Pharmacokinetic data)	하이드로코돈 바이타르트레이트 CR 15mg 정제 (단식한 상태)	하이드로코돈 바이타르트레이트 CR 15mg 정제 (음식을 섭취한 상태)	하이드로코돈 바이타르트레이트 IR 2 x 7.5mg 정제 (단식한 상태)
Cmax(ng/ml)	17.87	19.23	21.58
$C_{12\ hour}$	11.06	12.84	-
$C_{12\ hour}$/Cmax	62%	67%	-
Tmax(hr)	4.04	4.81	6.42
AUC	267.43	277.58	229.33

도면의 간단한 설명

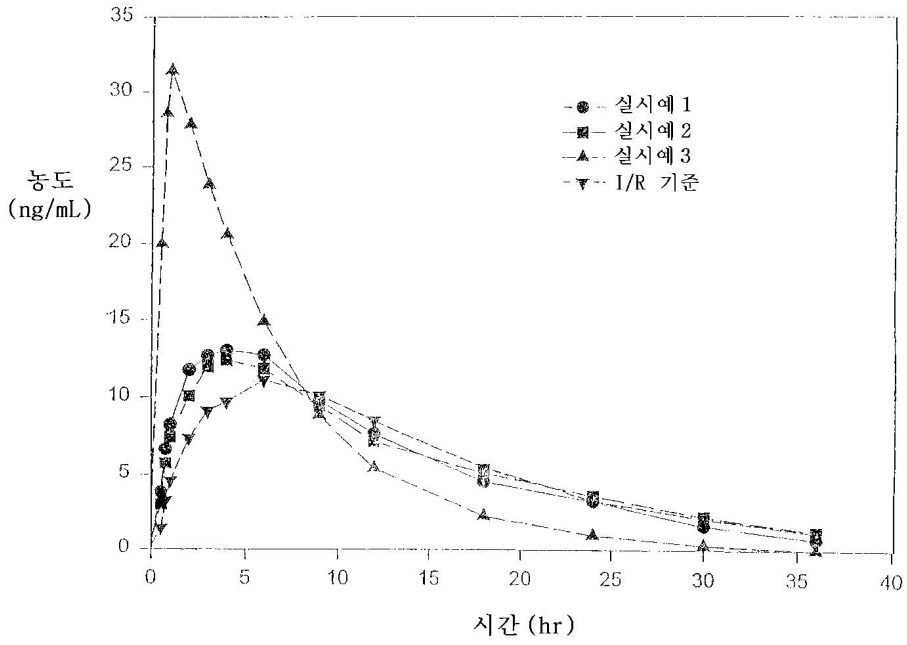
<270> 도 1은 실시예 1, 2, 3 및 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈의 평균 하이드로코돈 혈장 농도를 나타낸 그래프이고,

<271> 도 2는 실시예 4의 공정에 따라 얻어진 다른 서방성 옥시코돈과 실시예 5의 공정에 따라 얻어진 다른 서방성 모르핀의 시료들에 대한 실시예 1, 2 및 3의 평균 혈장 농도를 나타낸 그래프이며,

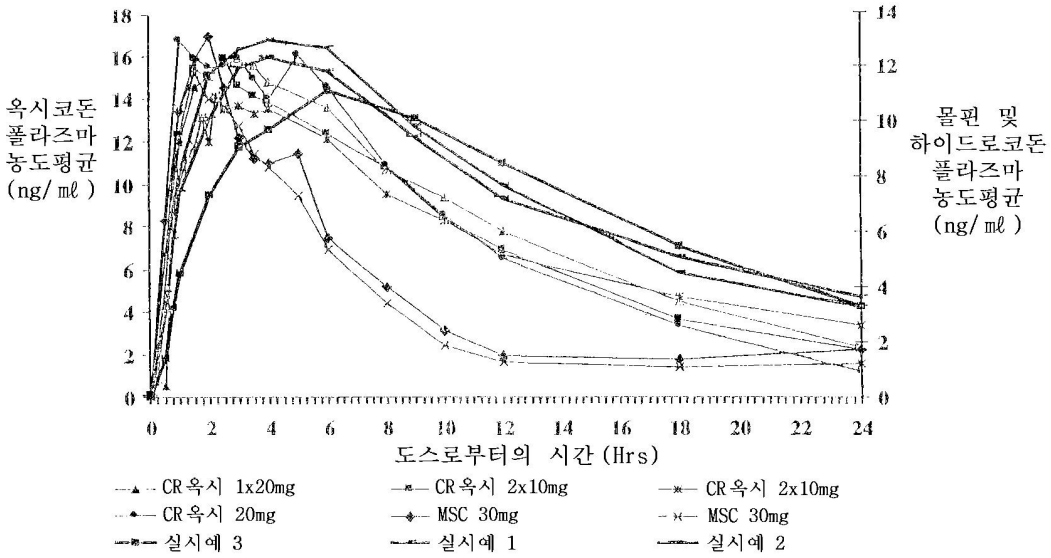
<272> 도 3은 실시예 1, 2, 3 및 동등 용량의 즉방성 하이드로코돈의 시간에 따른 흡수된 하이드로코돈의 % 분율을 나타낸 그래프이다.

도면

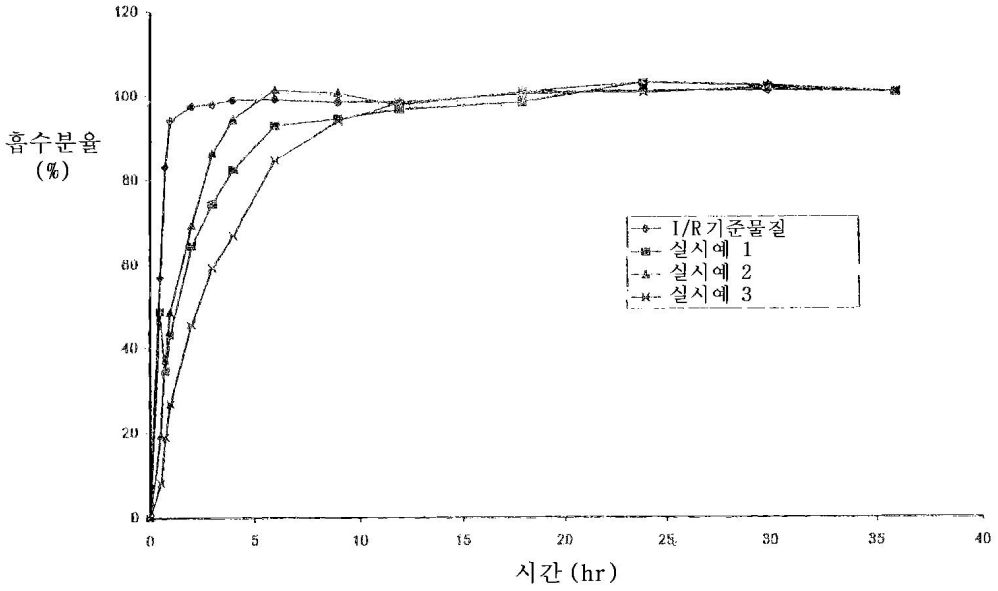
도면1


농도
(ng/mL)
실시예 1
실시예 2
실시예 3
I/R 기준
시간 (hr)

도면2


옥시코돈
플라즈마
농도평균
(ng/㎖)
몰핀 및
하이드로코돈
플라즈마
농도평균
(ng/㎖)
도스로부터의 시간 (Hrs)
CR옥시 1x20mg
CR옥시 2x10mg
CR옥시 2x10mg
CR옥시 20mg
MSC 30mg
MSC 30mg
실시예 3
실시예 1
실시예 2

도면3


흡수분율
(%)
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
시간 (hr)
I/R 기준물질
실시예 1
실시예 2
실시예 3