



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월02일
 (11) 등록번호 10-1445884
 (24) 등록일자 2014년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/22 (2006.01)
 (21) 출원번호 **10-2008-7024048**
 (22) 출원일자(국제) **2007년03월01일**
 심사청구일자 **2011년04월14일**
 (85) 번역문제출일자 **2008년10월01일**
 (65) 공개번호 **10-2008-0109007**
 (43) 공개일자 **2008년12월16일**
 (86) 국제출원번호 **PCT/EP2007/051969**
 (87) 국제공개번호 **WO 2007/099154**
 국제공개일자 **2007년09월07일**
 (30) 우선권주장
 0601842 2006년03월01일 프랑스(FR)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2006002884 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에씨팜
 프랑스, 에프-92213 에스티 클라우드 세텍스, 194
 뷔룩스 드 라 폴리네 베티먼트 디
 (72) 발명자
캐일리-두페스텔, 빈센트
 프랑스, 에프-76710 보스크-구에랄드-세인트-아드
 리엔, 루 에 셀, 933
해리, 캐서린
 프랑스, 에프-76320 세인트 삐에르 레즈 엘뤼프,
 튀 알프레드 드 무셋, 22
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
허용록

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 고일영

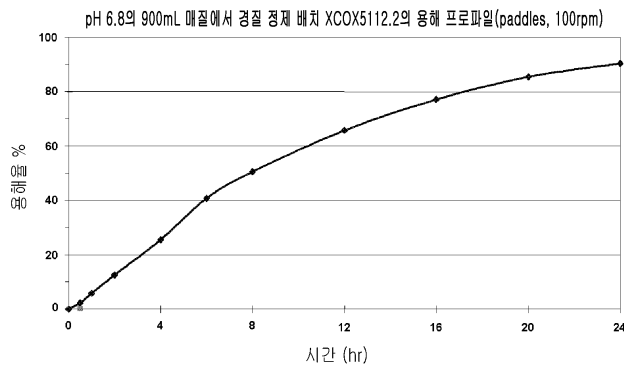
(54) 발명의 명칭 **우발적 오용 및 불법 전환을 방지하기 위한 내분쇄성 옥시코돈 정제**

(57) 요약

연장된 시간에 걸쳐서 신체 속으로 옥시코돈을 방출하고, 옥시코돈을 서방성, pH-비의존적, 수불용성(water-insoluble) 폴리머, 미네랄 부형제 및 그 혼합물로 구성된 균으로부터 선택되는 적어도 하나의 부형제로 구성된 압축 매트릭스 내에서 포함할 수 있는 옥시코돈 또는 그 약학적으로 수용가능한 염들 중 하나를 포함하는 수불용성 매트릭스 정제가 개시된다. 본 매트릭스 정제는 적어도 4 MPa, 유리하게는 적어도 6 MPa의 내분쇄도 및 0 과쇄도를 가진다. 본 압축 매트릭스는 서방성, pH-비의존적, 수불용성 폴리머, 미네랄 부형제 및 그 혼합물로부터 선택되는 적어도 두 개의 부형제의 혼합물을 포함한다. 본 압축 매트릭스는 압축되는 혼합물 및 압축 기구도 실제 압축 단계 이전 또는 도중에 가열 단계를 거치지 않는다.

대표도 - 도3

에틸셀룰로오스 EC30 D의 총으로 박막 코팅되고 경화 단계를 거친, 예 2를 따르는 정제들의 pH 6.8에서의 용해 프로파일



(72) 발명자

메이컨, 조나탄

캐나다 퀘벡 몬트리올 에이치3엠 2비2 드 푸트린코
트 12274 애비뉴

오우리, 파스칼

프랑스, 에프-78150 르 체스네이, 91 루 데 베르세
일레스

특허청구의 범위

청구항 1

연장된 시간에 걸쳐서 신체 속으로 옥시코돈을 방출할 수 있는 수불용성 매트릭스 정제에 있어서, 상기 수불용성 매트릭스 정제는:

(a) 1:1 비율의 미세결정질 셀룰로오스 및 [폴리비닐 아세테이트/폴리비닐피롤리돈 (80:20)] 혼합물로 구성된 압축 매트릭스 내에 옥시코돈, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 중 하나, 그리고

(b) 정제가 최소량의 물에 용해되는 경우, 겔의 형성으로 이어지도록 하는 점성도를 증가시키는 작용제를 함유하고,

부형제의 수량 및 압축 조건은 상기 정제의 내분쇄도가 4 MPa 이상이 되도록 선택되고,

압축될 상기 혼합물 및 압축 기구 중 어느 것도 실제 압축 단계 이전 또는 도중에 가열 단계를 거치지 않는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 2

삭제

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 압축 매트릭스는 상기 정제의 총 중량의 50 내지 98 중량 %를 차지하는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 압축 매트릭스는 또한 항점착제(anti-adherent agents), 압축시 정제 결합(cohesion)을 향상시킬 수 있는 작용제, 충전제(fillers), 윤활제, 가소제, 충전제(bulking agents), 감미제 및 착색제로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 압축 매트릭스는 또한 하기 (a) 내지 (e) 물질 또는 그 혼합물 중 적어도 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제:

- a) 비강 및/또는 인두관을 자극하는 물질,
- b) 구토제,

- c) 회피(aversive) 착색제,
- d) 고미 물질(bittering substance).
- e) 옥시코돈의 길항제.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 길항제는 날록손 또는 날트렉손, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 중 하나 인 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 11

청구항 1에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 정제는 외부 코팅을 가지는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 외부 코팅은 적어도 하나의 서방성 폴리머로 구성되는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 13

삭제

청구항 14

청구항 12에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 정제는 에틸셀룰로오스로 구성된 외부 코팅을 가지는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 15

청구항 1에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 정제는 12 시간을 초과하는 기간에 걸쳐서 옥시코돈을 방출할 수 있는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 16

청구항 12에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 정제는 20 시간을 초과하는 기간에 걸쳐서 옥시코돈을 방출할 수 있는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 17

청구항 1에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 정제는 사람에게 하루에 1회 투여한 이후의 혈장 프로파일, 동일한 투여량을 포함하는 옥시코틴[®] 서방형 정제의 투여 이후에 관찰되는 C_{max}에 대한 상기 수불용성 매트릭스 정제의 투여 이후에 관찰되는 C_{max}의 비율이 0.7이하가 되는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 18

청구항 1에 있어서,

사람에게 하루에 1회 투여한 이후의 혈장 프로파일, 동일한 투여량을 포함하는 옥시코틴[®] 서방형 정제에서 관찰된 AUC_∞ 값에 대한 상기 수불용성 매트릭스 정제에서 관찰된 AUC_∞ 값의 비율이 80 내지 125% 구간 내에

있는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 19

청구항 12에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 정제는 하루 1회 투여될 수 있는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 20

- 활성 성분을 압축 매트릭스의 부형제와 혼합하는 단계,

- 선택적 과립화 단계, 및

- 상기 정제가 적어도 4 MPa의 내분쇄도를 가지도록 선택된 조건들 하에서 상기 혼합물을 압축하는 단계를 포함하며,

상기 압축하는 단계는 실제 압축 단계 이전에 또는 도중에 압축될 상기 혼합물 또는 압축 기구 중 어느 것도 가열 단계를 거치지 않는 것을 특징으로 하는 청구항 1에 따른 수불용성 매트릭스 정제를 생성하는 방법.

청구항 21

삭제

청구항 22

청구항 20에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 정제의 코팅 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서,

상기 외부 코팅의 경화 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

청구항 1에 있어서,

상기 정제의 내분쇄도는 6 MPa 이상인 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 25

청구항 3에 있어서,

상기 압축 매트릭스는 상기 정제의 총 중량의 85 내지 95 중량 %를 차지하는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 26

청구항 12에 있어서,

상기 외부 코팅은 에틸셀룰로오스 유도체 및 메타크릴 폴리머로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 수불용성 매트릭스 정제.

청구항 27

청구항 20에 있어서,

상기 혼합물은 상기 정제가 6 MPa 이상의 내분쇄도를 갖도록 선택된 조건 하에서 압축되는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 매우 높은 내분쇄도(crush resistance)를 지닌 불용성 매트릭스 정제들에 관한 것이다.
- [0002] 보통의 조건들 하에서 부서지지 않으며, 비이쇄성(non-friable) 및 수용성 매질에서 불용성인 이러한 매트릭스 정제들은 분쇄, 용해 및 주입에 의하거나 분쇄 및 흡입에 의한 이러한 물질들의 중독성 남용을 줄일 수 있으며 심지어 방지할 수 있기 때문에 향정신성제를 위한 저장 용기(reservoir)로서 특히 관심사가 되고 있다.
- [0003] 본 발명은 또한 상기 정제들을 얻으며, 활성 성분, 특히 향정신성 활성 성분들의 서방성 및 경구 투여를 위한 그 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0004] 특히, 옥시코돈인 서방성 아편제들을 포함하는 정제들에 대하여, 우발적 오용 현상은 몇 가지 양태를 취할 수 있다. 우선, 투여 조건들을 지키지 못해서 발생할 수 있다. 삼켜지는 의도의 정제는 우발적으로 환자가 씹을 수 있다. 그 구조가 활성 성분의 방출을 늦추는 의도로 되어있는 정제의 전체적 또는 부분적 파괴로 생기는 결과들은 환자에게 위험하며 심지어 치명적(과량 투여로 이어지는 과도한 투여량)일 수 있는 것으로 증명된다. 이는 OxyContin[®] LP 약물에 제공된 사용 설명서(leaflet)가 명확히 <<본 정제는 씹지 말고 삼켜야 합니다>>라고 적혀있는 이유이다.
- [0005] 또한, 서방성 옥시코돈을 포함하는 약물들의 우발적 오용은 환자들이 강한 알코올 복용량과 함께 약물을 동시에 또는 짧은 시간 내에 섭취하는 경우에도 관찰된다.
- [0006] 위장 내에 알코올이 존재하면 활성 성분의 조절 방출을 위하여 제작된 부형제들의 층을 저하시켜, 활성 성분의 대부분의 양을 신체 속으로 방출시켜(<<도우즈 덤핑(dose dumping)>>) 위험한 과량 투여의 원인이 되기도 하는 현상이 하이드로모르폰의 서방성에서 실제로 관찰된다.
- [0007] 예를 들어, 옥시콘틴[®](OxyContin[®]) LP에 제공된 사용 설명서는 본 약물과 함께 알코올의 섭취는 회피하여야 함을 금기 사항에서 지적한다.
- [0008] 유사하게도, 미국에서, FDA(식품 의약 안전국)는 OxyContin[®]으로 치료받는 환자들에게 치료받는 동안에는 알콜성 음료를 섭취하지 않을 것을 강력히 경고하고 있다(특히, <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/oxycontin/oxycontin-qa.htm>).
- [0009] 따라서, 간단하고 편안한 투여 경로(구강 경로)를 유지하면서, 환자 안전성을 증진시키기 위하여 이런 유형의 우발적 오용을 방지하려는 실질적인 요구가 있다.
- [0010] 1990년에 주사용으로 초기에 포장된 설하정(sublingual tablet) 형태(Temgesic[®])의 아편제들의 대체 치료제들이 프랑스 약품 시장에 등장한 이후로, 약물 중독자들에 의한 특정 향정신성제들의 남용 현상의 증가가 관찰되어 왔다.
- [0011] 고의적 오용 또는 불법 사용 (또는 흔히 "약물 남용")이라는 용어는 중독의 목적으로 특정 의약품들의 사용, 특히 예컨대, 고도 통증을 치료하거나 아편성 약물들에 중독을 치료하려는 의도인 아편성 진통제들(opioids) 또는 그 유도체들과 같은 특정 향정신성제 또는 마약제의 사용을 뜻하는데 쓰인다.
- [0012] 주로 구강 경로용으로 의도된 서방성 활성 성분들의 비경구/비강 경로에 의한 남용으로 인하여 약물 중독자들에게 최초 제형 내에 존재하는 총 활성 성분 투여량의 즉각적이고 축적된 향정신성 효과들에 이르는 기회를 주게 되었다.
- [0013] 예를 들어, 약물 중독자들의 대체 치료를 위하여 Temgesic[®]이라는 상표명의 제제로서 초기에 시판되었던 강력한 아편성 진통제인 부프레노핀(buprenorphine)의 특정한 경우에, 판매된 상기 치료제들의 25 % 내지 30 %는 비경구 또는 비강 경로에 의하여 주어진 남용인 것으로 추산된다. 동일한 사항이 수만명의 아편성 진통제 약물 중독자들에서의 대체 치료제로서 공식적으로 사용된 Subtex[®]라는 제제(Schering-Plough에 의하여 제조된 높은 부프레노핀 투여량을 지닌 설하정)에 적용되는데, 이는 소비자들의 34 %가 주사에 의하여 상기 약물을 남용하고 약 30 %는 비강 경로에 의한 것이라고 추산되기 때문이다.

- [0014] 그러나, 약물 남용 현상은 고도 통증을 치료하기 위하여 의도된 황산 모르핀(Skenan[®]) 및 예를 들어, (Moscontin[®], OxyContin[®] LP)와 같은 옥시코돈과 같은 제제들 또는 중등도 통증을 치료하기 위하여 의도된 (Neocodion[®])과 같은 제제들에서도 관찰된다. 이러한 서방성 형태들은 긴 기간에 걸쳐서 통증을 제한하려고 의도된 대량의 아편성 진통제들을 포함하며, 그 남용은 모르핀 유사체들의 대량 방출을 야기한다.
- [0015] 약물 남용은 또한 다른 클래스의 치료 약물들, 특히 벤조다이아제핀들(Rohypnol[®]) 및 그보다 조금 낮은 정도로 는 특정 신경성 치료제들(Artane[®] 항파킨슨 약물)에 영향을 준다.
- [0016] 그 결과, 단지 처방에 의해 접근 가능한 어떤 경우에 있어서, 이러한 치료적 또는 치환 치료법들은 그의 투약량 (dosage)이 하루에 약 10개의 정제에 이를 수 있으며, 이 치료법들은 두개의 주된 모드에 적용된다: 비경구적 투여(주사) 및 비강내 투여(흡입).
- [0017] 주사에 의한 남용의 경우에, 중요한 활성 성분들을 포함하는 정제 또는 캡슐은 약물 중독자에게 이용될 수 있는 임의의 가능한 수단, 특히 막자사발 또는 라이터(lighter), 심지어 단순히 상기 정제를 씹거나 깨물어서 고운 분말로 변형된다. 약제의 형태로 최초로 존재하는 부형제들을 필수적으로 포함하는 거친 분말은 이후 때때로 사전에 가열된 적은 양(수 밀리리터)의 액체에 용해될 수 있고/있거나 염기 형태로 존재하는 특정 활성 성분들(갈색 헤로인, 염기성 모르핀)에 대하여 산이 첨가된다. 이렇게 얻어진 액체는 이후 예를 들어, 정맥 경로를 통하여 주사되기 전에 담배 필터를 사용하여 개략적으로 여과되어 큰 입자들이 혈류 속으로 들어가는 것을 제한하게 된다.
- [0018] 이 경우, 활성 성분이 이후 혈류에서 즉시 이용될 수 있는데, 이는 그 방출을 늦출 임의의 부형제가 더 이상 존재하지 않아서, 약물 중독자들에게 의한 즉각적인 향정신성 효과를 내기 때문이다.
- [0019] 흡입에 의한 남용은 또한 충분히 고운 분말이 얻어져서 활성 성분이 비강내 점막의 미세혈관들에 접근할 수 있을 때까지 상기 약제 형태를 분쇄하는 것으로 구성되어 있다. 다시, 구강 투여를 위하여 제작된 서방성 부형제들의 작용은 전체적으로 효과가 없으며 예상되는 즉각적인 향정신성 효과는 도달될 수 있다.
- [0020] 약물 남용은 또한 부형제들 및 거의 여과되지 않거나 여과가 덜 되고 멸균되지 않은 정제되지 않은 분쇄 잔류물들의 주사 또는 흡입과 직접 관련된 수많은 건강 리스크들이 수반된다. 최근의 연구들은 일부 변형된(tampered) 정제들이 때때로 주사기 내에서 직접 용해되어 이후 임의의 사전 여과 없이 주사되는데, 이런 습관은 폐동맥 색전증을 통한 수많은 사망의 직접적인 원인이 된다고 보고한다. 또한, 비멸균 액체 형태의 산(레몬 주스)을 분쇄 잔류물들에 첨가하면 이 또한 명백하게 박테리아성 또는 진균성(mycosal) 질병(칸디다증)들의 전염의 원인이다.
- [0021] 따라서 이러한 습관은 비경구 주사 그 자체와 관련된 바이러스성 및 박테리아성 전염들 및 피부과 형의 합병증들(농양, 괴사)에 걸릴 위험을 높인다. 또한, Subtex[®] 정제들에 관하여, 정제 제형에 옥수수 전분이 존재하여 이를 주사하게 되면 림프계 및 정맥계에 이 부형제의 축적으로 인하여 하지가 부풀어 오르는 부종이 시작되는 원인이 된다.
- [0022] 이러한 문제들을 줄이기 위한 일 접근법은 상기 제형이 비경구 경로로 취해지는 경우에 향정신성 효과를 제한할 수 있는 작용제와 동일한 의약품 형태로 활성 성분을 혼합하는 것으로 구성되어 있다.
- [0023] 이는 예를 들어, 미국 특허 번호 제 3,966,940 호 및 제 3,773,955 호에 처음으로 기술된 메타돈 및 날록손을 혼합하는 제형들이 있는 사례이다.
- [0024] 이러한 남용 억제 제형은 부프레노핀 특정한 경우에 재연되었다. 예를 들어, 유럽 특허 번호 제 0 185 472 호는 모르핀 수용체들에서 경쟁적 길항제로서 작용하는 날록손의 유효 투여량도 포함하는 부프레노핀의 구강 제형을 기술한다. 날록손은 구강 경로를 통한 약간의 생체이용율만 가지고 있기 때문에, 상기 의약품이 기존과 같은 경구로 투여되는 경우에 부프레노핀의 진통 작용을 거의 방해하지 않는다. 반면에, 날록손이 비경구 경로에 의하여 남용되는 경우에, 이는 충분히 이용가능하게 되고 부프레노핀의 진통 작용을 억제한다. 그러나, 이러한 유형의 화학적 혼합으로, 구강 약학적 제형은 가분쇄성이고 수용성 매질에 가용성인 상태로 남아 있다.
- [0025] 부프레노핀과 날록손을 혼합하는 일 설하 제형은 유럽 특허 번호 제 0 319 243 호에 또한 기술되어 있다. 상기 혼합을 이용하여, 조성물이 비경구 경로에 의하여 남용된다 하더라도 소비자들에게 비쾌감성(non-euphorigenic) 진통 감각을 제공하면서 아편성 진통제들에 대한 날트렉손의 길항 효과를 증가시키는 것이 가능하다. 따라서 이러한 유형의 제형은 약물 중독자에게 별로 호소력이 없으며 약물 남용의 현상을 억제하는 쪽으로 기여한다. 그

러나, 이러한 접근법은 두 가지 활성 성분들의 동시 투여에 의존하여, 의약품의 생산 비용 및 판매 가격의 증가로 이어진다.

- [0026] 길항제와 함께 아편성 진통제를 혼합하는 접근법을 여전히 이용하여, 미국 특허 출원 번호 제 2003/0143269 호는 아편성 진통제 및 길항제가 서로 분산되어(interdispersed) 의약품이 주로 구강 경로로 섭취되는 경우에 방출되는 것을 방지하는 컴파트먼트(compartment)에서 "격리되(sequestered)"는 약학적 제형을 기술한다. 반면에, 상기 의약품이 분쇄되어 변형된다면, 구조상 변질로 인하여 상기 두 활성제들의 혼합되어 추구하려는 항정신성 효과의 억제로 이어진다.
- [0027] 이러한 접근법에서, 상기 약학적 제형은 남용에 대항하는 현저한 역할을 한다. 그러나, 여기서 두 화합물들의 화학적 혼합은 필요하며, 이로 인하여 복잡한 제조 공정 및 높은 생산 비용으로 이어진다.
- [0028] 또한, 미국 특허 출원 번호 제 2003/0068392 호는 상기 아편성 진통제가 기항제와 혼합될 뿐만 아니라 폐쇄된 컴파트먼트에서 격리된 자극제와도 혼합되는 약학적 제형을 기술한다. 상기 약학적 제형을 변형하면 필연적으로 자극제의 방출로 이어진다. 따라서 이러한 형태는 3 가지 활성제들의 혼합 및 정제와 같은 간단한 약학적 제형보다 그 제조를 더 복잡하고 더 비용이 들게 만드는 컴파트먼트된 영역들의 발생을 필요로 한다.
- [0029] 다른 회사들은 남용될 수 있는 아편성 진통제 또는 물질은 길항제와 혼합되지 않는 약학적 시스템들을 개발해 왔다. 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 제 2005/0281748 호는 활성제 및 하나 이상의 지방산들 사이에 염을 형성시켜 그 지용성을 증가시키기 위하여 중요한 아편성 진통제가 변형되는 구강 투여 약학적 제형의 제조를 규정한다.
- [0030] 이러한 약학적 제형은 구강 경로로 섭취되는 경우에 활성 성분의 서방성을 이루게 되는데, 이는 위소화관의 효소들이 지방산의 군들을 서서히 분해하여, 이들이 분해됨에 따라 활성 성분을 방출하기 때문이다.
- [0031] 반면에, 약학적 제형의 임의의 물리적 변형은 수용성 매질에 녹는 활성 성분의 즉각적인 방출을 방지하는 불용성 층으로 코팅된 활성 성분의 미세입자들을 방출하게 된다.
- [0032] 미국 특허 출원 번호 제 2003/0118641 호는 활성 아편성 진통제 성분이 친수성 폴리머 매트릭스 및 양이온 교환 수지와 혼합되어 있는 서방성 아편성 진통제의 경구 투여 형태를 기술한다. 상기 교환 수지는 활성 성분에 반대 전하들을 전달하기 때문에, 활성 성분의 추출을 방지하는 폴리머 매트릭스 내의 이러한 성분과 결합한다.
- [0033] 상기 약학적 제형은 주로 이용가능한 용매들(뜨거운 물, 알코올, 식초, 과산화수소 등...)이 사용될지라도 활성 화합물을 신체 내에서 그 서방성을 담당하는 부형제들로부터 분리될 수 없도록 한다.
- [0034] 일부 회사들은 겔들을 포함하는 약학적 시스템들을 개발해 왔다. 예를 들어, Pain Therapeutics Inc. 및 Durect 사는 높은 점성도를 지닌 작용제로 구성되어 있는 구강 또는 비경구 경로를 통해 투여될 수 있는 생분해성 겔을 사용한다: 수크로오스 아세테이트 이소 부티레이트(Sucrose Acetate Iso Butyrate: SAIB). 이 겔은 아편성 진통제인 옥시코돈의 서방성을 가능하게 한다. 미국 특허 번호 제 5,747,058 호 및 제 6,413,536 호의 주제인 이러한 유형의 겔은 12 내지 24 시간에 걸쳐서 활성 성분을 조절가능하게 방출하는 그 능력을 유지하는데, 이는 동일한 성분을 포함하는 캡슐들이 저하되거나 분쇄된다고 하더라도 그러하다. 이러한 약학적 제형들의 주된 관심사는 옥시코돈은 그 담체로부터 추출될 수 없으며 이러한 제형들(현재 제3 상 임상 시험들을 거치고 있는 ORDADUR[®] 및 SABER[®] 기술들을 이용하는 Remoxy[®] 제품)의 매우 높은 점성도로 인하여 비경구 경로를 통하여는 주사될 수 없다는 사실에 있다.
- [0035] 상기 겔들은 또한 활성 성분이 겔화제에 의하여 형성된 네트워크 내에서 트랩된 채로 유지하면서 알코올 또는 산이 존재하는 곳에 옥시코돈의 추출을 저항하는 능력을 가진다.
- [0036] 이러한 겔 포함 약학적 제형들은 우선 제한된 취급을 낚는 산업적 레벨에서 높은 점성의 액체들을 사용할 것을 요구하며, 둘째로 정제들의 경우에서가 아닌 패키징(바이알 병들의 사용)에 관한 제한들을 포함하는 복잡한 제형들이다.
- [0037] 매우 높은 경도의 매트릭스 정제들을 제조하는 수단들도 알려져 있다. 유럽 특허 번호 제 0 974 355 호는 예를 들어, HPMC와 같은 기존의 폴리머 결합제의 존재하에 적어도 하나의 당질 유형과 혼합된 수용성 비타민을 과립화하여 얻어진 정제들을 기술한다. 신체 내에서 수용성 비타민의 속방성을 의도하는 상기 정제들은 약 1.96 내지 2.94 MPa의 경도 수치들과 일치하는 20 내지 30 kp/cm²(킬로파운드/cm²) 정도의 높은 경도를 가진다. 상대적으로 단단하고 90 %를 초과하는 수용성 비타민 및 또한 수용성인 부형제(HPMC, 당류)로 구성되어 있다고

하더라도, 이러한 정제들은 신체 내에서 급속하게 분해된다(10 내지 15 분 정도의 분해 시간). 상기 정제들은 우선 활성 성분의 서방성에 충분히 적합하지 않으며, 둘째로 수용성 매질에 쉽게 용해되어 남용될 수 있는 성분들에 대한 약학적 제형으로서 사용하기에 적합하지 않게 된다.

- [0038] 유럽 특허 번호 제 0 933 079 호는 약 1 MPa(1 N/mm²) 내지 최대 10 MPa에 이르는 다양한 내분쇄도를 가진 매트릭스 정제들을 기술한다. 상기 정제들은 직접 압착될 수 있는 처리된 전분 분말로부터 얻어진다. 그러나, 이러한 정제들은 수용성 매질에서 약 6 내지 7 분 정도의 상대적으로 짧은 분해 시간을 가지기 때문에, 활성 성분들의 속방성으로 의도된 것이다. 수용성 매질에서의 그들의 급속한 분해로 인하여, 이러한 정제들은 남용될 수 있고 오랜 시간 기간에 걸쳐서 방출될 의도인 활성 성분들을 전달하는데 사용될 수 없다.
- [0039] 유럽 특허 번호 제 0 997 143 호는 압축 분해성 탄수화물(일반적으로 마니톨) 및 결합제로 주로 구성된 매트릭스를 압축한 이후에 얻어진 매우 높은 경도(최대 1.1 Mpa, 즉, 약 11 kp/cm²)와 1 % 미만의 파쇄도(friability)의 바이콘벡스(bi-convex) 매트릭스 정제들의 생산을 기술한다. 씹을수 있는 정제들은 고체 상태에서 매우 높은 경도를 가지고 있지만, 수용성 매질에서 그리고 구강 내에서 매우 짧은 시간 이후에 용해되어 활성 성분을 신체 속으로 급속히 방출한다.
- [0040] 신체 내에서 활성 물질의 서방성을 의도하고 또한 높은 경도를 가지는 매트릭스 정제들의 정제는 미국 특허 번호 제 6,592,901 호에서 규정하고 있다. 이 문서에서, 양호한 가압축성 특징들을 가지고 pH 비의존적인 고도로 치환된 낮은 점성도를 가지며 특정한 등급의 에틸셀룰로오스(상표명 Aqualon[®])으로 판매되는 셀룰로오스의 비이온성 에틸 에테르를 포함하는 정제들이 얻어진다. 이렇게 얻어진 정제들의 내분쇄도는 정제들의 크기로 스케일 다운될 때, 약 1.4 내지 2.8 Mpa에 해당하는 10 내지 20 kp(킬로파운드) 정도로 얻어진다. 또한, 이러한 특별한 등급의 에틸셀룰로오스는 물에 비용해성이라서, 액체들의 확산을 제한하여 활성 성분의 신체 내에서의 방출을 제한하게 된다. 활성 성분의 방출은 이러한 모델로부터 얻어진 정제들이 활성 성분의 80 % 미만이 24 시간 이후에 방출되는 방출 프로파일을 보이기 때문에 느리게 달성된다.
- [0041] 매우 강한 내분쇄도를 가지는 매트릭스 정제들도 Pontier et al.이 작성한 연구(Pontier et al. *Journal of European Ceramic Society*, 22(2002))에 기술되어 있다. 특히, 상기 저자들은 직접 압축에 의하여 인산 삼칼슘 또는 수산화인회석과 같은 인산 칼슘 계열의 미네랄 부형제들을 사용한 매우 단단한 매트릭스 정제들을 얻는 것이 가능하다는 것을 보여준다. 예를 들어, 이전에 파괴화 되었다가 이후 300 MPa 정도의 압축력 하에서 압축된 인산 삼칼슘으로부터, 그 내분쇄도(인장 강도)가 6.5 Mpa에 이를 수 있는 정제들을 얻는 것이 가능하다. 그러나, 이러한 기사(article)는 연장된 기간에 걸쳐서 하나 이상의 활성 성분들을 방출하는 그러한 정제들의 능력에 대하여도, 수용액 매질에서 그대로 유지하는 그러한 약학적 구조들의 능력에 대해서도 어떠한 정보도 제공하지 않는다.
- [0042] C. Pontier에 의한 인회석 인산 칼슘에 대한 논문 연구(2001년 9월 25일에 제출된 "Les Phosphates de calcium apatitiques en compression. De la chimie aux qualites d'usage "These de l'Universite de Paris XI)는 압축 이후에 아마도 7 MPa에 이르는 매우 높은 내분쇄도를 가지는, 인산 칼슘들(특히 수산화인회석 및 인산 삼칼슘)을 포함하는 매트릭스 정제들을 얻는 것이 가능하다는 것을 보여준다.
- [0043] 상기 정제들은 또한 매트릭스 기공들을 통하여 점진적으로 확산되어 오랜 시간에 걸쳐서(8 시간 동안 방출된 활성 성분의 60 %) 수용성 매질에 테오필린을 방출하는 능력을 가진다. 그러나, 이러한 기사는 수용성 매질에서 그대로 유지되어 액체 매질에서 분쇄시켜 남용을 억제시키는 상기 정제들의 능력들에 관하여 이끌어낼 어떠한 결론도 허용하지 않는다.
- [0044] 미국 특허 출원 번호 제 2005/0031546 호는 중독을 일으키는 원인이 되는 하나 이상의 활성 성분들 및 필요하게는 적어도 500 N의 인장 강도를 가지는 적어도 하나의 합성 또는 천연 폴리머를 포함하는 남용-억제 약학적 제형에 관한 것이다. 상기에 구체적으로 기술된 유일한 폴리머는 선택적으로는 잔탄검과 혼합되는 7000000의 분자량을 가지는 에틸렌 폴리옥사이드(ethylene polyoxide)이다. 이러한 정제들은 고온 노출(heat exposure) 단계가 선행하거나, 고온 노출 단계가 동반하거나 고온 노출 단계가 뒤따르는 압축 단계를 포함하는 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 상기 고온 노출 단계는 원하는 경도를 얻는데 필요하다. 본 단계는 기간이 짧다고 하더라도 첫째로 열 민감성 활성 성분들에는 적용될 수 없으며, 둘째로 공정 비용을 증가시키는 쪽으로 기여하는 특수 장비의 사용 및 과도한 에너지 소비를 요구한다.
- [0045] 따라서, 항정신성 효과를 가지며 연장된 시간에 걸쳐서 방출되는 활성 성분들의 완전한 투여를 가능하게 하는, 즉 그 분쇄 및 그 용해 양쪽 모두가 고도로 곤란하거나 심지어 불가능하게 하는 약학적 구조를 가지고, 또한 그

서방성을 담당하는 작용제들로부터 활성 성분의 추출 및 분리를 방지하는 약학적 제형의 개발에 대한 진정한 요구가 존재한다. 또한, 이러한 약학적 제형은 빠르고 비용이 낮은 극도로 단순한 제조 방법을 이용하여 생산되는 것이 가능하여야 한다.

발명의 상세한 설명

- [0046] 본 출원인은 불용성이며 초경질(ultra-hard)인 서방성 매트릭스 정제들의 형태로 간단히 제조되는 신규한 고체 경구 약학적 제형을 뜻하지 않게 발견하였다. 상기 정제들을 이용하여, 우발적 오용 현상을 방지하고 약물 남용의 현상을 억제하고 심지어 해소하는 것이 가능하다.
- [0047] 따라서, 본 발명의 주제(subject matter)는 연장된 시간에 걸쳐서, 바람직하게는 12 시간을 초과하는 기간 및 더 바람직하게는 20 시간을 초과하는 기간에 걸쳐서 신체 속으로 하나 이상의 활성 성분들을 방출하고, 서방성, pH-비의존적, 수불용성(water-insoluble) 폴리머, 미네랄 부형제 및 그 혼합물로 구성된 균으로부터 선택된 적어도 하나의 부형제로 구성된 압축 매트릭스 내에서 분산된 옥시코돈을 포함할 수 있는 수불용성 매트릭스 정제들이며 압축 조건들은 상기 정제들이 적어도 4 MPa, 유리하게는 적어도 6 MPa의 내분쇄도를 가지도록 선택된다.
- [0048] 유리하게는, 압축 조건들은 실제 압축 단계 이전 또는 도중에 압축되는 혼합물 또는 압축 기구의 가열 단계를 항상 포함하는 것은 아니다.
- [0049] 바람직하게는, 본 발명을 따르는 정제들은 24 시간의 기간에 걸쳐서 활성 성분 또는 성분들, 특히 마약성 진정제들을 방출할 수 있어서, 이러한 활성 성분들이 1일 1회 섭취될 수 있도록 하는 약학적 제형들을 생성하는데 사용된다.
- [0050] 본 발명 하에서, 고의적 오용 또는 약물 남용이라는 용어들은 약학적 제형들의 임의의 고의적인 변질을 뜻하는데 쓰인다. 특히, 약물 남용이라는 개념은 상기 정제들을 분말로 만들어서, 이후 이 분말을 흡입하거나 이를 비경구 주사하기 위하여 소량의 액체에 용해시키는 것을 포함한다.
- [0051] 매트릭스 정제라는 용어는 그 내부 구조가 균일하고 상기 정제의 중심으로부터 주변으로 향하여 동일한 정제를 뜻하는데 쓰인다. 따라서, 본 발명의 정제들은 분말 또는 과립 형태의 옥시코돈 및 서방성, 수불용성, pH-비의존적 폴리머, 미네랄 부형제들 및 그들의 혼합물들로 된 균일한 혼합물로 구성되어 있다.
- [0052] 본 발명 하에서, 압축 매트릭스(compression matrix)라는 용어는 상기 정제의 응집에 관여하는 모든 부형제들을 뜻하는데 쓰인다. 상기 압축 매트릭스는 수불용성이며 매질의 pH 조건들에 대하여 변하지 않는 활성 성분의 점진적인 방출을 담당하는 특정한 침투율(침수성 매트릭스) 또는 다공성 네트워크(비활성 매트릭스)를 가진다.
- [0053] 본 출원에서 <<압축 혼합물(compression mixture)>>라는 용어는 정제 형태로 압축되기 이전에 상기 정제의 모든 구성성분들(과립화되는 여부에 상관없이 옥시코돈 및 상기 압축 매트릭스의 구성성분들)을 뜻하는데 쓰인다.
- [0054] 본 출원에서, 내분쇄도 및 경도라는 개념들은 정제들을 특징화하는데 쓰인다. 경도는 직경 방향 압축 시험하에서 정제의 인장 강도를 특징화한다. 원형 정제가 턱 사이에 위치하는데, 그 하나는 고정되고 다른 하나는 움직인다. 경도는 상기 정제를 두 개 이하의 동일한 부분들로 과열하게 하는 움직이는 턱이 가하는 힘에 해당한다. 이는 뉴턴(N) 또는 킬로뉴턴(kN)으로 표시된다(European Pharmacopoeia: ref: 01/2005:20908 참조).
- [0055] 내분쇄도는 경도 측정으로부터 추론된다: 이는 힘에 노출된 정제의 표면적을 고려한 매개변수이고, 파스칼(Pa) 또는 메가파스칼(MPa)로 표시되는 단위 표면적당 힘에 해당하며 1 MPa은 1 mm²당 1 뉴턴에 해당한다. 내분쇄도는 정제 크기의 매개변수에의 의존을 필요로 하지 않기 때문에, 다른 표면적들을 가지는 정제들의 행태를 비교하는데 특히 중요한 매개변수이다. 그 계산식은 하기와 같다(Fell, J.T. ; Newton, J.M. J. Pharm. Sci., 59(5): 688-691(1970)의 <<Determination of tablet strength by the diametral-compression test>>에 따름):

$$Rd = \frac{2XF}{\pi XDXh}$$

- [0056]
- [0057] 여기서:
- [0058] Rd는 직경 방향 정제 파괴 하중이다(MPa)
- [0059] F는 정제의 경도이다(N)

- [0060] D는 정제의 직경이다(mm)
- [0061] H는 정제의 두께이다(mm).
- [0062] 본 출원에서, <<서방성>> 폴리머라는 표현은 활성 성분의 용해 매질로 활성 성분의 방출을 조절하는 제약업계에 흔히 사용되는 폴리머를 나타내는데 쓰인다. 본 출원에서 사용된 서방성 폴리머는 수용용성인데, 이는 활성 성분의 그 주변 매질 속으로 활성 성분의 방출은 폴리머의 침식 또는 점진적인 붕괴 없이 배타적으로 단순 확산 현상을 통하여 발생하는 것을 의미한다. 이러한 폴리머는 실제로 폴리머 매트릭스에서 활성 성분의 점진적인 확산의 원인이 되는 주변 매질과 서로 상호 침투하는 특정한 침투율을 가진다. 따라서, 폴리머의 침투율이 낮으면 낮을수록 활성 성분의 확산은 더 많이 유지된다.
- [0063] 본 출원하에서, pH-비의존적 폴리머라는 표현은 침투성 네트워크 또는 매트릭스를 형성할 수 있으며, 그 침투율이 주변 매질의 pH에 영향받지 않은 그러한 폴리머를 뜻하는데 쓰인다.
- [0064] 본 출원하에서, 옥시코돈의 약학적으로 수용가능한 염들이라는 표현은 상기 염기에 약학적으로 당량인 염들, 특히 옥시코돈 설페이트(oxycodone sulphate), 옥시코돈 히드로클로라이드(oxycodone hydrochloride), 옥시코돈 트리플루오로아세테이트(oxycodone trifluoroacetate), 옥시코돈 티오세미카르바존 하이드로클로라이드(oxycodone thiosemicarbazone hydrochloride), 옥시코돈 펜타플루오로프로피오네이트(oxycodone pentafluoropropionate), p-니트로페닐히드라존 옥시코돈(p-nitrophenylhydrazone oxycodone), o-메틸옥신 옥시코돈(o-methyloxine oxycodone), 티오세미카르바존 옥시코돈, 세미카르바존 옥시코돈, 페닐히드라존 옥시코돈, 히드라존 옥시코돈, 옥시코돈 하이드로브로마이드(oxycodone hydrobromide), 옥시코돈 뮤케이트(oxycodone mucate), 옥시코돈 메틸브로마이드(oxycodone methylbromide), 옥시코돈 올레이트(oxycodone oleate), n-옥사이드 옥시코돈(n-oxide oxycodone), 옥시코돈 아세테이트(oxycodone acetate), 이염기 옥시코돈 포스페이트(dibasic oxycodone phosphate), 옥시코돈, 일염기 옥시코돈 포스페이트(monobasic oxycodone phosphate), 옥시코돈의 무기 또는 유기 염, 옥시코돈 아세테이트트리하이드레이트(oxycodone acetatetrihydrate), 옥시코돈 비스(헵타플루오로부티레이트)(oxycodone bis(heptafluorobutyrate)), 옥시코돈 비스(메틸카르바메이트)(oxycodone bis(methylcarbamate)), 옥시코돈 비스(펜타플루오로프로피오네이트)(oxycodone bis(pentafluoropropionate)), 옥시코돈 비스(피리딘-3-카복실레이트), 옥시코돈 비스(트리플루오로아세테이트)(oxycodone bis(trifluoroacetate)), 옥시코돈 비타르트레이트(oxycodone bitartrate), 옥시코돈 클로로하이드레이트(oxycodone chlorohydrate) 및 옥시코돈 펜타하이드레이트 설페이트(oxycodone pentahydrate sulfate)를 뜻하는데 쓰인다.
- [0065] 본 발명의 정제들은 매우 높은 경도를 지닌 정제들이다(이하 <<초경질 정제들>>이라 칭함). 그 구조는 정제들의 분쇄가 기존의 알려진 기술들을 이용하여서는 상상될 수 없으며, 수용성 매질, 심지어 산성화된 매질에서 그 용해가 실질적으로 불가능한 그러한 것이다.
- [0066] 이러한 극단적인 경도는 또한 파쇄도가 거의 없거나 전혀 없는 것으로 수반되는데, 이는 이러한 정제들은 약물 남용으로 부여될 수 있는 옥시코돈에 대하여 선택되는 약학적 제형임을 의미한다. 이러한 매우 낮거나 비파쇄도는 기존 또는 가정용 기술들(스푼, 막자사발, 라이터...)를 이용하여도 실질적으로 파괴될 수 없게 만든다.
- [0067] 본 발명의 정제들은 또한, 심지어 낮은 pH(pH < 3)의 수용성 매질에 실질적으로 불용성이다. 이러한 특징들은 이들이 비경구 경로를 통하여 투여되는 것을 곤란하게 한다.
- [0068] 본 발명의 정제들은 또한 알코올 매질에서 불용성인데, 이는 알코올이 섭취된다 하더라도 우발적 오용을 회피하도록 이들이 흡수될 수 있음을 의미한다.
- [0069] 또한, 본 발명의 정제들은, 그 극도의 경질인 내분쇄성 외부 구조에 불구하고, 상기 매트릭스 내에 포함된 옥시코돈의 서방성을 가능하게 한다. 따라서, 본 발명의 정제들은 8 시간을 초과하는, 바람직하게는 12 시간을 초과하는, 더 바람직하게는 20 시간을 초과하는 기간에 걸쳐서 신체 속으로 옥시코돈의 방출을 가능하게 한다.
- [0070] 유리하게도, 본 발명의 정제들은 하루 1회 섭취되는 옥시코돈을 포함하는 약학적 제형들을 생성하는데 사용된다.
- [0071] 최종적으로, 구강용으로 승인된 알려진 서방성 부형제들의 혼합물 및 활성 성분을 포함하는 과립들로 구성된 본 발명에 따른 정제의 매트릭스 구조는 극도로 단순하여 그 산업적 생산을 용이하게 하는데, 이는 실제 압축 단계 이전 또는 도중에 압축 기구 및/또는 압축 되는 혼합물을 가열할 필요 없이 혼합물의 간단한 압축 단계를 필요로 하기 때문이다.

- [0072] 유리하게도, 본 발명을 따르는 정제들의 압축 매트릭스는 정제들의 총 중량의 50 내지 98 중량 %를 차지하고, 더 유리하게는 상기 정제들의 총 중량의 85 내지 95 중량 %를 차지한다.
- [0073] 단독으로 사용될 수 있거나 본 발명의 정제들의 매트릭스 조성물 내의 혼합물에 사용될 수 있는 부형제들은 유기형(organic type)일 수 있다; 이들은 셀룰로오스 유도체들 및 특히, 미세결정질 셀룰로오스(예컨대, Avicel[®]이라는 상표명으로 판매됨) 및 에틸셀룰로오스(예컨대, Aqualon[®]이라는 상표명으로 판매됨), 수불용성이며 pH-비의존적 메타크릴산들 계열의 폴리머, 특히 Eudragit[®] RL 12.5, RL PO & PO & RL 100 & RS 12.5, RS PO 및 RS 100 등급들, 폴리비닐알코올들의 유도체들, 락트산 및 클리콜산의 폴리머(PLGA), 전분들, 왁스들, 폴리비닐 아세테이트들의 유도체들, 폴리비닐피롤리돈 유도체들 및 미세결정질 셀룰로오스 및 [폴리비닐 아세테이트/폴리비닐피롤리돈(80:20)]의 혼합물(Kollidon SR[®]이라는 상표명으로 판매됨) 및 미세결정질 셀룰로오스 및 [폴리(에틸아크릴레이트/메틸메타크릴레이트/트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드)(1:2:0.2)]의 혼합물과 같은 폴리머의 혼합물의 유도체를 포함하는 군에 속한다.
- [0074] 유리하게도, 본 발명의 서방성, 수불용성, pH-비의존적 폴리머는 셀룰로오스 유도체, 미세결정질 셀룰로오스 및 [폴리비닐 아세테이트/폴리비닐피롤리돈(80:20)]의 혼합물(Kollidon SR[®]이라는 상표명으로 판매됨) 및 미세결정질 셀룰로오스 및 [폴리(에틸아크릴레이트/메틸메타크릴레이트/트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트 클로라이드)(1:2:0.2)]의 혼합물로 구성된 군에 속한다.
- [0075] 압축 매트릭스의 부형제들은 또한 미네랄형(mineral type)일 수 있다: 이들은 인산 칼슘들(특히, 인산 이칼슘 또는 인산 삼칼슘), 알루미늄 및 실리콘 실리케이트들 및 탄산 마그네슘들로 구성된 군에 속한다.
- [0076] 본 발명에 따른 정제의 압축 매트릭스는 유리하게도 상기 언급된 여러개의 부형제들의 혼합물로 이루어질 수 있다. 이것은 미세결정질의 셀룰로오스와 같은 유기 폴리머 및 비닐 유도체들의 다양한 비율의 혼합물일 수도 있고, 또는 칼슘과 실리콘 실리케이트의 혼합물 + 미세결정질 셀룰로오스의 다양한 비율의 혼합물과 같은 유기 폴리머 + 미네랄 유도체의 혼합물일 수 있다.
- [0077] 본 발명에 따른 정제의 압축 매트릭스에 존재하는 부형제들은, 유리하게도 상기 매트릭스 총 중량의 40 내지 100 중량%를 나타내며, 유리하게는 매트릭스 총 중량의 50 내지 90 중량%를 나타낸다.
- [0078] 본 발명의 하나의 유리한 실시예에 따르면, 상기 압축 매트릭스는 두개의 폴리머의 (1:1) 혼합물로 구성되는데, 유리하게는 미세결정질의 셀룰로오스 및 혼합물[(80:20) 비율의 폴리비닐 아세테이트/폴리비닐피롤리돈(상표명 콜리돈(Kollidon) SR[®]로 판매됨)의 (1:1) 혼합물로 구성되거나, 또는 미세결정질의 셀룰로오스 및 [(1:2:0.2)의 비율의 폴리에틸아크릴레이트/메틸메타크릴레이트/트리메틸-암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드]의 혼합물일 수 있다. 유리하게도, 이러한 두개의 폴리머 각각은 상기 압축 매트릭스의 총 중량의 40%의 중량 비율을 나타낸다.
- [0079] 압축 매트릭스는 유리하게도 압축 매트릭스의 부형제들에 더하여 예컨대, 콜로이드성 실리카, 활석, 스테아르산 마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 스테아르산 칼슘과 같은 항점착제(anti-adherent agents)과 같은 압축 공정의 실시를 촉진시키는 것으로 의도된 하나 이상의 부형들 또는 결합제(binders)과 같이 압축시에 정제들의 결합(cohesion)을 향상시키는 하나 이상의 부형제들 특히, 전분들, 셀룰로오스 유도체들 또는 충전제(fillers), 윤활제, 가소제, 충전제(bulking agents) 또는 감미제 또는 착색제를 포함한다.
- [0080] 이러한 부형제들이 존재하는 경우에, 이들은 압축 매트릭스의 총 중량의 0.1 내지 10 중량 %의 비율로 통상적으로 사용되며, 바람직하게는 0.5 내지 5 중량 %로 사용된다.
- [0081] 상기 압축 매트릭스는 또한 하기 물질들 (a) 내지 (f) 또는 그 혼합물 중 적어도 하나를 포함할 수 있다:
- [0082] (a) 비강 및/또는 인두관들을 자극하는 물질,
- [0083] (b) 정제가 최소량의 물에 용해되는 경우 점성도를 증가시키고 겔을 형성하게 하는 작용제,
- [0084] (c) 옥시코돈의 길항제,
- [0085] (d) 구토제,
- [0086] (e) 회피제(aversive agent)로서 착색제,

- [0087] (f) 고미 물질(bittering substance).
- [0088] 상기 길항제 (c)는 유리하게는 날록손, 날트렉손, 날메펜(nalmefene), 날리드(nalid), 날멕손(nalmexone), 날로르핀(nalorphine) 및 날루핀(naluphine)으로 구성된 군으로부터 선택되며, 이러한 다른 화합물들은 각각 약학적으로 수용가능한 형태, 특히 염기 또는 염 또는 용매화된 형태이다. 이러한 길항제들은 통상적으로 사용되는 투여량으로, 특히 1 정제당 0.1 내지 100 mg의 비율로 존재한다.
- [0089] 본 발명의 유리한 일 실시예에서, 상기 길항제는 날록손 또는 그 약학적으로 수용가능한 염들 중 하나이다.
- [0090] 따라서, 본 발명을 따르는 정제들은 약물 남용의 대상이 될 수 있는 활성 성분인 옥시코돈을 8 시간을 초과하는 기간, 바람직하게는 12 시간을 초과하는 기간 및 더 바람직하게는 20 시간을 초과하는 기간에 걸쳐서 신체 속으로 방출하는 의도인 옥시코돈을 위한 저장 용기들로서 특히 중요하다.
- [0091] 본 발명의 정제들에 포함된 옥시코돈은 당업자에게 알려진 임의의 형태, 특히, 분말, 결정 또는 과립 형태로 존재할 수 있다.
- [0092] 바람직하게는, 본 발명의 정제들은 하루 1회 약학적 투여량 형태들을 생성하는데 사용된다.
- [0093] 본 발명의 정제들에 포함된 옥시코돈은 정제의 총 중량의 5 내지 70 중량 % 사이를 차지할 수 있다. 유리하게도, 옥시코돈은 정제의 총 중량의 10 내지 50 중량 %를 차지한다. 그것은은 압축되고, (미세과립들을 얻기 위하여) 담체들 상에 코팅되거나 (과립들을 얻기 위하여) 습식- 또는 건식-과립화되는 혼합물에 직접 첨가될 수 있다.
- [0094] 옥시코돈이 미세과립들의 형태로 존재한다면, 이러한 미세과립들은 셀룰로오스 또는 "neutral cores" 또는 "sugar spheres"라는 이름으로 판매되는 설탕 및 전분의 혼합물을 포함하는 사전 제작된 미세구들과 같은 약학적으로 중성인 담체들의 표면에 활성 성분(들)을 침전시켜(코팅하여) 통상적으로 구해질 수 있으며, 또는 이들은 예를 들어, 락토오스와 같은 다른 부형제들의 과립들일 수 있다.
- [0095] 활성 성분의 침전(코팅) 방법은 당업자에게 알려진 기존의 방법이다. 따라서, 침전(코팅)은 중성 담체의 표면상으로 옥시코돈의 용액 또는 현탁액을 분사하거나 결합제 용액으로 사전에 적셔진 담체의 표면상으로 분말 형태인 옥시코돈을 분사시켜 이루어질 수 있다.
- [0096] 옥시코돈의 과립들은 또한 당업자에게 잘 알려진 기술들에 의존하여 적어도 하나의 결합제 및 선택적으로는 습윤제가 일반적으로 존재하면서 중요한 활성 성분들의 건식 또는 습식 과립화에 의하여 구해질 수 있다.
- [0097] 그렇게 얻어진 과립들은 압축 매트릭스의 부형제들과 혼합되어 본 혼합물은 이후 압축된다.
- [0098] 본 발명을 따르는 정제들의 탁월한 경도는 압축 이전 또는 도중에 압축되는 혼합물(압축 매트릭스 및 옥시코돈) 및/또는 압축 기구(프레스)에 가열 단계를 적용할 필요없이 구해질 수 있다.
- [0099] 유리하게도, 과립들은 양호한 압축 수율(compression yield)를 가능하게 하는 직경, 즉, 일반적으로 100 내지 600 μm 사이의 직경을 가진다.
- [0100] 본 발명의 다른 실시예에 따르면 입자 크기가 그렇게 허용한다면, 옥시코돈은 압축 매트릭스를 형성하는 부형제들과 직접 혼합되고, 이후에 본 혼합물은 직접 압축된다.
- [0101] 최종적으로, 본 발명의 다른 가능한 실시예는 압축 매트릭스의 부형제(들)과 옥시코돈을 혼합하여, 이후 본 혼합물을 건식 또는 습식 과립화하여 직접적으로 압축가능한 과립들을 얻는 것으로 구성되어 있다.
- [0102] 본 발명을 따르는 정제들은 높은 경도의 정제들이 구해질 수 있게 하는 임의의 형태 및 크기일 수 있다. 유리하게도, 정제의 전체 표면적은 150 mm^2 미만이다.
- [0103] 따라서, 본 발명은 활성 성분의 높거나 낮은 투여량을 지닌 정제들의 생산에 적합하다.
- [0104] 본 발명의 특정한 일 실시예에 따라, 정제들은 당업자가 이러한 코팅의 필요 및 의도된 기능과 관련하여 변형하는 방법을 알고 있는 외부 코팅으로 박막 코팅될 수 있다.
- [0105] 예를 들어, 외부 코팅은 활성 성분이 위내성(gastroresistant) 코팅이라는 용어가 쓰이는 경우인 낮은 pH 수치들의 위액에 민감한 불안정한 활성 성분이라면 활성 성분을 보호하는 목적을 위하여 도포될 수 있다.
- [0106] 또한, 외부 코팅은 매트릭스를 통하여 활성 성분의 확산을 더 지연시키기 위하여 도포될 수 있다. 이러한 목적

을 위하여 다른 등급의 에틸셀룰로오 또는 당업자에게 잘 알려진 메타크릴 폴리머가 사용될 수 있다.

- [0107] 최종적으로, 외부 코팅은 정제의 외양(질감, 색깔) 및/또는 환자를 위한 기호성(입 안에서의 맛/느낌)을 변화하는데 사용될 수 있다. 특히, 당업자에게 유리하게는 잘 알려진 셀룰로오스 유도체들 또는 아크릴 유도체들과 같은 부형제들이 활성 성분의 맛을 필요하다면 감추기 위하여 사용될 수 있다.
- [0108] 따라서, 상기 코팅은 상기 수록된 다른 기능들을 위하여 단독으로 또는 혼합물로 사용되는 당업자에게 알려진 다른 유형의 하나 이상의 부형제들의 혼합물로 구성될 수 있다.
- [0109] 코팅용으로 사용되는 부형제(들)은 원하는 기능(들)을 얻는데 필요한 양으로 당업자에게 알려진 방식으로 사용된다.
- [0110] 이러한 부형제들은 예를 들어, 용매, 천공된 팬 또는 유동층에서 코팅제의 용액 또는 현탁액을 분사시켜 기존의 방식으로 정제의 표면에 도포될 수 있다.
- [0111] 본 발명은 또한 본 발명의 정제들을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 하기의 단계들을 포함한다:
- [0112] - 활성 성분(들)을 압축 매트릭스의 부형제(들)과 혼합하는 단계,
- [0113] - 선택적으로 과립화 단계, 및
- [0114] - 상기 정제가 적어도 4 MPa, 유리하게는 적어도 6 Mpa의 내분쇄도를 가지도록 선택된 조건들 하에서 상기 혼합물을 압축하는 단계,
- [0115] - 정제의 선택적 코팅 단계.
- [0116] 정제의 코팅 폴리머가 서방성 폴리머이면, 본 발명을 따르는 코팅된 정제들은 유리하게도 상기 코팅 폴리머의 물리 화학적 안정성을 확보하는 경화 단계를 거칠 수 있다. 본 단계는 활성 성분의 녹는점 미만인 조절된 온도 조건 하에서, 그리고 1 분 내지 몇 달 사이로 지속할 수 있는 코팅 폴리머에 의존하는 조절된 시간 동안, 50 내지 99 %의 상대 습도로 수행된다. 본 단계는 오븐 또는 팬 내에서 수행될 수 있다.
- [0117] 활성 성분은 압축 매트릭스에 직접 혼합되거나 사전에 제조된 과립들 또는 미세과립들의 형태로 혼합될 수 있다. 이러한 과립화 단계는 생성되는 정제들의 균일한 내분쇄도를 향상시킨다. 바람직하게는, 과립들에 대하여, 습식 과립화가 이용되며(수용성 또는 유기성), 또는 미세과립들에 대하여, 활성 성분은 용액 또는 현탁액으로 중성 담체들 상에 분사 코팅시켜 침전된다.
- [0118] 압축은 사전 압축 스테이션(pre-compression station)을 지닌 회전 압축기 상에서 수행된다. 압축 매개변수들은 얻어진 정제들의 경도가 본 발명에 맞도록 선택되어야 한다. 그러나, 본 발명의 정제들에서 관찰되는 탁월한 경도를 달성할 목적으로 압축되는 혼합물 또는 압축 기구에 압축 이전 도는 압축 도중에 임의의 가열 단계를 적용하는 것은 필요하지 않다. 가해진 압축 힘은 10 kN 내지 160 kN 사이에 있으며, 유리하게는 30 kN 내지 80 kN 사이에 있다. 이는 펀치 물질(punch material)과 융합하고 정제들의 인장 강도가 4 MPa를 초과하고, 바람직하게는 6 MPa를 초과하는 정제들이 구해지도록 하면서, 산업적 생산 속도로 이용될 수 있도록 선택된다.

실시예

- [0131] **예 1: 옥시코돈 HCl 및 4.87 % HPMC를 과립화하여 얻어진 과립을 포함하고 두 개의 부형제[미세결정질 셀룰로오스 및 (PVA/폴리비닐피롤리돈 80:20)]의 (1:1) 혼합물로 구성된 압축 매트릭스를 포함하는 정제의 제조**
- [0132] **1. 정제의 제조**
- [0133] **1.1. 옥시코돈 과립의 제조**
- [0134] 과립들은 활성 성분(옥시코돈 HCl, 배치(batch) N° DV000165; McFarlan Smith, 영국) 및 결합제로서 작용하는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC 등급 Pharmacoat[®] 606, Brenntag)의 습식 과립화에 의하여 얻어진다. 과립화는 유동층(GCPG-1, Wurster, Glatt, Germany)에서 상기 결합제(HPMC) 용액을 상기 분말 활성 성분으로 바닥 분사하여(bottom-spraying) 수행된다.
- [0135] 옥시코돈은 상기 유동층에 첨가되어 유지된다. 상기 결합제 용액은 상기 분말로 분사되어 응집하여 과립들을 형성한다. 물은 증발에 의하여 그리고 최종 건조 단계 이후에 점진적으로 제거된다. 오븐에서의 최종 건조 단계(60 °C에서 16 시간)가 수행되어 수용가능한 최종 수분 함량을 얻는다(6 % 미만).

[0136] HPMC 및 옥시코돈의 비율들은 표 1에 주어지 있다.

[0137] 표 1

[0138]

과립들의 배치(Batch) n°	XOXY4979	
성분	백분율[%]	배치당 중량, 그램
옥시코돈 HCl	95.13	500.0
HPMC(Pharmacoat® 606)	4.87	25.6
정제수(Purified water)	--	336.9
합계(건조)	100.0	525.6

[0139] 상기 과립화 공정에 대한 매개변수들은 표 2에 주어지 있다; 상(phase) 1은 최초 175 g의 용액을 분사한 것에 해당하고, 상 2는 남아있는 185 g의 분사에 해당한다:

[0140] 표 2

[0141]

과립들의 배치 n°	XOXY4979	
단계	1	2
입력 온도(°C)	40	45
출력 온도(°C)	23-29	24-27
생성물 온도(°C)	21-28	25-27
분사 압력(bar)	1.0	1.2
분사 속도(g/min)	10.0	6.0
건조 단계(오븐)	60 °C에서 16 시간	

[0142] 상기 유동층 단계 이후에 얻어진 과립들은 표 3에 표시된 특징들을 가진다.

[0143] 표 3

[0144]

배치 번호	평균 입자 크기(µm)	겉보기 밀도 g/mL	흐름 시간(초/100 g)	상대 습도(%)
XOXY4979 (4.87 % HPMC)	108.7	0.450	6	3.47

[0145] 1.2. 압축 매트릭스의 제조

[0146] 미세결정질 셀룰로오스(Avicel® PH102, FMC) 및 침전된 실리카(Syloid® 244, Keyser & MC Kay)의 예비 혼합물은 큐빅 혼합기(AR 401, Erweka)에서 40 rpm으로 2 분 동안 형성된다. 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈(80:20)의 혼합물(Kollidon® SR, BASF) 및 단계 1.1에 기술된 바와 같이 제조된 옥시코돈 과립들은 상기 예비 혼합물에 첨가되고 균일화는 40 rpm으로 15 분 동안 상기 큐빅 혼합기에서 수행된다. 최종적으로, 압축하는 동안에 끈적임 및 마찰을 제한하는 의도인 윤활제(스테아르산 마그네슘, Quimdis)는 하기 혼합 매개변수들을 이용하여 상기 혼합물에 첨가된다: 40 rpm으로 5 분.

[0147] 사용된 옥시코돈 과립들의 수량은 40 mg 옥시코돈을 포함하는 정제들을 생성할 목적으로 측정된다.

[0148] 각각의 부형제들의 비율들은 표 4에 요약되어 있다.

표 4

[0149]

배치 번호	XCOX5009	
성분	백분율[%]	중량(mg/정제)
옥시코돈 과립들 (lot XOXY4979)	19.83	44.62
Kollidon® SR	39.74	89.40
Avicel® PH102	39.73	89.40
Syloid® 244	0.20	0.45
스테아르산 마그네슘	0.50	1.13

합계	100.00	225.00
----	--------	--------

[0150] **1.3. 압축**

[0151] 선행 단계에서 얻어진 최종 혼합물의 압축 단계는 장타원형 펀치들 11 mm x 5 mm을 사용하여 35 kN의 압축 힘으로 압축 프레스(PR-12, Sviac) 상에서 수행된다. 압축은 실제 압축 단계 이전 또는 도중에 가열 단계를 받는 압축되는 혼합물 또는 압축 기구들 없이 통상적으로 수행된다.

[0152] 얻어진 정제들의 특징들은 표 5에 요약되어 있다. 평균값들은 20 개의 표들에 대하여 계산된 평균에 해당한다.

[0153] 표 5

표들의 배치 n°	XCOX5009
중량 (mg)	225
모양	장타원형
크기 (mm)	11 x 5
두께 (mm)	4.15
경도 (N)	381
내분쇄도 (MPa)	6
과쇄도(%)	0.0

[0155] 예 1을 따라서 얻어진 정제들은 압축 이전 또는 도중에 매트릭스 성분들 또는 압축 프레스를 가열할 필요가 전혀 없이 6 MPa의 매우 높은 내분쇄도 및 0 과쇄도를 가진다.

[0156] **1.4. 예 1에 따라 얻어진 정제의 용해 프로파일**

[0157] 예 1에 따라 얻어진 정제들은 정제들을 실제적으로 파괴할 수 없게 하는 경도 및 과쇄도 특징들을 가지는데, 이는 이들이 분쇄에 의하여 이들의 남용을 제한할 수 있는 약학적 매질에 대한 뛰어난 후보임을 의미한다.

[0158] 또한, 본 출원인은 이러한 정제들이 수용성 매질에서 심지어 산성이라도 실질적으로 불용성이다: 용해 시험들을 완료시에(24 시간 초과) 상기 정제들은 pH 6.8의 완충 매질 및 pH 1.2의 산성 매질에서도 용해 용기의 바닥에서 손상되지 않은 채로 남아있다.

[0159] **2. 용해 방법**

[0160] 예 1에서 얻어진 정제들의 용해 측정은 100 rpm의 패들 회전 속도로 회전 패들 방법(American Pharmacopoeia USP 24에 따른 II 형 패들 장치)을 이용하여 pH 6.8의 인산염 완충액(모노포타슘 포스페이트/디소듐 포스페이트) 900 ml에서 수행된다.

[0161] 상기 용해 매질은 UV 검출을 사용하는 크로마토그래피(HPLC)에 의하여 연속적으로 분석된다. 각각의 표본에 대하여, 측정은 적어도 3 개의 용기들에 대하여 수행된다.

[0162] 상기 용해 시험들의 결과들은 도 1에 요약되어 있다.

[0163] 예상외로, 본 발명의 정제들은 불용성이지만, 연장된 기간에 걸쳐서, 즉 8 시간을 초과하는 기간, 바람직하게는 12 시간을 초과하는 기간 및 더 바람직하게는 20 시간을 초과하는 기간에 걸쳐서 이들이 포함하는 활성 성분을 방출하는 능력을 가진 것으로 관찰된다.

[0164] 따라서, 상기 정제들은 <<하루 1회>> 유형, 즉, 일일 1회 투여만 요구하는 약학적 제형들의 생성을 위해 특히 중요하다.

[0165] **예 2: 옥시코돈 및 6.46 % HPMC를 과립화하여 얻어진 과립을 포함하고 두 개의 부형제(미세결정질 셀룰로오스 및 PVA/폴리비닐피롤리돈 80:20)의 (1:1) 혼합물로 구성된 압축 매트릭스를 포함하는 정제의 제조**

[0166] 본 예에서, 본 출원인은 상기 정제들의 용해 프로파일에 미치는 과립화 단계 동안에 사용된 결합제의 수량의 영향을 측정하려고 하였다.

[0167] 본 과립화 단계는 여기서 결합제(HPMC, Pharmacoat® 606)의 수량이 과립들의 총 중량의 6.46 %라는 유일한 예외를 제외하고는 예 1을 따르는 정제들을 생성하는데 기술된 단계와 동일하다. 이러한 과립들의 조성물은 표 6

에 요약되어 있다.

[0168]

표 6

[0169]

정제 배치 n°	XOXY5103	
성분	백분율[%]	중량(g/배치)
옥시코돈 HCl	93.54	590.5
HPMC(Pharmacoat® 606)	6.46	40.8
정제수	--	483.9
합계(건조)	100.0	631.3

[0170]

혼합 및 압축 단계들은 이후 예 1에서와 동일한 정성 및 정량식을 이용하여 정확히 동일한 매개변수들을 따라서 수행된다.

[0171]

예 2에 따라 얻어진 정제들의 특징들은 표 7에 요약되어 있다. 평균값들은 10 개 또는 20 개 표들에서 계산된 평균에 해당한다.

[0172]

표 7

[0173]

정제들의 배치 n°	XCOX5111
중량 (mg)	227.0
모양	장타원형
크기 (mm)	11 x 5
두께 (mm)	4.2
경도 (뉴턴)	397
내분쇄도 (MPa)	6
과쇄도 (%)	0.0

[0174]

예 2를 따라서 얻어진 정제들은 6 MPa의 매우 강한 내분쇄도 및 0 과쇄도를 보여준다. 그러한 경도의 정제들을 구하는데 압축 이전 또는 도중의 가열 단계는 필요하지 않았다.

[0175]

이러한 정제들의 용해 프로파일은 이후 예 1에 기술된 바와 같이 측정된다. 본 프로파일은 도 2에 도시되어 있다.

[0176]

사용된 결합제의 수량은 24 시간에 걸쳐 연장하는 방출 반응과정에 거의 영향을 주지 않는다.

[0177]

예 3: Aquacoat® ECD-30(에틸렌셀룰로오스)의 외부 코팅으로 박막 코팅된 예 2에 따라서 얻어진 정제

[0178]

본 예에서, 예 2를 따라서 얻어진 옥시코돈 정제들에 도포된 외부 코팅의 영향에 대한 평가가 실시된다. 여기서 다시, 실제 압축 이전 또는 도중이든지 압축되는 혼합물 또는 압축 기구 어디에도 가열 단계가 적용되지 않았다.

[0179]

1. 정제의 제조

[0180]

1.1. 선편(sub-coating)

[0181]

실제 폴리머로 코팅하기 이전에, 예 2에서 얻어진 정제들에 선편 단계가 적용된다.

[0182]

이러한 선편은 정제들의 표면 상태를 향상시키기 위하여 의도된 것이다. 이는 HPMC(Pharmacoat® 603), 소포제 (Simethicone, Dow Corning), 윤활제(미세화된 활석, Luzenac(Univar) 및 정전기방지제(Syloid 244, Keyser & McKay)의 혼합물로 구성되어 있으며, 상기 HPMC는 코팅되지 않은 정제들의 총 중량에 대하여 3%의 중량 증가를 차지한다. 상기 부형제들 각각의 비율들은 표 8에 주어지 있다.

[0183]

표 8

[0184]

정제들의 배치 n°	XCOX5112.1		
성분	백분율 [%]	중량/편 (g)	중량 (mg/정제)
정제들 XCOX5111	95.96	1000.0	227.00
HPMC (603)	2.88	30.0	6.81

시메티콘 (건조 중량)	0.01	0.1	0.02
활석	0.86	9.0	2.03
Syloid® 244	0.29	3.0	0.69
정제수**	N/A	308.5	N/A
합계(건조)	100.00	1042.07	234.5

[0185] **주: 상기 정제수는 공정 도중에 제거된다; N/A: 해당 없음

[0186] 본 선풍 단계는 천공팬(Trislot)에서 기존의 방식으로 수행된다.

[0187] 상기 선풍 공정에 대한 매개변수들은 표 9에 요약되어 있다.

[0188] 표 9

정제들의 배치 n°	XOXY5112.1
입력 온도(°C)	38
출력 온도(°C)	32
팬 회전 속도(rpm)	15
공기 흐름 속도(m³/h)	150
분사 압력(MPa)	0.12
분사 속도(g/분)	2.0-2.6

[0190] 1.2. 코팅

[0191] 사전에 선풍된 정제들의 실제 코팅은 천공팬(Trislot)에서 수행된다.

[0192] 코팅은 에틸셀룰로오스(Aquacoat® ECD-30, FMC)의 수용성 분산액을 사용하여 수행되며, 에틸셀룰로오스의 비율은 코팅된 정제들의 총 중량의 2.87 중량 %를 차지한다. 다른 부형제들의 비율은 표 10에 주어지 있다. 여기서 다시, 선풍 또는 실제 코팅의 적용 전 또는 도중에 정제들의 특정한 가열 단계는 수행되지 않았다.

[0193] 표 10

정제들의 배치 n°	XCOX5112.2	
	백분율 [%]	중량/팬 (g)
성분		
XCOX5112.1 배치 정제들	95.75	1042.09
Aquacoat® ECD-30 (초)	2.87	31.24
세박산 디부틸(Dibutyl sebacate)	0.69	7.51
활석	0.52	5.66
Syloid® 244	0.17	1.85
정제수**	N/A	185.04
합계(건조)	100.00	1088.35

[0195] **주: 상기 정제수는 공정 도중에 제거된다; N/A: 해당 없음

[0196] 상기 코팅 공정의 매개변수들은 표 11에서 재연된다.

[0197] 표 11

정제들의 배치 n°	XOXY5112.2
입력 온도(°C)	40
출력 온도(°C)	34
팬 회전 속도(rpm)	15
공기 흐름 속도(m³/h)	140
분사 압력(MPa)	0.12
분사 속도(g/분)	1.5-2.0
경화 단계	XCOX4976.2
입력 온도(°C)	75

출력 온도(℃)	65
생성물 온도(℃)	60
팬 회전 속도(rpm)	3
공기 흐름 속도(m ³ /h)	140
시간(hrs)	24

[0199] 1.3. 경화 단계

[0200] 본 단계는 코팅한 이후에, 박막 코팅의 안정화를 위하여 60 ℃에서 24 시간 동안 천공팬에서 수행된다.

[0201] 상기 정제들은 그 경도를 증가시키고 종래 기술들(라이터 또는 스푼을 사용)에 의할뿐만 아니라, 더 오래되었지만 더 효율적인 기술들(예를 들어, 막자사발, 플라이어 또는 망치)에 의하여 분쇄되는 것을 방지하기 위하여 40 ℃ 및 75 % 습도에서 연장된 경화 단계(3 개월)을 거친다.

[0202] 그렇게 굳어진 정제들은 7.4 MPa를 초과하는 내분쇄도에 해당하는 500 N을 초과하는 경도를 가진다. 이러한 조건들 하에서, 활성 성분의 방출은 도 3에 도시된 바와 같이 24 시간에 걸쳐서 활성 성분의 90 %를 초과한 양이 방출된 채로 유지된다.

[0203] 예 4. 코팅된 내알콜성 및 pH 비의존성 옥시코돈 정제

[0204] 40 mg의 코팅된 서방성 옥시코돈 정제들이 제제된다(기술적 배치 n° XCOX5111).

[0205] 예 1에서와 같이, 옥시코돈은 우선 물과 결합제(HPMC 606)이 존재하는 유동 공기층(GPCG1)에서 과립화된다.

[0206] 4.1. 정제의 제조

[0207] 4.1.1. 압축 매트릭스의 제조

[0208] 미세결정질 셀룰로오스(Avicel® PH102, FMC) 및 침전된 실리카(Syloid® 244, Keyser & MC Kay)의 예비 혼합물은 큐빅 혼합기(AR 401, Erweka)에서 40 rpm으로 2 분 동안 형성된다. 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합물(80:20)(Kollidon® SR, BASF) 및 옥시코돈 과립들은 상기 예비 혼합물에 첨가되고 균일화는 40 rpm으로 15 분 동안 상기 큐빅 혼합기에서 수행된다. 최종적으로, 응집 및 압축 마찰을 제한하는 의도인 윤활제(스테아르산 마그네슘, Quimdis)는 하기 혼합 매개변수들에 따라 상기 혼합물에 첨가된다: 40 rpm으로 3 분.

[0209] 사용된 과립들의 수량은 40 mg 옥시코돈을 포함하는 정제들을 제조하기 위하여 측정된다.

[0210] 각각의 부형제들의 비율들은 하기 표 12에 요약되어 있다.

표 12

배치 번호	XCOX5111		
	기능	백분율[%]	중량(mg/정제)
성분			
옥시코돈 HCl 과립들	과립화된 활성 성분	20.25	45.56
Kollidon® SR	서방성 제제	39.53	88.93
Avicel® PH102	서방성 제제	39.53	88.93
Syloid® 244	유도제(Flow agent)	0.20	0.45
스테아르산 마그네슘	윤활제	0.50	1.13
합계		100.00	225.00

[0213] 4.1.2. 압축

[0214] 선행 단계에서 얻어진 최종 혼합물의 압축 단계는 하기 표에 주어지 있는 크기들의 장타원형 펀치들을 사용하여 35 kN의 압축 힘 하의 압축 프레스(PR-12, Sviac) 상에서 실시된다.

[0215] 압축은 실제 압축 단계 이전 또는 도중에 관계 없이 압축되는 혼합물 또는 압축 기구가 가열 단계를 거치지 않고 기존의 방식으로 수행된다.

[0216] 본 단계 이후에 40 mg 옥시코돈을 포함하는 정제들은 표 13에 주어지 있는 하기 특징들을 가진다:

[0217]

표 13

[0218]

정제들의 배치 n°	XCOX5111
중량 (mg)	225
크기 (mm)	11 x 5
모양	장타원형
두께 (mm)	4.2
표면적 (mm ²)	55
경도 (N)	350
내분쇄도 (MPa)	5.2
과쇄도 (%)	0.0

[0219]

따라서, 본 발명을 따른 정제들은 5 MPa를 초과하는 매우 높은 내분쇄도를 가지는 것이 확인된다.

[0220]

20, 40 및 80 mg의 투여량을 포함하는 다른 정제들은 다른 공정을 이용하여 생성된다: 옥시코돈 과립들은 높은 전단 응력의 과립기(shear granulator)에서 체제된다. 압축되는 혼합물은 예 1 및 2에 기술된 바와 같이 체제된다. 정제들은 10 내지 15 kN 정도의 압축 힘 하에서 제조되는 복용량에 따라 다른 크기들의 장타원형 편지들을 사용하여 SVIAC PR12 회전 압축기 상에서 압축된다.

[0221]

그들의 물리적 특징들은 하기 표 14에 주어져 있다:

[0222]

표 14

[0223]

투여량	정제 중량	크기 L x W x 두께.	경도(내분쇄도)
20 mg	175 mg	11.0 x 5.0 x 3.8 mm	300 N(4.9 MPa)
40 mg	225 mg	11.0 x 5.0 x 4.2 mm	350 N(5.2 MPa)
80 mg	325 mg	13.0 x 6.0 x 4.5 mm	400 N(5.6 Mpa)

[0224]

그렇게 제조된 정제들 모두는 공정 도중 어떤 때라도 그 경도 및 내분쇄도를 증가시키기 위하여 상기 정제들의 성분들 또는 압축 기구를 가열할 필요가 없음에도, 그 크기에 관계 없이 6 MPa를 초과하는 뛰어난 내분쇄도를 가진다.

[0225]

압축 단계 이후에 활성 성분 40 mg을 포함하는 <<노출된(bare)>> 정제들은 이후 신체 속으로 그 방출 프로파일을 지연시킬 의도인 코팅으로 코팅된다.

[0226]

4.1.3. 코팅

[0227]

정제들의 코팅은 천공팬(Trislot)에서 수행된다.

[0228]

코팅은 에틸셀룰로오스의 수용성 분산액을 사용하며, 에틸셀룰로오스의 비율은 코팅된 정제들의 총 중량의 2.87 중량 %를 차지한다.

[0229]

상기 코팅 박막의 경화 단계는 60 °C의 오븐에서 24 시간 동안 수행된다.

[0230]

다른 부형제들의 비율 및 얻어진 코팅된 정제들의 일반식이 하기 표 15에 주어져 있다.

[0231]

표 15

[0232]

배치 n°	XCOX5112	
	백분율	mg/정제
옥시코돈(DV000165)	17.40	42.98
HPMC 606	1.20	2.97
Kollidon SR®	36.32	89.73
Avicel PH102	36.32	89.73
스테아르산 마그네슘	0.46	1.13
HPMC 603	2.76	6.81
시메티콘 30 %(표준액)	0.01	0.02
Aquacoat ECD-30(표준액)	2.87	7.08
DBS	0.69	1.70

미세화된 활석	1.35	3.34
Syloid 244FP	0.63	1.57
합계	100.00	247.06

[0233] 20, 40, 80 및 160 mg의 투여량들을 포함하는 다른 코팅되지 않은 정제들은 또한 상술한 방법에 따라 코팅된다.

[0234] 코팅 이후에 관찰된 그들의 물리적 특징들은 하기 표 16에 주어져 있다.

[0235] 표 16

투여량	정제 중량	크기 L x W x 두께.	경도 (내분쇄도)
20 mg	175 mg	11 x 5 x 3,8 mm	440 N(7.3 MPa)
40 mg	225 mg	11 x 5 x 4,2 mm	500 N(7.4 MPa)
80 mg	325 mg	13 x 6 x 4,5 mm	570 N(6.5 MPa)
160 mg	575 mg	15 x 7 x 5,8 mm	800 N(6.3 MPa)

[0237] 그렇게 제조된 정제들은 모두 그 크기에 관계 없이 6 MPa를 초과하는 뛰어난 내분쇄도를 가진다.

[0238] **2. 용해 매질에 알코올이 존재시 및 존재하지 않을 시의 용해 곡선**

[0239] 예 4.3에 따라 제조된 40 mg의 코팅된 정제들은 하기 두 가지 조건들 하에서 용해된 상태로 시험된다:

[0240] a) 에탄올이 없는 0.1 N HCl 매질

[0241] b) 40 % 에탄올이 있는 0.1 N HCl 매질

[0242] 상기 용해 조건들은 하기와 같다: 회전 패들 방법, 패들 회전 속도: 100 rpm, 매질의 부피: 900 ml, 1 용기당 1 정제. 옥시코돈은 225 nm 자외선 분광 측정법으로 분석된다.

[0243] 용해 시험들의 결과들은 도 4에 도시되어 있다.

[0244] 용해 매질에 알코올이 존재하여도, 본 발명의 정제들은 서방성 용해 프로파일을 유지하는 것을 알게 된다.

[0245] **3. pH와 관련된 용해 곡선**

[0246] 본 예에서 상술된 바와 같이 제조된 40 mg 정제들은 또한 pH 의존성, 즉, 용해 매질의 pH 수치에 관계 없이 일정한 방출 프로파일을 유지하는 능력에 대하여 시험되었다.

[0247] 이용된 두 가지 실험 조건들은 하기와 같다:

[0248] pH 6.8의 용해 매질

[0249] pH 1.2의 용해 매질

[0250] 얻어진 용해 프로파일들은 도 5에 주어져 있다.

[0251] 용해 매질의 산성도에 관계 없이, 본 발명을 따르는 정제들은 일정한 서방성 프로파일을 유지하는 것이 확인된다.

[0252] 따라서, 이러한 정제들은 연장된 시간에 걸쳐서 방출되는 임의의 유형의 활성 성분에 대한 벡터들로서 사용될 수 있는 한 특정한 장점을 부여해 주는 pH 의존성이라고 여겨질 수 있다.

[0253] **4.3. 안정성 연구**

[0254] **4.3.1. 저장 안정성**

[0255] 상술한 방법을 따라서 얻어진 40 mg 옥시코돈을 포함하는 코팅된 정제들은 저장에 대한 그 반응성을 측정하기 위하여 안정성에 대하여 조사된다.

[0256] 상기 정제들은 두 가지 유형의 포장들로 유효한 ICH 기준들(45 °C, 75 % 습도)에 따른 가속된 안정성 조건들 하에서 6 개월 동안 저장된다: a) Al/Al 알루미늄 투명 포장 및 b) 건조제가 있는 HDPE(고밀도 폴리에틸렌) 병들.

[0257] 상기 저장 기간 이후에 정제들의 특징들은 하기 표 17에 요약되어 있다:

[0258]

표 17

[0259]

포장	초기 투여량	저장 이후 투여량 mg/정제	불순물	경도	물의 비율
투명 Al/Al	40 mg	40.9 CV 0.5 %	0.17 %	> 500 N	3.5 %
HDPE 병들	20 mg	19.9 CV 3.5 %	0.17 %	440 N	3.6 %

[0260]

4.3.2. 저장 기간 이후에 얻어진 용해 프로파일

[0261]

본 용해 프로파일들은 하기의 조건들 하에서 얻어진다: 회전 패들 방법, 패들 회전 속도: 100 rpm, 상기 용해 매질의 부피: 900 ml, pH 6.8.

[0262]

이들은 도 6 및 도 7에 주어져 있다.

[0263]

활성 성분의 수량이 시간에 걸쳐서 유지된다는 것뿐만 아니라, 활성 성분의 방출 프로파일들 및 정제들의 극한의 경도가 6 개월의 저장 기간 이후에도 유지된다는 것도 알게된다.

[0264]

따라서, 본 발명을 따르는 정제들은 안정하며 pH-비의존성이고 용해 매질에 알코올의 존재(심지어 강력한 존재)와 무관한 용해 프로파일을 보인다.

[0265]

4.4. 임상 시험

[0266]

본 예에서 제제된 40 mg 정제들은 상기 정제들을 투여받는 환자들에게서의 혈장 프로파일을 측정하기 위하여 생체 내에서도 시험된다.

[0267]

임상 시험(Algorithm, 캐나다, n° OXY/24018/001)은 2 개의 반군(semi-group)으로 나누어지는 12 명의 건강하고 금식한 남성 및 여성 지원자들에게 수행되었다. 각각의 반군은 임의의 치료 없는 중간기(배설 기간) 이후에 두 가지 치료제들(본 발명의 정제들 및 기준 제품)이 연속적으로 주어졌다.

[0268]

본 시험에 사용된 기준 제품은 40 mg의 투여량을 포함하고 하루에 2 회 섭취하는 서방성 옥시코돈인 OxyContin[®]이었다.(배치 N° 121777, 만료일 2007년 4월, Purdue).

[0269]

옥시코돈 혈장 프로파일들은 도 8에 도시되어 있으며 그 매개변수들은 하기 표 18 및 19에 함께 분류되어 있다.

[0270]

표 18

[0271]

매개변수	시험(발명)		기준	
	평균	CV	평균	CV
C _{max} (ng/ml)	34.412	20	53.129	25.0
T _{max} (heures)	10.0	16.6	3.00	34.3
AUC _t (ng h/ml)	667.109	16.9	611.848	21.9
AUC _∞ (ng h/ml)	679.846	17.1	614.960	21.7
AUC _{t/∞} (%)	98.17	1.7	99.48	0.3
K _{el} (hours ⁻¹)	0.1154	24.0	0.1561	16.4
T _{1/2 el} (hours)	6.39	28.0	4.56	17.2

[0272]

주: T_{max} 수치들에 대하여, 표시된 것은 평균값이다; CV: 변동 계수; K_{el}: 제거율 상수; T_{1/2 el}: 소실 반감기.

[0273]

표 19

[0274]

매개변수	비율	90 % 신뢰 구간	
		하부	상부
C _{max}	65	58	73
AUC _t	110	104	116
AUC _∞	111	105	118

[0275] 따라서, 그렇게 얻어진 혈장 프로파일들은 C_{max}에 증가가 있어도 활성 성분의 생체이용률의 손실이 없다는 것을 보여준다.

[0276] 그 결과로, 본 발명을 따르는 옥시코돈을 포함하는 이러한 매트릭스 정제들은 동일한 투여량을 가진 OxyContin[®] 서방성 정제들의 투여 이후에 관찰되는 C_{max}에 대한 본 발명의 정제의 C_{max}의 비율이 0.7을 초과하지 않는 사람에게 하루 1회 투여한 이후의 혈장 프로파일을 보여준다.

[0277] 또한, 본 발명에 따른 옥시코돈을 포함하는 이러한 매트릭스 정제들은 동일한 투여량을 가진 OxyContin[®] 서방성 정제들에서 관찰되는 AUC_∞ 값에 대한 이러한 정제들에서 관찰되는 AUC_∞의 비율은 80 내지 125 %의 생동등성 구간 내에 있는 사람에게 하루 1회 투여한 이후의 혈장 프로파일을 보여준다.

[0278] 이러한 결과들은 옥시코돈이 기준 제품으로서 신체가 잘 흡수한다는 것을 의미하기 때문에 특히 유리하지만, 그 최대 농도는 본 발명의 정제들에서 약 35 % 정도로 감소되기 때문에, 높은 혈장 농도들에서 발생하는 불리한 효과들의 위험을 실질적으로 감소하게 한다.

[0279] **예 5: 옥시코돈 및 날록손 정제**

[0280] **5.1. 정제의 제조**

[0281] 본 발명을 따르는 정제들은 하기의 두 가지 활성 성분들을 혼합하여 제조된다: 옥시코돈 및 날록손.

[0282] 날록손은 정제가 주사를 통한 투여를 위하여 변형되면 옥시코돈의 활성을 억제시키는 아편성 길항제이다. 정제가 통상적인 방식으로(구강 경로) 섭취되는 경우에, 날록손은 구강 경로에 의한 섭취의 경우 급격히 대사되기 때문에 그 길항제 효과를 발휘하지 않는다. 여기에 사용된 옥시코돈/날록손 염기의 비율은 4:1이다.

[0283] 정제들은 예 4에서와 동일한 방식(높은 전단 응력의 과립기에서 옥시코돈의 과립화)으로 생성된다. 이들은 압축 이전, 도중 또는 이후 어디에서도 임의의 열 처리를 거치지 않는다.

[0284] 그렇게 제조된 정제들(배치 XCOX 5731)의 일반식은 하기 표 20에 요약되어 있다.

[0285] 표 20

원료 물질	Mg/정제	(%)
과립화된 옥시코돈	22.66	12.51
날록손 2HCl·H ₂ O	6.10	3.37
Kollidon SR [®]	75.54	41.71
Avicel pH102 [®]	75.54	41.71
Syloid 244	0.367	0.20
스테아르산 마그네슘	0.91	0.50
합계	181.1	100.0

[0287] 압축 이후에, 정제들은 하기 표 21에 주어진 물리적 특징들을 가진다.

[0288] 표 21

정제의 묘사	원형, 평평함, 백색
직경	8 mm
두께	2.90 mm
평균 중량	175.8 mg
경도	315 N
직경 내분쇄도(diametral resistance)	8.6 MPa

[0289] 본 발명을 따르면, 두 가지 활성 성분들, 특히 하나는 아편성 진통제이며 다른 하나는 정맥 경로를 통하여 정제를 투여하는 경우에 다른 하나의 작용을 차단하는 길항제를 가능하면 포함하는 매우 높은 내분쇄도를 지닌 정제들을 생성하는 것이 가능하다.

[0290] **5.2. 용해 프로파일**

[0291] 선행 예들에서와 같이, 하기의 조건들 하에서 용해 시험들이 수행된다: 유형 II 패들 장치/100 rpm/ 매질 pH 6.8/ 용해 매질의 부피: 900 ml/225 nm에서의 연속 자외선 분광 측정법에 의한 분석/용기 폭: 10 mm.

[0292] 프로파일은 도 8에 도시되어 있다.

[0293] 이러한 초경질 정제들은 서방성 프로파일(12 시간 이후에 방출된 활성 성분의 90 %)을 보여준다는 것을 알게 된다.

[0294] **예 6: 미네랄 유도체를 포함하는 정제**

[0295] **6.1. 정제의 제제**

[0296] 본 시험의 목적은 미네랄 부형제들이 압축 매트릭스의 주요한 성분으로 사용되는 본 발명을 따르는 정제들을 생성하는데 있다.

[0297] 옥시코돈 및 선행 예들에서 사용된 Kollidon SR[®] 및 Avicel PH 102[®] 유형을 대체하는 인산 제이칼슘 이수화물(dicalcium phosphate dihydrate)(Emcompress[®])을 포함하는 정제들이 제제된다.

[0298] 제제 방법은 예 1에서 기술된 것과 동일하다(옥시코돈의 과립화 이후에 압축 혼합물의 분말 부형제들과 물리적 혼합).

[0299] 20 mg의 투여량을 포함하는 이러한 정제들(batch XCOX 5723)에 대한 일반적인 생성식은 하기 표 22에 주어지 있다.

표 22

[0300]

원료 물질	Mg/정제	(%)
과립화된 옥시코돈 (XOXY 5634)	22.57	12.90
Emcompress [®]	151.21	86.40
Syloid 244FP	0.35	0.20
스테아르산 마그네슘	0.88	0.50
합계	175.00	100.00

[0301] 그렇게 얻어진 혼합물은 예 1에서와 같이 압축된다.

[0302] 압축 이후에 정제들의 물리적 특징들은 하기 표 23에 주어지 있다:

[0303]

표 23

[0304]

정제의 묘사	원형, 평평함, 백색
직경	6 mm
두께	3.16 mm
평균 중량	178.8 mg
경도	170 N
직경 내분쇄도	5.7 MPa

[0305] 그렇게 얻어진 내분쇄도는 혼합물 또는 압축 기구의 가열 단계가 필요하지 않았지만, 4 MPa를 훨씬 넘어서는 것이라는 것이 다시 한번 확인된다.

[0306] **6.2. 용해 프로파일**

[0307] 그렇게 얻어진 정제들은 이후 용해 매질에 담겨진다.

[0308] 용해 조건들은 하기와 같다: 유형 II 패들 장치; 패들 회전 속도: 100 rpm; 매질 pH 6.8; 용해 매질의 부피: 900 ml; 225 nm에서 연속 자외선; 혈관 10 mm.

[0309] 결과들은 도 9에 도시되어 있다.

[0310] 미네랄 부형제들을 사용하여 얻어진 본 발명을 따르는 정제들은 상대적으로 연장된 시간에 걸쳐서 옥시코돈을 방출할 수 있음을 알게 된다.

[0311] **예 8: 약물 남용 시험**

[0312] **8.1. 분쇄 시험**

[0313] 본 예의 목적은 기준 옥시코돈 제품(OxyContin[®])의 정제들과 비교하여, 본 발명을 따르는 옥시코돈 정제들을 부수거나 파쇄하고 선택적으로는 분말을 얻는데 있어서의 난이도를 측정하는데 있다.

[0314] 4 가지 수단들을 선택하여 본 단계를 수행하였으며 난이도가 높은 순서로 두었다:

- [0315] - 나이프(Opinel[®] 주머니 나이프 형)
- [0316] - 커피 스푼
- [0317] - 콤비네이션 플라이어(combination pliers)
- [0318] - 유리 사발 및 막자(실험용 유리제품)

[0319] 분쇄 난이도의 평가는 정제의 경도에 관하여 측정되었다.

[0320] 시험된 옥시코돈 정제들의 물리적 특징들은 표 24에 주어져 있다.

[0321] 표 24

시험된 정제	두께	크기	모양	중량 (mg)	경도 (N)	내분쇄도 (MPa)
OxyContin [®] 20 mg	3.43	직경 7.24 mm	원형 분홍색	135.9	105	2.7
본 발명 (20 mg)	3.30	길이 11.0 mm 폭 5.5 mm	장타원형 백색	175.9	467	8.8

[0323] 기준 정제들의 내분쇄도는 본 발명의 정제들의 내분쇄도의 3.3 배 미만이다.

[0324] 플라이어를 사용하여 기준 제품 및 본 발명의 정제들 양쪽 모두에 대한 정제들이 거칠게 분쇄(1 내지 2 mm의 조각들로 나뉘)되게 하였다.

[0325] 플라이어를 사용하여 상기 거친 분쇄 단계 이후에, 실험용 사발을 사용하여 양쪽 경우들에서 고운 분말이 구해지게 하였다. 그러나, 본 발명을 따르는 손상되지 않은 정제들에 대하여 사발을 사용하게 되면 그 분쇄가 일어나지 않았다.

[0326] 사용된 도구에 관하여 각각의 정제 유형에 대하여 관찰된 분쇄 난이도는 하기 표 25에 요약되어 있다:

[0327] 표 25

	나이프	커피 스푼	플라이어	사발
OxyContin [®] 20 mg	용이하게 절단, 조각이 남(chipping)	용이한 분쇄	용이한 분쇄, 조각이 남	매우 용이한 분쇄
본 발명 20 mg	절단이 곤란함, 분쇄되지 않음	분쇄가 불가능	용이한 분쇄, 조각이 남	분쇄가 불가능(사전 절단 없음)

[0329] 기준 OxyContin[®] 제품은 사용된 수단에 관계 없이 상당히 용이하게 분쇄될 수 있다. 이는 낮은 경도를 가지고 있기 때문에, 조각이 나는 경향이 있다.

[0330] 반면에, 본 발명을 따르는 정제는 콤비네이션 플라이어로만 분쇄될 수 있다; 나이프로는 절단만 되며 분쇄되지

않는다. 절단된 이후에, 조각들은 사발에서 갈려질 수 있다.

8.2. 용해 시험

나이프를 사용하여 반으로 절단된 정제 및 플라이어를 사용하여 거칠게 분쇄된 정제는 손상되지 않은 정제와 비교하여 용해 프로파일에 미치는 절단 및 분쇄의 영향을 분석하기 위하여 용해 시험을 거치게 된다. 본 시험은 예 4를 따라 제제된 배치 XCOX 5726 및 OxyContin® 기준 제품 상에 수행된다.

용해 방법은 하기와 같다: 연속 용해, 용해 매질 pH 6.8, 혈관당 매질 900 ml, 회전 패들 방법, 패들 회전 속도: 100 rpm, 투여량: 혈관당 40 mg 활성 성분, 혈관 두께: 10 mm; 자외선 분광 측정법(파장 λ = 225 nm)에 의한 측정. 판독은 최초 1 시간 동안은 매 5 분씩 하고, 이후 최대 24 시간까지는 매 15 분씩 한다.

pH 6.8 매질에서 용해에 대하여 얻어진 결과들은 하기 표 26 및 도 11에 주어져 있다.

표 26

시간 (h)	OxyContin® 20 mg 배치 122810			옥시코돈 20 mg XCOX 5726		
	전체 정제	반으로 절단된 정제	조각난 정제	전체 정제	반으로 절단된 정제	조각난 정제
0.5	35.9	50.8	61.0	1.3	8.6	26.7
1	47.1	62.8	73.4	3.7	15.0	36.5
2	60.5	75.2	85.4	10.7	28.2	51.5
3	69.4	82.3	91.6	17.3	39.4	62.2
4	76.2	87.0	95.4	24.9	49.7	70.4
6	86.0	92.9	99.0	41.7	64.8	81.9
8	92.8	96.5	100.3	55.8	75.3	88.8
12	100.7	99.4	100.7	75.7	88.1	95.9
16	103.4	100.1	100.5	87.7	94.7	99.2
20	103.9	99.4	99.5	95.3	98.4	100.7
24	-	98.2	99.2	100.4	100.5	101.5

pH 6.8 매질에서, 기준 제품의 용해 프로파일은 노출된 정제, 즉, 서방성 코팅이 없는 정제에 대하여 표적된 것에 유사한 반면에, 본 발명의 정제(<<QD>>)의 프로파일은 서방성 정제에 대하여 표적된 것과 유사하다.

정제를 반으로 절단하면 용해를 촉진시키며, 정제가 양쪽 유형의 정제들에 대하여 반으로 절단되어 활성 성분을 구강 경로를 통한 흡수가 더 급속하게 이용될 수 있도록 촉진이 증가된다.

그러나, 본 발명을 따르는 분쇄된 (<<QD>>) 정제에서의 옥시코돈의 프로파일은 서방성 프로파일을 유지한다.

8.3 활성 성분 추출의 평가

시험된 정제들은 또한 주사용으로 활성 성분의 추출에 대하여 평가된다.

본 출원인은 오염된 주사기의 교환을 통한 병원체의 전염을 방지할 목적으로 약국에서 이용가능하며 약물 중독자를 위해 제작된 <<Steribox®>>라는 상표명의 키트를 사용하였다.

상기 Steribox®는 하기를 포함한다:

- 1 ml 주사기 2 개,
- 주사용 제제들을 위한 물 5 ml 투여량 2 개,
- <<Stericup®>> 이라는 상표명의 컵 2 개
- 필터 2 개

기준 제품 및 본 발명을 따르는 정제로부터 옥시코돈의 추출은 각각의 배치에 대하여 하기와 같이 수행된다:

- 전체 정제에 대하여 2 회 시험,
- 플라이어로 거칠게 분쇄된 정제에 대하여 2 회 시험,

- [0351] - 플라이어로 분쇄되고 이후 막자사발로 분쇄된 본 발명의 정제에 대하여 2 회 시험, 및
- [0352] - 사발에서 직접 분쇄된 기준 정제에 대하여 2 회 시험.

[0353] 상기 시험된 추출 매질은 최대 이용가능한 부피(2 ml)로 Steribox[®]에 제공된 물이다.

[0354] 추출에 이용된 작동 모드는 Steribox[®]에 제공된 설명서에 기술된 것이다:

- [0355] 1 - 제조된 표본(전체, 거칠게 분쇄되거나 갈려진)을 컵에 넣어라,
- [0356] 2 - 계량 피펫을 사용하여 물 2 ml를 첨가하라,
- [0357] 3 - 주사기의 플런저를 사용하여 2 분 동안 혼합하라,
- [0358] 4 - 상기 컵의 내용물을 라이터로 1 분 동안 가열하라,
- [0359] 5 - 가열한 후에 남아있는 부피를 점검하라: 남아있는 부피는 1.7 ml이다.
- [0360] 6 - Steribox[®]에 포함되어 있고 사전에 주사기에 넣어 둔 멸균 필터를 사용하여 용액을 여과하라. 필요하다면, 컵 안의 용액을 주사기로 넣도록 피펫을 사용하라,
- [0361] 7 - 여과액을 물로 여과하여 20 mg/100 ml의 활성 성분의 이론적 농도를 구하라
- [0362] 8 - 기준 제품 및 시험 제품에 대한 추출 용매를 물로 교체하여 분석을 실시하라.

[0363] 그렇게 얻어진 내용물들의 결과들 및 각각의 시험에 대한 추출 수율은 하기 표 27에 요약되어 있다.

[0364] 표 27

[0365]

	OxyCont in 20 mg 배치 122810			옥시코돈 20 XCOX 5726		
	전체 정제	거칠게 분쇄된 정제	갈려진 정제	전체 정제	거칠게 분쇄된 정제	갈려진 정제
획득된 내용물 mg/정제	0.37*	16.3	18.4	0.25	5.8	15.2
CV(%)	-	4.6	3.3	4.1	2.1	15.9
수율	2.0 %	86.2 %	97.4 %	1.3 %	30.4 %	79.6 %

[0366] * 본 결과들은 단일 시험에 관한 것으로, 제2 시험은 불확실하여 그 결과는 이용할 수 없다.

[0367] 사용된 정제에 관계 없이 추출 수율은 전체 정제에 대하여 낮다는 것을 알게 된다.

[0368] 그러나, 추출 수율들은 OxyCont in[®]에 대한 모든 시험들에서 더 높다. 특히, 본 발명을 따르는 정제가 거칠게 분쇄되는 경우에, 동일한 조건들 하에서 사용된 기준 제품보다 거의 5 배 더 적은 활성 성분을 방출한다.

[0369] 이러한 결과들은 정맥 경로에 의한 남용은 본 발명의 옥시코돈 <<QD>> 정제들에서보다 OxyCont in[®]에서 더 용이하게 달성될 수 있음을 보여준다.

[0370] OxyCont in[®]의 양호한 추출을 얻기 위하여 플라이어만 필요로 한 반면에, 본 발명의 옥시코돈 <<QD>> 정제들에 대하여는 효율적인 분쇄를 달성하여 추출 수율을 증가시키기 위하여 추가적인 도구가 요구된다. 따라서, 본 발명을 따르는 정제들은 아편성 진통제 활성 성분들의 약물 남용을 억제시키는데 특히 효과적이다.

도면의 간단한 설명

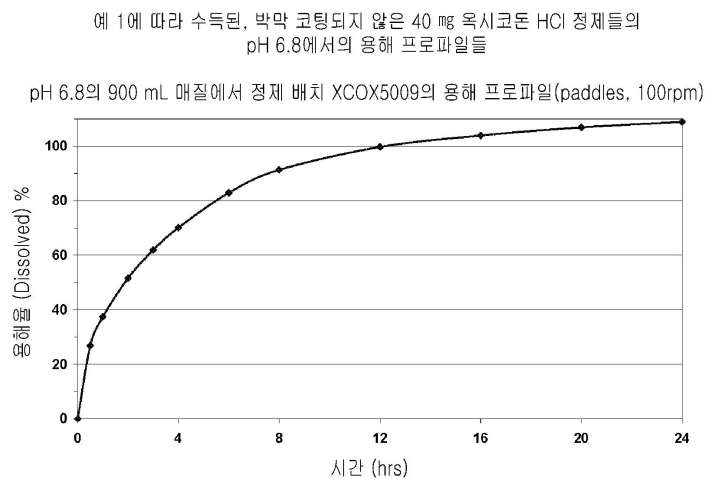
[0119] 하기에 주어진 예 1 내지 예 10 및 도 1 내지 도 14는 본 발명을 예시하려는 의도이지, 그 범위를 한정하려는 의도는 결코 아니다.

[0120] 도 1은 예 1에 따라 얻어진 박막 코팅되지 않은 40 mg 옥시코돈 HCl 정제들의 pH 6.8 인산염 완충 매질(모노포타슘 포스페이트/디소듐 포스페이트)에서의 용해 프로파일을 도시한다.

- [0121] 도 2는 예 2에 따라 얻어진 박막 코팅되지 않은 40 mg 옥시코돈 HCl 정제들의 pH 6.8에서의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0122] 도 3은 예 3의 조건들 하에서 경화를 거친 에틸셀룰로오스 EC30 D의 층으로 박막 코팅된 예 2를 따르는 정제들의 pH 6.8 인산염 완충 매질(모노포사슘 포스페이트/디소듐 포스페이트)에서의 용해 프로파일을 도시한다.
- [0123] 도 4는 무 에탄올 0.1 N HCl 매질 및 예 4에 따라 측정된 바와 같은 40 % 에탄올을 포함하는 0.1 N HCl 매질에서 본 발명에 따른 옥시코돈 매트릭스 정제들의 비교 용해 프로파일들을 도시한다.
- [0124] 도 5는 예 4에 기술된 작동 방식을 따른 다른 pH(1.2 및 6.8)의 두 용해 매질에서 본 발명을 따르는 옥시코돈 매트릭스 정제들의 용해 프로파일들을 도시한다.
- [0125] 도 6은 예 4의 조건들 하에서 1 개월, 2 개월, 3 개월 및 6 개월의 가속된 안정성 조건들(accelerated stability conditions) 하에서 알루미늄/알루미늄 투명 포장들에 싸여 저장 기간을 보낸 이후에 본 발명을 따르는 40 mg 옥시코돈 정제들의 24 시간 용해 프로파일들을 도시한다.
- [0126] 도 7은 1 개월, 2 개월 및 3 개월의 가속된 안정성 조건들 하에서 건조제가 있는 HDPE 병들에서 저장 기간을 보낸 이후에 본 발명을 따르는 20 mg 옥시코돈 정제들의 24 시간 용해 프로파일들을 도시한다.
- [0127] 도 8은 본 발명을 따르는 40 mg 옥시코돈 정제들 및 예 4에 따른 기준 품목인 OxyContin[®]의 40 mg 옥시코돈 정제들의 하루 1회 투여 후에 나타나는 옥시코돈의 혈장 프로파일들을 도시한다.
- [0128] 도 9는 예 5에 따라 옥시코돈 및 날록손의 초경질, 비코팅된 정제들의 pH 6.8에서의 24 시간 용해 프로파일을 도시한다.
- [0129] 도 10은 20 mg 옥시코돈을 포함하는 비코팅된 초경질 정제들의 pH 6.8에서의 10 시간 용해 프로파일들을 도시한다.
- [0130] 도 11은 본 발명을 따르는 정제들(<<QD>>) 및 기준 품목 OxyContin[®](ref)의 정제들을 pH 6.8에서 전체(whole) 정제들, 반으로 자른 정제들 또는 분쇄된 정제들에 대하여 관찰된 용해 프로파일들을 도시한다.

도면

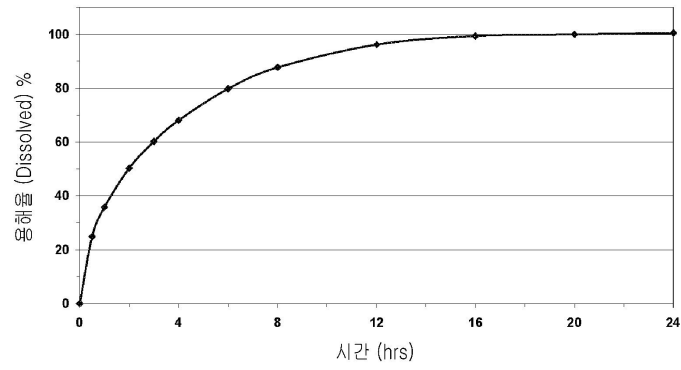
도면1



도면2

예 2에 따라 수득된, 박막 코팅되지 않은 40 mg 옥시코돈 HCl 정제들의 pH 6.8에서의 용해 프로파일들

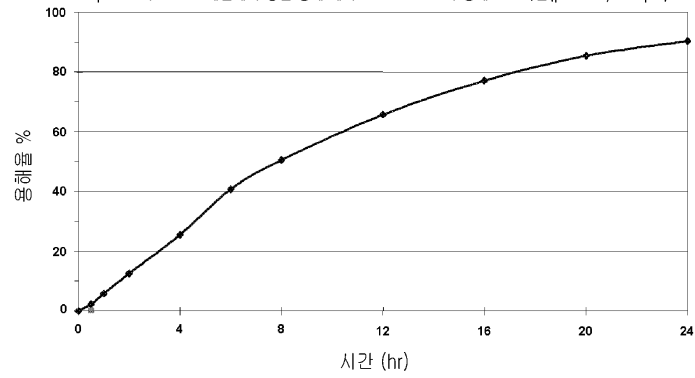
pH 6.8의 900 mL 매질에서 정제 배치 XCOX5111의 용해 프로파일(paddles, 100 rpm)



도면3

에틸셀룰로오스 EC30 D의 층으로 박막 코팅되고 경화 단계를 거친, 예 2를 따르는 정제들의 pH 6.8에서의 용해 프로파일

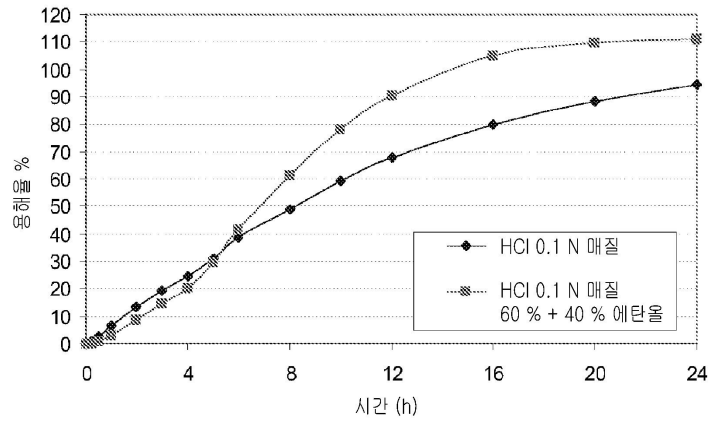
pH 6.8의 900mL 매질에서 경질 정제 배치 XCOX5112.2의 용해 프로파일(paddles, 100rpm)



도면4

에탄올이 없는 0.1 N HCl 매질 및 40 % 에탄올을 포함하는 0.1 N HCl 매질에서
본 발명을 따르는 옥시코돈 매트릭스 정제들의 비교 용해 프로파일들

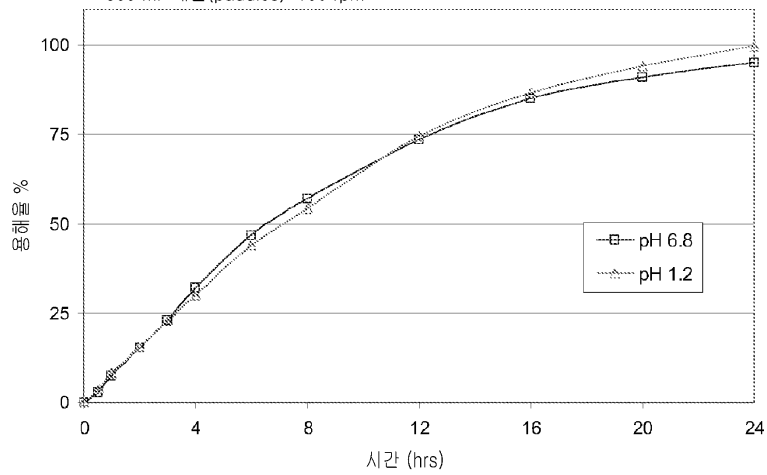
정제 배치 XCOX5112.2 40 mg



도면5

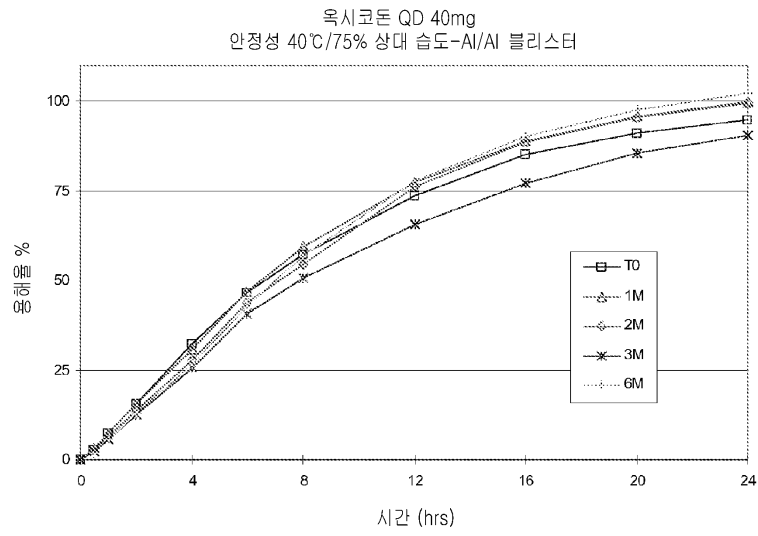
다른 pH (1.2 및 6.8)의 두 용해 매질에서 본 발명을 따르는 옥시코돈 매트릭스 정제들의
용해 프로파일들

옥시코돈 QD 40 mg 용해
900 ml-패들(paddles)-100 rpm



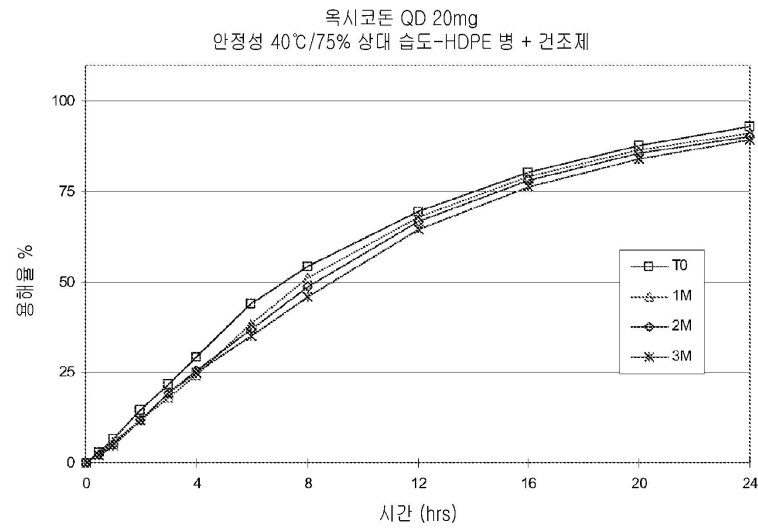
도면6

1 개월, 2 개월, 3 개월 및 6 개월의 가속된 안정성 조건들 하에서 Al/Al 블리스터 팩에서 저장 기간을 보낸 이후에 본 발명을 따르는 40 mg 옥시코돈 정제들의 24 시간 용해 프로파일들



도면7

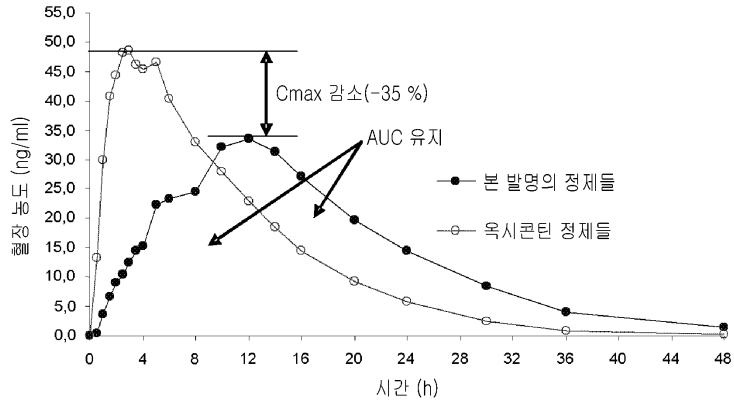
1 개월, 2 개월 및 3 개월의 가속된 안정성 조건들 하에서 건조제가 있는 HDPE 병들에서 저장 기간을 보낸 이후에 본 발명을 따르는 20 mg 옥시코돈 정제들의 24 시간 용해 프로파일들



도면8

본 발명을 따르는 40 mg 옥시코돈 정제들 및 기준 품목인 옥시콘틴(OxyContin)®의 40mg 옥시코돈 정제들의 하루 1회 투여 후에 나타나는 옥시코돈의 혈장 프로파일들

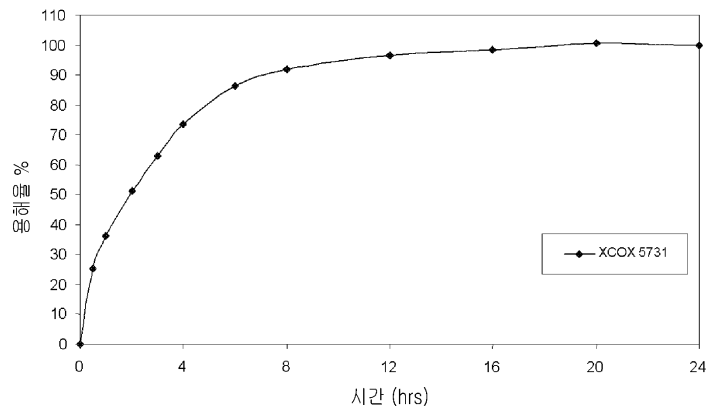
본 발명을 따르는 옥시코돈 정제들 및 기준 품목인 옥시콘틴(OxyContin)의 40mg 옥시코돈 정제들의 하루 1회 투여 후에 나타나는 옥시코돈의 혈장 프로파일들



도면9

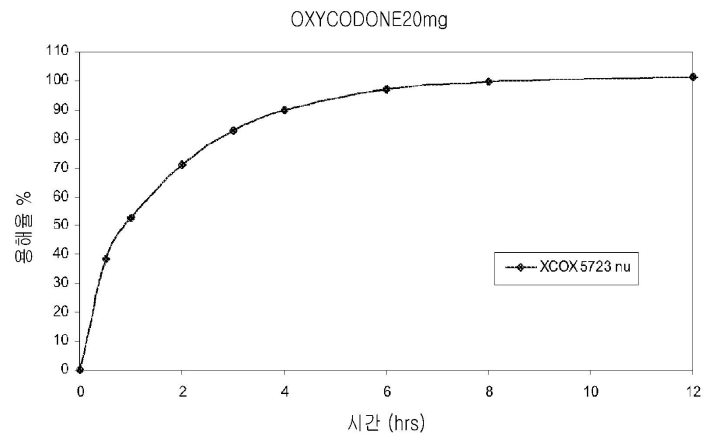
옥시코돈 및 날록손을 포함하는 초경질(ultra-hard), 비코팅된 정제들의 pH 6.8에서의 24 시간 용해 프로파일

옥시코돈/날록손 20mg/5mg



도면10

미네랄 부형제(mineral excipients)를 함유하는 매트릭스를 포함하는, 초경질의 비코팅된 옥시코돈 정제 20mg의 pH 6.8에서의 10시간 용해 프로파일



도면11

본 발명을 따르는 정제들(<<QD>>) 및 기준 품목 옥시코돈® (기준)의 정제들을 pH 6.8에서 전체 정제들, 반으로 절단된 정제들 또는 분쇄된(<<조각난>>) 정제들에 대하여 관찰된 용해 프로파일들

