



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월27일
 (11) 등록번호 10-1167465
 (24) 등록일자 2012년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 9/52* (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7006276(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2001년10월30일
 심사청구일자 2011년04월18일
 (85) 번역문제출일자 2011년03월18일
 (65) 공개번호 10-2011-0033315
 (43) 공개일자 2011년03월30일
 (62) 원출원 특허 10-2010-7000145
 원출원일자(국제) 2001년10월30일
 심사청구일자 2010년01월05일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2001/048075
 (87) 국제공개번호 WO 2002/36099
 국제공개일자 2002년05월09일
 (30) 우선권주장
 60/244,424 2000년10월30일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US05968551 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 유로-셀티크 소시에떼 아노ئم
 룩셈부르크 엘-1653 샤를 드 골 아브뉴 2
 (72) 발명자
 벤자민, 오셀렉
 미국 10028 뉴욕주 뉴욕 이스트 84 스트리트 351
 후앙, 후아핀
 미국 07632 뉴저지주 앵글우드 크리프스 버취 스트리트 68
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 송건형

(54) 발명의 명칭 서방성 하이드로코돈 제형

(57) 요약

본 발명은 하이드로코돈의 고체상 경구용 서방성 제형을 개시하는 바, 이 제형은 진통적으로 유효량의 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염 및 서방성 물질을 포함하는 것이다.

(72) 발명자

토넬리, 알프레드, 피.

미국 10920 뉴욕주 콩거스 워터스 엡지 32

마셀링크, 존

미국 07675 뉴저지주 올드 타판 원저 플레이스 7

특허청구의 범위

청구항 1

하이드로코돈 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 0.5 mg 내지 1250 mg, 및 검, 셀룰로즈 에테르, 아크릴 수지, 왁스, 셀락 및 오일로 이루어진 균에서 선택된 서방성 방출 물질을 포함하는 약학적으로 허용가능한 매트릭스를 포함하고,

인간 환자에게 투여 후 0.55 내지 0.85의 C_{24}/C_{max} 비율 및 12 시간 초과 시간 동안 지속 방출 효과를 제공하고,

USP 바스켓 방법(Basket Method)에 의해 37°C에서 100 rpm으로 700 ml 모의 위액(SGF) 내에서 1시간 동안, 그 다음 37°C에서 pH 7.5의 인산염 완충액 900 ml로 바꾸어서 측정하였을 때, 1 시간에 10 내지 45 중량%의 하이드로코돈, 4 시간에 20 중량% 이상의 하이드로코돈, 8 시간에 20 내지 65 중량%의 하이드로코돈, 12 시간에 45 내지 85 중량%의 하이드로코돈이 방출되는 시험관내 용출률을 제공하는, 1일 1회 투여용 고체상 경구용 서방성(controlled release) 제형.

청구항 2

다수의 불활성 약학적으로 허용가능한 비드 위에 코팅되고 검, 셀룰로즈 에테르, 아크릴 수지, 왁스, 셀락 및 오일로 이루어진 균으로부터 선택되는 서방성 방출 물질로 코팅된 하이드로코돈 바이타르트레이트 0.5 mg 내지 1250 mg을 포함하고,

인간 환자에게 투여 후 0.55 내지 0.85의 C_{24}/C_{max} 비율 및 12시간 초과 시간 동안 지속 방출 효과를 제공하고,

USP 바스켓 방법(Basket Method)에 의해 37°C에서 100 rpm으로 700 ml 모의 위액(SGF) 내에서 1시간 동안, 그 다음 37°C에서 pH 7.5의 인산염 완충액 900 ml로 바꾸어서 측정하였을 때, 1 시간에 10 내지 45 중량%의 하이드로코돈 바이타르트레이트, 4 시간에 20 중량% 이상의 하이드로코돈 바이타르트레이트, 8 시간에 20 내지 65 중량%의 하이드로코돈 바이타르트레이트, 12 시간에 45 내지 85 중량%의 하이드로코돈 바이타르트레이트가 방출되는 시험관내 용출률을 제공하는, 1일 1회 투여용 고체상 경구용 서방성(controlled release) 제형.

청구항 3

(a) (i) 하이드로코돈 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 5 내지 640 mg을 포함하는 약물 층; 및

(ii) 폴리알킬렌 옥사이드 또는 알칼리 카르복시알킬셀룰로즈인 평균 분자량 500 내지 6,000,000의 삼투성 폴리머(osmopolymer)를 포함하는 여과층(displacement layer)

을 포함하는 이중층 코어; 및

(b) 상기 하이드로코돈 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 방출을 위해 배치된 통로를 갖는 이중층 코어를 둘러싸는 반투과성 벽으로서, 평균 분자량이 20,000 내지 7,500,000인 셀룰로즈 에스테르 폴리머, 셀룰로즈 에테르 폴리머 및 셀룰로즈 에스테르-에테르 폴리머로 이루어진 균에서 선택된 폴리머를 포함하는 반투과성 벽

을 포함하는 삼투성 경구 제형.

청구항 4

제3항에 있어서, 폴리알킬렌 옥사이드가 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 및 가교된 폴리메틸렌 옥사이드로 이루어진 균에서 선택되는 것인 제형.

청구항 5

제3항에 있어서, 카르복시알킬셀룰로즈가 알칼리 카르복시알킬셀룰로즈, 소듐 카르복시메틸셀룰로즈, 포타슘 카르복시메틸셀룰로즈, 소듐 카르복시에틸셀룰로즈, 리튬 카르복시메틸셀룰로즈, 카르복시알킬히드록시알킬셀룰로즈, 카르복시메틸히드록시에틸 셀룰로즈, 카르복시에틸히드록시에틸셀룰로즈 및 카르복시메틸히드록시프로필셀룰로즈로 이루어진 균에서 선택되는 것인 제형.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 정제의 형태인 제형.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 5 내지 60 mg 의 하이드로코돈 바이타르트레이트를 포함하는 제형.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 인간 환자에게 투여되었을 때 적어도 약 24시간 이상 동안 치료효과를 나타내는 하이드로코돈 제형에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 1일 1회용 지속 방출성 오피오이드 제형은 미합중국 특허 제5,478,577호; 제5,672,360호; 제5,958,459호; 제6,103,261호; 제6,143,332호; 제5,965,161호; 제5,958,452호 및 제5,968,551호에 개시되어 있다. 이와 관련된 모든 명세서들은, 모든 목적을 위해 전문으로 참고문헌으로써 구체화되어져 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명의 목적은 중증도의 통증을 보이는 인간 환자에게 통증 처치의 질과 효능을 실질적으로 향상시키는데 있다.

[0004] 본 발명의 어떤 구현예의 목적은 통증 처치의 질과 효능을 실질적으로 향상시키는 1일 1회 투여에 적합한 생체이용성 하이드로코돈 제형을 제공하는 데 있다.

[0005] 본 발명의 어떤 구현예의 목적은 속방성 하이드로코돈 제형에 비하여 실질적으로 증가된 효능 기간을 제공하는 1일 1회 투여용으로 적합한 생체이용성 서방성 하이드로코돈 제형을 제공하는 데 있다.

[0006] 본 발명의 어떤 구현예의 목적은 치료 효과의 조기 개시를 제공하고 투여 간격 동안 최대 농도까지 증대시킨 후 C_{24}/C_{max} 가 약 0.55 내지 약 1.0을 제공하는 오피오이드의 플라즈마 수준을 의미하는 상대적으로 편평한 혈청 플라즈마 프로파일을 제공하며, 환자에게 효과적인 통증 경감을 제공하는 1일-1회 투여용으로 적합한 경구용 서방성 오피오이드 제형을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기한 목적 및 다른 목적들은 본 발명에 의해 달성되는 바, 어떤 구현예에 있어서, 진통적 유효량의 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염 및 1일-1회 투여용으로 적합한 제형이 되도록 하기 위해 충분한 양의 서방성 물질을 포함하는 고체상 경구용 서방성 제형을 제공하는 바, 이 제형은 인간환자 또는 환자 집단에 투여된 후 생체내 하이드로코돈의 피크 플라즈마 농도까지의 시간(T_{max})이 약 4 내지 약 14시간이고 C_{24}/C_{max} 비가 0.55 내지 1.0이다.

[0008] 본 발명의 어떤 구현예에 있어서, 이 제형은 투여한 후 생체내 하이드로코돈의 최대 플라즈마 농도까지의 시간(T_{max})이 약 6 내지 약 12시간, 약 8 내지 10시간, 약 4 내지 약 10시간 또는 약 8 내지 약 14시간이다.

[0009] 본 발명의 어떤 구현예에서, 제형은 C_{24}/C_{max} 비가 0.55 내지 1.0, 0.55 내지 약 0.85, 0.55 내지 0.75 또는 0.60 내지 약 0.70이다.

[0010] 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 제형은 USP Basket Method에 의해 37°C에서 100rpm으로 700ml 모의 위액(SGF) 내에서 1시간 동안, 그 다음 37°C에서 pH 7.5의 인산염 완충액 900ml로 바꾸어서 측정하였을 때, 생체외 방출이 하이드로코돈 또는 이들의 염의 적어도 20중량%가 4시간에서 방출되고, 약 20 내지 65중량%는 8시간에서 방출되고, 적어도 45~85중량%는 12시간에서 방출되며, 그리고 적어도 80중량%는 24시간에 방출됨을 보인다. 생체외 방출 속도는 요구되는 바에 따르면 pH-비의존성 또는 pH-의존성이어도 되는데, 본 발명의 바람직한 구현예에서는 하이드로코돈의 방출은 pH-비의존성이다.

- [0011] 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 제형은 USP Basket Method로 37°C에서 pH 1.2인 수용성 완충액 700ml에서 100rpm으로 측정시 생체의 방출이 하이드로코돈 또는 이들의 염의 10 내지 45중량%를 1시간에 방출시키는 것이다.
- [0012] 본 발명의 어떤 구현예에 있어서, 제형의 생체의 방출속도는 USP Basket Method로 37°C에서 pH 1.6 내지 7.2인 수용성 완충액 900ml에서 100rpm으로 측정시 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염의 0 내지 약 35%는 1시간에, 약 10 내지 70%는 4시간에, 약 20 내지 75%는 8시간에, 약 30 내지 80%는 12시간에, 약 40 내지 90%는 18시간에, 그리고 약 60% 이상은 24시간에 방출되며; 이러한 생체의 방출속도는 어떤 주어진 시간에, U.S. Pharmacopeia XXII(1990)의 USP Paddle Method를 이용하여 수용성 완충액 900ml에서 100rpm으로 생체의 적인 측정시에 어떤 한 pH에서 방출된 오피오이드의 양과 다른 pH에서 방출된 양 사이의 차이가 10%보다 크지 않게 나타나는, 실질적으로 pH 비의존성이다.
- [0013] 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명의 지속 방출성 경구 제형은 24시간적 투여용으로 효과적인 하이드로코돈 플라즈마 수준을 제공하는 바, 이는 4 내지 24시간의 하이드로코돈에 대한 W_{50} 으로써 특징화된다. 어떤 구현예에 있어서, W_{50} 은 적어도 4시간이고, 바람직하게는 적어도 12시간, 그리고 더욱 바람직하게는 적어도 18시간이다.
- [0014] 어떤 구현예에 있어서 본 발명의 지속 방출성 경구 제형은 지속 방출 물질과 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염을 포함하는 매트릭스를 포함한다. 어떤 구현예에 있어서, 이 매트릭스는 정제내로 압축되어진 것이고, 제형으로부터 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염의 방출을 조절할 수 있는 매트릭스의 지속 방출성 물질에 더하여 코팅체로서 임의적으로 오버코트되어진 것일 수 있는데, 이는 활성 원료의 혈중 농도를 확장된 기간에 걸쳐 치료적 범위내로 유지하기 위함이다. 어떤 교대적 구현예에 있어서, 매트릭스는 캡슐화된 것이다.
- [0015] 어떤 구현예에 있어서, 본 발명의 지속 방출성 경구용 제형은 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염을 포함하는 다수의 약학적으로 용인된 지속 방출성 매트릭스를 포함하며, 이러한 제형은 환자에게 투여시 확장된 기간에 걸쳐 치료적 범위내로 하이드로코돈의 혈중 플라즈마 농도를 유지한다.
- [0016] 어떤 구현예에 있어서 본 발명의 지속 방출성 경구 제형은 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염을 포함한 단일층 또는 이중층 코어; 확장가능한 폴리머; 코어를 둘러싼 반투과성 멤브레인; 및 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염의 지속 방출을 위한 반투과성 멤브레인내에 배치된 통로(passageway)를 포함하는 삼투성 제형으로, 이는 환자에 투여시 확장된 기간에 걸쳐 활성원료의 혈중농도가 치료적 범위 내로 유지되어지기 위함이다.
- [0017] 본 발명의 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 하이드로코돈의 C_{max} 가 속방성 하이드로코돈 참조 제형(예를 들어, Lortab)의 동등 도스에서의 C_{max} 에 비하여 약 60% 이하, 약 50% 이하 또는 약 40% 이하이고, 24시간 투여 간격 동안 유효한 진통을 제공하는 하이드로코돈의 1일-1회용 경구용 서방성 제형을 제공한다.
- [0018] 본 발명의 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 투여 후 T_{max} 로부터 24시간까지의 기간 동안 제거율이 약 45 내지 약 85%인 제형을 투여한 후 동등기간 동안의 흡수율을 제공하는 1일-1회 경구용 서방성 하이드로코돈 제형을 제공한다.
- [0019] 어떤 바람직한 구현예에 있어서 본 발명의 제형은 투여 후 적어도 약 24시간 동안 치료 효과를 제공한다.
- [0020] 어떤 구현예에 있어서, 어떤 하나 또는 모든 상기의 생체내 파라미터들은 인간 환자 또는 인간 환자 집단에 대해 제형을 시초 투여한 후 달성된다.
- [0021] 어떤 교대적 구현예에 있어서, 어떤 하나 또는 모든 상기의 생체내 파라미터들은 인간화자 또는 환자집단에 대해 제형을 정상상태 투여후 달성된다.
- [0022] "하이드로코돈"이라 함은 하이드로코돈 자유 염기를 포함하여 약학적으로 용인된 염들과 하이드로코돈의 착물을 포함하는 것으로 본 발명의 목적을 위해 정의되어진다.
- [0023] "USP Paddle 또는 Basket Method"라는 용어는 예를 들어 U.S. Pharmacopoeia XXII(1990)에 기술된 Paddle과 Basket Method이다.
- [0024] 본 발명의 목적을 위해 "pH-비의존성"이라는 용어는 환경 pH에 따라 변화되어지는 특징(예를 들어, 용출율)을 갖

는 것으로서 정의되어진다.

- [0025] 본 발명의 목적을 위해 "pH-비의존성"이라는 용어는 pH에 의해 실질적으로 영향을 받지 않는 특징(예를 들어, 용출율)을 갖는 것으로서 정의되어진다.
- [0026] 본 발명의 목적을 위해 "생체이용가능성"이라는 용어는 약물(예를 들어, 하이드로코돈)이 단위 제형으로부터 흡수되어지는 한계로써 정의되어진다.
- [0027] 본 발명의 목적을 위해 "서방성"이라는 용어는 약 12시간 이상의 기간에 걸쳐 치료적 범위내로 혈액(예를 들어, 플라즈마) 농도가 유지되어지나 독성 농도 이하인 속도로 약물(예를 들어, 하이드로코돈)이 방출되는 것으로서 정의되어진다.
- [0028] " C_{max} "라는 용어는 투여 간격 동안 얻어진 최대 플라즈마 농도를 나타낸다.
- [0029] " C_{24} "라는 용어는 투여 후 24시간에서의 약물의 플라즈마 농도로서 여기서는 사용되어진다.
- [0030] " T_{max} "라는 용어는 최대 플라즈마 농도(C_{max})까지의 시간을 나타낸다.
- [0031] 본 발명의 목적을 위해 " W_{50} "이란 용어는 플라즈마 농도가 피크 농도의 50%와 동등 또는 그 이상인 기간이다.
- [0032] " C_{24}/C_{max} 비"란 용어는 투여 간격 내에서 얻어진 약물의 가장 높은 플라즈마 농도에 대한 투여 후 24시간에서 약물의 플라즈마 농도의 비로써 본 발명의 목적을 위해 정의되어진다.
- [0033] 본 발명의 목적을 위한 "반투과성 벽(semipermeable wall)"이란 용어는 위장관 트랙을 포함하여 사용될 환경 내에서 수용성 또는 생물학적 유체 등과 같은 외부 유체의 통과에 대해 투과성을 가지나 약물은 투과하지 않는 벽을 의미한다.
- [0034] 하이드로코돈과 같은 오피오이드의 농도와 관련되어 "최소 유효 진통 농도" 또는 "MEAC"라는 용어는 양을 정하기가 매우 어렵다. 그러나, 일반적으로 어떤 진통도 제공하지 않는 그 이하의 플라즈마 하이드로코돈의 최소적으로 유효한 진통 농도이다. 예를 들어 플라즈마 하이드로코돈 농도와 진통 사이에 간접적인 관계가 있는 한, 더 높고 확장된 플라즈마 농도는 일반적으로 더 우수한 통증 경감과 관계가 있다. 피크 플라즈마 하이드로코돈 농도의 시간과 피크 약물 효과 시간 사이에 지연 시간(lag time) 또는 히스테리시스가 있다. 이는 일반적으로 오피오이드 진통제로 통증을 처치하는데 진실로 통한다.
- [0035] 본 발명의 목적을 위해, 더 특이한 것이 없다면, "환자"라는 용어는 토의(또는 비평)가 개별적인 환자 또는 대상의 약력학적 파라미터로 지시되는 것을 의미한다.
- [0036] "환자 집단"이라는 용어는 토의(또는 비평)가 적어도 두 명의 환자 또는 대상의 평균 약력학적 파라미터로 지시되는 것을 의미한다.
- [0037] 본 발명의 목적을 위해 "속방성 하이드로코돈 참조 제형"이라는 용어는 UCB Pharma, Inc.로부터 상업적으로 입수가능한, 동량의 하이드로코돈 부분을 함유하는 Lortab[®], 또는 하이드로코돈 또는 그의 염의 속방성을 제공하는 약학적 제품이다.
- [0038] 본 발명의 목적을 위해, 여기에 기술된 서방성 제형과 속방성 제형은 비례 도스이다. 이러한 제형에 있어서, 약력학적 파라미터(예를 들어, AUC와 C_{max})는 하나의 도스 강도로부터 다른 강도까지 선형적으로 증가한다. 따라서 개개 도스의 약력학적 파라미터는 동일 제형의 다른 도스의 파라미터로부터 추측될 수 있다.
- [0039] "시초 투여"라는 용어는 개별적인 환자 또는 환자 집단에 대한 치료의 시작에서 본 발명의 단독 도스를 의미한다.
- [0040] "정상 상태"라는 용어는 시스템에 도달할 약물의 양이 시스템에 남겨질 약물의 양과 근접하게 동일한 것을 의미한다. 또한, "정상 상태"에서, 환자의 몸은 약물이 혈액내로 흡수를 통해 환자의 시스템을 이용가능하게 되어진 근접한 속도로 약물을 제거한다.
- [0041] 본 발명의 서방성 경구용 고체 제형은 오피오이드를 줄일 수 있을 것이다. 본 발명의 서방성 경구용 고체 제형은 어떤 진통 효능의 차이 없이, 통상의 속방성 제품에 비하여 실질적으로 더 낮은 일당 투여로 투여되어질 수 있다. 일당 투여의 비교에 있어서, 본 발명의 서방성 경구용 고체 제형의 사용은 통상의 속방성 제품에 비하여

더 향상된 효과를 얻도록 할 것이다.

[0042] 이와같은 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[0043] 본 발명의 상기 구현예들은 당업계의 숙련자들에게 알려진 서방성 제형의 폭넓은 다양성으로 변형가능하다. 예를 들어, 미합중국 특허 제4,861,598호, 제4,970,075호, 제5,958,452호 및 제5,965,161호에 기술된 물질과 방법으로 본 발명의 제조는 변형되어질 수 있다. 이들 참고문헌은 참고로써 여기에 기술된 것이다.

[0044] **활성제(Active Agent)**

[0045] 본 발명의 서방성 경구 제형은 바람직하게는 하이드로코돈 약 0.5 내지 약 1250mg 또는 동량의 약학적으로 용인된 이들의 염을 포함한다. 더 바람직하게는, 이 제형은 하이드로코돈 또는 이들의 염을 약 5 내지 약 60mg(예를 들어 30mg) 함유한다. 적합한 하이드로코돈의 약학적으로 용인된 염은 하이드로코돈 바이타르트레이트, 하이드로코돈 바이타르트레이트 하이드레이트, 하이드로코돈 하이드로클로라이드, 하이드로코돈 p-톨루엔술포네이트, 하이드로코돈 포스페이트, 하이드로코돈 티오세미카바존, 하이드로코돈 설페이트, 하이드로코돈 트리플루오로아세테이트, 하이드로코돈 헤미펜타하이드레이트, 하이드로코돈 펜타플루오로프로피오네이트, 하이드로코돈 p-니트로페닐하이드라존, 하이드로코돈 o-메틸옥심, 하이드로코돈 세미카바존, 하이드로코돈 하이드로브로마이드, 하이드로코돈 뮤케이트, 하이드로코돈 올레에이트, 하이드로코돈 포스페이트 이염기, 하이드로코돈 포스페이트 일염기, 하이드로코돈 무기염, 하이드로코돈 유기염, 하이드로코돈 아세테이트 트리하이드레이트, 하이드로코돈 비스(헵타플루오로부티레이트), 하이드로코돈 비스(메틸카바메이트), 하이드로코돈 비스(펜타플루오로프로피오네이트), 하이드로코돈 비스(피리딘 카복실레이트), 하이드로코돈 비스(트리플루오로아세테이트), 하이드로코돈 클로르하이드레이트, 및 하이드로코돈 설페이트 펜타하이드레이트를 포함한다. 바람직하게, 하이드로코돈은 바이타르트레이트 염으로써 존재하는 것이다.

[0046] 본 발명의 제형은 또한 본 발명의 하이드로코돈 진통제와 함께 상승작용을 하거나 하지 않는 하나 또는 그 이상의 추가적 약물을 포함할 수 있다. 이러한 추가적 약물의 예들로는, 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 베녹사프로펜, 플루르바이프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라모프로펜, 뮈로프로펜, 트리옥사프로펜, 슈프로펜, 아미노프로펜, 티아프로페닉산, 플루프로펜, 부클로식산, 인도메타신, 숄리닥, 톨메틴, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥스피낙, 메페나믹산, 메클로페나믹산, 플루페나믹산, 니플루믹산, 톨페나믹산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시캄, 수독시캄 또는 이속시캄 및 유사체를 포함하는 비스테로이드성 소염제를 포함한다. 이러한 비스테로이드성 소염제는 또한 셀레콕시(SC-58635)와 같은 사이클로-옥시게나제 저해제, DUP-697, 플로슬라이드(CGP-28238), 멜록시캄, 6-메톡시-2 나프틸아세트산(6-MNA), Vioxx(MK-966), 나부메톤(6-MNA의 프로드러그), 니메술라이드, NS-398, SC-5766, SC-58215, 및 T-614, 아만타딘(1-아미노아다만틴), 및 메만틴(3,5-디메틸아미노아다만틴), 이들의 혼합물 및 약제학적으로 용인된 이들의 염을 포함한다.

[0047] 다른 추가적인 약물은 텍스트로판, 텍스트로메트르판, 3-(1-나프탈레닐)-5-(포스포노메틸)-L-페닐알라닌, 3-(1-나프탈레닐)-5-(포스포노메틸)-DL-페닐알라닌, 1-(3,5-디메틸페닐)나프탈렌, 및 2-(3,5-디메틸페닐)나프탈렌과 같은 비독성 NMDA 수용체 길항제; 2SR, 4RS-4-(((1H-테트라졸-5-일)메틸)옥시)피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-(((1H-테트라졸-5-일)메틸)옥시)메틸)피페리딘-2-카르복실산; E 그리고 Z 2SR-4-(O-(1H-테트라졸-5-일)메틸)케톡스이미노)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-2-일) 피페리딘-2-카르복실산; 2SR,4RS-4-(((1H-테트라졸-5-일)티오)메틸)피페리딘-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 약학적으로 용인된 이들의 염을 포함한다.

[0048] 본 발명의 제형내에 포함되어질 수 있는 다른 적합한 추가적인 약물은 아세트아미노펜, 아스피린, 신경-활성 스테로이드(미합중국 특허출원 09/026,520, 1998년 2월 20일 출원) 및 다른 비오피오이드성 진통제들을 포함한다.

[0049] 예를 들어, 제형 내에 이차적인(비오피오이드) 약물이 포함되어진다면, 이러한 약물은 서방성 형태 또는 속방성 형태로서 포함되어질 수 있다. 추가적인 약물은 오피오이드와 함께 서방성 매트릭스내로 포접되어지거나; 서방성 코팅체내로 포접되어지거나; 분리된 서방성 층 또는 속방성 층으로써 포접되어지거나; 또는 본 발명의 기질

과 함께 젤라틴 캡슐내에 파우더, 과립 등으로써 포접되어질 수 있다.

[0050] 본 발명의 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 속방성 제형 내의 유효량의 하이드로코돈은 투여되어질 서방성 단위 도스 하이드로코돈 제형내에 포함되어진다. 하이드로코돈의 속방성 형태는 바람직하게는 혈액(예를 들어, 플라즈마) 내에 하이드로코돈의 C_{max} 까지의 시간을 단축시키기에 유효한 양으로써 포함되어진다. 오피오이드의 속방성 형태는 바람직하게는 혈액(예를 들어 플라즈마) 내에 오피오이드의 최대 농도까지의 시간을 단축시키는데 유효한 양으로 포함되어지는데, 이는 T_{max} 가 예를 들어 약 4 내지 약 10시간, 또는 약 6 내지 약 8시간까지 단축되어지는 만큼이다. 이러한 구현예에 있어서, 속방성 형태의 유효량의 하이드로코돈은 본 발명의 기질상에 코팅되어질 수 있다. 예를 들어, 제형으로부터 확장된 방출성 하이드로코돈 형태가 서방성 코팅으로부터 기인한 경우, 속방성 층은 서방성 코팅층의 상부에 오버코팅되어야만 한다. 반면에, 속방성 층은 기질의 표면에 코팅되어질 수 있는데, 여기서 하이드로코돈은 서방성 매트릭스내에 포접된 것이다. 하이드로코돈의 유효 단위 도스를 포함하는 다수의 지속 방출성 기질(예를 들어, 펠렛, 구상체, 비드 및 유사물과 같은 다미립자 시스템)이 경질 젤라틴 캡슐내로 포접되어진 경우, 오피오이드 도스의 속방성 부분은 캡슐내의 파우더 또는 과립으로써 충분한 양의 속방성 하이드로코돈의 봉입을 통해 젤라틴 캡슐내로 포접되어질 수 있다. 택일적으로, 이 젤라틴 캡슐 자체는 하이드로코돈의 속방성 층으로 코팅되어질 수 있다. 당업계의 숙련된 자들은 단위 도스내로 속방성 하이드로코돈 부분을 포접하는 다른 택일적 방법을 인식할 수 있다. 이러한 택일적인 것은 첨부된 특허청구범위에 의해 한정되는 것은 아니다. 단위 도스내에 유효량의 속방성 하이드로코돈을 포함하는 것에 의해서, 환자에게서 상대적으로 더 높은 수준의 통증을 경험하는 것을 유의적으로 감소시킬 수 있다.

[0051] **제형(Dosage Forms)**

[0052] 서방성 제형은 하이드로코돈과 함께 매트릭스내로 포접되거나 약물을 포함하는 기질(여기서, "기질"이라는 용어는 비드, 펠렛, 구상체, 정제, 정제 코어 등을 내포한다) 상에 지속 방출성 코팅체로 적용될 임의적인 서방성 물질을 포함한다. 이러한 서방성 물질은 원하는 바에 따라 소수성 또는 친수성일 수 있다. 본 발명에 따른 경구 제형은 예를 들어 과립, 구상체, 펠렛 또는 다른 다미립화 제형으로써 제공되어질 수 있다. 일정 시간에 걸쳐 오피오이드의 원하는 도스를 제공하기에 유효한 다미립자의 일정 양을 예를 들어 정제 내로 압축하는 것과 같이 다른 어떤 적합한 경구용 고체 형태내로 포접시킬 수 있거나 캡슐내로 정치시킬 수 있다.

[0053] 반면에, 본 발명에 따른 경구 제형은 서방성 코팅으로써 코팅된 정제 코어나, 약물과 서방성 물질의 매트릭스와 임의적으로 다른 약학적으로 요구되는 원료(예를 들어, 희석제, 바인더, 착색제, 윤활제 등)를 포함하는 정제로서 제조되어질 수 있다.

[0054] 본 발명의 서방성 제형은 또한 비드 제형 또는 삼투성 투여 제형으로써 제조되어질 수 있다.

[0055] **서방성 매트릭스 제형화(Controlled Release Matrix Formulations)**

[0056] 본 발명의 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 제형화는 다음에 기술되는 서방성 물질을 포함하는 매트릭스(예를 들어, 매트릭스 정제)를 통해 달성되어진다. 서방성 매트릭스를 포함하는 제형은 바람직한 범위내로 오피오이드의 생체의 용출율을 제공하고 pH-의존성 또는 pH-비의존 형태로서 오피오이드를 방출한다. 서방성 매트릭스내에 봉입하기에 적합한 물질들은 매트릭스를 형성하는데 사용된 방법에 따라 달라진다. 경구 제형은 적어도 하나의 소수성 또는 친수성 서방성 물질을 1 내지 80중량% 함유할 수 있다.

[0057] 본 발명에 따라 서방성 매트릭스내에 포함되어질 수 있는 적합한 서방성 물질의 비한정적인 목록으로는, 검, 셀룰로즈 에테르, 아크릴계 수지, 단백질 유래 물질, 왁스, 셀락과 같은 친수성 및/또는 소수성 물질과 하이드로게네이트드 캐스터 오일, 하이드로게네이트드 베티터블 오일과 같은 오일을 포함한다. 그러나, 오피오이드의 서방성을 담당할 수 있는 어떤 약학적으로 용인된 소수성 또는 친수성 서방성 물질도 본 발명에 따라 사용되어질 수 있음은 물론이다. 바람직한 서방성 폴리머는 에틸셀룰로즈, 아크릴산 및 메타크릴산 폴리머 및 공중합체와 같은 알킬셀룰로즈, 및 셀룰로즈 에테르, 특히 하이드록시알킬셀룰로즈(예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈) 및 카르복시알킬셀룰로즈를 포함한다. 바람직한 아크릴 및 메타크릴산 폴리머와 공중합체는 메틸 메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산)(안하이드라이드), 폴리메타크릴레이트, 폴리(아크릴아미드), 폴리(메타크릴산 안하

이드라이드), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 어떤 바람직한 구현에는 본 발명의 매트릭스 내에 상기한 서방성 물질 중의 어떤 것과도 혼합물을 이용한다.

[0058] 매트릭스는 또한 바인더를 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 바인더는 바람직하게는 서방성 매트릭스로부터 하이드로코돈의 서방성에 기여한다.

[0059] 바람직한 소수성 바인더 물질은 다소 현저한 친수성 및/또는 소수성 경향을 갖는 비수용성인 것이다. 본 발명에 따라 사용되어질 수 있는 바람직한 소수성 바인더 물질은 소화가능한, 장쇄($C_8 \sim C_{50}$, 특히 $C_{12} \sim C_{40}$)인 치환 또는 비치환된 탄화수소계 화합물로서, 이러한 것들로는 지방산, 지방족 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 광물 또는 식물성 오일, 천연 및 합성 왁스 및 폴리알킬렌 글리콜을 들 수 있다. 바람직하게, 본 발명에서 유용한 소수성 바인더 물질은 용점이 약 30 내지 약 200°C를 갖는 것, 바람직하게는 약 45 내지 약 90°C인 것이다. 소수성 물질이 탄화수소계 화합물일 때, 탄화수소계 화합물은 바람직하게는 25 내지 90°C의 용점을 갖는 것이다. 장쇄 ($C_8 \sim C_{50}$) 탄화수소계 물질 중에서, 지방족 알콜이 바람직하다. 경구 제형은 적어도 하나의 소화가능하고 장쇄의 탄화수소를 80중량%까지 함유할 수 있다.

[0060] 바람직하게, 경구 제형은 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 80중량%까지로 함유할 수 있다. 소수성 바인더 물질은 천연 또는 합성 왁스, 지방족 알콜(라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸 또는 바람직하게는 세토스테아릴 알콜과 같은), 지방산, 지방산 에스테르에 한정되지 않는 지방산 글리세라이드(모노-, 디-, 및 트리-글리세라이드), 하이드로게네이티드 지방, 탄화수소류, 노말 왁스, 스테아린산, 스테아릴 알콜 및 탄화수소 주쇄를 갖는 소수성이고 친수성인 물질을 포함할 수 있다. 적합한 왁스는, 예를 들어 밀랍, 글리코왁스, 캐스터 왁스 및 카르나우바 왁스를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해서, 왁스 유사 물질은 실내 온도에서 노말하게 고체이고 용점이 약 30 내지 100°C인 어떤 물질로서 정의되어진다.

[0061] 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 둘 이상의 소수성 바인더 물질의 조합을 매트릭스 제형 내에 포함시킬 수 있다. 추가적인 소수성 바인더 물질을 포함시킨다면, 천연 및 합성 왁스, 지방산, 지방족 알콜, 및 이들의 혼합물로부터 바람직하게 선택할 수 있다. 또한, 밀랍, 카르나우바 왁스, 스테아린산 및 스테아릴 알콜도 예이다. 이러한 목록은 한정적인 의미를 갖는 것은 아니다.

[0062] 특히 적합한 서방성 매트릭스는 적어도 하나의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로즈, 적어도 하나의 $C_{12} \sim C_{36}$, 바람직하게는 $C_{14} \sim C_{22}$ 의 지방족 알콜 및, 임의적으로, 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다. 하이드록시알킬 셀룰로즈는 바람직하게는 하이드록시 (C_1 내지 C_6) 알킬 셀룰로즈로서, 이러한 것들로는 하이드록시프로필셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈 및, 특히, 하이드록시에틸 셀룰로즈를 들 수 있다. 본 발명의 경구 제형에 있어서 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로즈의 양은 무엇보다도, 요구되는 오피오이드 방출의 명확한 속도에 의해 결정되어질 수 있다. 지방족 알콜은 예를 들어, 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜 또는 스테아릴 알콜일 수 있다. 특히 바람직한 본 발명 경구 제형의 구현예에서, 적어도 하나의 지방족 알콜은 세틸 알콜 또는 세토스테아릴 알콜이다. 본 발명 경구 제형 내에서 이같은 지방족 알콜의 함량은 상기한 바와 같이 요구되는 오피오이드 방출의 명확한 속도에 의해 결정되어질 수 있다. 경구 제형내에 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 존재하거나 존재하지 않는가에 따라서도 또한 달라질 수 있다. 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜이 없는 경우에선, 경구 제형은 바람직하게는 지방족 알콜을 20 내지 50중량%로 함유한다. 폴리알킬렌 글리콜이 경구 제형내에 존재할 때는, 지방족 알콜과 폴리알킬렌 글리콜의 조합이 총 도스의 20 내지 50중량%를 구성한다.

[0063] 한 바람직한 구현예에 있어서, 예를 들어서 적어도 하나의 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로즈 또는 아크릴계 수지의 비는 제형으로부터 오피오이드의 방출속도를 결정한다. 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 하이드록시알킬 셀룰로즈의 비가 1:2 내지 1:4인 것이 바람직하며, 특히 바람직하게는 1:3 내지 1:4인 것이다.

[0064] 폴리알킬렌글리콜은 예를 들어, 폴리프로필렌 글리콜 또는, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다. 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜의 수평균분자량은 1,000 내지 15,000, 특히 바람직하기로는 1,500 내지 12,000인 것이다.

[0065] 다른 적합한 서방성 매트릭스는 알킬셀룰로즈(특히 에틸셀룰로즈), C_{12} 내지 C_{36} 의 지방족 알콜 및, 임의적으로, 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다.

[0066] 상기 원료에 더하여, 서방성 매트릭스는 또한 적절한 양의 다른 물질들, 예를 들어 제약 분야에서 전형적인 희

석제, 윤활제, 바인더, 과립화 조제, 착색제, 향료 및 활제를 함유할 수 있다.

- [0067] 본 발명의 또 다른 견지에 있어서, 본 발명에 따른 고체상, 서방성 경구 제형의 제조를 이용가능하게 하기 위해 서방성 매트릭스 내에 오피오이드 또는 이들의 염을 포접하는 것을 포함하는 본 발명에 따른 고체상, 서방성 경구 제형의 제조를 위한 공정을 제공한다. 매트릭스내에 포접하는 예를 들어, (a)하이드로코돈과 함께 상기한 바와 같은 적어도 하나의 소수성 및/또는 친수성 물질(예를 들어, 수용성 하이드록시알킬 셀룰로즈)을 포함하는 과립을 형성하는 단계; (b)적어도 하나의 C₁₂~C₃₆인 지방족 알콜과 함께 상기의 적어도 하나의 소수성 및/또는 친수성 물질 함유 과립을 혼합하는 단계; (c)임의적으로, 상기 과립을 압축 및 성형하는 단계를 거쳐 달성되어질 수 있다.
- [0068] 이 과립은 약학적 제형화의 분야에서 숙련된 자들에게 잘 알려진 어떤 공정에 의해 형성되어질 수 있다. 예를 들어, 하나의 바람직한 방법에 있어서, 과립은 하이드록시알킬 셀룰로즈/오피오이드를 물과 함께 습식 과립화함으로써 형성되어질 수 있다. 특히 바람직한 이 공정의 구현예에 있어서, 습식 과립화 단계 중에 첨가된 물의 양은 오피오이드의 건조 중량에 대하여 바람직하게 1.5내지 5배, 특히 1.75 내지 3.5배이다.
- [0069] 어떤 구현예에 있어서, 제형은 상술한 다수의 매트릭스를 포함한다.
- [0070] 본 발명의 매트릭스는 또한 용융 펠렛화 기술을 통해 제조되어질 수 있다. 이러한 상화 하에서, 미세하게 분리된 형태인 오피오이드를 바인더(또한 미립화 제형으로)와 다른 임의적인 불활성 물질과 함께 조합할 수 있고, 이후로 이 혼합물을 펠렛화할 수 있는데, 예를 들어 고전단 믹서로 혼합물을 물리적으로 작동시켜 펠렛(과립, 구상체)으로 성형할 수 있다. 이후로, 이 펠렛(과립, 구상체)을 체로 걸러 필요 크기의 펠렛을 얻을 수 있다. 여기서 바인더 물질은 바람직하게는 미립 형태인 것이고 용점이 40℃ 이상인 것이다. 적합한 바인더 물질은 예를 들어, 하이드로게네이티드 캐스터 오일, 하이드로게네이티드 식물성 오일, 다른 하이드로게네이티드 지방, 지방족 알콜, 지방산 에스테르, 지방산 글리세라이드 및 유사물을 포함한다.
- [0071] 서방성 매트릭스는 또한 예를 들어, 용융 과립화 또는 용융 압출 기술에 의해 제조되어질 수 있다. 일반적으로, 용융 과립화 기술은 예를 들어 왁스와 같은 정상적으로 고체상인 소수성 바인더 물질을 용융시키고 여기에 분말화된 약물을 포접하는 것으로 달성된다. 서방성 제형을 얻기 위해서는, 예를 들어 에틸셀룰로즈 또는 비수용성 아크릴계 폴리머같은 소수성 서방성 물질을 용융 왁스 소수성 바인더 물질 내로 포접하는 것을 필요로 한다. 용융 과립화 기술을 통해 제조된 서방성 제형의 예들은, 미합중국 특허 제4,861,598호에서 찾을 수 있다.
- [0072] 소수성 바인더 물질은 하나 또는 그 이상의 비수용성 왁스 유사물질 보다 덜 소수성인 하나 또는 그 이상의 왁스 유사 열가소성 물질과 함께 가능하게 혼합된 하나 또는 그 이상의 비수용성 왁스 유사 열가소성 물질을 포함한다. 서방성을 달성하기 위해서는, 제형내 각각의 왁스 유사 물질은 초기 방출 단계 중에 실질적으로 분해되어질 수 없고 위장관액 내에서 불용성일 필요가 있다. 유용한 비수용성 왁스 유사 바인더 물질은 수용해도가 약 1:5,000(w/w)보다 낮은 것이다.
- [0073] 상기한 원료에 더하여, 서방성 매트릭스는 또한 적량의 다른 물질들, 예를 들어 약학적 분야에서 전형적인 희석제, 윤활제, 바인더, 과립화 조제, 착색제, 향료 및 활제를 원한다면 미립자의 50중량% 까지로 함유할 수 있다. 이러한 정량의 추가적인 물질은 목적 제형에 대한 목적 효과를 제공하기에 충분할 것이다.
- [0074] 본 발명에 따른 적합한 용융-압출된 매트릭스의 제조는, 예를 들어 오피오이드 진통제를 서방성 물질 및 바람직하게는 바인더 물질과 함께 블렌드하여 균질한 혼합물을 얻는 단계를 포함한다. 이 균질 혼합물을 적어도 이 혼합물이 충분히 압출될 정도로 유연화되기에 충분한 온도까지 가열한다. 그 다음, 결과된 균질 혼합물을 압출하는 바, 예를 들어 트윈 스크류 익스트루더를 사용하여 스트랜드를 형성한다. 이 압출물을 바람직하게는 냉각하고 당업계에 알려진 어떤 방법에 의해 다미립자로 절단한다. 이 스트랜드를 냉각하고 다미립자로 절단한다. 이 다미립자를 단위 도스내로 분배한다. 이 압출물은 바람직하게는 약 0.1 내지 5mm의 직경을 가지며, 약 8 내지 적어도 약 24시간의 기간 동안 치료 활성제의 서방성을 제공한다.
- [0075] 본 발명의 용융 압출된 제형을 제조하기 위한 임의적 공정은, 익스트루더내로 소수성 서방성 물질, 치료 활성제 및 임의적인 바인더 물질을 직접적으로 계측하고; 균질 혼합물을 가열하고; 이 균질 혼합물을 압출하여 스트랜드를 형성하고; 균질 혼합물을 함유하는 스트랜드를 냉각하고; 약 0.1 내지 약 12mm의 크기를 갖는 입자로 스트랜드를 커팅하고; 그리고 단위 도스로 상기 입자를 분배한다. 본 발명의 이러한 견지에 있어서, 상대적으로 연속적인 제조공정이 실현되어진다.
- [0076] 여기에 기술된 같은 가소화제를 용융 압출된 매트릭스내로 포함시킬 수 있다. 가소화제는 바람직하게는 매트릭

스의 약 0.1 내지 약 30중량%로써 포함될 수 있다. 다른 약학적 부형제들, 예를 들어 탈크, 모노 또는 폴리 사카라이드, 착색제, 향료, 윤활제 및 유사물을 요구에 따라 본 발명의 서방성 매트릭스 내에 포함시킬 수 있다. 포함되어질 함량은 달성되어지기 위한 요구되는 특성에 따라 달라질 수 있다.

- [0077] 익스트루더 입구 또는 출구의 직경은 압출된 스트랜드의 두께를 변화시키기 위해 조절되어질 수 있다. 또한, 익스트루더의 출구 부분은 구형일 필요가 없고; 타원형, 직사각형 등일 수 있다. 배출할 스트랜드는 핫 와이어 커터, 길로틴 등을 사용하여 입자를 줄일 수 있다.
- [0078] 용융 압출되어진 다미립자 시스템은 익스트루더 배출 구멍에 따라 예를 들어, 과립, 구상체 또는 펠렛 형태일 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, "용융 압출된 다미립자(들)"과 "용융 압출된 다미립자 시스템" 및 "용융 압출된 입자들"이라는 용어는 바람직하게는 유사한 크기 및/또는 형상의 범위 내에 있으며 하나 또는 그 이상의 활성제와 하나 또는 그 이상의 부형제, 바람직하게는 상술한 소수성 서방성 물질을 포함하는 다수의 단위를 나타낸다. 바람직하게 용융 압출된 다미립자는 길이 약 0.1 내지 12mm이고 직경 약 0.1 내지 5mm 범위의 것일 수 있다. 또한, 용융 압출된 다미립자는 이러한 크기 범위내에 있는 어떤 기하학적 형상으로 이해될 수 있다. 택일적으로, 압출물은 원하는 길이로 간단하게 절단되어 구상화 단계의 필요없이 치료 활성제의 단위 도스로 분배되어질 수 있다.
- [0079] 하나의 바람직한 구현예에 있어서, 경구 제형은 캡슐 내로 용융 압출 다미립자의 유효량을 포함하여 제조되어진다. 예를 들어, 다수의 용융 압출된 다미립자는 섭취되고 위액에 의해 접촉되었을 때 유효한 서방성 도스를 제공하기에 충분한 양으로 젤라틴 캡슐내에 정치되어질 수 있다.
- [0080] 다른 바람직한 구현예에 있어서, 적절한 양의 다미립 압출물은 표준 기술을 이용하여 전형적인 정제 기구를 사용하여 경구용 정제로 압축되어진다. 정제(압축 및 주조), 캡슐(경질 및 연질) 및 환약을 만드는 기술 및 조성은 또한 Remington's Pharmaceutical Sciences(Arthur Osol 저), 1553-1593(1980)에 기술되어져 있다.
- [0081] 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 압출물은 미합중국 특허 제4,957,681호(Klimesch 등)에 기술된 바와 같이 정제 내로 성형되어질 수 있다.
- [0082] 임의적으로, 서방성 매트릭스 다미립화 시스템 또는 정제나 젤라틴 캡슐도 상기한 서방성 코팅체와 같은 서방성 코팅으로써 코팅되어질 수 있다. 이러한 코팅은 바람직하게는 충분한 양의 소수성 및/또는 친수성 서방성 물질을 포함하여 약 2 내지 약 25%의 중량 증가 정도를 얻도록 하는 바, 이러한 오버코팅은 예를 들어 다른 것들 중에서도 사용된 특별한 오피오이드 진통제의 물리적 특성 및 요구되는 방출 속도에 따라 더 커질 수 있다.
- [0083] 본 발명의 제형은 또한 하나 또는 그 이상의 오피오이드 진통제를 함유한 용융 압출된 다미립자의 조합을 포함한다. 더군다나, 이 제형은 또한 치료 효과를 촉진하기 위한 속방성 치료 활성제의 일정량을 포함한다. 속방성 치료 활성제는 예를 들어 젤라틴 캡슐내로 분리된 펠렛으로써 포접되어지거나, 또는 예를 들어 용융 압출된 다미립자의 표면에 코팅되어질 수 있다. 본 발명의 단위 제형은 또한 예를 들어 원하는 효능을 달성하기 위해 서방성 비드와 매트릭스 다미립자의 조합을 함유한다.
- [0084] 본 발명의 서방성 제형은 바람직하게는 예를 들어 섭취되고 위액 및 장액에 노출되었을 때 치료 활성제를 서서히 방출하는 것이다. 본 발명의 용융 압출된 제형의 서방성 프로파일은 예를 들어 서방성 물질의 양을 변경시키거나, 다른 매트릭스 구성요소, 소수성 물질에 대한 가소화제의 양을 변경시키거나, 첨가 물질 또는 부형제의 봉입에 의해, 제조 방법의 변경 등에 따라서 변경되어질 수 있다.
- [0085] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 용융압출된 제형은 치료 활성제의 봉입없이 제조되어지는 바, 이는 압출화물에 이후로 첨가되어진다. 이러한 제형은 전형적으로 압출된 매트릭스 물질과 함께 블렌딩된 치료 활성제를 가질 것이고, 그 다음 이 혼합물은 느린 방출 제형을 제공하기 위해 정제화되어진다. 이러한 제형은 예를 들어 제형 내에 포함된 치료 활성제가 소수성 물질 및/또는 지연 물질을 유연화하는데 필요한 온도에 민감한 경우 잇점이 있다.
- [0086] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 전형적 용융 압출 생산 시스템은 가변 속도와 일정 토크 제어를 갖는 적합한 익스트루더 드라이브 모터, 스타트-스탑 제어 및 전류계를 포함한다. 또한, 이 생산 시스템은 온도 센서, 냉각 수단 및 익스트루더의 길이를 통과하는 온도 지시계를 포함하는 온도 제어 콘솔을 포함할 것이다. 또한, 이 생산 시스템은 실린더 내에 둘러싸인 2 카운터-회전 인터메칭 스크류 또는 이들의 출구에 개구부 또는 다이를 갖는 배럴로 구성된 트윈 스크류 익스트루더와 같은 익스트루더를 포함할 것이다. 공급 물질은 공급 호퍼를 통해 들어가고 스크류에 의해 배럴을 통해 이송되며 스트랜드로써 다이를 통해 조각되어 이후로 연속 이송가능한 벨트에 의해 냉각되고 다미립화 시스템으로 압출될 로프를 조정하기에 적합한 펠렛화기 또는 다른 장치에 이송되

어진다. 이 펠릿화기는 롤러, 고정 나이프, 회전 커터 및 유사물로 구성될 수 있다. 적합한 장치 및 시스템은 C.W. Brabender Instruments, Inc.와 같은 배급자로부터 이용가능해진 것이다. 다른 적합한 장치는 당업계에 숙련된 자들에게 명백한 것이다.

- [0087] 본 발명은 또 다른 견지에서 압출된 제품내에 포함된 공기의 양을 조절하는 방법으로 상술된 용융 압출 다미립자를 제조하는 것에 관한 것이다. 압출물 내에 포함된 공기의 양을 조절함으로써, 예를 들어 다미립화 압출물로부터 치료 활성제의 방출 속도를 유의적으로 조절할 수 있다. 어떤 구현예에 있어서, 압출된 제품의 pH 의존도도 더욱이 조절되어질 수 있다.
- [0088] 또한, 본 발명의 다른 견지에서, 용융 압출된 제품은 공정의 압출 상태 동안 실질적으로 공기를 빼내는 방법을 통해 제조되어질 수 있다. 이는 예를 들어 진공 흡착기를 갖는 Leistritz 익스트루더를 이용함으로써 달성되어질 수 있다. 어떤 구현예에 있어서 진공 하에서 Leistritz 익스트루더를 사용하는 본 발명에 따라 제조된 압출된 다미립자는 다른 물리적 특징을 갖는 용융 압출된 제품을 제공한다. 특히, 이 압출물은 예를 들어 SEM(주사전자 현미경법)을 제공하는 주사 전자 현미경을 사용하여 확대하여 보았을 때 실질적으로 비다공성이다. 이러한 실질적으로 비다공성인 제형은 진공 없이 제조된 동등 제형에 비하여 치료 활성제의 더 빠른 방출을 제공한다. 진공 하에서 익스트루더를 사용하여 제조된 다미립자의 SEM은 매우 매끄럽고 진공 없이 제조된 다미립자들에 비하여 더 강한 경향을 나타낸다. 이러한 제형화에 있어서, 진공 하에서 압출하는 것은 진공없이 제조된 제형에 비해 더 pH 의존성인 압출된 다미립자 제품을 제공한다. 택일적으로, 이 용융 압출된 제품은 Werner-Pfleiderer 트윈 스크류 익스트루더를 사용하여 제조되어진다.
- [0089] 어떤 구현예에 있어서, 구상화제를 본 발명의 과립 또는 다미립자에 첨가한 다음 서방성 구상체를 제조하기 위해 구상화시킨다. 이 구상체를 임의적으로 여기에 기술된 바와 같은 방법에 의해 서방성 코팅체로써 오버코팅할 수 있다.
- [0090] 본 발명의 다미립자 제형을 제조하는데 사용되어질 수 있는 구상화제는 당업계에 알려진 것을 포함한다. 셀룰로즈 유도체가 바람직하고, 미세결정성 셀룰로즈가 특히 바람직하다. 적합한 미세결정성 셀룰로즈는, 예를 들어, Avicel PH101로써 판매되는 물질(FMC사 제품)이 있다. 이 구상화제는 바람직하게는 다미립자의 약 1 내지 99중량%로써 포함되어지는 것이다.
- [0091] 활성 물질 및 구상화제에 더하여, 구상체는 또한 바인더를 함유할 수 있다. 적합한 바인더는 저점도 수용성 폴리머로서 제약 분야의 숙련된 자들에게 잘 알려져 있다. 또한, 하이드록시프로필셀룰로즈와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬셀룰로즈가 바람직하다.
- [0092] 오피오이드 진통제와 구상화제에 더하여, 본 발명의 다미립자 제형은 상기에서 기술한 바와 같은 서방성 물질을 포함할 수 있다. 이 다미립자 제형내에 봉입되기 위한 바람직한 서방성 물질은 아크릴산 및 메타크릴산 폴리머 또는 공중합체, 및 에틸셀룰로즈를 포함한다. 제형내에 존재할 때, 서방성 물질은 다미립자의 약 1 내지 80중량%의 양으로 포함되어질 수 있다. 이 서방성 물질은 바람직하게는 다미립자로부터 오피오이드 진통제의 서방성을 제공하기에 유효한 양으로 다미립자 제형내에 포함되어 지는 것이다.
- [0093] 바인더, 희석제 및 유사물과 같은 제약 공정 조제를 다미립자 제형에 포함시킬 수 있다. 제형 내에 포함되어 지는 이들 제제의 양은 제형에 의해 나타나게 될 목적 효과에 따라 변화시킬 수 있다.
- [0094] 본 발명의 경구용 제형을 제형화하는 데 사용할 수 있는 약학적으로 용인된 담체와 부형제의 특정한 예들은 Handbook of Pharmaceutical Excipients(미국 제약협회, 1986)에 기술되어 있는 것들이다.
- [0095] 다미립자는 상기에 기술된 바와 같은 서방성 물질을 포함하는 서방성 코팅체로써 오버코팅될 수 있다. 서방성 코팅은 약 5 내지 30중량% 증량되도록 적용되어진다. 적용될 서방성 코팅의 양은 다양한 인자, 예를 들어 다립자의 조성 및 오피오이드 진통제(즉, 하이드로코돈)의 화학적 및/또는 물리적 특성 등에 따라 달라질 수 있다.
- [0096] 매트릭스 다미립자는 또한 오피오이드 진통제와 함께 구상화제를 과립화(예를 들어 습식 과립화)함으로써 제조되어진다. 이 과립을 매트릭스 다미립자를 제조하기 위해 구상화시킨다. 그 다음, 이 매트릭스 다미립자를 임의적으로 상술한 바와 같은 방법에 따라 서방성 코팅체로써 오버코팅한다.
- [0097] 매트릭스 다미립자를 제조하는 다른 방법은 예를 들어 다음과 같다; (a)적어도 하나의 수용성 하이드록시알킬셀룰로즈와 오피오이드 또는 오피오이드 염을 포함하는 과립을 성형하는 단계; (b)상기 하이드록시알킬셀룰로즈 함유 과립을 적어도 하나의 C₁₂~C₃₆의 지방족 알콜과 함께 혼합하는 단계; (c)임의적으로, 상기 과립을 압축하고 성형하는 단계. 바람직하게, 이 과립은 하이드록시알킬셀룰로즈/오피오이드를 물과 함께 습식 과립화하여

형성하는 것이다. 특히 바람직한 본 공정의 구현예에 있어서, 습식 과립화 단계 동안 첨가된 물의 양이 오피오이드 건조 중량에 대해 1.5 내지 5배, 특히 1.75 내지 3.5배인 것이다.

[0098] 또 다른 택일적인 구현예에 있어서, 구상화제를, 활성 물질과 함께 구상화하여 구상체로 형성할 수 있다. 미세 결정성 셀룰로스가 바람직하다. 적합한 미세결정성 셀룰로스는, 예를 들어, Avicel PH 101(FMC사 제품)으로 판매되고 있는 물질이다. 이러한 구현예에 있어서, 활성 물질과 구상화제에 더하여, 구상체는 또한 바인더를 함유한다. 적합한 바인더는 저점도, 수용성 폴리머로서, 이는 제약 분야의 숙련된 자들에게 잘 알려져 있다. 하이드록시프로필 셀룰로스와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬 셀룰로스가 바람직하다. 추가적으로(또는 택일적으로) 이 구상체는 수용성 폴리머, 특히 아크릴계 폴리머, 아크릴계 공중합체를 함유할 수 있는데, 이러한 것들로는 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 또는 에틸 셀룰로스를 들 수 있다. 이러한 구현예에 있어서, 지속 방출성 코팅체는 (a)왁스 단독 또는 지방족 알콜과의 혼합물; 또는 (b)셀락 또는 제인과 같은 비수용성 물질을 포함할 수 있다.

[0099] 본 발명의 구상체는 상술한 바와 같은 매트릭스 제형을 포함하거나 이후로 기술되어질 직경 0.1 내지 2.5mm, 특히 0.5 내지 2mm인 비드 제형을 포함한다.

[0100] 구상체는 바람직하게는 수용성 배지내에서 조절된 속도로 오피오이드(또는 염)의 방출을 허용하는 서방성 물질로 코팅된 필름이다. 이 필름 코팅은 다른 일정한 특징과 조합하여서, 상기에 개략기술된 생체내외 방출율(예를 들어, 1시간 후 적어도 약 12.5% 방출)을 달성하기 위해 선택되어진다. 본 발명의 서방성 코팅 제형화는 유연하고 미려하며, 안료와 다른 코팅 첨가제를 지지할 수 있으며, 비독성이고, 불활성이며 그리고 비점착성인 강인하고 연속적인 필름을 바람직하게 생산한다.

[0101] **코팅된 비드 제형의 제조(Preparation of coated bead formulations)**

[0102] 본 발명의 어떤 구현예에 있어서 본 발명의 경구용 고체상 서방성 제형은 다수의 코팅된 기질, 예를 들어 nu pariel 18/20 비드와 같은 불활성 약학적 비드를 포함한다. 하이드로코돈의 서방성을 위해 비드를 코팅하는데 소수성 물질의 수분산액이 사용되어질 수 있다. 어떤 구현예에 있어서 약물이 섭취되고 위액 또는 용출 배치와 같은 환경 유체에 접촉되었을 때 효과적인 서방성 도스를 제공하기에 충분한 양으로 다수의 결과적으로 안정화된 고체상 서방성 비드가 젤라틴 캡슐내에 정치되어질 수 있다.

[0103] 본 발명의 안정화된 서방성 비드 제형은 예를 들어 오피오이드 진통제가 섭취되고 위액에 노출된 다음 장액에 노출되었을 때 느리게 방출한다. 본 발명 제형의 서방성 프로파일은 예를 들어, 소수성 서방성 물질의 수분산액과 함께 오버코팅되어지는 양에 따라, 소수성 서방성 물질의 수분산액에 가소화제를 첨가하는 방법에 조절함에 따라, 소수성 서방성 물질에 대한 가소화제의 양을 변화시킴에 따라, 첨가물질 또는 부형제의 봉입에 따라, 제조방법의 변경에 따라서 등 달라질 수 있다. 최종 제품의 용출 프로파일은 또한 예를 들어, 서방성 코팅의 두께를 늘리거나 줄임으로써 조절할 수 있다.

[0104] 치료 활성제와 함께 코팅되는 기질은 예를 들어, 물에 치료활성제를 용해시킨 다음 기질, 예를 들어 nu pariel 18/20 비드 상에 우르스터 삽입기를 사용하여 상기 용액을 분사시킴으로써 제조되어질 수 있다. 임의적으로, 또한 비드에 오피오이드의 결합을 돕기 위해 및/또는 용액을 착색하는 것 등을 위해서도 비드를 코팅하기 전에 첨가 물질을 첨가할 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 착색제(예를 들어, Opadry, Colorcon사 제품)와 함께 또는 착색제 없이 포함하는 제품을 이 용액에 첨가할 수 있고, 이 용액을 기질 상에 적용하기 전에 혼합할 수 있다(예를 들어, 1시간 동안). 결과적으로 코팅된 기질을 그 다음 임의적으로 방벽제로 오버코트할 수 있는 데, 이는 소수성 서방성 코팅체로부터 치료활성제를 분리하기 위한 것이다.

[0105] 적합한 방벽제의 일례로는, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 것이 있다. 또한, 당업계에 알려진 어떤 필름 형성제도 사용되어질 수 있다. 바람직하게는 방벽제는 최종 제품의 용출율에 영향을 주지 않는 것이다.

[0106] 이 기질을 여기에 기술된 바와 같은 소수성 서방성 물질의 수분산액으로 오버코트할 수 있다. 소수성 서방성 물질의 수분산액은 예를 들어 에틸 시트레이트와 같은 가소화제의 유효량을 바람직하게 더 포함한다. 에틸셀룰로스의 미리 제형화된 수분산액(Aquacoat 또는 Surelease)을 사용할 수 있다. Surelease를 사용한다면, 별도로 가소화제를 첨가할 필요는 없다. 택일적으로 미리 제형화된 아크릴 폴리머의 수분산액으로서 Eudragit을 사용할 수 있다.

[0107] 본 발명의 코팅 용액은 바람직하게는, 필름 형성제, 가소화제 및 용매 시스템(즉, 물)에 더하여 착색제를 함유

하여 미려함과 제품의 식별을 제공할 수 있다. 색소는 소수성 물질의 수분산액을 대신하거나 여기에 더하여 치료 활성제의 용액에 첨가되어질 수 있다. 예를 들어, 색소는 색소분산계 알콜 또는 프로필렌 글리콜, 밀링된 알루미늄 레이크 및 산화티타늄과 같은 안료 사용을 통해 수용성 폴리머 용액에 전단으로써 색소를 첨가한 후 가소화된 Aquacoat에 저전단을 이용함으로써 첨가될 수 있다. 택일적으로, 본 발명의 어떤 적합한 색소 제공의 방법을 사용할 수 있다. 아크릴계 폴리머의 수분산액이 사용될때 제형에 색을 제공하기 위한 적합한 물질로는 산화티타늄과 산화철 안료와 같은 색 안료를 포함한다. 안료의 포접은 또한 코팅의 지연 효과를 증가시킬 수 있다.

[0108] 소수성 서방성 물질의 가소화된 수분산액은 치료활성제를 포함하는 기질 상에 당업계에 알려진 어떤 적합한 분사 기구를 이용하여 분사함으로써 적용시킬 수 있다. 바람직한 방법에 있어서, 우르스터 유동층 시스템이 사용되어질 수 있는 데, 이는 하부로부터 분사되는 공기 분사기를 갖는 것으로, 코어 물질을 유체화하고 아크릴계 폴리머 코팅이 분산되는 동안에 건조를 수행하는 데 사용된다. 상기 코팅된 기질이 수용액, 예를 들어 위액에 노출되었을 때 상기 치료활성제의 예정된 서방성을 획득하기에 충분한 양의 소수성 물질의 수분산액을 바람직하게 적용하는 바, 이는 치료 활성제의 물리적 특징, 가소화제의 포접 방법 등에 달려 있다. 소수성 서방성 물질을 코팅한 후, 추가로 필름 형성제(Opadry)의 오버코트를 비드에 임의적으로 적용할 수 있다. 이 오버코트는 모두, 비드의 응집을 실질적으로 감소시키기 위해 제공되어진다.

[0109] 약 24시간 투여용으로 적합한 서방성 비드 제형을 생산하기 위한 다른 방법은 파우더 레이어링을 통한 것이다. 미합중국 특허 제5,411,745호에는 기초적인 가수성 락토즈 미세분말로 이루어진 공정 조제를 이용한 파우더 레이어링 기술을 통해 24시간 모르핀 제형을 제조하는 방법이 개시되어 있다. 이 파우더 레이어링 비드는 수용성 바인더 용액을 불활성 비드 상에 분사시켜 점착 표면을 얻고, 모르핀 설페이트와 가수성 락토즈 미세분말의 균질한 혼합물인 분말을 상기 점착성 비드에 순차적으로 분사시켜 제조하였다. 이 비드를 그 다음에 건조하고 여기에 기술된 바와 같은 소수성 물질로 코팅하여 최종 제형이 환경 유체에 노출되었을 때 약물의 목적 방출을 얻도록 하였다. 그 다음, 서방성 비드의 적합한 양을 예를 들어 캡슐화하여 최종 제형으로 얻었는바, 이는 약 24시간 동안 모르핀의 유효 플라즈마 농도를 제공하였다.

[0110] **서방성 삼투성 제형(Controlled Release Osmotic Dosage)**

[0111] 본 발명에 따른 서방성 제형은 또한 삼투성 투여 제형으로 제조될 수 있다. 삼투성 제형은 바람직하게는 약물층과 운반 또는 확장층을 포함하는 이중층 코어를 포함하는바, 여기서 이중층 코어는 반투과성 벽에 의해 둘러싸이고 임의적으로 여기에 노출된 적어도 하나의 통로를 갖는 것이다. 어떤 구현예에 있어서, 이중층 코어는 하이드로코돈 또는 이들의 염을 갖는 약물층과 여과(displacement) 또는 확장층을 포함한다. 어떤 구현예에 있어서 약물층은 또한 적어도 하나의 폴리머 하이드로겔을 포함할 수 있다. 이 폴리머 하이드로겔은 수평균분자량이 약 500 내지 약 6,000,000인 것이다. 폴리머 하이드로겔의 예로는, 이에 한정되는 것은 아니나, 일반식 $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ (여기서, n은 3 내지 7,500)인 말토덱스트린 폴리머, 및 수평균 분자량이 500 내지 1,250,000인 말토덱스트린 폴리머; 예를 들어 중량평균 분자량이 50,000 내지 750,000인 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 폴리(프로필렌 옥사이드)로 표시되는 폴리(알킬렌 옥사이드)이고, 더 특별히는 적어도 하나의 중량평균분자량 100,000, 200,000, 300,000 또는 400,000인 폴리(에틸렌 옥사이드)로 표시되는 폴리(알킬렌 옥사이드); 알칼리 카르복시알킬셀룰로즈, 여기서 알칼리는 소듐 또는 포타슘이고, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸로서 중량평균분자량이 10,000 내지 175,000인 것이고; 그리고 에틸렌-아크릴산의 공중합체로서, 이는 메타크릴산과 에타크릴산을 포함하며 수평균분자량이 10,000 내지 500,000인 것을 들 수 있다.

[0112] 본 발명의 어떤 구현예에 있어서, 운반 또는 확장층은 삼투성 폴리머(osmopolymer)를 포함한다. 삼투성 폴리머의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 폴리알킬렌 옥사이드와 카르복시알킬 셀룰로즈로 이루어진 균으로부터 선택된 일군일 수 있다. 이러한 폴리알킬렌 옥사이드는 중량평균 분자량이 1,000,000 내지 10,000,000인 것이다. 폴리알킬렌 옥사이드는 평균 분자량이 1,000,000인 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 평균 분자량이 5,000,000인 폴리에틸렌 옥사이드, 평균분자량이 7,000,000인 폴리에틸렌 옥사이드, 평균 분자량 1,000,000인 가교된 폴리메틸렌 옥사이드, 및 수평균분자량이 1,200,000인 폴리프로필렌 옥사이드로 이루어진 균으로부터 선택된 것이다. 전형적인 삼투성 폴리머 카르복시알킬셀룰로즈는 알칼리 카르복시알킬셀룰로즈, 소듐 카르복시메틸셀룰로즈, 포타슘 카르복시메틸셀룰로즈, 소듐 카르복시에틸셀룰로즈, 리튬 카르복시메틸셀룰로즈, 소듐 카르복시에틸셀룰로즈, 카르복시알킬하이드록시알킬셀룰로즈, 카르복시메틸하이드록시에틸셀룰로즈 및 카르복시메틸하이드록시프로필셀룰로즈

로 이루어진 균으로부터 선택된 것이다. 여과층용으로 사용된 삼투성 폴리머는 반투과성 벽을 가로지르는 삼투압 변화를 나타낸다. 삼투성 폴리머는 제형내로 유체를 흡수하고, 그것에 의해서 팽창하고 삼투성 하이드로겔(또는 오스모겔로써 알려진 것)로써 확장시키고, 이로써 삼투성 제형으로부터 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염을 확장시킨다.

- [0113] 확장층은 또한 삼투제 및 삼투적으로 유효한 용질로서 또한 알려진 하나 또는 그 이상의 삼투적으로 유효한 화합물들을 포함할 수 있다. 이들은 예를 들어 위장관 트랙으로부터 환경유체를 제형내로 흡수하고, 여과층의 운반역학에 기여한다. 삼투적 활성 약물의 예는 삼투성 염과 삼투성 카르보하이드레이트로 이루어진 균으로부터 선택된 것이다. 특정의 삼투제의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 마그네슘 설페이트, 리튬 포스페이트, 리튬 클로라이드, 소듐 포스페이트, 포타슘 설페이트, 소듐 설페이트, 포타슘 포스페이트, 글루코즈, 프럭토즈 및 말토스를 포함한다.
- [0114] 확장층은 임의적으로 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필이소프로필셀룰로즈, 하이드록시프로필부틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필헨틸셀룰로즈로 이루어진 균으로부터 선택된 것으로 표현되는 하이드록시프로필알킬셀룰로즈를 포함할 수 있다.
- [0115] 임의적으로 확장층은 비독성 착색제 또는 염료를 포함할 수 있다. 착색제 또는 염료의 예로는 이에 한정되는 것은 아니나, 식품의약품청 착색제(FD&C)를 포함하는 바, 이는 FD&C No.1 청색 염료, FD&C No.4 홍색 염료, 레드 페릭 옥사이드, 옐로우 페릭 옥사이드, 산화티타늄, 카본 블랙 및 인디고 등과 같다.
- [0116] 확장층은 또한 임의적으로 원료의 산화를 저해하기 위해 항산화제를 포함할 수 있다. 항산화제의 몇몇의 예로는 이에 한정되는 것은 아니나, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸레이티드 하이드록시아니솔, 2-터셔리-부틸-4-하이드록시아니솔과 3-터셔리-부틸-4-하이드록시아니솔의 혼합물, 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 소듐 이소아스코르베이트, 디하이드로구아레틱산, 포타슘 소르베이트, 소듐 바이설페이트, 소듐 메타바이설페이트, 소르빅산, 포타슘 아스코르베이트, 비타민 E, 4-클로로-2,6-디터셔리 부틸페놀, 알파토코페롤 및 프로필갈레이트를 포함한다.
- [0117] 어떤 택일적인 구현예에 있어서, 제형은 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염, 약학적으로 용인된 폴리머(예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드), 임의적으로 붕괴제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), 임의적으로 흡수 촉진제(예를 들어, 지방산, 계면활성제, 킬레이트화제, 담즙염 등)을 포함하는 균질 코어를 포함한다. 이 균질 코어는 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들 염의 방출을 위한 통로(상기 정의된 바와 같은)를 갖는 반투과성 벽에 의해 둘러싸여져 있다.
- [0118] 어떤 구현예에 있어서, 반투과성 벽은 셀룰로즈 에스테르 폴리머, 셀룰로즈 에테르 폴리머 및 셀룰로즈 에스테르-에테르 폴리머로 이루어진 균으로부터 선택된 것을 포함한다. 전형적인 벽 폴리머는 셀룰로즈 아크릴레이트, 셀룰로즈 디아크릴레이트, 셀룰로즈 트리아크릴레이트, 셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 디아세테이트, 셀룰로즈 트리아세테이트, 모노-, 디- 및 트리셀룰로즈 알케닐레이트, 및 모노-, 디 및 트리셀룰로즈 알킬닐레이트로 이루어진 균으로부터 선택된 것을 포함한다. 본 발명에 사용된 폴리(셀룰로즈)는 수평균분자량이 20,000 내지 7,500,000인 것을 포함한다.
- [0119] 본 발명의 목적을 위한 추가적인 반투과성 폴리머는 아세트알데하이드 디메틸셀룰로즈 아세테이트, 셀룰로즈 아세테이트 에틸카바메이트, 셀룰로즈 아세테이트 메틸카바메이트, 셀룰로즈 디아세테이트, 프로필카바메이트, 셀룰로즈 아세테이트 디에틸아미노아세테이트; 반투과성 폴리아미드; 반투과성 폴리우레탄; 반투과성 실포네이트드 폴리스티렌; 미합중국 특허 제3,173,876호, 제3,276,586호, 제3,541,005호, 제3,541,006호 및 제3,546,876호에 기술된 바와 같은 양이온성 폴리머와 음이온성 폴리머의 공침전에 의해 형성된 반투과성 가교 폴리머; 미합중국 특허 제3,133,132호에 기술된 반투과성 폴리머; 반투과성 가교 폴리스티렌; 반투과성 가교 폴리(소듐 스티렌 설포네이트); 반투과성 가교 폴리(비닐벤질트리메틸 암모늄 클로라이드); 및 반투과성 벽을 가로지르는 유체역학적 대기압 또는 삼투압 차이에 대한 것으로 표시되는 유체 투과도가 2.5×10^{-8} 내지 2.5×10^{-2} (cm³/hr · atm)인 반투과성 폴리머를 포함한다. 본 발명에서 유용한 다른 폴리머들은 미합중국 특허 제3,845,770호, 제3,916,899호 및 제4,160,020호로써; Handbook of Common Polymers(Scott, J.R. and W.J.Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio)로써 당업계에 잘 알려진 것이다.
- [0120] 어떤 구현예에 있어서, 바람직하게 반투과성 벽은 비독성, 불활성이고 및 약물의 분산기 동안 물리적 및 화학적 성질을 유지하는 것이다. 어떤 구현예에서, 제형은 상기한 바와 같은 바인더를 포함한다.
- [0121] 어떤 구현예에 있어서, 제형은 윤활제를 포함하는 바, 이는 제형을 제조하는 동안 다이 벽 또는 펀치 면에 대한

점착을 방지하기 위한 것이다. 윤활제의 예로는 이에 한정되는 것은 아니나, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트, 스테아린산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 올레에이트, 올레인산, 포타슘 올레에이트, 카프릴산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 팔미테이트를 포함한다.

[0122] **코팅(Coatings)**

[0123] 본 발명 제형은 임의적으로 제형의 보호용으로나 방출의 조절에 적합한 하나 또는 그 이상의 코팅체로써 코팅되어질 수 있다. 한 구현예에 있어서, 코팅체는 예를 들어 위장 액에 노출시 pH-의존성이거나 pH-비의존성 방출을 허용하기 위해 제공되어진다. pH-비의존성 코팅을 원할 때에는, 이 코팅체는 환경 유체, 예를 들어 위장관 트랙에서 pH-변화에도 불구하고 최적의 방출을 획득하도록 디자인되어진다. 다른 바람직한 구현예들은 예를 들어 위 또는 소장과 같은 위장관 트랙의 목적 부위에 오피오이드를 방출하는 pH-의존성 코팅체를 포함하는 바, 이는 흡수 프로파일이 환자에게 적어도 약 12시간 및 바람직하게는 24시간 진통까지를 제공할 수 있도록 제공하기 위함이다. 또한, 위와 같은 GI 트랙의 한 목적 부위에서 일정 부분의 도스를 방출하고 예를 들어 소장과 같은 GI 트랙의 다른 부위에서 나머지의 도스를 방출하는 조성물을 제형화하는 것도 가능하다.

[0124] pH-의존성 코팅체를 이용한 본 발명에 따른 제형은 또한 비접촉된 약물이 장액 코트 상에 코팅되어지고 위에서 방출되고, 반면에 장액 코팅에 의해 접촉되어지는 나머지가 위장관 트랙 아래로 더 방출되어짐에 의해서 반복 작용 효과를 준다. 본 발명에 따라 사용되어질 수 있는 pH-의존성인 코팅체는 예를 들어 셀락, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 및 메타크릴산 에스테르 공중합체, 제인 및 유사물과 같은 서방성 물질을 포함한다.

[0125] 다른 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명은 (i)알킬셀룰로즈; (ii)아크릴계 폴리머; (iii)이들의 혼합물로부터 선택된 소수성 서방성 물질로 코팅된 오피오이드를 포함하는 안정화된 고체상 서방성 제형에 관한 것이다. 이 코팅체는 유기 또는 수용성 또는 분산형태로 적용되어질 수 있다.

[0126] 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 코팅은 소수성 서방성 물질의 수분산액으로부터 유래된 것이다. 오피오이드를 함유하는 코팅된 기질(예를 들어, 정제 코어 또는 불활성 약학적 비드 또는 구상체)은 기질이 안정한 용출을 제공하는 종말점에 도달할 때까지 경화되어진다. 이 경화 종말점은 예를 들어 적어도 1개월, 40°C의 온도, 그리고 상대습도 75%인 가혹한 저장 조건에 노출시킨 후, 제형의 용출 프로파일(곡선)에 대한 경화 후 즉시적인 제형의 용출 프로파일(곡선)을 대비함으로써 결정되어질 수 있다. 이러한 제형은 미합중국 특허 제5,273,760호 및 제5,286,493호에 상세히 기술되어 있다. 서방성 제형과 본 발명에 따라 사용되어질 수 있는 코팅체의 다른 예는 미합중국 특허 제5,324,351호, 제5,356,467호 및 제5,472,712호에 포함되어 있다.

[0127] 바람직한 구현예에 있어서, 서방성 코팅체는 여기에 기술한 바와 같은 가소화제를 포함한다.

[0128] 어떤 구현예에 있어서, 예를 들어 알킬셀룰로즈 또는 아크릴계 폴리머의 수분산액의 충분한 양과 함께 오피오이드 진통제를 포함하는 기질을 오버코트하여 서방성 제형을 얻기 위해서는 약 2 내지 50중량%, 예를 들어 약 2 내지 25%의 중량 증감을 얻는 것이 필요하다. 이 오버코트는 예를 들어, 치료 활성제의 물리적 특징과 목적하는 방출율, 수분산액내에 가소화제의 봉입 및 이것의 포접 방법에 따라 덜 또는 더 의존적일 수 있다.

[0129] **알킬셀룰로즈 폴리머(Alkylcellulose Polymers)**

[0130] 알킬셀룰로즈를 포함하여 셀룰로즈계 물질 및 폴리머는 본 발명에 따라 기질, 예를 들어 비드, 정제 등을 코팅하기에 매우 적합한 서방성 물질이다. 간단히 예를 들어, 하나의 바람직한 알킬셀룰로즈계 폴리머는 에틸셀룰로즈이나, 숙련자들은 본 발명에 따른 소수성 코팅체의 전체 또는 부분으로써 다른 셀룰로즈 및/또는 알킬셀룰로즈 폴리머가 손쉽게 단독으로 또는 어떤 조합으로 사용될 수 있다고 이해할 것이다.

[0131] 한 상업적으로 이용가능한 에틸셀룰로즈의 수분산액은 Aquacoat(FMC사 제품)이다. Aquacoat는 물과 혼합할 수 없는 유기 용매 내에 에틸셀룰로즈를 용해시키고, 이것을 계면활성제와 안정화제의 존재 하에서 물에 에멀전화함으로써 제조되어진 것이다. 서브마이크론 점적으로 형성하기 위해 균질화한 후, 유기 용매는 진공하에서 증발시켜 슈도라텍스를 얻는다. 이 슈도라텍스에 제조 상태 중에는 가소화제를 포접하지 않는다. 따라서, 코팅체로써 이것을 사용하기 전에는, 사용전 적합한 가소화제와 함께 Aquacoat를 세세히 혼합할 필요가 있다.

[0132] 에틸셀룰로즈의 다른 수분산액은 Surelease(Colorcon사 제품)로써 상업적으로 이용가능하다. 이 제품은 제조 과

정 중 분산액 내로 가소화제를 포접함으로써 제조된 것이다. 폴리머의 핫 멜트, 가소화제(디부틸 세바케이트), 및 안정화제(올레인산)을 균질 혼합물로써 제조하고, 이것을 알칼리성 용액으로 희석하여 기질에 직접적으로 적용할 수 있는 수분산액을 얻은 것이다.

[0133] **아크릴계 폴리머(Acrylic Polymers)**

[0134] 다른 바람직한 본 발명의 구현예에 있어서, 서방성 코팅체를 포함하는 서방성 물질은 약학적으로 용인된 아크릴계 폴리머인 바, 이는 이에 한정되는 것은 아니나, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 안하이드라이드), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다.

[0135] 어떤 바람직한 구현예에서, 아크릴계 폴리머는 하나 또는 그 이상의 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체도 당업계에서 잘 알려져 있으며, 아크릴 및 메타크릴산 에스테르가 저함량의 4급 암모늄기와 완전히 폴리머화된 공중합체로써 NF XVII에 기술되어져 있다.

[0136] 원하는 용출 프로파일을 얻기 위해서, 중성 (메타)아크릴산 에스테르에 대해 4급 암모늄기의 물비가 다른 것과 같은, 물리적 특성이 다른 둘 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 포접할 필요가 있을 수 있다.

[0137] 어떤 메타크릴산 에스테르 형태의 폴리머는 본 발명에 따라 사용되어질 수 있는 pH-의존성 코팅을 제조하는데 유용하다. 예를 들어, 메타크릴산 공중합체 또는 고분자성 메타크릴레이트로써 잘 알려져 있으며 상업적으로는 Eudragit으로 이용가능하며, 디에틸아미노에틸 메타크릴레이트와 다른 중성 메타크릴산 에스테르로부터 합성된 공중합체의 군이 있다. Eudragit은 몇몇의 다른 형태가 있다. 예를 들어, Eudragit E는 산성 배지에서 팽창되고 용출되는 메타크릴산 공중합체의 일예이다. Eudragit L은 약 pH<5.7에서는 팽창되지 않고 pH>6에서 가용인 메타크릴산 공중합체이다. Eudragit S는 약 pH<6.5에서 팽창되지 않고 pH>7에서 가용인 것이다. Eudragit RL 및 Eudragit RS는 수 팽창성이고 이들 폴리머에 의해 흡수된 일정량의 물은 pH-의존성이나, Eudragit RL 및 RS로 코팅된 제형은 pH-비의존성이다.

[0138] 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 아크릴계 코팅은 Rohm Parma사로부터 Eudragit RL30D와 Eudragit RS30D라는 상품명으로 각각 시판되고 있는 두개의 아크릴계 수지 라커를 포함한다. Eudragit RL30D와 Eudragit RS30D는 저함량의 4급 암모늄기와 함께 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 공중합체이며, Eudragit RL30D는 중성 (메타)아크릴산 에스테르에 대한 암모늄기의 물비가 1:20인 것이고 Eudragit RS30D는 1:40인 것이다. 평균 분자량은 150,000이다. 여기서, RL과 RS는 이들 물질의 투과 특성을 표시하는 것으로, RL은 고 투과도이고 RS는 저투과도인 것이다. Eudragit RL/RS 혼합물은 물과 소화액에 불용이다. 그러나, 이것으로부터 형성된 코팅은 수용액과 소화액에 팽창가능하고 투과가능하다.

[0139] 본 발명의 Eudragit RL/RS 분산액은 원하는 용출 프로파일을 갖는 서방성 제형을 최적으로 얻기 위해 어떠한 원하는 비로써 함께 혼합되어질 수 있다. 원하는 서방성 제형은 예를 들어서, 100% Eudragit RL, 50% Eudragit RL과 50% Eudragit RS, 및 10% Eudragit RL: Eudragit RS 90%로 유래된 지연 코팅으로부터 얻어질 수 있다. 물론, 당업계의 숙련된 자는 예를 들어서 Eudragit L과 같은 것을 다른 아크릴계 폴리머로 사용할 수 있음은 인지할 수 있을 것이다.

[0140] **가소화제(Plasticizers)**

[0141] 본 발명의 구현예에 있어서 소수성 서방성 물질의 수분산액을 포함하는 코팅체의 경우, 소수성 수분산액내에 유효량의 가소화제를 봉입하는 것이 더 서방성 코팅체의 물리적 특징을 향상시킬 것이다. 예를 들면, 에틸셀룰로즈가 상대적으로 높은 유리전이온도를 가지며 정상적인 코팅 환경 하에서는 유연한 필름을 형성하지 않기 때문에, 코팅 물질로써 이를 사용하기 전에 서방성 코팅을 함유하는 에틸셀룰로즈 코팅내로 가소화제를 포접하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 코팅 용액내에 포함되는 가소화제의 함량은 필름 형성제의 농도에 기초하는 바, 예를 들어 필름 형성제의 중량에 대해 약 1 내지 50중량%인 것이 대부분이다. 가소화제의 농도는, 그러나, 특별한 코팅 용액 및 적용 방법으로 신중하게 측정된 후에 오로지 결정되어질 수 있다.

[0142] 에틸셀룰로즈용으로 적합한 가소화제의 예는 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트

리부틸 시트레이트, 및 트리아세틴과 같은 불용성 가소화제를 포함할 수 있는 바, 이는 비록 비수용성 가소화제 (아세틸레이티드 모노글리세라이드, 프탈레이트 에스테르, 캐스터 오일 등)가 사용되어질 것이 가능하더라도 말이다. 트리에틸 시트레이트는 특히 본 발명의 에틸셀룰로스의 수분산액에 대한 가장 바람직한 가소화제이다.

[0143] 본 발명의 아크릴계 폴리머를 위한 적합한 가소화제의 예는 이에 한정되는 것은 아니나, 트리에틸 시트레이트 NF XVI, 트리부틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트 및 가능하게는 1,2-프로필렌 글리콜과 같은 시트르산 에스테르를 포함한다. Eudragit RL/RS 라커 용액과 같은 아크릴계 필름으로부터 형성된 필름의 탄성을 향상시키기에 적합한 다른 가소화제로는, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 캐스터 오일, 및 트리아세틴을 포함한다. 트리에틸 시트레이트가 본 발명의 에틸 셀룰로스 수분산액에 대한 가장 바람직한 가소화제이다.

[0144] 어떤 구현예에 있어서, 서방성 코팅체에 대한 소량의 탈크의 첨가는 공정 동안에 점착에 대한 수분산액의 경향을 줄이고, 광택제로써 작용한다.

[0145] 본 발명의 서방성 제형으로부터 치료활성제의 방출은 또한 하나 또는 그 이상의 방출 개질제, 또는 하나 또는 그 이상의 코팅체를 통한 통로에 의해서 또한 영향을 받는다. 즉 요구 속도를 조정할 수 있다. 수용성 물질에 대한 소수성 서방성 물질의 비는 다른 인자들 중에서도, 선택된 물질의 용해도와 요구되는 방출속도에 의해 결정되어진다.

[0146] 기공 형성제로써의 기능을 하는 방출 개질제는 유기 또는 무기일 수 있고 사용된 환경 내에서 코팅체로부터 용출, 추출 또는 용해되어질 수 있다. 이러한 기공 형성제는 하이드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 하나 또는 그 이상의 친수성 물질을 포함할 수 있다.

[0147] 본 발명의 서방성 코팅은 또한 전분과 검과 같은 부식 촉진제를 또한 포함할 수 있다.

[0148] 본 발명의 서방성 코팅체는 또한 사용 환경 하에서 미세기공 박막층을 만들 수 있는 물질을 포함할 수 있는 데, 이는 폴리머 사슬내에 반복된 카르보네이트기를 갖는 카본산의 선형 폴리에스테르로 이루어진 폴리카보네이트와 같은 것을 들 수 있다.

[0149] 방출 개질제는 또한 반투과성 폴리머를 포함할 수 있다. 어떤 바람직한 구현예에 있어서, 방출 개질제는 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 락토즈, 메탈 스테아레이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 것이다.

[0150] 본 발명의 서방성 코팅체는 또한 배출 수단으로서 적어도 하나의 통로, 구멍, 또는 유사물을 포함할 수 있다. 여기서 통로는 미합중국 특허 제3,845,770호, 제3,916,889호, 제4,063,064호 및 제4,088,864호에 기술된 바와 같은 방법으로써 형성될 수 있다. 이 통로는 구형, 삼각형, 사각형, 타원형, 부정형 등과 같은 어떤 형태를 가질 수 있다.

발명의 효과

[0151] 이상에서 상세히 설명한 바와 같은 본 발명 하이드로코돈의 고체상 경구용 서방성 제형은 진통적으로 유효량의 하이드로코돈 또는 약학적으로 용인된 이들의 염 및 서방성 물질을 포함하여 1일 1회 투여용 진통제로서 바람직하게 이용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0152] 실시예

[0153] 다음에서 본 발명의 다양한 실시예에 따라 상세히 설명하는 바, 이들은 어떤 방법으로는 특허청구범위를 한정하는 의미는 아니다.

[0154] 실시예 1

[0155] 다음 표 1과 같은 제형으로 하이드로코돈 지속 방출성 정제를 제조하였다.

표 1

원료	함량/단위 도스(mg)	함량/배치(g)
하이드로코돈 바이타르트레이트	30.0	150.0
분무 건조된 락토즈	90.0	450.0

포비돈	8.0	40.0
Eudragit RS30D(고체)	30.0	150.0
트리아세틴	6.0	30.0
스테아릴 알콜	50.0	250.0
탈크	4.0	20.0
마그네슘 스테아레이트	2.0	10.0
Opadry Red YS1-15597-A	10.0	50.0
정제수	*	*
합계	230.0	1150.0
*공정 중에 사용되고 잔량의 수분으로써 제품내에 남겨진 것		

[0157] 다음과 같은 방법에 따라 제조하였다.:

[0158] 1. 과립화: 하이드로코돈 바이타르트레이트, 분무 건조된 락토즈 및 포비돈상에 Eudragit/트리아세틴 분산액을 유동층 과립화기를 사용하여 분사하였다.

[0159] 2. 밀링: 과립화를 수행하고 밀을 통과시켰다.

[0160] 3. 확성: 스테아릴 알콜을 녹이고 믹서를 사용하여 상기 밀링된 과립에 첨가하였다. 냉각상태로 두었다.

[0161] 4. 밀링: 밀을 통해 상기 냉각된 과립을 통과시켰다.

[0162] 5. 윤활: 상기 과립을 탈크와 마그네슘 스테아레이트로써 믹서를 통해 윤활시켰다.

[0163] 6. 압축: 상기 과립을 정제 프레스를 사용하여 정제 내로 압축하였다.

[0164] 7. 필름 코팅: 상기 정제를 수용성 필름으로 코팅하였다.

[0165] 상기 정제를 다음과 같은 방법으로 용출 시험을 수행하였다.

[0166] 1. 기구 - USP Type I(Basket), 100rpm

[0167] 2. 배지 - 처음 55분 동안은 모의위액 700ml로, 이후로는 pH 7.5인 인산염 완충액 900ml로 만들어짐.

[0168] 3. 샘플링 시간 - 1, 2, 4, 8, 12시간

[0169] 4. 분석 - 고성능 액체 크로마토그래피

[0170] 용출 파라미터는 다음 표 2와 같다:

표 2

시간(hour)	용출률(%)
1	25.5
2	31.7
4	41.5
8	54.7
12	65.0

[0172] 실시예 2

[0173] 다음 표 3과 같은 제형으로 하이드로코돈 지속 방출성 정제를 제조하였다.

표 3

원료	합량/단위 도스(mg)	합량/배치(g)
하이드로코돈 바이타르트레이트	15.0	187.5
Eudragit RSPO	78.0	975.0
스테아릴 알콜	27.0	337.5
합계	120.0	1500.0

- [0175] 다음과 같은 방법에 따라 제조하였다.:
- [0176] 1. 밀링: 스테아릴 알콜 플레이크를 밀을 통과시켰다.
- [0177] 2. 블렌딩: 하이드로코돈 바이타르트레이트, Eudragit, 및 밀링된 스테아릴 알콜을 혼합하였다.
- [0178] 3. 압출: 연속적으로 상기 블렌딩한 물질을 트윈 스크류 익스트루더에 공급하고 컨베이어 상에서 결과 스트랜드를 수집하였다.
- [0179] 4. 냉각: 상기 스트랜드를 컨베이어에서 냉각상태로 두었다.
- [0180] 5. 펠렛화: 상기 냉각된 스트랜드를 펠렛화기를 사용하여 펠렛으로 절단하였다.
- [0181] 6. 스크리닝: 상기 펠렛을 스크린하여 원하는 크기 부분을 수집하였다.
- [0182] 용출 방법:
- [0183] 1. 기구 - USP Type I(Basket), 100rpm
- [0184] 2. 배지 - 처음 55분 동안은 모의위액 700ml로, 이후로는 pH 7.5인 인산염 완충액 900ml로 만들어짐.
- [0185] 3. 샘플링 시간 - 1, 2, 4, 8, 12시간
- [0186] 4. 분석 - 고성능 액체 크로마토그래피
- [0187] 용출 파라미터는 다음 표 4와 같다:

표 4

시간(hour)	SGF/SIF 용출률(%)
1	19.5
2	26.3
4	38.2
8	54.0
12	63.8

[0189] 실시예 3

[0190] 다음 표 5에 기재된 바와 같은 제형으로 하이드로코돈 지속 방출성 삼투성 정제를 제조하였다.

표 5

원료		함량(%)
약물층(%)	하이드로코돈 바이타르트레이트	25.4
	폴리에틸렌 옥사이드	70.1
	포비돈	4
	마그네슘 스테아레이트	0.5
여과층(%)	폴리에틸렌 옥사이드	68.57
	소듐 클로라이드	26
	하이드록시프로필메틸셀룰로즈	4.5
	페릭 옥사이드	0.6
	마그네슘 스테아레이트	0.25
	BHT	0.08
반투과성 벽(%)	셀룰로즈 아세테이트	95
	폴리에틸렌 글리콜	5

[0191]

- [0192] 상기와 같은 제형을 갖는 제형을 다음과 같은 공정으로 제조하였다:
- [0193] 평균 분자량이 200,000인 폴리(에틸렌옥사이드), 필요량의 하이드로코돈 바이타르트레이트, 및 폴리비닐피롤리돈을 행성 톱니바퀴식의 혼합 용기에 첨가하여 혼합하였다. 그 다음, 변성 안하이드리스 에틸 알콜을 상기 블렌딩된 물질에 연속적으로 혼합하면서 천천히 첨가하여 습식 과립화에 제공하였다. 다음, 새로이 제조된 습식 과립을 20메쉬 스크린을 통해 통과시킨 다음, 실온에서 건조시키고, 16 메쉬 스크린에 통과시켰다. 다음, 이 과립을 행성 톱니바퀴식 믹서로 이송, 혼합하고 필요량의 마그네슘 스테아레이트로써 윤활시켰다.
- [0194] 확장 조성은 다음과 같이 제조하였다: 먼저, 바인더 용액을 물 중에서 하이드록시프로필메틸셀룰로스의 필요량을 용해시켜 제조하였다. 다음, 부틸레이티드 하이드록시톨루엔을 변성 안하이드리스 알콜내에서 용해시켰다. 이 하이드록시프로필메틸셀룰로스/물 용액을 부틸레이티드 하이드록시톨루엔/알콜 용액에 연속적으로 혼합하면서 첨가하였다. 다음, 바인더 용액 제조는 부틸레이티드 하이드록시톨루엔/알콜 용액에 나머지 하이드록시프로필-메틸셀룰로스/물 용액을 첨가함으로써 완료되고 다시 연속적으로 혼합한다.
- [0195] 다음, 필요량의 소듐 클로라이드를 소듐 클로라이드의 입자크기를 줄이는데 사용되는 Quadro Comil 밀을 사용하여 체가름하였다. 이 물질은 21 메쉬 스크린 크기이다. 다음, 펄크 옥사이드를 40 메쉬 스크린을 통해 통과시켰다. 그리고, 모든 스크리닝된 물질들, 평균분자량이 7,000,000인 약학적으로 용인된 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 Glatt Fluid Bed Granulator 용기에 첨가하였다. 이 용기를 과립화기에 접촉시키고 과립화 공정을 개시하였다. 이후로, 바인더 용액을 상기 파우더 상에 분사하였다.
- [0196] 용액 분사가 끝나면, 결과 코팅된 과립 입자를 건조 공정을 수반하였다. 코팅된 과립을 Quadro Comil 밀을 사용하여 8메쉬 스크린 크기로 만들었다. 이 과립을 혼합하고 필요량의 마그네슘 스테아레이트로 윤활시켰다.
- [0197] 다음, 하이드로코돈 바이타르트레이트 약물층 조성과 확장층 조성을 Kilian 정제 프레스상에서 이중층 정제로 압축하였다. 먼저, 하이드로코돈 바이타르트레이트 조성물을 다이 틀에 첨가하고 먼저 압축한 다음 확장층 조성을 첨가하고 이 층을 압축하여 이중층 배열을 갖도록 하였다.
- [0198] 이중층 배열을 반투과성 벽으로 코팅하였다. 벽 형성 조성물은 39.8% 아세틸 함량을 갖는 셀룰로스 아세테이트 95%와 폴리에틸렌 글리콜 5%를 포함한다. 이러한 벽 형성 조성물을 아세톤:물의 비가 95:5중량%인 혼합용매로 용해시켜 4% 고체 용액을 제조하였다. 이 벽 형성 조성물을 24인치 Vector Hi 코터 내에서 상기 이중층 상에 분무하였다.
- [0199] 다음, 두개의 30mil(0.762mm) 배출 통로를 반투과성 벽을 통해 뚫어서 제형 시스템의 외부와 약물층이 접촉되도록 하였다. 잔량의 용매를 48시간 동안 50℃에서 건조하여 50% 습도를 갖도록 하였다. 다음, 삼투성 제형을 50℃에서 4시간 동안 건조하여 과량의 수분을 제거하였다.
- [0200] 본 발명의 여러 다른 변형은 당업계에 숙련된 자들에게 명백한 것으로, 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 있는 것이다.