



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0021716
(43) 공개일자 2014년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 489/08 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7001423(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년03월30일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2013-7000989
원출원일자(국제) 2005년03월30일
심사청구일자 2013년02월13일
(85) 번역문제출일자 2014년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/010666
(87) 국제공개번호 WO 2005/097801
국제공개일자 2005년10월20일
(30) 우선권주장
60/557,492 2004년03월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
유로-셀티큐 에스.에이.
룩셈부르크 엘-1653 룩셈부르크 샤를 드 골 아브
뉴 2
(72) 발명자
채프먼, 로버트
미국 로드아일랜드 02852 노스 킹스타운 카산드라
레인 111
라이더, 론 에스.
미국 로드아일랜드 02825 포스터 밥스 힐 로드 18
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 양영환

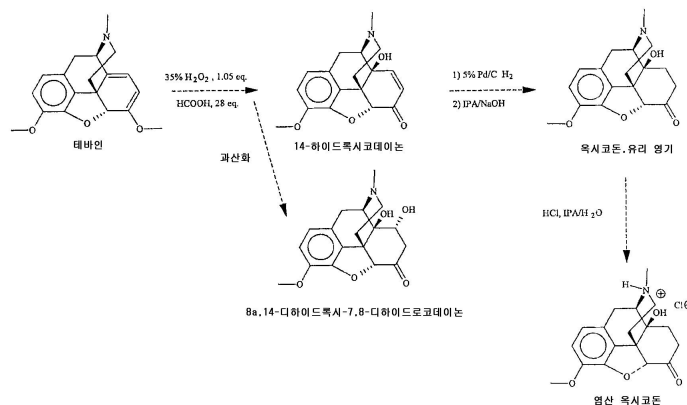
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 25 PPM 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈의 제조방법

(57) 요약

특정한 실시예에서, 본 발명은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

홍, 치

미국 매사추세츠 02607 샤론 그레이프 샷 로드 31

카일, 도날드

미국 펜실베이니아 18940 뉴타운 웨더필드 드라이브 29

쿠퍼, 로버트

미국 로드아일랜드 02818 이스트 그리니치 메이저 포터 로드 755

(30) 우선권주장

60/601,534 2004년08월13일 미국(US)

60/620,072 2004년10월18일 미국(US)

60/648,625 2005년01월31일 미국(US)

60/651,778 2005년02월10일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

25ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 갖는 염산 옥시코돈 조성물의 투여를 포함하는 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 염산 옥시코돈(oxycodone hydrochloride)의 제조에 있어서 14-하이드록시코데이논의 함량을 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다.

[0002] 본 출원은 2005년 2월 10일자에 출원된 미국 가출원 제60/651,778호, 2005년 1월 31일자에 출원된 미국 가출원 제60/648,625호, 2004년 10월 18일자에 출원된 미국 가출원 제60/620,072호, 2004년 8월 13일자에 출원된 미국 가출원 제60/601,534호 및 2004년 3월 30일자에 출원된 미국 가출원 제60/557,492호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 참고문헌으로 본 명세서에 포함된다.

배경기술

[0003] 옥시코돈은 CNS 및 다른 조직에서 특이적, 가포화 오피오이드 수용체에 작용 효과를 발휘하는 반-합성 오피오이드 진통제(semi-synthetic opioid analgesic)이다. 인간에 있어서, 옥시코돈은 무통(analgesia)을 포함한 다양한 효과를 만들어낼 수 있다.

[0004] 퍼듀 제약(Purdue Pharma L.P)은 옥시코틴이라는 등록상표(OxyContin[®])로 10, 20, 40 및 80 mg의 염산 옥시코돈을 함유한 투여 형태의 서방성(sustained-release) 옥시코돈을 현재 판매중이다.

[0005] 미국 특허 제5,266,331; 5,508,042; 5,549,912; 및 5,656,295호는 서방성 옥시코돈 제형을 개시하고 있다.

[0006] 아편(opium)에서 유래한 테바인(thebaine)은 그 자체로는 의약적 효과가 없음에도 불구하고 옥시코돈의 제조를 위한 합성 반응식에서 출발물질(starting material)로서 유용하다. 다른 반응식에서, 코데인(codeine)은 옥시코돈의 제조를 위한 출발물질로서 이용될 수 있다. 14-하이드록시코데이논(14-hydroxycodeinone)은 이 반응식에서 옥시코돈의 직접적인 전구체이다.

[0007] 테바인 또는 14-하이드록시 치환된 아편 유도체의 제조방법은 예를 들어 미국 특허 제3,894,026호 및 미국 특허 제4,045,440호에서 보고되었다.

[0008] 아편 유도체 합성에서의 개시 단계인 코데인이 코데이논으로 산화하는 것은 유럽 특허 제0889045, 미국 특허 제6,008,355호 및 J. Am. Chem. Soc., 1051, 73, 4001(Findlay)에서 보고되었다.

[0009] 코데인의 14-하이드록시코데이논으로의 반응은 미국 특허 제6,008,355호 및 Tetrahedron 55, 1999(Coop and Rice)에서 보고되었다.

[0010] 코데이논의 테바인으로의 메틸화는 Heterocycles, 1988, 49, 43-7(Rice) 및 유럽 특허 제0889045호에서 보고되었다.

[0011] 미국 특허 제6,177,567호는 디페닐실란(diphenylsilane) 및 Pd(Ph₃P)/ZnCl₂에 의하여 환원시키거나 또는 아세트산 수용액에서 Pd/C 촉매와 함께 하이포아인산 나트륨(sodium hypophosphite)에 의하여 환원시킴으로써 14-하이드록시코데이논을 옥시코돈으로 수소화하는 것을 개시한다.

[0012] "Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone" Arch. Pharm. (1996), 329(6), (325-326)에서 Krabnig 등은 빙초산 중의 14-하이드록시코데이논 용액이 Pd-C 촉매와 함께 상기한 조건에서 30 psi에서 수소화 반응하는 것을 개시한다.

[0013] 테바인의 14-하이드록시코데이논으로의 산화반응 동안, 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논(8,14-dihydroxy-7,8-dihydrocodeinone) 등의 여러가지 과산화물이 생성된다. 14-하이드록시코데이논(14-hydroxycodeinone)으로부터 옥시코돈 유리 염기(oxycodone free base) 제조시에, 상기 8,14-디하이드록시-7,8-

디하이드로코테이논은 제조 과정을 통해 운반된다. 옥시코돈 유리 염기가 염산 옥시코돈으로 변환되는 동안, 상기 불순물은 산-촉매화 탈수반응을 거쳐서 14-하이드록시코테이논으로 변환된다. 따라서, 14-하이드록시코테이논은 최종 염산 옥시코돈 조성물에 존재한다. 염산 옥시코돈 원료 의약품(API: active pharmaceutical ingredient)은 Johnson Matthey 및 Mallinckrodt 등의 다양한 제조자에 의해 얻을 수 있다. 현재 상업적으로 이용할 수 있는 염산 옥시코돈 API 및 공지의 제조방법에 의해 제조된 염산 옥시코돈은 100 ppm 이상의 14-하이드록시코테이논 수준을 갖는다.

[0014] 당업계에서 공지된 조성물과 비교하여 보다 감소된 14-하이드록시코테이논의 양을 함유한 염산 옥시코돈 조성물을 제공하기 위한 당업계의 필요성은 계속되고 있다.

[0015] 여기에 언급된 모든 참고문헌은 그들 전체로서 모든 목적을 위한 인용문헌으로 포함된다.

발명의 내용

[0016] 발명의 목적과 요약

[0017] 본 발명의 특정한 실시예의 목적은 염산 옥시코돈 조성물에서의 14-하이드록시코테이논 양을 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만으로 감소시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 특정한 실시예의 목적은 14-하이드록시코테이논을 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만의 양으로 포함하는 염산 옥시코돈 조성물을 생성하기 위한 조건하에서 옥시코돈 염기 조성물과 염산을 반응시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 특정한 실시예의 다른 목적은 약 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 포함하는 염산 옥시코돈 조성물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 특정한 실시예의 다른 목적은, 염 형성 동안에 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논의 14-하이드록시코테이논으로의 탈수를 촉진하는데 적합한 조건 및 14-하이드록시코테이논을 옥시코돈으로 변환하기 위한 환원 조건하에서 옥시코돈 염기 조성물을 염산과 반응시킴으로써, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[0021] 특정한 실시예에서, 본 발명은 14-하이드록시코테이논을 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만의 양으로 줄이는 조건하에서 100 ppm 이상의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 반응시키는 것을 포함하는 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈의 제조방법에 관한다.

[0022] 특정한 실시예에서, 본 발명은 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물에 관한다.

[0023] 특정한 실시예에서, 본 발명은 100 ppm 이상의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 조성물 내의 14-하이드록시코테이논의 양을 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만으로 줄이는 정도로 수소화하는 것을 포함하는 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈의 제조방법에 관한다.

[0024] 본 명세서에 개시된 특정한 실시예에서, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 상기 옥시코돈 조성물은 수소화되어 결과적으로 14-하이드록시코테이논의 수치가 예를 들어 15 ppm 내지 10 ppm 또는 그 미만의 양으로 더 감소될 수 있다.

[0025] 하나의 실시예에서, 출발물질은 14-하이드록시코테이논을 100 ppm 또는 그 이상의 양으로 포함하는 염산 옥시코돈 조성물이고, 최종 염산 옥시코돈 조성물은 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가진다. 다른 실시예에서, 출발물질은 14-하이드록시코테이논을 15 내지 25 ppm의 양으로 포함하는 염산 옥시코돈 조성물이고, 최종 염산 옥시코돈 조성물은 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가진다. 다른 실시예에서, 출발물질은 14-하이드록시코테이논을 10 내지 25 ppm의 양으로 포함하는 염산 옥시코돈 조성물이고, 최종 염산 옥시코돈 조성물은 약 5 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가진다.

[0026] 본 발명의 특정한 실시예에서, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하

는 방법은 출발물질을 환류 하에서 수소화하는 것을 포함한다. 특정한 실시예에서, 상기 방법은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 결과물인 염산 옥시코돈 조성물을 회수하는 것을 더 포함한다.

- [0027] 특정한 실시예에서, 본 발명은 100 ppm 보다 큰 14-하이드록시코테이논을 가지는 출발물질인 염산 옥시코돈을 적절한 용매에서 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 옥시코돈 조성물을 제조하기에 충분한 시간 동안 수소화하는 단계; 및 결정화(crystallization) 및 용매를 제거(예를 들면, 여과에 의함)하여 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 회수하는 단계를 포함하는 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0028] 특정한 실시예에서, 상기한 본 발명에 따른 염산 옥시코돈 조성물은 0.25 ppm, 0.5 ppm, 1 ppm, 2 ppm 또는 5 ppm의 14-하이드록시코테이논의 하한(lower limit)을 가진다.
- [0029] 특정한 실시예에서, 본 발명은 옥시코돈 염기 조성물을 적절한 용매에서 옥시코돈 염기 조성물에 비하여 1.0 몰 당량 이상인 양의 염산과 반응시켜, 25 ppm 미만의 양으로 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 것을 포함하는, 25 ppm 미만의 양으로 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 반응 단계는 환원 조건 하에서 수행된다.
- [0030] 특정한 실시예에서, 본 발명은 14-하이드록시코테이논을 수소화하여 옥시코돈 유리 염기 조성물을 생성하는 단계; 상기 옥시코돈 유리 염기 조성물을 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계; 및 염산 옥시코돈을 수소화하여 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0031] 특정한 실시예에서, 본 발명은 14-하이드록시코테이논을 수소화하여 옥시코돈 유리 염기 조성물을 생성하는 단계; 상기 옥시코돈 유리 염기 조성물을 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계; 상기 염산 옥시코돈을 분리하는 단계; 및 상기 염산 옥시코돈을 수소화하여 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0032] 특정한 실시예에서, 본 발명은 테바인 조성물을 산화시켜 14-하이드록시코테이논 조성물을 생성하는 단계; 상기 14-하이드록시코테이논 조성물을 수소화하여 옥시코돈 염기 조성물을 생성하는 단계; 및 상기 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물로 변환하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 산화 단계는 14-하이드록시코테이논 조성물 내에서 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논이 생성되는 것을 최소화하거나 막기 위한 적절한 pH에서 행해진다.
- [0033] 특정한 실시예에서, 본 발명은 테바인 조성물을 산화시켜 14-하이드록시코테이논 조성물을 생성하는 단계를 포함하는 14-하이드록시코테이논을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 산화 단계는 14-하이드록시코테이논 조성물 내에서 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논이 생성되는 것을 최소화하거나 막기 위한 적절한 pH에서 행해진다.
- [0034] 특정한 실시예에서, 본 발명은 옥시코돈 염기 조성물을 염산보다 높은 pH를 가지는 산과 반응시켜 대응하는 옥시코돈의 산 부가염을 생성하는 단계 및 옥시코돈의 산 부가염을 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계를 포함하는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 특정한 실시예에서, 본 발명은 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 옥시코돈 염기에 비하여 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 선택적으로 제거하는 물질과 접촉시키는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물로 변환하는 단계를 포함하는 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0036] 특정한 실시예에서, 본 발명은 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 크로마토그래피 분리하여, 옥시코돈 염기에 비하여 선택적으로 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 제거하는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

- [0037] 특정한 실시예에서, 본 발명은 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 적절한 용매에서 보론화된 폴리스티렌 수지와 반응시키는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한다.
- [0038] 특정한 실시예에서, 본 발명은 옥시코돈 염기 조성물을 적절한 용매에서 보론화된 폴리스티렌 수지와 반응시키는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계를 포함하는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한다.
- [0039] 특정한 실시예에서, 본 발명은 염산 및 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 스프레이 건조하여 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한다.
- [0040] 특정한 실시예에서, 본 발명은 염산 및 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 동결 건조(lyophilizing)하여 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한다.
- [0041] 특정한 실시예에서, 본 발명은 염산 및 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 스프레이 건조하여 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한다.
- [0042] 특정한 실시예에서, 본 발명은 염산 및 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 동결 건조하여 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한다. "벌크(bulk)"라는 용어는 적어도 1 kg인 물질 양을 의미한다. 특정한 실시예에서, 상기 양은 약 10 내지 1000 kg 또는 약 10 내지 500 kg 일 수 있다. 특정한 실시예에서, 상기 양은 약 20 내지 100 kg; 약 20 내지 50 kg이다. 벌크 염산 옥시코돈 조성물은 예를 들면, 골판지 상자 컨테이너(예를 들면, 플라스틱 및/또는 종이로 만들어진); 드럼(금속 및/또는 금속 복합재료); 또는 일반적으로 연질 중간 벌크 컨테이너(FIBC: flexible intermediate bulk containers)로 일컬어지는 편물(woven fabric) 백의 약학적으로 허용가능한 패키지로 포장될 수 있다. 이러한 각각의 접근은 일반적으로 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌으로 만들어진 라이너(liner)의 다양한 형상을 이용하여 골판지 상자, 드럼, 또는 FIBC 내에 맞춤으로써, 수송되는 제품의 오염을 방지한다. 바람직하게, 이들 포장법은 팔레트(pallet)에 의해 지탱되고 운송되도록 형성된 컨테이너를 이용한다.
- [0043] 본 명세서에서 사용된 "ppm"이라는 용어는 "백만분의 일"을 의미한다. 14-하이드록시코데이논에서 언급되었으므로, "ppm"은 특정 샘플에서 14-하이드록시코데이논의 백만분의 일을 의미한다.
- [0044] "8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논"이라는 용어는 8 α , 14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논; 또는 8 β , 14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논을 포함하거나, 또는 이들 화합물의 혼합물을 포함한다.
- [0045] 상기 염산 옥시코돈 제제는 예를 들면, 비결합 또는 하나 이상의 다른 성분과 결합된 염산 옥시코돈 U.S.P.와 같은 옥시코돈 원료 의약품(API)이 될 수 있다. 예를 들면, 상기 옥시코돈 제제는 예를 들면, 품질 보증의 목적으로 14-하이드록시코데이논 및/또는 코데이논의 존재에 대하여 분석될 수 있는 최종 약학적 제형, 또는 최종 제형을 위한 중간 제제가 될 수 있다. 바람직하게, 상기 염산 옥시코돈 제제는 염산 옥시코돈 API이고, 적어도 95%의 염산 옥시코돈, 적어도 98% 염산 옥시코돈, 적어도 99% 염산 옥시코돈, 또는 적어도 99.9% 염산 옥시코돈을 함유한다.
- [0046] 옥시코돈 제제에서 14-하이드록시코데이논의 존재를 검출하는 방법은 2004년 3월 29일에 출원된 미국 가출원 제 60/557,502호인 "14-하이드록시코데이논의 검출 방법" 및 2005년 1월 31일에 출원된 미국 가출원인 "14-하이드록시코데이논의 검출 방법"에 의거하여 수행될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0047] 도 1은 테바인의 14-하이드록시코데이논 및 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논 부산물로의 산화를 포함

하는, 테바인의 염산 옥시코돈으로의 반응을 나타내는 모식도이다.

도 2는 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논의 14-하이드로코데이논으로의 탈수를 나타내는 모식도이다.

도 3은 실시예 4에 따른 시스템 적합성 시험 용액의 분리를 나타낸다.

도 4는 실시예 4에 따른 100 PPM 14OHC 작업 표준 용액에 대한 HPLC 크로마토그램을 나타낸다.

도 5는 실시예 4에 따른 옥시코돈 API 시료액에 대한 전형적인 HPLC 크로마토그램을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0048] 특정한 실시예에서, 본 발명은 염산 옥시코돈 조성물(예, 염산 옥시코돈 API)의 14-하이드록시코데이논의 양을 감소시키는 방법 및 그 방법으로부터 얻어진 결과물인 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물에 관한다. 특정한 실시예에서, 본 발명은 염산 옥시코돈 조성물을 전이금속과 수소를 포함하는 기체의 촉매적 유효량과 반응시키는 단계를 포함하는 염산 옥시코돈 조성물 내의 14-하이드록시코데이논 양을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 반응은 결과물인 염산 옥시코돈 조성물이 14-하이드록시옥시코돈을 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 약 5 ppm 미만의 양으로 포함하도록 14-하이드록시코데이논의 함량을 줄이는데 충분한 온도 및 시간으로 행해진다.
- [0049] 또한, 본 발명에 따른 방법은 코데이논 등의 14-하이드록시코데이논에 부가하여 옥시코돈 조성물 내의 다른 알파, 베타, 불포화 케톤을 줄이는 결과를 가져온다.
- [0050] 본 발명의 특정한 실시예에 따르면, 염산 옥시코돈 조성물(예를 들면, 염산 옥시코돈 API) 및 용매는 반응장치에 놓여진 다음, 상기 조성물은 충분한 시간에 걸쳐 적당한 조건하에서 수소화되고; 상기 용매로부터 상기 촉매가 제거되고; 및 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 상기 염산 옥시코돈 조성물은 결정화 및 여과 등에 의해 분리되고 이동된다.
- [0051] 본 발명에 따른 방법에서 상기 14-하이드로코데이논의 수소화는 아세트산 등의 적절한 산에서 가압-촉매 수소화 또는 촉매 이동 수소화를 이용하여 수행될 수 있다. 특정한 수소화 반응은 팔라듐-탄소 촉매와 함께 수소 기체 또는 NaHPO_2 를 사용한다. 특정한 실시예에서, 14-하이드록시코데이논의 수소화에 사용되는 수소 도너(donor)는 수소, 일차 및 이차 알콜, 일차 및 이차 아민, 카르복시산 및 그들의 에스테르 및 아민염, 쉽게 탈수소화되는 탄화수소(예를 들면, 에틸벤젠, 디에틸벤젠, 이소프로필벤젠, 디이소프로필벤젠, o-에틸렌톨루엔, m-에틸렌톨루엔, p-에틸렌톨루엔, o-이소프로필톨루엔, m-이소프로필톨루엔, p-이소프로필톨루엔, 에틸나프탈렌, 프로필나프탈렌, 이소프로필나프탈렌 및 디에틸나프탈렌과 같은 저급 알킬-치환된 방향족 탄화수소; 에탄, 프로판, n-부탄, 이소부탄, n-펜탄, 이소펜탄, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄, n-노난, n-데칸 및 이들의 분지쇄 이성질체(branched chain isomers); 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 메틸사이클로펜탄, 메틸사이클로헥산 및 에틸사이클로펜탄과 같은 사이클로파라핀; 에틸렌, 프로필렌, 1-부텐, 2-부텐, 1-펜텐, 2-펜텐, 1-헥센, 2-헥센, 3-헥센 및 이들의 분지쇄 유도체와 같은 올레핀, 순수 환원제(예를 들면, 고분자지지 유기주석 수소화물), 및 이들의 임의의 적합한 조합으로부터 선택될 수 있다. 특정한 실시예에서, 상기 수소화 반응은 2003년 6월 12일에 출원된 "수소 기체의 주입 없는 오피오이드의 수소화"를 명칭으로 하는 미국 가출원 제60/477,968호에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0052] 특정한 실시예에서, 상기 수소화 반응은 약 5~20 PSIG 또는 약 40~60 PSIG이 압력에서 행해진다. 특정한 실시예에서, 상기 수소화 반응은 약 20~100°C 또는 약 40~85°C에서 행해진다.
- [0053] 특정한 실시예에서, 상기 수소화 반응은 5 미만, 3 미만, 또는 1 미만, 예를 들어 약 0.5의 pH에서 행해진다.
- [0054] 본 발명에 따른 특정한 실시예에서, 상기 14-하이드록시코데이논은 수용성 유기산에서 Pd/C 촉매와 함께 디페닐 실란 및 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})/\text{ZnCl}_2$ 및 하이포아인산 나트륨을 이용한 수소화; 또는 Pd/C 촉매 이동 수소화함으로써 옥시코돈으로 변환된다.
- [0055] 상기 수소화 반응의 총 반응시간은 14-하이드록시코데이논의 함량을 25 ppm 미만, 약 15 ppm 미만, 약 10 ppm 미만, 또는 약 5 ppm 미만으로 감소시키기에 충분한 시간이다. 실제 반응시간은 온도 및 수소화 시스템(hydrogenation system)의 효율에 따라 변화될 수 있다. 수소화 반응 조건(예를 들면, 온도 및 압력)에 따라서, 14-하이드록시코데이논을 원하는 정도로 감소시킬 수 있는 총 반응 시간은 예를 들면 약 10분~36시간일 수 있다. 상기 14-하이드록시코데이논의 수소화 반응은 귀금속 촉매의 존재하에 행해질 수 있다. 특정한 실시

예에서, 적절한 촉매는 라니 코발트(Raney cobalt), 라니 니켈, 탄소 상의 팔라듐, 탄소 상의 백금, 알루미늄 상의 팔라듐, 산화 백금, 알루미늄 상의 루테튬, 알루미늄 상의 로듐, 또는 탄소 상의 로듐 등으로부터 선택될 수 있다. 이 환원을 위한 특별한 촉매의 하나는 5% 탄소 상의 팔라듐이다. 탄소 상의 팔라듐 촉매의 양은 취급되는 조성물에 따라서, 약 0.05~50% w/w, 또는 약 0.5~5% w/w일 수 있다.

[0056] 상기 반응은 물; 알콜(예를 들면, 이소프로판올, 메탄올, 또는 에탄올 등); 테트라히드로푸란; 방향족 탄화수소(벤젠 등); 에테르(디옥산 등); 저급 알칸산의 에스테르(메틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트 등); 아마이드(예를 들면, 디메틸포름아마이드, 디에틸포름아마이드, 디메틸아세토마이드(dimethylacetomide), 또는 다른 N-알킬 치환 저급 지방산 아마이드 등); N-메틸피롤리돈; 포르밀모르폴린(formylmorpholine), β -메톡시프로피오니트릴; 카르복시산(포름산, 프로피온산, 또는 다른 저급 알칸산 등) 또는 상기한 용매 중 임의의 둘 이상의 적절한 혼합물과 같은 용매 내에서 행해질 수 있다. 하나의 특별한 혼합용매 조합은 이소프로판올/물이다.

[0057] 특정한 실시예에서, 상기 용매는 전형적으로 수소화 이전에 14-하이드록시코데이논-함유 조성물(예를 들면, 옥시코돈 조성물)과 혼합된다.

[0058] 특정한 실시예에서, 상기 발명은 옥시코돈 유리 염기 조성물(8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논 성분을 가지는)의 염산 옥시코돈으로의 변환에 관한 것이다. 당업계에 공지된 염 형성 반응 동안에, 상기 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논 성분은 산-촉매 탈수반응에 의해 14-하이드록시코데이논으로 변환된다. 따라서, 14-하이드로코데이논은 최종 생성물에서 증가된다. 본 발명에 의하면, 염 형성에서 염산의 양을 과량으로 하여 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논의 14-하이드록시코데이논으로의 반응을 촉진시키고, 상기 14-하이드록시코데이논이 용이하게 옥시코돈으로 변환되기에 충분한 환원조건을 제공함으로써 14-하이드록시코데이논을 감소시킬 수 있다. 이러한 실시예에서, 상기 염산의 양은 옥시코돈 유리 염기의 양에 비하여 1 몰당량 보다 크다. 특정한 실시예에서, 상기 염산의 몰당량은 약 1.2 몰당량 보다 크거나 약 1.4 몰당량 보다 클 수 있다. 특정한 실시예에서, 상기 염산의 양은 약 1.5 몰당량 보다 클 수 있다. 상기 14-하이드록시코데이논을 옥시코돈으로 변환하는데 충분한 환원조건은 예를 들면, 수소 도너를 가지는 촉매에 의해 제공될 수 있다.

[0059] 또한, 염 형성 동안, 상기 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논의 14-하이드록시코데이논으로의 탈수 속도는 상기 용액의 pH가 증가함에 따라 감소된다. 따라서, 특정한 실시예에서, 상기 용액의 pH는 수산화나트륨과 같은 적절한 염기 제제로 약 1.5~2.5, 바람직하게는 약 1.8(예를 들면 1 미만의 pH로부터)의 범위 내에서 조정될 수 있다. 또한, 이는 결정화 동안 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논으로부터 14-하이드록시코데이논의 생성을 최소화한다. 바람직하게는, pH 조정은 수소화 단계 이후이고 촉매 제거 및 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 상기 옥시코돈의 분리 단계 이전에 행해진다.

[0060] 특정한 실시예에서, 상기 14-하이드록시코데이논의 양을 약 10 ppm 미만, 약 5 ppm 미만과 같이 원하는 수치보다 더 감소시키기 위해서는 본 발명의 상기 단계 또는 이에 상응하는 하나 이상의 단계를 거칠 필요가 있을 수 있다.

[0061] 본 발명의 특정한 실시예에서, 염산 옥시코돈 조성물은 특정한 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 다른 방법으로 25 ppm 미만의 양으로 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 바람직하게 얻을 수 있다. 이러한 다른 방법의 하나는 테바인 조성물을 산화하여 14-하이드록시코데이논 조성물을 생성하는 단계; 상기 14-하이드록시코데이논 조성물을 수소화하여 옥시코돈 염기 조성물을 생성하는 단계; 및 상기 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물로 변환하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 산화 단계는 14-하이드록시코데이논 조성물 내에서 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논이 생성되는 것을 최소화하거나 막기 위한 적절한 pH에서 행해진다.

[0062] 다른 방법은 테바인 조성물을 산화하여 14-하이드록시코데이논 조성물을 생성하는 단계를 포함하는 14-하이드록시코데이논의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 산화 단계는 14-하이드록시코데이논 조성물 내에서 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데이논이 생성되는 것을 최소화하거나 막기 위한 적절한 pH에서 행해진다.

[0063] 다른 방법은 옥시코돈 염기 조성물을 염산보다 높은 pH를 가지는 산과 반응시켜서 옥시코돈에 대응하는 산 부가염을 형성하는 단계 및 상기 옥시코돈의 산 부가염을 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계를 포함하는 염산 옥시코돈 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 그러한 실시예에서, 산은 타르타르산, 옥살산, 푸말산, 인산, 황산 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0064] 다른 방법은 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 옥시코돈 염기에 비하여 선택적으로 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 제거하는 물질과 접촉시키는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물로 변환하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다. 바람직한 실시예에서, 상기 접촉시키는 물질은 겔이 될 수 있다. 다른 실시예에서, 상기 접촉시키는 단계는 상기 옥시코돈 염기 조성물을 포함하는 용액을 상기 물질에 통과시키거나, 상기 옥시코돈 염기 조성물과 상기 겔을 함유하는 슬러리를 형성하는 것을 포함할 수 있다.
- [0065] 다른 방법은 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 크로마토그래피 분리하여, 옥시코돈 염기에 비하여 선택적으로 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 제거하는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다. 바람직한 실시예에서, 상기 크로마토그래피 분리는 모사 이동층(simulated moving bed)이다.
- [0066] 다른 방법은 상당량의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 염산 옥시코돈에 비하여 14-하이드록시코테이논을 선택적으로 제거하는 물질과 접촉시키는 단계; 및 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 회수하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 양으로 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다. 바람직한 실시예에서, 상기 접촉하는 물질은 겔이 될 수 있다. 보다 바람직한 실시예에서, 상기 접촉시키는 단계는 상기 옥시코돈 염기 조성물을 포함하는 용액을 상기 물질에 통과시키거나, 상기 옥시코돈 염기 조성물과 상기 겔을 함유하는 슬러리를 형성하는 것을 포함할 수 있다.
- [0067] 다른 방법은 상당량의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 크로마토그래피 분리하여, 염산 옥시코돈에 비하여 선택적으로 14-하이드록시코테이논을 제거하는 단계; 및 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 회수하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 양으로 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다. 바람직한 실시예에서, 상기 크로마토그래피 분리는 모사 이동층이다.
- [0068] 다른 방법은 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 적절한 용매에서 보론화된 폴리스티렌 수지와 반응시키는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈으로 변환하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다. 바람직하게는 상기 반응시키는 단계는 약 20℃ 이하의 온도에서 행해진다.
- [0069] 다른 방법은 옥시코돈 염기 조성물을 적절한 용매에서 보론화된 폴리스티렌 수지(boronated polystyrene resin)와 반응시키는 단계; 및 옥시코돈 염기 조성물을 염산 옥시코돈 조성물로 변환하는 단계를 포함하는, 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다. 바람직하게는 상기 반응시키는 단계는 약 20℃ 이하의 온도에서 행해진다.
- [0070] 다른 방법은 염산 및 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 스프레이 건조하여 25 ppm 미만의 양으로 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 양으로 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다.
- [0071] 다른 방법은 염산 및 상당량의 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코테이논을 가지는 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 동결 건조(lyophilizing)하여 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다.
- [0072] 다른 방법은 염산 및 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 스프레이 건조(spray drying)하여 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다.
- [0073] 다른 방법은 염산 및 옥시코돈 염기 조성물을 용매에 결합시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액을 동결 건조

조하여 염산 옥시코돈 조성물을 생성하는 단계를 포함하는 염산 옥시코돈 조성물의 제조방법에 관한다.

[0074] **추가 실시예**

[0075] 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 상기 염산 옥시코돈은 예를 들면 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈과 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 담체 물질(carrier substance) 등의 전형적인 부형제의 혼합물에 의하여 약학적 제형으로 결합될 수 있다. 경구용 제제로서, 상기 제형은 활성 물질을 서방출시킬 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 적합한 담체는 알콜, 아라비아검(gum arabic), 식물성 오일, 벤질 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤레이트(gelate), 락토오스, 아밀로오스 또는 녹말과 같은 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 탈크(talc), 규산(silicic acid), 점성 과라핀, 퍼퓸 오일(perfume oil), 지방산 모노글리세리드 및 디글리세리드, 펜타에리스리톨 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 약학적 제제는 멸균될 수 있고, 필요에 따라 예를 들면 윤활제, 붕괴제(disintegrants), 방부제(preservatives), 안정제(stabilizers), 습윤제(wetting agents), 유화제(emulsifiers), 삼투압 버퍼 작용을 위한 염, 색소, 향료 및/또는 아로마 물질 등의 보조제와 혼합될 수 있다. 경구 사용을 위한 상기 조성물은 당업계에서 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 정제(tablet)의 제조에 적합한 비활성, 무독성의 약학적으로 허용 가능한 첨가제들로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들면 락토오스와 같은 비활성 희석액; 콘스타치와 같은 과립화제 및 붕괴제(granulating and disintegrating agents); 녹말과 같은 결합제(binding agent); 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함한다. 상기 정제는 코팅되지 않을 수 있고, 또는 정밀함을 위해서나 활성 성분의 방출을 지연시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수도 있다. 또한, 경구 사용을 위한 제제는 그 내부에 비활성 희석액과 혼합된 활성 성분을 가지는 경질 젤라틴 캡슐로 존재할 수도 있다. 본 발명의 경구용 제형은 정제(서방성 및/또는 속방성(immediate release)), 트로치(troches), 로젠지(lozenges), 분말 또는 과립, 경질 또는 연질 캡슐, 미세입자(예를 들면, 마이크로캡슐, 마이크로스피어 등), 구강정(buccal tablets), 좌제(suppositories), 용액, 현탁액 등의 형태로 존재할 수 있다.

[0076] 특정한 실시예에서, 본 발명은 상기한 제형을 인간인 환자에게 투여함으로써 통증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0077] 제형이 경구용일 때, 본 발명의 상기 제형은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈을 약 10-320 mg 함유한다. 1일 2회 복용에 대한 특히 바람직한 복용량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 또는 약 160 mg이다. 1일 1회 복용에 대한 특히 바람직한 복용량은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 160 mg, 또는 약 320 mg이다. 또한, 상기 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈을 서방출시키기 위하여 약학적으로 허용 가능한 적합한 부형제와 함께 조제될 수 있다. 이러한 제제는 미국특허 제5,266,331; 5,508,042; 5,549,912; 및 5,656,295에 따라 제조될 수 있다.

[0078] 상기 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈은 당업계에서 공지된 임의의 적합한 정제, 코팅된 정제 또는 다중미립자(multiparticulate) 제제에서 서방성 경구 제제로 조제될 수 있다. 상기 서방성 제형은 옥시코돈 또는 그의 염과 함께 매트릭스로 결합되는 서방성 물질을 함유할 수 있다.

[0079] 상기 서방성 제형은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 옥시코돈을 함유하는 입자를 선택적으로 포함할 수 있다. 특정한 실시예에서, 상기 입자는 약 0.1~2.5 mm, 바람직하게 약 0.5~2 mm의 입경을 가진다. 바람직하게, 상기 입자는 수성 매질(aqueous medium)에서 지속적인 속도(sustained rate)로 활성성분을 방출시키는 물질로 코팅된 필름이다. 상기 필름 코팅은 다른 상기한 특성들과 함께 원하는 방출 특성을 얻기 위해 선택된다. 본 발명의 상기한 서방성 코팅 제제는 부드럽고 정밀한 강하고 연속적인 필름을 생성할 수 있고, 색소 및 다른 코팅 첨가제를 지지할 수 있으며, 무독성, 비활성, 및 무점착(tack-free)인 것이 바람직하다.

[0080] **코팅된 비드**

[0081] 본 발명의 특정한 실시예에서, 소수성 물질은 nu pariel 18/20 비드와 같은 비활성 제약 비드를 코팅하는데에 사용되며, 그 후 생성된 복수의 고체 서방성 비드는 위액이나 용해 매질(dissolution media) 등의 환경유체(environmental fluid)에 의해 섭취되고 접촉될 때 효과적으로 서방출되기에 충분한 양으로 젤라틴 캡슐에 존재할 수 있다.

[0082] 상기한 본 발명의 서방성 비드 제제는 예를 들어 위액, 그리고 이어서 장액에 섭취되고 노출되었을 때 본 발명

의 활성성분을 천천히 방출한다. 본 발명에 따른 제제의 서방출 프로파일은 예를 들면, 소수성 물질로 코팅된 양을 변화시켜 가소제(plasticizer)가 소수성 물질에 첨가되는 방식을 변화시키거나, 소수성 물질에 대한 가소제의 양을 변화시키거나, 부가 성분 또는 첨가제를 함유시키거나, 제조 방법을 변화시키는 등에 의해 달라질 수 있다. 또한, 최종 생성물의 용해(dissolution) 수준은 예를 들면, 지연제 코팅 두께의 증가 또는 감소에 의해 조절될 수 있다.

[0083] 본 발명에 따른 상기 제제로 코팅된 스페로이드(Spheroid) 또는 비드는 예를 들면, 상기 제제를 물에 용해시킨 다음 상기 용액을 nu pariel 18/20 비드 등의 기질에 Wurster 삽입물을 이용하여 분사함으로써 제조된다. 선택적으로, 부가성분은 상기 비드에 활성성분이 결합하는 것을 돕거나 상기 용액을 착색하는 등의 이유로 비드를 코팅하기 전에 더 가해진다. 예를 들면, 색소(예를 들면, Colorcon Inc.로부터 상업적으로 구입가능한 Opadry®)를 갖거나 갖지않은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등을 포함하는 생성물은 상기 비드에 이를 적용하기 전에 상기 용액 및 상기 혼합된(예를 들면, 약 1시간 동안) 용액에 가해질 수 있다. 이러한 예시적인 비드에서, 그 결과물인 코팅된 기질은 이후 선택적으로 방해제(barrier agent)로 코팅되어, 상기 활성성분을 소수성 서방성 코팅제로부터 분리시킨다. 적합한 방해제의 예로 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 것이다. 그러나, 당업계에 공지된 임의의 필름 형성제(film-former)가 사용될 수 있다. 상기 방해제는 최종 생성물의 용해 속도(dissolution rate)에 영향을 주지 않는 것이 바람직하다.

[0084] 그런 다음, 상기 비드는 소수성 물질의 수분산(aqueous dispersion)으로 코팅될 수 있다. 상기 소수성 물질의 수분산은 트리에틸 시트레이트와 같은 가소제를 유효량 더 함유하는 것이 바람직하다. Aquacoat® 또는 Surelease® 등의 에틸셀룰로오스의 선-조제 수분산이 사용될 수 있다. Surelease®가 사용되는 경우에는 가소제를 별도로 가할 필요가 없다. 선택적으로, Eudragit®와 같은 아크릴 폴리머의 선-조제 수분산이 사용될 수 있다.

[0085] 본 발명의 코팅 용액은 결합제, 가소제, 및 용매제(solvent system; 즉, 물)에 더하여 정밀함을 제공하고 차별화하기 위해 색소를 포함하는 것이 바람직하다. 색조(color)는 소수성 물질이 수분산에 대신하거나 이에 더하여 치료상의 활성 제제 용액에 가해질 수 있다. 예를 들면, 색조는 색조분산, 분쇄된 알루미늄 레이크 및 이산화티탄과 같은 불투명화제(opacifier)에 기초한 알코올 또는 프로필렌글리콜을 통하여 전단된 색조를 수용성 폴리머 용액에 가하고 나서 가소화된 Aquacoat®에 저전단(low shear)을 이용함으로써 색조를 Aquacoat®에 가할 수 있다. 선택적으로, 본 발명의 제제에 색조를 제공하는 임의의 적합한 방법을 이용할 수 있다. 아크릴 폴리머의 수분산이 이용될 때 상기 제제에 색소를 제공하기 위한 적합한 성분은 이산화티탄 및 산화철 안료(iron oxide pigment)와 같은 색조 안료를 포함한다. 그러나, 상기 안료의 유입은 상기 코팅의 지연효과를 증가시킬 수 있다.

[0086] 가소화된 소수성 물질은 당업계에 공지된 임의의 적합한 스프레이 기구를 이용하여 분무됨으로써 상기 작용제를 포함하는 기질에 적용될 수 있다. 바람직한 방법으로, 아크릴 폴리머 코팅제가 분사되는 동안 하부에서 주입된 에어젯(air jet)이 코어 물질을 유동화하고 건조시키는 Wurster 유동화-베드 시스템(Wurster fluidized-bed system)이 사용된다. 상기 코팅된 기질이 위액과 같은 수용액에 노출될 때 작용제의 미리 결정된 서방성을 얻기 위하여 충분한 양의 소수성 물질이 사용된다. 상기 소수성 물질로 코팅한 다음, Opadry®와 같은 결합제 보호막이 상기 비드에 추가적으로 적용될 수 있다. 이러한 보호막은 상기 비드의 응집작용을 실질적으로 줄이기 위해 제공된다.

[0087] 또한, 본 발명의 서방성 제제로부터 상기 작용제의 방출은 하나 이상의 방출-조절제(release-modifying agents)의 첨가, 또는 상기 코팅을 통과하는 하나 이상의 통로를 제공함으로써 원하는 속도로 조정되는 등의 영향을 받을 수 있다. 수용성 물질에 대한 소수성 물질의 비율은 다른 요인들 중에서, 요구되는 방출속도와 선택된 물질의 용해성에 의해 정해진다.

[0088] 기공 형성제(pore-former)로 기능하는 상기 방출-조절제는 유기 또는 무기일 수 있고, 사용 환경에서 용해될 수 있고, 상기 코팅으로부터 추출되거나 걸러질 수 있는 물질을 포함한다. 상기 기공 형성제는 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 하나 이상의 소수성 물질을 포함한다.

[0089] 또한, 상기한 본 발명의 서방성 코팅은 녹말과 겔 같은 부식-촉진제(erosion-promoting agent)를 포함할 수 있다.

- [0090] 또한, 상기한 본 발명의 서방성 코팅은 사용 환경에서 카보네이트기가 폴리머 체인에서 반복되는 카본산의 선형 폴리에스테르를 이루는 폴리카보네이트와 같은 다공성 층(microporous lamina)을 만들기에 유용한 물질을 포함할 수 있다.
- [0091] 또한, 상기 방출-조절제는 반투과성 폴리머(semi-permeable polymer)를 포함한다.
- [0092] 특정한 바람직한 실시예에서, 상기 방출-조절제는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 락토오스, 메탈 스테아레이트, 및 상기 물질의 임의의 혼합물로부터 선택된 것이다.
- [0093] 또한, 상기한 본 발명의 서방성 코팅은 적어도 하나의 통로, 구멍(orifice) 등을 포함하는 방출 수단을 포함할 수 있다. 상기 통로는 미국특허 제3,845,770; 3,916,898; 4,063,064; 및 4,088,864에 기재된 방법에 의해 형성될 수 있다.
- [0094] **메트릭스 제제**
- [0095] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 서방성 제제는 선택적으로 상기한 바와 같은 서방성 코팅을 가지는 메트릭스로 이루어질 수 있다. 서방성 메트릭스 내의 함유물로 적합한 물질은 상기 메트릭스를 형성하는 방법에 따라 다를 수 있다.
- [0096] 예를 들면, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈에 부가한 메트릭스는 이하의 물질을 포함한다:
- [0097] 검, 셀룰로오스 에테르, 아크릴 수지, 단백질 유도 물질과 같은 친수성 및/또는 소수성 물질; 상기 목록에 한정되는 것은 아니며, 상기 작용제에 서방성을 줄 수 있고 용해되는(또는 방출되기에 필요한 정도까지 부드럽게 되는) 임의의 약학적으로 허용 가능한 소수성 물질 또는 친수성 물질이 본 발명에 따라 사용될 수 있다.
- [0098] 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 미네랄 및 식물성 오일 및 왁스, 및 스테아릴 알콜과 같은 소화 가능한, 긴 사슬(C_8 - C_{50} , 특히, C_{12} - C_{40}), 치환 또는 비치환 탄화수소; 및 폴리알킬렌 글리콜.
- [0099] 이들 폴리머 중에서, 아크릴 폴리머, 특히 Eudragit[®] RSP0-상기 셀룰로오스 에테르, 특히 하이드록시알킬셀룰로오스 및 카복시알킬셀룰로오스가 바람직하다. 경구용 제형은 하나 이상의 소수성 또는 친수성 물질을 1~80%(중량) 포함한다.
- [0100] 상기 소수성 물질은 탄화수소이고, 상기 탄화수소는 25~90℃의 녹는점을 갖는 것이 바람직하다. 긴 사슬 탄화수소 물질(long chain hydro-carbon materials) 중에서, 지방(지방족) 알콜이 바람직하다. 상기 경구용 제형은 하나 이상의 소화 가능하고 긴 사슬의 탄화수소를 60%(중량)까지 포함할 수 있다.
- [0101] 바람직하게는, 상기 경구용 제형은 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜을 60%(중량)까지 포함한다.
- [0102] 상기 소수성 물질은 알킬셀룰로오스, 아크릴 및 메타크릴산 폴리머 및 코폴리머, 셀락(shellac), 제인(zein), 수소화된 피마자 오일(hydrogenated castor oil), 수소화된 식물성 오일, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다. 본 발명의 특정한 실시예에서, 상기 소수성 물질은 약학적으로 허용 가능한 아크릴 폴리머이고, 이는 아크릴산 및 메타크릴산 코폴리머, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 에톡시에틸, 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아민 코폴리머, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산)(무수물), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 코폴리머를 포함하며, 이것에 한정되는 것은 아니다. 다른 실시예에서, 상기 소수성 물질은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 그의 혼합물 등의 하이드록시알킬셀룰로오스와 같은 물질로부터 선택된다.
- [0103] 바람직한 소수성 물질은 다소 뚜렷한 친수성 및/또는 소수성 경향을 가지는 수불용성이다. 바람직하게는, 본 발명에서 사용되는 상기 소수성 물질은 약 25~200℃의 녹는점을 가지며, 약 45~90℃가 바람직하다. 특히, 상기 소수성 물질은 천연 또는 합성 왁스, 지방 알콜(라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸(cetyl) 또는 바람직하게는 세토스테아릴 알콜(cetostearyl alcohol)과 같은), 지방산을 포함하고, 상기 물질에는 지방산 에스테르, 지방산 글리세리드(모노-, 디-, 및 트리-글리세리드), 수소화 지방, 탄화수소, 보통의 왁스, 스테아르산, 스테아릴 알콜 및 탄화수소 골격을 가지는 소수성 및 친수성 물질이 포함되나 이들에 한정되는 것은 아니다. 적절한 왁스의 예로는 밀랍(beeswax), 글리코왁스(glycowax), 캐스터 왁스(castor wax) 및 카나우바 왁스(carnauba wax)가

포함된다. 본 발명에서, 왁스-유사 물질은 실온에서 일반적으로 고체이고 약 25~100℃의 녹는점을 가지는 임의의 물질로 정의된다.

[0104] 본 발명에 따라 사용되는 적합한 소수성 물질은 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 미네랄 및 식물성 오일 및 왁스, 및 스테아릴 알콜과 같은 소화 가능한, 긴 사슬(C_8 - C_{50} , 특히, C_{12} - C_{40}), 치환 또는 비치환 탄화수소를 포함한다. 약 25~90℃의 녹는점을 가지는 탄화수소가 바람직하다. 특정한 실시예에서는, 긴 사슬 탄화수소 물질로 지방(지방족) 알콜이 바람직하다. 상기 경구용 제형은 하나 이상의 소화 가능하고 긴 사슬의 탄화수소를 60%(중량)까지 포함할 수 있다.

[0105] 바람직하게는, 둘 이상의 소수성 물질의 조합이 상기 매트릭스 제제에 함유된다. 만약 추가적인 소수성 물질을 함유한다면, 천연 및 합성 왁스, 지방산, 지방 알콜, 및 이들의 혼합물로부터 선택하는 것이 바람직하다. 그 예로는 밀랍(beeswax), 카나우바 왁스(carnauba wax), 스테아르산 및 스테아릴 알콜이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0106] 특히 적합한 매트릭스의 하나는 적어도 1종의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오스, 적어도 1종의 C_{12} - C_{36} , 바람직하게는 C_{14} - C_{22} , 지방족 알콜 및, 추가적으로 적어도 1종의 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다. 상기 적어도 1종의 하이드록시알킬 셀룰로오스는 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및, 특히 하이드록시에틸셀룰로오스와 같은 하이드록시(C_1 내지 C_6) 알킬 셀룰로오스가 바람직하다. 본 경구용 제형에서의 상기 하나 이상의 하이드록시알킬 셀룰로오스 양은 특히 요구되는 정확한 염산 옥시코돈의 방출속도에 의해 결정될 것이다. 상기 적어도 1종의 지방족 알콜의 예는 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜 또는 스테아릴 알콜을 들 수 있다. 그러나, 본 경구용 제형의 특히 바람직한 실시예에서 적어도 1종의 지방족 알콜은 세틸 알콜 또는 세토스테아릴 알콜이다. 본 경구용 제형에서 적어도 1종의 지방족 알콜의 양은 상기와 같이 요구되는 오피오이드옥시코돈(opioidoxycodone) 방출의 정확한 속도에 의해 결정될 것이다. 또한, 이는 상기 경구용 제형에 적어도 1종의 폴리알킬렌 글리콜이 존재하는지 아닌지에 따라서 달라질 것이다. 적어도 1종의 폴리알킬렌 글리콜이 없는 경우에, 상기 경구용 제형은 적어도 1종의 지방족 알콜의 20~50%(중량)을 포함하는 것이 바람직하다. 적어도 1종의 폴리알킬렌 글리콜이 상기 경구용 제형에 존재하는 경우에는, 적어도 1종의 지방족 알콜과 적어도 1종의 폴리알킬렌 글리콜의 조합된 중량이 전체 투여량의 20~50%(중량)을 차지하는 것이 바람직하다.

[0107] 하나의 실시예에서, 예를 들어 하나 이상의 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 하나 이상의 하이드록시알킬 셀룰로오스 또는 아크릴 수지의 비율은 하나 이상의 지방족 알콜/폴리알킬렌 글리콜에 대한 하나 이상의 하이드록시알킬 셀룰로오스의 중량비율이 1:2 내지 1:4가 바람직하고 1:3 내지 1:4이 비율이 특히 바람직하도록 결정한다.

[0108] 예를 들면, 상기 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜은 폴리프로필렌 글리콜 또는, 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜이다. 상기 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜의 수평균 분자량은 1000~15000이 바람직하고, 1500~12000이 특히 바람직하다.

[0109] 다른 적합한 서방성 매트릭스는 알킬셀룰로오스(특히, 에틸 셀룰로오스), C_{12} 내지 C_{36} 의 지방족 알콜 및, 선택적으로 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다.

[0110] 다른 바람직한 실시예에서, 상기 매트릭스는 둘 이상의 소수성 물질의 약학적으로 허용 가능한 조합을 포함한다.

[0111] 상기한 성분에 더하여, 서방성 매트릭스는 상기 약학 분야에서 관용되는 희석제, 윤활제, 바인더(binder), 과립 보조제(granulating aids), 색소, 향료 및 활택제(glidants) 등의 적당량의 다른 물질도 포함한다.

[0112] 매트릭스-미립자

[0113] 본 발명에 따른 고체 서방성 경구용 제형의 제조를 촉진하기 위하여, 당업계에 공지된 매트릭스 제제의 제조 방법을 사용할 수 있다. 예를 들면, (a) 하나 이상의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오스, 및 25 ppm 미만의 14-하이드록시옥시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈을 포함하는 과립을 형성하는 단계; (b) 과립을 함유하는 하이드록시알킬 셀룰로오스를 하나 이상의 C_{12} - C_{36} 지방 알콜과 혼합하는 단계; 및 (c) 선택적으로, 상기 과립을 압축하고 모양을 만드는 단계 등에 의하여 매트릭스로의 결합이 가능해진다. 바람직하게는, 상기 과립은 하이드록

시알킬 셀룰로오스 과립을 물과 함께 습식 과립화(wet granulating) 함으로써 형성된다.

[0114] 그러나, 다른 실시예에서, 스페로이드를 형성하기 위하여 상기 활성성분과 함께 구형화제(spheronizing agent)가 구형화될 수 있다. 미결정 셀룰로오스(Microcrystalline cellulose)가 바람직한 구형화제이다. 적합한 미결정 셀룰로오스의 예는 Avicel PH 101(상품명, FMC Corporation)으로 판매되는 물질이다. 이러한 실시예에서, 상기 활성 성분 및 구형화제와 함께 스페로이드도 바인더를 포함할 수 있다. 저점도, 수용성 폴리머와 같은 적합한 바인더는 당업자들에게 공지되어 있을 것이다. 그러나, 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬이 바람직하다. 추가적으로(또는 선택적으로) 상기 스페로이드는 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 코폴리머와 같은 수용성 폴리머, 특히 아크릴 폴리머, 아크릴 코폴리머, 또는 에틸 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 이러한 실시예에서, 상기 서방성 코팅은 일반적으로 (a) 단독 또는 지방산과의 혼합물인 왁스; 또는 (b) 셀락(shellac)이나 제인(zein)과 같은 소수성 물질을 포함한다.

[0115] 용융 압출 매트릭스

[0116] 서방성 매트릭스는 용융-과립화(melt-granulation) 또는 용융-압출(melt-extrusion) 기술에 의해 제조될 수도 있다. 일반적으로, 용융-과립화 기술은 왁스와 같이 전형적으로 고체인 소수성 물질을 녹이는 단계, 및 분말로 된 약제에 이를 유입시키는 단계를 포함한다. 서방성 제형을 얻기 위하여, 에틸셀룰로오스 또는 수불용성 아크릴 폴리머와 같은 추가적인 소수성 물질을 상기 녹은 왁스 소수성 물질로 유입시킬 필요가 있을 수 있다. 용융-과립화 기술을 이용하여 제조된 서방성 제제의 예는 미국특허 제4,861,598호에 기재되어 있다.

[0117] 상기 추가적인 소수성 물질은 상기한 하나 이상의 수불용성 왁스 유사 물질보다 덜 소수성인 하나 이상의 왁스 유사 열경화성 물질과 가급적 혼합된 하나 이상의 수불용성 왁스 유사 열가소성 물질을 포함할 수 있다. 일정하게 방출되도록 하기 위하여, 상기 제제에서의 각각의 왁스 유사 물질은 초기 방출 단계 동안 실질적으로 위액에 대하여 분해되지 않고 용해되지 않아야 한다. 유용한 수불용성 왁스 유사 물질은 약 1:5000(w/w) 보다 낮은 물에 대한 용해도를 갖는 물질이 될 수 있다.

[0118] 상기한 성분에 더하여, 서방성 매트릭스는 상기 약학 분야에서 관용되는 희석제, 윤활제, 바인더(binder), 과립 보조제(granulating aids), 색소, 향료 및 활택제(glidants) 등의 적당량의 다른 물질도 포함할 수 있다. 이들 추가되는 물질의 양은 상기 원하는 제제에 원하는 효과를 부여하기에 충분할 것이다.

[0119] 용융 압출된 다중미립자(multiparticulate)가 결합된 서방성 매트릭스는 상기한 성분에 더하여 상기 약학 분야에서 관용되는 희석제, 윤활제, 바인더(binder), 과립 보조제(granulating aids), 색소, 향료 및 활택제(glidants) 등의 적당량의 다른 물질도 필요하면, 상기 입자의 약 50 중량%에 이르는 적당한 양으로 포함할 수 있다.

[0120] 경구용 제형을 조제하는데 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체(carriers) 및 부형제(excipients)의 특별한 예는 미국 약학회(American Pharmaceutical Association)(1986)의 Handbook of Pharmaceutical Excipients에 기재되어 있다.

[0121] 용융 압출 다중미립자

[0122] 본 발명에 따른 적합한 용융-압출 매트릭스는 예를 들어, 상기 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈을 하나 이상의 소수성 물질 및 바람직하게는 상기 추가적인 소수성 물질과 섞어 균질 혼합물을 얻는 단계를 포함한다. 그런 다음, 상기 균질 혼합물은 적어도 압출되기에 충분히 연화하는 온도까지 가열된다. 상기 결과물인 균질 혼합물은 압출된 다음 가닥(strand)을 형성한다. 상기 압출체(extrudate)는 냉각되고, 당업계에 공지된 방법으로 다중미립자로 절단되는 것이 바람직하다. 상기 가닥은 냉각되어 다중미립자로 절단된다. 그런 다음, 상기 다중미립자는 단위량으로 분류된다. 상기 압출체는 약 0.1~5 mm의 직경을 갖고, 약 8~24시간 동안 치료적 활성제의 서방출시키는 것이 바람직하다.

[0123] 본 발명의 용융 압출물을 제조하는 추가적인 방법은 소수성 물질, 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈, 및 임의의 바인더를 압출기로 직접 미터링(metering)하는 단계; 상기 균질 혼합물을 가열하는 단계; 상기 균질 혼합물을 가닥을 형성하기 위해 압출하는 단계; 상기 균질 혼합물을 함유하는 상기 가닥을 냉각하는 단계; 상기 가닥을 약 0.1~12 mm 크기를 가지는 입자로 절단하는 단계; 및 상기 입자를 단위량으로 나

누는 단계를 포함한다. 본 발명의 이러한 관점에서, 상대적으로 연속적인 제조과정을 실현할 수 있다.

- [0124] 또한, 상기 압출기 구멍 또는 출구의 직경은 상기 압출된 가닥의 두께에 따라 조절될 수 있다. 뿐만 아니라, 상기 압출기의 출구부는 원형일 필요가 없고; 타원형(oblong), 직사각형(rectangular), 등이어도 된다. 상기 방출된 가닥은 열성 커터(hot wire cutter), 기요틴(guillotine), 등을 이용하여 입자로 변형될 수 있다.
- [0125] 상기 용융 압출된 다중미립자 시스템은 압출기 출구 구멍에 따라서 예를 들면, 과립, 스페로이드 또는 환약의 형태가 될 수 있다. 본 발명의 목적에서, 상기 "용융-압출된 다중미립자" 및 "용융-압출된 다중미립자 시스템" 및 "용융-압출된 입자"라는 용어는 복수의 단위(unit)를 나타내며, 바람직하게는 비슷한 크기 및/또는 모양의 범위에 있고, 바람직하게는 상기한 소수성 물질을 포함하는 하나 이상의 활성제 및 하나 이상의 첨가제를 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 점에서, 상기 용융-압출된 다중미립자는 길이가 약 0.1~12 mm 범위이고 직경이 약 0.1~5 mm 범위일 것이다. 또한, 상기 용융-압출된 다중미립자는 이러한 크기 범위 내에서 임의의 기하학적인 모양이 될 수 있다. 선택적으로, 상기 압출물은 구형화 단계(spheronization step) 없이 상기 치료적 활성제를 원하는 길이로 절단하고 단위량으로 나눌 수 있다.
- [0126] 바람직한 하나의 실시예에서, 경구용 제형은 캡슐 내에 유효량의 용융-압출된 다중미립자를 포함하도록 제조된다. 예를 들면, 상기 용융-압출된 다중미립자의 다수는 섭취되어 위액과 만날 때 효과적인 서방성 투여량을 제공하는데 충분한 양으로 젤라틴 캡슐 내에 존재한다.
- [0127] 다른 바람직한 실시예에서, 상기 다중미립자 압출물의 적합한 양은 표준적인 기술을 통하는 보편적인 정제 장비를 이용하여 경구용 정제로 압축된다. 정제(압축되고 본떠진), 캡슐(경질 및 연질 젤라틴) 및 알약을 만드는 기술과 성분은 Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593(1980)에 기재되어 있다.
- [0128] 또 다른 바람직한 실시예에서, 상기 압출물은 부가적으로 상술한 미국특허 제4,957,681 (Klimesch, 등)에 기재되어 있는 정제로 형성될 수 있다.
- [0129] 선택적으로, 상기 서방성 용융-압출 다중미립자 시스템 또는 정제, 또는 상기 다중미립자를 포함한 젤라틴 캡슐은 상기한 서방성 코팅제과 같은 서방성 코팅제로 더 코팅될 수 있다. 이러한 코팅제는 상기 코팅이 다른 것 중에서 원하는 방출 속도에 따라 커질 수 있지만, 약 2~30%의 중량 증가를 얻기 위하여 충분한 양의 소수성 물질을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0130] 상기한 본 발명의 용융-압출된 단위량은 캡슐화되기 전에 용융-압출된 입자의 조합을 포함한다. 또한, 상기 단위량 제형은 신속하게 방출되는 속방성 작용제(immediate release agent)도 상당량 포함할 수 있다. 상기 속방성 작용제는 예를 들면, 젤라틴 캡슐 내에 분리된 알약으로 유입될 수도 있고, 또는 투여 형태(예를 들면, 서방성 코팅 또는 매트릭스에 기반한)로 제조된 후에 다중미립자의 표면에 코팅될 수도 있다. 또한, 상기한 본 발명의 단위량 형태는 원하는 효과를 달성하기 위해 서방성 비드 및 매트릭스 다중미립자의 조합을 포함할 수 있다.
- [0131] 상기한 본 발명의 서방성 제제는 상기 작용제가 섭취되어 위액에, 그 다음으로 장액에 노출되었을 때 천천히 방출되는 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 상기 용융-압출된 제제의 서방성 수준은, 예를 들면, 지연제(retardant)인 즉 소수성 물질의 양을 변화시키거나, 소수성 물질에 대한 가소제의 양을 변화시키거나, 부가 성분 또는 첨가제를 함유시키거나, 제조 방법을 변화시키는 등에 의해 달라질 수 있다.
- [0132] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 용융 압출된 물질은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈의 함유 없이 제조된다. 이러한 제제는 전형적으로 상기 제제를 상기 압출된 매트릭스 물질과 섞은 다음, 서방성 제제를 제공하기 위하여 상기 혼합물을 정제화 한다.
- [0133] **코팅제**
- [0134] 본 발명의 제형은 선택적으로 방출을 조절하거나 상기 제형의 보호를 위해 적합한 하나 이상의 물질로 코팅될 수 있다. 하나의 실시예에서, 코팅제는 pH-의존성 또는 pH-비의존성 방출을 위해 제공된다. pH-의존성 코팅제(pH-dependent coatings)는 위나 소장 등의 원하는 소화관 영역에서 상기 활성성분을 방출하여, 적어도 약 8시간, 바람직하게는 약 12시간에서 약 24시간 동안 환자에게 진통(analgesia) 효과를 줄 수 있는 흡수 프로파일이 제공된다. pH-비의존성 코팅제가 요구될 때, 상기 코팅은 소화관과 같은 환경 유체에서의 pH-변화에 상관없이 최적으로 방출되도록 계획된다. 또한, 위와 같은 소화관의 원하는 일정한 영역에서 투여량의 일부만 방출하고,

투여량의 남은 부분은 소장 등의 다른 소화관에서 방출하는 조성물을 조제하는 것도 가능하다.

[0135] 제제를 얻기 위하여 pH-의존성 코팅제를 사용하는 본 발명에 따른 제제는 비보호된 코팅이 장 외피에 코팅되고 위에서 방출되는 반복 작용 효과를 부여할 수 있으며, 장 외피에 의해 보호된 나머지는 위장관 아래에서 더 방출된다. 본 발명에 따라 사용되는 pH-의존성 코팅제는 셀락, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 및 메타크릴산 에스테르 코폴리머, 제인 등을 포함한다.

[0136] 바람직한 특정 실시예에서, 상기 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈을 함유하는 상기 기질(예를 들면, 정제 코어 비드, 매트릭스 입자)은 (i) 알킬셀룰로오스; (ii) 아크릴 폴리머; 또는 (iii) 이들의 혼합물로부터 선택되는 소수성 물질로 코팅된다. 상기 코팅은 유기 또는 수용액이나 분산(dispersion)의 형태로 이용될 수 있다. 원하는 서방성 수준을 얻기 위하여 상기 코팅이 적용되어 상기 기질의 약 2~25%의 중량을 증가시킬 수 있다. 수분산으로부터 유래한 코팅은 예를 들면 미국특허 제5,273,760 및 5,286,493에 상세히 기재되어 있다.

[0137] 서방성 제제 및 본 발명과 함께 사용될 수 있는 코팅제의 다른 예들은 미국특허 제5,324,351; 5,356,467, 및 5,472,712에 기재된 것들을 포함한다.

[0138] 알킬셀룰로오스 폴리머

[0139] 알킬셀룰로오스를 포함하는 셀룰로오스 물질 및 폴리머는 본 발명에 따른 상기 비드를 코팅하는데에 적합한 소수성 물질을 제공한다. 간단한 예로, 당업자는 다른 셀룰로오스 및/또는 알킬셀룰로오스 폴리머가 단독 또는 임의의 조합으로, 본 발명에 따른 소수성 코팅의 전체 또는 일부로, 용이하게 이용될 수 있는 것으로 생각할 수 있기는 하지만, 바람직한 알킬셀룰로오스 폴리머의 하나는 에틸셀룰로오스이다.

[0140] 아크릴 폴리머

[0141] 본 발명의 다른 바람직한 실시예에서, 서방성 코팅을 포함하는 상기 소수성 물질은 약학적으로 허용 가능한 아크릴 폴리머이며, 이는 아크릴산과 메타크릴산 코폴리머, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 코폴리머, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 코폴리머, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 코폴리머, 폴리(메타크릴산 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 코폴리머를 포함하며, 이것에 한정되는 것은 아니다.

[0142] 바람직한 특정 실시예에서, 상기 아크릴 폴리머는 하나 이상의 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머(ammonio methacrylate copolymers)를 포함한다. 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머는 당업계에 공지되어 있으며, 아크릴 및 메타크릴산 에스테르가 4급 암모늄기의 약간과 완전히 폴리머화된 코폴리머로서 NF XVII에 기재되어 있다.

[0143] 원하는 용해 프로파일을 얻기 위하여, 상기 중성 메타크릴 에스테르에 대한 4급 암모늄기의 다른 물비와 같이, 다른 물리적 성질을 가지는 둘 이상의 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머를 결합시킬 필요가 있을 수 있다.

[0144] 특정 메타크릴산 에스테르형 폴리머는 본 발명에서 사용되는 pH-의존성 코팅제를 제조하는데 유용하다. 예를 들면, 디에틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산 코폴리머 또는 폴리머 메타크릴레이트로 알려진 다른 중성 메타크릴 에스테르로부터 합성된 코폴리머 군으로서, Rohm Tech, 주식회사로부터 상업적으로 얻을 수 있는 Eudragit[®]가 있다. Eudragit[®]는 여러 다른 형태가 있는데, 예를 들어 Eudragit[®] E는 산성 매질에서 팽윤하고 용해되는 메타크릴산 코폴리머의 예이다. Eudragit[®] L은 약 pH < 5.7에서는 팽윤하지 않고 약 pH > 6에서는 용해되는 메타크릴산 코폴리머이다. Eudragit[®] S는 약 pH < 6.5에서는 팽윤하지 않고 약 pH > 7에서는 용해된다. Eudragit[®] RL 및 Eudragit[®] RS는 수팽윤성(water swellable)이고, 이들 폴리머에 흡수되는 물의 양은 pH-의존적이지만, Eudragit[®] RL 및 Eudragit[®] RS로 코팅된 제형은 pH-비의존적이다.

[0145] 바람직한 특정 실시예에서, 상기 아크릴 코팅제는 Rohm 약품으로부터 각각 Eudragit[®] RL30D 및 Eudragit[®] RS30D

의 상품명으로 상업적으로 얻을 수 있는 두 아크릴 수지 래커(lacquer)의 혼합물을 포함한다. Eudragit[®] RL30D 및 Eudragit[®] RS30D는 아크릴 및 메타크릴 에스테르의 약간의 4급 암모늄기와의 코폴리머이며, 상기 잔여 중성 메타크릴 에스테르에 대한 암모늄기의 몰비는 Eudragit[®] RL30D에서 1:20이고 Eudragit[®] RS30D에서 1:40이다. 상기 평균 분자량은 약 150,000이다. 상기 지정된 코드인 RL(고투과성) 및 RS(저투과성)은 상기 작용제의 투과성을 표시한다. Eudragit[®] RL/RS 혼합물은 물 및 소화액에 불용성이다. 그러나, 동일 물질로 형성된 코팅제는 수용액 및 소화액에서 팽윤하고 투과성이다.

[0146] 본 발명의 Eudragit[®] RL/RS 분산은 최종적으로 원하는 용해 프로파일을 가지는 서방성 제제를 얻기에 적합하도록 바람직한 비율로 혼합된다. 바람직한 서방성 제제는 예를 들면, 100% Eudragit[®] RL, 50% Eudragit[®] RL과 50% Eudragit[®] RS, 및 10% Eudragit[®] RL: Eudragit[®] 90% RS에서 유래한 지연제 코팅으로부터 얻을 수 있다. 물론, 당업자는 Eudragit[®] L과 같은 다른 아크릴 폴리머도 사용할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0147] 가소제

[0148] 본 발명의 실시예에서, 상기 코팅제는 소수성 물질의 수분산을 포함하며, 소수성 물질의 수분산에 유효량의 가소제를 포함시키면 서방성 코팅의 물리적 특성이 향상된다. 예를 들면, 에틸셀룰로오스가 상대적으로 높은 유리 전이온도를 가지며 정상적인 코팅 조건 하에서 연질 필름(flexible films)을 형성하지 않기 때문에, 가소제를 코팅 물질로 사용하기 전에 서방성 코팅제를 함유하는 에틸셀룰로오스에 결합시키는 것이 바람직하다. 일반적으로, 코팅 용액에 포함된 가소제의 양은 결합제의 농도(예를 들면 보통 결합제의 약 1~50 중량%)에 의존한다. 그러나, 상기 가소제의 농도는 상기 입자 코팅 용액과 이용 방법에 대한 신중한 실험 후에 결정된다.

[0149] 에틸셀룰로오스에 대한 적합한 가소제의 예는, 다른 수불용성 가소제(아세틸화 모노글리세리드, 프탈레이트 에스테르, 캐스터 오일, 등)도 사용될 수 있지만, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 및 트리아세틴과 같은 수불용성 가소제를 포함한다. 트리에틸 시트레이트는 본 발명의 수분산 에틸셀룰로오스에 대한 가소제로서 특히 바람직하다.

[0150] 본 발명의 아크릴 폴리머에 대한 적합한 가소제의 예는, 트리에틸 시트레이트 NF XVI, 트리부틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 및 또는 1,2-프로필렌 글리콜과 같은 시트르산 에스테르를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. Eudragit[®] RL/RS 래커 용액과 같은 아크릴 필름으로부터 형성된 상기 필름의 탄력성(elasticity)을 증가시키는데 적합한 것으로 입증된 다른 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 캐스터 오일, 및 트리아세틴을 포함한다. 트리에틸 시트레이트는 본 발명의 수분산 에틸 셀룰로오스에 대한 가소제로서 특히 바람직하다.

[0151] 또한, 소량의 탈크의 추가는 제조 과정 동안 수분산이 달라붙는 경향을 감소시키고, 연마제(polishing agent)로 작용하는 것으로 밝혀졌다.

[0152] 서방성 삼투성 제형

[0153] 또한, 본 발명에 따른 서방성 제형은 삼투성 투약 제제로 제조될 수 있다. 상기 삼투성 제제는 약물 층(25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈을 함유하는) 및 전달층 또는 압박층(push layer)을 포함하는 이중층 코어를 함유하며, 상기 이중층 코어는 반투과성 벽으로 둘러싸여 있고 선택적으로 그 내부에 배치된 하나 이상의 통로를 가진다.

[0154] 이 발명의 목적에 사용된 것과 같은 "통로"라는 표현은 14-hydroxycodeinone를 25 ppm 미만으로 가지는 염산 옥시코돈이 함유, 모세관, 다공성 오버레이(overlay), 다공성 삽입물, 미소공성 원소(microporous member), 또는 다공성 조성물을 통해 펌핑, 확산 또는 이동할 수 있도록 하는 구멍, 틈, 틈새, 작은 구멍, 다공성 원소를 포함한다. 또한, 이 통로는 적어도 하나의 통로를 생성하기 위하여 침식되거나, 사용된 유체 환경 속의 벽으로부터 여과되는 하나의 화합물을 포함한다. 통로를 만드는 대표적 화합물은 벽 내의 침전성 폴리(글리콜) 산, 또는 폴리(락트)산; 젤라틴 필라멘트; 수분 제거성 폴리(비닐 알콜); 유체 제거성 다공-형성 다당류, 산, 염, 또는

산화물과 같은 여과성 화합물이다. 서방성 이차 다공성 통로를 만들기 위해서 소르비톨, 수크로오스, 락토오스, 말토오스, 또는 프럭토오스와 같은 화합물을 벽으로부터 걸러냄으로써 통로를 만들 수 있다. 상기 제형은 제형의 하나 이상의 표면 위에서 공간상 떨어진 관계의 하나 이상의 통로를 갖고 만들어 질 수 있다. 하나의 통로를 만들기 위한 통로 및 장치는 미국특허 제3,845,770; 3,916,899; 4,063,064, 및 4,088,864에 개시되어 있다. 서방성 속도의 방출공을 제공하기 위해 수성 여과로 형성된 방출공으로써 크기와 모양이 정해지고 채택된 서방성 면적을 가지는 통로는 미국특허 제4,200,098 및 4,285,987에 개시되어 있다.

[0155] 특정한 실시예에서, 약물 층은 적어도 하나의 폴리머 하이드로겔을 포함한다. 상기 폴리머 하이드로겔은 약 500~6,000,000의 평균 분자량을 가질 수 있다. 폴리머 하이드로겔의 예는 $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ (여기서 n 은 3~7,500임)의 화학식을 포함하는 말토덱스트린, 및 500~1,250,000의 수평균 분자량을 가지는 말토덱스트린 폴리머; 50,000~750,000의 중량평균 분자량을 가지는 폴리(에틸렌 옥사이드)와 폴리(프로필렌 옥사이드), 특히 100,000, 200,000, 300,000 또는 400,000 중량평균 분자량 중 적어도 하나의 폴리(에틸렌 옥사이드) 등으로 대표되는 폴리(알킬렌 옥사이드); 알칼리 카복시알킬셀룰로오스(여기서, 상기 알칼리는 나트륨이나 칼륨이고, 상기 알킬기는 10,000~175,000의 중량평균 분자량을 가지는 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸임); 10,000~500,000의 수평균 분자량을 가지는 메타크릴아크릴산과 에타크릴산을 포함하는 에틸렌 아크릴산의 코폴리머를 포함하며, 이에 한정되지는 않는다.

[0156] 본 발명의 특정한 실시예에서, 상기 전달층 또는 압박층(push layer)는 삼투폴리머(osmopolymer)를 포함한다. 삼투폴리머의 예는 폴리알킬렌 옥사이드와 카복시알킬셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 폴리알킬렌 옥사이드는 1,000,000~10,000,000의 중량평균 분자량을 가진다. 폴리알킬렌 옥사이드는 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 1,000,000 평균 분자량의 폴리에틸렌 옥사이드, 5,000,000 평균 분자량을 포함하는 폴리에틸렌 옥사이드, 7,000,000 평균 분자량을 포함하는 폴리에틸렌 옥사이드, 1,000,000 평균 분자량을 가지는 가교(Cross-linked) 폴리메틸렌 옥사이드, 및 1,200,000 평균 분자량을 가지는 폴리프로필렌 옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수도 있다. 일반적인 삼투폴리머 카복시알킬셀룰로오스는 알칼리 카복시알킬셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 카복시메틸셀룰로오스 칼륨, 카복시에틸셀룰로오스 나트륨, 카복시메틸셀룰로오스 리튬, 카복시에틸셀룰로오스 나트륨, 카복시알킬하이드록시알킬셀룰로오스, 카복시메틸하이드록시에틸셀룰로오스, 카복시에틸하이드록시에틸셀룰로오스 및 카복시메틸하이드록시프로필셀룰로오스로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것을 포함한다. 전위층(displacement layer)으로 사용되는 삼투폴리머는 반투막 벽을 사이에 두고 삼투압구배를 보인다. 삼투폴리머는 제형 속으로 유체를 흡수하고, 그 결과 삼투 하이드로겔(오스모겔로도 알려져 있음)로서 부풀고 팽창되어, 이에 따라 삼투 제형으로부터 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈을 밀어 낸다.

[0157] 압박층(push layer)은 삼투 제제이며 또한 삼투적으로 효과적인 용질로 알려진 하나 이상의 삼투적으로 효과적인 화합물을 포함할 수 있다. 이들은 주위 유체층을 들어 위장으로부터 제형 속으로 흡수시키고 상기 전위층의 전달 운동에 기여한다. 삼투적으로 활성인 화합물의 예는 삼투 염과 삼투 탄화 수소로 이루어진 군에서 선택된 것을 포함한다. 특정한 삼투 제제의 예는 염화나트륨, 염화칼륨, 황산마그네슘, 인산리튬, 염화리튬, 인산나트륨, 황산칼륨, 황산나트륨, 인산칼륨, 글루코오스, 프럭토오스, 및 말토오스를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0158] 상기 압박층은 경우에 따라 9,000~450,000 수평균 분자량을 가지는 하이드록시프로필알킬셀룰로오스를 포함한다. 하이드록시프로필알킬셀룰로오스는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 이소프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필부틸셀룰로오스, 및 하이드록시프로필펜틸셀룰로오스로 이루어진 군에서 선택된 것으로 대표된다.

[0159] 상기 압박층은 경우에 따라 무독성 색소 또는 염료를 포함할 수 있다. 색소 또는 염료는 FD&C No. 1 blue dye, FD&C No. 4 red dye, 레드 산화철, 옐로우 산화철, 이산화티탄, 카본 블랙, 및 인디고 등과 같은 식품 의약품 색소(Food and Drug Administration Colorant, FD&C)를 포함하지만 이것에 한정되지는 않는다.

[0160] 상기 압박층은 경우에 따라 구성 성분의 산화를 막기 위한 산화방지제를 포함할 수 있다. 산화방지제의 예는 아스코르브산, 아스코빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 2-tert-부틸-4-하이드록시아니솔과 3-tert-부틸-4-하이드록시아니솔의 혼합물, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 나트륨 이소아스코르베이트(sodium isoascorbate), 디하이드로구아레트산(dihydroguaric acid), 칼륨 소르베이트(potassium sorbate), 나트륨 바이설파이트(sodium bisulfate), 나트륨 메타바이설파이트(sodium metabisulfate), 솔브산, 칼륨 아스코르베이트, 비타민 E, 4-클로로-2,6-ditert-부틸페놀, 알파토코페롤, 및 프로필갈레이트로 이루어진 군에서 선택된

것을 포함하지만 이것에 한정되지는 않는다.

- [0161] 다른 특정한 실시예에서는, 상기 제형은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논, 약학적으로 허용 가능한 폴리머 (예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드), 경우에 따라 붕괴제(disintegrant)(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈), 경우에 따라 흡수 촉진제(예를 들어, 지방산, 계면활성제, 킬레이트 시약, 바일 염(bile salt) 등)을 가지는 염산 옥시 코돈을 함유하는 균질 코어를 포함한다. 상기 균질 코어는 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염 산 옥시코돈의 방출을 위한 통로를 가지는 반투과성 벽(위에서 정의된 것과 같은)으로 둘러싸여 진다.
- [0162] 특정한 실시예에서, 상기 반투과성 벽은 셀룰로오스 에스테르 폴리머, 셀룰로오스 에테르 폴리머, 및 셀룰로오 스 에스테르-에테르 폴리머로 이루어진 군에서 선택된 것을 포함한다. 대표적인 벽 폴리머는 셀룰로오스 아실 레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이 트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 모노-, 디- 및 트리셀룰로오스 알케닐레이트, 및 모노-, 디-, 트리셀룰로오스 알킬닐레이트로 이루어진 군에서 선택된 것을 포함한다. 본 발명에서 사용된 상기 폴리(셀룰로오스)는 20,000~7,500,000의 수평균 분자량을 포함한다.
- [0163] 본 발명의 목적을 위한 부가적인 반투과성 폴리머는 아세트알데하이드 디메틸셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오 스 아세테이트 에틸카바메이트, 셀룰로오스 아세테이트 메틸카바메이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 프로필카바 메이트, 셀룰로오스 아세테이트 디에틸아미노아세테이트; 반투과성 폴리아마이드; 반투과성 폴리우레탄; 반투과 성 설포화 폴리스티렌; 미국 특허 제3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006 및 3,546,876에 기재된 것과 같은 다중 음이온(polyanion)과 다중 양이온(polycation)의 공동침전(coprecipitation)으로 형성된 반투과성 가교 폴리머; Loeb과 Sourirajan에 의해 공지된 미국 특허 제3,133,132호에 기재된 것과 같은 반투과성 폴리머; 반투과성 가교 폴리스티렌; 반투과성 가교 폴리(소듐 스티렌 설포네이트(sodium styrene sulfonate)); 반투과성 가교 폴리(비닐벤질트리메틸 암모늄 클로라이드); 및 반투과성 벽을 사이에 둔 정수압 또는 삼투압 차이의 대기 당으로 표현된 $2.5 \times 10^{-8} \sim 2.5 \times 10^{-2} (\text{cm}^2/\text{시} \cdot \text{atm})$ 의 유체 침투성(fluid permeability)을 가지는 반투과성 폴리머 를 포함한다. 본 발명에서 유용한 다른 폴리머는 미국특허 제3,845,770; 3,916,899 및 4,160,020; 및 Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. 과 W. J. Roff, 1971, CRC 출판사, 클리브랜드, 오하이오에 공지 되어 있다.
- [0164] 특정한 실시예에서, 반투과성 벽은 바람직하게는 무독성, 비활성이고, 약의 조제 연한(dispensing life) 동안 그 물리적, 화학적 성질을 유지한다. 특정한 실시예에서, 상기 제형은 바인더를 포함한다. 상기 바인더의 예 는 5,000~350,000의 점도평균 분자량을 가지고, 폴리-n-비닐아마이드, 폴리-n-비닐아세트아마이드, 폴리-n-비닐 피롤리돈, 폴리-n-비닐카프로락톤, 폴리-n-비닐-5-메틸-2-피롤리돈으로 알려진 폴리(비닐 피롤리돈), 및 비닐 아세테이트, 비닐 알코올, 비닐 클로라이드, 비닐 플루오라이드, 비닐 부티레이트, 비닐 라우레이트 그리고 비닐 스테아레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 것과의 폴리-n-비닐피롤리돈 코폴리머로 이루어진 군으로부터 선택 된 것에 의하여 예시되나 이에 한정되지는 않는다. 다른 바인더는 예를 들어, 아카시아, 녹말, 젤라틴, 9,200~250,000의 평균 분자량을 가지는 하이드록시프로필알킬셀룰로오스를 포함한다.
- [0165] 특정한 실시예에서, 상기 제형은 이를 제조하는 동안에 다이 벽이나 펀치 면에 달라붙는 것을 막기 위해 사용될 수 있는 윤활제를 포함한다. 상기 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 올레이트, 올레산, 칼륨 올레이트, 카프릴산(caprylic acid), 나트륨 스테아릴 푸 마레이트, 마그네슘팔미테이트를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0166] 특정한 바람직한 실시예에서, 본 발명은 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가지는 염산 옥시코돈 상당량 을 함유하는 치료적 조성물을 포함한다. 이는 10~40 mg 염산 옥시코돈, 150,000~500,000 평균 분자량을 가지는 폴리(알킬렌 옥사이드) 25~500 mg, 4,000 평균 분자량을 가지는 1~50 mg의 폴리비닐피롤리돈, 및 0~약 7.5 mg의 윤활제와 등가이다.
- [0167] **좌제**
- [0168] 본 발명의 서방성 제제는 적절한 좌제성 염기(suppository base)와 25 ppm 미만의 14-하이드록시코테이논을 가 지는 염산 옥시코돈으로 이루어진 직장투약(rectal administration)을 위한 좌제로 조제될 수 있다. 서방성 좌 제 제제의 조제는 예를 들어 미국특허 제5,215,758호에 설명되어 있다.
- [0169] 흡수에 앞서, 상기 약은 용액 상태여야 한다. 좌제의 경우, 좌제성 염기의 용해 또는 상기 베이스 및 상기 좌

제성 염기로부터 상기 약의 연속되는 실질적인 분할에 의해 용액이 직장액(rectal fluid)으로 용해되는 것이 선행되어야 한다. 몸속으로의 약의 흡수는 상기 좌제성 염기에 의해 달라 질 수 있다. 따라서, 특정약과 함께 사용될 특정 좌제성 염기는 약의 물리적 성질을 고려하여 선택되어야 한다. 예를 들어, 지용성 약은 직장액 속으로 쉽게 분해되지 않을 것이지만, 지질 염기에 약간만 녹는 약은 직장액 속으로 쉽게 분해될 것이다.

- [0170] 상기 약의 용해 시간(또는 방출 속도)에 영향을 미치는 여러 요인들 중에는, 용해 용매 매질에 존재하는 약 물질의 표면적, 상기 용액의 pH, 특정 용매 매질에 있어 상기 물질의 용해도, 용매 매질에 용해된 물질의 포화도의 추진력(driving forces)이 있다. 일반적으로 직장으로 투약된 좌제로부터의 약의 흡수에 영향을 미치는 요인은 좌제 운반체, 흡수 부위의 pH, 약의 pKa, 이온화도, 지질 용해도를 포함한다.
- [0171] 선택된 상기 좌제성 염기는 본 발명의 활성과 양립가능해야 한다. 나아가, 상기 좌제성 염기는 무독성이고, 점막에 염증을 일으키지 않고, 직장액에 녹거나 용해되고, 보관 기간동안 안정한 것이 바람직하다.
- [0172] 수용성 및 수불용성 약 모두를 위한 본 발명의 바람직한 실시예에서, 상기 좌제성 염기는 사슬길이 C_{12} ~ C_{18} 의 포화 중성 지방산인 모노-, 디-, 트리글리세라이드로 이루어진 군으로부터 선택된 지방산 왁스를 포함한다.
- [0173] 본 발명의 상기 좌제 조제에 있어서, 다른 부형제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 직장을 통한 투약을 위한 적절한 형태를 형성하기 위해 왁스가 사용될 수 있다. 이 시스템은 왁스 없이도 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 직장 투약과 경구 투약 모두를 위해 젤라틴 캡슐에 회석액과 함께 채워져 사용될 수도 있다.
- [0174] 적절한 상업적으로 이용 가능한 모노-, 디-, 및 트리글리세라이드의 예는 헨켈에 의해 생산되는 Novata TM(AB, AB, B, BC, BD, BBC, E, BCF, C, D 및 299형), 및 다이नाмит 노벨(Dynamit Nobel)에 의해 생산되는 Witepsol TM(H5, H12, H15, H175, H185, H19, H32, H35, H39, H42, W25, W31, W35, W45, S55, S58, E75, E76 및 E85형)의 상품명으로 판매되는 12~18 탄소 원자 사슬의 포화 중성 지방산을 포함한다.
- [0175] 다른 약학적으로 허용 가능한 좌제성 염기는 전체 또는 부분적으로 상기한 모노-, 디-, 트리글리세라이드로 대체될 수 있다. 상기 좌제에서 베이스의 양은 제형의 크기(즉, 실제 중량), 사용된 베이스(예를 들어, 알지네이트)와 약의 양에 의해 결정된다. 일반적으로 좌제성 염기의 양은 좌제 전체 무게의 약 20~90%의 무게이다. 바람직하게는, 상기 좌제에서 좌제성 염기의 양은 좌제 전체 무게의 약 65~80%이다.

[0176] 부가적인 실시예

- [0177] 25 ppm 미만의 14-하이드록시코데이논을 가지는 염산 옥시코돈은 예를 들어 Tylox[®], Roxilox[®], Roxicet[®], Percocet[®], Oxyket[®], Percodan[®], Roxycodone[®], OxyContin[®], 및 OxyIR[®]과 같은 어떠한 상업적 제품에 있어서도 염산 옥시코돈의 대체물로 사용될 수 있다. 이러한 제제는 the PDR 58th Edition(2004)과 the FDA Orange Book에 기재되어 있다.
- [0178] 다음의 예들은 이 발명의 다양한 특징을 보여준다.
- [0179] 이들은 어떤 방식으로든 청구항을 제한하기 위해 해석될 수 없다.
- [0180] [실시예 1]
- [0181] 실시예 1에서는, 염산 옥시코돈 37.7 g(건조 기준 35.4 g, ca. 500 ppm 14-하이드록시코데이논)을 500 ml 파르 반응병(Parr reaction bottle)에 넣고, 0.55 g 5% Pd/C 촉매, 50% 워터 웨트(water wet)(존슨 매트릭스 87L), 및 182.2 g의 61.9% 이소프로판올/물(w/w)과 반응시켰다. 상기 혼합물을 비활성 분위기하에 두고, 교반하면서 45~50℃로 가열했다. 전체 시작 물질의 용해시에, 상기 병 내부의 압력은 대기로 빠져나가고, 수소 압력은 4시간(45 PSIG) 동안 가해진다. 상기 수소화 단계의 끝에는, 상기 수소가 모두 배출되고, 상기 용액은 일반적 실내 온도까지 냉각된다.
- [0182] 다음날, 상기 혼합물을 75℃까지 가열하여 상기 결정화된 고체를 용해시킨 다음, 0.2 μm PTFE 막 상에서 1 L 자켓 원형 플라스크(콘덴서, 질소 분위기, 기계식 교반기, K형 열전지, 및 프로그래밍할 수 있는 냉각 재순환기(programmable refrigerated recirculator)를 갖춘)로 흡입 여과하였다. 상기 파르 병은 탈이온수(11.7 g)로

씻어내는데, 이는 상기 필터를 통하여 1 L 플라스크에 가해진다. 이소프로판올(334.7 g)을 상기 플라스크에 가하고, 상기 혼합물을 교반하면서 75℃까지 재가열하여 모든 결정화된 고체를 용해시켰다. 상기 용액을 교반하면서 8시간 이상 0~10℃로 냉각하고(선형 램프), 0~10℃에서 20시간 동안 두었다. 상기 결정화된 고체를 흡입 여과로 모아서, 107 g의 차가운 95:5 이소프로판올/물(w/w)로 세척하였다.

[0183] 생성물로부터 이소프로판올을 제거하기 위하여, 상기 용제-습윤 물질(solvent-wet material)을 건조된 접시로 옮겨, 탈이온수의 개방식 컨테이너를 가지는 진공 데시케이터(vacuum desiccator)에 두었다. 상기 고체를 이런 식으로 진공하에서 하룻밤 두었다. 그런 다음, 상기 물질을 60℃에서 진공하에 건조시켰다.

[0184] 하기 실시예 4의 낮은 14-하이드록시코테이논 방법을 이용한 상기 건조된 물질의 분석은 14-하이드록시코테이논이 6 ppm인 결과를 보여준다.

[0185] 하기 실시예 6의 방법을 이용한 상기 건조된 물질의 분석은 코테이논이 < 5 ppm이고 14-하이드록시코테이논이 8 ppm인 결과를 보여준다.

[0186] [실시예 2]

[0187] 실시예 2에서는, 염산 옥시코돈 35.0 g(건조 기준 33.3 g, ca. 4000 ppm 14-하이드록시코테이논)을 500 ml 파르 반응병에 넣고, 0.49 g 5% Pd/C 촉매, 50% 워터 웨트(water wet)(존슨 매티형 87 L), 및 159.9 g의 62.3% 이소프로판올/물(w/w)과 반응시켰다. 상기 혼합물을 비활성 분위기하에 넣고, 교반하면서 45~50℃로 가열했다. 전체 출발 물질의 용해시에, 상기 병 내부의 압력은 대기로 빠져나가고, 수소 압력은 4시간(45 PSIG) 동안 가해진다. 5.25시간 동안 혼든 다음, 상기 수소는 모두 배출되어 상기 용액은 상온으로 냉각된다. 상기 혼합물을 그 다음날에 재가열하여 수소화는 4.75시간 동안 계속된다.

[0188] 상기 혼합물을 75℃까지 가열한 다음, 0.2 μm PTFE 막 상에서 1 L 자켓 원형 플라스크(콘텐서, 질소 분위기, 기계식 교반기, K형 열전지, 및 프로그래밍 할 수 있는 냉각 재순환기를 갖춘)로 흡입 여과(suction filtration)하였다. 상기 파르 병은 탈이온수(11.7 g)로 씻어내는데, 이는 상기 필터를 통하여 1 L 플라스크에 가해진다.

[0189] 이소프로판올(295.6 g)을 상기 플라스크에 가하고, 상기 혼합물을 가열하기 위해 열을 가하였다(ca. 81℃). 물을 제거하고 수율을 증가시키기 위하여, 이소프로판올/물 공비혼합물을 305.7 g이 수집될 때까지 플라스크로부터 증류하였다. 새로운 이소프로판올(305.6 g)이 가해지고 상기 증류 헤드(distillation head)는 제거되어 콘텐서로 대체된다.

[0190] 상기 혼합물은 8시간 동안 교반하면서 끓는점으로부터 0~10℃로 냉각시키고(선형 램프), 0~10℃에서 20시간 동안 두었다.

[0191] 상기 결정화된 고체를 흡입 여과로 모아서, 107 g의 차가운 95:5 이소프로판올/물(w/w)로 세척하였다.

[0192] 상기 물질을 실시예 1과 같은 방법으로 건조시켰다.

[0193] 하기 실시예 4의 낮은 14-하이드록시코테이논 방법을 이용한 상기 건조된 물질의 분석은 14-하이드록시코테이논이 < 5 ppm인 결과를 보여준다.

[0194] 하기 실시예 6의 방법을 이용한 상기 건조된 물질의 분석은 코테이논이 < 5 ppm이고 14-하이드록시코테이논이 < 5 ppm인 결과를 보여준다.

[0195] [실시예 3]

[0196] 실시예 3에서는, 옥시코돈 유리 염기 27.83 g, 워터 웨트(water wet)(건조 기준 25.57 g, 0.0779 물, ca. 3000 ppm 14-하이드록시코테이논), 탈이온수 39.8 g, 이소프로판올 81.9 g, 0.49 g의 5% Pd/C 촉매, 50% 워터 웨트(water wet)(존슨 매티형 87 L), 및 농염산(11.3 g, 0.117 물, 37.7% 염산 어세이에 기초한 1.50 당량)을 파르 셰이커 병에서 반응시켰다.

[0197] 상기 혼합물을 비활성 분위기하에 두고, 교반하면서 75℃로 가열했다. 병 내부의 압력은 낮아지고, 상기 시스

템은 수소(45 PSIG)로 가압 되었다. 상기 용액은 이러한 조건 하에서 21.7시간 동안 놓여졌다. HPLC에 의한 분석은 이 시간 동안 옥시코돈의 피크의 영역에 대한 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드로코데인은 피크의 영역의 비율이 0.295에서 0.04%로 감소 되었음을 나타낸다.

- [0198] 상기 수소 압력은 빠져나가고 상기 시스템을 비활성 분위기하에 두었다. 잔류 8,14-디하이드록시-7,8-디하이드록시코데인이 더 탈수되는 것을 방지하기 위하여, 상기 용액의 pH를 20.7 g의 NaOH 포화된 이소프로판올(약간의 고체 수산화 나트륨도 존재하는)로 0.5~1.8로 조정하였다.
- [0199] 상기 혼합물을 75℃까지 가열한 다음, 열-복사된(heat-traced) 47 mm SS 필터 홀더에 위치한 0.2 μ m PTFE 막 필터를 통하여 500 ml 이중자켓 원형 반응기(콘텐서, N₂, 기계식 교반기, 프로그램화할 수 있는 냉각 재순환기를 갖춘)로 가압 여과하였다. 상기 파르 병은 탈이온수(8.6 g)로 세척하며, 이는 상기 필터를 통하여 상기 플라스크에 가해진다.
- [0200] 이소프로판올(225.5 g)을 상기 플라스크 내의 용액에 가하고, 상기 고체를 재용해시키기 위하여 상기 결과물인 슬러리를 약 75℃로 가열하였다. 원하는 온도에 도달한 다음에, 상기 용액을 2 시간(일반적인 제조 시간을 모의 실험하기 위하여) 동안 그대로 두었다. 이 시간 경과 후의 상기 결정화된 혼합물 샘플에서는 어떠한 14-하이드록시코데인도 검출되지 않았다.
- [0201] 상기 순환장치(circulator)는 8시간 이상 80℃부터 0℃까지 냉각하기 위해 놓여졌다. 상기 냉각 프로그램이 시작한 후 약 24시간에, 상기 고체는 흡입 여과에 의해 포집되고, 95:5 이소프로판올/물(총 232.8 g)으로 세번 세척되었다. 상기 물질은 실시예 1에서와 같은 방법으로 건조되었다.
- [0202] 하기 실시예 4의 낮은 14-하이드록시코데인은 방법을 이용한 상기 건조된 물질의 분석은 14-하이드록시코데인이 5 ppm인 결과를 보여준다.
- [0203] 하기 실시예 6의 방법을 이용한 상기 건조된 물질의 분석은 코데이논이 < 5 ppm이고 14-하이드록시코데이논이 10 ppm인 결과를 보여준다.
- [0204] [실시예 4]
- [0205] 14-하이드록시코데이논을 결정하기 위한 샘플의 분석.
- [0206] 실시예 1 내지 3의 생성물은 워터 아틀란티스(Water Atlantis) 5 μ m dC18, 50℃로 유지된 3 X 250 mm 컬럼 및 pH 9.35, 17 mM 암모늄 카보네이트 버퍼 및 메탄올(60:40)을 사용하는 일정용매 용리(isocratic elution)를 이용하는 HPLC 방법으로 14-하이드록시코데이논의 수치를 ppm 수준으로 결정하기 위하여 분석되었다. 정량(Quantitation)은 외부표준을 이용한 220 nm에서의 UV 검출에 대한 피크 면적을 측정함으로써 수행할 수 있다. 이러한 방법은 LC/MS 분석에 친화적인 휘발성 요소를 가지는 이동상을 이용하였다.
- [0207] 상기에서 사용된 시약은 다음과 같다;
- [0208] 1. 암모늄 카보네이트, 분석용 시약 등급(Aldrich);
- [0209] 2. 물, HPLC 등급;
- [0210] 3. 메탄올, HPLC 등급;
- [0211] 4. 아세트산, 시약 등급(J. T Baker 빙초산);
- [0212] 5. 수산화 암모늄, 시약 등급;
- [0213] 6. 인산(Phosphoric acid), 약 85%, A.C.S. 시약;
- [0214] 7. 알바니 분자 연구소의 14-하이드록시코데이논 표준물질.
- [0215] 상기에서 사용된 장비는 다음과 같다;

- [0216] A. HPLC 시스템
- [0217] 1. 이동상을 0.4 ml/분으로 전달할 수 있는 HPLC 시스템(Waters Alliance);
- [0218] 2. 220 nm에서 상기 용리제(eluant)를 모니터하기 위해 설치된 UV/가시 검출기(Waters 2487 UV/Vis);
- [0219] 3. 6 μ l를 주입할 수 있는 자동 시료 주입기(Autosampler);
- [0220] 4. 적분기 또는 적절한 데이터 기록 시스템(Waters Millennium 32 크로마토그래피 시스템);
- [0221] 5. 워터 아틀란티스 dC18 컬럼, 3 x 250 mm, 5 μ m;
- [0222] 6. 50°C의 온도를 일정하게 유지할 수 있는 컬럼 히터;
- [0223] 7. 온라인 진공 탈기 장치(On-line vacuum degasser).
- [0224] B. 이동상 제조를 위한 장비
- [0225] 1. pH 미터, 바람직하게는 자동 온도 보정기능을 가짐(ATC);
- [0226] 2. 초음파 배스(Ultrasonic bath), 모델 5200, 브랜슨(Branson);
- [0227] 3. 수성 용매를 위한 0.45- μ m 막 필터, 왓만(Whatman) 또는 밀포어(Millipore), 셀룰로오스 아세테이트 또는 나일론.
- [0228] 용액
- [0229] 17 mM 암모늄 카보네이트, pH 9.35
- [0230] 암모늄 카보네이트 1.6 $\pm$ 0.1 g을 측정하여 1-L 비이커에 넣었다. 물 1000 ml를 상기 비이커에 가하고 암모늄 카보네이트가 용해될 때까지 자석 교반기로 교반하였다. 상기 pH는 수산화 암모늄으로 9.35~9.40으로 적정하였다.
- [0231] B. 이동상
- [0232] HPLC-등급 메탄올 400 ml를 상기에서 제조된 pH 9.35~9.40의 17 mM 암모늄 카보네이트 600 ml와 혼합하였다. 상기 혼합물을 용매 막 필터를 통하여 여과한 다음, HPLC 시스템에서 온라인 진공 탈기 장치를 사용하여 가스를 제거하였다.
- [0233] C. 0.85% 인산 용액
- [0234] 85% H₃PO₄ 10 ml를 피펫으로 1리터 플라스크로 옮긴 다음, 상기 부피만큼 물로 희석하고 전체적으로 혼합하였다.
- [0235] D. 14-하이드록시코데이는 작업 기준 표준 용액(14-Hydroxyoxycodone Working Reference Standard Solution)
- [0236] 14-하이드록시코데이는 표준 물질을 25:2 mg으로 계량하고 이를 250 ml 부피의 플라스크에 옮겨서 14-하이드록시코데이는 저장 표준 용액(stock 14-hydroxycodone standard solution)을 제조하였다. 0.85%의 H₃PO₄ 약 100 ml를 상기 플라스크에 가하고, 약 2분 동안 또는 용해될 때까지 초음파 처리하였다. 상기 용액을 0.85 % H₃PO₄ 용액으로 희석하고 전체적으로 혼합하였다. 이것이 상기 14-하이드록시코데이는 저장 표준 용액이었다.
- [0237] 시스템 적합성을 위하여 상기 14-하이드록시코데이는 저장 표준 용액 5.0 ml를 100 ml 부피의 플라스크로 피펫으로 옮기고, 상기 용액을 물로 희석한 다음 전체적으로 혼합하여 100 ppm의 14-하이드록시코데이는 표준 용액의 작업 용액(working solution)을 제조하였다.

- [0238] 민감성을 위하여 100 ppm의 14-하이드록시코데이논 표준 용액의 작업 용액 5.0 ml를 50 ml 부피의 플라스크로 피펫으로 옮기고, 상기 용액을 물로 희석한 다음 전체적으로 혼합하여 10 ppm의 14-하이드록시코데이논 표준 용액의 작업 용액(working solution)을 제조하였다.
- [0239] 하이드로코돈 저장 표준 용액은 하이드로코돈 표준 물질을 25 ± 2 mg으로 계량하고 함유물을 250 ml 부피의 플라스크로 옮겨서 제조하였다. 0.85 % H_3PO_4 용액 약 100 ml를 상기 플라스크에 가하고 약 2시간 또는 용해될 때까지 초음파 처리하였다. 상기 용액은 0.85 % H_3PO_4 용액으로 희석하고 전체적으로 혼합하였다.
- [0240] E. 하이드로코돈 작업 기준 표준 용액(Hydrocodon Working Reference Standard Solution)
- [0241] 하이드로코돈 표준 물질을 25.2 mg으로 계량하고 이를 250 ml 부피의 플라스크에 옮겨서 하이드로코돈 저장 표준 용액을 제조하였다. 0.85%의 H_3PO_4 약 100 ml를 상기 플라스크에 가하고, 약 2분 동안 또는 용해될 때까지 초음파 처리하였다. 상기 용액을 0.85 % H_3PO_4 용액으로 희석하고 전체적으로 혼합하였다.
- [0242] F. 샘플 용액
- [0243] 샘플 용액은 약 250 mg의 옥시코돈 API 샘플을 신틸레이션 바이알(scintillation vial)로 계량하여 제조하였다. 물 5.0 ml를 상기 바이알로 피펫으로 옮겨서 상기 샘플을 용해하였다. 상기 바이알의 뚜껑을 꼭 닫고 약 5분 동안 또는 상기 샘플이 용해될 때까지 초음파 처리하였다. 그런 다음, 상기 함유물을 흔들어 전체적으로 혼합하였다.
- [0244] G. 분석 시험 혼합물(RTM) 용액
- [0245] 두 개의 성분, 즉 14-하이드록시코데이논과 하이드로코돈을 함유하는 용액은 각각의 저장 표준 용액으로부터 제조된다.
- [0246] 상기 분석 시험 혼합물(RTM)은 상기한 하이드로코돈과 14-하이드록시코데이논의 저장 표준 용액 각각 10.0 ml를 상기 100 ml 부피의 플라스크에 피펫으로 옮기고, 충분한 양의 물로 희석한 다음 충분히 혼합함으로써 제조된다.
- [0247] H. HPLC 조건
- [0248] 상기 HPLC의 조건은 다음과 같다;
- [0249] 컬럼: 워터 아틀란티스 dC18, 3 x 250 mm, 5 μ m
- [0250] 컬럼 온도: 50°C
- [0251] 검출기 파장: 220 nm
- [0252] 주입 부피: 6 μ l
- [0253] 정량: 14-하이드록시코데이논의 피크 면적
- [0254] 이동상: (60:40) 17 mM 암모늄 카보네이트, pH 9.35~9.40: 메탄올
- [0255] 유동 속도: 0.4 ml/분
- [0256] 실행 시간: 샘플은 70분, 표준용액과 RTM 용액은 40분
- [0257] I. 분석 시험 혼합물(RTM) 시험
- [0258] 상기 시스템 적합성 시험을 수행하기 전에, 0.4 ml/분으로 이동상을 밤새(적어도 12시간) 펌핑하여 새로운 컬럼의 평형을 잡았다. 새로운 컬럼이 평형을 형성한 후에, RTM 용액 6 μ l를 상기 평형이 형성된 시스템으로 주입

하여 두 개의 용출된 성분 피크가 서로를 간섭하지 않는지를 확인하였다. 상기 시스템 적합성 시험 결과 용액의 일반적인 분리를 도 3에서 나타내었다.

J. 시스템 적합성 테스트(System Suitability Test)

시스템 적합성 테스트는 상기 100 ppm 14-하이드록시코테이논 작업 표준 용액을 상기 시스템으로 주입시키고, USP <621>에 기재된 바와 같이 6 μ l를 주입한 6개의 다른 형태를 만드는 방법으로 시스템 적합성 시험을 수행함으로써 행해졌다. 상기 시스템 적합성 시험 결과는 하기 표 1에 기재된 다음의 기준과 같다.

표 1

시험 번호	시스템 적합성 시험	선별
1	14-하이드록시코테이논(1)에 대한 RSD의 피크 면적	$RSD \leq 3.0\%$
2	14-하이드록시코테이논(1)에 대한 RSD의 잔류 시간	$RSD \leq 2.0\%$
3	컬럼 효율 (14-하이드록시코테이논의 이론단(Theoretical Plates))(1)	$N \geq 2000$
4	14-하이드록시코테이논과 하이드로코돈의 분석(2)	$R \geq 1.5$
5	신호 대 잡음비(3)	$S/N \geq 10$

주의: (1) 시험 번호 1 내지 3에 대하여 상기 100 ppm 14-하이드록시코테이논 작업 표준 용액이 사용되었다.

(2) 시험 번호 4에 대하여 RTM이 사용되었다.

(3) 시험 번호 5에 대하여 상기 100 ppm 14-하이드록시코테이논 작업 표준 용액이 사용되었다.

상기 실험을 시작하기 전에, 14-하이드록시코테이논의 피크와 함께 용출된 간섭 피크가 없는지를 확인하기 위하여 물 6 μ l를 주입하였다. 그런 다음, 다음과 같이 하였다.

상기 100 ppm 14-하이드록시코테이논 작업 표준 용액을 다른 형태로 여섯 번 주입하고, 상기 표 1의 시험 번호 1, 2 및 3에 기재된 것과 같은 시스템 적합성 선별에 부합하는지를 확인하기 위하여 상기 시스템을 체크하였다.

상기 시스템이 상기한 표 1의 시험 번호 4에 기재된 시스템 적합성 시험 선별에 부합하는지를 확인하기 위해 HPLC 시스템에서 상기 RTM 용액을 주입하고 일단 진행하였다.

상기 시스템이 상기한 표 1의 시험 번호 5의 선별에 기재된 것과 같이, 신호 대 잡음비 S/N이 10 보다 크거나 같은지를 확인하기 위하여 HPLC 시스템에서 상기 작동 10 ppm 14-하이드록시코테이논 표준 용액을 주입하고 일단 진행하였다.

상기 시스템이 상기한 모든 시험을 통과한 후에, 다음의 HPLC 과정을 수행하였다.

상기 100 ppm 14-하이드록시코테이논 작업 표준 용액과 상기 10 ppm 14-하이드록시코테이논 작업 표준 용액을 각각 주입하였다. 두 작업 표준 용액은 상기 샘플을 정량하는데 사용되었다. 상기 조절 및 통합 파라미터(setting and integration parameter)는 하기 표 2에 기재되어 있다.

표 2

전체 셋팅	파라미터
최소 면적	0
최소 높이	0
역치	2
피크 폭	90.00
억제 합(inhibit integration): 0.01 내지 20분	용매 선단을 제거함

[0272] 상기 100 ppm 14-하이드록시코데이는 작업 표준 용액 및 상기 옥시코돈 API 샘플 용액에 대한 일반적인 HPLC 크로마토그램은 도 5와 도 6에 각각 나타내었다. 14-하이드록시코데이논 및 다른 관련된 물질의 잔류 시간은 하기의 표 3에 나타내었다.

표 3

피크 ID	옥시코돈에 대한 상대적 잔류 시간(RRT)
옥시코돈-N-옥사이드(ONO)	0.16
노록시코돈	0.31
옥시모르폰	0.45
7,8-디하이드로-8,14-디하이드록시코데이논(DDC)	0.58
14-하이드록시코데이논	0.73
14-하이드록시코데이논	0.79
6- α -옥시코돌	0.96
하이드로코돈	0.95
옥시코돈	1.0
테바인	1.89

[0274] 상기에서 얻은 결과를 이용하여 하기의 수학적식을 만들었다. 소프트웨어인Millennium[®]을 사용하여 파라미터는 다음과 같이 기입하였다. 상기 샘플에서, 두 작업 표준(10 및 100 ppm)에 대한 상기 표준 농도는 다음과 같이 계산된다.

[0275] $100 \text{ PPM std. conc.} = (\text{순도에 대하여 보정된 } W_{\text{std}} / 250) \times 0.05$

[0276] $10 \text{ PPM std. conc.} = (\text{순도에 대하여 보정된 } W_{\text{std}} / 250) \times 0.005$

[0277] 상기 W_{std} 는 표준 중량이다.

[0278] 또한 다음과 같이 기입된다;

[0279] 샘플 중량 = mg로 나타낸 샘플 중량을

[0280] 회석 = 5 ml(샘플 회석)

[0281] 라벨 클레임 = 0.0001 (결과값을 PPM으로 변환하기 위함.)

[0282] 옥시코돈 샘플 내의 14-하이드록시코데이논(OHC로 약칭됨) 양은 두 개의 표준(100 PPM과 10 PPM)을 이용하여 선형의 검량선으로부터 ppm으로 자동 측정될 수 있고, 그 계산에 이용된 등식은 다음과 같다.

[0283] $14\text{OHC의 PPM} = (A_{\text{sam}} - Y_{\text{intercept}} / \text{기울기}) \times (D / W_{\text{sam}}) \times 1000000$

[0284] 상기에서:

[0285] A_{sam} = 14OHC의 피크 면적

[0286] $Y_{\text{intercept}}$ = 두 표준값을 이용한 선형 회귀선(regression line)으로부터의 Y 절편

[0287] 기울기(slope) = 상기 두 개의 표준을 이용한 선형 회귀선으로부터의 기울기

[0288] $D = 5.0$ (샘플 회석 인자)

- [0289] $W_{sam} = \text{mg}$ 으로 나타낸 샘플 중량
- [0290] 1000000 = 상기 결과를 PPM으로 변환하기 위한 변환 인자
- [0291] [실시예 5]
- [0292] 154 ppm의 14-하이드록시코데이논을 함유하는 염산 옥시코돈 염 3.0 g을 20 ml 물에 용해하여, 250 ml 파르 반응병에 투명한 용액을 제공하였다. 상기 용액에 5% Pd/C 촉매 0.05 g, 50% 워터 웨트(Johnson Matthey type 87L) 및 88% 포름산 1 ml를 가하였다. 상기 혼합물을 수소 공급이 없는 비활성 분위기에 놓은 다음, 45~50℃로 가열한다. 2시간 혼돈 다음, 샘플에서 14-하이드록시코데이논이 사라졌는지를 체크하였다. 상기 샘플은 상기 실시예 4에 따른 HPLC 방법에 의하여 어떠한 14-하이드록시코데이논도 나타내지 않았다.
- [0293] 그 후, 상기 촉매를 제거하기 위하여 0.2 마이크론 PTFE 막으로 상기 용액을 흡입 여과하였다. 약 18 ml 여과 용액으로부터 2 ml 시료를 꺼내었다. 투명한 용액을 얻기 위하여 이 용액에 이소프로판올 알콜 2.0 ml를 가하고, 이어서 에틸 아세테이트를 가하였다. 염산 옥시코돈 결정을 제공하기 위하여 상기 용액을 교반하고, 냉각한 후, 0~5℃로 20 시간 동안 유지하였다. 결정화된 고체를 흡입 여과로 분리하였다. 상기 습윤 고체를 50℃ 및 10 mmHg 압력의 오븐에서 건조시켰다. 건조된 고체의 중량은 0.12 g이었다.
- [0294] 상기 실시예 4의 HPLC 방법을 이용한 분석은 약 11 ppm 14-하이드록시코데이논이 상기 염산 옥시코돈 조성물에 존재함을 나타내었다. 상기 여과 용액의 2 ml 앨리쿼트(aliquot)에서, 농축된 염산 옥시코돈 용액에 이소프로판올 알콜 16~18 ml를 가한 후 결정화 및 건조하였다. 상기 과정은 약 6.8 ppm 14-하이드록시코데이논을 함유하는 염산 옥시코돈 염을 제공하였다.
- [0295] [실시예 6]
- [0296] 14-하이드록시코데이논과 코데이논을 결정하기 위한 샘플의 분석
- [0297] 존재하는 코데이논과 14-하이드록시코데이논의 양을 결정하기 위하여 실시예 1~3의 생성물을 다음의 선택적인 방법으로 분석하였다. 이러한 방법은 인산 나트륨 버퍼, 도데실 황산 나트륨(SDS), 아세토니트릴(ACN), 및 메탄올(MeOH)의 이동상을 이용하는 일정 용매 용리(isocratic elution)로 40℃로 유지되는 Waters Symmetry C₁₈ 컬럼을 이용한다.
- [0298] 상기 사용된 시약은 다음과 같다:
- [0299] 1. 물, HPLC 등급 또는 동등물;
- [0300] 2. 인산, 85%, HPLC 작용제 등급 또는 동등물;
- [0301] 3. 인산 나트륨 모노염기, 모노수화물, 효소 등급 또는 동등물;
- [0302] 4. 도데실 황산 나트륨 (99%+), 울트라퓨어(Ultrapure), 플루카(Fluka) 또는 동등물;
- [0303] 5. 아세토니트릴, HPLC 등급 또는 동등물;
- [0304] 6. 메탄올, HPLC 등급 또는 동등물;
- [0305] 7. 수산화 나트륨, ACS 시약 등급 또는 동등물;
- [0306] 8. 표준 제법에서 메트릭스의 부분으로 이용되는 저급 ABUK를 가지는 염산 옥시코돈;
- [0307] 9. 로데스 기술(Rhodes Technologies)로부터의 코데이논 표준 물질 또는 동등물;

- [0308] 10. 알바니 분자 연구소(Albany Molecular Research)로부터의 14-하이드록시코데인은 표준 물질 또는 동등물
- [0309] 상기에서 사용된 장비는 다음과 같다:
- [0310] A. HPLC 시스템
- [0311] 이 분석을 위하여, UV 검출 @ 220 nm의 유동 속도가 0.7 ml/분인 정조성 조건(isocratic conditions) 하에서 작동할 수 있고 컬럼 온도가 40℃인 이중 파장 검출기를 가지는 HPLC 시스템을 사용하였다.
- [0312] B. 이동상 여과 시스템
- [0313] 이 분석을 위하여, 나일론 막 필터(0.45 μm)를 가지는 HPLC 진공 여과 장치를 사용하였다.
- [0314] 용액
- [0315] i. 50% 수산화 나트륨 용액(w/v)
- [0316] 수산화 나트륨 펠렛 50 g을 계량하여 이를 100 ml 부피의 플라스크로 옮겼다. 그런 다음, 물 60 ml를 가하여 상기 펠렛이 완전히 용해될 때까지 초음파 처리하였다. 상기 펠렛을 물로 희석하고 잘 혼합하였다.(상업적으로 얻을 수 있는 50% w/v NaOH 용액도 사용하였다.)
- [0317] ii. 인산 용액 I(~8.5% H₃PO₄)
- [0318] 농축된 인산(85%) 10 ml를 약 50 ml의 물을 함유하는 100 ml 부피의 플라스크로 옮겼다. 상기 부피를 물로 희석하고 잘 혼합하였다.
- [0319] iii. 인산 용액 II(~0.85% H₃PO₄)
- [0320] 85% 인산 10 ml를 1000 ml 부피의 플라스크로 피펫으로 옮기고, 물로 희석하여 잘 혼합하였다. 이는 상기 샘플을 위한 희석용이고 표준 조제물이다.
- [0321]
- [0322] iv. 이동상
- [0323] 인산 나트륨 모노염기 모노수화물의 3.45 g ± 0.1 g을 계량하여 1 L의 플라스크에 넣었다. 물 1000 ml를 가하여 용해될 때까지 자석 교반기로 교반하였다. 도데실 황산 나트륨 5.41 g ± 0.1 g을 가하고 용해될 때까지 잘 흔들었다. 이 용액을 0.45 μm의 나일론 막 필터를 가지는 진공 필터를 이용하여 여과하였다. 이 용액의 pH를 50% NaOH 용액으로 최종 pH 7.50 ± 0.05로 조절하였다.
- [0324] 상기 용액 722.5 ml를 아세토니트릴 157.5 ml과 혼합한 다음, 메탄올 120 ml을 상기 용액에 가하여 잘 흔들었다. 상기 최종 pH를 ~ 8.5% 인산 용액으로 7.80 ± 0.01로 적정하였다. 용해된 기체를 제거하기 위하여 상기 이동상을 약 5분 동안 초음파 처리하였다.
- [0325] i. 건조된 샘플에 대하여 계산된 표준 용액 조제
- [0326] A. 코데이논/14-하이드록시코데이논 저장 용액 I

[0327] 코데이논과 14-하이드록시코데이논 표준 물질 25 ±1 mg을 계량하여 100 ml 부피의 플라스크로 옮기고, 희석한 다음, 0.85% 인산 용액 II으로 용해시켰다.

[0328] ii. 100 ppm 저장 표준 II

[0329] 1 ml의 저장 용액 I을 50 ml 부피의 플라스크로 피펫으로 옮기고, ~0.85% 인산 용액 II로 희석한 다음 혼합하였다.

[0330] iii. 10 ppm 작업 표준(working Standard) III

[0331] 옥시코돈 저(low) ABUG 물질을 10 ml 부피의 플라스크로 계량하였다. 1 ml의 저장 용액 II를 피펫으로 옮기고, ~0.85% 인산 용액 II로 희석하여 혼합하였다.

[0332] iv. 화학약품을 넣지 않은(Unspiked) 옥시코돈 용액

[0333] 옥시코돈 저 ABUG 물질 500 ± 5 mg을 10 ml 부피의 플라스크로 계량하고 ~0.85% 인산 용액 II로 희석하여 혼합하였다.(이 용액은 작업 표준에서 코데이논과 14-하이드록시코데이논 양자의 잔량을 계산하는데 사용된다.)

[0334] E. 분석 시험 혼합물(RTM)

[0335] 1.0 ml의 코데이논/14-하이드록시코데이논 저장 용액 I을 50 ml 부피의 플라스크로 피펫으로 옮겼다. 마이크로 피펫을 이용하여, 100 ml의 화학약품을 넣지 않은 옥시코돈 용액을 옮기고 ~0.85% 인산 용액 II로 희석하였다. 코데인, 14-하이드록시코데이논, 및 옥시코돈의 농도는 약 100 ppm이었다.

[0336] F. 샘플 조제

[0337] i. 50 mg/ml 염산 옥시코돈 샘플 용액

[0338] 염산 옥시코돈 500±5 mg을 두씩 계량하여, 실시예 1, 2 및 3 각각에 대한 분리된 10 ml 부피의 플라스크에 넣었다. 상기 염산 옥시코돈을 ~0.85% 인산 용액 II로 희석하고 상기 샘플을 용해시키기 위하여 빙빙 돌렸다. 이 샘플의 충분한 양을 주입을 위하여 HPLC 바이알로 옮겼다.

[0339] G. HPLC 조건

[0340] 상기 HPLC 조건은 다음과 같다:

표 4

[0341] 파라미터	조건
HPLC 컬럼	대형 C ₁₈ , 3.0 x 150 mm, 3.5 μm 입자 크기
이동상	18 mM 인산/13 mM SDS pH = 7.50: ACN: MeOH (72.25:15.75:12.0) pH=7.80 ±0.01
유동 속도*	0.7 ml/분
컬럼 온도	40℃
검출	220 nm
주입 부피	5 μl
실행 시간	50분

[0342] * 파라미터는 잔류 시간에 도달하기 위해 적정된다.

[0343] H. 시스템 적합성

[0344] 블랭크 용액(blank solution)(~0.85% 인산 용액 II)을 한번 주입하고, 블랭크 용액에서 간섭 피크가 있는지를 알아보기 위해서 상기 RTM을 한번 주입하였다. 작업 표준 III을 6번 주입하였다. 상기 시스템 적합성 주입을 상기 표 2에 나타난 것과 같은 시스템 적합성 요건에 부합하는지를 알아보기 위하여 시험하였다.

표 5

[0345]	파라미터	허용 요건
	코데이논과 14-하이드록시코데이논 사이의 분석	NLT 8
	14-하이드록시코데이논과 옥시코돈 간의 분석	NLT 2
	옥시코돈의 테일링 계수(Tailing factor)	0.7-2.0
	옥시코돈에 대한 코데이논의 상대적 잔류 시간	약 0.44
	옥시코돈에 대한 14-하이드록시코데이논의 상대적인 잔류 시간	약 0.85
	코데이논과 14-하이드록시코데이논의 6개의 시스템 적합성 주입물의 %RSD	NMT 20%

[0346] 상기 예상 잔류 시간은 다음과 같았다:

[0347]	구성 요소	예상 잔류 시간
	코데이논	14 ± 2 분
	14-하이드록시코데이논	27 ± 4 분
	옥시코돈	32 ± 6 분

[0348] I. 주입 순서

[0349] 일단 상기 컬럼의 평형을 유지한 다음, 상기 샘플과 표준 용액을 표 3의 순서에 따라 주입하였다.

표 6

[0350]	블랭크(희석액)	1번 주입
	분석 용액	1번 주입
	작업 표준 III	RSD에 대하여 6번 주입, 마지막 2번의 주입은 보정을 위한
	바탕(희석액)	2번 주입
	화학약품을 넣지 않은 옥시코돈 용액	2번 주입
	샘플 1 Prep# 1	2번 주입
	작업 표준 III	2번 주입
	샘플 1 Prep# 2	2번 주입
	샘플 2 Prep# 1	2번 주입
	샘플 2 Prep# 2	2번 주입
	작업 표준 III	2번 주입
	샘플 3, Prep# 1	2번 주입
	샘플 3, Prep# 2	2번 주입
	작업 표준 III	2번 주입

[0351] 상기 옥시코돈과 14-하이드록시코데이논 피크는 상기한 상대 잔류 시간을 이용하여 확인되었다.

[0352]

[0353] 계산

[0354] 코데이논과 14-하이드록시코데이논 피크의 반응을 측정하고 기록하였다. 코데이논과 14-하이드록시코데이논의

함량은 다음 식을 이용하여 ppm으로 계산되었다.

[0355]
$$\text{ppm} = \{(\text{Rs} \times \text{Wstd}) / (\text{Rstd} \times \text{Ws})\} \times 1/100 \times 1/50 \times 1/10 \times 10/1 \times 1,000,000/1$$

[0356]
$$\text{ppm} = (\text{Rs} \times \text{Wstd} \times 200) / (\text{Rstd} \times \text{Ws})$$

[0357] 상기에서:

[0358] ppm = 염산 옥시코돈 내의 코데이논 또는 14-하이드록시코데이논의 백만분의 일

[0359] Rs = 샘플 용액에서의 코데이논 또는 14-하이드록시코데이논의 반응

[0360] Rstd = 표준 용액에서의 코데이논 또는 14-하이드록시코데이논의 반응에서 화학약품을 넣지 않은 표준의 반응을 뺀 값

[0361] Wstd = 순도에 대하여 보정된 표준의 중량, mg

[0362] Ws = 샘플의 중량, mg

[0363] 1000000 = ppm으로의 변환 인자

[0364] % 코데이논/14-하이드록시코데이논 = ppm / 10,000

[0365] 실시예 6의 방법을 이용하는 상기 실시예 1의 결과는 코데이논이 < 5 ppm이고 14-하이드록시코데이논이 8 ppm임을 나타내었다.

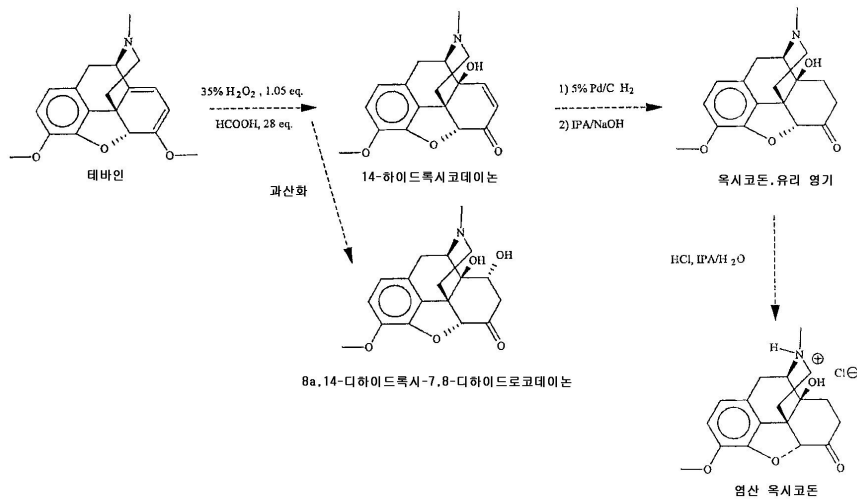
[0366] 실시예 6의 방법을 이용한 상기 실시예 2의 결과는 코데이논이 < 5 ppm이고 14-하이드록시코데이논이 < 5 ppm임을 나타내었다.

[0367] 실시예 6의 방법을 이용한 상기 실시예 3의 결과는 코데이논이 < 5 ppm이고 14-하이드록시코데이논이 10 ppm임을 나타내었다.

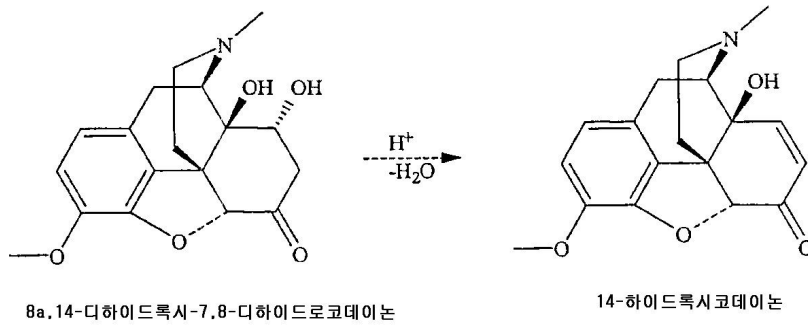
[0368] 본 발명의 다른 많은 다양성은 당업자에게 자명하고, 본 청구항의 범주에 속함을 의미한다.

도면

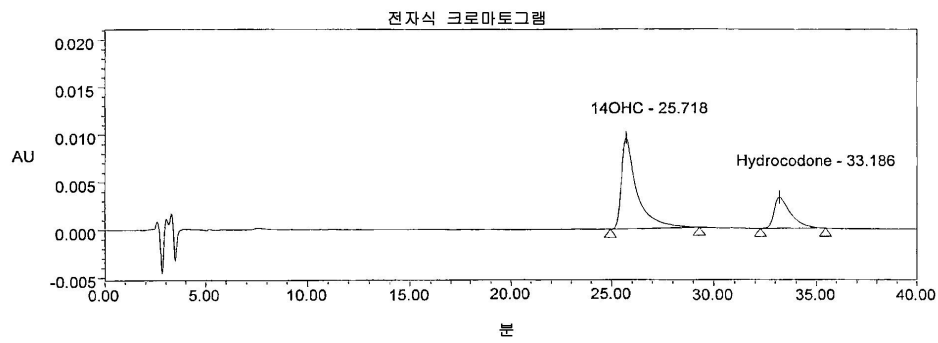
도면1



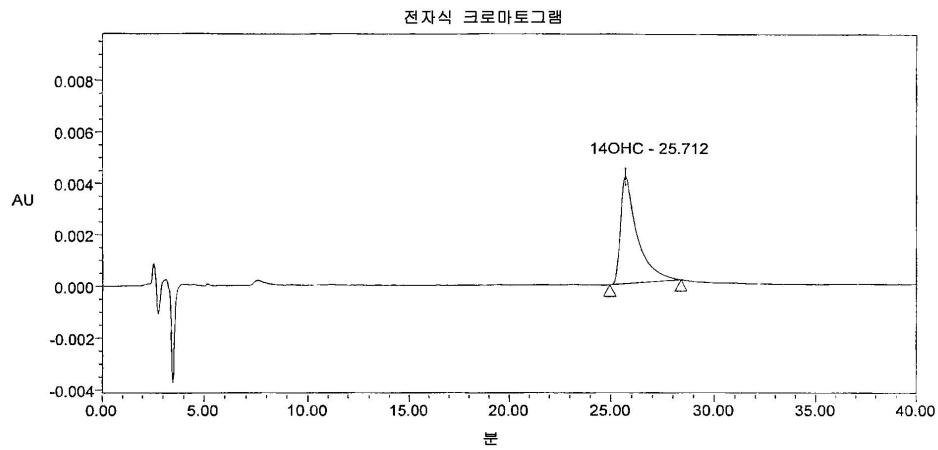
도면2



도면3



도면4



도면5

