



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월13일
(11) 등록번호 10-1200869
(24) 등록일자 2012년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/485 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7016692(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년06월01일
심사청구일자 2010년05월31일
(85) 번역문제출일자 2009년08월10일
(65) 공개번호 10-2009-0089921
(43) 공개일자 2009년08월24일
(62) 원출원 특허 10-2007-7000489
원출원일자(국제) 2005년06월01일
심사청구일자 2007년01월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/005888
(87) 국제공개번호 WO 2005/120506
국제공개일자 2005년12월22일
(30) 우선권주장
04013469.4 2004년06월08일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
US04457933 A1*
W02000025821 A1*
Sleep, 1993, Vol.16, No.4, pp327~332*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
유로-셀띠끄 소시에떼 아노님
룩셈부르크 엘-1653 룩셈부르크 에비뉴 샤를레
드 골 2
(72) 발명자
플라이셔 볼프강
독일 55218 인겔하임 포제너 슈트라쎬 6
라이머 카렌
독일 65582 함바흐 임 레빙켈 12
가보라 카린
독일 35080 바트 엔트바하 오스텐트슈트라쎬 2
(74) 대리인
특허법인 신성

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 정세준

(54) 발명의 명칭 하지불안증후군 치료용 오피오이드

(57) 요약

하지불안증후군을 앓고 있는 환자를 치료하는 약제의 제조를 위한, 적어도 하나의 오피오이드를 포함하는 오피오이드성 조절 방출 경구 제형에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하지불안증후군을 앓고 있는 환자 치료를 위한, 오피오이드 작용제 및 오피오이드 길항제의 혼합물을 포함하는 오피오이드 조절 방출 경구 제형으로서, 상기 오피오이드 작용제는 유리염기 또는 약학적으로 허용가능한 염의 형태의, 옥시코돈, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 몰핀, 메타돈, 옥시몰폰, 펜타닐 및 수펜타닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 오피오이드 길항제는 유리염기 또는 약학적으로 허용가능한 염의 형태의 날록손인

오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

정상상태(steady state)에서 매 12시간 마다 투여될 때 효과적인 치료를 제공하는

오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 3

제1항에 있어서,

정상상태에서 매 24시간 마다 투여될 때 효과적인 치료를 제공하는

오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 경구 제형은 유리염기 또는 약학적으로 허용가능한 염의 형태의, 옥시코돈 및 날록손의 혼합물을 포함하는

오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 경구 제형은 저장 안정성 약학적 제제이고, 활성 화합물은 지속적, 불변적 및 독립적 방법으로 제제로부터 방출되는

오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 6

제4항에 있어서,

옥시코돈은 날록손의 단위 투여량에 비하여 과량 존재하는

오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 7

제4항에 있어서,

날록손은 1 내지 50mg 범위의 함량으로 존재하는

오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 8

제4항에 있어서,

옥시코돈은 10 내지 150mg 범위의 함량으로 존재하는
오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 9

제8항에 있어서,
옥시코돈은 10 내지 80mg 범위의 함량으로 존재하는
오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 10

제4항에 있어서,
옥시코돈과 날록손은 최대 25:1의 중량비로 존재하는
오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 11

제4항에 있어서,
옥시코돈과 날록손은 최대 20:1 또는 15:1의 중량비로 존재하는
오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 12

제4항에 있어서,
옥시코돈과 날록손은 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1의 중량비로 존재하는
오피오이드 조절 방출 경구 제형.

청구항 13

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 하지불안증후군의 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 RLS 치료용 제제의 제조를 위한 오피오이드의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 제제는 RLS와 관련된 불면증 및 수면장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

배경기술

[0002] 하지불안증후군(Restless leg syndrome; RLS)은 다리의 불쾌한 감각 및 이러한 느낌을 경감시키기 위한 노력 과정에서, 휴식시 움직이고 싶어지는 통제할 수 없는 압박을 느끼는 신경 장애이다. RLS 감각은 종종 사람들에게 의해 다리내의 타는 느낌, 근질근질한 느낌, 잡아당기는 느낌 또는 벌레가 기어다니는 느낌으로 표현되기도 한다. 종종 감각이상(paresthesias)(abnormal sensation) 또는 이상감각증(dysesthesias)(unpleasant abnormal sensation)으로 불리워지며, 감각은 불쾌함부터 고통으로 짜증나는 괴로움의 범위에 까지 미친다.

[0003] 이 질병의 가장 특이하거나 다른 양상은, 증상을 완화시키기 위해 누워있고 활동하려고 하는 것이다. 그 결과, RLS를 앓고 있는 대부분의 사람들은 잠드는데 어려움을 겪고 있다. 치료되지 않은 상태로, 이 질병은 피로와 주간의 피곤을 유발한다. RLS를 앓고 있는 많은 사람들은 이들의 직업, 인간관계 및 일상 생활의 활동이 이러한 피로의 결과로 강하게 영향받고 있다고 말한다. 이들은 종종 집중할 수 없고, 손상된 기억을 갖고

있거나, 또는 일상적인 일을 수행하기 어렵다.

- [0004] 비록 발병률이 여성에게서 약간 높기는 하지만, RLS는 양 성별에서 모두 발생한다. 이 증상은 어느 연령에서나 시작할 수 있지만, 이미 유아기때 발생할 수 있고, 심각하게 영향받는 대부분의 환자들은 중년이나 노년층이다. 또한, 이 질병의 괴로움은 연령이 증가할수록 나타난다. 고령의 환자일수록 보다 자주 그리고 보다 긴 기간동안 증상을 경험한다.
- [0005] RLS를 앓고 있는 사람들 중 80% 이상은 또한 주기적 사지 떨림 증후군(Periodic limb movement disorder; PLMD)라 알려진 보다 일반적인 질병을 경험한다. PLMD는 수면중 무의식중에 다리를 안절부절 못하고 경련을 일으키는 것으로 특징되고, 이러한 현상은 통상적으로 매 10 내지 60초 마다 일어나 종종 밤새 지속된다. 이러한 증상은 반복적인 눈뜯을 유발시키고 심하게는 잠을 못자게 한다. RLS와는 달리, PLMD에 의해 유발되는 행동은 무의식 중에 일어나는데, 사람들은 이들을 조절하지 못한다. 비록 RLS를 앓고 있는 대부분의 환자들이 또한 PLMD를 발병하지만, PLMD를 앓고 있는 사람들은 일반적으로 RLS를 발병하지 않는다. RLS와 같이, PLMD의 원인은 알려져 있지 않다. 본 발명의 목적 내에서, "RLS의 치료(the treatment of RLS)"는 또한 "RLS 및/또는 PLMD의 치료"를 의미한다.
- [0006] 상기 기재된 바와 같이, RLS를 앓고 있는 사람들은 이들의 다리에 불쾌한 감각을 느끼고 있고, 특히 앉거나 누울때 돌아다니고 싶은 억제할 수 없는 충동을 수반한다. 이러한 감각들은 보통 무릎과 발목사이 다리의 깊은 내부에서 일어나고; 보다 드물게는 발, 허벅다리, 팔 및 손에서 발생한다. 비록 이러한 감각들은 신체의 단지 한 쪽에서 발생할 수 있지만, 이들은 종종 양 쪽에 영향을 준다.
- [0007] 다리(또는 신체의 다른 영향받은 부분들)를 움직이는 것이 불쾌함을 경감시키기 때문에, RLS를 앓고 있는 사람들은 종종 이러한 감각들을 감소하거나 예방하기 위해 이들의 다리를 움직이려고 한다. 이들은 방바닥을 왔다갔다 하고, 앉아있는 동안 지속적으로 이들의 다리를 움직이며, 잠자리에서 뒤적이다.
- [0008] 대부분의 사람들은 낮 동안 이러한 증상들이 다소 줄어들고 저녁 또는 밤, 특히 잠들기 직전에 보다 뚜렷해지는 것을 발견한다. 많은 사람들에게서, 이러한 증상은 이른 아침에 사라지고, 이 시간에 보다 상쾌한 잠이 허락된다. 다른 자극 상태는 긴 자동차 여행, 영화관에서의 착석, 장거리 비행, 낚시중의 고정자세, 또는 이완 운동과 같은 무활동 기간이다.
- [0009] RLS의 증상은 개인간 심각도 및 존속기간에 있어 다양하다. 가벼운 RLS는 일시적으로 단지 수면 시작의 가벼운 방해로 유발하고 작은 고통을 유발한다. 적당히 심각한 경우, 증상은 일주일에 단지 일회 또는 이회 유발되지만, 몇몇 주간 활동의 중단과 함께 수면 시작의 심각한 지연을 초래한다. 심각한 RLS의 경우, 이러한 증상은 일주일에 이회 이상 유발되고, 고된 수면 방해 및 주간 활동의 장애를 초래한다.
- [0010] 비록 이러한 질병은 연령이 증가할 수록 보다 일반적이지만, 증상은 일생 중 어느 시기에나 시작될 수 있다. 때때로 사람들은 몇주 또는 몇달의 기간 동안 자연적인 개선을 경험할 것이다. 드물지만, 자연적인 개선이 또한 몇년 동안 발생할 수 있다. 만일 이러한 개선이 일어난다면, 대부분 질병의 초기동안이다. 그러나, 일반적으로 증상은 시기 동안 보다 심각해진다.
- [0011] 일반적으로, 파킨슨병을 치료하는데 대부분 사용되는 도파민 제제(dopaminergic agent)가 RLS 증상 및 PLMD를 완화시킴이 알려져 왔으며, 초기 치료의 대안으로 여겨지고 있다. 벤조디아제핀(클로나제팜 및 디아제팜과 같은)은 가볍거나 간헐적인 증상을 갖는 환자를 위해 처방될 수 있다. 이러한 약물들은 보다 평온한 수면을 하도록 도움을 줄 수는 있지만, RLS 증상을 완전하게 경감시키지는 못하며 주간 불면증을 초래할 수 있다.
- [0012] 카바마제핀 및 가바펜틴과 같은 경련 방지제(anticonvulsant)는 감각 장애[크리핑(creeping) 및 크로울링(crawling) 감각]을 감소시키기 때문에 몇몇 환자들에게 유용하다. 어리럼증, 피로, 및 불면증은 가능한 부작용이다.
- [0013] 오피오이드가 RLS의 치료를 위해 제안되어져 왔다. 그러나, 향상된 환자 순응성을 갖는 오피오이드를 함유하고 지속적인 약물을 위해 유리한 제제에 대한 필요성이 여전히 존재한다. 장기간의 순응성이 보다 바람직하다.

발명의 내용

[0014] 발명의 목적 및 요약

- [0015] 본 발명의 목적은, 바람직하게는 적어도 12시간, 보다 바람직하게는 적어도 24시간의 연장된 작용 주기를 갖

는 심각한 RLS 증상 완화 치료용 오피오이드성 경구 제형을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 다른 목적은 호흡기능 저하 및 심한 변비와 같은 부작용을 덜 유발시키고 남용-방지 특성이 제공된, 상기 기재된 바와 같은 오피오이드성 제제를 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 RLS 증상을 앓고 있는 환자를 본 발명의 제제 중 하나로 치료하는 방법, 및 RLS로 고통받는 환자를 치료하기 위한 약학적 제제를 제조하기 위한 상기 제제의 용도를 포함한다.

[0018] 발명의 상세한 설명

[0019] 본 발명의 문맥에서, 용어 "오피오이드성 조성물(opioid composition)" 또는 "오피오이드" 또는 "활성제(active)"는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 오피오이드성 작용제 및 오피오이드성 길항제 및 혼합 오피오이드성 길항제/작용제 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 간주된다. 본 발명에 따른 제제는 적어도 하나의 오피오이드를 포함한다.

[0020] 본 발명의 문맥에서, 용어 "서방성 포물레이션 또는 제형(slow release formulation or dosage forms)" 또는 "조절 방출 포물레이션 또는 제형(controlled release formulation or dosage forms)", "지연 포물레이션 또는 제형(retard formulation or dosage forms)" 또는 "지속 방출 포물레이션 또는 제형(sustained release formulation or dosage forms)" 또는 "연장된 작용 주기를 갖는 포물레이션 또는 제형"은 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 도입된 활성제에 대한 연장된 방출 프로파일을 보이고 정상 상태에서 적어도 12시간 동안 충분한 치료학적 효과를 제공하는 포물레이션 또는 제형으로 이해되어 진다.

[0021] 본 발명은, 오피오이드성 작용제가 다리의 불쾌한 감각 및 준비시 움직이려는 제어할 수 없는 충동, 눕고 설려고 할 때의 어려움 뿐만 아니라 수면시 및/또는 수면중에서의 수반된 어려움과 같은 RLS/PLMD-증상의 치료에 유용하다는 사실을 전제로 한다. 특히, 오피오이드성 지속 방출 경구 제형의 사용은 보다 높은 환자 순응성을 초래하며, 지속적 약물 치료중인 환자가 주야로 약물을 보다 독립적으로 복용하도록 한다. 치료학적으로 필요한 약물의 최소량이 투여될 수 있으며, 이에 따라 부작용과 중독의 위험을 감소시킬 수 있다. 특히, 오피오이드성 작용제와 길항제의 결합은 감소된 부작용과 관련하여 유리하며 또한 남용의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0022] 활성 성분

[0023] 본 발명에 따르면, 오피오이드성 작용제는 WHO의 ATC 분류에 따른 오피오이드성 진통제의 N02A 등급에 속하고, 본 발명에 따라 적용시 치료학적 효과를 발휘하는 모든 화합물을 포함한다. 본 발명에 따른 제제는 적어도 하나의 오피오이드를 포함한다. 바람직하게는, 오피오이드성 작용제는 몰핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 하이드로몰폰(hydromorphone), 프로폭시펜(propoxyphene), 니코몰핀(nicomorphine), 디하이드로코데인(dihydrocodeine), 디아몰핀(diamorphine), 파파베레툼(papaveretum), 코데인(codeine), 에틸몰핀(ethylmorphine), 페닐피페리딘 및 이의 유도체(phenylpiperidine and derivatives thereof), 메타돈(methadone), 텍스트로프로폭시펜(dextropropoxyphene), 부프레노르핀(buprenorphine), 펜타조신(pentazocine), 티리딘(tilidine), 트라마돌(tramadol) 및 하이드로코돈(hydrocodone)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명에 따라 사용가능한 진통제에 대한 다른 예는, 메페리딘(meperidine), 옥시몰폰(oxymorphone), 알파프로딘(alphaprodine), 아닐레리딘(anileridine), 텍스트로모라미드(dextromoramide), 메토포논(metopone), 레보르파놀(levorphanol), 페나조신(phenazocine), 에토헤타진(etoheptazine), 프로피람(propiram), 프로파돌(profadol), 페남프로미드(phenampromide), 티암부텐(thiambuten), 폴코데인(pholcodeine), 코데인(codeine), 디하이드로코데이논(dihydrocodeinon), 펜타닐(fentanyl), 3-트랜스-디메틸아미노-4-페닐-4-트랜스-카르베크시-A'-사이클로헥센(3-trans-dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbethoxy-A'-cyclohexen), 3-디메틸아미노-0-(4-메톡시페닐-카르바모일)-프로피오페논 옥심[3-dimethylamino-0-(4-methoxyphenyl-carbamoyl)-propiophenone oxime], (-)β-2'-하이드록시-2,9-디메틸-5-페닐-6,7-벤조몰판[(-)β-2'-hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan], (-)2'-하이드록시-2-(3-메틸-2-부테닐)-9-메틸-5-페닐-6,7-벤조몰판[(-)2'-hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan], 피리니트라미드(pirinitramide), (-)α-5,9-디에틸-2'-하이드록시-2-메틸-6,7-벤조몰판[(-)α-5,9-diethyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan], 에틸 1-(2-디메틸아미노에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-3-메틸-4-옥소-6-페닐-인돌-2-카르복실레이트[ethyl 1-(2-dimethylaminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenyl-indol-

2-carboxylate], 1-벤조일메틸-2,3-디메틸-3-(m-하이드록시-페닐)-피페리딘[1-benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxy-phenyl)-piperidine], N-알릴-7 α (1-R-하이드록시-1-메틸부틸)-6,14-엔도-에타노테트라하이드로노르오리파빈[N-allyl-7 α (1-R-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-ethanotetrahydronoripavine], (-)2'-하이드록시-2-메틸-6,7-벤조몰판[(-)2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan], 노르아실메타돌(noracetylmethadol), 페노페리딘(phenoperidine), α-d1-메타돌(α-d1-methadol), α-1-메타돌(α-1-methadol), β-d1-아세틸메타돌(β-d1-acetylmethadol), α-1-아세틸메타돌(α-1-acetylmethadol) 및 β-1-아세틸메타돌(β-1-acetylmethadol)이다. 이러한 목록들은 제한적으로 이해되지 않는다.

[0024] 특히 바람직한 진통적으로 효과적인 오피오이드성 작용제는 옥시코돈, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 몰핀, 메타돈, 옥시몰폰, 펜타닐 및 수펜타닐이다. 보다 바람직한 실시태양은 옥시코돈 또는 몰핀을 함유한다.

[0025] 본 발명에 따르면, 길항제는 오피오이드성 작용제(상기 기재된 바와 같은)를 방해하는 화합물을 포함한다. 이러한 화합물은 WHO의 ATC 분류에서 또한 발견될 수 있다. 본 발명에 따르면, 본 발명에 따라 적용시 부작용, 습관 효과 및 오피오이드성 작용제에 의해 유발되는 중독 가능성을 감소시키는 화합물이 바람직하다. 길항제는 이들 중에서, 날트렉손(naltrexone), 날록손(naloxone), 날메펜(nalmefene), 날오르핀(nalorphine), 날부핀(nalbuphine), 날록손아지넨(naloxoneazinen), 메틸날트렉손(methylnaltrexone), 케틸사이클라조신(ketylcyclazocine), 노르비날토르피민(norbinaltorphimine), 날트린돌(naltrindol), 6-β-날록솔(6-β-naloxol) 및 6-β-날트렉솔(6-β-naltrexol)을 포함할 수 있다.

[0026] 특히 바람직한 길항제는 날트렉손, 날메펜 및 날록손을 포함한다. 보다 바람직한 실시태양은 날록손을 포함한다.

[0027] 본 발명의 특히 바람직한 실시태양은 지속 방출 경구 제형내 옥시코돈 및 날록손의 결합을 포함한다. 바람직하게는, 옥시코돈은 단위 투여량의 날록손과 비교하여 과량 존재한다.

[0028] 옥시코돈과 날록손의 경우, 길항제에 대한 작용제의 바람직한 중량비는 최대 25:1의 중량비 범위내에 있고, 바람직하게는 최대 20:1, 특히 바람직하게는 15:1 및 10:1의 중량비 범위, 보다 바람직하게는 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 및 1:1의 중량비 범위내에 있다.

[0029] 사용된 작용제 및 길항제의 절대량은 활성 화합물의 선택에 달려있다. 바람직하게는 작용제 및 길항제는 단지 독립적이고 불변된 방법으로 약학적 제제로부터 방출된다.

[0030] 만일 옥시코돈과 날록손이 결합 제제를 위해 사용된다면, 단위 투여량 당 바람직하게는 10 내지 150mg 사이, 특히 바람직하게는 10 내지 80mg 사이의 옥시코돈(사용을 위한 특정량) 및 바람직하게는 1 내지 50mg 사이의 날록손이 사용된다.

[0031] 본 발명의 다른 바람직한 실시태양에서, 상기 제제는 5 내지 50mg 사이의 옥시코돈, 10 내지 40mg 사이의 옥시코돈, 10 내지 30mg 사이의 옥시코돈 또는 약 20mg의 옥시코돈을 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시태양은, 단위 투여량 당 1 내지 40mg의 날록손, 1 내지 30mg의 날록손, 1 내지 20mg의 날록손 또는 1 내지 10mg의 날록손을 갖는 제제를 또한 포함할 수 있다.

[0032] 바람직하게는, 양 활성 물질에 대한 적절한 방출 프로파일은 보장되고 작용제는 이의 치료학적 효과를 나타내는 방법으로 옥시코돈과 날록손의 비가 선택되어야 하고, 반면 작용제의 치료학적 효과에 (실질적으로) 영향없이 작용제의 습관- 또는 중독-촉진 효과 및 부작용이 감소되거나 파괴되는 방법으로 길항제의 함량이 선택되어야 한다. 본 발명에 따르면, 습관 및 중독의 발전 뿐만 아니라 심한 변비 및 호흡 기능 저하는 치료학적으로 효과적인 오피오이드성 작용제의 부작용으로서 간주되어진다.

[0033] 본 발명의 문맥에서, 모든 종류의 약학적으로 허용가능한 염 및 활성 성분의 유도체(프로드러그 포함)가, 본문에 기재된 바와 같은 비변형 활성 성분의 함량과 동일한 함량으로, 활성 비변형 성분과 함께 또는 대신에 사용될 수 있다.

[0034] 옥시코돈 및 날록손은 이들의 하이드로클로라이드(hydrochloride), 설페이트(sulphate), 바이설페이트(bisulfate), 타르트레이트(tartrate), 나이트레이트(nitrate), 시트레이트(citrate), 바이타르트레이트(bitartrate), 포스페이트(phosphate), 말레이트(malate), 말리에이트(maleate), 하이드로브로마이트(hydrobromide), 하이드로아이오다이드(hydroiodide), 푸마레이트(fumarate) 또는 숙시네이트(succinate)로서 존재할 수 있다.

- [0035] 제형
- [0036] 바람직하게는 오피오이드는 경구 제형내에서 제공된다. 경구 제형은 조절 방출 제제로서 디자인될 수 있고, 결합된 즉시 방출 및 조절 방출 경구 제형일 수 있다. 상기 제형은 따라서, 예를 들면 외부적으로는 즉시-방출 포물레이션으로 코팅된 조절-방출 부분을 포함할 수 있다. 활성 성분은 동일할 수 있고, 또는 이러한 다른 부분에서 상이할 수 있다.
- [0037] 어떤 실시태양에서, 본 발명의 경구 제형은 첨가제, 즉 당업계에 공지된 경구 투여에 적합한 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 담체 물질과 결합된 오피오이드를 포함한다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 담체는, 염 수용액(water salt solutions), 알코올(alcohols), 아라비아 고무(gum arabic), 식물성 오일(vegetable oils), 벤질 알코올(benzyl alcohols), 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylene glycols), 젤레이트(gelate), 락토오즈, 아밀로즈 또는 전분과 같은 탄수화물(carbohydrates), 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 탈크(talc), 실리실산(silicic acid), 점성 파라핀(viscous paraffin), 향수 오일(perfume oil), 지방산 모노글리세라이드(fatty acid monoglycerides) 및 디글리세라이드(diglycerides)와 같은 분해가능한 장쇄 치환 또는 비치환 탄화수소(digestible long chain substituted or unsubstituted hydrocarbons), 펜타에리트리톨 지방산(pentaerythritol fatty acid esters), 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체[알킬셀룰로오스(alkylcellulose) 또는 하이드록시알킬셀룰로오스(hydroxyalkylcellulose)와 같은] 친수성 또는 소수성 중합체(hydrophilic or hydrophobic polymers), 상표명 Eudragit®로 알려진 중합체와 같은 아크릴 수지(acrylic resins), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinylpyrrolidone) 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 약학적 조성물은 멸균될 수 있고, 원한다면 보조제, 예를 들면 윤활제, 방부제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압 버퍼에 영향을 미치는 염, 착색제, 향료 및/또는 방향물질과 혼합될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 경구 약학적 조성물은 정제, 코팅된 정제, 액체, 드롭(drop), 젤캡(gelcap), 트로키(troches), 마름모꼴 정제(lozenges), 수성 또는 유성 현탁액, 분산가능한 분말, 그레놀, 펠렛, 매트릭스 타원체(matrix spheroids), 비드 또는 코팅된 불활성 비드를 포함하는 다중입자 포물레이션(multiparticulate formulation), 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐 또는 시럽 또는 엘릭시르(elixirs), 극미립자(microparticle)(예를 들면, 마이크로캡슐, 마이크로스피어 등), 구강 정제 등의 형태일 수 있다.
- [0039] 상기 경구 조성물은 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 정제의 제조에 적절한 불활성, 무독성의 약학적으로 허용 가능한 첨가제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 약제를 함유할 수 있다. 이러한 첨가제는, 예를 들면 락토오스와 같은 불활성 희석제; 콘스타치(cornstarch)와 같은 그레놀 및 붕괴제; 전분과 같은 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함한다. 상기 정제는 코팅되지 않을 수 있으며, 또는 정밀함을 위하거나 활성 성분의 지연 방출을 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 경구 사용을 위한 포물레이션은 또한 경질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있으며, 여기서 상기 활성 성분은 불활성 희석제와 혼합된다.
- [0040] 수성 현탁액은 바람직하게는 현탁제로서 적절한 하나 이상의 첨가제, 예를 들면 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 약학적으로 허용 가능한 합성 고무 또는 천연 고무를 갖는 혼합물 내 오피오이드를 함유한다. 유성 현탁액은 상기 동정된 약물의 결합물을 식물성 오일 또는 광물성 오일에 현탁시키는 것에 의해 포물레이션될 수 있다. 유성 현탁액은 비즈왁스(beeswax) 또는 세틸 알코올과 같은 증점제를 함유할 수 있다. 시럽, 엘릭시르 등이 사용될 수 있으며, 여기서 감미료 용액이 이용될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 약학적 경구 조성물은 지속 방출 포물레이션 내에 유효량의 오피오이드(적어도 하나)를 포함한다. 예를 들면, 12 내지 24 시간에 걸친 오피오이드성 길항제의 방출을 제공하도록 지속 방출 담체가 포물레이션 내에 포함될 수 있다. 본문에 사용된 바와 같은 유효량의 오피오이드는, 상기 함량이 원하는 시간의 기간내에 원하는 치료학적 효과를 제공하기에 충분함을 의미한다. 치료학적 효과는 또한 길항제의 효과일 수 있다.
- [0042] 예를 들면, 정상 상태에서 24시간 동안 효과적인 지속 방출 경구 제형은 약 1 내지 약 640mg의 옥시코돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(예를 들면, 옥시코돈 하이드로클로라이드)을 포함한다. 바람직하게는 지속 방출 경구 제형은 약 5 내지 약 500mg의 옥시코돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 320mg의 옥시코돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 160mg의 옥시코돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0043] 예를 들면, 정상 상태에서 12시간 동안 효과적인 지속 방출 경구 제형은 약 1 내지 약 160mg의 옥시코돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(예를 들면, 옥시코돈 하이드로클로라이드)을 포함한다.

- [0044] 다른 오피오이드는 원하는 치료학적 효과와 관련된 상기 언급된 옥시코돈 함량과 동일한 함량으로 존재할 수 있다.
- [0045] 어떤 바람직한 실시태양에서, 약제의 지속 방출을 제공하도록 상기 경구 제형은 적어도 하나의 오피오이드와 함께 매트릭스로 도입된 지속-방출 물질을 포함한다. 지속-방출 물질은 원하는 데로 소수성 또는 친수성일 수 있다. 본 발명의 경구 제형은, 정제내에 압축되거나 캡슐화될 수 있는 지속 방출 매트릭스내에 적어도 하나의 오피오이드를 포함하는, 그레놀, 타원체(spheroids), 매트릭스 다중입자 등으로 제조될 수 있다. 본 발명의 경구 제형은 선택적으로 다른 약학적으로 허용가능한 성분(예를 들면, 희석제, 결합제, 착색제, 윤활제 등)을 포함할 수 있다.
- [0046] 어떤 다른 실시태양에서, 본 발명의 경구 제형은 적어도 하나의 오피오이드를 제형으로부터 밀어내기 위한 이중층 코어의 층들 중 하나로서 추진 또는 이동 조성물(push or displacement composition), 및 상기 코어를 둘러싼 반투성 벽 조성물(semipermeable wall composition) - 상기 벽은 적어도 하나의 오피오이드를 제형으로부터 전달하기 위한 적어도 하나의 방출 수단 또는 통로(passageway)를 갖음 - 을 갖는 삼투성 제형(osmotic dosage form)일 수 있다. 즉, 삼투성 제형의 코어는 조절 방출 중합체 및 적어도 하나의 오피오이드를 포함하는 단일 층 코어를 포함할 수 있다.
- [0047] 바람직하게는 본 발명의 제형은 투여후 적어도 약 12시간 동안 효과를 제공한다.
- [0048] 지속-방출 매트릭스 포몰레이션
- [0049] 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 포몰레이션은 적어도 하나의 오피오이드의 지속 방출을 제공하도록 지속 방출 담체 내에 상호 분산된 적어도 하나의 오피오이드를 갖는 매트릭스일 수 있다.
- [0050] 본 발명에 따른 지속-방출 매트릭스 내에 포함될 수 있는 적절한 지속-방출 물질의 비제한적인 목록은, 고무, 셀룰로오스 에테르, 아크릴 수지, 단백질 유래 물질, 왁스, 셸락(shellac)과 같은 친수성 및/또는 소수성 물질, 및 경화 피마자유 및 경화 식물성 오일과 같은 오일을 포함한다. 그러나, 적어도 하나의 오피오이드를 지속-방출할 수 있는 약학적으로 허용가능한 소수성 또는 친수성 지속-방출 물질이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 바람직한 지속-방출 중합체는, 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 아크릴 및 메타크릴산 중합체(acrylic and methacrylic acid polymers) 및 공중합체(copolymers)와 같은 알킬셀룰로오스(alkylcelluloses); 및 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers), 특히 하이드록시알킬셀룰로오스(hydroxyalkylcelluloses)[(특히 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose)) 및 카르복시알킬셀룰로오스(carboxyalkylcelluloses)를 포함한다. 바람직한 아크릴산 및 메타크릴산 중합체 및 공중합체는, 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate), 메틸 메타크릴레이트 공중합체(methyl methacrylate copolymers), 에톡시에틸 메타크릴레이트(ethoxyethyl methacrylates), 에틸 아크릴레이트(ethyl acrylate), 트리메틸 암모니오에틸 메타크릴레이트(trimethyl ammonioethyl methacrylate), 시아노에틸 메타크릴레이트(cyanoethyl methacrylate), 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체(aminoalkyl methacrylate copolymer), 폴리(아크릴산)[poly(acrylic acid)], 폴리(메타크릴산)[poly(methacrylic acid)], 메타크릴산 알킬아민 공중합체(methacrylic acid alkylamine copolymer), 폴리(메틸) 메타크릴레이트[poly(methyl) methacrylate], 폴리(메타크릴산)(무수물)[poly(methacrylic acid)(anhydride)], 폴리메타크릴레이트(polymethacrylate), 폴리아크릴아미드(polyacrylamide), 폴리(메타크릴산 무수물[poly(methacrylic acid anhydride)]), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체(glycidyl methacrylate copolymers)를 포함한다.
- [0051] 어떤 바람직한 실시태양은 본 발명의 매트릭스내 상기 지속-방출 물질 중 임의의 혼합물을 이용한다.
- [0052] 상기 매트릭스는 또한 결합제를 포함할 수 있다. 이러한 실시태양에서, 결합제는 바람직하게는 지속-방출 매트릭스로부터 오피오이드의 지속-방출에 기여한다.
- [0053] 만일 추가적인 소수성 결합제 물질이 포함된다면, 천연 및 합성 왁스, 지방산, 지방 알코올, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것이 바람직하다. 비즈왁스, 카나우바 왁스, 스테아르산 및 스테아릴 알코올이 예로서 포함된다. 이러한 목록은 제한적인 것을 의미하는 것은 아니다. 어떤 바람직한 실시태양에서, 둘 이상의 소수성 결합제 물질의 혼합물은 매트릭스 포몰레이션 내에 포함된다.
- [0054] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 바람직한 소수성 결합제 물질은, 지방산, 지방 알코올, 지방산의 글리세릴 에스테르, 광물성 및 식물성 오일, 천연 및 합성 왁스와 같은 분해가능한 장쇄(C_8 - C_{50} , 특히 C_{12} - C_{40}) 치환 또는

비치환 탄화수소 및 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다. 25 내지 90℃ 사이의 융점을 갖는 탄화수소가 바람직하다. 어떤 실시태양에서는 장쇄 탄화수소 결합체 물질 중, 지방(지방성) 알코올이 바람직하다. 경구 제형은 적어도 하나의 분해가능한 장쇄 탄화수소 80%(중량) 이상을 함유할 수 있다.

[0055]

어떤 실시태양에서, 소수성 결합체 물질은 천연 또는 합성 왁스, 지방 알코올(라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸 또는 바람직하게는 세토스테아릴 알코올과 같은), 이에 제한되지는 않지만 지방산 에스테르, 지방산 글리세라이드(모노-, 디-, 및 트리-글리세라이드)를 포함하는 지방산, 경화 지방, 탄화수소, 일반 왁스, 스테아르산, 스테아릴 알코올 및 탄화수소 골격을 갖는 소수성 및 친수성 물질을 포함할 수 있다. 적절한 왁스는, 예를 들면 비즈왁스, 글라이코왁스, 피마자 왁스 및 카나우바 왁스를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해서, 왁스-유사 물질은 일반적으로 실온에서 고체이고 약 30 내지 약 100℃의 융점을 갖는 임의의 물질로서 정의된다.

[0056]

어떤 바람직한 태양에서, 제형은 적어도 하나의 오피오이드 및 적어도 하나의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오스, 적어도 하나의 C_{12} - C_{36} , 특히 C_{14} - C_{22} 지방성 알코올 및, 선택적으로 적어도 하나의 폴리알킬렌 글라이콜을 포함하는 지속 방출 매트릭스를 포함한다. 하이드록시알킬 셀룰로오스는 바람직하게는 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 특히, 하이드록시에틸 셀룰로오스와 같은 하이드록시 C_1 - C_6 알킬 셀룰로오스이다. 본 발명의 경구 제형내 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오스의 함량은 특히, 요구되는 정확한 오피오이드 방출 속도에 의해 결정될 수 있다.

[0057]

어떤 다른 바람직한 실시태양에서, 제형은 적어도 하나의 오피오이드 및 적어도 하나의 아크릴 수지, 적어도 하나의 C_{12} - C_{36} , 특히 C_{14} - C_{22} 지방성 알코올 및, 선택적으로 적어도 하나의 폴리알킬렌 글라이콜을 포함하는 지속 방출 매트릭스를 포함한다. 아크릴 수지는 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 무수물) 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 어떤 바람직한 실시태양에서, 아크릴 중합체는 하나 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체로 이루어져 있다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 당업계에서 공지되어 있으며, 낮은 양의 4차 암모늄기를 갖는 완전하게 중합된 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 공중합체로서 설명된다. 바람직하게는, 아크릴 수지는 5% 트리메틸 암모늄 메타크릴레이트 클로라이드를 갖는 폴리(메트)아크릴레이트와 같은 트리메틸 암모늄 (메트)아크릴레이트 클로라이드와 공중합된, 폴리(메트)아크릴레이트 또는 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 또는 폴리(메트)아크릴레이트와 같은 아크릴 공중합체 또는 아크릴 공중합체이다. 본 발명의 경구 제형내 적어도 하나의 아크릴수지의 함량은, 특히 요구되는 정확한 오피오이드 방출 속도에 의해 결정될 수 있다. 원하는 용해 프로파일을 얻기 위해, 다른 물비의 4차 암모늄기와 같은 다른 물리적 특성을 갖는 둘 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 중성 (메트)아크릴 에스테르로 도입하는 것이 필요할 수 있다. 어떤 메타크릴산 에스테르형 중합체는 본 발명에 따라 사용될 수 있는 pH-의존적 매트릭스를 제조하는데 유용하다. 예를 들면, Eudragit®로서 Rohm Tech, Inc로부터 상업적으로 입수가 가능한, 디에틸아미노에틸 메타크릴산 공중합체 또는 중합성 메타크릴레이트로부터 합성된 공중합체의 집합체가 있다. 몇가지 다른 종류의 Eudragit®이 있다. 예를 들면, Eudragit E는 대략 pH 5.7 미만에서 팽창하지 않고 대략 pH 6 초과시 용해되는 메타크릴산 공중합체의 예이다. Eudragit S는 대략 pH 6.5 미만에서 팽창하지 않고 대략 pH 7 초과시 용해된다. Eudragit RL 및 Eudragit RS는 수팽윤성이고 이러한 중합체에 의해 흡수된 물의 함량은 pH-의존적이나, Eudragit RL 및 Eudragit RS를 갖는 제형은 pH-비의존적이다. 어떤 바람직한 실시태양에서, 아크릴 매트릭스는 각각 상품명 Eudragit® RL30D 및 Eudragit® RS30D로 Rohm Pharma로부터 상업적으로 입수가 가능한 두개의 아크릴 수지 혼합물을 포함한다. Eudragit® RL30D 및 Eudragit® RS30D는 낮은 양의 4차 암모늄기를 갖는 아크릴 및 메타크릴 에스테르의 공중합체이고, 여기서 잔류하는 중성 (메타)아크릴 에스테르에 대한 암모늄기의 물비는 Eudragit® RL30D 내에서는 1:20이고 Eudragit® RS30D 내에서는 1:40이 된다. 평균분자량은 약 150,000이다. 코드 명칭 RL(높은 투과성) 및 RS(낮은 투과성)는 이러한 약제의 투과 특성을 의미한다. Eudragit® RL/RS 혼합물은 물과 분해액에서 불용성이다. 그러나, 이들로부터 형성된 코팅물은 팽윤성이고 수용액 및 분해액에서 투과될 수 있다. 본 발명의 Eudragit® RL/RS 분산액은 궁극적으로 원하는 용해 프로파일을 갖는 조절-방출 포플레이션을 얻기

위해 임의의 원하는 비율로 서로 혼합될 수 있다. 바람직한 조절-방출 포물레이션은, 이를 테면, Eudragit® RL, Eudragit® RL과 Eudragit® RS, 및 Eudragit® RL과 Eudragit® RS로부터 유래된 지연 매트릭스로부터 수득될 수 있다. 물론, 당업자는 예를 들면 Eudragit® L과 같은 다른 아크릴 중합체가 또한 사용될 수 있음을 인식할 수 있을 것이다.

- [0058] 지방성 알코올은, 예를 들면 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세토스테아릴 알코올 또는 스테아릴 알코올일 수 있다. 그러나, 본 발명의 경구 제형과 관련된 특히 바람직한 실시태양에서, 적어도 하나의 지방성 알코올은 세틸 알코올 또는 세토스테아릴 알코올이다. 본 발명의 경구 제형에서 상기 지방성 알코올의 함량은 상기 한 바와 같이 원하는 정확한 오피오이드 방출 속도에 의해 결정될 수 있다. 이것은 또한 적어도 하나의 폴리알킬렌 글라이콜이 경구 제형에 존재하는가 부재하는가에 달려있을 수 있다. 적어도 하나의 폴리알킬렌 글라이콜의 부재하에서, 경구 제형은 바람직하게는 약 20% 및 약 50%(중량) 사이의 지방성 알코올을 함유한다. 폴리알킬렌 글라이콜이 상기 경구 제형에 존재하면, 이때 지방성 알코올 및 폴리알킬렌 글라이콜의 혼합 중량은 바람직하게는 약 20% 및 약 50%(중량) 사이의 총 제형으로 이루어져 있다.
- [0059] 바람직한 일 실시태양에서, 예를 들면 적어도 하나의 지방성 알코올/폴리알킬렌 글라이콜에 대한 적어도 하나의 하이드록시알킬 셀룰로오즈 또는 아크릴 수지의 비는 어느 정도 포물레이션으로부터 오피오이드의 방출 속도를 결정한다. 어떤 실시태양에서, 지방성 알코올/폴리알킬렌 글라이콜에 대한 하이드록시알킬 셀룰로오즈의 비는 1:1 및 1:4 사이인 것이 바람직하며, 1:1 및 1:3 사이인 것이 특히 바람직하다.
- [0060] 어떤 실시태양에서, 폴리알킬렌 글라이콜은, 예를 들면 바람직하게는 폴리프로필렌 글라이콜 또는 폴리에틸렌 글라이콜일 수 있다. 적어도 하나의 폴리알킬렌 글라이콜의 평균분자량은 바람직하게는 1,000 및 15,000 사이, 특히 1,500 및 12,000 사이이다.
- [0061] 다른 적절한 지속-방출 매트릭스는 알킬셀룰로오즈(특히 에틸셀룰로오즈), C₁₂ 내지 C₃₆의 지방성 알코올 및 선택적으로 폴리알킬렌 글라이콜을 포함한다.
- [0062] 상기 성분들 이외에, 지속-방출 매트릭스는 또한 적절한 양의 다른 물질들, 예를 들면 약학 분야에서 통상적으로 사용되는 희석제, 윤활제, 결합제, 그레놀화 보조제(granulating aids), 착색제, 향료 및 유동화제(glidant)를 함유할 수 있다.
- [0063] 본 발명에 따른 고형의 지속-방출 경구 제형의 제조를 용이하도록, 매트릭스내 오피오이드의 도입이 다음 단계에 의해 이루어질 수 있다:
- [0064] (a) 상기 언급된 바와 같은 적어도 하나의 소수성 및/또는 친수성 물질(예를 들면, 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오즈 또는 아크릴 수지)을 오피오이드와 함께 포함하는 그레놀을 형성하는 단계;
- [0065] (b) 적어도 하나의 소수성 및/또는 친수성 물질을 함유하는 상기 그레놀을 적어도 하나의 C₁₂-C₃₆ 지방성 알코올(및, 어떤 경우, 다른 매트릭스 화합물)과 함께 혼합하는 단계; 및
- [0066] (c) 선택적으로, 상기 그레놀을 압축하고 성형하는 단계.
- [0067] 상기 그레놀은 약학적 포물레이션 분야의 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 형성될 수 있다. 예를 들면, 바람직한 일 방법에서, 그레놀은 하이드록시알킬 셀룰로오즈/오피오이드를 물로 습윤 그레놀화하는 것에 의해 형성될 수 있다. 이 방법의 특히 바람직한 실시태양에서, 습윤 그레놀화 단계 동안 첨가된 물의 함량은 오피오이드 건조 중량의 바람직하게는 1.5 내지 5배 사이, 특히 1.75 내지 3.5배 사이이다.
- [0068] 지속-방출 매트릭스는 또한, 예를 들면 용해-그레놀화(melt-granulation) 또는 용해-압출(melt-extrusion) 기술에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 용해-그레놀화 기술은 보통 고형 소수성 결합제 물질, 예를 들면 왁스를 용해시키는 단계 및 분말화된 약물을 여기에 도입하는 단계를 포함한다. 지속 방출 제형을 얻기 위해, 소수성 지속-방출 물질, 예를 들면 에틸셀룰로오즈 또는 수불용성 아크릴 중합체를 용융된 왁스 소수성 결합제 물질에 도입하는 것이 필요할 수 있다. 용해-그레놀화 기술에 의해 제조된 지속-방출 포물레이션의 예는, 예를 들면 미국 특허 제 4,861,598 호(참조로서 포함)에 알려져 있다.
- [0069] 추가적인 소수성 결합 물질은 가능하면 하나 이상의 왁스형 열가소성 물질과 혼합된 하나 이상의 수불용성 왁스형 열가소성 물질을 포함할 수 있으며, 포물레이션내 상기 하나 이상의 수불용성 왁스형 물질 보다 덜 소수성이기 때문에 실질적으로 초기 방출 시기 동안 위장액내에서 비분해성이고 불용성이어야 한다. 유용한 수불

용성 왁스형 결합제 물질은 약 1:5,000(w/w) 보다 낮은 수-용해성을 갖고 있는 물질일 수 있다.

[0070] 독일 특허 19918325 A1(참조로서 포함)에 개시된 바와 같은, 전분을 이용하여 압출된 포플레이션이 본 발명의 문맥에서 유리하게 이용될 수 있다.

[0071] 본 발명에 따른 적절한 용해-압출 매트릭스의 제조는, 예를 들면 균질된 혼합물을 얻기 위해 적어도 하나의 오피오이드를 지속 방출 물질 및 바람직하게는 결합제 물질과 함께 혼합하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 균질 혼합물은, 이후 이들을 적어도 연질 혼합물로 압출하기에 충분한 온도에서 가열된다. 수득된 균질 혼합물은 이후 가닥(strand)을 형성하기 위해 이축 압출기를 이용하여 압출된다. 상기 압출물은 바람직하게는 냉각되고 공지된 임의의 수단에 의해 다중입자로 절단된다. 매트릭스 다중입자는 이후 단위 투여량으로 분배된다. 압출물은 바람직하게는 약 0.1 내지 약 5mm의 지름을 갖고 있으며, 적어도 약 24시간의 기간 동안 적어도 하나의 오피오이드를 지속 방출하도록 한다.

[0072] 본 발명의 용해 압출된 포플레이션을 제조하기 위한 선택적인 과정은, 소수성 지속 방출 물질, 적어도 하나의 오피오이드 및 선택적인 결합제 물질을 압출기내로 직접 계량하는 단계; 상기 균질 혼합물을 가열하는 단계; 상기 균질 혼합물을 압출하여 이에 따라 가닥을 형성하는 단계; 상기 균질 혼합물을 함유하는 가닥을 냉각시키는 단계; 상기 가닥을 약 0.1mm 내지 약 12mm 크기를 갖는 매트릭스 다중입자로 절단하는 단계; 및 상기 입자들은 단위 투여량으로 분배하는 단계를 포함한다. 이러한 본 발명의 태양에서, 상대적으로 연속 제조 과정이 실행된다.

[0073] 상기 기재된 바와 같은 가소제가 용해-압출 매트릭스에 포함될 수 있다. 상기 가소제는 매트릭스의 약 0.1중량% 내지 약 30중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 다른 약학적 첨가제, 예를 들면 탈크, 모노 또는 폴리 사카라이드, 착색제, 향료, 윤활제 등이 원한다면 본 발명의 지속 방출 매트릭스에 포함될 수 있다. 포함된 함량은 이루고자 하는 원하는 특성에 달려있을 것이다.

[0074] 압출기 구멍(aperture) 또는 방출 포트(exit port)의 지름은 압출된 가닥의 두께를 다양화하도록 조절될 수 있다. 또한, 압출기의 방출 포트는 둥글 필요는 없으며; 타원형, 직사각형 등일 수 있다. 방출된 가닥은 핫 와이어 커터(hot wire cutter), 기요틴(gillotine) 등을 이용하여 입자로 변형될 수 있다.

[0075] 용해 압출된 매트릭스 다중입자 시스템은, 예를 들면 압출기 방출 오리피스(orifice)에 따라 그레놀, 타원체 또는 펠렛의 형태일 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "용해-압출 매트릭스 다중입자(들)(melt-extruded matrix multiparticulate(s))" 및 "용해-압출 매트릭스 다중입자 시스템(들)" 및 "용해-압출 매트릭스 입자"는 바람직하게는 유사한 크기 및/또는 형태 범위 내에서 하나 이상의 활성제 및 하나 이상의 첨가제를 함유하고, 바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 소수성 지속 방출 물질을 포함하는 다수의 단위체를 의미한다. 바람직하게는 상기 용해-압출 매트릭스 다중입자는 약 0.1 내지 약 12mm 범위의 길이이고 약 0.1 내지 약 5mm의 지름을 가질 것이다. 또한, 상기 용해-압출 매트릭스 다중입자는 이러한 크기 범위내에서 임의의 기하학적 형태일 수 있다. 어떤 실시태양에서, 상기 압출물은 원하는 길이로 간단하게 절단될 수 있고, 구형화 단계의 필요없이 치료학적 활성제의 단위 투여량으로 분배될 수 있다.

[0076] 바람직한 일 실시태양에서, 경구 제형은 캡슐내에 유효량의 용해-압출 매트릭스 다중입자를 포함하도록 제조된다. 예를 들면, 다수의 용해-압출 매트릭스 다중입자는 위장액에 의해 흡수되고 접촉될 때 유효한 지속 방출 투여를 제공하도록 충분한 양으로 젤라틴 캡슐내에 존재할 수 있다.

[0077] 다른 실시태양에서, 적절한 함량의 다중입자 압출물은 표준 방법을 이용한 통상적인 정제 장치에 의해 경구 정제로 압축된다. 정제(압축되고 주조된), 캡슐(경질 및 연질 젤라틴) 및 알약(pill)을 제조하기 위한 기술 및 조성물은 또한 『Remington's Pharmaceutical Science, (Arthur Oso, editor), 1553-1593(1980)』에 기재되어 있다.

[0078] 또 다른 바람직한 실시태양에서, 압출물은 미국 특허 제 4,957,681호(Klimesch, et al)에 기재된 바와 같은 정제로 성형될 수 있다.

[0079] 선택적으로, 지속-방출 매트릭스 다중입자 시스템, 정제, 또는 캡슐은 본문에 언급된 지속 방출 코팅제와 같은 지속 방출 코팅제로 코팅될 수 있다. 이러한 코팅제는, 비록 보호코팅(overcoat)이 예를 들면 원하는 방출 속도에 보다 많이 의존하지만, 약 2 내지 약 25%의 무게 증가 수준을 얻도록 바람직하게는 충분한 양의 소수성 및/또는 친수성 지속-방출 물질을 포함한다.

[0080] 본 발명의 제형은 적어도 하나의 오피오이드를 함유하는 용해-압출 매트릭스 다중입자의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 또한, 제형은 신속한 치료 효과를 위해 즉시 방출 치료학적 활성 오피오이드를 포함할 수 있다.

상기 즉시 방출 오피오이드는, 예를 들면 젤라틴 캡슐내 분리된 다중입자로서 도입될 수 있고, 또는 예를 들면 용해-압출 매트릭스 다중입자의 표면에 코팅될 수 있다.

[0081] 본 발명의 용해-압출 포물레이션의 지속-방출 프로파일은, 예를 들면 지속-방출 물질의 함량을 다양화시키는 것, 다른 매트릭스 성분에 비례하여 가소제의 함량을 다양화시키는 것, 소수성 물질의 함량을 다양화시키는 것, 추가적인 성분 또는 첨가제의 함유, 제조 방법의 변경 등에 의해 바뀔 수 있다.

[0082] 본 발명의 다른 실시태양에서, 용해-압출 포물레이션은 입출물에 이후 첨가되는 적어도 하나의 오피오이드의 함유 없이 제조된다. 이러한 포물레이션은 전형적으로 압출 매트릭스 물질과 함께 혼합된 오피오이드를 가질 것이고, 이후 혼합물은 서방성 포물레이션을 제공하기 위해 정제화 될 것이다. 이러한 포물레이션은, 예를 들면 포물레이션내에 포함된 치료학적 활성제가 소수성 물질 및/또는 지연 물질을 연질화하는데 요구되는 온도에 민감할 때 유리할 수 있다.

[0083] 본 발명에 따라 사용하기에 적절한 전형적인 용해-압출 생산 시스템은 다양한 속도와 일정한 회전 조절, 개시-정지 조절, 및 미터를 갖는 적절한 압출기 구동 모터를 포함한다. 또한, 생산 시스템은 압출기의 길이 전체에 온도 센서, 냉각 수단 및 온도 표시기를 포함하는 온도 조절 콘솔(console)을 포함할 것이다. 또한, 생산 시스템은 이들의 출구에 구멍 또는 다이(die)를 갖는 원통형 배럴내에 담겨진 두개의 역회전 밀폐 스크류(counter-rotating intermeshing screw)로 이루어진 이축 압출기와 같은 압출기를 포함할 것이다. 공급 물질은 공급 호퍼(hopper)를 통해 들어가고 스크류에 의해 배럴을 통해 이동되며, 다이를 통해 냉각이 될 수 있도록 예를 들면 연속 이동 벨트에 의해 이후 운반되는 가닥으로 되고, 압출된 로프를 매트릭스 다중입자 시스템이 되도록 펠렛하기 또는 다른 적절한 장치로 보내진다. 펠렛하기는 롤러, 고정된 나이프, 회전 커터 등으로 이루어질 수 있다. 적절한 기계 및 시스템은 "C.W.Brabender Instrument, Inc. of South Hankensack, New Jersey"와 같은 판매자로부터 입수가능하다. 다른 적절한 장치는 당업자에게는 명백할 것이다.

[0084] 상기 기재된 바와 같은 용해-압출 매트릭스 다중입자의 제조시 압출물내에 포함된 공기의 함량은 조절될 수 있고, 이의 적어도 하나의 오피오이드의 방출 속도는 변경될 수 있다.

[0085] 따라서 용해-압출 산물은 상기 과정의 압출 시기 동안 실질적으로 공기를 배제하는 방법으로 제조된다. 이것은 예를 들면 진공 장치를 갖는 Leistritz 압출기를 이용하여 이루어질 수 있다. 진공하에 Leistritz 압출기를 이용하여 본 발명에 따라 제조된 압출 매트릭스 다중입자는 다른 물리적 특성을 갖는 용해-압출 산물을 제공한다. 특히, 상기 압출물은 예를 들면 주사전자현미경을 이용하여 확대할 때 실질적으로 비다공성이다. 이러한 실질적으로 비다공성인 포물레이션은 진공 없이 제조된 동일한 포물레이션에 비해 치료학적 활성제의 보다 빠른 방출을 제공할 수 있다. 진공하에 압출기를 이용하여 제조된 매트릭스 다중입자의 주사전자현미경 사진은 진공없이 제조된 다중입자와 비교하여 매우 부드러움을 보인다. 적어도 어떤 포물레이션 내에서는, 진공하에서의 압출기의 사용이 진공없이 제조된 이의 대응 포물레이션 보다 더 pH-의존적인 압출 매트릭스 다중입자 산물을 제공함이 관찰되고 있다.

[0086] 다른 방법으로, 용해-압출 산물은 Werner-Pfleiderer 이축 압출기를 이용하여 제조된다.

[0087] 어떤 실시태양에서, 구형화제(spheronizing agent)가 난알모양 또는 매트릭스 다중입자에 첨가되고, 이후 지속 방출 타원체를 생산하도록 구형화된다. 타원체는 이후 선택적으로 상기 기재된 바와 같은 방법에 의해 지속 방출 코팅제로 보호코팅된다.

[0088] 본 발명의 매트릭스 다중입자 포물레이션을 제조하기 위해 사용되는 구형화제는 임의의 공지된 구형화제를 포함한다.

[0089] 셀룰로오즈 유도체가 바람직하고, 미정질 셀룰로오즈가 특히 바람직하다. 적절한 미정질 셀룰로오즈는, 예를 들면 Avicel PH 101(상표, FMC Corporation)로 팔리고 있는 물질이다. 구형화제는 바람직하게는 약 1 내지 약 99중량%의 매트릭스 다중입자를 포함한다.

[0090] 어떤 실시태양에서, 활성 성분 및 구형화제 이외에 타원체는 또한 결합제를 함유할 수 있다. 낮은 점성의 수용성 중합체와 같은 적절한 결합제는 약학 분야의 당업자에게 공지되어 있을 것이다.

[0091] 그러나, 하이드록시 프로필 셀룰로오즈와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬 셀룰로오즈가 바람직하다. 추가적으로(또는 대안으로) 타원체는 수불용성 중합체, 특히 아크릴 중합체, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체와 같은 아크릴 공중합체, 또는 에틸 셀룰로오즈를 함유할 수 있다.

[0092] 어떤 실시태양에서, 지속 방출 코팅제가 지속 방출 타원체, 그라놀, 또는 매트릭스 다중입자에 적용된다. 이

러한 실시태양에서, 지속-방출 코팅제는 (a) 단독 또는 지방 알코올과 혼합된 왁스; (b) 셸락(shellac) 또는 제인(zein)과 같은 수불용성 물질을 포함할 수 있다. 상기 코팅제는 바람직하게는 소수성 지속 방출 물질의 수분산액으로부터 유래된다.

[0093] 어떤 실시태양에서, 지속-방출 포물레이션을 얻기 위해, 약 2 내지 약 50%, 예를 들면 약 2 내지 약 25%의 무게 증가 수준을 얻도록, 예를 들면 알킬셀룰로오즈 또는 아크릴 중합체의 충분한 함량의 수성 분산액으로 적어도 하나의 오피오이드 및 지속 방출 담체를 포함하는 지속 방출 타원체, 그레놀 또는 매트릭스 다중입자를 보호코팅하는 것이 요구된다. 보호코팅은, 예를 들면 원하는 방출 속도, 수성 분산액내 가소제의 함유 및 이의 도입 방식에 적게 의존하거나 또는 높게 의존할 수 있다. 알킬셀룰로오즈를 포함하는 셀룰로오즈 물질 및 중합체는 본 발명에 따른 지속 방출 타원체, 그레놀 또는 매트릭스 다중입자를 코팅하는데 매우 적합한 지속 방출 물질이다. 간단한 예증으로서, 비록 당업자는 다른 셀룰로오즈 및/또는 알킬셀룰로오즈 중합체가, 간단하게 또는 임의의 결합으로, 본 발명에 따른 소수성 코팅제의 일부 또는 전부로서 쉽게 이용될 수 있다는 점을 인식하지만, 바람직한 일 알킬셀룰로오즈 중합체는 에틸셀룰로오즈이다.

[0094] 하나의 상업적으로 입수가능한 에틸셀룰로오즈의 수성 분산액은 Aquacoat®(FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.)이다. Aquacoat®은 물과 혼합할 수 없는 유기 용매내에 에틸셀룰로오즈를 용해하고, 이후 계면활성제 및 안정제의 존재하에 물에 상기 에틸셀룰로오즈를 유화시키는 것에 의해 제조된다. 초미세한 작은 물방울로 균질화한 후, 슈도라텍스(pseudolatex)를 형성하도록 유기 용매는 진공하에 증발된다. 가소제는 제조 시기 동안 슈도라텍스로 도입되지 않는다. 따라서, 코팅제로서 이들을 사용하기 전에, 적절한 가소제와 Aquacoat®를 직접 혼합하는 것이 필요하다.

[0095] 에틸셀룰로오즈의 다른 수성 분산액은 Surelease®로서 상업적으로 이용가능하다(Colorcon, Inc., Weset Point, Pennsylvania, U.S.A.). 이러한 산물은 제조 과정 동안 가소제를 분산액으로 도입하는 것에 의해 제조된다. 중합체, 가소제(디부틸 세바케이트), 및 안정제(올레산)의 뜨거운 용해물은, 지속 방출 타원체, 그레놀, 또는 매트릭스 다중입자로 직접 적용될 수 있는 수성 분산액을 얻도록 알칼리 용액으로 희석되는 균질 혼합물로서 제조된다.

[0096] 본 발명의 다른 바람직한 실시태양에서, 지속-방출 코팅제를 포함하는 지속 방출 물질은 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 무수물), 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 아크릴 중합체이나 이에 제한되는 것은 아니다. 유용한 아크릴 중합체는 Rohm Pharma로부터 상업적으로 입수가능한 상표명 Eudragit®로 알려진 수지이다. 이러한 아크릴 수지는 활성제의 pH 의존적 또는 pH 비의존적 방출 속도를 제공하도록 맞추어질 수 있다.

[0097] 상기 성분들 이외에, 타원체, 그레놀 또는 매트릭스 다중입자는 적절한 양의 다른 물질, 예를 들면 약학 분야에서 통상적인 희석제, 윤활제, 결합제, 그레놀화 보조제, 착색제, 향료 및 유효화제를 원한다면 포물레이션 중 약 50중량% 이상의 함량으로 함유할 수 있다. 이러한 추가적인 물질의 양은 원하는 포물레이션에 원하는 효과를 제공하기에 충분할 것이다.

[0098] 경구 제형을 포물레이팅하는데 사용될 수 있는 경구적으로 허용가능한 담체 및 첨가제의 특정 예는, 『Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(1986)』에 기재되어 있다.

[0099] 지속 방출 코팅제로 적은 양의 탈크의 첨가는 수성 분산액의 성향을 프로세스 동안 고정하도록 감소시키고, 연마제로서 작용한다.

[0100] 만일 옥시코돈이 제제에 사용된다면, 포물레이션은 매트릭스가 상기 기재된 바와 같은 적어도 하나의 아크릴 수지 및 적어도 하나의 C₁₂-C₃₆ 지방성 알코올을 포함하도록 결정된다. 상기 제제는 바람직하게는 상기 기재된 바람직한 함량의 성분들로 상기 기재된 그레놀화 방법에 의해 수행된다.

[0101] 만일 옥시코돈과 날록손이 혼합물 제제에 사용된다면, 포물레이션은 활성제 화합물이 지속적이고, 비의존적이며 변하지 않는 방법으로 제제로부터 방출되는 것이 확실하도록 결정된다. 바람직하게는 이러한 포물레이션은 저장 안정성이 있다.

- [0102] 본문에서 사용된 용어 "지속적이고, 비의존적이며 변하지 않는 방법으로 제제로부터 방출되는(released from the preparation in a sustained, independent and invariant manner)" 및 "저장 안정성(storage stable)"은 PCT/EP 03/03541에 정의되어 있다.
- [0103] 만일 옥시코돈과 날록손이 혼합물 제제에 사용된다면, 포물레이션은 PCT/EP 03/03541에 정의된 바와 같은 실질적으로 비수 팽창성 또는 비버퍼 팽창성 및 비부식성 확산 매트릭스의 특성을 갖는 방출 매트릭스를 포함하도록 결정된다. PCT/EP 03/03541은 참조로서 포함되어 있다.
- [0104] 만일 옥시코돈과 날록손이 혼합물 제제에 사용된다면, 포물레이션은 매트릭스-구축 물질로서 에틸셀룰로오즈 또는 Surelease® E-7-7050, 지방 알코올로서 스테아릴 알코올, 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트, 필러로서 락토오즈 및 그라눌화 보조제로서 포비돈을 포함하는 것이 특히 바람직하다.
- [0105] 이러한 제제는, 원칙적으로 지연 포물레이션에 적합하고, 활성 화합물이 상기 기재된 방법으로 방출되도록 통상적인 적용 형태로 생산될 수 있다. 특히 바람직한 것은 정제, 다층 정제 및 캡슐이다. 그라눌 또는 분말과 같은 다른 적용 형태가 사용될 수 있는데, 상기 기재된 바와 같은 충분한 지연과 방출 양상을 제공하기 위해서는 단지 이러한 적용 형태가 용인될 수 있다.
- [0106] 이러한 약학적 제제는 또한 필름 코팅제를 포함할 수 있다. 그러나, 필름 코팅제가 매트릭스로부터 활성 화합물의 방출 특성 및 매트릭스 내 활성 화합물의 저장 안정성에 음성적으로 영향을 주지 않음은 확실하다. 이러한 필름 코팅제는 착색될 수 있고 필요하다면 초기 투여량의 활성 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 초기 투여량의 활성 화합물은 즉시 방출되어 치료학적으로 효과적인 혈장 수준에 매우 빠르게 도달할 것이다.
- [0107] 이러한 옥시코돈/날록손 혼합 제제의 상세한 제조 과정은 PCT/EP 03/03541로부터 취할 수 있다.
- [0108] 매트릭스 비드를 제조하는 방법
- [0109] 본 발명에 따른 조절-방출 제형은 또한 매트릭스 비드 포물레이션으로 제조될 수 있다. 매트릭스 비드는 구형화제 및 적어도 하나의 오피오이드를 포함한다.
- [0110] 적어도 하나의 오피오이드는 바람직하게는 매트릭스 비드 중량의 약 0.01 내지 약 99중량%의 함량으로 포함된다. 적어도 하나의 오피오이드는 매트릭스 비드 중량의 약 0.1 내지 약 50중량%로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0111] 본 발명의 매트릭스 비드 포물레이션을 제조하는데 사용될 수 있는 구형화제는 임의의 공지된 구형화제를 포함한다. 셀룰로오즈 유도체가 바람직하고, 미정질 셀룰로오즈가 특히 바람직하다. 적절한 미정질 셀룰로오즈는, 예를 들면 Avicel PH 101(상표, FMC Corporation)로서 판매되고 있는 물질이다. 구형화제는 매트릭스 비드 중량의 약 1 내지 약 99중량% 포함되어 있는 것이 바람직하다.
- [0112] 활성 성분 및 구형화제 이외에, 타원체는 또한 결합제를 함유할 수 있다. 낮은 점성의 수용성 중합체와 같은 적절한 결합제는 약학 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 하이드록시프로필셀룰로오즈와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬셀룰로오즈가 바람직하다.
- [0113] 적어도 하나의 오피오이드 및 구형화제 이외에, 본 발명의 매트릭스 비드 포물레이션은 상기 본문에 기재된 바와 같은 조절 방출 물질을 포함할 수 있다. 매트릭스 비드 포물레이션내 함유를 위한 바람직한 조절-방출 물질은 아크릴 및 메타크릴산 중합체 또는 공중합체, 및 에틸셀룰로오즈를 포함한다. 포물레이션에 존재할 때, 조절-방출 물질은 매트릭스 비드 중량의 약 1 내지 약 80중량%의 함량으로 포함될 것이다. 조절-방출 물질은 비드로부터 적어도 하나의 오피오이드의 조절 방출을 제공하기에 효과적인 양으로 매트릭스 비드 포물레이션내에 포함되는 것이 바람직하다.
- [0114] 결합제, 희석제 등과 같은 약학적 프로세싱 보조제가 매트릭스 비드 포물레이션내에 포함될 수 있다. 포물레이션에 포함된 이러한 약제의 함량은 포물레이션에 의해 나타내지는 원하는 효과에 따라 다양할 것이다.
- [0115] 매트릭스 비드는 상기 본문에 기재된 바와 같은 조절-방출 물질을 포함하는 조절-방출 코팅제로 보호코팅될 수 있다. 조절-방출 코팅제는 약 5 내지 약 30%의 무게 증가를 위해 적용될 수 있다. 적용된 조절 방출 코팅제의 함량은 다양한 요인, 예를 들면 매트릭스 비드의 구성에 따라 다양할 것이다.
- [0116] 매트릭스 비드는 약제와 함께 구형화제를 그라눌화하는 것, 예를 들면 습윤 그라눌화에 의해 일반적으로 제조

된다. 그레놀은 이후 매트릭스 비드를 생산하기 위해 구형화된다. 매트릭스 비드는 이후 선택적으로 상기 본문에 기재된 바와 같은 방법에 의해 조절 방출 코팅제로 보호코팅된다.

- [0117] 매트릭스 비드를 제조하기 위한 다른 방법은, (a) 적어도 하나의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오즈 및 오피오이드를 포함하는 그레놀을 형성하는 단계; (b) 그레놀을 함유하는 하이드록시알킬 셀룰로오즈와 적어도 하나의 C_{12} - C_{36} 지방성 알코올을 혼합하는 단계; 및 (c) 선택적으로, 그레놀을 압축하고 성형하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 그레놀은 하이드록시알킬 셀룰로오즈/오피오이드를 물과 함께 습윤 그레놀화하는 것에 의해 형성된다.
- [0118] 또 다른 실시태양에서, 구형화제는 활성 성분과 함께 타원체를 형성하도록 구형화될 수 있다. 미정질 셀룰로오즈가 바람직하다. 적절한 미정질 셀룰로오즈는, 예를 들면 Avicel PH 101(상표, FMC Corporation)로서 판매되고 있는 물질이다. 이러한 실시태양에서, 활성 성분과 구형화제 이외에, 타원체는 또한 결합제를 함유할 수 있다. 낮은 점성의 수용성 중합체와 같은 적절한 결합제는 약학 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 하이드록시 프로필 셀룰로오즈와 같은 수용성 하이드록시 저급 알킬 셀룰로오즈가 바람직하다. 추가적으로(또는 대안으로) 타원체는 수불용성 중합체, 특히 아크릴 중합체, 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체와 같은 아크릴 공중합체, 또는 에틸 셀룰로오즈를 함유할 수 있다. 이러한 실시태양에서, 지속-방출 코팅제는 일반적으로 (a) 단독 또는 지방 알코올과 혼합된, 왁스; 또는 (b) 셀락 또는 제인과 같은 수불용성 물질을 포함할 것이다.
- [0119] 특히 바람직한 일 실시태양에서, 경구 제형은 젤라틴 캡슐내에 함유된 유효한 수의 조절 방출 타원체를 포함한다.
- [0120] 본 발명의 다른 바람직한 실시태양에서, 조절-방출 제형은 조절 방출 물질을 포함하는 조절-방출 코팅제로 코팅된 활성 성분을 함유하는 타원체를 포함한다. 용어 타원체(spheroid)는 약학 분야에 공지되어 있으며, 예를 들면 0.1mm 및 2.5mm, 또는 0.5mm 및 2mm 사이의 지름을 갖는 타원 그레놀을 의미한다. 지름은 상기 기재된 것 보다 높거나 낮을 수 있기 때문에, 이러한 범위는 제한적인 것을 의미하지 않는다.
- [0121] 상기 타원체는 바람직하게는 수성 매질내에서 조절된 속도로 오피오이드를 방출하도록 하는 조절 방출 물질로 코팅된 필름이다. 필름 코팅은, 다른 언급된 특성들과 함께 원하는 실험실내 방출 속도를 얻도록 선택된다. 본 발명의 조절-방출 코팅 포물레이션은 안료 및 비독성, 불활성 및 비점성의 다른 코팅 첨가제를 지지할 수 있는 부드럽고 훌륭한, 강한 연속 필름을 생산한다.
- [0122] 지속-방출 코팅제 포물레이션
- [0123] 본 발명의 경구 제형은 선택적으로 포물레이션의 보호를 위한 방출 조절에 적합한 하나 이상의 코팅제로 코팅될 수 있다. 일 실시태양에서, 예를 들면 위장 액에 노출될 때 pH-의존적 또는 pH-비의존적 방출을 허용하도록 코팅제가 제공된다. pH-비의존적 코팅제가 요구될 때, 코팅제는 투여량 덤핑(dumping)을 피하도록, 주변 액체, 예를 들면 위장관내에서 pH-변화에 상관없이 최적의 방출을 이루도록 디자인 된다. 다른 바람직한 실시태양은 위장관, 예를 들면 위 또는 소장의 원하는 부위에 오피오이드 길항제를 방출하는 pH-의존적 코팅제를 포함한다. 위장관, 예를 들면 위의 한 원하는 부위에 일부분의 투여량을 방출하고, 위장관, 예를 들면 소장의 다른 부위에 나머지 투여량을 방출하는 조성물을 포물레이트하는 것이 또한 가능하다.
- [0124] pH-의존적 코팅제를 이용하는 본 발명에 따른 포물레이션은 또한 반복-작용 효과를 제공하며, 이에 의하여 비보호된 약물은 장용제(enteric coat) 전반에 코팅되고 위로 방출되는 반면, 장용제에 의해 보호된 나머지는 위장관 아래로 추가로 방출된다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 pH-의존적인 코팅제는, 예를 들면 셀락, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 및 메타크릴산 에스테르 공중합체, 제인 등과 같은 조절 방출 물질을 포함한다.
- [0125] 다른 바람직한 실시태양에서, 본 발명은 (i) 알킬셀룰로오즈; (ii) 아크릴 중합체; 또는 (iii) 이들의 혼합물로부터 선택된 소수성 조절 방출 물질로 코팅된 오피오이드를 포함하는 안정화된 고형 조절 제형에 관한 것이다. 코팅제는 유기 또는 수용액 또는 분산액의 형태로 적용될 수 있다.
- [0126] 어떤 바람직한 실시태양에서, 조절 방출 코팅제는 소수성 조절 방출 물질의 수성 분산액으로부터 유래된다. 오피오이드를 함유하는 코팅된 기질(예를 들면, 정제 코어 또는 불활성 약학적 비드 또는 타원체)은 이후 종료점(endpoint)이 기질이 안정된 용해를 제공하는 시점에 도달할 때까지 경화된다. 경화 종료점은, 예를 들면 40℃의 온도에서 적어도 1개월의 가속된 저장 조건 및 75%의 상대 습도를 위해, 경화 직후 제형의 용해 프로파일(커브)과 노출후 제형의 용해 프로파일(커브)을 비교하는 것에 의해 결정될 수 있다. 이러한 포물레이

선은 미국 특허 제 5,273,760호 및 제 5,286,493호에 상세하게 기재되어 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 조절-방출 포물레이션 및 코팅제의 다른 예는 출원인의 미국 특허 제 5,324,351호, 제 5,356,467호 및 제 5,472,712호를 포함한다.

[0127] 바람직한 실시태양에서, 조절 방출 코팅제는 하기 본문에 기재된 바와 같은 가소제를 포함한다.

[0128] 어떤 실시태양에서, 조절-방출 포물레이션을 얻기 위해, 약 2 내지 약 50%, 예를 들면 약 2 내지 약 25%의 무게 증가 수준을 얻도록 충분한 양의 수성 분산액, 예를 들면 알킬셀룰로오즈 또는 아크릴 중합체와 함께 오피오이드를 포함하는 기질을 보호코팅하는 것이 필요하다. 보호코팅은, 예를 들면 치료학적 활성제의 물리적 특성과 원하는 방출 속도, 수성 분산액내 가소제의 함유, 및 이의 도입 방식에 따라 낮거나 높을 수 있다.

[0129] 알킬셀룰로오즈 중합체

[0130] 알킬셀룰로오즈를 포함하는 셀룰로오즈 물질과 중합체는 본 발명에 따른 기질, 예를 들면 비드, 정제 등을 코팅하는데 매우 적합한 조절 방출 물질이다. 간단한 예증으로서, 비록 당업자는 본 발명에 따른 다른 셀룰로오즈 및/또는 소수성 코팅제의 부분을 인식하고 있지만, 하나의 바람직한 알킬셀룰로오즈 중합체는 에틸셀룰로오즈이다.

[0131] 하나의 상업적으로 입수가능한 에틸셀룰로오즈의 수성 분산액은 Aquacoat®(FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.)이다. Aquacoat®은 물과 혼합할 수 없는 유기 용매내에 에틸셀룰로오즈를 용해하고, 이후 계면활성제 및 안정제의 존재하에 물에 상기 에틸셀룰로오즈를 유화시키는 것에 의해 제조된다. 초미세한 작은 물방울로 균질화한 후, 슈도라텍스(pseudolatex)를 형성하도록 유기 용매는 진공하에 증발된다. 가소제는 제조 시기 동안 슈도라텍스로 도입되지 않는다. 따라서, 코팅제로서 이들을 사용하기 전에, 적절한 가소제와 Aquacoat®를 직접 혼합하는 것이 필요하다.

[0132] 에틸셀룰로오즈의 다른 수성 분산액은 Surelease®로서 상업적으로 이용가능하다(Colorcon, Inc., Weset Point, Pennsylvania, U.S.A.). 이러한 산물은 제조 과정 동안 가소제를 분산액으로 도입하는 것에 의해 제조된다. 중합체, 가소제(디부틸 세바케이트), 및 안정제(올레산)의 뜨거운 용해물은, 직접 기질위로 적용될 수 있는 수성 분산액을 얻도록 알칼리 용액으로 희석되는 균질 혼합물로서 제조된다.

[0133] 아크릴 중합체

[0134] 본 발명의 다른 바람직한 실시태양에서, 조절-방출 코팅제를 포함하는 조절 방출 물질은, 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 무수물) 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 아크릴 중합체이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0135] 다른 바람직한 실시태양에서, 아크릴 중합체는 하나 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 당업계에 공지되어 있으며, 낮은 함량의 4차 암모늄기를 갖는 완전하게 중합된 아크릴 및 메타크릴산 에스테르의 공중합체로 알려져 있다.

[0136] 원하는 용해 프로파일을 얻기 위해, 다른 물비의 4차 암모늄기와 같은 다른 물리적 특성을 갖는 둘 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 중성 (메트)아크릴 에스테르로 도입하는 것이 필요할 수 있다.

[0137] 어떤 메타크릴산 에스테르형 중합체는 본 발명에 따라 사용될 수 있는 pH-의존적 코팅제를 제조하는데 유용하다. 예를 들면, Eudragit®로서 Rohm Tech, Inc로부터 상업적으로 입수가능한, 디에틸아미노에틸 메타크릴산 공중합체 또는 중합성 메타크릴레이트로부터 합성된 공중합체의 집합체가 있다. 몇가지 다른 종류의 Eudragit®이 있다. 예를 들면, Eudragit E는 대략 pH 5.7 미만에서 팽창하지 않고 대략 pH 6 초과시 용해되는 메타크릴산 공중합체의 예이다. Eudragit S는 대략 pH 6.5 미만에서 팽창하지 않고 대략 pH 7 초과시 용해된다. Eudragit RL 및 Eudragit RS는 수팽윤성이고 이러한 중합체에 의해 흡수된 물의 함량은 pH-의존적이거나, Eudragit RL 및 Eudragit RS를 갖는 제형은 pH-비의존적이다.

[0138] 어떤 바람직한 실시태양에서, 아크릴 코팅제는 각각 상품명 Eudragit® RL30D 및 Eudragit® RS30D로 Rohm Pharma로부터 상업적으로 입수가능한 두개의 아크릴 수지 혼합물을 포함한다. Eudragit® RL30D 및

Eudragit® RS30D는 낮은 함량의 4차 암모늄기를 갖는 아크릴 및 메타크릴 에스테르의 공중합체이고, 여기서 잔류하는 중성 (메타)아크릴 에스테르 대 암모늄기의 몰비는 Eudragit® RL30D 내에서는 1:20이고 Eudragit® RS30D 내에서는 1:40이 된다. 평균분자량은 약 150,000이다. 코드 명칭 RL(높은 투과성) 및 RS(낮은 투과성)는 이러한 약제의 투과 특성을 의미한다. Eudragit® RL/RS 혼합물은 물과 분해액에서 불용성이다. 그러나, 이들로부터 형성된 코팅물은 팽윤성이고 수용액 및 분해 용액에서 투과될 수 있다.

[0139] 본 발명의 Eudragit® RL/RS 분산액은 궁극적으로 원하는 용해 프로파일을 갖는 조절-방출 포물레이션을 얻기 위해 임의의 원하는 비율로 서로 혼합될 수 있다. 바람직한 조절-방출 포물레이션은, 이를 테면, 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL과 50% Eudragit® RS, 및 10% Eudragit® RL과 Eudragit® RS로부터 유래된 지연 매트릭스로부터 수득될 수 있다. 물론, 당업자는 예를 들면 Eudragit® L과 같은 다른 아크릴 중합체가 또한 사용될 수 있음을 인식할 수 있을 것이다.

[0140] 가소제

[0141] 코팅제가 소수성 조절 방출 물질의 수성 분산액을 포함하는 본 발명의 실시태양에서, 소수성 물질의 수성 분산액내 유효량의 가소제 함유는 조절-방출 코팅제의 물리적 특성을 더 향상시킬 것이다. 예를 들면, 에틸셀룰로오스는 상대적으로 높은 유리전이 온도를 갖고 있고 정상 코팅 조건하에서 유연한 필름을 형성하지 않기 때문에, 코팅 물질로서 이를 사용하기 전에 조절-방출 코팅제를 함유하는 에틸셀룰로오스 코팅제에 가소제를 도입하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 코팅 용액내 포함된 가소제의 함량은 필름-형성제(film-former)의 농도에 대하여, 예를 들면 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 50중량%이다. 그러나, 가소제의 농도는 특정 코팅 용액으로의 주의깊은 시험과 적용 방법 후에만 정확히 결정될 수 있다.

[0142] 비록 다른 수불용성 가소제(아세틸화 모노글리세라이드, 프탈레이트 에스테르, 피마자 오일 등과 같은)가 사용될 수 있지만, 에틸셀룰로오스를 위한 적절한 가소제의 예는 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 사이트레이트, 트리부틸 사이트레이트 및 트리아세틴과 같은 수불용성 가소제를 포함한다. 본 발명의 에틸 셀룰로오스의 수성 분산액을 위해서는 트리에틸 사이트레이트가 특히 바람직한 가소제이다.

[0143] 본 발명의 아크릴 중합체를 위한 적절한 가소제의 예는, 트리에틸 사이트레이트 NF XVI, 트리부틸 사이트레이트와 같은 구연산 에스테르, 디부틸 프탈레이트, 및 가능하면 1,2-프로필렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. Eudragit® RL/RS 래커(lacquer) 용액과 같은 아크릴 필름으로부터 형성된 필름의 신축성을 향상시키는데 적절하다고 증명된 다른 가소제는, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 피마자 오일 및 트리아세틴을 포함한다. 트리에틸 사이트레이트는 본 발명의 에틸 셀룰로오스의 수성 분산액을 위한 특히 바람직한 가소제이다.

[0144] 조절 방출 코팅제에 적은 양의 탈크를 첨가하는 것은 수성 분산액의 성향을 프로세싱 동안 고정하도록 감소시키고, 연마제로 작용함이 추가적으로 알려졌다.

[0145] 코팅된 비드 포물레이션의 제조

[0146] 소수성 물질의 수성 분산액이 기질, 예를 들면 nu pariel 18/20 비드와 같은 불활성 약학적 비드를 코팅하는데 사용될 때, 다수의 수득된 안정화된 고형 조절-방출 비드는 이후 충분한 양으로 젤라틴 캡슐에 놓여질 수 있어 주변 액체, 예를 들면 위액 또는 용해 매질에 의해 흡수되고 접촉되는 경우 효과적인 조절-방출 투여를 제공할 수 있다.

[0147] 본 발명의 안정화된 조절-방출 비드 포물레이션은, 예를 들면 위액에 흡수되고 노출될 때, 그리고 이후 장액에 흡수되고 노출될 때 오피오이드 길항제를 천천히 방출한다. 본 발명의 조절-방출 프로파일은, 예를 들면 보호코팅제의 함량을 소수성 조절 방출 물질의 수성 분산액으로 변화시키고, 가소제를 소수성 조절 방출 물질의 수성 분산액에 첨가시키는 방식을 변경시키며, 소수성 조절 방출 물질에 비례하여 가소제의 함량을 변화시키고, 추가적인 성분들 또는 첨가제를 함유시키며, 제조 방법을 변경시키는 등의 방법에 의해 변경될 수 있다. 최종 산물의 용해 프로파일은, 예를 들면 조절 방출 코팅제의 두께를 감소시키거나 증가시키는 것에 의해 또한 변형될 수 있다.

[0148] 치료학적 활성제로 코팅된 기질은, 예를 들면 치료학적 활성제를 물에 용해시킨 후, 용액을 기질, 예를 들면

nu pariel 18/20 비드에 분무하는 것에 의해 제조된다. 선택적으로, 오피오이드가 비드에 결합되는 것을 보조하고 및/또는 용액을 물들이기 위해 추가적인 성분들이 또한 비드를 코팅하기 전에 첨가된다. 예를 들면, 착색제(예를 들면, Opadry®, Colorcon, Inc.으로부터 상업적으로 입수가 가능)와 함께 또는 착색제 없이 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 산물이 용액에 첨가될 수 있고, 용액은 이를 기질 위에 적용하기 전에 혼합된다(예를 들면 약 1 시간 동안). 수득된 코팅 기질은 이후 소수성 조절-방출 코팅제로부터 치료학적 활성제를 분리하도록 배리어제(barrier agent)로 선택적으로 보호코팅될 수 있다.

[0149] 적절한 배리어제의 예는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다. 그러나, 당업계에 공지된 임의의 필름-형성제가 사용될 수 있다. 배리어제는 최종 산물의 용해 속도에 영향을 미치지 않는 것이 바람직하다.

[0150] 기질은 이후 소수성 조절 방출 물질의 수성 분산액으로 보호코팅될 수 있다. 소수성 조절 방출 물질의 수성 분산액은 바람직하게는 유효량의 가소제, 예를 들면 트리에틸 사이트레이트를 더 포함한다. Aquacoat® 또는 Surelease®와 같은 전 포플레이트된 에틸셀룰로오스의 수성 분산액이 사용될 수 있다. 만일 Surelease®이 사용된다면, 가소제를 별도로 첨가할 필요가 없다. 대안으로, Eudragit®와 같은 전 포플레이트된 아크릴 중합체의 수성 분산액이 사용될 수 있다.

[0151] 본 발명의 코팅 용액은 바람직하게는 정밀함과 제품 차별성을 제공하기 위해 필름-형성제, 가소제, 및 용매 시스템(즉, 물) 이외에 착색제를 함유한다. 착색제는 소수성 물질의 수성 분산액에 더하여 또는 대신에 치료학적 활성제의 용액에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 쉬어(shear)로 색을 수용성 중합체 용액에 첨가하고 이후 가소화된 Aquacoat®에 저급 쉬어를 사용하는 것에 의해 알코올 또는 프로필렌 글리콜계 색 분산액, 분쇄된 알루미늄 레이크(lake), 및 티타늄 디옥사이드와 같은 오페시파이어(opacifier)의 사용을 통해 색을 Aquacoat®에 첨가할 수 있다. 즉, 본 발명의 포플레이션에 색을 제공하는 적절한 방법이 사용될 수 있다. 아크릴 중합체의 수성 분산액이 사용되는 경우 포플레이션에 색을 제공하기 위한 적절한 성분은 티타늄 디옥사이드(titanium dioxide) 및 아이언 옥사이드(iron oxide) 안료와 같은 안료(color pigment)를 포함한다. 그러나, 안료의 도입은 코팅제의 지연 효과를 증가시킬 수 있다.

[0152] 소수성 조절 방출 물질의 가소화된 수성 분산액은 당업계에 공지된 임의의 적절한 분무 장치를 사용하여 분무하는 것에 의해 치료학적 활성제를 포함하는 기질 위에 적용될 수 있다. 바람직한 방법에서, 울스터 유동화층 시스템(Wurster fluidized-bed system)이 이용될 수 있는데, 여기서 하부로부터 주입된 공기 분출은 코어 물질을 유동화시키고, 아크릴 중합체 코팅제가 분무되는 동안 건조시키는 효과가 있다. 상기 코팅된 기질이 수성 용액, 예를 들면 위액에 노출될 때 상기 치료학적 활성제의 미리결정된 조절-방출을 얻기에 충분한 함량의 소수성 물질의 수성 분산액은, 치료학적 활성제의 물리적 특성을 고려하여, 바람직하게는 가소제 등의 도입 방식이 적용된다. 소수성 조절 방출 물질로 코팅한 후, Opadry®와 같은 추가적인 필름-형성제의 보호코팅(overcoat)이 선택적으로 비드에 적용된다. 비드의 응집을 실질적으로 감소시키기 위하여 적어도 이러한 보호코팅이 제공된다.

[0153] 본 발명의 조절-방출 포플레이션으로부터 치료학적 활성제의 방출은, 하나 이상의 방출-변형제의 첨가에 의하거나 또는 하나 이상의 통로(passageway)를 코팅제를 통해 제공하는 것에 의해, 추가로 영향, 즉 원하는 속도로 조절될 수 있다. 수용성 물질에 대한 소수성 조절 방출 물질의 비는, 다른 요인들 보다, 요구되는 방출 속도 및 선택된 물질의 용해 특성에 의해 결정된다.

[0154] 기공-형성제(pore-former) 작용을 하는 방출-변형제는 유기 또는 무기일 수 있고, 주변 환경내 코팅제로부터 용해되고, 추출되거나 걸러질 수 있는 물질을 포함한다. 기공-형성제는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 하나 이상의 친수성 물질을 포함할 수 있다.

[0155] 본 발명의 조절-방출 코팅제는 또한 전분 또는 고무와 같은 부식-촉진제(erosion-promoting agent)를 포함할 수 있다.

[0156] 본 발명의 조절-방출 코팅제는, 탄산염 기가 중합체 사슬에 반복되어 있는 탄산의 선형 폴리에스테르를 포함하는 폴리탄산 에스테르(polycarbonate)와 같은, 주변 환경내 미소공성 라미나(lamina)를 제조하는데 유용한 물질을 또한 포함할 수 있다.

[0157] 방출-변형제는 또한 반투과성 중합체를 포함할 수 있다. 어떤 바람직한 실시태양에서, 방출-변형제는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 락토오스, 금속 스테아레이트, 및 이들 중 임의의 혼합물로부터 선택된다.

- [0158] 본 발명의 조절-방출 코팅제는 또한 적어도 하나의 통로, 오리피스 등을 포함하는 방출 수단을 포함할 수 있다. 통로는 미국 특허 제3,845,770호; 제 3,916,889호; 4,063,064호; 및 제 4,088,864호에 개시된 바와 같은 방법에 의해 형성될 수 있다. 통로는 원형, 삼각형, 정사각형, 타원형, 부정형 등의 형태를 가질 수 있다.
- [0159] 약 24시간 투여에 적합한 조절 방출 비드 포물레이션을 제조하는 다른 방법은 분말 적층(powder layering)을 통한다. 미국 특허 제 5,411,745호는, 미세한 수화 락토오스로 필수적으로 이루어진 프로세싱 보조제를 이용한 분말 레이어링 기술을 통해 제조된 24시간 물핀 포물레이션의 제조를 기재하고 있다. 적층된 비드는 점성 표면을 제공하도록 불활성 비드위에 수성 결합제 용액을 분무하고 이어서 물핀 설페이트와 미세한 수화 락토오스의 균질 혼합물인 분말을 점성 비드 위에 분무하는 것에 의해 제조된다. 상기 비드는 이후 건조되고 최종 포물레이션이 주변 액체에 노출될때 원하는 약물의 방출을 얻도록 상기 본문에 기재된 바와 같은 소수성 물질로 코팅된다. 적절한 함량의 조절 방출 비드는 이후, 예를 들면 약 24시간 동안 물핀의 효과적인 혈장 농도를 주는 최종 제형을 제공하도록 캡슐화된다.
- [0160] 지속 방출 삼투성 제형
- [0161] 본 발명에 따른 지속 방출 제형은 또한 삼투성 제형으로 제조될 수 있다. 상기 삼투성 제형은 바람직하게는 약물층과 전달 또는 추진층을 포함하는 이중층 코어를 포함하며, 여기서 상기 이중층 코어는 반투성 벽에 의해 둘러싸여져 있고 선택적으로 이에 배치된 적어도 하나의 통로를 갖는다.
- [0162] 본 발명의 목적을 위해 사용된 "통로(passageway)"의 표현은, 오피오이드가 섬유, 모세관, 다공성 오버레이(overlay), 다공성 삽입물, 미소공성 요소(member), 또는 다공성 조성물을 통해 공급, 확산 또는 이동되는 구멍(aperture), 오리피스, 내경(bore), 기공, 다공성 요소를 포함한다. 상기 통로는 또한 적어도 하나의 통로를 생산하기 위해 사용되는 액체 환경내 벽으로부터 부식되고 걸러지는 화합물을 포함할 수 있다. 통로를 형성하기 위한 대표적인 화합물은, 벽 내에서 부식가능한 폴리(글리콜)산, 또는 폴리(락트)산; 젤라틴 모양의 필라멘트(filament); 물 제거가능한 폴리(비닐 알코올); 액체 제거가능 기공-형성 폴리사카라이드, 산, 염 또는 산화물과 같은 여과가능한 화합물을 포함한다. 지속-방출 입체적 기공-통로를 형성하도록 솔비톨, 슈크로스, 락토오스, 말토오스, 또는 프락토스와 같은 화합물을 벽으로부터 여과하는 것에 의해 통로가 형성될 수 있다. 제형으로부터 적어도 하나의 오피오이드의 지속 계량 방출을 돕기위해 통로는 원형, 삼각형, 사각형 및 직사각형과 같은 임의의 형태를 가질 수 있다. 제형은, 제형의 하나 이상의 표면 위에 구분되어 떨어져 있는 하나 이상의 통로를 갖도록 제조될 수 있다. 통로 및 통로를 형성하기 위한 장치는 미국 특허 제 3,845,770호; 제 3,916,899호; 제 4,063,064호 및 제 4,088,864호에 개시되어 있다. 방출-기공의 지속-방출 속도를 제공하기 위해 수성 리칭(leaching)에 의해 형성된 방출-기공으로서 측정, 성형 및 변경된 지속-방출 면적을 포함하는 통로는, 미국 특허 제 4,200,098호 및 제 4,285,987호에 개시되어 있다.
- [0163] 어떤 실시태양에서, 이중층 코어는 적어도 하나의 오피오이드를 갖는 약물 층과 이동 또는 추진 층을 포함한다. 어떤 실시태양에서, 상기 약물 층은 또한 적어도 하나의 중합체 하이드로겔을 포함할 수 있다. 폴리머 하이드로겔은 약 500 내지 약 6,000,000의 평균분자량을 가질 수 있다. 중합체 하이드로겔의 예는, 화학식 $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ (여기서 n은 3 내지 7,500)을 포함하는 말토덱스트린 중합체, 및 500 내지 1,250,000 수평균분자량을 포함하는 말토덱스트린 중합체; 예를 들면 50,000 내지 750,000의 중량평균분자량을 갖는 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 폴리(프로필렌 옥사이드)로, 보다 구체적으로는 100,000, 200,000, 300,000 또는 400,000의 중량평균분자량 중 적어도 하나의 폴리(에틸렌 옥사이드)로 나타내지는 폴리(알킬렌 옥사이드); 알칼리 카르복시알킬셀룰로오스(여기서 상기 알칼리는 나트륨 또는 칼륨이고, 상기 알킬은 10,000 내지 175,000 중량평균분자량의 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸임); 및 10,000 내지 500,000의 수평균분자량의 메타크릴 및 에타크릴 산을 포함하는 에틸렌-아크릴산의 공중합체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0164] 본 발명의 어떤 실시태양에서, 전달 또는 추진 층은 삼투중합체(osmopolymer)를 포함한다. 삼투중합체의 예는, 폴리알킬렌 옥사이드 및 카르복시알킬셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 폴리알킬렌 옥사이드는 1,000,000 내지 10,000,000의 중량평균분자량을 갖고 있다. 폴리알킬렌 옥사이드는, 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 5,000,000의 평균분자량을 포함하는 폴리프로필렌 옥사이드, 7,000,000의 평균분자량을 포함하는 폴리에틸렌 옥사이드, 1,000,000의 평균분자량을 포함하는 교차 결합된 폴리에틸렌 옥사이드, 및 1,200,000의 평균분자량을 갖는 폴리프로필렌 옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택된 물질일 수 있다. 전형적인 삼투중합체 카르복시알킬셀룰로오스는, 알칼리 카르복시알킬셀룰로오스(alkali carboxyalkylcellulose), 소듐 카르복시메틸셀룰로오스(sodium

carboxymethylcellulose), 포타슘 카르복시메틸셀룰로오즈(potassium carboxymethylcellulose), 소듐 카르복시에틸셀룰로오즈(sodium carboxyethylcellulose), 리튬 카르복시메틸셀룰로오즈(lithium carboxymethylcellulose), 소듐 카르복시에틸셀룰로오즈(sodium carboxyethylcellulose), 카르복시알킬하이드록시알킬셀룰로오즈(carboxyalkylhydroxyalkylcellulose), 카르복시메틸하이드록시에틸셀룰로오즈(carboxymethylhydroxyethylcellulose), 카르복시에틸하이드록시에틸셀룰로오즈(carboxyethylhydroxyethylcellulose) 및 카르복시메틸하이드록시프로필셀룰로오즈(carboxymethylhydroxypropylcellulose)로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함한다. 이동 층을 위해 사용된 삼투증합체는 반투성 벽을 통한 삼투압 기울기를 보인다. 삼투증합체는 제형내로 액체를 흡수하고, 이에 따라 삼투성 하크로겔(hacrogel)(오스모겔로 알려져 있음)로서 팽창 및 확장하며, 이에 의해 삼투성 제형으로부터 적어도 하나의 오피오이드를 밀어낸다.

[0165] 추진 층은 또한 삼투제(osmagent) 및 삼투적으로 유효한 용질로 알려진 하나 이상의 삼투적으로 유효한 화합물을 포함할 수 있다. 이들은, 예를 들면 위장관으로부터 제형내로 주변 액체를 흡수하고, 이동 층의 전달 동역학에 기여한다. 삼투적 활성제의 예는, 삼투성 염 및 삼투성 탄수화물로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함한다. 특정 삼투제의 예는, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 마그네슘 설페이트, 리튬 포스페이트, 리튬 클로라이드, 소듐 포스페이트, 포타슘 설페이트, 포타슘 포스페이트, 글루코즈, 프럭토즈 및 말토오스를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0166] 추진 층은 선택적으로 9,000 내지 450,000의 수평균분자량을 갖는 하이드록시프로필알킬셀룰로오즈를 포함할 수 있다. 하이드록시프로필알킬셀룰로오즈는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필에틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필이소프로필셀룰로오즈, 하이드록시프로필부틸셀룰로오즈 및 하이드록시프로필헥실셀룰로오즈로 이루어진 군으로부터 선택된 물질로 나타내진다.

[0167] 추진 층은 선택적으로 비독성 착색제 또는 염료를 포함할 수 있다. 착색제 또는 염료의 예는, FD&C 제 1 청색 염료, FD&C 제 4 적색 염료, 적색산화제2철(red ferric oxide), 황색산화제2철(yellow ferric oxide), 티타늄 디옥사이드(titanium dioxide), 카본 블랙(carbon black), 및 인디고(indigo)와 같은 식품의약품청 착색제(FD&C)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0168] 추진 층은 또한 선택적으로 성분들의 산화를 억제하기 위해 항산화제를 포함할 수 있다. 항산화제의 예는, 아스코르빈산(ascorbic acid), 아스코르빌 팔미테이트(ascorbyl palmitate), 부틸화 하이드록시아니솔(butylated hydroxyanisole), 2 및 3 3차-부틸-4-하이드록시아니솔(2 and 3 tertiary-butyl-4-hydroxyanisole)의 혼합물, 부틸화 하이드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene), 소듐 이소아스코르베이트(sodium isoascorbate), 디하이드로구아레트산(dihydroguaretic acid), 포타슘 솔베이트(potassium sorbate), 소듐 비설페이트(sodium bisulphate), 소듐 메타 비설페이트(sodium meta bisulphate), 솔빅산(sorbic acid), 포타슘 아스코르베이트(potassium ascorbate), 비타민 E(vitamin E), 4-클로로-2,6-디테르티리 부틸페놀(4-chloro-2,6-ditertiary butylphenol), 알파 토코페롤(alpha tocopherol), 및 프로필갈레이트(propylgallate)로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0169] 어떤 다른 실시태양에서, 제형은 오피오이드를 포함하는 균질 코어, 약학적으로 허용가능한 중합체(예를 들면, 폴리에틸렌 옥사이드), 선택적으로 붕괴제(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈), 선택적으로 흡수 강화제(예를 들면, 지방산, 계면활성제, 킬레이트 시약, 담즙산염 등)을 포함한다. 균질 코어는 적어도 하나의 오피오이드 방출을 위한 통로(상기 언급됨)를 갖는 반투성 벽에 의해 둘러싸여져 있다.

[0170] 어떤 실시태양에서, 반투성 벽은 셀룰로오즈 에스테르 중합체, 셀룰로오즈 에테르 중합체 및 셀룰로오즈 에스테르-에테르 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함한다. 대표적인 벽 중합체는 셀룰로오즈 아크릴레이트, 셀룰로오즈 디아실레이트, 셀룰로오즈 트리아실레이트, 셀룰로오즈 아세테이트, 셀룰로오즈 디아세테이트, 셀룰로오즈 트리아세테이트, 모노-, 디- 및 트리셀룰로오즈 알케닐레이트, 및 모노-, 디- 및 트리 셀룰로오즈 알킬닐레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함한다. 본 발명을 위해 사용되는 폴리(셀룰로오즈)는 20,000 내지 7,500,000의 수평균분자량을 포함한다.

[0171] 본 발명의 목적을 위한 추가적인 반투성 중합체는, 아세트알데하이드 디메틸셀룰로오즈 아세테이트, 셀룰로오즈 아세테이트 에틸카바메이트, 셀룰로오즈 아세테이트 메틸카바메이트, 셀룰로오즈 디아세테이트, 프로필카바메이트, 셀룰로오즈 아세테이트 디에틸아미노아세테이트; 반투성 폴리아미드; 반투성 폴리우레탄; 반투성 술폰화 폴리스티렌; 미국 특허 제 3,173,876호, 제 3,276,586호, 제 3,541,005호, 제 3,541,006호 및 제 3,546,876호에 개시된 바와 같은 폴리음이온 및 폴리양이온의 공침전에 의해 형성된 반투성 교차결합 중합체;

미국 특허 제 3,133,132호의 Leob 및 Sourirajan에 의해 개시된 반투성 중합체; 반투성 교차결합 폴리스티렌; 반투성 교차결합 폴리(소듐 스티렌 술포네이트); 반투성 교차결합 폴리(비닐벤질트리메틸 암모늄 클로라이드); 및 반투성 벽을 통한 유체정역학적 및 삼투압 차이의 기압에 의해 표현되는, 2.5×10^{-8} 내지 2.5×10^{-2} ($\text{cm}^2/\text{hr} \cdot \text{atm}$)의 액체 투과성을 갖는 반투성 중합체를 포함한다. 본 발명에서 유용한 다른 중합체는, 미국 특허 제 3,845,770호; 제 3,916,899호 및 제 4,160,020호; 및 『Handbook of Common Polymers, Scott, J.R. 및 W.J.Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio』에 공지되어 있다.

[0172] 어떤 실시태양에서, 바람직하게는 반투성 벽은 비독성, 불활성이고, 약물의 투여 시기 동안 이의 물리적 및 화학적 보전성을 유지한다. 어떤 실시태양에서, 제형은 결합제를 포함한다. 결합제의 예는, 폴리-n-비닐아미드(poly-n-vinylamide), 폴리-n-비닐아세트아미드(poly-n-vinylacetamide), 폴리-n-비닐피롤리돈(poly-n-vinylpyrrolidone)이라고도 알려진 폴리(비닐피롤리돈[poly(vinylpyrrolidone)]), 폴리-n-비닐카프로락톤(poly-n-vinylcaprolactone), 폴리-n-비닐-5-메틸-2-피롤리돈(poly-n-vinyl-5-methyl-2-pyrrolidone)으로 이루어진 군으로부터 선택된 물질로 나타내지는 5,000 내지 350,000의 점도평균분자량을 갖는 치료학적으로 허용가능한 비닐 폴리머(vinyl polymer), 및 비닐 아세티이트(vinyl acetate), 비닐 알코올(vinyl alcohol), 비닐 클로라이드(vinyl chloride), 비닐 플루라이드(vinyl fluoride), 비닐 부티레이트(vinyl butyrate), 비닐 라우레이트(vinyl laurate) 및 비닐 스테아레이트(vinyl stearate)로 이루어진 군으로부터 선택된 물질과의 폴리-n-비닐-피롤리돈 공중합체(poly-n-vinyl-pyrrolidone copolymers)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다른 결합제는, 예를 들면 아카시아, 전분, 젤라틴, 및 9,200 내지 250,000의 평균분자량을 갖는 하이드록시프로필알킬셀룰로오스를 포함한다.

[0173] 어떤 실시태양에서, 제형은 다이 벽(die wall)이나 파우치면(puch faces)에 붙는 것을 예방하기 위해 제형의 제조시 사용될 수 있는 윤활제를 포함한다. 윤활제의 예는, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 올레이트, 올레산, 포타슘 올레이트, 카프틸산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 팔미테이트를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0174] 어떤 바람직한 실시태양에서, 본 발명은 오피오이드 1 내지 640mg, 150,000 내지 500,000의 평균분자량을 갖는 폴리(알킬렌 옥사이드) 25 내지 500mg, 40,000의 평균분자량을 갖는 폴리(비닐피롤리돈) 1 내지 50mg, 및 윤활제 0 내지 약 7.5mg을 포함하는 치료학적 조성물을 포함한다.

[0175] 어떤 실시태양에서, 본 발명은 또한 1 내지 640mg의 오피오이드; 수성-생물학적 액체에 투과성이 있고 오피오이드의 통로에 불침투성이며, 오피오이드 조성물과 추진 조성물을 포함하는 내부 공간을 둘러싸고 있는 반투성 벽(여기서 상기 오피오이드 조성물은 오피오이드 1 내지 640mg, 150,000 내지 500,000의 평균분자량을 갖는 폴리(알킬렌 옥사이드) 25 내지 500mg, 40,000의 평균분자량을 갖는 폴리(비닐피롤리돈) 1 내지 50mg, 및 윤활제 0 내지 약 7.5mg을 포함하고, 상기 추진 조성물은 3,000,000 내지 7,500,000의 평균분자량을 갖는 폴리(알킬렌 옥사이드) 15 내지 250mg, 삼투제 0 내지 75mg, 하이드록시알킬셀룰로오스 1 내지 50mg, 산화 제2철 0 내지 10mg, 윤활제 0 내지 10mg, 향산화제 0 내지 10mg을 포함); 및 오피오이드 조성물이 투여될 수 있고 추진 조성물이 통로를 통하여 오피오이드 조성물을 확장하고 밀어내어 이에 따라 제형의 복합적인 작용을 통하여 오피오이드가 지속된 기간 동안 조절된 속도로 치료학적으로 효과적인 투여량을 전달하는, 반투성 벽을 통하여 제형내로 있는 동화 액체내 통로를 포함하는 제형을 경구적으로 허용하는 것에 의해 적어도 하나의 오피오이드를 투여하는 방법을 제공한다.

[0176] 본 발명의 제형은 선택적으로 방출 조절 또는 포물레이션의 보호를 위해 적절한 하나 이상의 코팅제로 코팅될 수 있다. 일 실시태양에서, 코팅제는, 예를 들면 위장액에 노출될 때 pH-의존적 또는 pH-비의존적 방출을 허용하도록 제공된다. pH-비의존적 코팅제가 요구되는 경우, 코팅제는 주변 액체, 예를 들면 위장관내 pH-변화에 상관없이 최적의 방출을 이루도록 디자인된다. 다른 바람직한 실시태양은 위장관, 예를 들면 위 또는 소장의 원하는 부위내에 오피오이드를 방출하는 pH-의존적 코팅제를 포함하고 있어, 흡수 프로파일은 환자에게 적어도 약 12시간, 바람직하게는 약 24시간 이상의 치료학적 효과를 제공할 수 있도록 제공된다. 위장관의 원하는 한 부위, 예를 들면 위에 일부 투여량을 방출하고, 위장관의 다른 부위, 예를 들면 소장나 나머지 투여량을 방출하는 조성물을 포물레이션하는 것이 또한 가능하다.

[0177] pH-의존적 코팅제를 이용하는 본 발명에 따른 포물레이션은, 또한 반복된 작용 효과를 주며 이에 따라 보호되지 않은 약물은 장용제(enteric coat)에 코팅되고 위에 방출되는 반면, 장용제의 의해 보호된 나머지는 위장관 아래로 더 방출된다. pH-의존적이고 본 발명에 따라 사용될 수 있는 코팅제는, 예를 들면 셀락, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스

프탈레이트, 및 메타크릴산 에스테르 공중합체, 제인 등과 같은 지속 방출 물질을 포함한다.

[0178]

본 발명의 다른 실시태양에서, 단위 투여량 내에 이러한 유효량의 즉시 방출 오피오이드를 포함하는 것에 의해, 즉시 방출 형태 내 유효량의 오피오이드가 포물레이션 내에 포함되어 있다. 이러한 태양에서, 즉시 방출 형태내 유효량의 오피오이드는 본 발명의 정제 위에 코팅될 수 있다. 예를 들면, 포물레이션으로부터 적어도 하나의 오피오이드의 연장된 방출이 지속 방출 코팅제에 기인하는 경우, 즉시 방출 층은 지속 방출 코팅제의 위에 보호코팅될 것이다. 반면, 즉시 방출 층은 정제 표면 위에 코팅될 수 있고, 여기서 적어도 하나의 오피오이드는 지속 방출 매트릭스에 도입된다. 당업자는 포물레이션으로 즉시 방출 오피오이드 부분을 도입하는 다른 방법을 알고 있을 것이다. 이러한 대안은 추가된 청구항에 포함되어 있는 것으로 간주된다.

[0179]

하기 실시예는 몇몇 바람직한 제조를 보여준다. 이들은 어떤 방법으로든지 청구항을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0180]

[실시예 1] 분무 그래놀화에 의한 비평창성 확산 매트릭스내 다른 옥시코돈/날록손 함량을 갖는 정제의 제조:

[0181]

하기 기재된 성분들의 함량이 옥시코돈/날록손 정제의 제조를 위해 사용되었다.

[0182]

제제(명칭)	Oxy/Nal-0	Oxy-Nal-5	Oxy/Nal-10
옥시코돈 HCl	20.0mg	20.0mg	20.0mg
날록손 HCl	-	5.0mg	10.0mg
락토오스 플로우 락 100	59.25mg	54.25mg	49.25mg
포비돈 30	5.0mg	5.0mg	5.0mg
Surelease®	10.0mg 고행 물질	10.0mg 고행 물질	10.0mg 고행 물질
스테아릴 알코올	25.0mg	25.0mg	25.0mg
활석(talcum)	2.5mg	2.5mg	2.5mg
Mg-스테아레이트	1.25mg	1.25mg	1.25mg

[0183]

[0184]

사용된 Surelease® E-7-7050 중합체 혼합물은 하기 조성을 가졌다.

[0185]

Surelease®
에틸셀룰로오스 20cps
디부틸세바케이트
암모니움하이드록사이드
올레산
실리시움디옥사이드
물

[0186]

[0187]

정제의 제조를 위하여, 옥시코돈 HCl, 날록손 HCL, 포비돈 30 및 락토오스 플로우 락 100을 텀블링 혼합기(tumbling mixer, Bohle)에서 혼합하였고, 이어서 유동화조 그래놀화 장치(fluidized bath granulating device)내에서 Surelease®과 함께 분무-그래놀화하였다. 상기 재료들은 Comill 1.4mm 체로 걸러졌다. 다른 그래놀화 단계는 고쉬어 혼합기(high-shear mixer, Collette)내에서 용해된 지방 알코올과 함께 수행되었다. 이러한 과정으로 제조된 모든 정제 코어는 건조 물질에 대하여 123mg의 중량을 가졌다.

[0188] [실시예 2] 압출에 의한 비팽창성 확산 매트릭스내 다른 옥시코돈/날록손 함량을 갖는 정제의 제조:

[0189] 하기 기재된 성분들의 함량이 본 발명에 따른 옥시코돈/날록손 정제의 제조를 위해 사용되었다.

[0190]

제제(명칭)	OXY/Nal-Extr
옥시코돈 HCl	20mg
날록손 HCl	10mg
폴리돈 30	6mg
락토오즈 플로우 락 100	49.25mg
에틸셀룰로오즈 45cps	10mg
스테아릴 알코올	24mg
활석	2.5mg
Mg-스테아레이트	1.25mg

[0191] 기재된 함량의 옥시코돈 HCl, 날록손 HCl, 에틸셀룰로오즈 45cps, 폴리돈 30, 스테아릴 알코올 및 락토오즈 플로우 락 100을 텀블링 혼합기(Bohle)내에서 혼합하였다. 이 혼합물을 이어서 Micro 18 GGL(Leistritz AG, Nurnberg, Germany)형의 엠틀전식 이축 압출기(counter-rotating tin screw extruder)로 압출하였다. 가열 구역 1의 온도는 25℃, 가열 구역 2의 온도는 50℃, 가열 구역 3 내지 5의 온도는 65℃, 가열 구역 6 내지 8의 온도는 55℃, 가열 구역 9의 온도는 60℃ 및 가열 구역 10의 온도는 65℃이었다. 축 회전 속도는 분당 150회전(rpm), 최종 용해 온도는 87℃, 공급 속력은 1.5kg/h이고, 노즐 구멍의 지름은 3mm이었다. 압출된 재료는 Frewitt 0.68×1.00mm 체로 걸러졌다. 걸러진 압출물은 이후 1mm 수동 체에 의해 첨가되는 마그네슘 스테아레이트와 활석과 함께 혼합되었고, 이어서 정제로 압착되었다.

[0192] 분무 그래놀화에 의해 제조된 Surelease®계 비팽창성 확산 매트릭스를 또한 갖는 옥시코돈/날록손 정제(실시예 1)와 비교하여, 압출된 제제는 성분들을 덜 포함하고 있다.

[0193] [실시예 3] 실시예 1로부터 옥시코돈/날록손 정제의 방출 프로파일:

[0194] 활성 성분들의 방출은 HPLC를 사용하여 pH 1.2에서 USP에 따른 바스켓 방법(Basket Method)를 적용하여, 12시간의 기간 동안 측정되었다. 정제 Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 및 Ox/Nal-10이 시험되었다.

[0195] 실험자는 Surelease®에 기초한 비팽창성 확산 매트릭스의 경우, 다른 옥시코돈 함량의 방출 속도, 독립적인 날록손 함량, 나머지 동등물(불변)을 정제로부터 인식한다. 대응적으로, 불변 방출 프로파일은 다른 옥시코돈 함량에서 날록손에 대해 관찰된다.

[0196]

시간(분)	Ox/Nal-0 Oxy	Ox/Nal-5-0 Oxy	Ox/Nal-5-N Nal	Ox/Nal-10-0 Oxy	Ox/Nal-10-N Nal
0	0	0	0	0	0
15	26.1	24.9	23.5	22.8	24.1
120	62.1	63	61	57.5	60.2
420	91.7	94.5	91.9	89.4	93.5
720	98.1	99.6	96.6	95.7	100.6

[0197]

[0198] 방출 값은 옥시코돈 또는 날록손(두번째 줄)을 의미하며, %로 제공된다. 예를 들면 420분에서 날록손의 방출에 대한 평균 값은 92.7%이다. 420분에서 최대 편차는 1%이다. Oxy 및 Nal은 옥시코돈과 날록손을

나타내며, 측정된 활성 화합물을 가리킨다.

[실시예 4] 다른 pH-값에서 실시예 2로부터 옥시코돈/날록손 정제의 방출 프로파일:

정제로부터 활성 화합물의 방출은 pH 1.2에서 12시간에 걸쳐, 또는 1.2에서 1시간 동안 이어서 pH 6.5에서 11시간 동안 측정되었다. 방출 속도는 HPLC를 사용하여 USP에 따라 바스켓 방법에 의해 측정되었다.

하기 방출 속도는 pH 1.2에서 12시간 동안 측정되었다:

시간(분)	Oxy/Nal-Extr-1,2-O Oxy	Oxy/Nal-Extr-1,2-N Nal
0	0	0
15	24.1	24.0
120	62.9	63.5
420	92.9	93.9
720	96.9	98.1

하기 방출 속도는 pH 1.2에서 1시간 및 pH 6.5에서 11시간 동안 측정되었다:

시간(분)	Oxy/Nal-Extr-6,5-O Oxy	Oxy/Nal-Extr-6,5-N Nal
0	0	0
60	48.1	49.2
120	65.0	64.7
240	83.3	81.8
420	94.1	92.3

방출 속도는 옥시코돈과 날록손(두번째 줄)을 의미하며 %로 제공된다. Oxy 및 Nal은 옥시코돈과 날록손을 나타내며, 측정된 활성 성분을 가리킨다.

작용제로서 옥시코돈 및 길항제로서 날록손을 혼합한 보다 적절한 실시예는 PCT/EP 02/03541에 개시되어 있다.

[실시예 5 및 6] 조절 방출 옥시코돈 포플레이션, 10 및 20mg 정제

Eudragite® RS 30D 및 트리아세틴은 60 메쉬 스크린을 통과하면서 결합되고, 약 5분 동안 또는 균일한 분산이 확인될 때까지 저 쉬어하에서 혼합된다.

이후, 적절한 양의 옥시코돈 HCl, 락토오스 및 포비돈을 유동층 그레놀화기/건조기(FBD) 보울(bowl)에 두고, 현탁액을 유동층내 분말위에 분무한다. 분무 후, 덩어리를 줄일 필요가 있으면 그레놀을 #12 스크린으로 통과시킨다. 건조된 그레놀을 혼합기에 위치해 둔다.

그동안, 요구되는 함량의 스테아릴 알코올을 약 70℃의 온도에서 용해시킨다. 용해된 스테아릴 알코올은 혼합하면서 그레놀에 도입시킨다. 왁스처리된 그레놀을 유동층 그레놀화기/건조기 또는 트레이에 전달시키고 실온 또는 그 이하로 냉각시킨다. 냉각된 그레놀을 이후 #12 스크린으로 통과시킨다. 이후, 왁스처리된 그레놀을 혼합기/블렌더에 두고, 약 3분 동안 요구되는 함량의 탈크 및 마그네슘 스테아레이트로 광택시키고,

이후 그래늘을 적절한 정제화 기계에서 125mg 정제로 압축시킨다.

[0211] 실시예 5(10mg 정제)의 정제를 위한 처방은 하기 표에 나타낸다:

[0212]

성분	Mg/정제	%(중량)
옥시코돈 하이드로클로라이드	10.0	8.0
락토오즈(분무 건조)	69.25	55.4
포비돈	5.0	4.0
Eudragit® RS 30D(고형)	10.0*	8.0
Triacetin®	2.0	1.6
스테아릴 알코올	25.0	20.0
탈크	2.5	2.0
마그네슘 스테아레이트	1.25	1.0
총합	125.0	100.0

[0213] *약 33.33mg Eudragit® RS 30D 수성 분산액은 10mg의 Eudragit® RS 30D 건조 물질과 동일하다.

[0214] 실시예 6(20mg 정제)의 정제를 위한 처방은 하기 표에 나타낸다:

[0215]

성분	Mg/정제
옥시코돈 하이드로클로라이드	20.0
락토오즈(분무 건조)	59.25
포비돈	5.0
Eudragit® RS 30D(고형)	10.0*
Triacetin®	2.0
스테아릴 알코올	25.0
탈크	2.5
마그네슘 스테아레이트	1.25
총합	125.0

[0216] [실시예 7]

[0217] 실시예 5의 정제는 이후 37℃, 100rpm, pH 1.2에서 최초 시간 700ml 자극된 위액에서 USP 바스켓 방법을 통해 용해에 대해 시험되고, 이후 pH 7.5에서 900ml로 변화된다. 결과는 하기 표에 나타낸다:

[0218]

시간(hours)	용해된 옥시코돈 %
1	38.0
2	47.5
4	62.0
8	79.8
12	91.1
18	94.9
24	98.7

[0219] [실시예 8]

[0220] 실시예 6의 정제는 이후 37℃, 100rpm, pH 1.2에서 최초 시간 700ml 자극된 위액에서 USP 바스켓 방법을 통해 용해에 대해 시험되고, 이후 pH 7.5에서 900ml로 변화된다. 결과는 하기 표에 나타낸다:

[0221]

시간(hours)	용해된 옥시코돈 %
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

[0222]

작용제로서 옥시코돈을 사용한 보다 적절한 실시예 및 대응하는 생체내 데이터는 EP 0 576 643(본문에 참조로서 포함)에 개시되어 있다.

[0223]

[실시예 9]

[0224]

24시간 160mg의 옥시코돈 지속 방출 캡슐은 하기 표에 나타난 처방으로 제조되었다:

[0225]

성분	Mg/유니트
옥시코돈 HCl	160
스테아르산	80
스테아릴 알코올	20
Eudragit RSPO	140
총합	400

[0226]

상기 포물레이션은 하기 방법에 따라 제조되었다:

[0227]

1. 스테아릴 알코올 플레이크(flake)를 충격 분쇄기(impact mill)로 통과시킨다.

[0228]

2. 적절한 블렌더/혼합기내에서 옥시코돈 HCl, 스테아르산, 스테아릴 알코올 및 Eudragit RSPO를 혼합한다.

[0229]

3. 혼합된 재료를 증가된 온도에서 이축 압출기로 연속적으로 공급하고 컨베이어(conveyor) 상에서 수득된 가닥을 선별한다.

[0230]

4. 가닥을 컨베이어 상에서 냉각시킨다.

[0231]

5. 가닥을 펠렛화기를 사용하여 1mm 펠렛으로 절단한다.

[0232]

6. 미세한 펠렛과 큰 펠렛을 약 0.8 내지 1.4mm 크기의 만족스러운 범위로 스크린한다.

[0233]

7. 캡슐당 400mg의 가득찬 중량으로 캡슐로 조제한다(크기 00 캡슐로 조제).

[0234]

[실시예 10]

[0235]

실시예 9의 정제는 이후 용해에 대해 시험된다. 펠렛은 하기 과정을 이용하여 제조된다:

[0236]

900ml의 자극된 위액(SCF) 및 900ml의 자극된 장액(SIF) 내에서 100rpm으로 USP 장치 1(바스켓)을 이용하여 섬유광학 UV 용해(Fiber optic UV dissolution)가 282nm에서 모니터된다.

[0237]

상기 포물레이션에 대한 용해 파라미터는 하기 표에 나타난다:

[0238]

시간(hour)	SGF내 용해된 %	SIF내 용해된 %
1	32	20
2	47	28

4	66	42
8	86	60
12	93	70
18	95	77
24	95	80