(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/30

(45) 공고일자 2000년05월01일
(11) 등록번호 10-0252188
(24) 등록일자 2000년01월17일

(21) 출원번호 10-1992-0010356
(22) 출원일자 1992년06월15일
(65) 공개번호 특1993-0012006
(43) 공개일자 1993년07월20일

(30) 우선권주장 7/814,111 1991년12월24일 미국(US)
(73) 특허권자 유로-셀티크 소시에떼 아노뉨 그린 마틴
룩셈부르그 불르바르드 드 라 페트뤼쎄 122유로-셀티크 소시에떼 아노뉨
브라이언 쥐 테슬리
룩셈부르그 불르바르드 드 라 페트뤼쎄 122
(72) 발명자 벤자민 오실락
미합중국 뉴욕주 10028 뉴욕 이스트 84 스트리트 351
마크 췌신
미합중국 뉴저지 07726 마나라판 와이네 코드 3
프랑크 페디, 쥬니어
미합중국 뉴욕 10598 욕타운 하이츠 하이야트 스트리트 2773
(74) 대리인 김능균

심사관 : 윤경애

(54) 수분산 소수성 고분자로부터 유래된 코팅체를 갖는 안정화된 서방성 기재

요약

치료활성제를 포함하는 기재를 수분산 에틸셀룰로우즈로 오버코팅하고, 이 코팅된 기질을 주변조건 이상의 적합한 수준으로 높은 온도와 상대습도에서 코팅된 제형이 높은 온도 및/또는 높은 습도의 저장조건에 노출시 실질적으로 영향받지 않는 안정된 용출거동을 얻을 때까지 경화처리하여 수분산 에틸셀룰로오즈로부터 유도된 코팅체를 갖는 안정화된 방출억제성 고체 제형이 수득된다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

수분산 소수성 고분자로부터 유래된 코팅체를 갖는 안정화된 서방성 기재

[도면의 간단한 설명]

도1은 본 발명 실시예 1에서의 용출 경과로서 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주 동안 저장한 후의 용출거동과 비교 도시한 그래프이고,

도2는 비교실시예 1A의 용출거동으로서, 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주간 저장한 후의 용출거동과 비교 도시한 그래프이고,

도3은 비교실시예 1B의 용출거동으로서, 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주간 저장한 후의 용출거동과 비교 도시한 그래프이고,

도4는 비교실시예 1C의 용출거동으로서, 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주간 저장한 후의 용출거동과 비교 도시한 그래프이며,

도5는 실시예 1에서의 용출거동을 나타낸 것으로서, 초기 용출거동을 여러가지 조건에서 8주 동안 저장한 후의 용출거동과 비교도시한 그래프이고,

도6은 여러 가지 경화처리 조건에 따른 초기 용출거동을 나타내는 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

[발명이 목적]

[발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술]

즉방성 제제의 투여 후에 통상적으로 발생되는 것에 비하여 약리학적 반응의 기간을 연장시키는 것이 서방성 제제의 주된 목표이다. 이같은 연장된 반응기간은 짧은 활성, 즉방성 제제로는 얻을 수 없는 고유의 치료효과를 제공한다.

당업계에 알려져 있는 서방성 제형은 코팅된 비드 또는 펠렛, 코팅된 정제 및 이온교환 수지를 특히 포함하며, 여기에서 활성 약물의 느린 방출은 제제의 코팅을 선택적으로 파괴시키거나 또는 코팅을 투과함에 따라, 또는 약물의 방출에 영향을 주는 특별한 매트릭스로 제형화하는 것을 통해 수득된다.

모든 서방성 제형에 있어서 중요한 관점은 이들의 안정성에 관련된 것이다. 약학적 제제의 안정성은 저장시, 즉 특별한 저장기 및 환경에서 물리학적, 화학적, 미생물학적, 치료학적, 제약학적 및 독성학적 성질을 유지하는 것과 관련된다. 안정성 연구요청은 예를들면 New Drug Applications(NDAs) 및 Investigational New Drug Application(INDs)과 함께 Good Manufactring Practices(GMPs), U. S. P. 에서 보호되고 있다.

일련의 서방성 제형에 사용되는 성분들은 때때로 저장기간 동안 그들의 물리적 안정성에 대해 특별한 문제점을 제기되어 왔다. 예를들면, 서방성 제형에 사용되어 온 왁스류는 오랫동안의 상치상태에서 물리적 변형을 일으키는 것으로 알려져 있고, 따라서 제조시의 안정성 확보를 위해 또는 변형발생을 예방하기 위하여 예방책이 취해져야만 한다. 지방과 왁스 물질이 정제된 상태로 사용될 때는 제조시 안정성을 테스트하는 동안 및 후의 저장기간 동안 상당한 비율로 예측불가능한 변화를 일으켜 불안정한 형태로 결정화되는 것으로 알려졌다.

많은 경우에 있어서 안정화된 서방성 제형을 얻기 위하여 개개 성분들이 제품 내에 투입되기 전에 안정된 형태에 있고, 또 이같은 상태를 변경시키지 않도록 가공하거나, 추가의 첨가제를 포함시켜 불안정성 발생을 늦추거나, 및 조제형태의 개개성분들이 제품으로 최종 완성되기전에 안정된 상태에 있도록 유도하는 것과 같은 전략들이 채택될 수 있음이 밝혀져 있다.

제품의 수분함량이 제품의 안정성에 또한 영향을 줄 수 있다는 것이 인식되고 있다. 에틸셀룰로우즈와 같은 중합성 필름의 다공성 및/또는 수화도의 변화는 물 투과율 및 약품 이용성을 변경시킬 수 있다. 또한, 아카시아와 같은 바인더들은 습기 및 열에 노출될 때 용해성이 작아지는 것으로 알려지고 있다. 이러한 문제들은 제품의 가공방법을 조절하거나 포장방법을 적절히 선택하여 처리하여 왔다.

어떠한 셀룰로오즈 유도체들, 제인, 아크릴계 수지, 왁스, 고지방족 알콜, 및 폴리락트산 및 폴리글리콜산과 같은 소수성 고분자들은 서방성 제형의 개발에 종래부터 사용되어 왔다. 정제, 캡슐, 좌약, 구상체, 비드 또는 미립구와 같은 서방성 제형을 개발하기 위해 이들 고분자를 사용하는 방법은 이들 소수성 고분자들로 개개의 제형을 코팅하는 것이다. 이들 고분자 대부분은 물에 낮은 용해성을 갖고 있기 때문에 이들은 중합체를 유기용매에 녹이고, 이 용액을 개개의 제형(비드 또는 정제와 같은)에 분무시킨 후 용매를 증발시키는 것에 따라 통상 이용된다.

종래부터 소수성 고분자의 수분산은 필름코팅 정제 또는 비드와 같이 심미적인 이유로 하여 또는 맛을 보호하기 위하여 제형을 피복하는 데 사용되어 왔다. 그러나, 이들 제형은 제형 내에 함유된 활성 약물을 즉시 방출투여하는 데 사용되었다.

고분자 코팅의 제제에 유기용매의 사용은 그 제형이 피부표면의 홍반성, 발암성 및 일반적인 안정성과 관련하여 근본적인 문제를 가지고 있기 때문에 사용상 문제시되고 있다. 뿐만 아니라 유기용매의 사용은 환경문제 때문에도 바람직하지 못하다.

따라서, 소수성 고분자의 수분산에 의한 서방성 제형을 제조하는 것은 바람직하다. 그러나, 현재까지 소수성 고분자의 수분산을 이용하여 안정된 서방성 제형을 제조하려는 시도는 안정성 문제로 인해 성공적이지 못하였다. 특히, 소수성 고분자의 수분산을 이용하여 이들 제형을 코팅하여 활성 약물의 바람직한 방출거동을 몇시간 이상 획득할 때 그 용해방출성 거동은 시간이 지남에 따라 변한다는 것이 종래에 알려져 있다. 이러한 불안정성 문제는 고분자가 유기 용매 용액에서 적용될 때는 존재하지 않는 것도 알려져 있다.

예를들면, Dressman 등은(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 18(1991), pp. 654-655), Controlled Release Society, Inc.) 수행된 실험에 따른 보고서에서 에틸셀룰로우즈 기재 필름으로 코팅된 페닐프로파놀아민 HCl 펠렛이 주변습도 조건에서 실온에서만 안정성이 있음을 보여주었다. 이 실험에서, 페닐프로파놀아민 HCl은 슈거 시드(sugar seeds)에 76% 부과로 과적되고 수분산 상태의 10% 에틸셀룰로우즈로 코팅되었다. 두 번째 시료는 미세결정화 셀룰로우즈로 70:30의 비로 구상화되고 이어서 수분산상의 15% 에틸셀룰로우즈로 코팅된 페닐프로파놀아민으로 구성되었다. 각 배취의 시료는 실온/주변습도; 실온/고습도(75%RH); 37℃/주변습도; 및 37℃/고습도의 조건하에서 4주까지 저장되었다. 용출거동에 대한 데이터는 지체된 시간과 8시간 경과에서 방출된 약물의 퍼센트가 실온/부면습도 조건보다 모든 면에서 불안정함을 보여주었다.

저자는 펠렛이 저장조건에 영향받지 않는 것으로 생각하였으나, 에틸셀룰로우즈 기재 필름으로 코팅된 페닐프로파놀아민 HCl 펠렛으로부터 방출 메카니즘은 펠렛 조성에 좌우되고 높은 상대습도 저장조건 하, 특히 시료가 상승된 온도에 저장될 때는 방출속도가 영향받을 수 있다고 결론지었다.

Munday 등은(Drug Devel. and Indus. Phar., 17(15) 2135-2143(1991) 에틸셀룰로우즈에 PEG(2:1) 및 에틸셀룰로우즈에 Eudragit L(2:1)을 코팅한 테오필린(theophylline) 미니-정제 필름이 가혹한 조건에서 저장시 용출을 방해한다는 것을 입증하였고, 방출감속 정도는 온도에 직접 비례하나 상대습도(RH)의 영향은 크지 않은 것으로 보고하였다.

저자는 방출의 감속속도는 고분자 코팅재료를 가로지르는 약물의 분자확산 속도에서의 지연 때문임을 결론지었고, 그같은 변화는 실험저장기간 동안에 발생한 고분자의 투과도에서의 심대한 변화때문이라고 제안하였다.

수분산 고분자는 안정된 서방성 제형을 제조하는 데 사용되어 왔지만, 이것은 수분산 고분자의 코팅에 의하여 지연특성을 얻기 보다는 제형의 매트릭스 내에 상기한 것을 통합시키는 것과 같이 다른 수단에 의해서만 가능하였다.

[발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

따라서, 본 발명의 목적은 저장시 높은 온도 및/또는 높은 습도 수준에 노출시킴에도 불구하고 실질적으로 안정성을 갖는 소수성 고분자의 수분산 코팅을 포함하는 것을 특징으로 한 경구용 서방성 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 연장된 기간의 고온 및 다습 조건을 포함하여 가혹한 조건에서 실질적으로 안정성을 갖는 수분산 소수성 고분자로 오버코팅된 서방성 제형을 제공하는 데 있다.

이들 목적과 기타 다른 것들이 본 발명에 따라 달성되지만, 본 발명은 그 안에 함유된 치료 활성제에 실질적으로 안정화된 방출패턴을 부여하는 수분산 소수성 고분자로 코팅된 서방성 오버코팅을 갖는 고형 제형에 관한 것이다.

본 발명은 또한 코팅된 제형이 특정의 높은 또는 '가혹한'온도 및 습도 조건에 특정시간 동안 노출될 때 치료활성제의 방출속도가 광범위한 온도 및/또는 습도 조건하에서 실질적으로 변하지 않는 바람직한 결과를 얻을 수 있다는 놀라운 발견에 관련되는 것이다. 이같은 놀라운 발견은 약제 코팅용도로 수분산 소수성 고분자를 사용하여 안정화된 서방성 약품을 제조하는 것을 가능케 하는 것이다.

본 발명은 또한 액상 용액, 예를들면 위액에 노출될 때 치료활성제의 방출억제성을 부여하기에 충분한 양의 수분산 에틸셀룰로우즈로 된 오버코팅과 치료활성제를 포함하는 코어로 구성된 고체 제형에 관한 것이다. 이 고체 제형은 오버코팅이 이루어진 뒤 경화처리하여 치료활성제의 방출이 높은 온도 및/또는 습도에 노출될 때 실질적으로 영향을 받지 않도록 한다.

본 발명은 또한 치료활성제로 코팅된 복수개의 제약학적으로 허용가능한 불활성 비드, 및 고체 제형이 액상용액에 노출될 때 상기 치료활성제의 방출억제성을 얻기에 적합한 두께의 에틸셀룰로우즈 오버코트를 포함하고, 상기 에틸셀룰로우즈 오버코트는 유효량의 적합한 가소제와 수분산 에틸셀룰로우즈로부터 유도되는 것임을 특징으로 한 경구용 안정화된 서방성 고체 제형에 관한 것이다. 이 에틸셀룰로우즈 코팅비드는 가혹한 조건, 즉 주변조건 이상의 적합한 수준으로 상승된 온도와 상대습도에서 경화처리하여 높은 온도 및/또는 습도의 저장조건에 노출시 실질적으로 영향을 받지 않는 용출거동을 갖는 가공제품을 수득한다.

본 발명은 또한 수분산 에틸셀룰로우즈로 오버코팅하고 높은 온도 및/또는 높은 습도의 저장조건에 노출시 실질적으로 영향받지 않는 안정화된 용출거동이 얻어질 때까지 주변조건보다 높은 온도와 상대습도에서 경화처리한 치료활성제를 포함하는 안정화된 서방성 고체 제형에 관련된 것이다.

본 발명은 또한 수분산 에틸셀룰로우즈를 제조하고, 치료활성제를 포함하는 기질을 제조하고, 상기 기질을 충분한 양의 수분산 에틸셀룰로우즈로 오버코팅하여 코팅된 입자들이 액상용액에 노출될 때 치료활성제가 소정의 방출억제성을 갖도록 하고, 및 주변온도 및 습도보다 크게 하여 상기 코팅입자들을 처리함으로써 가혹한 분위기 속에서 코팅기질을 경화시키고, 및 상기 코팅기질이 높은 온도 및/또는 습도의 조장조건에 노출시 실질적으로 영향받지 않는 용출거동을 얻을 때까지 경화처리를 계속하는 단계를 포함하는 수분산 소수성 고분자로 코팅된 기질을 포함하는 안정화된 서방성 제형을 제조하는 방법에 관련된 것이다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 상술한 경화처리의 여러 단계에 제형을 노출시키고 제형의 용출거동이 실질적으로 안정될 때까지 제형에 대한 용출거동을 얻는 것에 따라 특정 제형에 대한 최종점을 결정하는 단계를 또한 포함한다. 이어서 그 제형은 필요하다면 최종점에 기준한 치료활성제의 바람직한 용출거동을 얻도록 개질될 수 있다.

[발명의 구성 및 작용]

에틸클로라이드와 알칼린 셀룰로우즈를 반응시켜 형성되는 셀룰로우즈 에테르인 에틸셀룰로우즈는 물 및 위장액에 완전히 불용성이고 따라서 현재까지 정제코팅용으로는 그 자체로는 적합하지 않다고 생각되어 왔다. 그러나, 그것은 하이드록시프로필 메틸셀룰로우즈 및 다른 필름재료와 조합하여 필름의 용출속도에 영향을 미치도록 하는데 통상 사용되어 왔다. 에틸셀룰로우즈의 용해 특성 때문에 이 고분자는 유기용액으로부터 상기에 언급한 제형을 주로 이용되어 왔다.

수많은 고분자가 필름 코팅용도로 연구되어 왔다. 대부분의 필름 코트(film-coats)는 통상 최종 코팅제품 중량 기준 약 2~5% 이하에 상당하는 코트로부터 생기는 하나 이상의 필름 형성 고분자의 침착에 의해 제조된다. 필름 코팅에 사용되는 고분자의 특성은 그 고분자의 구조, 크기 및 성질에 의해 좌우된다. 장기외의 용도로 제약학적으로 사용되고 있는 통상적인 필름 형성체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로우즈, 메틸 하이드록시에틸셀룰로우즈, 하이드록시프로필셀룰로우즈, 소듐 카복시메틸셀룰로우즈, 에틸셀룰로우즈 등을 포함한다.

서방성 제형을 얻기 위해서는 비록 오버코트가 치료활성제의 물리적 특성과 요구되는 방출속도, 수분산 에틸셀룰로우즈 내 가소제의 함입 및 이의 함입방법 등에 따라 더 줄어들거나 늘어날 수는 있더라도 약 5~15%의 중량 획득 수준이 되기에 충분한 양의 수분산 에틸셀룰로우즈와 함께 치료활성제를 포함하는 기질을 오버코트하는 것이 통상 필요하다.

본 발명에 따른 적합한 서방성 제형의 일예는 USP 패들방법에 따라 37℃, 900㎖의 수용성 완충액(pH 1.6~7.2)에서 100rpm으로 측정하였을 때 제형의 용출속도가 1시간 뒤에 방출된 치료활성제의 양을 기준으로 12.5~42.5중량%, 2시간 뒤에는 25~55중량%, 4시간 뒤에는 45~75중량%, 6시간 뒤에는 55~85중량%인 것을 제공한다. 이 실시예는 물론 어떠한 방법에서건 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

본 발명에서 코팅체로 사용된 소수성 고분자의 수분산액은 치료활성제의 바람직한 방출억제 효과를 얻기 위하여 정제, 구상체(또는 비드), 미립구, 시드, 펠렛, 이온교환수지 비드 및 다른 다미립자와 함께 사용될 수 있다. 본 발명에 따라 제조된 과립, 구형체 또는 펠렛 등은 캡슐 또는 다른 어떤 적합한 제형으로 존재할 수 있다.

에틸셀룰로우즈가 상대적으로 높은 유리전이온도를 갖고 있고 통상적인 코팅조건 하에서 플렉시블 필름을 형성하지 않기 때문에 코팅재료로 상기한 것을 사용하기 전에 에틸셀룰로우즈를 가소화하는 것이 필요하다.

상업적으로 사용가능한 수분산 에틸셀룰로우즈의 하나는 Aquacoat(FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.)이다. Aquacoat는 에틸셀룰로우즈를 물에 혼합하지 않는 유기용매에 용해시키고 이것을 계면활성제와 안정제의 존재 하에서 물에 유화시켜서 제조된다. 균질화시켜 1마이크론 이하의 크기의 점적으로 한 후 진공상태에서 유기용매를 증발시켜 슈도라텍스(pseudolatex)를 형성한다. 따라서, 코팅용으로 이것을 사용하기 전에 적합한 가소제와 함께 Aquacoat를 균질하게 혼합하는 것이 필요하다.

취급 저장조건에 대해서 제조업체인 FMC는 Aquacoat는 15℃ 이하 또는 35℃ 이상의 온도에서 오랫동안 노출시키면 점도상승이 일어나게 되고 또 점도는 전단기(예를들면 프로펠라형 믹서)를 이용하여 100첸 이하로 감소시킬 수 있다고 설명하고 있다. FMC는 또한 순차적으로 합체하는 것으로 알려진 공정을 통하여 연속필름이 형성될 수 있고, 여기에서 개개의 라텍스 입자들은 합체하여 가소화된 에틸셀룰로우즈 중합체 연속필름을 형성한다고 설명하고 있다. 보다 높은 코팅온도 또는 높은 온도 '경화'단계는 공정을 촉진시키는 것으로 FMC는 설명하고 있다. 만약 합체 공정이 불완전하면 방출속도가 변화하기 쉬운 결과로 된도고 FMC는 설명하고 있다.

그러나, 여기에 제공된 실시예들에 의해 개시될 것이지만 높은 코팅온도 또는 높은 온도 경화단계를 이용하여 단순히 필름코팅을 경화시키는 것은 저장에 따른 제품의 용출거동을 효과적으로 안정화시킬 수 없는 것임을 알게 될 것이다.

또 다른 상업적으로 이용가능한 에틸셀룰로우즈의 수분산액으로는 Surelease(Colocon, Inc., West Point, Pennsylvania, U. S. A.)이 있다. 이 제품은 제조공정 중에 가소제를 분산액에 투입시켜 제조된다. 고분자의 핫멜트, 가소제(디부틸 세바케이트), 및 안정제(올레인산)을 균질혼합물로 제조하고, 이어서 알카리 용액에 희석시켜 기질로 직접 이용할 수 있는 수분산액을 얻을 수 있다.

본 발명의 코팅제형은 부드럽고 우아하며 안료 및 다른 코팅첨가제를 지지할 수 있고 비독성, 불활성 및 주름이 없는 강하고 연속적으로 필름을 제조할 수 있는 것이다.

가소제의 사용이 필름의 물리적 성질을 향상시킬 수 있다는 것으로 알려진 것과 같이 본 발명에서 사용된 에틸셀룰로우즈의 수분산액은 유효량의 적합한 가소제를 포함하는 것이 바람직하다. 에틸셀룰로우즈의 가소화는 소위 '내적가소화'와 '외적가소화'의 양쪽에 의해 채택될 수 있다.

내적 가소화는 중합체를 제조하는 동안 예를들면, 관능기를 변경 및/또는 치환, 측쇄의 수를 조절, 또는 고분자 길이를 조절하는 것과 같이 공중합체 의한 고분자의 분자개질에 직접적으로 관계된다. 이와같은 기술은 코팅용액의 제형장치에서 통상 수행되지 않는다.

외적 가소화는 건조필름의 필름 특성에서 요구되는 변화를 달성할 수 있도록 필름용액에 재료를 추가하는 것을 포함한다.

가소제의 안정성은 고분자에 대한 친화성 또는 용해력과 고분자-고분자 부가를 방해하는 효과 등에 의해 좌우된다. 이러한 활동은 분자견고력성을 경감시킴으로써 바람직한 가요성을 부여한다. 통상 코팅용액에 포함되는 가소제의 양은 필름 형성체의 농도에 근거를 두며, 예를들면 필름형성체의 중량에 대하여 약 1~50%가 대부분이다. 그러나, 가소제의 농도는 특정코팅용액 및 이용방법에 대한 주의깊은 실험을 거친 후에야만 적합하게 결정될 수 있다.

고분자용으로 적합한 가소제를 결정하는 데 있어서 중요한 인자는 고분자의 유리전이온도(Tg)와 관련된다. 유리전이온도는 고분자의 물리적 특성에 기본적인 변화를 주는 온도 또는 온도범위에 관련된다. 이와같은 변화는 상태에 있어서의 변화를 반영하는 것이 아니라 중합체의 대분자 운동성에서의 변화를 반영하는 것이다.

유리전이온도 이하에서 고분자 사슬운동은 대단히 제한된다. 따라서, 어떠한 주어진 고분자에서 유리전이온도가 실온이상이면 그 고분자는 딱딱하고 유연하지않고 부서지기 쉬운 유리와 같이 거동할 것이고, 이같은 특징은 필름코팅에 상당히 제한될 수밖에 없는데, 왜냐하면 코팅된 제형은 상당량의 외부충격을 받을 수도 있기 때문이다.

고분자 매트릭스 내에 적합한 가소제의 투입은 유리전이온도를 효과적으로 감소시킬 수 있으며, 그 결과 주변 조건 하에서 필름은 보다 부드럽고 보다 유연해지고 때로 강해져서 기계적 충격에 견딜 수 있게 된다.

적합한 가소제의 다른 견지에 있어서 에틸셀룰로우즈에 대한 양호한 '팽윤제(swelling agent)' 역할을 부여하고 또 물에 대한 가소제의 불용성을 포함한다.

적합한 가소제의 일예로 비록 다른 수불용성 가소제들(아세틸화 모노글리세라이드류, 프탈레이트 에스테르류, 캐스터 오일, 등과 같은)이 사용될 수 있다는 가능성이 있기는 하지만, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 및 트리아세틴과 같은 수불용성 가소제를 포함한다. 이중 트리에틸 시트레이트가 본 발명의 에틸셀룰로우즈의 수분산용 가소제로 바람직하다.

본 발명의 안정화된 서방성 제형은 몸에 투입하여 위액에 노출되고 이어서 장액에 노출될 때 치료활성제를 서서히 방출시킨다. 본 발명의 제형에서 방출억제 거동은 예를들면 수분산 에틸셀룰로우즈로 오버코

팅하는 양을 변화시키거나, 수분산 에틸셀룰로우즈에 가소제를 첨가하는 방법을 변경하거나, 에틸셀룰로우즈에 대한 가소제의 양을 변화시키거나, 추가의 구성성분 또는 부형제를 봉입시키거나, 제조방법을 변경시키거나 하는 것에 의해 변경될 수 있다.

다양한 종류의 치료활성제를 본 발명에 적용하여 사용할 수 있다. 본 발명의 조성에 사용될 수 있는 치료활성제(예를들어, 약제)는 수용성 및 수불용성 약품 모두를 포함한다. 이와같은 치료활성제의 예로는 항히스타민제(예를들어, 디멘하이드리네이트, 디펜하이드라민, 클로르페니르아민 및 덱스클로르페니르아민 말레이트), 진통제(예를들어, 아스피린, 코데인, 모르핀, 디하이드로모르폰, 옥시코돈 등), 소염제(즉, 나프록신, 디클로페낙, 인도메타신, 이부프로펜, 아세트아미노펜, 아스피린, 술린닥), 위장제 및 진토제(예, 메토클로프라미드), 항간질제(예, 페니토인, 메프로바메이트 및 니트레제팜), 혈관확장제(즉, 니페디핀, 파파베린, 딜티아젠 및 니카르디린), 진해 거담제(즉, 코데인 포스페이트), 항천식제(예, 테오필린), 진경제(즉, 아트로핀, 스코폴아민), 호르몬제(예, 인슐린, 레파린), 이뇨제(예, 엘타크리믹산, 벤드로플루아자이드), 항저혈압제(예, 프로파놀올, 클로니딘), 기관지확장제(예, 알부테롤), 소염성 스테로이드제(예, 하이드로코르티손, 트리암시노론, 프레드니손), 항생제(예, 테트라사이클린), 치핵예방제, 최면제, 향정신성제, 지사제, 점액용해제, 진정제, 충혈제거제, 이완제, 제산제, 비타민제, 흥분제(페닐프로파놀아민과 같은 식욕억젝제를 포함)를 들 수 있다. 상기한 목록은 독점적인 것을 의미하는 것은 아니다.

어떤 바람직한 실시예들에서 치료활성제는 하이드로모르폰, 옥시코돈, 디하이드로코데인, 코데인, 디하이드로모르핀, 모르핀, 부프레노르핀, 이들의 염, 및 이들의 혼합물, 및 유사물을 포함한다.

수분산 에틸셀룰로우즈를 nu pariel 18/20 비드와 같이 불활성 약제 비드를 코팅하는데 사용할 때에, 얻어진 안정화된 고체 서방성 비드의 다수는 섭취 및 장관액에 접촉되었을 때 유효한 방출억제 도스를 제공하기에 충분한 양으로 젤라틴 캡슐 내에서 위치되어야 한다. 이 실시예에서, 치료활성제로 코팅된 비드를 치료활성제를 용해하고 기재, 예를들어 Wurster 삽입을 사용한 nu pariel 18/20 비드, 상에 이 용액을 분사하여 제조된다. 선택적으로, 비드 코팅에 앞서 비드를 결합하는 하이드로모르폰을 보조하고 및/또는 용액 등을 착색하기 위해 추가 물질을 첨가할 수도 있다. 예를들면, 착색제와 함께 또는 착색제 없이 하이드록시프로필 메틸셀룰로우즈 등을 포함하는 제품을 용액에 첨가할 수 있고, 이 용액을 비드상에 응용하기 전(약 1시간 동안)에 혼합할 수 있다. 본 실시예 비드 내에서 얻어진 코팅된 기재는 선택적으로 장벽제(barrier agent)로 오버코팅될 수 있다. 바람직한 장벽제의 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로우즈가 있다. 그러나, 당업계에 알려진 어떠한 필름형성제(film-former)도 사용가능하다. 최종 제품의 용출율에 영향을 미치지 않는 장벽제가 바람직하다.

하이드로모르폰, HPMC 보호된(선택적으로) 비드는 이어서 수분산 에틸셀룰로우즈로 코팅될 수 있다. 수분산 에틸셀룰로우즈는 소정량의 가소제, 예를들면 트리에틸 시트레이트를 또한 바람직하게 포함한다. Aquacoat 또는 Surelease와 같은 미리 제형화된 수분산 에틸셀룰로우즈를 사용할 수 있다. 만일 Surelease가 사용된다면, 가소제의 별도로 가소제를 첨가할 필요는 없다.

본 발명의 코팅 용액은 바람직하게는 필름-형성제, 가소제 및 용매시스템(즉, 물)을 첨가하는 것 외에, 우아한 제품특성을 부여하기 위해 착색제를 포함한다. 착색제는 수분산 에틸셀룰로우즈 대신, 또는 부가하여 치료활성제의 용액에 첨가될 수 있다. 예를들어, 착색제는 알콜 또는 프로필렌글리콜 기초안료분산액, 분쇄된 알루미늄 레이크 및 이산화티탄과 같은 유백제의 사용을 통하여 Aquacoat에 부가되며, 이때 안료는 높은 전단력을 이용하여 첨가하여 수용성 고분자 용액으로 하고, 이어서 낮은 전단력으로 하여 가소화된 Aquacoat를 수득한다. 대안으로써, 본 발명의 제형은 착색제를 투입하는 다른 어떤 적합한 방법이 사용될 수도 있다.

가소화된 수분산 에틸셀룰로우즈를 치료활성제를 함유하는 기재 상에 당업계에 알려진 어떤 적합한 분무장치를 이용하여 분사함으로써 적용한다. 상기와 같이 코팅된 기재가 수용액, 즉 위액에 노출되었을 때 상기한 치료활성제의 미리 결정된 서방성을 얻기에 충분한 양의 수분산 에틸셀룰로우즈가 가소제와 같은 치료활성제의 물리적 특성, 가소화제의 투입방법 등을 고려하여 바람직하게 적용된다. Aquacoat로 코팅한 후, 비드상에 Opadry와 같은 필름 형성제의 오버코트를 선택적으로 적용할 수 있다. 이 오버코트는 비드의 응집현상을 실질적으로 감소시키기 위해 조금이라도 제공된다.

다음, 코팅된 비드를 치료활성제의 안정화된 방출속도를 얻을 수 있도록 경화시킨다. 경화는 60℃의 강력 공기 오븐에서 2~24시간 통상적으로 수행된다. 이 표준 경화처리는 이하에 기술하는 실시예에 의해 거시되는 바와 같이 제형의 용출거동을 안정화시키지 않는다.

본 발명에 따른 경화처리 단계는 통상적인 주변(즉, 실내) 온도 및 상대습도보다 크게 하여 상기한 코팅기질을 처리하고,코팅된 비드가 높은 온도 및/또는 습도의 저장 조건에 추가 노출시 실질적으로 영향을 받지 않는 선에 다다를 때까지 경화를 계속하는 것에 의해 '가혹한 조건'에 코팅 비드를 처리하는 것으로 수행된다. 보다 상세하게는 본 발명의 코팅기질은 코팅용액(즉, 에틸셀룰로우즈)의 유리전이온도보다 높은 온도에서, 그리고 주변습도 보다 높은 습도에서 경화되어야 한다.

표준 방법, 즉 60℃ 건조 온도에서 2시간 이상 경화하는 것에 따른 종래 제품의 용출거동에서 변화를 주기 위한 하나의 가능한 메카니즘은 이들 제품이 저장되는 동안에도 경화를 계속하되 이들 제품이 실질적으로 일정한 경화거동을 갖는 안정화 최종점까지는 결코 도달하지 못하게 하는 것이다. 대조적으로, 본 발명의 경화제품은 온도 및 습도를 상승시켜 보관하는 동안 실질적으로 영향을 받지 않는 치료활성제의 방출속도를 제공한다.

본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 코팅된 기재를 소정 시간 동안 높은 온도/습도 수준에서 오븐경화처리하여 안정화된 제품을 얻어지며, 특별한 제형을 위해 최적의 온도, 습도 및 시간은 실험을 통하여 결정된다.

본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 안정화된 제품은 60℃의 온도 및 상대습도 60~100%에서 48~72시간 동안 수행되는 오븐경화를 통해 얻어진다. 그러나, 이 분야의 통상의 지식을 가진자라면 필요한 경화조

건이 특정 제형에 따라서는 안정화된 제품을 얻기 위해 다소 변경될 수 있고, 상기에 언급한 온도, 습도 및 시간범위 보다 사실상 넓어질 수도 있다는 것을 이해하게 될 것이다.

본 발명의 서방성 코팅이 정제에 적용될 때, 정제 코어(즉, 기재)는 이에 제한되는 것은 아니지만, 수크로스,덱스트로스, 락토스, 미세결정성 셀룰로우즈, 자일리콜, 프럭토스, 솔비톨, 이들의 혼합물을 포함하는 제약학적으로 허용가능한 불활성 제약 필러(희석액) 물질과 함께 활성제를 포함할 수 있다. 또한, 칼슘 또는 마그네슘 비누를 포함한 일반적으로 허용가능한 제약학적 윤활제 유효량을 정제코어 성분의 압착에 앞서 상기에 언급한 부형제 구성물에 첨가할 수 있다. 가장 바람직한 것은 고체 제형 무게비로 0.5~3%의 마그네슘 스테아레이트이다.

본 발명에서 서방성 제형을 얻기에 충분한 양의 수분한 에틸셀룰로우즈로 오버코팅된 정제는 비드의 제조와 관련하여 이상에서 설명한 바와 유사한 방법으로 제조되고 경화처리될 수 있다. 이 분야의 통상의 기술을 가진 자라면 안정화된 제품을 얻는데 필요한 특정의 상승된 온도, 상승된 습도 및 시간 영역에 대한 필요한 경화조건이 특정제형에 좌우된다는 것을 이해하게 될 것이다.

이하의 실시예에서 본 발명의 여러 가지 양상을 보여줄 것이지만 어떠한 방법으로든 이것이 본 발명의 청구범위를 한정시키는 것이 아님을 밝혀둔다.

[실시예 1]

물에 하이드로모르폰 HCl을 용해시키고, 연한 핑크색의 Opadry Y-5-1442(Coloron, West Point, Pennsylvania, 하이드록시프로필 메틸셀룰로우즈, 하이드록시프로필 셀룰로우즈, 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 및 D&C Red No. 30 알루미늄 레이크를 함유하는 제품)를 20중량% 첨가하고, 이들을 1시간 동안 혼합한 다음, Wurster 삽입을 이용하여 nu pariel 18/20 비드상에 분사하여 하이드로모르폰 비드를 제조하였다. 얻어진 코팅된 비드를 연한 핑크색의 Opadry Y-5-1442(15중량%)로 오버코팅하였다. 결과적으로 제조된 제형은 다음 표 1에 나타낸 바와 같다.

[표 1]

조성	함량(%)	양/단위(mg)
하이드로모르폰 HCl	4.75	4
Nu Pariel 18/20	87.9	74
Opadry Lt. Pink Y-5-1442	2.4	2
Opadry Lt. Pink Y-5-1442(오버코트)	5.0	4.2
	100.0	84.2

이어서 하이드로모르폰, HPMC 보호된 비드를 15중량% Aquacoat(트리에틸 시트레이트를 포함하는)로 오버코트하고, 경화후 연한 핑크색 Opadry 5중량%로 오버코트하였다(표 2). 높은 습도에서 경화된 비드를 최종 오버코팅전에 유동상에서 건조하였다.

[표 2]

코팅 후 조성

조성	함량(%)
하이드로모르폰 비드	80.57
Aquacoat ECD 30	12.06
트리에틸시트레이트	2.39
Opadry Lt. Pink Y-5-1442(오버코트)	4.98
	100

제품을 다시 4부분으로 분리하였다. 실시예 1에서는, 코팅된 비드를 30cc 호박색 유리병에 방치하고 60℃/85% 상대습도에서 72시간 동안 오븐에서 경화처리하였다. 비교실시예 1A에서는, 코팅된 비드를 60℃, 건조 조건 하에서 24시간 동안 경화하였다. 그리고, 비교실시예 1B에서는, 코팅된 비드를 60℃, 건조 조건하에서 72시간 동안 경화하였다. 비교실시예 1C에서는, 코팅된 비드를 60℃, 85% 상대습도에서 24시간 동안 경화하였다.

상기한 네가지 다른 조건에서 경화된 모든 제품을 다음과 같은 조건 하에서 안정성에 대하여 시험하였다: 실온; 37℃ 건조; 및 60℃/85%RH.

60℃ 오븐 내에서 물로 가득찬 데시케이터 내에서 상대습도는 다음과 같이 결정된다. 먼저, 약 500g의 정제된 물을 플라스틱 데시케이트에 붓고 금속 가드를 끼운다. 습도계/온도지시계를 가드의 꼭대기에 위치시키고 데시케이터를 닫고 60℃ 오븐에서 24시간 유지한다. 24시간 후 데시케이터 내의 상대습도는 85%이고, 온도는 그대로 60℃였다. 60℃ 오븐에서 24시간 동안 습도계만을 위치시켰을 때 상대습도는 60℃에서 9%이었다.

용출실험은 USP 바스켓 방법에 따라 37℃, 100rpm에서 처음에는 pH 1.2인 위액 700㎖에서, 이어서 pH

7.5의 900㎖로 바꿔 수행하였다. 각 경우에 있어서 용해도는 용기 내에 구체적인 양의 경화비드(8mg 하이드로모르폰 HCl, 209mg 비드±10%)를 포함하는 개봉된 캡슐을 위치시켜 수행되었다.

실시예 1의 용출 결과는 60℃/85% RH의 가혹한 조건에서 변화가 감지된 것을 제외하고는 가속된 조건 하에서 변화가 없었다. 실시예 1의 결과는 다음 표 3~8에 나타낸 바와 같다.

[표 3]

실온

시간(주)	하이드로모르폰 HCl 함량(mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.14	0	4.6	29.5	52.6	64.7	76.6	82.8
1	7.95	0	5.1	30.3	55.0	67.4	79.8	88.9
4	7.80	1.3	8.2	33.5	57.4	70.0	82.8	90.9
8	7.78	0.7	6.0	30.5	54.0	66.4	78.0	88.2

[표 4]

37℃ 건조

시간(주)	하이드로모르폰 HCl 함량(mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.14	0	4.6	29.5	52.6	64.7	76.6	82.8
1	7.96	0	6.0	30.8	55.3	68.0	81.6	89.7
4	7.91	2	8.1	33.2	56.6	70.2	82.0	91.3
8	7.73	1	5.8	31.3	57.5	64.6	82.7	91.6

[표 5]

37℃/80% RH

시간(주)	하이드로모르폰 HCl 함량(mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.19	0	4.6	29.5	52.6	64.7	76.6	82.8
1	7.85	0	5.6	31.0	55.1	68.5	80.3	89.1
4	8.16	2.4	7.6	32.3	52.8	64.4	75.4	82.7
8	8.22	2.9	7.9	33.5	53.3	64.5	73.6	81.3

[표 6]

50℃(건조)

시간(주)	하이드로모르폰 HCl 함량(mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.14	0	4.6	29.5	52.6	64.7	76.6	82.8
1	8.14	0	6.3	32.7	56.3	68.3	80.8	89
4	7.81	2.3	10	37.0	59.6	72.0	84.5	92
8	7.74	2	10.4	35.8	59.2	71.3	82.3	90.5

[표 7]

60℃ 건조

시간 (주)	하이드로모르폰 HCl 함량(mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.14	0	4.6	29.5	52.6	64.7	76.6	82.8
1	8.13	0	6.7	34.6	57.8	70.3	82.1	90.5
4	8.30	2.7	10.6	36.6	56.8	68.7	80.4	85.6
8	7.94	3.6	11.9	37.4	58.4	71.1	80.6	89.3

[표 8]

60℃/100% RH

시간 (주)	하이드로모르폰 HCl 함량(mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.14	0	4.6	29.5	52.6	64.7	76.6	82.8
1	7.26	6.1	9.9	23.4	42.4	53.3	63.1	72.5
4	6.64	19	23.7	32.5	41.4	46.7	53.0	51.7
8	5.38	25.1	28.4	33.2	40.0	44.1	47.7	52.0

대조적으로 비교실시예 1A, 1B 및 1C의 용출거동은 모든 가속화된 조건에서 계속 감소추세를 보였다(예, 경화). 결과를 표 9, 10, 및 11에 나타내었다.

[표 9]

비교실시예 1A

조건/시간	하이드로모르폰 HCl(함량 mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	9.03	17.8	43.6	63.6	78.8	86.7	94.7	94.2
실온/8주	8.79	18.4	35.9	58.2	76.3	88.7	97	*
37℃(건조)/8주	8.50	14	36.5	59.1	81.1	91.4	99.4	*
37℃/80%RH/8주	8.15	6.6	23.6	41.2	60.7	72.3	83.1	*
50℃(건조)/8주	8.45	17.3	36	56.1	78.1	89.1	97.1	102.6
60℃(건조)/8주	8.65	7.3	28.5	48.9	64.4	82	92.3	99.1
60℃/100%RH/8주	5.81	17.5	22.6	28.8	36.5	41.7	46.5	50.3

[표 10]

비교실시예 1B

조건/시간	하이드로모르폰 HCl(함량 mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.82	4.7	35.5	58.3	75.6	87.3	96.0	98.2
실온/8주	8.29	8.7	34.6	59.3	80.8	92.1	99.2	105.7
37℃(건조)/8주	8.34	8.3	36.1	55.9	77.4	87.3	97.8	103.1
37℃/80%RH/8주	8.86	4.9	25.4	43.6	61.7	70	80	87.2
50℃(건조)/8주	8.71	10.8	35.4	55.9	77.2	88.9	99.5	103.2
60℃(건조)/8주	8.30	5.3	32	54.1	76.6	87.2	99.8	105.5
60℃/100%RH/8주	6.22	16.3	21.2	27.4	35.9	40.5	46.2	49.4

[표 11]

비교실시예 1C

조건/시간	하이드로모르폰 HCl(함량 mg)	용출						
		1	2	3	8	12	18	24
초기	8.71	0.7	15.3	41.9	60.7	71.2	82.4	86.7
실온/8주	8.40	1	14.2	39.8	58.8	69.1	79.1	87.2
37℃(건조)/8주	8.84	2.7	14.5	40.5	60.4	71	81.3	89.8
37℃/80%RH/8주	8.78	2.5	12.4	37.8	54.6	63.8	73.3	*
50℃(건조)/8주	8.71	3.2	17.5	42.3	61.1	70.8	81	87.9
60℃(건조)/8주	8.57	2.9	18.2	43.4	62.5	73.6	84.3	*
60℃/100%RH/8주	6.10	15.7	20.3	26.4	33.8	38.3	43.1	46.7

도1은 실시예 1에 따라 얻어진 용출결과를 나타낸 그래프로서, 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주간 저장한 후의 용출거동과 대비한 것이다.

도2는 비교실시예 1A에 따라 얻어진 용출거동을 나타낸 그래프로서, 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주간 저장한 후의 용출거동과 대비한 것이다.

도3은 비교실시예 1B에 따라 얻어진 용출거동을 나타낸 그래프로서, 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주간 저장한 후의 용출거동과 대비한 것이다.

도4는 비교실시예 1C의 용출거동을 나타낸 그래프로서, 초기 용출거동을 37℃/80% RH에서 8주간 저장한 후의 용출거동과 대비한 것이다.

도1(실시예 1)에 도시한 결과를 도 2~4(비교실시예)에 도시한 결과와 비교해 보면 실시예 1에서만 초기 및 8주 용출거동이 37℃/80% RH 저장조건 하에서 실질적으로 동일하다는 사실을 알 수 있다.

도5는 실시예 1의 용출거동을 나타낸 그래프로서, 초기 용출거동은 여러조건(실온; 37℃/80% RH; alf 60℃ 건조)하에서 8주간 저장한 후 얻어진 용출거동과 대비한 것이다. 이들 여러조건에서 8주후 실시예 1의 용출거동은 실질적으로 동일한 것이 발견된다.

마지막으로, 도6은 여러 가지 경화조건(60℃ 건조에서 2시간 동안 경화(종래예); 60℃/85% RH에서 72시간 경화(비교실시예 1); 60℃/85% RH에서 24시간 동안 경화(비교실시예 1A); 60℃ 건조에서 24시간 동안 경화(비교실시예 1B); 및 60℃ 건조에서 72시간 경화(비교실시예 1C)에서 얻어진 초기용출거동을 나타낸 그래프이다.

[실시예 2]

60℃ 건조 열경화-오래동안 건조

실시예 2에서는, 60℃/85%RH에서 경화한 후 얻어진 안정화된 코기 용출도가 습도없이 오랜 건조기간에 의해 대신 얻어질 수 있는지를 확인하기 위해 실시예 1에 따라 하이드로모르폰 HCl 비드를 제조하였다. Aquacoat로 코팅한 후 연핑크색 Opadry Y-5-1442로 또 한번의 오버코트가 비드에 실시되었다. 코팅된 제품은 다음 표 12와 같은 조성을 갖는다.

[표 12]

코팅 후 조성

조성	함량비(%)	함량/단위(mg)
하이드로모르폰 비드	80.57	84.2
Aquacoat ECD 30	12.06	12.6
트리에틸 시트레이트	2.39	2.5
Opadry Lt. Pink(오버코트)	4.98	5.2
	100.0	99.3

Aquacoat로 코팅된 하이드로모르폰 HCl 비드를 60℃ 건조 오븐 내에서 경화하고, 60℃ 건조 열에서 저장하였다. 경화된 비드를 특정량의 경화비드(약 8mg 하이드로모르폰 HCl)를 함유하는 개방 젤라틴 캡슐 내에 정치하고, 용출 연구를 다음과 같은 시간대에서 3가지 시료에 대해 실시예 1에 언급한 방법에 따라 용출거동의 안정성을 측정하기 위하여 수행하였다. 초기, 1일, 2일, 7일, 및 21일. 용출 연구는 3가지 시료에 대하여 위에 상세히 언급한 대로 수행하였다. 결과 평균치는 다음 표 13에나타내었다.

[표 13]

용출도(시간)

시간(일)	중량(mg)	1시간	2시간	4시간	8시간	12시간	18시간	24시간
초기	196.7	15.6	43.8	68.7	89.9	101.0	109.52	113.8
1	196.3	3.7	37.5	63.5	84.9	97.5	107.2	112.3
2	196.3	4.8	37.0	62.9	84.8	95.1	104.7	111.8
7	197.3	13.5	37.8	63.3	84.9	98.8	108.6	115.9
21	197.3	17.4	36.5	58.4	77.9	88.9	98.2	103.1

상기 표 13의 결과로부터 실시예 1의 고온/다습 조건과 비교하여 실시예 2의 시료 방출속도는 급격한 감소가 발생하고 있음을 알 수 있다.

[실시예 3]

혼합시간 증가

실시예 3에서는, 높은 온도가 에틸셀룰로우즈 필름의 완벽한 합체를보장하기에 충분하지 않다는 전술한 조건을 사용하여 Aquacoat로 코팅된 하이드로모르폰 HCl 비드를 안정화시키기 위한 또 다른 시도를 하였다. 가소제와 Aquacoat를 혼합하는 통상적인 시간을 FMC에 의해 30분으로 추천되었다. 실시예 3에서는, 에틸셀룰로우즈 고분자 분산(Aquacoat)와 가소제(트리에틸 시트레이트)의 접촉시간을 24시간으로 증가시켰다.

코팅된 비드는 실시예 1에 따라 제조하였고, 30cc 호박색 유리병에 정치시키고, 60℃ 드라이 오븐에서 경화처리하였다. 이어서 용출시험을 1일, 2일, 7일 및 11일의 각 시점에서 3개의 시료에 대해 실시하였다. 결과를 다음 표 14에 나타내었다.

[표 14]

시간(일)	중량(mg)	1시간	2시간	4시간	8시간	12시간	18시간	24시간
1	210.7	27.7	53.3	77.3	95.7	103.4	108.2	110.4
2	209.7	25.9	50.3	74.3	94.2	101.9	106.4	110.2
7	209.7	24.8	48.3	73.1	95.2	102.7	108.5	112.6
11	210.3	24.0	45.4	70.5	94.9	103.9	113.3	115.9

상기 표 14의 결과로부터, 실시예 1의 고온/다습 조건과 비교하여 실시예 2의 시료에서의 방출속도가 급격히 하강한다는 사실이 명백해진다.

[실시예 4 : 추천된 경화(종래기술)]

물에 하이드로모르폰 HCl를 용해시키고, Opadry를 첨가하고, 1시간 동안 혼합한 다음 Wurster 삽입기를 사용하여 nu pariel 18/20상에 분사하여 하이드로모르폰 비드를 제조하였다. 얻어진 코팅된 비드를 연핑크색의 Opadry Y-5-1442(15중량%)로 오버코트하였다. 그 다음, 비드를 수분한 Aquacoat로 오버코팅하여 다음 표 15에 따른 15중량%를 얻었다.

[표 15]

조성	함량비(중량%)	함량/단위(mg)
하이드로모르폰 비드	84.7	80
Aquacoat CD 30	12.7	12
Citroflex 2A(트리에틸 시트레이트)	2.5	2.4
	99.9	94.4

수지를 비드에 적용한 뒤, 비드를 문헌에서 제시된 바와 같이 그리고 FMC에 의해 권고된 바와 같이 60℃에서 2시간 동안 유동상에서 경화하였다. 이는 20% 고형 수준에서 트리에틸 시트레이트로 가소화된 Aquacoat용 유리전이온도 이상이기 때문이다.

경화된 비드를 실온에서 저장하고, 초기 및 3개월 시점에서 용출시험을 수행하였다. 시료를 또한 37℃/80%RH에서 저장하였다. 평균 결과는 다음 표 16에 나타낸 바와 같다.