



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0028367
(43) 공개일자 2015년03월13일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/485 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)
 A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7004528(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년05월10일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2012-7029438
 원출원일자(국제) 2011년05월10일
 심사청구일자 2012년11월09일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년02월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/057566</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/141488
 국제공개일자 2011년11월17일</p> <p>(30) 우선권주장
 10162428.6 2010년05월10일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 유로-셀티큐 에스.에이.
 룩셈부르크 엘-1653 룩셈부르크 샤를 드 골 아브
 뉘 2</p> <p>(72) 발명자
 대내거, 헬렌, 캐슬린
 영국 씨비4 0취더블유 캠프리지 캠프리지셔 캠프
 리지 사이언스 파크 밀턴 로드 191 먼디파마 리서
 치 리미티드
 모하마드, 하산
 영국 씨비4 0취더블유 캠프리지 캠프리지셔 캠프
 리지 사이언스 파크 밀턴 로드 191 먼디파마 리서
 치 리미티드
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 양영환</p> |
|--|---|

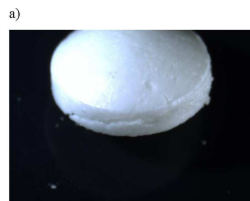
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **히드로모르폰 및 날록손을 포함하는 제약 조성물**

(57) 요약

본 발명은 히드로모르폰 및 날록손 또는 이들의 염을 포함하는 지속 방출 제약 투여 형태, 그의 제조 뿐만 아니라 인간에게 투여하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



미처리된 정제 코어



55°C에서 30분 동안 열처리된 정제 코어

(72) 발명자

월든, 말콤

영국 씨비4 0쥐더블유 캠프리지 캠프리지셔 캠프리지 사이언스 파크 밀턴 로드 191 먼디파마 리서치 리미티드

헤이즈, 제프리, 제라드

영국 씨비4 0쥐더블유 캠프리지 캠프리지셔 캠프리지 사이언스 파크 밀턴 로드 191 먼디파마 리서치 리미티드

화이트하우스, 조나단 올리버

영국 씨비4 0쥐더블유 캠프리지 캠프리지셔 캠프리지 사이언스 파크 밀턴 로드 191 먼디파마 리서치 리미티드

크리쉬나무르티, 티나얌 나가나탄

캐나다 엠1티 3브이6 온타리오주 스카버러 아파트먼트 #711 보니스 애비뉴 168

바르가스 린콘, 리카도 알버토

캐나다 엘5더블유 1에스4 온타리오주 미시소거 하모니 힐 6602

특허청구의 범위

청구항 1

히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 지속 방출 제약 투여 형태의 인간에게 투여하기 위한 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 지속 방출 제약 투여 형태, 그의 제조 뿐만 아니라 인간에게 투여하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 지속 방출 제약 투여 형태는 질환을 치료하기 위한 의사의 수단 중 중요한 도구를 나타낸다. 일반적인 이점 중 하나는 일반적으로 지속 방출 제약 투여 형태가 즉시 방출 제약 투여 형태에 비해 투여 빈도 감소의 결과로서 환자 순응도의 상승을 포함하는 것에 기인한다.

[0003] 지속 방출 투여 형태를 수득하기 위한 이용가능한 다양한 기술이 있다. 지속 방출 특성은 소위 지속 방출 매트릭스 시스템, 지속 방출 코팅, 삼투성 투여 형태, 다층 투여 형태 등에 의해 전달될 수 있다.

[0004] 지속 방출 제제를 개발하는 경우, 일반적으로 해당 제약 활성제(들)의 물리화학적 및 생리적 특성에 대해서 각각의 제제화 기술을 선택하는 것이 필요하다. 이것은 제제화 전문가에게 상당량의 작업을 의미한다. 이것은 투여 형태가 이론상 남용될 수 있는, 즉 의학적 목적으로 사용되지 않는 오피오이드 효능제와 같은 제약 활성제를 포함하는 경우, 더욱 더 그러할 것이다.

[0005] 따라서, 지속 방출 특성을 제공하고 오피오이드의 남용 가능성을 해결하는, 오피오이드 진통제를 제약 활성제로서 포함하는 제약 투여 형태에 대한 지속적인 관심이 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 목적은 지속 방출 제약 투여 형태 및 그의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0007] 다음의 기재로부터 명백해질 상기 및 다른 목적은 독립 청구항의 주제 사항에 의해 달성된다. 바람직한 실시양태 중 일부는 종속항에 의해 언급된다.

[0008] 어느 정도까지, 본 발명은 다양한 유익한 측면을 조합하여 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 지속 방출 제약 투여 형태를 제조할 수 있다는 발견에 기초한다. 이들은 안정성, 알콜 내성, 탬퍼(tamper) 내성 등을 포함한다.

[0009] 제1 측면에서, 본 발명은 적어도

[0010] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;

[0011] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체

[0012] 를 포함하며,

[0013] c) 알콜 내성을 제공하는

[0014] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

[0015] 제2 측면에서, 본 발명은 적어도

[0016] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;

[0017] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염

또는 유도체

- [0018] 를 포함하며, 여기서
- [0019] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 제약 조성물 중에 약 2:1 내지 약 1:3, 바람직하게는 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3 범위의 중량비로 존재하는 것인
- [0020] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0021] 제2 측면의 한 실시양태에서, 상기 조성물은 지속 방출 매트릭스 및/또는 지속 방출 코팅을 포함할 수 있다.
- [0022] 제3 측면에서, 본 발명은 적어도
- [0023] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0024] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0025] 를 포함하며,
- [0026] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [0027] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0028] 제4 측면에서, 본 발명은 적어도
- [0029] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0030] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0031] 를 포함하며,
- [0032] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 2.0% 미만을 갖는
- [0033] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0034] 제5 측면에서, 본 발명은 적어도
- [0035] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0036] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0037] 를 포함하며,
- [0038] c) 열처리되는
- [0039] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 제5 측면의 제1 변형법에서, 본 발명은 적어도
- [0041] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0042] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0043] 를 포함하는 경구 지속 방출 제약 조성물이며,
- [0044] c) 여기서 상기 하나 이상의 지속 방출 물질 및 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하고;
- [0045] d) 여기서 상기 지속 방출 제약 조성물은 열처리되는 것인

- [0046] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0047] 제5 측면의 제2 변형법에서, 본 발명은 적어도
- [0048] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0049] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이며;
- [0050] c) 여기서 상기 하나 이상의 지속 방출 물질 및 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하고;
- [0051] d) 여기서 상기 지속 방출 제약 조성물은 열처리되고;
- [0052] e) 여기서 상기 하나 이상의 지속 방출 물질은 지속 방출 매트릭스 상에 배치되는 지속 방출 코팅의 형태로 적용되고;
- [0053] f) 여기서 상기 조성물은 임의로 경화되는 것인
- [0054] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0055] 지속 방출 코팅은, 지속 방출 매트릭스가 다중미립자, 예컨대 과립 형태로 제조되는 경우에는 각각의 지속 방출 매트릭스 상에 배치될 수 있거나, 또는 예를 들어 지속 방출 매트릭스 다중미립자, 예컨대 과립이 정제로 압축되는 경우에는 지속 방출 매트릭스를 포함하는 제제 상에 배치될 수 있다. 이어서, 상기 코팅은 단일체 제제 상에 배치될 것이다.
- [0056] 본 발명의 상기 제5 측면의 제1 실시양태 및 그의 제1 및 제2 변형법에서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 제약 조성물 중에 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 존재한다.
- [0057] 상기 제1 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 상기 제5 측면의 제2 실시양태 및 그의 제1 및 제2 변형법에서, 제약 조성물은 알콜 내성일 수 있다.
- [0058] 상기 제1 또는 제2 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 상기 제5 측면의 제3 실시양태 및 그의 제1 및 제2 변형법에서, 제약 조성물은 스트레스 조건 하에 저장 후에도 제약 조성물을 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출할 수 있다.
- [0059] 상기 제1, 제2 또는 제3 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 상기 제5 측면의 제4 실시양태 및 그의 제1 및 제2 변형법에서, 제약 조성물은 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질을 3.0% 미만으로 갖는다.
- [0060] 본 발명은 또한 적어도
- [0061] a) 하나 이상의 지속 방출 물질, 적어도 히드로모르폰 또는 제약상 허용되는 또는 유도체 그의 염 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 과립을 제조하는 단계;
- [0062] b) 임의로 실질적으로 균일한 크기의 단계 a)의 과립을 선택하는 단계;
- [0063] c) 임의로 단계 a) 또는 단계 b)의 상기 과립을 압축하여 정제 형태의 경구 지속 방출 제약 조성물을 수득하는 단계;
- [0064] d) 임의로 단계 c)의 상기 압축된 과립을 열처리하는 단계;
- [0065] e) 임의로, 열처리될 수 있는 단계 b)의 과립 상에 또는 열처리될 수 있는 단계 c)의 압축된 과립 상에 지속 방출 코팅을 배치하는 단계;
- [0066] f) 임의로 조성물을 경화시키는 단계
- [0067] 를 포함하는, 경구 지속 방출 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0068] 한 실시양태에서, 단계 a)의 과립은 습식 또는 건식 과립화에 의해 제조된다. 또 다른 실시양태에서, 과립은
- [0069]

습식 또는 용융 압출에 의해 수득된다.

- [0070] 한 실시양태에서, 과립을 임의로 스크리닝하여 실질적으로 균일한 크기의 과립을 선택한다. 예를 들어, 과립은 약 100 μm 내지 약 2 mm의 범위, 보다 바람직하게는 약 100 μm 내지 약 1 mm 범위의 평균 크기를 갖도록 선택될 수 있다.
- [0071] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명에 따른 방법에 의해 수득될 수 있는 바와 같은 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0072] 이러한 제약 조성물은 이하에 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다. 이들은 또한 물리적 및 화학적 안정성을 제공할 수 있다.
- [0073] 본 발명의 제약 조성물은 중등도 내지 중증 통증, 특히 암 통증, 신경병증성 통증, 내장통 또는 골통을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이런 유형의 통증을 치료하기 위해 사용되는 경우, 제약 조성물은 단지 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체만을 사용하는 경우에 발생할 수 있는 부작용, 예컨대 변비, 요폐, 호흡 저하 및 장 기능에 유익하게 영향을 미칠 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0074] 도 1 및 도 2는 하기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에서 설명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0075] 하기에 예증적으로 기재된 본 발명은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재 하에 적합하게 실행될 수 있다.
- [0076] 본 발명은 특정 실시양태에 대하여 및 특정한 도면을 참조하여 기재될 것이지만, 본 발명은 이에 제한되지 않고, 단지 특허청구범위에 의해서만 제한된다. 하기에 설명되는 용어는 일반적으로, 달리 나타내지 않는 한, 그의 통상적 의미로 이해되어야 한다.
- [0077] 용어 "포함하는"이 본 기재내용 및 특허청구범위에서 사용되는 경우, 이것은 다른 요소를 배제하지는 않는다. 본 발명의 목적을 위하여, 용어 "로 이루어진"은 용어 "를 포함하는"의 바람직한 실시양태인 것으로 여겨진다. 하기에 군이 적어도 특정한 개수의 실시양태를 포함하도록 정의되는 경우, 바람직하게는 이들 실시양태만으로 이루어진 군을 개시하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0078] 단수 명사로 표시되는 경우에, 이것은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 복수를 포함한다.
- [0079] 본 발명의 문맥에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 해당 특징의 기술적 효과를 더 보장하기 위해 당업자가 이해할 정확성의 범위를 나타낸다. 상기 용어는 전형적으로, 나타난 수치로부터 $\pm 10\%$, 바람직하게는 $\pm 5\%$ 의 편차를 나타낸다.
- [0080] 용어 "시험관내 방출" 및 그의 문법적 변형 뿐만 아니라 유사한 표현은, 시험관내 방출 속도가 문헌 [Ph. Eur. 2.9.3 6th edition]에 기재된 바와 같은 유럽 약전(European Pharmacopeia)에 따른 패들 방법에 의해 시험되는 경우, 제약 활성제, 예를 들어 히드로모르폰 HCl이 제약 조성물로부터 방출되는 방출 속도를 지칭한다. 상기 패들 속도는 전형적으로 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (pH 1.2) 500 ml 또는 900 ml 중에서 75 또는 100 rpm으로 설정된다. 용해 매질의 분취액을 각각의 시점에서 취하고, 유량 1.0 ml/분으로 아세트니트릴 중 30mM 포스페이 트 완충액 (70:70; pH 2.9)으로 용리되고 220 nm에서 검출되는, C18 칼럼을 갖는 HPLC로 분석한다. 이것은 본 발명의 문맥에서 시험관내 방출 속도가 상이한 시험 방법 (예컨대 40% (v/v)의 에탄올을 함유한 SGF)을 이용하여 측정되는 경우에 구체적으로 지시된다.
- [0081] 용해 액체의 양 및 패들 장치의 회전 속도는 시험된 활성제의 양에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 16 mg까지의 히드로모르폰 HCl을 포함하는 제약 조성물은 용해 액체 500 ml 중에서 75 rpm으로 시험될 수 있지만, 더 높은 투여량 농도는 용해 액체 900 ml 중에서 100 rpm으로 시험될 수 있다.
- [0082] 용어 "인공 위액 (pH 1.2)"은 0.1 N HCl, pH 1.2를 지칭한다.
- [0083] 본 발명의 문맥에서, 용어 "즉시 방출" 또는 "일반 방출"은 특정한 제제 디자인 및 제조 방법에 의해 의도적으로 조절되지 않은 활성 물질(들) 방출을 나타내는 제약 조성물을 지칭한다. 경구 투여 형태에 있어서, 이것은 활성 물질(들)의 용해 프로파일이 본질적으로 그의 (그들의) 내인성 특징에 좌우된다는 것을 의미한다. 전형적

으로, 용어 "즉시 방출" 또는 "일반 방출"은 45분에 제약 활성제(들) >75% (중량 기준)를 시험관내 방출하는 제약 조성물을 지칭한다.

[0084] 본 발명의 문맥에서, 용어 "지속 방출" 및 "제어 방출"은 교환가능하게 이용되고, 동일한 경로로 투여되는 일반 방출 제약 조성물의 방출보다 더 지속화된 활성제(들)의 방출을 나타내는 제약 조성물을 지칭한다. 지속 또는 제어 방출은 특정한 제제 디자인 및/또는 제조 방법에 의해 달성된다. 전형적으로, 용어 "지속 방출" 및 "제어 방출"은 45분에 제약 활성제(들) ≤75% (중량 기준)를 시험관내 방출하는 제약 조성물을 지칭한다.

[0085] 지속 방출 특성은 상이한 수단에 의해, 예컨대 지속 방출 코팅으로서 지정된 코팅, 지속 방출 매트릭스로서 지정된 매트릭스, 또는 예를 들어 제약 조성물의 삼투성 구조에 의해 얻어질 수 있다.

[0086] "지속 또는 제어 방출" 특성을 얻기 위해, 전형적으로, 예를 들어 지속 방출 매트릭스 및/또는 지속 방출 코팅을 포함하는, 투여 형태로부터 방출을 지속하는 것으로 공지된 물질을 사용한다. 이러한 "지속 또는 제어 방출 물질"의 전형적인 예는 소수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스, 친수성 중합체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스 등이다. "지속 또는 제어 방출 물질"의 본질은 "지속 방출 매트릭스" 또는 "지속 방출 코팅"에 의해 얻어지는 방출 특성에 따라 좌우될 수 있다. 따라서, 용어 "지속 방출 물질"은 물질의 상기 유형 둘 다를 기재한다. 용어 "지속 방출 매트릭스 물질"은 이 물질이 지속 방출 매트릭스를 얻기 위해 사용된다는 것을 나타낸다. 마찬가지로, 용어 "지속 방출 코팅 물질"은 이 물질이 지속 방출 코팅을 얻기 위해 사용된다는 것을 나타낸다.

[0087] 용어 "지속 방출 매트릭스 제제" 또는 "제어 방출 매트릭스 제제"는 하나 이상의 지속 방출 물질 또는 제어 방출 물질, 및 하나 이상의 히드로모르폰 및 날록손 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 제약 조성물을 지칭한다. 용어 "지속 방출 물질" 및 "제어 방출 물질"은 교환가능하게 이용될 수 있다. "지속 방출 매트릭스 제제" 또는 "제어 방출 매트릭스 제제"에서, "지속 방출 물질" 또는 "제어 방출 물질"은 제약 활성제와 조합되어 장기간, 예컨대 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간에 걸쳐 제약 활성제를 방출하는 혼합물을 형성한다.

[0088] 제약 활성제(들)의 용해 프로파일이 즉시 또는 일반 방출 제제와 비교하여 지속화되는 경우, 해당 물질이 지속 또는 제어 방출 물질로서 작용하는 것으로 여겨질 것으로 이해되어야 한다. 지속 또는 제어 방출 물질이 지속 또는 제어 방출 매트릭스를 제조하기 위해 사용될 수 있는 경우, 이것은 지속 또는 제어 방출 매트릭스 물질로서 여겨질 것이다.

[0089] 이미 지속 또는 제어 방출을 특정한 프로파일로 조정하기 위해 사용되는 제약상 허용되는 부형제가 반드시 지속 또는 제어 방출 물질인 것으로 여겨지지는 않는다.

[0090] 지속 방출 매트릭스 또는 제어 방출 매트릭스가 반드시 단지 제약 활성제(들) 및 지속 또는 제어 방출 물질로만 이루어져 있지는 않음을 이해해야 한다. 지속 또는 제어 방출 매트릭스는 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 충전제, 윤활제, 활택제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0091] 용어 "지속 방출 코팅 제제" 또는 "제어 방출 코팅 제제"는 하나 이상의 지속 방출 물질 또는 제어 방출 물질, 및 하나 이상의 히드로모르폰 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 제약 조성물을 지칭한다. 용어 "지속 방출 물질" 및 "제어 방출 물질"은 교환가능하게 이용될 수 있다. "지속 방출 코팅 제제" 또는 "제어 방출 코팅 제제"에서, "지속 방출 물질" 또는 "제어 방출 물질"은 제약 활성제 상에 배치되어 확산 장벽을 형성한다. 지속 방출 매트릭스 제제에서 이외에는, 활성제는 지속 방출 물질과 친밀하게 혼합되지 않고, 지속 방출 코팅은 활성제가 그 안에 분산되는 3차원 구조를 형성하지 않는다. 상기 용어가 의미하는 바와 같이, 지속 방출 물질은 활성제 상에 층을 형성한다. 제약 활성제는 장기간, 예컨대 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 또는 24시간에 걸쳐 지속 방출 코팅 제제로부터 방출된다.

[0092] 제약 활성제(들)의 용해 프로파일이 즉시 또는 일반 방출 제제와 비교하여 지속화되는 경우, 물질은 지속 또는 제어 방출 물질로서 작용하는 것으로 여겨질 것으로 이해된다. 지속 또는 제어 방출 물질이 지속 또는 제어 방출 코팅을 제조하기 위해 사용되는 경우, 이것은 지속 또는 제어 방출 코팅 물질로서 여겨질 것이다.

[0093] 이미 지속 또는 제어 방출을 특정한 프로파일로 조정하기 위해 사용되는 제약상 허용되는 부형제가 반드시 지속 또는 제어 방출 물질인 것으로 여겨지지는 않는다.

[0094] 지속 방출 코팅이 제약 활성제 상에 배치되는 것으로 언급되는 경우, 이러한 코팅이 상기 제약 활성제 상에 반드시 직접적으로 적층될 것이라는 의미로 해석되지는 않는다. 물론, 제약 활성제가 담체, 예컨대 논파레일 비드 상에 적층되는 경우, 상기 코팅은 그 위에 직접적으로 배치될 수 있다. 그러나, 제약 활성제는 또한 중합체

층 또는 예를 들어 지속 방출 매트릭스에 먼저 함입될 수 있다. 그 후에, 지속 방출 코팅은, 예를 들어 지속 방출 매트릭스를 포함하는 과립 상에, 또는 예를 들어 이러한 과립으로부터 압축에 의해 제조되는 정제 상에 배치될 수 있다.

- [0095] 제어 또는 지속 방출 코팅을 갖는 제약 조성물은 제약 활성제를 담체, 예컨대 논과래일 비드와 조합하고 상기 조합물 상에 지속 방출 코팅을 배치시킴으로써 수득될 수 있다. 이러한 코팅은 중합체, 예컨대 셀룰로스 에테르 (에틸 셀룰로스가 바람직함), 아크릴 수지, 다른 중합체 및 그의 혼합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 제어 또는 지속 방출 코팅은 추가의 부형제, 예컨대 기공-형성제, 결합제 등을 포함할 수 있다.
- [0096] 추가로, 용어 "지속 방출 매트릭스 제제" 또는 "제어 방출 매트릭스 제제"가 지속 또는 제어 방출 매트릭스 및 상기 매트릭스 상에 배치된 추가의 지속 또는 제어 방출 코팅을 갖는 제약 조성물을 배제하지 않음을 이해해야 한다. 마찬가지로, 용어 "지속 방출 코팅 제제" 또는 "제어 방출 코팅 제제"는 지속 방출 매트릭스 또는 제어 방출 매트릭스 상에 배치된 지속 또는 제어 방출 코팅을 갖는 제약 조성물을 배제하지 않는다.
- [0097] 실제로, 다양한 실시양태에서 본 발명은 또한 지속 방출 코팅을 포함하는 지속 방출 매트릭스 제제를 고려한다.
- [0098] 용어 "지속 방출 투여 형태" 및 "제어 방출 투여 형태"는 교환가능하게 이용될 수 있고, 하나 이상의 제약 활성제를 지속 방출 형태, 예를 들어 "지속 방출 매트릭스 제제"의 형태, "지속 방출 코팅 제제"의 형태, 그의 조합 또는 다른 지속 방출 제제, 예컨대 삼투성 제제로 포함하는, 본 발명의 제약 조성물의 투여 형태를 지칭한다. 지속 방출 투여 형태가 본질적으로 지속 방출 매트릭스 제제로 이루어진 경우, 용어 "지속 방출 매트릭스 제제" 및 "지속 방출 투여 형태"는 교환가능하게 이용될 수 있다. 이것은 지속 방출 투여 형태가 지속 방출 매트릭스 이외에도, 예를 들어 코스메틱 코팅 및 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 충전제, 윤활제 등을 포함할 수 있음을 의미한다.
- [0099] 일부 실시양태를 위해, 용어 "지속 방출 매트릭스 투여 형태"는 투여 형태가 방출을 지속하는 것을 담당하는 유일한 구조로서 지속 방출 매트릭스를 포함함을 나타낼 수 있다. 그러나, 이것은 상기 투여 형태가 하기에 기재된 바와 같이 즉시 방출 부분을 포함할 수 있다는 것을 배제하지 않는다.
- [0100] 일부 실시양태를 위해, 용어 "지속 방출 코팅 투여 형태"는 투여 형태가 방출을 지속하는 것을 담당하는 유일한 구조로서 지속 방출 코팅을 포함함을 나타낼 수 있다. 그러나, 이것은 상기 투여 형태가 하기에 기재된 바와 같이 즉시 방출 부분을 포함할 수 있다는 것을 배제하지 않는다.
- [0101] 나타낸 방출 속도는 항상 제제, 예컨대 단일체 정제 또는 다중미립자에 관련된다. 방출 속도는 제약 조성물이 예를 들어 1일 2회 또는 1일 1회 기준으로, 즉, 12시간마다 또는 24시간마다 투여될 수 있도록 선택될 것이다. 전형적으로, 방출은 지속 또는 제어 방출 매트릭스 및/또는 코팅을 통한 확산, 지속 또는 제어 매트릭스 및/또는 코팅의 침식, 또는 그의 조합에 의해 발생할 것이다.
- [0102] 경구 고체 투여 형태는 정제, 과립, 다중미립자, 소형 정제 등의 형태를 취할 수 있다. 소형 정제는 임의로 지속 방출 코팅이 그 위에 배치된 지속 방출 매트릭스 내에 제약 활성제를 포함하는 투여 형태이다. 그들은 약 1 내지 약 5 mm의 두께 및 약 1 내지 5 mm의 직경을 갖는 원형 형태를 취한다. 약 1 내지 약 4 mm, 약 1 내지 약 3 mm 및 약 2 mm의 두께 및 직경이 또한 고려된다. 다중미립자 및/또는 소형 정제는 예를 들어 캡슐에 충전될 수 있고, 다른 부형제 내에 함입되어, 예를 들어 정제를 형성하거나 캡슐 내에 충전된다.
- [0103] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 투여 형태는 제어 방출 코팅을 갖는 지속 방출 매트릭스를 포함한다.
- [0104] 용어 "열처리"는 지속 방출 매트릭스 제제를 열처리하는 맥락에서 이용된다. 용어 "경화"는 지속 방출 코팅 제제를 열처리하는 맥락에서 이용되고, 코팅의 유착에 대한 열의 효과와 관련된다. 조성물이 지속 방출 매트릭스 및 지속 방출 코팅을 포함하는 경우, 용어 "열처리" 또는 "열처리된"은 지속 방출 매트릭스가 지속 방출 코팅이 적용되기 전에 열처리된 것을 나타낸다.
- [0105] 본 발명에 따른 제약 조성물, 및 특히 경구 투여 형태인 것들은 알콜 내성일 수 있다.
- [0106] 용어 "알콜 내성" 및 그의 문법적 변형은, 37°C에서 100 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 40% (v/v)까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험된 시험관내 방출 속도를 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 0% (v/v)까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험된 시험관내 방출 속도와 비교하는 경우, 시험관내 제약 활성제의 양과 대략 동일하거나 그보다 더 적은 양을 방출하는 본 발명의 제약 조성물의 특성을 나타낸다. 용해 액체의 양 및 패들 장치의 회전 속도는 시험된 활성제의 양에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 16 mg까지의 히드로모르폰 HCl을 포함하는

제약 조성물은 용해 액체 500 ml 중에서 75 rpm으로 시험될 수 있지만, 더 높은 투여량 농도는 용해 액체 900 ml 중에서 100 rpm으로 시험될 수 있다.

- [0107] 알콜 추출에 대한 내성은 예를 들어 제제를 40% 에탄올을 함유한 인공 위액 (SGF) (pH 1.2)에 적용함으로써 시험될 수 있다. "40% 에탄올을 함유한 인공 위액 (SGF) (pH 1.2) 500 ml"를 얻기 위한 전형적인 방식은, SGF 600 ml를 95% 에탄올/물 420 ml (100% 에탄올 400 ml을 제공함)와 혼합하고, 혼합물의 500 ml를 취하는 것이다. 95% 에탄올로부터 추가 20 ml의 물의 효과는 혼합물 500 ml 중 SGF 및 에탄올의 백분율에서 최소일 것이다.
- [0108] "40% 에탄올을 함유한 인공 위액 (SGF) (pH 1.2) 900 ml"를 얻기 위한 전형적인 방식은, SGF 600 ml를 95% 에탄올/물 420 ml (100% 에탄올 400 ml을 제공함)와 혼합하고, 혼합물의 900 ml를 취하는 것이다. 95% 에탄올로부터 추가 20 ml의 물의 효과는 혼합물 100 ml 중 SGF 및 에탄올의 백분율에서 최소일 것이다.
- [0109] 특정 실시양태에서, 본 발명은 2가지 이상의 제약 활성제, 즉 히드로모르폰 및 날록손 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 하나 이상의 지속 방출 물질을 포함하며; 여기서 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양을 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양과 비교한 비는 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하이고; 여기서 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양을 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양과 비교한 비는 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 비는 히드로모르폰 및/또는 날록손에 대하여 약 1:1 이하, 예컨대 1:1.5 또는 1:2이다.
- [0110] 모든 측면 및 실시양태에 대해 본원에 개시된 바와 같이 본 발명은 히드로모르폰 및 날록손의 임의의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 용도를 포함하는 것으로 의도된다. 히드로모르폰 및 날록손과 관련된 본 발명의 임의의 실시양태는 또한, 달리 나타내지 않는 한, 염 및 바람직하게는 그의 히드로클로라이드 염에 관한 것으로 의도된다.
- [0111] 제약상 허용되는 염은 무기산 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 포스페이트 등; 유기산 염, 예컨대 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르테레이트 등; 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 등; 아미노산 염, 예컨대 아르기네이트, 아스파르기네이트, 글루타메이트 등; 및 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예컨대 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피롤린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0112] 히드로모르폰 및 날록손의 제약상 허용되는 유도체는 그의 에스테르 뿐만 아니라 변형된 형태, 예컨대 히드로모르폰 및 날록손의 글리코실화, PEG화 또는 HES화 형태를 포함한다.
- [0113] 하기에서 제약 활성제, 예컨대 히드로모르폰이 언급된 경우에는, 상기 제약 활성제에 대한 언급, 예컨대 용어 "히드로모르폰"의 사용이 단지 유리 염기를 지칭해야만 한다는 것이 구체적으로 나타나지 않는 한, 이것은 항상 상기 제약 활성제의 유리 염기의 제약상 허용되는 염 또는 유도체에 대한 언급을 또한 포함한다.
- [0114] 히드로모르폰 및 날록손 둘 다의 히드로클로라이드 염의 사용이 바람직할 수 있다.
- [0115] 바람직한 실시양태에서, 제약 투여 형태는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 유일한 제약 활성제로서 포함한다.
- [0116] 제약 조성물은 약 1 내지 약 64 mg, 예컨대 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg 또는 약 64 mg 히드로모르폰 히드로클로라이드, 또는 등물량의 상기 유리 염

기의 임의의 다른 제약상 허용되는 염 또는 유도체 (이에 제한되지 않지만 수화물 및 용매화물 포함)를 포함할 수 있다. 히드로모르폰 히드로클로라이드의 양이 언급된 경우, 이것은 무수 히드로모르폰 히드로클로라이드와 관련된 것이다. 히드로모르폰 히드로클로라이드의 수화 버전이 사용되는 경우, 이것은 무수 히드로모르폰 히드로클로라이드의 상기 언급된 양과 등가의 양으로 사용될 것이다.

[0117] 제약 조성물은 약 1 내지 약 256 mg, 예컨대 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 48 mg, 약 64 mg, 약 96 mg, 약 128 또는 약 256 mg의 날록손 히드로클로라이드 또는 등물량의 상기 유리 염기의 임의의 다른 제약상 허용되는 염 또는 유도체 (이에 제한되지 않지만 수화물 및 용매화물 포함)를 포함할 수 있다. 날록손 히드로클로라이드의 양이 언급된 경우, 이것은 무수 날록손 히드로클로라이드와 관련된 것이다. 날록손 히드로클로라이드의 수화 버전이 사용되는 경우, 이것은 무수 날록손 히드로클로라이드의 상기 언급된 양과 등가의 양으로 사용될 것이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 본 발명은 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 바람직하게는 이들 제약 활성제와 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 하나 이상의 지속 방출 물질을 포함하며; 여기서 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양은 다음과 같은 것인 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다:

[0119] 1 h에: 25 내지 55 중량%의 제약 활성제,

[0120] 2 h에: 45 내지 75 중량%의 제약 활성제,

[0121] 3 h에: 55 내지 85 중량%의 제약 활성제,

[0122] 4 h에: 60 내지 90 중량%의 제약 활성제,

[0123] 6 h에: 70 내지 100 중량%의 제약 활성제,

[0124] 8 h에: 85 중량% 초과인 제약 활성제,

[0125] 10 h에: 90 중량% 초과인 제약 활성제.

[0126] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 이들 활성제를 상기 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본 발명은 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 바람직하게는 이들 제약 활성제와 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 하나 이상의 지속 방출 물질을 포함하며; 여기서 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양은 다음과 같은 것인 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다:

[0128] 1 h에: 30 내지 50 중량%의 제약 활성제,

[0129] 2 h에: 50 내지 70 중량%의 제약 활성제,

[0130] 3 h에: 60 내지 80 중량%의 제약 활성제,

[0131] 4 h에: 65 내지 85 중량%의 제약 활성제,

[0132] 6 h에: 75 내지 95 중량%의 제약 활성제,

[0133] 8 h에: 90 중량% 초과인 제약 활성제,

[0134] 10 h에: 95 중량% 초과인 제약 활성제.

[0135] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 이들 활성제를 상기 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.

- [0136] 일부 실시양태에서, 본 발명은 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 바람직하게는 이들 제약 활성제와 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 하나 이상의 지속 방출 물질을 포함하며; 여기서 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양은 다음과 같은 것인 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다:
- [0137] 1 h에: 10 내지 30 중량%의 제약 활성제,
- [0138] 2 h에: 34 내지 54 중량%의 제약 활성제,
- [0139] 3 h에: 53 내지 73 중량%의 제약 활성제,
- [0140] 4 h에: 65 내지 85 중량%의 제약 활성제,
- [0141] 6 h에: 75 내지 95 중량%의 제약 활성제,
- [0142] 8 h에: 80 내지 100 중량%의 제약 활성제,
- [0143] 10 h에: 90 중량% 초과인 제약 활성제.
- [0144] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 이들 활성제를 상기 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 본 발명은 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 바람직하게는 이들 제약 활성제와 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 하나 이상의 지속 방출 물질을 포함하며; 여기서 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양은 다음과 같은 것인 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다:
- [0146] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,
- [0147] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
- [0148] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
- [0149] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
- [0150] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
- [0151] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
- [0152] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,
- [0153] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [0154] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 이들 활성제를 상기 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.
- [0155] 바람직하게는, 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 제약 활성제의 양은 다음과 같다:
- [0156] 1 h에: 8 내지 42 중량%의 제약 활성제,
- [0157] 2 h에: 18 내지 52 중량%의 제약 활성제,
- [0158] 3 h에: 33 내지 67 중량%의 제약 활성제,
- [0159] 4 h에: 38 내지 72 중량%의 제약 활성제,
- [0160] 6 h에: 43 내지 77 중량%의 제약 활성제,

- [0161] 8 h에: 53 내지 87 중량%의 제약 활성제,
- [0162] 10 h에: 63 내지 97 중량%의 제약 활성제,
- [0163] 12 h에: 73 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [0164] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 이들 활성제를 상기 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.
- [0165] 보다 바람직하게는, 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 페들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 제약 활성제의 양은 다음과 같다:
- [0166] 1 h에: 15 내지 37 중량%의 제약 활성제,
- [0167] 2 h에: 25 내지 47 중량%의 제약 활성제,
- [0168] 3 h에: 38 내지 62 중량%의 제약 활성제,
- [0169] 4 h에: 42 내지 66 중량%의 제약 활성제,
- [0170] 6 h에: 50 내지 74 중량%의 제약 활성제,
- [0171] 8 h에: 60 내지 84 중량%의 제약 활성제,
- [0172] 10 h에: 68 내지 92 중량%의 제약 활성제,
- [0173] 12 h에: 78 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [0174] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 이들 활성제를 상기 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.
- [0175] 보다 더 바람직하게는, 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 페들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 제약 활성제의 양은 다음과 같다:
- [0176] 1 h에: 19 내지 33 중량%의 제약 활성제,
- [0177] 2 h에: 29 내지 43 중량%의 제약 활성제,
- [0178] 3 h에: 43 내지 47 중량%의 제약 활성제,
- [0179] 4 h에: 47 내지 61 중량%의 제약 활성제,
- [0180] 6 h에: 55 내지 69 중량%의 제약 활성제,
- [0181] 8 h에: 65 내지 79 중량%의 제약 활성제,
- [0182] 10 h에: 73 내지 87 중량%의 제약 활성제,
- [0183] 12 h에: 83 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [0184] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 이들 활성제를 상기 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.
- [0185] 상기 언급된 바와 같이, 제1 측면에서, 본 발명은 적어도
- [0186] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0187] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0188] 를 포함하며,
- [0189] c) 알콜 내성을 제공하는

- [0190] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0191] 알콜 내성 및 상기 언급된 방출 특성을 제공하는, 히드로모르폰 및 날록손의 지속 방출 제약 조성물을 제조할 수 있는 방법이 하기에 기재될 것이다.
- [0192] 제2 측면에서, 본 발명은 적어도
- [0193] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0194] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [0196] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 제약 조성물 중에 약 2:1 내지 약 1:3, 바람직하게는 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3 범위의 중량비로 존재하는 것인
- [0197] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0198] 상기 언급된 바와 같이, 제3 측면에서, 본 발명은 적어도
- [0199] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0200] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0201] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [0203] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0204] 본 발명의 문맥에서 스트레스 조건 하에서의 저장은 제약 조성물이 상승된 온도 및/또는 상대 습도 (RH)에 장기간 동안 적용된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 전형적인 스트레스 조건은 25°C 및 60% RH에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 또는 18개월 이상에 걸친 저장을 의미한다. 다른 스트레스 조건은 30°C 및 65% RH에서 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 12개월 이상에 걸친 저장을 의미한다. 다른 스트레스 조건은 40°C 및 75% RH에서 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 이상에 걸친 저장을 의미한다.
- [0205] 이러한 스트레스 저장 조건은, 제약 조성물이 안전성 및 효능에 대한 부정적 영향 없이 환자의 가정에서 일상적인 조건 하에서의 장기간 저장에 충분한 보관 수명을 갖는지를 결정하기 위해 이용된다. 이러한 부정적 영향은, 시험관내 방출 속도가 시간에 걸쳐 변화하여, 투여 후에 상이한 양의 활성제가 방출됨에 따라 조성물의 효능이 영향을 받는 것을 포함할 수도 있다. 유사하게, 부정적 영향은 또한 기능성 제약 활성제의 총량을 감소 시키거나 또는 독성 부산물의 형성을 유도할 수 있는 제약 활성제의 분해로부터 발생할 수 있다.
- [0206] 스트레스 조건 하에 저장 후에 제약 조성물의 시험관내 방출 프로파일에서의 변화 또는 활성제(들)의 양에 대한 변화가 관찰되는 경우, 이것은 안정성 문제의 지표일 수도 있다. 이러한 변화가 관찰되지 않는다면, 이것은 반대로 제약 조성물이 저장 안정성을 의미한다.
- [0207] 상기 언급된 스트레스 조건은 제약 투여형이 약 12개월 이상, 약 18개월 이상, 약 24개월 이상 또는 약 36개월 이상의 보관 수명을 가질 것인지를 추정하기 위해 이용될 수 있다. 보통, 18개월 또는 그 초과에 대한 보관 수명은 제조 목적에 있어서, 예를 들어 부형제, 활성제 등의 공급물과 더 상용성인 경우에 바람직할 수 있다. 제약 조성물이 저장 안정성인 경우, 즉 25°C 및 60% RH에서 1, 2, 3, 4, 5개월 또는 그 초과에 걸친 저장 후에 본질적으로 동일한 방출 속도를 갖는 경우, 이것은 보통 약 12개월 이상의 보관 수명을 나타낼 것이다. 제약 조성물이 저장 안정성인 경우, 즉 30°C 및 65% RH에서 1, 2, 3, 4, 5개월 또는 그 초과에 걸친 저장 후에 본질적으로 동일한 방출 속도를 갖는 경우, 이것은 보통 약 18개월 이상의 보관 수명을 나타낼 것이다. 제약 조성물이 저장 안정성인 경우, 즉 40°C 및 75% RH에서 1, 2, 3, 4, 5개월 또는 그 초과에 걸친 저장 후에 본질적으로 동일한 방출 속도를 갖는 경우, 이것은 보통 약 24개월 이상, 예컨대 36개월의 보관 수명을 나타낼 것이다.
- [0208] 용어 "실질적으로 동일한 방출 속도"는 스트레스 조건에 적용된 제약 조성물에 대한 시험관내 방출 속도를 참조

조성물과 비교한 상황을 나타낸다. 참조 조성물은 동일한 제약 조성물이되, 그러나 스트레스 조건에는 적용되지 않은 것이다. 스트레스 조건에 적용된 조성물의 시험관내 방출 프로파일이 참조 조성물의 시험관내 방출 프로파일로부터 약 20% 이하, 바람직하게는 약 15% 이하, 더욱 바람직하게는 10% 이하, 더욱 더 바람직하게는 약 5% 이하를 벗어나지 않는다면, 시험관내 방출 속도는 실질적으로 동일한 것으로 여겨진다.

[0209] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도

[0210] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;

[0211] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체

[0212] 를 포함하며,

[0213] c) 25°C 및 60% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는

[0214] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

[0215] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도

[0216] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;

[0217] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체

[0218] 를 포함하며,

[0219] c) 25°C 및 60% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는

[0220] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

[0221] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도

[0222] a) 하나 이상의 지속 방출 매트릭스 물질;

[0223] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체

[0224] 를 포함하며,

[0225] c) 25°C 및 60% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는

[0226] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

[0227] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도

[0228] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;

[0229] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체

[0230] 를 포함하며,

[0231] c) 30°C 및 65% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는

[0232] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

[0233] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도

[0234] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;

[0235] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염

또는 유도체

- [0236] 를 포함하며,
- [0237] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [0238] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0239] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0240] a) 하나 이상의 지속 방출 매트릭스 물질;
- [0241] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0242] 를 포함하며,
- [0243] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [0244] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0245] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0246] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0247] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0248] 를 포함하며,
- [0249] c) 40℃ 및 75% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [0250] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0251] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0252] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0253] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0254] 를 포함하며,
- [0255] c) 40℃ 및 75% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [0256] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0257] 상기 제3 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0258] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0259] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0260] 를 포함하며,
- [0261] c) 40℃ 및 75% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [0262] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0263] 제4 측면에서, 본 발명은 적어도

- [0264] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0265] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0266] c) 스트레스 조건 하에, 바람직하게는 25°C 및 60% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0268] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0269] 스트레스 조건은 상기 언급된 바와 동일한 것이다.
- [0270] 용어 "히드로모르폰 및/또는 날록손 관련 물질" 등은 히드로모르폰 또는 날록손, 그의 제약상 허용되는 염 및 유도체의 화학 반응, 예컨대 분해로부터 생성되는 물질을 지칭한다. 이러한 물질은 물질의 정체성 및 그의 기원이 공지되어 있는 공지된 히드로모르폰 관련 물질, 물질의 정체성 및 그의 기원이 공지되어 있는 공지된 날록손 관련 물질, 및 미공지된 물질로서 구분될 수 있다. 미공지된 물질에 대하여, 그의 정체성은 공지되지 않았다. 그러나, 그들은 히드로모르폰 및/또는 날록손, 그의 제약상 허용되는 염 및 유도체로부터 발생하는 것으로 가정된다. 용어 "히드로모르폰 및 날록손 관련 물질"은 공지된 히드로모르폰 관련 물질, 공지된 날록손 관련 물질 및 미공지된 물질의 총합을 포함하고, 따라서 용어 "전체 히드로모르폰 및 날록손 관련 물질"과 등가인 것으로 이해되어야 한다.
- [0271] "히드로모르폰 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 물질 약 4% 미만" 또는 "히드로모르폰 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 물질 약 3% 미만" 등과 같은 용어는 상기 문단에서 기재된 바와 같은 전체 물질의 양이, 예를 들어, 더 적은 양으로 존재하는 활성 물질 (즉, 히드로모르폰 또는 날록손), 또는 제약 조성물 중에 더 적은 양으로 존재하는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 총량을 기준으로 4 중량% 또는 3 중량% 미만임을 나타낸다. 따라서, 제약 조성물이 1:2 중량비로 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 포함하는 경우, 전체 물질의 양은 히드로모르폰 HCl의 양에 대해 참조된, 공지된 히드로모르폰 HCl 관련 물질, 공지된 날록손 HCl 관련 물질 및 미공지된 물질의 총합으로부터 계산된다. 제약 조성물이 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 2:1 중량비로 포함하는 경우, 전체 물질의 양은 날록손 HCl의 양에 대해 참조된, 공지된 히드로모르폰 HCl 관련 물질, 공지된 날록손 HCl 관련 물질 및 미공지된 물질의 총합으로부터 계산된다.
- [0272] "공지된 히드로모르폰 관련 물질"은 히드로모르폰 n-옥시드, 노르옥시모르폰, 슈도히드로모르폰을 포함한다.
- [0273] "공지된 날록손 관련 물질"은 노르옥시모르폰, 10a-히드록시날록손, 7,8-디데히드로날록손, 슈도날록손, 3-o-알릴날록손을 포함한다.
- [0274] "히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 4% 미만" 또는 "히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 3% 미만" 등과 같은 용어는 공지된 히드로모르폰 관련 물질의 양이 조성물 중 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 총량을 기준으로, 예를 들어 공지된 히드로모르폰 관련 물질 4% 또는 3% 미만임을 나타낸다.
- [0275] "날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 4% 미만" 또는 "날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 3% 미만" 등과 같은 용어는 공지된 날록손 관련 물질의 양이 조성물 중 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 총량을 기준으로, 예를 들어 공지된 날록손 관련 물질의 4% 또는 3.0% 미만임을 나타낸다.
- [0276] 안정성을 평가하기 위해, 제약 조성물을 상기에 언급된 바와 같이 스트레스 조건에 적용하고 전체 히드로모르폰 및/또는 날록손 관련 물질의 양을 측정할 수 있다. 이어서, 스트레스 조건에 적용되지 않은 동일한 제약 조성물에 대한 전체 히드로모르폰 및/또는 날록손 관련 물질의 양을 측정한다. 이 조성물은 참조 조성물인 것으로 간주된다. "전체 히드로모르폰 및/또는 날록손 관련 물질"의 검출은 전형적으로 예를 들어 CAT 칼럼을 이용하는 HPLC 분석에 의해 실행된다. 이어서, 미공지된 물질의 양을 비롯한 물질의 양은 크로마토그램에서 각각의 피크 아래의 영역을 계산함으로써 측정된다. 물질의 정체성은 순수한 공지된 참조 물질과 동일한 분석을 수행함으로써 측정될 수 있다. 추가 측면에서, 본 발명은 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물

질 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.2% 미만 또는 심지어 0.1% 미만을 갖는 제약 조성물을 제공하는 것을 목표로 한다.

- [0277] 추가 측면에서, 본 발명은 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 1% 미만, 예컨대 0.5% 미만, 0.4% 미만, 0.3% 미만, 0.2% 미만, 0.1% 미만 또는 심지어 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 1% 미만, 예컨대 0.5% 미만을 갖는 제약 조성물을 제공하는 것을 목표로 한다.
- [0278] 스트레스 저장 조건은 상기 언급된 바와 동일한 것일 수 있다. 따라서 전형적인 스트레스 조건은 25°C 및 60% RH에서, 30°C 및 65% RH에서, 또는 40°C 및 75% RH에서 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 이상에 걸친 저장을 나타낼 수 있다.
- [0279] 따라서, 제약 조성물은 스트레스 조건에 적용한 후에도 히드로모르폰 및/또는 날록손 관련 물질 약 4% 이하, 예컨대 약 3% 이하, 바람직하게는 약 2% 이하, 보다 바람직하게는 약 1% 이하 및 훨씬 더 바람직하게는 약 0.5% 이하를 갖는 경우에, 상기 제약 조성물이 안정한 것으로 여겨질 것이다.
- [0280] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0281] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0282] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0283] 를 포함하며,
- [0284] c) 25°C 및 60% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0285] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0286] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0287] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0288] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0289] 를 포함하며,
- [0290] c) 25°C 및 60% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0291] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0292] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0293] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0294] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0295] 를 포함하며,
- [0296] c) 25°C 및 60% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0297] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0298] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0299] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0300] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0301] 를 포함하며,
- [0302] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0303] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0304] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0305] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0306] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0307] 를 포함하며,
- [0308] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0309] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0310] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0311] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0312] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0313] 를 포함하며,
- [0314] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0315] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0316] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0317] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0318] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0319] 를 포함하며,
- [0320] c) 40℃ 및 70% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0321] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0322] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0323] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0324] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0325] 를 포함하며,
- [0326] c) 40℃ 및 70% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0327] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0328] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0329] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0330] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0331] 를 포함하며,
- [0332] c) 40℃ 및 70% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 약 4.0% 미만, 예컨대 약 3.0% 미만, 바람직하게는 약 2.0% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 1% 미만, 약 0.5% 미만 또는 심지어 약 0.2% 미만을 갖는
- [0333] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0334] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0335] a. 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0336] b. 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0337] 를 포함하며,
- [0338] c. 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0339] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0340] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0341] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0342] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0343] 를 포함하며,
- [0344] c) 25℃ 및 60% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0345] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0346] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0347] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0348] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0349] 를 포함하며,
- [0350] c) 25℃ 및 60% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0351] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0352] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0353] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0354] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0355] 를 포함하며,
- [0356] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0357] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0358] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0359] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0360] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0361] 를 포함하며,
- [0362] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0363] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0364] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0365] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0366] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0367] 를 포함하며,
- [0368] c) 30℃ 및 65% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0369] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0370] 상기 제4 측면의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0371] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0372] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0373] c) 40℃ 및 70% 상대 습도에서 1개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0375] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0376] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0377] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0378] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0379] c) 40℃ 및 70% 상대 습도에서 2개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0381] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0382] 상기 제4 측면의 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도
- [0383] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0384] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0385] c) 40℃ 및 70% 상대 습도에서 5개월 이상 동안 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만, 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 공지된 물질 약 1% 미만, 예컨대 약 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 미만 또는 심지어 약 0.05% 미만을 갖는
- [0387] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0388] 하기에는 안정한 히드로모르폰 및 날록손의 지속 방출 제약 조성물을 제조할 수 있는 방법이 기재될 것이다. 이 기재로부터 무수 희석제의 선택 및 윤활제의 선택이 안정성에 긍정적으로 영향을 미치는 수단일 수 있음이 명백할 것이다. 열처리하는 물리적 안정성, 예컨대 견고성 및 경도를 향상시킬 수 있다.
- [0389] 상기 언급된 바와 같이, 제5 측면에서, 본 발명은 적어도
- [0390] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0391] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0392] c) 열처리되는
- [0394] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0395] 상기 제5 측면의 제1 변형법에서, 본 발명은 적어도
- [0396] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0397] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0398] 를 포함하는 경구 지속 방출 제약 조성물이며,
- [0399] c) 여기서 상기 하나 이상의 지속 방출 물질 및 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하고;
- [0400] d) 여기서 상기 지속 방출 제약 조성물은 열처리되는 것인
- [0401] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0402] 상기 제5 측면의 제2 변형법에서, 본 발명은 적어도
- [0403] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0404] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0405] 를 포함하는 경구 지속 방출 제약 조성물이며;
- [0406] c) 여기서 상기 하나 이상의 지속 방출 물질, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하고;
- [0407] d) 여기서 상기 지속 방출 매트릭스는 열처리되고;
- [0408] e) 여기서 상기 하나 이상의 지속 방출 물질은 지속 방출 매트릭스 상에 배치되는 지속 방출 코팅의 형태로 적용되고;
- [0409] f) 여기서 상기 조성물은 임의로 경화되는 것인
- [0410] 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0411] 지속 방출 코팅은, 지속 방출 매트릭스가 다중미립자, 예컨대 과립 형태로 제조되는 경우에는 각각의 지속 방출 매트릭스 상에 배치될 수 있거나, 또는 예를 들어 지속 방출 매트릭스 다중미립자, 예컨대 과립이 정제로 압축되는 경우에는 지속 방출 매트릭스를 포함하는 제제 상에 배치될 수 있다. 이어서, 상기 코팅은 단일체 제제 상에 배치될 것이다.
- [0412] 상기 열처리된 제약 조성물은 바람직하게는 캡슐 내로 충전되는 다중미립자 또는 소형 정제의 형태로 제공될 수 있다.
- [0413] 열처리된 제약 조성물의 경도/파단 강도가 비-열처리된 조성물과 대비하여 열처리된 조성물의 경우에 증가되도록 수행될 수 있다. 본 발명에 따른 제약 조성물을 열처리함으로써, 이에 따라 정제 중량, 크기 및 형상에 비례하여 개선된 경도/파단 강도를 갖는 조성물을 획득할 수 있다. 열처리는 물리적 안정성, 예컨대 견고성 및 경도를 향상시킬 수 있고, 모든 경우가 아니더라도 일부에서는, 화학적 안정성에 또한 양성적으로 영향을 미친다. 하기에 나타낸 바와 같이, 열처리는 시험관내 방출 특성에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 열처리는 추가로 비-열처리된 조성물과 비교하여 시험관내 방출을 감소시킬 수 있다. 그러나, 상대적으로 짧은 기간 (예를 들어 55°C에서 30분) 동안의 열처리 후에, 시험관내 방출 속도는 추가적 열처리에 따라 더 이상 변하지 않을 것이며, 즉, 실질적으로 동일한 상태로 유지된다. 추가로, 이러한 열처리된 조성물이 스트레스 조건에 적용되는 경우에는 스트레스 조건에 적용되지 않은 동일한 열처리된 조성물과 실질적으로 동일한 시험관내 방출 속도를 갖는 것으로 관찰된다. 유사하게 이러한 열처리된 조성물은 스트레스 조건 하에서의 저장에 따라 전체 히드로모르폰 및/또는 날록손 관련 물질 약 4% 미만 및 공지된 히드로모르폰 또는 공지된 날록손 관련 물질 약 1% 미만을 가질 것이다.
- [0414] 열처리는, 예를 들어 제제의 균열 발생 감소 및 무손상성 개선으로부터 추론될 수 있는 바와 같이 물리적 안정성에 양성적으로 영향을 미칠 것이다. 이것은 균열의 결과가 최소화되도록 발생하는, 예를 들어 표면 개조로 인한 변화와 같이, 생체내 설정에서 또한 재생가능한 방출 거동을 확보하도록 도와야 한다. 추가로, 열처리는 일반적으로 지속 방출 매트릭스 제제의 경우에 제제의 경도를 보통 약 3 내지 약 7 kP, 예컨대 약 6 kP만큼 전

체 값 약 10 내지 약 15 kP, 예컨대 약 11 kP으로 향상시킨다. 경도는 보통 기계식 강도 시험기, 예컨대 홀란드(Holland) C50 정제 경도 시험기를 이용하여 시험된다. 10개 정제를 시험하여 압축 실행 동안 매 15-20분마다 평균값을 제공한다.

[0415] 용어 "열처리"는 장기간 동안 상승된 온도 중 하나 또는 둘 다 하에서의 열적 처리를 지칭한다. 전형적으로, 열처리는 약 30°C 내지 약 95°C 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생한다. 전형적으로 열처리 조건은 이에 따라 약 15분 이상, 약 30분 이상, 약 45분 이상, 약 60분 이상, 약 75분 이상, 약 90분 이상, 약 120분 이상, 약 150분 이상, 약 180분 이상 또는 약 240분 이상 동안 약 30°C 이상, 약 40°C 이상, 약 50°C 이상, 약 60°C 이상 또는 약 80°C 이상에서 주위 습도 하에서 처리될 수 있다. 열처리 조건은 사용된 특정한 지속 방출 매트릭스 물질에 따라 선택될 수 있다. 일반적으로, 온도는 사용된 지속 방출 매트릭스 물질의 용융 및/또는 연화 온도 부근일 것이다. 따라서, 이러한 조건은 지속 방출 매트릭스 물질이, 동원되어 지속 방출 매트릭스 및/또는 예를 들어 압축된 과립 내의 기공을 충전시키기에 충분히 연성이 되도록 확보할 수 있다. 예를 들어, 소수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 지방 알콜, 예컨대 스테아릴 또는 세토스테아릴 알콜을 사용하는 제제의 경우, 약 55°C의 온도가 적절할 수 있다. 일반적으로, 55°C에서 30분 이상 동안의 열처리는 물리적 안정성을 확보하기에 충분할 수 있다.

[0416] 열처리는 대류 오븐에서, 개방 오븐에서, 진공 하에서, 종래의 가열, 마이크로웨이브 및 임의의 기타 열 공급원을 사용하는 코팅 드럼에서 수행될 수 있다. 코팅 드럼에서의 열처리가 바람직할 수 있다. 제약 조성물이 지속 방출 코팅을 단독으로 또는 제어 방출 매트릭스에 추가로 포함하는 경우, 이러한 지속 방출 코팅의 열처리는 또한 예를 들어 중합체 코팅의 유착을 돕는 경화로서 표시된다.

[0417] 본 발명의 일부 측면에 따른 지속 방출 제약 조성물은 활성 물질의 지속 방출을 확보하는 지속 방출 매트릭스 및/또는 코팅을 포함할 수 있고/거나, 이들은 대안적으로 제어 방출 특성을 부여하기 위한 코팅에 의존적일 수 있다. 지속 방출 코팅의 경우에, 활성제는 비드-유사 구조, 예컨대 논파레일 비드 또는 과립 상에 배치될 수 있거나, 또는 이들은 상기와 같이 지속 방출을 제공하지 않는 압출 과립 또는 회전 타원체 내에 혼입될 수 있다. 이어서, 지속 방출 코팅은 그 위에 층을 이룬다.

[0418] 지속 방출 코팅이 사용되는 경우, 이것은 개별 지속 방출 매트릭스, 예컨대 과립 또는 소형 정제 상에 층을 이룰 수 있거나, 또는 이것은 단일체 제제, 예컨대 지속 방출 매트릭스 과립을 압축함으로써 얻어지는 정제 또는 소형 정제 상에 층을 이룰 수 있다.

[0419] 지속 방출 코팅이 사용되는 경우, 지속 방출 조성물은 임의로 경화되어 코팅의 유착을 개선시키고 이에 따라 코팅의 안정성 및 무손상성을 개선할 수 있다. 경화 조건은 코팅에 대해 상기 기재된 바와 동일한 것일 수 있다. 추가로, 경화는 방출 특성을 저속화시킬 수 있다. 약 50° 내지 100° 에서 약 20분 내지 30분의 경화 단계는 방출을 저속화시키기에 충분할 수 있어서, 이것은 코팅 특성이 더 이상 실질적으로 변화하지 않을 스트레스 조건 하에 저장한 후에도 실질적으로 변화하지 않을 것이다.

[0420] 본 발명에 따른 제약 조성물은 또한 그 위에 하나 이상의 지속 방출 코팅을 갖는 지속 방출 매트릭스를 포함할 수 있다.

[0421] 추가로, 지속 방출 매트릭스 또는 지속 방출 코팅을 포함하는 지속 방출 조성물은, 예를 들어 제약 활성제 중 하나 이상 또는 둘 다의 일부를 즉시 방출 형태로 포함할 수 있다. 조성물 중에 존재하는 제약 활성제(들)의 총량의 30%까지를 차지할 수 있는 이러한 즉시 방출 상은 치료 효능의 조기 개시를 확보할 수 있다.

[0422] 본 발명에 따른 지속 방출 조성물은 상이한 투여 형태로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 지속 방출 조성물은 정제 또는 소형 정제의 형태를 취할 수 있다. 정제는 예를 들어 연속 지속 방출 매트릭스를 포함하는 단일체 정제일 수 있다. 그러나, 정제 또는 소형 정제는 또한 정제로 압축되는 다중미립자로부터 제조될 수 있다. 이러한 다중미립자는, 예를 들어 임의로 즉시 방출 상을 갖는 지속 방출 매트릭스, 또는 지속 방출 코팅 및 임의로 그 위에 즉시 방출 상을 갖는 활성제 로딩된 비드를 포함할 수 있다. 투여 형태는 또한 캡슐 내로 충전될 수 있는 상기 다중미립자의 형태, 예를 들어 과립 또는 소형 정제의 형태를 취할 수 있다.

[0423] 지속 방출 제약 조성물의 시험관내 방출 속도는 생체내 치료 효능이 바람직하게는 12시간 이상, 및 일부 경우에 심지어 24시간까지에 걸쳐 달성되도록 선택될 것이다. 이러한 조성물은 이들이 그러한 요법에 따라 투여될 수 있기 때문에 "1일 2회" 또는 "1일 1회" 제제로서 기재될 수 있다.

[0424] 상기 기재된 바와 같은 모든 실시양태 및 측면의 바람직한 실시양태 (특히, 본 발명의 제1, 제2, 제3, 제4 및 제5 측면의 실시양태의 바람직한 실시양태)에서, 제약 조성물은 지속 방출 매트릭스 및 지속 방출 코팅을 포함

할 수 있다. 제1 내지 제5 측면에 따른 이러한 제약 조성물은 히드로모르폰 및 날록손 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 상기 언급된 비율 및 양으로 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 언급된 측면의 실시양태에서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 따라서 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하고, 이어서 그 위에 지속 방출 코팅이 배치되도록 할 수 있다. 지속 방출 코팅은 개별 지속 방출 매트릭스 제제 상에 배치되어, 다중미립자 제제가 얻어지도록 할 수 있다. 이들 다중미립자는 캡슐 내로 직접 충전되거나 또는 다른 부형제와 블렌딩되어 투여 형태를 수득할 수 있다. 다른 실시양태에서, 지속 방출 매트릭스 제제는, 예컨대 그 후에 지속 방출 코팅이 그 위에 배치되는 정제로부터 소형 정제 또는 단일체 투여 형태로 압축되는, 예를 들어 과립의 형태를 취할 수 있다. 지속 방출 매트릭스의 제조는 바람직하게는 하기 기재된 바와 같은 무수 방법을 이용하여 개시될 수 있다. 무수 방식에서 지속 방출 매트릭스의 제조는 스트레스 조건 하에 저장 후에도, 예를 들어 실질적으로 동일한 시험관내 방출 프로파일에 의해 표현되는 바와 같이 화학적 안정성에 유익한 효과를 가질 것이다. 열처리하는 물리적 안정성에 유익하게 영향을 미칠 것이다. 다중미립자 본질은 투여 시 식품 효과의 긍정 효과를 가질 수 있다.

[0425] 지속 방출 물질은 지속 방출 매트릭스로 제제화되는 경우 활성제 상에 제어 방출 특성을 부여할 수 있는 것으로 공지된 임의의 물질일 수 있다.

[0426] 이러한 물질은 친수성 및/또는 소수성 물질, 예컨대 검, 셀룰로스 에테르, 아크릴 중합체, 단백질-유래 물질 등일 수 있다.

[0427] 지속 물질은 또한 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 무기물 및 오일 및 왁스를 포함할 수 있다. 지방산 및 바람직한 지방 알콜은 C₁₀ 내지 C₃₀ 쇠, 바람직하게는 C₁₂ 내지 C₂₄ 쇠, 및 보다 바람직하게는 C₁₄ 내지 C₂₀ 쇠 또는 C₁₆ 내지 C₂₀ 쇠를 갖는 것들이다. 물질, 예컨대 스테아릴 알콜, 세토스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 미리스틸 알콜 및 폴리알킬렌 글리콜이 바람직할 수 있다. 왁스는 천연 및 합성 왁스, 예컨대 밀랍, 카르나우바 왁스로부터 선택될 수 있다. 오일은 식물성 오일일 수 있고, 예를 들어 피마자 오일을 포함할 수 있다.

[0428] 본 발명의 문맥에서 고려될 수 있는 지속 방출 매트릭스 물질은 또한 셀룰로스 에테르로부터 선택될 수 있다.

[0429] 용어 "셀룰로스 에테르"는 친수성 또는 소수성일 수 있는, 적어도 알킬 및/또는 히드록시알킬 기로 유도체화된 셀룰로스-유래 중합체를 포함한다.

[0430] 예를 들어, 지속 방출 매트릭스 물질은 친수성 히드록시 알킬 셀룰로스, 예컨대 히드록시 (C1 - C6) 알킬 셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 특히 바람직하게는 히드록시에틸 셀룰로스일 수 있다.

[0431] 소수성 셀룰로스 에테르의 예는 예를 들어 에틸 셀룰로스를 포함한다. 에틸 셀룰로스의 사용이 바람직할 수 있다. 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스는 제약 조성물에 알콜 내성을 부여하기에 특히 적합할 수 있다.

[0432] 본 발명에 따른 지속 방출 매트릭스 제제를 위한 특히 적합한 물질은 아크릴 수지의 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 아크릴 수지는 (메트)아크릴산 (공)중합체로부터 제조될 수 있다.

[0433] 잔기의 성질에 따라 특징화될 수 있는 이용가능한 다양한 유형의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 음이온성 잔기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체 또는 양이온성 잔기를 갖는 (메트)아크릴산 에스테르 공중합체가 존재한다.

[0434] 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체는 중성 잔기를 갖는 중합된 단량체 95 내지 100 중량%를 갖는 중합체를 포함한다. 중성 잔기를 갖는 단량체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁-C₄ 알킬 에스테르, 예컨대 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 부틸메타크릴레이트, 메틸아크릴레이트, 에틸아크릴레이트 및 부틸아크릴레이트일 수 있다. 예를 들어, 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체는 20 내지 40 중량% 에틸아크릴레이트 및 60 내지 80 중량% 메틸메타크릴레이트를 포함할 수 있다. 이러한 중합체는 30 중량% 에틸아크릴레이트 및 70 중량% 메틸메타크릴레이트의 공중합체인, 예를 들어 상표명 유드라짓(Eudragit)® NE 하에 사용가능하다. 이 중합체는 보통 30% 또는 40% 수분산액 (유드라짓® NE 30 D, 유드라짓® NE 40 D 또는 유드라짓® NM 30 D)의 형태로 제공된다.

[0435] 관능성 음이온성 잔기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 라디칼 중합된 C₁ 내지

C₄ 알킬 에스테르 25 내지 95 중량% 및 알킬 잔기에서 음이온성기를 갖는 메타크릴레이트 단량체 5 내지 75 중량%를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체일 수 있다. 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁ 내지 C₄ 알킬 에스테르는 다시 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 부틸메타크릴레이트, 메틸아크릴레이트, 에틸아크릴레이트 및 부틸아크릴레이트이다. 알킬 잔기에서 음이온성기를 갖는 (메트)아크릴레이트 단량체는 예를 들어 아크릴산, 및 바람직하게는 메타크릴산일 수 있다. 음이온성 관능기를 갖는 이러한 메타크릴산 공중합체는 예를 들어 40 내지 60 중량% 메타크릴산 및 60 내지 40 중량% 메틸메타크릴레이트 또는 60 내지 40 중량% 에틸 아크릴레이트를 포함할 수 있다. 이러한 유형의 중합체는 각각 유드라짓® L100 / 유드라짓® L 12.5 또는 유드라짓® L 100-55 / 유드라짓® L 30 D-55로서 사용가능하다.

[0436] 예를 들어, 유드라짓® L 100은 50 중량% 메틸메타크릴레이트와 50 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 이것은 또한 12.5% 용액 (유드라짓® L 12.5)으로서 제공된다. 유드라짓® L 100-55는 50 중량% 에틸아크릴레이트와 50 중량% 메타크릴산의 공중합체이다. 이것은 또한 30% 분산액 (유드라짓® L 30 D-55)으로서 제공된다.

[0437] 음이온성 관능기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체는 또한 20 내지 40 중량% 메타크릴산 및 80 내지 60 중량% 메틸메타크릴레이트를 포함할 수 있다. 이러한 유형의 중합체는 보통 상표명 유드라짓® S 하에 사용가능하다. 그것은 또한 12.5% 용액 (유드라짓® S 12.5)으로서 제공된다. 음이온성 관능기를 갖는 메타크릴산 공중합체의 또 다른 유형은 전형적으로 10 내지 30 중량% 메틸메타크릴레이트, 50 내지 70 중량% 메틸아크릴레이트 및 5 내지 15 중량% 메타크릴산을 포함하는 상표명 유드라짓® FS 하에 사용가능하다. 따라서, 유드라짓®FS는 25 중량% 메틸메타크릴레이트, 65 중량% 메틸아크릴레이트 및 10 중량% 메타크릴산의 중합체일 수 있다. 이것은 보통 30% 분산액 (유드라짓® FS 30 D)으로서 제공된다.

[0438] 관능성 양이온성기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체는 3급 아미노기를 갖는 메타크릴산 공중합체일 수 있다. 이러한 중합체는 아크릴산 또는 메타크릴산의 라디칼 중합된 C₁-C₄ 알킬 에스테르 30 내지 80 중량% 및 알킬 나머지에서 3급 아미노기를 갖는 메타크릴레이트 단량체 70 내지 20 중량%를 포함할 수 있다.

[0439] 관능성 3급 아미노기를 갖는 적합한 단량체는 예를 들어 US 4,705,695, 칼럼 3, 라인 64에서 칼럼 4, 라인 13에 개시되어 있다. 이들은 예를 들어 디메틸아미노에틸 아크릴레이트, 2-디메틸아미노프로필 아크릴레이트, 디메틸아미노프로필 메타크릴레이트, 디메틸아미노벤질 아크릴레이트, 디메틸아미노벤질 메타크릴레이트, (3-디메틸아미노-2,2-디메틸)프로필 아크릴레이트, 디메틸아미노-2,2-디메틸프로필메타크릴레이트, (3-디메틸아미노-2,2-디메틸)프로필 아크릴레이트 및 디에틸아미노-2,2-디메틸프로필메타크릴레이트를 포함한다. 특히 적합한 것은 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트이다. 공중합체에서 3급 아미노기를 갖는 단량체의 양은 20 내지 70%, 40 내지 60%로 다양할 수 있다. 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁ 내지 C₄ 알킬 에스테르의 양은 70 내지 30 중량% 내일 수 있다. 아크릴산 또는 메타크릴산의 C₁ 내지 C₄ 알킬 에스테르는 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 부틸메타크릴레이트, 메틸아크릴레이트, 에틸아크릴레이트 및 부틸아크릴레이트를 포함한다. 3급 아미노기를 갖는 보통의 (메트)아크릴산 (공)중합체는 20 내지 30 중량% 메틸메타크릴레이트, 20 내지 30 중량% 부틸메타크릴레이트 및 60 내지 40 중량% 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트를 포함할 수 있다. 예를 들어 상업적으로 입수가능한 유드라짓® E 100은 25 중량% 메틸메타크릴레이트, 25 중량% 부틸메타크릴레이트 및 50 중량% 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트를 포함한다. 또 다른 보통의 상업적으로 입수가능한 중합체 유드라짓®E P0는 25:25:50 비의 메틸메타크릴레이트, 부틸메타크릴레이트 및 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함한다.

[0440] 관능성 양이온성기를 갖는 또 다른 유형의 (메트)아크릴산 (공)중합체는 4급 아미노기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체이다. 이러한 유형의 (메트)아크릴산 (공)중합체는 전형적으로 50 내지 70%의 라디칼 중합된 메틸메타크릴레이트, 20 내지 40 중량%의 에틸아크릴레이트 및 12 내지 2 중량%의 2-트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드를 포함한다. 이러한 중합체는 예를 들어 상표명 유드라짓®RS 또는 유드라짓®RL 하에 사용가능하다.

[0441] 예를 들어, 유드라짓®RS는 65 중량% 메틸메타크릴레이트, 30 중량% 에틸아크릴레이트 및 5 중량% 2-트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드의 라디칼 중합된 단위를 포함한다. 유드라짓®RL은 60 중량% 메틸메타크릴레이트, 30 중량% 에틸아크릴레이트 및 10 중량% 2-트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드의 라디칼 중합된 단위를 포함한다.

[0442] 본 발명에 특히 적합한 지속 방출 매트릭스 물질은 예를 들어 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 또는 음이온성

관능기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체이다. 예를 들어 이들 유형의 중합체의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0443] 예를 들어, 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체로서의 유드라짓®NE 및 음이온성 관능기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체로서의 유드라짓®RSPO를 사용할 수 있다. 또한 이들 유형의 중합체의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0444] 그러나, 또한 (메트)아크릴산 (공)중합체 및 다른 지속 방출 매트릭스 물질, 예컨대 셀룰로스 에테르의 혼합물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체와 소수성 셀룰로스 에테르의 혼합물을 사용할 수 있다. 특히 적합한 예는 유드라짓®NE와 에틸 셀룰로스와와의 조합이다. 본 발명에 사용될 수 있는 또 다른 지속 방출 물질은 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥시드일 수 있다.

[0445] 폴리에틸렌 옥시드와 관련하여, 특히 $1 \times 10^5 - 5 \times 10^5$ 범위의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 옥시드가 사용될 수 있다.

[0446] 본 발명에 특히 적합한 지속 방출 물질은 예를 들어 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 또는 음이온성 관능기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체이다. 예를 들어 이들 유형의 중합체의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0447] 예를 들어, 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체로서의 유드라짓®NE, 및 음이온성 관능기를 갖는 (메트)아크릴산 (공)중합체로서의 유드라짓®RSPO를 사용할 수 있다. 또한 이들 유형의 중합체의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0448] (메트)아크릴산 (공)중합체의 사용은 열처리에 따라 경도/과단 강도를 증가시키기에 특히 적합할 수 있다.

[0449] 그러나, 또한 (메트)아크릴산 (공)중합체와 다른 지속 방출 매트릭스 물질, 예컨대 셀룰로스 에테르의 혼합물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체와 소수성 셀룰로스 에테르의 혼합물을 사용할 수 있다. 특히 적합한 예는 에틸 셀룰로스와 유드라짓®NE의 조합이다. 또 다른 예는 지방 알콜 (예를 들어 스테아릴 알콜)과 셀룰로스 에테르, 예컨대 소수성 셀룰로스 에테르 (예를 들어 에틸 셀룰로스)와의 혼합물이다. (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체 (예를 들어 유드라짓®NE)와 셀룰로스 에테르, 예컨대 소수성 셀룰로스 에테르 (예를 들어 에틸 셀룰로스)의 혼합물은 또한 추가의 지속 방출 매트릭스 물질로서 지방 알콜 (예컨대 스테아릴 또는 세토스테아릴 알콜)을 포함할 수 있다. 이러한 혼합물은 열처리에 따라 유익한 특성의 조합, 예컨대 알콜 내성 및 경도 상승 및 안정성 개선을 허용할 수 있다.

[0450] 지속 방출 제제 중 지속 방출 물질(들)의 양은 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 5 내지 90 중량%, 약 10 내지 70 중량%, 약 20 내지 60 중량%, 약 20 내지 약 55 중량%, 약 25 내지 약 50 중량%, 약 25 내지 약 45 중량% 및 바람직하게는 약 30 내지 약 40 중량%일 수 있다. 조성물 내에 혼입된 지속 방출 물질의 양은 지속 방출 특성을 조절하는 한가지 방법일 수 있다. 예를 들어, 지속 방출 물질의 양이 증가되면, 방출은 추가로 지속될 수 있다. 상기 언급된 양은 제약 조성물 중 지속 방출 물질의 총 함량을 의미한다. 따라서, 이러한 양은 다양한 지속 방출 물질, 예컨대 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜의 혼합물을 나타낼 수 있다.

[0451] 셀룰로스 에테르가 지속 방출 물질 중에 있는 경우, 이것은 전형적으로 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 5 중량% 내지 약 50 중량%, 약 5 중량% 내지 약 45 중량%, 약 5 중량% 내지 약 40 중량%, 약 5 중량% 내지 약 35 중량%, 약 5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 5 중량% 내지 약 25 중량%, 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 예컨대 약 5 중량%, 약 7 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 18 중량% 또는 약 20 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0452] 지방 알콜이 지속 방출 물질 중에 있는 경우, 이것은 전형적으로 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 5 중량% 내지 약 50 중량%, 약 5 중량% 내지 약 45 중량%, 약 5 중량% 내지 약 40 중량%, 약 5 중량% 내지 약 35 중량%, 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 25 중량%, 예컨대 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량% 또는 약 25 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0453] (메트)아크릴산 (공)중합체가 지속 방출 물질 중에 있는 경우, 이것은 전형적으로 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 5 중량% 내지 약 50 중량%, 약 5 중량% 내지 약 45 중량%, 약 5 중량% 내지 약 40 중량%, 약 5 중량% 내지 약 35 중량%, 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 25 중량%, 예컨대 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량% 또는 약 25 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0454] 본 발명에 따른 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 충전제, 윤활제, 결합제, 방출 속도 조절제, 접착방지제 등을 포함할 수 있다.

[0455] 또한 희석제로도 표시될 수 있는 충전제는 예를 들어 락토스, 바람직하게는 무수 락토스, 글루코스 또는 사카로

스, 전분, 그의 가수분해물, 미세결정질 셀룰로스, 셀라토스, 당 알콜, 예컨대 소르비톨 또는 만니톨, 다중가용성 칼슘 염 유사 인산수소칼슘, 인산이칼슘 또는 인산삼칼슘 및 상기 2가지 이상의 충전제의 조합을 포함할 수 있다.

[0456] 히드로모르폰 및 날록손의 조합은 특히 셀룰로스 에테르가 지속 방출 물질로서 사용되는 경우 수분 민감성일 수 있음이 관찰되었다. 이 상황을 고려하여, 예를 들어 물의 형태에서 수분을 유입하지 않는 충전제를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 바람직한 실시양태에서 이에 따라 무수 충전제, 예컨대 무수 락토스를 사용할 수 있다.

[0457] 윤활제는 고도로 분산된 실리카, 활석, 옥수수 전분, 산화마그네슘 및 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘, 지방 유사 수화된 피마자 오일, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 상기 윤활제의 2가지 이상의 조합을 포함할 수 있다.

[0458] 스테아르산마그네슘과 활석의 조합을 윤활제로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 윤활제의 적절한 양이 선택되는 경우, 예를 들어 압축에 사용된 과립의 유동성 특징을 향상시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0459] 따라서, 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 0.5 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.7 중량% 내지 약 3 중량%, 약 1 중량% 내지 약 2 중량%, 예컨대 약 1.0 중량%, 약 1.1 중량%, 약 1.2 중량%, 약 1.3 중량%, 약 1.4 중량%, 약 1.5 중량%, 약 1.6 중량%, 약 1.7 중량%, 약 1.8 중량%, 약 1.9 중량% 또는 약 2.0 중량%의 윤활제 양을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 특히 스테아르산마그네슘과 활석이 사용되는 경우, 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 0.75 중량% 내지 약 1.25 중량%의 양이 바람직할 수 있다. 상기 언급된 양은 조성물 중의 모든 윤활제 (즉, 혼합물 포함)의 양에 관한 것이다.

[0460] 결합제는 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 및 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0461] HPC를 정제의 경도에 긍정적으로 영향을 미칠 수 있는 결합제로 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

[0462] 따라서, 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 2 중량% 내지 약 9 중량%, 약 3 중량% 내지 약 7 중량%, 약 3 중량% 내지 약 6 중량%, 약 4 중량% 내지 약 5 중량%, 예컨대 약 4.0 중량%, 약 4.1 중량%, 약 4.2 중량%, 약 4.3 중량%, 약 4.4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 4.6 중량%, 약 4.7 중량%, 약 4.8 중량%, 약 4.9 중량% 또는 약 5.0 중량%의 결합제 양을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 4.4% 내지 약 5.0 중량%의 양이 바람직하고, 특히 HPC가 결합제로서 사용된다. 상기 언급된 양은 조성물 중의 모든 결합제 (즉, 혼합물 포함)의 양에 관한 것이다.

[0463] 포비돈을 결합제로 사용하지 않는 것이 바람직할 수 있다.

[0464] 방출 속도 조절제는, 예를 들어 방출을 가속화시키거나 또는 추가로 이를 저속화시키기 위해 지속 방출 물질을 사용하여 다르게 얻어질 방출을 조정하기 위해 사용될 수 있는 제약상 허용되는 부형제이다. 이러한 방출 조절제는 친수성 물질, 예컨대 폴리에틸렌글리콜, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 등, 또는 소수성 물질, 예컨대 오일, 왁스 등일 수 있다. 다른 방출 조절제는 상기 언급된 (메트)아크릴산(공)중합체, 예컨대 유드라짓® RLPO 유형의 중합체 또는 검, 예컨대 크산탄 검을 일부 포함할 수 있다.

[0465] 방출 속도 조절제, 예컨대 유드라짓®RLPO 유형의 중합체, 저 분자량 히드록시프로필메틸셀룰로스, 예컨대 히프로멜로스(Hypromellose) K100M 또는 크산탄 검이 바람직할 수 있다.

[0466] 이러한 방출 속도 조절제는 제약 조성물의 중량을 기준으로 하여 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 2 중량% 내지 약 19 중량%, 약 3 중량% 내지 약 18 중량%, 약 4 중량% 내지 약 17 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 예컨대 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량% 또는 약 15 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 상기 언급된 양은 조성물 중의 모든 방출 속도 조절제 (즉, 혼합물 포함)의 양에 관한 것이다.

[0467] 제약상 허용되는 부형제의 기능이 증척될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 구형화제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스는 또한 적절한 양이 선택되는 경우에 충전제로서 사용될 수 있다. 또한, HPMC는 예를 들어 코팅을 갖는 지속 방출 제제에서 사용되는 경우 단지 방출 속도 조절제로서 뿐만 아니라 또한 결합제로서도 작용할 수 있다.

[0468] 지속 방출 코팅은 당업계에 일반적인 물질로부터 제조될 수 있다.

- [0469] 따라서, 이들은 예를 들어 (i) 알킬셀룰로스; (ii) 아크릴 중합체; (iii) 폴리비닐알콜 또는 (iv) 그의 혼합물로부터 선택된, 예를 들어 지속 방출 물질로부터 선택될 수 있다. 상기 언급된 군의 소수성 대표물질이 바람직할 수 있다. 코팅은 유기 용액 또는 유기 분산액 또는 수용액 또는 수분산액의 형태로 적용될 수 있다.
- [0470] 일부 실시양태에서, 제어 방출 코팅은 소수성 제어 방출 물질의 수분산액으로부터 유래된다. 이어서, 코팅된 조성물은 경화될 수 있다.
- [0471] 바람직한 실시양태에서, 제어 방출 코팅은 가소제, 예컨대 하기 본원에 기재된 것들을 포함한다.
- [0472] 특정 실시양태에서, 약 2 내지 약 20%, 예를 들어 약 2 내지 약 15% 및 바람직하게는 약 5 내지 약 10%, 예컨대 6%, 7%, 8% 또는 9%의 중량 증가 수준을 얻기에 충분한 코팅 물질의 양으로 코팅하여 제제로부터의 방출을 충분히 지속할 수 있다.
- [0473] 알킬 셀룰로스를 비롯한 셀룰로스 물질 및 중합체는 본 발명에 따른 코팅 기질, 예를 들어, 비드, 과립, 정제 등에 적합한 지속 방출 물질이다. 간단하게 예로서, 한 바람직한 알킬 셀룰로스 중합체는 에틸 셀룰로스이다.
- [0474] 하나의 상업적으로 입수가능한 에틸 셀룰로스의 수분산액은 아쿠아코트(Aquacoat)®, 예컨대 아쿠아코트® ECD30 (FMC 코포레이션(FMC Corp), 미국 펜실베이니아주 필라델피아 소재)이다. 아쿠아코트는 에틸 셀룰로스를 수-불혼화성 유기 용매 중에 용해시키고, 이어서 계면활성제 및 안정화제의 존재 하에 물 중에서 이것을 에멀전 화시킴으로써 제조된다. 마이크로미터 미만의 액적을 생성하기 위해 균질화한 후에, 유기 용매를 진공 하에 증기화시켜 슈도 라텍스를 형성한다.
- [0475] 에틸 셀룰로스의 또 다른 수분산액은 슈어릴리즈(Surelease)® (컬러콘, 인크.(Colorcon, Inc.), 미국 펜실베이니아주 웨스트포인트 소재)로서 상업적으로 입수가능하다. 이 제품은 제조 방법 동안 분산액 내로 가소제를 혼입 시킴으로써 제조된다. 중합체, 가소제 (디부틸 세바케이트) 및 안정화제 (올레산)의 고온 용융물을 균질 혼합물로서 제조하고, 이어서 이것을 알칼리 용액으로 희석시켜, 기질 상에 직접적으로 적용될 수 있는 수분산액을 수득한다.
- [0476] 본 발명의 다른 것에서, 지속 방출 코팅 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 포함하나 이에 제한되지 않는 제약상 허용되는 아크릴 중합체이다.
- [0477] 특정한 바람직한 실시양태에서, 아크릴 중합체는 하나 이상의 암모늄 메타크릴레이트 공중합체로 구성된다. 암모늄 메타크릴레이트 공중합체는 당업계에 잘 알려져 있고, 저함량의 4급 암모늄 기를 갖는 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 완전히 중합된 공중합체로서 기재된다. 전형적인 예는 저투과성 암모늄 메타크릴레이트 중합체인 유드라짓® RS30D 및 고투과성 암모늄 메타크릴레이트 중합체인 유드라짓®RL30D를 포함한다. 그러나, 유드라짓 RL 및 유드라짓 RS는 수팽윤성이고, 이러한 중합체에 의해 흡수된 물의 양은 유드라짓 RL로 코팅된 투여 형태의 경우 pH-의존성이고, RS의 경우는 pH-비의존성이다.
- [0478] 아크릴 코팅은 각각 상표명 유드라짓®RL30D 및 유드라짓®RS30D 하에 롬 파르마(Rohm Pharma)로부터 상업적으로 입수가능한 2가지 아크릴 수지 래커의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 유드라짓®RL/RS 분산액은 바람직한 용해 프로파일을 갖는 지속-방출 제제를 궁극적으로 수득하기 위해 임의의 바람직한 비율에서 함께 혼합할 수 있다.
- [0479] 충분한 양으로 적용되는 경우에 지속 방출 코팅 물질로서 사용될 수 있는 다른 중합체는 예를 들어 친수성 중합체, 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스이다.
- [0480] 상기 언급된 코팅은 또한 조합으로 적용될 수 있다. 추가로 코팅 물질의 양 및 이에 따른 코팅의 두께를 증가 시킴으로써 투여 형태의 방출 특성에 영향을 미치는 것이 가능하다.
- [0481] 코팅이 소수성 제어 방출 물질의 수분산액을 포함하는 본 발명의 실시양태에서, 소수성 물질의 수분산액 중 유효량의 가소제를 포함하는 것은 지속 방출 코팅의 물리적 특성을 추가로 개선할 수 있다. 예를 들어, 에틸 셀룰로스가 상대적으로 높은 유리 전이 온도를 갖고 일반 코팅 조건 하에 가요성 필름을 형성하지 않을 수 있기 때문에, 지속 방출 코팅을 함유하는 에틸 셀룰로스 코팅 내로 가소제를 혼입시킨 후에 이것을 코팅 물질로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 일반적으로, 코팅 용액에 포함된 가소제의 양은 필름-형성제의 농도, 예를 들어,

가장 흔히 약 1 내지 약 50 중량%의 필름-형성체를 기준으로 한다.

- [0482] 다른 수불용성 가소제 (예컨대 아세틸화 모노글리세리드, 프탈레이트 에스테르, 피마자 오일 등)를 사용할 수 있는 것이 가능할지라도, 에틸 셀룰로스를 위한 적합한 가소제의 예는 수불용성 가소제, 예컨대 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 트리아세틴을 포함한다. 트리에틸 시트레이트는 본 발명의 에틸 셀룰로스의 수분산액을 위해 특히 바람직한 가소제이다.
- [0483] 본 발명의 아크릴 중합체를 위한 적합한 가소제의 예는 시트르산 에스테르, 예컨대 트리에틸 시트레이트 NF XVI, 트리부틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트 및 가능하게는 1,2-프로필렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 아크릴 필름, 예컨대 유드라짓®RL/RS 레커 용액으로부터 형성된 필름의 탄성을 증진시키는데 적합한 것으로 입증된 다른 가소제는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 피마자 오일 및 트리아세틴을 포함한다.
- [0484] 하기에는, 본 발명의 모든 측면 및 변형에 사용될 수 있는 지속 방출 매트릭스를 구성할 수 있는 방법이 기재되어 있다.
- [0485] 따라서, 본 발명은 모든 그의 측면 및 변형에 대해 제1 옵션으로서 적어도
- [0486] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE;
- [0487] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0488] 를 포함하며, 여기서
- [0489] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0490] 경구 지속 방출 제약 조성물을 간주한다.
- [0491] 따라서, 본 발명은 모든 그의 측면 및 변형에 대해 제2 옵션으로서 적어도
- [0492] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [0493] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0494] 를 포함하며, 여기서
- [0495] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0496] 경구 지속 방출 제약 조성물을 간주한다.
- [0497] 따라서, 본 발명은 모든 그의 측면 및 변형에 대해 제3 옵션으로서 적어도
- [0498] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 지방 알콜;
- [0499] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0500] 를 포함하며, 여기서
- [0501] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0502] 경구 지속 방출 제약 조성물을 간주한다.
- [0503] 따라서, 본 발명은 모든 그의 측면 및 변형에 대해 제4 옵션으로서 적어도
- [0504] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀

물로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;

- [0505] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0506] 를 포함하며, 여기서
- [0507] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0508] 경구 지속 방출 제약 조성물을 간주한다.
- [0509] 따라서, 본 발명은 모든 그의 측면 및 변형에 대해 제5 옵션으로서 적어도
- [0510] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0511] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0512] 를 포함하며, 여기서
- [0513] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0514] 경구 지속 방출 제약 조성물을 간주한다.
- [0515] 따라서, 본 발명은 모든 그의 측면 및 변형에 대해 특히 바람직할 수 있는 제6 옵션으로서 적어도
- [0516] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0517] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0518] 를 포함하며, 여기서
- [0519] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0520] 경구 지속 방출 제약 조성물을 간주한다.
- [0521] 따라서, 본 발명은 모든 그의 측면 및 변형에 대해 제7 옵션으로서 적어도
- [0522] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE, 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0523] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0524] 를 포함하며, 여기서
- [0525] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0526] 경구 지속 방출 제약 조성물을 간주한다.
- [0527] 지속 방출 물질은 상기에 언급된 양으로 사용될 수 있다.
- [0528] 제1 내지 제7 옵션의 제1 실시양태에서, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같이 일치된다.
- [0529] 제1 내지 제7 옵션의 제1 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 제약 조성물은 무수 충전제, 예컨대 무수 락토스를 포함할 수 있다.
- [0530] 제1 내지 제7 옵션의 제1 및 제2 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 제약 조성물은 상기 언급된 양으로 스테

아르산마그네슘 및/또는 활석을 포함할 수 있다.

- [0531] 제1 내지 제7 옵션의 제1, 제2 및 제3 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 제약 조성물은 HPC를 상기 언급된 양으로 포함할 수 있다.
- [0532] 제1 내지 제7 옵션의 제1, 제2, 제3 및 제4 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 제약 조성물은 HPC를 상기 언급된 양으로 포함할 수 있다.
- [0533] 제1 내지 제7 옵션의 제1, 제2, 제3, 제4 및 제5 실시양태에 추가로 또는 대안적으로, 제약 조성물은 추가의 지속 방출 코팅을 포함할 수 있다. 이러한 코팅은 바람직하게는 에틸 셀룰로스를 지속 방출 코팅 물질로서 포함할 수 있다.
- [0534] 제1 내지 제7 옵션에 따른 이러한 제약 조성물은 상기 언급된 비율 및 양으로 히드로모르폰 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함할 수 있다. 이들은 추가로 상기 언급된 시험관내 방출 데이터 및 상기 기재된 바와 같은 알콜 내성을 제공할 수 있다. 또한, 이러한 조성물은 저장 안정성을 제공할 수 있다. 이들은 또한 다중미립자 성질일 수 있다. 이들은 추가로 본원에 언급된 바와 같은 약동학 파라미터를 제공할 수 있다.
- [0535] 특정한 시험관내 방출 속도를 실현하기 위한 한 시도 중에서, 상기 언급된 측정치의 조합을 사용할 수 있다. 예를 들어, 지속 방출 매트릭스로부터의 방출이 너무 빠른 것으로 여겨지는 경우, 지속 방출 코팅을 추가로 적용할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 추가의 지속 방출 매트릭스 물질, 예컨대 소수성 중합체 (에틸 셀룰로스가 바람직함) 및/또는 지방 알콜을 지속 방출 매트릭스를 이미 포함하는 과립에 첨가하고, 이어서 이러한 과립을 추가의 지속 방출 매트릭스 물질과 함께, 예를 들어 정제로 압축할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 지속 방출 매트릭스 제제를 이러한 지속 방출 매트릭스 제제로 코팅하고, 이어서 다중미립자 제제로서 사용한다.
- [0536] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 제약 조성물은 히드로모르폰의 투여량 1 mg 당 약 1162 h*pg/ml 내지 약 2241 h*pg/ml 및 바람직하게는 약 1328 내지 약 2075 h*pg/ml의 평균 AUCt, 및 히드로모르폰의 투여량 1 mg 당 약 122 pg/ml 내지 약 234 pg/ml 및 바람직하게는 약 139 내지 약 218 pg/ml의 평균 Cmax, 및 약 1h 내지 약 4.5h, 바람직하게는 약 1.5h 내지 약 4h 및 보다 바람직하게는 약 1.5h 내지 약 3h의 평균 tmax를 제공하도록 제제화될 수 있다. 이러한 값은 바람직하게는 건강한 대상체에 대한 단일 용량 투여와 관련된다. 바람직하게는, 투여는 단식 상태에서 이루어진다. Cmax, AUCt 및 tmax의 평균 값은 기하 평균을 의미한다.
- [0537] "Cmax 값"은 활성제 히드로모르폰의 최대 혈액 혈장 농도를 나타낸다.
- [0538] "tmax 값"은 Cmax 값이 도달된 시점을 나타낸다. 즉, tmax는 최대 관측 혈장 농도의 시점이다.
- [0539] "AUC (곡선하 면적)" 값은 농도 곡선의 면적에 해당한다. AUC 값은 혈액 순환 내로 흡수된 활성제의 양에 비례하며, 따라서 생체이용률의 척도이다.
- [0540] "AUCt 값"은 투여 시점부터 최종 측정가능한 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적의 값이다. AUCt 값은 일반적으로, 선형 사다리꼴 방법을 이용하여 계산된다.
- [0541] 약동학 파라미터, 예컨대 평균 t_{max}, c_{max} 및 AUCt를 건강한 인간일 수 있는 건강한 대상체에서 측정하는 경우, 이들은 전형적으로 대략 16 내지 24명의 건강한 인간 대상체의 시험 집단에서 시간에 따른 혈액 혈장 값의 진행을 측정함으로써 얻어진다. 일반적으로, 유럽 의약품 평가청 (EMA) 또는 미국 식품 의약품국 (FDA)과 같은 규제 기관은, 예를 들어 16 또는 24명의 피시험자로부터 얻어진 데이터를 수용할 것이다. 그러나, 더 적은 참여자, 예컨대 8 내지 16명의 참여자를 포함하는 초기 시험이 또한 허용될 수 있다.
- [0542] 이 맥락에서 용어 "건강한" 대상체는 신장, 체중 및 생리학적 파라미터, 예컨대 혈압 등과 관련하여 평균값을 갖는, 보통 백인 기원의 전형적인 남성 또는 여성을 나타낸다. 본 발명의 목적을 위한 건강한 인간 대상체는 국제 임상 시험 조화 협회 (ICH)의 추천에 기초 및 일치하는 포함 기준 및 제외 기준에 따라 선택된다. 본 발명의 목적상, 건강한 대상체는 예 7에 열거된 포함 기준 및 제외 기준에 따라 확인될 수 있다.
- [0543] 따라서, 포함 기준은 예를 들어 18 이상 내지 45세 이하의 연령; 19 내지 29 kg/m² 범위의 BMI, 남성의 경우 60 내지 100 kg 및 여성의 경우 55 내지 90 kg의 체중 범위를 포함하고; 여성은 수유 및 임신 중이 아니어야 하고, 연구 의약을 수용하기 전 24시간 내의 음성 소변 β-hCG 임신 시험; 병력, 신체 검사, 임상 실험 시험, 활력 징후 및 ECG 등에 있어서 유의하게 비정상적 소견이 없는 것으로 증명되는 일반적으로 우수한 건강을 제공해야 한

다.

- [0544] 제외 기준은, 예를 들어 연구 의약의 제1 투여의 3개월 이내에 임의의 연구 약물 또는 위약에 대한 노출, 연구 의약의 제1 투여 전 30일 이내에 임의의 유의한 질병, 병력, 신체 검사 또는 실험실 분석을 위한 예비연구 스크리닝에서 확인된 임상적으로 유의한 임의의 비정상성, 연구 의약의 제1 투여 전, 21일 동안 임의의 처방 의약 (폐경후 여성을 위한 HRT 및 피임제 의약 제외)의 사용 또는 연구 의약의 제1 투여 전 7일 동안 산 조절제, 비타민, 허브 제품 및/또는 미네랄 보충제를 비롯한 처방전 없이 살 수 있는 의약의 사용, 위장 약물 흡수를 방해하는 것으로 공지된 동반 의학적 상태 (예를 들어, 위 배출 지연, 흡수장애 증후군), 분포를 방해하는 것으로 공지된 동반 의학적 상태 (예를 들어, 비만), 대사 또는 배설을 방해하는 것으로 공지된 동반 의학적 상태 (예를 들어, 간염, 사구체신염), 연구자의 의견으로서 대상체가 연구를 안전하게 완수할 수 있는 능력을 악화시킬 이력 또는 동반 의학적 상태, 약리학적 치료가 필요한 대상체의 발작 장애의 이력, 5개비/일 초과 흡연의 현재 이력, DSM-IV 기준에 따른 물질 또는 알콜 남용의 현재 또는 과거 이력의 증거가 있는 대상체, 하루에 2가지 이상의 알콜 음료를 규칙적으로 소비하는 것으로 보고되었거나 스크리닝시 혈중 알콜 수준이 $\geq 0.5\%$ 인 대상체, 연구 의약의 제1 투여 전 3개월 이내에 500 mL 초과 혈액 또는 혈액 생성물의 기증 또는 기타 심각한 실험, 스크리닝시 채취한 소변 시료에서 에탄올, 오피오이드, 바르비트레이트, 암페타민, 코카인 대사물, 메타돈, 프로폭시펜, 펜시클리딘, 벤조디아제핀 및 칸나비노이드에 대한 예비연구 스크리닝에서의 임의의 양성 결과, 히드로모르폰, 날록손 또는 관련 화합물에 대한 공지된 민감성 등을 포함한다.
- [0545] 상기 언급된 약동학적 데이터는 바람직하게는 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 바람직하게는 이들 제약 활성제와 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 하나 이상의 지속 방출 물질을 포함하며; 여기서 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양은 다음과 같은 것인 지속 방출 제약 조성물을 사용하여 얻을 수 있다:
- [0546] 1 h에: 25 내지 55 중량%의 제약 활성제,
- [0547] 2 h에: 45 내지 75 중량%의 제약 활성제,
- [0548] 3 h에: 55 내지 85 중량%의 제약 활성제,
- [0549] 4 h에: 60 내지 90 중량%의 제약 활성제,
- [0550] 6 h에: 70 내지 100 중량%의 제약 활성제,
- [0551] 8 h에: 85 중량% 초과 제약 활성제,
- [0552] 10 h에: 90 중량% 초과 제약 활성제.
- [0553] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기에 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.
- [0554] 상기 언급된 약동학적 데이터는 보다 더 바람직하게는 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 바람직하게는 이들 제약 활성제와 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 하나 이상의 지속 방출 물질을 포함하며; 여기서 37°C에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (pH 1.2) 500 또는 900 ml 중에서 시험관내 방출되는 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 양은 다음과 같은 것인 지속 방출 제약 조성물을 사용하여 얻어질 수 있다:
- [0555] 1 h에: 30 내지 50 중량%의 제약 활성제,
- [0556] 2 h에: 50 내지 70 중량%의 제약 활성제,
- [0557] 3 h에: 60 내지 80 중량%의 제약 활성제,
- [0558] 4 h에: 65 내지 85 중량%의 제약 활성제,
- [0559] 6 h에: 75 내지 95 중량%의 제약 활성제,

- [0560] 8 h에: 90 중량% 초과와 제약 활성제,
- [0561] 10 h에: 100 중량% 초과와 제약 활성제.
- [0562] 제약 활성제는 바람직하게는 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl인 것이 바람직할 수 있다. 지속 방출 제약 조성물은 나타낸 양 및 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 하기에 기재된 바와 같이 알콜 내성일 수 있다.
- [0563] 하기에 언급된 바와 같은 지속 방출 제약 조성물은 적어도
- [0564] a) 하나 이상의 지속 방출 물질, 적어도 히드로모르폰 또는 제약상 허용되는 또는 유도체 그의 염 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 과립을 제조하는 단계;
- [0565] b) 임의로 실질적으로 균일한 크기의 단계 a)의 과립을 선택하는 단계;
- [0566] c) 임의로 추가의 지속 방출 물질을 첨가하는 단계;
- [0567] d) 단계 a), 단계 b) 또는 단계 c)의 상기 과립을 압축하여 정제 형태의 경구 지속 방출 제약 조성물을 수득하는 단계;
- [0568] e) 임의로 단계 d)의 상기 압축된 과립을 열처리하는 단계;
- [0569] f) 임의로 단계 a), b) 또는 c)의 과립 상에 또는 단계 d) 또는 e)에서 수득된 단일체 조성물 상에 지속 방출 코팅을 배치하는 단계;
- [0570] g) 임의로 수득된 조성물을 경화시키는 단계
- [0571] 를 포함하는 제조 방법을 이용하여 수득될 수 있다.
- [0572] 적어도 압축 단계 c)는 지속 방출 매트릭스를 포함하는 정제 형태의 경구 지속 방출 제약 조성물을 생성하는 것으로 이해되어야 한다. 그러나, 단계 a)에서 수득된 과립은 또한 지속 방출 매트릭스를 이미 포함할 수 있다.
- [0573] 하기에 언급된 바와 같은 지속 방출 제약 조성물은 또한 적어도
- [0574] a) 하나 이상의 지속 방출 물질, 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 과립을 제조하는 단계;
- [0575] b) 임의로 실질적으로 균일한 크기의 단계 a)의 과립을 선택하는 단계;
- [0576] c) 임의로 단계 a) 또는 단계 b)의 상기 과립을 열처리하는 단계;
- [0577] d) 임의로 단계 a), b) 또는 c)의 과립 상에 지속 방출 코팅을 배치하는 단계;
- [0578] e) 임의로 수득된 조성물을 경화시키는 단계
- [0579] 를 포함하는 제조의 방법을 이용하여 수득될 수 있다.
- [0580] 당업자는 단계 a)에 따라 과립을 제조하기 위한 다양한 수단 및 방법을 인식한다.
- [0581] 한 실시양태에서, 이러한 과립은 습윤 또는 건식 과립화에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 과립을 제조하기 위해, 단계 a)는
- [0582] aa) 지속 방출 물질을 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 임의로 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하는 단계,
- [0583] ab) 단계 aa)의 상기 블렌드를 습식 또는 건식 과립화하여 과립을 얻고, 임의로 이들을 구형화하는 단계,
- [0584] ac) 단계 ab)의 상기 과립을 건조시키는 단계
- [0585] 를 포함할 수 있다.
- [0586] 제약상 허용되는 부형제는 상기 언급된 바와 같이 충전제, 결합제, 윤활제, 방출 속도 조절제, 구형화제, 점착 방지제 등을 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 부형제 중 일부, 예컨대 윤활제는 더 이후의 단계에서 첨가될 수 있다 (하기 참조).

- [0587] 상이한 기술이 이러한 과립을 수득하기 위해 이용가능하다. 예를 들어 드림 과립화 또는 유동층 과립화를 이용할 수 있다.
- [0588] 대안적으로 및/또는 추가로 단계 a)에 따른 과립은
- [0589] aa) 지속 방출 매트릭스 물질을 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 임의로 제약상 허용되는 부형제와 블렌딩하는 단계,
- [0590] ab) 단계 aa)의 상기 블렌드를 압출하여 과립을 수득하는 단계,
- [0591] ac) 단계 ab)의 상기 과립을 건조시키는 단계
- [0592] 를 포함하여 제조될 수 있다.
- [0593] 제약상 허용되는 부형제는 상기 언급된 바와 같이 충전제, 결합제, 윤활제, 방출 속도 조절제, 구형화제, 점착 방지제 등을 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 부형제 중 일부, 예컨대 윤활제는 더 이후의 단계에서 첨가될 수 있다 (하기 참조).
- [0594] 상이한 압출기 기술을 이용하여 압출된 과립을 수득할 수 있다. 예를 들어, 단축 또는 이축 압출기를 이용할 수 있다. 이축 압출기를 위해, 페들 수단을 임의로 갖는 역회전 또는 공회전 스크류를 이용할 수 있다.
- [0595] 상기 언급된 바와 같이, 습식 과립화 압출에 의해 제조될 수 있는 과립은 하나 이상의 제약 활성제와 혼합되기 전에 건조될 수 있다.
- [0596] 전형적으로, 건조는 약 0.5% 내지 약 5.0% 범위의 습도에서 약 20°C 내지 약 90°C 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생한다. 주위 습도에서 약 40°C 내지 약 90°C 범위의 온도에서 및 약 15분 내지 약 2시간 범위의 시간 동안의 건조가 바람직할 수 있다.
- [0597] 이어서, 과립을 임의로 스크리닝하여 실질적으로 균일한 크기의 과립을 선택할 수 있다. 실질적으로 균일한 크기의 과립을 선택한 후에 압축하는 것은 활성제로서의 최종 지속 방출 제약 조성물의 지속 방출 특성을 향상시킬 수 있고, 이어서 과립은 방출 프로파일에서 불규칙성을 방지할 수 있도록 더 균일하게 분포될 것으로 추측된다. 약 70% 이상, 바람직하게는 약 80% 이상, 보다 바람직하게는 약 90% 이상이 대략 동일한 평균 크기인 과립이 전형적으로 실질적으로 균일한 크기인 것으로 여겨진다.
- [0598] 바람직하게는, 과립은 약 100 μm 내지 약 2 mm 범위, 보다 바람직하게는 약 100 μm 내지 약 1 mm 범위, 및 보다 더 바람직하게는 약 100 μm 내지 약 600 μm 범위의 평균 크기로 선택된다. 선택은 적절한 메쉬 크기를 갖는 체를 이용하여 수행될 수 있다.
- [0599] 일부 실시양태에서, 과립은 그의 크기에 대해 선택하기 전에 분쇄될 수 있다. 분쇄는 선택 단계의 수율을 증가시키고 연속적인 압축 단계를 위한 과립의 적합성을 향상시킬 수 있다. 분쇄를 위해, 예를 들어 회전식 해머 밀 또는 상단/하단 구동 원뿔형 분쇄기를 이용할 수 있다.
- [0600] 과립이 습식 과립화에 의해 제조될 수 있다고 해도, 적어도 히드로모르폰 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 지속 방출 매트릭스 내에 포함되는 경우에는 무수 제조 단계 및 방법, 예컨대 무수 압출이 바람직하다. 지속 방출 매트릭스를 제조하는 경우에 있어서 무수 제조 단계 및 방법을 선호하는 것은 이것이 히드로모르폰 또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체의 화학적 안정성에 유익한 효과를 갖기 때문이다. 활성제가 이러한 지속 방출 매트릭스 내에 포함되어 있는 경우, 예를 들어 지속 방출 코팅의 임의의 추가의 적용은 무수 방식으로 이루어지지 않는다. 용어 "무수 제조"는 지속 방출 매트릭스를 유도하는 방법이 상당량의 물 없이 수행될 수 있는 것을 나타냄을 이해해야 한다. 이것은 사용되는 성분이 분자 결합수를 포함하지 않는다는 것을 의미하지는 않는다. 따라서, 상기 방법이 무수 방식, 예컨대 압출로 수행되는 경우라 해도, 날록손 히드로클로라이드는 예를 들어 2수화물로서 제공될 수 있고, 충전제, 예컨대 락토스는 무수 락토스가 바람직할 수 있지만, 락토스 1수화물로서 제공될 수도 있다.
- [0601] 제약 활성제(들)를 과립과 함께 압축하기 위해, 전형적인 정제화 장비, 예컨대 페테(Fette) 또는 킬리안(Kilian) 프레스를 이용할 수 있다.
- [0602] 과립 및 활성제(들)를 압축하는 경우, 또한 이들이 일반적으로 당업계에서 사용되는 바와 같이 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 윤활제, 점착방지제, 결합제 등을 첨가할 수 있다. 윤활제의 경우, 상기 언급된 양의 스테아르산마그네슘 및/또는 활석을 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0603] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 지속 방출 제약 투여 형태는 상기 언급된 바와 같이 열처리 단계에 추가로 적용될 수 있다.

[0604] 지속 방출 코팅은 당업계에 일반적인 방법, 예컨대 유동층 분무에 의해 제조될 수 있다.

[0605] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명은 일부 실시양태에서 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 약 2:1 내지 약 1:3, 바람직하게는 약 2:1, 1:1, 1:2 또는 1:3 범위의 중량비로 포함하는 경구 지속 방출 제약 조성물에 관한 것이다. 특히 이러한 실시양태에 있어서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는, 이후에 동시에 또는 순차적으로 투여되어 이러한 고정된 비의 이익을 제공할 수 있는 특징적인 제약 조성물 중에 포함될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0606] 본 발명은 이하 구체적인 예에 관하여 예시된다. 그러나 이러한 실시예는 제한적인 것으로 해석되어서는 안된다.

[0607] 실시예

[0608] 실시예 1:

[0609] 하기 표 1에 나타난 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0610] <표 1>

정제	F880/99	F880/105	F893/31
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	2.0	2.0	2.0
날록손 HCl	4.0	4.0	4.0
스테아릴 알콜	25.0	25.0	25.0
에틸 셀룰로스 N45	20.0	20.0	---
락토스 무수물	76.4	76.4	76.4
유드라짓 RSPO*	---	---	20.0
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2.6	2.6	2.6
히프로멜로스 K100M	20.0	---	20.0
크산탄 검 '추가분'	---	12.0	---
합계	150.0	142.0	150

* 나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

[0611]

[0612] 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜 및 에틸 셀룰로스 N45 또는 유드라짓 RSPO와 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 혼합하였다.

[0613] 그 후에, 상기 블렌드를 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다.

[0614] 압출기를 위한 온도 프로파일은 다음과 같았다:

압출기 유형	이축 스크류
가열 구역 1 (공급 구역)	25°C
가열 구역 2	50-55°C
가열 구역 3	73-83°C
가열 구역 5-10	70-80°C
다이 헤드	50-55

[0615]

[0616] 공급기 속도는 10-15kg/h이었다. 스크류 속도는 150-250rpm에서 설정하였다. 다이 플레이트 디자인은 다중 가

탁 압출을 감안하였다. 압축된 공기를 사용하여 압출 가닥을 컨베이어 벨트 상에서 냉각시켰다.

[0617] 그 후에, 상기 가닥을 분쇄하여 과립을 수득하였다. 분쇄를 위해, 1.25 mm 스크린을 갖는 렛치 밀(Retsch mill)을 이용하였다. 이것은 주로 100 내지 600 μm 범위에서 실질적으로 단일 모드 크기 분포의 과립을 제공하였다.

[0618] 이어서, 과립을 운환체로서 포함되는 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 혼합하였다. 또한, 히프로멜로스 K100M을 방출 조절제로 포함시켰다. 이들 성분을 추가 5분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 과립을 킬리안 프레스를 이용하여 정제로 압축하였다.

[0619] 이어서, 정제 F880/99, F880/105 및 F893/31을 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0620] 시험관내 방출은 하기 표 2에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0621] <표 2>

정제	F880/99		F880/105		F893/31	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0.5h	25	24	29	28	25	23
1h	37	35	41	40	36	33
2h	55	53	59	56	53	49
3h	68	66	71	68	65	62
4h	78	77	79	77	75	71
5h	88	86	86	83	83	79
6h	94	92	91	88	89	85
7h	97	96	93	91	92	89
8h	99	97	96	94	95	92
9h	99	98	97	96	97	95
10h	99	98	98	97	97	96
11h	99	98	99	98	97	96
12h	99	98	99	98	97	96

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 0.1 N HCl w/o 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2, 40% 에탄올 무함유; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0622]

[0623] 정제를 추가로 그의 알콜 내성에 대해 평가하였다. 이를 위해, 시험관내 방출 속도를 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40% EtOH를 함유한 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 측정하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0624] 시험관내 방출 속도는 하기 표 3에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0625] <표 3>

정제	F880/99		F880/105		F893/31	
	0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15min	0	0	0	0	0	0
30 min	12	11	9	9	12	11
45 min	16	16	23	21	17	16
60 min	21	20	39	36	21	20
90 min	25	24	63	59	25	23
120min	31	30	83	77	31	29

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2, 40% 에탄올 함유; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0626]

[0627] 실시예 2

[0628] 하기 표 4에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0629] <표 4>

정제	F880/77	F880/83	F893/89
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	2.0	2.0	2.0
날록손 HCl	4.0	4.0	4.0
스테아릴 알콜	25.0	25.0	15.0
에틸 셀룰로스 N45	20.0	20.0	20
락토스 무수물	76.4	76.4	76.4
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2.6	2.6	2.6
히프로멜로스 K100M "추가분"	20.0	7.5	12.5
합계	150	142.5	137.5

[0630]

[0631] 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜 및 에틸 셀룰로스와 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 혼합하였다.

[0632] 그 후에, 상기 블렌드를 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다.

[0633] 압출기를 위한 온도 프로파일은 다음과 같았다:

압출기 유형	이축 스크류
가열 구역 1 (공급 구역)	25°C
가열 구역 2	50-55°C
가열 구역 3	73-83°C
가열 구역 5-10	70-80°C
다이 헤드	50-55

[0634]

[0635] 공급기 속도는 10-15kg/h이었다. 스크류 속도는 150-250rpm에서 설정하였다. 다이 플레이트 디자인은 다중 가닥 압출을 가능하게 하였다. 압축된 공기를 사용하여 압출 가닥을 컨베이어 벨트 상에서 냉각시켰다.

[0636] 그 후에, 상기 가닥을 분쇄하여 과립을 수득하였다. 분쇄를 위해, 1.25 mm 스크린을 갖는 렛치 밀을 이용하였다. 이것은 주로 100 내지 600 μm 범위에서 실질적으로 단일 모드 크기 분포의 과립을 제공하였다.

[0637] 이어서, 과립을 운할체로서 포함되는 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 혼합하였다. 또한, 히프로멜로스 K100M을 방출 조절제로 포함시켰다. 이들 성분을 추가 5분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 과립을 킬리안 프레스를 이용하여 정제로 압축하였다.

[0638] 이어서, 정제 F880/77, F880/83 및 F880/89를 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0639] 정제 F880/77, F880/83 및 F880/89를 추가로 그의 알콜 내성에 대해 평가하였다. 이를 위해, 시험관내 방출 속도를 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40% EtOH를 함유한 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 측정하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0640] 시험관내 방출 데이터를 하기 표 5 내지 6에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0641] <표 5>

정제	F880/77		F880/83		F880/89	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0.5h	16	14	25	24	23	20
1h	24	22	40	39	35	33
2h	38	35	68	67	51	49
3h	50	45	87	86	65	63
4h	59	54	96	96	78	76
5h	68	62	99	99	87	86
6h	76	70	100	100	95	93
7h	82	77	100	100	96	95
8h	87	82	101	100	96	95
9h	92	86	101	101	97	96
10h	95	90	101	100	96	96
11h	97	93	101	101	97	96
12h	99	94	102	101	97	96

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0642]

[0643] <표 6>

정제	F880/77		F880/83		F880/89	
용해 매질	0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 min	15	14	12	10	10	8
30 min	25	22	19	17	16	14
45 min	37	34	24	23	21	20
60 min	n.d.	n.d.	29	28	25	23
90 min	n.d.	n.d.	37	35	32	30
120 min	n.d.	n.d.	43	42	38	36

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2, 40% 에탄올 함유, n.d. = 측정되지 않음; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0644]

[0645] 실시예 3:

[0646] 하기 표 7에 나타난 바와 같은 조성의 과립을 제조하였다.

[0647] <표 7>

정제	PN3450	PN3451	PN3452
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.0	4.0	4.0
날록손 HCl	8.0	8.0	8.0
히드록시프로필 셀룰로스	5.0	5.0	5.0
스테아릴 알콜	17.5	25.0	25.0
에틸 셀룰로스 N45	7.5	10.0	15.0
락토스 무수물	46.0	46.0	46.0
스테아르산마그네슘	1.25	1.25	1.25
활석	0.75	0.75	0.75
합계	90	100	105

[0648]

[0649] 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 혼합하였다.

[0650] 그 후에, 상기 블렌드를 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다.

[0651] 온도 프로파일은 다음과 같았다:

압출기 유형	이축 스크류
가열 구역 1 (공급 구역)	25°C
가열 구역 2	50-55°C
가열 구역 3	73-83°C
가열 구역 5-10	70-80°C
다이 헤드	50-55

[0652]

[0653] 공급기 속도는 10-15kg/h이었다. 스크류 속도는 150-250rpm에서 설정하였다. 다이 플레이트 디자인은 다중 가닥 압출을 감안하였다. 압축된 공기를 사용하여 압출 가닥을 컨베이어 벨트 상에서 냉각시켰다.

[0654] 과립을 분쇄하고, 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제 내로 압축하고, 55°C에서 30분 동안 열처리하였다.

[0655] 도 1은, 예를 들어 PN3450의 경우에 있어서, 지속 매트릭스의 열처리가 예를 들어 균열의 출현을 감소시키고, 정제의 무손상성을 개선한다는 점에서 정제의 물리적 안정성을 향상시킴을 보여준다. 유사한 관찰이 본원에 언급된 다른 열처리된 정제에 대해 이루어졌다. 이것은, 균열이 예를 들어 정제 표면에서의 급격한 변화로 인한 예측불가능한 방식으로, 예를 들어 방출 특성에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 특히 생체내 설정에서 정제의 시험관내 방출 특성에 양성적으로 영향을 미칠 수 있다. 또한, 정제의 경도는 보통 6 kP에서 10 내지 11 kP까지 증가하였다.

[0656] 이어서, 정제 PN3450, PN3451 및 PN3452를 75 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동에 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0657] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 9에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0658] <표 9>

정제	PN3450		PN3451		PN3452	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	51,50	50,80	40,54	39,69	33,22	32,31
2h	68,10	67,60	54,82	53,92	45,89	45,04
3h	78,50	78,30	64,22	63,54	54,80	54,05
4h	85,50	85,60	71,72	71,11	61,85	61,21
5h	90,50	90,70	77,74	77,28	67,57	67,06
6h	93,90	94,30	82,11	81,72	72,22	71,97
7h	95,90	96,60	85,82	85,65	76,29	75,94
8h	96,90	97,90	89,19	89,24	79,75	79,63
9h	97,50	98,50	91,82	91,93	82,81	82,73
10h	97,50	98,60	93,71	94,04	85,24	85,59
11h	97,00	98,30	95,19	95,72	87,60	87,83
12h	97,20	98,40	96,54	97,26	89,43	89,91

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6개 측정치의 평균이다.

[0659]

[0660] 그 후에, 정제 PN350, PN3451 및 PN3452를 PVC 블리스터에 넣고, 25°C 및 60% RH에서 3개월 동안 또는, 40°C 및 75% RH에서 1, 2 및 3개월 동안 저장하였다.

[0661] 모든 정제를 전체 관련 물질에 대해 초기에 또는 저장 후에 시험하였다.

[0662] 그 결과를 하기 표 10에 나타낸다.

[0663] <표 10>

정제	PN3450	PN3450	PN3451	PN3451	PN3452	PN3452
용기	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
저장	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
초기	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%	0.16%	0.16%
1 개월	---	0.26%	---	0.31%	---	0.33%
2 개월	---	0.28%	---	0.39%	---	0.29%
3 개월	0.33%	0.24%	0.34%	0.24%	0.36%	0.32%

[0664]

실시예 4:

[0665]

하기 표 11에 나타낸 바와 같은 조성의 과립을 제조하였다.

[0666]

[0667]

<표 11>

정제	F923/16
성분	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.0
날록손 HCl	8.0
히드록시프로필 셀룰로스	5.0
스테아릴 알콜	25.0
에틸 셀룰로스 N45	10.0
락토스 무수물	46.0
합계	98

[0668]

히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 혼합하였다.

[0669]

[0670]

그 후에, 상기 블렌드를 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다. 과립을 분쇄하고, 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다.

[0671]

정제 F923/16을 55°C에서 15분 동안 열처리하였다. 열처리된 정제를 F922/58A로 표지하였다.

[0672]

정제 F923/16을 55°C에서 30분 동안 열처리하였다. 열처리된 정제를 F922/58B로 표지하였다.

[0673]

정제 F923/16을 55°C에서 45분 동안 열처리하였다. 열처리된 정제를 F922/58C로 표지하였다.

[0674]

이어서, 정제 F923/16 뿐만 아니라 그의 열처리된 대응물을 75 rpm으로 유럽 약전 페들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동에 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0675]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 12에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0676] <표 12>

정제	F923/16		F923/58A		F923/58B		F923/58C	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	48	47	40,06	39,10	39,12	38,17	38,31	37,54
2h	64	64	53,93	52,15	53,47	52,68	52,43	51,04
3h	75	74	63,75	62,68	63,79	62,34	62,19	61,07
4h	82	82	71,05	70,47	70,74	69,86	69,53	68,41
5h	86	87	78,03	77,01	76,58	75,71	75,37	76,35
6h	91	92	81,42	81,27	81,27	80,61	79,94	79,05
7h	94	94	84,75	84,56	85,59	82,89	83,97	83,26
8h	95	96	87,70	87,62	88,74	88,42	87,17	86,71
9h	96	97	91,27	90,97	90,86	90,71	89,67	88,92
10h	96	97	92,80	92,86	92,88	92,73	92,80	92,34
11h	96	97	94,14	94,45	94,32	94,42	93,73	91,82
12h	98	97	95,16	95,46	96,33	95,58	94,60	94,55

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6개 측정치의 평균이다.

[0677]

실시예 5:

[0678]

지속 방출 매트릭스를 갖고 실시예 3에서와 같지만 에틸 셀룰로스 20 mg를 포함하는 필적하는 조성의 정제를 제조하였다. 이어서, 이들 정제를 상이한 열처리에 적용하였다.

[0679]

F922/70C: 55°C에서 45분 동안 열처리

[0680]

F922/70D: 55°C에서 60분 동안 열처리

[0681]

F922/70E: 55°C에서 75분 동안 열처리

[0682]

이어서, 정제 F922/70C, F922/70D 및 F922/70E를 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0683]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 13에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0684]

[0685] <표 13>

정제	F922/70C		F922/70BD		F922/70E	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	23,09	21,44	22,56	20,95	21,89	20,37
2h	33,32	31,48	31,65	29,87	31,24	29,27
3h	41,16	38,85	38,90	36,71	38,24	36,14
4h	47,38	45,14	44,50	42,18	44,05	41,80
5h	52,37	49,95	49,65	47,36	49,11	46,87
6h	57,11	54,79	53,72	51,77	53,39	51,11
7h	60,75	59,23	57,67	55,57	57,25	55,11
8h	65,12	62,84	61,13	59,31	60,78	58,65
9h	68,15	66,50	64,27	62,44	63,93	61,81
10h	71,75	69,40	67,47	65,21	66,76	64,95
11h	74,02	72,26	70,10	68,42	69,53	67,72
12h	76,49	75,01	72,82	70,86	71,83	70,16

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6개 측정치의 평균이다.

[0686]

실시예 6

[0687]

지속 방출 매트릭스를 갖고 실시예 3에서와 같지만 에틸 셀룰로스 20 mg를 포함하는 필적하는 조성의 정제 F906/46을 제조하였다. 이어서, 이들 정제를 상이한 열처리에 적용하였다.

[0688]

F906/95B: 55°C에서 15분 동안 열처리된 F906/46

[0689]

F906/95C: 55°C에서 45분 동안 열처리된 F906/46

[0690]

이어서, 정제 F906/46, F906/95B 및 F906/95C를 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF)

[0691]

용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0692] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 14에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0693] <표 14>

정제	F906/46		F9906/95B		F906/95C	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	42,23	41,72	35,2	34,1	35,9	34,8
2h	57,26	57,35	48,8	47,8	49,8	48,9
3h	68,41	69,12	58,1	57,4	59,4	58,7
4h	89,71	89,87	64,5	64,0	65,4	65,0
5h	95,66	96,01	71,6	71,4	71,4	71,3
6h	96,21	96,69	77,2	77,3	77,8	77,8
7h	96,24	96,80	80,6	80,7	82,6	82,5
8h	96,29	96,70	85,6	85,7	85,6	85,5
9h	96,24	96,75	88,1	88,2	89,7	89,6
10h	96,27	96,88	91,6	91,7	90,6	90,4
11h	96,38	96,87	93,4	93,7	93,1	93,4
12h	96,26	96,85	94,7	95,2	93,9	94,3

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0694] 실시예 7

[0696] 하기 표 15에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0697] <표 15>

정제	933/67	F933/69	F933/71	F933/73
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	2.0	4.0	4.0	4.0
날록손 HCl	4.0	2.0	4.0	12.0
히드록시프로필 셀룰로스	5.0	5.0	5.0	5.0
스테아릴 알콜	25.0	25.0	25.0	25.0
에틸 셀룰로스 N45	10.0	10.0	10.0	10.0
락토스 무수물	52.0	52.0	50.0	42.0
활석	1.25	1.25	1.25	1.25
스테아르산마그네슘	0.75	0.75	0.75	0.75
합계	100	100	100	100

[0698] 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기내에 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다.

[0700] 과립을 분쇄하고, 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 이어서, 정제를 55°C에서 30분 동안 열처리하였다.

[0701] 이어서, 정제 F933/67, F933/69, F933/71 및 F933/73을 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0702] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 16에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0703] <표 16>

정제	F933/67		F933/69		F933/71		F933/73	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	38,16	37,43	38,24	37,75	39,15	38,22	42,14	40,53
2h	52,62	51,72	53,18	52,23	53,69	52,54	57,09	55,52
3h	62,53	61,83	63,45	62,35	63,42	62,60	67,91	66,23
4h	70,09	69,43	71,23	70,26	70,94	70,02	75,35	73,88
5h	76,18	75,56	77,48	76,50	76,89	75,93	81,10	79,68
6h	81,03	80,48	82,50	81,63	81,66	80,68	85,90	84,79
7h	84,93	84,74	86,70	85,77	85,49	84,77	89,59	88,81
8h	88,38	88,30	89,90	88,98	88,63	87,76	92,33	91,74
9h	91,30	91,17	92,81	91,81	91,11	90,31	94,21	93,78
10h	93,48	93,63	94,97	94,13	93,16	92,53	96,13	95,87
11h	95,36	95,66	96,71	96,03	94,67	93,84	97,31	97,29
12h	96,88	97,32	98,06	97,47	95,98	95,37	98,78	99,08

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0704]

실시예 8

[0705]

[0706]

실시예 1 내지 7에서와 같은 유사한 조성을 갖는 정제 F918/109를 제조하고, 55°C에서 60분 동안 경화시켰다. 이들을 25°C 및 60% 상대 습도 (RH)에서 1개월 동안 또는 40°C 및 75% RH에서 1개월 동안 저장하였다.

[0707]

실시예 1 내지 7에서와 같은 유사한 조성을 갖는 정제 F919/77을 제조하고, 55°C에서 30분 동안 경화시켰다. 이들을 40°C 및 75% RH에서 1 또는 2개월 동안 저장하였다.

[0708]

이어서, 정제 F918/109 및 F919/77을 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 초기에 또는 저장 후에 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0709]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 17 및 18에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0710]

<표 17>

정제	F918/109		F918/109		F918/109	
저장	---		1 개월, 25°C, 60% RH		1 개월, 40°C, 75% RH	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH 1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	32,11	31,09	32,85	31,47	35,03	33,83
2h	44,68	43,47	45,64	44,07	47,77	46,49
3h	53,86	52,54	54,62	52,89	56,80	55,47
4h	60,84	59,48	61,71	59,87	63,65	62,30
5h	66,90	65,53	67,71	65,84	69,30	67,88
6h	71,81	70,44	72,41	70,53	74,05	72,68
7h	75,90	74,65	76,58	74,83	78,18	76,77
8h	79,41	78,30	80,24	78,49	81,63	80,26
9h	82,63	81,70	83,33	81,67	84,72	83,36
10h	85,28	84,41	85,86	84,19	87,31	86,03
11h	87,67	86,88	88,37	86,72	89,39	88,21
12h	89,71	89,22	90,14	88,69	91,13	90,18

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0711]

[0712] <표 18>

정제	F919/77		F919/77		F919/77	
저장	---		1 개월, 40°C, 75% RH		1 개월, 40°C, 75% RH	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH 1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	30,29	29,36	30,49	29,50	31,07	30,12
2h	42,41	41,49	41,88	40,81	42,69	41,64
3h	51,14	50,30	50,08	48,95	50,93	49,78
4h	58,01	57,25	56,59	55,39	57,40	56,41
5h	63,64	63,05	61,98	60,72	62,60	61,78
6h	68,66	68,05	66,43	65,29	67,16	66,22
7h	72,77	72,37	70,28	69,16	71,10	70,16
8h	76,30	76,10	73,60	72,66	74,52	73,49
9h	79,47	79,32	76,55	75,72	77,38	76,63
10h	82,27	82,18	79,24	78,34	79,95	79,19
11h	84,62	84,57	81,50	80,82	82,36	81,72
12h	86,68	86,83	83,43	82,82	84,36	84,07

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 값은 6개 측정치의 평균이다.

[0713]

[0714] 실시예 9

[0715] 정제 F899/29, F899/39 및 F908/93을 실시예 1 내지 8과 유사하게 제조하였다.

[0716] 그 후에, 정제 F899/29 및 F899/39를 듀마 포스(Duma fos) 용기에 넣고, 25°C 및 60% RH에서 또는 40°C 및 75% RH에서 1, 2 또는 5개월 동안 저장하였다. 정제 F908/93을 PVC 용기 또는 PVC 코팅된 PVdC 블리스터에 넣고, 25°C 및 60% RH에서 또는 40°C 및 75% RH에서 1, 2 또는 5개월 동안 저장하였다.

[0717] 모든 정제를 전체 관련 물질에 대해 초기에 또는 저장 후에 시험하였다.

[0718] 그 결과는 하기 표 19 및 20에 나타난다.

[0719] <표 19>

정제	F899/29	F899/29	F899/39	F899/29
용기	듀마 포스	듀마 포스	듀마 포스	듀마 포스
저장	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
초기	0.05%	0.05%	0.16%	0.16%
1 개월	---	0.09%	---	0.17%
2 개월	---	0.26%	---	0.24%
5 개월	0.17%	0.30%	0.10%	0.24%

[0720]

[0721] <표 20>

정제	F908/93	F908/93	F908/93	F908/93
용기	PVC	PVC	PVS/PVdC	PVC/PVdC
저장	25°C/60% RH	40°C/75% RH	25°C/60% RH	40°C/75% RH
초기	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
1 개월	0.21%	0.24%	0.40%	0.31%
2 개월	0.25%	0.30%	0.65%	0.46%
5 개월	---	0.49%	---	0.64%

[0722]

[0723] 실시예 10

[0724] 하기 표 21에 나타난 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0725]

<표 21>

정제	933/107B	F929/73B	F929/85B	F929/79B
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.00	4.00	4.00	4.00
날록손 HCl	8.00	8.00	8.00	8.00
히드록시프로필 셀룰로스	5.00	5.00	5.00	5.00
에틸 셀룰로스 N45	15.0	15.0	15.0	15.0
스테아릴 알콜	25.0	25.0	25.0	25.0
락토스 무수물	46.0	46.0	46.0	46.0
스테아르산마그네슘	1.25	1.25	1.25	1.25
활석	0.75	0.75	0.75	0.75
합계	105	105	105	105
슈어릴리즈 E7-7050*		7.00	5.00	3.75
오파드라이(Opadry) II 브라운*		2.30	2.50	3.75
정제수**		28.0	20.0	15.0
합계	105	114.3	112.5	112.5

*나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

** 코팅 동안 증발된다.

[0726]

[0727]

히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다. 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 이어서, 정제를 55°C에서 45분 동안 열처리하였다. 그 후에 코팅을 적용하였다.

[0728]

이어서, 정제 F933/107B, F929/73B, F929/85B 및 F929/79B를 75 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0729]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 22에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0730]

<표 22>

정제	F933/107B		F929/73B		F929/85B		F929/79B	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	41,11	40,19	0,13	0,19	8,61	7,26	29,21	27,74
2h	56,10	55,15	0,81	0,65	17,89	15,80	43,70	41,98
3h	66,02	64,99	1,58	1,27	25,06	22,59	54,21	52,41
4h	73,90	73,07	2,55	1,97	31,14	28,42	62,18	60,40
5h	79,71	79,18	3,45	2,65	36,34	33,38	68,94	67,27
6h	84,28	83,60	5,08	3,95	41,15	38,09	74,37	72,63
7h	88,19	87,84	6,76	5,45	45,75	42,60	78,62	77,05
8h	91,29	91,03	8,56	7,05	50,55	47,25	82,91	81,37
9h	93,91	93,62	10,18	8,51	54,51	51,28	86,11	84,57
10h	95,95	95,91	11,92	10,05	58,50	55,34	88,67	87,31
11h	97,67	98,06	13,56	11,62	61,91	58,80	91,23	90,11
12h	98,57	98,74	15,37	13,27	65,24	62,11	92,91	91,70

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0731]

[0732] 실시예 11

[0733] 하기 표 23에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0734] <표 23>

정제	F941/07B	F929/91C	F929/97C
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.00	4.00	4.00
날록손 HCl	4.00	4.00	4.00
히드록시프로필 셀룰로스	5.00	5.00	5.00
에틸 셀룰로스 N45*	7.50	7.50	7.50
스테아릴 알콜	17.5	17.5	17.5
락토스 무수물	50.0	50.0	50.0
스테아르산마그네슘	1.25	1.25	1.25
활석	0.75	0.75	0.75
합계	90	90	90
슈어릴리즈 E7-7050*		7.50	10.0
오파드라이 II 브라운*		5.00	5.00
정제수**		30.0	40.0
합계	90	102.5	105

*나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

** 코팅 동안 증발된다.

[0735]

[0736] 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다. 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 이어서, 정제를 55℃에서 45분 동안 열처리하였다. 그 후에 코팅을 적용하였다.

[0737] 이어서, 정제 F941/07B, F929/91C 및 F929/97C를 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0738] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 24에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0739] <표 24>

정제	F941/07B,		F929/91C		F929/97C	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	48,75	47,97	12,07	11,02	1,30	0,97
2h	65,20	64,34	25,71	24,46	4,46	3,51
3h	75,96	75,05	35,83	34,48	7,82	6,46
4h	83,03	82,25	44,13	42,68	11,81	10,09
5h	88,29	87,64	51,32	49,85	18,08	16,14
6h	92,21	91,60	57,86	56,41	28,52	26,46
7h	94,81	94,48	63,60	62,18	35,81	33,71
8h	96,53	96,01	68,42	66,99	41,92	39,79
9h	97,31	97,11	72,85	71,44	47,04	44,85
10h	97,54	97,46	76,94	75,72	51,46	49,24
11h	97,75	97,82	79,73	78,48	55,40	53,22
12h	97,70	97,71	82,77	81,59	58,87	56,65

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0740]

[0741]

정제 F929/91C 및 F929/97C를 추가로 그의 알콜 내성에 대해 평가하였다. 이를 위해, 시험관내 방출 속도를 75 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 40% EtOH를 함유한 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 측정하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0742]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 25에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0743]

<표 25>

정제	F929/91C		F929/97C	
용해 매질	0.1 N HCl w 40% EtOH		0.1 N HCl w 40% EtOH	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal
15 min	1,16	0,78	0,00	0,00
30 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60 min	12,07	11,02	1,30	0,97
90 min	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
120 min	25,71	24,46	4,46	3,51

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2, 40% 에탄올 함유, n.d. = 측정되지 않음

[0744]

[0745]

실시에 12

[0746]

하기 표 26에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0747]

<표 26>

정제	F941/60B	F945/06	F944/86	F945/30
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.00	4.00	4.00	4.00
날록손 HCl	2.00	2.00	8.00	8.00
히드록시프로필 셀룰로스	5.00	5.00	5.00	5.00
에틸 셀룰로스 N45	15.0	15.0	10.00	10.00
스테아릴 알콜	25.0	25.0	25.0	25.0
락토스 무수물	52.0	52.0	46.0	46.0
스테아르산마그네슘	1.25	1.25	1.25	1.25
활석	0.75	0.75	0.75	0.75
합계	105	105	100	100
슈어틸리즈 E7-7050*		12.0		7.50
오파드라이 II 브라운*		0.0		5.00
정제수**		48.0		30.0
합계	105	117	100	112.5

*나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

** 코팅 동안 증발된다.

[0748]

[0749]

히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다. 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 정제 F941/60B는 55℃에서 45분 동안 열처리하였다. 정제 F944/86은 55℃에서 30분 동안 열처리하였다. 그 후에 코팅을 적용하였다.

[0750]

이어서, 정제 F941/60B, F945/06, F944/86 및 F945/30을 75 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0751]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 27에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0752]

<표 27>

정제	F941/60B		F945/06		F944/86		F945/30	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	31.91	31.30	0.07	0.24	42.34	41.05	10.12	8.50
2h	44.71	44.11	0.00	0.00	57.27	55.66	22.45	20.08
3h	53.54	52.76	0.00	0.15	67.40	65.71	31.05	28.40
4h	60.84	59.92	0.00	0.00	75.13	73.49	37.72	34.87
5h	66.54	65.73	0.00	0.00	80.39	79.05	43.69	40.70
6h	71.65	70.74	0.00	0.45	85.16	83.78	49.07	45.90
7h	75.81	74.88	0.00	0.86	88.91	87.48	53.65	50.47
8h	79.32	78.62	0.00	1.15	91.74	90.58	58.14	54.82
9h	82.63	81.74	0.00	1.31	94.30	93.04	61.81	58.69
10h	85.47	84.67	0.00	1.50	96.59	95.76	65.50	62.36
11h	87.92	87.17	0.00	1.68	97.14	96.57	69.01	65.70
12h	89.64	88.92	0.00	1.87	97.82	97.39	72.00	68.89

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 값은 6개 측정치의 평균이다.

[0753]

[0754]

실시예 13

[0755] 하기 표 28에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0756] <표 28>

정제	F941/07B	F944/49	F929/103
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.00	4.00	4.00
날록손 HCl	4.00	4.00	4.00
히드록시프로필 셀룰로스	5.00	5.00	5.00
에틸 셀룰로스 N45	7.50	7.50	7.50
스테아릴 알콜	17.5	17.5	17.5
락토스 무수물	50.0	50.0	50.0
스테아르산마그네슘	1.25	1.25	1.25
활석	0.75	0.75	0.75
합계	90	90	90
유드라짓 RL30D*		5.00	14.0
유드라짓 RS30D*		5.00	0.00
활석		5.00	7.00
트리에틸 시트레이트		2.00	2.80
정제수**		44.8	62.6
합계	90	107	113.8

*나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

** 코팅 동안 증발된다

[0757]

[0758]

히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다. 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 이어서, 정제를 55°C에서 45분 동안 열처리하였다. 그 후에 코팅을 적용하였다.

[0759]

이어서, 정제 F941/07B, F944/49 및 F929/103을 75 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0760]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 29에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0761] <표 29>

정제	F941/07B		F944/49		F929/103	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	48,75	47,97	6,04	4,60	14,54	12,42
2h	65,20	64,34	24,83	21,75	39,00	35,75
3h	75,96	75,05	49,18	46,69	57,55	54,52
4h	83,03	82,25	61,94	59,94	70,09	67,76
5h	88,29	87,64	71,03	69,11	78,89	77,01
6h	92,21	91,60	78,22	76,31	85,20	83,57
7h	94,81	94,48	83,60	81,83	89,78	88,43
8h	96,53	96,01	87,96	86,66	93,23	92,16
9h	97,31	97,11	91,56	90,05	95,60	94,58
10h	97,54	97,46	93,89	92,84	97,08	96,33
11h	97,75	97,82	95,84	95,06	98,16	97,36
12h	97,70	97,71	97,07	96,61	98,46	98,01

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0762]

실시예 14

[0763]

하기 표 30에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0764]

[0765] <표 30>

정제	F944/90	F944/101D
성분	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.00	4.00
날록손 HCl	8.00	8.00
히드록시프로필 셀룰로스	5.00	5.00
에틸 셀룰로스 N45	7.50	7.50
스테아릴 알콜	17.5	17.5
락토스 무수물	46.0	46.0
스테아르산마그네슘	1.25	1.25
활석	0.75	0.75
합계	90	90
슈어릴리즈 E7-7050*		7.50
정제된 아드반티아(Advantia)* (아쿠아리우스(Aquarius) HPMC)		5.00
정제수**		30.0
합계	90	102.5

*나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

** 코팅 동안 증발된다

[0766]

[0767] 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다. 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 이어서, 정제를 55℃에서 30분 동안 열처리하였다. 그 후에 코팅을 적용하였다.

[0768] 이어서, 정제 F944/90 및 F944/101D를 75 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0769] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 31에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0770] <표 31>

정제	F944/90		F944/101D	
	0.1 N HCl pH1.2			
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	51,08	49,95	21,88	20,12
2h	68,55	67,18	38,23	36,15
3h	79,32	77,97	50,93	48,65
4h	86,47	85,26	60,36	58,15
5h	91,63	90,53	67,82	65,77
6h	94,86	94,04	74,74	72,72
7h	96,95	96,34	79,32	77,41
8h	97,90	97,48	83,90	82,14
9h	98,56	98,27	87,03	85,47
10h	98,97	98,72	90,14	88,73
11h	98,86	98,71	92,32	91,10
12h	98,87	98,76	94,09	93,11

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0771]

[0772] F994/101D와 유사한 정제를 제조하였다. 정제 F994/101B에서, 코팅에 의한 중량 증가는 약 5 mg이었다. 정제 F994/101E는 이들을 코팅 적용 후 55°C에서 30분 동안 경화시키는 것을 제외하고는 정제 F994/101D와 동일한 것이었다. 이들 정제를 또한 그의 시험관내 방출에 대하여 시험하였다.

[0773] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 32에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0774] <표 32>

정제	F944/101B		F944/101D		F944/101E	
	0.1 N HCl pH1.2					
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	33,91	32,23	21,88	20,12	15,55	13,05
2h	50,66	48,53	38,23	36,15	31,17	28,20
3h	62,06	59,71	50,93	48,65	42,66	39,67
4h	70,64	68,21	60,36	58,15	52,68	49,67
5h	77,57	75,20	67,82	65,77	60,06	56,91
6h	82,52	80,46	74,74	72,72	67,14	64,15
7h	86,96	84,87	79,32	77,41	72,70	69,83
8h	90,51	88,57	83,90	82,14	77,78	75,03
9h	92,75	90,85	87,03	85,47	82,36	79,77
10h	94,99	93,44	90,14	88,73	85,18	82,76
11h	95,81	94,56	92,32	91,10	87,84	85,55
12h	97,02	95,83	94,09	93,11	90,58	88,36

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0775]

[0776] 실시예 15

[0777] 하기 표 33에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0778] <표 33>

정제	PN3450	F944/78	PN3451	F944/82	F945/69
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.0	4.00	4.0	4.00	4.00
날록손 HCl	8.0	8.00	8.0	8.00	8.00
히드록시프로필 셀룰로스	5.0	5.00	5.0	5.00	5.00
스테아릴 알콜	17.5	17.5	25.0	25.0	25.0
에틸 셀룰로스 N45	7.5	7.5	10.0	10.0	10.0
락토스 무수물	46.0	46.0	46.0	46.0	46.0
활석	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
스테아르산마그네슘	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
합계	90	90	100	100	100
스테아릴 알콜 (과립외)		15.00		15.00	0.00
에틸셀룰로스 N45 (과립외)		0.00		0.00	15.00
합계	90	105	100	115	115

[0779]

[0780]

히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다.

[0781]

분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석, 및 추가량의 과립외 스테아릴 알콜 또는 에틸 셀룰로스와 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 이어서, 정제를 55°C에서 30분 동안 열처리하였다.

[0782]

이어서, 정제 PN3450, PN3451, F944/78, F944/82 및 F945/69를 75 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0783]

시험관내 방출 데이터는 하기 표 34에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0784]

<표 34>

정제	PN3450		F944/78		PN3451		F944/82		F945/69	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	51,50	50,80	43,94	42,52	40,54	39,69	30,89	29,56	38,94	37,56
2h	68,10	67,60	59,69	57,94	54,82	53,92	42,72	41,12	53,24	55,65
3h	78,50	78,30	70,31	68,46	64,22	63,54	51,12	49,36	62,95	61,61
4h	85,50	85,60	77,61	75,77	71,72	71,11	57,95	56,13	70,34	68,94
5h	90,50	90,70	83,81	82,16	77,74	77,28	63,21	61,38	76,28	75,05
6h	93,90	94,30	88,25	86,65	82,11	81,72	67,88	65,91	81,31	80,03
7h	95,90	96,60	91,83	90,29	85,82	85,65	71,76	69,85	85,10	84,05
8h	96,90	97,90	94,57	93,06	89,19	89,24	75,34	73,46	88,53	87,47
9h	97,50	98,50	96,50	95,28	91,82	91,93	78,37	76,52	91,35	90,32
10h	97,50	98,60	98,34	97,37	93,71	93,71	94,04	81,07	93,67	92,44
11h	97,00	98,30	99,36	98,52	95,19	95,72	83,52	81,76	95,31	94,47
12h	97,20	98,40	99,58	98,93	96,54	97,26	85,64	83,97	96,61	95,71

[0785]

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6 개 측정치의 평균이다.

[0786]

실시예 16

[0787] 하기 표 35에 나타낸 바와 같은 조성의 정제를 제조하였다.

[0788] <표 35>

정제	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
성분	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	4.00	4.00	4.00	4.00
날록손 HCl	8.00	8.00	8.00	8.00
히드록시프로필 셀룰로스	5.00	5.00	5.00	5.00
에틸 셀룰로스 N45	7.50	7.50	15.0	15.0
스테아릴 알콜	17.5	17.5	25.0	25.0
락토스 무수물	52.0	52.0	46.0	46.0
스테아르산마그네슘	0.75	0.75	0.75	0.75
활석	1.25	1.25	1.25	1.25
합계	90	90	105	105
슈어릴리즈 E7-19030*	5.00	6.00	5.00	9.00
오파드라이 II 브라운*	5.00	4.00	5.00	6.00
정제수**	20.0	24.0	20.0	36.0
합계	100	100	115	120

*나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

** 코팅 동안 증발된다

[0789]

[0790]

히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 지속 방출 중합체로서의 락토스 무수물, 스테아릴 알콜, 히드록시프로필 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스 N45와 혼합하였다. 이들 성분을 10분 동안 더블 콘 혼합기에서 블렌딩하였다. 그 후에, 상기 블렌드를 상기 기재된 바와 같이 가열된 이축 압출기를 이용하여 용융 압출하였다. 분쇄된 과립을 텀블러 혼합기에서 스테아르산마그네슘 및 활석과 블렌딩하였다. 그 후에, 블렌딩된 과립을 정제로 압축하였다. 이어서, 정제를 55℃에서 60분 동안 열처리하였다. 그 후에, 균일 분무 패턴을 제공하기 위해 조절되고 정제층으로부터 대략 15 cm에 위치한 1.2 mm 노즐로 설비된 마네스티(Manesty) 공기 미립자화 분무를 이용하여 코팅을 적용하였다.

[0791]

미립자화 공기 압력 1.8 bar

[0792]

팬 폭 공기 압력 2.0 bar

[0793]

입구 공기 온도 52℃

[0794]

출구 공기 온도 40-45℃

[0795]

공기 흐름 350 m³/hr

[0796]

드럼 속도 20 rpm

[0797]

분무 비율 대략 6-10 g/분

[0798]

캐비넷 함몰 -50

[0799]

규소 배관의 벽 두께 1.6mm

[0800]

규소 배관의 구멍 4.8mm

[0801]

이어서, 정제 PN3642, PN3643, PN 3644 및 PN3645를 75 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0802] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 36에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0803] <표 36>

정제	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	30,14	28,16	16,15	13,62	23,29	21,81	12,70	10,75
2h	49,65	47,91	35,51	32,66	38,00	36,72	26,59	24,45
3h	63,09	61,54	48,58	45,95	48,11	46,87	36,40	34,25
4h	72,95	71,53	58,85	56,36	55,98	54,76	44,48	42,37
5h	80,56	79,42	67,19	64,83	62,40	61,34	51,12	49,13
6h	86,32	85,32	74,14	71,99	68,00	67,04	56,94	54,86
7h	90,74	89,90	79,91	77,93	72,67	71,84	62,26	60,16
8h	93,79	93,27	84,68	82,84	76,69	76,04	66,72	64,85
9h	95,94	95,81	88,57	87,10	80,26	79,73	70,73	68,92
10h	97,59	97,63	91,68	90,47	83,28	82,73	74,08	72,62
11h	98,31	98,63	94,10	93,30	86,00	85,59	77,48	75,82
12h	98,77	99,28	96,05	95,31	88,08	87,94	80,30	78,70

[0804] Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl. 값은 6개 측정치의 평균이다.

[0805] 정제 PN3642, PN3643, PN3644, PN3645를 추가로 그의 알콜 내성에 대해 평가하였다. 이를 위해, 시험관내 방출 속도를 75 rpm으로 유럽 약전 페들 방법을 이용하여 40% EtOH를 함유한 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 500 ml 중에서 측정하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC에 의해 220 nm에서 분석하였다.

[0806] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 37에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다.

[0807] <표 37>

정제	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
용해 매질	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 min	3.8	2.7	1.8	1.4	4.0	2.7	1.4	0.7
30 min	10.2	8.6	5.6	4.5	9.5	8.2	2.1	1.9
45 min	16.7	14.6	9.9	8.3	15.3	13.8	4.6	3.8
60 mi	22.4	20.1	14.1	10.7	20.3	18.5	7.3	6.1
90 min	31.8	29.3	21.9	17.6	27.9	26.1	12.8	11.0
120 min	39.5	36.8	29.4	25.6	34.1	32.4	18.0	15.8

[0808] Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl, 0.1 N HCl w 40% EtOH = 0.1 N HCl pH 1.2, 40% 에탄올 함유, n.d. = 측정되지 않음. 값은 6개 측정치의 평균이다.

[0809] 그 후에, 정제 PN3642, PN3643, PN3644 및 PN3645를 PVC 블리스터에 넣고, 40°C 및 75% RH에서 1, 2 및 3개월 동안 저장하였다.

[0810] 모든 정제를 전체 관련 물질에 대해 초기에 또는 저장 후에 시험하였다.

[0811] 그 결과를 하기 표 38에 나타내었다.

[0812] <표 38>

정제	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
용기	PVC	PVC	PVC	PVC
저장	40°C/75% RH	40°C/75% RH	40°C/75% RH	40°C/75% RH
초기	0.00%	0.00%	0.00%	0.08%
1 개월	0.00%	0.05%	0.05%	0.00%
2 개월	0.05%	0.00%	0.00%	0.00%
3 개월	0.05%	0.05%	0.00%	0.05%

[0813] 모든 정제를 공지된 관련 물질에 대해 초기에 또는 또한 저장 후에 시험하였다. 이들은 노르옥시모르폰, 히드

로모르폰 N-옥시드, 슈도히드로모르폰, 날록손 N-옥시드, 슈도날록손이었다. 모든 공지된 물질은 검출 한계 미만이거나 또는 정량화 한계 미만이었다.

[0815] 실시예 17

[0816] 정제 PN3462에 해당하는 정제를 단식 상태의 15명의 건강한 대상체에서 개방 표지 단일-용량 연구에서 시험하였다. 평균 AUCt/h*pg/ml은 7675.9이었고, 평균 Cmax (pg/ml)는 664.6이었고, 평균 tmax는 1.9h이었다.

[0817] 실시예 18

[0818] 지속 방출 코팅을 갖는 제제를 하기 표 39의 조성을 갖도록 제조하였다.

[0819] <표 39>

제제	A	B
성분	캡슐 당 양 (mg)	캡슐 당 양 (mg)
미세결정질 셀룰로스 (MCC) 구체	44.89	44.83
히드로모르폰 히드로클로라이드	3.00	3.00
날록손 히드로클로라이드 2 수화물	1.65	1.65
히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 필름 코팅 농축물 (오파드라이 YS-1- 7006, 클리어) HS	1.63	1.68
수성 에틸셀룰로스 분산액 (슈어틸리즈)	4.66	6.04
폴리비닐 알콜- 폴리에틸렌 글리콜 그래프트 공중합체 (콜리코트(Kollicoat) IR) HS	0.34	0.45
이산화규소 NF (실로이드(Syloid) 244FP) NF	0.00	0.29
정제수 USP	q.s.	q.s.
합계	~56	~58

[0820]

[0821] 제제 A를 위해, 물 중에 용해된 히드로모르폰 및 날록손으로부터 용액을 제조하였다 (오파드라이 클리어(Opadry Clear)® YS-1-7006). 이어서, 이 용액을 워스터(Wurster) 칼럼을 갖는 유동층 건조기에서 미세결정질 셀룰로스 (MXX) 비드 상에 분무하였다. 이것은 즉시-방출 (IR) 비드를 생성한다. 이어서, IR 비드를 워스터 칼럼을 갖는 유동층 건조기에서 슈어틸리즈 분산액 및 콜리코트(Kollicoat) IR과 함께 분무하고, 이에 따라 지속 방출 비드가 형성되었다. 이어서, 지속 방출 비드를 오파드라이 클리어® YS-1-7006 수용액과 함께 분무하였다. 오파드라이는 비드를 응집으로부터 보호하였다. 이어서, 비드를 캡슐화하였다.

[0822]

제제 B를 위해, 물 중에 용해된 히드로모르폰 및 날록손으로부터 용액을 제조하였다 (오파드라이 클리어® YS-1-7006). 이어서, 이 용액을 워스터 칼럼을 갖는 유동층 건조기에서 미세결정질 셀룰로스 (MXX) 비드 상에 분무하였다. 이것은 즉시-방출 (IR) 비드를 생성한다. 이어서, IR 비드를 워스터 칼럼을 갖는 유동층 건조기에서 슈어틸리즈 분산액 및 콜리코트 IR과 함께 분무하고, 이에 따라 지속 방출 비드가 형성되었다. 이어서, 지속 방출 비드를 오파드라이 클리어® YS-1-7006 수용액과 함께 분무하였다. 오파드라이는 비드를 응집으로부터 보호하였다. 이어서, 물을 분무하면서 60°C 출구 온도의 유동층 건조기에서 2시간 동안 비드를 경화시켰다. 이어서, 경화된 비드를 오파드라이 클리어 코팅으로 코팅하고, 이산화규소화 혼합한 후에 캡슐화하였다.

[0823] 이어서, 제제 A 및 B를 100 rpm에서 USP 바스켓 방법을 이용하여 효소가 없는 인공 위액 (SGF) 용해 매질 (0.1 N HCl, pH 1.2) 000 ml 중에서 시험관내 방출 거동과 관련하여 분석하였다. 용해 매질의 분취액을 각 시점에서 취하고, HPLC/UV에 의해 분석하였다.

[0824] 시험관내 방출 데이터는 하기 표 40에서 백분율 (시험된 활성제의 표지 함량을 기준으로 함)로 표시된다. 괄호 안의 값은 6개의 정제를 측정하는 경우에 관찰된 범위를 나타낸다.

[0825] <표 40>

제제	A		B	
	0.1 N HCl pH1.2		0.1 N HCl pH1.2	
용해 매질				
시험된 활성제	Hm	Nal	Hm	Nal
1h	3 (2-3)	4 (3-5)	14 (13-15)	15 (14-17)
2h	6 (5-7)	7 (7-8)	40 (39-42)	42 (41-43)
4h	20 (19-22)	12 (12-14)	68 (68-69)	69 (68-69)
8h	67 (65-68)	65 (63-66)	90 (89-90)	89 (88-90)
12h	87 (87-88)	85 (84-86)	97 (97-98)	97 (96-97)
16h	96 (95-96)	94 (93-95)	100 (99-101)	100 (99-101)
24h	102 (101-102)	101 (100-101)	103 (101-104)	103 (101-104)

Hm = 히드로모르폰 HCl, Nal = 날록손 HCl; 값은 6개 측정치의 평균이고, 괄호 안의 값은 관찰된 범위를 나타낸다.

[0826] 제제 A 및 제제 B로부터의 제어 방출 비드 투여 형태는 금식 상태 하에 수행된 단일-용량 pK 연구에서 히드로모르프 콘틴(Hydromorph Contin)TM에 대해서 시험하였다. 결과의 개요는 도 2에 나타내었다.

[0828] 그 결과는 모든 3가지 제제가 생체등가성을 나타내었다. 제제 A는 그것이 참조 제제의 tmax에 가장 근접한 tmax를 생성하기 때문에 바람직하다. 따라서, 본 발명에 따른 투여 형태가 제어 방출 비드 투여 형태의 형태로 존재하는 경우, (i) 이것은 제조 동안 경화 단계에 적용하지 않고, (ii) 히드로모르폰:날록손을 2:1 중량비로 함유하는 것이 바람직할 수 있다 (이것은 건강한 비-의존성 오피오이드-경험 기분전환 약물 사용자에서 정맥내 히드로모르폰 남용 가능성에 대한 날록손의 효과를 평가하는 랜덤화된 이중-맹검 위약-제어 용량-범위 교차 연구에서 확인되었음).

[0829] 실시예 19

[0830] 본 실시예는 수성 제조 방법을 보여준다. 하기 표 41에 나타난 바와 같은 조성의 과립을 제조하였다.

[0831] <표 41>

과립	F888/49	F888/55
성분	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl	2.0	
날록손 HCl		4.0
에틸 셀룰로스	32.0	32.0
유드라짓 NE 40 D*	23.0	23.0
락토스 무수물	29.7	29.7
정제수**	11.5	11.5
글리세롤 모노스테아레이트 40- 55%	2.3	2.3
히프로멜로스 5.2 mPas***	0.23	0.23
활석	5.8	5.8
합계***	95.0	97.0

*나타낸 양은 사용된 고체의 양을 의미한다.

** 건조시킴으로써 물을 과립으로부터 제거하였다.

*** 상기 양은 물을 함유하지 않은 과립의 중량을 의미한다.

상기 양은 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl을 의미한다.

[0832]

[0833]

과립을 수득하기 위해, 히프로멜로스 5.2 mPas를 실버손(Silverson) 고전단 혼합기를 이용하여 완전히 용해될 때까지 정제수와 혼합하였다. 이어서, 60℃로 가열하고 혼합을 유지하면서, 글리세롤 모노스테아레이트 40-55%를 첨가하였다. 혼합물이 60℃에 도달하는 경우, 가열을 중단하고, 혼합물을 계속 혼합하면서 <54℃로 냉각시켰다. 활석을 완전히 분산될 때까지 하이돌프(Heidolph) 패들 교반기로 교반하면서 유드라짓 NE 40 D 분산액에 첨가하였다. 이어서, 히프로멜로스/글리세롤 모노스테아레이트 분산액을 균질 혼합물이 수득될 때까지 패들을 교반하면서 유드라짓 NE 40 D / 활석 분산액에 첨가하였다. 교반을 유지하였다.

[0834]

에틸 셀룰로스, 락토스 및 히드로모르폰 히드로클로라이드 또는 날록손 히드로클로라이드를 에어로마틱 필더(Aeromatic Fielder) S2 유동층 과립화기에 넣었다.

[0835]

유동층 과립화를 위한 조건은 다음과 같았다:

[0836]

장치: 에어로마틱-필더 S2 유동층 과립화기

[0837]

노즐 직경: 1.8mm

[0838]

분무 압력: 필터 챔버

[0839]

공기 속도 (m/s): 4-6

[0840]

입구 공기 온도 (℃): 30-40

[0841]

분무 비율 (g/minxkg): 30-50

[0842]

분무 시간 (분): 120

[0843]

생성물 온도 (℃): 24-26

[0844]

이어서, 수분 함량이 2% w/w 미만이 될 때까지, 과립을 20-30분 동안 <28℃에서 유동층 과립화기에서 건조시켰다. 이어서, 상기 과립을 1mm의 메쉬 크기를 갖는 데미 피넥스(Demi Finex) 체 진탕기를 이용하여 체로 쳤다. 그 후에, 과립을 콰도로 코밀(Quadro Comil) 197S를 이용하여 분쇄하였다.

[0845]

이어서, 과립을 정제로 가압하였다 (표 42 참조).

[0846] <표 42>

정제	F888/72	F888/83
성분	양 (mg)	양 (mg)
히드로모르폰 HCl 과립 F888/49	95.0	
날록손 HCl 과립 F888/55		97.0
히드로모르폰 HCl		2.0
날록손 HCl	4.0	
스테아르산마그네슘	1.0	1.0
합계	100	100

상기 양은 히드로모르폰 HCl 및 날록손 HCl 을 의미한다.

[0847]

[0848]

정제를 수득하기 위해, 과립을 아펙스(Apex) 콘 블렌더를 이용하여 히드로모르폰 HCl 또는 날록손 HCl 및 스테아르산마그네슘과 블렌딩하였다. 킬리안(Kilian) 회전식 타정 프레스를 50,000 정제/hr까지의 타정 속도로 이용하여 블렌드를 압축함으로써 정제를 수득하였다.

[0849]

정제 F888/72를 1시간 동안 60°C에서 대류 오븐에서 경화시켰다. 경화된 정제는 F892/15로 표시하였다.

[0850]

정제 F888/83을 1시간 동안 60°C에서 경화시켰다. 경화된 정제는 F892/16로 표시하였다.

[0851]

정제 F892/15 및 F892/16을 추가로 ICH 스트레스 조건 하에 장기간 저장, 즉 25°C/60%RH에서 7개월 동안의 저장에 적용하였다.

[0852]

F892/15에 있어서, 전체 관련 물질의 양은 0.28%였다. 히드로모르폰 N-옥시드의 양은 0.18%였다.

[0853]

F892/16에 있어서, 전체 관련 물질의 양은 0.56%였다. 히드로모르폰 N-옥시드의 양은 0.14%였다. 노르옥시모르폰의 양은 0.10%였다. 날록손 N-옥시드의 양은 0.06%였다.

[0854]

본 발명의 일부 실시양태는 다음에 관한 것이다:

[0855]

1. 적어도

[0856]

a) 하나 이상의 지속 방출 물질;

[0857]

b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체

[0858]

를 포함하며,

[0859]

c) 열처리되는

[0860]

경구 지속 방출 제약 조성물.

[0861]

2. 제1 실시양태에 있어서, 하나 이상의 지속 방출 물질 및 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인 제약 조성물.

[0862]

3. 제1 실시양태 또는 제2 실시양태에 있어서, 지속 방출 코팅이 활성 성분 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 상에 배치되는 것인 제약 조성물.

[0863]

4. 제1 실시양태 내지 제3 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 제약 조성물 중에 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 존재하는 것인 제약 조성물.

[0864]

5. 제1 실시양태 내지 제4 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 소수성 또는 친수성 중합체, 단백질-유래 물질, 검, 치환 또는 비치환된 탄화수소, 소화가능한 탄수화물, 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 천연 및 합성 오일 및 왁스를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

- [0865] 6. 제5 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 셀룰로스 에테르, (메트)아크릴계 (공)중합체 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [0866] 7. 제6 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 중성 (메트)아크릴계 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [0867] 8. 제1 실시양태 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0868] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE;
- [0869] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0870] 를 포함하며, 여기서
- [0871] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0872] 제약 조성물.
- [0873] 9. 제1 실시양태 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0874] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [0875] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0876] 를 포함하며, 여기서
- [0877] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0878] 제약 조성물.
- [0879] 10. 제1 실시양태 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0880] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 지방 알콜;
- [0881] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0882] 를 포함하며, 여기서
- [0883] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0884] 제약 조성물.
- [0885] 11. 제1 실시양태 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0886] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [0887] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0888] 를 포함하며, 여기서
- [0889] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0890] 제약 조성물.

- [0891] 12. 제1 실시양태 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0892] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0893] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0894] 를 포함하며, 여기서
- [0895] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0896] 제약 조성물.
- [0897] 13. 제1 실시양태 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0898] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0899] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0900] 를 포함하며, 여기서
- [0901] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0902] 제약 조성물.
- [0903] 14. 제1 실시양태 내지 제7 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0904] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE, 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0905] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0906] 를 포함하며, 여기서
- [0907] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0908] 제약 조성물.
- [0909] 15. 제1 실시양태 내지 제14 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 방출 속도 조절제, 하나 이상의 구형화제 및/또는 하나 이상의 점착 방지제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [0910] 16. 제15 실시양태에 있어서, 상기 충전제가 무수 락토스인 제약 조성물.
- [0911] 17. 제15 실시양태 또는 제16 실시양태에 있어서, 스테아르산마그네슘 및/또는 활석이 윤활제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [0912] 18. 제15 실시양태 내지 제17 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 결합제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [0913] 19. 제15 실시양태 내지 제18 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 음이온성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓 RSPO 및/또는 크산탄 검이 방출 속도 조절제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [0914] 20. 제15 실시양태 내지 제19 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 구형화제로서 사용되는 것인 제약 조성물.

- [0915] 21. 제1 실시양태 내지 제20 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 열처리가 약 30℃ 내지 약 95℃ 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 제약 조성물.
- [0916] 22. 제1 실시양태 내지 제21 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37℃에서 75 또는 100 rpm으로 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 측정하는 경우, 하기의 시험관내 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물:
- [0917] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,
- [0918] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
- [0919] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
- [0920] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
- [0921] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
- [0922] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
- [0923] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,
- [0924] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [0925] 23. 제1 실시양태 내지 제22 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37℃에서 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양을 37℃에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양과 비교한 비가 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 제약 조성물.
- [0926] 24. 제1 실시양태 내지 제23 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0927] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0928] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0929] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물.
- [0930] 25. 제1 실시양태 내지 제24 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0931] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0932] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [0933] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 3% 미만을 갖는 제약 조성물.
- [0934] 26. 적어도
- [0935] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [0936] b) 제약 조성물 중에서 약 2:1 내지 약 1:3, 바람직하게는 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3 범위의 중량비로 존재하는, 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되

는 염 또는 유도체

- [0941] 를 포함하는 경구 지속 방출 제약 조성물.
- [0942] 27. 제26 실시양태에 있어서, 지속 방출 제약 조성물이 열처리되는 것인 제약 조성물.
- [0943] 28. 제26 실시양태 또는 제27 실시양태에 있어서, 하나 이상의 지속 방출 물질 및 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인 제약 조성물.
- [0944] 29. 제26 실시양태 내지 제28 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 코팅이 활성 성분 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 상에 배치되는 것인 제약 조성물.
- [0945] 30. 제26 실시양태 내지 제29 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 소수성 또는 친수성 중합체, 단백질-유래 물질, 검, 치환 또는 비치환된 탄화수소, 소화가능한 탄수화물, 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 천연 및 합성 오일 및 왁스를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- [0946] 31. 제30 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 셀룰로스 에테르, (메트)아크릴계 (공)중합체 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [0947] 32. 제31 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 중성 (메트)아크릴계 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [0948] 33. 제26 실시양태 내지 제32 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0949] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE;
- [0950] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0951] 를 포함하며, 여기서
- [0952] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0953] 제약 조성물.
- [0954] 34. 제26 실시양태 내지 제32 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0955] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [0956] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0957] 를 포함하며, 여기서
- [0958] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0959] 제약 조성물.
- [0960] 35. 제26 실시양태 내지 제32 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0961] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 지방 알콜;
- [0962] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0963] 를 포함하며, 여기서
- [0964] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인

는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인

- [0965] 제약 조성물.
- [0966] 36. 제26 실시양태 내지 제32 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0967] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [0968] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0969] 를 포함하며, 여기서
- [0970] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0971] 제약 조성물.
- [0972] 37. 제26 실시양태 내지 제32 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0973] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0974] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0975] 를 포함하며, 여기서
- [0976] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0977] 제약 조성물.
- [0978] 38. 제26 실시양태 내지 제32 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0979] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0980] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0981] 를 포함하며, 여기서
- [0982] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0983] 제약 조성물.
- [0984] 39. 제26 실시양태 내지 제32 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [0985] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE, 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [0986] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [0987] 를 포함하며, 여기서
- [0988] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [0989] 제약 조성물.

- [0990] 40. 제26 실시양태 내지 제39 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 방출 속도 조절제, 하나 이상의 구형화제 및/또는 하나 이상의 점착방지제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [0991] 41. 제40 실시양태에 있어서, 상기 충전제가 무수 락토스인 제약 조성물.
- [0992] 42. 제40 실시양태 또는 제41 실시양태에 있어서, 스테아르산마그네슘 및/또는 활석이 윤활제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [0993] 43. 제40 실시양태 내지 제42 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 결합제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [0994] 44. 제40 실시양태 내지 제43 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 음이온성(메트)아크릴산(공)중합체, 예컨대 유드라짓 RSPO 및/또는 크산탄 겜이 방출 속도 조절제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [0995] 45. 제40 실시양태 내지 제44 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 구형화제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [0996] 46. 제26 실시양태 내지 제45 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 열처리가 약 30°C 내지 약 95°C 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 제약 조성물.
- [0997] 47. 제26 실시양태 내지 제46 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 측정하는 경우, 하기의 시험관내 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물:
 - [0998] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,
 - [0999] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
 - [1000] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
 - [1001] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
 - [1002] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
 - [1003] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
 - [1004] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,
 - [1005] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [1006] 48. 제26 실시양태 내지 제47 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양을 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양과 비교한 비가 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 제약 조성물.
- [1007] 49. 제26 실시양태 내지 제48 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
 - [1008] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
 - [1009] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
 - [1010] 를 포함하며,
 - [1011] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
 - [1012] 제약 조성물.

- [1013] 50. 제26 실시양태 내지 제49 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1014] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1015] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1016] 를 포함하며,
- [1017] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 3% 미만을 갖는
- [1018] 제약 조성물.
- [1019] 51. 적어도
- [1020] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1021] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1022] 를 포함하며, 여기서
- [1023] c) 하나 이상의 지속 방출 물질 및 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1024] 경구 지속 방출 제약 조성물.
- [1025] 52. 제51 실시양태에 있어서, 지속 방출 제약 조성물이 열처리되는 것인 제약 조성물.
- [1026] 53. 제51 실시양태 또는 제52 실시양태에 있어서, 지속 방출 코팅이 활성 성분 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 상에 배치되는 것인 제약 조성물.
- [1027] 54. 제51 실시양태 내지 제53 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 제약 조성물 중에 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 존재하는 것인 제약 조성물.
- [1028] 55. 제51 실시양태 내지 제54 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 소수성 또는 친수성 중합체, 단백질-유래 물질, 검, 치환 또는 비치환된 탄화수소, 소화가능한 탄수화물, 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 천연 및 합성 오일 및 왁스를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- [1029] 56. 제55 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 셀룰로스 에테르, (메트)아크릴계 (공)중합체 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1030] 57. 제56 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 중성 (메트)아크릴계 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1031] 58. 제51 실시양태 내지 제57 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1032] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE;
- [1033] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1034] 를 포함하며, 여기서
- [1035] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1036] 제약 조성물.
- [1037] 59. 제51 실시양태 내지 제58 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도

- [1038] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1039] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1040] 를 포함하며, 여기서
- [1041] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1042] 제약 조성물.
- [1043] 60. 제51 실시양태 내지 제58 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1044] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 지방 알콜;
- [1045] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1046] 를 포함하며, 여기서
- [1047] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1048] 제약 조성물.
- [1049] 61. 제51 실시양태 내지 제58 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1050] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1051] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1052] 를 포함하며, 여기서
- [1053] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1054] 제약 조성물.
- [1055] 62. 제51 실시양태 내지 제58 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1056] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1057] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1058] 를 포함하며, 여기서
- [1059] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1060] 제약 조성물.
- [1061] 63. 제49 실시양태 내지 제55 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1062] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1063] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체

- [1064] 를 포함하며, 여기서
- [1065] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1066] 제약 조성물.
- [1067] 64. 제51 실시양태 내지 제58 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1068] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE, 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1069] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1070] 를 포함하며, 여기서
- [1071] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1072] 제약 조성물.
- [1073] 65. 제51 실시양태 내지 제64 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 방출 속도 조절제, 하나 이상의 구형화제 및/또는 하나 이상의 점착방지제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [1074] 66. 제65 실시양태에 있어서, 상기 충전제가 무수 락토스인 제약 조성물.
- [1075] 67. 제65 실시양태 또는 제66 실시양태에 있어서, 스테아르산마그네슘 및/또는 활석이 윤활제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1076] 68. 제65 실시양태 내지 제67 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 결합제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1077] 69. 제65 실시양태 내지 제68 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 음이온성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓 RSPO 및/또는 크산탄 검이 방출 속도 조절제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1078] 70. 제65 실시양태 내지 제69 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 구형화제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1079] 71. 제51 실시양태 내지 제70 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 열처리가 약 30°C 내지 약 95°C 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 제약 조성물.
- [1080] 72. 제51 실시양태 내지 제71 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 측정하는 경우, 하기의 시험관내 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물:
- [1081] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,
- [1082] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
- [1083] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
- [1084] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
- [1085] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
- [1086] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
- [1087] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,
- [1088] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.

- [1089] 73. 제51 실시양태 내지 제72 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양을 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양과 비교한 비가 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 제약 조성물.
- [1090] 74. 제51 실시양태 내지 제73 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1091] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1092] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1093] 를 포함하며,
- [1094] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는
- [1095] 제약 조성물.
- [1096] 75. 제51 실시양태 내지 제74 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1097] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1098] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1099] 를 포함하며,
- [1100] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 3% 미만을 갖는
- [1101] 제약 조성물.
- [1102] 76. 적어도
- [1103] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1104] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1105] 를 포함하며,
- [1106] c) 알콜 내성을 제공하는
- [1107] 경구 지속 방출 제약 조성물.
- [1108] 77. 제76 실시양태에 있어서, 지속 방출 제약 조성물이 열처리되는 것인 제약 조성물.
- [1109] 78. 제76 실시양태 또는 제77 실시양태에 있어서, 하나 이상의 지속 방출 물질 및 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인 제약 조성물.
- [1110] 79. 제76 실시양태 내지 제78 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 코팅이 활성 성분 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 상에 배치되는 것인 제약 조성물.
- [1111] 80. 제76 실시양태 내지 제79 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 제약 조성물 중에 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 존재하는 것인 제약 조성물.
- [1112] 81. 제76 실시양태 내지 제80 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 소수성 또는 친수성

중합체, 단백질-유래 물질, 검, 치환 또는 비치환된 탄화수소, 소화가능한 탄수화물, 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 천연 및 합성 오일 및 왁스를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

- [1113] 82. 제81 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 셀룰로스 에테르, (메트)아크릴계 (공)중합체 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1114] 83. 제82 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 중성 (메트)아크릴계 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1115] 84. 제76 실시양태 내지 제83 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1116] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE;
- [1117] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [1118] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1120] 제약 조성물.
- [1121] 85. 제76 실시양태 내지 제83 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1122] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1123] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [1124] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1126] 제약 조성물.
- [1127] 86. 제76 실시양태 내지 제83 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1128] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 지방 알콜;
- [1129] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [1131] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1132] 제약 조성물.
- [1133] 87. 제76 실시양태 내지 제83 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1134] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1135] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [1136] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [1137] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서

는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인

- [1138] 제약 조성물.
- [1139] 88. 제76 실시양태 내지 제83 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1140] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1141] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1142] 를 포함하며, 여기서
- [1143] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1144] 제약 조성물.
- [1145] 89. 제76 실시양태 내지 제83 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1146] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1147] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1148] 를 포함하며, 여기서
- [1149] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1150] 제약 조성물.
- [1151] 90. 제76 실시양태 내지 제83 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1152] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE, 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1153] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1154] 를 포함하며, 여기서
- [1155] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1156] 제약 조성물.
- [1157] 91. 제76 실시양태 내지 제90 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 방출 속도 조절제, 하나 이상의 구형화제 및/또는 하나 이상의 점착방지제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [1158] 92. 제91 실시양태에 있어서, 상기 충전제가 무수 락토스인 제약 조성물.
- [1159] 93. 제91 실시양태 또는 제92 실시양태에 있어서, 스테아르산마그네슘 및/또는 활석이 윤활제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1160] 94. 제91 실시양태 내지 제93 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 결합제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1161] 95. 제91 실시양태 내지 제94 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 음이온성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓 RSPO 및/또는 크산탄 검이 방출 속도 조절제로서 사용되는 것인

제약 조성물.

- [1162] 96. 제91 실시양태 내지 제95 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 구형화제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1163] 97. 제76 실시양태 내지 제96 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 열처리가 약 30℃ 내지 약 95℃ 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 제약 조성물.
- [1164] 98. 제76 실시양태 내지 제97 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37℃에서 75 또는 100 rpm으로 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 측정하는 경우, 하기의 시험관내 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물:
 - [1165] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,
 - [1166] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
 - [1167] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
 - [1168] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
 - [1169] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
 - [1170] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
 - [1171] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,
 - [1172] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [1173] 99. 제76 실시양태 내지 제98 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37℃에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양을 37℃에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양과 비교한 비가 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 제약 조성물.
- [1174] 100. 제76 실시양태 내지 제99 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
 - [1175] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
 - [1176] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
 - [1177] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물.
- [1180] 101. 제76 실시양태 내지 제100 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
 - [1181] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
 - [1182] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
 - [1183] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 3% 미만을 갖는 제약 조성물.
- [1185] 102. 적어도
- [1186]

- [1187] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1188] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [1189] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 경구 지속 방출 제약 조성물.
- [1192] 103. 제102 실시양태에 있어서, 지속 방출 제약 조성물이 열처리되는 것인 제약 조성물.
- [1193] 104. 제102 실시양태 또는 제103 실시양태에 있어서, 하나 이상의 지속 방출 물질 및 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인 제약 조성물.
- [1194] 105. 제102 실시양태 내지 제104 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 코팅이 활성 성분 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 상에 배치되는 것인 제약 조성물.
- [1195] 106. 제102 실시양태 내지 제105 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 제약 조성물 중에 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 존재하는 것인 제약 조성물.
- [1196] 107. 제102 실시양태 내지 제106 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 소수성 또는 친수성 중합체, 단백질-유래 물질, 검, 치환 또는 비치환된 탄화수소, 소화가능한 탄수화물, 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 천연 및 합성 오일 및 왁스를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- [1197] 108. 제107 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 셀룰로스 에테르, (메트)아크릴계 (공)중합체 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1198] 109. 제108 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 중성 (메트)아크릴계 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1199] 110. 제102 실시양태 내지 제109 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1200] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE;
- [1201] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [1202] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인 제약 조성물.
- [1203] 111. 제102 실시양태 내지 제109 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1204] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1205] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며, 여기서
- [1206] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인

- [1210] 제약 조성물.
- [1211] 112. 제102 실시양태 내지 제109 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1212] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 지방 알콜;
- [1213] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1214] 를 포함하며, 여기서
- [1215] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1216] 제약 조성물.
- [1217] 113. 제102 실시양태 내지 제109 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1218] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1219] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1220] 를 포함하며, 여기서
- [1221] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1222] 제약 조성물.
- [1223] 114. 제102 실시양태 내지 제109 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1224] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1225] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1226] 를 포함하며, 여기서
- [1227] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1228] 제약 조성물.
- [1229] 115. 제102 실시양태 내지 제109 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1230] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1231] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1232] 를 포함하며, 여기서
- [1233] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1234] 제약 조성물.
- [1235] 116. 제102 실시양태 내지 제109 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1236] a) 지속 방출 매트릭스 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE, 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소

수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;

- [1237] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1238] 를 포함하며, 여기서
- [1239] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1240] 제약 조성물.
- [1241] 117. 제102 실시양태 내지 제116 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 방출 속도 조절제, 하나 이상의 구형화제 및/또는 하나 이상의 점착방지제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [1242] 118. 제117 실시양태에 있어서, 상기 충전제가 무수 락토스인 제약 조성물.
- [1243] 119. 제117 실시양태 또는 제118 실시양태에 있어서, 스테아르산마그네슘 및/또는 활석이 윤활제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1244] 120. 제117 실시양태 내지 제119 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 결합제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1245] 121. 제117 실시양태 내지 제120 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 음이온성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓 RSPO 및/또는 크산탄 겐이 방출 속도 조절제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1246] 122. 제117 실시양태 내지 제121 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 구형화제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1247] 123. 제102 실시양태 내지 제122 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 열처리가 약 30°C 내지 약 95°C 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 제약 조성물.
- [1248] 124. 제102 실시양태 내지 제123 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 측정하는 경우, 하기의 시험관내 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물:
- [1249] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,
- [1250] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
- [1251] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
- [1252] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
- [1253] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
- [1254] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
- [1255] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,
- [1256] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [1257] 125. 제102 실시양태 내지 제124 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양을 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양과 비교한 비가 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 제약 조성물.
- [1258] 126. 제102 실시양태 내지 제125 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도

- [1259] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1260] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1261] 를 포함하며,
- [1262] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 및/또는 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 관련 전체 물질 3% 미만을 갖는
- [1263] 제약 조성물.
- [1264] 127. 적어도
- [1265] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1266] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1267] 를 포함하며,
- [1268] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체와 관련되고/관련되거나 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체와 관련된 전체 물질 3% 미만을 갖는
- [1269] 경구 지속 방출 제약 조성물.
- [1270] 128. 제127 실시양태에 있어서, 지속 방출 제약 조성물이 열처리되는 것인 제약 조성물.
- [1271] 129. 제127 실시양태 또는 제128 실시양태에 있어서, 하나 이상의 지속 방출 매트릭스 물질 및 히드로모르폰 또는 하나 이상의 지속 방출 물질 및 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인 제약 조성물.
- [1272] 130. 제127 실시양태 내지 제129 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 코팅이 활성 성분 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 상에 배치되는 것인 제약 조성물.
- [1273] 131. 제127 실시양태 내지 제130 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체가 제약 조성물 중에 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2 또는 약 1:3의 중량비로 존재하는 것인 제약 조성물.
- [1274] 132. 제127 실시양태 내지 제131 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 소수성 또는 친수성 중합체, 단백질-유래 물질, 검, 치환 또는 비치환된 탄화수소, 소화가능한 탄수화물, 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 천연 및 합성 오일 및 왁스를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- [1275] 133. 제132 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 셀룰로스 에테르, (메트)아크릴계 (공)중합체 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1276] 134. 제133 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 중성 (메트)아크릴계 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜인 제약 조성물.
- [1277] 135. 제127 실시양태 내지 제134 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1278] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE;
- [1279] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1280] 를 포함하며, 여기서
- [1281] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1282] 제약 조성물.

- [1283] 136. 제127 실시양태 내지 제134 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1284] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1285] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1286] 를 포함하며, 여기서
- [1287] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1288] 제약 조성물.
- [1289] 137. 제127 실시양태 내지 제134 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1290] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 지방 알콜;
- [1291] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1292] 를 포함하며, 여기서
- [1293] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1294] 제약 조성물.
- [1295] 138. 제127 실시양태 내지 제134 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1296] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스;
- [1297] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1298] 를 포함하며, 여기서
- [1299] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1300] 제약 조성물.
- [1301] 139. 제127 실시양태 내지 제134 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1302] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1303] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1304] 를 포함하며, 여기서
- [1305] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1306] 제약 조성물.
- [1307] 140. 제127 실시양태 내지 제134 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1308] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1309] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염

또는 유도체

- [1310] 를 포함하며, 여기서
- [1311] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1312] 제약 조성물.
- [1313] 141. 제127 실시양태 내지 제134 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1314] a) 지속 방출 물질로서의 하나 이상의 (메트)아크릴산 (공)중합체, 바람직하게는 하나 이상의 중성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓®NE, 하나 이상의 셀룰로스 에테르, 바람직하게는 하나 이상의 소수성 셀룰로스 에테르, 예컨대 에틸 셀룰로스 및 하나 이상의 지방 알콜;
- [1315] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체
- [1316] 를 포함하며, 여기서
- [1317] c) 상기 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체는 상기 지속 방출 물질과 조합되어 지속 방출 매트릭스를 형성하는 것인
- [1318] 제약 조성물.
- [1319] 142. 제127 실시양태 내지 제141 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 운할제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 방출 속도 조절제, 하나 이상의 구형화제 및/또는 하나 이상의 점착방지제를 추가로 포함하는 제약 조성물.
- [1320] 143. 제142 실시양태에 있어서, 상기 충전제가 무수 락토스인 제약 조성물.
- [1321] 144. 제142 실시양태 또는 제143 실시양태에 있어서, 스테아르산마그네슘 및/또는 활석이 운할제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1322] 145. 제142 실시양태 내지 제144 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 결합제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1323] 146. 제142 실시양태 내지 제145 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 음이온성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓 RSPO 및/또는 크산탄 검이 방출 속도 조절제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1324] 147. 제142 실시양태 내지 제146 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 구형화제로서 사용되는 것인 제약 조성물.
- [1325] 148. 제127 실시양태 내지 제147 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 열처리가 약 30°C 내지 약 95°C 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 제약 조성물.
- [1326] 149. 제127 실시양태 내지 제148 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 측정하는 경우, 하기의 시험관내 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물:
- [1327] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,
- [1328] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
- [1329] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
- [1330] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
- [1331] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
- [1332] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
- [1333] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,

- [1334] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [1335] 150. 제127 실시양태 내지 제149 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양을 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양과 비교한 비가 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 제약 조성물.
- [1336] 151. 제127 실시양태 내지 제150 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 적어도
- [1337] a) 하나 이상의 지속 방출 물질;
- [1338] b) 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하며,
- [1339] c) 스트레스 조건 하에 저장 후에도 스트레스 조건에 적용하기 전과 실질적으로 동일한 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 제약 조성물.
- [1340] 152. 히드로모르폰 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드가 사용되는, 제1 실시양태 내지 제151 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 제약 투여 형태.
- [1341] 153. 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg 또는 약 64 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드가 사용되는, 제1 실시양태 내지 제152 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 제약 투여 형태.
- [1342] 154. 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 48 mg, 약 64 mg, 약 96 mg, 약 128 또는 약 256 mg의 날록손 히드로클로라이드가 사용되는, 제1 실시양태 내지 제153 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 제약 투여 형태.
- [1343] 155. 적어도
- [1344] a) 하나 이상의 지속 방출 물질, 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체를 포함하는 과립을 제조하는 단계,
- [1345] b) 임의로 실질적으로 균일한 크기의 단계 a)의 과립을 선택하는 단계;
- [1346] c) 임의로 추가의 지속 방출 물질을 첨가하는 단계;
- [1347] d) 단계 a), b) 또는 c)의 상기 과립을 압축하여 정제 형태의 경구 지속 방출 제약 조성물을 수득하는 단계;
- [1348] e) 임의로 상기 압축된 과립을 열처리하는 단계;
- [1349] f) 임의로 단계 a), b) 또는 c)의 과립 상에 또는 단계 d) 또는 e)에서 수득된 단일체 조성물 상에 지속 방출 코팅을 배치하는 단계;
- [1350] g) 임의로 수득된 조성물을 경화시키는 단계
- [1351] 를 포함하는, 제1 실시양태 내지 제154 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 경구 지속 방출 제약 조성물의 제조 방법.
- [1352] 156. 제155 실시양태에 따라서, 단계 a)가
- [1353] aa) 지속 방출 물질을 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 임의로 충전제, 윤활제, 결합제, 방출 속도 조절제, 구형화제 및/또는 점착방지제와 블렌딩하는 단계;
- [1354] ab) 단계 aa)의 상기 블렌드를 습식 또는 건식 과립화하여 과립을 수득하는 단계;

- [1357] ac) 단계 ab)의 상기 과립을 건조시키는 단계
- [1358] 를 포함하는 것인 방법.
- [1359] 157. 제156 실시양태에 있어서, 적어도 단계 ab)가 회전식 팬 과립화 또는 유동층 과립화에 의해 수행되는 것인 방법.
- [1360] 158. 제155 실시양태에 있어서, 단계 a)가
- [1361] aa) 지속 방출 물질을 적어도 히드로모르폰 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체 및 적어도 날록손 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 유도체, 및 임의로 구형화제, 충전제, 운할제, 결합제, 방출 속도 조절제 및/또는 점착방지제와 블렌딩하는 단계;
- [1362] ab) 단계 aa)의 상기 블렌드를 압출하여 과립을 수득하고; 임의로 단계 ab)의 상기 과립을 구형화하는 단계;
- [1363] ac) 단계 ab)의 상기 과립을 건조시키는 단계
- [1364] 를 포함하는 것인 방법.
- [1365] 159. 제155 실시양태 내지 제158 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 단계 ac)에서의 건조가 약 0.5% 내지 약 5.0% 범위의 습도에서 약 20℃ 내지 약 90℃ 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 방법.
- [1366] 160. 제155 실시양태 내지 제159 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 평균 크기가 약 100 μm 내지 약 2 mm 범위인 과립이 단계 b)에서 선택되는 것인 방법.
- [1367] 161. 제155 실시양태 내지 제160 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 열처리가 약 30℃ 내지 약 95℃ 범위의 온도에서 및 약 10분 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 발생하는 것인 방법.
- [1368] 162. 제155 실시양태 내지 제160 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 소수성 또는 친수성 중합체, 단백질-유래 물질, 검, 치환 또는 비치환된 탄화수소, 소화가능한 탄수화물, 지방산, 지방 알콜, 지방산의 글리세릴 에스테르, 천연 및 합성 오일 및 왁스를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [1369] 163. 제162 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 셀룰로스 에테르, (메트)아크릴계 (공)중합체 및/또는 지방 알콜인 방법.
- [1370] 164. 제163 실시양태에 있어서, 지속 방출 물질이 중성 (메트)아크릴계 (공)중합체, 소수성 셀룰로스 에테르 및/또는 지방 알콜인 방법.
- [1371] 165. 제155 실시양태 내지 제164 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제약 조성물이 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 운할제, 하나 이상의 결합제, 1개 이상의 방출 조절제, 하나 이상의 구형화제 및 하나 이상의 점착 방지제를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [1372] 166. 제155 실시양태 내지 제165 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 충전제가 무수 락토스인 방법.
- [1373] 167. 제155 실시양태 내지 제166 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 스테아르산마그네슘 및/또는 활석이 운할제로서 사용되는 것인 방법.
- [1374] 168. 제155 실시양태 내지 제167 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필 셀룰로스가 결합제로서 사용되는 것인 방법.
- [1375] 169. 제155 실시양태 내지 제168 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 음이온성 (메트)아크릴산 (공)중합체, 예컨대 유드라짓 RSPO 및/또는 크산탄 검이 방출 속도 조절제로서 사용되는 것인 방법.
- [1376] 170. 제155 실시양태 내지 제169 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미세결정질 셀룰로스가 구형화제로서 사용되는 것인 방법.
- [1377] 171. 제155 실시양태 내지 제170 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 37℃에서 75 또는 100 rpm으로 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 유럽 약전 패들 방법을 이용하여 측정하는 경우, 조성물이 하기의 시험관내 방출 속도로 제약 활성제를 방출하는 것인 방법:
- [1378] 1 h에: 5 내지 45 중량%의 제약 활성제,

- [1379] 2 h에: 15 내지 55 중량%의 제약 활성제,
- [1380] 3 h에: 30 내지 70 중량%의 제약 활성제,
- [1381] 4 h에: 35 내지 75 중량%의 제약 활성제,
- [1382] 6 h에: 40 내지 80 중량%의 제약 활성제,
- [1383] 8 h에: 50 내지 90 중량%의 제약 활성제,
- [1384] 10 h에: 60 내지 100 중량%의 제약 활성제,
- [1385] 12 h에: 65 내지 100 중량%의 제약 활성제.
- [1386] 172. 제155 실시양태 내지 제171 실시양태 중 임의의 한 실시양태에 있어서, 37°C에서 75 또는 100 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 40%까지의 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양을 37°C에서 100 rpm으로 유립 약전 패들 방법을 이용하여 0% 에탄올을 함유한 인공 위액 500 또는 900 ml 중에서 투여 형태의 시험관내 용해 0.5, 1 또는 2시간 후에 방출되는 제약 활성제의 양과 비교한 비가 약 2:1 이하, 약 1.5:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:1.2 이하, 약 1:1.4 이하, 약 1:1.6 이하, 약 1:1.8 이하, 약 1:2 이하, 약 1:2.5 이하, 약 1:3 이하 또는 약 1:5 이하인 방법.
- [1387] 173. 제155 실시양태 내지 제172 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 히드로모르폰 히드로클로라이드 및 날록손 히드로클로라이드가 사용되는 것인 방법.
- [1388] 174. 제155 실시양태 내지 제172 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 40 mg, 약 48 mg 또는 약 64 mg의 히드로모르폰 히드로클로라이드가 사용되는 것인 방법.
- [1389] 175. 제155 실시양태 내지 제172 실시양태 중 어느 한 실시양태에 있어서, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 24 mg, 약 32 mg, 약 48 mg, 약 64 mg, 약 96 mg, 약 128 또는 약 256 mg의 날록손 히드로클로라이드가 사용되는 것인 방법.
- [1390] 176. 제155 실시양태 내지 제175 실시양태 중 어느 한 실시양태에 따른 방법에 의해 수득가능한 제약 조성물.

도면

도면1

a)



미처리된 정제 코어

b)



55°C에서 30분 동안 열처리된 정제 코어

