



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월14일  
(11) 등록번호 10-1094231  
(24) 등록일자 2011년12월08일

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01) A61K 31/485 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0014290

(22) 출원일자 2008년02월18일

심사청구일자 2008년02월18일

(65) 공개번호 10-2009-0088997

(43) 공개일자 2009년08월21일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020040067969 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

하나제약 주식회사

경기 화성시 향남면 상신리 907-3

(72) 발명자

장사정

경기도 수원시 장안구 정자동 417 그린맨션 4동 807호

최옥

경기도 수원시 장안구 율전동 삼성아파트 207동 301호

(74) 대리인

권오식, 박창희

전체 청구항 수 : 총 9 항

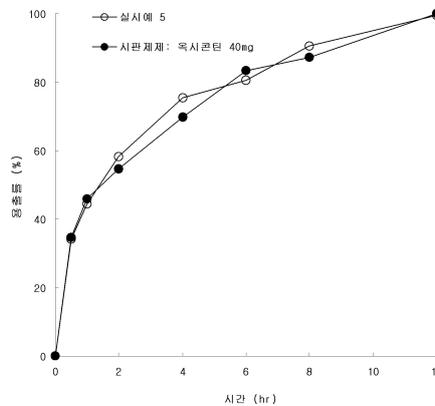
심사관 : 김강필

(54) 서방성 고흡형 제제 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 왁스(wax) 타입의 부형제와 코포비돈(copovidone)을 포함하여 압축성 및 유동성이 증가하고 부착성이 감소된 수불용성 매트릭스 내에 약물, 예를 들면 옥시코돈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 서방성 고흡형 제제(sustained release solid formulation) 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 제제는 약물을 12 내지 24 시간에 걸쳐 일정하게 방출하는 특성을 가지며 제제화에 사용되는 부형제의 종류와 양이 적고 고가의 장비를 필요로 하지 않아 경제적이며 간편한 방법으로 제조할 수 있다.

대표도 - 도1



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

i) 옥시코돈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 매트릭스 형성 물질로서 글리세릴 지방산 에스테르 및 경화유로 구성된 그룹으로부터 선택되는 왁스(wax) 타입의 부형제 및 결합제로서 코포비돈(copovidone)과 혼합하여 과립을 제조하고;

ii) 단계 i)의 과립을 상기 왁스 타입의 부형제의 용융점 보다 높은 온도에서 가열한 후 냉각하고;

iii) 단계 ii)의 과립을 타정하는:

단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 수불용성 매트릭스 내에 옥시코돈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 수불용성 매트릭스는 상기 왁스 타입의 부형제와 코포비돈을 포함하며, 상기 왁스 타입의 부형제에 의해 매트릭스 내부의 공극이 충전되거나 그 표면이 코팅되고, 상기 코포비돈에 의해 매트릭스의 다공성이 감소된 것을 특징으로 하는, 서방성 정제.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

제1항에 있어서, 옥시코돈의 약제학적으로 허용되는 염은 염산옥시코돈인 서방성 정제.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 글리세릴 지방산 에스테르는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 올레이트 및 글리세릴 미리스테이트로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 서방성 정제.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 글리세릴 지방산 에스테르는 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 글리세릴 베헤네이트로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 서방성 정제.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 왁스 타입의 부형제를 과립 100 중량부에 대해 10~50 중량부로 함유하는 서방성 정제.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 코포비돈을 과립 100 중량부에 대해 1~10 중량부로 함유하는 서방성 정제.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 옥시코돈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 소수성 담체로 피복된 후 흡착제로 흡착된 것인 서방성 정제.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 소수성 담체는 식물성 오일, 미네랄 오일, 합성 오일, HLB값이 6보다 작은 양쪽성 계면활성제, 인지질 레시틴 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것이고, 흡착제는 콜로이드성 이산화규소, 탈크 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 서방성 정제.

**청구항 11**

제9항에 있어서, 소수성 담체의 양은 옥시코돈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 100 중량부에 대하여 1~10

중량부이고, 흡착제의 양은 소수성 담체 100 중량부에 대하여 50~150 중량부인 서방성 정제.

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 서방성 고형 제제(sustained release solid formulations) 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 왁스 타입의 부형제와 코포비돈을 포함하여 압축성 및 유동성이 증가하고 부착성이 감소된 수불용성 매트릭스 내에 약물을 포함하는, 서방성 고형 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 서방성 제제는, 통상의 속방성(rapid release) 제제에 비해 체내에서 일정한 시간 동안 약물을 지속적으로 방출하기 때문에, 약물의 유효혈중농도를 장기간 유지시켜 통상의 제제를 자주 투여하여 발생하는 혈중농도의 진폭을 감소시키고 그에 따라 부작용도 줄일 수 있으며, 투여빈도를 줄임으로써 환자의 복약순응도(compliance)를 향상시킨다. 유효성 및 안정성이 높은 서방성 제제를 제조하기 위하여 이미 많은 방법이 사용되어 왔다. 그 중에서 가장 간편하게 제조될 수 있는 제형으로 알려진 것은 서방성 매트릭스 정제이다. 서방성 매트릭스 정제는 통상의 제조 기술 및 장비로 제조할 수 있기 때문에 제약 산업에서 주로 사용되고 있으며, 사용되는 부형제의 종류에 따라 수용성 매트릭스 정제와 수불용성 매트릭스 정제의 2가지로 나누어진다. 수용성 매트릭스 정제는 위장 액에서 기체가 바깥부터 서서히 용해되면서 약물도 따라서 용출되는 형태를 말한다. 이러한 기체로는 친수성 고분자, 예를 들면, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리비닐알코올(PVA), 카보폴(Carbopol), 폴리에틸렌옥사이드(POE) 등이 있다. 수불용성 매트릭스 정제는 경화 피마자유 등의 왁스(wax)를 이용하는 것과, 암모니오메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓(Eudragit)) 등의 합성수지를 이용하는 것이 있다. 수불용성 매트릭스 정제는 약물을 장시간 서서히 방출하는 동안 외관상 아무런 변화가 없지만 약물이 매트릭스 내부로부터 다공을 통하여 방출되는 특징을 갖는다. 이는 수용성 매트릭스 정제에 비해 체내에서 위장운동의 영향을 작게 받으면서 약물을 일정한 시간 동안 서서히 방출하는 장점을 갖는다.

[0003] 최근에 왁스를 사용하여 서방성 정제를 제조하는 기술이 각광을 받고 있다. 특히 다양한 왁스 타입의 제약용 부형제가 개발됨에 따라 왁스를 사용하여 서방성 제제를 제조하는 기술도 다양해지고 있다. 그러나 이러한 기술의 공통적인 특징은 왁스를 쉽게 용융시킬 수 있다는 점을 이용한 것으로서, 주로 용융압출법, 용융과립법, 또는 왁스를 용융시키거나 적당한 용매에 녹여 입자 표면에 코팅하는 방법, 용융시킨 왁스에 약물을 분산시켜 정제로 성형하는 방법 등 다양한 방법이 있다. 그 외에 왁스를 용융시키지 않고 일반 부형제와 같이 습식과립이나 직접타정에 사용하여 정제를 제조하고 있다. 그러나 왁스를 포함한 과립 등의 조성물을 정제로 압축성형할 때 왁스의 % 중량이 높은 경우 왁스의 압축성 부족과 표면 부착성 등과 같은 물성 상 단점이 나타나면서, 타정 시 호퍼에서 입자의 유동성이 저하되며 펀치에 대한 심한 부착성 등으로 하여 실제 생산에 있어서 큰 문제가 된다. 이러한 부착성은 활택제(lubricant)를 첨가함으로써 어느 정도 제거할 수 있지만, 활택제의 사용량은 과립 중량의 5%까지로 하는 것이 일반적이다. 활택제를 과다하게 사용하는 경우 정제 제조 시의 부서짐(capping)과 층상분리(laminating) 현상이 발생한다. 실제로 왁스 타입의 부형제로 습식과립이나 직접타정을 할 때 이러한 문제점으로 인해 일반적으로 조성물 중 왁스의 사용량을 30% 미만으로 하고 있는데, 실제 생산에서 활택제 첨가만으로 왁스를 포함한 과립 등의 조성물의 부착성을 근본적으로 해결하기는 어려우며 과립의 물성을 개선하는 방법이 필요하다.

[0004] 코포비돈(Copovidone; vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer; Copolyvidone; VP/VAc copolymer 60/40)은

1975년에 루비스콜(Luviskol)<sup>®</sup> VA 64라는 상품명으로 출시되었다. 유럽 등지에서는 제약업에서 이미 10여년 전부터 사용하여 왔지만 이에 대한 연구와 화장품 등 영역에서의 응용은 지금에 와서야 활발히 진행되고 있다. 코포비돈은 현재 상품명으로는 콜리돈(Kollidon)<sup>®</sup> VA 64(바스프(BASF)사), 플라스돈(Plasdone) S-630(ISP사)으로 시판되고 있으며, 제약분야에서 결합제, 코팅제, 서방성 제제에 사용한다. 이것은 특히 정제와 과립제에서 우수한 결합력을 가지는 결합제이며 일반적으로 사용량은 과립 중에서 2~5%를 차지한다. 바스프사의 자료에 의하면 자사의 코포비돈은 포비돈(Povidone; polyvinylpyrrolidone) K-30에 비해 더욱 우수한 가소성(plasticity)을 가지기 때문에 타정과정 중에 부서짐을 방지하며 제조된 정제의 마손도를 감소시킨다.

[0005] 코포비돈의 이러한 특성 때문에 결합력이 약한 조성물의 직타용 결합제로 사용한다. 습식과립에서도 사용할 수 있지만 물이나 알코올에 코포비돈을 용해시켜 결합액으로 제조하여 사용할 수도 있으며 다른 부형제와 함께 혼합한 후 적당한 연합액을 넣어 과립을 제조할 수도 있다. 또한, 코포비돈은 흡습성이 낮다고 증명된 바 콜리돈<sup>®</sup> VA 64는 상대습도 80%의 조건에서 7 일간 방치하였을 때 흡습률이 20% 미만으로서 콜리돈 30(포비돈 K-30)의 1/3 미만이다. 특히 습한 환경에서 타정 시에도 편치에 대한 부착성을 현저히 줄일 수 있다. 그러나 상기한 바와 같이 왁스 타입의 부형제를 사용하여 매트릭스 타입의 서방성 정제를 제조함에 있어서 적당한 약물 용출속도를 유지하고 왁스의 편치에 대한 부착성, 타정 시 부서짐 등을 방지하기 위하여 코포비돈과 왁스 타입 부형제의 시너지(synergy) 효과에 대한 연구는 아직까지 보고된 바 없다.

[0006] 옥시코돈(Oxycodone)은 아편 수용체에 직접 결합하여 진통작용을 나타내며 1917년부터 임상에서 사용하여 온 중등도 및 중증 통증 환자에게 사용할 수 있는 마약성 진통제이다. 옥시코돈은 초기에 주사제로 사용하다가 경구로 투여하여도 흡수가 빨리 진행되므로 경구용 용액제제로 사용하였으며 나중에는 옥시코돈 5 mg을 포함한 속방성 정제로 제제화되었다. 최근에 미국뿐만 아니라 한국 등 많은 나라에서 생물약제학적분류체계(Biopharmaceutics Classification System: BCS)를 도입하면서 생체 내 생물학적동등성시험의 면제근거를 제시하고 있다. 이는 특정 약물의 BCS 클래스를 알게 되면 설계한 제제에서 시험관 내(in-vitro) 용출양상을 통하여 생체 내(in-vivo) 양상을 예측할 수 있기 때문이다. 특히 BCS 클래스 I에 속하는 약물의 제제는 시험관 내 양상과 약물의 약물동력학적 파라미터로 체내의 동태를 예측할 수 있다. 염산옥시코돈의 경우에는 약물의 용해도가 높을 뿐만 아니라 경구 투여 시 체내에서 빨리 흡수되며 혈액 내에 직접 투여 시에 비하여 생체이용률이 60~87%이지만 일정한 범위 내에서 투여량이 증가함에 따라 AUC와 C<sub>max</sub>는 비례적으로 증가한다. 그러므로 염산옥시코돈은, BCS 클래스 I에 속한다고 명시되어 있지는 않지만, 약물이 용출되기만 하면 일정한 비율로 체내에 빨리 흡수되는 상관관계를 보이는 체내 동태가 선형을 나타내는, 약물의 4가지 분류 중에서 클래스 I에 가장 가까운 약물임을 알 수 있다. 이러한 약물은 기존의 주사제나 속방정의 흡수속도상수, 소실상수 등 체내 파라미터가 있으면 서방성 제제 설계 시 체내의 양상을 쉽게 예측할 수 있다. 염산옥시코돈의 진통효과는 속방정 5 mg 복용 시 4 내지 6 시간 지속한다. 임상에서는 보통 하루에 4회 복용하여야 한다. 이는 특히 암환자들의 통증관리에서 중요한 원칙의 하나인 규칙적으로 약물을 복용하여야 한다는데 있어서 어려움을 겪는다. 또한, 속방정 투여 시 체내에서 약물의 지나치게 빠른 방출은 높은 초기 혈중농도를 일으키기 때문에 마약성 진통제에서 나타나기 쉬운 호흡억제와 같은 부작용을 일으킬 수 있다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여, 옥시코돈을 장시간에 걸쳐 서서히 방출하여 장시간 유효혈중농도를 유지하는 서방성 제제에 대한 연구가 진행되어 왔다. 예를 들어, 한국공개특허 제1994-700059호는 유드라짓과 같은 아크릴 계열의 방출 지연 부형제로 약물을 코팅한 후 스테아릴알코올을 녹여 1차로 제조한 과립에 다시 코팅하여 2가지의 방출 지연제를 사용하되 2 단계로 나누어 약물의 방출속도를 제어하는 제제를 개시하고 있다. 이 제제는 1정당 10, 20 및 40 mg의 주성분을 포함하고, 현재 옥시콘틴(Oxycontin)<sup>®</sup>이라는 상품명으로 시판되고 있으며 1일 2회 투여되도록 되어 있다. 이 제품의 특징은 실제로 체내에 방출될 때 12 시간 동안 속도가 서로 다른 2개 구역으로 나누어진 2상 방출프로필을 갖는 것이다. 또한, 한국공개특허 제2005-34645호는 24 시간에 1회 복용하는 염산옥시코돈의 서방성 제제를 개시하였다. 상기 옥시콘틴<sup>®</sup> 1일 2회 복용형의 서방성 제제의 경우 1 일에 피크와 골을 연속하여 2회 제공한다는 점을 감안하여 1일 1회 복용하는 제형을 개시하였다. 이 제제의 특징은 즉시방출 부분과 제어방출 부분으로 구성되는 것인데, 제어방출 부분은 약물 코어층과 삼투압제를 포함한 푸쉬층으로 구성된 2중층의 정제를 코팅하여 반투과성 막을 통하여 약물이 서서히 방출되도록 하고, 그 바깥에 다시 저용량의 약물, 예를 들면 1정당 20 mg의 정제 제조 시 1 mg의 약물을 포함한 즉시방출 조성물을 코팅하고 마지막에 오파드라이(Opadry)<sup>®</sup>(칼라콘(Colorcon), USA) 등으로 필름코팅한 것이다. 이 제제는 약물이 방출하는 동안 0차 용출패턴을 갖는 것이 특징이다. 이 제제에서는 2중층에서 약물이 반투막을 통하여 방출 시 지연시간(Lag time)이 존재하게 되는데, 약물

방출이 지연되는 것을 막기 위하여 저함량의 즉시방출층을 첨가하여 제제를 설계한 것으로 보인다. 이는 옥시코돈이 환자 체내에서 지체 없이 빠른 진통효과를 나타내면서도 24 시간 지속적으로 방출될 수 있는 효과를 제공할 수 있다. 그러나 실제 생산에서 제어해야 할 공정상의 요소가 복잡하기 때문에 생산효율이 떨어질 뿐만 아니라 다단계의 제조공정을 거쳐야 하므로, 서방성 제제의 생산공정에서 흔히 일어나는 문제점의 하나인, 매번 생산할 때마다 제품 용출물의 변화 폭이 클 가능성이 있다.

**발명의 내용**

**해결 하고자하는 과제**

- [0007] 본 발명자들은 단위 제제의 중량에 대한 첨가제의 양(중량%)이 적으면서도 한가지의 서방성 부형제로도 방출제어가 가능하며 제법이 간단하여 생산효율을 높이고 약물을 효과적으로 서서히 장시간에 걸쳐 방출할 수 있는 서방성 고행 제제를 개발하기 위하여 지속적인 연구를 수행하였다. 그 결과, 서방성 부형제인 왁스와 결합제인 코포비돈을 함께 사용함으로써 압축성 및 유동성이 증가되고 부착성이 감소되며, 고속타정기에서 원활하게 생산할 수 있는, 서방성 고행 제제용 혼합물 또는 과립을 얻을 수 있으며, 이로부터 제조된 고행 제제가 우수한 서방출 효과를 나타냄을 확인하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0008] 본 발명의 목적은 단위 제제의 중량에 대한 첨가제의 양이 적으면서도 제법이 간단하고 생산효율을 높이며 생산로트간 제품의 용출패턴 차이를 줄이면서 약물을 효과적으로 서서히 장시간 방출시킬 수 있는 고행 제제를 제공하기 위한 것이다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은 상기 고행 제제의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

**과제 해결수단**

- [0010] 본 발명의 일면은
- [0011] 수불용성 매트릭스 내에 약물을 포함하고,
- [0012] 상기 수불용성 매트릭스는 왁스 타입의 부형제와 코포비돈을 포함하며,
- [0013] 상기 왁스에 의해 매트릭스 내부의 공극(void)이 충전되거나 그 표면이 코팅되고, 상기 코포비돈에 의해 매트릭스의 다공성(porosity)이 감소된 것을 특징으로 하는, 서방성 고행 제제에 관한 것이다.
- [0014] 본 발명의 다른 면은
- [0015] i) 약물을 왁스 타입의 부형제와 혼합하여 혼합물을 제조하거나 과립을 제조하고;
- [0016] ii) 단계 i)의 혼합물 또는 과립을 상기 왁스 타입의 부형제의 용융점 보다 높은 온도에서 가열한 후 냉각하고;
- [0017] iii) 단계 ii)의 혼합물 또는 과립을 타정하거나 캡슐에 충전하되;
- [0018] 단계 i), 단계 ii) 및 iii) 중 어느 단계에서 코포비돈을 가하는;
- [0019] 단계를 포함하는, 서방성 고행 제제의 제조방법에 관한 것이다.

**효 과**

- [0020] 본 발명에 따르면, 서방성 고행 제제용 혼합물 또는 과립의 압축성 및 유동성이 증가하고 부착성이 감소하며, 제법이 간단하여 고속타정기에서 원활하게 생산될 수 있고, 제조된 고행 제제는 장시간에 걸쳐 우수한 서방출 효과를 나타낸다.

**발명의 실시를 위한 구체적인 내용**

- [0021] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0022] 본 발명에서는, 생산공정이 간단하며 제품 용출물의 재현성이 우수한 서방성 고행 제제를 제공하고자 하였다. 이를 위하여, 염산옥시코돈을 모델약물로 하여, 기존의 속방정의 체내 약물동력학적 동태를 참조하여 서방성 제제의 처방을 설계하였다. 즉, 기존의 속방정은, 복용 상 여러 가지 단점을 갖지만, 수십년간 사용한 결과 체내에서 형성된 혈중농도가 통증을 제어할 수 있는 치료농도 범위 내에 속한다는 사실에 기초하였다. 일반적으로

5 mg의 속방정을 하루에 4회 투여하면 이때 투여간격은 6 시간이며 정상상태 도달 시 최저혈중농도  $C_{ss,min}$ 과 최고혈중농도  $C_{ss,max}$ 는 적절한 약효를 나타내는 치료농도 범위 내에 속한다고 할 수 있다. 특히 옥시코돈과 같이 약물동력학적 파라미터가 선형을 나타내는 클래스 I에 속하는 약물은 규정된 시간, 예를 들면 12 시간 또는 24 시간 내에 체내에서 완전히 방출된다면  $AUC_{ss}$ 는 1일 투여량이 같은 경우 속방정과 큰 차이를 나타내지 않는다. 이러한 예측은 문헌 [Physicians' Desk Reference 57th Ed. pp.2851-2856(2003)]에 기재된 바와 같이 이미 시판되고 있는 옥시코돈의 제품을 통하여 입증되었다. 본 발명에서는, 서방성 제제를 1일 1회 또는 2회 투여할 때, 속방정과 1일 투여량이 동일한 경우 평탄한 정상상태에서  $C_{ss,max}$ 와  $AUC_{ss}$  등 약동학적 파라미터가 속방정과 통계학적으로 같은 효과를 기대하면서 안정한 용출패턴을 나타내는 서방성 제제를 제공하였다.

[0023] 본 발명에서는, 왁스를 포함한 서방성 정제를 제조함에 있어서 조성물의 압축성(compressibility)을 개선하기 위하여 왁스와 잘 조화되는 코포비돈을 결합제로 선택하고, 이를 가장 간단한 통상적인 습식과립법으로 조립하였다. 조립한 입자의 유동성과 겉보기 밀도(bulk density)를 개선하기 위하여, 조립공정을 통하여 얻은 고품 입자를 적당하게 열처리하였다. 이와 같이 제조된 왁스 타입의 불용성 매트릭스 과립은 과립끼리 결합력이 우수하여 정제의 표면과 타정편치 사이의 부착성도 감소하여 활택제의 사용량도 줄일 수 있다. 이는 실제 생산에서 타정이 원활하게 이루어지도록 하며 평균타정속도가 3000정/분 이상인 고속타정기에서도 양질의 정제가 생산될 뿐만 아니라 일정한 용출속도를 가진 서방성 수불용성 매트릭스 정제를 생산할 수 있다.

[0024] 본 발명에 따른 매트릭스형의 서방성 고품 제제는 아래 (1) 및 (2)의 기전을 통해 약물을 서서히 방출시키는 효과를 갖는다:

[0025] (1) 약물을 왁스 타입의 부형제와 코포비돈을 포함한 매트릭스 내에 분산시키는데, 왁스 타입의 부형제는 소수성 부형제로서 용출액의 침투를 제어한다. 또한 정제로 제조 시 코포비돈의 우수한 결합력은 매트릭스 내부의 다공성을 감소시켜 용출매질의 침투와 약물의 방출을 지연시킨다.

[0026] (2) 왁스 타입의 부형제를 포함한 과립을 적당히 열처리하여 왁스가 용융되어 매트릭스 내부에 침투되어, 즉 매트릭스 내부의 공극이 충전되어, 다공성을 줄일 뿐만 아니라 왁스가 과립의 표면에 녹아 코팅효과를 나타내기 때문에 용출을 지연시킨다.

[0027] 또한 아래의 기전을 통하여 과립의 압축성, 유동성을 개선하며 부착성을 감소시키며 실제 생산에서 원활한 생산을 가능하게 한다:

[0028] (1) 왁스 타입의 부형제와 압축성 및 가소성이 뛰어난 코포비돈을 함께 사용하여 과립을 조립하여, 과립끼리의 결합력과 가소성이 증가되어 부서짐과 층분리를 방지할 수 있다.

[0029] (2) 제조한 과립을 적당히 열처리하여, 생산 시 보다 적절한 겉보기 밀도를 갖도록 하며 표면을 왁스로 코팅한 효과를 나타내어 유동성이 더욱 증가된다.

[0030] 본 발명에 따른 제제는 12 시간 또는 24 시간 동안 외관상 붕해 등 아무런 변화 없이 외관을 그대로 보존하고 있지만 제제 내부의 조절된 다공을 통하여 약물을 효과적으로 서서히 방출하는 특징을 갖는다.

[0031] 본 발명에 따른 고품 제제의 형태에는 특별한 제한이 없으며, 바람직하게는 정제나 캡슐제, 가장 바람직하게는 정제로 제조한다. 정제를 제조하는 공정에는 특별한 제한이 없으며, 바람직하게는 습식과립법, 건식과립법 또는 직타법, 가장 바람직하게는 습식과립법에 의해 제조한다.

[0032] 본 발명은 서방성 고품 제제로 제형화시켜 사용하기에 적합한 수용성이거나 수불용성인 어떠한 활성성분에 대해서도 적용될 수 있는 바, 체내 약물학적 동력학 측면을 고려할 때 BCS 클래스 I 과 클래스 II에 속하는 약물에 더 적합하다. 본 발명이 적용될 수 있는 활성성분의 예를 들면 아래와 같다:

[0033] 히드로모르폰, 모르핀, 디아모르핀, 펜타닐, 알프렌타닐, 옥시코돈, 플루르비프로펜, 디클로페낙, 케토프로펜 아세클로페낙 등 진통제;

[0034] 페니르아민, 디메넨틴, 테르페나딘, 아스테미졸, 트리토쿠알린, 로라타딘, 독실아민, 메퀴타진, 텍스클로르페니르아민, 트리프롤리딘, 옥사토미드 등 항알레르기제;

[0035] 독사조신, 프라조신, 알프레놀올, 아테놀올, 메토프롤올, 부프라놀올, 펜부톨올, 프로프라놀올, 에스몰올, 비소프롤올, 시리프롤올, 소탈올, 메티프라놀올, 나돌올, 옥스프레놀올, 캡토프릴, 라미프릴, 포시노프릴, 실라자프릴, 에날아프릴 등 혈압강하제;

- [0036] 아목시실린, 암피실린, 벡캄피실린, 피페라실린, 피브암피실린, 클록사실린, 페니실린 V, 플루클록사실린, 에리쓰로마이신, 메트로니다졸, 클린다마이신, 트리메토프림, 네오마이신, 세파클로르, 세파드록실, 세픽심, 셉포독심, 세푸록신, 세팔렉신, 세프라딘 등 항생제;
- [0037] 피르부테롤, 오르시프레날린, 테르부탈린, 페노테롤, 클렌부테롤, 살부타몰, 프로카테롤, 테오필린, 콜린테오필린산염, 테오필린-에틸렌디아민 등 기관지 확장제/항천식제;
- [0038] 비퀴딜, 프로카인아미드, 맥실레틴, 토카이니드, 프로파페논, 이프라트로핀 등 항부정맥제;
- [0039] 트라닐시프로마이드, 클로미프라민, 마프로틸린, 독세핀, 오피프라몰, 아미트립틸린, 데시프라민, 이미프라민, 플루록사민, 플루옥세틴, 파록세틴, 트라조돈, 할로페리돌, 피팜페론, 피모자이드, 솔피라이드, 펜에틸린, 메틸페닐다트, 트리플루오페라진, 티오리다진, 옥사제팜, 로라제팜, 브로모아제팜, 알프라졸람, 디발프록스, 벤라팍신, 부프로피온, 디아제팜, 클로바잠, 부스피론, 피라세탐 등 중추 신경 작용제;
- [0040] 멜파란, 시클로포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 로무스틴, 부숭판 프레드니무스틴, 플루오로우라실, 메토티레세이트, 머캅토피린, 티오구아닌, 히드록시카르바미드, 알트레타민, 프로카르바진 등 세포성장 억제제 및 전이 억제제;
- [0041] 리수라이드, 메티세르지드, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 피조티펜 등 항편두통제;
- [0042] 시메티딘, 파모티딘, 라니티딘, 록사티딘, 피렌지핀, 오메프라졸, 미소프로스톨, 프로글루마이드, 시사프라이드, 브로모프라이드, 메토클로프라미드 등 위장약;
- [0043] 투부타미드, 글리벤클아미드, 글리피자이드, 글리퀴돈, 글리보루라이드, 틀라자미드, 아카보스, 메트포민 등 경구용 당뇨병 치료제;
- [0044] 톨터로딘, 옥시부티닌, 트로스피움, 프로피베린, 다리페나신, 솔리페나신 등 요실금 치료제;
- [0045] 및 상기한 성분들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 및 상기한 2 이상의 성분들의 배합물.
- [0046] 본 발명은 바람직하게는 진통제, 특히 옥시코돈 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 특히 염산염에 대해 적용될 수 있다.
- [0047] 고휘형 제제, 특히 정제를 제조하는 과정에서, 약물의 용출속도를 보다 적절히 조절하기 위하여, 약물을 소수성 담체, 예를 들어 식물성 오일, 미네랄 오일, 합성 오일과 같은 오일, HLB(Hydrophilic Lipophilic Balance)값이 6보다 작은 친유성 특성을 갖는 계면활성제, 인지질 레시틴 또는 이들의 혼합물로 피복하고 흡착제로 흡착하여 사용하는 것이 바람직하다. 소수성 담체의 사용량은 약물 100 중량부에 대하여 1~10 중량부인 것이 바람직하다. 흡착제로는 콜로이드성 이산화규소, 탈크 또는 스테아린산의 금속염 등을 사용할 수 있다. 흡착제의 양은 소수성 담체 100 중량부에 대하여 50~150 중량부로 하는 것이 바람직하다.
- [0048] 본 발명에서, 왁스 타입의 부형제는 왁스-유사 지질 부형제(wax-like lipid excipient), 왁스 등을 포괄하는 소수성 가용성(hydrophobic fusible) 부형제를 가리키는 것이다. 본 발명에서 사용가능한 왁스 타입의 부형제로는 글리세릴 지방산 에스테르류 또는 지방산 에스테르류로부터 선택된 하나 이상이 될 수 있다. 글리세릴 지방산 에스테르류는 구체적으로 글리세릴 팔미토스테아레이트(glyceryl palmitostearate), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 글리세릴 스테아레이트(glyceryl stearate), 글리세릴 올레이트(glyceryl oleate), 글리세릴 미리스테이트(glyceryl myristate) 등이 될 수 있다. 지방산 에스테르류는 구체적으로 세틸 팔미테이트, 세틸 카프레이트(cetyl caprate), 스테아릴 팔미테이트(stearyl palmitate), 스테아릴 스테아레이트(stearyl stearate) 등이 될 수 있다. 본 발명에서는 글리세릴 팔미토스테아레이트 혹은 글리세릴베헤네이트를 사용하는 것이 가장 바람직하다. 글리세릴 팔미토스테아레이트의 상품명인 프레시롤(Precirol)<sup>®</sup> ATO 5(프랑스 가테포세(Gattefiose)사 제품)는 용융점이 약 56 °C로서 비교적 낮으며 HLB값이 2인 왁스 타입의 지질 부형제이다. 글리세릴 베헤네이트는 상품명인 콤프리톨(Compritol)<sup>®</sup> 888 ATO(프랑스 가테포세사 제품)는 용융점이 약 70°C로서 비교적 낮으며 HLB값이 2이다. 이는 천연 활택제로서 활택제의 작용을 할 뿐만 아니라 서방성 제제의 제조에 사용되는 부형제이다. 본 발명에서 콤프리톨은 주로 방출제어 작용을 한다. 본 발명에서는 왁스 타입의 부형제는 단독 혹은 2가지 이상 혼합하여 사용할 수 있다. 왁스 타입의 부형제는 고휘형 제제 제조용 혼합물 또는 과립 100 중량부에 대하여 10~50 중량부로 포함하는 것이 바람직하다. 왁스 타입의 부형제를 50 중량부 초과로 사용할 경우에는 혼합물의 유동성이 저하되고 타정 시 심한 부착현상이 일어나는 등 생산효율을 떨어뜨릴 수 있으며, 10 중량부 미만으로 사용할 경우에는 안정한 서방 효과를 기대하기 어려울 수 있다.

- [0049] 그 밖에도, 왁스 타입의 부형제로는 카르나우바납, 밀랍, 백랍, 파라핀, 미세결정 왁스, 경화유 등을 사용할 수 있다.
- [0050] 본 발명에서 코포비돈은 고휘형 제제 제조용 혼합물 또는 과립 100 중량부에 대하여 1~50 중량부로 포함하는 것이 바람직하다. 코포비돈을 50 중량부 초과로 사용할 경우에는 사용량의 증가에 따라 압축성 및 타정성이 현저한 비례적인 개선을 나타내지 않을 수 있다. 코포비돈을 1 중량부 미만으로 사용할 경우에는 압축성 및 유동성의 개선 효과를 나타내기 어려울 수 있다.
- [0051] 본 발명에 따른 서방성 고휘형 제제는 아래 단계를 거쳐 제조될 수 있다:
- [0052] i) 약물을 왁스 타입의 부형제와 혼합하여 혼합물을 제조하거나 과립을 제조하는 단계;
- [0053] ii) 단계 i)의 혼합물 또는 과립을 상기 왁스의 용융점 보다 높은 온도에서 가열한 후 냉각하는 단계;
- [0054] iii) 단계 ii)의 혼합물 또는 과립을 타정하거나 캡슐에 충전하는 단계;
- [0055] IV) 단계 i), 단계 ii) 및 iii) 중 어느 단계에서 결합체로서 코포비돈을 가하는 단계.
- [0056] 단계 i)에서는, 보다 적절한 방출 조절을 위해서, 상기 약물을 액상 또는 반고상의 소수성 담체인 오일, 예를 들어, 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일, HLB값이 6보다 작은 친유성 특성을 갖는 양쪽성 계면활성제, 인지질 레시틴 또는 이들의 혼합물로 직접 피복하거나 소량의 에탄올에 혼합한 후 피복하고 에탄올을 예를 들어 50 °C에서 제거할 수 있다. 그런 다음, 흡착제, 예를 들어, 콜로이드성 이산화규소, 탈크 또는 이들의 혼합물로 흡착시킨다. 혼합물 또는 과립 제조 시에는 왁스 타입의 부형제 이외에도 고휘형 제제 제조 시 통상적으로 사용되는 기타 부형제, 예를 들면 유당, 인산일수소칼슘을 사용할 수 있다. 과립 제조 시에는 물이나 에탄올을 사용한 습식과립법, 건식과립법 등의 통상적인 방법을 사용할 수 있다.
- [0057] 단계 ii)에서는, 단계 i)에서 얻어진 조성물을 포함된 왁스 타입의 부형제의 용융점 보다 높은 온도, 바람직하게는 1~10 °C 높은 온도에서 30분~2시간 정도 가열한다. 온도가 너무 높거나 열처리 시간이 너무 길면 과립 전체가 덩어리 상태로 응집되기에 과립을 다시 분쇄하는 공정의 어려움이 있을 뿐만 아니라 일정한 용출을 유지하는데 영향을 줄 수 있다.
- [0058] 단계 iii)에서는, 제조한 조성물을 타정하여 정제를 얻거나 캡슐에 충전할 수도 있다. 직타법으로 정제 제조 시에는 약제학 분야에서 알려진 바와 같이, 무수 유당, 분무건조 유당, 미세결정 셀룰로스, 인산일수소칼슘 등의 직타용 부형제를 함께 사용할 수 있다.
- [0059] 본 발명에서, 결합체인 코포비돈은 상기 단계 i) 내지 iii) 중 어느 단계에서도 첨가할 수 있는 바, 왁스와 함께 혼합하여 혼합물 또는 과립을 제조하거나, 과립 제조 후 첨가하여 열처리하거나, 열처리 후 타정 시 첨가할 수도 있으며, 가장 바람직하게는 왁스와 함께 혼합하여 과립을 제조한다.
- [0060] 본 발명에서는, 기타 통상의 방출조절제, 예를 들어 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌옥사이드, 하이드록시프로필알킬셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 알긴산 나트륨, 잔탄 검, 로커스트빈 검, 암모니오메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산과 메타크릴산 메틸 또는 에틸 에스테르의 음이온성 공중합체, 아세틸석신산하이드록시프로필메틸셀룰로스, 프탈산하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 카르복시비닐 폴리머(카보폴®)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나 이상을 함께 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 제제는 다시 약제학적 분야에서 통상적으로 사용 가능한 코팅제를 사용하여 당의정, 필름코팅정 등으로 제조될 수 있다.

**실시예**

[0061] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명하나, 이는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0062] **실시예 1: 서방성 정제의 제조**

[0063] 먼저 염산옥시코돈과 라브라필(Labrafil)® M 1944 CS를 균질하게 혼합한 후, 콜로이드성 이산화규소로 흡착하였다. 상기 전처리한 약물에 계속하여 콤프리톨(Compritol)® 888 ATO(글리세릴 베헤네이트), 인산일수소칼슘 및 코포비돈을 가하여 혼합한 후 에탄올로 습식조립하였다. 이 과립을 넓은 판에 분산시켜 75 °C의 오븐에서 1

시간 열처리하였다. 열처리 후 실온으로 냉각시켜 다시 20호 체로 정립하였다. 이 혼합물에 탈크 및 스테아린산 마그네슘을 가한 후 지름이 7.2 mm인 펀치를 사용하여 1정당 무게 125 mg인 염산옥시코돈 서방성 정제를 제조하였다. 단위 정제 당 각 성분의 양은 아래 표 1에 나타낸 바와 같다.

**표 1**

[0064]

실시에 1	mg/정제	중량%
염산옥시코돈	40	32.0
라브라필® M 1944 CS	2	1.6
콜로이드성 이산화규소	2	1.6
인산일수소칼슘	30	24.0
콤프리톨® 888 ATO	40	32.0
코포비돈	7.25	5.8
탈크	2.5	2.0
스테아린산 마그네슘	1.25	1.0
합계	125	100

[0065]

**실시에 2~5: 서방성 정제의 제조**

[0066]

먼저 염산옥시코돈과 콤프리톨(Compritol)® 888 ATO(글리세릴 베헤네이트), 인산일수소칼슘 및 코포비돈을 넣어 혼합한 후 에탄올로 습식조립하였다. 이 과립을 넓은 판에 분산시켜 75 °C의 오븐에서 1시간 열처리하였다. 열처리 후 실온으로 냉각시켜 다시 20호 체로 정립하였다. 제조된 과립의 겉보기 밀도는 약 0.56 g/cm<sup>3</sup>이며 안식각은 약 30 °로서 타정하기 좋은 부피와 유동성을 가졌다. 이 과립에 탈크 및 스테아린산 마그네슘을 가한 후 지름이 7.2 mm인 펀치를 사용하여 1정당 무게 125 mg인 염산옥시코돈 서방성 정제를 제조하였다. 단위 정제 당 각 성분의 양은 아래 표 2에 나타낸 바와 같다.

**표 2**

조성 성분	실시에 2		실시에 3		실시에 4		실시에 5	
	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%
염산옥시코돈	40	32.0%	40	32.0%	40	32.0%	40	32.0%
콤프리톨® 888 ATO	40	32.0%	35	28.0%	30	24.0%	25	20.0%
인산일수소칼슘	31.25	25.0%	36.25	29.0%	41.25	33.0%	46.25	37.0%
코포비돈	10	8.0%	10	8.0%	10	8.0%	10	8.0%
탈크	2.5	2.0%	2.5	2.0%	2.5	2.0%	2.5	2.0%
스테아린산 마그네슘	1.25	1.0%	1.25	1.0%	1.25	1.0%	1.25	1.0%
합계	125	100%	125	100%	125	100%	125	100%

[0067]

[0068]

**실험예 1: 용출시험**

[0069]

실시에 1~5에 따라 제조된 염산염산옥시코돈 서방성 정제로부터 약물의 용출 양상을 USP 용출시험법 중 제1법(회전검통법)을 이용하여 측정하였다. 시험액으로는 pH 6.8인 인산완충용액 900 ml를 사용하였으며, 회전속도는 100 rpm으로 하였다. 정해진 시간에 따라 용출액을 취하고 여과한 후 여액 중 염산옥시코돈의 함량을 측정하였다. 그 결과를 아래 표 3에 나타내었다.

**표 3**

[0070]

시간대별 용출률(%)

시간(hr)	실시에 1	실시에 2	실시에 3	실시에 4	실시에 5
0.5	21.0	24.2	26	29.4	34.1
1	30.0	31.8	34.6	39.4	44.4
2	41.3	42.5	46.0	50.5	58.2

4	56.3	56.9	58.8	65.1	75.3
6	67.0	65.6	70.6	75.6	80.6
8	75.1	73.5	76.4	84.5	90.6
12	87.0	84.4	89.4	94.4	99.4

[0071] 또한, 시판되고 있는 옥시코돈 서방정(40 mg/정, 먼디파마(Mundipharma))에 대해 동일한 방법에 따라 용출시험을 수행하였다. 실시예 5 및 시판제제에 대한 용출결과를 도 1에 나타내었다.

[0072] **실시예 6~9: 서방성 정제의 제조**

[0073] 정제당 염산옥시코돈이 각각 40 mg, 30 mg, 20 mg 및 10 mg이 포함되도록 염산옥시코돈, 콤프리톨(Compritol)<sup>®</sup> 888 ATO(글리세릴 베헤네이트), 인산일수소칼슘, 유당 및 코포비돈을 넣어 혼합한 후 에탄올로 습식조립하였다. 이 과립을 넓은 판에 분산시켜 75 °C의 오븐에서 1시간 열처리하였다. 열처리 후 실온으로 냉각시켜 다시 20호 체로 정립하였다. 이 혼합물에 탈크 및 스테아린산 마그네슘을 가한 후 직경이 7.2 mm인 펀치를 사용하여 1정당 무게 125 mg인 염산옥시코돈 서방성 정제를 제조하였다. 단위 정제 당 각 성분의 양은 아래 표 4에 나타낸 바와 같다.

**표 4**

조성 성분	실시예 6		실시예 7		실시예 8		실시예 9	
	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%
염산옥시코돈	40	32.0%	30	24.0%	20	16.0%	10	8.0%
콤프리톨 <sup>®</sup> 888 ATO	30	24.0%	30	24.0%	30	24.0%	30	24.0%
인산일수소칼슘	28.75	23.0%	28.75	23.0%	28.75	23.0%	28.75	23.0%
유당	12.5	10.0%	22.5	18.0%	32.5	26.0%	42.5	34.0%
코포비돈	10	8.0%	10	8.0%	10	8.0%	10	8.0%
탈크	2.5	2.0%	2.5	2.0%	2.5	2.0%	2.5	2.0%
스테아린산 마그네슘	1.25	1.0%	1.25	1.0%	1.25	1.0%	1.25	1.0%
합계	125	100%	125	100%	125	100%	125	100%

[0074]

[0075] **실험예 2: 용출시험**

[0076] 실시예 6~9에 따라 제조된 염산염산옥시코돈 서방성 정제로부터 약물의 용출 양상을 실험예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라 측정하였다. 그 결과를 아래 표 5에 나타내었다.

**표 5**

[0077] 시간대별 용출률(%)

시간(hr)	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9
0.5	27.1	25.4	28.1	25.3
1	37.7	35.1	39.9	33.8
2	51.1	48.5	52.3	47.5
4	70.7	62.4	70.1	64.0
6	79.0	72.6	84.1	69.7
8	88.1	80.1	90.0	79.4
12	97.1	90.1	94.1	88.2

[0078] **실시예 10~13 : 서방성 정제의 제조**

[0079] 정제당 염산옥시코돈이 각각 40 mg, 30 mg, 20 mg 및 10 mg씩 포함되도록 염산옥시코돈, 왁스 타입의 부형제 루브리탭(Lubritab<sup>®</sup>)(JRS사), 스테로텍스(Sterotex)<sup>®</sup> HM 또는 스테로텍스<sup>®</sup> NF(ABITEC사), 인산일수소칼슘, 유

당 및 코포비돈을 넣어 혼합한 후 에탄올로 습식조립하였다. 이 과립을 넓은 판에 분산시켜 75 ℃의 오븐에서 1시간 열처리하였다. 열처리 후 실온으로 냉각시켜 다시 20호 체로 정립하였다. 이 혼합물에 탈크 및 스테아린산 마그네슘을 가한 후 지름이 7.2 mm인 펀치를 사용하여 1정당 무게 125 mg인 염산옥시코돈 서방성 정제를 제조하였다. 단위 정제 당 각 성분의 양은 아래 표 6에 나타낸 바와 같다.

**표 6**

조성 성분	실시예 10		실시예 11		실시예 12		실시예 13	
	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%
염산옥시코돈	20	16.0%	20	16.0%	20	16.0%	20	16.0%
프레시롤® ATO 5	30	24.0%	-	-	-	-	-	-
루브리택®	-	-	30	24.0%	-	-	-	-
스테로텍스® HM	-	-	-	-	30	24.0%	-	-
스테로텍스® NF	-	-	-	-	-	-	30	24.0%
유당	20	16.0%	20	16.0%	20	16.0%	20	16.0%
인산일수소칼슘	41.25	33.0%	41.25	33.0%	41.25	33.0%	41.25	33.0%
코포비돈	10	8.0%	10	8.0%	10	8.0%	10	8.0%
탈크	2.5	2.0%	2.5	2.0%	2.5	2.0%	2.5	2.0%
스테아린산 마그네슘	1.25	1.0%	1.25	1.0%	1.25	1.0%	1.25	1.0%
합계	125	100%	125	100%	125	100%	125	100%

[0080]

**[0081] 실험예 3: 용출시험**

[0082] 실시예 10~13에 따라 제조된 염산염산옥시코돈 서방성 정제로부터 약물의 용출 양상을 실험예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라 측정하였다. 그 결과를 아래 표 7에 나타내었다.

**표 7**

[0083] 시간대별 용출률(%)

시간(hr)	실시예 10	실시예 11	실시예 12	실시예 13
0.5	22.0	32.0	36.6	30.7
1	31.4	43.6	48.4	41.7
2	45.9	60.0	62.0	57.3
4	66.2	78.0	78.7	75.6
6	80.4	88.1	88.0	87.7
8	88.6	93.4	96.7	93.3
12	96.6	97.0	98.7	97.3

**[0084] 실시예 14~16: 서방성 정제의 제조**

[0085] 정제당 염산옥시코돈이 각각 20 mg, 30 mg 및 40 mg씩 포함되도록 염산옥시코돈, 콤프리톨(Compritol)® 888 ATO(글리세릴베헤네이트), 인산일수소칼슘, 유당 및 코포비돈을 넣어 혼합한 후 에탄올로 습식조립하였다. 이 과립을 넓은 판에 분산시켜 75 ℃의 오븐에서 1시간 열처리하였다. 열처리 후 실온으로 냉각시켜 다시 20호 체로 정립하였다. 이 혼합물에 탈크 및 스테아린산 마그네슘을 가한 후 직경이 7.2 mm인 펀치를 사용하여 1정당 무게 125 mg인 염산옥시코돈 서방성 정제를 제조하였다. 단위 정제 당 각 성분의 양은 아래 표 8에 나타낸 바와 같다.

**표 8**

조성 성분	실시에 14		실시에 15		실시에 16	
	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%	mg/정제	중량%
염산옥시코돈	20	13.3%	30	20.0%	40	26.7%
콤프리톨® 888 ATO	48	32.0%	54	36.0%	60	40.0%
인산일수소칼슘	52	34.7%	36	24.0%	20	13.3%
유당	10	6.7%	10	6.7%	10	6.7%
코포비돈	15	10%	15	10.0%	15	10.0%
탈크	3	2.0%	3	2.0%	3	2.0%
스테아린산 마그네슘	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%
합계	150	100%	150	100%	150	100%

[0086]

**[0087] 실험예 4: 용출시험**

[0088] 실시예 14~16에 따라 제조된 염산염산옥시코돈 서방성 정제로부터 약물의 용출 양상을 실험예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라 측정하였다. 그 결과를 아래 표 9에 나타내었다.

**표 9**

[0089] 시간대별 용출률(%)

시간(hr)	실시에 14	실시에 15	실시에 16
1	19.3	19.8	18.5
2	22.5	22.6	21.9
3	26.9	27.2	26.3
4	30.7	31.4	30.5
6	37.2	37.7	36.3
8	42.5	43.4	41.5
10	48.4	48.7	47.3
14	60.0	56.1	55.9
16	62.6	59.6	59.4
18	67.7	64.0	63.8
20	72.1	68.3	68.0
24	82.2	80.9	76.7

**도면의 간단한 설명**

[0090] 도 1은 pH 6.8에서 정제의 용출시험 결과를 나타내는 그래프이다[○: 실시예 5; ●: 시판제제(옥시코돈® 서방정)].

도면

도면1

