

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-536892
(P2020-536892A)

(43) 公表日 令和2年12月17日(2020.12.17)

(51) Int.Cl.

A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

F 1

A 61 K 47/38
A 61 K 31/352
A 61 K 31/485
A 61 K 31/135
A 61 K 31/137

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 084
4 C 086
4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-520112(P2020-520112)
(86) (22) 出願日 平成30年10月8日(2018.10.8)
(85) 翻訳文提出日 令和2年6月1日(2020.6.1)
(86) 國際出願番号 PCT/US2018/054830
(87) 國際公開番号 WO2019/074829
(87) 國際公開日 平成31年4月18日(2019.4.18)
(31) 優先権主張番号 62/569,813
(32) 優先日 平成29年10月9日(2017.10.9)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71) 出願人 514222684
ローズ ファーマシューティカルズ エル
. ピー.
アメリカ合衆国 ロード アイランド州
02816, コベントリー, ワシントン
ストリート 498
(74) 代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74) 代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74) 代理人 100110663
弁理士 杉山 共永
(74) 代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】医薬レジネート組成物、それを作製する方法、およびその使用

(57) 【要約】

少なくとも1種の活性剤、イオン交換樹脂、結合剤およびマトリックス材料の混合物を有する医薬組成物であって、その結果、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間付与する組成物、ならびに関連した方法も本明細書で開示されている。乱用されやすい薬物、非オピオイド鎮痛剤およびイオン交換樹脂の混合物を有する医薬組成物であって、少なくとも1種のゲル化剤をさらに含む組成物、および関連した方法も、本明細書で開示されている。

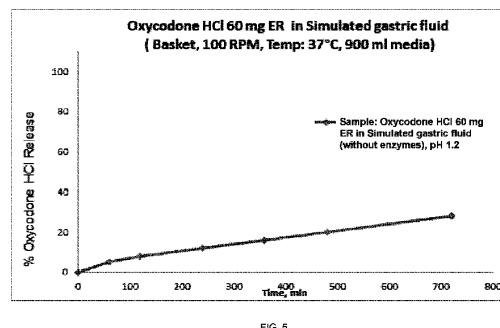


FIG. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 1 種の活性剤、
イオン交換樹脂、
結合剤、および
マトリックス材料
を含む混合物
を含む医薬組成物であつて、
それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約 8 時間付与する
医薬組成物。

10

【請求項 2】

U S P 装置 2 (パドル)において、約 37 の擬似胃液約 900 ml 中、約 50 rpm での in vitro 溶出で測定した場合、活性剤を 1 時間後に約 10 % から約 45 %、活性剤を 2 時間後に約 12.5 % から約 55 % (重量に対して)、活性剤を 4 時間後に約 25 % から約 65 % (重量に対して)、活性剤を 6 時間後に約 45 % から約 85 % (重量に対して)、および活性剤を 8 時間後に約 55 % から約 95 % (重量に対して)を放出し、任意選択で、活性剤を 12 時間後に約 75 % から 100 % (重量に対して)放出する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

U S P 装置 2 (パドル)において、約 37 の水約 900 ml 中、約 50 rpm での in vitro 溶出で測定して、前記少なくとも 1 種の活性剤を約 20 分以内に約 10 % 以下放出する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4】

U S P 装置 2 (パドル)において、約 37 の水約 900 ml 中、約 50 rpm での in vitro 溶出で測定して、前記少なくとも 1 種の活性剤を約 45 分以内に約 20 % 以下放出する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

U S P 装置 2 (パドル)において、約 37 の水中 40 % エタノール v / v 約 900 ml 中、約 50 rpm での in vitro 溶出で測定して、前記少なくとも 1 種の活性剤を約 20 分以内に約 10 % 以下放出する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 6】

U S P 装置 2 (パドル)において、約 37 の水中 40 % エタノール v / v 約 900 ml 中、約 50 rpm での in vitro 溶出で測定して、前記少なくとも 1 種の活性剤を約 45 分以内に約 20 % 以下放出する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 種の活性剤が、乱用されやすい薬物を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記乱用されやすい薬物が、ドロナビノール、その誘導体およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 9】

前記乱用されやすい薬物が、オピオイドアゴニストを含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記オピオイドアゴニストが、オキシコドン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、コデイン、トラマドール、タベンタドール、フェンタニル、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記オピオイドアゴニストが、オキシコドン塩酸塩、酒石酸水素ヒドロコドンおよびヒ

50

ドロモルフォン塩酸塩からなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 種の第 2 の活性剤をさらに含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 種の第 2 の活性剤が、非オピオイド鎮痛剤を含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記非オピオイド鎮痛剤が、非ステロイド性抗炎症剤およびアセトアミノフェンから選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 種の第 2 の活性剤が、前記活性剤に対するアンタゴニストを含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記アンタゴニストが、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラザシン、レバロルファン、ブプレノルフィン、薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記アンタゴニストが、ナルトレキソン、ナロキソン、薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記アンタゴニストが、ナルトレキソン塩酸塩またはナロキソン塩酸塩である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記乱用されやすい薬物が、中枢神経系 (CNS) 刺激薬、CNS 抑制薬、精神安定薬、鎮静剤、睡眠薬およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記乱用されやすい薬物が、CNS 刺激薬を含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記 CNS 刺激薬が、少なくとも 1 種のアンフェタミン、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、またはそれらの混合物を含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記アンフェタミンが、ガンマ - ヒドロキシ酪酸、デキストロアンフェタミン、メタンフェタミン、シブトラミン、メチレンジオキシメタンフェタミン、および薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記少なくとも 1 種のアンフェタミンが、混合アンフェタミン、および薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記混合アンフェタミンが、デキストロアンフェタミンサッカリン酸塩、アンフェタミンアスパラギン酸塩、デキストロアンフェタミン硫酸塩およびアンフェタミン硫酸塩、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、溶媒和物および混合物からなる群から選択される少なくとも 1 種の作用剤を含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記 CNS 刺激薬が、フェニデート、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒

10

20

30

40

50

和物、もしくは混合物を含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記フェニデートが、メチルフェニデート、デキスマチルフェニデート、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、溶媒和物および混合物からなる群から選択される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記イオン交換樹脂が、(i) スチレンおよびジビニルベンゼンのスルホン化コポリマー、(ii) メタクリル酸 - ジビニルベンゼンコポリマー、ならびに(iii) アミンおよび/またはアンモニウム側基を有するポリスチレン樹脂からなる群から選択される少なくとも 1 種の材料を含む、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 28】

前記イオン交換樹脂の前記少なくとも 1 種の活性剤に対する重量比が、約 1 : 1 から約 10 : 1 である、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記イオン交換樹脂の前記少なくとも 1 種の活性剤に対する重量比が、約 4 : 1 から約 6 : 1 である、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記イオン交換樹脂の前記少なくとも 1 種の活性剤に対する重量比が、約 3 : 1 から約 5 : 1 である、請求項 29 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 31】

前記結合剤が、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルセルロース、低分子量ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、アクリルポリマー、アクリルコポリマー、ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールのグラフトコポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、グアーガム、それらの誘導体、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記結合剤が、約 100 Da から 1,000,000 Da 未満の分子量を含むセルロース系ポリマーを含む、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 33】

前記結合剤が、約 100 Da から 1,000,000 Da 未満の分子量を含むヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記混合物が顆粒を含み、各顆粒が、前記活性剤、前記イオン交換樹脂および前記結合剤を含む、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記顆粒が、前記マトリックス材料中に分散している、請求項 34 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 36】

前記顆粒が、少なくとも 1 種の薬学的賦形剤をさらに含む、請求項 34 または 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記活性剤および前記イオン交換樹脂は、複合体の形態である、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記複合体が、前記少なくとも 1 種の活性剤を水性液体に溶解すること、および前記イオン交換樹脂を前記水性液体に添加することにより形成される、請求項 37 に記載の医薬組成物。 50

【請求項 3 9】

前記結合剤が、前記水性液体に添加されて、複合体 - 結合剤混合物を形成している、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記複合体 - 結合剤混合物が、噴霧造粒により乾燥している、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記複合体 - 結合剤混合物が、少なくとも 1 種の基材上に噴霧されて、混合物 - 基材組成物を形成している、請求項 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記混合物を流動床乾燥機またはオーブン中で少なくとも 1 種の基材と接触させて混合物 - 基材組成物を形成することにより、前記混合物が通風乾燥機で乾燥している、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記少なくとも 1 種の基材が、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 4 1 または 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記混合物 - 基材組成物が、前記マトリックス材料中に分散している、請求項 4 1 または 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤が、可塑剤、着色剤、潤滑剤、サーマル潤滑剤、抗酸化剤、緩衝剤、崩壊剤、結着剤、希釈剤、流動促進剤、付着防止剤、甘味料、キレート剤、着香料、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、ワックス、親油性材料、吸収促進剤、保存剤、吸収剤、架橋剤、生体付着性ポリマー、細孔形成剤、浸透圧剤、ポリカルボン酸およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記薬学的に許容される賦形剤が、ラクトース - 水和物および微結晶セルロースの混合物を含む、請求項 4 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記マトリックス材料が、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、高分子量ポリエチレンオキシド、高分子量ヒドロキシエチルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量メチルセルロース、アルギネート (alginato)、カーボポール、ポリメタクリレート、ワックス、カルナウバワックス、ミツロウ、グリセリンアルギネート、ポリグリコール化グリセリドおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記薬学的に許容される賦形剤が、可塑剤、着色剤、潤滑剤、サーマル潤滑剤、抗酸化剤、緩衝剤、崩壊剤、結着剤、希釈剤、流動促進剤、付着防止剤、甘味料、キレート剤、着香料、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、ワックス、親油性材料、吸収促進剤、保存剤、吸収剤、架橋剤、生体付着性ポリマー、細孔形成剤、浸透圧剤、ポリカルボン酸およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤が、少なくとも 1 種の希釈剤を含む、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

10

20

30

40

50

前記少なくとも1種の希釈剤が、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース水和物、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム二水和物、スクロースベース希釈剤、粉砂糖、第一硫酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物、乳酸カルシウム三水和物顆粒、デキストトレート、デキストロース、イノシトール、加水分解穀物固形物、アミロース、粉末セルロース、炭酸カルシウム、グリシン、ベントナイトおよびポリビニルピロリドンからなる群から選択される、請求項50に記載の医薬組成物。

【請求項52】

前記薬学的に許容される賦形剤が、ラクトース水和物および微結晶セルロースを含む、請求項48に記載の医薬組成物。

【請求項53】

少なくとも1種のゲル化剤、少なくとも1種の苦味剤および少なくとも1種の刺激物から選択される少なくとも1種の乱用抑制剤をさらに含む、請求項1から52のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項54】

前記少なくとも1種のゲル化剤が、糖、糖由来アルコール、デンプン、デンプン誘導体、セルロース誘導体、アタパルジャイト、ベントナイト、デキストリン、アルギネート(alginate)、カラギーナン、ガム、ペクチン、ゼラチン、カオリン、レシチン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボマー、カーボポール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、二酸化ケイ素、カーデラン、ファーセレラン、卵白粉末、ラクトアルブミン、ダイズタンパク質、キトサン、界面活性剤、乳化剤、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項55】

前記少なくとも1種の苦味剤が、香味油、香味芳香剤、オレオレジン、植物抽出物、葉抽出物、花抽出物、果実抽出物、スクロース誘導体、クロロスクロース誘導体、硫酸キニーネ、安息香酸デナトニウム、および薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項56】

前記少なくとも1種の刺激物が、界面活性剤、カプサイシン、カプサイシン類似体およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項57】

前記少なくとも1種の活性剤の回収が、前記組成物に、水10ml中で、室温にて約2分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を、21ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約20%未満、または約10%未満、または約5%未満、または約2%未満である、請求項1から56のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項58】

前記少なくとも1種の活性剤の回収が、前記組成物に、水10ml中で、95にて約2分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を、21ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約20%未満、または約10%未満、または約5%未満、または約2%未満である、請求項1から57のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項59】

前記少なくとも1種の活性剤の回収が、前記組成物に、生理食塩水10ml中で、室温にて約2分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を21ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約20%未満、または約10%未満、または約5%未満、または約2%未満である、請求項1から58のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項60】

前記少なくとも1種の活性剤の回収が、前記組成物に、生理食塩水10ml中で、95にて約2分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を21ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約20%未満、または約10%未満、または約5%未満、または約2%未満である、請求項1から59のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 6 1】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、室温にて 5 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満、または約 1 2 % 未満である、請求項 1 から 6 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 2】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、室温にて 1 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 5 % 未満、または約 2 0 % 未満、または約 1 7 % 未満である、請求項 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6 3】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、室温にて 2 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 3 0 % 未満、または約 2 5 % 未満、または約 2 1 % 未満である、請求項 1 から 6 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、9 5 にて 5 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満、または約 1 2 % 未満である、請求項 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 6 5】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、9 5 にて 2 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満、または約 1 2 % 未満である、請求項 1 から 6 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、9 5 にて 6 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 5 % 未満、または約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満である、請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 6 7】

前記組成物が、圧縮錠剤を含む、請求項 1 から 6 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

前記組成物が、薬学的に許容されるカプセル剤に含有される、請求項 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

疼痛を処置する方法であって、それを必要とする患者に、請求項 9、1 0 または 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法

【請求項 7 0】

注意欠陥多動性障害 (A D H D) を処置する方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

40

【請求項 7 1】

乱用されやすい薬物の乱用を阻む方法であって、請求項 1 から 6 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調製するステップを含む、方法。

【請求項 7 2】

医薬組成物を調製する方法であって、
少なくとも 1 種の活性剤、
イオン交換樹脂、および

50

結合剤

を含む混合物を形成するステップ、

前記混合物およびマトリックス材料を含むマトリックスを形成するステップを含み、

前記組成物が、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間付与する、方法。

【請求項73】

前記混合物を形成するステップが、前記少なくとも1種の活性剤および前記イオン交換樹脂の複合体を形成することを含む、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

前記複合体を形成するステップが、前記少なくとも1種の活性剤を水性液体に溶解することを含む、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

前記少なくとも1種の活性剤を前記水性液体に溶解することが、前記少なくとも1種の活性剤を前記水性液体に約0.5時間から約4時間混合することを含む、請求項74に記載の方法。

【請求項76】

前記少なくとも1種の活性剤を前記水性液体に溶解することが、前記少なくとも1種の活性剤を前記水性液体に少なくとも約2時間混合するステップを含む、請求項74に記載の方法。

【請求項77】

前記イオン交換樹脂を前記水性液体に添加して、スラリーを形成するステップをさらに含む、請求項74から76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項78】

前記スラリーを乾燥させる前に、約12時間以下、約8時間以下、約4時間以下、約2時間以下、約1時間以下または約30分以下静置するステップをさらに含む、請求項77に記載の方法。

【請求項79】

前記イオン交換樹脂の前記少なくとも1種の活性剤に対する重量比が、約1:1から約10:1である、請求項72から78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

前記イオン交換樹脂の前記少なくとも1種の活性剤に対する重量比が、約4:1から約6:1である、請求項72から78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項81】

前記イオン交換樹脂の前記少なくとも1種の活性剤の重量比が、約3:1から約5:1である、請求項72から78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項82】

前記マトリックスを形成するステップが、前記複合体と前記結合剤を前記水性液体中で組み合わせて、混合物を形成することを含む、請求項72から81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

前記マトリックスを形成するステップが、前記混合物を噴霧造粒によりまたは通風乾燥機で乾燥させることをさらに含む、請求項72から82のいずれか一項に記載の方法。

【請求項84】

前記噴霧造粒が、前記混合物を少なくとも1種の基材上に噴霧して混合物-基材組成物を形成することを含む、請求項83に記載の方法。

【請求項85】

通風乾燥機で乾燥させるステップが、前記混合物を流動床乾燥機またはオープン中で前記少なくとも1種の基材と接触させて混合物-基材組成物を形成することを含む、請求項83に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8 6】

前記少なくとも 1 種の基材が、第 2 の活性剤を含む、請求項 8 4 または 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記少なくとも 1 種の基材が、薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 8 4 または 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記薬学的に許容される賦形剤が、可塑剤、着色剤、潤滑剤、サーマル潤滑剤、抗酸化剤、緩衝剤、崩壊剤、結着剤、希釈剤、流動促進剤、付着防止剤、甘味料、キレート剤、着香料、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、ワックス、親油性材料、吸収促進剤、保存剤、吸収剤、架橋剤、生体付着性ポリマー、細孔形成剤、浸透圧剤、ポリカルボン酸およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の方法。10

【請求項 8 9】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤が、少なくとも 1 種の希釈剤を含む、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 0】

前記少なくとも 1 種の希釈剤が、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース一水和物、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム二水和物、スクロースベース希釈剤、粉砂糖、第一硫酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物、乳酸カルシウム三水和物顆粒、デキストトレート、デキストロース、イノシトール、加水分解穀物固体物、アミロース、粉末セルロース、炭酸カルシウム、グリシン、ベントナイトおよびポリビニルピロリドンからなる群から選択される、請求項 8 9 に記載の医薬組成物。20

【請求項 9 1】

前記薬学的に許容される賦形剤が、ラクトース一水和物および微結晶セルロースを含む、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 2】

前記薬学的に許容される賦形剤が、ラクトース一水和物および微結晶セルロースの混合物を含む、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記混合物 - 基材組成物が、顆粒の形態である、請求項 8 4 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。30

【請求項 9 4】

前記混合物 - 基材組成物を前記マトリックス材料中に分散させるステップを含む、請求項 8 4 から 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記組成物が、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の擬似胃液約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での in vitro 溶出で測定した場合、活性剤を 1 時間後に約 1 0 % から約 4 5 %、活性剤を 2 時間後に約 1 2 . 5 % から約 5 5 % (重量に対して)、活性剤を 4 時間後に約 2 5 % から約 6 5 % (重量に対して)、活性剤を 6 時間後に約 4 5 % から約 8 5 % (重量に対して)、および活性剤を 8 時間後に約 5 5 % から約 9 5 % (重量に対して)を放出し、任意選択で、活性剤を 1 2 時間後に約 7 5 % から 1 0 0 % (重量に対して)放出する、請求項 7 2 に記載の方法。40

【請求項 9 6】

前記組成物が、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での in vitro 溶出で測定して、前記少なくとも 1 種の活性剤を、約 2 0 分以内に約 1 0 % 以下放出する、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記組成物が、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での in vitro 溶出で測定して、前記少なくとも 1 種の活性剤を、約 4 5 50

分以内に約20%以下放出する、請求項72に記載の方法。

【請求項98】

前記組成物が、U S P装置2(パドル)において、約37の水中40%エタノールv/v約900ml中、約50rpmでのin vitro溶出で測定して、前記少なくとも1種の活性剤を、約20分以内に約10%以下放出する、請求項72に記載の方法。

【請求項99】

前記組成物が、U S P装置2(パドル)において、約37の水中40%エタノールv/v約900ml中、約50rpmでのin vitro溶出で測定して、前記少なくとも1種の活性剤を、約45分以内に約20%以下放出する、請求項72に記載の方法。

【請求項100】

前記少なくとも1種の活性剤が、乱用されやすい薬物である、請求項72から99のいずれか一項に記載の方法。

【請求項101】

前記乱用されやすい薬物が、ドロナビノールまたはその誘導体を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項102】

前記乱用されやすい薬物が、オピオイドアゴニストを含む、請求項100に記載の方法。

【請求項103】

前記オピオイドアゴニストが、オキシコドン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、コデイン、トラマドール、タペントドール、フェンタニル、および薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、溶媒和物、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項102に記載の方法。

【請求項104】

前記オピオイドアゴニストが、オキシコドン塩酸塩、酒石酸水素ヒドロコドンまたはヒドロモルフォン塩酸塩である、請求項102に記載の方法。

【請求項105】

前記組成物が、第2の活性剤をさらに含む、請求項102に記載の方法。

【請求項106】

前記第2の活性剤が、非オピオイド鎮痛剤である、請求項105に記載の方法。

【請求項107】

前記非オピオイド鎮痛剤が、非ステロイド性抗炎症剤およびアセトアミノフェンからなる群から選択される、請求項105に記載の方法。

【請求項108】

前記第2の活性剤が、前記少なくとも1種の活性剤に対するアンタゴニストである、請求項105に記載の方法。

【請求項109】

前記アンタゴニストが、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラザシン、レバロルファン、ブブレノルフィン、薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項108に記載の方法。

【請求項110】

前記乱用されやすい薬物が、中枢神経系(CNS)刺激薬、CNS抑制薬、精神安定薬、鎮静催眠薬およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項100に記載の方法。

【請求項111】

前記乱用されやすい薬物が、CNS刺激薬を含む、請求項110に記載の方法。

【請求項112】

前記CNS刺激薬が、少なくとも1種のアンフェタミン、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、またはそれらの混合物を含む、請求項111に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 113】

前記少なくとも1種のアンフェタミンが、ガンマ-ヒドロキシ酪酸、デキストロアンフェタミン、メタンフェタミン、シブトラミン、メチレンジオキシメタンフェタミン、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択される、請求項112に記載の方法。

【請求項 114】

前記少なくとも1種のアンフェタミンが、混合アンフェタミン、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物もしくは混合物からなる群から選択される、請求項112に記載の方法。

【請求項 115】

前記混合アンフェタミンが、デキストロアンフェタミンサッカリン酸塩、アンフェタミンアスパラギン酸塩、デキストロアンフェタミン硫酸塩およびアンフェタミン硫酸塩、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、溶媒和物および混合物からなる群から選択される少なくとも1種の作用剤を含む、請求項114に記載の方法。

【請求項 116】

前記CNS刺激薬が、フェニデート、または薬学的に許容されるその塩、水和物、溶媒和物もしくは混合物を含む、請求項111に記載の方法。

【請求項 117】

前記フェニデートが、メチルフェニデート、デキスメチルフェニデート、および薬学的に許容されるそれらの塩、水和物、溶媒和物および混合物からなる群から選択される、請求項116に記載の方法。

【請求項 118】

前記イオン交換樹脂が、(i)スチレンおよびジビニルベンゼンのスルホン化コポリマー、(ii)メタクリル酸-ジビニルベンゼンコポリマー、ならびに(iii)アミンおよび/またはアンモニウム側基を有するポリスチレン樹脂からなる群から選択される少なくとも1種の材料を含む、請求項72から117のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 119】

前記結合剤が、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルセルロース、低分子量ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、アクリルポリマー、アクリルコポリマー、ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールのグラフトコポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、グアーガム、それらの誘導体、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項72から118のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 120】

前記結合剤が、約100Daから1,000,000Da未満の分子量を含むセルロース系ポリマーを含む、請求項72から119のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 121】

前記結合剤が、約100Daから1,000,000Da未満の分子量を含むヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項72から120のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 122】

前記マトリックス材料が、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、高分子量ポリエチレンオキシド、高分子量ヒドロキシエチルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量メチルセルロース、アルギネート(alginate)、カーボポール、ポリメタクリレート、ワックス、カルナウバワックス、ミツロウ、グリセリンアルギネート、ポリグリコール化グリセリドおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項72から121のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 123】

少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を、前記医薬組成物に組み込むステップを

10

20

30

40

50

さらに含む、請求項 7 2 から 8 6 、または 9 3 から 1 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

少なくとも 1 種のゲル化剤、少なくとも 1 種の苦味剤、および少なくとも 1 種の刺激物から選択される少なくとも 1 種の乱用抑制剤を、前記医薬組成物に組み込むステップをさらに含む、請求項 7 2 から 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記少なくとも 1 種のゲル化剤が、糖、糖由来アルコール、デンプン、デンプン誘導体、セルロース誘導体、アタバルジャイト、ベントナイト、デキストリン、アルギネット(alginate)、カラギーナン、ガム、ペクチン、ゼラチン、カオリン、レシチン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボマー、カーボポール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、二酸化ケイ素、カーボラン、ファーセレラン、卵白粉末、ラクトアルブミン、ダイズタンパク質、キトサン、界面活性剤、乳化剤、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 2 4 に記載の方法。10

【請求項 1 2 6】

前記少なくとも 1 種のゲル化剤が、ポリエチレンオキシド、デンプン、キサンタンガムおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記少なくとも 1 種の苦味剤が、香味油、香味芳香剤、オレオレジン、植物抽出物、葉抽出物、花抽出物、果実抽出物、スクロース誘導体、クロロスクロース誘導体、硫酸キニーネ、安息香酸デナトニウムおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 2 4 に記載の方法。20

【請求項 1 2 8】

前記少なくとも 1 種の刺激物が、界面活性剤、カプサイシン、カプサイシン類似体およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物に、水 1 0 m l 中で、室温にて約 2 分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を、2 1 ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 0 % 未満、または約 5 % 未満、または約 2 % 未満である、請求項 7 2 から 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。30

【請求項 1 3 0】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物に、水 1 0 m l 中で、9 5 ℃にて約 2 分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を、2 1 ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 0 % 未満、または約 5 % 未満、または約 2 % 未満である、請求項 7 2 から 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物に、生理食塩水 1 0 m l 中で、室温にて約 2 分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を、2 1 ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 0 % 未満、または約 5 % 未満、または約 2 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。40

【請求項 1 3 2】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物に、生理食塩水 1 0 m l 中で、9 5 ℃にて約 2 分間攪拌して溶解を施し、生じた溶液を、2 1 ゲージ針で吸引することによる注射能力テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 0 % 未満、または約 5 % 未満、または約 2 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、室温にて 5 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満、または約 1 2 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。50

【請求項 1 3 4】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、室温にて 1 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 5 % 未満、または約 2 0 % 未満、または約 1 7 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、室温にて 2 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 3 0 % 未満、または約 2 5 % 未満、または約 2 1 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 3 6】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、9 5 にて 5 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満、または約 1 2 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、9 5 にて 2 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満、または約 1 2 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 3 8】

前記少なくとも 1 種の活性剤の回収が、前記組成物を粉碎し、水 1 0 0 m l 中で、9 5 にて 6 0 分間攪拌して溶解を施すことによる溶媒抽出テストに基づいて、約 2 5 % 未満、または約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満である、請求項 7 2 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記組成物が、圧縮錠剤を含む、請求項 7 2 から 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記組成物が、薬学的に許容されるカプセル剤に含有される、請求項 7 2 から 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 4 1】

乱用されやすい薬物およびイオン交換樹脂を含む複合体、
低分子量ポリマーを含む結合剤、および
高分子を含むマトリックス材料
を含むマトリックス
を含む医薬組成物。

【請求項 1 4 2】

(a)
乱用されやすい薬物およびイオン交換樹脂の複合体、
低分子量ポリマーを含む結合剤
を含む顆粒、および

(b) マトリックス材料
を含むマトリックス
を含む医薬組成物であって、それを必要とする患者に投与される場合、前記患者に治療効果を少なくとも約 8 時間付与する、医薬組成物。

40

【請求項 1 4 3】

(i)
(a) ドロナビノール、オキシコドン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、コデイン、トラマドール、タベンタドール、フェンタニル、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物から

50

なる群から選択される、乱用されやすい薬物と、スチレンおよびジビニルベンゼンのスルホン化コポリマー、メタクリル酸 - ジビニルベンゼンコポリマー、ならびにアミンおよび / またはアンモニウム側基を有するポリスチレン樹脂からなる群から選択されるイオン交換樹脂との複合体、ならびに

(b) 低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルセルロース、低分子量ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレングリコール、アクリルポリマー、アクリルコポリマー、ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールのグラフトコポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、グアーガム、それらの誘導体、およびそれらの組合せからなる群から選択される結合剤

を含む顆粒、ならびに

(i i) 高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、高分子量ポリエチレンオキシド、高分子量ヒドロキシエチルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量メチルセルロース、アルギネット (alginat)、カーボポール、ポリメタクリレート、ワックス、カルナウバワックス、ミツロウ、グリセリンアルギネット、およびポリグリコール化グリセリド、ならびにそれらの組合せからなる群から選択されるマトリックス材料

を含むマトリックス

を含む医薬組成物であって、それを必要とする患者に投与される場合、前記患者に治療効果を少なくとも約 8 時間付与する、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、タンパリング (tampering) および乱用防止医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬製品は、乱用されることがある。医薬製品の乱用を追及する個体は、それに含有される活性剤を抽出するため、および、活性剤を乱用するための、より強力な形態で投与するために、医薬製品をタンパリングすることがある。例えば、オピオイドアゴニストの一回用量は、非経口投与される場合、経口投与される同一用量と比較して、より強力なことがある。経口投与を意図されているオピオイドアゴニストを含有する医薬製品をタンパリングする方法は、非限定的な例として、医薬製品を押し潰す、またはそれを溶媒（例えば、非限定的な例として、エタノール）中に浸して、オピオイドアゴニストを抽出し、それを、より強力な形態（例えば、非限定的な例として、経鼻または非経口投与のための形態）で投与するステップを含み得る。

【0003】

オピオイド鎮痛剤を含有する医薬製品に関連する乱用の可能性を低減しようとする試みが以前からなされている。例えば、米国の Sanofi - Winthrop により、TALWIN (登録商標) NX の商品名で販売されている市販の錠剤は、50mg 塩基 (base) に等しい量のペントゾシン塩酸塩、0.5mg 塩基に等しい量のナロキソン塩酸塩の組合せを含有する。経口的に摂取した場合、この組合せに存在するナロキソンの量は、低活性を有し、ペントゾシンの薬理作用に最小限干渉する。しかし非経口的に投与した場合、この量のナロキソンは、麻薬性鎮痛剤、例えばペントゾシンに拮抗作用を有する。したがって、ナロキソンの包含は、経口剤形が可溶化され、注入された場合（すなわち、非経口誤用）に発生し得る、ある形態のペントゾシンの誤用に歯止めをかけることができる。類似したアプローチのさらなる例として、チリジン塩酸塩半水和物、およびナロキソン塩酸塩二水和物を含む固定併用療法 (fixed combination therapy) は、ドイツで入手可能であり (VALORON (登録商標) N の商品名で販売されている、Goodcke)、プレノルフィンおよびナロキソンの固定された組合せは、ニュージーランドで入手する

ことができる（Reckitt & ColmanによりTEMGESIC（登録商標）NXの商品名で販売されている）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、非経口および経鼻での乱用に耐性がある、乱用されやすい薬物（drug susceptible to abuse）を含有する医薬組成物の必要性は、当業界で存在し続けている。さらに、オピオイド鎮痛剤のケースでは、非経口および経鼻での乱用を阻むアンタゴニストの包含のみに依存しないタンパリング防止製剤の必要性が存在し続けている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

少なくとも一実施形態では、本開示は、少なくとも1種の活性剤を含むタンパリング防止医薬組成物を提供する。

【0006】

少なくとも一実施形態では、本開示は、他の医薬組成物よりも非経口で乱用されにくい、少なくとも1種の活性剤を含む医薬組成物を提供する。

【0007】

少なくとも一実施形態では、本開示は、他の医薬組成物より鼻腔内で乱用されにくい、少なくとも1種の活性剤を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

少なくとも一実施形態では、本開示は、他の医薬組成物より転用されにくい、少なくとも1種の活性剤を含む医薬組成物を提供する。

【0009】

少なくとも一実施形態では、本開示は、ヒト患者における疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本明細書で開示されている医薬組成物を投与することにより、処置する方法を提供する。

【0010】

少なくとも一実施形態では、本開示は、それを必要とするヒト患者に、少なくとも1種のオピオイド鎮痛剤を含む医薬組成物を投与する一方、それを乱用する可能性を低下させる、ヒト患者における疼痛を処置する方法を提供する。

【0011】

少なくとも一実施形態では、本開示は、本明細書で開示されている少なくとも1種の活性剤を含む医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0012】

少なくとも一実施形態では、本開示は、疾患状態（例えば、疼痛）を処置するための、本明細書で開示されているタンパリング防止医薬組成物の製造における医薬（例えば、オピオイド鎮痛剤）の使用を提供する。

【0013】

少なくとも一実施形態では、本開示は、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の複合体、結合剤（binder）、ならびにマトリックス材料を含む混合物を含む医薬組成物であって、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、組成物を提供する。

【0014】

少なくとも一実施形態では、本開示は、（i）少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の混和物、（ii）結合剤、ならびに（iii）マトリックス材料を含む混合物を含む医薬組成物であって、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、組成物を提供する。

【0015】

10

20

30

40

50

少なくとも一実施形態では、本開示は、疾患または状態、例えば、非限定的な例として、疼痛または注意欠陥多動性障害（A D H D）を処置する方法であって、それを必要とする患者に、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の複合体、結合剤、ならびにマトリックス材料の混合物を含む医薬組成物を投与するステップを含み、この組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、方法を目的とする。

【0016】

少なくとも一実施形態では、本開示は、疾患または状態、例えば、非限定的な例として、疼痛または注意欠陥多動性障害（A D H D）を処置する方法であって、それを必要とする患者に、(i) 少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の混和物、(ii) 結合剤、ならびに(iii) マトリックス材料を含む混合物を含む医薬組成物を投与するステップを含み、この組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、方法を提供する。

10

【0017】

少なくとも一実施形態では、本開示は、乱用されやすい薬物の乱用を阻む方法であって、それを必要とする患者に、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の複合体、結合剤、ならびにマトリックス材料を含む混合物を含む医薬組成物を投与するステップを含み、この組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、方法を目的とする。

20

【0018】

少なくとも一実施形態では、本開示は、乱用されやすい薬物の乱用を阻む方法であって、それを必要とする患者に、(i) 少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の混和物、(ii) 結合剤、ならびに(iii) マトリックス材料を含む混合物を含む医薬組成物を投与するステップを含み、この組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、方法を目的とする。

30

【0019】

少なくとも一実施形態では、本開示は、医薬組成物を調製する方法であって、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の複合体を形成するステップ、複合体を結合剤と組み合わせて複合体、結合剤およびマトリックス材料を含むマトリックスを形成するステップ、ならびに複合体を医薬組成物に組み込むステップを含み、この組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、方法を目的とする。

【0020】

少なくとも一実施形態では、本開示は、医薬組成物を調製する方法であって、(i) 少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の混和物、(ii) 結合剤、ならびに(iii) マトリックス材料を含む混合物を形成するステップ、ならびに、複合体を医薬組成物に組み込むステップを含み、この組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、方法を目的とする。

40

【0021】

定義

本開示の記載では、次の用語は、以下に指示されているように使用される。本明細書で使用されているように、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈からそうでないと明らかに指示されない限り、複数形への言及を含む。したがって、例えば、「活性剤(an active agent)」への言及は、单一の活性剤、ならびに2つ以上の異なる活性剤の混合物を含み、「樹脂(a resin)」への言及は、单一の樹脂、ならびに2つ以上の異なる樹脂の混合物などを含む。

50

【0022】

本明細書で使用されている、測定量に関連した「約」という用語は、測定を行い、測定の目的および測定設備の精度に見合ったレベルで注意を払う際に当業者により予想される、その測定量における正常な変動を指す。ある特定の実施形態では、「約」という用語は、挙げられている数±10%を含み、したがって、「約10」は、9から11を含むことになる。

【0023】

測定量に関連した「少なくとも約」という用語は、測定を行い、測定の目的および測定設備の精度に見合ったレベルで注意を払う際に当業者により予想される、測定量における正常な変動、ならびにそれより高いあらゆる量を指す。ある特定の実施形態では、「少なくとも約」という用語は、挙げられている数マイナス10%、およびより高いあらゆる量を含み、したがって、「少なくとも約10」は、9および9より高いものを含むことになる。この用語は、「約10以上」としても表現され得る。同様に、「約～未満」という用語は、典型的には、挙げられている数プラス10%およびより低いあらゆる量を含み、したがって、「約10未満」は、11および11を下回るものを含むことになる。この用語は、「約10以下」としても表現され得る。

10

【0024】

本明細書で使用されている、「活性剤」、「活性成分」、「医薬品」および「薬物」という用語は、治療的、予防的または他の意図されている効果を、それを必要とする患者に生じるように意図されており、その目的のために政府機関の承認を受けているか否かを問わない、あらゆる材料を指す。これらの用語は、遊離塩基形態の作用剤を含む、医薬として活性型の作用剤すべて、および、形態が薬学的に活性である、医薬として許容できるその塩、複合体、立体異性体、結晶形態、共結晶、エーテル、エステル、水和物、溶媒和物および混合物すべてを含む特定の作用剤に関する。

20

【0025】

少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料に関する「混和物」という用語は、2種の材料が、化学的に相互作用せずに物理的混合物の形態で、互いの内部に少なくとも部分的に分散していることを意味する。

【0026】

少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料に関する「複合体」という用語は、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料が、例えば、非限定的な例として、例えば、共有結合、イオン結合、ファンデルワールス力により2種の材料の間で形成する化学結合を介して、化学的に相互作用する材料または混合物を意味する。ある特定の実施形態では、混合物の25%以上、50%以上、75%以上、85%以上または95%以上が、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の複合体で構成される。

30

【0027】

本明細書で使用されている、「治療的に有効な」という用語は、患者において望ましい治療結果を生じるために必要な薬物の量または薬物の投与回数(rate of drug administration)を指す。

40

【0028】

本明細書で使用されている、「予防的に有効な」という用語は、望ましい予防結果を生じるために必要な薬物の量または薬物の投与回数を指す。

【0029】

本明細書で使用されている、「立体異性体」という用語は、空間における原子の配向のみが異なる個々の分子の異性体すべてに対する一般用語である。これは、鏡像異性体、および互いに鏡像ではない、1つまたは複数のキラル中心を有する化合物の異性体(ジアステレオ異性体)を含む。

【0030】

「鏡像異性体」または「鏡像異性の」という用語は、鏡像に重ね合わせることができない、光学活性な分子を指し、鏡像異性体は、偏光面を一方向にある角度まで回転させ、こ

50

の鏡像は、偏光面を、反対方向であるが同一の角度まで回転させる。

【0031】

「キラル中心」という用語は、4個の異なる基が付着している炭素原子を指す。

【0032】

「ラセミ化合物の」という用語は、鏡像異性体の混合物を指す。

【0033】

「分割」という用語は、分子の鏡像異性体形態2つの一方を分離または濃縮または欠乏(depletion)することを指す。

【0034】

「患者」という用語は、処置の必要性を示唆する特定の症状の臨床徴候を提示している対象、状態を防止的または予防的に処置される対象、または処置されるべき状態と診断されている対象、特にヒトを意味する。「対象」という用語は、「患者」という用語の定義を含み、あらゆる点で、または、特定の状態に関して完全に正常な個体を除外しない。

10

【0035】

本開示の目的のために、「薬学的に許容される塩」は、無機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など；有機酸塩、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩など；スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など；アミノ酸塩、例えば、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など；金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など；アルカリ土類金属、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など；および有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシリルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などを含むが、それらに限定されない。

20

【0036】

本明細書で使用されている「ppm」という用語は、「100万分の1」を意味する。

【0037】

「層状の」という用語は、基材上に完全に、または部分的にコーティングされていることを意味する。

【0038】

「バイオアベイラビリティ」という用語は、薬物（例えば、オキシコドン）が単位剤形/医薬組成物から吸収される妥当な程度を意味する。バイオアベイラビリティは、AUC（すなわち、血漿中濃度/時間曲線下面積）も指す。

30

【0039】

「C_{max}」という用語は、投与間隔中に得られる最大血漿中濃度を表す。

【0040】

「T_{max}」という用語は、最大血漿中濃度(C_{max})到達時間を表す。

【0041】

「患者集団」、「対象集団」および「健常対象集団」という用語は、患者、対象もしくは健常対象少なくとも2名、患者、対象もしくは健常対象少なくとも6名、または患者、対象もしくは健常対象少なくとも12名の平均薬物動態学的パラメーターを指す。

40

【0042】

「基材」という用語は、材料の実体(substance)または層を意味する。少なくとも一実施形態では、「基材」という用語は、不活性核を意味する。少なくとも一実施形態では、「基材」という用語は、粒子または顆粒を意味し、非限定的な例として、少なくとも1種の活性剤と異なる、または同一の活性剤を含有する粒子または顆粒を含む。

【0043】

本開示の目的のために、本明細書で開示されている製剤は、用量比例性であり得る。用量比例性の製剤では、薬物動態学的パラメーター（例えば、AUCおよびC_{max}）および/またはin vitro放出は、ある用量強度(dosage strength)から別の用量強度へと直線的に増加する。したがって、特定の用量の薬物動態学的およびin vitro

50

○パラメーターは、用量が異なる同一製剤のパラメーターから推測できる。

【0044】

本明細書で使用されている「高分子量」という用語は、少なくともおよそ1,000,000Daの分子量を意味する。およその分子量は、化合物のレオロジー特性(rheological property)を得るレオロジー法に基づく。例えば、ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.1により、10rpm、25にて測定して、2%（重量に対して）のポリエチレンオキシド水溶液が、400から800mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ1,000,000Daの分子量を有する。ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.3により、10rpm、25にて測定して、2%（重量に対して）のポリエチレンオキシド水溶液が、2000から4000mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ2,000,000Daの分子量を有する。ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.2により、2rpm、25にて測定して、1%（重量に対して）のポリエチレンオキシド水溶液が、1650から5500mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ4,000,000Daの分子量を有する。ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.2により、2rpm、25にて測定して、1%（重量に対して）のポリエチレンオキシド水溶液が、5500から7500mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ5,000,000Daの分子量を有する。ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.2により、2rpm、25にて測定して、1%（重量に対して）の前記ポリエチレンオキシド水溶液が、7500から10,000mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ7,000,000Daの分子量を有する。ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.2により、2rpm、25にて測定して、1%（重量に対して）のポリエチレンオキシド水溶液が、10,000から15,000mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ8,000,000Daの分子量を有する。上記と同一のレオロジー法、または、当業者に公知の他のレオロジー法は、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルセルロースおよび高分子量エチルセルロースを含むが、それらに限定されない他の化合物の分子量を判定するのに使用できる。
10
20
30

【0045】

「低分子量」という用語は、上記のレオロジー法に基づいて、およそ1,000,000Da未満の分子量を有することを意味する。例えば、ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.1により、50rpm、25にて測定して、5%（重量に対して）のポリエチレンオキシド水溶液が、30から50mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ100,000Daの分子量を有する。ポリエチレンオキシドは、Brookfield粘度計モデルRVF、スピンドルNo.2により、2rpm、25にて測定して、5%（重量に対して）のポリエチレンオキシド水溶液が、8800から17,600mPa·s(cP)の粘度範囲を示す場合、およそ900,000Daの分子量を有する。上記と同一のレオロジー法、または当業者に公知の他のレオロジー法は、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルセルロースおよび低分子量エチルセルロースを含むが、それらに限定されない他の化合物の分子量を判定するために使用できる。
40

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】本開示の例示的な実施形態による、水性媒体なしで形成される少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の混和物を含む、例示的な医薬組成物のグラフである。

【図2】本開示の例示的な実施形態による、水性媒体の存在下で形成される少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の複合体を含む、医薬組成物のグラフである。

【図3】本開示の例示的な実施形態による、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の複合体を含む医薬組成物を調製するための、例示的な方法のフローチャートである。
50

【図4】本開示の例示的な実施形態による、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の複合体を含む医薬組成物を調製するための、例示的な方法のフローチャートである。

【図5】本開示の例示的な実施形態による、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の複合体を含む、例示的な医薬組成物の溶出プロファイルを提示するグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0047】

医薬製剤は、乱用の対象になり得る。医薬製剤の乱用に使用される方法の一例として、固体剤形の医薬組成物は、そこに含有されている活性剤を遊離するために潰し、これを、例えば、非経口投与または経鼻投与（粘膜表面越しに吸収）を介して、より強力な形態で投与する。別の例として、医薬組成物を溶解して（例えば、水性または非水性溶媒に）、非経口投与用の注射器に容易に引き込むことができる活性剤の溶液を作る。

10

【0048】

制御放出剤形は、急性および慢性状態の両方を管理（例えば、オピオイド鎮痛剤を用いた疼痛の管理）する際に役割を果たす。したがって、乱用されやすい薬物のタンパリング防止医薬組成物は、処方通りに経口的に投与される場合、制御放出プロファイルを維持できる。

【0049】

少なくとも一実施形態では、本開示は、少なくとも1種の活性剤、イオン交換材料、結合剤およびマトリックス材料を含む医薬組成物であって、処方通りに経口的に投与される場合、少なくとも1種の活性剤を制御放出するが、胃液を模倣していない媒体、例えば、水性媒体（例えば、水）もしくはアルコール、混合アルコール、または混合アルコール／水媒体に入れた場合、少なくとも1種の活性剤の溶解低下を呈する組成物、を提供する。そのような少なくとも一実施形態では、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料は、複合体を形成し、したがって、複合体は、異なる媒体に曝露した際に異なる速度で、少なくとも1種の活性剤を放出する。別のそのような少なくとも一実施形態では、医薬組成物は、胃液を模倣していない媒体に医薬組成物を入れた場合、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料が、そのような複合体を形成するように、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の混和物を含む。特別な実施形態では、本発明の組成物は、約4.5を超えるpH、約5.5を超えるpH、または約6.5を超えるpHにて、少なくとも1種の活性剤の溶解低下を呈する。

20

【0050】

本開示は、したがって、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の複合体または混和物を含む医薬組成物であって、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約8時間、または少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間付与する、組成物を提供する。ある特定の実施形態では、組成物が、USP装置2（パドル）において、約37の擬似胃液約900ml中、約50rpmでのin vitro溶出で測定した場合、活性剤を1時間後に約10%から約45%、活性剤を2時間後に約12.5%から約55%（重量に対して）、活性剤を4時間後に約25%から約65%（重量に対して）、活性剤を6時間後に約45%から約85%（重量に対して）、および活性剤を8時間後に約55%から約95%（重量に対して）放出し、任意選択で、活性剤を12時間後に約75%から100%（重量に対して）放送出する。

30

【0051】

他の実施形態では、医薬組成物は、USP装置2（パドル）において、約37の擬似胃液約900ml中、約50rpmでのin vitro溶出で測定した場合、(i)1時間で10%未満の活性剤、(ii)2時間で20%未満の活性剤、(iii)4時間で25%未満の活性剤、(iv)6時間で30%未満の活性剤、(v)8時間で40%未満の活性剤、および(vi)12時間で50%未満の活性剤の1つまたは複数を放送出する。

40

【0052】

しかし、水性媒体に入れた場合、本明細書で開示されている医薬組成物は、少なくとも1種の活性剤の溶解低下を呈し得る。例えば、少なくとも一実施形態によれば、本明細書

50

で開示されている医薬組成物は、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での i n v i t r o 溶出で測定して、少なくとも 1 種の活性剤を、約 2 0 分以内に約 2 0 % 以下、または約 1 5 % 以下、または約 1 0 % 以下、または約 5 % 以下放出し得る。少なくとも一実施形態では、組成物は、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での i n v i t r o 溶出で測定して、少なくとも 1 種の活性剤を、約 4 5 分以内に約 3 0 % 以下、または約 2 0 % 以下、または約 1 5 % 以下放出し得る。少なくとも一実施形態では、組成物は、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水中 4 0 % エタノール v / v 約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での i n v i t r o 溶出で測定して、少なくとも 1 種の活性剤を、約 2 0 分以内に約 2 0 % 以下、または約 1 5 % 以下、または約 1 0 % 以下、または約 5 % 以下放出する。少なくとも一実施形態では、組成物は、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水中 4 0 % エタノール v / v 約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での i n v i t r o 溶出で測定して、少なくとも 1 種の活性剤を、約 4 5 分以内に約 3 0 % 以下、または約 2 0 % 以下、または約 1 5 % 以下、または約 1 0 % 以下放出する。
10

【 0 0 5 3 】

同様に、本明細書で開示されている医薬組成物は、アルコール、または混合水性 / アルコール媒体に入れた場合、少なくとも 1 種の活性剤の溶解低下を呈し得る。例えば、本明細書で開示されている医薬組成物は、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水中約 4 0 % アルコール (v / v) 約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での i n v i t r o 溶出で測定して、少なくとも 1 種の活性剤を、約 2 0 分以内に約 2 0 % 以下、約 1 0 % 以下、または約 5 % 以下放出し得る。ある実施形態では、組成物は、U S P 装置 2 (パドル)において、約 3 7 の水中約 4 0 % アルコール (v / v) 約 9 0 0 m l 中、約 5 0 r p m での i n v i t r o 溶出で測定して、活性剤を、約 4 5 分以内に約 3 0 % 以下、約 2 0 % 以下、または約 1 0 % 以下放出し得る。アルコールの非限定的な例は、エタノールである。
20

【 0 0 5 4 】

本明細書で開示されている医薬組成物における、水性媒体に入れた場合の、少なくとも 1 種の活性剤のこうした溶解低下は、「注射能力 (syringeability)」の観点から測定され得る。本開示の目的に関して、「注射能力」は、元来医薬組成物に存在する少なくとも 1 種の活性剤の全量に対する、医薬組成物および溶媒の混合物から、綿球または他のフィルター材料を通して、特定のゲージ (例えば、2 1 G、2 3 G、2 5 G、2 7 G、2 8 G、2 9 G、3 0 G、3 1 G、など) の注射器中に抽出され得る少なくとも 1 種の活性剤の量を指す。注射能力をテストする溶媒として有用になり得る水性媒体の非限定的な例は、例えば、水中 4 0 % エタノール、生理食塩水、水道水および酢を含む。例えば、医薬組成物は、そのままでよく、または、潰し、もしくは粉碎し、少量の溶媒 (例えば、1 m l、5 m l または 1 0 m l) に溶解してよい。溶解は、特定の期間 (例えば、1 分、5 分または 1 0 分) にわたり、攪拌 (例えば、激しい振とう、超音波処理など) の有無を問わず行ってよい。溶媒は、例えば室温でよく、または沸騰していてよい。少なくとも一実施形態では、本明細書で開示されている医薬組成物および水性溶媒の混合物から注射器中に抽出された少なくとも 1 種の活性剤の百分率は、医薬組成物に存在する少なくとも 1 つの活性剤の全量に対して約 3 0 % 以下であり得る。少なくとも一実施形態では、例えば、抽出された百分率は、約 2 9 % 以下、約 2 8 % 以下、約 2 7 % 以下、約 2 6 % 以下、約 2 5 % 以下、約 2 4 % 以下、約 2 3 % 以下、約 2 2 % 以下、約 2 1 % 以下、約 2 0 % 以下、約 1 9 % 以下、約 1 8 % 以下、約 1 7 % 以下、約 1 6 % 以下、約 1 5 % 以下、約 1 4 % 以下、約 1 3 % 以下、約 1 2 % 以下、約 1 1 % 以下、約 1 0 % 以下、約 9 % 以下、約 8 % 以下、約 7 % 以下、約 6 % 以下、約 5 % 以下、約 4 % 以下、約 3 % 以下、約 2 % 以下または約 1 % 以下であり得る。
30

【 0 0 5 5 】

イオン交換材料

本明細書で開示されている医薬組成物に好適なイオン交換材料は、溶液中で、または i
40

n situで、少なくとも1種の活性剤と関係して、またはそれと化学的に相互作用して、複合体、例えば、レジネート(resinate)を形成すること、ならびに、複合体が放出媒体に曝露した場合に、少なくとも1種の活性剤を放出することが可能な、薬学的に許容されるイオン交換材料から選択される。薬学的に許容されるイオン交換材料は、動物、例えばヒトに毒性ではなく、イオン交換材料に関連する活性剤の薬効に実質的に干渉せず、ある特定のpH条件下でイオン性であり、またはイオン化でき、0%からイオン交換材料の保水量の間の含水率を有する官能基を含有する薬理学的に不活性なマトリックスを含有し、水に最小限可溶性または不溶性である、任意のイオン交換材料を含む。少なくとも一実施形態では、イオン交換材料、例えば、樹脂は、マクロ多孔性またはゲルタイプの樹脂であり得る。一般に、イオン交換材料、例えば、イオン交換クロマトグラフィー、または例えば、水の脱イオン化用途での使用に好適な樹脂が、本明細書で開示されている医薬組成物に好適なイオン交換材料である。樹脂を含むイオン交換材料の例は、"Principles of Ion Exchange" (pp. 312-343)におけるH. F. WaltonおよびChromatographyにおける"Techniques and Applications of ion-Exchange Chromatography" (pp. 344-361)。(E. Hettman, editor), Van Nostrand Reinhold Company, New York (1975); Kitagawa、米国特許第6,218,440号明細書; Barby、米国特許第4,522,953号明細書; Dowex: Ion Exchange Resins. Fundamentals of Ion Exchange (2000); and Hughes, Ion Exchange Resins; Unique Solutions to Formulation Problems, Pharmaceutical Technology: Excipients and Solid Dosage Forms, pages 20-25 (June 2004)により記載されている。樹脂以外のイオン交換材料の例は、Hollenbeck、米国特許出願公開第2005/0013792号明細書に記載されている。他のイオン交換材料、例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボマー、例えば、CARBOPOL(登録商標)(Noveon Inc., Cleveland, Ohio)の商品名で販売されているものも使用できる。樹脂以外のイオン交換材料のさらなる例は、Hollenbeck、米国特許出願公開第2005/0013792号明細書で開示されている。

【0056】

イオン交換材料または樹脂は、イオン化形態、塩形態または部分的塩形態であり得、カチオン性またはアニオン性であり得る。典型的には、カチオン性イオン交換材料は、正に荷電した活性剤と使用され、アニオン性イオン交換材料は、負に荷電した活性剤と使用される。アニオン交換樹脂の非限定的な例は、第四級アミン官能基を有するスチレン強塩基性アニオン交換樹脂、第一級、第二級または第三級アミン官能基を有するスチレン弱塩基性アニオン交換樹脂、第四級アミン官能基を有するアクリルまたはメタクリル強塩基性アニオン交換樹脂、第一級、第二級または第三級アミン官能基を有するアクリルまたはメタクリル弱塩基性アニオン交換樹脂、ならびに第一級、第二級または第三級アミン官能基を有するアリルおよびビニル弱塩基性アニオン交換樹脂の少なくとも1つを含むが、それらに限定されない。

【0057】

カチオン交換樹脂の例は、スルホン酸またはホスホン酸官能基を有するスチレン強酸性カチオン交換樹脂、カルボン酸またはフェノール酸官能基を有するスチレン弱酸性カチオン交換樹脂、ならびにカルボン酸またはフェノール酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル弱酸性カチオン交換樹脂の少なくとも1つを含むが、それらに限定されない。

【0058】

少なくとも一実施形態によれば、イオン交換樹脂は、スチレンおよびジビニルベンゼンのスルホン化コポリマーを含み得る。ある特定の実施形態では、好適なイオン交換樹脂は、DowによりAMBERLITE(商標)IRP69の商品名で販売されている医薬品グレードのカチオン交換樹脂であり得る。本明細書で開示されている医薬組成物に好適な、薬学的に許容されるイオン交換材料のさらなる非限定的な例は、DowによりAMBERLITE(商標)IRP476、AMBERLITE(商標)IRP64およびAMBERLITE(商標)IRP88の商品名で販売されているものを含む。

10

20

30

40

50

【0059】

少なくとも一実施形態では、イオン交換材料は、メタクリル酸ジビニルベンゼンのコポリマーの部分カリウム塩、例えば、ポラクリリンカリウムを含み得る。ポラクリリンカリウムの非限定的な例は、PuroliteによりC115KMRの商品名で販売されている製品を含む。本明細書で開示されている医薬組成物に好適な、薬学的に許容されるイオン交換材料の他の非限定的な例は、PuroliteによりA430MR、C100CaMR、C100MRNS、C108DRおよびC115HMRの商品名で販売されているものを含む。

【0060】

本明細書で開示されている少なくとも一実施形態では、イオン交換材料は、ポラクリックス樹脂、ポラクリリン塩、ナトリウムポリスチレンスルホネート、コレステラミン樹脂およびそれらの混合物から選択される。10

【0061】

本明細書で開示されている少なくとも一実施形態では、イオン交換材料は、(i)ステレンおよびジビニルベンゼンのスルホン化コポリマー、(ii)メタクリル酸ジビニルベンゼンコポリマー、ならびに(iii)アミンおよび/またはアンモニウム側基を有するポリスチレン樹脂から選択される。

【0062】

少なくとも1種の活性剤

本明細書で開示されている医薬組成物における少なくとも1種の活性剤は、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、下垂体前葉ホルモン、アドレナリン作動性ニューロン遮断剤、副腎皮質ステロイド、副腎皮質ステロイド生合成阻害剤、アルファ-アドレナリン作動性アゴニスト、アルファ-アドレナリン作動性アンタゴニスト、選択的アルファ-2-アドレナリン作動性アゴニスト、鎮痛剤、解熱剤、抗炎症剤、アンドロゲン、局所および全身麻酔薬、抗中毒剤(anti-addictive agent)、抗アンドロゲン、抗不整脈剤、抗喘息剤、抗コリン作動薬、抗コリンエステラーゼ剤、抗凝固剤、抗糖尿病剤、止瀉剤、抗利尿剤、制吐剤、運動促進剤、抗てんかん剤、抗エストロゲン剤、抗真菌剤、抗高血圧剤、抗菌剤、抗片頭痛剤、抗ムスカリン剤、抗新生物剤、抗寄生虫剤、抗パーキンソン病剤、抗血小板剤、抗黄体ホルモン、抗統合失調症剤、抗甲状腺剤、鎮咳薬、抗ウイルス剤、非定型抗鬱薬(atypical anti-depressant)、アザスピロデカンジオン(azaspirodecanedione)、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、ベンゾチアジアジド、ベータ-アドレナリン作動性アゴニスト、ベータアドレナリン作動性アンタゴニスト、選択的ベータ-1-アドレナリン作動性アンタゴニスト、選択的ベータ-2-アドレナリン作動性アゴニスト、胆汁塩、体液の体積および組成に影響を与える作用剤、ブチロフェノン、石灰化に影響を与える作用剤、カルシウムチャネル遮断薬、心血管薬、カンナビノイド、カテコールアミンおよび交感神経様作用薬、コリン作動性アゴニスト、コリンエステラーゼ再活性化薬、中枢神経系(CNS)抑制薬、刺激薬、例えば、CNS刺激薬、避妊剤、外皮用剤(dermatological agent)、ジフェニルブチルピペリジン、利尿剤、麦角アルカロイド、エストロゲン、神経節遮断剤、神経節刺激剤、ヒダントイン、胃酸度制御および消化性潰瘍処置の作用剤、造血剤、ヒスタミン、ヒスタミンアンタゴニスト、ホルモン、5-ヒドロキシトリプタミンアンタゴニスト、高リポタンパク血症を処置する薬物、睡眠薬、鎮静剤、免疫抑制剤、緩下剤、メチルキサンチン、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、神経筋遮断剤、有機ニトロート、オピオイドアゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、膵臓酵素、フェノチアジン、黄体ホルモン、プロスタグランジン、精神障害を処置するための作用剤、向精神薬、レチノイド、鎮静催眠薬、ナトリウムチャネル遮断薬、痉直および急性筋痙攣のための作用剤(agents for spasticity and acute muscle spasms)、スクシンイミド、テストステロン、チオキサンチン、血栓溶解剤、抗甲状腺剤、三環系抗鬱薬、有機化合物の尿細管輸送(tubular transport)の阻害剤、精神安定薬、子宮運動に影響を及ぼす薬物、血管拡張薬、ビタミン、ならびにこれらの混合物から選択され得るが、それらに限定されない。20304050

【0063】

少なくとも一実施形態では、少なくとも1種の活性剤は、乱用されやすい薬物、例えば、オピオイド鎮痛剤、例として、オピオイドアゴニストである。オピオイドアゴニストの非限定的な例は、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブブレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジビパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン (morphine)、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの混合物を含む。

10

【0064】

ある特定の実施形態では、オピオイドアゴニストは、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルフォン、薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの混合物から選択され得る。

20

【0065】

様々な実施形態では、オピオイドアゴニストは、オキシコドン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、コデイン、トラマドール、タペンタドール、フェンタニル、薬学的に許容されるそれらの塩、水和物およびその溶媒和物、またはそれらの混合物の少なくとも1つから選択され得る。非限定的な例として、オピオイドアゴニストの薬学的に許容される塩は、オキシコドン塩酸塩、酒石酸水素ヒドロコドンおよびヒドロモルフォン塩酸塩を含む。

30

【0066】

少なくとも一実施形態では、少なくとも1種の活性剤は、例えば、約2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mgまたは30mgの量で存在するオピオイドアゴニスト、例として、オキシコドン、または薬学的に許容されるその塩を含む。少なくとも一実施形態では、少なくとも1種の活性剤は、例えば、2.5mg、5mg、7.5mg、10mgおよび15mgの量で存在する酒石酸水素ヒドロコドンを含む。

【0067】

少なくとも一実施形態では、少なくとも1種の活性剤は、オキシコドン塩酸塩であり、オキシコドン塩酸塩は、約25ppm未満、約15ppm未満、約10ppm未満、約5ppm未満、約2ppm未満、約1ppm未満、約0.5ppm未満または約0.25ppm未満のレベルの14-ヒドロキシコディノンを有する。国際公開第2005/097801号パンフレット、米国特許第7,129,248(B2)号明細書(U.S. Pat. No. 7,129,248 B2)および米国特許出願公開第2006/0173029号明細書は、そのいずれも、参照により本明細書によって組み込まれ、低いレベルの14-ヒドロキシコディノンを有するオキシコドン塩酸塩を調製するための方法について記載している。

40

【0068】

少なくとも一実施形態では、乱用されやすい薬物は、ドロナビノール、その誘導体およびそれらの混合物から選択され得る。非限定的な例として、本明細書で開示されている医薬組成物は、天然および合成デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、またはそれらの

50

任意の塩、異性体、鏡像異性体、エステル、プロドラッグ、および／もしくは誘導体を含み得る。

【0069】

少なくとも一実施形態では、乱用されやすい薬物は、少なくとも1種の中枢神経系(CNS)刺激薬から選択され得る。CNS刺激薬の非限定的な例は、アンフェタミン、フェニデート、CNS抑制薬、精神安定薬、鎮静催眠薬、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの組合せを含む。少なくとも一実施形態では、少なくとも1種の活性剤は、CNS刺激薬、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、またはそれらの混合物を含み得る。少なくとも一実施形態では、CNS刺激薬は、例えば、ガンマ-ヒドロキシ酪酸、デキストロアンフェタミン、デキストロアンフェタミン樹脂複合体、メタンフェタミン、メチルフェニデート、シブトラミン、メチレンジオキシメタンフェタミンから選択される少なくとも1種のアンフェタミン、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物を含む。10

【0070】

少なくとも一実施形態では、CNS刺激薬は、混合アンフェタミン、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物および溶媒和物、ならびに混合物を含む。混合アンフェタミンは、デキストロアンフェタミンサッカリン酸塩、アンフェタミンアスパラギン酸塩(*amphetamine aspartate*)、デキストロアンフェタミン硫酸塩およびアンフェタミン硫酸塩、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびに混合物の少なくとも1つを含み得る。少なくとも一実施形態では、混合アンフェタミンは、サッカリン酸デキストロアンフェタミン、アンフェタミンアスパラギン酸塩、デキストロアンフェタミン硫酸塩およびアンフェタミン硫酸塩の薬学的に許容される塩を含む。20

【0071】

少なくとも一実施形態では、CNS刺激薬は、フェニデート、例えば、メチルフェニデートまたはデキスマチルフェニデート(*dexamethylphenidate*)、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびに混合物を含む。

【0072】

本明細書で開示されている医薬組成物における活性剤として有用なベンゾジアゼピンの非限定的な例は、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロラゼプ酸、ジアゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロラゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびに混合物を含む。30

【0073】

本明細書で開示されている医薬組成物における活性剤として有用なバルビツレートの非限定的な例は、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メトヘキシタール、メフォバルビタール、メタルビタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、混合物を含む。

【0074】

少なくとも一実施形態では、本明細書で開示されている医薬組成物は、第2の活性剤、例えば、非オピオイド鎮痛剤を含む。非オピオイド鎮痛剤の非限定的な例は、アセトアミノフェン、ならびに、アスピリン、セレコキシブ、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン(*flubufen*)、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミン酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサール、ピ40

ロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物を含むが、それらに限定されない非ステロイド性抗炎症剤を含む。少なくとも一実施形態では、第2の活性剤は、アセトアミノフェンを、顆粒の形態で含む。本明細書で開示されている医薬組成物における使用に好適なアセトアミノフェン顆粒の非限定的な例は、*Granules India*により COMPR ESS O PAP 90 CPF の商品名で市場に出されているものである。

【0075】

あるいは、第2の活性剤は、活性剤に対するアンタゴニスト、例えば、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラザシン(cyclazacine)、レバロルファン、ブブレノルフィン、薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物であり得る。少なくとも一実施形態では、アンタゴニストは、オピオイドアンタゴニストであり得、その非限定的な例は、アミフェナゾール、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、ナロキソン、ナルブフィン、ナロルフィン、ニニコチン酸ナロルフィン、ナルメフェン、ナダイド、レバロルファン、シクロゾシン(cyclozocine)、薬学的に許容されるそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらの混合物(例えば、ナルトレキソン塩酸塩、ナロキソン塩酸塩)を含む。少なくとも一実施形態では、アンタゴニストは、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の複合体に加えて、アンタゴニストも、イオン交換材料と複合体を形成するように、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料と組み合わせることができる。

10

【0076】

(1)イオン交換材料と混和または複合した少なくとも1種の活性剤、および(2)第2の活性剤(例えば、少なくとも1種の活性剤を含有する混和物または複合体が、第2の活性剤を含む基材と混合されている、またはその上にコーティングされている医薬組成物)を有する医薬組成物では、第1の活性剤は、オピオイドアゴニストであり得、第2の活性剤は、非オピオイド鎮痛剤であり得る。少なくとも1つのそのような実施形態では、非オピオイド鎮痛剤は、例えば、アセトアミノフェンおよび非ステロイド性抗炎症剤(例えば、本明細書に記載されているように、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリンまたはジクロフェナク)から選択され、オピオイドアゴニストは、例えば、オキシコドン、ヒドロコドン、または薬学的に許容されるそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物(例えば、オキシコドン塩酸塩または酒石酸水素ヒドロコドン)から選択される。

20

【0077】

結合剤

本明細書で開示されている医薬組成物における少なくとも1種の結合剤は、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースから選択され得るが、それらに限定されない。結合剤は、例えば、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルセルロースまたは低分子量ヒドロキシエチルセルロースであり得る。他の結合剤は、ポリエチレングリコール、アクリルポリマー、アクリルコポリマー、ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールのグラフトコポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、ゲーガム、それらの塩、それらの誘導体、ならびにそれらの組合せを含むが、それらに限定されない。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換樹脂の複合体、結合剤(例えば、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤(例えば、ラクトースー水和物および微結晶セルロースの混合物)を含む顆粒を含み得、顆粒は、マトリックス材料(例えば、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース)中に分散させる。様々な実施形態によれば、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)は、約100Daから1,000,000Da未満、または約1,000Daから約750,000Da、または約5,000Daから約500,000Da、または約10,000Daから約100,000Da、または約12,000Daから約50,000Da、または約16,000Da

30

40

50

から約 20,000 Da、または約 12,000 Da、または約 14,000 Da、または約 16,000 Da、または約 20,000 Da、または約 25,000 Da の分子量を有し得る。

【0078】

追加の結合剤材料は、天然または合成ワックス、脂肪族アルコール（例えば、ラウリル、ミリスチル、ステアリル、セチルまたはセトステアリルアルコール）、脂肪酸（脂肪酸エステルおよび脂肪酸グリセリド、例えば、モノ-、ジ- およびトリ- グリセリドを含むが、それらに限定されない）、水素添加脂肪、炭化水素、ステアリン酸、炭化水素骨格を有する疎水性および親水性材料、アカシア、トラガカント、スクロース、ゼラチン、グルコース、セルロース材料（例えば、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、T y l o s e（商標））、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリサッカリド酸、ベントナイト、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、ポリメタクリレートおよびアルファ化デンプン（例えば、N a t i o n a l（商標）1511 および S t a r c h 1500）、ならびにそれらの組合せを含むが、それらに限定されない。好適なワックスは、例えば、ミツロウ、グリコワックス（glycowax）、ヒマシワックス、カルナウバワックスおよび他のワックス状物質を含む。「ワックス状」物質は、室温にて通常固体であり、約 30 から約 100 の融点を有する任意の材料と定義される。本開示による医薬組成物は、製剤の総重量の約 0.5% から約 25%、または約 0.75% から約 15%、または約 1% から約 10% の範囲で、1つまたは複数の結着剤（binding agent）および / または接着剤を含み得る。医薬組成物のある特定の実施形態では、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、結合剤として使用される。結合剤（例えば、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース）は、製剤の総重量の約 0.5% から約 10%、または約 1% から約 8%、または約 2% から約 4% の範囲で存在し得る。

10

20

30

40

50

【0079】

使用され得る結合剤のさらなる例は、消化されやすい、長鎖（C₈ ~ C₅₀、とりわけ C₁₂ ~ C₄₀）の置換または非置換炭化水素、例えば、脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱油および植物油、天然および合成ワックス、ならびにポリアルキレングリコールを含むが、それらに限定されない。ある特定の実施形態では、約 25 から約 90 に及ぶ融点を有する炭化水素が含まれ得る。長鎖炭化水素の結合剤材料のうち、脂肪（脂肪族）アルコールが、ある特定の実施形態に従って混合物に組み込まれ得る。さらなる実施形態では、混合物または医薬組成物は、少なくとも 1 種の消化されやすい、長鎖炭化水素を 80%（重量に対して）まで含有し得る。

【0080】

薬学的に許容される賦形剤

本開示による医薬組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。考えられる、薬学的に許容される賦形剤の例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, 8th, Ed. (2017) に記載されており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。好適な賦形剤は、可塑剤、着色剤、潤滑剤、サーマル潤滑剤（thermal lubricants）、抗酸化剤、緩衝剤、崩壊剤または造粒剤、結合剤、希釈剤、流動促進剤、付着防止剤（anti-adherents）、甘味料、キレート剤、造粒剤、增量剤（bulking agent）、着香料（flavorant）、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、親水性ポリマー、疎水性ポリマー、ワックス、親油性材料、吸収促進剤（absorption enhancer）、保存剤、吸収剤、架橋剤、生体付着性ポリマー、細孔形成剤、浸透圧剤、ポリカルボン酸またはそれらの組合せを含むが、それらに限定されない。

【0081】

好適な崩壊剤の例は、グリコール酸デンプンナトリウム、クレイ（例えば、V e e g u m（商標）H V）、セルロース（例えば、精製セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロース）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、架橋結合ポリビニルピロリドン（例えば、クロス

ポビドン)、アルギネート(alginate)、トウモロコシデンプン、アルファ化トウモロコシデンプン(例えば、National(商標)1551およびNational(商標)1550)、ガム(例えば、寒天、グラー、ローカストビーン、ペクチンおよびトラガカント)、ならびにそれらの混合物を含むが、それらに限定されない。崩壊剤は、医薬組成物の調製中における任意の好適なステップで、例えば、造粒前に、または、圧縮もしくはカプセル化前の潤滑ステップ中に添加され得る。本明細書に記載されている医薬組成物は、製剤の総重量の約0.5%から約30%、または約1%から約10%、または約2%から約6%の範囲で、1つまたは複数の崩壊剤を含み得る。

【0082】

好適な增量剤は、デンプン(例えば、トウモロコシデンプン)、微結晶セルロース、ラクトース(例えば、ラクトースー水和物)、スクロース、デキストロース、マンニトール、リン酸カルシウムおよびリン酸二カルシウムを含むが、それらに限定されない。

【0083】

ある特定の実施形態によれば、医薬組成物は、可塑剤を含み得る。可塑剤は、疎水性材料と相互作用することができ、これにより、可塑剤なしの混合物と比較して、同一の条件下で測定した場合、混合物の粘度をより低くすることができます。ある特定の可塑剤は、疎水性材料のガラス転移温度(T_g)を低くすることができます。好適な可塑剤は、低分子量ポリマー、オリゴマー、コポリマー、油、有機小分子、脂肪族ヒドロキシルを有する低分子量ポリオール、エステル型可塑剤、グリコールエーテル、ポリ(プロピレングリコール)、マルチブロックポリマー、単一のブロックポリマー、低分子量ポリ(エチレングリコール)、クエン酸エステル型可塑剤、トリアセチン、プロピレングリコールおよびグリセリンを含むが、それらに限定されない。そのような可塑剤は、エチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、2,3-ブチレングリコール、スチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコールおよび他のポリ(エチレングリコール)化合物、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、乳酸ソルビトール、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、ならびにグリコール酸アリル(allyl glycolate)を含み得る。ある特定の実施形態では、可塑剤は、組成物の総重量に対して、約5%以下、または約4%以下、または約2%以下、または0%(すなわち、可塑剤なし)の量であり得る。

【0084】

少なくとも一実施形態では、医薬組成物は、流動促進剤を含む。流動促進剤は、圧縮可能な粉末、例えば、錠剤の成分または顆粒の流れ特性を改善する賦形剤である。好適な流動促進剤は、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素などを含むが、それらに限定されない。

【0085】

本明細書に記載されている医薬組成物に有用な、好適な希釈剤は、ラクトース(例えば、ラクトース(無水)、ラクトース(噴霧乾燥)、ラクトースー水和物)、デンプン(例えば、直接圧縮可能なデンプン)、マンニトール、ソルビトール、デキストロースー水和物、微結晶セルロース、第二リン酸カルシウム二水和物、スクロースベース希釈剤、粉砂糖、第一硫酸カルシウムー水和物(monobasic calcium sulfate monohydrate)、硫酸カルシウム二水和物、乳酸カルシウム三水和物(calcium lactate trihydrate)顆粒、デキストレート(dextrose)(例えば、Emdex(商標))、デキストロース(例えば、Cerelose(商標))、イノシトール、加水分解穀物固形物(hydrolyzed cereal solid)、例えば、Maltrones(商標)およびMor-Rex(商標)、アミロース、粉末セルロース(例えば、Elecema(商標))、炭酸カルシウム、グリシン、ベントナイト、ポリビニルピロリドンなどを含むが、それらに限定されない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物は、製剤の総重量の約5%から約99%

10

20

30

40

50

、または約25%から約90%、または約40%から約80%の範囲で希釈剤を含み得る。ラクトースは、約202の融点を有する。微結晶セルロースは、融点に達する前に200超の燃焼点を有し、したがって、低融点を有していない希釈剤として好適である。

【0086】

好適な潤滑剤は、ベヘン酸グリセリル(Compritol(商標)888)、ステアリン酸金属塩(metallic stearate)(例えば、ステアリン酸マグネシウム、カルシウムおよびナトリウム)、ステアリン酸、水素添加植物油(例えば、Sterotex(商標))、タルク、ワックス、例えば、ミツロウおよびカルナウバワックス、シリカ、ヒュームドシリカ、コロイドシリカ、ステアリン酸カルシウム、長鎖脂肪族アルコール、ホウ酸、安息香酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、DL-ロイシン、ポリエチレンジリコール(例えば、Carbowax(商標)4000およびCarbowax(商標)6000)、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフル酸ナトリウム(Pruv(商標))、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、鉱油、パラフィン、微結晶性セルロース、グリセリン、プロピレンジリコール、ならびにそれらの組合せを含むが、それらに限定されない。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、製剤の総重量の約0.1%から約10%、または約0.2%から約8%、または約0.25%から約5%の量で、1つまたは複数の潤滑剤を含み得る。ステアリン酸マグネシウムは、医薬組成物のある特定の実施形態における使用に好適な潤滑剤である。ステアリン酸マグネシウムは、約90

の融点を有する。ステアリン酸マグネシウムは、低融点を有するが、これは、本発明の末梢オピオイド製剤の安定性に著しく影響を与えることなく、少量(例えば、約0.5%)で潤滑剤として利用できる。

【0087】

好適な付着防止剤は、タルク、トウモロコシデンプン、コロイド状二酸化ケイ素(Cab-O-Sil(商標))、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸金属塩を含むが、それらに限定されない。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、付着防止剤を、製剤の総重量の約0.1%から約15%、または約0.25%から約10%、または約0.5%から約5%の量で含み得る。コロイド状二酸化ケイ素は、製剤の総重量の約0.1%から約10%、または約0.25%から約5%、または約0.5%から約2%の量で、医薬組成物のいくつかの実施形態における使用に好適な付着防止剤である。コロイド状二酸化ケイ素は、約1700の融点を有する。

【0088】

他の賦形剤(例えば、着色剤、香味料および甘味料)は、医薬組成物の実施形態に利用でき、医薬組成物の安定性に有害な効果をほとんど、またはまったく与えない。

【0089】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、フィルムコートを含み得る。フィルムコートは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンジリコール、ポリビニルアルコール、またはそれらの任意の2つ以上の混合物を含み得るが、それらに限定されない。ある特定の実施形態によれば、フィルムコートは、錠剤に約5%以下、または約4%以下、または約2%以下の重量増加をもたらすことができる。

【0090】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、乱用を阻むための追加の材料、例えば、ゲル化剤、苦味剤、および/または刺激物をさらに含み得る。非限定的な例として、ゲル化剤は、糖、糖由来アルコール、デンプン、デンプン誘導体、例えば、アルファ化デンプン、セルロース誘導体、アタパルジャイト、ベントナイト、デキストリン、アルギネット(alginate)、カラギーナン、ガム、ペクチン、ゼラチン、カオリソ、レシチン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボマー、カーボポール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンジリコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、二酸化ケイ素、カードラン、ファーセレラン、卵白粉末、ラクトアルブミン(lacto albumin)、ダイズタンパク質、キトサン、界面活性剤、例えば、以下に限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウム、

10

20

30

40

50

乳化剤、および薬学的に許容されるそれらの塩、およびそれらの混合物から選択され得る。本明細書で開示されている医薬組成物における使用に好適なアルファ化デンプンの非限定的な例は、旭化成株式会社により S W E L S T A R M X - 1 の商品名で販売されている製品である。本明細書で開示されている医薬組成物における使用に好適なガムの非限定的な例は、キサンタンガム、例えば、C P K e l c o により X A N T U R A L 1 8 0 の商品名で販売されている製品である。非限定的な例として、苦味剤は、香味油、香味芳香剤 (flavoring aromatics) 、オレオレジン、植物抽出物、葉抽出物、花抽出物、果実抽出物、スクロース誘導体、クロロスクロース誘導体、硫酸キニーネ、安息香酸デナトニウムおよびそれらの混合物から選択され得る。非限定的な例として、刺激物は、界面活性剤、カプサイシン、カプサイシン類似体およびそれらの混合物から選択され得る。

10

【 0 0 9 1 】

マトリックス材料

様々な実施形態では、本開示による医薬組成物は、少なくとも 1 つのマトリックス材料を含み得る。好適なマトリックス材料は、親水性または疎水性ポリマー、例えば、ガム、セルロースエーテル、セルロースエステル、アクリル樹脂、タンパク質系材料、ナイロン、ポリ塩化ビニル、デンプンおよび / またはポリビニルピロイドンを含み得るが、それらに限定されない。好適な水溶性ポリマーは、ポリビニルピロイドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリ (ビニルアルコール) 、アルギネート (alginic acid) 、ポリデキストロース、カルボキシメチレン、水素添加ヒドロキシアルキルセルロースおよび / またはヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテルを含むが、それらに限定されない。好適な水不溶性または部分的に水不溶性のポリマーは、ポリ塩化ビニル、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、エチレンビニルアルコール、アルギン酸および / またはその誘導体、アクリル酸および / またはメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、エトキシメタクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸シアノエチル、アミノアルキルメタクリル酸コポリマー、ポリ (アクリル酸) 、ポリ (メタクリル酸) 、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ (メタクリル酸メチル) 、ポリ (メタクリル酸無水物) 、メタクリル酸メチル、ポリメタクリレート、ポリ (メタクリル酸メチル) コポリマー、ポリアクリルアミド、メタクリル酸アミノアルキルコポリマーおよび / またはメタクリル酸グリシジルコポリマーを含むが、それらに限定されない。

20

【 0 0 9 2 】

他の好適なマトリックス材料は、消化されやすい、置換または非置換長鎖 (C₈ ~ C₅ 0 、詳細には C₁₂ ~ C₄₀) 炭化水素、例えば、脂肪酸、脂肪族アルコール (ラウリル、ミリスチル、ステアリル、セトステアリル、セリルまたはセチルアルコール) 、脂肪酸のグリセロールエステル (W i t e p s o l 、モノステアリン酸グリセロール) 、鉛油および植物油 (水素添加ヒマシ油) ならびに / またはワックス (パラフィンワックス、シリコーンワックス、ミツロウ、ヒマシワックス、カルナウバワックスおよび / またはグリコワックス) を含むが、それらに限定されない。

30

【 0 0 9 3 】

ある特定の実施形態によれば、本明細書に記載されている医薬組成物は、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、高分子量ポリエチレンオキシド、高分子量ヒドロキシエチルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量メチルセルロース、アルギネート (alginic acid) 、カーボポール (ポリアクリル酸) 、ポリメタクリレート、ワックス、カルナウバワックス、ミツロウ、グリセリンアルギネート (glycerine alginate) (G e l u c i r e (登録商標)) 、ポリグリコール化グリセリド (polyglycolized glyceride) 、およびそれらの組合せを含み得る。本明細書に記載されている医薬組成物の様々な実施形態によれば、高分子量成分は、少なくとも 1 , 0 0 0 , 0 0 0 D a 、または少なくとも 2 , 0 0 0 , 0 0 0 D a 、または少なくとも 5 , 0 0 0 , 0 0 0 D a 、または少なくとも 7 , 5 0 0 , 0 0 0 D a 、または少なくとも 1 0 , 0 0 0 , 0 0 0 D a 、ま

40

50

たは約 1,000,000 Da から約 10,000,000 Da、または約 2,000,000 Da から約 7,500,000 Da、または約 3,000,000 Da から約 5,000,000 Da の分子量を有し得る。本明細書に記載されている医薬組成物は、約 1% から約 90% (重量パーセント) の 1 種または複数の親水性または疎水性ポリマーをマトリックス材料として含有し得る。

【0094】

剤形

本明細書で開示されている医薬組成物は、固体経口剤形、例えば、薬学的に許容される錠剤またはカプセル剤であり得る。典型的には、例えば、(1) 少なくとも 1 種の活性剤およびイオン交換材料の混和物または複合体、(2) 結合剤、(3) マトリックス材料、ならびに(4) 任意選択で賦形剤を含有する乾燥した粒子または顆粒の混合物またはブレンドが、錠剤に圧縮される、または薬学的に許容されるカプセル剤にカプセル化される。あるいは、乾燥した粒子または顆粒の混合物またはブレンドは、(1) 基材上への混和物または複合体および結合剤のコーティング、(2) 同一の、または異なる活性剤を混和物または複合体として含んでよい、または含まなくてよい基材、(3) 基材が分散しているマトリックス材料、ならびに(4) 任意選択で、次いで錠剤に圧縮できる、または薬学的に許容されるカプセル剤としてカプセル化できる賦形剤を含み得る。

【0095】

本明細書で開示されている医薬組成物は、当業界で公知の任意の好適な方法を使用して調製された制御放出剤形を含み得る。

【0096】

作製方法

本開示は、本明細書で開示されている医薬組成物を調製する方法であって、(i) 少なくとも 1 つの活性剤およびイオン交換材料を組み合わせて、少なくとも 1 種の活性剤およびイオン交換材料の混和物または複合体を形成するステップ、(ii) 混和物または複合体と結合剤を組み合わせるステップ、(iii) 任意選択で、混和物または複合体および結合剤から顆粒を形成するステップ、(iv) 混和物または複合体および結合剤 (例えば、顆粒として) を、マトリックス材料中に分散させるステップ、ならびに、(v) 生じたマトリックスを医薬組成物に組み込み、組成物は、それを必要とする患者に投与される場合、患者に治療効果を少なくとも約 8 時間、または少なくとも約 12 時間、または少なくとも約 24 時間付与する、方法も提供する。

【0097】

図 1 および 2 に関して、様々な実施形態によれば、本開示は、(a) 少なくとも 1 種の活性剤 105 およびイオン交換樹脂 110 の混和物 100 が、水性媒体なしで形成される、または、(b) 少なくとも 1 種の活性剤 205 およびイオン交換樹脂 215 の複合体 200 が、水性媒体 210 の存在下で形成される医薬組成物、例えば、錠剤およびカプセル剤を提供する。

【0098】

そのため、少なくとも一実施形態では、本明細書で開示されている医薬組成物を調製する方法は、(i) 少なくとも 1 種の活性剤、イオン交換材料、結合剤および水性媒体を組み合わせることにより、水性混合物を調製するステップ、ならびに(ii) 水性混合物を乾燥させるステップを含む。少なくとも 1 種の活性剤、イオン交換材料、結合剤および水性媒体は、あらゆる順番で組み合わせてよい。しかし、ある特定の実施形態では、水性混合物を調製するステップは、(i) 水性媒体中の活性剤の溶液を調製するステップ、(ii) イオン交換材料を溶液に添加するステップ、および(iii) 結合剤を溶液に添加するステップを含む。

【0099】

少なくとも一実施形態では、少なくとも 1 種の活性剤は、非限定的な例として、約 10 mg / mL から約 100 mg / mL、約 20 mg / mL から約 90 mg / mL、約 30 mg / mL から約 80 mg / mL、約 40 mg / mL から約 70 mg / mL、または約 50

10

20

30

40

50

m g / m L から約 6 0 m g / m L に及ぶ濃度を有する水性媒体中の少なくとも 1 種の活性剤の溶液を形成するような量で、水性媒体に添加される（ステップ 3 0 5）。少なくとも一実施形態では、水性媒体における少なくとも 1 種の活性剤の濃度は、約 5 0 m g / m L である。

【 0 1 0 0 】

少なくとも一実施形態では、イオン交換材料は、混合物（水性媒体の有無を問わない）におけるイオン交換材料の少なくとも 1 種の活性剤に対する重量比が、非限定的な例として、約 1 : 1 から約 2 0 : 1、または約 1 : 1 から約 1 0 : 1、例えば、約 4 : 1 から約 6 : 1、または例えば、約 3 : 1 から約 5 : 1 に及ぶような量で、少なくとも 1 種の活性剤に添加される。少なくとも一実施形態では、イオン交換材料および少なくとも 1 種の活性剤は、約 2 : 1、約 3 : 1、約 4 : 1、約 5 : 1、約 6 : 1、約 7 : 1、約 8 : 1、約 9 : 1、約 1 0 : 1、約 1 1 : 1、約 1 2 : 1、約 1 3 : 1、約 1 4 : 1、約 1 5 : 1、約 1 6 : 1、約 1 7 : 1、約 1 8 : 1、約 1 9 : 1 および約 2 0 : 1 から選択される重量比で組み合わせられる。少なくとも一実施形態では、イオン交換材料および少なくとも 1 種の活性剤が混合されている場合、イオン交換材料の少なくとも 1 種の活性剤に対する重量比は、約 5 : 1 である。

10

【 0 1 0 1 】

少なくとも一実施形態では、方法は、少なくとも 1 種の活性剤、イオン交換材料および水性媒体の水性混合物を、約 2 4 時間以下、約 1 2 時間以下、約 8 時間以下、約 4 時間以下、約 2 時間以下、約 1 . 5 時間以下、約 1 時間以下、約 5 0 分以下、約 4 5 分以下、約 4 0 分以下、約 3 0 分以下の期間放置するステップを含む。少なくとも一実施形態では、例えば、時間の少なくとも一部にわたり放置した水性混合物を、攪拌または振とうにより攪拌し、少なくともいくつかの実施形態では、乾燥させる前に、時間全体にわたり攪拌または振とうにより攪拌する。したがって、少なくとも一実施形態では、水性混合物は、約 2 時間混合する一方で、放置したままにした。しかし、少なくとも一実施形態では、乾燥させる前に水性混合物を放置する必要はない。

20

【 0 1 0 2 】

少なくとも一実施形態では、少なくとも 1 種の活性剤、イオン交換材料および水性媒体を組み合わせた後に、生じた水性混合物を、非限定的な例として、例えば、流動床乾燥機もしくはオーブン中で、噴霧乾燥、トップ乾燥（top drying）もしくは通風乾燥を介して、または当業界で公知の他の任意の好適な乾燥法で、例えば、約 1 5 分から約 1 2 時間、約 1 時間から約 4 時間、または約 1 時間から約 2 時間に及ぶ一定期間、乾燥させる。少なくとも一実施形態では、生じた水性混合物を、流動床乾燥機で、約 1 時間乾燥させる。

30

【 0 1 0 3 】

少なくとも一実施形態では、少なくとも 1 種の活性剤、イオン交換材料、結合剤および水性媒体を組み合わせた後に、生じた水性混合物を、非限定的な例として、例えば、流動床乾燥機もしくはオーブン中で、噴霧造粒、噴霧乾燥、トップ乾燥もしくは通風乾燥を介して、または当業界で公知の他のある好適な乾燥法で、乾燥させる。水性混合物は、例えば、約 1 5 分から約 1 2 時間、約 1 時間から約 4 時間、または約 1 時間から約 2 時間に及ぶ一定期間、乾燥させてよい。少なくとも一実施形態では、生じた水性混合物を、流動床乾燥機で、約 1 時間乾燥させる。

40

【 0 1 0 4 】

1 つまたは複数の基材を組み込んでよい。少なくとも 1 つの非限定的な例では、基材は、糖スフィア（sugar sphere）または粒子を含み、少なくとも 1 種の活性剤およびイオン交換材料の複合体、ならびに結合剤の混合物は、糖スフィアまたは粒子と混合され、それにより、複合体 - 基材造粒または複合体 - 基材組成物を形成する。少なくとも 1 つの他の実施形態では、基材は、第 2 の活性剤、例えば、アセトアミノフェンを顆粒形態で含み得、その結果、混合により、少なくとも 2 種の活性剤を含む複合体 - 基材の造粒または組成物が生じる。

【 0 1 0 5 】

50

少なくとも一実施形態では、複合体 - 基材の造粒または組成物を、洗浄またはすすぎなしで、医薬組成物に組み込む。しかし、洗浄およびすすぎは、本開示の範囲から除外されない。

【0106】

図3は、本開示の例示的な実施形態による、活性剤およびイオン交換材料の複合体を含む医薬組成物を調製するための例示的な方法300のフローチャートである。図3で示されているように、方法300は、少なくとも1種の活性剤（例えば、オキシコドン塩酸塩）および水性媒体（例えば、水）を組み合わせて、例えば、約10mg/mLから約200mg/mL、または約50mg/mLから約150mg/mL、約75mg/mLから約110mg/mL、または約110mg/mLの濃度を有する水性媒体における少なくとも1種の活性剤の混合物を形成するステップ（ステップ305）を含み得る。方法300は、イオン交換材料（例えば、AMBERLITE（登録商標）IRP69）を混合物に添加しながら攪拌して、スラリーまたは懸濁液を形成するステップ（ステップ310）も含み得る。方法300は、結合剤をスラリーまたは懸濁液に添加するステップ（ステップ315）をさらに含み得る。方法300は、例えば、噴霧造粒プロセス中、または流動床乾燥機で、例えば、約15分から約12時間、例えば、約2時間に及ぶ一定期間、スラリーまたは懸濁液を乾燥させるステップ（ステップ320）をさらに含み得る。任意選択で、方法300は、結合剤を有するスラリーまたは懸濁液と、少なくとも1種の賦形剤を、例えば、噴霧造粒プロセス中に組み合わせて、顆粒を形成するステップ（ステップ325）を含み得る。方法300は、結合剤、および任意選択で、少なくとも1種の賦形剤（例えば、顆粒として）を含有するスラリーまたは懸濁液を、マトリックス材料中に分散させるステップをさらに含み得る（ステップ330）。方法300は、生じた乾燥混合物を、錠剤に圧縮する、または生じた乾燥混合物を、カプセル剤にカプセル化するステップ（ステップ335）を含み得る。

10

20

30

40

【0107】

図4は、本開示の例示的な実施形態による、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の複合体を含む医薬組成物を調製するための例示的な方法400のフローチャートである。図4で示されているように、方法400は、少なくとも1種の活性剤（例えば、オキシコドン塩酸塩）および水性媒体（例えば、水）を組み合わせて、例えば、約10mg/mLから約100mg/mL、または約50mg/mLの濃度を有する、水性媒体中の少なくとも1種の活性剤の混合物を形成するステップ（ステップ405）を含み得る。方法400は、イオン交換材料（例えば、AMBERLITE（登録商標）IRP69）を混合物に添加しながら攪拌して、スラリーまたは懸濁液を形成するステップ（ステップ410）も含み得る。方法400は、結合剤をスラリーに添加するステップ（ステップ415）をさらに含み得る。方法400は、結合剤を有するスラリーまたは懸濁液と、基材（例えば、第2の活性剤の粒子または顆粒、糖スフィアまたは当業界で公知の他の任意の好適な基材）を組み合わせ、乾燥させるステップ（ステップ420）をさらに含み得る。少なくとも一実施形態では、ステップ420は、流動床乾燥機を使用して、乾燥複合体 - 基材造粒または組成物を形成するのに好適な時間をかけて、スラリーまたは懸濁液を基材上に噴霧造粒、噴霧乾燥またはトップ噴霧（top spraying）することによる、スラリーまたは懸濁液、および基材を組み合わせるステップを含み得、好適な時間は、例えば、約15分から約12時間、約1時間から約4時間、または1時間から約2時間に及び得る。ステップ420の少なくとも一実施形態では、スラリーまたは懸濁液は、基材と混合し、流動床乾燥機で約1時間乾燥させて、複合体 - 基材組成物を形成する。方法400は、任意選択で、少なくとも1種の賦形剤を、複合体 - 基材組成物に添加するステップ（ステップ425）および、生じた混合物を、錠剤に圧縮する、または生じた混合物を、カプセル剤にカプセル化するステップ（ステップ430）を含み得る。

【0108】

少なくとも一実施形態では、本明細書で開示されている医薬組成物を調製する方法は、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料を組み合わせて、混和物を形成するステッ

50

プを含む。そのような少なくとも一実施形態では、方法は、水性媒体なしで、少なくとも1種の活性剤、イオン交換材料、結合剤およびマトリックス材料を混合するステップ、ならびに非限定的な例として、生じた乾燥混合物を造粒して、顆粒を形成し、当業界で公知のある好適な技術を使用して、顆粒を錠剤に圧縮する、または、カプセル剤に顆粒を充填することにより、医薬組成物を形成するステップを含む。少なくとも1つの任意選択の実施形態では、少なくとも1種の活性剤およびイオン交換材料の混和物は、(1)少なくとも1種の活性剤と同一またはそれと異なる活性剤を含む基材、ならびに、(2)当業界で公知のある好適な技術を使用して、錠剤に圧縮する前、またはカプセル剤にカプセル化する前に造粒できる乾燥混合物を形成する、本明細書で開示されている任意選択の賦形剤と組み合わせることができる。

10

【0109】

使用する方法

本開示は、疼痛を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本明細書で開示されている医薬組成物、例えば、オピオイド鎮痛剤、またはオピオイド鎮痛剤と一緒にアセトアミノフェン、または他の非ステロイド性抗炎症剤を含む医薬組成物を投与するステップを含み、オピオイド鎮痛剤は、本明細書に記載されているイオン交換材料との混和物または複合体を形成する、方法に関する。

【0110】

本開示は、注意欠陥障害(A D H D)を処置する方法であって、それを必要とする患者に、本明細書で開示されている医薬組成物、例えば、本明細書に記載されている中枢神経系刺激薬およびイオン交換材料の混和物または複合体を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法にも関する。

20

【0111】

本開示は、乱用されやすい薬物(例えば、オピオイドアゴニスト)の乱用を阻む方法であって、本明細書で開示されている医薬組成物、例えば、本明細書に記載されているオピオイドアゴニストおよびイオン交換材料の混和物または複合体を含む医薬組成物を調製するステップを含む、方法にさらに関する。

【0112】

次の実施例は、本開示の様々な実施形態を例証する。これらは、いかなる手段でも、特許請求の範囲を限定するように解釈することを意図していない。

30

【実施例】

【0113】

[実施例1]

オキシコドンH C 1 レジネート錠剤を作製するための例示的な方法

表1に明記されている配合(formulation)を含む錠剤組成物を、以下に明記されている一般的手順に従って調製した。

【0114】

【表1】

表1

品目番号	成分	機能	mg/Tab	%/Tab	g/パック
1	オキシコドン HCl	API	60.00	8.00	84.00
2	Amberlite IRP69	カチオン交換樹脂	176.50	23.53	247.10
3	精製水	溶媒	0.00	0.00	755.00
4	Pharmacoat 603	結合剤	12.00	1.60	16.80
5	ラクトース 一水和物	充填剤(filler)	150.00	20.00	210.00
6	MCC101	充填剤(filler)	150.00	20.00	210.00
7	Methocel K4M	速度制御ポリマー (マトリックス材料)	192.00	25.60	268.80
8	ステアリン酸 Mg	潤滑剤	9.50	1.27	13.30
合計			750.00	100.00	1875.00

10

20

30

40

50

1. 水（例えば、精製水）にオキシコドン塩酸塩を溶解して、例えば、60 mg / mL オキシコドン塩酸塩 / 水溶液を形成する。

2. AMBERLITE (登録商標) IRP69 樹脂を、オキシコドン塩酸塩 / 水溶液に添加しながら、生じたスラリーにおけるイオン交換樹脂の活性剤に対する重量比が、約 3 : 1 になる量で攪拌することにより、スラリーを形成する。スラリーの攪拌を少なくとも約 2 時間続ける。

3. スラリーと結合剤（例えば、低分子量 HPMC）を組み合わせる。

4. 流動床乾燥機を使用して、スラリー（すなわち、噴霧造粒）を、ラクトース一水和物および微結晶セルロースの混合物上へとトップ噴霧して、オキシコドン HCl / 樹脂複合体、低分子量 HPMC、ラクトース一水和物および微結晶セルロースの顆粒を含有する乾燥複合体 - 基材造粒または組成物を形成することにより造粒する。

5. ステップ 4 の顆粒と高分子量 HPMC を組み合わせ、続いて、研究室規模のツインシェルブレンダーを使用してステアリン酸マグネシウムと混合する。

6. 生じたブレンドを圧縮して、0.3040 in × 0.7380 in の楕円形を有する錠剤を形成するために、ロータリー錠剤プレスを使用し、楕円形の錠剤を形成し、それぞれの錠剤は、750 mg の総重量、60 mg のオキシコドン HCl、および約 7 kP から約 12 kP の硬度を有する。

【0115】

[実施例 2]

水性溶媒中のオキシコドン HCl 60 mg のレジネート錠剤に由来するオキシコドン塩酸塩の注射能力

60 mg オキシコドン塩酸塩を含有する、本明細書に記載されている医薬組成物および方法によるレジネート錠剤を、室温（すなわち、約 20 ~ 25、または約 21）、および、昇温（すなわち、95）の両条件下で、水道水および生理食塩水中におけるオキシコドン HCl の注射能力をテストした。水道水中のオキシコドン HCl の注射能力をテストするために、乳鉢および乳棒を使用して錠剤を潰し、次いで、容器に入れた。10 mL の水道水を、室温にて、20 mL シンチレーションバイアルに添加し、内容物を激しい振とうにより約 2 分間混合した。21 ゲージ針を有する注射器を、次いで、生じた混合物に、フィルターとして使用される綿球を用いて挿入し、5 分を超えない時間で、プランジャーを手で引いた。注射器内部の内容物を、次いで、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析した結果、オキシコドン HCl の回収率は約 95% であった。

P L C) を使用して測定および分析した。

【 0 1 1 6 】

この手順は、生理食塩水を水道水の代わりに溶媒として使用して繰り返した。さらに、各溶媒に対し、手順は、注射器を挿入する前に、10 mL 容器の内容物の温度を室温から沸騰（例えば、95°C）まで上昇させる追加のステップと共に繰り返した。

【 0 1 1 7 】

注射能力試験の結果は、表 2 に明記されている。「吸引された A m t .」の列は、注射器中に吸引または抽出された全体の混合物内容物の体積を列挙する。「% 抽出されたオキシコドン H C 1」の列は、元来錠剤中のオキシコドン H C 1 の総量に対する、注射器に存在するオキシコドン H C 1 の量を提示する（例えば、H P L C により測定されている）。 10

【 0 1 1 8 】

【表 2】

表 2

溶媒	トライアル	吸引 Amt.(mL)	%抽出 オキシコドン HCl
水道水 (室温)	1	0	0
水道水 (95°C)	1	0	0
生理食塩水 (室温)	1	0	0
生理食塩水 (95°C)	1	<0.5	1.62
	2	<0.5	2.37
	3	<0.5	1.06

【 0 1 1 9 】

[実施例 3]

水中のオキシコドン H C 1 6 0 m g レジネート錠剤に由来するオキシコドン塩酸塩の大量溶媒抽出 (high volume solvent extraction) 40

6 0 m g オキシコドン塩酸塩を含有する、本明細書に記載されている医薬組成物および方法によるレジネート錠剤を、溶媒抽出についてテストした。この溶媒抽出試験では、レジネート錠剤を粉碎し、容器に入れた。100 mL の水道水を、室温または 95°C のいずれかにて、容器に添加した。容器の内容物は、中速で振とう機を使用して 5 分、10 分、20 分、60 分および 360 分間混合した。容器内部の内容物を、次いで、H P L C を使用して測定および分析した。

【 0 1 2 0 】

大量溶媒抽出試験の結果は、表 3 に明記されている。「%量」の列は、60 m g のオキシコドン H C 1 を含有する錠剤から回収できるオキシコドン H C 1 の百分率を列挙する。 50

【0121】

【表3】

表3

試料	室温(分)での抽出時間	%量	95°Cでの抽出時間(分)	%量
オキシコドン HCl ER 錠剤、60mg	5	11.72%	5	11.51%
	10	16.58%	10	17.13%
	20	20.23%	20	11.48%
	60	20.23%	60	12.18%
	360	13.01%	360	16.00%

【0122】

[実施例4]

60mg オキシコドン HCl レジネート錠剤含有の溶出プロファイル

実施例1に明記されているように調製した60mg オキシコドン HCl レジネート錠剤を徐放する溶出試験は、各バスケットの表面全体に水平ばねを備えたU S P 装置1を使用して実施して、錠剤が接着するのを防止するために、100RPMで操作し、錠剤は、酵素なしで、900ml の擬似胃液(0.1N HCl)に溶解させた。錠剤に対する溶出データは、表4で提示されており、溶出プロファイルは、図5で示されている。

【0123】

【表4】

表4

試料説明	%溶解オキシコドン HCl						
	0	60	120	240	360	480	720
Rep1	0	5.35	8.37	13.23	17.31	21.24	28.85
Rep2	0	5.05	7.85	12.32	16.27	20.03	27.32
Rep3	0	5.03	7.74	12.18	16.13	19.84	27.06
Rep4	0	5.00	7.66	12.04	15.99	19.68	26.91
Rep5	0	5.26	8.03	12.59	16.6	20.58	27.99
Rep6	0	5.17	7.89	12.47	16.43	20.17	27.44
Min	0	5	8	13	17	21	29
Max	0	5	8	12	16	20	27
平均	0	5	8	12	16	20	28
Rel Std Dev	n/a	2.7	3.2	3.4	2.9	2.8	2.6

【0124】

[実施例5]

(予測)

オキシコドン HCl レジネート錠剤含有の溶出プロファイル

60mg オキシコドン HCl レジネート錠剤の徐放は、Methocel K4Mが少ないこと、またはマトリックス材料がMethocel K4Mより低分子量を有すること、および/またはマトリックス材料としてカルボキシメチルセルロースナトリウムを伴うことを除いて、実質的に、実施例1に明記されているように調製してよい。溶出試験は、錠剤の接着を防止するために各バスケットの表面全体に水平ばねを備えたU S P 装置1を使用して実施して、100RPMで操作し、錠剤は、酵素なしで900ml の擬似胃液(0.1N HCl)に溶解できる。上のパラメーターは、U S P 装置2(パドル)にお

10

20

30

40

50

いて、約 37 の擬似胃液約 900 ml 中、約 50 rpm の in vitro 溶出で測定した場合、活性剤を 1 時間後に約 10 % から約 45 %、活性剤を 2 時間後に約 12.5 % から約 55 % (重量に対して)、活性剤を 4 時間後に約 25 % から約 65 % (重量に対して)、活性剤を 6 時間後に約 45 % から約 85 % (重量に対して)、および活性剤を 8 時間後に約 55 % から約 95 % (重量に対して)、任意選択で、活性剤を 12 時間後に約 75 % から 100 % (重量に対して) 放出するように最適化できる。

【符号の説明】

【0125】

- 100 少なくとも 1 種の活性剤およびイオン交換樹脂の混和物
- 105 少なくとも 1 種の活性剤
- 110 イオン交換樹脂
- 200 少なくとも 1 種の活性剤およびイオン交換樹脂の複合体
- 205 少なくとも 1 種の活性剤
- 210 水性媒体
- 215 イオン交換樹脂
- 300 医薬組成物を調製するための例示的な方法
- 305 水性媒体における少なくとも 1 種の活性剤の混合物を形成するステップ
少なくとも 1 種の活性剤と水性媒体を組み合わせて、活性剤混合物を形成する
- 310 イオン交換材料を混合物に添加しながら攪拌して、スラリーまたは懸濁液を形成するステップ
- 315 結合剤をスラリーまたは懸濁液に添加するステップ
- 320 スラリーまたは懸濁液を乾燥させるステップ
スラリーを乾燥させる
- 325 結合剤を有するスラリーまたは懸濁液と、少なくとも 1 種の賦形剤を、例えば噴霧造粒プロセス中に組み合わせて、顆粒を形成するステップ
任意選択で、乾燥させたスラリーと 1 種または複数の賦形剤を組み合わせて、乾燥混合物を形成する
- 330 結合剤、および任意選択で、少なくとも 1 種の賦形剤 (例えば、顆粒として) を含有するスラリーまたは懸濁液を、マトリックス材料中に分散させるステップ
乾燥混合物をマトリックス材料中に分散させる
- 335 生じた乾燥混合物を、錠剤に圧縮する、または生じた乾燥混合物を、カプセル剤にカプセル化するステップ
生じたマトリックスを錠剤に圧縮する、またはマトリックスを少なくとも 1 種のカプセル剤にカプセル化する
- 400 少なくとも 1 種の活性剤およびイオン交換材料の複合体を含む医薬組成物を調製するための例示的な方法
- 405 水性媒体中の少なくとも 1 種の活性剤の混合物を形成するステップ
少なくとも 1 種の活性剤と水性媒体を組み合わせて、活性剤混合物を形成する
- 410 イオン交換材料を混合物に添加しながら攪拌して、スラリーまたは懸濁液を形成するステップ
イオン交換樹脂材料を活性剤混合物に添加しながら、攪拌して、スラリーを形成する
- 415 結合剤をスラリーに添加するステップ
- 420 結合剤を有するスラリーまたは懸濁液と、基材 (例えば、第 2 の活性剤の粒子または顆粒、糖スフィアまたは当業界で公知の他の任意の好適な基材) を組み合わせ、乾燥させるステップ
スラリーと基材を組み合わせて、樹脂活性基材組成物を形成し、乾燥させる
- 425 任意選択で、少なくとも 1 種の賦形剤を、複合体 - 基材組成物に添加するステップ
任意選択で、樹脂活性基材組成物と 1 種または複数の賦形剤を組み合わせて、

10

20

30

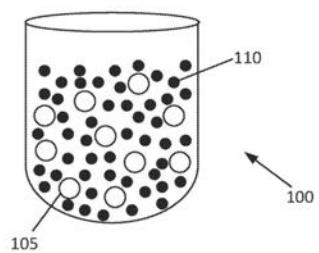
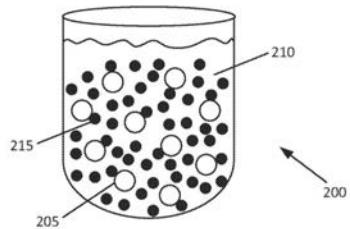
40

50

乾燥混合物を形成する

4 3 0 生じた混合物を、錠剤に圧縮する、または生じた混合物を、カプセル剤にカプセル化するステップ

乾燥混合物を錠剤に圧縮する、または、それをカプセル化する

【図1】**【図2】****図1****図2**

【図3】

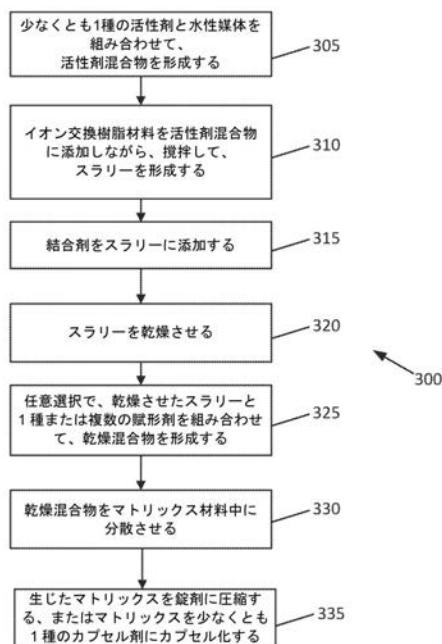


図3

【図4】

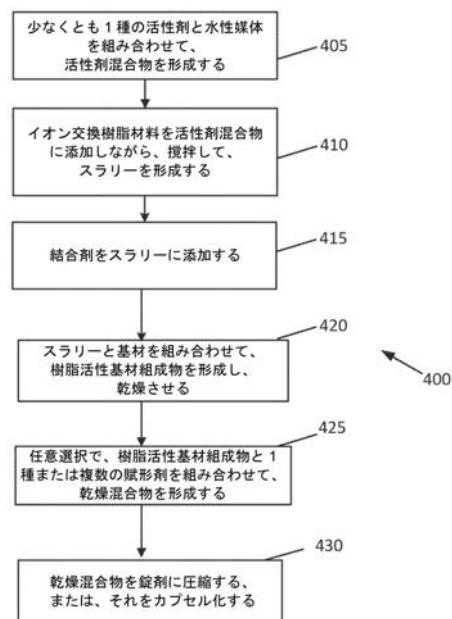


図4

【図5】

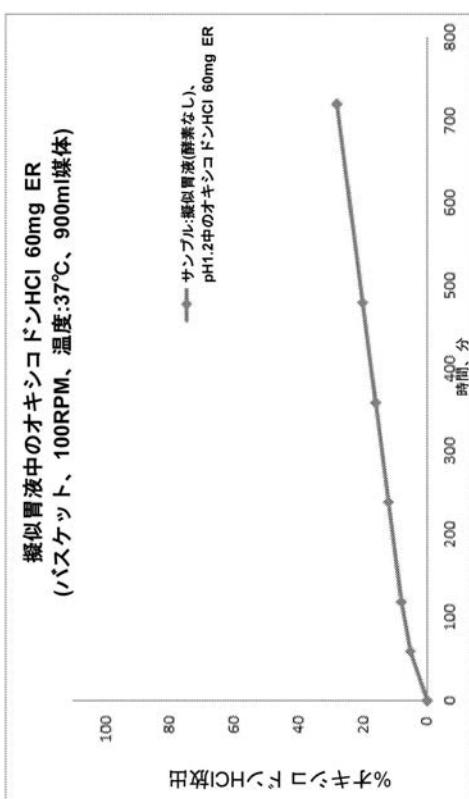


図5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/54830
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 7-71, 79-94 and 100-140 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/54830
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 47/00, A61K 31/00 (2018.01) CPC - A61K 47/585, A61K 31/137, A61K 31/485, A61K 47/6921, A61K 9/2077, A61K 9/5047		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0127306 A1 (TRIS PHARMA, INC.) 8 May 2014 (08.05.2014); the entire document, and more specifically: para [0009], [0014], [0025]-[0026], [0032], [0041], [0052]-[0053], [0056], [0075]-[0077], [0103]; title; claim 7	1-6, 72-78, 95-99 and 141-143
A	US 2013/0230587 A1 (PILGAONKAR et al.) 5 September 2013 (05.09.2013); the entire document	1-6, 72-78, 95-99 and 141-143
A	US 2016/0228429 A1 (PURDUE PHARMA L.P.) 11 August 2016 (11.08.2016); the entire document	1-6, 72-78, 95-99 and 141-143
A	WO 2011/107855 A2 (TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED) 9 September 2011 (09.09.2011); the entire document	1-6, 72-78, 95-99 and 141-143
A	US 8,883,213 B2 (HALL et al.) 11 November 2014 (11.11.2014); the entire document	1-6, 72-78, 95-99 and 141-143
A	US 2004/0091529 A1 (EDGREN et al.) 13 May 2004 (13.05.2004); the entire document	1-6, 72-78, 95-99 and 141-143
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
3 December 2018	26 DEC 2018	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/4458 (2006.01)	A 6 1 K 31/4458	
A 6 1 K 31/795 (2006.01)	A 6 1 K 31/795	
A 6 1 K 31/78 (2006.01)	A 6 1 K 31/78	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 サダトレザエイ , モーセン

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 02903 , プロビデンス , パーク ロード ウエスト 5
0 , アパートメント 704

(72)発明者 フルンジ , ジェラルド , ピー .

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11530 , ガーデン シティ , スチュアート アベニュー
365 , アパートメント ピー 6

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA53 DD24 DD24A DD25 DD25A DD26 DD26A DD27P
DD28 DD28A DD28P DD29P DD38 DD38A DD41C DD43 DD43A DD51
DD51A DD52T DD60T DD63P DD67 DD67A DD67P EE06P EE09 EE09A
EE09P EE16 EE16A EE16P EE17 EE17A EE19P EE23 EE23A EE23P
EE30P EE31 EE31A EE32 EE32A EE32P EE36 EE36A EE36P EE37P
EE38 EE38A EE38P EE41P EE42P EE51 EE51A EE58 EE58A EE58P

EE58T

4C084	AA19	MA35	MA37	MA41	NA12	ZA02	ZA08	ZC39		
4C086	AA01	AA02	BA08	BA13	BC21	CB23	FA02	FA03	FA04	FA07
	MA05	MA35	MA37	MA41	NA12	ZA02	ZA08	ZC39		
4C206	AA01	AA02	DA07	FA08	FA09	FA11	FA14	GA02	GA31	KA01
	MA05	MA55	MA57	MA61	NA12	ZA02	ZA08	ZC39		