

(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2014-505736

(P2014-505736A)

(43) 公表日 平成26年3月6日 (2014. 3. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/485 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/485	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/32 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/32	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/38 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 K 47/34 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 47/34	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 92 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-554661 (P2013-554661)	(71) 出願人	513063154
(86) (22) 出願日	平成24年2月17日 (2012. 2. 17)		キューアールエックスファーマ リミテッ ド
(85) 翻訳文提出日	平成25年9月25日 (2013. 9. 25)		オーストラリア国 2060, ノース シドニー エヌエスダブリュー, ミラー ストリート 194, レベル 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/025737	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02012/112952		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成24年8月23日 (2012. 8. 23)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/443, 966		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成23年2月17日 (2011. 2. 17)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 固体投薬形態の乱用を防止するための技術

## (57) 【要約】

1 つまたは複数の乱用性薬物と、1 つまたは複数の乱用抑止構成成分とを含有する、乱用抵抗性薬学的処方物が提供される。(1 つまたは複数の) 乱用抑止構成成分は、(1 つまたは複数の) 乱用性薬物が、認め得る程度および/または速度で、取り出される/抽出されるのを防止する。(1 つまたは複数の) 乱用抑止構成成分は、ペレット、ビーズ、ビーズレット、顆粒、または粉末などの形をとってもよく、親水性および疎水性の両方である材料を含有するコアと、任意選択で pH 依存性コーティングとを含んでもよい。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(a) 1 つまたは複数の乱用性薬物、および

(b) 1 つまたは複数の乱用抑止構成成分であって、各乱用抑止構成成分は、

(i) 親水性および疎水性の両方である 1 つまたは複数の材料を含むコア、および

(ii) 任意選択でコーティング

を含む、乱用抑止構成成分

を含む乱用抵抗性薬学的処方物であって、該 1 つまたは複数の乱用抑止構成成分は、該処方物からの該 1 つまたは複数の乱用性薬物の水性またはアルコール性液体による抽出を、遅くするか、低減させるか、または遅くし、かつ低減させる、乱用抵抗性薬学的処方物。

10

**【請求項 2】**

前記 1 つまたは複数の乱用性薬物が、1 つまたは複数の水溶性の乱用性薬物を含む、請求項 1 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

**【請求項 3】**

前記 1 つまたは複数の乱用性薬物が、1 つまたは複数のオピオイドを含む、請求項 1 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

**【請求項 4】**

前記 1 つまたは複数のオピオイドが、モルヒネおよびオキシコドンを含む、請求項 3 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

**【請求項 5】**

前記 1 つまたは複数の乱用抑止構成成分が、ペレット、ビーズ、ビーズレット、顆粒、粉末、またはこれらの組合せからなる群より選択される形態にある、請求項 1 に記載の乱用抵抗性処方物。

20

**【請求項 6】**

前記 1 つまたは複数の乱用抑止構成成分が、前記処方物の残りに対して約 1 : 1 w / w から約 1 : 5 w / w の比にある、請求項 1 に記載の乱用抵抗性処方物。

**【請求項 7】**

前記 1 つまたは複数の乱用抑止構成成分が、前記 1 つまたは複数の乱用性薬物に対して約 1 : 1 w / w から約 1 : 10 w / w の比にある、請求項 1 に記載の乱用抵抗性処方物。

**【請求項 8】**

親水性および疎水性の両方である前記材料が、ポリアクリル酸、ポリアルコールのアリルエーテルで架橋されたアクリル酸、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、ヒドロキシプロピルセルロース混合物、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、メチルセルロース、キサンタンガム、グアーガム、ポリエチレングリコール、メタクリル酸コポリマー、コロイド状二酸化ケイ素、セルロースガム、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項 1 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

30

**【請求項 9】**

親水性および疎水性の両方である前記材料が、ポリアルコールのアリルエーテルで架橋されたアクリル酸である、請求項 8 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

40

**【請求項 10】**

前記ポリアルコールのアリルエーテルで架橋されたアクリル酸がカルボマーである、請求項 9 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

**【請求項 11】**

pH 感受性コーティングが、メタクリル酸コポリマー分散物、酢酸コハク酸ヒプロメロース、および酢酸フタル酸セルロースを含む、請求項 1 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

**【請求項 12】**

アルカリ化剤をさらに含む、請求項 1 に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

**【請求項 13】**

50

前記アルカリ化剤が、ポリブラスドンXL、タルク、メグルミン、 $\text{NaHCO}_3$ 、およびポリビニルピロリドンからなる群より選択される、請求項12に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

【請求項14】

前記アルカリ化剤がメグルミンである、請求項13に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

【請求項15】

前記アルカリ化剤が、ベレット、ビーズ、ビーズレット、顆粒、粉末、またはこれらの組合せからなる群より選択される形態にある、請求項12に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

【請求項16】

前記1つまたは複数のアルカリ化剤が、前記1つまたは複数の乱用抑止構成成分に対して約40:60w/wから約80:20w/wの比にある、請求項11に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

【請求項17】

可塑剤をさらに含む、請求項1に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

【請求項18】

即時放出性、制御放出性、またはこれらの組合せである、請求項1に記載の乱用抵抗性薬学的処方物。

【請求項19】

乱用性薬物を含む薬学的処方物から水性またはアルコール性液体により抽出することのできる該乱用性薬物の量を低減させる方法であって、該乱用性薬物と1つまたは複数の乱用抑止構成成分とを混合するステップを含み、各乱用抑止構成成分は、(a)親水性および疎水性の両方である1つまたは複数の材料を含むコア、および(b)任意選択でコーティングを含む、方法。

【請求項20】

乱用性薬物を含む薬学的処方物から水性またはアルコール性液体により該乱用性薬物を抽出し得る速度を低減させる方法であって、該乱用性薬物と1つまたは複数の乱用抑止構成成分とを混合するステップを含み、各乱用抑止構成成分は、(a)親水性および疎水性の両方である1つまたは複数の材料を含むコア、および(b)任意選択でコーティングを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2011年2月17日に出願された米国仮出願番号61/443,966への優先権を主張し、上記米国仮出願番号61/443,966の全容は、参考として本明細書に援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、乱用抵抗性薬学的処方物に関する。ある態様では、本発明は、高い乱用率を有する薬学的薬物製品の乱用とそのような製品から(1つまたは複数の)活性剤を取り出す違法な試みの抑止を対象とする。本発明は、(1つまたは複数の)活性剤がかなりの程度および/または速度で取り出されるのを防止するため固体投薬形態に組み込まれた、ベレット、ビーズ、ビーズレット、顆粒、または粉末などを含んでもよい。

【背景技術】

【0003】

精神活性または鎮痛性であるような多くの薬学的薬物は、多幸感または愉快さの効果を引き起こす著しい能力を有し、そのため乱用の危険性がある。多くの場合、そのような薬物を破碎し、融解し、溶解し、または変性させ;次いでこの薬物を、その安全使用と矛盾したやり方また投薬量で吸入し、鼻で吸い込み、注射し、または飲み込む。特に即時放出

10

20

30

40

50

性または徐放性処方物の不正変更によって、相当な用量を迅速に送達することになり、呼吸抑制および不全、鎮静、心血管虚脱、昏睡、および死などの様々な深刻、かつ生命を脅かす副作用をもたらすことになる。

【 0 0 0 4 】

特に不正変更される薬学的薬物の1つのタイプは、オピオイドである。オピオイドをその投薬形態から抽出する1つの一般的な方法では、最初にこの投薬形態と適切な液体（例えば、水またはアルコール）とを混合し、次いでこの混合物からオピオイドを濾過しかつ／または抽出して静脈内注射に供する。別の方法では、オピオイドの徐放性投薬形態を水、アルコール、または別の「気晴らし」用の液体に溶解してオピオイドの放出を急がせ、次いでその内容物を経口摂取する；この方法は、血液中にオピオイドの高いピーク濃度を提供し、多幸作用をもたらすことができる。

10

【 0 0 0 5 】

不正変更または薬物乱用を防止する様々な技術が開発されてきたが、化学および基本的な薬学的技法の知識を有する創造的で熱心な乱用者は乱用抑止技術を回避する方法をしばしば学んでいるので、それぞれの成功は限定的である。例えば1つの手法は、同じ薬学的処方物において、この処方物が非経口的に摂取される場合、活性成分とこの活性成分の向精神作用を制限することが可能な薬剤とを組み合わせることからなる。これは例えば、最初に特許文献1および特許文献2に記載された、メタドンとナロキソンとを組み合わせた処方物の場合にも言えることである。

20

【 0 0 0 6 】

特許文献3は、拮抗薬が、経口経路で薬用製品が正常に摂取される場合にはその放出が防止される形に「隔離される」ように、オピオイドおよび拮抗薬を薬学的処方物中で相互分散させる手法について記述している。この手法における薬学的処方物は、乱用に対して主要な役割を演じるが、2種の化合物の必要な化学会合は、複雑な製造プロセスおよび高い生産コストをもたらす。

【 0 0 0 7 】

特許文献4は、オピオイドが拮抗薬とだけではなく、閉じた区画に隔離された刺激薬とも会合する、薬学的形態について記述する。薬学的形態の不正変更は、刺激薬の放出をもたらす。したがってこの形態は、3種の活性剤の会合と区画の生成とを必要とし、錠剤などの単純な薬学的形態よりもその製造を複雑にし、かつよりコストのかかるものにする。

30

【 0 0 0 8 】

その他の会社は、オピオイドまたは活性物質が拮抗薬と会合しない薬学的系を開発した。例えば特許文献5は、オピオイドが1つまたは複数の脂肪酸と塩を形成し、それによって親油性が増大し、薬学的形態を不正変更した場合にその即時放出性が防止される、経口投薬薬学的処方物の製造について教示する。さらに前記処方物は、活性剤の化学変換を必要とする。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 3 , 9 6 6 , 9 4 0 号明細書

40

【 特許文献 2 】 米国特許第 3 , 7 7 3 , 9 5 5 号明細書

【 特許文献 3 】 米国特許第 6 , 6 9 6 , 0 8 8 号明細書

【 特許文献 4 】 米国特許第 7 , 3 3 2 , 1 8 2 号明細書

【 特許文献 5 】 米国特許第 7 , 7 7 1 , 7 0 7 号明細書

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

したがって、長時間にわたり放出される、乱用され易い活性剤の安全な投与を可能にする（即ち、処方物の破碎および溶解の両方を非常に非効率的にまたは不可能にもし、さらに、その持続放出に関与する薬剤からの活性剤の抽出および分離を防止する）、薬学的処

50



方物が求められている。さらにこの薬学的処方物は、迅速かつ低コストの比較的簡単な製造方法を使用して生成することが、可能でなければならない。

【 0 0 1 1 】

本発明は、薬学的薬物製品の乱用と、そのような製品から特に水溶性である（１つまたは複数の）活性剤を取り出す違法な試みの抑止を対象とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明の様々な実施形態は、乱用抵抗性薬学的処方物に関する。ある実施形態では、乱用抵抗性薬学的処方物は、１つまたは複数の乱用性薬物と１つまたは複数の乱用抑止構成成分とを有するマトリックスを含む。いくつかの実施形態では、１つまたは複数の乱用抑止構成成分は、ペレット、ビーズ、ビーズレット、顆粒、もしくは粉末など、またはこれらの組合せの形をとる。ある実施形態では、各乱用抑止構成成分は、親水性および疎水性の両方である１つまたは複数の材料を含んだコアを含み、これは、水性またはアルコール性の液体による前記１つまたは複数の乱用性薬物の抽出を遅くし、かつ／または低減させる。他の実施形態では、乱用抑止ペレット、ビーズなどは、固体投薬形態の崩壊プロセスに影響を及ぼさないコーティングも含んでよい。

10

【 0 0 1 3 】

ある実施形態では、乱用抵抗性薬学的処方物は、アムフェタミン、抗うつ薬、幻覚薬、睡眠薬、およびメジャートランクライザーを含んだ１つまたは複数の乱用性薬物を含む。乱用性薬物の例には、アルフェentanil、ア ril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、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロエトルフィン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンエトルフィン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、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、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 30  
ノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルホン、ババベレタム、ペンタゾシン、フェナドキシソン、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、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、トラマドール、チリジン、薬学的に許容されるこれらの塩、これらのプロドラッグ、またはこれらの組合せが含まれる。

20

30

【 0 0 1 4 】

ある実施形態では、１つまたは複数の乱用性薬物は、水溶性であってもよく、該乱用性薬物には、アルフェentanil、ア rilプロジン、ブトルファノール、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、トラマドール、および薬学的に許容されるこれらの塩、これらのプロドラッグ、ま 40  
たはこれらの組合せが含まれるが、これらに限定するものではない。

40

【 0 0 1 5 】

ある実施形態では、乱用抵抗性薬学的処方物は、モルヒネおよびオキシコドンを含んだ１つまたは複数の乱用性薬物を含む。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、親水性および疎水性の両方である材料は、ポリアクリル酸、ポリアルコールのアリルエーテルで架橋したアクリル酸、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混合物、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレンオキシド、メチルセルロース、キサンタンガム、グアーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、メタクリル酸コポリマー、コロイド状二酸化ケ 50

50

イ素、セルロースガム、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、またはこれらの組合せなどの粘度上昇剤（VIA）を含む。ある実施形態では、材料は、Carbopol（登録商標）などのカルボマー、例えばCarbopol 71 G、Carbopol 971 P、またはCarbopol 974 Pであってもよい。  
【0017】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の乱用抑止構成成分は、処方物の残りとの比が約1：1 w/wから約1：5 w/wにある。ある実施形態では、1つまたは複数の乱用抑止構成成分は、1つまたは複数の乱用性薬物との比が約1：1 w/wから約1：10 w/wにある。

【0018】

本発明の実施形態では、薬学的処方物は、1つまたは複数のアルカリ化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、（1つまたは複数の）アルカリ化剤は、ポリブラスドンXL、タルク、メグルミン、 $\text{NaHCO}_3$ 、およびPVPからなる群より選択されてもよい。いくつかの実施形態では、（1つまたは複数の）アルカリ化剤は、ペレット、ビーズ、ビーズレット、顆粒、粉末、またはこれらの組合せからなる群より選択される形態である。ある実施形態では、（1つまたは複数の）アルカリ化剤は、1つまたは複数の乱用抑止構成成分との比が約40：60 w/wから約80：20 w/w、または約60：40 w/wから約70：30 w/wにある。

【0019】

さらに他の実施形態では、乱用抵抗性薬学的処方物は、可塑剤を含む。いくつかの実施形態では、可塑剤がクエン酸トリエチルである。

【0020】

本発明の、ある実施形態では、処方物は即時放出性、制御放出性、またはこれらの組合せである。

【0021】

本発明の実施形態は、1つまたは複数の乱用性薬物を含む薬学的処方物から、水性またはアルコール性の液体によって抽出することができる1つまたは複数の乱用性薬物の量を低減させる方法に関する。本発明の実施形態は、1つまたは複数の乱用性薬物を含む薬学的処方物から、水性またはアルコール性の液体によって乱用性薬物が抽出され得る速度を低減させる方法にも関する。ある実施形態では、方法は、（1つまたは複数の）乱用性薬物と、本発明の1つまたは複数の乱用抑止構成成分とを混合するステップを含む。いくつかの実施形態では、この混合は、処方物の調製中に生じる。

【0022】

特許または出願書類は、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含有する。（1つまたは複数の）カラー図面を備えたこの特許または特許出願公開のコピーは、請求および必要な手数料の支払い後に特許庁から得られる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、本発明のいくつかの実施形態による薬学的処方物を示し、この薬学的処方物は、即時放出性の固体経口投薬形態であり、即時放出性の乱用性薬物と、コーティングされた乱用抑止構成成分とを含む。

【図2】図2は、本発明のいくつかの実施形態による薬学的処方物を示し、この薬学的処方物は、二重放出性の固体経口投薬形態であり、乱用性薬物または薬物の組合せを含有する即時放出性構成成分、乱用性薬物または薬物の組合せを含有する第2の遅延/調節放出性構成成分、およびコーティングされた乱用抑止構成成分を含む。

【図3】図3は、キサントガム（18%）を含有するコーティングされていないペレット（ロットL066-01008）の、倍率25×での画像を示す。

【図4】図4は、Carbopol（11%）を含有するコーティングされていないペレット（ロットL066-01013）の、倍率25×での画像を示す。

【図5】図5は、アルギン酸ナトリウム（36%）を含有するコーティングされていない

10

20

30

40

50

ペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 1 5 および L 0 6 6 - 0 1 0 1 8）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 6】図 6 は、Carbopol (12.5%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 1 9 K）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 7】図 7 は、アルギン酸ナトリウム (25%) / Carbopol (5%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 0 B）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 8】図 8 は、アルギン酸ナトリウム (10%) / Carbopol (10%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 0 E）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 9】図 9 は、アルギン酸ナトリウム (35%) / Carbopol (5%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 0 E b）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 10】図 10 は、アルギン酸ナトリウム (30%) / Carbopol (5%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 0 H）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 11】図 11 は、アルギン酸ナトリウム (30%) / Carbopol (1.5%) / Carbopol 974 (6.5%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 0 I）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 12】図 12 は、アルギン酸ナトリウム (30%) / Carbopol (5%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 0 H）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 13】図 13 は、Carbopol (13.5%) を含有するコーティングされていないペレット（ロット L 0 6 6 - 0 1 0 0 4 A）の、倍率 25 × での画像を示す。

【図 14】図 14 は、抽出液として水を使用した、コーティングされた Carbopol (0.3 g) およびメグルミン (0.2 g) のペレットとカフェイン - MCC (0.5 g) の混合物との抽出試験から得られた濾液を示す。

【図 15】図 15 は、抽出液としてウォッカを使用した、コーティングされた Carbopol (0.3 g) およびメグルミン (0.2 g) のペレットとカフェイン - MCC (0.5 g) の混合物との抽出試験から得られた濾液を示す。

【図 16】図 16 は、抽出液として水を使用した、コーティングされた Carbopol (0.6 g) およびメグルミン (0.4 g) のペレットとカフェイン - MCC (0.5 g) 混合物との抽出試験から得られた濾液を示す。

【図 17】図 17 は、水 10 mL を抽出液として使用した、カフェイン 100 mg を含有する MCC - カフェイン混合物と、Carbopol およびメグルミンのコーティングされていないペレットとの混合物の、抽出試験中の濾過ステップを示し；左の画像および右の画像はそれぞれ、濾過媒体としてコーヒーフィルタおよび綿ボールを使用したことを示す。

【図 18】図 18 は、カフェイン 100 mg を含有する MCC - カフェイン混合物と、Carbopol およびメグルミンのペレットとの混合物の、抽出試験からの濾液を示し、水 20 mL を抽出液として使用し、コーヒーフィルタを濾過媒体として使用した。

【図 19】図 19 は、カフェイン 500 mg を含有する MCC - カフェイン混合物と、Carbopol およびメグルミンがそれぞれ 0.6 g および 0.4 g であるペレットとの混合物の、抽出試験中の濾過ステップを示し；抽出液として水を、10 mL、10 mL、および 20 mL 容積と順次添加し、綿ボールを濾過媒体として使用した（サンプル 8 - 2）。

【図 20】図 20 は、カフェイン 500 mg を含有する MCC - カフェイン混合物と、Carbopol およびメグルミンがそれぞれ 0.6 g および 0.4 g であるペレットとの混合物の、抽出試験からの濾液を示し、水 40 mL を抽出液として使用し、綿ボールを濾過媒体として使用した（サンプル 9 - 1）。

10

20

30

40

50

【図 2 1】図 2 1 は、カフェイン 5 0 0 m g を含有する M C C - カフェイン混合物と、C a r b o p o l およびメグルミンがそれぞれ 0 . 6 g および 0 . 4 g であるペレットとの混合物の、抽出試験からの濾液を示し、水 5 0 m L を抽出液として使用し、綿ボールおよびスプーンを濾過媒体として使用し；スプーンは、綿ボールを圧縮するのに使用した（サンプル 9 - 3）。

【図 2 2】図 2 2 は、左のピーカにおいて、混合しかつ濾過媒体として二重コーヒーフィルタおよび綿ボールを使用して再濾過した後の、カフェイン 5 0 0 m g を含有する M C C - カフェイン混合物と、C a r b o p o l およびメグルミンがそれぞれ 0 . 6 g および 0 . 4 g であるペレットとの混合物の、抽出試験からの濾液を示し（サンプル 6 - 1 および 9 - 1 から 9 - 4）、右のピーカには、C a r b o p o l またはメグルミンのペレットが含まれていない、カフェイン 5 0 0 m g を含有する M C C - カフェイン混合物の抽出試験からの、濾液が入っている（サンプル 1 0 - 1）。

【図 2 3】図 2 3 は、カフェイン 5 0 0 m g を含有する M C C - カフェイン混合物と、C a r b o p o l およびメグルミンの量および比がそれぞれ 0 . 5 g および 1 . 5（サンプル V 1 - 1 および V 1 - 2）；それぞれ 1 . 0 g および 2 . 3（サンプル V 2 - 1 および V 2 - 2）；ならびにそれぞれ 1 . 0 g および 1 . 5（サンプル V 3 - 1 および V 3 - 2）であるペレットとの混合物；または C a r b o p o l もしくはメグルミンのペレットを含まない（サンプル V 5 - 1）混合物の、抽出試験からの濾液を示す。

【図 2 4】図 2 4 は、カフェイン 5 0 0 m g を含有する M C C - カフェイン混合物と、C a r b o p o l およびメグルミンの量および比がそれぞれ 1 . 0 g および 2 . 3 であるペレットとの混合物（サンプル V 4 - 1 および V 4 - 2）；または C a r b o p o l またはメグルミンのペレットを含まない（サンプル V 5 - 1）混合物の、抽出試験からの濾液を示す。ウォッカが抽出液として使用された。

【図 2 5】図 2 5 は、L i f e B r a n d（商標）フィルタ # 1 の光学顕微鏡画像を 1 0 0 x で示す。

【図 2 6】図 2 6 は、L i f e B r a n d フィルタ # 1（湿潤サンプル）の光学顕微鏡画像を 1 0 0 x で示す。

【図 2 7】図 2 7 は、「名前のない」フィルタ # 1 の光学顕微鏡画像を 1 0 0 x で示す。

【図 2 8】図 2 8 は、ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 7 からの 6 0 0 m g 錠剤を示す。

【図 2 9】図 2 9 は、ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 8 のメグルミンのペレットおよびロッドを示す。

【図 3 0】図 3 0 は、ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 9 の C a r b o p o l のペレット、ロッド、およびダンベル形状のペレットを示す。

【図 3 1】図 3 1 は、粉末 C a r b o p o l / メグルミンのペレットを含む、圧縮即時放出性錠剤を示す。

【図 3 2】図 3 2 は、粉末 - C a r b o p o l / メグルミンのペレット処方物、3 から 1 0 個の錠剤（1 0 m l の液体から 0 から 2 . 0 g で回収）を示す。

【図 3 3】図 3 3 は、粉末 - C a r b o p o l / メグルミン粉末処方物、3 から 1 0 個の錠剤（液体 1 0 から 3 0 m l から濾過不可能）を示す。

【図 3 4】図 3 4 は、乱用抑止ペレットを有するモルヒネ / オキシコドン制御放出性錠剤（「C R / A D 錠剤」）の概略を示す。

【図 3 5】図 3 5 a ~ e は、液体として水を（a）1 0 m L、（b）2 0 m L、（c）3 0 m L、（d）4 0 m L、および（e）5 0 m L の容積で使用する、破碎された C R / A D 錠剤および O x y C o n t i n 錠剤に関する濾過試験の濾液を示す。

【図 3 6】図 3 6 a ~ e は、抽出液として 4 0 % エタノールを（a）1 0 m L、（b）2 0 m L、（c）3 0 m L、（d）4 0 m L、および（e）5 0 m L の容積で使用する、破碎された C R / A D 錠剤および O x y C o n t i n 錠剤に関する濾過試験の濾液を示す。

【図 3 7】図 3 7 は、破碎された C R / A D 錠剤処方物をアルコールで直接抽出してから時間を経て放出された、モルヒネ硫酸塩の % を示す。

【図 3 8】図 3 8 は、破碎された C R / A D 錠剤処方物をアルコールで直接抽出してから

10

20

30

40

50

時間を経て放出された、オキシコドンHClの%を示す。

【図39】図39は、破碎されたOxyContin錠剤処方物をアルコールで直接抽出してから時間を経て放出された、オキシコドンHClの%を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明は、処方物の投薬形態が不正変更された場合に抽出することができる乱用性薬物の量および/または抽出速度を低減することのできる、乱用抵抗性薬学的処方物に関する。抽出される乱用性薬物の量を低減させることにより、乱用者が、多幸感、愉快さ、強化、やりがい、気分変動、および/または薬剤の毒性の影響を経験することを防止することができる。抽出速度を低減させることによって、その抽出プロセスに必要な時間の長さにより、乱用者を抑止することができる。

10

【0025】

「乱用性薬物」という用語は、乱用の可能性があることが公知である任意の活性剤を指すことができる。乱用性薬物の例は、オピオイド作動薬である。

【0026】

「不正変更された」または「不正変更する」という用語は、例えば、持続放出性処方物の場合に即時放出がなされるよう乱用性薬物を遊離させるために、または、乱用性薬物を不適切な使用（代替経路による投与（例えば非経口的投与）など）に供するために、投薬形態の物理的性質を変化させる機械的、熱的、および/または化学的手段による任意の操作を意味することができる。不正変更は例えば、破碎、剪断、粉碎、機械的抽出、液体抽出、液体浸漬、燃焼、加熱、またはこれらの任意の組合せを用いて行うことができる。

20

【0027】

本発明の文脈における「乱用性薬物の乱用」などの「乱用」という用語は：(i)標準的な医療行為に従わない投与量で、または投与方法および経路による；(ii)資格のある医療専門家により提供された特定の使用上の指示の範囲外での；(iii)資格のある医療専門家の監督の範囲外での；(iv)薬物法定製造業者により提供された、適正使用に関する認可された指示の範囲外での；(v)薬学的薬剤として医療用に特に認可された投薬処方物中ではない場合の；(vi)薬物を得ることへの強力な要求および取り組みがある場合の；(vii)強制的な使用の証拠を伴った；(viii)医学的履歴、症状の強さ、疾患の重症度、患者の詳細情報の虚偽、ドクターショッピング、処方箋偽造を含めた、医療システムの不正操作による獲得を通じた；(ix)使用の不十分な管理がある場合の；(x)有害であるにも関わらず；(xi)医療的ではない供給源からの入手による；(xii)医療的ではないサプライチェーンへの個人による販売または流用を通じた、他者による；および/または(xiii)医学的に認可されていないかまたは意図されていない、気分を変える目的での、乱用性薬物の作用を指すことができる。薬物乱用は、乱用性薬物の単独でのまたはその他の薬物と組み合わせた、断続的使用、気晴らし的使用、および慢性的使用において行われる可能性がある。

30

【0028】

「乱用抵抗性」、「乱用抑止」、および「乱用を抑止する」という用語は、本発明の文脈において同義に使用することができる、(i)意図的な、意図しない、または偶発的な、投薬形態の物理的操作または不正変更（例えば、破碎、剪断、粉碎、咀嚼、溶解、融解、針吸引、吸入、吸引、医学的、熱的、および化学的手段による抽出、ならびに/または濾過）；(ii)資格のある医療専門家により提供された特定の使用上の指示の範囲外、資格のある医療専門家の監督の範囲外、および薬物法定製造業者により提供された適正使用に関する認可された指示の範囲外の、意図的な、意図しない、または偶発的な、投薬形態の使用または誤使用（例えば、高いピーク濃度を得るための静脈内使用、鼻内使用、吸入使用、および経口摂取）；(iii)本発明の徐放性投薬処方物の、より即時放出性の高い処方物への意図的な、意図しない、または偶発的な変換；(iv)気晴らし的薬物使用者、常用者、および嗜癖障害のある痛みを伴う患者により求められる、身体的および心理的な作用の意図的なおよび医原性の増大；(v)第三者への投薬形態の不正投与の試み（

40

50

例えば、飲料に入れて) ; ( v i ) 医療システムの不正操作により、または医療的ではない供給源から、投薬形態を得る試み ; ( v i i ) 医療的ではないサプライチェーンへの、および医学的に認可されていないかまたは意図されていない気分を変える目的での、投薬形態の販売または流用 ; および / または ( v i i i ) 製造業者が意図するものから、投薬形態の物理的、薬学的、薬理的、および / または医学的性質をそうではなく変化させる意図しないかまたは偶発的な試みを、抵抗し、抑止し、思い止まらせ、減退させ、遅延させ、かつ / または頓挫させる、薬学的処方物および方法またはその態様に関連付けることができる。

#### 【 0 0 2 9 】

本発明の乱用抵抗性薬学的処方物は、1つまたは複数の乱用性薬物と、1つまたは複数の乱用抑止構成成分とを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、投薬形態を破碎することおよび水性またはアルコール性の液体を使用して乱用性薬物を抽出することなどにより、本発明の処方物を含む投薬形態を乱用へと供することにより、濾過不可能なまたはかなりの程度まで減じられた濾過速度を有するゲル材料が得られるようになる。ある実施形態において、V I A の動作メカニズムでは、V I A と乱用性薬物との分子間相互作用が生じ、乱用性薬物が濾過システム内を通過するのを防止することができる。

#### 【 0 0 3 0 】

さらに、本発明の処方物を含む投薬形態が乱用されずかつ意図されるように投与された場合、乱用性薬物は投薬形態から放出されて、その意図する治療目的を達成することができる。言い換えれば、( 1つまたは複数の ) 乱用抑止構成成分は、投薬形態からの乱用性薬物の放出を能動的に防止しない場合がある。さらに、( 1つまたは複数の ) 乱用抑止構成成分は、投薬形態からの乱用性薬物の溶解速度に影響を及ぼさない場合がある。いくつかの実施形態では、( 1つまたは複数の ) 乱用抑止構成成分は、投薬形態からの乱用性薬物の吸収に負の影響を及ぼさない場合がある。

#### 【 0 0 3 1 】

本発明における乱用性薬物の例には、アンフェタミン、アンフェタミン塩および / または誘導体、抗うつ薬、幻覚薬、睡眠薬、メジャートランキライザー、ならびにオピオイドを含めることができるが、これらに限定するものではない。オピオイドの例には、アルフェentanil、ア ril 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、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロエトルフィン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、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、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、エトルフィン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、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、メトボン、モルヒネ、ミロフィン、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、ノルビパノン、オビウム、オキシコドン、オキシモルホン、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、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、トラマドール、チリジン、薬学的に許容されるこれらの塩、これらのプロドラッグ、またはこれらの組合せが含まれるが、これらに限定するものではない。

#### 【 0 0 3 2 】

乱用性薬物は水溶性であってもよく、例えばアルフェentanil、ア ril プロジン、ブトルファノール、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、トラマドール、および薬学的に許容されるこれらの塩、これらのプロドラッグ、またはこれらの組合せであってもよい。

#### 【 0 0 3 3 】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、乱用抵抗性薬学的処方物は、モルヒネおよびオキシコドンを含んだ1つまたは複数の乱用性薬物を含む。

#### 【0034】

(乱用抑止構成成分コア)

(1つまたは複数の)乱用抑止構成成分は、水性またはアルコール性的手段による乱用性薬物の抽出がかなりの程度まで遅くなるかまたはさらに防止されるように、親水性および疎水性の両方の性質を有する材料を含んでいてもよいコアを含んでいてもよい。ある実施形態では、材料がVIAであってもよい。そのような材料の例には：長鎖カルボン酸、長鎖カルボン酸エステル、長鎖カルボン酸アルコール、および/またはこれらの組合せを含めることができるが、これらに限定するものではない。長鎖カルボン酸アルコールの例はセテアリルアルコールである。

10

#### 【0035】

長鎖カルボン酸は、一般に、6から30個の炭素原子を含有していてもよく、好ましくは少なくとも12個の炭素原子、最も好ましくは12から22個の炭素原子を含有していてもよい。場合によっては、この炭素鎖は、完全に飽和した非分枝状であってもよく、それに対してその他のものは、1つまたは複数の二重結合、3-炭素環、またはヒドロキシル基を含有する。飽和直鎖酸の例は、n-ドデカン酸、n-テトラデカン酸、n-ヘキサデカン酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、モンタン酸、およびメリシン酸である。本発明で使用される長鎖カルボン酸は、オレイン酸、ガドレイン酸、およびエルカ酸を含むがこれらに限定されない不飽和モノオレフィン直鎖モノカルボン酸を含んでいてもよい。不飽和(ポリオレフィン)直鎖モノカルボン酸も有用である。これらの例は、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、およびベヘノール酸である。有用な分枝状の酸には、例えばジアセチル酒石酸が含まれる。直鎖の酸の組合せも考えられる。

20

#### 【0036】

長鎖カルボン酸エステルの例には：グリセリルモノステアレート；グリセリルモノパルミテート；グリセリルモノステアレートとグリセリルモノパルミテートとの混合物(Myvaplex 600、Eastman Fine Chemical Company)；グリセリルモノリノレエート；グリセリルモノオレエート；グリセリルモノパルミテート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレエート、およびグリセリルモノリノレエートの混合物(Myverol 18-92、Eastman Fine Chemical Company)；グリセリルモノリノレネート；グリセリルモノガドレエート；グリセリルモノパルミテート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノリノレエート、グリセリルモノリノレネート、およびグリセリルモノガドレエートの混合物(Myverol 18-99、Eastman Fine Chemical Company)；アセチル化グリセリド、例えば蒸留されたアセチル化モノグリセリド(Myvacet 5-07、7-07、および9-45、Eastman Fine Chemical Company)；プロピレングリコールモノエステル、蒸留されたモノグリセリド、ナトリウムステアロイルラクチレート、および二酸化ケイ素の混合物(Myvatex TL、Eastman Fine Chemical Company)；プロピレングリコールモノエステル、蒸留されたモノグリセリド、ナトリウムステアロイルラクチレート、および二酸化ケイ素の混合物(Myvatex TL、Eastman Fine Chemical Company)；d-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート(Vitamin E TP GS、Eastman Chemical Division of Witco Chemical)などのモノ-およびジ-グリセリドエステルの混合物；カルシウムステアロイルラクチレート；エトキシ化モノ-およびジ-グリセリド；乳酸化モノ-およびジグリセリド；グリセロールおよびプロピレングリコールの乳酸化カルボン酸エステル；長鎖カルボン酸のラクチル酸エステル；長鎖カルボン酸のポリグリセロールエステル、長鎖カルボン酸のブ

30

40

50

ロピレングリコールモノ - およびジ - エステル；ナトリウムステアロイルラクチレート；ソルビタンモノステアレート；ソルビタンモノオレート；長鎖カルボン酸のその他のソルビタンエステル；スクシニル化モノグリセリド；ステアリルモノグリセリルシトレート；ステアリルヘプタノエート；ワックスのセチルエステル；ステアリルオクタノエート； $C_{10} \sim C_{30}$  コレステロール / ラボステロールエステル；およびスクロース長鎖カルボン酸エステルの群からのものが含まれるが、これらに限定されない。長鎖カルボン酸エステルの組合せも考えられる。

#### 【0037】

ある実施形態では、VIAは、ポリアクリル酸、ポリアルコールのアリルエーテルで架橋したアクリル酸、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の混合物、PVP、ポリエチレンオキシド、メチルセルロース、キサンタンガム、グアーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、メタクリル酸コポリマー、コロイド状二酸化ケイ素、セルロースガム、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、またはこれらの組合せからなる群より選択されてもよい。いくつかの実施形態では、VIAは、カルボマー（Carbopol 71G、971P、および974P）、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム（Keltone）、Polyox、またはこれらの混合物であってもよい。

10

#### 【0038】

上述の材料は、PVP、またはその誘導体、微結晶性セルロース（Avicel、FMC Corporation）、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、ヒドロキシプロピルセルロース、およびその他のセルロース誘導体などであるがこれらに限定されない結合剤と、共に処方されてもよい。いくつかの実施形態では、結合剤は、疎水性油を含んでいてもよい。疎水性油の例には、ワックス、油、脂質、脂肪酸、コレステロール、またはトリグリセリドが含まれるが、これらに限定するものではない。ある実施形態では、結合剤は、Transcutol、PEG-400、およびCremophor（ヒマシ油）から選択されてもよい。

20

#### 【0039】

VIAと組み合わせてもよいその他の賦形剤には、ラクトース、 $NaHCO_3$ 、およびステアリン酸マグネシウムが含まれるが、これらに限定するものではない。

30

#### 【0040】

ある実施形態では、これら薬物製品の抽出および乱用における脱構築動作の固有の性質によって、材料の破碎、混合、および / または崩壊が引き起こされることになるので、崩壊剤またはその他の分散剤は（1つまたは複数の）乱用抑止構成成分において必要とされない。

#### 【0041】

（1種または複数の）乱用抑止構成成分の、ペレット、ビーズ、ビーズレット、または顆粒などは、実施例で実証されるように、（1）乾燥粉末のブレンド、（2）湿式造粒、（3）湿潤塊の押出し、（4）球形化、および（5）乾燥を含む多段階プロセスで調製してもよい。

40

#### 【0042】

##### （コーティング）

（1つまたは複数の）乱用抑止構成成分のペレット、ビーズ、ビーズレット、または顆粒などは、コアと乱用性薬物との相互作用を防止する薬剤でコーティングされてもよい。コーティングは、腸内での錠剤の崩壊プロセスまたはカプセルもしくはその他の固体投薬形態の脱凝集プロセスに影響を及ぼさないように、pH感受性であってもよい。コーティングされたペレット、ビーズ、ビーズレット、または顆粒などは、小腸に移るまで、大部分が無傷のまま存在することができる。コーティングされたペレット、ビーズ、ビーズレット、または顆粒などの崩壊が小腸の前で生じる場合、崩壊は、活性剤の吸収が変化しないような認識されない程度で生じる。

50

#### 【0043】



一実施形態では、コーティングは、メタクリル酸コポリマー（Eudragit L30D-55）、酢酸コハク酸ヒプロメロース（AQOAT AS-HF）、またはこれら2種のポリマー系の混合物を含む。その他のpH感受性コーティングは、水性アクリル型腸溶系、例えばAcryl-EZE（登録商標）、酢酸フタル酸セルロース、Eudragit L、およびpH感受性のセルロース誘導体のその他のフタル酸塩などであってもよいが、これらに限定するものではない。これらの材料は、4～40%（w/w）の濃度で存在することができる。

#### 【0044】

別の実施形態では、コーティングは、持続もしくは制御放出性のフィルムコーティング、またはシールコーティングなどの、機能性コーティングを含み、Surelease、Opadry（登録商標）200、Opadry II、およびOpadry Clearを含んでいてもよい。

10

#### 【0045】

別の実施形態では、コーティングは可塑剤を含む。可塑剤の例はクエン酸トリエチルである。

#### 【0046】

（1つまたは複数の）コーティングされた乱用抑止構成成分を、任意のタイプの固体経口投薬形態に混合して、乱用性薬物の薬学的処方物を作製してもよい。（1つまたは複数の）乱用抑止構成成分は、乱用の抑止の際に機能するために、乱用性薬物との密接な接触を必要としない。

20

#### 【0047】

（薬学的処方物および調製方法）

経口投与用の薬学的処方物は、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤などの固体投薬形態として投与してもよい。各投薬形態は、カプセル剤、サシェ剤、または錠剤などの個別の単位として存在してもよく、それぞれは、例えば粉末または顆粒の形をした（1つまたは複数の）各乱用性薬物と、乱用抑止構成成分の1つまたは複数とを、所定量含有している。そのような処方物は、調剤方法のいずれによって調製されてもよいが、全ての方法は、（1つまたは複数の）乱用薬物および（1つまたは複数の）乱用抑止構成成分のそれぞれを薬学的に許容されるキャリアと一緒にするステップを含む。一般に処方物は、（1つまたは複数の）乱用性薬物および（1つまたは複数の）乱用抑止構成成分を、微粉化された固体キャリアと均一にかつ密接に混合し、次いで必要に応じて、生成物を所望の外観に成形することによって調製される。ある実施形態では、（1つまたは複数の）乱用抑止構成成分は、処方物の全体にわたって均一に均質に分布する。

30

#### 【0048】

本明細書で使用される「薬学的に許容されるキャリア」という用語は、薬学的投与に適合された、任意のおよび全ての液体、分散媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張性および吸収遅延剤などを含むものとする。薬学的活性物質を伴った、そのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。これらのキャリアは、例としてかつ非限定的なものとして、糖、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝溶液、乳化剤、等張性食塩液、および発熱物質なしの水を含んでいてもよい。さらに、補充活性剤が、処方物に組み込まれ得る。

40

#### 【0049】

経口処方物は一般に、不活性希釈剤または食用キャリアを含んでいてもよい。薬学的に適合性の結合剤、および/またはアジュバント材料を、処方物の一部として含めてもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、およびトローチ剤などは、以下の成分、または類似の性質の化合物：微結晶性セルロース、トラガカントガム、またはゼラチンなど結合剤；賦形剤、例えばデンプンまたはラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、Primogel、またはコーンスターチ；ステアリン酸マグネシウムまたはSterotesなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤；ま

50

たはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバーなどの矯味矯臭薬のいずれかを含有していてもよい。

【0050】

ある実施形態では、1つまたは複数の乱用抑止構成成分は、処方物の残りとの比が約1 : 1 w / w から約1 : 10 w / w、または約1 : 1 w / w から約1 : 5 w / w であってもよい。ある実施形態では、1種または複数の乱用抑止構成成分は、1つまたは複数の乱用性薬物を除いた処方物の残りとの比が約1 : 1 w / w から約1 : 5 w / w であってもよい。ある実施形態では、1つまたは複数の乱用抑止構成成分は、1つまたは複数の乱用性薬物との比が約1 : 1 w / w から約1 : 10 w / w、または約1 : 1 w / w から約1 : 8 w / w である。

10

【0051】

いくつかの実施形態では、処方物は、1つまたは複数のアルカリ化剤を含んでいてもよい。アルカリ化剤は、ポリブラスドンXL、タルク、メグルミン、 $\text{NaHCO}_3$ 、およびPVPを含むが、これらに限定するものではない。アルカリ化剤は、ペレット、ビーズ、ビーズレット、顆粒、または粉末などの形をとってもよく、上述のようにコーティングされてもよい。いくつかの実施形態では、アルカリ化剤は、(1つまたは複数の)乱用抑止構成成分に対して特定の比(w / w)で存在してもよい。(1つまたは複数の)乱用抑止剤対アルカリ化剤のそのような比は、約40 : 60 w / w から約80 : 20 w / w またはそれらの間 ; 例えば約40 : 60 w / w、または約50 : 50 w / w、または約60 : 40 w / w、または約70 : 30 w / w、または約80 : 20 w / w であってもよい。

20

【0052】

経口投薬形態は、投与を容易にしかつ投薬量を均一にするために、単位投薬形態として処方されてもよい。本明細書で使用される「単位投薬形態」という用語は、処置がなされる患者への単位投薬として適切な、物理的に別々の単位を指し ; 各単位は、必要な薬学的キャリアと併せて所望の治療効果を発揮するように計算された、所定量の活性化化合物を含有している。本発明の単位投薬形態に関する仕様は、活性化化合物の独自の特性、および実現される特定の治療効果、および個人を処置するための活性化化合物などを配合する当技術分野に固有の制約により決められ、また、直接左右される可能性がある。

【0053】

いくつかの実施形態において、即時放出性投薬形態は、図1に似ていてもよく、ここで、経口錠剤は、即時放出性の乱用性薬物とコーティングされた乱用抑止構成成分とを含んでいてもよい。

30

【0054】

経口投与のための薬学的処方物は、制御放出性投薬形態として投与されてもよい。例えば、以下に記述される制御放出性投薬形態は、即時放出性投薬形態の約3または6倍の量を含み、それぞれ12または24時間ごとに投与されてもよい。これに関し、モルヒネおよびオキシコドンなどのオピオイドの即時放出性投薬から制御放出性投薬への変化は、活性剤の同じ合計「24時間 (around - the - clock)」用量をもたらす、ミリグラムからミリグラムへの変換とすることができることが周知である。ChernyおよびPortenoy、「Practical Issues in the Management of Cancer Pain」、Textbook of Cancer Pain、第3版、編WallおよびMeizack、Churchill Livingstone、1994年、1453頁を参照されたい。

40

【0055】

活性剤の制御放出は、(1つまたは複数の)乱用性薬物を、例としてかつ非限定的に、疎水性ポリマー、例えば、アクリル樹脂、ワックス、高級脂肪族アルコール、ポリ乳酸およびポリグリコール酸、あるセルロース誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースに組み込むことによって、影響される可能性がある。さらに制御放出は、その他のポリマーマトリックス、リポソーム、および / またはマイクロスフェアを使用することによって影響される可能性がある。活性剤の制御放出性処方物は、より遅い速度でより長い時間

50

にわたって放出されることになる。例えば、（１つまたは複数の）乱用性薬物がモルヒネおよび／またはオキシコドンなどの１つまたは複数のオピオイドであるいくつかの実施形態では、制御放出性処方物は、モルヒネおよびオキシコドンの混合物の有効量を１２時間にわたり放出することができる。その他の実施形態では、制御放出性処方物は、モルヒネおよびオキシコドンの有効量を４時間にわたりまたは８時間にわたり放出することができる。さらにその他の実施形態では、制御放出性処方物は、モルヒネおよびオキシコドンの有効量を１５、１８、２４、または３０時間にわたり放出することができる。

【００５６】

本発明で使用されてもよい制御放出性処方物には、参照により本明細書に組み込まれる２００１年２月９日に出版された米国特許出願第１３／０２４，３１９号に記載されているものが含まれる。

10

【００５７】

ある実施形態において、制御放出性投薬形態は、図２に似ていてもよく、ここで、経口錠剤は、即時放出性の乱用性薬物、遅延／調節放出性の乱用性薬物、およびコーティングされた乱用抑止コアを含む。

【００５８】

薬学的処方物が即時放出性であっても、制御放出性であっても、またはこれらの組合せであっても、薬学的処方物中には約５０を超える、または約１００を超える、または約５００を超える乱用抑止構成成分があってもよい。ある実施形態では、約１００から約５００、または約５００から約１０００のコーティングされた乱用抑止構成成分が、薬学的処方物中に存在する。

20

【００５９】

いくつかの実施形態では、（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分は、（１つまたは複数の）乱用性薬物を含めた処方物の残りに対して約１：１ｗ／ｗの比で、処方物中に存在する。その他の実施形態では、（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分は、（１つまたは複数の）乱用性薬物を含めた処方物の残りに対して、約１：２ｗ／ｗ、または約１：３ｗ／ｗ、または約１：４ｗ／ｗ、または約１：５ｗ／ｗの比で、処方物中に存在する。

【００６０】

（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分は、既存の薬学的処方物に使用されてもよい。この能力は、乱用抑止系を組み込むために処方物の変更を必要とし得る従来技術の乱用抑止方法に勝る、実質的な利点を提供する。本発明の乱用抑止系は、既存の乱用性薬物処方物の再処方必要とせず、調節およびコスト節約の利点をもたらす。

30

【００６１】

本発明は、例として示されかつ本発明を限定しようとするものではない以下の実施例を参照することによって、より容易に理解されよう。

【００６２】

（（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分を使用する方法）

本発明の（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分は、１つまたは複数の乱用性薬物を含む薬学的処方物から、水性またはアルコール性の液体によって抽出することのできる１つまたは複数の乱用性薬物の量を低減させる方法で使用されてもよい。本発明の（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分は、１つまたは複数の乱用性薬物を含む薬学的処方物から、水性またはアルコール性の液体によって乱用性薬物を抽出し得る速度を低減させる方法で使用されてもよい。

40

【００６３】

これらの方法は、（１つまたは複数の）乱用性薬物と、本発明の１つまたは複数の乱用抑止構成成分とを混合するステップを含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、混合は、処方物の調製中に行われる。

【００６４】

ある実施形態では、処方物は、処方物の唯一の変更が（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分の添加となるような、既存の薬学的処方物であってもよい。

50

## 【 0 0 6 5 】

当業者なら、適切な特性を有する処方物、例えば均一に混合されたかまたは均質である処方物を得るために、（１つまたは複数の）乱用性薬物と（１つまたは複数の）乱用抑止構成成分とをどのように混合するのか理解されよう。

## 【実施例】

## 【 0 0 6 6 】

（実施例１）

## 粘度上昇剤のスクリーニング

薬学的賦形剤を、水性／アルコール性溶液の粘度を上昇させる能力および乱用抑止ビーズレットでの潜在的な使用について、スクリーニングした。表１は、追加の賦形剤を用いてまたは用いないで試験をした粘度上昇剤（V I A）のサンプルと、これら薬剤の、溶液粘度に関する定性結果を列挙する。

10

## 【 0 0 6 7 】

スクリーニングは、抽出／濾過試験を使用して行った。簡単に言うと、粉末（または、サンプル 0 0 4 の場合は破碎した錠剤）0 . 5 グラムを容器内に移し、水（温度が 2 6 から 2 8 の水道水）1 0 m L を添加した。混合物を、均質になるまで激しく振盪し、均質化を完了させる必要がある場合には、スパチュラで補助した。得られた懸濁物を、標準的なコーヒーフィルタ（G K C o n n a i s s e u r）を介してすぐに濾過した。粘度上昇を目視検査により評価し、一方、濾過速度は、フィルタに添加された液体の量と、濾過から 1 0 分後の濾液に回収された液体の量とを比較することによって評価した。

20

## 【 0 0 6 8 】

【表 1 - 1】

表1:粘度上昇剤スクリーニング研究

サンプル No.	VIA (% w/w乾量基準)	その他の賦形剤 (% w/w 乾量基準)	初期外観	10分後の濾過
001	Carbopol 71G (100 %)		高粘度溶液/ゲル	濾過不能
002	Carbopol 71G (83 %)	ラクトース(17 %)	高粘度溶液/ゲル	濾過不能
003	Carbopol 71G (5 %)	MCC* (54 %) ラクトース(40 %) NaHCO <sub>3</sub> (17 %) ステアリン酸Mg(1 %) (粉末)	高粘度懸濁物	濾過不能
004	Carbopol 71G (5 %)	MCC (54 %) ラクトース(40 %) NaHCO <sub>3</sub> (17 %) ステアリン酸Mg(1 %) (錠剤)**	高粘度懸濁物	濾過不能
005	HPMC/HPCミックス (Opadry) (100 %)		僅かに粘性のある溶 液	濾過可能
006	プラスドン K90 (100 %)		僅かに粘性のある溶 液	濾過可能
007	Polyox(商標) (100 %)		高粘度懸濁物	濾過不能
008	Methocel E5 (100 %)		僅かに粘性のある溶 液	濾過可能
009	Carbopol 71G (20 %)	MCC (80 %)	非常に粘性のある懸 濁物	濾過不能
010	Carbopol 971P (20 %)	MCC (80 %)	非常に粘性のある懸 濁物	濾過不能
011	Carbopol 974P (20 %)	MCC (80 %)	粘性懸濁物	濾過不能
012	Polyox (20 %)	MCC (80 %)	僅かに粘性のある溶 液	濾過可能
013	キサンタンガム(20 %)	MCC (80 %)	高粘度懸濁物	濾過不能
014	グアーガム(20 %)	MCC (80 %)	僅かに粘性のある懸 濁物	濾過速度低下
015	Klucel EF (20 %)	MCC (80 %)	非粘性懸濁物	濾過可能
016	PEG 3350 (20 %)	MCC (80 %)	非粘性懸濁物	濾過可能
017	Eudragit RSPO (20 %)	MCC (80 %)	僅かに粘性のある懸 濁物	濾過可能

【表 1 - 2】

サンプル No.	VIA (% w/w乾量基準)	その他の賦形剤 (% w/w 乾量基準)	初期外観	10分後の濾過
018	Aerosil (20 %)	MCC (80 %)	非粘性懸濁物	濾過可能
019	セルロースガム(7L2P) (100 %)		粘度は時間と共に上昇する	濾過速度は時間と共に低下した
020	セルロースガム (C-5678) (100 %)		粘度は時間と共に上昇する	濾過速度は時間と共に低下した
021	HPMC AS-LG (100 %)		非粘性懸濁物	濾過可能
022	HPMC pH-5.0 (100 %)		非粘性懸濁物	濾過可能
023	セルロースミックス (Aquarius(登録商標)) (100 %)		非粘性の安定な懸濁物	固体材料がフィルタを通過した
024	Starch 1500 (100 %)		僅かに粘性のある安定な懸濁物	濾過速度低下
025	デンプングリコール酸ナトリウム (100 %)		僅かに粘性のある安定な懸濁物	濾過可能
026	アルギン酸ナトリウム (MANUGEL) (100 %)		粘性のある濁った液体	濾過可能/濁った液体
027	アルギン酸ナトリウム (KELTONE) (100 %)		高粘度の濁った液体	濾過不能
028	アルギン酸ナトリウム (KELTONE) (20 %)	MCC (80 %)	粘性のある濁った液体	濾過速度低下
029	アルギン酸ナトリウム (KELTONE) (18 %)	MCC (73 %) ステアリン酸Mg(9 %)	粘性のある濁った液体	濾過速度低下
030	Carbopol 971P (10 %)	MCC (90 %)	高粘度懸濁物	濾過不能

10

20

30

40

50

\* M C C = 微結晶性セルロース。

\* \* 錠剤は、直径 8 mm の標準凹状工具および圧縮力 1 7 5 0 l b f ( 1 4 ~ 1 5 k p ) の液圧プレス ( M o d e l C 、 C a r v e r I n c . ) を使用して、サンプル N o . 0 0 3 の粉末ブレンドから生成した。

【 0 0 7 0 】

表 1 に示されるように、カルボマー ( C a r b o p o l 7 1 G 、 9 7 1 P 、 および 9 7 4 P ) 、 キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム ( K e l t o n e ) 、 P o l y o x 、 およびこれらの混合物は、コーヒーフィルタを介して水を使用した濾過を妨げたが、その結果は、処方物中に存在する V I A の量に依存した。さらに C a r b o p o l 7 1 G 、 C a r b o p o l 9 7 1 P 、 C a r b o p o l 9 7 4 P 、 キサンタンガム、およびアルギン酸ナトリウム ( K e l t o n e ) はいずれも、処方物が 2 0 % 以下の V I A ( 乾燥

重量基準で)を含んでいた場合に、完全に濾過を妨げたかまたは濾過速度をかなり低下させた。

【0071】

さらに、サンプルNo. 003とサンプルNo. 004の結果の比較は、錠剤成形に必要な圧縮力が、VIAの抗抑止特性に影響を及ぼさないように見えることを示唆している。

【0072】

(実施例2)

乱用抵抗性コーティングペレットを調製するためのプロセス

ペレット処方物を：(1)乾燥粉末のブレンド、(2)湿式造粒、(3)湿潤塊の押出し、(4)球形化、(5)乾燥、および(6)コーティングを含む、いくつかのプロセス段階を含んだ押出し/球形化技法を使用して製造した。

10

【0073】

(1)乾燥粉末のブレンド

乾燥成分を、Hobart低剪断ミキサ/造粒機(モデルN-50)で、60rpmで2分間予備混合した。

【0074】

(2)湿式造粒

予備混合した材料を、Cole-Parmer蠕動ポンプを使用して湿潤化させて、押出しに適した均質な湿潤塊を形成した。

20

【0075】

(3)湿潤塊の押出し

湿潤材料を、円筒状押出し物を得るためにダイ(スクリーン)を介してLCI Multi Granulator MG-55押出し機内に配置した。押出し機は、1.0mmのダイを備えていた。ドーム構成および軸構成の両方について評価した。

【0076】

(4)球形化

押出し物を、2.0mmの摩擦プレートを備えたLCI Marumerizer(球状形成機)QJ-230T内に配置した。球状形成機の摩擦プレートのスピードおよび時間は、処方物に応じて変化させた。

30

【0077】

(5)乾燥

ペレットをトレイ上で、温度50で一晩乾燥させた(Fisher Scientific Isotemp Oven Model 655F)。

【0078】

(6)コーティング

ペレットを、8インチの標準篩いでスクリーニングした。スクリーニング後、直径が1.0mmよりも小さくかつ0.5mm以上であるペレットを、コーティングプロセス用に保持した。

【0079】

40

ペレットを、まず、5%の重量増量でOpadry Clearを用いてサブコーティングした。Opadry Clear 5w/w%溶液は、40分以内で攪拌しながら蒸留水で得た。次いで腸溶性コーティングを、Wursterカラムを備えたAeromatic Strea-1流動床で、10~20%のAcryl-Ezeで適応した。Acryl-Eze 20%w/w懸濁物は、バッチサイズに応じて粉末を蒸留水に分散させることにより得た。懸濁物を室温で40分間攪拌した。分散液を、250μm篩いを通してスクリーニングした後に、スプレープロセスに供した。ペレットを、10~20%w/wの重量増量までコーティングした。ポンプ速度は2から3g/分であり、入口温度は38~40であった。噴霧空気圧は、1.0~1.4バールであった。空気流量は、良好な流動化および32以下の出口温度を維持するために制御した。スプレー後、粘着の問

50

題を回避するために、最終的な乾燥相として空気温度をさらに3分間維持した。

【0080】

(実施例3)

処方物の抽出および濾過試験

VIAキサンタンガム、Carbopol、およびアルギン酸ナトリウムを含有するペレットを、押出し/球形化により調製し、実施例2で記述したように腸溶性になるようコーティングした。表2は、代表的なペレット処方物を示す。

【0081】



【表 2】

表2:コーティングされたペレット処方物

ロット (L066)	w/w乾量基準						造粒液
	VIA*	MCC	ラクトース	ポリプラス ドン	NaHCO <sub>3</sub>	タルク	
-01002	CPL (20.0 %)	70.0 %	—	10.0 %	—	—	水: (44.0 %)
-01003	CPL (10.0 %)	80.0 %	—	10.0 %	—	—	水: (30.1 %)
-01004	CPL (13.5 %)	49.5 %	36.0 %	—	—	—	水 / CaCl <sub>2</sub> (1%): (40.0 %)
-01005	CPL (20.0 %)	80.0 %	—	—	—	—	無水EtOH: (36.4 %)
-01006	XG (20.0 %)	80.0 %	—	—	—	—	EtOH-水 (61:39): (73.3 %)
-01007	XG (16.0 %)	60.0 %	16.0 %	—	—	—	EtOH-水 (50:50) / PVP K29/32 (8%): (50.0 %)
-01008	XG (18.0 %)	60.0 %	16.0 %	—	—	—	EtOH-水 (45:55) / PVP K29/32 (6%): (85.0 %)
-01009	CPL (18.0 %)	60.0 %	10.0 %	—	9.0 %	—	EtOH-水 (45:55) / PVP K29/32 (3%): (15.2 %)
-01010	CPL (15.0 %)	60.0 %	18.0 %	—	4.0 %	—	EtOH-水 (92.7:7.3) / PVP K29/32 (3%): (15.2 %)
-01011	CPL (15.0 %)	60.0 %	18.0 %	—	5.0 %	—	無水EtOH / PVP K29/32 (2%): (38.2 %)
-01012	CPL (12.0 %)	60.0 %	18.0 %	4.0 %	2.0 %	—	EtOH-水 (92.7:7.3) / PVP K29/32 (4%): (30.0 %)
-01013	CPL (11.0 %)	70.0 %	—	—	1.0 %	18.0 %	EtOH-水 (92.7:7.3): (35.8 %)
-01014	SA (30.0 %)	60.0 %	—	—	—	10.0 %	EtOH-水 (45:55): (109.6 %)
-01015	SA (30.0 %)	50.0 %	10.0 %	—	—	5.0 %	EtOH-水 (45:55) / PVP K29/32 (5%)およびCPL (0.6%): (100.0 %)
-01016	SA (50.0 %)	45.0 %	—	—	—	—	EtOH-水 (32:68) / PVP K29/32 (5%): (100.0 %)
-01017	SA (40.0 %)	40.0 %	12.0 %	—	—	—	EtOH-水 (40:60) / PVP K29/32 (8%): (81.0 %)
-01018	SA (40.0 %)	40.0 %	10.0 %	—	—	—	EtOH-水 (35:65) / PVP K29/32 (10%): (70.0 %)

\* CPL = Carbopol 971P ; XG = キサンタンガム ; SA = アルギン酸  
ナトリウム (Kel-tone)。

【0082】

水相粘度の著しい上昇を伴う、許容されるペレット化が得られたロット L 0 6 6 - 0 1

10

20

30

40

50

008、L066-01013、L066-01015、およびL066-01018の操作のパラメータを、表3に列挙する。

【0083】

【表3】

表3:ロットL066-01008、-01013、-01015、および-01018に関する押出し/球形化パラメータ

処方物 パラメータ	-01008 (キサンタンガム)	-01013 (Carbopol 971P)	-01015 (Keltone)	-01018 (Keltone)
乾式ブレンド				
バッチサイズ (g)	200	100	100	100
予備混合時間(分)	3	5	4	3
ミキサスピード (rpm)	60	60	60	60
湿式造粒				
投入時間(分:秒)	8:44	2:00	5:00	3:41
合計混合時間(分:秒)	10:00	2:00	5:30	4:41
ミキサスピード (rpm)	60	60	60	3:41について60 1:00について124
液体速度(g/分)	19.5	18.0	20.0	19.0
乾量基準での造粒液(% w/w)	85.0	35.8	100.0	70.0
押出し				
シャフトスピード(rpm)	30	50	30	30
ダイ直径(mm)	1.0 (ドーム)	1.0 (ドーム)	1.0 (ドーム)	1.0 (ドーム)
球形化				
プレートスピード (rpm)	1250/1000/1750/1250	1000	750/500	500
球形化時間(分)	1/6/4/2	8	1/2	10

造粒液として純水を使用して押出し/球形化によりペレットを調製するための、キサンタンガム、Carbopol、またはアルギン酸ナトリウムの使用は、非堅調なプロセスをもたらすいくつかの技術的問題を提示した。VIA材料の生来の接着/粘性は、不十分な収率をもたらしたが、この問題には、いくつかの添加物を造粒液に添加することによって対処した。これらの手法のいくつかは粘度を低下させたが、エタノール-水のミックスを造粒液として使用することによって、使用されるポリマーの物理的性質に影響を及ぼすことのない許容されるペレット化プロセスが可能になった。

【0084】

次いでキサンタンガム(ロットL066-01008中18%)、Carbopol 971P(ロットL066-01013中11%)、およびアルギン酸ナトリウム(ロ

ット L 0 6 6 - 0 1 0 1 5 および L 0 6 6 - 0 1 0 1 8 中にそれぞれ 3 0 % および 4 0 % ) を含有する処方物を、安定性を目的に適切な収率で生成した。0 . 5 m m 以上のサイズを有するペレットを、収率 ( 表 4 ) および形状に関して評価した。収率は、出発時の粉末化材料に対して計算した。より高いレベルの微細な材料が、ロット L 0 6 6 - 0 1 0 1 5 ( アルギン酸ナトリウム、3 0 % ) および L 0 6 6 - 0 1 0 2 2 ( メグルミン、2 0 % ) で観察され、これらは良好な収率範囲であることを示している。

【 0 0 8 5 】

【 表 4 】

表4:Carbopol、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウムおよびメグルミンを含有する有望な処方物のプロセス収率

ロット(L066)	収率 <sub>≥0.5 mm</sub> (%)
-01008	85.2
-01013	74.4
-01015	64.8
-01018	75.3
-01022*	67.4
-01023**	85.3

\* ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 2 は、メグルミン ( 2 0 % ) および M C C - 1 0 1 ( 2 0 % ) を含有する。

\*\* ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 3 は、C a r b o p o l 9 7 1 P ( 1 0 % ) 、 N a H C O <sub>3</sub> ( 8 0 % ) 、および P V P 2 9 / 3 0 ( 5 % ) を含有する。

【 0 0 8 6 】

ペレット形状を、L e i c a D M 2 5 0 0 光学顕微鏡を使用して、倍率 2 5 × で評価した。1 8 % キサンタンガム ( X G ) 、1 1 % C a r b o p o l 9 7 1 P ( C P L ) 、および 3 6 % アルギン酸ナトリウム ( S A ) を含有するペレットの画像を、それぞれ図 3 ~ 5 に示す。かなり丸みを帯びた形状のペレットが、これらの処方物に関して得られた。

【 0 0 8 7 】

( 抽出試験 )

抽出試験は、活性剤をペレットから容易に取り出すことができるか否かを決定するために行った。カフェインを活性剤として使用した。

【 0 0 8 8 】

ペレットを調製するために、カフェイン ( 2 g ) を、乳鉢および乳棒を使用して M C C ( M C C 、 T a b u l o s e 1 0 1 ) 8 . 0 g と乾式ブレンドした。手動コーヒングラインダ ( B l a c k & D e c k e r H o m e ) を使用して、コーティングされていない V I A - ペレットを 1 5 秒間粉砕し、コーティングされたペレットを 3 0 秒間粉砕した。最後に、カフェイン - M C C ミックス ( 2 0 : 8 0 ) 2 . 5 グラムと、粉砕されたペレット 2 . 5 グラムとを、スプーンを利用して容器内で混合した。

【 0 0 8 9 】

カフェイン - V I A - ペレット 1 g からのカフェインの抽出は：( a ) 水道水、( b ) ウォッカ、( c ) リンゴジュース、( d ) オレンジジュース、および ( e ) 7 U p ( 登録

10

20

30

40

50

商標) ソフトドリンク 10 ml を使用した、分散および濾過によって試験した。これら全ての液体は、試験前に 2 時間にわたり室温に順応させた。

【0090】

カフェイン - V I A - ペレットを容器に移し、抽出液を添加した。混合物を、均質になるまで激しく振盪した。必要な場合には、均質化はスバチュラを利用して完了させた。得られた懸濁物をすぐに、コーヒーフィルタ (G K C o n n a i s s e u r) を介して濾過した。

【0091】

対照として、カフェイン - M C C ミックス (20 : 80) 0.5 グラムを容器内に移し、抽出液を添加し、その混合物を、均質になるまで激しく振盪した。得られた懸濁物をすぐに、コーヒーフィルタ (G K C o n n a i s s e u r) を介して濾過した。キシタンガム、C a r b o p o l、およびアルギン酸ナトリウムを含有する処方物からの、様々な容易に入手可能な液体を使用したモデル薬物カフェイン抽出を表 5 に示す。

【0092】

【表 5 - 1】

表5:対照ロット、ならびにロットL066-01008、-01013、-01015、および-01018についての、種々の溶媒を使用したカフェインの抽出および濾過\*

サンプル	VIA-ペレット サンプル	抽出溶媒 (容積mL)	カフェイン濃 度** (mg)	VIA濃度*** (mg/mL)	濾過速度(mL/分)	濾液中のカフェイ ン濃度
対照-1	NA	水 (10)	10.0	0	10 / 0:54	9.4
対照-2	NA	水 (20)	5.0	0	10 / 2:22	5.4
対照-3	NA	ウオッカ(10)	10.0	0	10 / 2:42	9.9
対照-4	NA	リンゴジュース (10)	10.0	0	10 / 1:15	8.9
対照-5	NA	オレンジジュ ース (10)	10.0	0	10 / 4:35	8.9
対照-6	NA	7 Up (10)	10.0	0	10 / 1:34	9.1
-01008-1	XG (18 %)	水 (10)	10.0	9.0	0	NA
-01008-2	XG (18 %)	水 (20)	5.0	4.5	0	NA
-01008-3	XG (18 %)	ウオッカ(10)	10.0	9.0	2.4 /10:00	8.3
-01008-4	XG (18 %)	リンゴジュース (10)	10.0	9.0	3.4 /10:00	8.6
-01008-5	XG (18 %)	オレンジジュ ース (10)	10.0	9.0	1.0 /10:00	8.2
-01008-6	XG (18 %)	7 Up (10)	10.0	9.0	0.2 /10:00	試験せず
-01013-1	CPL (11 %)	水 (10)	10.0	5.5	0	NA
-01013-2	CPL (11 %)	水 (20)	5.0	2.8	0.4 /10:00	試験せず
-01013-3	CPL (11 %)	ウオッカ(10)	10.0	5.5	0.3 /10:00	試験せず
-01013-4	CPL (11 %)	リンゴジュース (10)	10.0	5.5	5.7 /10:00	7.5
-01013-5	CPL (11 %)	オレンジジュ ース (10)	10.0	5.5	5.8 /10:00	9.1
-01013-6	CPL (11 %)	7 Up (10)	10.0	5.5	3.6 /10:00	9.8
-01015 / -01018- 1****	SA (36 %)	水 (10)	10.0	18.0	1.7 /10:00	0.0
-01015 / -01018- 2****	SA (36 %)	水 (20)	5.0	18.0	-	NA

【表 5 - 2】

サンプル	VIA-ペレット サンプル	抽出溶媒 (容積mL)	カフェイン濃 度** (mg)	VIA濃度*** (mg/mL)	濾過速度(mL/分)	濾液中のカフェイ ン濃度
-01015 / -01018- 3****	SA (36 %)	ウォッカ(10)	10.0	18.0	5.3 /10:00	9.7
-01015 / -0118-4****	SA (36 %)	リンゴジュース (10)	10.0	18.0	0	NA
-01015 / -0118-5****	SA (36 %)	オレンジジュース (10)	10.0	18.0	0	NA
-01015 / -01018- 6****	SA (36 %)	7 Up (10)	10.0	18.0	1.1 /10:00	7.3

10

\* 5 グラムの処方物を調製した：カフェイン（20 %） - MCC - 101（80 %）処方物 2.5 グラム + 粉砕した腸溶性コーティングされたペレット 2.5 グラム。

20

\*\* 全てのカフェインが溶解したと仮定する。

\*\*\* 例えば、XG：（1000 mg / g \* 0.5 g の粉砕ペレット）\* 0.18 / 10 mL 溶媒 = 9.0 mg / mL。

\*\*\*\* ロット L066 - 01015 および - 01018 を混合した：40.4 g のロット L066 - 01015（30 %）+ 49.3 g のロット L066 - 01018（40 %）= 36 % の SA。

試験せず：10分後に1mL以上が回収されたサンプルのみを、HPLCカフェインアッセイにより試験した；NA：適応せず、コーヒーフィルタを流体が通過しなかった；リンゴジュース pH = 3.5、オレンジジュース pH = 3.8、7 Up pH = 3.3。

30

## 【0094】

試験がなされた全てのVIAペレット処方物は、非VIA処方物（対照C - 1からC - 6）と比較した場合、溶媒で抽出可能な薬物の総量を低減させた。キサンタンガム（ロット L066 - 01008）またはCarbopol（ロット L066 - 01013）（粉砕したペレット）0.5グラムをカフェイン - MCCミックス0.5グラムおよび水（10または20mL）と混合した場合、完全にまたは実際には濾過不能の粘性または半粘性の水性液体が得られた。特にCarbopol 971Pをベースにしたペレットは、3分未満で10mLから10分で0.3mLと、濾過速度をかなり低下させた。キサンタンガムペレットは、酸性ジュースを溶媒として使用した濾液の量を低減させたが、7 Upを使用した場合を除き、カフェインの抽出を妨げるものではなかった。

40

## 【0095】

Carbopolの膨潤は、pHに依存する。酸性媒体（リンゴジュース pH = 3.5、オレンジジュース pH = 3.8、および7 Up pH = 3.3）では、濾過速度は僅かしか低下せず、全てのカフェイン含有処方物を抽出することができた。アルギン酸ナトリウム（Kel-tone）をベースにしたペレットは、酸性ジュースによる濾過を妨げたが、ウォッカまたは7-Upでは妨げなかった。しかし、溶媒として水を使用すると、少量の水性溶液（1.7mL）がコーヒーフィルタを通過するが、分析試験によってカフェインは見出されなかった。これはアルギン酸ナトリウムマトリックスでの薬物捕捉に起因すると考えられる。このサンプルに関して得られた濾液は、懸濁粒子を有する濁った液体であった。USPベースのHPLCアッセイの前に、溶液を、ナイロン膜フィルタ（孔径0.45 μm）を備えた5mLのBD（商標）シリンジを使用して濾過した。

50

## 【 0 0 9 6 】

( 実施例 4 )

造粒液の評価

可溶化剤、ビヒクル、または吸収増強剤として経口液体処方物に使用されることが公知である表 6 に示される液体ビヒクルを、押出し / 球形化プロセス用の潜在的な造粒液として試験した。

## 【 0 0 9 7 】

液体を、加圧下で丸みのついた形状の塊が得られるよう、適切な粉末凝集力が実現されるまで添加した。濾過試験は、混合物を調製した直後に実施した。

## 【 0 0 9 8 】

## 【 表 6 】

表6:MCC-Carbopol処方物に関して評価された造粒液

サンプル	% w/w乾量基準		
	液体ビヒクル*	MCC-101	Carbopol 971P
L-1	Labrasol: 50.0	50.0	0
L-2	Labrasol: 28.7	55.9	15.4
L-3	Labrafil M 1944 CS: 33.3	50.0	16.7
L-4	Labrafil M 1944 CS/水(80:20): 33.3	50.0	16.7
L-5	Transcutol P: 22.1	58.6	19.2
L-6	PEG-400: 33.6	53.1	13.3
L-7	Captex 200: 38.4	40.7	20.9
L-8	Capmul MCM: 34.5	49.0	16.5
L-9	Cremophor EL: 30.7	51.4	17.8

\* L a b r a s o l = カブリロカプロイルマクロゴル - 8 グリセリド ; L a b r a f i l = オレオイルマクロゴル - 6 グリセリド ; T r a n s c u t o l = 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エタノール ; P E G = ポリエチレングリコール ; C a p t e x = プロピレングリコールジカブリロカプレート ; C a p m u l M C M = 中鎖モノ - およびジグリセリド ; C r e m o p h o r E L = ポリエトキシシル化ヒマシ油。

## 【 0 0 9 9 】

潜在的な造粒液としての新しい溶媒を、水との粘着の問題、およびエタノールの溶媒回収を回避するために評価した ( 表 7 ) 。結果は、T r a n s c u t o l 、P E G - 4 0 0 、およびC r e m o p h o r を、抽出溶媒としての水およびウォッカでのV I AとしてのC a r b o p o l の性質に影響を及ぼすことなく、適切な凝集力を有する液体結合剤として用いることができたことを示す。

## 【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

【表 7】

表7:MCC-101:Carbopol 971P処方物用の造粒流体としての液体ビヒクル

サンプル	% w/w乾量基準			結果	
	液体ビヒクル*	MCC	Carbopol	凝集力	濾過**
L-1	Labrasol: 50.0	50.0	0	なし	水: 濾過可能
L-2	Labrasol: 28.7	55.9	15.4	あり	水: 濾過可能
L-3	Labrafil: 33.3	50.0	16.7	僅か	水: 濾過不能 ウォッカ: 濾過可能
L-4	Labrafil/水 (80:20): 33.3	50.0	16.7	あり	水: 濾過不能 ウォッカ: 濾過可能
L-5	Transcutol P: 22.1	58.6	19.2	あり	水: 濾過不能 ウォッカ: 濾過不能
L-6	PEG-400: 33.6	53.1	13.3	あり	水: 濾過不能 ウォッカ: 濾過不能
L-7	Captex 200: 38.4	40.7	20.9	僅か	水: 濾過不能 ウォッカ: 濾過不能
L-8	Capmul MCM: 34.5	49.0	16.5	僅か	水: 濾過不能 ウォッカ: 濾過不能
L-9	Cremophor EL: 30.7	51.4	17.8	あり	水: 濾過不能 ウォッカ: 濾過不能

\* L a b r a s o l = カブリロカプロイルマクロゴル - 8 グリセリド ; L a b r a f i l = オレオイルマクロゴル - 6 グリセリド ; T r a n s c u t o l = 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エタノール ; P E G = ポリエチレングリコール ; C a p t e x = プロピレングリコールジカブリロカプレート ; C a p m u l M C M = 中鎖モノ - およびジグリセリド ; C r e m o p h o r E L = ポリエトキシ化ヒマシ油。

\*\* 溶媒 10 mL 中にミックス 0.5 グラム ; 濾過不能 : 10 分後の濾液容積は 1 mL 未満。

## 【0101】

種々の造粒液を、C a r b o p o l ( ロット L 0 6 6 - 0 1 0 1 9 ) および C a r b o p o l / アルギン酸ナトリウム ( ロット L 0 6 6 - 0 1 0 2 0 ) で調製されたペレット処方物においてさらに評価した。ペレット化では、100 g / バッチを調製した。粉末化材料を、まず約 1 分間ブレンドし、この混合物を、20 メッシュ篩いを使用して篩にかけた。造粒液を、全ての材料で造粒が行われるまで混合物にゆっくりと添加した。湿潤塊を、1.2 mm のダイおよび 30 ~ 50 rpm の範囲の押出しスピードで、L C I M u l t i G r a n u l a t o r M G - 5 5 ( ドーム構成 ) を使用してすぐに押出した。押出し物を、500 から 1750 rpm のスピードで最長 20 分間、2.0 mm の摩擦プレー



トを備えた L C I   M a r u m e r i z e r   Q J - 2 3 0 T で球形化した。評価された  
処方物組成の詳細は、表 8 に見出すことができる。

【 0 1 0 2 】

【表 8 - 1】

表8:CarbopolおよびCarbopol/アルギン酸ナトリウムの押出し/球形化処方物

ロット (L066)	% w/w乾量基準					
	IVA*	MCC-101	ラクトース	タルク	Compritol	造粒液
-01019A	CPL: 19.0	59.0	-	-	-	Transcutol: 22.0
-01019B	CPL: 15.0	47.0	-	-	-	Captex: 34 / Transcutol: 4.0
-01019C	CPL: 20.0	80.0	-	-	-	イソプロパノール 70%: 44.5
-01019D	CPL: 14.0	54.0	-	-	-	PEG: 33.0/EtOH-95%: 4.4
-01019E	CPL: 20.0	80.0	-	-	-	イソプロパノール 99.5%: 36.4
-01019F	CPL: 15.0	79.0	-	6.0	-	イソプロパノール 99.5%: 35.1
-01019G	CPL: 12.5	82.5	-	5.0	-	イソプロパノール 99.5%: 19.5
-01019H	CPL: 15.0	60.0	25.0	-	-	イソプロパノール 99.5%: 26.0
-01019I	CPL: 12.0	58.0	30.0	-	-	EtOH-95%: 17.3
-01019J	CPL: 15.0	50.0	10.0	15.0	-	水: 5.0/ EtOH-95%: 20.0/CO: 10.0
-01019K	CPL: 12.5	67.5	-	15.0	-	EtOH-95%: 20.0/ CO: 5.0
-01020A	SA:30.0/CPL:5.0	65.0	-	-	-	水: 12.9/ EtOH-95%: 19.0
-01020B	SA:25.0/CPL:5.0	70.0	-	-	-	水: 16.0/ EtOH-95%: 24.0
-01020C	SA:10.0/CPL:10.0	70.0	-	2.0	-	EtOH-95%: 16.0/ Transcutol: 9.0
-01020D	SA:10.0/CPL:10.0	55.0	25.0	-	-	水: 2.4/ EtOH-95%: 20.3
-01020E	SA:10.0/CPL:10.0	50.0	12.5	12.5	-	EtOH-95%: CO
-01020Eb	SA:35.0/CPL:5.0	45.0	5.0	4.0	-	水: 16.7/ EtOH-95%: 40.5/CO: 6.0
-01020F	SA:35.0/CPL:7.0	48.0	-	3.0	-	水: 18.8/ EtOH-95%: 39.0/CO: 7.2

【表 8 - 2】

ロット (L066)	% w/w乾量基準					
	IVA*	MCC-101	ラクトース	タルク	Compritol	造粒液
-01020G	SA:35.0/CPL:5.0	50.4	-	3.6	-	水: 13.0/ EtOH-95%: 30.0/CO: 6.6
-01020H	SA:30.0/CPL:5.0	45.0	10.0	5.0	-	水: 12.5/ EtOH-95%: 12.5/CO: 5.0
-01020I	SA:30.0/CPL:1.50/C PL974:6.5	42.0	10.0	4.5	-	水: 21.0/ EtOH-95%: 9.0/CO: 5.4
-01020J	SA:30.0/CPL:5.0	44.6	10.6	-	5.0	水: 15.6/ EtOH-95%: 10.4/CO: 5.0

10

\* S A : アルギン酸ナトリウム ( K e l t o n e ) ; C P L : C a r b o p o l 9 7 1 P ; C O : ヒマシ油。

20

## 【 0 1 0 4 】

濾過試験では、ペレットを、乳鉢および乳棒を使用して粉末化した。濾過試験は、標準のコーヒーフィルタ ( L I F E 、 P h a r m a p r i x ) を使用して行った。水およびウォッカ 1 0 m L を、粉末化ペレット 0 . 5 g と混合し、すぐに濾過した。回収された液体 ( 濾液 ) を、 1 0 分後に計量した。

## 【 0 1 0 5 】

表 9 は、最適なサイズおよび形状特性を有するコーティングされたペレットを得ることに関し、造粒液がプロセス挙動に及ぼす影響を評価するための、処方物トライアルを示す。

## 【 0 1 0 6 】

【表 9 - 1】

表9:CarbopolおよびCarbopol/アルギン酸ナトリウム処方物

ロット(L066)	処方物		結果	
	VIA (g)	造粒液(g)	球形化	濾過速度*
-01019A	CPL: 19.0	Transcutol: 22.0	球形化不能	NA
-01019B	CPL: 15.0	Captex: 45/Transcutol: 5.0	押し出し不能	NA
-01019C	CPL: 20.0	イソプロパノール 70%: 44.5	押し出し不能	NA
-01019D	CPL: 14.0	PEG: 36.6/EtOH-95%: 5.0	球形化不能	NA
-01019E	CPL: 20.0	イソプロパノール 99.5%: 36.4	球形化不能	NA
-01019F	CPL: 15.0	イソプロパノール 99.5%: 35.1	不十分	水: 3.0 g ウォッカ: NT
-01019G	CPL: 12.5	イソプロパノール 99.5%: 19.5	不十分	NT
-01019H	CPL: 15.0	イソプロパノール 99.5%: 26.0	不十分	NT
-01019I	CPL: 12.0	EtOH-95%: 17.3	不十分	NT
-01019J	CPL: 15.0	水: 5.0/ EtOH-95%: 20.0/CO: 10.0	球形化不能	NA
-01019K	CPL: 12.5	EtOH-95%: 20.0/CO: 5.0	通過可能になるには不十分	水: 4.1 g ウォッカ: NT
-01020A	SA:30.0/CPL:5.0	水: 12.9/ EtOH-95%: 19.0	不十分	NT
-01020B	SA:25.0/CPL:5.0	水: 16.0/ EtOH-95%: 24.0	通過可能になるには不十分	水: 0.4 g ウォッカ: 濾過可能
-01020C	SA:10.0/CPL:10.0	EtOH-95%: 16.0/ Transcutol: 9.0	不十分	水: 3.2 g ウォッカ: NT
-01020D	SA:25.0/CPL:10.0	水: 2.4/ EtOH-95%: 20.3	不十分	NT
-01020E	SA:10.0/CPL:10.0	EtOH-95%: 25.4/ CO: 5.0	通過可能になるには不十分	水: 1.3 g ウォッカ: 3.6 g
-01020Eb	SA:35.0/CPL:5.0	水: 16.7/ EtOH-95%: 40.5/CO: 6.0	不十分	水: 0.0 g ウォッカ: 濾過可能
-01020F	SA:35.0/CPL:7.0	水: 18.8/ EtOH-95%: 39.0/CO: 7.2	不十分	NT
-01020G	SA:35.0/CPL:5.0	水: 13.0/ EtOH-95%: 30.0/CO: 6.6	不十分	NT

【表 9 - 2】

ロット(L066)	処方物		結果	
	VIA (g)	造粒液(g)	球形化	濾過速度*
-01020H	SA:30.0/CPL:5.0	水: 12.5/ EtOH-95%: 12.5/CO: 5.0	通過可能になるに は不十分	水: 0.0 g ウォッカ: 濾過可能
-01020I	SA:30.0/CPL:1.50/C PL974:6.5	水: 21.0/ EtOH-95%: 9.0/CO: 5.4	通過可能	水: 2.3 g ウォッカ: 0.2 g
-01020J	SA:30.0/CPL:5.0	水: 15.6/ EtOH-95%: 10.4/CO: 5.0	不十分	水: 1.8 g ウォッカ: 1.5 g

10

\* 粉末化ペレット 0.5 グラムを、溶媒 10 mL と混合し、コーヒーフィルタで濾過し、10 分後に、フィルタを通過した液体を計量した。

SA: アルギン酸ナトリウム (Kel-tone)、CPL: Carboxopol 971、CO: Cremophor、AA: アルカリ化剤としてのメグルミン、比 CPL ペレット / AA = 90 / 10; 濾過可能: 全ての液体がフィルタを通過する; NA: 適応せず; NT: 試験せず。

20

## 【0108】

より多量の VIA、ならびに Carboxopol およびアルギン酸ナトリウムの組合せを含有する処方物について評価した。水およびエタノール以外の造粒液の使用は、コーティングプロセスに適していない砕け易い軟質のペレットをもたらす。また、より多量の Carboxopol ロード、および Carboxopol - アルギン酸ナトリウムの組合せ処方物は、良好に形成されたペレットをもたらさない。溶媒として水およびウォッカを使用する濾過の完全な妨げは、これらの新しい処方物では得ることができなかった。選択されたペレット処方物 (ペレット 0.5 ~ 1.0 mm) の倍率 25x の画像を、図 6 から 12 に示す。この画分は、生成された全ペレットの 48% から 64% の収率を示した。CaCl<sub>2</sub> (図 13) を含有する水性溶液で造粒された、ロット L066 - 01004 (Carboxopol 971P) からのペレットは、ペレットの形状に関する参照として使用した。

30

## 【0109】

(実施例 5)

Carboxopol 971P およびアルカリ化剤の処方物の評価

処方物を、アルカリ化剤の影響を決定するために調製した。100 から 200 g / バッチでアルカリ化剤なしで Carboxopol 処方物を調製するために、まず粉末化材料を約 1 分間ブレンドし、この混合物を、20 メッシュ篩いを使用して篩にかけた。粉末予備混合を、Hobart Model N-50 プラネタリミキサ内で約 2 分間、低いスピード (60 rpm) で、さらに約 45 秒間、124 rpm で終了させた。造粒液 (水または CaCl<sub>2</sub> 水性溶液) を、全ての材料が造粒されるまでゆっくりと混合物に添加した。次いで湿潤塊を、1.0 または 1.2 mm のダイを備えた LCI Multi Granulator MG-55 を使用して、かつ押出しスピード 30 または 50 rpm で、ドーム押出しによりすぐに押出した。押出し物を、960 から 1800 rpm のスピードで、最長 20 分間にわたり、2.0 mm の摩擦プレートと備えた LCI Marumerizer QJ-230T を使用して球形化した。ペレットを、前述と同じ手順を使用して腸溶コーティングした。

40

## 【0110】

メグルミンまたは重炭酸ナトリウムをアルカリ化剤として含んだ処方物を調製するために 1.0 mm のダイおよび 50 rpm の押出しスピードを使用したこと以外、Carboxopol ペレット化に関する上述と同じ手順を使用した。また、250 から 500 rpm の

50

球形化スピードを最長 10 分間にわたり使用した。

【 0 1 1 1 】

評価した処方物組成を、表 10 に示す。最も有望な処方物に関する操作パラメータは、表 11 に見出すことができる。

【 0 1 1 2 】

【 表 1 1 】

表11:ロットL066-01004(Carbopol/CaCl<sub>2</sub>)、-01022(メグルミン)、および-01023(Carbopol)に関する  
押し出し/球形化パラメータ

処方物 パラメータ	-01004A	-01004E	-01004G	-01022Aおよび -01022B	-01023
乾式ブレンド					
バッチサイズ (g)	100	100	100	100	200
予備混合時間(分)	2	2	2	2	2
ミキサスピード (rpm)	60	60	60	60	60
湿式造粒					
投入時間(分:秒)	0:53	0:57	1:18	1:17	4:18
合計混合時間(分:秒)	1:38	2:02	2:18	2:17	6:10
ミキサスピード (rpm)	60/124 (45秒)	60/124 (45秒)	60/124 (43秒)	60	60
液体速度(g/分)	45.3	43.0	30.9	43.2	20.9
造粒液(%w/w)乾量基準	40.0	40.0	40.0	55.5	45.0
押し出し(ドーム)					
シャフトスピード (rpm)	50	50	30	50	30
ダイ直径(mm)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
球形化					
プレートスピード (rpm)	1800/1000	1800/1500	1800	500/250	960-1750
球形化時間(分)	9/9	8/10	20	3/3	17

濾過 / 抽出試験では、2つの抽出方法：乾式粉碎および湿式粉碎を使用した。乾式粉碎方法では、Carbopol およびメグルミンのペレットを別々に、1分間にわたり、乳鉢および乳棒を使用して粉碎した。溶媒 10 mL を、種々の比の Carbopol / メグルミン粉碎ペレットに添加し、混合物を 1 分未満で激しく振盪し、すぐにコーヒーフィルタを介して濾過した。10 分後、濾液を計量した。

【 0 1 1 3 】

湿式粉碎方法では、種々の比の Carbopol / メグルミンペレットを乳鉢に導入した。ペレットは、手で容易に破碎するには硬すぎた。次いで溶媒を乳鉢に導入し、材料を

溶媒中で湿式ミリングした。このミックスを、コーヒーフィルタを介して濾過した。10分後、濾液を計量した。

【0114】

図13に示されるCarbopol 971P(13.5%)ペレットは、造粒液としてCaCl<sub>2</sub>水性溶液を使用して生成することができた。CaCl<sub>2</sub>は、Carbopolのプロセス過程の粘度を低減させ、適正な収率を可能にした。しかしCaCl<sub>2</sub>は、抽出試験中にCarbopolの膨潤性も低減させた。これは、処方物中にメグルミンなどのアルカリ化剤を添加することにより防止することができた。処方物ロットL066-01023において、Carbopol 971Pのパーセンテージは13.5%から10%に低下し、ペレットは、CaCl<sub>2</sub>の使用を回避して造粒液として純水を用いて生成した(表10参照)。メグルミンをベースにしたペレットは、Carbopolのプロセス過程の膨潤を回避するために、別々に生成した(ロットL066-01022)。表12は、ロットL066-01004およびL066-01022からの60:40の比のCarbopolおよびメグルミンのペレットの使用、ならびにロットL066-01023およびL066-01024からの70:30の比のCarbopolおよびメグルミンのペレットの使用が、粘性水性溶液をもたらしかつ濾過速度を低減させたことを示す。

10

【0115】

抽出結果は、主に抽出手法に依存した。コーヒーグライндаを1分間使用し、数秒間振盪させることにより溶媒と混合し、コーヒーフィルタを介してすぐに濾過することにより、混合物を、ペレットの完全性が維持されるように濾過することができた。これらの試験では、濾液が、全てのカフェインを含有する濁った液体からなることがわかった(図14、15、および16)。しかし乳鉢および乳棒を使用して微粉化することにより、水およびウォッカを使用して濾過ができなくなった。重炭酸ナトリウムもアルカリ化剤として評価した。重炭酸ナトリウム80%を含有するペレット(L066-01024)は、Carbopolの膨潤の強化において、メグルミン(17~20%)ペレットと比べて、同じ挙動を示さなかった。

20

【0116】

【表 1 2 - 1】

表12:Carbopolおよびメグルミン処方物\*の濾過/抽出結果

ロット L066	CPL/AA ペレット(%)	固相(g)	溶媒	不正変更の方法	10分後の 濾液重量	濾液中の カフェイン (mg/mL)
-01004A	CPL <sub>UP</sub> : 13.5	004A:0.5 (T=0)	水: 10 mL	(a)粉碎 <sup>CG</sup> ; (b)溶解:および (c)コーヒーフィルタ による濾過	水:濾過可能	NA
		004A: 0.5 (2カ月)	水: 10 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)コーヒーフィルタ による濾過	水:1.6g	NA
		004A: 0.5 (2カ月)+ AA: 0.05	水: 10 mL ウオツカ:1 0 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)コーヒーフィルタ による濾過	水:0.0g ウオツカ:0.0g	NA
		004A: 0.5 (2カ月)+ AA: 0.05)	水: 10 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)ガーゼ包帯によ る濾過	水:1.2g	NA
-01004GOA- -01022AOA	CPL <sub>CP</sub> : 11.1** Meg <sub>CP</sub> : 17.4***	004GOA: 0.3 022AOA: 0.2 (T=0)	水: 10 mL	(a)粉碎 <sup>CG</sup> ; (b)溶解:および (c)コーヒーフィルタ による濾過	水:1.4g	NA
		004GOA: 0.6 022AOA: 0.4 (T=0)	水: 10 mL	(a)粉碎 <sup>CG</sup> ; (b)溶解:および (c)コーヒーフィルタ による濾過	水:1.4g	NA
		004GOA: 0.3 022AOA: 0.2 (T=0)	水: 10 mL ウオツカ:1 0 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)コーヒーフィルタ による濾過	水:0.2g ウオツカ:0.3g	NA
		004GOA: 0.6 022AOA: 0.4 (T=0)	水: 10 mL ウオツカ:1 0 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)コーヒーフィルタ による濾過	水:0.0g ウオツカ:0.0g	NA



【表 1 2 - 2】

ロット L066	CPL/AA ペレット(%)	固相(g)	溶媒	不正変更の方法	10分後の 濾液重量	濾液中の カフェイン (mg/mL)
-01004GOA- -01022AOA	CPL <sub>CP</sub> : 11.1 Meg <sub>CP</sub> : 17.4	004GOA: 0.3 022AOA: 0.2 MCC-Caf: 0.5 (T=0)	水: 10 mL ウオツカ:1 0 mL	(a)粉碎 <sup>CG</sup> ; (b)溶解;および (c)コーヒーフィルタ による濾過	水:4.1g ウオツカ:4.0g	水: 8.4 (図12) ウオツカ: 9.7 (図13)
		004GOA: 0.6 022AOA: 0.4 MCC-Caf: 0.5 (T=0)	水: 10 mL	(a)粉碎 <sup>CG</sup> ; (b)溶解;および (c)コーヒーフィルタ による濾過	水:2.1g	水: 9.5 (図14)
		004GOA: 0.3 022AOA: 0.2 MCC-Caf: 0.5 (T=0)	水: 10 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)コーヒーフィルタ による濾過	水:0.3g	NA
-01004E	CPL <sub>UP</sub> : 13.5	004E: 0.5 A A: 0.05 (T=0)	水: 10 mL	(a)粉碎 <sup>CG</sup> ; (b)溶解;および (c)コーヒーフィルタ による濾過	水:1.6g	NA
-01023- -01022B	CPL <sub>UP</sub> : 10.0 Meg <sub>UP</sub> : 20.0	023: 0.7 022B: 0.3	水: 10 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)コーヒーフィルタ による濾過	水:0.0g	NA
-01023- -01024	CPL <sub>UP</sub> : 10.0 NaHCO <sub>3</sub> <sub>UP</sub> : 80.0	023: 0.7 024: 0.3	水: 10 mL	(a)溶媒を用いた破 砕 <sup>MP</sup> ;および (b)コーヒーフィルタ による濾過	水:2.5g	NA

\* CarboPol ペレット (ロット L 0 0 6 6 - 0 1 0 0 4 G O A ) およびメグルミン  
ペレット (ロット L 0 0 6 6 - 0 1 0 2 2 A O A ) を使用した。UP : コーティングされ  
ていないペレット ; CP : コーティングされたペレット ; AA : アルカリ化剤としての原  
材料メグルミン ; CG : コーヒーグライнда ; MP : 乳鉢 / 乳棒、濾過可能 : 全ての液体  
がフィルタを通過する ; NA : 適応せず、濾液 1 . 0 g またはカフェインがミックス内  
にない。

\* \* 1 1 . 1 % = 1 3 . 0 % ペレット / ( 1 0 0 + 4 % ( O p a d r y コーティング ) +  
1 3 % ( A c r y l - E z e コーティング ) )

\* \* \* 1 7 . 4 % = 2 0 . 0 % ペレット / ( 1 0 0 + 3 % ( O p a d r y コーティング )  
+ 1 2 % ( A c r y l - E z e コーティング ) ) 。

10

20

30

40

50

## 【0118】

## (実施例6)

## 安定性試験

腸溶性コーティングペレット処方物を、閉じたHDPE容器内で、加速化された長期安定性プログラムの下に配置した。安定性を、キサンタンガム、Carbopol、およびアルギン酸ナトリウムを含有するペレットについて試験した。研究の全体を通し、コーヒーフィルタを介して10分間濾液を収集することにより、濾過速度を評価した。固相は、カフェイン-MCCの混合物0.5gおよび粉末化ペレット0.5gからなり、これは、抽出液10mLに分散させられた。ペレットの粉碎は、乳鉢および乳棒で実現され、カフェイン抽出は、抽出液として水およびウォッカを使用して行った。

10

## 【0119】

安定性の結果を表13、14、15に示す。一般にこの結果は、濾過速度が粉碎の程度に依存することを示した。コーヒングラインダを使用して粉碎したペレットと乳鉢および乳棒を使用して破碎したペレットの濾過速度には、差が観察された。ペレットのサイズおよび腸溶性コーティングの厚さにより、ペレットは、大量に使用されない限り、コーヒングラインダを使用して適正に微粉化することができない。同じ現象が、オピオイドを含有するペレットで観察されることになると仮定することができる。乾燥乳鉢および乳棒の使用は、さらに多くの時間を消費し、ペレットを微粉化するのが難しかった。湿潤乳鉢および乳棒の使用は、より容易な微粉化をもたらしたが、キサンタンガムコーティングペレット(例えば、ロットL066-01008PC、表13)およびCarbopolコーティングペレット(例えば、ロットL066-010113PC、表14)に関する濾過速度は、多くのサンプルで0mL/分付近またはそのごく近くまで降下した。

20

## 【0120】

40 / 75% RHで4週間後、キサンタンガムコーティングペレット(例えば、ロットL066-01008PC、表13)は、非露出サンプルで観察されたものと同等の結果を示した。しかしCarbopolコーティングペレット(例えば、ロットL066-010113PC、表14)の特性は、貯蔵時間の影響を僅かに受けた。コーヒングラインダを使用して粉碎されかつ実験室条件下で貯蔵されたペレットの場合、濾過速度は、T=0、4、および6週でそれぞれ0、0.2、および0.9mL/10分であった(例えば、表14、それぞれサンプル130WG、131WG、および136wWG)。粉碎方法の効率は、乳鉢およびコーヒングラインダを使用して破碎したペレットに関し、実験室条件下で1カ月後に濾過速度がそれぞれ2.2および0.2mL/10分であるこのロットで認めることができる(例えば、表14、それぞれサンプル131WMおよび131WG)。この処方物の性質の喪失は、乾燥乳鉢および乳棒を使用したペレットの不完全な微粉化によると考えられる。

30

## 【0121】

湿潤乳鉢および乳棒による粉碎方法を使用すると、キサンタンガム(XG)をベースにした処方物(例えば、表13、ロットL066-01008PC)は、非常に粘性のある懸濁物を生成し、加速化(40 / 75% RH)および長期(25 / 60% RH)条件下で最長4カ月間、水およびウォッカからのカフェイン抽出を妨げた(例えば、サンプル0844075WM、0844075VM、0842560WM、および0842560VM)。

40

## 【0122】

【表 1 3】

表13:ロットL066-01008PC安定性サンプルからのカフェイン(10mg/mL)の抽出

サンプル	VIA (mg/mL)	貯蔵	抽出溶媒/粉碎	濾過速度 (mL/10分)	濾液中のカフェイン(mg/mL)
080WG	XG 9.0	T=0	水/コーヒーグラインダ	0.0	NA
080VG		T=0	ウオッカ/コーヒーグラインダ	2.4	8.3
081WG		T=1カ月 実験室条件	水/コーヒーグラインダ	0.0	NA
081WM		T=1カ月 実験室条件	水/乳鉢(乾燥)	0.5	試験せず
0814075WM		T=1カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(乾燥)	0.4	試験せず
0814075VM		T=1カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(乾燥)	2.0	12.5
0824075WM		T=2カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0824075VM		T=2カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0834075WM		T=3カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0834075VM		T=3カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0832560WM		T=3カ月 25°C/60%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0832560VM		T=3カ月 25°C/60%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0844075WM		T=4カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0844075VM		T=4カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0842560WM		T=4カ月 25°C/60%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
0842560VM		T=4カ月 25°C/60%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA

試験せず：濾液は、濾液 1 グラム以上が 1 0 分後に回収された場合のみ、H P L C によって試験した。

N A：適応せず、コーヒーフィルタを通過する流体はなかった。

10

20

30

40

50

溶媒／乳鉢（乾燥）：ペレットを、乳鉢および乳棒を使用して破碎し、粉末化した材料（0.5 g）を瓶に導入し、カフェイン（20 % w / w）- MCC - 101 0.5 g を添加する。溶媒（10 mL）を添加し、瓶を数秒間激しく振盪する。

溶媒／乳鉢（湿潤）：ペレット 0.5 g を計量し、乳鉢に導入し、カフェイン（20 % w / w）- MCC - 101 0.5 g を添加する。溶媒（10 mL）を添加する。混合物を、ペレットが十分破碎されるまで乳棒で激しく破碎する。

濾過速度：混合物をフィルタ（コーヒーフィルタ）に通すことによって、固体を液相から分離する。10分後、フィルタを通過した液体（濾液）を計量する。

【0123】

Carbopol 917P（CPL）をベースにしたペレット（例えば、表14）は、キサンタンガムペレット（例えば、表13）よりも僅かに低い粘性の懸濁物を生成したが、一般に濾過を遮断した。3カ月の貯蔵後、0から0.4 mL / 10分の濾過速度が様々なサンプルで観察された。しかし加速条件下で4カ月間貯蔵後、濁った液体濾液1 mLが、抽出液として水を使用することにより10分後に回収された（例えば、表14、サンプル1344075WM）。この1 mLの濾液は、大量のカフェイン（9 mg）を含有していた。

【0124】

【表 1 4】

表14:ロットL066-01013PC安定性サンプルに関するカフェイン(10mg/mL)の抽出

サンプル	VIA (mg/mL)	貯蔵	抽出溶媒/粉碎	濾過速度 (mL/10分)	濾液中のカフェイン(mg/mL)
130WG	CPL 5.5	T=0	水/コーヒークグライ ンダ	0.0	NA
130VG		T=0	ウォッカ/コーヒークグ ラインダ	0.3	試験せず
131WG		T=1カ月 実験室条件	水/コーヒークグライ ンダ	0.2	試験せず
131WM		T=1カ月 実験室条件	水/乳鉢(乾燥)	2.2	9.0
1314075W		T=1カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(乾燥)	2.5	8.9
1314075V		T=1カ月 40°C/75%RH	ウォッカ/乳鉢(乾燥)	1.9	12.2
136wWG		T=6週間 実験室条件	水/コーヒークグライ ンダ	0.9	試験せず
1324075W		T=2カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
1324075V		T=2カ月 40°C/75%RH	ウォッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
1334075WM		T=3カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.4	試験せず
1334075VM		T=3カ月 40°C/75%RH	ウォッカ/乳鉢(湿潤)	0.1	試験せず
1332560WM		T=3カ月 25°C/60%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.1	試験せず
1332560VM		T=3カ月 25°C/60%RH	ウォッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
1344075WM		T=4カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	1.0	9.0
1344075VM		T=4カ月 40°C/75%RH	ウォッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
1342560WM		T=4カ月 25°C/60%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.0	NA
1342560VM		T=4カ月 25°C/60%RH	ウォッカ/乳鉢(湿潤)	0.0	NA

10

20

30

40

50

試験せず：濾液は、1グラム以上の濾液が10分後に回収された場合のみ、HPLCによ

り試験した。

N A : 適応せず、コーヒーフィルタを通過した流体はなかった。

溶媒 / 乳鉢 (乾燥) : ペレットを乳鉢および乳棒で破碎し、粉末化した材料 (0.5 g) を瓶に導入し、カフェイン (20 % w / w) - M C C - 101 0.5 g を添加する。溶媒 (10 mL) を添加し、瓶を数秒間激しく振盪する。

溶媒 / 乳鉢 (湿潤) : ペレット 0.5 g を計量し、乳鉢に導入し、カフェイン (20 % w / w) - M C C - 101 0.5 g を添加する。溶媒 (10 mL) を添加する。混合物を、ペレットが十分破碎されるまで乳棒で激しく破碎する。

濾過速度 : 混合物をフィルタ (コーヒーフィルタ) に通すことによって、固体を液相から分離する。10 分後、フィルタを通過した液体 (濾液) を計量する。

10

【0125】

表 15 は、アルギン酸ナトリウム (S A) をベースにしたペレット処方物の結果を示す。40 および 75 % R H で 4 週間貯蔵した後の結果は、初期結果に比べてカフェイン抽出の妨げに関してより良好であり、将来の時点で安定化された。25 および 60 % R H で 3 カ月間貯蔵したサンプルは、水の場合に抑止効果を示したが、ウォッカでは示さなかった。全てのサンプルに関し、濾液は、カフェインを含有する濁った懸濁物からなるものであった。4 カ月後に行われた試験は、アルギン酸ナトリウムをベースにしたペレットが、濾過速度を 10 から 1.6 - 4 mL まで低減させるが、この溶液は大量のカフェインを含有することを示した。

【0126】

20

【表 1 5】

表15:ロットL066-01015-18PC安定性に関するカフェイン(10mg/mL)の抽出

サンプル	VIA (mg/mL)	貯蔵	抽出溶媒/粉碎	濾過速度 (mL/10分)	濾液中のカフェイン(mg/mL)
15180W	SA 18.0	T=0	水/コーヒーグラインダ	1.7	0.0
15180V		T=0	ウオッカ/コーヒーグラインダ	5.3	9.7
151814075W		T=1カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(乾燥)	0.8	試験せず
151814075V		T=1カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(乾燥)	2.9	11.2
151824075W		T=2カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	1.4	9.3
151824075V		T=2カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	2.5	10.5
151834075WM		T=3カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	1.3	7.6
151834075VM		T=3カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	3.2	9.7
151832560WM		T=3カ月 25°C/60%RH	水/乳鉢(湿潤)	0.7	試験せず
151832560VM		T=3カ月 25°C/60%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	4.1	8.7
151834075WM		T=4カ月 40°C/75%RH	水/乳鉢(湿潤)	1.6	9.66
151834075VM		T=4カ月 40°C/75%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	4.0	8.14
151832560WM		T=4カ月 25°C/60%RH	水/乳鉢(湿潤)	2.0	8.46
151832560VM		T=4カ月 25°C/60%RH	ウオッカ/乳鉢(湿潤)	3.4	8.98

試験せず：濾液は、1グラム以上の濾液が10分後に回収された場合のみ、HPLCにより試験した。

NA：適応せず、コーヒーフィルタを通過した流体はなかった。

溶媒/乳鉢(乾燥)：ペレットを乳鉢および乳棒で破碎し、粉末化した材料(0.5g)を瓶に導入し、カフェイン(20%w/w) - MCC - 101 0.5gを添加する。溶媒(10mL)を添加し、瓶を数秒間激しく振盪する。

溶媒/乳鉢(湿潤)：ペレット0.5gを計量し、乳鉢に導入し、カフェイン(20%w

/w) - MCC - 101 0.5 g を添加する。溶媒 (10 mL) を添加する。混合物を、ペレットが十分破碎されるまで乳棒で激しく破碎する。

濾過速度：混合物をフィルタ (コーヒーフィルタ) に通すことによって、固体を液相から分離する。10 分後、フィルタを通過した液体 (濾液) を計量する。

【0127】

さらに、ペレットの安定性について、Carbopol およびメグルミンを含有するペレットで試験した。濾過速度は、コーヒーフィルタを通して10 分間濾液を収集することにより評価した。固相は、カフェイン (20%) - MCC の混合物 0.5 g、Carbopol コーティングペレット 0.3 グラム、およびメグルミンコーティングペレット 0.2 グラムからなるものであった。抽出は、ペレットが完全に破碎されるまで乳鉢および乳棒で粉碎することにより、抽出溶媒 (水またはウォッカ) 10 mL で実施した。結果を表 16 に示す。

【0128】

【表 16】

表 16: Carbopol (11.1%w/w) ロット: L066-01004GOA およびメグルミン (17.4%w/w) ロット: L066-01022AOA の安定性の結果

条件	溶媒 (10 mL)	固相(g)	IVA/AA* (mg/mL)	10分後の 濾液(g)	カフェイン アッセイ (mg/mL)	カフェイン 回収率 (%)	観察
T=0	水	Carbopolペレット(ロット - 004GOA): 0.3  メグルミンペレット: (ロット - 022AOA): 0.2  MCC-カフェイン (20%): 0.5	CPL 3.3 AA 3.5	0.3	試験せず	-	-
1カ月 40°C/75%RH	水			0.7	試験せず	-	メグルミンペレットの色はオフホワイトから黄色がかった色に変化した
	ウォッカ			3.1	8.9	28	
1カ月 25°C/60%RH	水			0.0	NA	-	ペレットの色の 変化は観察されなかった
	ウォッカ			0.5	試験せず	-	
2カ月 40°C/75%RH	水			2.9	10.0	29	メグルミンペレットの色は黄色がかった色
	ウォッカ			4.1	9.5	39	
3カ月 40°C/75%RH	水			5.0	9.6	48	メグルミンペレットの色は黄色がかった色
	ウォッカ			4.3	9.1	39	
3カ月 25°C/60%RH	水			2.4	9.0	22	ペレットの色の 変化は観察されなかった
	ウォッカ			0.9	試験せず	-	

\* IVAとしての Carbopol ペレット (CPL) = 0.3 グラム × (0.111) × 1000 / 10 mL = 3.3 mg / mL ; AAとしてのメグルミンペレット = 0.2 グラム × (0.174) × 1000 / 10 mL = 3.5 mg / mL。

【0129】

40 および 75 % RH で 1 カ月間以上貯蔵した Carbopol / メグルミンのペレットは、カフェインの濾過および抽出を完全に妨げることはできなかった。これらのペレ



ットの場合、貯蔵中の湿度／温度条件は、その有効性に著しい影響を及ぼした。メグルミンペレットは、分解の徴候と考えられる色の変化を示した。先の抽出試験に関し、濾液は濁った懸濁物をもたらした（図14～16に示したサンプルのように）。カフェインの濾過および抽出を防止するCarbopol／メグルミンペレット系の効力は、25 / 60 % RHで1カ月後に保持された。しかし、この挙動は貯蔵時間と共に低下した。25 および60 % RHで3カ月後、カフェインの約22 %が10分以内に回収された。これは、おそらく60 %よりも高い湿度に曝されたことによると考えられる。実際、同じロットからのサンプルは、実験室の温度／湿度条件（22.5 ± 0.1 / 35 ± 2 % RH）下で3カ月間保持され、表17および18に示される試験で使用され、カフェインの回収が10 %未満であることを示した（例えば、表17のサンプル1 - 1および1 - 2と、表18のV1 - 1およびV1 - 2）。長期貯蔵での乾燥剤の使用は、実現可能な溶液であり、考慮すべきである。

10

#### 【0130】

##### （実施例7）

ペレットの特性の影響および／または抽出方法

この研究は、ペレットの量（0.5または1.0 g）、Carbopol／メグルミンのペレットの比（0.3 / 0.2および0.6 / 0.4、または0.7 / 0.3）、溶媒の容積（10、20、または50 mL）、および濾過媒体（コーヒーフィルタ紙または綿ボール）が、（a）水を抽出液として使用した場合、または（b）ウォッカを抽出液として使用した場合に、カフェイン抽出にどのように影響を及ぼす可能性があるかを調査した。結果を表17および18に示す。

20

#### 【0131】

表17および18で使用される抽出方法は、ペレットが破碎されるまで、乳鉢および乳棒を使用して、乾燥成分（ペレットおよびMCC - カフェインミックス）と水とを混合することを含んだ。これらの実験では、Carbopolペレット（ロットL0066 - 01004 GOA）およびメグルミンペレット（ロットL0066 - 01022 AOA）を使用した。

#### 【0132】

##### （a）抽出液としての水

0.5 gおよび1.0 gの量のCarbopol／メグルミンのペレットの混合物を、MCC - カフェインミックス0.5 g（100 mgのカフェインを含有する）に添加した。0.3 / 0.2または0.6 / 0.4のCarbopol／メグルミンの比を使用して、9から11 %のカフェインを0.5 gのペレット混合物に関して抽出し（サンプル1 - 1および1 - 2）、一方、僅か2 %の薬物を、1.0 gのペレット混合物に関して抽出した（サンプル4 - 1および4 - 2）。カフェイン化合物は、試験2 - 5および2 - 6（カフェインを含有しない混合物）で観察された不十分な抽出結果によって確認されたように、濾過速度に影響を及ぼさなかった。

30

#### 【0133】

水10 mLを使用して、0.7 / 0.3（サンプル2）の比に対してCarbopol／メグルミンの比0.3 / 0.2または0.6 / 0.4（サンプル1および4）を使用して、有意差は見られなかった。

40

#### 【0134】

溶媒、即ち水の容積は、カフェインの抽出に影響を及ぼす可能性がある。水10 mLで破碎した後、非常に粘性のある懸濁物が、カフェイン100 mgを含有するMCC - カフェイン混合物0.5 gとCarbopol／メグルミンペレットミックス0.5および1.0 gとを混合することによって得られた（図17）。水10 mLを溶媒として使用した場合、約10 mg / mLを含有する0.0から1.1 gの濾液を回収することができ、これは混合物中の利用可能なカフェイン全体の0から11 %が回収されたことを表す。水20 mLを使用した場合、カフェインが15から26 %で抽出できた。水50 mLの場合、濾過媒体に応じてカフェインの最大31 %が抽出された。しかし濾過システムとは関係な

50

く、Carbopol / メグルミンのペレットを含有する全ての試験は、濁った濾液をもたらした（図 18 ~ 22）。

【0135】

澄んだ透明のカフェイン水性溶液（2 から 10 mg / mL）は、1 つまたはいくつかの濾過ステップにおいて、コーヒーフィルタまたは綿ボールを用いてカフェイン / Carbopol / メグルミン処方物を濾過することにより得ることができなかった（図 22）。

【0136】

カフェイン、Carbopol、およびメグルミンは水溶性であり、それによって、現行の抽出方法を使用して分離することができない。濁った懸濁物は安定であり、72 時間でデカントできなかった。さらに、懸濁物の加熱は白濁媒体をもたらした。

10

【0137】

【表 17 - 1】

表17:水における、Carbopol\*(11.1%w/w)およびメグルミン(17.4%w/w)を有するMCC-カフェイン系に関する抽出結果

サンプル	固相 (g)	水の容積 (mL)	10分後の濾 液(g)	カフェイン理 論値(mg/mL)	カフェイン回 収率(%)	観察
コーヒーフィルタを使用						
1-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.3 ** 022AOA: 0.2	10	0.9	10.0	9.0	白濁
1-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.3 022AOA: 0.2	10	0.8	10.0	8.0	白濁
2-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 ** 022AOA: 0.3	10	0.0	NA	NA	NA
2-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	10	0.0	NA	NA	NA
2-3	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	10	1.0	10.0	10.0	白濁
2-4	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	10	1.1	10.0	11.0	白濁
2-5	004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	10	0.9	NA	NA	白濁
2-6	004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	10	0.2	NA	NA	白濁

10

20

30

40

【表 17 - 2】

サンプル	固相 (g)	水の容積 (mL)	10分後の濾 液(g)	カフェイン理 論値(mg/mL)	カフェイン回 収率(%)	観察
3-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	20	4.7	5.0	23.5	白濁
3-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	20	3.0	5.0	15.0	白濁
3-3	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	20	4.4	5.0	22.0	白濁
3-4	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	20	5.2	5.0	26.0	白濁
4-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 ** 022AOA: 0.4	10	0.2	10.0	2.0	白濁
4-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	10	0.0	NA	NA	NA
5-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	20	2.8	5.0	14.0	白濁
5-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	20	2.4	5.0	12.0	白濁
6-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	40	2.7	2.5	6.8	濁っている

【表 17 - 3】

サンプル	固相 (g)	水の容積 (mL)	10分後の濾 液(g)	カフェイン理 論値(mg/mL)	カフェイン回 収率(%)	観察
6-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	40	3.8	2.5	9.5	濁っている
6-3	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	50	6.0	2.0	12.0	濁っている
6-4	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	50	6.7	2.0	13.4	濁っている
7-1	MCC-Caf: 0.5	50	46.1	2.0	92.2 ***	澄んでいる
フィルタとして綿ボールを使用						
8-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	10	0.0	NA	NA	NA
8-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	10+10+20	0.0	NA	NA	NA
9-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	40	3.6	2.5	9.0	濁っている
9-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	40	3.1	2.5	7.8	濁っている
9-3	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	50	15.5 (綿を圧縮)	2.0	31.0	濁っている

【表 17 - 4】

サンプル	固相 (g)	水の容積 (mL)	10分後の濾 液(g)	カフェイン理 論値(mg/mL)	カフェイン回 収率(%)	観察
9-4	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	50	12.6 (綿を圧縮)	2.0	25.2	濁っている
10-1	MCC-Caf: 0.5	50	43.6	2.0	87.2 <sup>(3)</sup>	澄んでいる

10

\* CaCl<sub>2</sub> 含有処方物。

\*\* 注記：004GOA：0.3グラム / 022AOA：0.2グラムおよび004GOA：0.6グラム / 022AOA：0.4グラムはCarbopol / メグルミンペレット比：1.5を表し；004GOA：0.7グラム / 022AOA：0.3グラムはCarbopol / メグルミンペレット比：1.5を表す。

\*\*\* 1分未満で得られた。

## 【0141】

20

(b) 抽出液としてのウォッカ

抽出液としてウォッカを使用して得られた結果を、表16および図23（ウォッカの容積10mL）および24（ウォッカの容積50mL）に示す。これらの試験では、コーヒーフィルタ紙を濾過媒体として使用した。Carbopol / メグルミンを含有しない混合物（サンプルV5 - 1およびV6 - 1）を、対照として使用した。

## 【0142】

Carbopol / メグルミンの比が0.3 / 0.2または0.6 / 0.4であるサンプルは、0.5g（サンプルV1）または1.0g（サンプルV3）のサンプルを使用したときに濾液重量およびカフェイン回収率%で有意差を示さなかった。結果は、これらの比（サンプルV1およびV4）が、カフェインの回収率が約30%である0.7 / 0.3の比（サンプルV2）よりも、カフェイン回収（回収率5から13%）に有効であることを示した。

30

## 【0143】

一般に10分後、ウォッカ10mLを用いてカフェインを5から30%で抽出することができ（サンプルV1 - 1からV3 - 2）、ウォッカ50mLを用いてカフェインを12から31%で抽出することができた（サンプルV4 - 1およびV4 - 2）。カフェイン / Carbopol / メグルミン混合物からの全ての濾液（サンプルV1からV4）は、濁った液体をもたらした（図23～24）。対照混合物（サンプルV5 - 1およびV6 - 1）の場合、77から89%の薬物が数分で回収された。

## 【0144】

40

【表 18】

表18:ウォッカにおける、Carbopol\*(11.1%w/w)およびメグルミン(17.4%w/w)を有するMCC-カフェイン系に関する抽出結果

サンプル	固相(g)	ウォッカ容積(mL)	10分後の濾液(g)	カフェイン理論値(mg/mL)	カフェイン回収率(%)	観察
コーヒーフィルタを使用						
V1-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.3** 022AOA: 0.2	10	0.5	10.0	5.0	濁っている
V1-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.3 022AOA: 0.2	10	1.0	10.0	10.0	濁っている
V2-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7** 022AOA: 0.3	10	3.0	10.0	30.0	白濁
V2-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	10	2.9	10.0	29.0	白濁
V3-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6** 022AOA: 0.4	10	0.6	10.0	6.0	濁っている
V3-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.6 022AOA: 0.4	10	1.3	10.0	13.0	濁っている
V4-1	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	50	15.6	2.0	31.2	濁っている
V4-2	MCC-Caf: 0.5 004GOA: 0.7 022AOA: 0.3	50 (10+10+30)	5.8	2.0	11.6	濁っている
V5-1	MCC-Caf: 0.5	10	7.7	10.0	77.0 ***	澄んでいる
V6-1	MCC-Caf: 0.5	50	44.7	2.0	89.4 ***	濁っている

\* C a C l<sub>2</sub> 含有処方物。

\*\* 注記：004GOA：0.3グラム/022AOA：0.2グラムおよび004GOA：0.6グラム/022AOA：0.4グラムはCarbopol/メグルミンペレット比：1.5を表し；004GOA：0.7グラム/022AOA：0.3グラムはCarbopol/メグルミンペレット比：1.5を表す。

\*\*\* 2～3分未満で得られた。

【0145】

## (実施例 8)

Carbopol / メグルミンペレット処方物

処方物ロット L066-01023 (MCC-101 (90%) / Carbopol 971P (10%) および造粒液としての水) からの Carbopol ペレットを、処方物ロット L066-01023 (MCC-101 (80%) / メグルミン (20%)) からのメグルミンペレットと混合した。このペレット混合物約 200 g を、Opadry (5%) / Acryl-Eze (20%) 系で、それぞれ約 3 および 5 % のコーティング重量増量 (WG) となるようにコーティングした (表 19)。

## 【0146】

ロット L066-01023 および L066-01022 (比 2 : 3) からのコーティングされていないペレット 1.0 g で行われた試験は、水 10 mL では薬物を抽出できないことを示した (表 12)。

## 【0147】

## 【表 19】

表19:Opadry(サブコーティング)/Acryl-Eze(腸溶性コーティング)系(L066-01022-023OA)でコーティングされたCarbopolペレット(70%)およびメグルミンペレット(30%)

ロット# (L066)	成分	g/バッチ	ペレット%/ バッチ	コーティング後の %w/w
-01022	MCC-101: 80% メグルミン: 20%	62	30	MCC-101: 80.2 Carbopol 971: 6.4 メグルミン: 5.6
-01023	MCC-101: 90% Carbopol 971: 10%	144	70	Opadry: 2.6 Acryl-eze: 5.1
合計		206.0	100.0	100.0

## (実施例 9)

フィルタ紙の特徴付けおよび比較

Life Brand (商標) コーヒーフィルタ紙を、濾過試験中に使用した。この商標のコーヒーフィルタおよび「名前のない」コーヒーフィルタからの 3 枚のフィルタを、光学顕微鏡法 (MO) により表 20 で比較した。画像 (図 25 ~ 27) を、倍率 100 × で得た。サンプルを、フィルタ紙の異なる部分から採取し (2.5 cm × 1 cm)、全表面について検査をした。

## 【0148】

Life Brand フィルタは、 $29 \text{ g/m}^2$  の坪量を有しており、観察された最大孔径 (最長の長さ) は、160.5、185.5 および 217.9  $\mu\text{m}$  であった。「名前のない」フィルタの場合、坪量は  $20 \sim 25 \text{ g/m}^2$  であり、最大孔径は 206.6、216.8、および 235.7  $\mu\text{m}$  であった。異なる坪量 (平方メートルあたりのグラム数として表される、全てのタイプの紙の密度) および孔径を有するフィルタは、濾過速度に変化をもたらす場合があった。

## 【0149】

フィルタ紙の湿潤 (図 26) は、サンプルにおいて有意差をもたらさなかった。

## 【0150】



【表 2 0】

表20:紙製コーヒーフィルタの比較

コーヒーフィルタ	Life Brand (8~12カップ用バスケット)			名前なし (8~12カップ用バスケット)		
ロット#	1018311070			1029511020		
フィルタ#	1	2	3	1	2	3
直径(cm)	20	20	20	22	22	23
厚さ(μm)	83	87	85	82	85	86
重量(g)	0.9083	0.9355	0.9214	0.9335	0.9454	0.9457
坪量(g/m <sup>2</sup> )	28.9	29.8	29.3	24.6	24.9	20.9
孔の最大長(μm)	185.5	217.9	160.5	235.7	216.8	206.6

10

20

( 実施例 1 0 )

錠剤処方物からの抽出

以下の錠剤処方物 ( 表 2 1 に示す。 ) は、 2 5 % ( w / w 薬物 - H C l ) ペレットおよび 2 5 % C a r b o p o l / メグルミンペレット ( 0 . 7 / 0 . 3 ) を含有する腸溶性コーティングペレットを含んでいた。外部相として、錠剤形成を行うために、微結晶性セルロース ( T a b u l o s e - 1 0 2 ) を、 C a r b o p o l ( 7 1 G 顆粒または 9 7 1 P 粉末 )、メグルミン粉末、および滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムと組み合わせた。

【 0 1 5 1】

カルボマーは、錠剤結合剤として、 5 ~ 1 0 % の濃度で 사용할 ことができる ( 例 えば、 R o w e R C、 S h e s k e y P J、 O w e n S C 編、 H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s、第 5 版、 2 0 0 6 年 参 照 ) ( 「 R o w e 」 )。 「 G u i d a n c e D o c u m e n t f o r P r o c e s s i n g C a r b o p o l ( 登 録 商 標 ) P o l y m e r s i n O r a l S o l i d D o s a g e F o r m s 」 ( L u b r i z o l ウェブサイト参照 ) に従って、 C a r b o p o l 7 1 G ( 顆 粒 形 態 ) 1 0 ~ 3 0 % を 直 接 圧 縮 可 能 な 処 方 物 中 に、 粉 末 グ レードで最大 5 % 含めることができる。 C a r b o p o l は水溶性であり、中和後に 9 5 % アルコールに溶解する。中和するのに使用してもよい薬剤には、アミノ酸、重炭酸ナトリウム、および極性有機アミンが含まれる。より粘性のある水性ゲルは、 p H 6 ~ 1 1 で実現される。粘度は、 3 未満または 1 2 超の p H 値で、または強力な電解質の存在下で、かなり低減される ( R o w e 参 照 )。

30

40

【 0 1 5 2】

## 【表 2 1】

表21:Carbopol/メグルミンペレット-粉末錠剤処方物

成分名	成分ロット	処方物ロット: L066-01025	処方物ロット: L066-01026	処方物ロット: L066-01027
		mg/単位	mg/単位	mg/単位
薬物コーティングペレット	L107-03025-5O20A	150.0	0	150.0
Carbopol 971Pコーティングペレット	L066-01004GOA	105.0	105.0	105.0
メグルミンコーティングペレット	L066-01022AOA	45.0	45.0	45.0
MCC-102	C00006	264.0	254.0	254.0
Carbopol 71G	TW7XGAJ107	30.0	0.0	0.0
Carbopol 971P粉末	0100825297	0.0	30.0	30.0
メグルミン粉末	20716960	0.0	10.0	10.0
ステアリン酸マグネシウム	C00007	6.0	6.0	6.0
コア合計		600.0	450.0	600.0

10

20

150および300mgのペレットを含有する錠剤を、圧縮した(表22および図28)。この研究では、X-HC1薬物から調製された腸溶性コーティングペレット150mgを使用した。2000lbでの圧縮は、硬さ4kpの、12mmの丸みのついた両凸面錠剤を生成した。

30

## 【0153】

## 【表 2 2】

表22:12mm工具を使用した錠剤形成結果

サンプル	圧縮力(lbs)	錠剤重量(mg)	硬さ(kp)
ロットL066-01025 から	2000	601.2	4.3
		602.1	4.4

40

濾過試験結果を表23に示す。2個の錠剤および溶媒を、ペレットが完全に崩壊するまで破砕した。追加量の溶媒を、フィルタ上で保持されたスラリーに添加した。

## 【0154】

Carbopol 5%を含有する処方物の試験は、粉末グレード(ロットL066-01026)が、より大きな表面積であることによって、または潜在的に、メグルミンの存在によって、顆粒グレード(ロットL066-01025)よりも効率的であることを示した。溶媒の容積が多くなるほど、非常に低い薬物濃度をもたらした。Carbopolおよびメグルミンも水溶性である。

## 【0155】

## 【表 2 3】

表23:Carbopolペレット/粉末およびメグルミン錠剤に関する抽出結果

サンプル	固相(g)	溶媒容積(mL)	10分後の濾液(g)
コーヒーフィルタを使用			
T1-1	ロットL066-01025からの2個の錠剤	水: 10	3.3
T1-2		水: 20 (10+10)	12.7
T1-3		ウォッカ: 10	5.1
T2-1	ロットL066-01026からの2個の錠剤	水: 10	0.0
T2-2		水: 20 (10+10)	0.0
T2-3		水: 30 (10+10+10)	0.5
T3-1	ロットL066-01026からの2個の錠剤	水: 30	2.1
T3-2		水: 50 (30+20)	12.1

10

20

表 2 4 から 2 6 は、調製されたロットに関する追加の処方物およびプロセスパラメータを示す。メグルミンペレット処方物（ロット # L 0 6 6 - 0 1 0 2 8）の場合、ペレットの収率および品質を改善するために、P V Pを結合剤として添加した。

【 0 1 5 6】

【表 2 4】

表24:ロットL066-01028処方物の詳細

成分	ロット #	%*	g/バッチ
MCC -101	C00021	77.5	155.0
メグルミン	C00063	20.0	40.0
プラスドンK-29/32**	C00033	2.5	5.0
水(精製水)***	2011JN28	55.0	110.0
合計		100.0	200.0

30

40

\* % w / w 乾量基準； \*\* 造粒水に溶解； \*\*\* % w / w 乾量基準、乾燥プロセス中に除去されることになるので合計に算入されない。

【 0 1 5 7】

## 【表 2 5】

表25:ロットL066-01029処方物の詳細

成分	ロット #	%*	g/バッチ
MCC -101	C00021	90.0	180.0
Carbopol 971	C00051	10.0	20.0
水(精製水)**	2011JN28	45.0	90.0
合計		100.0	200.0

10

\* % w / w 乾量基準 ; \* \* % w / w 乾量基準、乾燥プロセス中に除去されることになるので合計に算入されない。

## 【0 1 5 8】

## 【表 2 6】

表26:ロットL066-01028BおよびロットL066-01029のプロセスパラメータ

ステップ	L066-01028	ロット L066-01029
篩い/乾式混合	30メッシュ/2分 60RPMで	30メッシュ/2分 60RPMで
低剪断造粒	液体ポンプ速度:37g/分 合計湿润時間:3.5分 混合スピード:60RPM	液体ポンプ速度:15g/分 合計湿润時間:10分 混合スピード:60RPM
押出し	ドーム:1.0 mm シャフトスピード:50 RPM ロード:2.5 Ap 押出し時間:2.5分	ドーム:1.0 mm シャフトスピード:30 RPM ロード:2.8 Ap 押出し時間:4.0分
球形化	プレートスピード:750/500 RPM 球形化時間:4/4分	プレートスピード:960/1750/500 RPM 球形化時間:10/10/5分
	ペレットおよびロッド(図29参照)	ペレット、ロッド、およびダンベル形状のペレット(図30参照)
乾燥(オープン内のトレイ上)	温度:50℃ 乾燥時間:5時間 RTで72時間後のLOD:6%	温度:50℃ 乾燥時間:2時間 RTで72時間後のLOD:6%

20

30

40

生成されたペレットを、形状(図29~30)、収率、孔径分布(PSD)、および密度(表27)に関して評価した。

## 【0 1 5 9】

先のデータに矛盾することなく、両方のロットはペレットおよびロッドの存在を示し、ロットL066-01029(Carbopolペレット)の場合にはダンベル形状のペ

50

レットが、特に、 $1.18\text{ mm}$ （ $16$ メッシュ）および $1.0\text{ mm}$ （ $18$ メッシュ）篩いで保持された画分において観察された。

【0160】

表27に示されるように、ロットL066-01028（メグルミン（MGL）処方物）からの乾燥材料の66%は、サイズが $0.5$ から $1.0\text{ mm}$ であるペレットをもたらした。Carbopol（CPL）処方物は、46.8%だけが $0.5$ から $1.0\text{ mm}$ のサイズを有し、より大きなペレットを生成した。

【0161】

両方のロットは、類似したかさ密度、約 $0.7\text{ g/cm}^3$ を示した。

【0162】

【表27】

10

表27:ペレット化の結果

ペレット処方物	PSD			ペレット化収率 の合計(%)	ペレット化収 率 $_{0.5\sim 1.0}$ (%)	密度 $_{0.5\sim 1.0}$ ( $\text{g/cm}^3$ )
	篩い (mesh)	開口 (mm)	保持率 (%)			
L066-01028 (MGL)	16	1.18	0	72.3	66.2	0.683
	18	1.0	1.6			
	20	0.85	68.2			
	35	0.5	25.5			
	パン	—	4.9			
L066-01029 (CPL)	16	1.18	13.0	95.8	46.8	0.700
	18	1.0	36.3			
	20	0.85	30.5			
	35	0.5	19.2			
	パン	—	1.0			

20

30

保持率(%)：保持された合計ペレットの量 / 合計ペレットの量。

収率合計(%)：ペレットの合計の量 / 乾式ブレンドの合計量として計算された。

収率 $_{0.5\sim 1.0}$ (%)： $0.5\sim 1.0\text{ mm}$ のペレットロードの割合 / 合計乾式ブレンドの量として計算された。

40

【0163】

濾過 / 抽出試験は、薬物モデルとしてカフェイン20%を含有する混合物 $0.5\text{ g}$ で、先に論じたように実施した。利用可能なカフェインの合計量は $100\text{ mg}$ であり、これは3から4のMoxduo $30\text{ mg}$ 用量錠剤( $150\text{ mg} \times 0.2 = 30\text{ mg}$ )と等価である。 $10\text{ mL}$ での抽出は、約 $10\text{ mg/mL}$ を含有する溶液を生成した。抽出結果を表28に示す。

【0164】

【表 28 - 1】

表28:Carbopol(10%w/w)およびメグルミン(20%w/w)を有するMCC-カフェイン(100mg)のコーティング  
グされていないペレットに関する抽出結果

サンプル	固相(g)	溶媒容積 (mL)	10分後の 濾液(g)	カフェイン理 論値 (mg/mL)	カフェイン回 収率 (%)
コーヒーフィルタ使用					
1	CPL 029: 0.3 MGL 028: 0.2	水:10	0	—	—
2-1	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.3 MGL 028: 0.2	水:10	1.7	10.0	17.0
2-2	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.3 MGL 028: 0.2	水:10	1.6	10.0	16.0
3	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.6 MGL 028: 0.4	水:10	0	—	—
4	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.6 MGL 028: 0.4	水:10+10	1.5	5.0	7.5
5	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.5 MGL 028: 0.33	水:10	0	—	—
6	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.5 MGL 028: 0.33	水:10+10	1.5	5.0	7.5
7	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.5 MGL 028: 0.33	ウォッカ:10	0	—	—

10

20

30

40

【表 2 8 - 2】

サンプル	固相(g)	溶媒容積 (mL)	10分後の 濾液(g)	カフェイン理 論値 (mg/mL)	カフェイン回 収率 (%)
8	MCC-Caf: 0.5 CPL 029: 0.5 MGL 028: 0.33	ウオッカ: 10+10	0.4	5.0	2.0

10

表 2 9 および 3 0 は、この研究で使用された種々の C a r b o p o l / アルカリ化剤ペレット処方物についてまとめ、比較する。

【 0 1 6 6 】

【表 2 9】

表29:Carbopolおよびアルカリ化剤の処方物

系	ロット (L066)	Carbopol 971P	MCC- 101	ラクトース	その他	造粒液
Carbopol / NaHCO <sub>3</sub>	-01013	11	70	-	タルク:18 NaHCO <sub>3</sub> :1	水/エタノール
Carbopol / メグルミン	-01004G	13	50	30.0	タルク:6.0	水/CaCl <sub>2</sub>
	-01022A	-	80	-	メグルミン:20	水
Carbopol / メグルミン	-01023	10	90	-	-	水
	-01022A	-	80	-	メグルミン:20	水
Carbopol / メグルミン	-01029	10	90	-	-	水
	-01028	-	77.5	-	メグルミン:20	水/PVP

20

30

【 0 1 6 7 】

【表 30 - 1】

表30:Carbopolおよびアルカリ化100mgカフェイン濾過/抽出結果

系	ロット (L066)	ペレットの 量(g)	条件	溶媒 10 mL	濾液(g)	回収率 (%)
Carbopol 11% 未満/NaHCO <sub>3</sub> コーティングさ れたペレット	-01013	0.5	T=0	水	-	0
		0.5	T=0	ウォッカ	0.3	3
		0.5	12週 25°C/60%RH	水	0.1	1
		0.5	12週 25°C/60%RH	ウォッカ	0	0
		0.5	12週 40°C/75%RH	水	0.4	4
		0.5	12週 40°C/75%RH	ウォッカ	0.1	1
Carbopol 13% 未満/メグルミ ン コーティングさ れたペレット	-01004G / -01022A	0.3/0.2	T=0	水	0.3	3
	-01004G / -01022A	0.3/0.2	T=0	ウォッカ	試験せず	NA
	-01004G / -01022A	0.3/0.2	4週 40°C/75%RH	水	0.7	7
	-01004G / -01022A	0.5/0.3	4週 40°C/75%RH	水	1.0	10
	-01004G / -01022A	0.3/0.2	4週 40°C/75%RH	ウォッカ	3.1	28
	-01004G / -01022A	0.3/0.2	12週 25°C/60%RH	水	2.4	22
	-01004G / -01022A	0.3/0.2	12週 25°C/60%RH	ウォッカ	0.9	9
	-01004G / -01022A	0.3/0.2	12週 40°C/75%RH	水	5.0	48
	-01004G / -01022A	0.3/0.2	12週 40°C/75%RH	ウォッカ	4.3	39
Carbopol 10% /メグルミン コーティングさ れていないペ レット	-01023 / -01022B	0.7/0.3	T=0	水	0	0
	-01023 / -01022B	0.7/0.3	T=0	ウォッカ	試験せず	NA



【表 3 0 - 2】

系	ロット (L066)	ペレットの 量(g)	条件	溶媒 10 mL	濾液(g)	回収率 (%)
Carbopol 10% /メグルミン	-01029 / -01028	0.5/0.33	T=0	水	0	0
コーティングさ れていないペ レット	-01029 / -01028	0.5/0.33	T=0	ウオッカ	0	0

10

CaCl<sub>2</sub> を含有しない Carbopol ペレット (ロット L 0 6 6 - 0 1 0 1 3、 - 0 1 0 2 3、および - 0 1 0 2 9) の場合、ペレット 0 . 5 グラムは、同量の材料 (カフェイン - MCC ミックス 0 . 5 g) からのカフェインの抽出を防止することができた。CaCl<sub>2</sub> を含有する Carbopol ペレット (ロット L 0 6 6 - 0 1 0 0 4) の場合、ペレットの量を 0 . 3 (7 % の回収されたカフェイン) から 0 . 5 (10 % の回収されたカフェイン) まで増加させることにより、この電解質の量が増加し、その結果、Carbopol の粘度が低下した。

【 0 1 6 9】

20

( 実施例 1 2 )

即時放出性錠剤

この研究は、Carbopol /メグルミンペレットまたは Carbopol およびメグルミン粉末のどちらかを含む即時放出性錠剤処方物について調査した。この処方物に使用した材料を、表 3 1 に示す。

【 0 1 7 0】

【表 3 1】

表31:即時放出性錠剤処方物に関する材料

	材料
成分	カフェイン USP
	ステアリン酸マグネシウム
	メグルミン
	微結晶性セルロース AVICEL 102
	架橋ポリアクリル酸 (Carbopol 971P)
	コロイド状二酸化ケイ素 (AEROSIL 200)
	α 化デンプン (Starch 1500)
提案される抽出用溶媒	水道水
	ウオッカ (Moskovskaya) 40%

30

40

50

2種の粉末Carbopol/メグルミンペレット処方物、ロットL066-01035Aおよび-01035Bと、2種の粉末Carbopol/メグルミン粉末処方物、ロットL066-01036Aおよび-01036Bは、表32～35に示される成分を含んだものが開発された。

【0171】

【表32】

表32:処方物L066-01035A(5mg)に関する成分

成分	%	mg/単位	g/バッチ
カフェインUSP	2.50%	5.0	0.125
Carbopol/メグルミンペレット	28.50%	57.0	1.425
$\alpha$ 化トウモロコシデンプン	43.00%	86.0	2.150
MCC-102	24.50%	49.0	1.225
コロイド状二酸化ケイ素	0.75%	1.5	0.038
ステアリン酸マグネシウム	0.75%	1.5	0.038
コア合計	100.00%	200.0	5.00

10

20

【0172】

【表33】

表33:処方物L066-01035B(20mg)に関する成分

成分	%	mg/単位	g/バッチ
カフェインUSP	10.00%	20.0	0.500
Carbopol/メグルミンペレット	28.50%	57.0	1.425
$\alpha$ 化トウモロコシデンプン	38.50%	77.0	1.925
MCC-102	21.50%	43.0	1.075
コロイド状二酸化ケイ素	0.75%	1.5	0.038
ステアリン酸マグネシウム	0.75%	1.5	0.038
コア合計	100.00%	200.0	5.00

30

40

【0173】

【表 3 4】

表34:処方物L066-01036A(5mg)に関する成分

成分	%	mg/単位	g/バッチ
カフェインUSP	3.50%	5.0	0.175
Carbopol 971P	7.00%	10.0	0.350
メグルミン	2.00%	2.9	0.100
$\alpha$ 化トウモロコシデンブ	56.00%	80.4	2.800
MCC-102	29.50%	42.3	1.475
コロイド状二酸化ケイ素	1.00%	1.4	0.050
ステアリン酸マグネシウム	1.00%	1.4	0.050
コア合計	100.00%	143.5	5.000

10

20

【0 1 7 4】

【表 3 5】

表35:処方物L066-01036B(20mg)に関する成分

成分	%	mg/単位	g/バッチ
カフェインUSP	14.00%	20.0	0.700
Carbopol 971P	7.00%	10.0	0.350
メグルミン	2.00%	2.9	0.100
$\alpha$ 化トウモロコシデンブ	51.00%	73.2	2.550
MCC-102	24.00%	34.4	1.200
コロイド状二酸化ケイ素	1.00%	1.4	0.050
ステアリン酸マグネシウム	1.00%	1.4	0.050
コア合計	100.00%	143.5	5.00

30

40

錠剤を、8 mm 直径の標準凹状工具および圧縮力 1 0 0 0 ~ 1 5 0 0 l b f ( 2 ~ 3 k p ) を備えた液圧プレス ( Model C、Carver Inc. ) を使用して生成した。濾過試験の画像は、Canon PowerShot A 6 4 0 デジタルカメラを使用して撮影した ( 図 3 1 ) 。

【0 1 7 5】

50

粉末または破砕された錠剤を乳鉢に移し、室温で溶媒 10 mL を添加した。ペレット混合物を、全てのペレットが完全に破壊されるまで、乳鉢および乳棒を使用して激しく粉砕した。

【0176】

得られた懸濁物を、すぐに標準コーヒーフィルタを介して濾過した。粘度上昇を視覚的に評価した。濾過速度は、初期の 10 mL に対し、10 分後に濾過された液相の回収量を比較することによって評価した。

【0177】

2 種の比較用錠剤処方物（粉末対ペレット）で使用された Carboxopol およびメグルミンの量は、一定に保たれた。粉末化 Carboxopol およびメグルミン（ロット L066 - 01036A および - 01036B）の直接使用は、錠剤に関して得られた水性または水性アルコール溶媒抽出のいかなる濾過も制限することが、表 36 から明らかである（図 32 および 33 比較）。したがって粉末化親水性ポリマーの使用は、生成物の即時放出性態様に悪影響を及ぼす可能性がある。

【0178】

【表 36】

表36:Carboxopolおよびメグルミン処方物の濾過/抽出結果

ロット (L066)	試験 #	錠剤の 数	溶媒	10分後の濾液重 量(g)	回収されたカフェイ ン(mg/mL)
-01035A (5 mg)	1、2	10	水:10ml	0.1 濁っている	5.0
			ウォッカ:10ml	1.5 濁っている	7.5
-01035B (20 mg)	10	3	水:10ml	2.0 濁っている	6.0
			ウォッカ:10ml	ND	NA
-01035B (20 mg)	3、4、9	5	水:10ml	0.0	NA
			水:10ml	1.2 濁っている	12.0
			ウォッカ:10ml	0.7 濁っている	7.0
-01036A (5 mg)	5、6	10	水:10ml	0	NA
			ウォッカ:10ml	0	NA
			ウォッカ:20ml	0	NA
-01036B (20 mg)	7、8	5	水:10ml	0	NA
			水:30ml	0	NA
			ウォッカ:10ml	0	NA
			ウォッカ:20ml	0	NA

溶解試験を、表 37 に示されるパラメータを使用して行った。表 38 に示される結果は、ロット L066 - 01035A および - 01035B のペレット処方物の急速溶解は影響を受けないが、この錠剤の類似の水性または水性アルコール溶媒抽出は、活性成分の完全な回収を依然として制限しており（表 36）、それによって、隠された動機のために錠

剤が手作業で操作される場合、完全な用量を回収する能力を抑止することを示した。

【 0 1 7 9 】

【 表 3 7 】

表37:溶解試験パラメータ

サンプル		方法	
初期容積(mL)	900	装置	II
アリコートの容積(mL)	2	スピード(rpm)	50
ラベルクレーム(mg/錠剤)	20	溶解媒体	0.1N HCl
希釈係数	1	(1つまたは複数の) 界面活性剤	N/A

10

【 0 1 8 0 】

【表 3 8】

表38:Carbopolおよびメグルミン錠剤処方物の溶解速度

ロット	サンプリング時間	容器#	溶解%	% RSD
L066-01036B (Carbopol粉末)	5分	1	5	1.3
		2	5	
		3	5	
		平均	5	
	10分	4	8	0.9
		5	8	
		6	8	
		平均	8	
	15分	1	11	1.7
		2	11	
		3	11	
		平均	11	
	30分	4	20	8.9
		5	21	
		6	18	
		平均	20	
L066-01035B (Carbopolペレット)	5分	1	92	1.7
		2	95	
		3	94	
		平均	94	
	10分	1	93	2.1
		2	97	
		3	95	
		平均	95	
	15分	1	94	2.8
		2	99	
		3	95	
		平均	96	
	30分	1	94	2.0
		2	98	
		3	96	
		平均	96	

% R S D = % 相対標準偏差。

【 0 1 8 1 】

( 実施例 1 3 )

乱用抑止ペレットを有するモルヒネ / オキシコドン制御放出性錠剤

乱用抑止ペレットを有するモルヒネ / オキシコドン制御放出 ( C R ) 錠剤 ( 「 C R / A D 錠剤 」 ) を、賦形剤と、多粒子状親水性ポリマー乱用抑止ペレットと、モルヒネ硫酸塩およびオキシコドン塩酸塩を 3 : 2 の固定比で含有する多粒子状調節放出性ペレットとの、乾式ブレンドから生成した。この乾式ブレンドは、図 3 4 に示されるように、標準的な重力供給式薬学的錠剤形成機を使用して、経口錠剤に圧縮される。

【 0 1 8 2 】

C R / A D 錠剤の組成を表 3 9 に示し、一方、乱用抑止ペレットの組成を表 4 0 に示す

。

【 0 1 8 3 】

【 表 3 9 】

表39:モルヒネ/オキシコドンCR錠剤の組成

構成成分	機能	試験生成物	
		錠剤当たりの量 (mg)	%
オピオイド調節放出性ビーズレット (デュアルオピオイド)	MRビーズレット	180.0	22.5
モルヒネ硫酸塩を含有する	API	30.0	3.75
オキシコドンHClを含有する	API	20.0	2.5
乱用抑止ペレット	充填剤/希釈剤 乱用抑止特徴	180.0	22.5
微結晶性セルロース、PH102	充填剤/希釈剤	317.2	39.7
微結晶性セルロース、PH200	充填剤/希釈剤	79.3	9.9
Carbopol 971P	親水性ポリマー	18.1	2.3
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	22.7	2.8
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	2.7	0.3
合計		800.0	100

10

20

【 0 1 8 4 】

30

【表 4 0 - 1】

表40:乱用抑止ペレットの組成

	構成成分	機能	ADF賦形剤**	
			バッチ当たりの量(g)	%
Carbopolビーズレットコア	Carbopol 971P	親水性ポリマー	300.0	10.0
	微結晶性セルロース、PH101	充填剤/希釈剤	2700.0	90.0
	精製水*	加工助剤	-	-
	小計		3000.0	100
腸溶性コーティング	Carbopolビーズレット		(3000.0)	82.8
	Opadry 20A19301	シーラー	150.0	4.1
	精製水*	加工助剤		
	メタクリル酸、 コポリマー分散物 Eudragit L30-D55 ***	フィルム形成剤	290.7	8.1
	クエン酸トリエチル	可塑剤	36.4	1.0
	タルク(197)	粘着防止剤	145.4	4.0
	精製水*	加工助剤		
	小計		3622.5	100
メグルミンビーズレットコア	メグルミン	pH調節剤	720.0	20.0
	プラスドンK-29/32	充填剤/希釈剤	90.0	2.5
	微結晶性セルロース、PH101	充填剤/希釈剤	2790.0	77.5
	精製水*	加工助剤		
	小計		3600.0	100
腸溶性コーティング	メグルミンビーズレット		(3600.0)	82.8
	Opadry 20A19301	シーラー	180.0	4.1
	精製水*	加工助剤		
	メタクリル酸、 コポリマー分散物 Eudragit L30-D55 ***	フィルム形成剤	350.2	8.1



【表 4 0 - 2】

	構成成分	機能	ADF賦形剤**	
			バッチ当たりの量(g)	%
	クエン酸トリエチル	可塑剤	43.6	1.0
	タルク(197)	粘着防止剤	173.2	4.0
	精製水*	加工助剤		
	小計		4347.0	100
乱用抑止ペレット	Carbopolビーズレット	ADF	9800	70.0
	メグルミンビーズレット	pH調節剤	4200	30.0
	合計		14000	100

10

20

\* 蒸発により乾燥プロセス中に除去される。

\*\* A D F = 乱用抑止処方物

\*\*\* 30%固形分として表され、残りの水は、蒸発により乾燥プロセスステップ中に除去される。腸溶性コーティングの名目上の重量増量は15%である。

【0186】

濾過および抽出試験をCR/AD錠剤で行い、その結果を、市販のOxyContin（登録商標）20mg CR錠剤の濾過抽出試験結果と比較した。

【0187】

CR/AD錠剤は、楕円形の標準的な凹面B工具を備えたPiccola（Riva、SA）回転式錠剤プレスを使用して生成し、結果的に得られた錠剤の硬さは10から20kPであった。

30

【0188】

錠剤を乳鉢および乳棒に移し、水10mLまたは水性アルコール（40%v/vウォッカに近付ける）10mLを26から28の室温で添加した。錠剤を破碎し、得られた混合物を10分間振盪し、次いでコーヒーフィルタを介して濾過した。粘度上昇を視覚的に評価し、一方、濾過速度は、添加された液体の量を、10分後に回収された濾液相の量と比較することによって評価した。プロセスは、20mL、30mL、40mL、および50mLと、溶媒の量の増加を目的として繰り返した。濾過試験結果を表41（溶媒として水）および42（溶媒として40%アルコール）に示す。

40

【0189】

【表 4 1】

表41:溶媒として水を使用したCR/AD錠剤およびCR OxyContin錠剤の濾過試験結果

溶媒容積	錠剤	トライアル	容積(mL)	容積回収率(%)
10 mL	CR/AD	1	1.2898	9.4
		2	0.5826	
	OxyContin	1	8.6838	85.8
		2	8.4675	
20 mL	CR/AD	1	3.6186	18.4
		2	3.7290	
	OxyContin	1	18.3987	90.8
		2	17.9102	
30 mL	CR/AD	1	5.4662	18.1
		2	5.3771	
	OxyContin	1	28.1897	93.2
		2	27.7224	
40 mL	CR/AD	1	12.1984	28.1
		2	10.3109	
	OxyContin	1	37.8455	94.2
		2	37.4797	
50 mL	CR/AD	1	9.9941	18.4
		2	8.4407	
	OxyContin	1	47.3937	94.7
		2	47.2864	

【 0 1 9 0 】

10

20

30

40

【表 4 2】

表42:溶媒としてアルコール(40%)を使用したCR/AD錠剤およびCR OxyContin錠剤の濾過試験結果

溶媒容積	錠剤	トライアル	容積(mL)	容積回収率(%)
10 mL	CR/AD	1	0.8315	6.7
		2	0.4995	
	OxyContin	1	7.4752	69.2
		2	6.3674	
20 mL	CR/AD	1	3.8763	16.0
		2	2.5272	
	OxyContin	1	17.7416	86.9
		2	17.0075	
30 mL	CR/AD	1	7.7742	20.9
		2	4.7497	
	OxyContin	1	27.5840	92.2
		2	27.7572	
40 mL	CR/AD	1	8.4718	15.6
		2	4.0465	
	OxyContin	1	37.0257	92.9
		2	37.3258	
50 mL	CR/AD	1	10.7333	24.1
		2	13.3577	
	OxyContin	1	46.8663	93.9
		2	47.0582	

驚くべきことに、結果は、手作業により水で微粉碎した場合、錠剤の水性抽出物の濾過を防止する際に、CR/AD処方物がOxyContinよりも優れていることを示す。水10mLを使用することにより、CR/AD錠剤は容積回収率9.4%をもたらしたが、それに比べてOxyContinは、その容積回収率が約9倍高い85.8%であった(表41)。水50mLを使用することにより、CR/AD錠剤は容積回収率18.4%をもたらしたが、それに比べてOxyContinは、その容積回収率が約5倍高い94.7%であった(表41)。

【0191】

抽出液としてアルコールを使用したCR/ADおよびOxyContinの比較結果も予期しないことであった。アルコール10mLを使用することにより、CR/AD錠剤は

容積回収率 6.7%をもたらしたが、それに比べてOxyContinは、その容積回収率が約10倍高い69.2%であった(表42)。アルコール50mLを使用することにより、CR/AD錠剤は容積回収率24.1%をもたらしたが、それに比べてOxyContinは、その容積回収率が約4倍高い93.9%であった(表42)。

【0192】

特に、OxyContin濾過は、任意の有意な手法で遅延がなかったが、図35および36に示されるように、得られた濾液は濁っており、おそらく静脈内使用に望ましくない。

【0193】

濾液に回収されたオピオイドの実際の量の分析は、CR/AD錠剤がOxyContinよりも驚くほど優れていたことを示す。例えば、抽出液としてアルコールを10mL使用すると、CR/AD錠剤はオキシコドンの合計回収率%が42.9%であり、これはOxyContinからのオキシコドンの回収率%である90.5%の約1/2未満である(表47および48を比較されたい)。これらの結果は、本発明の乱用抑止技術が実際に優れていることを示す。

【0194】

【表43】

表43:溶媒として水を使用したCR/AD錠剤からのモルヒネ(3mg)の抽出試験結果

溶媒容積	トライアル	濾液中のオピオイド (mg/mL)	濾液中のオピオイドの平均(mg/mL)	合計回収率(%)
10 mL	1	1.71	1.69	56.4
	2	1.68		
20 mL	1	0.89	0.98	65.5
	2	1.07		
30 mL	1	0.65	0.61	61.3
	2	0.58		
40 mL	1	0.51	0.51	68.2
	2	0.51		
50 mL	1	0.38	0.39	65.1
	2	0.40		

【0195】

【表 4 4】

表44:溶媒として水を使用したCR/AD錠剤からのオキシコドン(2mg)の抽出試験結果

溶媒容積	トライアル	濾液中のオピオイド (mg/mL)	濾液中のオピオイドの平 均(mg/mL)	合計回収率(%)
10 mL	1	1.18	1.17	58.6
	2	1.16		
20 mL	1	0.61	0.67	66.9
	2	0.73		
30 mL	1	0.44	0.41	62.0
	2	0.39		
40 mL	1	0.35	0.35	70.0
	2	0.35		
50 mL	1	0.27	0.27	67.8
	2	0.28		

【 0 1 9 6 】

【表 4 5】

表45:溶媒として水を使用したOxyContin錠剤からのオキシコドン(20mg)の抽出試験結果

溶媒容積	トライアル	濾液中のオピオ イド(mg/mL)	濾液中のオピオイドの平 均(mg/mL)	合計回収率(%)
10 mL	1	1.71	1.73	86.3
	2	1.74		
20 mL	1	0.86	0.88	88.0
	2	0.90		
30 mL	1	0.59	0.59	88.1
	2	0.58		
40 mL	1	0.45	0.44	88.8
	2	0.44		
50 mL	1	0.34	0.34	85.5
	2	0.34		

アルコール抽出は、抽出プロセスからのより効率的な回収をもたらすことが予測される

。驚くべきことに、C R / A D 錠剤は、水に比べて、アルコール中の利用可能な活性成分の完全な回収の防止において、より有効である（表 4 3 および 4 6 と、表 4 4 および 4 7 を比較されたい）。

【 0 1 9 7 】

モルヒネに関し、特に C R / A D 錠剤のみに関し、最低容積のアルコールを使用して試みられた抽出では、表 4 6 に示されるように、錠剤中に存在する利用可能なモルヒネの 3 6 % だけが回収された。

【 0 1 9 8 】

【表 4 6 】

表46:溶媒として40%アルコールを使用したCR/AD錠剤からのモルヒネ(3mg)の抽出試験結果

溶媒容積	トライアル	濾液中のオピオイド (mg/mL)	濾液中のオピオイドの平 均(mg/mL)	合計回収率(%)
10 mL	1	0.72	1.08	36.1
	2	1.44		
20 mL	1	0.84	0.81	53.9
	2	0.78		
30 mL	1	0.60	0.62	61.5
	2	0.63		
40 mL	1	0.47	0.44	58.7
	2	0.41		
50 mL	1	0.44	0.41	68.7
	2	0.39		

10

20

30

【 0 1 9 9 】

【表 4 7】

表47:溶媒として40%アルコールを使用したCR/AD錠剤からのオキシコドン(2mg)の抽出試験結果

溶媒容積	トライアル	濾液中のオピオイド (mg/mL)	濾液中のオピオイドの平 均(mg/mL)	合計回収率(%)
10 mL	1	0.60	0.86	42.9
	2	1.11		
20 mL	1	0.63	0.62	61.5
	2	0.60		
30 mL	1	0.45	0.46	68.6
	2	0.46		
40 mL	1	0.35	0.33	65.3
	2	0.30		
50 mL	1	0.31	0.29	73.4
	2	0.28		

【 0 2 0 0 】

【表 4 8】

表48:溶媒として40%アルコールを使用したOxyContin錠剤からのオキシコドン(20mg)の抽出試験結果

溶媒容積	トライアル	濾液中のオピオイド (mg/mL)	濾液中のオピオイドの平 均(mg/mL)	合計回収率(%)
10 mL	1	1.85	1.81	90.5
	2	1.77		
20 mL	1	0.89	0.92	92.1
	2	0.96		
30 mL	1	0.59	0.60	90.1
	2	0.62		
40 mL	1	0.44	0.44	87.7
	2	0.44		
50 mL	1	0.35	0.35	88.1
	2	0.35		

10

20

30

40

50

95%および40%アルコールの存在下での、全投薬単位からのオピオイド抽出の容易さを、CR/ADおよびOxyContin錠剤処方物に関して調査した。全投薬単位を、20.0 mLの95% v/vエタノール、40% v/vエタノール、または0.1 N HCl（胃液をシミュレートする。）に予浸した。溶液を低速で30分間攪拌し、次いで15.0 mLの95% v/vエタノール（95% v/vエタノールまたは0.1 N HClを予浸に使用した場合）または40% v/vエタノール（40% v/vを予浸に使用した場合）を添加し、溶液と共にゆっくり攪拌した。得られたストック溶液を攪拌し続け、1 mLのサンプルをすぐに取り出し、10、20、30、40、および60分後に濾過し、次いで高性能液体クロマトグラフィーを使用して、モルヒネ硫酸塩およびオキシコドンHClの濃度について評価した。

10

#### 【0201】

図37~39に示されるように、純粋なアルコール（95%）の使用はCR/AD錠剤処方物にほとんど影響を及ぼさないのに対し、OxyContin錠剤処方物は、溶媒に接触してから30分で、利用可能なオキシコドン用量の60%を容易に排出した。同様に、ストレートのウォッカをシミュレートする40%アルコールの使用は、OxyContin錠剤処方物を用いて、同様に機能し、一方CR/AD錠剤は、オピオイドの抽出に対して時間依存性抵抗を示し、後浸漬の20分後に認め得るレベルに到達しただけであった。この特性は、0.1 N HClを予浸条件で使用した場合にも繰り返された。

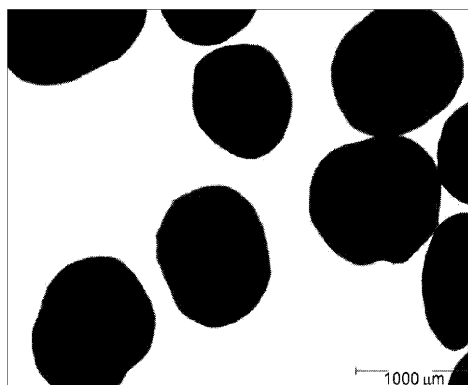
#### 【0202】

当然ながら前述の内容は、本発明の、一定の開示された実施形態にのみに関するものであり、そこに、添付される特許請求の範囲に記載されるような本発明の精神および範囲から逸脱することなく数多くの修正または変更を行ってもよいことを理解すべきである。

20

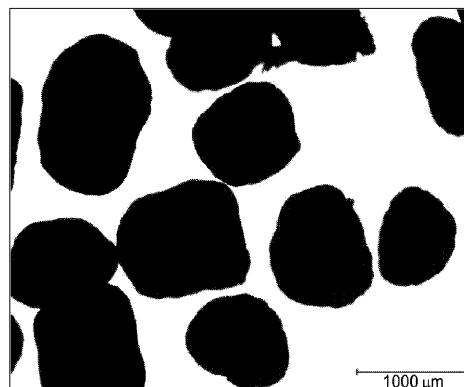
【図3】

FIG. 3



【図4】

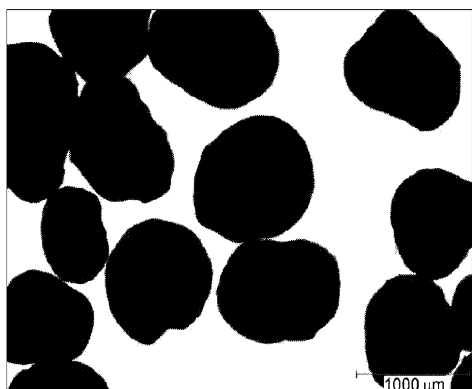
FIG. 4





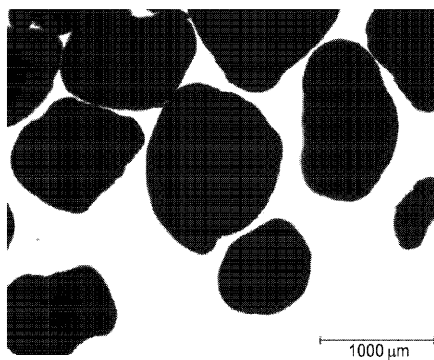
【 図 5 】

FIG. 5



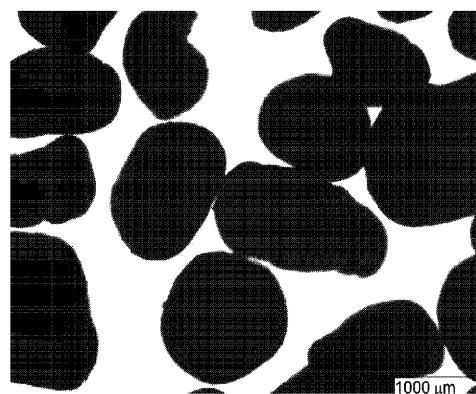
【 図 6 】

FIG. 6



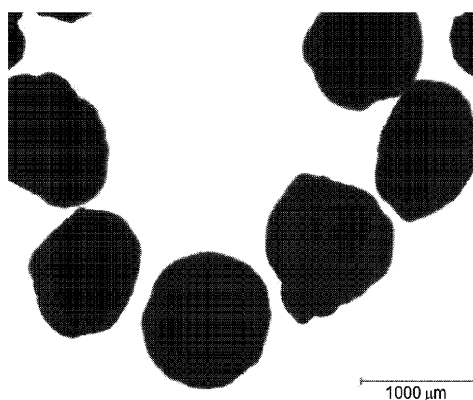
【 図 8 】

FIG. 8



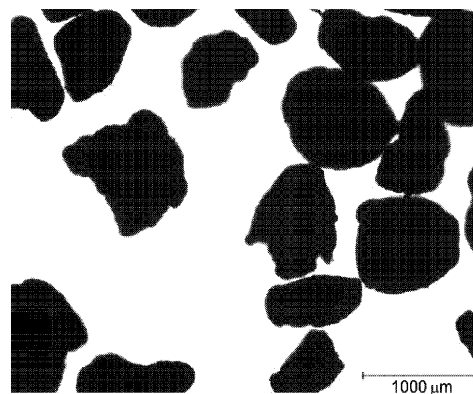
【 図 7 】

FIG. 7



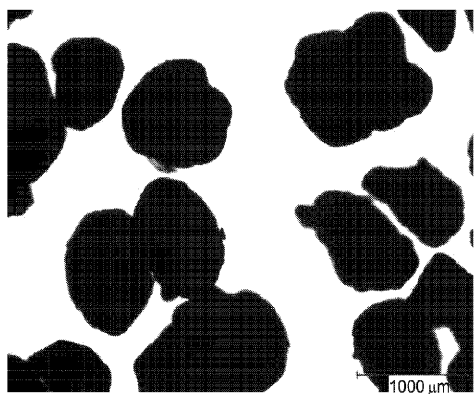
【 図 9 】

FIG. 9



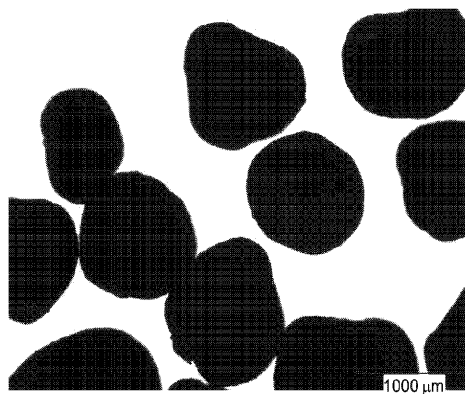
【図 10】

FIG. 10



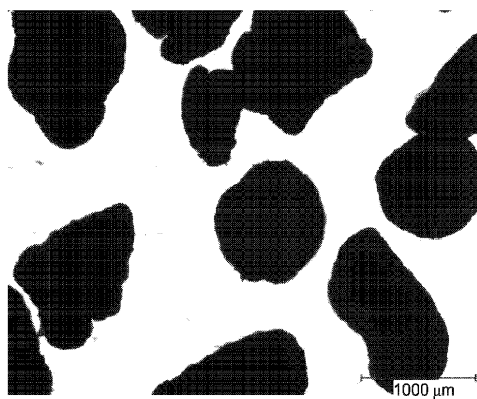
【図 11】

FIG. 11



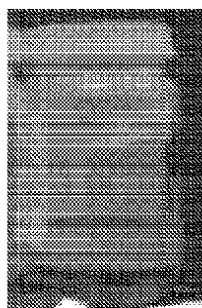
【図 12】

FIG. 12



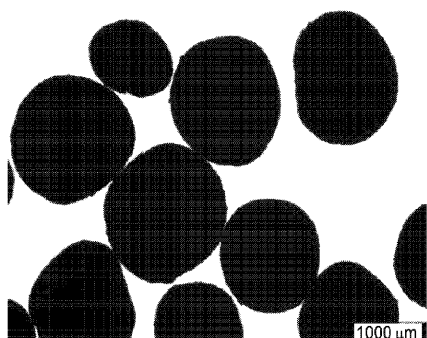
【図 14】

FIG. 14



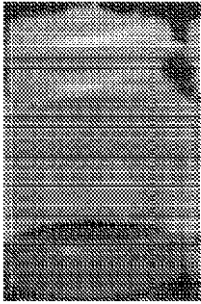
【図 13】

FIG. 13



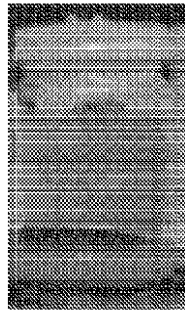
【図 15】

FIG. 15



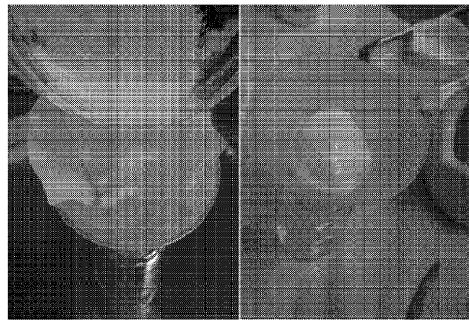
【図 16】

FIG. 16



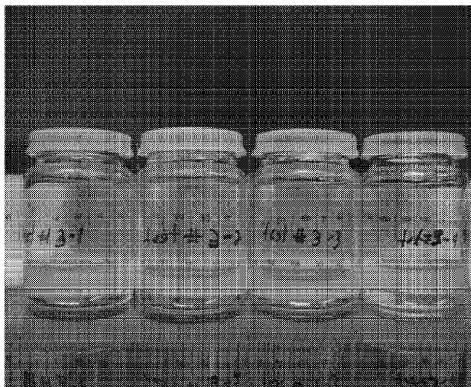
【図 17】

FIG. 17



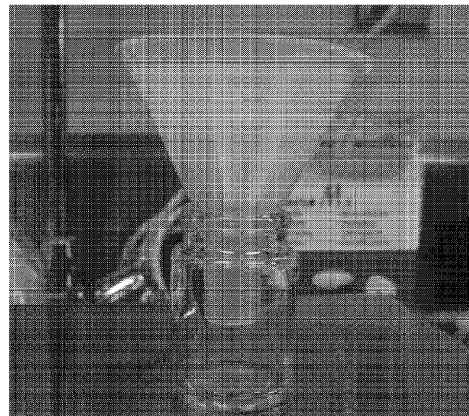
【図 18】

FIG. 18



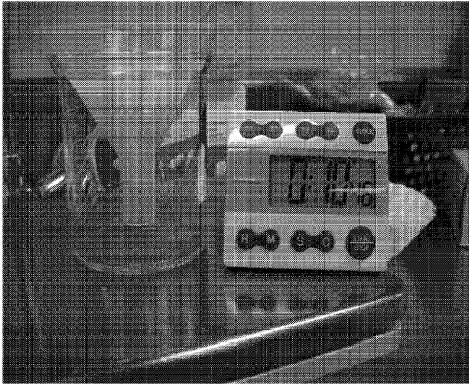
【図 19】

FIG. 19



【図 20】

FIG. 20



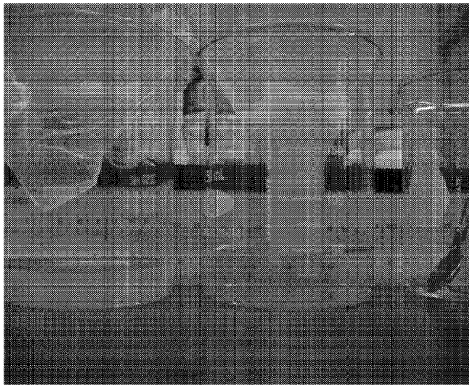
【図 21】

FIG. 21



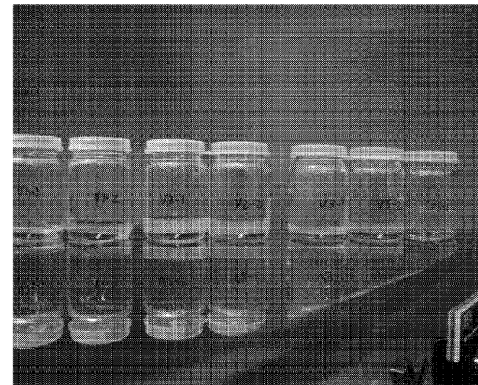
【図 22】

FIG. 22



【図 23】

FIG. 23



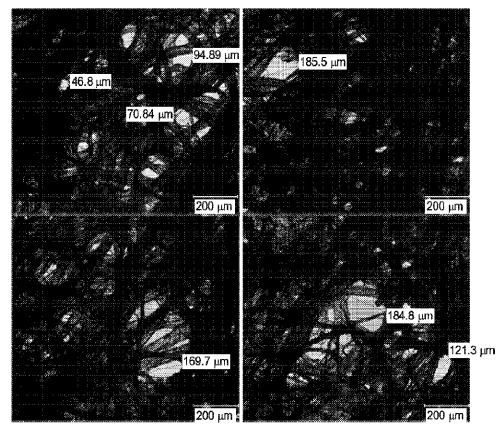
【 図 2 4 】

FIG. 24



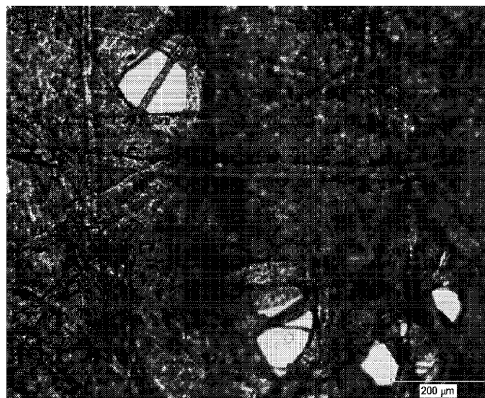
【 図 2 5 】

FIG. 25



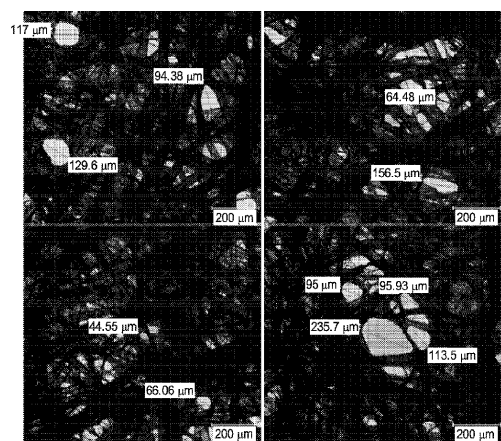
【 図 2 6 】

FIG. 26



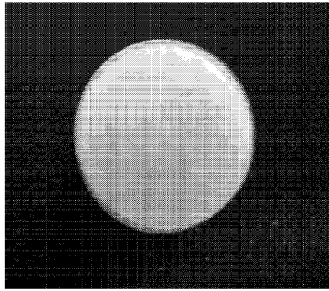
【 図 2 7 】

FIG. 27



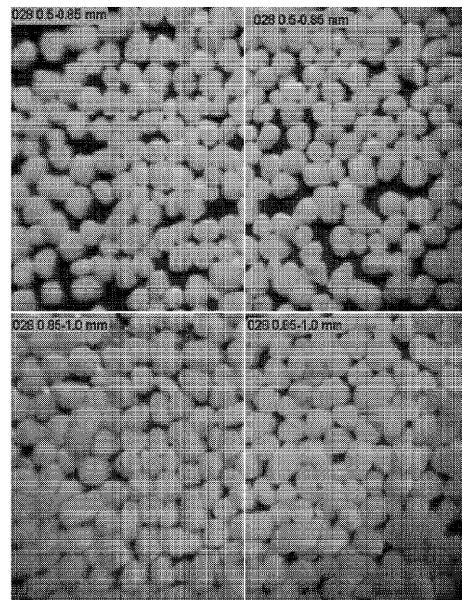
【図 28】

FIG. 28



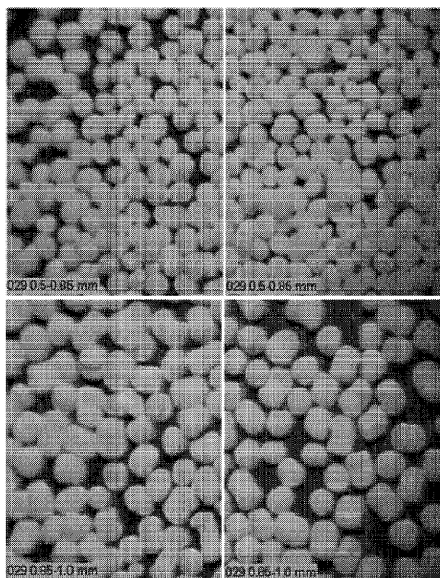
【図 29】

FIG. 29



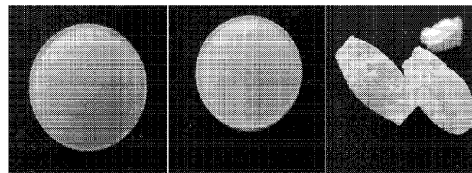
【図 30】

FIG. 30



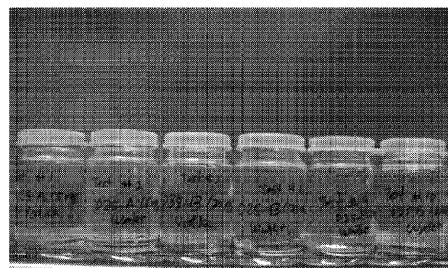
【図 31】

FIG. 31



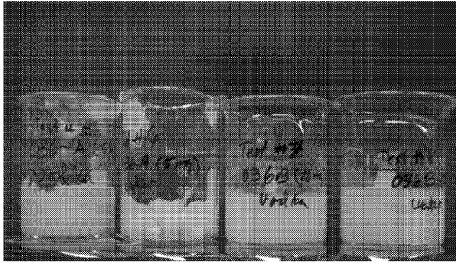
【図 32】

FIG. 32



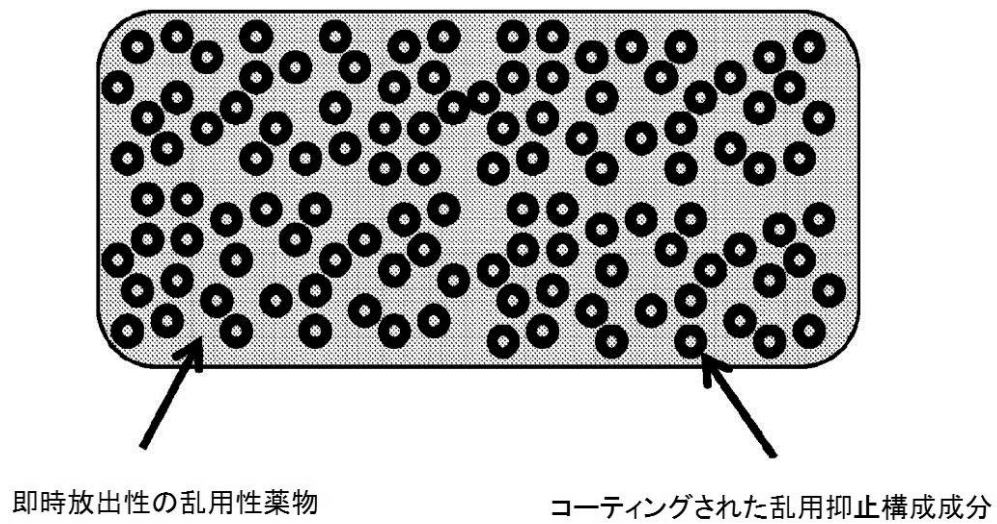
## 【 図 3 3 】

FIG. 33



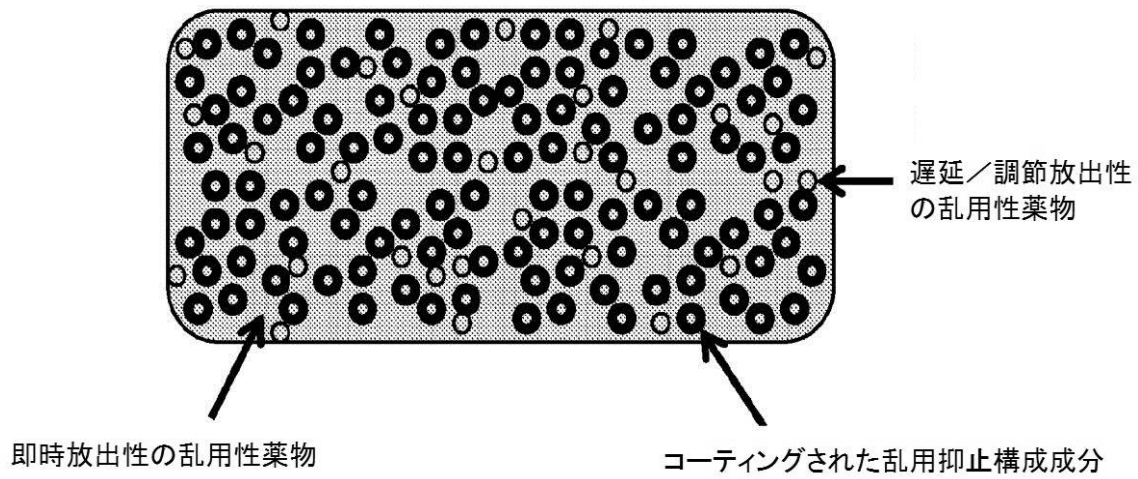
## 【 図 1 】

FIG. 1



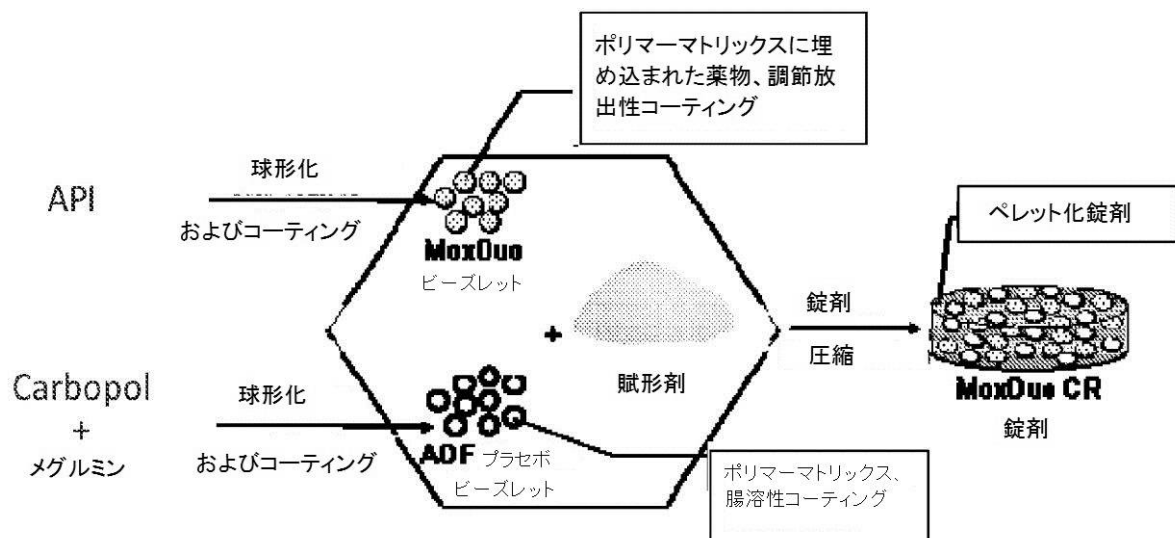
【 図 2 】

FIG. 2



【 図 3 4 】

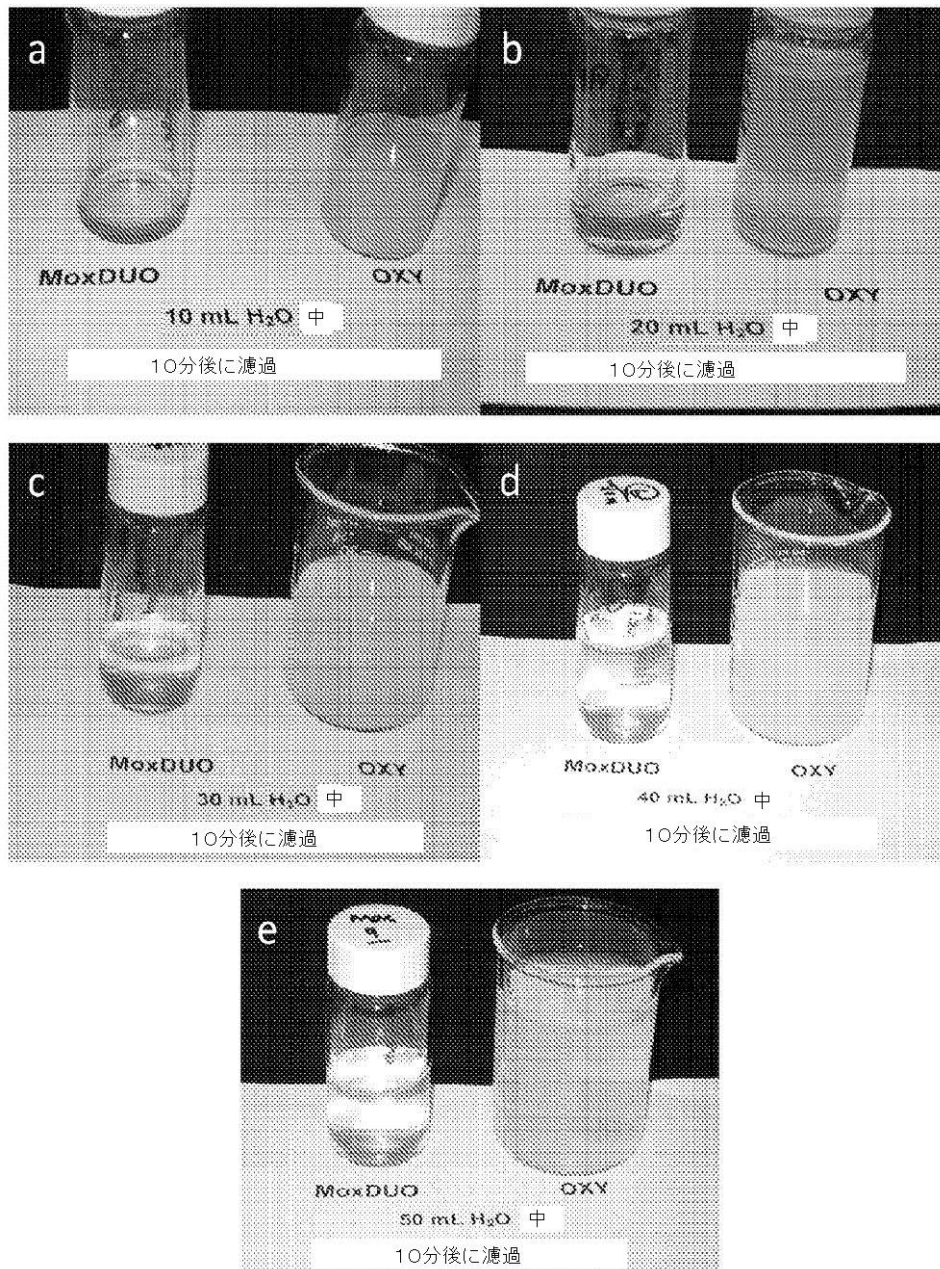
FIG. 34





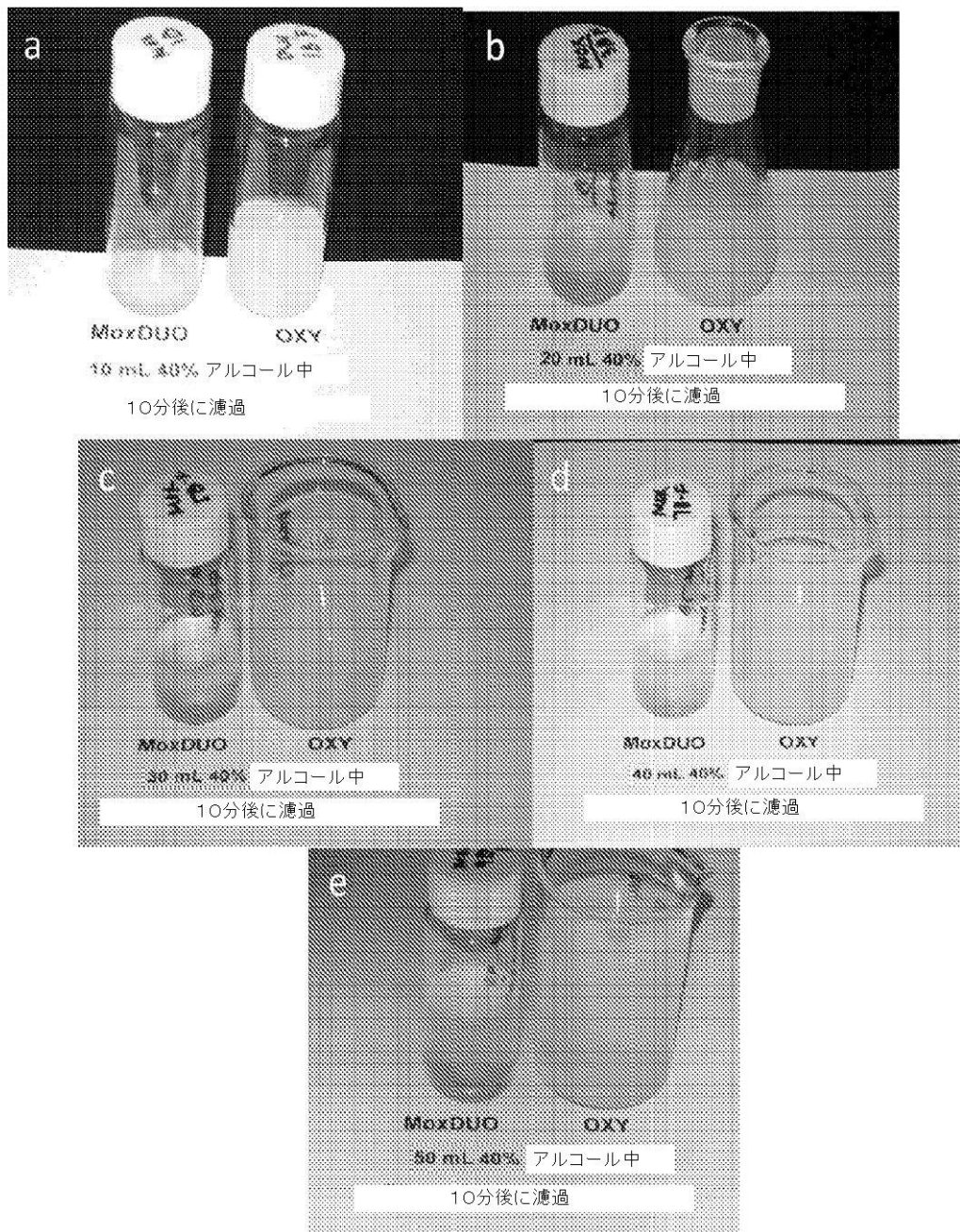
【 図 3 5 】

FIG. 35



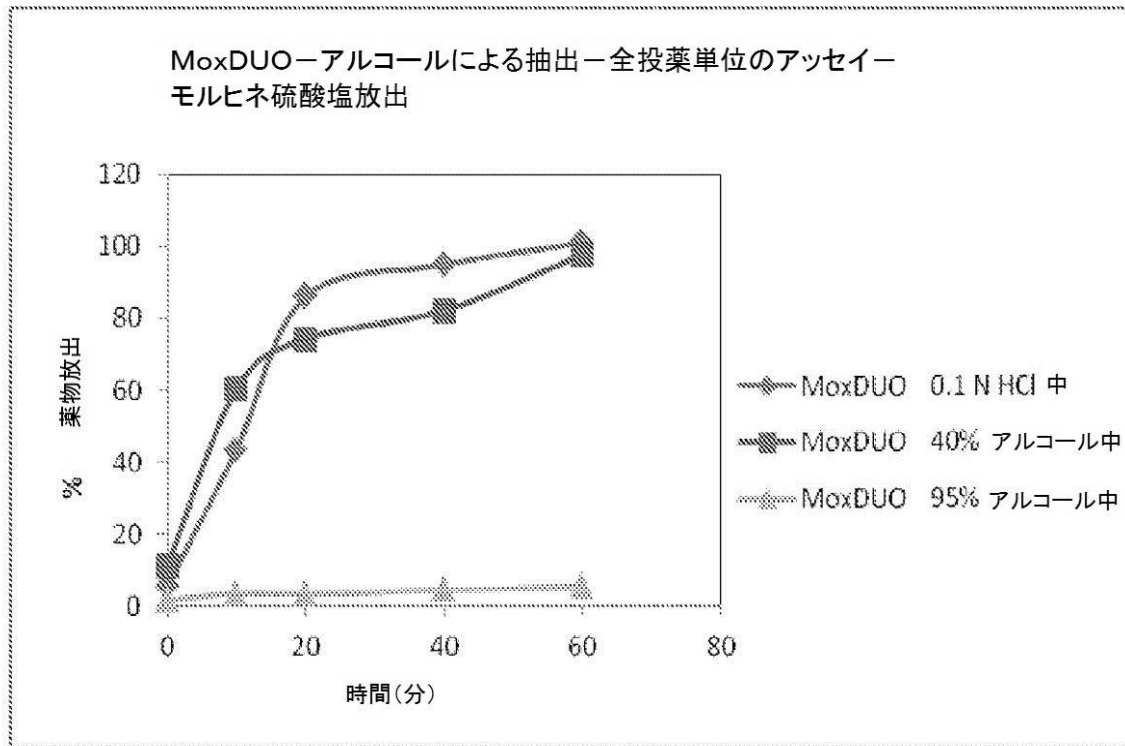
【図 36】

FIG. 36



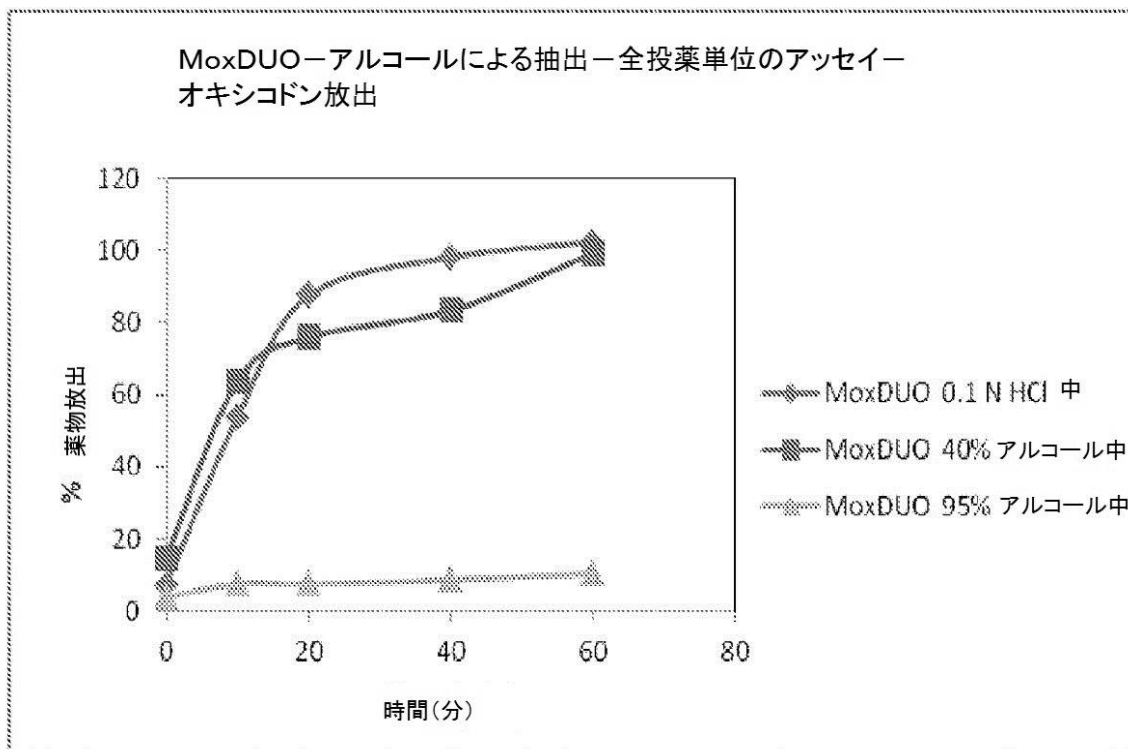
【図 37】

FIG. 37



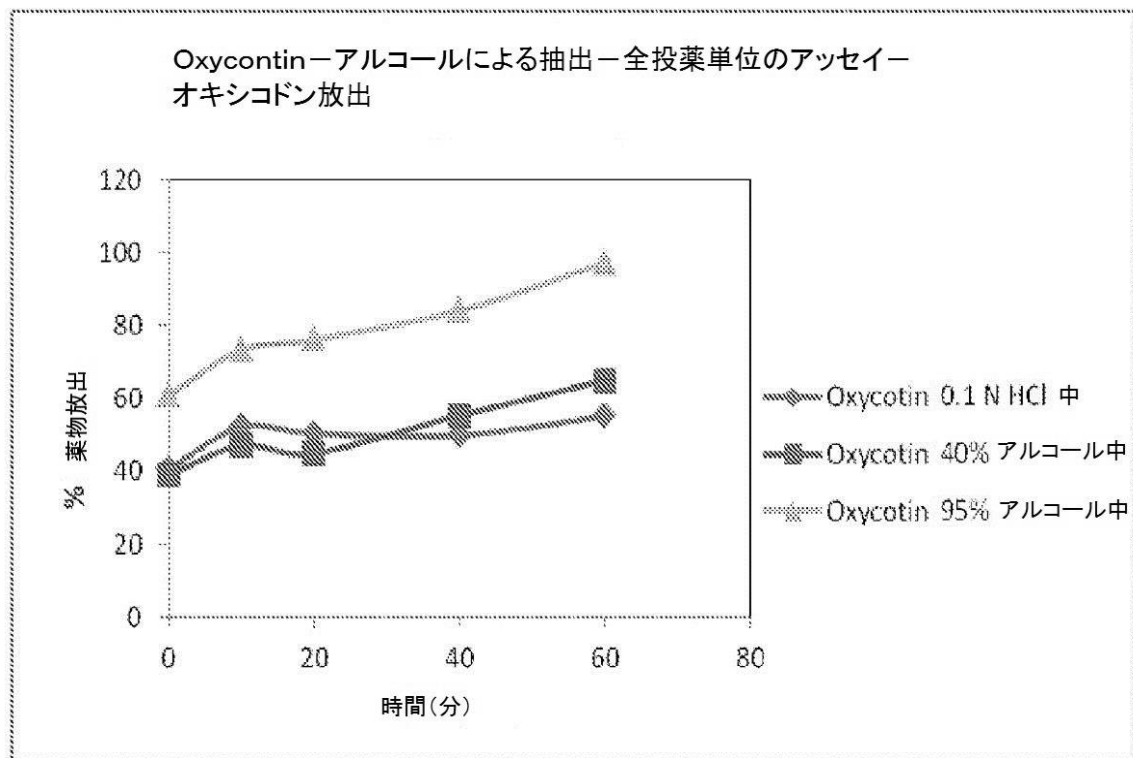
【図 38】

FIG. 38



【図 39】

FIG. 39



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/025737

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50  
ADD.

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)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/068392 A1 (SACKLER RICHARD [US]) 10 April 2003 (2003-04-10) paragraphs [0053] - [0056]; examples 2,3 -----	1-20
X	US 2005/214223 A1 (BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE] ET AL) 29 September 2005 (2005-09-29) paragraphs [0032] - [0037], [0041], [0058], [0062] - [0064] -----	1-20
X	WO 2004/026283 A1 (ALPHARMA INC [US]; BOEHM GARTH [US]) 1 April 2004 (2004-04-01) paragraphs [0060] - [0062], [0067] - [0068], [0075] - [0076] ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2012

Date of mailing of the international search report

30/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giménez Miralles, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/025737

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/068375 A1 (WRIGHT CURTIS [US] ET AL) 10 April 2003 (2003-04-10) paragraphs [0049] - [0052], [0054] - [0055], [0071] - [0079], [0083], [0216] -----	1-20
Y	US 2007/224129 A1 (GUIMBERTEAU FLORENCE [FR] ET AL) 27 September 2007 (2007-09-27) examples -----	1-20
Y	US 2005/112067 A1 (KUMAR VIJAI [US] ET AL) 26 May 2005 (2005-05-26) paragraphs [0043] - [0053], [0059] -----	1-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/025737

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003068392 A1	10-04-2003	US 2003068392 A1	10-04-2003
		US 2007014732 A1	18-01-2007
US 2005214223 A1	29-09-2005	AU 2003278133 A1	13-05-2004
		CA 2502965 A1	06-05-2004
		DE 10250084 A1	06-05-2004
		EP 1558257 A1	03-08-2005
		JP 4751613 B2	17-08-2011
		JP 2006506374 A	23-02-2006
		US 2005214223 A1	29-09-2005
		WO 2004037259 A1	06-05-2004
WO 2004026283 A1	01-04-2004	AU 2003270778 A1	08-04-2004
		AU 2009251081 A1	21-01-2010
		CA 2499550 A1	01-04-2004
		CN 1703200 A	30-11-2005
		EP 1551372 A1	13-07-2005
		EP 2422772 A2	29-02-2012
		EP 2422773 A2	29-02-2012
		EP 2422775 A2	29-02-2012
		US 2004131552 A1	08-07-2004
		US 2010310608 A1	09-12-2010
		US 2011014280 A1	20-01-2011
		US 2011027455 A1	03-02-2011
		WO 2004026283 A1	01-04-2004
US 2003068375 A1	10-04-2003	US 2003068375 A1	10-04-2003
		US 2009081287 A1	26-03-2009
		US 2010168148 A1	01-07-2010
		US 2012108622 A1	03-05-2012
US 2007224129 A1	27-09-2007	US 2007224129 A1	27-09-2007
		US 2010092553 A1	15-04-2010
US 2005112067 A1	26-05-2005	AU 2004294953 A1	16-06-2005
		AU 2010200979 A1	01-04-2010
		CA 2547334 A1	16-06-2005
		EP 1694260 A1	30-08-2006
		EP 2402004 A2	04-01-2012
		EP 2420225 A1	22-02-2012
		US 2005112067 A1	26-05-2005
		US 2007166234 A1	19-07-2007
		US 2007264327 A1	15-11-2007
		US 2009004292 A1	01-01-2009
		US 2009253730 A1	08-10-2009
		US 2012087982 A1	12-04-2012
		WO 2005053587 A1	16-06-2005

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	
<b>A 6 1 K 47/18 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	
<b>A 6 1 K 9/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	
<b>A 6 1 K 31/522 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/522	

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ヴァション , マイケル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 1 , ベドミンスター , ユーエス ハイウェイ  
2 0 6 1 4 3 0 , スイート 2 3 0 , キューアールエックスファーマ インコーポレイテッ  
ド 気付 , カナダ ケベック

(72)発明者 ラドニック , エドワード エム .

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 1 , ベドミンスター , ユーエス ハイウェイ  
2 0 6 1 4 3 0 , スイート 2 3 0 , キューアールエックスファーマ インコーポレイテッ  
ド 気付 , エムディー , ボトマック

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA51 AA53 BB01 CC50 DD25 DD27 DD41 DD50 EE09  
EE11 EE16 EE23 EE30 EE31 EE32 EE36 EE38 FF70  
4C086 AA01 AA02 CB07 CB23 MA03 MA05 MA34 NA20 ZC39