

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5894717号  
(P5894717)

(45) 発行日 平成28年3月30日(2016.3.30)

(24) 登録日 平成28年3月4日(2016.3.4)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>A61K 31/485</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/485
<b>A61K 9/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 9/22
<b>A61K 47/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/10
<b>A61K 47/36</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/36
<b>A61K 47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/38

請求項の数 26 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-544825 (P2012-544825)
(86) (22) 出願日	平成22年12月16日 (2010.12.16)
(65) 公表番号	特表2013-514386 (P2013-514386A)
(43) 公表日	平成25年4月25日 (2013.4.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/060755
(87) 國際公開番号	W02011/084593
(87) 國際公開日	平成23年7月14日 (2011.7.14)
審査請求日	平成25年12月16日 (2013.12.16)
(31) 優先権主張番号	61/287,515
(32) 優先日	平成21年12月17日 (2009.12.17)
(33) 優先権主張国	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	509025614 シマ ラブス インク. アメリカ合衆国、55428 ミネソタ州 、ブルックリン パーク、7325 アス ペン レーン
(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(72) 発明者	ハメド、エハブ アメリカ合衆国、55311 ミネソタ州 、メープル グローブ、9206 ホリー レーン ノース
(72) 発明者	ベガ ゼペダ、マニュエル エー. アメリカ合衆国、55345 ミネソタ州 、ミネトンカ、14118 オークウッド ロード エクステンション

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】乱用抑止性製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

安定した投薬形態を作成する方法であって、  
顆粒を形成するためにエタノールのみから成る溶媒の存在下で、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸、ゼラチン、ペクチン、ゴム、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、キサンタンゴム、またはその混合物から選択されるものである、方法。

基質内に前記顆粒を圧縮する工程であって、前記基質は第2の粘度調整剤を有するものである、前記圧縮する工程と、

を有する方法。

## 【請求項 2】

請求項1記載の方法において、前記第1の粘度調整剤は、アルギン酸ナトリウム、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸、ゼラチン、ペクチン、ゴム、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、キサンタンゴム、またはその混合物から選択されるものである、方法。

## 【請求項 3】

請求項1記載の方法において、前記第2の粘度調整剤は、アルギン酸ナトリウム、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸、ゼラチン、ペクチン、ゴム、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、キサンタンゴム、またはその混合物から選択されるものである、方法。

【請求項 4】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 の粘土調整剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである、方法。

【請求項 5】

請求項 1 記載の方法において、前記第 2 の粘土調整剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースである、方法。

10

【請求項 6】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 の強力塗膜形成剤は、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリル、ビニル、樹脂、メタクリル樹脂、およびセラックニスから選択されるものである、方法。

【請求項 7】

請求項 1 記載の方法において、前記第 2 の強力塗膜形成剤は、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリル、ビニル、樹脂、メタクリル樹脂、およびセラックニスから選択されるものである、方法。

【請求項 8】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 の強力塗膜形成剤は、エチルセルロースを有するものである、方法。

20

【請求項 9】

請求項 1 記載の方法において、前記第 2 の強力塗膜形成剤は、エチルセルロースを有するものである、方法。

【請求項 10】

請求項 1 記載の方法において、前記第 2 の粘度調整剤は、前記投薬形態の重量で、30 ~ 60 %の量である、方法。

【請求項 11】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 の粘度調整剤と前記第 2 の粘度調整剤は同一である、方法。

30

【請求項 12】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 の粘度調整剤と前記第 2 の粘度調整剤は、ゲル化ポリマーである、方法。

【請求項 13】

安定した徐放性錠剤であって、

a . ヒドロモルフォンまたはその塩形態の量、第 1 の粘度調整剤、および第 1 の強力塗膜形成剤を有し、且つ外因的な水を含まない顆粒と、

b . コーティング顆粒を形成するために前記顆粒を実質的に取り囲むコーティングであって、前記コーティングは第 2 の強力塗膜形成剤を有するものである、前記コーティングと、

40

c . 第 2 の粘度調整剤を有する基質であって、前記コーティング顆粒は前記基質内に圧縮されるものである、前記基質と

を有する、安定した徐放性錠剤。

【請求項 14】

請求項 13 記載の錠剤において、前記第 1 の粘度調整剤は、アルギン酸ナトリウム、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸、ゼラチン、ペクチン、ゴム、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、キサンタンゴム、またはその混合物から選択されるものである、錠剤。

50

## 【請求項 15】

請求項13記載の錠剤において、前記第2の粘度調整剤は、アルギン酸ナトリウム、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸、ゼラチン、ペクチン、ゴム、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、キサンタンゴム、またはその混合物から選択されるものである、錠剤。

## 【請求項 16】

請求項13記載の錠剤において、前記第1の粘度調整剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、錠剤。

10

## 【請求項 17】

請求項13記載の錠剤において、前記第2の粘度調整剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、錠剤。

## 【請求項 18】

請求項13記載の錠剤において、前記第1の強力塗膜形成剤は、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリル、ビニル、樹脂、メタクリル樹脂、およびセラックニスから選択されるものである、錠剤。

## 【請求項 19】

請求項13記載の錠剤において、前記第2の強力塗膜形成剤は、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリル、ビニル、樹脂、メタクリル樹脂、およびセラックニスから選択されるものである、錠剤。

20

## 【請求項 20】

請求項13記載の錠剤において、前記第1の強力塗膜形成剤は、エチルセルロースを有するものである、錠剤。

## 【請求項 21】

請求項13記載の錠剤において、前記第2の強力塗膜形成剤は、エチルセルロースを有するものである、錠剤。

## 【請求項 22】

請求項13記載の錠剤において、前記第2の粘度調整剤は、前記投薬形態の重量で、30～60%の量である、錠剤。

30

## 【請求項 23】

請求項13記載の錠剤において、前記第1の粘度調整剤と前記第2の粘度調整剤は同一である、錠剤。

## 【請求項 24】

請求項13記載の錠剤において、前記第1の粘度調整剤と前記第2の粘度調整剤は、ゲル化ポリマーである、錠剤。

## 【請求項 25】

請求項13記載の錠剤において、前記基質は脂肪／ろうを含まないものである、錠剤。

## 【請求項 26】

請求項13記載の錠剤において、0.1N HClおよび40%アルコールが含まれる溶液において2時間後に放出されるヒドロキシプロピルセルロースの割合(%)は、アルコールが存在しない0.1N HCl溶液において放出されるヒドロキシプロピルセルロースの割合(%)よりも10%以下のポイントで大きいものである、錠剤。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願書類の相互参照

この出願書類では、2009年12月17日に提出された米国特許出願第61/287,515号の出願日の利益を請求し、その開示はこの参照により本明細書に組み込まれる。

50

## 【0002】

本発明は、1日1回投与を目的としたヒドロモルフォンの徐放性経口投薬形態に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

ヒドロモルフォンは疼痛を軽減するために患者に投与される。これらの患者の多くで成功する疼痛管理では、1日中、特定の血中ヒドロモルフォン濃度を維持する必要がある。製薬業界で一般的に利用され、許容できる血中濃度を得る1つの方法は、望みの血中濃度を得るために必要な量よりもはるかに多くの薬物を含む投与量を提供することである。錠剤を摂取した直後の血中濃度は、摂取後数時間以内であることが多いが、比較的短時間( $T_{max}$ )で最大値つまり $C_{max}$ に達し、その後身体が血液系から薬物を使用、処理、および排泄するにつれ、血中濃度は低下する。到達した $C_{max}$ が十分に高く、身体による薬物クリアランスが十分遅ければ、血中濃度は4~12時間またはそれ以上でも治療濃度以下には低下しないと考えられる。しかし、ヒドロモルフォンなどの薬物がある場合は、これは非実用的で非効率的な投与システムである。さらに、そのように初期API濃度が高い場合は、重大な副作用が生じる可能性があるという点で、前記患者にリスクがかかる。

10

## 【0004】

ヒドロモルフォンを投与する別の方法は、徐放性の機序を利用するものなどである。徐放性は数多くの方法で達成することができ、達成することのできる放出プロフィールは数多くある。この戦略は1日に必要な投与回数を減少させるだけでなく、初期血中濃度が不需要に高いことから来る可能性のある副作用に曝されることを防ぐと考えられる。

20

## 【0005】

ヒドロモルフォンを「ハイになる」ために乱用しようとしている人は、このような徐放性で、また実際にはその他の放出制御戦略によってもイライラする可能性がある。これらの戦略は、積極的に、多幸症または他の実際に求めている生理学的効果を引き起こす可能性のある前記薬物の高い血中濃度を達成できないようにするが、通常の患者はこれを望まないまたは危険な副作用とさえ考えるだろう。このような処方薬の乱用者は、単純に徐放錠をかみ砕く、または乳鉢と乳棒を使用して注射用などに粉砕するなど、様々な乱用投与方法により、放出制御機序を回避することを習得してきた。別の放出制御コーティングを回避する方法は、水またはエタノールなどの溶媒に前記投薬形態を溶解しようというものである。この後者の方法はヒドロモルフォンをアルコールと一緒に摂取すべきではないため、特に危険となる可能性がある。徐放性製剤によっては、前記エタノールまたは水が溶媒として作用し、前記投薬形態を溶解または腐食させ、意図した放出制御を回避する可能性がある。得られた物質は、この後薬物乱用者によって、一般に経口または注射器で投与される可能性がある。

30

## 【0006】

このような乱用はかなり広範囲にわたる結果をもたらす可能性がある。例えば、癌患者、術後または術前疼痛がみられる患者、および関節炎または背部損傷による慢性疼痛がみられる患者は、利用できる有用薬物(例えば、ヒドロモルフォン)を有している必要がある。しかし、これらの処方薬は真の違法物質よりも自由に入手することができるため、乱用の可能性は、規制当局者および法執行機関に絶えず懸念されている。薬物の使用に関しては社会問題もあり、医療費、社会復帰費用、麻薬中毒を後押しすることから来る犯罪の増加などがある。

40

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある(国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む)。

(先行技術文献)(特許文献)

【特許文献1】国際公開第2008/033523号

【特許文献2】米国特許出願公開第2003/068375号明細書

50

【特許文献3】国際公開第2009/035474号

【特許文献4】国際公開第2006/002884号

【特許文献5】欧州特許出願公開第2057984号明細書

【特許文献6】欧州特許出願公開第1430897号明細書

【特許文献7】米国特許第4,990,341号明細書（非特許文献）

【非特許文献1】International Search Report dated January 25, 2012.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

10

ヒドロモルフォンを1日1回投与するための徐放性経口投薬形態が提供される。本明細書で説明するとおり、1日1回など持続放出される投与量には、典型的にはより高濃度の薬学的に活性な成分を含む。このようなより高濃度の薬学的に活性な成分は、前記投薬形態が粉碎される、アルコールと一緒に摂取される、および/または食事と一緒に摂取されるとき、特に薬学的に活性な成分を大量放出しやすい（短時間で望まない高濃度の有効成分を放出する）場合は、前記投薬形態がより危険になる。したがって、1若しくはそれ以上の原因による用量の大量放出に抑止性を示す投薬形態が望ましい。

【0008】

20

本明細書で説明される投薬形態には、粘度調整剤を有する基質およびヒドロモルフォンまたはその塩形態（塩酸ヒドロモルフォン）を有するコーティング顆粒を含むことができる。場合によっては、本明細書で説明するとおり、投薬形態が16時間後、500mLの0.1N HClに前記ヒドロモルフォンの約85パーセント未満が放出されるような放出プロフィールを有する。さらに、投薬形態はアルコールを有し、粉碎抵抗性であり、および/または食事の影響を受けにくくてもよい。さらに、投薬形態は、本明細書で説明するとおり、様々なpH条件、例えば低い酸性pHおよび中性pHなどによって大きな影響を受けない放出プロフィールを有する。投薬形態は食事の影響も受けにくい可能性があり、食事と一緒に消費した場合と食事を摂取しない場合で、前記投薬形態のC<sub>max</sub>が50%、45%、40%、または35%以上変化しないことを意味する。当業者は、食事の影響を受けにくい投薬形態は、その安全性が患者のコンプライアンスに依存しないため、より安全であることは理解するだろう。

30

【0009】

本明細書で提供されるものは、1日1回投与するための徐放性経口投薬形態であり、基質において、前記基質が前記投薬形態の重量で約20～約60パーセントの量の粘度調整剤を有する基質、およびヒドロモルフォンおよび塩酸ヒドロモルフォンなどのその塩を有するコーティング顆粒を有する。いくつかの実施形態では、16時間後に前記投薬形態からの前記ヒドロモルフォン放出量が約85パーセント未満となる。いくつかの実施形態では、20時間後に前記投薬形態からの前記ヒドロモルフォン放出量が約90パーセント未満となる。

【0010】

40

いくつかの実施形態では、0.1N HClおよび40%アルコールが含まれる溶液中、2時間後に放出される前記ヒドロモルフォンの割合（%）が、アルコールが存在しない0.1N HCl溶液中に放出される前記ヒドロモルフォンの割合（%）よりも10パーセント以下のポイントで大きい。いくつかの実施形態では、口腔不正使用模擬実験の30分後に前記投薬形態からの前記ヒドロモルフォン放出量が約50パーセント未満となる。

【0011】

いくつかの実施形態では、前記投薬形態が少なくとも5例の絶食した健常人群に投与される場合、前記投薬形態を投与後2時間で、前記ヒトにおける前記平均ヒドロモルフォン血中濃度は前記平均C<sub>max</sub>の少なくとも約50パーセントとなり、前記平均ヒドロモルフォン血中濃度は投与後24時間、前記平均C<sub>max</sub>の少なくとも約50パーセント超を維持する。一部の実施形態では、前記投薬形態が少なくとも5例の絶食した健常人群中に投

50

与される場合、前記投薬形態を投与後2時間で、前記平均 $C_{m_a}$ と前記平均血漿ヒドロモルフォン濃度との比が約1.0～約3.0となり、24時間では、前記平均 $C_{m_a}$ と前記平均血漿ヒドロモルフォン濃度との比が約1.0～約3.0となる。例えば、2時間および24時間の比は独立して約1.0～約2.0未満とすることができる。いくつかの実施形態では、前記ヒトで測定した $T_{m_a}$ の中央値が約5～約15時間であり、これには約8～約15時間を含む。

#### 【0012】

いくつかの実施形態では、アルコールを同時に摂取した場合と摂取していない場合で、前記投薬形態が少なくとも5例の絶食した健常人群に投与される場合、アルコールの同時摂取後の平均 $C_{m_a}$ とアルコールを摂取していない場合の平均 $C_{m_a}$ との比が約0.5～約1.8である。前記アルコールは水中アルコール4、20、または40v/vパーセントの量で投与することができる。

#### 【0013】

粘度調整剤は、アルギン酸ナトリウム、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸、ゼラチン、ペクチン、ゴム、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、キサンタンゴム、またはその混合物から成る群から選択することができる。例えば、粘度調整剤は、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリレート、およびポリアルキレンオキシドなどのゲル化ポリマーとすることができます。いくつかの実施形態では、前記ゲル化ポリマーが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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースから成る群から選択される。例えば、場合によっては、ゲル化ポリマーはヒドロキシプロピルメチルセルロースとすることができます。

#### 【0014】

いくつかの実施形態では、前記粘度調整剤が前記投薬形態の重量で約25～約45パーセントの量で存在する。例えば、前記粘度調整剤は前記投薬形態の重量で約30～約40パーセントの量で存在することができる。いくつかの実施形態では、前記粘度調整剤が前記投薬形態の重量で約33～約37パーセントの量で存在する。例えば、前記粘度調整剤は前記投薬形態の重量で約35パーセントの量で存在する。

#### 【0015】

コーティング顆粒は、本明細書で説明するとおり、顆粒において、前記顆粒の重量で約0.1～約90パーセントの量のヒドロモルフォンまたはその塩形態、前記顆粒の重量で約1～約90パーセントの量の第1強力塗膜形成剤、前記顆粒の重量で約1～約90パーセントの量の第2の粘度調整剤、および前記顆粒の重量で約0～約40パーセントの量の第1脂肪/ろうを有する顆粒、および前記顆粒のコーティングにおいて、前記コーティングがコーティング顆粒の重量で約20～約80パーセントの量で存在し、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約10～約50パーセントの量の第2の強力塗膜形成剤、および前記コーティング顆粒の重量で約10～約30パーセントの量の第2の脂肪/ろうを有するコーティングを有することができる。

#### 【0016】

前記第1および第2の強力塗膜形成剤は、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリル、ビニル、樹脂、メタクリル樹脂、またはセラックニスから成る群から独立して選択することができる。例えば、前記第1および第2の強力塗膜形成剤は、エチルセルロース、B型アンモニオメタクリル酸共重合体、A型アンモニオメタクリル酸共重合体、アミノメタクリル酸共重合体、アクリル酸エチルおよびメタクリル酸メチル共重合体分散系、A型メタクリル酸共重合体、B型メタクリル酸共重合体、およびセラックニスから成る群から独立して選択することができる。いくつかの実施形態では、前記第1および第2の強力塗膜形成剤がエチルセルロースである。いくつかの実施形態では、前記第1の強力塗膜形成剤と前記第2の強力塗膜形成剤が同一である。

10

20

30

40

50

## 【0017】

いくつかの実施形態では、前記第1の強力塗膜形成剤が前記顆粒の重量で約10～約60パーセントの量で存在する。例えば、前記第1の強力塗膜形成剤は前記顆粒の重量で約15～約30パーセントの量で存在することができる。

## 【0018】

前記第2の粘度調整剤は、前記第1の粘度調整剤について上記に定義したものと同じ群から選択することができる。例えば、前記第2の粘度調整剤は、アルギン酸ナトリウム、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸、ゼラチン、ペクチン、ゴム、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、キサンタンゴム、またはその混合物から成る群から選択することができる。いくつかの実施形態では、前記第2の粘度調整剤を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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースから成る群から選択される。例えば、前記第2の粘度調整剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースとすることができる。

10

## 【0019】

いくつかの実施形態では、前記第2の粘度調整剤が前記顆粒の重量で約10～約70パーセントの量で存在する。例えば、前記第2の粘度調整剤は前記顆粒の重量で約25～約60パーセントの量で存在することができる。

20

## 【0020】

前記第1および第2脂肪/ろうは、グリセロール脂肪エステル、脂肪グリセリド誘導体、ろうまたは脂肪アルコールから成る群から独立して選択することができる。例えば、前記第1および第2の脂肪/ろうは、ベヘン酸グリセロール、パルミトステアリン酸グリセロール、ステアロイルマクログリセリド、カルナバろう、蜜ろう、微結晶性ろう、およびセチルアルコールから成る群から独立して選択することができる。いくつかの実施形態では、前記第1および第2の脂肪/ろうがベヘン酸グリセロールである。いくつかの実施形態では、前記第1脂肪/ろうと前記第2脂肪/ろうが同一である。

## 【0021】

いくつかの実施形態では、前記第2脂肪/ろうが前記コーティング顆粒の重量で約10～約25パーセントの量で存在する。いくつかの実施形態では、前記顆粒が第1の脂肪/ろうを含まず、前記第2の脂肪/ろうが前記コーティング顆粒の重量で約10～約25パーセントの量で存在する。

30

## 【0022】

いくつかの実施形態では、前記ヒドロモルフォン塩が塩酸ヒドロモルホンである。いくつかの実施形態では、前記ヒドロモルフォンまたはその塩形態が前記顆粒の重量で約1～約60パーセントの量で存在する。例えば、前記ヒドロモルフォンまたはその塩形態は前記顆粒の重量で約15～約40パーセントの量で存在する。

## 【0023】

前記顆粒は抗酸化物質も有することができる。抗酸化物質の例には、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、グルタチオン、リポ酸、尿酸、カロテン、-トコフェロール、セレニウム、レスベラトロール、ターメリック、クルクミン、ユビキノール、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、プロピオニン酸、リン酸、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、メチオニン、エリソルビン酸塩、オレイン酸エチル、アスコルビン酸ナトリウム、およびその混合物を含む。

40

## 【0024】

前記顆粒はコーティングされており、いくつかの実施形態では、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約30～約70パーセントの量で存在する。例えば、前記コ

50

ーティングは前記コーティング顆粒の重量で約40～約55パーセントの量で存在することができる。

【0025】

いくつかの実施形態では、前記コーティング顆粒が前記コーティング顆粒の重量で約5パーセント未満の水を有する。例えば、前記コーティング顆粒は前記コーティング顆粒の重量で約3パーセント未満の水を有する。

【0026】

本明細書で提供されるものは、1日1回投与するための徐放性経口投薬形態もあり、基質において、前記投薬形態の重量で約20～約60パーセントの量で粘度調整剤を有する基質、およびコーティング顆粒において、前記コーティング顆粒が、前記顆粒の重量で約0.1～約90パーセントの量でヒドロモルフォンまたはその塩形態を有する顆粒、前記顆粒の重量で約1～約90パーセントの量の第1の強力塗膜形成剤、前記顆粒の重量で約1～約90パーセントの量の第2の粘度調整剤、および前記顆粒の重量で約0～約40パーセントの量の第1脂肪／ろうを有するコーティング顆粒；および前記顆粒のコーティングにおいて、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約20～約80パーセントの量で存在し、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約10～約50パーセントの量の第2の強力塗膜形成剤、および前記コーティング顆粒の重量で約10～約25パーセントの量の第2の脂肪／ろう有するコーティングを有する。

【0027】

場合によっては、前記投薬形態が、基質において、前記基質が前記投薬形態の重量で約25～約45パーセントの量でヒドロキシプロピルメチルセルロースを有する基質；およびコーティング顆粒において、前記コーティング顆粒が前記顆粒の重量で約10～約60パーセントの量でヒドロモルフォンを有する顆粒、前記顆粒の重量で約10～約60パーセントの量のエチルセルロース、前記顆粒の重量で約10～約70パーセントの量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および前記顆粒の重量で約0～約20パーセントの量のベヘン酸グリセロールを有するコーティング顆粒；および前記顆粒のコーティングにおいて、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約30～約70パーセントの量で存在し、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約20～約50パーセントの量のエチルセルロース、および前記コーティング顆粒の重量で約10～約25パーセントの量のベヘン酸グリセロールを有するコーティングを有することができる。

【0028】

本明細書では、さらに、基質において、前記基質が前記投薬形態の重量で約35パーセントの量でヒドロキシプロピルメチルセルロースを有する基質；およびコーティング顆粒において、前記コーティング顆粒が前記顆粒の重量で約27パーセントの量でヒドロモルフォンを有する顆粒、前記顆粒の重量で約19～約21パーセントの量のエチルセルロース、および前記顆粒の重量で約51～約53パーセントの量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを有するコーティング顆粒；および前記顆粒のコーティングにおいて、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約45パーセントの量で存在し、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約28～約32パーセントの量のエチルセルロース、および前記コーティング顆粒の重量で約14～約16パーセントの量のベヘン酸グリセロールを有するコーティングを有する投薬形態が提供される。

【0029】

いくつかの実施形態では、16時間後に投薬形態からの前記ヒドロモルフォン放出量が約85パーセント未満となる。いくつかの実施形態では、0.1N HClおよび40%アルコールが含まれる溶液中、2時間後に放出される前記ヒドロモルフォンの割合(%)が、アルコールが存在しない0.1N HCl溶液中に放出される前記ヒドロモルフォンの割合(%)よりも10パーセント以下のポイントで大きい。

【0030】

本発明の1若しくはそれ以上の実施形態の詳細は、添付図面および以下の説明で説明される。本発明のその他の特徴、目的、利点は、説明および図、および請求項から明らかと

10

20

30

40

50

なるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】図1は、絶食した健常ヒト被験者に3回徐放性ヒドロモルフォン製剤を投与後の時間関数として、血漿ヒドロモルフォン濃度を描いた線である。

【図2】図2は、絶食および摂食した健常ヒト被験者に徐放性ヒドロモルフォン製剤を投与後の時間関数として、血漿ヒドロモルフォン濃度を描いた線である。

【図3】図3は、絶食した健常ヒト被験者に徐放性ヒドロモルフォン製剤とアルコールを同時投与後の時間関数として、血漿ヒドロモルフォン濃度を描いた線である。

【図4】図4は、絶食した健常ヒト被験者に徐放性ヒドロモルフォン製剤と4%エタノールを同時投与後の時間関数として、血漿ヒドロモルフォン濃度を比較して描いた線である。  
10

【図5】図5は、絶食した健常ヒト被験者に徐放性ヒドロモルフォン製剤と20%エタノールを同時投与後の時間関数として、血漿ヒドロモルフォン濃度を比較して描いた線である。

【図6】図6は、絶食した健常ヒト被験者に徐放性ヒドロモルフォン製剤と40%エタノールを同時投与後の時間関数として、血漿ヒドロモルフォン濃度を比較して描いた線である。

【図7】図7は、様々なpHで溶出溶媒の時間関数として本発明のヒドロモルフォン製剤32mgから放出されたヒドロモルフォンの割合(%)を比較して描いた線である。  
20

【図8】図8は、様々なpHで溶出溶媒の時間関数として本発明のヒドロモルフォン製剤12mgから放出されたヒドロモルフォンの割合(%)を比較して描いた線である。

【発明を実施するための形態】

【0032】

ヒドロモルフォンを1日1回投与するための徐放性経口投薬形態が提供される。投薬形態には、粘度調整剤を有する基質およびヒドロモルフォンまたはその塩形態(塩酸ヒドロモルフォン)を有するコーティング顆粒を含むことができる。場合によっては、本明細書で説明するとおり、投薬形態が16時間後、500mLの0.1N HClに前記ヒドロモルフォンの約85%未満が放出されるような放出プロフィールを有する。さらに、投薬形態はアルコールを有し、および/または粉碎抵抗性であってもよい。さらに、投薬形態は、本明細書で説明するとおり、様々なpH条件、例えば低い酸性pHおよび中性pHなどによって大きな影響を受けない放出プロフィールを有する。  
30

【0033】

「基質」という用語は、連続した添加物、すなわち、「基質形成」物質に分散および取り込まれた活性物質含有粒子(例えば、コーティング顆粒)を有する単体システムを指し、例えば、Colombo, P., Santi, P., Siepmann, J., Colombo, G., Sonvico, F., Rossi, A., Luca Strusi, O., 2008. Swellable and Rigid Matrices: Controlled Release Matrices with Cellulose Ethers. In: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 2: Rational Design and Formulation. Third Edition, Augsburger, L. and Hoag, S. (eds.). Informa Healthcare, New York, Londonを参照。本明細書でさらに説明されるとおり、ヒドロモルフォンを有するコーティング顆粒は、上述の基質内で分散される。

【0034】

本明細書では、基質を含む徐放性経口投薬形態が提供され、前記投薬形態の重量で約20~約60パーセント(例えば、約25~約60パーセント、約30~約60パーセント、約20~約55パーセント、約20~約50パーセント、約20~約45パーセント、  
40

約20～約40パーセント、約25～約45パーセント、約30～約40パーセント、および約33～約37パーセント)の量の粘度調整剤、およびヒドロモルフォンまたはその塩形態を有するコーティング顆粒を有する基質を含む。いくつかの実施形態では、前記粘度調整剤が前記投薬形態の重量で約30～約60パーセントの量で存在する。いくつかの実施形態では、前記粘度調整剤は前記投薬形態の重量で約35パーセントの量で存在する。

### 【0035】

本明細書で説明された前記投薬形態は、16時間後に前記投薬形態からの前記ヒドロモルフォン放出量が約85%未満となるような放出プロフィールを有する可能性がある。いくつかの実施形態では、20時間後に前記投薬形態からの前記ヒドロモルフォン放出量が約90パーセント未満となる。ヒドロモルフォン放出量は、UPS溶出装置番号2および溶出溶媒として0.1N HCl溶液500mLを用いて測定する。実施例38を参照。

10

### 【0036】

さらに、前記溶出溶媒としての0.1N HCl溶液500mL(pH約1.2)におけるヒドロモルフォンの放出は、氷酢酸で適切なpH(pH約4.5)に調節した酢酸ナトリウム三水和物緩衝液、または1N水酸化ナトリウムで適切なpH(pH約6.8)に調節したリン酸二水素カリウムにおけるヒドロモルフォンの放出と有意な差はない。図7および8および実施例41を参照。本発明の製剤の様々なpHレベルで放出プロフィールが一貫していることは、胃および腸のpHでの患者間および患者内のはらつきが前記投薬形態からの薬物の放出速度に与える影響を軽減するため、好都合である。

20

### 【0037】

いくつかの実施形態では、ヒトへの投与後、前記投薬形態からの前記ヒドロモルフォン放出量が急速に増加し、24時間にわたり、血中ヒドロモルフォン濃度が安定することが示される可能性もある。例えば、少なくとも5例の絶食した健常人群で検討した場合、前記平均ヒドロモルフォン血中濃度が前記投薬形態を投与後2時間以内に前記平均C<sub>max</sub>の約50%以上に達する可能性があり、前記平均ヒドロモルフォン血中濃度は、投与後24時間、前記平均C<sub>max</sub>の約50%以上を維持する可能性がある。場合によっては、投与後2時間で平均C<sub>max</sub>と平均血漿ヒドロモルフォン濃度の比が約1.0～約3.0となる。例えば、前記比は約1.0～約2.0未満とすることができます。投与後24時間で平均C<sub>max</sub>と平均血漿ヒドロモルフォン濃度の比は約1.0～約3.0である。例えば、前記比は約1.0～約2.0未満とすることができます。別の例では、少なくとも5例の絶食した健常人群で検討した場合、前記T<sub>max</sub>の中央値が約5～約15時間であり、約8～約15時間(例えば、約8～約14時間、約8～約12時間、約8～約10時間、約9～約15時間、約10～約15時間、約12～約15時間、約13～約15時間、および約9～約12時間)を含む。ヒト被験者への投与後のヒドロモルフォンの放出は、当業者に周知の方法により測定することができます。例えば、ヒト血漿サンプル中のヒドロモルフォン濃度は、タンデム質量分析検出法を用い、妥当性が確認された高速液体クロマトグラフィー(LC-MS/MS)により測定することができます。

30

### 【0038】

前記投薬形態はアルコール抵抗性であってもよい。アルコール抵抗性は、UPS溶出装置番号2(パドル)を37で使用し、500mLの0.1N HCl溶液(通常の溶解)または溶出溶媒として0.1N HClおよび40%エタノール溶液(用量ダンピング(dose dumping)溶解)を使用し、測定する。アルコール抵抗性の製剤については、本明細書で説明するとおり、2時間後、1N HClおよび40%エタノールを含む溶液中のヒドロモルフォンの放出割合(%)が、アルコールを使用しない1N HCl溶液中に放出されたヒドロモルフォンの割合(%)よりも10パーセント以下のポイントで高い。例えば、前記投薬形態が2時間後、アルコールを使用しない1N HCl溶液中に20%のヒドロモルフォンを放出した場合、本明細書に説明するとおり、アルコール抵抗性の投薬形態は1N HClおよび40%エタノールを有する溶液中にヒドロモルフォンを30%以上放出しない。実施例38を参照。

40

50

## 【0039】

一部の実施形態では、本明細書で説明する投薬形態とアルコール(4、20、および40%v/v)を同時に摂取した場合と摂取していない場合で、少なくとも5例の絶食した健常人群で検討した場合、アルコール同時摂取後の平均 $C_{max}$ とアルコールなしの平均 $C_{max}$ との比は約0.5~約1.8である(例えば、約1.0~約1.8)。ヒト被験者への投与後のヒドロモルフォンの放出は、当業者に周知の方法により測定することができる。例えば、ヒト血漿サンプル中のヒドロモルフォン濃度は、タンデム質量分析検出法を用い、妥当性が確認された高速液体クロマトグラフィー(LC-MS/MS)により測定することができる。

## 【0040】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明する投薬形態を粉碎抵抗性とすることができます。粉碎抵抗性は、口腔不正使用模擬実験のためにデザインされた技術により測定される。そのような方法では、前記投薬形態の錠剤をセラミック製の乳鉢(外径13cm)に入れる。次に乳棒を使用し、粉碎されるまで錠剤に対し、下に垂直方向に力をかける。粉碎した錠剤はさらに360の円形の動きで粉碎し、作業中常に下方向の力をかける。円形の粉碎する動きは11回繰り返す(合計12ストローク)。得られた粉末を溶解用の容器に移し、in vitro放出プロフィールは、500mLの0.1N HCl溶出溶媒で得る。前記サンプルをUSP装置2(パドル)を利用し、37、50rpmにて攪拌する。前記溶出溶媒で30分後の粉碎抵抗性の投薬形態は、前記投薬形態からのヒドロモルフォン放出量が約50パーセント未満を示す。実施例38を参照。

10

## 【0041】

前記投薬形態は食事の効果に抵抗性を示してもよい。食事の効果に対する抵抗性は、本明細書に提供される実施例41の方法論により測定される。食事の効果に対する抵抗性は、絶食した被験者の薬物動態パラメーターを、投与前に標準的な食事を摂取した被験者と比較することで同定される。状況によっては、標準的な食事が高脂肪(つまり、脂肪からのカロリーが約50%)、高炭水化物またはその他の標準的な食事とすることができます。食事の効果(つまり、絶食状態と摂食状態を比較した薬物動態パラメーターの変化の割合(%))に対して抵抗性がある投薬形態は、他の投薬形態と比較した場合、様々な時点で $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、またはAUCなどの薬物動態パラメーターの変化の割合(%)が小さくなることを示す。例えば、以下の実施例41で説明、検討した製剤は、摂食時と絶食時のデータで $T_{max}$ が0%の変化を示し、以下の実施例40で検討した製剤は、摂食時と絶食時のデータで $T_{max}$ が約60%の変化を示した。したがって、実施例41に示した製剤の方が、食事の効果に対する抵抗性が高い。場合によっては、 $T_{max}$ の変化の割合(%)が前記製剤およびその食事の効果に対する抵抗性によって50%、45%、40%、35%、30%、20%、15%未満となる。

20

## 【0042】

いくつかの実施形態では、少なくとも5例の絶食した健常人群において、少なくとも5例の摂食した健常人群と比較して検討した場合、本明細書に説明するとおり、平均 $C_{max}$ の変化の割合(%)が約50%、45%、40%、30%、25%、20%、または15%未満となる。同様に、特定の時点でのAUCの変化の割合(%)は絶食時と摂食時のデータを比較した場合、50%、45%、40%、35%、30%、20%、または15%未満の変化であることが示される可能性がある。ヒト血漿サンプル中のヒドロモルフォン濃度は、タンデム質量分析検出法を用い、妥当性が確認された高速液体クロマトグラフィー(LC-MS/MS)により測定することができる。

30

## 【0043】

本明細書で説明する投薬形態は、上述の薬物動態学的および不正使用防止特性を1若しくはそれ以上示す。

40

## 【0044】

本明細書で説明するとおり、粘度調整剤は、水溶液に溶解または分散または(乾燥物質

50

を基に) 2 % w / w の濃度で分散(例えば、水)した場合、(この参照により本明細書に組み込まれる)ヒプロメロースの U S P 33 モノグラフで説明した分析方法を利用し、20 (± 0.2) で測定し、約 100 ~ 約 200, 000 mPa · s (例えば、4, 000 ~ 175, 000 mPa · s、および 75, 000 ~ 140, 000 mPa · s) の粘度で、溶液 / 分散系を形成する物質である。粘度調整剤の例には、アルギン酸ナトリウム、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、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、架橋ポリアクリル酸(例えば、カルボマー)、ゼラチン、ペクチン、ゴム(例えば、アラビアゴム、トラガカントゴム、キサンタンゴム、およびグアーガム)、ポリエチレンオキシド、コンニャク粉、カラギナン、またはその混合物が含まれる。いくつかの実施形態では、前記粘度調整剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの天然または合成セルロースである。いくつかの実施形態では、前記粘度調整剤がゲル化ポリマーである。ゲル化ポリマーには、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリレート、およびポリアルキレンオキシドが含まれる可能性がある。例には、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースが含まれる。いくつかの実施形態では、前記ゲル化ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース( H P M C )である。  
10

## 【 0 0 4 5 】

前記顆粒、前記顆粒のコーティング、および前記基質中に 1 若しくはそれ以上の粘度調整剤を使用することができる。本明細書に説明するとおり、いくつかの実施例では、前記基質が少なくとも 1 種類の粘度調整剤および 5 %、4 %、3 %、2 %、または 1 % 未満の脂肪 / ろうが含まれる。そのような基質は食事の効果に抵抗性を示す可能性がある。  
20

## 【 0 0 4 6 】

H P M C を前記投薬形態で使用する場合、前記 H P M C はメチル : ヒドロキシプロピル置換のパーセント比を A 型で 30 : 0、E 型で 29 : 8.5、F 型で 28 : 5、K 型で 22 : 8 の範囲と様々にすることができる、すべて D O W C h e m i c a l C o m p a n y (米国ミシガン州 M i d l a n d ) から入手でき、またはその他の H P M C ポリマーは A q u a l i o n など他の供給業者から入手可能である。  
30

## 【 0 0 4 7 】

本明細書で説明した前記投薬形態のコーティング顆粒には、ヒドロモルフォンまたはその塩形態を有する顆粒および前記顆粒のコーティングを含む。いくつかの実施形態では、コーティング顆粒は、顆粒であって、前記顆粒の重量で約 0.1 ~ 約 90 パーセントの量のヒドロモルフォンまたはその塩形態、前記顆粒の重量で約 1 ~ 約 90 パーセントの量の第 1 の強力塗膜形成剤、前記顆粒の重量で約 1 ~ 約 90 パーセントの量の第 2 の粘度調整剤、および前記顆粒の重量で約 0 ~ 約 40 パーセントの量の第 1 の脂肪 / ろうを有する顆粒、および前記顆粒のコーティングにおいて、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約 20 ~ 約 80 パーセントの量で存在し、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約 10 ~ 約 50 パーセントの量の第 2 の強力塗膜形成剤、および前記コーティング顆粒の重量で約 0 ~ 約 30 パーセントの量の第 2 の脂肪 / ろうを有するコーティングを含む可能性がある。  
40

## 【 0 0 4 8 】

ヒドロモルフォンは、中性化合物または塩形態(例えば、塩酸ヒドロモルフォン)として前記投薬形態中に存在することができる。本明細書で使用するとおり、ヒドロモルフォンの言及には、ヒドロモルフォンおよびその塩、特に塩酸ヒドロモルフォンを含む。当業者は、例えば、P. H. Stahl および C. G. Wermuth 共著、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley - VCH 2002) に説明されているとおり、適切な塩形態を調製および選択する方法を知ることになるだろう。いくつかの実施形態では、前記ヒドロモルフォンまたはその塩形態が前記顆粒の重量で約 1  
50

～約60パーセントの量で存在する。いくつかの実施形態では、前記ヒドロモルフォンまたはその塩形態が前記顆粒の重量で約20～約50パーセントの量で存在する。いくつかの実施形態では、前記ヒドロモルフォンまたはその塩形態が前記顆粒の重量で約20～約35パーセントの量で存在する。

【0049】

強力塗膜形成剤は、アルコールに少なくとも溶けにくく、好ましくはやや溶けやすく、水には最大限でも溶けにくく、Texture Technologies、Brookfield、Lloyd Instrumentsなどが製造したテクスチャ分析装置など、適切な抗張力測定装置により測定した場合、抗張力が10001b/in<sup>2</sup>未満の乾燥3milフィルムを形成するポリマーである。例えば、強力塗膜形成剤は、天然および合成デンプン、天然および合成セルロース、アクリル、ビニル、および樹脂から選択することができる。いくつかの実施形態では、強力塗膜形成剤は、エチルセルロース；ポリ酢酸ビニル；B型アンモニオメタクリル酸塩共重合体(Eudragit RS)などのメタクリル酸エステル共重合体；A型アンモニオメタクリル酸塩共重合体(Eudragit RL)；アミノメタクリル酸塩共重合体(Eudragit E)；アクリル酸エチルおよびメチルメタクリル酸塩共重合体分散系(Eudragit NE)；A型メタクリル酸塩共重合体(Eudragit L)；B型メタクリル酸塩共重合体(Eudragit S)；およびセラックニスから選択される。いくつかの実施形態では、前記第1および第2の強力塗膜形成剤が同一である。

【0050】

いくつかの実施形態では、強力塗膜形成剤がエチルセルロース(EC)などの天然または合成セルロースである。エチルセルロースは不活性の疎水性ポリマーであり、基本的に無味、無臭、無色、ノンカロリー、および生理的に不活性である。本明細書で説明したアルコール溶解性など、他の要件を満たしている限り、使用できるエチルセルロースの種類は多数ある。使用される前記エチルセルロースは、N型として説明される48.0～49.5%、T型として説明される49.6～51.5%、X型として説明される50.5～52.5%など、異なるエトキシ含有量を有する可能性があり、すべてAqualon、Hercules Research Center(米国デラウェア州Wilmington)から入手可能である。

【0051】

使用される前記エチルセルロースは、粘度範囲がN7として説明される5.6～8.0センチポアズ(cps)；N10として説明される8.0～11cps；N14として説明される12～16cps；N22として説明される18～24cps；N50として説明される40～52cps；N100として説明される80～105cpsのトルエン：エタノール(80：20)5%w/w溶液を生成するN型ECポリマーなど、異なる分子量を有する可能性がある。使用される前記エチルセルロースは、X型の2.65～2.81など、1無水グルコース単位あたりのエトキシ基置換度が異なる可能性がある。N型は2.46～2.58の値を有する。

【0052】

いくつかの実施形態では、前記第1の強力塗膜形成剤が前記顆粒の重量で約10～約60パーセントの量で存在する。例えば、前記第1の強力塗膜形成剤が前記顆粒の重量で約15～約30パーセントの量で存在することができる。いくつかの実施形態では、前記第2の強力塗膜形成剤が前記コーティング顆粒の重量で約20～約50パーセントの量で存在する。例えば、前記第2の強力塗膜形成剤が前記コーティング顆粒の重量で約25～約40パーセントの量で存在することができる。

【0053】

いくつかの実施形態では、第2の粘度調整剤が前記投薬形態の基質で使用される粘度調整剤と同一である。場合によっては、前記第2の粘度調整剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースである。いくつかの実施形態では、前記第2の粘度調整剤が前記顆粒の重量で約10～約70パーセントの量で存在する。いくつかの実施形態では、前記第2の粘度調

10

20

30

40

50

整剤が前記顆粒の重量で約25～約60パーセントの量で存在する。

【0054】

本明細書で使用するとおり、脂肪／ろうは、室温(25)で疎水性であり固体である。脂肪および脂肪酸をベースにした化合物は、親水・親油性バランス(HLB)が約6以下(例えば、4以下、2以下など)であり、また、融点が30以上(例えば、40以上、50以上)である。一実施形態では、前記脂肪のHLB値が約6以下であり、融点が約30以上である。別の実施形態では、前記脂肪のHLB値が約4以下であり、融点が約40以上である。別の実施形態では、前記脂肪のHLB値が約2以下であり、融点が約50以上である。脂肪酸および脂肪酸エステルを含む脂肪は、置換または非置換、飽和または不飽和とすることができます。場合によっては、鎖長が少なくとも約14である。脂肪酸エステルにはアルコール、グリコール、またはグリセロールに結合する脂肪酸基が含まれる。グリセロールに関しては、前記グリセロールをモノ-、ジ-、およびトリ-脂肪置換グリセロール、またはその混合物としてもよい。搖変性の脂肪／ろうを使用することもできる。

【0055】

適切な脂肪成分には、制限なく、例えば、ベヘン酸グリセロール(コンプリトール(登録商標))、パルミトステアリン酸グリセロール(プレシロール(登録商標))、ステアロイルマクログリセリド(ゲルシレ(GELUCIRE)(登録商標)50/13)などのグリセロール脂肪酸エステル、脂肪グリセリド誘導体、ろう、および脂肪アルコールを含む。いくつかの実施形態では、前記脂肪／ろうはベヘン酸グリセロールである。

ろうは非常に複雑で分類が困難である。本文がこの参照により組み込まれるKirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology(4th ed. 1998) Vol. 25 pp. 614-26を参照。すでに脂肪で説明された基準(例えば、HLB約6以下および融点約30以上、HLB約4以下および融点約40以上、HLB約2以下および融点約50以上)を満たすことが多いが、これらの基準を満たさないろうも使用することができる。ろうには、制限なく、昆虫および動物のろう、植物ろう、鉱ろう、石油ろう、および合成ろうが含まれる。例えば、蜜ろう、カルナウバろう、カンデリラろう、モンタンろう、ouricurryワックス、米ぬかろう、ホホバワックス、微結晶ろう、セチルエステルワックス、アニオン性乳化ろう、非イオン性乳化ろう、およびパラフィンろうである。一実施形態では、前記脂肪／ろうがグリセロールの脂肪酸エステルである。例えば、グリセロールの脂肪酸エステルはベヘン酸グリセロールとすることができます。

【0056】

本発明に従い使用される脂肪／ろうは、融解した形態で使用してもよい。しかし、室温では比較的小さな粒子など、一般には固体の非融解型として使用される場合でも、溶解型の物質としての利点を、すべてではないにしても、一部は提供できることが発見された。前記顆粒またはコーティングが適切に形成され、望みの特徴が提供される、使用可能な粒子サイズはすべて使用することができる。いくつかの実施形態では、前記第1および第2の脂肪／ろうが同一である。場合によっては、前記第1の脂肪／ろうが前記顆粒の重量で約0～約20パーセントの量で存在してもよい。いくつかの実施形態では、前記第2の脂肪／ろうが前記コーティング顆粒の重量で約5～約30パーセントの量で存在する。例えば、前記第2の脂肪／ろうは前記コーティング顆粒の重量で約10～約25パーセントの量で存在することができる。いくつかの実施形態では、前記脂肪／ろうは、前記顆粒のコーティングに存在するが、前記顆粒の中心部には存在しない。

【0057】

いくつかの実施形態では、前記顆粒がさらに抗酸化物質などの安定剤を含む。抗酸化物質は、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、グルタチオン、リポ酸、尿酸、カロテン、-トコフェロール、セレニウム、レスベラトロール、ターメリック、クルクミン、ユビキノール、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、プロピオン酸、リン酸、亜硫酸ナトリウム、

チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、メチオニン、エリソルビン酸塩、オレイン酸エチル、アスコルビン酸ナトリウム、およびその混合物から選択することができる。いくつかの実施形態では、前記抗酸化物質が前記顆粒の重量で約0.001～約1%の量で存在する（例えば、約0.005～約0.2パーセント、約0.01～約0.2パーセント）。いくつかの実施形態では、前記抗酸化物質が前記顆粒の重量で約0.05パーセントの量で存在する。

#### 【0058】

抗酸化物質は前記投薬形態の安定性に寄与する可能性がある。特に、前記抗酸化物質は酸化による分解から前記投薬形態を保護する可能性がある。いくつかの実施形態では、前記投薬形態での抗酸化物質の使用に製造プロセスからの水の除去が伴う。したがって、いくつかの実施形態では、前記コーティング顆粒が前記コーティング顆粒の重量で約5パーセント未満の水を有する。例えば、前記コーティング顆粒は前記コーティング顆粒の重量で約3パーセント未満の水を有することができる。いくつかの実施形態では、有機溶媒が前記顆粒の処理中、水に置き換えられる。例えば、エタノールなどのアルコール、またはアセトンを使用することができる。

#### 【0059】

「コーティング」という用語は、実質上、前記顆粒を囲む物質を含むことを意味し、制限なく、味覚のマスキング、貯蔵安定性、反応性の低下、放出制御、および／または乱用抑止性など、いくつかの追加機能を提供する。いくつかの実施形態では、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約30～約70パーセントの量で存在する。例えば、前記コーティングは前記コーティング顆粒の重量で約45パーセントなど、約40～約60パーセントの量で存在することができる。

#### 【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明した、1日1回投与用の前記徐放性経口投薬形態が、基質において、前記基質が前記投薬形態の重量で約20～60パーセントの量、例えば、前記投薬形態の重量で約35パーセントなど、約30～約60パーセントの量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを有する基質；およびコーティング顆粒において、前記コーティング顆粒が前記顆粒の重量で約10～約60パーセントの量のヒドロモルフォンまたはその塩形態、前記顆粒の重量で約10～約60パーセントの量のエチルセルロース、前記顆粒の重量で約10～約70パーセントの量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および前記顆粒の重量で約0～約20パーセントの量のベヘン酸グリセロールを有する顆粒を有するコーティング顆粒；および前記顆粒のコーティングにおいて、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約30～約70パーセントの量で存在し、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約20～約50パーセントの量のエチルセルロース、および前記コーティング顆粒の重量で約10～約25パーセントの量のベヘン酸グリセロールを有するコーティングを有する。

#### 【0061】

別の実施形態では、持続性経口投薬形態が、基質において、前記基質が前記投薬形態の重量で約35パーセントの量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを有する基質；およびコーティング顆粒において、前記コーティング顆粒が前記顆粒の重量で約27パーセントの量の塩酸ヒドロモルフォン、前記顆粒の重量で約19～約21パーセントの量のエチルセルロース、および前記顆粒の重量で約51～約53パーセントの量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを有する顆粒を有するコーティング顆粒；および前記顆粒のコーティングにおいて、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約40、45、50、または60パーセントの量で存在し、前記コーティングが前記コーティング顆粒の重量で約28～約32パーセントの量のエチルセルロース、および前記コーティング顆粒の重量で約14～約16パーセントなど、前記コーティング顆粒の重量で約10～約20パーセントの量のベヘン酸グリセロールを有するコーティングを有する。

#### 【0062】

本明細書で説明するとおり、前記コーティング顆粒および投薬形態は、当業者に周知の

10

20

30

40

50

方法により作成することができ、この参照により本明細書に組み込まれる、例えば米国特許第2008/0311205号明細書を参照していただきたい。一般に、ヒドロモルフォンまたはその塩形態は、ポリマーを多く含む顆粒に製剤化され、この顆粒には高分子塗膜がかけられる。この後、前記コーティング顆粒には粘度調整剤を混合する。

【0063】

いくつかの実施形態では、前記投薬形態が前記基質中の前記コーティング粒子および粘度調整剤に加えて、少なくとも1種類の他の成分または添加物を含むこともできる。前記他の成分または添加物には、これに限定されるものではないが、味覚マスキング剤、結合剤、賦形剤、糖、人工甘味料、ポリマー、香料添加剤、着色料、潤滑剤、流動促進剤、生体または粘膜接着物質、界面活性剤、緩衝剤、および崩壊剤が含まれる。1若しくはそれ以上この成分の量は、コーティングの量、顆粒サイズ、前記投薬形態の形、前記投薬形態の形状、使用した成分の数、使用した成分の特定混合物、投与する投薬形態の数、1回の投与あたりのヒドロモルフォンの量などによって変化する。いかなる組み合わせまたは量も、前記説明された放出プロフィールおよび／または提供された不正使用防止特性を有する投薬形態を生成するのに十分であると考えられる。

【0064】

「味覚マスキング剤」には、当該分野で味覚マスキング剤として使用されることが既知のいかなる物質も含まれる。例として、オイドラギッドE-100、エチルセルロース、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、セラックニス、ゼイン、カルボマー、脂肪、ろう、グリセロールモノ-、ジ-、トリ-グリセリド、コンプリトール、プレシロール、ゲルシレ、ポロキサマ、修飾キトサン、カラギナン、セルロースアセテートトリメリテート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、オイドラギッドL-100、S-100、L-30D-55、酢酸フタル酸ポリビニル(PVAP)を含むメタクリル酸共重合体を含む。味覚マスキング剤は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態全体の重量で約0～約50パーセント(例えば、前記投薬形態全体の重量で約5～約40パーセント；前記投薬形態全体の重量で約10～約30パーセント)の量で使用することができる。

【0065】

結合剤は、粉末に粘着性を加え、必要な結合性を提供して、その後の加工または輸送および取り扱いに耐える、許容できる機械的強度を有する固い錠剤に圧縮することのできる顆粒を形成するために使用することができる。結合剤の例には、アカシア、トラガカント、ゼラチン、デンブン(修飾または非修飾)、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース材料、アルギン酸およびその塩、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエチレングリコール、グーガム、多糖酸、ベントナイト、糖、転化糖など、脂肪、ろう、ポリビニルピロリドン、ポリメタクリル酸、および他のアクリル酸およびビニルベースのポリマーを含む。結合剤は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態全体の重量で約0～約50パーセント(例えば、前記投薬形態全体の重量で約2～約10パーセント)の量で使用することができる。

【0066】

賦形剤には、マンニトール、デキストロース、ソルビトール、ラクトース、スクロース、および炭酸カルシウムを含むことができる。賦形剤は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態全体の重量で約0～約90パーセント(例えば、前記投薬形態全体の重量で約10～約50パーセント)の量で使用することができる。いくつかの実施形態では、賦形剤は糖とすることができます。例えば、糖、糖アルコール、ケトース、单糖類、多糖類、オリゴ糖など、およびセルロースと修飾セルロースである。

【0067】

糖には直接圧縮および／または非直接圧縮糖も含まれる。非直接圧縮糖には、制限なく、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、ラクトース、およびス

10

20

30

40

50

クロースを含む。これらの糖は直接圧縮糖、つまりその圧縮性および／または流れを向上させるように修飾された糖、または十分な流動性および／または圧縮性を持たず、制限なく、流れを改善する流動促進剤、流れを改善する顆粒化、および／または圧縮率などの何らかの増強なしで高速処理および多錠剤成形に利用することのできる非直接圧縮糖としても存在する。最終的ではないが、時に非直接圧縮糖はその粒子の少なくとも約90%が約200ミクロン未満であり、より好ましくは、80%が約150ミクロン未満である。

【0068】

糖全体の量は前記投薬形態全体の重量で約0～約90の範囲（例えば、約5～約75、約10～50）の範囲とすることができます。他の使用可能な非炭水化物系希釈剤および賦形剤には、例えば、二水和または無水二塩基性リン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、炭酸カルシウム、無水または水和硫酸カルシウム、および乳酸カルシウム三水和物を含む。非炭水化物系希釈剤および賦形剤は、前記投薬形態全体の重量で約0～約90パーセント（例えば、約5～約75パーセント、約10～約50パーセント）の量で使用することができます。

10

【0069】

人工甘味料には、サッカリン、アスパルテーム、スクラロース、ネオテーム（neotame）、およびアセスルファムカリウムを含むことができる。人工甘味料は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態全体の重量で約0.1～約2パーセントの範囲で使用することができます。

【0070】

20

香料添加剤には、合成香味油および香味芳香族化合物および／または天然油、植物、葉、花、果物などの抽出物、およびその組み合わせを含むことができる。例えば、桂皮油、冬緑油、ハッカ油、丁子油、ペイ油、アニス油、ユーカリ、タイム油、シダー油、ナツメグ油、セージ油、苦扁桃油、およびカッシア油である。香料添加剤として有用なものとしては、バニラ、レモン、オレンジ、バナナ、ブドウ、ライム、およびグレープフルーツを含むかんきつ油、およびリンゴ、梨、桃、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、バインアップル、アプリコットなどの果実精もある。

香料添加剤は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態の重量で約0.01～約3パーセント（例えば、前記投薬形態の重量で約0.1～約2.5パーセント；前記投薬形態の重量で約0.25～約2パーセント）の範囲の量で使用することができます。

30

着色料には、二酸化チタン、弁柄または鉄黄などの酸化鉄、およびFD&C色素として知られている色素など、食品に適した色素、およびブドウの皮抽出物、赤ビートパウダー、カロテン、アナトー、カルミン、ターメリック、およびパプリカなどの天然着色料を含めることができる。着色料は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態全体の重量で約0.001～約1パーセントの範囲で使用することができます。

【0071】

潤滑剤には内因性または外因性潤滑剤を含むことができる。内因性潤滑剤には、ステアリン酸のマグネシウム、カルシウム、亜鉛塩、水素化および部分水素化植物油、動物脂肪、ポリエチレングリコール、一ステアリン酸ポリオキシエチレン、タルク、軽油、酸化マグネシウムなどを含むことができる。潤滑剤は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態全体の重量で約0.1～約5パーセント（例えば、約0.25～約2.5パーセント、約0.5～約2パーセント）の量で使用することができます。

40

【0072】

界面活性剤には、制限なく、アラセル（登録商標）、ツイーン（登録商標）、カプムル（Capmul）（登録商標）、セントロフェーズ（Centrophase）（登録商標）、クレモフォア（登録商標）、ラブラファック（登録商標）、ラブラフィル（登録商標）、ラブラソール（登録商標）、マイベロール（登録商標）、タガット（Tagat）（登録商標）、およびすべての非毒性短鎖および中鎖アルコールなど、様々なグレードの市販品を含むことができる。界面活性剤は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態の重量で約0.01～約5パーセントの量（例えば、約0.1～約2パーセントの量）で使用する

50

ことができる。

【0073】

緩衝剤には、弱酸または弱塩基、または好ましくは、胃腸粘膜に害のない緩衝系を含むことができる。これには、これに限定されるものではないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、および同等のカリウム塩を含む。緩衝剤は、慣習的な量、例えば、前記投薬形態の重量で約0.01～約10パーセントの量（例えば、約1～約5パーセント）で使用することができる。

【0074】

前記投薬形態は、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンラウリン酸モノエステル、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなど、潤滑剤または乳化剤、pH緩衝剤などの非毒性物質を少量含んでいてよい。

10

【0075】

本明細書で用いるとおり、「投薬形態」とは、錠剤、カプセル、カプレット、小袋、粉末、またはその他の経口投与薬で知られた固体である。本明細書で定義された混合物から成り、投与する医師または患者が使用する形態に（錠剤として）成形される。

【0076】

投薬形態は、一連の形およびサイズで提供される。いくつかの実施形態では、前記投薬形態が経口投与可能なサイズであり、治療量のヒドロモルフォンを提供する。そのような投薬形態は、いずれか一方向に1.5インチ未満であり、より好ましくは1インチ未満であり、最も好ましくは0.75インチ未満である。形には、これに限定されるものではないが、平面または凸面の円形、カプセル形（カプレット）、ダイアモンド形、三角形、長方形、六角形、五角形、ハート形、ウサギ、ゾウなど動物形の錠剤を含む。投薬形態はいずれのサイズおよび形とすることもできるが、粉碎または乱用を回避できるサイズおよび形が好ましい。

20

【0077】

投薬形態は、1日1回投与を目的として製剤化される。前記投薬形態に存在するヒドロモルフォンの量は、約2mg～約70mg（例えば、2mg、4mg、8mg、12mg、16mg、24mg、32mg、および64mg）で変化する可能性がある。前記投薬形態は、長期間、連続的な24時間体制の疼痛緩和が必要な患者において、持続性の中等度から重度の疼痛を管理するために使用されることもある。

30

【0078】

いくつかの実施形態では、前記錠剤の硬度が約20～300ニュートンである可能性がある。

【0079】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒、乾式造粒を行った後、コーティングおよび錠剤圧縮を行うか、または他の錠剤製造法を行うことで製造することができる。この参照により本明細書に組み込まれる、例えば、米国特許第5,178,878号、第5,223,264号、および第6,024,981号明細書を参照。

40

【実施例1】

【0080】

32mgヒドロモルフォン製剤

## 【表1】

表1.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	46.60
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	26.40
エチルセルロース	17.00
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	10.00

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	35.04
ラクトース一水和物	44.46
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	20.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0081】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンプリトール、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースの10%水-エタノール(30:70)溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0082】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は82Nであった。

## 【実施例2】

## 【0083】

32mgヒドロモルフォン製剤

10

20

30

40

50

## 【表2】

表2.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン1	46.60
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	36.40
エチルセルロース	17.00

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	34.33
ラクトース一水和物	45.17
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	20.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0084】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンブリトール、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースの10%水-エタノール(30:70)溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0085】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は88Nであった。

## 【実施例3】

## 【0086】

32mgヒドロモルフォン製剤

10

20

30

40

50

## 【表3】

表3.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	46.60
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	36.40
エチルセルロース	17.00

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	34.33
ラクトース一水和物	45.17
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	20.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0087】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンプリトール、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースの10%水-エタノール(30:70)溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0088】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は66Nであった。

## 【実施例4】

## 【0089】

32mgヒドロモルフォン製剤

10

20

30

40

50

## 【表4】

表4.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	26.90
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	50.30
エチルセルロース	22.80

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
ステアリン酸マグネシウム	16.67

<u>投葉形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	64.52
ラクトース一水和物	14.98
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	20.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0090】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンブリトール、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースの10%水-エタノール(30:70)溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0091】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/ステアリン酸マグネシウム混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は36Nであった。

## 【実施例5】

## 【0092】

32mgヒドロモルフォン製剤

30

40

50

## 【表5】

表5.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
$\alpha$ -トコフェロール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投葉形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	58.39
ラクトース一水和物	21.11
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	20.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0093】

30

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースと $\alpha$ -トコフェロールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranum 11で研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0094】

40

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は58Nであった。

## 【実施例6】

## 【0095】

32mgヒドロモルフォン製剤

## 【表6】

表6.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	60.61
ラクトース一水和物	18.89
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	20.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0096】

30

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0097】

40

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は62Nであった。

## 【実施例7】

## 【0098】

12mgヒドロモルフォン製剤

50

## 【表7】

表7.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	22.90
ラクトース一水和物	16.60
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	60.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

10

20

30

## 【0099】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0100】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は152Nであった。

## 【実施例8】

## 【0101】

40

50

32mg ヒドロモルフォン製剤  
【表8】

表8.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	40.71
ラクトース一水和物	8.79
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	50.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0102】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0103】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。1/2インチの円形錠剤の重量は600mgであり、平均硬

10

20

30

40

50

度は 97 N であった。

【実施例 9】

【0104】

32mg ヒドロモルフォン製剤

【表 9】

表 9.

非コーティング顆粒		10
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28	
エチルセルロース	20.67	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

コーティング顆粒		20
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	45.00	
エチルセルロース	36.67	
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	18.33	

投薬形態		30
原料	% w/w	
コーティング顆粒	44.08	
ラクトース一水和物	20.42	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0105】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を 2 分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granule で研磨し、最終的に乾燥した。

【0106】

前記非コーティング顆粒は、2 : 1 のエチルセルロース / コンプリトール混合物の 15 % アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で 55 % のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約 30 分間、V 字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに 5 分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形

40

50

機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤（0.625×0.275インチ）の重量は600mgであり、平均硬度は138Nであった。

【実施例10】

【0107】

32mgヒドロモルフォン製剤

【表10】

表10.

<u>非コーティング顆粒</u>		10
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（K100M）	20.00	
エチルセルロース	42.95	
コンプリトール（ベヘン酸グリセロール）	10.00	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

<u>コーティング顆粒</u>		20
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	45.00	
エチルセルロース	36.67	
コンプリトール（ベヘン酸グリセロール）	18.33	

<u>投薬形態</u>		30
原料	% w/w	
コーティング顆粒	54.70	
ラクトース一水和物	9.80	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（K100M）	35.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0108】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンプリトール、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgrain sizeで研磨し、最終的に乾燥した。

【0109】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で55%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコ

40

50

ーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は500mgであり、平均硬度は56Nであった。

【実施例11】

【0110】

12mgヒドロモルフォン製剤

【表11】

表11.

10

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	20.00
エチルセルロース	42.95
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	10.00
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

20

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	45.00
エチルセルロース	36.67
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	18.33

30

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	54.7
ラクトース一水和物	9.80
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	35.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

【0111】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンプリトール、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranum 11で研磨し、最終的に乾燥した。

【0112】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で55%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合

40

50

機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。5/16インチの円形錠剤の重量は187.5mgであり、平均硬度は23Nであった。

## 【実施例12】

## 【0113】

12mgヒドロモルフォン製剤

## 【表12】

表12.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投葉形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	15.27
ラクトース一水和物	36.73
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	47.50
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0114】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranum 11で研磨し、最終的に乾燥した。

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステア

40

50

30

10

20

リン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は241Nであった。

## 【実施例13】

## 【0115】

12mgヒドロモルフォン製剤

## 【表13】

10

表13.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	15.27
ラクトース一水和物	24.23
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	60.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

30

## 【0116】

40

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0117】

50

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の

重量で 50 % のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約 30 分間、V 字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに 5 分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤 (0.625 × 0.275 インチ) の重量は 600 mg であり、平均硬度は 239 N であった。

## 【実施例 14】

## 【0118】

12 mg ヒドロモルフォン製剤

## 【表 14】

表 14.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	15.27
ラクトース一水和物	24.23
Celpheres CP-203	25.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0119】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を 2 分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granule で研磨し、最終的に乾燥した。

10

20

30

40

50

## 【0120】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびセルフィアCP-203と混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は156Nであった。 10

## 【実施例15】

## 【0121】

32mgヒドロモルフォン製剤

## 【表15】

表15.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	37.56
ラクトース一水和物	27.02
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	34.92
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0122】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranum 1で研磨し、最終的に 50

乾燥した。

【0123】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は48Nであった。

【実施例16】

【0124】

12mgヒドロモルフォン製剤

【表16】

表16.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	14.08
ラクトース一水和物	25.31
微結晶性セルロース (アビセルPH113)	25.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.01
染料	0.10
ステアリン酸マグネシウム	0.50

【0125】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

#### 【0126】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。前記染料およびアビセルPH 113はV字型混合機において15分間混合し、研磨した。研磨した混合物をコーティング顆粒、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと30分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は154Nであった。

#### 【実施例17】

#### 【0127】

32mgヒドロモルフォン製剤

10

20

## 【表 17】

表 17.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	55.00
エチルセルロース	30.00
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	15.00

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	38.36
ラクトース一水和物	26.10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.06
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0128】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0129】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で45%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.5000×0.3125インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は61Nであった。

## 【実施例18】

## 【0130】

10

20

30

40

50

12mg ヒドロモルフォン製剤  
【表18】

表18.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	22.90
ラクトース一水和物	36.60
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	40.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0131】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0132】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は128Nであった。

10

20

30

40

50

## 【実施例 19】

## 【0133】

12mg ヒドロモルフォン製剤

## 【表 19】

表 19.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	22.90
ラクトース一水和物	26.60
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	50.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0134】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を 2 分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granule で研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0135】

前記非コーティング顆粒は、2:1 のエチルセルロース / コンプリトール混合物の 15 % アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で 50 % のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約 30 分間、V 字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに 5 分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成

形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は143Nであった。

【実施例20】

【0136】

32mgヒドロモルフォン製剤

【表20】

表20.

非コーティング顆粒		10
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28	
エチルセルロース	20.67	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

コーティング顆粒		20
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	50.00	
エチルセルロース	33.33	
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67	

投薬形態		30
原料	% w/w	
コーティング顆粒	61.07	
ラクトース一水和物	8.43	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	30.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0137】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

【0138】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしてお

40

50

り、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。3/8インチの円形錠剤の重量は400mgであり、平均硬度は89Nであった。

【実施例21】

【0139】

32mgヒドロモルフォン製剤

【表21】

表21.

10

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

20

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	40.71
ラクトース一水和物	28.79
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	30.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

30

【0140】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

40

【0141】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステア

50

リン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。1/2インチの円形錠剤の重量は600mgであり、平均硬度は80Nであった。

【実施例22】

【0142】

32mgヒドロモルフォン製剤

【表22】

10

表22.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	40.71
ラクトース一水和物	18.79
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	40.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

30

【0143】

40

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

【0144】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の

50

重量で 50 % のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約 30 分間、V 字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに 5 分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。1/2 インチの円形錠剤の重量は 600 mg であり、平均硬度は 92 N であった。

## 【実施例 23】

## 【0145】

32 mg ヒドロモルフォン製剤

## 【表 23】

表 23.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	40.71
ラクトース一水和物	23.79
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0146】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を 2 分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granule で研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0147】

10

20

30

40

50

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は161Nであった。

10

## 【実施例24】

## 【0148】

32mgヒドロモルフォン製剤

## 【表24】

表24.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	40.00
エチルセルロース	40.00
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	20.00

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	45.98
ラクトース一水和物	18.52
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	35.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0149】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumilで研磨し、最終的に

50

乾燥した。

【0150】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で60%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は135Nであった。

【実施例25】

【0151】

32mgヒドロモルフォン製剤

【表25】

表25.

非コーティング顆粒		20
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	20.00	
エチルセルロース	42.95	
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	10.00	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

コーティング顆粒		30
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	60.00	
エチルセルロース	26.67	
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	13.33	

投薬形態		40
原料	% w/w	
コーティング顆粒	41.03	
ラクトース一水和物	23.47	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	35.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0152】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0153】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で40%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は500mgであり、平均硬度は85Nであった。

## 【実施例26】

## 【0154】

12mgヒドロモルフォン製剤

## 【表26】

表26.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	15.27
ラクトース一水和物	49.23
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0155】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranum ilで研磨し、最終的に乾燥した。

#### 【0156】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は210Nであった。

#### 【実施例27】

#### 【0157】

12mgヒドロモルフォン製剤

10

20

## 【表 27】

表 27.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	15.27
ラクトース一水和物	24.23
微結晶性セルロース (Avicel PH-102)	25.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0158】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0159】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびアビセルPH-102と混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は260Nであった。

10

20

30

40

50

## 【実施例 28】

## 【0160】

12mg ヒドロモルフォン製剤

## 【表 28】

表 28.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	15.27
ラクトース一水和物	24.23
エチルセルロース T10	25.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0161】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を 2 分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granule で研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0162】

前記非コーティング顆粒は、2:1 のエチルセルロース / コンブリトール混合物の 15 % アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で 50 % のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約 30 分間、V 字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに 5 分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤 (0.625 × 0.275 インチ) の重量は

10

20

30

40

50

600 mg であり、平均硬度は 256 N であった。

【実施例 29】

【0163】

32 mg ヒドロモルフォン製剤

【表 29】

表 29.

<u>非コーティング顆粒</u>		10
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28	
エチルセルロース	20.67	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

<u>コーティング顆粒</u>		20
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	40.00	
エチルセルロース	40.00	
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	20.00	

<u>投薬形態</u>		30
原料	% w/w	
コーティング顆粒	49.38	
ラクトース一水和物	15.12	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0164】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を 2 分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granule で研磨し、最終的に乾燥した。

【0165】

前記非コーティング顆粒は、2:1 のエチルセルロース / コンプリトール混合物の 15 % アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で 60 % のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約 30 分間、V 字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに 5 分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形

機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤（0.625×0.275インチ）の重量は600mgであり、平均硬度は106Nであった。

【実施例30】

【0166】

32mgヒドロモルフォン製剤

【表30】

表30.

非コーティング顆粒		10
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（K100M）	52.28	
エチルセルロース	20.67	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

コーティング顆粒		20
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	50.00	
エチルセルロース	33.33	
コンブリトール（ベヘン酸グリセロール）	16.67	

投葉形態		30
原料	% w/w	
コーティング顆粒	39.80	
ラクトース一水和物	24.70	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（K100M）	35.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0167】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranuleで研磨し、最終的に乾燥した。

【0168】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしてお

40

50

り、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は138Nであった。

【実施例31】

【0169】

32mgヒドロモルフォン製剤

【表31】

表31.

非コーティング顆粒		10
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチル	20.00	
セルロース(K100M)		
エチルセルロース	42.95	
コンプリトール(ベヘン酸 グリセロール)	10.00	
ブチル化ヒドロキシアニソ ール	0.05	

コーティング顆粒		20
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	60.00	
エチルセルロース	26.33	
コンプリトール(ベヘン酸 グリセロール)	13.67	

投薬形態		30
原料	% w/w	
コーティング顆粒	33.54	
ラクトース一水和物	30.96	
ヒドロキシプロピルメチル		
セルロース(K100M)	35.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0170】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

【0171】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の

40

50

重量で40%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は130Nであった。

## 【実施例32】

## 【0172】

12mgヒドロモルフォン製剤

10

## 【表32】

表32.

非コーティング顆粒	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

コーティング顆粒	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	50.00
エチルセルロース	33.33
コンブリトール(ベヘン酸グリセロール)	16.67

投薬形態	
原料	% w/w
コーティング顆粒	14.93
ラクトース一水和物	24.57
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	35.00
微結晶性セルロース	25.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50

20

30

40

## 【0173】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

50

## 【0174】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は293Nであった。

10

## 【実施例33】

## 【0175】

12mgヒドロモルフォン製剤

## 【表33】

表33.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	55.00
エチルセルロース	30.00
コンプリトール(ベヘン酸グリセロール)	15.00

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	14.39
ラクトース一水和物	24.90
微結晶性セルロース(アビセルPH113)	25.06
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(K100M)	35.05
染料	0.10
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0176】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが

50

、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granumill で研磨し、最終的に乾燥した。

【 0 1 7 7 】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で45%のコーティングを提供した。前記染料およびアビセルPH 113はV字型混合機において15分間混合し、研磨した。研磨した混合物をコーティング顆粒、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと30分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.5000×0.3125インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は249Nであった。  
10

【 実施例 3 4 】

【 0 1 7 8 】

16mgヒドロモルフォン製剤

## 【表34】

表34.

<u>非コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
塩酸ヒドロモルフォン	27.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28
エチルセルロース	20.67
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05

<u>コーティング顆粒</u>	
原料	% w/w
非コーティング顆粒	55.00
エチルセルロース	30.00
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	15.00

<u>投薬形態</u>	
原料	% w/w
コーティング顆粒	17.10
ラクトース一水和物	27.30
微結晶性セルロース (アビセル PH 113)	19.97
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.03
染料	0.10
ステアリン酸マグネシウム	0.50

## 【0179】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0180】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンブリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で45%のコーティングを提供した。前記染料およびアビセルPH 113はV字型混合機において15分間混合し、研磨した。研磨した混合物をコーティング顆粒、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと30分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠

剤成形した。カプセル形錠剤 (0.5000 × 0.3125 インチ) の重量は 600 mg であり、平均硬度は 206 N であった。

【実施例 35】

【0181】

24 mg ヒドロモルフォン製剤

【表 35】

表 35.

<u>非コーティング顆粒</u>		10
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28	
エチルセルロース	20.67	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

<u>コーティング顆粒</u>		20
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	55.00	
エチルセルロース	30.00	
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	15.00	

<u>投薬形態</u>		30
原料	% w/w	
コーティング顆粒	25.64	
ラクトース一水和物	28.76	
微結晶性セルロース (アビセル PH 113)	10.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00	
染料	0.10	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

【0182】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を 2 分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒は granule で研磨し、最終的に乾燥した。

【0183】

前記非コーティング顆粒は、2:1 のエチルセルロース / コンプリトール混合物の 15 % アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の

40

50

重量で45%のコーティングを提供した。前記染料およびアビセルPH-113はV字型混合機において15分間混合し、研磨した。研磨した混合物をコーティング顆粒、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと30分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.5000×0.3125インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は171Nであった。

【実施例36】

【0184】

12mgヒドロモルフォン製剤

10

## 【表 3 6】

表 36.

<u>非コーティング顆粒</u>		
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28	10
エチルセルロース	20.67	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

<u>コーティング顆粒</u>		
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	50.00	20
エチルセルロース	33.33	
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67	

<u>投薬形態</u>		
原料	% w/w	
コーティング顆粒	14.93	30
ラクトース一水和物	24.47	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100 M)	35.00	
微結晶性セルロース	25.00	40
弁柄	0.10	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	

## 【0185】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、

顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

#### 【0186】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。前記弁柄およびアビセルPH 113はV字型混合機において15分間混合し、研磨した。研磨した混合物をコーティング顆粒、ラクトース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと30分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は約150Nであった。

#### 【実施例37】

#### 【0187】

32mgヒドロモルフォン製剤

## 【表 3 7】

表 37.

<u>非コーティング顆粒</u>		
原料	% w/w	
塩酸ヒドロモルフォン	27.00	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	52.28	10
エチルセルロース	20.67	
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.05	

<u>コーティング顆粒</u>		
原料	% w/w	
非コーティング顆粒	50.00	
エチルセルロース	33.33	
コンブリトール (ベヘン酸グリセロール)	16.67	

<u>投薬形態</u>		
原料	% w/w	
コーティング顆粒	39.80	
ラクトース一水和物	24.70	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (K100M)	35.00	
ステアリン酸マグネシウム	0.50	40

## 【0188】

顆粒は高せん断造粒機で製造し、ここで塩酸ヒドロモルフォン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびエチルセルロースの一部を2分間乾燥混合した。次に、残ったエチルセルロースとブチル化ヒドロキシアニソールのエタノール溶液をゆっくりと加えたが、この間、前記造粒機のインペラおよびチョッパーの速度は事前に選択した値に維持し、顆粒の形成および成長に十分なせん断力を提供した。溶液の追加は、前述の割合のエチルセルロースが実現されるまで続けた。前記顆粒はgranumillで研磨し、最終的に乾燥した。

## 【0189】

前記非コーティング顆粒は、2:1のエチルセルロース/コンプリトール混合物の15%アルコール懸濁液を用いた底部噴霧流動床でコーティングし、前記コーティング顆粒の重量で50%のコーティングを提供した。コーティング顆粒は、約30分間、V字型混合機において、ラクトースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合した。ステアリン酸マグネシウムを加え、前記混合物をさらに5分間混合した。前記錠剤に変化したコーティング顆粒の量は、実際のコーティング顆粒のヒドロモルフォン含有量を基にしており、理論的な含有量を基にしているのではない。次に、混合した混合物を回転式錠剤成形機で圧縮し、錠剤成形した。カプセル形錠剤(0.625×0.275インチ)の重量は600mgであり、平均硬度は約45Nであった。

#### 【実施例38】

10

#### 【0190】

##### 溶出速度と不正使用防止特性

本明細書で開示した様々な製剤の0.1N HCl、0.1N HCl、および40%v/vアルコールへの溶出、および口腔不正使用模擬実験について検討した。表38に示したとおり、UPS溶出装置番号2により、溶出溶媒として500mLの0.1N HCl(通常の溶解)または40%エタノール溶液(用量ダンピング溶解)を用い、錠剤を検査した。特に規定がなければ、通常の溶解では60、120、240、480、720、960、1200、および1440分後、用量ダンピング溶解では15、30、45、60、120、180、240、および360分後に一定量を取り出した。HPLCを用いてヒドロモルフォンのサンプルを分析した。

20

#### 【0191】

セラミック乳鉢および乳棒を用いて錠剤を押しつぶすことにより、口腔不正使用模擬実験を行った。錠剤はセラミック乳鉢(外径13cm)に入れる。次に乳棒を使用し、粉碎するまで錠剤に対し、下方向に垂直に力をかける。粉碎した錠剤はさらに360円形の動きで粉碎し、作業中常に下方向の力をかける。円形の粉碎する動きは11回繰り返す(合計12ストローク)。得られた粉末を溶解用の容器に移し、in vitroで薬物の放出を測定する。粉碎された前記錠剤サンプルのin vitro放出プロフィールは、500mLの0.1N HCl溶出溶媒において得られる。前記サンプルをUSP装置2(パドル)を利用し、37、50rpmにて攪拌する。これは、上述のin vitro溶出試験で利用したものと同じin vitro条件である。特に規定がなければ、通常の溶解では攪拌15、30、45、60、120分後に一定量を取り出し、HPLCを用いてヒドロモルフォンを分析する。

30

#### 【0192】

上述の実験結果の詳細は表38に示す。溶出サンプルは、16時間および20時間で回収したサンプルを基に、合否を分類した。サンプルはヒドロモルフォン放出率がそれぞれ<85%および<90%の場合に合格とした。0.1N HCl/40%v/vアルコール中に2時間後に放出されたヒドロモルフォンの割合(%)が、アルコールなしの0.1N HCl溶液から2時間後に放出されたヒドロモルフォンの割合(%)よりも10パーセント以下のポイントで大きかった場合に、錠剤はアルコール抵抗性であると考えた。約50パーセント未満の口腔不正使用模擬実験後30分でヒドロモルフォンの放出を示した錠剤を合格とした。

40

#### 【0193】

【表 3 8】

表 38.

実施例番号	16 時間後に <85%放出 されたヒドロモルフォンの割合 (%)	20 時間後に <90%放出 されたヒドロモルフォンの割合 (%)	粉碎後 30 分で <50%放出され たヒドロモルフォンの割合 (%)	通常の溶解と用量 ダンピング溶出で ≤10%放出された ヒドロモルフォンの割合 (%) の差
1	P	P	P	F
2	P	P	P	F
3	P	P	P	F
4	P	P	F	P
5	P	P	P	P
6	P	P	P	P
7	P	P	--	P
8	P	P	--	P
9	P	P	P	P
10	P	P	P	P
11	P	P	P	F
12	P	P	P	P
13	P	P	P	P
14	P	P	P	P
15	P	P	P	P
16	P	P	P	P
17	P	P	P	P
18	F	F	--	P
19	F	F	--	P
20	F	F	--	P
21	F	F	--	P
22	P	F	--	P
23	F	F	P	P
24	P	F	P	P
25	P	F	P	P
26	F	F	P	P
27	F	F	P	P
28	F	F	P	P
29	P	P	P	P
30	P	P	P	P
31	P	P	P	F
32	F	F	P	P

--は錠剤の検査が行われなかったことを示す。

【実施例 3 9】

【0194】

## P K 研究

本研究では、3種類の塩酸ヒドロモルフォン徐放錠製剤である治療A(40%コーティング)、B(50%コーティング)、およびC(60%コーティング)、および1種類の市販速放性塩酸ヒドロモルフォン製剤(治療D；4回×8mg)を利用した。被験者(n=40)は4種類の治療順序A B C D、B C D A、C D A B、またはD A B Cのうち1種類に無作為に割り付けた。前記速放性製剤の4回の投与は、約6時間間隔で行った。

【0195】

ヒドロモルフォンは絶食条件の被験者に投与した。被験者は、投与期間の間に5日間のウォッシュアウト期間を設定し、研究時に各投与を受けることとした。被験者には、約15時間前から開始し、12時間ごとにオピオイド効果を遮断するため、ナルトレキソンの

10

20

30

40

50

50 mg 錠 1錠も投与し、各ヒドロモルフォン投与後約33時間まで継続した。各投与期間中、静脈穿刺または留置カテーテルにより、静脈血サンプル（約3mLずつ）を各被験者から採取し、ヒドロモルフォンの血漿濃度を決定した。治療A、B、およびCの投与直前および投与後15、30、および45分と、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、18、24、30、36、48、60、および72時間でサンプルを採取した。治療Dについては、最初の薬物投与直前および最初の薬物投与後15、30、および45分と、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、3、3.5、4、5、6、12、18、18.25、18.5、18.75、19、19.25、19.5、19.75、20、20.25、20.5、21、21.5、22、23、24、30、36、48、60、および72時間でサンプルを採取した。  
10

## 【0196】

ヒト血漿サンプル中のヒドロモルフォン濃度は、タンデム質量分析検出法を用い、妥当性が確認された高速液体クロマトグラフィー（LC-MS/MS）により測定した。

## 【0197】

当該研究には26例の男性および13例の女性健常ボランティアがあり、少なくとも1回投与を受けた。前記被験者の年齢は19～43歳の範囲で、平均年齢は28歳であった。前記被験者の身長は151.5～190.5cm（平均、170.6cm）、体重は56.4～97.7kg（平均、73.6kg）の範囲であった。前記被験者の体格指数は20.8～29.7kg/m<sup>2</sup>（平均、25.3kg/m<sup>2</sup>）の範囲であった。薬物動態解析セットに含めるためには、被験者は4種類の治療期間をすべて終了している必要があり、登録された前記被験者のうち33例がこの基準を満たした。  
20

## 【0198】

当該研究の結果は以下の図1および表39に示す。

## 【0199】

## 【表39】

表39

パラメーター	ヒドロモルフォンER (40%コーティング)	ヒドロモルフォンER (50%コーティング)	ヒドロモルフォンER (60%コーティング)	ヒドロモルフォンIR	30
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3.035 (0.980)	3.154 (0.891)	2.881 (0.868)	6.192 (2.053)	
t <sub>max</sub> (hr) <sup>a</sup>	11.9 [5.0–36.0]	10.0 [1.75–36.0]	11.9 [2.0–36.0]	18.5 [0.25–22.0]	
t <sub>max*</sub> (hr) <sup>a</sup>	--	--	--	0.75 [0.25–4.0]	
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	43.75 (12.31)	48.61 (12.63)	42.95 (12.11)	—	
AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	85.02 (24.65)	84.02 (23.82)	82.91 (25.71)	—	
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	85.00 (24.69)	83.84 (23.99)	82.69 (25.94)	82.52 (18.95)	
AUC <sub>0-1</sub> (ng·hr/mL)	88.85 (25.74)	87.15 (25.44)	87.17 (26.15)	85.09 (20.11)	
AUC <sub>0-4</sub> (ng·hr/mL)	--	--	--	8.34 (2.34)	
AUC <sub>0-120</sub> (ng·hr/mL)	--	--	--	16.70 (3.95)	40
t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>a</sup>	13.2 (5.2) [11.9]	12.4 (3.8) [11.4]	14.4 (6.5) [12.4]	12.3 (3.7) [11.4]	
λ <sub>e</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.0584 (0.0172)	0.0608 (0.0185)	0.0561 (0.0202)	0.0609 (0.0161)	
AUC Extrap. (%)	4.3 (3.9)	3.7 (2.9)	5.4 (5.2)	2.9 (2.1)	

ER:徐放錠、IR:速放錠、a:中央値(範囲)、b:算術平均(SD)[調和平均]

t<sub>max\*</sub>:最新の投与と比較したt<sub>max</sub>

## 【実施例40】

## 【0200】

## 粘度調整剤なしの製剤に対する食事の影響

この参照により全体が本明細書に組み込まれる、公開番号 U S 2 0 0 8 / 0 0 6 9 8 9 1 の実施例 1 4 で説明されているものと同様のプロセスを利用し、E C の 5 3 % のみを他の成分と乾燥混合することにより顆粒を生成し、以下の製剤を調製した。

【0201】

【表40】

表40.

成分	量(% w/w)
塩酸オキシコドン	46.1
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	36.9
エチルセルロース	17.0
合計	100.00

10

【0202】

【表41】

表41.

成分	量(% w/w)
オキシコドン顆粒（塩酸オキシコドン、HPMC、エチルセルロース）	52.5
エチルセルロース	31.7
ステアリン酸マグネシウム	15.8
合計	100.00

30

【0203】

実施例 3 7 で説明されているものと同様のプロセスを利用し、以下の製剤を使用して錠剤を調製した。

【0204】

40

## 【表42】

表42.

成分	量(% w/w)	量(mg)
オキシコドンコーティング顆粒	38.89*	330.6
ラクトース一水和物 (fast Flo)	51.11	434.4
コンプリトール (ベヘン酸グリセロール)	10.00	85.0
合計	100.00	850.0 mg

10

## 【0205】

コンプリトールは常に前記投薬形態（錠剤）の総重量の10%に維持しているが、実際の測定量の理論値からの変化は、ラクトースおよびコーティング顆粒の量を変化させ、塩酸オキシコドンの量を錠剤1錠あたり80mgに維持することで説明される。錠剤の平均重量は850mg、平均硬度は140~155Nである。錠剤の直径は0.3125×0.5625である。

20

## 【0206】

その後、上述の錠剤は第1相一施設無作為化非盲検3期試験で使用し、80mgの塩酸オキシコドン徐放錠を単回投与した場合の薬物動態に対する食事の影響を評価し、健常被験者を対象に80mgの塩酸オキシコドン徐放錠の単回投与および複数回投与の特徴を決定した。

## 【0207】

被験者は2種類の治療ABCまたはBACのうち1種類に無作為に割り付け、Aは絶食状態の被験者に投与する80mgの塩酸オキシコドン徐放錠の単回投与、Bは摂食状態の被験者に投与する80mgの塩酸オキシコドン徐放錠の単回投与、Cは4.5日間1日2回(bid)投与する80mgの塩酸オキシコドン徐放錠1錠とした。

30

## 【0208】

前記研究は、治験薬初回投与前21日以内のスクリーニング診察（診察1）に続く、2回の非盲検単回投与期間（期間1および2、診察2および3）、1回の非盲検4.5日間複数回投与期間（期間3、診察3に含む）、および追跡調査診察（診察4）で構成される。期間1および2の治験薬投与期間の間に、最低5日間のウォッシュアウト期間を設けた。投与期間3は、投与期間2の48時間の薬物動態サンプル回収直後に開始した。

40

## 【0209】

被験者は、治験中3回の治療すべてを受けた。被験者には、50mgのナルトレキソンと240mLの水を投与することで、オピオイド受容体を遮断し、期間1および2の投与前約15および3時間および投与後約9および21時間でオピオイド関連有害事象を最小限にした。さらに、投与期間2では、治験薬投与後約33時間および45時間で、被験者にナロキソンを投与した（期間3の治験薬投与の準備として）。

## 【0210】

投与期間3では、5日目の治験薬最終投与後12時間ごとに21時間まで被験者にナロキソンを投与した。

## 【0211】

被験者は、期間1および2の治験薬投与前夜に約2100時間から、一晩絶食する（飲

50

食禁止)必要があった。治療 A に無作為に割り付けた被験者は、治験薬投与後最低 4 時間、絶食を続けた。治療 B に無作為に割り付けた被験者は治験薬投与前の約 30 分まで絶食し、この時点で標準的な高脂肪の朝食が提供され、投与前に完食する必要があった。次に、治療 B を受けた被験者は、治験薬投与後最低 4 時間まで絶食しておく必要があった。(無作為化した治療とは関係なく)すべての被験者は、治験薬投与前 1 時間までと、投与開始後 1 時間以降は非鉱水を摂取することが許可されていた。

【0212】

治療 A および B の投与期間中、静脈穿刺または留置カテーテルにより血液サンプル(3 mL)を採取した。サンプルは、各治験薬投与の直前(約 5 分以内)および各治験薬投与後 15、30、および 45 分および 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、16、24、36、および 48 時間後に採取した。

10

【0213】

この研究では、30 例の被験者を登録し、無作為に治療に割り付け、30 例の被験者全員が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、25 例(83%)の被験者で薬物動態解析の評価が可能であり、23 例(77%)の被験者が治験を終了した。

【0214】

【表 43】

表 43.

絶食または摂食状態の健常被験者における、80mg オキシコドン ER錠のオキシコドンの薬物動態パラメーターの平均 (+/-SD)		
パラメーター	オキシコドン ER (絶食)	オキシコドン ER (摂食)
Cmax (ng/mL)	81.9 ± 22.23	135.1 ± 20.47
tmax (hr)a	8.0 (3.0-12.0)	5.0 (4.0-10.0)
AUC0-12 (ng·hr/mL)	637.8 ± 150.29	870.8 ± 136.17
AUC0-t (ng·hr/mL)	1140.6 ± 233.66	1215.6 ± 253.02
AUC0-∞ (ng·hr/mL)	1145.8 ± 234.70	1218.8 ± 253.97
t1/2 (hr)b	5.4 ± 0.58	5.3 ± 0.90
λz (hr)	0.13 ± 0.013	0.13 ± 0.023
AUC Extrap. (%)	0.46 ± 0.325	0.26 ± 0.185

ER: 徐放錠; a: 中央値 [範囲]; b: 平均 ± 標準偏差 [調和平均]

20

30

40

【0215】

上述の表 43 のとおり、食事と同時に前述の製剤を投与すると、平均 C<sub>max</sub> がほぼ 65% 上昇し、T<sub>max</sub> の中央値が 3.0 時間早くなかった。

【実施例 41】

【0216】

PK パラメーターに対する食事とアルコールの影響

50

本試験は健常男性および女性ボランティアを対象とした第1相1施設無作為化非盲検5期間クロスオーバー試験であり、12mg塩酸ヒドロモルフォン徐放性製剤の原型（上記実施例32で説明した50%コーティング錠）を絶食状態（すなわち、投与前約10時間から投与後4時間まで絶食）で水と、摂食状態（すなわち、投与前30分で標準的な高脂肪食の朝食を摂取）で水と、および絶食状態で様々な量のアルコールと投与後のヒドロモルフォンの薬物動態の特徴を決定することを目的とした。被験者（n=40）は5種類の治療、つまりA B C D E、B C D E A、C D E A B、D E A B C、またはE A B C Dのうち1種類に無作為に割り付け、Aでは絶食状態で前記錠剤と水240mLを投与し、Bでは摂食状態で前記錠剤と水240mLを投与し、C、D、およびEでは、絶食状態で前記錠剤とそれぞれ4%、20%、または40%のエタノールを投与した。

10

#### 【0217】

被験者には、投与期間の間に最低5日間のウォッシュアウト期間を設定し、研究時に各投与を行うこととした。被験者には、各ヒドロモルフォン投与の約15時間前および3時間前、および各ヒドロモルフォン投与の約9時間後および21時間後にオピオイドの効果を遮断するため、塩酸ナルトレキソンの50mg錠も1回投与した。各投与期間中、静脈穿刺または留置カテーテルにより、静脈血サンプル（約3mLずつ）を各被験者から採取し、ヒドロモルフォンの血漿濃度を決定した。各ヒドロモルフォン投与直前および各投与後15、30、および45分と、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、18、24、30、36、48、60、および72時間でサンプルを採取した。

20

#### 【0218】

ヒト血漿サンプル中のヒドロモルフォン濃度は、タンデム質量分析検出法を用い、妥当性が確認された高速液体クロマトグラフィー（LC-MS/MS）により測定した。結果は図2-6および表40に示す。

#### 【0219】

【表44】

表44.

		絶食または摂食状態の健常ボランティアにおける、12mgヒドロモルフォンER錠単回投与のヒドロモルフォンの薬物動態パラメーターの平均 (+/-SD)			
パラメーター	ヒドロモルフォンER (絶食)	ヒドロモルフォンER (摂食)	ヒドロモルフォンER (4%エタノール)	ヒドロモルフォンER (20%エタノール)	ヒドロモルフォンER (40%エタノール)
Cmax (ng/mL)	1.194 ± 0.387	1.708 ± 0.563	1.270 ± 0.411	1.205 ± 0.314	1.442 ± 0.614
tmax (hr)a	5.0 [1.75 – 12.1]	5.0 [2.0 – 12.0]	12.0 [1.5 – 12.0]	12.0 [1.75 – 12.0]	2.0 [1.5 – 12.0]
AUC0-24 (ng·hr/mL)	17.9 ± 6.1	22.5 ± 6.6	18.2 ± 5.7	17.5 ± 4.8	17.6 ± 7.7
AUC0-72 (ng·hr/mL)	29.1 ± 10.1	31.9 ± 9.7	28.1 ± 9.6	27.7 ± 8.7	27.6 ± 10.4
AUC0-t (ng·hr/mL)	28.4 ± 10.3	31.3 ± 9.8	27.4 ± 9.9	27.0 ± 9.0	25.9 ± 11.1
AUC0-∞ (ng·hr/mL)	29.9 ± 10.4	32.5 ± 9.9	28.9 ± 10.1	28.6 ± 8.8	28.5 ± 10.8
t1/2 (hr)b	11.2 ± 3.1 [10.4]	10.8 ± 2.9 [10.1]	12.0 ± 2.6 [11.5]	12.5 ± 3.0 [11.8]	11.9 ± 6.4 [9.0]
λz (hr)	0.0669 ± 0.0197	0.0686 ± 0.0198	0.0604 ± 0.0132	0.0589 ± 0.0157	0.0772 ± 0.0526
AUC Extrap. (%)	5.5 ± 2.4	4.0 ± 2.1	5.6 ± 3.3	6.1 ± 3.8	6.3 ± 4.5
ER : 徐放錠 ; a : 中央値 [範囲] ; b : 平均±標準偏差 [調和平均]					

## 【0220】

上述の表44の結果は、絶食状態の患者では、様々な濃度のアルコール消費でも用量ダンピングは観察されなかったことを示している。そのため、本発明の別の実施形態では疼痛を治療する方法を提供し、この方法は、少なくとも約8時間（例えば、少なくとも約10時間）絶食している患者に有効量の本発明の製剤を投与する工程、または10、8、6、4、または2時間以内に摂食状態の患者に有効量の製剤を投与する工程を有する。

## 【実施例42】

## 【0221】

## 溶出速度に対するpHの影響

実施例36および37で説明した製剤のpH 4.5の溶出溶媒およびpH 6.8の溶出溶媒における0.1N HClの溶出を検討した。UPS溶出装置番号2を用い、500mLの0.1N HCl（通常の溶解）、氷酢酸でpH 4.5に調節した22mM酢酸ナトリウム三水和物緩衝液、および1N水酸化ナトリウムでpH 6.8に調節した50mMリン酸二水素カリウム緩衝液を溶出溶媒として用い、錠剤を検討した。攪拌60、120、240、480、720、960、1200、および1440分後に一定量を取り出した。HPLCを用いてヒドロモルフォンのサンプルを分析した。結果は図7および8に示している。

## 【0222】

本発明の多数の実施形態についてはすでに述べた。それにもかかわらず、本発明の精神と範囲から逸脱せずに様々な修正を加えることができることは、理解されるものとする。したがって、他の実施形態も以下の請求項の範囲内である。

【図1】

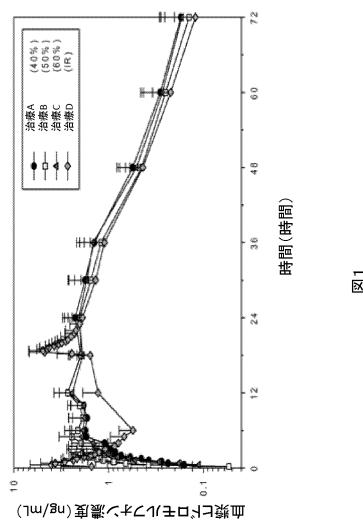


図1

【図2】

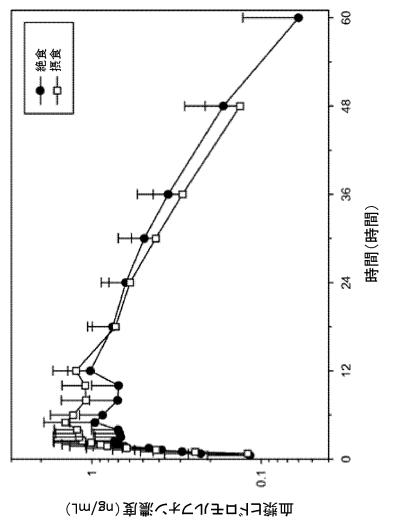


図2

【図3】

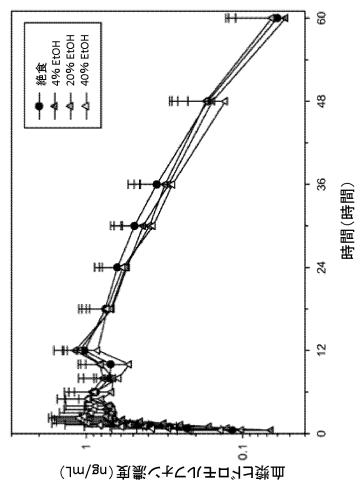


図3

【図4】

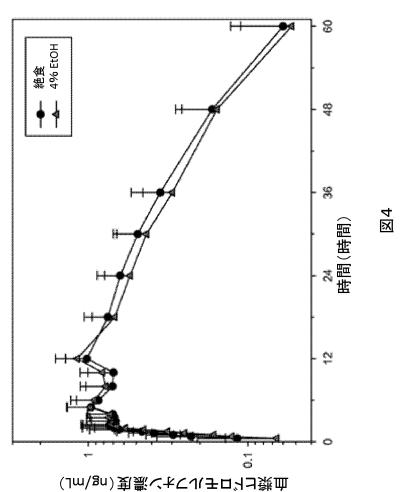


図4

【図5】

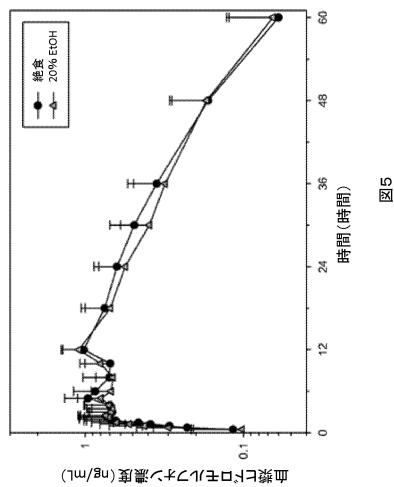


図5

【図6】

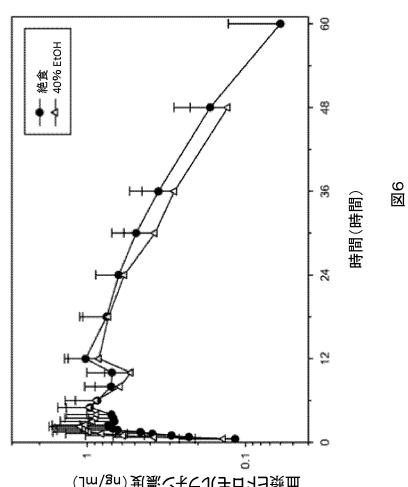


図6

【図7】

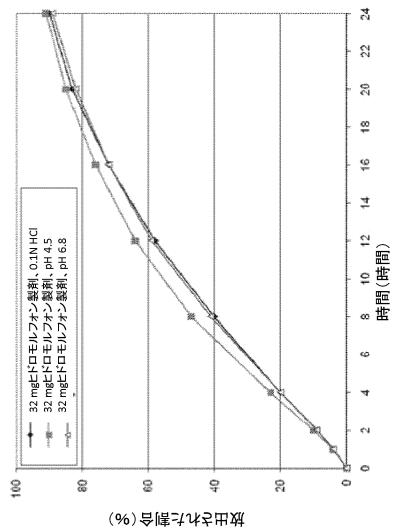


図7

【図8】

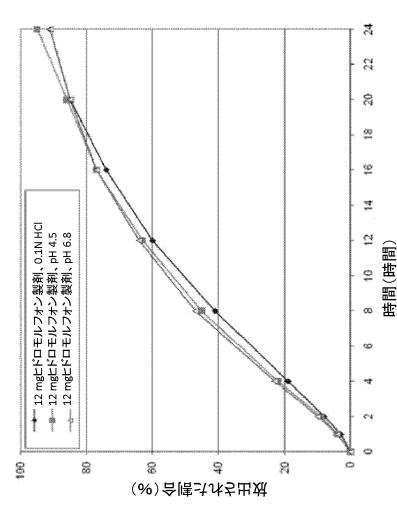


図8

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F	I
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 国際公開第2009/035474 (WO, A1)  
国際公開第2008/033523 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0 ,  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0