

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7293209号

(P7293209)

(45)発行日 令和5年6月19日(2023.6.19)

(24)登録日 令和5年6月9日(2023.6.9)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 9/22 (2006.01)

A 6 1 K 9/22

A 6 1 K 9/52 (2006.01)

A 6 1 K 9/52

A 6 1 K 47/10 (2017.01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 14 (全85頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-518798(P2020-518798)

(86)(22)出願日 平成30年10月19日(2018.10.19)

(65)公表番号 特表2021-500316(P2021-500316
A)

(43)公表日 令和3年1月7日(2021.1.7)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/056724

(87)国際公開番号 WO2019/079729

(87)国際公開日 平成31年4月25日(2019.4.25)

審査請求日 令和3年9月22日(2021.9.22)

(31)優先権主張番号 62/574,978

(32)優先日 平成29年10月20日(2017.10.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 508150854

パーデュー、ファーマ、リミテッド、パ
ートナーシップ

アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6

9 0 1 - 3 4 3 1, スタンフォード, ト

レッサー プーラバード 2 0 1, ワン

スタンフォード フォーラム

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100110663

弁理士 杉山 共永

(72)発明者 アクジャ, オズギュル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬剤形

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) を含むコア - シェル構造を含む、固形経口用持続放
出製剤であって、前記コア - シェル構造が、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、

前記第1のマトリックス製剤が、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少
なくとも1つの活性薬剤を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルと
を含み、

前記第1のマトリックス製剤と前記第2のマトリックス製剤との重量比が 1 : 1 0 ~ 4
: 1 であり、

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンで
あり、

USP 装置 1 (バスケット) における 3 7 の酵素なしの模擬胃液 (SGF) 9 0 0 m
l 中 1 0 0 r p m での *in vitro* 溶解による測定で、1 時間時に前記持続放出製剤
から放出されるブプレノルフィンの量 (重量%) が、1 時間時に前記持続放出製剤から放
出されるオキシコドンの量 (重量%) を少なくとも 1 . 1 倍または少なくとも 1 . 2 倍ま
たは少なくとも 1 . 3 倍上回る、及び/又は、

USP 装置 1 (バスケット) における 3 7 の酵素なしの模擬胃液 (SGF) 9 0 0 m
l 中 1 0 0 r p m での *in vitro* 溶解による測定で、2 時間時に前記持続放出製剤

10

20

から放出されるブプレノルフィンの量（重量％）が、2時間時に前記持続放出製剤から放出されるオキシコドンの量（重量％）を少なくとも1.1倍または少なくとも1.2倍または少なくとも1.3倍上回る、及び/又は、

USP装置1（バスケット）における37℃の酵素なしの模擬胃液（SGF）900 ml中100 rpmでのin vitro溶解による測定で、4時間時に前記持続放出製剤から放出されるブプレノルフィンの量（重量％）が、4時間時に前記持続放出製剤から放出されるオキシコドンの量（重量％）を少なくとも1.1倍または少なくとも1.2倍または少なくとも1.3倍上回る、前記固形経口用持続放出製剤。

【請求項2】

前記第1のマトリックス製剤と前記第2のマトリックス製剤との重量比が、1:5～2:1である、請求項1に記載の固形経口用持続放出製剤。

10

【請求項3】

前記第1のマトリックス製剤が少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含むか、または、

前記第1のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量1,000,000～8,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含み、

前記第1のマトリックス製剤が、前記第1のマトリックス製剤の重量に基づいて20重量％～98重量％の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、請求項1または2に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項4】

20

前記第2のマトリックス製剤が少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含むか、または、

前記第2のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000～900,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含み、

前記第2のマトリックス製剤が、前記第2のマトリックス製剤の重量に基づいて20重量％～99重量％の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項5】

前記第1のマトリックス製剤及び前記第2のマトリックス製剤の両方が少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含み、

30

前記第1のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量1,000,000～8,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含み、前記第2のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000～600,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項6】

前記持続放出製剤が、錠剤またはカプセルの形態をとる、請求項1～5のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項7】

前記持続放出製剤が、0.5 mg～20 mgのブプレノルフィン塩基（ $M_w = 467.64 \text{ g/mol}$ ）と等モルであるブプレノルフィンの総量を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

40

【請求項8】

前記持続放出製剤が、5 mg～500 mgの塩酸オキシコドン（ $M_w = 351.82 \text{ g/mol}$ ）と等モルであるオキシコドンの総量を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項9】

前記第2のマトリックス製剤が、活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

50

【請求項 10】

(i) 前記第1のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含み、前記第2のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む、または

(ii) 前記第1のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含み、前記第2のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項 11】

前記コア-シェル構造が、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第1のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第2のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、前記シェルとを含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項 12】

前記第1のマトリックス製剤及び前記第2のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤(A)を含み、

前記第1のマトリックス製剤中の前記活性薬剤(A)と前記第2のマトリックス製剤中の前記活性薬剤(A)との重量比が、1:50～50:1である、請求項1～11のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項 13】

前記第1のマトリックス製剤及び前記第2のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤(B)を含み、前記第1のマトリックス製剤中の前記活性薬剤(B)と前記第2のマトリックス製剤中の前記活性薬剤(B)との重量比が、1:50～50:1である、請求項1～12のいずれか1項に記載の固形経口用持続放出製剤。

【請求項 14】

活性薬剤(A)のある量及び活性薬剤(B)のある量を含むコア-シェル構造の使用であって、前記コア-シェル構造が、固形経口用持続放出製剤において、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、

前記第1のマトリックス製剤が、活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルとを含む、

前記第1のマトリックス製剤と前記第2のマトリックス製剤との重量比が1:10～4:1であり、

前記活性薬剤(A)がオピオイドアゴニストであり、前記活性薬剤(B)がブプレノルフィンであり、

前記使用が、活性薬剤(A)の前記ある量を前記第1及び前記第2のマトリックス製剤間で配分し、活性薬剤(B)の前記ある量を前記第1及び前記第2のマトリックス製剤間で配分することにより、前記持続放出製剤からの前記活性薬剤(A)及び前記活性薬剤(B)の*in vitro*放出プロファイルを独立的に調整するためのものである、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、少なくとも2つの活性薬剤を含む固形経口用剤形であって、いずれの活性薬剤も制御された方式で放出される、固形経口用剤形に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬剤形は、2つ以上の活性薬剤を含む場合がある。2つ以上の活性薬剤の薬物動態プロファイルを必要に応じて調整するために各活性薬剤に対し特定の持続放出プロファイルを適合させる必要がある場合、このような剤形の開発は困難なものとなり得る。

【0003】

例えば、第1の活性薬剤が幾分ゆっくり（例えば、12時間の期間にわたり）放出され、同じ剤形中に存在する第2の活性薬剤も制御された方式ではあるが、ただしより迅速に（例えば、放出が4時間の期間内に完了するように）放出されることが望ましい場合がある。（よりゆっくり放出されるべき）第1の活性薬剤が、第2の活性薬剤よりも顕著に高い水溶性を有するためにより迅速に放出される傾向を有する場合には、このような放出特性の達成はとりわけ過酷なものであり得る。同様に、顕著に異なる水溶性を有する2つの活性薬剤が実質的に重なる *in vitro* 放出プロファイルを示すように2つの活性薬剤を調製すること、または同じ水溶性を有する2つの活性薬剤が大いに異なる *in vitro* 放出プロファイルを示すように2つの活性薬剤を調製することが望ましい場合もある。これら及び類似のタスクは、剤形からの2つの活性薬剤の *in vitro* 放出プロファイルを「独立的に調整する」ものとして包括することができる。

10

【0004】

製剤科学者にとってのもう1つの課題は、オピオイド鎮痛剤などの活性薬剤を含む医薬剤形は時に乱用されやすいことである。これはとりわけ、比較的低用量の活性薬剤を含む即時放出製品よりも、比較的高用量の活性薬剤を含む持続放出剤形の場合に該当する。

【0005】

20

オピオイド製品は、複数の方法で乱用される可能性がある。例えば、オピオイド製品は、丸ごと飲み込むこと、粉砕し飲み込むこと、粉砕し鼻から吸うこと、粉砕し煙を吸うこと、または粉砕及び溶解し注射することが考えられる。オピオイド製品は、異なる投与経路による乱用を目的に、または持続放出特性を無効化するように操作される頻度が高いため、これまでに開発された乱用抑止技術は、操作をより困難にしたり、操作した製品の魅力や価値を小さくしたりするように意図されている。

【0006】

2つ以上の活性薬剤の持続放出をもたらす医薬剤形であって、2つの活性薬剤の *in vitro* 放出プロファイルが独立的に調整される、医薬剤形が引き続き必要とされている。特定的には、製造が容易であり、及び/または追加的に乱用抑止特性（例えば、剤形の粉砕または微粉砕を妨害する一定の最小限の硬度）を示す剤形が引き続き必要とされている。

30

【発明の概要】

【0007】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、2つ以上の活性薬剤の持続放出をもたらす固形経口用剤形を対象とする。

【0008】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、2つの活性薬剤の持続放出をもたらす固形経口用剤形であって、2つの活性薬剤の *in vitro* 放出プロファイルが独立的に調整される、固形経口用剤形を対象とする。

40

【0009】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、単一の固形経口用持続放出剤形から放出される、少なくとも2つの活性薬剤の *in vitro* 放出プロファイルを調整する方法を対象とする。

【0010】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも2つの活性薬剤を含む固形経口用持続放出剤形であって、乱用抑止特性を有する、固形経口用持続放出剤形を対象とする。

【0011】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも2つの活性薬剤を含む固形経

50

口用持続放出剤形であって、剤形の粉碎または微粉碎を妨害する特徴を示す、固形経口用持続放出剤形を対象とする。

【 0 0 1 2 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、活性薬剤（ A ）及び活性薬剤（ B ）を含むコア - シェル構造を含む、固形経口用持続放出剤形であって、コア - シェル構造が、

（ 1 ）第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、

第 1 のマトリックス製剤が、活性薬剤（ A ）及び活性薬剤（ B ）から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、コアと、

（ 2 ）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルと

を含み、

第 1 のマトリックス製剤と第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 1 0 ~ 約 4 : 1 である、

固形経口用持続放出剤形を対象とする。

【 0 0 1 3 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、疼痛を処置または防止する方法における使用のための、本明細書で開示される固形経口用持続放出剤形であって、活性薬剤のうちの少なくとも 1 つ（例えば、活性薬剤（ A ））がオピオイド鎮痛剤である、固形経口用持続放出剤形を対象とする。

【 0 0 1 4 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、疼痛を処置または防止するための医薬の製造のための、本明細書で開示される固形経口用持続放出剤形の使用であって、活性薬剤のうちの少なくとも 1 つ（例えば、活性薬剤（ A ））がオピオイド鎮痛剤である、使用を対象とする。

【 0 0 1 5 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、疼痛を処置または防止する方法であって、処置または防止を必要とすると同定された患者に、本明細書で開示される固形経口用持続放出剤形を投与することを含み、活性薬剤のうちの少なくとも 1 つ（例えば、活性薬剤（ A ））がオピオイド鎮痛剤である、方法を対象とする。

【 0 0 1 6 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、活性薬剤（ A ）のある量及び活性薬剤（ B ）の別個のある量を含むコア - シェル構造の使用であって、当該コア - シェル構造が、固形経口用持続放出剤形において、

（ 1 ）第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、

第 1 のマトリックス製剤が、活性薬剤（ A ）及び活性薬剤（ B ）から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、コアと、

（ 2 ）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルと

を含み、

第 1 のマトリックス製剤と第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 1 0 ~ 約 4 : 1 であり、

当該使用が、当該剤形からの活性薬剤（ A ）及び活性薬剤（ B ）の *in vitro* 放出プロファイルを独立的に調整するためのものである、使用を対象とする。

【 0 0 1 7 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、固形経口用持続放出剤形からの活性薬剤（ A ）及び活性薬剤（ B ）の *in vitro* 放出プロファイルを独立的に調整する方法であって、

活性薬剤（ A ）のある量及び活性薬剤（ B ）の別個のある量を含むコア - シェル構造を調製することであって、コア - シェル構造が、

（ 1 ）第 1 のマトリックス製剤を含むコアと、

（ 2 ）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤を含むシェルと

を含み、

10

20

30

40

50

第1のマトリックス製剤と第2のマトリックス製剤との重量比が約1：10～約4：1であり、

第1のマトリックス製剤が活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含むように、活性薬剤（A）のある量が第1及び第2のマトリックス製剤間で配分され、活性薬剤（B）のある量が第1及び第2のマトリックス製剤間で配分される、

調製することと、

当該コア-シェル構造を含有する当該剤形を提供することとを含む、方法を対象とする。

【0018】

10

あるいくつかの特定の実施形態において、本明細書で使用される本発明の剤形は、有益な特性（例えば、スタンドアロン単剤療法に付随する有害な薬物力学的応答の低減を含む）をもたらす。あるいくつかの実施形態において、本発明の剤形は、疼痛の処置または防止に有用である。オピオイド鎮痛剤が本発明に従う活性薬剤のうちの一方または両方として使用される場合のあるいくつかの実施形態において、本発明の剤形及びその処置の方法は、単一のオピオイドアゴニストが投与される単剤療法に比べて、特徴が改善された（例えば、乱用可能性が低減された、または有害な薬物力学的応答が低減された）有効な疼痛緩和をもたらす。

【0019】

本発明を説明するに当たり、以下の用語が下記のように使用される。

20

【0020】

本明細書で使用される場合、文脈による別段の明確な指示がない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」には複数の指示対象が含まれる。

【0021】

本発明において、「乱用」という用語は、望ましい心理的または生理的效果を達成するための、薬品または物質の意図的な非治療的使用（1回であっても該当）として定義される。

【0022】

本発明において、「乱用抑止特性」という用語は、（乱用を完全に防止しないとしても）乱用を有意義に抑止することが示されている特性として定義される。

30

【0023】

本発明において、「剤形」という用語は医薬剤形を指すものとして定義される。

【0024】

本発明において、「持続放出」という用語は、活性薬剤（または薬物）を摂取後長期間にわたって利用可能にし、従来の剤形として（例えば、溶液または即時放出剤形として）提示される薬物に比べて投薬頻度が低減されるように製剤化されている、生成物（または剤形）からの薬物（または活性薬剤）の放出を指すものとして定義される。

【0025】

本発明において、「制御放出」という用語は、制御された速度での生成物（または剤形）からの薬物（または活性薬剤）の放出を指すものとして定義され、これには、例えば遅延放出が含まれる。あるいくつかの状況において、「制御放出」とは、上記で定義されるような「持続放出」を意味する。

40

【0026】

本発明において、「即時放出」という用語は、活性薬剤（または薬物）が薬物の溶解または吸収の遅延または延期の意図なしで胃腸内容物に溶解するように製剤化されている生成物（または剤形）からの薬物（または活性薬剤）の放出を指すものとして定義される。あるいくつかの実施形態において、「即時放出」剤形という用語は、USP装置1（バスケット）における 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液（SGF）900ml中100rpmでのin vitro溶解による測定で、45分以内に、活性薬剤（複数可）の少なくとも約80%、または少なくとも約85%を放出する剤形を指す。

50

【0027】

本発明のあるいくつかの実施形態において、「持続放出剤形」という用語は、USP装置1（バスケット）における 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液（SGF）900 ml中100 rpmでのin vitro溶解による測定で、45分以内に、それに含まれる活性薬剤（複数可）の各々の約80%未満、または約75%未満を放出する剤形を指す。あるいくつかの実施形態において、「持続放出剤形」という用語は、 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液（SGF）900 mlにおける100 rpmのUSP装置1（バスケット）中でのin vitro溶解による測定で、45分以内に、それに含まれる活性薬剤（複数可）の各々の約80%未満、または約75%未満を放出する剤形を指す。

【0028】

「固形経口用持続放出剤形」という用語は、活性薬剤の（すなわち、活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）の）単位用量を含む医薬剤形であって、少なくとも1つの活性薬剤の少なくとも一部分が、摂取後に持続的方式で放出される、医薬剤形を指す。活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）の単位用量が、本明細書に記載のコア-シェル構造内に部分的に含まれ、または完全にすら含まれる。当該剤形は、1つのコア-シェル構造（例えば、コア-シェル構造が錠剤形態をとる場合）または2つ以上のコア-シェル構造（例えば、コア-シェル構造がビーズ、球体、ペレット、ミニタブレット、もしくはマルチ粒子の形態をとる場合）を含むことができる。当該剤形は、任意選択でさらに、当技術分野において従来のその他の賦形剤、アジュバント、及び添加物、または医薬剤形で使用され得る他の任意の追加的な特徴もしくは構成成分、例えば、保護（もしくは化粧）コーティングを含むことができる。持続放出医薬剤形は、例えば、コア-シェル構造（複数可）を含む錠剤、またはビーズもしくはマルチ粒子の形態のコア-シェル構造を含むカプセルであり得る。

【0029】

本発明の「固形経口用持続放出剤形」は、活性薬剤のうちの少なくとも1つの一部分を持続放出形態で、及び、当該活性薬剤の別の一部分を即時放出形態で、例えば、剤形を包囲する活性薬剤（複数可）の即時放出層として、または剤形内に含まれる即時放出構成成分として（例えば、コア-シェル構造のシェルを包むさらなる「即時放出」層として）、含むことができる。代替的に、本発明の「固形経口用持続放出剤形」は、活性薬剤のうちの1つを持続放出形態で、他方の活性薬剤（複数可）を即時放出形態で含むことができる。他の実施形態において、本発明の「固形経口用持続放出剤形」は、活性薬剤の各々の一部分を持続放出形態で、活性薬剤の各々の別の一部分を即時放出形態で含むことができる。また別の実施形態において、活性薬剤は全て、本発明の「固形経口用持続放出剤形」の持続放出形態で存在する。さらなる別個の実施形態において、本発明の「固形経口用持続放出剤形」は、1つの活性薬剤の一部分を持続放出形態で、当該活性薬剤の残りの部分を（他方の活性薬剤の全ての量と合わせて）即時放出形態で含むことができる。あるいくつかの実施形態において、本発明に従う「固形経口用持続放出剤形」は、投薬レジメンにおいて1日1回または1日2回もたらされ得る。

【0030】

本発明において、「固形経口用持続放出医薬剤形」という用語は、OROS（登録商標）（Osmotic Controlled Release Oral Delivery System（浸透圧制御放出経口送達システム））技術を用いた剤形を包含しない。そのため「固形経口用持続放出剤形」は、好ましくは、半透性コーティングを含む剤形を除外する。しかし、「固形経口用持続放出医薬剤形」は、例えば、剤形のコア-シェル構造（複数可）にコーティングされた、例えば、化粧フィルムコーティングを含んでもよい。

【0031】

本発明において、「第1のマトリックス製剤」という用語は、少なくとも1つの活性薬剤（すなわち、活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）から選択される少なくとも1つの活性薬剤）と、少なくとも1つの持続放出特徴、例えば、持続放出マトリックス材料（例えば、ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラッ

10

20

30

40

50

ク、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、特定のにはポリエチレンオキシド)とを含む、成形された固形形態の組成物として定義される。当該組成物は、任意選択で、さらなる化合物、すなわち、さらなる活性薬剤ならびに追加的な遅延剤及び/またはその他の材料(以下に限定されないが、当技術分野において従来のアジュバント及び添加物(例えば、滑沢剤)を含む)を含むことができる。

【0032】

本発明において、「第1のマトリックス製剤」という用語は、コアを包むシェルが不在の場合でも、それに含まれる活性薬剤(複数可)(すなわち、活性薬剤(A)及び/または活性薬剤(B))の持続放出をもたらす、持続放出マトリックス製剤を指す。したがって、本発明のあるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、USP装置1(バスケット)における 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液(SGF)900ml中100rpmでのin vitro溶解による測定で、45分以内に、それに含まれる各活性薬剤の約80%未満、または約75%未満を放出する。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液(SGF)900mlにおける100rpmのUSP装置1(バスケット)中でのin vitro溶解による測定で、1時間以内に、それに含まれる各活性薬剤の約80%未満、または約75%未満を放出する。

【0033】

本発明において、「第2のマトリックス製剤」という用語は2つの意味(すなわち、選択肢(i)及び選択肢(ii))を有し得る。

【0034】

選択肢(i)に従えば、「第2のマトリックス製剤」という用語は、少なくとも1つの活性薬剤(すなわち、活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)から選択される少なくとも1つの活性薬剤)と、当該少なくとも1つの活性薬剤が分散または包埋される少なくとも1つのマトリックス材料(複数可)(例えば、即時放出マトリックス材料または持続放出マトリックス材料)とを含む、組成物として定義される。あるいくつかの実施形態において、少なくとも1つのマトリックス材料(複数可)は、持続放出マトリックス材料(例えば、ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレートを含む)である。ある1つの実施形態において、マトリックス材料(複数可)はポリエチレンオキシドを含む。当該組成物は、任意選択で、さらなる化合物、すなわち、さらなる活性薬剤ならびに追加的な遅延剤及び/またはその他の材料(以下に限定されないが、当技術分野において従来のアジュバント及び添加物(例えば、滑沢剤)を含む)を含むことができる。この選択肢に従えば、「第2のマトリックス製剤」という用語は、それに含まれる活性薬剤(複数可)(すなわち、活性薬剤(A)及び/または活性薬剤(B))の持続放出をもたらす、持続放出マトリックス製剤を指す。したがって、本発明のあるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、USP装置1(バスケット)における 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液(SGF)900ml中100rpmでのin vitro溶解による測定で、45分以内に、それに含まれる各活性薬剤の約80%未満、または約75%未満を放出する。あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液(SGF)900mlにおける100rpmのUSP装置1(バスケット)中でのin vitro溶解による測定で、1時間以内に、それに含まれる各活性薬剤の約80%未満、または約75%未満を放出する。

【0035】

選択肢(ii)に従えば、「第2のマトリックス製剤」という用語は、少なくとも1つのマトリックス材料(例えば、ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート)を含む組成物として定義される。1つの実施形態において、第2のマトリックス製剤は持続放出材料(例えば、ポリエチレンオキシド)を含む。当該組成物は、任意選択で、さらなる化合物、すなわち、追加的な遅延剤及び/またはその他の材料(以下に限定

10

20

30

40

50

されないが、当技術分野において従来のなアジュバント及び添加物（例えば、滑沢剤）を含む）を含むことができ、ただし活性薬剤を含まない（すなわち、活性薬剤（A）も活性薬剤（B）も含まれない）。この選択肢に従えば、第2のマトリックス製剤は、第1のマトリックス製剤に含まれる活性薬剤の放出を制御するように働く。

【0036】

所与のコア-シェル構造における第1のマトリックス製剤及び/または第2のマトリックス製剤が、それに含まれる活性薬剤（複数可）の所望の放出プロファイルをもたらすかどうかを決定するために、以下の手順が適用され得る。

・第1のマトリックス製剤の放出プロファイルを決定するために、所与のコア-シェル構造のコアに対応する試験コア（すなわち、とりわけコア及びシェルの組成、重量、及び寸法が同じである）を調製し、このような試験コア（シェルなし）を *in vitro* 溶解試験に供する。

10

・第2のマトリックス製剤の放出プロファイルを決定するために、試験コア-シェル構造を調製し、*in vitro* 溶解試験に供する。試験コア-シェル構造は、コア内で活性薬剤が省かれ、同じ量のマトリックス材料で置き換えられていること（「ダミーコア」）を除き、所与のコア-シェル構造に対応する（すなわち、とりわけコア及びシェルの組成、重量、及び寸法が同じである）。

【0037】

本発明において、「活性薬剤を含むマトリックス製剤」という表現は、それぞれの活性薬剤がマトリックス製剤中に包埋されていること、例えば、マトリックス製剤中で活性薬剤の固溶体、分散体、または分子分散体の形態での包埋を意味する。

20

【0038】

本発明において、「コアを包むシェル」という表現は、コアの表面の少なくとも95%、少なくとも97%、または100%がシェルによって包囲されていることを意味し、このとき、コアの第1のマトリックス製剤及びシェルの第2のマトリックス製剤は、直接接触している場合もあれば、中間層またはコーティングによって分離されている場合もある。あるいくつかの実施形態において、コアの第1のマトリックス製剤及びシェルの第2のマトリックス製剤は直接接触している。

【0039】

本発明において、第2のマトリックス製剤からなる「シェル」は、必ずしも「コア-シェル構造」の最外層に相当するとは限らない。したがって、あるいくつかの実施形態において、コア-シェル構造は、コア及びコアを包むシェルに加えて、シェルを包む1つ以上の追加的な層を含む。例えば、追加的な層は第3のマトリックス製剤からなることができ、このとき「第3のマトリックス製剤」という用語は、「第2のマトリックス製剤」という用語に関し本明細書に記載の意味と類似の意味を有し得る。また、追加的な層は、活性薬剤（A）のある量及び/または活性薬剤（B）のある量を含む製剤であって、（全体の剤形が依然として活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）の持続放出をもたらす限りは）それに含まれる活性薬剤の即時放出をもたらす、製剤であってもよい。また、追加的な層は、保護または化粧コーティングであっても、食味マスキングコーティングであってもよい。

30

【0040】

本明細書で使用される「模擬胃腸液」または「SGF」という用語は、胃の条件を模倣するために溶解試験で利用される水性溶液、例えば、0.1NのHClを指す。

40

【0041】

「USP装置1（バスケット）」という用語は、米国薬局方39（2016）に記載の装置1（バスケット装置）を指す（特定的には、Section<711>Dissolutionを参照）。「USP装置1（バスケット）」における *in vitro* 溶解試験」という用語は、米国薬局方39（2016）に記載の装置1（バスケット）を用いたそれぞれの方法を指す（特定的には、Section<711>Dissolutionを参照）。

【0042】

50

本発明において、「USP装置1（バスケット）における*in vitro*溶解試験」は、溶解媒体にひとたび水和したときにポリエチレンオキシド含有錠剤がバスケット頂部の裏面またはシャフトの底部に粘着する傾向を低減するため、USP装置1バスケットに対し、保持スプリングをバスケット上部（錠剤の上方）に配置して装備することにより、わずかに変更された形態で使用される。例えば、不動態化（*passivized*）ステンレス鋼316スプリング（外径1.5cm及び長さ2cm）を使用することができる。

【0043】

本発明において、「ポリエチレンオキシド」（「PEO」）という用語は、当技術分野で従来的である測定で、好ましくは下記でさらに説明されるレオロジー測定に基づく測定で、およその分子量が少なくとも25,000、好ましくはおよその分子量が少なくとも100,000であるものとして定義される。およその分子量がこれより低い組成物は、通常ポリエチレングリコールと呼ばれる。

【0044】

本発明において、ポリエチレンオキシドのおよその分子量はレオロジー測定に基づき決定される。ポリエチレンオキシドは多分散ポリマーであるため、ポリエチレンオキシドの（レオロジー測定に基づき決定される）およその分子量は、平均分子量に対応する。

【0045】

本発明において、（レオロジー測定に基づき決定される）ある一定のおよその分子量を有するポリエチレンオキシドは、単一グレードの（市販の）ポリエチレンオキシドである場合もあれば、2つ以上のグレードの混合物またはブレンドである場合もある。

【0046】

ポリエチレンオキシド（単一グレードまたは混合グレード）のおよその分子量は、以下のように、レオロジー測定に基づき決定される。

- ・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの5%（重量による）水性溶液が、25、50rpmにおけるBrookfield粘度計Model RVT、スピンドルNo. 1を用いて30~50mPa s（cP）の粘度範囲を示す場合、およその分子量100,000を有するとみなされる。

- ・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの5%（重量による）水性溶液が、25、50rpmにおけるBrookfield粘度計Model RVT、スピンドルNo. 1を用いて55~90mPa s（cP）の粘度範囲を示す場合、およその分子量200,000を有するとみなされる。

- ・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの5%（重量による）水性溶液が、25、10rpmにおけるBrookfield粘度計Model RVF、スピンドルNo. 1を用いて600~1,200mPa s（cP）の粘度範囲を示す場合、およその分子量300,000を有するとみなされる。

- ・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの5%（重量による）水性溶液が、25、2rpmにおけるBrookfield粘度計Model RVF、スピンドルNo. 2を用いて4,500~8,800mPa s（cP）の粘度範囲を示す場合、およその分子量600,000を有するとみなされる。

- ・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの5%（重量による）水性溶液が、25、2rpmにおけるBrookfield粘度計Model RVF、スピンドルNo. 2を用いて8,800~17,600mPa s（cP）の粘度範囲を示す場合、およその分子量900,000を有するとみなされる。

- ・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの2%（重量による）水性溶液が、25、10rpmにおけるBrookfield粘度計Model RVF、スピンドルNo. 1を用いて400~800mPa s（cP）の粘度範囲を示す場合、およその分子量1,000,000を有するとみなされる。

- ・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの2%（重量による）水性溶液が、25、10rpmにおけるBrookfield粘度計Model RVF、スピンドルNo. 3を用いて2,000~4,000mPa s（cP）の粘度範囲を示す場合

10

20

30

40

50

、およその分子量 2,000,000 を有するとみなされる。

・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの 1% (重量による) 水性溶液が、25、2rpm における Brookfield 粘度計 Model RVF、スピンドル No. 2 を用いて 1,650 ~ 5,500 mPa s (cP) の粘度範囲を示す場合、およその分子量 4,000,000 を有するとみなされる。

・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの 1% (重量による) 水性溶液が、25、2rpm における Brookfield 粘度計 Model RVF、スピンドル No. 2 を用いて 5,500 ~ 7,500 mPa s (cP) の粘度範囲を示す場合、およその分子量 5,000,000 を有するとみなされる。

・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの 1% (重量による) 水性溶液が、25、2rpm における Brookfield 粘度計 Model RVF、スピンドル No. 2 を用いて 7,500 ~ 10,000 mPa s (cP) の粘度範囲を示す場合、およその分子量 7,000,000 を有するとみなされる。

・ポリエチレンオキシドは、当該ポリエチレンオキシドの 1% (重量による) 水性溶液が、25、2rpm における Brookfield 粘度計 Model RVF、スピンドル No. 2 を用いて 10,000 ~ 15,000 mPa s (cP) の粘度範囲を示す場合、およその分子量 8,000,000 を有するとみなされる。

【0047】

あるいくつかの実施形態において、マトリックス製剤が 2 つ以上のグレードのポリエチレンオキシドを含む場合、それに含まれるポリエチレンオキシドグレードの混合物全体、またはその下位群 (単一のポリエチレンオキシドグレードのみを含む) は、レオロジー測定に基づき決定される、所与のおよその分子量 (またはおよその分子量範囲) の定義を満たす。

【0048】

本発明において、上記のレオロジー試験の 2 つ以上の基準を満たすポリエチレンオキシド (単一グレードまたはグレード混合物) は、それぞれのより高い方のおよその分子量に割り当てられる。例えば、ポリエチレンオキシドの 1% (重量による) 水性溶液において、25、2rpm における Brookfield 粘度計 Model RVF、スピンドル No. 2 を用いて、およその分子量 4,000,000 と 5,000,000 との間の閾値である 5,500 mPa s (cP) の粘度を示すポリエチレンオキシドは、およその分子量 5,000,000 に割り当てられる。同様に、(上記で指定されたそれぞれの試験条件下で) およその分子量 900,000 及び 1,000,000 の両方のレオロジー試験基準を満たすポリエチレンオキシド (単一グレードまたはグレードの混合物) は、より高い方のおよその分子量 1,000,000 に割り当てられる。

【0049】

同様に、上記のレオロジー試験条件を用いてポリエチレンオキシド (単一グレードまたはグレードのブレンド) に対し測定された粘度が、本明細書で「定義されない」粘度範囲 (本明細書で特定のおよその分子量に割り当てられない粘度範囲) 内に収まる状況が生じ得る。例えば、ポリエチレンオキシドは、(上記で指定されたそれぞれの試験条件下で) 本明細書においておよその分子量 1,000,000 に割り当てられた粘度範囲を上回る粘度を示す場合もあれば、他方では、(上記で指定されたそれぞれの試験条件下で) 本明細書においておよその分子量 2,000,000 に割り当てられた粘度範囲を下回る粘度を示す場合もある。本発明において、このようなポリエチレンオキシドは、測定された粘度に最も近い粘度範囲と関連づけられたおよその分子量に割り当てられる。

【0050】

本発明において、「直接圧縮」という用語は、錠剤または他の任意の圧縮成形された固形形態 (例えば、本明細書に記載のコア - シェル構造のコア及び / またはシェル) が、例えば、拡散ブレンド及び / または対流混合プロセス (例えば、Guidance for Industry, SUPAC - IR / MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms

10

20

30

40

50

、Manufacturing Equipment Addendum)を用いることにより化合物をドライブレンドするステップと、成形された固形形態を取得するためにドライブレンドを圧縮するステップとを含むプロセスによって作製される、打錠プロセスを指すものとして定義される。

【0051】

本発明において、「活性薬剤」という用語は医薬的活性物質として定義される。あるいくつかの実施形態において、本明細書で使用され得る活性薬剤には、オピオイドアゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、及び/またはオピオイド鎮痛剤が含まれる。別個の実施形態において、本明細書で使用され得る活性薬剤としては、以下に限定されないが、抗ヒスタミン薬（例えば、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン及びd-マレイン酸クロルフェニラミン）、非ステロイド性抗炎症剤（例えば、ナプロキセン、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、スリダク、Cox-2阻害剤）及びアセトアミノフェン、抗がん剤（例えば、タモキシフェン、ゲフィチニブ、レトロゾール、アナストロゾール、ピカルタミド、フルタミド、イマチニブ、テモゾロミド、エトポシド、パクリタキセルなど）、抗うつ薬（例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、パロキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリンなど）、制吐薬（例えば、メトクロプラミド、メタ-5-イルナルトレキソン）、抗てんかん薬（例えば、フェニロイン、メプロバメート、及びニトラゼパム）、血管拡張薬（例えば、ニフェジピン、パパベリン、ジルチアゼム、ニカルジピン）、鎮咳剤及び去痰薬（例えば、リン酸コデイン）；抗喘息薬（例えば、テオフィリン）、制酸薬、鎮痙薬（例えば、アトロピン、スコポラミン）、抗糖尿病薬（例えば、インスリン）、利尿薬（例えば、エタクリン酸、ベンドロフルチアジド）、抗低血圧薬（例えば、プロブラノロール、クロニジン）、抗高血圧薬（例えば、クロニジン、メチルドパ）、気管支拡張薬（例えばアルブテロール）、ステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、プレドニゾン）、抗生物質（例えば、テトラサイクリン）、抗痔核薬、催眠薬、向精神薬、止痢薬、粘液溶解薬、鎮静薬、うっ血除去薬（例えば、プソイドエフェドリン）、緩下薬、ビタミン、刺激薬（中枢神経刺激薬（例えば、メチルフェニデート、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、及びマジンドール）を含む）、非オピオイド鎮痛剤（例えば、アセトアミノフェン）、食欲抑制薬（例えば、フェニルプロパノールアミン）、ならびにカンナビノイドが挙げられる。

【0052】

活性薬物は、遊離塩基形態（もしくは遊離酸形態）または医薬的に許容される塩形態で使用され得ることを理解されたい。活性薬剤の遊離塩基（または遊離酸）及び活性薬剤の医薬的に許容される塩は、無溶媒形態で（例えば無水形態で）、溶媒和形態で（例えば水和形態で）、及び錯体として、ならびに前述のものの混合物として存在することができる。さらに、活性薬剤は同位体的に標識（例えば、放射能標識）されてもよい。本発明に従って使用され得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、これらのそれぞれについて ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl 、好ましくは ^3H 、 ^{11}C 、及び ^{14}C が挙げられる。

【0053】

本発明において、活性薬剤(A)は活性薬剤(B)と異なる。このことは、活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)が活性薬剤分子の構造において異なることを意味する。同じ活性薬剤分子の2つの塩形態（例えば、塩酸モルヒネ及び硫酸モルヒネ）は異なるとはみなされない。

【0054】

本発明において、「オピオイドアゴニスト（複数可）」という用語は、純粋なオピオイドアゴニスト、混合型オピオイドアゴニスト-アンタゴニスト、部分オピオイドアゴニスト、及びこれらの混合物からなる群より選択される、1つ以上の化合物を意味する。「オピオイドアゴニスト」という用語は、オピオイドアゴニストの遊離塩基形態及びその医薬

的に許容される塩を包含する。オピオイドアゴニストの遊離塩基及び医薬的に許容される塩は、無溶媒形態で（例えば無水形態で）、溶媒和形態で（例えば水和形態で）、及び錯体として、ならびに前述のものの混合物として存在することができる。

【 0 0 5 5 】

本発明において、「オピオイド鎮痛剤」という用語は、鎮痛効果を有する1つ以上の化合物を意味し、このような化合物は、純粋なオピオイドアゴニスト、混合型オピオイドアゴニスト-アンタゴニスト、部分オピオイドアゴニスト、及びこれらの混合物からなる群より選択される。「オピオイド鎮痛剤」という用語は、オピオイド鎮痛剤の遊離塩基形態及びその医薬的に許容される塩を包含する。オピオイド鎮痛剤の遊離塩基及び医薬的に許容される塩は、無溶媒形態で（例えば無水形態で）、溶媒和形態で（例えば水和形態で）、及び錯体として、ならびに前述のものの混合物として存在することができる。

10

【 0 0 5 6 】

本発明において、「オピオイドアンタゴニスト」という用語は、オピオイドアンタゴニストの遊離塩基形態及びその医薬的に許容される塩を包含する。オピオイドアンタゴニストの遊離塩基及び医薬的に許容される塩は、無溶媒形態で（例えば無水形態で）、溶媒和形態で（例えば水和形態で）、及び錯体として、ならびに前述のものの混合物として存在することができる。

【 0 0 5 7 】

「オピオイド誘導性の有害な薬物力学的応答」という用語は、意図された治療効果のためにオピオイド療法を受けている患者が経験する意図されない副作用を意味する。典型的には、意図された効果とは鎮痛であり、オピオイドとはオピオイド鎮痛剤である。オピオイド療法に伴う意図されない副作用としては、多幸感、高揚感、腸管機能不全、悪心、嘔吐、傾眠、めまい、呼吸抑制、致死、頭痛、口渇、鎮静、発汗、無力症、低血圧、身体違和感、せん妄、縮腫、そう痒、蕁麻疹、尿閉、痛覚過敏、アロディニア、身体的依存及び耐性、特定的には、多幸感、高揚感、腸管機能不全、呼吸抑制、及び致死性が挙げられる。

20

【 0 0 5 8 】

本発明において、「塩」という用語は、無機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など；及び有機酸塩、例えば、ミリスチン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩など；スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など；及びアミノ酸、例えばアルギニン塩（*arginate*）、アスパラギン塩（*asparaginate*）、グルタミン酸塩などを含む。塩は、無溶媒形態で（例えば無水形態で）、溶媒和形態で（例えば水和形態で）、及び錯体として、ならびに前述のものの混合物として存在することができる。特定的には、塩は、無溶媒形態で（例えば無水形態で）、及び溶媒和形態で（例えば水和形態で）、存在することができる。

30

【 0 0 5 9 】

本明細書において、「オキシコドン」という用語は、具体的な指示がない限り、オキシコドン塩基もしくはその医薬的に許容される塩、またはこれらの混合物を意味する。オキシコドン塩基及びその医薬的に許容される塩は、無溶媒形態で（例えば無水形態で）、溶媒和形態で（例えば水和形態で）、及び錯体として、ならびに前述のものの混合物として存在することができる。これと同じ意味が、必要な変更を加えて、具体的に言及されるその他の活性薬剤、例えば、「ブプレノルフィン」、「コデイン」、「ヒドロコドン」、「ヒドロモルホン」、「メサドン」、「モルヒネ」、「オキシモルホン」、「トラマドール」、「ナロキソン」、「ナルトレキソン」、「メチルナルトレキソン」、及び「ナルメフェン」などにも適用される。

40

【 0 0 6 0 】

あるいくつかの実施形態において、「ブプレノルフィン」という用語は、ブプレノルフィンプロドラッグも包含する。

【 0 0 6 1 】

本発明において、「活性薬剤（複数可）の医薬的に許容される塩」（例えば、「塩酸オ

50

キシコドン」及び「塩酸ブプレノルフィン」という用語は、無溶媒形態（例えば無水形態）、溶媒和形態（例えば水和形態）、及び錯体、ならびに前述のものの混合物を包含する。特定的には、この引用された用語は、無溶媒（無水）塩及び／または水和塩を包含する。

【0062】

本発明において、分子量が丸括弧内に追加されているときは常に、このような分子量を有する活性薬剤の特定の形態が言及されている。例えば、塩酸オキシコドンの後に（ $Mw = 351.82 \text{ g/mol}$ ）が追加されている場合、これは溶媒または錯化剤を含まない塩酸オキシコドン指す。同様に、ブプレノルフィンの後の丸括弧内に $Mw = 467.64 \text{ g/mol}$ という分子量が追加されている場合、これは溶媒または錯化剤を含まない遊離塩基形態のブプレノルフィン指す。

10

【0063】

PCT国際公開第WO2005/097801A1号は、塩酸オキシコドン中に不純物として存在する14-ヒドロキシコデインの量を100 ppm未満に低下させるためのプロセスについて説明している。特定的には、100 ppmを超える14-ヒドロキシコデインレベルを有する塩酸オキシコドンが水素化され、よって約25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを達成するプロセスが説明されている。また、当該出願では、例えば、約25 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する塩酸オキシコドンも説明されている。塩酸オキシコドン中の14-ヒドロキシコデイン含量に関連して当該出願で使用されている「ppm」という用語は、当該出願で、特定的にはその実施例6で定義されている。このPCT出願の開示内容は、その全体が、特定的には、当該プロセスと、塩酸オキシコドンと、「ppm」の定義とに関して、参照により本明細書に援用される。

20

【0064】

US9,073,933は、少なくとも95%の塩酸オキシコドンと、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインと、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインと、1つの実施形態ではさらに5 ppm未満のコデインとを含む、塩酸オキシコドン組成物を特許請求している。US7,683,072は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインを有する塩酸オキシコドン活性医薬成分であって、14-ヒドロキシコデインの少なくとも一部分が8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインに由来する、塩酸オキシコドン活性医薬成分を特許請求している。US9,522,919は、塩酸オキシコドンと8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインとを含む塩酸オキシコドン組成物であって、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインのオキシコドンHClに対する比率がHPLCによる測定で0.04%以下である、塩酸オキシコドン組成物を特許請求している。そして1つの実施形態において、当該塩酸オキシコドン組成物はさらに、100 ppm未満の14-ヒドロキシコデインを含む。塩酸オキシコドン中の14-ヒドロキシコデイン含量に関連して当該特許で使用されている「ppm」という用語は、当該特許で、特定的にはその実施例6で定義されている。これらの特許の各々の開示内容は、その全体が、特定的には、塩酸オキシコドン組成物と、「ppm」の定義とに関して、参照により本明細書に援用される。

30

40

【0065】

活性薬剤が塩酸オキシコドンである場合の本発明のあるいくつかの実施形態において、約100 ppm未満、約25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満、約2 ppm未満、約1 ppm未満、約0.5 ppm未満、または約0.25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する塩酸オキシコドンが使用され得る（「ppm」は、WO2005/097801に、特定的にはその実施例6に記載のように定義される）。あるいくつかの実施形態において、約25 ppm未満または約10 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する塩酸オキシコドンが使用される。あるいくつかの実施形態において、当該塩酸オキシコドンは、WO2005/097801に記載のような、不純物として存在する14-ヒドロキシコデインの量を低下させるた

50

めのプロセスを用いて調製される。

【 0 0 6 6 】

「疼痛」という用語は、悪性由来及び非悪性由来の中等度～重度、及び／または慢性の疼痛、特定的には悪性由来及び非悪性由来の重度～最重度及び慢性の疼痛を意味し、以下に限定されないが、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、及び内臓痛が含まれる。例としては、以下に限定されないが、がん、リウマチ、及び関節炎などの疾患から生じる重度の疼痛が挙げられる。さらなる例は、術後痛、群発頭痛、歯痛、外科的疼痛、重度熱傷から生じる疼痛、第3度熱傷、背部痛、腰痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、中枢痛、骨損傷痛、及び分娩中の疼痛である。

【 0 0 6 7 】

「患者」という用語は、処置の必要性を示唆する特定の症状（1つもしくは複数）の臨床的徴候を提示しているか、ある状態について防止的もしくは予防的に処置されているか、または処置されるべき状態と診断されている、対象、例えば哺乳類、とりわけヒトを意味する。「対象」という用語は、「患者」という用語の定義を包含し、かつ、あらゆる点でまたは特定の状態に関して完全に正常である個体を除外しない。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 8 】

【図1】実施例1に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図2】実施例2に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図3】実施例3に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図4】実施例4に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図5】実施例5に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図6】実施例6に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図7】実施例7に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図8】実施例8に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図9】実施例9に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図10】実施例10に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図11】実施例11に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図12】実施例12に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図13】実施例13に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図14】実施例14に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図15】実施例15に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図16】実施例16に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図17】実施例17に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果を示すグラフである。

【図18】保持スプリングをバスケットの上部（錠剤の上方）に配置して装備しているUSPバスケットの概略図である。

【図19】実施例#1～#8のコア-シェル構造を図示する概略図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 9 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）を含むコア-シェル構造を含む、固形経口用持続放出剤形であって、コア-シェル構造が、

（1）第1のマトリックス製剤を含むコアであって、

第1のマトリックス製剤が、活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む、コアと、

（2）コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルとを含み、

第1のマトリックス製剤と第2のマトリックス製剤との重量比が約1：10～約4：1である、

固形経口用持続放出剤形を対象とする。

【 0 0 7 0 】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤と第2のマトリックス製剤との重量比は、約1:10~約3:1、または約1:8~約3:1である。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤と第2のマトリックス製剤との重量比は、約1:7~約3:1、約1:6~約3:1、または約1:5~約3:1である。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤と第2のマトリックス製剤との重量比は、約1:5~約2:1、約1:5~約1:1、約1:5~約9:10、約1:4~約9:10、または約1:4~約5:6である。

【0071】

あるいくつかの実施形態において、剤形は、活性薬剤(A)の総量及び活性薬剤(B)の総量を含み、活性薬剤(A)の総量の少なくとも90重量%及び活性薬剤(B)の総量の少なくとも90重量%は、コア-シェル構造の第1のマトリックス製剤及び/または第2のマトリックス製剤に含まれる。あるいくつかの実施形態において、活性薬剤(A)の総量の少なくとも95重量%及び活性薬剤(B)の総量の少なくとも95重量%は、コア-シェル構造の第1のマトリックス製剤及び/または第2のマトリックス製剤に含まれる。あるいくつかの実施形態において、活性薬剤(A)の総量及び活性薬剤(B)の総量は、コア-シェル構造の第1のマトリックス製剤及び/または第2のマトリックス製剤に含まれる。理解されたいのは、固形経口用持続放出剤形に含まれる活性薬剤(A)の総量及び活性薬剤(B)の総量が、それぞれ治療有効量に相当するということである。

【0072】

あるいくつかの実施形態において、コアは、約90重量%~約100重量%、または約95重量%~約100重量%、または約98重量%~約100重量%の第1のマトリックス製剤を含む。示されている重量パーセンテージ値は、コアの重量に基づく。あるいくつかの実施形態において、コアは第1のマトリックス製剤からなる。

【0073】

マトリックス製剤

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、ポリエチレンオキシド、アクリルポリマー、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、コポリマー、及びこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも1つの材料を含む。

【0074】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000~900,000を有するポリエチレンオキシド、レオロジー測定に基づくおよその分子量1,000,000~8,000,000を有するポリエチレンオキシド、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマー及びコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース、天然及び合成ワックス、脂肪酸、ならびに脂肪アルコールから選択されるワックス、水素化ヒマシ油、水素化植物油、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも1つの材料を含む。

【0075】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、約20重量%~約99重量%、または約40重量%~約99重量%、または約50重量%~約99重量%、または約60重量%~約99重量%の当該少なくとも1つの材料を含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、約20重量%~約98重量%、または約40重量%~約98重量%、または約50重量%~約95重量%、または約60重量%~約95重量%の当該少なくとも1つの材料を含む。示されている重量パーセンテージ値は、第1のマトリックス製剤の重量に基づく。

【0076】

あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群より選択され

10

20

30

40

50

る少なくとも1つの材料を含む。あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000~900,000を有するポリエチレンオキシド、レオロジー測定に基づくおよその分子量1,000,000~8,000,000を有するポリエチレンオキシド、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマー及びコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース、天然及び合成ワックス、脂肪酸、ならびに脂肪アルコールから選択されるワックス、水素化ヒマシ油、水素化植物油、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも1つの材料を含む。

【0077】

あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、約20重量%~約100重量%、または約40重量%~約100重量%、または約50重量%~約100重量%、または約60重量%~約100重量%、または約80重量%~約100重量%の当該少なくとも1つの材料を含む。あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、約20重量%~約99重量%、または約40重量%~約99重量%、または約50重量%~約99重量%、または約60重量%~約99重量%、または約80重量%~約99重量%の当該少なくとも1つの材料を含む。あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、約40重量%~約98重量%、または約50重量%~約98重量%、または約60重量%~約98重量%、または約80重量%~約98重量%、または約80重量%~約98重量%の当該少なくとも1つの材料を含む。示されている重量パーセンテージ値は、第2のマトリックス製剤の重量に基づく。

【0078】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤はさらに滑沢剤を含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、約0.5重量%~約5重量%、または約0.5重量%~約2重量%の滑沢剤を含む。示されている重量パーセンテージ値は、第1のマトリックス製剤の重量に基づく。

【0079】

あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤はさらに滑沢剤を含む。あるいくつかの実施形態において、第2のマトリックス製剤は、約0.5重量%~約5重量%、または約0.5重量%~約2重量%の滑沢剤を含む。示されている重量パーセンテージ値は、第2のマトリックス製剤の重量に基づく。

【0080】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤の両方は滑沢剤を含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤の両方は約0.5重量%~約2重量%の滑沢剤を含む。

【0081】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤及び/または第2のマトリックス製剤に含まれる滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及びこれらの混合物からなる群より選択される。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤及び/または第2のマトリックス製剤に含まれる滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。

【0082】

ポリエチレンオキシドを含むマトリックス製剤

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。

【0083】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000~900,000、または100,000~600,000

10

20

30

40

50

00、または100,000~300,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000、200,000、300,000、600,000、または900,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。

【0084】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量1,000,000~8,000,000、または2,000,000~8,000,000、または4,000,000~8,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量4,000,000、5,000,000、7,000,000、または8,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量4,000,000、または5,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量4,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。

【0085】

例えば、以下のポリエチレンオキシドグレードは、POLYOX（登録商標）Water-Soluble Resin NFという商品名でDow Chemical companyから市販されており、本発明の実施形態で使用するすることができる。

【表1】

PEO グレード	およその分子量（レオロジー測定に基づく）
POLYOX（登録商標）WSR N-10 NF	100,000
POLYOX（登録商標）WSR N-80 NF	200,000
POLYOX（登録商標）WSR N-750 NF	300,000
POLYOX（登録商標）WSR-205 NF	600,000
POLYOX（登録商標）WSR-1105 NF	900,000
POLYOX（登録商標）WSR N-12K NF	1,000,000
POLYOX（登録商標）WSR N-60K NF	2,000,000
POLYOX（登録商標）WSR-301 NF	4,000,000
POLYOX（登録商標）WSR Coagulant NF	5,000,000
POLYOX（登録商標）WSR-303 NF	7,000,000

【0086】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、約20重量%~約99重量%、または約40重量%~約99重量%、または約50重量%~約99重量%、または約60重量%~約99重量%の当該少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は、約20重量%~約98重量%、または約40重量%~約98重量%、または約50重量%~約95重量%、または約60重量%~約95重量%の当該少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む。示されている重量パーセンテージ値は、第1のマトリックス製剤の重量に基づく。

【0087】

あるいくつかの実施形態において、少なくとも1つのポリエチレンオキシド、任意選択の活性薬剤（A）、任意選択の活性薬剤（B）、及び任意選択の滑沢剤は、合計で、第1のマトリックス製剤の約95重量%~約100重量%、または第1のマトリックス製剤の

約 98 重量% ~ 約 100 重量%、または第 1 のマトリックス製剤の約 99 重量% ~ 約 100 重量%を構成する。示されている重量パーセンテージ値は、第 1 のマトリックス製剤の重量に基づく。

【0088】

あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

【0089】

あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 100, 000 ~ 900, 000、または 100, 000 ~ 600, 000、または 100, 000 ~ 300, 000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 100, 000、200, 000、300, 000、600, 000、または 900, 000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 100, 000、200, 000、または 300, 000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 100, 000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

10

【0090】

あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1, 000, 000 ~ 8, 000, 000、または 2, 000, 000 ~ 8, 000, 000、または 4, 000, 000 ~ 8, 000, 000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 4, 000, 000、5, 000, 000、7, 000, 000、または 8, 000, 000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

20

【0091】

あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、約 20 重量% ~ 約 100 重量%、または約 40 重量% ~ 約 100 重量%、または約 50 重量% ~ 約 100 重量%、または約 60 重量% ~ 約 100 重量%、または約 80 重量% ~ 約 100 重量%の当該少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、約 20 重量% ~ 約 99 重量%、または約 40 重量% ~ 約 99 重量%、または約 50 重量% ~ 約 99 重量%、または約 60 重量% ~ 約 99 重量%、または約 80 重量% ~ 約 99 重量%の当該少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤は、約 40 重量% ~ 約 98 重量%、または約 50 重量% ~ 約 98 重量%、または約 60 重量% ~ 約 98 重量%、または約 80 重量% ~ 約 98 重量%、または約 85 重量% ~ 約 98 重量%の当該少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。示されている重量パーセンテージ値は、第 2 のマトリックス製剤の重量に基づく。

30

【0092】

あるいくつかの実施形態において、第 2 のマトリックス製剤において、少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、任意選択の活性薬剤 (A)、任意選択の活性薬剤 (B)、及び任意選択の滑沢剤は、合計で、第 2 のマトリックス製剤の約 95 重量% ~ 約 100 重量%、または第 2 のマトリックス製剤の約 98 重量% ~ 約 100 重量%、または第 2 のマトリックス製剤の約 99 重量% ~ 約 100 重量%を構成する。

40

【0093】

あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤及び第 2 のマトリックス製剤の両方は少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

【0094】

あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づ

50

くおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 6 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

【 0 0 9 5 】

あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 6 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

10

【 0 0 9 6 】

あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、第 2 のマトリックス製剤は、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

【 0 0 9 7 】

あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤は、(第 1 のマトリックス製剤の重量に基づいて) 約 5 0 重量 % ~ 約 9 5 重量 %、または約 6 0 重量 % ~ 約 9 5 重量 % の当該少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、第 2 のマトリックス製剤は、(第 2 のマトリックス製剤の重量に基づいて) 約 6 0 重量 % ~ 約 9 9 重量 %、または約 8 0 重量 % ~ 約 9 8 重量 % の当該少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

20

【 0 0 9 8 】

あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤は、(第 1 のマトリックス製剤の重量に基づいて) 約 5 0 重量 % ~ 約 9 5 重量 %、または約 6 0 重量 % ~ 約 9 5 重量 % の、レオロジー測定に基づくおよその分子量 2 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、第 2 のマトリックス製剤は、(第 2 のマトリックス製剤の重量に基づいて) 約 6 0 重量 % ~ 約 9 9 重量 %、または約 8 5 重量 % ~ 約 9 8 重量 % の、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 3 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。

30

【 0 0 9 9 】

あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤及び第 2 のマトリックス製剤は、異なるパーセンテージ (重量 %) のポリエチレンオキシド、異なるパーセンテージ (重量 %) の活性薬剤 (A)、及び / または異なるパーセンテージ (重量 %) の活性薬剤 (B) を含む。

【 0 1 0 0 】

第 1 のマトリックス製剤が少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む場合のあるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤は、第 1 のマトリックス製剤を、約 6 0 ~ 約 9 0 、または約 6 2 ~ 約 9 0 の温度に約 1 分 ~ 約 2 4 時間、または約 5 分 ~ 約 1 2 時間、または約 1 5 分 ~ 約 5 時間の期間供することにより、硬化され得る。あるいくつかの実施形態において、硬化させるステップは大気圧にて行われる。

40

【 0 1 0 1 】

第 1 のマトリックス製剤及び第 2 のマトリックス製剤が少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む場合のあるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤及び第 2 のマトリックス製剤は、第 1 のマトリックス製剤及び第 2 のマトリックス製剤を、約 6 0 ~ 約 9 0 、または約 6 2 ~ 約 9 0 の温度に約 1 分 ~ 約 2 4 時間、または約 5 分 ~ 約 1 2 時間、または約 1 5 分 ~ 約 5 時間の期間供することにより、硬化され得る。あるいくつかの実施形態において、硬化させるステップは大気圧にて行われる。

【 0 1 0 2 】

あるいくつかの実施形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は、以下

50

のステップを含むプロセスにより取得可能である：

a) 少なくとも、

少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)から選択される少なくとも1つの活性薬剤と、

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第1の組成物を形成すること、

b) 少なくとも、

少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)から選択される、任意選択の少なくとも1つの活性薬剤と、

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第2の組成物を形成すること、

c) ステップ(a)の第1の組成物を成形して、第1のマトリックス製剤を形成すること、

d) 任意選択で、第1のマトリックス製剤を硬化させることであって、第1のマトリックス製剤を、約60～約90、または約62～約90の温度に約1分～約24時間の期間供することを含む、硬化させること、

e) ステップ(b)の第2のマトリックス製剤をステップ(c)または(d)の第1のマトリックス製剤の周りに適用して、第1のマトリックス製剤を包む第2のマトリックス製剤を形成すること、

f) 任意選択で、第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤を硬化させることであって、第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤を、約60～約90、または約62～約90の温度に約1分～約24時間の期間供することを含む、硬化させること。

【0103】

あるいくつかの実施形態において、第1の組成物は、当該第1の組成物の直接圧縮により、ステップ(c)で成形される。あるいくつかの実施形態において、第2の組成物は、当該第2の組成物の圧縮コーティングにより、ステップ(e)で適用される。あるいくつかの実施形態において、任意選択の硬化させるステップ(d)及び/または(f)は大気圧にて行われる。

【0104】

硬化させるステップは、マトリックス製剤(複数可)に、剤形の粉碎または微粉碎を妨害し得る一定の硬度をもたらすことができる。

【0105】

固形経口用持続放出剤形

あるいくつかの実施形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は、錠剤またはカプセルの形態をとる。あるいくつかの実施形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は、錠剤の形態をとる。あるいくつかの実施形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は、カプセルの形態をとる。

【0106】

他の実施形態において、本発明の固形経口用持続放出剤形は、当技術分野で知られているその他の持続放出製剤を含む。例えば、本発明のコア-シェル構造は、コーティングピーズ、コーティングペレット、コーティング錠剤、またはイオン交換樹脂の形態で存在することができる。

【0107】

あるいくつかの実施形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は複数の粒子を含み、当該粒子の各々は当該コア-シェル構造を含む。

【0108】

あるいくつかの実施形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は少なくとも2つのミニタブレットを含み、当該ミニタブレットの各々は当該コア-シェル構造を含む。

10

20

30

40

50

【0109】

あるいくつかの実施形態において、剤形に含まれるコア-シェル構造は、単一単位用量錠剤の形態をとる。あるいくつかの実施形態において、コアは圧縮錠剤であり、シェルは圧縮コーティングである。

【0110】

あるいくつかの実施形態において、コア及びシェルは視覚的に区別不可能である。あるいくつかの実施形態において、(コアの)第1のマトリックス製剤及び(シェルの)第2のマトリックス製剤は、互いに10%以内のCIE L * A * B * 値を有する。

【0111】

活性薬剤

10

あるいくつかの実施形態において、剤形に含まれる活性薬剤(A)と剤形に含まれる活性薬剤(B)とのモル比は、約1:100~約100:1、または約1:50~約50:1、または約1:30~約30:1、または約1:1~約30:1、または約1:1~約20:1である。

【0112】

本発明に従って使用され得る活性薬剤は、遊離塩基形態または医薬的に許容される塩形態の任意の医薬的活性物質であり得る。あるいくつかの実施形態において、活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)は、同じクラスの化合物(例えば、オピオイド鎮痛剤)に属する。他の実施形態において、活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)は、異なるクラスの化合物に属し、例えば、一方の活性薬剤は抗てんかん薬であり、他方の活性薬剤は非オピオイド鎮痛剤である。

20

【0113】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤(A)はオピオイドアゴニストであり、活性薬剤(B)は、抗ヒスタミン、非ステロイド性抗炎症剤、制吐薬、抗がん剤、抗うつ剤、抗てんかん薬、血管拡張薬、鎮咳剤及び去痰薬、抗喘息薬、制酸薬、鎮痙薬、抗糖尿病薬、利尿薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、気管支拡張薬、ステロイド、抗生物質、抗痔核薬、催眠薬、向精神薬、止痢薬、粘液溶解薬、鎮静薬、うっ血除去薬、緩下薬、ビタミン、刺激薬、食欲抑制薬、非オピオイド鎮痛剤、ならびにカンナビノイドからなる群より選択される。

【0114】

30

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤(A)はオピオイドアゴニストであり、活性薬剤(B)は非オピオイド鎮痛剤である。あるいくつかの実施形態において、非オピオイド鎮痛剤は、非ステロイド性抗炎症剤からなる群より選択される。あるいくつかの実施形態において、非オピオイド鎮痛剤はアセトアミノフェンである。

【0115】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤(A)はオピオイドアゴニストであり、活性薬剤(B)はオピオイドアンタゴニストである。あるいくつかの実施形態において、オピオイドアンタゴニストは、ナロキソン、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、及びナルメフェンからなる群より選択される。

【0116】

40

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤(A)はオピオイドアゴニストであり、活性薬剤(B)は異なるオピオイドアゴニストである。

【0117】

あるいくつかの実施形態において、オピオイドアゴニストは、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、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、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、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、ジヒドロエトルフィン、フェンタニル

50

、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメサドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メサドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメサドン、ナロルフィン、ナルブフィン (nalbuphene)、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、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、プロヘプタジン (propheptazine)、プロメドール、プロペリジン、プロポキシフェン、スフェンタニル、タペンタドール、チリジン、及びトラマドールからなる群より選択される。あるいくつかの実施形態において、オピオイドアゴニストは、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、及びトラマドールからなる群より選択される。

10

【0118】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) は、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、及びトラマドールからなる群より選択され、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンである。あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンである。

【0119】

活性薬剤 (B) としてブプレノルフィンを含むあるいくつかの実施形態において、剤形は、約 0.5 mg ~ 約 20 mg、または約 2 mg ~ 約 20 mg、または約 2 mg ~ 約 16 mg のブプレノルフィン塩基 ($M_w = 467.64 \text{ g/mol}$) と等モルであるブプレノルフィンの総量を含むことができる。あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (B) は塩酸ブプレノルフィンであり、剤形は、約 0.5 mg ~ 約 20 mg、または約 2 mg ~ 約 20 mg、または約 2 mg ~ 約 16 mg のブプレノルフィン塩基 ($M_w = 467.64 \text{ g/mol}$) と等モルである塩酸ブプレノルフィンの総量を含む。

20

【0120】

活性薬剤 (A) としてオキシコドンを含むあるいくつかの実施形態において、剤形は、約 5 mg ~ 約 500 mg、または約 5 mg ~ 約 160 mg、または約 5 mg ~ 約 120 mg、または約 10 mg ~ 約 80 mg の塩酸オキシコドン ($M_w = 351.82 \text{ g/mol}$) と等モルであるオキシコドンの総量を含むことができる。あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) は塩酸オキシコドンであり、剤形は、約 5 mg ~ 約 500 mg、または約 5 mg ~ 約 160 mg、または約 5 mg ~ 約 120 mg、または約 10 mg ~ 約 80 mg の塩酸オキシコドン ($M_w = 351.82 \text{ g/mol}$) と等モルである塩酸オキシコドンの総量を含む。あるいくつかの実施形態において、剤形は、約 5 mg、約 7.5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 60 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 120 mg、または約 160 mg の塩酸オキシコドン ($M_w = 351.82 \text{ g/mol}$) と等モルである塩酸オキシコドンの総量を含む。

30

【0121】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンであり、剤形は、約 10 mg ~ 約 80 mg の塩酸オキシコドン ($M_w = 351.82 \text{ g/mol}$) と等モルであるオキシコドンの総量と、約 0.5 mg ~ 約 20 mg のブプレノルフィン塩基 ($M_w = 467.64 \text{ g/mol}$) と等モルであるブプレノルフィンの総量とを含む。あるいくつかの実施形態において、オキシコドンは塩酸オキシコドンであり、ブプレノルフィンは塩酸ブプレノルフィンである。

40

【0122】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンであり、剤形は、
オキシコドンの総量と、
ブプレノルフィンの総量と

50

を含み、

塩酸オキシコドン ($M_w = 351.82 \text{ g/mol}$) の等モル量 (mg) として表現される剤形中のオキシコドンの総量とブプレノルフィン塩基 ($M_w = 467.64 \text{ g/mol}$) の等モル量 (mg) として表現される剤形中のブプレノルフィンの総量とを用いて計算された、剤形中のオキシコドンの総量と剤形中のブプレノルフィンの総量との重量比は約 3 : 1 ~ 約 20 : 1 である。あるいくつかの実施形態において、剤形中のオキシコドンの総量と剤形中のブプレノルフィンの総量との重量比は、約 4 : 1 ~ 約 20 : 1、または約 4 : 1 ~ 約 10 : 1、または約 5 : 1 ~ 約 10 : 1 である。あるいくつかの実施形態において、オキシコドンは塩酸オキシコドンであり、ブプレノルフィンは塩酸ブプレノルフィンである。

10

【0123】

第1及び第2のマトリックス製剤間における活性薬剤 (A) 及び (B) の配分

あるいくつかの実施形態において、本発明は、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) を含むコア - シェル構造を含む、固形経口用持続放出剤形であって、コア - シェル構造が、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、

第1のマトリックス製剤が、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む、コアと、

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルと

を含み、

第2のマトリックス製剤が、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含み、

20

第1のマトリックス製剤と第2のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 10 ~ 約 4 : 1 である、

固形経口用持続放出剤形を対象とする。

【0124】

あるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤は活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含み、第2のマトリックス製剤は活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む。他の実施形態において、第1のマトリックス製剤は活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含み、第2のマトリックス製剤は活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む。

30

【0125】

したがって、あるいくつかの実施形態において、コア - シェル構造は、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、第1のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、コアと、

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、第2のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む、シェルと

を含む。

【0126】

他の実施形態において、コア - シェル構造は、

40

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、第1のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも1つの活性薬剤を含む、コアと、

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、第2のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、シェルと

を含む。

【0127】

あるいくつかの実施形態において (本明細書では「実施形態 # 1 と呼ばれる」)、コア - シェル構造は、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、第1のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、コアと、

50

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、第2のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、シェルとを含む。

【0128】

あるいくつかの実施形態において(本明細書では「実施形態#2と呼ばれる」)、コア-シェル構造は、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、第1のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、コアと、

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、第2のマトリックス製剤が活性薬剤(B)を含み活性薬剤(A)を含まない、シェルとを含む。

10

【0129】

あるいくつかの実施形態において(本明細書では「実施形態#3と呼ばれる」)、コア-シェル構造は、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、第1のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、コアと、

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、第2のマトリックス製剤が活性薬剤(A)を含み活性薬剤(B)を含まない、シェルとを含む。

20

【0130】

あるいくつかの実施形態において(本明細書では「実施形態#4と呼ばれる」)、コア-シェル構造は、

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、第1のマトリックス製剤が活性薬剤(A)を含み活性薬剤(B)を含まない、コアと、

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、第2のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、シェルとを含む。

【0131】

あるいくつかの実施形態において(本明細書では「実施形態#5と呼ばれる」)、コア-シェル構造は、

30

(1) 第1のマトリックス製剤を含むコアであって、第1のマトリックス製剤が活性薬剤(B)を含み活性薬剤(A)を含まない、コアと、

(2) コアを包み、第2のマトリックス製剤からなるシェルであって、第2のマトリックス製剤が活性薬剤(A)及び活性薬剤(B)の両方を含む、シェルとを含む。

【0132】

第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤の両方が活性薬剤(A)を含む場合のあるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤中の活性薬剤(A)と第2のマトリックス製剤中の活性薬剤(A)との重量比は、約1:50~約50:1、または約1:20~約20:1、または約1:10~約10:1、または約1:2~約50:1、または約1:2~約20:1、または約1:2~約10:1、または約1:1~約20:1、または約1:1~約10:1、または約1:1~約9:1、または約1:1~約5:1、または約2:1~約5:1であり得る。

40

【0133】

第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤の両方が活性薬剤(B)を含む場合のあるいくつかの実施形態において、第1のマトリックス製剤中の活性薬剤(B)と第2のマトリックス製剤中の活性薬剤(B)との重量比は、約1:50~約50:1、または約1:20~約20:1、または約1:10~約10:1、または約1:50~約2:1、または約1:20~約2:1、または約1:10~約2:1、または約1:20~約1:1、または約1:10~約1:1、または約1:9~約1:1、または約1:5~約

50

1 : 1、または約 1 : 5 ~ 約 1 : 2 であり得る。

【 0 1 3 4 】

あるいくつかの実施形態において（本明細書では「実施形態 # 6 と呼ばれる」）、コア - シェル構造は、

（ 1 ）第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤（ A ）を含み活性薬剤（ B ）を含まない、コアと、

（ 2 ）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤（ B ）を含み活性薬剤（ A ）を含まない、シェルとを含む。

【 0 1 3 5 】

あるいくつかの実施形態において（本明細書では「実施形態 # 7 と呼ばれる」）、コア - シェル構造は、

（ 1 ）第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤（ B ）を含み活性薬剤（ A ）を含まない、コアと、

（ 2 ）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤（ A ）を含み活性薬剤（ B ）を含まない、シェルとを含む。

【 0 1 3 6 】

あるいくつかの実施形態において（本明細書では「実施形態 # 8 と呼ばれる」）、コア - シェル構造は、

（ 1 ）第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤（ A ）及び活性薬剤（ B ）の両方を含む、コアと、

（ 2 ）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤（ A ）も活性薬剤（ B ）も含まない、シェルとを含む。

【 0 1 3 7 】

あるいくつかの実施形態において（本明細書では「実施形態 # 1 A と呼ばれる」）、コア - シェル構造は、

（ 1 ）第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、第 1 のマトリックス製剤が、

（第 1 のマトリックス製剤の重量に基づいて）約 6 0 重量 % ~ 約 9 5 重量 % の、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、

活性薬剤（ A ）の第 1 の量、及び

活性薬剤（ B ）の第 1 の量を含む、コアと、

（ 2 ）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、第 2 のマトリックス製剤が、

（第 2 のマトリックス製剤の重量に基づいて）約 8 0 重量 % ~ 約 9 8 重量 % の、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 6 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、

活性薬剤（ A ）の第 2 の量、及び

活性薬剤（ B ）の第 2 の量を含む、シェルとを含む、

第 1 のマトリックス製剤と第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 5 ~ 約 2 : 1 である。あるいくつかの実施形態において、第 1 のマトリックス製剤と第 2 のマトリックス製剤との重量比は、約 1 : 5 ~ 約 1 : 1、または約 1 : 5 ~ 約 9 : 1 0、または約 1 : 4 ~ 約 9 : 1 0、または約 1 : 3 ~ 約 9 : 1 0、または約 1 : 4 ~ 約 5 : 6、または約 1 : 3 ~ 約 5 : 6、または約 1 : 2 ~ 約 5 : 6、または約 1 : 2 ~ 約 3 : 4 である。

【 0 1 3 8 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤（ A ）の第 1 の量と活性薬剤（ A ）の第 2 の量との重量比は約 1 : 2 ~ 約 1 0 : 1 であり、活性薬剤（ B ）の第 1 の量と活性薬剤（

10

20

30

40

50

B) の第 2 の量との重量比は約 1 : 10 ~ 約 2 : 1 である。

【 0 1 3 9 】

他の実施形態において、活性薬剤 (A) の第 1 の量と活性薬剤 (A) の第 2 の量との重量比は約 1 : 1 ~ 約 10 : 1 であり、活性薬剤 (B) の第 1 の量と活性薬剤 (B) の第 2 の量との重量比は約 1 : 10 ~ 約 1 : 1 である。

【 0 1 4 0 】

別個の実施形態において、活性薬剤 (A) の第 1 の量と活性薬剤 (A) の第 2 の量との重量比は約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 であり、活性薬剤 (B) の第 1 の量と活性薬剤 (B) の第 2 の量との重量比は約 1 : 9 ~ 約 1 : 1 である。

【 0 1 4 1 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) の第 1 の量と活性薬剤 (A) の第 2 の量との重量比は約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 であり、活性薬剤 (B) の第 1 の量と活性薬剤 (B) の第 2 の量との重量比は約 1 : 5 ~ 約 1 : 1 である。

【 0 1 4 2 】

実施例 # 1 A の一例において、活性薬剤 (A) は、オキシコドン、ヒドロモルホン、フェンタニル、モルヒネ、またはこれらの医薬的に許容される塩からなる群より選択され、活性薬剤 (B) は、ブプレノルフィン遊離塩基またはその医薬的に許容される塩 (総称的には「ブプレノルフィン」) である。1 つの実施形態において、活性薬剤 (A) は、オキシコドン遊離塩基またはその医薬的に許容される塩 (総称的には「オキシコドン」) である。あるいくつかの実施形態において、剤形中のオピオイド鎮痛剤 (例えば、オキシコドン) の総量と剤形中のブプレノルフィンの総量との重量比は、約 4 : 1 ~ 約 20 : 1、または約 4 : 1 ~ 約 10 : 1 である。あるいくつかの実施形態において、剤形中の活性薬剤 (A) は塩酸オキシコドンであり、剤形中の活性薬剤 (B) は塩酸ブプレノルフィンである。

【 0 1 4 3 】

in vitro 放出

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、USP 装置 1 (バスケット) における 37.0 の酵素なしの模擬胃液 (SGF) 900 ml 中 100 rpm での *in vitro* 溶解による測定で、剤形から放出されるオキシコドンの量は、以下の基準 (a) ~ (d) のうちの少なくとも 1 つを満たす。

- a) 1 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 3 重量% ~ 約 45 重量% である；及び/または
- b) 2 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 10 重量% ~ 約 65 重量% である；及び/または
- c) 4 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 40 重量% ~ 約 80 重量% である；及び/または
- d) 8 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 70 重量% ~ 約 98 重量% である。

【 0 1 4 4 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、USP 装置 1 (バスケット) における 37.0 の酵素なしの模擬胃液 (SGF) 900 ml 中 100 rpm での *in vitro* 溶解による測定で、剤形から放出されるオキシコドンの量は、以下の基準 (a) ~ (d) のうちの少なくとも 1 つを満たす。

- a) 1 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 5 重量% ~ 約 35 重量% である；及び/または
- b) 2 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 20 重量% ~ 約 55 重量% である；及び/または
- c) 4 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 45 重量% ~ 約 75 重量% である；及び/または
- d) 8 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量は、約 75 重量% ~ 約 95 重量% である。

ある。

【 0 1 4 5 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンであり、 U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 . 0 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、以下の基準 (a) ~ (d) のうちの少なくとも 1 つを満たす。

a) 1 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 2 0 重量 % ~ 約 7 5 重量 % である ; 及び / または

b) 2 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 4 0 重量 % ~ 約 1 0 0 重量 % である ; 及び / または

c) 4 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 4 5 重量 % ~ 約 1 0 0 重量 % である ; 及び / または

d) 8 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 5 0 重量 % ~ 約 1 0 0 重量 % である。

【 0 1 4 6 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンであり、 U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 . 0 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、以下の基準 (a) ~ (d) のうちの少なくとも 1 つを満たす。

a) 1 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 3 0 重量 % ~ 約 7 0 重量 % である ; 及び / または

b) 2 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 5 0 重量 % ~ 約 9 0 重量 % である ; 及び / または

c) 4 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 5 5 重量 % ~ 約 9 5 重量 % である ; 及び / または

d) 8 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量は、約 6 0 重量 % ~ 約 9 8 重量 % である。

【 0 1 4 7 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンであり、 U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 . 0 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、1 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量 (1 0 0 % のブプレノルフィンに基づく重量 %) は、1 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量 (1 0 0 % のオキシコドンに基づく重量 %) を少なくとも 1 . 1 倍上回る。あるいくつかの実施形態において、当該倍数は少なくとも 1 . 2、または少なくとも 1 . 5 である。

【 0 1 4 8 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンであり、 U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 . 0 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、2 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量 (1 0 0 % のブプレノルフィンに基づく重量 %) は、2 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量 (1 0 0 % のオキシコドンに基づく重量 %) を少なくとも 1 . 1 倍上回る。あるいくつかの実施形態において、当該倍数は少なくとも 1 . 2、または少なくとも 1 . 5 である。

【 0 1 4 9 】

あるいくつかの実施形態において、活性薬剤 (A) はオキシコドンであり、活性薬剤 (B) はブプレノルフィンであり、 U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 . 0 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、4 時間時に剤形から放出されるブプレノルフィンの量 (1 0 0 % のブプレノルフィンに基づく重量 %) は、4 時間時に剤形から放出されるオキシコドンの量 (1 0 0 % のオキシコドンに基づく重量 %) を少なくとも 1 . 1 倍上回る。あるいくつかの実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、当該倍数は少なくとも 1 . 2、または少なくとも 1 . 5 である。

【 0 1 5 0 】

固形剤形の製造

あるいくつかの形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は、以下のステップを含むプロセスにより製造される：

(i) 少なくとも、

ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも 1 つの材料と、

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤と、

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第 1 の組成物を形成すること、

(i i) 少なくとも、

ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも 1 つの材料と、

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される、任意選択の少なくとも 1 つの活性薬剤と、

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第 2 の組成物を形成すること、

(i i i) ステップ (i) の第 1 の組成物を成形して、第 1 のマトリックス製剤を形成すること、

(i v) ステップ (i i) の第 2 のマトリックス製剤を第 1 のマトリックス製剤の周りに適用して、第 1 のマトリックス製剤を包む第 2 のマトリックス製剤を形成すること。

【 0 1 5 1 】

あるいくつかの形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は、以下のステップを含むプロセスにより製造される：

(i) 少なくとも、

レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 9 0 0 , 0 0 0 を有するポリエチレンオキシド、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有するポリエチレンオキシド、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマー及びコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース、天然及び合成ワックス、脂肪酸、ならびに脂肪アルコールから選択されるワックス、水素化ヒマシ油、水素化植物油、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも 1 つの材料と、

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤と、

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第 1 の組成物を形成すること、

(i i) 少なくとも、

レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 9 0 0 , 0 0 0 を有するポリエチレンオキシド、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有するポリエチレンオキシド、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマー及びコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース、天然及び合成ワックス、脂肪酸、ならびに脂肪アルコールから選択されるワックス、水素化ヒマシ油、水素化植物油、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも 1 つの材料と、

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される、任意選択の少なくとも 1 つの活性薬剤と、

10

20

30

40

50

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第 2 の組成物を形成すること、

(i i i) ステップ (i) の第 1 の組成物を成形して、第 1 のマトリックス製剤を形成すること、

(i v) ステップ (i i) の第 2 のマトリックス製剤を第 1 のマトリックス製剤の周りに適用して、第 1 のマトリックス製剤を包む第 2 のマトリックス製剤を形成すること。

【 0 1 5 2 】

成形するステップ (i i i) は、例えば、第 1 の組成物の直接圧縮、押出、または型による成形により実施して、第 1 のマトリックス製剤を形成することができる。ただし、錠剤または錠剤コアを製造するための当技術分野で知られている他の任意のプロセス（例えば、錠剤を形成するための湿式造粒及びその後の顆粒圧縮）も使用することができる。

10

【 0 1 5 3 】

あるいくつかの実施形態において、第 1 の組成物は、当該第 1 の組成物の直接圧縮により、ステップ (i i i) で成形される。直接圧縮は、湿式造粒のようなプロセスステップを回避することにより錠剤を成形するための効率的で簡便なプロセスである。直接圧縮を使用して、例えば、コアが圧縮錠剤でありシェルが圧縮コーティングである錠剤またはミニタブレットの形態のコア - シェル構造を調製することができる。

【 0 1 5 4 】

ステップ (i v) は、例えば、第 2 の組成物の圧縮コーティング、型による成形、もしくはスプレーにより、または第 2 の組成物に浸漬することにより、実施することができる。あるいくつかの実施形態において、第 2 の組成物は、当該第 2 の組成物の圧縮コーティングにより、ステップ (i v) で適用される。

20

【 0 1 5 5 】

あるいくつかの実施形態において、第 1 の組成物は、ステップ (i i i) で当該第 1 の組成物の直接圧縮により成形され、第 2 の組成物は、ステップ (i v) で当該第 2 の組成物の圧縮コーティングにより適用される。

【 0 1 5 6 】

あるいくつかの実施形態において、上記のようなプロセスは、コア - シェル構造をコーティングする（例えば、第 2 のマトリックス製剤のコーティングによる）さらなるステップ (v) を含む。あるいくつかの実施形態において、コーティングはフィルムコーティング（例えば、O p a d r y（登録商標）コーティングなどの化粧フィルムコーティング）である。

30

【 0 1 5 7 】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、記載の製造プロセスにより得ることができる、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形も対象とする。

【 0 1 5 8 】

あるいくつかの形態において、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形は、以下のステップを含むプロセスにより製造される：

a) 少なくとも、

少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

40

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤と、

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第 1 の組成物を形成すること、

b) 少なくとも、

少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される、任意選択の少なくとも 1 つの活性薬剤と、

任意選択の滑沢剤と

を合わせて、第 2 の組成物を形成すること、

c) ステップ (a) の第 1 の組成物を成形して、第 1 のマトリックス製剤を形成すること、

50

d) 任意選択で、第1のマトリックス製剤を硬化させることであって、第1のマトリックス製剤を、約60～約90、または約62～約90の温度に約1分～約24時間の期間供することを含む、硬化させること、

e) ステップ(b)の第2のマトリックス製剤をステップ(c)または(d)の第1のマトリックス製剤の周りに適用して、第1のマトリックス製剤を包む第2のマトリックス製剤を形成すること、

f) 任意選択で、第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤を硬化させることであって、第1のマトリックス製剤及び第2のマトリックス製剤を、約60～約90、または約62～約90の温度に約1分～約24時間の期間供することを含む、硬化させること。

10

【0159】

成形するステップ(c)は、例えば、第1の組成物の直接圧縮、押出、または型による成形により実施して、第1のマトリックス製剤を形成することができる(押出または型による成形の間に適用される温度上昇により、この後の硬化させるステップは不要である可能性がある)。ただし、錠剤または錠剤コアを製造するための当技術分野で知られている他の任意のプロセス(例えば、錠剤を形成するための湿式造粒及びその後の顆粒圧縮)も使用することができる。

【0160】

あるいくつかの実施形態において、第1の組成物は、当該第1の組成物の直接圧縮により、ステップ(c)で成形される。直接圧縮を使用して、例えば、コアが圧縮錠剤でありシェルが圧縮コーティングである錠剤またはミニタブレットの形態のコア-シェル構造を調製することができる。

20

【0161】

第2の組成物を適用するステップ(e)は、例えば、第2の組成物の圧縮コーティング、型による成形、もしくはスプレーにより、または第2の組成物に浸漬することにより、実施することができる。あるいくつかの実施形態において、第2の組成物は、当該第2の組成物の圧縮コーティングにより、ステップ(e)で適用される。

【0162】

あるいくつかの実施形態において、第1の組成物は、ステップ(c)で当該第1の組成物の直接圧縮により成形され、第2の組成物は、ステップ(e)で当該第2の組成物の圧縮コーティングにより適用される。あるいくつかのこのような実施形態において、コアは圧縮錠剤であり、シェルは圧縮コーティングである。

30

【0163】

製造のプロセス、特定的には、成形するステップ(c)ならびに任意選択の硬化させるステップ(d)及び/または(f)(硬化温度、硬化の起点及び終点を伴う硬化時間、硬化させるステップに使用されるデバイスを含む)は、PCT公開第WO2008/023261号の教示内容、特定的にはその段落[0046]、[00126]～[00146]、[00159]～[00161]の教示内容と同様に行われ得る(当該文書の内容は参照により本明細書に援用される)。また、成形するステップ(c)及び第2の組成物を適用するステップ(e)(技法及びそれぞれのデバイスを含む)、ならびに任意選択の硬化させるステップ(d)及び/または(f)(硬化温度、硬化の起点及び終点を伴う硬化時間、硬化させるステップに使用されるデバイスを含む)も、PCT公開第WO2012/085656号の教示内容、特定的にはその段落[00113]～[00116]、[00126]～[00132]、[00165]～[00187]の教示内容と同様に行われ得る(当該文書の内容は参照により本明細書に援用される)。

40

【0164】

あるいくつかの実施形態において、ステップ(d)及び/または(f)の硬化させることは大気圧にて行われる。

【0165】

あるいくつかの実施形態において、ステップ(d)及び/または(f)の硬化させるこ

50

とは、持続放出マトリックス製剤を約 60 ～ 約 90 の温度に約 1 分～ 約 2 4 時間の期間供することにより、行われる。

【0166】

あるいくつかの実施形態において、ステップ (d) 及び / または (f) の硬化させることは、持続放出マトリックス製剤を約 62 ～ 約 85 の温度に約 5 分～ 約 5 時間の期間供することにより、行われる。

【0167】

あるいくつかの実施形態において、ステップ (d) 及び / または (f) の硬化させることは、持続放出マトリックス製剤を約 65 ～ 約 85 の温度に約 15 分～ 約 2 時間の期間供することにより、行われる。

【0168】

あるいくつかの実施形態において、ステップ (d) 及び / または (f) の硬化させることは、ポリエチレンオキシドの少なくとも約 20 %、または少なくとも約 40 %、または少なくとも約 75 %、または約 100 % が融解するように行われる。

【0169】

あるいくつかの実施形態において、製造のプロセスは、硬化させるステップ (f) を含み、硬化させるステップ (d) を含まない。

【0170】

あるいくつかの実施形態において、上記のようなプロセスは、任意選択で硬化されたコア - シェル構造をコーティングする (例えば、第 2 のマトリックス製剤のコーティングによる) さらなるステップ (g) を含む。このようなあるいくつかの実施形態において、コーティングはフィルムコーティング (例えば、Opadry (登録商標) コーティングなどの化粧フィルムコーティング) である。

【0171】

あるいくつかの実施形態において、硬化させるステップ (d) 及び / または (f) を実施する前に、最初のフィルムコーティングまたはフィルムコーティングの一部が適用される。このフィルムコーティングは、マトリックス製剤に、粘着防止剤として機能する (すなわち、マトリックス製剤がくっつき合うのを防止する) 「オーバーコート」をもたらす。あるいくつかのこのような実施形態において、硬化させるステップの前に適用されるフィルムコーティングは Opadry (登録商標) フィルムコーティングである。硬化させるステップ (f) の後、さらなるフィルムコーティングステップが実施されてもよい。

【0172】

また、本発明は、本明細書に記載のプロセスにより取得される固形経口用持続放出剤形も対象とする。

【0173】

in vitro 放出プロファイルの調整

あるいくつかの実施形態において、本発明は、活性薬剤 (A) のある量及び活性薬剤 (B) のある量を含むコア - シェル構造の使用であって、当該コア - シェル構造が、固形経口用持続放出剤形において、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、

第 1 のマトリックス製剤が、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、コアと、

(2) コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルとを含み、

第 1 のマトリックス製剤と第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 10 ～ 約 4 : 1 であり、

当該使用が、当該剤形からの活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の *in vitro* 放出プロファイルを独立的に調整するためのものである、使用を対象とする。

【0174】

当該剤形からの活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の *in vitro* 放出プロファイ

10

20

30

40

50

ルは、（例えば、実施形態 # 1 ~ # 8 のうちの 1 つに属するコア - シェル構造が実現されるように、及び / または第 1 のマトリックス製剤中の活性薬剤（A）と第 2 のマトリックス製剤中の活性薬剤（A）との上記重量比のうちの 1 つを実現することにより、及び / または第 1 のマトリックス製剤中の活性薬剤（B）と第 2 のマトリックス製剤中の活性薬剤（B）との上記重量比のうちの 1 つを実現することにより）第 1 及び第 2 のマトリックス製剤間で活性薬剤（A）の量を配分し、第 1 及び第 2 のマトリックス製剤間で活性薬剤（B）の量を配分することにより、独立的に調整することができる。活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）の所与の総量を有する剤形において、当該剤形からの活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）の *in vitro* 放出プロファイルは、例えば、第 1 のマトリックス製剤と第 2 のマトリックス製剤との重量比を変更することにより（例えば、上記のように重量比の 1 つを実現することにより）、第 1 及び第 2 のマトリックス製剤に使用される材料ならびにそのそれぞれの重量 % の量などを変更することにより、追加的に調整することができる。

10

【0175】

あるいくつかの実施形態において、コア - シェル構造の使用は、本明細書に記載の特徴を有する固形経口用持続放出剤形で行われる。

【0176】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、固形経口用持続放出剤形からの活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）の *in vitro* 放出プロファイルを独立的に調整する方法であって、

20

活性薬剤（A）のある量及び活性薬剤（B）のある量を含むコア - シェル構造を調製することであって、コア - シェル構造が、

（1）第 1 のマトリックス製剤を含むコアと、

（2）コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルと

を含み、

第 1 のマトリックス製剤と第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 10 ~ 約 4 : 1 であり、

第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含むように、活性薬剤（A）のある量が第 1 及び第 2 のマトリックス製剤間で配分され、活性薬剤（B）のある量が第 1 及び第 2 のマトリックス製剤間で配分される、

30

調製することと、

当該コア - シェル構造を有する当該剤形を提供することとを含む、方法を対象とする。

【0177】

あるいくつかの実施形態において、固形経口用持続放出剤形は、本明細書に記載の特徴を有する固形経口用持続放出剤形である。

【0178】

治療方法

本発明の固形剤形は、組み込まれる活性薬剤の性質（及び効力）に応じて、様々な状態または疾患の処置または防止に使用することができる。例えば、固形剤形が 1 つ以上の抗がん剤を含む場合、固形剤形は、その抗がん剤が効果的であることが判明しているがんの処置もしくは防止（または新生物の成熟及び増殖の防止もしくは阻害）に有用である。同様に、固形剤形が 1 つ以上の CNS 刺激薬（例えば、アンフェタミン及びメチルフェニデート）を含む場合、固形剤形は、患者における脳活性を増強し、それにより、例えば、注意欠陥多動障害（ADHD）及びナルコレプシーを含めた状態を処置するのに有用である。

40

【0179】

あるいくつかの実施形態において、本発明の固形剤形は少なくとも 1 つの鎮痛剤（例えば、オピオイド鎮痛剤または非オピオイド鎮痛剤）を含む。したがって、本発明のあるいくつかの態様は、疼痛を処置または防止する方法であって、処置または防止を必要とする

50

と同定された患者に、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形を投与することを含み、活性薬剤のうちの少なくとも１つが鎮痛剤である、方法を提供する。１つの実施形態において、活性薬剤（Ａ）はオピオイド鎮痛剤である。

【０１８０】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、疼痛を処置または防止する方法における使用のための、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形を対象とする。

【０１８１】

１つの実施形態において、本発明は、疼痛を処置または防止するための医薬の製造のための、本明細書に記載の固形経口用持続放出剤形の使用を対象とする。

【０１８２】

別個の実施形態において、本発明の固形剤形は、活性薬剤としてオピオイド鎮痛剤及びブプレノルフィンを含む。あるいくつかの実施形態において、このような固形剤形は、低減されたオピオイド誘導性の有害な薬物力学的応答を伴って患者における疼痛を処置または防止するのに有用である。他の実施形態において、本発明の剤形は、患者における１つ以上の低減されたオピオイド誘導性の有害な薬物力学的応答を処置または防止するのに有用である。

【０１８３】

オピオイド誘導性の有害な薬物力学的応答は、腸管機能不全、悪心、嘔吐、傾眠、めまい、呼吸抑制、頭痛、口渇、鎮静、発汗、無力症、低血圧、身体違和感、せん妄、縮腫、そう痒、蕁麻疹、尿閉、アロディニア、身体的依存及び耐性からなる群より選択される。あるいくつかの実施形態において、ブプレノルフィンは治療有効量で含まれる。一部の実施形態において、固形剤形に含まれるブプレノルフィンは、鎮痛未満量である。

【０１８４】

本発明のあるいくつかの剤形と関連する利益及び／または使用に関する開示は、米国特許公開第２０１６／０１０６７３５Ａ１号及びＰＣＴ公開第ＷＯ２０１３１５６８５０Ａ１号で見いだすことができ、これらは共に、全体が本明細書に援用される。

【実施例】

【０１８５】

ここで付随する実施例を参照しながら本発明をより詳細に説明する。ただし、以下の説明は例示的なものに過ぎず、いかなる形でも本発明を制約するものとして解釈されるべきではないことを理解されたい。

【０１８６】

材料及び全般的情報

下記の実施例１～１７に従う錠剤の製造については、以下の材料を使用した。

10

20

30

40

50

【表 2】

材料	製造業者／供給元	ロット番号（複数可）
塩酸オキシコドン ¹	Rhodes Technologies	29-12 XYK
塩酸ブプレノルフィン	Noramco/Rhodes	15JN140-4 (Noramco) 4-15BUH (Rhodes)
ポリエチレンオキシド NF (POLYOX(登録商標)WSR-301, LEO)	Dow Chemical	D682F6HPB3 2I1701DLB5 (FPグレード)
ポリエチレンオキシド NF (POLYOX(登録商標)WSR N-10)	Dow Chemical	ZL2955S5H3
ステアリン酸マグネシウム ²	Peter Greven	C302873

10

¹ 試験成績書によれば、下記の実施例 1 ~ 17 で使用されるオキシコドン HCl 材料は含水率 5.2% + 残留溶媒 0.08% + 総不純物 0.2% を有し、これを合わせると合計 5.48 (重量)% となる。従って、調整係数は以下のように計算することができる: $100\% - 5.48\% = 94.52\% = 0.9452$; ² 非ウシ

20

【0187】

後に示される、実施例 1 ~ 17 に従う錠剤の組成を指定する表において、それぞれの「目標 mg / 単位」という欄は

- ・純粋な塩酸オキシコドンの量 ($Mw = 351.82 \text{ g/mol}$) を指し、そして
- ・塩酸ブプレノルフィンの量をブプレノルフィン塩基の相当量として表現している (1 mg のブプレノルフィン HCl は 0.93 mg のブプレノルフィン塩基に対応する)。

【0188】

30

これに対し、それぞれの「製剤 (mg / 単位)」という欄は、実際の製剤を示し、

- ・純粋な塩酸オキシコドン ($Mw = 351.82 \text{ g/mol}$) の目標 mg / 単位に到達するために実際に使用される塩酸オキシコドン材料の量 (mg / 単位) (上記の調整係数 0.9452 を適用することにより計算される) を指し、そして
- ・実際に使用される塩酸ブプレノルフィンの量 (mg / 単位) を示す。

【0189】

下記の表で「オキシコドン総量 / ブプレノルフィン総量の重量比」が言及される場合は常に、塩酸オキシコドン ($Mw = 351.82 \text{ g/mol}$) の等モル量 (mg) として表現される錠剤中のオキシコドンの総量とブプレノルフィン塩基 ($Mw = 467.64 \text{ g/mol}$) の等モル量 (mg) として表現される錠剤中のブプレノルフィンの総量とを用いて計算された、錠剤中のオキシコドンの総量の錠剤中のブプレノルフィンの総量に対する重量比であることを意味する。

40

【0190】

下記の実施例 1 ~ 17 に従う錠剤の *in vitro* 溶解試験は、以下のように実施した。錠剤 (硬化していないもの、または指示通りの期間硬化したもの) は、USP 装置 1 (バスケット) を用いて、 37.0 ± 0.5 の酵素なしの模擬胃液 900 ml 中 100 rpm にて *in vitro* で試験を行った。溶解媒体にひとたび水和したときにポリエチレンオキシド含有錠剤がバスケット頂部の裏面またはシャフトの底部に粘着する傾向を低減するため、保持スプリング (不動態化 (passivized) ステンレス鋼 316 スプリング (外径 1.5 cm 及び長さ 2 cm)) をバスケットの上部 (錠剤の上方) に

50

配置した。試料採取の時点には、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0、及び18.0時間（または指示通り）が含まれた。試料は、逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により、60 に維持したWaters XBridge phenyl、4.6×75mm、3.5µmカラム上で、アセトニトリル及びリン酸－カリウム及びヘキサフルオロリン酸アンモニウム緩衝液からなる移動相による勾配法を用いて、285nm及び212nmにおけるUV検出により解析した。

【0191】

実施例 1

実施例 1 では、コア中に塩酸オキシコドンを含みシェル中に塩酸ブプレノルフィンを含み、表 1.1 及び 1.2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 1.1

【表 3】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	10.00	10.58	7.05
ブプレノルフィン HCl	0.00	0.00	0.00
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301	総量 150.00 と する	137.92	91.95
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	1.00
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	0.00	0.00	0.00
ブプレノルフィン HCl	0.50 ¹	0.54	0.27
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 200.00 と する	197.96	98.98
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	0.75
シェルの総量	200.00	200.00	100.00

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1.2

10

20

30

40

50

【表 4】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	10.00		
ブプレノルフィン HCl	0.50 ¹		
		オキシコドン 総量/ブプレノルフィン 総量 重量比	20
コア+シェルの総重量	350.00	コア/シェル重量比	0.75

10

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【 0 1 9 2 】

実施例 1 の錠剤を製造するプロセッシングステップは、以下の通りであった。

コアブレンドの調製：

1 . ポリエチレンオキシド (P O L Y O X (登録商標) W S R - 3 0 1) を秤量し、 2 0 m L の使い捨てシンチレーションバイアルに移した。各調製物向けに個別のバイアルを使用した。

20

2 . 活性物質 (複数可) 及びステアリン酸マグネシウムを秤量し、ステップ 1 のシンチレーションバイアルに移した。

3 . シンチレーションバイアル内の材料を 1 5 秒間ボルテックスして、コアブレンドを得た。

シェルブレンドの調製：

4 . ポリエチレンオキシド (P O L Y O X (登録商標) W S R N - 1 0) を秤量し、 2 0 m L の使い捨てシンチレーションバイアルに移した。各調製物向けに個別のバイアルを使用した。

5 . 活性物質 (複数可) 及びステアリン酸マグネシウムを秤量し、ステップ 4 のシンチレーションバイアルに移した。

30

6 . シンチレーションバイアル内の材料を 1 5 秒間ボルテックスして、シェルブレンドを得た。

コア錠剤の調製：

7 . コアブレンドを秤量紙上に取り出した (シンチレーションバイアルをスパチュラで叩いて、可能な限り多くのコアブレンドを分配した) 。

8 . C a r v e r プレスを 9 / 3 2 インチの無印の円形凹面金型と共にセットアップした。

9 . コアブレンドをダイに移し、 1 5 0 0 ~ 1 7 0 0 l b ¹ の圧縮強さを適用することにより圧縮して、コア錠剤を得た。

(¹ l b . = 1 ポンド = 0 . 4 5 3 5 9 2 3 7 k g)

コア - シェル錠剤 (複数可) の調製

40

1 0 . シェルブレンドを秤量紙上に取り出した (シンチレーションバイアルをスパチュラで叩いて、可能な限り多くのコアブレンドを分配した) 。

1 1 . C a r v e r プレスを 3 / 8 インチの円形凹面金型と共にセットアップした。

1 2 . シェルブレンドのうちのおよそ半量をダイに移した。

1 3 . ステップ 9 のコア錠剤を、シェルブレンドのうち半量を含むダイの中央に置いた。

1 4 . 残りの量のシェルブレンドを、コア錠剤の側面及び頂部を覆うようにダイに移した。

1 5 . 次に、 1 0 0 0 ~ 1 2 0 0 l b の圧縮強さを適用することによりシェルブレンドを圧縮して、コア - シェル錠剤を得た。

1 6 . ステップ 1 ~ 1 5 を繰り返していくつかのコア - シェル錠剤を得た。

硬化

50

１７．硬化については、コア－シェル錠剤をメッシュスクリーン上に置き、予熱した重力流対流オープン内で７０℃の温度にて３０分間硬化させた。

【０１９３】

実施例１の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表１．３及び図１に示す。
示されている値は、３つの測定値の平均である。

表１．３：実施例１の *in vitro* 溶解結果

【表５】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	1	6	22	48	78	89	93
放出されたブプレノルフィン HCl の%	28	54	71	69	68	71	79

10

	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	3.99	7.09
硬化前のコア－シェル錠剤	5.32	9.41
硬化後のコア－シェル錠剤	5.88	9.55

20

【０１９４】

実施例２

実施例２では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表２．１及び２．２に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表２．１

30

40

50

【表 6】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	7.500	7.93	5.29
ブプレノルフィン HCl	0.1251	0.13	0.09
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301	総量 150.000 とする	140.44	93.63
ステアリン酸マグネシウム	1.500	1.50	1.00
コアの総量	150.000	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	2.500	2.64	1.32
ブプレノルフィン HCl	0.375	0.40	0.20
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 200.000 とする	195.46	97.73
ステアリン酸マグネシウム	1.500	1.50	0.75
シェルの総量	200.000	200.00	100.00

10

20

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 2 . 2

【表 7】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	10.00	重量比 オキシコドン HCl コア / オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	0.50 ¹	ブプレノルフィン HCl コア / ブプレノルフィ ン HCl シェル	0.33
		オキシコドン 総量 / ブ プレノルフィン 総量 重量 比	20
コア+シェルの総重量	350.00	コア / シェル 重量比	0.75

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【 0 1 9 5 】

実施例 2 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 1 に記載のような製造のプロセス (ステップ 1 ~ 17) に対応する。

【 0 1 9 6 】

50

実施例 2 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 2 . 3 及び図 2 に示す。
示されている値は、3 つの測定値の平均である。

表 2 . 3 : 実施例 2 の *in vitro* 溶解結果

【表 8】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	10	21	39	59	83	92	95
放出されたブプレノルフィン HCl の%	22	41	57	58	62	68	75

10

	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	4.11	7.10
硬化前のコア-シェル錠剤	5.30	9.40
硬化後のコア-シェル錠剤	5.97	9.55

【0197】

20

実施例 3

実施例 3 では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表 3 . 1 及び 3 . 2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 3 . 1

【表 9】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	60.00	63.48	25.39
ブプレノルフィン HCl	4.00 ¹	4.30	1.72
ポリエチレンオキシド POLYOX (登録商標) WSR-301	総量 250.00 とする	179.72	71.89
ステアリン酸マグネシウム	2.50	2.50	1.00
コアの総量	250.00	250.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	20.00	21.16	7.05
ブプレノルフィン HCl	12.00	12.90	4.30
ポリエチレンオキシド POLYOX (登録商標) WSR N-10	総量 300.00 とする	263.44	87.81
ステアリン酸マグネシウム	2.50	2.50	0.83
シェルの総量	300.00	300.00	100.00

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

50

表 3 . 2

【表 1 0】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	80.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	16.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィン HCl シェル	0.33
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	5
コア+シェルの総重量	550.00	コア/シェル重量比	0.83

10

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

20

【0 1 9 8】

実施例 3 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、以下の事項と共に、実施例 1 に記載のような製造のプロセス（ステップ 1 ～ 1 7）に対応する。

- ・ステップ 8 では、1 1 / 3 2 インチの円形凹面金型を使用した。
- ・ステップ 1 1 では、1 5 / 3 2 インチの円形凹面金型を使用した。

【0 1 9 9】

実施例 3 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 3 . 3 及び図 3 に示す。示されている値は、3 つの測定値の平均である。

表 3 . 3 : 実施例 3 の *in vitro* 溶解結果

【表 1 1】

30

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	11	23	40	59	81	91	94
放出されたブプレノルフィン HCl の%	25	50	70	76	82	87	89

	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	4.26	8.75
硬化前のコア-シェル錠剤	5.96	11.88
硬化後のコア-シェル錠剤	6.40	11.38

40

【0 2 0 0】

実施例 4

実施例 4 では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表 4 . 1 及び 4 . 2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

50

表 4 . 1

【表 1 2】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	72.00	76.17	30.47
ブプレノルフィン HCl	1.60	1.72	0.69
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301	総量 250.00 と する	169.61	67.84
ステアリン酸マグネシウム	2.50	2.50	1.00
コアの総量	250.00	250.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	8.00	8.46	2.82
ブプレノルフィン HCl	14.40 ¹	15.48	5.16
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 300.00 と する	273.56	91.19
ステアリン酸マグネシウム	2.50	2.50	0.83
シェルの総量	300.00	300.00	100.00

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 4 . 2

【表 1 3】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	80.00	重量比 オキシコドン HCl コア /オキシコドン HCl シ ェル	9
ブプレノルフィン HCl	16.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィン HCl シェル	0.11
		オキシコドン 総量/ブプ レノルフィン 総量 重量 比	5
コア+シェルの総重量	550.00	コア/シェル重量比	0.83

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【0201】

実施例 4 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 3 に記載のような製造のプロセス (ステップ 1 ~ 17) に対応する。

【 0 2 0 2 】

実施例 4 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 4 . 3 及び図 4 に示す。
示されている値は、3 つの測定値の平均である。

表 4 . 3 : 実施例 4 の *in vitro* 溶解結果

【表 1 4】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	4	12	31	54	80	91	95
放出されたブプレノルフィン HCl の%	28	59	82	87	90	92	92

10

	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	4.38	8.80
硬化前のコア-シェル錠剤	5.98	11.87
硬化後のコア-シェル錠剤	6.44	11.35

20

【 0 2 0 3 】

実施例 5

実施例 5 では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表 5 . 1 及び 5 . 2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 5 . 1

30

40

50

【表 1 5】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	30.00	31.74	21.16
ブプレノルフィン HCl	2.00 ¹	2.15	1.43
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商 標)WSR-301	総量 150.00 と する	114.61	76.41
ステアリン酸マグネシウ ム	1.50	1.50	1.00
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	10.00	10.58	5.29
ブプレノルフィン HCl	6.00	6.45	3.23
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 200.00 と する	181.47	90.74
ステアリン酸マグネシウ ム	1.50	1.50	0.75
シェルの総量	200.00	200.00	100.00

10

20

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 5 . 2

【表 1 6】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	40.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	8.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィ ン HCl シェル	0.33
		オキシコドン 総量/ブプ レノルフィン 総量 重量 比	5
コア+シェルの総重量	350.00	コア/シェル重量比	0.75

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【0204】

実施例 5 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、以下の事項と共に、実施例 1 に記載のような製造のプロセス (ステップ 1 ~ 17) に対応する。

・ステップ 9 では、1000 ~ 1200 lb の圧縮強さを適用した。

50

・ステップ１５では、１８００～２０００ｌｂの圧縮強さを適用した。

【０２０５】

実施例５の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表５．３及び図５に示す。
示されている値は、３つの測定値の平均である。

表５．３：実施例５の *in vitro* 溶解結果

【表１７】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	12	25	44	65	86	92	94
放出されたブプレノルフィン HCl の%	29	60	75	82	91	95	96

	重量 (mg)	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	147.5	4.04	7.12
硬化前のコア-シェル錠剤	341.4	5.18	9.46
硬化後のコア-シェル錠剤	339.5	5.73	9.25

【０２０６】

実施例 6

実施例６では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表６．１及び６．２に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表６．１

10

20

30

40

50

【表 18】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	30.00	31.74	21.16
ブプレノルフィン HCl	2.00 ¹	2.15	1.43
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301	総量 150.00 と する	114.61	76.41
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	1.00
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	10.00	10.58	4.23
ブプレノルフィン HCl	6.00	6.45	2.58
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 250.00 と する	231.47	92.59
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	0.60
シェルの総量	250.00	250.00	100.00

10

20

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 6 . 2

【表 19】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	40.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	8.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィン HCl シェル	0.33
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	5
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.6

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【0207】

実施例 6 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 5 に記載のような製造のプロセス (ステップ 1 ~ 17) に対応する。

【0208】

実施例 6 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 6 . 3 及び図 6 に示す。

50

示されている値は、3つの測定値の平均である。

表6.3：実施例6の*in vitro*溶解結果

【表20】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドンHClの%	10	22	41	62	85	92	94
放出されたブプレノルフィンHClの%	25	53	75	83	91	96	98

10

	重量(mg)	厚さ(mm)	直径(mm)
コア錠剤	146.7	4.05	7.12
硬化前のコア-シェル錠剤	394.2	5.82	9.48
硬化後のコア-シェル錠剤	392.3	6.35	9.24

【0209】

実施例7

20

実施例7では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表7.1及び7.2に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表7.1

【表21】

コア	目標 mg/単位	製剤(mg/単位)	製剤(重量%)
オキシコドンHCl	30.00	31.74	31.74
ブプレノルフィンHCl	2.00 ¹	2.15	2.15
ポリエチレンオキシドPOLYOX（登録商標）WSR-301	総量 100.00 とする	64.61	64.61
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	1.50
コアの総量	100.00	100.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤(mg/単位)	製剤(重量%)
オキシコドンHCl	10.00	10.58	3.53
ブプレノルフィンHCl	6.00	6.45	2.15
ポリエチレンオキシドPOLYOX（登録商標）WSR-N-10	総量 300.00 とする	281.47	93.82
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	0.50
シェルの総量	300.00	300.00	100.00

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表7.2

50

【表 2 2】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	40.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	8.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィン HCl シェル	0.33
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	5
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.33

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【0210】

実施例 7 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 5 に記載のような製造のプロセス（ステップ 1 ～ 17）に対応する。

【0211】

実施例 7 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 7.3 及び図 7 に示す。示されている値は、3 つの測定値の平均である。

表 7.3：実施例 7 の *in vitro* 溶解結果

【表 2 3】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	9	19	44	76	92	94	95
放出されたブプレノルフィン HCl の%	22	46	73	86	95	97	97

	重量 (mg)	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	96.7	2.96	7.14
硬化前のコア-シェル錠剤	393.6	5.74	9.49
硬化後のコア-シェル錠剤	391.7	6.04	9.36

【0212】

実施例 8

実施例 8 では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表 8.1 及び 8.2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 8.1

10

20

30

40

50

【表 2 4】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	36.00	38.09	25.39
ブプレノルフィン HCl	0.80 ¹	0.86	0.57
ポリエチレンオキシド P OLYOX (登録商標) WSR-301	総量 150.00 と する	109.55	73.03
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	1.00
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	4.00	4.23	1.69
ブプレノルフィン HCl	7.20 ¹	7.74	3.10
ポリエチレンオキシド P OLYOX (登録商標) WSR N-10	総量 250.00 と する	236.53	94.61
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	0.60
シェルの総量	250.00	250.00	100.00

10

20

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 8 . 2

【表 2 5】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	40.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	9
ブプレノルフィン HCl	8.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィ ン HCl シェル	0.11
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	5
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.6

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【 0 2 1 3】

実施例 8 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 5 に記載のような製造のプロセス (ステップ 1 ~ 17) に対応する。

【 0 2 1 4】

実施例 8 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 8 . 3 及び図 8 に示す。

50

示されている値は、3つの測定値の平均である。

表 8 . 3 : 実施例 8 の *in vitro* 溶解結果

【表 2 6】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	4	13	32	59	86	93	95
放出されたブプレノルフィン HCl の%	29	60	85	91	95	96	97

10

	重量 (mg)	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	146.9	4.03	7.12
硬化前のコア-シェル錠剤	394.0	5.85	9.48
硬化後のコア-シェル錠剤	391.9	6.38	9.24

【 0 2 1 5 】

20

実施例 9

実施例 9 では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表 9 . 1 及び 9 . 2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 9 . 1

【表 2 7】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	30.00	31.74	21.16
ブプレノルフィン HCl	1.00 ¹	1.08	0.72
ポリエチレンオキシド POLYOX (登録商標) WSR-301	総量 150.00 とする	115.68	77.12
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	1.00
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	10.00	10.58	4.23
ブプレノルフィン HCl	3.00 ¹	3.23	1.29
ポリエチレンオキシド POLYOX (登録商標) WSR N-10	総量 250.00 とする	234.69	93.88
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	0.60
シェルの総量	250.00	250.00	100.00

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

50

表 9 . 2

【表 2 8】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	40.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	4.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィン HCl シェル	0.33
		オキシコドン 総量 / ブ プレノルフィン 総量 重 量比	10
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.6

10

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

20

【0216】

実施例 9 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 5 に記載のような製造のプロセス（ステップ 1 ～ 17）に対応する。

【0217】

実施例 9 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 9 . 3 及び図 9 に示す。示されている値は、3 つの測定値の平均である。

表 9 . 3 : 実施例 9 の *in vitro* 溶解結果

【表 2 9】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	10	21	43	65	87	93	95
放出されたブプレノルフィン HCl の%	26	56	78	86	94	98	101

30

	重量 (mg)	厚さ (mm)	直径 (mm)
コア錠剤	147.2	4.04	7.12
硬化前のコア-シェル錠剤	393.4	5.82	9.47
硬化後のコア-シェル錠剤	391.3	6.32	9.23

40

【0218】

実施例 10

実施例 10 では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表 10 . 1 及び 10 . 2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 10 . 1

50

【表 3 0】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	60.00	63.48	31.74
ブプレノルフィン HCl	5.00 ¹	5.38	2.69
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301	総量 200.00 と する	131.14	65.57
コアの総量	200.00	200.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	20.00	21.16	3.85
ブプレノルフィン HCl	15.00 ¹	16.13	2.93
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 550.00 と する	512.71	93.22
シェルの総量	550.00	550.00	100.00

10

20

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1 0 . 2 :

【表 3 1】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	80.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	20.00 ¹	ブプレノルフィン H C 1 コア/ブプレノル フィン H C 1 シェル	0.33
		オキシコドン 総量/ブ プレノルフィン 総量 重量 比	4
コア+シェルの総重量	750.00	コア/シェル重量比	0.36

30

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

40

【 0 2 1 9】

実施例 1 0 の錠剤を製造するプロセッシングステップは、以下の通りであった。

コアブレンドの調製：

1 . ポリエチレンオキシド (P O L Y O X (登録商標) W S R - 3 0 1) を秤量し、 1 3 mm × 1 0 0 mm のガラス試験管に移した。各調製物向けに個別の試験管を使用した。

2 . 活性物質を秤量し、ステップ 1 の試験管に移した。

3 . 試験管内の材料を 1 0 秒間高速でボルテックスして、コアブレンドを得た。

シェルブレンドの調製：

4 . ポリエチレンオキシド (P O L Y O X (登録商標) W S R N - 1 0) を秤量し、 1 3 mm × 1 0 0 mm のガラス試験管に移した。各調製物向けに個別の試験管を使用した。

50

5．活性物質を秤量し、ステップ4の試験管に移した。

6．試験管内の材料を10秒間高速でボルテックスして、シェ尔ブレンドを得た。

コア錠剤の調製：

7．コアブレンドを秤量紙上に取り出した（試験管をスパチュラで叩いて、可能な限り多くのコアブレンドを分配した）。

8．Manesty Type F3錠剤プレスで5/16インチの円形平型金型と共にセットアップした。

9．コアブレンドをダイに移し、24に設定した上部のパンチ貫通ダイアルで圧縮して、コア錠剤を得た。

コア-シェ尔錠剤（複数可）の調製

10．Manesty Type F3錠剤プレスを12mmの円形、傾斜エッジ、浅い凹面の金型と共にセットアップした。

11．250mg ± 5mgの量のシェ尔ブレンドを秤量紙上に取り出し、ダイに移した。

12．ステップ9のコア錠剤を、指示量のシェ尔ブレンドを含むダイの中央に置いた。

13．残りの量のシェ尔ブレンドを同じ秤量紙上に取り出し（試験管をスパチュラで叩いて、可能な限り多くのコアブレンドを分配した）、コア錠剤の側面及び頂部を覆うようにダイに移した。

14．次に、30 ± 1にセットした上部のパンチ貫通ダイアルでシェ尔ブレンドを圧縮して、コア-シェ尔錠剤を得た。

15．ステップ1～14を繰り返していくつかのコア-シェ尔錠剤を得た。

硬化

16．硬化については、コア-シェ尔錠剤をメッシュスクリーン上に置き、予熱した重力流対流オープン内で70の温度にて30分間硬化させた。

【0220】

実施例10の錠剤におけるin vitro溶解試験の結果を表10.3及び図10に示す。示されている値は、3つの測定値の平均である。

表10.3：実施例10のin vitro溶解結果

【表32】

溶解時間[時]	0.5	1	2	3	4	6	9	12
放出されたオキシコドン HCl の%	6	13	31	48	59	76	90	95
放出されたブプレノルフィン HCl の%	12	33	66	76	79	83	89	92

	重量(mg)	厚さ(mm)
コア錠剤	196.5	3.81
硬化前のコア-シェ尔錠剤	741.7	6.15
硬化後のコア-シェ尔錠剤	NT	6.63

【0221】

実施例11

実施例11では、コア中及びシェ尔中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表11.1及び11.2に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表11.1

【表 3 3】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	7.50	7.93	5.29
ブプレノルフィン HCl	1.00 ¹	1.08	0.72
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商 標)WSR-301	総量 150.00 と する	140.99	93.99
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)
オキシコドン HCl	2.50	2.64	0.48
ブプレノルフィン HCl	1.00 ¹	1.08	0.20
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 550.00 と する	546.28	99.32
シェルの総量	550.00	550.00	100.00

10

20

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1 1 . 2 :

【表 3 4】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	10.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	2.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィン HCl シェル	1
		オキシコドン 総量/ブプレノルフィン 総量 重量比	5
コア+シェルの総重量	700.00	コア/シェル重量比	0.27

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【0 2 2 2】

実施例 1 1 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、以下の事項と共に、実施例 1 0 に記載のような製造のプロセス (ステップ 1 ~ 1 6) に対応する。

【0 2 2 3】

ステップ 9 では上部のパンチ貫通ダイアルを 2 6 にセットし、ステップ 1 4 では上部のパンチ貫通ダイアルを 2 8 / 2 9 にセットした。

【0 2 2 4】

実施例 1 1 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 1 1 . 3 及び図 1 1 に示す。示されている値は、3 つの測定値の平均である。

50

表 1 1 . 3 : 実施例 1 1 の *in vitro* 溶解結果
【表 3 5】

溶解時間[時]	0.5	1	2	3	4	6	9	12
放出されたオキシコドン HCl の%	6	13	26	41	53	72	88	95
放出されたブプレノルフィン HCl の%	9	22	42	50	52	58	68	74

10

	重量 (mg)	厚さ (mm)
コア錠剤	147.3	3.06
硬化前のコア-シェル錠剤	692.8	5.94
硬化後のコア-シェル錠剤	NT	6.58

NT = 試験せず

【0225】

20

実施例 1 2

実施例 1 2 では、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドン及び塩酸ブプレノルフィンを含み、表 1 2 . 1 及び 1 2 . 2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 1 2 . 1

【表 3 6】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
オキシコドン HCl	30.00	31.74	21.16
ブプレノルフィン HCl	1.50 ²	1.61	1.07
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301	総量 150.00 とする	116.65	77.77
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
オキシコドン HCl	10.00	10.58	4.23
ブプレノルフィン HCl	4.50 ²	4.84	1.94
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	総量 250.00 とする	234.58	93.83
シェルの総量	250.00	250.00	100.00

30

40

¹ ハンドリング中の材料損失を補うため、個別の錠剤の製造に対し + 7 % の過剰量を使用した。

² ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1 2 . 2

50

【表 3 7】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	40.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	3
ブプレノルフィン HCl	6.00 ¹	ブプレノルフィン HCl コア/ブプレノルフィン HCl シェル	0.33
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	6.67
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.6

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【0226】

実施例12の錠剤を製造するプロセッシングステップは、以下の通りであった。

コアブレンドの調製：

1. ポリエチレンオキシド (POLYOX (登録商標) WSR-301) を秤量し、13 mm × 100 mm のガラス試験管に移した。各調製物向けに個別の試験管を使用した。

2. 活性物質 (複数可) を秤量し、ステップ1の試験管に移した。

3. 試験管内の材料を10秒間高速でボルテックスして、コアブレンドを得た。

シェルブレンドの調製：

4. ポリエチレンオキシド (POLYOX (登録商標) WSR-N-10) を秤量し、13 mm × 100 mm のガラス試験管に移した。各調製物向けに個別の試験管を使用した。

5. 活性物質 (複数可) を秤量し、ステップ4の試験管に移した。

6. 試験管内の材料を10秒間高速でボルテックスして、シェルブレンドを得た。

コア錠剤の調製：

7. コアブレンドを秤量紙上に取り出した (試験管をスパチュラで叩いて、可能な限り多くのコアブレンドを分配した)。

8. Carver 錠剤プレスで9/32の円形凹面金型と共にセットアップした。

9. コアブレンドをダイに移し、1000 ~ 1200 lb の圧縮強さを適用することにより圧縮して、コア錠剤を得た。

コア-シェル錠剤 (複数可) の調製

10. Carver 錠剤プレスで3/8の円形凹面金型と共にセットアップした。

11. 115 mg ± 5 mg の量のシェルブレンドを秤量紙上に取り出し、ダイに移した。

12. ステップ9のコア錠剤を、指示量のシェルブレンドを含むダイの中央に置いた。

13. 残りの量のシェルブレンドを同じ秤量紙上に取り出し (試験管をスパチュラで叩いて、可能な限り多くのコアブレンドを分配した)、コア錠剤の側面及び頂部を覆うようにダイに移した。

14. 次に、1800 ~ 2000 lb の圧縮強さを適用することによりシェルブレンドを圧縮して、コア-シェル錠剤を得た。

15. ステップ1 ~ 14を繰り返していくつかのコア-シェル錠剤を得た。

【0227】

実施例12の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表12.3及び図12に示す。示されている値は、3つの測定値の平均である。

表12.3：実施例12の *in vitro* 溶解結果

10

20

30

40

50

【表 3 8】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	11	22	42	65	92	100	102
放出されたブプレノルフィン HCl の%	20	54	80	86	95	100	103

	重量 (mg)
コア錠剤	147.1
コア-シェル錠剤	394.1

10

【 0 2 2 8 】

実施例 1 3

実施例 1 3 では、コア中に塩酸オキシコドンを含み、シェル中に塩酸ブプレノルフィンを含んで、表 1 3 . 1 及び 1 3 . 2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 1 3 . 1

20

【表 3 9】

コア	目標 mg/単位	製 剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
オキシコドン HCl	30.00	31.74	21.16
ブプレノルフィン HCl	0.00	0.00	0.00
ポリエチレンオキシド POLYOX(登 録 商 標)WSR-301	総量 150.00 とする	118.26	78.84
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製 剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
オキシコドン HCl	0.00	0.00	0.00
ブプレノルフィン HCl	7.50 ²	8.06	3.22
ポリエチレンオキシド POLYOX(登 録 商 標)WSR N-10	総量 250.00 とする	241.94	96.78
シェルの総量	250.00	250.00	100.00

30

40

¹ ハンドリング中の材料損失を補うため、個別の錠剤の製造に対し + 7 % の過剰量を使用した。

² ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1 3 . 2

【表 4 0】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	30.00		
ブプレノルフィン HCl	7.50 ¹		
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	4
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.6

10

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

実施例 13 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 12 に記載のような製造のプロセス（ステップ 1～15）に対応する。

実施例 13 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 13.3 及び図 13 に示す。示されている値は、3 つの測定値の平均である。

表 13.3：実施例 13 の *in vitro* 溶解結果

【表 4 1】

20

溶解時間 [時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	0	3	25	57	89	99	101
放出されたブプレノルフィン HCl の%	24	71	104	106	106	106	105

	重量 (mg)
コア錠剤	146.6
コア-シェル錠剤	393.1

30

【0229】

実施例 14

実施例 14 では、コア中に塩酸ブプレノルフィンを含み、コア中及びシェル中の両方に塩酸オキシコドンを含み、表 14.1 及び 14.2 に示される組成を有する、錠剤を調製した。

表 14.1

40

50

【表 4 2】

コア	目標 mg/単位	製 剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
オキシコドン HCl	21.00	22.22	14.81
ブプレノルフィン HCl	10.00 ²	10.75	7.17
ポリエチレンオキシド POLYOX(登 録 商 標)WSR-301	総量 150.00 と する	117.03	78.02
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製 剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
オキシコドン HCl	19.00	20.10	8.04
ブプレノルフィン HCl	0.00	0.00	0.00
ポリエチレンオキシド POLYOX(登 録 商 標)WSR N-10	総量 250.00 と する	229.90	91.96
シェルの総量	250.00	250.00	100.00

10

20

¹ ハンドリング中の材料損失を補うため、個別の錠剤の製造に対し + 7 % の過剰量を使用した。

² ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1 4 . 2

【表 4 3】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	40.00	重量比 オキシコドン HCl コア/ オキシコドン HCl シェル	1.11
ブプレノルフィン HCl	10.00 ¹		
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	4
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.6

30

40

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【 0 2 3 0】

実施例 1 4 の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例 1 2 に記載のような製造のプロセス (ステップ 1 ~ 1 5) に対応する。

【 0 2 3 1】

実施例 1 4 の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表 1 4 . 3 及び図 1 4 に示す。示されている値は、3 つの測定値の平均である。

表 1 4 . 3 : 実施例 1 4 の *in vitro* 溶解結果

50

【表 4 4】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	20	39	59	76	94	99	101
放出されたブプレノルフィン HCl の%	0	1	6	21	50	73	95

	重量 (mg)
コア錠剤	146.0
コア-シェル錠剤	393.0

10

【0 2 3 2】

実施例 1 5

実施例 1 5 では、塩酸ブプレノルフィン及び塩酸オキシコドンを含むコア錠剤を調製し、活性物質を含まないポリエチレンオキシドシェルでコーティングした。得られたコア-シェル錠剤は、表 1 5 . 1 及び 1 5 . 2 に示される組成を有する。

20

表 1 5 . 1

【表 4 5】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
オキシコドン HCl	30.00	31.74	21.16
ブプレノルフィン HCl	10.00 ²	10.75	7.17
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301	総量 150.00 とする	107.51	71.67
コアの総量	150.00	150.00	100.00
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/ 単位) ¹	製剤(重量%)
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	250.00	250.00	100.00
シェルの総量	250.00	250.00	100.00

30

40

¹ ハンドリング中の材料損失を補うため、個別の錠剤の製造に対し + 7 % の過剰量を使用した。

² ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1 5 . 2

50

【表 4 6】

コア+シェル	目標 mg/単位	重量比	
オキシコドン HCl	30.00		
ブプレノルフィン HCl	10.00 ²		
		オキシコドン _{総量} /ブプレノルフィン _{総量} 重量比	3
コア+シェルの総重量	400.00	コア/シェル重量比	0.6

10

² ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【0233】

実施例15の錠剤を製造するためのプロセッシングステップは、実施例12に記載のような製造のプロセス（ステップ1～15）に対応し、ただしステップ5が省かれたことを例外とする（すなわち、ポリエチレンオキシドに活性物質（複数可）が添加されなかった）。

【0234】

実施例15の錠剤における *in vitro* 溶解試験の結果を表15.3及び図15に示す。示されている値は、3つの測定値の平均である。

20

表15.3：実施例15の *in vitro* 溶解結果

【表 4 7】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシコドン HCl の%	0	3	26	57	90	98	100
放出されたブプレノルフィン HCl の%	0	0	7	23	53	77	98

30

	重量(mg)
コア錠剤	145.6
コア-シェル錠剤	391.2

【0235】

実施例16～17

実施例16及び17では、塩酸ブプレノルフィン及び塩酸オキシコドンを含むコア錠剤を調製し、活性物質を含まないポリエチレンオキシドシェルでコーティングした。錠剤は、表16.1（実施例16向け）及び表17.1（実施例17向け）に示される組成を有する。

40

表16.1：

50

【表 4 8】

コア	目標 mg/単位	製 剤 (mg/ 単位)	製 剤 (重量%)	製 剤 (mg/ 処理単位)
オキシコドン HCl	10.00	10.58	7.05	359.7
ブプレノルフィン HCl	0.50 ¹	0.54	0.36	18.3
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301 FP	総 量 150.00 と する	137.38	91.59	4671
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	1.00	51
コアの総量	150.00	150.00	100.00	5100.0
シェル	目標 mg/単位	製 剤 (mg/ 単位)	製 剤 (重量%)	
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	250.00	250.00	100.00	
シェルの総量	250.00	250.00	100.00	
コア+シェルの総重量	400.00	400.00		

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

表 1 7 . 1

10

20

30

40

50

【表 4 9】

コア	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)	製剤 (mg/処理単位)
オキシコドン HCl	10.00	10.58	7.05	359.7
ブプレノルフィン HCl	0.50 ¹	0.54	0.36	18.3
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR-301 FP	総量 150.00 とする	137.38	91.59	4671
ステアリン酸マグネシウム	1.50	1.50	1.00	51
コアの総量	150.00	150.00	100.00	5100.0
シェル	目標 mg/単位	製剤 (mg/単位)	製剤 (重量%)	
ポリエチレンオキシド POLYOX(登録商標)WSR N-10	550.00	550.00	100.00	
シェルの総量	550.00	550.00	100.00	
コア+シェルの総重量	700.00	700.00		

¹ ブプレノルフィン塩基の相当量として表現

【 0 2 3 6 】

実施例 1 6 及び 1 7 の錠剤を製造するプロセッシングステップは、以下の通りであった。
コア錠剤の調製

以下のように、実施例 1 6 及び 1 7 のコア錠剤を 5 1 0 0 m g バッチで製造した。

- 1 . P E O のおよそ半量を 1 6 q t の V 型ブレンダーに加える。
- 2 . オキシコドン H C l の容器に P E O の一部分を混合し、およそ 1 分間手動で混合する。
- 3 . ステップ 2 からの材料を 3 0 メッシュのスクリーンでスクリーニングしながらブレンダーに装填する。
- 4 . ブプレノルフィン H C l の容器に P E O の一部分を混合し、およそ 1 分間手動で混合する。
- 5 . ステップ 4 からの材料を 3 0 メッシュのスクリーンでスクリーニングしながらブレンダーに装填する。
- 6 . 残りの P E O を加え、I - バーを O N にして 5 分間混合する。
- 7 . ステアリン酸マグネシウム (3 0 メッシュのスクリーンでスクリーニングしたもの) を加え、1 分間 (I - バーなしで) 混合する。
- 8 . ブレンドを取り出す。
- 9 . K i l l i a n 錠剤プレス (1 6 ステーション) を 9 / 3 2 インチの円形の標準的な凹面の金型と共にセットアップする。
- 1 0 . いくつかのブレンドをホッパーに加え、錠剤パラメーターを調整する。
- 1 1 . 対象のブレンドを圧縮し、錠剤を収集する。

【 0 2 3 7 】

コア - シェル錠剤 (複数可) の調製

- 1 . C a r v e r プレスを円形凹面金型 (実施例 1 6 における 3 / 8 インチサイズの円形

凹面及び実施例 17 における 12 mm サイズの円形で傾斜エッジを伴う浅い凹面)と共にセットアップした。

2. ポリエチレンオキシド (POLYOX (登録商標) WSR N-10) を秤量した。

3. ステップ 2 のポリエチレンオキシドのうちのおよそ 46 % の量をダイに移した。

4. コア錠剤を、指示された部分量のポリエチレンオキシドを含むダイの中央に置いた。

5. 残りの量のポリエチレンオキシドを、コア錠剤の側面及び頂部を覆うようにダイに移した。

6. 次に、2000 lb の圧縮強さを適用することによりポリエチレンオキシドを圧縮して、コア-シェル錠剤を得た。

7. ステップ 1 ~ 6 を繰り返していくつかのコア-シェル錠剤を得た。

10

【0238】

(1) コア錠剤、(2) 実施例 16 の錠剤、及び(3) 実施例 17 の錠剤の *in vitro* 溶解試験の結果をそれぞれ表 16.2、16.3、及び 17.2 に示す。示されている値は、3つの測定値の平均である。

表 16.2 : 実施例 16 / 17 のコア錠剤の *in vitro* 溶解結果

【表 50】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシドン HCl の%	17	27	44	66	92	100	102
放出されたブプレノルフィン HCl の%	9	16	26	44	74	91	97

20

表 16.3 : 実施例 16 の *in vitro* 溶解結果

【表 51】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシドン HCl の%	0	2	24	54	84	94	97
放出されたブプレノルフィン HCl の%	0	1	14	33	61	79	89

30

表 17.2 : 実施例 17 の *in vitro* 溶解結果

【表 52】

溶解時間[時]	0.5	1	2	4	8	12	18
放出されたオキシドン HCl の%	0	0	10	46	81	93	97
放出されたブプレノルフィン HCl の%	0	0	5	27	57	77	90

40

【0239】

本開示を詳細に説明したが、当業者は、本開示の範囲またはその任意の実施形態に影響

50

を及ぼすことなく、広範かつ同等な条件、製剤及び他のパラメーターの範囲内で同じことが実施され得ることを理解するであろう。

【 0 2 4 0 】

本開示の他の実施形態は、本明細書で開示される発明の仕様及び実施を検討すれば、当業者には明らかであろう。仕様及び実施例は、例示的なものに過ぎないとみなされるように意図されており、本発明の真の範囲及び趣旨は以下の特許請求の範囲により示される。

【 0 2 4 1 】

本明細書に引用する全ての特許及び刊行物は、参照によりその全体が本明細書に完全に援用される。

本発明は、以下の態様をも含むものである。

10

< 1 >

活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) を含むコア - シェル構造を含む、固形経口用持続放出剤形であって、前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、

前記第 1 のマトリックス製剤が、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルとを含み、

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 1 0 ~ 約 4 : 1 である、

20

前記固形経口用持続放出剤形。

< 2 >

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が、約 1 : 1 0 ~ 約 3 : 1、好ましくは約 1 : 8 ~ 約 3 : 1 である、上記 1 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 3 >

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が、約 1 : 7 ~ 約 3 : 1、好ましくは約 1 : 6 ~ 約 3 : 1、より好ましくは約 1 : 5 ~ 約 3 : 1 である、上記 1 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 >

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が、約 1 : 5 ~ 約 2 : 1、好ましくは約 1 : 5 ~ 約 1 : 1、より好ましくは約 1 : 5 ~ 約 9 : 1 0、最も好ましくは約 1 : 4 ~ 約 9 : 1 0 または約 1 : 4 ~ 約 5 : 6 である、上記 1 に記載の固形経口用持続放出剤形。

30

< 5 >

前記剤形が、活性薬剤 (A) の総量及び活性薬剤 (B) の総量を含み、活性薬剤 (A) の前記総量の少なくとも 9 0 重量 % 及び活性薬剤 (B) の前記総量の少なくとも 9 0 重量 % が、前記第 1 のマトリックス製剤及び / または前記第 2 のマトリックス製剤に含まれる、上記 1 ~ 4 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 >

前記第 1 のマトリックス製剤が、ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも 1 つの材料を含む、上記 1 ~ 5 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

40

< 7 >

前記第 1 のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 9 0 0 , 0 0 0 を有するポリエチレンオキシド、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有するポリエチレンオキシド、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマー及びコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カ

50

ルボキシメチルセルロース、天然及び合成ワックス、脂肪酸、ならびに脂肪アルコールから選択されるワックス、水素化ヒマシ油、水素化植物油、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも１つの材料を含む、上記１～６のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< ８ >

前記第１のマトリックス製剤が、（前記第１のマトリックス製剤の重量に基づいて）約２０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料、好ましくは約４０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料、より好ましくは約５０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料、最も好ましくは約６０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料を含む、上記６または７に記載の固形経口用持続放出剤形。

10

< ９ >

前記第１のマトリックス製剤が、（前記第１のマトリックス製剤の重量に基づいて）約２０重量％～約９８重量％の前記少なくとも１つの材料、好ましくは約４０重量％～約９８重量％の前記少なくとも１つの材料、より好ましくは約５０重量％～約９５重量％の前記少なくとも１つの材料、最も好ましくは約６０重量％～約９５重量％の前記少なくとも１つの材料を含む、上記６または７に記載の固形経口用持続放出剤形。

< １０ >

前記第２のマトリックス製剤が、ポリエチレンオキシド、アルキルセルロース、セルロースエーテル、ワックス、セラック、ゴム、アクリル樹脂、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、及びこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも１つの材料を含む、上記１～９のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

20

< １１ >

前記第２のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量１００，０００～９００，０００を有するポリエチレンオキシド、レオロジー測定に基づくおよその分子量１，０００，０００～８，０００，０００を有するポリエチレンオキシド、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマー及びコポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース、天然及び合成ワックス、脂肪酸、ならびに脂肪アルコールから選択されるワックス、水素化ヒマシ油、水素化植物油、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される少なくとも１つの材料を含む、上記１～１０のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

30

< １２ >

前記第２のマトリックス製剤が、（前記第２のマトリックス製剤の重量に基づいて）約２０重量％～約１００重量％の前記少なくとも１つの材料、好ましくは約４０重量％～約１００重量％の前記少なくとも１つの材料、より好ましくは約５０重量％～約１００重量％の前記少なくとも１つの材料、最も好ましくは約６０重量％～約１００重量％の前記少なくとも１つの材料または約８０重量％～約１００重量％の前記少なくとも１つの材料を含む、上記１０または１１に記載の固形経口用持続放出剤形。

< １３ >

前記第２のマトリックス製剤が、（前記第２のマトリックス製剤の重量に基づいて）約２０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料、好ましくは約４０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料、より好ましくは約５０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料、最も好ましくは約６０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料または約８０重量％～約９９重量％の前記少なくとも１つの材料を含む、上記１０または１１に記載の固形経口用持続放出剤形。

40

< １４ >

前記第２のマトリックス製剤が、（前記第２のマトリックス製剤の重量に基づいて）約４０重量％～約９８重量％の前記少なくとも１つの材料、好ましくは約５０重量％～約９８重量％の前記少なくとも１つの材料、より好ましくは約６０重量％～約９８重量％の前記少なくとも１つの材料、最も好ましくは約８０重量％～約９８重量％の前記少なくとも

50

1つの材料または約80重量%～約98重量%の前記少なくとも1つの材料を含む、上記10または11に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 15 >

前記第1のマトリックス製剤が滑沢剤をさらに含む、上記1～14のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 16 >

前記第1のマトリックス製剤が、約0.5重量%～約5重量%の滑沢剤、好ましくは約0.5重量%～約2重量%の滑沢剤を含む、上記15に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 17 >

前記第2のマトリックス製剤が滑沢剤をさらに含む、上記1～16のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

10

< 18 >

前記第2のマトリックス製剤が、約0.5重量%～約5重量%の滑沢剤、好ましくは約0.5重量%～約2重量%の滑沢剤を含む、上記17に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 19 >

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及びこれらの混合物からなる群より選択される、上記15～18のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

20

< 20 >

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、上記15～18のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 21 >

前記第1のマトリックス製剤が少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記1～20のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 22 >

前記第1のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000～900,000、好ましくは100,000～600,000、より好ましくは100,000～300,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記21に記載の固形経口用持続放出剤形。

30

< 23 >

前記第1のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量1,000,000～8,000,000、好ましくは2,000,000～8,000,000、より好ましくは4,000,000～8,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記21に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 24 >

前記第1のマトリックス製剤が、(前記第1のマトリックス製剤の重量に基づいて)約20重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、好ましくは約40重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、より好ましくは約50重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、最も好ましくは約60重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記21～23のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

40

< 25 >

前記第1のマトリックス製剤が、(前記第1のマトリックス製剤の重量に基づいて)約20重量%～約98重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、好ましくは約40重量%～約98重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、より好ましくは約50重量%～約95重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、最も好ましくは約60重量%～約95重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記21～23のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

50

< 2 6 >

前記第1のマトリックス製剤において、前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、前記任意選択の活性薬剤(A)、前記任意選択の活性薬剤(B)、及び任意選択の滑沢剤が、合計で、前記第1のマトリックス製剤の約95重量%～約100重量%、好ましくは前記第1のマトリックス製剤の約98重量%～約100重量%、より好ましくは前記第1のマトリックス製剤の約99重量%～約100重量%を構成する、上記21～25のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 2 7 >

前記第2のマトリックス製剤が少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記1～26のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

10

< 2 8 >

前記第2のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量100,000～900,000、好ましくは100,000～600,000、より好ましくは100,000～300,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記27に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 2 9 >

前記第2のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量1,000,000～8,000,000、好ましくは2,000,000～8,000,000、より好ましくは4,000,000～8,000,000を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記27に記載の固形経口用持続放出剤形。

20

< 3 0 >

前記第2のマトリックス製剤が、(前記第2のマトリックス製剤の重量に基づいて)約20重量%～約100重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、好ましくは約40重量%～約100重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、より好ましくは約50重量%～約100重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、最も好ましくは約60重量%～約100重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドまたは約80重量%～約100重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記27～29のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 3 1 >

前記第2のマトリックス製剤が、(前記第2のマトリックス製剤の重量に基づいて)約20重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、好ましくは約40重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、より好ましくは約50重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、最も好ましくは約60重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、または約80重量%～約99重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記27～29のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

30

< 3 2 >

前記第2のマトリックス製剤が、(前記第2のマトリックス製剤の重量に基づいて)約40重量%～約98重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、好ましくは約50重量%～約98重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、より好ましくは約60重量%～約98重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、最も好ましくは約80重量%～約98重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドまたは約85重量%～約98重量%の前記少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む、上記27～29のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

40

< 3 3 >

前記第2のマトリックス製剤において、前記少なくとも1つのポリエチレンオキシド、前記任意選択の活性薬剤(A)、前記任意選択の活性薬剤(B)、及び任意選択の滑沢剤が、合計で、前記第2のマトリックス製剤の約95重量%～約100重量%、好ましくは前記第2のマトリックス製剤の約98重量%～約100重量%、より好ましくは前記第2のマトリックス製剤の約99重量%～約100重量%を構成する、上記27～32のいづ

50

れかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 3 4 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む、上記 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 3 5 >

前記第 1 のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 6 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、前記第 2 のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む、上記 3 4 に記載の固形経口用持続放出剤形。

10

< 3 6 >

前記第 1 のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、前記第 2 のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 6 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む、上記 3 4 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 3 7 >

前記第 1 のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、前記第 2 のマトリックス製剤が、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む、上記 3 4 に記載の固形経口用持続放出剤形。

20

< 3 8 >

前記第 1 のマトリックス製剤が、(前記第 1 のマトリックス製剤の重量に基づいて)約 5 0 重量% ~ 約 9 5 重量%の前記少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、好ましくは約 6 0 重量% ~ 約 9 5 重量%の前記少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、前記第 2 のマトリックス製剤が、(前記第 2 のマトリックス製剤の重量に基づいて)約 6 0 重量% ~ 約 9 9 重量%の前記少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、好ましくは約 8 0 重量% ~ 約 9 8 重量%の前記少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む、上記 3 4 ~ 3 7 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

30

< 3 9 >

前記第 1 のマトリックス製剤が、(前記第 1 のマトリックス製剤の重量に基づいて)約 5 0 重量% ~ 約 9 5 重量%、好ましくは約 6 0 重量% ~ 約 9 5 重量%の、レオロジー測定に基づくおよその分子量 2 , 0 0 0 , 0 0 0 ~ 8 , 0 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含み、

前記第 2 のマトリックス製剤が、(前記第 2 のマトリックス製剤の重量に基づいて)約 6 0 重量% ~ 約 9 9 重量%、好ましくは約 8 5 重量% ~ 約 9 8 重量%の、レオロジー測定に基づくおよその分子量 1 0 0 , 0 0 0 ~ 3 0 0 , 0 0 0 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む、

40

上記 3 4 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 0 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が滑沢剤をさらに含む、上記 3 4 ~ 3 9 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 1 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が約 0 , 5 重量% ~ 約 2 重量%の滑沢剤を含む、上記 4 0 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 2 >

前記滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである、上記 4 0 または 4 1 に記載の固形経口用持続放出剤形。

50

< 4 3 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤が、異なるパーセンテージ（重量％）のポリエチレンオキシド、異なるパーセンテージ（重量％）の活性薬剤（A）、及び／または異なるパーセンテージ（重量％）の活性薬剤（B）を含む、上記 3 4 ~ 4 2 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 4 >

前記第 1 のマトリックス製剤を、約 6 0 ~ 約 9 0 、好ましくは約 6 2 ~ 約 9 0 の温度に約 1 分 ~ 約 2 4 時間、好ましくは約 5 分 ~ 約 1 2 時間、最も好ましくは約 1 5 分 ~ 約 5 時間の期間供することにより、前記第 1 のマトリックス製剤が硬化される、上記 2 1 ~ 2 6 及び 3 4 ~ 4 3 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

10

< 4 5 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤を、約 6 0 ~ 約 9 0 、好ましくは約 6 2 ~ 約 9 0 の温度に約 1 分 ~ 約 2 4 時間、好ましくは約 5 分 ~ 約 1 2 時間、最も好ましくは約 1 5 分 ~ 約 5 時間の期間供することにより、前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤が硬化される、上記 3 4 ~ 4 3 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 6 >

以下のステップを含むプロセスにより得ることができる、上記 1 ~ 4 5 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形：

a) 少なくとも、

20

少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、
活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤と、
任意選択の滑沢剤と
を合わせて、第 1 の組成物を形成すること、

b) 少なくとも、

少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、
活性薬剤（A）及び活性薬剤（B）から選択される、任意選択の少なくとも 1 つの活性薬剤と、
任意選択の滑沢剤と
を合わせて、第 2 の組成物を形成すること、

30

c) ステップ（a）の前記第 1 の組成物を成形して、前記第 1 のマトリックス製剤を形成すること、

d) 任意選択で、前記第 1 のマトリックス製剤を硬化させることであって、前記第 1 のマトリックス製剤を、約 6 0 ~ 約 9 0 、または約 6 2 ~ 約 9 0 の温度に約 1 分 ~ 約 2 4 時間の期間供することを含む、前記硬化させること、

e) ステップ（b）の前記第 2 のマトリックス製剤をステップ（c）または（d）の前記第 1 のマトリックス製剤の周りに適用して、前記第 1 のマトリックス製剤を包む前記第 2 のマトリックス製剤を形成すること、

f) 前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤を硬化させることであって、前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤を、約 6 0 ~ 約 9 0 、または約 6 2 ~ 約 9 0 の温度に約 1 分 ~ 約 2 4 時間の期間供することを含む、前記硬化させること。

40

< 4 7 >

ステップ（c）において、前記第 1 の組成物が、前記第 1 の組成物の直接圧縮により成形される、上記 4 6 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 8 >

ステップ（e）において、前記第 2 の組成物が、前記第 2 の組成物を圧縮コーティングすることにより適用される、上記 4 6 または 4 7 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 4 9 >

前記剤形が、錠剤またはカプセルの形態、好ましくは錠剤の形態をとる、上記 1 ~ 4 8

50

のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 0 >

前記剤形が複数の粒子を含み、各粒子が前記コア - シェル構造を含む、上記 1 ~ 4 9 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 1 >

前記剤形が、少なくとも 2 つのミニタブレットを含み、前記ミニタブレットの各々が前記コア - シェル構造を含む、上記 1 ~ 4 9 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 2 >

前記コア - シェル構造が単回単位用量錠剤の形態をとる、上記 1 ~ 4 9 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 3 >

前記コアが圧縮錠剤であり、前記シェルが圧縮コーティングである、上記 1 ~ 4 9、5 1、及び 5 2 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 4 >

前記コアが、(前記コアの重量に基づいて)約 9 0 重量% ~ 約 1 0 0 重量%の前記第 1 のマトリックス製剤、好ましくは約 9 5 重量% ~ 約 1 0 0 重量%の前記第 1 のマトリックス製剤、より好ましくは約 9 8 重量% ~ 約 1 0 0 重量%の前記第 1 のマトリックス製剤を含む、上記 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 5 >

前記コアが前記第 1 のマトリックス製剤からなる、上記 1 ~ 5 4 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 6 >

前記コア及び前記シェルが視覚的に区別不可能である、上記 1 ~ 5 5 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 7 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤が、互いに 1 0 % 以内の $C I E L^* A^* B^*$ 値を有する、上記 1 ~ 5 6 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 8 >

前記剤形に含まれる前記活性薬剤 (A) と前記剤形に含まれる前記活性薬剤 (B) とのモル比が、約 1 : 1 0 0 ~ 約 1 0 0 : 1、好ましくは約 1 : 5 0 ~ 約 5 0 : 1、より好ましくは約 1 : 3 0 ~ 約 3 0 : 1、最も好ましくは約 1 : 1 ~ 約 3 0 : 1 または約 1 : 1 ~ 約 2 0 : 1 である、上記 1 ~ 5 7 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 5 9 >

前記活性薬剤 (A) がオピオイドアゴニストであり、

前記活性薬剤 (B) が、抗ヒスタミン、非ステロイド性抗炎症剤、制吐薬、抗てんかん薬、血管拡張薬、鎮咳剤及び去痰薬、抗喘息薬、制酸薬、鎮痙薬、抗糖尿病薬、利尿薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、気管支拡張薬、ステロイド、抗生物質、抗痔核薬、催眠薬、向精神薬、止痢薬、粘液溶解薬、鎮静薬、うっ血除去薬、緩下薬、ビタミン、刺激薬、食欲抑制薬、ならびにカンナビノイドからなる群より選択される、

上記 1 ~ 5 8 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 0 >

前記活性薬剤 (A) がオピオイドアゴニストであり、

前記活性薬剤 (B) が非オピオイド鎮痛剤である、

上記 1 ~ 5 8 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 1 >

前記非オピオイド鎮痛剤が、非ステロイド性抗炎症剤からなる群より選択される、上記 6 0 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 2 >

前記非オピオイド鎮痛剤がアセトアミノフェンである、上記 6 0 に記載の固形経口用持

10

20

30

40

50

続放出剤形。

< 6 3 >

前記活性薬剤 (A) がオピオイドアゴニストであり、
前記活性薬剤 (B) がオピオイドアンタゴニストである、
上記 1 ~ 5 8 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 4 >

前記オピオイドアンタゴニストが、ナロキソン、ナルトレキソン、メチルナルトレキソン、及びナルメフェンからなる群より選択される、上記 6 3 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 5 >

前記活性薬剤 (A) がオピオイドアゴニストであり、
前記活性薬剤 (B) が異なるオピオイドアゴニストである、
上記 1 ~ 5 8 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 6 >

前記オピオイドアゴニストが、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、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、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、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、ジヒドロエトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメサドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メサドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメサドン、ナロルフィン、ナルブフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、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、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、スフェンタニル、タペンタドール、チリジン、及びトラマドールからなる群より選択される、上記 1 ~ 6 5 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 7 >

前記オピオイドアゴニストが、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、及びトラマドールからなる群より選択される、上記 1 ~ 6 6 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 8 >

前記活性薬剤 (A) が、コデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、及びトラマドールからなる群より選択され、
前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンである、
上記 1 ~ 5 8 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 6 9 >

前記剤形が、約 0 . 5 m g ~ 約 2 0 m g のブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4 g / m o l) と等モル、好ましくは約 2 m g ~ 約 2 0 m g のブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4 g / m o l) と等モル、より好ましくは約 2 m g ~ 約 1 6 m g のブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4 g / m o l) と等モルであるブプレノルフィンの総量を含む、上記 6 8 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 7 0 >

前記活性薬剤 (B) が塩酸ブプレノルフィンであり、前記剤形が、約 0 . 5 m g ~ 約 2 0 m g のブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4 g / m o l) と等モル、好ましくは約 2 m g ~ 約 2 0 m g のブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4 g / m o l) と等モル、より好ましくは約 2 m g ~ 約 1 6 m g のブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4

10

20

30

40

50

g / m o l) と等モルである塩酸ブプレノルフィンの総量を含む、上記 6 8 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 7 1 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンである、上記 1 ~ 7 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 7 2 >

前記剤形が、約 5 m g ~ 約 5 0 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モル、好ましくは約 5 m g ~ 約 1 6 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モル、より好ましくは約 5 m g ~ 約 1 2 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モル、最も好ましくは約 1 0 m g ~ 約 8 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モルであるオキシコドンの総量を含む、上記 7 1 に記載の固形経口用持続放出剤形。

10

< 7 3 >

前記活性薬剤 (A) が塩酸オキシコドンであり、前記剤形が、約 5 m g ~ 約 5 0 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モル、好ましくは約 5 m g ~ 約 1 6 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モル、より好ましくは約 5 m g ~ 約 1 2 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モル、最も好ましくは約 1 0 m g ~ 約 8 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モルである塩酸オキシコドンの総量を含む、上記 1 ~ 7 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

20

< 7 4 >

前記剤形が、約 5 m g 、約 7 . 5 m g 、約 1 0 m g 、約 1 5 m g 、約 2 0 m g 、約 3 0 m g 、約 4 0 m g 、約 4 5 m g 、約 6 0 m g 、約 8 0 m g 、約 9 0 m g 、約 1 2 0 m g 、または約 1 6 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モルである塩酸オキシコドンの総量を含む、上記 7 3 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 7 5 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンであり、前記剤形が、

約 1 0 m g ~ 約 8 0 m g の塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) と等モルであるオキシコドンの総量と、

30

約 0 . 5 m g ~ 約 2 0 m g のブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4 g / m o l) と等モルであるブプレノルフィンの総量とを含む、上記 1 ~ 5 8 及び 6 8 ~ 7 4 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 7 6 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンであり、前記剤形が、

オキシコドンの総量と、

ブプレノルフィンの総量と

を含み、

塩酸オキシコドン (M w = 3 5 1 . 8 2 g / m o l) の等モル量 (m g) として表現される前記剤形中のオキシコドンの前記総量とブプレノルフィン塩基 (M w = 4 6 7 . 6 4 g / m o l) の等モル量 (m g) として表現される前記剤形中のブプレノルフィンの前記総量とを用いて計算された、前記剤形中のオキシコドンの前記総量と前記剤形中のブプレノルフィンの前記総量との重量比が約 3 : 1 ~ 約 2 0 : 1 である、

40

上記 1 ~ 5 8 及び 6 8 ~ 7 5 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 7 7 >

オキシコドンの前記総量とブプレノルフィンの前記総量との重量比が、約 4 : 1 ~ 約 2 0 : 1 、好ましくは約 4 : 1 ~ 約 1 0 : 1 、より好ましくは約 5 : 1 ~ 約 1 0 : 1 である、上記 7 6 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 7 8 >

50

オキシコドンが塩酸オキシコドンであり、ブプレノルフィンが塩酸ブプレノルフィンである、上記 75 ～ 77 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 79 >

前記第 2 のマトリックス製剤が、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、上記 1 ～ 78 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 80 >

(i) 前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含み、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、または

(i i) 前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含み、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、

上記 1 ～ 79 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 81 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、前記シェルと

を含む、上記 1 ～ 80 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 82 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記シェルと

を含む、上記 1 ～ 80 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 83 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記シェルと

を含む、上記 1 ～ 80 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 84 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (B) を含み活性薬剤 (A) を含まない、前記シェルと

を含む、上記 1 ～ 80 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 85 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) を含み活性薬剤 (B) を含まない、前記シェルと

10

20

30

40

50

を含む、上記 1 ～ 8 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 8 6 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) を含み活性薬剤 (B) を含まない、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記シェルとを含む、上記 1 ～ 8 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 8 7 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (B) を含み活性薬剤 (A) を含まない、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の両方を含む、前記シェルとを含む、上記 1 ～ 8 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 8 8 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤 (A) を含み、

前記第 1 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (A) と前記第 2 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (A) との重量比が、約 1 : 5 0 ～ 約 5 0 : 1、好ましくは約 1 : 2 0 ～ 約 2 0 : 1、より好ましくは約 1 : 1 0 ～ 約 1 0 : 1 である、

上記 1 ～ 8 3、8 5、及び 8 6 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 8 9 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤 (A) を含み、

前記第 1 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (A) と前記第 2 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (A) との重量比が、約 1 : 2 ～ 約 5 0 : 1、好ましくは約 1 : 2 ～ 約 2 0 : 1、より好ましくは約 1 : 2 ～ 約 1 0 : 1 である、

上記 1 ～ 8 3、8 5、及び 8 6 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 9 0 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤 (A) を含み、

前記第 1 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (A) と前記第 2 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (A) との重量比が、約 1 : 1 ～ 約 2 0 : 1、好ましくは約 1 : 1 ～ 約 1 0 : 1、より好ましくは約 1 : 1 ～ 約 9 : 1、最も好ましくは約 1 : 1 ～ 約 5 : 1 または約 2 : 1 ～ 約 5 : 1 である、

上記 1 ～ 8 3、8 5、及び 8 6 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 9 1 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤 (B) を含み、前記第 1 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (B) と前記第 2 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (B) との重量比が、約 1 : 5 0 ～ 約 5 0 : 1、好ましくは約 1 : 2 0 ～ 約 2 0 : 1、より好ましくは約 1 : 1 0 ～ 約 1 0 : 1 である、上記 1 ～ 8 3、8 4、8 7、及び 8 8 ～ 9 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 9 2 >

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤 (B) を含み、前記第 1 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (B) と前記第 2 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (B) との重量比が、約 1 : 5 0 ～ 約 2 : 1、好ましくは約 1 : 2 0 ～ 約 2 : 1、より好ましくは約 1 : 1 0 ～ 約 2 : 1 である、上記 1 ～ 8 3、8 4、8 7、及び 8 8 ～ 9 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 9 3 >

10

20

30

40

50

前記第 1 のマトリックス製剤及び前記第 2 のマトリックス製剤の両方が前記活性薬剤 (B) を含み、前記第 1 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (B) と前記第 2 のマトリックス製剤中の前記活性薬剤 (B) との重量比が、約 1 : 20 ~ 約 1 : 1、好ましくは約 1 : 10 ~ 約 1 : 1、より好ましくは約 1 : 9 ~ 約 1 : 1、最も好ましくは約 1 : 5 ~ 約 1 : 1 または約 1 : 5 ~ 約 1 : 2 である、上記 1 ~ 83、84、87、及び 88 ~ 90 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 94 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) を含み活性薬剤 (B) を含まない、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (B) を含み活性薬剤 (A) を含まない、前記シェルとを含む、上記 1 ~ 79 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 95 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (B) を含み活性薬剤 (A) を含まない、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) を含み活性薬剤 (B) を含まない、前記シェルとを含む、上記 1 ~ 79 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 96 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (B) 及び活性薬剤 (A) の両方を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) も活性薬剤 (B) も含まない、前記シェルとを含む、上記 1 ~ 78 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 97 >

前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、前記第 1 のマトリックス製剤が、(前記第 1 のマトリックス製剤の重量に基づいて) 約 60 重量 % ~ 約 95 重量 % の、レオロギー測定に基づくおよそその分子量 1,000,000 ~ 8,000,000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、

活性薬剤 (A) の第 1 の量、及び

活性薬剤 (B) の第 1 の量を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルであって、前記第 2 のマトリックス製剤が、

(前記第 2 のマトリックス製剤の重量に基づいて) 約 80 重量 % ~ 約 98 重量 % の、レオロギー測定に基づくおよそその分子量 100,000 ~ 600,000 を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、

活性薬剤 (A) の第 2 の量、及び

活性薬剤 (B) の第 2 の量を含む、前記シェルとを含む、

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 5 ~ 約 2 : 1 である、

上記 1 ~ 83 及び 88 ~ 93 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 98 >

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が、約 1 : 5 ~ 約 1 : 1、好ましくは約 1 : 5 ~ 約 9 : 10、より好ましくは約 1 : 4 ~ 約 9 : 10 または約 1 : 3 ~ 約 9 : 10 である、上記 97 に記載の固形経口用持続放出剤形。

10

20

30

40

50

< 9 9 >

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が、約 1 : 4 ~ 約 5 : 6、好ましくは約 1 : 3 ~ 約 5 : 6、より好ましくは約 1 : 2 ~ 約 5 : 6 または約 1 : 2 ~ 約 3 : 4 である、上記 9 7 または 9 8 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 0 0 >

活性薬剤 (A) の前記第 1 の量と活性薬剤 (A) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 2 ~ 約 1 0 : 1 であり、

活性薬剤 (B) の前記第 1 の量と活性薬剤 (B) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 1 0 ~ 約 2 : 1 である、

上記 9 7 ~ 9 9 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

10

< 1 0 1 >

活性薬剤 (A) の前記第 1 の量と活性薬剤 (A) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 1 ~ 約 1 0 : 1 であり、

活性薬剤 (B) の前記第 1 の量と活性薬剤 (B) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 1 0 ~ 約 1 : 1 である、

上記 9 7 ~ 1 0 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 0 2 >

活性薬剤 (A) の前記第 1 の量と活性薬剤 (A) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 1 ~ 約 9 : 1 であり、

活性薬剤 (B) の前記第 1 の量と活性薬剤 (B) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 9 ~ 約 1 : 1 である、

上記 9 7 ~ 1 0 1 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

20

< 1 0 3 >

活性薬剤 (A) の前記第 1 の量と活性薬剤 (A) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 であり、

活性薬剤 (B) の前記第 1 の量と活性薬剤 (B) の前記第 2 の量との重量比が約 1 : 5 ~ 約 1 : 1 である、

上記 9 7 ~ 1 0 2 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 0 4 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンである、上記 9 7 ~ 1 0 3 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

30

< 1 0 5 >

塩酸オキシコドン ($M_w = 351.82 \text{ g/mol}$) の等モル量 (mg) として表現される前記剤形中のオキシコドンの前記総量とブプレノルフィン塩基 ($M_w = 467.64 \text{ g/mol}$) の等モル量 (mg) として表現される前記剤形中のブプレノルフィンの前記総量とを用いて計算された、前記剤形中のオキシコドンの前記総量と前記剤形中のブプレノルフィンの前記総量との重量比が約 4 : 1 ~ 約 2 0 : 1 である、上記 1 0 4 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 0 6 >

オキシコドンが塩酸オキシコドンであり、ブプレノルフィンが塩酸ブプレノルフィンである、上記 1 0 4 または 1 0 5 に記載の固形経口用持続放出剤形。

40

< 1 0 7 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 . 0 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *in vitro* 溶解による測定で、1 時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約 3 重量 % ~ 約 4 5 重量 % である、上記 1 ~ 1 0 6 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 0 8 >

1 時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約 5 重量 % ~ 約 3 5 重量 % である、上記 1 0 7 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 0 9 >

50

前記活性薬剤（Ａ）がオキシコドンであり、ＵＳＰ装置１（バスケット）における３７．０の酵素なしの模擬胃液（ＳＧＦ）９００ｍｌ中１００ｒｐｍでの*in vitro*溶解による測定で、２時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約１０重量％～約６５重量％である、上記１～１０８のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１０ >

２時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約２０重量％～約５５重量％である、上記１０９に記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１１ >

前記活性薬剤（Ａ）がオキシコドンであり、ＵＳＰ装置１（バスケット）における３７．０の酵素なしの模擬胃液（ＳＧＦ）９００ｍｌ中１００ｒｐｍでの*in vitro*溶解による測定で、４時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約４０重量％～約８０重量％である、上記１～１１０のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１２ >

４時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約４５重量％～約７５重量％である、上記１１１に記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１３ >

前記活性薬剤（Ａ）がオキシコドンであり、ＵＳＰ装置１（バスケット）における３７．０の酵素なしの模擬胃液（ＳＧＦ）９００ｍｌ中１００ｒｐｍでの*in vitro*溶解による測定で、８時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約７０重量％～約９８重量％である、上記１～１１２のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１４ >

８時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量が約７５重量％～約９５重量％である、上記１１３に記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１５ >

前記活性薬剤（Ｂ）がブプレノルフィンであり、ＵＳＰ装置１（バスケット）における３７．０の酵素なしの模擬胃液（ＳＧＦ）９００ｍｌ中１００ｒｐｍでの*in vitro*溶解による測定で、１時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約２０重量％～約７５重量％である、上記１～５８及び６８～１１４のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１６ >

１時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約３０重量％～約７０重量％である、上記１１５に記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１７ >

前記活性薬剤（Ｂ）がブプレノルフィンであり、ＵＳＰ装置１（バスケット）における３７．０の酵素なしの模擬胃液（ＳＧＦ）９００ｍｌ中１００ｒｐｍでの*in vitro*溶解による測定で、２時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約４０重量％～約１００重量％である、上記１～５８及び６８～１１６のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１８ >

２時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約５０重量％～約９０重量％である、上記１１７に記載の固形経口用持続放出剤形。

< １１９ >

前記活性薬剤（Ｂ）がブプレノルフィンであり、ＵＳＰ装置１（バスケット）における３７．０の酵素なしの模擬胃液（ＳＧＦ）９００ｍｌ中１００ｒｐｍでの*in vitro*溶解による測定で、４時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約４５重量％～約１００重量％である、上記１～５８及び６８～１１８のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< １２０ >

４時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約５５重量％～約９５重量％である、上記１１９に記載の固形経口用持続放出剤形。

10

20

30

40

50

< 1 2 1 >

前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンであり、U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 . 0 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、8 時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約 5 0 重量 % ~ 約 1 0 0 重量 % である、上記 1 ~ 5 8 及び 6 8 ~ 1 2 0 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 2 2 >

8 時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量が約 6 0 重量 % ~ 約 9 8 重量 % である、上記 1 2 1 に記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 2 3 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンであり、U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、1 時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量 (重量 %) が、1 時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量 (重量 %) を少なくとも 1 . 1 倍上回る、上記 1 ~ 5 8 及び 6 8 ~ 1 2 2 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 2 4 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンであり、U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、2 時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量 (重量 %) が、2 時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量 (重量 %) を少なくとも 1 . 1 倍上回る、上記 1 ~ 5 8 及び 6 8 ~ 1 2 3 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 2 5 >

前記活性薬剤 (A) がオキシコドンであり、前記活性薬剤 (B) がブプレノルフィンであり、U S P 装置 1 (バスケット) における 3 7 の酵素なしの模擬胃液 (S G F) 9 0 0 m l 中 1 0 0 r p m での *i n v i t r o* 溶解による測定で、4 時間時に前記剤形から放出されるブプレノルフィンの量 (重量 %) が、4 時間時に前記剤形から放出されるオキシコドンの量 (重量 %) を少なくとも 1 . 1 倍上回る、上記 1 ~ 5 8 及び 6 8 ~ 1 2 4 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 2 6 >

前記倍数が少なくとも 1 . 2 である、上記 1 2 3 ~ 1 2 5 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 2 7 >

前記倍数が少なくとも 1 . 5 である、上記 1 2 3 ~ 1 2 5 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 2 8 >

疼痛を処置または防止する方法であって、前記処置または防止を必要とすると同定された患者に、上記 1 ~ 1 2 7 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形を投与することを含み、活性薬剤 (A) がオピオイド鎮痛剤である、前記方法。

< 1 2 9 >

活性薬剤 (A) がオピオイド鎮痛剤である、疼痛を処置または防止する方法における使用のための、上記 1 ~ 1 2 7 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形。

< 1 3 0 >

活性薬剤 (A) がオピオイド鎮痛剤である、疼痛を処置または防止するための医薬の製造のための、上記 1 ~ 1 2 7 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形の使用。

< 1 3 1 >

活性薬剤 (A) のある量及び活性薬剤 (B) のある量を含むコア - シェル構造の使用であって、前記コア - シェル構造が、固形経口用持続放出剤形において、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアであって、

10

20

30

40

50

前記第 1 のマトリックス製剤が、活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含む、前記コアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルとを含み、

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 1 0 ~ 約 4 : 1 であり、

前記使用が、前記剤形からの前記活性薬剤 (A) 及び前記活性薬剤 (B) の *in vitro* 放出プロファイルを独立的に調整するためのものである、前記使用。

< 1 3 2 >

前記剤形からの前記活性薬剤 (A) 及び前記活性薬剤 (B) の *in vitro* 放出プロファイルが、活性薬剤 (A) の前記ある量を前記第 1 及び前記第 2 のマトリックス製剤間で配分し、活性薬剤 (B) の前記ある量を前記第 1 及び前記第 2 のマトリックス製剤間で配分することにより、独立的に調整される、上記 1 3 1 に記載の使用。

< 1 3 3 >

上記 1 ~ 1 2 7 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形における、上記 1 3 1 または 1 3 2 に記載の使用。

< 1 3 4 >

固形経口用持続放出剤形からの活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の *in vitro* 放出プロファイルを独立的に調整する方法であって、

活性薬剤 (A) のある量及び活性薬剤 (B) のある量を含むコア - シェル構造を調製することであって、前記コア - シェル構造が、

(1) 第 1 のマトリックス製剤を含むコアと、

(2) 前記コアを包み、第 2 のマトリックス製剤からなるシェルとを含み、

前記第 1 のマトリックス製剤と前記第 2 のマトリックス製剤との重量比が約 1 : 1 0 ~ 約 4 : 1 であり、

前記第 1 のマトリックス製剤が活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) から選択される少なくとも 1 つの活性薬剤を含むように、活性薬剤 (A) の前記ある量が前記第 1 及び前記第 2 のマトリックス製剤間で配分され、活性薬剤 (B) の前記ある量が前記第 1 及び前記第 2 のマトリックス製剤間で配分される、

前記調製することと、

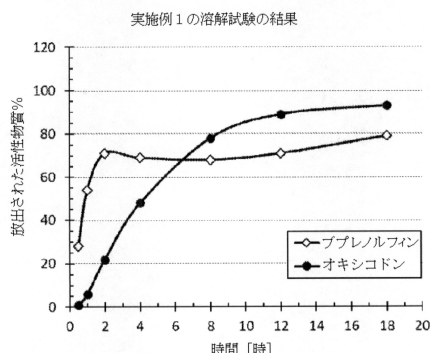
前記コア - シェル構造を有する前記剤形を提供することとを含む、前記方法。

< 1 3 5 >

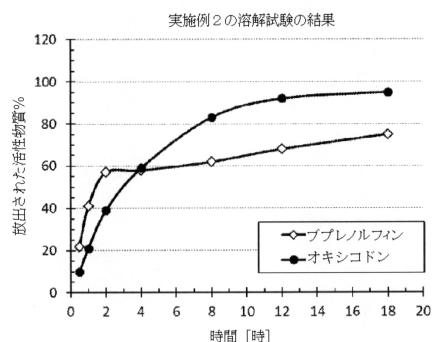
上記 1 ~ 1 2 7 のいずれかに記載の固形経口用持続放出剤形からの活性薬剤 (A) 及び活性薬剤 (B) の *in vitro* 放出プロファイルを独立的に調整するための、上記 1 3 4 に記載の方法。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

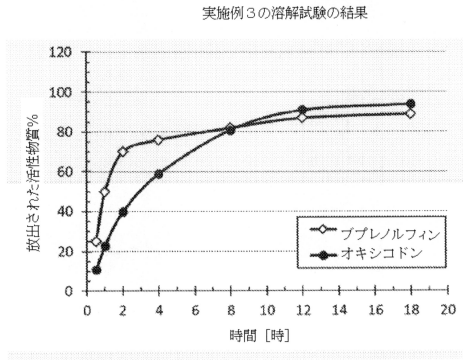
20

30

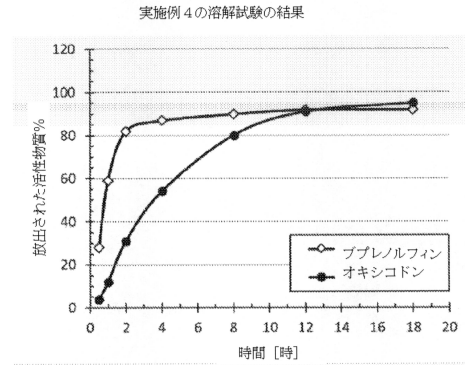
40

50

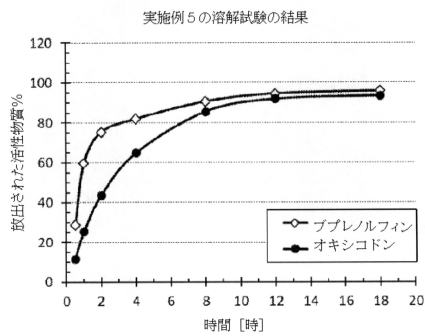
【図 3】



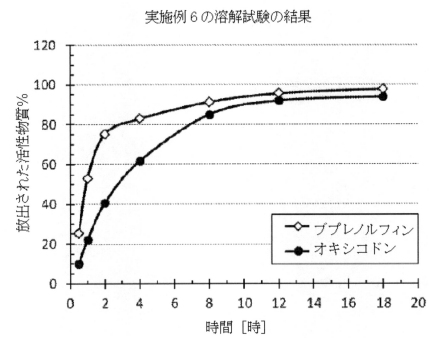
【図 4】



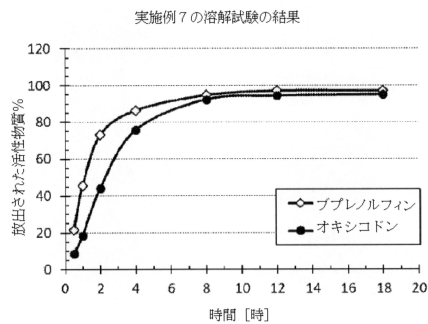
【図 5】



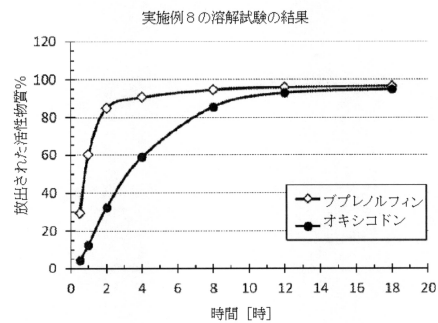
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

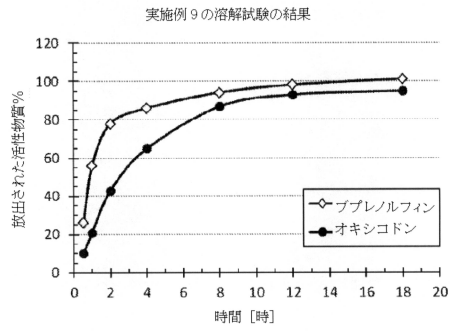
20

30

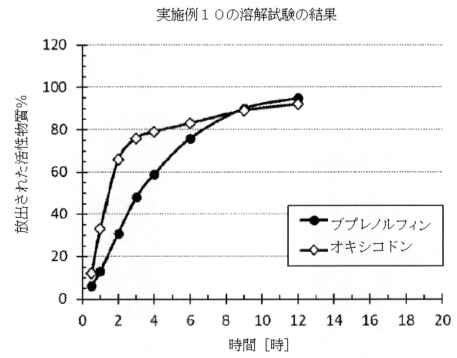
40

50

【図 9】

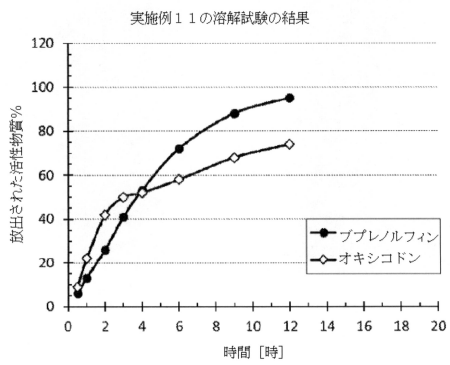


【図 10】

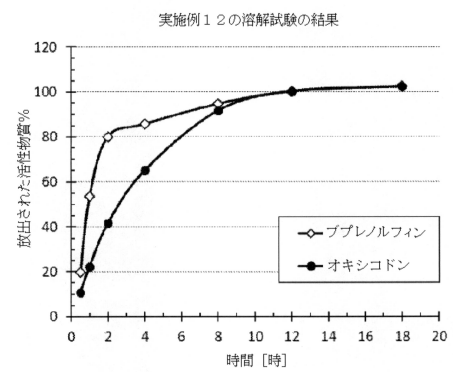


10

【図 11】

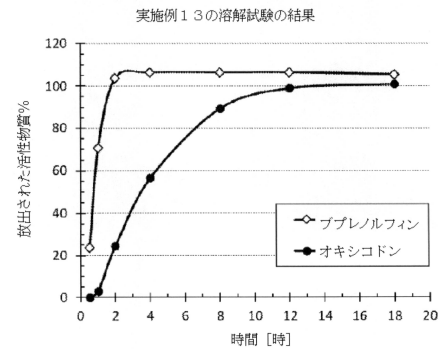


【図 12】

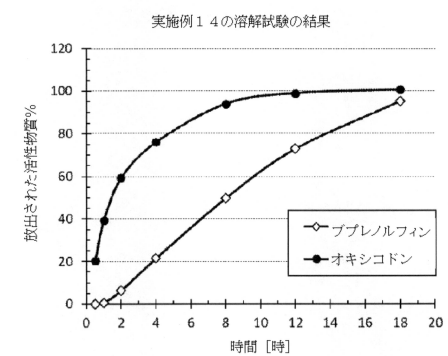


20

【図 13】



【図 14】

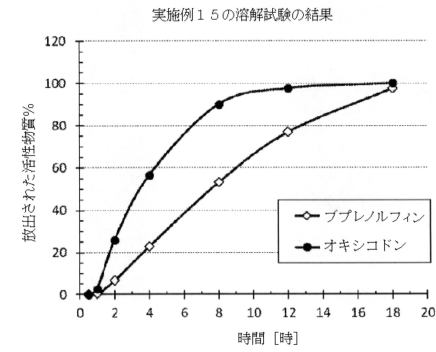


30

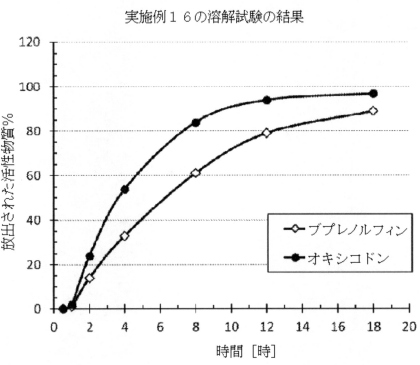
40

50

【図 15】

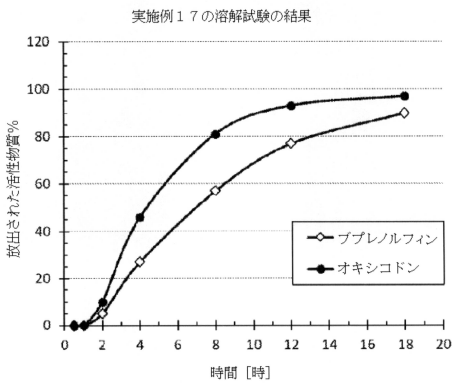


【図 16】

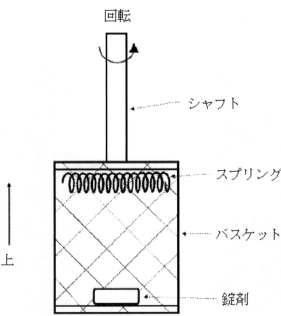


10

【図 17】



【図 18】



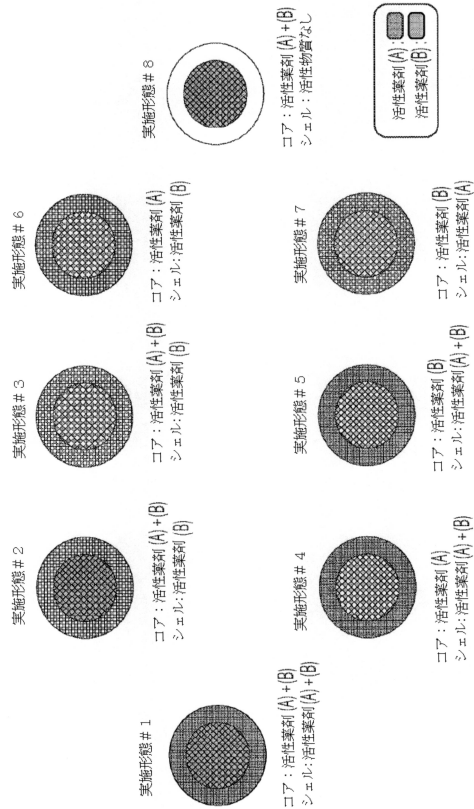
20

30

40

50

【図 19】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

8 5 9 , パーリン , アップーブルック コート 4 8

(72)発明者 ハリス , ステファン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 8 3 , ウェストン , バーンハード ドライブ 2 8

(72)発明者 マニオン , リチャード

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 8 9 2 5 , ファーロング , グリーン リッジ ロード 3 8 6 0

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献

特表 2 0 1 7 - 5 0 1 2 2 8 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 0 0 3 0 4 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 1 7 0 5 0 (J P , A)

特表 2 0 1 7 - 5 2 6 7 1 9 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 1 0 6 7 3 5 (U S , A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 2 6 4 9 7 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 1 5 4 3 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 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 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)