

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5265201号
(P5265201)

(45) 発行日 平成25年8月14日(2013.8.14)

(24) 登録日 平成25年5月10日(2013.5.10)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 9/22	(2006.01)
A 61 K 47/34	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 J 3/10	(2006.01)
	A 61 K 9/22
	A 61 K 47/34
	A 61 K 45/00
	A 61 J 3/10

請求項の数 25 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2007-553555 (P2007-553555)	(73) 特許権者	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ペシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒェ ン、ツイーグレルストラーゼ、6
(86) (22) 出願日	平成18年2月6日(2006.2.6)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(65) 公表番号	特表2008-528653 (P2008-528653A)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛治澤 實
(43) 公表日	平成20年7月31日(2008.7.31)	(72) 発明者	アルケナウーマリク・エリーザベト ドイツ連邦共和国、50931 ケルン、 シュタットヴァルトギュルテル、50
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/001025	(72) 発明者	バルトロモイス・ヨハネス ドイツ連邦共和国、52080 アーヘン 、ブルクヘーエンヴェーク、5
(87) 國際公開番号	W02006/082097		最終頁に続く
(87) 國際公開日	平成18年8月10日(2006.8.10)		
審査請求日	平成21年1月20日(2009.1.20)		
(31) 優先權主張番号	102005005449.8		
(32) 優先日	平成17年2月4日(2005.2.4)		
(33) 優先權主張國	ドイツ(DE)		

(54) 【発明の名称】乱用に対して保護された投薬形の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも低減された乱用可能性を有する固体投薬形の製造方法において、

a) オピオイド類より成る群から選ばれる、少なくとも1種の有効物質(A)及びポリマー(C)として少なくとも0.5百万g/molの分子量を有するポリエチレンオキシドを含有する調合混合物に、ポリマー(C)に対する、水及び水と脂肪族アルコールとの混合物から選ばれる溶剤を、少なくとも調合混合物が均一に湿る量で添加し、b) 場合により、少なくとも湿った組成物をいくつかの部分(Teilmasse)に分け、c) 1個以上の部分を乾燥させ、ついでd) 投薬形に成形し、この際、ポリマー(C)を投薬形の全重量に対して、少なくとも30重量%の量で使用し、そして上記投薬形が少なくとも500Nの最小耐破壊性(欧洲薬局方に記載された方法にしたがって測定)を有する、上記固体投薬形の製造方法。

【請求項 2】

乾燥された部分それぞれが、投薬形単位の量に相当する、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

溶剤の添加の前、ポリマー成分(C)が不溶性の液状分散剤中に、調合混合物がすでに分散されている、請求項1又は2記載の方法。

【請求項 4】

調合混合物を分散する前又はその後に、その調合混合物が投薬形単位の量に相当する部分それぞれに、すでに分けられている、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

溶剤と分散剤が相互に混合可能である、請求項 3 又は 4 記載の方法。

【請求項 6】

泡の形にある溶剤を調合混合物中に混入する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記泡を泡安定剤を用いて安定化する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

溶剤泡を用いて粒状化された組成物を乾燥する、請求項 6 又は 7 記載の方法。 10

【請求項 9】

乾燥され、粒状化された組成物を、それぞれが投薬形単位の量に相当する部分に分け、これらを投薬形に成形する、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

成形可能なペーストが得られる量の溶剤を調合混合物に添加する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

ペーストを乾燥する前又は乾燥の後に、そのペーストをいくつかの部分に分け、乾燥されたそれらの部分を、場合により投薬形単位の量に相当する部分にそれぞれ更に分けた後、投薬形に成形又は変換 (u m g e f o r m t) する、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

部分がストランドの形を有する、請求項 11 記載の方法。

【請求項 13】

ストランドをスクリーン又はストランド成形装置を用いて製造する、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

乾燥されたストランドを個別化し、投薬形に成形する、請求項 12 記載の方法。

【請求項 15】

錠剤圧縮機を用いて成形を行う、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

乾燥されたストランドを成形ローラを用いて又はローラを備えた成形ベルトを用いて投薬形に成形する、請求項 12 記載の方法。 30

【請求項 17】

ペーストを平面状構造体に加工し、乾燥し、ついでこの構造体から投薬形を打ち抜き加工する、請求項 11 記載の方法。

【請求項 18】

処理を、押出機を用いて実施する、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 19】

少なくともポリマー成分 (C) が溶解される量の溶剤を調合混合物に添加する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 20】

溶液を平面状の構造体に加工する、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

平面状構造体が、フラットダイ (f l a t d i e) を備えた押出機を用いて又は溶液を平面状の水平な基材上にキャスティングすることによって得られる、請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

乾燥された平面状構造体から投薬形を、打ち抜き加工により成形するか又はカレンダー処理により得る、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 23】

乾燥後に、溶液が投薬形単位の量にそれぞれ相当するような部分量に、その溶液を分ける 50

、請求項 19 記載の方法。

【請求項 24】

部分量を投薬形単位の形に相当する型に充填する、請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

溶液を任意の部分量に分け、その部分量を乾燥後に場合により再び一緒にして、投薬形に成形する、請求項 19 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、乱用に対して保護された固体投薬形の製造方法において、乱用可能性を有する 1 種又は数種の有効物質 (A) の他に、場合により生理学的に許容される助剤 (B) 及び少なくとも 500 N の耐破壊性を有する少なくとも 1 種の合成又は天然のポリマー (C) を含有する調合混合物に、

a) 前記ポリマー (C) のための溶剤を、少なくとも調合混合物が均一に湿る量で添加し、

b) 場合により少なくとも湿った組成物をいくつかの部分に分け、

c) 1 個以上の部分を乾燥させ、ついで

d) 投薬形に成形する

ことを特徴とする、上記固体投薬形の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

多数の医薬有効物質は、その適切な適用分野における優れた有効性と共に、乱用可能性も有する。すなわち、この有効物質は乱用者により使用されて、これらが意図する以外の作用を生じさせる。

【0003】

例えば、強い痛みないし極めて強い痛みの克服に優れた作用を示すアヘン剤 (opiates) は、乱用者にしばしば使用され、ナルコシースな高揚した状態を生じさせる。

【0004】

乱用を可能にするために、対応する投薬形、例えば錠剤又はカプセル剤を乱用者は粉碎、例えば磨り潰し、こうして得られた粉末から好ましくは水性の液体を用いて有効物質を抽出し、生じた溶液を、場合により綿又はセルロースにより濾過した後に、腸管外で、特に静脈内に適用する。この種の投与の場合に、経口での乱用的な適用と比較してなお付加的に乱用者にとって望ましい結果の有効物質の早められた高潮期、つまりキック (kick) を引き起こす。このキックは、粉末化された投薬形を鼻に適用する、つまり鼻に吸い込む場合でも達成される。

【0005】

乱用可能性のある有効物質を含有する遅延型経口投薬形は、通常、乱用的に多量に経口摂取した場合でさえも乱用者に望ましいキックが生じることはないため、この投薬形も乱用のために粉碎され、抽出される。

【0006】

乱用を抑制するために、米国特許第 4,070,494 号明細書では、投薬形に膨潤可能な薬剤を添加することが提案された。この薬剤は、有効物質の抽出のために水を添加すると膨潤し、ゲルから分離された濾液がほんのわずかな量の有効物質しか含有しないことを確実にする。

【0007】

国際公開 (WO) 第 95 / 20947 号パンフレットに開示された多層錠剤は、腸管外での乱用を防止する類似の方法に基いており、この多層錠剤は乱用可能性を有する有効物質及び少なくとも 1 種のゲル形成剤をそれぞれ異なる層内に別々に含有する。

【0008】

腸管外での乱用を防止する別の方法が、国際公開 (WO - A2) 第 03 / 015531

10

20

30

40

50

号パンフレットに開示されている。そこには、鎮痛性オピオイド及び嫌忌剤としての着色剤を含有する投薬形が記載されている。投薬形への許されない操作により放出される着色剤は、乱用者にこの操作された投薬形を使用させないようにしなければならない。

【0009】

乱用を困難にする他の公知の可能性は、投薬形が有効物質のアンタゴニスト、例えばオピオイドの場合にナロキソン又はナルテキソン、又は生理学的防衛反応を引き起こす化合物、例えば Raolix Ipecacuama = 吐根を上記投薬形に添加することにある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

しかしながら、従来どおり、ほとんどの場合に乱用のために投薬形を粉末化する必要があるので、本発明の課題は、乱用可能性を有する有効物質を含有する投薬形を製造する方法を提供することであった。この投薬形は正しく投与され場合、所望の、好ましくは治療作用を保証するが、この投薬形から有効物質を粉末化によって簡単に乱用に適する形態に変えることができない。

【課題を解決するための手段】

【0011】

この課題は、乱用可能性が少なくとも低減された固体投薬形の製造方法において、

a) 亂用可能性を有する少なくとも 1 種の有効物質 (A) 及び少なくとも 500N の耐破壊性を有する少なくとも 1 種の合成又は天然のポリマー (C) を含有する調合混合物に前記ポリマー (C) のための溶剤を、少なくとも前記調合混合物が均一に湿る量で添加し、

b) 場合により少なくとも湿った組成物をいくつかの部分に分け、

c) 1 個以上の部分を乾燥させ、ついで

d) 投薬形に成形する

20

ことを特徴とする、本発明の上記固体投薬形の製造方法を提供することによって達成される。

【0012】

記載された最小耐破壊性（本願明細書中に記載されたように測定）を有するポリマーを、好ましくは、投薬形が少なくとも 500N、好ましくは少なくとも 1000N の最小耐破壊性を有する量で使用することにより、通常の薬剤を有する投薬形の粉末化は抑制され、それにより引き続く乱用を著しく困難にするか又は抑制することができる。

30

【0013】

十分な粉碎なしに、つまり腸管外の、特に静脈内に危険を伴わずに適用することは不可能であるか又は乱用者によるこれからの有効物質の抽出時間は長すぎるか又は乱用者の経口摂取の場合にキックが生じない、それというのも自発的な放出は起こらないためである。

【0014】

粉碎とは、本発明の場合に、乱用者により通常使用される通常の手段、例えば乳鉢及び乳棒、ハンマー、槌ならびに力の作用下で粉末化するための他の慣用の手段を用いる投薬形の粉末化であると解釈され、その際、場合により生じる微細分（0.3mm 以下の粒子サイズ）が 5 重量 % を超えてはならない。

40

【0015】

本発明により製造された投薬形は、低温でも、例えば -25 、 -40 を下回る温度、さらには液体窒素中でも、この方法で粉碎することはできない。

【0016】

本発明により製造された投薬形、好ましくは調剤学的投薬形は、従って、腸管外、経鼻及び（又は）経口による乱用され可能性を有する有効物質、好ましくは医薬有効物質の乱用を抑制するために適している。

50

【0017】

乱用可能性を有する有効物質、好ましくは医薬有効物質は、当業者にはその使用すべき量及びその製造方法は公知であり、前記有効物質はそれ自体でも、その対応する誘導体、特にエステル、エーテル又はアミドの形でも、それぞれ対応する調剤学的に適合する化合物の形でも、特に対応する塩又は溶媒和物の形でも、ラセミ体又は立体異性体としても本発明により製造された投薬形中に存在することができる。本発明により製造された投薬形は、複数の医薬有効物質を含有することができる。好ましくは、本発明により製造された投薬形は1種の特定の有効物質だけを含有する。

【0018】

本発明による投薬形は、オピオイド、トランキライザー、例えばベンゾジアゼピン、バルビツレート、刺激物質及び他の麻酔剤を有するグループから選択される少なくとも1種の医薬有効物質の乱用を抑制するために特に適している。

【0019】

本発明による投薬形は、次のもの

N - { 1 - [2 - (4 - エチル - 5 - オキソ - 2 - テトラゾリン - 1 - イル) エチル] - 4 - メトキシメチル - 4 - ピペリジル } プロピオンアニリド (アルフェンタニル)、5 , 5 - ジアリルバルビツル酸 (アロバルビタール)、アリルプロジン、アルファプロジン、8 - クロロ - 1 - メチル - 6 - フェニル - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] - ベンゾジアゼピン (アルプラゾラム)、2 - ジエチルアミノプロピオフェノン (アンフェプラモン)、(±) - - メチルフェネチルアミン (アンフェタミン)、2 - (- メチルフェネチルアミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル (アンフェタミニル)、5 - エチル - 5 - イソペンチルバルビツル酸 (アモバルビタール)、アニレリジン、アポコデイン、

5 , 5 - ジエチルバルビツル酸 (バルビタール)、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、7 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3 H) - オン (プロマゼパム)、2 - ブロモ - 4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン (プロチゾラム)、17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 7 [(S) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 2 - トリメチル - プロピル] - 6 - メトキシ - 6 , 14 - エンド - エタノモルフィナン - 3 - オール (ブプレノルフィン)、5 - プチル - 5 - エチルバルビツル酸 (ブトバルビタール)、ブトルファノール、

(7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - ジメチル - カルバマート (カマゼパム)、(1 S , 2 S) - 2 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (カチン / D - ノルプソイドエフェドリン)、7 - クロロ - N - メチル - 5 - フェニル - 3 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - イルアミン - 4 - オキシド (クロロジアゼポキシド)、7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン (クロバザム)、5 - (2 - クロロフェニル) - 7 - ニトロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3 H) - オン (クロナゼパム)、クロニタゼン、7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボン酸 (クロラゼペート)、5 - (2 - クロロフェニル) - 7 - エチル - 1 - メチル - 1 H - チエノ [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (クロチアゼパム)、10 - クロロ - 11 b - (2 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 7 , 11 b - テトラヒドロオキサゾロ [3 , 2 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 6 (5 H) - オン (クロキサゾラム)、(-) - メチル - [3 - ベンゾイルオキシ - 2 (1 H , 5 H) - トロパンカルボキシラート] (コカイン)、4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 7 - モルフィネン - 6 - オール (コデイン)、5 - (1 - シクロヘキセニル) - 5 - エチルバルビツル酸 (シクロバルビタール)、シクロルファン (Cycloorphane)、シプレノルフイン (Cyprenorophine)、

7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3 H) 50

) - オン(デロラゼパム)、デソモルフィン、デキストロモラミド、(+) - (1 - ベンジル - 3 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル)プロピオナート(デキストロプロポキシフェン)、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン(Diamorphon)、7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアテピン - 2 (3H) - オン(ジアゼパム)、4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - モルフィナノール(ジヒドロコデイン)、4, 5 - エポキシ - 17 - メチル - 3, 6 - モルフィナンジオール(ジヒドロモルフィン)、ジメノキサドール、ジメフェタモール(Dimephetamol)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、(6aR, 10aR) - 6, 6, 9 - トリメチル - 3 - ベンチル - 6a, 7, 8, 10a - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ[c]クロメン - 1 - オール(ドロナビノール)、
エプタゾシン、8 - クロロ - 6 - フェニル - 4H - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a][1, 4]ベンゾジアゼピン(エスタゾラム)、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチル - [7 - クロロ - 5 - (2 - フルオロフェニル)] - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキシラート](エチルロフラゼペート)、4, 5 - エポキシ - 3 - エトキシ - 17 - メチル - 7 - モルフィネン - 6 - オール(エチルモルフィン)、エトニタゼン、4, 5 - エポキシ - 7 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルブチル) - 6 - メトキシ - 17 - メチル - 6, 14 - エンド - エテノモルフィナン - 3 - オール(エトルフィン)、
N - エチル - 3 - フェニル - 8, 9, 10 - トリノルボルナン - 2 - イルアミン(フェンカンファミン)、7 - [2 - (- - メチルフェネチルアミノ) - エチル] - テオフィリン)(フェネチリン)、3 - (- - メチルフェネチルアミノ)プロピオニトリル(フェンプロポレックス)、N - (1 - フェネチル - 4 - ピペリジル)プロピオンアニリド(フェンタニル)、7 - クロロ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン(フルジアゼパム)、5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 7 - ニトロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン(フルニトラゼパム)、7 - クロロ - 1 - (2 - ジエチルアミノエチル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1H - 1, 4 - ジベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン(フルラゼパム)、7 - クロロ - 5 - フェニル - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン(ハラゼパム)、10 - プロム - 11b - (2 - フルオロフェニル) - 2, 3, 7, 11b - テトラヒドロ[1, 3]オキサゾロ[3, 2 - d][1, 4]ベンゾジアゼピン - 6 (5H) - オン(ハロキサゾラム)、ヘロイン、4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - モルフィナノン(ヒドロコドン)、4, 5 - エポキシ - 3 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 6 - モルフィナノン(ヒドロモルホン)、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、11 - クロロ - 8, 12b - ジヒドロ - 2, 8 - ジメチル - 12b - フェニル - 4H - [1, 3]オキサジノ[3, 2 - d][1, 4]ベンゾジアゼピン - 4, 7 (6H) - ジオノン(ケタゾラム)、1 - [4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジル] - 1 - プロパノン(ケトベミドン)、
(3S, 6S) - 6 - ジメチルアミノ - 4, 4 - ジフェニルヘプタン - 3 - イルアセタート(レバセチルメサドール(LAAM))、(-) - 6 - ジメチルアミノ - 4, 4 - ジフェニル - 3 - ヘプタノン(レボメサドン)、(-) - 17 - メチル - 3 - モルフィナノール(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、6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルメチレン) - 8 - ニトロ - 2H - イミダゾ[1, 2 - a][1, 4]ベンゾジアゼピン - 1 (4H) - オン(ロプラゾラム)、7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン(ロラゼパム)、7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン(ロルメタゼパム)、
5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ[2, 1 - a]イソイ

10

20

30

40

50

ンドール - 5 - オール (マジンドール)、7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼパム (メダゼパム)、N - (3 - クロロプロピル) - - メチルフェネチルアミン (メフェノレックス)、メペリジン、2 - メチル - 2 - プロピルトリメチレンジカルバマート (メプロバメート)、メプタジノール、メタゾシン、メチルモルフィン、N , - ジメチルフェネチルアミン (メタンフェタミン)、(±) - 6 - ジメチルアミノ - 4 , 4 - ジフェニル - 3 - ヘプタノン (メタドン)、2 - メチル - 3 - o - トリル - 4 (3H) - キナゾリノン (メタクアロン)、メチル - [2 - フエニル - 2 - (2 - ピペリジル) アセタート] (メチルフェニダート)、5 - エチル - 1 - メチル - 5 - フェニルバルビツル酸 (メチルフェノバルビタール)、3 , 3 - ジエチル - 5 - メチル - 2 , 4 - ピペリジンジオン (メチプリロン)、メトポン、8 - クロロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ベンゾジアゼピン (ミダゾラム)、2 - (ベンズヒドリルスルフィニル) アセトアミド (モダフィニル)、4 , 5 - エポキシ - 17 - メチル - 7 - モルフィネン - 3 , 6 - ジオール (モルフィン)、ミロフィン、
 (±) - トランス - 3 - (1 , 1 - ジメチルヘプチル) - 7 , 8 , 10 , 10 - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6H - ジベンゾ [b , d] ピラン - 9 (6H) - オン (ナビロン)、ナルブフェン、ナロルフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、1 - メチル - 7 - ニトロ - 5 - フェニル - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (ニメタゼパム)、7 - ニトロ - 5 - フェニル - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (ニトラゼパム)、7 - クロロ - 5 - フェニル - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (ノルダゼパム)、ノルレボルファノール、6 - ジメチルアミノ - 4 , 4 - ジフェニル - 3 - ヘキサノン (ノルメタドン)、ノルモルフィン、ノルピバノン、
 1b - テトラヒドロ - 2 - メチル - 11b - フェニルオキサゾロ [3 , 2 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 6 - (5H) - オン (オキサゾラム)、4 , 5 - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - モルフィナノン (オキシコドン)、オキシモルフォン、

ケシ科 (*Papaver somniferum*) に属する植物のいわゆる樹液 (アヘン)、7 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (オキサゼパム)、(シス - トランス) - 10 - クロロ - 2 , 3 , 7 , 1
 1b - テトラヒドロ - 2 - メチル - 11b - フェニルオキサゾロ [3 , 2 - d] [1 , 4] ベンゾジアゼピン - 6 - (5H) - オン (オキサゾラム)、4 , 5 - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - モルフィナノン (オキシコドン)、オキシモルフォン、
 30

ケシ科 (*Papaver somniferum*) に属する植物 (亜種の *setigerum* を含める) 及び植物部分、パパベレタム、2 - イミノ - 5 - フェニル - 4 - オキサゾリジノン (ペルノリン (*Pernolin*))、1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 6 , 11 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 2 , 6 - メタノ - 3 - ベンズアゾシン - 8 - オール (ペントアゾシン)、5 - エチル - 5 - (1 - メチルブチル) - バルビツル酸 (ペントバルビタール)、エチル - (1 - メチル - 4 - フェニル - 4 - ピペリジンカルボキシラート) (ペチジン)、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、ホルコデイン、3 - メチル - 2 - フェニルモルホリン (フェンメトラジン)、5 - エチル - 5 - フェニルバルビツル酸 (フェノバルビタール)、-, - ジメチルフェネチルアミン (フェンテルミン)、7 - クロロ - 5 - フェニル - 1 - (2 - プロピニル) - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (ピナゼパム)、- - (2 - ピペリジル) ベンゾヒドリルアルコール (ピプラドロール)、1 - (3 - シアン - 3 , 3 - ジフェニルプロピル) [1 , 4 - ピペリジン] - 4 - カルボキサミド (ピリトラミド)、7 - クロロ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フェニル - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (プラゼパム)、プロファドール、プロヘブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロポキシフェン、
 N - (1 - メチル - 2 - ピペリジノエチル) - N - (2 - ピリジル) プロピオニアミド、メチル {3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (N - フェニルプロパンアミド) ピペリジノ] プロファノアート} (レミフェンタニル)、5 - sec - ブチル - 5 - エチルバルビツル酸 (セクブタバルビタール)、5 - アリル - 5 - (1 - メチルブチル) - バルビツル
 40

酸(セコバルビタール)、N-{4-メトキシメチル-1-[2-(2-チエニル)エチル]-4-ピペリジル}プロピオンアニリド(スフェンタニル)、
 7-クロロ-2-ヒドロキシ-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン
 -2(3H)-オン(テマゼパム)、7-クロロ-5-(1-シクロヘキセニル)-1-
 メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(テトラゼパム)、エチル
 -(2-ジメチルアミノ-1-フェニル-3-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)
 (チリジン(シス及びトランス))、トラマドール、8-クロロ-6-(2-クロロフェ
 ニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾ
 ジアゼピン(トリアゾラム)、
 5-(1-メチルブチル)-5-ビニルバルビツル酸(ビニルビタール)、
 (1R,2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フ
 ェノール、
 (1R,2R,4S)-2-(ジメチルアミノ)メチル-4-(p-フルオロベンジルオ
 キシ)-1-(m-メトキシフェニル)シクロヘキサノール、
 (1R,2R)-3-(2-ジメチルアミノメチル-シクロヘキシリル)-フェノール、
 (1S,2S)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェ
 ノール、
 (2R,3R)-1-ジメチルアミノ-3(3-メトキシフェニル)-2-メチル-ペン
 タン-3-オール、
 (1RS,3RS,6RS)-6-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシ-フェニ
 ル)-シクロヘキサン-1,3-ジオール、好ましくはラセミ体として、
 3-(2-ジメチルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)-フェニル 2-
 (4-イソブチル-フェニル)-プロピオネート、
 3-(2-ジメチルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル 2-(
 6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-プロピオネート、
 3-(2-ジメチルアミノメチル-シクロヘキセ-1-エニル)-フェニル 2-(4-
 イソブチル-フェニル)-プロピオネート、
 3-(2-ジメチルアミノメチル-シクロヘキセ-1-エニル)フェニル 2-(6-メ
 トキシ-ナフタレン-2-イル)-プロピオネート、
 (RR-SS)-2-アセトキシ-4-トリフルオロメチル-安息香酸 3-(2-ジメ
 チルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル エステル
 (RR-SS)-2-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-安息香酸 3-(2-ジメ
 チルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル エステル
 (RR-SS)-4-クロロ-2-ヒドロキシ-安息香酸 3-(2-ジメチルアミノメ
 チル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル エステル
 (RR-SS)-2-ヒドロキシ-4-メチル-安息香酸 3-(2-ジメチルアミノメ
 チル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル エステル
 (RR-SS)-2-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸 3-(2-ジメチルアミノメ
 チル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル エステル
 (RR-SS)-2-ヒドロキシ-5-ニトロ-安息香酸 3-(2-ジメチルアミノメ
 チル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル エステル、
 (RR-SS)-2-,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-ビフェニル-4-カルボン
 酸 3-(2-ジメチルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)フェニル エ
 ステルを有するグループから選択されるオピオイド、トランキライザー又は他の麻酔剤の
 乱用を抑制するために特に適している。

【0020】

並びに対応する立体異性化合物、それぞれその対応する誘導体、特にアミド、エステル
 又はエーテル、及びそれぞれその生理学的に許容し得る化合物、特にその塩及び溶媒和物
 、特にヒドロクロリド。

【0021】

10

20

30

40

50

本発明により製造された投薬形は、オキシコドン、ヒドロモルホン、モルフィン、トライドール及びこれらの生理学的に許容し得る誘導体又は化合物、好ましくはそれらの塩及び溶媒和物、好ましくはそのヒドロクロリドを有するグループから選択されるオピオイド系有効物質の乱用の抑制のために特に適している。

【0022】

更に、本発明により製造された投薬形は、(1R, 2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、(2R, 3R)-1-ジメチルアミノ-3-(3-メトキシ-フェニル)-2-メチル-ペンタン-3-オール、(1RS, 3RS, 6RS)-6-ジメチルアミノメチル-1-(3-メトキシ-フェニル)-シクロヘキサン-1, 3-ジオール、(1R, 2R)-3-(2-ジメチルアミノメチル-シクロヘキシリ)-フェノール、これらの生理学的に許容し得る塩、好ましくはヒドロクロリド、生理学的に許容し得るエナンチオマー、立体異性体、ジアステレオマー及びラセミ体及びこれらの生理学的に許容し得る誘導体、例えばエーテル、エステル又はアミドを有するグループから選択されるオピオイド系有効物質の乱用を抑制するために特に適している。

【0023】

これらの化合物並びにその製造方法は欧洲特許公開第693475号明細書及び欧洲特許公開第780369号明細書に記載されている。対応する記載は本明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。

【0024】

必要な耐破壊性を達成するために、本発明による方法において、少なくとも500Nの耐破壊性（本願明細書中に開示された方法で測定して）を有する少なくとも1種の合成又は天然のポリマー（C）を使用する。好ましくは、このために、ポリアルキレンオキシド、好ましくはポリメチレンオキシド、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド；ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアクリラート、これらの共重合体及び少なくとも2種の前記ポリマーからなる混合物を有するグループから選択される少なくとも1種のポリマーを使用する。高分子量の熱可塑性のポリアルキレンオキシドが好ましい。流動学的測定により決定して、少なくとも0.5 Mi o. (=百万)、好ましくは少なくとも1 Mi o. から15 Mi o. の分子量を有する高分子量のポリエチレンオキシドが特に有利である。このポリマーは、ブルックフィールド粘度計、モデルRVF（スピンドル番号2 / 回転速度2 rpm）を用いて5重量%の水溶液に関して測定して、25で好ましくは4500~17600cPの粘度を有し、粘度計（スピンドル番号1もしくは3 / 回転速度10 rpm）を用いて2重量%の水溶液に関して測定して400~4000cP、もしくは粘度計（スピンドル番号2 / 回転速度2 rpm）を用いて1重量%の水溶液に関して測定して1650~10000cPを有する。

【0025】

このポリマーは好ましくは粉末として使用される。このポリマーは水中で可溶性であるのが好ましい。

【0026】

更に、必要な耐破壊性を達成するために付加的に、本発明による方法において、少なくとも500Nの耐破壊性（本願明細書中に開示された方法で測定して）を有する少なくとも1種の天然又は合成のロウ（D）を使用することができる。少なくとも60の軟化点を有するロウが有利である。特に好ましくは、カルナウバロウ及び蜜ろうである。カルナウバロウがさらに特に好ましい。カルナウバロウは天然のロウであり、これはカルナウバヤシの葉から得られ、少なくとも80の軟化点を有する。ロウ成分を付加的に使用する場合に、このロウ成分は少なくともポリマー（C）と一緒に、本発明により製造された投薬形が少なくとも500Nの耐破壊性を有するような量で使用される。

【0027】

好ましくは、成分（C）は、投薬形の全重量に対して、20~99.9重量%、特に好

10

20

30

40

50

ましくは少なくとも30重量%、さらに特に好ましくは少なくとも40重量%の量で使用される。

【0028】

助剤(B)として、固体投薬形の調製のために通常公知の助剤を使用することができる。好ましくは、これは、軟化剤、例えばトリアセチン及びポリエチレングリコール、有効物質の放出に影響を及ぼす助剤、好ましくは疎水性又は親水性の、好ましくは疎水性のポリマー、特に好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロース、及び(又は)酸化防止剤である。親水性マトリックス組成物として、ポリマー、特にセルロースエーテル、セルロースエステル及び(又は)アクリル樹脂を使用するのが有利である。マトリックス組成物として、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリ(メタ)アクリル酸及び(又は)その誘導体、例えばその塩、アミド又はエステルを使用するのがさらに特に有利である。酸化防止剤として、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、アスコルビン酸の塩、モノチオグリセリン、亜リン酸、ビタミンC、ビタミンE及びそれらの誘導体、亜硫酸水素ナトリウム、特に好ましくはブチルヒドロキシトルエン(BHT)又はブチルヒドロキシアニソール(BHA)及び-トコフェロールが適している。10

【0029】

酸化防止剤は、投薬形の全重量に対して、好ましくは0.01~10重量%、好ましくは0.03~5重量%の量で使用される。20

【0030】

本発明による方法の実施のために、乱用可能性を有する少なくとも1種の有効物質(A)、少なくとも1種のポリマー(C)及び場合によりロウ(D)、場合により少なくとも1種の次に記載された場合により存在する更なる乱用を抑制する成分(a)~(f)及び場合より存在する助剤(B)、例えば酸化防止剤、可塑剤及び(又は)遅延する助剤を、ポリマー(C)ための溶剤を添加しながら投薬形に加工する。

【0031】

このために、成分(A)、(B)、(C)及び場合により存在する成分(D)並びに場合により少なくとも1種の場合により存在する他の乱用を抑制する成分(a)~(f)を混合するか、又は、必要な場合に、成分(C)及び場合により成分(D)の添加下で別々に混合し、生じた1種の調合混合物もしくは生じた複数の調合混合物を、溶剤の添加後に、場合により顆粒化の後に投薬形に成形する。30

【0032】

成分(A)、(B)、(C)及び場合により(D)の混合並びに場合により存在する他の成分(a)~(f)と成分(C)及び場合により存在する成分(D)との混合は、場合により、それぞれ当業者に公知の混合装置を用いて行われる。混合装置は、例えば、ロールミキサー、振動ミキサー、剪断ミキサー又は強制ミキサーであることができる。

【0033】

ポリマー(C)ための溶剤の添加は、少なくとも、調合混合物が均質に湿る量で行われる。40

【0034】

ポリマー(C)ための溶剤として、好ましくは水性溶剤、例えば水、水と脂肪族アルコール、好ましくはC₁~C₆-アルコールとの混合物、エステル、エーテル、炭化水素が適しており、特に好ましくは蒸留水単独で又は短鎖アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールとの混合物の形で、アルコール水溶液にするのが適している。

【0035】

溶剤の添加は、好ましくは攪拌により行われる。引き続き、均質に湿った組成物を乾燥する。この乾燥は、好ましくは組成物の変色が生じることがない温度で熱の作用下で行われる。簡単な予備試験によってこの温度を確認することができる。50

【0036】

乾燥の前又はその後で、組成物はいくつかの部分 (Teilmasse) に分けられ、この部分は好ましくはそれぞれ投薬形単位の量に相当する。ついで、対応する乾燥された部分を成形して、投薬形を生じさせる。

【0037】

好ましくは、この成形は錠剤成形装置を使用して行われる。

【0038】

調合混合物の湿潤化は、溶剤の添加の前に、調合混合物を、好ましくはいくつかの部分に分け、液状分散剤中で攪拌しながら分散させ、次いで溶剤を添加するように行うことができる。前記ポリマー成分 (C) は分散剤中では不溶性であり、分散剤は溶剤と混合可能でなければならない。10

【0039】

分散剤として、好ましくは親水性の溶剤、例えば脂肪族アルコール、ケトン、エステルが適している。短鎖アルコールが有利に使用される。

【0040】

あるいは、調合混合物を湿らすために、泡の形にある溶剤を前記調合混合物中に混入することにより行うこともできる。好ましくは、このような溶剤の泡は、高速回転ミキサーを用いて、好ましくは通常の泡安定剤を添加して調製される。例えば、その安定剤として親水性のポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースが適している。

【0041】

上記泡を調合混合物中に攪拌しながら混入するのも好ましく、それによって好ましくは粒状化された組成物が得られる。

【0042】

好ましくは投薬形単位の量(mass)に相当する部分に分ける前に又はその後に、粒状化された組成物を乾燥し、ついで投薬形に成形する。

【0043】

乾燥及び成形は、上述のように行うのが好ましい。

【0044】

本発明による方法は、調合混合物に成形可能なペーストが生じる程度の溶剤を添加することでも実施することができる。30

【0045】

このようなペーストは、上述のように実施することができる乾燥の前又は後で、いくつかの部分に分けることができ、乾燥された部分は、場合により投薬形単位の量に対応する部分にそれぞれ更に分けた後に、投薬形に成形されるか又は変換することができる。

【0046】

この場合、部分を、スクリーンを用いて又はストランド成型機を用いて製造することができるストランドの形に構成させることができる。この乾燥したストランドを好ましくは個別化し、投薬形に成形される。この成形は、好ましくは錠剤成形装置を用いて、成形ロール又はロールを供えた成形ベルトを使用して行われる。

【0047】

ペーストを平面状構造体に加工し、この乾燥された構造体から投薬形を打ち抜き加工することも可能である。

【0048】

好ましくは、ペーストを押出機を用いて加工し、この場合に押出機ダイの構造に応じてストランド又は平面状の構造物が製造され、これは裁断又は切断もしくは打ち抜き加工により個別化される。個別化された部分は、上述のように投薬形に成形又は変形することができる。対応する装置は当業者に公知である。

【0049】

この場合に、本発明による方法は連続的に又は不連続的に実施することができる。

【0050】

10

20

30

40

50

調合混合物に溶剤を、少なくともポリマー成分(C)が溶解する程度に添加することも可能である。このような溶液又は分散液／懸濁液は、好ましくは平面状構造体に加工され、この場合に好ましくはフラットダイを備えた押出機を使用するか又は上記溶液を平面状の水平な基材にキャスティングする。

【 0 0 5 1 】

上述のように、乾燥した後に、平面状構造体から投薬形を打ち抜き加工又はカレンダー加工により得ることができる。上述のように、溶液をストランドに加工し、これを乾燥後には好ましくは個別化し、投薬形に成形することも可能である。

【 0 0 5 2 】

あるいは、溶液を、乾燥後に投薬形単位の量に相当するような部分に分けることができ、この場合、好ましくは投薬形単位の形状に対応する型が使用される。

【 0 0 5 3 】

溶液を任意の部分に分ける場合には、部分を乾燥後に場合により再び合わせ、投薬形に成形する、例えばカプセル中へ充填するか又は錠剤に圧縮成形することができる。

【 0 0 5 4 】

好ましくは、溶剤が添加された調合混合物は、20～40の温度で加工され、この場合に、溶剤及び場合により存在する分散剤の除去のための乾燥の場合以外に、高い温度は適用されない。場合により、投薬形へ成形した後に、もう1回、前記した乾燥と同等の乾燥を行うことができる。

【 0 0 5 5 】

既に説明したように、本発明により製造された投薬形は、好ましくは経口投与のために、多粒子の形で、好ましくはマイクロ錠剤、マイクロカプセル、マイクロペレット、顆粒、スフェロイド、ビーズ又はペレットの形で、場合によりカプセル内に充填された形で又は錠剤に圧縮成形された形で存在することができる。好ましくは、この多粒子の形は0.1～3mmの範囲内の、特に好ましくは0.5～2mmの範囲内のサイズ及びサイズ分布を有する。所望の投薬形に応じて、場合により前記投薬形の調製のために通常の助剤(B)も併用される。

【 0 0 5 6 】

本発明による方法により得られた投薬形は、少なくとも500Nのその硬度に基づき、通常の乱用者が使用する粉碎手段、例えば乳鉢及び乳棒を用いて粉末化することができないことにより優れている。経口、腸管外、特に静脈内又は経鼻による乱用は、それにより実際に排除される。しかしながら、本発明により製造された投薬形の全ての可能な乱用を防止するために、前記投薬形は、好ましい実施態様において助剤(B)として更に乱用を困難にするかもしくは乱用を妨げる薬剤を含有することができる。

【 0 0 5 7 】

本発明により製造される、乱用に対して保護された投薬形は、乱用可能性を有する1種又は数種の有効物質(A)、少なくとも1種の硬度を付与するポリマー(C)及び場合により少なくとも1種のロウ(D)の他に、なお助剤(B)として次の成分の少なくとも1種を有することができる：

- (a) 少なくとも1種の鼻腔及び咽頭腔を刺激する物質、
- (b) 必要な最少量の水性の液体を用いて前記投薬形から得られる抽出液中でゲルを形成し、上記ゲルは好ましくは更なる量の水性の液体中に導入した場合に視覚的に区別できるままである、少なくとも1種の粘度上昇する薬剤、
- (c) 亂用可能性を有するそれぞれの有効物質に対する少なくとも1種のアンタゴニスト、
- (d) 少なくとも1種の催吐剤、
- (e) 嫌忌剤としての少なくとも1種の着色剤、
- (f) 少なくとも1種の苦味物質。

【 0 0 5 8 】

前記成分(a)～(f)は、それぞれそれ自体本発明により得られる投薬形の乱用に対

10

20

30

40

50

する付加的な保護のために適している。成分(a)は好ましくは、経鼻、経口及び(又は)腸管外、特に静脈内による乱用に対する保護のために適しており、成分(b)は好ましくは腸管外、特に好ましくは静脈内及び(又は)経鼻による乱用に対する保護のために適しており、成分(c)は好ましくは経鼻及び(又は)腸管、特に好ましくは静脈内による乱用に対する保護のために適しており、成分(d)は好ましくは腸管外、特に好ましくは静脈内、及び(又は)経口及び(又は)経鼻による乱用に対する保護のために適しており、成分(e)は経口又は腸管外乱用に対する視覚的嫌忌剤として適しており、成分(f)は経口又は経鼻の乱用に対する保護のために適している。本発明の場合に、少なくとも前記の成分の少なくとも一つを併用することにより、本発明による方法により得られる投薬形において乱用に対する有効な予防が達成される。

10

【0059】

例えば、本発明により得られた投薬形は、成分(a)～(f)の2つ以上を組み合わせて有することもでき、(a)、(b)及び場合により(c)及び(又は)(f)及び(又は)(e)もしくは(a)、(b)及び場合により(d)及び(又は)(f)及び(又は)(e)が有利である。

【0060】

他の実施態様の場合には、本発明により得られた投薬形は全ての成分(a)～(f)を有することができる。

【0061】

本発明により得られた投薬形が乱用を抑制する成分(a)を有する場合に、鼻腔及び(又は)咽頭腔を刺激する物質として、対応する適用の際に鼻腔及び(又は)咽頭腔を介して、乱用者にとって不快であり適用を更に続けたくなるような身体の反応を引き起こすか、又は焼けるような刺激、又は対応する有効物質の摂取の生理的な種類の抵抗、例えば鼻の分泌物形成の増加又はくしゃみを引き起こすような全ての物質が挙げられる。この通常では鼻腔及び(又は)咽頭腔を刺激する物質は、腸管外、特に静脈内による適用の場合でも、極めて不快な感覚～耐えられない痛みを生じさせることができ、乱用者はこの摂取をもはや続けたくなるか又は続けることができない。

20

【0062】

特に適當な鼻腔及び(又は)咽頭腔を刺激する物質は、焼けるような刺激、かゆみ刺激、くしゃみ刺激、分泌物形成の増加又は前記の刺激の少なくとも2つの組み合わせの原因となる物質である。対応する物質及びその通常使用されるべき量は当業者に公知であるか、簡単な予備試験で決定することができる。

30

【0063】

成分(a)の鼻腔及び(又は)咽頭腔を刺激する物質は、好ましくは少なくとも1種の刺激物質薬の1種又は数種の内容物質又は1種又は数種の植物部分に基づく。

【0064】

対応する刺激物質薬は当業者に周知であり、例えばProf. Dr. Hildebert Wagner著、“Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe”, 2., 改訂版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff.に記載されている。対応する記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。

40

【0065】

投薬形とは、個別化された又は個別化することができる投与単位、例えば錠剤又はカプセル剤であると解釈される。

【0066】

好ましくは、本発明による投薬形は、成分(a)として、Allii sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (パプリカ), Capsici Fructus acer (トウガラシ), Curcumae longae Rh

50

izoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicace Semen, Piperis nigri Fructus (コショウ), Sinapis albae (幼虫) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma und Zingiberis Rhizoma, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Capsici Fructus (パプリカ), Capsici Fructus acer (トウガラシ) 及びPiperis nigri Fructus (コショウ)からなるグループから選択される少なくとも1種の刺激物質薬の1種又は数種の内容物質を添加することができる。

10

【0067】

この刺激物質薬の内容物質は、好ましくはo-メトキシ(メチル)-フェノール-化合物、酸アミド-化合物、カラシ油又はスルフィド化合物又はこれらの化合物から誘導された化合物である。

【0068】

特に好ましくは、ミリスチシン、エレミシン、イソオイゲノール、-アサロン、サフロール、ギングロール、キサントルヒゾール(Xanthorrhizol)、カブサイシノイド、好ましくはカブサイシン、カブサイシン誘導体、例えばN-バニリル-9E-オクタデセナミド、ジヒドロカブサイシン、ノルジヒドロカブサイシン、ホモカブサイシン、ノルカブサイシン及びノモルカブサイシン(Nomor capsaisin)、ピペリン、好ましくはトランス-ピペリン、グルコシノラート、好ましくは非揮発性カラシ油をベースとするもの、特に好ましくはp-ヒドロキシベンジルカラシ油をベースとするもの、メチルメルカプトカラシ油又はメチルスルホニルカラシ油、及びこれらの内容物から誘導される化合物からなるグループから選択された刺激物質薬の少なくとも1種の内容物質である。

20

【0069】

好ましくは、本発明により得られた投薬形は、対応する刺激物質薬の植物部分を、投与単位の全重量に対してそれぞれ0.01~30重量%、特に好ましくは0.1~0.5重量%の量で含有することができる。

【0070】

30

対応する刺激物質薬の1種又は数種の内容物質を使用する場合に、本発明より含まれる投与単位中のその量は、投与単位の全重量に対して好ましくは0.001~0.005重量%である。

【0071】

本発明により含まれる投薬形において乱用を防止する他の手段は、更に乱用を抑制する成分(b)として少なくとも1種の粘度上昇する薬剤を投薬形に添加することにあり、前記薬剤は必要な最少量の水性液体を用いて、好ましくは投薬形から得られる水性抽出物においてゲルを形成させ、危険性のない適用がほとんど不可能にしつつ好ましくは更なる量の水性液体中に投入した場合にも視覚的に区別ができるままにする。

【0072】

40

本発明の範囲内で視覚的に区別ができるることは、必要な最少量の水性液体を用いて形成される有効物質含有のゲルが、好ましくは注射針を用いて37の更なる量の水性液体中へ投入する場合に、ほぼ不溶性であり、かつまとまったままであり、簡単に分散することができず、腸管外、特に静脈内に危険なく適用することができないことを意味する。好ましくは、視覚的に区別ができる期間は、少なくとも1分間、好ましくは少なくとも10分間である。

【0073】

抽出物の粘度上昇により、針中の通過性もしくは注射性は困難となるか又はそれどころか不可能になる。ゲルが視覚的に認識可能になったままである限り、得られたゲルを更なる量の水性液体中へ導入する場合に、例えば血液中に注射することにより、まず最初に十

50

分にまとまったフィラメントの形が維持され、このフィラメントは機械的な作用によってより小さな破片に粉碎されるが、腸管外適用、特に静脈内適用が危険なく可能である程度に分散又は溶解することができないことを意味する。場合により存在する成分(a)~(e)の少なくとも 1 つの組合せにおいて、付加的に不快な燃えるような刺激、嘔吐、悪い味及び(又は) 視覚的警告が引き起こされる。

【 0 0 7 4 】

対応するゲルの静脈内適用は、従って、欠陥の閉塞を引き起こす確立が高く、乱用者を健康的に重度に傷害することになる。

【 0 0 7 5 】

成分(b)としての粘度上昇する薬剤は本発明により得られる投薬形中に適用するために適しているかどうかを試験するために、有効物質をこの粘度上昇する薬剤と混合し、25 の温度で水 10 ml 中に懸濁させる前記された条件を満たすゲルが形成された場合に、対応する粘度上昇する薬剤は、本発明により得られた投薬形の場合の付加的な乱用の予防もしくは抑制に適している。

【 0 0 7 6 】

本発明により得られた投薬形に成分(b)を添加する場合に、好ましくは 1 種又は数種の粘度上昇する薬剤が使用され、この薬剤はカルボキシメチルセルロース - ナトリウムを 11 重量 % 含有する微結晶セルロース(Avicel 登録商標 RC 591)、カルボキシメチルセルロース - ナトリウム(Blanose 登録商標 , CMC - Na C 30 0 P 登録商標 , F rimulsion BLC - 5 登録商標 , Tylose C 30 0 P 登録商標)、ポリアクリル酸(Carbopol 登録商標 980 NF , Carbopol 登録商標 981)、イナゴ豆粉(Cesagum 登録商標 LA - 200 , Cesagum 登録商標 LID / 150 , Cesagum 登録商標 LN - 1)、ペクチン、好ましくは柑橘果物又はリンゴからなるペクチン(Cesapectin 登録商標 HM Medium Rapid Set)、発芽小麦デンプン(C * Gel 04201 登録商標)、アルギン酸ナトリウム(F rimulsion ALG (E 4 01) 登録商標)、グアー核粉(F rimulsion BM 登録商標 , Polygum 26 / 1 - 75 登録商標)、lota - カラギナン(F rimulsion D 02 1 登録商標)、カラヤゴム、アラビヤゴム(Kelcogel F 登録商標 , Kelcogel LT100 登録商標)、ガラクトマンナン(Meyprogat 150 登録商標)、タラ核粉(Polygum 43 / 1 登録商標)、プロピレングリコールアルギナート(Protanal - Ester SD - LB 登録商標)、ヒアウロン酸ナトリウム、トラガカント、タラゴム(Vidoogum SP 200 登録商標)、発酵した多糖類 - ウェランゴム(K1A96)、キサンタンゴム(Xantural 180 登録商標)を有するグループから選択される。キサンタンが特に有利である。括弧内で記載された名称は、商品名であり、この商品名でこれらの組成物は市販されている。一般に、投薬形の全重量に対して 0.1 ~ 20 重量 % 、好ましくは 0.1 ~ 15 重量 % の量で前記の 1 種又は数種の粘度上昇する薬剤は、前記の条件を満たすために十分である。

【 0 0 7 7 】

成分(b)の粘度上昇する薬剤は、考慮される場合に、本発明による得られた投薬形中で、好ましくは投薬形当たり、つまり投与単位当たり 5 mg の量で存在する。

【 0 0 7 8 】

本発明の特に好ましい実施態様の場合に、成分(b)として、投薬形から水性液体の必要な最少量で抽出する際に気泡を内包するゲルを形成する粘度上昇する薬剤が使用される。こうして得られたゲルは、曇った外観像により特徴付けられ、それにより乱用者は付加的に光学的に警告され、その腸管外適用が妨げられる。

【 0 0 7 9 】

成分(c)は、場合により、水性液体の必要な最少量を用いてゲルを形成する付加的な粘度上昇する薬剤として利用することができる。

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

50

粘度上昇する薬剤及び残りの成分は、本発明により得られる投薬形中で空間的に互いに別個の配置で調製することも可能である。

【0081】

さらに、本発明により得られた投薬形は乱用に対する予防及び保護のために成分(c)を有することができる、つまり乱用可能性を有する1種の有効物質もしくは数種の有効物質のための1種又は数種のアンタゴニストを有することができ、その際、このアンタゴニストの量は、好ましくは本発明による得られた投薬形の残りの成分とは空間的に別々に存在し、所定による使用の場合にその効果は発揮されない。

【0082】

有効物質の乱用を抑制するために適当なアンタゴニストは当業者に公知であり、それ自身又は対応する誘導体の形で、特にエステル又はエーテル、又はそれぞれの対応する生理学的に許容し得る化合物の形で、特にその塩又は溶媒和物の形で本発明による投薬形中に存在することができる。 10

【0083】

投薬形中に存在する有効物質がオピオイドである場合には、アンタゴニストとして好ましくは、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、ナリド、ナルメキソン、ナロルフィン又はナルフィンを含むグループから選択されるアンタゴニストが、それぞれ場合により対応する生理学的に許容し得る化合物の形で、特に塩基、塩又は溶媒和物の形で使用される。好ましくは、対応するアンタゴニストは、成分(c)を有することが考慮されている場合に、投薬形当たり、つまり投与単位あたり 1 mg の量で、特に好ましくは 3 ~ 1 20 00 mg の量で、さらに特に好ましくは 5 ~ 50 mg の量で使用される。

【0084】

本発明により得られた投薬形が有効物質として興奮薬を有する場合には、アンタゴニストは好ましくは神経弛緩剤、好ましくは、ハロペリドール、プロメタシン(Promethacin)、フルオフェノジン(Fluophenozin)、ペルフェナジン、レボメプロマジン、チオリダジン、ペラジン、クロルプロマジン、クロルプロテアキシン(Chlorprothexin)、ズクロパンテキソール(Zucklompson)、フルベンテキソール(Flupentexol)、プリチフェンジル(Prithipendyl)、ゾテピン、ペンペリドール(Penperidol)、ピバルメロン(Piparmeron)、メルペロール(Melperol)及びブロモペリドールからなるグループから選択される少なくとも1種の化合物である。 30

【0085】

好ましくは、本発明により得られた投薬形は、これらのアンタゴニストを、投与単位当たり、通常の当業者に公知の治療学的薬用量で、特に好ましくは通常の投与と比べて二倍から三倍の量で有する。

【0086】

本発明により製造された投薬形の乱用に対する予防及び保護のための組合せが、成分(d)を有する場合に、この投薬形は少なくとも1種の催吐剤を有することができ、この催吐剤は本発明により製造された投薬形の通常の成分とは空間的に別々に配置されて存在しかつ目的にかなった適用の場合に体内で作用を発揮すべきでない。 40

【0087】

有効物質の乱用を更に抑制するために適当な催吐剤は当業者に公知であり、それ自身又は対応する誘導体の形で、特にエステル又はエーテル、又はそれぞれの対応する生理学的に許容し得る化合物の形で、特にその塩又は溶媒和物の形で本発明による投薬形中に存在することができる。

【0088】

本発明により得られた投薬形中には、好ましくは Radix Ipecacuanhae(吐根)の1個以上の内容物質をベースとする催吐剤、好ましくは前記内容物質のエメチンをベースとする催吐剤を挙げることができる、例えば Prof. Dr. Hild ebert Wagner 著の "Pharmazeutische Biologie" 50

- Drogen und ihre Inhaltsstoffe”, 改訂2版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982に記載されたような催吐剤を挙げることができる。対応する文献記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。

【0089】

好ましくは、本発明により得られる投薬形は成分(d)として催吐剤のエメチンを、投薬形当たり、つまり投与単位当たり好ましくは3mgの量で、特に好ましくは10mgの量で、さらに特に好ましくは20mgの量で含有することができる。

【0090】

同様に、好ましくは催吐剤として、アポモルフィンを、投与単位当たり好ましくは3mg、特に好ましくは5mg、さらに特に好ましくは7mgの量で付加的な乱用に対する保護として使用することができる。

【0091】

本発明により得られた投薬形は成分(e)を、更なる乱用を抑制する助剤として含有する場合に、このような着色剤の使用により、特に有効物質を腸管外、特に静脈内適用のために抽出することを試みる際に、対応する水溶液の強烈な着色が生じ、場合による乱用者に警告を示すことができる。通常での有効物質の水性抽出物によりおこなわれる経口での乱用も、この着色により抑制することができる。適当な着色剤並びに必要な警告作用のために必要な量は、国際公開第03/015531号パンフレットに記載されており、この場合、対応する開示内容は、本願明細書の開示内容の一部として通用すべきであり、かつ援用される。

【0092】

本発明により得られる投薬形は付加的な乱用を妨げる助剤として成分(f)を含有する場合に、少なくとも1種の苦味物質の添加によって、投薬形の味を悪くすることにより経口及び(又は)経鼻の乱用を更に抑制する。

【0093】

適当な苦味物質並びにこの使用のための作薬用量は、米国特許公開(US-A1)第2003/0064099号明細書に記載されていて、対応する開示は、本願明細書の開示と見なされ、かつ援用される。好ましくは、苦味成分として、芳香油、例えばペパーミントオイル、ユーカリオイル、苦扁桃油、メントール、果実芳香油、レモン、オレンジ、リモネン、グレープフルーツの香料又はこれらの混合物、及び(又は)安息香酸デナトニウム(Bitrex^{登録商標})である。安息香酸デナトニウムが特に有利である。

【0094】

本発明により得られた固体投薬形は、経口投与に適しているだけでなく、腫又は直腸適用のためにも適しているが、好ましくは経口摂取のために適している。好ましくは、本発明による投薬形はフィルム状ではない。本発明による投薬形は、好ましくは経口投与のために、多粒子の形で、好ましくは円柱状の形、マイクロ錠剤、マイクロカプセル、マイクロペレット、顆粒、スフェロイド、ビーズ又はペレットの形で、場合によりカプセル内に充填された形又は錠剤に圧縮成形された形で存在することができる。好ましくは、この多粒子の形は0.1~3mmの範囲内の、特に好ましくは0.5~2mmの範囲内のサイズ及びサイズ分布を有する所望の投薬形に応じて、場合により前記投薬形の調製のために通常の助剤(B)も併用される。

【0095】

他の好ましい実施態様の場合には、好ましくは少なくともなお他の乱用を抑制する成分(a)~(f)が存在する場合に、本発明により得られた投薬形は、錠剤の形、カプセル剤の形又は経口浸透圧治療システム(OROS)の形で存在する。

【0096】

成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)が本発明により得られた投薬形中に存在する場合に、これらの成分が投薬形の目的にかなった適用の場合に実際に患者に又は有効物質の作用に有害な作用を発揮することができないように調製するか又は少量で配量する

10

20

30

40

50

ことを考慮することができる。

【0097】

本発明により得られた投薬形が成分(d)及び(又は)(f)を含有する場合に、この薬用量は目的にかなった経口投与の場合に不利な影響を生じないように選択することができる。しかしながら乱用の場合に予定の薬用量を上回る場合に、不快感もしくは吐き気もしくは味の悪さが引き起こされる。患者により目的にかなった経口投与の場合になお許容される成分(d)及び(又は)(f)のそれぞれの量は、当業者にとって簡単な予備試験により決定することができる。

【0098】

しかしながら、本発明により製造された他の投薬形の粉末化が実際に不可能であることは無関係に、投薬形の保護のために成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)の使用が考慮されている場合には、これらの成分は、投薬形の乱用的な適用の際に乱用者において極めて不利な作用が生じるように高い配量で使用されるのが好ましい。これは、好ましくは、少なくとも1種の有効物質もしくは数種の有効物質を成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)と空間的に隔てることにより達成され、その際、好ましくは1種の有効物質もしくは数種の有効物質は少なくとも1種のサブユニット(X)中で、成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)は少なくとも1種のサブユニット(Y)中に存在し、かつその際、成分(c)、(d)及び(f)は投薬形の目的にかなった適用の場合に摂取の際に及び(又は)体内でその作用を発揮せず、かつ残りの調製物成分、特に成分(C)及び場合により(D)と同じである。

10

【0099】

本発明により得られた投薬形が少なくとも2種の成分(c)及び(d)もしくは(f)を有する場合に、それぞれ同じ又は異なるサブユニット(Y)中に存在することができる。好ましくは、存在する場合に、全ての成分(c)及び(d)及び(f)は1つの及び同じサブユニット(Y)中に存在する。

20

【0100】

本発明の範囲内でサブユニットは固体の調製物であり、この固体の調製物は、それぞれ通常の当業者に公知の助剤の他に、1種又は数種の有効物質、少なくとも1種のポリマー(C)及び場合により存在する成分(D)及び場合により少なくとも1種の場合による存在する成分(a)及び(又は)(b)及び(又は)(e)を含有するかもしくはそれぞれ少なくとも1種のポリマー(C)及び場合により(D)及び1種又は数種のアンタゴニスト及び(又は)1種の催吐剤(数種の催吐剤)及び(又は)成分(e)及び(又は)成分(f)及び場合により少なくとも1種の場合により存在する成分(a)及び(又は)(b)を含有する。この場合、記載されたサブユニットのそれぞれは、次に記載する本発明による方法により調製されることに留意しなければならない。

30

【0101】

有効物質と成分(c)もしくは(d)もしくは(f)とを本発明により製造される投薬形のサブユニット(X)及び(Y)に分けて調製する本質的な利点は、その目的にかなった適用の際に、成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)は摂取の際に及び(又は)体内で実際に放出されないか又はわずかな量でだけ放出され、これは患者又は治療成果に不利な影響を与えないか又は患者の体を通過する際にその作用に十分な吸収が生じない放出期間で放出されるだけである点にある。好ましくは、成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)は投薬形の目的にかなった適用の際に患者の体内で実際に放出されないか又は患者に知覚されない。

40

【0102】

当業者には、前記の条件はそれぞれ使用された成分(c)、(d)及び(又は)(f)に依存して並びにサブユニットもしくは投薬形の調製に依存して変えることができることがわかる。それぞれの投薬形に最適な調製は、簡単な予備試験により測定することができる。それぞれのサブユニットはポリマー(C)及び場合により成分(D)を含有し、かつ前記したように調製し、本発明により製造されることが重要である。

50

【0103】

乱用者が期待に反して、このような本発明により製造された、成分(c)及び(又は)(e)及び(又は)(d)及び(又は)(f)をサブユニット(Y)中に有する投与形を有効物質の乱用的な摂取の目的で粉碎し、かつその粉末を得て、この粉末を適当な抽出剤で抽出することに成功した場合には、有効物質の他にそれぞれの成分(c)及び(又は)(e)及び(又は)(f)及び(又は)(d)も、有効物質から簡単には分離できない形で得られるため、操作された投薬形の適用の場合に、特に経口及び(又は)腸管外投与の場合にその作用は摂取の際に及び(又は)体内で発揮されず、更に付加的に成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)は対応する不利な作用を乱用者に引き起こすか、又は有効物質を抽出する試みは着色により妨げられかつ投薬形の乱用は抑制される。

10

【0104】

1種又は数種の有効物質を成分(c)、(d)及び(又は)(e)とが空間的に隔てることは、好ましくは異なるサブユニットの形で調製することにより行われている投薬形の本発明による調製は、多様な方法で行うことができ、その際、投薬形中の対応するサブユニットは、成分(c)及び(又は)(d)の放出に対して前記の条件を満たす場合に互いにそれぞれ任意の空間的配置で存在することができる。

【0105】

当業者には、場合により存在する1種又は数種の成分(a)及び(又は)(b)も好ましくはそれぞれのサブユニット(X)及び(Y)の形で又はサブユニット(X)及び(Y)に対応する独自のサブユニットの形で、本発明により製造された投薬形中に調製することができ、乱用に対する投薬形の保護は、目的にかなった適用の場合での有効物質の放出に製剤の種類により不利な影響を与えず、かつポリマー(C)及び場合により(D)は一緒に調製され、かつこの調製は前記の方法により必要な硬度を達成するために実施されることがわかる。

20

【0106】

本発明により製造された投薬形の好ましい実施態様の場合に、サブユニット(X)及び(Y)は多粒子の形で存在し、その際、マイクロ錠剤、マイクロカプセル、マイクロペレット、顆粒、スフェロイド、ビーズ又はペレットが有利であり、かつサブユニット(X)並びに(Y)は同じ形で、つまり形状が選択され、それによりサブユニット(X)と(Y)との分離は、例えば機械的読み取りによっても不可能である。多粒子の形状は、好ましくは0.1~3mm、好ましくは0.5~2mmの範囲内にある。

30

【0107】

多粒子の形のサブユニット(X)及び(Y)は、好ましくはカプセル中に充填されるか又は錠剤に圧縮加工され、その際それぞれの最終調製は、サブユニット(X)及び(Y)が結果として得られる投薬形中に維持されるよう行われる。

【0108】

同じ形状を有するそれぞれの多粒子形のサブユニット(X)もしくは(Y)は、視覚的にも互いに区別することができず、それによりこのサブユニットは乱用者により簡単な選別により互いに分離することはできない。このことは、例えば同じコーティングを設けることによっても保証され、前記コーティングはこの均等化の他に、例えばそれぞれのサブユニットの1種又は数種の有効物質の遅延放出又は胃液耐性の付与のような他の機能を担わせることができる。

40

【0109】

この多粒子形のサブユニットは、経口投薬形として調剤学的に適合性の懸濁媒体中のスラリー又は懸濁液としても調製することができる。

【0110】

本発明の他の好ましい実施態様の場合に、サブユニット(X)及び(Y)は互いにそれぞれ層の形に配置されている。

【0111】

好ましくは、このために本発明により製造された投薬形中の層の形のサブユニット(X)

50

) 及び (Y) は互いに垂直方向又は水平方向に配置されていて、その際、それぞれ 1 個以上の層の形のサブユニット (X) と 1 個以上の層の形のサブユニット (Y) が本発明による投薬形中に存在することができるため、好ましくは層順序 (X) - (Y) もしくは (X) - (Y) - (X) の他に、場合により成分 (a) 及び (又は) (b) を含有する層と組み合わせて、他の層順序が考慮される。

【0112】

同様に、サブユニット (Y) がコアを形成し、前記コアがサブユニット (X) で完全に取り囲まれている本発明により製造された投薬形が有利であり、その際、これらの層の間に分離層 (Z) が存在してもよい。対応する構造は、好ましくは前記の多粒子の形に対しても適していて、その際、本発明による硬度の要求を満たさなければならない両方のサブユニット (X) 及び (Y) 並びに場合により存在する分離層 (Z) は 1 つの及び同じ多粒子の形に調製される。本発明により製造された投薬形の更に好ましい実施態様の場合に、サブユニット (X) はコアを形成し、前記コアはサブユニット (Y) で完全に取り囲まれていて、その際、後者のサブユニット (Y) は少なくとも 1 つの通路を有し、前記通路はコアから投薬形の表面に通じている。

【0113】

サブユニット (X) の層とサブユニット (Y) の層との間に本発明により製造された投薬形は、サブユニット (X) を (Y) から空間的に隔てるために、それぞれ 1 個以上の、好ましくは場合により膨潤可能な分離層 (Z) を有することができる。

【0114】

本発明により製造された投薬形が層の形のサブユニット (X) 及び (Y) 並びに場合により存在する分離層 (Z) を、少なくとも部分的に垂直方向又は水平方向の配置で有している場合に、この投薬形は好ましくは錠剤又はラミネートの形で存在する。

【0115】

この場合、特に好ましい実施態様の場合に、サブユニット (Y) の露出した表面は完全に、かつ場合により 1 個以上のサブユニット (X) の露出した表面の少なくとも一部、かつ場合により存在する分離層 (Z) の露出した表面の少なくとも一部は、成分 (c) 及び (又は) (e) 及び (又は) (d) 及び (又は) (f) の放出を妨げる少なくとも 1 種の遮断層 (Z) で被覆されていてもよい。この遮断層 (Z) も本発明による硬度の要求を満たさなければならない。

【0116】

同様に特に有利であるのは、垂直方向又は水平方向に配置されたサブユニット (X) 及び (Y) の層及び少なくとも 1 つのその間に配置されたプッシュ層 (p) 並びに場合により分離層 (Z) を有する本発明により製造された投薬形の実施態様であり、前記投薬形は、サブユニット (X) 及び (Y) 、プッシュ層及び場合により存在する分離層 (Z) からなる積層構造体の全体の露出した表面に半透過性のコーティング (E) が設けられていて、前記半透過性のコーティングは放出媒体、つまり通常の生理学的液体を透過するが、有効物質及び成分 (c) 及び (又は) (d) 及び (又は) (f) はほとんど透過性ではなく、かつその際、前記コーティング (E) はサブユニット (X) の範囲内に有効物質の放出のための少なくとも 1 つの開口部を有する。

【0117】

対応する投薬形は、当業者には例えば経口浸透圧治療システム (OROS) の名称で公知であり、同様に適当な組成物及びその製造方法も、特に米国特許第 4,612,008 号明細書、米国特許第 4,765,989 号明細書及び米国特許第 4,783,337 号明細書から公知である。対応する記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。

【0118】

他の好ましい実施態様の場合に、本発明による投薬形のサブユニット (X) は錠剤の形を有し、前記錠剤の円筒部と場合により 2 つの底面の一方とが成分 (c) 及び (又は) (d) 及び (又は) (f) を含有する遮断層 (Z) で被覆されている。

10

20

30

40

50

【0119】

当業者には、投薬形の本発明による調製の際にそれぞれ使用される、1個以上のサブユニット(X)もしくは(Y)並びに場合により存在する1個以上の分離層(Z)及び(又は)遮断層(Z')の助剤は、投薬形中のそれらの配置に依存するか、適用種類に依存するか、それぞれの有効物質、場合により存在する成分(a)及び(又は)(b)及び(又は)(e)及び成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)に依存して変更されることがわかる。それぞれ必要な特性が使用されている組成物は、当業者に自体公知である。

【0120】

成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)の本発明により製造された投薬形のサブユニット(Y)からの放出が、被覆、好ましくは遮断層によって抑制されている場合に、前記サブユニットは硬度条件を満たすために少なくとも1種のポリマー(C)及び場合により(D)を含有し、かつ本発明により製造される限り、このサブユニットは、当業者により公知の通常の組成物からなることができる。10

【0121】

成分(c)及び(又は)(d)及び(又は)(f)の放出を阻害するための対応する遮断層(Z')が設けられていない場合には、このサブユニットの組成物はそれぞれの成分(c)及び(又は)(d)のサブユニット(Y)からの放出が実際に排除されるように選択しなければならない。好ましくは次に記載された組成物を使用することができ、これは遮断層を構築するために適している。20

【0122】

有利な組成物は、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、グルカン、スクレログルカン、マンナン、キサンタン、ポリ[ビス(p-カルボキシフェノキシ)プロパン及びセバシン酸からなる、好ましくは20:80ノモル比でのコポリマー(商品名Poliife prosan 20登録商標で市販されている)、カルボキシメチルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、(メタ)アクリル酸並びにそのエステルをベースとするポリマー、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタラート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ハロゲン化ポリビニル、ポリグリコリド、ポリシロキサンもしくはポリウレタン及びこれらのコポリマーを有するグループから選択される組成物である。30

【0123】

特に適した組成物は、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースアセタート、セルロースプロピオナート(低分子量、中分子量又は高分子量)、セルロースアセタートプロピオナート、セルロースアセタートブチラート、セルロースアセタートフタラート、カルボキシメチルセルロース、セルローストリニアセタート、ナトリウム-セルローススルファート、ポリメチルメタクリラート、ポリエチルメタクリラート、ポリブチルメタクリラート、ポリイソブチルメタクリラート、ポリヘキシルメタクリラート、ポリイソデシルメタクリラート、ポリラウリルメタクリラート、ポリフェニルメタクリラート、ポリメチルメタクリラート、ポリイソプロピルアクリラート、ポリイソブチルアクリラート、ポリオクタデシルアクリラート、ポリエチレン、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリエチレンテレフタラート、ポリビニルアルコール、ポリビニルイソブチルエーテル、ポリビニルアセタート及びポリ塩化ビニルを有するグループから選択することができる。40

【0124】

特に適したコポリマーは、ブチルメタクリラートとイソブチルメタクリラートからなるコポリマー、メチルビニルエーテルとマレイン酸とからなる高分子量のコポリマー、メチルビニルエーテルとマレイン酸モノエチルエステルとからなるコポリマー、メチルビニル50

エーテルとマレイン酸無水物とからなるコポリマー並びにビニルアルコールと酢酸ビニルとからなるコポリマーを有するグループから選択することができる。

【0125】

更なる、遮断層の成形のために特に適している組成物は、デンプンを充填された充填されたポリカプロラクトン（国際公開第98/20073号パンフレット）、脂肪族ポリエステルアミド（ドイツ連邦共和国特許公開（DE-A1）第19753534号明細書、ドイツ連邦共和国特許公開（DE-A1）第19800698号明細書、欧州特許公開（EP-A1）第0820698号明細書）、脂肪族及び芳香族ポリエステルウレタン（ドイツ連邦共和国特許（DE）第19822979号明細書）、ポリヒドロキシアルカノアート、特にポリヒドロキシブチラート、ポリヒドロキシバレリアナート）、カゼイン（ドイツ連邦共和国特許（DE）第4309528号明細書）、ポリラクチド及びコポリラクチド（欧州特許公開（EP-A1）第0980894号明細書）である。対応する記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。10

【0126】

場合により、前記の組成物は他の通常の、当業者に公知の助剤、好ましくは可塑剤、滑剤、酸化防止剤、例えばグリセリンモノステアラート、半合成トリグリセリン誘導体、半合成グリセリド、水素化ヒマシ油、グリセリンパルミトステアラート、グリセリンベヘナート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸及びコロイドシリカ、脂肪酸、置換トリグリセリド、グリセリド、ポリオキシアルキレングリコール、ポリアルキレングリコール及びそれらの誘導体を有するグループから選択された助剤を混合することができる。20

【0127】

本発明により製造された投薬形が、分離層（Z）を有する場合に、この同様に被覆されていないサブユニット（Y）は、好ましくは遮断層について記載された前記の組成物からなることができる。当業者は、分離層の厚さによつても、有効物質もしくは成分（c）及び（又は）（d）のそれぞれのサブユニットからの放出を制御できることがわかる。

【0128】

本発明により製造された投薬形は、有効物質の制御された放出を示す。この投薬形は、この場合、好ましくは患者に一日2回の投与するために適している。30

【0129】

本発明により製造された投薬形は、乱用可能性のある1種又は数種の有効物質を少なくとも部分的にさらに遅延された形で有していることができ、この場合に、前記遅延は、通常の当業者に公知の組成物及び方法を用いて、例えば有効物質を遅延するマトリックス中に埋め込むことによるか又は1つ以上の遅延する被覆で被覆することにより達成することができる。しかしながら、この有効物質放出は、前記の条件をそれぞれ満たすように、例えば投薬形の目的にかなった適用の場合に、場合により存在する成分（c）及び（又は）（d）が有害な作用を発揮することができる前に、1種の有効物質もしくは複数の有効物質は実際に完全に放出されるように制御されていなければならない。更に、遅延する組成物の添加により、必要な硬度に悪い影響が及ぼされてはならない。40

【0130】

本発明により得られた投薬形からのこの制御された放出は、好ましくはマトリックス中の有効物質の埋め込みにより達成される。このマトリックス組成物として用いられる助剤は有効物質の放出を制御する。マトリックス組成物は例えば親水性のゲル形成する組成物であることができ、それにより、有効物質放出は主に拡散によって行われるか、又は疎水性の組成物であることができ、それにより有効物質放出は主にマトリックス中の細孔からの拡散によって行われる。

【0131】

マトリックス組成物として、当業者に公知の生理学的に適合する親水性の組成物が使用される。好ましくは親水性マトリックス組成物として、ポリマー、特にセルロースエーテ50

ル、セルロースエステル及び(又は)アクリル樹脂を使用するのが有利である。マトリックス組成物として、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリ(メタ)アクリル酸及び(又は)その誘導体、例えばその塩、アミド又はエステルを使用するのがさらに特に有利である。

【0132】

同様に、疎水性組成物、例えば疎水性ポリマー、ロウ、脂肪、長鎖脂肪酸、脂肪アルコール又は対応するエステル又はエーテル又はこれらの混合物からなるマトリックス組成物が有利である。特に、疎水性組成物として、C₁₂～C₃₀-脂肪酸のモノグリセリド又はジグリセリド及び(又は)C₁₂～C₃₀-脂肪アルコール及び(又は)ロウ又はこれらの混合物を使用するのが有利である。10

【0133】

上記親水性及び疎水性の組成物の混合物をマトリックス組成物として使用することも可能である。

【0134】

さらに、本発明の場合に必要な少なくとも500Nの耐破壊性を達成するために用いられる成分(C)及び場合により存在する成分(D)も、既に付加的マトリックス組成物として利用することができる。

【0135】

本発明により製造された投薬形が経口投与を考慮されている場合に、この投薬形は好ましくは胃液耐性の被覆を有していてもよく、前記被覆は放出環境のpH値に依存して溶解する。この被覆により、本発明により製造された投薬形は胃管を溶解せずに通過しつつ有効物質を腸管中で初めて放出することを達成できる。この胃液耐性の被覆はpH値5～7.5で溶解するのが有利である。20

【0136】

有効物質を遅延するため並びに胃液耐性被覆の塗布のための対応する組成物及び方法は、当業者には、例えばKurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 著、「Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials」、第1版、1998、Medpharm Scientific Publishersから公知である。対応する文献記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。30

【0137】

耐破壊性の測定方法

組成物を成分(C)又は(D)として使用できるかどうかを試験するために、錠剤型中の前記組成物を、成分(C)又は(D)のための溶剤を用いて溶解させ、かつ溶剤を除去した後に、前記組成物の軟化温度を下回る温度で、直径10mm及び高さ5mmの錠剤に、150Nの力で圧縮成形した。40

【0138】

こうして製造された錠剤を用いて、欧洲薬局方1997、第143頁、144頁、方法番号2.9.8に開示された錠剤の耐破壊性を測定するための方法に基づき、次に記載する装置を使用して耐破壊性を測定する。この測定のための装置として、締め付け組成物試験装置「Zwick Z 2.5」、カラムとスピンドルとを用いる構造により調節されている最大1150mmの横断路を有する組成物試験機Fmax 2.5 kN、後方へ100mmのフリーワークスペース及び0.1～800mm/minに調節可能な試験速度及びソフトウェア：test Controlを使用する。測定のために、ねじ止め可能な取り付け部材とシリンドラ(直径10mm)を有する加圧プランジャー、力記録装置、Fmax. 1 kN、直径8mm、ISO 7500-1によるクラス0.5 ab 1050

Nから、クラス1 a b 2 Nから、DIN 55350-18による製造元 - 試験証明書M (Zwick-Bruttolokraft Fmax 1,45 kN)を使用する(全ての装置はZwick GmbH & Co. KG社, Ulm, ドイツ国)、試験機用の注文番号BTC-FR 2.5 TH. D09、力記録装置用の注文番号BTC-LC 0050N. P01、センタリング装置用の注文番号BO 70000 S06。

【0139】

図1は、錠剤の耐破壊性の測定を示し、特にこのために使用された測定の前及びその間の錠剤(4)の調整装置(6)を示す。このため、錠剤(4)は、力をかけるための図示されていない装置の上側加圧プレート(1)と下側加圧プレート(3)との間で、2つの部分からなる締め付け装置を用いて固定される、前記の締め付け装置はそれぞれ上側もしくは下側の加圧プレートを用いて、測定すべき錠剤の収容及びセンタリングのために必要な間隔(5)を調節した後に固定される(図示されていない)。間隔(5)の調節のために、2つの部分からなる締め付け装置は、前記錠剤が置かれている加圧プレートに関して、水平方向に外側又は内側にそれぞれ動かすことができる。

【0140】

所定の力の作用の際に、破壊が確認されないが、場合により力の作用により前記錠剤の可塑性変形が行われる錠剤も、耐破壊性として分類される。

【0141】

本発明により得られる投薬形の場合に、耐破壊性の測定について記載された測定方法により耐破壊性が測定され、この場合錠剤とは異なる投薬形も同様に試験される。

【0142】

次に、実施例を用いて本発明を説明する。この説明は単なる例示にすぎず、全般的な発明思想を制限するものではない。

【0143】

実施例

実施例1

【0144】

【表1】

	1錠剤当たり	全バッチ
トラマドールHC 1	100.0 mg	1495.0 g
ポリエチレンオキシド、分子量7000000 (Dow社のPolyox WSR 303)	167.8 mg	2508.6 g
ヒドロキシプロピルメチセルロース (Hypromellose 100 000 mPa)	33.5 mg	500.8 g
ブチルヒドロキシトルエン(BHT)	0.2 mg	3.0 g
全重量	300.5 g	4507.4 g

記載されたBHT量はエタノール(96%)中に溶かしたため、7.7% (m/m)のエタノール性溶液が得られる。これを、まずポリエチレンオキシド150gと高速ミキサー中で30分間混合し、次いで残りのポリエチレンオキシドを添加し、新たに30分間攪拌した。この組成物は40度で12時間乾燥させた。

【0145】

他の全ての成分を添加し、自由落下形ミキサー中で15分間混合した。この粉末混合物を、それぞれ直径13mm、深さ6mmの型に分けた。カニューレを有するシリジンを用いて、それぞれエタノール(96%)0.5ml中に懸濁させ、引き続きそれぞれ蒸留水0.5mlを添加した。24時間の膨潤時間の後に、膨潤した組成物を40度で24h乾燥させた。

【0146】

この分配し、乾燥した組成物を、それぞれタイプEK0の偏心プレス装置を用いて錠剤に圧縮成形した。この錠剤化工具は直径10mm及び曲率半径8mmを有していた。

10

20

30

40

50

【0147】

この錠剤の耐破壊性を前記した方法により測定した。500Nの力の作用の際に、破壊は生じなかった。この錠剤は、ハンマーを用いても、乳鉢及び乳棒を用いても粉碎することができなかった。

【0148】

前記錠剤からの有効物質のインビトロ放出は、欧洲薬局方によるシンカーを備えたブレード攪拌装置中で測定した。放出媒体の温度は37であり、攪拌機の回転速度は75m in⁻¹であった。放出媒体として腸液600ml、pH 6.8を使用した。それぞれの時点で溶剤中に放出された量の有効物質を、分光測光分析により測定した。

【0149】

10

【表2】

時間	放出された有効物質量
30分	20%
240分	43%
480分	83%
720分	90%

実施例2

【0150】

【表3】

粉末混合物	全バッチ	1錠剤当たり
トラマドールHC1	100.1g	100mg
ポリエチレンオキシド、分子量5000000 (Dow社のPolyox WSR Coagulant)	300.0g	299.7mg
ヒドロキシプロピルメチセルロース (Hypromellose 100 000 mPa)	50.05g	50.0mg
ブチルヒドロキシトルエン(BHT)	0.25g	0.25mg
発泡体 ヒドロキシプロピルメチセルロース (Hypromellose 100 000 mPa)	0.250g	0.25mg

実施例1に記載されたのと同様に、まず粉末混合物を製造した。

30

【0151】

泡の調製のために、記載された量のヒプロメロース(Hypromellose)を蒸留水中に溶かした。引き続き、高出力分散装置(IKA Ultraturax 25 Basic)を用いて、まず段階1で2分間、次いで段階2でミキサー造粒装置を用いて2分間、最後に段階3で3分間攪拌することにより泡を調製した。ミキサー(Kenwood major classic 25 Basic)中で、粉末混合物に絶えず攪拌しながら前記泡をゆっくりと添加した。

【0152】

引き続き、顆粒化された混合物を40で24時間乾燥させ、1mmの目開きを有する篩い(Freewitt社Typ GLA-A-ORV)を用いた篩別の後で、450.2mgの量を有する錠剤に圧縮成形した。このために、直径10mm及び曲率半径8mmを有する円形の錠剤化工具を備えたタイプEK0の偏心プレスを使用した。この錠剤は70で1時間乾燥させた。

40

【0153】

この錠剤の耐破壊性を前記した方法により測定した。500Nの力の作用の際に、破壊は生じなかった。この錠剤は、ハンマーを用いても、乳鉢及び乳棒を用いても粉碎することができなかった。

【0154】

前記錠剤からの有効物質のインビトロ放出は、欧洲薬局方によるシンカーを備えたブレード攪拌装置中で測定した。放出媒体の温度は37であり、攪拌機の回転速度は75分

50

¹ であった。放出媒体として腸液 600 ml、pH 6.8 を使用した。それぞれの時点で溶剤中に放出された量の有効物質を、分光測光分析により測定した。

【0155】

【表4】

時間	放出された有効物質量
30分	12%
240分	47%
480分	71%
720分	84%

【図面の簡単な説明】

10

【0156】

【図1】図1は、錠剤の耐破壊性の測定ために使用された測定の前及びその間の錠剤の調整装置を示す。

【符号の説明】

【0157】

1：上側加圧プレート。

2：締め付け装置。

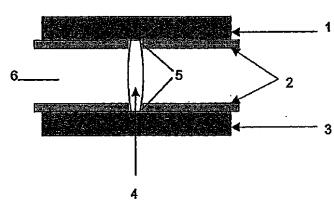
3：下側加圧プレート。

4：錠剤。

5：間隔。

20

【図1】



Figur 1

フロントページの続き

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 国際公開第99/044591(WO,A1)
国際公開第2004/078212(WO,A1)
特開2001-354560(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 J 3 / 00 - 3 / 10 ,
A 61 K 9 / 00 - 9 / 72 ,
A 61 K 31 / 00 - 31 / 80 ,
A 61 K 47 / 00 - 47 / 48 ,
A 61 P 1 / 00 - 43 / 00