

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年10月23日(2008.10.23)

【公表番号】特表2008-528534(P2008-528534A)

【公表日】平成20年7月31日(2008.7.31)

【年通号数】公開・登録公報2008-030

【出願番号】特願2007-552587(P2007-552587)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/485	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/36	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/16
A 6 1 K	31/485
A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/36

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月2日(2008.9.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

オピオイドのアルコール抽出に対する耐性を持たせるためのオピオイド放出制御マトリックス製剤の製造における放出制御マトリックス材料としての難透水性熱可塑性ポリマーまたは疎水性ポリマーの使用であって、放出制御マトリックス材料として前記難透水性熱可塑性ポリマーまたは疎水性ポリマーを有する前記製剤が、アルコール抽出試験において、同じ処方だが、前記難透水性熱可塑性ポリマーまたは疎水性ポリマーの代わりに他のマトリックス材料を完全にまたは部分的に用いた製剤と比較して少ないオピオイドを放出する、前記使用。

【請求項2】

オピオイド塩のアルコール抽出に対する耐性を持たせるためのオピオイド塩放出制御マトリックス製剤の製造における放出制御マトリックス材料としての難透水性熱可塑性ポリ

マーの使用であって、前記製剤が、室温、40%エタノール中で15分振盪した後、オピオイド塩の35%未満、好ましくは30%未満、さらに好ましくは25%未満、または15~25%を放出する、前記使用。

#### 【請求項3】

オピオイド塩のアルコール抽出に対する耐性を持たせるためのオピオイド塩放出制御マトリックス製剤の製造における放出制御マトリックス材料としての疎水性材料の使用であって、U S P Apparatus I(バスケット)を使用して100 rpm、37度操作する、20%エタノールを含有する900mlまたは500mlの人工胃液中での前記製剤を含む剤形の1時間のインビトロ溶解後、前記オピオイド塩の25%未満、好ましくは20%未満、さらに好ましくは10%未満、さらにより好ましくは5%未満、または10~25%が放出される、前記使用。

#### 【請求項4】

オピオイド塩のアルコール抽出に対する耐性を持たせるためのオピオイド塩放出制御マトリックス製剤の製造における放出制御マトリックス材料としての疎水性材料の使用であって、100 rpm、37度U S P Apparatus I(バスケット)装置を使用する、20%エタノールを含有する900mlの人工胃液中での前記製剤を含む剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド塩の量の、100 rpm、37度U S P Apparatus I(バスケット)装置を使用する、0%エタノールを含有する900mlの人工胃液中での前記製剤を含む剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド塩の量に対する比が、約2:1未満、好ましくは1.5:1未満、より好ましくは1:1未満である、前記使用。

#### 【請求項5】

オピオイド塩のアルコール抽出に対する耐性を持たせるためのオピオイド塩放出制御マトリックス製剤の製造における放出制御マトリックス材料としての疎水性材料の使用であって、100 rpm、37度U S P Apparatus I(バスケット)装置を使用する、20%エタノールを含有する500mlの人工胃液中での前記製剤を含む剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド塩の量の、100 rpm、37度U S P Apparatus I(バスケット)装置を使用する、0%エタノールを含有する500mlの人工胃液中での前記製剤を含む剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド塩の量に対する比が、約2:1未満、好ましくは1.5:1未満、より好ましくは1:1未満である、前記使用。

#### 【請求項6】

前記疎水性材料または難透水性熱可塑性ポリマーが、アルキルセルロース、好ましくはエチルセルロースである、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項7】

前記オピオイド塩が、薬学的に許容される塩の形態での、オピオイド作動薬、オピオイド作動薬との組み合わせでのオピオイド拮抗薬(この組み合わせは、鎮痛効果をもたらす)、および混合型オピオイド作動薬/拮抗薬部分オピオイド作動薬またはこれらの混合物から選択される、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項8】

前記オピオイド塩が、薬学的に許容される塩の形態での、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、ジアンプロマイド、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、ジメヘプタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、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、フェンタニルおよび誘導体、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルセイン

、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン、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、ペントゾシン、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、ビリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール；ならびに前記のものの任意の混合物などから、好ましくは、コデイン、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロコドン、ヒドロモルホンまたはオキシモルホンのうちのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項9】

前記オピオイド塩が、オピオイド作動薬塩とオピオイド拮抗薬塩の組み合わせ（この組み合わせは、鎮痛効果をもたらす）であり、前記オピオイド拮抗薬が、薬学的に許容される塩の形態での、ナロキソン、ナルトレキソンおよびナロルフィンの群から選択される、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項10】

前記アルキセルロース、好ましくはエチルセルロースが、前記マトリックス製剤の5～60（重量）%、好ましくは10～50（重量）%、最も好ましくは前記マトリックス製剤の20～45（重量）%の量で、または前記マトリックス製剤の少なくとも40（重量）%、少なくとも45（重量）%、少なくとも50（重量）%、少なくとも55（重量）%もしくは少なくとも60（重量）%の量で使用される、請求項6～9に記載の使用。

#### 【請求項11】

前記エチルセルロースが、ポリメタクリレートポリマー、好ましくは中性水不溶性ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）コポリマーから選択される少なくとも1つの第二放出制御マトリックス材料と併用され、当該コポリマーが、好ましくは、前記マトリックス製剤の5（重量）%～66（重量）%、より好ましくは15（重量）%～50（重量）%、さらに好ましくは20（重量）%～45（重量）%、最も好ましくは25（重量）%～45（重量）%の量で、または少なくとも5（重量）%、少なくとも10（重量）%、少なくとも15（重量）%、少なくとも20（重量）%もしくは少なくとも25（重量）%の重量で使用される、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項12】

前記オピオイド塩が、塩酸オキシコドンまたは塩酸ヒドロモルホンである、請求項6～11に記載の使用。

#### 【請求項13】

少なくとも1つの結合剤、好ましくはヒドロキシアルキセルロースが、前記マトリックス製剤に含まれる、前記の請求項のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項14】

前記アルキセルロース、好ましくはエチルセルロースの量が、前記マトリックス製剤の20（重量）%未満、好ましくは15（重量）%未満、最も好ましくは10（重量）%未満であり、かつ、前記アルキセルロース、好ましくはエチルセルロースが、少なくとも1つの可塑剤または第二の制御放出マトリックス材料（C<sub>12</sub>～C<sub>36</sub>脂肪族アルコールまたは対応する脂肪族系酸、好ましくは、ステアリルアルコール、セチルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリン酸もしくはパルミチン酸またはこれらの混合物から選択される）と併用される、請求項6～9に記載の使用。

#### 【請求項15】

前記アルキセルロース、好ましくは、C<sub>12</sub>～C<sub>36</sub>脂肪族アルコールの量が、前記マトリックス製剤の少なくとも5%、さらに好ましくは少なくとも10（重量）%、さらに好ましくは少なくとも15（重量）%、および最も好ましくは20（重量）%～25（重量）%である、請求項14に記載の使用。

#### 【請求項16】

前記オピオイド塩が、塩酸オキシコドンと塩酸ナロキソンの2：1の量比での混合物である、請求項14または15に記載の使用。

**【請求項 17】**

前記マトリックス製剤が、中性水不溶性ポリ(エチルアクリレート メチルアクリレート)コポリマーを含まない、請求項13 ~ 16に記載の使用。

**【請求項 18】**

前記マトリックス製剤が、ポリ(メタ)アクリレート トリメチルアンモニウムメチルアクリレートクロライドコポリマーを含まず、かつ、好ましくは溶融押出プロセスで調製される、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 19】**

前記放出制御マトリックス製剤が、室温で水中において15分振盪した後、15%未満のオピオイド塩、10%未満のオピオイド塩、好ましくは7.5%未満のオピオイド塩、さらに好ましくは5%未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれかに記載の使用。

**【請求項 20】**

前記放出制御マトリックス製剤が、50で水中において5分放置し、その後、同温度で15分振盪した後、20%未満のオピオイド塩、好ましくは15%未満のオピオイド塩、さらに好ましくは12%未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれかに記載の使用。

**【請求項 21】**

前記放出制御マトリックス製剤が、75で5分放置し、その後、同温度で15分振盪した後、25%未満のオピオイド塩、好ましくは20%未満のオピオイド塩、さらに好ましくは15%未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 22】**

前記放出制御マトリックス製剤が、100で5分放置し、その後、同温度で15分振盪した後、30%未満のオピオイド塩、好ましくは25%未満のオピオイド塩、さらに好ましくは20%未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれかに記載の使用。

**【請求項 23】**

前記放出制御マトリックス製剤の50、120分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量の、前記放出制御マトリックス製剤の室温、120分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量に対する比が、1.2以下、好ましくは1以下または0.9以下である、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 24】**

前記放出制御マトリックス製剤の75、15分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量の、前記放出制御マトリックス製剤の室温、15分の振盪で放出されるオピオイド鎮痛薬の重量%量に対する比が、1.2以下、好ましくは1以下または0.9以下である、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 25】**

前記放出制御マトリックス製剤の100、15分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量の、前記放出制御マトリックス製剤の室温、15分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量に対する比が、1.3以下、好ましくは1.2以下または0.9以下である、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 26】**

前記放出制御マトリックス製剤の100、120分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量の、前記放出制御マトリックス製剤の室温、120分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量に対する比が、2未満、好ましくは1.5以下または1以下または0.9以下である、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 27】**

前記放出制御マトリックス製剤が、乳鉢および乳棒で乳棒を24回転させて磨碎し、900mlの水に37で45分間抽出した後、12.5%未満のオピオイド塩、好ましく

は 10 % 未満のオピオイド塩、さらに好ましくは 7 . 5 % 未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の使用。

#### 【請求項 28】

前記放出制御マトリックス製剤が、2 本のスプーンの間でまたはピルクラッシャーで粉碎し、スプーン上で沸騰するまで加熱した 2 m l の水に抽出した後、27 . 5 % 未満のオピオイド塩、好ましくは 15 % 未満のオピオイド塩、さらに好ましくは 5 % 未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の使用。

#### 【請求項 29】

放出制御材料中のオピオイド鎮痛薬の薬学的に許容される塩を含むマトリックスを含む放出制御剤形であって、100 r p m 、37 度 U S P A p p a r a t u s I ( バスケット ) 装置を使用する、20 % エタノールを含有する 900 m l または 500 m l の人工胃液中でのその剤形の 1 時間のインビトロ溶解後、その 25 % 未満のオピオイド塩を放出する剤形。

#### 【請求項 30】

放出制御材料中のオピオイド鎮痛薬の薬学的に許容される塩を含む複数のマトリックスを含む、請求項 29 に記載の剤形。

#### 【請求項 31】

薬学的に許容される賦形剤中のオピオイド鎮痛薬の薬学的に許容される塩を含むマトリックス；および

そのマトリックスの周りに配置された放出制御材料を含む層を含む、請求項 29 に記載の剤形。

#### 【請求項 32】

薬学的に許容される賦形剤中のオピオイド鎮痛薬の薬学的に許容される塩を含む複数のマトリックス；および

それらのマトリックスの各々の周りに配置された放出制御材料を含む層を含む、請求項 29 に記載の剤形。

#### 【請求項 33】

前記放出制御材料が、疎水性材料、好ましくエチルセルロースであり、当該エチルセルロースが、好ましくは、前記単数または複数のマトリックスの少なくとも 40 % 、少なくとも 45 % 、少なくとも 50 % 、少なくとも 55 % または少なくとも 60 % の重量で存在する、および / または、前記単数または複数のマトリックスの多くとも 70 % 、多くとも 80 % または多くとも 90 % の重量で存在する、請求項 29 ~ 32 のいずれかに記載の剤形。

#### 【請求項 34】

前記放出制御材料が、前記単数または複数のマトリックスの少なくとも 5 % 、少なくとも 10 % 、少なくとも 15 % 、少なくとも 20 % または少なくとも 25 % の重量で、および / または、前記単数または複数のマトリックスの多くとも 25 % 、多くとも 30 % または多くとも 35 % の重量で、ポリメタクリレートポリマーをさらに含む、請求項 33 に記載の剤形。

#### 【請求項 35】

前記単数または複数のマトリックスが、水不溶性中性ポリ ( エチルアクリレート メチルアクリレート ) コポリマーを含有しない、請求項 29 ~ 34 に記載の剤形。

#### 【請求項 36】

100 r p m 、37 度 U S P A p p a r a t u s I ( バスケット ) 装置を使用する、20 % エタノールを含有する 900 m l の人工胃液中でのその剤形の 1 時間のインビトロ溶解後、20 % 未満であるが 5 % より多くまたは 10 % より多くのオピオイド塩を放出する、請求項 29 ~ 32 のいずれかに記載の剤形。

#### 【請求項 37】

オピオイド鎮痛薬塩および放出制御材料を含む放出制御剤形であって、

100 r p m 、37 度 U S P A p p a r a t u s I ( バスケット ) 装置を使用す

る、20%エタノールを含有する500mlまたは900mlの各々の人工胃液中でのその剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド鎮痛薬塩の量の、100r.p.m. 37でU.S.P Apparatus I(バスケット)装置を使用する、0%エタノールを含有する500mlまたは900mlの各々の人工胃液中でのその剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド鎮痛薬塩の量に対する比が、約2:1未満である、前記剤形。

【請求項38】

前記オピオイド鎮痛薬塩および放出制御材料を含むマトリックスを含む、請求項37に記載の剤形。

【請求項39】

前記オピオイド鎮痛薬塩および放出制御材料を含む複数のマトリックスを含む、請求項37に記載の剤形。

【請求項40】

前記オピオイド鎮痛薬塩が、オキシコドン塩とナロキソン塩の組み合わせではなく、前記マトリックスが、エチルセルロースおよびステアリルアルコールを含む、請求項38または39に記載の放出制御剤形。

【請求項41】

前記オピオイド鎮痛薬塩および薬学的に許容される賦形剤を含むマトリックスと、そのマトリックスの周りに配置された放出制御材料を含む層とを含む、請求項37に記載の剤形。

【請求項42】

前記オピオイド鎮痛薬および薬学的に許容される賦形剤を含む複数のマトリックスと、それらのマトリックスの各々の周りに配置された放出制御材料を含む層とを含む、請求項37に記載の剤形。

【請求項43】

前記放出制御材料が、疎水性材料、好ましくエチルセルロースであり、当該エチルセルロースが、好ましくは、前記単数または複数のマトリックスの少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%または少なくとも60%の重量で存在する、および/または、前記単数または複数のマトリックスの多くとも70%、多くとも80%または多くとも90%の重量で存在する、請求項37~42のいずれかに記載の剤形。

【請求項44】

前記放出制御材料が、前記単数または複数のマトリックスの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%または少なくとも25%の重量でポリメタクリレートポリマーをさらに含み、当該ポリメタクリレートポリマーが、好ましくは、前記単数または複数のマトリックスの多くとも30%または多くとも35%の重量で存在する、請求項43に記載の剤形。

【請求項45】

前記単数または複数のマトリックスの少なくとも1%、少なくとも3%または少なくとも5%の重量で結合剤をさらに含み、当該結合剤が、好ましくは、前記単数または複数のマトリックスの多くとも7%または多くとも10%の重量で存在し、かつヒドロキシアルキルセルロースである、請求項29~44のいずれかに記載の剤形。

【請求項46】

前記単数または複数のマトリックスの少なくとも5%、少なくとも15%または少なくとも25%の重量で可塑剤をさらに含み、当該可塑剤が、好ましくは、前記単数または複数のマトリックスの多くとも30%または多くとも40%の重量で存在し、かつ少なくとも80%の融点を有し、かつ硬化ヒマシ油である、請求項29~45のいずれかに記載の剤形。

【請求項47】

前記疎水性材料が、腸溶性ポリマーである、請求項33または43に記載の剤形。

**【請求項 4 8】**

前記単数または複数のマトリックスが、押し出される、請求項2 9 ~ 3 2 および 3 7 ~ 4 2 のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 4 9】**

前記マトリックスが、圧縮造粒される、請求項2 9 ~ 3 2 および 3 7 ~ 4 2 に記載の剤形。

**【請求項 5 0】**

100 rpm、37 度 U S P Apparatus I (バスケット) 装置を使用する、20%エタノールを含有する 500 ml の人工胃液中でのその剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド鎮痛薬の量の、100 rpm、37 度 U S P Apparatus I (バスケット) 装置を使用する、0%エタノールを含有する 500 ml の人工胃液中でのその剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出されるオピオイド鎮痛薬の量に対する比が、約 1.5 : 1 未満または約 1 : 1 未満である、請求項3 7 ~ 4 2 のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 5 1】**

前記オピオイド塩が、塩酸ヒドロモルホンである

2 mg の塩酸ヒドロモルホン、

4 mg の塩酸ヒドロモルホン、

8 mg の塩酸ヒドロモルホン、

12 mg の塩酸ヒドロモルホン、

16 mg の塩酸ヒドロモルホン、

24 mg の塩酸ヒドロモルホン、

32 mg の塩酸ヒドロモルホン、

48 mg の塩酸ヒドロモルホンまたは

64 mg の塩酸ヒドロモルホン

を含む、請求項2 9 ~ 5 0 のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 5 2】**

前記オピオイド塩が、塩酸オキシコドンである

5 mg の塩酸オキシコドン、

10 mg の塩酸オキシコドン、

15 mg の塩酸オキシコドン、

20 mg の塩酸オキシコドン、

30 mg の塩酸オキシコドン、

40 mg の塩酸オキシコドン、

45 mg の塩酸オキシコドン、

60 mg の塩酸オキシコドン、

80 mg の塩酸オキシコドン、

90 mg の塩酸オキシコドン、

120 mg の塩酸オキシコドンまたは

160 mg の塩酸オキシコドン

を含む、請求項2 9 ~ 5 0 のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 5 3】**

放出制御材料に分散されたヒドロモルホンの薬学的に許容される塩の治療有効量を含む複数のマトリックスを含む放出制御剤形であって、

100 rpm、37 度 U S P Apparatus I (バスケット) 装置を使用する、20%エタノールを含有する 500 ml の人工胃液中での前記剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出される前記ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩の量の、100 rpm、37 度 U S P Apparatus I (バスケット) 装置を使用する、0%エタノールを含有する 500 ml の人工胃液中での前記剤形の1時間のインビトロ溶解後に放出される前記ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩の量に対する比が、約 2 : 1 未満で

ある、前記剤形。

【請求項 5 4】

アルキルセルロース中に分散されたヒドロモルホンの薬学的に許容される塩の治療有効量を含む複数の押出マトリックスを含む、請求項5\_3に記載の剤形。

【請求項 5 5】

エチルセルロース中に分散されたヒドロモルホンの薬学的に許容される塩の治療有効量を含む複数の押出マトリックスを含む、請求項5\_3に記載の剤形。

【請求項 5 6】

アルキルセルロース中に分散されたヒドロモルホンの薬学的に許容される塩の治療有効量を含む複数の押出マトリックスを含み、前記アルキルセルロースが、前記マトリックスの少なくとも 50 重量% (w/w) である、請求項5\_3に記載の剤形。

【請求項 5 7】

アルキルセルロース中に分散されたヒドロモルホンの薬学的に許容される塩から本質的に成る複数の押出マトリックスを含む、請求項5\_3に記載の剤形。

【請求項 5 8】

アルキルセルロース中に分散されたヒドロモルホンの薬学的に許容される塩、任意の結合剤および任意の可塑剤から本質的に成る複数の押出マトリックスを含む、請求項5\_3に記載の剤形。

【請求項 5 9】

アルキルセルロース中に分散されたヒドロモルホンの薬学的に許容される塩の治療有効量を含む複数の押出マトリックスを含み、それらのマトリックスが、アクリル系ポリマーを含まない、請求項5\_3に記載の剤形。

【請求項 6 0】

ステアリルアルコール、セチルアルコールおよびセトステアリルアルコールから成る群より選択される C<sub>12</sub> - C<sub>36</sub> 脂肪族アルコールを 15 (重量) % より多く、好ましくは 20 (重量) % より多く含有しない放出制御マトリックス製剤を含む、請求項2\_9 ~ 4\_9 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 6 1】

室温で水中において 15 分振盪した後、15 % 未満のオピオイド塩、10 % 未満のオピオイド塩、好ましくは 7.5 % 未満のオピオイド塩、さらに好ましくは 5 % 未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 6 2】

50 度水中において 5 分放置し、その後、同温度で 15 分振盪した後、20 % 未満のオピオイド塩、好ましくは 15 % 未満のオピオイド塩、さらに好ましくは 12 % 未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 6 3】

75 度 5 分放置し、その後、同温度で 15 分振盪した後、25 % 未満のオピオイド塩、好ましくは 20 % 未満のオピオイド塩、さらに好ましくは 15 % 未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 6 4】

100 度 5 分放置し、その後、同温度で 15 分振盪した後、30 % 未満のオピオイド塩、好ましくは 25 % 未満のオピオイド塩、さらに好ましくは 20 % 未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 6 5】

その剤形の 50 、 120 分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量 % 量の、その剤形の室温、120 分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量 % 量に対する比が、1.2 以下、好ましくは 1 以下または 0.9 以下である、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の剤形。

【請求項 6 6】

その剤形の 75 、 15 分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量 % 量の、その剤形の

室温、15分の振盪で放出されるオピオイド鎮痛薬の重量%量に対する比が、1.2以下、好ましくは1以下または0.9以下である、先行する請求項のいずれか1項に記載の剤形。

#### 【請求項67】

その剤形の100、15分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量の、その剤形の室温、15分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量に対する比が、1.3以下、好ましくは1.2以下または0.9以下である、先行する請求項のいずれか1項に記載の剤形。

#### 【請求項68】

その剤形の100、120分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量の、その剤形の室温、120分の振盪で放出されるオピオイド塩の重量%量に対する比が、2以下、好ましくは1.5以下、1以下または0.9以下である、先行する請求項のいずれか1項に記載の剤形。

#### 【請求項69】

乳鉢および乳棒で乳棒を24回転させて磨碎し、900mlの水に37で45分間抽出した後、12.5%未満のオピオイド塩、好ましくは10%未満のオピオイド塩、さらに好ましくは7.5%未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれか1項に記載の剤形。

#### 【請求項70】

2本のスプーンの間でまたはピルクラッシャーで粉碎し、スプーン上で沸騰するまで加熱した2mlの水に抽出した後、27.5%未満のオピオイド塩、好ましくは15%未満のオピオイド塩、さらに好ましくは5%未満のオピオイド塩を放出する、先行する請求項のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項71】

請求項29～69のいずれかに記載の剤形をその必要がある患者に投与することを含む、疼痛の治療方法。

#### 【請求項72】

疼痛を治療するための薬物の製造における、請求項29～69に記載の剤形の使用。

#### 【請求項73】

請求項29～69のいずれかに記載の剤形を調製することを含む、オピオイド作動薬の乱用を阻止する方法。

#### 【請求項74】

前記オピオイド鎮痛薬の薬学的に許容される塩および放出制御材料を押し出すことを含む、請求項29～36および38～69のいずれかに記載の放出制御剤形の製造方法。

#### 【請求項75】

前記押出物を複数の粒子に切断すること、場合により、それらの粒子を錠剤に圧縮すること、またはそれらの粒子を薬学的に許容されるカプセルに充填することを含む、請求項74に記載の方法。