

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-513872

(P2018-513872A)

(43) 公表日 平成30年5月31日(2018.5.31)

| (51) Int.Cl.           | F 1          | テーマコード (参考) |
|------------------------|--------------|-------------|
| A 61 K 9/16 (2006.01)  | A 61 K 9/16  | 4 C 076     |
| A 61 K 47/30 (2006.01) | A 61 K 47/30 | 4 C 084     |
| A 61 P 25/00 (2006.01) | A 61 P 25/00 | 4 C 086     |
| A 61 K 45/06 (2006.01) | A 61 K 45/06 | 4 C 206     |
| A 61 P 25/04 (2006.01) | A 61 P 25/04 |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 92 頁) 最終頁に続く

|               |                              |          |   |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2017-555531 (P2017-555531) | (71) 出願人 | 390035404<br>グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト<br>・ペシュレンクテル・ハフツング<br>ドイツ連邦共和国、52078 アーヒェ<br>ン、ツイーグレルストラーゼ、6 |
| (86) (22) 出願日 | 平成28年4月22日 (2016.4.22)       | (74) 代理人 | 100069556<br>弁理士 江崎 光史  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成29年11月14日 (2017.11.14)     | (74) 代理人 | 100111486<br>弁理士 鍛治澤 實  |
| (86) 國際出願番号   | PCT/EP2016/058980            | (74) 代理人 | 100139527<br>弁理士 上西 克礼  |
| (87) 國際公開番号   | W02016/170096                | (74) 代理人 | 100164781<br>弁理士 虎山 一郎  |
| (87) 國際公開日    | 平成28年10月27日 (2016.10.27)     |          |   |
| (31) 優先権主張番号  | 15165065.2                   |          |   |
| (32) 優先日      | 平成27年4月24日 (2015.4.24)       |          |   |
| (33) 優先権主張国   | 歐州特許庁 (EP)                   |          |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】異なる粒子から2種の薬物の急速放出をもたらすタンパレジスタントな固定用量組合せ

## (57) 【要約】

本発明は、2種の薬理学的活性成分を含むタンパレジスタント医薬剤形であって、その剤形が、in vitro条件下で、両方の薬理学的活性成分の、欧州薬局方による急速放出、好ましくは、即時放出をもたらす、タンパレジスタント医薬剤形に関する。本発明による剤形は、1種超の薬理学的活性成分を含有する剤形を固定用量組合せとして投与することによって達成される医薬併用療法のために有用である。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

向精神作用を有する薬理学的活性成分 a 及び薬理学的活性成分 b を含むタンパレジスタント医薬剤形であって；

前記薬理学的活性成分 a の少なくとも 1 ポーションが、その中に前記薬理学的活性成分 a が包埋されるポリマーマトリックスを含む 1 個または複数個の粒子 A 中に含有され；

前記薬理学的活性成分 b の少なくとも 1 ポーションが、前記 1 個または複数個の粒子 A とは異なる 1 個または複数個の粒子 B 中に含有され；かつ

前記剤形が、 in vitro 条件下で、 30 分後に、

前記剤形中に元々含有される前記薬理学的活性成分 a の少なくとも 50 重量%；及び / 10 または

前記剤形中に元々含有される前記薬理学的活性成分 b の少なくとも 50 重量% を放出する、前記タンパレジスタント医薬剤形。

**【請求項 2】**

前記放出が、 0.1M HCl 600 ml、 pH 1 で、かつ 75 rpm で、 U S P 装置 II を使用して測定される、請求項 1 に記載の剤形。

**【請求項 3】**

前記薬理学的活性成分 a が、乱用される可能性を有する活性成分である、請求項 1 または 2 に記載の剤形。

**【請求項 4】**

前記薬理学的活性成分 a が、オピエート、オピオイド、刺激薬、精神安定薬、及び他の麻薬からなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 5】**

前記薬理学的活性成分 a が、天然アヘンアルカロイド、フェニルピペリジン誘導体、ジフェニルプロピルアミン誘導体、ベンゾモルファン誘導体、オリパビン誘導体、及びモルフィナン誘導体からなる群から選択されるオピオイドである、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 6】**

前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドン、ヒドロコドン、オキシモルホン、ヒドロモルホン、モルヒネ、トラマドール、タベンタドール、セプラノバドール、及びそれらの生理学的に許容される塩からなる群から選択されるオピオイドである、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 7】**

前記薬理学的活性成分 a が、ヒドロコドンの生理学的に許容される塩、好ましくは、酒石酸水素塩である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 8】**

前記薬理学的活性成分 a が、ヒドロコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記活性成分を投与してから前記活性成分の最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に達するまでの時間的間隔 ( $t_{max}$ ) が、 1.3 ± 1.2 時間の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 9】**

前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドンの生理学的に許容される塩、好ましくは、塩酸塩である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 10】**

前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記活性成分を投与してから前記活性成分の最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) に達するまでの時間的間隔 ( $t_{max}$ ) が、 2.6 ± 2.5 時間の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 11】**

前記薬理学的活性成分 b が、非オピオイド鎮痛薬である、先行請求項のいずれかに記載

10

20

30

40

50

の剤形。

【請求項 1 2】

前記薬理学的活性成分 b が、WHOによるATC分類 [M01A]、[M01C]、[N02B]、及び[N02C]からなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 3】

WHOによるATC分類 [M01A] が、ブチルピラゾリジン、酢酸誘導体、オキシカム、プロピオン酸誘導体、フェナマート、コキシブ、ナブメトン、ニフルム酸、アザプロパゾン、グルコサミン、ベンジダミン、グルコサミノグリカンポリスルファート、プロカゾン、オルゴテイン、ニメスリド、フェプラゾン、ジアセレイン、モルニフルマート、テニダップ、オキサセプロール、硫酸コンドロイチン、アボカド及びダイズ油、不けん化物、ならびにフェプラゾンからなる群から選択され；  
10

WHOによるATC分類 [M01C] が、キノリン、金製剤及びペニシラミン及びブシリミンからなる群から選択され；

WHOによるATC分類 [N02B] が、サリチル酸及びその誘導体、ピラゾロン、アニリド、リマゾリウム、グラフェニン、フロクタフェニン、ビミノール、ネホパム、フルピルチン、ジコノチド、メトキシフルラン、ならびにカンナビノイドからなる群から選択され；かつ

WHOによるATC分類 [N02C] が、バッカクアルカルイド、コルチコステロイド誘導体、選択的セロトニン(5HT1)アゴニスト、ピゾチフェン、クロニジン、イプラゾクロム、ジメトチアジン、オキセトロンからなる群から選択される、請求項12に記載の剤形。  
20

【請求項 1 4】

前記薬理学的活性成分 b が、アセトアミノフェンまたはイブプロフェンである、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 5】

前記薬理学的活性成分 b 対前記薬理学的活性成分 a の相対重量比が、10：1～150：1の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 6】

前記薬理学的活性成分 a が、ヒドロコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記薬理学的活性成分 b が、アセトアミノフェンである、先行請求項のいずれかに記載の剤形。  
30

【請求項 1 7】

前記薬理学的活性成分 a が、オキシコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、前記薬理学的活性成分 b が、アセトアミノフェンである、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 8】

前記1個または複数個の粒子 A が、前記剤形中に含有される前記薬理学的活性成分 a の全量を含有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 1 9】

粒子 A が、1種のみの前記薬理学的活性成分 a を含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 0】

粒子 A が、2種以上の薬理学的活性成分 a の組合せを含む、請求項1～18のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 1】

前記1個または複数個の粒子 B が、前記剤形中に含有される前記薬理学的活性成分 b の全量を含有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

【請求項 2 2】

前記1個または複数個の粒子 B が、その中に前記薬理学的活性成分 b が包埋されるポリ

10

20

30

40

50

マーマトリックスを含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 2 3】**

前記 1 個または複数個の粒子 A (複数可) 及び / または粒子 (複数可) B の合計数が、  
20 ~ 600 の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 2 4】**

前記 1 個または複数個の粒子 (複数可) A 及び / または粒子 (複数可) B が成分の同じ  
混合物から作製されている、かつ / または実質的に、同じサイズ、形状、重量、及び組成  
である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 2 5】**

前記 1 個または複数個の粒子 (複数可) A 及び / または粒子 (複数可) B が、0.1 m  
g ~ 5 mg の範囲内の平均個別重量を有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 10

**【請求項 2 6】**

前記 1 個または複数個の粒子 (複数可) A 及び / または粒子 (複数可) B が、10 mg  
~ 500 mg の範囲内の全重量を有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 2 7】**

前記 1 個または複数個の粒子 (複数可) A 及び / または粒子 (複数可) B の全含有率が  
、前記剤形の全重量に基づいて合計 10 重量 % ~ 80 重量 % の範囲内である、先行請求項  
のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 2 8】**

前記 1 個または複数個の粒子 (複数可) A 及び / または粒子 (複数可) B が、前記剤形  
の残りの構成成分から分離された後も、タンパレジスタンスをもたらすようなタンパレジ  
スタンプである、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 20

**【請求項 2 9】**

前記 1 個または複数個の粒子 (複数可) A 及び / または粒子 (複数可) B が、少なくとも  
300 N の破壊強度を有する、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 0】**

前記 1 個または複数個の粒子 (複数可) A 及び / または粒子 (複数可) B が、熱溶融押  
出によって熱成形されている、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 1】**

粒子 A 及び / または粒子 B が、崩壊剤、抗酸化剤、及び可塑剤からなる群から選択され  
る追加の医薬品添加剤を含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 30

**【請求項 3 2】**

前記粒子 (複数可) A 及び / または前記粒子 (複数可) B が、崩壊剤を含む、先行請求  
項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 3】**

前記粒子 (複数可) A 及び / または前記粒子 (複数可) B が、多糖、デンプン、デンプ  
ン誘導体、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、アクリラート、ガス放出物質、及  
び上述のもののいずれかの混合物から選択される崩壊剤を含む、先行請求項のいずれかに  
記載の剤形。

**【請求項 3 4】**

前記粒子 (複数可) A 及び / または前記粒子 (複数可) B が、クロスカルメロースを崩  
壊剤として含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 5】**

前記粒子 (複数可) A 及び / または前記粒子 (複数可) B が、クロスカルメロースナト  
リウム及び / または 化デンプン及び / またはデンブングリコール酸ナトリウムを崩壊剤  
として含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 6】**

前記粒子 (複数可) A 及び / または前記粒子 (複数可) B が、崩壊剤を、前記粒子 (複  
数可) の全重量に基づいて 10 重量 % ~ 20 重量 % の範囲内の含有率で含む、先行請求項  
のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 7】**

前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて少なくとも 12 重量% の含有率で含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 8】**

前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて少なくとも 15 重量% の含有率で含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 3 9】**

前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて少なくとも 20 重量% の含有率で含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 10

**【請求項 4 0】**

前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて 20.00 ± 6.00 重量% の範囲内の含有率で含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 4 1】**

前記粒子（複数可）A 及び / または前記粒子（複数可）B が、崩壊剤を、前記粒子（複数可）の全重量に基づいて 15 ± 3.0 重量% の範囲内の含有率で含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 20

**【請求項 4 2】**

前記ポリマー・マトリックスが、ポリアルキレンオキシドを含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 4 3】**

前記ポリマー・マトリックスが、ポリメチレンオキシド、ポリエチレンオキシド、及びポリプロピレンオキシド、またはそれらのコポリマーから選択されるポリアルキレンオキシドを含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 4 4】**

前記ポリマー・マトリックスが、ポリエチレンオキシドを含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 30

**【請求項 4 5】**

前記ポリマー・マトリックスが、少なくとも 200,000 g / mol の平均分子量を有するポリアルキレンオキシドを含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 4 6】**

前記ポリマー・マトリックスが、1,000,000 g / mol ~ 15,000,000 g / mol の範囲の平均分子量を有するポリアルキレンオキシドを含む、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 4 7】**

前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記粒子（複数可）A または前記粒子（複数可）B の全重量に基づいて少なくとも 25 重量% である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 40

**【請求項 4 8】**

前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記剤形の全重量に基づいて、かつ / または前記粒子（複数可）A または粒子（複数可）B の全重量に基づいて 25 ~ 80 重量% の範囲内である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 4 9】**

前記ポリアルキレンオキシドの総含有率が、前記剤形の全重量に基づいて、かつ / または前記粒子（複数可）A または粒子（複数可）B の全重量に基づいて 50 ± 20 重量% の範囲にある、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

**【請求項 5 0】**

50

20

30

40

50

前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_B$  が、粒子 B 中に含有されていて、前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_p$  が、前記剤形中で、粒子 A の外側に、かつ粒子 B の外側に、粉末の形態で含有されている、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

#### 【請求項 5 1】

前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_B$  が、粒子 B 中に含有されていて、前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_c$  が、粒子 A のコーティング中に含有されている、請求項 1 ~ 4 9 のいずれかに記載の剤形。

#### 【請求項 5 2】

前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_B$  が、粒子 B 中に含有されていて、前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_A$  が、粒子 A 中に含有されている、請求項 1 ~ 4 9 のいずれかに記載の剤形。 10

#### 【請求項 5 3】

前記粒子（複数可）A が、30 分後に、0.1M HCl 1600 ml、pH 1 で、かつ 75 rpm の *in vitro* 条件下で、USP 装置 II を使用して、

粒子（複数可）A 中に元々含有された前記薬理学的活性成分 a の少なくとも 80 重量% 及び / または

粒子（複数可）A 中に元々含有された前記薬理学的活性成分 b の少なくとも 80 % を放出する、請求項 5 2 に記載の剤形。

#### 【請求項 5 4】

前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_B$  が、粒子 B 中に含有されていて、前記薬理学的活性成分 b のポーション  $b_G$  が、粒子 A の外側に、かつ粒子 B の外側に、細粒の形態で含有されている、請求項 1 ~ 4 9 のいずれかに記載の剤形。 20

#### 【請求項 5 5】

ポーション  $b_B$  対ポーション  $b_A$  、ポーション  $b_B$  対ポーション  $b_c$  、ポーション  $b_B$  対ポーション  $b_p$  、及びポーション  $b_B$  対ポーション  $b_G$  の相対重量比がそれぞれ、100 : 1 ~ 1 : 100 の範囲内である、請求項 5 0 ~ 5 4 のいずれかに記載の剤形。

#### 【請求項 5 6】

カプセル剤；または

その中に前記粒子 A、前記粒子 B、及び前記任意選択で存在する細粒が包埋されている外側マトリックス材料を含む錠剤

である、先行請求項のいずれかに記載の剤形。 30

#### 【請求項 5 7】

前記カプセル剤または前記外側マトリックス材料が、增量剤または結合剤を含む、請求項 5 6 に記載の剤形。

#### 【請求項 5 8】

前記外側マトリックス材料が、二酸化ケイ素、微結晶性セルロース；セルロースエーテル；マンニトール；デキストリン；デキストロース；リン酸水素カルシウム；リン酸三カルシウム、マルトデキストリン；ラクトース；ポリビニルピロリドン；サッカロース；マグネシウム塩；デンプン及び前処理デンプンからなる群から選択される增量剤または結合剤を含む、請求項 5 6 または 5 7 に記載の剤形。 40

#### 【請求項 5 9】

前記外側マトリックス材料が、アルギナート及びキトサンからなる群から選択される增量剤または結合剤を含む、請求項 5 6 ~ 5 8 に記載の剤形。

#### 【請求項 6 0】

疼痛の処置に使用するための、先行請求項のいずれかに記載の剤形。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

本発明は、2種の薬理学的活性成分を含むタンパレジスタン医薬剤形であって、その剤形が、*in vitro* 条件下で、両方の薬理学的活性成分の、欧州薬局方による急速

放出、好ましくは即時放出をもたらすタンパレジスタント医薬剤形に関する。本発明による剤形は、1種超の薬理学的活性成分を固定用量組合せとして含有する剤形を投与することによって達成される医薬併用療法のために有用である。

【背景技術】

【0002】

併用療法では、組み合わされる薬物は典型的には、異なる標的を有する（多標的組合せ）。多標的組合せの背後にある科学的合理性は、個々の薬物単独では達成することができない治療効果である。組合せの薬物は、一緒に相加的に、またはさらに相乗的にも作用し、共に機能して所望の治療効果の完遂を達成する。例えば、疼痛療法において多標的組合せを使用することの主な利点は、薬物、例えば、鎮痛薬が、治療において多くの望ましくない副作用を加えることなく、たいていの单一の鎮痛薬よりも多くの、疼痛に関係するシグナル伝達カスケードに対して作用し得ることである。対照的に、組合せ内の追加の薬物の存在を考慮して、組合せにおける各薬物の個々の投薬量を多くの場合に減少させることができるので、望ましくない副作用の低減が達成される場合がある。

10

【0003】

多数の薬物が、乱用または誤用される可能性を有し、すなわち、その使用目的と一致しない作用を生じさせるために使用され得る。したがって、例えば、中程度及び重度の疼痛を制御する際に優れた有効性を示すオピオイドは、酩酊に類似する多幸状態を誘発するために乱用されることが多い。したがって、特に、向精神作用を有する薬物は乱用される。

20

【0004】

乱用を可能とするために、錠剤またはカプセル剤などの対応する剤形は、乱用者によって圧潰、例えば、摩碎され、薬物は、そうして得られた粉末から、好ましくは水性液体を使用して抽出され、任意選択で濾過された後に、得られた溶液は、非経口投与、特に静脈内投与される。この種の投与は、経口での乱用と比較して、薬物のさらに急速な分散をもたらし、乱用者が望む結果、すなわち、キック（kick）を伴う。粉末化剤形を経鼻投与する、すなわち、鼻から吸引した場合にも、このキックまたはこれらの酩酊様多幸状態に達する。

20

【0005】

薬物乱用を回避するための様々なコンセプトが開発されてきた。

30

【0006】

剤形が改ざんされた場合には、それらの嫌悪作用または拮抗作用のみを生じるような手法で、剤形に、嫌悪剤及び／または拮抗剤を組み込むことが提案されている。しかしながら、そのような嫌悪剤、例えば、苦味物質、刺激剤、着色剤、催吐剤などの存在は、原則的に望ましくなく、嫌悪剤及び／または拮抗剤に頼ることなく、十分なタンパレジスタンスを提供する必要がある。

30

【0007】

乱用を防止する別のコンセプトは、医薬剤形の機械的特性、特に破壊強度（圧潰に対する抵抗性）の増大に依存する。機械的特性、特にこれらの医薬剤形の高い破壊強度によって、それらはタンパレジスタントとなる。そのような医薬剤形の主な利点は、従来の手段による微粉碎、特に、細粒化、例えば、乳鉢での摩碎またはハンマーを用いた破損が不可能であるか、または少なくとも実質的に妨げられることである。したがって、潜在的な乱用者が通常利用可能な手段による剤形の乱用に必要な粉末化が防止されるか、または少なくとも複雑になる。そのような医薬剤形は、従来の手段によって粉末化することができず、したがって、粉末化形態で、例えば、経鼻投与することができないので、その中に含まれる薬物の薬物乱用を回避するために有用である。そのような破壊抵抗性医薬剤形と関連して、例えば、WO 2005 / 016313、WO 2005 / 016314、WO 2005 / 063214、WO 2005 / 102286、WO 2006 / 002883、WO 2006 / 002884、WO 2006 / 002886、WO 2006 / 082097、WO 2006 / 082099、WO 2008 / 107149、WO 2009 / 092601、WO 2011 / 009603、WO 2011 / 009602、WO 2009 / 135

40

50

6 8 0、 W O 2 0 1 1 / 0 9 5 3 1 4、 W O 2 0 1 2 / 0 2 8 3 1 7、 W O 2 0 1 2 / 0  
2 8 3 1 8、 W O 2 0 1 2 / 0 2 8 3 1 9、 W O 2 0 1 1 / 0 0 9 6 0 4、 W O 2 0 1 3  
/ 0 1 7 2 4 2、 W O 2 0 1 3 / 0 1 7 2 3 4、 W O 2 0 1 3 / 0 5 0 5 3 9、 W O 2 0  
1 3 / 1 2 7 8 3 0、 W O 2 0 1 3 / 0 7 2 3 9 5、 W O 2 0 1 3 / 1 2 7 8 3 1、 W O  
2 0 1 3 / 1 5 6 4 5 3、 W O 2 0 1 3 / 1 6 7 7 3 5、 W O 2 0 1 5 / 0 0 4 2 4 5、  
W O 2 0 1 4 / 1 9 1 3 9 6、 及び W O 2 0 1 4 / 1 9 1 3 9 7 を参照することができる  
。

#### 【 0 0 0 8 】

乱用を防止するためのさらに別のコンセプトは、剤形が改ざんされた場合、例えば、非経口投与、例えば、静脈内注射のための製剤を調製するために、液体に供された場合に、生じる組成物の粘度を上昇させる補助物質の存在に依存する。前記補助物質は、得られた組成物の粘度を、液体をシリンジ内に吸引することができない程度に上昇させる。薬物を剤形から、少なくともある程度は抽出することができるが、抽出物は、その後の乱用のために有用ではない。

10

#### 【 0 0 0 9 】

W O 2 0 0 8 / 0 3 3 5 2 3 は、乱用されやすい 1 種の医薬品活性成分を少なくとも包含し得る細粒を包含し得る医薬組成物を開示している。その粒子は、アルコール可溶性材料及びアルコール不溶性ならびに少なくとも部分的に水溶性の材料を両方含有する。両方の材料が、アルコール及び水の存在下で細粒化される。その細粒はまた、耐圧潰性を示すコーティングを包含してよい。細粒への材料の堆積は、アルコールベースの溶媒を使用して行われる。

20

#### 【 0 0 1 0 】

W O 2 0 0 8 / 1 0 7 1 4 9 は、乱用の可能性を有する 1 種または複数種の活性物質、少なくとも 1 種の合成または天然ポリマー、及び少なくとも 1 種の崩壊剤を含有する、乱用が防止される多粒子剤形を開示している。この医薬剤形の個々の粒子は、少なくとも 5 0 0 N の破壊強度を有し、45 分後に、少なくとも 75 % の活性物質を放出する。例示されているカプセル剤は、薬理学的活性化合物の急速な放出をもたらす。崩壊剤は好ましくは、微粒子中に含有されない。崩壊剤が微粒子中に含有される場合、その含有率は、かなり低い。この参照文献は、その崩壊作用の他にも、崩壊剤が、溶媒抽出に対する抵抗性などのタンパレジスタンスに関する何らかの有益効果を有し得るという情報を何ら含まない

30

#### 。

#### 【 0 0 1 1 】

W O 2 0 1 0 / 1 4 0 0 0 7 は、薬物を含む溶融押出粒子を含む剤形を開示している。この溶融押出粒子は、マトリックス中に不連続相として存在する。その剤形は、薬物の持続性放出をもたらす。

#### 【 0 0 1 2 】

W O 2 0 1 3 / 0 1 7 2 4 2 及び W O 2 0 1 3 / 0 1 7 2 3 4 は、錠剤の全重量の 1 / 3 超の量のマトリックス材料；及び錠剤の全重量の 2 / 3 未満の量の複数の微粒子を含むタンパレジスタント錠剤を開示しており；前記微粒子は、薬理学的活性化合物及びポリアルキレンオキシドを含み；マトリックス材料内に不連続相を形成している。マトリックス材料は、崩壊剤を含んでよい。この参照文献は、その崩壊作用の他にも、崩壊剤が、溶媒抽出に対する抵抗性などのタンパレジスタンスに関する何らかの有益効果を有し得るという情報を何ら含まない。

40

#### 【 0 0 1 3 】

W O 2 9 1 3 / 1 2 8 2 7 6 は、( i ) 活性薬剤；及び( i i ) 酸性 pH に対して感受性のある材料を含む即時放出固体経口剤形を開示している。

#### 【 0 0 1 4 】

W O 2 0 1 3 / 0 3 0 1 7 7 は、パラセタモール及びオキシコドンをベースとする乱用抵抗性錠剤製剤に関する。

#### 【 0 0 1 5 】

50

WO 2014 / 190440 は、乱用されやすい少なくとも 1 種の薬学的活性成分；多糖、糖、糖由来アルコール、デンプン、デンプン誘導体、セルロース誘導体、カラゲナン、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、ゲランゴム、ザンサンガム、ポロキサマー、カーボポール、ポリオックス、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ハイパーメント、及びそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 種のゲル化ポリマー化合物；少なくとも 1 種の崩壊剤及び任意選択で少なくとも 1 種の界面活性剤を含む経口投与可能な即時放出性乱用抑止医薬製剤に関し、前記製剤は、改ざんされ、水性、アルコール性、酸性及び塩基性媒体に曝露された場合に、注射または経鼻吸入による乱用の抑止に関する特性を示す。

## 【0016】

10

米国特許出願公開第 2003 / 092724 号は、治療効果の急速な開始をもたらすオピオイド鎮痛薬及び非オピオイド鎮痛薬を有する即時放出ポーション、ならびに比較的長期間の治療効果をもたらすオピオイド鎮痛薬及び非オピオイド鎮痛薬の持続性放出ポーションを包含する経口錠剤組成物に関する。

## 【0017】

米国特許出願公開第 2007 / 0292508 号は、脂質コーティングされた基質及びケイ化添加剤を含む経口崩壊剤形を開示している。

## 【0018】

20

米国特許出願公開第 2010 / 0092553 号は、その組成及び構造によって、誤用を回避することができるようになっている固体の多粒子経口医薬形態を開示している。そのマイクロ粒子は、薬物の変更放出を保証し、同時に、誤用を回避するように、耐圧潰性を、コーティングされたマイクロ粒子に付与する極めて厚いコーティング層を有する。

## 【0019】

米国特許出願公開第 2012 / 0077879 号は、圧縮可能性が不十分な治療用化合物を含有する固体剤形を調製するためのプロセスを開示している。そのプロセスは、例えば、造粒添加剤と共に治療用化合物（複数可）を溶融造粒するために、押出機、特に二軸スクリュー押出機の使用を規定する。

## 【0020】

30

米国特許出願公開第 2013 / 289062 号は、鎮痛有効量のオピオイド鎮痛薬が、マトリックスを形成するためのポリマーと組み合わされているオピオイド鎮痛薬の乱用抑止剤形に関する。

## 【0021】

米国特許出願公開第 2014 / 378498 号は、ヒドロコドン及びアセトアミノフェンを含み、無痛の迅速な開始、及び投与間隔の終末近くでのアセトアミノフェンのレベルの低下をもたらす徐放医薬組成物を開示している。

## 【0022】

40

従来のタンパレジスタント剤形の特性は、いずれの観点においても十分ではない。今日のタンパレジスタント剤形が満たすべき要件は、複雑であり、相互に組み合わせてアレンジすることが困難な場合がある。特定の手段が、特定の態様においてタンパレジスタントを改善すると同時に、その同じ手段が、別の態様ではタンパレジスタントを悪化さ得る、またはさもなければ剤形の特性に対して有害な作用を有し得る。

## 【0023】

例えば、静脈内投与による乱用に適した製剤を調製するために、剤形を改ざんしようとした場合に、シリンジを用いて残りの部分から分離することができる製剤の液体部分は、可能な限り少なくあるべきである。例えば、経鼻投与による乱用に適した製剤を調製するために、剤形を圧潰しようとした場合に、圧潰された粉末の粒径は、あつたとしても、粘膜を介しての吸収が生じるとしてもゆっくり進行するように、可能な限り大きくあるべきである。

## 【0024】

50

即時薬物放出をもたらす剤形の薬物放出及び崩壊時間は、長時間の薬物放出（例えば、

持続性放出、延長性放出、遅延性放出など)をもたらす剤形の設計とは実質的に異なる設計を必要とする。即時放出をもたらす剤形は典型的には、頻繁な投与のためにカスタマイズされるので、薬物の1日投薬量全体を含有する必要はない。しかしながら、タンパレジスタンス、例えば、破壊強度の上昇及び/または適切な液体中での抽出後の粘度の上昇を達成するために添加される補助物質は多くの場合に、薬物放出に対して遅延作用を有するので、一方ではタンパレジスタンス及び他方では即時薬物放出が相互に拮抗し、バランスをとることが必要となり得る。その結果、即時薬物放出をもたらすタンパレジスタンス剤形は典型的には、多粒子であるのに対し、その粒子は、中程度のサイズの粒子である。一方で、その粒子は、粒子をタンパレジスタンスにするために十分な量の補助物質を含有するためには十分に大きい。他方で、その粒子は、即時薬物放出を可能にするために十分に小さい。

10

#### 【0025】

タンパレジスタンス剤形について無視することのできない別の態様は、患者の服薬遵守である。これに関して、特に、経口剤形の総体積は、患者が嚥下できるように、一定の限界を超えてはならない。剤形の体積は、薬物の効力/有効性によってかなりの影響を受ける。1日投与量が合計でわずか数マイクログラムである場合、小さな剤形を製造することができる。しかしながら、1日投薬量が、合計で数百ミリグラムになる場合、剤形は、ますます大きくなる。さらに、剤形の体積は、タンパレジスタンス及び/または所望の放出反応速度に寄与する補助物質の存在によってかなりの影響を受ける。相当な体積及びサイズを有する従来の剤形は多くの場合に、嚥下を容易にするために、投与前に断片化または分解される。しかしながら、タンパレジスタンス剤形を扱う場合、これは常に実現可能というわけではない。これは、薬物乱用を回避するコンセプトが、そのような断片化の防止に依存するためである。持効性薬物放出をもたらすタンパレジスタンス剤形では、薬物放出を遅延させるという根底にあるコンセプトによって、断片化も許容され得ない。

20

#### 【0026】

上記態様は原則的に、すべてのタンパレジスタンス剤形に当てはまるが、タンパレジスタンス剤形が1種超の薬物を含有する場合に、追加の問題が生じる。これらの状況下では、所望の放出反応速度、タンパレジスタンス、貯蔵安定性、及びさらなる特性を達成するために、すべての薬物が、それ自体の配合を必要とし得る。特に薬物が異なる効力/有効性を有し、それによりある薬物は、数ミリグラムしか必要とされないが、他の薬物(複数可)の含有量は、数百ミリグラムの範囲であることが必要とされる場合には、単一の投薬量において、これらの要件すべてを満たすことは、特に困難、かつ複雑になり得る。例えば、ヒドロコドンとアセトアミノフェンとの組合せの適切な投薬量を含有する剤形は、例えば、ヒドロコドンよりも約30倍多いアセトアミノフェンを含有する場合がある。

30

#### 【0027】

さらに、タンパレジスタンス剤形は通常、市場において、同じ薬物(複数可)を含有するそれらの非タンパレジスタンスカウンターパートと競合するので、タンパレジスタンス剤形を調製するプロセスは、効率的、単純、かつ容易でなければならない。さもなければ、タンパレジスタンス剤形は高価になって、薬物乱用及び誤用の回避に関するそれらの利点にも関わらず、市場での発売及び確立において問題を有することとなる。しかしながら、タンパレジスタンス剤形の製造はおそらく常に、それらの非タンパレジスタンスカウンターパートの製造よりも面倒で、したがって、費用がかかる。個々の構成要素が多数のタンパレジスタンス剤形の調製のために有用である場合に、タンパレジスタンス剤形のこの経済的な不利は少なくとも部分的に補償され得る。例えば、特定の薬物を含有し、かつ前記薬物について特定の放出反応速度を示す特定のタンパレジスタンス粒子を、種々の製品において様々な他の薬物と組み合わせることができる場合に、前記タンパレジスタンス粒子を、バルク材料として提供することができる。微粒子剤形の別の利点は、例えば、多峰薬物放出を達成するために、同じ薬物または異なる薬物を含有する異なる特性の粒子を、キットの意味で、相互に組み合わせることができる。

40

#### 【発明の概要】

50

**【発明が解決しようとする課題】****【0028】**

本発明の目的は、その中に含有される2種の薬理学的活性化合物の急速放出をもたらし、かつ従来技術のタンパレジスタント医薬剤形と比較して利点を有する、タンパレジスタント医薬剤形を提供することである。

**【課題を解決するための手段】****【0029】**

この目的は、特許請求の範囲に記載の対象によって達成されている。

**【0030】**

本発明の第1の態様は、向精神作用を有する薬理学的活性成分a及び薬理学的活性成分bを含むタンパレジスタント医薬剤形であって；

その剤形が、in vitro条件下で、薬理学的活性成分aの、欧州薬局方による急速放出、好ましくは即時放出、及び薬理学的活性成分bの、欧州薬局方による急速放出、好ましくは即時放出をもたらし；

薬理学的活性成分aの少なくとも1ポーション、好ましくはその全量が、その中に薬理学的活性成分aが包埋されるポリマーマトリックスを含む1個または複数個の粒子A中に含有され；かつ

薬理学的活性成分bの少なくとも1ポーションが、1個または複数個の粒子Aとは異なる1個または複数個の粒子B中に含有されている、タンパレジスタント医薬剤形に関する。

**【0031】**

一方では、薬理学的活性成分a、さらには、薬理学的活性成分bの急速放出、好ましくは即時放出をもたらし、かつ他方では、タンパレジスタンスの改善をもたらすタンパレジスタント剤形を提供することができる事が、意外にも見い出されている。

**【0032】**

さらに、本発明による剤形は、タンパレジスタンスと、患者服薬遵守などの、2種の薬理学的活性成分の急速放出をもたらす剤形に望ましい他の特性との良好なバランスを提供することが、意外にも見い出されている。

**【0033】**

またさらに、本発明による剤形は、所望の治療効果を得るために、かなり異なる量で含有されるはずであるような、実質的に異なる効力／有効性を有する2種以上の薬理学的活性成分の組合せに有用であることが、意外にも見い出されている。

**【0034】**

またさらに、より多量の全量で存在する薬理学的活性成分を、その二峰性または三峰性放出をもたらすことなく、剤形の異なるコンパートメントに含有される2つ以上のポーションに分割することができる事が、意外にも見い出されている。例えば、薬理学的活性成分bのポーションb<sub>A</sub>は、薬理学的活性成分aと一緒に、1個または複数個の粒子Aに含有されていてよい一方で、薬理学的活性成分bの別のポーションb<sub>B</sub>は、粒子Aの外側に、1個または複数個の粒子B中に存在してよいことが見出されている。そのような本発明による剤形は、薬理学的活性成分bの急速放出をなおもたらすが、粒子（複数可）Aからの放出の機構は、粒子（複数可）Bからの放出の機構とは異なってよいことが見出されている。

**【0035】**

さらに、本発明による剤形は、効率的で、複雑でなく、容易なプロセスによって製造することができる。本発明による剤形は、製造の過程で、好ましくは相互に別々に調製され、次いで、最後に組み合わされて、本発明による剤形をもたらす個々の構成要素または単位から構成されるので、前記個々の構成要素は、多数のタンパレジスタント剤形を調製するために有用であり、プロセスは、費用効率がなおより高くなる。

**【0036】**

本発明による剤形の根底にあるコンセプトは、投薬量、放出プロファイル、タンパレジ

10

20

30

40

50

スタンス、患者服薬遵守、製造の容易さなどに関して、高い柔軟度をもたらす。本発明による剤形は、別々に調製される様々な構成要素から調製することができる。前記様々な構成要素からの特定の構成要素の特定の選択によって、多様な異なる要件を満たす剤形を調整することが可能となる。例えば、例えば薬理学的活性化合物 a の含有量が異なる様々な 3 種の異なる種類の粒子（複数可）A を利用可能とすることができる。薬理学的活性成分 a の所定の全投薬量を有する本発明による医薬剤形を製造する場合、薬理学的活性成分 a の前記全投薬量を達成するために、粒子 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、及び A<sub>3</sub> の異なる組合せを選択してよい。例えば、粒子 A<sub>1</sub> が、0.25 mg の投薬量を含有してよく、粒子 A<sub>2</sub> が、1.5 0 mg の投薬量を含有してよく、粒子 A<sub>3</sub> が、3.5 0 mg の投薬量を含有してよいと、例えば、5.00 mg の薬理学的活性成分 a の全投薬量は、

10

20 個の粒子 A<sub>1</sub>；

2 個の粒子 A<sub>1</sub> と、3 個の粒子 A<sub>2</sub> との組合せ；

1 個の粒子 A<sub>2</sub> と、1 個の粒子 A<sub>3</sub> との組合せ；または

6 個の粒子 A<sub>1</sub> と、1 個の粒子 A<sub>3</sub> との組合せ

によって達成され得る。

#### 【0037】

同様の考察が、粒子（複数可）B に当てはまる。

#### 【0038】

本発明による剤形の根底にあるコンセプトの別の利点は、ほぼすべての組合せを、カプセル剤に充填しても、または錠剤に圧縮してもよいことである。当初の非タンパレジスタンント製品での製造承認に関する確信要件を満たす必要があるタンパレジスタンント製品を提供する場合に、この柔軟性は、特定の利点を有する。したがって、本発明は、高い柔軟度で、既存の非タンパレジスタンント製品に対するタンパレジスタンントカウンターパートを利用可能とする。当初の試験において、信頼区間が満たされなければ、本発明は、確信要件を適えるために、剤形の特性をわずかに変更するための簡単かつ予測可能な手段を提供する。

20

#### 【0039】

さらに、剤形をカプセル剤の形態で提供することは、患者服薬遵守に関する追加の利点を有する。カプセル剤はまた、小児適用、特にスプリンクリカプセル剤のために特に有用である。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0040】

【図 1】破壊強度試験を行った場合の、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）の好ましい挙動、特にそれらの変形性が示されている。

【図 2】破壊強度試験を行った場合の、従来の粒子（複数可）の挙動が示されている。

【図 3】ヒドロコドン（薬理学的活性成分 a）の放出に関する、例示剤形の in vitro 放出プロファイルが示されている。

【図 4】アセトアミノフェン（薬理学的活性成分 b）の放出に関する、例示剤形の in vitro 放出プロファイルが示されている。

【図 5】本発明による医薬剤形の好ましい実施形態が示されている。図 5 A は、多数の粒子 A（1）及び多数の粒子 B（2）を含むカプセル剤を例示している。粒子 A（1）は、追加的に、薬理学的活性成分のポーション b<sub>A</sub> 及び / または薬理学的活性成分 b のポーション b<sub>C</sub> を含むコーティングを含んでよい。図 5 B によるカプセル剤は、追加的に、薬理学的活性成分のポーション b<sub>P</sub> を、粒子 A 及び B の外側に存在する粉末（3）の形態で含む一方で、図 5 C によるカプセル剤は、追加的に、薬理学的活性成分 b のポーション b<sub>G</sub> を細粒（4）の形態で含む。

40

【図 6】剤形が、粒子 A（1）、粒子 B（2）、任意選択で存在する粉末（3）、及び / または任意選択で存在する細粒（4）が包埋されている外側マトリックス材料（5）を含む錠剤として提供されている、図 5 の対応する好ましい実施形態を示している。前記外側マトリックス材料（5）が、細粒（4）から作製されていることも可能である。

50

**【発明を実施するための形態】****【0041】**

本明細書において使用される場合、「医薬剤形」または「剤形」という用語は、薬理学的活性成分a、さらには、薬理学的活性成分bを含み、かつ実際に、好ましくは患者に経口投与するか、または経口摂取させる医薬実体を指す。

**【0042】**

好ましくは、本発明による剤形は、カプセル剤または錠剤である。剤形が、薬理学的活性成分bの少なくともポーションb<sub>p</sub>を粉末の形態で含有する場合、(非圧縮)粉末を、錠剤の形態で製剤化することは困難であるので、剤形は好ましくは、カプセル剤である。

**【0043】**

好ましい一実施形態では、剤形がカプセル剤である場合、これは好ましくは、スプリンクラークルカプセル剤または多数のスプリンクラークルカプセル剤である。そのカプセル剤は、粒子及びすべての添加剤を、ばらばらの充填物、すなわち、均一な混合物の形態で、または層(層状カプセル充填物)の形態で含んでよい。

**【0044】**

別の好ましい実施形態では、剤形が錠剤である場合、錠剤は、粒子(複数可)A及び粒子(複数可)Bを、外側マトリックス材料中に、均質な分散で、またはマントル錠剤の形態で含んでよい。

**【0045】**

剤形は、「粒子(複数可)A」と称される第1の種類の粒子、及び「粒子(複数可)B」と称される第2の種類の追加の粒子(複数可)を含む。粒子(複数可)A、粒子(複数可)B、及び/または剤形自体は、フィルムコーティングされていてよい。薬理学的活性成分bの少なくともポーションb<sub>p</sub>が粉末の形態、すなわち、材料のばらの複数の微細な切片またはばらばらの材料の堆積で存在する場合、本発明による剤形は好ましくは、カプセル剤である。

**【0046】**

本発明による剤形は、1個または複数個の粒子A及び任意選択で、追加的に、1個または複数個の粒子Bを含む。下記では、これは、いずれの場合にも、粒子の数が独立に、1個または複数個であってよいことを表現するために、「粒子(複数可)A」と及び「粒子(複数可)B」と称される。「粒子(複数可)」と称されている場合、個々の実施形態は独立に、粒子(複数可)A、及び粒子(複数可)Bの両方に当てはまる。

**【0047】**

本発明による剤形は、その製造において、圧縮または成形されてよく、ほぼ任意のサイズ、形状、重量、及び色であってよい。たいていの剤形は、全体として嚥下されることが意図されており、したがって、好ましい本発明による剤形は、経口投与のために設計されている。しかしながら、別法では、剤形は、口中で溶解されるか、咀嚼されるか、または液体もしくは食物中に溶解もしくは分散され、その後に嚥下されてよく、一部は、体腔内に配置されてよい。したがって、本発明による剤形は別法では、頬側、舌、直腸または腔投与に適合されてよい。インプラントも、実行可能である。

**【0048】**

好ましい一実施形態では、本発明による剤形は好ましくは、M U P S 製剤(マルチユニットペレットシステム)とみなされ得る。好ましい一実施形態では、本発明による剤形は、モノリシックである。別の好ましい実施形態では、本発明による剤形は、モノリシックではない。これに関して、モノリシックは好ましくは、剤形が、ジョイントまたはシームのない材料から形成もしくは構成されているか、または単一ユニットからなるか、もしくはそれを構成していることを意味する。

**【0049】**

好ましい一実施形態では、本発明による剤形は、すべての成分を、カプセル剤と比較して、比較的高い密度を有する高密度コンパクトユニット中に含有する。別の好ましい実施形態では、本発明による剤形は、すべての成分を、高密度コンパクトユニットと比較して

10

20

30

40

50

、比較的低い密度を有するカプセル中に含有する。

【0050】

本発明による剤形の利点は、製造時に、粒子（複数可）Aを、異なる量の添加剤と混合し、それによって、異なる濃度の剤形を製造し得ることである。本発明による剤形の別の利点は、製造時に、異なる粒子（複数可）A、すなわち、異なる構成を有する粒子Aを相互に混合し、それによって、異なる特性、例えば、異なる放出速度、異なる薬理学的活性成分aなどの剤形を製造し得ることである。

【0051】

本発明による剤形は、優れた貯蔵安定性によって特徴づけられる。好ましくは40及び75%相対湿度での12カ月、9カ月、6カ月、3カ月、2カ月、または4週間にわたる貯蔵後に、薬理学的活性成分aの含有量及び薬理学的活性成分bの含有量は、相互に独立に、貯蔵前のその元の含有量の少なくとも98.0%、より好ましくは少なくとも98.5%、さらにより好ましくは少なくとも99.0%、またより好ましくは少なくとも99.2%、最も好ましくは少なくとも99.4%、特に少なくとも99.6%になる。剤形中の薬理学的活性成分a及び薬理学的活性成分bの含有量を測定するための適切な方法は、当業者に公知である。これに関して、欧州薬局方またはU.S.P.、特に逆相HPLC分析が参照される。好ましくは剤形を、閉鎖、好ましくは密閉容器内で貯蔵する。

10

【0052】

本発明による剤形は、好ましくは0.01~1.5gの範囲、より好ましくは0.05~1.2gの範囲、さらにより好ましくは0.1g~1.0gの範囲、またより好ましくは0.2g~0.9gの範囲、最も好ましくは0.3g~0.8gの範囲の全重量を有する。好ましい一実施形態では、剤形の全重量は、500±450mg、より好ましくは500±300mg、さらにより好ましくは500±200mg、またより好ましくは500±150mg、最も好ましくは500±100mg、特に500±50mgの範囲内である。別の好ましい実施形態では、剤形の全重量は、600±450mg、より好ましくは600±300mg、さらにより好ましくは600±200mg、またより好ましくは600±150mg、最も好ましくは600±100mg、特に600±50mgの範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、剤形の全重量は、700±450mg、より好ましくは700±300mg、さらにより好ましくは700±200mg、またより好ましくは700±150mg、最も好ましくは700±100mg、特に700±50mgの範囲内である。また別の好ましい実施形態では、剤形の全重量は、800±450mg、より好ましくは800±300mg、さらにより好ましくは800±200mg、またより好ましくは800±150mg、最も好ましくは800±100mg、特に800±50mgの範囲内である。

20

【0053】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形は、好ましくは例えば、11mmまたは13mmの直径を有する円形剤形である。この実施形態の剤形は、好ましくは1mm~30mmの範囲、特に2mm~25mmの範囲、より特に5mm~23mm、なおより特に7mm~13mmの直径；及び1.0mm~12mmの範囲、特に2.0mm~10mmの範囲、なおより特に3.0mm~9.0mm、なおさらに特に4.0mm~8.0mmの厚さを有する。

30

【0054】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形は好ましくは、例えば、17mmの長さ及び例えば、7mmの幅を有する長円形剤形である。好ましい実施形態では、本発明による剤形は、例えば、22mmの長さ及び例えば、7mmの幅；または23mmの長さ及び7mm幅を有し；これらの実施形態は、カプセル剤で特に好ましい。この実施形態の剤形は、好ましくは1mm~30mm、特に2mm~25mmの範囲、より特に5mm~23mm、なおより特に7mm~20mmの長手方向伸長（縦伸長）；1mm~30mmの範囲、特に2mm~25mmの範囲、より特に5mm~23mm、なおより特に7mm~13mmの幅；及び1.0mm~12mmの範囲、特に2.0mm~10mm、なおより特

40

50

に3.0mm～9.0mm、なおさらに特に4.0mm～8.0mmの範囲の厚さを有する。

#### 【0055】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形は、フィルムコーティングされていない。

#### 【0056】

別の好ましい実施形態では、従来のコーティングを部分的に、または全体に備えた本発明による剤形を提供する。本発明による剤形は好ましくは、従来のフィルムコーティング組成物でフィルムコーティングされている。適切なコーティング材料は、例えば、商標Opadry（登録商標）、Opaglos（登録商標）、及びEudragit（登録商標）という商標名で市販されている。

10

#### 【0057】

適切な材料の例には、セルロースエステル及びセルロースエーテル、例えば、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)、ポリ(メタ)アクリラート、例えば、アミノアルキルメタクリラートコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリラートコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリラートコポリマー；ビニルポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタート；及び天然のフィルム形成物質が含まれる。

20

#### 【0058】

特に好ましい一実施形態では、コーティングは、水溶性である。好ましい一実施形態では、コーティングは、ポリビニルアルコール、例えば、部分加水分解ポリビニルアルコールをベースとし、追加的に、ポリエチレングリコール、例えば、マクロゴール3350、及び／または顔料を含有してよい。別の好ましい実施形態では、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、好ましくは3～15mPasの粘度を有するヒプロメロース2910タイプをベースとする。

30

#### 【0059】

コーティングは、胃液に対して抵抗性であり、放出環境のpH値に応じて溶解し得る。このコーティングを用いて、本発明による剤形が、溶解せずに胃を通過し、活性化合物が小腸でのみ放出されることを保証することが可能である。胃液に対して抵抗性であるコーティングは好ましくは、5～7.5のpH値で溶解する。

30

#### 【0060】

コーティングは、剤形の審美的印象及び／または味覚、ならびにそれを嚥下することができる容易性を改善するために適用することもできる。本発明による剤形のコーティングは、他の目的、例えば、安定性及び貯蔵寿命の改善にも役立ち得る。適切なコーティング製剤は、膜形成ポリマー、例えば、ポリビニルアルコールまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、ヒプロメロースなど、可塑剤、例えば、グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど、乳白剤、例えば、二酸化チタンなど、及び膜平滑剤(filmsmoothening)，例えば、タルクなどを含む。適切なコーティング溶媒は、水、さらには、有機溶媒である。有機溶媒の例は、アルコール、例えば、エタノールまたはイソプロパノール、ケトン、例えば、アセトン、またはハロゲン化炭化水素、例えば、塩化メチレンである。本発明によるコーティングされた剤形は好ましくは、初めに、核を作成し、その後、従来の技術、例えば、コーティングパン内でのコーティングを使用して、前記核をコーティングすることによって調製される。

40

#### 【0061】

本発明による剤形を投与することができる対象は、特に限定されない。好ましくは対象は、動物、より好ましくはヒトである。

#### 【0062】

本発明によるタンパレジスタント剤形は、薬理学的活性成分aを含む粒子（複数可）Aを含む。好ましくは、粒子（複数可）Aは、本発明による剤形中に含有される薬理学的活

50

性成分 a の全量を含有する、すなわち、本発明による剤形は好ましくは、薬理学的活性成分 a を、粒子（複数可）A の外側に含有しない。粒子（複数可）A は、少なくとも薬理学的活性成分 a、及び好ましくはポリアルキレンオキシドを含むポリマーマトリックスを含有する。しかしながら好ましくは、粒子（複数可）A は、崩壊剤、抗酸化剤、及び可塑剤などの追加の医薬品添加剤を含有する。薬理学的活性成分 a は、好ましくはポリアルキレンオキシドを含むポリマーマトリックス中に包埋されている、好ましくは分散されている。

#### 【 0 0 6 3 】

薬理学的活性成分 a は、特に限定されない。

#### 【 0 0 6 4 】

好ましい一実施形態では、粒子（複数可）A 及び剤形はそれぞれ、薬理学的活性成分 b の他に、1種のみの薬理学的活性成分 a を含有する。別の好ましい実施形態では、粒子（複数可）A 及び剤形は、それぞれ、薬理学的活性成分 b の他に、2種以上の薬理学的活性成分 a の組合せを含有する。

#### 【 0 0 6 5 】

好ましくは薬理学的活性成分 a は、乱用される可能性を有する活性成分である。乱用される可能性を有する活性成分は、当業者に公知であり、例えば、精神安定薬、刺激薬、バルビツレート、麻薬、オピオイド、またはオピオイド誘導体を含む。

#### 【 0 0 6 6 】

好ましくは薬理学的活性成分 a は、向精神作用を示し、すなわち、向精神効果を有する。

#### 【 0 0 6 7 】

好ましくは薬理学的活性成分 a は、オピエート、オピオイド、刺激薬、精神安定薬、及び他の麻薬からなる群から選択される。

#### 【 0 0 6 8 】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、オピオイドである。ATC インデックスによれば、オピオイドは、天然アヘンアルカロイド、フェニルビペリジン誘導体、ジフェニルプロピルアミン誘導体、ベンゾモルファン誘導体、オリパビン誘導体、モルフィナン誘導体などに区分される。

#### 【 0 0 6 9 】

別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 a は、刺激薬である。刺激薬は、精神的もしくは物理的機能、またはそれら両方において一時的な改善を誘発する精神活性薬物である。これらの種類の作用の例には、覚醒、運動、及び敏捷性の増強が含まれ得る。好ましい刺激薬は、フェニルエチルアミン誘導体である。ATC インデックスによれば、刺激薬は、種々のクラス及び群、例えば、精神興奮薬、特に精神刺激薬、ADHD のために使用される薬剤、及び向知性薬、特に中枢作用性交感神経興奮薬；及び例えば、経鼻製剤、特に全身使用のための経鼻鬱血除去薬、特に交感神経興奮薬に含有される。

#### 【 0 0 7 0 】

下記のオピエート、オピオイド、刺激薬、精神安定薬、または他の麻薬は、向精神作用を有する物質であり、すなわち、乱用の可能性を有し、したがって、好ましくはそれぞれ、剤形及び粒子（複数可）A 中に含有される：アルフェンタニル、アロバルビタール、アリルプロジン、アルファプロジン、アルプラゾラム、アンフェプラモン、アンフェタミン、アンフェタミニル、アモバルビタール、アニレリジン、アポコデイン、アキソマドール、バルビタール、ベミドン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、プロマゼパム、プロチゾラム、ブプレノルフィン、ブトバルビタール、ブトルファノール、カマゼパム、カルフェンタニル、カシン / D - ノルシュードエフェドリン、セプラノパドール、クロルジアゼポキシド、クロバザムクロフェダノール、クロナゼパム、クロニタゼン、クロラゼペート、クロチアゼパム、クロキサゾラム、コカイン、コデイン、シクロバルビタール、シクロルファン（cyclophane）、シプレノルフィン、デロラゼパム、デソモルヒネ、デクス - アンフェタミン、デキストロモラミド、デキストロプロポキシフェン、デゾシン、

10

20

30

40

50



ロキシ - シクロヘキシリ) - フェニルエステル、(R R - S S) - 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) - フェニルエステル、(R R - S S) - 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) - フェニルエステル、(R R - S S) - 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) - フェニルエステル、(R R - S S) - 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) - フェニルエステル、ならびに対応する立体異性化合物、それぞれの場合におけるそれらの対応する誘導体、生理学的に許容される鏡像異性体、立体異性体、ジアステレオマー、及びラセミ体、ならびにそれらの生理学的に許容される誘導体、例えば、エーテル、エステル、またはアミド、ならびに、それぞれの場合におけるそれらの生理学的に許容される化合物、特にそれらの酸または塩基付加塩、及び溶媒和物、例えば塩酸塩。

10

## 【0071】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、DPI - 125、M6G (CE - 04 - 410)、ADL - 5859、CR - 665、NRP290、及びセバコイルジナルブフィン (sebacyl dinalbuphine) エステルからなる群から選択される。

20

## 【0072】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、オキシコドン、ヒドロコドン、オキシモルホン、ヒドロモルホン、モルヒネ、トラマドール、タベンタドール、セプラノパドール、及びそれらの生理学的に許容される塩からなる群から選択されるオピオイドである。

## 【0073】

別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 a は、アンフェタミン、デクス - アンフェタミン、デクス - メチルフェニデート、アトモキセチン、カフェイン、エフェドリン、フェニルプロパノールアミン、フェニレフリン、フェンカンファミン、フェノゾロン、フェネチリン、メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA)、メチレンジオキシピロバレロン (MDPV)、プロリンタン、リスデキサンフェタミン、メフェドロン、メタンフェタミン、メチルフェニデート、モダフィニル、ニコチニン、ペモリン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキセドリン、ジメチルアミルアミン、及びシュードエフェドリンからなる群から選択される刺激薬である。

30

## 【0074】

薬理学的活性成分 a は、生理学的に許容される塩、例えば、生理学的に許容される酸付加塩の形態で存在してよい。

40

## 【0075】

生理学的に許容される酸付加塩は、活性成分の塩基形態を適切な有機及び無機酸で処理することによって好都合に得ることができる酸付加塩形態を含む。酸性プロトンを含有する活性成分を、適切な有機及び無機塩基での処理によって、それらの非毒性金属またはアミン付加塩形態に変換することができる。付加塩という用語は、活性成分を形成することができる水和物及び溶媒付加形態も含む。そのような形態の例は、例えば、水和物、アルコラートなどである。

## 【0076】

薬理学的活性成分 a は、剤形中に、治療有効量で存在する。治療有効量を構成する量は、使用される活性成分、処置を受ける状態、前記状態の重症度、処置を受ける患者、及び投与頻度によって様々である。

## 【0077】

剤形中の薬理学的活性成分 a の含有量は、制限されない。投与に適合する薬理学的活性成分 a の用量は、好ましくは 0.1 mg ~ 500 mg の範囲、より好ましくは 1.0 mg ~ 400 mg の範囲、なおより好ましくは 5.0 mg ~ 300 mg の範囲、最も好ましく

50

は 10 mg ~ 250 mg の範囲である。好ましい一実施形態では、剤形中に含有される薬理学的活性成分 a の全量は、0.01 ~ 200 mg、より好ましくは 0.1 ~ 190 mg、さらにより好ましくは 1.0 ~ 180 mg、またより好ましくは 1.5 ~ 160 mg、最も好ましくは 2.0 ~ 100 mg、特に 2.5 ~ 80 mg の範囲内である。

#### 【0078】

当業者であれば、剤形中に包含される薬理学的活性成分 a の適切な量を容易に決定することができる。例えば、鎮痛薬の場合には、剤形中に存在する薬理学的活性成分 a の全量は、無痛をもたらすために十分な量である。患者に投与される薬理学的活性成分 a の全用量は、薬理学的活性成分 a の性質、患者の体重、疼痛の重症度、投与される他の治療薬の性質などを包含する多数の因子に応じて様々である。

10

#### 【0079】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、剤形中に、 $2.5 \pm 1$  mg、 $5.0 \pm 2.5$  mg、 $7.5 \pm 5$  mg、 $10 \pm 5$  mg、 $20 \pm 5$  mg、 $30 \pm 5$  mg、 $40 \pm 5$  mg、 $50 \pm 5$  mg、 $60 \pm 5$  mg、 $70 \pm 5$  mg、 $80 \pm 5$  mg、 $90 \pm 5$  mg、 $100 \pm 5$  mg、 $110 \pm 5$  mg、 $120 \pm 5$  mg、 $130 \pm 5$  mg、 $140 \pm 5$  mg、 $150 \pm 5$  mg、 $160 \pm 5$  mg、 $170 \pm 5$  mg、 $180 \pm 5$  mg、 $190 \pm 5$  mg、 $200 \pm 5$  mg、 $210 \pm 5$  mg、 $220 \pm 5$  mg、 $230 \pm 5$  mg、 $240 \pm 5$  mg、 $250 \pm 5$  mg、 $260 \pm 5$  mg、 $270 \pm 5$  mg、 $280 \pm 5$  mg、 $290 \pm 5$  mg、または $300 \pm 5$  mg の量で含有される。別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 a は、剤形中に、 $2.5 \pm 1$  mg、 $5.0 \pm 2.5$  mg、 $7.5 \pm 2.5$  mg、 $10 \pm 2.5$  mg、 $15 \pm 2.5$  mg、 $20 \pm 2.5$  mg、 $25 \pm 2.5$  mg、 $30 \pm 2.5$  mg、 $35 \pm 2.5$  mg、 $40 \pm 2.5$  mg、 $45 \pm 2.5$  mg、 $50 \pm 2.5$  mg、 $55 \pm 2.5$  mg、 $60 \pm 2.5$  mg、 $65 \pm 2.5$  mg、 $70 \pm 2.5$  mg、 $75 \pm 2.5$  mg、 $80 \pm 2.5$  mg、 $85 \pm 2.5$  mg、 $90 \pm 2.5$  mg、 $95 \pm 2.5$  mg、 $100 \pm 2.5$  mg、 $105 \pm 2.5$  mg、 $110 \pm 2.5$  mg、 $115 \pm 2.5$  mg、 $120 \pm 2.5$  mg、 $125 \pm 2.5$  mg、 $130 \pm 2.5$  mg、 $135 \pm 2.5$  mg、 $140 \pm 2.5$  mg、 $145 \pm 2.5$  mg、 $150 \pm 2.5$  mg、 $155 \pm 2.5$  mg、 $160 \pm 2.5$  mg、 $165 \pm 2.5$  mg、 $170 \pm 2.5$  mg、 $175 \pm 2.5$  mg、 $180 \pm 2.5$  mg、 $185 \pm 2.5$  mg、 $190 \pm 2.5$  mg、 $195 \pm 2.5$  mg、 $200 \pm 2.5$  mg、 $205 \pm 2.5$  mg、 $210 \pm 2.5$  mg、 $215 \pm 2.5$  mg、 $220 \pm 2.5$  mg、 $225 \pm 2.5$  mg、 $230 \pm 2.5$  mg、 $235 \pm 2.5$  mg、 $240 \pm 2.5$  mg、 $245 \pm 2.5$  mg、 $250 \pm 2.5$  mg、 $255 \pm 2.5$  mg、 $260 \pm 2.5$  mg、または $265 \pm 2.5$  mg の量で含有される。

20

#### 【0080】

特に好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、タペンタドール、好ましくはその HCl 塩であり、剤形は、1日1回、1日2回、1日3回、またはより頻繁に投与するために適合されている。この実施形態では、薬理学的活性成分 a は好ましくは、剤形中に、 $25 \sim 100$  mg の量で含有される。

30

#### 【0081】

特に好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、オキシモルホン、好ましくはその HCl 塩であり、剤形は、1日1回、1日2回、1日3回、またはより頻繁に投与するために適合されている。この実施形態では、薬理学的活性成分 a は好ましくは、剤形中に、 $5 \sim 40$  mg の量で含有される。別の特に好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 a は、オキシモルホン、好ましくはその HCl 塩であり、剤形は、1日1回投与するために適合されている。この実施形態では、薬理学的活性成分 a は好ましくは、剤形中に、 $10 \sim 80$  mg の量で含有される。

40

#### 【0082】

別の特に好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 a は、オキシコドン、好ましくはその HCl 塩であり、剤形は、1日1回、1日2回、1日3回、またはより頻繁に投与するために適合されている。この実施形態では、薬理学的活性成分 a は好ましくは、剤形中に

50

、5～80mgの量で含有される。オキシコドン、好ましくはそのHC1塩は好ましくは、薬理学的活性成分bとしてのアセトアミノフェンと組み合わされる。

#### 【0083】

さらに別の特に好ましい実施形態では、薬理学的活性成分aは、ヒドロモルホン、好ましくはそのHC1であり、剤形は、1日1回、1日2回、1日3回、またはより頻繁に投与するために適合されている。この実施形態では、薬理学的活性成分aは好ましくは、剤形中に、2～52mgの量で含有される。別の特に好ましい実施形態では、薬理学的活性成分aは、ヒドロモルホン、好ましくはそのHC1であり、剤形は、1日1回、1日2回、1日3回、またはより頻繁に投与するために適合されている。この実施形態では、薬理学的活性成分aは好ましくは、剤形中に、4～104mgの量で含有される。

10

#### 【0084】

また別の特に好ましい実施形態では、薬理学的活性成分aは、ヒドロコドン、好ましくはその酒石酸水素塩であり、剤形は、1日1回、1日2回、1日3回、またはより頻繁に投与するために適合されている。この実施形態では、薬理学的活性成分aは好ましくは、剤形中に、2.5～10mgの量で含有される。ヒドロコドン、好ましくはその酒石酸水素塩は好ましくは、薬理学的活性成分bとしてのアセトアモニフェン(acetamoniophen)と組み合わされる。

#### 【0085】

好ましくは、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子(複数可)Aの全重量に基づいて少なくとも0.5重量%である。

20

#### 【0086】

好ましくは、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子(複数可)Aの全重量に基づいて少なくとも2.5重量%、より好ましくは少なくとも3.0重量%、さらにより好ましくは少なくとも3.5重量%、またより好ましくは少なくとも4.0重量%、最も好ましくは少なくとも4.5重量%である。

#### 【0087】

好ましくは、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子(複数可)Aの全重量に基づいて、多くても70重量%、より好ましくは多くても65重量%、さらにより好ましくは多くても60重量%、またより好ましくは多くても55重量%、最も好ましくは多くても50重量%である。

30

#### 【0088】

好ましくは、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子(複数可)Aの全重量に基づいて0.01～80重量%、より好ましくは0.1～50重量%、さらにより好ましくは1～25重量%の範囲内である。

#### 【0089】

本発明による剤形中に存在する粒子(複数可)Aは、好ましくは剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子(複数可)Aの全重量に基づいて薬理学的活性成分a 1～75重量%、より好ましくは薬理学的活性成分a 2～70重量%、さらにより好ましくは薬理学的活性成分a 3～65重量%を含む。

#### 【0090】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、それぞれの場合に、剤形の全重量に基づいて0.50±0.45重量%、または0.75±0.70重量%、または1.00±0.90重量%、または1.25±1.20重量%、または1.50±1.40重量%、または1.75±1.70重量%、または2.00±1.90重量%、または2.25±2.20重量%、または2.50±2.40重量%、または2.75±2.50、または3.00±2.80；より好ましくは0.50±0.40重量%、または0.75±0.60重量%、または1.00±0.80重量%、または1.25±1.10重量%、または1.50±1.25重量%、または1.75±1.50重量%、または2.00±1.75重量%、または2.25±2.00重量%、または2.50±2.25重量%、または2.75±2.30、または3.00±2.60；さらにより好ましくは0

40

50

. 5 0 ± 0 . 3 5 重量%、または 0 . 7 5 ± 0 . 5 0 重量%、または 1 . 0 0 ± 0 . 7 0 重量%、または 1 . 2 5 ± 1 . 0 0 重量%、または 1 . 5 0 ± 1 . 1 5 重量%、または 1 . 7 5 ± 1 . 3 0 重量%、または 2 . 0 0 ± 1 . 5 0 重量%、または 2 . 2 5 ± 1 . 9 0 重量%、または 2 . 5 0 ± 2 . 1 0 重量% または 2 . 7 5 ± 2 . 1 0 、または 3 . 0 0 ± 2 . 4 0 ; またより好ましくは 0 . 5 0 ± 0 . 3 0 重量%、または 0 . 7 5 ± 0 . 4 0 重量%、または 1 . 0 0 ± 0 . 6 0 重量%、または 1 . 2 5 ± 0 . 8 0 重量%、または 1 . 5 0 ± 1 . 0 0 重量%、または 1 . 7 5 ± 1 . 1 0 重量%、または 2 . 0 0 ± 1 . 4 0 重量%、または 2 . 2 5 ± 1 . 6 0 重量%、または 2 . 5 0 ± 1 . 8 0 重量%、または 2 . 7 5 ± 1 . 9 0 、または 3 . 0 0 ± 2 . 2 0 ; なおより好ましくは 0 . 5 0 ± 0 . 2 5 重量%、または 0 . 7 5 ± 0 . 3 0 重量%、または 1 . 0 0 ± 0 . 5 0 重量%、または 1 . 2 5 ± 0 . 6 0 重量%、または 1 . 5 0 ± 0 . 8 0 重量%、または 1 . 7 5 ± 0 . 9 0 重量%、または 2 . 0 0 ± 1 . 3 0 重量%、または 2 . 2 5 ± 1 . 4 0 重量%、または 2 . 5 0 ± 1 . 5 0 重量%、または 2 . 7 5 ± 1 . 7 0 、または 3 . 0 0 ± 2 . 0 0 ; 最も好ましくは 0 . 5 0 ± 0 . 2 0 重量%、または 0 . 7 5 ± 0 . 2 5 重量%、または 1 . 0 0 ± 0 . 4 0 重量%、または 1 . 2 5 ± 0 . 5 0 重量%、または 1 . 5 0 ± 0 . 6 0 重量%、または 1 . 7 5 ± 0 . 7 0 重量%、または 2 . 0 0 ± 1 . 1 0 重量%、または 2 . 2 5 ± 1 . 2 0 重量%、または 2 . 5 0 ± 1 . 3 0 重量% または 2 . 7 5 ± 1 . 5 0 、または 3 . 0 0 ± 1 . 8 0 ; 特に 0 . 5 0 ± 0 . 1 5 重量%、または 0 . 7 5 ± 0 . 2 0 重量%、または 1 . 0 0 ± 0 . 3 0 重量%、または 1 . 2 5 ± 0 . 4 0 重量%、または 1 . 5 0 ± 0 . 5 0 重量%、または 1 . 7 5 ± 0 . 6 0 重量%、または 2 . 0 0 ± 0 . 7 0 重量%、または 2 . 2 5 ± 0 . 8 0 重量%、または 2 . 5 0 ± 0 . 9 0 重量%、または 2 . 7 5 ± 1 . 3 0 、または 3 . 0 0 ± 1 . 6 0 の範囲内である。 10  
20

## 【0091】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a の含有率は、それぞれの場合に、粒子(複数可) A の全重量に基づいて 2 . 0 ± 1 . 9 重量%、または 2 . 5 ± 2 . 4 重量%、または 3 . 0 ± 2 . 9 重量%、または 3 . 5 ± 3 . 4 重量%、または 4 . 0 ± 3 . 9 重量%、または 4 . 5 ± 4 . 4 重量%、または 5 . 0 ± 4 . 9 重量%、または 5 . 5 ± 5 . 4 重量%、または 6 . 0 ± 5 . 9 重量% ; より好ましくは 2 . 0 ± 1 . 7 重量%、または 2 . 5 ± 2 . 2 重量%、または 3 . 0 ± 2 . 6 重量%、または 3 . 5 ± 3 . 1 重量%、または 4 . 0 ± 3 . 5 重量%、または 4 . 5 ± 4 . 0 重量%、または 5 . 0 ± 4 . 4 重量%、または 5 . 5 ± 4 . 9 重量%、または 6 . 0 ± 5 . 3 重量%、または 6 . 5 ± 5 . 8 重量%、または 7 . 0 ± 6 . 3 重量%、または 7 . 5 ± 6 . 9 重量%、または 8 . 0 ± 7 . 4 重量% ; さらにより好ましくは 2 . 0 ± 1 . 5 重量%、または 2 . 5 ± 2 . 0 重量%、または 3 . 0 ± 2 . 3 重量%、または 3 . 5 ± 2 . 8 重量%、または 4 . 0 ± 3 . 1 重量%、または 4 . 5 ± 3 . 6 重量%、または 5 . 0 ± 3 . 9 重量%、または 5 . 5 ± 4 . 4 重量%、または 6 . 0 ± 4 . 7 重量%、または 6 . 5 ± 5 . 2 重量%、または 7 . 0 ± 5 . 8 重量%、または 7 . 5 ± 6 . 2 重量%、または 8 . 0 ± 6 . 8 重量% ; またより好ましくは 2 . 0 ± 1 . 3 重量%、または 2 . 5 ± 1 . 8 重量%、または 3 . 0 ± 2 . 0 重量%、または 3 . 5 ± 2 . 5 重量%、または 4 . 0 ± 2 . 7 重量%、または 4 . 5 ± 3 . 2 重量%、または 5 . 0 ± 3 . 4 重量%、または 5 . 5 ± 3 . 9 重量%、または 6 . 0 ± 4 . 1 重量%、または 6 . 5 ± 4 . 7 重量%、または 7 . 0 ± 5 . 2 重量%、または 7 . 5 ± 5 . 7 重量%、または 8 . 0 ± 6 . 2 重量% ; なおより好ましくは 2 . 0 ± 1 . 1 重量%、または 2 . 5 ± 1 . 6 重量%、または 3 . 0 ± 1 . 7 重量%、または 3 . 5 ± 2 . 2 重量%、または 4 . 0 ± 2 . 4 重量%、または 4 . 5 ± 2 . 8 重量%、または 5 . 0 ± 2 . 9 重量%、または 5 . 5 ± 3 . 4 重量%、または 6 . 0 ± 3 . 5 重量%、または 6 . 5 ± 4 . 2 重量%、または 7 . 0 ± 4 . 7 重量%、または 7 . 5 ± 5 . 2 重量%、または 8 . 0 ± 5 . 7 重量% ; 最も好ましくは 2 . 0 ± 0 . 9 重量%、または 2 . 5 ± 1 . 4 重量%、または 3 . 0 ± 1 . 4 重量%、または 3 . 5 ± 1 . 9 重量%、または 4 . 0 ± 2 . 1 重量%、または 4 . 5 ± 2 . 4 重量%、または 5 . 0 ± 2 . 4 重量%、または 5 . 5 ± 2 . 9 重量%、または 6 . 0 ± 2 . 9 重量%、または 6 . 5 ± 3 . 2 重量%、または 7 . 0 ± 3 50

.7重量%、または7.5±4.2重量%、または8.0±4.7重量%；特に2.0±0.7重量%、または2.5±1.2重量%、または3.0±1.1重量%、または3.5±1.6重量%、または4.0±1.8重量%、または4.5±2.0重量%、または5.0±1.9重量%、または5.5±2.4重量%、または6.0±2.3重量%、または6.5±2.7重量%、または7.0±3.2重量%、または7.5±3.7重量%、または8.0±4.2重量%の範囲内である。

#### 【0092】

好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて10±6重量%、より好みしくは10±5重量%、さらにより好みしくは10±4重量%、最も好みしくは10±3重量%、特に10±2重量%の範囲内である。別の好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて15±6重量%、より好みしくは15±5重量%、さらにより好みしくは15±4重量%、最も好みしくは15±3重量%、特に15±2重量%の範囲内である。さらに別の好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて20±6重量%、より好みしくは20±5重量%、さらにより好みしくは20±4重量%、最も好みしくは20±3重量%、特に20±2重量%の範囲内である。また別の好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて25±6重量%、より好みしくは25±5重量%、さらにより好みしくは25±4重量%、最も好みしくは25±3重量%、特に25±2重量%の範囲内である。さらに好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて30±6重量%、より好みしくは30±5重量%、さらにより好みしくは30±4重量%、最も好みしくは30±3重量%、特に30±2重量%の範囲内である。

#### 【0093】

好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて35±30重量%、より好みしくは35±25重量%、さらにより好みしくは35±20重量%、またより好みしくは35±15重量%、最も好みしくは35±10重量%、特に35±5重量%の範囲内である。別の好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて45±30重量%、より好みしくは45±25重量%、さらにより好みしくは45±20重量%、またより好みしくは45±15重量%、最も好みしくは45±10重量%、特に45±5重量%の範囲内である。さらに別の好みの一実施形態では、薬理学的活性成分aの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて55±30重量%、より好みしくは55±25重量%、さらにより好みしくは55±20重量%、またより好みしくは55±15重量%、最も好みしくは55±10重量%、特に55±5重量%の範囲内である。

#### 【0094】

本発明による剤形の製剤中に包含される薬理学的活性成分aは、好みしくは500ミクロン未満、さらにより好みしくは300ミクロン未満、またより好みしくは200または100ミクロン未満の平均粒径を有する。平均粒径に下限はなく、例えば、50ミクロンであってよい。薬理学的活性成分a（及びb）の粒径は、当技術分野で従来の任意の技術、例えば、レーザー光散乱、ふるい分析、光学顕微鏡法、または画像分析によって決定してよい。一般的に言って、薬理学的活性成分a粒子の最大寸法は、粒子（複数可）Aのサイズ未満（例えば、粒子（複数可）Aの最小寸法未満）であることが好みしい。

#### 【0095】

当業者は、 $t_{1/2}$ 、 $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、AUC及び生物学的利用能などの薬物動態パラメーターを決定する方法を知っている。説明の目的で、3-(2-ジメチルアミノメチルシクロヘキシル)フェノールの血漿中濃度から決定され得る薬物動態パラメーターは

10

20

30

40

50

、下記のとおり定義する：

【表1】

|            |   |
|------------|---|
| $C_{\max}$ | 単回投与後の活性成分の最大測定血漿中濃度（≡平均ピーク血漿中レベル）              |
| $t_{\max}$ | 活性成分を投与してから $C_{\max}$ に達するまでの時間的間隔             |
| AUC        | 無限大まで外挿される最終測定値からの部分面積を包含する、<br>血漿中濃度／時間曲線の合計面積 |
| $t_{1/2}$  | 半減期   |

【0096】

上記パラメーターは、それぞれの場合に、すべての調査患者／試験対象での個々の値の平均値として述べられる。

【0097】

当業者は、活性成分の薬物動態パラメーターを、血漿中の活性成分の測定濃度から算出し得る方法を知っている。これに関連して、例えば、Willi Cawello (ed.) Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics, Shaker Verlag Aachen (1999) が参照され得る。

【0098】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、タペンタドールまたはその生理学的に許容される塩、例えば、塩酸塩である。好ましくは、本発明による剤形は、少なくとも 22%、より好ましくは少なくとも 24%、さらにより好ましくは少なくとも 26%、またより好ましくは少なくとも 28%、最も好ましくは少なくとも 30%、特に少なくとも 32% のタペンタドールの平均絶対生物学的利用能をもたらす。タペンタドールの  $T_{\max}$  は、好ましくは  $1.25 \pm 1.20$  時間、より好ましくは  $1.25 \pm 1.00$  時間、さらにより好ましくは  $1.25 \pm 0.80$  時間、またより好ましくは  $1.25 \pm 0.60$  時間、最も好ましくは  $1.25 \pm 0.40$  時間、特に  $1.25 \pm 0.20$  時間の範囲内である。タペンタドールの  $t_{1/2}$  は、好ましくは  $4.0 \pm 2.8$  時間、より好ましくは  $4.0 \pm 2.4$  時間、さらにより好ましくは  $4.0 \pm 2.0$  時間、またより好ましくは  $4.0 \pm 1.6$  時間、最も好ましくは  $4.0 \pm 1.2$  時間、特に  $4.0 \pm 0.8$  時間の範囲内である。好ましくはタペンタドール 100 mg の用量に対して正規化された場合に、タペンタドールの  $C_{\max}$  は、好ましくは  $90 \pm 85$  ng / mL、より好ましくは  $90 \pm 75$  ng / mL、さらにより好ましくは  $90 \pm 65$  ng / mL、またより好ましくは  $90 \pm 55$  ng / mL、最も好ましくは  $90 \pm 45$  ng / mL、特に  $90 \pm 35$  ng / mL の範囲内であり；かつ／またはタペンタドールの AUC は、好ましくは  $420 \pm 400$  ng / mL · 時間、より好ましくは  $420 \pm 350$  ng / mL · 時間、さらにより好ましくは  $420 \pm 300$  ng / mL · 時間、またより好ましくは  $420 \pm 250$  ng / mL · 時間、最も好ましくは  $420 \pm 200$  ng / mL · 時間、特に  $420 \pm 150$  ng / mL · 時間の範囲内である。

【0099】

別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 a は、オキシコドンまたはその生理学的に許容される塩、例えば、塩酸塩である。好ましくは、本発明による剤形は、少なくとも 40%、より好ましくは少なくとも 45%、さらにより好ましくは少なくとも 50%、またより好ましくは少なくとも 55%、最も好ましくは少なくとも 60%、特に少なくとも 70% のオキシコドンの平均絶対生物学的利用能をもたらす。オキシコドンの  $T_{\max}$  は、好ましくは  $2.6 \pm 2.5$  時間、より好ましくは  $2.6 \pm 2.0$  時間、さらにより好ましくは  $2.6 \pm 1.8$  時間、またより好ましくは  $2.6 \pm 0.1$  時間、最も好ましくは  $2.6 \pm 1.4$  時間、特に  $2.6 \pm 1.2$  時間の範囲内である。オキシコドンの  $t_{1/2}$  は、好ましくは  $3.8 \pm 3.5$  時間、より好ましくは  $3.8 \pm 3.0$  時間、さらにより好ましくは  $3.8 \pm 2.5$  時間、またより好ましくは  $3.8 \pm 2.0$  時間、最も好ましく

10

20

30

40

50

は $3.8 \pm 1.5$ 時間、特に $3.8 \pm 1.0$ 時間の範囲内である。好ましくはオキシコドン $30\text{ mg}$ の用量に対して正規化された場合に、オキシコドンの $C_{max}$ は、好ましくは $40 \pm 35\text{ ng/mL}$ 、より好ましくは $40 \pm 30\text{ ng/mL}$ 、さらにより好ましくは $40 \pm 25\text{ ng/mL}$ 、またより好ましくは $40 \pm 20\text{ ng/mL}$ 、最も好ましくは $40 \pm 15\text{ ng/mL}$ 、特に $40 \pm 10\text{ ng/mL}$ の範囲内であり；かつ／またはオキシコドンのAUCは、好ましくは $270 \pm 250\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、より好ましくは $270 \pm 200\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、さらにより好ましくは $270 \pm 150\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、またより好ましくは $270 \pm 100\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、最も好ましくは $270 \pm 75\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、特に $270 \pm 50\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ の範囲内である。

## 【0100】

10

さらに別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分aは、ヒドロコドンまたはその生理学的に許容される塩、例えば、酒石酸水素塩である。ヒドロコドンの $T_{max}$ は、好ましくは $1.3 \pm 1.2$ 時間、より好ましくは $1.3 \pm 1.0$ 時間、さらにより好ましくは $1.3 \pm 0.8$ 時間、またより好ましくは $1.3 \pm 0.6$ 時間、最も好ましくは $1.3 \pm 0.4$ 時間、特に $1.3 \pm 0.2$ 時間の範囲内である。ヒドロコドンの $t_{1/2}$ は、好ましくは $3.8 \pm 3.5$ 時間、より好ましくは $3.8 \pm 3.0$ 時間、さらにより好ましくは $3.8 \pm 2.5$ 時間、またより好ましくは $3.8 \pm 2.0$ 時間、最も好ましくは $3.8 \pm 1.5$ 時間、特に $3.8 \pm 1.0$ 時間の範囲内である。

## 【0101】

20

また別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分aは、モルヒネまたはその生理学的に許容される塩、例えば、硫酸塩である。好ましくは、本発明による剤形は、少なくとも $15\%$ 、より好ましくは少なくとも $20\%$ 、さらにより好ましくは少なくとも $25\%$ 、またより好ましくは少なくとも $30\%$ 、最も好ましくは少なくとも $35\%$ 、特に少なくとも $40\%$ のモルヒネの平均絶対生物学的利用能をもたらす。モルヒネの $T_{max}$ は、好ましくは $0.625 \pm 0.60$ 時間、より好ましくは $0.625 \pm 0.50$ 時間、さらにより好ましくは $0.625 \pm 0.40$ 時間、またより好ましくは $0.625 \pm 0.30$ 時間、最も好ましくは $0.625 \pm 0.20$ 時間、特に $0.625 \pm 0.15$ 時間の範囲内である。好ましくは硫酸モルヒネ $30\text{ mg}$ の用量に対して正規化された場合に、モルヒネの $C_{max}$ は、好ましくは $25 \pm 20\text{ ng/mL}$ 、より好ましくは $25 \pm 15\text{ ng/mL}$ 、さらにより好ましくは $25 \pm 10\text{ ng/mL}$ 、またより好ましくは $25 \pm 5\text{ ng/mL}$ の範囲内であり；かつ／またはモルヒネのAUCは、好ましくは $50 \pm 45\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、より好ましくは $50 \pm 40\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、さらにより好ましくは $50 \pm 35\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、最も好ましくは $50 \pm 25\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ 、特に $50 \pm 20\text{ ng/mL}\cdot\text{時間}$ の範囲内である。

30

## 【0102】

さらに別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分aは、アンフェタミンまたはその生理学的に許容される塩である。アンフェタミンの $T_{max}$ は、好ましくは $1.7 \pm 1.2$ 時間、より好ましくは $1.7 \pm 1.0$ 時間、さらにより好ましくは $1.7 \pm 0.8$ 時間、またより好ましくは $1.7 \pm 0.6$ 時間、最も好ましくは $1.7 \pm 0.4$ 時間、特に $1.7 \pm 0.2$ 時間の範囲内である。

40

## 【0103】

さらに別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分aは、デクス・アンフェタミンまたはその生理学的に許容される塩、例えば、硫酸塩である。デクス・アンフェタミンの $T_{max}$ は、好ましくは $3.0 \pm 2.9$ 時間、より好ましくは $3.0 \pm 2.5$ 時間、さらにより好ましくは $3.0 \pm 2.1$ 時間、またより好ましくは $3.0 \pm 1.7$ 時間、最も好ましくは $3.0 \pm 1.3$ 時間、特に $3.0 \pm 0.9$ 時間の範囲内である。デクス・アンフェタミンの $t_{1/2}$ は、好ましくは $10 \pm 6.0$ 時間、より好ましくは $10 \pm 5.0$ 時間、さらにより好ましくは $10 \pm 4.0$ 時間、またより好ましくは $10 \pm 3.0$ 時間、最も好ましくは $10 \pm 2.0$ 時間、特に $10 \pm 1.0$ 時間の範囲内である。

## 【0104】

50

薬理学的活性成分 b は、特に限定されない。薬理学的活性成分 b は、薬理学的活性成分 a とは異なる。

【0105】

好みの一実施形態では、薬理学的活性成分 b は、向精神作用を示さない。

【0106】

別の好みの一実施形態では、薬理学的活性成分 b は、WHOによるATC分類 [M01A]、[M01C]、[N02B]、及び[N02C]から選択される。

【0107】

特に好みの一実施形態では、

(i) 薬理学的活性成分 a は、向精神作用を有し；かつ／または 10

(ii) 薬理学的活性成分 b は、WHOによるATC分類 [M01A]、[M01C]、[N02B]、及び[N02C]から選択される。

【0108】

好みは、薬理学的活性成分 b は、アセチルサリチル酸、アロキシプリン、サリチル酸コリン、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サルサラート、エテンザミド、サリチル酸モルホリン、ジピロセチル、ベノリラート、ジフルニサル、サリチル酸カリウム、グアセチサール、カルバサラートカルシウム、サリチル酸イミダゾール、フェナゾン、メタミゾールナトリウム、アミノフェナゾン、プロピフェナゾン、ニフェナゾン、アセトアミノフェン（パラセタモール）、フェナセチン、ブセチン、プロパセタモール、リマゾリウム、グラフェニン、フロクタフェニン、ビミノール、ネホパム、フルピルチン、ジコノチド、メトキシフルラン、ナビキシモルス、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、メチセルギド、リスリド、フルメドロキソン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、アルモトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ピゾチフェン、クロニジン、イプラゾクロム、ジメトチアジン、オキセトロン、フェニルブタゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェゾン、ケブゾン、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、アルクロフェナク、ブマジゾン、エトドラク、ロナゾラク、フェンチアザク、アセメタシン、ジフェンピラミド、オキサメタシン、プログルメタシン、ケトロラック、アセクロフェナク、ブフェキサマク、ピロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、イブプロフェン、ナブロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ベノキサプロフェン、スプロフェン、ピルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、オキサブロジン、イブプロキサム、デクスイブプロフェン、フルノキサブロフェン、アルミノプロフェン、デクスケトプロフェン、ナブロキシノド、メフェナム酸、トルフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ナブメトン、ニフルミン酸、アザプロパゾン、グルコサミン、ベンジダミン、グルコサミノグリカンポリスルファート、プロカゾン、オルゴテイン、ニメスリド、フェプラゾン、ジアセレイン、モルニフルマート、テニダップ、オキサセプロール、硫酸コンドロイチン、オキシシンコフェン、金チオリンゴ酸ナトリウム、金チオ硫酸ナトリウム、アウラノフィン、オーロチオグルコース、オーロチオプロール、ペニシラミン、ブシラミン、それらの生理学的に許容される塩、さらには、それらの混合物からなる群から選択される。 20 30 40

【0109】

好みの一実施形態では、薬理学的活性成分 b は、アセトアミノフェンまたはイブプロフェン、より好みはアセトアミノフェンである。

【0110】

特に好みの一実施形態では、薬理学的活性成分 a は、ヒドロコドンまたはその生理学的に許容される塩であり、薬理学的活性成分 b は、アセトアミノフェンである。

【0111】

薬理学的活性成分 b は、剤形中に、治療有効量で存在する。一般に、治療有効量を構成する量は、使用される薬理学的活性成分、処置を受ける状態、前記状態の重症度、処置を 50

受ける患者、及び薬理学的活性成分が含有される剤形またはセグメントが即時または遅延性放出のために設計されているかどうかによって様々である。

#### 【0112】

剤形中の薬理学的活性成分bの全量は、制限されない。投与に適合する薬理学的活性成分bの全量は、好ましくは0.1mg～2,000mgまたは0.1mg～1,000mgまたは0.1mg～500mgの範囲、より好ましくは1.0mg～400mgの範囲、なにより好ましくは5.0mg～300mgの範囲、最も好ましくは10mg～250mgの範囲である。好ましい一実施形態では、剤形中に含有される薬理学的活性成分bの全量は、10～1,000mg、より好ましくは50～900mg、さらにより好ましくは100～800mg、またより好ましくは200～600mg、最も好ましくは250～500mg、特に300～400mgの範囲内である。別の好ましい実施形態では、剤形中に含有される薬理学的活性成分bの全量は、10～500mg、より好ましくは12～450mg、さらにより好ましくは14～400mg、またより好ましくは16～375mg、最も好ましくは18～350mg、特に20～325mgの範囲内である。10

#### 【0113】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分bは、剤形中に、7.5±5mg、10±5mg、20±5mg、30±5mg、40±5mg、50±5mg、60±5mg、70±5mg、80±5mg、90±5mg、100±5mg、110±5mg、120±5mg、130±5mg、140±5mg、150±5mg、160±5mg、170±5mg、180±5mg、190±5mg、200±5mg、210±5mg、220±5mg、230±5mg、240±5mg、または250±5mgの量で含有される。別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分bは、剤形中に、5±2.5mg、7.5±2.5mg、10±2.5mg、15±2.5mg、20±2.5mg、25±2.5mg、30±2.5mg、35±2.5mg、40±2.5mg、45±2.5mg、50±2.5mg、55±2.5mg、60±2.5mg、65±2.5mg、70±2.5mg、75±2.5mg、80±2.5mg、85±2.5mg、90±2.5mg、95±2.5mg、100±2.5mg、105±2.5mg、110±2.5mg、115±2.5mg、120±2.5mg、125±2.5mg、130±2.5mg、135±2.5mg、140±2.5mg、145±2.5mg、150±2.5mg、155±2.5mg、160±2.5mg、165±2.5mg、170±2.5mg、175±2.5mg、180±2.5mg、185±2.5mg、190±2.5mg、195±2.5mg、200±2.5mg、205±2.5mg、210±2.5mg、215±2.5mg、220±2.5mg、225±2.5mg、230±2.5mg、235±2.5mg、240±2.5mg、245±2.5mg、または250±2.5mgの量で含有される。さらに別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分bは、剤形中に、250±10mg、275±10mg、300±10mg、325±10mg、350±10mg、375±10mg、400±10mg、425±10mg、450±10mg、475±10mg、500±10mg、525±10mg、550±10mg、575±10mg、または600±10mgの量で含有される。2030

#### 【0114】

薬理学的活性成分bの全含有率は、剤形の全重量に基づいて好ましくは約0.01重量%～約9.5重量%、より好ましくは約0.1重量%～約8.0重量%、なにより好ましくは約1.0重量%～約5.0重量%、またより好ましくは約1.5重量%～約3.0重量%、及び最も好ましくは約2.0重量%～2.0重量%の範囲である。40

#### 【0115】

好ましくは、薬理学的活性成分bの全含有率は、剤形の全重量に基づいて0.01～8.0重量%、より好ましくは0.1～5.0重量%、さらにより好ましくは1～2.5重量%の範囲内である。好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分bの全含有率は、剤形の全重量に基づいて20±1.5重量%、より好ましくは20±1.2重量%、さらにより好ましくは20±1.0重量%、最も好ましくは20±0.7重量%、特に20±0.5重量%の範囲内であ50

る。好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b の全含有率は、剤形の全重量に基づいて  $30 \pm 15$  重量%、より好ましくは  $30 \pm 12$  重量%、さらにより好ましくは  $30 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $30 \pm 7$  重量%、特に  $30 \pm 5$  重量% の範囲内である。好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b の全含有率は、剤形の全重量に基づいて  $40 \pm 15$  重量%、より好ましくは  $40 \pm 12$  重量%、さらにより好ましくは  $40 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $40 \pm 7$  重量%、特に  $40 \pm 5$  重量% の範囲内である。好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b の全含有率は、剤形の全重量に基づいて  $50 \pm 15$  重量%、より好ましくは  $50 \pm 12$  重量%、さらにより好ましくは  $50 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $50 \pm 7$  重量%、特に  $50 \pm 5$  重量% の範囲内である。好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b の全含有率は、剤形の全重量に基づいて  $60 \pm 15$  重量%、より好ましくは  $60 \pm 12$  重量%、さらにより好ましくは  $60 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $60 \pm 7$  重量%、特に  $60 \pm 5$  重量% の範囲内である。

10

#### 【0116】

特に好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b は、アセトアミノフェンである。この実施形態では、アセトアミノフェンは好ましくは、粒子（複数可）B 及び / または剤形中に、 $100 \sim 600$  mg、より好ましくは  $150 \sim 550$  mg、さらにより好ましくは  $200 \sim 500$  mg、最も好ましくは  $250 \sim 450$  mg、特に  $275 \sim 400$  mg の量で含有される。

20

#### 【0117】

別の特に好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 b は、イブプロフェンである。この実施形態では、イブプロフェンは好ましくは、粒子（複数可）B 及び / または剤形中に、 $100 \sim 600$  mg、より好ましくは  $150 \sim 550$  mg、さらにより好ましくは  $200 \sim 500$  mg、最も好ましくは  $250 \sim 450$  mg、特に  $275 \sim 400$  mg の量で含有される。

30

#### 【0118】

本発明による剤形の製剤中に包含される薬理学的活性成分 b は、好ましくは  $500$  ミクロン未満、さらにより好ましくは  $300$  ミクロン未満、またより好ましくは  $200$  または  $100$  ミクロン未満の平均粒径を有する。平均粒径に下限はなく、例えば、 $50$  ミクロンであってよい。一般的に言って、薬理学的活性成分 b 粒子の最大寸法は、粒子（複数可）B のサイズ未満（例えば、粒子（複数可）B の最小寸法未満）であることが好ましい。

#### 【0119】

薬理学的活性成分 a 及び薬理学的活性成分 b の好ましい組合せ A<sup>1</sup> ~ A<sup>3</sup> 6 を、本明細書において下記の表においてまとめるが、薬理学的活性成分 a、さらには、薬理学的活性成分 b はそれぞれ、その生理学的に許容される塩、特に塩酸塩または酒石酸水素塩も指す：

【表2】

|                 | a         | b       |                 | a         | b         |
|-----------------|-----------|---------|-----------------|-----------|-----------|
| A <sup>1</sup>  | オキシコドン    | イブプロフェン | A <sup>10</sup> | オキシコドン    | アセトアミノフェン |
| A <sup>2</sup>  | オキシモルホン   | イブプロフェン | A <sup>11</sup> | オキシモルホン   | アセトアミノフェン |
| A <sup>3</sup>  | ヒドロコドン    | イブプロフェン | A <sup>12</sup> | ヒドロコドン    | アセトアミノフェン |
| A <sup>4</sup>  | ヒドロモルホン   | イブプロフェン | A <sup>13</sup> | ヒドロモルホン   | アセトアミノフェン |
| A <sup>5</sup>  | モルヒネ      | イブプロフェン | A <sup>14</sup> | モルヒネ      | アセトアミノフェン |
| A <sup>6</sup>  | タベンタドール   | イブプロフェン | A <sup>15</sup> | タベンタドール   | アセトアミノフェン |
| A <sup>7</sup>  | トラマドール    | イブプロフェン | A <sup>16</sup> | トラマドール    | アセトアミノフェン |
| A <sup>8</sup>  | ブプレノルフィン  | イブプロフェン | A <sup>17</sup> | ブプレノルフィン  | アセトアミノフェン |
| A <sup>9</sup>  | シードエフェドリン | イブプロフェン | A <sup>18</sup> | シードエフェドリン | アセトアミノフェン |
| A <sup>19</sup> | オキシコドン    | ジクロフェナク | A <sup>28</sup> | オキシコドン    | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>20</sup> | オキシモルホン   | ジクロフェナク | A <sup>29</sup> | オキシモルホン   | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>21</sup> | ヒドロコドン    | ジクロフェナク | A <sup>30</sup> | ヒドロコドン    | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>22</sup> | ヒドロモルホン   | ジクロフェナク | A <sup>31</sup> | ヒドロモルホン   | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>23</sup> | モルヒネ      | ジクロフェナク | A <sup>32</sup> | モルヒネ      | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>24</sup> | タベンタドール   | ジクロフェナク | A <sup>33</sup> | タベンタドール   | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>25</sup> | トラマドール    | ジクロフェナク | A <sup>34</sup> | トラマドール    | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>26</sup> | ブプレノルフィン  | ジクロフェナク | A <sup>35</sup> | ブプレノルフィン  | アセチルサリチル酸 |
| A <sup>27</sup> | シードエフェドリン | ジクロフェナク | A <sup>36</sup> | シードエフェドリン | アセチルサリチル酸 |

## 【0120】

好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分aの全含有量対薬理学的活性成分bの全含有量の相対重量比 [ a : b ] は、( 8 ± 1 ) : 1 、より好ましくは( 7 ± 1 ) : 1 、さらにより好ましくは( 6 ± 1 ) : 1 、またより好ましくは( 5 ± 1 ) : 1 、なおより好ましくは( 4 ± 1 ) : 1 、最も好ましくは( 3 ± 1 ) : 1 、特に( 2 ± 1 ) : 1 の範囲内である。

## 【0121】

さらに別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分bの全含有量対薬理学的活性成分aの全含有量の相対重量比 [ b : a ] は、( 8 ± 1 ) : 1 、より好ましくは( 7 ± 1 ) : 1 、さらにより好ましくは( 6 ± 1 ) : 1 、またより好ましくは( 5 ± 1 ) : 1 、なおより好ましくは( 4 ± 1 ) : 1 、最も好ましくは( 3 ± 1 ) : 1 、特に( 2 ± 1 ) : 1 の範囲内である。

## 【0122】

好ましくは、薬理学的活性成分bの全含有量対薬理学的活性成分aの全含有量の相対重量比 [ b : a ] は、10 : 1 ~ 150 : 1 、より好ましくは10 : 1 ~ 50 : 1 、または30 : 1 ~ 140 : 1 の範囲内である。

## 【0123】

本発明による剤形は、in vitro条件下で、薬理学的活性成分a、及び独立に、薬理学的活性成分bの、欧洲薬局方による急速放出、好ましくは即時放出をもたらす。

## 【0124】

別段に表さない限り、すべてのパーセントは、重量%である。

## 【0125】

好ましくは、本発明による剤形は、in vitro条件下で(i) 0.1M HCl (pH 1) 600mL中75rpmで、または(ii)脱塩水900mL中50rpmで、30分(USP装置II)後に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分aの少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも80重量%、さらには、独立に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分bの少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも80重量%が放出されているような放出プロファイルをもたらす。

10

20

30

50

## 【0126】

剤形に適用される場合の「即時放出」という用語は、当業者によって理解され、これは、個々の剤形について構造的関係を有する。この用語は、例えば、米国薬局方(USP)の最新版、General Chapter 1092、"THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION"、項目"STUDY DESIGN"、"Time Points"において定義されている。即時放出剤形では、その処理の持続時間は典型的には、30~60分であり；大抵の場合に、単一時点の表示で、薬局方の目的には十分である。製品の比較ならびに性能の産業上及び規制上のコンセプトによって、追加の時点が必要とされることがあり、これらは、製品登録または認可のために必要とされることもある。溶解曲線の上昇及びプラトー相を適切に特徴付けるために、十分な数の時点が選択されるべきである。いくつかのFDAガイダンスにおいて引用されるBiopharmaceutics Classification Systemによれば、急速溶解生成物と共に製剤化された高溶解性、高浸透性の薬物が15分以内に活性薬物物質の85%以上を放出することを示せれば、それらに対してプロファイル比較を行う必要はない。これらの種類の製品では、ワンポイント試験で十分である。しかしながら、大抵の製品は、このカテゴリーに該当しない。即時放出製品の溶解プロファイルは典型的には、30~45分目で85%~100%に達する漸増を示す。したがって、大抵の即時放出製品では、15、20、30、45、及び60分の範囲の溶解時点が通常である。

10

## 【0127】

特に好ましい一実施形態では、in vitro条件下で(i)0.1M HCl(pH 1)600ml中75rpmで、または(ii)脱塩水900ml中50rpmで欧洲薬局方によるバスケット法を使用して75rpmで、in vitro条件下での1時間後に、剤形は、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分aの少なくとも60%、より好ましくは少なくとも65%、さらにより好ましくは少なくとも70%、またより好ましくは少なくとも75%、なおより好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも85%、特には少なくとも90%、または少なくとも95%、または少なくとも99%、及び独立に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分bの少なくとも60%、より好ましくは少なくとも65%、さらにより好ましくは少なくとも70%、またより好ましくは少なくとも75%、なおより好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも85%特に少なくとも90%、または少なくとも95%、または少なくとも99%を放出している。

20

30

## 【0128】

好ましくは、in vitro条件下で、本発明による剤形は、30分後に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分aの少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、さらにより好ましくは少なくとも80%、またより好ましくは少なくとも82%、最も好ましくは少なくとも84%、特に少なくとも86%、及び独立に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分bの少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、さらにより好ましくは少なくとも80%、またより好ましくは少なくとも82%、最も好ましくは少なくとも84%、特に少なくとも86%を放出している。

40

## 【0129】

好ましくは、in vitro条件下で、本発明による剤形は、10分後に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分aの少なくとも70%、より好ましくは少なくとも73%、さらにより好ましくは少なくとも76%、またより好ましくは少なくとも78%、最も好ましくは少なくとも80%、特に少なくとも82%、及び独立に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分bの少なくとも70%、より好ましくは少なくとも73%、さらにより好ましくは少なくとも76%、またより好ましくは少なくとも78%、最も好ましくは少なくとも80%、特に少なくとも82%を放出している。

## 【0130】

好ましくは、in vitro条件下で、剤形は、剤形中に元々含有された薬理学的活

50

性成分 a のうち、5 分後に少なくとも 10%、10 分後に少なくとも 20%、15 分後に少なくとも 30%、20 分後に少なくとも 40%、30 分後に少なくとも 60%、40 分後に少なくとも 70%、50 分後に少なくとも 80%、60 分後に少なくとも 90% または 99%、及び独立に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分 b のうち、5 分後に少なくとも 10%、10 分後に少なくとも 20%、15 分後に少なくとも 30%、20 分後に少なくとも 40%、30 分後に少なくとも 60%、40 分後に少なくとも 70%、50 分後に少なくとも 80%、60 分後に少なくとも 90% または 99% を放出している。

#### 【0131】

好ましくは、剤形は、0.1M HCl 1600mL 中 pH 1 で、かつ 75 rpm で USP 装置 II を使用すると、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分 a の少なくとも 50 重量%；及び / または剤形中に元々含有された薬理学的活性成分 b の少なくとも 50 重量% を放出する。10

#### 【0132】

適切な in vitro 条件は、当業者に公知である。これに関して、例えば、欧州薬局方を参照することができる。好ましくは、放出プロファイルを次の条件下で測定する：シンカーを備えていないパドル装置、50 rpm、37 ± 5 、模擬腸管液 600 mL、pH 6.8 (リン酸緩衝液) または pH 4.5。好ましい一実施形態では、パドルの回転速度は、75 rpm に上昇させる。別の好ましい実施形態では、放出プロファイルを、次の条件下で決定する：バスケット法、75 rpm、37 ± 5 、0.1N HCl 1600 mL または SIF sp 600 mL (pH 6.8) または 0.1N HCl + 40% エタノール 600 mL。20

#### 【0133】

薬理学的活性成分 a 及び薬理学的活性成分 b の放出に独立に当てはまるさらなる好ましい放出プロファイル B<sup>1</sup> ~ B<sup>10</sup> を、本明細書において下記の表においてまとめた [すべてのデータは、放出される薬理学的活性成分 a / b の重量%による] :

【表 3】

| 時間  | B <sup>1</sup> | B <sup>2</sup> | B <sup>3</sup> | B <sup>4</sup> | B <sup>5</sup> | B <sup>6</sup> | B <sup>7</sup> | B <sup>8</sup> | B <sup>9</sup> | B <sup>10</sup> |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 10分 | ≥30            | ≥35            | ≥40            | ≥45            | ≥50            | ≥60            | ≥70            | ≥80            | ≥80            | ≥80             |
| 20分 | ≥50            | ≥55            | ≥60            | ≥65            | ≥70            | ≥75            | ≥80            | ≥85            | ≥90            | ≥95             |
| 30分 | ≥55            | ≥60            | ≥65            | ≥70            | ≥75            | ≥85            | ≥90            | ≥95            | ≥95            | ≥95             |
| 40分 | ≥60            | ≥65            | ≥70            | ≥80            | ≥85            | ≥90            | ≥95            | ≥95            | ≥95            | ≥95             |
| 50分 | ≥65            | ≥70            | ≥80            | ≥85            | ≥88            | ≥92            | ≥95            | ≥95            | ≥95            | ≥95             |
| 60分 | ≥75            | ≥80            | ≥85            | ≥90            | ≥92            | ≥94            | ≥95            | ≥95            | ≥95            | ≥95             |

#### 【0134】

好ましくは、本発明による剤形の放出プロファイル、薬学的活性成分 a / b、及び医薬品添加剤は、貯蔵下で、好ましくは密閉容器内で、高温、例えば、40°で、3カ月間にわたる貯蔵下で安定している。

#### 【0135】

放出プロファイルに関連して、「安定している」は、当初放出プロファイルを、貯蔵後の放出プロファイルと比較した場合に、任意の所与の時点で、それらの放出プロファイルが相互に、20%以下、より好ましくは 15%以下、さらにより好ましくは 10%以下、またより好ましくは 7.5%以下、最も好ましくは 5.0%以下、特に 2.5%以下離れていることを意味する。40

#### 【0136】

薬物及び医薬品添加剤に関連して、「安定している」は、その剤形が、医薬製品の貯蔵寿命に関する EMEA の要件を満たしていることを意味する。

#### 【0137】

本発明による剤形は、1種を超える薬理学的活性成分 a 及び / または 1種を超える薬理学的活性成分 a を含んでよい。

10

20

30

40

50

## 【0138】

本発明による剤形はまた、1種または複数種の追加の薬理学的活性成分(複数可)cを含んでよい。追加の薬理学的活性成分cは、乱用されやすくて、または乱用されにくくてもよい。追加の薬理学的活性成分(複数可)cは、粒子(複数可)A内に、または粒子(複数可)Aの外側に、かつ粒子(複数可)B内に、または粒子(複数可)Bの外側に存在してもよい。

## 【0139】

好みの一実施形態では、本発明による剤形は、オピオイドアンタゴニストを含有しないが、別の好みの実施形態では、本発明による剤形、好みには粒子(複数可)Aは、オピオイド(アゴニスト)、さらには、オピオイドアンタゴニストを含む。

10

## 【0140】

いずれの従来のオピオイドアンタゴニストも、例えば、ナルトレキソンもしくはナロキソンまたはそれらの薬学的に許容される塩も存在してよい。その塩を包含するナロキソンが特に好み。オピオイドアンタゴニストは、粒子(複数可)A内に、またはマトリックス内に存在してよい。別法では、オピオイドアンタゴニストを、薬理学的活性成分aとは別の粒子(複数可)Aにおいて供給してよい。そのような粒子(複数可)Aの好みの組成は、薬理学的活性成分aを含有する粒子(複数可)Aについて記載した組成と同じである。

## 【0141】

本発明による剤形におけるオピオイドアゴニスト対オピオイドアンタゴニストの比は、好みには重量で1:1~3:1、例えば、重量で2:1である。

20

## 【0142】

別の好みの実施形態では、粒子(複数可)Aも、剤形も、いずれのオピオイドアンタゴニストも含まない。

## 【0143】

好みの一実施形態では、本発明による剤形は、1日1回投与するために適合されている。別の好みの実施形態では、本発明による剤形は、1日2回投与するために適合されている。さらに別の好みの実施形態では、本発明による剤形は、1日3回投与するために適合されている。また別の好みの実施形態では、本発明による剤形は、1日3回よりも頻繁に、例えば、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、または1日8回投与するために適合されている。

30

## 【0144】

本明細書では、「1日2回」は、個々の投与の間の同じか、またはほぼ同じ時間的間隔、すなわち、12時間毎、または異なる時間的間隔、例えば、8及び16時間、または10及び14時間を意味する。

## 【0145】

本明細書では、「1日3回」は、個々の投与の間の同じか、またはほぼ同じ時間的間隔、すなわち、8時間毎、または異なる時間的間隔、例えば、6、6及び12時間；または7、7及び10時間を意味する。

40

## 【0146】

好みには、本発明による剤形は、in vitro条件下で、長くても10分、より好みには長くても8分、または長くても6分、または長くても5分、より好みには長くても4分、さらにより好みには長くても3分、またより好みには長くても2.5分、最も好みには長くても2分、特に長くても1.5分の、欧州薬局方によって測定される崩壊時間有する。

## 【0147】

タンパレジスタンス、崩壊時間及び薬物放出、薬物負荷、加工性(特に製錠性)、ならびに患者服薬遵守の間に最良の折衷をもたらす経口剤形を設計することができることが、意外にも見い出されている。

## 【0148】

50

タンパレジスタンス及び薬物放出は相互に拮抗する。粒子(複数可)Aは典型的には、小さくなるほど、薬理学的活性成分aのより急速な放出を示す一方で、タンパレジスタンスは、乱用、例えば、静脈内投与を効果的に防止するために、粒子(複数可)Aのある程度の最小サイズを必要とする。粒子(複数可)Aは、大きくなるほど、経鼻で乱用されるには適さなくなる。粒子(複数可)Aが小さくなるほど、ゲル形成がより急速に生じる。したがって、最良の折衷を見い出すことによって、一方では薬物放出を、かつ他方ではタンパレジスタンスを最適化することができる。

## 【0149】

本発明による剤形は、1個または複数個の粒子(複数可)A、典型的には、多数の粒子Aを含む。粒子(複数可)Aは、好ましくはポリアルキレンオキシド及び好ましくはさらなる添加剤を含むポリマーマトリックス中に包埋されている薬理学的活性成分aを含む。

10

## 【0150】

本明細書では、「粒子」という用語は、例えば、20または室温で、または周囲温度で固体である材料の別個の塊を指す。好ましくは、粒子は、20で固体である。好ましくは、個々の粒子(複数可)Aは、モノリスである。しかしながら、多数の粒子Aは、モノリシックではなく、多粒子である。好ましくは、粒子(複数可)Aが、薬理学的活性成分aがポリマーマトリックスの非存在下で存在するか、またはポリマーマトリックスが薬理学的活性成分aの非存在下で存在するいずれのセグメントも含有しないように、薬理学的活性成分a及びポリマーマトリックスの構成成分は、粒子(複数可)A中に十分に均一に分散されている。

20

## 【0151】

本発明による剤形が、1個の粒子Aを含むことは、原則的には可能である。

## 【0152】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形は、複数個の粒子A、より好ましくは多数の粒子Aを含む。

## 【0153】

好ましい一実施形態では、剤形は、少なくとも2個、または少なくとも3個、または少なくとも4個、または少なくとも5個の粒子Aを含む。好ましくは剤形は、10個以下、または9個以下、または8個以下、または7個以下の粒子Aを含む。

30

## 【0154】

別の好ましい実施形態では、粒子Aの合計数は、20~600個の範囲内である。より好ましくは、剤形は、少なくとも30個、または少なくとも60個、または少なくとも90個、または少なくとも120個、または少なくとも150個の粒子Aを含む。好ましくは、剤形は、500個以下、または400個以下、または300個以下、または200個以下の粒子Aを含む。

## 【0155】

好ましくは、剤形が、1個より多い粒子Aを含有する場合、個々の粒子Aは、同じか、または異なるサイズ、形状、及び/または組成であってよい。

## 【0156】

好ましい一実施形態では、すべての粒子Aは、成分の同じ混合物から作製され、かつ/または実質的に、同じサイズ、形状、重量、及び組成である。

40

## 【0157】

別の好ましい実施形態では、粒子Aは、好ましくはサイズ、形状、重量、組成、放出プロファイル、破壊強度、及び溶媒抽出に対する抵抗性からなる群から選択される少なくとも1つの特性が相互に異なる少なくとも2つ、または少なくとも3つの異なる種類、例えば、粒子A<sub>1</sub>、粒子A<sub>2</sub>、及び任意選択で、粒子A<sub>3</sub>に区分され得る。

## 【0158】

粒子(複数可)の含有率に、特に制限はなく、好ましくは、全含有率は、剤形の全重量に基づいて10重量%~80重量%の範囲内である。好ましくは、本発明による剤形中の粒子(複数可)Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて多くても99重量%、または多

50

くても 9 8 重量%、または多くても 9 6 重量%、または多くても 9 4 重量%、より好ましくは多くても 9 2 重量%、または多くても 9 0 重量%、または多くても 8 8 重量%、または多くても 8 6 重量%、さらにより好ましくは多くても 8 4 重量%、または多くても 8 2 重量%、または多くても 8 0 重量%、または多くても 7 8 重量%、またより好ましくは多くても 7 6 重量%、または多くても 7 4 重量%、または多くても 7 2 重量%、または多くても 7 0 重量%、最も好ましくは多くても 6 5 重量%、または多くても 6 0 重量%、または多くても 5 5 重量%、または多くても 5 0 重量%、特に多くても 4 5 重量%、または多くても 4 0 重量%、または多くても 3 5 重量%、または多くても 3 0 重量%である。

## 【0159】

好ましくは、本発明による剤形中の粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて少なくとも 2 . 5 重量%、少なくとも 3 . 0 重量%、少なくとも 3 . 5 重量%または少なくとも 4 . 0 重量%；より好ましくは少なくとも 4 . 5 重量%、少なくとも 5 . 0 重量%、少なくとも 5 . 5 重量%または少なくとも 6 . 0 重量%；さらにより好ましくは少なくとも 6 . 5 重量%、少なくとも 7 . 0 重量%、少なくとも 7 . 5 重量%または少なくとも 8 . 0 重量%；またより好ましくは少なくとも 8 . 5 重量%、少なくとも 9 . 0 重量%、少なくとも 9 . 5 重量%または少なくとも 1 0 重量%；なおより好ましくは少なくとも 1 1 重量%、少なくとも 1 2 重量%、少なくとも 1 3 重量%または少なくとも 1 4 重量%；最も好ましくは少なくとも 1 5 重量%、少なくとも 1 7 . 5 重量%、少なくとも 2 0 重量%または少なくとも 2 2 . 5 重量%；特に少なくとも 2 5 重量%、少なくとも 2 7 . 5 重量%、少なくとも 3 0 重量%または少なくとも 3 5 重量%である。

10

20

30

40

## 【0160】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形中での粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて  $10 \pm 7 . 5$  重量%、より好ましくは  $10 \pm 5 . 0$  重量%、さらにより好ましくは  $10 \pm 4 . 0$  重量%、またより好ましくは  $10 \pm 3 . 0$  重量%、最も好ましくは  $10 \pm 2 . 0$  重量%、特に  $10 \pm 1 . 0$  重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中での粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて  $15 \pm 12 . 5$  重量%、より好ましくは  $15 \pm 10$  重量%、さらにより好ましくは  $15 \pm 8 . 0$  重量%、またより好ましくは  $15 \pm 6 . 0$  重量%、最も好ましくは  $15 \pm 4 . 0$  重量%、特に  $15 \pm 2 . 0$  重量%の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中での粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて  $20 \pm 17 . 5$  重量%、より好ましくは  $20 \pm 15$  重量%、さらにより好ましくは  $20 \pm 12 . 5$  重量%、またより好ましくは  $20 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $20 \pm 7 . 5$  重量%、特に  $20 \pm 5$  重量%の範囲内である。また別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中での粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて  $25 \pm 17 . 5$  重量%、より好ましくは  $25 \pm 15$  重量%、さらにより好ましくは  $25 \pm 12 . 5$  重量%、またより好ましくは  $25 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $25 \pm 7 . 5$  重量%、特に  $25 \pm 5$  重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中での粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて  $30 \pm 17 . 5$  重量%、より好ましくは  $30 \pm 15$  重量%、さらにより好ましくは  $30 \pm 12 . 5$  重量%、またより好ましくは  $30 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $30 \pm 7 . 5$  重量%、特に  $30 \pm 5$  重量%の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中での粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて  $35 \pm 17 . 5$  重量%、より好ましくは  $35 \pm 15$  重量%、さらにより好ましくは  $35 \pm 12 . 5$  重量%、またより好ましくは  $35 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $35 \pm 7 . 5$  重量%、特に  $35 \pm 5$  重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中での粒子（複数可）Aの含有率は、剤形の全重量に基づいて  $40 \pm 17 . 5$  重量%、より好ましくは  $40 \pm 15$  重量%、さらにより好ましくは  $40 \pm 12 . 5$  重量%、またより好ましくは  $40 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $40 \pm 7 . 5$  重量%、特に  $40 \pm 5$  重量%の範囲内である。

## 【0161】

本発明による剤形は、薬理学的活性成分 a を含む 1 個または複数個の粒子（複数可）A

50

、さらには、薬理学的活性成分 b を含む 1 個または複数個の粒子（複数可）B を含む。異なる薬理学的活性成分 a 及び b の他にも、それぞれ、粒子（複数可）A 及び粒子（複数可）B は好ましくは、ただし相互に独立に、対応する組成及び特性を有するので、下記では、「粒子（複数可）」は、これらの好ましい実施形態が独立に、粒子（複数可）A、さらには、粒子（複数可）B に当てはまるることを意味することとする。

#### 【 0 1 6 2 】

粒子（複数可）がフィルムコーティングされている場合、ポリマーマトリックスは、好ましくは剤形の核中に均一に分散されている、すなわち、フィルムコーティングは好ましくは、ポリマーマトリックスを含有しない。それにもかかわらず、フィルムコーティング自体が、もちろん、1 種または複数種のポリマーを含有してもよいが、それらは好ましくは、核中に含有されるポリマーマトリックスの構成成分とは異なる。

10

#### 【 0 1 6 3 】

粒子（複数可）の形状は、特に限定されない。粒子（複数可）は好ましくは、加熱溶融押出によって製造されるので、本発明による剤形中に存在する好ましい粒子（複数可）は一般に、円筒の形状である。したがって、そのような粒子（複数可）の直径は、それらの円形断面の直径である。円筒形状は、押出プロセスに起因し、それによると、円形断面の直径は、押出金型の関数であり、円筒の長さは切断長さの関数であり、それに従って材料の押出ストランドが好ましくはほぼ所定の長さに切断される。

#### 【 0 1 6 4 】

本発明による剤形を製造するために円筒状、すなわち、球状粒子（複数可）の適合性は、予期されない。典型的には、アスペクト比が、球状形状の重要な尺度とみなされる。アスペクト比は、最大直径 ( $d_{max}$ ) 及びその直交フェラー径の比として定義される。非球状粒子（複数可）では、アスペクト比は、1 超の値を有する。その値が小さくなるほど、粒子（複数可）はより球状になる。1.1 未満のアスペクト比は、典型的には、十分と判断されるが、しかしながら、1.2 超のアスペクト比は、典型的には従来の剤形の製造には不適切と判断される。本発明者らは、意外にも、本発明による剤形を製造する場合に、1.2 超のアスペクト比を有する粒子（複数可）でさえ、問題なく加工することができる、及び球状粒子（複数可）を提供することは必要ないことを見い出している。好ましい実施形態では、粒子（複数可）のアスペクト比は、高くても 1.40、より好ましくは高くても 1.35、さらにより好ましくは高くても 1.30、またより好ましくは高くても 1.25、なおより好ましくは高くても 1.20、最も好ましくは高くても 1.15、特に高くても 1.10 である。別の好ましい実施形態では、粒子（複数可）のアスペクト比は、低くても 1.10、より好ましくは低くても 1.15、さらにより好ましくは低くても 1.20、またより好ましくは低くても 1.25、なおより好ましくは低くても 1.30、最も好ましくは低くても 1.35、特に低くても 1.40 である。

20

#### 【 0 1 6 5 】

粒子（複数可）は、巨視的なサイズであり、典型的には、平均直径は、100 μm ~ 1500 μm、好ましくは 200 μm ~ 1500 μm、より好ましくは 300 μm ~ 1500 μm、さらにより好ましくは 400 μm ~ 1500 μm、最も好ましくは 500 μm ~ 1500 μm、特に 600 μm ~ 1500 μm の範囲内である。

30

#### 【 0 1 6 6 】

本発明による剤形中の粒子（複数可）は、巨視的なサイズであり、すなわち、典型的には、少なくとも 50 μm、より好ましくは少なくとも 100 μm、さらにより好ましくは少なくとも 150 μm または少なくとも 200 μm、またより好ましくは少なくとも 250 μm または少なくとも 300 μm、最も好ましくは少なくとも 400 μm または少なくとも 500 μm、特に少なくとも 550 μm、または少なくとも 600 μm の平均粒子（複数可）サイズを有する。

40

#### 【 0 1 6 7 】

好ましい粒子（複数可）は、1000 μm 以下の平均長さ及び平均直径を有する。粒子（複数可）が押出技術によって製造される場合、粒子（複数可）の「長さ」は、押出の方

50

向と平行である粒子（複数可）の寸法である。粒子（複数可）の「直径」は、押出の方向に対して垂直な最大寸法である。

#### 【0168】

特に好ましい粒子（複数可）は、1000 μm未満、より好ましくは800 μm未満、さらにより好ましくは650 μm未満の平均直径を有する。特に好ましい粒子（複数可）は、700 μm未満、特に600 μm未満、さらにより特に500 μm未満、例えば、400 μm未満の平均直径を有する。特に好ましい粒子（複数可）は、200～1000 μm、より好ましくは400～800 μm、さらにより好ましくは450～700 μm、またより好ましくは500～650 μm、例えば、500～600 μmの範囲の平均直径を有する。さらに好ましい粒子（複数可）は、300 μm～400 μm、400 μm～500 μm、または500 μm～600 μm、または600 μm～700 μm、または700 μm～800 μmの平均直径を有する。10

#### 【0169】

本発明による剤形中に存在する好ましい粒子（複数可）は、1000 μm未満の平均長さ、好ましくは800 μm未満の平均長さ、さらにより好ましくは650 μm未満の平均長さ、例えば、800 μm、700 μm、600 μm、500 μm、400 μm、または300 μmの長さを有する。特に好ましい粒子（複数可）は、700 μm未満、特に650 μm未満、さらにより特に550 μm未満、例えば、450 μm未満の平均長さを有する。したがって、特に好ましい粒子（複数可）は、200～1000 μm、より好ましくは400～800 μm、さらにより好ましくは450～700 μm、またより好ましくは500～650 μm、例えば、500～600 μmの範囲の平均長さを有する。マイクロ粒子（複数可）の最小平均長さは、切断ステップによって決定され、例えば、500 μm、400 μm、300 μm、または200 μmであってよい。20

#### 【0170】

好ましい一実施形態では、粒子（複数可）は、(i) 1000 ± 300 μm、より好ましくは1000 ± 250 μm、さらにより好ましくは1000 ± 200 μm、またより好ましくは1000 ± 150 μm、最も好ましくは1000 ± 100 μm、特に1000 ± 50 μmの平均直径；及び/または(ii) 1000 ± 300 μm、より好ましくは1000 ± 250 μm、さらにより好ましくは1000 ± 200 μm、またより好ましくは1000 ± 150 μm、最も好ましくは1000 ± 100 μm、特に1000 ± 50 μmの平均長さを有する。30

#### 【0171】

粒子（複数可）のサイズは、当技術分野で公知の任意の従来の手順、例えば、レーザー光散乱、ふるい分析、光学顕微鏡法、または画像分析によって決定してよい。

#### 【0172】

好ましくは、個々の粒子（複数可）は、0.1 mg～5.0 mgの範囲内の重量を有する。

#### 【0173】

好ましい実施形態では、個々の粒子（複数可）は、好ましくは1.0 ± 0.9 mg、または1.0 ± 0.8 mg、または1.0 ± 0.7 mg、または1.0 ± 0.6 mg、または1.0 ± 0.5 mg、または1.0 ± 0.4 mg、または1.0 ± 0.3 mg；または1.5 ± 0.9 mg、または1.5 ± 0.8 mg、または1.5 ± 0.7 mg、または1.5 ± 0.6 mg、または1.5 ± 0.5 mg、または1.5 ± 0.4 mg、または1.5 ± 0.3 mg；または2.0 ± 0.9 mg、または2.0 ± 0.8 mg、または2.0 ± 0.7 mg、または2.0 ± 0.6 mg、または2.0 ± 0.5 mg、または2.0 ± 0.4 mg、または2.0 ± 0.3 mg；または2.5 ± 0.9 mg、または2.5 ± 0.8 mg、または2.5 ± 0.7 mg、または2.5 ± 0.6 mg、または2.5 ± 0.5 mg、または2.5 ± 0.4 mg、または2.5 ± 0.3 mg；または3.0 ± 0.9 mg、または3.0 ± 0.8 mg、または3.0 ± 0.7 mg、または3.0 ± 0.6 mg、または3.0 ± 0.5 mg、または3.0 ± 0.4 mg、または3.0 ± 0.3 mg4050

の範囲内の重量を有する。

【0174】

好ましくは、粒子（複数可）Aは、10mg～500mgの範囲内の、粒子A全体としての全重量を有する。好ましい実施形態では、粒子（複数可）Aの全重量は、180±170mg、または180±150mg、または180±130mg、または180±110mg、または180±90mg、または180±70mg、または180±50mg、または180±30mgの範囲内である。

【0175】

好ましくは、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は、下記では「 $a_{aw}$ 」と称される算術平均重量を有し、その場合、前記1個または複数個の粒子（複数可）中に含有される個々の粒子（複数可）の少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、さらにより好ましくは少なくとも80%、またより好ましくは少なくとも85%、最も好ましくは少なくとも90%、特に少なくとも95%が、 $a_{aw} \pm 30\%$ 、より好ましくは $a_{aw} \pm 25\%$ 、さらにより好ましくは $a_{aw} \pm 20\%$ 、またより好ましくは $a_{aw} \pm 15\%$ 、最も好ましくは $a_{aw} \pm 10\%$ 、特に $a_{aw} \pm 5\%$ の範囲内の個別重量を有する。例えば、本発明による剤形が複数の100個の粒子を含有し、前記複数の粒子の $a_{aw}$ が1.00mgであれば、少なくとも75個の個々の粒子（すなわち、75%）が、0.70～1.30mg（1.00mg±30%）の範囲内の個別重量を有する。

10

【0176】

好ましい一実施形態では、粒子（複数可）は、フィルムコーティングされていない。別の好ましい実施形態では、粒子（複数可）は、フィルムコーティングされている。

20

【0177】

本発明による粒子（複数可）に、任意選択で、部分的に、または完全に、従来のコーティングを与えることができる。本発明による粒子（複数可）は好ましくは、従来のフィルムコーティング組成物でフィルムコーティングされている。適切なコーティング材料は、例えば、Opadry（登録商標）及びEudragit（登録商標）という商標名で市販されている。

30

【0178】

粒子（複数可）がフィルムコーティングされている場合、乾燥フィルムコーティングの含有率は、粒子（複数可）の全重量に基づいて、好ましくは多くても5重量%、より好ましくは多くても4重量%、さらにより好ましくは多くても3.5重量%、またより好ましくは多くても3重量%、最も好ましくは多くても2.5重量%、特に多くても2重量%である。特に好ましい一実施形態では、剤形の全重量に基づく、かつ／または粒子（複数可）（コーティングされていない出発材料）の全重量に基づく重量上昇率は、3.0～4.7重量%、より好ましくは3.1～4.6重量%、さらにより好ましくは3.2～4.5重量%、またより好ましくは3.3～4.4重量%、最も好ましくは3.4～4.3重量%、特に3.5～4.2重量%の範囲内である。

30

【0179】

本発明の好ましい一実施形態では、粒子（複数可）Aのフィルムコーティングは、薬理学的活性成分bの全量またはそのポーション $b_c$ を含有する。

40

【0180】

本発明によるタンパレジスタント剤形は、ポリマーマトリックスを含む1個または複数個の粒子（複数可）Aを含み、その際、ポリマーマトリックスは、好ましくはポリアルキレンオキシドを、好ましくは剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Aの全重量に基づいて少なくとも25重量%の含有率で含む。粒子（複数可）Bも、粒子（複数可）Aとは独立に、ポリマーマトリックスを含んでよく、その際、ポリマーマトリックスは、好ましくはポリアルキレンオキシドを、好ましくは剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）Bの全重量に基づいて少なくとも25重量%の含有率で含む。

【0181】

好ましくは、ポリアルキレンオキシドは、ポリメチレンオキシド、ポリエチレンオキシ

50

ド、及びポリプロピレンオキシド、またはそれらのコポリマーから選択される。ポリエチレンオキシドが好ましい。

#### 【0182】

好ましくは、ポリアルキレンオキシドは、少なくとも200,000 g/mol、より好ましくは少なくとも500,000 g/molの重量平均分子量を有する。好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシドは、少なくとも750,000 g/mol、好ましくは少なくとも1,000,000 g/molまたは少なくとも2,500,000 g/mol、より好ましくは1,000,000 g/mol~15,000,000 g/molの範囲、最も好ましくは5,000,000 g/mol~10,000,000 g/molの範囲の重量平均分子量( $M_w$ )または粘度平均分子量( $M_v$ )を有する。 $M_w$ 及び $M_v$ を決定するための適切な方法は、当業者に知られている。 $M_w$ は、好ましくは流動学的測定によって決定される一方で、 $M_w$ は、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)によって決定され得る。

10

#### 【0183】

ポリアルキレンオキシドは、特定の平均分子量を有する1種のポリアルキレンオキシド、または2種、3種、4種、もしくは5種のポリマーなどの異なるポリマー、例えば、化学的性質は同じだが、平均分子量が異なるポリマー、化学的性質は異なるが、平均分子量は同じポリマー、または化学的性質が異なり、さらには分子量が異なるポリマーの混合物(ブレンド)を含んでよい。

20

#### 【0184】

本明細書では、ポリアルキレングリコールは、20,000 g/molまでの分子量を有する一方で、ポリアルキレンオキシドは、20,000 g/mol超の分子量を有する。好ましい一実施形態では、剤形中に含有されるすべてのポリアルキレンオキシドの分子量全体としての重量平均は、少なくとも200,000 g/molである。したがって、ポリアルキレンオキシドの重量平均分子量を決定する場合に、ポリアルキレングリコールは、あつたとしても、好ましくは考慮されない。

#### 【0185】

ポリアルキレンオキシドを、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、ポリビニルピロリドン、ポリ(アルキ)アクリラート、ポリ(ヒドロキシ脂肪酸)、例えば、ポリ(3-ヒドロキシブチラート-コ-3-ヒドロキシバレラート)(Biopol(登録商標))、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)など；ポリカプロラクトン、ポリビニルアルコール、ポリエステルアミド、ポリエチレンスクシナート、ポリラクトン、ポリグリコリド、ポリウレタン、ポリアミド、ポリラクチド、ポリアセタール(例えば、任意選択で、修飾された側鎖を含む多糖)、ポリラクチド/グリコリド、ポリラクトン、ポリグリコリド、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリエチレングリコール及びポリブチレンテレフタラートのブロックポリマー(Polyactive(登録商標))、ポリ無水物(Polifeprosan)、そのコポリマー、そのブロックコポリマー(例えば、ポロキサマー(登録商標))、ならびに上述のポリマーの少なくとも2種の混合物、または上述の特徴を有する他のポリマーからなる群から選択される1種または複数種の異なるポリマーと組み合わせてよい。

30

#### 【0186】

好ましくは、ポリアルキレンオキシドの分子量分散度 $M_w/M_n$ は、2.5±2.0、より好ましくは2.5±1.5、さらにより好ましくは2.5±1.0、またより好ましくは2.5±0.8、最も好ましくは2.5±0.6、特に2.5±0.4の範囲内である。

40

#### 【0187】

ポリアルキレンオキシドは好ましくは、25で、5重量%水溶液中で、モデルRVF Brookfield粘度計(スピンドル番号2/回転速度2 rpm)を使用して測定して、30~17,600 cP、より好ましくは55~17,600 cP、さらにより好

50

ましくは 600 ~ 17, 600 cP、最も好ましくは 4, 500 ~ 17, 600 cP; 2 重量% 水溶液で、上述の粘度計（スピンドル番号 1 または 3 / 回転速度 10 rpm）を使用して測定して、400 ~ 4,000 cP、より好ましくは 400 ~ 800 cP、もしくは 2,000 ~ 4,000 cP; または 1 重量% 水溶液で、上述の粘度計（スピンドル番号 2 / 回転速度 2 rpm）を使用して測定して、1,650 ~ 10,000 cP、より好ましくは 1,650 ~ 5,500 cP、5,500 ~ 7,500 cP、もしくは 7,500 ~ 10,000 cP の粘度を有する。

## 【0188】

本発明による剤形において使用するために適したポリエチレンオキシドは、Dow から市販されている。例えば、Polyox WSR N-12K、Polyox N-60K、Polyox WSR 301 NF、または Polyox WSR 303 NF を、本発明による剤形において使用してよい。これらの製品の特性に関する詳細については、例えば、製品仕様書を参照することができる。

10

## 【0189】

好ましくはポリアルキレンオキシドの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて 25 ~ 80 重量%、より好ましくは 25 ~ 75 重量%、さらにより好ましくは 25 ~ 70 重量%、またより好ましくは 25 ~ 65 重量%、最も好ましくは 30 ~ 65 重量%、特に 35 ~ 65 重量% の範囲内である。好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシドの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて少なくとも 30 重量%、より好ましくは少なくとも 35 重量%、さらにより好ましくは少なくとも 40 重量%、またより好ましくは少なくとも 45 重量%、特に少なくとも 50 重量% である。

20

## 【0190】

好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシドの総含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて  $35 \pm 8$  重量%、より好ましくは  $35 \pm 6$  重量%、最も好ましくは  $35 \pm 4$  重量%、特に  $35 \pm 2$  重量% の範囲内である。別の好ましい実施形態では、ポリアルキレンオキシドの総含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて  $40 \pm 12$  重量%、より好ましくは  $40 \pm 10$  重量%、最も好ましくは  $40 \pm 7$  重量%、特に  $40 \pm 3$  重量% の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、ポリアルキレンオキシドの総含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて  $45 \pm 16$  重量%、より好ましくは  $45 \pm 12$  重量%、最も好ましくは  $45 \pm 8$  重量%、特に  $45 \pm 4$  重量% の範囲内である。また別の好ましい実施形態では、ポリアルキレンオキシドの総含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて  $50 \pm 20$  重量%、より好ましくは  $50 \pm 15$  重量%、最も好ましくは  $50 \pm 10$  重量%、特に  $50 \pm 5$  重量% の範囲内である。さらに好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシドの総含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて  $55 \pm 20$  重量%、より好ましくは  $55 \pm 15$  重量%、最も好ましくは  $55 \pm 10$  重量%、特に  $55 \pm 5$  重量% の範囲内である。なおさらに好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシドの総含有率は、 $60 \pm 20$  重量%、より好ましくは  $60 \pm 15$  重量%、最も好ましくは  $60 \pm 10$  重量%、特に  $60 \pm 5$  重量% の範囲内である。いっそうさらなる好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシドの総含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて  $65 \pm 20$  重量%、より好ましくは  $65 \pm 15$  重量%、及び最も好ましくは  $65 \pm 10$  重量%、特に  $65 \pm 5$  重量% の範囲内である。

30

## 【0191】

好ましくは、ポリアルキレンオキシド対薬理学的活性成分 a の相対重量比は、30 : 1 ~ 1 : 10、より好ましくは 20 : 1 ~ 1 : 1、さらにより好ましくは 15 : 1 ~ 5 : 1、またより好ましくは 14 : 1 ~ 6 : 1、最も好ましくは 13 : 1 ~ 7 : 1、特に 12 : 1 ~ 8 : 1 の範囲内である。

40

50

## 【0192】

本発明による剤形は、タンパレジスタントである。

## 【0193】

本明細書において使用される場合、「タンパレジスタント」という用語は、乳鉢内での摩碎、またはハンマーを用いての圧潰などの従来の手段による、誤用または乱用に、特に経鼻及び／または静脈内投与に適した形態への変換に対して、好ましくは抵抗性を有する剤形を指す。これに関して、剤形自体は、従来の手段によって圧潰可能であってよい。しかしながら、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）Aは好ましくは、従来の手段によってさらには粉末化することはできないような機械的特性を示す。同じことが、独立に、粒子（複数可）Bにも当てはまり得る。粒子（複数可）Aは巨視的なサイズであり、かつ薬理学的活性成分aを含有するので、また、粒子（複数可）Bは独立に、巨視的なサイズであってよく、かつ薬理学的活性成分bを含有するので、それらを経鼻投与することはできず、それによって、剤形は、タンパレジスタントになっている。

10

## 【0194】

好ましくは、粒子（複数可）Aは、少なくとも300Nの破壊強度を有する。好ましくは剤形全体自体は、少なくとも300Nの破壊強度を有さず、すなわち、典型的には、剤形自体、例えば、錠剤またはカプセル剤の破壊強度は、300N未満である。

## 【0195】

剤形が追加的に、粒子（複数可）Bを含有する場合、これらの粒子（複数可）Bも、少なくとも300Nの破壊強度を有してよい。しかしながら、あまり好ましくはないが、本発明は、粒子（複数可）Bが少なくとも300Nの破壊強度を有さない実施形態も包含する。

20

## 【0196】

好ましくは、粒子（複数可）は、剤形の残りの構成成分から分離された後も、タンパレジスタンスをもたらすようなタンパレジスタントである。したがって、好ましくは粒子（複数可）自体が、それをタンパレジスタントにするために必要なすべての成分を含有する。

20

## 【0197】

好ましくは、静脈内投与による乱用に適した製剤を調製するために、剤形を改ざんしようとした場合に、シリンジを用いて残りの部分から分離することができる製剤の液体部分は、可能な限り少なく、好ましくはこれは、元々含有された薬理学的活性成分aの20重量%以下、より好ましくは15重量%以下、さらにより好ましくは10重量%以下、最も好ましくは5重量%以下を含有する。

30

## 【0198】

同じことが、薬理学的活性成分bに当てはまり得る。しかしながら、好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分aは、薬理学的活性成分bよりも乱用されやすい。

## 【0199】

好ましくは、この特性は、(i)無傷であるか、または手作業で微粉碎されている剤形を、2本のスプーンによって精製水5mlに分配し、(ii)その液体を沸点まで加熱し、(iii)その液体を、さらなる精製水を添加せずに、カバーされた容器内で、5分間にわたって沸騰させ、(iv)その熱い液体をシリンジ（タバコフィルターを備えた針21G）内に吸引し、(v)シリンジ内の液体に含有される薬理学的活性成分a及び／またはbの量を決定することによって試験される。

40

## 【0200】

さらに、ハンマーまたは乳鉢を用いて剤形を破壊しようとした場合に、粒子（複数可）は、好ましくは相互に接着して、それによって、未処理粒子（複数可）よりもサイズの大きな凝集体及び凝集塊をそれぞれ形成する傾向がある。

## 【0201】

好ましくは、タンパレジスタントは、粒子（複数可）の機械的特性に基づき達成されるので、微粉碎は回避されるか、または少なくとも実質的に妨げられる。本発明によれば、

50

微粉碎という用語は、乱用者にとって常に利用可能な従来の手段、例えば、乳棒及び乳鉢、ハンマー、マレット、または力の作用下で粉末化するための他の従来の手段を使用する、粒子（複数可）の粉末化を意味する。したがって、タンパレジスタンスは、好ましくは従来の手段を使用する粒子（複数可）の粉末化を回避するか、または少なくとも実質的に妨げることを意味する。

#### 【0202】

好ましくは、本発明による粒子（複数可）の機械的特性、特にそれらの破壊強度及び変形性は実質的に、好ましくはポリアルキレンオキシドを含むポリマーマトリックスの存在及び空間的分散に依存するが、前記特性を達成するためには、それが単に存在するだけでは、典型的には、十分ではない。剤形を調製するための従来の方法を用いて、薬理学的活性成分a/b、ポリアルキレンオキシドなどのポリマーマトリックスの成分、及び任意選択で、さらなる添加剤を単に加工することによっては、本発明による粒子（複数可）の有利な機械的特性は、自動的に達成され得ない。事実、調製のために、常に適切な装置を選択する必要があり、重要な加工パラメーター、特に圧力/力、温度、及び時間を調節する必要がある。したがって、従来の装置を使用するとしても、プロセスプロトコルを通常は、必要な基準を満たすように適合させる必要がある。

#### 【0203】

一般に、所望の特性を示す粒子（複数可）は、粒子（複数可）の調製中に、適切な成分を、適切な量で、十分な圧力に、十分な温度で、十分な期間にわたって、曝露した場合にのみ、得ることができる。

#### 【0204】

したがって、使用される装置に関わらず、プロセスプロトコルを、必要とされる基準を満たすように適合させることが必要である。したがって、粒子（複数可）の破壊強度及び変形性は、組成から分離可能である。

#### 【0205】

本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は好ましくは、少なくとも300N、少なくとも400N、または少なくとも500N、好ましくは少なくとも600N、より好ましくは少なくとも700N、さらにより好ましくは少なくとも800N、またより好ましくは少なくとも1000N、最も好ましくは少なくとも1250N、特に少なくとも1500Nの破壊強度を有する。

#### 【0206】

例えば、粒子（複数可）が、例えば300Nまたは500Nの特定の破壊強度を示すかどうかを確かめるために、典型的には、前記粒子（複数可）を、それぞれ300N及び500Nよりもかなり高い力に掛ける必要はない。したがって、所望の破壊強度に対応する力をやや超えたら、例えばそれぞれ330N及び550Nの力で、破壊強度試験を通常、停止することができる。

#### 【0207】

剤形及び粒子（複数可）の「破壊強度」（耐圧潰性）は、当業者に公知である。これに関するW.A.Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H.Liebermann et al., Dosage forms: Dosage forms, Vol. 2, Informa Healthcare; 2 edition, 1990; 及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1 editionを参照することができる。

#### 【0208】

10

20

30

40

50

本明細書では、破壊強度は好ましくは、粒子（複数可）を破損するために必要な力の量と定義される（＝破断力）。したがって、本明細書では、粒子は、破壊される、すなわち、相互に分離される少なくとも2つの独立した部分に破損される場合には、好ましくは、所望の破壊強度を示さない。

#### 【0209】

しかしながら、別の好ましい実施形態では、測定中に測定された最大力から力が50%（閾値）減少すれば、粒子は、破壊されたとみなされる（下記を参照されたい）。

#### 【0210】

本発明による粒子（複数可）は、それらの破壊強度によって、それらが、例えば、乳棒及び乳鉢、ハンマー、マレット、または粉末化のための他の通常の手段、特にこの目的のために開発されたデバイス（錠剤粉碎機）などの従来の手段で、力を適用することによって粉末化することができないことにおいて、剤形中に含有され得る従来の粒子とは区別される。これに関して、「粉末化」は、小さな粒子に細かく碎くことを意味する。粉末化の回避によって事実上、経口または非経口、特に静脈内または経鼻乱用は排除される。

10

#### 【0211】

従来の粒子は典型的には、200Nをかなり下回る破壊強度を有する。

#### 【0212】

従来の円形剤形／粒子の破壊強度は、次の実験式に従って推定され得る：破壊強度 [ N ] = 10 × 剤形／粒子の直径 [ mm ]。したがって、前記実験式によれば、少なくとも300Nの破壊強度を有する円形剤形／粒子は、少なくとも30mmの直径を必要とする事になる。しかしながら、そのような粒子、ましてや複数個のそのような粒子を含有する剤形は、嚥下することができない場合がある。上記実験式は好ましくは、従来のものではなく、むしろ特殊である本発明による粒子（複数可）には当てはまらない。

20

#### 【0213】

さらに、実際の平均咀嚼力は、220Nである（例えば、P. A. Proesche et al., J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468を参照されたい）。これは、200Nをかなり下回る破壊強度を有する従来の粒子が、自然な咀嚼で圧潰され得るのに対して、本発明による粒子（複数可）は好ましくは、圧潰され得ないことを意味する。

30

#### 【0214】

なおさらに、9.81 m / s<sup>2</sup> の重力加速度を適用する場合、300Nは、30kg超の重力に対応し、すなわち、本発明による粒子（複数可）は好ましくは、粉末化されることなく、30kg超の重量に耐えることができる。

#### 【0215】

剤形の破壊強度を測定する方法は、当業者に公知である。適切なデバイスが市販されている。

#### 【0216】

例えば、破壊強度（耐圧潰性）は、歐州薬局方5.0、2.9.8または6.0、2.09.08「Resistance to Crushing of Dosage forms」に従って測定することができる。その試験では、規定の条件下で、それぞれ、圧潰によってそれらを破壊するために必要な力によって測定される剤形及び粒子（複数可）の耐圧潰性を決定することが意図されている。装置は、相互に対向する2つのジョーからなり、その一方が、他方に向かって移動する。ジョーの平坦面は、移動方向に対して垂直である。ジョーの圧潰表面は、平坦であり、かつそれぞれ剤形及び単一粒子との接触帯域よりも広い。装置は、1ニュートンの精度のシステムを使用して、目盛り付けされている。剤形及び粒子はそれぞれ、適用可能であれば、各医薬剤形及び粒子それぞれの測定のために形状、破壊マーク（break-mark）及び印を、力の適用方向（及び破壊強度が測定されるはずの伸長方向）に対して同じように配列することを考慮して、ジョーの間に配置される。各決定の前に、すべての破片を除去しておくことに注意して、測定はそれぞれ10個の剤形及び粒子で実施される。結果は、測定された力の平均、最小値、及び

40

50

最大値で表され、全てニュートンで表される。

【0217】

破壊強度（破壊力）の同様の記載を、U S Pにおいて見出すことができる。破壊強度を、そこに記載されている方法に従って別法で測定することができ、それには、破壊強度は、剤形及び粒子をそれぞれ特殊な平面において破損する（すなわち、破壊する）ために必要とされる力であると述べられている。剤形及び粒子はそれぞれ一般に、2つのプラテンの間に配置され、そのうちの一方が移動して、剤形及び粒子それぞれに十分な力を適用して、破損をもたらす。従来の円形（環状断面）剤形及び粒子それぞれで、負荷は、それらの直径（時に、直径負荷と称される）にわたって生じ、破損は、平面で生じる。剤形及び粒子それぞれの破壊力は一般に、医薬文献において、硬度と呼ばれるが、この用語の使用は、誤解を招きやすい。材料科学では、硬度という用語は、小型プローブによる貫通または押込に対する表面の抵抗性を指す。圧潰強度という用語も、往々にして、圧縮負荷の適用に対する剤形及び粒子それぞれの抵抗性を説明するために使用される。この用語は、硬度よりも正確に試験の真の性質を説明するが、剤形及び粒子がそれぞれ、試験中に、実際に圧潰されることを暗示しているものの、多くの場合に、そのようなことはない。

10

【0218】

別法では、破壊強度（耐圧潰性）は、W O 2 0 0 8 / 1 0 7 1 4 9 に従って測定することができ、これは、欧州薬局方において記載されている方法の変形態とみなすことができる。測定に使用される装置は好ましくは、「Z w i c k Z 2 . 5」材料試験機であり、 $F_{m a x} = 2 . 5 \text{ kN}$ であり、最大延伸の1150mmを有し、1本のカラムと1個のスピンドルが設置され、後部すきまは100mmであり、試験速度は0.1~800mm／分の間で調節可能であり、t e s t C o n t r o l ソフトウェアを伴っている。当業者は、試験速度を、例えば、10mm／分、20mm／分、または例えば40mm／分に正確に調節する方法を知っている。測定は、ねじ込み式インサートを有する圧力ピストン、及びシリンダー（直径10mm）、 $F_{m a x} = 1 \text{ kN}$ 、直径=8mm、クラス0.5では10Nから、クラス1では2NからI S O 7 5 0 0 - 1、D I N 5 5 3 5 0 - 1 8 に準じた製造会社の検査証Mを有する力変換器を使用して行われ（Z w i c k 総力 $F_{m a x} = 1 . 4 5 \text{ kN}$ ）（全ての装置は、Z w i c k G m b H & C o . K G , U l m , G e r m a n y）、試験器の注文番号はB T C - F R 2 . 5 T H . D 0 9 であり、力変換器の注文番号はB T C - L C 0 0 5 0 N . P 0 1 であり、心立デバイスの注文番号はB O 7 0 0 0 0 S 0 6 である。

20

【0219】

t e s t C o n t r o l ソフトウェア（t e s t X p e r t V 1 0 . 1 1 ）を使用する場合、以下の例証された設定及びパラメーターが有用であることが判明している：L E位置：クランピング長150mm。L E速度：500mm／分、予備移動後のクランピング長：195mm、予備移動速度：500mm／分、予備力制御なし - 予備力：予備力1N、予備力速度10mm／分 - サンプルデータ：サンプルフォームなし、測定長さ横断距離10mm、試験前のインプット不要 - 試験／試験の終了；試験速度：位置 - 10mm／分に制御、遅延速度シフト：1、力の遮断閾値50% $F_{m a x}$ 、破壊試験に関する力閾値なし、最大長さ変動なし、力上限：600N - 伸長補正：測定長さの修正なし - 試験後アクション：試験後L Eを設定、サンプルのアンロードなし - T R S : データメモリー：破壊1μmまでT R S 距離間隔、T R S 時間的間隔0.1s、T R S 力間隔1N - 機械；横断距離コントローラー：上部ソフトエンド358mm、下部ソフトエンド192mm - 下部試験スペース。上部プレートとambossの並列配置は保証されるべきである - これらの部分は試験の間またはその後に触れてはならない。試験後、小さい間隙（例えば0.1または0.2mm）が、試験された粒子と密接に接触した2つのプラケット間になおも存在するはずであり、これが残存する変形した微粒子の厚さを表している。

30

【0220】

好みの一実施形態では、粒子は、類似の形態の少なくとも2つの別々の破片に破損された場合に破壊されたとみなされる。変形した粒子の形態と異なる形態を有する分離した

40

50

物質、例えば塵は、破壊の定義では、適格な破片とはみなされない

【0221】

本発明による粒子（複数可）は、好ましくは破壊強度（耐圧潰性）に加えて、広い温度範囲にわたって機械的強度、任意選択で同じく、十分な硬度、耐力、疲労強度、耐衝撃性、衝撃弾性、引張強さ、圧縮強度及び／または弾性率を、任意選択で、低い温度でも（例えば -24 未満、-40 未満または液体窒素中でも）を示し、そのために、自然な咀嚼、乳鉢における摩碎、粉碎などによって粉末化することは事実上不可能である。したがって好ましくは、低いまたは非常に低い温度においても、例えば、剤形を、そのもろさを増加させるために初めに、例えば、-25 未満、-40 未満の温度まで、または液体窒素中で冷やした場合でさえも、本発明による粒子（複数可）の比較的高い破壊強度は維持される。

10

【0222】

本発明による粒子（複数可）は好ましくは、特定の程度の破壊強度によって特徴づけられる。これは、粒子（複数可）が特定の程度の硬度も示さなければならぬことを意味しない。硬度と破壊強度とは、異なる物理的性質である。したがって、剤形のタンパレジスタントは、必ずしも粒子（複数可）の硬度に依存しない。例えば、その破壊強度、衝撃強さ、弾性率及び引張強さそれぞれによって、粒子（複数可）を好ましくは、例えばハンマーを使用して外力をはたらかせる場合に、例えば可塑的に変形させることができるが、粉末化、すなわち、多数の断片に碎くことはできない。換言すると、本発明による粒子（複数可）は好ましくは、特定の程度の破壊強度によって特徴づけられるが、必ずしも特定の程度の形態安定性によっても特徴づけられるとは限らない。

20

【0223】

したがって、明細書の意味において、特定の伸張方向の力に曝露された場合に変形するが破壊されない（塑性変形または塑性流動）粒子を好ましくは前記伸張方向で所望の破壊強度を有するとみなすこととする。

【0224】

本発明による剤形中に存在する好ましい粒子（複数可）は、当技術分野で現在許容される試験方法によって決定した場合に適切な引張強さを有するものである。さらなる好ましい粒子（複数可）は、本分野の試験方法によって決定されるとおりのヤング率を有するものである。まださらに好ましい粒子（複数可）は、許容される破断点伸びを有するものである。

30

【0225】

本発明による粒子（複数可）が増大した破壊強度を有しているか否かに関わらず、本発明による粒子（複数可）は好ましくは、一定程度の変形性を示す。本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は好ましくは、それらが上記のとおりの破壊強度試験を行った場合に、力の変異 - 变位ダイアグラム（displacement in the force - displacement - diagram）で力の増加、好ましくは安定な増加を、対応する変異が減少すると示すような変形性を有する。

【0226】

この機械的特性、すなわち個々の粒子（複数可）の変形性は、図1及び2において示されている。

40

【0227】

図1は、測定、及び対応する力 - 变位ダイアグラム（force - displacement - diagram）を概略的に図示している。特に図1Aは、測定の開始時の初期状況を示す。サンプル粒子（2）を、それぞれが粒子（2）の表面と密接に接触する上部ジョー（1a）と下部ジョー（1b）の間に配置する。上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の間の初期変位 $d_0$ は、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の表面と垂直な粒子の伸張に一致する。この時には、力を全く及ぼさず、したがって、下記の力 - 变位ダイアグラムにグラフは示されない。測定を始める時に、上部ジョーを、下部ジョー（1b）の方向に、好ましくは一定の速度で移動させる。図1Bは、下部ジョー（1b）

50

に向かう上部ジョー(1a)の移動によって、力が粒子(2)に及ぼされる状況を示す。その変形性のために、粒子(2)は破損されずに平たくなる。力-変位ダイアグラムは、上部ジョー(1a)及び下部ジョー(1b)の変位 $d_0$ が距離 $x_1$ だけ減少した後に、すなわち $d_1 = d_0 - x_1$ の変位で、力 $F_1$ が測定されることを示している。図1Cは、下部ジョー(1b)に向かう上部ジョー(1a)の連続的な移動によって、粒子(2)に及ぼされる力がさらなる変形を引き起こすが、粒子(2)は破損されない状況を示している。力-変位ダイアグラムは、上部ジョー(1a)及び下部ジョー(1b)の変位 $d_0$ が距離 $x_2$ だけ減少した後に、すなわち $d_2 = d_0 - x_2$ の変位で、力 $F_2$ が測定されることを示している。これらの状況下で、粒子(2)は破壊されず(破損されず)、力-変位ダイアグラムにおいて力の実質的に安定な増加が測定される。

10

### 【0228】

対照的に、図2は、本発明による粒子(複数可)のような変形性の程度を有しない従来の比較可能な粒子の測定、及び対応する力-変位ダイアグラムを概略的に示している。図2Aは、測定の開始時の初期状況を示す。比較可能なサンプル粒子(2)を、それぞれが比較可能な粒子(2)の表面と密接に接触する上部ジョー(1a)と下部ジョー(1b)の間に配置する。ジョー(1a)と下部ジョー(1b)の表面と垂直な比較可能な微粒子の伸張に一致する。この時には、力を全く及ぼさず、したがって、下記の力-変位ダイアグラムにグラフは示されない。測定を始める時に、上部ジョーを、下部ジョー(1b)の方向に、好ましくは一定の速度で移動させる。図2Bは、下部ジョー(1b)に向かう上部ジョー(1a)の移動によって、力が比較可能な粒子(2)に及ぼされる状況を示す。多少の変形性のために、比較可能な粒子(2)は破損されずにわずかに平たくなる。力-変位ダイアグラムは、上部ジョー(1a)及び下部ジョー(1b)の変位 $d_0$ が距離 $x_1$ だけ減少した後に、すなわち $d_1 = d_0 - x_1$ の変位で、力 $F_1$ が測定されることを示している。図2Cは、下部ジョー(1b)に向かう上部ジョー(1a)の連続的な移動によって、粒子(2)に及ぼされる力が比較可能な微粒子(2)の突然の破損を引き起こす状況を示している。力-変位ダイアグラムは、上部ジョー(1a)及び下部ジョー(1b)の変位 $d_0$ が距離 $x_2$ だけ減少した後に、すなわち $d_2 = d_0 - x_2$ の変位で、粒子の破損時に突然下がる力 $F_2$ が測定されることを示している。これらの状況下で、粒子(2)は破壊され(破損され)、力-変位ダイアグラムにおいて力の安定な増加は測定されない。力の急な低下(減少)は容易に認識することができ、測定のために定量化する必要はない。力-変位ダイアグラムにおける安定な増加は、 $d_2 = d_0 - x_2$ の変位で粒子が破壊された時に終了する。

20

### 【0229】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形中に含有される粒子(複数可)は、上記のとおりの破壊強度試験(「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度)が、好ましくは少なくとも上部ジョー(1a)及び下部ジョー(1b)の変位 $d$ が、元々の変位 $d_0$ の90%の値(すなわち、 $d = 0.9 \cdot d_0$ )、好ましくは元々の変位 $d_0$ の80%の変位 $d$ 、より好ましくは元々の変位 $d_0$ の70%の変位 $d$ 、さらにより好ましくは元々の変位 $d_0$ の60%の変位 $d$ 、またより好ましくは元々の変位 $d_0$ の50%の変位 $d$ 、なおより好ましくは元々の変位 $d_0$ の40%の変位 $d$ 、最も好ましくは元々の変位 $d_0$ の30%の変位 $d$ 、特に元々の変位 $d_0$ の20%の変位 $d$ 、または元々の変位 $d_0$ の15%の変位 $d$ 、元々の変位 $d_0$ の10%の変位 $d$ または元々の変位 $d_0$ の5%の変位 $d$ に減少するまで行われた場合に、力-変位ダイアグラムで力の増加、好ましくは実質的に安定な増加を、対応する変異が減少すると示すような変形性を有する。

30

### 【0230】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される粒子(複数可)は、それらが上記のとおりの破壊強度試験(「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度)が、好ましくは少なくとも上部ジョー(1a)及び下部ジョー(1b)の変位 $d$ が、0.80mmまたは0.75mm、好ましくは0.70mmまたは0.65mm、より好

40

50

ましくは0.60mmまたは0.55mm、さらにより好ましくは0.50mmまたは0.45mm、またより好ましくは0.40mmまたは0.35mm、なにより好ましくは0.30mmまたは0.25mm、最も好ましくは0.20mmまたは0.15mm、特に0.10または0.05mmに減少するまで行われた場合に、力・変位ダイアグラムで力の増加、好ましくは実質的に安定な増加を、対応する変異が減少すると示すような変形性を有する。

### 【0231】

さらに別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は、上記のとおりの破壊強度試験（「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度）が、少なくとも上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dが、元々の変位 $d_0$ の50%（すなわち、 $d = d_0 / 2$ ）に減少するまで行われた場合に、力・変位ダイアグラムで力の増加、好ましくは実質的に安定な増加を、対応する変異が減少すると示すような変形性を有するが、前記の変位（ $d = d_0 / 2$ ）で測定される力は、少なくとも25Nまたは少なくとも50N、好ましくは少なくとも75Nまたは少なくとも100N、さらにより好ましくは少なくとも150Nまたは少なくとも200N、またより好ましくは少なくとも250Nまたは少なくとも300N、なにより好ましくは少なくとも350Nまたは少なくとも400N、最も好ましくは少なくとも450Nまたは少なくとも500N、特に少なくとも625N、または少なくとも750N、または少なくとも875N、または少なくとも1000N、または少なくとも1250N、または少なくとも1500Nである。

10

20

30

40

50

### 【0232】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は、上記のとおりの破壊強度試験（「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度）が、少なくとも上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dが、少なくとも0.1mm、より好ましくは少なくとも0.2mm、さらにより好ましくは少なくとも0.3mm、またより好ましくは少なくとも0.4mm、なにより好ましくは少なくとも0.5mm、最も好ましくは少なくとも0.6mm、特に少なくとも0.7mm減少するまで行われた場合に、力・変位ダイアグラムで力の増加、好ましくは実質的に安定な増加を、対応する変異が減少すると示すような変形性を有するが、前記の変位で測定される力は、5.0N～250N、より好ましくは7.5N～225N、さらにより好ましくは10N～200N、またより好ましくは15N～175N、なにより好ましくは20N～150N、最も好ましくは25N～125N、特に30N～100Nの範囲内である。

### 【0233】

また別の実施形態では、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は、上記のとおりの破壊強度試験（「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度）において、例えば50N、100N、200N、300N、400N、500N、または600Nの一定の力を、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dを減少させ、その結果、前記一定の力でさらなる変形が生じなくなるまで受ける場合に、破損されることなく変形するような変形性を有するが、この平衡化状態で、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dは、元々の変位 $d_0$ の多くても90%（すなわち、 $d = 0.9 \cdot d_0$ ）、好ましくは元々の変位 $d_0$ の多くても80%（すなわち、 $d = 0.8 \cdot d_0$ ）、より好ましくは元々の変位 $d_0$ の多くても70%（すなわち、 $d = 0.7 \cdot d_0$ ）、さらにより好ましくは元々の変位 $d_0$ の多くても60%（すなわち、 $d = 0.6 \cdot d_0$ ）、またより好ましくは元々の変位 $d_0$ の多くても50%（すなわち、 $d = 0.5 \cdot d_0$ ）、なにより好ましくは元々の変位 $d_0$ の多くても40%（すなわち、 $d = 0.4 \cdot d_0$ ）、最も好ましくは元々の変位 $d_0$ の多くても30%（すなわち、 $d = 0.3 \cdot d_0$ ）、特に元々の変位 $d_0$ の多くても20%（すなわち、 $d = 0.2 \cdot d_0$ ）、または元々の変位 $d_0$ の多くても15%（すなわち、 $d = 0.15 \cdot d_0$ ）、元々の変位 $d_0$ の多くても10%（すなわち、 $d = 0.1 \cdot d_0$ ）、または元々の変位 $d_0$ の多くても5%（すなわち、 $d = 0.05 \cdot d_0$ ）である。

## 【0234】

好ましくは、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は、それらが上記のとおりの破壊強度試験（「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度）において、例えば50N、100N、200N、300N、400N、500N、または600Nの一定の力を、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dを減少させ、その結果、前記一定の力でさらなる変形が生じなくなるまで受ける場合に、破損されることなく変形するような変形性を有するが、この平衡化状態で、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dは、多くても0.80mmまたは多くても0.75mm、好ましくは多くても0.70mmまたは多くても0.65mm、より好ましくは多くても0.60mmまたは多くても0.55mm、さらにより好ましくは多くても0.50mmまたは多くても0.45mm、またより好ましくは多くても0.40mmまたは多くても0.35mm、なおより好ましくは多くても0.30mmまたは多くても0.25mm、最も好ましくは多くても0.20mmまたは多くても0.15mm、特に多くても0.10または多くても0.05mmである。

10

## 【0235】

別の実施形態では、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は、上記のとおりの破壊強度試験（「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度）において、例えば50N、100N、200N、300N、400N、500N、または600Nの一定の力を、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dを減少させ、その結果、前記一定の力でさらなる変形が生じなくなるまで受ける場合に、破損されることなく変形するような変形性を有するが、この平衡化状態で、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dは、元々の変位 $d_0$ の少なくとも5%（すなわち、 $d \geq 0.05 \cdot d_0$ ）、好ましくは元々の変位 $d_0$ の少なくとも10%（すなわち、 $d \geq 0.1 \cdot d_0$ ）、より好ましくは元々の変位 $d_0$ の少なくとも15%（すなわち、 $d \geq 0.15 \cdot d_0$ ）、さらにより好ましくは元々の変位 $d_0$ の少なくとも20%（すなわち、 $d \geq 0.2 \cdot d_0$ ）、またより好ましくは元々の変位 $d_0$ の少なくとも30%（すなわち、 $d \geq 0.3 \cdot d_0$ ）、なおより好ましくは元々の変位 $d_0$ の少なくとも40%（すなわち、 $d \geq 0.4 \cdot d_0$ ）、最も好ましくは元々の変位 $d_0$ の少なくとも50%（すなわち、 $d \geq 0.5 \cdot d_0$ ）、特に元々の変位 $d_0$ の少なくとも60%（すなわち、 $d \geq 0.6 \cdot d_0$ ）、または元々の変位 $d_0$ の少なくとも70%（すなわち、 $d \geq 0.7 \cdot d_0$ ）、元々の変位 $d_0$ の少なくとも80%（すなわち、 $d \geq 0.8 \cdot d_0$ ）、または元々の変位 $d_0$ の少なくとも90%（すなわち、 $d \geq 0.9 \cdot d_0$ ）である。

20

## 【0236】

好ましくは、本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）は、上記のとおりの破壊強度試験（「Zwick Z 2.5」の材料試験装置、一定速度）において、例えば50N、100N、200N、300N、400N、500N、または600Nの一定の力を、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dを減少させ、その結果、前記一定の力でさらなる変形が生じなくなるまで受ける場合に、破損されることなく変形するような変形性を有するが、この平衡化状態で、上部ジョー（1a）及び下部ジョー（1b）の変位dは、少なくとも0.05mmまたは少なくとも0.10mm、好ましくは少なくとも0.15mmまたは少なくとも0.20mm、より好ましくは少なくとも0.25mmまたは少なくとも0.30mm、さらにより好ましくは少なくとも0.35mmまたは少なくとも0.40mm、またより好ましくは少なくとも0.45mmまたは少なくとも0.50mm、なおより好ましくは少なくとも0.55mmまたは少なくとも0.60mm、最も好ましくは少なくとも0.65mmまたは少なくとも0.70mm、特に少なくとも0.75または少なくとも0.80mmである。

30

## 【0237】

本発明による剤形は、好ましくは薬理学的活性成分aに対するアンタゴニスト、好ましくは向精神物質に対するアンタゴニスト、特にオピオイドに対するアンタゴニストを含有しない。所与の薬理学的活性成分aに適したアンタゴニストは、当業者に公知であり、そ

40

50

のまで、または対応する誘導体、特にエステルもしくはエーテルの形態で、またはそれの場合に、対応する生理学的に許容される化合物の形態で、特にその塩もしくは溶媒和物の形態で存在してよい。本発明による剤形は好ましくは、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、ナリド(nalide)、ナルメキソン(nalmexone)、ナロルフィン、またはナルフィン(naluphine)を含む群のうちから選択されるアンタゴニストを好ましくは、それぞれの場合に任意選択で、対応する生理学的に許容される化合物、特に塩基、塩、または溶媒和物の形態で含有せず；神経遮断薬、例えば、ハロペリドール、プロメタシン(promethazine)、フルフェナジン、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、クロルプロチキン(chlorpromazine)、ズクロベンチキソール、フルベンチキソール、プロチベンジル、ゾテピン、ベンペリドール、ピパンペロン、メルペロン、及びブロムペリドールを含む群のうちから選択される化合物を含有しない。

## 【0238】

さらに、本発明による剤形は好ましくは、苦味物質も含有しない。苦味物質及び使用有効量は、米国特許出願公開第2003/0064099A1号において見出すことができ、対応する開示は、本出願の開示と認められるべきであり、参照として本明細書に組み込まれる。苦味物質の例は、芳香油、例えば、ペパーミント油、ユーカリ油、クヘントウ油、メントール、果実香気物質、レモン、オレンジ、ライム、グレープフルーツもしくはこれらの混合物の香気物質、及び／または安息香酸デナトニウム(denatonium benzoate)である。

## 【0239】

したがって、本発明による剤形は好ましくは、薬理学的活性成分aのアンタゴニストも、苦味物質も含有しない。

## 【0240】

特に好ましい実施形態では、本発明による剤形は、  
合計数が20～600個の範囲内であり；かつ／または  
成分の実質的に同じ混合物から作製されていて；かつ／または  
実質的に同じサイズ、形状、重量、及び組成を有し；かつ／または  
円筒形状を有し；かつ／または  
実質的に同じ破壊強度を有し；  
少なくとも300Nの破壊強度を有し；かつ／または  
0.1mg～5mgの範囲内の平均個別重量を有し；かつ／または  
10mg～500mgの範囲内の全重量を有し；かつ／または  
全含有率が剤形の全重量に基づいて10重量%～80重量%の範囲内であり；かつ／または

剤形の残りの構成成分から分離された後も、タンパレジスタンスをもたらすようなタンパレジ Stanton であり；かつ／または  
剤形中に含有される薬理学的活性成分aの全量を含有し；かつ／または  
薬理学的活性成分aの実質的に同じ含有率を有し；かつ／または  
実質的に同じin vitro放出プロファイルを示し；かつ／または  
in vitro条件下での30分後に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分aの少なくとも80重量%を放出しており；かつ／または  
熱溶融押出によって熱成形されている、多数の粒子Aを含む。

## 【0241】

本発明による剤形は、薬理学的活性成分bの少なくとも1ポーションを、粒子(複数可)Aの外側に、1個または複数個の粒子B中に含む。

## 【0242】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分bの全量は、粒子(複数可)Aの外側に、粒子(複数可)B中に含有される。

## 【0243】

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全量のポーション  $b_B$  は、粒子（複数可）A の外側に、粒子（複数可）B 中に含有されるが、薬理学的活性成分 b の残りは、本発明による剤形の他の部分に含有される。

#### 【0244】

薬理学的活性成分 b の 1 ポーションが、1 個または複数個の粒子（複数可）A 中に存在する場合、前記ポーションは、「ポーション  $b_A$ 」と称される。前記ポーション  $b_A$  は、粒子（複数可）B 中に含有されず、粒子（複数可）A のコーティング中にも含有されず、粉末の形態でも存在せず、細粒の形態でも存在しない。

#### 【0245】

薬理学的活性成分 b の 1 ポーションが、粒子（複数可）A の外側に、1 個または複数個の粒子（複数可）B 中に存在する場合、前記ポーションは、「ポーション  $b_B$ 」と称される。前記ポーション  $b_B$  は、粒子（複数可）A 中に含有されず、粒子（複数可）A のコーティング中にも含有されず、粉末の形態でも存在せず、細粒の形態でも存在しない。

#### 【0246】

薬理学的活性成分 b の 1 ポーションが、粒子（複数可）A の外側に、粒子（複数可）A のコーティング中に存在する場合、前記ポーションは、「ポーション  $b_C$ 」と称される。前記ポーション  $b_C$  は、粒子（複数可）A 中に含有されず、粒子（複数可）A 中にも含有されず、粉末の形態でも存在せず、細粒の形態でも存在しない。

#### 【0247】

薬理学的活性成分 b の 1 ポーションが、粒子（複数可）A の外側に、細粒の形態で存在する場合、前記ポーションは、「ポーション  $b_G$ 」と称される。前記ポーション  $b_G$  は、粒子（複数可）A 中に含有されず、粒子（複数可）A のコーティング中にも含有されず、粒子（複数可）B 中にも含有されず、粉末の形態でも存在しない。

#### 【0248】

薬理学的活性成分 b の 1 ポーションが、粒子（複数可）A の外側に、粉末の形態で存在する場合、前記ポーションは、「ポーション  $b_P$ 」と称される。前記ポーション  $b_P$  は、粒子（複数可）A 中に含有されず、粒子（複数可）A のコーティング中にも含有されず、粒子（複数可）B 中にも含有されず、細粒の形態でも存在しない。

#### 【0249】

好ましくは、薬理学的活性成分 b の全量が、剤形の異なる位置に存在する複数のポーションに分割されている場合、薬理学的活性成分 b の全量は、好ましくは 3 つ以下のポーション、より好ましくは 2 つ以下のポーションに分割されている。

#### 【0250】

したがって、薬理学的活性成分 b の全量が、2 つのポーションに分割されている場合、ポーション  $b_B$  は、粒子（複数可）B 中に存在するが、好ましくは粒子（複数可）B 中に存在しない薬理学的活性成分 b の残量全体は、ポーション  $b_A$  として粒子（複数可）A 中に、またはポーション  $b_P$  として粉末の形態で、またはポーション  $b_C$  として粒子（複数可）A のコーティング中に、またはポーション  $b_G$  として粒子（複数可）A の外側に細粒の形態で存在する。

#### 【0251】

好ましくは、ポーション  $b_B$  対ポーション  $b_A$  の相対重量比、またはポーション  $b_B$  対ポーション  $b_P$  の相対重量比、またはポーション  $b_B$  対ポーション  $b_C$  の相対重量比、またはポーション  $b_B$  対ポーション  $b_G$  の相対重量比は、100 : 1 ~ 1 : 100、より好ましくは 50 : 1 ~ 1 : 50、さらにより好ましくは 10 : 1 ~ 1 : 10、またより好ましくは 5 : 1 ~ 1 : 5 の範囲内である。

#### 【0252】

好ましい一実施形態では、ポーション  $b_B$  の重量は、ポーション  $b_A$  の重量よりも大きいか、またはポーション  $b_B$  の重量は、ポーション  $b_P$  の重量よりも大きいか、またはポーション  $b_B$  の重量は、ポーション  $b_C$  の重量よりも大きいか、またはポーション  $b_B$  の重量は、ポーション  $b_G$  の重量よりも大きい。

10

20

30

40

50

## 【0253】

別の好ましい実施形態では、ポーション $b_A$ の重量は、ポーション $b_B$ の重量よりも大きいか、またはポーション $b_P$ の重量は、ポーション $b_B$ の重量よりも大きいか、またはポーション $b_C$ の重量は、ポーション $b_B$ の重量よりも大きいか、またはポーション $b_G$ の重量は、ポーション $b_B$ の重量よりも大きい。

## 【0254】

剤形中での薬理学的活性成分 $a$ 及び薬理学的活性成分 $b$ 特に好ましい分散を、実施形態 $X^1 \sim X^{25}$ として、本明細書において下記の表においてまとめる：

【表4】

|          | 粒子(複数可) A中の<br>薬理学的活性成分 $a$ | 粒子(複数可) A中の<br>薬理学的活性成分 $b$ | 粒子(複数可) B中の<br>薬理学的活性成分 $b$ | 粒子(複数可) Aの<br>コーティング中の<br>薬理学的活性成分 $b$ | 粉末の形態の薬理学<br>的活性成分 $b$ | 細粒の形態の薬理学<br>的活性成分 $b$ |
|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|------------------------|------------------------|
| $X^1$    | $a_{\Sigma}$                | $b_{\Sigma}$                | —                           | —                                      | —                      | —                      |
| $X^2$    | $a_{\Sigma}$                | —                           | $b_{\Sigma}$                | —                                      | —                      | —                      |
| $X^3$    | $a_{\Sigma}$                | —                           | —                           | $b_{\Sigma}$                           | —                      | —                      |
| $X^4$    | $a_{\Sigma}$                | —                           | —                           | —                                      | $b_{\Sigma}$           | —                      |
| $X^5$    | $a_{\Sigma}$                | —                           | —                           | —                                      | —                      | $b_{\Sigma}$           |
| $X^6$    | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | $b_B$                       | —                                      | —                      | —                      |
| $X^7$    | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | —                           | $b_C$                                  | —                      | —                      |
| $X^8$    | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | —                           | —                                      | $b_P$                  | —                      |
| $X^9$    | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | —                           | —                                      | —                      | $b_G$                  |
| $X^{10}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | $b_B$                       | $b_C$                                  | —                      | —                      |
| $X^{12}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | $b_B$                       | —                                      | $b_P$                  | —                      |
| $X^{13}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | $b_B$                       | —                                      | —                      | $b_G$                  |
| $X^{14}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | —                           | $b_C$                                  | $b_P$                  | —                      |
| $X^{15}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | —                           | $b_C$                                  | —                      | $b_G$                  |
| $X^{16}$ | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | $b_B$                       | $b_C$                                  | —                      | —                      |
| $X^{17}$ | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | $b_B$                       | —                                      | $b_P$                  | —                      |
| $X^{18}$ | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | $b_B$                       | —                                      | —                      | $b_G$                  |
| $X^{19}$ | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | —                           | $b_C$                                  | $b_P$                  | —                      |
| $X^{20}$ | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | —                           | $b_C$                                  | —                      | $b_G$                  |
| $X^{21}$ | $a_{\Sigma}$                | $b_A$                       | —                           | —                                      | $b_P$                  | $b_G$                  |
| $X^{22}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | $b_B$                       | $b_C$                                  | $b_P$                  | —                      |
| $X^{23}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | $b_B$                       | $b_C$                                  | —                      | $b_G$                  |
| $X^{24}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | $b_B$                       | —                                      | $b_P$                  | $b_G$                  |
| $X^{25}$ | $a_{\Sigma}$                | —                           | —                           | $b_C$                                  | $b_P$                  | $b_G$                  |

$a_{\Sigma}$ は、薬理学的活性成分 $a$ の全量を指す。

$b_{\Sigma}$ は、薬理学的活性成分 $b$ の全量を指す。

$b_A$ は、粒子(複数可) A中に含有される薬理学的活性成分 $b$ のポーションを指す。

$b_B$ は、粒子(複数可) B中に含有される薬理学的活性成分 $b$ のポーションを指す。

$b_C$ は、粒子(複数可) Aのコーティング中に含有される薬理学的活性成分 $b$ のポーションを指す。

$b_G$ は、細粒中に含有される薬理学的活性成分 $b$ のポーションを指す。

$b_P$ は、粉末の形態で含有される薬理学的活性成分 $b$ のポーションを指す。

## 【0255】

10

20

30

40

50

本発明による剤形の好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b のポーション  $b_B$  は、粒子（複数可）B 中に含有されており、薬理学的活性成分 b のポーション  $b_p$ 、好ましくは残りは、粒子（複数可）A の外側に、粉末の形態で含有されている。

#### 【0256】

本明細書では、「粉末」は、振盪または傾斜させた場合に、自由流動してもよいが、自由流動するは必要がない多数の非常に微細な粒子から構成される任意の乾燥したバルク固体を指す。

#### 【0257】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全含有量に対するポーション  $b_p$  の含有率は、少なくとも 10 重量%、または少なくとも 20 重量%、または少なくとも 30 重量%、または少なくとも 40 重量%、または少なくとも 50 重量%、または少なくとも 60 重量%、または少なくとも 70 重量%、または少なくとも 80 重量%、または少なくとも 90 重量%、または約 100 重量%である。10

#### 【0258】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全含有量に対するポーション  $b_p$  の含有率は、90 重量%以下、または 80 重量%以下、または 70 重量%以下、または 60 重量%以下、または 50 重量%以下、または 40 重量%以下、または 30 重量%以下、または 20 重量%以下、または 10 重量%以下である。20

#### 【0259】

剤形が、薬理学的活性成分 b の粉末がカプセル中に、粒子（複数可）A 及び任意選択で、さらなる成分と一緒にばらばらに含有されているカプセル剤であることが好ましい。20

#### 【0260】

粉末は、薬理学的活性成分 b の急速放出、好ましくは即時放出をもたらす。好ましくは *in vitro* 条件下での 30 分後に、剤形は、剤形中に粉末の形態で元々含有された薬理学的活性成分 b（ポーション  $b_p$ ）の少なくとも 80 重量%を放出している。任意選択で存在するポーション  $b_A$ 、 $b_B$  及び  $b_C$  と比較すると、粉末は、比較的急速な放出をもたらすことが見出されている。好ましい実施形態では、*in vitro* 条件下で、剤形中に粉末の形態で元々含有された薬理学的活性成分 b の少なくとも 80 重量%が、28 分後、または 26 分後、または 24 分後、または 22 分後、または 20 分後、または 18 分後、または 16 分後、または 14 分後、または 12 分後、または 10 分後に放出されている。30

#### 【0261】

本発明による剤形の好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b のポーション  $b_B$  は、粒子（複数可）B 中に含有されており、薬理学的活性成分 b のポーション  $b_A$ 、好ましくは残りは、粒子（複数可）A 中に含有されている。

#### 【0262】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全含有量に対するポーション  $b_A$  の含有率は、少なくとも 10 重量%、または少なくとも 20 重量%、または少なくとも 30 重量%、または少なくとも 40 重量%、または少なくとも 50 重量%、または少なくとも 60 重量%、または少なくとも 70 重量%、または少なくとも 80 重量%、または少なくとも 90 重量%、または約 100 重量%である。40

#### 【0263】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全含有量に対するポーション  $b_A$  の含有率は、90 重量%以下、または 80 重量%以下、または 70 重量%以下、または 60 重量%以下、または 50 重量%以下、または 40 重量%以下、または 30 重量%以下、または 20 重量%以下、または 10 重量%以下である。

#### 【0264】

好ましい一実施形態では、粒子（複数可）A 中の薬理学的活性成分 b の含有率は、それぞれの場合に、粒子（複数可）A の全重量に基づいて  $2.0 \pm 1.9$  重量%、または  $2.5 \pm 2.4$  重量%、または  $3.0 \pm 2.9$  重量%、または  $3.5 \pm 3.4$  重量%、または

10

20

30

40

50

4 . 0 ± 3 . 9 重量%、または 4 . 5 ± 4 . 4 重量%、または 5 . 0 ± 4 . 9 重量%、または 5 . 5 ± 5 . 4 重量%、または 6 . 0 ± 5 . 9 重量%；より好ましくは 2 . 0 ± 1 . 7 重量%、または 2 . 5 ± 2 . 2 重量%、または 3 . 0 ± 2 . 6 重量%、または 3 . 5 ± 3 . 1 重量%、または 4 . 0 ± 3 . 5 重量%、または 4 . 5 ± 4 . 0 重量%、または 5 . 0 ± 4 . 4 重量%、または 5 . 5 ± 4 . 9 重量%、または 6 . 0 ± 5 . 3 重量%、または 6 . 5 ± 5 . 8 重量%、または 7 . 0 ± 6 . 3 重量%、または 7 . 5 ± 6 . 9 重量%、または 8 . 0 ± 7 . 4 重量%、または 8 . 5 ± 8 . 0 重量%、または 9 . 0 ± 8 . 5 重量%、または 9 . 5 ± 9 . 0 重量%、または 10 ± 9 . 5 重量%、または 11 ± 10 重量%、または 12 ± 11 重量%、または 13 ± 12 重量%、または 14 ± 13 重量%、または 15 ± 14 重量%；さらにより好ましくは 2 . 0 ± 1 . 5 重量%、または 2 . 5 ± 2 . 0 重量%、または 3 . 0 ± 2 . 3 重量%、または 3 . 5 ± 2 . 8 重量%、または 4 . 0 ± 3 . 1 重量%、または 4 . 5 ± 3 . 6 重量%、または 5 . 0 ± 3 . 9 重量%、または 5 . 5 ± 4 . 4 重量%、または 6 . 0 ± 4 . 7 重量%、または 6 . 5 ± 5 . 2 重量%、または 7 . 0 ± 5 . 8 重量%、または 7 . 5 ± 6 . 2 重量%、または 8 . 0 ± 6 . 8 重量%、または 8 . 5 ± 7 . 0 重量%、または 9 . 0 ± 7 . 5 重量%、または 9 . 5 ± 8 . 0 重量%、または 10 ± 9 . 0 重量%、または 11 ± 9 . 5 重量%、または 12 ± 10 重量%、または 13 ± 11 重量%、または 14 ± 12 重量%、または 15 ± 13 重量%；またより好ましくは 2 . 0 ± 1 . 3 重量%、または 2 . 5 ± 1 . 8 重量%、または 3 . 0 ± 2 . 0 重量%、または 3 . 5 ± 2 . 5 重量%、または 4 . 0 ± 2 . 7 重量%、または 4 . 5 ± 3 . 2 重量%、または 5 . 0 ± 3 . 4 重量%、または 5 . 5 ± 3 . 9 重量%、または 6 . 0 ± 4 . 1 重量%、または 6 . 5 ± 4 . 7 重量%、または 7 . 0 ± 5 . 2 重量%、または 7 . 5 ± 5 . 7 重量%、または 8 . 0 ± 6 . 2 重量%、または 8 . 5 ± 6 . 0 重量%、または 9 . 0 ± 6 . 5 重量%、または 9 . 5 ± 7 . 0 重量%、または 10 ± 8 . 5 重量%、または 11 ± 9 重量%、または 12 ± 10 重量%、または 13 ± 11 重量%、または 14 ± 12 重量%、または 15 ± 13 重量%；なおより好ましくは 2 . 0 ± 1 . 1 重量%、または 2 . 5 ± 1 . 6 重量%、または 3 . 0 ± 1 . 7 重量%、または 3 . 5 ± 2 . 2 重量%、または 4 . 0 ± 2 . 4 重量%、または 4 . 5 ± 2 . 8 重量%、または 5 . 0 ± 2 . 9 重量%、または 5 . 5 ± 3 . 4 重量%、または 6 . 0 ± 3 . 5 重量%、または 6 . 5 ± 4 . 2 重量%、または 7 . 0 ± 4 . 7 重量%、または 7 . 5 ± 5 . 2 重量%、または 8 . 0 ± 5 . 7 重量%、または 8 . 5 ± 5 . 0 重量%、または 9 . 0 ± 5 . 5 重量%、または 9 . 5 ± 6 . 0 重量%、または 10 ± 6 . 5 重量%、または 11 ± 8 重量%、または 12 ± 9 重量%、または 13 ± 10 重量%、または 14 ± 11 重量%、または 15 ± 12 重量%；最も好ましくは 2 . 0 ± 0 . 9 重量%、または 2 . 5 ± 1 . 4 重量%、または 3 . 0 ± 1 . 4 重量%、または 3 . 5 ± 1 . 9 重量%、または 4 . 0 ± 2 . 1 重量%、または 4 . 5 ± 2 . 4 重量%、または 5 . 0 ± 2 . 4 重量%、または 5 . 5 ± 2 . 9 重量%、または 6 . 0 ± 2 . 9 重量%、または 6 . 5 ± 3 . 2 重量%、または 7 . 0 ± 3 . 7 重量%、または 7 . 5 ± 4 . 2 重量%、または 8 . 0 ± 4 . 7 重量%、または 8 . 5 ± 4 . 0 重量%、または 9 . 0 ± 4 . 5 重量%、または 9 . 5 ± 5 . 0 重量%、または 10 ± 5 . 5 重量%、または 11 ± 7 重量%、または 12 ± 8 重量%、または 13 ± 9 重量%、または 14 ± 10 重量%、または 15 ± 11 重量%；特に 2 . 0 ± 0 . 7 重量%、または 2 . 5 ± 1 . 2 重量%、または 3 . 0 ± 1 . 1 重量%、または 3 . 5 ± 1 . 6 重量%、または 4 . 0 ± 1 . 8 重量%、または 4 . 5 ± 2 . 0 重量%、または 5 . 0 ± 1 . 9 重量%、または 5 . 5 ± 2 . 4 重量%、または 6 . 0 ± 2 . 3 重量%、または 6 . 5 ± 2 . 7 重量%、または 7 . 0 ± 3 . 2 重量%、または 7 . 5 ± 3 . 7 重量%、または 8 . 0 ± 4 . 2 重量%、または 8 . 5 ± 2 . 0 重量%、または 9 . 0 ± 2 . 5 重量%、または 9 . 5 ± 3 . 0 重量%、または 10 ± 3 . 5 重量%、または 11 ± 4 . 0 重量%、または 12 ± 5 . 0 重量%、または 13 ± 6 . 0 重量%、または 14 ± 7 . 0 重量%、または 15 ± 8 . 0 重量%の範囲内である。

## 【0265】

粒子（複数可）Aは、薬理学的活性成分bの急速放出、好ましくは即時放出をもたらす

10

20

30

40

50

。好ましくは in vitro 条件下での 30 分後に、粒子（複数可）A は、粒子（複数可）A（ポーション b<sub>A</sub>）中に元々含有された薬理学的活性成分 b の少なくとも 80 重量%を放出している。

#### 【0266】

本発明による剤形の好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b のポーション b<sub>B</sub> は、粒子（複数可）B 中に含有されており、薬理学的活性成分 b のポーション b<sub>C</sub>、好ましくは残りは、粒子（複数可）A のコーティング中に含有されている。

#### 【0267】

本発明による粒子（複数可）A は好ましくは、従来のフィルムコーティング組成物でフィルムコーティングされる。そのようなコーティング組成物は好ましくは、薬理学的活性成分 b のポーション b<sub>C</sub> と混合されて、粒子（複数可）A の外面に適用される。

10

#### 【0268】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全含有量に対するポーション b<sub>C</sub> の含有率は、少なくとも 10 重量%、または少なくとも 20 重量%、または少なくとも 30 重量%、または少なくとも 40 重量%、または少なくとも 50 重量%、または少なくとも 60 重量%、または少なくとも 70 重量%、または少なくとも 80 重量%、または少なくとも 90 重量%、または約 100 重量%である。

#### 【0269】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全含有量に対するポーション b<sub>C</sub> の含有率は、90 重量%以下、または 80 重量%以下、または 70 重量%以下、または 60 重量%以下、または 50 重量%以下、または 40 重量%以下、または 30 重量%以下、または 20 重量%以下、または 10 重量%以下である。

20

#### 【0270】

好ましい一実施形態では、粒子（複数可）A のコーティング中の薬理学的活性成分 b の含有率は、それぞれの場合に、粒子（複数可）A の全重量に基づいて、または粒子（複数可）A のコーティングの全重量に基づいて 2.0 ± 1.9 重量%、または 2.5 ± 2.4 重量%、または 3.0 ± 2.9 重量%、または 3.5 ± 3.4 重量%、または 4.0 ± 3.9 重量%、または 4.5 ± 4.4 重量%、または 5.0 ± 4.9 重量%、または 5.5 ± 5.4 重量%、または 6.0 ± 5.9 重量%；より好ましくは 2.0 ± 1.7 重量%、または 2.5 ± 2.2 重量%、または 3.0 ± 2.6 重量%、または 3.5 ± 3.1 重量%、または 4.0 ± 3.5 重量%、または 4.5 ± 4.0 重量%、または 5.0 ± 4.4 重量%、または 5.5 ± 4.9 重量%、または 6.0 ± 5.3 重量%、または 6.5 ± 5.8 重量%、または 7.0 ± 6.3 重量%、または 7.5 ± 6.9 重量%、または 8.0 ± 7.4 重量%、または 8.5 ± 8.0 重量%、または 9.0 ± 8.5 重量%、または 9.5 ± 9.0 重量%、または 10.0 ± 9.5 重量%、または 11.0 ± 10.0 重量%、または 12.0 ± 11.0 重量%、または 13.0 ± 12.0 重量%、または 14.0 ± 13.0 重量%、または 15.0 ± 14.0 重量%；さらにより好ましくは 2.0 ± 1.5 重量%、または 2.5 ± 2.0 重量%、または 3.0 ± 2.3 重量%、または 3.5 ± 2.8 重量%、または 4.0 ± 3.1 重量%、または 4.5 ± 3.6 重量%、または 5.0 ± 3.9 重量%、または 5.5 ± 4.4 重量%、または 6.0 ± 4.7 重量%、または 6.5 ± 5.2 重量%、または 7.0 ± 5.8 重量%、または 7.5 ± 6.2 重量%、または 8.0 ± 6.8 重量%、または 8.5 ± 7.0 重量%、または 9.0 ± 7.5 重量%、または 9.5 ± 8.0 重量%、または 10.0 ± 9.0 重量%、または 11.0 ± 9.5 重量%、または 12.0 ± 10.0 重量%、または 13.0 ± 11.0 重量%、または 14.0 ± 12.0 重量%、または 15.0 ± 13.0 重量%；またより好ましくは 2.0 ± 1.3 重量%、または 2.5 ± 1.8 重量%、または 3.0 ± 2.0 重量%、または 3.5 ± 2.5 重量%、または 4.0 ± 2.7 重量%、または 4.5 ± 3.2 重量%、または 5.0 ± 3.4 重量%、または 5.5 ± 3.9 重量%、または 6.0 ± 4.1 重量%、または 6.5 ± 4.7 重量%、または 7.0 ± 5.2 重量%、または 7.5 ± 5.7 重量%、または 8.0 ± 6.2 重量%、または 8.5 ± 6.0 重量%、または 9.0 ± 6.5 重量%、または 9.5 ± 7.0 重量%、または 10.0 ± 8.5 重量%、または 11.0 ± 9.0 重量%。

30

40

50

%、または $12 \pm 10$ 重量%、または $13 \pm 11$ 重量%、または $14 \pm 12$ 重量%、または $15 \pm 13$ 重量%；なにより好ましくは $2.0 \pm 1.1$ 重量%、または $2.5 \pm 1.6$ 重量%、または $3.0 \pm 1.7$ 重量%、または $3.5 \pm 2.2$ 重量%、または $4.0 \pm 2.4$ 重量%、または $4.5 \pm 2.8$ 重量%、または $5.0 \pm 2.9$ 重量%、または $5.5 \pm 3.4$ 重量%、または $6.0 \pm 3.5$ 重量%、または $6.5 \pm 4.2$ 重量%、または $7.0 \pm 4.7$ 重量%、または $7.5 \pm 5.2$ 重量%、または $8.0 \pm 5.7$ 重量%、または $8.5 \pm 5.0$ 重量%、または $9.0 \pm 5.5$ 重量%、または $9.5 \pm 6.0$ 重量%、または $10 \pm 6.5$ 重量%、または $11 \pm 8$ 重量%、または $12 \pm 9$ 重量%、または $13 \pm 10$ 重量%、または $14 \pm 11$ 重量%、または $15 \pm 12$ 重量%；最も好ましくは $2.0 \pm 0.9$ 重量%、または $2.5 \pm 1.4$ 重量%、または $3.0 \pm 1.4$ 重量%、または $3.5 \pm 1.9$ 重量%、または $4.0 \pm 2.1$ 重量%、または $4.5 \pm 2.4$ 重量%、または $5.0 \pm 2.4$ 重量%、または $5.5 \pm 2.9$ 重量%、または $6.0 \pm 2.9$ 重量%、または $6.5 \pm 3.2$ 重量%、または $7.0 \pm 3.7$ 重量%、または $7.5 \pm 4.2$ 重量%、または $8.0 \pm 4.7$ 重量%、または $8.5 \pm 4.0$ 重量%、または $9.0 \pm 4.5$ 重量%、または $9.5 \pm 5.0$ 重量%、または $10 \pm 5.5$ 重量%、または $11 \pm 7$ 重量%、または $12 \pm 8$ 重量%、または $13 \pm 9$ 重量%、または $14 \pm 10$ 重量%、または $15 \pm 11$ 重量%；特に $2.0 \pm 0.7$ 重量%、または $2.5 \pm 1.2$ 重量%、または $3.0 \pm 1.1$ 重量%、または $3.5 \pm 1.6$ 重量%、または $4.0 \pm 1.8$ 重量%、または $4.5 \pm 2.0$ 重量%、または $5.0 \pm 2.3$ 重量%、または $5.5 \pm 2.7$ 重量%、または $6.0 \pm 3.2$ 重量%、または $6.5 \pm 3.7$ 重量%、または $7.0 \pm 4.2$ 重量%、または $7.5 \pm 4.7$ 重量%、または $8.0 \pm 5.0$ 重量%、または $8.5 \pm 5.5$ 重量%、または $9.0 \pm 6.0$ 重量%、または $9.5 \pm 6.5$ 重量%、または $10 \pm 7$ 重量%、または $11 \pm 8$ 重量%の範囲内である。  
10

## 【0271】

粒子（複数可）Aのコーティングは、薬理学的活性成分bの急速放出、好ましくは即時放出をもたらす。好ましくはin vitro条件下での30分後に、粒子（複数可）Aのコーティングは、粒子（複数可）Aのコーティング中に元々含有された薬理学的活性成分b（ポーションb<sub>c</sub>）の少なくとも80重量%を放出している。  
20

## 【0272】

本発明によれば、薬理学的活性成分bの少なくとも1ポーションb<sub>p</sub>は、粒子（複数可）Aとは異なる粒子（複数可）B中に含有される。  
30

## 【0273】

剤形の粒子（複数可）Bは、剤形の粒子（複数可）Aとは異なる。しかしながら、好ましい一実施形態では、潜在的な乱用者が粒子（複数可）Aを粒子（複数可）Bから手作業で分離することができないように、粒子（複数可）Bは、粒子（複数可）Aとは視覚的に区別不可能である。この実施形態によれば、粒子（複数可）A及び粒子（複数可）Bは、実質的に同じサイズ、形状、色、重量、密度、形態、表面外観などを有する。この実施形態は、薬理学的活性成分aが、薬理学的活性成分bよりも乱用されやすい場合に、特に有利である。これらの状況下では、粒子（複数可）B中に含有されるすべての添加剤は、例えば、溶媒抽出に対する抵抗性に関して剤形のタンパレジスタンス全体に寄与する。潜在的な乱用は、粒子（複数可）B中に含有されるタンパレジスタント添加剤を、粒子（複数可）B中に含有される乱用の可能性を有する薬理学的活性成分aから手作業で分離することができない。  
40

## 【0274】

粒子（複数可）Bは、薬理学的活性成分bの急速放出、好ましくは即時放出をもたらす。好ましくはin vitro条件下での30分後に、粒子（複数可）Bは、粒子（複数可）B中に元々含有された薬理学的活性成分b（ポーションb<sub>B</sub>）の少なくとも80重量%を放出している。  
50

## 【0275】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形は、1個の粒子Bを含む。

【0276】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形は、複数個の粒子Bを含む。好ましくは剤形は、少なくとも2個、または少なくとも3個、または少なくとも4個、または少なくとも5個の粒子Bを含む。好ましくは剤形は、10個以下、または9個以下、または8個以下、または7個以下の粒子Bを含む。

【0277】

好ましくは、剤形が、1個よりも多い粒子Bを含有する場合、個々の粒子Bは、同じか、または異なるサイズ、形状、及び／または組成を有してよい。好ましくはすべての粒子Bは、成分の同じ混合物から作製され、実質的に同じサイズ及び形状及び組成である。

10

【0278】

本発明による剤形の粒子(複数可)Aについて、特に個数、サイズ、形状、剤形中での含有率、構成成分の性質、構成成分の品質、及び機能特性(タンパレジスタンス及び放出プロファイルなど)に関して上述してきたすべての好ましい実施形態は、同様に、かつ独立に、本発明による剤形の粒子(複数可)Bにも当てはまり、したがって、本明細書において下記で繰り返さない。しかしながら、薬理学的活性成分aが、薬理学的活性成分bによって置き換えられることとなる。

【0279】

好ましくは、粒子Bは、  
その中に薬理学的活性成分bのポーション $b_B$ が包埋されるポリマーマトリックスを含み；かつ／または  
少なくとも300Nの破壊強度を有する。

20

【0280】

好ましい実施形態では、粒子(複数可)Bの含有率は、剤形の全重量に基づいて少なくとも2.5重量%、少なくとも5重量%、少なくとも7.5重量%または少なくとも10重量%；少なくとも12.5重量%、少なくとも15重量%、少なくとも17.5重量%または少なくとも20重量%；少なくとも22.5重量%、少なくとも25重量%、少なくとも27.5重量%または少なくとも30重量%；少なくとも32.5重量%、少なくとも35重量%、少なくとも37.5重量%または少なくとも40重量%；より好ましくは少なくとも42.5重量%、少なくとも45重量%、少なくとも47.5重量%または少なくとも50重量%；さらにより好ましくは少なくとも52.5重量%、少なくとも55重量%、少なくとも57.5重量%または少なくとも60重量%；またより好ましくは少なくとも62.5重量%、少なくとも65重量%、少なくとも67.5重量%または少なくとも60重量%；最も好ましくは少なくとも72.5重量%、少なくとも75重量%、少なくとも77.5重量%または少なくとも70重量%；特に少なくとも82.5重量%、少なくとも85重量%、少なくとも87.5重量%または少なくとも90重量%である。

30

【0281】

好ましくは、粒子(複数可)Bの含有率は、剤形の全重量に基づいて多くても90重量%、多くても87.5重量%、多くても85重量%、または多くても82.5重量%；より好ましくは多くても80重量%、多くても77.5重量%、多くても75重量%または多くても72.5重量%；さらにより好ましくは多くても70重量%、多くても67.5重量%、多くても65重量%または多くても62.5重量%；またより好ましくは多くても60重量%、多くても57.5重量%、多くても55重量%または多くても52.5重量%；最も好ましくは多くても50重量%、多くても47.5重量%、多くても45重量%または多くても42.5重量%；特に多くても40重量%、多くても37.5重量%、または多くても35重量%である。

40

【0282】

好ましくは、薬理学的活性成分bの全含有量は、粒子(複数可)Bの全重量に基づいて0.01～99.99重量%超、より好ましくは0.1～99.9重量%、さらにより好

50

ましくは 5 ~ 95 重量 % の範囲内である。好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b の全含有量は、粒子（複数可）B の全重量に基づいて  $20 \pm 6$  重量 %、 $30 \pm 6$  重量 % または  $40 \pm 6$  重量 %、より好ましくは  $20 \pm 5$  重量 %、 $30 \pm 5$  重量 % または  $40 \pm 5$  重量 %、さらにより好ましくは  $20 \pm 4$  重量 %、 $30 \pm 4$  重量 % または  $40 \pm 4$  重量 %、最も好ましくは  $20 \pm 3$  重量 %、 $30 \pm 3$  重量 % または  $40 \pm 3$  重量 % 特に  $20 \pm 2$  重量 %、 $30 \pm 2$  重量 % または  $40 \pm 2$  重量 % の範囲内である。別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 b の全含有量は、粒子（複数可）B の全重量に基づいて  $50 \pm 20$  重量 %、 $60 \pm 20$  重量 %、 $70 \pm 20$  重量 % または  $80 \pm 20$  重量 %、より好ましくは  $50 \pm 15$  重量 %、 $60 \pm 15$  重量 %、 $70 \pm 15$  重量 % または  $80 \pm 15$  重量 %、さらにより好ましくは  $50 \pm 12$  重量 %、 $60 \pm 12$  重量 %、 $70 \pm 12$  重量 % または  $80 \pm 12$  重量 %、最も好ましくは  $50 \pm 10$  重量 %、 $60 \pm 10$  重量 %、 $70 \pm 10$  重量 % または  $80 \pm 10$  重量 %、特に  $50 \pm 5$  重量 %、 $60 \pm 5$  重量 %、 $70 \pm 5$  重量 % または  $80 \pm 5$  重量 % の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、薬理学的活性成分 b の全含有率は、粒子（複数可）B の全重量に基づいて  $90 \pm 10$  重量 %、より好ましくは  $90 \pm 8$  重量 %、さらにより好ましくは  $90 \pm 6$  重量 %、最も好ましくは  $90 \pm 4$  重量 % 特に  $90 \pm 2$  重量 % の範囲内である。10

#### 【0283】

特に好ましい実施形態では、本発明による剤形は、  
その中に薬理学的活性成分 b が包埋されるポリマー・マトリックスを含み；かつ / または  
合計数が 20 ~ 600 個の範囲内であり；かつ / または  
成分の実質的に同じ混合物から作製されていて；かつ / または  
実質的に同じサイズ、形状、重量、及び組成を有し；かつ / または  
円筒形状を有し；かつ / または  
実質的に同じ破壊強度を有し；  
少なくとも 300 N の破壊強度を有し；かつ / または  
0.1 mg ~ 5 mg の範囲内の平均個別重量を有し；かつ / または  
10 mg ~ 500 mg の範囲内の全重量を有し；かつ / または  
全含有率が剤形の全重量に基づいて 10 重量 % ~ 80 重量 % の範囲内であり；かつ / または  
または

それらが剤形の残りの構成成分から分離された後も、タンパレジスタンスをもたらすよ  
うなタンパレジメントであり；かつ / または

剤形中に含有される薬理学的活性成分 b の全量を含有し；かつ / または  
薬理学的活性成分 b の実質的に同じ含有率を有し；かつ / または  
実質的に同じ in vitro 放出プロファイルを示し；かつ / または  
in vitro 条件下での 30 分後に、剤形中に元々含有された薬理学的活性成分 b の少なくとも 80 重量 % を放出しており；かつ / または  
熱溶融押出によって熱成形されている、多数の粒子（複数可）B を含む。

#### 【0284】

好ましくは、剤形中での粒子（複数可）A 対粒子（複数可）B の相対重量比は、粒子 A の全重量に、かつ粒子（複数可）B の全重量に基づいて  $1 : 10 \sim 10 : 1$ 、より好ましくは  $1 : 8 \sim 8 : 1$ 、さらにより好ましくは  $1 : 7 \sim 6 : 1$ 、なおより好ましくは  $1 : 6 \sim 5 : 1$ 、またより好ましくは  $1 : 5 \sim 4 : 1$ 、最も好ましくは  $1 : 4 \sim 3 : 1$ 、特に  $1 : 3 \sim 2 : 1$ 、または  $1 : 2 \sim 1 : 1$  である。40

#### 【0285】

本発明による剤形の好ましい一実施形態では、薬理学的活性成分 b<sub>B</sub> は、粒子 B 中に含有され、薬理学的活性成分 b<sub>G</sub> のポーション b<sub>G</sub>、好ましくは残りは、粒子 A の外側及び粒子 B の外側に、細粒の形態で含有されている。細粒は、粒子（複数可）A 及び粒子（複数可）B も含むばらばらの材料の堆積、例えば、カプセル充填物の形態で、またはその中に粒子（複数可）A 及び粒子（複数可）B が包埋される錠剤の外側マトリックス材料を形成してよい圧縮材料として存在してよい。50

## 【0286】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分bの全含有量に対するポーションb<sub>G</sub>の含有率は、少なくとも10重量%、または少なくとも20重量%、または少なくとも30重量%、または少なくとも40重量%、または少なくとも50重量%、または少なくとも60重量%、または少なくとも70重量%、または少なくとも80重量%、または少なくとも90重量%、または約100重量%である。

## 【0287】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形中に含有される薬理学的活性成分bの全含有量に対するポーションb<sub>G</sub>の含有率は、90重量%以下、または80重量%以下、または70重量%以下、または60重量%以下、または50重量%以下、または40重量%以下、または30重量%以下、または20重量%以下、または10重量%以下である。

10

## 【0288】

細粒は、薬理学的活性成分bの急速放出、好ましくは即時放出をもたらす。好ましくはin vitro条件下での30分後に、細粒は、細粒中に元々含有された薬理学的活性成分b(ポーションb<sub>G</sub>)の少なくとも80重量%を放出している。任意選択で存在するポーションb<sub>A</sub>、b<sub>P</sub>、及びb<sub>C</sub>と比較すると、細粒は、比較的急速な放出をもたらすことが見出されている。好ましい実施形態では、in vitro条件下で、細粒中に元々含有された薬理学的活性成分bの少なくとも80重量%が、28分後、または26分後、または24分後、または22分後、または20分後、または18分後、または16分後、または14分後、または12分後、または10分後に放出されている。

20

## 【0289】

好ましい一実施形態では、細粒中の薬理学的活性成分bの含有率は、細粒の全重量に基づいて40.00±35.00重量%、より好ましくは40.00±30.00重量%、さらにより好ましくは40.00±25.00重量%、またより好ましくは40.00±20.00重量%、なおより好ましくは40.00±15.00重量%、最も好ましくは40.00±10.00重量%、特に40.00±5.00重量%の範囲内である。

## 【0290】

別の好ましい実施形態では、細粒中の薬理学的活性成分bの含有率は、細粒の全重量に基づいて50.00±35.00重量%、より好ましくは50.00±30.00重量%、さらにより好ましくは50.00±25.00重量%、またより好ましくは50.00±20.00重量%、なおより好ましくは50.00±15.00重量%、最も好ましくは50.00±10.00重量%、特に50.00±5.00重量%の範囲内である。

30

## 【0291】

さらに別の好ましい実施形態では、細粒中の薬理学的活性成分bの含有率は、細粒の全重量に基づいて60.00±35.00重量%、より好ましくは60.00±30.00重量%、さらにより好ましくは60.00±25.00重量%、またより好ましくは60.00±20.00重量%、なおより好ましくは60.00±15.00重量%、最も好ましくは60.00±10.00重量%、特に60.00±5.00重量%の範囲内である。

## 【0292】

また別の好ましい実施形態では、細粒中の薬理学的活性成分bの含有率は、細粒の全重量に基づいて70.00±28.00重量%、より好ましくは70.00±24.00重量%、さらにより好ましくは70.00±20.00重量%、またより好ましくは70.00±16.00重量%、なおより好ましくは70.00±12.00重量%、最も好ましくは70.00±8.00重量%、特に70.00±4.00重量%の範囲内である。

40

## 【0293】

好ましくは、本発明による細粒は、糖、例えば、ラクトース、糖アルコール、例えば、マンニトール、またはセルロース及びその誘導体、例えば、微結晶性セルロースなどの增量剤または結合剤を含む。

## 【0294】

50

好ましい一実施形態では、細粒中の增量剤／結合剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $20.00 \pm 18.00$ 重量%、より好ましくは $20.00 \pm 16.00$ 重量%、さらにより好ましくは $20.00 \pm 14.00$ 重量%、またより好ましくは $20.00 \pm 12.00$ 重量%、なおより好ましくは $20.00 \pm 10.00$ 重量%、最も好ましくは $20.00 \pm 7.50$ 重量%、特に $20.00 \pm 5.00$ 重量%の範囲内である。

#### 【0295】

別の好ましい実施形態では、細粒中の增量剤／結合剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $30.00 \pm 28.00$ 重量%、より好ましくは $30.00 \pm 24.00$ 重量%、さらにより好ましくは $30.00 \pm 20.00$ 重量%、またより好ましくは $30.00 \pm 16.00$ 重量%、なおより好ましくは $30.00 \pm 12.00$ 重量%、最も好ましくは $30.00 \pm 8.00$ 重量%、特に $30.00 \pm 4.00$ 重量%の範囲内である。  
10

#### 【0296】

さらに別の好ましい実施形態では、細粒中の增量剤／結合剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $40.00 \pm 35.00$ 重量%、より好ましくは $40.00 \pm 30.00$ 重量%、さらにより好ましくは $40.00 \pm 25.00$ 重量%、またより好ましくは $40.00 \pm 20.00$ 重量%、なおより好ましくは $40.00 \pm 15.00$ 重量%、最も好ましくは $40.00 \pm 10.00$ 重量%、特に $40.00 \pm 5.00$ 重量%の範囲内である。

#### 【0297】

好ましくは、本発明による細粒は、崩壊剤を含む。

#### 【0298】

適切な崩壊剤は、当業者に公知であり、好ましくは多糖、デンプン、デンプン誘導体、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、アクリラート、ガス放出物質、及び上述のもののいずれかの混合物からなる群から選択される。  
20

#### 【0299】

好ましいデンプンには、限定されないが、「標準デンプン」(例えば、天然トウモロコシデンプン)及び化デンプン(例えば、starch 1500)が含まれる。

#### 【0300】

好ましいデンプン誘導体には、限定されないが、デンブングリコール酸ナトリウム(カルボキシメチルデンプンナトリウム、例えば、Vivastar(登録商標))が含まれる。  
30

#### 【0301】

好ましいセルロース誘導体には、限定されないが、クロスカルメロースナトリウム(=架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム; 例えば、Vivasol(登録商標))、カルメロースカルシウム(カルシウムカルボキシメチルセルロース)、カルメロースナトリウム(カルボキシメチルセルロースナトリウム)、低置換度カルメロースナトリウム(低置換度カルボキシメチルセルロースナトリウム; 平均置換度(DS)0.20~0.40、Mr 80,000~600,000 g/mol、CAS 9004-32-4、E 466)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(5~16%の範囲内のプロピル基の含有率を有する; CAS 9004-64-2)が含まれる。

#### 【0302】

好ましいアクリラートには、限定されないが、カーボポールが含まれる。  
40

#### 【0303】

好ましいポリビニルピロリドンには、限定されないが、クロスポビドン(PVP CL)が含まれる。

#### 【0304】

好ましいガス放出物質には、限定されないが、炭酸水素ナトリウムが含まれる。

#### 【0305】

好ましい崩壊剤には、限定されないが、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)(例えば、Crosscarmellose、Vivasol(登録商標))、Ac-Di-Sol(登録商標); 架橋カゼイン(例えば、Esma-Sprin  
50

g (登録商標) ) ; ダイズから得られる多糖混合物 (例えば、Emcosoy (登録商標) ) ; トウモロコシデンプンまたは前処理トウモロコシデンプン (例えば、Amijel (登録商標) ) ; アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム; ポリビニルピロリドン (PVP) (例えば、Kollidone (登録商標) 、Polyplasdone (登録商標) 、Polydone (登録商標) ) ; 架橋ポリビニルピロリドン (PVP-CI) (例えば、Polyplasdone (登録商標) XL) ; デンプン及び前処理デンプン、例えば、ナトリウムカルボキシメチルデンプン (=デンブングリコール酸ナトリウム、例えば、Explotab (登録商標) 、Prejel (登録商標) 、Primotab (登録商標) ET、Starch (登録商標) 1500、Ultimaty 1 (登録商標) ) 、ならびにそれらの混合物が含まれる。架橋ポリマー、特に架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (Na-CMC) または架橋ポリビニルピロリドン (PVP-CI) は、特に好ましい崩壊剤である。  
10

### 【0306】

特に好ましい崩壊剤は、

- 架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (Na-CMC) (例えば、Crosscarmellose、Vivavsol (登録商標) 、Ac-Di-Sol (登録商標) ) ;
- 架橋カゼイン (例えば、Esma-Spreng (登録商標) ) ;
- アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム;
- ダイズから得られる多糖混合物 (例えば、Emcosoy (登録商標) ) ;
- デンプン及び前処理デンプン、例えば、ナトリウムカルボキシメチルデンプン (=デンブングリコール酸ナトリウム、例えば、Explotab (登録商標) 、Prejel (登録商標) 、Primotab (登録商標) ET、Starch (登録商標) 1500、Ultimaty 1 (登録商標) ) ;
- トウモロコシデンプンまたは前処理トウモロコシデンプン (例えば、Amijel (登録商標) ) ;
- 及び上述のもののいずれかの混合物

からなる群から選択される。

### 【0307】

好ましくは、崩壊剤の含有率は、医薬剤形の全重量に基づいて、かつ / または細粒の全重量に基づいて少なくとも 6.0 重量%、少なくとも 7.0 重量%、少なくとも 8.0 重量%、少なくとも 9.0 重量%、または少なくとも 10 重量%、より好ましくは少なくとも 12 重量%、さらにより好ましくは少なくとも 14 重量%、またより好ましくは少なくとも 15 重量%、なおより好ましくは少なくとも 16 重量%、最も好ましくは少なくとも 18 重量%、特に少なくとも 19 重量%である。  
30

### 【0308】

好ましい一実施形態では、細粒中の崩壊剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて 4.0  $\pm$  3.50 重量%、より好ましくは 4.00  $\pm$  3.00 重量%、さらにより好ましくは 4.00  $\pm$  2.50 重量%、またより好ましくは 4.00  $\pm$  2.00 重量%、なおより好ましくは 4.00  $\pm$  1.50 重量%、最も好ましくは 4.00  $\pm$  1.00 重量%、特に 4.00  $\pm$  0.00 重量% の範囲内である。  
40

### 【0309】

別の好ましい実施形態では、細粒中の崩壊剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて 6.00  $\pm$  5.50 重量%、より好ましくは 6.00  $\pm$  5.00 重量%、さらにより好ましくは 6.00  $\pm$  4.50 重量%、またより好ましくは 6.00  $\pm$  4.00 重量%、なおより好ましくは 6.00  $\pm$  3.50 重量%、最も好ましくは 6.00  $\pm$  2.50 重量%、特に 6.00  $\pm$  1.50 重量% の範囲内である。

### 【0310】

さらに別の好ましい実施形態では、細粒中の崩壊剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて 8.00  $\pm$  7.00 重量%、より好ましくは 8.00  $\pm$  6.00 重量%、さらにより好  
50

ましくは $8.00 \pm 5.00$ 重量%、またより好ましくは $8.00 \pm 4.00$ 重量%、なにより好ましくは $8.00 \pm 3.00$ 重量%、最も好ましくは $8.00 \pm 2.00$ 重量%、特に $8.00 \pm 1.00$ 重量%の範囲内である。

### 【0311】

また別の好ましい実施形態では、細粒中の崩壊剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $10.00 \pm 9.00$ 重量%、より好ましくは $10.00 \pm 8.00$ 重量%、さらにより好ましくは $10.00 \pm 7.00$ 重量%、またより好ましくは $10.00 \pm 6.00$ 重量%、なにより好ましくは $10.00 \pm 5.00$ 重量%、最も好ましくは $10.00 \pm 4.00$ 重量%、特に $10.00 \pm 3.00$ 重量%の範囲内である。

### 【0312】

好ましくは、本発明による細粒は、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたは高分散二酸化ケイ素（例えば、Aerosil 200、Aerosil COK 85）を含む。

### 【0313】

好ましい一実施形態では、細粒中での滑沢剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $2.00 \pm 1.80$ 重量%、より好ましくは $2.00 \pm 1.60$ 重量%、さらにより好ましくは $2.00 \pm 1.40$ 重量%、またより好ましくは $2.00 \pm 1.20$ 重量%、なにより好ましくは $2.00 \pm 1.00$ 重量%、最も好ましくは $2.00 \pm 0.80$ 重量%、特に $2.00 \pm 0.60$ 重量%の範囲内である。

### 【0314】

別の好ましい実施形態では、細粒中の滑沢剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $4.00 \pm 3.50$ 重量%、より好ましくは $4.00 \pm 3.00$ 重量%、さらにより好ましくは $4.00 \pm 2.50$ 重量%、またより好ましくは $4.00 \pm 2.00$ 重量%、なにより好ましくは $4.00 \pm 1.50$ 重量%、最も好ましくは $4.00 \pm 1.00$ 重量%、特に $4.00 \pm 0.50$ 重量%の範囲内である。

### 【0315】

さらに別の好ましい実施形態では、細粒中の滑沢剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $6.00 \pm 5.50$ 重量%、より好ましくは $6.00 \pm 5.00$ 重量%、さらにより好ましくは $6.00 \pm 4.50$ 重量%、またより好ましくは $6.00 \pm 4.00$ 重量%、なにより好ましくは $6.00 \pm 3.50$ 重量%、最も好ましくは $6.00 \pm 2.50$ 重量%、特に $6.00 \pm 1.50$ 重量%の範囲内である。

### 【0316】

また別の好ましい実施形態では、細粒中の滑沢剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $8.00 \pm 7.00$ 重量%、より好ましくは $8.00 \pm 6.00$ 重量%、さらにより好ましくは $8.00 \pm 5.00$ 重量%、またより好ましくは $8.00 \pm 4.00$ 重量%、なにより好ましくは $8.00 \pm 3.00$ 重量%、最も好ましくは $8.00 \pm 2.00$ 重量%、特に $8.00 \pm 1.00$ 重量%の範囲内である。

### 【0317】

さらに好ましい一実施形態では、細粒中の滑沢剤の含有率は、細粒の全重量に基づいて $10.00 \pm 9.00$ 重量%、より好ましくは $10.00 \pm 8.00$ 重量%、さらにより好ましくは $10.00 \pm 7.00$ 重量%、またより好ましくは $10.00 \pm 6.00$ 重量%、なにより好ましくは $10.00 \pm 5.00$ 重量%、最も好ましくは $10.00 \pm 4.00$ 重量%、特に $10.00 \pm 3.00$ 重量%の範囲内である。

### 【0318】

好ましくは、本発明による細粒は、結合剤、例えば、さらなるポリマーなど、好ましくはセルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。好ましい結合剤は、多糖及びそれらの誘導体、例えば、セルロース、セルロース誘導体、デンプン、デンプン誘導体、及び合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン（PVP）から選択される。好ましい結合剤には、限定されないがが、

- セルロース、例えば、微結晶性セルロース；

10

20

30

40

50

- セルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC、ヒプロメロース）；
- デンプン、例えば、トウモロコシデンプンまたは化デンプン；及び
- 合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドンが含まれる。

## 【0319】

好ましい一実施形態では、細粒中の結合剤、好ましくはさらなるポリマーの含有率は、細粒の全重量に基づいて $1.50 \pm 1.40$ 重量%、より好ましくは $1.50 \pm 1.20$ 重量%、さらにより好ましくは $1.50 \pm 1.00$ 重量%、またより好ましくは $1.50 \pm 0.80$ 重量%、なおより好ましくは $1.50 \pm 0.60$ 重量%、最も好ましくは $1.50 \pm 0.40$ 重量%、特に $1.50 \pm 0.20$ 重量%の範囲内である。

10

## 【0320】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形は、粒子（複数可）Aがマトリックス材料のマトリックス中に含有されている錠剤である。「マトリックス材料」は、粒子（複数可）A及び粒子（複数可）Bの「ポリマー・マトリックス」と混同されるべきではない。下記では、この好ましい実施形態を、「本発明による好ましい錠剤」と称する。

## 【0321】

本発明による好ましい錠剤が粒子（複数可）Bを含む場合、粒子（複数可）Aについて記載される下記の好ましい実施形態は、同様に、かつ独立に、粒子（複数可）Bにも当てはまり得る。したがって、下記では、粒子（複数可）A及び粒子（複数可）Bの間で特定の区別が必要ない場合には、一般に、「粒子（複数可）」と称されるが、それでも、粒子（複数可）A及び粒子（複数可）Bの品質及び量の表示は、相互になお独立していることが示唆されている。

20

## 【0322】

本発明による好ましい錠剤は、異なる形態及び特性、すなわち、粒子（複数可）及びマトリックス材料を有するサブユニットを含み、その際、粒子（複数可）は、不連続相を、マトリックス材料内で形成している。粒子（複数可）は典型的には、マトリックス材料の機械的特性とは異なる機械的特性を有する。好ましくは粒子（複数可）は、マトリックス材料よりも高い機械的強度を有する。本発明による好ましい錠剤内の粒子（複数可）を、X線、固相核磁気共鳴分光法、ラスタ電子顕微鏡法、テラヘルツ分光法などの従来の手段によって、可視化することができる。

30

## 【0323】

本発明による好ましい錠剤では、粒子（複数可）は、マトリックス材料中に組み込まれる。巨視的観点では、マトリックス材料は好ましくは、連続相を形成していて、その中に、粒子（複数可）が不連続相として包埋される。

## 【0324】

好ましくは、マトリックス材料は、均一な凝集塊、好ましくは固体構成成分の均一な混合物であり、その中に、粒子（複数可）が包埋されて、それによって、粒子（複数可）を相互に空間的に分離している。粒子（複数可）の表面が相互に接触するか、または少なくとも非常に近接することは可能であるが、本発明による好ましい錠剤内で、複数の粒子（複数可）が好ましくは単一連続凝集塊とみなされ得ない。

40

## 【0325】

換言すると、本発明による好ましい錠剤は、粒子（複数可）を、その中に薬理学的活性成分a、及び好ましくはポリアルキレンオキシドを含むポリマー・マトリックスが好ましくは均質に含有されている第1の種類の体積要素（複数可）として、かつマトリックス材料を、粒子（複数可）を形成する材料とは異なり、好ましくは薬理学的活性成分a/bも、ポリマー・マトリックス、ポリアルキレンオキシドも含有しないが、任意選択で、ポリエチレンオキシドとは分子量が異なるポリエチレングリコールは含有する第2の種類の体積要素として含む。

## 【0326】

薬理学的活性成分のポーションb<sub>p</sub>が粉末の形態で存在する場合、前記粉末は、本発明

50

による好ましい錠剤のマトリックス材料の構成成分である。

【0327】

薬理学的活性成分のポーション b<sub>G</sub> が細粒の形態で存在する場合、前記細粒は、本発明による好ましい錠剤のマトリックス材料の構成成分である。

【0328】

本発明による好ましい錠剤におけるマトリックス材料の目的は、崩壊した本発明による好ましい錠剤からの、すなわち、それぞれ、粒子（複数可）Aからの、かつ粒子（複数可）Bからの、粒子（複数可）Aのコーティングからの、細粒からの、かつ粉末からの薬理学的活性成分a及びbの急速な崩壊及びその後の放出を保証することである。したがって、マトリックス材料は好ましくは、それぞれ崩壊及び薬物放出に対して遅延作用を有し得るいずれの添加剤も含有しない。したがって、マトリックス材料は好ましくは、持続性放出製剤においてマトリックス材料として典型的に使用されるいずれのポリマーも含有しない。

10

【0329】

本発明による好ましい錠剤は好ましくは、マトリックス材料を、本発明による好ましい錠剤の全重量の1/3超の量で含む。したがって、好ましくはポリアルキレンオキシドを含み、かつ本発明による好ましい錠剤の粒子（複数可）A中に含有されるポリマーマトリックスも好ましくは、マトリックス材料中には含有されない。

【0330】

好ましくは、本発明による好ましい錠剤の粒子（複数可）A中に含有される薬理学的活性成分aも好ましくは、マトリックス材料中には含有されない。したがって、好ましい一実施形態では、本発明による好ましい錠剤中に含有される薬理学的活性成分aの全量は、不連続相をマトリックス材料内で形成している粒子（複数可）A中に存在し；連続相を形成しているマトリックス材料は、いずれの薬理学的活性成分aも含有しない。

20

【0331】

好ましくは、その少なくとも1ポーションが好ましくは粉末として、かつ／または細粒の形態で存在する薬理学的活性成分bは、マトリックス材料中に含有される一方で、本発明による好ましい錠剤の圧縮は典型的には、前記粉末及び／または細粒の圧縮を、典型的には、マトリックス材料の他の構成成分と混合した形でもたらしている。

【0332】

好ましくは、マトリックス材料の含有率は、本発明による好ましい錠剤の全重量に基づいて少なくとも35重量%、少なくとも37.5重量%または少なくとも40重量%；より好ましくは少なくとも42.5重量%、少なくとも45重量%、少なくとも47.5重量%または少なくとも50重量%；さらにより好ましくは少なくとも52.5重量%、少なくとも55重量%、少なくとも57.5重量%または少なくとも60重量%；またより好ましくは少なくとも62.5重量%、少なくとも65重量%、少なくとも67.5重量%または少なくとも60重量%；最も好ましくは少なくとも72.5重量%、少なくとも75重量%、少なくとも77.5重量%または少なくとも70重量%；特に少なくとも82.5重量%、少なくとも85重量%、少なくとも87.5重量%、または少なくとも90重量%である。

30

【0333】

好ましくは、マトリックス材料の含有率は、本発明による好ましい錠剤の全重量に基づいて多くても90重量%、多くても87.5重量%、多くても85重量%、または多くても82.5重量%；より好ましくは多くても80重量%、多くても77.5重量%、多くても75重量%または多くても72.5重量%；さらにより好ましくは多くても70重量%、多くても67.5重量%、多くても65重量%または多くても62.5重量%；またより好ましくは多くても60重量%、多くても57.5重量%、多くても55重量%または多くても52.5重量%；最も好ましくは多くても50重量%、多くても47.5重量%、多くても45重量%または多くても42.5重量%；特に多くても40重量%、多くても37.5重量%、または多くても35重量%である。

40

50

## 【0334】

好ましい一実施形態では、マトリックス材料の含有率は、本発明による好ましい錠剤の全重量に基づいて $40 \pm 5$ 重量%、より好ましくは $40 \pm 2.5$ 重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、マトリックス材料の含有率は、本発明による好ましい錠剤の全重量に基づいて $45 \pm 10$ 重量%、より好ましくは $45 \pm 7.5$ 重量%、さらにより好ましくは $45 \pm 5$ 重量%、最も好ましくは $45 \pm 2.5$ 重量%の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、マトリックス材料の含有率は、本発明による好ましい錠剤の全重量に基づいて $50 \pm 10$ 重量%、より好ましくは $50 \pm 7.5$ 重量%、さらにより好ましくは $50 \pm 5$ 重量%、最も好ましくは $50 \pm 2.5$ 重量%の範囲内である。また別の好ましい実施形態では、マトリックス材料の含有率は、本発明による好ましい錠剤の全重量に基づいて $55 \pm 10$ 重量%、より好ましくは $55 \pm 7.5$ 重量%、さらにより好ましくは $55 \pm 5$ 重量%、最も好ましくは $55 \pm 2.5$ 重量%の範囲内である。

10

## 【0335】

好ましくは、マトリックス材料は、少なくとも2種の異なる構成成分、より好ましくは少なくとも3種の異なる構成成分の混合物、好ましくは均一な混合物である。好ましい一実施形態では、マトリックス材料のすべての構成成分は、マトリックス材料によって形成される連続相中に、均一に分散されている。

## 【0336】

本発明による好ましい錠剤の変異型では、粒子(複数可)Aは、粒子(複数可)Bによって、かつ/または任意選択で存在する細粒によって形成される外側マトリックス材料中に組み込まれていてよい。巨視的観点では、粒子(複数可)Bによって形成される外側マトリックス材料は好ましくは、その中に粒子(複数可)Aが包埋される連続相を形成する。

20

## 【0337】

定義の目的では、「外側マトリックス材料」は好ましくは、粒子(複数可)B及び/または細粒を含むか、またはそれらからなり、したがって、好ましくは薬理学的活性成分b及び任意選択で、既に上記した従来の医薬品添加剤を含む。

## 【0338】

好ましくは、外側マトリックス材料は、その中に粒子(複数可)Aが包埋されている固体構成成分の均一な粉末または凝集塊、好ましくは均一な混合物である。この実施形態によれば、粒子(複数可)Aは好ましくは、相互に空間的に分離されている。粒子(複数可)Aの表面が相互に接触するか、または少なくとも非常に近接することは可能であるが、剤形内で、複数の粒子(複数可)Aが好ましくは单一連続凝集塊とみなされ得ない。

30

## 【0339】

換言すると、粒子(複数可)Aが粒子(複数可)B及び/または細粒によって形成されている外側マトリックス材料中に含有されている場合、本発明による剤形は好ましくは、粒子(複数可)Aを、第1の種類の体積要素として、かつ粒子(複数可)B及び/または細粒によって形成される外側マトリックス材料を、粒子(複数可)Aを形成する材料とは異なる第2の種類の体積要素として含む。

## 【0340】

好ましい一実施形態では、粒子(複数可)Bは、粒子(複数可)Aの破壊強度よりも低い破壊強度を示す。好ましくは粒子(複数可)Bは、0N～多くても500Nの範囲内の破壊強度を示す。好ましくは粒子(複数可)Bは、0N～450N、より好ましくは0N～400N、さらにより好ましくは0N～350N、またより好ましくは0N～300N、最も好ましくは0N～250N、特に0N～200Nの範囲内の破壊強度を示す。好ましい一実施形態では、粒子(複数可)Bは、多くても500N、より好ましくは多くても300N、さらにより好ましくは多くても250N、またより好ましくは多くても200N、なおより好ましくは多くても150N、最も好ましくは多くても100N、特に多くても50Nの破壊強度を示す。

40

## 【0341】

50

好ましくは、粒子（複数可）Aの破壊強度は、粒子（複数可）Bの破壊強度よりも相対的に少なくとも50N高い、より好ましくは少なくとも100N高い、さらにより好ましくは少なくとも150N高い、またより好ましくは少なくとも200N高い、なおより好ましくは少なくとも250N高い、最も好ましくは少なくとも300N高い、特に少なくとも350N高い。

#### 【0342】

本発明による剤形は、剤形中に従来含有される追加の医薬品添加剤、例えば、增量剤、結合剤、分散剤、湿潤剤、崩壊剤、ゲル化剤、抗酸化剤、防腐剤、滑沢剤、可塑剤、增量剤、結合剤などを従来の量で含有してよい。

#### 【0343】

前記添加剤は、相互に独立に、粒子（複数可）A、本発明による好ましい錠剤のマトリックス材料、カプセル充填物、粒子（複数可）B、粒子（複数可）Aの任意選択で存在するコーティング、及び任意選択で存在する細粒中にそれぞれ存在してよい。

#### 【0344】

当業者は、適切な添加剤を、さらには、これらの添加剤のそれぞれの量を容易に決定することができるであろう。本発明による剤形を製剤化するために使用してよい薬学的に許容される担体及び添加剤の具体的な例は、Hand book of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)において記載されている。

#### 【0345】

好ましくは、粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒は独立に、1種または複数種の增量剤または結合剤を含む。多くの增量剤が、結合剤とみなされ得て、逆も同様であるが、本明細書では、「增量剤／結合剤」は、增量剤、結合剤またはその両方として適している任意の添加剤を指す。したがって、粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒は独立に、好ましくは增量剤／結合剤を含む。

#### 【0346】

好ましい增量剤（＝増量剤／結合剤）は、二酸化ケイ素（例えば、Aerosil（登録商標））、微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標）、Elcema（登録商標）、Emocel（登録商標）、ExCel（登録商標）、Vitacel（登録商標））；セルロースエーテル（例えば、Natrosol（登録商標）、Klucel（登録商標）、Methocel（登録商標）、Blanose（登録商標）、Pharmacoat（登録商標）、Viscoform（登録商標））；マンニトール；デキストリン；デキストロース；リン酸水素カルシウム（例えば、Emcompress（登録商標））；リン酸三カルシウム、マルトデキストリン（例えば、Endex（登録商標））；ラクトース（例えば、Fast-Flow Lactose（登録商標）、Ludipress（登録商標）、Dosage formtose（登録商標）、Zeparox（登録商標））；ポリビニルピロリドン（PVP）（例えば、Kollidon（登録商標）、Polyplasdone（登録商標）、Polydone（登録商標））；サッカロース（例えば、Nu-Tab（登録商標）、Sugar Tab（登録商標））；マグネシウム塩（例えば、MgCO<sub>3</sub>、MgO、MgSiO<sub>3</sub>）；デンプン及び前処理デンプン（例えば、Prejel（登録商標）、Primotab（登録商標）ET、Starach（登録商標）1500）からなる群から選択される。好ましい結合剤は、アルギナート；キトサン；及び上述の增量剤のいずれか（＝増量剤／結合剤）からなる群から選択される。

#### 【0347】

数種の增量剤／結合剤は、他の目的にも役立つことがある。例えば、二酸化ケイ素は、流動化促進剤として優れた機能を示すことが公知である。好ましくは粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒は独立に、二酸化ケイ素などの流動化促進剤を含む。

10

20

30

40

50

## 【0348】

好みの一実施形態では、粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の含有率は独立に、それぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒の全重量に基づいて $50 \pm 25$ 重量%、より好ましくは $50 \pm 20$ 重量%、さらにより好ましくは $50 \pm 15$ 重量%、またより好ましくは $50 \pm 10$ 重量%、最も好ましくは $50 \pm 7.5$ 重量%、特に $50 \pm 5$ 重量%の範囲内である。別の好みの一実施形態では、粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の含有率は独立に、それぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒の全重量に基づいて $65 \pm 25$ 重量%、より好ましくは $65 \pm 20$ 重量%、さらにより好ましくは $65 \pm 15$ 重量%、またより好ましくは $65 \pm 10$ 重量%、最も好ましくは $65 \pm 7.5$ 重量%、特に $65 \pm 5$ 重量%の範囲内である。さらに別の好みの一実施形態では、粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の含有率は独立に、それぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒の全重量に基づいて $80 \pm 19$ 重量%、より好ましくは $80 \pm 17.5$ 重量%、さらにより好ましくは $80 \pm 15$ 重量%、またより好ましくは $80 \pm 10$ 重量%、最も好ましくは $80 \pm 7.5$ 重量%、特に $80 \pm 5$ 重量%の範囲内である。別の好みの一実施形態では、粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の含有率は独立に、それぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒の全重量に基づいて $90 \pm 9$ 重量%、より好ましくは $90 \pm 8$ 重量%、さらにより好ましくは $90 \pm 7$ 重量%、またより好ましくは $90 \pm 6$ 重量%、最も好ましくは $90 \pm 5$ 重量%、特に $90 \pm 4$ 重量%の範囲内である。

10

20

30

40

## 【0349】

好みの一実施形態では、剤形中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の全含有率は、剤形の全重量に基づいて $25 \pm 24$ 重量%、より好ましくは $25 \pm 20$ 重量%、さらにより好ましくは $25 \pm 16$ 重量%、またより好ましくは $25 \pm 12$ 重量%、最も好ましくは $25 \pm 8$ 重量%、特に $25 \pm 4$ 重量%の範囲内である。別の好みの一実施形態では、剤形中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の全含有率は、剤形の全重量に基づいて $30 \pm 29$ 重量%、より好ましくは $30 \pm 25$ 重量%、さらにより好ましくは $30 \pm 20$ 重量%、またより好ましくは $30 \pm 15$ 重量%、最も好ましくは $30 \pm 10$ 重量%、特に $30 \pm 5$ 重量%の範囲内である。さらに別の好みの一実施形態では、剤形中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の全含有率は、剤形の全重量に基づいて $35 \pm 34$ 重量%、より好ましくは $35 \pm 28$ 重量%、さらにより好ましくは $35 \pm 22$ 重量%、またより好ましくは $35 \pm 16$ 重量%、最も好ましくは $35 \pm 10$ 重量%、特に $35 \pm 4$ 重量%の範囲内である。別の好みの一実施形態では、剤形中の增量剤／結合剤または增量剤／結合剤の混合物の全含有率は、剤形の全重量に基づいて $40 \pm 39$ 重量%、より好ましくは $40 \pm 32$ 重量%、さらにより好ましくは $40 \pm 25$ 重量%、またより好ましくは $40 \pm 18$ 重量%、最も好ましくは $40 \pm 11$ 重量%、特に $40 \pm 4$ 重量%の範囲内である。

50

## 【0350】

好みの一実施形態では、特に剤形がカプセル剤である場合、カプセル剤は好ましくは、任意選択で、薬理学的活性成分bのポーションb<sub>c</sub>を含めてコーティングされている粒子（複数可）Aを、かつ／または粉末の形態の薬理学的活性成分bのポーションb<sub>p</sub>を、かつ／または粒子（複数可）Bを、かつ／または薬理学的活性成分bのポーションb<sub>G</sub>を含む任意選択で存在する細粒を；かつ加えて、增量剤／結合剤、好ましくはラクトースまたはマンニトールを充填される。

## 【0351】

50

好ましい一実施形態では、增量剤／結合剤の全含有率は、剤形の全重量に基づいて好ましくは $25 \pm 20$ 重量%、より好ましくは $25 \pm 15$ 重量%、さらにより好ましくは $25 \pm 10$ 重量%、及び最も好ましくは $25 \pm 5$ 重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、增量剤／結合剤の全含有率は、好ましくは剤形の全重量に基づいて $35 \pm 30$ 重量%、より好ましくは $35 \pm 25$ 重量%、さらにより好ましくは $35 \pm 20$ 重量%、またより好ましくは $35 \pm 15$ 重量%、なにより好ましくは $35 \pm 10$ 重量%、最も好ましくは $35 \pm 5$ 重量%の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、增量剤／結合剤の全含有率は、剤形の全重量に基づいて好ましくは $45 \pm 40$ 重量%、より好ましくは $45 \pm 35$ 重量%、さらにより好ましくは $45 \pm 30$ 重量%、またより好ましくは $45 \pm 25$ 重量%、なにより好ましくは $45 \pm 20$ 重量%、最も好ましくは $45 \pm 15$ 重量%、特に $45 \pm 10$ 重量%の範囲内である。また別の好ましい実施形態では、增量剤／結合剤の全含有率は、剤形の全重量に基づいて好ましくは $55 \pm 40$ 重量%、より好ましくは $55 \pm 35$ 重量%、さらにより好ましくは $55 \pm 30$ 重量%、またより好ましくは $55 \pm 25$ 重量%、なにより好ましくは $55 \pm 20$ 重量%、及び最も好ましくは $55 \pm 15$ 重量%、特に $55 \pm 10$ 重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、增量剤／結合剤の全含有率は、剤形の全重量に基づいて好ましくは $65 \pm 30$ 重量%、より好ましくは $65 \pm 25$ 重量%、さらにより好ましくは $65 \pm 20$ 重量%、またより好ましくは $65 \pm 15$ 重量%、なにより好ましくは $65 \pm 10$ 重量%、最も好ましくは $65 \pm 5$ 重量%の範囲内である。

10

20

30

40

50

## 【0352】

カプセル充填物中の增量剤／結合剤は、in vitroで、本発明による剤形からの薬理学的活性成分a及び／または薬理学的活性成分bの放出を促進し得ることが、意外にも見い出された。

## 【0353】

好ましくは、增量剤／結合剤は、粒子（複数可）B中には含有されるが、本発明による剤形の粒子（複数可）A中には含有されない。

## 【0354】

好ましくは、粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒は独立に、崩壊剤を含み、その際、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて5.0重量%より多い。

30

40

50

## 【0355】

好ましい一実施形態では、特に剤形がカプセル剤である場合、剤形は、崩壊剤の総量を、粒子（複数可）内に含有し、すなわち、粒子（複数可）の外側には、好ましくは崩壊剤は存在しない。さらに、崩壊剤は好ましくは、粒子（複数可）中に均一に分散されている。好ましくは粒子（複数可）がコーティングされている場合、コーティングは、崩壊剤を含有しない。

## 【0356】

別の好ましい実施形態では、特に剤形が錠剤である場合、剤形は、崩壊剤を、粒子（複数可）内に、さらには、粒子（複数可）の外側に含有する。好ましい一実施形態では、粒子（複数可）内の崩壊剤の性質は、粒子（複数可）の外側の崩壊剤の性質と同一である。しかしながら、粒子（複数可）内と、粒子（複数可）外とで異なる崩壊剤も、本発明では想定される。さらに、崩壊剤は好ましくは、粒子（複数可）中に均一に分散されている。好ましくは粒子（複数可）がコーティングされている場合、コーティングは、崩壊剤を含有しない。

50

## 【0357】

さらに別の好ましい実施形態では、特に剤形が本発明による好ましい錠剤である場合、剤形は、崩壊剤を、粒子（複数可）の外側に、かつ任意選択で、粒子内にも含有する。

50

## 【0358】

適切な崩壊剤は、当業者に公知であり、好ましくは多糖、デンプン、デンプン誘導体、

セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、アクリラート、及びガス放出物質からなる群から選択される。クロスカルメロースは、崩壊剤として特に好ましい。

【0359】

好ましいデンプンには、限定されないが、「標準デンプン」(例えば、天然トウモロコシデンプン)及び化デンプン(例えば、starch 1500)が包含される。

【0360】

好ましいデンプン誘導体には、限定されないが、デンブングリコール酸ナトリウム(カルボキシメチルデンプンナトリウム、例えば、Vivastar(登録商標))が包含される。

【0361】

好ましいセルロース誘導体には、限定されないが、クロスカルメロースナトリウム(=架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム; 例えば、Vivasol(登録商標))が包含される。

【0362】

好ましいセルロース誘導体には、限定されないが、クロスカルメロースナトリウム(=架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム; 例えば、Vivasol(登録商標))、カルメロースカルシウム(カルシウムカルボキシメチルセルロース)、カルメロースナトリウム(カルボキシメチルセルロースナトリウム)、低置換度カルメロースナトリウム(低置換度カルボキシメチルセルロースナトリウム; 平均置換度(DS)0.20~0.40、Mr 80,000~600,000g/mol、CAS 9004-32-4、E 466)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(5~16%の範囲内のプロピル基の含有率を有する; CAS 9004-64-2)が包含される。

【0363】

好ましいアクリラートには、限定されないが、カーボポールが包含される。

【0364】

好ましいポリビニルピロリドンには、限定されないが、クロスポビドン(PVP CI)が包含される。

【0365】

好ましいガス放出物質には、限定されないが、炭酸水素ナトリウムが包含される。

【0366】

好ましい崩壊剤には、限定されないが、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)(例えば、Crosscarmellose、Vivasol(登録商標)、Ac-Di-Sol(登録商標)); 架橋カゼイン(例えば、Esma-Spring(登録商標)); ダイズから得られる多糖混合物(例えば、Emcosoy(登録商標)); トウモロコシデンプンまたは前処理トウモロコシデンプン(例えば、Amijel(登録商標)); アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム; ポリビニルピロリドン(PVP)(例えば、Kollidone(登録商標)、Polyplasdone(登録商標)、Polydone(登録商標)、Polydone(登録商標)); 架橋ポリビニルピロリドン(PVP CI)(例えば、Polyplasdone(登録商標)XL); デンプン及び前処理デンプン、例えば、ナトリウムカルボキシメチルデンプン(=デンブングリコール酸ナトリウム、例えば、Explatab(登録商標)、Prejel(登録商標)、Primotab(登録商標)ET、Starck(登録商標)1500、Ulmatryl(登録商標))、及びそれらの混合物が包含される。架橋ポリマー、特に架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)または架橋ポリビニルピロリドン(PVP CI)は、特に好ましい崩壊剤である。

【0367】

特に好ましい崩壊剤は、

- 架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)(例えば、Crosscarmellose、Vivasol(登録商標)、Ac-Di-Sol(登録商標));

10

20

30

40

50

- 架橋カゼイン（例えば、E s m a - S p r e n g（登録商標））；
- アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム；
- ダイズから得られる多糖混合物（例えば、E m c o s o y（登録商標））；
- デンプン及び前処理デンプン、例えば、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（=デンブングリコール酸ナトリウム、例えば、E x p l o t a b（登録商標）、P r e j e 1（登録商標）、P r i m o t a b（登録商標）E T、S t a r c h（登録商標）1 5 0 0、U l m a t r y 1（登録商標））；
- トウモロコシデンプンまたは前処理トウモロコシデンプン（例えば、A m i j e 1（登録商標））；
- 及び上述のもののいずれかの混合物

からなる群から選択される。

10

#### 【0368】

好ましくは、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて少なくとも6.0重量%、少なくとも7.0重量%、少なくとも8.0重量%、少なくとも9.0重量%、または少なくとも10重量%、より好ましくは少なくとも12重量%、さらにより好ましくは少なくとも14重量%、またより好ましくは少なくとも15重量%、なおより好ましくは少なくとも16重量%、最も好ましくは少なくとも18重量%、特に少なくとも19重量%である。

20

#### 【0369】

崩壊剤の含有率は典型的には、一方では即時放出特性を、かつ他方では溶媒抽出に対する抵抗性の最良のバランスをもたらす最適量を有することが意外にも判明している。前記最適量は、様々であってよいが、好ましくは剤形の全重量に対して、かつ／または粒子（複数可）の全重量に基づいて約10重量%～約20重量%の範囲内である。

#### 【0370】

好ましい一実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて、 $15 \pm 9.0$ 重量%、より好ましくは $15 \pm 8.5$ 重量%、さらにより好ましくは $15 \pm 8.0$ 重量%、またより好ましくは $15 \pm 7.5$ 重量%、最も好ましくは $15 \pm 7.0$ 重量%、特に $15 \pm 6.5$ 重量%の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて $15 \pm 6.0$ 重量%、より好ましくは $15 \pm 5.5$ 重量%、さらにより好ましくは $15 \pm 5.0$ 重量%、またより好ましくは $15 \pm 4.5$ 重量%、最も好ましくは $15 \pm 4.0$ 重量%、特に $15 \pm 3.5$ 重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて $15 \pm 3.0$ 重量%、より好ましくは $15 \pm 2.5$ 重量%、さらにより好ましくは $15 \pm 2.0$ 重量%、またより好ましくは $15 \pm 1.5$ 重量%、最も好ましくは $15 \pm 1.0$ 重量%、特に $15 \pm 0.5$ 重量%の範囲内である。

30

#### 【0371】

別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて $20 \pm 1.5$ 重量%または $20 \pm 1.4$ 重量%、より好ましくは $20 \pm 1.3$ 重量%、さらにより好ましくは $20 \pm 1.2$ 重量%、またより好ましくは $20 \pm 1.1$ 重量%、最も好ましくは $20 \pm 1.0$ 重量%、特に $20 \pm 0.5$ 重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて $20 \pm 9.0$ 重量%、より好ましくは $20 \pm 8.5$ 重量%、さらにより好ましくは $20 \pm 8.0$ 重量%、またより好ましくは $20 \pm 7.5$ 重量%、最も好ましくは $20 \pm 7.0$ 重量%、特に $20 \pm 6.5$ 重量%の範囲内である。

40

50

7 . 5 重量%、最も好ましくは 2 0 ± 7 . 0 重量%、特に 2 0 ± 6 . 5 重量%の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 2 0 ± 6 . 0 重量%、より好ましくは 2 0 ± 5 . 5 重量%、さらにより好ましくは 2 0 ± 5 . 0 重量%、またより好ましくは 2 0 ± 4 . 5 重量%、最も好ましくは 2 0 ± 4 . 0 重量%、特に 2 0 ± 3 . 5 重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 2 0 ± 3 . 0 重量%、より好ましくは 2 0 ± 2 . 5 重量%、さらにより好ましくは 2 0 ± 2 . 0 重量%、またより好ましくは 2 0 ± 1 . 5 重量%、最も好ましくは 2 0 ± 1 . 0 重量%、特に 2 0 ± 0 . 5 重量%の範囲内である。  
10

#### 【0372】

さらに別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 2 5 ± 9 . 0 重量%、より好ましくは 2 5 ± 8 . 5 重量%、さらにより好ましくは 2 5 ± 8 . 0 重量%、またより好ましくは 2 5 ± 7 . 5 重量%、最も好ましくは 2 5 ± 7 . 0 重量%、特に 2 5 ± 6 . 5 重量%の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 2 5 ± 6 . 0 重量%、より好ましくは 2 5 ± 5 . 5 重量%、さらにより好ましくは 2 5 ± 5 . 0 重量%、またより好ましくは 2 5 ± 4 . 5 重量%、最も好ましくは 2 5 ± 4 . 0 重量%、特に 2 5 ± 3 . 5 重量%の範囲内である。別の好ましい実施形態では、崩壊剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 2 5 ± 3 . 0 重量%、より好ましくは 2 5 ± 2 . 5 重量%、さらにより好ましくは 2 5 ± 2 . 0 重量%、またより好ましくは 2 5 ± 1 . 5 重量%、最も好ましくは 2 5 ± 1 . 0 重量%、特に 2 5 ± 0 . 5 重量%の範囲内である。  
20

#### 【0373】

本発明による剤形が、1種超の崩壊剤、例えば、2種の異なる崩壊剤の混合物を含有する場合、上記パーセンテージは好ましくは、崩壊剤の全含有率を指す。  
30

#### 【0374】

好ましくは、ポリアルキレンオキシド対崩壊剤の相対重量比は、8 : 1 ~ 1 : 5、より好ましくは 7 : 1 ~ 1 : 4、さらにより好ましくは 6 : 1 ~ 1 : 3、またより好ましくは 5 : 1 ~ 1 : 2、最も好ましくは 4 : 1 ~ 1 : 1、特に 3 : 1 ~ 2 : 1 の範囲内である。

#### 【0375】

好ましくは、薬理学的活性成分 a 対崩壊剤の相対重量比は、4 : 1 ~ 1 : 10、より好ましくは 3 : 1 ~ 1 : 9、さらにより好ましくは 2 : 1 ~ 1 : 8、またより好ましくは 1 : 1 ~ 1 : 7、最も好ましくは 1 : 2 ~ 1 : 6、特に 1 : 3 ~ 1 : 5 の範囲内である。  
40

#### 【0376】

剤形は、1種の崩壊剤または異なる崩壊剤の混合物を含有してよい。好ましくは剤形は、1種の崩壊剤を含有する。

#### 【0377】

好ましくは、本発明による剤形及び／または粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／または細粒は独立に、好ましくは多糖またはポリアクリラート（アクリル酸ポリマー）であるゲル化剤を追加的に含む。

#### 【0378】

ゲル化剤は原則的に、本発明による剤形の溶媒抽出に対する総合的な抵抗性に寄与し得るが、これに関して、1種または複数種のゲル化剤と組み合わせた、比較的多量の1種ま  
50

たは複数種の崩壊剤が、特に有利であることが予想外にも見い出されている。比較的多量の1種または複数種の崩壊剤と1種または複数種のゲル化剤との組合せは、薬理学的活性成分aの変更及び薬理学的活性成分bの変更に対して堅牢であることが意外にも見い出されている。したがって、本発明によれば、所与の薬理学的活性成分を別の薬理学的活性成分に交換しても、好ましくは本発明による剤形の溶媒抽出に対する総合的な抵抗性は実質的に変わらない。

#### 【0379】

本明細書において使用される場合、「ゲル化剤」という用語は、溶媒（例えば、水）と接触した場合に、溶媒を吸収して膨潤し、それによって、粘稠性または半粘稠性物質を形成する化合物を指すために使用される。好ましいゲル化剤は、架橋されない。この物質は、水性及び水性アルコール性媒体の両方において、薬理学的活性成分の放出を緩和し得る。十分に水和すると、ある量の可溶化された薬理学的活性成分の量を含有し得、かつシリジに吸引され得る流動溶媒の量をかなり減少及び／または最小化する濃厚な粘稠性溶液または分散液が典型的には生じる。形成されるゲルは、ゲル構造内に薬理学的活性成分を捕捉することによって、溶媒で抽出可能な薬理学的活性成分の総量も減少させ得る。したがって、ゲル化剤は、タンパレジスタンスを本発明による剤形に与える際に重要な役割を果たし得る。

#### 【0380】

ゲル化剤には、薬学的に許容されるポリマー、典型的には、親水性ポリマー、例えば、ヒドロゲルが包含される。ゲル化剤の代表的な例には、ザンサンガム、カラゲナン、ローカストビーンガム、グアー、トラガカント、アカイカ(a c a i c a)（アラビアゴム）、カラヤ、タラ、及びゲランゴムなどのゴム；ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー、ポリ(ウロン)酸、及びそれらの混合物が包含される。

#### 【0381】

好ましいゲル化剤には、アクリル酸ポリマーが包含される。

#### 【0382】

したがって、好ましい一実施形態では、粒子（複数可）のポリマーマトリックスは、ポリアルキレンオキシド及びアクリル酸ポリマーの組合せを含む。好ましくは、ポリアルキレンオキシド対アクリル酸ポリマーの相対重量比は、10：1～1：6、より好ましくは9：1～1：5、さらにより好ましくは8：1～1：4、またより好ましくは7：1～1：3、なおより好ましくは6：1～1：2、最も好ましくは5：1～1：1、特に4：1～2：1の範囲内である。

#### 【0383】

好ましいアクリル酸ポリマーは、アニオン系ポリマー、すなわち、アニオン系アクリル酸モノマーに由来する。アニオン系アクリル酸モノマーには、限定されないが、

- カルボン酸、特にアクリル酸自体、メタクリル酸、エタクリル酸、アルファ-クロロアクリル酸、アルファ-シアノアクリル酸、ベータ-メチル-アクリル酸（クロトン酸）、アルファ-フェニルアクリル酸、ベータ-アクリロキシプロピオン酸、ソルビン酸、アルファ-クロロソルビン酸、アンギリカ酸、ケイ皮酸、p-クロロケイ皮酸、ベータ-スチリルアクリル酸（1-カルボキシ-4-フェニルブタジエン-1，3）、イタコン酸、シトラコン酸、メサコン酸、グルタコン酸、アコニット酸、マレイン酸、フマル酸、トリカルボキシエチレン、マレイン酸無水物、及びそれらの組合せ；ならびに

- スルホン酸、特に脂肪族または芳香族ビニルスルホン酸、例えば、ビニルスルホ酸、アリルスルホン酸、ビニルトルエンスルホン酸及びスチレンスルホン酸；アクリル酸及びメタクリルスルホン酸、例えば、スルホエチルアクリラート、スルホエチルメタクリラート、スルホプロピルアクリラート、スルホプロピルメタクリラート、2-ヒドロキシ-3-アクリルオキシプロピルスルホン酸、2-ヒドロキシ-3-メタクリルオキシプロピルスルホン酸、及び2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸が包含される。

10

20

30

40

50

## 【0384】

好ましくは、アニオン系アクリル酸モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、及び／または2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸からなる群から選択される。アクリル酸が、特に好ましい。

## 【0385】

好ましい一実施形態では、アクリル酸ポリマーは架橋されている、すなわち、架橋剤を含むモノマー組成物に由来する。適切な架橋剤には、

- 少なくとも2つの重合可能な二重結合、例えば、エチレン性不飽和官能基を有する化合物；

- 少なくとも1つの重合可能な二重結合、例えば、エチレン性不飽和官能基、及びアクリル酸ポリマーの繰り返し単位の1個または複数個の別の官能基と反応することができる少なくとも1個の官能基を有する化合物；

- アクリル酸ポリマーの繰り返し単位の1個または複数個の他の官能基と反応することができる少なくとも2個の官能基を有する化合物；及び

- 例えば、アニオン系官能基を介してイオン架橋を形成し得る多価金属化合物が含まれる。

## 【0386】

好ましい一実施形態では、ジビニルグリコール(1,5-ヘキサジエン-3,4-ジオール)が、架橋剤として含有されるが、ポリオールのアリルまたはビニル誘導体、例えば、アリルスクロースまたはアリルペンタエリトリトールは、あまり好ましくない。この実施形態は、好ましくはU.S.Pによるポリカルボフィル種のポリアクリル酸ポリマーによって実現される。

## 【0387】

別の好ましい実施形態では、ポリオールのアリル誘導体、例えば、アリルスクロースまたはアリルペンタエリトリトールが、架橋剤として含有されるが、ジビニルグリコール(1,5-ヘキサジエン-3,4-ジオール)は、あまり好ましくない。この実施形態は、好ましくはU.S.Pまたは欧州薬局方によるカルボマー種のポリアクリル酸ポリマーによって実現される。

## 【0388】

好ましい一実施形態では、アクリル酸ポリマーは、任意選択で、好ましくはアリルスクロースまたはアリルペンタエリトリトールで、特にアリルペンタエリトリトールで架橋されているアクリル酸のホモポリマーである。別の好ましい実施形態では、アクリル酸ポリマーは、任意選択で、好ましくはアリルペンタエリトリトールで架橋されているアクリル酸及びC<sub>10</sub>~C<sub>30</sub>-アルキルアクリラートのコポリマーである。別の好ましい実施形態では、アクリル酸ポリマーは、いわゆる、インターポリマー、すなわち、任意選択で、好ましくはアリルスクロースもしくはアリルペンタエリトリトールで架橋されているアクリル酸のホモポリマー；または任意選択で、好ましくはアリルペンタエリトリトールで架橋されているアクリル酸及びC<sub>10</sub>~C<sub>30</sub>-アルキルアクリラートのコポリマーであり；これは、ポリエチレングリコール及び長鎖アルキル酸、好ましくはC<sub>8</sub>~C<sub>30</sub>-アルキル酸のブロックコポリマーを含有する。この種のポリマーは、例えば、商標カーボボール(登録商標)という商標名で市販されている。

## 【0389】

好ましくは、ゲル化剤、好ましくはザンサンガムの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子(複数可)の全重量に基づいて少なくとも1.0重量%、より好ましくは少なくとも2.0重量%、さらにより好ましくは少なくとも3.0重量%、最も好ましくは少なくとも4.0重量%である。

## 【0390】

好ましくは、ゲル化剤、好ましくはザンサンガムの含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／または粒子(複数可)の全重量に基づいて5.0±4.5重量%、より好ましくは5.0±4.0重量%、さらにより好ましくは5.0±3.5重量%、またより好まし

10

20

30

40

50

くは 5 . 0 ± 3 . 0 重量%、なにより好ましくは 5 . 0 ± 2 . 5 重量%、最も好ましくは 5 . 0 ± 2 . 0 重量%、特に 5 . 0 ± 1 . 5 重量% の範囲内である。

### 【0391】

好ましくは、崩壊剤：ゲル化剤の相対重量比は、11 : 1 ~ 1 : 5、より好ましくは 10 : 1 ~ 1 : 4、さらにより好ましくは 9 : 1 ~ 1 : 3、またより好ましくは 8 : 1 ~ 1 : 2、なにより好ましくは 7 : 1 ~ 1 : 1、最も好ましくは 6 : 1 ~ 2 : 1、特に 5 : 1 ~ 3 : 1 の範囲内である。

### 【0392】

好ましくは、本発明による剤形及び／もしくは粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、ならびに／または細粒は独立に、抗酸化剤をさらに含む。適切な抗酸化剤には、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸の塩、モノチオグリセロール、亜リン酸、ビタミンC、ビタミンE及びその誘導体、安息香酸コニフェリル、ノルジヒドログアイアレチン酸、没食子酸（gallic acid）エステル、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またはブチルヒドロキシアニソール、ならびに - トコフェロールが含まれる。抗酸化剤は好ましくは、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 0 . 0 1 重量% ~ 1 0 重量%、より好ましくは 0 . 0 3 重量% ~ 5 重量%、最も好ましくは 0 . 0 5 重量% ~ 2 . 5 重量% の量で存在する。

10

20

30

40

50

### 【0393】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形及び／もしくは粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、ならびに／または細粒は独立に、酸、好ましくはクエン酸をさらに含む。酸の量は好ましくは、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 0 . 0 1 重量% ~ 2 0 重量% の範囲、より好ましくは 0 . 0 2 重量% ~ 1 0 重量% の範囲、さらにより好ましくは 0 . 0 5 重量% ~ 5 重量% の範囲、最も好ましくは 0 . 1 重量% ~ 1 . 0 重量% の範囲である。

### 【0394】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形及び／もしくは粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、ならびに／または細粒は独立に、好ましくはセルロースエステル及びセルロースエーテル、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）から選択される別のポリマーをさらに含む。

### 【0395】

さらなるポリマー、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースの量は好ましくは、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて、好ましくは 0 . 1 重量% ~ 3 0 重量% の範囲、より好ましくは 1 . 0 重量% ~ 2 0 重量% の範囲、最も好ましくは 2 . 0 重量% ~ 1 5 重量% の範囲、特に 3 . 5 重量% ~ 1 0 . 5 重量% の範囲である。

### 【0396】

粒子（複数可）のポリマーマトリックスが、ポリアルキレンオキシドを含む場合、好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシド対さらなるポリマーの相対重量比は、4 . 5 ± 2 : 1、より好ましくは 4 . 5 ± 1 . 5 : 1、さらにより好ましくは 4 . 5 ± 1 : 1、またより好ましくは 4 . 5 ± 0 . 5 : 1、最も好ましくは 4 . 5 ± 0 . 2 : 1、特に 4 . 5 ± 0 . 1 : 1 の範囲内である。別の好ましい実施形態では、ポリアルキレンオキシド対さらなるポリマーの相対重量比は、8 ± 7 : 1、より好ましくは 8 ± 6 : 1、さらにより好ましくは 8 ± 5 : 1、またより好ましくは 8 ± 4 : 1、最も好ましくは 8 ± 3 : 1、特に 8 ± 2 : 1 の範囲内である。さらに別の好ましい実施形態では、ポリアルキレンオキシド対さらなるポリマーの相対重量比は、11 ± 8 : 1、より好ましくは 11 ± 7 : 1、

さらにより好ましくは  $11 \pm 6 : 1$ 、またより好ましくは  $11 \pm 5 : 1$ 、最も好ましくは  $11 \pm 4 : 1$ 、特に  $11 \pm 3 : 1$  の範囲内である。

#### 【0397】

別の好ましい実施形態では、本発明による剤形及び／または粒子（複数可）は、ポリアルキレンオキシド及び任意選択で、ポリエチレングリコールの他に、いずれのさらなるポリマーも含有しない。

#### 【0398】

好ましい一実施形態では、本発明による剤形は、少なくとも 1 種の滑沢剤を含有する。好ましくは滑沢剤は、剤形中で、粒子（複数可）の外側に含有され、すなわち、粒子（複数可）自体は好ましくは、滑沢剤を含有しない。滑沢剤は独立に、コーティング、外側マトリックス材料、及び／または細粒中に含有され得る。10

#### 【0399】

特に好ましい滑沢剤は、

- ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸；
- 脂肪酸、好ましくは  $C_6 \sim C_{22}$  脂肪酸のグリセリド（モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、及びそれらの混合物を包含する）；特に好ましくは  $C_{16} \sim C_{22}$  脂肪酸の部分グリセリド、例えば、グリセロールベヘナート、グリセロールパルミトステアラート、及びグリセロールモノステアラート；

- ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、例えば、グリセロールのモノエステル、ジエステル及びトリエステルと、 $200 \sim 4000 \text{ g/mol}$  の範囲内の分子量を有するマクロゴールのジエステル及びモノエステル、例えば、マクロゴールグリセロールカプリロカブラーート、マクロゴールグリセロールラウラート、マクロゴールグリセロロココアート（macroglycerol glycerol cocooate）、マクロゴールグリセロールリノラート、マクロゴール-20-グリセロールモノステアラート、マクロゴール-6-グリセロールカプリロカブラーート、マクロゴールグリセロールオレアート、マクロゴールグリセロールステアラート、マクロゴールグリセロールヒドロキシステアラート、及びマクロゴールグリセロールリジノレアートとの混合物；

- ポリグリコール化グリセリド、例えば、商標名「Labrasol」として知られており、市販されているもの；

- 直鎖または分枝鎖であってよい脂肪アルコール、例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セチルステアリルアルコール、2-オクチルドデカン-1-オール、及び2-ヘキシリルデカン-1-オール；

- $10.000 \sim 60.000 \text{ g/mol}$  の分子量を有するポリエチレングリコール；ならびに

- 天然、半合成、または合成ろう、好ましくは少なくとも 50°、より好ましくは 60° の軟化点を有するろう、特にカルナウバろう及びみつろうから選択される。

#### 【0400】

好ましくは、滑沢剤の量は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 0.01 重量% ~ 10 重量% の範囲、より好ましくは 0.05 重量% ~ 7.5 重量% の範囲、最も好ましくは 0.1 重量% ~ 5 重量% の範囲、特に 0.1 重量% ~ 1 重量% の範囲である。40

#### 【0401】

別の好ましい実施形態では、剤形は、滑沢剤を含有しない。

#### 【0402】

好ましくは、本発明による剤形ならびに／または粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒は独立に、可塑剤をさらに含む。可塑剤は、好ましくはポリアルキレンオキシドを含むポリマーマトリックスの加工性を改善する。好ましい可塑剤は、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコ50

ール、トリアセチン、脂肪酸、脂肪酸エステル、ろう、及び／またはミクロクリスタリンワックスである。特に好ましい可塑剤は、ポリエチレングリコール、例えば、PEG 6000 (Macrogol 6000) である。

#### 【0403】

好ましくは、可塑剤の含有率は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 0.5 ~ 30 重量%、より好ましくは 1.0 ~ 25 重量%、さらにより好ましくは 2.5 重量% ~ 22.5 重量%、またより好ましくは 5.0 重量% ~ 20 重量%、最も好ましくは 6 ~ 20 重量%、特に 7 重量% ~ 17.5 重量% の範囲内である。10

#### 【0404】

好ましい一実施形態では、可塑剤は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 7 ± 6 重量%、より好ましくは 7 ± 5 重量%、さらにより好ましくは 7 ± 4 重量%、またより好ましくは 7 ± 3 重量%、最も好ましくは 7 ± 2 重量%、特に 7 ± 1 重量% の範囲内の含有率を有するポリアルキレングリコールである。別の好ましい実施形態では、可塑剤は、剤形の全重量に基づいて、かつ／またはそれぞれ粒子（複数可）、コーティング、外側マトリックス材料、カプセル充填物、及び／もしくは細粒の全重量に基づいて 10 ± 8 重量%、より好ましくは 10 ± 6 重量%、さらにより好ましくは 10 ± 5 重量%、またより好ましくは 10 ± 4 重量%、最も好ましくは 10 ± 3 重量%、特に 10 ± 2 重量% の範囲内の含有率を有するポリアルキレングリコールである。20

#### 【0405】

好ましい一実施形態では、ポリアルキレンオキシド対ポリアルキレングリコールの相対重量比は、5.4 ± 2 : 1、より好ましくは 5.4 ± 1.5 : 1、さらにより好ましくは 5.4 ± 1 : 1、またより好ましくは 5.4 ± 0.5 : 1、最も好ましくは 5.4 ± 0.2 : 1、特に 5.4 ± 0.1 : 1 の範囲内である。この比は、相対的に高いポリアルキレンオキシド含有率及び良好な押出適性の要件を満たす。

#### 【0406】

可塑剤は時に、滑沢剤として作用し得、滑沢剤は時に、可塑剤として作用し得る。

#### 【0407】

好ましい一実施形態では、特に粒子（複数可）が、薬理学的活性成分 b、特にアセトアミノフェンの少なくともポーション b<sub>A</sub> または b<sub>B</sub> を含有する場合、可塑剤を省くことができる。他の薬理学的活性成分 b のうちでもアセトアミノフェンは、例えば、熱押出技術において、可塑剤として作用し得ることが意外にも見い出されている。30

#### 【0408】

好ましくは、熱溶融押出され、かつ本発明による剤形中に含有される粒子（複数可）A の好ましい組成では、ポリマーマトリックスは、50万 ~ 1500万 g / mol の範囲内の重量平均分子量を有するポリアルキレンオキシド、好ましくはポリエチレンオキシドを含む。

#### 【0409】

粒子（複数可）A が、薬理学的活性成分 a は含むが、薬理学的活性成分 b を含まない場合、特に好ましい実施形態 C<sup>1</sup> ~ C<sup>1.2</sup> を、本明細書において下記の表においてまとめる：40

【表5】

| 粒子A当たり [重量%]                 | C <sup>1</sup>    | C <sup>2</sup>    | C <sup>3</sup>    | C <sup>4</sup>    |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 薬理学的活性成分 a                   | 5. 50±<br>5. 00   | 5. 50±<br>4. 00   | 5. 50±<br>3. 00   | 5. 50±<br>2. 00   |
|                              | 60. 00±<br>35. 00 | 60. 00±<br>30. 00 | 60. 00±<br>25. 00 | 60. 00±<br>15. 00 |
| 任意選択の酸、例えば、クエン酸              | 0. 80±<br>0. 75   | 0. 80±<br>0. 65   | 0. 80±<br>0. 50   | 0. 80±<br>0. 35   |
|                              | 14. 00±<br>13. 50 | 14. 00±<br>10. 00 | 14. 00±<br>7. 50  | 14. 00±<br>5. 00  |
| 任意選択の可塑剤、<br>例えば、ポリエチレングリコール | 0. 20±<br>0. 18   | 0. 20±<br>0. 14   | 0. 20±<br>0. 10   | 0. 20±<br>0. 06   |
|                              | 20. 00±<br>19. 50 | 20. 00±<br>15. 00 | 20. 00±<br>10. 00 | 20. 00±<br>5. 00  |

| 粒子A当たり [重量%]                 | C <sup>5</sup>    | C <sup>6</sup>    | C <sup>7</sup>    | C <sup>8</sup>    |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 薬理学的活性成分 a                   | 15. 00±<br>25. 00 | 15. 00±<br>20. 00 | 15. 00±<br>15. 00 | 15. 00±<br>10. 00 |
|                              | 60. 00±<br>35. 00 | 60. 00±<br>30. 00 | 60. 00±<br>25. 00 | 60. 00±<br>15. 00 |
| 任意選択の酸、例えば、クエン酸              | 0. 80±<br>0. 75   | 0. 80±<br>0. 65   | 0. 80±<br>0. 50   | 0. 80±<br>0. 35   |
|                              | 11. 00±<br>8. 00  | 11. 00±<br>6. 00  | 11. 00±<br>5. 00  | 11. 00±<br>4. 00  |
| 任意選択の可塑剤、<br>例えば、ポリエチレングリコール | 0. 20±<br>0. 18   | 0. 20±<br>0. 14   | 0. 20±<br>0. 10   | 0. 20±<br>0. 06   |
|                              | 20. 00±<br>19. 50 | 20. 00±<br>15. 00 | 20. 00±<br>10. 00 | 20. 00±<br>5. 00  |

| 粒子A当たり [重量%]                 | C <sup>9</sup>    | C <sup>10</sup>   | C <sup>11</sup>   | C <sup>12</sup>   |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 薬理学的活性成分 a                   | 30. 00±<br>25. 00 | 30. 00±<br>20. 00 | 30. 00±<br>15. 00 | 30. 00±<br>10. 00 |
|                              | 60. 00±<br>35. 00 | 60. 00±<br>30. 00 | 60. 00±<br>25. 00 | 60. 00±<br>15. 00 |
| 任意選択の酸、例えば、クエン酸              | 0. 80±<br>0. 75   | 0. 80±<br>0. 65   | 0. 80±<br>0. 50   | 0. 80±<br>0. 35   |
|                              | 9. 00±<br>8. 00   | 9. 00±<br>6. 00   | 9. 00±<br>5. 00   | 9. 00±<br>4. 00   |
| 任意選択の可塑剤、<br>例えば、ポリエチレングリコール | 0. 20±<br>0. 18   | 0. 20±<br>0. 14   | 0. 20±<br>0. 10   | 0. 20±<br>0. 06   |
|                              | 20. 00±<br>19. 50 | 20. 00±<br>15. 00 | 20. 00±<br>10. 00 | 20. 00±<br>5. 00  |

(粒子(複数可) Aの全重量に対する全パーセンテージ)。

## 【0410】

粒子(複数可) Aが、薬理学的活性成分 a、さらには、薬理学的活性成分 bを含む場合、特に好ましい実施形態 D<sup>1</sup> ~ D<sup>4</sup>を、本明細書において下記の表においてまとめる:

【表6】

| 粒子A当たり [重量%]                        | D <sup>1</sup>    | D <sup>2</sup>    | D <sup>3</sup>    | D <sup>4</sup>    |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 薬理学的活性成分 a                          | 5. 50±<br>5. 00   | 5. 50±<br>4. 00   | 5. 50±<br>3. 00   | 5. 50±<br>2. 00   |
|                                     | 55. 00±<br>40. 00 | 55. 00±<br>35. 00 | 55. 00±<br>25. 00 | 55. 00±<br>15. 00 |
| 任意選択の薬理学的活性成分 b                     | 10. 00±<br>9. 50  | 10. 00±<br>8. 00  | 10. 00±<br>5. 00  | 10. 00±<br>2. 00  |
|                                     | 0. 80±<br>0. 75   | 0. 80±<br>0. 65   | 0. 80±<br>0. 50   | 0. 80±<br>0. 35   |
| 任意選択の可塑剤、<br>例えば、ポリエチレングリコール        | 14. 00±<br>13. 50 | 14. 00±<br>10. 00 | 14. 00±<br>7. 50  | 14. 00±<br>5. 00  |
|                                     | 0. 20±<br>0. 18   | 0. 20±<br>0. 14   | 0. 20±<br>0. 10   | 0. 20±<br>0. 06   |
| 任意選択の架橋ポリアクリル酸、<br>例えば、Carbopol 71G | 17. 00±<br>16. 50 | 17. 00±<br>15. 00 | 17. 00±<br>10. 00 | 17. 00±<br>5. 00  |
|                                     | 5. 00±<br>4. 50   | 5. 00±<br>3. 50   | 5. 00±<br>2. 50   | 5. 00±<br>1. 50   |

(粒子(複数可)Aの全重量に対する全パーセンテージ)。

10

20

30

## 【0411】

上記表において、薬理学的活性成分 b、酸、可塑剤、抗酸化剤、架橋ポリアクリル酸、及びゲル化剤に関する「任意選択の」は、これらの添加剤が、相互に独立に、粒子(複数可)A中に含有されても、または含有されなくてもよく、それらが粒子(複数可)A中に含有されている場合、重量%でのこれらの含有率は、規定されているとおりであることを意味する。

## 【0412】

好ましくは、同じく熱溶融押出され、かつ本発明による剤形中に含有される粒子(複数可)Bの好ましい組成では、ポリマーマトリックスは、50万~1500万g/molの範囲内の重量平均分子量を有するポリアルキレンオキシド、好ましくはポリエチレンオキシドを含む。特に好ましい実施形態E<sup>1</sup>~E<sup>1-2</sup>を、本明細書において下記の表においてまとめる:

【表7】

| 粒子B当たり [重量%]                         | E <sup>1</sup>  | E <sup>2</sup>  | E <sup>3</sup>  | E <sup>4</sup>  |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 薬理学的活性成分 b                           | 10.00±<br>9.50  | 10.00±<br>8.00  | 10.00±<br>5.00  | 10.00±<br>2.00  |
| ポリアルキレンオキシド                          | 62.00±<br>38.00 | 62.00±<br>30.00 | 62.00±<br>25.00 | 62.00±<br>15.00 |
| 任意選択の酸、例えば、クエン酸                      | 0.80±<br>0.75   | 0.80±<br>0.65   | 0.80±<br>0.50   | 0.80±<br>0.35   |
| 任意選択の可塑剤、<br>例えば、ポリエチレングリコール         | 10.00±<br>9.50  | 10.00±<br>7.50  | 10.00±<br>5.00  | 10.00±<br>2.50  |
| 任意選択の抗酸化剤、<br>例えば、 $\alpha$ -トコフェロール | 0.20±<br>0.18   | 0.20±<br>0.14   | 0.20±<br>0.10   | 0.20±<br>0.06   |
| 任意選択の架橋ポリアクリル酸、<br>例えば、Carbopol 71G  | 17.00±<br>16.50 | 17.00±<br>15.00 | 17.00±<br>10.00 | 17.00±<br>5.00  |

| 粒子B当たり [重量%]                         | E <sup>5</sup>  | E <sup>6</sup>  | E <sup>7</sup>  | E <sup>8</sup>  |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 薬理学的活性成分 b                           | 20.00±<br>16.00 | 20.00±<br>12.00 | 20.00±<br>8.00  | 20.00±<br>4.00  |
| ポリアルキレンオキシド                          | 62.00±<br>38.00 | 62.00±<br>30.00 | 62.00±<br>25.00 | 62.00±<br>15.00 |
| 任意選択の酸、例えば、クエン酸                      | 0.80±<br>0.75   | 0.80±<br>0.65   | 0.80±<br>0.50   | 0.80±<br>0.35   |
| 任意選択の可塑剤、<br>例えば、ポリエチレングリコール         | 10.00±<br>9.50  | 10.00±<br>7.50  | 10.00±<br>5.00  | 10.00±<br>2.50  |
| 任意選択の抗酸化剤、<br>例えば、 $\alpha$ -トコフェロール | 0.20±<br>0.18   | 0.20±<br>0.14   | 0.20±<br>0.10   | 0.20±<br>0.06   |
| 任意選択の架橋ポリアクリル酸、<br>例えば、Carbopol 71G  | 17.00±<br>16.50 | 17.00±<br>15.00 | 17.00±<br>10.00 | 17.00±<br>5.00  |

| 粒子B当たり [重量%]                         | E <sup>9</sup>  | E <sup>10</sup> | E <sup>11</sup> | E <sup>12</sup> |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 薬理学的活性成分 b                           | 30.00±<br>25.00 | 30.00±<br>20.00 | 30.00±<br>15.00 | 30.00±<br>10.00 |
| ポリアルキレンオキシド                          | 62.00±<br>38.00 | 62.00±<br>30.00 | 62.00±<br>25.00 | 62.00±<br>15.00 |
| 任意選択の酸、例えば、クエン酸                      | 0.80±<br>0.75   | 0.80±<br>0.65   | 0.80±<br>0.50   | 0.80±<br>0.35   |
| 任意選択の可塑剤、<br>例えば、ポリエチレングリコール         | 10.00±<br>9.50  | 10.00±<br>7.50  | 10.00±<br>5.00  | 10.00±<br>2.50  |
| 任意選択の抗酸化剤、<br>例えば、 $\alpha$ -トコフェロール | 0.20±<br>0.18   | 0.20±<br>0.14   | 0.20±<br>0.10   | 0.20±<br>0.06   |
| 任意選択の架橋ポリアクリル酸、<br>例えば、Carbopol 71G  | 17.00±<br>16.50 | 17.00±<br>15.00 | 17.00±<br>10.00 | 17.00±<br>5.00  |

(粒子(複数可) B の全重量に対する全パーセンテージ)。

## 【0413】

上記表において、酸、可塑剤、抗酸化剤、及び架橋ポリアクリル酸に関する「任意選択の」は、これらの添加剤が、相互に独立に、粒子(複数可) B 中に含有されても、または含有されなくてもよく、それらが粒子(複数可) B 中に含有されている場合、重量%でのそれらの含有率は、規定されているとおりであることを意味する。

## 【0414】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態では、粒子（複数可）A 及び / または粒子（複数可）B は、薬理学的活性成分 b の少なくともポーション b<sub>c</sub> を含むコーティングを含む。コーティング組成物 F<sup>1</sup> ~ F<sup>4</sup> の特に好ましい実施形態を、本明細書において下記の表においてまとめる：

【表 8】

| コーティング当たり [重量%]                    | F <sup>1</sup>     | F <sup>2</sup>     | F <sup>3</sup>     | F <sup>4</sup>     |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 薬理学的活性成分 b                         | 20. 00 ±<br>19. 50 | 20. 00 ±<br>18. 00 | 20. 00 ±<br>12. 00 | 20. 00 ±<br>6. 00  |
|                                    |                    |                    |                    |                    |
| 例えば、PVAまたはHPMCをベースとする膜形成ポリマー       | 30. 00 ±<br>29. 00 | 30. 00 ±<br>25. 00 | 30. 00 ±<br>20. 00 | 30. 00 ±<br>15. 00 |
|                                    |                    |                    |                    |                    |
| 任意選択の可塑剤                           | 10. 00 ±<br>9. 50  | 10. 00 ±<br>7. 50  | 10. 00 ±<br>5. 00  | 10. 00 ±<br>2. 50  |
|                                    |                    |                    |                    |                    |
| 任意選択のさらなる添加剤、<br>例えば、粘着防止剤、色素、抗酸化剤 | 5. 00 ±<br>4. 50   | 5. 00 ±<br>4. 00   | 5. 00 ±<br>3. 00   | 5. 00 ±<br>2. 00   |
|                                    |                    |                    |                    |                    |

(パーセンテージはすべて、細粒の全重量に対する)。

10

## 【0415】

本発明による細粒の特に好ましい実施形態 G<sup>1</sup> ~ G<sup>4</sup> を、本明細書において下記の表においてまとめる：

【表 9】

| 細粒当たり [重量%]                     | G <sup>1</sup>     | G <sup>2</sup>     | G <sup>3</sup>     | G <sup>4</sup>     |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 薬理学的活性成分 b                      | 62. 00 ±<br>35. 00 | 62. 00 ±<br>30. 00 | 62. 00 ±<br>25. 00 | 62. 00 ±<br>15. 00 |
|                                 |                    |                    |                    |                    |
| 增量剤／結合剤、<br>例えば、微結晶性セルロース       | 30. 00 ±<br>29. 00 | 30. 00 ±<br>25. 00 | 30. 00 ±<br>20. 00 | 30. 00 ±<br>15. 00 |
|                                 |                    |                    |                    |                    |
| 任意選択の崩壊剤、<br>例えば、クロスカルメロースナトリウム | 6. 00 ±<br>5. 50   |
|                                 |                    |                    |                    |                    |
| 任意選択のさらなるポリマー、<br>例えば、ヒプロメロース   | 1. 50 ±<br>1. 40   | 1. 50 ±<br>1. 20   | 1. 50 ±<br>1. 00   | 1. 50 ±<br>0. 80   |
|                                 |                    |                    |                    |                    |

(パーセンテージはすべて、細粒の全重量に対する)。

20

30

## 【0416】

上記表において、崩壊剤及びさらなるポリマーに関する「任意選択の」は、これらの添加剤が、相互に独立に、細粒中に含有されても、または含有されなくてもよく、それらが細粒中に含有されている場合、重量 % でのそれらの含有率は、規定されているとおりであることを意味する。

## 【0417】

本発明による剤形の好ましい一実施形態では、粒子（複数可）A 及び / または粒子（複数可）B は、熱溶融押出されない。したがって、本発明による粒子（複数可）は、好ましくは溶融押出によって調製されるが、本発明による粒子（複数可）を製造するために、高温でのプレス成形、または第1のステップにおいて、従来の圧縮によって製造された粒子（複数可）を加熱し、次いで、第2のステップで、粒子（複数可）中のポリアルキレンオキシドの軟化温度を越えて加熱して硬質剤形を形成することなどの、熱成形の他の方法を使用してもよい。これに関して、熱成形は、熱の適用後の塊の形成または成形を意味する。好ましい一実施形態では、粒子（複数可）は、熱溶融押出によって熱成形される。

40

## 【0418】

好ましい一実施形態では、粒子（複数可）を、熱溶融押出によって、好ましくは二軸スクリュー押出機を用いて調製する。好ましくは溶融押出によって溶融押出ストランドを得、それを好ましくはモノリスに切断し、次いで、それを任意選択で圧縮し、粒子（複数可）を形成する。好ましくは圧縮を、好ましくは溶融押出によって得られたモノリシック塊から、ダイ及びパンチを用いて達成する。溶融押出によって得る場合には、圧縮ステップ

50

を好ましくは、周囲温度、すなわち、20～25 の範囲の温度を示すモノリシック塊で実施する。押出によって得られたストランドに対して、そのまま圧縮ステップを行ってもよいし、または圧縮ステップの前に切断してもよい。この切断は、例えば熱溶融押出により押出ストランドがまだ暖かい場合には、高温で、または周囲温度で、すなわち、押出ストランドを冷却した後で、例えば回転ナイフまたは圧縮空気を使用して、通常の技術によって行うことができる。押出ストランドがまだ暖かい場合には、押出ストランドの押出粒子（複数可）への単体化は好ましくは、押出ストランドが押出ダイを出た直後にそれを切断することによって行う。押出ストランドがまだ温かいときに、すなわち、押出ステップのほぼ直後に、圧縮ステップまたは切断ステップを行うことも可能である。押出を好ましくは二軸スクリュー押出機を用いて実施する。

10

#### 【0419】

本発明による剤形の粒子（複数可）を種々のプロセスによって生成してよく、そのうちの特に好ましいプロセスを、下記でより詳細に説明する。いくつかの適切なプロセスは、従来技術において既に記載されている。これに関して、例えば、WO2005/016313、WO2005/016314、WO2005/063214、WO2005/102286、WO2006/002883、WO2006/002884、WO2006/002886、WO2006/082097、及びWO2006/082099を参照することができる。

#### 【0420】

概して、本発明による粒子（複数可）の生成プロセスは、好ましくは下記のステップを含む：

- (a) 全ての成分を混合するステップ；
- (b) 任意選択で、ステップ(a)から得られた混合物を、好ましくはステップ(a)から得られた混合物に熱及び／または力を適用することによって予備形成するステップであって、供給される熱の量は、好ましくはポリアルキレンオキシドをその軟化点まで加熱するのには十分ではないステップ；
- (c) 熱及び力を適用することによって混合物を硬化させるステップであって、力を適用する間及び／または力を加える前に熱を供給することが可能であり、供給される熱の量は、ポリアルキレンオキシドを少なくともその軟化点まで加熱するのに十分であり；その後、材料を冷却し、力を除去するステップ
- (d) 任意選択で、硬化した混合物を単体化するステップ；
- (e) 任意選択で、フィルムコーティングを施すステップ。

20

#### 【0421】

好ましい一実施形態では、成分の混合物を加熱し、続いて、例えば、破壊強度などの点において、所望の機械的特性を達成するために十分な条件（時間、温度、及び圧力）下で圧縮する。この技術は、例えば、加熱され、かつ／または加熱混合物を充填される製錠ツールを用いて達成され得て、これを繰り返して、熱をさらに供給せずに、または熱を同時に追加的に供給して圧縮する。

30

#### 【0422】

別の好ましい実施形態では、成分の混合物を加熱し、同時に、例えば、破壊強度などの点において、所望の機械的特性を達成するために十分な条件（時間、温度、及び圧力）下で圧縮する。この技術は、混合物が加熱され、同時に、押出力に曝露され、最終的に、加熱混合物の圧縮をもたらす1つまたは複数の加熱帯域を備えた押出機を用いて達成され得る。

40

#### 【0423】

さらに別の実施形態では、成分の混合物を、周囲条件下で、十分な圧力で圧縮し、続いて、例えば、破壊強度などの点において、所望の機械的特性を達成するために十分な条件（時間、温度）下で加熱（硬化）する。この技術は、例えば、圧縮された物品を十分な時間にわたって、十分な温度で、好ましくはいかなるさらなる圧力もかけずに硬化させる硬化オーブンを用いて達成され得る。そのようなプロセスは、例えば、米国特許出願公開第

50

2009/0081290号においてさらに記載されている。

【0424】

熱は、例えば、接触によって、もしくは熱風などの高温ガスを用いて、または超音波を用いて直接的に、あるいは摩擦及び／または剪断によって間接的に供給することができる。力を適用することができ、かつ／あるいは粒子（複数可）を、例えば、直接製錠することによって、または適切な押出機を用いて、特に一軸もしくは二軸スクリューを備えたスクリュー押出機（それぞれ、一軸スクリュー押出機及び二軸スクリュー押出機）を用いて、もしくは遊星歯車押出機を用いて、成形することができる。

【0425】

粒子（複数可）の最終形状は、熱及び力を適用することによって混合物の硬化中に（ステップ（c））、またはその後のステップ（ステップ（e））において与えてよい。両方の場合において、すべての構成要素の混合物は、好ましくは可塑化状態であり、すなわち、好ましくは成形を、ポリアルキレンオキシドの少なくとも軟化点を超える温度で行う。しかしながら、より低い温度、例えば周囲温度での押出も実行可能であり、好ましい場合もある。

【0426】

本発明による粒子（複数可）を製造するための特に好ましいプロセスは、熱溶融押出を伴う。このプロセスでは、本発明による粒子（複数可）は、押出機を用いて熱成形によって生成され、好ましくは押出物に必然的な変色が観察されない。

【0427】

このプロセスは、  
 a ) 全ての構成要素を混合すること、  
 b ) 得られた混合物を押出機において、ポリアルキレンオキシドの少なくとも軟化点まで加熱し、力の適用によって押出機の出口オリフィスを介して押し出すこと、  
 c ) 依然として可塑性である押出物を単体化し、粒子（複数可）に形成すること、または  
 d ) 冷却され、かつ任意選択で再加熱された単体化押出物を、粒子（複数可）に形成すること

によって特徴付けられる。

【0428】

プロセスステップa)による構成要素の混合を押出機において進行させてもよい。

【0429】

構成要素を、当業者に公知の混合機内で混合してもよい。混合機は、例えば、ロール混合機、振盪混合機、剪断混合機、または強制混合機であってよい。

【0430】

ポリアルキレンオキシドの少なくとも軟化点まで押出機において加熱されている、好ましくは溶融した混合物を、少なくとも1つの穴、好ましくは多数の穴を有するダイを介して押出機から押し出す。

【0431】

本発明によるプロセスは、適切な押出機、好ましくはスクリュー押出機の使用を必要とする。二軸スクリューを備えたスクリュー押出機（二軸スクリュー押出機）が特に好ましい。

【0432】

好ましくは、押出を、水の非存在下で行い、すなわち、水を添加しない。しかしながら、痕跡量の水（例えば、大気湿度に起因する）が存在してもよい。

【0433】

押出機は好ましくは、供給区域及び任意選択で混合区域の下流にある第1の帯域において進行しているポリアルキレンオキシドの少なくとも軟化点までの混合物の加熱を伴う、少なくとも2つの温度帯域を含む。混合物の処理量は好ましくは、1.0kg～15kg/時である。好ましい実施形態では、処理量は、0.5kg/時～3.5kg/時である。別の好ましい実施形態では、処理量は、4～15kg/時である。

10

20

30

40

50

## 【0434】

好ましい一実施形態では、ダイヘッド圧力は、25～200バールの範囲内である。ダイヘッド圧力を、とりわけ、ダイの形状、温度プロファイル、押出速度、ダイにおける穴の数、スクリューの配置、押出機における最初の供給ステップなどによって調節することができる。

## 【0435】

ダイの形状または穴の形状は、自由に選択可能である。したがって、ダイまたは穴は、丸形、長方形または橢円形の断面を示してよく、丸形断面は好ましくは、0.1mm～2mm、好ましくは0.5mm～0.9mmの直径を有する。好ましくはダイまたは穴は、丸型断面を有する。本発明により使用される押出機のケーシングを加熱または冷却してよい。対応する温度制御、すなわち、加熱または冷却は、押し出される混合物がポリアルキレンオキシドの軟化温度に相当する少なくとも平均温度（生成物温度）を示し、加工される薬理学的活性成分aが損傷を受け得る温度を超えて上昇しないように調整される。好ましくは押し出される混合物の温度は、180未満、好ましくは150未満であるが、少なくともポリアルキレンオキシドの軟化温度に調節される。典型的な押出温度は、120及び150である。

10

## 【0436】

好ましい一実施形態では、押出機のトルクは、30～95%の範囲内である。押出機のトルクを、とりわけ、ダイの形状、温度プロファイル、押出速度、ダイにおける穴の数、スクリューの配置、押出機における最初の供給ステップなどによって調節することができる。

20

## 【0437】

溶融混合物を押し出し、任意選択で、1つまたは複数の押出ストランドを冷却した後に、押出物を、好ましくは単体化する。この単体化を、好ましくは旋回式または回転式のナイフ、ワイヤ、ブレードを用いて、またはレーザーカッターを用いて押出物を切断することによって行ってよい。

## 【0438】

好ましくは、任意選択で、単体化された押出物または本発明による粒子（複数可）の最終形状の中間貯蔵または最終貯蔵を、例えば、酸素捕捉物質を用いて達成され得る酸素非含有雰囲気下で行う。

30

## 【0439】

最終形状を粒子（複数可）に与えるために、単体化押出物を、粒子（複数可）にプレス成形してよい。

## 【0440】

少なくとも可塑化混合物への、押出機における力の適用は、押出機における搬送デバイスの回転速度及びその形状を制御することによって、ならびに可塑化された混合物の押出に必要な圧力が押出機の中で、好ましくは押出の直前に増大するように、出口オリフィスを寸法決定することによって調節される。それぞれの特定の組成において、所望の機械的特性を剤形に生じるために必要な押出パラメーターは、簡単な先行試験によって確立することができる。

40

## 【0441】

例えば、限定されないが、押出は、スクリュー直径18または27mmの二軸スクリュー押出機ZSE18型またはZSE27型（Leistritz, Nuernberg, Germany）を用いて行ってよい。偏心端部または鈍端部を有するスクリューを使用してよい。1つの丸形の穴、またはそれぞれ0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、または1.0mmの直径を有する多数の穴を有する加熱可能なダイを使用してよい。二軸スクリュー押出機ZSE18型では、押出パラメーターを、例えば下記の値に調節してよい：スクリューの回転速度：120Upm；送達速度 ZSE18では2kg/h時間またはZSE27では5kg/h、10kg/h、もしくはさらに20kg/h以上；生成物温度：ダイの前方では125及びダイの後方では135；

50

ジャケット温度：110。処理量は一般に、押出機出口にあるダイの数の増加によって増大させることができる。

【0442】

好ましくは、押出を、二軸スクリュー押出機または遊星歯車押出機を用いて行うが、二軸スクリュー押出機（共回転または二重反転）が特に好ましい。

【0443】

本発明による粒子（複数可）を好ましくは、押出物に必然的な変色が観察されない押出機を用いて熱成形によって生成する。粒子（複数可）を、例えば、Micro Pele etizer (Leistritz, Nuernberg, Germany) を用いて生成してよい。

10

【0444】

本発明による粒子（複数可）を調製するためのプロセスを好ましくは、連続的に行う。好ましくは、そのプロセスは、すべての構成要素の均一な混合物の押出を伴う。こうして得られた中間体、例えば、押出によって得られたストランドが均一な特性を示すならば、特に有利である。特に望ましいのは、均一な密度、活性化合物の均一な分散、均一な機械的性質、均一な多孔性、均一な表面外観などである。これらの状況下でのみ、薬理学的特性、例えば、放出プロファイルの安定性の均一性を保証し得て、不合格品の量を少なく保つことができる。

【0445】

好ましくは、本発明による粒子（複数可）は「押出ペレット」とみなすことができる。「押出ペレット」という用語は、当業者によって理解される構造的な意味を有する。当業者は、下記を包含するいくつかの技術によって、ペレット化剤形を調製することができることを知っている：

- ノンパレイル糖または微結晶セルロースビーズ上の薬物の層状化、
- 噴霧乾燥、
- 噴霧凍結、
- 回転造粒 (rotogravulation)、
- 熱溶融押出、
- 低融点材料の球状化、または
- 湿塊の押出 - 球状化。

20

30

【0446】

したがって、「押出ペレット」は、熱溶融押出によって、または押出 - 球状化のいずれかによって得ることができる。

【0447】

押出ペレットは典型的には、異なる形状を有するので、「押出ペレット」は他のタイプのペレットと区別することができる。押出ペレットの形状は典型的には、完全な球状の円形よりも、切断された棒様のものである。

【0448】

押出ペレットは構造的に異なるので、「押出ペレット」は他のタイプのペレットと区別することができる。例えば、ノンパレイル上に薬物を層状化すると、コアを有する多層ペレットが得られるが、押出では典型的には、すべての成分の均一な混合物を含むモノリシックな塊が得られる。同様に、噴霧乾燥及び噴霧凍結は典型的には、球体をもたらすが、押出は典型的には、円筒状の押出物をもたらし、これを繰り返して、球状化することができる。

40

【0449】

「押出ペレット」と「凝集ペレット」との間の構造的相違は顕著である。それというのも、それらは、ペレットからの活性物質の放出に影響を及ぼし、その結果、異なる薬理学的プロファイルをもたらし得るためである。したがって、医薬製剤分野の当業者は、「押出ペレット」が「凝集ペレット」と等価であるとは考えないであろう。

【0450】

50

粒子（複数可）Aのコーティングが、薬理学的活性成分bの全量またはそのポーション $b_c$ を含む場合、前記コーティングを、噴霧コーティング、浸漬コーティング、流動床流体においてなどの従来の手段によって、粒子（複数可）Aに適用してよい。適切な方法及び装置は、当業者に公知である。

#### 【0451】

その目的のために、コーティングのすべての構成成分を好ましくは相互に、任意選択で、1種または複数種の溶媒と混合し、次いで、粒子（複数可）A上に適用する。混合物が1種または複数種の溶媒を含有する場合、その適用を好ましくは蒸発条件下で進める。

#### 【0452】

本発明による細粒が、薬理学的活性成分bの全量またはそのポーション $b_c$ を含む場合、前記細粒を好ましくは湿式造粒技術によって、または乾式造粒技術によって製造する。適切な方法及び装置は、当業者に公知である。

#### 【0453】

好ましい一実施形態では、細粒を、湿式造粒プロセスによって、好ましくはワンポット造粒機内で製造する。好ましい造粒溶媒には、限定されないが、水、エタノール、及びその混合物が含まれる。好ましくは造粒を、流動床造粒機内で達成する。別法では、造粒を、湿式押出によって達成してよい。

#### 【0454】

別の好ましい実施形態では、細粒を、乾式造粒、続いて任意選択で、ローラー圧縮によって製造する。

#### 【0455】

本発明による剤形を、任意の従来の方法によって調製してよい。適切な方法及び装置は、当業者に公知である。

#### 【0456】

剤形がカプセル剤である場合、すべての構成要素を、別々に、または混合物として、カプセル中に充填してよい。前記成分は、限定されないが、薬理学的活性成分bまたはそのポーション $b_c$ を含むコーティングを任意選択で備えていてよい粒子（複数可）A、粒子（複数可）B、薬理学的活性成分bの任意選択で存在する粉末、及び薬理学的活性成分bの任意選択で存在する細粒をそれぞれ包含してよい。

#### 【0457】

剤形が錠剤である場合、その錠剤は好ましくは、圧縮によって調製される。したがって、粒子（複数可）を好ましくは、例えば、本発明による好ましい表のマトリックス材料、薬理学的活性成分bの任意選択で存在する粉末、及び薬理学的活性成分bの任意選択で存在する細粒とそれら混合、例えば、ブレンド及び／または造粒（例えば、湿式造粒）し、次いで、得られたミックス（例えば、ブレンドまたは細粒）を好ましくは金型内で圧縮して、剤形を形成する。粒子（複数可）を、他のプロセスを使用して、例えば、溶融造粒（例えば、脂肪アルコールならびに／または水溶性ワックス及び／もしくは水不溶性ワックスを使用）または高せん断造粒、続く、圧縮によって、マトリックス内に組み込んでよいことも想像される。

#### 【0458】

本発明による剤形を偏心プレスによって製造する場合、圧縮力は、好ましくは5～30kN、好ましくは5～25kNの範囲内である。本発明による剤形を回転プレス機を用いて製造する場合、圧縮力は、好ましくは5～40kNの範囲内、特定の実施形態では、>25kN、他の実施形態では、約13kNである。

#### 【0459】

本発明による粒子（複数可）及び剤形を、医薬品において、例えば、鎮痛薬として使用してよい。したがって、粒子（複数可）及び剤形は、疼痛の処置または管理のために特に適している。そのような剤形では、薬理学的活性成分aは好ましくは、鎮痛薬である。

#### 【0460】

本発明によるさらなる態様は、疼痛の処置における使用に関する上記のような剤形に関

10

20

30

40

50

する。本発明のさらなる態様は、疼痛を処置するための本発明による剤形を製造するための薬理学的活性成分a及び/または薬理学的活性成分bの使用に関する。本発明のさらなる態様は、本発明による剤形を、それを必要とする対象に投与、好ましくは経口投与することを含む、疼痛を処置するための方法に関する。

#### 【0461】

本発明によるさらなる態様は、その中に含有される薬理学的活性成分a及び任意選択で、同じく、薬理学的活性成分bの乱用を回避または阻止するための、本発明による剤形の使用に関する。

#### 【0462】

本発明によるさらなる態様は、その中に含有される薬理学的活性成分aの故意ではない過剰投与を回避または阻止するための、本発明による剤形の使用に関する。

10

#### 【0463】

これに関して、本発明はまた、障害を予防及び/または処置し、それによって、特に機械的作用による剤形の粉碎による薬理学的活性成分aの過剰投与を予防するための本発明による剤形を製造するための薬理学的活性成分a及び/または薬理学的活性成分bの使用に関する。

#### 【0464】

下記の実施例で、本発明をさらに例示するが、それらは、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

#### 【0465】

##### 一般作業手順

秤量し(10kgバランス)、ふるい掛けし(手動ふるい、1.0mm)、ブレンドすることによって、様々な成分の粉末混合物を製造した。次いで、こうして得られた粉末混合物を熱溶融押出した(二軸スクリュー押出機、Leistritz ZSE18、鈍端の混練素子、及び8×0.8mmの押出直径)。押出物をペレット化し(LMP)、次いで、分析した。

#### 【0466】

USP(装置II)に従って、0.1M HCl 600ml(pH1)中、75rpm(n=3)で、in vitro溶解を試験した。

#### 【0467】

粒子(複数可)Aを、沸騰水5ml中に分配することによって、溶媒抽出に対する抵抗性を試験した。5分間にわたる沸騰の後に、液体をシリンジ(タバコフィルターを備えた針21G)に吸引し、シリンジ内の液体中に含有される薬理学的活性成分aの量をHPLCによって決定した。

30

#### 【0468】

調製例A - タンパレジスタントな熱溶融押出ヒドロコドン粒子 - 粒子(複数可)A:

秤量し(10kgバランス)、ふるい掛けし(手動ふるい、1.0mm)、ブレンドすることによって、様々な成分の粉末混合物を製造した。次いで、こうして得られた粉末混合物を熱溶融押出した(二軸スクリュー押出機、Leistritz ZSE18、鈍端の混練素子、及び8×0.8mmの押出直径)。押出物をペレット化し(LMP)、次いで、分析した。

40

#### 【0469】

下記の成分の粉末混合物を製造し、続いて、下記の押出条件下で、熱溶融押出した(粒子1500g、粒子当たり180mg):

【表10】

| 粒子当たり  | A      |        |
|--|--------|--------|
|  | [mg]   | [重量%]  |
| 酒石酸水素ヒドロコドン  | 10.00  | 5.56   |
| クエン酸   | 1.44   | 0.80   |
| ポリエチレングリコール (PEG 6000)   | 25.20  | 14.00  |
| $\alpha$ -トコフェロール (PEGブレンドとして、<br>14重量% $\alpha$ -トコフェロール、ISP) | 0.36   | 0.20   |
| Carbopol 71G   | 36.00  | 20.00  |
| ポリエチレンオキシド (PEO 7 Mio)   | 107.00 | 59.44  |
|  | 180.00 | 100.00 |
| スクリュー回転数 [rpm]   |        | 100    |
| 送り速度 [g/m in]  |        | 16.66  |
| 溶融圧力 [bar]   |        | 110    |
| 排出溶融温度 [°C]  |        | 142    |

## 【0470】

調製例B - タンパレジスタントな熱溶融押出アセトアミノフェン粒子 - 粒子 (複数可) B :

秤量し (10kg バランス)、ふるい掛けし (手動ふるい、1.0mm)、ブレンドすることによって、様々な成分の粉末混合物を製造した。次いで、こうして得られた粉末混合物を熱溶融押出した (二軸スクリュー押出機、Leistritz ZSE18、鈍端の混練素子、及び  $8 \times 0.8\text{ mm}$  の押出直径)。押出物をペレット化し (LMP)、次いで、分析した。

## 【0471】

下記の成分の粉末混合物を製造し、続いて、下記の押出条件下で、熱溶融押出した (粒子 500g、粒子当たり 180mg) :

【表11】

| 粒子当たり  | B      |        |
|--|--------|--------|
|  | [mg]   | [重量%]  |
| アセトアミノフェン  | 18.00  | 10.00  |
| クエン酸   | 1.44   | 0.80   |
| ポリエチレングリコール (PEG 6000)   | 18.00  | 10.00  |
| $\alpha$ -トコフェロール (PEGブレンドとして、<br>14重量% $\alpha$ -トコフェロール、ISP) | 0.36   | 0.20   |
| Carbopol 71G   | 30.60  | 17.00  |
| ポリエチレンオキシド (PEO 7 Mio)   | 111.60 | 62.00  |
|  | 180.00 | 100.00 |
| スクリュー回転数 [rpm]   |        | 100    |
| 送り速度 [g/m in]  |        | 17.60  |
| 溶融圧力 [bar]   |        | 104    |
| 排出溶融温度 [°C]  |        | 139.8  |

## 【0472】

調製例C 及びD - タンパレジスタントな熱溶融押出ヒドロコドン / アセトアミノフェン粒子 - 粒子 (複数可) A :

秤量し (10kg バランス)、ふるい掛けし (手動ふるい、1.0mm)、ブレンドすることによって、様々な成分の粉末混合物を製造した。次いで、こうして得られた粉末混合物を熱溶融押出した (二軸スクリュー押出機、Leistritz ZSE18、鈍端の混練素子、及び  $8 \times 0.8\text{ mm}$  の押出直径)。押出物をペレット化し (LMP)、次い

10

20

30

40

50

で、分析した。

【0473】

下記の成分の粉末混合物を製造し、続いて、下記の押出条件下で、熱溶融押出した（粒子500g、粒子当たり180mg）：

【表12】

| 粒子当たり   | C      |        | D      |        |
|---|--------|--------|--------|--------|
|   | [mg]   | [重量%]  | [mg]   | [重量%]  |
| 酒石酸水素ヒドロコドン   | 10.00  | 5.56   | 10.00  | 5.56   |
| アセトアミノフェン   | 18.00  | 10.00  | 18.00  | 10.00  |
| クエン酸  | 1.44   | 0.80   | 1.44   | 0.80   |
| ポリエチレングリコール（PEG6000）                                      | 18.00  | 10.00  | 18.00  | 10.00  |
| $\alpha$ -トコフェロール（PEGブレンドとして、14重量% $\alpha$ -トコフェロール、ISP） | 0.36   | 0.20   | 0.36   | 0.20   |
| Carbopol 71G  | 30.60  | 17.00  | 30.60  | 17.00  |
| ザンサン  | -      | -      | 9.00   | 5.00   |
| ポリエチレンオキシド（PEO 7 Mio）                                     | 101.60 | 56.44  | 92.60  | 51.44  |
|   | 180.00 | 100.00 | 180.00 | 100.00 |
| スクリュー回転数 [rpm]  |        | 100    |        | 100    |
| 送り速度 [g/mrn]  |        | 16.48  |        | 16.37  |
| 溶融圧力 [bar]  |        | 133    |        | 136    |
| 排出溶融温度 [°C]   |        | 138.2  |        | 138.1  |

【実施例】

【0474】

調製例A～Dにおいて得られた中間体生成物ならびに粉末アセトアミノフェン及び粉末ラクトースから、十分に規定された量を、異なるサイズの硬ゼラチンカプセルに充填することによって、様々な医薬剤形を調製した。

【0475】

これらの剤形のin vitro放出プロファイルを測定した。剤形の個々の組成、さらには、in vitro放出測定の結果を、本明細書において下記の表において示す。ヒドロコドン（薬理学的活性成分a）の放出に関するin vitro放出プロファイルは、図3において示されている。アセトアミノフェン（薬理学的活性成分b）の放出に関するin vitro放出プロファイルは、図4において示されている。

10

20

30

【表13】

| カプセル剤当たりの成分 [mg]<br>{ヒドロコドン//アセトアミノフェン, [mg] // [mg]} | 比較1                   | 比較2                   | 3                   | 4                   | 5                   |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|   | P P/A                 | P P/A                 | P/A P               | P/P                 | P/P+L               |
| 調製例Aによるヒドロコドン粒子                                       |                       |                       | 180.0<br>{10.0//--} | 180.0<br>{10.0//--} | 180.0<br>{10.0//--} |
| 調製例Bによるアセトアミノフェン粒子                                    |                       |                       | 180.0<br>{--//18.0} | 360.0<br>{--//36.0} | 360.0<br>{--//36.0} |
| 調製例Cによるヒドロコドン//アセトアミノフェン粒子                            | 180.0<br>{10.0//18.0} |                       |                     |                     |                     |
| 調製例Dによるヒドロコドン//アセトアミノフェン粒子                            |                       | 180.0<br>{10.0//18.0} |                     |                     |                     |
| アセトアミノフェンAP I粉末                                       | 307.0                 | 307.0                 | 307.0               |                     |                     |
| ラクトース   |                       |                       |                     |                     | 307.0               |
| 硬ゼラチンカプセル:  |                       |                       |                     |                     |                     |
| サイズ0EL  | +                     | +                     |                     |                     |                     |
| サイズ00   |                       |                       | +                   | +                   | +                   |
| 溶解% (0, 1N HC1)                                       |                       |                       |                     |                     |                     |
| ヒドロコドン  | P P/A                 | P P/A                 | P/A P               | P/P                 | P/P+L               |
| 5分後   | 24                    | 26                    | 24                  | 6                   | 24                  |
| 15分後  | 65                    | 64                    | 72                  | 45                  | 70                  |
| 30分後  | 86                    | 86                    | 88                  | 75                  | 87                  |
| 60分後  | 94                    | 93                    | 92                  | 91                  | 91                  |
| アセトアミノフェン   |                       |                       |                     |                     |                     |
| 5分後   | 57                    | 63                    | 58                  | 3                   | 13                  |
| 15分後  | 87                    | 88                    | 84                  | 25                  | 41                  |
| 30分後  | 94                    | 95                    | 91                  | 56                  | 71                  |
| 60分後  | 96                    | 96                    | 94                  | 87                  | 90                  |

## 【0476】

上記のデータから、本発明による剤形が、粒子Aからの薬理学的活性成分aの迅速な放出、さらには、粒子Bからの薬理学的活性成分bの迅速な放出をもたらすことが明らかになっている。カプセル充填物が追加的に、增量剤/結合剤、例えば、ラクトースを含む場合に、放出は促進され得る。さらに、薬理学的活性成分bの総含有量を、粒子(B)中に含有されるポーションb<sub>B</sub>、及び粉末の形態で粒子Aの外側及び粒子Bの外側に存在するポーションb<sub>P</sub>に分割することが有利である。

## 【0477】

## 実施例E - 崩壊剤の品質パートI:

任意選択で存在する崩壊剤の影響を調査した。組成物E-1~E-3を調製し、in vitro溶解、さらには、溶媒抽出に対する抵抗性を決定した。

10

20

30

40

【表14】

|                   | E-1    |        | E-2    |        | E-3    |        |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 用量当たりの物質          | m g    | 重量%    | m g    | 重量%    | m g    | 重量%    |
| オキシコドンHC 1        | 10.00  | 5.56   | 10.00  | 5.56   | 10.00  | 5.56   |
| クエン酸              | 1.44   | 0.80   | 1.44   | 0.80   | 1.44   | 0.80   |
| PEG 6000          | 27.51  | 15.28  | 25.20  | 14.00  | 27.51  | 15.28  |
| $\alpha$ -トコフェロール | 0.36   | 0.20   | 0.36   | 0.20   | 0.36   | 0.20   |
| サンサンガム、602タイプ     | 9.00   | 5.00   | 9.00   | 5.00   | 9.00   | 5.00   |
| PEO 7 Mi o.       | 104.69 | 58.16  | 98.00  | 54.44  | 91.31  | 50.73  |
| デンブングリコール酸ナトリウム   | 27.00  | 15.00  | 36.00  | 20.00  | 45.00  | 25.00  |
|                   | 180.00 | 100.00 | 180.00 | 100.00 | 180.00 | 100.00 |
| 溶解 (n = 3) :      |        |        |        |        |        |        |
| 0                 | 0.00   | 0.00   | 0.00   | 0.00   |        |        |
| 5                 | 64.46  | 69.73  | 62.04  |        |        |        |
| 15                | 78.42  | 87.57  | 81.83  |        |        |        |
| 30                | 91.24  | 94.44  | 91.76  |        |        |        |
| 60                | 94.82  | 96.49  | 95.12  |        |        |        |
| 粉碎なしでの抽出:         |        |        |        |        |        |        |
| 平均 [%]            | 10.10  | 0.00*  | 16.37  |        |        |        |
| SD [%]            | 4.67   | 0.00*  | 12.67  |        |        |        |

\*試験せず。サンプルが過度にゼリー状で、シリソジに吸引することができなかった。

## 【0478】

上記の比較データから、所与の条件下で、崩壊剤20重量%（この場合、デンブングリコール酸ナトリウム）の含有率で、最良の結果が達成され得たことが明らかになっている。

## 【0479】

## 実施例F - 崩壊剤の品質パートII:

任意選択で存在する崩壊剤の影響を調査した。組成物F-1～F-4を調製し、in vitro溶解、さらには、溶媒抽出に対する抵抗性を決定した。

## 【表15】

|                   | F-1    |        | F-2    |        | F-3    |        | F-4    |        |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 用量当たり             | m g    | 重量%    |
| 硫酸アンフェタミン         | 30.00  | 13.95  | 30.00  | 16.67  | 30.00  | 13.95  | 30.00  | 16.67  |
| PEG 6000          | 27.20  | 12.65  | 21.85  | 12.14  | 27.20  | 12.65  | 21.85  | 12.14  |
| $\alpha$ -トコフェロール | 0.43   | 0.20   | 0.36   | 0.20   | 0.43   | 0.20   | 0.36   | 0.20   |
| ポリエチレンオキシド7 Mi o. | 114.37 | 53.20  | 91.79  | 50.99  | 114.37 | 53.20  | 91.79  | 50.99  |
| クロスカルメロースナトリウム    | 43.00  | 20.00  | 36.00  | 20.00  |        |        |        |        |
| デンブン1500          |        |        |        |        | 43.00  | 20.00  | 36.00  | 20.00  |
| $\Sigma$          | 215.00 | 100.00 | 180.00 | 100.00 | 215.00 | 100.00 | 180.00 | 100.00 |
| スクリュー回転数 [rpm]    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    |
| 押出機装填率 [%]        | 75.00  | 75.00  | 75.00  | 75.00  | 75.00  | 75.00  | 75.00  | 75.00  |
| 溶融圧力 [bar]        | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      | 1      |
| 排出溶融温度 [°C]       | 145    | 145    | 145    | 145    | 145    | 145    | 145    | 145    |

## 【0480】

in vitro溶解試験によって、次の放出プロファイルが明らかになった：

10

20

30

40

【表16】

| 硫酸アンフェタミン溶解率% | F-1 | F-2 | F-3 | F-4 |
|---------------|-----|-----|-----|-----|
| 5分後           | 60  | 74  | 75  | 78  |
| 15分後          | 91  | 94  | 82  | 81  |
| 30分後          | 97  | 99  | 84  | 87  |
| 60分後          | 97  | 99  | 85  | 88  |

【0481】

タンパレジスタンスについての試験は、下記の結果をもたらした（すべての試験ペレットは、破壊強度試験機がその上限の力に達した後も、無傷なままであった）：

10

【表17】

| 試験バッテリ | F-1  | F-2   | F-3   | F-4  |
|--------|------|-------|-------|------|
| 1      | 7.92 | 17.51 | 0.00* | 6.42 |
| 2      | 7.74 | 12.79 | 0.00* | 3.66 |
| 3      | 8.49 | 16.85 | 0.00* | 1.83 |
| 平均 [%] | 8.05 | 15.72 | 0.00* | 3.97 |
| SD [%] | 0.39 | 2.56  | 0.00* | 2.31 |

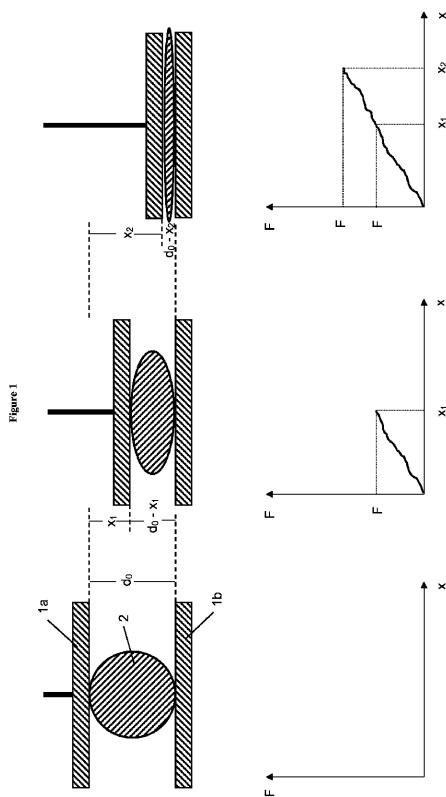
\*試験せず。サンプルが過度にゼリー状で、シリンジに吸引することができなかつた

【0482】

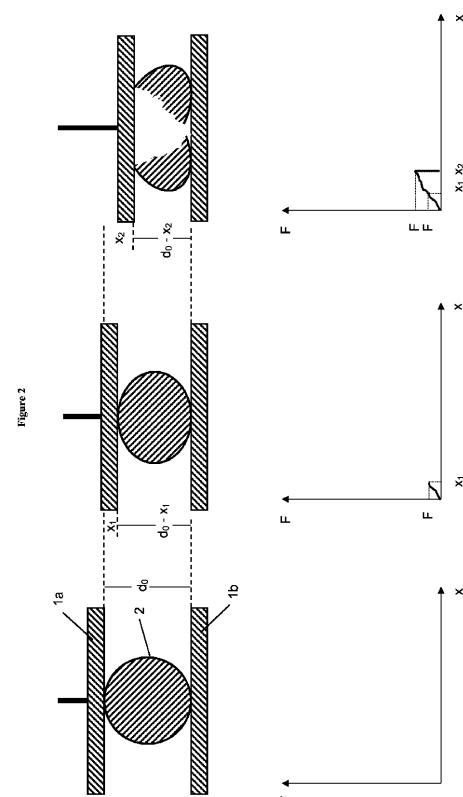
20

上記の比較データから、所与の条件下で、比較的低い含有率の崩壊剤が、溶媒抽出に対する抵抗性の改善をもたらすことが明らかになっている。

【図1】

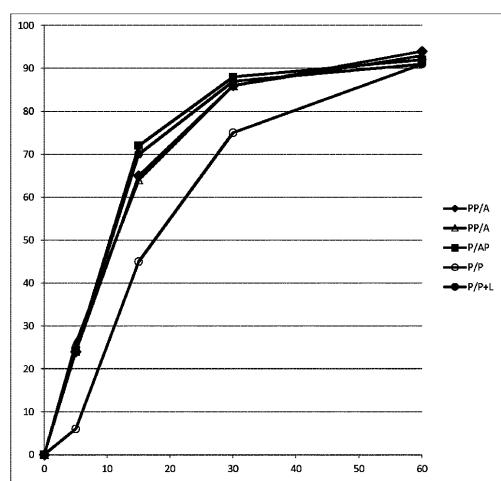


【図2】



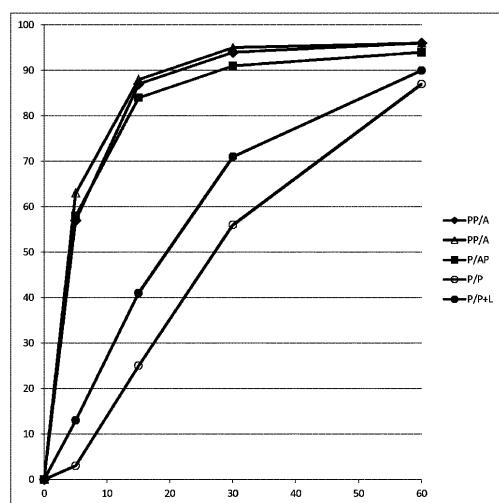
【図3】

Figure 3

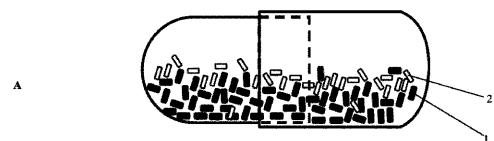


【図4】

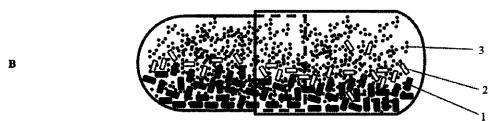
Figure 4



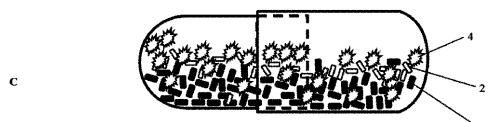
【図5A】



【図5B】



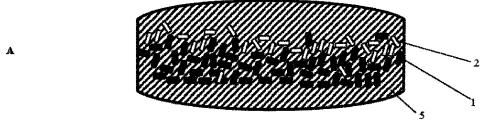
【図5C】



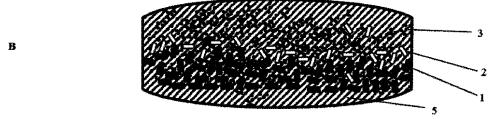
【図6C】



【図6A】



【図6B】



## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |  | International application No<br>PCT/EP2016/058980                    |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
|--|--|--|-----------|--|-----------------------|---|--|------|---|--|------|---|---|------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K9/16 A61K9/48 A61K31/167 A61K31/485<br>ADD.   |  |  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K   |  |  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |  |  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE   |  |  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2013/028970 A1 (SCHWIER SEBASTIAN [DE] ET AL) 31 January 2013 (2013-01-31)<br/>cited in the application<br/>the whole document<br/>paragraph [0197]; examples<br/>-----</td> <td style="padding: 2px;">1-60</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 8 858 963 B1 (DEVARAKONDA KRISHNA [US] ET AL) 14 October 2014 (2014-10-14)<br/>the whole document<br/>column 63, line 22 - line 32<br/>-----</td> <td style="padding: 2px;">1-60</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2015/030677 A1 (ADJEI AKWETE L [US] ET AL) 29 January 2015 (2015-01-29)<br/>the whole document<br/>-----</td> <td style="padding: 2px;">1-60</td> </tr> </tbody> </table> |  |  | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | US 2013/028970 A1 (SCHWIER SEBASTIAN [DE] ET AL) 31 January 2013 (2013-01-31)<br>cited in the application<br>the whole document<br>paragraph [0197]; examples<br>----- | 1-60 | A | US 8 858 963 B1 (DEVARAKONDA KRISHNA [US] ET AL) 14 October 2014 (2014-10-14)<br>the whole document<br>column 63, line 22 - line 32<br>----- | 1-60 | A | US 2015/030677 A1 (ADJEI AKWETE L [US] ET AL) 29 January 2015 (2015-01-29)<br>the whole document<br>----- | 1-60 |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| X  | US 2013/028970 A1 (SCHWIER SEBASTIAN [DE] ET AL) 31 January 2013 (2013-01-31)<br>cited in the application<br>the whole document<br>paragraph [0197]; examples<br>----- | 1-60   |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| A  | US 8 858 963 B1 (DEVARAKONDA KRISHNA [US] ET AL) 14 October 2014 (2014-10-14)<br>the whole document<br>column 63, line 22 - line 32<br>-----                           | 1-60   |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| A  | US 2015/030677 A1 (ADJEI AKWETE L [US] ET AL) 29 January 2015 (2015-01-29)<br>the whole document<br>-----  | 1-60   |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.  |  | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.         |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family   |  |  |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>28 June 2016  |  | Date of mailing of the international search report<br><br>06/07/2016 |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Authorized officer<br><br>Palma, Vera                                |           |  |                       |   |  |      |   |  |      |   |   |      |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

|                              |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/EP2016/058980            |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)  |  | Publication date   |
|--|------------------|--|--|--|
| US 2013028970                          | A1<br>31-01-2013 | AR 087360 A1<br>CA 2839123 A1<br>CN 103841964 A<br>CO 6811869 A2<br>EA 201400172 A1<br>EC SP14013168 A<br>EP 2736495 A1<br>HK 1198132 A1<br>JP 2014524925 A<br>KR 20140053159 A<br>NZ 618168 A<br>PE 16382014 A1<br>US 2013028970 A1<br>WO 2013017234 A1   |  | 19-03-2014<br>07-02-2013<br>04-06-2014<br>16-12-2013<br>30-06-2014<br>31-03-2015<br>04-06-2014<br>13-03-2015<br>25-09-2014<br>07-05-2014<br>31-03-2016<br>22-11-2014<br>31-01-2013<br>07-02-2013                             |
| US 8858963                             | B1<br>14-10-2014 | US 8858963 B1<br>US 2014378498 A1  |  | 14-10-2014<br>25-12-2014   |
| US 2015030677                          | A1<br>29-01-2015 | AR 090218 A1<br>AU 2013203493 A1<br>AU 2016202846 A1<br>CA 2852042 A1<br>CL 2014002283 A1<br>CN 104144681 A<br>EA 201400972 A1<br>EP 2819653 A2<br>JP 2015511953 A<br>PE 23202014 A1<br>PH 12014501910 A1<br>SG 11201405011P A<br>TW 201350142 A<br>US 2015030677 A1<br>UY 34651 A<br>WO 2013128276 A2 |  | 29-10-2014<br>19-09-2013<br>26-05-2016<br>06-09-2013<br>17-04-2015<br>12-11-2014<br>27-02-2015<br>07-01-2015<br>23-04-2015<br>16-01-2015<br>24-11-2014<br>26-09-2014<br>16-12-2013<br>29-01-2015<br>30-09-2013<br>06-09-2013 |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.             | F I            | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 P 25/18 (2006.01)  | A 6 1 P 25/18  |            |
| A 6 1 P 25/20 (2006.01)  | A 6 1 P 25/20  |            |
| A 6 1 K 47/36 (2006.01)  | A 6 1 K 47/36  |            |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01)  | A 6 1 K 47/38  |            |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01)  | A 6 1 K 47/32  |            |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01)  | A 6 1 K 47/10  |            |
| A 6 1 P 29/02 (2006.01)  | A 6 1 P 29/02  |            |
| A 6 1 K 9/48 (2006.01)   | A 6 1 K 9/48   |            |
| A 6 1 K 47/04 (2006.01)  | A 6 1 K 47/04  |            |
| A 6 1 K 47/26 (2006.01)  | A 6 1 K 47/26  |            |
| A 6 1 K 31/167 (2006.01) | A 6 1 K 31/167 |            |
| A 6 1 K 31/192 (2006.01) | A 6 1 K 31/192 |            |
| A 6 1 K 31/485 (2006.01) | A 6 1 K 31/485 |            |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1      |

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 ヴェニング・クラウス

ドイツ連邦共和国、5 0 6 7 4 ケルン、ゲッレスストラーセ、1 0

(72) 発明者 バレンシャイト・ルツツ

ドイツ連邦共和国、4 1 2 3 9 メンヒエングラートバッハ、コルンブルーメンヴェーク、3 0

(72) 発明者 ガイスラー・アンヤ

ドイツ連邦共和国、7 6 1 3 5 カールスルーエ、リッツエンハルトストラーセ、5 3

(72) 発明者 デンカー・ヤーナ

ドイツ連邦共和国、5 3 3 3 2 ポルンハイム、ヘマーガッセ、3 2 アー・ウント・ベー

(72) 発明者 レートマー・ジェシカ

ドイツ連邦共和国、4 1 1 9 9 メンヒエングラートバッハ、タールスストラーセ、2 8 8

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA53 BB01 CC01 DD26A DD29A DD43A DD59S DD67A EE01A  
EE09A EE16A EE23A EE30A EE31A EE32A EE36A EE37A EE38A EE47A  
FF01 FF02 FF04 FF05 FF06 FF31 FF32 FF36 FF39 FF68  
FF70  
4C084 AA20 MA37 MA43 MA70 NA05 ZA011 ZA021 ZA081 ZA181 ZC751  
4C086 AA01 AA02 CB23 MA03 MA05 MA07 MA09 MA10 MA37 MA43  
MA70 NA05 ZA01 ZA02 ZA08 ZA18 ZC75  
4C206 AA01 AA02 DA24 GA02 GA31 KA01 MA03 MA05 MA11 MA17  
MA28 MA29 MA57 MA63 MA90 NA05 ZA01 ZA02 ZA08 ZA18  
ZC75