

(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2005-534664

(P2005-534664A)

(43) 公表日 平成17年11月17日(2005. 11. 17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/22	A 6 1 K 9/22	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/50	A 6 1 K 9/50	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-512714 (P2004-512714)	(71) 出願人	502231188
(86) (22) 出願日	平成15年6月16日 (2003. 6. 16)		グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミ
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月14日 (2005. 2. 14)		ット・ベシュレンクテル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/006314		ドイツ連邦共和国, アーヘン 5 2 0 7
(87) 国際公開番号	W02003/105808		8, ツィーグラースシュトラッセ 6
(87) 国際公開日	平成15年12月24日 (2003. 12. 24)	(74) 代理人	100084308
(31) 優先権主張番号	102 27 077.5		弁理士 岩見谷 周志
(32) 優先日	平成14年6月17日 (2002. 6. 17)	(72) 発明者	バルトロモイス, ヨハネス
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		ドイツ連邦共和国, アーヘン 5 2 0 8
(31) 優先権主張番号	102 50 083.5		0, イン・デン・アーツェンベンデン
(32) 優先日	平成14年10月25日 (2002. 10. 25)		5 4
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(72) 発明者	クーゲルマン, ハインリッヒ
			ドイツ連邦共和国, アーヘン 5 2 0 6
			8, ブリュヒャーブラッツ 7
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乱用が防止された製剤

(57) 【要約】

本発明は、非経口的乱用から保護され、非経口的乱用のおそれがある1つ以上の有効成分のほかに、少なくとも1つの粘度上昇剤を含む固形製剤に関する。該薬剤は、必要最小量の水性液体が添加されたときに、該投与製剤から得られた抽出物に基づき、別の量の水性液体に導入されたときに視覚的に識別可能な状態を保つ好ましくは注射可能なゲルを形成する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非経口的乱用が防止された固形製剤であって、乱用のおそれがある 1 つ以上の有効成分のほかに、必要最小量の水性液体により該製剤から得られた抽出物が、それ以上の量の水性液体に導入されたときに視覚的に識別可能な状態を保つゲルを形成するような量の少なくとも 1 つの粘度上昇剤を含むことを特徴とする該製剤。

【請求項 2】

得られた該ゲルが依然として注射針を通過することができることを特徴とする請求項 1 に係る製剤。

【請求項 3】

該有効成分がアヘン剤、オピオイド、鎮静剤、好ましくはベンゾジアゼピン、興奮薬、および別の麻薬からなる群より選択される薬学的有効成分であることを特徴とする請求項 1 または請求項 2 に係る製剤。

【請求項 4】

該有効成分が、N-〔1-〔2-(4-エチル-5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル)エチル〕-4-メトキシメチル-4-ピペリジル〕プロピオンアニリド(アルフェンタニル)、5,5-ジアリルバルビツール酸(アロバルビタール)、アリルプロジン、アルファプロジン、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕〔1,4〕-ベンゾジアゼピン(アルプラゾラム)、2-ジエチルアミノプロピオフェノン(アンフェプラモン)、(±)-α-メチルフェネチルアミン(アンフェタミン)、2-(α-メチルフェネチルアミノ)-2-フェニルアセトニトリル(アンフェタミニル)、5-エチル-5-イソペンチルバルビツール酸(アモバルビタール)、アニレリジン、アポコデイン、5,5-ジエチルバルビツール酸(バルビタール)、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、7-ブromo-5-(2-ピリジル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(プロマゼパム)、2-ブromo-4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-6H-チエノ〔3,2-f〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕〔1,4〕ジアゼピン(プロチゾラム)、17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-7α〔(S)-1-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチル-プロピル〕-6-メトキシ-6,14-エンド-エタノモルフィナン-3-オール(ブプレノルフィン)、5-ブチル-5-エチルバルビツール酸(ブトバルビタール)、ブトルファノール、(7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ジメチル-カルバマート(カマゼパム)、(1S,2S)-2-アミノ-1-フェニル-1-プロパノール(カチン/D-ノルブソイドエフェドリン)、7-クロロ-N-メチル-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イルアミン-4-オキシド(クロルジアゼポキシド)、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(クロバザム)、5-(2-クロロフェニル)-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(クロナゼパム)、クロニタゼン、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸(クロラゼパート)、5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1H-チエノ〔2,3-e〕〔1,4〕ジアゼピン-2(3H)-オン(クロチアゼパム)、10-クロロ-11b-(2-クロロフェニル)-2,3,7,11b-テトラヒドロオキサゾロ〔3,2-d〕〔1,4〕ベンゾジアゼピン-6(5H)-オン(クロキサゾラム)、(-)-メチル-〔3β-ベンゾイルオキシ-2β(1αH,5αH)-トロパンカルボキシラート〕(コカイン)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6α-オール(コデイン)、5-(1-シクロヘキセニル)-5-エチルバルビツール酸(シクロバルビタール)、シクロルフアン(Cyclorphan)、シプレノルフィン(Cyprenorphin)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(デロラゼパム)、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、(+)-(1-ベンジル-3-ジメチルアミノ-2-メチル-1-フェニルプロピル)プロピオナート(デキストロプロボキシフェン)、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ダイアゼパム)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6α-モルフィナノール(ジヒドロコデイン)、

10

20

30

40

50

4,5□-エポキシ-17-メチル-3,6α-モルフィナジオール (ジヒドロモルヒネ)、ジメノキサドール、ジメフェタモール (Dimephetamol)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、(6aR,10aR)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10α-テトラヒドロ-6H-ベンゾ [c] クローム-1-オール (ドロナビノール)、エプタゾシン、8-クロロ-6-フェニル-4H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (エスタゾラム)、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチル-[7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボキシラート] (ロフラゼプ酸エチル)、4,5□-エポキシ-3-エトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6□-オール (エチルモルヒネ)、エトニタゼン、4,5α-エポキシ-7α-(1-ヒドロキシ-1-メチルブチル)-6-メトキシ-17-メチル-6,14-エンド-エテノ-モルフィナン-3-オール (エトルフィン)、N-エチル-3-フェニル-8,9,10-トリノルボルナン-2-イルアミン (フェンカムファミン)、7-[2-(α-メチルフェネチルアミノ)エチル]-テオフィリン (フェネチリン)、3-(α-メチルフェネチルアミノ)プロピオニトリル (フェンプロボレックス)、N-(1-フェネチル-4-ピペリジル)プロピオンアニリド (フェンタニール)、7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルジアゼパム)、5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルニトラゼパム)、7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-(2-フルオロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ハラゼパム)、10-ブromo-11b-(2-フルオロフェニル)-2,3,7,11b-テトラヒドロ [1,3]オキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-6(5H)-オン (ハロキサゾラム)、ヘロイン、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロコドン)、4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロモルフォン)、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、11-クロロ-8,12b-ジヒドロ-2,8-ジメチル-12b-フェニル-4H-[1,3]オキサジノ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-4,7(6H)-ジオン (ケタゾラム)、1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-4-ピペリジル]-1-プロパノン (ケトベミドン)、(3S,6S)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプタン-3-イルアセタート (レバセチルメタドール (Levacetylmethadol) (LAAM))、(-)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (レボメタドン (Levomethadon))、(-)-17-メチル-3-モルフィナノール (レボルファノール)、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、6-(2-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニルメチレン)-8-ニトロ-2H-イミダゾ [1,2-a] [1,4] -ベンゾジアゼピン-1(4H)-オン (ロプラゾラム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ロラゼパム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ロルメタゼパム)、5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [2,1-a] イソインドール-5-オール (マジンドール)、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン (メダゼパム)、N-(3-クロロプロピル)-α-メチルフェネチルアミン (メフェノレックス)、メペリジン、2-メチル-2-プロピルトリメチレンジカルバマート (メプロバマート)、メプタジノール、メタゾシン、メチルモルヒネ、N,α-ジメチルフェネチルアミン (メタンフェタミン)、(±)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (メタドン)、2-メチル-3-オートリル-4(3H)-キナゾリノン (メタクワロン)、メチル-[2-フェニル-2-(2-ピペリジル)アセタート] (メチルフェニダート)、5-エチル-1-メチル-5-フェニルバルビツール酸 (メチルフェノバルビタール)、3,3-ジエチル-5-メチル-2,4-ピペリジンジオン (メチプリロン)、メトポン、8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4H-イミダゾ [1,5-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (ミダゾラム)、2-(ベンズヒドリルスルフィニル)アセトアミド (モダフィニル)、4,5α-

10

20

30

40

50

エポキシ-17-メチル-7-モルフィネン-3,6 α -ジオール(モルヒネ)、ミロフィン(Myrophin)、(±)-トランス-3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,8,10,10 α -テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ジベンゾ[b,d]ピラン-9(6 α H)-オン(ナビロン)、ナルブフェン(Nalbuphen)、ナロルフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、1-メチル-7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ニメタゼパム)、7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ニトラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ノルダゼパム)、ノルレボルファノール、6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘキサノン(ノルメタドン)、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ケシ・ソムニフェルム(Papaver somniferum)種に属する植物からの滲出物(オピウム)、7-クロロ-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(オキサゼパム)、(シス-トランス)-10-クロロ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-2-メチル-11b-フェニルオキサゾロ[3,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-6-(5H)-オン(オキサゾラム)、4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン(オキシコドン)、オキシモルフォン、ケシ・ソムニフェルム種(セチゲルム(setigerum)亜種を含む)(ケシ・ソムニフェルム)に属する植物および植物の部分、パパベレタム、2-イミノ-5-フェニル-4-オキサゾリジノン(ペルノリン(Pernolin))、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-6,11-ジメチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2,6-メタノ-3-ベンザゾシン-8-オール(ペンタゾシン)、5-エチル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸(ペントバルビタール)、エチル-(1-メチル-4-フェニル-4-ピペリジンカルボキシラート)(ペチジン)、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、フォルコデイン、3-メチル-2-フェニルモルホリン(フェンメトラジン)、5-エチル-5-フェニルバルビツール酸(フェノバルビタール)、 α , α -ジメチルフェネチルアミン(フェンテルミン)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2-プロピニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ピナゼパム)、 α -(2-ピペリジル)ベンズヒドリルアルコール(ピプラドロール)、1'-(3-シアノ-3,3-ジフェニルプロピル)[1,4'-ピペリジン]-4'-カルボキサミド(ピリトラミド)、7-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(プラゼパム)、プロファドール、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、N-(1-メチル-2-ピペリジノエチル)-N-(2-ピリジル)プロピオンアミド、メチル{3-[4-メトキシカルボニル-4-(N-フェニルプロパンアミド)ピペリジノ]プロパノアート}(レミフェンタニル)、5-sec-ブチル-5-エチルバルビツール酸(セクブタバルビタール)、5-アリル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸(セコバルビタール)、N-{4-メトキシメチル-1-[2-(2-チエニル)エチル]-4-ピペリジル}プロピオンアニリド(スフェンタニル)、7-クロロ-2-ヒドロキシ-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(テマゼパム)、7-クロロ-5-(1-シクロヘキセニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(テトラゼパム)、エチル-(2-ジメチルアミノ-1-フェニル-3-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(チリジン(シス形およびトランス形))、トラマドール、8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン(トリアゾラム)、5-(1-メチルブチル)-5-ビニルバルビツール酸(ビニルビタール)、(1R*,2R*)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、(1R,2R,4S)-2-[ジメチルアミノ]メチル-4-(p-フルオロベンジルオキシ)-1-(m-メトキシフェニル)シクロヘキサノールならびにおのおの場合に対応する立体異性体化合物およびおのおの場合に対応するその誘導体、特にエステルまたはエーテル、およびおのおの場合に生理的に許容されるその化合物、特に塩および溶媒和物からなる群より選択されるアヘン誘導体、オピオイド、鎮静剤あるいは別の麻薬であることを特徴する請求項3に係る製剤。

【請求項5】

アンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、メチルフェニダートならびにおのこの場合に場合により、その対応する生理的化合物、特にその塩基、塩および溶媒和物からなる群より選択される興奮剤を含むことを特徴とする請求項 3 または請求項 4 に係る製剤。

【請求項 6】

1 1 重量%カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む微結晶性セルロース (Avicel (登録商標) RC 591)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (Blanose (登録商標)、CMC-Na C300P (登録商標)、Frimulsion BLC-5 (登録商標)、Tylose C300 P (登録商標))、ポリアクリル酸 (Carbopol (登録商標) 980 NF、Carbopol (登録商標) 981)、イナゴマメ粉 (Cesagum (登録商標) LA-200、Cesagum (登録商標) LID/150、Cesagum (登録商標) LN-1)、柑橘類ペクチン (Cesapectin (登録商標) HM Medium Rapid Set)、蠟様トウモロコシデンプン (C*Gel 04201 (登録商標))、アルギン酸ナトリウム (Frimulsion ALG(E401) (登録商標))、グアー粉 (Frimulsion BM (登録商標)、Polygum 26/1-75 (登録商標))、イオタ-カラギーナン (Frimulsion D021 (登録商標))、カラヤゴム、ジェランゴム (Kelcogel F (登録商標)、Kelcogel LT100 (登録商標))、ガラクトマンナン (Meyprogat 150 (登録商標))、タラの種の粉 (Polygum 43/1 (登録商標))、アルギン酸プロピレングリコール (Protanal-Ester SD-LB (登録商標))、リンゴペクチン、レモン皮ペクチン、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガカント、タラガム (Vidogum SP 200 (登録商標))、発酵多糖類ウェランガム (K1A96) およびキサントガム (Xantural 180 (登録商標)) からなる群より選択される 1 つ以上の粘度上昇剤を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 7】

製剤当たり、すなわち投与単位当たり 5 mg 以上の量の粘度上昇剤を含むことを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 8】

経口投与のための請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 9】

錠剤、カプセル剤あるいは経口浸透治療システム (oralen osmotischen therapeutischen Systems, oral osmotic therapeutic system) (OROS) の形態を想定することを特徴とする請求項 8 に係る製剤。

【請求項 10】

好ましくはカプセル剤に入れられた、または、加圧成型して錠剤とされた、好ましくは微小錠剤 (Mikrotabletten, microtablets)、マイクロカプセル、微小ペレット剤 (Mikropellets, micropellets)、顆粒剤、回転楕円体、ビーズまたはペレット剤の形の多粒子製剤 (multipartikulaerer Form, multiparticulate form) を想定することを特徴とする請求項 8 に係る製剤。

【請求項 11】

少なくとも 1 つの有効成分を少なくとも部分的に制御放出製剤中に含むことを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 12】

胃液に対して抵抗性の被膜を含むことを特徴とする請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に係る製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非経口的乱用が低減された固形製剤であって、乱用のおそれがある 1 つ以上の有効成分のほかに、必要最小量の水性液体により抽出すると、好ましくは依然として注射針を通過することができるゲルを形成するが、該ゲルがそれ以上の量の水性液体に導入されたあとでさえも視覚的に識別可能な状態を保つような量の少なくとも 1 つの粘度上昇剤を含む該製剤に関する。

【0002】

10

20

30

40

50

多くの薬学的有効成分には、適切に利用したときには優れた作用があるのに加えて、乱用のおそれもある。すなわち、意図した効果以外の効果を生じさせるために乱用者によって使用されうる。例えば、ひどい痛みから非常にひどい痛みまでと闘うときに非常に有効なアヘン剤は、昏睡あるいは陶酔感の状態を誘発するために乱用者によって頻繁に使われる。

【0003】

乱用のおそれがある有効成分を含む製剤は、乱用的に大量に経口摂取したときでさえも、乱用者が望む結果、すなわち、急激な感情の高ぶりあるいは「興奮」を通常引き起こさない。なぜなら、有効成分の血液レベルはゆっくりとしか増加しないからである。にもかかわらず、望む効果を達成して乱用を可能にするために、乱用者は、該製剤を例えばすりつぶして粉末にし、該製剤の粉碎によって得られた粉末から有効成分を好ましくは必要最小量の好ましくは水性液体により抽出し、結果として得られた溶液を、場合により脱脂綿あるいは紙綿を通してろ過した後、非経口的に、特に静脈内に投与する。この非経口投与により、特に、望む急激な感情の高ぶりあるいは「興奮」をもたらす有効成分を含む可能な限り最小の注人体積を得るために、可能な限り最小量の水性液体だけが抽出に使われる。このように、非経口投与は、経口投与と比較して、有効成分のレベルの加速度的上昇を起こす傾向を有し、乱用者に望む結果をもたらす。

10

【0004】

このような形態の乱用を妨げるために、米国特許第4,070,494号(US 4,070,494)では、製剤からの有効成分の抽出を膨潤剤の添加によって妨げることが提案されている。水を添加すると、この薬剤は膨張して、乱用者によって非経口的に投与されうる有効成分含有液体が確実に少量しか得られなくなる。膨潤したこの製剤の大部分は投与することができない。

20

【0005】

国際公開第95/20947号(WO 95/20947)で開示され、乱用のおそれがある有効成分と1つ以上のゲル形成剤とをおのおの異なった層中に含む多層の錠剤も、非経口的乱用の防止への適切なアプローチに基づく。

【0006】

この先行技術の教示によれば、粘度上昇剤が、その対応するゲルを従来の皮下注射針によっては投与できないような量で添加される。

30

【0007】

本発明で目的とされたのは、乱用のおそれがこのようなおそれを有する有効成分について少なくとも低減されており、好ましくは、非経口的な、特に静脈内への有効成分の依然として不可能いかなる乱用をも妨げる製剤を提供することである。

【0008】

この目的は、非経口的乱用のおそれが少なくとも低減された本発明による固形製剤であって、乱用のおそれがある1つ以上の有効成分のほかに、必要最小量の水性液体により該製剤から得られた抽出物において、好ましくは依然として注射針を通過することができ、それ以上の量の水性液体に導入されたときに視覚的に識別可能な状態を保つゲルが形成されるような量の少なくとも1つの粘度上昇剤を含む該製剤を提供することにより達成された。

40

【0009】

本発明の目的のためには、視覚的に識別可能とは、必要最小量の水性液体により製剤から抽出することによって形成された有効成分含有ゲルが、直径0.9 mmの皮下注射針でそれ以上の量の水性液体に37℃で導入されるとき、実質的に不溶解性かつ粘着性の状態を保ち、非経口的に、特に静脈内へ安全に投与することができるような方法では容易には分散しえないことを意味する。この物質は、好ましくは少なくとも1分間、より好ましくは少なくとも10分間、視覚的に識別可能な状態を保つ。

【0010】

選択された粘度上昇剤によるゲル粘度の増加とは、これはより困難であるとされてきた

50

が、該ゲルが依然として注射針を通過しうることを意味する。これはまた、結果として得られた抽出物あるいはゲルが37℃でそれ以上の量の水性液体に導入されたときに、例えば、同様に注射によって血液に導入されたときに、機械的作用によって崩壊してより小さい断片になることはあるが、非経口的に、特に静脈内へ安全に投与することができるような方法では分散しえず、または溶解さえしない粘着性の大きい糸状物が最初に得られることも意味する。

【0011】

このような抽出物を静脈内に投与したならば、重篤な塞栓症あるいは乱用者の死とさえ関連する血管の障害をほぼおそらくもたらすことになるであろう。

【0012】

本発明の目的のためには、必要最小量の水性液体、好ましくは水により本発明の製剤から得られた抽出物あるいはゲルは、もし、この方法で形成された該ゲルを依然として直径が2mm、好ましくは1.5mm、特に好ましくは0.6mmの皮下注射針を通して吸い上げることができ、そこから射出させて戻すことができるならば、注射針を通過することができるものとみなされる。乱用のおそれがある薬学的有効成分は、その使用量およびその製造方法と同様に、当業者に公知であって、本発明による製剤中にそれ自体として、対応する誘導体、特にエステルもしくはエーテルの形で、またはおのおの場合に生理的に許容される対応化合物、特にその塩もしくは溶媒和物の形で存在していてもよい。本発明による製剤は複数の有効成分の投与にも適している。それは好ましくは単一の有効成分の投与のために使われる。

【0013】

本発明による製剤は、アヘン剤、オピオイド、鎮静剤、好ましくはベンゾジアゼピン、興奮薬、および別の麻薬からなる群より選択される薬学的有効成分の乱用を妨げるのに特に適している。

【0014】

本発明による製剤は、N-{1-[2-(4-エチル-5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル)エチル]-4-メトキシメチル-4-ピペリジル}プロピオンアニリド(アルフェンタニル)、5,5-ジアリルバルビツール酸(アロバルビタール)、アリルプロジン、アルファプロジン、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]-ベンゾジアゼピン(アルプラゾラム)、2-ジエチルアミノプロピオフェノン(アンフェプラモン)、(±)-α-メチルフェネチルアミン(アンフェタミン)、2-(α-メチルフェネチルアミノ)-2-フェニルアセトニトリル(アンフェタミニル)、5-エチル-5-イソペンチルバルビツール酸(アモバルビタール)、アニレリジン、アポコデイン、5,5-ジエチルバルビツール酸(バルビタール)、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、7-プロモ-5-(2-ピリジル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(プロマゼパム)、2-プロモ-4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン(プロチゾラム)、17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-7α[(S)-1-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチル-プロピル]-6-メトキシ-6,14-エンド-エタノモルフィナン-3-オール(ブプレノルフィン)、5-ブチル-5-エチルバルビツール酸(ブトバルビタール)、ブトルファノール、(7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ジメチル-カルバマート(カマゼパム)、(1S,2S)-2-アミノ-1-フェニル-1-プロパノール(カチン/D-ノルブソイドエフェドリン)、7-クロロ-N-メチル-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イルアミン-4-オキシド(クロルジアゼポキシド)、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(クロバザム)、5-(2-クロロフェニル)-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(クロナゼパム)、クロニタゼン、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸(クロラゼパート)、5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(クロチアゼパム)、10-クロロ-11b-(2-クロロフェニル)-

10

20

30

40

50

2,3,7,11b-テトラヒドロオキサゾロ [3,2-d] [1,4]ベンゾジアゼピン-6 (5H)-オン (クロキサゾラム)、(−) −メチル − [3β-ベンゾイルオキシ-2β (1αH,5αH) -トロパンカルボキシラート] (コカイン)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6α-オール (コデイン)、5-(1-シクロヘキセニル)-5-エチルバルビツール酸 (シクロバルビタール)、シクロルフアン (Cyclorphan)、シプレノルフィン (Cyprenorphin)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (デロラゼパム)、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、(+)- (1-ベンジル-3-ジメチルアミノ-2-メチル-1-フェニルプロピル) プロピオナート (デキストロプロボキシフェン)、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ダイアゼパム)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6α-モルフィナノール (ジヒドロコデイン)、4,5□-エポキシ-17-メチル-3,6α-モルフィナンジオール (ジヒドロモルヒネ)、ジメノキサドール、ジメフェタモール (Dimephetamol)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、(6aR,10aR)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ [c] クローメン-1-オール (ドロナビノール)、エプタゾシン、8-クロロ-6-フェニル-4H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (エスタゾラム)、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチル-[7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボキシラート] (ロフラゼブ酸エチル)、4,5□-エポキシ-3-エトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6□-オール (エチルモルヒネ)、エトニタゼン、4,5α-エポキシ-7α-(1-ヒドロキシ-1-メチルブチル)-6-メトキシ-17-メチル-6,14-エンド-エテノ-モルフィナン-3-オール (エトルフィン)、N-エチル-3-フェニル-8,9,10-トリノルボルナン-2-イルアミン (フェンカムファミン)、7-[2-(α-メチルフェネチルアミノ) エチル]-テオフィリン (フェネチリン)、3-(α-メチルフェネチルアミノ) プロピオニトリル (フェンプロレックス)、N-(1-フェネチル-4-ピペリジル) プロピオンアニリド (フェンタニール)、7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルジアゼパム)、5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルニトラゼパム)、7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-(2-フルオロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ハラゼパム)、10-ブromo-11b-(2-フルオロフェニル)-2,3,7,11b-テトラヒドロ [1,3]オキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-6 (5H)-オン (ハロキサゾラム)、ヘロイン、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロコドン)、4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロモルフォン)、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、11-クロロ-8,12b-ジヒドロ-2,8-ジメチル-12b-フェニル-4H-[1,3] オキサジノ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-4,7 (6H)-ジオン (ケタゾラム)、1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-4-ピペリジル]-1-プロパノン (ケトベミドン)、(3S,6S)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプタン-3-イルアセタート (レバセチルメタドール (Levacetylmethadol) (LAAM))、(−)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (レボメタドン (Levomethadon))、(−)-17-メチル-3-モルフィナノール (レボルファノール)、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、6-(2-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニルメチレン)-8-ニトロ-2H-イミダゾ [1,2-a] [1,4] −ベンゾジアゼピン-1 (4H)-オン (ロプラゾラム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ロラゼパム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ロルメタゼパム)、5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [2,1-a] イソインドール-5-オール (マジンドール)、7-クロロ-

10

20

30

40

50

2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン (メダゼパム)、
 N-(3-クロロプロピル)- α -メチルフェネチルアミン (メフェノレックス)、メペリ
 ジン、2-メチル-2-プロピルトリメチレンジカルバマート (メプロバマート)、メプタ
 ジノール、メタゾシン、メチルモルヒネ、N, α -ジメチルフェネチルアミン (メタンフェ
 タミン)、(±)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (メタドン)
 、2-メチル-3-*o*-トリル-4 (3H)-キナゾリノン (メタクワロン)、メチル-[2
 -フェニル-2-(2-ピペリジル)アセタート] (メチルフェニダート)、5-エチル-1
 -メチル-5-フェニルバルビツール酸 (メチルフェノバルビタール)、3,3-ジエチル-
 5-メチル-2,4-ピペリジンジオン (メチプリロン)、メトポン、8-クロロ-6-(2
 -フルオロフェニル)-1-メチル-4H-イミダゾ [1,5-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (ミ
 ダゾラム)、2-(ベンズヒドリルスルフィニル)アセトアミド (モダフィニル)、4,5
 α -エポキシ-17-メチル-7-モルフィネン-3,6 α -ジオール (モルヒネ)、ミロフ
 イン (Myrophin)、(±)-トランス-3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,8,10,1
 0 α -テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ジベンゾ [b,d] ピラン-9
 (6 α H)-オン (ナビロン)、ナルブフェン (Nalbuphen)、ナロルフィン、ナルセイン、
 ニコモルヒネ、1-メチル-7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)
)-オン (ニメタゼパム)、7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)
)-オン (ニトラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)
)-オン (ノルダゼパム)、ノルレボルファノール、6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニ
 ル-3-ヘキサノン (ノルメタドン)、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ケシ・ソムニフェ
 ルム (Papaver somniferum) 種に属する植物からの滲出物 (オピウム)、7-クロロ-3-
 ヒドロキシ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (オキサゼパム)、
 (シス-トランス)-10-クロロ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-2-メチル-11b-フ
 エニルオキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-6-(5H)-オン (オキサゾラム)、4,
 5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (オ
 キシコドン)、オキシモルフォン、ケシ・ソムニフェルム種 (セチゲルム (setigerum)
 亜種を含む) (ケシ・ソムニフェルム) に属する植物および植物の部分、パパベレタム、
 2-イミノ-5-フェニル-4-オキサゾリジノン (ペルノリン (Pernolin))、1,2,3,
 4,5,6-ヘキサヒドロ-6,11-ジメチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2,6-メ
 タノ-3-ベンザゾシン-8-オール (ペンタゾシン)、5-エチル-5-(1-メチルブチ
 ル)-バルビツール酸 (ペントバルビタール)、エチル-(1-メチル-4-フェニル-4-ピ
 ペリジンカルボキシラート) (ペチジン)、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナ
 ゴシン、フェノペリジン、ピミノジン、フォルコデイン、3-メチル-2-フェニルモル
 ホリン (フェンメトラジン)、5-エチル-5-フェニルバルビツール酸 (フェノバルビ
 タール)、 α , α -ジメチルフェネチルアミン (フェンテルミン)、7-クロロ-5-フェニ
 ル-1-(2-プロピニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (ピナゼパム)、
 α -(2-ピペリジル)ベンズヒドリルアルコール (ピプラドロール)、1'-(3-シアノ
 -3,3-ジフェニルプロピル) [1,4'-ピペリジン]-4'-カルボキサミド (ピリト
 ラミド)、7-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジア
 ゼピン-2 (3H)-オン (プラゼパム)、プロファドール、プロヘプタジン、プロメドール
 、プロペリジン、プロボキシフェン、N-(1-メチル-2-ピペリジノエチル)-N-(2-
 ピリジル)プロピオンアミド、メチル{3-[4-メトキシカルボニル-4-(N-フェニル
 プロパンアミド)ピペリジノ]プロパノアート} (レミフェンタニル)、5-sec-ブチル-
 5-エチルバルビツール酸 (セクブタバール)、5-アリル-5-(1-メチルブチ
 ル)-バルビツール酸 (セコバルビタール)、N-{4-メトキシメチル-1-[2-(2-
 チエニル)エチル]-4-ピペリジル}プロピオンアニリド (スフェンタニル)、7-クロロ
 -2-ヒドロキシ-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (テ
 マゼパム)、7-クロロ-5-(1-シクロヘキセニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジ
 アゼピン-2 (3H)-オン (テトラゼパム)、エチル-(2-ジメチルアミノ-1-フェニル-
 3-シクロヘキセン-1-カルボキシラート) (チリジン (シス形およびトランス形))

10

20

30

40

50

、トラマドール、8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン(トリアゾラム)、5-(1-メチルブチル)-5-ビニルバルビツール酸(ビニルピタール)、(1R*,2R*)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、(1R,2R,4S)-2-[ジメチルアミノ]メチル-4-(p-フルオロベンジルオキシ)-1-(m-メトキシフェニル)シクロヘキサノールならびに対応する立体異性体化合物およびおのおの場合に対応するその誘導体、特にエステルまたはエーテル、およびおのおの場合に生理的に許容されるその化合物、特にその塩および溶媒和物からなる群より選択されるアヘン誘導体、オピオイド、鎮静剤あるいは別の麻薬の乱用を妨げるのに極めて特に好ましく適している。

10

【0015】

化合物(1R*,2R*)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノールおよび(1R,2R,4S)-2-(ジメチルアミノ)メチル-4-(p-フルオロベンジルオキシ)-1-(m-メトキシフェニル)シクロヘキサノール、その生理的に許容される化合物、特にその塩酸塩、ならびにその製造方法はそれぞれ、例えば、欧州特許出願公開第693475号(EP-A-693475)および欧州特許出願公開第780369号(EP-A-780369)により公知である。その対応する記載はここに参考文献として引用して含め、本開示内容の一部であるとみなされる。

【0016】

ある粘度上昇剤が本発明による製剤での使用に適しているかどうかを確かめるために、まず、粘度上昇剤を含まない製剤と比較して有効成分の放出に対する感知可能な(±5%)影響がないような量の該薬剤に対応する製剤中に配合する。その対応する製剤はさらに粉末にされ、好ましくはすりつぶされて、25℃で10mlの水で抽出される。もし、上述の条件を満たすゲルが引き続き形成されるなら、当該粘度上昇剤は本発明による製剤の製造に適している。

20

【0017】

好ましくは、11重量%カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む微結晶性セルロース(Avicel(登録商標)RC591)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(Blanose(登録商標)、CMC-Na C300P(登録商標)、Frimulsion BLC-5(登録商標)、Tylose C300 P(登録商標))、ポリアクリル酸(Carbopol(登録商標)980 NF、Carbopol(登録商標)981)、イナゴマメ粉(Cesagum(登録商標)LA-200、Cesagum(登録商標)LID/150、Cesagum(登録商標)LN-1)、ペクチン、好ましくは柑橘類の果実またはリンゴ由来のペクチン(Cesapectin(登録商標)HM Medium Rapid Set)、蠟様トウモロコシデンプン(C*Gel 04201(登録商標))、アルギン酸ナトリウム(Frimulsion ALG(E401)(登録商標))、グアー粉(Frimulsion BM(登録商標)、Polygum 26/1-75(登録商標))、イオタ-カラギーナン(Frimulsion D021(登録商標))、カラヤゴム、ジェランガム(Kelcogel F(登録商標)、Kelcogel LT100(登録商標))、ガラクトマンナン(Meyprogat 150(登録商標))、タラの種の粉(Polygum 43/1(登録商標))、アルギン酸プロピレングリコール(Protanal-Ester SD-LB(登録商標))、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガカント、タラガム(Vidogum SP 200(登録商標))、発酵多糖類ウェランガム(K1A96)、キサントガム(Xantural 180(登録商標))などのキサントガムからなる群より選択される1つ以上の粘度上昇剤が本発明による製剤において用いられる。カッコ内で述べた名前は商品名であり、それによってこれらの材料は商業的に知られている。

30

40

【0018】

一般に、上述の条件を満たすには、全製剤に対して、0.1~25重量%、好ましくは0.5~15重量%、特に好ましくは1~10重量%の粘度上昇剤で十分である。粘度上昇剤は、製剤当たり、すなわち投与単位当たり5mg以上、特に好ましくは10mg以上の量で本発明による製剤中に存在しているのが好ましい。

【0019】

本発明の特に好ましい実施形態において、使用される粘度上昇剤は、上述の条件のほか

50

に、必要最小量の水性液体により製剤から抽出すると、気泡を囲み入れるゲルも形成するものである。結果として生じるゲルは濁った外観によって識別され、視覚的な警告を潜在的な乱用者に更に提供し、彼/彼女が非経口的に該ゲルを投与するのを思いとどまらせる。

【0020】

有効成分あるいは乱用のおそれがある成分と、粘度上昇剤と、場合により、生理的に許容される助剤物質とを、当業者に公知の従来の方法のとおり配合して、本発明による製剤を生成してもよい。本発明による製剤を調合するための対応する方法自体は、例えば、クルト・ハー・パウアー (Kurt H. Bauer)、カー・レーマン (K. Lehmann)、ヘルマン・ペー・オスターヴァルト (Hermann P. Osterwald)、ロートガング (Rothgang)、ゲルハルト (Gerhart) による「被膜された薬学的製剤 - 基本、製造技術、生物薬学的側面、試験方法および原料 (Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials)」第一版、1998年、メドファーム・サイエンティフィック・パブリッシャーズ (Medpharm Scientific Publishers) によって当業者に公知である。対応する文献の記載はここに参考文献として引用して含め、本開示内容の一部であるとみなされる。

【0021】

驚いたことに、粘度上昇剤の発明的選択により、粘度上昇剤を含まない対応する製剤と比較して、正しく投与された製剤からの有効成分の放出になんら欠陥を生じさせることなく、有効成分と粘度上昇剤とを、互いを空間的に分離させることなく、本発明による製剤において一体化することが可能である。しかしながら、粘度上昇剤と有効成分とを製剤において相互に空間的に分離された配置で一体化することも明らかに可能である。

【0022】

非経口的乱用が防止された本発明による固形製剤は、好ましくは経口または直腸内投与に適し、特に好ましくは経口投与に適している。

【0023】

本発明による製剤として直腸内投与用を意図する場合には、好ましくは坐薬の形が想定される。

【0024】

もし、本発明による製剤として経口投与用を意図するならば、好ましくは錠剤、カプセル剤あるいは経口浸透治療システム (oralen osmotischen therapeutischen Systems, oral osmotic therapeutic system) (OROS) の形態が想定される。

【0025】

経口浸透治療システムと適当な材料とその製造方法とはそれ自体、例えば、米国特許第4,612,008号 (US 4,612,008)、米国特許第4,765,989号 (US 4,765,989) および米国特許第4,783,337号 (US 4,783,337) により当業者に公知である。対応する記載はここに参考文献として引用して含め、本開示内容の一部であるとみなされる。当該経口浸透治療システムは、好ましくは、一または二室系 (Ein- oder Zweikammersystem, single or twin chamber system) の形を想定してもよく、おのおの場合に一層あるいは多層構造を有してもよい。これらのシステムで、プッシュ層、すなわち、膨張することによって浸透圧を引き起こす層であり、これによって、上に重なった層を該システムから追い出す層は、好ましくは少なくとも一部において、本発明に従って使われる粘度上昇剤からなる。

【0026】

本発明の更に好ましい実施形態において、本発明による経口投与可能な製剤は、おのおの場合に有効成分と粘度上昇剤との完全な混合物を含み、好ましくはカプセル剤に入れられた、または、加圧成型して錠剤とされた、好ましくは微小錠剤 (Mikrotabletten, microtablets)、マイクロカプセル、微小ペレット剤 (Mikropellets, micropellets)、顆粒剤、回転楕円体、ビーズまたはペレット剤の形の多粒子製剤 (multipartikulaerer Form, multiparticulate form) を想定する。該多粒子製剤は、好ましくは0.1~3mmま

での範囲の、特に好ましくは0.5～2mmまでの範囲の大きさを有する。

【0027】

本発明による製剤は、好ましくは、少なくとも一部において遅延放出製剤として粘度上昇剤と混合された1つ以上の有効成分も含んでいてよい。遅延放出は、当業者に公知の従来の材料と方法、例えば、有効成分を遅延放出マトリクスに埋め込むことによって、あるいは1つ以上の遅延放出被膜を塗布することによって達成してもよい。

【0028】

有効成分の遅延放出は、好ましくは、マトリックス材料として適当な量の1つ以上の上述の粘度上昇剤を意図的に選択することによって達成してもよい。当業者は、単純な予備的試験によって、特定の望ましい放出に適した薬剤およびその量を決定してもよい。その際、もちろん、上記のとおり、結果として得られる製剤の乱用が試みられようとしたときはゲルの形成が確実に起こらなければならない。いずれにせよ、遅延放出助剤物質および同様に更に任意的に存在してもよい助剤物質がゲル形成を妨げないこと、あるいは形成されるゲルの安定度を害しないことが保証されなくてはならない。

【0029】

本発明による製剤は、もし、経口投与用を意図するなら、胃液に対して抵抗性の被膜を含んでいてもよく、放出環境のpHの値に応じて溶解する。

【0030】

この被膜により、正しく投与されたときに本発明による製剤が溶けないで胃を通過し、有効成分が腸においてのみ確実に放出されることが可能である。胃液に対して抵抗性の被膜は好ましくは5～7.5のpHの値で溶解する。

【0031】

有効成分を制御放出するための、ならびに胃液に対して抵抗性の被膜を塗布するための対応する材料および方法は、例えば、クルト・ハー・バウアー (Kurt H. Bauer)、カー・レーマン (K. Lehmann)、ヘルマン・ペー・オスターヴァルト (Hermann P. Osterwald)、ロートガング (Rothgang)、ゲルハルト (Gerhart) による「被膜された薬学的製剤 - 基本、製造技術、生物薬学的側面、試験方法および原料 (Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials)」第一版、1998年、メドファーム・サイエンティフィック・パブリッシャーズ (Medpharm Scientific Publishers) によって当業者に公知である。対応する文献の記載はここに参考文献として引用して含め、本開示内容の一部であるとみなされる。更に好ましい実施形態において、本発明による製剤は、遅延放出製剤としてだけではなく、非遅延放出製剤としても有効成分を含む。速やかに放出される有効成分と組み合わせることで、素早い鎮痛のための初期投与量を達成することができる。その後、遅延放出製剤からの遅い放出により、作用の急降下はいずれも妨げられる。

【0032】

本発明を以下、例を参照して説明する。これらの説明は単に例示のために示されるだけであり、本発明の一般概念を限定しない。

【0033】

例：

例1

錠剤当たり以下の組成を有するマトリクス錠剤 (Matrixtabletten, Matrix tablets)

【0034】

10

20

30

40

【表 1】

(-)-(1R, 2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)フェノール 塩酸塩	100mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越製 Metolose 90 SH 100, 000), 1 00, 000mPa・s	70mg
キサントラン, NF	10mg
微結晶性セルロース (FMC製 Avicel PH 102)	123mg
高分散二酸化ケイ素	4mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
総量	310mg

10

【0035】

を錠剤 1000 個というバッチサイズ中にて次の方法で生産した：すべての成分を量り分け、Quadro Comil U10篩い分け機中で 0.813mm という篩の大きさを用いて篩い分け、コンテナミキサー (Bohle LM 40) 中で 15 分 ± 15 秒の間、回転速度 20 ± 1 rpm にて混合し、Korsch EK0 エキセンプレスによりプレスして、直径 10 mm、曲率半径 8 mm および平均錠剤重量 310 mg の両凸の錠剤を形成させた。

20

【0036】

試験管内での放出は、紫外線分光測定法により検出しながら、Ph. Eur. パドル法を使い 75 rpm にて pH 6.8 の緩衝液 900ml 中で Ph. Eur. により 37 °C において測定した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース (「HPMC」) 80 mg を含むがキサントランは添加されていない対応する錠剤との比較と共に、次の表に示す。

【0037】

【表 2】

時間 [分]	例 1 による錠剤 (70mg HPMC + 10mg キサントラン) から放出された有効成分の総量 [%]	80 mg HPMC を含む (キサントランを含まない) 錠剤から放出された有効成分の総量 [%]
0	0	0
30	19	18
240	62	59
480	83	80
600	88	87
720	93	93

30

40

【0038】

キサントランを含む錠剤の 1 つを粉末にし、水 10 ml とともに振盪した。粘着性の濁った懸濁液が形成された。懸濁液の粗い固形成分が沈殿したらすぐに、形成されていたゲルを、直径 0.9 mm の注射針を有する注射器中に吸い上げた。吸い上げたゲルを 37 °C で水に注入した。該注射針の直径を有し、水と混ざらない糸状物が明らかに識別可能な状態を保った。該糸状物は攪拌により破壊することができたが、溶解することはできず、糸状物の断片が肉眼で見える状態を保った。もし、このような抽出物を血管に注射したならば、血管妨害が起こるのである。

【0039】

例 2 (非常に乏しい注射針通過特性に関する比較例?)

50

錠剤当たり以下の組成を有するマトリクス錠剤

【0040】

【表3】

(-)-(1R,2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)フェノール塩酸塩	100mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越製 Metolose 90 SH 100, 000), 100,000mPa・s	40mg
キサントラン, NF	40mg
微結晶性セルロース (FMC製 Avicel PH 102)	123mg
高分散二酸化ケイ素	4mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
総量	310mg

12% ?

10

【0041】

を例1で述べたとおりに生産し、その放出特性を調べた。

【0042】

【表4】

時間 [分]	放出された有効成分の総量 [%]
0	0
30	19
240	61
480	81
600	87
720	91

20

30

【0043】

これらの錠剤の1つを粉末にし、水10mlとともに振盪した。気泡を囲み入れた粘性の濁った懸濁液が形成され、その粘度は例1の場合よりも大きかった。懸濁液の粗い固形成分が沈殿したらすぐに、形成されていたゲルを、直径0.9mmの注射針を有する注射器中に吸い上げた。吸い上げたゲルを37℃で水に注入した。該注射針の直径を有し、水と混ざらない糸状物が明らかに識別可能であった。該糸状物は攪拌により破壊することができたが、溶解することはできず、糸状物の断片が肉眼で見える状態を保った。もし、このようなゲルを血管に注射したならば、血管妨害が起こるであろう。

40

【0044】

例3

錠剤当たり以下の組成を有するマトリクス錠剤

【0045】

【表 5】

(-)-(1R, 2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)フェノール塩酸塩	100mg
キサントン, NF	80mg
微結晶性セルロース (FMC製 Avicel PH 102)	123mg
高分散二酸化ケイ素	4mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
総量	310mg

10

【0046】

を例 1 で述べたとおりに生産した。

【0047】

これらの錠剤の 1 つを粉末にし、水 10 ml とともに振盪した。気泡を囲み入れた粘着性の濁った懸濁液が形成され、その粘度は例 1 の場合よりも高かった。懸濁液の粗い固形成分が沈殿したらすぐに、形成されていたゲルを、直径 0.9 mm の注射針を有する注射器中に吸い上げた。吸い上げたゲルを 37℃ で水に注入した。該注射針の直径を有し、水と混ざらない明らかに識別可能な糸状物が見えた。該糸状物は攪拌により破壊することができたが、溶解することはできず、糸状物の断片が肉眼で見える状態を保った。もし、このようなゲルを血管に注射したならば、血管妨害が起こるであろう。

20

【0048】

例 4 ～ 7

錠剤当たり以下の組成を有するマトリクス錠剤

【0049】

【表 6】

例	4	5	6	7
(-)-(1R, 2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)フェノール塩酸塩	100mg	100mg	100mg	100mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越製 Metolose 90 SH 100,000), 100,000mPa・s	80mg	80mg	80mg	80mg
カルボキシメチルセルロース (Tylose C300)	10mg			
カルボキシメチルセルロース (Tylose C600)		10mg		
ヒドロキシエチルセルロース (Tylose H300)			10mg	
ヒドロキシエチルセルロース (Tylose H4000)				10mg
微結晶性セルロース (FMC製 Avicel PH 102)	123mg	123mg	123mg	123mg
高分散二酸化ケイ素	4mg	4mg	4mg	4mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg	3mg	3mg	3mg
総量	320mg	320mg	320mg	320mg

30

40

【0050】

を例 1 で述べたとおりに生産した。

【0051】

これらの錠剤おのこの 1 つを粉末にし、水 10 ml とともに振盪した。気泡を囲み入れた粘着性の濁った懸濁液が形成された。懸濁液の粗い固形成分が沈殿したらすぐに、直

50

径 0.9 mm の注射針を有する注射器中に吸い上げた。吸い上げたゲルを 37℃ で水に注入した。該注射針の直径を有し、水と混ざらない明らかに目に見える糸状物が識別可能な状態を保った。該糸状物は攪拌により破壊することができたが、溶解することはできず、糸状物の断片が肉眼で見える状態を保った。もし、このようなゲルを血管に注射したならば、血管妨害が起こるであろう。

【0052】

例 8 ～ 13

錠剤当たり以下の組成を有するマトリクス錠剤

【0053】

【表 7】

例	8	9	10	11	12	13
硫酸モルヒネ・5水和物	60mg	60mg	60mg	60mg	60mg	60mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越製 Metolose 90 SH 15,000), 15, 000mPa・s	60mg	60mg	60mg	60mg	60mg	60mg
キサントン, NF	10mg	30mg				
カルボキシメチルセルロース (Tylose C300)			10mg			
カルボキシメチルセルロース (Tylose C600)				10mg		
ヒドロキシエチルセルロース (Tylose H300)					10mg	
ヒドロキシエチルセルロース (Tylose H4000)						10mg
微結晶性セルロース (FMC製 Avicel PH 102)	123mg	123mg	123mg	123mg	123mg	123mg
高分散二酸化ケイ素	4mg	4mg	4mg	4mg	4mg	4mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg

【0054】

これらの錠剤おのこの 1 つを粉末にし、水 10 ml とともに振盪した。気泡を囲みいれた粘着性の濁った懸濁液が形成された。懸濁液の粗い固形成分が沈殿したらすぐに、直径 0.9 mm の注射針を有する注射器中に吸い上げた。吸い上げたゲルを 37℃ で水に注入した。該注射針の直径を有し、水と混ざらない明らかに目に見える糸状物が識別可能な状態を保った。該糸状物は攪拌により破壊することができたが、溶解することはできず、糸状物の断片が肉眼で見える状態を保った。もし、このようなゲルを血管に注射したならば、血管妨害が起こるであろう。

【0055】

例 14 ～ 18

カプセル剤当たり単なる粉末混合物からなる以下の組成を有するカプセル剤（サイズ 4 のカプセル）

【0056】

10

20

30

40

【表 8】

例	14	15	16	17	18
硫酸モルヒネ・5水和物	20mg	20mg	20mg	20mg	20mg
キサントン, NF	10mg				
カルボキシメチルセルロース (Tylose C300)		10mg			
カルボキシメチルセルロース (Tylose C600)			10mg		
ヒドロキシエチルセルロース (Tylose H300)				10mg	
ヒドロキシエチルセルロース (Tylose H400)					10mg
微結晶性セルロース (FMC製 Avicel PH 102)	68mg	68mg	68mg	68mg	68mg
高分散二酸化ケイ素	1mg	1mg	1mg	1mg	1mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg	1mg	1mg	1mg	1mg

10

20

【0057】

これらの錠剤おのこの1つを粉末にし、水10mlとともに振盪した。気泡を囲みいられた粘着性の濁った懸濁液が形成された。懸濁液の粗い固形成分が沈殿したらすぐに、直径0.9mmの注射針を有する注射器中に吸い上げた。吸い上げたゲルを37℃で水に注入した。該注射針の直径を有し、水と混ざらない明らかに目に見える糸状物が識別可能な状態を保った。該糸状物は攪拌により破壊することができたが、溶解することはできず、糸状物の断片が肉眼で見える状態を保った。もし、このようなゲルを血管に注射したならば、血管妨害が起こるのであろう。

30

【手続補正書】

【提出日】平成16年3月9日(2004.3.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

非経口的乱用が防止された固形製剤であって、乱用のおそれがある1つ以上の有効成分のほかに、必要最小量の水性液体により該製剤から得られた抽出物が、依然として注射針を通過することができそれ以上の量の水性液体に導入されたときに視覚的に識別可能な状態を保つゲルを形成するような量の少なくとも1つの粘度上昇剤を含むことを特徴とする該製剤。

【請求項2】

該有効成分がアヘン剤、オピオイド、鎮静剤、好ましくはベンゾジアゼピン、興奮薬、および別の麻薬からなる群より選択される薬学的有効成分であることを特徴とする請求項1に係る製剤。

【請求項3】

該有効成分が、N-{1-[2-(4-エチル-5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル)

エチル] - 4 - メトキシメチル - 4 - ピペリジル} プロピオンアニリド (アルフェンタニル)、5,5 - ジアリルバルビツール酸 (アロバルビタール)、アリルプロジン、アルファプロジン、8 - クロロ - 1 - メチル - 6 - フェニル - 4H - [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] - ベンゾジアゼピン (アルプラゾラム)、2 - ジエチルアミノプロピオフェノン (アンフェプラモン)、(±) - α - メチルフェネチルアミン (アンフェタミン)、2 - (α - メチルフェネチルアミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル (アンフェタミニル)、5 - エチル - 5 - イソペンチルバルビツール酸 (アモバルビタール)、アニレリジン、アポコデイン、5,5 - ジエチルバルビツール酸 (バルビタール)、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、7 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 1H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (プロマゼパム)、2 - ブロモ - 4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - メチル - 6H - チエノ [3,2-f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン (プロチゾラム)、17 - シクロプロピルメチル - 4,5 α - エポキシ - 7 α [(S) - 1 - ヒドロキシ - 1,2,2 - トリメチル - プロピル] - 6 - メトキシ - 6,14 - エンド - エタノモルフィナン - 3 - オール (ブプレノルフィン)、5 - ブチル - 5 - エチルバルビツール酸 (ブトバルビタール)、ブトルファノール、(7 - クロロ - 1,3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - ジメチル - カルバマート (カマゼパム)、(1S,2S) - 2 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (カチン/D - ノルブソイドエフェドリン)、7 - クロロ - N - メチル - 5 - フェニル - 3H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 2 - イルアミン - 4 - オキシド (クロルジアゼポキシド)、7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - 1,5 - ベンゾジアゼピン - 2,4 (3H,5H) - ジオン (クロバザム)、5 - (2 - クロロフェニル) - 7 - ニトロ - 1H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (クロナゼパム)、クロニタゼン、7 - クロロ - 2,3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボン酸 (クロラゼパート)、5 - (2 - クロロフェニル) - 7 - エチル - 1 - メチル - 1H - チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン - 2 (3H) - オン (クロチアゼパム)、10 - クロロ - 11b - (2 - クロロフェニル) - 2,3,7,11b - テトラヒドロオキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン - 6 (5H) - オン (クロキサゾラム)、(-) - メチル - [3 β - ベンゾイルオキシ - 2 β (1αH,5αH) - トロパンカルボキシラート] (コカイン)、4,5 α - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 7 - モルフィネン - 6 α - オール (コデイン)、5 - (1 - シクロヘキセニル) - 5 - エチルバルビツール酸 (シクロバルビタール)、シクロルフアン (Cyclorphan)、シプレノルフィン (Cyprenorphin)、7 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (デロラゼパム)、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、(+)- (1 - ベンジル - 3 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル) プロピオナート (デキストロプロボキシフェン)、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3H) - オン (ダイアゼパム)、4,5 α - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 α - モルフィナノール (ジヒドロコデイン)、4,5 □ - エポキシ - 17 - メチル - 3,6 α - モルフィナンジオール (ジヒドロモルヒネ)、ジメノキサドール、ジメフェタモール (Dimephetamol)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、(6aR,10aR) - 6,6,9 - トリメチル - 3 - ペンチル - 6a,7,8,10 α - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ [c] クローメン - 1 - オール (ドロナビノール)、エブタゾシン、8 - クロロ - 6 - フェニル - 4H - [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (エスタゾラム)、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチル - [7 - クロロ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 2,3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキシラート] (ロフラゼプ酸エチル)、4,5 □ - エポキシ - 3 - エトキシ - 17 - メチル - 7 - モルフィネン - 6 □ - オール (エチルモルヒネ)、エトニタゼン、4,5 α - エポキシ - 7 α - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルブチル) - 6 - メトキシ - 17 - メチル - 6,14 - エンド - エテノ - モルフィナン - 3 - オール (エトルフィン)、N - エチル - 3 - フェニル - 8,9,10 - トリノルボルナン - 2 - イルアミン (フェンカムファミン)、7 - [2 - (α - メチルフェネチルアミノ) エチル] - テオフィリン (フェネチリン)、3 - (α - メチルフェネチルアミノ) プロピオニトリル (フェンプロボレックス)、N - (1 - フェネチル - 4 - ピペリジル) プロピオンアニリド (フェンタニール)

、7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(フルジアゼパム)、5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(フルニトラゼパム)、7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-(2-フルオロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(フルラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ハラゼパム)、10-ブromo-11b-(2-フルオロフェニル)-2,3,7,11b-テトラヒドロ[1,3]オキサゾロ[3,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-6(5H)-オン(ハロキサゾラム)、ヘロイン、4,5 α -エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン(ヒドロコドン)、4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-6-モルフィナノン(ヒドロモルフォン)、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、11-クロロ-8,12b-ジヒドロ-2,8-ジメチル-12b-フェニル-4H-[1,3]オキサジノ[3,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-4,7(6H)-ジオン(ケタゾラム)、1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-4-ピペリジル]-1-プロパノン(ケトベミドン)、(3S,6S)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプタン-3-イルアセタート(レバセチルメタドール(Levacetylmethadol)(LAAM))、(-)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン(レボメタドン(Levomethadon))、(-)-17-メチル-3-モルフィナノール(レボルファノール)、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、6-(2-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニルメチレン)-8-ニトロ-2H-イミダゾ[1,2-a][1,4]-ベンゾジアゼピン-1(4H)-オン(ロプラゾラム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ロラゼパム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ロルメタゼパム)、5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[2,1-a]イソインドール-5-オール(マジンドール)、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン(メダゼパム)、N-(3-クロロプロピル)- α -メチルフェネチルアミン(メフェノレックス)、メペリジン、2-メチル-2-プロピルトリメチレンジカルバマート(メプロバマート)、メプタジノール、メタゾシン、メチルモルヒネ、N, α -ジメチルフェネチルアミン(メタンフェタミン)、(+)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン(メタドン)、2-メチル-3-オトリル-4(3H)-キナゾリノン(メタクワロン)、メチル-[2-フェニル-2-(2-ピペリジル)アセタート](メチルフェニダート)、5-エチル-1-メチル-5-フェニルバルビツール酸(メチルフェノバルビタール)、3,3-ジエチル-5-メチル-2,4-ピペリジンジオン(メチプリロン)、メトポン、8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ベンゾジアゼピン(ミダゾラム)、2-(ベンズヒドリルスルフィニル)アセトアミド(モダフィニル)、4,5 α -エポキシ-17-メチル-7-モルフィネン-3,6 α -ジオール(モルヒネ)、ミロフィン(Myrophin)、(+)-トランス-3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,8,10,10 α -テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ジベンゾ[b,d]ピラン-9(6 α H)-オン(ナビロン)、ナルブフェン(Nalbuphen)、ナロルフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、1-メチル-7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ニメタゼパム)、7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ニトラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ノルダゼパム)、ノルレボルファノール、6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘキサノン(ノルメタドン)、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ケシ・ソムニフェルム(Papaver somniferum)種に属する植物からの滲出物(オピウム)、7-クロロ-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(オキサゼパム)、(シス-トランス)-10-クロロ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-2-メチル-11b-フェニルオキサゾロ[3,2-d][1,4]ベンゾジアゼピン-6(5H)-オン(オキサゾラム)、4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン(オキシコドン)、オキシモルフォン、ケシ・ソムニフェルム種(セチゲルム(setigerum)亜種

を含む) (ケシ・ソムニフェルム) に属する植物および植物の部分、パパベレタム、2-イミノ-5-フェニル-4-オキサゾリジノン (ペルノリン (Pernolin))、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-6,11-ジメチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2,6-メタノ-3-ベンザゾシン-8-オール (ペンタゾシン)、5-エチル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸 (ペントバルビタール)、エチル-(1-メチル-4-フェニル-4-ピペリジンカルボキシラート) (ペチジン)、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、フォルコデイン、3-メチル-2-フェニルモルホリン (フェンメトラジン)、5-エチル-5-フェニルバルビツール酸 (フェノバルビタール)、 α , α -ジメチルフェネチルアミン (フェンテルミン)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2-プロピニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (ピナゼパム)、 α -(2-ピペリジル) ベンズヒドリルアルコール (ピプラドロール)、1'-(3-シアノ-3,3-ジフェニルプロピル) [1,4'-ビペリジン]-4'-カルボキサミド (ピリトラミド)、7-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (プラゼパム)、プロファドール、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、N-(1-メチル-2-ピペリジノエチル)-N-(2-ピリジル) プロピオンアミド、メチル{3-[4-メトキシカルボニル-4-(N-フェニルプロパンアミド) ピペリジノ] プロパノアート} (レミフェンタニル)、5-sec-ブチル-5-エチルバルビツール酸 (セクブタバルビタール)、5-アリル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸 (セコバルビタール)、N-{4-メトキシメチル-1-[2-(2-チエニル) エチル]-4-ピペリジル} プロピオンアニリド (スフェンタニル)、7-クロロ-2-ヒドロキシ-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (テマゼパム)、7-クロロ-5-(1-シクロヘキセニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (テトラゼパム)、エチル-(2-ジメチルアミノ-1-フェニル-3-シクロヘキセン-1-カルボキシラート) (チリジン (シス形およびトランス形))、トラマドール、8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (トリアゾラム)、5-(1-メチルブチル)-5-ビニルバルビツール酸 (ビニルビタール)、(1R*,2R*)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、(1R,2R,4S)-2-[ジメチルアミノ] メチル-4-(p-フルオロベンジルオキシ)-1-(m-メトキシフェニル) シクロヘキサノールならびにおのおの場合に対応する立体異性体化合物およびおのおの場合に対応するその誘導体、特にエステルまたはエーテル、およびおのおの場合に生理的に許容されるその化合物、特に塩および溶媒和物からなる群より選択されるアヘン誘導体、オピオイド、鎮静剤あるいは別の麻薬であることを特徴する請求項2に係る製剤。

【請求項4】

アンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、メチルフェニダートならびにおのおの場合に場合により、その対応する生理的化合物、特にその塩基、塩および溶媒和物からなる群より選択される興奮剤を含むことを特徴とする請求項2または請求項3に係る製剤。

【請求項5】

11重量%カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む微結晶性セルロース (Avicel (登録商標) RC 591)、カルボキシメチルセルロースナトリウム (Blanose (登録商標)、CMC-Na C300P (登録商標)、Frimulsion BLC-5 (登録商標)、Tylose C300 P (登録商標))、ポリアクリル酸 (Carbopol (登録商標) 980 NF、Carbopol (登録商標) 981)、イナゴマメ粉 (Cesagum (登録商標) LA-200、Cesagum (登録商標) LID/150、Cesagum (登録商標) LN-1)、柑橘類ペクチン (Cesapectin (登録商標) HM Medium Rapid Set)、蠟様トウモロコシデンプン (C* Gel 04201 (登録商標))、アルギン酸ナトリウム (Frimulsion ALG(E401) (登録商標))、グアー粉 (Frimulsion BM (登録商標)、Pol ygum 26/1-75 (登録商標))、イオタ-カラギーナン (Frimulsion D021 (登録商標))、カラヤゴム、ジェランガム (Kelcogel F (登録商標)、Kelcogel LT100 (登録商標))、ガラクトマンナン (Meyprogat 150 (登録商標))、タラの種の粉 (Polygum 43/1 (登録

商標))、アルギン酸プロピレングリコール (Protanal-Ester SD-LB (登録商標))、リンゴペクチン、レモン皮ペクチン、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガカント、タラガム (Vidogum SP 200 (登録商標))、発酵多糖類ウェランガム (K1A96) およびキサントガム (Xantural 180 (登録商標)) からなる群より選択される 1 つ以上の粘度上昇剤を含むことを特徴とする請求項 1～4 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 6】

製剤当たり、すなわち投与単位当たり 5 mg 以上の量の粘度上昇剤を含むことを特徴とする請求項 1～5 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 7】

経口投与のための請求項 1～6 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 8】

錠剤、カプセル剤あるいは経口浸透治療システム (oralen osmotischen therapeutischen Systems, oral osmotic therapeutic system) (OROS) の形態を想定することを特徴とする請求項 7 に係る製剤。

【請求項 9】

好ましくはカプセル剤に入れられた、または、加圧成型して錠剤とされた、好ましくは微小錠剤 (Mikrotabletten, microtablets)、マイクロカプセル、微小ペレット剤 (Mikro pellets, micropellets)、顆粒剤、回転楕円体、ビーズまたはペレット剤の形の多粒子製剤 (multipartikulärer Form, multiparticulate form) を想定することを特徴とする請求項 7 に係る製剤。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの有効成分を少なくとも部分的に制御放出製剤中に含むことを特徴とする請求項 1～9 のいずれか一項に係る製剤。

【請求項 11】

胃液に対して抵抗性の被膜を含むことを特徴とする請求項 8～10 のいずれか一項に係る製剤。

【手続補正書】

【提出日】平成17年2月22日 (2005.2.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 3】

該有効成分が、N-{1-[2-(4-エチル-5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル)エチル]-4-メトキシメチル-4-ピペリジル}プロピオンアニリド (アルフェンタニル)、5,5-ジアリルバルビツール酸 (アロバルビタール)、アリルプロジン、アルファプロジン、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] [1,4]-ベンゾジアゼピン (アルプラゾラム)、2-ジエチルアミノプロピオフェノン (アンフェブラモン)、(±)- α -メチルフェネチルアミン (アンフェタミン)、2-(α -メチルフェネチルアミノ)-2-フェニルアセトニトリル (アンフェタミニル)、5-エチル-5-イソペンチルバルビツール酸 (アモバルビタール)、アニレリジン、アポコデイン、5,5-ジエチルバルビツール酸 (バルビタール)、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、7-ブromo-5-(2-ピリジル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (プロマゼパム)、2-ブromo-4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-6H-チエノ [3,2-f] [1,2,4]トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン (プロチゾラム)、17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-7 α [(S)-1-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチル-プロピル]-6-メトキシ-6,14-エンド-エタノモルフィナン-3-オール (ブプレノルフィン)、5-ブチル-5-エチルバルビツール酸 (ブトバルビタール)、ブトルファノール、(7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-3

-イル) -ジメチル-カルバマート (カマゼパム)、(1S,2S) - 2 -アミノ-1-フェニル-1-プロパノール (カチン/D-ノルブソイドエフェドリン)、7-クロロ-N-メチル-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イルアミン-4-オキシド (クロルジアゼポキシド)、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4 (3H,5H) -ジオン (クロバザム)、5-(2-クロロフェニル)-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (クロナゼパム)、クロニタゼン、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸 (クロラゼパート)、5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1H-チエノ [2,3-e] [1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン (クロチアゼパム)、10-クロロ-11b-(2-クロロフェニル)-2,3,7,11b-テトラヒドロオキサゾロ [3,2-d] [1,4]ベンゾジアゼピン-6(5H)-オン (クロキサゾラム)、(-)-メチル-[3β-ベンゾイルオキシ-2β(1αH,5αH)-トロパンカルボキシラート] (コカイン)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6α-オール (コデイン)、5-(1-シクロヘキセニル)-5-エチルバルビツール酸 (シクロバルビタール)、シクロルフアン (Cyclorphan)、シプレノルフィン (Cyprenorphin)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (デロラゼパム)、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、(+)- (1-ベンジル-3-ジメチルアミノ-2-メチル-1-フェニルプロピル) プロピオナート (デキストロプロボキシフェン)、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ダイアゼパム)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6α-モルフィナノール (ジヒドロコデイン)、4,5α-エポキシ-17-メチル-3,6α-モルフィナンジオール (ジヒドロモルヒネ)、ジメノキサドール、ジメフェタモール (Dimephetamol)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、(6aR,10aR)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ [c] クローメン-1-オール (ドロナビノール)、エプタゾシン、8-クロロ-6-フェニル-4H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (エスタゾラム)、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチル-[7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボキシラート] (ロフラゼプ酸エチル)、4,5α-エポキシ-3-エトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6α-オール (エチルモルヒネ)、エトニタゼン、4,5α-エポキシ-7α-(1-ヒドロキシ-1-メチルブチル)-6-メトキシ-17-メチル-6,14-エンド-エテノ-モルフィナン-3-オール (エトルフィン)、N-エチル-3-フェニル-8,9,10-トリノルボルナン-2-イルアミン (フェンカムファミン)、7-[2-(α-メチルフェネチルアミノ)エチル]-テオフィリン (フェネチリン)、3-(α-メチルフェネチルアミノ) プロピオニトリル (フェンプロボレックス)、N-(1-フェネチル-4-ピペリジル) プロピオンアニリド (フェンタニール)、7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルジアゼパム)、5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルニトラゼパム)、7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-(2-フルオロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ハラゼパム)、10-ブromo-11b-(2-フルオロフェニル)-2,3,7,11b-テトラヒドロ [1,3]オキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-6(5H)-オン (ハロキサゾラム)、ヘロイン、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロコドン)、4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロモルフォン)、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、11-クロロ-8,12b-ジヒドロ-2,8-ジメチル-12b-フェニル-4H-[1,3]オキサジノ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-4,7(6H)-ジオン (ケタゾラム)、1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-4-ピペリジル]-1-プロパノン (ケトベミドン)、(3S,6S)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプタン-3-イルアセタート (レバセチルメタドール (Levacetylmethadone))

hadol) (LAAM))、(－)－6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (レボメタドン (Levomethadon))、(－)－17-メチル-3-モルフィナノール (レボルファノール)、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、6-(2-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニルメチレン)-8-ニトロ-2H-イミダゾ [1,2-a] [1,4] -ベンゾジアゼピン-1 (4H) -オン (ロプラゾラム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (ロラゼパム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (ロルメタゼパム)、5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [2,1-a] イソインドール-5-オール (マジンドール)、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン (メダゼパム)、N-(3-クロロプロピル)- α -メチルフェネチルアミン (メフェノレックス)、メペリジン、2-メチル-2-プロピルトリメチレンジカルバマート (メプロバメート)、メプタジノール、メタゾシン、メチルモルヒネ、N, α -ジメチルフェネチルアミン (メタンフェタミン)、(±)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (メタドン)、2-メチル-3-オトリル-4 (3H) -キナゾリノン (メタクワロン)、メチル-[2-フェニル-2-(2-ピペリジル) アセタート] (メチルフェニダート)、5-エチル-1-メチル-5-フェニルバルビツール酸 (メチルフェノバルビタール)、3,3-ジエチル-5-メチル-2,4-ピペリジンジオン (メチプリロン)、メトポン、8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4H-イミダゾ [1,5-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (ミダゾラム)、2-(ベンズヒドリルスルフィニル) アセトアミド (モダフィニル)、4,5 α -エポキシ-17-メチル-7-モルフィネン-3,6 α -ジオール (モルヒネ)、ミロフィン (Myrophin)、(±)-トランス-3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,8,10,10 α -テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ジベンゾ [b,d] ピラン-9 (6 α H) -オン (ナビロン)、ナルブフェン (Nalbuphen)、ナロルフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、1-メチル-7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (ニメタゼパム)、7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (ニトラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (ノルダゼパム)、ノルレボルファノール、6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘキサノン (ノルメタドン)、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ケシ・ソムニフェルム (Papaver somniferum) 種に属する植物からの滲出物 (オピウム)、7-クロロ-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (オキサゼパム)、(シス-トランス)-10-クロロ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-2-メチル-11b-フェニルオキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-6-(5H)-オン (オキサゾラム)、4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (オキシコドン)、オキシモルフォン、ケシ・ソムニフェルム種 (セチゲルム (setigerum) 亜種を含む) (ケシ・ソムニフェルム) に属する植物および植物の部分、パパベレタム、2-イミノ-5-フェニル-4-オキサゾリジノン (ペモリン)、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-6,11-ジメチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2,6-メタノ-3-ベンザゾシン-8-オール (ペンタゾシン)、5-エチル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸 (ペントバルビタール)、エチル-(1-メチル-4-フェニル-4-ピペリジンカルボキシラート) (ペチジン)、フェナドキシソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、フォルコデイン、3-メチル-2-フェニルモルホリン (フェンメトラジン)、5-エチル-5-フェニルバルビツール酸 (フェノバルビタール)、 α , α -ジメチルフェネチルアミン (フェンテルミン)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2-プロピニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (ピナゼパム)、 α -(2-ピペリジル) ベンズヒドリルアルコール (ピプラドロール)、1'-(3-シアノ-3,3-ジフェニルプロピル) [1,4'-ビペリジン]-4'-カルボキサミド (ピリトラミド)、7-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H) -オン (プラゼパム)、プロファドール、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、N-(1-メチル-2-ピペリジノエチル)-N-(2-ピリジル) プロピオン

アミド、メチル{3-[4-メトキシカルボニル-4-(N-フェニルプロパンアミド)ピペリジノ]プロパノアート}(レミフェンタニル)、5-sec-ブチル-5-エチルバルビツール酸(セクブタバルビタール)、5-アリル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸(セコバルビタール)、N-{4-メトキシメチル-1-[2-(2-チエニル)エチル]-4-ピペリジル}プロピオンアニリド(スフェンタニル)、7-クロロ-2-ヒドロキシ-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(テマゼパム)、7-クロロ-5-(1-シクロヘキセニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(テトラゼパム)、エチル-(2-ジメチルアミノ-1-フェニル-3-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(チリジン(シス形およびトランス形))、トラマドール、8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン(トリアゾラム)、5-(1-メチルブチル)-5-ビニルバルビツール酸(ビニルビタール)、(1R*,2R*)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メ

チル-プロピル)-フェノール、(1R,2R,4S)-2-[ジメチルアミノ)メチル-4-(p-フルオロベンジルオキシ)-1-(m-メトキシフェニル)シクロヘキサノールならびにおのおの場合に対応する立体異性体化合物およびおのおの場合に対応するその誘導体、特にエステルまたはエーテル、およびおのおの場合に生理的に許容されるその化合物、特に塩および溶媒和物からなる群より選択されるアヘン誘導体、オピオイド、鎮静剤あるいは別の麻薬であることを特徴する請求項2に係る製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

本発明による製剤は、N-{1-[2-(4-エチル-5-オキソ-2-テトラゾリン-1-イル)エチル]-4-メトキシメチル-4-ピペリジル}プロピオンアニリド(アルフェンタニル)、5,5-ジアリルバルビツール酸(アロバルビタール)、アリルプロジン、アルファプロジン、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]-ベンゾジアゼピン(アルプラゾラム)、2-ジエチルアミノプロピオフェノン(アンフェプラモン)、(±)-α-メチルフェネチルアミン(アンフェタミン)、2-(α-メチルフェネチルアミノ)-2-フェニルアセトニトリル(アンフェタミニル)、5-エチル-5-イソペンチルバルビツール酸(アモバルビタール)、アニレリジン、アポコデイン、5,5-ジエチルバルビツール酸(バルビタール)、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、7-ブromo-5-(2-ピリジル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(ブロマゼパム)、2-ブromo-4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン(プロチゾラム)、17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-7α[(S)-1-ヒドロキシ-1,2,2-トリメチル-プロピル]-6-メトキシ-6,14-エンド-エタノモルフィナン-3-オール(ブプレノルフィン)、5-ブチル-5-エチルバルビツール酸(ブトバルビタール)、ブトルファノール、(7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-ジメチル-カルバマート(カマゼパム)、(1S,2S)-2-アミノ-1-フェニル-1-プロパノール(カチン/D-ノルプロソイドエフェドリン)、7-クロロ-N-メチル-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-イルアミン-4-オキシド(クロルジアゼボキシド)、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン(クロバザム)、5-(2-クロロフェニル)-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン(クロナゼパム)、クロニタゼン、7-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸(クロラゼパート)、5-(2-クロロフェニル)-7-エチル-1-メチル-1H-チエノ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-2(3H)-オン(クロチアゼパム)、10-クロロ-11b-(2-クロロフェニル)-

2,3,7,11b-テトラヒドロオキサゾロ [3,2-d] [1,4]ベンゾジアゼピン-6 (5H)-オン (クロキサゾラム)、(−) −メチル − [3β-ベンゾイルオキシ-2β (1αH,5αH) -トロパンカルボキシラート] (コカイン)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6α-オール (コデイン)、5-(1-シクロヘキセニル)-5-エチルバルビツール酸 (シクロバルビタール)、シクロルフアン (Cyclorphan)、シプレノルフィン (Cyprenorphin)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (デロラゼパム)、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、(+)- (1-ベンジル-3-ジメチルアミノ-2-メチル-1-フェニルプロピル) プロピオナート (デキストロプロボキシフェン)、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン、7-クロロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ダイアゼパム)、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6α-モルフィナノール (ジヒドロコデイン)、4,5α-エポキシ-17-メチル-3,6α-モルフィナンジオール (ジヒドロモルヒネ)、ジメノキサドール、ジメフェタモール (Dimephetamol)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、(6aR,10aR)-6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ [c] クローメン-1-オール (ドロナビノール)、エプタゾシン、8-クロロ-6-フェニル-4H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (エスタゾラム)、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチル-[7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボキシラート] (ロフラゼブ酸エチル)、4,5α-エポキシ-3-エトキシ-17-メチル-7-モルフィネン-6α-オール (エチルモルヒネ)、エトニタゼン、4,5α-エポキシ-7α-(1-ヒドロキシ-1-メチルブチル)-6-メトキシ-17-メチル-6,14-エンド-エテノ-モルフィナン-3-オール (エトルフィン)、N-エチル-3-フェニル-8,9,10-トリノルボルナン-2-イルアミン (フェンカムファミン)、7-[2-(α-メチルフェネチルアミノ) エチル]-テオフィリン (フェネチリン)、3-(α-メチルフェネチルアミノ) プロピオニトリル (フェンプロレックス)、N-(1-フェネチル-4-ピペリジル) プロピオンアニリド (フェンタニール)、7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルジアゼパム)、5-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-7-ニトロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルニトラゼパム)、7-クロロ-1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-(2-フルオロフェニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (フルラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ハラゼパム)、10-ブromo-11b-(2-フルオロフェニル)-2,3,7,11b-テトラヒドロ [1,3]オキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-6 (5H)-オン (ハロキサゾラム)、ヘロイン、4,5α-エポキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロコドン)、4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (ヒドロモルフォン)、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、11-クロロ-8,12b-ジヒドロ-2,8-ジメチル-12b-フェニル-4H-[1,3] オキサジノ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-4,7 (6H)-ジオン (ケタゾラム)、1-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-4-ピペリジル]-1-プロパノン (ケトベミドン)、(3S,6S)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニルヘプタン-3-イルアセタート (レバセチルメタドール (Levacetylmethadol) (LAAM))、(−)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (レボメタドン (Levomethadon))、(−)-17-メチル-3-モルフィナノール (レボルファノール)、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、6-(2-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニルメチレン)-8-ニトロ-2H-イミダゾ [1,2-a] [1,4] −ベンゾジアゼピン-1 (4H)-オン (ロプラゾラム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ロラゼパム)、7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン (ロルメタゼパム)、5-(4-クロロフェニル)-2,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ [2,1-a] イソインドール-5-オール (マジンドール)、7-クロロ-

2,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン (メダゼパム)、N-(3-クロロプロピル)- α -メチルフェネチルアミン (メフェノレックス)、メペリジン、2-メチル-2-プロピルトリメチレンジカルバマート (メプロバマート)、メプタジノール、メタゾシン、メチルモルヒネ、N, α -ジメチルフェネチルアミン (メタンフェタミン)、(±)-6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘプタノン (メタドン)、2-メチル-3-*o*-トリル-4 (3H)-キナゾリノン (メタクワロン)、メチル-[2-フェニル-2-(2-ピペリジル)アセタート] (メチルフェニダート)、5-エチル-1-メチル-5-フェニルバルビツール酸 (メチルフェノバルビタール)、3,3-ジエチル-5-メチル-2,4-ピペリジンジオン (メチプリロン)、メトポン、8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4H-イミダゾ [1,5-a] [1,4] ベンゾジアゼピン (ミダゾラム)、2-(ベンズヒドリルスルフィニル)アセトアミド (モダフィニル)、4,5 α -エポキシ-17-メチル-7-モルフィネン-3,6 α -ジオール (モルヒネ)、ミロフィン (Myrophin)、(±)-トランス-3-(1,1-ジメチルヘプチル)-7,8,10,10 α -テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ジベンゾ [b,d] ピラン-9 (6 α H)-オン (ナビロン)、ナルブフェン (Nalbuphen)、ナロルフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、1-メチル-7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (ニメタゼパム)、7-ニトロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (ニトラゼパム)、7-クロロ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (ノルダゼパム)、ノルレボルファノール、6-ジメチルアミノ-4,4-ジフェニル-3-ヘキサノン (ノルメタドン)、ノルモルヒネ、ノルピパノン、ケシ・ソムニフェルム (*Papaver somniferum*) 種に属する植物からの滲出物 (オピウム)、7-クロロ-3-ヒドロキシ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (オキサゼパム)、(シス-トランス)-10-クロロ-2,3,7,11b-テトラヒドロ-2-メチル-11b-フェニルオキサゾロ [3,2-d] [1,4] ベンゾジアゼピン-6-(5H)-オン (オキサゾラム)、4,5 α -エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチル-6-モルフィナノン (オキシコドン)、オキシモルフォン、ケシ・ソムニフェルム種 (セチゲルム (*setigerum*) 亜種を含む) (ケシ・ソムニフェルム) に属する植物および植物の部分、パパベレタム、2-イミノ-5-フェニル-4-オキサゾリジノン (ペモリン)、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-6,11-ジメチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2,6-メタノ-3-ベンザゾシン-8-オール (ペンタゾシン)、5-エチル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸 (ペントバルビタール)、エチル-(1-メチル-4-フェニル-4-ピペリジンカルボキシラート) (ペチジン)、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、フォルコデイン、3-メチル-2-フェニルモルホリン (フェンメトラジン)、5-エチル-5-フェニルバルビツール酸 (フェノバルビタール)、 α , α -ジメチルフェネチルアミン (フェンテルミン)、7-クロロ-5-フェニル-1-(2-プロピニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (ピナゼパム)、 α -(2-ピペリジル)ベンズヒドリルアルコール (ピプラドロール)、1'-(3-シアノ-3,3-ジフェニルプロピル) [1,4'-ビピペリジン]-4'-カルボキサミド (ピリトラミド)、7-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (プラゼパム)、プロファドール、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、N-(1-メチル-2-ピペリジノエチル)-N-(2-ピリジル)プロピオンアミド、メチル{3-[4-メトキシカルボニル-4-(N-フェニルプロパンアミド)ピペリジノ]プロパノアート} (レミフェンタニル)、5-sec-ブチル-5-エチルバルビツール酸 (セクブタバルビタール)、5-アリル-5-(1-メチルブチル)-バルビツール酸 (セコバルビタール)、N-{4-メトキシメチル-1-[2-(2-チエニル)エチル]-4-ピペリジル}プロピオンアニリド (スフェンタニル)、7-クロロ-2-ヒドロキシ-メチル-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (テマゼパム)、7-クロロ-5-(1-シクロヘキセニル)-1-メチル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2 (3H)-オン (テトラゼパム)、エチル-(2-ジメチルアミノ-1-フェニル-3-シクロヘキセン-1-カルボキシラート) (チリジン (シス形およびトランス形))、トラマドール

、8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン(トリアゾラム)、5-(1-メチルブチル)-5-ビニルバルビツール酸(ビニルビタール)、(1R*,2R*)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、(1R,2R,4S)-2-[ジメチルアミノ)メチル-4-(p-フルオロベンジルオキシ)-1-(m-メトキシフェニル)シクロヘキサノールならびに対応する立体異性体化合物およびおのおの場合に対応するその誘導体、特にエステルまたはエーテル、およびおのおの場合に生理的に許容されるその化合物、特にその塩および溶媒和物からなる群より選択されるアヘン誘導体、オピオイド、鎮静剤あるいは別の麻薬の乱用を妨げるのに極めて特に好ましく適している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER FRIEDRICH ET AL) 24 January 1978 (1978-01-24) cited in the application column 6, line 57 - line 68 column 7, line 26 - line 38 column 8, line 1 - line 44 column 9, line 38 - column 10, line 5	1-12
X	WO 95 20947 A (RHONE-POULENC RORER LTD; BASTIN RICHARD JAMES (GB); LITHGOW BRUCE) 10 August 1995 (1995-08-10) cited in the application page 1, line 3 - line 7 page 3, line 9 - line 17 page 6, line 11 - line 19 page 10; example 3 page 12; example 5	1-12
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

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)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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

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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2003

Date of mailing of the international search report

10/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGEKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06314

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 980 766 A (SHAW IRVING F ET AL) 14 September 1976 (1976-09-14) column 6; example 2 ---	1-12
P,X	WO 03 013476 A (EURO CELTIQUE SA ;WRIGHT CURTIS (US); COLUCCI ROBERT (US); SACKLER) 20 February 2003 (2003-02-20) page 2, paragraph 2 page 17, line 1 -page 19, paragraph 1 page 40; example 1 page 43; example 3 -----	1-4,6-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/06314

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE FURTHER INFORMATION SHEET PCT/ISA 210 X

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/06314

Continuation of Box I, 2

The current claims 1-11 relate to a product characterized by a desirable characteristic or property, namely a solid form of administration which has been made safe with respect to parenteral misuse and, in addition to one or more active substances, contains a viscosity-increasing agent in amounts such that a gel forms in an extract obtained from the form of administration using a requisite minimum amount of an aqueous liquid, said gel, when introduced into a further amount of an aqueous liquid, remaining visually distinguishable.

Therefore the claims encompass all products that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) only for a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product by the desired result in each case. This lack of clarity is also such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the products containing a combination of the active substances in claim 4 with the viscosity-increasing substances from claim 6 and the principle of rendering the product safe against parenteral misuse.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06314

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4070494	A	24-01-1978	DE 2530563 A1	27-01-1977
			BE 843865 A1	07-01-1977
			CA 1064397 A1	16-10-1979
			FR 2361914 A1	17-03-1978
			GB 1517480 A	12-07-1978
			JP 52010415 A	26-01-1977
WO 9520947	A	10-08-1995	AT 177630 T	15-04-1999
			AU 696005 B2	27-08-1998
			AU 1461695 A	21-08-1995
			CZ 9602260 A3	15-01-1997
			DE 69508385 D1	22-04-1999
			DE 69508385 T2	26-08-1999
			DK 742711 T3	11-10-1999
			EP 0742711 A1	20-11-1996
			ES 2132626 T3	16-08-1999
			FI 963025 A	31-07-1996
			WO 9520947 A1	10-08-1995
			GR 3029734 T3	30-06-1999
			HU 74903 A2	28-03-1997
			IL 112501 A	13-08-2000
			JP 9508410 T	26-08-1997
			NO 963202 A	30-09-1996
			NZ 278643 A	19-12-1997
			PL 315709 A1	25-11-1996
			US 6309668 B1	30-10-2001
			ZA 9500800 A	01-08-1996
US 3980766	A	14-09-1976	US 3885027 A	20-05-1975
WO 03013476	A	20-02-2003	WO 03013476 A1	20-02-2003
			US 2003064099 A1	03-04-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06314

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/20 A61K9/48		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 070 494 A (HOFFMEISTER FRIEDRICH ET AL) 24. Januar 1978 (1978-01-24) in der Anmeldung erwähnt Spalte 6, Zeile 57 - Zeile 68 Spalte 7, Zeile 26 - Zeile 38 Spalte 8, Zeile 1 - Zeile 44 Spalte 9, Zeile 38 - Spalte 10, Zeile 5 ---	1-12
X	WO 95 20947 A (RHONE-POULENC RORER LTD; BASTIN RICHARD JAMES (GB); LITHGOW BRUCE) 10. August 1995 (1995-08-10) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3 - Zeile 7 Seite 3, Zeile 9 - Zeile 17 Seite 6, Zeile 11 - Zeile 19 Seite 10; Beispiel 3 Seite 12; Beispiel 5 ---	1-12
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29. September 2003		10/10/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter VON EGELKRAUT, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06314

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 980 766 A (SHAW IRVING F ET AL) 14. September 1976 (1976-09-14) Spalte 6; Beispiel 2 ---	1-12
P,X	WO 03 013476 A (EURO CELTIQUE SA ;WRIGHT CURTIS (US); COLUCCI ROBERT (US); SACKLER) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Seite 2, Absatz 2 Seite 17, Zeile 1 -Seite 19, Absatz 1 Seite 40; Beispiel 1 Seite 43; Beispiel 3 -----	1-4,6-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/06314

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 06314

WEITERE ANGABEN

PCT/SA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-11 beziehen sich auf ein Produkt charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich eine gegen parenteralen Missbrauch gesicherte, feste Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen ein viskositätserhöhendes Mittel in solchen Mengen aufweist, dass das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnene Extrakt ein Gel bildet, welches beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte enthaltend eine Kombination der Wirkstoffe in Anspruch 4 mit den viskositätserhöhenden Stoffen aus Anspruch 6 und das genannte Prinzip einer Sicherung gegen parenteralen Missbrauch.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06314

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4070494 A	24-01-1978	DE 2530563 A1	27-01-1977
		BE 843865 A1	07-01-1977
		CA 1064397 A1	16-10-1979
		FR 2361914 A1	17-03-1978
		GB 1517480 A	12-07-1978
		JP 52010415 A	26-01-1977
WO 9520947 A	10-08-1995	AT 177630 T	15-04-1999
		AU 696005 B2	27-08-1998
		AU 1461695 A	21-08-1995
		CZ 9602260 A3	15-01-1997
		DE 69508385 D1	22-04-1999
		DE 69508385 T2	26-08-1999
		DK 742711 T3	11-10-1999
		EP 0742711 A1	20-11-1996
		ES 2132626 T3	16-08-1999
		FI 963025 A	31-07-1996
		WO 9520947 A1	10-08-1995
		GR 3029734 T3	30-06-1999
		HU 74903 A2	28-03-1997
		IL 112501 A	13-08-2000
		JP 9508410 T	26-08-1997
		NO 963202 A	30-09-1996
		NZ 278643 A	19-12-1997
		PL 315709 A1	25-11-1996
		US 6309668 B1	30-10-2001
		ZA 9500800 A	01-08-1996
US 3980766 A	14-09-1976	US 3885027 A	20-05-1975
WO 03013476 A	20-02-2003	WO 03013476 A1	20-02-2003
		US 2003064099 A1	03-04-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/137	A 6 1 K	31/137
A 6 1 K	31/4458	A 6 1 K	31/4458
A 6 1 K	31/485	A 6 1 K	31/485
A 6 1 K	47/32	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/36	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/26	A 6 1 P	25/26

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA37 AA53 AA94 BB01 CC01 DD29 DD41 EE09
 EE30 EE31 EE32 EE36 EE37 EE38 FF01 FF06 FF31 FF35
 FF68 FF70 GG01
 4C086 AA01 AA02 BC21 CB23 MA02 MA05 MA07 MA34 MA35 MA36
 MA37 MA38 MA41 MA52 NA07 NA10 NA12 NA20 ZA03 ZA11
 4C206 AA01 AA02 FA09 FA10 FA11 KA01 MA02 MA05 MA14 MA17
 MA28 MA29 MA54 MA55 MA56 MA57 MA58 MA61 MA72 NA07
 NA10 NA12 NA20 ZA03 ZA11