

(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2016-540798
(P2016-540798A)

(43) 公表日 平成28年12月28日(2016.12.28)

| (51) Int.Cl. | F 1 | テーマコード (参考) |
|-----------------------------|--------------|-------------|
| A61K 9/24 (2006.01) | A 61 K 9/24 | 4 C 076 |
| A61K 45/06 (2006.01) | A 61 K 45/06 | 4 C 084 |
| A61P 25/04 (2006.01) | A 61 P 25/04 | 4 C 206 |
| A61P 29/00 (2006.01) | A 61 P 29/00 | |
| A61P 43/00 (2006.01) | A 61 P 43/00 | 1 2 1 |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 114 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2016-540038 (P2016-540038) | (71) 出願人 | 390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ペシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグレルストラーゼ、6 |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年12月15日 (2014.12.15) | (74) 代理人 | 100069556 弁理士 江崎 光史 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成28年8月1日 (2016.8.1) | (74) 代理人 | 100111486 弁理士 鍛治澤 實 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2014/077748 | (74) 代理人 | 100139527 弁理士 上西 克礼 |
| (87) 國際公開番号 | W02015/091352 | (72) 発明者 | ガイスラー・アンヤ ドイツ連邦共和国、76227 カールス ルーエ、カールーホーフアーネストラーゼ 、11 |
| (87) 國際公開日 | 平成27年6月25日 (2015.6.25) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 13197503.9 | | |
| (32) 優先日 | 平成25年12月16日 (2013.12.16) | | |
| (33) 優先権主張國 | 歐州特許庁 (EP) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】共押出により製造される、二峰性放出プロファイルを有する改変防止 (tamper resistant) 剤形

(57) 【要約】

11 GRA 3639 - WO / J B d k 概要：本発明は、熱溶融押し出したされた第1のセグメント(S)と、第2のセグメント(S2)とを含む、モノリシック医薬剤形であって；第1のセグメント(S)は、少なくとも第1の薬理活性成分(A)を含有し、および/または第2のセグメント(S2)は、少なくとも第2の薬理活性成分(A2)を含有し；セグメント(S)および/またはセグメント(S2)は、改変防止性である、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示す、モノリシック医薬剤形に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

熱溶融押し出しされた第1のセグメント(S_1)と；
第2のセグメント(S_2)と
を含むモノリシック医薬剤形であって、

第1のセグメント(S_1)は、少なくとも第1の薬理活性成分(A_1)を含有し、および/または第2のセグメント(S_2)は、少なくとも第2の薬理活性成分(A_2)を含有し；ならびに

セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)は、改変防止性であり、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示す、モノリシック医薬剤形。

10

【請求項 2】

第1の薬理活性成分(A_1)を含有する熱溶融押し出しされた第1のセグメント(S_1)と；

第2の薬理活性成分(A_2)を含有する熱溶融押し出しされた第2のセグメント(S_2)と

を含み、

セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)は、改変防止性であり、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示し；

セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)は、そこに含有される薬理活性成分(A_1)または(A_2)の持続性放出を提供する、請求項1に記載のモノリシック医薬剤形。

20

【請求項 3】

第2のセグメント(S_2)が、第1のセグメント(S_1)の表面の少なくとも一部を覆っている、請求項1または2に記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項 4】

層状錠剤である、請求項1～3のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項 5】

第2のセグメント(S_2)が、第1のセグメント(S_1)の表面全体を覆っている、請求項1～4のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

30

【請求項 6】

マントル錠剤である、請求項1～5のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項 7】

第1のセグメント(S_1)と第2のセグメント(S_2)との相対的な重量比が、90：10～10：90の範囲内である、請求項1～6のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項 8】

少なくとも300Nの全体的破壊強さを有する、請求項1～7のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項 9】

改変防止性であり、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示すセグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)が、摩碎に対する抵抗力、および/または溶媒抽出に対する抵抗力、および/またはエタノール水溶液への用量ダンピングに対する抵抗力を提供する、請求項1～8のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

40

【請求項 10】

セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)が、合成または天然ポリマー(C)を含むマトリックス材料に埋め込まれている薬理活性成分(A_1)および(A_2)をそれぞれ含有し、

- 合成または天然ポリマー(C)の含有量が、セグメント(S_1)および(S_2)の総重量に対してそれぞれ少なくとも30wt%であり；および/または

- 合成または天然ポリマー(C)が、ポリアルキレンオキシドまたはアクリルポリマーか

50

ら選択される、

請求項 9 に記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項 11】

(i) 第 1 の薬理活性成分 (A₁) を含有する少なくとも 1 つの第 1 のセグメント (S₁) ;

(i i) 第 2 の薬理活性成分 (A₂) を含有する少なくとも 1 つの第 2 のセグメント (S₂) ; および

(i i i) 任意選択でフィルムコーティング

からなる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項 12】

(a) 第 1 のセグメント (S₁) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供し、前記第 1 の薬理活性成分 (A₁) はオピオイドである ; および

(a 1) 第 2 のセグメント (S₂) が、第 1 のセグメント (S₁) より低い破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の持続性放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は NSAID である ; もしくは

(a 2) 第 2 のセグメント (S₂) が、第 1 のセグメント (S₁) より低い破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の即時放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は NSAID である ; もしくは

(a 3) 第 2 のセグメント (S₂) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の持続性放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は NSAID である ; もしくは

(a 4) 第 2 のセグメント (S₂) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の即時放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は NSAID である ; もしくは

(a 5) 第 2 のセグメント (S₂) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の持続性放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は、第 1 の薬理活性成分 (A₁) と同一である ; もしくは

(a 6) 第 2 のセグメント (S₂) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の即時放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は、第 1 の薬理活性成分 (A₁) と同一である ; もしくは

(a 7) 第 2 のセグメント (S₂) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の持続性放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は、第 1 の薬理活性成分 (A₁) と異なるオピオイドである ; もしくは

(a 8) 第 2 のセグメント (S₂) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の即時放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) は、第 1 の薬理活性成分 (A₁) と異なるオピオイドである ;

あるいは

(b) 第 2 のセグメント (S₂) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 2 の薬理活性成分 (A₂) の持続性放出を提供し、前記第 2 の薬理活性成分 (A₂) はオピオイドである ; および

(b 1) 第 1 のセグメント (S₁) が、第 2 のセグメント (S₂) より低い破壊強さを示し、そこに含有される第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供し、前記第 1 の薬理活性成分 (A₁) は NSAID である ; もしくは

(b 2) 第 1 のセグメント (S₁) が、第 2 のセグメント (S₂) より低い破壊強さを示し、そこに含有される第 1 の薬理活性成分 (A₁) の即時放出を提供し、前記第 1 の薬理活性成分 (A₁) は NSAID である ; もしくは

(b 3) 第 1 のセグメント (S₁) が、少なくとも 300 N の破壊強さを示し、そこに含有される第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供し、前記第 1 の薬理活性成分 (A₁) は NSAID である ; もしくは

10

20

30

40

50

(b 4) 第1のセグメント(S₁)が、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第1の薬理活性成分(A₁)の即時放出を提供し、前記第1の薬理活性成分(A₁)はNSAIDである、

請求項1～11のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項13】

第1のセグメント(S₁)と第2のセグメント(S₂)との相対的な重量比が、1:1～1:3.5の範囲内であり；

(a) 第1のセグメント(S₁)が、少なくとも500Nの破壊強さを示し、そこに含有される第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供し、前記第1の薬理活性成分(A₁)はオピオイドである；および

(a 1) 第2のセグメント(S₂)が、第1のセグメント(S₁)より低い破壊強さを示し、そこに含有される第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供し、前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；または

(a 2) 第2のセグメント(S₂)が、第1のセグメント(S₁)より低い破壊強さを示し、そこに含有される第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出を提供し、前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；または

(a 3) 第2のセグメント(S₂)が、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供し、前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである、

マントル錠剤である請求項1～12のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項14】

疼痛の治療に使用するための、請求項1～13のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形。

【請求項15】

請求項1～13のいずれか一つに記載のモノリシック医薬剤形を製造する方法であって、

(i) 第1の薬理活性成分(A₁)を含有する第1のセグメント(S₁)を熱溶融押し出しするステップと；

(ii) 第2の薬理活性成分(A₂)を含有する第2のセグメント(S₂)を熱溶融押し出しするステップと

を含み、ステップ(i)は、ステップ(ii)の前、その後、および/またはそれと同時に実施される方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、熱溶融押し出しされた第1のセグメント(S₁)と、第2のセグメント(S₂)とを含む、モノリシック医薬剤形であって；第1のセグメント(S₁)は、少なくとも第1の薬理活性成分(A₁)を含有し、および/または第2のセグメント(S₂)は、少なくとも第2の薬理活性成分(A₂)を含有し；セグメント(S₁)および/またはセグメント(S₂)は、改変防止性である、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示す、モノリシック医薬剤形に関する。

【背景技術】

【0002】

多数の薬理活性物質は、乱用または誤用される可能性を有し、すなわち、意図される使用と一致しない効果を生じるために使用されうる。したがって、例えば、重度から極めて重度な疼痛の制御に優れた効力を示すオピオイドは、酩酊に類似した陶酔状態を誘導するために頻繁に乱用されている。特に、向精神効果を有する活性物質は、そのように乱用されている。

【0003】

10

20

30

40

50

乱用を可能にするためには、医薬剤形またはカプセル剤などの対応する医薬剤形は、破碎、例えは乱用者により摩碎され、このようにして得られた粉末から、好ましくは水性液体を使用して活性物質が抽出され、任意選択で脱脂綿またはセルロースワッディング (cellulose wadding) を介して濾過した後、得られた溶液が非経口的に、特に静脈内に投与される。この種類の投与は、乱用者にとって望ましい結果、すなわち刺激を伴って、経口乱用と比較して活性物質のより素早い拡散をもたらす。粉末化された医薬剤形が経鼻的に投与された場合、すなわち鼻から吸い込まれた場合も、この刺激またはこれらの酩酊様陶酔状態が達成される。

【0004】

薬物乱用を避けるための様々な構想が練り上げられてきた。

10

【0005】

医薬剤形が改変されたときに嫌悪および/または拮抗効果のみを生じるように、嫌悪剤および/または拮抗薬を医薬剤形に組み込むことが提案されている。しかし、そのような嫌悪剤の存在は、原則的に望ましくなく、嫌悪剤および/または拮抗薬に依存しないで十分な改変防止性を提供する必要がある。

【0006】

乱用を防止する別の構想は、医薬剤形の機械的特性、特に破壊強さ（破碎に対する抵抗力）の増加に依存する。そのような医薬剤形の主な利点は、乳鉢における摩碎またはハンマーを用いる破断などの従来の手段による粉碎、特に微粉碎が不可能である、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医薬剤形の乱用のために必要な微粉碎は、防止され、または少なくとも複雑になる。そのような医薬剤形は、従来の手段により粉末化できず、したがって粉末化形態で、例えは経鼻的に投与することができないので、含有された薬理活性成分の薬物乱用を回避するために有用である。これらの医薬剤形の機械的特性、特に、高い破壊強さは、医薬剤形を改変防止性にする。そのような改変防止医薬剤形に関連して、例えは、WO 2005/016313（特許文献1）、WO 2005/016314（特許文献2）、WO 2005/063214（特許文献3）、WO 2005/102286（特許文献4）、WO 2006/002883（特許文献5）、WO 2006/002884（特許文献6）、WO 2006/002886（特許文献7）、WO 2006/082097（特許文献8）、WO 2006/082099（特許文献9）およびWO 2009/092601（特許文献10）を参照することができる。

20

【0007】

含有された薬物を乱用するために医薬剤形を改変することのほかに、経口製剤の改変された放出による薬物のインビオ放出（用量ダンピング（dose dumping））に対するエタノール同時摂取の潜在的な影響が近年ますます懸念されている。制御または改変放出製剤は、典型的には、即時放出の対応物と比べて多い量の薬理活性成分を含有する。製剤の制御放出部分が容易に打ち破られると、最終結果は、活性薬物への曝露の潜在的な増加および恐らくは安全性の問題である。安全性を改善するため、および意図的な改変（例えは、制御放出医薬剤形をエタノールに溶解して、薬物を抽出すること）を回避するため、そのような製剤の改変放出部分のエタノールへの溶解度の低減が有益でありうる。したがって、アルコールへの用量ダンピングの可能性が低減された新たな製剤を開発する必要性が存在する。

30

【0008】

更に、薬理活性成分の放出動力学が重要な要素である。薬学的な薬理活性成分がどのように錠剤に製剤されるかによって、その放出パターンを改変できることは、周知である。

40

【0009】

一方、経口投与により即時放出を提供する製剤は、胃腸管において薬理活性成分の迅速な放出をもたらすので有利である。その結果、比較的高い用量の薬理活性成分が急速に吸収され、短時間内に高い血漿レベルをもたらし、迅速な医薬作用の開始をもたらし、すなわち、医薬作用は投与の直後に始まる。しかし、同時に、薬理活性成分の代謝および/ま

50

たは排泄が血漿レベルの減少を引き起こすので、医薬作用の迅速な低減が観察される。このため、薬理活性成分の即時放出を提供する製剤は、典型的には頻繁な、例えば1日6回の投与を必要とする。このことは、比較的高いピーク血漿薬理活性成分濃度およびピークとトラフの血漿薬理活性成分濃度の間に高い変動を引き起こし、忍容性を劣化させことがある。

【0010】

制御放出（例えば、遅延放出、持続性放出、徐放など）は、医薬剤形を制御放出膜でコーティングすること、薬理活性成分をマトリックスに埋め込むこと、薬理活性成分をイオン交換樹脂と結合させること、薬理活性成分の複合体を形成することなどの様々な構想に基づいていてもよい。この文脈において、例えば、W. A. Ritschel, Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002（非特許文献1）を参照することができる。10

【0011】

経口投与により持続性放出を提供する製剤は、即時放出を提供する製剤と比較して、少ない頻度、典型的には1日1回または1日2回の投与を要するので有利である。このことは、ピーク血漿薬理活性成分濃度およびピークとトラフの血漿薬理活性成分濃度の間の変動を低減することができ、忍容性を改善することができる。

【0012】

しかし、とりわけ制御放出製剤による治療を開始した患者は、多くの場合に医薬作用の迅速な開始を望んでいる。したがって、急速な医薬作用を提供し、同時に制御または改変放出製剤の利益を有する、改変防止製剤を開発する必要性が存在する。20

【0013】

WO 03/024430（特許文献11）は、活性物質の制御放出のための医薬組成物に関し、活性物質は、組成物の少なくとも1つの表面の浸食により水性媒体中に放出される。組成物は、i) a) ポリマーまたはポリマーの混合物と、b) 活性物質と、任意選択でc) 1つ以上の薬学的に許容可能な添加剤とを含むマトリックスと、ii) コーティングとを含む。ゼロ次放出が望ましい。マトリックスは、典型的にはPEOを含み、活性物質は、典型的にはモルフィンまたはそのグルクロニドなどのオピオイドである。コーティングは、水性媒体に実質的に不溶性である第1のセルロース誘導体と、a) 水に可溶性または分散性である第2のセルロース誘導体、b) 可塑剤、およびd) 充填剤の少なくとも1つとを含む。30

【0014】

活性成分の制御放出を提供する医薬剤形は、WO 2010/149169（特許文献12）、WO 2004/084869（特許文献13）、US 2005/089569（特許文献14）、WO 2008/086804（特許文献15）、WO 2010/088911（特許文献16）、WO 2010/083843（特許文献17）、WO 2008/148798（特許文献18）およびWO 2006/128471（特許文献19）からも知られている。

【0015】

L. Dierickxsらは、共押出によるコア/コート剤形の製造を開示しており、コアは、酒石酸メトプロロールの持続薬物放出を提供し、コートは、ヒドロクロロチアジドの即時薬物放出を提供する（L. Dierickxsら、Eur. J. Pharm. Biopharm. 2012, 81, 683~689頁（非特許文献2）；L. Dierickxsら、Co-extrusion as manufacturing technique for fixed-dose combination mini-tablets、AAPs annual meeting 2011で展示されたポスター（非特許文献3））。

【0016】

U. Quintavalleらは、熱溶融押出による徐放共押出物の調製を開示しており、内側の押出マトリックスは親水特性を有し、外側の押出マトリックスは親油特性を

10

20

30

40

50

有し、両方のマトリックスがテオフィリンを含有していた (U. Quintavalleら、Eur. J. Pharm. Sci. 2008, 33, 282~293 頁 (非特許文献 4))。

【0017】

G. C. Oliveiraらは、3つの層で構成される、室温で製造された層状共押出物を開示しており、モデル薬物クマリンのみが内側層に含まれている (G. C. Oliveiraら、Production and characterization of laminar coextrudates at room temperature in the absence of solvents、AAPS annual meeting 2012で展示されたポスター (非特許文献 5))。 10

【0018】

US2009/0022798 (特許文献 20) は、コアに実質的に封じ込めた乱用関連薬物および非コア領域の非乱用関連薬物を有する、薬物、特に乱用薬物の送達のための製剤および方法を開示している。これらの製剤は、乱用の可能性を低減している。製剤において、好ましくは、乱用関連薬物はオピオイドであり、非乱用関連薬物は、アセトアミノフェンまたはイブプロフェンである。より好ましくは、オピオイドはヒドロコドンであり、非乱用関連鎮痛薬はアセトアミノフェンである。ある特定の好ましい実施形態において、剤形は、溶媒抽出、改変、破碎または摩碎に対する抵抗性によって特徴付けられる。ある特定の実施形態は、薬物の初期突発放出 (initial burst of release)、続く長時間の制御可能な薬物放出を提供する剤形に関する。しかし、改変防止特性を有するこれらの剤形を提供する場合、改変防止性が、放出マトリックス材料として作用して剤形からの薬物の放出を緩徐するポリマーの存在に典型的に依存しているので、薬物の初期突発放出を達成することが困難である。前記薬剤製品 (drug product) の非コア層は、フィルムコーティングプロセスを使用して明確に適用される。フィルムコーティングプロセスは、製造の際に生じる高い費用のために不利である。膜形成層材料は、最初に溶解され、次にコアに噴霧され、最後に溶媒が除去され、全てが、高いエネルギー消費を伴って長いプロセス時間となる。膜層に存在する必要がある多量の活性剤 (active) のために、このことは、薬剤製品の費用競争的製造にとって大変不利である。 20

【0019】

US2010/172989 (特許文献 21) は、アルコールへの用量ダンピングの可能性を有する薬物を送達するための、少なくとも1つの乱用防止薬物送達組成物、これらの剤形を調製する関連した方法、および、組成物を患者に投与するステップを含む、それを必要とする患者を治療する方法に関する。 30

【0020】

US2013/303623 (特許文献 22) は、a) 薬理活性成分と; b) 200, 000 g/mol を超える重量平均分子量を有するポリアルキレンオキシドと; c) 亜鉛成分とを含む、熱成形された改変防止医薬剤形であって、前記亜鉛成分の含有量は、医薬剤形の総重量に対して少なくとも 1 ppm である熱成形された改変防止医薬剤形を開示している。 40

【0021】

WO2008/132707 (特許文献 23) は、加熱されると流動性である材料を押し出すステップと、このようにして成形された押出物をノズル 10 に通過させ、押出物を複数の実質的に均一に成形された要素、例えばミニスフェア (mini sphere) またはミニカプセル (mini capsule) に成形するステップとを含む押出プロセスに関する。

【0022】

US2010/104638 (特許文献 24) は、アセトアミノフェンおよびトラマドールの持続性放出経口投与剤形を開示している。剤形は、アニオン性ポリマーと形成されたトラマドール複合体と共に、アセトアミノフェンの組成物を含む。トラマドール複合体

10

20

30

40

50

は、アセトアミノフェンおよびトラマドールの同期（協調的）放出プロファイルのために、トラマドールの持続的放出を提供する。

【0023】

従来技術の医薬剤形の特性は、あらゆる点において十分ではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0024】

【特許文献1】WO 2005 / 016313

【特許文献2】WO 2005 / 016314

【特許文献3】WO 2005 / 063214

10

【特許文献4】WO 2005 / 102286

【特許文献5】WO 2006 / 002883

【特許文献6】WO 2006 / 002884

【特許文献7】WO 2006 / 002886

【特許文献8】WO 2006 / 082097

【特許文献9】WO 2006 / 082099

【特許文献10】WO 2009 / 092601

【特許文献11】WO 03 / 024430

【特許文献12】WO 2010 / 149169

20

【特許文献13】WO 2004 / 084869

【特許文献14】US 2005 / 089569

【特許文献15】WO 2008 / 086804

【特許文献16】WO 2010 / 088911

【特許文献17】WO 2010 / 083843

【特許文献18】WO 2008 / 148798

【特許文献19】WO 2006 / 128471

【特許文献20】US 2009 / 0022798

【特許文献21】US 2010 / 172989

【特許文献22】US 2013 / 303623

30

【特許文献23】WO 2008 / 132707

【特許文献24】US 2010 / 104638

【非特許文献】

【0025】

【非特許文献1】W. A. Ritschel、Die Tablette、2. Auflage、Editio Cantor Verlag Aulendorf、2002

【非特許文献2】L. Dierickxら、Eur. J. Pharm. Biopharm. 2012、81、683～689頁

【非特許文献3】L. Dierickxら、Co-extrusion as manufacturing technique for fixed-dose combination mini-tablets、AAPPS annual meeting 2011で展示されたポスター

40

【非特許文献4】U. Quintavalleら、Eur. J. Pharm. Sci. 2008、33、282～293頁

【非特許文献5】G. C. Oliveiraら、Production and characterization of laminar coextrudates at room temperature in the absence of solvents、AAPPS annual meeting 2012で展示されたポスター

-

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0026】

従来技術の医薬剤形に対して利点を有する医薬剤形を提供することが、本発明の目的である。医薬剤形は、第1の薬理活性成分の持続性または即時放出、および第2の薬理活性成分の持続性または即時放出を提供するべきであり、第1の薬理活性成分および/または第2の薬理活性成分は、乱用から防護されている。

【課題を解決するための手段】

【0027】

この目的は、特許請求の範囲の主題によって達成されている。

【0028】

本発明の第1の態様は、熱溶融押し出しされた第1のセグメント(S_1)と；
第2のセグメント(S_2)と
を含むモノリシック医薬剤形であって、
第1のセグメント(S_1)は、少なくとも第1の薬理活性成分(A_1)を含有し、および/または第2のセグメント(S_2)は、少なくとも第2の薬理活性成分(A_2)を含有し；ならびに
セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)は、改変防止性である、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示す、モノリシック医薬剤形に関する。

【0029】

特に好ましい実施形態では、本発明のモノリシック医薬剤形は、第1の薬理活性成分(A_1)を含有する熱溶融押し出しされた第1のセグメント(S_1)と；
第2の薬理活性成分(A_2)を含有する熱溶融押し出しされた第2のセグメント(S_2)と
を含み、
セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)は、改変防止性であり、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示し；
セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)は、含有される薬理活性成分(A_1)または(A_2)の持続性放出を提供する。

【0030】

本発明の別の態様は、前記モノリシック医薬剤形を製造する方法であって、
(i) 好ましくは第1の薬理活性成分(A_1)を含有する第1のセグメント(S_1)を熱溶融押し出しするステップと；
(ii) 好ましくは第2の薬理活性成分(A_2)を含有する第2のセグメント(S_2)を、好ましくは熱溶融押し出しするステップと
を含み、ステップ(i)は、ステップ(ii)の前、その後、および/またはそれと同時に実施される方法に関する。

【0031】

好ましくは第1の薬理活性成分および第2の薬理活性成分を含有する、好ましくは二峰性放出プロファイルを有する改変防止モノリシック医薬剤形を、熱溶融押出により調製できることが、驚きを持って見出された。更に、モノリシック医薬剤形の製造は、コスト効率が良く、一貫した高品質を保証する。なお更に、迅速であるが延長されてもいる医薬効果を提供することによって、患者の服薬遵守を改善することができる。

【0032】

特に明確に記述のない限り、全ての百分率は重量に基づいている(wt%)。

【0033】

本明細書の目的において、用語「医薬剤形」は、第1の薬理活性成分(A_1)および/または第2の薬理活性成分(A_2)を含有し、かつ患者に投与される(用量単位)薬学的実体を指す。これは、製造の際に成形されることがあり、ほとんどのサイズ、形状、重量および色のものであります。好ましくは、モノリシック医薬剤形は、固体または半固体である。

【0034】

本明細書の目的において、用語「モノリシック」(monolithic)は、非多粒子状(non-multiparticulate)を意味する。したがって、本発明のモノリシック医薬剤形は、いかなる複数の粒子も含まない単体または単一の実体である。この点において、モノリシック医薬剤形は、充填されたカプセル剤でもなく、または1つもしくは複数のマトリックスに埋め込まれた粒子を含む圧縮錠剤でもない。それにもかかわらず、本発明のモノリシック医薬剤形は、層、セクションまたはフィルムコーティングなどの異なる要素を含むことができる。

【0035】

モノリシック医薬剤形は、好ましくは経口投与が意図される。好ましくは、患者が容易に嚥下できる単体の形態で提供される。本発明の医薬剤形の典型的な例には、錠剤(例えば、マントル錠剤、層状錠剤およびフィルムコーティング錠剤)が含まれるが、これに限定されない。

10

【0036】

本明細書の目的において、用語「セグメント」は、本明細書で使用されるとき、好ましくは第1の薬理活性成分(A₁)または第2の薬理活性成分(A₂)を含有し、医薬剤形の別の物理的に別個の実体と区別されうる、モノリシック医薬剤形の任意の好ましくは熱溶融押し出しされた物理的に別個の実体を指す。好ましくは、全てのセグメントが固体または半固体である。

20

【0037】

第1のセグメント(S₁)は、熱溶融押し出しされる。第2のセグメント(S₂)は、好ましくは熱溶融押し出しされるが、熱溶融押出以外の手段により製造されてもよい。当業者には、例えば顆粒化または直接圧密などの熱溶融押出以外の製造方法が知られている。第2のセグメント(S₂)が熱溶融押し出されない場合、これは、好ましくは少なくとも200μm、より好ましくは少なくとも300μm、なにより好ましくは少なくとも400μm、なにより好ましくは少なくとも500μm、更により好ましくは少なくとも600μm、最も好ましくは少なくとも700μm、または少なくとも800μm、特に少なくとも900μm、少なくとも1,000μm、または少なくとも1,500μmの厚さを有する。別の好ましい実施形態において、第2のセグメント(S₂)が熱溶融押し出されない場合、第2のセグメント(S₂)は、フィルムコーティングではない。

30

【0038】

本明細書の目的において、フィルムコーティングは、好ましくは、いかなる薬理活性成分も含有せず、好ましくは、最大で150μm、より好ましくは最大で120μm、なにより好ましくは最大で100μm、更により好ましくは最大で80μm、なにより好ましくは最大で60μm、最も好ましくは最大で40μm、特に最大で20μmの厚さを有し、モノリシック医薬剤形のいかなるセグメントも構成しない。

【0039】

特に好ましい実施形態では、セグメント(S₁)およびセグメント(S₂)の両方が、熱溶融押し出しられる。

40

【0040】

当業者には、熱溶融押出により製造されたセグメントおよび医薬剤形のそれぞれを、直接圧密または顆粒化により製造されたセグメントおよび医薬剤形のそれと区別する方法が知られている。熱溶融押し出しされたセグメントおよび熱溶融押し出しされた医薬剤形のそれぞれを、直接圧密または顆粒化により製造されたセグメントおよび医薬剤形のそれと区別するのに適した好ましい分析方法には、X線回折、走査型電子顕微鏡法、透過型電子顕微鏡法、多孔性測定、近赤外分光法(NIR)、ラマン分光法およびテトラヘルツ(tetrahertz)分光法が含まれる。

【0041】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、少なくとも第1の薬理活性成分(A₁)を含有し、第2のセグメント(S₂)は、好ましくはいかなる薬理活性成分

50

も含有しない。別の好ましい実施形態において、第2のセグメント(S_2)は、少なくとも第2の薬理活性成分(A_2)を含有し、第1のセグメント(S_1)は、好ましくはいかなる薬理活性成分も含有しない。なお別の好ましい実施形態において、第1のセグメント(S_1)は、少なくとも第1の薬理活性成分(A_1)と、更なる薬理活性成分(A_f)とを含有する。この実施形態によると、第2のセグメント(S_2)は、好ましくは、いかなる薬理活性成分も含有しない。なお別の好ましい実施形態において、第2のセグメント(S_2)は、少なくとも第2の薬理活性成分(A_2)と、更なる薬理活性成分(A_f)とを含有する。この実施形態によると、第1のセグメント(S_1)は、好ましくは、いかなる薬理活性成分も含有しない。

【0042】

10

特に好ましい実施形態において、第1のセグメント(S_1)は、少なくとも第1の薬理活性成分(A_1)を含有し、第2のセグメント(S_2)は、少なくとも第2の薬理活性成分(A_2)を含有する。別の特に好ましい実施形態において、第1のセグメント(S_1)は、唯一の薬理活性成分として第1の薬理活性成分(A_1)を含有し、第2のセグメント(S_2)は、唯一の薬理活性成分として第2の薬理活性成分(A_2)を含有する。

【0043】

モノリシック医薬剤形の第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)は、好ましくは、それぞれ第1の薬理活性成分(A_1)および第2の薬理活性成分(A_2)を含有する。しかしながら、第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)は、好ましくは、それぞれ第1の薬理活性成分(A_1)および第2の薬理活性成分(A_2)からなるのではなく、医薬添加剤などの更なる成分を含有する。したがって、第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)は、とりわけ第1の薬理活性成分(A_1)および第2の薬理活性成分(A_2)をそれぞれ含むが、これらからならない、好ましくは熱溶融押し出しされた材料のより大きな単位とみなすことができる。1つのセグメントが、他のセグメントを部分的または完全に囲んでもよいが、それにもかかわらず、モノリシック医薬剤形の所定の位置が、第1のセグメント(S_1)の物質と第2のセグメント(S_2)の物質を両方とも同時に含有することは、可能ではない。

20

【0044】

好ましくは、第1の薬理活性成分(A_1)および第2の薬理活性成分(A_2)の含有量のほかに、モノリシック医薬剤形の第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)は、好ましくは、以下の特性：成分の組成(例えば、性質および／もしくは量)、総重量、密度、硬度、破壊強さ、サイズ、形状、色、形態、モノリシック医薬剤形内の位置(例えば、コア、マントル、層)ならびに／または多孔性の少なくとも1つによって異なり、前記特性により区別することができる。本発明によると、第1のセグメント(S_1)も、第2のセグメント(S_2)も、医薬剤形のコーティング、特に噴霧コーティングを形成しない。

30

【0045】

特に好ましい実施形態において、第1のセグメント(S_1)は、熱溶融押し出しされ、第1の薬理活性成分(A_1)を含有し、第2のセグメント(S_2)は、熱溶融押し出しされ、第2の薬理活性成分(A_2)を含有する。

40

【0046】

典型的には、モノリシック医薬剤形の任意のセグメントは、医薬剤形の総体積の少なくとも1v01%または少なくとも2v01%または少なくとも5v01%、より好ましくは少なくとも10v01%、なおより好ましくは少なくとも15v01%、なおより好ましくは少なくとも20v01%、さらにより好ましくは少なくとも25v01%、最も好ましくは少なくとも30v01%、特に少なくとも35v01%を包含する。したがって、モノリシック医薬剤形の総体積のそのような部分を包含しないほど小さい物理的に別個の実体は、典型的には、本発明の意味において「セグメント」と考慮されない。

【0047】

好ましくは、セグメントは、モノリシック医薬剤形内の空間的に限定されたエリア、例

50

えばモノリシック医薬剤形の層、コアまたはマントル（すなわちシェル）である。

【0048】

モノリシック医薬剤形の第1のセグメント（S₁）および第2のセグメント（S₂）は、互いに離されており、すなわち、医薬剤形の異なる位置にある。しかしながら、好ましくは、第1のセグメント（S₁）および第2のセグメント（S₂）は、互いに直接隣接しており、すなわち、好ましくは少なくとも1つの共通した境界を共有している。

【0049】

好ましい実施形態において、第2のセグメント（S₂）は、第1のセグメント（S₁）の表面の少なくとも一部を覆っている。

【0050】

好ましくは、第2のセグメント（S₂）は、第1のセグメント（S₁）の表面の少なくとも5%または25%または45%、より好ましくは少なくとも10%または30%または50%、なおより好ましくは少なくとも20%または40%または60%、なおより好ましくは少なくとも30%または50%または70%、更により好ましくは少なくとも40%または60%または80%、最も好ましくは少なくとも50%または70%または90%、特に少なくとも60%または80%または99%を覆っている。

10

【0051】

別の好ましい実施形態において、第2のセグメント（S₂）は、第1のセグメント（S₁）の表面全体を覆っている。この実施形態によると、第2のセグメント（S₂）は、好ましくは、第1のセグメント（S₁）の周囲にマントルまたはシェルを形成する。

20

【0052】

モノリシック医薬剤形の第1のセグメント（S₁）および第2のセグメント（S₂）を互いに区別することができる。

【0053】

本発明のモノリシック医薬剤形は、少なくとも1つの熱溶融された第1のセグメント（S₁）（例えば、層、コアまたはマントル）を含むが、複数の第1のセグメント（S₁）（例えば、層状錠剤における層、またはマントル型層状錠剤におけるマントルおよび1つもしくは複数の層）を含有してもよい。本発明のモノリシック医薬剤形が、複数の第1のセグメント（S₁）を含む場合、個々の第1のセグメント（S₁）は、好ましくは本質的に同じ種類および性質、例えば、組成、総重量、密度、硬度、破壊強さ、サイズ、形状、色、形態、凝集性および/または多孔性のものである。好ましくは、モノリシック医薬剤形は、10個以下の第1のセグメント（S₁）、より好ましくは9個以下、なおより好ましくは8個以下、なおより好ましくは7個以下、さらにより好ましくは6個以下、最も好ましくは5個以下、特に、4個以下の第1のセグメント（S₁）を含有する。好ましくは、モノリシック医薬剤形は、1、2または3個、最も好ましくは1個の第1のセグメント（S₁）を含有する。

30

【0054】

本発明のモノリシック医薬剤形は、少なくとも1つの好ましくは熱溶融された第2のセグメント（S₂）（例えば、層、コアまたはマントル）を含むが、複数の第2のセグメント（S₂）（例えば、層状錠剤における層、またはマントル型層状錠剤におけるマントルおよび1つもしくは複数の層）を含有してもよい。本発明のモノリシック医薬剤形が、複数の第2のセグメント（S₂）を含む場合、個々の第2のセグメント（S₂）は、好ましくは本質的に同じ種類および性質、例えば、組成、総重量、密度、硬度、破壊強さ、サイズ、形状、色、形態、凝集性および/または多孔性のものである。好ましくは、モノリシック医薬剤形は、10個以下の第2のセグメント（S₂）、より好ましくは9個以下、なおより好ましくは8個以下、なおより好ましくは7個以下、さらにより好ましくは6個以下、最も好ましくは5個以下、特に、4個以下の第2のセグメント（S₂）を含有する。好ましくは、モノリシック医薬剤形は、1、2または3個、最も好ましくは1個の第2のセグメント（S₂）を含有する。

40

【0055】

50

モノリシック医薬剤形が1つだけの第1のセグメント(S_1)および1つだけの第2のセグメント(S_2)を含有する場合、モノリシック医薬剤形は、好ましくはマントル錠剤である。

【0056】

モノリシック医薬剤形が2つ以上の第1のセグメント(S_1)および/または2つ以上の第2のセグメント(S_2)を含有する場合、モノリシック医薬剤形は、好ましくは層状錠剤またはマントル型層状錠剤である。

【0057】

モノリシック医薬剤形は追加のセグメント(S_3)、例えば薬理活性成分を含有するが、第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)それぞれと本質的に同じ種類および性質ではないセグメントを含有することができるが、モノリシック医薬剤形は、好ましくは追加のセグメント(S_3)を含有しない。

10

【0058】

本明細書の目的において、コーティング、例えばフィルムコーティングなどは、好ましくは、いかなる薬理活性成分も含有せず、モノリシック医薬剤形のいかなるセグメントも構成しない。

【0059】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、
(i)少なくとも1つの第1のセグメント(S_1)；
(ii)少なくとも1つの第2のセグメント(S_2)；および
(iii)任意選択でフィルムコーティング
からなる。

20

【0060】

特に好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、
(i)第1の薬理活性成分(A_1)を含有する少なくとも1つの第1のセグメント(S_1)；
(ii)第2の薬理活性成分(A_2)を含有する少なくとも1つの第2のセグメント(S_2)；および
(iii)任意選択でフィルムコーティング
からなる。

30

【0061】

この好ましい実施形態によると、モノリシック医薬剤形は、それ自体は好ましくは熱溶融押し出しされ、任意選択で続いてフィルムコーティングが適用される。それにもかかわらず、好ましくは第1の薬理活性成分(A_1)を含有する少なくとも1つの熱溶融押し出しされた第1のセグメント(S_1)、および好ましくは第2の薬理活性成分(A_2)を含有する少なくとも1つの好ましくは熱溶融押し出しされた第2のセグメント(S_2)は、別の熱成形プロセスにより互いに圧密され、任意選択で続いてフィルムコーティングが適用されるモノリシック医薬剤形を生じることも、原則的に可能である。

【0062】

好ましい実施形態において、熱溶融押し出しされた第1のセグメント(S_1)および好ましくは熱溶融押し出しされた第2のセグメント(S_2)は、それぞれ、医薬剤形内に空間的に限定されたエリアを構成する。この実施形態によると、第1のセグメント(S_1)および/または第2のセグメント(S_2)は、好ましくは錠剤の形態であるモノリシック医薬剤形の層、コアまたはマントル(mantle)を好ましくは形成する。

40

【0063】

第1のセグメント(S_1)および第2セグメント(S_2)を含む錠剤の好ましい実施形態は、図1に例示されている。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1A】第1の層(1)として第1のセグメント(S_1)および第2の層(2)として

50

第2のセグメント(S_2)を含む二層錠剤を概略的に例示する図である。

【図1B】コア(3)として第1のセグメント(S_1)および前記コア(3)の周りを囲む第2のセグメント(S_2)(4)を含むマントル錠剤を概略的に例示する図である。

【図1C】第1の層(5)として第1のセグメント(S_1)、ならびに層(6)および層(7)として2つの第2のセグメント(S_2)を含む三層錠剤を概略的に例示する図である。

【図1D】第1の層(5)として第1のセグメント(S_1)と、マントル(8)と、層(6)および層(7)として2つの第2のセグメント(S_2)とを含むマントル型三層錠剤を概略的に例示する図である。

【図2】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における例1のセグメント($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図3】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における例2のセグメント($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図4】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における例3のセグメント($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図5】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における例4のセグメント($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図6】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における例5のセグメント錠剤($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図7】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における錠剤($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図8】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における例7のセグメント($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図9】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における錠剤($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図10】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における錠剤($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図11】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における錠剤($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図12】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における錠剤($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【図13】0.1M HCl($pH = 1$ 、900mL、50rpm、パドル)における例12のセグメント($n = 3$)の放出プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0065】

好ましくは、本発明のモノリシック医薬剤形における第1のセグメント(S_1)の含有量は、第1のセグメント(S_1)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、最大で99wt%、より好ましくは最大で95wt%、なにより好ましくは最大で90wt%、なにより好ましくは最大で85wt%、最も好ましくは最大で82wt%、特に最大で80wt%である。特に好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形における第1のセグメント(S_1)の含有量は、第1のセグメント(S_1)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、最大で75wt%、より好ましくは最大で70wt%、なにより好ましくは最大で65wt%、なにより好ましくは最大で60wt%、最も好ましくは最大で55wt%、特に最大で50wt%である。

【0066】

特に好ましくは、本発明のモノリシック医薬剤形における第1のセグメント(S_1)の含有量は、第1のセグメント(S_1)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも1wt%、より好ましくは少なくとも5wt%、なにより好ましくは少なくとも10wt%、更により好ましくは少なくとも13wt%、なにより好ましくは少なくとも15wt%、最も好ましくは少なくとも18wt%、特に少なくとも20wt

10

20

30

40

50

%である。別の好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形における第1のセグメント(S_1)の含有量は、第1のセグメント(S_1)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも25wt%、より好ましくは少なくとも30wt%、なおより好ましくは少なくとも35wt%、更により好ましくは少なくとも40wt%、なおより好ましくは少なくとも45wt%、最も好ましくは少なくとも48wt%、特に少なくとも50wt%である。

【0067】

特に好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形における第1のセグメント(S_1)の含有量は、第1のセグメント(S_1)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも15、より好ましくは少なくとも18、最も好ましくは少なくとも20wt%であり、最大で60、より好ましくは最大で55、最も好ましくは最大で50wt%である。

10

【0068】

特に好ましくは、本発明のモノリシック医薬剤形における第2のセグメント(S_2)の含有量は、第2のセグメント(S_2)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、最大で99wt%、より好ましくは最大で95wt%、なおより好ましくは最大で90wt%、なおより好ましくは最大で85wt%、最も好ましくは最大で82wt%、特に最大で80wt%である。別の好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形における第2のセグメント(S_2)の含有量は、第2のセグメント(S_2)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、最大で75wt%、より好ましくは最大で70wt%、なおより好ましくは最大で65wt%、なおより好ましくは最大で60wt%、最も好ましくは最大で55wt%、特に最大で50wt%である。

20

【0069】

好ましくは、本発明のモノリシック医薬剤形における第2のセグメント(S_2)の含有量は、第2のセグメント(S_2)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも1wt%、より好ましくは少なくとも5wt%、なおより好ましくは少なくとも10wt%、更により好ましくは少なくとも13wt%、なおより好ましくは少なくとも15wt%、最も好ましくは少なくとも18wt%、特に少なくとも20wt%である。特に好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形における第2のセグメント(S_2)の含有量は、第2のセグメント(S_2)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも25wt%、より好ましくは少なくとも30wt%、なおより好ましくは少なくとも35wt%、更により好ましくは少なくとも40wt%、なおより好ましくは少なくとも45wt%、最も好ましくは少なくとも48wt%、特に少なくとも50wt%である。

30

【0070】

特に好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形における第2のセグメント(S_2)の含有量は、第2のセグメント(S_2)の総重量およびモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも45、より好ましくは少なくとも48、最も好ましくは少なくとも50wt%であり、最大で85、より好ましくは最大で82、最も好ましくは最大で80wt%である。

40

【0071】

好ましくは、モノリシック医薬剤形における第1のセグメント(S_1)と第2のセグメント(S_2)との相対的な重量比は、90:10~10:90、より好ましくは80:20~13:87、なおより好ましくは70:30~15:85、更により好ましくは60:40~17:83、最も好ましくは55:45~19:81、特に50:50~20:80の範囲内である。

【0072】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形における第1のセグメント(S_1)と第2のセグメント(S_2)との相対的重量比は、9.0±8.5:1.0、より好ましくは9.0±7.0:1.0、なおより好ましくは9.0±5.0:1.0、最も好まし

50

くは $9.0 \pm 3.0 : 1.0$ 、特に $9.0 \pm 1.0 : 1.0$ の範囲内である。

【0073】

別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形における第1のセグメント (S_1) と第2のセグメント (S_2) との相対的重量比は、 $2.0 \pm 0.8 : 1.0$ 、より好ましくは $2.0 \pm 0.6 : 1.0$ 、なにより好ましくは $2.0 \pm 0.4 : 1.0$ 、最も好ましくは $2.0 \pm 0.3 : 1.0$ 、特に $2.0 \pm 0.2 : 1.0$ の範囲内である。

【0074】

なお別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形における第1のセグメント (S_1) と第2のセグメント (S_2) との相対的重量比は、 $1.0 \pm 0.8 : 1.0$ 、より好ましくは $1.0 \pm 0.6 : 1.0$ 、なにより好ましくは $1.0 \pm 0.4 : 1.0$ 、最も好ましくは $1.0 \pm 0.3 : 1.0$ 、特に $1.0 \pm 0.2 : 1.0$ の範囲内である。
10

【0075】

なお別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形における第1のセグメント (S_1) と第2のセグメント (S_2) との相対的重量比は、 $1.0 : 1.0 \pm 0.8$ 、より好ましくは $1.0 : 1.0 \pm 0.6$ 、なにより好ましくは $1.0 : 1.0 \pm 0.4$ 、最も好ましくは $1.0 : 1.0 \pm 0.3$ 、特に $1.0 : 1.0 \pm 0.2$ の範囲内である。

【0076】

更に好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形における第1のセグメント (S_1) と第2のセグメント (S_2) との相対的重量比は、 $1.0 : 2.0 \pm 0.8$ 、より好ましくは $1.0 : 2.0 \pm 0.6$ 、なにより好ましくは $1.0 : 2.0 \pm 0.4$ 、最も好ましくは $1.0 : 2.0 \pm 0.3$ 、特に $1.0 : 2.0 \pm 0.2$ の範囲内である。
20

【0077】

なお更に好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形における第1のセグメント (S_1) と第2のセグメント (S_2) との相対的重量比は、 $1.0 : 9.0 \pm 8.5$ 、より好ましくは $1.0 : 9.0 \pm 7.0$ 、なにより好ましくは $1.0 : 9.0 \pm 5.0$ 、最も好ましくは $1.0 : 9.0 \pm 3.0$ 、特に $1.0 : 9.0 \pm 1.0$ の範囲内である。

【0078】

セグメントの形状、すなわち第1のセグメント (S_1) および / または第2のセグメント (S_2) の形状は、特に制限されない。セグメントが例えば層状錠剤において層を形成する場合、これは、好ましくはシート様構造を有する。セグメントが例えばマントル錠剤において錠剤のコアを形成する場合、これは、好ましくは本質的に球形であり、より好ましくは本質的に円筒の形状、例えばカット押出口ドである。したがってそのような本質的に円筒形のセグメントの直径は、その円形断面の直径である。円筒形状は、好ましくは熱溶融押出によって生じ、それによると、円形断面の直径は押出ダイの関数であり、円筒の長さは、材料の押出ストランドが好ましくはある程度所定の長さの片に切断される切断長さの関数である。セグメントが例えばマントル錠剤またはマントル型層状錠剤においてマントルを形成する場合、これは、好ましくは中空の円筒、より好ましくは中空の球、最も好ましくは中空の橢円体の形状を有する。
30

【0079】

好ましい実施形態において、第1のセグメント (S_1) も、第2のセグメント (S_2) も、コーティングを備えていない。
40

【0080】

別の好ましい実施形態において、第1のセグメント (S_1) および / または第2のセグメント (S_2) は、コーティングされる、より好ましくはフィルムコーティングされる。この実施形態によると、好ましくは、第2のセグメント (S_2) のみがフィルムコーティングされ、第2のセグメント (S_2) は、第1のセグメント (S_1) の表面全体を覆っている。

【0081】

本発明の第1のセグメント (S_1) および / または第2のセグメント (S_2) は、任意選択でコーティングを、好ましくはフィルムコーティングを部分的または全面的に備える

ことができる。第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)がそれぞれコーティングを部分的に備える場合、それらは好ましくは直接隣接した層として配置されて層状構造を形成し、前記層状構造は好ましくはコーティングを備える。

【0082】

第1のセグメント(S_1)および/または第2のセグメント(S_2)がコーティングを備える場合、従来のフィルムコーティング組成物が好ましい。適切なコーティング材料は、例えば商標Opadry(登録商標)およびEudragit(登録商標)で市販されている。

【0083】

適切な材料の例には、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)、エチルセルロース(EC)、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)などのセルロースエステルおよびセルロースエーテル；アミノアルキルメタクリレートコポリマー、エチルアクリレートメチルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリレートコポリマーなどのポリ(メタ)アクリレート；ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー、ポリビニルアセテートなどのビニルポリマー；ならびに天然膜形成剤が含まれる。

10

20

【0084】

コーティング材料は、安定剤(例えば、マクロゴール、セトステアリルエーテル、ナトリウムドデシルサルフェートなどの界面活性剤)などの添加剤を含有することができる。フィルムコーティング材料に適した添加剤は、当業者に公知である。

【0085】

特に好ましい実施形態において、コーティングは水溶性である。

【0086】

あまり好ましくないが、コーティングは、原則的に胃液に対して抵抗性があり、放出環境のpH値の関数として溶解することができる。このコーティングを用いることによって、本発明のモノリシック医薬剤形が溶解しないで胃を通過し、活性化合物を腸にのみ放出することを確実にすることが可能である。胃液に抵抗性があるコーティングは、好ましくは5~7.5の間のpH値で溶解する。活性化合物の遅延放出および胃液に抵抗性があるコーティングの適用に対応する材料および方法は、例えば、Kurt H. Bauer、K. Lehmann、Hermann P. Osterwald、Rothgang、Gerhart、「Coated Pharmaceutical dosage forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials」、第1版、1998、Med pharm Scientific Publishersによって、当業者に公知である。

30

40

【0087】

特に好ましいコーティングは、ポリビニルアルコール、ならびに任意選択で、キサンタンガムおよび/または滑石などの更なる添加剤を含有する。

【0088】

本明細書の目的において、用語「薬理活性成分」は、本明細書で使用されるとき、1つまたは複数の薬理活性成分のいずれかを指すことができ、すなわち用語「第1の薬理成分(A_1)」、「第2の薬理成分(A_2)」および「更なる薬理成分(A_f)」は、それれ、単一の薬理活性成分または1つもしくは複数の薬理活性成分の組合せを指すことができる。

【0089】

50

本発明のモノリシック医薬剤形のセグメントに組み込むことができる薬理活性成分（薬理活性化合物）には、一般に制限はない。更に、用語「薬理活性成分」には、好ましくは、任意の生理学的に許容可能な塩、例えば、薬理活性成分の塩基形態の生理学的に許容可能な酸付加塩が含まれる。生理学的に許容可能な酸付加塩は、薬理活性成分の塩基形態を適切な有機および無機酸で処理することによって都合良く得ることができる、任意の酸付加塩を含む。酸性プロトンを含有する薬理活性成分を、適切な有機および無機塩基による処理によって、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、薬理活性成分を形成することができる水和物およ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、アルコレートなどである。

【0090】

10

特に明確な記述のない限り、以下に特定されている第1の薬理活性成分（A₁）、第2の薬理活性成分（A₂）および更なる薬理活性成分（A_f）の全ての量は、遊離化合物の対応する量に準じて提示されている。

【0091】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分（A₁）はオピオイドであり、第2の薬理活性成分（A₂）は別の鎮痛薬であるが、好ましくはオピオイド、例えばNSAIDまたはCOX-2-インヒビターではない。

【0092】

20

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分（A₁）および第2の薬理活性成分（A₂）はそれぞれオピオイドであり、第1の薬理活性成分（A₁）は、第2の薬理活性成分（A₂）と等しい、または異なる。

【0093】

なお別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分（A₁）は鎮痛薬であるが、好ましくはオピオイド、例えばNSAIDまたはCOX-2-インヒビターではなく、第2の薬理活性成分（A₂）はオピオイドである。

【0094】

30

更に好ましい実施形態において、第1のセグメント（S₁）は、第1の薬理活性成分（A₁）および更なる薬理活性成分（A_f）を含有し、一方、第2のセグメント（S₂）は、いかなる薬理活性成分も含有しない。

【0095】

この実施形態によると、好ましくは、第1の薬理活性成分（A₁）はオピオイドであり、更なる薬理活性成分（A_f）は別の鎮痛薬であるが、好ましくはオピオイド、例えばNSAIDまたはCOX-2-インヒビターではない。

【0096】

更に、この実施形態によると、好ましくは、第1の薬理活性成分（A₁）および更なる薬理活性成分（A_f）はそれぞれオピオイドであり、第1の薬理活性成分（A₁）は、更なる薬理活性成分（A_f）と異なる。

【0097】

40

なお更に、この実施形態によると、好ましくは、第1の薬理活性成分（A₁）は鎮痛薬であるが、好ましくはオピオイド、例えばNSAIDまたはCOX-2-インヒビターではなく、更なる薬理活性成分（A_f）はオピオイドである。

【0098】

50

別の好ましい実施形態において、第2のセグメント（S₂）は、第2の薬理活性成分（A₂）および更なる薬理活性成分（A_f）を含有し、一方、第1のセグメント（S₁）は、いかなる薬理活性成分も含有しない。

【0099】

この実施形態によると、第2の薬理活性成分（A₂）はオピオイドであり、更なる薬理活性成分（A_f）は別の鎮痛薬であるが、好ましくはオピオイド、例えばNSAIDまたはCOX-2-インヒビターではない。

【0100】

更に、この実施形態によると、好ましくは、第2の薬理活性成分(A₂)および更なる薬理活性成分(A_f)はそれぞれオピオイドであり、第2の薬理活性成分(A₂)は、更なる薬理活性成分(A_f)と異なる。

【0101】

なお更に、この実施形態によると、好ましくは、第2の薬理活性成分(A₂)は鎮痛薬であるが、好ましくはオピオイド、例えばNSAIDまたはCOX-2-インヒビターではなく、更なる薬理活性成分(A_f)はオピオイドである。

【0102】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)および第2の薬理活性成分(A₂)は、空間的に互いに離されている。この実施形態によると、第1のセグメント(S₁)は、好ましくは0.1ppm未満、より好ましくは0.01ppm未満、最も好ましくは0.001ppm未満、特に0.0001ppm未満の第2の薬理活性成分(A₂)を含有する。更に、この実施形態によると、第2のセグメント(S₂)は、好ましくは0.1ppm未満、より好ましくは0.01ppm未満、最も好ましくは0.001ppm未満、特に0.0001ppm未満の第1の薬理活性成分(A₁)を含有する。特に好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、第2の薬理活性成分(A₂)を含有せず、第2のセグメント(S₂)は、第1の薬理活性成分(A₁)を含有しない。

10

【0103】

好ましくは、モノリシック医薬剤形に含有される第1の薬理活性成分(A₁)の総量の少なくとも99wt%、より好ましくは少なくとも99.9wt%、最も好ましくは少なくとも99.99wt%、特に少なくとも99.999wt%が、第1のセグメント(S₁)に含有される。

20

【0104】

好ましくは、モノリシック医薬剤形に含有される第2の薬理活性成分(A₂)の総量の少なくとも99wt%、より好ましくは少なくとも99.9wt%、最も好ましくは少なくとも99.99wt%、特に少なくとも99.999wt%が、第2の更なるセグメント(S₂)に含有される。

30

【0105】

別の好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)に含有される第1の薬理活性成分(A₁)、および第2のセグメント(S₂)に含有される第2の薬理活性成分(A₂)は、同一である。

【0106】

用語「持続性放出」は、当業者に公知である。本明細書の目的において、用語「持続性放出」は、治療活性を維持するため、毒性作用を低減するため、または投与頻度を低減するなどのいくつかの他の治療目的のために経時的に低減されている、製剤からの薬理活性成分の放出速度を、好ましくは指す。

【0107】

用語「即時放出」は、当業者に公知である。本明細書の目的において、用語「即時放出」は、製剤からの薬理活性成分の比較的素早い、遅延されていない放出速度を好ましくは指す。

40

【0108】

本発明のモノリシック医薬剤形において、第1の薬理活性成分(A₁)および第2の薬理活性成分(A₂)の放出はそれぞれ、好ましくは、セグメント(S₁)およびセグメント(S₂)それぞれの表面の浸食によっても、またはモノリシック医薬剤形の表面の浸食によっても制御されない。

【0109】

更に好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)および/または第2のセグメント(S₂)は、医薬剤形内に空間的に限定されたエリアを構成する。この実施形態によると、第1のセグメント(S₁)および/または第2のセグメント(S₂)は、好ましくは、モノリシック医薬剤形の層、コアまたはマントルを形成する。

50

【0110】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、マントル錠剤である。

【0111】

本発明によると、用語「マントル錠剤」には、好ましくは、1つのセグメントが錠剤のコアを形成する他のセグメントの表面全体を覆っている錠剤、および好ましくは、1つのセグメントが錠剤のコアを形成する他のセグメントの表面の少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、なにより好ましくは少なくとも85%、なにより好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、特に少なくとも99%を覆っている錠剤が含まれる。

【0112】

10

別の好ましい実施形態において、用語「マントル錠剤」には、1つのセグメントが錠剤のコアを覆っている錠剤が含まれ、錠剤のコアは層状構造を有し、各層がセグメントを構成している。この実施形態によると、モノリシック医薬剤形は、好ましくは、マントル型層状錠剤であり、更に下記により詳細に説明されている。

【0113】

しかしながら、特に好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形がマントル錠剤である場合、錠剤のコアは単一のセグメントを構成し、したがって層状構造を有さない。

【0114】

20

好ましくは、モノリシック医薬剤形がマントル錠剤の形態で提供される場合、錠剤のコアが1つのセグメントを構成し、一方、マントル（シェルとしても知られる）が剤形の別のセグメントを構成する。マントル錠剤、より好ましくはマントル錠剤のマントルは、任意選択でフィルムコーティングを備えてよい。

【0115】

モノリシック医薬剤形がマントル錠剤の形態で提供される場合、これはまた2つ以上、すなわち2つまたは3つのマントルを備えてよい。しかしながら、特に好ましくは、モノリシック医薬剤形がマントル錠剤の形態で提供される場合、これは1つのみのコアおよび1つのみのマントルを備える。

【0116】

30

マントル錠剤のマントルは、コーティングと区別される。本発明によると、マントルは好ましくは熱溶融押し出しされ、一方コーティングは熱溶融押し出しがれないが、噴霧コーティングにより懸濁液または溶液として（例えば、コーティングパン、もしくは流動床コーティング機において）、または固体として（例えば、圧縮コーティングにより、もしくは粉末コーティングとして）剤形に適用される。

【0117】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、マントル剤形であり、第1のセグメント（S₁）は、好ましくは錠剤のコアを形成し、第2のセグメント（S₂）は、好ましくはマントルを形成する（図1Bを参照すること）。この実施形態によると、第2のセグメント（S₂）は、好ましくは、第1のセグメント（S₁）の表面全体を覆っている。

【0118】

40

好ましくは、錠剤のコアを好ましくは形成する第1のセグメント（S₁）と、マントルを好ましくは形成する第2のセグメント（S₂）との相対的な重量比は、90:10~10:90、より好ましくは80:20~13:87、なにより好ましくは70:30~15:85、更により好ましくは60:40~17:83、最も好ましくは55:45~19:81、特に50:50~20:80の範囲内である。

【0119】

別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、層状錠剤である。この実施形態によると、第1のセグメント（S₁）および/または第2のセグメント（S₂）は、層を形成する（図1Aおよび図1Cを参照すること）。

【0120】

50

モノリシック医薬剤形が層状錠剤の形態で提供される場合、層状錠剤の全ての層が、モノリシック剤形のセグメントを構成する。層状錠剤は、任意選択でフィルムコーティングを備えてもよい。しかしながら、層状錠剤の個々の層は、好ましくはフィルムコーティングを備えていない。

【0121】

モノリシック医薬剤形が層状錠剤の形態で提供される場合、第1のセグメント(S_1)の任意の層が、好ましくは第2のセグメント(S_2)の層に直接隣接している。層状錠剤の好ましい層の順序には、(S_2) / (S_1)、(S_2) / (S_1) / (S_2)、(S_1) / (S_2) / (S_1)または(S_1) / (S_2) / (S_1) / (S_2)が含まれるが、これらに限定されない。2つまたは3つの層を有する層状錠剤が、特に好ましい。

10

【0122】

好ましくは、第1のセグメント(S_1)により形成された組み合わされた層と、第2のセグメント(S_2)により形成された組み合わされた相との相対的な重量比は、90 : 10 ~ 10 : 90、より好ましくは80 : 20 ~ 13 : 87、なおより好ましくは70 : 30 ~ 15 : 85、更により好ましくは60 : 40 ~ 17 : 83、最も好ましくは55 : 45 ~ 19 : 81、特に50 : 50 ~ 20 : 80の範囲内である。

【0123】

別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、マントル型層状錠剤である。

【0124】

本明細書の目的において、マントル型層状錠剤は、層状内側構造を有する錠剤を指し、この層状内側構造は、マントルにより包囲されている(図1Dを参照すること)。層状内側構造を包囲するマントルは、層状内側構造の表面全体を覆ってもよく、または層状内側構造の表面の少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、なおより好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、特に少なくとも99%を覆ってもよい。

20

【0125】

モノリシック医薬剤形がマントル型層状錠剤の形態で提供される場合、層状錠剤のマントルおよび全ての層が、剤形のセグメントを構成する。マントル型層状錠剤、好ましくはマントル型層状錠剤のマントルは、任意選択でフィルムコーティングを備えてもよい。

30

【0126】

モノリシック医薬剤形がマントル型層状錠剤として提供される場合、層状内側構造の好ましい層の順序には、(S_2) / (S_1)、(S_2) / (S_1) / (S_2)、(S_1) / (S_2) / (S_1)または(S_1) / (S_2) / (S_1) / (S_2)が含まれるが、これらに限定されない。2つまたは3つの層を有する層状内側構造が、特に好ましい。マントル型層状錠剤のマントルは、第1のセグメント(S_1)または第2のセグメント(S_2)により形成されてもよい。

【0127】

好ましくは、モノリシック医薬剤形がマントル型層状錠剤として提供される場合、第1のセグメント(S_1)の総量と、第2のセグメント(S_2)の総量との相対的な重量比は、90 : 10 ~ 10 : 90、より好ましくは80 : 20 ~ 13 : 87、なおより好ましくは70 : 30 ~ 15 : 85、更により好ましくは60 : 40 ~ 17 : 83、最も好ましくは55 : 45 ~ 19 : 81、特に50 : 50 ~ 20 : 80の範囲内である。

40

【0128】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、錠剤コアおよび保護層を備える、保護層を有する錠剤である。

【0129】

本発明によると、用語「保護層」は、好ましくは、脆性ではなく、切斷しにくく、好ましくは少なくとも300N、より好ましくは少なくとも400N、最も好ましくは少なくとも500Nの高い破壊強さを有する実体に関する。更に、保護層は、好ましくは保護層

50

が乱用者に利用可能な従来の手段、すなわちナイフによる切断またはハンマーによる衝撃などにより錠剤のコアから分離されないように、錠剤のコアにしっかりと付着している。

【0130】

保護層は、熱溶融押し出しされても、または熱溶融押し出しされなくてもよい。保護層が熱溶融押し出されない場合、これは、好ましくは、例えば、噴霧コーティングにより懸濁液または溶液として（例えば、コーティングパン、もしくは流動床コーティング機において）、または固体として（例えば、圧縮コーティングにより、もしくは粉末コーティングとして）錠剤のコアに適用される。好ましくは、保護層は、少なくとも200μm、より好ましくは少なくとも300μm、なおより好ましくは少なくとも400μm、なおより好ましくは少なくとも500μm、更により好ましくは少なくとも600μm、最も好ましくは少なくとも700μm、または少なくとも800μm、特に少なくとも900μm、少なくとも1,000μm、または少なくとも1,500μmの厚さを有する。

10

【0131】

好ましくは、保護層は、錠剤のコアを形成する他のセグメントの表面全体を覆っている。別の好ましい実施形態において、保護層は、錠剤のコアの表面の少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、なおより好ましくは少なくとも85%、なおより好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%、特に少なくとも99%を覆っている。

20

【0132】

特に好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形が保護層を有する錠剤である場合、錠剤のコアは、層状構造を有さず、したがって1つの単一のセグメントを構成する。

【0133】

好ましくは、モノリシック医薬剤形が保護層を有する錠剤の形態で提供される場合、錠剤のコアが1つのセグメントを構成し、一方、保護層が剤形の別のセグメントを構成する。保護層を有する錠剤、より好ましくは保護層は、任意選択でフィルムコーティングを備えてもよい。

【0134】

モノリシック医薬剤形が保護層を有する錠剤の形態で提供される場合、これはまた2つ以上、すなわち2つまたは3つの保護層を備えてもよい。しかしながら、特に好ましくは、モノリシック医薬剤形が保護層を有する錠剤の形態で提供される場合、これは1つのみのコアおよび1つのみの保護層を備える。

30

【0135】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、保護層を有する剤形であり、第1のセグメント(S₁)は、好ましくは錠剤のコアを形成し、第2のセグメント(S₂)は、好ましくは保護層を形成する。この実施形態によると、第2のセグメント(S₂)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)の表面全体を覆っている。

【0136】

好ましくは、錠剤のコアを好ましくは形成する第1のセグメント(S₁)と、保護層を好ましくは形成する第2のセグメント(S₂)との相対的な重量比は、90:10~10:90、より好ましくは80:20~13:87、なおより好ましくは70:30~15:85、更により好ましくは60:40~17:83、最も好ましくは55:45~19:81、特に50:50~20:80の範囲内である。

40

【0137】

好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は錠剤である。この実施形態によると、錠剤は、好ましくは、

(i) 層状構造の形態で継ぎ目なく配置された1つもしくは複数の第1のセグメント(S₁)および1つもしくは複数の第2のセグメント(S₂)の共押出物であって、層は互いに平行もしくは同心円状であってもよい共押出物；ならびに/または

(ii) 二層錠剤を形成するように配置されている単一の第1のセグメント(S₁)およ

50

び单一の第2のセグメント(S_2) (図1Aを参照すること) ;
 (i i i) 第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)がマントル錠剤を形成するように配置されるように、单一の第2のセグメント(S_2)により囲まれているコアを形成する单一の第1のセグメント(S_1) (図1Bを参照すること) ;
 (i v) 三層錠剤を形成するように配置される单一の第1のセグメント(S_1)および2つの第2のセグメント(S_2)であって、第1のセグメント(S_1)が中間層を形成し、2つの第2のセグメント(S_2)が外側層を形成する、单一の第1のセグメント(S_1)および2つの第2のセグメント(S_2) (図1Cを参照すること) ;
 (v) 層状錠剤を形成するように配置される複数の第1のセグメント(S_1)および複数の第2のセグメント(S_2)であって、好ましくは第1のセグメント(S_1)が、それぞれ、2つの隣接する第2のセグメント(S_2)の間に配置されている、複数の第1のセグメント(S_1)および複数の第2のセグメント(S_2) ; または
 (v i) 三層構造を形成するように配置される单一の第1のセグメント(S_1)および2つの第2のセグメント(S_2)であって、第1のセグメント(S_1)が中間層を形成し、2つの第2のセグメント(S_2)が外側層を形成し、前記三層構造が更なる第1のセグメント(S_1)により形成されるマントルを備える、单一の第1のセグメント(S_1)および2つの第2のセグメント(S_2) (図1Dを参照すること) ; または、三層構造を形成するように配置される单一の第2のセグメント(S_2)および2つの第1のセグメント(S_1)であって、第2のセグメント(S_2)が中間層を形成し、2つの第1のセグメント(S_1)が外側層を形成し、前記三層構造が更なる第2のセグメント(S_2)により形成されるマントルを備える、单一の第2のセグメント(S_2)および2つの第1のセグメント(S_1)を備える。

(v i i)

【0138】

モノリシック医薬剤形は、好ましくは第1の薬理活性成分(A_1)を含有する第1のセグメント(S_1)を含む。

【0139】

別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、いかなる薬理活性成分も含有しない第1のセグメント(S_1)を含む。

【0140】

好ましい実施形態において、セグメント(S_1)は、第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出を提供する。別の好ましい実施形態において、セグメント(S_1)は、第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出を提供する。

【0141】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A_1)は、单一の薬理活性成分のみである。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A_1)は、2つ以上の薬理活性成分の組合せである。

【0142】

好ましくは、第1の薬理活性成分(A_1)は、乱用される可能性を有する。乱用される可能性を有する薬理活性成分は、当業者に公知であり、例えば、トランキライザー、興奮剤、バルビツール酸塩、麻薬、オピオイドまたはオピオイド誘導体を含む。

【0143】

好ましくは、第1の薬理活性成分(A_1)は向精神効果を有し、すなわち、血液脳関門を通過して、主に中枢神経系に作用し、そこで脳機能に影響を与え、知覚、気分、意識、認識および行動に変更をもたらす。

【0144】

好ましくは、第1の薬理活性成分(A_1)は、オピオイド、興奮剤、トランキライザーおよび他の麻薬からなる群から選択される。

【0145】

特に好ましくは、第1の薬理活性成分(A_1)は、オピオイドまたはその生理学的に許

10

20

30

40

50

容可能な塩である。WHOによるAnatomical Therapeutic Chemical (ATC)分類系(ATCインデックス)に従って、オピオイドは、天然の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、モルフィナン誘導体などに分けられる。好ましくは、第1の薬理活性成分(A₁)は、WHOによるATC分類[M01A]、[M01C]、[N02B]および[N02C]から選択される。

【0146】

以下のオピオイド、トランキライザーまたは他の麻薬は、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、好ましくは本発明のモノリシック医薬剤形の第1のセグメント(S₁)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(amphetamine)、アモバルビタール、アニレリジン、アポコデイン(apocodeine)、アキソマドール(axomadol)、バルビタール、ベミドン(bemidone)、ベンジルモルフィン(benzylmorphine)、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-ノルシユードエフェドリン、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(cyclophphan)、シプレノルフィン、デロラゼパム、デソモルフィン、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、ジアンプロミド、ジアモルホン(diamorphone)、ジアゼパム、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジヒドロモルホン(dihydromorphone)、ジメノキサドール、ジメフェタモール(dimethylamphetamine)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、ドロナビノール、エプタゾシン、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、ロフラゼプ酸エチル、エチルモルフィン、エトニタゼン、エトルフィン、ファキセラドール(faxeladol)、フェンカンファミン、フェネチリン、フェンピプラミド、フェンプロポレクス、フェンタニル、フルジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ハラゼパム、ハロキサゾラム、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、ケタゾラム、ケトベミドン、レバセチルメタドール(LAAM)、レボメタドン(levoamphetamine)、レボルファノール、レボフェナシルモルファン(levoephencyclomorphane)、レボキセマシン(levoxemacin)、リスデキサンフェタミンメシル酸塩、ロフェンタニル、ロブラゾラム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マジンドール、メダゼパム、メフェノレクス、メペリジン、メプロバメート、メタポン(metapone)、メブタジノール、メタゾシン、メチルモルフィン、メタンフェタミン、メタドン、メタカロン、3-メチルフェンタニル(methylfentanyl)、4-メチルフェンタニル、メチルフェニデート、メチルフェノバルビタール、メチブリロン、メトポン、ミダゾラム、モダフィニル、モルフィン、ミロフィン(myrophine)、ナビロン、ナルブフェン(nalbuphene)、ナロルフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ニメタゼパム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、ノルレボルファノール(norlevorophanol)、ノルメタドン、ノルモルフィン、ノルピパノン、アヘン、オキサゼパム、オキサゾラム、オキシコドン、オキシモルホン、パパベルソムニフェルム(Papaver somniferum)、パパベレタム、ペルノリン(pernoline)、ペントゾシン、ペントバルビタール、ペチジン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ホルコデイン(pholcodeine)、フェンメトラジン、フェノバルビタール、フェンテルミン、ビナゼパム、ピプラドロール、ピリトラミド、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、プロポキシフェン、レミフェンタニル、セクブタバルビタール、セコバルビタール、スフェンタニル、タペンタドール、テマゼパム、テトラゼパム、チリジン(シスおよびトランス)、トラマドール、ト

10

20

30

40

50

リアゾラム、ビニルビタール、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、(1 R , 2 R) - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル) フエノール、(1 R , 2 R , 4 S) - 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、(1 R , 2 R) - 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキシリ) フエノール、(1 S , 2 S) - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル) フエノール、(2 R , 3 R) - 1 - ジメチルアミノ - 3 (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - ペンタン - 3 - オール、(1 R S , 3 R S , 6 R S) - 6 - ジメチルアミノメチル - 1 - (3 - メトキシフェニル) - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオール、好ましくはラセミ化合物として、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシリ) フエニル 2 - (4 - イソブチル - フエニル) プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシリ) フエニル 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - フエニル 2 - (4 - イソブチル - フエニル) プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - フエニル 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) プロピオネート、(R R - S S) - 2 - アセトキシ - 4 - トリフルオロメチル - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシリ) - フエニルエステル、(R R - S S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチル - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシリ) - フエニルエステル、(R R - S S) - 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシリ) - フエニルエステル、(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) - フエニルエステル、(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) - フエニルエステル、(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) - フエニルエステル、(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) - フエニルエステル、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、生理学的に許容可能な鏡像体、立体異性体、ジアステレオマーおよびラセミ化合物、ならびにそれらの生理学的に許容可能な誘導体、例えば、エーテル、エステルまたはアミド、それぞれの場合におけるそれらの生理学的に許容可能な化合物、特に、それらの酸または塩基付加塩、および溶媒和物、例えば塩酸塩。

【0147】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、DPI - 125、M6G (C E - 04 - 410)、ADL - 5859、CR - 665、NRP290およびセバコイルジナルブフィン (sebacoyle dinalbuphine) エステルからなる群から選択されるオピオイドを含有する。

【0148】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、トラマドール、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、モルフィン、ブブレノルフィン、タベンタドールおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択される1つの薬理活性成分またはそれ以上の薬理活性成分である、第1の薬理活性成分(A₁)を含有する。

【0149】

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、タベンタドール、ファキセラドール、アキソマドールおよびそれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【0150】

なお別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、1 , 1 - (3 -

10

20

30

40

50

ジメチルアミノ - 3 - フェニルペンタメチレン) - 6 - フルオロ - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] インドール (セブラノパドール) 、特にその半クエン酸塩 ; 1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] インドール、特にそのクエン酸塩 ; および 1 , 1 - [3 - ジメチルアミノ - 3 - (2 - チエニル) ペンタメチレン] - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 4 - b] - 6 - フルオロインドール、特にその半クエン酸塩からなる群から選択される。これらの化合物は、例えば、WO 2004 / 043967 および WO 2005 / 066183 によって公知である。

【 0151 】

特に好ましい実施形態において、第 1 のセグメント (S₁) は、好ましくはオピオイドまたはその生理学的に許容可能な塩である第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する。

【 0152 】

別の好ましい実施形態において、第 1 の薬理活性成分 (A₁) は、向精神作用を示さない。好ましい実施形態において、第 1 の薬理活性成分 (A₁) が向精神作用を示さない場合、第 1 のセグメント (S₁) は、第 1 の薬理活性成分 (A₁) の即時放出を提供する。別の好ましい実施形態において、第 1 の薬理活性成分 (A₁) が向精神作用を示さない場合、第 1 のセグメント (S₁) は、第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する。

【 0153 】

別の好ましい実施形態において、第 1 の薬理活性成分 (A₁) は、WHO による ATC 分類 [M01A] 、 [M01C] 、 [N02B] および [N02C] から選択される。

【 0154 】

好ましくは、第 1 の薬理活性成分 (A₁) 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、サルサレート、エテンザミド、サリチル酸モルホリン、ジピロセチル、ベノリレート、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、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、ネホバム、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、イブラゾクロム、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、ゾメピラック、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、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンプロフェン、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、オキサプロジン、イブプロキサム、デクスイブプロフェン、フルノキサプロフェン、アルミノプロフェン、デクスケトプロフェン、ナプロキシノド、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サルフェート、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、モルニフルメート、テニダップ、オキサセプロール、コンドロイチン硫酸、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、オーラノフィン、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、これらの生理学的に許容可能な塩、

10

20

30

40

50

ならびにこれらの混合物からなる群から選択される。

【0155】

好ましくは、第1の薬理活性成分(A₁)は、モノリシック医薬剤形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、使用される薬理活性成分、治療される状態、前記状態の重症度、治療される患者、および薬理活性成分が含有されているモノリシック医薬剤形またはセグメントが、即時または遅延放出用に設計されているかによって変わる。

【0156】

第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量またはモノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、好ましくは約0.01wt%～約95wt%、より好ましくは約0.1wt%～約90wt%、さらにより好ましくは約0.3wt%～約85wt%、なおより好ましくは約0.4wt%～約83wt%、最も好ましくは約0.5wt%～82wt%の範囲である。

10

【0157】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、0.01～85wt%、より好ましくは0.1～60wt%、なおより好ましくは0.3～40wt%、最も好ましくは0.4～25wt%、特に0.5～15wt%の範囲内である。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、1～95wt%、より好ましくは3～80wt%、なおより好ましくは5～70wt%、最も好ましくは7～60wt%、特に8～50wt%の範囲内である。

20

【0158】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、1±0.9wt%、5±4wt%または7±6wt%、より好ましくは1±0.8wt%、5±3.5wt%または7±5wt%、なおより好ましくは1±0.6wt%、5±3.0wt%または7±4wt%、最も好ましくは1±0.4wt%、5±2.5wt%または7±3wt%、特に1±0.2wt%、5±2wt%または7±2wt%の範囲内である。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、9±8wt%、12±11wt%または17±15wt%、より好ましくは9±6wt%、12±8wt%または17±12wt%、なおより好ましくは9±4wt%、12±6wt%または17±9wt%、最も好ましくは9±3wt%、12±4wt%または17±5wt%、特に9±2wt%、12±2wt%または17±2wt%の範囲内である。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、20±18wt%、25±20wt%または30±25wt%、より好ましくは20±12wt%、25±15wt%または30±18wt%、なおより好ましくは20±9wt%、25±10wt%または30±12wt%、最も好ましくは20±6wt%、25±5wt%または30±7wt%、特に20±3wt%、25±3wt%または30±5wt%の範囲内である。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、35±25wt%、40±25wt%または47±25wt%、より好ましくは35±18wt%、40±18wt%または47±18wt%、なおより好ましくは35±12wt%、40±12wt%または47±12wt%、最も好ましくは35±7wt%、40±7wt%または47±7wt%、特に35±5wt%、40±5wt%または47±5wt%の範囲内である。

30

【0159】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、0.01～85wt%、より好ましくは0.1～55wt%、なおより好ましくは0.5～32wt%の範囲内である。好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、1～95wt%、より好ましくは10～87wt%、なおより好ましくは17～8

40

50

2 wt % の範囲内である。

【0160】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、2±1.0wt%、7±6wt%または12±11wt%、より好ましくは2±0.8wt%、7±5wt%または12±8wt%、なおより好ましくは2±0.6wt%、7±4wt%または12±6wt%、最も好ましくは2±0.4wt%、7±3wt%または12±4wt%、特に2±0.2wt%、7±2wt%または12±2wt%の範囲内である。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、19±15wt%、29±25wt%または40±25wt%、より好ましくは19±11wt%、29±18wt%または40±18wt%、なおより好ましくは19±7wt%、29±12wt%または40±12wt%、最も好ましくは19±4wt%、29±7wt%または40±7wt%、特に19±2wt%、29±5wt%または40±5wt%の範囲内である。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、50±40wt%、60±30wt%、70±20wt%または80±15wt%、より好ましくは50±30wt%、60±20wt%、70±15wt%または80±12wt%、なおより好ましくは50±20wt%、60±15wt%、70±10wt%または80±9wt%、最も好ましくは50±10wt%、60±10wt%、70±7wt%または80±7wt%、特に50±5wt%、60±5wt%、70±5wt%または80±5wt%の範囲内である。

【0161】

好ましくは第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形それぞれに含有される第1の薬理活性成分(A₁)の総用量は、制限されない。投与に適合されている第1の薬理活性成分(A₁)の用量は、好ましくは0.01mg~2,000mg、または0.01mg~1,000mg、または0.1mg~800mgもしくは500mgの範囲、より好ましくは1.0mg~600mgまたは400mgの範囲、さらにより好ましくは1.5mg~500mgまたは300mgの範囲、最も好ましくは2mg~400mgまたは250mgの範囲である。

【0162】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形それぞれに含有されている第1の薬理活性成分(A₁)の総量は、0.01~200mg、より好ましくは0.1~150mgまたは190mg、なおより好ましくは1.0~100mgまたは180mg、なおより好ましくは1.5~80mgまたは160mg、最も好ましくは2.0~60mgまたは100mg、特に2.5~40mgまたは80mgの範囲内である。別の好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形それぞれに含有されている第1の薬理活性成分(A₁)の総量は、10~500mg、より好ましくは14~450mg、なおより好ましくは17~400mg、なおより好ましくは20~350mg、最も好ましくは22~325mg、特に25~300mgの範囲内である。

【0163】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに、10±5μg、20±5μg、30±5μg、40±5μg、50±5μg、60±5μg、70±5μg、80±5μg、90±5μg、100±5μg、125±25μg、150±25μg、175±25μg、200±25μg、250±50μg、300±50μg、350±50μg、400±50μg、450±50μg、500±50μg、550±50μg、600±50μg、650±50μg、700±50μg、750±50μg、800±50μg、850±50μg、900±50μg、950±50μgまたは1000±50μgの総量で含有されている。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに、3±2mg、7.5±5m

g、 10 ± 5 mg、 20 ± 5 mg、 30 ± 5 mg、 40 ± 5 mg、 50 ± 5 mg、 60 ± 5 mg、 70 ± 5 mg、 80 ± 5 mg、 90 ± 5 mg、 100 ± 5 mg、 110 ± 5 mg、 120 ± 5 mg、 130 ± 5 mg、 140 ± 5 mg、 150 ± 5 mg、 160 ± 5 mg、 170 ± 5 mg、 180 ± 5 mg、 190 ± 5 mg、 200 ± 5 mg、 210 ± 5 mg、 220 ± 5 mg、 230 ± 5 mg、 240 ± 5 mg または 250 ± 5 mg の総量で含有されている。別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに、 3 ± 1.5 mg、 5 ± 2.5 mg、 7.5 ± 2.5 mg、 10 ± 2.5 mg、 15 ± 2.5 mg、 20 ± 2.5 mg、 25 ± 2.5 mg、 30 ± 2.5 mg、 35 ± 2.5 mg、 40 ± 2.5 mg、 45 ± 2.5 mg、 50 ± 2.5 mg、 55 ± 2.5 mg、 60 ± 2.5 mg、 65 ± 2.5 mg、 70 ± 2.5 mg、 75 ± 2.5 mg、 80 ± 2.5 mg、 85 ± 2.5 mg、 90 ± 2.5 mg、 95 ± 2.5 mg、 100 ± 2.5 mg、 105 ± 2.5 mg、 110 ± 2.5 mg、 115 ± 2.5 mg、 120 ± 2.5 mg、 125 ± 2.5 mg、 130 ± 2.5 mg、 135 ± 2.5 mg、 140 ± 2.5 mg、 145 ± 2.5 mg、 150 ± 2.5 mg、 155 ± 2.5 mg、 160 ± 2.5 mg、 165 ± 2.5 mg、 170 ± 2.5 mg、 175 ± 2.5 mg、 180 ± 2.5 mg、 185 ± 2.5 mg、 190 ± 2.5 mg、 195 ± 2.5 mg、 200 ± 2.5 mg、 205 ± 2.5 mg、 210 ± 2.5 mg、 215 ± 2.5 mg、 220 ± 2.5 mg、 225 ± 2.5 mg、 230 ± 2.5 mg、 235 ± 2.5 mg、 240 ± 2.5 mg、 245 ± 2.5 mg または 250 ± 2.5 mg の総量で含有されている。なお別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに、 250 ± 10 mg、 275 ± 10 mg、 300 ± 10 mg、 325 ± 10 mg、 350 ± 10 mg、 375 ± 10 mg、 400 ± 10 mg、 425 ± 10 mg、 450 ± 10 mg、 475 ± 10 mg、 500 ± 10 mg、 525 ± 10 mg、 550 ± 10 mg、 575 ± 10 mg または 600 ± 10 mg の総量で含有されている。
10
20

【0164】

特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、トラマドール、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに $2 \sim 300$ mg の総量で含有されている。別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、トラマドール、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日1回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに $10 \sim 500$ mg の総量で含有されている。
30

【0165】

別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、オキシコドン、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに $5 \sim 80$ mg の総量で含有されている。別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、オキシコドン、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日1回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに $10 \sim 320$ mg の総量で含有されている。
40

【0166】

別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、オキシモルホン、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに $5 \sim 40$ mg の総量で含有さ
50

れている。別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、オキシモルホン、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日1回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに10~80mgの総量で含有されている。

【0167】

別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、タペンタドール、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日1回または1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに25~250mgの総量で含有されている。

10

【0168】

なお別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、ヒドロモルホン、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに2~52mgの総量で含有されている。別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、ヒドロモルホン、好ましくはそのHCl塩であり、モノリシック医薬剤形は、1日1回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、第1のセグメント(S₁)およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに4~104mgの総量で含有されている。

20

【0169】

なお別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、ヒドロコドン、好ましくはそのHCl塩であり、医薬剤形は、1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、成形セグメント(S₁)および医薬剤形のそれぞれに5~250mgの総量で含有されている。別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、ヒドロコドン、好ましくはそのHCl塩であり、医薬剤形は、1日1回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、成形セグメント(S₁)および医薬剤形のそれぞれに5~250mgの総量で含有されている。

30

【0170】

更に特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、モルフィン、好ましくはそのHClまたはH₂SO₄塩であり、医薬剤形は、1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、成形セグメント(S₁)および医薬剤形のそれぞれに5~250mgの総量で含有されている。別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、モルフィン、好ましくはそのHClまたはH₂SO₄塩であり、医薬剤形は、1日1回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、成形セグメント(S₁)および医薬剤形のそれぞれに5~250mgの総量で含有されている。

40

【0171】

なお更に特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、ブプレノルフィン、好ましくはそのHCl塩であり、医薬剤形は、1日2回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、成形セグメント(S₁)および医薬剤形のそれぞれに1~12mgの総量で含有されている。別の特に好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、ブプレノルフィン、好ましくはそのHCl塩であり、医薬剤形は、1日1回の投与に適合されている。この実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは、成形セグメント(S₁)および医薬剤形のそれぞれに2~12mgの総量で含有されている。

【0172】

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、パラセタモール(ア

50

セトアミノフェン)である。この実施形態において、パラセタモールは、好ましくは10～400mgまたは100～600mg、より好ましくは15～350mgまたは150～550mg、なおより好ましくは20～300mgまたは200～500mg、最も好ましくは25～250mgまたは250～450mg、特に30～200mgまたは275～400mgの量で第1のセグメント(S₁)またはモノリシック医薬剤形に含有されている。

【0173】

なお別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、イブプロフェンである。この実施形態において、イブプロフェンは、好ましくは100～600mg、より好ましくは150～550mg、なおより好ましくは200～500mg、最も好ましくは250～450mg、特に275～400mgの量で第1のセグメント(S₁)またはモノリシック医薬剤形に含有されている。

10

【0174】

第1のセグメント(S₁)の調製に好ましくは用いられる第1の薬理活性成分(A₁)は、好ましくは500ミクロン未満、なおより好ましくは300ミクロン未満、なおより好ましくは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ミクロンであってもよい。薬理活性成分の粒径は、当該技術分野における任意の従来の技術、例えば、レーザー光散乱、篩分析、光学顕微鏡法または画像分析によって決定することができる。

20

【0175】

好ましい実施形態において、セグメント(S₁)は、第1の薬理活性成分(A₁)の即時放出を提供する。

【0176】

セグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)の即時放出を提供する場合、第1のセグメント(S₁)は、好ましくは即時放出マトリックスを含む。次いで即時放出マトリックスは、好ましくは、第1の薬理活性成分(A₁)の即時放出を提供する機能を果たす即時放出マトリックス材料、任意選択で、放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない更なる医薬添加剤、および第1の薬理活性成分(A₁)を含む。

【0177】

第1の薬理活性成分(A₁)は、即時放出マトリックス材料に好ましくは埋め込まれており、特に好ましくは分散されている。

30

【0178】

第1のセグメント(S₁)に含有されている即時放出マトリックス(第1の薬理活性成分(A₁)+即時放出マトリックス材料+放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない、任意選択で存在する添加剤)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に対して、好ましくは少なくとも30wt%、より好ましくは少なくとも40wt%、なおより好ましくは少なくとも50wt%、なおより好ましくは少なくとも60wt%、更により好ましくは少なくとも70wt%、最も好ましくは少なくとも80wt%、特に少なくとも90wt%である。

40

【0179】

第1のセグメント(S₁)に含有されている即時放出マトリックス(第1の薬理活性成分(A₁)+即時放出マトリックス材料+放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない、任意選択で存在する添加剤)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に対して、好ましくは5～95wt%、より好ましくは15～90wt%、なおより好ましくは25～88wt%、なおより好ましくは35～86wt%、更により好ましくは40～84wt%、最も好ましくは45～82wt%、特に50～80wt%の範囲内である。

【0180】

好ましくは、第1の薬理活性成分(A₁)および即時放出マトリックス材料は、第1のセグメント(S₁)が、第1の薬理活性成分(A₁)が即時放出マトリックス材料の不在下で存在する、または即時放出マトリックス材料が第1の薬理活性成分(A₁)の不在下

50

で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント(S_1)内に密接に均一に分布されている。

【0181】

第1のセグメント(S_1)がフィルムコーティングされている場合、即時放出マトリックス材料は、好ましくは、第1のセグメント(S_1)の本体内に均一に分布されており、すなわちフィルムコーティングは、好ましくは即時放出マトリックス材料を含有していない。

【0182】

即時放出マトリックス材料の化学的性質および含有量は、特に限定されない。当業者は、適切な即時放出マトリックス材料、およびそれらの適切な分量を容易に決定することができる。

【0183】

好ましい実施形態において、適切な即時放出マトリックス材料にはまた、充填剤/結合剤が含まれる。適切な充填剤/結合剤は、第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出を提供するセグメント(S_1)内に含有されてもよい添加剤に関して、本明細書の下記に開示されているものである。

【0184】

特に好ましい即時放出マトリックス材料には、ポリビニルアルコール-ポリエチレンゴリコールグラフトコポリマーおよびアクリルポリマー(好ましくは1つまたは2つの異なる C_{1-4} -アルキル(メタ)アクリレートモノマーおよびジメチルアンモニオエチル(メタ)アクリレートのコポリマー)が含まれるが、これらに限定されない。

【0185】

好ましい市販の即時放出マトリックス材料には、Kollicoat(登録商標)IR、Eudragit(登録商標)EPOおよびEudragit(登録商標)E100が含まれる。

【0186】

第1のセグメント(S_1)が即時放出マトリックス材料を含む場合、第1のセグメント(S_1)は、好ましくは、放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない従来の医薬添加剤を更に含有する。

【0187】

好ましくは、即時放出マトリックス材料、すなわち、第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出を提供する機能を果たす材料の総含有量は、第1のセグメント(S_1)の総重量に対して、5~95wt%、より好ましくは7~80wt%、なにより好ましくは9~75wt%、なにより好ましくは11~70wt%、最も好ましくは13~65wt%、特に15~60wt%の範囲内である。モノリシック医薬剤形が2つ以上の第1のセグメント(S_1)を含有する場合、例えば、剤形が層状錠剤であり、2層の第1のセグメント(S_1)を含有する場合、これらのパーセント値は、好ましくは、モノリシック医薬剤形に含有される全ての第1のセグメント(S_1)の総重量、例えば2層の第1のセグメント(S_1)の合計重量に関する。

【0188】

好ましくは、即時放出マトリックス材料、すなわち、第1のセグメント(S_1)に含有される第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出を提供する機能を果たす材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に対して、1~95wt%、より好ましくは5~80wt%、なにより好ましくは7~65wt%、なにより好ましくは8~50wt%、最も好ましくは9~40wt%、特に10~30wt%の範囲内である。

【0189】

好ましくは、即時放出マトリックス材料、すなわち、第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出を提供する機能を果たす材料と、第1の薬理活性成分(A_1)との相対的な重量比は、20:1~1:20、より好ましくは15:1~1:15、なにより好ましくは10:1~1:10、なにより好ましくは5:1~1:8、最も好ましくは3:1~1:6、

10

20

30

40

50

特に 1 : 1 ~ 1 : 5 の範囲内である。

【0190】

第 1 のセグメント (S₁) が即時放出マトリックスを含む場合、これは、任意選択で従来の医薬添加剤を含んでもよい。

【0191】

好ましくは、即時放出マトリックスを含む場合、第 1 のセグメント (S₁) は、充填剤または結合剤を更に含有する。多くの充填剤を結合剤とみなすことができ、その逆も同じであるので、本明細書の目的において、「充填剤 / 結合剤」は、充填剤、結合剤またはその両方として適する任意の添加剤を指す。したがって、好ましくは第 1 の薬理活性成分 (A₁) の即時放出を提供する第 1 のセグメント (S₁) は、好ましくは充填剤 / 結合剤を含む。好ましい実施形態において、充填剤 / 結合剤は、即時放出マトリックス材料とみなすことができる。

10

【0192】

好ましい充填剤 (= 充填剤 / 結合剤) は、ポロキサマー (例えば Lutrol (登録商標) F68)、二酸化ケイ素 (例えば Aerrosil (登録商標))、微晶質セルロース (例えば Avicel (登録商標)、Elcema (登録商標)、Emocel (登録商標)、ExCell (登録商標)、Vitacell (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)、Viscontran (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)、Pharmaceutical 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 Kololidone (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 MgCO₃、MgO、MgSiO₃)；デンプンおよび前処理デンプン (例えば Prejel (登録商標)、Primotab (登録商標) E T、Starach (登録商標) 1500) からなる群から選択される。

20

【0193】

幾つかの充填剤 / 結合剤は、他の目的を果たすこともできる。例えば、二酸化ケイ素は滑剤として優れた機能を示すことが知られている。好ましくは、第 1 のセグメント (S₁) は、二酸化ケイ素などの滑剤を含む。

30

【0194】

好ましい実施形態において、第 1 のセグメント (S₁) における充填剤 / 結合剤または充填剤 / 結合剤の混合物の含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に基づいて 0 ~ 90 wt %、より好ましくは 1 ~ 80 wt %、なおより好ましくは 2 ~ 70 wt %、なおより好ましくは 3 ~ 60 wt %、最も好ましくは 4 ~ 55 wt %、特に 5 ~ 50 wt % の範囲内である。

40

【0195】

好ましくは、即時放出マトリックスを含む場合、第 1 のセグメント (S₁) は、好ましくはステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；グリセロールモノベヘネート (例えば Compritol (登録商標))；Myvatex (登録商標)；Precirool (登録商標)；Precirool (登録商標) Ato5；フマル酸ステアリルナトリウム (例えば Pruv (登録商標))；および滑石からなる群から選択される希釈剤または滑沢剤を更に含有する。好ましくは、第 1 のセグメント (S₁) における滑沢剤の含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に基づいて、または医薬剤形の総重量に基づいて、最大で 10.0 wt %、より好ましくは最大で 7.5 wt %、なおより好ましくは最大で 5.0 wt %、なおより好ましくは最大で 2.0 wt %、さらにより好ましく

50

は最大で 1 . 0 w t %、最も好ましくは最大で 0 . 5 w t %である。

【 0 1 9 6 】

本発明のモノリシック医薬剤形の第 1 のセグメント (S₁) は、当該技術分野において慣用の他の添加剤、例えば、希釈剤、結合剤、顆粒化助剤、着色剤、芳香剤、滑剤、湿潤調整剤および崩壊剤を追加的に含有することができる。当業者は、これらの添加剤それぞれの適切な分量を容易に決定することができる。

【 0 1 9 7 】

特に好ましい実施形態において、第 1 のセグメント (S₁) が薬理活性成分 (S₁) の即時放出を提供する場合、前記第 1 のセグメント (S₁) は、1つまたは複数のゲル形成剤および / またはシリコーンを含有しない。この実施形態によると、本発明のモノリシック医薬剤形の第 1 のセグメント (S₁) は、好ましくは、ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマーまたはロウ状材料を含有しない。第 1 のセグメント (S₁) が第 1 の薬理活性成分 (A₁) の即時放出を提供し、ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマーおよび / またはロウ状材料を含有する場合、ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマーおよびロウ状材料の総含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に対して、好ましくは 30 w t %以下、より好ましくは 25 w t %以下、なおより好ましくは 20 w t %以下、なおより好ましくは 15 w t %以下、さらにより好ましくは 10 w t %以下、最も好ましくは 5 . 0 w t %以下、特に 1 . 0 w t %以下である。

10

【 0 1 9 8 】

本明細書で使用されるとき、用語「ゲル形成剤」は、溶媒（例えば、水）と接触したとき、溶媒を吸収し、膨張して、粘性または半粘性物質を形成する化合物を指すために使用される。好ましいゲル形成剤は、架橋されていない。この物質は、水性と水性アルコールの両方の媒体において、そのセグメントからの薬理活性成分の放出を和らげることができる。完全に水和されると、可溶化された薬理活性成分の量を含有することができ、かつシリジンジへ引き込むことができる遊離溶媒の量を有意に低減する、および / または最小限にする濃い粘性溶液または分散体が、典型的に生成される。形成されるゲルは、ゲル構造内に薬理活性成分を閉じ込めることによって、溶媒により抽出可能な薬理活性成分の全体量を低減することもできる。したがって、ゲル形成剤は、本発明の医薬剤形に改変防止性を付与する重要な役割を果たすことができる。

20

【 0 1 9 9 】

第 1 のセグメント (S₁) が第 1 の薬理活性成分 (A₁) の即時放出を提供する場合、好ましくは前記第 1 のセグメント (S₁) に含有されないゲル形成剤には、薬学的に許容可能なポリマー、典型的にはヒドロゲルなどの親水性ポリマーが含まれる。ゲル形成剤の代表的な例には、ポリエチレンオキシドなどのポリアルキレンオキシド、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）酸およびこれらの混合物が含まれる。

30

【 0 2 0 0 】

第 1 のセグメント (S₁) の総重量に対する、第 1 の薬理活性成分 (A₁)、即時放出マトリックス材料および添加剤の好ましい含有量を、本明細書下記の表に実施形態 B¹ ~ B⁶ としてまとめる。

40

【 0 2 0 1 】

【表 1】

| wt.-% | B ¹ | B ² | B ³ | B ⁴ |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 第1の薬理活性成分(A ₁) | 80±70 | 80±50 | 80±30 | 80±10 |
| 即時放出マトリックス材料 | 10±10 | 10±8 | 10±6 | 10±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

【 0 2 0 2 】

【表2】

| wt.-% | B ⁵ | B ⁶ | B ⁷ | B ⁸ |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 第1の薬理活性成分(A ₁) | 70±60 | 70±50 | 70±30 | 70±10 |
| 即時放出マトリックス材料 | 20±20 | 20±15 | 20±10 | 20±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

【0203】

【表3】

| wt.-% | B ⁹ | B ¹⁰ | B ¹¹ | B ¹² |
|----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第1の薬理活性成分(A ₁) | 60±50 | 60±30 | 60±20 | 60±10 |
| 即時放出マトリックス材料 | 30±30 | 30±20 | 30±10 | 30±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

【0204】

【表4】

| wt.-% | B ¹³ | B ¹⁴ | B ¹⁵ | B ¹⁶ |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第1の薬理活性成分(A ₁) | 50±40 | 50±30 | 50±20 | 50±10 |
| 即時放出マトリックス材料 | 40±40 | 40±30 | 40±20 | 40±10 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

【0205】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、第1の薬理活性成分(A₁)の即時放出を提供する。好ましくは、即時放出マトリックスは、第1のセグメント(S₁)からの第1の薬理活性成分(A₁)の即時放出を提供する。

【0206】

好ましくは、インビトロ条件下において、モノリシック医薬剤形は、15分後に20~90%、30分後に40~99%、45分後に80~99%、および60分後に95%を超える第1の薬理活性成分(A₁)を放出した。

【0207】

適切なインビトロ条件は、当業者に公知である。この点において、例えばヨーロッパ薬局方を参照することができる。好ましくは、放出プロファイルは、以下の条件：パドル装置、50 rpm、37±5、900 mLの0.1 M HCl(pH 1.0)または模擬腸液pH 6.8(リン酸緩衝液)もしくはpH 4.5によって測定される。別の好ましい実施形態において、パドルの回転速度は、75 rpmに増加される。別の好ましい実施形態において、放出プロファイルは、以下の条件：バスケット方法、75 rpm、37±5、900 mLの0.1 N HCl、または900 mLのSIF sp(pH 6.8)、または900 mLの0.1 N HCl + 40%エタノールによって決定される。

【0208】

好ましい放出プロファイルR¹~R⁵を、本明細書下記の表にまとめる[全てのデータは、放出された第1の薬理活性成分(A₁)のwt%]。

【0209】

【表5】

| 時間 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 15分 | 10-30 | 10-40 | 20-50 | 20-60 | 20-70 |
| 30分 | 40-70 | 60-99 | 70-90 | 60-90 | 60-99 |
| 45分 | 70-90 | 85-99 | 85-99 | 70-99 | 80-99.9 |
| 60分 | 80-99 | 90-99.9 | 90-99.9 | 90-99.9 | >99 |
| 120分 | >99 | >95 | >95 | 90-99.9 | |

【0210】

10

20

30

40

50

更に好ましい放出プロファイル R⁶ ~ R⁹ を、本明細書下記の表にまとめる [全てのデータは、放出された第 1 の薬理活性成分 (A₁) の w t %] 。

【 0 2 1 1 】

【 表 6 】

| 時間 | R ⁶ | R ⁷ | R ⁸ | R ⁹ |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 15分 | 43±10 | 50±10 | 55±10 | 65±10 |
| 30分 | 89±10 | 83±10 | 80±10 | 93±7 |
| 45分 | 94±6 | 95±5 | 88±12 | 97±3 |
| 60分 | 95±5 | 97±3 | 90±10 | 99±1 |
| 120分 | 98±2 | 98±2 | 90±10 | |

10

【 0 2 1 2 】

特に好ましい実施形態では、ヨーロッパ薬局方に準じたパドル方法を 5 0 r p m で使用する、900 mL の 0 . 1 N H C l (p H 1 . 0) のインビトロ条件下において、生理学的な条件下で 30 分後、モノリシック医薬剤形は、医薬剤形に元々含有されていた第 1 の薬理活性成分 (A₁) の総量に対して、少なくとも 30 % または少なくとも 40 % 、より好ましくは少なくとも 50 % 、なおより好ましくは少なくとも 60 % 、なおより好ましくは少なくとも 70 % 、最も好ましくは少なくとも 75 % 、特に少なくとも 80 % の第 1 の薬理活性成分 (A₁) を放出した。

【 0 2 1 3 】

別の好ましい実施形態において、セグメント (S₁) は、第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する。

20

【 0 2 1 4 】

そのような持続性放出は、細孔形成剤 (p o r e f o r m e r) を含有する持続性放出コーティングを有する第 1 のセグメント (S₁) を提供することによって原則的に達成することができるが、持続性放出は、好ましくは持続性放出マトリックスによって達成される。

【 0 2 1 5 】

したがって、第 1 のセグメント (S₁) は、好ましくは持続性放出マトリックスを含む。次いで持続性放出マトリックスは、好ましくは、第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する機能を果たす持続性放出マトリックス材料、任意選択で、放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない更なる医薬添加剤、および第 1 の薬理活性成分 (A₁) を含む。

30

【 0 2 1 6 】

第 1 の薬理活性成分 (A₁) は、持続性放出マトリックス材料に好ましくは埋め込まれてあり、特に好ましくは分散されている。

【 0 2 1 7 】

好ましくは、第 1 のセグメント (S₁) に含有されている持続性放出マトリックス (第 1 の薬理活性成分 (A₁) + 持続性放出マトリックス材料 + 放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない、任意選択で存在する添加剤) の総含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に対して、好ましくは少なくとも 30 w t % 、より好ましくは少なくとも 40 w t % 、なおより好ましくは少なくとも 50 w t % 、なおより好ましくは少なくとも 60 w t % 、さらにより好ましくは少なくとも 70 w t % 、最も好ましくは少なくとも 80 w t % 、特に少なくとも 90 w t % である。

40

【 0 2 1 8 】

好ましくは、第 1 のセグメント (S₁) に含有されている持続性放出マトリックス (第 1 の薬理活性成分 (A₁) + 持続性放出マトリックス材料 + 放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない、任意選択で存在する添加剤) の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に対して、好ましくは 5 ~ 95 w t % 、より好ましくは 8 ~ 90 w t % 、なおより好ましくは 11 ~ 80 w t % 、なおより好ましくは 14 ~ 70 w t % 、さらにより好まし

50

くは 16 ~ 60 wt %、最も好ましくは 18 ~ 50 wt %、特に 20 ~ 45 wt % の範囲内である。

【0219】

好ましくは、第 1 の薬理活性成分 (A₁) および持続性放出マトリックス材料は、セグメント (S₁) が、第 1 の薬理活性成分 (A₁) が持続性放出マトリックス材料の不在下で存在する、または持続性放出マトリックス材料が第 1 の薬理活性成分 (A₁) の不在下で存在する部分を含有しないように、第 1 のセグメント (S₁) 内に密接に均一に分布されている。

【0220】

第 1 のセグメント (S₁) がフィルムコーティングされている場合、持続性放出マトリックス材料は、好ましくは、第 1 のセグメント (S₁) の本体内に均一に分布されており、すなわちフィルムコーティングは、好ましくは持続性放出マトリックス材料を含有していない。

【0221】

第 1 のセグメント (S₁) が持続性放出マトリックス材料を含む場合、第 1 のセグメント (S₁) は、好ましくは、放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない従来の医薬添加剤を含有する。

【0222】

好ましくは、持続性放出マトリックス材料、すなわち好ましくは第 1 の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する機能を果たす材料の総含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に対して 20 ~ 95 wt % の範囲内である。モノリシック医薬剤形が 2 つ以上の第 1 のセグメント (S₁) を含有する場合、例えば、剤形が層状錠剤であり、2 層の第 1 のセグメント (S₁) を含有する場合、これらのパーセント値は、好ましくは、モノリシック医薬剤形に含有される全ての第 1 のセグメント (S₁) の総重量、例えば 2 層の第 1 のセグメント (S₁) の合計重量に関する。

【0223】

好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に基づいて、少なくとも 5 wt % または少なくとも 10 wt % または少なくとも 15 wt %、より好ましくは少なくとも 20 wt % または少なくとも 25 wt % または少なくとも 30 wt %、なおより好ましくは少なくとも 35 wt % または少なくとも 40 wt % または少なくとも 45 wt %、なおより好ましくは少なくとも 50 wt % または少なくとも 55 wt % または少なくとも 60 wt %、最も好ましくは少なくとも 65 wt % または少なくとも 70 wt % または少なくとも 75 wt %、特に少なくとも 80 wt % または少なくとも 85 wt % または少なくとも 90 wt % である。

【0224】

好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に基づいて、25 ± 20 wt %、より好ましくは 25 ± 15 wt %、最も好ましくは 25 ± 10 wt %、特に 25 ± 5 wt % の範囲内である。

【0225】

別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に基づいて、30 ± 20 wt %、より好ましくは 30 ± 15 wt %、最も好ましくは 30 ± 10 wt %、特に 30 ± 5 wt % の範囲内である。

【0226】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に基づいて、35 ± 20 wt %、より好ましくは 35 ± 15 wt %、最も好ましくは 35 ± 10 wt %、特に 35 ± 5 wt % の範囲内である。

【0227】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第 1 のセグメント (S₁) の総重量に基づいて、40 ± 20 wt %、より好ましくは 40 ± 15 wt %、最も好ましくは 40 ± 10 wt %、特に 40 ± 5 wt % の範囲内である。

10

20

30

40

50

【0228】

更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、45±20wt%、より好ましくは45±15wt%、最も好ましくは45±10wt%、特に45±5wt%の範囲内である。

【0229】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、50±20wt%、より好ましくは50±15wt%、最も好ましくは50±10wt%、特に50±5wt%の範囲内である。

【0230】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、55±20wt%、より好ましくは55±15wt%、最も好ましくは55±10wt%、特に55±5wt%の範囲内である。

【0231】

別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、60±20wt%、より好ましくは60±15wt%、最も好ましくは60±10wt%、特に60±5wt%の範囲内である。

【0232】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックスの総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、65±20wt%、より好ましくは65±15wt%、最も好ましくは65±10wt%、特に65±5wt%の範囲内である。

【0233】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、70±20wt%、より好ましくは70±15wt%、最も好ましくは70±10wt%、特に70±5wt%の範囲内である。

【0234】

更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、75±20wt%、より好ましくは75±15wt%、最も好ましくは75±10wt%、特に75±5wt%の範囲内である。

【0235】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、80±15wt%、より好ましくは80±12wt%、最も好ましくは80±10wt%、特に80±5wt%の範囲内である。

【0236】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、85±10wt%、より好ましくは85±8wt%、最も好ましくは85±6wt%、特に85±4wt%の範囲内である。

【0237】

別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、90±8wt%、より好ましくは90±7wt%、最も好ましくは90±6wt%、特に90±4wt%の範囲内である。

【0238】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、95±3wt%、より好ましくは95±2wt%、最も好ましくは95±1wt%、特に95±0.5wt%の範囲内である。

【0239】

好ましくは、持続性放出マトリックス材料、すなわち、第1のセグメント(S₁)に含有される第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する機能を好ましくは果たす材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に対して5~95wt%、より好ましくは20~80wt%の範囲内である。

【0240】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも5wt%または少なくとも10wt%、より好ましくは少なくとも15wt%、なおより好ましくは少なくとも20wt%、なおより好ましくは少なくとも25wt%、特に少なくとも30wt%、または少なくとも35wt%、または少なくとも40wt%、または少なくとも45wt%、または少なくとも50wt%、または少なくとも55wt%、または少なくとも60wt%である。

【0241】

好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 10 ± 5 wt%、より好ましくは 10 ± 4 wt%、最も好ましくは 10 ± 3 wt%、特に 10 ± 2 wt%の範囲内である。

10

【0242】

別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 15 ± 10 wt%、より好ましくは 15 ± 7 wt%、最も好ましくは 15 ± 5 wt%、特に 15 ± 3 wt%の範囲内である。

【0243】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 20 ± 16 wt%、より好ましくは 20 ± 12 wt%、最も好ましくは 20 ± 8 wt%、特に 20 ± 4 wt%の範囲内である。

20

【0244】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 25 ± 20 wt%、より好ましくは 25 ± 15 wt%、最も好ましくは 25 ± 10 wt%、特に 25 ± 5 wt%の範囲内である。

【0245】

更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 30 ± 20 wt%、より好ましくは 30 ± 15 wt%、最も好ましくは 30 ± 10 wt%、特に 30 ± 5 wt%の範囲内である。

【0246】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 35 ± 20 wt%、より好ましくは 35 ± 15 wt%、最も好ましくは 35 ± 10 wt%、特に 35 ± 5 wt%の範囲内である。

30

【0247】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 40 ± 20 wt%、より好ましくは 40 ± 15 wt%、最も好ましくは 40 ± 10 wt%、特に 40 ± 5 wt%の範囲内である。

【0248】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 45 ± 20 wt%、より好ましくは 45 ± 15 wt%、最も好ましくは 45 ± 10 wt%、特に 45 ± 5 wt%の範囲内である。

【0249】

別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 50 ± 20 wt%、より好ましくは 50 ± 15 wt%、最も好ましくは 50 ± 10 wt%、特に 50 ± 5 wt%の範囲内である。

40

【0250】

なお更に好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 55 ± 20 wt%、より好ましくは 55 ± 15 wt%、最も好ましくは 55 ± 10 wt%、特に 55 ± 5 wt%の範囲内である。

【0251】

別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 60 ± 20 wt%、より好ましくは 60 ± 15 wt%、最も好ましくは 60 ± 10 wt%、特に 60 ± 5 wt%の範囲内である。

50

【0252】

なお別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、 $65 \pm 20\text{ wt\%}$ 、より好ましくは $65 \pm 15\text{ wt\%}$ 、最も好ましくは $65 \pm 10\text{ wt\%}$ 、特に $65 \pm 5\text{ wt\%}$ の範囲内である。

【0253】

好ましくは、持続性放出マトリックス材料、すなわち好ましくは第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出を提供する機能を果たす材料と、第1の薬理活性成分(A_1)との相対的な重量比は、 $50:1 \sim 1:20$ 、または $20:1 \sim 1:20$ 、より好ましくは $45:1 \sim 1:15$ 、または $15:1$ から $1:15$ 、なおより好ましくは $40:1 \sim 1:10$ 、または $10:1 \sim 1:10$ 、なおより好ましくは $37:1 \sim 1:7$ 、または $7:1 \sim 1:7$ 、最も好ましくは $33:1 \sim 1:5$ 、または $5:1 \sim 1:5$ 、特に $32:1 \sim 1:2$ 、または $2:1 \sim 1:2$ の範囲内である。
10

【0254】

持続性放出マトリックス材料、すなわち好ましくは第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出を提供する機能を果たす材料は、好ましくは少なくとも1つの合成または天然ポリマー(C)および/または任意選択でロウ状材料を含む。好ましくは、持続性放出マトリックス材料は、1つの合成または天然ポリマー(C)のみを含む。好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料は、合成または天然ポリマー(C)からなる。

【0255】

好ましい実施形態において、セグメント(S_1)および/またはセグメント(S_2)は、合成または天然ポリマー(C)を含むマトリックス材料に埋め込まれている、薬理活性成分(A_1)および(A_2)をそれぞれ含有する。
20

【0256】

好ましい実施形態において、セグメント(S_1)は、合成または天然ポリマー(C)を含むマトリックス材料に埋め込まれている薬理活性成分(A_1)を含有する。

【0257】

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A_1)は、合成または天然ポリマー(C)を含む持続性放出マトリックスに埋め込まれている。

【0258】

合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、持続性放出マトリックス材料、すなわち好ましくは第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出を提供する機能を果たす材料の総重量に対して、好ましくは少なくとも 65 wt\% 、より好ましくは少なくとも 70 wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 75 wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 80 wt\% 、さらにより好ましくは少なくとも 85 wt\% 、最も好ましくは少なくとも 90 wt\% 、特に少なくとも 95 wt\% である。
30

【0259】

合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、持続性放出マトリックス(第1の薬理活性成分(A_1) + 持続性放出マトリックス材料 + 放出プロファイルに実質的な影響を及ぼさない、任意選択で存在する添加剤)の総重量に対して、好ましくは少なくとも 10 wt\% または少なくとも 20 wt\% 、より好ましくは少なくとも 30 wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 40 wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 50 wt\% 、さらにより好ましくは少なくとも 60 wt\% 、最も好ましくは少なくとも 70 wt\% 、特に少なくとも 80 wt\% である。
40

【0260】

好ましくは、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S_1)の総重量に対して、少なくとも 10 wt\% または少なくとも 20 wt\% 、より好ましくは少なくとも 30 wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 40 wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 50 wt\% 、最も好ましくは少なくとも 60 wt\% 、特に少なくとも 75 wt\% である。

【0261】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に対して、少なくとも5wt%、より好ましくは少なくとも10wt%、なにより好ましくは少なくとも15wt%、なにより好ましくは少なくとも20wt%、特に少なくとも25wt%である。特に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に対して少なくとも30wt%である。

【0262】

好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、10±8wt%、より好ましくは10±6wt%、最も好ましくは10±4wt%、特に10±2wt%の範囲内である。

10

【0263】

別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、15±12wt%、より好ましくは15±10wt%、最も好ましくは15±7wt%、特に15±3wt%の範囲内である。

【0264】

なお別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、20±16wt%、より好ましくは20±12wt%、最も好ましくは20±8wt%、特に20±4wt%の範囲内である。

【0265】

なお別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、25±20wt%、より好ましくは25±15wt%、最も好ましくは25±10wt%、特に25±5wt%の範囲内である。

20

【0266】

更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、30±20wt%、より好ましくは30±15wt%、最も好ましくは30±10wt%、特に30±5wt%の範囲内である。

【0267】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、35±20wt%、より好ましくは35±15wt%、最も好ましくは35±10wt%、特に35±5wt%の範囲内である。

30

【0268】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、40±20wt%、より好ましくは40±15wt%、最も好ましくは40±10wt%、特に40±5wt%の範囲内である。

【0269】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、45±20wt%、より好ましくは45±15wt%、最も好ましくは45±10wt%、特に45±5wt%の範囲内である。

【0270】

別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、50±20wt%、より好ましくは50±15wt%、最も好ましくは50±10wt%、特に50±5wt%の範囲内である。

40

【0271】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、55±20wt%、より好ましくは55±15wt%、最も好ましくは55±10wt%、特に55±5wt%の範囲内である。

【0272】

別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、60±20wt%、より好ましくは60±15wt%、最も好ましくは60±10wt%、特に60±5wt%の範囲内である。

50

【0273】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、65±20wt%、より好ましくは65±15wt%、最も好ましくは65±10wt%、特に65±5wt%の範囲内である。

【0274】

別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、70±20wt%、より好ましくは70±15wt%、最も好ましくは70±10wt%、特に70±5wt%の範囲内である。

【0275】

好ましくは、ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、1~99wt%、より好ましくは3~90wt%、なにより好ましくは5~80wt%、なにより好ましくは7~75wt%、最も好ましくは8~70wt%、特に9~65wt%の範囲内である。

10

【0276】

好ましい実施形態において、ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも2wt%、より好ましくは少なくとも5wt%、最も好ましくは少なくとも10wt%、特に少なくとも11wt%である。

【0277】

好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、10±8wt%、より好ましくは10±6wt%、最も好ましくは10±4wt%、特に10±2wt%の範囲内である。

20

【0278】

別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、15±12wt%、より好ましくは15±10wt%、最も好ましくは15±7wt%、特に15±3wt%の範囲内である。

【0279】

なお別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、20±16wt%、より好ましくは20±12wt%、最も好ましくは20±8wt%、特に20±4wt%の範囲内である。

30

【0280】

なお別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、25±20wt%、より好ましくは25±15wt%、最も好ましくは25±10wt%、特に25±5wt%の範囲内である。

【0281】

更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、30±20wt%、より好ましくは30±15wt%、最も好ましくは30±10wt%、特に30±5wt%の範囲内である。

40

【0282】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、35±20wt%、より好ましくは35±15wt%、最も好ましくは35±10wt%、特に35±5wt%の範囲内である。

【0283】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、40±20wt%、より好ましくは40±15wt%、最も好ましくは40±10wt%、特に40±5wt%の範囲内である。

40

【0284】

なお更に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、45±20wt%、より好ましくは45±15wt%、最も好ましくは45±10wt%、特に45±5wt%の範囲内である。

50

【0285】

別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、50±20wt%、より好ましくは50±15wt%、最も好ましくは50±10wt%、特に50±5wt%の範囲内である。

【0286】

なお別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、55±20wt%、より好ましくは55±15wt%、最も好ましくは55±10wt%、特に55±5wt%の範囲内である。

【0287】

なお別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)の総含有量は、モノリシック医薬剤形の総重量に基づいて、60±20wt%、より好ましくは60±15wt%、最も好ましくは60±10wt%、特に60±5wt%の範囲内である。

10

【0288】

好ましくは、ポリマー(C)と第1の薬理活性成分(A₁)との相対的な重量比は、50:1~1:20、または20:1~1:20、より好ましくは45:1~1:15、または15:1~1:15、なおより好ましくは40:1~1:10、または10:1~1:10、なおより好ましくは37:1~1:7、または7:1~1:7、最も好ましくは33:1~1:5、または5:1~1:5、特に32:1~1:2、または2:1~1:2の範囲内である。

【0289】

合成または天然ポリマー(C)は、好ましくは、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)、ポリアルキレン(好ましくはポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレン)、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアクリレート、ポリアクリル酸、ポリ(ヒドロキシ脂肪酸)、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)、ポリカプロラクトン、ポリビニルカプロラクタム、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ネート、ポリラクトン、ポリグリコリド、セルロースエーテル(好ましくは、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリアミド、ポリラクチド、ポリアセタール、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、そのコポリマー、そのブロックコポリマーおよび記述されたポリマーの少なくとも2つの混合物からなる群から選択される。

20

30

【0290】

好ましい実施形態において、ポリマー(C)は、非イオン性である。別の好ましい実施形態において、ポリマー(C)は、アニオン性である。なお別の好ましい実施形態において、ポリマー(C)は、カチオン性である。

【0291】

好ましいポリビニルカプロラクタムには、Soluplus(登録商標)として市販されてもいる、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーが含まれる。

40

【0292】

好ましくは、合成または天然ポリマー(C)は、ポリアルキレンオキシドまたはアクリルポリマーから選択される。

【0293】

好ましい実施形態において、

- 合成もしくは天然ポリマー(C)の含有量は、セグメント(S₁)および(S₂)の総重量に対してそれぞれ少なくとも30wt%である；ならびに/または

- 合成もしくは天然ポリマー(C)は、ポリアルキレンオキシドもしくはアクリルポリマーから選択される。

【0294】

特に好ましい実施形態において、セグメント(S₁)および/またはセグメント(S₂)

50

)は、合成または天然ポリマー(C)を含むマトリックス材料に埋め込まれている、薬理活性成分(A₁)および(A₂)をそれぞれ含有し、

- 合成もしくは天然ポリマー(C)の含有量は、セグメント(S₁)および(S₂)の総重量に対してそれぞれ少なくとも 30 w t % である；ならびに / または

- 合成もしくは天然ポリマー(C)は、ポリアルキレンオキシドもしくはアクリルポリマーから選択される。

【 0 2 9 5 】

好みの実施形態において、合成または天然ポリマー(C)は、ポリアルキレンオキシドである。

【 0 2 9 6 】

持続性放出マトリックスの持続性放出マトリックス材料がポリアルキレンオキシドを含む場合、好みの実施形態は、アクリルポリマー、ロウ状材料またはポリアルキレンを追加的に含まず、逆もまた同じである。しかし、持続性放出マトリックスの持続性放出マトリックス材料が、ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマー、ロウ状材料および / またはポリアルキレンの組合せを含むことは、原則的に可能である。

【 0 2 9 7 】

好みの実施形態において、ポリアルキレンオキシドは、第1のセグメント(S₁)内に均一に分布されている。この実施形態によると、第1の薬理活性成分(A₁)およびポリアルキレンオキシドは、好みの実施形態は、第1のセグメント(S₁)が、第1の薬理活性成分(A₁)がポリアルキレンオキシドの不在下で存在する、またはポリアルキレンオキシドが第1の薬理活性成分(A₁)の不在下で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント(S₁)内に密接に均一に分布されている。

【 0 2 9 8 】

第1のセグメント(S₁)がフィルムコーティングされている場合、ポリアルキレンオキシドは、好みの実施形態は、第1のセグメント(S₁)の本体内に均一に分布されており、すなわち、フィルムコーティングは好みの実施形態はポリアルキレンオキシドを含有していない。それにもかかわらず、フィルムコーティングは、それ自体、当然のことながら1つまたは複数のポリマーを含有しうるが、好みの実施形態は、本体に含有されているポリアルキレンオキシドと異なっている。

【 0 2 9 9 】

好みの実施形態は、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ドおよびポリプロピレンオキシド、またはこれらのコポリマーもしくは混合物から選択される。

【 0 3 0 0 】

好みの実施形態は、ポリアルキレンオキシドは、200,000 g / mol を超える、または少なくとも 500,000 g / mol 、好みの実施形態は少なくとも 1,000,000 g / mol または少なくとも 2,500,000 g / mol 、より好みの実施形態は約 1,000,000 g / mol ~ 約 15,000,000 g / mol の範囲、最も好みの実施形態は約 5,000,000 g / mol ~ 約 10,000,000 g / mol の範囲の重量平均分子量(M_w)、また好みの実施形態は粘度平均分子量(M_v)を有する。 M_w および M_v を決定するのに適した方法は、当業者に公知である。 M_w は、好みの実施形態はレオロジー的な測定により決定され、一方、 M_w は、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)によって決定することができる。

【 0 3 0 1 】

好みの実施形態は、ポリアルキレンオキシドの分子量分散度 M_w / M_v は、2.5 ± 2.0 、より好みの実施形態は 2.5 ± 1.5 、なおより好みの実施形態は 2.5 ± 1.0 、なおより好みの実施形態は 2.5 ± 0.8 、最も好みの実施形態は 2.5 ± 0.6 、特に 2.5 ± 0.4 の範囲内である。

【 0 3 0 2 】

ポリアルキレンオキシドは、1 w t % の水溶液で測定して、好みの実施形態は 30 ~ 17,6

10

20

30

40

50

0.0 MPa・s、より好ましくは5.5～1.7, 6.0 MPa・s、なより好ましくは6.0～1.7, 6.0 MPa・s、なより好ましくは4, 5.0～1.7, 6.0 MPa・s、さらにより好ましくは4, 5.0～1.2, 0.0 MPa・s、最も好ましくは5, 0.0～1.0, 5.0 MPa・s、特に5, 5.0～7, 5.0 MPa・sまたは7, 5.0～1.0, 0.0 MPa・sの、2.5での粘度を有する。

【0303】

ポリアルキレンオキシドは、特定の平均分子量を有する单一のポリアルキレンオキシド、あるいは2、3、4または5つのポリマー、例えば、同じ化学的性質であるが、異なる平均分子量のポリマー、異なる化学的性質であるが、同じ平均分子量のポリマー、または異なる化学的性質でもあり、異なる分子量でもあるポリマーなどの、異なるポリマーの混合物（ブレンド）を含むことができる。

10

【0304】

好ましい実施形態において、ポリアルキレンオキシドの総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に対して、少なくとも20 wt%、より好ましくは少なくとも15 wt%、なより好ましくは少なくとも20 wt%、最も好ましくは少なくとも25 wt%、特に少なくとも30 wt%である。

【0305】

特に好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー（C）はポリアルキレンオキシドであり、その含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に対して少なくとも30 wt%である。

20

【0306】

本明細書の目的において、ポリアルキレングリコールは2.0, 0.00 g/molまでの分子量を有し、一方、ポリアルキレンオキシドは2.0, 0.00 g/molを超える分子量を有する。モノリック医薬剤形に含有されている全てのポリアルキレンオキシドの全ての分子量の重量平均は、2.00, 0.00 g/molを超える。したがって、ポリアルキレングリコールは、あるとすれば、ポリアルキレンオキシドの重量平均分子量を決定するときに好ましくは考慮されない。

【0307】

好ましい実施形態において、ポリマー（C）は、第1のC_{1～4}アルキル（メタ）アクリレートおよび前記第1のC_{1～4}アルキル（メタ）アクリレートと異なる第2のC_{1～4}アルキル（メタ）アクリレートを含むモノマー混合物から好ましくは誘導されるアクリルポリマーである。

30

【0308】

持続性放出マトリックスの持続性放出マトリックス材料がアクリルポリマーを含む場合、好ましくは、ポリアルキレンオキシド、ロウ状材料、またはポリアルキレンを追加的に含まず、逆もまた同じである。しかし、持続性放出マトリックスの持続性放出マトリックス材料が、アクリルポリマー、ポリアルキレンオキシド、ロウ状材料および/またはポリアルキレンの組合せを含むことは、原則的に可能である。

【0309】

好ましいC_{1～4}アルキル（メタ）アクリレートには、メチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、プロピルメタクリレート、プロピルアクリレート、ブチルメタクリレートおよびブチルアクリレートが含まれる。

40

【0310】

本明細書の目的において、「（メタ）アクリル」は、アクリルとメタクリルを指す。

【0311】

好ましくは、アクリルポリマーは、1.00, 0.00 g/mol～2.000, 0.00 g/molの範囲内の重量平均分子量を有する。好ましい実施形態において、アクリルポリマーは、少なくとも1.50, 0.00または少なくとも2.00, 0.00 g/mol、好ましくは少なくとも2.50, 0.00 g/molまたは少なくとも3.00, 0.00 g/mol、より好ましくは約3.00, 0.00 g/mol～約2.000, 0.00 g/molの範囲、

50

最も好ましくは約300,000g/mol～約1,000,000g/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 および M_v を決定するのに適した方法は、当業者に公知である。 M_w は、好ましくはレオロジー的な測定により決定され、一方、 M_w は、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)によって決定することができる。

【0312】

アクリルポリマーは、非イオン性アクリルポリマーまたはイオン性アクリルポリマーでありうる。本明細書の目的において、「非イオン性ポリマー」は、1モル%を超えるイオン性、すなわちアニオン性またはカチオン性のモノマー単位を含有しない、好ましくはイオン性モノマー単位を全く含有しないポリマーを指す。

10

【0313】

好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)は、第1のC_{1～4}アルキル(メタ)アクリレートおよび前記第1のC_{1～4}アルキル(メタ)アクリレートと異なる第2のC_{1～4}アルキル(メタ)アクリレートを含むモノマー混合物から好ましくは誘導される非イオン性アクリルポリマーである。

【0314】

好ましくは、第1のC_{1～4}アルキル(メタ)アクリレートは、エチルアクリレートであり、第2のC_{1～4}アルキル(メタ)アクリレートは、メチルメタクリレートである。

【0315】

好ましくは、非イオン性アクリルポリマー内のエチルアクリレートの相対的なモル含有量は、非イオン性アクリルポリマー内のメチルメタクリレートの相対的なモル含有量よりも大きい。

20

【0316】

好ましくは、第1のC_{1～4}アルキル(メタ)アクリレート、好ましくはエチルアクリレートと、第2のC_{1～4}アルキル(メタ)アクリレート、好ましくはメチルメタクリレートとのモル比は、5:1～1:3、より好ましくは4.5:1～1:2.5、なおより好ましくは4:1～1:2、なおより好ましくは3.5:1～1:1.5、さらにより好ましくは3:1～1:1、最も好ましくは2.5:1～1.5:1の範囲内、特に約2:1である。

【0317】

好ましくは、非イオン性アクリルポリマーは、100,000g/mol～2,000,000g/molの範囲内の重量平均分子量を有する。好ましい実施形態において、非イオン性アクリルポリマーは、少なくとも150,000または少なくとも200,000g/mol、好ましくは少なくとも250,000g/molまたは少なくとも300,000g/mol、より好ましくは約300,000g/mol～約2,000,000g/molの範囲、最も好ましくは約300,000g/mol～約1,500,000g/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 および M_v を決定するのに適した方法は、当業者に公知である。 M_w は、好ましくはレオロジー的な測定により決定され、一方、 M_w は、ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)によって決定することができる。

30

【0318】

好ましい実施形態において、非イオン性アクリルポリマーの重量平均分子量は、675,000±500,000g/mol、より好ましくは675,000±450,000g/mol、なおより好ましくは675,000±350,000g/mol、さらにより好ましくは675,000±300,000g/mol、最も好ましくは675,000±250,000g/mol、特に675,000±200,000g/molの範囲内である。

40

【0319】

非イオン性アクリルポリマーは、特定の平均分子量を有する単一の非イオン性アクリルポリマー、あるいは2、3、4または5つの非イオン性アクリルポリマー、例えば、同じ

50

化学的性質であるが、異なる平均分子量の非イオン性アクリルポリマー、異なる化学的性質であるが、同じ平均分子量の非イオン性アクリルポリマー、または異なる化学的性質でもあり、異なる分子量でもある非イオン性アクリルポリマーなどの、異なる非イオン性アクリルポリマーの混合物（ブレンド）を含むことができる。

【0320】

好ましい実施形態において、非イオン性アクリルポリマーは、第1のセグメント（S₁）に均一に分布されている。この実施形態によると、第1の薬理活性成分（A₁）および非イオン性アクリルポリマーは、第1のセグメント（S₁）が、第1の薬理活性成分（A₁）が非イオン性アクリルポリマーの不在下で存在する、または非イオン性アクリルポリマーが第1の薬理活性成分（A₁）の不在下で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント（S₁）内に好ましくは密接に均一に分布されている。10

【0321】

第1のセグメント（S₁）がフィルムコーティングされている場合、非イオン性アクリルポリマーは、好ましくは、第1のセグメント（S₁）の本体内に均一に分布されており、すなわち、フィルムコーティングは好ましくは非イオン性アクリルポリマーを含有していない。それにもかかわらず、フィルムコーティングは、それ自体、当然のことながら1つまたは複数のポリマーを含有しうるが、好ましくは、本体に含有されている非イオン性アクリルポリマーと異なっている。

【0322】

非イオン性アクリルポリマーは、好ましくは、1±15、より好ましくは1±11の範囲内のガラス転移温度（T_g）を有する。20

【0323】

非イオン性アクリルポリマーは、好ましくは、5±5、より好ましくは5±2の範囲内の最小膜形成温度（MFT）を有する。

【0324】

本発明の第1のセグメント（S₁）における使用に適した非イオン性アクリルポリマーは、例えばEvonikから市販されている。例えば、ポリ（エチルアクリレート-co-メチルメタクリレート）2:1の水性分散体として提供されるEudragit（登録商標）NE30D、Eudragit（登録商標）NE40DおよびEudragit（登録商標）NM30Dを、本発明の第1のセグメント（S₁）に使用することができる。これらの製品の特性に関する詳細は、例えば製品の仕様書を参照することができる。30

【0325】

好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー（C）は、イオン性アクリルポリマーである。

【0326】

好ましい実施形態において、イオン性アクリルポリマーは、第1のセグメント（S₁）内に均一に分布されている。この実施形態によると、第1の薬理活性成分（A₁）およびイオン性アクリルポリマーは、第1のセグメント（S₁）が、第1の薬理活性成分（A₁）がイオン性アクリルポリマーの不在下で存在する、またはイオン性アクリルポリマーが第1の薬理活性成分（A₁）の不在下で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント（S₁）内に好ましくは密接に均一に分布されている。40

【0327】

第1のセグメント（S₁）がフィルムコーティングされている場合、イオン性アクリルポリマーは、好ましくは、第1のセグメント（S₁）の本体内に均一に分布されており、すなわち、フィルムコーティングは好ましくはイオン性アクリルポリマーを含有していない。それにもかかわらず、フィルムコーティングは、それ自体、当然のことながら1つまたは複数のポリマーを含有しうるが、好ましくは、本体に含有されているイオン性アクリルポリマーと異なっている。

【0328】

好ましいイオン性アクリルポリマーは、アニオン性アクリルポリマーである。好ましい50

アニオン性アクリルポリマーには、1つまたは2つの異なるC₁~₄アルキル(メタ)アクリレートモノマーおよびアクリル酸などの共重合性のアニオン性モノマーのコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。好ましい代表例は、メチルアクリレート、メチルメタクリレートおよびメタクリル酸の三元コポリマーであり、モノマーの相対的なモル含有量は、好ましくは、メチルアクリレート>メチルメタクリレート>メタクリル酸である。好ましい実施形態において、アニオン性アクリルポリマーは、125,000±100,000g/mol、より好ましくは125,000±90,000g/mol、なにより好ましくは125,000±70,000g/mol、更により好ましくは125,000±60,000g/mol、最も好ましくは125,000±50,000g/mol、特に125,000±40,000g/molの範囲内の重量平均分子量を有する。約125,000g/molの平均分子量を有するポリ(メタクリル酸-co-メチルメタクリレート)1:2は、Eudragit(登録商標)FS100として市販されている。別の好ましい実施形態において、アニオン性アクリルポリマーは、280,000±250,000g/mol、より好ましくは280,000±200,000g/mol、なにより好ましくは280,000±180,000g/mol、なにより好ましくは280,000±160,000g/mol、更により好ましくは280,000±140,000g/mol、最も好ましくは280,000±120,000g/mol、特に280,000±100,000g/molの範囲内の重量平均分子量を有する。約280,000g/molの平均分子量を有するポリ(メチルアクリレート-co-メチルメタクリレート-co-メタクリル酸)7:3:1は、Eudragit(登録商標)FSとして市販されている。なお別の好ましい実施形態において、アニオン性アクリルポリマーは、1,250,000±1,000,000g/mol、より好ましくは1,250,000±900,000g/mol、なにより好ましくは1,250,000±800,000g/mol、なにより好ましくは1,250,000±700,000g/mol、最も好ましくは1,250,000±600,000g/mol、特に125,000±500,000g/molの範囲内の重量平均分子量を有する。この実施形態によると、好ましくは、アニオン性アクリルポリマーは、好ましくはペンタエリスリトールのアリルエーテルで任意選択で架橋されているポリアクリル酸である。ポリアクリル酸またはカルボマーは、Carbopol(登録商標)71Gとして市販されている。

【0329】

他の好ましいイオン性アクリルポリマーは、カチオン性アクリルポリマーである。好ましいカチオン性アクリルポリマーには、1つまたは2つの異なるC₁~₄アルキル(メタ)アクリレートモノマーおよびトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリドなどの共重合性のカチオン性モノマーのコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。好ましい代表例は、エチルアクリレート、メチルメタクリレートおよび低含有量の、第四級アンモニウム基を有するメタクリル酸エステル、好ましくはトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリドの三元コポリマーであり、モノマーの相対的なモル含有量は、好ましくは、メチルメタクリレート>エチルアクリレート>共重合性のカチオン性モノマーである。好ましくは、カチオン性アクリルポリマーは、32,000±30,000g/mol、より好ましくは32,000±27,000g/mol、なにより好ましくは32,000±20,000g/mol、さらにより好ましくは32,000±17,000g/mol、最も好ましくは32,000±13,000g/mol、特に32,000±10,000g/molの範囲内の重量平均分子量を有する。約32,000g/molの平均分子量をそれぞれ有するポリ(エチルアクリレート-co-メチルメタクリレート-co-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド)1:2:0.1および1:2:0.2は、Eudragit(登録商標)RS-POおよびEudragit(登録商標)RL-POとしてそれぞれ市販されている。トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリドの含有量がより低いので、Eudragit(登録商標)RS-POが特に好ましい。別の好

ましいカチオン性アクリルポリマーは、Eudragit (登録商標) RL100であり、これは、エチルアクリレート、メチルメタクリレートおよび低含有量の、第四級アンモニウム基を有するメタクリル酸エステルのコポリマーである。

【0330】

別の好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)は、ポリアルキレンである。

【0331】

持続性放出マトリックスの持続性放出マトリックス材料がポリアルキレンを含む場合、好ましくは、ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマーまたはロウ状材料を追加的に含まず、逆もまた同じである。しかし、持続性放出マトリックスの持続性放出マトリックス材料が、ポリアルキレン、ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマーおよび/またはロウ状材料の組合せを含むことは、原則的に可能である。

10

【0332】

好ましい実施形態において、ポリアルキレンは、第1のセグメント(S₁)内に均一に分布されている。この実施形態によると、第1の薬理活性成分(A₁)およびポリアルキレンは、第1のセグメント(S₁)が、第1の薬理活性成分(A₁)がポリアルキレンの不在下で存在する、またはポリアルキレンが第1の薬理活性成分(A₁)の不在下で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント(S₁)内に好ましくは密接に均一に分布されている。

20

【0333】

第1のセグメント(S₁)がフィルムコーティングされている場合、ポリアルキレンは、好ましくは、第1のセグメント(S₁)の本体内に均一に分布されており、すなわち、フィルムコーティングは好ましくはポリアルキレンを含有していない。それにもかかわらず、フィルムコーティングは、それ自体、当然のことながら1つまたは複数のポリマーを含有しうるが、好ましくは、本体に含有されているポリアルキレンと異なっている。

【0334】

好ましくは、ポリアルキレンは、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレンまたはこれらのコポリマーもしくは混合物から選択される。

【0335】

好ましくは、ポリアルキレンは、少なくとも10,000g/mol、好ましくは少なくとも20,000g/mol、より好ましくは約20,000g/mol～約1,000,000g/molの範囲、最も好ましくは約30,000g/mol～約100,000g/molの範囲の重量平均分子量(M_w)、また好ましくは粘度平均分子量(M)を有する。

30

【0336】

好ましくは、ポリアルキレンの分子量分散度M_w/M_nは、3.2±2.0、より好ましくは3.2±1.5、なおより好ましくは3.2±1.0、なおより好ましくは3.2±0.8、最も好ましくは3.2±0.6、特に3.2±0.4の範囲内である。

【0337】

ポリアルキレンは、好ましくは10,000～1,000,000mPa·s、より好ましくは15,000～950,000mPa·s、なおより好ましくは20,000から900,000mPa·s、なおより好ましくは23,000～850,000mPa·s、更により好ましくは25,000～800,000mPa·s、最も好ましくは28,000～750,000mPa·s、特に30,000～710,000mPa·sの、150でのブルックフィールド粘度を有する。

40

【0338】

ポリアルキレンは、特定の平均分子量を有する单一のポリアルキレン、あるいは2、3、4または5つのポリマー、例えば、同じ化学的性質であるが、異なる平均分子量のポリマー、異なる化学的性質であるが、同じ平均分子量のポリマー、または異なる化学的性質でもあり、異なる分子量でもあるポリマーなどの、異なるポリマーの混合物(ブレンド)

50

を含むことができる。

【0339】

好ましい実施形態において、合成または天然ポリマー(C)は、好ましくは36,000±1,000g/molの重量平均分子量M_wを有するポリイソブチレンである。

【0340】

好ましいポリイソブチレンには、Oppanol(登録商標)B10、Oppanol(登録商標)B11、Oppanol(登録商標)B12、Oppanol(登録商標)B13、Oppanol(登録商標)B14、およびOppanol(登録商標)B15が含まれる。

【0341】

別の好ましい実施形態において、持続性放出マトリックス材料は、好ましくは、
- グリセリド、とりわけ、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド；
- 脂肪酸と脂肪アルコールとのエステル；および
- パラフィン

からなる群から選択されるロウ状材料を含む。

【0342】

持続性放出マトリックスの持続性放出マトリックス材料がロウ状材料を含む場合、好ましくは、アクリルポリマーまたはポリアルキレンオキシドを追加的に含まず、逆もまた同じである。

【0343】

本明細書で使用されるとき、「ロウ状材料」は、加熱すると低粘度を有する液体形態に溶融し、冷却すると固体に再び固化する材料を指す。好ましくは、ロウ状材料は、少なくとも30、より好ましくは少なくとも35、なおより好ましくは少なくとも40、なお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、最も好ましくは少なくとも55、特に少なくとも60の融点を有する。

【0344】

ロウ状材料が、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドまたはこれらの混合物である、あるいはこれらを含む場合、好ましくはグリセロールとカルボン酸のモノ、ジまたはトリエステルであり、一方、カルボン酸は、好ましくは、脂肪酸、ヒドロキシ脂肪酸および芳香族酸からなる群から選択される。

【0345】

別の好ましい実施形態において、グリセリドは、脂肪酸マクロゴールグリセリド、例えば、十分に特徴決定されたPEGエステル、少量のグリセリドおよび遊離PEGから構成される非イオン性の水分散性界面活性剤とみなすこともできるGelucire 44/14などの、ラウロイルマクロゴールグリセリドである。

【0346】

脂肪酸の好ましいグリセリドには、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドおよびこれらの混合物、好ましくはC₆~C₂₂脂肪酸が含まれる。とりわけ好ましいものは、グリセロールベヘナート、グリセロールモノステアレート、グリセロールパルミトステアレートおよびグリセリルジステアレートなどのC₁₆~C₂₂脂肪酸の部分グリセリド、ならびにグリセロールトリステアレートなどのC₁₆~C₂₂脂肪酸のトリグリセリドである。

【0347】

用語「脂肪酸」は、当該技術分野において十分に認識されており、例えば、ミリストイシン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノエライジン酸、-リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸およびドコサヘキサエン酸などの不飽和の代表例、ならびにカプリル酸、カブリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸およびセロチン酸などの飽和の代表例が含まれる。

【0348】

10

20

30

40

50

用語「ヒドロキシ脂肪酸」も当該技術分野において十分に認識されており、例えば、2-ヒドロキシヘキサン酸、2-ヒドロキシオクタン酸、2-ヒドロキシデカン酸、2-ヒドロキシドデカン酸、-ヒドロキシラウリン酸、2-ヒドロキシテトラデカン酸、-ヒドロキシミリスチン酸、15-ヒドロキシペンタデカン酸、16-ヒドロキシヘキサデカン酸、-ヒドロキシパルミチン酸、12-ヒドロキシオクタデカン酸、-ヒドロキシステアリン酸および-ヒドロキシアラキジン酸が含まれる。

【0349】

脂肪酸およびヒドロキシ脂肪酸は、好ましくは飽和されている。

【0350】

口ウ状材料がジグリセリドまたはトリグリセリドである、あるいはこれらを含む場合、脂肪酸、ヒドロキシ脂肪酸および芳香族酸は、それぞれ同一または異なっていてもよい。

10

【0351】

本発明のこの実施形態によると、口ウ状材料は、好ましくはヨーロッパ薬局方に準じた硬い脂肪（アデプスソリダス（adeps solidus））である。

【0352】

好ましくは、口ウ状材料は、硬化ダイズ油、硬化パーム油、硬化ヒマシ油、硬化綿実油およびこれらの混合物からなる群から選択される、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドまたはこれらの混合物である。

【0353】

口ウ状材料が脂肪酸と脂肪アルコールとのエステルである、またはこれを含む場合、脂肪酸は、好ましくは飽和脂肪酸である。脂肪酸の好ましい例は、グリセリドに関して既に上記に記述されたものである。脂肪アルコールは、好ましくは脂肪酸から誘導され、また好ましくは飽和されている。

20

【0354】

脂肪酸と脂肪アルコールとのエステルの好ましい代表例には、ミツロウ、カルナウバロウ、カンデリラロウ、オーリクリーロウ、サトウキビロウ、セチルパルミテート、オレイルオレエート、ゲイロウおよびレタモ（retamo）ロウなどの天然のロウが含まれるが、これらに限定されない。

【0355】

口ウ状材料が、パラフィンである、またはこれを含む場合、パラフィンは、好ましくはヨーロッパ薬局方に準じた固体パラフィン（パラフィヌムソリダム（paraffinum solidum）、セレシン、ゼレシン（zerezin））である。

30

【0356】

口ウ状材料は、単一の口ウ状材料、またはそれ好ましくはグリセリド、とりわけモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド；脂肪酸と脂肪アルコールとのエステル；およびパラフィンからなる群から選択される2、3、4または5つの口ウ状材料などの異なる口ウ状材料の混合物（ブレンド）を含むことができる。

【0357】

好ましい実施形態において、口ウ状材料は、第1のセグメント（S₁）内に均一に分布されている。この実施形態によると、第1の薬理活性成分（A₁）および口ウ状材料は、第1のセグメント（S₁）が、第1の薬理活性成分（A₁）が口ウ状材料の不在下で存在する、または口ウ状材料が第1の薬理活性成分（A₁）の不在下で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント（S₁）内に好ましくは密接に均一に分布されている。

40

【0358】

第1のセグメント（S₁）がフィルムコーティングされている場合、口ウ状材料は、好ましくは、第1のセグメント（S₁）内に均一に分布されており、すなわち、フィルムコーティングは好ましくは口ウ状材料を含有していない。それにもかかわらず、フィルムコーティングは、それ自体、当然のことながら1つまたは複数の口ウ状材料を含有しうるが、好ましくは、本体に含有されている口ウ状材料と異なっている。

【0359】

50

本発明の医薬剤形における使用に適したロウ状材料は、市販されており、例えば、Cera alba、Cera flava、Kolliwax（商標）HCO、Dynasan（登録商標）118、Compritol（登録商標）888ATO、Precirol（登録商標）ATO5、Gelucire（登録商標）44/14などである。これらの製品の特性に関する詳細は、例えば製品の仕様書を参照することができる。

【0360】

ロウ状材料の総含有量は、好ましくは、持続性放出マトリックスの総重量に対して、5.0～95wt%、より好ましくは7～90wt%、なおより好ましくは9～85wt%、なおより好ましくは11～80wt%、最も好ましくは13～75wt%、特に15～70wt%の範囲内である。

10

【0361】

好ましくは、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、1～90wt%、より好ましくは3～85wt%、なおより好ましくは5～80wt%、なおより好ましくは7～75wt%、最も好ましくは10～70wt%、特に15～65wt%の範囲内である。

【0362】

好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、少なくとも2wt%、より好ましくは少なくとも5wt%、なおより好ましくは少なくとも10wt%、なおより好ましくは少なくとも15wt%、特に少なくとも20wt%である。

20

【0363】

好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、10±8wt%、より好ましくは10±6wt%、最も好ましくは10±4wt%、特に10±2wt%の範囲内である。

【0364】

別の好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、15±12wt%、より好ましくは15±10wt%、最も好ましくは15±7wt%、特に15±3wt%の範囲内である。

【0365】

なお別の好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、20±16wt%、より好ましくは20±12wt%、最も好ましくは20±8wt%、特に20±4wt%の範囲内である。

30

【0366】

なお別の好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、25±20wt%、より好ましくは25±15wt%、最も好ましくは25±10wt%、特に25±5wt%の範囲内である。

【0367】

更に好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、30±20wt%、より好ましくは30±15wt%、最も好ましくは30±10wt%、特に30±5wt%の範囲内である。

40

【0368】

なお更に好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、35±20wt%、より好ましくは35±15wt%、最も好ましくは35±10wt%、特に35±5wt%の範囲内である。

【0369】

なお更に好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S₁）の総重量に基づいて、40±20wt%、より好ましくは40±15wt%、最も好ましくは40±10wt%、特に40±5wt%の範囲内である。

【0370】

なお更に好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント（S

50

₁) の総重量に基づいて、45±20wt%、より好ましくは45±15wt%、最も好ましくは45±10wt%、特に45±5wt%の範囲内である。

【0371】

別の好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、50±20wt%、より好ましくは50±15wt%、最も好ましくは50±10wt%、特に50±5wt%の範囲内である。

【0372】

なお更に好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、55±20wt%、より好ましくは55±15wt%、最も好ましくは55±10wt%、特に55±5wt%の範囲内である。

10

【0373】

別の好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、60±20wt%、より好ましくは60±15wt%、最も好ましくは60±10wt%、特に60±5wt%の範囲内である。

【0374】

なお更に好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、65±20wt%、より好ましくは65±15wt%、最も好ましくは65±10wt%、特に65±5wt%の範囲内である。

20

【0375】

別の好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、70±20wt%、より好ましくは70±15wt%、最も好ましくは70±10wt%、特に70±5wt%の範囲内である。

【0376】

なお更に好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、75±20wt%、より好ましくは75±15wt%、最も好ましくは75±10wt%、特に75±5wt%の範囲内である。

30

【0377】

別の好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、80±20wt%、より好ましくは80±15wt%、最も好ましくは80±10wt%、特に80±5wt%の範囲内である。

30

【0378】

好ましくは、ロウ状材料と第1の薬理活性成分(A₁)との相対的な重量比は、20:1~1:20、より好ましくは15:1~1:15、なおより好ましくは10:1~1:10、なおより好ましくは7:1~1:7、最も好ましくは5:1~1:5、特に2:1~1:2または1:1~1:3の範囲内である。

40

【0379】

好ましくは存在する第1の薬理活性成分(A₁)および任意選択で存在する持続性放出マトリックス材料のほかに、第1のセグメント(S₁)は、酸化防止剤、防腐剤、滑沢剤、可塑剤、充填剤/結合剤などの医薬剤形に従来含有される追加の医薬添加剤を、従来の量で任意選択で更に含むことができる。

【0380】

当業者は、適切な更なる添加剤、ならびにこれらの添加剤それぞれの分量を容易に決定することができる。薬学的に許容可能な担体および添加剤の特定の例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)に記載されている。

【0381】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する場合、第1のセグメント(S₁)は、崩壊剤を含有しない。

50

【0382】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する場合、第1のセグメント(S₁)は、酸化防止剤を更に含む。適切な酸化防止剤には、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化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およびこれらの誘導体、安息香酸コニフェリル、ノルジヒドログアヤレト酸、ガルス酸エステル、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および-トコフェロールが含まれる。酸化防止剤は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、好ましくは0.005wt%～10wt%、より好ましくは0.01wt%～8wt%、最も好ましくは0.04wt%～6wt%の分量で存在する。

10

【0383】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する場合、第1のセグメント(S₁)は、酸、好ましくはカルボン酸、より好ましくはマルチカルボン酸(multi carboxylic acid)、特にクエン酸を更に含む。酸の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、好ましくは0.01wt%～約20wt%の範囲、より好ましくは0.02wt%～約10wt%の範囲、なにより好ましくは0.05wt%～約5wt%の範囲、最も好ましくは0.1wt%～約1.0wt%の範囲である。

20

【0384】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する場合、第1のセグメント(S₁)は、少なくとも1つの滑沢剤を含有する。別の好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、滑沢剤を含有しない。

20

【0385】

とりわけ好ましい滑沢剤は、

- ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸；
- グリセロールのモノ、ジおよびトリエステルと、200～4000g/molの範囲内の分子量を有するマクロゴールのジおよびモノエステル、例えば、マクロゴールグリセロールカプリロカブレート、マクロゴールグリセロールラウレート、マクロゴールグリセロロココエート(macrogllycerol ester of cocoate)、マクロゴールグリセロールリノレート、マクロゴール-20-グリセロールモノステアレート、マクロゴール-6-グリセロールカプリロカブレート、マクロゴールグリセロールオレエート、マクロゴールグリセロールステアレート、マクロゴールグリセロールヒドロキシステアレートおよびマクロゴールグリセロールリジノレエートとの混合物などの、ポリオキシエチレングリセロール脂肪酸エステル；

30

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

- 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-オールおよび2-ヘキシルデカン-1-オールなどの、直鎖または分岐鎖でありうる脂肪アルコール；ならびに

40

- 10,000～60,000g/molの間の分子量を有するポリエチレングリコール

から選択される。

【0386】

特に好ましい滑沢剤は、ステアリルアルコール、ステアリン酸、およびステアリン酸カルシウムまたはこれらの混合物を含む。

【0387】

好ましくは、滑沢剤の量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、0.01wt%～約10または15wt%の範囲、より好ましくは0.05wt%～約10wt%の範囲、最も好ましくは0.1wt%～約5wt%または1.5wt%～約8wt%の範

50

囲、特に0.1wt%～約1wt%または3～約7wt%の範囲である。

【0388】

第1のセグメント(S₁)が1つを超える滑沢剤を含有する場合、好ましくは、滑沢剤の総含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、1wt%～約20wt%の範囲、より好ましくは5wt%～約18wt%の範囲、最も好ましくは7wt%～約15wt%の範囲、特に8wt%～約12wt%の範囲である。

【0389】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する場合、第1のセグメント(S₁)は、可塑剤を更に含む。可塑剤は、持続性放出マトリックス材料の加工性を改善する。好ましい可塑剤は、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、クエン酸トリエチル(TEC)、トリアセチン、脂肪酸、脂肪酸エステル、ロウおよび/または微晶質ロウである。特に好ましい可塑剤は、PEG6000などのポリエチレングリコールである。更に特に好ましい可塑剤は、クエン酸トリエチル(TEC)、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウムおよびステアリルアルコールまたはこれらの混合物を含む。

10

【0390】

好ましくは、可塑剤の含有量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、0.5～30wt%、より好ましくは1～25wt%、なにより好ましくは2wt%～22wt%、なにより好ましくは5wt%～21wt%、最も好ましくは7～20wt%、特に8wt%～19wt%の範囲内である。

20

【0391】

第1のセグメント(S₁)が1つを超える可塑剤を含有する場合、好ましくは、可塑剤の総量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に基づいて、3wt%～約30wt%、より好ましくは5wt%～約25wt%の範囲、最も好ましくは7wt%～約15wt%の範囲、特に8wt%～約20wt%の範囲の範囲にある。

【0392】

可塑剤は、時々、滑沢剤として作用することができ、滑沢剤は、時々、可塑剤として作用することができる。

【0393】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する場合、第1のセグメント(S₁)は、充填剤/結合剤を更に含む。好ましい充填剤/結合剤は、セルロース、セルロースエーテルおよびセルロースエステルなどのセルロース誘導体、リン酸三カルシウム、ポロキサマー(例えばLutrool(登録商標)F68)、ならびにイソマルトから選択される。特に好ましい充填剤/結合剤は、セルロースエステルおよ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。

30

【0394】

充填剤/結合剤、好ましくはHPMCの量は、第1のセグメント(S₁)の総重量に対して、好ましくは0.1wt%～約30wt%、より好ましくは1.0wt%～約20wt%の範囲、最も好ましくは2.0wt%～約18wt%の範囲の範囲にある。

40

【0395】

好ましい実施形態において、エタノール水溶液における任意の溶解度を有しうる好ましくは存在する第1の薬理活性成分(A₁)のほかに、第1のセグメント(S₁)の総重量に対して、本発明の第1のセグメント(S₁)は、好ましくは最大で25wt%、より好ましくは最大で20wt%、なにより好ましくは最大で15wt%、なにより好ましくは最大で10wt%、さらにより好ましくは最大で5.0wt%、最も好ましくは最大で2.5wt%、特に最大で1.0wt%の、少なくとも100mg/m¹の溶解度、より好ましくは少なくとも75g/m¹の溶解度、なにより好ましくは少なくとも50mg/m¹の溶解度、なにより好ましくは少なくとも25mg/m¹の溶解度、さらにより好ましくは少なくとも10mg/m¹の溶解度、最も好ましくは少なくとも5.0mg/m¹の

50

溶解度、特に少なくとも 1.0 mg / ml の溶解度をエタノール水溶液 (40 vol %) において室温で有する、成分 (持続性放出マトリックス材料、添加剤など) を含有する。

【0396】

第 1 のセグメント (S₁) の総重量に対する、第 1 の薬理活性成分 (A₁)、持続性放出マトリックス材料および添加剤の好ましい含有量を、本明細書下記の表に実施形態 B¹ ~ B⁴ としてまとめる。

【0397】

【表 7】

| wt.-% | B ¹⁷ | B ¹⁸ | B ¹⁹ | B ²⁰ |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第 1 の薬理活性成分 (A ₁) | 40±30 | 40±20 | 40±10 | 40±5 |
| 合成または天然ポリマー (C) | 50±30 | 50±20 | 50±10 | 50±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

10

【0398】

【表 8】

| wt.-% | B ²¹ | B ²² | B ²³ | B ²⁴ |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第 1 の薬理活性成分 (A ₁) | 30±25 | 30±20 | 30±10 | 30±5 |
| 合成または天然ポリマー (C) | 50±30 | 50±20 | 50±10 | 50±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

20

【0399】

【表 9】

| wt.-% | B ²⁵ | B ²⁶ | B ²⁷ | B ²⁸ |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第 1 の薬理活性成分 (A ₁) | 20±15 | 20±12.5 | 20±10 | 20±5 |
| 合成または天然ポリマー (C) | 60±30 | 60±20 | 60±10 | 60±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

30

【0400】

【表 10】

| wt.-% | B ²⁹ | B ³⁰ | B ³¹ | B ³² |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第 1 の薬理活性成分 (A ₁) | 20±15 | 20±12.5 | 20±10 | 20±5 |
| 合成または天然ポリマー (C) | 50±30 | 50±20 | 50±10 | 50±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

40

【0401】

【表 11】

| wt.-% | B ³³ | B ³⁴ | B ³⁵ | B ³⁶ |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第 1 の薬理活性成分 (A ₁) | 20±15 | 20±12.5 | 20±10 | 20±5 |
| 合成または天然ポリマー (C) | 40±30 | 40±20 | 40±10 | 40±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

40

【0402】

【表 12】

| wt.-% | B ³⁷ | B ³⁸ | B ³⁹ | B ⁴⁰ |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第 1 の薬理活性成分 (A ₁) | 10±7.5 | 10±7.5 | 10±5 | 10±5 |
| 合成または天然ポリマー (C) | 50±30 | 50±20 | 50±10 | 50±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

【0403】

【表13】

| wt.-% | B ⁴¹ | B ⁴² | B ⁴³ | B ⁴⁴ |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 第1の薬理活性成分 (A ₁) | 5±4 | 5±4 | 5±3 | 5±3 |
| 合成または天然ポリマー (C) | 70±20 | 70±15 | 70±10 | 70±5 |
| 医薬添加剤 | 20±20 | 20±20 | 20±20 | 20±20 |

【0404】

好ましくは、第1のセグメント (S₁) は、第1の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する。好ましくは、持続性放出マトリックスは、第1のセグメント (S₁) からの第1の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する。

10

【0405】

好ましくは、インビトロ条件下において、モノリシック医薬剤形は、30分後に0.1 ~ 75%、240分後に0.5 ~ 99%、480分後に1.0 ~ 100%、720分後に2.5 ~ 100%の第1の薬理活性成分 (A₁) を放出した。

【0406】

適切なインビトロ条件は、当業者に公知である。この点において、例えばヨーロッパ薬局方を参照することができる。好ましくは、放出プロファイルは、以下の条件：パドル装置、50 rpm、37 ± 5、900 mL の 0.1 M HCl (pH 1.0) または模擬腸液 pH 6.8 (リン酸緩衝液) または pH 4.5 によって測定される。別の好ましい実施形態において、パドルの回転速度は、75 rpm に増加される。別の好ましい実施形態において、放出プロファイルは、以下の条件：バスケット方法、75 rpm、37 ± 5、900 mL の 0.1 N HCl、または 900 mL の SIF sp (pH 6.8)、または 900 mL の 0.1 N HCl + 40% エタノールによって決定される。

20

【0407】

好ましい放出プロファイル R¹⁰ ~ R¹⁷ を、本明細書下記の表にまとめる [全てのデータは、放出された第1の薬理活性成分 (A₁) の wt %]。

【0408】

【表14】

| 時間 | R ¹⁰ | R ¹¹ | R ¹² | R ¹³ | R ¹⁴ | R ¹⁵ | R ¹⁶ | R ¹⁷ |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 60分 | 0-60 | 0-10 | 2-20 | 4-20 | 5-30 | 15-40 | 15-50 | 20-65 |
| 120分 | 0-90 | 1-60 | 5-30 | 10-35 | 10-35 | 20-55 | 25-80 | 30-90 |
| 240分 | 1-99 | 5-95 | 15-45 | 25-85 | 15-45 | 40-80 | 35-100 | 50-95 |
| 480分 | 5-100 | 7-100 | 25-85 | 60-100 | 20-60 | 60-100 | 45-100 | 70-100 |
| 720分 | 10-100 | 10-100 | 35-100 | 80-100 | 30-80 | >80 | >80 | 70-100 |
| 960分 | 20-100 | 15-100 | 50-100 | >90 | 40-90 | >90 | >90 | >80 |
| 1440分 | 50-100 | 30-100 | 60-100 | >99 | >60 | >99 | >99 | >90 |
| 2160分 | >80 | >80 | >80 | | >80 | | | >99 |

30

【0409】

更に好ましい放出プロファイル R¹⁸ ~ R²⁴ を、本明細書下記の表にまとめる [全てのデータは、放出された第1の薬理活性成分 (A₁) の wt %]。

40

【0410】

【表15】

| 時間 | R ¹⁸ | R ¹⁹ | R ²⁰ | R ²¹ | R ²² | R ²³ | R ²⁴ |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 15分 | 3±3 | 2±2 | 11±5 | 1±1 | 14±5 | 6±4 | 2±2 |
| 30分 | 12±6 | 4±3 | 16±5 | 1±1 | 23±8 | 9±4 | 5±3 |
| 45分 | 25±10 | 6±5 | 21±5 | 1±1 | 33±8 | 12±5 | 7±5 |
| 60分 | 32±10 | 7±5 | 25±10 | 1±1 | 45±10 | 14±5 | 9±5 |
| 120分 | 60±12 | 13±5 | 39±10 | 46±10 | 70±20 | 21±8 | 22±10 |
| 240分 | 88±10 | 29±10 | 61±10 | 84±16 | 86±14 | 31±8 | 56±25 |
| 480分 | 95±5 | 58±25 | 86±15 | 99±1 | 92±8 | 46±8 | 94±6 |
| 720分 | 99±1 | 78±22 | 90±10 | | 92±8 | 57±8 | 95±5 |
| 735分 | | 80±20 | 91±9 | | 92±8 | 59±15 | 99±1 |

10

【0411】

特に好ましい実施形態では、ヨーロッパ薬局方に準じたパドル方法を50rpmで使用する、900mLの0.1N HCl (pH 1.0)のインビトロ条件下において、生理学的な条件下で1時間後、モノリシック医薬剤形は、医薬剤形に元々含有されていた第1の薬理活性成分(A₁)の総量に対して、最大で55%、より好ましくは最大で50%、なおより好ましくは最大で45%、最も好ましくは最大で42%、特に最大で39%の第1の薬理活性成分(A₁)を放出した。

【0412】

別の特に好ましい実施形態では、ヨーロッパ薬局方に準じたパドル方法を50rpmで使用する、900mLの0.1N HCl (pH 1.0)のインビトロ条件下において、生理学的な条件下で30分後、モノリシック医薬剤形は、医薬剤形に元々含有されていた第1の薬理活性成分(A₁)の総量に対して、最大で50%、より好ましくは最大で45%、なおより好ましくは最大で40%、更により好ましくは最大で35%、なおより好ましくは最大で30%、最も好ましくは最大で28%、特に最大で26%の第1の薬理活性成分(A₁)を放出した。

20

【0413】

別の好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、第1の薬理活性成分(A₁)と、更なる薬理活性成分(A_f)とを含有する。この実施形態によると、好ましくは、第1の薬理活性成分(A₁)、更なる薬理活性成分(A_f)および即時放出マトリックス材料または持続性放出マトリックス材料は、第1のセグメント(S₁)が、第1の薬理活性成分(A₁)が、更なる薬理活性成分(A_f)および即時放出マトリックス材料もしくは持続性放出マトリックス材料のいずれかの不在下で存在する；または、更なる薬理活性成分(A_f)が、第1の薬理活性成分(A₁)および即時放出マトリックス材料もしくは持続性放出マトリックス材料の不在下で存在する；または、即時放出マトリックス材料もしくは持続性放出マトリックス材料のいずれかが、第1の薬理活性成分(A₁)および更なる薬理活性成分(A_f)の不在下で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント(S₁)内に密接に均一に分布されている。

30

【0414】

更なる薬理活性成分(A_f)は、好ましくは、第1の薬理活性成分(A₁)と異なる。

40

【0415】

第1の薬理活性成分(A₁)の化学的性質に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、更なる薬理活性成分(A_f)にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0416】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)が第1の薬理活性成分(A₁)および更なる薬理活性成分(A_f)を含む場合、更なる薬理活性成分(A_f)は、モノリシック医薬剤形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、使用される薬理活性成分、治療される状態、前記状態の重症度、治療される患者、および薬理活性成分が含有され

50

ているモノリシック医薬剤形またはセグメントが、即時または遅延放出用に設計されているかによって変わる。

【0417】

それぞれ第1のセグメント(S_1)の総重量に対するおよびモノリシック医薬剤形の総重量に対する更なる薬理活性成分(A_f)の含有量に関して、第1の薬理活性成分(A_1)の含有量に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、更なる薬理活性成分(A_f)の含有量にも適宜当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0418】

好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分(A_f)の総含有量と、第1の薬理活性成分(A_1)の総含有量との相対的な重量比 [$A_f : A_1$] は、 $(60 \pm 10) : 1$ 、 $(50 \pm 10) : 1$ 、 $(40 \pm 10) : 1$ 、 $(30 \pm 10) : 1$ 、 $(20 \pm 5) : 1$ 、 $(15 \pm 5) : 1$ 、 $(10 \pm 5) : 1$ 、 $(5 \pm 3) : 1$ 、 $(3 \pm 2) : 1$ 、 $(2 \pm 1) : 1$ または $1 : 1$ の範囲内である。
10

【0419】

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A_1)の総含有量と、更なる薬理活性成分(A_f)の総含有量との相対的な重量比 [$A_1 : A_f$] は、 $(60 \pm 10) : 1$ 、 $(50 \pm 10) : 1$ 、 $(40 \pm 10) : 1$ 、 $(30 \pm 10) : 1$ 、 $(20 \pm 5) : 1$ 、 $(15 \pm 5) : 1$ 、 $(10 \pm 5) : 1$ 、 $(5 \pm 3) : 1$ 、 $(3 \pm 2) : 1$ 、 $(2 \pm 1) : 1$ または $1 : 1$ の範囲内である。
20

【0420】

第1のセグメント(S_1)が第1の薬理活性成分(A_1)および更なる薬理活性成分(A_f)を含む場合、第1のセグメント(S_1)は、好ましくは、第1の薬理活性成分(A_1)および更なる薬理活性成分(A_f)を、同じ放出様式に従って放出する。この点において、用語「放出様式」は、好ましくは、一般的用語「持続性放出」または「即時放出」を指すのみであり、すなわち、同じ放出様式に従って放出される2つの化合物であっても、所定の時間間隔の間に放出されるそれぞれの絶対的量が変わりうる。

【0421】

したがって、第1の薬理活性成分(A_1)および更なる薬理活性成分(A_f)が、同じ放出様式に従ってセグメント(S_1)から放出される場合、好ましくは、それらは両方とも、即時放出プロファイルまたは持続性放出プロファイルのいずれかを示す。
30

【0422】

好ましい実施形態において、セグメント(S_1)は、第1の薬理活性成分(A_1)および更なる薬理活性成分(A_f)の即時放出を提供する。この実施形態によると、第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、更なる薬理活性成分(A_f)の即時放出にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0423】

別の好ましい実施形態において、セグメント(S_1)は、第1の薬理活性成分(A_1)および更なる薬理活性成分(A_f)の持続性放出を提供する。この実施形態によると、第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、更なる薬理活性成分(A_f)の持続性放出にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。
40

【0424】

好ましくは、放出プロファイル、好ましくは存在する第1の薬理活性成分(A_1)、任意選択で存在する更なる薬理活性成分(A_f)および任意選択で存在する、第1のセグメント(S_1)の医薬添加剤は、貯蔵において、好ましくは高温、例えば40°での密閉容器中に3か月間の貯蔵において安定している。

【0425】

放出プロファイルに関して、「安定」とは、好ましくは、初期放出プロファイルを貯蔵後の放出プロファイルと任意の所定の時点で比較すると、放出プロファイルが、20%
50

以下、より好ましくは 15 % 以下、なおより好ましくは 10 % 以下、なおより好ましくは 7.5 % 以下、最も好ましくは 5.0 % 以下、特に 2.5 % 以下の偏差を互いに有することを意味する。

【0426】

薬理活性成分および医薬添加剤に関連して、「安定」とは、好ましくは、セグメントおよびモノリシック医薬剤形が医薬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。

【0427】

好ましくは 4 週間、より好ましくは 6 か月間の 40 および 75 % の相対湿度での貯蔵後、第 1 のセグメント (S₁) および医薬剤形それぞれの好ましくは存在する第 1 の薬理活性成分 (A₁) の含有量は、貯蔵前の元々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 %、なおより好ましくは少なくとも 99.0 %、なお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 % の量になる。

10

【0428】

好ましい実施形態において、第 1 のセグメント (S₁) は、少なくとも 300 N の破壊強さを有する。

【0429】

好ましくは、機械的特性、特に破壊強さは、持続性放出マトリックス材料の存在および空間分布に実質的に依存しているが、典型的には、その単なる存在だけでは前記の特性を達成するために十分ではない。

20

【0430】

別の好ましい実施形態において、機械的特性、特に破壊強さは、即時放出マトリックス材料の存在および空間分布に実質的に依存しているが、典型的には、その単なる存在だけでは前記の特性を達成するために十分ではない。

【0431】

有益な機械的特性は、薬理活性成分、任意選択の持続性放出マトリックス材料または任意選択の即時放出マトリックス材料、および任意選択で更なる添加剤を、医薬剤形の従来の調製プロセスを用いて単に加工することによって自動的に達成されうるものではない。事実、通常は、適切な装置を調製のために選択しなければならず、重要な加工パラメーター、特に圧力 / 力、温度および時間を調整しなければならない。したがって、従来の装置が使用される場合であっても、プロセスプロトコールを、必要とされる基準に合わせるために、通常、適合させなければならない。

30

【0432】

一般に、望ましい特性は、第 1 のセグメント (S₁) の調製の際に、

- 適切な構成成分が
- 適切な量で、
- 十分な圧力に、
- 十分な温度で、
- 十分な時間にわたって

40

曝露されたときにおいてのみ、得ることができる。

【0433】

したがって、使用される装置にかかわらず、プロセスプロトコールを、必要とされる基準に合わせるために適合させなければならない。したがって、破壊強さは、組成と分けることができる。

【0434】

第 1 のセグメント (S₁) は、好ましくは少なくとも 300 N、少なくとも 400 N または少なくとも 500 N、好ましくは少なくとも 600 N、より好ましくは少なくとも 700 N、なおより好ましくは少なくとも 800 N、なおより好ましくは少なくとも 1000 N、最も好ましくは少なくとも 1250 N、特に少なくとも 1500 N の破壊強さを有

50

する。

【0435】

医薬剤形またはセグメントの「破壊強さ」（破碎に対する抵抗力）は、当業者に公知である。この点において、例えば、W. A. Ritschel、Die Tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002（非特許文献1）、H. Liebermannら、Pharmaceutical dosage forms: Pharmaceutical dosage forms, Vol. 2, Informa Healthcare; 第2版、1990およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 第1版を参照することができる。

10

【0436】

本明細書の目的において、破壊強さは、好ましくは、医薬剤形およびセグメントをそれぞれ破断するために必要な力の量（＝破壊力）と定義される。したがって、本明細書の目的において、モノリシック医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、破壊されるとき、すなわち互いに分離される少なくとも2つの独立した部分に破断されるとき、望ましい破壊強さを好ましくは示していない。しかし別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、測定の際に測定された最高の力から力が25%（閾値）減少する場合に、破壊されたと考慮される（下記を参照すること）。

20

【0437】

好ましくは、本発明の第1のセグメント（S₁）は、破壊強さに起因して、例えば、乳棒および乳鉢、ハンマー、木槌または他の微粉碎の通常の手段などの従来の手段により、この目的のための開発された特定のデバイス（医薬剤形破碎機）において力を適用することにより微粉碎することができない点において、従来の医薬剤形およびセグメントと、それぞれ区別される。この点において、「微粉碎」は、小さな粒子に崩すことを意味する。微粉碎の回避は、経口または非経口、特に静脈内または経鼻乱用を実質的に除外する。

【0438】

好ましくは、第1のセグメント（S₁）は、改変防止性であり、摩碎に対して抵抗力を提供する。

30

【0439】

従来の医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、典型的には200Nをはるかに下回る破壊強さを有する。

【0440】

従来の丸形医薬剤形およびセグメントの破壊強さは、それぞれ以下の実験式から推定することができる。

$$\text{破壊強さ [N]} = 10 \times \text{医薬剤形 / セグメントの直径 [mm]}$$

【0441】

したがって前記の実験式によると、少なくとも300Nの破壊強さを有する丸形医薬剤形 / セグメントは、少なくとも30mmの直径を必要とする。しかし、そのような粒子は、嚥下することができず、そのような粒子を含有する医薬剤形は言うまでもないことがある。上記の実験式は、従来のものではなく、かなり特別なものである本発明の第1のセグメント（S₁）には、好ましくは適用されない。

40

【0442】

更に、実際の平均咀嚼力は、約220Nである（例えば、P. A. Proeschelら、J. Dent. Res. 2002, 81(7), 464~468を参照すること）。このことは、それぞれ200Nをはるかに下回る破壊強さを有する従来の医薬剤形およびセグメントが、自然の咀嚼により破碎されうること、一方、本発明の第1のセグメント（S₁）が、好ましくは破碎されえないことを意味する。

【0443】

なお更に、約9.81m/s²の重力加速度を適用すると、300Nは30kgを超える。

50

る重力に相当し、すなわち、本発明の第1のセグメント(S₁)は、微粉碎されることなく30kgを超える重量に好ましくは耐えることができる。

【0444】

破壊強さを測定する方法は、当業者に公知である。適切なデバイスは市販されている。

【0445】

例えば、破壊強さ(破碎に対する抵抗力)は、ヨーロッパ薬局方5.0, 2.9.8または6.0, 2.09.08「医薬剤形の破碎に対する抵抗力」に従って測定することができる。セグメントを、医薬剤形と同じまたは同様の破壊強さ試験に付すことができる。試験は、破碎により分断するために必要な力で測定した、医薬剤形およびセグメントそれぞれの破碎に対する抵抗力を、確定された条件下において決定することが意図される。装置は、互いに対向する、一方が他方に向かって移動する、2つのあごから構成される。あごの平坦面は、移動の方向に対して垂直である。あごの破碎面は、平坦であり、医薬剤形およびセグメントそれぞれの接触区域よりも大きい。装置は、1ニュートンの精度の系を使用して目盛り付けされている。医薬剤形およびセグメントは、適切な場合には各医薬剤形およびセグメントそれぞれの測定のために形状、割線(break-mark)および銘刻を、力の適用方向(および破壊強さが測定される伸びの方向)に対して同じように配列することを考慮して、それぞれあごの間に配置される。測定は、全ての破片がそれぞれの決定の前に全て除去されるように注意しながら、10個の医薬剤形およびセグメントそれぞれに対して実施される。結果は、測定された力の平均、最小および最大値で表され、全てニュートンで表される。

10

20

30

【0446】

破壊強さ(破壊力)についての同様の記載を米国薬局方において見出すことができる。破壊強さは、そこに記載されている方法に従って代替的に測定することができ、そこには、破壊強さは、医薬剤形およびセグメントをそれぞれ特定の平面において破損(すなわち、破壊)させるために必要な力と記述されている。医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、一方が移動して医薬剤形およびセグメントのそれぞれに十分な力を適用して破断を引き起こす、2つのプラテンの間に一般に配置される。従来の丸形(円形断面)医薬剤形およびセグメントそれぞれにおいて、荷重は、直径にわたって生じ(時々、直径荷重(diameteral loading)と呼ばれる)、破断は平面に生じる。医薬剤形およびセグメントそれぞれの破壊力は、薬学文献において一般的に硬度と呼ばれるが、この用語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力を指す。破碎強さという用語も、圧密荷重の適用に対する医薬剤形およびセグメントそれぞれの抵抗力を記載するために頻繁に使用されている。この用語は、硬度よりも正確に試験の真の性質を記載しているが、医薬剤形およびセグメントそれが試験の際に実際に破碎することを示唆しているが、多くの場合にそのようなことはない。

30

【0447】

あるいは、破壊強さ(破碎に対する抵抗力)は、WO2008/107149に従って測定することができ、ヨーロッパ薬局方に記載されている方法の改変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「Zwick Z 2.5」材料試験器であり、F_{max} = 2.5kN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、test Controlソフトウェアを伴っている。測定は、ねじ込み式インサートを有する圧力ピストン、およびシリンダー(直径10mm)、F_{max} 1kN、直径 = 8mm、クラス0.5では10Nから、クラス1では2NからISO 7500-1、DIN 55350-18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実施され(Zwick 総力F_{max} = 1.45kN)(全ての装置は、Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Germany製)、試験器の注文番号はBTC-FR2.5TH.D09であり、力変換器の注文番号はBTC-LC0050N.P01であり、心立デバイスの注文番号はB070000S06である。

40

50

【0448】

好みの実施形態において、モノリシック医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、少なくとも2つの別個の片に破断されると、破壊されたと考慮される。

【0449】

第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)が異なる破壊強さを有する場合、両方のセグメントの破壊強さは、剤形の形状およびセグメントの相対位置に応じて、別個に、または一緒に決定されてもよい。例えば、より低い破壊強さを有するセグメントがより高い破壊強さを有するセグメントを囲んでいる場合(図1を参照すること)、剤形をそのまま従来の破壊強さ試験に付すことができる。その結果、より弱い外側セグメントがまず壊れ、したがって第1の破壊強さ値を提供し、続いてより強い内側セグメントが壊れて、第2の破壊強さ値を提供する。しかし、セグメントを互いに分離すること、およびそれらの破壊強さを別個に独立して測定することも可能である。セグメントの分離は、例えば、加熱されてもよい金属ブレードを有するナイフを用いて、または当業者に利用可能な任意の他の手段により達成されうる。あるいは、セグメントを互いに別個に調製することができ、分離されたセグメントの破壊強さを独立して測定することができる。

10

【0450】

本発明の第1のセグメント(S_1)は、好みの広範囲の温度にわたる機械的強度を示し、破壊強さ(破碎に対する抵抗力)に加えて、任意選択で、十分な硬度、耐衝撃性、衝撃弾性(impact elasticity)、引張り強さ、および/または弾性率も、任意選択で、低温(例えば、-24未満、-40未満もしくは可能であれば液体窒素中)においても示し、このため、自然な咀嚼、乳鉢における摩碎、叩きつぶしなどより微粉碎することが実質的に不可能である。したがって、好みの本発明の第1のセグメント(S_1)の比較的高い破壊強さは、低および超低温であっても、例えば、モノリシック医薬剤形が、脆性を増加させるために、例えば-25未満、-40未満、さらには液体窒素の温度に最初に冷却されても維持される。

20

【0451】

本発明の第1のセグメント(S_1)は、ある程度の破壊強さによって特徴付けられる。このことは、ある程度の硬度も示さなければならないことを意味しない。硬度と破壊強さは異なる物理的特性である。したがって、第1のセグメント(S_1)の好みの改変防止性は、第1のセグメント(S_1)の硬度に必ずしも依存するものではない。例えば、その破壊強さ、衝撃強さ、弾性率および引張り強さのそれぞれに起因して、第1のセグメント(S_1)は、例えば、ハンマーを使用した外力を及ぼしたとき、例えば可塑的に変形しうるが、微粉碎される、すなわち多数の破片に崩されることはない。換言すると、本発明の第1のセグメント(S_1)は、ある程度の破壊強さによって特徴付けられるが、必ずしもある程度の形態安定性によって特徴付けられるものではない。

30

【0452】

したがって、本明細書の意味において、力に曝露されたときに特定の伸び方向に変形されるが、破壊しない(塑性変形または塑性流動)医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、好みの伸び方向において望ましい破壊強さを有すると考慮される。

40

【0453】

好みの医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、当該技術分野において現在許容されている試験法によって決定される適切な引張り強さを有するものである。更なる医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、当該技術分野の試験法によって決定されるヤング率を有するものである。なお更なる医薬剤形およびセグメントは、それぞれ、許容される破断点伸びを有するものである。

【0454】

好みの実施形態において、セグメント(S_1)は、改変防止性である、および/または少なくとも300Nの破壊強さを示す。別の好みの実施形態において、セグメント(S_1)は、改変防止性であり、少なくとも300Nの破壊強さを示す。

【0455】

50

更に好ましい実施形態において、改変防止性であり、少なくとも300Nの破壊強さを示すセグメント(S₁)は、摩碎に対する抵抗力、および/または溶媒抽出に対する抵抗力、および/またはエタノール水溶液への用量ダンピングに対する抵抗力を提供する。

【0456】

改変防止性とは、好ましくは、第1のセグメント(S₁)が、
(i)好ましくは、溶媒抽出に対する抵抗力を提供すること、および/または
(ii)好ましくは、摩碎に対する抵抗力を提供すること、および/または
(iii)好ましくは、エタノール水溶液への用量ダンピングに対する抵抗力を提供すること

を意味する。

10

【0457】

したがって、本発明の第1のセグメント(S₁)は、必ずしも(i)～(iii)の抵抗力のいずれかを示す必要はないが、好ましくは(i)～(iii)の抵抗力のいずれか、ならびのこれらの任意の組合せ、すなわち、(i)のみ、(ii)のみ、(iii)のみ、(i)と(ii)のみの組合せ、(i)と(iii)のみの組合せ、(ii)と(iii)のみの組合せ、または(i)と(ii)と(iii)の組合せを示してもよい。

【0458】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)が、好ましくは存在する第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供する場合、A₁の持続性放出は、第1のセグメント(S₁)に含有される持続性放出マトリックスにより達成され、前記持続性放出マトリックスは、溶媒抽出に対する抵抗力、摩碎に対する抵抗力およびエタノール水溶液への用量ダンピングに対する抵抗力に関して改変防止性を追加的に提供する。

20

【0459】

本明細書で使用されるとき、用語「改変防止性」は、従来の方法による、特に経鼻および/または静脈内投与による誤使用または乱用に適した形態への変換に対する抵抗力がある医薬剤形またはセグメントを指す。

【0460】

この点において、モノリシック医薬剤形は、それ自体は乳鉢における摩碎またはハンマーを用いる破碎などの従来の方法により破碎されうる。しかし、モノリシック医薬剤形に含有された第1のセグメント(S₁)は、好ましくは、従来の方法により更に微粉碎されえないような機械的特性を示す。第1のセグメント(S₁)は、巨視的サイズであり、薬理活性成分を含有しているので、経鼻投与することができず、それよってモノリシック医薬剤形を改変防止性にしている。

30

【0461】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)の持続性放出マトリックスは、溶媒抽出に対する抵抗力を提供する。

【0462】

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モノリシック医薬剤形の改変を試みると、シリンジを用いて室温で残部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、好ましくは元々含有されていた第1の薬理活性成分(A₁)の、好ましくは45または40wt%以下、より好ましくは35wt%以下、なにより好ましくは30wt%以下、なにより好ましくは25wt%以下、さらにより好ましくは20wt%以下、最も好ましくは15wt%以下、特に10wt%以下を含有する。

40

【0463】

好ましくは、この特性は、(i)無傷であるか、または手作業で粉碎されているモノリシック医薬剤形を、精製水またはエタノール水溶液(40vol%)のいずれかの溶媒の5mlにスプーン2杯の量を分注すること、(ii)分散体を室温で10分間放置すること、(iii)高温の液体をシリンジ(タバコフィルターを備えた針21G)に引き込むこと、(iv)シリンジ内の液体に含有された薬理活性成分の量を決定することによって試験される。

50

【0464】

好ましくは、第1のセグメント(S_1)が持続性放出マトリックスを含む場合、前記持続性放出マトリックスは、抵抗力を提供する。

【0465】

好ましくは、第1のセグメント(S_1)が市販のコーヒーミル、好ましくはBosch MKM 6000、180W、Typ KM 13型で2分間にわたって処理される場合、このようにして得られた材料の総重量の $42 \pm 17.5\text{wt\%}$ 、より好ましくは $42 \pm 15\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $42 \pm 12.5\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $42 \pm 10\text{wt\%}$ 、さらにより好ましくは $42 \pm 7.5\text{wt\%}$ 、最も好ましくは $42 \pm 5\text{wt\%}$ 、特に $42 \pm 2.5\text{wt\%}$ が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。 10

【0466】

好ましくは、第1のセグメント(S_1)が市販のコーヒーミル、好ましくはBosch MKM 6000、180W、Typ KM 13型で2分間にわたって処理される場合、このようにして得られた材料の総重量の $57 \pm 17.5\text{wt\%}$ 、より好ましくは $57 \pm 15\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $57 \pm 12.5\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $57 \pm 10\text{wt\%}$ 、さらにより好ましくは $57 \pm 7.5\text{wt\%}$ 、最も好ましくは $57 \pm 5\text{wt\%}$ 、特に $57 \pm 2.5\text{wt\%}$ が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。

【0467】

好ましくは、第1のセグメント(S_1)が市販のコーヒーミル、好ましくはBosch MKM 6000、180W、Typ KM 13型で2分間にわたって処理される場合、このようにして得られた材料の総重量の少なくとも 50wt\% 、より好ましくは少なくとも 55wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 60wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 65wt\% 、さらにより好ましくは少なくとも 70wt\% 、最も好ましくは少なくとも 75wt\% 、特に少なくとも 80wt\% が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。 20

【0468】

好ましくは、モノリシック医薬剤形が市販のコーヒーミル、好ましくはBosch MKM 6000、180W、Typ KM 13型で2分間にわたって処理される場合、このようにして得られた材料の総重量の $42 \pm 17.5\text{wt\%}$ 、より好ましくは $42 \pm 15\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $42 \pm 12.5\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $42 \pm 10\text{wt\%}$ 、さらにより好ましくは $42 \pm 7.5\text{wt\%}$ 、最も好ましくは $42 \pm 5\text{wt\%}$ 、特に $42 \pm 2.5\text{wt\%}$ が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。 30

【0469】

好ましくは、モノリシック医薬剤形が市販のコーヒーミル、好ましくはBosch MKM 6000、180W、Typ KM 13型で2分間にわたって処理される場合、このようにして得られた材料の総重量の $57 \pm 17.5\text{wt\%}$ 、より好ましくは $57 \pm 15\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $57 \pm 12.5\text{wt\%}$ 、なおより好ましくは $57 \pm 10\text{wt\%}$ 、さらにより好ましくは $57 \pm 7.5\text{wt\%}$ 、最も好ましくは $57 \pm 5\text{wt\%}$ 、特に $57 \pm 2.5\text{wt\%}$ が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。

【0470】

好ましくは、モノリシック医薬剤形が市販のコーヒーミル、好ましくはBosch MKM 6000、180W、Typ KM 13型で2分間にわたって処理される場合、このようにして得られた材料の総重量の少なくとも 50wt\% 、より好ましくは少なくとも 55wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 60wt\% 、なおより好ましくは少なくとも 65wt\% 、さらにより好ましくは少なくとも 70wt\% 、最も好ましくは少なくとも 75wt\% 、特に少なくとも 80wt\% が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。 40

【0471】

摩碎された医薬剤形の粒径分布は、好ましくは篩分析によって決定される。

【0472】

好ましい実施形態において、上記に記載されたように市販のコーヒーミルにより処理された後、摩碎された第1のセグメント(S_1)および摩碎されたモノリシック医薬剤形それぞれの55%を超える、より好ましくは60%を超える、なにより好ましくは65%を超える、なにより好ましくは70%を超える、最も好ましくは75%を超える、特に80%を超える粒子は、0.2~3.3nm、より好ましくは0.4~3.1nm、最も好ましくは0.6~2.9、特に0.7~2.8nmの範囲のサイズを有する。

【0473】

好ましい粒径分布 P^1 ~ P^6 を本明細書下記の表にまとめる。

【0474】

【表16】

| 粒径 [nm] | 量 [wt.-%%] | | | | | |
|-------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | P^1 | P^2 | P^3 | P^4 | P^5 | P^6 |
| < 0.045 | 0.5±0.4 | 0.1±0.09 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 |
| 0.045-0.063 | 0.5±0.4 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 |
| 0.063-0.090 | 0.5±0.4 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 1.0±0.9 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 |
| 0.090-0.125 | 0.5±0.4 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 1.0±0.9 | 0.3±0.29 | 1.0±0.9 |
| 0.125-0.180 | 0.5±0.4 | 3.0±2.9 | 2.0±1.5 | 2.0±1.5 | 1.0±0.9 | 1.0±0.9 |
| 0.180-0.250 | 1.5±1.4 | 1.0±0.8 | 2.0±1.5 | 1.0±0.9 | 2.0±1.5 | 1.0±0.9 |
| 0.250-0.355 | 4.0±3.5 | 5.0±4.0 | 4.0±3.5 | 3.5±2.5 | 5.0±4.0 | 3.0±2.9 |
| 0.355-0.500 | 7.0±6.0 | 5.0±4.0 | 6.0±4.5 | 7.0±6.0 | 7.0±6.0 | 7.0±6.0 |
| 0.500-0.710 | 11.0±8.0 | 9.0±7.0 | 11.0±8.0 | 10.0±7.0 | 13.0±10.0 | 9.0±7.0 |
| 0.710-1.000 | 15.0±12.0 | 10.0±7.0 | 17.0±14.0 | 18.0±15.0 | 18.0±15.0 | 13.0±10.0 |
| 1.000-1.400 | 20.0±17.0 | 18.0±15.0 | 23.0±20.0 | 28.0±25.0 | 25.0±22.0 | 20.0±17.0 |
| 1.400-2.000 | 23.0±20.0 | 19.0±16.0 | 12.0±9.0 | 18.0±15.0 | 10.0±7.0 | 22.0±19.0 |
| 2.000-2.800 | 13.0±10.0 | 16.0±13.0 | 13.0±10.0 | 11.0±8.0 | 14.0±11.0 | 12.0±9.0 |
| 2.800-4.000 | 1.0±0.8 | 14.0±11.0 | 12.0±9.0 | 0.3±0.29 | 4.0±3.5 | 9.0±7.0 |
| >4.00 | 0.5±0.45 | 0.3±0.29 | 0.3±0.29 | 0.5±0.45 | 0.3±0.29 | 0.5±0.45 |

【0475】

好ましくは、第1のセグメント(S_1)が持続性放出マトリックスを含む場合、前記持続性放出マトリックスは、エタノール水溶液への用量ダンピングに対する抵抗力を提供する。

【0476】

モノリシック医薬剤形は、0%、20%および40%のエタノール/模擬胃液を使用しインピトロで試験して、アルコール抽出性を評価することができる。試験は、好ましくは、存在する第1の薬理活性成分(A_1)の検出のために適切な波長のUVをPerkin Elmer UV/VIS Spectrometer Lambda 20で使用し、標準的な手順、例えば、米国薬局方の装置1(バスケット)または米国薬局方の装置2(パドル)を、例えば37で500mlの媒体において例えば50rpmにより使用して実施される。試料時点には、好ましくは0.5および1時間が含まれる。

【0477】

好ましくは、模擬胃液における37でのインピトロ放出プロファイルを、37でのエタノール/模擬胃液(40vol%)におけるインピトロ放出プロファイルと比較すると、エタノール/模擬胃液(40vol%)におけるインピトロ放出は、模擬胃液におけるインピトロ放出と比較して、好ましくは実質的に加速されていない。好ましくは、この点において、「実質的」とは、任意の所定の時点でのエタノール/模擬胃液(40vol%)におけるインピトロ放出は、模擬胃液におけるインピトロ放出と、+25%以下、より好ましくは+20%以下、なにより好ましくは+15%以下、なにより好ましくは+10%以下、さらにより好ましくは+7.5%以下、最も好ましくは+5.0%以下、特に+2.5%以下の相対的偏差があることを意味する。

10

20

30

40

50

【0478】

模擬胃液におけるインビトロ放出と比較したエタノール／模擬胃液(40v/o1%)のインビトロ放出の実質的な相対的加速は、本発明によって防止される。しかし、模擬胃液におけるインビトロ放出と比較したエタノール／模擬胃液(40v/o1%)のインビトロ放出の実質的な相対的減速、例えば-25%以上の相対的偏差は、可能なことがあり、望ましいことでもあります。

【0479】

第2のセグメント(S₂)は、好ましくは第2の薬理活性成分(A₂)を含む。

【0480】

別の好ましい実施形態において、第2のセグメント(S₂)は、いかなる薬理活性成分も含有しない。

10

【0481】

好ましい実施形態において、セグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出を提供する。別の好ましい実施形態において、セグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供する。

【0482】

特に好ましい実施形態において、第2のセグメント(S₂)は、熱溶融押し出しされ、第2の薬理活性成分(A₂)を含む。

【0483】

第2の薬理活性成分(A₂)は、第1の薬理活性成分(A₁)と同一または異なっていてもよい。

20

【0484】

好ましい実施形態において、第2の薬理活性成分(A₂)は、第1の薬理活性成分(A₁)と異なる。別の好ましい実施形態において、第2の薬理活性成分(A₂)は、第1の薬理活性成分(A₁)と同一である。

【0485】

第1の薬理活性成分(A₁)の化学的性質について上記に定義された任意の好ましい実施形態は、第2の薬理活性成分(A₂)にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0486】

好ましい実施形態において、第2の薬理活性成分(A₂)は、向精神作用を示さない。

30

【0487】

別の好ましい実施形態において、第2の薬理活性成分(A₂)は、WHOによるATC分類[M01A]、[M01C]、[N02B]および[N02C]から選択される。

【0488】

なお別の好ましい実施形態において、第2の薬理活性成分(A₂)は、パラセタモール(アセトアミノフェン)またはイブプロフェン、より好ましくはパラセタモールである。

【0489】

第2の薬理活性成分(A₂)は、好ましくは、モノリシック医薬剤形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、使用される薬理活性成分、治療される状態、前記状態の重症度、治療される患者、および薬理活性成分が含有されているモノリシック医薬剤形またはセグメントが、即時または遅延放出用に設計されているかによって変わる。

40

【0490】

それぞれ第2のセグメント(S₂)の総重量に対する、およびモノリシック医薬剤形の総重量に対する好ましくは存在する第2の薬理活性成分(A₂)の含有量について、第1の薬理活性成分(A₁)の含有量について上記に定義された任意の好ましい実施形態は、第2の薬理活性成分(A₂)の含有量にも適宜当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0491】

50

好ましい実施形態において、第2の薬理活性成分(A₂)の総含有量と、第1の薬理活性成分(A₁)の総含有量との相対的な重量比[A₂:A₁]は、(60±10):1、(50±10):1、(40±10):1、(30±10):1、(20±5):1、(15±5):1、(10±5):1、(5±3):1、(3±2):1、(2±1):1または1:1の範囲内である。

【0492】

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)の総含有量と、第2の薬理活性成分(A₂)の総含有量との相対的な重量比[A₁:A₂]は、(60±10):1、(50±10):1、(40±10):1、(30±10):1、(20±5):1、(15±5):1、(10±5):1、(5±3):1、(3±2):1、(2±1):1または1:1の範囲内である。10

【0493】

好ましい実施形態において、セグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出を提供する。

【0494】

第1の薬理活性成分(A₁)の即時放出に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0495】

別の好ましい実施形態において、セグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供する。20

【0496】

第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0497】

別の好ましい実施形態において、第2のセグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)と、更なる薬理活性成分(A_f)とを含有する。この実施形態によると、好ましくは、第2の薬理活性成分(A₂)、更なる薬理活性成分(A_f)および即時放出マトリックス材料または持続性放出マトリックス材料は、第1のセグメント(S₂)が、第2の薬理活性成分(A₂)が、更なる薬理活性成分(A_f)および即時放出マトリックス材料もしくは持続性放出マトリックス材料のいずれかの不在下で存在する；または、更なる薬理活性成分(A_f)が、第2の薬理活性成分(A₂)および即時放出マトリックス材料もしくは持続性放出マトリックス材料のいずれかが、第2の薬理活性成分(A₂)および更なる薬理活性成分(A_f)の不在下で存在する部分を含有しないように、第1のセグメント(S₂)内に密接に均一に分布されている。30

【0498】

更なる薬理活性成分(A_f)は、好ましくは、第2の薬理活性成分(A₂)と異なる。

【0499】

第1の薬理活性成分(A₁)の化学的性質に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、更なる薬理活性成分(A_f)にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。40

【0500】

好ましくは、第2のセグメント(S₂)が第2の薬理活性成分(A₂)および更なる薬理活性成分(A_f)を含む場合、更なる薬理活性成分(A_f)は、モノリシック医薬剤形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、使用される薬理活性成分、治療される状態、前記状態の重症度、治療される患者、および薬理活性成分が含有されているモノリシック医薬剤形またはセグメントが、即時または遅延放出用に設計されているかによって変わる。50

【0501】

第2のセグメント(S_2)の総重量に対する、およびモノリシック医薬剤形の総重量に対するそれぞれの更なる薬理活性成分(A_f)の含有量に関して、第1の薬理活性成分(A_1)の含有量に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、更なる薬理活性成分(A_f)の含有量にも適宜当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0502】

好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分(A_f)の総含有量と、第2の薬理活性成分(A_2)の総含有量との相対的な重量比 [$A_f : A_2$] は、 $(60 \pm 10) : 1$ 、 $(50 \pm 10) : 1$ 、 $(40 \pm 10) : 1$ 、 $(30 \pm 10) : 1$ 、 $(20 \pm 5) : 1$ 、 $(15 \pm 5) : 1$ 、 $(10 \pm 5) : 1$ 、 $(5 \pm 3) : 1$ 、 $(3 \pm 2) : 1$ 、 $(2 \pm 1) : 1$ または $1 : 1$ の範囲内である。
10

【0503】

別の好ましい実施形態において、第2の薬理活性成分(A_2)の総含有量と、更なる薬理活性成分(A_f)の総含有量との相対的な重量比 [$A_2 : A_f$] は、 $(60 \pm 10) : 1$ 、 $(50 \pm 10) : 1$ 、 $(40 \pm 10) : 1$ 、 $(30 \pm 10) : 1$ 、 $(20 \pm 5) : 1$ 、 $(15 \pm 5) : 1$ 、 $(10 \pm 5) : 1$ 、 $(5 \pm 3) : 1$ 、 $(3 \pm 2) : 1$ 、 $(2 \pm 1) : 1$ または $1 : 1$ の範囲内である。

【0504】

第2のセグメント(S_2)が第2の薬理活性成分(A_2)および更なる薬理活性成分(A_f)を含む場合、第2のセグメント(S_2)は、好ましくは、第2の薬理活性成分(A_2)および更なる薬理活性成分(A_f)を、同じ放出様式に従って放出する。この点において、用語「放出様式」は、好ましくは、本明細書上記で既に定義された意味を有する。
20

【0505】

好ましい実施形態において、セグメント(S_2)は、第2の薬理活性成分(A_2)および更なる薬理活性成分(A_f)の即時放出を提供する。この実施形態によると、第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、第2の薬理活性成分(A_2)および更なる薬理活性成分(A_f)の即時放出にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

【0506】

別の好ましい実施形態において、セグメント(S_2)は、第2の薬理活性成分(A_2)および更なる薬理活性成分(A_f)の持続性放出を提供する。この実施形態によると、第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、第2の薬理活性成分(A_2)および更なる薬理活性成分(A_f)の持続性放出にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。
30

【0507】

好ましくは、放出プロファイル、好ましくは存在する第2の薬理活性成分(A_2)、任意選択で存在する更なる薬理活性成分(A_f)および任意選択で存在する、第2のセグメント(S_2)の医薬添加剤は、貯蔵において、好ましくは高温、例えば40°での密閉容器中に3か月間の貯蔵において安定している。
40

【0508】

好ましくは4週間、より好ましくは6か月間の40°および75%の相対湿度での貯蔵後、第2のセグメント(S_2)および医薬剤形それぞれの好ましくは存在する第2の薬理活性成分(A_2)の含有量は、貯蔵前の元々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%、なおより好ましくは少なくとも99.0%、なお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%の量になる。

【0509】

好ましい実施形態において、第2のセグメント(S_2)は、300N未満の破壊強さを有する。
50

【0510】

別の好ましい実施形態において、第2のセグメント(S_2)は、最大で500N、より好ましくは最大で300N、なにより好ましくは最大で250N、なにより好ましくは最大で200N、更により好ましくは最大で150N、最も好ましくは最大で100N、特に最大で50Nの破壊強さを有する。

【0511】

なお別の好ましい実施形態において、第2のセグメント(S_2)は、少なくとも300Nの破壊強さを有する。

【0512】

第2のセグメント(S_2)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、なにより好ましくは少なくとも800N、なに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の破壊強さを有する。

10

【0513】

好ましくは、機械的特性、特に破壊強さは、持続性放出マトリックス材料の存在および空間分布に実質的に依存しているが、典型的には、その単なる存在だけでは前記の特性を達成するために十分ではない。

【0514】

別の好ましい実施形態において、機械的特性、特に破壊強さは、即時放出マトリックス材料の存在および空間分布に実質的に依存しているが、典型的には、その単なる存在だけでは前記の特性を達成するために十分ではない。

20

【0515】

なお別の好ましい実施形態において、機械的特性、特に破壊強さは、保護層の存在に実質的に依存している。この実施形態によると、第2のセグメント(S_2)は、好ましくは保護層の形態である。

【0516】

保護層に含有されうる好ましい化合物は、ポリビニルカプロラクタム、アニオン性アクリルポリマーおよびカチオン性アクリルポリマーを含む群から選択される。

【0517】

保護層に含有されうる好ましいポリビニルカプロラクタムには、Soluplus(登録商標)として市販されてもいる、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーが含まれる。

30

【0518】

保護層に含有されうる好ましいアニオン性アクリルポリマーには、1つまたは2つの異なるC₁~₄アルキル(メタ)アクリレートモノマーおよびアクリル酸などの共重合性のアニオン性モノマーのコポリマーが含まれる。好ましいアニオン性アクリルポリマーは、Eudragit(登録商標)FS100として市販されている。

【0519】

保護層に含有されうる好ましいカチオン性アクリルポリマーには、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、およびメチルメタクリレートをベースとしたカチオン性コポリマーが含まれる。好ましいカチオン性アクリルポリマーは、Eudragit(登録商標)E100として市販されている。

40

【0520】

好ましくは、本発明の第2のセグメント(S_2)は、破壊強さに起因して、例えば、乳棒および乳鉢、ハンマー、木槌または他の微粉碎の通常の手段などの従来の手段により、この目的のための開発された特定のデバイス(医薬剤形破碎機)において力を適用することにより微粉碎することができない点において、従来の医薬剤形およびセグメントと、それぞれ区別される。この点において、「微粉碎」は、小さな粒子に崩すことを意味する。微粉碎の回避は、経口または非経口、特に静脈内または経鼻乱用を実質的に除外する。

50

【0521】

好ましくは、第2のセグメント(S_2)は、改変防止性であり、摩碎に対して抵抗力を提供する。

【0522】

好ましい実施形態において、セグメント(S_2)は、改変防止性である、および／または少なくとも300Nの破壊強さを示す。別の好ましい実施形態において、セグメント(S_2)は、改変防止性であり、少なくとも300Nの破壊強さを示す。

【0523】

更に好ましい実施形態において、改変防止性であり、少なくとも300Nの破壊強さを示すセグメント(S_2)は、摩碎に対する抵抗力、および／または溶媒抽出に対する抵抗力、および／またはエタノール水溶液への用量ダンピングに対する抵抗力を提供する。

10

【0524】

別の好ましい実施形態において、改変防止性であり、少なくとも300Nの破壊強さを示すセグメント(S_1)および／またはセグメント(S_2)は、摩碎に対する抵抗力、および／または溶媒抽出に対する抵抗力、および／またはエタノール水溶液への用量ダンピングに対する抵抗力を提供する。

【0525】

セグメント(S_1)の改変防止性に関して上記に定義された任意の好ましい実施形態は、セグメント(S_2)の改変防止性にも当てはまり、したがって本明細書以降において繰り返さない。

20

【0526】

好ましい実施形態において、セグメント(S_1)は、セグメント(S_2)より高い破壊強さを示す。別の好ましい実施形態において、セグメント(S_1)は、改変防止性であり、少なくとも300Nの破壊強さを示し、セグメント(S_2)は、第1のセグメント(S_1)より低い破壊強さを示す。

【0527】

好ましくは、第1のセグメント(S_1)の破壊強さは、第2のセグメント(S_2)の破壊強さより、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、なおより好ましくは少なくとも150N高い、なおより好ましくは少なくとも200N高い、更に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。

30

【0528】

好ましい実施形態において、

- 第1のセグメント(S_1)は、少なくとも300N、より好ましくは少なくとも400N、なおより好ましくは500Nを超える、なおより好ましくは少なくとも750N、更に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の破壊強さを示す；および／または

- 第2のセグメント(S_2)は、最大で500N、より好ましくは最大で300N、なおより好ましくは最大で250N、なおより好ましくは最大で200N、更により好ましくは最大で150N、最も好ましくは最大で100N、特に最大で50Nの破壊強さを示す。

40

【0529】

別の好ましい実施形態において、セグメント(S_2)は、セグメント(S_1)より高い破壊強さを示す。なお別の好ましい実施形態において、セグメント(S_2)は、改変防止性であり、少なくとも300Nの破壊強さを示し、セグメント(S_1)は、セグメント(S_2)より低い破壊強さを示す。

【0530】

好ましくは、第2のセグメント(S_2)の破壊強さは、第1のセグメント(S_1)の破壊強さより、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、なおより好ましくは少なくとも150N高い、なおより好ましくは少なくとも200N高

50

い、更に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。

【0531】

別の好ましい実施形態において、

- 第1のセグメント (S_1) は、最大で 500N、より好ましくは最大で 300N、なおより好ましくは最大で 250N、なおより好ましくは最大で 200N、更により好ましくは最大で 150N、最も好ましくは最大で 100N、特に最大で 50N の破壊強さを示す；および／または

- 第2のセグメント (S_2) は、少なくとも 300N、より好ましくは少なくとも 400N、なおより好ましくは 500N を超える、なおより好ましくは少なくとも 750N、更に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 の破壊強さを示す。

10

【0532】

更に好ましい実施形態において、セグメント (S_1) およびセグメント (S_2) は、それぞれ改变防止性であり、それぞれ少なくとも 300N、より好ましくは少なくとも 400N、なおより好ましくは 500N を超える、なおより好ましくは少なくとも 750N、更に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 の破壊強さを示す。

20

【0533】

好ましい実施形態では、セグメント (S_1) およびセグメント (S_2) の両方が、熱溶融押し出しされる。この実施形態によると、好ましくは、セグメント (S_1) およびセグメント (S_2) の両方が、改变防止性である、および／または少なくとも 300N の破壊強さを示す。

【0534】

別の好ましい実施形態において、セグメント (S_1) は熱溶融押し出しされ、セグメント (S_2) は熱溶融押し出しされない。この実施形態によると、好ましくは、セグメント (S_1) およびセグメント (S_2) の両方が、改变防止性である、および／または少なくとも 300N の破壊強さを示す。

【0535】

セグメント (S_1) および／またはセグメント (S_2) は、好ましくは、含有される薬理活性成分 (A_1) または (A_2) の持続性放出を提供する。

30

【0536】

好ましい実施形態において、第1のセグメント (S_1) は、第1の薬理活性成分 (A_1) の持続性放出を提供し、第2のセグメント (S_2) は、第2の薬理活性成分 (A_2) の即時放出を提供する。

【0537】

別の好ましい実施形態において、第1のセグメント (S_1) は、第1の薬理活性成分 (A_1) の持続性放出を提供し、第2のセグメント (S_2) は、第2の薬理活性成分 (A_2) の持続性放出を提供する。

40

【0538】

第1のセグメント (S_1) および第2のセグメント (S_2) が、第1の薬理活性成分 (A_1) の持続性放出および第2の薬理活性成分 (A_2) の持続性放出を提供する場合、 A_1 および A_2 の持続性放出プロファイルは、好ましくは、例えばそれらの放出速度またはそれらの放出の開始において互いに異なる。

【0539】

なお別の好ましい実施形態において、第1のセグメント (S_1) は、第1の薬理活性成分 (A_1) の即時放出を提供し、第2のセグメント (S_2) は、第2の薬理活性成分 (A_2) の持続性放出を提供する。

【0540】

更に好ましい実施形態において、第1のセグメント (S_1) は、第1の薬理活性成分 (

50

A_1) および更なる薬理活性成分 (A_f) の両方の持続性放出を提供し、一方、第 2 のセグメント (S_2) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。なお更に好ましい実施形態において、第 1 のセグメント (S_1) は、第 1 の薬理活性成分 (A_1) および更なる薬理活性成分 (A_f) の両方の即時放出を提供し、一方、第 2 のセグメント (S_2) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。

【 0 5 4 1 】

なお更に好ましい実施形態において、第 2 のセグメント (S_2) は、第 2 の薬理活性成分 (A_2) および更なる薬理活性成分 (A_f) の両方の持続性放出を提供し、一方、第 1 のセグメント (S_1) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。別の好ましい実施形態において、第 2 のセグメント (S_2) は、第 2 の薬理活性成分 (A_2) および更なる薬理活性成分 (A_f) の両方の即時放出を提供し、一方、第 1 のセグメント (S_1) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。

10

【 0 5 4 2 】

別の好ましい実施形態において、第 1 のセグメント (S_1) は、第 1 の薬理活性成分 (A_1) の持続性放出を提供し、一方、第 2 のセグメント (S_2) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。なお別の好ましい実施形態において、第 1 のセグメント (S_1) は、第 1 の薬理活性成分 (A_1) の即時放出を提供し、一方、第 2 のセグメント (S_2) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。

【 0 5 4 3 】

別の好ましい実施形態において、第 2 のセグメント (S_2) は、第 2 の薬理活性成分 (A_2) の持続性放出を提供し、一方、第 1 のセグメント (S_1) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。なお別の好ましい実施形態において、第 2 のセグメント (S_2) は、第 2 の薬理活性成分 (A_2) の即時放出を提供し、一方、第 1 のセグメント (S_1) は、いかなる薬理活性成分も含有しない。

20

【 0 5 4 4 】

好ましい実施形態において、第 1 の薬理活性成分 (A_1) は、向精神効果を有し、第 2 の薬理活性成分 (A_2) は、WHOによるATC分類 [M01A]、[M01C]、[N02B] および [N02C] から選択される。

【 0 5 4 5 】

別の好ましい実施形態において、第 1 の薬理活性成分 (A_1) は、WHOによるATC分類 [M01A]、[M01C]、[N02B] および [N02C] から選択され、第 2 の薬理活性成分 (A_2) は、向精神効果を有する。

30

【 0 5 4 6 】

第 1 の薬理活性成分 (A_1) と第 2 の薬理活性成分 (A_2) との好ましい組合せ C¹ ~ C⁵⁶ を本明細書下記の表にまとめ、ここで第 1 の薬理活性成分 (A_1) と第 2 の薬理活性成分 (A_2) は、それぞれそれらの生理学的に許容可能な塩、特に塩酸塩も指す。

【 0 5 4 7 】

【表17】

| | A ₁ | A ₂ | | A ₁ | A ₂ |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| C ¹ | オキシコドン | イブプロフェン | C ⁸ | オキシコドン | パラセタモール |
| C ² | オキシモルホン | イブプロフェン | C ⁹ | オキシモルホン | パラセタモール |
| C ³ | ヒドロコドン | イブプロフェン | C ¹⁰ | ヒドロコドン | パラセタモール |
| C ⁴ | ヒドロモルホン | イブプロフェン | C ¹¹ | ヒドロモルホン | パラセタモール |
| C ⁵ | モルフィン | イブプロフェン | C ¹² | モルフィン | パラセタモール |
| C ⁶ | タベンタドール | イブプロフェン | C ¹³ | タベンタドール | パラセタモール |
| C ⁷ | トラマドール | イブプロフェン | C ¹⁴ | トラマドール | パラセタモール |
| C ¹⁵ | オキシコドン | ジクロフェナク | C ²² | オキシコドン | アセチルサリチル酸 |
| C ¹⁶ | オキシモルホン | ジクロフェナク | C ²³ | オキシモルホン | アセチルサリチル酸 |
| C ¹⁷ | ヒドロコドン | ジクロフェナク | C ²⁴ | ヒドロコドン | アセチルサリチル酸 |
| C ¹⁸ | ヒドロモルホン | ジクロフェナク | C ²⁵ | ヒドロモルホン | アセチルサリチル酸 |
| C ¹⁹ | モルフィン | ジクロフェナク | C ²⁶ | モルフィン | アセチルサリチル酸 |
| C ²⁰ | タベンタドール | ジクロフェナク | C ²⁷ | タベンタドール | アセチルサリチル酸 |
| C ²¹ | トラマドール | ジクロフェナク | C ²⁸ | トラマドール | アセチルサリチル酸 |
| C ²⁹ | イブプロフェン | オキシコドン | C ³⁶ | パラセタモール | オキシコドン |
| C ³⁰ | イブプロフェン | オキシモルホン | C ³⁷ | パラセタモール | オキシモルホン |
| C ³¹ | イブプロフェン | ヒドロコドン | C ³⁸ | パラセタモール | ヒドロコドン |
| C ³² | イブプロフェン | ヒドロモルホン | C ³⁹ | パラセタモール | ヒドロモルホン |
| C ³³ | イブプロフェン | モルフィン | C ⁴⁰ | パラセタモール | モルフィン |
| C ³⁴ | イブプロフェン | タベンタドール | C ⁴¹ | パラセタモール | タベンタドール |
| C ³⁵ | イブプロフェン | トラマドール | C ⁴² | パラセタモール | トラマドール |
| C ⁴³ | ジクロフェナク | オキシコドン | C ⁵⁰ | アセチルサリチル酸 | オキシコドン |
| C ⁴⁴ | ジクロフェナク | オキシモルホン | C ⁵¹ | アセチルサリチル酸 | オキシモルホン |
| C ⁴⁵ | ジクロフェナク | ヒドロコドン | C ⁵² | アセチルサリチル酸 | ヒドロコドン |
| C ⁴⁶ | ジクロフェナク | ヒドロモルホン | C ⁵³ | アセチルサリチル酸 | ヒドロモルホン |
| C ⁴⁷ | ジクロフェナク | モルフィン | C ⁵⁴ | アセチルサリチル酸 | モルフィン |
| C ⁴⁸ | ジクロフェナク | タベンタドール | C ⁵⁵ | アセチルサリチル酸 | タベンタドール |
| C ⁴⁹ | ジクロフェナク | トラマドール | C ⁵⁶ | アセチルサリチル酸 | トラマドール |

【0548】

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)は、向精神効果を有し、第2の薬理活性成分(A₂)は、向精神効果を有し、第1の薬理活性成分(A₁)は、第2の薬理活性成分(A₂)と同一である、または異なる。

【0549】

第1の薬理活性成分(A₁)と第2の薬理活性成分(A₂)との更に好ましい組合せC₅₇～C₁₀₅を本明細書下記の表にまとめ、ここで第1の薬理活性成分(A₁)と第2の薬理活性成分(A₂)は、それぞれそれらの生理学的に許容可能な塩、特に塩酸塩も指す。

【0550】

10

20

30

40

【表18】

| | A ₁ | A ₂ | | A ₁ | A ₂ |
|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| C ⁵⁷ | オキシコドン | オキシコドン | C ⁶⁴ | オキシコドン | オキシモルホン |
| C ⁵⁸ | オキシモルホン | オキシコドン | C ⁶⁵ | オキシモルホン | オキシモルホン |
| C ⁵⁹ | ヒドロコドン | オキシコドン | C ⁶⁶ | ヒドロコドン | オキシモルホン |
| C ⁶⁰ | ヒドロモルホン | オキシコドン | C ⁶⁷ | ヒドロモルホン | オキシモルホン |
| C ⁶¹ | モルフィン | オキシコドン | C ⁶⁸ | モルフィン | オキシモルホン |
| C ⁶² | タペンタドール | オキシコドン | C ⁶⁹ | タペンタドール | オキシモルホン |
| C ⁶³ | トラマドール | オキシコドン | C ⁷⁰ | トラマドール | オキシモルホン |
| C ⁷¹ | オキシコドン | ヒドロコドン | C ⁷⁸ | オキシコドン | ヒドロモルホン |
| C ⁷² | オキシモルホン | ヒドロコドン | C ⁷⁹ | オキシモルホン | ヒドロモルホン |
| C ⁷³ | ヒドロコドン | ヒドロコドン | C ⁸⁰ | ヒドロコドン | ヒドロモルホン |
| C ⁷⁴ | ヒドロモルホン | ヒドロコドン | C ⁸¹ | ヒドロモルホン | ヒドロモルホン |
| C ⁷⁵ | モルフィン | ヒドロコドン | C ⁸² | モルフィン | ヒドロモルホン |
| C ⁷⁶ | タペンタドール | ヒドロコドン | C ⁸³ | タペンタドール | ヒドロモルホン |
| C ⁷⁷ | トラマドール | ヒドロコドン | C ⁸⁴ | トラマドール | ヒドロモルホン |
| C ⁸⁵ | オキシコドン | モルフィン | C ⁹² | オキシコドン | タペンタドール |
| C ⁸⁶ | オキシモルホン | モルフィン | C ⁹³ | オキシモルホン | タペンタドール |
| C ⁸⁷ | ヒドロコドン | モルフィン | C ⁹⁴ | ヒドロコドン | タペンタドール |
| C ⁸⁸ | ヒドロモルホン | モルフィン | C ⁹⁵ | ヒドロモルホン | タペンタドール |
| C ⁸⁹ | モルフィン | モルフィン | C ⁹⁶ | モルフィン | タペンタドール |
| C ⁹⁰ | タペンタドール | モルフィン | C ⁹⁷ | タペンタドール | タペンタドール |
| C ⁹¹ | トラマドール | モルフィン | C ⁹⁸ | トラマドール | タペンタドール |
| C ⁹⁹ | オキシコドン | トラマドール | | | |
| C ¹⁰⁰ | オキシモルホン | トラマドール | | | |
| C ¹⁰¹ | ヒドロコドン | トラマドール | | | |
| C ¹⁰² | ヒドロモルホン | トラマドール | | | |
| C ¹⁰³ | モルフィン | トラマドール | | | |
| C ¹⁰⁴ | タペンタドール | トラマドール | | | |
| C ¹⁰⁵ | トラマドール | トラマドール | | | |

10

20

30

【0551】

好ましくは、第1の薬理活性成分(A₁)および第2の薬理活性成分(A₂)が、例えば好ましい組合せC⁵⁷、C⁶⁵、C⁷³、C⁸¹、C⁸⁹、C⁹⁷およびC¹⁰⁵に従って互いに同一である場合、第1の薬理活性成分(A₁)を含有する第1のセグメント(S₁)の放出プロファイルは、第2の薬理活性成分(A₂)を含有する第2のセグメント(S₂)の放出プロファイルと異なる。

【0552】

好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)および第2の薬理活性成分(A₂)が互いに同一である場合、第1のセグメント(S₁)は、第1の薬理成分(A₁)の持続性放出を提供し、第2のセグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出を提供する。

40

【0553】

別の好ましい実施形態において、第1の薬理活性成分(A₁)および第2の薬理活性成分(A₂)が互いに同一である場合、第1のセグメント(S₁)は、第1の薬理成分(A₁)の即時放出を提供し、第2のセグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供する。

【0554】

特に好ましい実施形態において、

50

- 第1のセグメント(S_1)は、第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出を提供し、第1の薬理活性成分(A_1)は、向精神効果を有する；ならびに

- 第2のセグメント(S_2)は、第2の薬理活性成分(A_2)の即時放出または持続性放出を提供し、第2の薬理活性成分(A_2)は、WHOによるATC分類[M01A]、[M01C]、[N02B]および[N02C]から選択される；または向精神効果を有し、第1の薬理活性成分(A_1)は、第2の薬理活性成分(A_2)と同一である、もしくは異なる。

【 0 5 5 5 】

別の特に好ましい実施形態において、

- 第1のセグメント(S_1)は、第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出または持続性放出を提供し、第1の薬理活性成分(A_1)は、WHOによるATC分類[M01A]、[M01C]、[N02B]および[N02C]から選択される；ならびに

- 第2のセグメント(S_2)は、第2の薬理活性成分(A_2)の持続性放出を提供し、第2の薬理活性成分(A_2)は、向精神効果を有する。

【 0 5 5 6 】

好ましい組合せ $X^1 \sim X^{18}$ を、本明細書下記の表にまとめる。

【 0 5 5 7 】

【表 19】

| | API ^a | | | 放出 ^b | | A _f の位置 ^c | 製造 | | 破壊強さ[N] | |
|-----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | A ₁ | A ₂ | A _f | A ₁ | A ₂ | | S ₁ | S ₂ | S ₁ | S ₂ |
| X ¹ | + | + | - | PR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ² | + | + | - | PR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ³ | + | + | - | PR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ⁴ | + | + | - | IR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ⁵ | + | + | - | IR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ⁶ | + | + | - | IR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ⁷ | + | + | - | PR | IR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ⁸ | + | + | - | PR | IR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ⁹ | + | + | - | PR | IR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ¹⁰ | + | + | - | PR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ¹¹ | + | + | - | PR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ¹² | + | + | - | PR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |
| X ¹³ | + | + | - | IR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ¹⁴ | + | + | - | IR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ¹⁵ | + | + | - | IR | PR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |
| X ¹⁶ | + | + | - | PR | IR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ¹⁷ | + | + | - | PR | IR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ¹⁸ | + | + | - | PR | IR | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |

【 0 5 5 8 】

10

20

30

40

【表20】

| | API ^a | | | 放出 ^b | | A _f の位置 ^c | 製造 | | 破壊強さ[N] | | |
|-----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| | A ₁ | A ₂ | A _f | A ₁ | A ₂ | | S ₁ | S ₂ | S ₁ | S ₂ | |
| X ¹⁹ | + | - | + | PR | - | PR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ²⁰ | + | - | + | PR | - | PR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ²¹ | + | - | + | PR | - | PR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ²² | + | - | + | IR | - | IR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ²³ | + | - | + | IR | - | IR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ²⁴ | + | - | + | IR | - | IR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ²⁵ | + | - | + | PR | - | PR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ²⁶ | + | - | + | PR | - | PR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ²⁷ | + | - | + | PR | - | PR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |
| X ²⁸ | + | - | + | IR | - | IR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ²⁹ | + | - | + | IR | - | IR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ³⁰ | + | - | + | IR | - | IR | S ₁ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |

【0559】

【表21】

| | API ^a | | | 放出 ^b | | A _f の位置 ^c | 製造 | | 破壊強さ[N] | | |
|-----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| | A ₁ | A ₂ | A _f | A ₁ | A ₂ | | S ₁ | S ₂ | S ₁ | S ₂ | |
| X ³¹ | - | + | + | PR | - | PR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ³² | - | + | + | PR | - | PR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ³³ | - | + | + | PR | - | PR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ³⁴ | - | + | + | IR | - | IR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ³⁵ | - | + | + | IR | - | IR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しれている | <300 | ≥300 |
| X ³⁶ | - | + | + | IR | - | IR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しれている | ≥300 | <300 |
| X ³⁷ | - | + | + | PR | - | PR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ³⁸ | - | + | + | PR | - | PR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ³⁹ | - | + | + | PR | - | PR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |
| X ⁴⁰ | - | + | + | IR | - | IR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ⁴¹ | - | + | + | IR | - | IR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ⁴² | - | + | + | IR | - | IR | S ₂ | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |

【0560】

【表22】

| | API ^a | | | 放出 ^b | | A _f の位置 ^c | 製造 | | 破壊強さ[N] | |
|-----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | A ₁ | A ₂ | A _f | A ₁ | A ₂ | | S ₁ | S ₂ | S ₁ | S ₂ |
| X ⁴³ | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ⁴⁴ | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ⁴⁵ | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ⁴⁶ | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ⁴⁷ | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ⁴⁸ | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ⁴⁹ | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ⁵⁰ | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ⁵¹ | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |
| X ⁵² | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | ≥300 |
| X ⁵³ | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | <300 | ≥300 |
| X ⁵⁴ | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出ししていない | ≥300 | <300 |

10

20

30

40

50

【0561】

【表23】

| | API ^a | | | 放出 ^b | | | A _f の位置 ^c | 製造 | | 破壊強さ[N] | |
|-----------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | A ₁ | A ₂ | A _f | A ₁ | A ₂ | A _f | | S ₁ | S ₂ | S ₁ | S ₂ |
| X ⁵⁵ | - | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ⁵⁶ | - | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ⁵⁷ | - | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ⁵⁸ | - | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | ≥300 |
| X ⁵⁹ | - | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | <300 | ≥300 |
| X ⁶⁰ | - | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされている | ≥300 | <300 |
| X ⁶¹ | - | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされていない | ≥300 | ≥300 |
| X ⁶² | - | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされていない | <300 | ≥300 |
| X ⁶³ | - | + | - | - | PR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされていない | ≥300 | <300 |
| X ⁶⁴ | - | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされていない | ≥300 | ≥300 |
| X ⁶⁵ | - | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされていない | <300 | ≥300 |
| X ⁶⁶ | - | + | - | - | IR | - | - | 熱溶融押し出しされている | 熱溶融押し出しされていない | ≥300 | <300 |

【0562】

^a 「+」は、各薬理活性成分がモノリシック医薬剤形に含有されていることを示し、
 「-」は、各薬理活性成分がモノリシック医薬剤形に含有されていないことを示す。

20

^b 「P R」は、持続性放出を表し、「I R」は、即時放出を表す。

^c 用語「A_fの位置」は、A_fが含有されているセグメントを指す。

【0563】

特に好ましい組合せY¹ ~ Y²を、本明細書下記の表にまとめる。

【0564】

10

【表24】

| | A ₁ | A ₂ | 破壊強さ[N] | | 放出 | | 製造 | |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | S ₁ | S ₂ | A ₁ | A ₂ | S ₁ | S ₂ |
| Y ¹ | オピオイド | NSAID | ≥300 | <300 | 持続性 | 即時 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ² | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 即時 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ³ | | | ≥300 | <300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ⁴ | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ⁵ | オピオイド | オピオイド | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 即時 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ⁶ | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ⁷ | NSAID | オピオイド | <300 | ≥300 | 即時 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ⁸ | | | ≥300 | ≥300 | 即時 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ⁹ | | | <300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹⁰ | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹¹ | オピオイド | NSAID | ≥300 | <300 | 持続性 | 即時 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹² | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 即時 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹³ | | | ≥300 | <300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹⁴ | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹⁵ | オピオイド | オピオイド | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 即時 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹⁶ | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹⁷ | NSAID | オピオイド | <300 | ≥300 | 即時 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹⁸ | | | ≥300 | ≥300 | 即時 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ¹⁹ | | | <300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |
| Y ²⁰ | | | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 | 熱溶融押し出し | 熱溶融押し出し |

【0565】

特に好みい実施形態において、

(a) 第1のセグメント(S₁)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含まれる第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供し、それによって前記第1の薬理活性成分(A₁)はオピオイドである；および

(a1) 第2のセグメント(S₂)は、第1のセグメント(S₁)より低い破壊強さを示し、そこに含まれる第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；もしくは

(a2) 第2のセグメント(S₂)は、第1のセグメント(S₁)より低い破壊強さを示し、そこに含まれる第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；もしくは

(a3) 第2のセグメント(S₂)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含まれる第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；もしくは

(a4) 第2のセグメント(S₂)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含まれる第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；もしくは

(a5) 第2のセグメント(S₂)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含まれる第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)は、第1の薬理活性成分(A₁)と同一である；もしくは

10

20

30

40

50

(a 6) 第2のセグメント(S_2)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第2の薬理活性成分(A_2)の即時放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A_2)は、第1の薬理活性成分(A_1)と同一である；もしくは

(a 7) 第2のセグメント(S_2)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第2の薬理活性成分(A_2)の持続性放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A_2)は、第1の薬理活性成分(A_1)と異なるオピオイドである；もしくは

(a 8) 第2のセグメント(S_2)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第2の薬理活性成分(A_2)の即時放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A_2)は、第1の薬理活性成分(A_1)と異なるオピオイドである；

または

(b) 第2のセグメント(S_2)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第2の薬理活性成分(A_2)の持続性放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A_2)はオピオイドである；および

(b 1) 第1のセグメント(S_1)は、第2のセグメント(S_2)より低い破壊強さを示し、そこに含有される第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出を提供し、それによって前記第1の薬理活性成分(A_1)はNSAIDである；もしくは

(b 2) 第1のセグメント(S_1)は、第2のセグメント(S_2)より低い破壊強さを示し、そこに含有される第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出を提供し、それによって前記第1の薬理活性成分(A_1)はNSAIDである；もしくは

(b 3) 第1のセグメント(S_1)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第1の薬理活性成分(A_1)の持続性放出を提供し、それによって前記第1の薬理活性成分(A_1)はNSAIDである；もしくは

(b 4) 第1のセグメント(S_1)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、そこに含有される第1の薬理活性成分(A_1)の即時放出を提供し、それによって前記第1の薬理活性成分(A_1)はNSAIDである。

【0566】

実施形態(a)(すなわち(a1)~(a8))および(b)(すなわち(b1)~(b4))によると、好ましくは、第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)は、熱溶融押し出しされている。

【0567】

第1のセグメント(S_1)および第2のセグメント(S_2)が熱溶融押し出しされている更に特に好ましい組合せY²⁻¹~Y³⁻²を、本明細書下記の表にまとめる。

【0568】

10

20

30

【表25】

| A ₁ およびA ₂ | 破壊強さ[N] | | 放出 | |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | S ₁ | S ₂ | A ₁ | A ₂ |
| Y ²¹ | ≥300 | <300 | 持続性 | 即時 |
| Y ²² | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 即時 |
| Y ²³ | ≥300 | <300 | 持続性 | 持続性 |
| Y ²⁴ | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 |
| Y ²⁵ | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 即時 |
| Y ²⁶ | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 |
| Y ²⁷ | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 即時 |
| Y ²⁸ | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 |
| Y ²⁹ | <300 | ≥300 | 即時 | 持続性 |
| Y ³⁰ | ≥300 | ≥300 | 即時 | 持続性 |
| Y ³¹ | <300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 |
| Y ³² | ≥300 | ≥300 | 持続性 | 持続性 |

【0569】

10

20

30

40

別の特に好ましい実施形態では、モノリシック医薬剤形はマントル錠剤であり、第1のセグメント(S₁)と第2のセグメント(S₂)との相対的な重量比は、1:1~1:3.5の範囲内であり；

(a) 第1のセグメント(S₁)は、少なくとも500Nの破壊強さを示し、含有される第1の薬理活性成分(A₁)の持続性放出を提供し、それによって前記第1の薬理活性成分(A₁)はオピオイドである；および

(a1) 第2のセグメント(S₂)は、第1のセグメント(S₁)より低い破壊強さを示し、含有される第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；または

(a2) 第2のセグメント(S₂)は、第1のセグメント(S₁)より低い破壊強さを示し、含有される第2の薬理活性成分(A₂)の即時放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである；または

(a3) 第2のセグメント(S₂)は、少なくとも300Nの破壊強さを示し、含有される第2の薬理活性成分(A₂)の持続性放出を提供し、それによって前記第2の薬理活性成分(A₂)はNSAIDである。

【0570】

この実施形態(a)(すなわち(a1)~(a3))によると、好ましくは、第1のセグメント(S₁)および第2のセグメント(S₂)は、熱溶融押し出しされている。

【0571】

第1のセグメント(S₁)および第2のセグメント(S₂)は、異なる破壊強さを示し、そのため、本発明のモノリシック医薬剤形の破壊強さを測定する場合、少なくとも2つのステップを含有するディスタンス-フォース(distance-to-force)ダイアグラムを得ることができる。

【0572】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、少なくとも300N、より好ましくは少なくとも400N、なにより好ましくは500Nを超える、なにより好ましくは少なくとも750N、更に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の全体的破壊強さを有する。

【0573】

本発明の別の態様は、上記に記載されたモノリシック医薬剤形を製造する方法であって

50

、
(i) 好ましくは第1の薬理活性成分(A₁)を含有する第1のセグメント(S₁)を熱溶融押し出しするステップと;

(ii) 好ましくは第2の薬理活性成分(A₂)を含有する第2のセグメント(S₂)を、好ましくは熱溶融押し出しするステップと
を含み、ステップ(i)は、ステップ(ii)の前、その後、および/またはそれと同時に実施される方法に関する。

【0574】

第1のセグメント(S₁)は、熱溶融押し出しされる。

10

【0575】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)および第2のセグメント(S₂)は、熱溶融押し出しされる。

【0576】

好ましい実施形態において、熱溶融押出は、二軸スクリュー押出機を用いて実施される。溶融押出は、好ましくはモノリシックに切断され、次に任意選択で圧密および形成される溶融押出ストランドを好ましくは提供する。好ましくは、圧密は、ダイおよびパンチを用いて、溶融押出によって得られるモノリシックの塊から達成される。好ましくは、圧密ステップは、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の塊により好ましくは実施される。

20

【0577】

押出により得られるストランドを、圧密ステップにそのまま付すことができる、または圧密ステップの前に切断することができる。この切断は、通常の技術によって、例えば、回転ナイフまたは圧縮空気を、高温で、例えば押出ストランドが熱溶融押出に起因して依然として暖かい場合に、または周囲温度で、すなわち押出ストランドが冷却された後に使用して実施することができる。押出ストランドが依然として暖かい場合、押出ストランドの、押出モノリシックへの単体化は、押出ダイから出された直後に押出ストランドを切断することによって好ましくは実施される。

【0578】

しかし、押出ストランドが冷却状態で切断される場合、続く押出ストランドの単体化は、任意選択で、依然として熱い押出ストランドをコンベアーベルトを用いて輸送し、冷却させ、凝固させ、続いてそれを切断することによって好ましくは実施される。あるいは、成形は、E P - A 2 4 0 9 0 6 に記載されているように、押出物を2つの逆回転カレンダロールの間に通過させ、第1のセグメント(S₁)、好ましくはセグメント(S₂)、およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに直接成形することによって、実施することができる。当然のことながら、押出ストランドを、依然として暖かいうちに、すなわち、押出ステップのほぼ直後に圧密ステップまたは切断ステップに付すことも可能である。押出は、好ましくは、二軸スクリュー押出機を用いて実施される。

30

【0579】

本発明のセグメント(S₁)および好ましくはセグメント(S₂)は、異なる熱溶融押出プロセスにより生成することができ、特に好ましいものが下記により詳細に説明されている。幾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。この点において、例えば、W O 2 0 0 5 / 0 1 6 3 1 3 (特許文献1)、W O 2 0 0 5 / 0 6 3 2 1 4 (特許文献3)、W O 2 0 0 5 / 1 0 2 2 8 6 (特許文献4)、W O 2 0 0 6 / 0 0 2 8 8 3 (特許文献5)およびW O 2 0 0 6 / 0 8 2 0 9 9 (特許文献9)を参照することができる。

40

【0580】

本発明の第1のセグメント(S₁)および好ましくは第2のセグメント(S₂)の製造は、熱溶融押出により実現される。このプロセスにおいて、第1のセグメント(S₁)および好ましくは第2のセグメント(S₂)は、押出機の助けを借りて熱成形により生成され、好ましくは、押出物に必然的な変色が観察されない。

50

【0581】

- このプロセスは、好ましくは、
- a) 全ての構成成分が混合されること；
 - b) 得られる混合物が押出機において好ましくは持続性放出マトリックス材料および即時放出マトリックス材料のそれらの少なくとも軟化点まで加熱され、力の適用により押出機の出口オリフィスから押し出されること；
 - c) 依然として可塑性である押出物が単体化され、第1のセグメント（S₁）および好ましくは第2のセグメント（S₂）のそれぞれに成形されること、または
 - d) 冷却および任意選択で再加熱された単体化された押出物が、第1のセグメント（S₁）および好ましくは第2のセグメント（S₂）のそれぞれに成形されること
- によって特徴付けられる。 10

【0582】

プロセスのステップa)による構成成分の混合を、押出機において進行させることもできる。

【0583】

構成成分を、当業者に公知の混合機により混合することもできる。混合機は、例えば、ロール混合機、振動混合機、剪断混合機、強制混合機、容器型混合機、または自由落下型混合機でありうる。

【0584】

好ましくは持続性放出マトリックス材料および即時放出マトリックス材料のそれらの少なくとも軟化点まで押出機において加熱された溶融混合物は、少なくとも1つの穴を有するダイを通して押出機から押し出される。 20

【0585】

本発明の熱溶融押出プロセスは、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。

【0586】

好ましい実施形態において、押出は、水の不在下で実施され、すなわち水は添加しない。しかし、微量の水（例えば、大気湿度によりもたらされる）が存在してもよい。

【0587】

別の好ましい実施形態において、特に、持続性放出マトリックス材料が水性分散体の形態で用いられる場合、押出は水の存在下で実施され、水は、押出プロセスの過程において、すなわち好ましくは押出材料が押出機の出口オリフィスから出る前に、押出材料から蒸発する。したがって、真空ポンプ機構を使用して、（蒸発）水を押出材料から抽出する。このように、押出ストランドは、好ましくは水無含有であり、このことは、押出ストランドの含水量が、好ましくは最大で10wt%、または最大で7.5wt%、または最大で5.0wt%、または最大で4.0wt%、または最大で3.0wt%、または最大で2.0wt%、より好ましくは最大で1.7wt%、なにより好ましくは最大で1.5wt%、なにより好ましくは最大で1.3wt%、さらにより好ましくは最大で1.0wt%、最も好ましくは最大で0.7wt%、特に最大で0.5wt%であることを好ましくは意味する。この目的において、押出は、所定の条件下で水の沸点を超える温度で好ましくは実施され、押出が真空下で実施される場合、水の沸点は、100℃を実質的に下回ることがある。しかし、押出が真空下で実施される場合であっても、好ましい押出温度は100℃を超える。 40

【0588】

押出機は、供給区域および任意選択で混合区域の下流にある第1の区域において進行している、好ましくは持続性放出マトリックス材料および即時放出マトリックス材料のそれら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つの温度区域を好ましくは含む。混合物の処理量は、好ましくは0.1kg～15kg/時間である。好ましい実施形態において、処理量は0.2kg/時間～1.7kg/時間または3.5kg/時

10

20

30

40

50

間である。別の好ましい実施形態において、処理量は 4 ~ 15 kg / 時間である。

【0589】

好ましい実施形態において、ダイヘッド圧力は、0.5 ~ 200 バールの範囲内である。ダイヘッド圧力は、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整される。

【0590】

好ましい実施形態において、ダイヘッド圧力は、20 ± 19 バール、より好ましくは 20 ± 15 バール、特に 20 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、30 ± 20 バール、より好ましくは 30 ± 15 バール、特に 30 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、40 ± 20 バール、より好ましくは 40 ± 15 バール、特に 40 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、50 ± 20 バール、より好ましくは 50 ± 15 バール、特に 50 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、60 ± 20 バール、より好ましくは 60 ± 15 バール、特に 60 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、70 ± 20 バール、より好ましくは 70 ± 15 バール、特に 70 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、80 ± 20 バール、より好ましくは 80 ± 15 バール、特に 80 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、90 ± 20 バール、より好ましくは 90 ± 15 バール、特に 90 ± 10 バールの範囲内である、またはダイヘッド圧力は、100 ± 20 バール、より好ましくは 100 ± 15 バール、特に 100 ± 10 バールの範囲内である。

10

20

30

【0591】

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、平坦（フィルム）、長方形または橢円形の断面を示すことができ、丸形断面は、好ましくは 0.1 mm ~ 5 mm の直径を有する。好ましくは、ダイまたは穴は丸形断面を有する。本発明の使用する押出機のケーシングを加熱または冷却することができる。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好ましくは持続性放出マトリックス材料および即時放出マトリックス材料のそれぞれ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、加工される薬理活性成分が損傷を受けうる温度を超えて上昇しないように準備されている。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、少なくとも好ましくは持続性放出マトリックス材料および即時放出マトリックス材料のそれぞれの軟化温度に調整される。典型的な押出温度は、120 および 150 である。好ましい実施形態において、押出温度は、95 ~ 150、より好ましくは 100 ~ 145 の範囲内である。

30

【0592】

好ましい実施形態において、押出機のトルクは、30 ~ 95 % の範囲内である。押出機のトルクは、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整されうる。

【0593】

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、押出物は、好ましくは単体化される。この単体化は、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の助けを借りて、押出物を切断することによって好ましくは実施することができる。

40

【0594】

好ましくは、任意選択で単体化された押出物の中間もしくは最終貯蔵、または第 1 のセグメント (S₁)、好ましくは第 2 のセグメント (S₂) およびモノリシック医薬剤形のそれぞれの最終成形は、例えば脱酸素剤によって達成されうる無酸素雰囲気下で実施される。

【0595】

単体化された押出物は、第 1 のセグメント (S₁)、好ましくは第 2 のセグメント (S₂)、およびモノリシック医薬剤形のそれぞれに最終形状を付与するためにプレス成形さ

50

れうる。

【0596】

押出機中の少なくとも可塑化された混合物への力の適用は、押出機における搬送デバイスの回転速度および形状を制御することによって、並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整される。それぞれの特定の組成において、望ましい機械的特性を医薬剤形に生じるために必要な押出パラメーターは、簡単な予備試験によって確立することができる。

【0597】

例えば、押出は、スクリューの直径が18もしくは27mmの二軸スクリュー押出機ZSE18 HP PH 40D型もしくはZSE27 PH 40D Micro (Leistritz, Nuernberg, Germany)、または中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機Pharma 16 HME型(真空ポンプを備える、Thermo Fisher Scientific)を用いて実施することができるが、これらに限定されない。偏心端部または鈍端部を有するスクリューを使用することができる。単一の丸形の穴、またはそれぞれ0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0もしくは6.0mm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することができる。押出パラメーターを、例えば以下の値に調整することができる。

- スクリューの回転速度：70 rpmもしくは100 rpm；送達速度 ZSE27 PH 40D Microでは0.5 kg / 時間；ダイにおける温度：135；または
 - スクリューの回転速度：100 rpm、150 rpmもしくは200 rpm；送達速度 Pharma 16 HMEでは0.5 kg / 時間、0.8 kg / 時間、1.0 kg / 時間もしくは1.5 kg / 時間；ダイにおける温度：100、105、115、120、130、135もしくは145；または
 - スクリューの回転速度：100 rpm；送達速度 ZSE18 HP PH 40Dでは0.6 kg / 時間、0.75 kg / 時間もしくは0.8 kg / 時間；ダイにおける温度：135。

【0598】

好ましくは、押出は二軸スクリュー押出機または遊星歯車押出機を用いて実施され、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。

【0599】

本発明の第1のセグメント(S₁)および好ましくは第2のセグメント(S₂)は、押出機の助けを借りて熱成形により生成され、好ましくは、押出物に必然的な変色が観察されない。

【0600】

本発明の第1のセグメント(S₁)および好ましくは第2のセグメント(S₂)それぞれの調製プロセスは、好ましくは連続的に実施される。好ましくは、プロセスは全ての構成成分の均一な混合物の押出を伴う。このように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一様な特性を示す場合、特に有利である。特に望ましいものは、一様な密度、活性化合物の一様な分布、一様な機械的特性、一様な多孔性、一様な表面外観などである。これらの状況下においてのみ、放出プロファイルの安定性などの薬理学的特性の一様性を確実にすることができる、不良品の量を低く保つことができる。

【0601】

好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)は、モノリシックであり、本発明のモノリシックを「押出ペレット」とみなすことができる。用語「押出ペレット」は、当業者に理解される構造的意味を有する。当業者は、ペレット化セグメントが、

- ・ノンパレイユ糖または微晶質セルロースビーズによる薬物層形成、
- ・噴霧乾燥、
- ・噴霧凝固、

10

20

30

40

50

- ・回転顆粒化 (rotogravulation)、
- ・熱溶融押出、
- ・低溶融材料の球形化 (spheronization)、または
- ・湿塊の押出球形化

を含む、多数の技術によって調製されうることを知っている。

【0602】

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

【0603】

「押出ペレット」は、構造的に異なっているので、他の種類のペレットと区別することができる。例えば、ノンパレイユによる薬物層形成は、コアを有する多層ペレットを生じ、一方、押出は、全ての成分の均一混合物を含むモノリシックの塊を典型的に生じる。同様に、噴霧乾燥および噴霧凝固は、球体を典型的に生じ、一方、押出は、後に球形化される円筒形押出物を典型的に生じる。

【0604】

「押出ペレット」と「凝塊ペレット」との構造的な差は、ペレットからの活性物質の放出に影響を与え、したがって異なる薬理学的プロファイルをもたらしうるので有意である。したがって、医薬製剤技術分野の当業者は、「押出ペレット」が「凝塊ペレット」と同等であると考慮していない。

【0605】

本発明のモノリシック医薬剤形は、任意の従来のプロセスによって、第1のセグメント (S_1) および第2のセグメント (S_2) から調製することができる。

【0606】

特に好ましい実施形態において、上記に記載されたモノリシック医薬剤形を製造する方法は、

(i) 好ましくは第1の薬理活性成分 (A_1) を含有する第1のセグメント (S_1) を熱溶融押し出しするステップと；

(ii) 好ましくは第2の薬理活性成分 (A_2) を含有する第2のセグメント (S_2) を、好ましくは熱溶融押し出しするステップと

を含み、ステップ (i) は、ステップ (ii) の前に実施される。

【0607】

この実施形態によると、第1のセグメント (S_1) の熱溶融押出は、好ましくは、円形断面を有する押出ストランドを提供し、これは、任意選択で室温に冷却された後、および任意選択で決められた長さ (例えば約 1 m) を有するストランドに切断された後に、第2のセグメント (S_2) で被覆され、第1のセグメント (S_1) の周りにマントルを形成する。

【0608】

当業者には、押出ストランドを被覆する方法が知られている。本発明によると、第1のセグメント (S_1) の押出ストランドの被覆は、好ましくは、セグメント (S_1) の表面の周りに第2のセグメント (S_2) を熱溶融押し出しし、それによりセグメント (S_1) の周りにマントルを形成することを可能にする、ケーブル被覆ノズルを備えた押出機に、前記押出ストランドを導入することにより実現される。

【0609】

好ましくは、3 ~ 5 mm、より好ましくは約 4 mm の内径を好ましくは有し、5.5 ~ 7 mm、より好ましくは約 6 mm の外径を好ましくは有する円形断面を有するケーブル被覆ノズルが使用される。

【0610】

別の好ましい実施形態において、第1のセグメント (S_1) の熱溶融押出が、好ましくは第2のセグメント (S_2) を熱溶融押し出しする前に実施される場合、熱溶融押し出されたセグメント (S_1) は、平坦なシート様ストランドである。この実施形態によると

10

20

30

40

50

、セグメント(S_1)の平坦な押出ストランドは、任意選択で室温に冷却された後、および任意選択で決められた長さ(例えば約 1 m)を有するストランドに切断された後に、第 2 のセグメント(S_2)が提供され、セグメント(S_1)の平坦な押出ストランドの表面の一方または両方に、平坦なシート様の層を形成する。

【 0 6 1 1 】

当業者には、押出ストランドを得る方法が知られている。本発明によると、シートダイが好ましい。

【 0 6 1 2 】

別の特に好ましい実施形態において、上記に記載されたモノリシック医薬剤形を製造する方法は、

(i) 好ましくは第 1 の薬理活性成分(A_1)を含有する第 1 のセグメント(S_1)を熱溶融押し出しするステップと；

(i i) 好ましくは第 2 の薬理活性成分(A_2)を含有する第 2 のセグメント(S_2)を、好ましくは熱溶融押し出しするステップと
を含み、ステップ(i)は、ステップ(i i)と同時に実施される。

【 0 6 1 3 】

この実施形態によると、セグメント(S_1)およびセグメント(S_2)は、好ましくは共押出により得られる。共押出および共押出ダイは最新技術であり、当業者に周知である。

【 0 6 1 4 】

第 1 のセグメント(S_1)および第 2 のセグメント(S_2)を共押し出しする場合、第 1 のセグメント(S_1)は、好ましくは丸形断面を有し、第 2 のセグメント(S_2)は、好ましくは、前記第 1 のセグメント(S_1)の表面を覆うマントルを形成し；または、第 1 のセグメント(S_1)および第 2 のセグメント(S_2)は、層状構造を生成するように押し出される。

【 0 6 1 5 】

好ましくは、第 1 のセグメント(S_1)および第 2 のセグメント(S_2)の同時またはその後の熱溶融押出の後、第 1 のセグメント(S_1)および第 2 のセグメント(S_2)を含む得られたストランドは、所望量の第 1 の薬理活性成分(A_1)および所望量の第 2 の薬理活性成分(A_2)を含有する部分に切断される。前記切断部分は、好ましくは、長方形または丸形錠剤に成形される。当業者には、押出物を長方形または丸形錠剤に形切断(shape cut)する方法が知られている。

【 0 6 1 6 】

切断部分を長方形または丸形錠剤形態に成形した後、第 2 のセグメント(S_2)が第 1 のセグメント(S_1)の周りにマントルを形成する場合、第 2 のセグメント(S_2)は、好ましくは、第 1 のセグメント(S_1)の表面の 80 % 超、より好ましくは 90 % 超、なにより好ましくは 95 % 超、更により好ましくは 99 % 超、最も好ましくは 99.9 % 超、特に 99.999 % 超を覆う。

【 0 6 1 7 】

なお別の特に好ましい実施形態において、上記に記載されたモノリシック医薬剤形を製造する方法は、

(i) 好ましくは第 1 の薬理活性成分(A_1)を含有する第 1 のセグメント(S_1)を熱溶融押し出しするステップと；

(i i) 好ましくは第 2 の薬理活性成分(A_2)を含有する第 2 のセグメント(S_2)を、好ましくは熱溶融押し出しするステップと
を含み、ステップ(i)は、ステップ(i i)の後に実施される。

【 0 6 1 8 】

この実施形態によると、好ましくは熱溶融押し出されたセグメント(S_2)は平坦なシート様ストランドであり、これは、任意選択で室温に冷却された後、および任意選択で決められた長さ(例えば約 1 m)を有するストランドに切断された後に、第 1 のセグメン

10

20

30

40

50

ト (S₁) が提供され、セグメント (S₂) の平坦な、好ましくは押し出されたストランドの表面の一方に、平坦なシート様の層を形成する。

【0619】

本発明の別の態様は、上記に記載されたプロセスのいずれかにより得られるモノリシック医薬剤形に関する。

【0620】

本発明の医薬剤形の例には、錠剤、丸剤、フィルム剤、発泡錠剤、共押し出しされた実体などが含まれるが、これらに限定されない。

【0621】

本明細書の目的において、「共押し出しされた実体」は、少なくとも部分的に共押出により得られる任意の固体の薬学的実体を指すことができる。押出および共押出は最新技術であり、当業者に周知である。

【0622】

特に好ましくは、モノリシック医薬剤形は、共押出により得られる。

【0623】

好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形は、マントル錠剤、層状錠剤、マントル型層状錠剤、共押し出しされた実体、糖コーティング錠剤および乾燥コーティング錠剤からなる群から選択される。

【0624】

大部分の医薬剤形は、全体が嚥下されるように意図されており、したがって、本発明の好ましい医薬剤形は、経口投与用に設計される。しかし、代替的には、医薬剤形は口の中で溶解し、咀嚼されてもよく、一部のものは体腔内に配置されてもよい。したがって、本発明のモノリシック医薬剤形を、代替的に、頬側、舌上、直腸内または腔内投与に適合させることができる。植込錠も可能である。

【0625】

本発明のモノリシック医薬剤形は、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、なおより好ましくは0.1g~1.0gの範囲、なおより好ましくは0.2g~0.9gの範囲、最も好ましくは0.2~0.7gの範囲の総重量を有する。好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形の総重量は、250±100mg、より好ましくは250±80mg、最も好ましくは250±60mg、特に250±50mgの範囲内である。別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形の総重量は、300±200mg、より好ましくは300±150mg、最も好ましくは300±100mg、特に300±50mgの範囲内である。なお別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形の総重量は、400±250mg、より好ましくは400±200mg、なおより好ましくは400±150mg、なおより好ましくは400±100mg、最も好ましくは400±75mg、特に400±50mgの範囲内である。なお別の好ましい実施形態において、モノリシック医薬剤形の総重量は、500±350mg、より好ましくは500±300mg、なおより好ましくは500±200mg、なおより好ましくは500±150mg、最も好ましくは500±100mg、特に500±50mgの範囲内である。

【0626】

好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は、長方形の医薬剤形である。この実施形態の医薬剤形は、好ましくは約1mm~約30mm、特に約2mm~約25mmの範囲、より特定的には約5mm~約23mm、更により特定的には約7mm~約20mmの長さ方向伸び(縦方向伸び)；約1mm~約30mmの範囲、特に約2~約25mmの範囲、より特定的には約5mm~約23mm、さらにより特定的には約5mm~約13mmの幅；および約1.0mm~約12mmの範囲、特に約2.0mm~約10mmの範囲、さらにより特定的には3.0mm~約9.0mm、より更に特定的には約4.0mm~約8.0mmの厚さを有する。

【0627】

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は、丸形の医薬剤形である。この実施形態の医薬剤形は、好ましくは約1mm～約30mmの範囲、特に約2mm～約25mmの範囲、より特定的には約5mm～約23mm、さらにより特定的には約7mm～約13mmの直径；および約1.0mm～約12mmの範囲、特に約2.0mm～約10mmの範囲、さらにより特定的には3.0mm～約9.0mm、より更に特定的には約4.0mm～約8.0mmの厚さを有する。

【0628】

好ましくは、本発明のモノリシック医薬剤形は、フィルムの形態ではない。

【0629】

本発明のモノリシック医薬剤形は、任意選択でコーティング、例えば化粧用コーティングを含むことができる。コーティングは、好ましくはモノリシック医薬剤形が形成された後に適用される。本発明の医薬剤形は、好ましくは従来のフィルムコーティング組成物によりフィルムコーティングされる。適切なコーティング材料は、例えば商標Opadry（登録商標）およびEudragit（登録商標）で市販されている。

10

【0630】

適切な材料の例には、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)などのセルロースエステルおよびセルロースエーテル；アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリレートコポリマーなどのポリ(メタ)アクリレート；ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテートなどのビニルポリマー；ならびに天然膜形成剤が含まれる。

20

【0631】

コーティングは、胃液に対して抵抗性があり、放出環境のpH値の関数として溶解することができる。このコーティングを用いることによって、本発明のモノリシック医薬剤形が溶解しないで胃を通過し、活性化合物を腸にのみ放出することを確実にすることが可能である。胃液に抵抗性があるコーティングは、好ましくは5～7.5の間のpH値で溶解する。

【0632】

コーティングは、例えば、医薬剤形の審美的な印象および/または味覚、ならびにそれらを嚥下できる容易性を改善するために適用することもできる。本発明のモノリシック医薬剤形のコーティングは、他の目的、例えば安定性および貯蔵寿命を改善する役割を果たすことができる。適切なコーティング製剤は、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の膜形成ポリマー、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の可塑剤、例えば二酸化チタンなどの乳白剤、例えばタルクなどの膜平滑化剤(filmsmoothener)を含む。適切なコーティング溶媒は、水、ならびに有機溶媒である。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水化物、例えば塩化メチレンである。本発明のコーティングされたモノリシック医薬剤形は、最初にコーティングされていないモノリシック医薬剤形を作製し、続いて前記コーティングされていないモノリシック医薬剤形をコーティングパンにおけるコーティングなどの従来の技術の使用によりコーティングすることによって、好ましくは調製される。

30

【0633】

好ましくは、コーティングは、第1の薬理活性成分(A₁)および/または第2の薬理活性成分(A₂)を含有せず、より好ましくは、コーティングは、いかなる薬理活性成分も含有しない。

40

【0634】

好ましくは、コーティングは、第1の薬理活性成分(A₁)および/または第2の薬理活性成分(A₂)の放出速度に影響しない。更に、コーティングは、好ましくは、いかな

50

る開口も有さず、好ましくは、モノリシック医薬剤形の全表面の 99.999% 超を覆う。

【0635】

好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は、鼻道および/または咽頭を刺激する物質、すなわち、鼻道および/または咽頭を介して投与されたとき、患者が投与の継続を望まない、もしくは投与の継続が不可能であるほど不快である身体的反応、例えば灼熱をもたらす、または例えば鼻汁もしくはくしゃみの増加に起因して摂取した対応する活性化合物に対する生理学的反作用をもたらす物質を含有しない。鼻道および/または咽頭を刺激する物質の更なる例は、灼熱、搔痒、くしゃみの切迫感、分泌物形成の増加、またはこれらの刺激の少なくとも 2 つの組合せを引き起こすものである。対応する物質およびその慣用的に使用される分量は、当業者に公知である。鼻道および/または咽頭を刺激する物質の幾つかは、したがって、ホットサブスタンスドラッグ (hot substance drug) の 1 つもしくは複数の構成要素または 1 つもしくは複数の植物部分に基づいている。対応するホットサブスタンスドラッグは、それ自体当業者に公知であり、例えば、Prof. Dr. Hildebert Wagner、「Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe」、第 2 版、改訂版、Gustav Fischer Verlag、Stuttgart - New York、1982、82 頁以降に記載されている。対応する記載は、参照として本明細書に導入され、開示の一部と認められる。

【0636】

本発明のモノリシック医薬剤形は、更に好ましくは、薬理活性成分への拮抗薬、好ましくは向精神物質に対する拮抗薬、特にオピオイドに対する拮抗薬を含有しない。所定の薬理活性成分に適した拮抗薬は、当業者に公知であり、そのまま、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、またはそれぞれの場合において、対応する生理学的に許容可能な化合物の形態、特にその塩もしくは溶媒和物の形態で存在することができる。本発明のモノリシック医薬剤形は、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、ナリド (naliide)、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拮抗薬を、それぞれの場合において、任意選択で対応する生理学的に許容可能な化合物、特に塩基、塩または溶媒和物の形態で好ましくは含有せず、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、クロルプロチキシン (chlorprothixine)、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、メルペロンおよびプ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好ましくは含有しない。

【0637】

本発明のモノリシック医薬剤形は、更に好ましくは催吐薬を含有しない。催吐薬は、当業者に公知であり、そのまま、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、またはそれぞれの場合において、対応する生理学的に許容可能な化合物の形態、特にその塩もしくは溶媒和物の形態で存在することができる。本発明のモノリシック医薬剤形は、イペカクアンハ (ippecacuanha) (吐) 根の 1 つまたは複数の構成要素に基づいた、例えば構成要素エメチンに基づいた催吐薬を好ましくは含有せず、例えば、Prof. Dr. Hildebert Wagner、「Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe」、第 2 版、改訂版、Gustav Fischer Verlag、Stuttgart、New York、1982 に記載されているとおりである。対応する文献の記載は、参照として本明細書に導入され、開示の一部と認められる。本発明のモノリシック医薬剤形は、好ましくは、催吐薬としてアポモルフィンも含有しない。

【0638】

最後に、本発明のモノリシック医薬剤形は、好ましくは、苦味物質も含有しない。苦味

10

20

30

40

50

物質および使用有効量は、U.S.-2003/0064099A1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導入される。苦味物質の例は、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などの芳香油、および/または安息香酸デナトニウム(denatonium benzoate)である。

【0639】

本発明のモノリシック医薬剤形は、好ましくは、鼻道および/または咽頭を刺激する物質も、薬理活性成分への拮抗薬も、催吐薬も、苦味物質も含有しない。

【0640】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)および/または第2のセグメント(S₂)、より好ましくは、本発明の医薬剤形の全体は、モノリシック医薬剤形の総重量に関して、エタノールに可溶性ではない、または難溶性である化合物を20wt%を超えて、より好ましくは30wt%を超えて、なおより好ましくは40wt%を超えて、なおより好ましくは50wt%を超えて、最も好ましくは60wt%を超えて、特に70wt%を超えて含有する。

【0641】

本明細書の目的において、エタノールに可溶性ではない、または難溶性である化合物は、室温でエタノール水溶液(96%)に好ましくは1000mg/L未満、より好ましくは800mg/L未満、さらにより好ましくは500mg/L未満、最も好ましくは100mg/L未満、特に10mg/L未満または1mg/L未満の最大溶解度を有する。

【0642】

好ましくは、第1のセグメント(S₁)および/または第2のセグメント(S₂)、より好ましくは、本発明の医薬剤形の全体は、医薬剤形に含有されたポリマーの全体量に関して、エタノールに可溶性ではない、または難溶性であるポリマーを50wt%を超えて、より好ましくは60wt%を超えて、なおより好ましくは70wt%を超えて、なおより好ましくは80wt%を超えて、最も好ましくは90wt%を超えて、特に95wt%を超えて含有する。

【0643】

エタノールに可溶性ではない、または難溶性である本発明の好ましいポリマーは、キサンタン、グーガムおよび一部の種類のH.P.M.C.である。当業者は、本発明の意味の範囲内においてどの種類のH.P.M.C.がエタノールに可溶性ではない、または難溶性であるかを知っている。

【0644】

特に好ましい実施形態において、第1のセグメント(S₁)および/または第2のセグメント(S₂)、より好ましくは本発明の医薬剤形の全体は、エタノールに可溶性ではない、または難溶性であるポリマーおよびエタノールに可溶性であるポリマーを含有し、剤形に含有されているポリマー総量に対する、エタノールに可溶性ではない、または難溶性であるポリマーの量は、30~100wt%、より好ましくは50~100wt%、なおより好ましくは60~95wt%または100wt%、なおより好ましくは70~90wt%または100wt%、最も好ましくは80~90wt%または90~100wt%であり、特に95wt%を超える、または99wt%を超える。

【0645】

好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は、1日1回、好ましくは経口での投与に適合されている。別の好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は、1日2回の、好ましくは経口での投与に適合されている。なお別の好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は、1日3回の、好ましくは経口での投与に適合されている。なお別の好ましい実施形態において、本発明のモノリシック医薬剤形は、1日3回より頻繁な、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回の、それぞれの場合に好ましくは経口での投与に適合されている。

10

20

30

40

50

【0646】

本明細書の目的において、「1日2回」は、個々の投与の間の、等しい、またはほぼ等しい時間間隔、すなわち約12時間毎、または異なる時間間隔、例えば8および16時間もしくは10および14時間を意味する。

【0647】

本明細書の目的において、「1日3回」は、個々別の投与の間の、等しい、またはほぼ等しい時間間隔、すなわち約8時間毎、または異なる時間間隔、例えば6、6および12時間もしくは7、7および10時間を意味する。

【0648】

本発明のモノリシック医薬剤形を薬に、例えば鎮痛薬に使用することができる。したがって医薬剤形は、疼痛の治療または管理に特に適している。そのようなモノリシック医薬剤形において、薬理活性成分A₁およびA₂は、好ましくは鎮痛効果がある。

10

【0649】

本発明の更なる態様は、疼痛の治療に使用される、上記に記載されたモノリシック医薬剤形に関する。

【0650】

本発明の更なる態様は、疼痛を治療する上記に記載されたモノリシック医薬剤形の製造のための、第1の薬理活性成分(A₁)および第2の薬理活性成分(A₂)の使用に関する。

20

【0651】

本発明の更なる態様は、疼痛を治療する方法であって、それを必要とする対象に上記に記載されたモノリシック医薬剤形を投与することを含む方法に関する。

【0652】

本発明の更なる態様は、含有された第1の薬理活性成分(A₁)および/または第2の薬理活性成分(A₂)の乱用を避ける、または妨げるための、上記に記載されたモノリシック医薬剤形の使用に関する。

【0653】

本発明の更なる態様は、含有された第1の薬理活性成分(A₁)および/または第2の薬理活性成分(A₂)の故意ではない過量服用を避ける、または妨げるための、上記に記載されたモノリシック医薬剤形の使用に関する。

30

【0654】

この点において、本発明は、また、機械的作用によるモノリシック医薬剤形の粉碎に特に起因する第1の薬理活性成分(A₁)および/または第2の薬理活性成分(A₂)の過量服用を防止することによる障害の予防および/または治療における、上記に記載されたモノリシック医薬剤形の使用に関する。

【0655】

特に好ましい実施形態において、

- セグメント(S₁)およびセグメント(S₂)は、熱溶融押し出しされる；ならびに/または

- セグメント(S₁)は、第1の薬理活性成分(A₁)を含有する；ならびに/または

- セグメント(S₂)は、第2の薬理活性成分(A₂)を含有する；ならびに/または

- モリシック医薬剤形における第1のセグメント(S₁)と第2のセグメント(S₂)との相対的な重量比は、50:50~20:80の範囲内である；ならびに/または

- セグメント(S₁)は、改変防止性であり、少なくとも500Nの破壊強さを示す；ならびに/または

- セグメント(S₂)は、セグメント(S₁)よりも低い破壊強さを示す；ならびに/または

- セグメント(S₂)は、少なくとも300Nの破壊強さを示す；ならびに/または

- セグメント(S₂)は、第1のセグメント(S₁)の表面の少なくとも99%を覆う；ならびに/または

40

50

- セグメント (S₁) は、第1の薬理活性成分 (A₁) の持続性放出を提供する；ならびに / または

- セグメント (S₂) は、第2の薬理活性成分 (A₂) の持続性放出を提供する；または
- セグメント (S₂) は、第2の薬理活性成分 (A₂) の即時放出を提供する；ならびに / または

- 第1の薬理活性成分 (A₁) は、ポリアルキレンオキシドもしくはアクリルポリマーから選択される合成もしくは天然ポリマー (C) を含むマトリックス材料に埋め込まれている；ならびに / または

- セグメント (S₁) およびセグメント (S₂) は、共押出により得られる；ならびに / または

- 第1の薬理活性成分 (A₁) は、向精神効果を有する；ならびに / または

- 第1の薬理活性成分 (A₁) は、オピオイドである；ならびに / または

- 第2の薬理活性成分 (A₂) は、向精神効果を有さない；または

- 第2の薬理活性成分 (A₂) は、向精神効果を有する；ならびに / または

- 第2の薬理活性成分 (A₂) は、NSAIDである；または

- 第2の薬理活性成分 (A₂) は、オピオイドである；ならびに / または

- モノリシック医薬剤形は、マントル錠剤である；ならびに / または

- モノリシック医薬剤形は、少なくとも1つの第1のセグメント (S₁)、少なくとも1つの第2のセグメント (S₂)、および任意選択でフィルムコーティングからなる。

【実施例】

【0656】

例 1

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0657】

【表26】

表1：内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|-------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 29.12 | 28.83 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 14.00 | 13.86 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 46.78 | 46.31 |
| PEG 6000 | 10.00 | 9.90 |
| アルファ-トコフェロール | 0.10 | 0.10 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 99.00 |

【0658】

構成成分を計量し、手作業で篩を掛け (メッシュサイズ1.0mm)、容器型混合機で混合した (40分、6rpm)。

【0659】

中間剪断スクリューおよび3mmの直径dを有するノズルを有するLeistritz押出機 (ZSE27 PH 40D Micro) を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル：HZ1:25、HZ2:110、HZ3:105、HZ4:105、HZ5:100、HZ6:100、HZ7:90、HZ8:80、HZ9:40、HZ10:40、HZ11(ノズル)：135。スクリュー速度：70rpm。投与速度：8.33g/分 = 0.5kg/時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約1mの長さを有するストランドに切断した。

【0660】

破壊強さ (破碎に対する抵抗力) は、Zwick Z2.5材料試験器、F_{max} = 2.5kN、最大延伸1150mmを使用して測定した。内側相は、500Nを超える破壊強さを示した。

10

20

30

40

50

【0661】

【表27】

表2：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|-------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 60.00 | 85.80 |
| Kollicoat(登録商標)IR | 30.00 | 42.90 |
| Lutrol(登録商標)F68 | 10.00 | 14.30 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 143.00 |

【0662】

10

ケーブル被覆ノズル(内径：4 mm、外径：6 mm)、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機(Thermo Fisher Scientific Pharma 16 HME)を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル：HZ1：20、HZ2：120、HZ3：120、HZ4：120、HZ5：120、HZ6：120、HZ7：120、HZ8：120、HZ9(アダプタ)：120、HZ10(ノズル)：130。スクリュー速度：150 rpm。投与速度：8.33 g / 分 = 0.5 kg / 時間。

【0663】

20

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで242.00 mgの総重量を有するセグメントに切断した。

【0664】

図2は、0.1 M HCl(pH=1、900 mL、50 rpm、パドル)におけるこれらのセグメント(n=3)の放出プロファイルを示す。

【0665】

例2

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0666】

【表28】

表3：内側相の配合組成

30

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|-------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 29.12 | 28.83 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 14.00 | 13.86 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 46.78 | 46.31 |
| PEG 6000 | 10.00 | 9.90 |
| アルファ-トコフェロール | 0.10 | 0.10 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 99.00 |

【0667】

構成成分を計量し、手作業で篩を掛け(メッシュサイズ1.0 mm)、容器型混合機で混合した(40分、6 rpm)。

40

【0668】

中間剪断スクリューおよび3 mmの直径dを有するノズルを有するLeistritz押出機(ZSE27 PH 40D Micro)を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル：HZ1：25、HZ2：110、HZ3：105、HZ4：105、HZ5：100、HZ6：100、HZ7：90、HZ8：80、HZ9：40、HZ10：40、HZ11(ノズル)：135。スクリュー速度：70 rpm。投与速度：8.33 g / 分 = 0.5 kg / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約1 mの長さを有するストランドに切断した。

【0669】

50

破壊強さ（破碎に対する抵抗力）は、Zwick Z 2.5 材料試験器、 $F_{max} = 2.5 \text{ kN}$ 、最大延伸 1150 mm を使用して測定した。内側相は、500 N を超える破壊強さを示した。

【0670】

【表29】

表4：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|-------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 50.00 | 76.00 |
| Kollicoat(登録商標)IR | 35.00 | 53.20 |
| PEG 6000 | 15.00 | 22.80 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 152.00 |

10

20

30

40

50

【0671】

ケーブル被覆ノズル（内径：4 mm、外径：6 mm）、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機（Thermo Fisher Scientific Pharma 16 HME）を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル：HZ1：20、HZ2：120、HZ3：140、HZ4：140、HZ5：140、HZ6：140、HZ7：140、HZ8：140、HZ9（アダプタ）：140、HZ11（ノズル）：145。スクリュー速度：150 rpm。投与速度：13.33 g / 分 = 0.8 kg / 時間。

【0672】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで 251.00 mg の総重量を有するセグメントに切断した。

【0673】

図3は、0.1 M HCl (pH = 1、900 mL、50 rpm、パドル) におけるこれらのセグメント (n = 3) の放出プロファイルを示す。

【0674】

例3

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0675】

【表30】

表5：内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|--------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 2.33 | 2.64 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 10.00 | 11.34 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 70.00 | 79.35 |
| PEG 6000 | 16.80 | 19.04 |
| アルファ-トコフェロール | 0.03 | 0.03 |
| クエン酸(無水) | 0.84 | 0.95 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 113.35 |

【0676】

構成成分を計量し、篩を掛け（Bohle B TS 篩、メッシュサイズ 1.0 mm、250 rpm）、自由落下型混合機で混合した（15 分、14 rpm）。

【0677】

中間剪断スクリューおよび3 mm の直径 d を有するノズルを有する Leistritz 押出機（ZSE 27 PH 40D Micro）を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル：HZ1：25、HZ2：110、HZ3：105、HZ4：105、HZ5：100、HZ6：100、HZ7：90、HZ8：80

、 H Z 9 : 4 0 、 H Z 1 0 : 4 0 、 H Z 1 1 (ノズル) : 1 3 5 。スクリュー速度 : 1 0 0 r p m 。投与速度 : 8 . 3 3 g / 分 = 0 . 5 k g / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約 1 m の長さを有するストランドに切断した。

【 0 6 7 8 】

破壊強さ (破碎に対する抵抗力) は、 Z w i c k Z 2 . 5 材料試験器、 $F_{m_{a_x}} = 2 . 5 \text{ kN}$ 、最大延伸 1 1 5 0 m m を使用して測定した。内側相は、 5 0 0 N を超える破壊強さを示した。

【 0 6 7 9 】

【 表 3 1 】

表 6 : 外側相の配合組成

10

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|--------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 80.00 | 130.68 |
| Eudragit(登録商標)E PO | 20.00 | 32.67 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 163.35 |

【 0 6 8 0 】

ケーブル被覆ノズル (内径 : 4 m m 、外径 : 6 m m) 、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機 (Z S E 1 8 H P P H 4 0 D) を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル : H Z 1 : 2 5 、 H Z 2 : 1 0 5 、 H Z 3 : 1 1 0 、 H Z 4 : 1 4 0 、 H Z 5 : 1 4 0 、 H Z 6 : 1 4 0 、 H Z 7 : 1 4 0 、 H Z 8 : 1 4 0 、 H Z 1 0 : 1 4 0 、 H Z 1 1 (ノズル) : 1 3 5 。スクリュー速度 : 1 0 0 r p m 。投与速度 : 1 3 . 3 3 g / 分 = 0 . 8 k g / 時間。

20

【 0 6 8 1 】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで 2 7 6 . 7 0 m g の総重量を有するセグメントに切断した。

【 0 6 8 2 】

図 4 は、 0 . 1 M H C l (p H = 1 、 9 0 0 m L 、 5 0 r p m 、パドル) におけるこれらのセグメント (n = 3) の放出プロファイルを示す。

30

【 0 6 8 3 】

例 4

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、および N S A I D を含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

30

【 0 6 8 4 】

【 表 3 2 】

表 7 : 内側相の配合組成

40

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|--------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 2.33 | 2.64 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 10.00 | 11.34 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 70.00 | 79.35 |
| PEG 6000 | 16.80 | 19.04 |
| アルファ-トコフェロール | 0.03 | 0.03 |
| クエン酸(無水) | 0.84 | 0.95 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 113.35 |

【 0 6 8 5 】

構成成分を計量し、篩を掛け (B o h l e B T S 様、メッシュサイズ 1 . 0 m m 、 2 5 0 r p m) 、自由落下型混合機で混合した (1 5 分、 1 4 r p m) 。

【 0 6 8 6 】

中間剪断スクリューおよび 3 m m の直径 d を有するノズルを有する L e i s t r i t z

50

押出機 (ZSE27 PH 40D Micro) を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル: HZ1:25, HZ2:110, HZ3:105, HZ4:105, HZ5:100, HZ6:100, HZ7:90, HZ8:80, HZ9:40, HZ10:40, HZ11(ノズル):135。スクリュー速度: 100 rpm。投与速度: 8.33 g / 分 = 0.5 kg / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約 1 m の長さを有するストランドに切断した。

【0687】

破壊強さ(破碎に対する抵抗力)は、Zwick Z2.5 材料試験器、 $F_{max} = 2.5 \text{ kN}$ 、最大延伸 1150 mm を使用して測定した。内側相は、500 N を超える破壊強さを示した。

【0688】

【表33】

表8：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|--------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 60.00 | 104.01 |
| Eudragit(登録商標)E PO | 35.00 | 60.67 |
| ステアリン酸 | 5.00 | 8.67 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 173.35 |

【0689】

ケーブル被覆ノズル(内径: 4 mm、外径: 6 mm)、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機 (ZSE18 HP PH 40D) を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル: HZ1:25, HZ2:105, HZ3:100, HZ4:90, HZ5:90, HZ6:85, HZ7:85, HZ8:50, HZ10:50, HZ11(ノズル):135。スクリュー速度: 100 rpm。投与速度: 12.5 g / 分 = 0.75 kg / 時間。

【0690】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで 286.70 mg の総重量を有するセグメントに切断した。

【0691】

図5は、0.1 M HCl (pH = 1, 900 mL, 50 rpm、パドル) におけるこれらのセグメント (n = 3) の放出プロファイルを示す。

【0692】

例5

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0693】

【表34】

表9：内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|--------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 29.12 | 36.31 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 14.00 | 17.46 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 46.78 | 58.33 |
| PEG 6000 | 10.00 | 12.47 |
| アルファ-トコフェロール | 0.10 | 0.13 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 124.70 |

【0694】

構成成分を計量し、手作業で篩を掛け(メッシュサイズ 1.0 mm)、容器型混合機で混合した(40分、6 rpm)。

10

20

30

40

50

【0695】

中間剪断スクリューおよび3mmの直径dを有するノズルを有するLeisritz押出機(ZSE27 PH 40D Micro)を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル: HZ1:25、HZ2:110、HZ3:105、HZ4:105、HZ5:100、HZ6:100、HZ7:90、HZ8:80、HZ9:40、HZ10:40、HZ11(ノズル):135。スクリュー速度: 70 rpm。投与速度: 8.33 g/分 = 0.5 kg/時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約1mの長さを有するストランドに切断した。

【0696】

破壊強さ(破碎に対する抵抗力)は、Zwick Z 2.5 材料試験器、 $F_{max} = 2.5 \text{ kN}$ 、最大延伸1150mmを使用して測定した。内側相は、500Nを超える破壊強さを示した。

【0697】

【表35】

表10: 外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|-----------------|--------|--------|
| パラセタモール | 50.00 | 196.25 |
| Lutrol(登録商標)F68 | 30.00 | 117.75 |
| PEG 6000 | 20.00 | 78.50 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 392.50 |

10

20

30

40

【0698】

内側相の押出ストランドを、加熱プレート上で溶融された外側相で手作業で被覆した。得られた被覆ストランドを周囲空気で冷却し、次いで517.20mgの総重量を有するセグメントに切断した。

【0699】

図6は、0.1M HCl(pH=1、900mL、50 rpm、パドル)におけるこれらのセグメント錠剤(n=3)の放出プロファイルを示す。

【0700】

例6

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびパラセタモールを含有する改変防止性の外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0701】

【表36】

表11: 内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|--------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 2.33 | 2.64 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 10.00 | 11.34 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 70.00 | 79.34 |
| PEG 6000 | 16.63 | 18.85 |
| アルファ-トコフェロール | 0.20 | 0.23 |
| クエン酸(無水) | 0.84 | 0.95 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 113.35 |

【0702】

構成成分を計量し、篩を掛け(Bohle BTS櫛、メッシュサイズ1.0mm、250 rpm)、自由落下型混合機で混合した(15分、14 rpm)。

【0703】

中間剪断スクリューおよび3mmの直径dを有するノズルを有するLeisritz

50

押出機 (Z S E 2 7 P H 4 0 D M i c r o) を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル: H Z 1 : 2 5 、 H Z 2 : 1 1 0 、 H Z 3 : 1 0 5 、 H Z 4 : 1 0 5 、 H Z 5 : 1 0 0 、 H Z 6 : 1 0 0 、 H Z 7 : 9 0 、 H Z 8 : 8 0 、 H Z 9 : 4 0 、 H Z 1 0 : 4 0 、 H Z 1 1 (ノズル) : 1 3 5 。スクリュー速度: 1 0 0 r p m。投与速度: 8 . 3 3 g / 分 = 0 . 5 k g / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約 1 m の長さを有するストランドに切断した。

【 0 7 0 4 】

破壊強さ (破碎に対する抵抗力) は、 Z w i c k Z 2 . 5 材料試験器、 $F_{m a x} = 2 . 5 \text{ kN}$ 、最大延伸 1 1 5 0 m m を使用して測定した。内側相は、 5 0 0 N を超える破壊強さを示した。

【 0 7 0 5 】

【表 3 7 】

表 1 2 : 外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 18.60 | 31.00 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 10.00 | 16.66 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 56.80 | 94.66 |
| PEG 6000 | 13.56 | 22.60 |
| アルファ-トコフェロール | 0.20 | 0.33 |
| クエン酸(無水) | 0.84 | 1.40 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 166.65 |

【 0 7 0 6 】

ケーブル被覆ノズル (内径: 4 m m 、外径: 6 m m) 、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機 (Z S E 1 8 H P P H 4 0 D) を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル: H Z 1 : 2 5 、 H Z 2 : 1 0 5 、 H Z 3 : 1 0 0 、 H Z 4 : 9 0 、 H Z 5 : 9 0 、 H Z 6 : 8 5 、 H Z 7 : 8 5 、 H Z 8 : 5 0 、 H Z 1 0 : 5 0 、 H Z 1 1 (ノズル) : 1 3 5 。スクリュー速度: 1 0 0 r p m。投与速度: 1 3 . 3 3 g / 分 = 0 . 8 k g / 時間。

【 0 7 0 7 】

外側相は、 5 0 0 N を超える破壊強さを示した。

【 0 7 0 8 】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いでセグメントに切断し、これを、 2 8 0 . 0 0 m g の総重量を有する長方形錠剤 (6 × 1 5 m m) に成形した。

【 0 7 0 9 】

図 7 は、 0 . 1 M H C l (p H = 1 、 9 0 0 m L 、 5 0 r p m 、パドル) における錠剤 (n = 3) の放出プロファイルを示す。

【 0 7 1 0 】

例 7

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、および N S A I D を含有する外側相 (保護層、遮蔽層) を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【 0 7 1 1 】

10

20

30

40

【表38】

表13：内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|--------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 2.33 | 2.64 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 10.00 | 11.34 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 70.00 | 79.35 |
| PEG 6000 | 16.80 | 19.04 |
| アルファ-トコフェロール | 0.03 | 0.03 |
| クエン酸(無水) | 0.84 | 0.95 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 113.35 |

10

【0712】

構成成分を計量し、篩を掛け (Bohle BTS 樽、メッシュサイズ 1.0 mm、250 rpm)、自由落下型混合機で混合した (15 分、14 rpm)。

【0713】

中間剪断スクリューおよび 3 mm の直径 d を有するノズルを有する Leistritz 押出機 (ZSE 27 PH 40D Micro) を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル: HZ 1: 25, HZ 2: 110, HZ 3: 105, HZ 4: 105, HZ 5: 100, HZ 6: 100, HZ 7: 90, HZ 8: 80, HZ 9: 40, HZ 10: 40, HZ 11 (ノズル): 135。スクリュー速度: 100 rpm。投与速度: 8.33 g / 分 = 0.5 kg / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約 1 m の長さを有するストランドに切断した。

20

【0714】

破壊強さ (破碎に対する抵抗力) は、Zwick Z 2.5 材料試験器、 $F_{max} = 2.5 \text{ kN}$ 、最大延伸 1150 mm を使用して測定した。内側相は、500 N を超える破壊強さを示した。

【0715】

【表39】

表14：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|---------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 70.00 | 156.07 |
| Eudragit(登録商標)FS100 | 30.00 | 66.88 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 222.95 |

30

【0716】

ケーブル被覆ノズル (内径: 4 mm、外径: 6 mm)、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機 (ZSE 18 HP PH 40D) を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル: HZ 1: 25, HZ 2: 105, HZ 3: 110, HZ 4: 140, HZ 5: 140, HZ 6: 140, HZ 7: 140, HZ 8: 140, HZ 10: 140, HZ 11 (ノズル): 135。スクリュー速度: 100 rpm。投与速度: 10.00 g / 分 = 0.6 kg / 時間。

40

【0717】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで 336.30 mg の総重量を有するセグメントに切断した。

【0718】

図8は、0.1 M HCl (pH = 1、900 mL、50 rpm、パドル) におけるこれらのセグメント (n = 3) の放出プロファイルを示す。

【0719】

例 8

50

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相（保護層、遮蔽層）を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0720】

【表40】

表15：内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|--------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 2.33 | 2.64 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 10.00 | 11.34 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 70.00 | 79.35 |
| PEG 6000 | 16.80 | 19.04 |
| アルファ-トコフェロール | 0.03 | 0.03 |
| クエン酸(無水) | 0.84 | 0.95 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 113.35 |

【0721】

構成成分を計量し、篩を掛け (Bohle B TS 樽、メッシュサイズ1.0mm、250rpm)、自由落下型混合機で混合した(15分、14rpm)。

【0722】

中間剪断スクリューおよび3mmの直径dを有するノズルを有するLeistritz押出機 (ZSE27 PH 40D Micro)を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル：HZ1:25、HZ2:110、HZ3:105、HZ4:105、HZ5:100、HZ6:100、HZ7:90、HZ8:80、HZ9:40、HZ10:40、HZ11(ノズル)：135。投与速度：8.33g/分=0.5kg/時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約1mの長さを有するストランドに切断した。

【0723】

破壊強さ(破碎に対する抵抗力)は、Zwick Z2.5材料試験器、 $F_{max} = 2.5\text{ kN}$ 、最大延伸1150mmを使用して測定した。内側相は、500Nを超える破壊強さを示した。

【0724】

【表41】

表16：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|--------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 67.74 | 106.12 |
| Oppanol(登録商標)B10 | 22.58 | 35.37 |
| Eudragit(登録商標)E100 | 9.68 | 15.16 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 156.65 |

【0725】

ケーブル被覆ノズル(内径：4mm、外径：6mm)、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機 (Thermo Fisher Scientific Pharma 16 HME)を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル：HZ1:20、HZ2:110、HZ3:110、HZ4:110、HZ5:110、HZ6:110、HZ7:110、HZ8:120、HZ9(アダプタ)：130、HZ10(ノズル)：135。スクリュー速度：100rpm。投与速度：8.33g/分=0.5kg/時間。

【0726】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いでセグメントに切断し、これを、270.00mgの総重量を有する長方形剤形(6×15mm)に成形した。

10

20

30

40

50

【0727】

図9は、0.1M HCl (pH = 1、900mL、50rpm、パドル)における錠剤 (n = 3) の放出プロファイルを示す。

【0728】

例9

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相(保護層、遮蔽層)を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0729】

【表42】

表17：内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|-------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 29.12 | 28.83 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 14.00 | 13.86 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 46.78 | 46.31 |
| PEG 6000 | 10.00 | 9.90 |
| アルファ-トコフェロール | 0.10 | 0.10 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 99.00 |

【0730】

構成成分を計量し、手作業で篩を掛け(メッシュサイズ1.0mm)、容器型混合機で混合した(40分、6rpm)。

【0731】

中間剪断スクリューおよび3mmの直径dを有するノズルを有するLeistritz押出機(ZSE27 PH 40D Micro)を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル: HZ1:25、HZ2:110、HZ3:105、HZ4:105、HZ5:100、HZ6:100、HZ7:90、HZ8:80、HZ9:40、HZ10:40、HZ11(ノズル):135。スクリュー速度: 70rpm。投与速度: 8.33g/分 = 0.5kg/時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約1mの長さを有するストランドに切断した。

【0732】

破壊強さ(破碎に対する抵抗力)は、Zwick Z2.5材料試験器、F_{max} = 2.5kN、最大延伸1150mmを使用して測定した。内側相は、500Nを超える破壊強さを示した。

【0733】

【表43】

表18：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 50.00 | 148.00 |
| Kolliwax(登録商標)SA | 10.00 | 29.60 |
| PEG 6000 | 10.00 | 29.60 |
| Soluplus(登録商標) | 30.00 | 88.80 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 296.00 |

【0734】

ケーブル被覆ノズル(内径: 4mm、外径: 6mm)、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機(Thermo Fisher Scientific Pharma 16 HME)を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル: HZ1:20、HZ2:30、HZ3:40、HZ4:90、HZ5:120、HZ6:50、HZ7:30、HZ8:30、HZ9(ア

10

20

30

40

50

ダブタ) : 5 、 H Z 1 0 (ノズル) : 1 0 0 。スクリュー速度 : 1 5 0 r p m 。投与速度 : 1 3 . 3 3 g / 分 = 0 . 8 k g / 時間。

【 0 7 3 5 】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いでセグメントに切断し、これを、3 9 5 . 0 0 m g の総重量を有する長方形剤形 (6 × 1 5 m m) に成形した。

【 0 7 3 6 】

図 1 0 は、0 . 1 M H C l (p H = 1 、 9 0 0 m L 、 5 0 r p m 、 パドル) における錠剤 (n = 3) の放出プロファイルを示す。

【 0 7 3 7 】

例 1 0

10

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、および N S A I D を含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【 0 7 3 8 】

【 表 4 4 】

表 1 9 : 内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|-------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 29.12 | 28.83 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 14.00 | 13.86 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 46.78 | 46.31 |
| PEG 6000 | 10.00 | 9.90 |
| アルファ-トコフェロール | 0.10 | 0.10 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 99.00 |

20

【 0 7 3 9 】

構成成分を計量し、手作業で篩を掛け (メッシュサイズ 1 . 0 m m) 、容器型混合機で混合した (4 0 分、 6 r p m) 。

【 0 7 4 0 】

中間剪断スクリューおよび 3 m m の直径 d を有するノズルを有する L e i s t r i t z 押出機 (Z S E 2 7 P H 4 0 D M i c r o) を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル : H Z 1 : 2 5 、 H Z 2 : 1 1 0 、 H Z 3 : 1 0 5 、 H Z 4 : 1 0 5 、 H Z 5 : 1 0 0 、 H Z 6 : 1 0 0 、 H Z 7 : 9 0 、 H Z 8 : 8 0 、 H Z 9 : 4 0 、 H Z 1 0 : 4 0 、 H Z 1 1 (ノズル) : 1 3 5 。スクリュー速度 : 7 0 r p m 。投与速度 : 8 . 3 3 g / 分 = 0 . 5 k g / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約 1 m の長さを有するストランドに切断した。

30

【 0 7 4 1 】

破壊強さ (破碎に対する抵抗力) は、 Z w i c k Z 2 . 5 材料試験器、 F _{m a x} = 2 . 5 k N 、最大延伸 1 1 5 0 m m を使用して測定した。内側相は、 5 0 0 N を超える破壊強さを示した。

【 0 7 4 2 】

【 表 4 5 】

表 2 0 : 外側相の配合組成

40

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 45.00 | 138.60 |
| Soluplus(登録商標) | 30.00 | 92.40 |
| Kolliwax(登録商標)SA | 10.00 | 30.80 |
| PEG 6000 | 10.00 | 30.80 |
| アスコルビン酸 | 5.00 | 15.40 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 308.00 |

50

【 0 7 4 3 】

ケーブル被覆ノズル（内径：4 mm、外径：6 mm）、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機（Thermo Fisher Scientific Pharma 16 HME）を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル：HZ1：20、HZ2：50、HZ3：50、HZ4：90、HZ5：120、HZ6：50、HZ7：35、HZ8：30、HZ9（アダプタ）：45、HZ10（ノズル）：115。スクリュー速度：200 rpm。投与速度：25.00 g / 分 = 1.5 kg / 時間。

【0744】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いでセグメントに切断し、これを、407.00 mg の総重量を有する長方形剤形（6 × 15 mm）に成形した。

10

【0745】

図11は、0.1 M HCl（pH = 1、900 mL、50 rpm、パドル）における錠剤（n = 3）の放出プロファイルを示す。

【0746】

例11

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0747】

【表46】

表21：内側相の配合組成

20

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|-------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 29.12 | 28.83 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 14.00 | 13.86 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 46.78 | 46.31 |
| PEG 6000 | 10.00 | 9.90 |
| アルファ-トコフェロール | 0.10 | 0.10 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 99.00 |

【0748】

構成成分を計量し、手作業で篩を掛け（メッシュサイズ1.0 mm）、容器型混合機で混合した（40分、6 rpm）。

30

【0749】

中間剪断スクリューおよび3 mmの直径dを有するノズルを有するLeistritz押出機（ZSE27 PH 40D Micro）を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル：HZ1：25、HZ2：110、HZ3：105、HZ4：105、HZ5：100、HZ6：100、HZ7：90、HZ8：80、HZ9：40、HZ10：40、HZ11（ノズル）：135。スクリュー速度：70 rpm。投与速度：8.33 g / 分 = 0.5 kg / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約1 mの長さを有するストランドに切断した。

【0750】

破壊強さ（破碎に対する抵抗力）は、Zwick Z2.5 材料試験器、 $F_{max} = 2.5 \text{ kN}$ 、最大延伸 1150 mm を使用して測定した。内側相は、500 N を超える破壊強さを示した。

40

【0751】

【表47】

表22：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|--------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 40.00 | 88.00 |
| Compritol(登録商標)888 | 20.00 | 44.00 |
| PEG 6000 | 10.00 | 22.00 |
| イソマルト | 30.00 | 66.00 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 220.00 |

【0752】

ケーブル被覆ノズル(内径：4 mm、外径：6 mm)、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機(Thermo Fisher Scientific Pharma 16 HME)を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル：HZ1：25、HZ2：70、HZ3：70、HZ4：70、HZ5：70、HZ6：70、HZ7：70、HZ8：70、HZ9(アダプタ)：70、HZ10(ノズル)：105。スクリュー速度：150 rpm。投与速度：13.33 g / 分 = 0.8 kg / 時間。

【0753】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いでセグメントに切断し、これを、319.00 mgの総重量を有する長方形剤形(6 × 15 mm)に成形した。

【0754】

図12は、0.1M HCl(pH = 1、900 mL、50 rpm、パドル)における錠剤(n = 3)の放出プロファイルを示す。

【0755】

例12

オピオイドを含有する改変防止性の内側相、およびNSAIDを含有する外側相を含む、共押出物を製造した。所望の用量を得るために、共押出物をセグメントに切断した。

【0756】

【表48】

表23：内側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|----------------------|--------|-------|
| オピオイド(トラマドールHCl) | 29.12 | 28.83 |
| ヒプロメロース 100.000mPa·s | 14.00 | 13.86 |
| ポリエチレンオキシド 7.000.000 | 46.78 | 46.31 |
| PEG 6000 | 10.00 | 9.90 |
| アルファ-トコフェロール | 0.10 | 0.10 |
| 内側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 99.00 |

【0757】

構成成分を計量し、手作業で篩を掛け(メッシュサイズ1.0 mm)、容器型混合機で混合した(40分、6 rpm)。

【0758】

中間剪断スクリューおよび3 mmの直径dを有するノズルを有するLeistritz押出機(ZSE 27 PH 40D Micro)を使用して、粉末混合物を押し出した。押出温度プロファイル：HZ1：25、HZ2：110、HZ3：105、HZ4：105、HZ5：100、HZ6：100、HZ7：90、HZ8：80、HZ9：40、HZ10：40、HZ11(ノズル)：135。スクリュー速度：70 rpm。投与速度：8.33 g / 分 = 0.5 kg / 時間。内側相の押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで約1 mの長さを有するストランドに切断した。

【0759】

10

20

30

40

50

破壊強さ（破碎に対する抵抗力）は、Zwick Z 2.5 材料試験器、 $F_{max} = 2.5 \text{ kN}$ 、最大延伸 1150 mm を使用して測定した。内側相は、500 N を超える破壊強さを示した。

【0760】

【表49】

表24：外側相の配合組成

| 構成成分 | wt.-% | m/mg |
|-------------------|--------|--------|
| パラセタモール | 30.00 | 39.30 |
| Carbopol(登録商標)71G | 30.00 | 39.30 |
| Lutrol(登録商標)F68 | 20.00 | 26.20 |
| PEG 6000 | 15.00 | 19.65 |
| アスコルビン酸 | 5.00 | 6.55 |
| 外側相(セグメント)の総重量 | 100.00 | 131.00 |

10

【0761】

ケーブル被覆ノズル（内径：4 mm、外径：6 mm）、および中間剪断スクリューを有する二軸スクリュー押出機（Thermo Fisher Scientific Pharma 16 HME）を使用して、内側相の押出ストランドを外側相で被覆した。押出温度プロファイル：HZ1：20、HZ2：100、HZ3：100、HZ4：105、HZ5：100、HZ6：100、HZ7：100、HZ8：100、HZ9（アダプタ）：120、HZ10（ノズル）：120。スクリュー速度：150 rpm。投与速度：16.66 g / 分 = 1.0 kg / 時間。

20

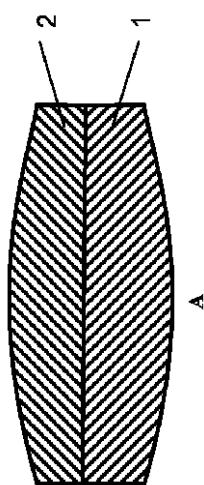
【0762】

押出ストランドを周囲空気で冷却し、次いで 230.00 mg の総重量を有するセグメントに切断した。

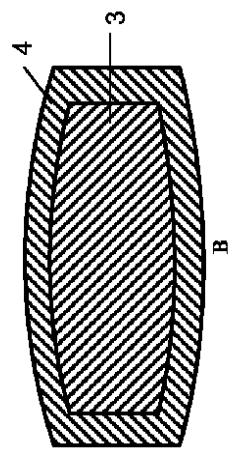
【0763】

図13は、0.1M HCl (pH = 1、900 mL、50 rpm、パドル) におけるこれらのセグメント (n = 3) の放出プロファイルを示す。

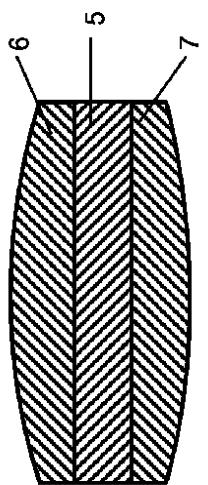
【図 1 A】



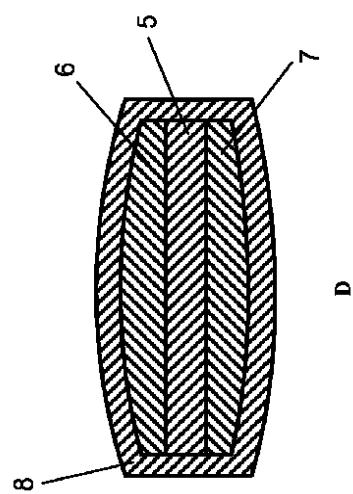
【図 1 B】



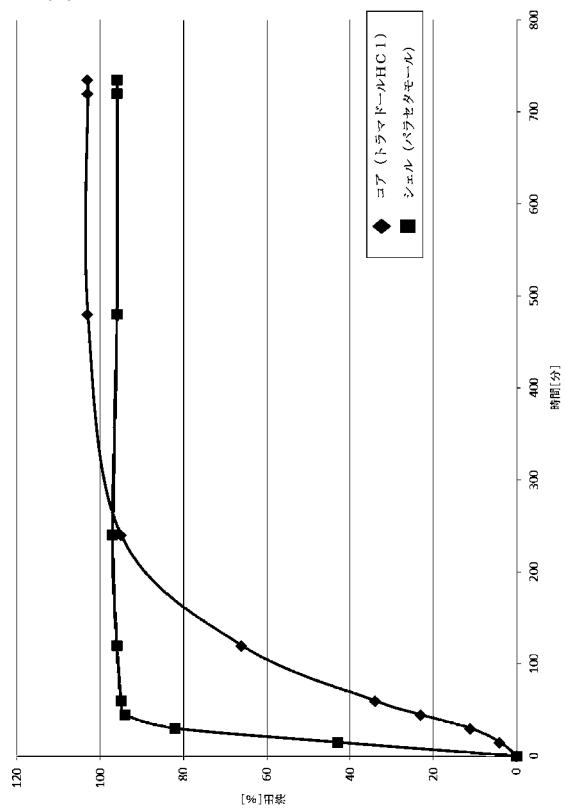
【図 1 C】



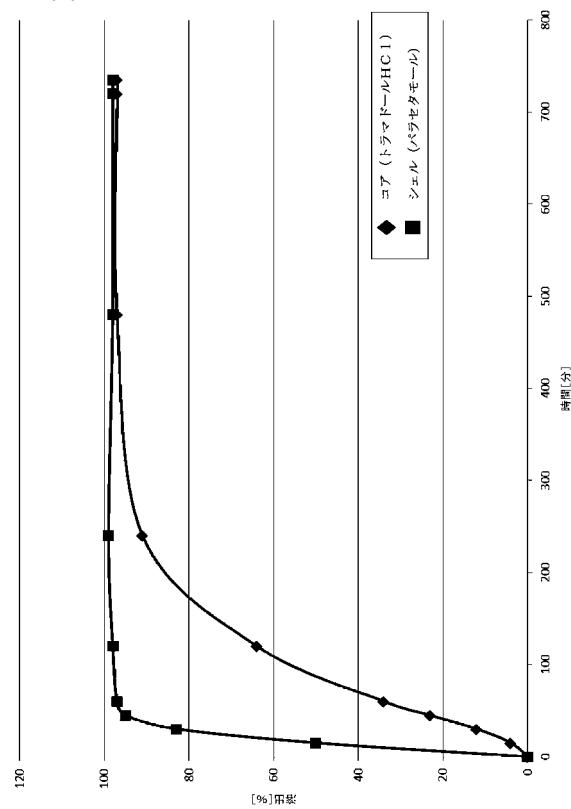
【図 1 D】



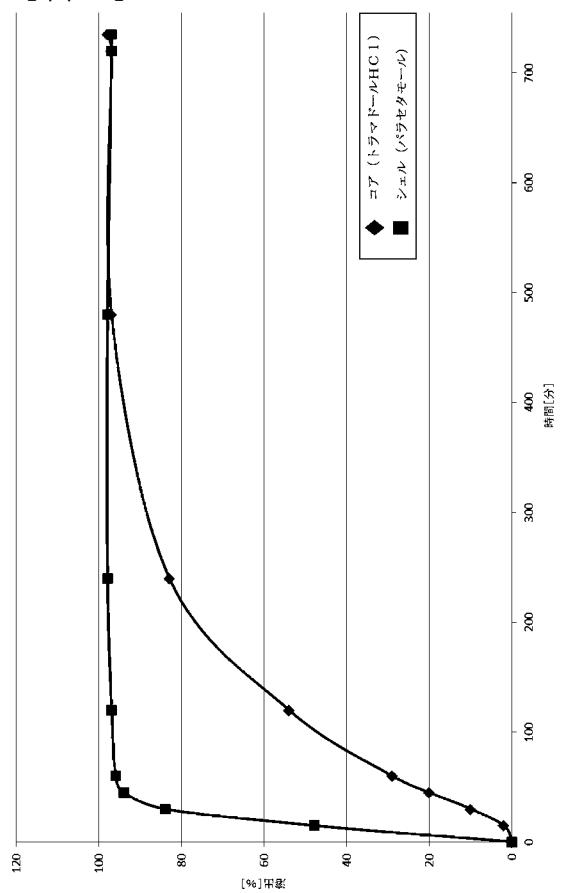
【図2】



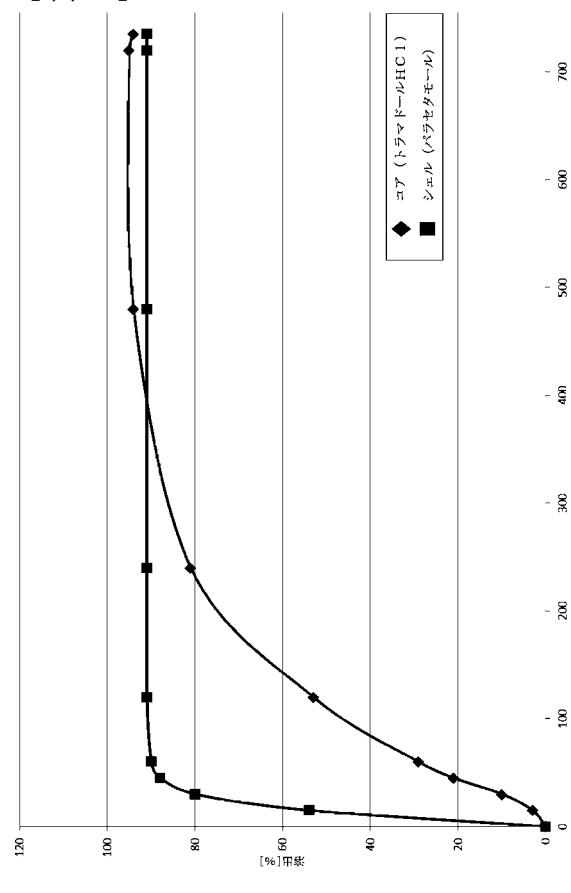
【図3】



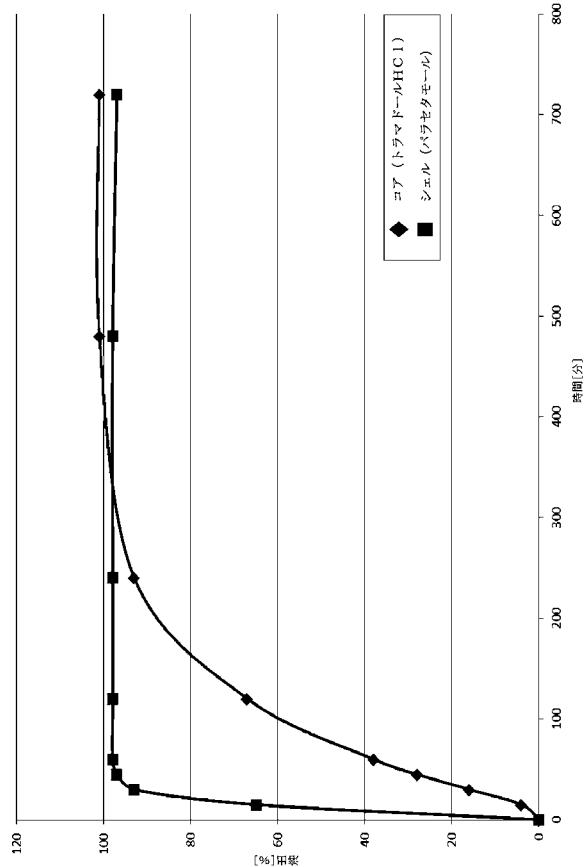
【図4】



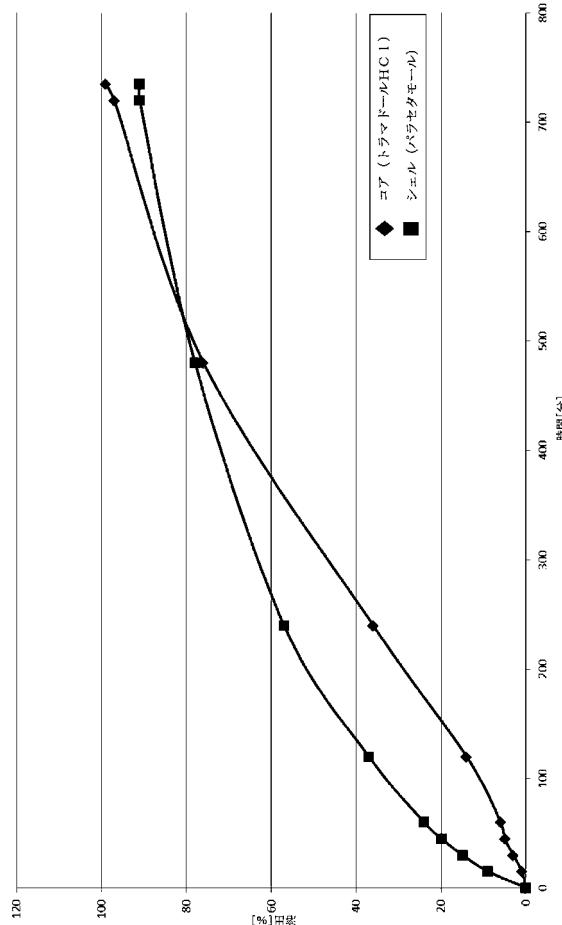
【図5】



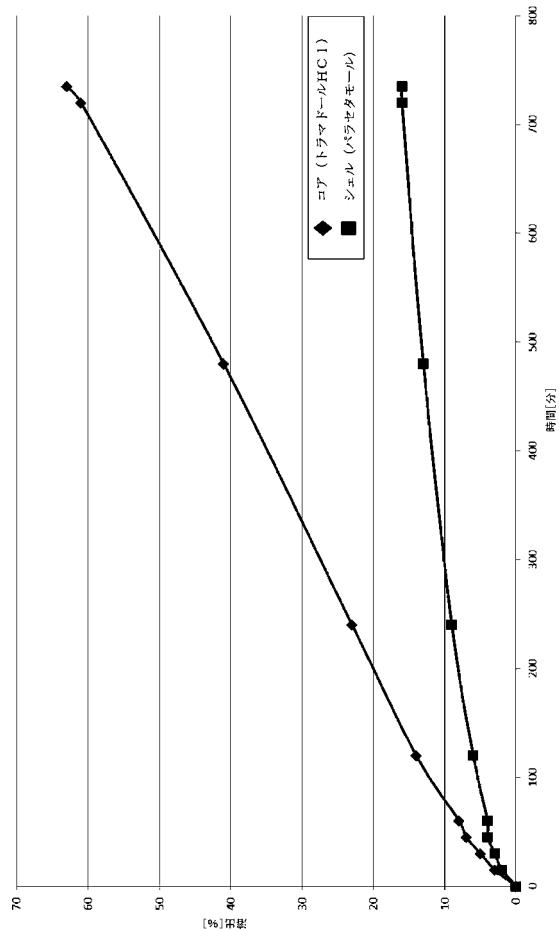
【図6】



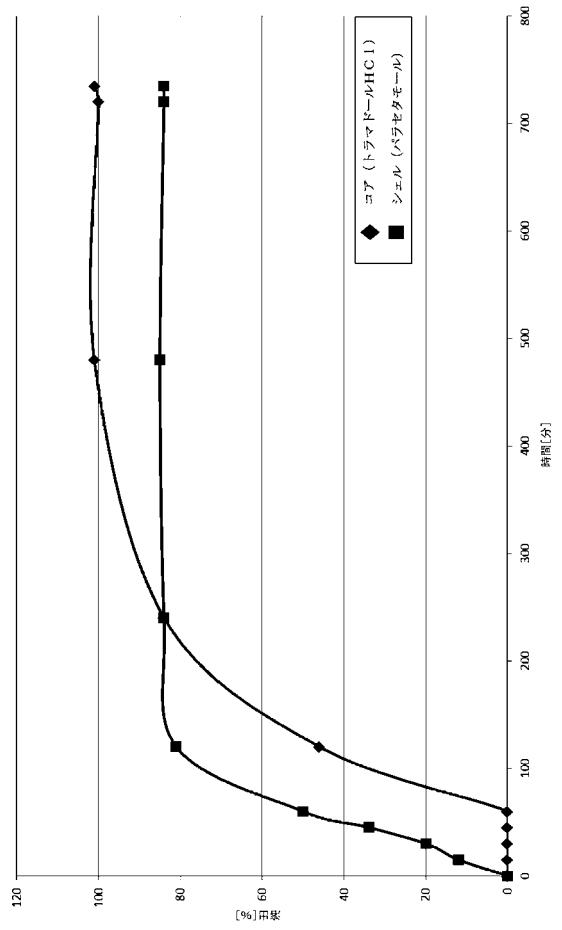
【図7】



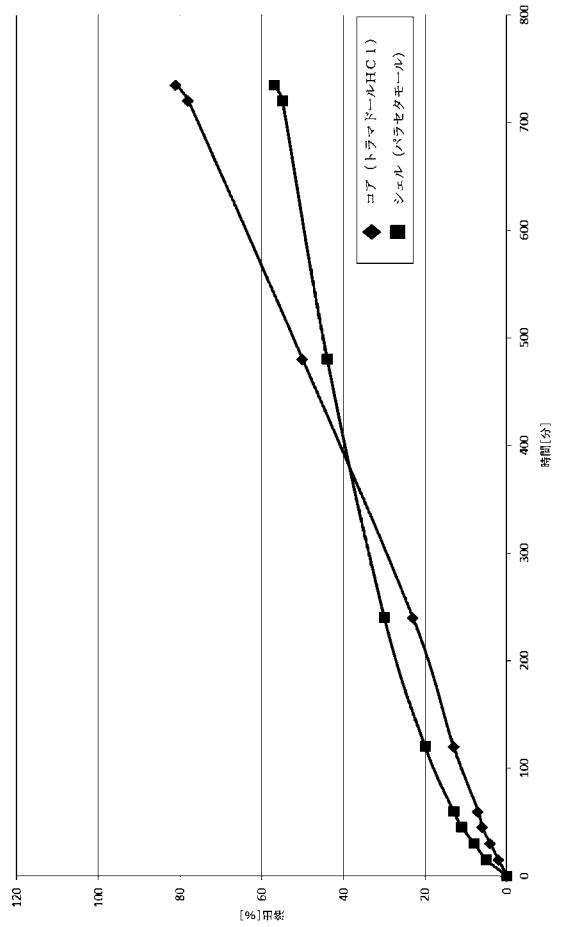
【図8】



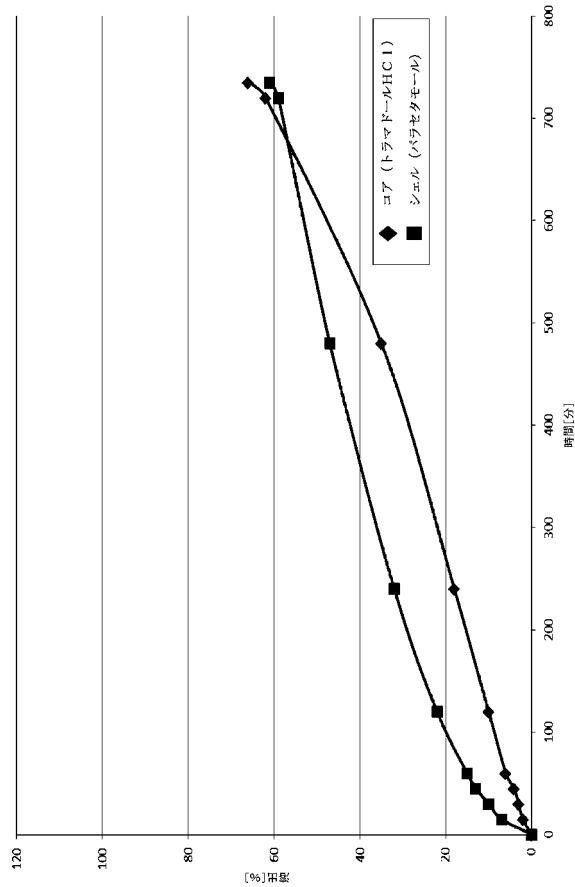
【図9】



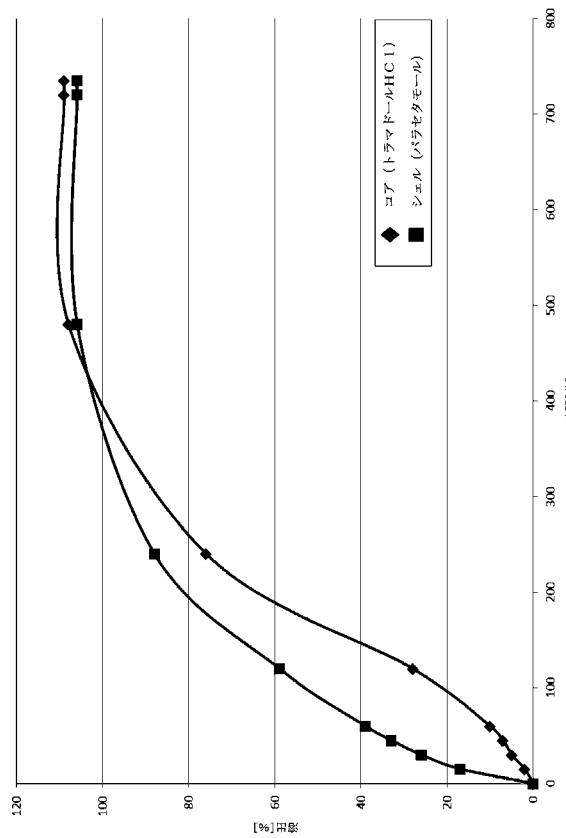
【図 1 0】



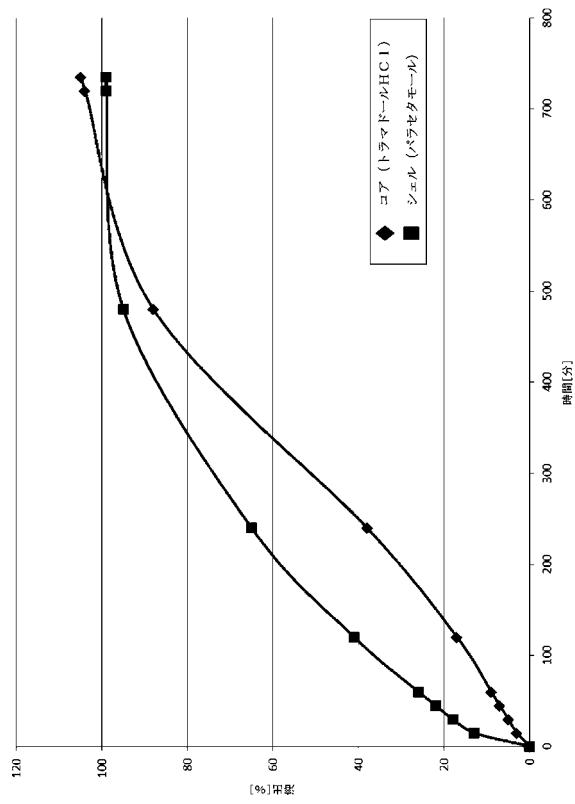
【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/077748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/137 A61K31/167 A61K9/20 A61K9/16
ADD.

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)
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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | US 2009/022798 A1 (ROSENBERG JOERG [DE] ET AL) 22 January 2009 (2009-01-22) cited in the application paragraph [0172] - paragraph [0182] paragraph [0193] paragraph [0196] claims 1-92 | 1-12, 14, 15 |
| Y | US 2010/172989 A1 (ROTH WOLFGANG [DE] ET AL) 8 July 2010 (2010-07-08) paragraph [0023] example 1 table IX | 1-15 |
| X | US 2013/303623 A1 (BARNSCHEID LUTZ [DE] ET AL) 14 November 2013 (2013-11-14) example 3 claims 1-17 | 1, 3, 5-12, 14 |
| Y | ----- ----- ----- ----- | 1-15 |
| | | -/- |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

27 January 2015

12/02/2015

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/EP2014/077748 |

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 2008/132707 A1 (SIGMOID PHARMA LTD [IE]; COULTER IVAN [IE]) 6 November 2008 (2008-11-06) examples 7,8 claims 50,51 ----- A US 2010/104638 A1 (DAI WEI-GUO [US] ET AL) 29 April 2010 (2010-04-29) abstract ----- | 1-15 |
| 1 | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/077748

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|--|--|------------------|
| US 2009022798 | A1 22-01-2009 | US 2009022798 A1 | | | 22-01-2009 |
| | | US 2011229526 A1 | | | 22-09-2011 |
| | | US 2013344143 A1 | | | 26-12-2013 |
| US 2010172989 | A1 08-07-2010 | TW 201130523 A | | | 16-09-2011 |
| | | US 2010172989 A1 | | | 08-07-2010 |
| | | WO 2011068723 A1 | | | 09-06-2011 |
| US 2013303623 | A1 14-11-2013 | NONE | | | |
| WO 2008132707 | A1 06-11-2008 | CA 2685118 A1 | | | 06-11-2008 |
| | | EP 2061587 A1 | | | 27-05-2009 |
| | | EP 2586428 A1 | | | 01-05-2013 |
| | | JP 2010527285 A | | | 12-08-2010 |
| | | JP 2013209372 A | | | 10-10-2013 |
| | | US 2011052645 A1 | | | 03-03-2011 |
| | | WO 2008132707 A1 | | | 06-11-2008 |
| US 2010104638 | A1 29-04-2010 | AU 2009320181 A1 | | | 03-06-2010 |
| | | CA 2741751 A1 | | | 03-06-2010 |
| | | CN 102264355 A | | | 30-11-2011 |
| | | CO 6331423 A2 | | | 20-10-2011 |
| | | CR 20110287 A | | | 10-11-2011 |
| | | EA 201170616 A1 | | | 30-12-2011 |
| | | EC SP11011009 A | | | 30-06-2011 |
| | | EP 2362768 A1 | | | 07-09-2011 |
| | | HN 2011001184 A | | | 01-09-2014 |
| | | JP 2012506907 A | | | 22-03-2012 |
| | | KR 20110036858 A | | | 11-04-2011 |
| | | KR 20110119845 A | | | 02-11-2011 |
| | | KR 20130137720 A | | | 17-12-2013 |
| | | NZ 592325 A | | | 28-09-2012 |
| | | PE 08552011 A1 | | | 05-12-2011 |
| | | TW 201028180 A | | | 01-08-2010 |
| | | UA 102706 C2 | | | 12-08-2013 |
| | | US 2010104638 A1 | | | 29-04-2010 |
| | | WO 2010062524 A1 | | | 03-06-2010 |

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 K 9/28 (2006.01) | A 6 1 K 9/28 | |
| A 6 1 K 47/34 (2006.01) | A 6 1 K 47/34 | |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01) | A 6 1 K 47/32 | |
| A 6 1 K 31/135 (2006.01) | A 6 1 K 31/135 | |
| A 6 1 K 31/136 (2006.01) | A 6 1 K 31/136 | |

(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, RO, 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, DO, 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, LC, 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 デンカー・ヤーナ

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

(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

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

F ターム(参考) 4C076 AA40 AA44 AA94 BB01 CC01 DD59 EE09A EE16 EE23A EE32

FF70 GG14

4C084 AA20 MA35 NA20 ZA081 ZA082 ZB112 ZC751 ZC752

4C206 AA01 AA02 FA14 MA03 MA05 MA55 NA20 ZA08 ZB11 ZC75