

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6445537号
(P6445537)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/54 (2006.01)	A 6 1 K 9/54
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485

請求項の数 23 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-516125 (P2016-516125)	(73) 特許権者	390035404
(86) (22) 出願日	平成26年5月27日 (2014.5.27)		グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト
(65) 公表番号	特表2016-521687 (P2016-521687A)		・ベシュレンクテル・ハフツング
(43) 公表日	平成28年7月25日 (2016.7.25)		ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/060927		ン、ツイーグレルストラーセ、6
(87) 国際公開番号	W02014/191397	(74) 代理人	100069556
(87) 国際公開日	平成26年12月4日 (2014.12.4)		弁理士 江崎 光史
審査請求日	平成29年5月26日 (2017.5.26)	(74) 代理人	100111486
(31) 優先権主張番号	13169658.5		弁理士 鍛冶澤 實
(32) 優先日	平成25年5月29日 (2013.5.29)	(74) 代理人	100139527
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 上西 克礼
(31) 優先権主張番号	14160958.6	(72) 発明者	バルンシャイト・ルッツ
(32) 優先日	平成26年3月20日 (2014.3.20)		ドイツ連邦共和国、41239 メンヒェ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ングラートバッハ、コルンブルーメンヴェ
			ーク、30

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1個または複数の粒子を含有する改変防止 (tamper-resistant) 剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1個または複数の粒子を含む改変防止医薬剤形であって、前記1個または複数の粒子のそれぞれが、

－薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含み、前記の生理学的に許容可能なポリマーがポリアルキレンオキシドであり、

－少なくとも300Nの破壊強さを有し、

－少なくとも2mgの重量を有し、

－任意選択で、フィルムコーティングを含み、

医薬剤形の全重量が、前記1個または複数の粒子の全重量よりも大きく、

インビトロ条件下において、ヨーロッパ薬局方に準じ測定して、60分後に最大で50%の薬理活性成分を放出した、

改変防止医薬剤形。

【請求項2】

医薬剤形の全体積が、前記の1個または複数の粒子の全体積よりも大きい、請求項1に記載の医薬剤形。

【請求項3】

医薬剤形の破壊強さが、前記の1個または複数の粒子の破壊強さを下回る、請求項1または2に記載の医薬剤形。

【請求項4】

10

20

薬理活性成分がオピオイドである、請求項 1～3 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 5】

薬理活性成分の含有量が、粒子の全重量を基準として少なくとも 1.0 wt % である、請求項 1～4 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 6】

薬理活性成分が、生理学的に許容可能なポリマーを含むマトリックス材料に埋め込まれている、請求項 1～5 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 7】

更なる薬理活性成分を含有しない、および／または、医薬剤形に含有されている薬理活性成分の全量が 1 個または複数の粒子に含有されている、請求項 1～6 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

10

【請求項 8】

生理学的に許容可能なポリマーの含有量が、粒子の全重量を基準として少なくとも 2.5 wt % である、請求項 1～7 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 9】

錠剤またはカプセル剤である、請求項 1～8 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 10】

同一であるかまたは互いに異なっている少なくとも 2 個の粒子を含有する、請求項 1～9 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 11】

20

1 個または複数の粒子が円筒の形状のものである、請求項 1～10 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 12】

1 個または複数の粒子が、マトリックス材料に埋め込まれている不連続相を形成する、請求項 1～11 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 13】

1 個または複数の粒子が溶融押し出しされる、請求項 1～12 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 14】

- 単一粒子を含む改変防止医薬剤形であって、医薬剤形が、
- 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含み、
- 少なくとも 300 N の破壊強さを有し、
- 少なくとも 2 mg の重量を有し、
- 任意選択でフィルムコーティングを含む

30

単一粒子

のみを含むカプセル剤であり、

医薬剤形の全重量が前記単一粒子の全重量よりも大きい、改変防止医薬剤形。

【請求項 15】

単一粒子の体積が、カプセル剤の全内部体積の少なくとも 70 vol % である、請求項 14 に記載の医薬剤形。

40

【請求項 16】

単一粒子が、少なくとも 120 mg の重量を有する、請求項 14 または 15 に記載の医薬剤形。

【請求項 17】

単一粒子の重量が、医薬剤形の全重量の少なくとも 50 wt % である、請求項 14～16 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 18】

単一粒子が、円筒の形状のものであるおよび／または溶融押し出しされる、請求項 14～17 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

50

【請求項 19】

単一粒子が、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む医薬組成物の熱溶融押出ストランドを切断することによって得られる粗カットロッド (cut rod) である、請求項 18 に記載の医薬剤形。

【請求項 20】

単一粒子が、薬理活性成分の持続性放出を提供する、請求項 14～19 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 21】

(i) 生理学的に許容可能なポリマーの含有量が、単一粒子の全重量に対して少なくとも 30wt% である、および／または

(ii) 生理学的に許容可能なポリマーが、アクリルポリマーおよびポリアルキレンオキシドから選択される、

請求項 14～20 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 22】

単一粒子が、医薬剤形に含有される薬理活性成分の全量、医薬剤形に含有される生理学的に許容可能なポリマーの全量およびカプセル材料のほかに医薬剤形に任意選択で含有される賦形剤の全量を含有する、請求項 14～21 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【請求項 23】

薬理活性成分が、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、モルヒネ、タペンタドール、トラマドール、ブプレノルフィン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、請求項 1～22 のいずれか一つに記載の医薬剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1 個または複数の粒子を含む改変防止医薬剤形であって、前記 1 個または複数の粒子が、それぞれ、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含み、少なくとも 300N の破壊強さを有し、少なくとも 2mg の重量を有し、任意選択でフィルムコーティングを含み、医薬剤形の総重量が、前記 1 個または複数の粒子の総重量よりも大きい、改変防止医薬剤形に関する。

【背景技術】

【0002】

多数の薬理活性成分は、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】

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、例えば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。

【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

10

20

30

40

50

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、乳鉢における摩砕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、例えば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、例えば、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。

【0007】

増加した破壊強さを有するそのような改変防止剤形の製造の過程において、出発材料は、典型的には混合され、次に熱および力を受け、すなわち熱成形され、ここで、熱の適用の前、と同時に、および／または後に続いて力をかけることができる。しかし、熱成形プロセスは、望ましい破壊強さを既に示しているが、続いて追加のプロセスステップにおいて、例えば従来の打錠機を用いて剤形に変換する必要性のある中間体を生じる。例えば、熱成形が熱溶融押出技術を伴う場合、押出機ダイから出る押出ストランド（strand）は、冷却され、典型的には円筒形状の片に切断される。しかしそのような中間体の円筒は、望ましい丸みを帯びた形状を有さないで、そのままでは市販されていない。切断面の縁は比較的鋭利なことがあり、経口投与が意図される医薬剤形の外側形状に関する一般的な要件に適合しない。中間体を、任意選択でフィルムコーティングされている最終剤形に成形するには、望ましい形態および形状を達成するために、続いて高い圧力を必要とする。これらの高い圧力は、打錠機の圧力上限に近いものである。圧縮は、パンチに破断を引き起こすことがあり、剤形の特性、特に貯蔵安定性、貯蔵寿命および放出特性に対して負の影響を有することもある。更に、中間体の円筒をパンチの間に正確に配置する必要があり、したがって連続プロセスの全体的な速度を制限する。更に、中間体の円筒は、典型的には外側賦形剤を加えることなく加工されるので、打錠機を用いる圧縮および成形の際に潤滑効果を提供することができる滑沢剤がない。

【0008】

加えて、増加した破壊強さを有するそのような改変防止剤形の製造の過程において、そのようなして得られた成形錠剤は、着色する、外観を改善する、貯蔵安定性を増加するなどのために、追加のプロセスステップにおいて、多くの場合に続いてフィルムコーティングされる。しかしコーティングプロセスは、多くの場合に温度の増加を必要とし、錠剤がこれらの増加した温度に、コーティングに必要な時間にわたって付されると、このことは活性医薬成分および賦形剤の安定性に有害な効果を有することがある。更に、コーティングステップは、残留溶媒を剤形の中に望ましくなく混入させることがある。更に、コーティング材料に利用可能な異なる色の数が制限されている。着色フィルムコーティングを熱成形剤形に直接適用する場合、フィルムコーティング中の色素、とりわけアゾ色素は、貯蔵の際の酸化および他の機構により変色する傾向があることがわかっている。望ましくない変色は、ポリアルキレンオキシドなどの、望ましい破壊強さを達成するために熱成形剤形に通常含有される賦形剤によって引き起こされられると思われる。したがって、フィルムコ

ーティングを熱成形中間体に適用する場合、特定の色素、例えば酸化鉄に基づいている色素を用いる必要があり、それによって利用可能な色の数が実質的に制限されるか、または労力を要する保護層が、色素の変色を防止するために、熱成形コアと外側着色フィルムコーティングとの間に必要となる。

【0009】

従来の改変防止剤形の別の特性は、患者が嚥下する前に自然に咀嚼できないことである。このことが、改変防止性を提供する増加した破壊強さの問題である。しかし、患者の服薬遵守をさらにより改善するためには、同時に改変防止性を劣化させることなく、ある程度の咀嚼性を可能にすることが望まれうる。

【0010】

ある特定の場合において、容易に製造することができ、例えば、活性医薬成分の投与量、活性医薬成分の性質、単一活性医薬成分を超える組合せ、放出特性などに関して、その組成を容易に変えることができる、一連の改変防止医薬剤形を提供することも望ましい。

【0011】

従来の改変防止剤形が比較的高用量の活性医薬成分を含有する場合、これらは比較的大きくなる傾向がある。これは、剤形の改善された機械的強度に関与し、かつ活性医薬成分が埋め込まれる持続性放出マトリックスとして機能するポリマーの存在に、改変防止性が多くの場合に依存しているからである。しかし、多くの患者は、大きな医薬剤形を嚥下することが困難である。したがって、薬物放出を変更することなく、かつ改変防止性を劣化させることなく別々に嚥下できる副単位に分けることができる、改変防止医薬剤形を提供することが望ましい。

【0012】

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ボ放出（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（例えば、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。

【0013】

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。

【0014】

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、忍容性を劣化させることがある。

【0015】

制御放出（例えば、遅延放出、持続性放出、持続放出など）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、D

10

20

30

40

50

ie 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。

【0016】

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。

【0017】

US2009/0005408 (特許文献11)は、a)乱用の可能性を有する少なくとも1つの活性成分および少なくとも1つの生理学的に許容可能なポリマーを含有し、少なくとも500Nの破壊強さを示す製剤混合物を、力の適用により成形物品 (formed article) に成形すること、b)任意選択で成形物品を単体化 (singulating) し、任意選択でそれぞれの場合においてサイズにより等級付けすること、c)生理学的に許容可能なポリマーの少なくとも軟化点に加熱した後または加熱している間に、成形物品を、少なくとも500Nの破壊硬さを有するまで力に曝露し、任意選択で覆いを提供し、任意選択で全ての成形物品を再び一緒に混合することによる、少なくとも低減された乱用の可能性を有する固体医薬製剤の製造プロセスに関する。

【0018】

US2009/0022798 (特許文献12)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に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。

【0019】

WO2010/140007 (特許文献13)は、薬物を含む溶融押出微粒子とマトリックスとを含み、前記溶融押出微粒子が、前記マトリックスに不連続相として存在している剤形、特に、改変防止剤形に注目している。

【0020】

WO2013/017234 (特許文献14)は、錠剤の総重量の3分の1を超える量のマトリックス材料と、錠剤の総重量の3分の2未満の量の複数のコーティング微粒子とを含み、前記微粒子が、薬理的に活性な化合物および生理学的に許容可能なポリマー、好ましくはポリアルキレンオキシドを含み、マトリックス材料内に不連続相を形成し、好ましくは、インビトロ条件下において、ヨーロッパ薬局方に準じた薬理的に活性な化合物の即時放出を提供する、改変防止錠剤に関する。

【0021】

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】

【0022】

【特許文献1】WO2005/016313

【特許文献2】WO2005/016314

【特許文献3】WO2005/063214

【特許文献4】WO2005/102286

【特許文献5】WO2006/002883

【特許文献6】WO2006/002884

【特許文献7】WO2006/002886

【特許文献8】WO2006/082097

10

【特許文献9】WO2006/082099

【特許文献10】WO2009/092601

【特許文献11】US2009/0005408

【特許文献12】US2009/0022798

【特許文献13】WO2010/140007

【特許文献14】WO2013/017234

【非特許文献】

【0023】

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

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

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。

【課題を解決するための手段】

【0025】

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。

【0026】

30

本発明の第1の態様は、1個または複数の粒子を含む改変防止医薬剤形であって、前記1個または複数の粒子が、それぞれ、

－薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含み、

－少なくとも300Nの破壊強さを有し、

－少なくとも2mgの重量を有し、

－任意選択でフィルムコーティングを含み、

医薬剤形の総重量が、前記1個または複数の粒子の総重量よりも大きい改変防止医薬剤形に関する。

【0027】

熱成形中間体のプレス成形を必要とすることなく、したがって製造が容易である改変防止医薬剤形を提供できることが、驚きを持って見出された。例えば、熱溶融押出などの熱成形により得られる粗中間体を、そのまま、医薬剤形に組み込むことができる。熱成形した後に続くプロセスステップ、特に、錠剤器具を用いる熱成形中間体の成形およびフィルムコーティングを省くことができる。この点において、医薬剤形を製造する標準的な機器を使用することができ、したがって剤形の製造を促進することも、驚きを持って見出された。

40

【0028】

更に、フィルムコーティングによって従来達成された利点は、例えば熱成形中間体をカプセルの中に入れることによって代替的に達成できることが、驚きを持って見出された。この点において、熱成形中間体をカプセルの中に入れることは、フィルムコーティングと

50

比較して有利であることも、驚きを持って見出された。色素は、酸化鉄などの特定の色素に限定されることも、カプセル内に含有された色素の色安定性を確実にするために保護層を必要とすることもない。したがって、1個または複数の熱成形中間体を本発明のカプセルの中に入れる場合、労力を要するプレス成形も、労力を要する二層フィルムコーティングも必要でなく、アゾ化合物を含む全範囲の容認された色素を、任意の望ましい色または色の組合せ、例えば、カプセルの一部に第1の色、カプセルの他の部分に第2の色を剤形に提供するために使用することができる。

【0029】

なお更に、改変防止性を有意に劣化させることなく、かつ薬物放出を有意に変更することなく、ある程度まで咀嚼することができる改変防止医薬剤形を提供できることが、驚きを持って見出された。医薬剤形に含有される1個または複数の粒子は、自然に咀嚼できないので、十分な改変防止性を提供する。しかし、医薬剤形は、全体として、咀嚼が医薬剤形を1個または複数の粒子のレベルに分断するまで、ある程度咀嚼できるように、有意に増加された破壊強さは有さない。なお更に、薬物放出を変更することなく、かつ改変防止性を劣化させることなく別々に嚥下できる副単位に分けることができる、改変防止医薬剤形を提供できることが、驚きを持って見出された。したがって、患者の服薬遵守を改善することができる。特に、改変防止性を提供する単一の粒子内に含有された薬理活性成分の全用量を、2または3つの副単位に分けると、放出プロファイルは有意に変更されず、改変防止性が維持されることが、予想外に見出された。このことは、粒径が減少すると、放出は加速され、破壊強さなどの改変防止性および抽出可能性が劣化すると典型的に予測されるので、特に驚くべきことである。

【0030】

更に、多種多様な改変防止剤形は、薬理活性成分を含有する異なる粒子を単に組み合わせることによって容易に提供できることが、驚きを持って見出された。前記異なる粒子は、薬理活性成分の性質、薬理活性成分の用量、薬理活性成分の放出プロファイルなどが異なってもよい。これらの特性を互いに組み合わせることによって、改変防止医薬剤形を任意の特定の使用に合わせることができる。

【0031】

更に、容易に製造することができ、例えば、活性医薬成分の投与量、活性医薬成分の性質、1を超える活性医薬成分の組合せ、放出特性などに関して、その組成を容易に変えることができる、改変防止医薬剤形を提供できることが、驚きを持って見出された。

【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、薬理活性成分を含有し、かつ患者に投与される薬学的実体（投薬単位）を指す。これは、製造の際に圧縮または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うる。医薬剤形は、好ましくは固体または半固体である。

【0034】

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、錠剤およびカプセル剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0035】

本発明の改変防止医薬剤形は、1個または複数の粒子を含む。

【0036】

本明細書の目的において、「1個または複数の粒子」のそれぞれの任意の特性は、医薬剤形に含有された任意の粒子がこの特性を示さなければならないことを意味しない。少なくとも2mgの重量を有し、少なくとも300Nの破壊強さを有する、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子、すなわち、任意選択で、医薬剤形に含有された全ての粒子の部分群が、そのような特性を示すことで十分であ

る。

【0037】

本明細書の目的において、用語「粒子」は、本明細書で使用されるとき、一片の物質、すなわち、薬理活性成分と生理学的に許容可能なポリマーとを含有し、医薬剤形の別の物理的に別個の実体と区別されうる、医薬剤形の任意の物理的に別個の粒子状の実体を指す。好ましくは、全ての粒子が固体または半固体である。

【0038】

医薬剤形の1個または複数の粒子は、好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーからなるものではなく、医薬賦形剤などの更なる成分を含有する。したがって、1個または複数の粒子は、とりわけ、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含むが、好ましくはこれらからならない、圧縮された、顆粒化された、凝固された、そうでなければ凝集された材料のより大きな単位とみなすことができる。

10

【0039】

好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーのほかに、別の、すなわち第2の薬理活性成分を含む。別の好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーのほかに、別の、すなわち第2の薬理活性成分を含まず、好ましくは、医薬剤形は、別の、すなわち第2の薬理活性成分を含有しない、および／または薬理活性成分の総量は、1個または複数の粒子内に含有され、すなわち、好ましくは薬理活性成分の一部も、別の、すなわち第2の薬理活性成分も1個または複数の粒子の外部に存在しない。

20

【0040】

別の特に好ましい実施形態において、1個または複数の粒子のいずれも、ナロキソンまたはその生理学的に許容可能な塩と一緒にヒドロモルホンと同時に含まない。

【0041】

好ましくは、本発明の医薬剤形に含有される薬理活性成分の総量は、1個または複数の粒子内に含有され、すなわち、医薬剤形は、好ましくは、薬理活性成分を含有する他の物理的に別個の実体は含有しない。例えば、医薬剤形が、1個または複数の粒子を充填したカプセル剤である場合、薬理活性成分の総量は、好ましくは1個または複数の粒子内に含有され、好ましくは、薬理活性成分の一部も、別の、すなわち第2の薬理活性成分も、1個または複数の粒子の外部に存在せず、カプセル剤の内部に存在する。

30

【0042】

好ましくは、本発明の医薬剤形に含有される生理学的に許容可能なポリマーの総量は、1個または複数の粒子内に含有され、すなわち、医薬剤形は、好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーを含有する他の物理的に別個の実体を含有しない。

【0043】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーの含有量のほかに、1個または複数の粒子は、好ましくは、以下の特性の少なくとも1つが、医薬剤形の任意の他の物理的に別個の実体と異なり、前記特性により区別することができる：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、凝集性（例えば、モノリスの塊に対する複数の微粒子）、ならびに／または多孔性。

40

【0044】

医薬剤形の総重量は、1個または複数の粒子の総重量よりも大きい。このことは、医薬剤形が1個または複数の粒子のほかに他の構成要素を含有し、もっぱら1個または複数の粒子からなるものではないことを意味する。例えば、医薬剤形がカプセル剤である場合、カプセル材料、例えば硬ゼラチンを追加的に含む。医薬剤形が錠剤である場合、賦形剤、例えば、増量剤、結合剤、滑沢剤などを追加的に含む。

【0045】

好ましくは、1個または複数の粒子の総重量は、医薬剤形の総重量の少なくとも50wt%、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70wt%、なおより好ましくは少なくとも75wt%、さらにより好ましくは少なくとも80wt%

50

%、最も好ましくは少なくとも85wt%、特に少なくとも90wt%である。

【0046】

本明細書の目的において、「更なる賦形剤」は、1個または複数の粒子に加えて存在し、かつ医薬剤形の総重量を1個または複数の粒子の総重量よりも大きくする、医薬剤形への追加物質を一般に指す。したがって、「更なる賦形剤」には、医薬剤形がカプセル剤である場合は、カプセル材料、ならびに医薬剤形が錠剤である場合は、増量剤、結合剤、滑沢剤などが含まれる。

【0047】

したがって医薬剤形の総体積は、好ましくは、1個または複数の粒子の総体積よりも大きい。

10

【0048】

好ましくは、医薬剤形の1個または複数の粒子は、それぞれ、医薬剤形（好ましくはカプセル剤である）の総体積の少なくとも1vol%または少なくとも2vol%または少なくとも5vol%、より好ましくは少なくとも10vol%または少なくとも15vol%、なおより好ましくは少なくとも17.5vol%または少なくとも20vol%、なおより好ましくは少なくとも22.5vol%または少なくとも25vol%、さらにより好ましくは少なくとも30vol%または少なくとも35vol%、最も好ましくは少なくとも40vol%、特に少なくとも45vol%に及ぶ。したがって、医薬剤形の総体積のそのような部分に及ば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「粒子」と考慮されない。

20

【0049】

医薬剤形がカプセル剤である場合、1個または複数の粒子がカプセルの内部を可能な限り多く充填するように、カプセルの内部の空体積(empty volume)を最小限にすることが有利であることが、驚きを持って見出された。このことは、1個または複数の粒子が、更にプレス成形されずに、カプセル内部に粗中間体の形態でそのまま配置される熱成形中間体である場合、特に関連性がある。カプセル内部の1個または複数の粒子の移動性が制限される、または完全に妨げられる場合、例えば、押出円筒の切断面の比較的鋭利な縁は、輸送の際に問題を引き起こさないことが見出された。そうでなければ、1個または複数の粒子がカプセルの内側体積と比較して比較的に小さい場合、これらは、ある程度移動可能であり、剤形の輸送の際にカプセル内で加速されうる。最悪の場合には、カ

30

【0050】

好ましい実施形態において、医薬剤形は、単一粒子のみを含有するカプセル剤であり、前記単一粒子の体積は、カプセル剤の総内部体積の少なくとも30vol%または少なくとも35vol%、より好ましくは少なくとも40vol%または少なくとも45vol%、なおより好ましくは少なくとも50vol%または少なくとも55vol%、なおより好ましくは少なくとも60vol%または少なくとも65vol%、さらにより好ましくは少なくとも70vol%または少なくとも75vol%、最も好ましくは少なくとも80vol%または少なくとも85vol%、特に少なくとも90vol%または少なくとも95vol%である。

40

【0051】

別の好ましい実施形態において、医薬剤形は、単一粒子のみを含有し、かつカプセル剤の総内部体積の最大で70vol%または最大で65vol%、より好ましくは最大で60vol%または最大で55vol%、なおより好ましくは最大で50vol%または最大で45vol%、なおより好ましくは最大で40vol%または最大で35vol%、さらにより好ましくは最大で30vol%または最大で25vol%、最も好ましくは最大で20vol%または最大で15vol%、特に最大で10vol%または最大で5v

50

○ 1 %の空体積を有するカプセル剤である。

【0052】

好ましくは、医薬剤形は、単一粒子のみを含有するカプセル剤であり、単一粒子は、医薬剤形に含有される薬理活性成分の総量、医薬剤形に含有する生理学的に許容可能なポリマーの総量およびカプセル材料のほかに医薬剤形に任意選択で含有される賦形剤の総量を含有する。したがって、この好ましい実施形態によると、医薬剤形は、カプセル剤の内部が単一粒子および任意選択で空気またはガスを含有し、それ以外のものはなにもないように、カプセルおよび単一粒子からなる。

【0053】

医薬剤形の1個または複数の粒子および更なる賦形剤は、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、更なる賦形剤が、1個または複数の粒子を部分的または完全に取り囲んでいることも可能である。それにもかかわらず、医薬剤形の所定の位置が、1個または複数の粒子の物質と更なる賦形剤の物質を両方とも同時に含有することは、可能ではない。

10

【0054】

例えば、更なる賦形剤は、粉末状材料、または例えば1個もしくは複数の粒子が埋め込まれていてもよい凝集マトリックス材料、または多層医薬剤形の層などの医薬剤形内の空間的に限定されたエリアでありうる。医薬剤形が、多数のペレットおよび粉末を充填したカプセル剤の形態で提供される場合、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有するどのペレットも、個々の1個または複数の粒子とみなすことができ、粉末を更なる賦形剤とみなすことができる。

20

【0055】

医薬剤形の1個または複数の粒子および更なる賦形剤は互いに区別することができる。

【0056】

本発明の医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する少なくとも1個の粒子（モノリス）を含むが、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する複数の粒子（例えば、多数の粒子）も含有することができる。

【0057】

本発明の医薬剤形は、同一である、または互いに異なっている、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する少なくとも2個の粒子を、好ましくは含有する。

30

【0058】

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形が、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する複数の粒子を含む場合、個々の粒子は、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。

【0059】

別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形が、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する複数の粒子を含む場合、個々の粒子は、好ましくは異なる種類および性質のものであり、すなわち、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／または多孔性に関して互いに異なる。例えば、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子は、異なる量の生理学的に許容可能なポリマーを含有することができ、例えば、薬理活性成分の持続性放出を提供することができる。持続性放出は、例えば、薬理活性成分を、生理学的に許容可能なポリマーを含むポリマーマトリックスに埋め込むことによって達成することができる。異なる量の生理学的に許容可能なポリマーのために、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する異なる粒子は、薬理活性成分の異なるインビトロ放出プロファイルを提供することができる。

40

【0060】

好ましくは、医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する10個以下の粒子、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

50

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、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する4個以下の粒子を含有する。好ましくは、医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1、2または3個の粒子を含有する。

【0061】

本発明の医薬剤形は、少なくとも1つの更なる賦形剤を含むが、好ましくは複数の更なる賦形剤を含有する。前記更なる賦形剤は、粒子状形態で存在することもできる。好ましい実施形態において、医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子のほかに、追加の粒子（複数可）を含有し、例えば、

(i) 薬理活性成分を含有しない、および／または

(ii) 生理学的に許容可能なポリマーを含有しない、および／または

(iii) 少なくとも300Nの破壊強さを有さない、および／または

(iv) 2mg未満の重量を有する

粒子である。

【0062】

好ましい実施形態において、1個または複数の粒子および更なる賦形剤は、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、1個もしくは複数の粒子および／または更なる賦形剤は、好ましくは錠剤の形態である医薬剤形の層、コーティング、コアまたはマントル (m a n t l e) を好ましくは形成する。

【0063】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子、ならびに更なる賦形剤を含む本発明の錠剤の好ましい実施形態は、図1に例示されている。

【0064】

別の好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、容器、例えば硬ゼラチンカプセルに含有されている。カプセル剤は、カプセル材料のほかに、任意選択で更なる賦形剤を含有することができる。

【0065】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマー含有する1個または複数の粒子と、任意選択で更なる賦形剤とを含む本発明のカプセル剤の好ましい実施形態は図2に例示されている。

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1A】コアとして、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子(1)と、前記粒子(1)の周りを囲む更なる賦形剤(2)とを含むマントル錠剤を概略的に例示する図である。

【図1B】コアとして、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子(3)と、前記粒子(3)の周りを囲む更なる賦形剤(4)とを含む別のマントル錠剤を概略的に例示する図である。図1Aのマントル錠剤と比較すると、粒子(3)は粒子(1)よりも実質的に大きい。

【図1C】薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する2個の粒子(5)および(6)と、2個の粒子(5)および(6)が埋め込まれている連続マトリックスを形成する更なる賦形剤(7)とを含む錠剤を概略的に例示する図である。したがって、粒子(5)および(6)は、更なる賦形剤(7)の中で不連続相を形成する。

【図1D】コアとして、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子(8)と、中間体層として前記コアの周りを囲む更なる賦形剤(9)と、前記中間体層の周りを囲む更なる賦形剤(10)とを含むマントル錠剤を概略的に例示する図である。

【図2A】カプセルの本体(11)およびカプセルの蓋(12)から形成されるカプセル剤を概略的に例示する図である。カプセル剤は、薬理活性成分および生理学的に許容可能

10

20

30

40

50

なポリマーを含有する単一粒子（１３）を含有する。粒子（１３）、ならびにカプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）に含有されているカプセル材料のほかに、剤形は、更なる賦形剤を含有しない。

【図２Ｂ】カプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）から形成され、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する２個の粒子（１３）および（１４）を含有するカプセル剤を概略的に例示する図である。粒子（１３）および（１４）、ならびにカプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）に含有されているカプセル材料のほかに、剤形は、更なる賦形剤を含有しない。

【図２Ｃ】カプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）から形成され、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する１個の粒子（１６）、ならびに薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する４個の粒子（１７）を含有するカプセル剤を概略的に例示する図である。したがって、カプセル剤は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーをそれぞれ含有する合計で５個の粒子により充填されている。粒子（１７）は同一であるが、粒子（１６）は粒子（１７）とサイズおよび性質が異なっている。粒子（１６）および（１７）、ならびにカプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）に含有されているカプセル材料のほかに、剤形は、更なる賦形剤を含有しない。

10

【図２Ｄ】カプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）から形成され、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する３個の粒子（１８）、ならびに薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する５個の粒子（１９）を含有するカプセル剤を概略的に例示する図である。したがって、カプセル剤は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーをそれぞれ含有する合計で８個の粒子により充填されている。粒子（１８）は同一であり、粒子（１９）は同一であるが、粒子（１８）は粒子（１９）とサイズおよび性質が異なっている。粒子（１８）および（１９）、ならびにカプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）に含有されているカプセル材料のほかに、剤形は、更なる賦形剤を含有しない。

20

【図２Ｅ】カプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）から形成され、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する２個の粒子（２０）、ならびに更なる賦形剤（２１）を含有するカプセル剤を概略的に例示する図である。したがって、粒子（２０）に任意選択で含有されている賦形剤、ならびにカプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）に含有されているカプセル材料に加えて、剤形は、更なる賦形剤（２１）を含有する。

30

【図２Ｆ】カプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）から形成され、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する１個の粒子（２２）、ならびに薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する１個の粒子（２３）を含有するカプセル剤を概略的に例示する図である。粒子（２２）は粒子（２３）とサイズおよび性質が異なっている。カプセル剤は、更なる賦形剤（２４）および更なる賦形剤（２５）を追加的に含有する。したがって、粒子（２２）および（２３）に任意選択で含有されている賦形剤、ならびにカプセルの本体（１１）およびカプセルの蓋（１２）に含有されているカプセル材料に加えて、剤形は、更なる賦形剤（２４）および（２５）を含有する。

40

【図３】薬物放出を測定する方法（バスケット（basket）、Labswissシンカー（sinker）、Sotaxシンカー）による溶出プロファイルの依存性を例示する図である。

【図４】０．１Ｎ HClにおけるカプセル剤A１、A２およびA３の溶出プロファイルを示す図である。

【図５】０．１Ｎ HClにおけるカプセル剤A４、A５およびA６の溶出プロファイルを示す図である。

【図６】０．１Ｎ HClにおけるカプセル剤A７およびA８、ならびに比較錠剤A９の溶出プロファイルを示す図である。

【図７】SIFsp、pH 6．８におけるカプセル剤A７およびA８、ならびに比較錠剤

50

A 9 の溶出プロファイルを示す図である。

【図 8】0.1N HCl + 40% エタノールにおけるカプセル剤 A 7 および A 8、ならびに比較錠剤 A 9 の溶出プロファイルを示す図である。

【図 9】比較錠剤 A 9 の視覚的外観を描写する図である。

【図 10】600 mL の SGF (pH 1.2) および SGF (pH 1.2) + 40% エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 75 rpm で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下 (n = 3) で決定された 1 個のカットロッド (cut rod) の放出プロファイルを示す図である。

【図 11】600 mL の SGF (pH 1.2) および SGF (pH 1.2) + 40% エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカー (カットロッド 1 個あたり 1 個のシンカー) を 75 rpm で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下 (n = 3) で決定された 2 個のカットロッドの放出プロファイルを示す図である。

【図 12】600 mL の SGF (pH 1.2) および SGF (pH 1.2) + 40% エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 75 rpm で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下 (n = 3) で決定された、カプセル内の 1 個のカットロッドの放出プロファイルを示す図である。

【図 13】600 mL の SGF (pH 1.2) および SGF (pH 1.2) + 40% エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 75 rpm で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下 (n = 3) で決定された、カプセル内の 2 個のカットロッドおよびラクトース錠剤の放出プロファイルを示す図である。

【図 14】600 mL の SGF (pH 1.2) および SGF (pH 1.2) + 40% エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 75 rpm で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下 (n = 3) で決定されたマントル錠剤の放出プロファイルを示す図である。

【図 15】図 15 は、600 mL の SGF (pH 1.2) および SGF (pH 1.2) + 40% エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 75 rpm で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下 (n = 3) で決定されたマントル錠剤の放出プロファイルを示す図である。

【図 16】CR 4、CR 5、A 10、A 11、M 1 および M 2 の例から得られた放出プロファイルの組合せを示す図である。

【図 17】CR 4、CR 5、A 10、A 11、M 1 および M 2 の例から得られた放出プロファイルの組合せを示す図である。

【図 18】CR 4、CR 5、A 10、A 11、M 1 および M 2 の例から得られた放出プロファイルの組合せを示す図である。

【図 19】CR 4、CR 5、A 10、A 11、M 1 および M 2 の例から得られた放出プロファイルの組合せを示す図である。

【図 20】CR 4、CR 5、A 10、A 11、M 1 および M 2 の例から得られた放出プロファイルの組合せを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0067】

好ましくは、本発明の医薬剤形における薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する 1 個または複数の粒子の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、最大で 95 wt %、より好ましくは最大で 85 wt %、なおより好ましくは最大で 75 wt %、なおより好ましくは最大で 65 wt %、最も好ましくは最大で 55 wt %、特に最大で 50 wt % である。

【0068】

好ましくは、本発明の医薬剤形における 1 個または複数の粒子の総含有量は、医薬剤形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 %、より好ましくは少なくとも 15 wt % または少なくとも 20 wt %、なおより好ましくは少なくとも 25 wt % または少なくとも 30 wt %、さらにより好ましくは少なくとも 35 wt % または

10

20

30

40

50

少なくとも40wt%、なおより好ましくは少なくとも45wt%または少なくとも50wt%、最も好ましくは少なくとも55wt%または少なくとも60wt%、特に少なくとも65wt%または少なくとも70wt%である。

【0069】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、それぞれ、少なくとも2mg、好ましくは少なくとも5mg、または少なくとも10mg、または少なくとも15mg、または少なくとも20mg、または少なくとも25mg；より好ましくは少なくとも30mg、または少なくとも35mg、または少なくとも40mg、または少なくとも45mg、または少なくとも50mg；なおより好ましくは少なくとも55mg、または少なくとも60mg、または少なくとも65mg、または少なくとも70mg、または少なくとも75mg；なおより好ましくは少なくとも80mg、または少なくとも85mg、または少なくとも90mg、または少なくとも95mg、または少なくとも100mg；さらにより好ましくは少なくとも110mg、または少なくとも120mg、または少なくとも130mg、または少なくとも140mg、または少なくとも150mg；最も好ましくは少なくとも160mg、または少なくとも170mg、または少なくとも180mg、または少なくとも190mg、または少なくとも200mg；特に少なくとも220mg、または少なくとも240mg、または少なくとも260mg、または少なくとも280mg、または少なくとも300mgの重量を有する。

10

【0070】

好ましい実施形態において、医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子を含有する。この実施形態によると、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子は、好ましくは少なくとも120mg、より好ましくは少なくとも140mg、なおより好ましくは少なくとも160mg、最も好ましくは少なくとも180mg、特に少なくとも200mgの重量を有する。好ましくは、モノリスは、100~1000mg、より好ましくは120~900mg、なおより好ましくは140~800mg、なおより好ましくは150~700mg、さらにより好ましくは160~600mg、最も好ましくは170~500mg、特に200~400mgの重量を有する。定義の目的のために、フィルムコーティングされている粒子も、本発明の粒子と考慮されるべきであり、すなわち、フィルムコーティングは、別個の実体としてではなく、粒子の構成要素として考慮されるべきである。

20

30

【0071】

別の好ましい実施形態において、医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する多数の粒子を含有する。この点において、医薬剤形を少粒子状(oligoparticulate)または多粒子状(multiparticulate)とみなすこともできる。本明細書の目的において、用語「粒子状」、「少粒子状」または「多粒子状」は、材料の別個の塊、すなわち、例えば20℃または室温または周囲温度で固体である多数の粒子を指す。好ましくは、粒子は20℃で固体である。

【0072】

好ましい実施形態において、医薬剤形は少粒子状である。この点において、少粒子状とは、好ましくは、全ての個々の少粒子、すなわち、それぞれ20mg以上の重量を有する、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子を意味する。この実施形態によると、全ての個々の少粒子、すなわち薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子は、それぞれ、好ましくは少なくとも30mg、より好ましくは少なくとも40mg、なおより好ましくは少なくとも50mg、最も好ましくは少なくとも60mg、特に少なくとも100mgの重量を有する。好ましくは、全ての個々の少粒子、すなわち薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子は、それぞれ、20~1000mg、より好ましくは30~800mg、なおより好ましくは40~600mg、なおより好ましくは50~400mg、さらにより好ましくは60~200mg、最も好ましくは70~150mg、特に80~120mgの重量を有する。

40

【0073】

50

更に、この実施形態によると、医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子を、好ましくは最大で10個、より好ましくは最大で9個、なおより好ましくは最大で8個、なおより好ましくは最大で7個、さらにより好ましくは最大で6個、最も好ましくは最大で5個、特に最大で4個または3個または2個含む。薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子が少粒子状である場合、医薬剤形は、それぞれ20mg未満の個々の重量を有してもよい薬物不含粒子を更に含んでもよい。

【0074】

別の好ましい実施形態において、医薬剤形は多粒子状である。この点において、多粒子状とは、好ましくは、全ての個々の多粒子、すなわち、それぞれ20mg未満であるが、少なくとも2mgの重量を有する、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子を意味する。この実施形態によると、全ての多粒子、すなわち薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子は、それぞれ、好ましくは18mg未満、より好ましくは16mg未満、なおより好ましくは14mg未満、なおより好ましくは12mg未満、さらにより好ましくは10mg未満、最も好ましくは8mg未満、特に6または4mg未満の重量を有する。更に、この実施形態によると、医薬剤形は、好ましくは少なくとも2個、より好ましくは少なくとも4個、なおより好ましくは少なくとも6個、なおより好ましくは少なくとも8個、さらにより好ましくは少なくとも10個、最も好ましくは少なくとも15個、特に少なくとも20個、または少なくとも100個、または少なくとも1000個の粒子、すなわち、薬理活性成分および生理学的に許容可能な

10

20

【0075】

しかし、多粒子状剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子を含む剤形よりも好ましくなく、少粒子状剤形よりも好ましくない。

【0076】

好ましくは、本発明の医薬剤形は、それぞれ薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有するn個の粒子を含み、前記n個の粒子は、それぞれ、 $(250 \pm 210) / n$ mg、より好ましくは $(250 \pm 180) / n$ mg、なおより好ましくは $(250 \pm 150) / n$ mg、なおより好ましくは $(250 \pm 120) / n$ mg、さらにより好ましくは $(250 \pm 90) / n$ mg、最も好ましくは $(250 \pm 60) / n$ mg、特に $(250 \pm 30) / n$ mgの範囲内の重量を有し、ここでnは、好ましくは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。

30

【0077】

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子を含み、前記単一粒子は、 250 ± 210 mg、より好ましくは 250 ± 180 mg、なおより好ましくは 250 ± 150 mg、なおより好ましくは 250 ± 120 mg、さらにより好ましくは 250 ± 90 mg、最も好ましくは 250 ± 60 mg、特に 250 ± 30 mgの範囲内の重量を有する。別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子を含み、前記単一粒子は、 215 ± 210 mg、より好ましくは 215 ± 180 mg、なおより好ましくは 215 ± 150 mg、なおより好ましくは 215 ± 120 mg、さらにより好ましくは 215 ± 90 mg、最も好ましくは 215 ± 60 mg、特に 215 ± 30 mgの範囲内の重量を有する。

40

【0078】

なお別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する2個の粒子を含み、前記2個の粒子は、それぞれ、 125 ± 105 mg、より好ましくは 125 ± 90 mg、なおより好ましくは 125 ± 75 mg、なおより好ましくは 125 ± 60 mg、さらにより好ましくは 125 ± 45 mg、最も好ましくは 125 ± 30 mg、特に 125 ± 15 mgの範囲内の重量を有する。なお別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許

50

容可能なポリマーを含有する2個の粒子を含み、前記2個の粒子は、それぞれ、 $107.5 \pm 102 \text{ mg}$ 、より好ましくは、 $107.5 \pm 90 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは、 $107.5 \pm 75 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは、 $107.5 \pm 60 \text{ mg}$ 、さらにより好ましくは、 $107.5 \pm 45 \text{ mg}$ 、最も好ましくは、 $107.5 \pm 30 \text{ mg}$ 、特に、 $107.5 \pm 15 \text{ mg}$ の範囲内の重量を有する。

【0079】

なお別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する3個の粒子を含み、前記3個の粒子は、それぞれ、 $80 \pm 70 \text{ mg}$ 、より好ましくは $80 \pm 60 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $80 \pm 50 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $80 \pm 40 \text{ mg}$ 、さらにより好ましくは $80 \pm 30 \text{ mg}$ 、最も好ましくは $80 \pm 20 \text{ mg}$ 、特に $80 \pm 10 \text{ mg}$ の範囲内の重量を有する。

10

【0080】

好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、それぞれ、少なくとも 2.0 mm 、より好ましくは少なくとも 2.2 mm 、なおより好ましくは少なくとも 2.5 mm 、なおより好ましくは少なくとも 2.8 mm 、さらにより好ましくは少なくとも 3.0 mm 、最も好ましくは少なくとも 3.2 mm 、特に少なくとも 3.5 mm または 4.0 mm の任意の所定方向への伸びを有する。この実施形態によると、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、特に好ましくは、それぞれ少なくとも 2.0 mm または 3.0 mm の任意の所定方向への伸びを有し、少なくとも 20 mg の重量を有する。

20

【0081】

特に好ましくは、医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有し、かつ少なくとも 2.0 mm の任意の方向への伸びを有する単一粒子、または薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有し、かつそれぞれ少なくとも 2.0 mm の任意の方向への伸びを有する多数の粒子を含有する。

【0082】

本明細書の目的において、「任意の方向」は、好ましくは三次元空間のあらゆる方向を意味する。

【0083】

粒子またはモノリスのサイズは、当該技術分野において公知の任意の従来の手順、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。

30

【0084】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子の形状は、特に制限されない。好ましくは、1個または複数の粒子は、円筒形状のものである。好ましくは、1個または複数の粒子は、本質的に円筒の形状、例えば押出カットロッド（カットロッド）である。好ましくは、1個または複数の粒子は、溶融押し出しされている。したがってそのような粒子の直径は、円形断面の直径である。円筒形状は、熱溶融押出によって生じることができ、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。したがって、好ましくは、1個または複数の粒子は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む医薬組成物の熱溶融押出ストランドを切断することによって得られる粗カットロッド（cut rods）である。この点において、「粗」は、好ましくは、切断した後にカットロッドが形成または成形などの更なる加工ステップに付されていないことを意味する。

40

【0085】

好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、「形成される」。この点において、用語「形成される」は、所定または恣意的な外側形状を有する粒子材料を提供する任意の手段を指す。形成は、ダイを用いて達成することができるが、必ずしもダイを用いる必要はない。好ましくは、1個または複数の

50

粒子は熱成形される。例えば、加熱された材料を、例えば熱溶融押出を用いて押し出し、続いて押出ストランドを、所定の長さの粒子に切断することは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する本発明の粒子を提供する。

【0086】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、それぞれ、フィルムコーティングを含んでいてもよい。

【0087】

好ましい実施形態において、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、フィルムコーティングされる。1個または複数の粒子には、任意選択で従来の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。1個または複数の粒子は、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。

【0088】

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。

【0089】

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）などの賦形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賦形剤は、当業者に公知である。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。

【0090】

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、本発明の医薬剤形が溶解しないで胃を通過し、活性化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、Medpharm Scientific Publishersによって、当業者に公知である。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賦形剤を含有する。

【0091】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子がフィルムコーティングされる場合、フィルムコーティングは、粒子の構成要素と考慮されるべきであり、すなわち粒子の重量および体積に寄与している。

【0092】

しかし、別の好ましい実施形態において、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する１個または複数の粒子は、フィルムコーティングされない。

【００９３】

熱成形中間体のフィルムコーティングを必要とすることなく、したがって製造が容易である改変防止医薬剤形を提供できることが、驚きを持って見出された。例えば、熱成形により得られる粗中間体を、そのまま、医薬剤形に組み込むことができる。熱成形に続くプロセスステップ、特にフィルムコーティングを省くことができる。

【００９４】

更に、フィルムコーティングによって従来達成された利点は、例えば熱成形中間体をカプセルの中に入れることによって代替的に達成できることが、驚きを持って見出された。これらの状況下では、全範囲の認可された色素が利用可能であり、変色機構は観察されない。

10

【００９５】

医薬剤形は、それぞれ薬理活性成分を含有する１個または複数の粒子を含む。

【００９６】

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個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、すなわち用語は、単一の薬理活性成分または１個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。

【００９７】

本発明の医薬剤形の１個または複数の粒子に組み込むことができる薬理活性成分（活性医薬成分、API）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。酸性プロトンを含む薬理活性成分を、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。

20

【００９８】

特に明確な記述のない限り、以下に特定されている薬理活性成分の全ての量は、遊離化合物の対応する量に準じて提示されている。

30

【００９９】

好ましくは、薬理活性成分は、オピオイドである。

【０１００】

好ましくは、医薬剤形に含有される薬理活性成分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、１個または複数の粒子に含有される。

【０１０１】

用語「持続性放出（prolonged release）」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他の治療目的のために長い時間をかけて低減されている、製剤からの薬理活性成分の放出速度を、好ましくは指す。

40

【０１０２】

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。

【０１０３】

好ましくは、１個または複数の粒子は、マトリックス材料に埋め込まれている不連続相を形成する。

【０１０４】

50

好ましくは、本発明の医薬剤形は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子を不連続相として含み、すなわち、1個または複数の粒子は、同様に好ましくは連続相を形成する外側マトリックス材料に不連続相を形成する。この点において、非連続とは、1つ1つの粒子が別の粒子と密接に接触していることを意味せず、粒子が埋め込まれている外側マトリックス材料によって、粒子が互いに少なくとも部分的に離されていることを意味する。換言すると、粒子は、好ましくは、本発明の医薬剤形内で単一の凝集塊を形成しない（多成分錠剤）。

【0105】

好ましい実施形態において、更なる賦形剤は、1個または複数の粒子が埋め込まれている外側マトリックス材料を形成する。この実施形態によると、本発明の医薬剤形は、好ましくはMUPS製剤（多単位ペレット系）またはカプセル剤でありうる。

10

【0106】

好ましくは、1個または複数の粒子および更なる賦形剤は、異なる形態および特性を有する。好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、更なる賦形剤により形成される外側マトリックス材料内に不連続相を形成する（多成分錠剤）。1個または複数の粒子が持続性放出マトリックス材料を含有する場合、外側マトリックス材料は、外側マトリックス材料が好ましくは持続性放出を提供しないので、前記持続性放出マトリックス材料と区別されるべきである。

【0107】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、典型的には外側マトリックス材料の機械的特性と異なる機械的特性を有する。好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、外側マトリックス材料の機械的強度よりも高い機械的強度を有する。1個または複数の粒子は、固体核磁気共鳴分光法、走査電子顕微鏡法、テラヘルツ分光法などの従来の方法によって好ましくは可視化されうる。

20

【0108】

更に好ましい実施形態において、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、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、1個または複数の粒子は、好ましくは、医薬剤形の層、コーティング、コアまたはマントルを形成する。

30

【0109】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個もしくは複数の粒子、ならびに／または更なる賦形剤が層を形成する場合、医薬剤形は、好ましくは層状錠剤の形態である。

【0110】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個もしくは複数の粒子、または更なる賦形剤は、医薬剤形のコーティングを形成することもできる。好ましくは、1個または複数の粒子は、更なる賦形剤によりコーティングされた医薬剤形のコアを形成する。しかし好ましくは、1個または複数の粒子も、更なる賦形剤も、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。むしろ、1個または複数の粒子および更なる賦形剤は、好ましくは両方とも、糖コーティングなどの別の材料によりコーティングされている。

40

【0111】

好ましい実施形態において、医薬剤形はマントル錠剤の形態である。この実施形態によると、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、好ましくはコアを形成し、更なる賦形剤は、好ましくはマントルを形成する。

【0112】

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は錠剤であり、これは、

(i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子、ならびに二層錠剤を形成するように配置されている更なる賦形剤を含む；

50

(i i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有し、かつ更なる賦形剤に囲まれているコアを形成する単一粒子を、単一粒子と更なる賦形剤がマントル錠剤を形成するように配置されるように含む；

(i i i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子、ならびに三層錠剤を形成するように配置されている更なる賦形剤を含み、ここで、単一粒子は中間層を形成し、更なる賦形剤は外側層を形成する；

(i v) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する複数の粒子、ならびに多層錠剤を形成するように配置されている更なる賦形剤を含み、ここで、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子は、それぞれ、好ましくは更なる賦形剤の2つの隣接層の間に配置されている；

(v) マトリックスを形成する更なる賦形剤に埋め込まれている不連続相を形成する、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する複数の粒子を含む；または

(v i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個もしくは複数の粒子、ならびに更なる賦形剤が、糖コーティングにより一緒にコーティングされて糖コーティング錠剤（糖衣錠）を形成する。

【0113】

別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形はカプセル剤であり、これは、

(i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子が充填されているが、更なる賦形剤および好ましくは更なる薬理活性成分が充填されず、ここで、好ましくは医薬剤形に含有されている薬理活性成分の総量は、単一粒子の中に含有されている；

(i i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する単一粒子、ならびに更なる賦形剤が充填されている；

(i i i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する複数の粒子が充填されているが、更なる賦形剤および好ましくは更なる薬理活性成分が充填されず、ここで、好ましくは医薬剤形に含有されている薬理活性成分の総量は、複数の粒子の中に含有されている；または

(i v) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する複数の粒子、ならびに更なる賦形剤が充填されている。

【0114】

医薬剤形は、薬理活性成分を含有し、かつ好ましくはその持続性放出を提供する1個または複数の粒子を含む。

【0115】

好ましい実施形態において、薬理活性成分は、単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、薬理活性成分は、2つ以上の薬理活性成分の組合せである。

【0116】

好ましくは、薬理活性成分は、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。

【0117】

好ましくは、薬理活性成分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。

【0118】

好ましくは、薬理活性成分は、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。特に好ましくは、薬理活性成分は、オピオイドである。

【0119】

特に好ましくは、薬理活性成分は、オピオイドまたはその生理学的に許容可能な塩である。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

10

20

30

40

50

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、薬理活性成分は、WHOによるATC分類 [M01A]、[M01C]、[N02B] および [N02C] から選択される。

【0120】

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医薬剤形の1個または複数の粒子に含有される：アルフェンタニル、アロバルビタール、ア ril プロジン、アルファプロジン、アルプラゾラム、アンフェブラモン、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-ノルシュードエフェドリン、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、クロラゼパート、クロチアゼパム、クロキサゾラム、コカイン、コデイン、シクロバルビタール、シクロルファン (cyclophane)、シプレノルフィン、デロラゼパム、デソモルフィン、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 (dimephetamol)、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、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 (fexeladol)、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、ヒドロキシベチジン、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 (levomethadone)、レボルファノール、レボフェナシルモルファン (levophenacylmorphane)、レボキセマシン (levoxemacin)、リスデキサメタミンジメシル酸塩、ロフェンタニル、ロプラゾラム、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 (metapon)、メプタジノール、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 (methyلفentanyl)、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、メチプリロン、メトポン、ミダゾラム、モダフィニル、モルヒネ、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、ニコモルヒネ、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 (norlevorphanol)、ノルメタドン、ノルモルヒネ、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)、ペンタゾシン、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、ピナゼパム、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、(1R, 2R)-3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピ

10

20

30

40

50

ル) フェノール、(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 - シクロヘキシル) フェノール、(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) フェノール、(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 - 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 - 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 - シクロヘキシル) フェニル 2 - (4 - イソブチル - フェニル) プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) フェニル 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - フェニル 2 - (4 - イソブチル - フェニル) プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - フェニル 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) プロピオネート、(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 - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(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 - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(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 - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(R R - S S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(R R - S S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(R R - S S) - 2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(R R - S S) - 2', 4' - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - フェニルエステル、ならびに対応する立体異性化合物、それぞれの場合におけるそれらの対応する誘導体、生理学的に許容可能な鏡像体、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、ならびに、それぞれの場合におけるそれらの生理学的に許容可能な化合物、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。

【0121】

好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、D P I - 1 2 5、M 6 G (C E - 0 4 - 4 1 0)、A D L - 5 8 5 9、C R - 6 6 5、N R P 2 9 0 およびセバコイルジナルブフィン (sebacoyl 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。

【0122】

好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、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、モルヒネ、タペンタドール、トラマドール、ブプレノルフィン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、薬理活性成分を含有する。

【0123】

別の好ましい実施形態において、薬理活性成分は、タペンタドール、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。

【0124】

なお別の好ましい実施形態において、薬理活性成分は、1, 1 - (3 - 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)、特にそのヘミクエン酸塩; 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

10

20

30

40

50

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、特にそのヘミ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。

【0125】

好ましくは、薬理活性成分の含有量は、粒子の総重量に基づいて少なくとも0.1wt%、より好ましくは少なくとも0.5wt%、なおより好ましくは少なくとも1.0wt%、なおより好ましくは少なくとも1.5wt%、最も好ましくは少なくとも1.8wt%、特に少なくとも2.0wt%である。

【0126】

別の好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、粒子の総重量に基づいて少なくとも1.0wt%、より好ましくは少なくとも2.0wt%、なおより好ましくは少なくとも3.0wt%、なおより好ましくは少なくとも4.0wt%、さらにより好ましくは少なくとも5.0wt%、最も好ましくは少なくとも6.0wt%、特に少なくとも7.0wt%である。

【0127】

薬理活性成分は、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医薬剤形または粒子が、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。

【0128】

薬理活性成分の含有量は、1個もしくは複数の粒子の総重量または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80wt%、さらにより好ましくは約0.2wt%または約1.0wt%~約50wt%、なおより好ましくは約0.2wt%または約1.5wt%~約30wt%、最も好ましくは約0.2wt%または約2.0wt%~20wt%の範囲である。

【0129】

好ましくは、薬理活性成分の含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、0.01~80wt%、より好ましくは0.1~50wt%、なおより好ましくは0.5~25wt%または1~25wt%の範囲内である。好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、1.5±1wt%または3±2wt%、より好ましくは1.5±0.9wt%または3±1.5wt%の範囲内である。別の好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、7±6wt%、より好ましくは7±5wt%、なおより好ましくは5±4wt%、7±4wt%または9±4wt%、最も好ましくは5±3wt%、7±3wt%または9±3wt%、特に5±2wt%、7±2wt%または9±2wt%の範囲内である。なお別の好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、11±10wt%、より好ましくは11±9wt%、なおより好ましくは9±6wt%、11±6wt%、13±6wt%または15±6wt%、最も好ましくは11±4wt%、13±4wt%または15±4wt%、特に11±2wt%、13±2wt%または15±2wt%の範囲内である。更に好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、20±6wt%、より好ましくは20±5wt%、なおより好ましくは20±4wt%、最も好ましくは20±3wt%、特に20±2wt%の範囲内である。

【0130】

好ましくは、薬理活性成分の含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、0.01~80wt%、より好ましくは0.1~60wt%、なおより好ましくは1~50wt%または5~50wt%の範囲内である。好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、7±6wt%、より好ましくは7±5wt%、なおより好ましくは5±4wt%、7±4wt%または9±4wt%、最も好ましくは5±3wt%、7±3wt%または9±3wt%、特に1.5±1wt%、

10

20

30

40

50

3 ± 2 w t %、5 ± 2 w t %、7 ± 2 w t %または9 ± 2 w t %の範囲内である。別の好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、11 ± 10 w t %、より好ましくは11 ± 9 w t %、なおより好ましくは9 ± 6 w t %、11 ± 6 w t %、13 ± 6 w t %または15 ± 6 w t %、最も好ましくは11 ± 4 w t %、13 ± 4 w t %または15 ± 4 w t %、特に11 ± 2 w t %、13 ± 2 w t %または15 ± 2 w t %の範囲内である。更に好ましい実施形態において、薬理活性成分の含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて20 ± 6 w t %、25 ± 6 w t %または30 ± 6 w t %、より好ましくは20 ± 5 w t %、25 ± 5 w t %または30 ± 5 w t %、なおより好ましくは20 ± 4 w t %、25 ± 4 w t %または30 ± 4 w t %、最も好ましくは20 ± 3 w t %、25 ± 3 w t %または30 ± 3 w t %、特に20 ± 2 w t %、25 ± 2 w t %または30 ± 2 w t %の範囲内である。

10

【0131】

1個または複数の粒子および医薬剤形それぞれにおける薬理活性成分の総用量は、制限されない。投与に適合されている薬理活性成分の用量は、好ましくは0.01mg ~ 2,000mg、または0.01mg ~ 1,000mg、または0.1mg ~ 500mgの範囲、より好ましくは1.0mg ~ 400mgの範囲、さらにより好ましくは1.0mg ~ 10.0mgまたは5.0mg ~ 300mgの範囲、最も好ましくは1.5mg ~ 8mgまたは10mg ~ 250mgの範囲である。好ましい実施形態において、1個または複数の粒子および医薬剤形それぞれに含有されている薬理活性成分の総量は、0.01 ~ 200mg、より好ましくは0.1 ~ 190mg、なおより好ましくは1.0 ~ 180mg、なおより好ましくは1.5 ~ 160mg、最も好ましくは2.0 ~ 100mg、特に2.5 ~ 80mgの範囲内である。別の好ましい実施形態において、1個または複数の粒子および医薬剤形それぞれに含有されている薬理活性成分の総量は、10 ~ 500mg、より好ましくは12 ~ 450mg、なおより好ましくは14 ~ 400mg、なおより好ましくは16 ~ 350mg、最も好ましくは18 ~ 325mg、特に20 ~ 300mgの範囲内である。

20

【0132】

好ましい実施形態において、薬理活性成分は、1個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに、10 ± 5 μg、20 ± 5 μg、30 ± 5 μg、40 ± 5 μg、50 ± 5 μg、60 ± 5 μg、70 ± 5 μg、80 ± 5 μg、90 ± 5 μg、100 ± 5 μg、125 ± 25 μg、150 ± 25 μg、175 ± 25 μg、200 ± 25 μg、250 ± 50 μg、300 ± 50 μg、350 ± 50 μg、400 ± 50 μg、450 ± 50 μg、500 ± 50 μg、550 ± 50 μg、600 ± 50 μg、650 ± 50 μg、700 ± 50 μg、750 ± 50 μg、800 ± 50 μg、850 ± 50 μg、900 ± 50 μg、950 ± 50 μgまたは1000 ± 50 μg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、薬理活性成分は、1個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに、7.5 ± 5mg、10 ± 5mg、20 ± 5mg、30 ± 5mg、40 ± 5mg、50 ± 5mg、60 ± 5mg、70 ± 5mg、80 ± 5mg、90 ± 5mg、100 ± 5mg、110 ± 5mg、120 ± 5mg、130 ± 5mg、140 ± 5mg、150 ± 5mg、160 ± 5mg、170 ± 5mg、180 ± 5mg、190 ± 5mg、200 ± 5mg、210 ± 5mg、220 ± 5mg、230 ± 5mg、240 ± 5mgまたは250 ± 5mgの総量で含有されている。別の好ましい実施形態において、薬理活性成分は、1個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに、5 ± 2.5mg、7.5 ± 2.5mg、10 ± 2.5mg、15 ± 2.5mg、20 ± 2.5mg、25 ± 2.5mg、30 ± 2.5mg、35 ± 2.5mg、40 ± 2.5mg、45 ± 2.5mg、50 ± 2.5mg、55 ± 2.5mg、60 ± 2.5mg、65 ± 2.5mg、70 ± 2.5mg、75 ± 2.5mg、80 ± 2.5mg、85 ± 2.5mg、90 ± 2.5mg、95 ± 2.5mg、100 ± 2.5mg、105 ± 2.5mg、110 ± 2.5mg、115 ± 2.5mg、120 ± 2.5mg、125 ± 2.5mg、130 ± 2.5mg、135 ± 2.5mg、140 ± 2.5mg、145 ± 2.5mg、150 ± 2.5mg、155 ± 2.5mg、160 ± 2

30

40

50

． 5 m g、1 6 5 ± 2 ． 5 m g、1 7 0 ± 2 ． 5 m g、1 7 5 ± 2 ． 5 m g、1 8 0 ± 2 ． 5 m g、1 8 5 ± 2 ． 5 m g、1 9 0 ± 2 ． 5 m g、1 9 5 ± 2 ． 5 m g、2 0 0 ± 2 ． 5 m g、2 0 5 ± 2 ． 5 m g、2 1 0 ± 2 ． 5 m g、2 1 5 ± 2 ． 5 m g、2 2 0 ± 2 ． 5 m g、2 2 5 ± 2 ． 5 m g、2 3 0 ± 2 ． 5 m g、2 3 5 ± 2 ． 5 m g、2 4 0 ± 2 ． 5 m g、2 4 5 ± 2 ． 5 m g または 2 5 0 ± 2 ． 5 m g 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、薬理活性成分は、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに、2 5 0 ± 1 0 m g、2 7 5 ± 1 0 m g、3 0 0 ± 1 0 m g、3 2 5 ± 1 0 m g、3 5 0 ± 1 0 m g、3 7 5 ± 1 0 m g、4 0 0 ± 1 0 m g、4 2 5 ± 1 0 m g、4 5 0 ± 1 0 m g、4 7 5 ± 1 0 m g、5 0 0 ± 1 0 m g、5 2 5 ± 1 0 m g、5 5 0 ± 1 0 m g、5 7 5 ± 1 0 m g または 6 0 0 ± 1 0 m g の総量で含有されている。

10

【0133】

特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、オキシコドン、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 1 ～ 8 0 m g 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、薬理活性成分は、オキシコドン、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 2 ～ 3 2 0 m g の総量で含有されている。

【0134】

別の特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、オキシモルホン、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 5 ～ 4 0 m g 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、薬理活性成分は、オキシモルホン、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 1 0 ～ 8 0 m g の総量で含有されている。

20

【0135】

別の特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、タペンタドール、好ましくはその H C 1 塩であり、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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 2 5 ～ 2 5 0 m g の総量で含有されている。

30

【0136】

なお別の特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、ヒドロモルホン、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 2 ～ 5 2 m g 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、薬理活性成分は、ヒドロモルホン、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 4 ～ 1 0 4 m g の総量で含有されている。

【0137】

40

なお別の特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、トラマドール、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 5 ～ 3 0 0 m g 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、薬理活性成分は、トラマドール、好ましくはその H C 1 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、薬理活性成分は、好ましくは、1 個または複数の粒子および医薬剤形のそれぞれに 1 0 ～ 5 0 0 m g の総量で含有されている。

【0138】

別の特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、ヒドロコドン、好ましくはその H C 1 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

50

、薬理活性成分は、好ましくは、1個または複数の粒子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、薬理活性成分は、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、薬理活性成分は、好ましくは、1個または複数の粒子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。

【0139】

なお別の特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、モルヒネ、好ましくはそのHClまたは H_2SO_4 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、薬理活性成分は、好ましくは、1個または複数の粒子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、薬理活性成分は、モルヒネ、好ましくはそのHClまたは H_2SO_4 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、薬理活性成分は、好ましくは、1個または複数の粒子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。

10

【0140】

別の特に好ましい実施形態において、薬理活性成分は、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、薬理活性成分は、好ましくは、1個または複数の粒子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、薬理活性成分は、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、薬理活性成分は、好ましくは、1個または複数の粒子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。

20

【0141】

1個または複数の粒子の調製に用いられる薬理活性成分は、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。

【0142】

本発明の改変防止医薬剤形は、それぞれ生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子を含む。

30

【0143】

好ましくは、1個または複数の粒子は、薬理活性成分の持続性放出を提供する。そのような持続性放出は、細孔形成剤(pore former)を含有する持続性放出コーティングを有する1個または複数の粒子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。

【0144】

したがって、1個または複数の粒子は、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、薬理活性成分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賦形剤、および薬理活性成分を含む。

40

【0145】

薬理活性成分は、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おり、特に好ましくは分散されている。好ましくは、薬理活性成分は、生理学的に許容可能なポリマーを含むマトリックス材料に埋め込まれている。

【0146】

1個または複数の粒子に含有されている持続性放出マトリックス(薬理活性成分+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賦形剤)の総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に対して、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

50

も50wt%、なおより好ましくは少なくとも60wt%、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80wt%、特に少なくとも90wt%である。

【0147】

1個または複数の粒子に含有されている持続性放出マトリックス（薬理活性成分＋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賦形剤）の総含有量は、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7～90wt%、なおより好ましくは9～80wt%、なおより好ましくは11～70wt%、さらにより好ましくは13～60wt%、最も好ましくは14～50wt%、特に15～40wt%の範囲内である。

10

【0148】

好ましくは、薬理活性成分および持続性放出マトリックス材料は、1個または複数の粒子が薬理活性成分が持続性放出マトリックス材料の不在下で存在するかまたは持続性放出マトリックス材料が薬理活性成分の不在下で存在する部分を含有しないように、1個または複数の粒子内に密接に均一に分布されている。

【0149】

1個または複数の粒子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、1個または複数の粒子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。

【0150】

持続性放出マトリックス材料とは別に、1個または複数の粒子は、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賦形剤を含有する。

20

【0151】

好ましくは、持続性放出マトリックス材料、すなわち薬理活性成分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、1個または複数の粒子の総重量に対して20～99wt%の範囲内である。薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子が微粒子である場合、これらのパーセント値は、好ましくは1個または複数の粒子の全ての粒子の総重量に対するものである。

【0152】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、少なくとも5wt%または少なくとも10wt%または少なくとも15wt%、より好ましくは少なくとも20wt%または少なくとも25wt%または少なくとも30wt%、なおより好ましくは少なくとも35wt%または少なくとも40wt%または少なくとも45wt%、なおより好ましくは少なくとも50wt%または少なくとも55wt%または少なくとも60wt%、最も好ましくは少なくとも65wt%または少なくとも70wt%または少なくとも75wt%、特に少なくとも80wt%または少なくとも85wt%または少なくとも90wt%である。

30

【0153】

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、1個または複数の粒子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。

40

【0154】

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、1個または複数の粒子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。

【0155】

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、1個または複数の粒子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。

【0156】

50

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $40 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $40 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $40 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $40 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0157】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $45 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $45 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $45 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $45 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0158】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $50 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $50 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $50 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $50 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

10

【0159】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $55 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $55 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $55 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $55 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0160】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $60 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $60 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $60 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $60 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0161】

20

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、1個または複数の粒子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。

【0162】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $70 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $70 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $70 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $70 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0163】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $75 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $75 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $75 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $75 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

30

【0164】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $80 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $80 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $80 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $80 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0165】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $85 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $85 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $85 \pm 6 \text{ wt } \%$ 、特に $85 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0166】

40

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $90 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $90 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $90 \pm 6 \text{ wt } \%$ 、特に $90 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0167】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $95 \pm 3 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $95 \pm 2 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $95 \pm 1 \text{ wt } \%$ 、特に $95 \pm 0.5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0168】

好ましくは、持続性放出マトリックス材料、すなわち、1個または複数の粒子に含有されている、薬理活性成分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、医薬剤

50

形の総重量に対して5～95wt%、より好ましくは15～80wt%または20～80wt%の範囲内である。

【0169】

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、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。

【0170】

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、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。

【0171】

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、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。

【0172】

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、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。

【0173】

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、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。

【0174】

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、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。

【0175】

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、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。

【0176】

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、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。

【0177】

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、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。

【0178】

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、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。

【0179】

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、医薬剤形の総重量に基づいて、 65 ± 20 wt%、より好ましくは 65 ± 15 wt%、最も好ましくは 65 ± 10 wt%、特に 65 ± 5 wt%の範囲内である。

【0180】

好ましくは、持続性放出マトリックス材料、すなわち薬理活性成分の持続性放出を提供する機能を果たす材料と、薬理活性成分との相対的な重量比は、40：1～1：40、または35：1～1：35、または30：1～1：30、または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の範囲内である。

【0181】

持続性放出マトリックス材料、すなわち薬理活性成分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つの生理学的に許容可能なポリマーおよび／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つの生理学的に許容可能なポリマーのみを含む。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、生理学的に許容可能なポリマーからなる。

10

【0182】

好ましい実施形態において、薬理活性成分は、生理学的に許容可能なポリマーを含む持続性放出マトリックスに埋め込まれている。

【0183】

生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、持続性放出マトリックス材料、すなわち薬理活性成分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65wt%、より好ましくは少なくとも70wt%、なおより好ましくは少なくとも75wt%、なおより好ましくは少なくとも80wt%、さらにより好ましくは少なくとも85wt%、最も好ましくは少なくとも90wt%、特に少なくとも95wt%である。

20

【0184】

生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、持続性放出マトリックス（薬理活性成分＋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賦形剤）の総重量に対して、好ましくは少なくとも20wt%、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40wt%、なおより好ましくは少なくとも50wt%、さらにより好ましくは少なくとも60wt%、最も好ましくは少なくとも65wt%また少なくとも70wt%、特に少なくとも70wt%または少なくとも80wt%である。

30

【0185】

好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーの含有量は、粒子の総重量に基づいて少なくとも25wt%である。

【0186】

好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に対して、少なくとも20wt%、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40wt%、なおより好ましくは少なくとも50wt%、さらにより好ましくは少なくとも60wt%、最も好ましくは少なくとも65wt%または少なくとも70wt%、特に少なくとも70wt%または少なくとも80wt%である。

【0187】

40

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に対して、少なくとも5wt%、より好ましくは少なくとも10wt%、なお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%、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、生理学的に許容可能なポリマーの含有量は、1個または複数の粒子の総重量に対して少なくとも30wt%である。

【0188】

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 10 ± 8 wt%、より好ましくは 10 ± 6 wt%、最も好ましくは 10 ± 4 wt%、特に 10 ± 2 wt%の範囲内である。

50

【0189】

別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $15 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $15 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $15 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、特に $15 \pm 3 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0190】

なお別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $20 \pm 16 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $20 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $20 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、特に $20 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0191】

なお別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $25 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $25 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $25 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $25 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

10

【0192】

更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $30 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $30 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $30 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $30 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0193】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $35 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $35 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $35 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $35 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

20

【0194】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $40 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $40 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $40 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $40 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0195】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $45 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $45 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $45 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $45 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0196】

別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $50 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $50 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $50 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $50 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

30

【0197】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $55 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $55 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $55 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $55 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0198】

別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $60 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $60 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $60 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $60 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

40

【0199】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子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。

【0200】

別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $70 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $70 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $70 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $70 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0201】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1

50

個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $75 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $75 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $75 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $75 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0202】

別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $80 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $80 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $80 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $80 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0203】

好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $1 \sim 99 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $3 \sim 90 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $5 \sim 75 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $7 \sim 70 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $10 \sim 65 \text{ wt } \%$ または $10 \sim 70 \text{ wt } \%$ 、特に $10 \sim 60 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

10

【0204】

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも $2 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは少なくとも $5 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは少なくとも $10 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは少なくとも $15 \text{ wt } \%$ 、特に少なくとも $20 \text{ wt } \%$ である。

【0205】

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $10 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $10 \pm 6 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $10 \pm 4 \text{ wt } \%$ 、特に $10 \pm 2 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

20

【0206】

別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $15 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $15 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $15 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、特に $15 \pm 3 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0207】

なお別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $20 \pm 16 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $20 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $20 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、特に $20 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0208】

なお別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $25 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $25 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $25 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $25 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

30

【0209】

更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $30 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $30 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $30 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $30 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0210】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $35 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $35 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $35 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $35 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

40

【0211】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $40 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $40 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $40 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $40 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0212】

なお更に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $45 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $45 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $45 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $45 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0213】

別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤

50

形の総重量に基づいて、 $50 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $50 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $50 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $50 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0214】

なお別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $60 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $60 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $60 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $60 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0215】

なお別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーの総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $70 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $70 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $70 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $70 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

10

【0216】

好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーと薬理活性成分との相対的な重量比は、 $40:1 \sim 1:40$ 、または $35:1 \sim 1:35$ 、または $30:1 \sim 1:30$ 、または $20:1 \sim 1:20$ 、より好ましくは $15:1 \sim 1:15$ 、なおより好ましくは $10:1 \sim 1:10$ 、なおより好ましくは $7:1 \sim 1:7$ 、最も好ましくは $5:1 \sim 1:5$ 、特に $2:1 \sim 1:2$ の範囲内である。

【0217】

好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーは、ポリアルキレンオキシド、非イオン性アクリレート、アニオン性アクリレートおよびカチオン性アクリレートからなる群から選択される。

20

【0218】

生理学的に許容可能なポリマーは、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）、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアクリレート、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。

30

【0219】

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーは、非イオン性である。別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーは、アニオン性である。なお別の好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーは、カチオン性である。

【0220】

好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーは、アクリルポリマーまたはポリアルキレンオキシドから選択される。

40

【0221】

特に好ましい実施形態において、

(i) 生理学的に許容可能なポリマーの含有量は、1個もしくは複数の粒子の総重量に対して少なくとも $30 \text{ wt } \%$ である；および／または

(ii) 生理学的に許容可能なポリマーは、アクリルポリマーまたはポリアルキレンオキシドから選択される。

【0222】

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーは、第1の $C_1 \sim 4$ アルキル（メタ）アクリレートおよび前記第1の $C_1 \sim 4$ アルキル（メタ）アクリレートと異なる第2の $C_1 \sim 4$ 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

50

導されるアクリルポリマーである。

【0223】

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、アクリルポリマー、ポリアルキレンオキシドおよび／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。

【0224】

好ましい $C_1 \sim 4$ 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。

10

【0225】

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。

【0226】

好ましくは、アクリルポリマーは、 $100,000\text{ g/mol} \sim 2,000,000\text{ g/mol}$ 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 $150,000$ または少なくとも $200,000\text{ g/mol}$ 、好ましくは少なくとも $250,000\text{ g/mol}$ または少なくとも $300,000\text{ g/mol}$ 、より好ましくは約 $300,000\text{ g/mol} \sim$ 約 $2,000,000\text{ g/mol}$ の範囲、最も好ましくは約 $300,000\text{ g/mol} \sim$ 約 $1,000,000\text{ g/mol}$ の範囲の重量平均分子量 (M_w) または粘度平均分子量 (M_v) を有する。 M_w 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_v 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。

20

【0227】

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。

【0228】

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーは、第1の $C_1 \sim 4$ アルキル（メタ）アクリレートおよび前記第1の $C_1 \sim 4$ アルキル（メタ）アクリレートと異なる第2の $C_1 \sim 4$ 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。

30

【0229】

好ましくは、第1の $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 4$ 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。

【0230】

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。

40

【0231】

好ましくは、第1の $C_1 \sim 4$ 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 $C_1 \sim 4$ 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、 $5:1 \sim 1:3$ 、より好ましくは $4.5:1 \sim 1:2.5$ 、なおより好ましくは $4:1 \sim 1:2$ 、なおより好ましくは $3.5:1 \sim 1:1.5$ 、さらにより好ましくは $3:1 \sim 1:1$ 、最も好ましくは $2.5:1 \sim 1.5:1$ の範囲内、特に約 $2:1$ である。

【0232】

好ましくは、非イオン性アクリルポリマーは、 $100,000\text{ g/mol} \sim 2,000$

50

、 000 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、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 $200,000\text{ g/mol}$ 、好ましくは少なくとも $250,000\text{ g/mol}$ または少なくとも $300,000\text{ g/mol}$ 、より好ましくは約 $300,000\text{ g/mol}$ ～約 $2,000,000\text{ g/mol}$ の範囲、最も好ましくは約 $300,000\text{ g/mol}$ ～約 $1,000,000\text{ g/mol}$ の範囲の重量平均分子量 (M_w) または粘度平均分子量 (M_η) を有する。 M_w および M_η を決定するのに適した方法は、当業者に公知である。 M_η 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。

【0233】

10

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、 $675,000 \pm 500,000\text{ g/mol}$ 、より好ましくは $675,000 \pm 450,000\text{ g/mol}$ 、なおより好ましくは $675,000 \pm 400,000\text{ g/mol}$ 、なおより好ましくは $675,000 \pm 350,000\text{ g/mol}$ 、さらにより好ましくは $675,000 \pm 300,000\text{ g/mol}$ 、最も好ましくは $675,000 \pm 250,000\text{ g/mol}$ 、特に $675,000 \pm 200,000\text{ g/mol}$ の範囲内である。

【0234】

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。

20

【0235】

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、1個または複数の粒子に均一に分布されている。この実施形態によると、薬理活性成分および非イオン性アクリルポリマーは、1個または複数の粒子が薬理活性成分が非イオン性アクリルポリマーの不在下で存在するかまたは非イオン性アクリルポリマーが薬理活性成分の不在下で存在する部分を含有しないように、1個または複数の粒子内に密接に均一に分布されている。

【0236】

30

1個または複数の粒子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、1個または複数の粒子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するが、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。

【0237】

非イオン性アクリルポリマーは、好ましくは、 $1 \pm 15^\circ\text{C}$ 、より好ましくは $1 \pm 11^\circ\text{C}$ の範囲内のガラス転移温度 (T_g) を有する。

【0238】

40

非イオン性アクリルポリマーは、好ましくは、 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 、より好ましくは $5 \pm 2^\circ\text{C}$ の範囲内の最低造膜 (MFT) を有する。

【0239】

本発明の1個または複数の粒子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1個または複数の粒子に使用することができる。これらの製品の詳細は、例えば製品の仕様書を参照することができる。

【0240】

50

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーは、イオン性アクリルポリマーである。

【0241】

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、1個または複数の粒子内に均一に分布されている。この実施形態によると、薬理活性成分およびイオン性アクリルポリマーは、1個または複数の粒子が薬理活性成分がイオン性アクリルポリマーの不在下で存在するかまたはイオン性アクリルポリマーが薬理活性成分の不在下で存在する部分を含わないように、1個または複数の粒子内に密接に均一に分布されている。

【0242】

1個または複数の粒子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、1個または複数の粒子の本体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するが、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。

【0243】

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 $C_1 \sim 4$ 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。好ましくは、アニオン性アクリルポリマーは、 $280,000 \pm 250,000 \text{ g/mol}$ 、より好ましくは $280,000 \pm 200,000 \text{ g/mol}$ 、なおより好ましくは $280,000 \pm 180,000 \text{ g/mol}$ 、なおより好ましくは $280,000 \pm 160,000 \text{ g/mol}$ 、さらにより好ましくは $280,000 \pm 140,000 \text{ g/mol}$ 、最も好ましくは $280,000 \pm 120,000 \text{ g/mol}$ 、特に $280,000 \pm 100,000 \text{ g/mol}$ の範囲内の重量平均分子量を有する。約 $280,000 \text{ g/mol}$ の平均分子量を有するポリ(メチルアクリレート-*c o*-メチルメタクリレート-*c o*-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。

【0244】

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 $C_1 \sim 4$ 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、 $32,000 \pm 30,000 \text{ g/mol}$ 、より好ましくは $32,000 \pm 27,000 \text{ g/mol}$ 、なおより好ましくは $32,000 \pm 23,000 \text{ g/mol}$ 、なおより好ましくは $32,000 \pm 20,000 \text{ g/mol}$ 、さらにより好ましくは $32,000 \pm 17,000 \text{ g/mol}$ 、最も好ましくは $32,000 \pm 13,000 \text{ g/mol}$ 、特に $32,000 \pm 10,000 \text{ g/mol}$ の範囲内の重量平均分子量を有する。約 $32,000 \text{ g/mol}$ 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-*c o*-メチルメタクリレート-*c o*-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

10

20

30

40

50

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。

【0245】

好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーは、ポリアルキレンオキシド、好ましくはポリエチレンオキシド、特に好ましくは少なくとも500,000 g/molの重量平均分子量を有するものである。

【0246】

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、好ましくは、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。

【0247】

好ましい実施形態において、ポリアルキレンオキシドは、1個または複数の粒子内に均一に分布されている。この実施形態によると、薬理活性成分およびポリアルキレンオキシドは、1個または複数の粒子が薬理活性成分がポリアルキレンオキシドの不在下で存在するかまたはポリアルキレンオキシドが薬理活性成分の不在下で存在する部分を含有しないように、1個または複数の粒子内に密接に均一に分布されている。

【0248】

1個または複数の粒子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、好ましくは、1個または複数の粒子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するが、好ましくは、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。

【0249】

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

【0250】

好ましくは、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、好ましくは少なくとも1,000,000 g/molまたは少なくとも2,500,000 g/mol、より好ましくは約1,000,000 g/mol～約15,000,000 g/molの範囲、最も好ましくは約5,000,000 g/mol～約10,000,000 g/molの範囲の重量平均分子量 (M_w)、好ましくはまた粘度平均分子量 (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_v 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。

【0251】

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

【0252】

ポリアルキレンオキシドは、1 wt % の水溶液で測定して、好ましくは30～17,600 mPa·s、より好ましくは55～17,600 mPa·s、なおより好ましくは600～17,600 mPa·s、なおより好ましくは4,500～17,600 mPa·s、さらにより好ましくは4,500～12,000 mPa·s、最も好ましくは5,000～10,500 mPa·s、特に5,500～7,500 mPa·sまたは7,500

10

20

30

40

50

0～10, 000 mPa・s の、25℃での粘度を有する。

【0253】

ポリアルキレンオキシドは、特定の平均分子量を有する単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。

【0254】

本明細書の目的において、ポリアルキレングリコールは20, 000 g/molまでの分子量を有し、一方、ポリアルキレンオキシドは20, 000 g/molを超える分子量を有する。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、200, 000 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。

【0255】

特に好ましい実施形態において、生理学的に許容可能なポリマーはポリアルキレンオキシドであり、その含有量は、1個または複数の粒子の総重量に対して少なくとも30wt%である。

【0256】

好ましくは、ポリアルキレンオキシドは、別のポリマーと、好ましくはセルロースエーテル、特に好ましくは、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およびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択されるセルロースエーテルと組み合わせられる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースが特に好ましい。

【0257】

好ましくは、ポリアルキレンオキシドとセルロースエーテルの相対的な重量比は、14:1～1:2、より好ましくは13:1～1:1、なおより好ましくは12:1～2:1、なおより好ましくは11:1～3:1、さらにより好ましくは10:1～4:1、最も好ましくは9:1～5:1、特に8:1～6:1の範囲内である。

【0258】

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。

【0259】

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。

【0260】

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。

【0261】

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。

【0262】

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。

【0263】

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 $C_6 \sim C_{22}$ 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ト (glycerol behenat)、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 $C_{16} \sim C_{22}$ 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 $C_{16} \sim C_{22}$ 脂肪酸のトリグリセリドである。

10

【0264】

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、ミリストレイン酸、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、 α -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、カプリン酸、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。

【0265】

20

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-ヒドロキシヘキサノ酸、2-ヒドロキシオクタノ酸、2-ヒドロキシデカン酸、2-ヒドロキシドデカン酸、 β -ヒドロキシラウリン酸、2-ヒドロキシテトラデカン酸、 β -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、 β -ヒドロキシパルミチン酸、12-ヒドロキシオクタデカン酸、 α -ヒドロキシステアリン酸および α -ヒドロキシアラキジン酸が含まれる。

【0266】

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。

【0267】

ロ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もよい。

30

【0268】

本発明のこの実施形態によると、ロウ状材料は、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。

【0269】

好ましくは、ロウ状材料は、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。

【0270】

ロ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。

40

【0271】

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。

【0272】

ロウ状材料が、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

50

ヨーロッパ薬局方に準じた固形パラフィン（パラフィヌムソリダム（*paraffinum solidum*）、セレシン、ゼレシン（*zeresin*））である。

【0273】

ロウ状材料は、単一のロウ状材料、またはそれぞ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つのロウ状材料などの異なるロウ状材料の混合物（ブレンド）を含むことができる。

【0274】

好ましい実施形態において、ロウ状材料は、1個または複数の粒子内に均一に分布されている。この実施形態によると、薬理活性成分およびロウ状材料は、1個または複数の粒子が薬理活性成分がロウ状材料の不在下で存在するかまたはロウ状材料が薬理活性成分の不在下で存在する部分を含有しないように、1個または複数の粒子内に密接に均一に分布されている。

10

【0275】

1個または複数の粒子がフィルムコーティングされている場合、ロウ状材料は、好ましくは、1個または複数の粒子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ロ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つまたは複数のロ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ロウ状材料と異なっている。

【0276】

20

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）888 *ATO*、*Precirrol*（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。

【0277】

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、5.0～95 wt %、より好ましくは10～90 wt %、なおより好ましくは15～85 wt %、なおより好ましくは20～80 wt %、さらにより好ましくは25～75 wt %、最も好ましくは30～70 wt %、特に35～75 wt %の範囲内である。

30

【0278】

好ましくは、ロウ状材料の総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、1～90 wt %、より好ましくは3～85 wt %、なおより好ましくは5～80 wt %、なおより好ましくは7～75 wt %、最も好ましくは10～70 wt %、特に15～65 wt %の範囲内である。

【0279】

好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、少なくとも2 wt %、より好ましくは少なくとも5 wt %、なおより好ましくは少なくとも10 wt %、なおより好ましくは少なくとも15 wt %、特に少なくとも20 wt %である。

40

【0280】

好ましい実施形態において、ロウ状材料の総含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 10 ± 8 wt %、より好ましくは 10 ± 6 wt %、最も好ましくは 10 ± 4 wt %、特に 10 ± 2 wt %の範囲内である。

【0281】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 15 ± 12 wt %、より好ましくは 15 ± 10 wt %、最も好ましくは 15 ± 7 wt %、特に 15 ± 3 wt %の範囲内である。

【0282】

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、1個または複数の粒子

50

の総重量に基づいて、 $20 \pm 16 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $20 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $20 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、特に $20 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0283】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $25 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $25 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $25 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $25 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0284】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $30 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $30 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $30 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $30 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

10

【0285】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $35 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $35 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $35 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $35 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0286】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $40 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $40 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $40 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $40 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0287】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $45 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $45 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $45 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $45 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

20

【0288】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $50 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $50 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $50 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $50 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0289】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $55 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $55 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $55 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $55 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

30

【0290】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $60 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $60 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $60 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $60 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0291】

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、1個または複数の粒子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。

【0292】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $70 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $70 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $70 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $70 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

40

【0293】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $75 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $75 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $75 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $75 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0294】

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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、 $80 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $80 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $80 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $80 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

50

【0295】

好ましくは、ロウ状材料と薬理活性成分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の範囲内である。

【0296】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーのほかに、1個または複数の粒子は、酸化防止剤、防腐剤、滑沢剤、可塑剤、増量剤／結合剤などの医薬剤形に従来含有される追加の医薬賦形剤を、従来の量で任意選択で更に含むことができる。

【0297】

当業者は、適切な更なる賦形剤、ならびにこれらの賦形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賦形剤の特定の例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients、American Pharmaceutical Association（1986）に記載されている。

【0298】

好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、崩壊剤を含有しない。

【0299】

好ましくは、1個または複数の粒子は、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ット酸、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 α -トコフェロールが含まれる。酸化防止剤は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、好ましくは0.01wt%～10wt%、より好ましくは0.03wt%～5wt%、最も好ましくは0.05wt%～2.5wt%の分量で存在する。

【0300】

好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、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（multicarboxylic acid）、特にクエン酸を更に含む。酸の含有量は、1個または複数の粒子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、なおより好ましくは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。

【0301】

好ましい実施形態において、1個または複数の粒子は、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、1個または複数の粒子は、滑沢剤を含有しない。

【0302】

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プレート、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ールココエート（macrogolglycerolcococate）、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プレート、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；

－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

10

20

30

40

50

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

－10,000～60,000 g/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。

【0303】

特に好ましい滑沢剤は、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

【0304】

好ましくは、滑沢剤の含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、0.01 wt %～約10または15 wt %の範囲、より好ましくは0.05 wt %～約7.5 wt %の範囲、最も好ましくは0.1 wt %～約5 wt %または1.5 wt %～約4 wt %の範囲、特に0.1 wt %～約1 wt %または3.5～約5.5 wt %の範囲である。

【0305】

1個または複数の粒子が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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、3 wt %～約20 wt %の範囲、より好ましくは5 wt %～約15 wt %の範囲、最も好ましくは7 wt %～約12 wt %の範囲、特に8 wt %～約10 wt %の範囲である。

20

【0306】

好ましくは、1個または複数の粒子は、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、PEG 6000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。

【0307】

好ましくは、可塑剤の含有量は、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、0.5～30 wt %、より好ましくは1.0～25 wt %、なおより好ましくは2.5 wt %～22.5 wt %、なおより好ましくは5.0 wt %～20 wt %、最も好ましくは6～20 wt %、特に7 wt %～17.5 wt %の範囲内である。

30

【0308】

1個または複数の粒子が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、1個または複数の粒子の総重量に基づいて、3 wt %～約20 wt %、より好ましくは5 wt %～約20 wt %または約15 wt %の範囲、最も好ましくは7 wt %～約20 wt %または約12 wt %の範囲、特に8 wt %～約20 wt %または約10 wt %の範囲の範囲にある。

【0309】

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。

40

【0310】

好ましくは、1個または複数の粒子は、増量剤／結合剤を更に含む。好ましい増量剤／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、ならびにリン酸三カルシウムから選択される。特に好ましい増量剤／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。

【0311】

増量剤／結合剤、好ましくはHPMCの含有量は、1個または複数の粒子の総重量に対

50

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15wt%の範囲の範囲にある。

【0312】

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薬理活性成分のほかに、1個または複数の粒子の総重量に対して、本発明の1個または複数の粒子は、好ましくは最大で25wt%、より好ましくは最大で20wt%、なおより好ましくは最大で15wt%、なお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/mlの溶解度、より好ましくは少なくとも75g/mlの溶解度、なおより好ましくは少なくとも50mg/mlの溶解度、なおより好ましくは少なくとも25mg/mlの溶解度、さらにより好ましくは少なくとも10mg/mlの溶解度、最も好ましくは少なくとも5.0mg/mlの溶解度、特に少なくとも1.0mg/mlの溶解度をエタノール水溶液（40vol%）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、賦形剤など）を含有する。

10

【0313】

1個または複数の粒子の総重量に対する、薬理活性成分、生理学的に許容可能なポリマーおよび賦形剤の好ましい含有量を、本明細書下記の表に実施形態B¹～B²⁸によりまとめる。

【0314】

【表1】

wt.-%	B ¹	B ²	B ³	B ⁴
薬理活性成分	40±30	40±20	40±10	40±5
生理学的に許容可能なポリマー	50±30	50±20	50±10	50±5
医薬賦形剤	20±20	20±20	20±20	20±20

20

【0315】

【表2】

wt.-%	B ⁵	B ⁶	B ⁷	B ⁸
薬理活性成分	30±25	30±20	30±10	30±5
生理学的に許容可能なポリマー	50±30	50±20	50±10	50±5
医薬賦形剤	20±20	20±20	20±20	20±20

30

【0316】

【表3】

wt.-%	B ⁹	B ¹⁰	B ¹¹	B ¹²
薬理活性成分	20±15	20±12.5	20±10	20±5
生理学的に許容可能なポリマー	50±30	50±20	50±10	50±5
医薬賦形剤	20±20	20±20	20±20	20±20

【0317】

【表4】

wt.-%	B ¹³	B ¹⁴	B ¹⁵	B ¹⁶
薬理活性成分	10±7.5	10±7.5	10±5	10±5
生理学的に許容可能なポリマー	50±30	50±20	50±10	50±10
医薬賦形剤	20±20	20±20	20±20	20±20

40

【0318】

【表5】

wt.-%	B ¹⁷	B ¹⁸	B ¹⁹	B ²⁰
薬理活性成分	20±15	20±12.5	20±10	20±5
生理学的に許容可能なポリマー	40±30	40±20	40±10	40±5
医薬賦形剤	20±20	20±20	20±20	20±20

【0319】

【表 6】

wt.-%	B ²¹	B ²²	B ²³	B ²⁴
薬理活性成分	20±15	20±12.5	20±10	20±5
生理学的に許容可能なポリマー	60±40	60±30	60±20	60±10
医薬賦形剤	20±20	20±20	20±20	20±20

【0 3 2 0】

【表 7】

wt.-%	B ²⁵	B ²⁶	B ²⁷	B ²⁸
薬理活性成分	10±9	10±7	10±5	10±3
生理学的に許容可能なポリマー	70±40	60±30	60±20	60±10
医薬賦形剤	20±20	20±20	20±20	20±20

10

【0 3 2 1】

好ましくは、1個または複数の粒子は、薬理活性成分の持続性放出を提供する。好ましくは、生理学的に許容可能なポリマーは、1個または複数の粒子からの薬理活性成分の持続性放出を提供する持続性放出マトリックスを形成する。

【0 3 2 2】

好ましくは、インビトロ条件下において、医薬剤形は、30分後に0.1～75%、240分後に0.5～95%、480分後に1.0～100%、720分後に2.5～100%の薬理活性成分を放出した。

【0 3 2 3】

20

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：シンカーを備えていないパドル装置、50rpm、37±5℃、600mLの模擬腸液pH6.8（リン酸緩衝液）またはpH4.5によって測定される。好ましい実施形態において、パドルの回転速度は、75rpm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、75rpm、37±5℃、600mLの0.1N HCl、または600mLのSIF sp（pH6.8）、または600mLの0.1N HCl + 40%エタノールによって決定される。

【0 3 2 4】

好ましい放出プロファイルR¹～R⁶を、本明細書下記の表にまとめる〔全てのデータは、放出された薬理活性成分のwt%〕。

30

【0 3 2 5】

【表 8】

時間	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
60分	0-30	0-50	0-50	15-25	20-30	20-50
120分	0-40	0-75	0-75	25-40	35-50	40-75
240分	3-55	3-95	10-95	40-70	55-75	60-95
480分	10-65	10-100	35-100	60-90	80-95	80-100
720分	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100	90-100
960分	30-88	30-100	70-100	>80	95-100	
1440分	50-100	50-100	>90			
2160分	>80	>80				

40

【0 3 2 6】

更に好ましい放出プロファイルR⁷～R¹³を、本明細書下記の表にまとめる〔全てのデータは、放出された薬理活性成分のwt%〕。

【0 3 2 7】

【表 9】

時間	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
30 分	17.5±7.5	17.5±6.5	17.5±5.5	17.5±4.5	17.5±3.5	17.5±2.5	15±6.5
60 分	27.0±8.0	27.0±7.0	27.0±6.0	27.0±5.0	27.0±4.0	27.0±3.0	20±7.0
120 分	41.5±9.5	41.5±8.5	41.5±7.5	41.5±6.5	41.5±5.5	41.5±4.5	25±8.5
240 分	64.5±12.5	64.5±11.5	64.5±10.5	64.5±9.5	64.5±8.5	64.5±7.5	37±11.5
480 分	88.0±12.0	88.0±11.0	88.0±10.0	88.0±9.0	88.0±8.0	88.0±7.0	50±11.0
720 分	96.0±9.0	96.0±8.0	96.0±7.0	96.0±6.0	96.0±5.0	96.0±4.0	58±8.0
840 分	97.5±7.5	97.5±6.5	97.5±5.5	97.5±4.5	97.5±3.5	97.5±2.5	67±15

【0328】

10

好ましくは、本発明の医薬剤形は、インビトロ条件下において、ヨーロッパ薬局方に準じ測定して、60分後に最大で50%の薬理活性成分を放出した。

【0329】

特に好ましい実施形態では、ヨーロッパ薬局方に準じたバスケット方法を75rpmで使用する、600mLの0.1N HCl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、医薬剤形は、医薬剤形に元々含有されていた薬理活性成分の総量に対して、最大で60%、より好ましくは最大で55%、なおより好ましくは最大で50%、なおより好ましくは最大で45%、さらにより好ましくは最大で40%、最も好ましくは最大で3%、特に最大で30%の薬理活性成分を放出した。

【0330】

20

好ましくは、放出プロファイル、薬理活性成分、生理学的に許容可能なポリマーおよび任意選択で存在する、1個または複数の粒子の医薬賦形剤は、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。

【0331】

放出プロファイルに関連して、「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%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。

【0332】

30

薬理活性成分、生理学的に許容可能なポリマーおよび医薬賦形剤に関連して、「安定」とは、好ましくは、粒子および医薬剤形が医薬品の貯蔵寿命に関するEMAの要件を満たしていることを意味する。

【0333】

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、1個または複数の粒子および医薬剤形それぞれの薬理活性成分の含有量は、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。

【0334】

40

本発明の改変防止医薬剤形は、それぞれ少なくとも300Nの破壊強さを有する1個または複数の粒子を含む。好ましくは、1個または複数の粒子は、更なる賦形剤よりも高い破壊強さを示す。

【0335】

好ましい実施形態において、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、少なくとも300Nの破壊強さを有する。医薬剤形が、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個を超える粒子を含む場合、好ましくは、個々の粒子の少なくとも一部、すなわち少なくとも1個または複数の粒子は、少なくとも300Nの破壊強さを有する。

【0336】

50

好ましくは、機械的特性、特に破壊強さは、生理学的に許容可能なポリマー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。有益な機械的特性は、薬理活性成分、生理学的に許容可能なポリマーおよび任意選択で更なる賦形剤を、医薬剤形の従来の調製方法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ない、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。

【0337】

10

一般に、望ましい特性は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子の調製の際に、

- 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

曝露されたときにおいてのみ、得ることができる。

【0338】

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。

20

【0339】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、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、なおより好ましくは少なくとも800N、なお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の破壊強さを好ましくは有する。

【0340】

医薬剤形または粒子の「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。

30

【0341】

本明細書の目的において、破壊強さは、好ましくは、医薬剤形および粒子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、医薬剤形および粒子は、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、医薬剤形および粒子は、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）。

40

【0342】

医薬剤形がカプセル剤、例えば硬ゼラチンカプセル剤である場合、カプセル剤の真の定量的な破壊強さを測定することは困難であり、カプセル剤が、その柔軟性のために測定の過程において破断しないことも起こりうる。従来のカプセル剤は、破壊強さの増加を明らかに全く示さないの、本明細書の目的において、カプセル剤の定量的な破壊強さは、好

50

ましくは0 Nと考えることができる。

【0343】

本発明の1個または複数の粒子は、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（医薬剤形破砕機）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、従来の医薬剤形と区別される。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。

【0344】

好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、改変防止性であり、摩砕に対して抵抗力を提供する。

10

【0345】

従来の医薬剤形および粒子状またはモノリスの粒子は、それぞれ、典型的には200 Nをはるかに下回る破壊強さを有する。

【0346】

従来の丸形医薬剤形および粒子の破壊強さは、以下の実験式から推定することができる。

破壊強さ [N] = 10 × 医薬剤形 / 微粒子の直径 [mm]

【0347】

したがって前記の実験式によると、少なくとも300 Nの破壊強さを有する丸形医薬剤形 / 粒子は、少なくとも30 mm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、複数の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である。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1個または複数の粒子には、好ましくは適用されない。

20

【0348】

更に、実際の平均咀嚼力は、約220 N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200 N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粒子が、自然の咀嚼により破砕されうること、一方、本発明の1個または複数の粒子が、好ましくは破砕されえないことを意味する。

30

【0349】

なお更に、約9.81 m/s²の重力加速度を適用すると、300 Nは30 kgを超える重力に相当し、すなわち、本発明の1個または複数の粒子は、微粉碎されることなく30 kgを超える重量に好ましくは耐えることができる。

【0350】

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。

【0351】

例えば、破壊強さ（破砕に対する抵抗力）は、ヨーロッパ薬局方5.0、2.9.8または6.0、2.09.08「医薬剤形の破砕に対する抵抗力」に従って測定することができる。粒子を、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、破砕により分断するために必要な力で測定した、医薬剤形および個々の粒子それぞれの破砕に対する抵抗力を、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。あごの破砕面は、平坦であり、医薬剤形および個々の粒子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。医薬剤形および粒子は、適切な場合には各医薬剤形および粒子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粒子それぞれに対して実施される

40

50

。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。

【0352】

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、医薬剤形および個々の粒子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。医薬剤形および個々の粒子は、それぞれ、一方が移動して医薬剤形および個々の粒子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）医薬剤形および個々の粒子それぞれにおいて、荷重は、直径にわたって生じ（時々、直径荷重（diametral loading）と呼ばれる）、破断は平面に生じる。医薬剤形および個々の粒子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、圧縮荷重の適用に対する医薬剤形および個々の粒子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、医薬剤形および個々の粒子それぞ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。

【0353】

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 Z2.5」材料試験器であり、 $F_{max} = 2.5 \text{ kN}$ であり、最大延伸の1150mmを有し、1本のカラムと1個のスピンデルが設置され、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、testControl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）、 $F_{max} = 1 \text{ kN}$ 、直径=8mm、クラス0.5では10Nから、クラス1では2NからISO7500-1、DIN55350-18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 $F_{max} = 1.45 \text{ kN}$ ）（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BO70000S06である。

【0354】

好ましい実施形態において、医薬剤形および個々の粒子は、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。

【0355】

本発明の1個または複数の粒子は、好ましくは、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、乳鉢における摩砕、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、好ましくは、本発明の1個または複数の粒子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、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。

【0356】

本発明の1個または複数の粒子は、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、1個または複数の粒子の好ましい改変防止性は、1個または複数の粒子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、1個または複数の粒子は、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1個または複数の粒子は、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。

【0357】

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）医薬剤形および個々の粒子は、それぞれ、好ましくは、前記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。

【0358】

好ましい医薬剤形および個々の粒子は、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個々の粒子は、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個々の粒子は、それぞれ、許容可能な破断点伸びを有するものである。

【0359】

好ましい実施形態において、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、改変防止性であり、摩砕に対する抵抗力、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。

【0360】

改変防止性とは、好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子が、

(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、摩砕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。

【0361】

したがって、本発明の1個または複数の粒子は、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。

【0362】

好ましくは、薬理活性成分の持続性放出は、1個または複数の粒子に含有された持続性放出マトリックスにより達成され、この持続性放出マトリックスは、溶媒抽出に対する抵抗力、摩砕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。

【0363】

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粒子を指す。

【0364】

この点において、医薬剤形は、それ自体は乳鉢における摩砕またはハンマーを用いる破砕などの従来の方法により破砕されうる。しかし、医薬剤形に含有された1個または複数の粒子は、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。1個または複数の粒子は、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、それによって医薬剤形を改変防止性に行っている。

【0365】

更に、ハンマーまたは乳鉢を用いて医薬剤形の分断を試みると、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子は、互いに接着する傾向があり、それによって凝集体および凝集塊をそれぞれ形成し、未処理粒子よりも大きなサイズになる。

【0366】

好ましくは、1個または複数の粒子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。

【0367】

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、元々含有されていた薬理活性成分の、好ましくは45または40wt%以下、より好ましくは35wt%以下、なおより好ましくは30wt%以下、なおより好ましくは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。

10

【0368】

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。

【0369】

20

好ましくは、本発明の医薬剤形に含有されている1個または複数の粒子の持続性放出マトリックスは、摩砕に対する抵抗力を提供する。

【0370】

好ましくは、1個または複数の粒子が市販のコーヒーマイル、好ましくはBosch MKM6000、180W、Typ KM13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 ± 17.5 wt%、より好ましくは 42 ± 15 wt%、なおより好ましくは 42 ± 12.5 wt%、なおより好ましくは 42 ± 10 wt%、さらにより好ましくは 42 ± 7.5 wt%、最も好ましくは 42 ± 5 wt%、特に 42 ± 2.5 wt%が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。

【0371】

30

好ましくは、1個または複数の粒子が市販のコーヒーマイル、好ましくはBosch MKM6000、180W、Typ KM13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 ± 17.5 wt%、より好ましくは 57 ± 15 wt%、なおより好ましくは 57 ± 12.5 wt%、なおより好ましくは 57 ± 10 wt%、さらにより好ましくは 57 ± 7.5 wt%、最も好ましくは 57 ± 5 wt%、特に 57 ± 2.5 wt%が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。

【0372】

好ましくは、1個または複数の粒子が市販のコーヒーマイル、好ましくはBosch MKM6000、180W、Typ KM13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

【0373】

好ましくは、医薬剤形が市販のコーヒーマイル、好ましくはBosch MKM6000、180W、Typ KM13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 ± 17.5 wt%、より好ましくは 42 ± 15 wt%、なおより好ましくは 42 ± 12.5 wt%、なおより好ましくは 42 ± 10 wt%、さらにより好ましくは 42 ± 7.5 wt%、最も好ましくは 42 ± 5 wt%、特に 42 ± 2.5 wt

50

%が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。

【0374】

好ましくは、医薬剤形が市販のコーヒーマイル、好ましくはBosch MKM6000、180W、Type KM13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。

【0375】

好ましくは、医薬剤形が市販のコーヒーマイル、好ましくはBosch MKM6000、180W、Type KM13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 $50 \text{ wt} \%$ 、より好ましくは少なくとも $55 \text{ wt} \%$ 、なおより好ましくは少なくとも $60 \text{ wt} \%$ 、なおより好ましくは少なくとも $65 \text{ wt} \%$ 、さらにより好ましくは少なくとも $70 \text{ wt} \%$ 、最も好ましくは少なくとも $75 \text{ wt} \%$ 、特に少なくとも $80 \text{ wt} \%$ が、1.000mmのメッシュサイズを有する篩を通過しない。

【0376】

摩砕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。

【0377】

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マイルにより処理された後、摩砕された1個または複数の粒子および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、なおより好ましくは 65% を超える、なおより好ましくは 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、 $0.2 \sim 3.3 \text{ nm}$ 、より好ましくは $0.4 \sim 3.1 \text{ nm}$ 、最も好ましくは $0.6 \sim 2.9$ 、特に $0.7 \sim 2.8 \text{ nm}$ の範囲のサイズを有する。

【0378】

好ましい粒径分布 $P^1 \sim P^6$ を本明細書下記の表にまとめる。

【0379】

【表10】

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

【0380】

好ましくは、本発明の医薬剤形に含有されている1個または複数の粒子の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。

【0381】

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ビトロで試験して、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、存在する薬理活性成分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。

【0382】

好ましくは、模擬胃液における37℃でのインビトロ放出プロファイルを、37℃でのエタノール／模擬胃液（40vol%）におけるインビ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%）におけるインビトロ放出は、模擬胃液におけるインビ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%）におけるインビトロ放出は、模擬胃液におけるインビトロ放出と、+25%以下、より好ましくは+20%以下、なおより好ましくは+15%以下、なおより好ましくは+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。

【0383】

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（40vol%）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（40vol%）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うる。

【0384】

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、更なる薬理活性成分を含有しない、および／または医薬剤形に含有されている薬理活性成分の総量は、1個または複数の粒子に含有されている。

【0385】

別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、更なる薬理活性成分を含有する。好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分は、向精神作用を示さない。別の好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分は、WHOによるATC分類[M01A]、[M01C]、[N02B]および[N02C]から選択される。

【0386】

特に好ましい実施形態において、

(i) 薬理活性成分は、向精神効果を有する、および／または

(ii) 更なる薬理活性成分は、WHOによるATC分類[M01A]、[M01C]、[N02B]および[N02C]から選択される。

【0387】

好ましくは、更なる薬理活性成分は、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、グアセチサル、カルバサレートカルシウム、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、ネホパム、フルピルチン、ジコノチド、メトキシフルラン、ナビキシモルス、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、メチセルギド、リスリド、フルメドロキソン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、アルモトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ピゾチフェン、クロニジン、イブラゾクロム、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、フェンブフェン、ベノキサプロフェン、スプロフェン、ピルプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、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、フェブラゾン、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、金チオリング酸ナトリウム、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、ならびにこれらの混合物からなる群から選択される。

10

【0388】

好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分は、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。

【0389】

薬理活性成分と更なる薬理活性成分との好ましい組合せC¹～C³²を本明細書下記の表にまとめ、ここで薬理活性成分と更なる薬理活性成分は、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。

20

【0390】

【表11】

	A ₁	A ₂		A ₁	A ₂
C ¹	オキシコドン	イブプロフェン	C ⁹	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 ¹⁰	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 ¹¹	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 ¹²	ヒドロモルホン	パラセタモール
C ⁵	モルヒネ	イブプロフェン	C ¹³	モルヒネ	パラセタモール
C ⁶	タペンタドール	イブプロフェン	C ¹⁴	タペンタドール	パラセタモール
C ⁷	トラマドール	イブプロフェン	C ¹⁵	トラマドール	パラセタモール
C ⁸	ブブレノルフィン	イブプロフェン	C ¹⁶	ブブレノルフィン	パラセタモール
C ¹⁷	オキシコドン	ジクロフェナク	C ²⁵	オキシコドン	アセチルサリチル酸
C ¹⁸	オキシモルホン	ジクロフェナク	C ²⁶	オキシモルホン	アセチルサリチル酸
C ¹⁹	ヒドロコドン	ジクロフェナク	C ²⁷	ヒドロコドン	アセチルサリチル酸
C ²⁰	ヒドロモルホン	ジクロフェナク	C ²⁸	ヒドロモルホン	アセチルサリチル酸
C ²¹	モルヒネ	ジクロフェナク	C ²⁹	モルヒネ	アセチルサリチル酸
C ²²	タペンタドール	ジクロフェナク	C ³⁰	タペンタドール	アセチルサリチル酸
C ²³	トラマドール	ジクロフェナク	C ³¹	トラマドール	アセチルサリチル酸
C ²⁴	ブブレノルフィン	ジクロフェナク	C ³²	ブブレノルフィン	アセチルサリチル酸

30

【0391】

更なる薬理活性成分は、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、および医薬剤形が、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

【0392】

更なる薬理活性成分の総含有量は、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80wt%、さらにより好ましくは約1.0wt%～約50wt%、なおより好ましくは約1.5wt%～約30wt%、最も好ましくは約2.0wt%～20wt%の範囲である。

【0393】

好ましくは、更なる薬理活性成分の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、0.01～80wt%、より好ましくは0.1～50wt%、なおより好ましくは1～25wt

50

%の範囲内である。好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $20 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $20 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $20 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $20 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、特に $20 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $30 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $30 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $30 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $30 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、特に $30 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、 $40 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $40 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $40 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $40 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、特に $40 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて $50 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $50 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $50 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $50 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、特に $50 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて $60 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $60 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $60 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $60 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、特に $60 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

10

【0394】

医薬剤形それぞれにおける更なる薬理活性成分の総量は、制限されない。投与に適合されている更なる薬理活性成分の総量は、好ましくは $0.1 \text{ mg} \sim 2,000 \text{ mg}$ 、または $0.1 \text{ mg} \sim 1,000 \text{ mg}$ 、または $0.1 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$ の範囲、より好ましくは $1.0 \text{ mg} \sim 400 \text{ mg}$ の範囲、さらにより好ましくは $5.0 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$ の範囲、最も好ましくは $10 \text{ mg} \sim 250 \text{ mg}$ の範囲である。好ましい実施形態において、医薬剤形それぞれに含有されている更なる薬理活性成分の総量は、 $10 \sim 1,000 \text{ mg}$ 、より好ましくは $50 \sim 900 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $100 \sim 800 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $200 \sim 600 \text{ mg}$ 、最も好ましくは $250 \sim 500 \text{ mg}$ 、特に $300 \sim 400 \text{ mg}$ の範囲内である。別の好ましい実施形態において、医薬剤形それぞれに含有されている更なる薬理活性成分の総量は、 $10 \sim 500 \text{ mg}$ 、より好ましくは $12 \sim 450 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $14 \sim 400 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $16 \sim 350 \text{ mg}$ 、最も好ましくは $18 \sim 325 \text{ mg}$ 、特に $20 \sim 300 \text{ mg}$ の範囲内である。

20

【0395】

好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分は、更なる賦形剤および医薬剤形のそれぞれに、 $7.5 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $10 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $20 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $30 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $40 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $50 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $60 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $70 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $80 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $90 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $100 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $110 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $120 \pm 5 \text{ mg}$ 、 130 ± 5 、 $140 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $150 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $160 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $170 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $180 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $190 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $200 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $210 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $220 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $230 \pm 5 \text{ mg}$ 、 $240 \pm 5 \text{ mg}$ または $250 \pm 5 \text{ mg}$ の量で含有されている。別の好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分は、医薬剤形のそれぞれに、 $5 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $7.5 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $10 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $15 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $20 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $25 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $30 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $35 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $40 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $45 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $50 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $55 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $60 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $65 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $70 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $75 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $80 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $85 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $90 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $95 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $100 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $105 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $110 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $115 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $120 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $125 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $130 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $135 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $140 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $145 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $150 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $155 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $160 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $165 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $170 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $175 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $180 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $185 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $190 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $195 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $200 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $205 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $210 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $215 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $220 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $225 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $230 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $235 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $240 \pm 2.5 \text{ mg}$ 、 $245 \pm 2.5 \text{ mg}$ または $250 \pm 2.5 \text{ mg}$ の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、更なる薬理活性成分は、医薬剤形のそれぞれに、 $250 \pm 10 \text{ mg}$

30

40

50

、 $275 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $300 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $325 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $350 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $375 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $400 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $425 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $450 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $475 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $500 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $525 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $550 \pm 10 \text{ mg}$ 、 $575 \pm 10 \text{ mg}$ または $600 \pm 10 \text{ mg}$ の量で含有されている。

【0396】

特に好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分は、パラセタモール（アセトアミノフェン）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 $100 \sim 600 \text{ mg}$ 、より好ましくは $150 \sim 550 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $200 \sim 500 \text{ mg}$ 、最も好ましくは $250 \sim 450 \text{ mg}$ 、特に $275 \sim 400 \text{ mg}$ の量で医薬剤形に含有されている。

10

【0397】

別の特に好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分は、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 $100 \sim 600 \text{ mg}$ 、より好ましくは $150 \sim 550 \text{ mg}$ 、なおより好ましくは $200 \sim 500 \text{ mg}$ 、最も好ましくは $250 \sim 450 \text{ mg}$ 、特に $275 \sim 400 \text{ mg}$ の量で医薬剤形に含有されている。

【0398】

好ましい実施形態において、薬理活性成分の総含有量と、更なる薬理活性成分の総含有量との相対的な重量比は、 $(8 \pm 1) : 1$ 、より好ましくは $(7 \pm 1) : 1$ 、なおより好ましくは $(6 \pm 1) : 1$ 、なおより好ましくは $(5 \pm 1) : 1$ 、さらにより好ましくは $(4 \pm 1) : 1$ 、最も好ましくは $(3 \pm 1) : 1$ 、特に $(2 \pm 1) : 1$ の範囲内である。

20

【0399】

なお別の好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分の総含有量と、薬理活性成分の総含有量との相対的な重量比は、 $(8 \pm 1) : 1$ 、より好ましくは $(7 \pm 1) : 1$ 、なおより好ましくは $(6 \pm 1) : 1$ 、なおより好ましくは $(5 \pm 1) : 1$ 、さらにより好ましくは $(4 \pm 1) : 1$ 、最も好ましくは $(3 \pm 1) : 1$ 、特に $(2 \pm 1) : 1$ の範囲内である。

【0400】

好ましくは、医薬剤形は、更なる薬理活性成分の即時放出を提供する。

【0401】

好ましくは、生理学的な条件下において、医薬剤形は、5分後に少なくとも10%、10分後に少なくとも20%、15分後に少なくとも30%、20分後に少なくとも40%、30分後に少なくとも60%、40分後に少なくとも70%、50分後に少なくとも80%、60分後に少なくとも90%または99%の更なる薬理活性成分を放出した。

30

【0402】

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、以下の条件下において測定される。シンカーを備えていないパドル装置、 50 rpm 、 $37 \pm 5^\circ\text{C}$ 、 600 mL の模擬腸液 $\text{pH} 6.8$ （リン酸緩衝液）または $\text{pH} 4.5$ 。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 、 $37 \pm 5^\circ\text{C}$ 、 600 mL の 0.1 N HCl 、または 600 mL の SIF sp ($\text{pH} 6.8$)、または 600 mL の $0.1 \text{ N HCl} + 40\%$ エタノールによって決定される。

40

【0403】

特に好ましい実施形態では、ヨーロッパ薬局方に準じたバスケット方法を 75 rpm で使用する、 600 mL の 0.1 N HCl 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、医薬剤形は、医薬剤形に元々含有されていた A_2 の総量に対して、少なくとも60%、より好ましくは少なくとも65%、なおより好ましくは少なくとも70%、なおより好ましくは少なくとも75%、さらにより好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも90%、または少なくとも95%、または少なくとも99%の更なる薬理活性成分を放出した。

50

【0404】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子のほかに、医薬剤形は、1個または複数の粒子の外に、カプセル材料および／または他の添加剤などの更なる賦形剤を典型的に含有する。

【0405】

好ましくは、更なる賦形剤の含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、少なくとも2.5wt%、少なくとも5wt%、少なくとも7.5wt%または少なくとも10wt%；少なくとも12.5wt%、少なくとも15wt%、少なくとも17.5wt%または少なくとも20wt%；少なくとも22.5wt%、少なくとも25wt%、少なくとも27.5wt%または少なくとも30wt%；少なくとも32.5wt%、少なくとも35wt%、少なくとも37.5wt%または少なくとも40wt%；より好ましくは少なくとも42.5wt%、少なくとも45wt%、少なくとも47.5wt%または少なくとも50wt%；なおより好ましくは少なくとも52.5wt%、少なくとも55wt%、少なくとも57.5wt%または少なくとも60wt%；なおより好ましくは少なくとも62.5wt%、少なくとも65wt%、少なくとも67.5wt%または少なくとも70wt%；最も好ましくは少なくとも72.5wt%、少なくとも75wt%、少なくとも77.5wt%または少なくとも80wt%；特に少なくとも82.5wt%、少なくとも85wt%、少なくとも87.5wt%または少なくとも90wt%である。

10

【0406】

好ましくは、更なる賦形剤の含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて、最大で90wt%、最大で87.5wt%、最大で85wt%または最大で82.5wt%；より好ましくは最大で80wt%、最大で77.5wt%、最大で75wt%または最大で72.5wt%；なおより好ましくは最大で70wt%、最大で67.5wt%、最大で65wt%または最大で62.5wt%；なおより好ましくは最大で60wt%、最大で57.5wt%、最大で55wt%または最大で52.5wt%；最も好ましくは最大で50wt%、最大で47.5wt%、最大で45wt%または最大で42.5wt%；特に最大で40wt%、最大で37.5wt%または最大で35wt%である。

20

【0407】

好ましくは、医薬剤形における1個または複数の粒子と更なる賦形剤との相対的な重量比は、1個または複数の粒子の総重量および更なる賦形剤の総重量に基づいて、1:10~10:1、より好ましくは1:8~8:1、なおより好ましくは1:7~6:1、さらにより好ましくは1:6~5:1、なおより好ましくは1:5~4:1、最も好ましくは1:4~3:1、特に1:3~2:1、または1:2~1:1である。

30

【0408】

更なる賦形剤は、任意選択で従来の医薬賦形剤を含むことができる。

【0409】

好ましくは、更なる賦形剤は、1つまたは複数の増量剤または結合剤を含む。多くの増量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、「増量剤／結合剤」は、増量剤、結合剤またはその両方として適する任意の賦形剤を指す。したがって、更なる賦形剤は、好ましくは増量剤／結合剤を含む。

40

【0410】

好ましい増量剤（＝増量剤／結合剤）は、二酸化ケイ素（例えば、Aerosil（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）、ExCel（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、Emdex（登録商標））；ラクトース（例えば、Fast-Flow Lactose（登録商標）、Lu

50

dipress (登録商標)、Pharmaceutical dosage form tose (登録商標)、Zeparox (登録商標) ; ポリビニルピロリドン (PVP) (例えば、Kollidone (登録商標)、Polyplasdone (登録商標)、Polydone (登録商標)) ; サッカロース (例えば、Nu-Tab (登録商標)、Sugar Tab (登録商標)) ; マグネシウム塩 (例えば、 $MgCO_3$ 、 MgO 、 $MgSiO_3$) ; 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) ET、Starch (登録商標) 1500) からなる群から選択される。好ましい結合剤は、アルギン酸塩、キトサンおよび上記に記述された増量剤 (= 増量剤 / 結合剤) のいずれかからなる群から選択される。

【0411】

幾つかの増量剤 / 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、更なる賦形剤は、二酸化ケイ素などの滑剤を含む。

【0412】

好ましい実施形態において、更なる賦形剤における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の含有量は、更なる賦形剤の総重量に基づいて $50 \pm 25 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $50 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $50 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $50 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $50 \pm 7.5 \text{ wt } \%$ 、特に $50 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。別の好ましい実施形態において、更なる賦形剤における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の含有量は、更なる賦形剤の総重量に基づいて $65 \pm 25 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $65 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $65 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $65 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $65 \pm 7.5 \text{ wt } \%$ 、特に $65 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。なお別の好ましい実施形態において、更なる賦形剤における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の含有量は、更なる賦形剤の総重量に基づいて $80 \pm 19 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $80 \pm 17.5 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $80 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $80 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $80 \pm 7.5 \text{ wt } \%$ 、特に $80 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。別の好ましい実施形態において、更なる賦形剤における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の含有量は、更なる賦形剤の総重量に基づいて $90 \pm 9 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $90 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $90 \pm 7 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $90 \pm 6 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $90 \pm 5 \text{ wt } \%$ 、特に $90 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0413】

好ましい実施形態において、医薬剤形における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて $25 \pm 24 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $25 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $25 \pm 16 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $25 \pm 12 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $25 \pm 8 \text{ wt } \%$ 、特に $25 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。別の好ましい実施形態において、医薬剤形における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて $30 \pm 29 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $30 \pm 25 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $30 \pm 20 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $30 \pm 15 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $30 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $30 \pm 5 \text{ wt } \%$ の範囲内である。なお別の好ましい実施形態において、医薬剤形における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて $35 \pm 34 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $35 \pm 28 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $35 \pm 22 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $35 \pm 16 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $35 \pm 10 \text{ wt } \%$ 、特に $35 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。別の好ましい実施形態において、医薬剤形における増量剤 / 結合剤または増量剤 / 結合剤の混合物の総含有量は、医薬剤形の総重量に基づいて $40 \pm 39 \text{ wt } \%$ 、より好ましくは $40 \pm 32 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $40 \pm 25 \text{ wt } \%$ 、なおより好ましくは $40 \pm 18 \text{ wt } \%$ 、最も好ましくは $40 \pm 11 \text{ wt } \%$ 、特に $40 \pm 4 \text{ wt } \%$ の範囲内である。

【0414】

好ましくは、増量剤 / 結合剤は、更なる賦形剤に含有されているが、本発明の医薬剤形

の1個または複数の粒子には含有されていない。

【0415】

好ましくは、更なる賦形剤は、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）；Precirol（登録商標）；Precirol（登録商標）Atos；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、1つまたは複数の希釈剤または滑沢剤を含む。ステアリン酸マグネシウムが特に好ましい。好ましくは、更なる賦形剤における滑沢剤の含有量は、更なる賦形剤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10.0wt%、より好ましくは最大で7.5wt%、なおより好ましくは最大で5.0wt%、なおより好ましくは最大で2.0wt%、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0.5wt%である。

10

【0416】

好ましくは、更なる賦形剤は、好ましくはカルメロースおよびその塩、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム（sodium carboxymethyl starch）、デンプングリコール酸ナトリウム（sodium starch glycolate）、部分アルファ化デンプンおよび低置換ヒドロキシプロプルセルロースからなる群から選択される1つまたは複数の崩壊剤を含む。クロスカルメロースが特に好ましい。好ましくは、更なる賦形剤における崩壊剤の含有量は、更なる賦形剤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20.0wt%、より好ましくは最大で15wt%、なおより好ましくは最大で12.5wt%、なおより好ましくは最大で10wt%、さらにより好ましくは最大で8.0wt%、最も好ましくは6.0wt%～8.0wt%の範囲内である。

20

【0417】

好ましくは、更なる賦形剤は、好ましくはLutrol F68などのポロキサマーからなる群から選択される1つまたは複数の分散剤または湿潤剤を含む。好ましくは、更なる賦形剤における分散剤または湿潤剤の含有量は、更なる賦形剤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50wt%、より好ましくは最大で45wt%、なおより好ましくは最大で40wt%、なおより好ましくは最大で35wt%、さらにより好ましくは最大で30wt%、最も好ましくは最大で30wt%以内である。

30

【0418】

特に好ましい実施形態において、更なる賦形剤は、増量剤／結合剤と滑沢剤、任意選択で崩壊剤と、任意選択で分散剤／湿潤剤との組合せを含む。

【0419】

本発明の医薬剤形の更なる賦形剤は、当該技術分野において慣用の他の賦形剤、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、これらの賦形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。

【0420】

しかし、好ましい実施形態において、更なる薬理活性成分のほかに、本発明の医薬剤形の更なる賦形剤は、1つまたは複数の崩壊剤、1つまたは複数の増量剤／結合剤および1つまたは複数の滑沢剤からなり、その他の構成要素を含有しない。

40

【0421】

特に好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形の更なる賦形剤は、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。

【0422】

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形の更なる賦形剤は、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。更なる賦形剤が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、更なる賦形剤の総重量に対

50

して、好ましくは30wt%以下、より好ましくは25wt%以下、なおより好ましくは20wt%以下、なおより好ましくは15wt%以下、さらにより好ましくは10wt%以下、最も好ましくは5.0wt%以下、特に1.0wt%以下である。

【0423】

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、埋め込まれた微粒子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。

10

【0424】

好ましくは更なる賦形剤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。

20

【0425】

任意選択の賦形剤は、エタノール水溶液への用量ダンピングに対する任意の実質的な抵抗力を、好ましくは更なる賦形剤に付与しない。この実施形態によると、更なる賦形剤は、ポリアルキレンオキシド、非イオン性アクリルポリマーまたはロウ状材料などの、エタノール水溶液への用量ダンピングに対する任意の有意な抵抗力を更なる賦形剤に付与する任意の化合物を、好ましくは含有しない。

【0426】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、更なる賦形剤により形成される外側マトリックス材料内に組み込まれていてもよい。巨視的な観点から、更なる賦形剤により形成される外側マトリックス材料は、好ましくは、1個または複数の粒子が埋め込まれている連続相を形成する。好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、更なる賦形剤により形成される外側マトリックス材料内に不連続相を形成する。

30

【0427】

定義の目的において、「外側マトリックス材料」は、好ましくは更なる賦形剤であり、したがって、任意選択で存在する更なる薬理活性成分および任意選択で存在する上記に既に記載された従来の医薬賦形剤を好ましくは含む。

【0428】

好ましい実施形態において、更なる賦形剤は、更なる薬理活性成分から本質的になり、すなわち、更なる賦形剤は、任意の医薬賦形剤を含まない。この実施形態によると、医薬剤形は、1個または複数の粒子が充填され、粉末状であっても、凝塊、例えば顆粒化していてもよく、好ましくは更なる賦形剤を外側マトリックス材料として形成している更なる薬理活性成分が充填されている、好ましくはカプセル剤である。

40

【0429】

好ましくは、外側マトリックス材料は、均一の粉末状または凝集性の塊であり、好ましくは、1個または複数の粒子が埋め込まれている固体構成要素の均一混合物である。この実施形態によると、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、好ましくは空間的に互いに離されている。薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子の表面は、互いに接触している、または少なくとも非常に近接していることが可能であるが、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポ

50

リマーを含有する複数の粒子を、好ましくは、医薬剤形内の単一連続凝集性塊とみなすことはできない。

【0430】

換言すると、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する粒子が、更なる賦形剤により形成された外側マトリックス材料に含有されている場合、本発明の医薬剤形は、1個または複数の粒子を第1の種類の体積要素として、更なる賦形剤により形成された外側マトリックス材料を、1個または複数の粒子の粒子を形成する材料と異なり、好ましくは持続性放出マトリックスを含有しない第2の種類の体積要素として、好ましくは含む。

【0431】

1個または複数の粒子が、更なる賦形剤により形成された外側マトリックス材料に含有される場合、1個または複数の粒子と外側マトリックス材料との相対的な重量比は、特に制限されない。好ましくは、前記相対的な重量比は、 $1:2.00 \pm 1.75$ 、より好ましくは $1:2.00 \pm 1.50$ 、なおより好ましくは $1:1.00 \pm 1.00$ 、最も好ましくは $1:1.00 \pm 0.75$ 、特に $1:1.00 \pm 0.50$ の範囲内である。

【0432】

更なる賦形剤は、次に、粒子状の形態でもありうる。しかし更なる賦形剤が粒子状の形態である場合、粒子は、好ましくは熱成形されず、好ましくは生理学的に許容可能なポリマーを含有しない。更なる賦形剤が、粒子状の形態である場合、粒子は、顆粒化および圧縮などの、粉末混合物からの凝集体および凝集塊の調製のための従来の方法により好ましくは得られる。

【0433】

好ましくは、医薬剤形の破壊強さは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子の破壊強さを下回る。

【0434】

更なる賦形剤が、自由流動性粉末としてではなく、圧縮、顆粒化、凝固、そうでなければ凝塊された材料の構成要素として存在する場合、更なる賦形剤を含有するそのような材料の破壊強さを、決定することができる。好ましくは、更なる賦形剤は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子よりも低い破壊強さを示す。典型的には、更なる賦形剤の破壊強さは、従来の剤形の破壊強さと比較して増加しておらず、すなわち、 200 N をはるかに下回る。更なる賦形剤が粉末状である場合、粉末の「破壊強さ」は、従来の方法で測定することができないほど低い。したがって、本明細書の目的において、粉末の破壊強さは「 0 ニュートン」とみなすべきである。更なる賦形剤の破壊強さを「 0 ニュートン」と定量化する場合、更なる賦形剤は、典型的には（自由流動性）粉末の形態で存在し、更なる賦形剤の破壊強さを「 0 ニュートン」を超える値で定量化する場合、このことは、これらの実施形態によると、更なる賦形剤が、顆粒化、圧縮、凝固、そうでなければ凝塊された物質の形態により、少なくとも幾らかの最低限の程度で存在するが、（自由流動性）粉末として存在しないことを示唆している。

【0435】

更なる賦形剤が、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子が充填されているカプセルの材料に含有されている場合、賦形剤の破壊強さは、カプセルの充填物が追加の賦形剤を含むかにかかわらず、カプセルの破壊強さとして考慮されるべきである。

【0436】

好ましい実施形態において、更なる賦形剤は、 0 N から最大で 500 N の範囲内の破壊強さを示す。好ましくは、更なる賦形剤は、 $0\text{ N} \sim 450\text{ N}$ 、より好ましくは $0\text{ N} \sim 400\text{ N}$ 、なおより好ましくは $0\text{ N} \sim 350\text{ N}$ 、なおより好ましくは $0\text{ N} \sim 300\text{ N}$ 、最も好ましくは $0\text{ N} \sim 250\text{ N}$ 、特に $0\text{ N} \sim 200\text{ N}$ の範囲内の破壊強さを示す。

【0437】

好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する少なくとも

10

20

30

40

50

1個または複数の粒子は、医薬剤形の更なる賦形剤よりも高い破壊強さを示す。

【0438】

好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子の破壊強さは、更なる賦形剤の破壊強さより、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、さら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。

【0439】

好ましい実施形態において、

(i) 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、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、さら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

(ii) 更なる賦形剤は、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、さら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。

【0440】

薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子と更なる賦形剤との異なる破壊強さのため、本発明の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-of-force) ダイアグラムを得ることができ、ディスタンスフォースダイアグラムの第1のプラットフォームには、更なる賦形剤が破断したときに到達し、ディスタンスフォースダイアグラムの第2のプラットフォームには、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子が破断したときに到達する。しかし更なる賦形剤が粉末状の形態で存在する場合、「第1のプラットフォーム」は、ベースラインに相当し、すなわち目に見えない。更に、破壊強さ試験器の測定上限に応じて、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、前記の上限に到達したときに破断しないこともある。

【0441】

好ましい実施形態において、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、1個または複数の粒子および任意選択で更なる賦形剤を含む医薬剤形の全体よりも高い破壊強さを示す。この実施形態によると、医薬剤形の破壊強さは、医薬剤形を2つ以上の破片に破断するために必要な力の量と好ましくは定義され、ここで前記破片は、好ましくは依然として無傷の1個または複数の粒子を含有している。

【0442】

好ましくは、1個または複数の粒子の破壊強さは、1個または複数の粒子および任意選択で更なる賦形剤を含む医薬剤形の破壊強さより、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、さら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。

【0443】

本発明の別の態様は、医薬剤形を製造するプロセスであって、

(i) 薬理活性成分および天然または合成の生理学的に許容可能なポリマーを含む1個または複数の粒子を熱成形するステップと、

(ii) 更なる薬理活性成分を含む少なくとも1つの更なる賦形剤を提供するステップと、

(iii) 少なくとも1個または複数の粒子と少なくとも1つの更なる賦形剤を組み合わせるステップとを含むプロセスに関する。

【0444】

好ましい実施形態において、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子は、熱成形される。この実施形態によると、1個または複数の粒子は、好ましくは溶融押し出しされる。

【0445】

熱成形とは、好ましくは、1個または複数の粒子の製造の過程において、塊が、周囲温度を超える温度、好ましくは少なくとも30℃、少なくとも40℃、少なくとも50℃、少なくとも60℃、少なくとも70℃または少なくとも80℃に加熱され、したたる形態ではなく、好ましくは凝集を生じるのに十分な圧力、好ましくは少なくとも10バールまたは少なくとも30バールの圧力で圧縮されることを意味する。圧縮力は、熱の適用の前、間または後に加えることができる。

10

【0446】

1個または複数の粒子、好ましくは溶融押出により、好ましくは熱成形されるが、第1のステップにおいて従来の圧縮により製造され、次に第2のステップにおいて持続性放出マトリックス材料の軟化温度を超えて加熱されて、破壊抵抗性の硬化圧縮体、すなわち粒子を形成する、圧縮体の高温または加熱下でのプレス成形などの他の熱成形方法も有用でありうる。この点において、熱成形とは、熱を適用する後、前または間に塊を形成または成形することを好ましくは意味する。好ましい実施形態において、熱成形は、熱溶融押出により実施される。

【0447】

20

好ましい実施形態において、熱溶融押出は、二軸スクリュウ押出機を用いて実施される。溶融押出は、好ましくはモノリスに切断され、次に任意選択で圧縮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、圧縮は、ダイおよびパンチを用いて、好ましくは、溶融押出によって得られるモノリスの塊から達成される。溶融押出によって得られる場合、圧縮ステップは、周囲温度、すなわち、20～25℃の範囲の温度を示すモノリスの塊により好ましくは実施される。

【0448】

押出により得られるストランドを、圧縮ステップにそのまま付すことができる、または圧縮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、押出モノリスおよび粒子それぞれへの単体化は、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。

30

【0449】

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、EP-A 240906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ーロールの間に通過させ、1個または複数の粒子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縮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、二軸スクリュウ押出機を用いて実施される。

40

【0450】

本発明の好ましいモノリスまたは粒子状の1個または複数の粒子は、異なるプロセスによって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、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（

50

特許文献6)、WO2006/002886(特許文献7)、WO2006/082097(特許文献8)、およびWO2006/082099(特許文献9)を参照することができる。

【0451】

一般に、本発明の薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子の生成方法は、好ましくは以下のステップ:

(a) 全ての成分を混合するステップ;

(b) 任意選択で、好ましくは、ステップ(a)で得た混合物に熱および/または力を適用することによって、ステップ(a)で得た混合物を予備成形するステップであって、供給される熱の分量が、好ましくは持続性放出マトリックス材料、好ましくは生理学的に許容可能なポリマーを軟化点まで加熱するのに好ましくは十分ではない、ステップ;

(c) 熱および力を適用することによって混合物を硬化するステップであって、力を適用する間および/または前および/または後に熱を供給することが可能であり、供給される熱の分量が、好ましくは持続性放出マトリックス材料、好ましくは生理学的に許容可能なポリマーを少なくとも軟化点まで加熱するのに十分であり、その後、材料を冷却させ、力を取り除くことが可能である、ステップ;ならびに

(d) 任意選択で、硬化混合物を単体化するステップを含む。

【0452】

熱は、例えば接触により、もしくは熱風などの高温ガスを用いて、または超音波の助けを借りて直接的に、あるいは摩擦および/または剪断により間接的に供給することができる。力を適用することができる、ならびに/あるいはモノリスまたは粒子を、例えば、直接形成することにより、または適切な押出機の助けを借りて、特に一軸もしくは二軸スクリュウを備えたスクリュウ押出機(それぞれ、一軸スクリュウ押出機および二軸スクリュウ押出機)を用いて、もしくは遊星歯車押出機を用いて、成形することができる。

【0453】

粒子の最終成形は、熱および力を適用する混合物の硬化の際に(ステップ(c))または後のステップ(ステップ(e))において、提供されうる。両方の場合において、全ての構成成分の混合物は、好ましくは可塑性の状態であり、すなわち、好ましくは成形は、持続性放出マトリックス材料の少なくとも軟化点を超える温度で実施される。しかし、より低い温度、例えば周囲温度での押出も可能であり、好ましいこともある。

【0454】

本発明の薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子を製造する特に好ましいプロセスは、熱溶融押出を伴う。このプロセスにおいて、1個または複数の粒子は、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。

【0455】

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持続性放出マトリックス材料、好ましくは生理学的に許容可能なポリマー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、1個または複数の粒子のモノリスまたは粒子に形成されること
によって特徴付けられる。

【0456】

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。

【0457】

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、剪断混合機または強制混合機でありうる。

【0458】

持続性放出マトリックス材料の少なくとも軟化点まで押出機において加熱された、好ましくは溶融した混合物は、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。

【0459】

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ウ押出機の使用を必要とする。二軸スクリュウを備えたスクリュウ押出機（二軸スクリュウ押出機）が特に好ましい。

【0460】

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。

【0461】

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%、なおより好ましくは最大で1.5wt%、なお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。

【0462】

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、持続性放出マトリックス材料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1.0kg～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～3.5kg/時間である。別の好ましい実施形態において、処理量は4～15kg/時間である。

【0463】

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、スクリュウの配置、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。

【0464】

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。

【0465】

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、平坦（フィルム）、丸形、長方形または楕円形の断面を示すことができ、丸形断面は、押出粒子では好ましくは $0.1\text{ mm} \sim 2\text{ mm}$ の直径を有し、押出モノリス医薬剤形ではより大きな直径を有する。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持続性放出マトリックス材料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°C 未満、好ましくは 150°C 未満であるが、少なくとも持続性放出マトリックス材料の軟化温度に調整される。典型的な押出温度は、 120°C および 150°C である。

【0466】

好ましい実施形態において、押出機のトルクは、 $30 \sim 95\%$ 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、スクリュウの配置、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。

【0467】

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。

【0468】

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。

【0469】

例えば、押出は、スクリュウの直径が 18 または 27 mm の二軸スクリュウ押出機 ZSE18 型または ZSE27 型（Leistritz, Nuernberg, Germany）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ウを使用することができる。1つの丸形の穴、またはそれぞれ 0.2 、 0.3 、 0.4 、 0.5 、 0.6 、 0.7 、 0.8 、 0.9 、 1.0 、 2.0 、 3.0 、 4.0 、 5.0 もしくは 0.6 mm 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。スクリュウの回転速度： 120 Upm ；送達速度 ZSE18 では 2 kg/時間 または ZSE27 では 8 kg/時間 ；生成物温度：ダイの前方では 125°C およびダイの後方では 135°C ；ならびにジャケット温度： 110°C 。真空ポンプを備えた別の適切な押出機は、Thermo Scientific* Pharma 16 HME ホットメルト二軸スクリュウ押出機である。

【0470】

好ましくは、押出は二軸スクリュウ押出機または遊星歯車押出機を用いて実施され、二軸スクリュウ押出機（共回転または二重反転）が特に好ましい。

【0471】

好ましくは、本発明の薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有するモノリスまたは粒子状の1個または複数の粒子は、押出機の助けを借りて熱成形により好ましくは生成され、押出物に必然的な変色が観察されない。

【0472】

本発明の好ましくはモノリスまたは粒子状の1個または複数の粒子の調製プロセスは、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、不良品の量を低く保つことができる。

【0473】

好ましくは、本発明の1個または複数の粒子を、「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、ペレット化粒子または医薬剤形が、

- ・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、
- ・回転顆粒化 (rotogranulation)、
- ・熱熔融押出、
- ・低熔融材料の球形化 (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。

【0474】

したがって、「押出ペレット」は、熱熔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。

【0475】

「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ス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、後に球形化されうる円筒形押出物を典型的に生じる。

【0476】

「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」と同等であると考えないであろう。

【0477】

本発明の医薬剤形は、任意の従来の方法によって、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子、ならびに更なる賦形剤から調製することができる。

【0478】

医薬剤形が圧縮により調製される場合、1個または複数の粒子は、好ましくは、外側マトリックス材料としての更なる賦形剤の材料と混合、例えばブレンドおよび／または顆粒化（例えば、湿式顆粒化）され、得られたミックス（例えば、ブレンドまたは顆粒）は、次に、カプセルに充填される、または好ましくは成型型に圧縮されて、医薬剤形を形成する。本明細書に記載されているモノリスまたは粒子が、溶融顆粒化（例えば、脂肪アルコール、および／もしくは水溶性ロウ、および／もしくは水不溶性ロウを使用する）、または高剪断顆粒化、続く圧縮などの他のプロセスを使用して、マトリックスに組み込まれることも想定される。

【0479】

本発明の医薬剤形が、偏心プレスを用いて製造される場合、圧縮力は、好ましくは5～15 kNの範囲内である。本発明の医薬剤形が、回転プレスを用いて製造される場合、圧

縮力は、好ましくは5～40 kNの範囲内であり、ある特定の実施形態では>25 kNであり、他の実施形態では約13 kNである。

【0480】

本発明の別の態様は、上記に記載された方法のいずれかにより得られる医薬剤形に関する。

【0481】

本発明の医薬剤形の例には、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、ペレット剤、フィルム剤、サッシュ剤、発泡剤、粉末剤などが含まれるが、これらに限定されない。

【0482】

好ましい実施形態において、医薬剤形は、カプセル剤、糖コーティング錠剤、乾燥コーティング錠剤、マントル錠剤および層状錠剤からなる群から選択される。

10

【0483】

本発明の特に好ましい実施形態において、組成物は、カプセル剤に製剤される。この実施形態によると、医薬剤形は、硬または軟ゼラチンカプセル剤を含む。

【0484】

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、本発明の医薬剤形を、代替的に、頬側、舌上、直腸内または膣内投与に適合させることができる。植込錠も可能である。

20

【0485】

本発明の医薬剤形は、好ましくは0.01～1.5 gの範囲、より好ましくは0.05～1.2 gの範囲、なおより好ましくは0.1 g～1.0 gの範囲、なおより好ましくは0.2 g～0.9 gの範囲、最も好ましくは0.3～0.8 gの範囲の総重量を有する。好ましい実施形態において、医薬剤形の総重量は、 600 ± 450 mg、より好ましくは 600 ± 300 mg、なおより好ましくは 600 ± 200 mg、なおより好ましくは 600 ± 150 mg、最も好ましくは 600 ± 100 mg、特に 600 ± 50 mgの範囲内である。

【0486】

改変防止医薬剤形の総重量は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む1個または複数の粒子の総重量よりも大きい。

30

【0487】

好ましくは、医薬剤形の総重量は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む1個または複数の粒子の総重量よりも、少なくとも2 mg、または少なくとも5 mg、または少なくとも10 mg、または少なくとも15 mg、または少なくとも20 mg、または少なくとも25 mg；より好ましくは少なくとも30 mg、または少なくとも35 mg、または少なくとも40 mg、または少なくとも45 mg、または少なくとも50 mg；なおより好ましくは少なくとも55 mg、または少なくとも60 mg、または少なくとも65 mg、または少なくとも70 mg、または少なくとも75 mg；なおより好ましくは少なくとも80 mg、または少なくとも85 mg、または少なくとも90 mg、または少なくとも95 mg、または少なくとも100 mg；さらにより好ましくは少なくとも105 mg、または少なくとも110 mg、または少なくとも115 mg、または少なくとも120 mg、または少なくとも125 mg；最も好ましくは少なくとも130 mg、または少なくとも135 mg、または少なくとも140 mg、または少なくとも145 mg、または少なくとも150 mg；特に少なくとも155 mg、または少なくとも160 mg、または少なくとも165 mg、または少なくとも170 mg、または少なくとも175 mg 大きい。

40

【0488】

好ましくは、医薬剤形の総体積は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む1個または複数の粒子の総体積よりも大きい。

50

【0489】

好ましくは、医薬剤形の総体積は、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子の総体積よりも、少なくとも1vol%または少なくとも2vol%、より好ましくは少なくとも3vol%または少なくとも4vol%、なおより好ましくは少なくとも5vol%または少なくとも6vol%、なおより好ましくは少なくとも7vol%または少なくとも8vol%、さらにより好ましくは少なくとも9vol%または少なくとも10vol%、最も好ましくは少なくとも11vol%または少なくとも12vol%、特に少なくとも13vol%または少なくとも14vol%大きい。

【0490】

10

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、カプセル剤、より好ましくは硬カプセル剤、最も好ましくは硬ゼラチンカプセル剤である。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、より特定のには約5mm～約23mm、更により特定のには約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、より特定のには約5mm～約23mm、さらにより特定のには約7mm～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、さらにより特定のには3.0mm～約9.0mm、より更に特定のには約4.0mm～約8.0mmの厚さを有する。

【0491】

20

別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、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、より特定のには約5mm～約23mm、さらにより特定のには約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、さらにより特定のには3.0mm～約9.0mm、より更に特定のには約4.0mm～約8.0mmの厚さを有する。

【0492】

好ましくは、本発明の医薬剤形は、それぞれ薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有するn個の粒子を含み、前記n個の粒子は、それぞれ、 $(10 \pm 7)/n$ 、より好ましくは $(10 \pm 6)/n$ mg、なおより好ましくは $(10 \pm 5)/n$ mm、なおより好ましくは $(10 \pm 4)/n$ mm、さらにより好ましくは $(10 \pm 3)/n$ mm、最も好ましくは $(10 \pm 2)/n$ mm、特に $(10 \pm 1)/n$ mmの範囲内の長さを有し、ここでnは、好ましくは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である。

30

【0493】

なお別の好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、長方形の医薬剤形である。この実施形態の医薬剤形は、約1mm～約30mm、特に約2mm～約25mmの範囲、より特定のには約5mm～約23mm、さらにより特定のには約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2mm～約25mmの範囲、より特定のには約5mm～約23mm、さらにより特定のには約7mm～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、さらにより特定のには3.0mm～約9.0mm、より更に特定のには約4.0mm～約8.0mmの厚さを好ましくは有する。

40

【0494】

好ましくは、本発明の医薬剤形は、フィルムの形態ではない。

【0495】

本発明の医薬剤形は、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。好ましい実施形態において、本発明のコーティング医薬剤形はモノリスである。コーティングは、好ましくは医薬剤形が形成された後に適用される。コーティングは、硬化プロセスの前または後に適用することができる。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

50

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。

【0496】

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。

10

【0497】

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、本発明の医薬剤形が溶解しないで胃を通過し、活性化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。

【0498】

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もできる。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（films moothener）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医薬剤形は、最初にコアを作製し、続いて前記コア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。

20

【0499】

好ましくは、コーティングは更なる薬理活性成分を含有せず、より好ましくは、コーティングはいずれの薬理活性成分も含有しない。

30

【0500】

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、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、掻痒、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 Inhaltstoffe」、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。

40

【0501】

本発明の医薬剤形は、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

50

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 (nalide)、ナルメキソン (nalmeoxone)、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 (promethacine)、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)、ズクロペンチキソール、フルペンチキソール、プロチペンジル、ゾテピン、ベンペリドール、ピバンペロン、メルペロンおよびブロムペリドールを含む群のうちから選択される化合物を好ましくは含有しない。

10

【0502】

本発明の医薬剤形は、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。

20

【0503】

最後に、本発明の医薬剤形は、好ましくは、苦味物質も含有しない。苦味物質および使用有効量は、US-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。

30

【0504】

本発明の医薬剤形は、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。

【0505】

好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子、より好ましくは、本発明の医薬剤形の全体は、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。

40

【0506】

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。

50

【0507】

好ましくは、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子、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。

【0508】

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、グアーガムおよび一部の種類のHPMC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HPMC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。

【0509】

特に好ましい実施形態において、薬学的に活性な成分および生理学的に許容可能なポリマーを含有する1個または複数の粒子、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。

【0510】

好ましい実施形態において、本発明の改変防止医薬剤形は、カプセル剤であり、薬学的に活性な成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む、少なくとも300Nの破壊強さを有する、少なくとも2mgの重量を有する、および任意選択でフィルムコーティングを含む単一粒子を含み、

a) 前記単一粒子は、 250 ± 210 mg、より好ましくは 250 ± 180 mg、なおより好ましくは 250 ± 150 mg、なおより好ましくは 250 ± 120 mg、さらにより好ましくは 250 ± 90 mg、最も好ましくは 250 ± 60 mg、特に 250 ± 30 mgの範囲内の重量を有する、または前記単一粒子は、 215 ± 210 mg、より好ましくは 215 ± 180 mg、なおより好ましくは 215 ± 150 mg、なおより好ましくは 215 ± 120 mg、さらにより好ましくは 215 ± 90 mg、最も好ましくは 215 ± 60 mg、特に 215 ± 30 mgの範囲内の重量を有する、ならびに／あるいは

b) ヨーロッパ薬局方に準じたバスケット方法を75rpmで使用する、600mLの0.1N HCl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、前記改変防止医薬剤形は、改変防止医薬剤形に元々含有されていた薬理活性成分の総量に対して、最大で60%、より好ましくは最大で55%、なおより好ましくは最大で50%、なおより好ましくは最大で45%、さらにより好ましくは最大で40%、最も好ましくは最大で35%、特に最大で30%の薬理活性成分を放出した、ならびに／あるいは

c) 前記生理学的に許容可能なポリマーは、好ましくはポリアルキレンオキシド、非イオン性アクリレート、アニオン性アクリレートまたはカチオン性アクリレートからなる群から選択される、ならびに／あるいは

d) 生理学的に許容可能なポリマーは、好ましくはポリアルキレンオキシド、非イオン性アクリレート、アニオン性アクリレートまたはカチオン性アクリレートからなる群から選択される、ならびに／あるいは

e) 前記薬理活性成分は、オピオイド、より好ましくは、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、モルヒネ、タペンタドール、トラマドール、ブプレノルフィンおよびこ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ものである、ならびに／あるいは

f) 前記改変防止医薬剤形は、カプセルに加えて、1つまたは複数の更なる賦形剤を含む

10

20

30

40

50

。

【0511】

別の好ましい実施形態において、本発明の改変防止医薬剤形は、カプセル剤であり、それぞれ薬学的に活性な成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む、少なくとも300Nの破壊強さを有する、少なくとも2mgの重量を有する、および任意選択でフィルムコーティングを含む、 $n > 1$ のn個の粒子、好ましくは、 $n = 2, 3$ または4であるn個の粒子を含み、

a) 前記n個の粒子は、それぞれ、 $(250 \pm 210) / n$ mg、より好ましくは $(250 \pm 180) / n$ mg、なおより好ましくは $(250 \pm 150) / n$ mg、なおより好ましくは $(250 \pm 120) / n$ mg、さらにより好ましくは $(250 \pm 90) / n$ mg、最も好ましくは $(250 \pm 60) / n$ mg、特に $(250 \pm 35) / n$ mgまたは $(250 \pm 30) / n$ mgの範囲内の重量を有し、ここでnは、好ましくは2、3、4である、ならびに／あるいは

10

b) ヨーロッパ薬局方に準じたバスケット方法を75rpmで使用する、600mLの0.1N HCl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、前記改変防止医薬剤形は、改変防止医薬剤形に元々含有されていた薬理活性成分の総量に対して、最大で60%、より好ましくは最大で55%、なおより好ましくは最大で50%、なおより好ましくは最大で45%、さらにより好ましくは最大で40%、最も好ましくは最大で35%、特に最大で30%の薬理活性成分を放出した、ならびに／あるいは

20

c) 生理学的に許容可能なポリマーは、好ましくはポリアルキレンオキシド、非イオン性アクリレート、アニオン性アクリレートまたはカチオン性アクリレートからなる群から選択される、ならびに／あるいは

d) 前記薬理活性成分は、オピオイド、より好ましくは、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、モルヒネ、タペンタドール、トラマドール、ブプレノルフィンおよびこ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ものである、ならびに／あるいは

e) 前記改変防止医薬剤形は、1つまたは複数の更なる薬理活性成分、好ましくは鎮痛薬、より好ましくはパラセタモール（アセトアミノフェン）またはイブプロフェンからなる群から選択されるものを含む、ならびに／あるいは

f) 前記改変防止医薬剤形は、カプセルに加えて、1つまたは複数の更なる賦形剤を含む

30

。

【0512】

好ましい実施形態において、本発明の改変防止医薬剤形は、錠剤であり、薬学的に活性な成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む、少なくとも300Nの破壊強さを有する、少なくとも2mgの重量を有する、および任意選択でフィルムコーティングを含む単一粒子を含み、

a) 前記単一粒子は、 250 ± 210 mg、より好ましくは 250 ± 180 mg、なおより好ましくは 250 ± 150 mg、なおより好ましくは 250 ± 120 mg、さらにより好ましくは 250 ± 90 mg、最も好ましくは 250 ± 60 mg、特に 250 ± 30 mgの範囲内の重量を有する、または前記単一粒子は、 215 ± 210 mg、より好ましくは 215 ± 180 mg、なおより好ましくは 215 ± 150 mg、なおより好ましくは 215 ± 120 mg、さらにより好ましくは 215 ± 90 mg、最も好ましくは 215 ± 60 mg、特に 215 ± 30 mgの範囲内の重量を有する、ならびに／あるいは

40

b) ヨーロッパ薬局方に準じたバスケット方法を75rpmで使用する、600mLの0.1N HCl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、前記改変防止医薬剤形は、改変防止医薬剤形に元々含有されていた薬理活性成分の総量に対して、最大で60%、より好ましくは最大で55%、なおより好ましくは最大で50%、なおより好ましくは最大で45%、さらにより好ましくは最大で40%、最も好ましくは最大で35%、特に最大で30%の薬理活性成分を放出した、ならびに／あるいは

c) 生理学的に許容可能なポリマーは、好ましくはポリアルキレンオキシド、非イオン

50

性アクリレート、アニオン性アクリレートまたはカチオン性アクリレートからなる群から選択される、ならびに／あるいは

d) 前記薬理活性成分は、オピオイド、より好ましくは、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、モルヒネ、タペンタドール、トラマドール、ブプレノルフィンおよびこ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ものである、ならびに／あるいは

e) 前記改変防止医薬剤形は、1つまたは複数の更なる薬理活性成分、好ましくは鎮痛薬、より好ましくはパラセタモール（アセトアミノフェン）またはイブプロフェンからなる群から選択されるものを含む、ならびに／あるいは

f) 前記改変防止医薬剤形は、1つまたは複数の賦形剤を含む。

10

【0513】

別の好ましい実施形態において、本発明の改変防止医薬剤形は、錠剤であり、それぞれ薬学的に活性な成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む、少なくとも300Nの破壊強さを有する、少なくとも2mgの重量を有する、および任意選択でフィルムコーティングを含む、 $n > 1$ のn個の粒子、好ましくは、 $n = 2, 3$ または4であるn個の粒子を含み、

a) 前記n個の粒子は、それぞれ、 $(250 \pm 210) / n$ mg、より好ましくは $(250 \pm 180) / n$ mg、なおより好ましくは $(250 \pm 150) / n$ mg、なおより好ましくは $(250 \pm 120) / n$ mg、さらにより好ましくは $(250 \pm 90) / n$ mg、最も好ましくは $(250 \pm 60) / n$ mg、特に $(250 \pm 35) / n$ mgまたは $(250 \pm 30) / n$ mgの範囲内の重量を有し、ここでnは、好ましくは2、3、4である、ならびに／あるいは

20

b) ヨーロッパ薬局方に準じたバスケット方法を75rpmで使用する、600mLの0.1N HCl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、前記改変防止医薬剤形は、改変防止医薬剤形に元々含有されていた薬理活性成分の総量に対して、最大で60%、より好ましくは最大で55%、なおより好ましくは最大で50%、なおより好ましくは最大で45%、さらにより好ましくは最大で40%、最も好ましくは最大で35%、特に最大で30%の薬理活性成分を放出した、ならびに／あるいは

c) 生理学的に許容可能なポリマーは、好ましくはポリアルキレンオキシド、非イオン性アクリレート、アニオン性アクリレートまたはカチオン性アクリレートからなる群から選択される、ならびに／あるいは

30

d) 前記薬理活性成分は、オピオイド、好ましくは、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、モルヒネ、タペンタドール、トラマドール、ブプレノルフィンおよびこ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ものである、ならびに／あるいは

e) 前記改変防止医薬剤形は、1つまたは複数の更なる薬理活性成分、好ましくは鎮痛薬、より好ましくはパラセタモール（アセトアミノフェン）またはイブプロフェンからなる群から選択されるものを含む、ならびに／あるいは

f) 前記改変防止医薬剤形は、1つまたは複数の賦形剤を含む。

【0514】

40

上記の定義において、特徴(a)、(b)、(c) . . . (f)は、「および／または」によって関連している。本明細書の目的において、このことは、本発明の改変防止医薬剤形が、好ましくは、前記特徴(a)、(b)、(c) . . . (f)の全て、または前記特徴(a)、(b)、(c) . . . (f)の部分群だけを実現することを意味する。本発明の好ましい改変防止医薬剤形は、少なくとも特徴(a)、または少なくとも特徴(a)および(b)、または少なくとも特徴(a)、(b)および(c)、または少なくとも特徴(a)、(b)、(c)および(d)、または少なくとも特徴(a)、(b)、(c)、(d)および(e)、または少なくとも特徴(a)、(b)、(c)、(d)、(e)および(f)を実現する。

【0515】

50

好ましい実施形態において、本発明の医薬剤形は、1日1回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、本発明の医薬剤形は、1日1回の、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。

【0516】

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時間あるいは10および14時間を意味する。

10

【0517】

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；あるいは7、7および10時間を意味する。

【0518】

本発明の医薬剤形を薬に、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。そのような医薬剤形において、薬理活性成分は、好ましくは鎮痛効果がある。

20

【0519】

本発明の更なる態様は、疼痛の治療に使用するための、上記に記載された医薬剤形に関する。

【0520】

本発明の更なる態様は、疼痛を治療するための上記に記載された医薬剤形の製造のための、薬理活性成分の使用に関する。

【0521】

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医薬剤形を投与することを含む方法に関する。

【0522】

30

本発明の更なる態様は、上記に記載された医薬剤形の、そこに含有された薬理活性成分の乱用を避けるまたは妨げるための使用に関する。

【0523】

本発明の更なる態様は、上記に記載された医薬剤形の、そこに含有された薬理活性成分の故意ではない過量服用を避けるまたは妨げるための使用に関する。

【0524】

この点において、本発明は、また、機械的作用による医薬剤形の粉碎に特に起因する、薬理活性成分の過量服用を防止することによる障害の予防および／または治療のための、上記に記載された医薬剤形の使用に関する。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

40

1. 1個または複数の粒子を含む改変防止医薬剤形であって、前記1個または複数の粒子のそれぞれが、

－薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含み、

－少なくとも300Nの破壊強さを有し、

－少なくとも2mgの重量を有し、

－任意選択で、フィルムコーティングを含み、

医薬剤形の全重量が、前記1個または複数の粒子の全重量よりも大きい改変防止医薬剤形。

2. 医薬剤形の全体積が、前記の1個または複数の粒子の全体積よりも大きい、上記1に

50

記載の医薬剤形。

3. 医薬剤形の破壊強さが、前記の1個または複数の粒子の破壊強さを下回る、上記1または2に記載の医薬剤形。

4. 薬理活性成分がオピオイドである、上記1～3のいずれか一つに記載の医薬剤形。

5. 薬理活性成分の含有量が、粒子の全重量を基準として少なくとも1.0wt%である、上記1～4のいずれか一つに記載の医薬剤形。

6. インビトロ条件下において、ヨーロッパ薬局方に準じ測定して、60分後に最大で50%の薬理活性成分を放出した、上記1～5のいずれか一つに記載の医薬剤形。

7. 薬理活性成分が、生理学的に許容可能なポリマーを含むマトリックス材料に埋め込まれている、上記1～6のいずれか一つに記載の医薬剤形。

8. 更なる薬理活性成分を含有しない、および／または、医薬剤形に含有されている薬理活性成分の全量が1個または複数の粒子に含有されている、上記1～7のいずれか一つに記載の医薬剤形。

9. 生理学的に許容可能なポリマーが、ポリアルキレンオキシド、非イオン性アクリレート、アニオン性アクリレートおよびカチオン性アクリレートからなる群から選択される、上記1～8のいずれか一つに記載の医薬剤形。

10. 生理学的に許容可能なポリマーの含有量が、粒子の全重量を基準として少なくとも25wt%である、上記1～9のいずれか一つに記載の医薬剤形。

11. 錠剤またはカプセル剤である、上記1～10のいずれか一つに記載の医薬剤形。

12. 同一であるかまたは互いに異なっている少なくとも2個の粒子を含有する、上記1～11のいずれか一つに記載の医薬剤形。

13. 1個または複数の粒子が円筒の形状のものである、上記1～12のいずれか一つに記載の医薬剤形。

14. 1個または複数の粒子が、マトリックス材料に埋め込まれている不連続相を形成する、上記1～13のいずれか一つに記載の医薬剤形。

15. 1個または複数の粒子が溶融押し出しされる、上記1～14のいずれか一つに記載の医薬剤形。

16. 医薬剤形が、

— 薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含み、

— 少なくとも300Nの破壊強さを有し、

— 少なくとも2mgの重量を有し、

— 任意選択でフィルムコーティングを含む

単一粒子

のみを含むカプセル剤であり、

医薬剤形の全重量が前記単一粒子の全重量よりも大きい、上記1～15のいずれか一つに記載の医薬剤形。

17. 単一粒子の体積が、カプセル剤の全内部体積の少なくとも70vol%である、上記16に記載の医薬剤形。

18. 単一粒子が、少なくとも120mgの重量を有する、上記16または17に記載の医薬剤形。

19. 単一粒子の重量が、医薬剤形の全重量の少なくとも50wt%である、上記16～18のいずれか一つに記載の医薬剤形。

20. 単一粒子が、円筒の形状のものであるおよび／または溶融押し出しされる、上記16～19のいずれか一つに記載の医薬剤形。

21. 単一粒子が、薬理活性成分および生理学的に許容可能なポリマーを含む医薬組成物の熱溶融押出ストランドを切断することによって得られる粗カットロッド (cut rod) である、上記20に記載の医薬剤形。

22. 単一粒子が、薬理活性成分の持続性放出を提供する、上記16～21のいずれか一つに記載の医薬剤形。

23. (i) 生理学的に許容可能なポリマーの含有量が、単一粒子の全重量に対して少な

10

20

30

40

50

くとも30wt%である、および／または

(i i) 生理学的に許容可能なポリマーが、アクリルポリマーおよびポリアルキレンオキシドから選択される、

上記16～22のいずれか一つに記載の医薬剤形。

24. 単一粒子が、医薬剤形に含有される薬理活性成分の全量、医薬剤形に含有される生理学的に許容可能なポリマーの全量およびカプセル材料のほかに医薬剤形に任意選択で含有される賦形剤の全量を含有する、上記16～23のいずれか一つに記載の医薬剤形。

25. 薬理活性成分が、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、モルヒネ、タペンタドール、トラマドール、ブプレノルフィン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、上記1～24のいずれか一つに記載の医薬剤形。

10

【実施例】

【0525】

以下の例は、本発明を更に例示するが、本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。

【0526】

カットロッドCR1～CR3：

重量は異なるが、以下の同一の組成のカットロッドを製造した。

【0527】

【表12】

20

構成成分	wt.-%
オキシコドン HCL	18.60
ポリエチレンオキシド 7,000,000	56.80
ヒプロメロース 100,000 mPas*s ヨーロッパ薬局方	10.00
マクロゴール 6000 ヨーロッパ薬局方	13.56
アルファ-トコフェロール ヨーロッパ薬局方	0.20
クエン酸無水物 ヨーロッパ薬局方	0.84
合計	100

【0528】

カットロッドは、5mmのノズルを使用し、成分を計量し、篩を掛け（メッシュサイズ1.0mm）、Bohle LM40MC20でブレンドし、続いて、6つの冷却注入器を備えた二軸スクリュウ押出機Leistritz ZSE27 Micro PH40D（溶融温度124℃、スクリュウ回転速度100rpm、ダイ直径5.0mm、溶融圧力約80バール）を使用して押し出して製造した。

30

【0529】

カットロッドCR1、CR2およびCR3の重量を、1個のカットロッドCR1の総重量が2個のカットロッドCR2および3個のカットロッドCR3それぞれの総重量に相当するように選択した。押出ストランドをCombicuttingユニットCC250により切断した。267mg（CR1）、133mg（CR2）および89mg（CR3）の平均重量のカットロッド（CR1～CR3）を得た。合計10個カットロッドの長さ、重量および直径の最小、最大および平均値を評価した。

40

【0530】

【表 1 3】

		重量 [mg]	長さ [mm]	直径 [mm]
CR1				
	最小	262	10.36	3.31
	最大	270	10.46	5.39
	平均	267	10.41	5.35
CR2				
	最小	125	4.87	5.32
	最大	140	5.37	5.45
	平均	133	5.16	5.37
CR3				
	最小	85	3.23	5.29
	最大	93	3.61	5.45
	平均	89	3.37	5.36

10

【0 5 3 1】

ラクトース錠剤 L T 1 および L T 2 :

直径 9 mm の丸形状錠剤を、錠剤プレス E K O を使用して以下の組成で製造した。

【0 5 3 2】

【表 1 4】

錠剤	重量 [mg]	ラクトース	重量 [mg]	ステアリン酸マグネシウム
LT1		310.86		3.14
LT2		410		0

20

【0 5 3 3】

カプセル剤 A 1 ～ A 8 および比較錠剤 A 9 :

以下の硬ゼラチンカプセル剤を用いた。

【0 5 3 4】

【表 1 5】

サイズ	重量 [mg]
000	162
0	95
1	75

30

【0 5 3 5】

カプセル剤 A 1 ～ A 8 を、空カプセルに 1 ～ 3 個のカットロッド、および任意選択でラクトース錠剤を充填することによって調製した。加えて、カットロッドと同じ組成を有する比較錠剤 (A 9) は、単一の熱溶融押出カットロッドを、医薬剤形 (=錠剤) がカットロッドからなるように、かつ任意の更なる賦形剤の不在に起因してカットロッドそれ自体より大きな総重量を有さないように、錠剤形状に成形することによって調製した。

【0 5 3 6】

【表 1 6】

	カプセルのサイズ	カットロッド	カットロッドの数	ラクトース錠剤の数	ラクトース錠剤の種類
A1	0	CR1	1	0	-
A2	0	CR2	2	0	-
A3	0	CR3	3	0	-
A4	000	CR1	1	0	-
A5	000	CR2	2	1	LT1
A6	000	CR3	3	2	LT1
A7	0	CR1	1	0	-
A8	0	CR1	1	0	LT2
A9	6x15 mm 錠剤	-	-	-	-

40

【0 5 3 7】

図 9 は、比較錠剤 A 9 の視覚的外観を描写する。不完全な成形には、「I」が付けられている。成形の過程において、錠剤の外側輪郭は既に完全には形成されず、丸みを帯びて

50

いることが明らかになっている。幾つかの錠剤の外縁は、互いに平行ではなく、対向する前面の曲率半径は異なっており、対称ではなかった。

【0538】

溶出試験：

カプセル剤 A 1 のオキシコドン HCl の放出プロファイル（ $n = 3$ 測定値の平均）を、ヨーロッパ薬局方に準じてバスケット方法、Labswiss シンカー方法および Sotax シンカー方法を使用して、0.1 N HCl において 12 時間にわたってインビトロ条件下で決定した。本明細書下記の表は、測定された放出プロファイルが方法にどのように依存しているかを示す。

【0539】

10

【表 17】

溶出 [%] (0.1 N HCl)			
t [分]	(バスケット)	(Labswiss シンカー)	(Sotax シンカー)
60	18	21	22
120	30	34	36
480	79	83	86
600	88	92	94
720	95	94	95

【0540】

図 3 は、薬物放出を測定する方法（バスケット、Labswiss シンカー、Sotax シンカー）による溶出プロファイルの依存性を例示する。

20

【0541】

本明細書下記の表は、放出プロファイル（バスケット方法）が、0.1 N HCl 中のカプセル内のカットロッドの数にどのように依存しているかを示す。

【0542】

【表 18】

溶出 [%] (0.1 N HCl)			
	A1	A2	A3
充填	1 CR1	2 CR2	3 CR3
t [分]			
60	20	21	22
120	34	35	37
480	83	87	88
600	90	92	93
720	94	96	96

30

【0543】

図 4 は、0.1 N HCl におけるカプセル剤 A 1、A 2 および A 3 の溶出プロファイルを示す。

【0544】

カプセル剤 A 1 の単一のカットロッド CR 1 を、全重量が対応する 2 片（カプセル剤 A 2 の 2 個のカットロッド CR 2）に、および全重量が対応する 3 片（カプセル剤 A 3 の 3 個のカットロッド CR 3）にそれぞれ分けた場合、このことは放出プロファイルを有意に変更しないことが上記データから明らかになる。粒径が小さいほど、放出プロファイルが速くなることが通常予測されるので、このことは特に驚くべきことである。

40

【0545】

下記の表は、放出プロファイル（バスケット方法）が、カプセル内のカットロッドおよびラクトース錠剤の数にどのように依存しているかを示す。

【0546】

【表 19】

溶出 [%] (0.1 N HCl)			
	A4	A5	A6
充填	1 CR1	2 CR2 + 1 LT1	3 CR3 + 2 LT1
t [分]			
60	22	27	34
120	36	44	54
480	83	84	97
600	90	98	98
720	95	100	99

【0547】

10

図5は、0.1 N HClにおけるカプセル剤A4、A5およびA6の溶出プロファイルを示す。

【0548】

ラクトース錠剤は、カットロッドが粘着するのを回避させる障害物としての役割を果たすと考えられる。ラクトース錠剤LT1の存在下において、放出プロファイルは加速される。この効果は、ラクトース錠剤の存在が直接寄与しており、それは、粒子の数を1個（カプセル剤A1）から全重量が対応する2片（カプセル剤A2）に、および全重量が対応する3片（カプセル剤A3）にそれぞれ分割することが、放出プロファイルを有意に変更しないことが図4から明らかとなっているからである。

【0549】

20

下記の表は、放出プロファイル（バスケット方法）が水性溶解媒体にどのように依存しているかを示す。

【0550】

【表20】

溶出 [%]	A7			A8			A9		
種類／ 充填	1 CR1			1 CR1 + 1 LT2			比較錠剤		
媒体	0.1N HCl	SIFsp, pH 6.8	0.1N HCl + 40% エタノール	0.1N HCl	SIFsp, pH 6.8	0.1N HCl + 40% エタノール	0.1N HCl	SIFsp, pH 6.8	0.1N HCl + 40% エタノール
60 分後	18	16	14	24	25	15	26	28	19
120 分後	30	30	25	37	41	26	40	43	29
480 分後	79	76	63	84	84	64	87	85	67
600 分後	88	84	72	91	90	72	92	91	76
720 分後	95	89	78	95	94	79	95	94	82

30

【0551】

図6は、0.1 N HClにおけるカプセル剤A7およびA8、ならびに比較錠剤A9の溶出プロファイルを示す。図7は、SIFsp、pH 6.8におけるカプセル剤A7およびA8、ならびに比較錠剤A9の溶出プロファイルを示す。図8は、0.1 N HCl + 40% エタノールにおけるカプセル剤A7およびA8、ならびに比較錠剤A9の溶出プロファイルを示す。

40

【0552】

他の試験：

経口固形物の一連のコア試験を、本記載の一般部分に記載された方法に従って使用した。無傷の剤形からの抽出は、30 mlの水および30 mlの40%エタノール水溶液（沸騰水をエタノールと混合することにより、または室温の水をエタノールと混合することにより得た）において30分間かけて実施した。結果を本明細書下記の表にまとめる。

【0553】

【表 2 1】

アッセイ [%]*	A7	A8	A9
種類/充填	1 CR1	1 CR1 + 1 LT2	比較錠剤
無傷の剤形	96.5	96.5	96.7
抽出水 R T	0.3	0.0	15.8
抽出沸騰水	24.6	28.2	26.5
抽出 40%エタノール	0.0	2.68**	9.7
静脈内注射	33.2	***	27.5

*n=2、**n=1、***分析不能、過剰なゼリー状

【0 5 5 4】

10

カプセル剤を、カットロッドに含有されたオキシコドン H C 1 に関して改変防止性を評価するため、異なる試験に付した。

・ハンマー試験を、1 0 0 0 mm の高さから 5 0 0 g の重りを落下させることによって実施した。

・篩分析を、コーヒーグラインダーにより 2 分間摩砕した後に実施した。

・破碎に対する抵抗性を、Z w i c k デバイスにより試験した。

【0 5 5 5】

結果を本明細書下記の表にまとめる。

【0 5 5 6】

ハンマー試験：

20

【0 5 5 7】

【表 2 2】

	A7	A8	A9
種類/充填	1 CR1	1 CR1 + 1 LT2	比較錠剤
落下重量 [g]	500	500	500
落下高さ [mm]	1000	1000	1000
ハンマー試験後の分類	+	+	0

分類:++=完全に無傷、+=無傷、0=変形、-=激しく損傷、--=破壊

【0 5 5 8】

摩砕した後の篩分析：

30

【0 5 5 9】

【表 2 3】

A7*				A9*		
1 CR1				比較錠剤		
メッシュサイズ [mm]	割合 [%]	割合 [%]	割合 [%]	割合 [%]	割合 [%]	割合 [%]
<0.063	-0.305	-0.3	-0.3	-0.5	-0.4	-0.5
0.063-0.090	-0.3	-0.3	-0.3	-0.5	-0.4	-0.5
0.090-0.125	0.3	0.3	0.3	0.5	0.4	0.5
0.125-0.180	0.6	0.6	-2.4	0.9	0.8	0.9
0.180-0.250	-1.2	1.8	1.8	-1.8	2.4	-1.8
0.250-0.355	1.2	1.2	1.2	1.8	1.6	1.8
0.355-0.500	4.3	4.1	4.1	1.8	1.6	1.8
0.500-0.710	9.1	8.9	8.9	9.2	8.1	4.6
0.710-1.000	12.5	12.1	15.1	14.2	16.5	14.2
1.000-1.400	25.9	22.2	31.1	34.4	34.3	25.2
1.400-2.000	32.3	34.3	28.4	44.0	30.6	30.3
2.000-2.800	14.6	11.2	11.2	12.8	7.3	17.4
2.800-4.000	0.9	3.8	0.9	-17.0	-2.8	6.0
>4.000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*負の少数のサイズは、分析のためである。

篩の重量は、篩を掛けた前後に測定され、篩掛けの結果には偏差がありうる。

【0 5 6 0】

5 %未満の剤形が3 5 5 mm以下の粒径に摩砕されうるので、経鼻乱用可能な粉末の調製に対する良好な抵抗性を示している。篩分析は、非常に多量の細粒（f i n e s）が、カプセル内のカットロッドの周りにあるラクトースに既に組み込まれているために無駄であると考慮され、カプセル剤A 8には実施しなかった。そのため、細粒の量は、薬剤製品の改変防止性を表していない。

【0 5 6 1】

Z w i c k による破砕に対する抵抗性

【0 5 6 2】

【表 2 4】

種類/充填	A7			A8			A9		
	1 CR1			1 CR1 + 1 LT2			比較錠剤		
F _{max} [N]	1502.2	1498.1	1494.1	1495.4	1494.2	1497.0	1492.9	1494.5	1493.7
S _{max} [mm]	16.8	16.6	16.7	16.9	16.8	16.60	10.2	10.1	10.0

【0 5 6 3】

いずれのカプセル剤も破断の兆候を示さなかったが、しかしながら、測定されたF_{m a x}は、測定限度の1 5 0 0 Nを僅かに下回っている最高測定力であった。

【0 5 6 4】

カットロッドC R 4 :

総重量の2 1 5 m gを有するカットロッドを上記に開示された手順に従って、下記の表にまとめられている組成を有するように製造した。

【0 5 6 5】

10

20

30

40

【表 2 5】

	カプセル剤 1 つあたりの質量 [mg]	wt.-%
オキシコドン HCl	5.00	2.33
ポリエチレンオキシド 7,000,000	150.51	70.00
ヒプロメロース 100000 mPa*s ヨーロッパ薬局方	21.50	10.00
マクロゴール 6000 ヨーロッパ薬局方	35.75	16.63
α -トコフェロール ヨーロッパ薬局方	0.43	0.20
クエン酸(Critic acid)無水物 ヨーロッパ薬局方	1.81	0.84
合計	215.00	100.00

【0 5 6 6】

10

破壊強さ（破砕に対する抵抗性）は、S o t a x HT 1 0 0（D E A C - I N - 0 0 7 0 5）を使用して測定した。カットロッドは、1 0 0 0 Nの破壊強さを示した（平均値； $n = 3$ 、測定値 $b_1 = b_2 = b_3 = 1 0 0 0 \text{ N}$ ）。

【0 5 6 7】

図 1 0 は、6 0 0 m L の S G F（p H 1 . 2）および S G F（p H 1 . 2）+ 4 0 % エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 7 5 r p m で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下（ $n = 3$ ）で決定された 1 個のカットロッドの放出プロファイルを示す。

【0 5 6 8】

カットロッド C R 5 :

20

1 0 7 . 5 m g の総重量を有するカットロッドを上記に開示された手順に従って、下記の表にまとめられている組成を有するように製造した。

【0 5 6 9】

【表 2 6】

	カプセル剤 1 つあたりの m [mg]	wt.-%
オキシコドン HCl	2.50	2.33
ポリエチレンオキシド 7,000,000	75.255	70.00
ヒプロメロース 100000 mPa*s ヨーロッパ薬局方	10.75	10.00
マクロゴール 6000 ヨーロッパ薬局方	17.875	16.63
α -トコフェロール ヨーロッパ薬局方	0.215	0.20
クエン酸(Critic acid)無水物 ヨーロッパ薬局方	0.905	0.84
合計	107.50	100.00

30

【0 5 7 0】

図 1 1 は、6 0 0 m L の S G F（p H 1 . 2）および S G F（p H 1 . 2）+ 4 0 % エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカー（カットロッド 1 個あたり 1 個のシンカー）を 7 5 r p m で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下（ $n = 3$ ）で決定された 2 個のカットロッドの放出プロファイルを示す。

【0 5 7 1】

カプセル剤 A 1 0 :

1 個のカットロッドを含むカプセル剤を、上記に開示された手順に従って製造した。1 個のカットロッド（2 1 5 m g）をカプセル（サイズ 1）に充填した。カプセル剤の組成を下記の表にまとめる。

40

【0 5 7 2】

【表 2 7】

	カプセル剤 1 つあたりの m [mg]	wt.-%
オキシコドン HCl	5.00	1.72
ポリエチレンオキシド 7,000,000	150.51	51.90
ヒプロメロース 100000 mPa*s ヨーロッパ薬局方	21.50	7.41
マクロゴール 6000 ヨーロッパ薬局方	35.75	12.33
α -トコフェロール ヨーロッパ薬局方	0.43	0.15
クエン酸(Critic acid)無水物 ヨーロッパ薬局方	1.81	0.62
空のカプセルサイズ 1	75.00	25.86
合計	290.00	100.00

10

【0 5 7 3】

破壊強さ（破碎に対する抵抗性）は、S o t a x HT 1 0 0（D E A C－I N－0 0 7 0 5）を使用して測定した。カプセル剤は、6 3 Nの破壊強さを示した（平均値；n = 3 *、測定値 $b_1 = 5 0 \text{ N}$ 、 $b_2 = 7 6 \text{ N}$ 、 $b_3 = 1 0 0 0 \text{ N}^*$ ）。

【0 5 7 4】

* 測定値 b_3 は、不正確な測定によって得られた（カプセル剤が破碎され、カットロッドの破壊強さが代わりに測定された）ため、破壊強さの平均値に含めなかった。

【0 5 7 5】

図 1 2 は、6 0 0 m L の S G F（p H 1. 2）および S G F（p H 1. 2）+ 4 0 % エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 7 5 r p m で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下（n = 3）で決定された、カプセル内の 1 個のカットロッドの放出プロファイルを示す。

20

【0 5 7 6】

カプセル剤 A 1 1 :

2 個のカットロッドおよびラクトース錠剤を含むカプセル剤を、上記に開示された手順に従って製造した。2 個のカットロッド（それぞれ 1 0 7. 5 m g）およびスパーサーとしてラクトース錠剤（7 2 m g）を、カプセル（サイズ 1）に充填した。カプセル剤の組成を下記の表にまとめる。

【0 5 7 7】

【表 2 8】

	カプセル剤 1 つあたりの m [mg]	wt.-%
オキシコドン HCl	5.00	1.38
ポリエチレンオキシド 7,000,000	150.51	41.58
ヒプロメロース 100000 mPa*s ヨーロッパ薬局方	21.50	5.94
マクロゴール 6000 ヨーロッパ薬局方	35.75	9.88
α -トコフェロール ヨーロッパ薬局方	0.43	0.12
クエン酸(Critic acid)無水物 ヨーロッパ薬局方	1.81	0.50
空のカプセルサイズ 1	75.00	20.72
ラクトース錠剤	72.00	19.89
合計	362.00	100.00

30

40

【0 5 7 8】

破壊強さ（破碎に対する抵抗性）は、S o t a x HT 1 0 0（D E A C－I N－0 0 7 0 5）を使用して測定した。カプセル剤は、3 8 Nの破壊強さを示した（平均値；n = 3 *、測定値 $b_1 = 1 0 0 0 \text{ N}^*$ 、 $b_2 = 3 1 \text{ N}$ 、 $b_3 = 4 5 \text{ N}$ ）。

【0 5 7 9】

* 測定値 b_1 は、不正確な測定によって得られた（カプセル剤が破碎され、カットロッドの破壊強さが代わりに測定された）ため、破壊強さの平均値に含めなかった。

【0 5 8 0】

図 1 3 は、6 0 0 m L の S G F（p H 1. 2）および S G F（p H 1. 2）+ 4 0 % エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 7 5 r p m で用いるバ

50

スケット方法を使用して、インビトロ条件下（ $n = 3$ ）で決定された、カプセル内の 2 個のカットロッドおよびラクトース錠剤の放出プロファイルを示す。

【0581】

マントル錠剤 M1：

層-コア錠剤（マントル-コア錠剤）（ $9 \times 21 \text{ mm}$ の長方形）は、コアとして 1 個のカットロッド（ 215 mg ）およびマントルとして MCC に基づいた混合物を使用して製造した。MCC に基づいた混合物は、微晶質セルロース（MCC）と崩壊剤としての $2 \text{ wt} \%$ のトウモロコシデンプンおよび $1 \text{ wt} \%$ のステアリン酸マグネシウムとの混合物であった。マントルコア錠剤の組成を下記の表にまとめる。

【0582】

【表 29】

	カプセル剤 1 つあたりの m [mg]	wt.-%
オキシコドン HCl	5.00	0.61
ポリエチレンオキシド 7,000,000	150.51	18.47
ヒプロメロース 100000 mPa*s ヨーロッパ薬局方	21.50	2.64
マクロゴール 6000 ヨーロッパ薬局方	35.75	4.39
α -トコフェロール ヨーロッパ薬局方	0.43	0.05
クエン酸(Critic acid)無水物 ヨーロッパ薬局方	1.81	0.22
MCC	582.00	71.41
トウモロコシデンプン	12.00	1.47
ステアリン酸マグネシウム	6.00	0.74
合計	815.00	100.00

【0583】

破壊強さ（破碎に対する抵抗性）は、S o t a x HT100（DEAC-IN-00705）を使用して測定した。マントル錠剤は、 65 N の破壊強さを示した（平均値； $n = 3$ 、測定値 $b_1 = 63 \text{ N}$ 、 $b_2 = 58 \text{ N}$ 、 $b_3 = 73 \text{ N}$ ）。

【0584】

図 14 は、 600 mL の SGF（ $\text{pH} 1.2$ ）および SGF（ $\text{pH} 1.2$ ）+ 40% エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを 75 rpm で用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下（ $n = 3$ ）で決定されたマントル錠剤の放出プロファイルを示す。

【0585】

マントル錠剤 M2：

層-コア錠剤（マントル-コア錠剤）（ $9 \times 21 \text{ mm}$ の長方形）は、コアとして 2 個のカットロッドおよびラクトース錠剤（ 72 mg ）、ならびにマントルとして MCC に基づいた混合物を使用して製造した。MCC に基づいた混合物は、微晶質セルロース（MCC）と崩壊剤としての $2 \text{ wt} \%$ のトウモロコシデンプンおよび $1 \text{ wt} \%$ のステアリン酸マグネシウムとの混合物であった。マントルコア錠剤の組成を下記の表にまとめる。

【0586】

【表 30】

	カプセル剤 1 つあたりの m [mg]	wt.-%
オキシコドン HCl	5.00	0.64
ポリエチレンオキシド 7,000,000	150.51	19.12
ヒプロメロース 100000 mPa*s ヨーロッパ薬局方	21.50	2.73
マクロゴール 6000 ヨーロッパ薬局方	35.75	4.54
α -トコフェロール ヨーロッパ薬局方	0.43	0.05
クエン酸(Critic acid)無水物 ヨーロッパ薬局方	1.81	0.23
ラクトース錠剤	72.00	9.15
MCC	485.00	61.63
トウモロコシデンプン	10.00	1.27
ステアリン酸マグネシウム	5.00	0.64
合計	787.00	100.00

【0587】

破壊強さ（破碎に対する抵抗性）は、S o t a x HT100（DEAC-IN-00705）を使用して測定した。マントル錠剤は、19Nの破壊強さを示した（平均値； $n = 3$ 、測定値 $b_1 = 18\text{ N}$ 、 $b_2 = 21\text{ N}$ 、 $b_3 = 17\text{ N}$ ）。

【0588】

図15は、600mLのSGF（pH1.2）およびSGF（pH1.2）+40%エタノールのそれぞれにおいてヨーロッパ薬局方に準じたシンカーを75rpmで用いるバスケット方法を使用して、インビトロ条件下（ $n = 3$ ）で決定されたマントル錠剤の放出プロファイルを示す。

【0589】

10

図16～20

図16～20は、CR4、CR5、A10、A11、M1およびM2から得られた放出プロファイルの組合せを示す。

【0590】

図16は、カットロッド（質量＝215mg）それ自体（CR4、図10）、カプセル剤（A10、図12）およびマントル錠剤の形態（M1、図14）における放出プロファイルを示す。

【0591】

図17は、1個のカットロッド（質量＝215mg）（CR4、図10）および2個のカットロッド（質量＝107.5mg）（CR5、図11）の放出プロファイルを示す。

20

【0592】

図18は、1個のカットロッドを含有するカプセル剤（A10、図12）および2個のカットロッドを含有するカプセル剤（A11、図13）の放出プロファイルを示す。

【0593】

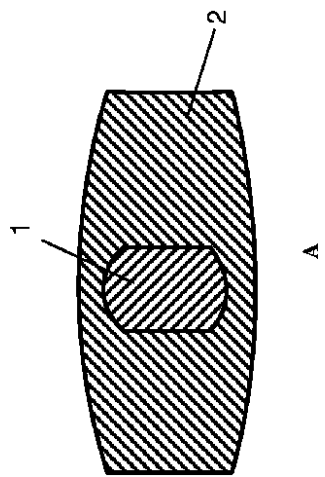
図19は、1個のカットロッドを含有するマントル錠剤（M1、図14）および2個のカットロッドを含有するマントル錠剤（M2、図15）の放出プロファイルを示す。

【0594】

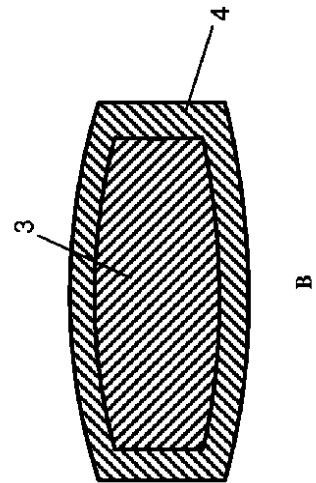
図20は、2個のカットロッド（質量＝107.5mg）それ自体（CR5、図11）、カプセル剤（A11、図13）およびマントル錠剤の形態（M2、図15）における放出プロファイルを示す。

30

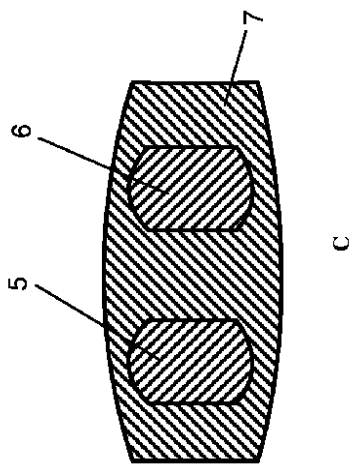
【図 1 A】



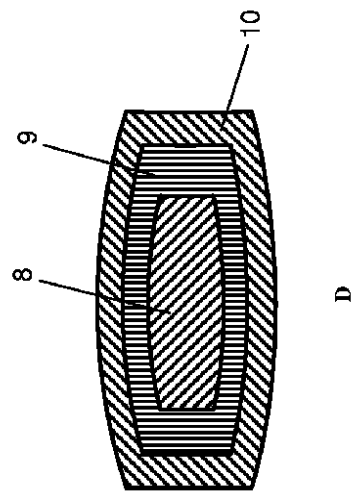
【図 1 B】



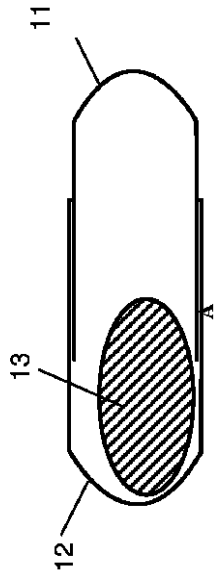
【図 1 C】



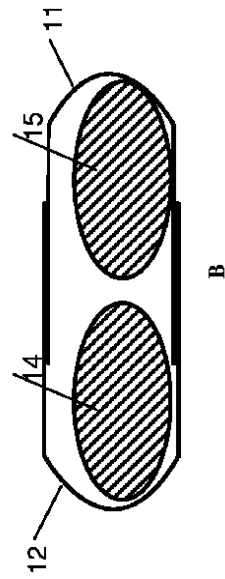
【図 1 D】



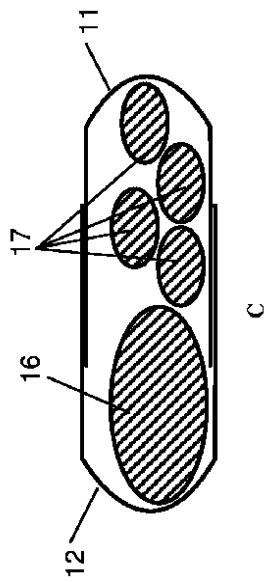
【図 2 A】



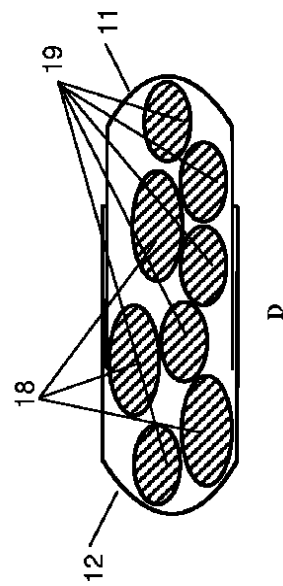
【図 2 B】



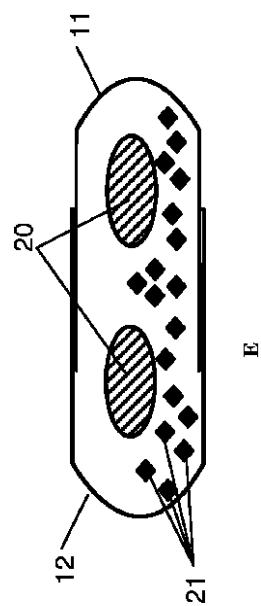
【図 2 C】



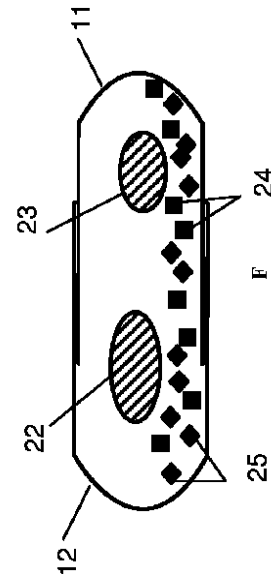
【図 2 D】



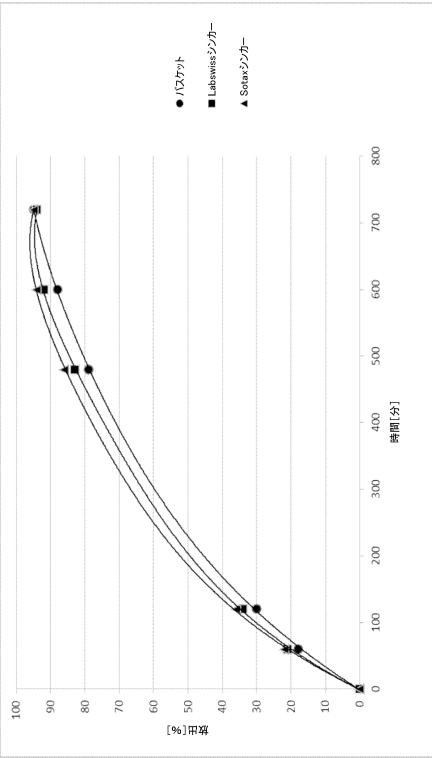
【図 2 E】



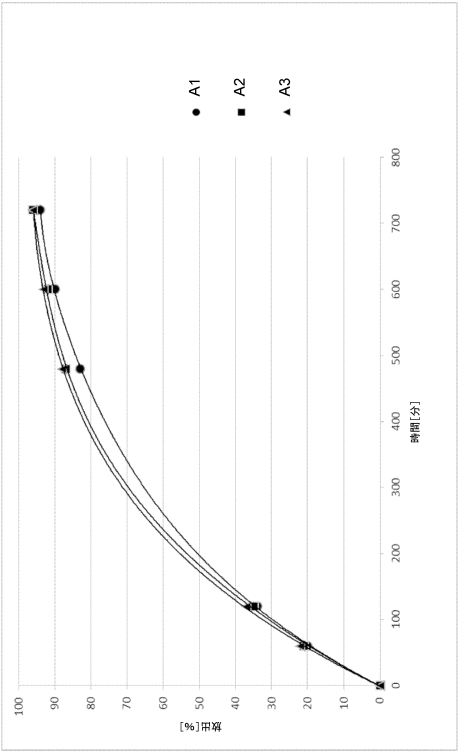
【図 2 F】



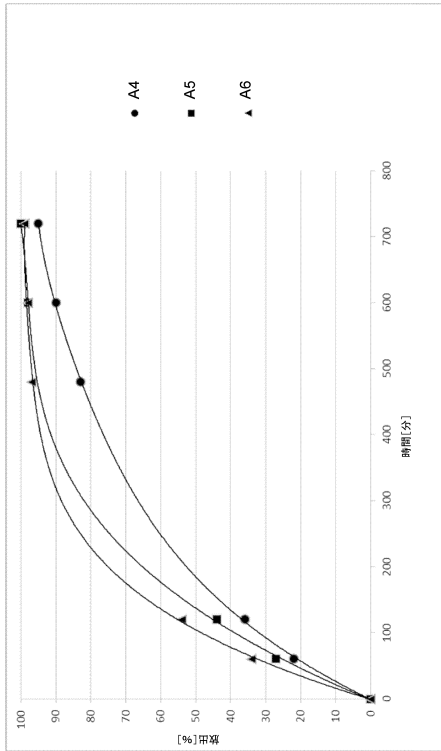
【図 3】



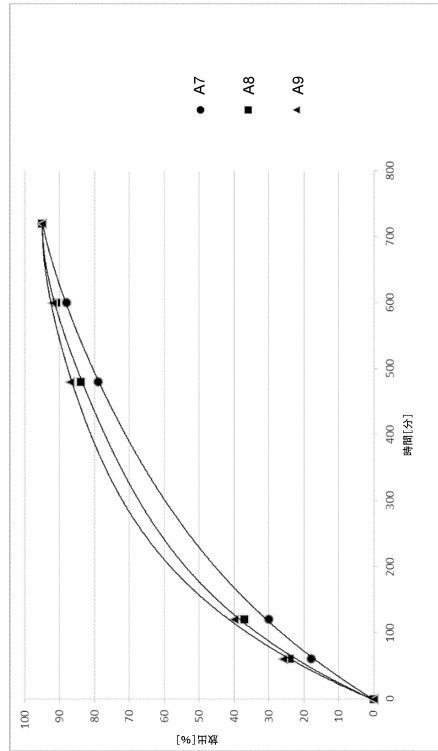
【図 4】



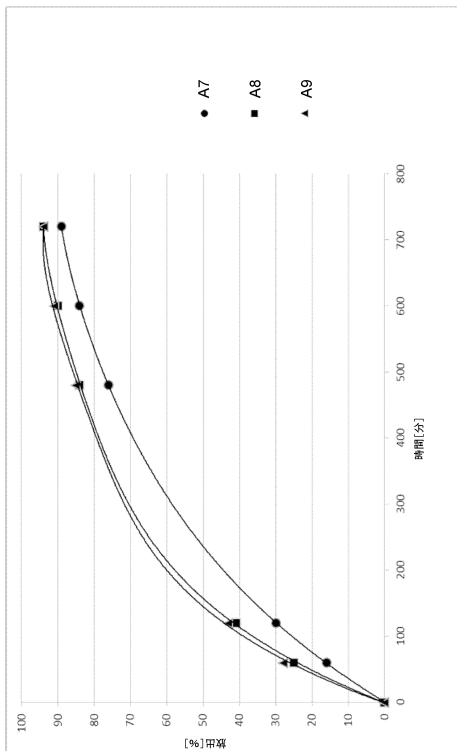
【図 5】



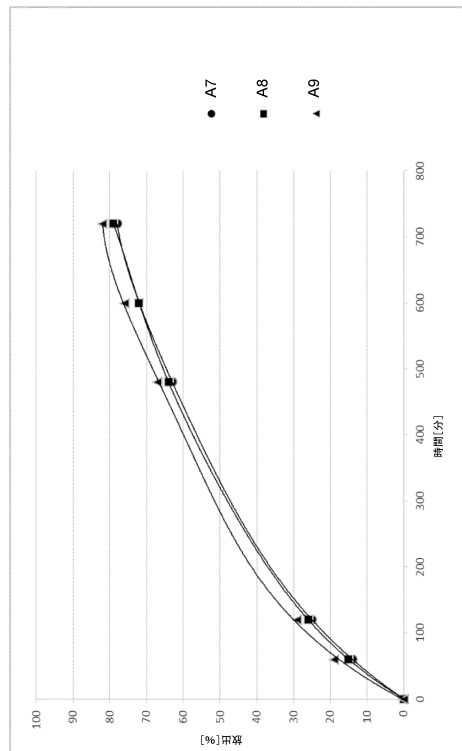
【図 6】



【図 7】



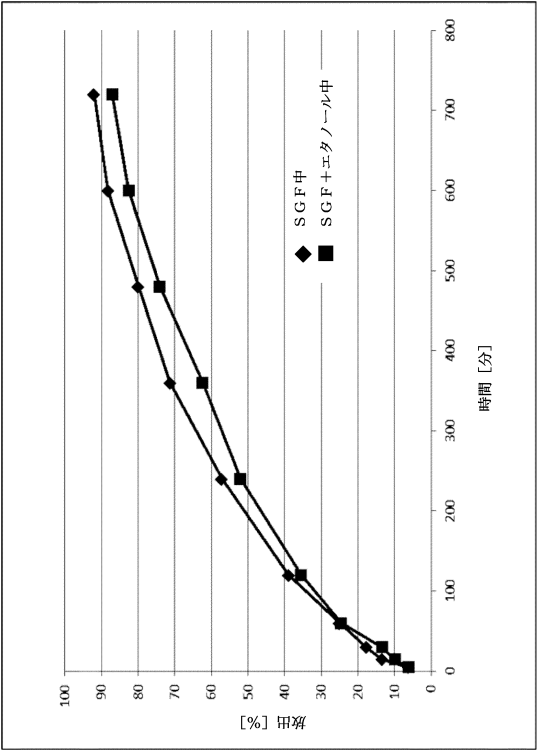
【図 8】



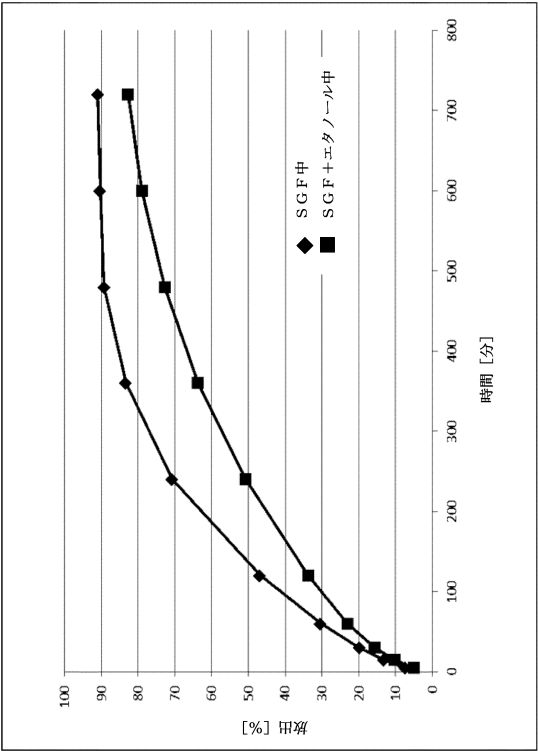
【図 9】



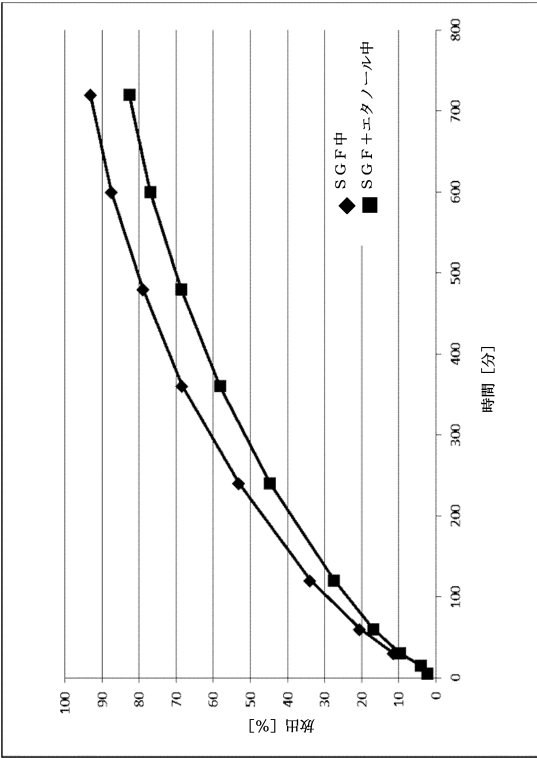
【図 10】



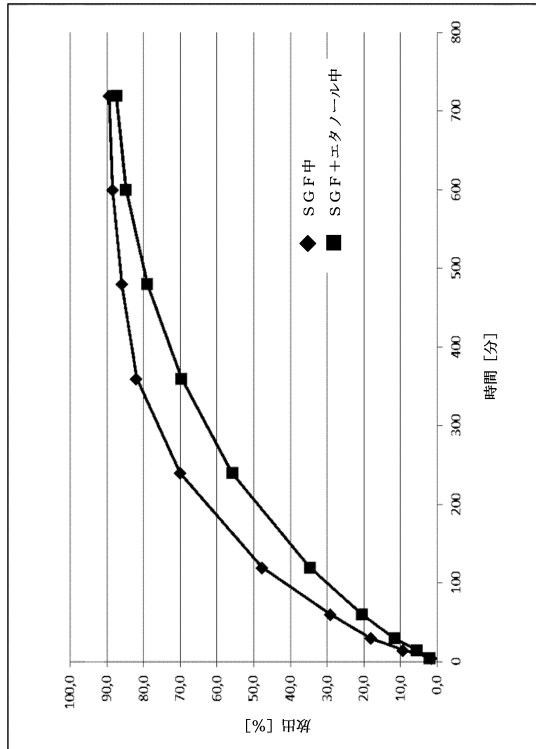
【図 11】



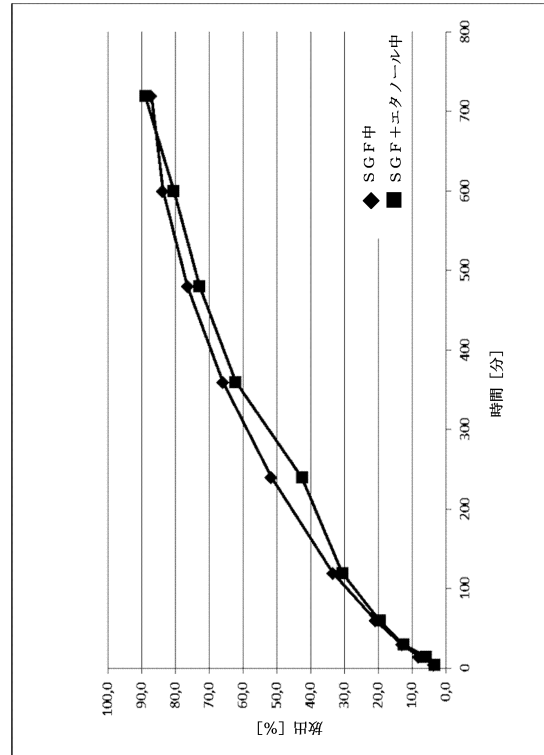
【図 12】



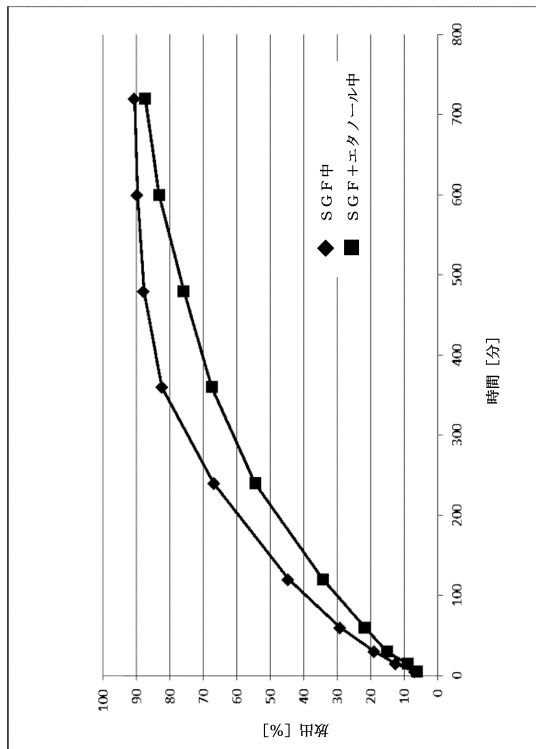
【図 13】



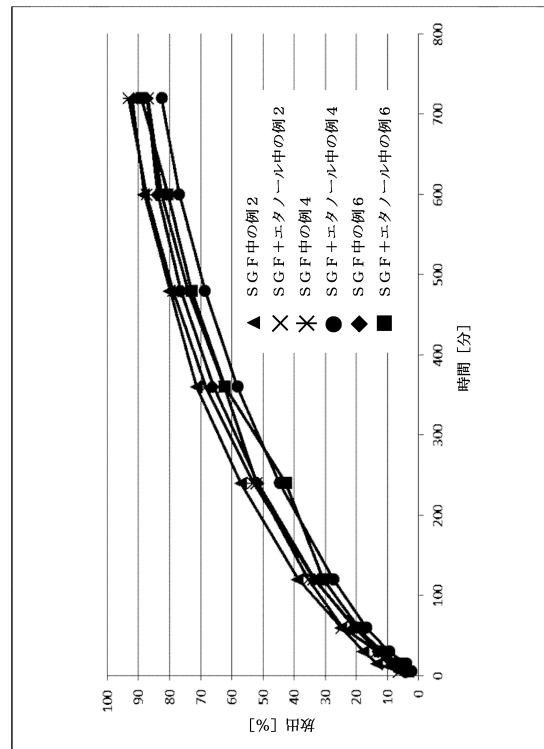
【図 14】



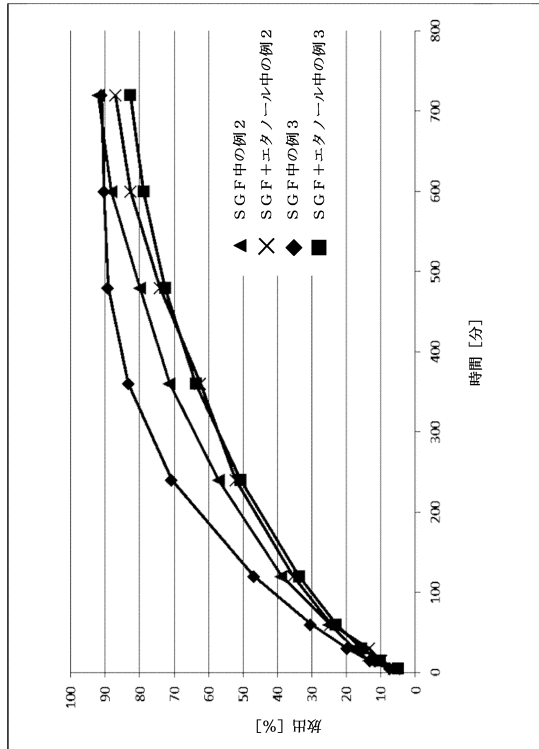
【図 15】



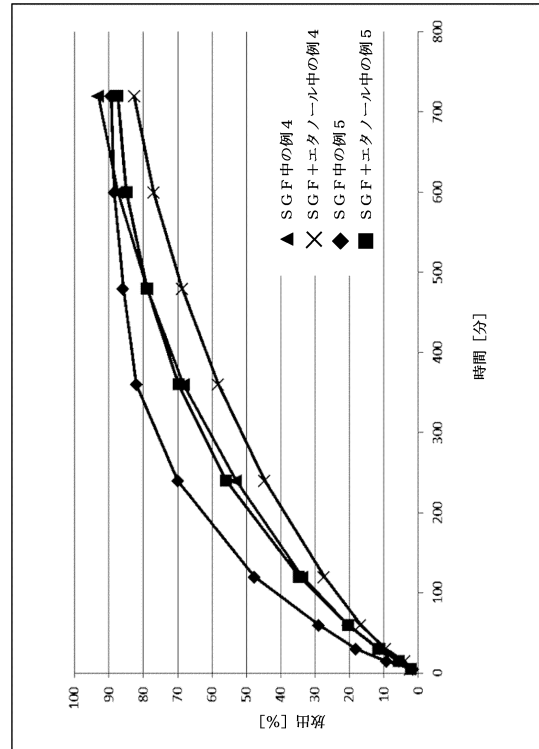
【図 16】



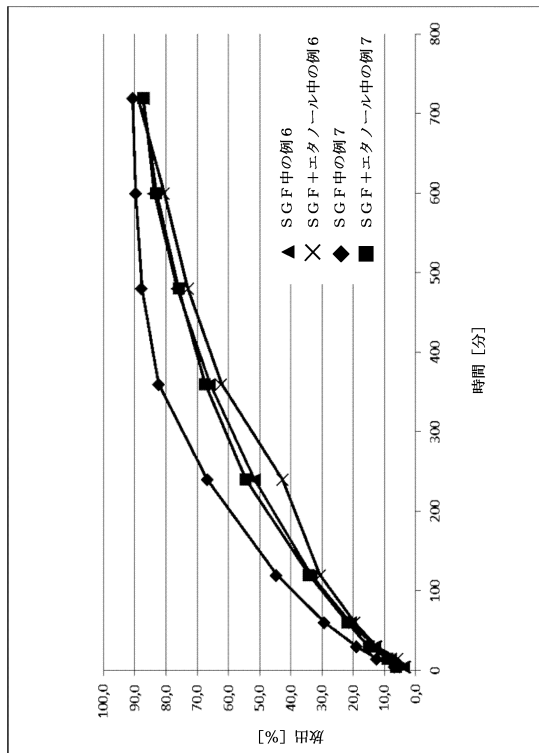
【図 17】



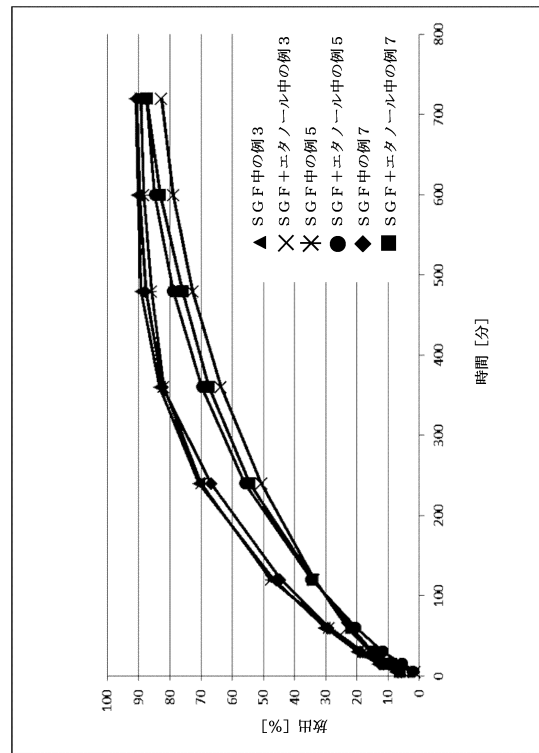
【図 18】



【図 19】



【図 20】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/04 (2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/36 (2006.01) A 6 1 P 25/36

(72)発明者 ガイスラー・アンヤ
ドイツ連邦共和国、5 2 2 2 2 シュトルベルク、シュロスベルク、2 8
(72)発明者 ヴェーニング・クラウス
ドイツ連邦共和国、5 0 6 7 4 ケルン、ゲッレストラッセ、1 0
(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・ペー

審査官 今村 明子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 9 / 0 0 0 4 2 6 7 (US, A 1)
特表2 0 1 2 - 5 2 8 8 4 5 (JP, A)
特表2 0 1 1 - 5 1 0 0 3 4 (JP, A)
特表2 0 0 9 - 5 3 6 9 2 7 (JP, A)
米国特許出願公開第2 0 0 5 / 0 1 8 1 0 4 6 (US, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0