

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-537168

(P2017-537168A)

(43) 公表日 平成29年12月14日(2017.12.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 172 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-549172 (P2017-549172)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月8日 (2015.12.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月26日 (2017.7.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/064403
 (87) 国際公開番号 WO2016/094358
 (87) 国際公開日 平成28年6月16日 (2016.6.16)
 (31) 優先権主張番号 62/088,901
 (32) 優先日 平成26年12月8日 (2014.12.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

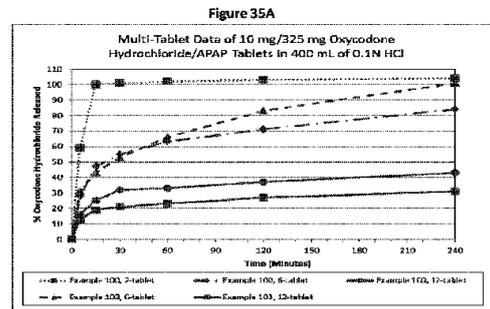
(71) 出願人 516128739
 シーマ・ラブス・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国・ミネソタ・55428・
 ブルックリン・パーク・アスペン・レーン
 ・7325
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 ディネシュ・ケー・ハスワニ
 アメリカ合衆国・ミネソタ・55446・
 プリマス・メリマック・レーン・ノース・
 5000

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 即放性乱用抑止性顆粒剤形

(57) 【要約】

記載されているのは、乱用抑止の特徴を含む即放性の経口剤形である。具体的には、開示されている剤形は、複数の別個の用量を摂取することによる依存の抑止を提供する。また、開示されている剤形は、複数の別個の用量が誤って又は意図的に摂取される事態で、過剰摂取からの保護を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療用量でヒトに投与された際に即放性プロファイルを示すが、治療量を超える用量でヒトに投与された際に徐放性プロファイルを示す、即放性乱用抑止性剤形。

【請求項2】

a)ゲル化ポリマーを含むコアと、
前記コアを囲繞する医薬品有効成分層であって、麻薬性鎮痛薬を含む医薬品有効成分層と、
前記医薬品有効成分層を囲繞する少なくとも1つの層であって、pH5超で水に不溶性でありpH5未満で水に溶解性があるpH感受性のポリマーを含むpH感受性のフィルムを含む、少なくとも1つの層と

10

を含む、コアシェル粒子、並びに

b)崩壊剤とゲル化ポリマーとを含むマトリックス

を含む、請求項1に記載の剤形。

【請求項3】

治療用量でヒトに投与された際に即放性プロファイルを示すが、治療量を超える用量で前記ヒトに投与された際に徐放性プロファイルを示す、請求項1に記載の剤形。

【請求項4】

前記治療量を超える用量が、5個以上の錠剤である、請求項1に記載の剤形。

【請求項5】

圧縮錠剤の形態である、請求項1に記載の剤形。

20

【請求項6】

a)ゲル化ポリマーを含むコアであって、前記コア中の前記ゲル化ポリマーが、合成セルロース、アクリレート、ポリアルキレンオキシド、カルボマー、及びそれらの組合せから選択される、コアと、

前記コアを囲繞する医薬品有効成分層であって、麻薬性鎮痛薬を含む医薬品有効成分層と、

前記医薬品有効成分層を囲繞する少なくとも1つの層であって、pH5超で水に不溶性でありpH5未満で水に溶解性があるpH感受性のポリマーを含むpH感受性のフィルムを含む、少なくとも1つの層と

30

を含む、コアシェル粒子、並びに

b)崩壊剤とゲル化ポリマーとを含むマトリックスであって、前記マトリックス中の前記ゲル化ポリマーが、合成セルロース、ポリアルキレンオキシド、カルボマー、及びそれらの組合せから選択される、マトリックス

を含む即放性乱用抑止性剤形を提供する工程を含む、

複数投与単位の麻薬性鎮痛薬を同時に経口摂取することによってヒトが麻薬性鎮痛薬を乱用する可能性を低減する、方法。

【請求項7】

前記コアシェル粒子中の麻薬性鎮痛薬の総量の少なくとも90パーセント未満が、医薬品有効成分層に含有されている、請求項6に記載の方法。

40

【請求項8】

前記剤形が、医薬品有効成分層を含有していない第2のタイプのコアシェル粒子を更に含み、前記第2のタイプのコアシェル粒子が、

ゲル化ポリマーを含むコアであって、前記コア中の前記ゲル化ポリマーが、天然デンプン、合成デンプン、天然セルロース、合成セルロース、アクリレート、ポリアルキレンオキシド、カルボマー及びそれらの組合せから選択される、コアと、

前記コアを囲繞する少なくとも1つの層であって、pH5超で不溶性でありpH5未満で溶解性があるpH感受性のポリマーを含むpH感受性のフィルムを含む、少なくとも1つの層と

を含む、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

50

前記麻薬性鎮痛薬がオピオイドである、請求項6に記載の方法。

【請求項10】

前記剤形が、非ステロイド性鎮痛薬を更に含む、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記オピオイドが、ブプレノルフィン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、及びそれらの医薬として許容される塩から選択される、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

前記非ステロイド性鎮痛薬が、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン及びナプロキセンから選択される、請求項10に記載の方法。

10

【請求項13】

前記コア中のゲル化ポリマーが、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸ブチル酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、三酢酸セルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、セルロースエステルエーテル、セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボマーポリマー、ポリエチレンオキシド、並びにそれらの組合せから選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項14】

前記マトリックス中のゲル化ポリマーが、カルボマーポリマーである、請求項6に記載の方法。

20

【請求項15】

前記マトリックス中のゲル化ポリマーが、剤形の総質量に基づき0.5から15質量パーセントの量で存在する、請求項6に記載の方法。

【請求項16】

前記pH感受性のポリマーが、メタクリル酸ジメチルアミノエチルモノマーと、メタクリル酸ブチルモノマーと、メタクリル酸メチルモノマーとのコポリマーである、請求項6に記載の方法。

【請求項17】

前記剤形が、催吐剤、経鼻刺激剤、オピオイドアンタゴニスト、及び発泡剤を除く、請求項6に記載の方法。

30

【請求項18】

前記剤形が、複数単位の経口剤形を同時に経口摂取することによる麻薬性鎮痛薬の過剰摂取のリスクを低減する、請求項6に記載の方法。

【請求項19】

前記剤形が、治療用量で投与された際に即放性プロファイルを示すが、治療量を超える用量で投与された際に徐放性プロファイルを示す、請求項6に記載の方法。

【請求項20】

前記治療量を超える用量が、5個以上の錠剤である、請求項19に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年12月8日出願の米国特許仮出願第62/088,901号の利益を主張し、それらの開示は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、乱用抑止の特徴を含む経口剤形の分野に関し、具体的には、一般的に乱用されやすい薬物を含む即放性剤形が挙げられる。

【背景技術】

【0003】

50

医薬製品は、医療用医薬製品と一般用医薬製品の両方を含めて、それを必要とする人間の健康を改善するのに有用である一方で、意図的な及び意図的ではない乱用と過剰摂取とを生じやすくもある。一般的に乱用される医薬品有効成分の例としては、とりわけ、向精神薬、抗不安薬、催眠鎮静薬、興奮薬、鎮静薬、及び麻薬性鎮痛薬等の鎮痛薬が挙げられる。一般に乱用される具体的な薬物化合物を完全に一覧にすれば、延々と続くものとなる。一般に乱用されるいくつかのクラスの薬物を短く一覧にすると、オピオイド及びモルヒネ誘導体、バルビツレート、アンフェタミン、ケタミン、並びに精神的又は肉体的な依存を引き起こしうる他の薬物が含まれる。

【0004】

薬物を意図的に乱用するためのいくつかの一般的な手法は、乱用者が経口投与の錠剤やカプセル等の固形剤形を入手し、その固形剤形を粉末に破砕することに始まる。その粉末は、乱用者によって経鼻吸入(すなわち「吸引」)により投与されて、鼻腔内を介して乱用者の血流へとその薬物を導入しうる。或いは、破砕された剤形を、その薬物(医薬品有効成分又は「API」)を溶解できる溶媒と組み合わせることができ、溶解された薬物を含む溶媒を乱用者の血流に直接的に注射することができる。

10

【0005】

或いは、乱用者は、即放性経口剤形を用いて、単に複数単位(例えば錠剤)の剤形をまとめて、例えば同時に、摂取する可能性がある。複数の剤形単位の1つ1つは、ある量の薬物を直ちに放出して、使用者の血流中で短期間の薬物の濃度スパイクと、使用者に所望の「ハイ」とを生成する。

20

【0006】

製薬産業では、経口剤形の乱用を思いとどまらせるのに有用である可能性のある薬物組成物及び経口剤形をなす様々な機構が特定されている。製薬企業は、経鼻刺激剤又は発泡剤を含有する剤形を研究してきており、これらの剤形は、剤形が破砕され、次いで吸引される場合に、鼻道中に刺激又は痛みを引き起こすことができ、それゆえ経鼻吸入による乱用を思いとどまらせる。製薬企業は、注射による乱用を防止するために、剤形にゲル化ポリマーを添加することを検討した。剤形が、粉末に破砕され、少量の溶媒と組み合わせられた場合、そのゲル化ポリマーは、注射では投与することができない高度に粘性のある液体又はゲルの形態をとるような組合せをもたらすことができる。考えうる別の乱用抑止策としては、複数用量を摂取した際に、嘔吐を引き起こすことによって乱用を阻止することが可能な催吐剤を追加することがありうる。別の乱用抑止策は、薬物の効果を実質的に遮断するAPIのアンタゴニストを剤形に添加することを含む。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許仮出願第62/088,901号

【特許文献2】米国特許第2,798,053号

【特許文献3】米国特許第2,909,462号

【特許文献4】米国特許出願第2008/0311205号

【特許文献5】欧州特許第1694724号

40

【特許文献6】国際特許出願公開WO2013/077851

【特許文献7】米国特許第7,682,633号

【特許文献8】米国特許第7,658,939号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】The Handbook of Pharmaceutical Excipients、第5版(2006)

【非特許文献2】Goodman & Gillman's、The Pharmacological Basis of Therapeutics、第9版、219~222頁、361~396頁、521-535頁、1996年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0009】

製薬産業では、経口剤形に有用な種々の乱用抑止(時に「乱用抵抗性」と呼ばれる)の特徴が特定されているが、医薬品有効成分の乱用又は過剰摂取を阻止又は防止するための新しい乱用抑止の特徴を改善及び特定することが求められ続けている。

【課題を解決するための手段】

【0010】

以下の記載は、医薬品有効成分又は「API」の即時放出に有用な経口剤形に関する。

【0011】

剤形は、即放性剤形で所望に応じてAPIを放出するように設計することができ、APIの乱用を防止又は抑止する特徴の1つ又は組み合わせを含むこともできる。本明細書に記載の乱用抑止の特徴は、単独で又は任意の組合せで即放性剤形に含めることができる。

10

【0012】

乱用抑止の特徴の第1のタイプとして、記載されるような剤形は、乱用の実践を防止するか損なうためにゲル化ポリマーを含むことができ、そのような乱用の実践では、剤形が破砕され、次いで、少量の溶媒と組み合わせられて、濃縮量のAPIを含有しかつシリンジを使用して乱用者に送達することが可能な液体組成物を生成する。ゲル化ポリマーは、この機能性を実現するのに有用な任意のポリマーであり得、その剤形に、ゲル化ポリマーが上記のように成し遂げかつ依然としてAPIを即時放出することを可能にする任意の場所に配置される。ゲル化ポリマーは、被覆されたコアシェル粒子のコア中、又はコアシェル粒子が懸濁された剤形のマトリックス中に含めることができる。コアは、任意の量のゲル化ポリマーを含み得、コアの総質量に基づいて0から100パーセントのゲル化ポリマー等である。或いは、コアシェル粒子のコアは、充填剤、例えば糖球や微結晶性セルロース球等100パーセントまでの充填剤[商標名セルフピア(Celphere)(登録商標)で入手可能なもの等100パーセントまでの微結晶性セルロース球]を含んでいてもよい。

20

【0013】

乱用抑止の特徴の別のタイプは、単独で、又は他の成分、例えばゲル化ポリマーと共に、乱用の実践を損なう際に有効であるワックスでありうるが、その乱用の実践では、剤形が破砕され、溶媒と組み合わせられて液体組成物を生成し、該組成物は、経鼻吸入によって乱用されるか、シリンジを使用して乱用者に送達することができる。ワックスは、摩砕されると、破断又は粉末化されるどころか塗抹になることから、乱用者が剤形を粉末に摩砕するのを更に阻止及び防止することができる。ゲル化ポリマーと同様に、ワックスは、APIの即放性プロファイルを妨げることなくワックスが乱用抑止の特徴として機能することを可能にする任意の位置で、剤形に含めることができる。例えば、ワックスは、被覆粒子のコアに含めることができる。コアは、コアの総質量に基づき0から100パーセントのワックス等、例えばコアの総質量に基づき50、75又は80質量パーセント以下のワックス等の任意の量のワックスを含有し得る。

30

【0014】

乱用抑止の特徴の更に別のタイプは、単独、又は他の成分と組み合わせ、乱用の実践を損なうことができる充填剤又は結合剤でありうるが、その乱用の実践では、剤形が破砕されており、少量の溶媒と組み合わせられて液体組成物を生成し、該組成物は、シリンジを使用して乱用者に送達することができる。ポリマー充填剤又は結合剤は、摩砕されると、破断又は粉末化されるどころか塗抹になることから、乱用者が剤形を粉末に摩砕するのを阻止又は防止することができる。充填剤又は結合剤は、APIの即放性プロファイルを妨げることなく、該充填剤又は結合剤を乱用抑止の特徴のままに機能させることを可能にする任意の方式及び位置で、剤形中に含むことができる。例えば、充填剤又は結合剤は、被覆粒子のコア中に含めることができる。コアは、コアの総質量に基づき0から100パーセントの充填剤又は結合剤等、例えばコアの総質量に基づき50、75又は80質量パーセント以下の充填剤又は結合剤等、任意の量のポリマー充填剤又は結合剤を含有しうる。

40

【0015】

乱用抑止の特徴のまた別のタイプは、剤形中でAPIを囲繞するか又は覆い、かつ任意選

50

択で、1つ又は複数の溶媒による溶解への抵抗性を有するフィルム層でありうるが、該溶媒は、乱用者が注射用にAPIを溶解するために一般に使用され、水、及びエタノールやメタノール等のC₁~C₄アルコール、並びにそれらの混合物が挙げられる。フィルム層は、APIを封入又は囲繞するための位置に被覆粒子上の切れ目なく続く層として配される、任意のフィルム材から調製されうる。フィルム層の例としては、任意選択でかつ好ましくは、耐溶媒性フィルムの特性を提供することができるが、該耐溶媒性フィルムは、剤形のAPIを溶解するために乱用者が一般に使用する溶媒のうち1種の限られた量又は少量への溶解が遅いか又は困難なフィルムである。剤形のAPIにアクセスするために、乱用者は、剤形を摩砕し、摩砕剤形を溶媒(記載されるような)と合わせて、それによって、濃縮されたAPIと溶媒とを含有し、かつ効率的に注射又は吸引しうる溶液を生成しようとしうる。水、又はエタノールやメタノール等のC₁~C₄アルコールのうち1種又は複数への溶解を遅くするか又は不溶性とすることによって、剤形のAPIを囲繞する耐溶媒性フィルム層は、乱用者が容易にAPIにアクセスしそれゆえ操作するのを防止することができる。

10

20

30

40

50

【0016】

例示的な実施形態では、即放性剤形は、これらの特徴をコアシェル粒子等の被覆粒子に含むことができる。例示的なコアシェル粒子は、コア、及びコアを囲繞する1つ又は複数の層を含むことができる。そのようなコアシェル粒子に用いるために、APIは、コアに、又はコアを囲繞する1つ若しくは複数の層に、又はコアとコアを囲繞する1つ若しくは複数の層との両方に、含まれていてもよい。剤形は、コアにも、コアを囲繞するどの層にも、APIを含まないコアシェル粒子を追加的に含有していてもよい。コアは、ゲル化ポリマー、ワックス、結合剤若しくは充填剤のうちいずれか1つ又は複数、単独で又は組み合わせて含むことができる。或いは、コアは、微結晶性セルロース球又は糖球を含んでいてもよい。

【0017】

フィルム層は、コア、又はコアの周囲に配されたAPI含有層を囲繞又は封入していてもよい。フィルム層は、好ましくは、該耐溶媒性フィルムは、APIを含有するコアを覆うか、又はコアの周囲に配置されたAPI含有層若しくは被覆を覆うか、又はコアの周囲に配置されたAPI含有層若しくは被覆を有さずかつAPIを含有しないコアを覆う、切れ目なく続く被覆の形態の耐溶媒性フィルムでありうる。

【0018】

様々な他の実施形態によれば、本明細書に記載されるような被覆粒子は、1つ又は複数の任意選択の乱用抑止の特徴、並びに被覆粒子中に存在するAPIの即時放出を可能にするよう形成されているマトリックス、例えば圧縮マトリックス等を含む剤形に有用である。例示的なマトリックス組成物は、追加のゲル化ポリマー、崩壊剤、又は追加のゲル化ポリマーと崩壊剤との両方を含んでいてもよい。上記で使用されるとき「追加のゲル化ポリマー」という表現は、被覆粒子中に存在するゲル化ポリマーの量に追加するゲル化ポリマーの量を意味する。追加のゲル化ポリマーは、被覆粒子に含まれるゲル化ポリマーと比べて、本来の性質、化学的性質、分子量等が、同じでも異なってもよい。マトリックスの構成成分としての崩壊剤は、剤形のAPI、例えば被覆粒子中に存在するAPIの放出を容易にするのに有用でありうる。

【0019】

剤形中、特にフィルム層(例えば耐溶媒性フィルム)によって囲繞される被覆粒子中に含まれる医薬品有効成分は、経口投与が所望される任意の医薬品有効成分とすることができ、具体的には、一般的に乱用し易い医薬品有効成分のタイプでありうる。一般に乱用し易いと考えられる医薬品有効成分の例としては、とりわけ、向精神薬、精神安定薬、催眠鎮静薬、抗不安薬、興奮薬、鎮静薬、及び麻薬性鎮痛薬が挙げられる。一般に乱用されるある特定の更に具体的なクラスの薬物としては、オピオイド、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、並びに精神的又は身体的な依存を引き起こすことで知られる他の多数の薬物が挙げられる。

【0020】

本明細書の剤形は、即放性剤形として有用である可能性があり、記載されるような乱用抑止の特徴をも含みうる。該乱用抑止の特徴は、経鼻吸入による、注射による乱用を思いとどまらせるか又は防止することができ、複数の剤形単位をまとめて経口で摂取する一般的な方法(特に、即放性の経口剤形を用いて)によって首尾よく乱用することを、防止又は大幅に制限するのに有効である可能性がある。最後の乱用の様式(本明細書では時折、「複数錠の用量投与」と呼ぶ)は、多くの場合、特に抑止するのが難しく、特に即放性経口剤形ではそうであり、これら記載の剤形を乱用抑止性の経口即放性剤形として特に有用なものにする。

【0021】

記載された剤形の実施形態は、経鼻吸入若しくは他の乱用の形態を阻止する経鼻刺激剤、催吐剤、苦味剤や発泡剤等、又は対象薬物の薬物アンタゴニストの含有等の他のタイプの乱用抑止の特徴の非存在下で有効である可能性がある。

10

【0022】

一態様では、本発明は、コアシェル粒子を含む即放性剤形に関する。コアシェル粒子は、ゲル化ポリマーを含有する内部コアと、コアを囲繞する少なくとも1つの層であって、コアを囲繞するフィルム層を含む前記少なくとも1つの層と、医薬品有効成分とを含む。該医薬品有効成分はまた、コアを囲繞するフィルム層によって囲繞される。

【0023】

別の態様では、本発明は、コアシェル粒子を含む即放性剤形に関する。コアシェル粒子は、コアと、該コアを囲繞する医薬品有効成分層とを含む。該医薬品有効成分層は、医薬品有効成分を含有する。コアは、コアシェル粒子中に、医薬品有効成分の総量の5質量パーセント未満を含有する。

20

【0024】

更に別の態様では、本発明は、コアシェル粒子を含有する即放性剤形に関する。コアシェル粒子は、コアと医薬品有効成分とを含む。剤形は、更にマトリックスを含む。マトリックスは、崩壊剤と、追加量のゲル化ポリマーとを含む。

【0025】

また別の態様では、2つのタイプのコアシェル粒子を含む即放性剤形に関する。コアシェル粒子の一方のタイプは、コアと、先に議論されたようなコアを囲繞する医薬品有効成分層とを含む。これらの粒子のコアは、任意選択で、当該コアシェル粒子中にAPIの総量の5質量パーセント未満を含有し、いくつかの例では、コアシェル粒子中にAPIの総量の1質量パーセント未満を含有し、更に、APIを殆ど含有しない。他のタイプのコアシェル粒子は、コアを含むが、該コアを囲繞する医薬品有効成分層を含有しない。

30

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1A】記載されるようなコアシェル粒子の実施形態の横断面図である。

【図1B】記載されるようなコアシェル粒子の実施形態の横断面図である。

【図1C】記載されるようなコアシェル粒子の実施形態の横断面図である。

【図2A】記載されるようなコアシェル粒子の実施形態の横断面図である。

【図2B】記載されるようなコアシェル粒子の実施形態の横断面図である。

40

【図3】記載されるような剤形の実施形態の投射図である。

【図4】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのヒドロコドン酒石酸水素塩の溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図5】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのアセトアミノフェンの溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図6】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのヒドロコドン酒石酸水素塩の溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図7】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのアセトアミノフェンの溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図8】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのヒド

50

ロコドン酒石酸水素塩の溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図9】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのアセトアミノフェンの溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図10】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのオキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン錠剤(5/325mg/錠及び7.5/325mg/錠のオキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン)からのオキシコドン塩酸塩の溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図11】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのオキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン錠剤(5/325mg/錠及び7.5/325mg/錠のオキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン)からのアセトアミノフェンの溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

10

【図12】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(5/325mg/錠及び7.5/325mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン)からのヒドロコドン酒石酸水素塩の溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図13】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(5/325mg/錠及び7.5/325mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン)からのアセトアミノフェンの溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図14】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10/325mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェンであり、無傷錠剤と破砕錠剤との両方を試験した)からのヒドロコドン酒石酸水素塩の溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

20

【図15】複数錠の経口乱用抵抗性(治療量を超える用量投与)と、0.1N HCl媒体中でのヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10/325mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェンであり、無傷錠剤と破砕錠剤との両方を試験した)からのアセトアミノフェンの溶解とを時間の関数としてプロットした図である。

【図16】6錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン(acetamenophen))を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後のヒドロコドンの血漿レベルを、時間の関数としてプロットした図である。

30

【図17】8錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後のヒドロコドンの血漿レベルを、時間の関数としてプロットした図である。

【図18】6錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後のアセトアミノフェンの血漿レベルを、時間の関数としてプロットした図である。

【図19】8錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後のアセトアミノフェンの血漿レベルを、時間の関数としてプロットした図である。

40

【図20】図20aは、10錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤と市販/従来品のヒドロコドン/アセトアミノフェンの薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図20aは、ヒドロコドンの血漿レベルを示す)。図20bは、10錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康

50

なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェンの薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図20bは、アセトアミノフェンの血漿レベルを示す)。

【図21】図21aは、2錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェンの薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図21aは、ヒドロコドンの血漿レベルを示す)。図21bは、2錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェンの薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図21bは、アセトアミノフェンの血漿レベルを示す)。

【図22】図22aは、6錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)の薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図22aは、ヒドロコドンの血漿レベルを示す)。図22bは、6錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)の薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図22bは、アセトアミノフェンの血漿レベルを示す)。

【図23】図23aは、10錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)の薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図23aは、ヒドロコドンの血漿レベルを示す)。図23bは、10錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mgのアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に同時投与した後の、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)の薬物動態を、時間の関数として比較する2つのプロットの図である(図23bは、アセトアミノフェンの血漿レベルを示す)。

【図24】図24aは、2錠の同時投与について投与1時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)のヒドロコドン曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。図24bは、6錠の同時投与について投与1時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)のヒドロコドン曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。図24cは、10錠の同時投与について投与1時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)のヒドロコドン曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。

【図25】図25aは、2錠の同時投与について投与2時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)のヒドロコドン曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。図25bは、6錠の同時投与について投与2時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来のヒドロコドン/アセトアミノフェン(治療2)のヒドロコドン曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。図26cは、10錠の同時投

10

20

30

40

50

与について投与2時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)のヒドロコドン曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。

【図26】2錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に投与した後6時間にわたるヒドロコドンの平均(±SD)血漿濃度-時間プロファイルを示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の薬物動態を比較するプロットの図である。

【図27】6錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に投与した後6時間にわたるヒドロコドンの平均(±SD)血漿濃度-時間プロファイルを示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の薬物動態を比較するプロットの図である。

【図28】10錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に投与した後6時間にわたるヒドロコドンの平均(±SD)血漿濃度-時間プロファイルを示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の薬物動態を比較するプロットの図である。

【図29】2錠、4錠、6錠、8錠及び10錠(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の同時投与について投与2時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の最初の1時間(AUC₀₋₁)にわたるヒドロコドン血漿濃度曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。

【図30】2錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に投与した後6時間にわたるアセトアミノフェンの平均(±SD)血漿濃度-時間プロファイルを示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の薬物動態を比較するプロットの図である。

【図31】6錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に投与した後6時間にわたるアセトアミノフェンの平均(±SD)血漿濃度-時間プロファイルを示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の薬物動態を比較するプロットの図である。

【図32】10錠のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)を、ナルトレキソンで遮断されている健康なヒト男性対象に投与した後6時間にわたるアセトアミノフェンの平均(±SD)血漿濃度-時間プロファイルを示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の薬物動態を比較するプロットの図である。

【図33】2錠、4錠、6錠、8錠及び10錠(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の同時投与について投与2時間後のヒドロコドン曝露を示す、ヒドロコドン/アセトアミノフェン試験製剤(治療1)と市販/従来(治療2)の最初の1時間(AUC₀₋₁)にわたるアセトアミノフェン血漿濃度曲線下面積(AUC)を比較するプロットの図である。

【図34】図34aは、pH4.5の酢酸ナトリウム緩衝液中での実施例100及び103に従って調製

10

20

30

40

50

されたオキシコドンHCl/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のオキシコドンHCl及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の単一錠の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図34Aは、オキシコドンHClの放出を示す)。図34bは、pH4.5の酢酸ナトリウム緩衝液中での実施例100及び103に従って調製されたオキシコドンHCl/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のオキシコドンHCl及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の単一錠の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図34Bは、アセトアミノフェンの放出を示す)。

【図35】図35aは、0.1N HCl中での実施例100(2錠、6錠及び12錠に関する放出データ)及び実施例103(6錠及び12錠に関するデータ)に従って調製されたオキシコドンHCl/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のオキシコドンHCl及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の複数錠の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図35Aは、オキシコドンHClの放出プロファイルを示す)。図35bは、0.1N HCl中での実施例100(2錠、6錠及び12錠に関する放出データ)及び実施例103(6錠及び12錠に関するデータ)に従って調製されたオキシコドンHCl/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のオキシコドンHCl及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の複数錠の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図35Bは、アセトアミノフェンの放出プロファイルを示す)。

【図36】図36aは、pH4.5の酢酸ナトリウム緩衝液中での実施例107及び110に従って調製されたヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の単一錠の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図36Aは、ヒドロコドン酒石酸水素塩の放出を示す)。図36bは、pH4.5の酢酸ナトリウム緩衝液中での実施例107及び110に従って調製されたヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の単一錠の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図36Bは、アセトアミノフェンの放出を示す)。

【図37】図37aは、0.1N HCl中での実施例107及び110に従って調製されたヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の複数錠(12錠)の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図37Aは、ヒドロコドン酒石酸水素塩の放出プロファイルを示す)。図37bは、0.1N HCl中での実施例107及び110に従って調製されたヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤(10mg/錠のヒドロコドン酒石酸水素塩及び325mg/錠のアセトアミノフェン)の複数錠(12錠)の溶解を、時間の関数としてプロットした図である(図37Bは、アセトアミノフェンの放出プロファイルを示す)。

【図38】pH4.5の酢酸ナトリウム緩衝液中での実施例114A、114B及び114Cに従って調製されたエスケタミンHCl錠剤(100mg/錠のエスケタミンHCl)の単一錠の溶解を、時間の関数としてプロットした図である。

【図39】0.1N HCl中での実施例114A、114B及び114Cに従って調製されたエスケタミンHCl錠剤(100mg/錠のエスケタミンHCl)の複数錠(12錠)の溶解を、時間の関数としてプロットした図である。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本明細書は、a)非経口的な乱用、b)経鼻吸入(「吸引」)による乱用、及びc)複数の経口単位剤形(錠剤又はカプセル)の薬物を同時に経口摂取することによる乱用の可能性を低減するための1つ又は複数の乱用抑止の特徴を含む、即放性剤形に関する。これらの乱用抑止の特徴は、ある特定の構造的特徴及びある特定の成分を含むように剤形を調製することによって実現するが、このような構造的特徴及び成分は、乱用者がAPIの乱用に使用される現在一般的なある特定の方法を使用することによって、薬物乱用の意図的な生物学的効果を実感するということを、効果的に防止することが今のところ解明されている。好都合なことに、当該記載の乱用抑止の特徴のうち1つ又は複数を含むよう調製された剤形は、一般的に乱用され易い1つ又は複数のAPIの乱用に対する抑止作用として、経口摂取による通常の治療使用に1つ又は複数のAPIの即時放出を提供するべく、更に構築されることがある。

10

20

30

40

50

【0028】

本明細書で使用されるとき、「乱用抑止」、並びに薬物の乱用及び過剰摂取に関連がある実践及びプロセスを「防止」又は「抑止」又は「阻止」すること等の表現は、これらの実践及びプロセスに重要な物理的及び化学的な支障をもたらす、特許請求した製剤の特徴に関連する。そのような抑止での目的としては、乱用の実践を実施するのを大幅に抑止する困難なものとすること、及び特許請求した製剤にそのような乱用の実践を実行しようと試みる結果得られる任意の生産物を、乱用の可能性のある者にとって、望ましさ、有益性及び乱用性に大幅に抑止するものとすることとの両方が挙げられる。

【0029】

「即時放出」という用語は、ヒトによって経口摂取されると、短時間に生物学的に取り込むべく、含有されている医薬品有効成分のほぼ全てを消化管に放出する剤形を指す。剤形が即放性又は徐放性の溶解プロファイルのどちらを示すかを判定する目的で、剤形の放出プロファイルを測定する *in vitro* の方法は、製薬の技術分野で公知である。そのような方法によって、本明細書に記載の即放性剤形の例では、当該剤形が含有(例えば、剤形中のAPI総量の少なくとも75、80又は90質量パーセント)する少なくとも1種類の医薬品有効成分(例えば、一般に乱用され易いAPI)の総量のほぼ全てを、240分以内に、例えば180分より短く、90分より短く、又は60分、30分、15分若しくは5分より短い間に、適切なpHの溶液(例えば酸性水溶液)中に放出することが可能であることを測定することができる。例えば、本明細書の剤形の放出プロファイルは、900ミリリットルまで(例えば、様々な試験方法に基づき300ミリリットル又は900ミリリットル)の体積の塩酸(0.01Nから0.1N)(例えば水性塩酸)に、1から2までのpHで、かつ摂氏37度の温度で、剤形を曝す方法によって、測定されうる。いくつかの実施形態によれば、本明細書に記載の剤形は、治療用量で投与された際に、60分間で90%を下回らないAPIの放出を示し、ここで、放出プロファイルは、例えば、USP II装置を50RPMパドルスピード及び37℃で使用して、300mLの0.1N HCl媒体中での溶解によって評価されうる。或いは、本明細書の剤形の放出プロファイルは、900ミリリットルまで(例えば、様々な試験方法に基づき300ミリリットル、400ミリリットル又は900ミリリットル)の体積の緩衝水溶液(例えば、酢酸緩衝溶液)に、摂食状態の胃のpH状態を代表するpHで、例えばpH約4.5で、かつ摂氏37度の温度で、剤形を曝す方法によって測定されうる。

【0030】

「徐放」という用語は、60分時点で95%を超えないAPIの放出として定義することができ、そこでは、放出プロファイルは、例えば、USP II装置を50RPMパドルスピード及び37℃で使用して、300mLの0.1N HCl媒体中での溶解によって評価されうる。いくつかの実施形態によれば、本明細書に記載の剤形は、

- 治療用量で投与された際に、60分間に90%を下回らないAPIの放出と、
- 治療量を超える用量で投与された際に、60分時点で95%を超えないAPIの放出と

を示し、そこでは、放出プロファイルは、USP II装置を50RPMパドルスピード及び37℃で使用して、300mLの0.1N HCl媒体中での溶解によって評価されうる。この文脈において、「治療量を超える用量」とは、5単位以上、6単位以上、7単位以上、8単位以上、9単位以上、10単位以上、11単位以上、又は12単位以上の個々の用量単位、例えば錠剤を、同時に投与することに相当するものと理解されよう。また、複数の個々の用量単位を同時に投与することには、それら複数用量を短い時間間隔にわたって、例えば、60分より短く、30分より短く、15分より短く、5分より短く、又は1分より短い間に連続的に投与することが、合理的に含まれることが理解されよう。

【0031】

記載されるような剤形は、APIの即放性プロファイルを提供するように製剤化することができ、また、即放性プロファイルを示す同じAPI(例えば、一般に乱用され易いもの)の乱用を抑止するための効果がある、有効又は有利な乱用抑制の特徴を含むように調製することもできる。本明細書に記載されるような、APIが即時放出することと、複数錠の用量投与を含めた複数の乱用様式のために同じAPIが幅広い乱用抵抗性を持つこととの組合せ

は、既に公知であるとは考えられていない。更に具体的には、本明細書に記載されるような剤形は、APIの即放性プロファイルをもたらすことができ、同時に、同じAPIの全般的な乱用抑止又は乱用抵抗性を付与する、乱用抑止の特徴を含むことができる。本剤形はまた、更に具体的には、ある特定の一般的な乱用の方法に対する抵抗性を特徴とし、そのような方法には、1)注射による乱用(例えば、剤形を摩砕すること及び剤形のAPIを溶解することを含む工程によって)、2)経鼻吸入による乱用(例えば、同じく剤形のAPIを摩砕することによって、及び任意選択で溶解することによって)、並びに3)経口摂取による複数錠の用量投与による乱用であって、複数又は過剰量の錠剤やカプセル等の経口投与剤形が、同時に経口摂取されることを意味するもの等がある。第3の乱用様式である複数錠の用量投与は、即放性剤形に特に一般的であり、剤形構造の設計によって、又は製剤によって、防ぐことが特に難しい。従って、本願記載の剤形が、複数錠の用量投与の様式による乱用(又は不慮の過剰摂取さえ)を防止又は抑止するのに有効である可能性があるということとは、本明細書に記載の剤形の特に有用な特徴でありうる。

10

20

30

40

50

【0032】

本明細書に記載されるような例示的な剤形のin vitro試験は、例示的な剤形が、複数錠の用量投与による乱用に対し抑止をもたらすことを示す。更に具体的には、例示的な剤形のin vitro試験は、50RPMのパドルスピードを使用して摂氏37度に維持された300ミリリットル(又はいくつかの試験方法によれば400ミリリットル)の0.1N HCl中に1つ又は複数の剤形(錠剤)を溶解する試験を実施することによって実施した。本明細書の実施例26(a)並びに図4及び図5を参照されたい。図4、図5、図6、図7、図8及び図9に示されるように、媒体中に放出されるAPI(オピオイド)又はAPAP(アセトアミノフェン)の量(錠剤1個当たりのパーセンテージ)は、錠剤の数の増加に伴って低減する。そのデータはまた、試験された剤形が、誤って複数錠を摂取した個人でAPI取込みレベルが増加するのを防止して、意図せずAPIを過剰摂取するリスクを防止又は低減するのに有効であることを示唆する。(図4及び図5では、1錠又は2錠の剤形は、後述の実施例3で調製された通りであり、5錠、8錠及び12錠の剤形は、後述の実施例5で調製された通りである。図6、図7、図8及び図9で使用された錠剤は、実施例17によって調製された通りである)

【0033】

また、本明細書に記載されるようなin vitro試験は、例示的な剤形が、投与/試験の前に該剤形が破碎されたとしても、複数錠の用量投与による乱用に対する抵抗性をもち示すことを示す。具体的には、in vitro試験は、無傷錠剤の試験用に上記に記載されたものと同じプロトコルに従って、複数の(12個の)破碎錠剤を溶解する試験を実行することによって実施された(例えば、50RPMのパドルスピードを使用して、摂氏37度に維持された300又は900ミリリットルの0.1N HCl中)。本明細書の実施例93及び図14～図15を参照されたい。図14～図15に示されるように、媒体中に放出されるAPI(オピオイド及びAPAP)のパーセンテージは、破碎錠剤の数の増加に伴って低減した。このデータはまた、該剤形が、複数の破碎錠剤を摂取する個人でAPI取込みレベルが増加するのを防止し、それによって、APIを過剰摂取するリスクを防止又は低減するのに有効であることを示唆する。実施例94で使用される錠剤は、図14～図15に示されるデータを提供しており、実施例93により調製された。

【0034】

ナロキソンで遮断されている健康なヒト男性対象においてin vivo試験を行った。この試験は、複数錠を利用した以前のin vitro溶解データが、ヒトに変換されるかどうかを決定するために設計された。2錠から10錠までの用量漸増は、安全信号が特定されずに実施された。

【0035】

予備的結果は、2錠の同時投与が、2錠の市販のヒドロコドン/アセトアミノフェンの組合せ製品(NORCO)の投与と類似していることを示した。試験製剤は、6錠用量のヒドロコドンについて、最初の4時間にわたり、市販のヒドロコドン/アセトアミノフェンの組合せ製品とは異なっていた。知見は、アセトアミノフェンについても類似していた。

【0036】

2~10錠のコホートの初期研究から得られた予備PKデータによって、本明細書の図16~図27(a~c)に含まれるデータが得られた。図では、「治療1」は、本明細書に記載の本発明に従って製剤化されたヒドロコドン/アセトアミノフェン(10mg/325mg)の投与を指す。「治療2」は、従来の市販の即放性製剤のヒドロコドン/アセトアミノフェン(10mg/325mg)の投与を指す。

【0037】

図16~図25(a~c)を、研究の完了前に準備した。図16~図19は、予備データだけを提供し、図20~図25(a~c)は、この試験の第1相から得られた最終データを提供する。PKの結果は、本明細書に記載されるようなオピオイド製剤が、推奨通り投与されると(<2錠)、その製剤は、即放性オピオイドと一致した特性を有するが、治療量を超える用量で投与されると(>6錠)、製剤は、むしろ徐放性オピオイド製剤に近い挙動を有することを示唆しうる。

10

【0038】

完了した研究から得られた最終結果は、予備的知見と一致していた。ヒドロコドン/アセトアミノフェン(10mg/325mg)(本発明に従って製剤化した)又は従来の市販の即放性製剤(NORCO)の投与後、ヒドロコドン及びアセトアミノフェンへの全体的な曝露(AUC_{0~}によって評価される)は、一般に同等であった。しかし、ヒドロコドン及びアセトアミノフェンへの初期全身曝露は、従来の製剤を用いた場合と比較してより低く、ピーク濃度は、本発明による製剤の投与後、より遅く生じた。2種の生成物の薬物動態プロファイル間の相対的差異は、投与される錠剤の個数が増大するにつれて実質的に大きくなった。その差異は、用量投与後最初の1~2時間で最も顕著であり、錠剤個数が多い投与の用量投与後にはおよそ3~6時間持続した。

20

【0039】

したがって、本明細書に記載されるような剤形は、患者又は乱用者が意図的に又は意図せず治療量を超える薬物の用量を摂取する場合に、薬物を処方されている患者の血流中での、又は快楽を目的として薬物を摂取する乱用者の血流中での、薬物の短期間の濃度スパイクを防止又は軽減する方法を提供する。したがって、本明細書に記載されるような剤形は、患者が意図的に又は意図せず治療量を超える薬物の用量を摂取する場合に、薬物の過剰摂取を防止又は軽減しうる方法を提供することができる。また、いくつかの場合には、本明細書に記載されるような剤形は、意図的に又は誤って過剰摂取する場合に、医学的介入のために非常に長い期間を提供しうる。

30

【0040】

「治療量を超える」によって、治療用に通常に規定されることになるものを超える用量、例えば、2単位、3単位、4単位、5単位、6単位、7単位、8単位、9単位、10単位、11単位、又は12単位を超える個々の用量単位(例えば錠剤、カプセル等)である用量を意味する。

【0041】

乱用抑止の特徴の1タイプとして、記載されるような剤形は、1つ又は複数のゲル化ポリマーを含むことができる。ゲル化ポリマーは、乱用の実践を損なうことによって、乱用防止の特徴として作用することができる。その乱用の実践では、剤形の医薬品有効成分は、ゲル化ポリマーも存在する溶媒と組み合わせた場合に、少ない体積の溶媒中に溶解されているか、又は接近可能である若しくは容易に単離可能である。ゲル化ポリマーはまた、摩砕された剤形と溶媒(特に「少ない体積」の溶媒)との組合せの粘性を、シリンジを使用してその組合せ又はAPIを吸い上げて注射されるのを防止するのに十分な高さの粘性へと増加させることによって、剤形中のAPIの乱用を抑止又は防止することもできる。摩砕された剤形を含有する好適なゲル化ポリマーは、C₁₋₄アルコール(例えばエタノール又はメタノール)や水等、限られた体積(すなわち、「少ない体積」)の溶媒に曝された際に、不溶性の集塊からゲルまで、粘性のあるスラリーまでに及び、注射不能な集塊を形成することができ、それらはそれぞれ、皮下注射シリンジの針による取込みもその針からの注射もほぼ防止する粘性を示す。

40

50

【0042】

適切なゲル化ポリマーは、1つ又は組合せのポリマーを含み、該ポリマーは、剤形の一部として、剤形が少ない体積の溶媒に接触すると、溶媒を吸収し、膨張して粘性又は準粘性を有する物質を形成するが、そのような物質は、ある量の可溶性APIを含有しかつシリンジ内に引き上げることが可能なフリーの溶媒の量を、大幅に低減するか又は最小限にする。ゲル化ポリマーはまた、薬物をゲルマトリックス中に捕捉することによって、溶媒で抽出可能な薬物の全量を低減させることができる。

【0043】

ゲル化ポリマーは、乱用者が剤形を摩砕して破砕剤形と溶媒とを組み合わせた場合に、該ゲル化ポリマーが粘性のあるゲルを生成することを共に可能にする位置及び量で、剤形中に存在することができる。一方で、ゲル化ポリマーは、剤形中に存在するとき、好ましくは該剤形の所望の溶解、若しくは剤形からのAPIの所望の放出(即時放出)を妨げないか、又は、治療を意図した目的で、無傷の即放性剤形を摂取する患者によるAPIの取り込みを妨げないことになる。ゲル化ポリマーのための例示的な位置は、コアやコアを囲繞するために被覆された層等、医薬品有効成分をも含む被覆粒子中にあり、そこでは、ある量の医薬品有効成分は、コアにもコアを囲繞するために被覆された層にも含まれるか、又は両方に含まれる。別の例示的な位置は、圧縮錠剤、カプセル(例えば圧縮カプセル)、カプレット、又は医薬品有効成分を含有する被覆粒子を含有する他のタイプの剤形を形成するために、使用されるマトリックス内である。ゲル化ポリマーはまた、医薬品有効成分を含まない被覆粒子のコアに、又はコアを囲繞する層に、存在しうる。

10

20

【0044】

ゲル化ポリマーは、任意の所望の量で、及び剤形構造の任意の部分又は位置で、剤形中に存在することができる。ゲル化ポリマーの量は、任意の有用な量でありうるが、剤形を破砕、摩砕、粉末化等して溶媒と混合した場合に、乱用抑止性の粘性混合物又はゲルを生成することが可能な量を意味する。剤形中の総ゲル化ポリマーの有用量は、剤形の総質量に基づき0.5から90質量パーセントのゲル化ポリマーの範囲にあり、例えば、剤形の総質量に基づき0.7から20又は2から15質量パーセントのゲル化ポリマーの範囲にありうる。

【0045】

これらの総ゲル化ポリマー量は、剤形の1つ又は複数の位置に存在し、被覆粒子の一部(例えばコア)であって、被覆粒子を支持及び含有するマトリックス(例えば圧縮マトリックス)構造や被覆粒子とマトリックスとの両方等で、指定された総量を達成することができる。

30

【0046】

コアシェル粒子のコア(非被覆)は、コアシェル粒子のコア中で0から100まで及びそれを含むパーセントのゲル化ポリマー等の任意の有用量のゲル化ポリマーを、例えば、コアの総質量に基づき10から90質量パーセントのゲル化ポリマーを、例えばコアの総質量に基づき40から85又は50から75質量パーセントのゲル化ポリマー等を、含有することができる。

【0047】

剤形の総質量に関して記載されるとき、コアシェルポリマーのコアに存在するゲル化ポリマーの量は、例えば、剤形の総質量当たり0.5から15質量パーセントのゲル化ポリマー(コア中に存在)の範囲にあり得、剤形の総質量当たり1から10質量パーセントのゲル化ポリマー(コア中に存在)等である。剤形のマトリックス中に存在するゲル化ポリマーの量は、剤形の総質量に基づき0.5から15質量パーセントのゲル化ポリマー(マトリックス中の賦形剤として)の範囲の量等の任意の所望の量であり得、剤形の総質量に基づき1から10質量パーセントのゲル化ポリマー(マトリックス中に賦形剤として存在)等である。

40

【0048】

有用なゲル化ポリマーは、吸着された溶媒のかなりの割合をその分子構造内に保持する能力を示す任意のポリマー材でありうるが、例えば、該溶媒は、乱用者が剤形又は破砕若しくは粉末化された剤形からAPIを抽出するために別途有用な溶媒であり、例えば水、又はエタノールやメタノール等のC₁からC₄のアルコールである。ゲル化ポリマーの例として

50

は、そのような溶媒に接触させて配置した際に非常に高度に膨張又は拡張することが可能な材料が挙げられる。膨張又は拡張によって、ゲル化ポリマーは、乾燥状態から、2倍から1000倍までの体積の増加を受けうる。ゲル化ポリマーの更に具体的な例としては、オスモポリマー又はハイドロゲルと時折呼ばれる膨張可能なポリマーが挙げられる。ゲル化ポリマーは、無架橋であるか、光学的に架橋されているか、高度に架橋されうる。架橋は、溶媒の存在下で、及び架橋物が溶媒に溶解することがない際に膨張する能力を有するポリマーを用いた、共有結合又はイオン結合を伴いうる。

【 0 0 4 9 】

ゲル化ポリマーは、水性溶液又は分散体(例えば水)に2%w/wの濃度(乾燥材に基づく)で溶解又は分散すると、ヒプロメロース用のUSP33モノグラフ(参照により本明細書に組み込まれる)に記載の分析方法を使用して摂氏20度(摂氏 \pm 0.2度)で測定される際に、約100から約200,000mPa \cdot s(例えば4,000から175,000mPa \cdot s及び4,000から50,000mPa \cdot s)の粘度を有した溶液/分散体を作り出す。

10

【 0 0 5 0 】

概して適切なゲル化ポリマーとしては、記載されるように、溶媒に接触すると粘性の増加を受ける、医薬として許容されるポリマーが挙げられる。様々なポリマーの例が、この方式に有用であることが知られており、概して、天然及び合成のデンプン(すなわち、改変デンプン又はアルファ化改変デンプン)、天然及び合成のセルロース、アクリレート、並びにポリアルキレンオキシドが挙げられる。天然デンプンの例としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、コメデンプン、タピオカデンプン、コムギデンプン、ヒドロキシプロピルデンプン(天然デンプンの誘導体)、例えばヒドロキシプロピルトウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウデンプンやヒドロキシプロピルジャガイモデンプン等が挙げられる。合成デンプン、すなわち、改変デンプン又はアルファ化改変デンプンの例としては、アセチル化アジピン酸架橋デンプン、もち性トウモロコシベースの酸処理トウモロコシデンプン、酸処理もち性トウモロコシデンプン、リン酸架橋デンプン、もち性トウモロコシベースの酸化もち性トウモロコシデンプン、及びオクテニルコハク酸デンプンナトリウムが挙げられる。セルロースの例としては、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、及びセルロースエーテル、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムや低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。アクリレートの例としては、オイドラギット(Eudragit)RS、RL、NE、NMが挙げられる。ポリアルキレンオキシドの例としては、POLYOX N10、N80、N60K、WSR-110 5 LEO又はWSR-301 LEO又はWSR-303 LEO等のポリエチレンオキシドが挙げられる。

20

30

【 0 0 5 1 】

したがって、適切なゲル化ポリマーの例としては、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、及び商標名Carbopol(登録商標)で市販されているもの等のポリビニルカルボキシポリマー、並びに、記載されるような少ない体積の溶媒と組み合わせた場合に、シリンジ中への取り込みを防止するのに効果がある粘性レベルを達成することが可能な他の高分子量ポリマーが挙げられる。

40

【 0 0 5 2 】

適切なゲル化ポリマーの他の例としては、十分に高い分子量のものであれば、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸ブチル酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、及び三酢酸セルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、セルロースエステルエーテル、セルロース、アクリル及びメタクリル酸エステルから合成されるコポリマーを含むアクリル樹脂、例えば、アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポ

50

リマー、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリル酸、ポリ(メタクリル酸メチル)コポリマー、ポリアクリルアミド、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、ポリ(無水メタクリル酸)、メタクリル酸グリシジルコポリマーが挙げられる。

【0053】

例示的なゲル化ポリマーとしては、植物又は動物由来のもの等の天然のポリマー、並びに合成で調製されたポリマーを挙げることができる。例としては、50,000を超える分子量を有するポリヒドロアルキルセルロース、5,000から5,000,000の分子量を有するポリ(メタクリル酸ヒドロキシアルキル)、100,000から3,000,000の分子量を有するポリ(ビニルピロリドン)、アニオン性及びカチオン性ハイドロゲル、ポリ(電解質)錯体、酢酸残量の低いポリ(ビニルアルコール)、アガーとカルボキシメチルセルロースとの膨潤性混合物、少し架橋のあるアガーと混合されたメチルセルロースを含む膨潤性化合物、10,000から6,000,000の分子量を有するポリエーテル、無水マレイン酸とスチレン、エチレン、プロピレン又はイソブチレンとのコポリマーを微細に分割して分散させることによって生成した水膨潤性のコポリマー、N-ビニルラクタムの水膨潤性のポリマー等が挙げられる。

10

【0054】

ゲル化ポリマーとして有用な別のポリマーとしては、分子量30,000から300,000までに及ぶ分子量を有するアガー、アラビアゴム、カラヤゴム、トラガカントゴム、アルギンやグアー等の多糖類、ポリアクリルアミド、水膨張性の無水マレイン酸ポリマー、分子量80,000から200,000までの分子量を有するグッドライト(Good-rite)(登録商標)ポリアクリル酸、分子量100,000から7,000,000までの分子量を有するポリオックス(Polyox)(登録商標)ポリエチレンオキシドポリマー、デンプングラフトポリマー、元の質量の400倍の吸水性を有するアクアキープ(Aqua-Keep)(登録商標)アクリル酸ポリマー、ポリグルカンのジエステル、架橋されたポリビニルアルコールとポリ(-ビニル-2-ピロリドン)との混合物、4,000から100,000の分子量を有するポリ(エチレングリコール)が挙げられる。

20

【0055】

様々な具体的な実施形態では、ゲル化ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えばヒプロメロス又はHPMC)、及びヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムでありうるか、又はそれを含みうる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、10,000から1,500,000に及ぶ分子量を有しうる。適切な市販のヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーの例としては、HPMC K100M、メトセル(Methocel)K100LV及びメトセルK4Mが挙げられる。

30

【0056】

ゲル化ポリマーの具体的なクラスは、カルボマーポリマーのクラスであり、該ポリマーは、アクリル酸由来のポリマー(例えばアクリル酸ホモポリマー)、及びポリアルコールアリルエーテルを用いて架橋されたポリマー、例えば、ペンタエリスリトール又はスクロースのポリアルケニルエーテルを用いて架橋されたものである。カルボマーポリマーは、親水性であり、実質的には水に溶解しない。むしろ、これらのポリマーは、水に分散した際に膨張して粘液状のコロイド分散体を形成する。ポリマー骨格のアクリル酸残基によって提供されるカルボキシル基は、ポリマーのある特定の挙動に関与している。このポリマーの粒子は、架橋によって相互に連結されたポリマー鎖のネットワーク構造として見ることができる。該構造は、水中で、元の(乾燥)体積の1000倍まで(及び元のポリマー粒径の10倍)膨潤し、4~6を超えるpH環境に曝された際にゲルを形成することができる。これらのポリマーのpKaは、 6 ± 0.5 でありうる。したがって、ポリマー骨格から垂れ下がっているカルボキシレート基は、6を超えるpHでイオン化されて、負電荷を持った粒子間で斥力を生成しうるが、これは、このpH範囲で溶媒に曝された場合に、ポリマーの膨潤に加えて生じる。この理由のために、本明細書に記載の剤形は、好ましくは、カルボマーポリマーのpHを少なくとも6に上げる量及び剤形内の位置で、pH調整剤を含み、カルボキシレート基をほぼ中和することができる。

40

【0057】

50

適切なpH調整物質の量は、剤形中に存在するカルボマーポリマーの1グラム当たり約1から約10ミリモル、又は約5から約9ミリモル、又は約6から約8ミリモル、又は約7から約7.5ミリモルのpH調整剤である。いくつかの実施形態によれば、適切なpH調整物質の量は、剤形中に存在するカルボマーポリマーの1グラム当たり約50から約400ミリモル、又は約50から約350ミリモル、又は約50から約250ミリモル、又は約50から約150ミリモル、又は約50から約100ミリモルのpH調整物質でありうる。他の実施形態によれば、適切なpH調整物質の量は、カルボマーポリマーの1グラム当たり約200から約400ミリモル、又は約300から約400ミリモルのpH調整物質でありうる。ある特定の実施形態によれば、適切なpH調整物質の量は、カルボマーポリマーの1グラム当たり約50から約70ミリモル、又は約60ミリモルのpH調整物質でありうる。ある特定の実施形態によれば、適切なpH調整物質の量は、カルボマーポリマーの1グラム当たり約300から約350ミリモル、又は約310ミリモルのpH調整物質でありうる。

10

【0058】

いくつかの実施形態によれば、pH調整物質は、本発明による剤形中に、剤形の総重量に基づき約1から約5重量パーセント、又は約2から約4重量パーセント、又は約3から4重量パーセントの量で存在する。いくつかの他の実施形態によれば、pH調整物質は、本発明による剤形中に、約5から約20重量パーセントの量で存在する。これらの実施形態のいくつかによれば、pH調整物質は、剤形の総重量に基づき約5から約15重量パーセント、又は約10から約15重量パーセント、又は約9から約14重量パーセントの量で存在する。ある特定の実施形態によれば、pH調整物質は、約9から約11重量パーセント、又は約12から約14重量パーセント、又は約10重量パーセント、又は約13重量パーセントの量で存在する。

20

【0059】

カルボマーポリマーは、多くの場合、本技術分野では、代替の専門用語を使用して、例えば、カルボマーホモポリマー、アクリル酸ポリマー、カルボマー、カーボボール、カルボキシポリメチレン、カルボキシビニルポリマー、ペミュレン(Pemulen)、ポリアクリル酸やポリ(アクリル酸)等と呼ばれる。USP-NFは、3つの傘となるモノグラフ、すなわち「カルボマーコポリマー」について、「カルボマーホモポリマー」について、及び「カルボマーインターポリマー」について挙げている。

【0060】

ゲル化ポリマーとして有用でありうるある特定のカーボボール(カルボマー)ポリマーは、カルボキシル基当たり76の平均当量を有する。適切な市販のカルボマーの例としては、Lubrizol社より市販されているCarbopol(登録商標)934、934P NF、Carbopol(登録商標)974P NF及びCarbopol(登録商標)971P NF、Carbopol(登録商標)940、及びCarbopol(登録商標)941、Carbopol(登録商標)71Gが挙げられる。そのようなポリマーの例は、米国特許第2,798,053号及び第2,909,462号に記載されており、それらの全ては参照により本明細書に組み込まれる。Carbopol(登録商標)製品の理論分子量の範囲は、理論的な推定値で700,000から30億の範囲にある。本明細書に記載されるような剤形に用いるために、ゲル化ポリマー[例えばCarbopol(登録商標)]は、分子量及び粘度を増加させる性能を有することがあるが、その性能は、圧縮された剤形に加工処理することも可能である一方で、乱用者が、記載されるような剤形と少ない体積の溶媒との組合せからAPIを抽出する能力を低減するか

30

40

【0061】

ゲル化ポリマーはまた、該ゲル化ポリマーから調製された溶液の粘性によって特徴付けすることもできる。市販のCarbopol(登録商標)の製品情報には、各種のCarbopol(登録商標)ポリマーの粘度が以下のように報告されている。

【0062】

【表 1】

カルボマーのタイプ	指定された粘度(cP)
カルボマーホモポリマー タイプ A(カーボポール 71G、カーボポール 971P 及びカーボポール 981 の公定書名)	4,000~11,000
カルボマーホモポリマー タイプ B(カーボポール 934P 及びカーボポール 934 の公定書名)	25,000~45,000
カルボマーホモポリマー タイプ C(カーボポール 980 の公定書名)	40,000~60,000

(タイプ A 及びタイプ B の粘度は、Brookfield RVT を使用して、20rpm、pH7.3~7.8 に中和、0.5 質量パーセントゴム溶液、スピンドル#5 で測定)

10

【 0 0 6 3 】

好適なゲル化ポリマーのタイプの別の例は、キサンタンガムポリマーのクラスであり、そこには、ヒドロコロイドとして有用であり、炭水化物の発酵に由来する、天然のポリマーが含まれる。キサンタンガムの分子量は、およそ1,000,000でありうる。キサンタンガムは、記載されるような剤形では特に有用な耐抽出性を提供することが示されており、それゆえ、記載されるような剤形では好適であり、特に、剤形の総質量に基づき少なくとも2又は3質量パーセントの量で存在する場合には好適である。

20

【 0 0 6 4 】

有用なゲル化ポリマーの範囲は、任意の具体的なタイプ又は分子量に限定されず、有用なゲル化ポリマーの例及びそれぞれの有用な分子量は、以下の表に示される。

【 0 0 6 5 】

【表 2】

ゲル化ポリマー	質量平均分子量
カルボマー	700,000 から 3,000,000,000(推定値)
HPMC 2910 K タイプ	164,000~1,200,000
HPMC 2910 E タイプ	20,000~746,000
ヒドロキシエチルセルロース	90,000~1,300,000
エチルセルロース	75,000~215,000
カルボキシメチルセルロース	49,000~725,000
カルボキシメチルセルロースナトリウム	49,000~725,000
ポビドン	4,000~1,300,000
コポビドン	47,000
ヒドロキシプロピルセルロース	40,000~1,150,000
キサントガム	1,000,000
ポリエチレンオキシド	平均分子量: 100,000~7,000,000

10

20

【0066】

剤形は、任意選択で、本明細書に参照によりその全体が組み込まれる本願出願人の同時係属中の米国特許出願第2008/0311205号に記載されているようなワックス/脂肪材等、ワックスの形態で別の乱用抑止剤を含みうる。ワックスは、剤形中に存在する固形ワックス材であり得、該ワックスは、乱用者が破砕すること、摩砕すること、若しくはその他に、経鼻吸入の様式によって乱用される可能性がある摩砕粉末へと剤形を成形することを防ぐか、又は有効医薬品に容易にアクセスして、溶媒を使用した溶解や抽出等によって取り出すことを防ぐ場所に存在する。

30

【0067】

ワックスは、患者が経口摂取すると所望の通りに医薬品有効成分を取り込むことを妨げることもしない位置又は量で、剤形中、即放性剤形中に存在しうる。例示的な位置は、コアシェル粒子のコアにあり、特に、ゲル化ポリマーをも含有し、かつ医薬品有効成分を含有しうるか又はしえないかのどちらかであるコアである。医薬品有効成分をも(例えば、コアを被覆する層に、又はコアの内部に)含む粒子(例えばコアシェル粒子)のコアに位置するワックスは、粒子の破砕又は摩砕等があると、医薬品有効成分と混ざり合っゆくことになる。既に議論されたように、剤形はまた、APIを含有しないコアシェル粒子を含みうる。APIを含有しないそのような粒子(例えばコアシェル粒子)のコアに位置するワックスもまた、剤形の破砕、摩砕等があると、API(例えば、同じく剤形中に存在するAPI含有コアシェル粒子に存在するAPI)と混ざり合っゆくことになる。ワックスが医薬品有効成分と混ざり合う際に、医薬品有効成分は、その後水等の溶媒に溶解してゆくこと、又はその他に、乱用者に効率良くアクセスされてゆくことを、阻止又は防止される。

40

【0068】

コアシェル粒子のコア(非被覆)は、100パーセントまで及びそれを含むワックスである任意の有用量のワックス、例えば、コアの総質量に基づき0.1から85質量パーセントのワックスを含有することができ、コアの総質量に基づき15から60や25から50質量パーセント等がある。更に概して、剤形(例えば、被覆粒子、例えばコアに位置するワックスを伴う)

50

中の有用量のワックスは、剤形の総質量に基づき0.05から15質量パーセントのワックスの範囲にあり、例えば、剤形の総質量に基づき0.1から10まで又は2から5までの質量パーセントのワックスである。

【0069】

ワックスは、概して疎水性であり、かつ室温で固体又は液体であり、好ましくは室温(摂氏25度)で固体である、ワックス(例えば脂肪)材でありうる。概して有用な脂肪としては、6以下、更に好ましくは4以下、及び最も好ましくは2以下の親水/親油平衡(HLB)を概ね有する脂肪酸ベースの化合物である、疎水性材が挙げられる。室温では固体であり、かつ少なくとも摂氏30度、例えば少なくとも摂氏40度、少なくとも摂氏50度である融点を有する好適な脂肪を用いて、脂肪は、任意の融解温度を有することができる。有用な脂肪としては、脂肪酸と、置換又は非置換、飽和又は不飽和である場合があり、かつ少なくとも10個、12個又は14個の炭素の鎖長を有する脂肪酸エステルとが挙げられる。エステルとしては、アルコール、グリコール又はグリセロールのうちいずれか1つに結合する脂肪酸のグループが挙げられうる。グリセロールに関しては、例えば、モノ、ジ、及びトリ脂肪置換グリセロールは、それらの混合物と並んで有用であることがある。

10

【0070】

適切なワックス成分としては、脂肪酸エステル、グリセロール脂肪酸エステル、脂肪グリセリド誘導体、ワックス、及び脂肪アルコール、例えば、ベヘン酸グリセロール(ベヘン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリン、ドコサン酸グリセロールとしても知られる)[例えばコンプリトール(COMPRITOL)(登録商標)]、パルミトステアリン酸グリセロール[プレシロール(PRECIROL)(登録商標)]、モノステアリン酸グリセロール、ステアロイルマクログリセリド[ゲルシレ(GELUCIRE)(登録商標)50/13]等が挙げられる。他のワックスとしては、更に概して、昆虫性及び動物性ワックス、植物性ワックス、鉱物性ワックス、石油系ワックス、及び合成ワックスが挙げられ、具体的には、蜜ろう、カルナバワックス、カンデリラワックス、モンタンワックス、オーリキュリーワックス、米ぬかワックス、ホホバワックス、微結晶性ワックス、セチルエステルワックス、セチルアルコール、アニオン性乳化ワックス、非イオン性乳化ワックス、及びパラフィンワックスが挙げられる。

20

【0071】

剤形は、任意選択で、乱用の実践を損なう方式で提供される充填剤又は結合剤の形態で、別の乱用抑止剤を含みうるが、その乱用の実践では、乱用者が剤形を破砕するか、摩砕するか、若しくはその他には、経鼻吸入の様式によって乱用される可能性がある摩砕粉末に成形するか、又は該剤形から、医薬品有効成分が容易にアクセスされて、溶媒を使用した溶解又は抽出等によって取り出されることがある。

30

【0072】

結合剤又は充填剤は、患者が経口摂取すると、医薬品有効成分を所望の通りに取り込むことを妨げることもない位置及び量で、即放性剤形で剤形中に存在する。例示的な位置は、コアシェル粒子のコアにある。医薬品有効成分をも含む(例えば、コアを被覆する層に、又はコアの内部に)粒子(例えばコアシェル粒子)のコアに存在する適切な充填剤又は結合剤は、粒子の破砕又は摩砕等があると、医薬品有効成分と混ざり合っゆくことになる。既に議論されたように、剤形はまた、APIを含有しないコアシェル粒子を含みうる。APIを含有しないそのような粒子(例えばコアシェル粒子)のコアに位置する充填剤又は結合剤もまた、剤形の破砕又は摩砕等があると、API(例えば、同じく剤形中に存在するAPI含有コアシェル粒子に存在するAPI)と混ざり合っゆくことになる。充填剤又は結合剤が医薬品有効成分と混ざり合う際に、医薬品有効成分は、その後水等の溶媒に溶解してゆくこと、又はその他に、乱用者に効率良くアクセスされてゆくことを、阻止又は防止される。

40

【0073】

剤形のコア内又は粒子内に、例えばコアシェル粒子のコアに存在する際に、充填剤又は結合剤は、コアシェル粒子のコア中に0から100まで及びそれを含むパーセントの充填剤又は結合剤(単独又は組み合わせて)等の任意の有用量で、例えば、コアの総質量に基づき10から95質量パーセントの充填剤又は結合剤(単独又は組み合わせて)で存在しうるが、コア

50

の総質量に基づき40から85又は50から75質量パーセント等である。高レベルの充填剤を含有するコアの例としては、100パーセントの糖を含有する球粒子、及び100パーセントの微結晶性セルロースを含有する球粒子が挙げられる。有用な粒径を有するこれらのような不活性の球充填剤製品は、商標名セルフィア(Celphere)(登録商標)及び商標名シュグレッツ(Suglets)(登録商標)(糖球であり、デンプンも含有する)で市販されており、そのようなものとしては、以下、CELPHERE SCP-100[粒径(μm)75-212]、CELPHERE SCP-102[粒径(μm)106-212]、CELPHERE SCP-203[粒径(μm)150-300]、CELPHERE SCP-305[粒径(μm)300-500]、CELPHERE SCP-507[粒径(μm)500-710]、CELPHERE SCP-708[粒径(μm)710-850]が挙げられる。これらの粒径は、本明細書に記載されるような任意のコアに有用であると考えられるが、該コアは、任意の単独の充填剤、ゲル化ポリマー、結合剤、それらの任意の組合せ、又はAPIと組み合わせた任意の単独又は組合せの材料を含んで調製される。

10

【0074】

記載されるような剤形に含めることができる、任意選択の別の乱用抑止の特徴としては、APIを覆って位置するか又は囲繞するコアシェル粒子の部分としての、フィルム層又は被覆である。フィルム層はまた、API又はAPI層を含まないコアシェル粒子上の層又は被覆としても存在しうる。フィルム層は、APIを囲繞するためにコアシェル粒子に、又はAPI若しくはAPI層を含有しないコアシェル粒子に、フィルム層として適用することが可能な、任意のフィルム層でありうる。

【0075】

フィルム層は、ポリマー材を形成しかつ医薬として許容される任意のフィルムから調製されることがありうるか、それを含むことになるが、そのようなポリマー材は、1つ又は複数の結合剤[例えば、本明細書に記載されるような、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ(メタクリル酸メチル)、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール等]、耐溶媒性層、及びpH感受性層(時には、逆腸溶性材又は層とも呼ばれる)、例えばオイドラギット(登録商標)E100等である。フィルム層は、これらの材料のうち任意の1つを単独で含んでいてもよい(例えば、フィルム層は、これらのタイプの材料のうち単独の1つを100パーセントで含んでいてもよい)し、フィルム層は、これらのタイプの材料のうち2種又はそれ以上を組み合わせて含んでいてもよい。

20

【0076】

耐溶媒性層は、即放性経口剤形として摂取された際に、薬物が消化管中で正常に放出されるのを依然として可能にする一方で、溶媒(例えば水、エタノール及びメタノールのうち1つ又は複数)中への薬物の放出を遅延又は防止する、フィルム層である。このタイプの乱用抑止の特徴、例えば、耐溶媒性フィルムは、乱用者が使用することの多い溶媒のタイプ(例えば水、エタノール、メタノール)に、乱用者が無傷又は粉末の剤形を溶解するのを防止又は阻止することによって、剤形のAPIにアクセスすることを阻止することができる。同時に、耐溶媒性フィルムは、即放性プロファイルが可能にするのに十分な速さで、ヒトの消化管中で溶解することができる。乱用抑止の特徴として、このタイプの耐溶媒性フィルムは、コアシェル粒子のAPIを覆うか又は封じ込めて、溶媒の使用によるAPIへのアクセスを防止又は遅延するためのフィルム防壁剤又は遅延剤として作用する。

30

40

【0077】

耐溶媒性フィルムは、乱用者がAPIの溶解にしばしば使用するタイプの少ない体積の溶媒に、容易に又は直ちに溶解しないものであり、該溶媒は、水、又はエタノールやメタノール等のC₁~C₄アルコールのいずれか1つ等である。「少ない体積」とは、ある量の溶解されたAPIを含有することのできるそのような溶媒の量を指すが、該溶媒量は、十分に濃縮されて、乱用者が薬物乱用の意図的な生物学的効果を実感するのに有用であり、APIを乱用するために投与することが可能でもあり、例えば、注射又は経鼻吸入によって投与された場合に、所望の「ハイ」を達成するのに有効なある量(濃度)のAPIを含有することができる体積であり、該体積はまた、注射又は経鼻吸入によって該体積が投与されることを可能にするのに十分に少なくもある。そのような乱用に有用となる剤形に用いるためには

50

、剤形中のAPIは、十分な濃度で、過度に複雑になることなく、「少ない体積」の溶媒中へ、乱用者がアクセス及び溶解することが可能でなければならず、「少ない体積」とは、注射又は経鼻吸入によって投与することのできる体積である。概して、「少ない体積」の溶媒とは、50ミリリットル以下、又は20ミリリットル以下、又は10ミリリットル以下、又は5ミリリットル以下(注射するか又は経鼻吸入に使用することができる体積)を意味する。

【0078】

耐溶媒性フィルム層は、「少ない体積」の水、又はエタノールやメタノール等の $C_1 \sim C_4$ アルコールに溶解するのが困難であるコアシェル粒子、例えば、水、若しくはエタノールやメタノール等の $C_1 \sim C_4$ アルコールのいずれか1つのうち1つ又は複数に直ちに溶解しないコアシェル粒子上に、配置されるフィルムでありうる。耐溶媒性フィルムは、それゆえ、コアシェル粒子がこれらの溶媒の1つの中に置かれた場合に、乱用者がコアシェル粒子のAPI部分にアクセスすることを遅延又は防止する。耐溶媒性フィルムは、これらの溶媒のうちいずれか1つに、又は該溶媒全てに、完全に又はほぼ不溶性である必要はなく、消化管で、剤形が即放性剤形として有用となるのに十分な速さで、APIをアクセスさせることが可能でなければならない。

10

【0079】

耐溶媒性フィルムの具体的な例は、溶媒のpHに応じた溶解特性を示すフィルムである。耐溶媒性フィルムの一例としては、ヒトの胃のpH条件よりも高いpHにおいて、ほぼ又は完全に不溶性であり、かつ剤形が即放性の経口剤形として有用でありうるような十分な速さで、フィルムがAPIを溶解して放出することを可能にする胃(及び消化管)のpH条件において、十分に可溶であるフィルムでありうる。pH感受性層は、耐溶媒性フィルムの1タイプであり、剤形中に配して、医薬品有効成分を囲繞し、また、使用者の胃の更に低いpH環境で、即放性剤形から医薬品有効成分が依然として十分に放出されることを可能にする一方で、胃の外部(例えば中性のpH環境)の溶媒中の該医薬品有効成分へのアクセス及びその溶解を阻止又は防止することができる。このタイプの乱用抑止の特徴は、乱用者が剤形の医薬品有効成分へアクセスすることを防止するか、又は著しく妨害することができ(例えば、コアシェル粒子のコアで、又はコア上に配された層中で、又はコアとコア上に配された層との両方で)、上記のアクセスは、胃の外部にあり、かつ比較的酸性のpHを有さない溶媒を使用することによってなされ、そのような溶媒は、水、又はエタノール、メタノール等の $C_1 \sim C_4$ アルコール、又はそれらの混合物等であり、ヒトの胃に見られるpHよりも高いpH、例えば、4よりも大きな、5よりも大きな、5.5よりも大きな、又は6よりも大きな、pHを有する。

20

30

【0080】

pH感受性層は、耐溶媒性フィルムとして有用でありうるが、該フィルムは、コアシェル粒子の層として剤形に配置されて、医薬品有効成分を含有するコアシェル粒子の部分を囲繞するか覆うか又は封入する。例えば、コアシェル粒子中で、医薬品有効成分は、コアに、又は非被覆若しくは被覆コアの外側の層に、所望の通りに位置しうる。そして、pH感受性層の形態の耐溶媒性フィルムは、医薬品有効成分を含有するコアシェル粒子の部分を囲繞するか又は覆う、隔離層として配されうる。pH感受性層は、医薬品有効成分を含むコア若しくは層に直接的に接触(隣接)していてもよい。或いは、コアシェル粒子は、pH感受性層と、医薬品有効成分を含むコア又は層との間に、1つ又は複数の中間層を含んでいてもよい。更に、pH感受性層は、API層もAPIもどちらも含有しないコアシェル粒子の層として剤形に含まれていてもよい。

40

【0081】

有用なpH感受性層は、本明細書に記載されるような粒子の層として置かれうるポリマー又は他の材料を含みうるが、それらは、医薬品有効成分を含有して、医薬品有効成分を囲繞するか又は覆うpH感受性層を形成しうる、更に内部の層又はコアを覆うためのものである。pH感受性フィルムは、6を下回る又は5.5を下回るpH等、剤形の使用時の胃にありうるpHを示す液体に曝されることによって、可溶化されることがある。乱用抑止の特徴として

50

機能するために、すなわち、容易に入手可能な溶媒に剤形(任意選択で摩砕又は粉末化される)を曝すことによる医薬品有効成分への効率のよいアクセスを阻止又は防止するために、pH感受性層は、ヒトの胃で見られるpHよりも高いpHで、例えば6よりも大きなpHでは容易に又は実質的に溶解しない、ポリマーを含有しうる。そして、6よりも大きなpHで不溶性であることから、pH感受性ポリマーは、容易に入手可能な溶媒であって、かつ水溶性の薬物を剤形から抽出するために一般に乱用者によって使用される水、エタノール、メタノール等の多数の溶媒に、溶解することはない。

【0082】

pH感受性層で有用なpH感受性ポリマーの例としては、カチオン性の官能基を含有し、本明細書に記載されるようなpH依存性の溶解性を示す、逆腸溶性ポリマーのクラスが挙げられる。例としては、アミノ基等の塩基性の官能基を含有し、(ヒトの)胃に見られるpH条件ではあるが比較的高いpH条件ではない、例えば、4、5若しくは5.5のpHを超えない、又は6のpHを超えないところで溶解性を示す、ポリマーが挙げられる。そのようなpH感受性ポリマーの更に具体的な例としては、メタクリル酸ジメチルアミノエチルのコポリマー、並びに中性メタクリル酸エステル、例えば、2:1:1の比率等のメタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル、及びメタクリル酸メチルが挙げられる。そのようなポリマーの例は、商標名オイドラギット(登録商標)E-100、オイドラギット(登録商標)E PO、オイドラギット(登録商標)E 12、5、及び同様のアミノ官能基のpH感受性ポリマーで市販されている。好適なpH感受性ポリマーは、オイドラギットE100ポリマーであるが、記載されるようなpH依存的な溶解性を示すように、低いpHで十分な親水性がありかつより高いpHで疎水性がある任意のポリマーもまた、医薬剤形での使用のために別段に許容されうる場合には、例えば経口剤形の非毒性の成分として、有効でありうる。逆腸溶性の組成物はまた、「pH Sensitive Polymer and Process for Preparation Thereof」と題される欧州特許第1694724号に記載されている。

【0083】

医薬品有効成分を含有する粒子の被覆として存在する場合に、耐溶媒性フィルム層は、コアシェル粒子の総質量に基づき0.1から90質量パーセントの範囲等、乱用抑止の特徴として有用な任意の量で存在し得、例えば、コアシェル粒子の総質量当たり3から50質量パーセント又は4から40質量パーセントの耐溶媒性ポリマーである。更に概して、剤形中の耐溶媒性のフィルム層又はポリマーの有用量は、剤形の総質量に基づき1から50質量パーセントの耐溶媒性のフィルム層又はポリマーの範囲にあり得、例えば、剤形の総質量に基づき2から30質量パーセント又は3から15質量パーセントの耐溶媒性ポリマーである。同様に、APIを含有しない粒子の被覆として存在する際に、耐溶媒性フィルム層は、乱用抑止の特徴として有用な任意の量で存在し得、例えば、APIを含有する被覆粒子用に先に開示されているものと同じ数的範囲にある。

【0084】

本願に記載されるような剤形はまた、好ましくは崩壊剤をも含み得、該崩壊剤は、使用中に、例えばヒトの胃の条件で、剤形の拡張及び崩壊を引き起こして、剤形の医薬品有効成分が、即放性プロファイルを達成する方式で放出されることを可能にする。崩壊剤は、医薬物形の公知の成分であり、様々な例が公知であり市販されている。崩壊剤の例としては、糖酸デンプンナトリウム、デンプン[例えば、トウモロコシ(maize)デンプン、ジャガイモデンプン、コメデンプン、タピオカデンプン、コムギデンプン、トウモロコシ(corn)デンプン及びアルファ化デンプン]、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン(架橋ポリビニルN-ピロリドン又はPVP)(ポリプラスドンXL-10)、糖酸デンプンナトリウム[エクスプロタブ(EXPLOTAB)(登録商標)又はプリモジェル(PRIMOJEL)(登録商標)]、前出物のうち2種又はそれ以上の任意の組合せ、及び崩壊剤を有用な即放性剤形に加工処理することを可能にする粒径、密度等を有する粒子へと形成される、他の医薬的に許容しうる材料からなるか、又はそれらを含有する組成物が挙げられる。

【0085】

崩壊剤は、該崩壊剤が所望の通りに機能することを可能にする任意の位置で、即放性剤

10

20

30

40

50

形中に存在することができ、該位置にて機能することによって、胃の中で、摂取されると無傷の剤形内で拡張し、それによって摂取剤形をバラバラに崩壊し、かつ剤形から医薬品有効成分が所望の通りに即時放出されることを可能にする。崩壊剤に用いる有用な位置の1つは、コアシェル粒子を含有するために使用される賦形剤の構成成分とされ得、該コアシェル粒子は、圧縮錠剤やカプセル等の剤形中で、本明細書に記載されるように医薬品有効成分を含有する。

【0086】

剤形の賦形剤として含まれる際に、崩壊剤は、剤形のAPIの即時放出を達成するのに有用な量で存在しうる。本明細書に記載されるような即放性剤形中の崩壊剤の有用量の例としては、剤形の総質量に基づき0.5から50質量パーセントの範囲の崩壊剤、例えば剤形の総質量に基づき1から30質量パーセントの崩壊剤でありうる。剤形のマトリックス中の崩壊剤の量は、これらの量に一致させることができ、例えば、崩壊剤は、マトリックスの総質量に基づき0.5から50質量パーセントの範囲の崩壊剤、例えばマトリックスの総質量に基づき1から30質量パーセントの崩壊剤の量で、剤形のマトリックス(例えば、被覆粒子又はAPI以外の剤形の総計)中に含めることができる。

10

【0087】

記載されるような剤形はまた、様々な公知の又は従来 of 医薬賦形剤のいずれかを含み、該賦形剤は、即放性剤形の所望の加工処理及び性能特性を達成するために有用でありうる。これらの賦形剤としては、充填剤、結合剤、潤滑剤、流動促進剤、着色剤、pH調整剤等が挙げられ、錠剤又はカプセルのコアシェル粒子中又はマトリックス(例えば圧縮マトリックス)中に含めることができる。本願発明の錠剤に更に含めうる医薬賦形剤の更に詳細な記載は、The Handbook of Pharmaceutical Excipients、第5版(2006)に見ることができる。

20

【0088】

pH調整剤は、記載されるような即放性剤形に、例えば、総剤形の一部に過ぎない剤形の特異的な位置でのpHに影響を及ぼすような位置で、含めることができる。一例として、塩基の形態のpH調整剤は、酸官能基を含有するゲル化ポリマーの位置に含まれて、酸官能基を中和しうる。pH調整物質として作用しうる適切な剤は、当技術分野で周知であり、それには、例えばリン酸緩衝剤、例えばリン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、及び等価なカリウム塩;炭酸塩又は炭酸水素塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム及び炭酸カルシウム;水酸化物塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム;並びにアミン塩基、例えばトリエタノールアミン、トロメタミン、アミノメチルプロパノール、及びテトラヒドロキシプロピルエチレンジアミンが含まれる。

30

【0089】

ゲル化ポリマーの位置に含まれるpH調整剤の量は、当該位置でゲル化ポリマーの酸官能基を中和するのに有効な量でありうる。更に具体的には、カーボポール等、酸官能性のゲル化ポリマーを含む記載されるような剤形の構成成分は、当該ポリマーの酸官能基を中和するための量及び位置で、塩基を含んでいてもよい。pH調整剤は、そのような中和を引き起こすのに有効な位置に、例えば、酸官能性ゲル化ポリマーを含有する剤形の位置に、例えばコアシェル粒子のコアに、又は、酸官能性ゲル化ポリマーを含み、かつ剤形として粒子に結合するよう機能する賦形剤の部分として、位置することができる。

40

【0090】

記載されるような即放性剤形中で有用となりうる充填剤の例としては、ラクトース、デンプン、デキストロース、スクロース、フルクトース、マルトース、マンニトール、ソルビトール、カオリン、微結晶性セルロース、粉末セルロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、ラクチトール又は前出物の任意の組合せが挙げられる。ゲル化ポリマー等の非充填成分と比べて、充填剤は、水等の溶媒と組み合わせた場合に、ゲル化ポリマーについて本明細書に記載されるような実質的な粘性の増加又はゲルの生成を結果として生じない、分子量を有することになる。

50

【 0 0 9 1 】

充填剤は、コアシェル粒子を含めた、記載されるような剤形の任意の部分に存在しうる。そして、充填剤は、コア中、コア上に配置された医薬品有効成分を含有する層中、耐溶媒性フィルム中、マトリックス中、又は剤形のこれらの部分のうち2つ又はそれ以上の中に存在しうる。充填剤は、剤形のこれらの部分のうち1つ又は複数に、剤形の部分及び全剤形の所望の加工処理又は機能特性を提供するような量で存在する。剤形中の総充填剤の量は、即放性プロファイルを含めて所望の機能性を提供するように所望の通りに、例えば、剤形の総質量に基づき0から80質量パーセントの充填剤の範囲の量に、例えば剤形の総質量に基づき5から50パーセントの充填剤にすることができる。

【 0 0 9 2 】

記載される剤形に含まれうる結合剤の例としては、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶性セルロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、デンプン、アルファ化デンプン、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキサゾリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースや、これらの2つ又はそれ以上の任意の組合せ等のポリマー素材が挙げられる。結合剤は、水溶性の素材であってもよい。そして、ゲル化ポリマー等の非結合剤成分と比べて、結合剤は、少ない体積の水と組み合わせると、ゲル又は高粘性の組成物を結果として生じない分子量のものである。結合剤は、ゲル化ポリマーに比べて比較的低い分子量と、比較的低い粘性(例えば、2%水溶液中で測定した際に)とを示しうる。結合剤として有用なポリマーは、典型的には、50,000未満、例えば30,000未満、又は10,000未満の分子量を有しうる。

【 0 0 9 3 】

結合剤は、コアシェル粒子のコア若しくはフィルム若しくは被覆を含めた、記載される剤形の任意の一部に、又は剤形中のコアシェル粒子を含有するかそれに結合する賦形剤の部分として、存在しうる。充填剤は、コアシェル粒子のコア中に、医薬品有効成分、ゲル化ポリマー又は両方と組み合わせ、又はコアシェル粒子のコア又は別の層を覆って位置する医薬品有効成分層の部分として、又は耐溶媒性フィルムの部分として、又は剤形内に粒子を結合させるのに有用な賦形剤内に、含まれうる。結合剤は、剤形の各部分に及び剤形全体の所望の加工処理又は機能特性を提供するための量で、記載されるような即放性剤形のこれらの部分のうち任意の1つ又は複数に存在しうる。剤形の総結合剤量はまた、即時放出の機能性を含めて、所望の機能性を提供するように、所望の通りとすることができる。例えば、結合剤は、剤形の総重量に基づき0.1から10重量パーセントの量の結合剤で、例えば剤形の総重量に基づき0.5から7重量パーセントの量の結合剤で提供されうる。いくつかの実施形態によれば、結合剤は、剤形の総重量に基づき0.1から25重量パーセント、又は0.1から40重量パーセントの範囲の量で提供されうる。

【 0 0 9 4 】

潤滑剤の例としては、タルク(含水ケイ酸マグネシウム)等の無機素材、PEG4000等のポリマー、ステアリン酸等の脂肪酸、グリセリドエステル(例えばモノステアリン酸グリセリル、トリベヘン酸グリセリル、及びジベヘン酸グリセリル)等の脂肪酸エステル、糖エステル(例えばモノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸スクロース)、ジベヘン酸グリセリル[コンプリトール(登録商標)888 ATO]、及び脂肪酸の金属塩(例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、及びステアリン酸亜鉛)が挙げられる。したがって、一般に使用される潤滑剤としては、タルク、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、及び前出物の組合せが挙げられる。潤滑剤は、剤形の総質量に基づき0.1から10質量パーセントの潤滑剤の範囲等、任意の有用量で、例えば、剤形の総質量に基づき0.5から7質量パーセントの潤滑剤で、記載されるような即放性剤形に含めうる。

【 0 0 9 5 】

流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素、非処理ヒュームドシリカ[例えば

10

20

30

40

50

、商標名Cab-O-Sil(登録商標)で入手可能なものとして]、及び結晶性又は石英ガラスが挙げられる。流動促進剤は、記載されるような即放性剤形に、任意の有用量で含まれうる。

【0096】

着色剤の例としては、FD&Cタイプ染料及びレーキ、果実及び野菜の抽出物、二酸化チタン、酸化鉄、並びにそれらの混合物が挙げられる。着色剤は、該着色剤と他の任意の成分とを混和する(例えば共に破碎し、混和する)ことによって、剤形に組み込まれてもよい。或いは、着色剤は、剤形の外表面に適用されてもよい。

【0097】

任意の医薬品有効成分は、単独で又は組み合わせて、本明細書に記載されるような即放性剤形に含めることができる。本明細書に記載されるような乱用抑止の特徴があつて、そのいくつかはコアシェル粒子の特有の構造及び組成上の特徴に基づいて動作可能である場合、特に有用でありうるAPIは、乱用、常習、過剰摂取に付されうるタイプの医薬品有効成分か、又はこれらのうち2つ若しくはそれ以上でありうる。そのようなAPIは、剤形中にて、APIをコアシェル粒子の乱用抑止の特徴の影響下にある位置に、例えば、コア又はコアシェル粒子の内部層に位置することができる。

10

【0098】

一般に乱用され易い薬物としては、催眠鎮静薬、興奮薬[例えば中枢神経系(CNS)興奮薬]、抗不安薬、抗精神病薬、解離性麻酔薬、及び麻薬性鎮痛薬が挙げられ、薬物への精神的又は身体的な依存を引き起こすことが可能な薬物が挙げられるが、それらに限定されない。APIは、任意の医薬品として許容される薬物塩、薬物誘導体、薬物類縁体、薬物ホモログ、又は医薬品有効成分の多形を含むことができる。

20

【0099】

催眠鎮静剤としては、例えば、バルビツレート、例えばフェノバルビタール、メトバルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、ブタルビタール及びセコバルビタール、並びにそれらの医薬品として許容される塩;ベンゾジアゼピン、例えばジアゼパム、クロロジアゼポキシド、ロラゼパム、トリアゾラム、テマゼパム、アルプラゾラム及びフルラゼパム、並びにそれらの医薬品として許容される塩;例えばアリメマジン、クロルプロマジン、チオリダジンやそれらの医薬品として許容される塩等のフェノチアジン、並びに、例えばゾルピデム、ザレプロンやエスゾピクロン等の睡眠薬及びそれらの医薬品として許容される塩が挙げられる。抗不安剤としては、例えば、ベンゾジアゼピン、例えばジアゼパム、クロロジアゼポキシド、エスタゾラム、ロラゼパム、トリアゾラム、アルプラゾラム、クロナゼパム、及びフルラゼパム、並びにそれらの医薬品として許容される塩が挙げられる。CNS興奮剤としては、例えば、例えばデキストロアンフェタミン、レボアンフェタミン(ベンゼドリン)、メサンフェタミン(メサドリン)、シュードエフェドリンやアデラル(アンフェタミン混合塩)等のアンフェタミン、及びそれらの医薬品として許容される塩、並びに、メチルフェニデート、モダフィニルやアルモダフィニル等の非アンフェタミン系覚醒剤及びそれらの医薬品として許容される塩が挙げられる。麻薬性鎮痛薬としては、例えばブレンルフィン、ブトルファノール、セブラノパドール、コデイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、メサドン、フェンタニル、メペリドン、トラマドール、プロボキシフェン等のオピオイド、並びにそれらの医薬品として許容される塩が挙げられる。抗精神病剤としては、例えば、先に列挙したようなフェノチアジン、例えばドロペリドールやハロペリドール等のブチロフェノン、ロキサピン等のジベンゾキサゼピン、及びアリピプラゾール、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ジブラジドン、パリペリドンやレモキシプリド等の非定型の抗精神病剤を挙げることができる。

30

40

【0100】

乱用され易い場合がある他の具体的な薬物としては、例えばシクロベンザプリン及びその医薬品として許容される塩、カンナビノール(例えば、¹-カンナビジオール、²-カンナビジオール、³-カンナビジオール、^{3,7}-カンナビジオール、⁴-カンナビジオール

50

、⁵-カンナビジオール、及びA⁶-カンナビジオール)等の、例えば筋弛緩薬;ドロナビノール、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、カンナビジオール(CBD)、ナビロン、デキサナビロール、アジュレミン酸、カンナビノール、リモナバン及びタラナバン等のカンナビノイド、及びそれらの医薬として許容される塩;並びにケタミン及びエスケタミン等の解離性麻酔薬(抑うつの治療において活性が示されていることも公知である)、及びそれらの医薬として許容される塩等が挙げられる。

【0101】

本発明による製剤に適したものとして本明細書に記載のAPIは、その分子構造が、分子構造上に生じる炭素、水素及び窒素原子の同位体を含むようなAPIを含むことも企図する。同位体には、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子が含まれる。例えば、水素の同位体には、重水素が含まれる。炭素の同位体には、C-13が含まれる。窒素の同位体には、N-15が含まれる。

10

【0102】

したがって、本明細書に開示の製剤に適したものとして本出願で教示される任意のAPIの化学的構造において、

- ・任意の水素原子又は水素原子群は、水素の同位体、すなわち重水素によって適切に置き換えられていてもよく、
- ・任意の炭素原子又は炭素原子群は、炭素の同位体、すなわち¹³Cによって適切に置き換えられていてもよく、
- ・任意の窒素原子又は窒素原子群は、窒素の同位体、すなわち¹⁵Nによって適切に置き換えられていてもよい。

20

【0103】

本明細書で使用されるとき、「同位体的に濃縮された」と呼ばれるAPIは、化合物の任意の関連部位における重水素、¹³C又は¹⁵Nの存在量が、ある量の該化合物におけるその部位に自然に存在する重水素、¹³C又は¹⁵Nの存在量よりも実質的に多いことを意味する。先に使用されるような化合物の関連部位は、濃縮されていない場合の化合物の化学的構造表示において「H」又は「C」又は「N」と指定され得る部位である。先に使用されるような「自然に存在する」という表現は、化合物が、異なる同位体の存在量を濃縮するための任意の積極的な合成ステップなしに調製された場合に、該化合物の関連部位に存在し得る特定の原子の存在量を指す。したがって、例えば「重水素が濃縮された」化合物において、APIの化学的構造の任意の関連部位における重水素の存在量は、重水素の自然の存在量(約0.0115%)よりも100%まで、例えば約1%から約100%、又は約10%から約100%、又は約50%から約100%、又は約90%から約100%、実質的に多い量の範囲をとりうる。

30

【0104】

同様に、「¹³Cが濃縮された」化合物では、APIの化学的構造の任意の関連部位における¹³Cの存在量は、¹³Cの自然の存在量(約1.109%)よりも100%まで、例えば約5%から約100%、又は約10%から約100%、又は約50%から約100%、又は約90%から約100%、実質的に多い量の範囲をとりうる。同様に、「¹⁵Nが濃縮された」化合物では、APIの化学的構造の任意の関連部位における¹⁵Nの存在量は、¹⁵Nの自然の存在量(約0.364%)よりも100%まで、例えば約1%から約100%、又は約10%から約100%、又は約50%から約100%、又は約90%から約100%、実質的に多い量の範囲をとりうる。

40

【0105】

同位体的に濃縮された化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術によって調製される。また、このような同位体的に濃縮された化合物は、本発明による製剤に適したものとして本明細書に開示のAPIの合成について科学文献に記載の従来プロセスを適応し、非同位体的に濃縮された化合物の従来合成で用いられる対応する非同位体的に置換されている試薬の代わりに、適切な同位体的に置換されている1種の試薬(又は複数の試薬)を使用することによって調製される。重水素が濃縮された化合物を得るための方法の例としては、水素を重水素と交換すること、又は化合物を重水素が濃縮された出発材料で合成することが挙げられる。

50

【0106】

即放性剤形に含まれる医薬品有効成分の量は、公知のような、又はGoodman & Gillman's、The Pharmacological Basis of Therapeutics、第9版、219～222頁、361～396頁、521～535頁、1996年等の関連文献に見られうるような任意の有用量でありうる。例えば、典型的なオキシコドンの治療量は、塩酸塩について5mg、10mg、又は400mgまでに及ぶ。多くの場合、適切な即放性剤形に加工処理される際には、医薬品有効成分は、そのような剤形に、通常に規定された量で、典型的には、剤形の総質量に基づき乾燥質量で0.5から25パーセントで存在する。単一単位剤形でのオピオイド等の麻薬性鎮痛薬に関しては、約1から約500mg、又は約1から約250mg、又は約1から約100mgのレベル等で、例えば、剤形単位当たり2.5、5、7.5、10、15、20又は30ミリグラム(mg)である。他の実施形態では、剤形は、治療効果を提供するための任意の適切なAPIの量を含有する。

10

【0107】

本願の発明はまた、本明細書に記載される即放性の乱用抑止剤形の有効量を経口的に投与することを含む、治療の方法に向けられている。例えば、本明細書で提供するのは、オピオイド等の麻薬性鎮痛薬であるAPIを含有する有効量の本明細書に記載の即放性の乱用抑止剤形を投与することによって、それを必要とする対象で痛み又は不快感を治療又は防止するための方法である。

【0108】

本明細書でまた提供するのは、バルビツレート等の催眠鎮静剤であるAPIを含有する有効量の本明細書に記載の即放性乱用抑止剤形を投与することによって、それを必要とする対象で睡眠障害を治療するための方法である。

20

【0109】

本明細書でまた提供するのは、抗不安剤、例えばベンゾジアゼピンであるAPIを含有する有効量の本明細書に記載の即放性の乱用抑止剤形を投与することによって、それを必要とする対象で不安を治療するための方法である。

【0110】

本明細書でまた提供するのは、クエチアピン等の抗精神剤であるAPIを含有する有効量の本明細書に記載の即放性の乱用抑止剤形を投与することによって、それを必要とする対象で精神病を治療するための方法である。

【0111】

本明細書でまた提供するのは、ケタミン又はエスケタミン等の抗うつ活性が示されているAPIを含有する有効量の本明細書に記載の即放性乱用抑止剤形を投与することによって、それを必要とする対象のうつ病を治療するための方法である。

30

【0112】

本明細書に記載の組成物に関連して使用される際の「有効量」とは、それを必要とする対象で治療結果を生成するのに十分な量である。例えば、治療結果としては、痛み、睡眠障害、不安又は対象による精神病の総合的症状を治療又は防止することを挙げることができるが、これらに限定されない。

【0113】

記載されるような剤形は、任意選択で、一般に乱用され易くはないタイプの1つ又は複数の追加のAPIを含むことができる。これらの追加のAPIは、非ステロイド系鎮痛薬のクラスにあるもの等、任意の適切な又は所望のAPIであってもよい。本明細書で使用されるとき「非ステロイド系鎮痛薬」という表現は、非ステロイド系抗炎症薬、又は「NSAID」、及び非ステロイド系であるが炎症機構を介して作用しないアセトアミノフェン、と一般的に呼ばれるものを含む薬物を指す。したがって、「非ステロイド系鎮痛薬」という用語は、アセトアミノフェンを含むことになり、アスピリン、イブプロフェンやナプロキセン等のNSAIDをも含むことになる。剤形はまた、これらの一般的に乱用に付されないAPIについて即放性特性を示す。そして、これらのAPIは、剤形中に任意の有効なレベルで、典型的には、剤形の総質量に基づき乾燥質量で0.5から25質量パーセント、例えば1から10質量パーセントで、例えば、剤形単位当たり5、25、50、75、100、125、150、175、200、300

40

50

、325、500、750又は1000ミリグラム(mg)まで若しくはそれを超えるレベル又はその間のレベルで存在しうる。他の実施形態では、剤形は、治療効果を提供するために、適正な量のAPIを含有する。

【0114】

記載されるような即放性剤形は、記載される乱用抑止の特徴のうち1つ又は複数、単独で又は組み合わせることで含むことができ、例えば、コアシェル粒子の部分としてのゲル化ポリマー(例えば、コアシェル粒子のコア)、コアシェル粒子の部分としてのワックス(例えば、コアシェル粒子のコア)、コアシェル粒子の部分としての結合剤若しくは充填剤(例えば、コアシェル粒子のコア)、耐溶媒性フィルム(例えばpH感受性フィルム)を任意選択で含む、コアシェル層の部分としてのフィルム層、又は、即放性剤形の一部として共にコアシェル粒子を支持するのに使用される賦形剤若しくは結合剤の構成成分としてのゲル化ポリマーがある。これらの乱用抑止の特徴を用いると、公知の他のタイプの乱用抑止の特徴は、必要とされない場合があり、記載されるような即放性剤形から特に除外される。記載される剤形のある特定の実施形態は、他のタイプの乱用抑止剤を特に除外することができる。

10

【0115】

具体的には、いくつかの剤形は、経鼻吸入による乱用を思いとどまらせるか、又は防止するために、経鼻刺激剤を含む。経鼻刺激剤は、粘膜刺激剤又は経鼻通路刺激剤でありうるが、これらは、摩砕又は粉末化された剤形中に含有される際に経鼻通路を介して吸い込まれる場合に、乱用者の経鼻通路の組織に痛み又は刺激を誘発することができる。例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、ソルビタンモノエステルやモノオレイン酸グリセリル等の界面活性剤が挙げられる。本明細書の剤形のある特定の具体的な実施形態は、上記に記載されたもの等の経鼻刺激剤を必要とせず、特に除外することができる。

20

【0116】

或いは、剤形は、嘔吐を引き起こすために催吐剤を含むこともできる。本明細書の剤形のある特定の具体的な実施形態は、催吐剤を必要とせず、特に除外することができる。

【0117】

或いは、剤形は、経鼻吸入による乱用に対する抑止剤として作用する発泡剤を含むことができる。発泡剤は、酸性の構成成分と塩基性の構成成分とを含み、塩基性の構成成分は、経鼻吸入されたとき等、水性媒体の存在下で組み合わせる際に、酸素や二酸化炭素等のガスを放出する。参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、国際特許出願公開WO2013/077851を参照されたい。酸の供給源は、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、乳酸、グリコール酸、アスコルビン酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、それらの塩、及びそれらの組合せでありうる。塩基は、例えば、炭酸塩又は炭酸水素塩でありうる。本明細書の剤形は、酸素や二酸化炭素等のガスと組み合わせることができる酸及び塩基の形態の発泡剤を必要とせず、特に除外することができる。

30

【0118】

更に他の剤形は、医薬品有効成分に対するアンタゴニストとして機能する、生物学的に活性のある化学化合物を含む。アンタゴニストは、一度に複数又はいくつか又は更に多くの剤形を摂取する方法を含む方式で剤形を乱用する可能性を防止しうる。アンタゴニスト剤は、医薬品有効成分の効果を遮断又は無効化する化合物であり、オピオイド及び他の医薬品を含む様々な薬物のクラスが入手可能であり既知である。オピオイドに用いるアンタゴニスト剤の例としては、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラゾシン、レバロルファン等の化合物が挙げられる。アンタゴニスト剤、及び剤形内に組み込むためのアンタゴニスト剤を調製するための方法の具体的な例は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第7,682,633号及び第7,658,939号に示されている。本明細書によれば、オピオイドを含み、本明細書に記載されるような1つ又は複数の乱用抑止の特徴(例えばゲル化ポリマー、ワックス、耐溶媒性フィルム、又はそれらの組合せ)を含む即放性剤形は、同じく剤形に含まれるAPIのアンタゴニスト、例えば、オピオイドを含有する剤形中のオピオイドアンタゴニストを含有せず、特に除外するように製剤化されうる。

40

50

【0119】

図1A及び図1Bを参照すると、剤形は、APIを含有する粒子10Aを含むことができる。粒子(例えば、被覆粒子又は「コアシェル」粒子)は、コア12a(又は「非被覆コア」)を含むことができ、該コアは、1つ又は複数の層、フィルム、若しくは被覆、例えば14a、16a、又は、これらの真上、真下若しくは中間を被覆する任意の追加の層若しくは被覆を含みうる。図1B及び1Cでは、16aと称される層は、API含有層であってもよく、14aと称される層は、耐溶媒性、例えばpH感受性フィルムであってもよい。粒子10Aは、API(特に乱用され易いAPI)のうち任意の1つ又は複数、ゲル化ポリマー、任意選択のワックス、任意選択の耐溶媒性層等、本明細書に記載の成分のうち1つ又は複数、並びに1つ又は複数の追加の層、又はこれらの層の下、上若しくは中間か又は層とコアとの間の層を、含有することができる。各層は、本願に記載の乱用抑止の特徴のうち1つ又は複数を有する有用な即放性剤形を結果として生じることになるサイズ又は量(例えば厚さ)で、存在することができる。粒子10aのコア又は層の他の任意選択の構成成分は、充填剤、結合剤、他の賦形剤、又は溶媒(どのような場合であれ残量を超えない)でありうるが、該溶媒は、被覆粒子を調製する際に使用するための水やエタノール等であり、コア、被覆若しくは被覆粒子の形成後にほぼ除去される。コア10Aの例としては、任意の量の各種の成分、すなわち、ゲル化ポリマー(例えばコアの0から100パーセント)、糖(マンニトール)や微結晶性セルロース(例えばコアの0から100パーセント)等の本明細書に記載されるような充填剤、結合剤(例えばコアの0から100パーセント)、及びワックス(例えばコアの0から100パーセント)が挙げられる。

10

20

【0120】

コアシェル粒子10aは、新しくかつ創意に富んでいると考えられる一方で、これらの新規の被覆粒子を調製するために有用なある特定の方法工程は、公知でありうる。利用可能な方法としては、製薬の技術分野で粒子及び被覆粒子を調製するために有用であることが知られているある特定の方法及び加工処理工程が挙げられる。コアシェル粒子10aは、コア12aの成分を水やエタノール等の溶媒と混合して、公知の方法によって混合物を球コア粒子に形成する、最初の工程によって調製することができる。粒子は、乾燥して、サイズ毎に分離してもよく、次いで、切れ目なく続くフィルム又は層の形態の1つ又は複数の被覆は、コアに適用して、任意選択で、コアを囲繞する複数の層を継続的に生成することができる。多層被覆粒子を生成するための全般的な加工処理は、調合、混合、顆粒化、湿式

30

(i)適切な結合剤を含む含水アルコール溶液又は懸濁液の存在下で、ワックス若しくはゲル化ポリマー又はそれらの組合せを顆粒化して、顆粒を形成すること、

(ii)APIを含む溶液又は懸濁液を用いて、工程(i)で形成された顆粒を層化すること、及び

(iii)ポリマー材を形成しているフィルムを含む溶液又は懸濁液を用いて、工程(ii)で形成された層化顆粒を被覆して、被覆層化顆粒を形成することを含むプロセスによって調製されうる。上記のプロセスは、工程(i)で形成された顆粒を破碎して乾燥する工程を更に含みうる。

40

【0121】

コアが糖球又は微結晶性セルロース球を含む場合に、上記プロセスの工程は、以下

(i)糖球(又は微結晶性セルロース球)を提供すること、

(ii)APIを含む溶液又は懸濁液を用いて、糖球(又は微結晶性セルロース球)を層化すること、及び

(iii)ポリマー材を形成しているフィルムを含む溶液又は懸濁液を用いて、工程(ii)で形成された層化球を被覆して、被覆層化球を形成すること

50

のように改変されることになる。

【0122】

本発明による圧縮錠剤は、

(i)上記のプロセスのいずれかによって調製された被覆層化顆粒(又は被覆層化球)を、第2のAPI(例えばアセトアミノフェン)、ゲル化ポリマー、及び崩壊剤と、任意選択で、充填剤、着色剤、及びpH調整剤から選択される少なくとも1つの追加の賦形剤と組み合わせ、第1の混合物を形成し、次いで、該第1の混合物を適切な時間混和すること、

(ii)工程(i)で形成された混和混合物に潤滑剤を添加して、第2の混合物を形成し、次いで、該第2の混合物を適切な時間混和すること、

(iii) 工程(ii)で形成された混和混合物を圧縮して、圧縮錠剤を形成することを含むプロセスによって調製されうる。

10

【0123】

工程(i)で混和するための適切な時間は、例えば、約5分から約90分、又は約10分から約60分、又は約20分から約40分、又は約30分でありうる。工程(ii)で混和するための適切な時間は、例えば、約1分から約30分、又は約5分から約20分、又は約10分でありうる。

【0124】

図1A、図1B及び図1Cに示されるようなある特定の実施形態では、記載されるような即放性剤形は、コア12Aを含むコアシェル粒子10Aを含むことができ、コア12Aは、少量のAPIを含有するに過ぎないか、又はごく僅かな量のAPIを含有する。コア12Aは、5質量パーセント未満、例えば、コアシェル粒子のコアの総質量に基づき1未満又は0.5未満の質量パーセントの医薬品有効成分を含んでいてもよい。或いは、コア12Aは、コアシェルポリマー中の医薬成分の総質量の5質量パーセント未満、例えば、コアシェル粒子中のAPIの総質量に基づき5未満、1未満、又は0.5未満の質量パーセントの医薬品有効成分を含有していてもよい。これらの実施形態では、APIの大部分が、コア12Aの外側に、例えば、API層16aに含有されることがあるが、この層は、コアシェルポリマー中のAPIの総量の少なくとも50、又は少なくとも75、又は少なくとも90、又は少なくとも95質量パーセントを含有しうる。

20

【0125】

コア12Aは、結合剤、ゲル化ポリマー(例えばHPMC)、ワックス、又は充填剤を、任意選択で単独で又は組み合わせで、本明細書に記載されるような1つ又は複数の乱用抑止の特徴としてコアの材料が機能することを可能にする、それぞれの量で含むことができる。これらの成分の有用な量及び量範囲の例については、本明細書に含まれる実施例を参照されたい。

30

【0126】

図1Aを参照すると、コア12Aは、ゲル化ポリマー、ワックス、結合剤、若しくは充填剤、又はこれらの任意の組合せを含有し、APIを含有しない(コア12Aの質量に基づき0.5未満や0.1未満の質量パーセント等、僅かな量を超えないことを意味する)。図1B及び図1Cに示されるように、APIを含有しないコア12Aは、APIを含有する被覆層、例えば、医薬品有効成分層又はAPI層16Aを用いて被覆することができる。図1Bに示されるように、コアシェル粒子10Aは、APIを何も含有しないコア粒子12Aと、ある量のAPIを含有するAPI層16Aとを含み、この量は、粒子10Aから調製される剤形中に含有されるAPI(例えば、一般に乱用され易いAPI)の総量等である。API層16Aは、コア12Aの外表面を覆う層としてAPI層16Aを形成するのに有用な、本明細書に記載されるような1つ又は複数の成分を含有することができる。[API層16A中のAPIは、オピオイド等、一般に乱用され易いAPIのタイプであり得、コアシェル粒子中及び剤形中のそのタイプのAPIの総量の全て又は多く(例えば、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも95パーセント)を占めることがある。そして、この実施形態では、コアは、コアシェル粒子中のAPIの総量の10パーセント未満、5パーセント未満、又は1パーセント未満、及び剤形中のAPIの総量の10、5又は1パーセント未満を含有しうる。]API層中の有用な非API成分としては、APIに連動した結合剤を挙げることができる。API及び結合剤は、溶媒(例えば水、エタノール又は両方)中に持ち込んで、被覆し、乾燥して、コア12Aの外表面に好適に切れ目なく続くフィルム層を、例えばAPI

40

50

層16Aを形成することができる。これらの成分の有用な量及び量範囲の例として、本明細書に含まれる実施例を参照されたい。

【0127】

コアシェル粒子10Aはまた、任意選択で、フィルム層、例えば、本明細書に記載されるような耐溶媒性層(例えばpH感受性層)14Aを含むことができる。

【0128】

ある特定の代替の実施形態では、記載されるような剤形は、有用量のAPIを含有するコア12Bを含むコアシェル粒子10Bを含むことができ、該有用量は例えば、本明細書に記載されるような1つ又は複数の乱用抑止の特徴を有する即放性剤形に有用であり、粒子10Bを含むように調製されるAPIの量等である。図2A及び図2Bを参照されたい。そのような実施形態によれば、粒子10Bのコア12Bは、ゲル化ポリマー、任意選択のワックス、任意選択の結合剤又は充填剤、及びある量のAPIを含むことができる。

10

【0129】

図2Aを参照すると、コア12Bは、ゲル化ポリマー、任意選択のワックス、任意選択の結合剤、及びAPIを含有する。図2Bを参照すると、APIを含有しているコア12Bは、任意選択で、即放性剤形に使用するために、本明細書に記載されるような耐溶媒性層(例えばpH感受性層)14Bを用いて被覆することができる。コア12Bはまた、任意選択で、耐溶媒性層を適用する前に、APIを含有する被覆層、例えば医薬品有効成分層又はAPI層を用いて、被覆されうる。したがって、本明細書に記載されるようなAPI含有コアシェル粒子は、

- コアを囲繞するAPI層中で、及びコア中に十分な量で
- コアを囲繞するAPI層中で、及びコア中にごく僅かな量で
- コアを囲繞するAPI層中でのみ
- コア中でのみ

20

乱用され易いタイプのAPIを含有しうる。

【0130】

ある特定の代替の実施形態では、記載されるような剤形は、API層を含まず、かつどんなAPIも含まない、図2Bに示されるようなコアシェル粒子10Bを含むことができる。図2Cを参照すると、APIを含まないそのような粒子10Bは、ゲル化ポリマー、任意選択のワックス、及び任意選択の結合剤を含有するコア12Bを含みうるが、コア12Bは、任意選択で、即放性剤形に使用するために、本明細書に記載されるような耐溶媒性層(例えばpH感受性層)14Bを用いて被覆されうる。

30

【0131】

APIを含む被覆粒子10a又は10bと、任意選択で、APIを含まない被覆粒子10Bは、種々の剤形のいずれかに含めることができ、剤形の例としては、圧縮錠剤又は圧縮カプセル、坐剤、カプセル、カプレット、ピル、ゲル、ソフトゼラチンカプセル等が挙げられる。一例として、剤形12は、圧縮錠剤又は圧縮カプセルとして調製することができる。錠剤又はカプセル12は、マトリックス20内に分配されたコアシェル粒子10(例えば10A又は10B)を含有することができる、圧縮されて、圧縮剤形又はカプセル12を形成する。コアシェル粒子10A又は10Bは、概して又は具体的には、本明細書に記載される通りであり、錠剤又はカプセル12が摂取されると、所望の剤形を提供するのに適したAPIの量を含有することができる。そして、例えば、マトリックス20は、実質的な量のAPIを何も含まない。

40

【0132】

マトリックス20は、コアシェル粒子10A、10Bとの組合せに際して有用な成分を含んで、即放性剤形を生成することができる。即放性剤形の有用な賦形剤の例としては、有用量の崩壊剤等、摂取されると、剤形が壊れるか崩壊することを可能にし、胃中の液体に曝すことを容易にする成分が挙げられる。そのような剤形のそのような賦形剤の例としては、本明細書に記載のゲル化ポリマー等、乱用抑止の特徴として作用する、1つ又は複数の成分をも含むことができる。別の賦形剤は、圧縮剤形を形成するための加工処理に有用とすることができる、また、圧縮剤形が1つ又は複数の乱用抑止の特徴を有した即放性剤形として機能することを可能にしうる。

50

【0133】

以下の非限定的な例は、本明細書に記載されるような様々な剤型を示す。記載及び例示される剤形は、以下のような顆粒化、被覆及び圧縮の工程を含む方法から作製することができる。

【0134】

一般的な手順

顆粒化

1. ベヘン酸グリセリルとヒプロメロースK100Mとを、高剪断式造粒装置で乾燥混合する。エチルセルロースの含水アルコール溶液を添加する。或いは、流動床式造粒装置内で含水アルコール溶液を上部噴霧することで、顆粒化を生じることができる。任意選択で、エチルセルロースの一部、例えば、約10から約50質量%まで、又は約10から約40質量%まで、又は約15から約30質量%までのものを、ベヘン酸グリセリル及びヒプロメロースK100Mと乾燥混合した後、残りのエチルセルロースを含有する含水アルコール溶液を添加する。

10

1. (APIがコアに含まれる際の代替)ベヘン酸グリセリルとヒプロメロースK100MとAPIとを、高剪断式造粒装置で乾燥混合する。エチルセルロースの含水アルコール溶液を添加する。或いは、流動床式造粒装置内で含水アルコール溶液を上部噴霧することで、顆粒化を生じることにもできる。任意選択で、エチルセルロースの一部、例えば、約10から約50質量%まで、又は約10から約40質量%まで、又は約15から約30質量%までのものを、ベヘン酸グリセリル及びヒプロメロースK100Mと乾燥混合した後、残りのエチルセルロースを含有する含水アルコール溶液を添加する。

20

2. 顆粒を、次いでサイズ低減ミル(Granumill)を使用して湿式破碎し、次いで流動床を使用して乾燥し、任意選択で篩掛けする。

【0135】

層化

3. 次いで、Wurster流動床層化プロセスを使用して、APIを用いてポリマー顆粒を層化する(或いは、高剪断式造粒装置又は上部噴霧式流動床顆粒化プロセスを使用して顆粒化する)。

3. (被覆顆粒がAPIを含有することはない際の代替)層化工程を省略して、工程1で調製した顆粒に、下記の工程4の被覆を適用する。

【0136】

被覆

4. 次いで、Wursterインサート(下部噴霧アセンブリ)を備え付けた流動床式被覆装置を使用して、オイドラギットE100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムのエタノール懸濁液を用いて、工程3の層化顆粒(或いは、被覆顆粒がAPIを含有することがない際には、工程1で調製した顆粒)を被覆する。次いで、被覆粒子を篩掛けして混和する。

30

【0137】

混和及び錠剤圧縮

被覆中間体を使用して製造されるヒドロコドン及びアセトアミノフェン錠剤に用いる混和、圧縮及び瓶詰め工程は、以下の通りである。

1. 次いで、APIを含有する被覆顆粒、APAP、クロスボピドン、カーボポール71G、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、任意選択でAPI不含の被覆顆粒、任意選択でコロイド状二酸化ケイ素等の流動促進剤、及び任意選択で所望の着色剤を、ブレンダーに添加して混合する。

40

2. 次いで、ステアリン酸マグネシウム(及び任意選択で着色剤)を、ブレンダーに添加して混合する。ロータリー打錠装置を使用して、混和物を錠剤に圧縮する。

【実施例】

【0138】

(実施例1)

被覆顆粒の調製

【0139】

50

【表3】

Table 1: 顆粒処方の構成成分

構成成分	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100

10

【0140】

顆粒を高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロースとベヘン酸グリセリルとを3分間、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースN10の10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥した。

20

【0141】

【表4】

Table 2: 層化顆粒処方の構成成分

構成成分	% w/w
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100

30

40

【0142】

次いで、下部噴霧式流動床被覆装置内で、ヒドロコドン酒石酸水素塩及びHPMC2910の12%水溶液を用いて、調製した顆粒を層化した。

【0143】

【表 5】

Table 3:被覆顆粒処方構成成分

構成成分	% w/w
10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

【0144】

次いで、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて、下部噴霧式流動床被覆装置中で、ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒を被覆した。結果として得られた被覆顆粒を、続いて、更に混和及び圧縮のプロセスに使用した。

20

【0145】

(実施例2)

ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤

【0146】

【表 6】

Table 4:ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤製剤

構成成分	% w/w	mg/錠
5%ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒	20.0	200
パラセタモール ¹	33.7	337
マンニトール	10.3	103
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	12.0	120
クロスポビドン	15.0	150
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000
¹ 95%アセトアミノフェン(APAP)及び5%ゼラチンを含有する		

30

40

【0147】

被覆顆粒を上記実施例1に従って調製し、パラセタモール及び他の賦形剤(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V

50

-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 1 4 8 】

(実施例3)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 1 4 9 】

【表 7】

Table 5:ヒドロコドン/アセトアミノフェン顆粒処方

10

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	51.1
コンプリトール	コア	21.9
エトセル	コア	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API層	10
HPMC 2910	API層	5
オイドラギット E-100	フィルム	66.7
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	33.3
総計		200

20

【 0 1 5 0 】

【表 8】

30

Table 6:ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤処方

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	200
APAP	325
ゼラチン	12.1
マンニトール	42.9
カーボポール	50
微結晶性セルロース	130
クロスポビドン	200
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000

40

50

【 0 1 5 1 】

【表 9】

Table 7:ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤

全体の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	51.1
コンプリトール	21.9
エトセル	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
HPMC 2910	5
オイドラギット E-100	66.7
APAP*	325
ゼラチン	12.1
マンニトール	42.9
カーボポール	50
微結晶性セルロース	130
クロスボビドン	200
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	43.3
総計	1000
*アセトアミノフェン(アセチル-パラ-アミノフェノール)	

10

20

【 0 1 5 2 】

実施例1に記載された手順に従って、被覆顆粒を調製した。調製された被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

30

【 0 1 5 3 】

(実施例4)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 1 5 4 】

【表 1 0】

Table 8: ヒドロコドン/アセトアミノフェン顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	25.5
コンプリトール	コア	10.9
エトセル	コア	6
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API 層	5
HPMC 2910	API 層	2.5
オイドラギット E-100	フィルム	33.4
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	16.7
総計		100

10

20

【 0 1 5 5】

【表 1 1】

Table 9: ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	100
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	34.88
カーボポール	50
微結晶性セルロース	96
クロスポビドン	144
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	8
総計	800.02

30

40

【 0 1 5 6】

実施例1に記載された手順に従って、被覆顆粒を調製した。調製された被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更

50

に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 1 5 7 】

【 表 1 2 】

Table 10:ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	25.5
コンプリトール	10.9
エトセル	6
ヒドロコドン酒石酸水素塩	5
HPMC 2910	2.5
オイドラギット E-100	33.4
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	34.88
カーボポール	50
微結晶性セルロース	96
クロスポビドン	144
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	24.7
総計	800.02

10

20

30

【 0 1 5 8 】

(実施例5)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 1 5 9 】

【表 1 3】

Table 11: ヒドロコドン/アセトアミノフェン顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	50.1
コンプリトール	コア	21.5
エトセル	コア	11.8
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API層	9.8
HPMC 2910	API層	4.9
オイドラギット E-100	フィルム	65.4
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	32.7
総計		196.2

10

【 0 1 6 0】

20

【表 1 4】

Table 12: ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	196.1
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	46.2
カーボポール	50
微結晶性セルロース	130
クロスポビドン	200
赤色酸化鉄	0.6
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000

30

40

【 0 1 6 1】

実施例1に記載された手順に従って、被覆顆粒を調製した。調製された被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、赤色酸化鉄、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 1 6 2】

【表 15】

Table 13: ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠
剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	50.1
コンプリトール	21.5
エトセル	11.8
ヒドロコドン酒石酸水素塩	9.8
HPMC 2910	4.9
オイドラギット E-100	65.4
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	46.2
カーボポール	50
微結晶性セルロース	130
クロスポビドン	200
赤色酸化鉄	0.6
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	42.7
総計	1000.14

10

20

30

【0163】

(実施例6)

オキシコドン塩酸塩(単独API)(セルフコア)

【0164】

【表 16】

Table 14:オキシコドン顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
セルフィア(MCC)	コア	42
オキシコドン塩酸塩	API層	5.2
HPMC 2910	API層	1.7
オイドラギット E-100	フィルム	1.9
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	0.6
総計		51.4

10

【0165】

下部噴霧式流動床被覆装置内で、オキシコドン塩酸塩及びHPMC2910の12%水溶液を用いて、微結晶性セルロース粒子を層化した。

次いで、下部噴霧式流動床被覆装置内で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて、オキシコドン塩酸塩層化粒子を被覆した。続いて、結果として得られた被覆粒子を、更に混和及び圧縮のプロセスに使用した。

20

【0166】

【表 17】

Table 15:オキシコドン錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	51.54
ラクトース	96.46
微結晶性セルロース	40
クロスポビドン	10
ステアリン酸マグネシウム	2
総計	200

30

【0167】

被覆粒子を、他の賦形剤(クロスポビドン及びラクトース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、オキシコドン錠剤に圧縮した。

40

【0168】

【表 18】

Table 16:オキシコドン塩酸塩錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
微結晶性セルロース	82
オキシコドン塩酸塩	5.2
HPMC 2910	1.7
オイドラギット E-100	1.9
ラクトース	96.46
クロスポビドン	10
ステアリン酸マグネシウム	2.6
総計	199.86

10

20

【0169】

(実施例7)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン(糖球コア)

【0170】

【表 19】

Table 17:ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
糖球	コア	47.3
PEO	コア	24.7
EPO	コア	20.5
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API層	5
HPMC 2910	API層	2.5
オイドラギット E-100	フィルム	75
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	25
総計		200

30

40

【0171】

下部噴霧式流動床被覆装置内で、ヒドロコドン酒石酸水素塩及びHPMC2910の水溶液を用いて、糖球粒子を層化した。

次いで、下部噴霧式流動床被覆装置内で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて、ヒドロコドン酒石酸水素塩層化粒子を被覆した。続いて、結果として得られた被覆粒子を、更に混和及び圧縮のプロセスに

50

使用した。

【 0 1 7 2 】

【 表 2 0 】

Table 18:ヒドロコドン酒石酸水素塩錠剤の組成

コアシェル組成(上記)	mg/錠
APAP	325
結合剤	17.8
マンニトール	192.2
微結晶性セルロース	200
クロスポビドン	50
ステアリン酸マグネシウム	15
総計	1000

10

20

【 0 1 7 3 】

被覆球を、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(マンニトール、微結晶性セルロース、結合剤及びクロスポビドン)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、オキシコドン錠剤に圧縮した。

【 0 1 7 4 】

【表 2 1】

Table 19: ヒドロコドン酒石酸水素塩錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
糖	47.3
PEO(ポリエチレンオキシド)	24.7
EPO(オイドラギット E-PO)	20.5
ヒドロコドン酒石酸水素塩	5
HPMC 2910	2.5
オイドラギット E-100	75
APAP	325
結合剤	17.8
マンニトール	192.2
微結晶性セルロース	200
クロスポビドン	50
ステアリン酸マグネシウム	40
総計	1000

10

20

【 0 1 7 5 】

(実施例8)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン(セルフィアコア)

30

【 0 1 7 6 】

【表 2 2】

Table 20: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
セルフィア(MCC)	コア	117.5
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API層	5
HPMC 2910	API層	2.5
オイドラギット E-100	フィルム	83.4
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	41.6
総計		250

40

【 0 1 7 7 】

【表 2 3】

Table 21: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	250
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	102.9
微結晶性セルロース	120
キサントガム	30
クロスポビドン	150
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000.04

10

20

【0178】

実施例7にあるように、被覆球を調製し、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(マンニトール、微結晶性セルロース、キサントガム及びクロスポビドン)と混合して、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン錠剤に圧縮した。

【0179】

【表 2 4】

Table 22: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
微結晶性セルロース	237.5
ヒドロコドン酒石酸水素塩	5
HPMC 2910	2.5
オイドラギット E-100	83.4
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	102.9
キサントランガム	30
クロスポビドン	150
ステアリン酸マグネシウム	51.6
総計	1000.04

10

20

30

【 0 1 8 0 】

(実施例9)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン(セルフイアコア)

【 0 1 8 1 】

【表 2 5】

Table 23: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
セルフィア(MCC)	コア	117.5
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API層	5
HPMC 2910	API層	2.5
オイドラギット E-100	フィルム	83.4
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	41.6
総計		250

10

【 0 1 8 2】

20

【表 2 6】

Table 24: ヒドロコドン酒石酸水素塩錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	250
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	84.9
微結晶性セルロース	120
カーボポール	30
炭酸水素ナトリウム	18
クロスボビドン	150
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000.04

30

40

【 0 1 8 3】

実施例7にあるように、被覆球を調製し、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(マンニトール、微結晶性セルロース、カーボポール、炭酸水素ナトリウム及びクロスボビドン)と混合して、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、錠剤に圧縮した。

【 0 1 8 4】

【表 27】

Table 25: ヒドロコドン酒石酸水素塩錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
ヒドロコドン酒石酸水素塩	5
HPMC 2910	2.5
オイドラギット E-100	83.4
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	84.9
微結晶性セルロース	237.5
カーボポール	30
炭酸水素ナトリウム	18
クロスポビドン	150
ステアリン酸マグネシウム	51.6
総計	1000.04

10

20

【0185】

(実施例10)

オキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン

30

【0186】

【表 28】

Table 26: オキシコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	71
コンプリトール	コア	30.5
エトセル	コア	16.8
オキシコドン塩酸塩	API層	4.5
HPMC 2910	API層	2.2
オイドラギット E-100	フィルム	83.4
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	41.6
総計		250

40

50

【 0 1 8 7 】

【 表 2 9 】

Table 27:オキシコドン錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	250
APAP	325
ゼラチン	12.14
ラクトース	84.9
カーボポール	30
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	18
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000.04

10

20

【 0 1 8 8 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 1 8 9 】

【表 3 0】

Table 28:オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	71
コンプリトール	30.5
エトセル	16.8
オキシコドン塩酸塩	4.5
HPMC 2910	2.2
オイドラギット E-100	83.4
APAP	325
ゼラチン	12.14
ラクトース	84.9
カーボポール	30
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	18
ステアリン酸マグネシウム	51.6
総計	1000

10

20

30

【 0 1 9 0 】

(実施例11)

オキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン

【 0 1 9 1 】

【表 3 1】

Table 29:オキシコドン塩酸塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	71
コンプリトール	コア	30.3
エトセル	コア	16.7
オキシコドン塩酸塩	API層	5
HPMC 2910	API層	2.5
オイドラギット E-100	フィルム	83.4
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	41.6
総計		250.5

40

【 0 1 9 2 】

50

【表 3 2】

Table 30:オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	250
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	82.9
キサントガム	50
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000.04

10

20

【 0 1 9 3 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(キサントガム、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 1 9 4 】

【表 3 3】

Table 31:オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤
の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	71
コンプリトール	30.3
エトセル	16.7
オキシコドン塩酸塩	5
HPMC 2910	2.5
オイドラギット E-100	83.4
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	82.9
キサントガム	50
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
ステアリン酸マグネシウム	51.6
総計	1000.54

10

20

30

【 0 1 9 5 】

(実施例12)

オキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン

【 0 1 9 6 】

【表 3 4】

Table 32:オキシコドン塩酸塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	71
コンプリトール	コア	30.5
エトセル	コア	16.8
オキシコドン塩酸塩	API層	4.5
HPMC 2910	API層	2.2
オイドラギット E-100	フィルム	83.4
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	41.6
総計		250

10

20

【 0 1 9 7 】

【表 3 5】

Table 33:オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤
の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	250
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	52.9
カーボポール	50
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000.04

30

40

【 0 1 9 8 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

50

【 0 1 9 9 】

【 表 3 6 】

Table 34:オキシコドン/アセトアミノフェン錠
剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	71
コンプリトール	30.5
エトセル	16.8
オキシコドン塩酸塩	4.5
HPMC 2910	2.2
オイドラギット E-100	83.4
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	52.9
カーボポール	50
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	51.6
総計	1000

10

20

30

【 0 2 0 0 】

(実施例13)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 2 0 1 】

【表 3 7】

Table 35: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	51
コンプリトール	コア	21.9
エトセル	コア	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API 層	10
HPMC 2910	API 層	5
オイドラギット E-100	フィルム	66.7
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	33.3
総計		199.9

10

20

【 0 2 0 2 】

【表 3 8】

Table 36: ヒドロコドン酒石酸水素塩/APAP 錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	200
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	74.86
カーボポール	80
微結晶性セルロース	100
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	48
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000

30

40

【 0 2 0 3 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

50

【 0 2 0 4 】

【 表 3 9 】

Table 37: ヒドロコドン酒石酸水素塩/APAP錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	51
コンプリトール	21.9
エトセル	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
HPMC 2910	5
オイドラギット E-100	66.7
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	74.86
カーボポール	80
微結晶性セルロース	100
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	48
ステアリン酸マグネシウム	43.3
総計	999.9

10

20

30

【 0 2 0 5 】

(実施例14)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 2 0 6 】

【表 4 0】

Table 38: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	42
コンプリトール	コア	18.1
エトセル	コア	9.9
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API層	10
HPMC 2910	API層	5
オイドラギット E-100	フィルム	56.8
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	28.4
総計		170.2

10

20

【 0 2 0 7】

【表 4 1】

Table 39: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	170
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	24.905
カーボポール	49.98
微結晶性セルロース	102
クロスポビドン	127.5
炭酸水素ナトリウム	30.005
ステアリン酸マグネシウム	8.5
総計	850.03

30

40

【 0 2 0 8】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 2 0 9】

50

【表 4 2】

Table 40: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	42
コンプリトール	18.1
エトセル	9.9
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
HPMC 2910	5
オイドラギット E-100	56.8
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	24.905
カーボポール	49.98
微結晶性セルロース	102
クロスポビドン	127.5
炭酸水素ナトリウム	30.005
ステアリン酸マグネシウム	36.9
総計	850.23

10

20

30

【 0 2 1 0 】

(実施例15)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 2 1 1 】

【表 4 3】

Table 41: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	51
コンプリトール	コア	21.9
エトセル	コア	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API 層	10
HPMC 2910	API 層	5
オイドラギット E-100	フィルム	66.7
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	33.3
総計		199.9

10

20

【 0 2 1 2 】

【表 4 4】

Table 42: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	200
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	134.9
カーボポール	30
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	18
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000.04

30

40

【 0 2 1 3 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 2 1 4 】

50

【表 4 5】

Table 43: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	51
コンプリトール	21.9
エトセル	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
HPMC 2910	5
オイドラギット E-100	66.7
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	134.9
カーボポール	30
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	18
ステアリン酸マグネシウム	43.3
総計	999.94

10

20

30

【 0 2 1 5 】

(実施例16)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 2 1 6 】

【表 4 6】

Table 44: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

コアシェル組成		
構成成分	位置	mg/錠
HPMC K100M	コア	51
コンプリトール	コア	21.9
エトセル	コア	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	API層	10
HPMC 2910	API層	5
オイドラギット E-100	フィルム	66.7
ステアリン酸マグネシウム	フィルム	33.3
総計		199.9

10

20

【 0 2 1 7 】

【表 4 7】

Table 45: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

構成成分	mg/錠
コアシェル組成(上記)	200
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	102.9
カーボポール	50
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	1000.04

30

40

【 0 2 1 8 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、アセトアミノフェン及び他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 2 1 9 】

50

【表 4 8】

Table 46: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

錠剤全体の組成	
構成成分	mg/錠
HPMC K100M	51
コンプリトール	21.9
エトセル	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
HPMC 2910	5
オイドラギット E-100	66.7
APAP	325
ゼラチン	12.14
マンニトール	102.9
カーボポール	50
微結晶性セルロース	120
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	43.3
総計	999.94

10

20

30

【 0 2 2 0 】

(実施例17)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

【 0 2 2 1 】

【表 4 9】

Table 47: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	5/325mg	7.5/325mg	10/325mg
ヒプロメロースK100M PH	25.5	38.3	51.1
コンプリトール888 ATO	11	16.4	21.9
エチルセルロース	6	9	12
ヒドロコドン酒石酸水素塩	5	7.5	10
ヒプロメロース2910	2.5	3.8	5
オイドラギットE-100	33.4	50	66.7
パラセタモールDc272n**	342.11	342.11	342.11
マンニトールEz	29.89	38.81	37.29
カーボポール71g	50	50	50
微結晶性セルロース	96	108	130
クロスポビドン	144	171	200
炭酸水素ナトリウム#1	30	30	30
FD&Cブルー#2 Ht アルミナムレイク	NA	0.54	NA
アイアンオキサライドイエロー510p	NA	0.54	NA
アイアンオキサライドレッド212p	NA	NA	0.6
非ウシ由来ステアリン酸マグネシウム	24.6	34	43.3
無水アルコールSDA-3A*	*	*	*
精製水*	*	*	*
錠剤総質量	800	900	1000

*加工中に除去

**95%アセトアミノフェン(APAP)及び5%結合剤を含有する。

【 0 2 2 2 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、パラセタモール及び他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース及び着色剤)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 2 2 3 】

10

20

30

40

【表 5 0】

Table 48: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の組成

	5/325mg 用量	7.5/325mg 用量	10/325mg 用量
顆粒化	%	%	%
ヒプロメロース	3.19	4.26	5.11
コンプリトール888 ATO	1.37	1.83	2.19
エチルセルロース	0.75	1	1.2
無水アルコールSDA-3A	*	*	*
精製水	*	*	*
総計	5.31	7.09	8.5
層化	%	%	%
ヒドロコドン酒石酸水素塩	0.63	0.83	1
ポリマー顆粒(EC、HPMC及びコンプリトール)	5.31	7.09	8.5
ヒプロメロース2910	0.31	0.42	0.5
精製水	*	*	*
総計	6.25	8.34	10
被覆	%	%	%
ヒドロコドン層化顆粒, 10%	6.25	8.34	10
オイドラギットE-100	4.17	5.56	6.67
ステアリン酸マグネシウム	2.08	2.77	3.33
無水アルコールSDA-3A	*	*	*
総計	12.5	16.67	20

*加工中に除去

【 0 2 2 4 】

(実施例18)

アルモダフィニル

【 0 2 2 5 】

10

20

30

【表 5 1】

Table 49:アルモダフィニル錠剤の組成

アルモダフィニル:			
構成成分(mg/錠)	50mg	150mg	200mg
ヒプロメロース	64.26	36	48
コンプリトール888 ATO	17.85	10	14
エチルセルロース	10.71	10	14
アルモダフィニル	50	150	200
オイドラギットE-100	21	30	40
マンニトールEz	17	25	25
カーボポール71g	50	50	50
微結晶性セルロース	100	125	125
クロスポビドン	150	200	200
炭酸水素ナトリウム#1	30	30	30
非ウシ由来ステアリン酸マグネシウム	71	25	32
ルトロールF68 (1:5)	150	200	200
ラウリル硫酸ナトリウム(3%)	23	30	40
無水アルコールSDA-3A*	*	*	*
精製水*	*	*	*
錠剤総質量	754.82	921	1018

*加工中に除去

【 0 2 2 6 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウム(非ウシ由来)を添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、アルモダフィニル錠剤に圧縮した。

【 0 2 2 7 】

10

20

30

【表 5 2】

Table 50:アルモダフィニル顆粒の組成

顆粒化	50mg 用量		150mg 用量		200mg 用量	
	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠
ヒプロメロース	450	64.26	175	36	175	48
アルモダフィニル	350	49.98	725	150	725	200
コンプリトール888 ATO	125	17.85	50	10	50	14
エチルセルロース	75	10.71	50	10	50	14
無水アルコールSDA-3A	*	*	*	*	*	*
精製水	*	*	*	*	*	*
総計	1000	142.8	1000	206	1000	276
被覆	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠
35%アルモダフィニル顆粒	820	142.84	820	207	820	276
オイドラギットE-100	120	20.90	120	30	120	40
ステアリン酸マグネシウム	60	10.45	60	15	60	20
無水アルコールSDA-3A	*	*	*	*	*	*
総計	1000	174.2	1000	252	1000	336

*加工中に除去

10

20

30

【 0 2 2 8 】

(実施例19)

フェノバルビタール

【 0 2 2 9 】

【表 5 3】

Table 51:フェノバルビタール錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	15mg	30mg	60mg	100mg
ヒプロメロース	19.3	38.6	77.2	128.52
コンプリトール888 ATO	5.4	10.7	21.4	35.7
エチルセルロース	3.2	6.4	12.9	21.43
フェノバルビタール	15	30	60	100
オイドラギットE-100	6.3	15.5	25.1	42
マンニトールEz	20	20	20	20.1
カーボポール71g	50	50	50	50
微結晶性セルロース	100	100	100	100
クロスボビドン	130	130	130	200
炭酸水素ナトリウム#1	30	30	30	30
非ウシ由来ステアリン酸マグネシウム	9.1	12.3	19.1	31
ルトロールF68 (1:5)	100	100	120	200
ラウリル硫酸ナトリウム(3%)	22.8	28	35	50
無水アルコールSDA-3A*	*	*	*	*
精製水*	*	*	*	*
錠剤総質量	511.1	571.5	700.7	1008.75

*加工中に除去

【 0 2 3 0 】

10

20

30

【表 5 4】

Table 52: フェノバルビタール顆粒の組成

	15mg 用量		30mg 用量		60mg 用量		100mg 用量	
	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠
顆粒化								
ヒプロメロース	450	19.31	450	38.57	450	77.18	450	128.57
フェノバルビタール	350	15.02	350	30	350	60.03	350	100
コンプリトール 888 ATO	125	5.36	125	10.71	125	21.44	125	35.71
エチルセルロース	75	3.22	75	6.43	75	12.86	75	21.43
無水アルコールSDA- 3A	*	*	*	*	*	*	*	*
精製水	*	*	*	*	*	*	*	*
総計	1000	42.91	1000	85.71	1000	171.51	1000	285.71
被覆	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠
35%フェノバルビター ール	820	42.89	820	85.69	820	171.46	820	285.69
オイドラギットE-100	120	6.28	120	12.54	120	25.09	120	41.81
ステアリン酸マグネシ ウム	60	3.14	60	6.27	60	12.55	60	20.90
無水アルコールSDA- 3A	*	*	*	*	*	*	*	*
総計	1000	52.3	1000	104.5	1000	209.1	1000	348.4

*加工中に除去

【 0 2 3 1 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウム(非ウシ由来)を添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、フェノバルビタール錠剤に圧縮した。

【 0 2 3 2 】

(実施例20)

ジアゼパム

【 0 2 3 3 】

10

20

30

40

【表 5 5】

Table 53:ジアゼパム錠剤の組成

構成成分	2mg (mg/錠)	5mg (mg/錠)	10mg (mg/錠)
ヒプロメロース K100M PH	22.2	55.6	111.2
コンプリトール 888 ATO	9.5	23.8	47.64
エチルセルロース N10	5.2	13.1	26.2
ジアゼパム	2	5	10
ヒプロメロース 2910	1	2.5	5
オイドラギット E-100	26.7	66.7	133.4
マンニトール Ez	70	70	70
カーボポール 71g	50	50	50
微結晶性セルロース	95	95	94
クロスポビドン	90	95	150
炭酸水素ナトリウム#1	30	30	30
非ウシ由来ステアリン酸マグネシウム	18.1	38.6	74.6
無水アルコール SDA-3A *	*	*	*
精製水*	*	*	*
錠剤総質量	419.7	545.3	802.04

*加工中に除去

【 0 2 3 4 】

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウム(非ウシ由来)を添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ジアゼパム錠剤に圧縮した。

【 0 2 3 5 】

10

20

30

【表 5 6】

Table 54: ジアゼパム被覆顆粒の組成

	2mg 用量		5mg 用量		2mg 用量	
	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠
顆粒化						
ヒプロメロース	600.86	22.23	600.86	55.58	600.86	111.16
コンプリトール888 ATO	257.51	9.53	257.51	23.82	257.51	47.64
エチルセルロース	141.63	5.24	141.63	13.10	141.63	26.20
無水アルコールSDA-3A	*	*	*	*	*	*
精製水	*	*	*	*	*	*
総計	1000	37	1000	92.5	1000	185
層化						
ジアゼパム	50	2	50	5	50	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	925	37	925	92.5	925	185
ヒプロメロース2910	25	1	25	2.5	25	5
精製水	*	*	*	*	*	*
総計	1000	40	1000	100	1000	200
2.5%被覆						
5%ジアゼパム層化顆粒	500	40	500	100	500	200
オイドラギットE-100	333.6	26.69	333.6	66.71	333.6	133.43
ステアリン酸マグネシウム	166.4	13.31	166.4	33.29	166.4	66.57
無水アルコールSDA-3A	*	*	*	*	*	*
総計	1000	80	1000	200	1000	400

10

20

30

40

50

【0236】

(実施例21)

ヒドロコドン(単独API)

実施例1に記載されるように、顆粒を調製して被覆した。被覆顆粒を、次いで、他の賦形剤(カーボポール、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウム(非ウシ由来)を添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン錠剤に圧縮した。

【0237】

(実施例22)

ヒドロコドン(単独API)-(上記実施例21からの続き)

【 0 2 3 8 】

【 表 5 7 】

Table 55: ヒドロコドン錠剤の組成

構成成分	5mg (mg/錠)	10mg (mg/錠)
ヒプロメロースK100M PH	25.5	51.1
コンプリトール888 ATO	11	21.9
エチルセルロースN10	6	12.04
ヒドロコドン酒石酸水素塩	5	10
ヒプロメロース2910	2.5	5
オイドラギットE-100	33.4	66.7
マンニトールEz	70	70
カーボポール71g	50	50
微結晶性セルロース	95	95
クロスポビドン	100	120
炭酸水素ナトリウム#1	30	30
非ウシ由来ステアリン酸マグネシウム	21.6	39.3
無水アルコールSDA-3A*	*	*
精製水*	*	*
錠剤総質量	450	571.04

*加工中に除去

【 0 2 3 9 】

10

20

30

【表 5 8】

Table 56: ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒の組成

	5mg 用量		10mg 用量	
	mg/g	mg/錠	mg/g	mg/錠
顆粒化				
ヒプロメロース	600.86	25.54	600.86	51.07
コンプリトール888 ATO	257.51	10.94	257.51	21.89
エチルセルロース	141.63	6.02	141.63	12.04
無水アルコールSDA-3A	*	*	*	*
精製水	*	*	*	*
総計	1000	42.5	1000	85
層化				
ヒドロコドン酒石酸水素塩	100	5	100	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC及びコンプリトール)	850	42.5	850	85
ヒプロメロース2910	50	2.5	50	5
精製水	*	*	*	*
総計	1000	50	1000	100
被覆				
10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒	500	50	500	100
オイドラギットE-100	333.6	33.36	333.6	66.71
ステアリン酸マグネシウム	166.4	16.64	166.4	33.29
無水アルコールSDA-3A	*	*	*	*
総計*(加工中に除去)	1000	100	1000	200

10

20

30

40

【0240】

(実施例23)

ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン

上記の実施例1に従って、被覆顆粒を調製した。調製した被覆顆粒を、次いで、パラセタモール及び他の賦形剤(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース、FD及びCブルー、赤色酸化鉄や黄色酸化鉄等の着色剤)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウム(非ウシ由来)を添加して混和物を滑らかにし、該混合物を更に5分間混和した後、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【0241】

【表 5 9】

Table 57: ヒドロコドン/APAP 錠剤の組成

構成成分(% w/w)	5/325mg	7.5/325mg	10/325mg
ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒	12.5	16.7	20.0
パラセタモール*	42.76	38.0	34.21
マンニトール	3.74	4.3	3.73
カーボポール	6.25	5.6	5.0
微結晶性セルロース	12.0	12.0	13.0
クロスポビドン	18.0	19.0	20.0
炭酸水素ナトリウム	3.75	3.3	3.0
FD&C ブルー#2 HT アルミナムレイク	NA	0.06	NA
アイアンオキシドレッド 212P	NA	NA	0.06
アイアンオキシドイエロー510P	NA	0.06	NA
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0
総計	100	100	100

*95%アセトアミノフェン(APAP)及び5%結合剤を含有する。

【 0 2 4 2 】

(実施例24)

実施例3による製剤に関する抽出研究

静脈注射(IV)の経路を介して乱用者が利用することが可能なヒドロコドン量をシミュレートするために、上記の実施例3に従って調製した剤形(無傷又は破砕)(10/325mgのヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠剤)を、少ない体積の水に吸い上げて抽出した。結果として得られた混合物を、IV注射用にフィルター材を通じてシリンジ内に混合物を引き上げる能力について評価した。様々な針のサイズ及び抽出体積を見積もりした。ヒドロコドン酒石酸水素塩含量について、HPLCによって、濾過物をアッセイした。

【 0 2 4 3 】

10

20

30

【表 6 0】

Table 58:100℃および室温(RT)での 2 つのロットの
10/325mg のヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフ
エンから抽出されたヒドロコドンの量

ロット#	無傷錠(mg)		破碎錠(mg)	
	100℃	RT	100℃	RT
1	0mg	0.09mg	0mg	0mg
2	0mg	0.07mg	0mg	0mg

10

【 0 2 4 4】

(実施例25)

実施例3による製剤に関する擬似鼻汁の抽出研究

乱用者が経鼻吸入によって利用することが可能なヒドロコドン酒石酸水素塩量をシミュレートするために、上記の実施例3に従って調製した剤形(10/325mgのヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠)を、ペッスル及びモーターを使用して破碎し、10mLの擬似鼻汁中で37℃に置きつつ、緩やかに撹拌した。HPLCによるヒドロコドン酒石酸水素塩の解析に用いるために、10分及び30分でアリコートを取り出した。経鼻吸入のシミュレート用に破碎錠剤から抽出されたヒドロコドン酒石酸水素塩の量を、下記の表に示す。

20

【 0 2 4 5】

本法は、ヒドロコドン酒石酸水素塩徐放性錠剤の擬似鼻汁抽出物から放出されるヒドロコドン酒石酸水素塩を決定するためのものである。

【 0 2 4 6】

A.HPLC分析パラメータ

【 0 2 4 7】

30

【表 6 1】

カラム	GL Sciences 社 イナートシル フェニル-3, 4.6 mm x 50 mm, 5- μ m	
カラム温度	45°C	
検出	280nm での UV	10
溶媒 A	水中 0.1% HFBA	
溶媒 B	MeOH	
移動相	70:30 溶媒 A:溶媒 B	
インジェクターフラッシュ	50:50 MeOH:水	
ユ		
流速	2.0 mL/min	20
注入体積	50 μ L	
ラン時間	4 min	
ピーク応答	面積	
希釈液	0.1N HCl	

30

【 0 2 4 8 】

B. HPLC 溶液の調製

溶媒 A (H₂O 中 0.1% HFBA) : 1mL の HFBA と 1L の HPLC グレード水とを合わせて、よく混合する。溶媒 A は、14 日間安定である。比例した体積を調製してもよい。

移動相 (70:30 溶媒 A:MeOH) : 700mL の溶媒 A と 300mL の MeOH とを合わせて、よく混合する。調製された溶液は、1 カ月間安定である。比例した体積を調製してもよい。或いは、HPLC ポンプを使用して、移動相を混合してもよい。

希釈液 / 媒体 (0.1N HCl) : 25mL の 12N HCl と 3L の DI 水とを合わせて、よく混合する。0.1N HCl は、4 週間安定である。比例した体積を調製してもよい。

インジェクターフラッシュ (50:50 MeOH:H₂O) : 500mL の MeOH と 500mL の HPLC グレード水とを合わせて、よく混合する。50:50 MeOH:H₂O は、1 カ月間安定である。比例した体積を調製してもよい。

40

【 0 2 4 9 】

C. 擬似鼻汁 (SNF) の調製

8.7g の塩化ナトリウム (NaCl)、3.0g の塩化カリウム (KCl)、0.6g の塩化カルシウム (CaCl₂)、4.4g の二塩基性リン酸ナトリウム (Na₂HPO₄) 及び 1.1g の一塩基性リン酸ナトリウム (NaH₂PO₄) を 1 リットルの水に添加する。よく混合する。pH (6.0 と 7.0 の間になるはずである) を測定して記録する。室温で保存する。SNF は 2 週間安定である。比例した体積を調製してもよい。

【 0 2 5 0 】

50

D. ヒドロコドン酒石酸水素塩標準溶液

ストック標準溶液:USPに従って、ヒドロコドン酒石酸水素塩標品の一部を真空下で2時間、105℃で乾燥した。2連で、別々の100mL容積測定用フラスコ内に、 $30\text{mg} \pm 5\text{mg}$ のヒドロコドン酒石酸水素塩を正確に秤量する。およそ50mLの0.1N HCl希釈液を添加する。超音波によりおよそ10分間溶解する。希釈液で体積を希釈し、よく混合する。これらは、およそ300マイクログラム/mL(無水ヒドロコドン酒石酸水素塩として)のストック標準溶液であり、周囲の研究室の条件下で29日間安定である(光から保護せず)。比例した体積を調製してもよい。

【0251】

作業用標準溶液:15mLの各標準溶液を、別々の50mL容積測定用フラスコにピペットで入れる。0.1N HCl希釈液を用いて体積を希釈し、よく混合する。これらの作業用標準溶液は、およそ90マイクログラム/mL(無水ヒドロコドン酒石酸水素塩として)であり、周囲の研究室の条件下で43日間安定である(光から保護せず)。比例した体積を調製してもよい。

10

【0252】

E. 擬似経鼻吸入抽出物試料の調製

1. 錠剤1個を破碎し、正確に秤量したおよそ575mgの破碎材を、予めラベルした20mL容ガラスバイアルに移し入れる。原薬対照用に、正確な質量の材料を秤量し、予めラベルした20mL容ガラスバイアルに移し入れる。

2. 水浴及び擬似鼻汁を37℃に加熱する。

3. 破碎錠剤材料を容れた各バイアル内に、37℃に予め加温した10mLの擬似鼻汁をピペットで入れる。

20

4. 蓋を閉め、2回転倒して、粉末を湿らせる。水浴内の金属棚にバイアルを置き、100rpmで撹拌する。

5. 10分の時点で棚からバイアルを取る。

6. 蓋を開け、マイクロピペットを使用して、それぞれのバイアルから3mLの溶液を吸い上げる。

7. 溶液を5mL容ポリプロピレンシリンジ内に移し入れ、25mm径、1µm孔径のガラスフィルターを通して溶液をガラス試験管(16×100mm)内に濾過する。

8. バイアルを水浴中に戻して置き、撹拌を続ける。

9. 30分の時点で撹拌を止め、蓋を開け、マイクロピペットを使用して、それぞれのバイアルから3mLの溶液を吸い上げる。

30

10. 溶液を5mL容ポリプロピレンシリンジ内に移し入れ、25mm径、1µm孔径のガラスフィルターを通して溶液をガラス試験管(16×100mm)内に濾過する。

11. 各試験管から別々の50mL容積測定用フラスコ内へ1mLの溶液をピペットで入れ、0.1N HCl希釈液を用いて体積を希釈する。10回転倒することによって混合する。

12. 1mLのアリコートを試料溶液を25mm径、1µm孔径のガラスシリンジフィルターに通して捨て、2番目のアリコートをガラスHPLCバイアル内に収集して蓋を閉める。

13. 各試料を1回注入する。

【0253】

【表 6 2】

Table 59:10/325mg ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェン錠の擬似鼻汁抽出物

ロット	10/325mg ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェンを含有する破砕錠から 10 分で抽出された量	10/325mg ヒドロコドン酒石酸水素塩/アセトアミノフェンを含有する破砕錠から 30 分で抽出された量
1	14%	45%
2	60%	66%

10

【 0 2 5 4 】

(実施例26a)

複数錠の摂取による乱用の評価

上記の実施例3及び5に従って調製した剤形を、複数錠の経口乱用抵抗性について、選択した数の錠剤を300mLの0.1N HCl中で攪拌することによって評価した。溶解は、USP装置IIを使用して、50rpm及び37 で実施した。1錠から12錠までを同時にベッセルに添加し、5、10、15、30、60、120、240、360分後にアリコートを取り出し、ヒドロコドン酒石酸水素塩(図4)及びAPAP(図5)についてHPLCによって分析した。時間に対し結果をプロットし、図4及び図5に表す。

20

【 0 2 5 5 】

(実施例26b)

複数錠の摂取による乱用の評価

上記の実施例17に従って調製した剤形を、複数錠の経口乱用抵抗性について、選択した数の錠剤を300mLの0.1N HCl中で攪拌することによって評価した。溶解は、USP装置IIを使用して、50rpm及び37 で実施した。1錠から12錠までを同時にベッセルに添加し、5、10、15、30、60、120、240、360分後にアリコートを取り出し、ヒドロコドン酒石酸水素塩(図6)及びAPAP(図7)についてHPLCによって分析した。時間に対し結果をプロットし、図6及び図7に表す。

30

【 0 2 5 6 】

(実施例26c)

複数錠の摂取による乱用の評価

上記の実施例17に従って調製した剤形を、複数錠の経口乱用抵抗性について、選択した数の錠剤を300mLの0.1N HCl中で攪拌することによって評価した。溶解は、USP装置IIを使用して、50rpm及び37 で実施した。1錠から12錠までを同時にベッセルに添加し、5、10、15、30、60、120、240、360分後にアリコートを取り出し、ヒドロコドン酒石酸水素塩及びAPAPについてHPLCによって分析した。時間に対し結果をプロットし、図8(ヒドロコドン酒石酸水素塩)及び図9(APAP)に表す。

40

【 0 2 5 7 】

(実施例27)

被覆エスケタミン顆粒

実施例1からの僅かな変更を含む、実施例1に記載のプロセスに従って、下記に説明するような構成成分に被覆エスケタミン顆粒を調製する。

【 0 2 5 8 】

【表 6 3】

Table 60: エスケタミン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
エスケタミン塩酸塩	5
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	92.5
ヒプロメロース 2910	2.5
総計	100
被覆	% w/w
エスケタミン層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 2 5 9 】

(実施例28)

エスケタミンHCl錠剤

続いて、上記の実施例27に従って調製した被覆顆粒を、他の構成成分(カルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、結果として得られる混合物を更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 2 6 0 】

30

【表 6 4】

Table 61: エスケタミン塩酸塩錠剤の組成

構成成分 mg/錠	1mg	2mg	5mg	10mg
ヒプロメロース	11.1	22.2	55.6	111.2
ベヘン酸グリセリル	4.8	9.5	23.8	47.64
エチルセルロース	2.6	5.2	13.1	26.2
エスケタミン塩酸塩	1	2	5	10
ヒプロメロース 2910	0.5	1	2.5	5
オイドラギット E-100	13.3	26.7	66.7	133.4
マンニトール	70	70	70	70
カーボポール	50	50	50	50
微結晶性セルロース	94	95	95	94
クロスポビドン	90	90	95	150
炭酸水素ナトリウム	30	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	11	18	38.6	74.6
錠剤総質量	378.3	419.6	545.3	802.04

10

20

【 0 2 6 1 】

(実施例29)

被覆エスケタミン顆粒

実施例1からの僅かな変更を含む、実施例1に記載のプロセスに従って、下記の表に説明するような構成成分に被覆エスケタミン顆粒を調製する。

【 0 2 6 2 】

30

【表 6 5】

Table 62: エスケタミン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
エスケタミン塩酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
エスケタミン層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 2 6 3 】

(実施例30)

エスケタミンHCl錠剤

続いて、上記の実施例29に従って調製した被覆顆粒を、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、結果として得られる混合物を更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

30

【 0 2 6 4 】

【表 6 6】

Table 63: エスケタミン塩酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	14mg
ヒプロメロース	71.5
ベヘン酸グリセリル	30.6
エチルセルロース	16.9
エスケタミン塩酸塩	14
ヒプロメロース 2910	7
オイドラギット E-100	93.4
マンニトール	70
カーボポール	50
微結晶性セルロース	130
クロスポビドン	150
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	55
錠剤総質量	718.4

10

20

【 0 2 6 5 】

(実施例31)

被覆エスケタミン顆粒

プロセスへのいくつかの修正を含む、上記の実施例1の記載と同様のプロセスを使用して、エスケタミン顆粒を製造する。有効成分を、顆粒上に層化する代わりにコアに据えるが、ここでは、下記の表に従って他の賦形剤を用いて顆粒化し、続いて、オイドラギット E-100を用いて被覆する。顆粒を高剪断式造粒装置にて製造し、ここでは、ヒプロメロース、エスケタミン塩酸塩及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチヨッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースの10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。

30

【 0 2 6 6 】

次いで、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウム(2:1)の25%アルコール懸濁液を用いて、下部噴霧式流動床被覆装置中で、エスケタミン塩酸塩顆粒を被覆する。続いて、被覆顆粒を混和及び圧縮のプロセスに使用する。

40

【 0 2 6 7 】

【表 6 7】

Table 64: エスケタミン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
エスケタミン塩酸塩	35
ヒプロメロース	45
ベヘン酸グリセリル	12.5
エチルセルロース	7.5
総計	100
被覆	% w/w
エスケタミン顆粒	82
オイドラギット E-100	12
ステアリン酸マグネシウム	6
総計	100

10

20

【 0 2 6 8 】

(実施例32)

エスケタミンHCl錠剤

上記の実施例31に従って調製した被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、結果として得られた混合物を更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 2 6 9 】

30

【表 6 8】

Table 65: エスケタミン塩酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	28mg	56mg	84mg
ヒプロメロース	36	72	108
ベヘン酸グリセリル	10	20	30
エチルセルロース	6	12	18
エスケタミン塩酸塩	28	56	84
オイドラギット E-100	11.7	23.4	35.1
マンニトール	17	17	20.1
カーボポール	50	50	50
微結晶性セルロース	100	100	100
クロスポビドン	150	150	150
炭酸水素ナトリウム	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	12	20	30
錠剤総質量	450.7	550.4	655.2

10

20

【 0 2 7 0 】

(実施例33)

被覆エスケタミン顆粒

プロセスへのいくつかの修正を含む、上記の実施例1及び実施例32の記載と同様のプロセスを使用して、エスケタミン顆粒を製造する。有効成分を、下記の表に従い他の賦形剤を用いて顆粒化し、続いて、オイドラギットE-100を用いて被覆する。

30

【 0 2 7 1 】

エスケタミン塩酸塩を含有する顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、ここでは、ヒプロメロースとエスケタミン塩酸塩とベヘン酸グリセリルとを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースの10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。

【 0 2 7 2 】

次いで、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウム(2:1)の25%アルコール懸濁液を用いて、下部噴霧式流動床被覆装置中で、顆粒を被覆する。続いて、結果として得られた被覆顆粒を混和及び圧縮のプロセスに使用する。

40

【 0 2 7 3 】

【表 6 9】

Table 66: エスケタミン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
エスケタミン塩酸塩	72.5
ヒプロメロース	17.5
ベヘン酸グリセリル	5
エチルセルロース	5
総計	100
被覆	% w/w
エスケタミン顆粒	82
オイドラギット E-100	12
ステアリン酸マグネシウム	6
総計	100

10

20

【 0 2 7 4 】

(実施例34)

エスケタミンHCl錠剤

上記の実施例33に従って調製した被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスボイドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 2 7 5 】

30

【表 7 0】

Table 67: エスケタミン塩酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	200mg	300mg	400mg
ヒプロメロース	48	72	96.4
ベヘン酸グリセリル	14	21	27.6
エチルセルロース	14	21	27.6
エスケタミン塩酸塩	200	300	400
オイドラギット E-100	40	61	81
マンニトール	25	25	25
カーボポール	75	75	75
微結晶性セルロース	125	125	125
クロスポビドン	300	300	300
炭酸水素ナトリウム	45	45	45
ステアリン酸マグネシウム	140	150	160
錠剤総質量	1026	1195	1362.6

10

20

【 0 2 7 6】

(実施例35)

被覆ゾルピデム顆粒

実施例1に記載のプロセスによって、下記の表に説明する組成に従って、被覆ゾルピデム酒石酸塩顆粒を調製する。

【 0 2 7 7】

30

【表 7 1】

Table 68:ゾルピデム酒石酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
ゾルピデム酒石酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
ゾルピデム層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

30

【 0 2 7 8 】

(実施例36)

ゾルピデム酒石酸塩錠剤

被覆ゾルピデム顆粒を、上記の実施例35に記載されたプロセスに従って調製する。被覆顆粒を、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 2 7 9 】

【表 7 2】

Table 69:ゾルピデム酒石酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	5mg	10mg
ヒプロメロース	25.5	51.1
ベヘン酸グリセリル	11	21.9
エチルセルロース	6	12
ゾルピデム酒石酸塩	5	10
ヒプロメロース 2910	2.5	5
オイドラギット E-100	33.4	66.7
マンニトール	70	70
カーボポール	50	50
微結晶性セルロース	95	94
クロスボビドン	100	100
炭酸水素ナトリウム	30	30
ステアリン酸マグネシウム	21.6	39.3
錠剤総質量	450	550

10

20

30

40

【 0 2 8 0 】

(実施例37)

被覆クエチアピソマル酸塩顆粒

プロセスへのいくつかの修正を含む、上記の実施例1の記載と同様のプロセスを使用して、クエチアピソ顆粒を製造する。クエチアピソマル酸塩を、顆粒上に層化する代わりにコアに据えるが、そこでは、Table 70(表73)(顆粒化)に従って他の賦形剤と共に顆粒化し、続いて、オイドラギットE-100及びステアリン酸マグネシウムを用いて被覆する。

【 0 2 8 1 】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、クエチアピソマル酸塩、ルトロールの一部、ラウリル硫酸ナトリウム、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースの10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破砕し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。

【 0 2 8 2 】

次いで、クエチアピソマル酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムのアルコール懸濁液を用いて被覆した。続いて、結果として得られた被覆顆粒を、混和及び圧縮のプロセスに使用した。

【 0 2 8 3 】

【表 7 3】

Table 70:クエチアピソフマル酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
クエチアピソフマル酸塩	23.7
ヒプロメロース	37.6
ベヘン酸グリセリル	13.4
エチルセルロース	8.1
ラウリル硫酸ナトリウム	9.1
ルトロール	8.1
総計	100
被覆	% w/w
クエチアピン顆粒	62.5
オイドラギット E-100	25
ステアリン酸マグネシウム	12.5
総計	100

10

20

【 0 2 8 4 】

(実施例38)

クエチアピソフマル酸塩錠剤

上記の実施例37に従って調製した被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、ルトロールの残り部分、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

30

【 0 2 8 5 】

【表 7 4】

Table 71:クエチアピソフマル酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	25mg	50mg	100mg
	(mg/錠)	(mg/錠)	(mg/錠)
ヒプロメロース	16	32	63
ベヘン酸グリセリル	9	18	36
エチルセルロース	5	11	22
クエチアピソフマル酸塩	25	50	100
オイドラギット E-100	27	53	107
マンニトール	17	17	20.1
カーボポール	50	50	50
微結晶性セルロース	100	100	100
クロスポビドン	150	150	200
炭酸水素ナトリウム	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	18	31	63
ルトロール	45	51	62
ラウリル硫酸ナトリウム	6	12	24
錠剤総質量	498	605	877.1

10

20

30

40

50

【0286】

(実施例39)

被覆クエチアピソフマル酸塩顆粒

プロセスへのいくつかの修正を含む、上記の実施例1の記載と同様のプロセスを使用して、クエチアピソ顆粒を製造する。クエチアピソフマル酸塩を、顆粒上に層化する代わりにコアに据えるが、そこでは、Table 72(表75)に従って他の賦形剤と共に顆粒化し、続いて、オイドラギットE-100を用いて被覆する。

【0287】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、クエチアピソフマル酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ルトロールの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースの10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破砕し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。

【0288】

次いで、クエチアピソフマル酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムのアルコール懸濁液を用いて被覆する。続いて、結果として得られた被覆顆粒を、混和及び圧縮のプロセスのために使用する。

【0289】

【表 7 5】

Table 72:クエチアピソフマル酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
クエチアピソフマル酸塩	14.3
ヒプロメロース	59.2
ベヘン酸グリセリル	4.1
エチルセルロース	4.1
ラウリル硫酸ナトリウム	10.1
ルトロール	8.2
総計	100
被覆	% w/w
クエチアピン顆粒	82
オイドラギット E-100	12
ステアリン酸マグネシウム	6
総計	100

10

20

【0290】

(実施例40)

クエチアピソフマル酸塩錠剤

上記の実施例39に従って調製した被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスボドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース、及びルトロールの残り部分)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

30

【0291】

【表 7 6】

Table 73:クエチアピンプマル酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	200mg	300mg	400mg
ヒプロメロース	48	72.5	97
ベヘン酸グリセリル	14	20.8	28
エチルセルロース	14	20.8	28
クエチアピンプマル酸塩	200	300	400
オイドラギット E-100	40	74	99
マンニトール	25	25	25
カーボポール	50	65	65
微結晶性セルロース	125	125	125
クロスポビドン	200	275	275
炭酸水素ナトリウム	45	45	45
ステアリン酸マグネシウム	36	48	64
ルトロール	78	91.6	105
ラウリル硫酸ナトリウム	34	51.2	69
錠剤総質量	909	1213.9	1425

10

20

【 0 2 9 2 】

(実施例41)

被覆ヒドロモルフォン顆粒

実施例1からの僅かな変更を含む、実施例1に記載のプロセスに従って、下記に説明するような構成成分に被覆ヒドロモルフォン顆粒を調製する。

【 0 2 9 3 】

30

【表 77】

Table 74: ヒドロモルフォン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
ヒドロモルフォン塩酸塩	5
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	92.5
ヒプロメロース 2910	2.5
総計	100
被覆	% w/w
ヒドロモルフォン層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【0294】

(実施例42)

ヒドロモルフォン塩酸塩錠剤

上記の実施例1及び実施例41に記載のプロセスに従って、被覆ヒドロモルフォン顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【0295】

【表 7 8】

Table 75: ヒドロモルフォン塩酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	2mg	4mg	8mg
ヒプロメロース	22.2	44.4	88.9
ベヘン酸グリセリル	9.5	19.1	38.1
エチルセルロース	5.2	10.5	21
ヒドロモルフォン塩酸塩	2	4	8
ヒプロメロース 2910	1	2	4
オイドラギット E-100	26.7	53.4	106.7
マンニトール	70	70	70
カーボポール	50	50	50
微結晶性セルロース	95	95	94
クロスポビドン	90	95	150
炭酸水素ナトリウム	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	18.1	58.3	60.4
錠剤総質量	419.7	531.7	721.1

10

20

【 0 2 9 6 】

(実施例43)

被覆メタンフェタミン顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、被覆メタンフェタミン顆粒を調製する。

【 0 2 9 7 】

30

【表 7 9】

Table 76:メタンフェタミン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
メタンフェタミン塩酸塩	5
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	92.5
ヒプロメロース 2910	2.5
総計	100
被覆	% w/w
メタンフェタミン層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 2 9 8 】

(実施例44)

メタンフェタミン塩酸塩錠剤

上記の実施例1及び実施例43に記載のプロセスに従って、被覆メタンフェタミン顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 2 9 9 】

30

【表 8 0】

Table 77:メタンフェタミン塩酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	5mg
ヒプロメロース	55.6
ベヘン酸グリセリル	23.8
エチルセルロース	13.1
メタンフェタミン塩酸塩	5
ヒプロメロース 2910	2.5
オイドラギット E-100	66.7
マンニトール	70
カーボポール	50
微結晶性セルロース	95
クロスポビドン	100
炭酸水素ナトリウム	30
ステアリン酸マグネシウム	39
錠剤総質量	550.7

10

20

【 0 3 0 0】

(実施例45)

被覆オキシモルフォン顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、被覆オキシモルフォン顆粒を調製する。

【 0 3 0 1】

【表 8 1】

Table 78:オキシモルフォン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
オキシモルフォン塩酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
オキシモルフォン層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【0302】

(実施例46)

オキシモルフォン塩酸塩錠剤

上記の実施例1及び実施例45に記載のプロセスに従って、被覆オキシモルフォン顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【0303】

30

【表 8 2】

Table 79:オキシモルフォン塩酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	5mg	10mg
ヒプロメロース	25.5	51.1
ベヘン酸グリセリル	11	21.9
エチルセルロース	6	12
オキシモルフォン塩酸塩	5	10
ヒプロメロース 2910	2.5	5
オイドラギット E-100	33.4	66.7
マンニトール	70	70
カーボポール	45	45
微結晶性セルロース	95	94
クロスポビドン	100	100
炭酸水素ナトリウム	27	27
ステアリン酸マグネシウム	21.6	39.3
錠剤総質量	442	542

10

20

【 0 3 0 4 】

(実施例47)

被覆オキシコドン顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、被覆オキシコドン顆粒を調製する。

【 0 3 0 5 】

被覆オキシコドン顆粒の組成を、以下のTable 80(表83)に提示する。

【 0 3 0 6 】

30

【表 8 3】

Table 80:オキシコドン塩酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
オキシコドン塩酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
オキシコドン層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【0307】

(実施例48)

オキシコドン塩酸塩錠剤

上記の実施例1及び実施例47に記載のプロセスに従って、被覆オキシコドン顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【0308】

30

【表 8 4】

Table 81:オキシコドン塩酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	5mg	15mg	30mg
ヒプロメロース	25.5	76.6	153.3
ベヘン酸グリセリル	11	32.8	65.7
エチルセルロース	6	18.1	36.1
オキシコドン塩酸塩	5	15	30
ヒプロメロース 2910	2.5	7.5	15
オイドラギット E-100	33.4	100.1	200.1
マンニトール	70	37.29	70
カーボポール	45	50	50
微結晶性セルロース	95	130	94
クロスポビドン	100	150	200
炭酸水素ナトリウム	27	30	30
ステアリン酸マグネシウム	21.6	57	110
錠剤総質量	442	704.39	1054.2

10

20

【 0 3 0 9 】

(実施例49)

被覆モルヒネ硫酸塩顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、被覆モルヒネ顆粒を調製する。

【 0 3 1 0 】

30

【表 8 5】

Table 82:モルヒネ硫酸塩錠剤の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
モルヒネ硫酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
モルヒネ層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 3 1 1 】

(実施例50)

モルヒネ硫酸塩錠剤

上記の実施例1及び実施例49に記載のプロセスに従って、被覆モルヒネ顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 3 1 2 】

30

【表 8 6】

Table 83:モルヒネ硫酸塩錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	6mg	15mg	30mg
ヒプロメロース	30.6	76.6	153.3
ペヘン酸グリセリル	13.1	32.8	65.7
エチルセルロース	7.2	18.1	36.1
モルヒネ硫酸塩	6	15	30
ヒプロメロース 2910	3	7.5	15
オイドラギット E-100	40.02	100.1	200.1
マンニトール	70	70	70
カーボポール	45	50	50
微結晶性セルロース	95	130	94
クロスポビドン	100	150	200
炭酸水素ナトリウム	27	30	30
ステアリン酸マグネシウム	24.5	57	110
錠剤総質量	461.42	737.1	1054.2

10

20

【 0 3 1 3 】

(実施例51)

被覆混合アンフェタミン塩顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、混合アンフェタミン塩(デキストロアンフェタミン糖酸塩、アンフェタミンアスパラギン酸塩、デキストロアンフェタミン硫酸塩、アンフェタミン硫酸塩)を含有する被覆顆粒を調製する。

【 0 3 1 4 】

30

【表 8 7】

Table 84:混合アンフェタミン塩顆粒の処方

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
混合アンフェタミン塩(*デキストロアンフェタミン糖酸塩、アンフェタミンアスパラギン酸塩)	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
混合アンフェタミン塩層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

30

【 0 3 1 5 】

(実施例52)

混合アンフェタミン塩錠剤

上記の実施例1及び実施例51に記載のプロセスに従って、混合アンフェタミン塩を含有する被覆顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、カルボマー、クロスボイドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース等の他の構成成分と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 3 1 6 】

【表 8 8】

Table 85:混合アンフェタミン塩錠剤の処方

総アンフェタミン/塩 基当量	3.13mg 5mg	4.7mg 7.5mg	6.3mg 10mg	7.8mg 12.5mg	9.4mg 15mg	12.6mg 20mg	18.8mg 30mg
構成成分(mg/錠)							
ヒプロメロース	25.5	38.3	51.1	63.8	76.6	102.15	153.3
ベヘン酸グリセリル	10.9	16.4	21.9	27.4	32.8	43.8	65.7
エチルセルロース	6.02	9.03	12.04	15.05	18.1	24.1	36.1
混合アンフェタミン 塩*	5	7.5	10	12.5	15	20	30
ヒプロメロース 2910	2.5	3.75	5	6.25	7.5	10	15
オイドラギット E- 100	33.4	50.04	66.7	83.4	100.1	133.4	200.1
マンニトール	70	70	70	70	70	70	70
カーボポール	45	45	45	50	50	50	50
微結晶性セルロース	95	95	95	130	130	130	150
クロスボビドン	100	100	100	150	150	160	200
炭酸水素ナトリウム	27	27	27	30	30	30	30
ステアリン酸マグネ シウム	21.5	30	38.6	48	57	75	110
錠剤総質量	441.82	492.02	542.34	686.4	737.1	848.45	1110.2
*デキストロアンフェタミン糖酸塩、アンフェタミンアスパラギン酸塩一水和物当量、デキストロアンフェタミン硫酸塩、アンフェタミン硫酸塩。							

10

20

30

【 0 3 1 7 】

(実施例53)

コデインリン酸塩顆粒

下記に記載されるような組成にいくつかの変更を含む、実施例1に記載のプロセスに従って、コデインリン酸塩を含有する被覆顆粒を調製する。

40

【 0 3 1 8 】

【表 8 9】

Table 86: コデインリン酸塩顆粒の組成

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
コデインリン酸塩	20
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	70
ヒプロメロース 2910	10
総計	100
被覆	% w/w
コデインリン酸塩層化顆粒	70
オイドラギット E-100	20
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	100

10

20

【 0 3 1 9 】

(実施例54)

コデインリン酸塩錠剤

上記の実施例1及び実施例53に記載のプロセスに従って、コデインリン酸を含有する被覆顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の有効成分(パラセタモール)及び他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、着色剤、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 3 2 0 】

30

【表 9 0】

Table 87: コデインリン酸塩/APAP 錠剤の組成

構成成分(mg/錠)	30/300mg	60/300mg
ヒプロメロース	63.1	126.2
ベヘン酸グリセリル	27	54.1
エチルセルロース	14.9	29.7
コデインリン酸塩	30	60
ヒプロメロース 2910	15	30
オイドラギット E-100	42.9	85.7
パラセタモール*	315.8	315.8
マンニトール	29.4	29.4
カーボポール	50	50
微結晶性セルロース	180	180
クロスポビドン	200	200
炭酸水素ナトリウム	30	30
FD&C ブルー#2	NA	0.6
アイアンオキシドイエロー510P	0.5	NA
ステアリン酸マグネシウム	31.5	57
錠剤総質量	1030.1	1248.5
*パラセタモールグレードは、300mg の APAP 及び 15.8mg のゼラチンを含有する		

10

20

30

【 0 3 2 1】

(実施例55)

メチルフェニデート塩酸塩顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、メチルフェニデート塩酸塩を含有する被覆顆粒を調製する。

【 0 3 2 2】

40

【表 9 1】

Table 88:メチルフェニデート塩酸塩顆粒の処方

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
メチルフェニデート塩酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
メチルフェニデート塩酸塩層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 3 2 3 】

(実施例56)

メチルフェニデート塩酸塩錠剤

上記の実施例1及び実施例55に記載のプロセスに従って、メチルフェニデート塩酸塩を含有する被覆顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 3 2 4 】

30

【表 9 2】

Table 89:メチルフェニデート塩酸塩錠剤の処方

構成成分(mg/錠)	5mg	20mg
ヒプロメロース	25.5	102.15
ベヘン酸グリセリル	10.9	43.8
エチルセルロース	6.02	24.1
メチルフェニデート塩酸塩	5	20
ヒプロメロース 2910	2.5	10
オイドラギット E-100	33.4	133.4
マンニトール	70	70
カーボポール	45	50
微結晶性セルロース	95	150
クロスポビドン	100	160
炭酸水素ナトリウム	27	30
ステアリン酸マグネシウム	21.5	75
錠剤総質量	441.82	868.45

10

20

【 0 3 2 5 】

(実施例57)

オキシコドン塩酸塩顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、オキシコドン塩酸塩を含有する被覆顆粒を調製した。

30

【 0 3 2 6 】

【表 9 3】

Table 90:オキシコドン塩酸塩顆粒の処方

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
オキシコドン塩酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
10%オキシコドン層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 3 2 7 】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースN10の10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥した。次いで、オキシコドン塩酸塩とHPMC2910との12%水溶液(2:1)を用いて、下部噴霧式流動床被覆装置中で、調製した顆粒を層化した。

30

【 0 3 2 8 】

次いで、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液(2:1)を用いて、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オキシコドン塩酸塩層化顆粒を被覆した。続いて、結果として得られた被覆顆粒を、更に混和と圧縮を行うプロセスのために使用した。

40

【 0 3 2 9 】

(実施例58)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例57に従って調製した被覆顆粒を、別の有効成分であるパラセタモール及び他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、FD&Cブルー、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、結果として得られた混合物を更に5分間混和した後、オキシコドン/APAP錠剤に圧縮した。

【 0 3 3 0 】

50

【表 9 4】

Table 91:オキシコドン塩酸塩錠剤の処方

構成成分	% w/w
オキシコドン被覆顆粒	20.0
パラセタモール*	33.7
マンニトール	4.2
カーボポール	5.0
微結晶性セルロース	13.0
クロスポビドン	20.0
炭酸水素ナトリウム	3.0
FD&C ブルー	0.06
ステアリン酸マグネシウム	1.0
総計	100
*95%アセトアミノフェン及び 5%ゼラチンを含有する	

10

20

【 0 3 3 1】

(実施例59)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例57に従って調製した被覆顆粒を、別の有効成分であるパラセタモール及び他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、FD&Cブルー、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、結果として得られた混合物を更に5分間混和した後、オキシコドン/APAP錠剤に圧縮した。

30

【 0 3 3 2】

【表 9 5】

Table 92:オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤の処方

構成成分(% w/w)	5/325mg	7.5/325mg	10/325mg
オキシコドン被覆顆粒	12.5	16.7	20.0
パラセタモール*	42.8	38.0	34.2
マンニトール	3.7	4.37	3.79
カーボポール	6.25	5.6	5
微結晶性セルロース	12	12	13
クロスポビドン	18	19	20
炭酸水素ナトリウム	3.75	3.3	3
アイアンオキサイドイエロー	0.06	NA	NA
FD&C ブルー#2	NA	0.06	NA
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0
総計	100	100	100
*95%アセトアミノフェン及び5%ゼラチンを含有する			

10

20

【0333】

(実施例60)

アルモダフィニル顆粒

プロセスへのいくつかの修正を含む、上記の実施例1の記載と同様のプロセスを使用して、アルモダフィニル顆粒を製造する。有効成分であるアルモダフィニルを、顆粒上に層化する代わりにコアに据えるが、ここでは、Table 93(表96)に従って他の賦形剤と共に顆粒化し、続いて、オイドラギットE-100を用いて被覆する。

30

【0334】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、ここでは、ヒプロメロース、アルモダフィニル、ポビドン、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースの10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。

40

【0335】

次いで、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムのアルコール懸濁液を用いて、下部噴霧式流動床被覆装置中で、アルモダフィニル顆粒を被覆する。続いて、結果として得られた被覆顆粒を混和及び圧縮のプロセスに使用する。

【0336】

【表 9 6】

Table 93:アルモダフィニル顆粒の処方

顆粒化	% w/w
アルモダフィニル	66.99
ヒプロメロース	16.75
ベヘン酸グリセリル	3.83
エチルセルロース	3.83
ポビドン	8.61
総計	100
被覆	% w/w
アルモダフィニル顆粒	70
オイドラギット E-100	20
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	100

10

20

【 0 3 3 7 】

(実施例61)

アルモダフィニル錠剤

上記の実施例60に従って調製した被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

30

【 0 3 3 8 】

【表 97】

Table 94:アルモダフィニル錠剤の処方

構成成分(mg/錠)	50mg	150mg	200mg
	(mg/錠)	(mg/錠)	(mg/錠)
ヒプロメロース	12.5	37.5	50
ベヘン酸グリセリル	2.9	8.6	11
エチルセルロース	2.9	8.6	11
アルモダフィニル	50	150	200
オイドラギット E-100	21.3	64	85
マンニトール	17	25	25
カーボポール	50	50	50
微結晶性セルロース	100	125	125
クロスポビドン	150	200	200
炭酸水素ナトリウム	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	16	40	52
ポビドン	6.4	19.3	26
錠剤総質量	459	758	865

10

20

30

40

【0339】

(実施例62)

フェノバルビタール顆粒

プロセスへのいくつかの修正を含む、実施例1の記載と同様のプロセスを使用して、フェノバルビタール顆粒を製造する。有効成分であるフェノバルビタールを、顆粒上に層化する代わりにコアに据えるが、そこでは、下記の表に従い他の賦形剤と共に顆粒化し、続いて、オイドラギットE-100を用いて被覆する。

【0340】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、フェノバルビタール、ポビドン、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースの10%含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。

【0341】

次いで、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムのアルコール懸濁液を用いて、下部噴霧式流動床被覆装置中で、フェノバルビタール顆粒を被覆する。続いて、結果として得られた被覆顆粒を混和及び圧縮のプロセスに使用する。

【0342】

【表 9 8】

Table 95:フェノバルビタール顆粒の処方

顆粒化	% w/w
フェノバルビタール	66.99
ヒプロメロース	16.75
ベヘン酸グリセリル	3.83
エチルセルロース	3.83
ポビドン	8.61
総計	100
層化	% w/w
フェノバルビタール顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 3 4 3 】

(実施例63)

フェノバルビタール錠剤

上記の実施例62に従って調製した被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

30

【 0 3 4 4 】

【表 99】

Table 96: フェノバルビタール錠剤の処方

構成成分	15mg	30mg	60mg	100mg
	(mg/錠)	(mg/錠)	(mg/錠)	(mg/錠)
ヒプロメロース	3.8	7.5	15	25.01
ベヘン酸グリセリル	1	2	3.4	5.72
エチルセルロース	1	2	3.4	5.72
フェノバルビタール	15	30	60	100
オイドラギット E-100	15	30	59	98.5
マンニトール	20	20	20	20
カーボポール	50	50	50	50
微結晶性セルロース	75	100	100	100
クロスポビドン	130	130	200	200
炭酸水素ナトリウム	30	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	12	20	36	59
ポビドン	2	4	7.7	12.9
錠剤総質量	354.8	425.5	584.5	706.85

10

20

30

【0345】

(実施例64)

ジアゼパム顆粒

実施例1からの僅かな変更を含む、実施例1に記載のプロセスに従って、下記の表に説明されるような構成成分に被覆ジアゼパム顆粒を調製する。

【0346】

【表 100】

Table 97: ジアゼパム顆粒の処方

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
ジアゼパム	5
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	92.5
ヒプロメロース 2910	2.5
総計	100
被覆	% w/w
ジアゼパム層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

30

【0347】

(実施例65)

ジアゼパム錠剤

上記の実施例1及び実施例64に記載のプロセスに従って、被覆ジアゼパム顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【0348】

【表 101】

Table 98:ジアゼパム錠剤の処方

構成成分(mg/錠)	2mg	5mg	10mg
ヒプロメロース	22.2	55.6	111.2
ベヘン酸グリセリル	9.5	23.8	47.64
エチルセルロース	5.2	13.1	26.2
ジアゼパム	2	5	10
ヒプロメロース 2910	1	2.5	5
オイドラギット E-100	26.7	66.7	133.4
マンニトール	70	70	70
カーボポール	50	50	50
微結晶性セルロース	95	95	94
クロスポビドン	120	120	150
炭酸水素ナトリウム	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	18.1	38.6	74.6
錠剤総質量	449.7	570.3	802.04

10

20

30

【0349】

(実施例66)

ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒

実施例1に記載のプロセスに従って、ヒドロコドン酒石酸水素塩を含有する被覆顆粒を調製する。

【0350】

【表 1 0 2】

Table 99: ヒドロコドン酒石酸水素塩顆粒の処方

顆粒化	% w/w
ヒプロメロース	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース	14
総計	100
層化	% w/w
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100
被覆	% w/w
ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

20

【 0 3 5 1】

(実施例67)

ヒドロコドン酒石酸水素塩錠剤

上記の実施例1及び実施例66に記載のプロセスに従って、ヒドロコドン酒石酸水素塩を含有する被覆顆粒を調製する。被覆顆粒を、続いて、他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、V-ブレンダー中で30分間、混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に5分間混和した後、錠剤に圧縮する。

【 0 3 5 2】

30

【表 1 0 3】

Table 100:ヒドロコドン錠剤の処方

構成成分	5mg	10mg
	(mg/錠)	(mg/錠)
ヒプロメロース	25.5	51.1
ベヘン酸グリセリル	11	21.9
エチルセルロース	6	12.04
ヒドロコドン酒石酸水素塩	5	10
ヒプロメロース 2910	2.5	5
オイドラギット E-100	33.4	66.7
マンニトール	70	70
カーボポール	50	50
微結晶性セルロース	95	95
クロスポビドン	100	120
炭酸水素ナトリウム	30	30
ステアリン酸マグネシウム	21.6	39.3
錠剤総質量	450	571.04

10

20

【 0 3 5 3】

(実施例68)

オキシコドン塩酸塩被覆顆粒

【 0 3 5 4】

【表 1 0 4】

Table 201:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース(10 cP)	14
総計	100

30

40

【 0 3 5 5】

【表 105】

Table 102:層化顆粒の処方

構成成分	% w/w
オキシコドン塩酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910 E3	5
総計	100

【0356】

10

【表 106】

Table 103:層化顆粒の処方

構成成分	% w/w
10%オキシコドン塩酸塩層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

【0357】

20

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、ベヘン酸グリセリル、及びエチルセルロースの一部(67%)を3分間、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロースの含水アルコール(約28部分の水及び約72部分のアルコール)溶液(10% wt/wt)をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥した。

【0358】

次いで、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オキシコドン塩酸塩とHPMCとの12% wt/wt水溶液を用いて、調製した顆粒を層化した。

30

【0359】

次いで、オキシコドン酒石酸水素塩層化顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆した。続いて、結果として得られた被覆顆粒を、混和して均一化し、更に混和と圧縮を行うプロセスのために使用した。

【0360】

(実施例69)

オキシコドンアセトアミノフェン錠剤の組成

上記の実施例68に従って調製した被覆顆粒を、パラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)及び他の賦形剤[下記のTable 104(表107)に列挙]と混合し、およそ270回転混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和した。次いで、混和物を、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

40

【0361】

【表 1 0 7】

Table 104:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	20.0	200
パラセタモール	33.7	337*
マンニトール	10.3	103
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	12.0	120
クロスポビドン	15.0	150
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

【 0 3 6 2】

(実施例70)

被覆5%オキシコドン顆粒

顆粒を調製し、APIを用いて層化し、続いて被覆した。これらの被覆粒子を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮した。

【 0 3 6 3】

【表 1 0 8】

Table 305:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース(10 cP)	14
総計	100

【 0 3 6 4】

【表 1 0 9】

Table 106:層化顆粒の処方

構成成分	% w/w
オキシコドン塩酸塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC 及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910 (HPMC 2910 E3)	5
総計	100

【 0 3 6 5】

10

20

30

40

【表 1 1 0】

Table 107:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
10%オキシコドン塩酸塩層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

【 0 3 6 6 】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、10% w/wエチルセルロース10cPの含水アルコール(約28部分の水及び約72部分のアルコール)溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥した。

20

【 0 3 6 7 】

次いで、調製した顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オキシコドン塩酸塩とHPMC 2910 E3との12% w/w水溶液を用いて層化した。

【 0 3 6 8 】

次いで、オキシコドン塩酸塩層化顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆した。続いて、結果として得られた被覆顆粒を、混和して均一化し、更に混和と圧縮を行うプロセスのために使用した。

【 0 3 6 9 】

(実施例71)

被覆ポリマー顆粒

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、10% w/wエチルセルロース10cPの含水アルコール(約28部分の水及び約72部分のアルコール)溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥した。

30

【 0 3 7 0 】

次いで、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて、顆粒を被覆した。

40

【 0 3 7 1 】

【表 1 1 1】

Table 108:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース(10 cP)	14
総計	100

10

【 0 3 7 2 】

【表 1 1 2】

Table 109:被覆ポリマー顆粒の処方

構成成分	% w/w
ポリマー顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

20

【 0 3 7 3 】

(実施例72A及び72B)

実施例70に従って、オキシコドン塩酸塩被覆顆粒を調製し、実施例71に従って調製された被覆ポリマー顆粒と混合した。別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤を添加して、およそ270回転混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

30

【 0 3 7 4 】

【表 1 1 3】

Table 110:錠剤の処方

構成成分	実施例 72A		実施例 72B	
	% w/w	mg/錠	% w/w	mg/錠
5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	10.87	108.7	16.3	163
被覆ポリマー顆粒	9.13	91.3	3.7	37
パラセタモール	33.7	337*	33.71	337.1*
マンニトール	4.29	42.9	4.29	42.9
カーボポール	5.0	50.0	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130.0	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200.	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10	1.0	10
総計	100	1000	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

【 0 3 7 5 】

(実施例73)

複数錠の経口乱用抵抗性の In vitro 解析

実施例72A及び実施例72Bに従って調製した剤形は、in vitroでの複数錠の経口乱用抵抗性について、選択した数の錠剤を300mLの0.1N HCl中で攪拌することによって評価した。溶解は、USP装置IIを使用して、50RPM及び37 で実施した。1錠から12錠までを同時にベッセルに添加し、アリコートを定期的に取り出し、オキシコドン塩酸塩(図10)及びアセトアミノフェン(APAP)(図11)についてHPLCによって分析した。時間に対し結果をプロットし、図10及び図11に表す。

【 0 3 7 6 】

(実施例74)

ポリマー顆粒

【 0 3 7 7 】

【表 1 1 4】

Table 111:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	60
ベヘン酸グリセリル	26
エチルセルロース(10 cP)	14
総計	100

【 0 3 7 8 】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、10% w/wエチルセルロース10cPの含水アルコール(約28部分の水及び約72部分のエタノール)溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続けた。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥した。

【0379】

(実施例75)

5%ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒

次いで、実施例74に従って調製した顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、ヒドロコドン酒石酸水素塩とHPMC2910 E3との12% w/w水溶液を用いて層化した。次いで、ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆した。

【0380】

【表115】

Table 112:層化顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10
ポリマー顆粒(EC、HPMC及びコンプリトール)	85
ヒプロメロース 2910	5
総計	100

【0381】

【表116】

Table 113:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

【0382】

(実施例76)

ヒドロコドン酒石酸水素塩錠剤

上記の実施例75に従って、ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒を調製し、実施例74に従って調製されたポリマー顆粒と混合した。別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスボビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤を添加して、およそ270回転混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【0383】

【表 1 1 7】

Table 114:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
5%ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒	9.62	96.2
ポリマー顆粒	5.38	53.8
パラセタモール	33.71	337.1*
マンニトール	9.29	92.9
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

【 0 3 8 4 】

(実施例77A及び77B)

ヒドロコドン酒石酸水素塩錠剤

上記の実施例75に従って、5%ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒を調製し、実施例71に従って調製された被覆ポリマー顆粒と混合した。別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤をブレンダーに添加して、およそ270回転混和した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

【 0 3 8 5 】

10

20

30

【表 1 1 8】

Table 115:錠剤の処方

構成成分	実施例 77A		実施例 77B	
	% w/w	mg/錠	% w/w	mg/錠
5%ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒	9.62	96.2	14.42	96.2
被覆ポリマー顆粒	10.38	103.8	5.58	103.8
パラセタモール	33.71	337.1*	33.71	337.1*
マンニトール	4.29	42.9	4.29	42.9
カーボポール	5.0	50	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10	1.0	10
総計	100	1000	100	1000

*325mgのアセトアミノフェンを含有する

【0386】

(実施例78)

複数錠の経口乱用抵抗性のIn vitro解析

実施例76と実施例77Aと実施例77Bに従って調製した剤形を、in vitroでの複数錠の経口乱用抵抗性について、選択した数の錠剤を300mLの0.1N HCl中で攪拌することによって評価した。溶解は、USP装置IIを使用して、50RPM及び37℃で実施した。1錠から12錠までを同時にベッセルに添加し、アリコートを定期的に取り出し、ヒドロコドン酒石酸水素塩(図12)及びAPAP(図13)についてHPLCによって分析した。時間に対し結果をプロットし、図12及び図13に表す。

【0387】

(実施例79)

被覆5%オキシコドン顆粒

顆粒を調製し、続いて被覆する。これらの被覆顆粒を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮する。

【0388】

10

20

30

【表 1 1 9】

Table 116:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	54
ベヘン酸グリセリル	23
エチルセルロース(10 cP)	13
オキシコドン塩酸塩	10
総計	100

10

【 0 3 8 9】

【表 1 2 0】

Table 117:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
10%オキシコドン塩酸塩顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

20

【 0 3 9 0】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、オキシコドン塩酸塩、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース10cPの含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。次いで、オキシコドン塩酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆する。

30

【 0 3 9 1】

(実施例80)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例79に従って、5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤と混合して、およそ270回転混和する。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮する。

40

【 0 3 9 2】

【表 1 2 1】

Table 118:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	20	200
パラセタモール	34.2	342*
マンニトール	3.8	38
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

10

20

【 0 3 9 3 】

(実施例81)

被覆オキシコドン顆粒

オキシコドン塩酸塩顆粒を調製し、続いて被覆する。これらの被覆粒子を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮する。

【 0 3 9 4 】

【表 1 2 2】

Table 119:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	56
ベヘン酸グリセリル	25
エチルセルロース(10 cP)	14
オキシコドン塩酸塩	5
総計	100

30

40

【 0 3 9 5 】

【表 1 2 3】

Table 120:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
5%オキシコドン塩酸塩顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

【 0 3 9 6 】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、オキシコドン塩酸塩、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース10cPの含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。次いで、該オキシコドン塩酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆する。

20

【 0 3 9 7 】

(実施例82)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例81に従って、2.5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤と混合して、およそ270回転混和する。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮する。

30

【 0 3 9 8 】

【表 1 2 4】

Table 121:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
2.5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	20	200
パラセタモール	34.2	342
マンニトール	3.8	38
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

10

20

【 0 3 9 9 】

(実施例83)

被覆オキシコドン顆粒

オキシコドン塩酸塩顆粒を調製し、続いて被覆する。これらの被覆顆粒を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮する。

【 0 4 0 0 】

【表 1 2 5】

Table 122:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	54.5
ベヘン酸グリセリル	24
エチルセルロース(10 cP)	14
オキシコドン塩酸塩	7.5
総計	100

30

40

【 0 4 0 1 】

【表 1 2 6】

Table 123:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
7.5%オキシコドン塩酸塩顆粒	50
オイドラギット E-100	33
ステアリン酸マグネシウム	17
総計	100

10

【0402】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、オキシコドン塩酸塩、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース10cPの含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。次いで、オキシコドン塩酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置

20

【0403】

(実施例84)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例83に従って、3.75%オキシコドンHCl被覆顆粒を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の構成成分と混合して、およそ270回転混和する。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮する。

30

【0404】

【表 1 2 7】

Table 124:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
3.75%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	20	200
パラセタモール	34.2	342*
マンニトール	3.8	38
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mgのアセトアミノフェンを含有する

10

20

【 0 4 0 5 】

(実施例85)

被覆オキシコドン塩酸塩顆粒

オキシコドン塩酸塩顆粒を調製し、続いて被覆する。これらの被覆顆粒を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮する。

【 0 4 0 6 】

【表 1 2 8】

Table 125:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	54
べヘン酸グリセリル	23
エチルセルロース(10 cP)	13
オキシコドン塩酸塩	10
総計	100

30

40

【 0 4 0 7 】

【表 1 2 9】

Table 126:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
10%オキシコドン塩酸塩顆粒	40
オイドラギット E-100	40
ステアリン酸マグネシウム	20
総計	100

10

【0408】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、オキシコドン塩酸塩、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース10cPの含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。次いで、オキシコドン塩酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置

20

【0409】

(実施例86)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例85に従って、4%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤と混合して、およそ270回転混和する。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

30

【0410】

【表 1 3 0】

Table 127:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
4%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	18.8	188
パラセタモール	34.2	342*
マンニトール	5	50
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

10

20

【 0 4 1 1】

(実施例87)

被覆オキシコドン顆粒

オキシコドン顆粒を調製し、続いて被覆する。これらの被覆粒子を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮する。

【 0 4 1 2】

【表 1 3 1】

Table 128:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	54
ベヘン酸グリセリル	23
エチルセルロース(10 cP)	13
オキシコドン塩酸塩	10
総計	100

30

40

【 0 4 1 3】

【表 1 3 2】

Table 129:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
10%オキシコドン塩酸塩顆粒	30
オイドラギット E-100	47
ステアリン酸マグネシウム	23
総計	100

10

【0 4 1 4】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、オキシコドン塩酸塩、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース10cPの含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。次いで、オキシコドン塩酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置

20

【0 4 1 5】

(実施例88)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例87に従って、オキシコドン塩酸塩被覆顆粒(3%)を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の構成成分と混合して、およそ270回転混和する。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン

30

【0 4 1 6】

【表 1 3 3】

Table 130:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
3%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	16.7	167
パラセタモール	34.2	342*
マンニトール	7.1	71
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

【 0 4 1 7 】

(実施例89)

被覆オキシコドン顆粒

オキシコドン顆粒を調製し、続いて被覆する。これらの被覆顆粒を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮する。

【 0 4 1 8 】

【表 1 3 4】

Table 131:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	56
ベヘン酸グリセリル	25
エチルセルロース(10 cP)	14
オキシコドン塩酸塩	5
総計	100

【 0 4 1 9 】

10

20

30

40

【表 1 3 5】

Table 132:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
5%オキシコドン塩酸塩顆粒	70
オイドラギット E-100	20
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	100

10

【0 4 2 0】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、オキシコドン塩酸塩、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース10cPの含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。次いで、オキシコドン塩酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置

20

【0 4 2 1】

(実施例90)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例89に従って、3.5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤と混合して、およそ270回転混和する。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮する。

30

【0 4 2 2】

【表 1 3 6】

Table 133:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
3.5%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	21.4	214
パラセタモール	34.2	342*
マンニトール	2.4	24
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

10

20

【 0 4 2 3 】

(実施例91)

被覆オキシコドン顆粒

オキシコドン塩酸塩顆粒を調製し、続いて被覆する。これらの被覆顆粒を、次いで他の構成成分と混和し、錠剤に圧縮する。

【 0 4 2 4 】

【表 1 3 7】

Table 134:顆粒の処方

構成成分	% w/w
ヒプロメロース K100M	54.5
ベヘン酸グリセリル	24
エチルセルロース(10 cP)	14
オキシコドン塩酸塩	7.5
総計	100

30

40

【 0 4 2 5 】

【表 138】

Table 135:被覆顆粒の処方

構成成分	% w/w
7.5%オキシコドン塩酸塩顆粒	70
オイドラギット E-100	20
ステアリン酸マグネシウム	10
総計	100

10

【0426】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、オキシコドン塩酸塩、ヒプロメロース、エチルセルロースの一部、及びベヘン酸グリセリルを3分間、乾燥混合する。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース10cPの含水アルコール溶液をゆっくりと添加する。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続ける。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて、流動床中へロードして乾燥する。次いで、オキシコドン塩酸塩顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置

20

【0427】

(実施例92)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例91に従って、5.25%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)、及びカルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤と混合して、およそ270回転混和する。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、オキシコドン/アセトアミノフェン

30

【0428】

【表 1 3 9】

Table 136:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
5.25%オキシコドン塩酸塩被覆顆粒	19.05	190.5
パラセタモール	34.2	342*
マンニトール	4.75	47.5
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

10

20

【 0 4 2 9 】

(実施例93)

ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤

上記の実施例75に従って、ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒を調製し、別の有効成分、すなわちパラセタモール(アセトアミノフェンとゼラチンとを使用して製造)と、カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトールや微結晶性セルロース等の他の賦形剤と共に混合した(およそ270回転混和する)。次いで、ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、更に45回転混和して、ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤に圧縮した。

30

【 0 4 3 0 】

【表 1 4 0】

Table 137:錠剤の処方

構成成分	% w/w	mg/錠
5%ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒	20.0	200
パラセタモール	34.21	342.1*
マンニトール	3.73	37.3
カーボポール	5.0	50
微結晶性セルロース	13.0	130
クロスポビドン	20.0	200
炭酸水素ナトリウム	3.0	30
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
アイアンオキサイドレッド	0.06	0.6
総計	100	1000

*325mg のアセトアミノフェンを含有する

【 0 4 3 1】

(実施例94)

複数錠の経口乱用抵抗性のIn vitro解析-破砕錠剤及び無傷錠剤

実施例93に従って調製した剤形(破砕及び無傷)を、in vitroでの複数錠の経口乱用抵抗性について、300mL又は900mLの0.1N HCl中で溶解実験を実施することによって評価した。溶解は、USP装置IIを使用して、50RPM及び37 で実施した。12錠(破砕及び無傷)を同時に又は連続的にベッセルに添加し、アリコートを定期的に取り出し、ヒドロコドン酒石酸水素塩及びAPAPについてHPLCによって分析した。錠剤の破砕は、モーター及びペッスルを使用して行った(12ストローク)。時間に対し結果をプロットし、図14及び図15に表す。

【 0 4 3 2】

(実施例95)

エスケタミンHCl錠剤

実施例31によって調製した被覆顆粒を、続いて、実施例71に従って調製した被覆ポリマー顆粒及び他の構成成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合して、270回転間混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、得られる混合物を更に45回転間混和して、錠剤に圧縮する。

【 0 4 3 3】

10

20

30

40

【表 1 4 1】

Table 138:錠剤の処方

構成成分	mg/錠	mg/錠	mg/錠	mg/錠
28.7%エスケタミン塩酸塩被覆顆粒	87.1	87.1	348.4	348.4
被覆ポリマー顆粒	50	31	50	31
マンニトール	37	37	37	37
カーボポール	50	50	50	50
微結晶性セルロース	130	130	130	130
クロスポビドン	200	200	200	200
炭酸水素ナトリウム	30	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	6	6	9	8.5
総計	590.1	571.1	854.4	834.9

10

【 0 4 3 4 】

(実施例96)

エスケタミンHCl 錠剤

実施例31によって調製した被覆顆粒を、続いて、実施例74に従って調製したポリマー顆粒及び他の成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合して、270回転間混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、結果として得られる混合物を、更に45回転間混和して、錠剤に圧縮する。

20

【 0 4 3 5 】

【表 1 4 2】

Table 139:錠剤の処方

構成成分	mg/錠	mg/錠	mg/錠	mg/錠
28.7%エスケタミン塩酸塩被覆顆粒	87.1	87.1	348.4	348.4
ポリマー顆粒	50	27	50	27
マンニトール	37	37	37	37
カーボポール	50	50	50	50
微結晶性セルロース	130	130	130	130
クロスポビドン	200	200	200	200
炭酸水素ナトリウム	30	30	30	30
ステアリン酸マグネシウム	6	6	9	8.5
総計	590.1	567.1	854.4	830.9

30

【 0 4 3 6 】

(実施例97)

エスケタミンHCl 錠剤

実施例27によって調製された被覆顆粒を、続いて、実施例71に従って調製した被覆ポリマー顆粒及び他の成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、270回転間混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにし、結果として得られる混合物を、更に45回転間混和して、錠剤に圧縮する。

40

【 0 4 3 7 】

【表 1 4 3】

Table 140: エスケタミン塩酸塩錠剤の処方

構成成分 mg/錠	1mg	2mg
2.5%エスケタミン塩酸塩被覆顆粒	40	80
被覆ポリマー顆粒	160	120
マンニトール	70	70
カーボポール	50	50
微結晶性セルロース	94	95
クロスポビドン	200	200
炭酸水素ナトリウム	30	30
ステアリン酸マグネシウム	11	18
錠剤総質量	655	663

10

【0 4 3 8】

(実施例98)

エスケタミンHCl錠剤

上記の実施例27によって調製した被覆顆粒を、続いて、実施例74に従って調製したポリマー顆粒及び他の成分(カルボマー、クロスポビドン、炭酸水素ナトリウム、マンニトール、微結晶性セルロース)と混合し、270回転間混和する。ステアリン酸マグネシウムを添加して混和物を滑らかにして、結果として得られる混合物を、更に45回転間混和して、錠剤に圧縮する。

20

【0 4 3 9】

【表 1 4 4】

Table 141: エスケタミン塩酸塩錠剤の処方

構成成分 mg/錠	1mg	2mg
2.5%エスケタミン塩酸塩被覆顆粒	40	80
ポリマー顆粒	80	60
マンニトール	70	70
カーボポール	50	50
微結晶性セルロース	94	95
クロスポビドン	150	150
炭酸水素ナトリウム	30	30
ステアリン酸マグネシウム	11	18
錠剤総質量	525	553

30

【0 4 4 0】

(実施例99)

オキシコドン/アセトアミノフェン錠剤のためのオキシコドンHCl被覆顆粒の調製

A. ポリマー顆粒の調製

5.0%被覆オキシコドンHCl中間体の製造に使用されるポリマー顆粒を、高剪断式湿式造粒プロセスを使用して製造した。ポリマー顆粒バッチ製剤は、以下のTable 142(表145)に提示されている。製造されたポリマー顆粒を、その後の層化及び被覆中間体バッチの製造で使用した。

40

【0 4 4 1】

【表 1 4 5】

Table 142:ポリマー顆粒製剤の構成成分

構成成分	% w/w
ヒプロメロース	60.09
ベヘン酸グリセリル	25.75
エチルセルロース	14.16
アルコール*	なし
精製水*	なし
総計	100.00

*アルコール及び水は、加工中にポリマー顆粒から除去した。

10

【0 4 4 2】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、ベヘン酸グリセリル、及びエチルセルロースの一部を、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース(10%wt/wt)の含水アルコール溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続け、顆粒を形成した。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて流動床中へロードして乾燥した。

20

【0 4 4 3】

B. 10%オキシコドン塩酸塩層化顆粒の製造

先のパートAで調製したポリマー顆粒を、HPMC2910及びオキシコドン塩酸塩の水溶液で層化した。ポリマー顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オキシコドンHCl及びHPMC2910の12%水溶液で層化した。

【0 4 4 4】

先のパートAで調製したポリマー顆粒を使用して、10%オキシコドンHCl層化顆粒を、以下のTable 143(表146)に示した組成に従って製造した。

【0 4 4 5】

【表 1 4 6】

Table 143:10%オキシコドン塩酸塩層化顆粒製剤の構成成分

構成成分	% w/w
オキシコドン塩酸塩	10.00
ポリマー顆粒(実施例 99、パート A、Table 142(表 145))	85.00
ヒプロメロース 2910	5.00
精製水*	なし
総計	100.00

*水は、加工中に層化顆粒から除去した。

40

【0 4 4 6】

C. 5%被覆オキシコドン塩酸塩中間体の製造

先のパートBで調製した10%オキシコドンHCl層化顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆した。結果として得られた被覆顆粒を、混和して均一化し、続いて更に混和及び圧縮を行うプロセスのために使用した。

【0 4 4 7】

10%オキシコドンHCl層化顆粒を、被覆プロセスで使用し、それによって以下のTable 144(表147)に示されている5%被覆オキシコドンHCl顆粒中間体を得た。

【0 4 4 8】

50

【表 1 4 7】

Table 144:5%被覆オキシコドン HCl 中間体制剤の構成成分

構成成分	% w/w
10%オキシコドン塩酸塩層化顆粒	50.00
オイドラギット E-100	33.35
ステアリン酸マグネシウム	16.65
アルコール*	なし
総計	100.00

*アルコールは、加工中に中間体から除去した

10

【 0 4 4 9 】

(実施例100)

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の製造

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆オキシコドンHCl中間体(実施例99、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造した。オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、Table 145(表148)に示す。

【 0 4 5 0 】

【表 1 4 8】

20

Table 145 オキシコドン HCl 及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	10/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆オキシコドン HCl 中間体	20.00	200.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	20.00	200.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	2.00	20.0
炭酸水素ナトリウム	10.00	100.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び5%結合剤の組成に基づく錠剤1個当たり32.5%w/wのアセトアミノフェンと等価。

30

【 0 4 5 1 】

(実施例101)

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の製造

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆オキシコドンHCl中間体(実施例99、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン、被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造する。オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、Table 146(表149)に示す。

40

【 0 4 5 2 】

【表 1 4 9】

Table 146 オキシコドン HCl 及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆オキシコドン HCl 中間体	10.00	100.0
被覆ポリマー顆粒中間体	10.00	100.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	20.00	200.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	2.00	20.0
炭酸水素ナトリウム	10.00	100.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

10

20

【 0 4 5 3】

(実施例102)

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の製造

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆オキシコドンHCl中間体(実施例99、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン、被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造する。オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、Table 147(表150)に示す。

【 0 4 5 4】

【表 1 5 0】

30

Table 147.オキシコドン HCl 及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	7.5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆オキシコドン HCl 中間体	15.00	150.0
被覆ポリマー顆粒中間体	5.00	50.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	20.00	200.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	2.00	20.0
炭酸水素ナトリウム	10.00	100.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

40

【 0 4 5 5】

(実施例103)

50

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の製造

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆オキシコドンHCl中間体(実施例99、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造した。オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、以下のTable 148(表151)に示す。

【 0 4 5 6 】

【 表 1 5 1 】

Table 148.オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	10/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆オキシコドンHCl 中間体	20.00	200.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	18.50	185.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	0.50	5.0
炭酸水素ナトリウム	13.00	130.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

10

20

【 0 4 5 7 】

(実施例104)

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の製造

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆オキシコドンHCl中間体(実施例99、先のパートA、B及びCで製造)を被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)、アセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造する。オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、以下のTable 149(表152)に示す。

30

【 0 4 5 8 】

【表 1 5 2】

Table 149 オキシコドン HCl 及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆オキシコドン HCl 中間体	10.00	100.0
被覆ポリマー顆粒中間体	10.00	100.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	18.50	185.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	0.50	5.0
炭酸水素ナトリウム	13.00	130.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

10

【 0 4 5 9】

20

(実施例105)

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の製造

オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆オキシコドンHCl中間体(実施例99、先のパートA、B及びCで製造)を被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)、アセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造する。オキシコドンHCl及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、以下のTable 150(表153)に示す。

【 0 4 6 0】

【表 1 5 3】

30

Table 150.オキシコドン HCl 及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	7.5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆オキシコドン HCl 中間体	15.00	150.0
被覆ポリマー顆粒中間体	5.00	50.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	18.50	185.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	0.50	5.0
炭酸水素ナトリウム	13.00	130.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

40

【 0 4 6 1】

(実施例106)

ヒドロコドン/アセトアミノフェン錠剤のためのヒドロコドン酒石酸水素塩被覆顆粒の調

50

製

A. ポリマー顆粒の調製

5.0%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体の製造に使用されるポリマー顆粒を、高剪断式湿式造粒プロセスを使用して製造した。ポリマー顆粒バッチ製剤は、以下のTable 151(表154)に提示されている。製造されたポリマー顆粒を、その後の層化及び被覆中間体バッチの製造で使用した。

【0462】

【表154】

Table 151:ポリマー顆粒製剤の構成成分

10

構成成分	% w/w
ヒプロメロース	60.09
ベヘン酸グリセリル	25.75
エチルセルロース	14.16
アルコール*	なし
精製水*	なし
総計	100.00

*アルコール及び水は、加工中にポリマー顆粒から除去した。

【0463】

20

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、ベヘン酸グリセリル、及びエチルセルロースの一部を、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース(10%wt/wt)の含水アルコール溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続け、顆粒を形成した。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて流動床中へロードして乾燥した。

【0464】

B. 10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒の製造

先のパートAで調製したポリマー顆粒を、HPMC2910及びヒドロコドン酒石酸水素塩の水溶液で層化した。ポリマー顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、ヒドロコドン酒石酸水素塩及びHPMC2910の12%水溶液で層化した。

30

【0465】

先のパートAで調製したポリマー顆粒を使用して、10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒を、以下のTable 152(表155)に示した組成に従って製造した。

【0466】

【表155】

Table 152:10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒製剤の構成成分

40

構成成分	% w/w
ヒドロコドン酒石酸水素塩	10.00
ポリマー顆粒(実施例 106、パート A、Table 151(表 154))	85.00
ヒプロメロース 2910	5.00
精製水*	なし
総計	100.00

*水は、加工中に層化顆粒から除去した。

【0467】

C. 5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体の製造

先のパートBで調製した10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒を、下部噴霧式流動床被

50

覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆した。結果として得られた被覆顆粒を、混和して均一化し、続いて更に混和及び圧縮を行うプロセスのために使用した。

【0468】

10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒を、被覆プロセスで使用し、それによって以下のTable 153(表156)に示されている5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩被覆中間体を得た。

【0469】

【表156】

Table 153:5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体制剤の構成成分

構成成分	% w/w
10%ヒドロコドン酒石酸水素塩層化顆粒	50.00
オイドラギット E-100	33.35
ステアリン酸マグネシウム	16.65
アルコール*	なし
総計	100.00

*アルコールは、加工中に中間体から除去した

10

【0470】

(実施例107)

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の製造

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体(実施例106、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造した。ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、Table 154(表157)に示す。

20

【0471】

【表157】

Table 154.ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	10/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体	20.00	200.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	20.00	200.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	2.00	20.0
炭酸水素ナトリウム	10.00	100.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び5%結合剤の組成に基づく錠剤1個当たり32.5%w/wのアセトアミノフェンと等価。

30

40

【0472】

(実施例108)

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の製造

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体(実施例106、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン、被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮す

50

ることによって製造する。ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、Table 155(表158)に示す。

【 0 4 7 3 】

【 表 1 5 8 】

Table 155.ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体	10.00	100.0
被覆ポリマー顆粒中間体	10.00	100.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	20.00	200.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	2.00	20.0
炭酸水素ナトリウム	10.00	100.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

10

20

【 0 4 7 4 】

(実施例109)

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の製造

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体(実施例106、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン、被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造する。ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、以下のTable 156(表159)に示す。

【 0 4 7 5 】

30

【表 159】

Table 156. ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	7.5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体	15.00	150.0
被覆ポリマー顆粒中間体	5.00	50.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	20.00	200.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	2.00	20.0
炭酸水素ナトリウム	10.00	100.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

10

20

【0476】

(実施例110)

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の製造

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体(実施例106、先のパートA、B及びCで製造)をアセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造した。ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、以下のTable 157(表160)に示す。

【0477】

【表 160】

Table 157. ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	10/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体	20.00	200.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	18.50	185.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	0.50	5.0
炭酸水素ナトリウム	13.00	130.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

30

40

【0478】

(実施例111)

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の製造

50

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体(実施例106、先のパートA、B及びCで製造)を被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)、アセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造する。ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、以下のTable 158(表161)に示す。

【0479】

【表161】

Table 158.ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体	10.00	100.0
被覆ポリマー顆粒中間体	10.00	100.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	18.50	185.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	0.50	5.0
炭酸水素ナトリウム	13.00	130.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び5%結合剤の組成に基づく錠剤1個当たり32.5%w/wのアセトアミノフェンと等価。

10

20

【0480】

(実施例112)

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の製造

ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤を、5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体(実施例106、先のパートA、B及びCで製造)を被覆ポリマー顆粒中間体(実施例71に従って調製した)、アセトアミノフェン及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造する。ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤の組成を、以下のTable 159(表162)に示す。

【0481】

30

【表 1 6 2】

Table 159. ヒドロコドン酒石酸水素塩及びアセトアミノフェン錠剤

構成成分	7.5/325mg 錠剤	
	% w/w	mg/錠
5%被覆ヒドロコドン酒石酸水素塩中間体	15.00	150.0
被覆ポリマー顆粒中間体	5.00	50.0
パラセタモール*	34.21	342.1
クロスポビドン	18.50	185.0
微結晶性セルロース	9.00	90.0
カーボポール 71G	0.50	5.0
炭酸水素ナトリウム	13.00	130.0
マンニトール	3.59	35.9
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.20	2.0
総計	100.00	1000.0

*95.0%アセトアミノフェン及び 5%結合剤の組成に基づく錠剤 1 個当たり 32.5%w/w のアセトアミノフェンと等価。

10

【 0 4 8 2】

20

(実施例113)

エスケタミンHCl 錠剤のためのエスケタミン被覆顆粒の調製

A. ポリマー顆粒の調製

37%被覆エスケタミンHCl 中間体の製造に使用されるポリマー顆粒を、高剪断式湿式造粒プロセスを使用して製造した。ポリマー顆粒バッチ製剤は、以下のTable 160(表163)に提示されている。製造されたポリマー顆粒を、その後の層化及び被覆中間体バッチの製造で使用した。

【 0 4 8 3】

【表 1 6 3】

Table 160: ポリマー顆粒製剤の構成成分

構成成分	% w/w
ヒプロメロース	60.09
ベヘン酸グリセリル	25.75
エチルセルロース	14.16
アルコール*	なし
精製水*	なし
総計	100.00

*アルコール及び水は、加工中にポリマー顆粒から除去した。

30

40

【 0 4 8 4】

顆粒を、高剪断式造粒装置にて製造し、そこでは、ヒプロメロース、ベヘン酸グリセリル、及びエチルセルロースの一部を、乾燥混合した。次いで、顆粒の形成及び成長に十分な剪断を提供する予め選択された値に、造粒装置のインペラ及びチョッパーのスピードを維持しながら、エチルセルロース(10%wt/wt)の含水アルコール溶液をゆっくりと添加した。エチルセルロースの全量が添加されるまで、溶液の添加を続け、顆粒を形成した。次いで、サイズ低減ミル(Granumill)を使用して顆粒を湿式破碎し、続いて流動床中へロードして乾燥した。

【 0 4 8 5】

B. 45%エスケタミン塩酸塩層化顆粒の製造

50

先のパートAで調製したポリマー顆粒を、HPMC2910及びエスケタミン塩酸塩の水溶液で層化した。ポリマー顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、エスケタミンHCl及びHPMC2910の18%水溶液で層化した。

【0486】

先のパートAで調製したポリマー顆粒を使用して、45%エスケタミンHCl層化顆粒を、以下のTable 161(表164)に示した組成に従って製造した。

【0487】

【表164】

Table 161:45%エスケタミンHCl層化顆粒製剤の構成成分

構成成分	% w/w
エスケタミン塩酸塩	45.07
ポリマー顆粒(実施例 113、パート A、Table 160(表 163))	37.60
ヒプロメロース 2910	17.33
精製水*	なし
総計	100.00

*水は、加工中に層化顆粒から除去した。

10

【0488】

C.37%被覆エスケタミン塩酸塩中間体の製造

先のパートBで調製した45%エスケタミンHCl層化顆粒を、下部噴霧式流動床被覆装置中で、オイドラギットE-100コポリマー及びステアリン酸マグネシウムの25%アルコール懸濁液を用いて被覆した。

【0489】

45%エスケタミンHCl層化顆粒を、被覆プロセスで使用し、それによって以下のTable 162(表165)に示されている37%被覆エスケタミンHCl被覆中間体を得た。

【0490】

【表165】

Table 162:37%エスケタミンHCl被覆中間体製剤の構成成分

構成成分	% w/w
45%エスケタミン塩酸塩層化顆粒	81.99
オイドラギット E-100	11.00
ステアリン酸マグネシウム	6.00
アルコール*	なし
総計	100.0

*アルコールは、加工中に中間体から除去した

30

【0491】

(実施例114A、114B及び114C)

エスケタミンHCl錠剤の製造

エスケタミンHCl錠剤を、37%被覆エスケタミンHCl中間体(実施例113、先のパートA、B及びCで製造)を被覆ポリマー顆粒(実施例71に従って調製した)及び他の賦形剤と混和した後、錠剤に圧縮することによって製造した。エスケタミンHCl錠剤の組成を、Table 163(表166)に示す。

【0492】

40

【表 166】

Table 163. エスケタミン HCl 錠剤

構成成分	100mg 錠剤					
	実施例 114A		実施例 114B		実施例 114C	
	% w/w	mg/錠	% w/w	mg/錠	% w/w	mg/錠
37%被覆エスケタミン HCl 中間体	27.03	270.30	27.03	270.30	27.03	270.30
被覆ポリマー顆粒	20.00	200.00	20.00	200.00	20.00	200.00
マンニトール	10.97	109.70	6.97	69.70	6.97	69.70
クロスポビドン	20.00	200.00	20.00	200.00	18.50	185.00
微結晶性セルロース	13.00	130.00	13.00	130.00	13.00	130.00
炭酸水素ナトリウム	3.00	30.00	10.00	100.00	13.00	130.00
カーボポール 71G	5.00	50.00	2.00	20.00	0.50	5.00
ステアリン酸マグネシウム	1.00	10.00	1.00	10.00	1.00	10.00
総計	100.00	1000.00	100.00	1000.00	100.00	1000.00

10

【符号の説明】

20

【0493】

- 10 コアシェル粒子
- 10A コアシェル粒子
- 10B コアシェル粒子
- 12 剤形
- 12A コア
- 12B コア
- 14A 耐溶媒性層
- 14B 耐溶媒性層
- 16A API層
- 20 マトリックス

30

【 図 1 A 】

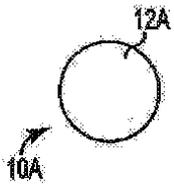


Fig. 1A

【 図 1 B 】

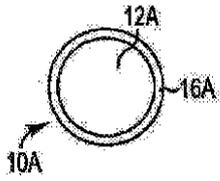


Fig. 1B

【 図 1 C 】

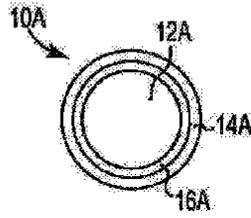


Fig. 1C

【 図 2 A 】

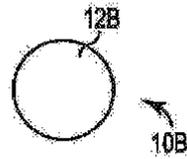


Fig. 2A

【 図 2 B 】

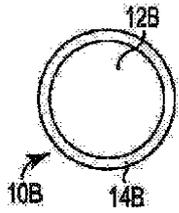


Fig. 2B

【 図 3 】

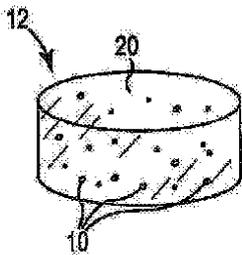
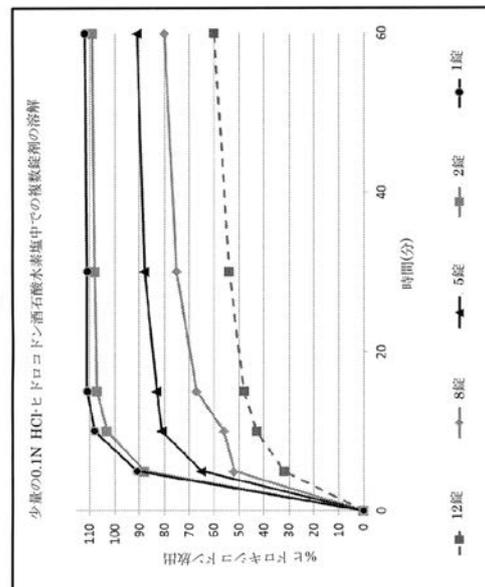


Fig. 3

【 図 4 】



【 図 5 】

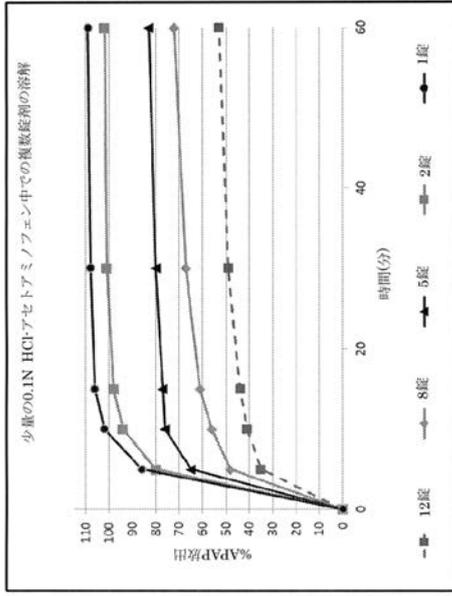


Fig. 5

【 図 6 】

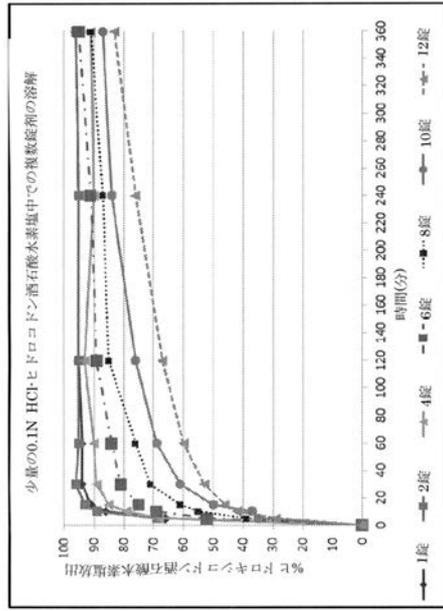


Fig. 6

【 図 7 】

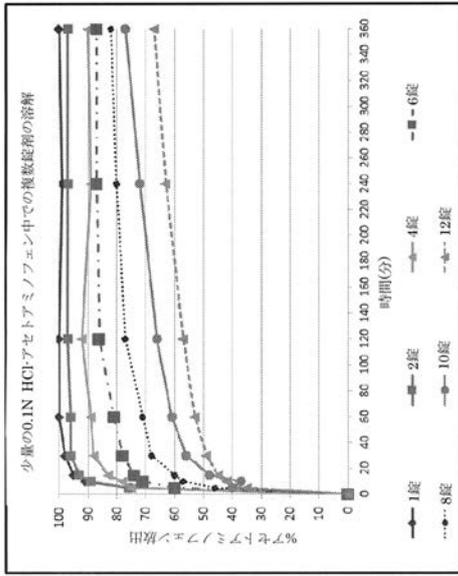


Fig. 7

【 図 8 】

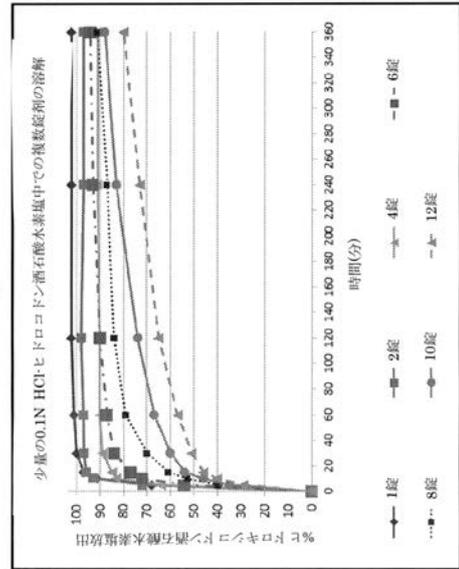
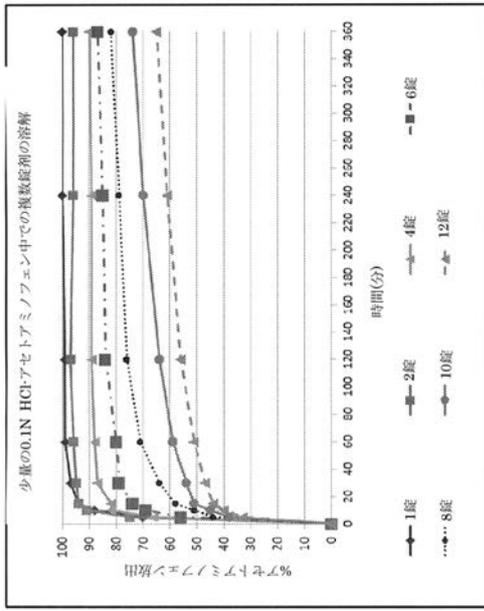
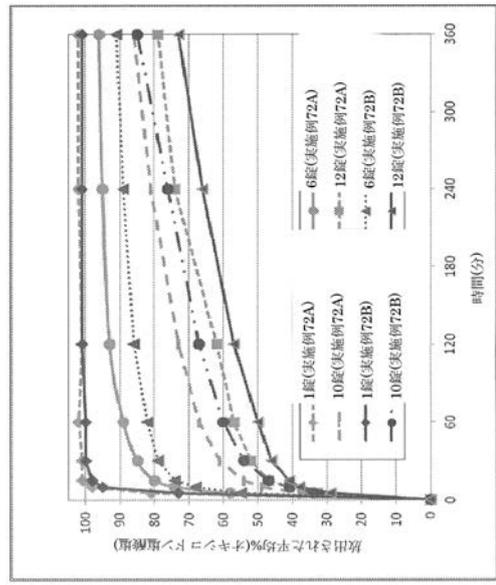


Fig. 8

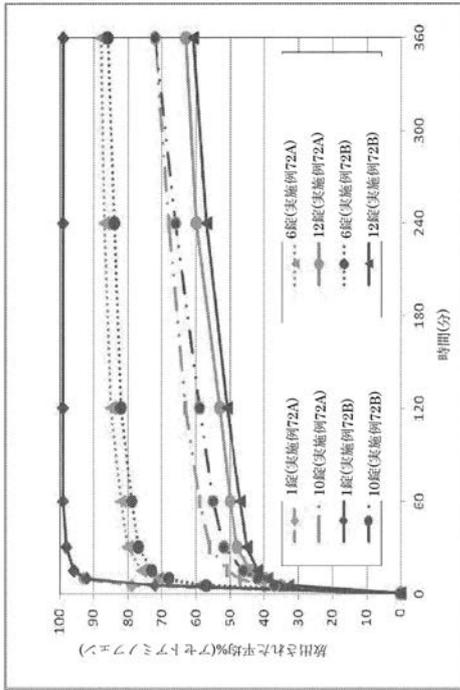
【 図 9 】



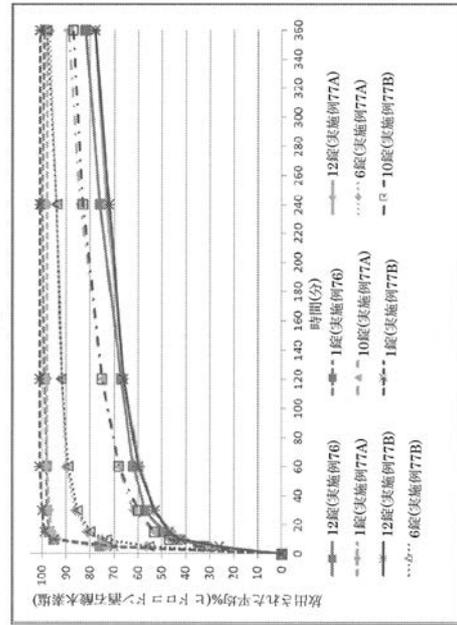
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



【 図 1 3 】

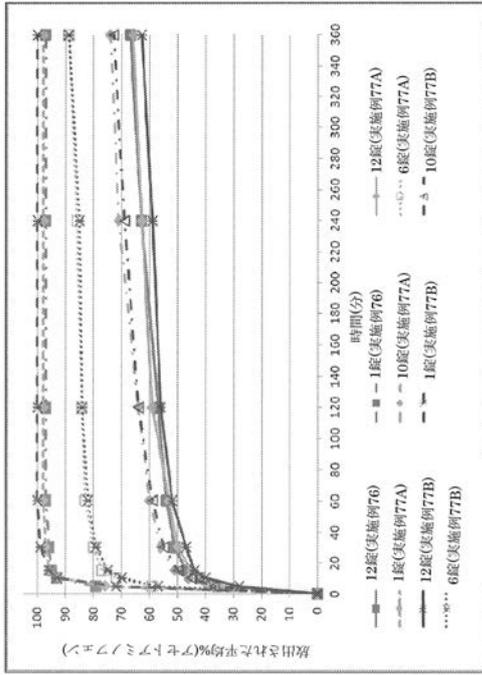


Fig. 13

【 図 1 4 】

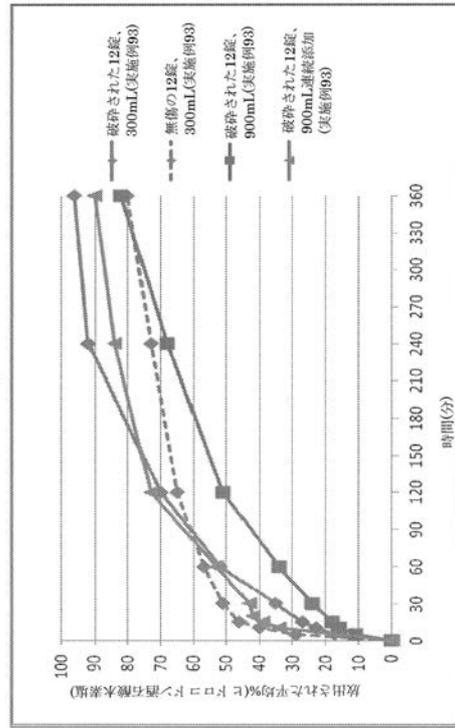


Fig. 14

【 図 1 5 】

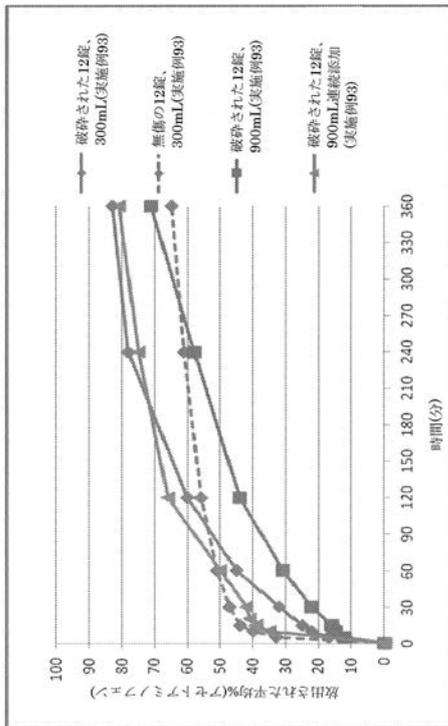


Fig. 15

【 図 1 6 】

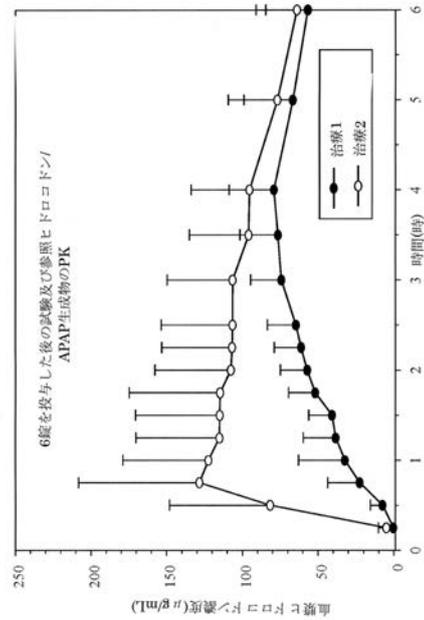
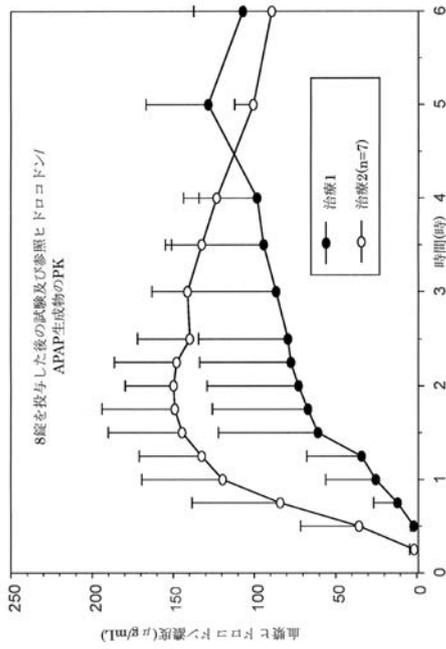


Fig. 16

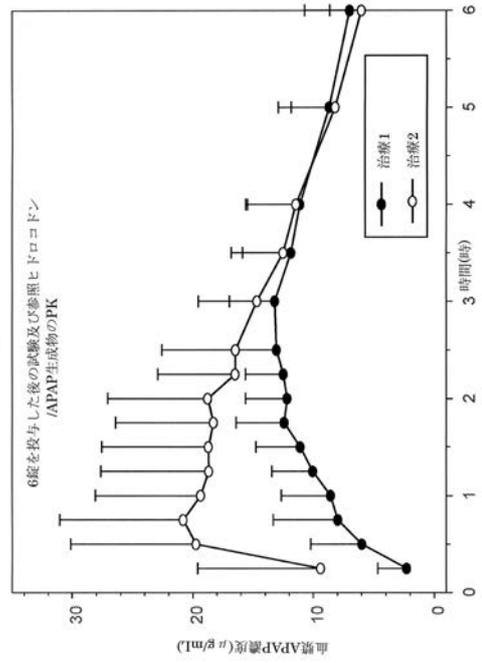
【 図 1 7 】

Fig. 17



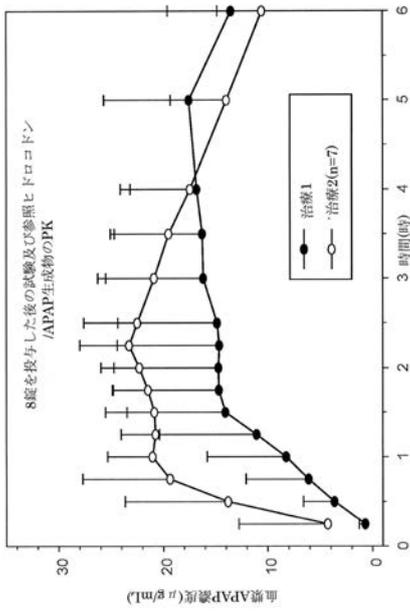
【 図 1 8 】

Fig. 18



【 図 1 9 】

Fig. 19



【 図 2 0 】

Fig. 20b

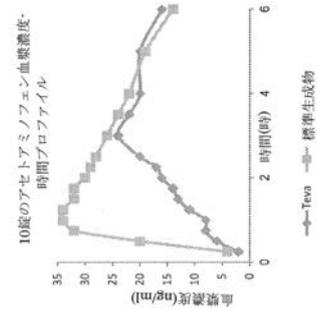
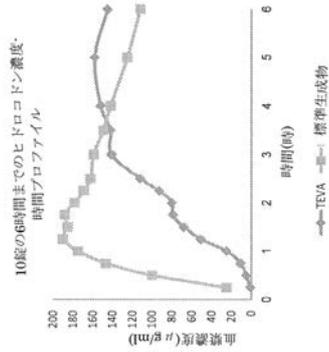


Fig. 20a



【 図 2 1 】

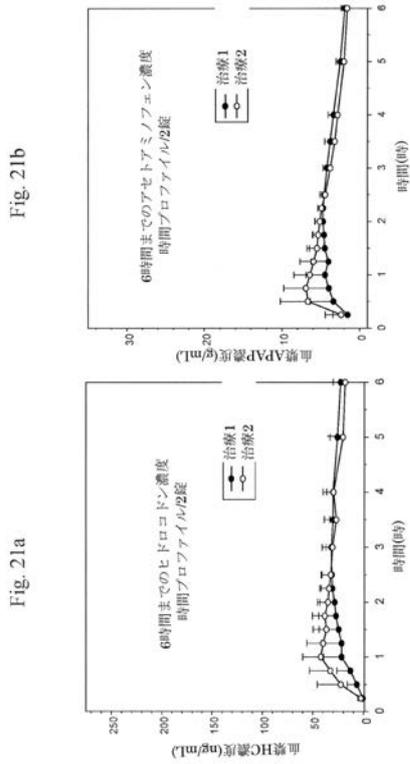


Fig. 21a

Fig. 21b

【 図 2 2 】

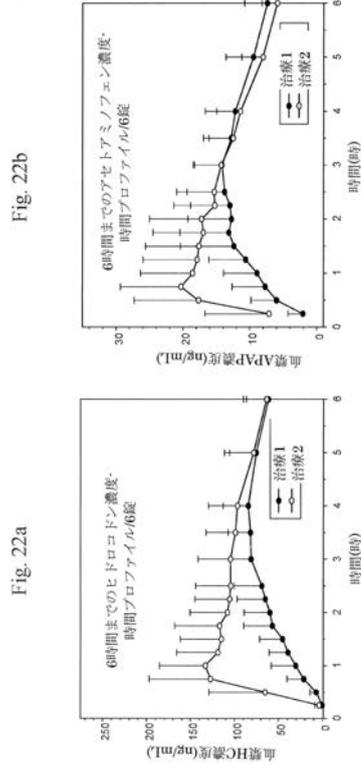


Fig. 22a

Fig. 22b

【 図 2 3 】

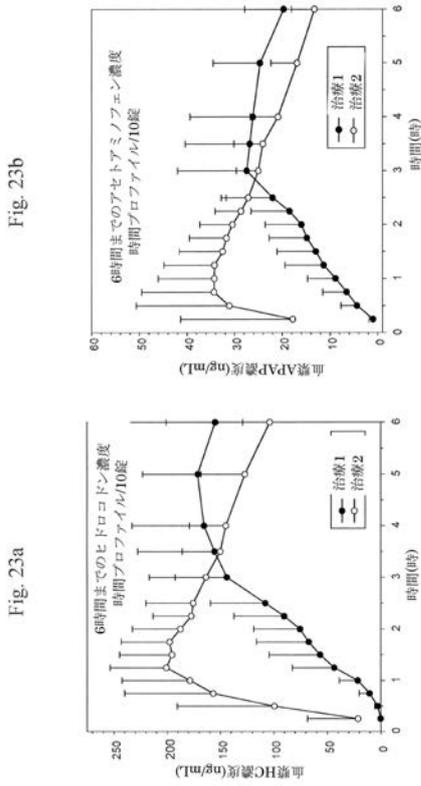


Fig. 23a

Fig. 23b

【 図 2 4 】

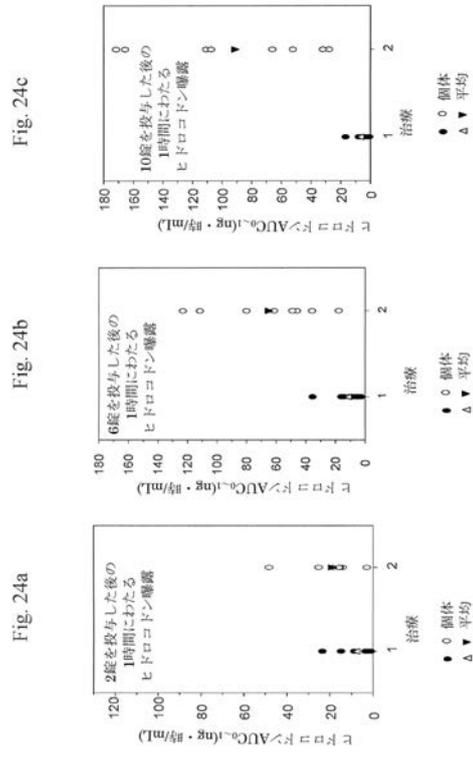
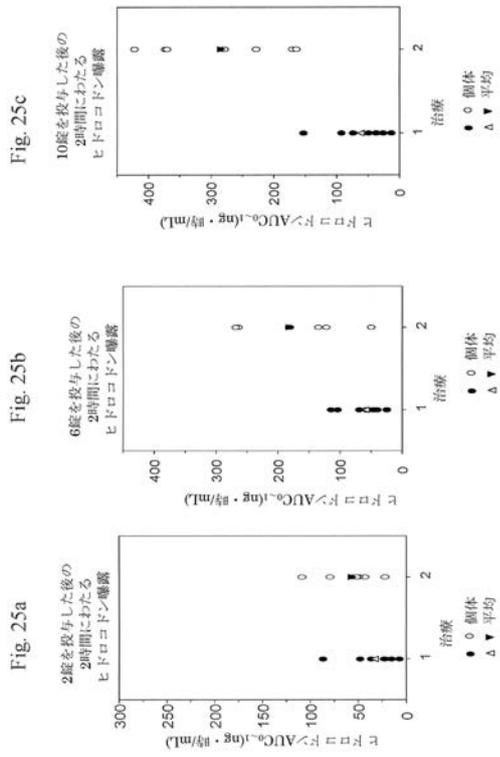


Fig. 24a

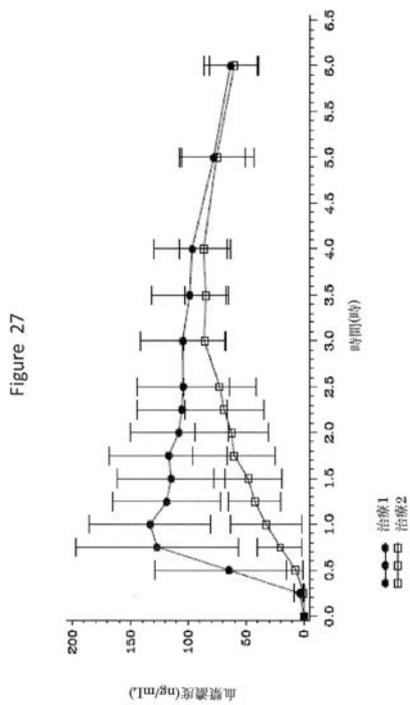
Fig. 24b

Fig. 24c

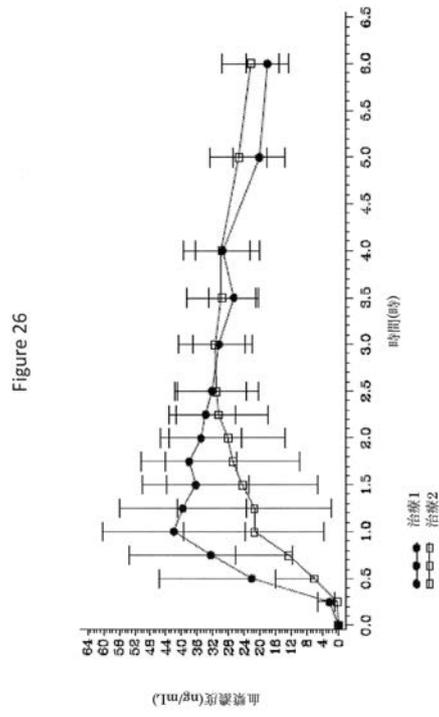
【 図 2 5 】



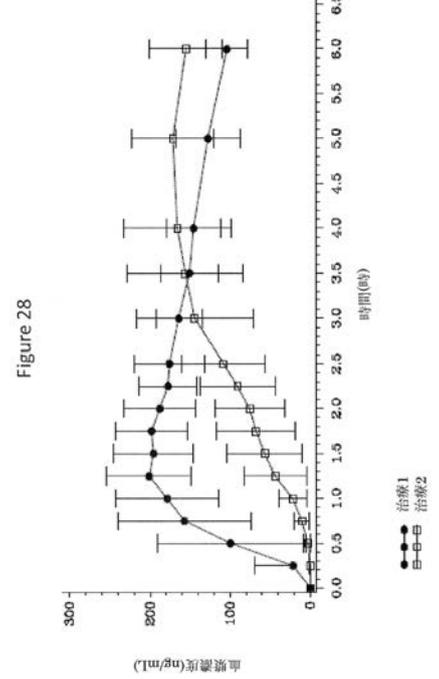
【 図 2 7 】



【 図 2 6 】

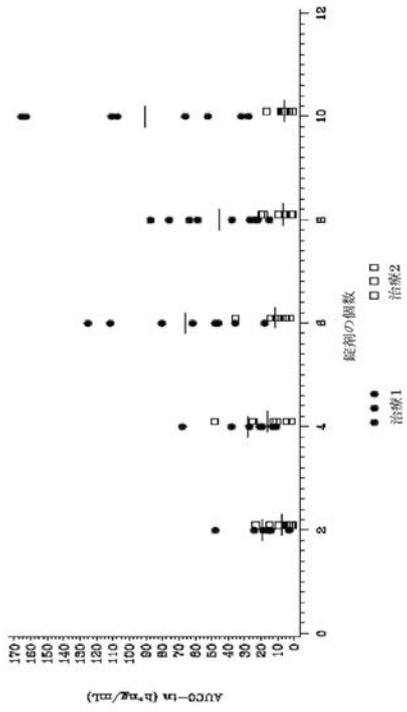


【 図 2 8 】



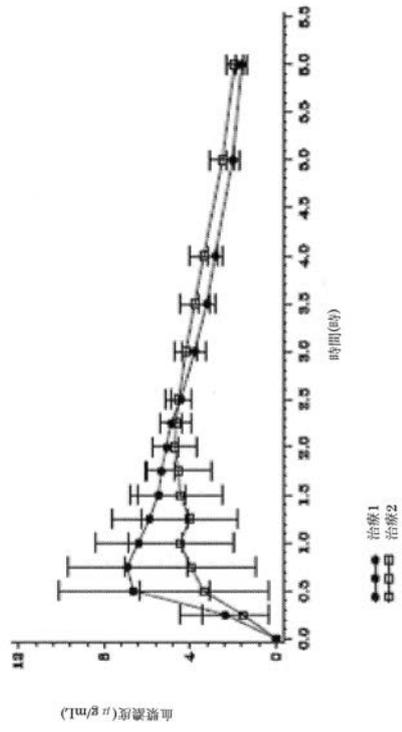
【 図 2 9 】

Figure 29



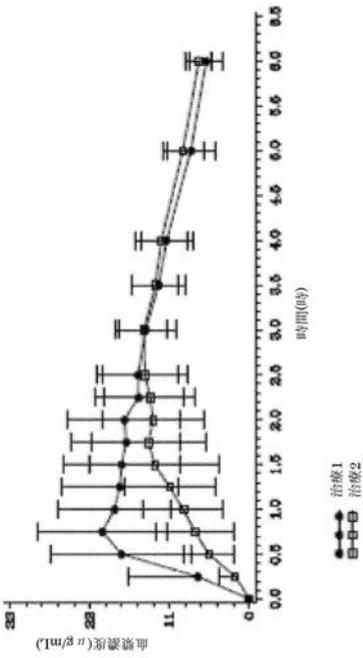
【 図 3 0 】

Figure 30



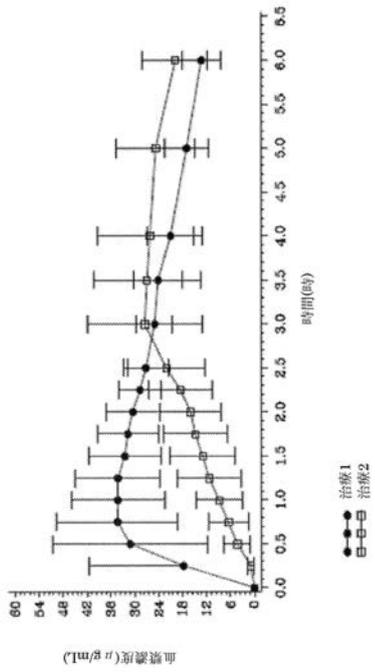
【 図 3 1 】

Figure 31

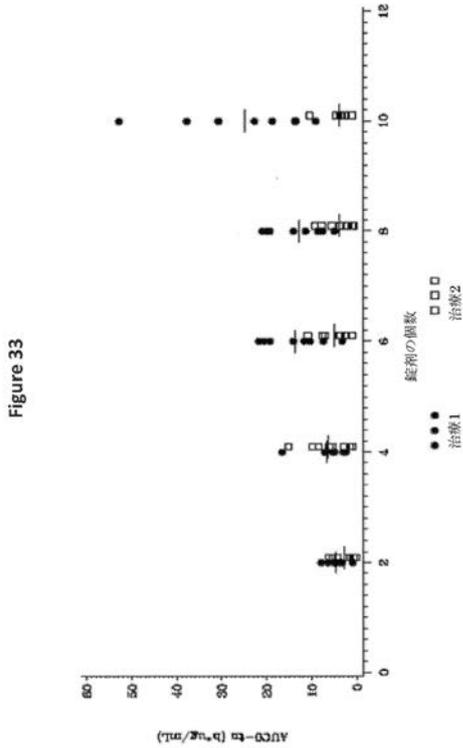


【 図 3 2 】

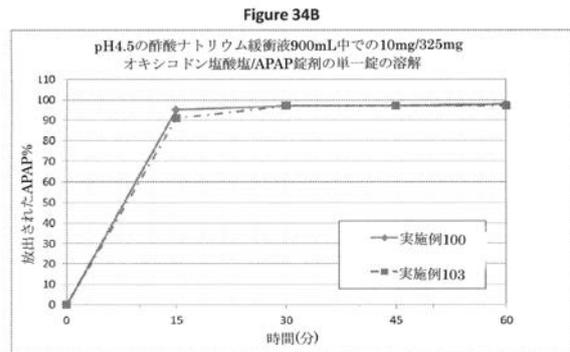
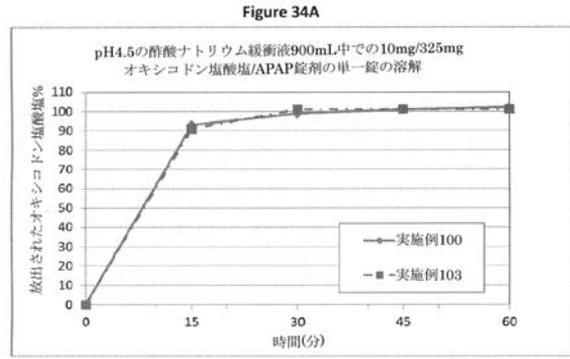
Figure 32



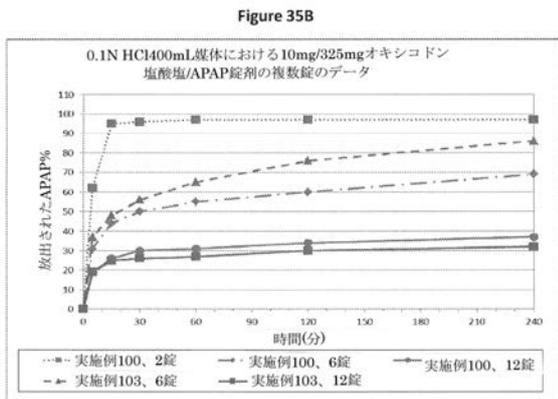
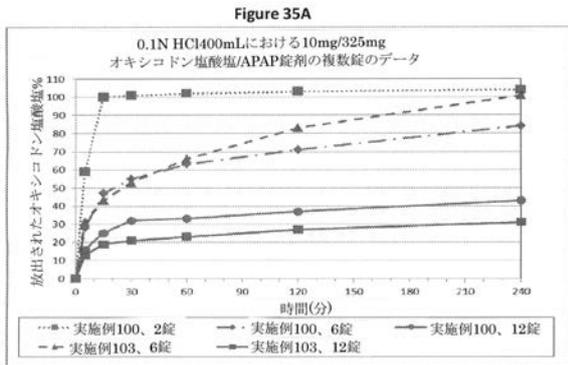
【 図 3 3 】



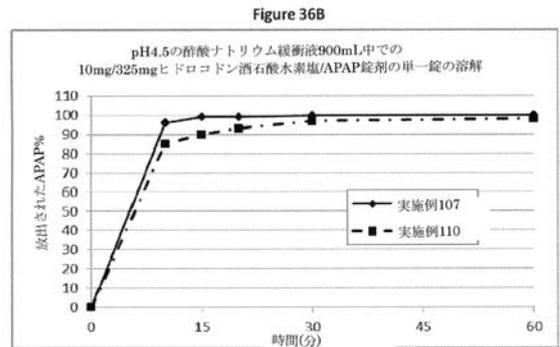
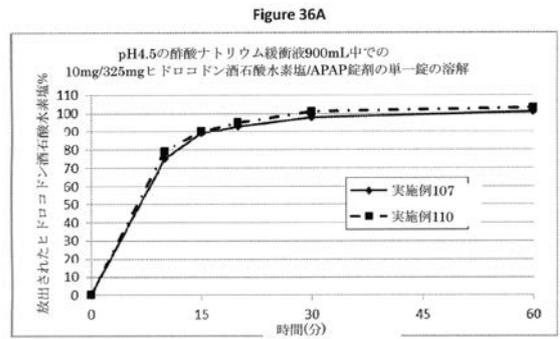
【 図 3 4 】



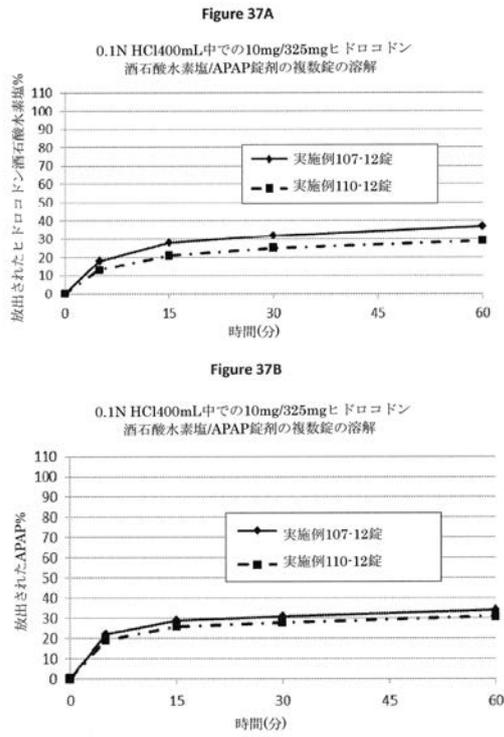
【 図 3 5 】



【 図 3 6 】

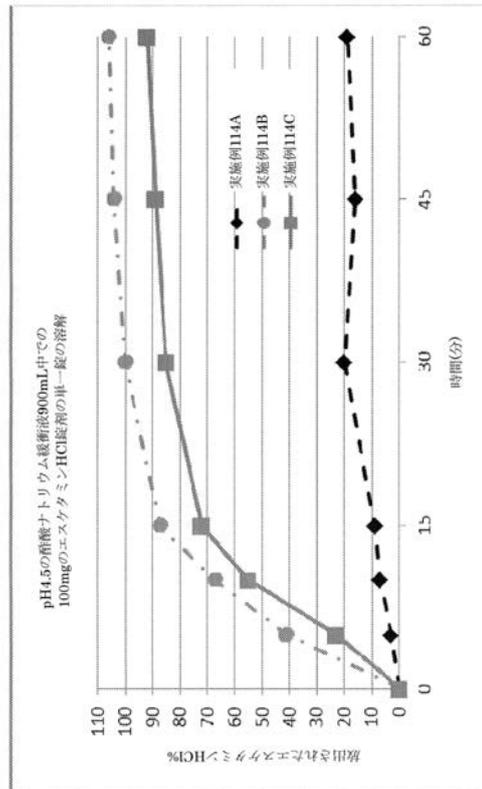


【 図 3 7 】



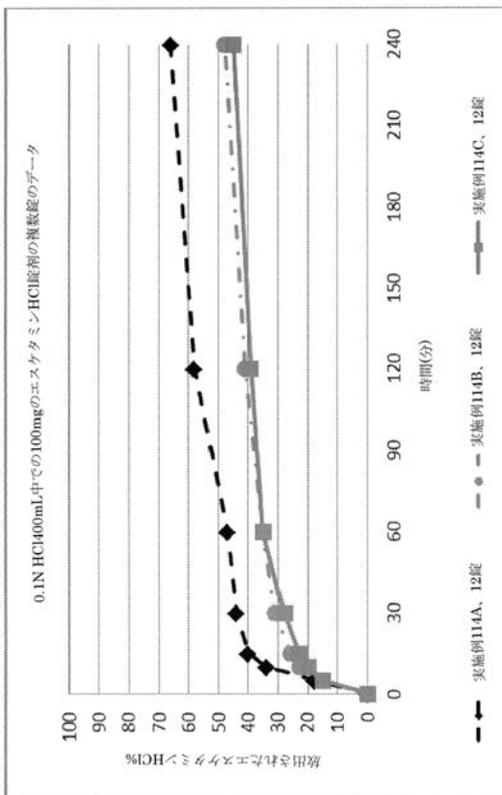
【 図 3 8 】

Figure 38



【 図 3 9 】

Figure 39



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/64403

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

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

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-5 are directed toward an immediate release abuse deterrent dosage form.

Group II: Claims 6-20 are directed toward a method of reducing the potential for abuse of a narcotic analgesic drug by simultaneous oral ingestion of multiple dosage units of said narcotic analgesic drug.

-Continued Within the Next Supplemental Box-

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/64403

-Continued from Box III: Observations where unity of invention is lacking-

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include a dosage form with an immediate release profile when administered in therapeutic doses and an extended release profile when administered in supratherapeutic doses, which are not present in Group II; and the special technical features of Group II include simultaneous oral administration of a narcotic analgesic drug in a dosage form comprising a) core-shell particles, the core-shell particles comprising: a core, the core comprising a gelling polymer, wherein the gelling polymer in the core is selected from a synthetic cellulose, an acrylate, a polyalkylene oxide, a carbomer and combinations thereof; an active pharmaceutical layer surrounding the core, the active pharmaceutical layer comprising a narcotic analgesic; at least one layer surrounding the active pharmaceutical layer, the at least one layer comprising a pH-sensitive film comprising pH-sensitive polymer that is insoluble in water at a pH greater than 5 and is soluble in water at a pH below 5; and b) a matrix comprising a disintegrant and a gelling polymer; wherein the gelling polymer in the matrix is selected from a synthetic cellulose, a polyalkylene oxide, a carbomer, and combinations thereof, which are not present in Group I.

The common technical features of Groups I-II are an immediate release abuse deterrent dosage form, administered to a human in multiple dosage units.

These common technical features are disclosed by US 2012/0321716 A1 to Vachon, et al. (hereinafter 'Vachon'). Vachon discloses an immediate release abuse deterrent dosage form administered to a human in multiple dosage units (an immediate-release drug with one or more abuse deterrent components intended to be used in approved dosages to a patient for therapeutic purpose (administered to a human in multiple doses); figure 2; paragraphs [0011], [0064], [0067]).

Since the common technical features are previously disclosed by Vachon, these common features are not special and so Groups I-II lack unity.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 31/485	(2006.01)	A 6 1 K 31/485	
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	

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

- (72) 発明者 デレク・ヴィー・モー
アメリカ合衆国・ミネソタ・5 5 3 6 4・マウンド・ラファイエット・レーン・1 7 6 8
- (72) 発明者 ヴィクトリア・エー・オニール
アメリカ合衆国・ミネソタ・5 5 3 9 1・ウェイサタ・ファーンデル・ロード・ノース・6 2 5
- (72) 発明者 ランダル・エー・セバーク
アメリカ合衆国・ミネソタ・5 5 3 6 9・メープル・グローヴ・エイティーン・アヴェニュー
・ノース・1 2 9 8 6
- (72) 発明者 マニュエル・エー・ヴェガ・ゼベダ
アメリカ合衆国・ミネソタ・5 5 3 4 5・ミネトンカ・オークウッド・ロード・エクステンション
・1 4 1 1 8

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA61 BB01 CC01 CC05 DD05E DD25Z DD29A DD29U DD38A
DD41C DD46A EE09A EE12H EE16A EE23A EE31A EE32A EE42A EE48A
FF02 FF04 FF05 FF31 FF33 FF35 FF67 FF70 GG16 GG21
4C086 AA02 AA10 CB23 MA02 MA03 MA05 MA52 NA06 ZA08 ZC39