(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7377202号
(P7377202)

(45)発行日　令和5年11月9日(2023.11.9)

(24)登録日　令和5年10月31日(2023.10.31)

(51)国際特許分類

		FI	
Ａ６１Ｋ　31/485	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/485
Ａ６１Ｋ　9/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/22
Ａ６１Ｋ　9/48	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48
Ａ６１Ｋ　47/10	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10
Ａ６１Ｐ　25/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04

請求項の数　30　（全294頁）

(21)出願番号　特願2020-530486(P2020-530486)
(86)(22)出願日　平成30年12月18日(2018.12.18)
(65)公表番号　特表2021-506756(P2021-506756A)
(43)公表日　令和3年2月22日(2021.2.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/066165
(87)国際公開番号　WO2019/126125
(87)国際公開日　令和1年6月27日(2019.6.27)
審査請求日　令和3年12月7日(2021.12.7)
(31)優先権主張番号　62/687,914
(32)優先日　平成30年6月21日(2018.6.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/607,991
(32)優先日　平成29年12月20日(2017.12.20)
最終頁に続く

(73)特許権者　508150854
パーデュー、ファーマ、リミテッド、パートナーシップ
アメリカ合衆国，コネチカット州　０６９０１－３４３１，スタンフォード，トレッサー　ブーラバード　２０１，ワン　スタンフォード　フォーラム
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100110663
弁理士　杉山　共永
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　乱用抑止硫酸モルヒネ剤形

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的製剤であって、前記延長放出マトリックス製剤は：

－　治療的有効量の硫酸モルヒネ、および

－　１，０００，０００～２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド

を含み、

前記延長放出マトリックス製剤を調製するために使用される前記ポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシド粒子の形態であり、前記ポリエチレンオキシド粒子の９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、前記固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項２】

前記ポリエチレンオキシドは、１，０００，０００または２，０００，０００のおおよその分子量を有する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項３】

前記薬学的製剤が、可塑剤を５重量％未満含む、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項４】

前記薬学的製剤中の前記延長放出マトリックス製剤は：

（ｉ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の４～８重量％の量で前記硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物、および前記延長放出マトリックス製剤の９２～９６重量％の量の前記ポリエチレンオキシド、あるいは
（ｉｉ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の６～１０重量％の量の前記硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物、および前記延長放出マトリックス製剤の８８～９３重量％の量の前記ポリエチレンオキシド、あるいは
（ｉｉｉ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の１０～１５重量％の量の前記硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物、および前記延長放出マトリックス製剤の８４～９１重量％の量の前記ポリエチレンオキシド、あるいは
（ｉｖ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の１５～２０重量％の量の前記硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物、および前記延長放出マトリックス製剤の７８～８６重量％の量の前記ポリエチレンオキシド、あるいは
（ｖ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の２７～３６重量％の量の前記硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物、および前記延長放出マトリックス製剤の６０～７０重量％の量の前記ポリエチレンオキシド
を含む、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項５】
前記薬学的製剤中の前記延長放出マトリックス製剤は、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で１５～２００ｍｇ、もしくは５、１０、１５、３０、６０、１００もしくは２００ｍｇの量の硫酸モルヒネ、または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む、請求項４に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項６】
前記延長放出マトリックス製剤は、前記延長放出マトリックス製剤の０．１～５重量％の滑沢剤、および／または前記延長放出マトリックス製剤の０．１～２．５重量％の流動促進剤を含有する、請求項５に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項７】
前記滑沢剤はステアリン酸マグネシウムを含み、前記流動促進剤はコロイド状二酸化ケイ素を含む、請求項６に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項８】
前記薬学的製剤は、少なくとも２００Ｎ、少なくとも２５０Ｎ、少なくとも３００Ｎ、少なくとも３５０Ｎ、または少なくとも４００Ｎの破壊強度を有する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項９】
前記薬学的製剤は、少なくとも１５０Ｎ、少なくとも１７０Ｎ、少なくとも２００Ｎ、または少なくとも２３０Ｎの亀裂力を有する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１０】
前記薬学的製剤は、少なくとも１．２５ｍｍ、少なくとも１．５ｍｍ、少なくとも１．７５ｍｍ、または少なくとも２ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１１】
前記薬学的製剤は、少なくとも４００Ｎまたは少なくとも５００Ｎの破砕抵抗性を有する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１２】

投与後の前記薬学的製剤は、前記薬学的製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり３ｎｇ／ｍＬ～９ｎｇ／ｍＬ、または５ｎｇ／ｍＬ～７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１３】

投与後の前記薬学的製剤は、前記薬学的製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、または４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}を提供する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１４】

投与後の前記薬学的製剤は、前記薬学的製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、または４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの投与後のモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}を提供する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１５】

絶食状態において投与後２～５時間、または２～４時間のT_{max}を提供する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１６】

前記薬学的製剤は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記薬学的製剤は、少なくとも２３０Ｎの破壊強度および／または少なくとも１８０Ｎの亀裂力および／または少なくとも４００Ｎの破砕抵抗性を有する；あるいは

前記薬学的製剤は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記薬学的製剤は、少なくとも２５０Ｎの破壊強度および／または少なくとも２００Ｎの亀裂力および／または少なくとも４００Ｎの破砕抵抗性を有する；あるいは

前記薬学的製剤は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記薬学的製剤は、少なくとも２８０Ｎの破壊強度および／または少なくとも２００Ｎの亀裂力および／または少なくとも４００Ｎの破砕抵抗性を有する；あるいは

前記薬学的製剤は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記薬学的製剤は、少なくとも２００Ｎの破壊強度および／または少なくとも１７０Ｎの亀裂力および／または少なくとも４００Ｎの破砕抵抗性を有する；あるいは

前記薬学的製剤は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記薬学的製剤は、少なくとも３５０Ｎの破壊強度および／または少なくとも１８０Ｎの亀裂力および／または少なくとも４００Ｎの破砕抵抗性を有する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１７】

前記薬学的製剤は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、

０．５時間後に放出される５％～３５％；

１時間後に放出される１８％～５０％；
２時間後に放出される２９％～７０％；
３時間後に放出される４０％～８５％；
４時間後に放出される４９％～９５％；
６時間後に放出される６５％超；
８時間後に放出される７０％超；
９時間後に放出される７５％超；および／または
１２時間後に放出される８５％超
の前記薬学的製剤から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１８】
前記薬学的製剤は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで４％、１０％、２０％または４０％エタノールを含む９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、０．５時間後および１時間後に前記薬学的製剤から放出される硫酸モルヒネの量が、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後および１時間後に前記薬学的製剤から放出される硫酸モルヒネの量から２０％ポイント以下、または１０％ポイント以下逸脱することを特徴とする硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項１９】
２つのスプーンの間でまたは乳鉢および乳棒を用いて前記薬学的製剤を破砕することは、１０％未満または５％未満の１０００μｍ未満の粒子サイズを有する得られた粒子をもたらす、請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項２０】
前記硫酸モルヒネの回収は：
１つの無傷の薬学的製剤が室温で１時間もしくは２４時間の２、５、もしくは１０ｍＬの水もしくは生理食塩水中への非撹拌下もしくは撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２および１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて２０％未満もしくは１０％未満である；または：
１つのスライスされたもしくは１つの挽かれた薬学的製剤が室温で３０分間の２、５、または１０ｍＬの水もしくは生理食塩水中への非撹拌下もしくは撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２および１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて２０％未満もしくは１５％未満である、
請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項２１】
前記硫酸モルヒネの回収は：
１つの無傷の薬学的製剤が室温で１時間の１０ｍＬの４０％もしくは９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて５％未満もしくは３％未満である；または：
１つの挽かれた薬学的製剤が室温もしくは６０℃で３０分間の１０ｍＬの４０％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針もしくは１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて３％未満もしくは２％未満である、
請求項１に記載の固体経口延長放出薬学的製剤。

【請求項２２】
請求項１から２１のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的製剤を含む、疼痛の治療のための医薬組成物。

【請求項２３】
１日２回または１２時間毎に投与される、請求項２２に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的製剤を製造する方法であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－ 治療的有効量の硫酸モルヒネ、および
－ ポリエチレンオキシド
を含み、
前記方法は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネおよびポリエチレンオキシド粒子の形態のポリエチレンオキシドを組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、ならびに
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
を含み、
工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子は、１，０００，０００～２，０００，０００のおおよその分子量を有し、
前記ポリエチレンオキシド粒子の９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、前記製造方法。
【請求項２５】
工程（ａ）の前記ポリエチレンオキシド粒子は、１，０００，０００または２，０００，０００のおおよその分子量を有する、請求項２４に記載の製造方法。
【請求項２６】
前記薬学的製剤が、可塑剤を５重量％未満含む、請求項２４または２５に記載の製造方法。
【請求項２７】
工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、７２℃～７８℃の温度に２５分～６０分の期間供される、請求項２６に記載の製造方法。
【請求項２８】
前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記延長放出マトリックス製剤中にその５５～９５重量％の量で含まれる、請求項２７に記載の製造方法。
【請求項２９】
前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の２．５～４０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、請求項２８に記載の製造方法。
【請求項３０】
工程（ａ）において、ステアリン酸マグネシウムを含む滑沢剤、および／またはコロイド状二酸化ケイ素を含む流動促進剤が添加される、請求項２９に記載の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形に関する。剤形は、硫酸モルヒネの延長放出及び改善された乱用抑止特性を提供するポリエチレンオキシドを含む。所定の実施形態では、本発明の剤形は、改善された特性、例えば物理的操作（破砕すること、すり潰すこと、溶媒抽出、注射、吸入を含む）の低減された潜在性、及びひいては低減された乱用潜在性を提供する。本発明はさらに、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシドを含む延長放出マトリックス製剤、ならびに固体経口延長放出薬学的剤形を調製するプロセスに関する。本発明はまた、疼痛を治療する方法、ならびに固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させるための方法及びその

ためのポリエチレンオキシドの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
モルヒネなどのオピオイドを含有する薬学的剤形は、強力な鎮痛薬であり、疼痛に苦しむ患者の生活の質において重要な改善を提供する。しかしながら、それらは時に、乱用の対象であり得る。
【０００３】
長期疼痛緩和及びより少ない頻度の投薬のためのオピオイドの遅延継続放出を提供するためにオピオイドの延長放出製剤が開発されてきたが、その理由は、それらが、定常状態条件で、治療範囲内の血漿濃度レベルを維持するのを補助し得るからである。これは、例えば、慢性疼痛を有する患者または高齢の患者にとって有益で好都合である。しかしながら、操作された延長放出製剤は、即時放出形態よりも多い量の活性薬学的成分（ＡＰＩ）を含有し得るので、乱用の標的となり得る。
【０００４】
薬学的剤形の乱用には、破砕、ハンマー打ち、切断／スライス、おろし、すり潰し及び挽きなどの物理的操作が含まれ得る。得られた粉末は次いで、直接溶解され、飲み込まれ得るか、鼻腔内に服用され得るか、または喫煙され得る。また、ＡＰＩは、様々な溶媒（エタノールを含む）中で無傷のまたは破砕された／挽かれた錠剤から抽出され、その後注射され得るか、または経口的に服用され得る。
【０００５】
オピオイド剤形の操作をより困難にするために及び乱用に関連する潜在的報酬を低減するために乱用抑止技術が開発されてきた。
【０００６】
公開された米国特許出願２００９／００８１２９０（国際出願ＷＯ２００８／０２３２６１に相当する）は、オピオイド鎮痛薬を含む不正改変抵抗剤形を開示している。所定の実施形態では、これらの剤形は、ポリエチレンオキシド及びオピオイド鎮痛薬を含む延長放出マトリックスを含む固体の経口延長放出薬学的剤形である。錠剤または多粒子が、アルコール抽出に対して、及びアルコールと共にまたは接触させて併用される場合の用量ダンピングに対して抵抗性であることがそれに開示されている。また、錠剤または多粒子は、破壊を伴わずに平坦化され得、これは、平坦化前の錠剤または個々の多粒子の厚さの約６０％以下に相当する平坦化後の錠剤または個々の多粒子の厚さを特徴とし、上記平坦化された剤形は、非平坦化参考剤形の対応するインビトロ溶解速度から非常に低い程度までしか逸脱しない、それに記載されているエタノールを有しないまたは有する疑似胃液（ＳＧＦ）中でのインビトロ溶解速度を提供する。
【０００７】
硫酸モルヒネ剤形は現在、Ｐｕｒｄｕｅ　Ｐｈａｒｍａ　Ｌ．Ｐ．によって商品名ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）で１５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ、１００ｍｇ及び２００ｍｇの成分含量で制御放出経口錠剤として米国で上市されている。しかしながら、改善された乱用抑止特性を有する、硫酸モルヒネを含有する延長放出製剤の必要性が当該技術分野で存在する。
【０００８】
そのため、本発明の目的は、好ましくは現行商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と同様のバイオアベイラビリティを有するが、乱用される可能性が低い、疼痛の治療のための硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形を提供することである。
【０００９】
本発明のさらなる目的は、好ましくは現行商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と同様のバイオアベイラビリティを有するが、物理的操作または不正改変の低減された可能性を有する、疼痛の治療のための硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形を提供することである。
【００１０】

本発明のさらなる目的は、好ましくは現行商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と同様のバイオアベイラビリティを有するが、増大した硬度（本明細書に記載される破壊強度、亀裂力及び／または破砕抵抗性によって反映される）を有する疼痛の治療のための硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形を提供することである。

【００１１】

本発明のさらなる目的は、好ましくは現行商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と同様のバイオアベイラビリティを有するが、水、生理食塩水、エタノールまたはメタノールなどの一般的な溶媒中で低減した抽出可能性を有する疼痛の治療のための硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形を提供することである。

【００１２】

本発明のさらなる目的は、好ましくは現行商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と同様のバイオアベイラビリティを有するが、低減した注射針通過性を有する疼痛の治療のための硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形を提供することである。

【００１３】

本発明のさらなる目的は、好ましくは現行商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と同様のバイオアベイラビリティを有するが、特に鼻腔内に投与された場合に、より低いレベルの薬物嗜好を有する疼痛の治療のための硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形を提供することである。

【発明の概要】

【００１４】

上記の目的は、本明細書に記載され特許請求される本発明の実施形態によって達成される。

【００１５】

その最も一般的な態様では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含む、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００１６】

本発明はまた一般に、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、硬化した延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び

（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること

によって得ることができる、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００１７】

所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド

を含む、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００１８】

所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、硬化した延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及び約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができる、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００１９】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ及び
－ポリエチレンオキシド、
を含み、
硬化した延長放出マトリックス製剤は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ；
工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とし；工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用されるポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００２０】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００２１】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００２２】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレン

オキシド
を含み；
剤形は、少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００２３】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、
剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００２４】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、
剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００２５】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、
剤形は、少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００２６】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または用量調節されたAUC_{inf}を提供し、

剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００２７】

所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み；

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{t}$及び／または用量調節されたＡＵＣ$_{inf}$を提供し、

剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００２８】

所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み；

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{t}$及び／または用量調節されたＡＵＣ$_{inf}$を提供し、

剤形は、少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００２９】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００３０】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：

ａ）硫酸モルヒネ：１５ｍｇ／錠剤

ｂ）ラクトース（噴霧乾燥したもの）：８５ｍｇ／錠剤

ｃ）セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤

ｄ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤

ｅ）タルク：３ｍｇ／錠剤

ｆ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤

ｇ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤
を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００３１】
所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００３２】
所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、
参考錠剤は：
ａ）硫酸モルヒネ：３０ｍｇ／錠剤
ｂ）ラクトース（噴霧乾燥したもの）：７０ｍｇ／錠剤
ｃ）セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤
ｄ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤
ｅ）タルク：３ｍｇ／錠剤
ｆ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤
ｇ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤
を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００３３】
所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【００３４】
所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、
参考錠剤は：
ａ）硫酸モルヒネ：６０ｍｇ／錠剤
ｂ）ラクトース（噴霧乾燥したもの）：４２．２ｍｇ／錠剤
ｃ）セトステアリルアルコール：３２．８ｍｇ／錠剤
ｄ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤

ｅ）タルク：３ｍｇ／錠剤
ｆ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤
ｇ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤
を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００３５】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００３６】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：
ａ）硫酸モルヒネ：１００ｍｇ／錠剤
ｂ）セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤
ｃ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤
ｄ）タルク：３ｍｇ／錠剤
ｅ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤
ｆ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤
を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００３７】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００３８】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：
ａ）硫酸モルヒネ：２００ｍｇ／錠剤
ｂ）セトステアリルアルコール：７０ｍｇ／錠剤
ｃ）ヒドロキシエチルセルロース２０ｍｇ／錠剤

ｄ）タルク：６ｍｇ／錠剤
ｅ）ステアリン酸マグネシウム：４ｍｇ／錠剤
ｆ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：１０ｍｇ／錠剤
を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００３９】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
約５ｍｇ（延長放出マトリックス製剤の約５～７重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約９３～９５重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに
延長放出マトリックス製剤の最大で約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【００４０】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は、
約１０ｍｇ（延長放出マトリックス製剤の約８重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約９１～９２重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに
延長放出マトリックス製剤の最大で約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【００４１】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は、
約１５ｍｇ（延長放出マトリックス製剤の約１２重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約８７重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【００４２】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
約３０ｍｇ（延長放出マトリックス製剤の約１７重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約８２重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【００４３】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態であり、剤

形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は、
約６０ｍｇ（延長放出マトリックス製剤の約１８重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約８１重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【００４４】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は、
約１００ｍｇ（延長放出マトリックス製剤の約３０重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約６８重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素、及び
延長放出マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【００４５】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は、
約２００ｍｇ（延長放出マトリックス製剤の約３３重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約６５重量％の約１，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素；及び
延長放出マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【００４６】

さらなる態様では、本発明は：
（ａ）少なくとも治療的有効量の硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること；及び
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること
によって得ることができる延長放出マトリックス製剤を対象とする。

【００４７】

さらなる態様では、本発明は、疼痛の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を対象に投与することを含む、方法を対象とする。

【００４８】

さらなる態様では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形を調製するプロセスであって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、

プロセスは、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること
を含む、プロセスを対象とする。
【００４９】
所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形を調製するプロセスであって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド、
を含み、
プロセスは、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること
を含み、
工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用されるポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、プロセスを対象とする。
【００５０】
さらなる態様では、本発明は、延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させる方法であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること
によって得ることができ、方法は、工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過し、好ましくは工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、方法を対象とする。
【００５１】
さらなる態様では、本発明は、延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させるためのポリエチレンオキシド粒子の使用であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約

５０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過し、好ましくは工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、使用を対象とする。

【００５２】

所定の実施形態では、本発明は、剤形を水または生理食塩水中への溶解に供し、得られた溶液を針内に吸引することによる硫酸モルヒネ含有固体経口延長放出薬学的剤形からの硫酸モルヒネの回収を防止または低減するための方法であって、剤形の調製において、以下の工程：

（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び

（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化して剤形を形成すること

を含む、方法を対象とする。

【００５３】

所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００５４】

所定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または用量調節されたAUC_{inf}を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００５５】

所定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：

－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}

を提供し、

剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００５６】

所定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、
投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}
を提供し、
剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００５７】

所定の実施形態では、本発明は、治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、
投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}
を提供し、
剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００５８】

所定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって、
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約５％～約３５％；
１時間後に放出される約１８％～約５０％；
２時間後に放出される約２９％～約７０％；
３時間後に放出される約４０％～約８５％；
４時間後に放出される約４９％～約９５％；
６時間後に放出される約６５％超；
８時間後に放出される約７０％超；
９時間後に放出される約７５％超；及び／または
１２時間後に放出される約８５％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００５９】

所定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって、
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、

剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１８％～約２１％；
１時間後に放出される約２９％～約３３％；
２時間後に放出される約４８％～約５３％；
３時間後に放出される約６５％～約６９％；
４時間後に放出される約７７％～約８３％；
６時間後に放出される約９０％～約９７％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００６０】

所定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって、
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１４％～約１７％；
１時間後に放出される約２５％～約２８％；
２時間後に放出される約４１％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約７０％～約７５％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００６１】

所定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって、
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１３％～約１６％；
１時間後に放出される約２２％～約２５％；
２時間後に放出される約３６％～約４１％；
３時間後に放出される約５０％～約５５％；
４時間後に放出される約６０％～約６８％；
６時間後に放出される約８０％～約８７％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００６２】

所定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって、
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：

０．５時間後に放出される約１５％～約１９％；
１時間後に放出される約２５％～約２９％；
２時間後に放出される約４０％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約６８％～約７３％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【００６３】

所定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって、
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１０％～約１８％；
１時間後に放出される約１６％～約２５％；
２時間後に放出される約３０％～約４２％；
３時間後に放出される約４２％～約５３％；
４時間後に放出される約５２％～約６５％；
６時間後に放出される約７０％～約８５％；及び／または
９時間後に放出される約９７％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【図面の簡単な説明】

【００６４】

【図１】ＳＧＦ及びエタノール性媒体中の錠剤Ａ（１５ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図２】ＳＧＦ及びエタノール性媒体中の錠剤Ｂ（３０ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図３】ＳＧＦ及びエタノール性媒体中の錠剤Ｃ（６０ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図４】ＳＧＦ及びエタノール性媒体中の錠剤Ｄ（１００ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図５】ＳＧＦ及びエタノール性媒体中の錠剤Ｅ（２００ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図６】ＳＧＦ及びエタノール性媒体中のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）００ｍｇ錠剤の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図７】錠剤Ｆ、Ｇ、Ｈ及び参考錠剤ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１５ｍｇ（表２．１）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図８】錠剤Ｏ、Ｐ及び参考錠剤ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ（表２．２）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図９】錠剤Ｒ、Ｓ、Ｔ及び参考錠剤ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ（表２．３）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１０】錠剤Ｔ～Ｙ（表２．４）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１１】錠剤Ｉ、Ｊ、Ｗならびに参考錠剤ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１５ｍｇ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ（表２．５）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。

【図１２】錠剤Ｚ、ＡＦ及び参考錠剤ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇ（表２．６）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１３】錠剤Ｋ～Ｎ、Ｗ、ＡＡ及びＡＢ（表２．７）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１４】様々な錠剤形状（表２．８）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１５】無傷の、二分割された、四分割された、スライスされた及び挽かれた錠剤Ｂ（３０ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１６】無傷の、二分割された、四分割された、スライスされた及び挽かれた錠剤Ｄ（１００ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１７】無傷の、二分割された、四分割された、スライスされた及び挽かれた錠剤Ｅ（２００ｍｇ）の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１８】無傷の及び破砕された１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の溶解プロファイル（経時的に放出された硫酸モルヒネ％）。
【図１９】室温での水中での無傷の錠剤の抽出
【図２０】室温での生理食塩水中での無傷の錠剤の抽出
【図２１】室温での酢中での無傷の錠剤の抽出
【図２２】室温でのコカコーラ中での無傷の錠剤の抽出
【図２３】９５℃での水中での無傷の錠剤の抽出
【図２４】９５℃での生理食塩水中での無傷の錠剤の抽出
【図２５】９５℃での酢中での無傷の錠剤の抽出
【図２６】９５℃でのコカコーラ中での無傷の錠剤の抽出
【図２７】室温での水中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図２８】室温での生理食塩水中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図２９】室温での酢中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図３０】室温でのコカコーラ中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図３１】９５℃での水中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図３２】９５℃での生理食塩水中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図３３】９５℃での酢中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図３４】９５℃でのコカコーラ中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図３５】室温でのメタノール中での無傷の錠剤の抽出
【図３６】４０％エタノール中での室温での無傷の錠剤の抽出
【図３７】９５％エタノール中での室温での無傷の錠剤の抽出
【図３８】５０℃でのメタノール中での無傷の錠剤の抽出
【図３９】４０％エタノール中での５０℃での無傷の錠剤の抽出
【図４０】９５％エタノール中での５０℃での無傷の錠剤の抽出
【図４１】室温でのメタノール中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図４２】室温での４０％エタノール中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図４３】室温での９５％エタノール中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出

【図４４】５０℃でのメタノール中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図４５】５０℃での４０％エタノール中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図４６】５０℃での９５％エタノール中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図４７】室温でのｐＨ１の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図４８】室温でのｐＨ３の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図４９】室温でのｐＨ８の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図５０】室温でのｐＨ１０の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図５１】９５℃でのｐＨ１の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図５２】９５℃でのｐＨ３の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図５３】９５℃でのｐＨ８の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図５４】９５℃でのｐＨ１０の緩衝液中での無傷の錠剤の抽出
【図５５】室温でのｐＨ１の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図５６】室温でのｐＨ３の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図５７】室温でのｐＨ８の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図５８】室温でのｐＨ１０の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図５９】９５℃でのｐＨ１の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図６０】９５℃でのｐＨ３の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図６１】９５℃でのｐＨ８の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図６２】９５℃でのｐＨ１０の緩衝液中での挽かれた錠剤及び破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の抽出
【図６３】注射針通過試験：２４時間後に室温の水中で無傷の試料から回収されたモルヒネ
【図６４】注射針通過試験：２４時間後に室温の生理食塩水中で無傷の試料から回収されたモルヒネ
【図６５】注射針通過試験：２４時間後に９０℃の水中で無傷の試料から回収されたモルヒネ
【図６６】注射針通過試験：２４時間後に９０℃の生理食塩水中で無傷の試料から回収されたモルヒネ
【図６７】注射針通過試験：３０分後に室温の水中でスライスされた試料から回収されたモルヒネ
【図６８】注射針通過試験：３０分後に室温の生理食塩水中でスライスされた試料から回収されたモルヒネ
【図６９】注射針通過試験：３０分後に９０℃の水中でスライスされた試料から回収されたモルヒネ
【図７０】注射針通過試験：３０分後に９０℃の生理食塩水中でスライスされた試料から回収されたモルヒネ
【図７１】注射針通過試験：３０分で室温の水中で挽かれた試料から回収されたモルヒネ
【図７２】注射針通過試験：３０分で室温の生理食塩水中で挽かれた試料から回収されたモルヒネ
【図７３】注射針通過試験：３０分で９０℃の水中で挽かれた試料から回収されたモルヒネ
【図７４】注射針通過試験：３０分で９０℃の生理食塩水中で挽かれた試料から回収され

たモルヒネ
【図７５】有機相中（液体－液体抽出）で単離されたモルヒネの回収百分率
【図７６】アルカリ化を伴わない疑似喫煙実験からの結果
【図７７】アルカリ化を伴う疑似喫煙実験からの結果
【図７８ａ】スプーン－Ｗｉｎｃｏ（登録商標）、１８／０ステンレス鋼ティースプーンでの操作
【図７８ｂ】スプーン－Ｗｉｎｃｏ（登録商標）、１８／０ステンレス鋼ティースプーンでの操作
【図７９ａ】ピル破砕機－Ｌｉｆｅ　Ｂｒａｎｄでの操作
【図７９ｂ】ピル破砕機－Ｌｉｆｅ　Ｂｒａｎｄでの操作
【図８０ａ】乳鉢／乳棒－ＣｏｏｒｓＴｅｋ（登録商標）、磁器セラミック乳鉢及び乳棒＃６０３１９での操作
【図８０ｂ】乳鉢／乳棒－ＣｏｏｒｓＴｅｋ（登録商標）、磁器セラミック乳鉢及び乳棒＃６０３１９での操作
【図８１ａ】ハンマー－Ｔｅｋｔｏｎ（登録商標）、１６オンスの木製爪ハンマーでの操作
【図８１ｂ】ハンマー－Ｔｅｋｔｏｎ（登録商標）、１６オンスの木製爪ハンマーでの操作
【図８２ａ】足やすり－Ｕｌｔｒａ　Ｐｅｄｉ　Ｔｏｏｌでの操作
【図８２ｂ】足やすり－Ｕｌｔｒａ　Ｐｅｄｉ　Ｔｏｏｌでの操作
【図８３ａ】食物おろし器－Ｍｉｃｒｏｐｌａｎｅ（登録商標）、５１００５０６、１８／８ゲージのステンレス鋼ブレードでの操作
【図８３ｂ】食物おろし器－Ｍｉｃｒｏｐｌａｎｅ（登録商標）、５１００５０６、１８／８ゲージのステンレス鋼ブレードでの操作
【図８４ａ】レーザーブレード－ＧＥＭ（登録商標）産業用ステンレス鋼未コーティング単一エッジでの操作
【図８４ｂ】レーザーブレード－ＧＥＭ（登録商標）産業用ステンレス鋼未コーティング単一エッジでの操作
【図８５ａ】スパイスすり潰し器－Ｗａｒｉｎｇ（登録商標）商用、モデルＷＳＧ３０での操作
【図８５ｂ】スパイスすり潰し器－Ｗａｒｉｎｇ（登録商標）商用、モデルＷＳＧ３０での操作
【図８６ａ】コーヒーすり潰し器Ｋｒｕｐｓ（登録商標）での操作
【図８６ｂ】コーヒーすり潰し器Ｋｒｕｐｓ（登録商標）での操作
【図８７ａ】挽き器－ＩＫＡ（登録商標）Ａ１１ベーシックでの操作
【図８７ｂ】挽き器－ＩＫＡ（登録商標）Ａ１１ベーシックでの操作
【図８８】錠剤形状
【図８９】錠剤寸法
【図９０】３Ｄの錠剤図
【図９１】錠剤断面
【図９２】ばねを有するＵＳＰバスケット１の略図
【図９３】疑似喫煙試験に使用された装置
【図９４】沈殿後のモルヒネ塩基の回収
【図９５ａ】錠剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤについてのモルヒネ対時間の平均血漿濃度（線状及び対数スケール）
【図９５ｂ】錠剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤについてのモルヒネ対時間の平均血漿濃度（線状及び対数スケール）
【図９６】インビボ薬物動態試験についての試験設計略図（実施例３）
【図９７】処置段階についての薬物嗜好ＶＡＳの平均曲線（実施例１７）
【図９８ａ】注射針通過性決定ツリー（実施例１３）
【図９８ｂ】注射針通過性決定ツリー（実施例１３）
【図９９】１時間後に室温の水中で無傷の試料から回収されたモルヒネ

【図１００】１時間後に９０℃の水道水中で無傷の試料から回収されたモルヒネ
【図１０１】撹拌下で１時間後に１０ｍＬの４０％エタノール中で無傷の錠剤について回収されたモルヒネの平均百分率
【図１０２】撹拌下で１時間後に１０ｍＬの９５％エタノール中で無傷の錠剤について回収されたモルヒネの平均百分率
【図１０３】撹拌下で３０分後に１０ｍＬの４０％エタノール中で挽かれた錠剤について回収されたモルヒネの平均百分率
【図１０４】撹拌下で３０分後に１０ｍＬの９５％エタノール中で挽かれた錠剤について回収されたモルヒネの平均百分率
【図１０５】非撹拌下で１時間後に１０ｍＬの室温の水道水中で無傷の錠剤について排出画分中に回収されたモルヒネの平均百分率
【図１０６】撹拌下で５分後に１０ｍＬの室温の水道水中で挽かれた錠剤について排出画分中に回収されたモルヒネの平均百分率。
【図１０７】撹拌下で５分後に１０ｍＬの室温の水道水中でスライスされた錠剤について排出画分中に回収されたモルヒネの平均百分率。
【図１０８】非撹拌下で１時間後に２ｍＬの室温の水道水中で無傷の錠剤について排出画分中に回収されたモルヒネの平均百分率
【図１０９】撹拌下で５分後に２ｍＬの室温の水道水中で挽かれた錠剤について排出画分中に回収されたモルヒネの平均百分率
【図１１０】撹拌下で５分後に２ｍＬの室温の水道水中でスライスされた錠剤について排出画分中に回収されたモルヒネの平均百分率
【００６５】
定義
本発明を説明するに当たって、以下の用語が、以下に定義されるように使用される。
【００６６】
本明細書中で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の言及を含む。
【００６７】
本明細書で使用される場合、測定された量に関して、用語「約」は、測定を行い、測定の目的及び測定機器の精度に見合ったレベルの注意を払う当業者によって予期される、その測定された量の正常変動を指す。
【００６８】
測定された量に関して、用語「少なくとも約」は、測定を行い、測定の目的及び測定機器の精度に見合ったレベルの注意を払う当業者によって予期される、測定された量の正常変動及びそれよりも高い任意の量を指す。
【００６９】
本明細書中の値の範囲の任意の記述は、本明細書で別段示されない限り、各々の範囲内に入るそれぞれの別個の値を個別に指すことを短略する方法として機能することが意図されており、それぞれの別個の値は、それが本明細書に記述されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書で別段示されない限り、または文脈から明白に矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施され得る。本明細書で提供される任意の及び全ての例、または例示的な言葉（例えば、「など」）の使用は、本発明を例示するための純粋に例示的な目的が意図されており、特許請求された主題のいかなる限定を表すものではない。
【００７０】
用語「延長放出」は、摂取後の長期間にわたって薬物を利用可能にし、これにより従来の剤形として（例えば、溶液または即時放出剤形として）提供される薬物と比較して投薬頻度の減少を可能にするように製剤化された製品を指すものとして本発明の目的のために定義される。用語「延長放出」は、用語「制御放出」と同じ意味を有することが本明細書で意図されており、それ故本明細書で互換的に使用される。

【００７１】
用語「即時放出」は、薬物の溶解または吸収を遅延または長期化させる意図なく、胃腸内容物中で薬物が溶解するように製剤化された製品を指すものとして本発明の目的のために定義される。
【００７２】
用語「固体経口延長放出薬学的剤形」（本明細書では単に「剤形」とも称される）は、経口投与のために意図される「延長放出マトリックス製剤」などの延長放出形態中の硫酸モルヒネの単位用量の形態を指す。固体経口延長放出薬学的剤形は、延長放出特質を有し、任意に当該技術分野で慣用の任意の他の補助剤及び添加剤（１つ以上のコーティング（複数可）を含む）を含有する。特に示されない限り、用語「固体経口延長放出薬学的剤形」は、無傷の形態、すなわち、任意の不正改変前の前記剤形を指す。固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、延長放出マトリックス製剤を含む錠剤であり、また、多粒子の形態の延長放出マトリックス製剤を含むカプセルであり得る。
【００７３】
用語「延長放出マトリックス製剤」は、少なくとも治療的有効量の活性薬剤としての硫酸モルヒネ及び延長放出特質としての少なくともポリエチレンオキシドを含む組成物の成形された固体形態として本発明の目的のために定義される。組成物は任意に、これらの２つの化合物を超える、すなわち、さらなる活性薬剤及び追加の遅延剤及び／または他の材料（当該技術分野で慣用の薬学的に許容可能な賦形剤を含むがこれらに限定されない）を含み得る。そのような賦形剤には、例えば、滑沢剤または流動促進剤（流動増進剤とも称される）などの処理助剤が含まれるがこれらに限定されない。
【００７４】
本発明による延長放出マトリックス製剤において、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシドならびに任意に他の補助剤及び添加剤は、分散物などの緻密な混合物としてまたは固溶体として存在し得る。硫酸モルヒネは、剤形の経口投与時にマトリックスから放出され、それ故剤形から放出される。
【００７５】
本発明の文脈における用語「経口」は、剤形が経口で、すなわち、通常は無傷の剤形を飲み込むことによって投与されることを意味する。
【００７６】
本発明の文脈における用語「固体」は、剤形が、画定された有形の形状（錠剤またはカプセルなど）を有し、自由に流動する粉末または液体ではないことを意味する。
【００７７】
用語「錠剤」は、一層であり得るか、または複数の層もしくはコアが完全にまたは部分的にシェルによって覆われているコア－シェル構造を含有し得る固体の成形された剤形として本発明の目的のために定義される。コア及び／またはシェルは、活性薬剤を含有し得る。錠剤は、本明細書に記載される１つ以上のコーティングによって覆われている圧縮された延長放出マトリックス製剤から構成され得る。錠剤は、任意の形状を有し得、例えば、それは、好ましくは本明細書で以下に記載される円形、楕円形または長方形であり得る。好ましくは、本発明による錠剤は、一層の錠剤であり得る。それは任意に、例えば、本明細書で以下に記載されるコーティングでコーティングされ得る。
【００７８】
用語「カプレット」は、本質的に楕円形または長方形の形状（図８８ならびに８９（ｂ）及び（ｃ）参照）を有する錠剤あって、錠剤の長さ（ｌ）が錠剤の幅（ｗ）よりも大きいものを指すために本発明の目的のために定義される。対照的に、「円形錠剤」は、錠剤の長さ（ｌ）が錠剤の幅（ｗ）と等しく（図８９（ａ）参照）、錠剤の面の直径、または半径の２倍と同一である錠剤を指す。本明細書に記載の全ての錠剤形状において、長さ（ｌ）及び幅（ｗ）は、厚さ（ｔ）よりも大きい（図８９も参照）。
【００７９】
本発明の文脈における錠剤の「面」という用語は、錠剤の長さ（ｌ）及び幅（ｗ）によ

って画定される錠剤の側面または領域を指す（図８８及び８９参照）。別段特に示されない場合、錠剤の面の表面全体は、平面または平坦でない場合、通常はわずかに凸状である（図９１（ａ）参照）。錠剤の厚さは通常、中心で（円形錠剤の場合）または中心軸に沿って（カプレットの場合）最も大きい（図９１（ａ）参照）。本明細書で言及される剤形（及び特に実施例で例示される剤形）がカプレットである場合、それらの面全体は好ましくは、わずかに凸状である。

【００８０】

錠剤またはカプレットの文脈における用語「トローチ」は、図９０及び図９１（ｂ）に示されるような錠剤を指すために本発明の目的のために使用される。「トローチ」錠剤またはカプレットにおいて、中心でのまたは中心軸に沿う錠剤の厚さ（図９１（ｂ）において「t_2」として示される）は、中心または中心軸を囲む領域における錠剤またはカプレットの最大厚さ（図９１（ｂ）において「t_1」として示される）よりも小さい。すなわち、「トローチ」錠剤またはカプレットにおいて、錠剤またはカプレットの面の表面は、凸状及び凹状部分を有し、凹状部分は、錠剤またはカプレットの中心にまたは中心軸に沿って位置する。

【００８１】

本明細書で使用される用語「疑似胃液」または「ＳＧＦ」は、胃の状態を模倣するためにインビトロ溶解試験で利用される水溶液、例えば、酵素を有しない０．１ＮのＨＣｌの溶液を指す。本明細書で特に示されない場合、所定量、例えば４、１０、２０または４０体積％のエタノールがＳＧＦ中に含まれ得る（「エタノールを有するＳＧＦ」）。

【００８２】

用語「ＵＳＰ装置１（バスケット）」は、参照により本明細書に組み込まれる米国薬局方３９（２０１６）（特に節＜７１１＞Ｄｉｓｓｏｌｕｔｉｏｎを参照）に記載されている装置１（バスケット装置）を指す。さらに、本明細書における全ての参考文献は、参照により本明細書に同様に組み込まれる。用語「ＵＳＰ装置１（バスケット）におけるインビトロ溶解試験（Ｉｎ－ｖｉｔｒｏ　ｄｉｓｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｔｅｓｔ　ｉｎ　ａ　ＵＳＰ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ　１　（ｂａｓｋｅｔ））」は、米国薬局方３９（２０１６）に記載されている装置１（バスケット）を使用する各方法を指す。

【００８３】

しかしながら、本発明の目的のため、「ＵＳＰ装置１（バスケット）におけるインビトロ溶解試験」は、溶解試験中にバスケットの頂部またはシャフトの基部の固体裏面（図９２参照）にポリエチレンオキシド含有錠剤が付着することを低減または回避するために、バスケットの上側部分に（錠剤の上に）配置された保持スプリングをＵＳＰ装置１のバスケットに備えることによってわずかに改変した形態で使用される。例えば、不動態処理されたステンレス鋼３１６ばね（１．５ｃｍの外径及び２ｃｍの長さ）が使用され得る。

【００８４】

「平均インビトロ溶解速度」は、多数の（すなわち、少なくとも２つの）個々の測定に基づいて決定されたインビトロ溶解速度の平均を指す。

【００８５】

用語「ポリエチレンオキシド」（「ＰＥＯ」）は通常、当該技術分野で慣用のように測定される、好ましくは以下にさらに記載されるレオロジー的測定に基づいて測定される少なくとも２５，０００のおおよその分子量を有するものとして、好ましくは少なくとも１００，０００のおおよその分子量を有するものとして本発明の文脈において定義される。より低いおおよその分子量を有する組成物は通常、ポリエチレングリコールと称される。

【００８６】

本発明の目的のため、ポリエチレンオキシドのおおよその分子量は、レオロジー的測定に基づいて決定される。レオロジー的測定は、本明細書で以下に記載される。

【００８７】

ポリエチレンオキシドは、所定の分子量分布を有する多分散ポリマーである。そのため、本明細書に記載されるポリエチレンオキシドのおおよその分子量（レオロジー的測定に

基づいて決定される）は常に、平均分子量（すなわち、分子量の平均）である。

【００８８】

以下のポリエチレンオキシドグレードは、Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙから商品名ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）水溶性樹脂ＮＦで商用利用可能であり、一般に本発明における使用に好適である：

表ＰＥＯ　Ｉ：

【表１】

ＰＥＯグレード	おおよその分子量（本明細書で規定されるレオロジー的測定に基づく）
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－１０ＮＦ	１００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－８０ＮＦ	２００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－７５０ＮＦ	３００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－２０５ＮＦ	６００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－１１０５ＮＦ	９００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－１２Ｋ　ＮＦ	１，０００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－６０Ｋ　ＮＦ	２，０００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－３０１ＮＦ	４，０００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ凝固剤ＮＦ	５，０００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－３０３ＮＦ	７，０００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－３０８ＮＦ	８，０００，０００

【００８９】

本発明の固体経口延長放出薬学的剤形の調製において使用されるポリエチレンオキシド粒子のおおよその分子量（すなわち、延長放出マトリックス製剤の調製において硫酸モルヒネと組み合わされるポリエチレンオキシド粒子のおおよその分子量）、特に上に列挙されたＰＯＬＹＯＸ（登録商標）グレードのおおよその分子量は、以下のように、レオロジー的測定に基づいて決定される：

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して２５℃で５０ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液が３０～５０ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、１００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して２５℃で５０ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液が５５～９０ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、２００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して２５℃で１０ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液が６００～１，２００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、３００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２５℃で２ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液が４，５００～８，８００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、６００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２５℃で２ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液が８，８００～１７，６００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、９００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号

１を使用して２５℃で１０ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液が４００～８００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、１，０００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号３を使用して２５℃で１０ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液が２，０００～４，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、２，０００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、それが２，０００，０００のおおよその分子量を有すると定義されたポリエチレンオキシドについて規定された範囲（上記参照）を超えるが、４，０００，０００のおおよその分子量を有すると定義されたポリエチレンオキシドについて規定された範囲（下記参照）を下回る粘度を示す場合、３，０００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２５℃で２ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの１％（重量による）水溶液が１，６５０～５，５００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、４，０００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２５℃で２ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの１％（重量による）水溶液が５，５００～７，５００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、５，０００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２５℃で２ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの１％（重量による）水溶液が７，５００～１０，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、７，０００，０００のおおよその分子量を有するとみなされ；

－ポリエチレンオキシドは、ブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２５℃で２ｒｐｍで前記ポリエチレンオキシドの１％（重量による）水溶液が１０，０００～１５，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す場合、８，０００，０００のおおよその分子量を有するとみなされる。

【００９０】

本発明の目的のため、上記の定義に従って、レオロジー的測定に基づいて約６００，０００～約３，０００，０００の範囲内のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシドは、それ故、本明細書で上記で６００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシドに由来する粘度の最小値によってその下端で定義され、かつ４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシドについて上記で関連する粘度の最小値（それを除く）によってその上端で定義される範囲内の粘度を示すものとして定義される。約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量の範囲は、それ故、上記で定義された４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシドを除外する。

【００９１】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形中に存在するポリエチレンオキシドは、単一の（例えば、商用利用可能な）グレードのポリエチレンオキシド（例えば、ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）水溶性樹脂）を含むこと及び本発明による延長放出マトリックス製剤の調製においてそれを硫酸モルヒネと組み合わせることに起因し得る。

【００９２】

他の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形中に存在するポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドの２つ以上の（例えば、商用利用可能な）グレード（ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）水溶性樹脂）を含めること及び本発明による延長放出マトリックス製剤の調製においてそれを硫酸モルヒネと組み合わせることに起因し得る。

【００９３】

２つ以上のポリエチレンオキシドグレードは、「ブレンド」または「混合物」として本

発明の目的のために使用され得る。これらの用語は、本明細書でポリエチレンオキシドに関して使用される場合、交換可能であり、２つ以上のポリエチレンオキシド材料またはグレードの組み合わせを指す。

【００９４】

ポリエチレンオキシド「グレード」は、商用利用可能であり得、かつおおよその分子量またはおおよその分子量範囲が与えられている１つの種類または分類のポリエチレンオキシド材料または製品である。（商用利用可能な）ポリエチレンオキシドグレードの非限定的な例は、表ＰＥＯ　Ｉで上記で提供されている。

【００９５】

おおよその分子量は、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形中に存在するポリエチレンオキシドを特性化し得、及び／またはポリエチレンオキシド（粒子）を硫酸モルヒネと組み合わせることによって本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を調製するために使用されるポリエチレンオキシド（粒子）を特性化し得る。

【００９６】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形中に存在するポリエチレンオキシド（単一のグレードに由来するか２つ以上のグレードの組み合わせに由来するかにかかわらない）は、約６００，０００～約４，０００，０００；好ましくは約６００，０００～約３，０００，０００；より好ましくは約９００，０００～約２，０００，０００；より好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００、及び最も好ましくは約１，０００，０００または約２，０００，０００のおおよその分子量を有する。この場合では、剤形中に存在するポリエチレンオキシドの全体のおおよその分子量は、剤形中に存在するポリエチレンオキシドが剤形の調製中に使用される１つ以上の個々の（グレードの）ポリエチレンオキシドに起因するかどうかにかかわらず、これらの範囲内である。

【００９７】

所定の実施形態では、固体経口延長放出薬学的剤形の調製において、特に延長放出マトリックス製剤の調製において（本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を調製するためのプロセスの工程（ａ）による）、ポリエチレンオキシドは、硫酸モルヒネと組み合わされ得、使用されるポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約４，０００，０００；好ましくは約６００，０００～約３，０００，０００；より好ましくは約９００，０００～約２，０００，０００；より好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００、及び最も好ましくは約１，０００，０００または約２，０００，０００の全体のおおよその分子量を有する。

【００９８】

具体的には、固体経口延長放出薬学的剤形の調製において、特に延長放出マトリックス製剤の調製において（本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を調製するためのプロセスの工程（ａ）による）好ましくは、以下のポリエチレンオキシドグレードのうちの１つまたは２つ以上の任意の組み合わせが使用され得る：約９００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド、約１，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド、及び約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド（全て本明細書で定義されるレオロジー的測定に基づいて決定される）。

【００９９】

所定の実施形態では、好ましくは以下の材料のうちの１つ以上が、延長放出マトリックス製剤の調製においてポリエチレンオキシド粒子として使用される（これらのグレードの２つまたは全ての混合物、またはこれらのグレードのいずれかとここで特に列挙されていない他のポリエチレンオキシドとの混合物を含む）：

－ポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２ｒｐｍで２５℃で決定される場合、８，８００～１７，６００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度（９００，０００のおおよその分子量に相当する）を示す前記ポリエチレンオキシド；

－ポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度

計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、４００～８００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度（１，０００，０００のおおよその分子量に相当する）を示す前記ポリエチレンオキシド；

－ポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号３を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、２，０００～４，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度（２，０００，０００のおおよその分子量に相当する）を示す前記ポリエチレンオキシド。

【０１００】

具体的には、所定の実施形態では、以下の３つのグレードのうちの１つが、延長放出マトリックス製剤の調製において及びひいては本発明の固体経口延長放出剤形の調製においてポリエチレンオキシド（粒子）として単独で使用され得；または以下の３つのグレードの任意の２つまたは全てと互いとの、または以下の表に含まれない他のポリエチレンオキシドグレードとの混合物もしくはブレンドが使用され得る：

表ＰＥＯ　ＩＩ：

【表２】

ＰＥＯグレード	おおよその分子量（上記で示したようにレオロジー的測定に基づく）
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－１１０５　ＮＦ	９００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－１２Ｋ　ＮＦ	１，０００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－６０Ｋ　ＮＦ	２，０００，０００

【０１０１】

Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙから利用可能な全ての上記で列挙されたＰＯＬＹＯＸ（登録商標）水溶性樹脂は、本発明での使用に好適なポリエチレンオキシドグレードの例示であるが、本発明はこれらのグレードに限定されない。Ｓｕｍｉｔｏｍｏ　Ｓｅｉｋａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．，からＰＥＯ（登録商標）水溶性熱可塑性樹脂を含むがこれらに限定されない他の商用利用可能なポリエチレンオキシドグレードは、それらが本明細書で上記で説明したようにレオロジー的測定に基づいて決定されるおおよその分子量（またはおおよその分子量範囲）の定義を満たす限り、本発明の目的のために同様に使用され得る。同様に、ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）水溶性樹脂に関して上記で提供された同一の定義及び説明は、そのような他の（例えば、商用利用可能な）ポリエチレンオキシドグレードに準用する。

【０１０２】

上述したレオロジー的試験条件を使用してポリエチレンオキシド（単一のグレードまたはグレードの組み合わせ）について測定された粘度が、本明細書で特定のおおよその分子量を割り当てられていない本明細書で「定義されていない」粘度範囲内に入るという状況が生じ得る。例えば、ポリエチレンオキシドは、本明細書において（上記で特定された各試験条件下で）１，０００，０００のおおよその分子量に割り当てられた粘度範囲を超え、かつ、他方では、本明細書において（上記で規定された各試験条件下で）２，０００，０００のおおよその分子量に割り当てられた粘度範囲を下回る粘度を示す場合がある。本発明の目的のため、そのようなポリエチレンオキシドは、測定された粘度に最も近い粘度範囲に関連するおおよその分子量を有することが本明細書で定義される。誤解を回避するため、これは、３，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシドには適用されず、その理由は、そのようなポリエチレンオキシドは本明細書で上記で具体的に定義されているからである。

【０１０３】

所定の実施形態では、固体経口延長放出薬学的剤形を調製するために（具体的には、延長放出マトリックス製剤を調製するために工程（ａ）において）本発明の目的のために使用されるポリエチレンオキシドは、所定の定義された粒子サイズ分布を有する。それ故、本明細書に記載される工程（ａ）において延長放出マトリックス製剤を調製するために本発明に従って使用されるポリエチレンオキシドは、本明細書において「ポリエチレンオキシド粒子」と称される。本発明の目的のため、本発明で使用されるポリエチレンオキシド粒子の粒子サイズは、ふるい分けによって決定される。好ましい実施形態では、本発明の目的のために使用されるポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上、好ましくは約７０％以上、より好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９６％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過することを特徴とする。より好ましい実施形態では、ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上、好ましくは約７０％以上、より好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９６％以上が３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する。さらにより好ましい実施形態では、ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上、好ましくは約７０％以上、より好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９６％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する。本発明の文脈において、用語「シーブ」または「スクリーン」は、粒子サイズの決定に関して使用される場合、互換的に使用される。粒子サイズ（分布）を決定する目的のための本明細書で記述される全ての百分率は、重量％（重量による％）を指す。それ故、好ましくは、ポリエチレンオキシド粒子の約５０重量％以上、好ましくは約７０重量％以上、より好ましくは約９０重量％以上、最も好ましくは約９６重量％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する。

【０１０４】

薬学的使用に利用可能なＤｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　ＣｏｍｐａｎｙのＰＯＬＹＯＸ（登録商標）水溶性樹脂グレードは、ＮＦ（国民医薬品集（Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ））分類によって指定される。Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙは、通常グレードとして及び微粒子（ＦＰ）グレードとして利用可能な２つの粒子サイズのＮＦグレードを提供している。特に、以下のグレードがＦＰグレードとして利用可能である（本発明の所定の実施例でも使用される）：

表ＰＥＯ　ＩＩＩ：

【表３】

ＰＥＯグレード	おおよその分子量（上記で示されるレオロジー的測定に基づく）
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－１２Ｋ　ＦＰ，ＮＦ	１，００，０００
ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－６０Ｋ　ＦＰ，ＮＦ	２，０００，０００

【０１０５】

仕様によれば、これらのＦＰグレードのポリエチレンオキシド粒子の９６～１００％が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する。本発明の目的のため、好ましくは上記で特定された各ポリエチレンオキシドグレードのＦＰグレード（またはＦＰグレードの組み合わせ）が使用される。所定の実施形態では、１つ以上のＦＰグレード（複数可）及び１つ以上の通常ＮＦグレード（複数可）の組み合わせも使用され得る。好ましくは、組み合わされたポリエチレンオキシド材料全体が、本明細書で定義される粒子サイズに関する要件を満たす。

【０１０６】

上記から明らかなように、本明細書で使用される用語「粒子（複数可）」は、使用される任意の物質、好ましくはポリエチレンオキシドの「粒子」の種類に関して本発明を限定することは意図されていない。具体的には、用語「粒子」は、粒子が任意の特定の方法に

よって成形されていること及び／またはそれらが具体的な（定義された）形状を有することを意味することは意図されていない。むしろ、用語「粒子」は、本明細書で使用されるその最も一般的な意味で、通常は固体の形態、例えば、細粉もしくは粉末の形態、ペレット、顆粒もしくは粒の形態または任意の他の固体の形態の物質の任意の（小さな）部分を指す。通常、「粒子」は、任意のサイズを有し得るが、本発明では、所定の物質について、特にポリエチレンオキシドについて本明細書で記載されるように、特定の粒子サイズが、同様に本明細書で開示されるように、使用され得るか、または好ましい。それ故、ポリエチレンオキシドの文脈で具体的には、用語「粒子」は、上記で定義されているように、剤形の調製において使用される特定のサイズ（またはサイズ分布）の粒子を単に指すことができるように使用される。すなわち、本発明で使用されるポリエチレンオキシド材料は、商用利用可能な（すなわち、「粒子」をさらに成形することなく、及び商用利用可能なグレードが既に所望の粒子サイズ分布を有する場合は、さらなるふるい分けなどもすることなく商用利用可能な）グレードとして使用されるか、または使用され得る。それ故、延長放出マトリックス製剤及びひいては本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を調製するために本発明で使用されるポリエチレンオキシド粒子は好ましくは、（製造者によって既に添加されており、それ故使用される商用ポリエチレンオキシドグレード中に既に存在する少量の抗酸化剤、安定剤などは別として）ポリエチレンオキシド自体に加えて任意の他の物質を含有しない。好ましくは、本発明で使用されるポリエチレンオキシドは、上記に記載されているＦＰ（微粒子）グレードとして使用される。

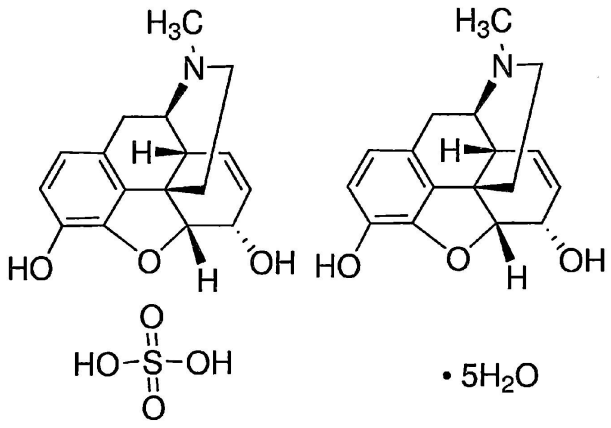
【０１０７】

それ故、本発明は、特別に成形された粒子（例えば、所定の賦形剤に加えて活性薬剤を含有する）が、例えば、制御放出賦形剤のマトリックス中に埋め込まれたいわゆる多粒子剤形を主に対象とするものではない（しかし、そのような多粒子剤形はまた通常、本開示から除外されない）ことは上記から明らかである。むしろ、本発明による固体経口延長放出薬学的剤形において、硫酸モルヒネは好ましくは（実質的に）均質にポリエチレンオキシド（及び本明細書で以下に説明される任意のさらなる薬学的に許容可能な賦形剤）中に分散しており、そのような（実質的に）均質な混合物は、延長放出マトリックス製剤を形成し、これは成形され（例えば、錠剤に圧縮され）、硬化されて本発明による固体経口延長放出薬学的剤形が形成される。

【０１０８】

本発明の目的のため、用語「硫酸モルヒネ」は、硫酸モルヒネの無水形態などの無溶媒形態、または水和形態などの溶媒和形態、ならびに前述のものの混合物のいずれかを指す。好ましくは、硫酸モルヒネは、水和形態、最も好ましくは７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量及び以下に示される$C_{34}H_{50}N_2O_{15}S$（または$C_{34}H_{40}N_2O_{10}S \times 5H_2O$；ＣＡＳ登録番号６２１１－１５－０）の化学式を有するモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（時に「硫酸モルヒネ（塩）五水和物」とも称される）の形態で本発明で使用される。

【化１】



【０１０９】
所定の実施形態では、本発明において、硫酸モルヒネの他の薬学的に許容可能な溶媒和物または水和物も使用され得る。しかしながら、別段規定されない限り、硫酸モルヒネまたはモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）が、具体的な量、比または（例えば、重量）百分率の文脈で本発明で言及されるときはいつでも、この量、比または百分率は、その調製中、すなわち、延長放出マトリックス製剤を調製するためにモルヒネヘミ（硫酸五水和物）をポリエチレンオキシドと組み合わせるときに、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の量に基づいて計算される。本発明の所定の実施形態では、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）の各量、比または百分率の代わりに、等モル（本明細書において「同等」と互換的に使用される）量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）以外の硫酸モルヒネの別の薬学的に許容可能な溶媒和物または水和物が使用され得る。

【０１１０】
上記を例示するため、本発明による所定の剤形中に、例えば、１０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）が含まれる場合、この量はおおよそ７．５ｍｇのモルヒネ（遊離塩基）に相当する。したがって、５、１５、３０、６０、１００または２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）が本発明による所定の剤形中に含まれる場合、これはそれぞれ遊離塩基のモルヒネのおおよそ３．７、１１、２２．５、４５、７５、及び１５０ｍｇに相当する。

【０１１１】
用語「乱用」は、所望の精神的または生理学的効果を達成するための薬物製品または物質の意図的な非治療的使用（１回でも）として本発明の目的のために定義される。

【０１１２】
用語「乱用抑止特性」または「不正改変抵抗特性」は、それらが乱用を完全に防止しない場合であっても、乱用を有意義に抑止することが示されているそれらの特性として本発明の目的のために定義される。薬学的剤形に関して、これらの用語は、そのような剤形が、例えば、剤形の破砕、噛み、切断、おろしもしくはすり潰し、一般的な溶媒（例えば、水、疑似生物学的媒体、アルコールまたは有機溶媒）を使用する剤形からのオピオイドの抽出、喫煙、注射器内への吸引及び注射、またはそれらの任意の組み合わせに対する抑止または抵抗性などの少なくともいくらかの物理的及び／または化学的障壁を提供することを意味する。剤形は、乱用に関連する高揚感を妨げるか、低減するか、または無効化するためのアゴニスト／アンタゴニストの組み合わせを含み得る。

【０１１３】
本明細書で使用される場合、用語「治療的に有効な」は、投与後に所望の治療結果を生み出すために必要な量の薬物または活性薬剤を指す。

【０１１４】
本明細書で使用される場合、用語「鎮痛的に有効な量」は、鎮痛を提供するのに十分な量の薬物または活性薬剤を指す。
【０１１５】
用語「疼痛」は、悪性及び非悪性由来の中程度から重度の急性及び／または慢性の疼痛、特に悪性及び非悪性由来の重度から最重度の急性及び慢性の疼痛を意味し、これには、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、及び内臓痛が含まれるがこれらに限定されない。例には、がん、リウマチ及び関節炎などの疾患に起因する重度の疼痛が含まれるがこれらに限定されない。さらなる例は、術後疼痛、群発頭痛、歯痛、手術痛、重度熱傷に起因する疼痛、第三度熱傷の疼痛、背痛、腰痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、中枢性疼痛、骨損傷痛、ならびに陣痛及び分娩中の疼痛である。
【０１１６】
用語「患者」は、病態について防止的または予防的に治療されているか、または治療されるべき病態と診断されている、治療の必要性を示唆する特定の症状または複数の症状の臨床兆候を示している哺乳動物などの対象、特にヒトを意味する。用語「対象」は、用語「患者」の定義を包含し、かつ、あらゆる点で、または特定の病態に関して全体的に正常である個体を除外しない。
【０１１７】
用語「患者の集団」、「対象の集団」、及び「健康な対象の集団」は、少なくとも２人の患者、対象、または健康な対象；好ましくは少なくとも６人の患者、対象または健康な対象；より好ましくは少なくとも１２人の患者、対象または健康な対象の平均薬物動態パラメータを指す。
【０１１８】
用語「バイオアベイラビリティ」は、薬物が剤形から吸収される関連的程度を意味する。バイオアベイラビリティはまた、ＡＵＣ（すなわち、血漿濃度／時間曲線下面積）によって反映される。
【０１１９】
用語「生物学的に同等な／生物学的同等性」は、モルヒネについてのC_{max}、AUC_t、及びAUC_{inf}の幾何平均値であって、比（試験／参考）について推定された９０％信頼区間（９０％ＣＩ）が８０．００％～１２５．００％、好ましくは９０．００％～１１０．００％の範囲内に入るものを提供する剤形を指すために本発明の目的のために定義される。
【０１２０】
生物学的同等性を決定するための参考製品は、１５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ、１００ｍｇ及び２００ｍｇの硫酸モルヒネの成分含量で利用可能な商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）である。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ及び１００ｍｇの剤形は、円形錠剤の形態で利用可能であり、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇの剤形は、カプレットの形態で利用可能である。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）剤形は、実施例において表ＶＩＩＩで示される組成物（２０１７年に米国で商用利用可能な製剤）を有する。同様の製品が他の国で異なる商標（例えば、英国ではＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎｕｓ（登録商標）を含む）で上市されている。
【０１２１】
本発明の所定の実施形態の目的のため、C_{max}値の文脈における用語「下側」及び「上側」は、C_{max}比値についての９０％信頼区間範囲を指す。
【０１２２】
用語「C_{max}」は、投薬間隔の間に観察されるモルヒネの最大血漿濃度を意味する。C_{max}の単位は、別段示されない限り、ｎｇ／ｍＬである。
【０１２３】
用語「C_{max}比」は、本発明による所定の試験剤形について決定されたC_{max}値の、対応する参考剤形について（同じインビボ薬物動態試験で）決定されたC_{max}値に対する

比を意味する。例えば、C_{max}比は、本発明による１００ｍｇの硫酸モルヒネ錠剤について決定されたC_{max}値を１００ｍｇの硫酸モルヒネのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤について同じインビボ薬物動態試験で決定されたC_{max}値で除することによって形成され得る。C_{max}比は、上記で説明されている生物学的同等性の指標である。

【０１２４】

用語「T_{max}」は、最大血漿濃度（C_{max}）までの時間を意味する。T_{max}の単位は、別段示されない限り、時間（本明細書においてｈまたはｈｒとも称される）である。C_{max}／T_{max}比は、投与とT_{max}との間の血漿濃度の増加の平均速度に相当する。

【０１２５】

「ＡＵＣ」（曲線下面積）値は、血漿薬物濃度対時間曲線の面積に相当する。ＡＵＣ値は、対象の血液循環中に吸収される活性薬剤の合計の量に比例し、よって、バイオアベイラビリティのための指標である。ＡＵＣ（AUC_t及びAUC_{inf}）の単位は、別段示されない限り、ｎｇ＊ｈ／ｍＬ（時に「ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ」とも称される）である。

【０１２６】

AUC_t値は、投与の時点から最後の測定可能な血漿薬物濃度までの血漿薬物濃度対時間曲線下面積に相当し、線形上昇／対数下降台形規則によって計算される。

【０１２７】

AUC_{inf}は、無限大まで外挿された血漿薬物濃度対時間曲線下面積であり、以下の式を使用して計算される：

$$AUC_{inf} = AUC_t + C_t \lambda_z$$

（式中、C_tは、最後の測定可能な血漿濃度であり、λ_zは、見かけの終末相速度定数である）。

【０１２８】

用語「AUC_t比」または「AUC_{inf}比」は、本発明による所定の試験剤形について決定されたAUC_tまたはAUC_{inf}値の、C_{max}比について上記で定義される同じ方法で対応する参考剤形についてそれぞれ（同じインビボ薬物動態試験で）決定されたAUC_tまたはAUC_{inf}値に対する比を意味する。AUC_t比及びAUC_{inf}比はまた、上記で説明されている生物学的同等性の指標である。

【０１２９】

$t_{1/2z}$（本明細書においてｔ１／２とも称される）は、見かけの血漿終末相半減期であり、一般的に$t_{1/2z} = (ln2) / \lambda_z$として決定される。$t_{1/2z}$の単位は、別段示されない限り、時間（本明細書においてｈまたはｈｒとも称される）である。

【０１３０】

ラグ時間t_{lag}（時間）は、最初の測定可能な血漿濃度値の直前の時点として推定される。

【０１３１】

本明細書で記述されるC_{max}、AUC_t、AUC_{inf}及びT_{max}の任意の薬物動態値は、本明細書で特に述べられない場合であっても、ヒト対象の集団への最初の投与後に得られる平均値である。

【０１３２】

本開示の目的のため、本明細書で開示される所定の製剤は、「用量比例的」であり得る。用量比例的製剤において、薬物動態パラメータ（例えば、AUC_t、AUC_{inf}及び／またはC_{max}値または値の範囲）は、ある投薬成分含量から別の投薬成分含量まで線状に増加し、それ故、本明細書に記載される剤形中に含まれる活性薬剤の量（ｍｇ）に対して比例的である。

【０１３３】

対象への薬物の投与の文脈における用語「定常状態投与」は、薬物の全体の摂取がその消失と動的平衡にあることを指す。

【０１３４】

用語「E_{max}」は、（「現時点」）薬物嗜好視覚的アナログスケール（ＶＡＳ）、また

は全体薬物嗜好（ＯＤＬ）ＶＡＳ、または再度薬物摂取（ＴＤＡ）ＶＡＳの最大効果またはピークスコアを意味する。

【０１３５】

用語「薬物嗜好ＶＡＳ」は、このように本明細書で使用され、すなわち、任意のより詳細な単位を伴わず、それは常に、実施例１７で定義されるように、「現時点」薬物嗜好ＶＡＳを指す。

【０１３６】

用語「E_{min}」は、薬物嗜好視覚的アナログスケール（ＶＡＳ）、または全体薬物嗜好（ＯＤＬ）ＶＡＳ、または再度薬物摂取（ＴＤＡ）ＶＡＳの最小効果を意味する。

【０１３７】

用語「ＩＱＲ」は、対照及び／またはプラセボと比較した薬物の特定の薬力学的パラメータ（例えば、平均E_{max}）間の四分位範囲またはメジアン差を意味する。

【０１３８】

用語「直接圧縮」は、錠剤または任意の他の圧縮成形された固体形態（例えば、本明細書に記載されるコア・シェル構造のコア及び／またはシェルなど）が、例えば、拡散ブレンド及び／または対流混合プロセス（例えば、Ｇｕｉｄａｎｃｅ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ，ＳＵＰＡＣ－ＩＲ／ＭＲ：Ｉｍｍｅｄｉａｔｅ Ｒｅｌｅａｓｅ ａｎｄ Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｓｏｌｉｄ Ｏｒａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ Ｅｑｕｉｐｍｅｎｔ Ａｄｄｅｎｄｕｍ）によって、及び成形された固体形態を得るために組成物を圧縮することによって、組成物を形成するために化合物を乾燥ブレンドする工程を含むプロセスによって製造される打錠プロセスを指すものとして本発明の目的のために定義される。例えば、本発明によれば、上記で定義される少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子は、組み合わされ、乾燥ブレンドされて組成物が形成され得、この組成物は次いで、例えば、直接圧縮によって成形されて延長放出マトリックス製剤が形成される。

【０１３９】

用語「硬化」は、剤形の調製中または調製後の所定の期間、高温（すなわち、加熱）を成形された延長放出マトリックス製剤、または錠剤に適用することを指す。

【０１４０】

成形された延長放出マトリックス製剤が高温に供される期間は、以下では、硬化時間と称される。成形された延長放出マトリックス製剤が供される温度または温度範囲は、以下では、硬化温度と称される。好ましくは、硬化温度は、標的温度または標的温度範囲である。硬化時間の測定のため、硬化工程の開始点及び終了点が定義される。本発明の目的のため、硬化工程の開始点は、硬化温度に達した時点と定義される。

【０１４１】

所定の実施形態では、硬化工程中の温度プロファイルは、硬化の開始点と終了点の間でプラトー様形態を示す。そのような実施形態では、硬化工程の終了点は、例えば、加熱を終結させるかまたは弱めることによって及び／またはその後の冷却工程を開始することによって加熱が停止されるか、または少なくとも弱められる場合、温度がその後、硬化温度未満に約１０℃超及び／またはポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満（例えば、約６２℃未満）に低下した時点と定義される。

【０１４２】

硬化温度に達し、それ故硬化工程が開始された場合、硬化工程の過程で硬化温度からの逸脱が生じ得る。そのような逸脱は、それらが約±１０℃、好ましくは約±６℃、より好ましくは約±３℃の値を超えない限り、許容される。例えば、少なくとも約７５℃の硬化温度が維持されるべき場合、測定される温度は、約８５℃、約８１℃、または約７８℃の値に一時的に上昇し得、測定される温度はまた、約６５℃、約６９℃または約７２℃の値に一時的に低下し得る。より大きな温度低下の場合及び／または温度がポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満に、例えば、約６２℃未満に低下した場合、硬化工程は中止され、すなわち、終了点に達する。硬化は、硬化温度に再び達することによって再開さ

れ得る。

【０１４３】

他の実施形態では、硬化工程中の温度プロファイルは、硬化の開始点と終了点の間で放物線または三角形の形態を示す。これは、開始点、すなわち、硬化温度に達した時点の後、温度はさらに、最高値に達し、次いで低下することを意味する。そのような実施形態では、硬化工程の終了点は、温度が硬化温度未満に低下した時点と定義される。

【０１４４】

硬化のために使用される機器（すなわち、硬化装置）に応じて、硬化装置内の異なる温度が測定されて硬化温度が特性化され得る。

【０１４５】

所定の実施形態では、硬化工程はオーブン内で行われ得る。そのような実施形態では、オーブン内の温度が測定される。硬化工程がオーブン内で行われる場合、硬化温度は、オーブンの標的内側温度と定義され、硬化工程の開始点は、オーブンの内側温度が硬化温度に達した時点と定義される。硬化工程の終了点は、（１）プラトー様温度プロファイルでは、加熱が停止されるか、または少なくとも弱められ、オーブン内の温度がその後、硬化温度未満に約１０℃超及び／またはポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満、例えば、約６２℃未満に低下した時点、または（２）放物線もしくは三角形の温度プロファイルでは、オーブン内の温度が硬化温度未満に低下した時点と定義される。

【０１４６】

所定の他の実施形態では、硬化は、空気流によって加熱され、かつ加熱された空気供給（入口）及び排出口を含む硬化装置、例えば、コーティングパンまたは流動床内で行われる。そのような硬化装置は、以下では、対流硬化装置と呼ばれる。そのような硬化装置では、入口空気の温度、すなわち、対流硬化装置に入る加熱された空気の温度及び／または排出空気の温度、すなわち、対流硬化装置を出る空気の温度を測定することが可能である。また、例えば、赤外温度測定機器（ＩＲガンなど）を使用することによってまたは硬化装置内で製剤の近くに置かれた温度プローブを使用して温度を測定することによって硬化工程の間に対流硬化装置内の製剤の温度を決定するか、または少なくとも推定することが可能である。硬化工程が対流硬化装置内で行われる場合、以下のように硬化温度が定義され得、硬化時間が測定され得る。

【０１４７】

一実施形態（方法１）では、硬化温度は、標的入口空気温度と定義され、硬化工程の開始点は、入口空気温度が硬化温度に達した時点と定義される。硬化工程の終了点は、（１）プラトー様温度プロファイルでは、加熱が停止されるか、または少なくとも弱められ、入口空気温度がその後、硬化温度未満に約１０℃超及び／またはポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満、例えば、約６２℃未満に低下した時点、または（２）放物線もしくは三角形の温度プロファイルでは、入口空気温度が硬化温度未満に低下した時点と定義される。

【０１４８】

別の実施形態（方法２）では、硬化温度は、標的排出空気温度と定義され、硬化工程の開始点は、排出空気温度が硬化温度に達した時点と定義される。硬化工程の終了点は、（１）プラトー様温度プロファイルでは、加熱が停止されるか、または少なくとも弱められ、排出空気温度がその後、硬化温度未満に約１０℃超及び／またはポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満、例えば、約６２℃未満に低下した時点、または（２）放物線もしくは三角形の温度プロファイルでは、排出空気温度が硬化温度未満に低下した時点と定義される。

【０１４９】

さらなる実施形態（方法３）では、硬化温度は、製剤の標的温度と定義され、硬化工程の開始点は、例えば、ＩＲガンによって測定され得る製剤の温度が硬化温度に達した時点と定義される。硬化工程の終了点は、（１）プラトー様温度プロファイルでは、加熱が停止されるか、または少なくとも弱められ、製剤の温度がその後、硬化温度未満に約１０℃

超及び／またはポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満、例えば、約６２℃未満に低下した時点、または（２）放物線もしくは三角形の温度プロファイルでは、製剤の温度が硬化温度未満に低下した時点と定義される。

【０１５０】

さらに別の実施形態（方法４）では、硬化温度は、硬化装置内で製剤の近くに置かれるワイヤ熱電対などの温度プローブを使用して測定される標的温度と定義され、硬化工程の終了点は、温度プローブを使用して測定される温度が硬化温度に達した時点と定義される。硬化工程の終了点は、（１）プラトー様温度プロファイルでは、加熱が停止されるか、または少なくとも弱められ、温度プローブを使用して測定される温度がその後、硬化温度未満に約１０℃超及び／またはポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満、例えば、約６２℃未満に低下した時点、または（２）放物線もしくは三角形の温度プロファイルでは、温度プローブを使用して測定される温度が硬化温度未満に低下した時点と定義される。

【０１５１】

硬化が対流硬化装置内で行われる場合、硬化時間は、上述した方法のいずれかによって測定され得る。好ましくは、本明細書における硬化時間は、硬化温度が標的排出空気温度と定義される上述した方法２によって決定される。

【０１５２】

所定の実施形態では、硬化温度は、標的温度範囲と定義され、例えば、硬化温度は、標的入口空気温度範囲または好ましくは標的排出空気温度範囲と定義される。そのような実施形態では、硬化工程の開始点は、標的温度範囲の下限に達した時点と定義され、硬化工程の終点は、加熱が停止されるか、または少なくとも弱められ、温度がその後、標的温度範囲の下限未満に約１０℃超及び／またはポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限未満、例えば、約６２℃未満に低下する時点と定義される。

【０１５３】

本発明による錠剤または他の剤形の平坦化の文脈で使用される用語「平坦化」及び関連用語は、錠剤が、例えば、錠剤の直径に対して実質的に垂直で、かつその厚さに実質的に一致する方向から適用される力に供されることを意味する。その力は、標的の平坦性／減少した厚さを達成するために必要な程度まで（別段明示的に述べられない限り）Ｃａｒｖｅｒ型ベンチプレスを用いて適用され得る。本発明の所定の実施形態によれば、平坦化は、錠剤を片に破壊する結果とならないが、端部の割れ及び亀裂が生じ得る。平坦性は、非平坦化錠剤の厚さを基準として、厚さ％で表される非平坦化錠剤の厚さと比較した平坦化錠剤の厚さの観点から表される。錠剤は別として、平坦化は、剤形の任意の形状に適用され得、形状が球状以外の場合にはその形状の最小の直径（すなわち、厚さ）に実質的に一致した方向から、及び形状が球状の場合には任意の方向から力が適用される。平坦化は次いで、初期形状が非球状である場合、非平坦化形状の厚さ／最小直径を基準として厚さ％で、または初期形状が球状である場合、非平坦化直径を基準として厚さ％で表される非平坦化形状の厚さ／最小直径と比較した平坦化形状の厚さ／最小直径の観点から表される。厚さは、厚さゲージ（例えば、デジタル厚さゲージまたはデジタルキャリパー）を使用して測定される。

【０１５４】

Ｓｃｈｌｅｕｎｉｇｅｒ装置を使用して参照により本明細書に組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９０，Ｃｈａｐｔｅｒ ８９ “Ｏｒａｌ Ｓｏｌｉｄ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ”，Ｐａｇｅｓ、１６３３－１６６５に記載される剤形の破壊強度試験（それは、試験される剤形の硬度に関する情報を提供するので、時に「硬度試験」とも称される）を行う場合、錠剤／剤形は、平行に配置された一対の平板間に配置され、錠剤の厚さに対して実質的に垂直でかつ直径に実質的に一致して力が適用されるように平板を用いてプレスされ、これによりその方向で直径を縮小する。本発明の文脈で実施される破壊強度の測定のために事前設定される力は、４３８Ｎ（４４．７Ｋｐ）である。減少した直径は、破壊強度試験

を行う前の錠剤／剤形の直径を基準として、直径％の観点から表され得る。装置によって示される破壊強度値は、測定の終了点で記録された力である。終了点は、錠剤／剤形が破壊した時点、または錠剤／剤形の別の物理的変化（屈曲、変形など）などの別の事象により測定が停止した時点であり得る。４３８Ｎ（４４．７Ｋｐ）の測定値の最大力に中断または停止を伴わずに達した場合、これは、錠剤がその力で破壊に対して抵抗性であることを意味する。単に変形するが、その力で破壊しなかった錠剤は、その力で破壊抵抗性であるとみなされる。

【０１５５】

本発明の目的のため、本明細書で使用される用語「破壊強度」は、それ故、本明細書で記載されるＳｃｈｌｅｕｎｉｇｅｒ装置を使用して測定される錠剤／剤形の硬度を指す。

【０１５６】

錠剤／剤形の強度を定量化するためのさらなる試験は、ＴＡ－ＸＴ２テクスチャー解析器（Ｔｅｘｔｕｒｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｃｏｒｐ．、１８ Ｆａｉｒｖｉｅｗ Ｒｏａｄ、Ｓｃａｒｓｄａｌｅ、ＮＹ１０５８３）などのテクスチャー解析器を使用する押し込み試験である。この方法では、錠剤／剤形は、わずかに凹状の表面を有するステンレス鋼スタンドの頂部に置かれ、その後、ＴＡ－８Ａ １／８インチの直径のステンレス鋼ボールプローブなどのテクスチャー解析器の降下プローブによって侵入する。測定を開始する前に、錠剤を、降下プローブが錠剤に軸方向に、すなわち、錠剤の中心に侵入するように、かつ降下プローブの力が直径に対して実質的に垂直にかつ錠剤の厚さに実質的に一致して適用されるように、プローブ下に直接整列させる。まず、テクスチャー解析器のプローブが、事前試験速度で錠剤試料に向かって動き始める。プローブが錠剤表面に接触し、誘発力の設定に達すると、プローブは試験速度でその動きを継続し、錠剤に侵入する。プローブの各々の侵入深さ（以下では、この測定の文脈で「距離」と称される）について、対応する力が測定され、データが収集される。プローブが所望の最大侵入深さに達すると、それは方向を変え、試験後速度で戻る一方で、さらにデータが収集され得る。「亀裂力」は本明細書において、対応する力／距離略図で到達する最初の極大値の力と定義され、例えば、テクスチャー解析器ソフトウェア「Ｔｅｘｔｕｒｅ Ｅｘｐｅｒｔ Ｅｘｃｅｅｄ，Ｖｅｒｓｉｏｎ ２．６４ Ｅｎｇｌｉｓｈ」を使用して計算される。いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、この時点で、錠剤／剤形へのいくらかの（内部の）構造的損傷が亀裂の形態で生じ得ると考えられる。しかしながら、本発明の所定の実施形態によるこのように亀裂した錠剤／剤形は、降下プローブに対する継続的な抵抗性によって証明されるように、粘着性のままであり得る。最初の極大値での対応する距離は本明細書において「亀裂までの侵入深さ」距離と称される。

【０１５７】

本発明の目的のため、本明細書で使用される用語「亀裂力」は、それ故、本明細書で記載されるテクスチャー解析器を使用する押し込み試験で測定される錠剤／剤形の強度を指す。

【０１５８】

錠剤／剤形の破砕に対する抵抗性は、欧州薬局方（ＥＰ，２．９．８ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ ｔｏ Ｃｒｕｓｈｉｎｇ ｏｆ Ｔａｂｌｅｔｓ）に従ってＩｎｓｔｒｏｎ機器を用いて決定される。この試験から得られた結果は、以下では、「破砕抵抗性」と称される。試験は次のように実施される：錠剤を、荷重が厚さに対して垂直で、かつ錠剤／剤形の直径と一致するように、下側圧縮プラテン上に置く。カプレットの場合、下側プラテン上でカプレットを垂直に保持するためにピンセットを使用する。上側プラテンを、それが錠剤／剤形の端のすぐ上となるように下げる；上側プラテンは、錠剤／剤形の端に接触しているべきではない。それ故、上側プラテンの位置の高さは、試験される錠剤／剤形の長さに調節しなければならない。事前試験速度を５ｍｍ／分及び１Ｎの最大力に設定する。次いで、上側プラテンを下げるためのクロスヘッド（上側プラテン）の試験速度を６０ｍｍ／分に設定し、上側の力の限度を５００Ｎ（５１Ｋｐ）に設定する。（カプレットの場合、カプレットが２つのプラテンの間の所定位置に保持されると、ピンセットが取り除かれ

得る）。試験の終了時（上側プラテンが再度上昇した後）に、錠剤／剤形を取り除く。
【０１５９】
本発明の目的のため、本明細書で使用される用語「破砕抵抗性」はそれ故、本明細書に記載されるＩｎｓｔｒｏｎ機器によって測定される錠剤／剤形の破砕に対する抵抗性を指す。
【０１６０】
本発明の所定の実施形態の目的のため、用語「％ＲＳＤ」は、相対標準偏差百分率を指す。用語「ＬＳ」は「最小二乗」を表す。
【０１６１】
「ミリリットル」は、本明細書において「ｍｌ」または「ｍＬ」と省略される。
【０１６２】
詳細な説明
その最も一般的な態様では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含む、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０１６３】
具体的には、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含む、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０１６４】
本発明はまた一般に、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができる、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０１６５】
本発明は具体的には、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、硬化した延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及び約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができる、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０１６６】
別の態様では、本発明は：

（ａ）少なくとも治療的有効量の硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること
によって得ることができる、延長放出マトリックス製剤を対象とする。

【０１６７】

本発明は具体的に：
（ａ）少なくとも治療的有効量の硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること
によって得ることができる延長放出マトリックス製剤であって、
工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用されるポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、延長放出マトリックス製剤を対象とする。

【０１６８】

活性薬剤（硫酸モルヒネ）
本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、硫酸モルヒネの形態のモルヒネを含有する。本発明によれば、硫酸モルヒネは、ポリエチレンオキシド（粒子）と組み合わされて組成物が形成され、これは次いで成形されて延長放出マトリックス製剤が形成される。延長放出マトリックス製剤は、その後、硬化され、任意にコーティングされて固体経口延長放出薬学的剤形が形成される。

【０１６９】

所定の実施形態では、硫酸モルヒネは、本明細書で上記で節「定義」において定義されるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で延長放出マトリックス製剤中に含まれる。

【０１７０】

所定の実施形態では、硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で延長放出マトリックス製剤の約２．５～約４０重量％、５～約４０重量％の量で、好ましくは約８～約３５重量％の量で、より好ましくは約１０～約２０重量％の量で、または約２５～約３５重量％の量で、または約１２～約３３重量％の量で延長放出マトリックス製剤中に含まれる。モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の代わりに、等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物も延長放出マトリックス製剤中に組み込まれ得る。

【０１７１】

所定の実施形態では、硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約２．５ｍｇ～約３００ｍｇの量で、好ましくは約５ｍｇ～約２５０ｍｇの量で、より好ましくは約１０ｍｇ～約２５０ｍｇの量で、より好ましくは約１５ｍｇ～約２００ｍｇの量で、特に約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約３０ｍｇ、約６０ｍｇ、約１００ｍｇもしくは約２００ｍｇの量で、または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で延長放出マトリックス製剤中に含まれる。

【０１７２】

所定の実施形態では、モルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、特に本明細書で使用される硫酸モルヒネは、マルバーン法（光散乱）によって測定される約５０μｍ～約７０μｍ、好ましくは約５５μｍ～約６５μｍ、または約２０μｍ～約４０μｍ、好ましくは約２５μｍ～約３５μｍ、または約８μｍ～約２０μｍ、好ましくは約１０μｍ～約１８μｍのＤ９０粒子サイズを有し得る。

【０１７３】

所定の実施形態では、本発明の剤形は、硫酸モルヒネと組み合わせて他の活性薬剤を含み得る。

【０１７４】

所定の実施形態では、本発明の剤形は、硫酸モルヒネに加えて、無機酸塩、例えば塩酸

塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など；有機酸塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩など；スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩など；アミノ酸塩、例えばアルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など、ならびに金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など；アルカリ土類金属、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など；有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩など（前述のものの任意の水和物または他の溶媒和物を含む）を含むがこれらに限定されない１つ以上の他の薬学的に許容可能な塩（複数可）を含み得る。本発明の原理は、モルヒネのこれらの他の薬学的に許容可能な塩のいずれかに同様に準用可能であると考えられる。

【０１７５】

所定の実施形態では、本発明の剤形は、硫酸モルヒネに加えて、１つ以上の他のオピオイドアゴニスト（複数可）を含み得る。硫酸モルヒネと組み合わせて本発明における剤形に有用なオピオイドアゴニストには、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、フェンタニル及び誘導体、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメサドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メサドン、メトポン、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメサドン、ナロルフィン、ナルブフェン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロポキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩、それらの水和物及び溶媒和物、前述のものの任意の混合物などが含まれるがこれらに限定されない。

【０１７６】

所定の実施形態では、本発明の剤形は、硫酸モルヒネに加えて、１つ以上のオピオイドアンタゴニスト（複数可）を含み得る。硫酸モルヒネまたは上述の他のオピオイドアゴニストと組み合わせて有用なオピオイドアンタゴニストには、ナロキソン、ナルトレキソン及びナルメフェン、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩及びそれらの水和物及び溶媒和物、及び前述のものの任意の混合物などが含まれるがこれらに限定されない。

【０１７７】

所定の実施形態では、本発明の剤形には、硫酸モルヒネに加えて、抗ヒスタミン剤（例えば、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン及びマレイン酸デキスクロルフェニラミン）、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、ナプロキセン、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、スリンダク、Ｃｏｘ－２阻害剤）及びアセトアミノフェン、制吐剤（例えば、メトクロプラミド、メチルナルトレキソン）、抗てんかん剤（例えば、フェニロイン、メプロブメート及びニトラゼパム）、血管拡張剤（例えば、ニフェジピン、パパベリン、ジルチアゼム及びニカルジピン）、鎮咳剤及び去痰剤（例えば、リン酸コデイン）、抗喘息剤（例えば、テオフィリン）、制酸剤、鎮痙剤（例えば、アトロピン、スコポラミン）、抗糖尿病剤（例えば、インスリン）、利尿剤（例えば、エタクリン酸、ベンドロフルチアジド）、抗低血圧剤（例えば、プロプラノロール、クロニジン）、降圧剤（例えば、クロニジン、メチルドパ）、気管支拡張剤（例えば、アルブテロール）、ステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、プレドニゾン）、抗生物質（例えば、テトラサイクリン）、抗痔剤、催眠剤、向精神剤、止瀉剤、粘液

溶解剤、鎮静剤、鬱血除去剤（例えば、プソイドエフェドリン）、下剤、ビタミン、刺激剤（フェニルプロパノールアミンなどの食欲抑制薬を含む）、バルビツール酸塩、ＣＮＳ抑制剤（例えば、ベンゾジアゼピン）及びカンナビノイドならびにそれらの薬学的に許容可能な塩及びそれらの水和物及び溶媒和物を含むがこれらに限定されない１つ以上の他の活性薬剤（複数可）が含まれ得る。

【０１７８】

ポリエチレンオキシド

本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、ポリエチレンオキシドを含む。ポリエチレンオキシドは、硫酸モルヒネと組み合わされて組成物を形成するポリエチレンオキシド粒子として剤形中に含まれ、組成物は次いで成形されて延長放出マトリックス製剤が形成される。延長放出マトリックス製剤は、その後、硬化され、任意にコーティングされて本発明の固体経口延長放出薬学的剤形が形成される。

【０１７９】

最終剤形中に存在するポリエチレンオキシド、及び延長放出マトリックス製剤中に含まれるポリエチレンオキシド粒子（すなわち、剤形の調製中に硫酸モルヒネと組み合わされるポリエチレンオキシド粒子）の両方は、所定のおおよその分子量を特徴とし得、または所定のおおよその分子量範囲内に入り得る。前記おおよその分子量は、本明細書において（節「定義」で）定義されるレオロジー的測定に基づいて決定され、定義される。

【０１８０】

所定の実施形態では、剤形中に存在するポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約４，０００，０００、好ましくは約６００，０００～約３，０００，０００、より好ましくは約９００，０００～約２，０００，０００、より好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００、及び最も好ましくは約１，０００，０００または約２，０００，０００のおおよその分子量を有する。剤形中に存在するポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドの単一の（例えば、商用利用可能な）グレードまたは２つ以上の（例えば、商用利用可能な）グレードの２つ以上の組み合わせに由来し得る。２つ以上の（例えば、商用利用可能な）ポリエチレンオキシドグレードに由来する場合、剤形中に存在するポリエチレンオキシド全体のおおよその分子量は、約６００，０００～約４，０００，０００、好ましくは約６００，０００～約３，０００，０００、より好ましくは約９００，０００～約２，０００，０００、より好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００、及び最も好ましくは約１，０００，０００または約２，０００，０００である。

【０１８１】

所定の実施形態では、延長放出マトリックス製剤中に含まれるポリエチレンオキシド（すなわち、剤形の調製中に硫酸モルヒネと組み合わされるポリエチレンオキシド粒子）は、約６００，０００～約４，０００，０００、好ましくは約６００，０００～約３，０００，０００、より好ましくは約９００，０００～約２，０００，０００、より好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００、及び最も好ましくは約１，０００，０００または約２，０００，０００のおおよその分子量を有する。延長放出マトリックス製剤中に含まれるポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドの単一の（例えば、商用利用可能な）グレードまたは２つ以上の（例えば、商用利用可能な）グレードの組み合わせ（例えば、ブレンドまたは混合物）を構成し得る。２つ以上の（例えば、商用利用可能な）ポリエチレンオキシドグレードが延長放出マトリックス製剤中に含まれる場合、含まれるポリエチレンオキシド全体のおおよその分子量は、好ましくは約６００，０００～約４，０００，０００、好ましくは約６００，０００～約３，０００，０００、より好ましくは約９００，０００～約２，０００，０００、より好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００、及び最も好ましくは約１，０００，０００または約２，０００，０００である。

【０１８２】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を調製する場合、以下のポリエチレンオキシドグレードのうちの１つ以上が工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子

（すなわち、延長放出マトリックス製剤を調製する場合に硫酸モルヒネと組み合わされるポリエチレンオキシド粒子）として使用される：
－約９００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２ｒｐｍで２５℃で決定される場合、８，８００～１７，６００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド；例えば、Ｄｏｗ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙから商用利用可能なグレードＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－１１０５ＮＦ；
－約１，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、４００～８００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド、例えば、Ｄｏｗ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙから商用利用可能なグレードＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－Ｎ－１２ＫＮＦ；
－約２，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号３を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、２，０００～４，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド、例えば、Ｄｏｗ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙから商用利用可能なグレードＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲ－Ｎ－６０ＫＮＦ。

【０１８３】
いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、ポリエチレンオキシドのおおよその分子量は、剤形中に組み込まれるポリエチレンオキシドの量（または硫酸モルヒネのポリエチレンオキシドに対する比）を含むがこれに限定されない他の要因と組み合わせて、剤形のインビトロ及びインビボ放出特性を決定すると考えられる。特に、比較的より低いおおよその分子量（約６００，０００～約３，０００，０００の範囲など）を有するポリエチレンオキシドを剤形中に組み込むことは、比較的より高いおおよその分子量（約４，０００，０００以上など）を有するポリエチレンオキシドを組み込むよりも、インビトロ及びインビボの両方で、硫酸モルヒネの比較的より速い放出を提供し得ると考えられる。

【０１８４】
所定の実施形態では、本明細書で定義される範囲内のおおよその分子量、具体的には約１，０００，０００または約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシドを硫酸モルヒネと組み合わせることによって調製される本発明による剤形は、同様に本明細書で定義される同じ成分含量の商用利用可能な参考錠剤ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（例えば、表ＶＩＩＩ及び「定義」の節参照）と本明細書で定義される生物学的同等である。

【０１８５】
所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、剤形中に存在するポリエチレンオキシドが延長放出マトリックス製剤中にその約５５～約９５重量％の量で、好ましくはその約６０～約９０重量％の量で、より好ましくはその約７８～約９０重量％の量でまたはその約６０～約７０重量％の量で、またはその約６４～約８７重量％の量で含まれることを特徴とする。特に好ましい実施形態では、約５５～約９０重量％のポリエチレンオキシド及び約５～約４０重量％の硫酸モルヒネが延長放出マトリックス製剤中に含まれる。さらにより好ましい実施形態では、約６４～約８７重量％のポリエチレンオキシド及び約１２～約３３重量％の硫酸モルヒネが延長放出マトリックス製剤中に含まれる。

【０１８６】
所定の実施形態では、約４～約８重量％の硫酸モルヒネ及び約９２～約９６重量％のポリエチレンオキシドが延長放出マトリックス製剤中に含まれる。この実施形態では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは、約５ｍｇの硫酸モルヒネを含有する。

【０１８７】
別の実施形態では、約６～約１０重量％の硫酸モルヒネ及び約８８～約９３重量％のポリエチレンオキシドが延長放出マトリックス製剤中に含まれる。この実施形態では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは、約１０ｍｇの硫酸モルヒネを含有する。
【０１８８】
別の実施形態では、約１０～約１５重量％の硫酸モルヒネ及び約８４～約９１重量％のポリエチレンオキシドが延長放出マトリックス製剤中に含まれる。この実施形態では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは、約１５ｍｇの硫酸モルヒネを含有する。
【０１８９】
別の実施形態では、約１５～約２０重量％の硫酸モルヒネ及び約７８～約８６重量％のポリエチレンオキシドが延長放出マトリックス製剤中に含まれる。この実施形態では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは、約３０または約６０ｍｇの硫酸モルヒネを含有する。
【０１９０】
別の実施形態では、約２７～約３６重量％の硫酸モルヒネ及び約６０～約７０重量％のポリエチレンオキシドが延長放出マトリックス製剤中に含まれる。この実施形態では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは、約１００または約２００ｍｇの硫酸モルヒネを含有する。
【０１９１】
上記の実施形態では、本発明の開示全体を通して、硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で示されたそれぞれの量で、またはそれぞれの等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で延長放出マトリックス製剤中に含まれる。
【０１９２】
所定の実施形態では、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシドは、延長放出マトリックス製剤中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の量及びポリエチレンオキシドの量を基準として計算される、約１：１００～約１：１、または約１：２５～約１：１、または約１：２０～約１：１．２５、または約１：１０～約１．１７の重量比で延長放出マトリックス製剤中に含まれる。
【０１９３】
所定の実施形態では、延長放出マトリックス製剤の調製において（すなわち、工程（ａ）において）使用され、含まれるポリエチレンオキシド粒子は、本明細書において（節「定義」において）定義される所定の粒子サイズ分布を有する。好ましくは、ポリエチレンオキシド粒子の微粒子（ＦＰ）グレードまたは微粒子及び通常グレードの任意の組み合わせが使用され得る。最も好ましくは、使用されるポリエチレンオキシド粒子（微粒子グレード（複数可）単独または通常グレード（複数可）及び微粒子グレード（複数可）の組み合わせ（複数可）にかかわらない）は、以下に規定される粒子サイズ分布を示す：
【０１９４】
所定の実施形態では、ポリエチレンオキシド粒子は、実質的に全ての粒子、または粒子の少なくとも一部が、上記で「定義」の節において定義される少なくとも２５メッシュ、好ましくは少なくとも３５メッシュ、より好ましくは少なくとも４５メッシュ、より好ましくは少なくとも５０メッシュ、最も好ましくは少なくとも６０メッシュシーブを通過することを特徴とする。
【０１９５】
所定の実施形態では、ポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上、好ましくは約７０％以上、より好ましくは約９０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過することを特徴とする。
【０１９６】
所定の実施形態では、ポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上、好ましくは約７０％以上、より好ましくは約９０％以上が３５メッシュ（０．

５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過することを特徴とする。
【０１９７】
所定の特定の実施形態では、ポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上、好ましくは約７０％以上、より好ましくは約９０％以上、最も好ましくは約９６％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする。
【０１９８】
粒子サイズ分布に関して本明細書で上記で列挙した全ての百分率は、重量％を指す。それ故、所定の実施形態では、延長放出マトリックス製剤中に含まれるポリエチレンオキシド粒子の最も好ましくは約９６重量％が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する。
【０１９９】
所定の実施形態では、延長放出マトリックス製剤の調製に好適なポリエチレンオキシド粒子は、Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　ＣｏｍｐａｎｙのＰＯＬＹＯＸ（登録商標）水溶性樹脂グレードであり、これは通常のグレードとして及び微粒子（ＦＰ）グレードとして、好ましくは微粒子グレードとして使用され得る。特定の実施形態では、ＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－１２Ｋ　ＦＰ，ＮＦ（本明細書で定義される１，０００，０００のおおよその分子量を有する）及びＰＯＬＹＯＸ（登録商標）ＷＳＲＮ－６０Ｋ　ＦＰ，ＮＦ（本明細書で定義される２，０００，０００のおおよその分子量を有する）が使用される。仕様によれば、これらのＦＰグレードのポリエチレンオキシド粒子の約９６～約１００％が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する。
【０２００】
所定の実施形態では、ポリエチレンオキシドの１つ以上の微粒子グレード（複数可）及び１つ以上の通常の粒子サイズのグレード（複数可）の組み合わせが、延長放出マトリックス製剤及びひいては本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を調製するために使用され得る。好ましくは、本発明で使用される組み合わされたポリエチレンオキシド材料全体の粒子サイズは、様々なメッシュシーブに関して上記で列挙された粒子サイズの範囲内に入る。最も好ましくは、延長放出マトリックス製剤の調製に使用される全てのポリエチレンオキシド粒子の９０％以上、最も好ましくは約９６％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する。
【０２０１】
いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、本発明の延長放出マトリックス製剤の調製において上記に定義したポリエチレンオキシド微粒子を使用することによって、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む得られる剤形は、同様のおおよその分子量の対応するポリエチレンオキシドの通常のサイズの粒子を使用する延長放出マトリックス組成物を含む同様の剤形と比較した場合に、例えば、本明細書において以下にさらに記載され、かつ実施例で例示される改善された破壊強度、改善された亀裂力及び／または改善された破砕抵抗性により表される改善された硬度を有すると考えられる。本発明の剤形はまた、本明細書で定義される商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の（同じ成分含量の）参考剤形と比較して、例えば、増大した破壊強度によって表される改善された硬度を有する（実施例７参照）。
【０２０２】
この場合でもいかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、延長放出マトリックス製剤の調製のため及びひいては本発明の剤形のために使用される比較的より低い分子量のポリエチレンオキシド（約６００，０００～約３，０００，０００の範囲または上記で特定された好ましい範囲（例えば、以下の表Ｉで特定される本発明による錠剤Ａ～Ｅ参照）のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシドなど）は、約４，０００，０００以上の比較的より高いおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド（例えば、以下の表ＩＩで特定される参考錠剤Ｆ、Ｇ及びＪまたは以下の表ＩＩＩで特定される参考錠剤Ｏ、Ｐ及びＱ参照）とは反対に、所定の状況では、硫酸モルヒネと組み合わせてその

ような比較的低い分子量のポリエチレンオキシドを含有する剤形の硬度または物理的強度を低下させ得るとさらに考えられる。この硬度低下効果は、本明細書で定義される粒子サイズ分布を有する前記おおよその分子量（範囲）のポリエチレンオキシド（複数可）を使用することによって、すなわち、各ポリエチレンオキシド（複数可）の微粒子グレード（複数可）を使用することによって対抗し得ることが見出された。本明細書で定義される粒子サイズ分布を有するポリエチレンオキシドグレードを使用することによって、最終剤形の硬度は、ポリエチレンオキシドのおおよその分子量が比較的低い、すなわち、上記で規定された範囲内であっても、改善され得る。

【０２０３】

商用利用可能な参考製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較して、それらの改善された硬度（例えば、本明細書で定義される改善された破壊強度、改善された亀裂力及び／または改善された破砕抵抗性によって表される）により、本発明の剤形、及び特に錠剤は、同じ強度のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較した場合、物理的操作（例えば、スプーン間の破砕によるまたは乳鉢及び乳棒または実施例に例示される他の道具の使用による、特に実施例１２参照）について低減された潜在性を示し、これは本発明による剤形の乱用の可能性の防止または低減に寄与する。

【０２０４】

ポリエチレンオキシドに加えて、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、アルキルセルロール、セルロースエーテル、アクリルポリマー、他のポリアルキレンオキシド、ポリカーボネート、脂肪族アルコール、ポリエチレングリコール、デンプン、ガムまたはこれらの任意の混合物を含むがこれらに限定されない、制御放出も提供し得る他の材料を含有し得る。

【０２０５】

他の賦形剤

本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、当業者に知られている１つ以上の薬学的に許容可能な添加剤または賦形剤を含有し得る。好適な添加剤または賦形剤には、滑沢剤、流動促進剤（当該技術分野では流動増進剤とも称される）、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、可塑剤、着色剤、香味剤、甘味剤、抗酸化剤（ブチル化ヒドロキシトルエンＢＨＴなど）、界面活性剤、希釈剤、安定剤、防腐剤、及び嫌悪剤（催吐剤、アンタゴニスト、刺激剤、例えば、鼻刺激剤、苦味剤など）が含まれるがこれらに限定されない。

【０２０６】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、延長放出マトリックス製剤の約０．１～約５重量％の量、好ましくは約０．５～約３重量％の量、より好ましくは延長放出マトリックス製剤の約０．７５～約２重量％の量で含まれ得る滑沢剤を含有し得る。所定の実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムであり得るか、またはそれを含み得る。滑沢剤（当該技術分野では時に「抗付着剤」とも称される）は、固体の圧縮された剤形が製造中にモールドまたはパンチに膜を形成し、付着する傾向を回避または低減し得る。

【０２０７】

他の好適な滑沢剤には、ベヘン酸グリセリル（Ｃｏｍｐｒｉｔｏｌ（商標）８８８）、他のステアリン酸金属塩（例えば、ステアリン酸カルシウム及びナトリウム）、ステアリン酸、水素化植物油（例えば、Ｓｔｅｒｏｔｅｘ（商標））、タルク、ワックス、例えば蜜蝋及びカルバナワックス、シリカ、ヒュームドシリカ、コロイド状シリカ、ステアリン酸カルシウム、長鎖脂肪アルコール、ホウ酸、安息香酸ナトリウム及び酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ＤＬ－ロイシン、ポリエチレングリコール（例えば、Ｃａｒｂｏｗａｘ（商標）４０００及びＣａｒｂｏｗａｘ（商標）６０００）、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム（Ｐｒｕｖ（商標））、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、鉱油、パラフィン、微結晶性セルロース、グリセリン、プロピレングリコールならびにそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【０２０８】
所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、流動促進剤（「流動増進剤」とも称される）を含有し得る。流動促進剤は、製造中に粉末の形態の製剤の流動特性を改善するために使用される。流動促進剤は、延長放出マトリックス製剤の約０．１～約２．５重量％の量、好ましくは本発明の延長放出マトリックス製剤の約０．４～約０．６重量％の量で含まれ得る。所定の実施形態では、流動促進剤は、二酸化ケイ素、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素であり得るか、またはそれを含み得る。例示的な流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素（ＣＡＲＢ－Ｏ－ＳＩＬ（登録商標））である。
【０２０９】
好ましくは、任意の添加剤または賦形剤（すなわち、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド以外の任意の成分）が本発明による固体経口延長放出薬学的剤形の調製において使用される場合、そのような添加剤もしくは賦形剤の各々は単独で、またはそのような添加剤もしくは賦形剤の全てが一緒に好ましく使用され、好ましくは５重量％未満、好ましくは３重量％未満、最も好ましくは２重量％未満で最終剤形中に存在する。
【０２１０】
特に、任意の可塑剤（複数可）、例えば、１つ以上のポロキサマー（複数可）または当該技術分野で知られている他の可塑剤（複数可）が剤形の調製において仮に使用される場合、それらは好ましくは、５重量％未満、好ましくは３重量％未満、より好ましくは２重量％未満で最終剤形中に使用され、存在する。最も好ましくは、本発明による固体経口延長放出薬学的剤形は、可塑剤を含まないか、または実質的に含まない。
【０２１１】
さらに、任意の種類の任意の界面活性剤（複数可）、例えば陰イオン性、陽イオン性または非イオン性界面活性剤（複数可）、具体的にはエチレンオキシド及びプロピレンオキシドの合成コポリマーを含むかまたはそれから作製される非イオン性界面活性剤（複数可）が剤形の調製において仮に使用される場合、そのような界面活性剤（複数可）は好ましくは、５重量％未満、好ましくは３重量％未満、より好ましくは２％未満、さらにより好ましくは１重量％未満で最終剤形中に使用され、存在する。最も好ましくは、本発明による固体経口延長放出薬学的剤形は、任意の界面活性剤を含まないか、または実質的に含まない。
【０２１２】
抗酸化剤は、必要な場合に少量で本発明による固体経口延長放出薬学的剤形中に存在し得る。１つの例示的な好適な抗酸化剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）である。ポリエチレンオキシドの商用グレードは、所定量のＢＨＴなどの抗酸化剤を既に含有し得る。追加の抗酸化剤は、剤形の調製中に添加され得、最終剤形の２重量％以下、好ましくは１重量％以下、より好ましくは０．５重量％以下の量で最終剤形中に存在し得る。最も好ましくは、本発明による固体経口延長放出薬学的剤形は、任意の追加の抗酸化剤を実質的に含まない。本発明による固体経口延長放出薬学的剤形を調製するために任意の結合剤、例えばポリ（ビニルピロリドン）または当該技術分野で知られている他の結合剤が使用される場合（すなわち、上述したポリエチレンオキシドに加えて）、そのような結合剤は好ましくは、７重量％未満、好ましくは５重量％未満、より好ましくは２．５重量％未満、さらにより好ましくは１重量％未満で最終剤形中に使用され、存在する。最も好ましくは、本発明による固体経口延長放出薬学的剤形は、そのような結合剤（ポリエチレンオキシド以外）を含まないか、または実質的に含まない。
【０２１３】
調製のプロセス
本発明はまた、別の態様では、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形を調製するプロセスであって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、

プロセスは、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（Ｃ）工程（ｂ）の延長放出製剤を硬化すること
を含む、プロセスを対象とする。
【０２１４】
本発明は具体的には、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形を調製するプロセスであって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
プロセスは、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること
を含み、
工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用されるポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、プロセスを対象とする。
【０２１５】
組成物の調製及び成形：
工程（ａ）では、硫酸モルヒネ（具体的には、本明細書で定義されるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の水和物もしくは溶媒和物形態）は、ポリエチレンオキシドと組み合わされる。ポリエチレンオキシドは、好ましくは本明細書で定義される所定の粒子サイズ分布を有する粒子の形態で使用される。所定の実施形態では、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシドは、例えば、成分がブレンド機に入れられている間に通過する７メッシュ、８メッシュ、１０メッシュ、１２メッシュ、または２０メッシュのスクリーンを有する遠心性移動装置などの移動装置を好ましくは備えるＩバーを有するまたは有しないＶブレンド機において乾燥混合または乾燥ブレンドされる。全ての成分は、同時にブレンド機に入れられ得る（成分が任意に事前混合されていてもよい場合）か、または次々に入れられ得る。所定の実施形態では、最適な混合を得るために、まず、ポリエチレンオキシドの所定の部分がブレンド機に入れられ得、次いで硫酸モルヒネの所定の部分または全て、続いてポリエチレンオキシドの別の部分、及びその他（必要な場合）が入れられ得る。成分は、十分な混合度が達成されるまで、約５～約６０分などの所定期間ブレンドされる。
【０２１６】
所定の実施形態では、上記で定義された流動促進剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）は、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド（及び任意に滑沢剤）の混合中または混合後に添加され得る。流動促進剤は、硫酸モルヒネ（の最初の部分）と同時に添加され得る。
【０２１７】
同様に、所定の実施形態では、上記で定義された滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）は、成分の凝集及び付着を避けるために、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド（及び任意に流動促進剤）の混合中または混合後に添加され得る。
【０２１８】
硫酸モルヒネ、ポリエチレンオキシド、任意に滑沢剤及び任意に流動促進剤の得られた組成物は次いで、混合の十分な程度が達成されるまで、約３０秒～約１０分などの所定の期間ブレンドされる。さらに、所定の実施形態では、上記で列挙された他の成分または賦形剤は、同じ手法で添加され得る。

【０２１９】
工程（ｂ）では、硫酸モルヒネ、ポリエチレンオキシド、滑沢剤、流動促進剤及び任意にさらなる成分の工程（ａ）の最終組成物は、成形されて延長放出マトリックス製剤が形成される。好ましくは、成形のために直接（すなわち、乾燥）圧縮工程が使用される。しかしながら、当該技術分野で知られている錠剤を製造するための任意の他のプロセスが同様に使用され得、これには、湿式造粒及びその後の圧縮、または３Ｄ印刷が含まれるがこれらに限定されない。所定の実施形態では、延長放出マトリックス製剤は、錠剤であり、その錠剤は好ましくは、所定の標的重量を有する。所定の実施形態では、本発明の成形された（未硬化かつ未コーティングの）延長放出マトリックス製剤の標的重量は、約５０ｍｇ～約７００ｍｇ、好ましくは約１００ｍｇ～約６５０ｍｇ、より好ましくは約１２５ｍｇ～約６３０ｍｇ；最も好ましくは約１２５ｍｇ、約１７５ｍｇ、約３３０ｍｇ、または約６００ｍｇである。錠剤は、以下にさらに記載されるように、異なる形状を有し得る。
【０２２０】
乾燥圧縮は、所定の圧縮力を適用する錠剤プレス（例えば、ロータリー錠剤プレス、Ｃａｒｖｅｒプレスなど）で達成され得る。圧縮力は好ましくは、約１ｋＮ～約２６ｋＮ、より好ましくは約２ｋＮ～約１４ｋＮであり得る。所定の特定の実施形態では、標的圧縮力は、約２ｋＮ、約４ｋＮ～約５ｋＮ、約７ｋＮ～約８ｋＮ、約９ｋＮ、約１０ｋＮ～約１１ｋＮ、約１２ｋＮ、または約１４ｋＮである。適用可能な圧縮力は、とりわけ、錠剤の総重量及びサイズに依存する。
【０２２１】
代替的な実施形態では、上記で列挙された硫酸モルヒネ、ポリエチレンオキシド及び賦形剤を含む組成物は、多粒子の形態であり得る。例えば、硫酸モルヒネは、ポリエチレンオキシドでコーティングされて粒子または多粒子が形成され得る。さらなる実態では、活性薬剤としての硫酸モルヒネは、不活性粒子またはビーズコア上にコーティングされて活性薬剤層が形成され得、ポリエチレンオキシドは、活性薬剤層上にコーティングされて延長放出層が形成されて多粒子が形成され得る。所定の実態では、不活性粒子またはビーズコアの代わりに、剤形のコアは、（別の）制御放出材料、嫌悪剤、別の活性薬剤、任意の他の賦形剤またはそれらの任意の組み合わせから形成され得る。硫酸モルヒネは、多粒子の層の任意の１つ以上の中に存在し得る。
【０２２２】
さらなる代替的な実施形態では、延長放出マトリックス組成物及びひいては本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、押出物の形態であり得る。
【０２２３】
硬化：
本発明のプロセスの工程（ｃ）に含まれる（本発明のプロセスの工程（ｂ）の）成形された延長放出製剤の硬化は、増大した硬度を固体経口延長放出薬学的剤形に提供する。硬度は、例えば、本明細書に記載される破壊強度、亀裂力及び／または破砕抵抗性を用いて表され得る。硬化時間及び温度は、本明細書に開示される物理的操作（及びそれ故乱用抑止潜在性）に対する抵抗性を達成するように選択される。当業者は、延長放出マトリックス製剤のサイズ／寸法及び重量が物理的操作に対する前記抵抗性を達成するのに必要とされる硬化時間及び温度を決定し得ることを知っている。いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、大きな錠剤などの大きな延長放出マトリックス製剤の場合、より小さなサイズを有する対応する延長放出マトリックス製剤（すなわち、より小さな錠剤）の場合よりも製剤の内部に熱を導くために長い硬化時間が必要であると考えられる。より高い温度は、熱伝導率を上昇させ、これにより物理的操作に対する所望の硬度／抵抗性を達成するために必要とされる硬化時間を減少させる。物理的操作に対する所定の所望の抵抗性を達成するために必要とされる硬化時間及び温度に影響を及ぼす他の要因は、剤形中に含まれる硫酸モルヒネの量（より多い量の硫酸モルヒネはまた、より長い硬化時間及び／またはより高い温度を必要とすると考えられる）、及びポリエチレンオキシドの粒子サイズである。

【０２２４】
工程（ｃ）における延長放出マトリックス製剤の硬化が少なくとも硬化工程を含み、延長放出マトリックス製剤が所定の期間、所定の高温（または高温範囲）に供されるそれらの実施形態では、この期間は、以下では、硬化時間と称され、この高温（または高温範囲）は、以下では、硬化温度と称される。硬化時間の測定のため、硬化工程の開始点及び終了点は、本明細書で（節「定義」で）定義されているように決定される。
【０２２５】
所定の実施形態では、工程（ｃ）における延長放出マトリックス製剤の硬化は、延長放出マトリックス製剤中のポリエチレンオキシドが少なくとも部分的に溶融する硬化工程を少なくとも含む。例えば、延長放出マトリックス製剤中のポリエチレンオキシドの少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７５％または少なくとも約９０％が溶融する。好ましい実施形態では、ポリエチレンオキシドの約１００％が溶融する。
【０２２６】
所定の実施形態では、硬化温度は、少なくとも延長放出マトリックス製剤中に存在するポリエチレンオキシドの軟化温度と同じ高さである。好ましくは、硬化温度は、少なくともポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の下限と同じ高さまたは少なくとも約６２℃、好ましくは少なくとも約６８℃である。より好ましくは、硬化温度は、ポリエチレンオキシドの軟化温度範囲以内またはそれよりも高いか、または少なくとも約７０℃である。さらにより好ましくは、硬化温度は、少なくともポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の上限と同じ高さまたは少なくとも約７２℃である。代替的な実施形態では、硬化温度は、ポリエチレンオキシドの軟化温度範囲の上限よりも高く、例えば、硬化温度は、少なくとも約７５℃または少なくとも約８０℃である。いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、少なくともポリエチレンオキシドの軟化温度と同じ高さの温度での硬化は、ポリエチレンオキシド粒子が互いに接着するか、または融合することさえも引き起こすと考えられる。
【０２２７】
所定の実施形態では、硬化温度は、少なくとも約６０℃、好ましくは少なくとも約６５℃、より好ましくは少なくとも約７０℃、最も好ましくは少なくとも約７２℃、または少なくとも約７５℃である。所定の実施形態では、硬化温度は、約９０℃未満、好ましくは約８５℃未満、より好ましくは約８０℃未満、最も好ましくは約７８℃未満である。具体的には、所定の実施形態では、硬化温度は、約６５℃～約８５℃、好ましくは約７０℃～約８０℃、より好ましくは約７２℃～約７８℃、最も好ましくは約７２℃または約７５℃であり得る。
【０２２８】
所定の実施形態では、硬化温度期間は、少なくとも約１５分、好ましくは少なくとも約２０分、より好ましくは少なくとも約２５分、最も好ましくは少なくとも約３０分である。所定の実施形態では、硬化温度期間は、約２時間未満、好ましくは約１．５時間未満、より好ましくは約１時間未満、最も好ましくは約５０分未満である。具体的には、所定の実施形態では、硬化温度期間は、約１５分～約２時間、好ましくは約２０分～約７５分、より好ましくは約３０分～約１時間、最も好ましくは約３０分～約４５分である。具体的には、硬化期間は、所定の実施形態では、約３０分または約４５分であり得る。
【０２２９】
所定の特定の実施形態では、成形された延長放出マトリックス製剤は、工程（ｃ）において、約１５分～約２時間の期間約６５℃～約８５℃の硬化温度に、好ましくは約２０分～約１時間の期間約７０℃～約８０℃の硬化温度に、より好ましくは約２０分～約６０分の期間約７２℃～約７８℃の硬化温度に、または少なくとも４０分間約７４℃～約７８℃に供される。
【０２３０】
成形された延長放出マトリックス製剤の硬化は、延長放出マトリックス製剤を所望の期

間所望の硬化温度に加熱するのに好適な任意の容器または入れ物において実施され得る。所定の実施形態では、硬化は、未硬化の錠剤のさらなる加熱を確保するために、回転錠剤床においてコーティングパン内で実施され得る。具体的には、そのような実施形態では、回転錠剤床は、本明細書で（節「定義」で）定義される標的消費温度が達成されるまで加熱され、所望の硬化期間、標的排出温度で硬化が継続される。硬化の終了時に、錠剤は冷却され、任意にコーティングされ、次いで包装される。

【０２３１】

いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、成形された延長放出マトリックス製剤を規定の硬化期間、特定の硬化温度（範囲）で硬化することは、破壊強度、亀裂力及び／または破砕抵抗性の所定の値によって、ならびに本明細書で以下に及び実施例に記載される物理的操作に対する所定の所望の抵抗性によって表されるように、最終固体経口延長放出薬学的剤形の所望の硬度の達成に寄与すると考えられる。

【０２３２】

コーティング

所定の実施形態では、固体経口延長放出薬学的剤形はさらに、硬化した延長放出マトリックス製剤を１つ以上のコーティングでコーティングすることによって得ることができる。すなわち、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、１つ以上のフィルムコーティング（複数可）などの１つ以上のコーティングを含有し得る。所定の実施形態では、コーティングは、延長放出マトリックス製剤が硬化した後に剤形に適用され得る。コーティングはまた、硬化前に延長放出マトリックス製剤に適用され得る。所定の実施形態では、圧縮された延長放出マトリックス製剤の錠剤が硬化プロセス中に互いに粘着または接着する傾向を防止または低減するために、所定量のコーティング（「副次的コーティング」、「事前コーティング」または「初期コーティング」と称される）が硬化前に延長放出マトリックス製剤に適用され得る。そのような初期コーティングは、約０．５％～１．５％の圧縮された延長放出マトリックス製剤の重量増加をもたらし得る。硬化が完了した後、残りの量のコーティングが適用され得る。

【０２３３】

所定の実施形態では、固体経口延長放出薬学的剤形のコーティングは、固体経口延長放出薬学的剤形全体の約５重量％以下、好ましくは約１％～約４．５重量％、より好ましくは約２％～約４重量％を構成する。

【０２３４】

所定の実施形態では、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、顔料、またはそれらの２つ以上の任意の混合物を含む。その目的のために好適なコーティングは、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティングなどの化粧用フィルムコーティングである。

【０２３５】

コーティングは、剤形を色分けする、及び／または剤形の保存安定性を増大させる（保管可能期間を増大させる）機能を有し得る。また、コーティングは、剤形を飲み込むのをより容易にする機能を有し得る。

【０２３６】

剤形の形状

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態である。好ましくは、錠剤の長さは、錠剤の幅及び厚さよりも大きく、錠剤の厚さは、錠剤の幅以下である。そのような錠剤はまた、本明細書において「カプレット」と称される。好ましくは、その長さは、錠剤の幅及び／または厚さの少なくとも約１．５倍であり、幅は、錠剤の厚さの少なくとも２倍である。より好ましくは、錠剤の長さは、錠剤の幅の少なくとも約２倍、より好ましくは少なくとも約３倍であり、錠剤の厚さの約４倍である。錠剤の寸法長さ（ｌ）、幅（ｗ）及び厚さ（ｔ）は、図８９（ａ）、（ｂ）及び（ｃ）において様々な錠剤形状について例示されている。

【０２３７】

所定の実施形態では、固体経口延長放出薬学的剤形は、図８８に例示的に示されるように（限定されない）、円形、長方形または楕円形の錠剤の形態である。これらの形状の任意の錠剤は、いわゆる錠剤の「面」を有するものと定義され、その面は、図８８及び８９にも例示されるように、錠剤の長さ及び幅によって画定される。

【０２３８】

所定の実施形態では、錠剤の面の一方または両方の表面は、凸状であるか、または凸状部分を有し；または錠剤の面の一方または両方の表面は、凸状及び凹状部分を有する。

【０２３９】

所定の実施形態では、固体経口延長放出薬学的剤形は、凸状及び凹状部分を有する錠剤の形態であり、カプレットの場合、凹状部分は、錠剤の幅の半分によって画定される錠剤の中心軸に沿って延びている。円形錠剤の場合、凹状部分は、錠剤の中心にある。円形錠剤及びカプレットにおける凹状部分は、凸状部分によって囲われている。例示目的のため、図９０（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）を参照されたい。錠剤の幅の半分によって画定される錠剤の中心軸に沿って延びる凹状部分を有するすぐ上に記載したカプレットは、本明細書で「トローチ」または「トローチカプレット」とも称される。そのようなトローチ錠剤またはカプレットでは、図９１（ｂ）に示されるように、凹状部分における錠剤の最小厚さ（t_2）は、凸状部分における錠剤の厚さ（t_1）よりも小さい。しかしながら、好ましくは、凹状部分における厚さ（t_2）は、錠剤の最大厚さ、すなわち、凸状部分における最大厚さ（t_1）の０．２５倍以上である。

【０２４０】

いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、剤形の形状は、インビトロ及びインビボ放出プロファイル、すなわち、インビトロ溶解プロファイル及び本明細書で定義されるバイオアベイラビリティの定義に寄与すると考えられる。この場合もまた、いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、「トローチカプレット」形状における錠剤のより大きな全体表面のため、この錠剤は、通常のカプレット形状の錠剤（すなわち、その面の表面上に凹状部分を有しないもの）よりも速い硫酸モルヒネの放出を提供すると考えられる。すぐ上で述べた通常のカプレットは今度は、通常の円形錠剤（この場合もまた、その表面上に凹状部分を有しない）よりも速い硫酸モルヒネの放出を提供する。実施例２、表２．８を参照されたい。

【０２４１】

本発明の所定の実施形態では、固体経口延長放出剤形の好ましい形状は、カプレットである。本発明の他の実施形態では、固体経口延長放出剤形の好ましい形状は、トローチカプレットである。一方、商用利用可能な参考製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は、１５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ及び１００ｍｇの成分含量の場合は円形錠剤であり、２００ｍｇの成分含量の場合はカプレットである。

【０２４２】

好ましい剤形

本発明による好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

延長放出マトリックス製剤は、少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び

（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること

によって得ることができ；

工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用されるポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する。

【０２４３】
本発明によるさらに好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
延長放出マトリックス製剤は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ；
工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とし；工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用されるポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する。
【０２４４】
本発明による特に好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
延長放出マトリックス製剤の約１２重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約８７重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。
【０２４５】
この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：
約１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約１０９ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
約１ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。
【０２４６】
具体的には、この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を、好ましくはそれを約７０℃～約７８℃の温度に約２０分～約６０分の期間供することによって硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする。
【０２４７】
この好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約１３０ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約１２５ｍｇの重量）を有し、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５

００Ｎの破砕抵抗性を有し、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状表面を有する。さらに、この好ましい剤形は好ましくは、延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み得、フィルムコーティングは、剤形全体の約４重量％を構成する。

【０２４８】

本発明によるこの好ましい１５ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表Ｉにおいて錠剤Ａによって例示される。

【０２４９】

本発明による別の特に好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：

延長放出マトリックス製剤の約１７重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；

延長放出マトリックス製剤の約８２重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び

延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム

を組み合わせることによって得ることができる。

【０２５０】

この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：

約３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；

約１４３ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び

約２ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム

を組み合わせることによって得ることができる。

【０２５１】

具体的には、この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は：

（ａ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び

（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を、好ましくはそれを約７０℃～約７８℃の温度に約２０分～約６０分の期間供することによって硬化すること

によって得ることができ、

工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする。

【０２５２】

この好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約１８２ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約１７５ｍｇの重量）を有し、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状表面を有する。さらに、この好ましい剤形は好ましくは、延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み得、フィルムコーティングは、剤形全体の約４重量％を構成する。

【０２５３】

本発明によるこの好ましい３０ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表Ｉにおいて錠剤Ｂによって例示される。

【０２５４】

本発明による別の特に好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態の固体経口

延長放出薬学的剤形であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
延長放出マトリックス製剤の約１８重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約８１重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【０２５５】
この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：
約６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約２６７ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
約３ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【０２５６】
具体的には、この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を、好ましくはそれを約７０℃～約７８℃の温度に約２０分～約６０分の期間供することによって硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする。

【０２５７】
この好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約３４３ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約３３０ｍｇの重量）を有し、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状及び凹状部分を有し、凹状部分は、錠剤の幅の半分によって画定される錠剤の中心軸に沿って延びている。さらに、この好ましい剤形は好ましくは、延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み得、フィルムコーティングは、剤形全体の約４重量％を構成する。

【０２５８】
本発明によるこの好ましい６０ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表Ｉにおいて錠剤Ｃによって例示される。

【０２５９】
本発明による別の特に好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
延長放出マトリックス製剤の約３０重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約６８重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸

化ケイ素、及び
延長マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。
【０２６０】
この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：
約１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約２２４ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
約１．５ｍｇの流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素、及び
約４ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。
【０２６１】
具体的には、この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を、好ましくはそれを約７４℃～約７８℃の温度に少なくとも約４０分の期間供することによって硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする。
【０２６２】
この好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約３４３ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約３３０ｍｇの重量）を有し、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状及び凹状部分を有し、凹状部分は、錠剤の幅の半分によって画定される錠剤の中心軸に沿って延びている。さらに、この好ましい剤形は好ましくは、延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み得、フィルムコーティングは、剤形全体の約４重量％を構成する。
【０２６３】
本発明によるこの好ましい１００ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表Ｉにおいて錠剤Ｄによって例示される。
【０２６４】
本発明による別の特に好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
延長放出マトリックス製剤の約３３重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約６５重量％の約１，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素、及び
延長放出マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。
【０２６５】

この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：
約２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約３８８ｍｇの約１，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
約３ｍｇの流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素、及び
約９ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【０２６６】

具体的には、この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を、好ましくはそれを約７４℃～約７８℃の温度に少なくとも約４０分の期間供することによって硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする。

【０２６７】

この好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約６２４ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約６００ｍｇの重量）を有し、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状表面を有する。さらに、この好ましい剤形は好ましくは、延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み得、フィルムコーティングは、剤形全体の約４重量％を構成する。

【０２６８】

本発明によるこの好ましい２００ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表Ｉにおいて錠剤Ｅによって例示される。

【０２６９】

本発明による別の特に好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
延長放出マトリックス製剤の約５～７重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約９３～９５重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに
延長放出マトリックス製剤の最大で約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。

【０２７０】

この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：
約５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約１１８～１１９ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに

約１～２ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができ得る。
【０２７１】
この好ましい５ｍｇの硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約１３０ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約１２５ｍｇの重量）を有し、円形、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状表面を有する。本発明によるこの好ましい５ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表ＩＸにおいて錠剤ＡＫによって例示される。
【０２７２】
別の好ましい剤形の調製では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：
約５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約９４～９５ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに
最大で１ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができ得る。
【０２７３】
この好ましい５ｍｇの硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約１０５ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約１００ｍｇの重量）を有し、円形、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状表面を有する。本発明によるこの好ましい５ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表ＩＸにおいて錠剤ＡＬによって例示される。
【０２７４】
本発明による別の特に好ましい固体経口延長放出薬学的剤形は、錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であり、剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、延長放出マトリックス製剤は：
延長放出マトリックス製剤の約８重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
延長放出マトリックス製剤の約９１～約９２重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに
延長放出マトリックス製剤の最大で約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる。
【０２７５】
この好ましい剤形では、延長放出マトリックス製剤は好ましくは：
約１０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約１１３～１１４ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに
最大で約１ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができ得る。
【０２７６】
そのような好ましい１０ｍｇの硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形は好ましくは、約１３０ｍｇの総重量（コーティングを含み；コーティングなしでは約１２５ｍｇの重量）を有し、円形、楕円形または長方形の錠剤の形態であり、錠剤の面は、凸状表面を有する。本発明による好ましい１０ｍｇの硫酸モルヒネの剤形は、実施例の表ＩＸにおい

て錠剤ＡＭ及びＡＮによって例示される。
【０２７７】
具体的には、上述した好ましい５及び１０ｍｇの硫酸モルヒネの剤形では、延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及びポリエチレンオキシド粒子を上記で規定した量で組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を、好ましくはそれを約７０℃～約７８℃の温度に約２０分～約６０分の期間供することによって硬化すること
によって得ることができ、
好ましくは工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする。
【０２７８】
好ましくは、本発明の上記で開示された好ましい剤形のいずれかは、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する米国で市販されている各商用製品ＭＳＣｏｎｔｉｎ（登録商標）（または別の国で異なる商品名で市販されている同様の製品）と生物学的に同等である。
【０２７９】
インビトロ溶解
本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７．０（±０．５）℃でインビトロ溶解試験に供された場合、所定のインビトロ溶解プロファイルを示す、実施例２参照。
【０２８０】
所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７．０（±０．５）℃でインビトロ溶解試験に供された場合、
０．５時間後に放出される約５％～約３５％；
１時間後に放出される約１８％～約５０％；
２時間後に放出される約２９％～約７０％；
３時間後に放出される約４０％～約８５％；
４時間後に放出される約４９％～約９５％；
６時間後に放出される約６５％超；
８時間後に放出される約７０％超；
９時間後に放出される約７５％超；及び／または
１２時間後に放出される約８５％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる溶解速度を提供する。
【０２８１】
所定の好ましい実施形態では、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７．０（±０．５）℃でインビトロ溶解試験に供された場合：
０．５時間後に放出される約１１％～約３１％；
１時間後に放出される約１８％～約４６％；
２時間後に放出される約３１％～約６５％；
３時間後に放出される約４３％～約６９％；
４時間後に放出される約５４％～約８７％；
６時間後に放出される約７０％～約９９％；
８時間後に放出される約８０％超；
９時間後に放出される約８５％超；及び／または

１２時間後に放出される約９０％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる溶解速度を提供する。
【０２８２】
所定のより好ましい実施形態では、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７．０（±０．５）℃でインビトロ溶解試験に供された場合：
０．５時間後に放出される約１３％～約２１％；
１時間後に放出される約２１％～約３４％；
２時間後に放出される約３４％～約５３％；
３時間後に放出される約４６％～約６７％；
４時間後に放出される約５７％～約８１％；
６時間後に放出される約７４％～約９８％；
８時間後に放出される約８９％超；
９時間後に放出される約８９％超；及び／または
１２時間後に放出される約９４％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる溶解速度を提供する。好ましい実施形態では、本明細書に記載される本発明の固体経口延長放出薬学的剤形のいずれかは、１～６時間、好ましくは１～４時間、最も好ましくは４時間後の期間において（この段落及び他の上記の段落のいずれかの）上記で定義されたインビトロ溶解速度を示す。
【０２８３】
特定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１８％～約２１％；
１時間後に放出される約２９％～約３３％；
２時間後に放出される約４８％～約５３％；
３時間後に放出される約６５％～約６９％；
４時間後に放出される約７７％～約８３％；
６時間後に放出される約９０％～約９７％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０２８４】
この実施形態では、剤形は好ましくは、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１９％～約２０％；
１時間後に放出される約３０％～約３２％；
２時間後に放出される約４９％～約５２％；
３時間後に放出される約６６％～約６８％；
４時間後に放出される約７８％～約８２％；及び／または
６時間後に放出される約９１％～約９５％
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する。
【０２８５】
最も好ましくは、この実施形態では、剤形は、剤形中に含まれる約１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫

酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含有する。
【０２８６】
別の特定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１４％～約１７％；
１時間後に放出される約２５％～約２８％；
２時間後に放出される約４１％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約７０％～約７５％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０２８７】
この実施形態では、剤形は好ましくは、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１５％～約１６％；
１時間後に放出される約２６％～約２７％；
２時間後に放出される約４２％～約４５％；
３時間後に放出される約５７％～約６０％；
４時間後に放出される約７１％～約７４％；及び／または
６時間後に放出される約８９％～約９１％
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する。
【０２８８】
最も好ましくは、この実施形態では、剤形は、剤形中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含有する。
【０２８９】
別の特定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１３％～約１６％；
１時間後に放出される約２２％～約２５％；
２時間後に放出される約３６％～約４１％；
３時間後に放出される約５０％～約５５％；
４時間後に放出される約６０％～約６８％；
６時間後に放出される約８０％～約８７％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０２９０】
この実施形態では、剤形は好ましくは、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒ

ｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１４％～約１５％；
１時間後に放出される約２３％～約２４％；
２時間後に放出される約３７％～約３９％；
３時間後に放出される約５２％～約５４％；
４時間後に放出される約６４％～約６６％；及び／または
６時間後に放出される約８２％～約８６％
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する。

【０２９１】

最も好ましくは、この実施形態では、剤形は、剤形中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含有する。

【０２９２】

別の特定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１５％～約１９％；
１時間後に放出される約２５％～約２９％；
２時間後に放出される約４０％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約６８％～約７３％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０２９３】

この実施形態では、剤形は好ましくは、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１６％～約１８％；
１時間後に放出される約２６％～約２８％；
２時間後に放出される約４１％～約４５％；
３時間後に放出される約５７％～約６０％；
４時間後に放出される約６９％～約７２％；及び／または
６時間後に放出される約８８％～約９１％
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する。

【０２９４】

最も好ましくは、この実施形態では、剤形は、剤形中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含有する。

【０２９５】

別の特定の実施形態では、本発明は、固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有し

ない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１０％～約１８％；
１時間後に放出される約１６％～約２５％；
２時間後に放出される約３０％～約４２％；
３時間後に放出される約４２％～約５３％；
４時間後に放出される約５２％～約６５％；
６時間後に放出される約７０％～約８５％；及び／または
９時間後に放出される約９７％超
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０２９６】
この実施形態では、剤形は好ましくは、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１１％～約１６％；
１時間後に放出される約１８％～約２５％；
２時間後に放出される約３１％～約４０％；
３時間後に放出される約４３％～約５０％；
４時間後に放出される約５４％～約６０％；及び／または
６時間後に放出される約７２％～約８０％
の剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する。

【０２９７】
最も好ましくは、この実施形態では、剤形は、剤形中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含有する。

【０２９８】
本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、剤形の包装（例えば、プラスチックのボトルまたは入れ物）中に含まれる酸素吸収剤パケットの存在下及び／または非存在下の両方で、室温または高温（４０℃など）で６０％または７５％の相対湿度で保存した場合に保存安定性であることが観察された。特に、本発明の剤形は、酸素吸収剤の非存在下で保存した場合、分解物形成の大幅な増加を示さない。それ故、本発明の剤形は、酸素吸収剤と一緒に包装されてもされなくてもよい。

【０２９９】
所定の実施形態では、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形は、２５℃及び６０％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度の約５％未満、好ましくは約２％未満の減少を示す。

【０３００】
所定の実施形態では、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形は、４０℃及び７５％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度の約５％未満、好ましくは約２％未満の減少を示す。

【０３０１】
所定の実施形態では、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形は、２５℃及び６０％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは

添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約５％未満、好ましくは約２％未満の硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度の増加を示す。

【０３０２】

所定の実施形態では、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形は、４０℃及び７５％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約１０％未満、好ましくは約５％未満の硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度の増加を示す。

【０３０３】

硫酸モルヒネの放出速度は、エタノールを有しないＳＧＦと比較して、エタノール性媒体中で、すなわち、４％、１０％、２０％及び４０％エタノールを有するＳＧＦ中で減少したことが観察された。放出の速度は、ＳＧＦに添加されるエタノールの量に関連する。様々な量のエタノールを含有するＳＧＦは、ビール、ワイン、混合飲料またはリキュールなどのアルコール性飲料が硫酸モルヒネ含有錠剤と共に同時投与された後の胃内の条件及び潜在的アルコール濃度を所定の程度模倣する。インビトロ溶解データによれば（本明細書の実施例１参照）、様々な濃度のエタノールの存在下で硫酸モルヒネのアルコール誘発用量ダンピングはない。アルコールを有するＳＧＦ中で初期（すなわち、０．５時間後及び／または１時間後）に放出される硫酸モルヒネの量は、アルコールを有しないＳＧＦ中での硫酸モルヒネの対応するインビトロ溶解速度から大きな程度に逸脱しないことがさらに観察された。

【０３０４】

具体的には、所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで４％、１０％、２０％または４０％エタノールを含む９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、０．５時間後に剤形から放出される硫酸モルヒネの量が、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後に剤形から放出される硫酸モルヒネの量から２０％ポイント以下、好ましくは１０％ポイント以下逸脱することを特徴とする硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する。

【０３０５】

より具体的には、所定の実施形態では、本発明の固体制御放出経口剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで４％、１０％、２０％または４０％エタノールを含む９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、０．５時間後及び１時間後に剤形から放出される硫酸モルヒネの量が、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後及び１時間後に剤形から放出される硫酸モルヒネの量から２０％ポイント以下、好ましくは１０％ポイント以下逸脱することを特徴とする硫酸モルヒネの溶解速度を提供する。

【０３０６】

熱的処理後に、本発明の（無傷の）剤形からの硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度は、所定の程度増大し得ることが観察された。熱的処理は、例えば、オーブン内で、少なくとも約９０℃（約３０～約４８０分間などの様々な曝露期間）かつ最大で約１９０℃、約２１０℃またはさらに約２３０℃と同じ高さの温度（約１０または約３０分などのより短い曝露期間）の高温（すなわち、上記で規定された硬化温度から区別され、かつそれより大幅に高い温度）で行われ得る。しかしながら、本発明の剤形の制御放出特性は、熱的処理を通して重大に影響を受けない。放出速度で観察される任意の変化は、本発明の剤形中に含まれるポリエチレンオキシドの物理的特性における変化の示唆であると考えられる。最後に、マイクロ波処理は、本発明の剤形のインビトロ溶解速度を重大に変化させないこと

が観察された。

【０３０７】

インビボ薬物動態

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形のバイオアベイラビリティは、剤形中に組み込まれる活性薬剤（硫酸モルヒネ）の量に対して用量比例的である。具体的には、所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、以下にさらに規定されるように、剤形中に含まれる硫酸モルヒネ（本明細書で定義される７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有するモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）の形態）の量に対して比例的であるＣ$_{max}$、ＡＵＣ$_{inf}$及びＡＵＣ$_{inf}$値を示す。

【０３０８】

具体的には、所定の実施形態では、投与後の本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬ、より好ましくは約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＣ$_{max}$を提供する。

【０３０９】

具体的には、所定の実施形態では、投与後の本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{t}$を提供する。

【０３１０】

具体的には、所定の実施形態では、投与後の本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{inf}$を提供する。

【０３１１】

好ましい実施形態では、硫酸モルヒネがモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約１５ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で延長放出マトリックス製剤中に含まれる本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、投与後に、約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬ、好ましくは約４ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネのＣ$_{max}$、約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約７０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣ$_{t}$、約３５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約７０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣ$_{inf}$、及び／または絶食状態において投与後約１～約４．５時間、好ましくは約１．５～約４時間、より好ましくは約２～約３．５時間のＴ$_{max}$または摂食状態において投与後約２～約６時間、好ましくは約３～約５時間のＴ$_{max}$を提供する。

【０３１２】

別の好ましい実施形態では、硫酸モルヒネがモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約３０ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で延長放出マトリックス製剤中に含まれる本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、投与後に、約８ｎｇ／ｍＬ～約１８ｎｇ／ｍＬ、好ましくは約９ｎｇ／ｍＬ～約１７ｎｇ／ｍＬのモルヒネのＣ$_{max}$、約９０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約１０５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１６５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣ$_{t}$、約１１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約２３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約１２０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約２１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣ$_{inf}$

、及び／または絶食状態において投与後約１～約６時間、好ましくは約１．５～約４．５時間、より好ましくは投与後約２～約４時間のT_{max}を提供する。

【０３１３】

別の好ましい実施形態では、硫酸モルヒネがモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約６０ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で延長放出マトリックス製剤中に含まれる本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、投与後に、約１４ｎｇ／ｍＬ～約３６ｎｇ／ｍＬ、好ましくは約１７ｎｇ／ｍＬ～約３０ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}、約１７５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３２５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約１９５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３０５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{t}、約１９０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約２１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３２０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}、及び／または絶食状態において投与後約１～約６時間のT_{max}、好ましくは投与後約２～約５時間のT_{max}を提供する。

【０３１４】

別の好ましい実施形態では、硫酸モルヒネがモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約１００ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で延長放出マトリックス製剤中に含まれる本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、絶食または摂食状態において、好ましくは絶食状態において、投与後に、約２６ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬ、好ましくは約３０ｎｇ／ｍＬ～約５０ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}、約３６０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約３９０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{t}、約３７０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約３９５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６２０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する。これらの実施形態では、T_{max}は、絶食状態において投与後約０．５～約５時間、好ましくは約３～約５時間、より好ましくは約２～約４．５時間及び／または摂食状態において投与後約２～約８時間、好ましくは約４～約７時間、より好ましくは約３～約６時間である。

【０３１５】

別の好ましい実施形態では、硫酸モルヒネがモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約２００ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で延長放出マトリックス製剤中に含まれる本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、絶食または摂食状態において、好ましくは絶食状態において、投与後に、約５２ｎｇ／ｍＬ～約１２０ｎｇ／ｍＬ、好ましくは約６０ｎｇ／ｍＬ～約１０５ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}、約７００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１３５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約８００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１２５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{t}、約７５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１４００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約８５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１３００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する。これらの実施形態では、T_{max}は、絶食状態において投与後約１～約６時間、好ましくは約２～約５時間及び摂食状態において投与後約５～約１０時間、好ましくは約６～約８時間である。

【０３１６】

上記及び本明細書の他の箇所で称されるモルヒネのC_{max}、AUC_{inf}、及び／またはAUC_{inf}の値または範囲は、絶食または摂食状態において、好ましくは絶食状態において健康なヒト対象の集団への剤形の単回用量投与後に決定される平均値である。インビボ試験が本明細書において以下の実施例３及び４にさらに例示されている。

【０３１７】

所定の実施形態では、延長放出マトリックス製剤中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の所定量（例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ、１００ｍｇまたは２００ｍｇ）の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む固体経口延長放出薬学的剤形は、比較臨床試験において試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有す

る本明細書に定義される商用参考製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等である（以下の表ＶＩＩＩ及び節「定義」参照）。

【０３１８】

硬度

剤形の硬度：

本発明による固体経口延長放出薬学的剤形は、破砕、破壊、挽きまたはすり潰しなどの物理的操作を回避または低減するのに十分な硬度を示す。剤形の硬度は、本明細書に定義されるＳｃｈｌｅｕｎｉｇｅｒ試験によって決定される破壊強度、本明細書に定義されるテクスチャー解析器を使用する押し込み試験によって決定される亀裂力、及び本明細書に定義されるＩｎｓｔｒｏｎ機器によって決定される破砕抵抗性を含む様々なパラメータによって表され得る（本明細書における上記の節「定義」参照）。

【０３１９】

本発明の剤形は、本明細書において実施例５～９に例示されるように、改善された硬度（すなわち、改善された破壊強度、亀裂力及び／または破砕抵抗性）を示す。これは、ポリエチレンオキシドを含む他の（例えば、商用）不正改変抵抗性固体経口延長放出薬学的剤形と比較して、本発明の剤形において、比較的より低いおおよその分子量（約６００，０００～約３，０００，０００、特に約１，０００，０００～約２，０００，０００などの本明細書において上記で規定される範囲）のポリエチレンオキシドが含まれるだけになお一層驚きである。当業者は、そのような比較的低いおおよその分子量のポリエチレンオキシドの使用が、得られる剤形の硬度を低下させることを予期するであろう。しかしながら、予期しないことに、本発明の剤形は、本明細書で報告される破壊強度、亀裂力及び／または破砕抵抗性によって表されるように、改善された硬度を示す。

【０３２０】

上記で説明したように、硬度は、本発明の剤形を調製するために、特定の粒子サイズ分布のポリエチレンオキシド粒子を使用することによって、好ましくは上記で定義された微粒子グレードのポリエチレンオキシドを使用することによって改善され得る。

【０３２１】

さらに、また上記で定義された所定の硬化温度での（または所定の硬化温度範囲以内の）所定の期間の成形された延長放出マトリックス製剤の硬化も、最終剤形の改善された硬度に寄与する。

【０３２２】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、少なくとも約２００Ｎ、好ましくは少なくとも約２５０Ｎ、より好ましくは少なくとも約３００Ｎ、より好ましくは少なくとも約３５０Ｎ、最も好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度（本明細書に記載されるシュロニガー装置によって測定される）を有する。

【０３２３】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、少なくとも約１５０Ｎ、好ましくは少なくとも約１７０Ｎ、より好ましくは少なくとも約２００Ｎ、最も好ましくは少なくとも約２３０Ｎの亀裂力（本明細書に記載されるテクスチャー解析器を使用して押し込み試験によって決定される）を有する。

【０３２４】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、少なくとも約１．２５ｍｍ、好ましくは少なくとも約１．５ｍｍ、より好ましくは少なくとも約１．７５ｍｍ、最も好ましくは少なくとも約２ｍｍの亀裂までの侵入深さ（これも本明細書に記載されるテクスチャー解析器を使用して押し込み試験によって決定される）を有する。

【０３２５】

所定の実施形態では、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、少なくとも約４００Ｎ、好ましくは少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性（本明細書に記載されるＩｎｓｔｒｏｎ機器を用いて決定される）を有する。

【０３２６】

所定の実施形態では、本発明はまた、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
剤形は、少なくとも約２００Ｎ、または少なくとも約３００Ｎ、または少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３２７】
所定の実施形態では、本発明はまた、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
剤形は、少なくとも約１５０Ｎ、または少なくとも約２００Ｎ、または少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３２８】
所定の実施形態では、本発明はまた、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
剤形は、少なくとも約４００Ｎ、または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３２９】
特定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬ、より好ましくは約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、
剤形は、少なくとも約２００Ｎ、好ましくは少なくとも約３００Ｎ、最も好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３３０】
別の特定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬ、より好ましくは約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、

剤形は、少なくとも約１５０Ｎ、好ましくは少なくとも約２００Ｎ、最も好ましくは少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３１】

別の特定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み；

投与後の剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬ、より好ましくは約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、

剤形は、少なくとも約４００Ｎ、好ましくは少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３２】

別の特定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み；

投与後の剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３０ｎｇ／ｍＬ～約１００ｎｇ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４０ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または用量調節されたAUC_{inf}を提供し、剤形は、少なくとも約２００Ｎ、好ましくは少なくとも約３００Ｎ、より好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３３】

別の特定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み；

投与後の剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３０ｎｇ／ｍＬ～約１００ｎｇ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４０ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または用量調節されたAUC_{inf}を提供し、剤形は、少なくとも約１５０Ｎ、好ましくは少なくとも約２００Ｎ、より好ましくは少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３４】

別の特定の実施形態では、本発明は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み；

投与後の剤形は、剤形中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物１５ｍｇ当たり約３０ｎｇ／ｍＬ～約１００ｎｇ／ｍＬ、好ましくは１５ｍｇ当たり約４

０ｎｇ／ｍＬ～約８０ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{t}$及び／または用量調節されたＡＵＣ$_{inf}$を提供し、剤形は、少なくとも約４００Ｎ、好ましくは少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３５】

さらなる実施形態では、本発明は、治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：

－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＣ$_{max}$及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{t}$及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{inf}$

を提供し、

剤形は、少なくとも約２００Ｎ、好ましくは少なくとも約３００Ｎ、最も好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３６】

またさらなる実施形態では、本発明は、治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：

－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＣ$_{max}$及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{t}$及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{inf}$

を提供し、

剤形は、少なくとも約１５０Ｎ、好ましくは少なくとも約２００Ｎ、最も好ましくは少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３７】

またさらなる実施形態では、本発明は、治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、

投与後の剤形は、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：

－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＣ$_{max}$及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{t}$及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣ$_{inf}$

を提供し、

剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３３８】

３つの先行実施形態のいずれかでは、投与後の剤形は好ましくは、剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：

－約４ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または
－約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または
－約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}
を提供する。

【０３３９】

所定の実施形態では、所定量の硫酸モルヒネ（好ましくは本明細書で定義される７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有するモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）の形態）を含有する本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、同じ成分含量の商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であるが、破壊強度、亀裂力及び／または破砕抵抗性の点で同じ強度の商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較して改善された硬度を示す。それ故、有利には、本発明は、改善された乱用抑止特性を有し、そのため現行商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）よりも物理的に操作することがより困難となるが、好ましくはＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と同じバイオアベイラビリティを有する剤形を提供する。そのため、本発明は、疼痛の治療のための硫酸モルヒネを含む既存の固体経口薬学的剤形と比較して、個々の患者の健康及び公衆衛生の面の両方の点で改善を提供する。商用ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の様々な成分含量の組成物が以下の表ＶＩＩＩに示されている。

【０３４０】

そのため、所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり得るか、または同等であり、剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４１】

所定の実施形態では、それ故、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：硫酸モルヒネ：１５ｍｇ／錠剤、ラクトース（噴霧乾燥したもの）：８５ｍｇ／錠剤、セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤、ヒドロキシエチルセルロース：１０ｍｇ／錠剤、タルク：３ｍｇ／錠剤、ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４２】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マ

トリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約３００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４３】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約３００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：硫酸モルヒネ：３０ｍｇ／錠剤、ラクトース（噴霧乾燥したもの）：７０ｍｇ／錠剤、セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤、ヒドロキシエチルセルロース：１０ｍｇ／錠剤、タルク：３ｍｇ／錠剤、ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４４】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約３２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４５】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約３２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：硫酸モルヒネ：６０ｍｇ／錠剤、ラクトース（噴霧乾燥したもの）：４２．２ｍｇ／錠剤、セトステアリルアルコール：３２．８ｍｇ／錠剤、ヒドロキシエチルセルロース：１０ｍｇ／錠剤、タルク：３ｍｇ／錠剤、ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４６】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五

水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１９０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４７】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１９０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：硫酸モルヒネ：１００ｍｇ／錠剤、セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤、ヒドロキシエチルセルロース：１０ｍｇ／錠剤、タルク：３ｍｇ／錠剤、ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４８】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度、及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２１０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３４９】

所定の実施形態では、本発明は、硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性、好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２１０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有し、

参考錠剤は：硫酸モルヒネ：２００ｍｇ／錠剤、セトステアリルアルコール：７０ｍｇ／錠剤、ヒドロキシエチルセルロース：２０ｍｇ／錠剤、タルク：６ｍｇ／錠剤、ステアリン酸マグネシウム：４ｍｇ／錠剤、Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：１０ｍｇ／錠剤を含有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３５０】

好ましくは、本明細書における全ての先行実施形態では、固体経口延長放出薬学的剤形中に含まれるポリエチレンオキシドのおおよその分子量、粒子サイズ分布及び量について

の好ましい範囲は、本明細書で節「ポリエチレンオキシド」において上記で規定されているように適用される。

【０３５１】

延長放出マトリックス製剤の硬度：

また、本発明の（未硬化の）成形された延長放出マトリックス製剤（本発明の固体経口延長放出薬学的剤形の調製において「中間体」とみなされ得る）は、破壊強度、亀裂力及び／または破砕抵抗性によって表される改善された硬度を有する。

【０３５２】

具体的には、所定の実施形態では、本発明は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる約１５ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む延長放出マトリックス製剤であって、その延長放出マトリックス製剤が、少なくとも約７０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１４０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１mmの亀裂までの侵入深さ、好ましくは少なくとも約９０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１５０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．２mmの亀裂までの侵入深さ、より好ましくは少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１６０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．３mmの亀裂までの侵入深さを有する、延長放出マトリックス製剤を提供する。

【０３５３】

具体的には、所定の実施形態では、本発明は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる約３０ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む延長放出マトリックス製剤であって、少なくとも約８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１１０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１mmの亀裂までの侵入深さ、好ましくは少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１２０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．２mmの亀裂までの侵入深さ、より好ましくは少なくとも約１２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．３mmの亀裂までの侵入深さを有する、延長放出マトリックス製剤を提供する。

【０３５４】

具体的には、所定の実施形態では、本発明は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる約６０ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む延長放出マトリックス製剤であって、少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．０mmの亀裂までの侵入深さ、好ましくは少なくとも約１２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１４０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．０５mmの亀裂までの侵入深さ、より好ましくは少なくとも約１３５Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１５０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１mmの亀裂までの侵入深さを有する、延長放出マトリックス製剤を提供する。

【０３５５】

具体的には、所定の実施形態では、本発明は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる約１００ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む延長放出マトリックス製剤であって、少なくとも約８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．７mmの亀裂までの侵入深さ、好ましくは少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１０５Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．７５mmの亀裂までの侵入深さ、より好ましくは少なくとも約１２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１１０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．８mmの亀裂までの侵入深さを有する、延長放出マトリックス製剤を

提供する。

【０３５６】

具体的には、所定の実施形態では、本発明は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる約２００ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む延長放出マトリックス製剤であって、少なくとも約１１０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．９ｍｍの亀裂までの侵入深さ、好ましくは少なくとも約１２５Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１１５Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．０ｍｍの亀裂までの侵入深さ、より好ましくは少なくとも約１４０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、延長放出マトリックス製剤を提供する。

【０３５７】

硬度を増大させる方法

本発明はさらに、延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させる方法であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、好ましくは硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

剤形は、少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、

（ｃ）及び任意に工程（ｂ）の延長放出製剤を硬化すること

によって得ることができ；

方法は、工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、方法を対象とする。

【０３５８】

本発明はさらに、延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させるためのポリエチレンオキシド粒子の使用であって、延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、好ましくは硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

剤形は、少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び

（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成することであって、工程（ａ）で使用されるポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、前記形成すること；及び任意に

（ｃ）工程（ｂ）の延長放出製剤を硬化すること

によって得ることができる、使用を対象とする。

【０３５９】

上記の方法及び使用の好ましい実施形態では、ポリエチレンオキシドの粒子サイズ分布及び／またはおおよその分子量について本明細書で上記で規定されたものと同じ好ましい

値及び範囲が適用される。さらに、好ましくは、上記の方法及び使用の工程（ｃ）では、延長放出マトリックス製剤は、約１５分～約２時間の期間約６５℃～約８５℃の温度に、より好ましくは約２０分～約１時間の期間約７０℃～約８０℃の温度に、最も好ましくは約３０分～約４５分の期間約７２℃～約７８℃の温度に供される。

【０３６０】

所定の実施形態では、上記の方法及び使用によって、破壊強度は、少なくとも約２００Ｎに増大し及び／または亀裂力は、少なくとも約１５０Ｎに増大し及び／または破砕抵抗性は、少なくとも約４００Ｎに増大する。好ましくは、破壊強度は、少なくとも約２５０Ｎに増大し及び／または亀裂力は、少なくとも約１７０Ｎに増大し及び／または破砕抵抗性は、少なくとも約５００Ｎに増大する。より好ましくは、破壊強度は、少なくとも約３００Ｎに増大し及び／または亀裂力は、少なくとも約２００Ｎに増大する。さらにより好ましくは、破壊強度は、少なくとも約３５０Ｎに増大し及び／または亀裂力は、少なくとも約２１５Ｎに増大する。最も好ましくは、破壊強度は、少なくとも約４００Ｎに増大し及び／または亀裂力は、少なくとも約２３０Ｎに増大する。硬度（破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性によって表される）を増大させるこの方法ならびに対応する本発明の使用は、他の活性薬剤、具体的には他のオピオイド及びオピオイドの他の塩（モルヒネの他の塩を含む）に関しても原理的に同様に使用され得ると考えられる。

【０３６１】

物理的操作

例えば、粉末を得るためのオピオイド含有錠剤の物理的操作はしばしば、表面積を増大させることによって活性成分への即時アクセスを可能とし得る、吸入または溶解及び注射などの乱用のために錠剤を準備する最初の工程である。錠剤を操作するための一般的な道具は、スプーン、ナイフ、カッター、おろし器、スライサー及び挽き機などの家庭用の道具である。

【０３６２】

上記で説明され、実施例で例示されるそれらの改善された硬度のため、本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、それらが一般的で容易に利用可能な（例えば、家庭用）道具を用いて破砕すること、破壊すること、おろすこと、すり潰すことまたは挽くことがより困難であるため、物理的に操作される可能性が低いことが観察される。本発明の剤形は、商用利用可能な参考製品（例えば、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標））と比較して、操作することがより困難であり、そのため、例えば、微粉末を調製するためにはより多くの時間及び努力が必要となるであろう。また、例えば、すり潰しまたは挽きによって本発明の剤形から粉末を調製する場合、通常は得られる粒子は依然として、対応する参考製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の場合よりも粗い（すなわち、粒子サイズ全体がより大きい）。本明細書の以下の実施例１２を参照されたい。

【０３６３】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、２つのスプーンの間でまたは乳鉢及び乳棒を用いて剤形を破砕することは、約１０％未満、好ましくは約５％未満、より好ましくは約２．５％未満の１０００μｍ未満の粒子サイズを有する得られた粒子をもたらす、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。これらの実施形態では、破砕することは、最大で約５分間実施され得る。破砕する前に、剤形は、例えば、オーブン内での加熱またはマイクロ波処理によって、熱的に処理されたものであり得る。熱的処理は、少なくとも約５０℃、少なくとも約９０℃、少なくとも約２００℃、または少なくとも約２３０℃の温度で実施された可能性がある。熱的処理は、少なくとも約２時間、少なくとも約３時間、または少なくとも約４時間持続した可能性がある。

【０３６４】

所定の実施形態では、（例えば、オーブン内での長期間の上記で示された９０℃または２３０℃での）熱的事前処理の後、本発明による剤形は、そのような事前処理された剤形が、例えば、乳鉢及び乳棒を用いて５分間操作された場合にほんのわずかの亀裂しか生じ

ないようにより硬くなり得る。また、凍結もマイクロ波事前処理条件も本発明の剤形の操作を変更または容易化しない。

【０３６５】

所定の実施形態では、それらの改善された硬度のため、本発明の剤形は、破壊を伴わずに所定の程度まで（すなわち、平坦化前のそれらの元の厚さと比較して（例えば、厚さゲージによって測定される厚さ％で表される）平坦化された剤形の所定の厚さまで）平坦化され得る。Ｃａｒｖｅｒ型ベンチプレスまたはハンマーなどの別の機器を用いて力が適用され得る。ハンマーの場合、ハンマーの殴打は、剤形の直径（または幅）に対して実質的に垂直の方向から手動で適用され得る。所定の場合では、平坦化は、剤形（例えば、錠剤）を片に破壊することをもたらさない場合があり；しかしながら、端部の割れ及び亀裂が生じ得る。

【０３６６】

所定の実施形態では、本発明は、破壊を伴わずに少なくとも平坦化され得る本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、平坦化前の錠剤の厚さの約６０％以下、好ましくは約４０％以下、より好ましくは約２０％以下に対応する平坦化後の錠剤の厚さを特徴とする、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３６７】

所定の特定の実施形態では、平坦化前の剤形の厚さの約６０％以下に平坦化された本発明の固体経口延長放出薬学的剤形から０．５時間後に放出される硫酸モルヒネの量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で０．５時間後にインビトロ溶解によって測定して、対応する非平坦化剤形から放出される硫酸モルヒネの量から約２０％ポイント以下、好ましくは約１０％ポイント以下逸脱する。

【０３６８】

好ましくは、そのような平坦化された剤形から０．５時間後及び１時間後に放出される硫酸モルヒネの量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で０．５時間後及び１時間後にインビトロ溶解によって測定して、非平坦化剤形から約２０％ポイント以下、好ましくは約１０％ポイント以下逸脱する。

【０３６９】

硫酸モルヒネのインビトロ放出速度は、粒子サイズに直接関連することが観察された。本発明の剤形が物理的に操作された場合、すなわち、様々なサイズの片（二分割または四分割など）に切断されたか、またはスライスされた場合、この粒子サイズの減少は、剤形の表面積を増加させ、そのため、溶解速度が上昇する。挽く場合では、挽かれた粒子が切断またはスライスされた粒子よりも小さい場合であっても、それにもかかわらず挽かれた粒子について溶解速度はより遅いことも観察された。いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、このことは、本発明の剤形中に含まれるポリエチレンオキシドのヒドロゲル化特性に関連すると考えられる。粒子サイズがさらに減少すると、ゲル化の影響はより明るみになり、それ故、溶解速度を低下させる。本明細書の以下の実施例１０を参照されたい。しかしながら、重要なことに、物理的操作後の減少した粒子サイズに起因する溶解速度の上昇は、延長／制御放出特性に著しい影響を及ぼさない。操作後であっても、制御放出のいくらかの程度は依然として、本発明の剤形のために維持される。

【０３７０】

一般的な溶媒におけるインビトロ溶解速度

水またはＳＧＦ中での本発明の剤形からの硫酸モルヒネの溶解の速度は、温度及び物理的操作（及びスライスすること、すり潰すことまたは挽くことなどによる剤形の物理的操作から得られる粒子のサイズ）の程度に関連することが観察された。このことは、家庭用溶媒、様々な有機溶媒または緩衝溶液などの他の（一般的な）溶媒に適用される。対応するインビトロ溶解試験は、本明細書において以下の実施例１１に示されている。本発明による所定の剤形からの硫酸モルヒネの抽出は、実施例１１に記載されるように、様々な溶

媒中で室温でならびに高温（９０℃）で、無傷の及び挽かれた剤形を用いて試験し、無傷の及びすり潰された参考製品である商用利用可能なＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較した。

【０３７１】

ゲル化／注射針通過性

本発明の無傷の、スライスされた及び挽かれた剤形を包括的な一連のインビトロ試験に供して注射による乱用に対するそれらの抵抗性を評価した。この試験は、無傷の、スライスされた、及び挽かれた錠剤についての２００ＲＰＭでの撹拌下及び非撹拌下での室温（すなわち、２５℃）及び高温（６０℃または９０℃）での３種の容量（２ｍＬ、５ｍＬ、１０ｍＬ）、全部で４種の注射可能な溶媒（水、生理食塩水、４０％エタノール及び９５％エタノール）を含んでいた。いくつかの試験では、剤形は、注射針通過試験の前に、オーブン内での加熱によってまたはマイクロ波によって事前処理された。いくつかの条件において、本発明の剤形は、無傷の、スライスされた及びすり潰された形態の商用利用可能な参考剤形ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較された。注射針通過試験は通常、抽出媒体を小さな針ゲージ（２７ゲージ）内に吸い込む試みが最初に行われた反復プロセス（注射針通過決定ツリーによって説明される、図９８　（ａ）及び（ｂ）参照）を使用して実施された。初期抽出媒体の≦１０％を注射器内に吸い込むことができた場合、より大きな針（２５ゲージ、２２ゲージ、及び１８ゲージ）をその後試みた。≧１０％が注射針通過可能であった場合、その容量を記録し、解析試験により注射針通過可能液体を硫酸モルヒネ含有量について解析した。しかしながら、熱的またはマイクロ波事前処理を用いる注射針通過試験では、１８ゲージの針のみを使用した。抽出媒体として４０％または９５％エタノールを使用する注射針通過試験では、２７及び１８ゲージの針を使用した。方法の詳細は、本明細書において以下の実施例１３に結果と共に示されている。

【０３７２】

参考製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（無傷の、ならびにスライスされた及びすり潰された）は、少しの容量の溶媒中で容易かつ迅速に抽出することができ、小さな２７ゲージの針内に容易に吸い込むことができたことが観察された。９０℃に試料を加熱することにより、室温と比較して、硫酸モルヒネの放出がまたさらに増加した。対照的に、ポリエチレンオキシドを含有する本発明の試験された剤形は、実験室条件下で注射の準備をすることが困難であった。ほとんどの場合において、比較的多くの容量（１０ｍＬ）の溶媒を使用した場合であっても、実験は、粘度について解析するのに十分な注射針通過可能材料をもたらさなかった。温度を９０℃に上昇させることにより、本発明による剤形についても硫酸モルヒネの放出が増加したが、回収されたモルヒネの量は依然として、比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を用いた場合よりも大幅に少なかった。これらの試験においてスライスまたは挽きによって操作された本発明による錠剤は、より大きな針ゲージをしばしば必要としたゼラチン状材料を形成したが、それにもかかわらず注射針通過可能な液体の低い回収率をもたらさなかった。

【０３７３】

１０ｍＬの４０％または９５％エタノール中で１時間の本発明による無傷の剤形を用いた抽出の試みは、非常に少量の回収モルヒネをもたらし、具体的には、室温で抽出された場合は２％以下のモルヒネ回収、さらに６０℃で抽出された場合は７％以下のモルヒネを回収することができた（図１０１及び１０２参照）。室温または６０℃で３０分後に１０ｍＬの４０％エタノール中での本発明による挽かれた剤形を用いた抽出の試みからは（図１０３を参照）、モルヒネを全く回収することができなかった。６０℃で３０分後には、この温度で溶液の粘度が増加するため、１０ｍＬの９５％エタノールから非常に少量のモルヒネのみを回収することができた。室温で３０分後の１０ｍＬの９５％エタノールからの抽出はより高かった（図１０４参照）。しかしながら、エタノールの注射は、１０ｍＬなどの大容量ではもちろん、通常は潜在的な乱用者によって実施されない。

【０３７４】

例えば、１７０℃または２３０℃の温度で数分間オーブン内で加熱すること、またはマ

イクロ波のみで処理することなどの本発明による剤形の熱的事前処理は、室温の水道水中で１時間抽出した場合、無傷の錠剤から回収されるモルヒネの量に対して小さな影響しか及ぼさず、スライスされた錠剤の場合はモルヒネの回収量はわずかにしか増加しなかった（図１０５、１０７参照）。挽かれた剤形（図１０６、１０９参照）の場合、そのような熱的事前処理後に回収量の増加が観察されるであろうが、大きな１８ゲージの針を使用した場合であっても全体としての回収量は依然として低かった。これは、室温の水の少ない（２ｍＬ）及び多い（１０ｍＬ）抽出容量にも適用される。抽出可能性に対する熱的またはマイクロ波事前処理の効果に関する同じ傾向はまた、沸騰温度に近い水（９０℃）が抽出に使用された場合に観察され得る。

【０３７５】

いかなる理論によっても束縛されることを望むものではなく、本発明による剤形からの静脈注射に利用可能な回収されたモルヒネの量は、一方では、マトリックス材料としてのポリエチレンオキシドを含有する剤形のゲル化特性（針内に吸い込まれ得る容量に影響を及ぼす）に依存し、他方では、抽出のために選択されるそれぞれの溶媒中での硫酸モルヒネそれ自体の溶解性（回収されるモルヒネの量を決定する）に依存すると考えられる。これらの要因は、抽出中に適用される条件（温度、インキュベート時間、撹拌）によってさらに影響を受ける。

【０３７６】

全体として、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較して、本発明による錠剤Ｂ、Ｄ及びＥは、抽出の準備に対して非常に抵抗性であり、通常は、溶液を吸引するための大きな内径の針（例えば、１８ゲージ）の使用を必要とした。本明細書で示される注射針通過試験に供された本発明による剤形の３つ全ての投薬成分含量からの硫酸モルヒネの回収率は、広い範囲の試験条件にわたってＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較して一貫して低かった。

【０３７７】

１７０℃及び２３０℃での熱的事前処理またはマイクロ波事前処理は通常、非事前処理試料と比べて注射器で採取可能な硫酸モルヒネの量を増加させた。しかしながら、静脈乱用のための抽出に対する顕著な抵抗性は保持され、乱用者が典型的に好む少ない抽出容量（すなわち、２ｍＬ）では、利用可能な硫酸モルヒネの量は比較的低かった（それぞれの錠剤に含まれる用量の１０～３０％以下）。

【０３７８】

全体として、これらのデータは、本発明による剤形が、注射による乱用のために調製することが困難であることを示している。まず、それらは、参考のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）に対してそれらの増大した硬度により、操作する（小さな粒子に縮小する）ことがより困難である。また、操作され、少ない容量の注射可能な溶媒中に溶解された場合、ポリエチレンオキシドを含有する本発明による剤形は、多くの状況において針を通過することを困難とする（それ故、より大きな針を必要とする）か、または不可能にさえする粘性のゼラチン状材料を形成する。さらに、注射針通過可能な液体が硫酸モルヒネ含有量について解析された場合、本発明の剤形は、少量の硫酸モルヒネしか放出しなかったことが観察された。さらに、これらの少ない容量の抽出物が沸騰温度に近い温度に長期間加熱された場合であっても、本発明による剤形は、注射のための抽出に対して実質的な抵抗性を示した。

【０３７９】

それ故、本明細書で規定される量での本発明の剤形中のポリエチレンオキシドの存在は、水、生理食塩水または他の家庭用溶媒などの液体中に剤形を溶解する試みにおいて、剤形のゲル化の増大を提供すると考えられる。いかなるポリエチレンオキシドも含有しない商用利用可能な参考製品と比較して、このゲル化効果は、そのような溶媒中で本発明の剤形からの（硫酸）モルヒネの一般的により低い抽出可能性、及び本明細書に記載される注射針通過性の低減をもたらす。この効果はさらに、本発明による剤形の乱用の可能性の防止または低減に寄与する。

【０３８０】
それ故、本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間または２４時間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約２０％未満、好ましくは約１０％未満、より好ましくは約５％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３８１】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が９０℃で１時間または２４時間の２、５、または１０ｍｌの水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約６５％未満、好ましくは約４０％未満、より好ましくは約３０％未満、より好ましくは約２５％未満、最も好ましくは約２０％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３８２】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が９０℃で２４時間の２、５、または１０ｍｌの生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約３０％未満、好ましくは約２０％未満、より好ましくは約１５％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３８３】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が室温で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約１５％未満、好ましくは約１０％未満、より好ましくは約５％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３８４】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が９０℃で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約５０％未満、好ましくは約３５％未満、より好ましくは約２０％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３８５】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する

反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約２０％未満、好ましくは約１０％未満、より好ましくは約５％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３８６】

本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が９０℃で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約３０％未満、好ましくは約２０％未満、より好ましくは約１０％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３８７】

本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の１０ｍＬの４０％または９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約５％未満、好ましくは約３％未満、より好ましくは約２％以下である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３８８】

本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が６０℃で１時間の１０ｍＬの４０％または９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１５％未満、好ましくは約１０％未満、より好ましくは約７％以下である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３８９】

本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温または６０℃で３０分間の１０ｍＬの４０％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針または１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約３％未満、好ましくは約２％未満、より好ましくは約１％以下である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３９０】

本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で３０分間の１０ｍＬの９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針または１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約３５％未満、好ましくは約２５％未満、より好ましくは約１０％未満、さらにより好ましくは約７％未満である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３９１】

本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が６０℃で３０分間の１０ｍＬの９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針または１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約７．５％未満、好ましくは約５％未満、より好ましくは約３％以下である、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３９２】

本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の１０ｍＬの水中への非撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１０％未満、好ましくは約８％以下、より好ましくは約６％以下であり、無傷の剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０３９３】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の２ｍＬの水中への非撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約６％未満、好ましくは約４％以下、より好ましくは約３％以下であり、無傷の剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３９４】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で５分間の１０ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約４０％未満、好ましくは約３０％未満、より好ましくは約２０％以下であり、挽かれた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３９５】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で５分間の２ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１０％未満、好ましくは約７％未満、より好ましくは約５％未満であり、挽かれた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３９６】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が室温で５分間の１０ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１５％未満、好ましくは約１０％以下、より好ましくは約７％以下であり、スライスされた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３９７】
本発明はまた、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が室温で５分間の２ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１１％未満、好ましくは約７％以下、より好ましくは約５％以下であり、スライスされた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。
【０３９８】
注射針通過試験に基づく硫酸モルヒネの回収に関する本明細書で上述した全ての実施形態において、熱的処理が剤形を溶解に供する前に適用される場合では、そのような熱的処理は、約２３０℃で最大で約１０分、好ましくは約３～約１０分、より好ましくは約４～約８分の期間行われ得る。最も好ましくは、約２３０℃での熱的処理は、スライスされたまたは挽かれた剤形の場合には約４または約５分の期間、及び無傷の剤形の場合には約５～約８分の期間行われる。約１７０℃において、熱的事前処理は、無傷の、スライスされた及び挽かれた剤形の場合に、最大で１時間、好ましくは約２０～約５０分の期間、最も好ましくは約３０～約４０分の期間行われ得る。マイクロ波処理は通常、剤形が金茶色に変わるまで行われ得る（例えば、３０秒の増分で）。
【０３９９】
本発明はさらに、剤形を水または生理食塩水中への溶解に供し、得られた溶液を針内に吸引することによる硫酸モルヒネ含有固体経口延長放出薬学的剤形からの硫酸モルヒネの回収を防止または低減するための方法であって、剤形の調製において、以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を

形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の延長放出マトリックス製剤を硬化して剤形を形成すること
を含む、方法を対象とする。

【０４００】

また、この方法では、針は、好ましくは２７またはそれより小さなゲージ（より大きな直径）の針、より好ましくは２７、２５、２２または１８ゲージの針であり、例えば、図９８における注射針通過性決定ツリーを参照されたい。注射針通過試験は、実施例１３において詳細に記載されている。

【０４０１】

薬物嗜好

インビボ試験（本明細書で以下の実施例１７参照）の過程において、所定の実施形態では、本発明の剤形の物理化学的特性は、乱用に対して有効な障壁を提供し、特にそれらは低い鼻腔内乱用潜在性を提供することが観察された。

【０４０２】

この試験では、本発明による操作された（乳鉢及び乳棒を用いて粉末にすり潰された）剤形（特に、６０ｍｇの硫酸モルヒネを含有する錠剤；本明細書での錠剤Ｃ、表Ｉ参照）の鼻腔内投与は、一時的な嫌悪的鼻効果及び同様に６０ｍｇの硫酸モルヒネを含有する操作された参考製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、薬物嗜好のピークの正の主観的指標（例えば、薬物嗜好ＶＡＳのＥ$_{max}$、ＯＤＬのＥ$_{max}$、及びＴＤＡのＥ$_{max}$などの一次指標）における統計的に有意な減少を生み出したことが観察された。モルヒネ曝露の速度及び程度（Ｃ$_{max}$、ＡＵＣ$_{last}$、及びＡＵＣ$_{inf}$）は、操作された錠剤Ｃの鼻腔内投与後に最も低かった。まとめると、試験の結果は、錠剤の物理化学的特性が、参考製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較して本発明の剤形の鼻腔内乱用潜在性を低下させる障壁を提供することを示している。この試験に関するさらなる詳細が実施例１７に示されている。

【０４０３】

硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシドを含む本発明の固体経口延長放出薬学的剤形はそれ故、鼻腔内乱用の潜在性を抑止するか、または少なくとも低下させる。これは、薬物嗜好の低下及び経鼻的に吹き入れた場合の一時的な嫌悪効果（鼻詰まり、鼻をかむ必要性、鼻の刺激など）に起因する。

【０４０４】

所定の実施形態では、それ故、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、約４５～約７５、好ましくは約５７～約６３の平均「現時点」薬物嗜好（Ｅ$_{max}$）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４０５】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約１～約２０、好ましくは約１２～約１６の「現時点」薬物嗜好（Ｅ$_{max}$）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４０６】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較し

て、約０～約９、好ましくは約０～約３の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４０７】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、無傷の剤形の経口投与と比較して、約－１７～約０、好ましくは約－１０～約－５の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４０８】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３３～約－８、好ましくは約－２５～約－１５の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４０９】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－４９～約－１２、好ましくは約－３０～約－２０の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１０】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、約０～約１００、好ましくは約４０～約６０の平均ＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１１】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約０～約２６、好ましくは約１０～約１８のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１２】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約－４～約１０、好ましくは約０～約５のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１３】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの

分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、無傷の剤形の経口投与と比較して、約－２６～約０、好ましくは約－１５～約－８のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１４】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３２～約－１、好ましくは約－１８～約－１０のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１５】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－５０～約－７、好ましくは約－３５～約－２０のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１６】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、約１０～約７５、好ましくは約３５～約５５の平均ＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１７】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約１～約２５、好ましくは約１２～約１６のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１８】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約－４０～約１１、好ましくは約－５～約５のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４１９】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、無傷の剤形の経口投与と比較して、約－４７～約０、好ましくは約－２５～約－１５のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４２０】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３３～約０、好ましくは約－２７～約－２０のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４２１】

所定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される固体経口延長放出薬学的剤形であって、剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－５０～約－２２、好ましくは約－４０～約－３０のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、固体経口延長放出薬学的剤形を対象とする。

【０４２２】

治療方法

本発明はまた、疼痛の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、本明細書で定義される本発明の固体経口延長放出薬学的剤形を対象に投与することを含む、方法を対象とする。同様に、本発明はまた、対象における疼痛の治療（のための薬剤の製造）のための本明細書で定義される本発明による固体経口延長放出薬学的剤形の使用を対象とする。

【０４２３】

好ましくは、対象は、患者、より好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトの患者である。

【０４２４】

本発明の固体経口延長放出薬学的剤形は、急性または慢性疼痛を治療または予防するために使用され得る。例えば、剤形は、がん疼痛、中枢性疼痛、陣痛、心筋梗塞痛、膵臓痛、疝痛、術後疼痛、頭痛、筋肉痛、及び集中治療に関連する疼痛を含むがこれらに限定されない疼痛を治療または予防するために使用され得る。本発明の固体経口延長放出薬学的剤形はまた、対象における炎症または炎症性疾患に関連する疼痛を治療または予防するために使用され得る。炎症または炎症性疾患は、局所炎症反応及び／または全身性炎症であり得る身体組織の炎症が存在する場合に生じ得る。

【０４２５】

所定の実施形態では、方法は、固体経口延長放出剤形を１日２回または１２時間毎に対象に投与することを含む。この実施形態では、鎮痛効果は好ましくは、少なくとも約１２時間持続する。

【０４２６】

本発明の固体経口延長放出剤形はまた、鎮痛効果が好ましくは少なくとも約８時間持続する場合、１日３回または８時間毎に対象に投与され得る。

【０４２７】

所定の実施形態では、特に慢性疼痛または例えば、がん疼痛の治療において、本発明の剤形は、突出痛を治療するための救急薬として同じまたは別の鎮痛薬（別のオピオイドなど）を含む即時放出剤形と組み合わせて投与され得る。

【０４２８】

さらなる実施形態

上記の観点から、本発明の所定の実施形態は、以下の項目に関する：

１．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含む、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４２９】
２．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができる、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３０】
３．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３１】
４．前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過する、実施形態３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３２】
５．前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過する、実施形態４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３３】
６．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態２～５のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３４】
７．前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、実施形態６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３５】
８．前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、実施形態７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３６】
９．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態２～８のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３７】
１０．前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３８】
１１．前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態１０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４３９】
１２．前記ポリエチレンオキシド粒子の約９６％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態１１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４４０】

１３．前記剤形中に存在する前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４１】

１４．前記剤形中に存在する前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４２】

１５．前記剤形中に存在する前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４３】

１６．前記剤形中に存在する前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００または約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４４】

１７．工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態２～１６のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４５】

１８．工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１７の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４６】

１９．工程（ａ）でポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００～約２，０００，０００、または約１，０００，０００もしくは約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４７】

２０．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシドの単一のグレードまたはポリエチレンオキシドの２つ以上のグレードの組み合わせに由来する、実施形態２～１９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４４８】

２１．以下のポリエチレンオキシドグレードの１つ以上が、工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される、実施形態２０の固体経口延長放出薬学的剤形：

約９００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２ｒｐｍで２５℃で決定される場合、８，８００～１７，６００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド；

約１，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、４００～８００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド；及び

約２，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号３を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、２，０００～４，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド。

【０４４９】

２２．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記硬化した延長放出マトリックス製剤は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ；
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とし；工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５０】

２３．工程（ｂ）は、前記組成物の乾燥圧縮を含む、実施形態２～２２のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５１】

２４．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、前記ポリエチレンオキシドの少なくとも軟化点の温度で実施される、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５２】

２５．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約６５℃～約８５℃の温度で実施される、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５３】

２６．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約７２℃～約７８℃の温度で実施される、実施形態２５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５４】

２７．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約７２℃、約７５℃または約７８℃の温度で実施される、実施形態２６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５５】

２８．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、少なくとも２０分の期間実施される、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５６】

２９．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、少なくとも３０分の期間実施される、実施形態２８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５７】

３０．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約２０～約７５分の期間実施される、実施形態２８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５８】

３１．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約３０～約６０分の期間実施される、実施形態２９の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４５９】

３２．前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約３０分または約４５分の期間実施される、実施形態３１の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４６０】

３３．前記延長放出マトリックス製剤は、フィルムコーティングでコーティングされている、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４６１】

３４．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約５５～

約９５重量％の量で含まれる、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６２】
３５．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約６０～約９０重量％の量で含まれる、実施形態３４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６３】
３６．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約７８～約９０重量％の量で含まれる、実施形態３５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６４】
３７．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約６０～約７０重量％の量で含まれる、実施形態３５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６５】
３８．前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約５～約４０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６６】
３９．前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約８～約３５重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６７】
４０．前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約１０～約２０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６８】
４１．前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約２５～約３５重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４６９】
４２．前記硫酸モルヒネ及び前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の量及びポリエチレンオキシドの量に基づいて計算される約１：１００～約１：１の重量比で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４７０】
４３．前記硫酸モルヒネ及び前記ポリエチレンオキシドは、約１：２０～約１：１．２５の重量比で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態４２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４７１】
４４．前記硫酸モルヒネ及び前記ポリエチレンオキシドは、約１：１０～約１：１．７の重量比で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態４３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４７２】
４５．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約１０～約２５０ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネ

の別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４７３】

４６．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約１５～約２００ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態４５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４７４】

４７．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約１５、約３０、約６０、約１００もしくは約２００ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態４６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４７５】

４８．前記剤形はさらに：

（ｄ）工程（ｃ）の前記硬化した延長放出マトリックス製剤を１つ以上のコーティング（複数可）でコーティングすること

によって得ることができる、実施形態２～４７のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４７６】

４９．前記剤形は、フィルムコートである少なくとも１つのコーティング（複数可）を含有する、実施形態１または実施形態４８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４７７】

５０．前記１つ以上のコーティング（複数可）は、前記固体経口延長放出薬学的剤形全体の約５重量％以下を構成する、実施形態４８または４９の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４７８】

５１．前記フィルムコートは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、顔料、またはそれらの２つ以上の任意の混合物を含む、実施形態４９または５０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４７９】

５２．錠剤の形態の先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４８０】

５３．錠剤の形態の実施形態５２の固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記錠剤の長さは、前記錠剤の幅及び厚さよりも大きく、前記錠剤の前記厚さは、前記錠剤の前記幅以下である、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４８１】

５４．前記錠剤の前記長さは、前記錠剤の前記幅及び／または前記厚さの少なくとも約１．５倍であり、前記幅は、前記錠剤の前記厚さの少なくとも２倍である、実施形態５３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４８２】

５５．前記錠剤の前記長さは、前記錠剤の前記幅の少なくとも約２倍であり、前記厚さの少なくとも約４倍である、実施形態５４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４８３】

５６．前記錠剤の前記幅は、前記錠剤の前記厚さの少なくとも約３倍である、実施形態５５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４８４】

５７．前記錠剤は、楕円形または長方形の錠剤である、実施形態５３～５６のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４８５】

５８．前記錠剤の面の一方または両方の表面は、凸状であるか、または凸状部分を有する、実施形態５３～５７のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０４８６】
５９．前記錠剤の面の一方または両方の表面は、凸状及び凹状部分を有する、実施形態５３～５７のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４８７】
６０．前記凹状部分は、前記錠剤の幅の半分によって画定される前記錠剤の中心軸に沿って延びている、実施形態５９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４８８】
６１．前記凹状部分における前記錠剤の最小厚さは、前記錠剤の最大厚さの０．２５倍以上である、実施形態５９または６０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４８９】
６２．前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９０】
６３．前記剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度を有する、実施形態６２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９１】
６４．前記剤形は、少なくとも約３００Ｎの破壊強度を有する、実施形態６３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９２】
６５．前記剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度を有する、実施形態６４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９３】
６６．前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、実施形態６５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９４】
６７．前記剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９５】
６８．前記剤形は、少なくとも約１７０Ｎの亀裂力を有する、実施形態６７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９６】
６９．前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの亀裂力を有する、実施形態６８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９７】
７０．前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、実施形態６９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９８】
７１．前記剤形は、少なくとも約１．２５ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０４９９】
７２．前記剤形は、少なくとも約１．５ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態７１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５００】
７３．前記剤形は、少なくとも約１．７５ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態７２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０１】
７４．前記剤形は、少なくとも約２ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態７３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０２】
７５．前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、先行実施形態のいず

れかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０３】
７６．前記剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態７５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０４】
７７．前記延長放出マトリックス製剤は、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０５】
７８．前記延長放出マトリックス製剤は、滑沢剤を含有する、実施形態７７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０６】
７９．前記滑沢剤は、前記延長放出マトリックス製剤の約０．１～約５重量％の量で含まれる、実施形態７８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０７】
８０．前記滑沢剤は、前記延長放出マトリックス製剤の約０．７５～約２重量％の量で含まれる、実施形態７９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０８】
８１．前記滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムであるかまたはそれを含む、実施形態７８～８０のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５０９】
８２．前記延長放出マトリックス製剤は、流動促進剤を含有する、実施形態７７～８１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５１０】
８３．前記流動促進剤は、前記延長放出マトリックス製剤の約０．１～約２．５重量％の量で含まれる、実施形態８２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５１１】
８４．前記流動促進剤は、前記延長放出マトリックス製剤の約０．４～約０．６重量％で含まれる、実施形態８３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５１２】
８５．前記流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素であるかまたはそれを含む、実施形態８２～８４のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５１３】
８６．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５１４】
８７．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供する、実施形態８６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５１５】
８８．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_tを提供する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５１６】
８９．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別

の溶媒和物もしくは水和物当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの投与後のモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔを提供する、実施形態８８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５１７】

９０．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの投与後のモルヒネの用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５１８】

９１．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供する、実施形態９０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５１９】

９２．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約１５ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、投与後の前記剤形は、約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネのＣｍａｘを提供する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２０】

９３．投与後の前記剤形は、約４ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬの投与後のモルヒネのＣｍａｘを提供する、実施形態９２の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２１】

９４．投与後の前記剤形は、約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約７０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣｔを提供する、実施形態９２または９３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２２】

９５．投与後の前記剤形は、約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣｔを提供する、実施形態９４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２３】

９６．投与後の前記剤形は、約３５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約７０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣｉｎｆを提供する、実施形態９２～９５のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２４】

９７．投与後の前記剤形は、約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣｉｎｆを提供する、実施形態９６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２５】

９８．前記剤形は、絶食状態において投与後約１～約４．５時間または約２～約３．５時間のＴｍａｘを提供する、実施形態９２～９７のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２６】

９９．摂食状態において投与後約２～約６時間または約３～約５時間のＴｍａｘを提供する、実施形態９８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２７】

１００．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約３０ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、投与後の前記剤形は、約８ｎｇ／ｍＬ～約１８ｎｇ／ｍＬのモルヒネのＣｍａｘを提供する、実施形態１～９１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５２８】
１０１．投与後の前記剤形は、約９ｎｇ／ｍＬ～約１７ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}を提供する、実施形態１００の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５２９】
１０２．投与後の前記剤形は、約９０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１００または１０１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３０】
１０３．投与後の前記剤形は、約１０５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１６５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１０２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３１】
１０４．投与後の前記剤形は、約１１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約２３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する、実施形態１００～１０３のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３２】
１０５．投与後の前記剤形は、約１２０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約２１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する、実施形態１０４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３３】
１０６．前記剤形は、絶食状態において投与後約１～約６時間のT_{max}を提供する、実施形態１００～１０５のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３４】
１０７．絶食状態において投与後約２～約４時間のT_{max}を提供する、実施形態１０６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３５】
１０８．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約６０ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、投与後の前記剤形は、約１４ｎｇ／ｍＬ～約３６ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}を提供する、実施形態１～９１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３６】
１０９．投与後の前記剤形は、約１７ｎｇ／ｍＬ～約３０ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}を提供する、実施形態１０８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３７】
１１０．投与後の前記剤形は、約１７５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３２５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１０８または１０９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３８】
１１１．投与後の前記剤形は、約１９５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３０５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１１０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５３９】
１１２．投与後の前記剤形は、約１９０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する、実施形態１０８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４０】
１１３．投与後の前記剤形は、約２１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約３２０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する、実施形態１１２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４１】
１１４．前記剤形は、絶食状態において投与後約１～約６時間のT_{max}を提供する、実施形態１０８～１１３のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４２】
１１５．絶食状態において約２～約５時間のT_{max}を提供する、実施形態１１４の固体

経口延長放出薬学的剤形。
【０５４３】
１１６．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約１００ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、投与後の前記剤形は、約２６ｎｇ／ｍＬ～約６０ｎｇ／ｍＬのモルヒネのＣｍａｘを提供する、実施形態１～９１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４４】
１１７．投与後の前記剤形は、約３０ｎｇ／ｍＬ～約５０ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}を提供する、実施形態１１６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４５】
１１８．投与後の前記剤形は、約３６０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１１６または１１７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４６】
１１９．投与後の前記剤形は、約３９０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６１０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１１８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４７】
１２０．投与後の前記剤形は、約３７０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する、実施形態１１６～１１９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４８】
１２１．投与後の前記剤形は、約３９５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約６２０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する、実施形態１２０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５４９】
１２２．前記剤形は、絶食状態において投与後約０．５～約５時間または約２～約４．５時間のT_{max}を提供する、実施形態１１６～１２１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５０】
１２３．前記剤形は、摂食状態において投与後約２～約８時間または約４～約７時間のT_{max}を提供する、実施形態１１６～１２１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５１】
１２４．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約２００ｍｇの量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、投与後の前記剤形は、約５２ｎｇ／ｍＬ～約１２０ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}を提供する、実施形態１～９１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５２】
１２５．投与後の前記剤形は、約６０ｎｇ／ｍＬ～約１０５ｎｇ／ｍＬのモルヒネのC_{max}を提供する、実施形態１２４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５３】
１２６．投与後の前記剤形は、約７００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１３５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１２４または１２５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５４】
１２７．投与後の前記剤形は、約８００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１２５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_tを提供する、実施形態１２６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５５】
１２８．投与後の前記剤形は、約７５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１４００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのAUC_{inf}を提供する、実施形態１２４～１２７のいずれかの固体経口延

長放出薬学的剤形。
【０５５６】
１２９．投与後の前記剤形は、約８５０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１３００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネのＡＵＣｉｎｆを提供する、実施形態１２８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５７】
１３０．前記剤形は、絶食状態において投与後約１～約６時間または約２～約５時間のＴｍａｘを提供する、実施形態１２４～１２９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５８】
１３１．前記剤形は、摂食状態において投与後約５～約１０時間または約６～約８時間のＴｍａｘを提供する、実施形態１２４～１２９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５５９】
１３２．モルヒネの前記Ｃｍａｘ、ＡＵＣｔ、及び／またはＡＵＣｉｎｆは、絶食または摂食状態において健康なヒト対象への前記剤形の単回用量投与後に決定される、実施形態８６～１２１及び１２４～１２９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６０】
１３３．モルヒネの前記Ｃｍａｘ、ＡＵＣｔ、及び／またはＡＵＣｉｎｆは、絶食または摂食状態において健康なヒト対象の集団への前記剤形の単回用量投与後に決定される平均値（複数可）である、実施形態８６～１２１及び１２４～１２９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６１】
１３４．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６２】
１３５．前記剤形は、少なくとも約３００Ｎの破壊強度を有する、実施形態１３４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６３】
１３６．前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、実施形態１３５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６４】
１３７．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
前記剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６５】
１３８．前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの亀裂力を有する、実施形態１３７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６６】
１３９．前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、実施形態１３８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５６７】
１４０．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド
を含み；
前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６８】
１４１．前記剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１４０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５６９】
１４２．前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１３４～１４１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７０】
１４３．前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００または約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１４２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７１】
１４４．前記剤形を調製するために使用される前記ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態１３４～１４３のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７２】
１４５．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、
前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７３】
１４６．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、前記剤形は、少なくとも約３００Ｎの破壊強度を有する、実施形態１４５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７４】
１４７．前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、実施形態１４６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７５】
１４８．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド

を含み；
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、
前記剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７６】
１４９．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの亀裂力を有する、実施形態１４８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７７】
１５０．前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、実施形態１４９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７８】
１５１．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、
前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５７９】
１５２．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供し、前記剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１５１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８０】
１５３．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または用量調節されたAUC_{inf}を提供し、
前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８１】
１５４．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの

モルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供し、
前記剤形は、少なくとも約３００Ｎの破壊強度を有する、実施形態１５３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８２】
１５５．前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、実施形態１５４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８３】
１５６．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供し、
前記剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８４】
１５７．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供し、
前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの亀裂力を有する、実施形態１５６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８５】
１５８．前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、実施形態１５７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８６】
１５９．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み；
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供し、
前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８７】
１６０．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供し、
前記剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１５９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５８８】
１６１．前記剤形は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とするポリエチレンオキシド粒子を使用して調製されている、実施形態１６０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５８９】
１６２．前記剤形中に存在する前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１３４～１６１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９０】
１６３．前記剤形中に存在する前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１６２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９１】
１６４．前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００または約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態１６３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９２】
１６５．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約５５～約９５重量％の量で含まれる、実施形態１３４～１６４のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９３】
１６６．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約６４～約８７重量％の量で含まれる、実施形態１６５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９４】
１６７．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約５～約４０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態１３４～１６６のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９５】
１６８．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約１２～約３３重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態１６６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９６】
１６９．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０５９７】
１７０．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、
前記参考錠剤は：
ａ）硫酸モルヒネ：１５ｍｇ／錠剤
ｂ）ラクトース（噴霧乾燥したもの）：８５ｍｇ／錠剤
ｃ）セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤

ｄ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤
ｅ）タルク：３ｍｇ／錠剤
ｆ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤
ｇ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤
を含有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５９８】

１７１．前記剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１６９または実施形態１７０の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０５９９】

１７２．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６００】

１７３．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、
前記参考錠剤は：
ａ）硫酸モルヒネ：３０ｍｇ／錠剤
ｂ）ラクトース（噴霧乾燥したもの）：７０ｍｇ／錠剤
ｃ）セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤
ｄ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤
ｅ）タルク：３ｍｇ／錠剤
ｆ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤
ｇ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤
を含有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０１】

１７４．前記剤形は、少なくとも約３００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１７２または実施形態１７３の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０２】

１７５．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０３】

１７６．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出

マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、

前記参考錠剤は：

ａ）硫酸モルヒネ：６０ｍｇ／錠剤

ｂ）ラクトース（噴霧乾燥したもの）：４２．２ｍｇ／錠剤

ｃ）セトステアリルアルコール：３２．８ｍｇ／錠剤

ｄ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤

ｅ）タルク：３ｍｇ／錠剤

ｆ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤

ｇ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤

を含有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０４】

１７７．前記剤形は、少なくとも約３２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１７５または実施形態１７６の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０５】

１７８．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０６】

１７９．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、

前記参考錠剤は：

ａ）硫酸モルヒネ：１００ｍｇ／錠剤

ｂ）セトステアリルアルコール：３５ｍｇ／錠剤

ｃ）ヒドロキシエチルセルロース１０ｍｇ／錠剤

ｄ）タルク：３ｍｇ／錠剤

ｅ）ステアリン酸マグネシウム：２ｍｇ／錠剤

ｆ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：５ｍｇ／錠剤

を含有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０７】

１８０．前記剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１９０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１７８または実施形態１７９の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０８】

１８１．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出

マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度、及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６０９】

１８２．硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、マトリックス製剤中に等モル量の硫酸モルヒネを含有する参考錠剤と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度、及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有し、

前記参考錠剤は：

ａ）硫酸モルヒネ：２００ｍｇ／錠剤

ｂ）セトステアリルアルコール：７０ｍｇ／錠剤

ｃ）ヒドロキシエチルセルロース２０ｍｇ／錠剤

ｄ）タルク：６ｍｇ／錠剤

ｅ）ステアリン酸マグネシウム：４ｍｇ／錠剤

ｆ）Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）コーティング：１０ｍｇ／錠剤

を含有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１０】

１８３．前記剤形は、少なくとも約４００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２１０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１８１または実施形態１８２の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１１】

１８４．錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：

前記延長放出マトリックス製剤の約１２重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；

前記延長放出マトリックス製剤の約８７重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び

前記延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム

を組み合わせることによって得ることができる、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１２】

１８５．前記延長放出マトリックス製剤は：

約１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；

約１０９ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び

約１ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム

を組み合わせることによって得ることができる、実施形態１８４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１３】

１８６．前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：

（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及び前

記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレン粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、実施形態１８５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１４】

１８７．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７０℃～約７８℃の温度に約２０分～約６０分の期間供される、実施形態１８６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１５】

１８８．前記剤形は、約１３０ｍｇの総重量を有する、実施形態１８７の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１６】

１８９．前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１８８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１７】

１９０．前記錠剤の面は、凸状表面を有する、楕円形または長方形の錠剤の形態の実施形態１８９の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１８】

１９１．前記延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み、前記フィルムコーティングは、前記剤形全体の約４重量％を構成する、実施形態１９０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６１９】

１９２．錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
前記延長放出マトリックス製剤の約１７重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約８２重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６２０】

１９３．前記延長放出マトリックス製剤は：
約３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約１４３ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
及び約２ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、実施形態１９２の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６２１】

１９４．前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレン粒子は、前記ポリエチレン粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、実施形態１９３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２２】
１９５．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７０℃～約７８℃の温度に約２０分～約６０分の期間供される、実施形態１９４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２３】
１９６．前記剤形は、約１８２ｍｇの総重量を有する、実施形態１９５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２４】
１９７．前記剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態１９６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２５】
１９８．前記錠剤の面は、凸状表面を有する、楕円形または長方形の錠剤の形態の実施形態１９７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２６】
１９９．前記延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み、前記フィルムコーティングは、前記剤形全体の約４重量％を構成する、実施形態１９８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２７】
２００．錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
前記延長放出マトリックス製剤の約１８重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約８１重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２８】
２０１．前記延長放出マトリックス製剤は：
約６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約２６７ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
約３ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、実施形態２００の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６２９】
２０２．前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成するこ

と、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレン粒子は、前記ポリエチレン粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、実施形態２０１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３０】
２０３．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７０℃～約７８℃の温度に約２０分～約６０分の期間供される、実施形態２０２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３１】
２０４．前記剤形は、約３４３ｍｇの総重量を有する、実施形態２０３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３２】
２０５．前記剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態２０４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３３】
２０６．前記錠剤の面は、凸状及び凹状部分を有し、前記凹状部分は、前記錠剤の幅の半分によって画定される前記錠剤の中心軸に沿って延びている、楕円形または長方形の錠剤の形態の実施形態２０５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３４】
２０７．前記延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み、前記フィルムコーティングは、前記剤形全体の約４重量％を構成する、実施形態２０６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３５】
２０８．錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
前記延長放出マトリックス製剤の約３０重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約６８重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
前記延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素、及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３６】
２０９．前記延長放出マトリックス製剤は：
約１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約２２４ｍｇの約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
約１．５ｍｇの流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素、及び
約４ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、実施形態２０８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６３７】
２１０．前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：

（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレン粒子は、前記ポリエチレン粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、実施形態２０９の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６３８】

２１１．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７４℃～約７８℃の温度に少なくとも約４０分供される、実施形態２１０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６３９】

２１２．前記剤形は、約３４３ｍｇの総重量を有する、実施形態２１１の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６４０】

２１３．前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態２１２の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６４１】

２１４．前記錠剤の面は、凸状及び凹状部分を有し、前記凹状部分は、前記錠剤の幅の半分によって画定される前記錠剤の中心軸に沿って延びている、楕円形または長方形の錠剤の形態の実施形態２１３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６４２】

２１５．前記延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み、前記フィルムコーティングは、前記剤形全体の約４重量％を構成する、実施形態２１４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６４３】

２１６．錠剤の形態の固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
前記延長放出マトリックス製剤の約３３重量％のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約６５重量％の約１，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
前記延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素；及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６４４】

２１７．前記延長放出マトリックス製剤は：
約２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
約３８８ｍｇの約１，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
約３ｍｇの流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素；及び
約９ｍｇの滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム
を組み合わせることによって得ることができる、実施形態２１６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６４５】
２１８．前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレン粒子は、前記ポリエチレン粒子の９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、実施形態２１７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６４６】
２１９．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７４℃～約７８℃の温度に少なくとも約４０分供される、実施形態２１８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６４７】
２２０．前記剤形は、約６２４ｍｇの総重量を有する、実施形態２１９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６４８】
２２１．前記剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、実施形態２２０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６４９】
２２２．前記錠剤の面は、凸状表面を有する、楕円形または長方形の錠剤の形態の実施形態２２１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６５０】
２２３．前記延長放出マトリックス製剤上にフィルムコーティングを含み、前記フィルムコーティングは、前記剤形全体の約４重量％を構成する、実施形態２２２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６５１】
２２４．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、
０．５時間後に放出される約５％～約３５％；
１時間後に放出される約１８％～約５０％；
２時間後に放出される約２９％～約７０％；
３時間後に放出される約４０％～約８５％；
４時間後に放出される約４９％～約９５％；
６時間後に放出される約６５％超；
８時間後に放出される約７０％超；
９時間後に放出される約７５％超；及び／または
１２時間後に放出される約８５％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６５２】
２２５．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、
０．５時間後に放出される約１１％～約３１％；
１時間後に放出される約１８％～約４６％；
２時間後に放出される約３１％～約６５％；
３時間後に放出される約４３％～約６９％；
４時間後に放出される約５４％～約８７％；

６時間後に放出される約７０％～約９９％；
８時間後に放出される約８０％超；
９時間後に放出される約８５％超；及び／または
１２時間後に放出される約９０％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態２２４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６５３】

２２６．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、
０．５時間後に放出される約１３％～約２１％；
１時間後に放出される約２１％～約３４％；
２時間後に放出される約３４～約５３％；
３時間後に放出される約４６％～約６７％；
４時間後に放出される約５７％～約８１％；
６時間後に放出される約７４％～約９８％；
８時間後に放出される約８９％超；
９時間後に放出される約８９％超；及び／または
１２時間後に放出される約９４％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態２２５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６５４】

２２７．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、２５℃及び６０％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約５％未満減少する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６５５】

２２８．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、２５℃及び６０％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約２％未満減少する、実施形態２２７の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６５６】

２２９．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、４０℃で７５％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約５％未満減少する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６５７】

２３０．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、４０℃で７５％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約２％未満減少する、実施形態２２９の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６５８】

２３１．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、２５℃及び６０％の相対湿度で６

ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約５％未満増加する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６５９】

２３２．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、２５℃及び６０％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約２％未満増加する、実施形態２３１の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６０】

２３３．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、４０℃及び７５％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約１０％未満増加する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６１】

２３４．硫酸モルヒネの平均インビトロ溶解速度は、４０℃及び７５％の相対湿度で６ヶ月の保存後に、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で酸素吸収剤を添加してまたは添加せず３７℃で測定された場合、１時間、２時間、６時間及び１２時間から選択される、または１時間、３時間、９時間及び１２時間から選択される１つ以上の時点で約５％未満増加する、実施形態２３３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６２】

２３５．前記剤形は、破壊を伴わずに平坦化され得、平坦化後の前記剤形の厚さは、平坦化前の前記剤形の前記厚さの約６０％以下に相当する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６３】

２３６．前記剤形は、破壊を伴わずに平坦化され得、平坦化後の前記剤形の前記厚さは、平坦化前の前記剤形の前記厚さの約４０％以下に相当する、実施形態２３５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６４】

２３７．前記剤形は、破壊を伴わずに平坦化され得、平坦化後の前記剤形の前記厚さは、平坦化前の前記剤形の前記厚さの約２０％以下に相当する、実施形態２３６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６５】

２３８．平坦化前の前記剤形の厚さの約６０％以下に平坦化された剤形から０．５時間後に放出される硫酸モルヒネの量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で０．５時間後にインビトロ溶解によって測定して、対応する非平坦化剤形から放出される硫酸モルヒネの量から約２０％ポイント以下逸脱する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６６】

２３９．０．５時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で０．５時間後にインビトロ溶解によって測定して、対応する非平坦化剤形から放出される硫酸モルヒネの量から約１０％ポイント以下逸脱する、実施形態２３８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０６６７】
２４０．０．５時間後及び１時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で０．５時間後及び１時間後にインビトロ溶解によって測定して、非平坦化剤形から約２０％ポイント以下逸脱する、実施形態２３９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６６８】
２４１．０．５時間後及び１時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で０．５時間後及び１時間後にインビトロ溶解によって測定して、対応する非平坦化剤形から放出される硫酸モルヒネの量から約１０％ポイント以下逸脱する、実施形態２４０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６６９】
２４２．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで４％、１０％、２０％または４０％エタノールを含む９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、０．５時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量が、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量から２０％ポイント以下逸脱することを特徴とする硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７０】
２４３．０．５時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量から１０％ポイント以下逸脱する、実施形態２４２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７１】
２４４．０．５時間後及び１時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後及び１時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量から２０％ポイント以下逸脱する、実施形態２４２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７２】
２４５．０．５時間及び１時間で前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後及び１時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量から１０％ポイント以下逸脱する、実施形態２４４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７３】
２４６．２つのスプーンの間でまたは乳鉢及び乳棒を用いて前記剤形を破砕することは、約１０％未満の１０００μｍ未満の粒子サイズを有する得られた粒子をもたらす、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７４】
２４７．２つのスプーンの間でまたは乳鉢及び乳棒を用いて前記剤形を破砕することは、約５％未満の１０００μｍ未満の粒子サイズを有する得られた粒子をもたらす、実施形態２４６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７５】
２４８．２つのスプーンの間でまたは乳鉢及び乳棒を用いて前記剤形を破砕することは、約２．５％未満の１０００μｍ未満の粒子サイズを有する得られた粒子をもたらす、実

施形態２４７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７６】
２４９．前記破砕することは、最大５分間実施される、実施形態２４６～２４８のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７７】
２５０．前記破砕することの前に、前記剤形は、加熱または凍結によって熱的に処理されている、実施形態２４６～２４９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７８】
２５１．熱的処理は、オーブンにおける加熱またはマイクロ波処理を含む、実施形態２５０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６７９】
２５２．前記剤形は、少なくとも約５０℃で熱的に処理されている、実施形態２５１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８０】
２５３．前記剤形は、少なくとも約９０℃で熱的に処理されている、実施形態２５２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８１】
２５４．前記剤形は、少なくとも約２００℃で熱的に処理されている、実施形態２５３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８２】
２５５．前記剤形は、少なくとも約２３０℃で熱的に処理されている、実施形態２５４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８３】
２５６．前記剤形は、少なくとも約２時間の期間熱的に処理されている、実施形態２５０～２５５のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８４】
２５７．前記剤形は、少なくとも約３時間の期間熱的に処理されている、実施形態２５６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８５】
２５８．前記剤形は、少なくとも約４時間の期間熱的に処理されている、実施形態２５７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８６】
２５９．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間または２４時間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約２０％未満である、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８７】
２６０．前記硫酸モルヒネの回収は、約１０％未満である、実施形態２５８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８８】
２６１．前記硫酸モルヒネの回収は、約５％未満である、実施形態２６０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６８９】
２６２．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が９０℃で１時間または２４時間の２、５、または１０ｍｌの水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約６５％

未満である、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９０】
２６３．前記硫酸モルヒネの回収は、約４０％未満である、実施形態２６２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９１】
２６４．前記硫酸モルヒネの回収は、約２５％未満である、実施形態２６３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９２】
２６５．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が９０℃で２４時間の２、５、または１０ｍｌの生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約３０％未満である、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９３】
２６６．前記硫酸モルヒネの回収は、約２０％未満である、実施形態２６５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９４】
２６７．前記硫酸モルヒネの回収は、約１５％未満である、実施形態２６６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９５】
２６８．前記硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が室温で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約１５％未満である、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９６】
２６９．前記硫酸モルヒネの回収は、約１０％未満である、実施形態２６８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９７】
２７０．前記硫酸モルヒネの回収は、約５％未満である、実施形態２６９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９８】
２７１．前記硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が９０℃で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約５０％未満である、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０６９９】
２７２．前記硫酸モルヒネの回収は、約３５％未満である、実施形態２７１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７００】
２７３．前記硫酸モルヒネの回収は、約２０％未満である、実施形態２７２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７０１】
２７４．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及

び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約２０％未満である、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０２】

２７５．前記硫酸モルヒネの回収は、約１０％未満である、実施形態２７４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０３】

２７６．前記硫酸モルヒネの回収は、約５％未満である、実施形態２７５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０４】

２７７．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が９０℃で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約３０％未満である、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０５】

２７８．前記硫酸モルヒネの回収は、約２０％未満である、実施形態２７７の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０６】

２７９．前記硫酸モルヒネの回収は、約１０％未満である、実施形態２７８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０７】

２８０．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約４５～約７５の平均「現時点」薬物嗜好（E_{max}）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０８】

２８１．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約５７～約６３の平均「現時点」薬物嗜好（E_{max}）を有する、実施形態２８０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７０９】

２８２．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の前記剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約１～約２０の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１０】

２８３．無傷の前記剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約１２～約１６の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２８２の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１１】

２８４．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約０～約９の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１２】

２８５．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経

口投与と比較して、約０～約３の「現時点」薬物嗜好（Ｅｍａｘ）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２８４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１３】

２８６．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－１７～約０の「現時点」薬物嗜好（Ｅｍａｘ）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１４】

２８７．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－１０～約－５の「現時点」薬物嗜好（Ｅｍａｘ）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２８６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１５】

２８８．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の前記剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３３～約－８の「現時点」薬物嗜好（Ｅｍａｘ）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１６】

２８９．無傷の前記剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－２５～約－１５の「現時点」薬物嗜好（Ｅｍａｘ）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２８８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１７】

２９０．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－４９～約－１２の「現時点」薬物嗜好（Ｅｍａｘ）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１８】

２９１．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３０～約－２０の「現時点」薬物嗜好（Ｅｍａｘ）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２９０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７１９】

２９２．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約０～約１００の平均ＯＤＬ（全体薬物嗜好）（Ｅｍａｘ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２０】

２９３．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約４０～約６０の平均ＯＤＬ（全体薬物嗜好）（Ｅｍａｘ）を有する、実施形態２９２の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２１】

２９４．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の前記剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約０～約２

６のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２２】

２９５．無傷の前記剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約１０～約１８のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２９４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２３】

２９６．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約－４～約１０のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２４】

２９７．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約０～約５のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２９６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２５】

２９８．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－２６～約０のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２６】

２９９．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－１５～約－８のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２９８の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２７】

３００．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の前記剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３２～約－１のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２８】

３０１．無傷の前記剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－１８～約－１０のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態３００の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７２９】

３０２．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－５０～約－７のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７３０】

３０３．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３５～約－２０のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態３０２の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７３１】
３０４．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約１０～約７５の平均ＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３２】
３０５．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約３５～約５５の平均ＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）を有する、実施形態３０４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３３】
３０６．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の前記剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約１～約２５のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３４】
３０７．無傷の前記剤形の経口投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約１２～約１６のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態３０６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３５】
３０８．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約－４０～約１１のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３６】
３０９．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷のプラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約－５～約５のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態３０８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３７】
３１０．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の剤形の経口投与と比較して、約－４７～約０のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３８】
３１１．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－２５～約－１５のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態３１０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７３９】
３１２．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、無傷の前記剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－３３～約０のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０７４０】
３１３．無傷の前記剤形の経口投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、

約－２７～約－２０のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態３１２の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７４１】

３１４．前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－５０～約－２２のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行実施形態のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７４２】

３１５．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－４０～約－３０のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態３１４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０７４３】

３１６．延長放出マトリックス製剤であって：

（ａ）少なくとも治療的有効量の硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び

（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成することによって得ることができる、前記延長放出マトリックス製剤。

【０７４４】

３１７．工程（ｂ）の前記成形された延長放出マトリックス製剤を硬化することによる固体経口延長放出薬学的剤形の調製における使用のための実施形態３１６の延長放出マトリックス製剤。

【０７４５】

３１８．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態３１６または３１７の延長放出マトリックス製剤。

【０７４６】

３１９．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態３１９の延長放出マトリックス製剤。

【０７４７】

３２０．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態３１９の延長放出マトリックス製剤。

【０７４８】

３２１．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態３１６～３２０のいずれかの延長放出マトリックス製剤。

【０７４９】

３２２．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態３２１の延長放出マトリックス製剤。

【０７５０】

３２３．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態３２２の延長放出マトリックス製剤。

【０７５１】

３２４．以下のポリエチレンオキシドグレードの１つ以上が、工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される、実施形態３１６～３２３のいずれかの延長放出マトリックス製剤：

約９００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２ｒｐｍで２５℃で決定される場合、８，８００～１７，６００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド；

約１，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、４００～８００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド；及び

約２，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号３を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、２，０００～４，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド。

【０７５２】

３２５．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシドの単一のグレードに由来する、実施形態３１６～３２４のいずれかの延長放出マトリックス製剤。

【０７５３】

３２６．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシドの２つ以上のグレードの組み合わせに由来する、実施形態３１６～３２４のいずれかの延長放出マトリックス製剤。

【０７５４】

３２７．工程（ｂ）は、前記組成物の乾燥圧縮を含む、実施形態３１６～３２６のいずれかの延長放出マトリックス製剤。

【０７５５】

３２８．適用される圧縮力は、約２～約１４ｋＮである、実施形態３２７の延長放出マトリックス製剤。

【０７５６】

３２９．前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる約１５ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、かつ少なくとも約７０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１４０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３１６～３２８のいずれかの延長放出マトリックス製剤。

【０７５７】

３３０．少なくとも約９０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１５０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．２ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３２９の延長放出マトリックス製剤。

【０７５８】

３３１．少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１６０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．３ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３３０の延長放出マトリックス製剤。

【０７５９】

３３２．前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる約３０ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、かつ少なくとも約８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１１０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３１６～３２８のいずれかの延長放出マ

トリックス製剤。
【０７６０】
３３３．少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１２０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．２mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３３２の延長放出マトリックス製剤。
【０７６１】
３３４．少なくとも約１２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．３mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３３３の延長放出マトリックス製剤。
【０７６２】
３３５．前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる約６０ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、かつ少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．０mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３１６～３２８の延長放出マトリックス製剤。
【０７６３】
３３６．少なくとも約１２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１４０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．０５mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３３５の延長放出マトリックス製剤。
【０７６４】
３３７．少なくとも約１３５Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１５０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３３６の延長放出マトリックス製剤。
【０７６５】
３３８．前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる約１００ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、かつ少なくとも約８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．７mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３１６～３２８のいずれかの延長放出マトリックス製剤。
【０７６６】
３３９．少なくとも約１００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１０５Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．７５mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３３８の延長放出マトリックス製剤。
【０７６７】
３４０．少なくとも約１２０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１１０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．８mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３３９の延長放出マトリックス製剤。
【０７６８】
３４１．前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる約２００ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、かつ少なくとも約１１０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約０．９mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３１６～３２８のいずれかの延長放出マトリックス製剤。
【０７６９】
３４２．少なくとも約１２５Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１１５Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．０mmの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３４１の延長放出マトリックス製剤。

【０７７０】
３４３．少なくとも約１４０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１３０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約１．１ｍｍの亀裂までの侵入深さを有する、実施形態３４２の延長放出マトリックス製剤。
【０７７１】
３４４．疼痛の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、実施形態１～３１５のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０７７２】
３４５．前記方法は、前記固体経口延長放出剤形を１日２回または１２時間毎に前記対象に投与することを含む、実施形態３４４の疼痛を治療する方法。
【０７７３】
３４６．前記方法は、前記固体経口延長放出剤形を１日３回または８時間毎に前記対象に投与することを含む、実施形態３４５の疼痛を治療する方法。
【０７７４】
３４７．鎮痛効果は、少なくとも約８時間持続する、実施形態３４４～３４６のいずれかの疼痛を治療する方法。
【０７７５】
３４８．鎮痛効果は、少なくとも約１２時間持続する、実施形態３４４、３４５及び３４７のいずれかの疼痛を治療する方法。
【０７７６】
３４９．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形を調製するプロセスであって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記プロセスは、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
を含む、前記プロセス。
【０７７７】
３５０．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上は、２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過する、実施形態３４９のプロセス。
【０７７８】
３５１．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過する、実施形態３５０のプロセス。
【０７７９】
３５２．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過する、実施形態３５１のプロセス。
【０７８０】
３５３．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、実施形態３４９～３５２のいずれかのプロセス。
【０７８１】

３５４．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、実施形態３５３のプロセス。

【０７８２】

３５５．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、実施形態３５４のプロセス。

【０７８３】

３５６．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態３４９～３５５のいずれかのプロセス。

【０７８４】

３５７．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態３５６のプロセス。

【０７８５】

３５８．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態３５７のプロセス。

【０７８６】

３５９．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９６％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態３５８のプロセス。

【０７８７】

３６０．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態３４９～３５９のいずれかのプロセス。

【０７８８】

３６１．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態３６０のプロセス。

【０７８９】

３６２．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態３６１のプロセス。

【０７９０】

３６３．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、ポリエチレンオキシドの単一のグレードまたはポリエチレンオキシドの２つ以上のグレードの組み合わせに由来する、実施形態３４９～３６２のいずれかのプロセス。

【０７９１】

３６４．以下のポリエチレンオキシドグレードの１つ以上が、工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される、実施形態３６３のプロセス：

約９００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの５％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号２を使用して２ｒｐｍで２５℃で決定される場合、８，８００～１７，６００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド；

約１，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号１を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、４００～８００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド；及び

約２，０００，０００のおおよその分子量を有する及び／またはポリエチレンオキシドの２％（重量による）水溶液の粘度がブルックフィールド粘度計モデルＲＶＦ、スピンドル番号３を使用して１０ｒｐｍで２５℃で決定される場合、２，０００～４，０００ｍＰａｓ（ｃＰ）の範囲内の粘度を示す前記ポリエチレンオキシド。

【０７９２】

３６５．工程（ｃ）は、前記延長放出マトリックス製剤を、前記ポリエチレンオキシドの少なくとも軟化温度である温度に供することを含む、実施形態３４９～３６４のいずれかのプロセス。

【０７９３】

３６６．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約６５℃～約８５℃の温度に約１５分～約２時間の期間供される、実施形態３４９～３６５のいずれかのプロセス。

【０７９４】

３６７．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７０℃～約８０℃の温度に約２０分～約１時間の期間供される、実施形態３６６のプロセス。

【０７９５】

３６８．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７２℃～約７８℃の温度に約２５分～約６０分の期間供される、実施形態３６７のプロセス。

【０７９６】

３６９．工程（ｃ）において前記ポリエチレンオキシドの少なくとも約２０％が溶融する、実施形態３６５～３６８のいずれかのプロセス。

【０７９７】

３７０．前記ポリエチレンオキシドの少なくとも約４０％が溶融する、実施形態３６９のプロセス。

【０７９８】

３７１．前記ポリエチレンオキシドの少なくとも約７５％が溶融する、実施形態３７０のプロセス。

【０７９９】

３７２．前記ポリエチレンオキシドの約１００％が溶融する、実施形態３７１のプロセス。

【０８００】

３７３．工程（ｂ）において前記組成物は、乾燥圧縮を用いて成形される、実施形態３４９～３７２のいずれかのプロセス。

【０８０１】

３７４．工程（ｂ）において前記組成物が成形されて錠剤の形態の延長放出マトリックス製剤を形成する、実施形態３７３のプロセス。

【０８０２】

３７５．前記錠剤の長さは、前記錠剤の幅及び厚さよりも大きく、前記錠剤の前記厚さは、前記錠剤の前記幅以下である、実施形態３７４のプロセス。

【０８０３】

３７６．前記錠剤の前記長さは、前記錠剤の前記幅の少なくとも約２倍であり、前記厚さの少なくとも約４倍である、実施形態３７５のプロセス。

【０８０４】

３７７．前記錠剤の前記幅は、前記錠剤の前記厚さの少なくとも約３倍である、実施形態３７６のプロセス。

【０８０５】

３７８．前記錠剤は、楕円形または長方形の錠剤である、実施形態３７４～３７７のいずれかのプロセス。

【０８０６】

３７９．前記錠剤の面の一方または両方の表面は、凸状であるか、または凸状部分を有

する、実施形態３７４～３７８のいずれかのプロセス。
【０８０７】
３８０．前記錠剤の面の一方または両方の表面は、凸状及び凹状部分を有する、実施形態３７８または３７９のプロセス。
【０８０８】
３８１．前記凹状部分は、前記錠剤の前記幅によって画定される前記錠剤の中心軸に沿って延びている、実施形態３８０のプロセス。
【０８０９】
３８２．前記凹状部分における前記錠剤の最小厚さは、前記錠剤の最大厚さの０．２５倍以上である、実施形態３８０または３８１のプロセス。
【０８１０】
３８３．工程（ｃ）の前記硬化した延長放出マトリックス製剤を１つ以上のコーティングでコーティングするさらなる工程（ｄ）を含む、実施形態３４９～３８２のいずれかのプロセス。
【０８１１】
３８４．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約５５～約９５重量％の量で含まれる、実施形態３４９～３８３のいずれかのプロセス。
【０８１２】
３８５．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約６０～約９０重量％の量で含まれる、実施形態３８４のプロセス。
【０８１３】
３８６．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約７８～約９０重量％の量で含まれる、実施形態３８５のプロセス。
【０８１４】
３８７．前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約６０～約７０重量％の量で含まれる、実施形態３８５のプロセス。
【０８１５】
３８８．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約５～約４０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３４９～３８７のいずれかのプロセス。
【０８１６】
３８９．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約８～約３５重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３８８のプロセス。
【０８１７】
３９０．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約１０～約２０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３８９のプロセス。
【０８１８】
３９１．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約２５～約３５重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３８９のプロセス。
【０８１９】
３９２．前記硫酸モルヒネ及び前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中に含まれるモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の量及びポリエチレンオキシドの量に基づいて計算される約１：１００～約１：

１の重量比で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３４９～３９１のいずれかのプロセス。

【０８２０】

３９３．前記硫酸モルヒネ及び前記ポリエチレンオキシドは、約１：２０～約１：１．２５の重量比で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３９２のプロセス。

【０８２１】

３９４．前記硫酸モルヒネ及び前記ポリエチレンオキシドは、約１：１０～約１：１．７の重量比で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態３９３のプロセス。

【０８２２】

３９５．工程（ｄ）における前記コーティング（複数可）の少なくとも１つは、フィルムコートである、実施形態３８３のプロセス。

【０８２３】

３９６．工程（ｄ）における前記１つ以上のコーティング（複数可）は、前記固体経口延長放出薬学的剤形全体の約５重量％以下を占める、実施形態３８３または３９５のプロセス。

【０８２４】

３９７．前記フィルムコートは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、顔料、またはそれらの２つ以上の任意の混合物を含む、実施形態３９５または３９６のプロセス。

【０８２５】

３９８．工程（ａ）において１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤が、硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシドと組み合わされる、実施形態３４９～３９７のいずれかのプロセス。

【０８２６】

３９９．工程（ａ）において滑沢剤が添加される、実施形態３９８のプロセス。

【０８２７】

４００．前記滑沢剤は、前記延長放出マトリックス製剤中にその約０．１～約５重量％の量で含まれる、実施形態３９９のプロセス。

【０８２８】

４０１．前記滑沢剤は、前記延長放出マトリックス製剤中にその約０．５～約３重量％の量で含まれる、実施形態４００のプロセス。

【０８２９】

４０２．前記滑沢剤は、前記延長放出マトリックス製剤中にその約０．７５～約２重量％の量で含まれる、実施形態４０１のプロセス。

【０８３０】

４０３．前記滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムであるかまたはそれを含む、実施形態３９９～４０２のいずれかのプロセス。

【０８３１】

４０４．工程（ａ）において流動促進剤が添加される、実施形態３９８～４０３のいずれかのプロセス。

【０８３２】

４０５．前記流動促進剤は、前記延長放出マトリックス製剤中にその約０．１～約２．５重量％の量で含まれる、実施形態４０４のプロセス。

【０８３３】

４０６．前記流動促進剤は、前記延長放出マトリックス製剤中にその約０．２５～約１重量％の量で含まれる、実施形態４０５のプロセス。

【０８３４】

４０７．前記流動促進剤は、前記延長放出マトリックス製剤中にその約０．４～約０．６重量％の量で含まれる、実施形態４０６のプロセス。

【０８３５】

４０８．前記流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素であるかまたはそれを含む、実施形態４０４～４０７のいずれかのプロセス。

【０８３６】

４０９．延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させる方法であって、前記延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

前記剤形は、少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び

（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成することによって得ることができ、

前記方法は、工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、前記方法。

【０８３７】

４１０．延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させるためのポリエチレンオキシド粒子の使用であって、前記延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

前記剤形は、少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び

（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成することによって得ることができ、

工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、前記使用。

【０８３８】

４１１．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、実施形態４０９の方法または実施形態４１０の使用。

【０８３９】

４１２．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態４０９の方法または実施形態４１０の使用。

【０８４０】

４１３．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態４１２の方法または使用。

【０８４１】

４１４．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態４１３の方法または使用。

【０８４２】

４１５．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９６％以上は、６

０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、実施形態４１４の方法または使用。

【０８４３】

４１６．前記破壊強度は、少なくとも約２００Ｎに増大し及び／または前記亀裂力は、少なくとも約１５０Ｎに増大し及び／または前記破砕抵抗性は、少なくとも約４００Ｎに増大する、実施形態４０９及び４１１～４１５のいずれかの方法または実施形態４１０～４１５のいずれかの使用。

【０８４４】

４１７．前記破壊強度は、少なくとも約２５０Ｎに増大し及び／または前記亀裂力は、少なくとも約１７０Ｎに増大し及び／または前記破砕抵抗性は、少なくとも約５００Ｎに増大する、実施形態４１６の方法また使用。

【０８４５】

４１８．前記破壊強度は、少なくとも約３００Ｎに増大し及び／または前記亀裂力は、少なくとも約２００Ｎに増大する、実施形態４１７の方法また使用。

【０８４６】

４１９．前記破壊強度は、少なくとも約３５０Ｎに増大し及び／または前記亀裂力は、少なくとも約２１５Ｎに増大する、実施形態４１８の方法また使用。

【０８４７】

４２０．前記破壊強度は、少なくとも約４００Ｎに増大し及び／または前記亀裂力は、少なくとも約２３０Ｎに増大する、実施形態４１９の方法また使用。

【０８４８】

４２１．前記延長放出マトリックス製剤は、硫酸モルヒネを含む、実施形態４０９及び４１１～４２０のいずれかの方法または実施形態４１０～４２０のいずれかの使用。

【０８４９】

４２２．前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物の形態で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、実施形態４２１の方法または使用。

【０８５０】

４２３．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態４０９及び４１１～４２２のいずれかの方法または実施形態４１０～４２２のいずれかの使用。

【０８５１】

４２４．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態４２３の方法または使用。

【０８５２】

４２５．工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、実施形態４２４の方法または使用。

【０８５３】

４２６．前記剤形は、追加的に：（ｃ）前記延長放出マトリックス製剤を硬化することによって得ることができる、実施形態４０９及び４１１～４２５のいずれかの方法及び実施形態４１０～４２５のいずれかの使用。

【０８５４】

４２７．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約６５℃～約８５℃の温度に約１５分～約２時間の期間供される、実施形態４２６の方法または使用。

【０８５５】

４２８．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７０℃～約８０℃の温度に約２５分～約１時間の期間供される、実施形態４２７の方法または使用。

【０８５６】
４２９．工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７２℃～約７８℃の温度に約３０分～約４５分の期間供される、実施形態４２８の方法または使用。
【０８５７】
４３０．硫酸モルヒネ含有固体経口延長放出薬学的剤形からの硫酸モルヒネの回収を防止または低減するための方法であって、前記剤形を水または生理食塩水中への溶解に供し、得られた溶液を針内に吸引することを用い、前記方法は、前記剤形の調製において、以下の工程：
（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化して前記剤形を形成することを含む、前記方法。
【０８５８】
４３１．前記針は、２７ゲージ以下（より大きな直径）の針である、実施形態４３０の方法。
【０８５９】
４３２．前記針は、２７、２５、２２または１８ゲージの針である、実施形態４３１の方法。
【０８６０】
４３３．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態４３０～４３２のいずれかの方法。
【０８６１】
４３４．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約７０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態４３３の方法。
【０８６２】
４３５．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態４３４の方法。
【０８６３】
４３６．工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９６％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、実施形態４３５の方法。
【０８６４】
４３７．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８６５】
４３８．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調

節されたＣｍａｘを提供する、実施形態４３７の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８６６】
４３９．硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８６７】
４４０．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または用量調節されたＡＵＣｉｎｆを提供する、実施形態４３９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８６８】
４４１．治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＣｍａｘ及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｉｎｆ
を提供し、
前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８６９】
４４２．少なくとも約３００Ｎの破壊強度を有する、実施形態４４１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７０】
４４３．少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、実施形態４４２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７１】
４４４．治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＣｍａｘ及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｔ及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたＡＵＣｉｎｆ
を提供し、
前記剤形は、少なくとも約１５０Ｎの亀裂力を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８７２】
４４５．少なくとも約２００Ｎの亀裂力を有する、実施形態４４４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７３】
４４６．少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、実施形態４４５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７４】
４４７．治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_t及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}
を提供し、
前記剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７５】
４４８．投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または
－約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_t及び／または
－約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}
を提供する、実施形態４４１～４４７のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７６】
４４９．固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約５％～約３５％；
１時間後に放出される約１８％～約５０％；
２時間後に放出される約２９％～約７０％；
３時間後に放出される約４０％～約８５％；
４時間後に放出される約４９％～約９５％；
６時間後に放出される約６５％超；
８時間後に放出される約７０％超；
９時間後に放出される約７５％超；及び／または
１２時間後に放出される約８５％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７７】
４５０．固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１８％～約２１％；
１時間後に放出される約２９％～約３３％；
２時間後に放出される約４８％～約５３％；
３時間後に放出される約６５％～約６９％；
４時間後に放出される約７７％～約８３％；
６時間後に放出される約９０％～約９７％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７８】
４５１．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１８％～約２１％；
１時間後に放出される約２９％～約３３％；
２時間後に放出される約４８％～約５３％；
３時間後に放出される約６５％～約６９％；
４時間後に放出される約７７％～約８３％；
６時間後に放出される約９０％～約９７％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態１～３１５または実施形態４４９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８７９】
４５２．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１９％～約２０％；
１時間後に放出される約３０％～約３２％；
２時間後に放出される約４９％～約５２％；
３時間後に放出される約６６％～約６８％；
４時間後に放出される約７８％～約８２％；及び／または
６時間後に放出される約９１％～約９５％
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態４５０または４５１の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８８０】
４５３．前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む、実施形態４５０～４５２のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８８１】
４５４．固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１４％～約１７％；

１時間後に放出される約２５％～約２８％；
２時間後に放出される約４１％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約７０％～約７５％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８８２】

４５５．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１４％～約１７％；
１時間後に放出される約２５％～約２８％；
２時間後に放出される約４１％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約７０％～約７５％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態１～３１５または４４９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８８３】

４５６．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１５％～約１６％；
１時間後に放出される約２６％～約２７％；
２時間後に放出される約４２％～約４５％；
３時間後に放出される約５７％～約６０％；
４時間後に放出される約７１％～約７４％；及び／または
６時間後に放出される約８９％～約９１％
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態４５４または４５５の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８８４】

４５７．前記剤形中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む、実施形態４５４～４５６のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８８５】

４５８．固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１３％～約１６％；
１時間後に放出される約２２％～約２５％；
２時間後に放出される約３６％～約４１％；
３時間後に放出される約５０％～約５５％；
４時間後に放出される約６０％～約６８％；
６時間後に放出される約８０％～約８７％；及び／または

９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８８６】
４５９．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１３％～約１６％；
１時間後に放出される約２２％～約２５％；
２時間後に放出される約３６％～約４１％；
３時間後に放出される約５０％～約５５％；
４時間後に放出される約６０％～約６８％；
６時間後に放出される約８０％～約８７％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態１～３１５または実施形態４４９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８８７】
４６０．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１４％～約１５％；
１時間後に放出される約２３％～約２４％；
２時間後に放出される約３７％～約３９％；
３時間後に放出される約５２％～約５４％；
４時間後に放出される約６４％～約６６％；及び／または
６時間後に放出される約８２％～約８６％
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態４５８または４５９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８８８】
４６１．前記剤形中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む、実施形態４５８～４６０のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８８９】
４６２．固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１５％～約１９％；
１時間後に放出される約２５％～約２９％；
２時間後に放出される約４０％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約６８％～約７３％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
【０８９０】
４６３．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌ

の酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１５％～約１９％；
１時間後に放出される約２５％～約２９％；
２時間後に放出される約４０％～約４６％；
３時間後に放出される約５６％～約６１％；
４時間後に放出される約６８％～約７３％；
６時間後に放出される約８７％～約９２％；及び／または
９時間後に放出される約９８％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態１～３１５または実施形態４４９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９１】

４６４．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１６％～約１８％；
１時間後に放出される約２６％～約２８％；
２時間後に放出される約４１％～約４５％；
３時間後に放出される約５７％～約６０％；
４時間後に放出される約６９％～約７２％；及び／または
６時間後に放出される約８８％～約９１％
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態４６２または４６３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９２】

４６５．前記剤形中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む、実施形態４６２～４６４のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９３】

４６６．固体経口延長放出薬学的剤形であって：
－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１０％～約１８％；
１時間後に放出される約１６％～約２５％；
２時間後に放出される約３０％～約４２％；
３時間後に放出される約４２％～約５３％；
４時間後に放出される約５２％～約６５％；
６時間後に放出される約７０％～約８５％；及び／または
９時間後に放出される約９７％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９４】

４６７．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１０％～約１８％；
１時間後に放出される約１６％～約２５％；
２時間後に放出される約３０％～約４２％；
３時間後に放出される約４２％～約５３％；

４時間後に放出される約５２％～約６５％；
６時間後に放出される約７０％～約８５％；及び／または
９時間後に放出される約９７％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態１～３１５または実施形態４４９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９５】

４６８．前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合：
０．５時間後に放出される約１１％～約１６％；
１時間後に放出される約１８％～約２５％；
２時間後に放出される約３１％～約４０％；
３時間後に放出される約４３％～約５０％；
４時間後に放出される約５４％～約６０％；及び／または
６時間後に放出される約７２％～約８０％
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、実施形態４６６または４６７の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９６】

４６９．前記剤形中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む、実施形態４６６～４６８のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９７】

４７０．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の１０ｍＬの４０％または９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約５％未満である、実施形態１～３１５または４３７～４６９のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９８】

４７１．前記硫酸モルヒネの回収は、約３％未満である、実施形態４７０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０８９９】

４７２．前記硫酸モルヒネの回収は、約２％以下である、実施形態４７１の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９００】

４７３．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が６０℃で１時間の１０ｍＬの４０％または９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１５％未満である、実施形態１～３１５または４３７～４７２のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０１】

４７４．前記硫酸モルヒネの回収は、約１０％未満である、実施形態４７３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０２】

４７５．前記硫酸モルヒネの回収は、約７％以下である、実施形態４７４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０３】

４７６．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温または６０℃で３０分間の１０ｍＬの４０％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針または１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約３％未満である、実施形態１～３１５または４３７～４７５のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０４】

４７７．前記硫酸モルヒネの回収は、約２％未満である、実施形態４７６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０５】

４７８．前記硫酸モルヒネの回収は、約１％以下である、実施形態４７７の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０６】

４７９．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で３０分間の１０ｍＬの９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針または１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約３５％未満である、実施形態１～３１５または４３７～４７８のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０７】

４８０．前記硫酸モルヒネの回収は、約２５％未満である、実施形態４７９の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０８】

４８１．前記硫酸モルヒネの回収は、約１０％未満である、実施形態４８０の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９０９】

４８２．前記硫酸モルヒネの回収は、約７％未満である、実施形態４８１の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１０】

４８３．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が６０℃で３０分間の１０ｍＬの９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針または１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約７．５％未満である、実施形態１～３１５または４３７～４８２のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１１】

４８４．前記硫酸モルヒネの回収は、約５％未満である、実施形態４８３の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１２】

４８５．前記硫酸モルヒネの回収は、約３％以下である、実施形態４８４の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１３】

４８６．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の１０ｍＬの水中への非撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１０％未満であり、前記無傷の剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、実施形態１～３１５または４３７～４８５のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１４】

４８７．前記硫酸モルヒネの回収は、約８％以下である、実施形態４８６の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１５】

４８８．前記硫酸モルヒネの回収は、約６％以下である、実施形態４８７の固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１６】

４８９．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の２ｍＬの水中への非撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約６％未満であり、前記無傷の剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、実施形態１～３１５または４３７～４８８のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。

【０９１７】

４９０．前記硫酸モルヒネの回収は、約４％以下である、実施形態４８９の固体経口延

長放出薬学的剤形。
【０９１８】
４９１．前記硫酸モルヒネの回収は、約３％以下である、実施形態４９０の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９１９】
４９２．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で５分間の１０ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約４０％未満であり、前記挽かれた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、実施形態１～３１５または４３７～４９１のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２０】
４９３．前記硫酸モルヒネの回収は、約３０％未満である、実施形態４９２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２１】
４９４．前記硫酸モルヒネの回収は、約２０％以下である、実施形態４９３の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２２】
４９５．前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で５分間の２ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１０％未満であり、前記挽かれた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、実施形態１～３１５または４３７～４９４のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２３】
４９６．前記硫酸モルヒネの回収は、約７％未満である、実施形態４９５の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２４】
４９７．前記硫酸モルヒネの回収は、約５％未満である、実施形態４９６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２５】
４９８．前記硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が室温で５分間の１０ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１５％未満であり、前記スライスされた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、実施形態１～３１５または４３７～４９７のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２６】
４９９．前記硫酸モルヒネの回収は、約１０％以下である、実施形態４９８の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２７】
５００．前記硫酸モルヒネの回収は、約７％以下である、実施形態４９９の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２８】
５０１．前記硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされた剤形が室温で５分間の２ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１１％未満であり、前記スライスされた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、実施形態１～３１５または４３７～５００のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９２９】
５０２．前記硫酸モルヒネの回収は、約７％以下である、実施形態５０１の固体経口延

長放出薬学的剤形。
【０９３０】
５０３．前記硫酸モルヒネの回収は、約５％以下である、実施形態５０２の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９３１】
５０４．前記熱的処理は、約２３０℃で約３～約１０分の期間、または約１７０℃で約２０～約５０分の期間行われる、実施形態４８６～５０３のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９３２】
５０５．前記熱的処理は、約２３０℃で約４～約８分の期間、または約１７０℃で約３０～約４０分の期間行われる、実施形態５０４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９３３】
５０６．前記熱的処理は、前記剤形が金茶色に変わるまで行われる、実施形態４８６～５０３のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９３４】
５０７．疼痛の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、実施形態４３７～５０６のいずれかの固体経口延長放出薬学的剤形を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０９３５】
５０８．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約０～約３の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２８４の固体経口延長放出薬学的剤形。
【０９３６】
５０９．微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、プラセボ粉末の鼻腔内投与と比較して、約０～約５のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、実施形態２９６の固体経口延長放出薬学的剤形。
【実施例】
【０９３７】
以下の実施例は、特許請求の範囲に記載される本発明の所定の態様及び実施形態を実証するために含まれる。しかしながら、これらの実施例は例示的なものにすぎず、本発明の制限として決して解釈されるべきではないことは、当業者によって理解されるべきである。
【０９３８】
材料及び製剤
インビボ及びインビトロ試験のための実施例で使用される組成物の概要が以下の表に示されている。
表Ｉ：例えば、臨床及び耐不正改変試験に使用された１５、３０、６０、１００及び２００ｍｇの硫酸モルヒネ製剤

【表４】

	A		B		C		D		E	
錠剤成分含量	１５ｍｇ		３０ｍｇ		６０ｍｇ		１００ｍｇ		２００ｍｇ	
	ｍｇ／単位	％／単位	ｍｇ／単位	％／単位	ｍｇ／単位	％／単位	ｍｇ／単位	％／単位	ｍｇ／単位	％／単位
硫酸モルヒネ（ｍｇ）	１５	１２．０％	３０	１７．１％	６０	１８．２％	１００	３０．３％	２００	３３．３％
ＰＯＬＹＯＸ Ｎ６０Ｋ ＦＰ（微粒子）Ｍｗ２，０００，０００	１０８．７	８７．０％	１４３．２	８１．８％	２６６．７	８０．８％	２２４．３	６８．０％	０	０．００％
ＰＯＬＹＯＸ Ｎ１２Ｋ ＦＰ（微粒子）Ｍｗ１，０００，０００	０		０		０		０		３８８	６４．７％
コロイド状二酸化ケイ素	０	０％	０	０％	０	０．０％	１．５	０．５％	３	０．５％
ステアリン酸マグネシウム	１．３	１．０％	１．８	１．０％	３．３	１．０％	４．２	１．３％	９	１．５％
コア錠剤重量（＝単位）	１２５	１００％	１７５	１００％	３３０	１００％	３３０	１００％	６００	１００％
Ｏｐａｄｒｙ ＩＩ 青 ８５Ｆ９０６３１	５．０	４．０％	０．０		０．０		０．０		０．０	
Ｏｐａｄｒｙ ＩＩ 紫 ８５Ｆ１００００１８	０．０		７．０	４．０％	０．０		０．０		０．０	
Ｏｐａｄｒｙ ＩＩ 橙 ８５Ｆ９３４３９	０．０		０．０		１３．０	３．９％	０．０		０．０	
Ｏｐａｄｒｙ ＩＩ 灰色 ８５Ｆ１７６７０	０．０		０．０		０		１３．０	３．９％	０．０	
Ｏｐａｄｒｙ ＩＩ 白 ８５Ｆ１８４２２	０．０		０．０		０．０		０		２４．０	４．０％
フィルムコーティングされた錠剤の重量（＝単	１３０		１８２		３４３		３４３		６２４	

位）					
錠剤の形状	カプレット、（１０．２０×４．２０ｍｍ）	カプレット、（１１．３３×５．３６ｍｍ）	トローチカプレット、（１６．１３×６．３５ｍｍ）	トローチカプレット、（１６．１３×６．３５ｍｍ）	カプレット、（１７．２７×８．１３ｍｍ）
硬化時間（分）	３０	３０	３０	４５	４５
硬化温度（℃）	７２	７２	７２	７５	７５

表ＩＩ：例えば、インビトロ溶解試験及びインビボＰＫ試験のための１５、３０及び６０ｍｇの硫酸モルヒネを含有する製剤

【表５】

	F	G	H	I	J	K	L	M	N
錠剤成分含量	１５ｍｇ	１５ｍｇ	１５ｍｇ	１５ｍｇ	１５ｍｇ	１５ｍｇ	３０ｍｇ	３０ｍｇ	６０ｍｇ
成分（ｍｇ／単位）									
硫酸モルヒネ（ｍｇ）	１５	１５	１５	１５	１５	１５	３０	３０	６０
ＰＯＬＹＯＸ　３０１（ＭＷ４，０００，０００）	５８．８７５	８３．５	１５７．３７５						
ＰＯＬＹＯＸ　１１０５（ＭＷ９００，０００）									
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ１２Ｋ（ＭＷ１，０００，０００）									
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）				１０８．７	１４８．４	１０８．７	９３．７	１４３．３	２６６．７
コロイド状二酸化ケイ素	０．３７５	０．５	０．８７５						
ステアリン酸マグネシウム	０．７５	１	１．７５	１．３	１．６	１．３	１．３	１．７	３．３
合計（未コーティング）（ｍｇ）	７５[2]	１００[2]	１７５[2]	１２５	１６５	１２５	１２５	１７５	３３０
錠剤形状	円形１／４（６．３５ｍｍ）	円形９／３２（７．１４ｍｍ）	円形９／３２（７．１４ｍｍ）	カプレット（１０．２１×４．１９ｍｍ）	カプレット（１１．３３×５．３６ｍｍ）	カプレット（１０．２１×４．１９ｍｍ）	カプレット（１０．２１×４．１９ｍｍ）	カプレット（１１．３３×５．３６ｍｍ）	トローチ（１６．１３×６．３５ｍｍ）
硬化時間（分）	１５	１５	１５	１５	１５	３０	３０	３０	３０
硬化温度（℃）	７２	７２	７２	７２	７２	７２	７２	７２	７２
圧縮力（ｋＮ）	該当なし	該当なし	該当なし	４．８９３０	４．８９３０	４．８９３０	４．８９３０（３）[1]	４．８９３０（４）[1]	４．８９３０（７）[1]

[1]示された値は、インビトロ溶解試験のために作製され、使用された単位用量錠剤の代表である。括弧内の値は、インビボ試験のために作製され、使用された錠剤の代表である。
[2]最終錠剤はフィルムコーティングされた。

表ＩＩＩ：例えば、インビトロ溶解試験及びインビボＰＫ試験のための１００ｍｇの硫酸モルヒネを含有する製剤

【表６】

	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
錠剤成分含量	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ	１００ｍｇ
成分（ｍｇ／単位）											
硫酸モルヒネ	１００	１００	１００	１００	１００	１００	１００	１００	１００	１００	１００
ＰＯＬＹＯＸ３０１（ＭＷ４，０００，０００）	１８７．２９２	２２０．１２５	２４４．７５								
ＰＯＬＹＯＸ１１０５（ＭＷ９００，０００）				１９７							
ＰＯＬＹＯＸＮ１２Ｋ（ＭＷ１，０００，０００）					１９７						
ＰＯＬＹＯＸＮ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）						１９７	２０７	２１７	２２６．７	２３６．７	２４６．７
コロイド状二酸化ケイ素	１．４５８	１．６２５	１．７５								

ステアリン酸マグネシウム	2．916	3．25	3．5	3	3	3	3	3	3．3	3．3	3．3
合計（未コーティング）（ｍｇ）	291．666[1]	325[1]	350[1]	300	300	300	310	320	330	340	350
錠剤形状	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）	トローチ（16．13×6．35ｍｍ）
硬化温度（℃）	72	72	72			（72）[2]	72	72	72	72	72
硬化時間（分）	30	30	30			（30）[2]	30	30	30	30	30

[1]最終錠剤はフィルムコーティングされた。[2]インビトロ溶解試験のために７２℃で３０分間オーブンで硬化した。

表ＩＶ：２００ｍｇの硫酸モルヒネを含有する製剤及び様々な錠剤形状を有する製剤

【表７】

	Z	AA	AB	AC	AD	AE
錠剤成分含量	２００ｍｇ	２００ｍｇ	２００ｍｇ	２００ｍｇ	２００ｍｇ	２００ｍｇ
成分（ｍｇ／単位）						
硫酸モルヒネ	２００	２００	２００	２００	２００	２００
ＰＯＬＹＯＸ　２０５（MW６００，０００）	３９４					
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ１２Ｋ（MW１，０００，０００）			３９４	３９１	３９４	３９４
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ（MW２，０００，０００）		３９４				
ステアリン酸マグネシウム	6	6	6	9	6	6
合計（未コーティング）（ｍｇ）	６００	６００	６００	６００	６００	６００
錠剤形状	トローチ（１９×７．６２ｍｍ）	トローチ（１９×７．６２ｍｍ）	トローチ（１９×７．６２ｍｍ）	カプレット（１７．２７×８．１３ｍｍ）	円形（１１．５ｍｍ）	トローチ）（１９．８１×７．６２ｍｍ）
硬化時間（分）	３０	４５	４５	４５	該当なし	該当なし
硬化温度（℃）	７２	７５	７５	７５	該当なし	該当なし
圧縮力（ｋＮ）	４．８９３０	８．８９６４	８．８９６４	該当なし	該当なし	該当なし

表Ｖ：二層錠剤製剤

【表８】

	ＡＦ
成分（ｍｇ／単位）	
硫酸モルヒネ	１６７
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ７５０（ＭＷ９００，０００）	３２８
ステアリン酸マグネシウム	５
小計（ｍｇ）	５００
硫酸モルヒネ	３３
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）	６６
ステアリン酸マグネシウム	１
小計（ｍｇ）	１００
合計（未コーティング）（ｍｇ）	６００
錠剤形状	トローチ（０．７８０×０．３００インチ）
硬化時間（分）	３０
硬化温度（℃）	７２
圧縮力（ｋＮ）	４．８９３０

表ＶＩ：粒子サイズの効果を実証するために使用された製剤

【表９】

	ＡＧ	ＡＨ
成分	ｍｇ／単位	ｍｇ／単位
硫酸モルヒネ	１００	１００
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ（通常グレード）（ＭＷ２，０００，０００）	２２４．３	
ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ　ＦＰ（＝微粒子グレード）（ＭＷ２，０００，０００）		２２４．３
コロイド状二酸化ケイ素	１．５	１．５
ステアリン酸マグネシウム	４．２	４．２
合計（未コーティングコア）（ｍｇ）	３３０	３３０

表ＶＩＩ：実験的安定性を調査するために使用された製剤

【表１０】

錠剤	ＡＩ	ＡＪ
成分含量	１５ｍｇ	１００ｍｇ
成分（ｍｇ／単位）		
硫酸モルヒネ	１５	１００
ＰＯＬＹＯＸ　３０１　ＦＰ（ＭＷ４，０００，０００）	１６３．２	１８５．６５
コロイド状二酸化ケイ素	０．９	１．４５
ステアリン酸マグネシウム	０．９	２．９
合計（未コーティング）（ｍｇ）	１８０	２９０

表ＶＩＩＩ：商用ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）製剤（参考）

【表１１】

成分含量	１５ｍｇ	３０ｍｇ	６０ｍｇ	１００ｍｇ	２００ｍｇ
成分（ｍｇ／単位）：					
硫酸モルヒネ	１５	３０	６０	１００	２００
ラクトース、噴霧乾燥したもの	８５	７０	４２．２		
セトステアリルアルコール	３５	３５	３２．８	３５	７０
ヒドロキシエチルセルロース	１０	１０	１０	１０	２０
タルク	3	3	3	3	6
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2	2	4
Ｏｐａｄｒｙコーティング	5	5	5	5	１０
合計（ｍｇ）	１５５	１５５	１５５	１５５	３１０
形状	円形	円形	円形	円形	カプレット

表ＩＸ：５及び１０ｍｇの硫酸モルヒネを有する裏付けのない製剤

【表１２】

裏付けのない錠剤	ＡＫ		ＡＬ		ＡＭ		ＡＮ	
成分含量	５ｍｇ		５ｍｇ		１０ｍｇ		１０ｍｇ	
成分	ｍｇ／単位	%／単位	ｍｇ／単位	%／単位	ｍｇ／単位	%／単位	ｍｇ／単位	%／単位
硫酸モルヒネ	５	６．４	５	５	１０	８	１０	８
ＰＯＬＹＯＸ Ｎ６０Ｋ　ＦＰ（ＭＷ２，０００，０００）	１１８．７	９５	９４．５	９４．５	１１３．７	９１	１１４	９１．２
ステアリン酸マグネシウム	１．３	１	０．５	０．５	１．３	１	１	０．８
合計（未コーティング）	１２５	１００	１００	１００	１２５	１００	１２５	１００

【０９３９】

本明細書に記載され、実施例で使用された製剤及び錠剤において、製剤または錠剤中の成分としての「硫酸モルヒネ」について言及されるときはいつでも、硫酸モルヒネは常に、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（上記の「定義」で定義される７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で使用された（特にそのように示されていない場合であっても）。

【０９４０】

一般化された製造プロセス

錠剤の製造における処理工程は以下のとおりであった：

硫酸モルヒネ、ポリエチレンオキシド、コロイド状二酸化ケイ素（存在する場合）及びステアリン酸マグネシウムをＶブレンド機内で乾燥混合し、次いでロータリー錠剤プレスで標的重量まで圧縮した。錠剤を硬化し、穴あきコーティングパン内でフィルムコーティングした。硬化プロセスを開始する前に、硬化プロセス中の錠剤付着を阻止するために、錠剤を（精製水と混合された）ＯｐａｄｒｙＩＩで０．５～１．５%の重量増加までフィルムコーティングした。この初期フィルムコートが達成されたのち、硬化プロセスを開始した。標的消費温度（上記の「定義」に記載される方法２参照）が達成されるまで回転錠剤床を加熱し、バッチ記録で規定された時間、標的排出温度で硬化を継続した。硬化プロセスの終了時に、錠剤床を冷却し、標的重量増加が達成されるまでフィルムコーティングを継続した。

【０９４１】

インビトロ溶解試験

実施例１

実施例１では、図９２に示されるようにバスケットの頂部内に挿入されたステンレス鋼ばねを有するＵＳＰ装置１（バスケット）を使用して１００ｒｐｍで９００ｍＬの溶解媒体中で３７±０．５℃で無傷の錠剤Ａ～Ｅ及び参考錠剤としての１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を用いてインビトロ溶解試験を行った。試験された溶解媒体は、酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）、４%エタノールを含有するＳＧＦ、１０%エタノールを含有するＳＧＦ、２０%エタノールを含有するＳＧＦ、及び４０%エタノールを含有するＳＧＦであった。溶媒の蒸発を防止するために溶解容器を覆った。

【０９４２】

以下のプロトコルを使用して逆相高速液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）によって溶解試料を解析した：

【表１３】

備品	条件
移動相	酢酸アンモニウム／ヘキサンスルホン酸緩衝液ｐＨ４．３６／アセトニトリル－９０：１０（ｖ／ｖ）
流速	１．０ｍＬ／分
カラム	Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８，４．６×１００ｍｍ，３．５μｍ
カラム温度	４５℃
注入容量	１０μＬ（４０％ＥｔＯＨを有するＳＧＦの場合は５μＬ）
検出器	２４０ｎｍで設定されたＵＶ
実行時間	おおよそ５分

【０９４３】

錠剤Ａ（１５ｍｇの硫酸モルヒネ）についてのＵＳＰ装置１における上記インビトロ溶解試験の結果が表１．１に示されている（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である；１２単位の平均）。これらの結果は、図１にグラフで示されている。

表１．１

【表１４】

分	ＳＧＦ	４％エタノール	１０％エタノール	２０％エタノール	４０％エタノール
１５	１１	１１	１０	９	７
３０	１９	１８	１６	１５	１１
４５	２５	２４	２１	２０	１５
６０	３０	２９	２６	２５	１９
１２０	５０	４９	４３	４１	３１
１８０	６７	６５	５９	５６	４３
２４０	８１	７８	７２	６８	５４
３６０	９７	９４	９０	８６	７２
７２０	１０４	１０１	１０３	１０３	９７

【０９４４】

錠剤Ｂ（３０ｍｇの硫酸モルヒネ）についてのＵＳＰ装置１における上記インビトロ溶解試験の結果が表１．２に示されている（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である；１２単位の平均）。これらの結果は、図２にグラフで示されている。

表１．２

【表１５】

分	ＳＧＦ	４％エタノール	１０％エタノール	２０％エタノール	４０％エタノール
１５	１０	８	８	７	６
３０	１６	１４	１３	１２	９
４５	２１	１８	１７	１５	１２
６０	２６	２２	２１	１９	１５
１２０	４３	３８	３５	３１	２５
１８０	５８	５２	４８	４３	３５
２４０	７２	６４	６０	５４	４５
３６０	９０	８３	７９	７２	６１
７２０	１００	９９	９９	９７	９０

【０９４５】

錠剤Ｃ（６０ｍｇの硫酸モルヒネ）についてのＵＳＰ装置１におけるインビトロ溶解試験の結果が表１．３に示されている（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である；１２単位の平均）。これらの結果は、図３にグラフで示されている。

表１．３

【表１６】

分	ＳＧＦ	４％エタノール	１０％エタノール	２０％エタノール	４０％エタノール
１５	９	８	８	７	５
３０	１５	１３	１３	１１	９
４５	２０	１７	１７	１５	１２
６０	２４	２１	２１	１８	１４
１２０	３９	３５	３４	２９	２４
１８０	５３	４８	４６	４０	３３
２４０	６６	６０	５８	５１	４２
３６０	８５	７９	７７	６９	５７
７２０	１００	９８	１００	９８	８７

【０９４６】

錠剤Ｄ（１００ｍｇの硫酸モルヒネ）についてのＵＳＰ装置１におけるインビトロ溶解試験の結果が表１．４に示されている（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である；１２単位の平均）。これらの結果は、図４にグラフで示されている。

表１．４

【表１７】

分	ＳＧＦ	４％エタノール	１０％エタノール	２０％エタノール	４０％エタノール
１５	１０	９	９	８	６
３０	１６	１４	１４	１３	９
４５	２１	１８	１８	１６	１２
６０	２６	２２	２２	２０	１５
１２０	４２	３７	３７	３３	２４
１８０	５８	５２	５０	４５	３４
２４０	７１	６５	６３	５６	４２
３６０	９１	８６	８３	７６	５９
７２０	１０２	１０２	１０２	１００	９０

【０９４７】

錠剤Ｅ（２００ｍｇの硫酸モルヒネ）についてのＵＳＰ装置１におけるインビトロ溶解試験の結果が表１．５に示されている（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である；１２単位の平均）。これらの結果は、図５にグラフで示されている。

表１．５

【表１８】

分	ＳＧＦ	４％エタノール	１０％エタノール	２０％エタノール	４０％エタノール
１５	７	７	６	５	４
３０	１１	１１	１０	９	７
４５	１５	１４	１３	１２	９
６０	１８	１８	１６	１５	１１
１２０	３１	３０	２７	２５	１９
１８０	４３	４１	３８	３４	２７
２４０	５４	５１	４７	４３	３４
３６０	７３	７０	６５	６０	４９
７２０	１００	１０１	１００	９７	８５

【０９４８】

参考例として、商用利用可能な１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤についてのインビトロ溶解試験の結果が表１．６に示されている（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である；１２単位の平均）。これらの結果は、図６にグラフで示されている。

表１．６

【表１９】

分	ＳＧＦ	４％エタノール	１０％エタノール	２０％エタノール	４０％エタノール
１５	１５	１４	１３	１１	１０
３０	２４	２２	２１	１８	１７
４５	３０	２９	２７	２４	２２
６０	３７	３５	３３	２９	２７
１２０	５４	５２	４９	４４	４２
１８０	６８	６５	６１	５６	５４
２４０	７７	７５	７０	６５	６４
３６０	９１	８９	８４	７８	７６
７２０	１０３	１０３	１０１	１０１	９５

【０９４９】

得られた結果は、ＳＧＦと比較して、様々な量のエタノールの存在下で急速な薬物溶解または薬物の予期しない高度放出はないことを実証していた。それ故、インビトロデータは、硫酸モルヒネの用量ダンピングが様々な濃度のエタノールの存在下では生じなかったことを示している。異なる成分含量の錠剤Ａ～Ｅの５つ全て及び参考ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤は、同様の傾向及びプロファイルを示している。溶解媒体中のエタノールの濃度が上昇すると、対照（すなわち、エタノールを有しないＳＧＦ）と比較して、錠剤Ａ～Ｅからの硫酸モルヒネの放出速度が減少する結果となった。溶解速度は、ＳＧＦに含まれる４％、１０％、２０％及び４０％エタノールの順で減少した。

【０９５０】

実施例２

実施例２では、ＵＳＰ装置（ばねを有するバスケット１、図９２参照）において１００ｒｐｍで３７℃で９００ｍｌのＳＧＦ（アルコールを有しない）中で無傷の錠剤で追加のインビトロ溶解試験を行った。いかなる蒸発の影響も最小化するために溶解容器を全ての時間で覆った。実施例１に記載されているようにまたは同等のＨＰＬＣ法によって溶解試料のＨＰＬＣ解析を通常実施した。

【０９５１】

各試験について、１２単位（錠剤）を試験した。表２．１は、ＰＯＬＹＯＸ　３０１（ＭＷ４，０００，０００）及び１５ｍｇの硫酸モルヒネを含有する錠剤Ｆ、Ｇ及びＨが試験された参考例を示している（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である）。これらの結果は、図７にグラフで示されている。

表２．１

【表２０】

参考例	２．１	２．２	２．３	２．４
錠剤	F	G	H	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１５ｍｇ
時間（時間）				
０．５	２０	１９	１５	２９
１	３２	３１	２４	４４
２	５３	５０	３９	６３
３	６９	６５	５１	－
４	８１	７７	６２	８５
６	９４	９１	７８	９６
８	９８	９７	８８	１００
１０	１００	９９	９４	１００
１２	１００	１００	９７	１００

【０９５２】

１００ｍｇの硫酸モルヒネをそれぞれ含有する錠剤Ｏ及びＰ（ＰＯＬＹＯＸ　３０１；ＭＷ４，０００，０００も含有する）について行われたインビトロ溶解試験の結果が表２．２に示されている。商用利用可能な１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤が参考として使用された（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である）。これらの結果は、図８にグラフで示されている。

表２．２

【表２１】

参考例	２．５	２．６	２．１０
錠剤	Ｏ	Ｐ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ
時間（時間）			
０．５	１７	１５	２３
１	２７	２４	３６
２	４４	３９	５４
３	６０	５２	６６
４	７２	６３	７６
６	８８	８０	９０
８	９５	９０	９９
９	９７	９３	１０１
１２	１００	９８	１０３

【０９５３】

本発明の製剤中のポリエチレンオキシドの分子量の効果を実証するために、インビトロ溶解試験はまた、１００ｍｇの硫酸モルヒネをそれぞれ含有する実験的個別単位用量錠剤Ｒ、Ｓ及びＴ（インビボＰＫ試験の場合に臨床拠点で混合された、以下の実施例３及び特に表３．３参照）について行われた。しかしながら、錠剤Ｒについては、インビトロ溶解試験における存在のために使用される実験的単位用量錠剤を作製するために使用された製剤は、上記の表ＩＩＩで示されたものとわずかに異なっていた；すなわち、個別実験的単

位用量錠剤Ｒの製剤は、１９７ｍｇの代わりに１９５．５ｍｇのポリエチレンオキシド（Ｐｏｌｙｏｘ１１０５）を含有し、合計錠剤重量が２９８．５ｍｇ（３００ｍｇの代わりに）となる結果となった。商用利用可能な１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤を参考例として使用した。実験的単位用量錠剤でのこれらの溶解試験の最終結果が表２．３に示されている（溶解速度は、放出された硫酸モルヒネ％である；錠剤Ｒ～Ｔの場合は６単位の平均、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の場合は１２単位の平均）。これらの製剤で得られた結果は、図９にグラフで示されている。

表２．３

【表２２】

実施例	２．７	２．８	２．９	参考例２．１０
錠剤	Ｒ	Ｓ	Ｔ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ
時間（時間）				
０．５	２１	１９	１９	２３
１	３３	２９	３０	３５
２	５４	４８	４８	５４
３	７３	６６	６３	６６
６	９６	９３	９３	９０
９	９６	９４	１０１	１０１
１２	９６	９４	１０２	１０３

【０９５４】

また、薬物放出に対するポリエチレン含有量（または硫酸モルヒネのポリエチレンオキシドに対する重量比）の効果を試験し、実証するために、単一ステーションＣａｒｖｅｒプレスを使用して様々な含有量のポリエチレンオキシド（すなわち、硫酸モルヒネのポリエチレンオキシドに対する様々な重量比）でいくつかの１００ｍｇの硫酸モルヒネ製剤を個々に調製した。それ故、錠剤Ｔ、Ｕ、Ｖ、Ｗ、Ｘ、及びＹは全て、１００ｍｇの硫酸モルヒネを含有していたが、増加する量のポリエチレンオキシド（ＰＥＯ　Ｎ６０Ｋ；ＭＷ２，０００，０００）を含有していた、上記表ＩＩＩ参照。これらの特定の製剤を用いて行われたインビトロ溶解試験についてのデータが表２．４に示されている。これらの結果は、図１０にグラフで示されている。

表２．４

【表２３】

実施例	２．１１	２．１２	２．１３	２．１４	２．１５	２．１６
錠剤	Ｔ	Ｕ	Ｖ	Ｗ	Ｘ	Ｙ
時間（時）						
０．５	１９．５	１９．５	１９．３	１８	１７．８	１７
１	３０．３	２９．５	２９．７	２８．３	２７．５	２６．８
２	４８．８	４７．３	４６．５	４５	４３．８	４２．３
３	６４．３	６２．５	６１	６０	５８．３	５６．３
４	７７	７４．５	７２．５	７２	７０．５	６８．３
６	９２．３	８９．８	８８．７	８８．５	８８	８６
９	９９．３	９７．８	９７．８	９９	９９．５	９９
１２	１００．２	９９．３	９９．５	１００．８	１０１．５	１０１．３

【０９５５】
インビトロ溶解試験はまた、１００ｍｇの硫酸モルヒネ錠剤（Ｗ）及び１００ｍｇのＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤、ならびに２つの１５ｍｇの錠剤製剤（Ｉ、Ｊ）及び１５ｍｇのＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤を用いて行われた。全ての錠剤製剤は、ＰＯＬＹＯＸ Ｎ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）を含有していた。これらの試験の結果が表２．５に示されている。これらの結果は、図１１にグラフで示されている。
表２．５
【表２４】

実施例	２．１７	２．１８	参考例２．１９	２．２０	参考例２．２１
硫酸モルヒネ質量（ｍｇ）	１５	１５	１５	１００	１００
錠剤	Ｉ	Ｊ	ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１５ｍｇ	Ｗ	ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ
時間（時間）					
０．５	２０	１９	２９	１８	２３
１	３２	２９	４４	２８	３６
２	５１	４７	６３	４５	５４
３	６７	６３	－	６０	６６
４	７９	７６	８５	７２	７６
６	９３	９２	９６	８８	９０
８	９８	１００	１００	９７	９９
９	９９	１０１	１００	９９	１０１
１２	１００	１０３	１００	１０１	１０３

【０９５６】
試験は、２つの異なる２００ｍｇの錠剤製剤（一方は一層錠剤であり、他方は二層錠剤である）（錠剤Ｚ及びＡＦ、それぞれ表ＩＶ及びＶを参照されたい）を評価するために行われた。２００ｍｇのＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）が参考として使用された。インビトロ溶解試験の結果が表２．６に示されている。これらの結果はまた、図１２にグラフで示されている。
表２．６

【表２５】

実施例	２．２２	２．２３	参考例２．２４
硫酸モルヒネ（ｍｇ）	２００	２００	２００
錠剤	Ｚ	ＡＦ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）
時間（時間）			
０．５	１３	１４	１９
１	２２	２３	３１
２	３７	３９	４７
３	５２	５４	５９
４	６７	７０	６９
６	９０	９３	８２
９	９８	９４	９６
１２	９８	９４	１００

【０９５７】

錠剤Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｗ、ＡＡ、及びＡＢ（全てＰＯＬＹＯＸ　Ｎ１２Ｋ（ＭＷ１，０００，０００）またはＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）を含有していた）のインビトロ溶解試験の結果が表２．７に示されている。これらの結果はまた、図１３にグラフで示されている。

表２．７

【表２６】

実施例	２．２６	２．２７	２．２８	２．２９	２．３０	２．３１	２．３２
錠剤	Ｋ	Ｌ	Ｍ	Ｎ	Ｗ	ＡＡ	ＡＢ
硫酸モルヒネ（ｍｇ）	１５	３０	３０	６０	１００	２００	２００
時間（時間）							
０．５	２０	１７	１６	１４	１８	１４	１６
１	３２	２９	２７	２３	２８	２３	２５
２	５１	４８	４４	３８	４５	３６	４０
３	６７	６６	５９	５３	６０	４７	５３
４	７９	－	７２	－	７２	５７	６５
６	９３	９５	８９	８５	８８	７４	８５
８	－	－	－	－	９７	－	－
９	９９	１００	９８	９８	９９	８９	９７
１２	１００	１０１	１００	１０２	１０１	９６	９８

【０９５８】

以下では様々な錠剤形状及びそれらのインビトロ溶解プロファイルが示されている。実施例２．１（上記）に記載の手順に従ってＵＳＰ装置（バスケット１）においてインビトロ溶解試験を行った。行われたインビトロ溶解試験の結果が表２．８に示されている。これらの結果は、図１４にグラフで示されている。

表２．８

【表２７】

	平均放出％		
実施例	２．３３	２．３４	２．３５
錠剤	ＡＣ	ＡＤ	ＡＥ
形状	カプレット（０．６８０×０．３２０インチ）	円形（１１．５ｍｍ）	トローチ（０．７８０×０．３００インチ）
時間（時）			
０．５	１３	１１	１５
１	２１	１８	２４
２	３４	２９	３８
３	４６	３９	５１
４	５７	４９	６１
６	７５	６６	８０
９	９４	８６	９６
１２	９８	９６	９８

【０９５９】
表２．８における結果は、カプレット成形錠剤製剤が、トローチ成形錠剤と比較して、錠剤のインビトロ放出速度をおおよそ１０％低減したことを実証している。円形錠剤形状は、さらにより遅いインビトロ放出を提供した。
【０９６０】
インビボ薬物動態試験
実施例３
実施例３における臨床試験は以下のように行われた。
【０９６１】
臨床試験手順
これは、健康な成人の男性及び女性の対象における無作為化非盲検クロスオーバーパイロット試験であった。試験は、最大で６回の反復から構成され、各反復において最大で５期間にわたって８つの処置が試験された。反復は、一連の既定の処置を受けた独自の対象群で試験設計を各回繰り返すプロセスであった。反復は、並行してまたは順次に実行することができたであろう。合計で６回の反復を完了した。
【０９６２】
各反復について最大で２４人の対象について試験を実施した。
【０９６３】
選択のための診断及び主要基準：
【０９６４】
治験責任医師によってこの臨床試験に参加することが好適であるとみなされた臨床的に重大な病歴のない１８～５０歳（上下限含む）の健康な男性及び女性対象。
【０９６５】
試験薬及び投与様式：
【０９６６】
錠剤Ｆ～Ｔ、Ｗ、Ｚ、ＡＡ、ＡＢ及びＡＦをこのパイロット試験で試験し、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤と比較した。
【０９６７】
単回用量（１つの錠剤）を２４０ｍＬの水で経口投与した。反復方法論に応じて、絶食状態で処置薬を投与した。実施例３についての処置スケジュールの略図が図９６に示されている。試験薬投与間の最小ウォッシュアウト期間は５日であった。

【０９６８】
併用薬：
【０９６９】
ナロキソンＨＣＬ負荷試験（ナルトレキソンの最初の投薬前）を各トライアルの前に行った。オピオイド関連有害事象（ＡＥ）を最小化するために、本出願の錠剤またはＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の投薬前１２時間から投薬後３６時間までナルトレキソンＨＣｌ錠剤、５０ｍｇ（Ｍａｌｌｉｎｃｋｒｏｄｔ，Ｉｎｃ；ロット番号１１７０Ｕ８２３５８）をｑ１２ｈで（すなわち、１２時間毎に）投与した。ナロキソンＨＣｌ及びナルトレキソンＨＣｌは、試験薬とは区別されたプロトコル規定薬であった。ＡＥの治療に必要でない限り、このトライアル中の他の併用薬の使用は推奨されなかった。他の併用薬の使用は、可能な場合、治験依頼者（または被指名者）によって事前に承認されることになっていた。
【０９７０】
処置の期間：
【０９７１】
期間１のチェックイン前の２８日以内に対象をスクリーニングした。各反復において処置期間は最大で５回であった。試験無作為化スケジュールに従って各期間において試験薬を投与した。試験薬投与間に最小で５日のウォッシュアウト期間が存在した。チェックイン（１日目）から試験終了（ＥＯＳ）来訪まで対象は試験ユニットに拘束されたか、またはウォッシュアウト期間中、臨床ユニットに留まることができたであろう。
【０９７２】
本出願の錠剤またはＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の最後の投薬後３日間（７２時間）；または試験からの早期中止時にＥＯＳ手順を行った。最後の試験薬投与から７～１０日後にＡＥ及び併用薬について尋ねるために追跡調査の電話がなされた。
【０９７３】
合計試験期間は、各反復について最大で８２日間であった。
【０９７４】
試験手順：
【０９７５】
事前無作為化段階：
【０９７６】
スクリーニング：チェックイン（１日目）の２８日以内に対象をスクリーニングした。スクリーニング活動は、人口統計的研究、薬物、アルコール、及びコチニンのスクリーニング、身体検査、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔温度）、パルスオキシメトリ（SpO_2）、病歴及び薬歴、臨床検査試験、血清妊娠検査（女性のみ）、血清卵胞刺激ホルモン試験（閉経後女性のみ）を含み、選択／排除基準を評価した。
【０９７７】
チェックイン：対象は１日目にユニットにチェックインし、ＥＯＳ来訪まで拘束されたままであったか、または各期間における投薬の前日に臨床ユニットにチェックインした。期間１のみ、対象はナロキソンＨＣｌ負荷試験を受けた。血清化学、血液学、及び尿検査が実施された。尿妊娠検査（全ての女性対象）、バイタルサイン、SpO_2、１２誘導ＥＣＧ、アルコール、コチニン、及び尿薬物スクリーニングを実施し、選択／除外基準を検証した。
【０９７８】
処置段階：各反復における全ての期間について、対象に試験薬及びナルトレキソンＨＣｌ錠剤（５０ｍｇ）を投与した。１２誘導ＥＣＧ、バイタルサイン（SpO_2を含む）測定結果、及び薬物濃度測定用の血液試料を事前に規定された時点で得た。有害事象及び併用薬を試験を通して記録した。
【０９７９】

試験終了来訪：ＥＯＳ手順は、身体検査、１２誘導ＥＣＧ、バイタルサイン測定、SpO_2、女性の対象の場合は血清妊娠検査、及び臨床検査試験を含んでいた。

【０９８０】

処置後段階：最後の試験薬の投与から７～１０日後に追跡調査の電話があった。

【０９８１】

薬物動態：

【０９８２】

モルヒネ血漿濃度を決定するための血液試料を各処置期間中に以下の時点で各対象から得た：

【０９８３】

本発明による試験錠剤：投薬前ならびに試験薬投与後０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、５、６、８、１０、１２、１８、２４、３６、４８、及び７２時間。

【０９８４】

モルヒネの血漿濃度を認証された液体クロマトグラフィタンデム質量解析法によって定量化した。

【０９８５】

安全性可変要素：

【０９８６】

記録されたＡＥ、臨床検査試験の結果、バイタルサイン、SpO_2、身体検査、及び１２誘導ＥＣＧを使用して安全性を評価した。

【０９８７】

統計的方法：

【０９８８】

解析集団

【０９８９】

登録された集団は、インフォームドコンセントフォームに署名した対象からなっていた。無作為化安全性集団は、無作為化され、試験薬の少なくとも１回の用量が投与され、少なくとも１つの投薬後安全性評価を有していた対象の群であった。

【０９９０】

薬物動態の最大解析集団（ＦＡＰ）は、無作為化され、試験薬の少なくとも１回の用量が投与され、少なくとも１つの有効な薬物動態（ＰＫ）評価基準を有していた対象の群であった。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）または本出願における錠剤での投薬から１２時間以内に嘔吐を経験した対象は、ＰＫ解析から除外することができたであろう。硫酸モルヒネ経口ＩＲ溶液の最大観察血漿濃度（T_{max}）までのメジアン時間の２倍の時点またはそれより前に嘔吐を経験した対象は、ＰＫ解析から除外することができたであろう。

【０９９１】

解析セットから除外された対象またはプロファイル／評価基準はなく、ＰＫ評価基準に影響した嘔吐の事象はなかった。

【０９９２】

薬物動態：

【０９９３】

モルヒネの血漿濃度を無作為化安全性集団についての各反復の各時点で処置ごとにまとめた。モルヒネについての個々の血漿濃度のリスト及び数値は、無作為化安全性集団に基づいていた。平均血漿濃度対時間プロファイルは、無作為化安全性集団について線形及び片対数スケールの両方でモルヒネについての反復によって数値で示された。

【０９９４】

非コンパートメントＰＫ解析によって以下のＰＫ評価基準：時間０から最後の測定可能な血漿濃度までの血漿濃度－時間曲線下面積（AUC_t）、無限大まで外挿された血漿濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）、最大観察血漿濃度（C_{max}）、T_{max}、及び見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）を決定するためにモルヒネの血漿濃度を解析した。

【０９９５】
薬物動態解析及び概要は、ＦＡＰ（薬物動態の最大解析集団）に基づいていた。
【０９９６】
結果
１５ｍｇの参考製剤：
【０９９７】
１５ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較した１５ｍｇの硫酸モルヒネを含有するＰＯＬＹＯＸ　３０１（ＭＷ４，０００，０００）ベースの製剤である錠剤Ｆ、Ｇ、Ｈを用いた（絶食状態における）参考ＰＫ試験の結果が表３．１に示されている。
表３．１
【表２８】

参考例		C_{max}	AUC_t	T_{max}	C_{max}比	C_{max}下側	C_{max}上側	AUC_t比
３．１	Ｆ	５．３５	６６	２．５	７６．９	６８．５	８６．４	１００．８
３．２	Ｇ	５．６４	６５	２．５	７９．５	７０．８	８９．３	９８．０
３．３	Ｈ	３．９３	６７	２	５５．２	４９．２	６２	１０２．１
３．４	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１５ｍｇ	７．１４	６５	１．５				

【０９９８】
インビボの結果は、１５ｍｇの製剤Ｆ、Ｇ及びＨに基づくＰＯＬＹＯＸ３０１（ＭＷ４，０００，０００）が、C_{max}比から明らかなように、１５ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等ではなかったことを実証している。
【０９９９】
１００ｍｇの参考製剤：
【１０００】
１００ｍｇの錠剤製剤Ｏ及びＰ（ＰＯＬＹＯＸ３０１；ＭＷ４，０００，０００も含有する）についての（絶食状態における）別の参考ＰＫ試験の結果が表３．２に示されている。
表３．２

【表２９】

参考例		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	T_{max}	C_{max}比	C_{max}下側	C_{max}上側	AUC_t比
３．５	Ｏ	３４．８	４３４	４５６	３．５	８７．１	７８	９７．３	９２．５
３．６	Ｐ	３５．３	４５６	４７３	３．７５	８８．４	７９．３	９８．７	９７．５
３．７	ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	３９．８	４７１	４９１	２．５				

【１００１】

このインビボデータは、１００ｍｇの製剤のC_{max}及びAUC_tがＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考のそれぞれの値よりも低かったことを示している。

【１００２】

ＰＥＯの異なる粘度グレードの評価

【１００３】

（絶食状態における）参考としての１００ｍｇのＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と併せた１００ｍｇの錠剤製剤Ｒ、Ｓ及びＴについてのＰＫ試験の結果が表３．３に示されている。この試験は、異なるおおよその分子量（ＭＷ９００，０００；ＭＷ１，０００，０００及びＭＷ２，０００，０００）を有する一方で錠剤重量を一定に維持しているポリエチレンオキシドの３つの異なるグレードを使用する効果を実証している。

表３．３

【表３０】

実施例		C_{max}	AUC_t	T_{max}	C_{max}比	C_{max}下側	C_{max}上側	AUC_t比
３．８	Ｒ	４５．７	４２０	３	１２８．１	１１７．５	１３９．８	１０６．３
３．９	Ｓ	４４．１	４０２	３	１２４．０	１１３．７	１３５．３	１０２．６
３．１０	Ｔ	３９．６	４０８	３	１０９．５	１００．５	１１９．５	１０３．７
参考例３．１１	ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	３５．９	３９６	２．５				

【１００４】

３３０ｍｇの錠剤重量を有する１００ｍｇ錠剤及び１５ｍｇ錠剤製剤の評価

【１００５】

１００ｍｇの硫酸モルヒネを含有し、３３０ｍｇの総重量を有していた錠剤Ｗと、参考としての１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）との間の比較の結果が表３．４に示されている。参考としての１５ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較した異なる総重量を有する１５ｍｇの硫酸モルヒネを含有する錠剤（錠剤Ｉ及びＪ）も表３．４に詳述されている。

表３．４

【表３１】

実施例		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	T_{max}	C_{max}比	C_{max}下側	C_{max}上側	AUC_t比
３．１２	Ｉ	５．４	５７	５９	２．５	８１．６	７４．５	８９．３	１００．３
３．１４	Ｊ	４．８	５７	５９	２．５	７４．５	６８．０	８１．６	９８．８
参考例３．１４	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１５ｍｇ	６．５	５７	５９	１．５				
３．１５	Ｗ	３９．２	４８８	４９５	３．５	９８．７	９０．６	１０７．６	１００．７
参考例３．１６	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	３９．９	４８４	４９０	２．５				

【１００６】

これらの結果は、３３０ｍｇの錠剤重量での１００ｍｇの製剤（Ｗ）が９８．７％の平均C_{max}比を達成し、それ故ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇと生物学的に同等であることを実証している。

【１００７】

一層及び二層の２００ｍｇの錠剤：

【１００８】

薬物動態試験（絶食状態における）は、参考としての２００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較した２つの異なる２００ｍｇの錠剤製剤、すなわち、一層錠剤（Ｚ）、及び二層錠剤（ＡＦ）について行われた。

表３．５

【表３２】

実施例		錠剤	C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	T_{max}	C_{max}比	C_{max}下側	C_{max}上側	AUC_t比
３．１７	一層	Ｚ	１０５．１	１１２８	１１７３	３	１３０．４	１１９．８	１４１．９	１００．１
３．１８	二層	ＡＦ	１１６．６	１１０１	１１２８	３．２５	１４６．８	１３４．９	１５９．８	９８．２
３．１９		ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇ	７９．１	１１１７	１１４１	２．２５				

【１００９】
ＰＯＬＹＯＸ Ｎ１２Ｋ（ＭＷ１，０００，０００）及びＰＯＬＹＯＸ Ｎ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）を含有する錠剤を用いたインビボ試験：
【１０１０】
２００ｍｇの硫酸モルヒネならびにＰＯＬＹＯＸ Ｎ１２Ｋ（ＭＷ１，０００，０００）及びＰＯＬＹＯＸ Ｎ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）をそれぞれ含有する錠剤ＡＢ及びＡＡ（上記表ＩＶ参照）のインビボ性能を評価するためのＰＫ試験の結果が表３．６に示されている。さらに、表３．６は、錠剤Ｌ、Ｎ、Ｍ及びＫ（全てＰＯＬＹＯＸ Ｎ６０Ｋ（ＭＷ２，０００，０００）を含有する）のインビボＰＫデータを含有する。
表３．６

【表３３】

実施例		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	T_{max}	C_{max}比	C_{max}下側	C_{max}上側	AUC_t比
3.21	MS Contin（登録商標）200mg	85.4	1007	1036	3				
3.22	AA	73.8	1073	1100	3.29	88.2	79.2	98.2	103.0
3.23	AB	90	1043	1064	3	109.6	98.3	122.3	111.1
3.24	L	16.3	134		3				
3.25	N	23.5	243	260	3.5				
3.26	M	13.3	133	165	2.5				
3.27	K	5.75	45.1	49	2				

【１０１１】
本発明による１５（Ｋ）、３０（Ｍ）及び６０（Ｎ）ｍｇの錠剤についての表３．６におけるC_{max}及びＡＵＣの結果は、線形に増加し、それ故、これらの成分含量にわたる用量比例性、及びさらに１００ｍｇの錠剤に対する用量比例性を実証している（錠剤Ｗについてのｐｋデータを有する上記の表３．４参照）。
【１０１２】
実施例４
実施例４．１：用量比例を実証するための絶食状態における錠剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤを用いたインビボＰＫ試験
試験設計（方法論）：
【１０１３】
これは、健康な成人の男性及び女性の対象における単一施設無作為化非盲検単回用量４処置４期クロスオーバー試験であった。処置は、最小で７日のウォッシュアウトによって隔てられた。
【１０１４】
（計画及び解析された）対象の数：
【１０１５】
２０％と同等の対象内分散変動計数（ＣＶ）の推定及び傾きの真の値が１．０１２と１．２４８の間であったことを考慮すると、４群完了ブロック設計で４８人の対象を完了するための５５人の試料サイズは、用量比例制について試験するために少なくとも９５％の

統計的検出力を有するであろう。
【１０１６】
この試験では５７人の対象（３６人の男性対象及び２１人の女性対象）を処置シーケンスに無作為化した。５１人の対象が試験を完了した。５７人の対象が無作為化安全性集団及び薬物動態のための最大解析集団（ＦＡＰ）に含まれていた。２人の対象（３．５％）が有害事象（ＡＥ）により試験を中止し、１人の対象（１．８％）が管理上の理由により中止し、２人の対象（３．５％）が対象の選択（対象による離脱）により中止し、１人の対象（１．８％）が追跡不能であった。
【１０１７】
選択のための診断及び主要基準：
【１０１８】
治験責任医師によってこの臨床試験に参加することが好適であるとみなされた臨床的に重大な病歴のない１８～５５歳の健康な男性及び女性対象。
【１０１９】
試験薬、用量及び投与様式、バッチ番号：
【１０２０】
錠剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤを絶食状態で無作為化スケジュールに従って２４０ｍＬの水で単回用量としてそれぞれ経口投与した。試験薬投与間に最小で７日のウォッシュアウト期間が存在した。
【１０２１】
併用薬：
【１０２２】
ナルトレキソンＨＣｌの最初の投薬前に、ナロキソン塩酸塩（ＨＣｌ）負荷試験を実施した。ナルトレキソンＨＣｌは、実施例３に記載されるように投与した。
【１０２３】
処置の期間：
【１０２４】
期間１のチェックイン前の２８日以内に対象をスクリーニングした。試験無作為化スケジュールに従って各期間において試験薬を投与した。対象は、試験薬投与の前日及び各期間中の試験薬投与後７２時間、ユニットに拘束された。対象は、最後の試験薬投薬後３日間（７２時間）、または試験からの早期中止時に実施された試験終了（ＥＯＳ）手順を受けた。最後の試験薬投与から７～１０日後にＡＥ（有害作用）及び併用薬について尋ねるために追跡調査の電話がなされた。
【１０２５】
試験の合計期間は最大でおおよそ６１日であった。
【１０２６】
試験手順は、実施例３と同様の手法で行った。
【１０２７】
統計的方法：
【１０２８】
解析集団
【１０２９】
登録された集団は、インフォームドコンセントフォームに署名した全ての対象からなっていた。無作為化安全性集団は、無作為化され、試験薬の少なくとも１回の用量が投与された全ての対象からなっていた。
【１０３０】
薬物動態のための最大解析集団（ＦＡＰ）は、無作為化され、試験薬が投与され、少なくとも１つの有効な薬物動態（ＰＫ）評価基準を有していた全ての対象からなっていた。モルヒネ投薬後１２時間以内に嘔吐を経験した対象は、ＰＫ解析から除外することができたであろう。

【１０３１】
薬物動態：
【１０３２】
モルヒネ血漿濃度を決定するための血液試料を採取し、実施例３において詳述されているように解析した。
【１０３３】
各処置のための以下のＰＫ評価基準：時間０から最後の測定可能な血漿濃度までの血漿濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣ）（AUC_t）、無限大まで外挿されたＡＵＣ（AUC_{inf}）、最大観察血漿濃度（C_{max}）、最大血漿濃度までの時間（T_{max}）、及び見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）を決定するためにモルヒネの血漿濃度を解析した。
【１０３４】
モルヒネの血漿濃度をＦＡＰを使用して各錠剤用量レベルについて各時点でまとめた。個々の血漿濃度のリスト及び数値は、無作為化安全性集団に基づいていた。薬物動態の評価基準解析、概要、及び平均血漿濃度の数値は、ＦＡＰに基づいていた。
【１０３５】
記述統計（平均、標準偏差、ＣＶ、メジアン、最小値、最大値、及び幾何平均値を含む）は、該当する場合は、全ての血漿濃度及びＰＫ評価基準について、錠剤用量レベルごとに集計した。用量に対するC_{max}及びＡＵＣのグラフ表示が示された。
【１０３６】
検出力モデルアプローチを使用してモルヒネのみの用量比例性を評価した。
【１０３７】
モルヒネのC_{max}、AUC_t、及びAUC_{inf}については、混合モデルアプローチを使用して傾き（β）の度合いを推定し、傾きの周囲の信頼区間（ＣＩ）を導いた。方程式（１＋ｌｎ（０．８）／ｌｎ（ｒ）、１＋ｌｎ（１．２５）／ｌｎ（ｒ））（式中、ｒは、（最高用量／最小用量）の比として定義される）を使用して、各ＰＫ評価基準についての傾きの９０％ＣＩが完全に（０．８８、１．１２）に入った場合に用量比例性が結論付けられた。
【１０３８】
絶食状態において錠剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤ（１５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ及び１００ｍｇ）について得られたインビボＰＫデータが表４．１に示されている（このデータのグラフ図については図９５ａ及び９５ｂを参照されたい）。
表４．１

【表３４】

	錠剤	A	B	C	D
対象の数		５１	５３	５２	５４
AUC_t（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	平均	５７．５３	１１９．５７	２４９．８５	４５０．８５
	ＳＤ	１８．０９	３６．０４	７９．６２	１３２．８６
AUC_{inf}（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	平均	６１．８８[a]	１２４．３５	２５６．８４	４６２．０１
	ＳＤ	１７．８９[a]	３６．５５	８１．３	１３６．８２
C_{max}（ｎｇ／ｍＬ）	平均	５．２１	９．２８	１７．３４	３５．６７
	ＳＤ	１．７３	３．１８	５．８２	１１．６３
T_{max}（時間）	メジアン	３	３	４	４
	最小、最大	１．００，８	１．００，６	０．５０，２４	０．５０，６．２２
$t_{1/2}$（時間）	平均	１３．６７	１３．４３	１２．７８	１２．６９
	ＳＤ	５．３２	３．５２	３．３	３．４４

[a]Ｎ＝４９略称：Ｎ＝集団における対象の数；ＳＤ＝標準偏差。

【１０３９】

錠剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤの単回用量の経口投与の後、平均モルヒネ合計曝露（AUC_t及びAUC_{inf}）は、１５～１００ｍｇの用量範囲（AUC_t範囲：５７．５～４５０．９ｈ・ｎｇ／ｍＬ；AUC_{inf}範囲：６１．９～４６２．０ｈ・ｎｇ／ｍＬ）にわたって用量を増加させるにつれて増加した。モルヒネの平均C_{max}も、１５～１００ｍｇの用量範囲（C_{max}範囲：５．２～３５．７ｎｇ／ｍＬ）にわたって用量を増加させるにつれて増加した。１５～１００ｍｇの用量範囲にわたって、モルヒネのメジアンT_{max}は、３．０～４．０時間の範囲であり、モルヒネの消失$t_{1/2}$は、１２．７～１３．７時間の範囲であった。

【１０４０】

モルヒネの用量比例性の統計的解析が以下の表４．２に示されている：

表４．２

【表３５】

パラメータ	推定傾き	標準誤差	下側９０％信頼区間	上側９０％信頼区間
AUC_t（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	１．０８８	０．０１２	１．０６８	１．１０８
AUC_{inf}（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	１．０６６	０．０１２	１．０４７	１．０８６
C_{max}（ｎｇ／ｍＬ）	０．９９４	０．０２１	０．９５９	１．０２８

【１０４１】

統計的検出力モデルを感度ツールとして利用した。ＡＵＣ$_{t}$、ＡＵＣ$_{inf}$、及びＣ$_{max}$についての傾きの９０％ＣＩは、０．８８～１．１２の範囲内に含まれ、用量範囲１５～１００ｍｇでの錠剤の経口投与後に、ピーク及び合計曝露の両方が用量比例的に増加したことを示している。

【１０４２】

実施例４．２：絶食状態における錠剤Ｄ及び参考としての１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を用いたインビボ生物学的同等性試験

試験設計（方法論）：

【１０４３】

これは、健康な対象における無作為化非盲検単一施設単回用量２処置２期２群クロスオーバー試験であった。処置は、最小で７日のウォッシュアウトによって隔てられた。

【１０４４】

（計画及び解析された）対象の数：おおよそ７２人の対象が試験を完了することを確保するために最大でおおよそ８０人の健康な対象を無作為化するように計画した。

【１０４５】

この試験では７８人の対象（４４人の男性対象及び３４人の女性対象）を処置シーケンスに無作為に割り当てた。７５人の対象が試験を完了した。７８人の対象が無作為化安全性集団に含まれ、７６人の対象が薬物動態のための最大解析集団（ＦＡＰ）に含まれていた。１人の対象が有害事象（ＡＥ）により中止し、２人の対象が対象の選択（対象による離脱）により中止した。

【１０４６】

選択のための診断及び主要基準：治験責任医師によってこの臨床試験に参加することが好適であるとみなされた臨床的に重大な病歴のない１８～５５歳の健康な男性及び女性対象。

【１０４７】

試験薬、用量及び投与様式：

【１０４８】

錠剤Ｄ（１×１００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（１×１００ｍｇ）をそれぞれ、絶食状態において無作為化スケジュールに従って単回用量として２４０ｍＬの水で経口投与した。

【１０４９】

併用薬：

【１０５０】

実施例３に記載されているように投与されたナルトレキソンＨＣｌの最初の投薬前に、ナロキソン塩酸塩（ＨＣｌ）負荷試験を実施した。

【１０５１】

処置の期間：

【１０５２】

期間１のチェックイン前の２８日以内に対象をスクリーニングした。処置期間は２回であった。試験無作為化スケジュールに従って各期間において試験薬を投与した。試験薬投与間に最小で７日のウォッシュアウト期間が存在した。対象は、試験薬投与の前日（チェックイン）から各期間中の試験薬投与後７２時間、試験ユニットに拘束された。対象は、最後の試験薬投薬後３日間（７２時間）、または試験からの早期中止時に実施された試験終了（ＥＯＳ）手順を受けた。最後の試験薬投与後から７～１０日後にＡＥ及び併用薬について尋ねるために追跡調査の電話がなされた。

【１０５３】

合計試験期間は最大でおおよそ５０日であった。

【１０５４】

試験手順：

【１０５５】

事前無作為化段階：

【１０５６】

スクリーニング：期間１のチェックイン（１日目）の２８日以内に対象をスクリーニングした。スクリーニング活動は、以下のもの：人口統計的研究、薬物、アルコール、及びコチニンのスクリーニング、身体検査、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔温度）、パルスオキシメトリ（SpO_2）、病歴及び薬歴、臨床検査試験、尿妊娠検査（女性対象のみ）、卵胞刺激ホルモン試験（自己申告の閉経後女性のみ）、ならびに選択／排除基準の評価を含んでいた。

【１０５７】

処置段階：

【１０５８】

チェックイン：対象は各期間において投薬の前日に試験ユニットにチェックインした（１日目、期間１；７日目、期間２）。期間１のチェックインにおいてのみ、対象は、ナロキソンＨＣｌ負荷試験を受け、化学的、血液学的、及び尿検査を実施した。妊娠の可能性がある女性に対する妊娠検査は、血清妊娠検査（期間１）及び尿妊娠検査（期間２）を含んでいた。バイタルサイン、SpO_2、１２誘導ＥＣＧ、ならびにアルコール、コチニン、及び尿薬物スクリーニングを両期間のチェックイン時に実施した。

【１０５９】

期間１及び期間２：試験薬を１日目に投与した。試験薬投与のおよそ１２時間前から試験薬投与後３６時間まで１２時間毎にナルトレキソンＨＣｌ錠剤（５０ｍｇ）を２４０ｍＬの水で投与した。

【１０６０】

バイタルサイン測定結果（SpO_2を含む）及び薬物濃度測定用の血液試料を事前に規定された時点で得た。有害事象及び併用薬を試験を通して記録した。

【１０６１】

任意の薬理ゲノミクス：試験の任意の探索的ＰＧ部分に参加した対象は、期間１においてのみ投薬前（またはチェックイン時）及び投薬後７２時間に試料が収集された。

【１０６２】

試験終了来訪：ＥＯＳ手順は、身体検査、１２誘導ＥＣＧ、バイタルサイン、SpO_2、女性の対象の場合は血清妊娠検査、及び臨床検査試験を含んでいた。

【１０６３】

処置後段階：最後の試験薬の投与から７～１０日後に追跡調査の電話がなされた。

【１０６４】

統計的方法：

【１０６５】

解析集団

【１０６６】

登録された集団は、インフォームドコンセントフォームに署名した対象からなっていた。無作為化安全性集団は、無作為化され、試験薬の少なくとも１回の用量が投与された対象の群であった。ＰＫ評価基準のための最大解析集団（ＦＡＰ）は、無作為化され、試験薬が投与され、少なくとも１つの有効なＰＫ評価基準を有していた対象の群であった。モルヒネ投薬後１２時間以内に嘔吐を経験した対象は、影響を受けた期間のみＰＫ解析から除外した。

【１０６７】

薬物動態：

モルヒネ血漿濃度を決定するための血液試料を採取し、実施例３において詳述されているように解析した。モルヒネの血漿濃度をＦＡＰについて処置ごとに各時点でまとめた。個々の血漿濃度プロファイルは、無作為化安全性集団に基づいていた。平均血漿濃度プロファイルは、ＦＡＰに基づいていた。

【１０６８】

以下のＰＫ評価基準：時間０から最後の測定可能な血漿濃度までの血漿濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣ$_t$）、無限大まで外挿された血漿濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣｉｎｆ）、最大観察血漿濃度（C_{max}）、最大血漿濃度までの時間（T_{max}）、及び見かけの血漿終末相半減期（$t_{1/2}$）を決定するためにモルヒネの血漿濃度を非コンパートメントＰＫ解析によって解析した。

【１０６９】

記述統計（ｎ、平均、標準偏差、ＣＶ、メジアン、最小値、最大値、及び幾何平均値）は、全ての血漿濃度及びＰＫ評価基準について、処置及び解析物ごとに集計した。

【１０７０】

モルヒネのＡＵＣ$_t$、ＡＵＣｉｎｆ、及びC_{max}について、混合モデルの分散解析（ＳＡＳ　ＰＲＯＣ　ＭＩＸＥＤ）を使用して、試験及び参考処置からの対数変換（底ｅ）値を、シーケンス、処置、及び期間、ならびに無作為効果としてシーケンス内にネストされた対象についての固定効果と比較した。９０％信頼区間（ＣＩ）を、累乗最小二乗（ＬＳ）平均の集団幾何平均の比（試験／参考）について推定した。９０％ＣＩが８０％～１２５％の範囲内に入った場合に生物学的同等性が確立された。対象間変動、対象内変動、及び対象内変動ＣＶも計算した。対象となる比較は、絶食状態における錠剤Ｄ（１００ｍｇ）（試験）対絶食状態におけるＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ（参考）であった。

【１０７１】

インビボデータが表４．３に示されている。

表４．３

【表３６】

	錠剤	Ｄ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ
対象の数		７５	７５
ＡＵＣ$_t$	平均	４６６．３８	４６６．２
	ＳＤ	１３６．６８	１３０．２２
ＡＵＣ$_{inf}$	平均	４７５．４９	４７６．３５
	ＳＤ	１３９	１３２．８
C_{max}	平均	３９．５１	４０．０８
	ＳＤ	１４．５９	１５．８９
T_{max}	メジアン	４	２．５
	最小、最大	０．５，８．０	０．５，５．６８
$t_{1/2}$	平均	１２．５３	１２．６
	ＳＤ	３．２１	３．０２

【１０７２】

平均モルヒネ合計曝露（ＡＵＣ$_t$）は、錠剤Ｄでは４６６．４ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、ＭＳ

Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）では４６６．２であり、ＡＵＣｉｎｆは、錠剤Ｄ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）ではそれぞれ４７５．５及び４７６．４ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬであった。モルヒネの平均Ｃｍａｘは、錠剤Ｄ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）ではそれぞれ、おおよそ４．０及び２．５時間のメジアンＴｍａｘで３９．５及び４０．１ｎｇ／ｍＬであった。モルヒネの平均消失ｔ１／２は、錠剤Ｄ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）ではそれぞれ１２．５及び１２．６時間であった。モルヒネについての生物学的同等性の統計的解析が表４．４に示されている。

【１０７３】

表４．４

【表３７】

	Ｎ	錠剤Ｄ（１００－ｍｇ）	Ｎ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	ＬＳ平均比（錠剤Ｄ１００ｍｇ／ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤）	ＬＳについての９０％ＣＩＮ平均比
ＡＵＣｔ（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７５	４２１．０６	７５	４１９．２２	１００．４４	（９７．９３，１０３．０１）
ＡＵＣｉｎｆ（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７５	４３０．７３	７５	４２９．９６	１００．１８	（９７．６７，１０２．７５）
Ｃｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）	７５	３２．８７	７５	３２．５６１	１００．９４	（９６．２３，１０５．８８）

【１０７４】

ＡＵＣｔ、ＡＵＣｉｎｆ、及びＣｍａｘの幾何ＬＳ（＝最小二乗）平均比についての９０％ＣＩは、８０％～１２５％の既定の生物学的同等性許容可能限度内であり、絶食状態において錠剤Ｄ（１００ｍｇ）とＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇとの間の生物学的同等性を示している。

【１０７５】

実施例４．３：摂食状態における錠剤Ｄ及び１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を用いたインビボ生物学的同等性試験

試験設計（方法論）：

【１０７６】

これは、健康な対象における無作為化非盲検単一施設単回用量２処置２期２群クロスオーバー試験であった。処置は、最小で７日のウォッシュアウトによって隔てられた。この試験の任意の探索的薬理ゲノミクス（ＰＧ）試料採取部分が存在した。

【１０７７】

（計画及び解析された）対象の数：

【１０７８】

おおよそ７２人の対象が試験を完了することを確保するために最大でおおよそ８０人の健康な対象を無作為化するように計画した。

【１０７９】

このパイロット試験からの結果は、薬物動態（ＰＫ）対象内変動係数が２０％を超えるべきでないことを示唆している。この変動性の推定及び摂食した錠剤Ｄ（１００ｍｇ）とＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇとの間の処置の差が±１２％を超えないであろうという想定によれば、２群クロスオーバー試験における７２人の対象が少なくとも９０％の統計的検出力値を生成することが推定された。

【１０８０】

この試験では８３人の対象（４１人の男性対象及び４２人の女性対象）を処置シーケンスに無作為に割り当てた。７１人の対象が試験を完了した。８３人の対象が無作為化安全性集団に含まれ、８１人の対象が薬物動態のための最大解析集団（ＦＡＰ）に含まれていた。２人の対象が有害事象（ＡＥ）により中止し、４人の対象が対象の選択（対象による離脱）により中止し、６人の対象が管理上の理由により中止した。

【１０８１】

選択のための診断及び主要基準：

【１０８２】

治験責任医師によってこの臨床試験に参加することが好適であるとみなされた臨床的に重大な病歴のない１８～５５歳の健康な男性及び女性対象。

【１０８３】

試験薬、用量及び投与様式：

【１０８４】

錠剤Ｄ（１×１００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（１×１００ｍｇ）をそれぞれ、摂食状態において無作為化スケジュールに従って単回用量として２４０ｍＬの水で経口投与した。

【１０８５】

併用薬：

【１０８６】

ナルトレキソンＨＣｌの最初の投薬前に、ナロキソン塩酸塩（ＨＣｌ）負荷試験を実施した。この試験は、実施例３に記載されているように実施した。

【１０８７】

処置の期間：

【１０８８】

期間１のチェックイン前の２８日以内に対象をスクリーニングした。処置期間は２回であった。試験無作為化スケジュールに従って各期間において試験薬を投与した。試験薬投与間に最小で７日のウォッシュアウト期間が存在した。対象は、試験薬投与の前日（チェックイン）から各期間中の試験薬投与後７２時間、試験ユニットに拘束された。対象は、最後の試験薬投薬後３日間（７２時間）、または試験からの早期中止時に実施された試験終了（ＥＯＳ）手順を受けた。最後の試験薬投与から７～１０日後にＡＥ及び併用薬について尋ねるために追跡調査の電話がなされた。

【１０８９】

合計試験期間は最大でおおよそ４７日であった。

【１０９０】

試験手順：

【１０９１】

事前無作為化段階：

【１０９２】

スクリーニング：期間１のチェックイン（１日目）の２８日以内に対象をスクリーニングした。スクリーニング活動は、人口統計的研究、薬物、アルコール、及びコチニンのスクリーニング、身体検査、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔温度）、パルスオキシメトリ（ＳｐＯ２）、病歴及び薬歴、臨床検査試験、尿妊娠検査（女性対象のみ）、卵胞刺激ホルモン試験（自己申告の閉経後女性対象のみ）、ならびに選択／排除基準の評価を含んでいた。

【１０９３】
処置段階：
【１０９４】
チェックイン：対象は、各期間において投薬の開始の前日に試験ユニットにチェックインした。期間１のチェックインにおいてのみ、対象は、ナロキソンＨＣｌ負荷試験を受け、化学的、血液学的、及び尿検査を実施した。妊娠の可能性がある女性に対する妊娠検査は、血清妊娠検査（期間１）及び尿妊娠検査（期間２）を含んでいた。バイタルサイン及びＳｐＯ２測定、１２誘導ＥＣＧ、ならびにアルコール、コチニン、及び尿薬物スクリーニングを両期間のチェックイン時に実施した。
【１０９５】
試験薬を１日目に投与した。
【１０９６】
試験薬投与のおよそ１２時間前から試験薬投与後３６時間まで１２時間毎にナルトレキソンＨＣｌ錠剤（５０ｍｇ）を２４０ｍＬの水で投与した。
【１０９７】
バイタルサイン測定結果（SpO_2を含む）及び薬物濃度測定用の血液試料を事前に規定された時点で得た。有害事象及び併用薬を試験を通して記録した。
【１０９８】
摂食投薬の場合、対象は、食物（水を含まない）から一晩少なくとも１０時間絶食した（投薬の３時間前に絶水を開始した）。対象は、用量の投与の３０分前に、標準化された高脂質の朝食を開始した。朝食を完了してから５分後に各用量を投与した（朝食は、２５分の時間区間で消費された）。投薬後４時間は食物は許可されず、水は投薬後２時間許可されなかった。
【１０９９】
薬物動態：
【１１００】
モルヒネの血漿濃度を決定するための血液試料を採取し、実施例３において詳述されているように解析した。
【１１０１】
安全性：
【１１０２】
記録されたＡＥ、臨床検査試験の結果、バイタルサイン及びSpO_2測定結果、身体検査、及び１２誘導ＥＣＧを使用して安全性を評価した。
【１１０３】
統計的方法：
【１１０４】
解析集団
【１１０５】
登録された集団は、インフォームドコンセントフォームに署名した全ての対象からなっていた。無作為化安全性集団は、無作為化され、試験薬の少なくとも１回の用量が投与された対象の群からなっていた。
【１１０６】
無作為化安全性集団から除外された対象はいなかった。
【１１０７】
ＰＫ評価基準のための最大解析集団は、無作為化され、少なくとも１つの用量の試験薬が投与され、少なくとも１つの有効なＰＫ評価基準を有していた対象の群からなっていた。モルヒネ投薬後１２時間以内に嘔吐を経験した対象は、ＰＫ解析から除外することができたであろう。
【１１０８】
薬物動態：

【１１０９】
以下のＰＫ評価基準：時間０から最後の測定可能な血漿濃度までの血漿濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣ$_t$）、無限大まで外挿された血漿濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣｉｎｆ）、最大観察血漿濃度（Ｃ$_{max}$）、最大血漿濃度までの時間（Ｔ$_{max}$）、及び見かけの終末相半減期（ｔ$_{1/2}$）を決定するためにモルヒネの血漿濃度を非コンパートメントＰＫ解析によって解析した。
【１１１０】
モルヒネの血漿濃度をＦＡＰについて処置ごとに各時点でまとめた。個々の血漿濃度のリスト及び数値は、無作為化安全性集団に基づいていた。薬物動態評価基準解析及び概要は、ＦＡＰに基づいていた。
【１１１１】
記述統計（ｎ、平均、標準偏差、変動係数、メジアン、最小値、最大値、及び幾何平均値）は、適用可能な場合、全ての血漿濃度及びＰＫ評価基準について、処置ごとに集計した。
【１１１２】
モルヒネのＡＵＣ$_t$、ＡＵＣｉｎｆ、及びＣ$_{max}$について、混合モデルの分散解析（ＳＡＳ　ＰＲＯＣ　ＭＩＸＥＤ）を使用して、試験及び参考処置からの対数変換（底ｅ）値を、シーケンス、処置、及び期間、ならびに無作為効果としてシーケンス内にネストされた対象についての固定効果と比較した（試験対参考）。９０％信頼区間（ＣＩ）を、累乗最小二乗（ＬＳ）平均の集団幾何平均の比（試験／参考）について推定した。９０％ＣＩが８０％～１２５％の範囲内に入った場合に生物学的同等性（試験対参考）が確立された。対象間変動、対象内変動、及び対象内変動の変動係数も計算した。対象となる比較は、錠剤Ｄの１００ｍｇ錠剤（摂食状態、試験）対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ（摂食状態、参考）であった。
【１１１３】
インビボデータが表４．５に示されている。
表４．５
【表３８】

	錠剤	Ｄ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ
対象の数		７３	７６
ＡＵＣ$_t$	平均	４９１．１４	５１０．５
	ＳＤ	１３０．５１	１３１．８７
ＡＵＣ$_{inf}$	平均	５０１．８３	５２０．２７
	ＳＤ	１３３．７９	１３５．０８
Ｃ$_{max}$	平均	４３．１１	５６．４９
	ＳＤ	１４．６７	１９．１
Ｔ$_{max}$	メジアン	６	３
	最小、最大	１．５，１０．４２	１．０，１０．０
ｔ$_{1/2}$	平均	１２．５２	１２．６３
	ＳＤ	３．９６	４．０６

【１１１４】
平均モルヒネ合計曝露は、錠剤Ｄ（１００ｍｇ）及び１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤ではそれぞれＡＵＣ$_t$については４９１．１及び５１０．５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬであり、ＡＵＣ$_{inf}$については５０１．８及び５２０．３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬであった。モルヒネの平均Ｃ$_{max}$は、錠剤Ｄ（１００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標

）１００ｍｇ錠剤ではそれぞれ、おおよそ６．０及び３．０時間のメジアンＴｍａｘで４３．１及び５６．５ｎｇ／ｍＬであった。モルヒネの平均消失ｔ１／２は、錠剤Ｄ（１００ｍｇ）及び１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤ではそれぞれ１２．５及び１２．６時間であった。

【１１１５】

モルヒネの血漿薬物動態の評価基準の統計的解析が表４．６に示されている。

表４．６

【表３９】

パラメータ	Ｎ	錠剤Ｄ	Ｎ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	ＬＳ平均比（錠剤Ｄ１００－ｍｇ／ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００－ｍｇ錠剤）	ＬＳ平均比についての９０％ＣＩ
ＡＵＣｔ（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７３	４６７．６４８	７６	４８４．２４３	９６．５７３	（９４．３７７，９８．８２０）
ＡＵＣｉｎｆ（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７３	４７８．３９７	７６	４９３．８５５	９６．８７	（９４．５７５，９９．２２０）
Ｃｍａｘ（ｎｇ／ｍＬ）	７３	３９．７５	７６	５２．０２７	７６．４０２	（７１．４７９，８１．６６４）

【１１１６】

ＡＵＣｔ及びＡＵＣｉｎｆについての幾何ＬＳ平均比（９０％ＣＩ）はそれぞれ、９６．５７３（９４．３７７、９８．８２０）及び９６．８７０（９４．５７５、９９．２２０）であった。Ｃｍａｘについての幾何ＬＳ平均比（９０％ＣＩ）は、７６．４０２（７１．４７９、８１．６６４）であった。

【１１１７】

摂食状態における経口投与後、錠剤Ｄと１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤との間の生物学的同等性がＡＵＣｔ及びＡＵＣｉｎｆについて確立された。

【１１１８】

実施例４．４：絶食状態における錠剤Ｅ及び２００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を用いたインビボ生物学的同等性試験

試験設計（方法論）：

【１１１９】

これは、健康な成人の男性及び女性の対象における単一施設無作為化非盲検２期２シーケンス単回用量２群クロスオーバー試験であった。処置は、最小で７日のウォッシュアウトによって隔てられた。

【１１２０】

（計画及び解析された）対象の数：

【１１２１】

おおよそ７２人の対象が試験を完了することを確保するために最大でおおよそ８０人の健康な対象を無作為化するように計画した。

【１１２２】

このパイロット試験からの結果は、薬物動態（ＰＫ）対象内変動係数が２０％を超える

べきでないことを示唆していた。この変動の推定及び絶食の錠剤Ｅ（２００ｍｇ）とＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇとの間の処置の差が±１２％を超えないであろうという想定により、２群クロスオーバー試験において７２人の対象が少なくとも９０％の統計的検出力値を生み出すことが予想された。

【１１２３】

この試験では８２人の対象（３９人の男性対象及び４３人の女性対象）を処置シーケンスに無作為化した。７５人の対象（９１．５％）が試験を完了した。８２人の対象が無作為化安全性集団に含まれ、８２人の対象がＰＫ評価基準のための最大解析集団（ＦＡＰ）に含まれていた。１人の対象（１．２％）が処置で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）により試験を中止し、５人の対象（６．１％）が管理上の理由により中止し、１人の対象（１．２％）が対象の選択（対象による離脱）により中止した。

【１１２４】

選択のための診断及び主要基準：

【１１２５】

治験責任医師によってこの臨床試験に参加することが好適であるとみなされた臨床的に重大な病歴のない１８～５５歳の健康な男性及び女性対象。

【１１２６】

試験薬、用量及び投与様式：

【１１２７】

錠剤Ｅ（１×２００ｍｇ）及びＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（１×２００ｍｇ）を、絶食状態において無作為化スケジュールに従って単回用量として２４０ｍＬの水でそれぞれ経口投与した。

【１１２８】

併用薬：

【１１２９】

ナルトレキソンＨＣｌの最初の投薬前に、ナロキソン塩酸塩（ＨＣｌ）負荷試験を実施した。ナルトレキソンＨＣｌの投与は、実施例３に記載されるように実施した。

【１１３０】

処置の期間：

【１１３１】

期間１のチェックイン前の２８日以内に対象をスクリーニングした。処置期間は２回であった。試験無作為化スケジュールに従って各期間において試験薬を投与した。試験薬投与間に最小で７日のウォッシュアウト期間が存在した。対象は、試験薬投与の前日（チェックイン）から各期間中の試験薬投与後７２時間、試験ユニットに拘束された。対象は、最後の試験薬投薬後３日間（７２時間）、または試験からの早期中止時に実施された試験終了（ＥＯＳ）手順を受けた。最後の試験薬投与から７～１０日後にＡＥ及び併用薬について尋ねるために追跡調査の電話がなされた。

【１１３２】

合計試験期間は最大でおおよそ４６日であった。

【１１３３】

事前無作為化段階：

【１１３４】

スクリーニング：期間１のチェックイン（１日目）の２８日以内に対象をスクリーニングした。スクリーニング活動は、人口統計的研究、薬物、アルコール、及びコチニンのスクリーニング、身体検査、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔温度）、パルスオキシメトリ（SpO_2）、病歴及び薬歴、臨床検査試験、尿妊娠検査（女性対象のみ）、卵胞刺激ホルモン試験（自己申告の閉経後女性のみ）、ならびに選択／排除基準の評価を含んでいた。

【１１３５】

処置段階：

【１１３６】
チェックイン：
【１１３７】
対象は、各期間において投薬の開始の前日に試験ユニットにチェックインした。期間１のチェックインにおいてのみ、対象は、ナロキソンＨＣｌ負荷試験を受け、化学的、血液学的、及び尿検査を実施した。妊娠の可能性がある女性に対する妊娠検査は、血清妊娠検査（期間１）及び尿妊娠検査（期間２）を含んでいた。バイタルサイン及びSpO_2測定、１２誘導ＥＣＧ、ならびにアルコール、コチニン、及び尿薬物スクリーニングを両期間のチェックイン時に実施した。
【１１３８】
期間１及び期間２：試験薬を１日目に投与した。試験薬投与のおよそ１２時間前から試験薬投与後３６時間まで１２時間毎にナルトレキソンＨＣｌ錠剤（５０ｍｇ）を２４０ｍＬの水で投与した。
【１１３９】
バイタルサイン測定結果（SpO_2を含む）及び薬物濃度測定用の血液試料を事前に規定された時点で得た。有害事象及び併用薬を試験を通して記録した。
【１１４０】
試験終了来訪
【１１４１】
ＥＯＳ手順は、身体検査、１２誘導ＥＣＧ、バイタルサイン及びSpO_2測定、女性の対象の場合は血清妊娠検査、ならびに臨床検査試験を含んでいた。
【１１４２】
処置後段階
【１１４３】
最後の試験薬の投与から７～１０日後に追跡調査の電話がなされた。
【１１４４】
薬物動態：
【１１４５】
モルヒネの血漿濃度を決定するための血液試料を採取し、実施例３において詳述されているように解析した。
【１１４６】
統計的方法：
【１１４７】
解析集団
【１１４８】
登録された集団は、インフォームドコンセントフォームに署名した対象からなっていた。
【１１４９】
無作為化安全性集団は、無作為化され、試験薬の少なくとも１回の用量が投与された対象の群からなっていた。データの検討後、無作為化安全性集団から除外された対象はいなかった。
【１１５０】
ＰＫ評価基準のための最大解析集団は、無作為化され、試験薬が投与され、少なくとも１つの有効なＰＫ評価基準を有していた対象の群からなっていた。モルヒネ投薬後１２時間以内に嘔吐を経験した対象は、ＰＫ解析から除外した。
【１１５１】
絶食状態における錠剤Ｅ（２００ｍｇの硫酸モルヒネ、試験）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（２００ｍｇ、参考）についてのインビボデータが表４．７に示されている。
表４．７

【表４０】

	錠剤	Ｅ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇ
対象の数		７９	７６
AUC_t（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	平均	１０１１．８４	１００２．９２
	ＳＤ	２６８．８３	２８１．０７
AUC_{inf}（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	平均	１０３１．０６	１０２７．３５[a]
	ＳＤ	２７３．１３	２９１．９８[a]
C_{max}（ｎｇ／ｍＬ）	平均	７６．０７	７３．５６
	ＳＤ	２６．９７	２４．６２
T_{max}（時）	メジアン	４	３
	最小、最大	０．５，１０．０	０．５，８．０
$t_{1/2}$（時）	平均	１２．０１	１２．３８[a]
	ＳＤ	２．８５	３．２２[a]

[a]Ｎ＝７５

【１１５２】

絶食状態における錠剤Ｅ（２００ｍｇ）またはＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇの単回用量の経口投与の後、平均モルヒネ合計曝露（AUC_t）は、錠剤Ｅ（２００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についてそれぞれ１０１１．８及び１００２．９ｈ・ｎｇ／ｍＬであった。モルヒネについての平均ＡＵＣｉｎｆは、錠剤Ｅ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についてそれぞれ１０３１．１及び１０２７．４ｈ・ｎｇ／ｍＬであった。モルヒネの平均C_{max}は、錠剤Ｅ（２００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についてそれぞれ、４．０及び３．０時間のメジアンT_{max}で７６．１及び７３．６ｎｇ／ｍＬであった。モルヒネの平均消失$t_{1/2}$は、両方の処置についておおよそ１２時間であった。

【１１５３】

モルヒネの血漿薬物動態評価基準の統計的解析が表４．８に示されている。

表４．８

【表４１】

パラメータ	N	錠剤Ｅ	N	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇ	ＬＳ平均比（錠剤Ｅ、２００－ｍｇ／ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００－ｍｇ錠剤）	ＬＳ平均比についての９０％ＣＩ
AUC_t（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７９	１００４．７１９	７６	９９２．４５６	１０１．２３６	（９８．５５８，１０３．９８６）
AUC_{inf}（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７９	１０２７．８４８	７５	１０２１．２３	１００．６４８	（９７．９９６，１０３．３７２）
C_{max}（ｎｇ／ｍＬ）	７９	７３．１１９	７６	７１．７６７	１０１．８８３	（９７．４２１，１０６．５５１）

【１１５４】

ＡＵＣｔ、ＡＵＣｉｎｆ、及びＣｍａｘの幾何ＬＳ平均比についての９０％ＣＩは、８０％～１２５％の既定の範囲内であり、絶食状態において錠剤ＥとＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇとの間の生物学的同等性を示している。

【１１５５】

実施例４．５：摂食状態における錠剤Ｅ及び２００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を用いたインビボ生物学的同等性試験

試験設計（方法論）：

【１１５６】

これは、健康な成人の男性及び女性の対象における無作為化非盲検単一施設単回用量２処置２期２群クロスオーバー試験であった。処置は、最小で７日のウォッシュアウトによって隔てられた。この試験の任意の探索的薬理ゲノミクス（ＰＧ）試料採取部分が存在した。

【１１５７】

（計画及び解析された）対象の数：

【１１５８】

おおよそ７２人の対象が試験を完了することを確保するために最大でおおよそ８０人の対象を無作為化した。パイロット試験からの結果は、薬物動態（ＰＫ）対象内変動係数（ＣＶ）が２０％を超えなかったことを示唆していた。この変動性の推定及び摂取した錠剤Ｅ（２００ｍｇ）とＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇとの間の処置の差が±１２％を超えないであろうという想定によれば、２群クロスオーバー試験における７２人の対象が少なくとも９０％の統計的検出力値を生成することが推定された。

【１１５９】

この試験では８０人の対象（４４人の男性対象及び３６人の女性対象）を処置シーケンスに無作為化した。７３人の対象が試験を完了した。８０人の対象が無作為化安全性集団及び薬物動態の最大解析集団（ＦＡＰ）に含まれていた。６人の対象（７．５％）が管理上の理由により中止し、１人の対象（１．２５％）が対象の選択（対象による離脱）により中止した。

【１１６０】

試験薬、用量及び投与様式：

【１１６１】

錠剤Ｅ（１×２００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（１×２００ｍｇ）を、摂食状態において無作為化スケジュールに従って単回用量として２４０ｍＬの水でそれ

ぞれ経口投与した。

【１１６２】

併用薬：

【１１６３】

ナルトレキソンＨＣｌの最初の投薬前に、ナロキソン塩酸塩（ＨＣｌ）負荷試験を実施例３のように実施した。ナルトレキソンＨＣｌの投与も、実施例３に記載されるように実施した。

【１１６４】

処置の期間：

【１１６５】

期間１のチェックイン前の２８日以内に対象をスクリーニングした。試験無作為化スケジュールに従って各期間において試験薬を投与した。試験薬投与間に最小で７日のウォッシュアウト期間が存在した。対象は、試験薬投与の前日及び各期間中の試験薬投与後７２時間、ユニットに拘束された。対象は、最後の試験薬投薬後３日間（７２時間）、または試験からの早期中止時に実施された試験終了（ＥＯＳ）手順を受けた。最後の試験薬投与から７～１０日後にＡＥ及び併用薬について尋ねるために追跡調査の電話がなされた。

【１１６６】

試験の合計期間は最大でおおよそ４６日であった。

【１１６７】

試験手順：

【１１６８】

事前無作為化段階：

【１１６９】

スクリーニング：期間１のチェックインの２８日以内にスクリーニングが行われた。スクリーニング活動は、人口統計的研究、薬物、アルコール、及びコチニンのスクリーニング、身体検査、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び口腔温度）、パルスオキシメトリ（SpO_2）、病歴及び薬歴、臨床検査試験、尿妊娠検査（女性対象のみ）、卵胞刺激ホルモン試験（自己申告の閉経後女性のみ）、ならびに選択／排除基準の評価を含んでいた。

【１１７０】

処置段階：

【１１７１】

チェックイン：対象は、投薬の開始の前日にユニットにチェックインした。期間１のチェックインにおいてのみ、対象は、ナロキソンＨＣｌ負荷試験を受け、化学的、血液学的、及び尿検査を実施した。

【１１７２】

全ての期間について：妊娠の可能性がある女性に対する妊娠検査は、血清妊娠検査（期間１）及び尿妊娠検査（期間２）を含んでいた；バイタルサイン、SpO_2、及び１２誘導ＥＣＧ測定結果を収集した；そして、アルコール、コチニン及び尿薬物スクリーニングをチェックイン時に実施した。

【１１７３】

全ての期間について、対象に試験薬及びナルトレキソンＨＣｌ錠剤（５０ｍｇ）を投与した。バイタルサイン測定結果（SpO_2を含む）及び薬物濃度測定用の血液試料を事前に規定された時点で得た。有害事象及び併用薬を試験を通して記録した。

【１１７４】

摂食投薬の場合、対象は、食物（水を含まない）から一晩少なくとも１０時間絶食した（投薬の３時間前に絶水を開始した）。対象は、用量の投与の３０分前に、標準化された高脂質の朝食を開始した。朝食を完了してから５分後に各用量を投与した（朝食は、２５分の時間区間で消費された）。投薬後４時間は食物は許可されず、水は投薬後２時間許可されなかった。

【１１７５】
薬物動態：
【１１７６】
モルヒネの血漿濃度を決定するための血液試料を採取し、実施例３において詳述されているように解析した。
【１１７７】
安全性：
【１１７８】
記録されたＡＥ、臨床検査試験の結果、バイタルサイン、SpO_2、身体検査、及び１２誘導ＥＣＧを使用して安全性を評価した。
【１１７９】
統計的方法：
【１１８０】
解析集団
【１１８１】
登録された集団は、インフォームドコンセントフォームに署名した全ての対象からなっていた。
【１１８２】
無作為化安全性集団は、無作為化され、試験薬の少なくとも１回の用量が投与された全ての対象からなっていた。薬物動態のための最大解析集団（ＦＡＰ）は、無作為化され、試験薬が投与され、少なくとも１つの有効なＰＫ評価基準を有していた全ての対象からなっていた。モルヒネ投薬後１２時間以内に嘔吐を経験した対象は、ＰＫ解析から除外することができたであろう。
【１１８３】
統計的解析計画２で文書化されているように、データの検討後、ＦＡＰから除外された対象はいなかった。
【１１８４】
薬物動態：
【１１８５】
各処置のための以下のＰＫ評価基準：時間０から最後の測定可能な血漿濃度までの血漿濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣ）（AUC_t）、無限大まで外挿されたＡＵＣ（ＡＵＣｉｎｆ）、最大観察血漿濃度（C_{max}）、最大血漿濃度までの時間（T_{max}）、及び見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）を決定するためにモルヒネの血漿濃度を解析した。
【１１８６】
モルヒネの血漿濃度をＦＡＰを使用して各処置について各時点でまとめた。個々の血漿濃度のリスト及び数値は、無作為化安全性集団に基づいていた。薬物動態の評価基準解析、概要、及び平均血漿濃度の数値は、ＦＡＰに基づいていた。
【１１８７】
記述統計（ｎ、平均、標準偏差、ＣＶ、メジアン、最小値、最大値、及び幾何平均値を含む）は、適用可能な場合、全ての血漿濃度及びＰＫ評価基準について、処置ごとに集計した。
【１１８８】
ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の２００ｍｇの錠剤（参考）に対する錠剤Ｅ（２００ｍｇ）の生物学的同等性を摂食状態で評価した。モルヒネのAUC_t、ＡＵＣｉｎｆ、及びC_{max}について、混合モデルの分散解析（ＳＡＳ ＰＲＯＣ ＭＩＸＥＤ）を使用して、試験及び参考処置からの対数変換（底ｅ）値を、シーケンス、処置、及び期間；ならびにシーケンス内にネストされた対象の無作為効果についての固定効果と比較した（試験対参考）。９０％信頼区間（ＣＩ）を、累乗最小二乗（ＬＳ）平均の集団幾何平均の比（試験／参考）について推定した。９０％ＣＩが８０％～１２５％の範囲内に入った場合に生物学的同等性（試験対参考）が確立されるであろう。

【１１８９】
対象となる比較は、摂食状態における錠剤Ｅ（２００ｍｇ）対（摂食状態における）ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇ錠剤であった。
【１１９０】
摂食状態における錠剤Ｅ（２００ｍｇの硫酸モルヒネ、試験）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（２００ｍｇ、参考）についてのＰＫ値が表４．９に示されている。
表４．９
【表４２】

	錠剤	Ｅ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇ
対象の数		７４	７６
AUC_t	平均	１００２．５２	１０６０．５２
	ＳＤ	２１８．６６	２２５．１１
AUC_{inf}	平均	１０１６．１４	１０７６．２９
	ＳＤ	２２１．６４	２２９．４３
C_{max}	平均	８４．８３	１１２．４
	ＳＤ	３１．３３	４０．８１
T_{max}	メジアン	８	４
	最小、最大	１．５，１２．０	１．０，１２．０
$t_{1/2}$	平均	１１．６５	１２．３９
	ＳＤ	２．８７	３．８１

【１１９１】
摂食状態における錠剤Ｅ（２００ｍｇ）またはＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇの単回用量の経口投与の後、平均モルヒネ合計曝露（AUC_t）は、錠剤Ｅ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についてそれぞれ１００２．５及び１０６０．５ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬであった。モルヒネについての平均AUC_{inf}は、錠剤Ｅ（２００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についてそれぞれ１０１６．１及び１０７６．３ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬであった。モルヒネの平均C_{max}は、錠剤Ｅ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についてそれぞれ、８．０及び４．０時間のメジアンT_{max}で８４．８及び１１２．４ｎｇ／ｍＬであった。モルヒネの平均消失$t_{1/2}$は、錠剤Ｅ（２００ｍｇ）及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）ではそれぞれ１１．７及び１２．４時間であった。
【１１９２】
モルヒネの血漿薬物動態評価基準の統計的解析が表４．１０に示されている。
表４．１０

【表４３】

パラメータ	N	摂食状態における錠剤Ｅ	N	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００ｍｇ	ＬＳ平均比（錠剤Ｅ、２００ｍｇ／ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）２００－ｍｇ錠剤）	ＬＳ平均比についての９０％ＣＩ
ＡＵＣｔ（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７４	９７８．４８	７６	１０１４．６３	９６．４４	（９４．１５，９８．７８）
AUC_{inf}（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	７４	９９４．１４	７６	１０３１．６８	９６．３６	（９４．０９，９８．６９）
C_{max}（ｎｇ／ｍＬ）	７４	８１．４１	７６	１０４．９９	７７．５５	（７３．３０，８２．０４）

【１１９３】

ＡＵＣｔ及びAUC_{inf}についての幾何ＬＳ平均比（９０％ＣＩ）はそれぞれ、９６．４４（９４．１５、９８．７８）及び９６．３６（９４．０９、９８．６９）であった。C_{max}についての幾何ＬＳ平均比（９０％ＣＩ）は、７７．５５（７３．３０、８２．０４）であった。

【１１９４】

摂食状態における経口投与後、それ故、ＡＵＣｔ及びAUC_{inf}に関して錠剤Ｅと２００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）との間で生物学的同等性が確立された。

【１１９５】

破壊強度試験（ＳＣＨＬＥＵＮＩＧＥＲ）

実施例５

最終錠剤硬度（本明細書で定義に記載されるシュロニガー装置を用いて測定される破壊強度として決定される）に対するポリエチレンオキシドの粒子サイズ（通常グレード対微粒子グレード）及び硬化変動要素（時間及び温度）の効果を実証するために２つのパイロットスケールバッチを製造した。この実施例で試験された本発明による錠剤の組成が表ＶＩに提供されている。所定の製造条件（硬化時間及び温度など）を表５．１に記載されているように変化させた。各バッチについて、バルク錠剤を硬化及びコーティングのために２つの部分に分け；一方の部分を７５℃で、他方を７８℃で硬化した。

【１１９６】

表５．１はまた、ＰＯＬＹＯＸ樹脂の異なる粒子サイズグレードを、製造された２つのバッチに使用したことを特定している（錠剤ＡＧ及びＡＨとして識別される）。粒子サイズの効果のみを比較するために、同じロットの硫酸モルヒネ及び同じ処理工程を両方のバッチに使用した。具体的には、通常のＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋグレードを使用して微粒子ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ（ＦＰ）と比較した。製造者からの仕様に従って、ＰＯＬＹＯＸ　Ｎ６０Ｋ　ＦＰにおいて、粒子の９６～１００％が６０メッシュ（２５０ミクロン；０．２５０ｍｍ）スクリーンを通過した。

【１１９７】

破壊強度試験は、本明細書の上記の「定義」に記載されているように行った。

【１１９８】

破壊強度試験の結果はまた、以下の表５．１に提供されている。

【１１９９】

表５．１（以下）における錠剤硬度の結果は、ＰＯＬＹＯＸ微粒子グレードが、ＰＯＬ

ＹＯＸの通常グレード（１０．８Ｋｐ／１０５．８４Ｎ）と比較してより硬いコア錠剤（１６．０Ｋｐ／１５６．８Ｎ）を提供することを実証している。これは、微粒子材料が使用される場合、粒子のより強い物理的結合が達成されることを示している。両方のバッチについて、未硬化の錠剤の硬度データと硬化した錠剤との比較は、硬化が破壊強度を増大させること、及びＰＯＬＹＯＸ微粒子グレードが通常グレードのＰＯＬＹＯＸと比較してより硬い硬化した錠剤を提供することを実証している。各バッチを用いると、両方の硬化温度（７５℃及び７８℃）は、むしろ同様の硬化した錠剤硬度値を提供した。

【１２００】

ＰＯＬＹＯＸの通常グレードで製造されたバッチの場合、硬化した錠剤は、乳鉢及び乳棒でのすり潰しによって約２０～３０秒でより小さな粒子に容易に縮小された。

【１２０１】

ＰＯＬＹＯＸのＦＰグレードで製造されたバッチの場合、硬化した錠剤は、１分の加圧ならびに乳鉢及び乳棒を使用したすり潰し動作の後、平坦化され、無傷を保持した。

【１２０２】

それ故、ＦＰグレードのポリエチレンオキシド、７５℃の硬化温度及び４５分の硬化時間を使用する組み合わせが好ましく、本発明による１００ｍｇの硫酸モルヒネ及び２００ｍｇの硫酸モルヒネの錠剤について十分な破壊強度を提供することが実証される。しかしながら、硬化温度及び時間は、錠剤製剤中の硫酸モルヒネの濃度に依存する。そのため、７２℃の硬化温度及び３０分の硬化時間が好ましく、本発明によるより低い強度の錠剤、すなわち、１５ｍｇ、３０ｍｇ、及び６０ｍｇの錠剤について十分な破壊強度を提供する。

表５．１：錠剤破壊強度に対する粒子サイズ、硬化時間及び温度の影響

【表４４】

実施例	５．１，錠剤ＡＧ						５．２，錠剤ＡＨ				
ＰＯＬＹＯＸグレード	通常						微粒子				
圧縮力（ＫＮ）	１２						１２				
未硬化錠剤（コア）：											
重量（ｍｇ）	３３１						３３１				
厚さ（ｍｍ）	３．７６						３．７６				
破壊強度（Ｋｐ）	１０．８						１６				
破壊強度（Ｎ）	１０５．８４						１５６．８				
硬化温度	７５℃			７８℃			７５℃			７８℃	
硬化時間（分）	開始	４５	６０	開始	４５	６０	開始	４５	６０	開始	４５
錠剤											
重量（ｍｇ）	３３４	３３０	３３１	３２７	３２９	３３１	３２５	３２５	３２６	３２７	３２７
厚さ（ｍｍ）	４．０２	３．９５	３．８９	３．９７	３．９５	３．８９	３．９８	３．９２	３．９１	３．９６	３．９
破壊強度（Ｋｐ）	１８．２	２０．９	２３．５	１８．２	２１	２３	２５	２７．４	２７．８	２６．２	２８．４
破壊強度（Ｎ）[1]	１７８．４	２０５．０	２３０．５	１７８．５	２０５．４	２２５．６	２４５．２	２６８．７	２７２．６	２５６．９	２７８．５

[1]１Ｋｐ＝９．８０７Ｎの変換係数が使用された。

【１２０３】

実施例６

１５ｍｇ及び６０ｍｇの硫酸モルヒネを含有し、かつ１７５ｍｇの合計質量を有する錠剤について行われた破壊強度試験の結果が表６．１に示されている。

表６．１

【表４５】

参考錠剤										
硫酸モルヒネ／ｍｇ	１５					６０				
ＰＯＬＹＯＸ３０１　ＦＰ[2]（Ｍｗ４，０００，０００）／ｍｇ	１５７．２６					１１２．２６				
ステアリン酸マグネシウム／ｍｇ	０．８７					０．８７				
コロイド状二酸化ケイ素／ｍｇ	０．８７					０．８７				
合計錠剤質量／ｍｇ	１７４					１７４				
重量比硫酸モルヒネ／ＰＯＬＹＯＸ	０．０８６					０．３４				
錠剤形状	トローチ／カプレット					トローチ／カプレット				
硬化時間／分	３０					３０				
温度／℃	７２					７２				
破壊強度／ｋｐ	ＯＬ[1]	２５．２	２２．８	２５．３	ＯＬ[1]	１４．７	１６	１６．４	１６．９	１７．３
破壊強度／Ｎ	ＯＬ[1]	２４７．１	２２３．６	２４８．１	ＯＬ[1]	１４４．２	１５６．９	１６０．８	１６５．７	１６９．７

[1]ＯＬ＝ロードセル過負荷（機械がその最大レベルに達した）
[2]ＰＯＬＹＯＸ３０１をブレンドのためのＦＰ材料を得るために６０メッシュスクリーンを通してスクリーニングした。

【１２０４】
表６．１における結果は、破壊強度に対するポリエチレンオキシドの含有量（または硫酸モルヒネのポリエチレンオキシドに対する重量比）の効果を比較している：より多い薬物装填（及びそれ故、より少ない含有量のポリエチレンオキシド）は、より低い値の破壊強度を有する錠剤をもたらす。

【１２０５】
実施例７
実施例７では、硬化及び未硬化の両方の錠剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤ（１５ｍｇ、３０ｍｇ、６０ｍｇ及び１００ｍｇ）の破壊強度を試験した。

【１２０６】
破壊強度試験は、実施例５に記載されているように行い、（未硬化）錠剤の破壊強度に対する、延長放出マトリックス製剤を形成するために乾燥圧縮中に適用された圧縮力の影響を決定した。これらの結果が以下の表７．１に示されている。

【１２０７】
これらの結果は、錠剤の破壊強度が硬化工程後に増大することを実証している。硬化した錠剤Ａ～Ｅの全てについて２００Ｎを超える破壊強度が達成された。

【１２０８】

比較として、以下の表７．２は、様々な強度の商用ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の破壊強度の例示的な値を示している。

【１２０９】

全てのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の破壊強度は、本発明による未硬化の錠剤について測定された破壊強度の最低値よりも顕著に低いことが明らかである。このことは、本発明の硫酸モルヒネ剤形の乱用抑止特性を実証している。

表７．１

【表４６】

	実施例	７．１		７．２		７．３		７．４		７．５	
	錠剤	A[1]		B[1]		C[1]		D[1]		E[1]	
	成分含量	１５ｍｇ		３０ｍｇ		６０ｍｇ		１００ｍｇ		２００ｍｇ	
	圧縮力（ＫＮ）	2	8．8	4	9．8	7	13．7	12	12．4	該当なし	13．8
	錠剤（コア）										
	重量（ｍｇ）	127	125．3	176	175．1	331	329．8	331	331．4	599	602．0
未硬化（コア錠剤）	破壊強度（Ｋｐ）	9	12	11	13．2	14．2	14．4	16	10．7	14．8	14．9
	破壊強度（Ｎ）	88．3	117．7	107．9	129．5	139．3	141．2	156．9	104．9	145．14	146．12
	厚さ（ｍｍ）	3．65	3．41	3．71	3．58	3．93	3．88	3．76	3．87	5．36	5．33
硬化したコーティングされた錠剤	重量（ｍｇ）	130		182		343		343		624	
	破壊強度（Ｋｐ）	ＯＬ[2]	ＯＬ[2]	ＯＬ[2]	ＯＬ[2]	33．8	35．2	27．2	28．5	41．4	43．9
	破壊強度（Ｎ）	ＯＬ[2]	ＯＬ[2]	ＯＬ[2]	ＯＬ[2]	331．48	345．21	266．75	279．50	406．01	430．53

[1]バッチは同じ組成物で調製したが、異なる圧縮力を適用した。

[2]ＯＬ＝ロードセル過負荷（機械がその最大レベルに達した）

表７．２－ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤－平均錠剤重量及び破壊強度：

【表４７】

成分含量（各々について試験された３つのバッチ）	重量（ｍｇ）		試料サイズ	破壊強度（Ｋｐ）		破壊強度	試料サイズ
	平均	範囲		平均	範囲	（Ｎ）	
	１４９．８	１４６．７－１５３．２	２６０	４．７	１．８－５．６	４６．０９	１３０
	１４９．６	１４４．４－１５５．１	３２０	４	３．０－４．６	３９．２３	１６０
１５ｍｇ	１５０．６	１４６．８－１５４．５	２４０	５．６	３．９－６．６	５４．９２	１２０
	１５０．３	１４７．１－１５３．２	２６０	５．２	１．９－６．１	５１．００	１３０
	１５０．５	１４５．４－１５４．８	２８０	４．６	１．８－５．４	４５．１１	１４０
３０ｍｇ	１４９．８	１４６．１－１５２．８	２６０	５．２	３．９－６．９	５１．００	１３０
	１４９．９	１４５．６－１５４．０	２６０	５．５	３．３－６．４	５３．９４	１３０
	１４９．９	１４６．６－１５２．９	２４０	５．４	３．０－６．２	５２．９６	１２０
６０ｍｇ	１４９．５	１４５．９－１５２．９	２８０	５．９	４．９－７．２	５７．８６	１４０
	１５０．４	１４６．７－１５５．０	３６０	６．８	４．５－７．７	６６．６９	１８０
	１５１	１４７．３－１５６．４	３６０	６．３	３．７－７．６	６１．７８	１８０
１００ｍｇ	１４９．８	１４６．８－１５	２４０	７．４	５．４－８．	７２．５７	１２０

		２．１			９		
	３００．５	２９０．９－３０５．６	１４０	６．８	５．８－７．３	６６．６９	７０
	２９９．３	２９３．４－３０５．２	１２０	６．４	６．０－６．８	６２．７６	６０
２００ｍｇ	３００．６	２９３．８－３０５．５	１２０	７	６．１－７．４	６８．６５	６０

【１２１０】

ＩＮＳＴＲＯＮ（破砕抵抗性）

実施例８

実施例８では、錠剤Ａ～Ｅの破砕抵抗性を試験した。これは、上側圧縮プラテンＴ５１２－２１－２及び下側圧縮プラテンＴ４８９－７３を備える１ＫＮの最大荷重を有するＩｎｓｔｒｏｎ単一カラム卓上試験機（モデル番号４４４３）を使用して行った。測定方法は、以下の「Ｉｎｓｔｒｏｎ試験方法」で規定される特定の設定を用いて、上記の「定義」に記載されているように実施した。

【１２１１】

Ｉｎｓｔｒｏｎ試験方法

１．錠剤の長さが下側プラテンに対して垂直となるように、かつ負荷が錠剤の厚さに対して垂直で直径と一致するように錠剤を下側プラテン上に置き、ピンセットを使用して下側プラテン上で保持した。

２．上側プラテンは、それが錠剤の端のすぐ上となるように下降させ、上側プラテンが錠剤の端に接触しないことを確保した。（各々の錠剤強度が異なる長さを有していたので、上側プラテンの位置の高さを各錠剤強度に対して調節した）。

３．試験方法が以下の設定を有することを確保した：

【表４８】

事前試験速度：	１Ｎの最大力で５ｍｍ／分
上側プラテン試験速度：	６０ｍｍ／分
上側力限度：	５００Ｎ

４．試験を開始した（次いで上側プラテンが下降し始めた）。

５．錠剤が２つのプラテン間の所定位置に保持されると、ピンセットを取り除いた。

６．試験の終了時に（上側プラテンが上昇した後）、錠剤を取り除いた。

７．各強度について試験を１０個の錠剤について実施した。

【１２１２】

特定の負荷下で破砕／破壊に対して抵抗性であるとみなされた錠剤は、破壊していないものだけでなく、力の作用下で塑性変形を経験した可能性があるものも含む。Ｉｎｓｔｒｏｎ試験からの破砕抵抗性の結果は、表８．１～８．５に示されている。

表８．１：錠剤Ａ（１５ｍｇ）、硬化した／コーティングされた錠剤の破砕抵抗性試験の結果

【表４９】

錠剤	重量（ｍｇ）	厚さ（ｍｍ）	長さ（ｍｍ）	最大圧縮荷重（Ｎ）	最大圧縮荷重での圧縮伸び（ｍｍ）
１	１２９．３	３．６８	１０	５００	６．８３７
２	１２９．８	３．７	１０．０１	５０４	７．７３６
３	１３０．２	３．７２	９．９９	５０８	６．９１８
４	１２９．１	３．６８	９．９７	５０２	７．６８１
５	１２７．７	３．６５	９．９９	５０３	６．９６６
６	１２８．２	３．６７	９．９９	５１４	７．７０６
７	１３０．５	３．７	９．９９	５０５	６．９２５
８	１２７．８	３．６７	１０．０１	５０３	７．０５７
９	１３０．２	３．６８	１０．０２	５１４	７．６５９
１０	１２８．９	３．７	９．９７	５０８	７．７６２
平均	１２９．１	３．６８	１０	５０４	６．９４１
標準偏差	１．３	０	０	２．９	０．１
最小	１２７．７	３．６５	９．９９	５００	６．８３７
最大	１３０．５	３．７２	１０．０１	５０８	７．０５７

記：錠剤２、４、６、９、及び１０は最終計算に含まれていないが、その理由はこれらの錠剤が試験中に損傷したからである。

表８．２：錠剤Ｂ（３０ｍｇ）、硬化した／コーティングされた錠剤の破砕抵抗性試験の結果

【表５０】

錠剤	重量(mg)	厚さ（mm)	長さ（mm)	最大圧縮荷重（N)	最大圧縮荷重での圧縮伸び（mm)
1	181.3	3.8	11.1	516	8.485
2	178.5	3.77	11.12	522	8.566
3	182.7	3.83	11.11	519	8.526
4	181.2	3.8	11.11	512	8.491
5	182.1	3.82	11.1	506	7.107
6	181.1	3.82	11.13	504	7.159
7	181.3	3.8	11.1	505	7.281
8	180	3.79	11.1	500	7.272
9	182.1	3.81	11.12	504	6.999
10	178.5	3.79	11.1	163	1.354
平均	181.3	3.81	11.11	504	7.164
標準偏差	0.9	0	0	2.3	0.1
最小	180	3.79	11.1	500	6.999
最大	182.1	3.82	11.13	506	7.281

記：錠剤１、２、３、４、及び１０は最終計算に含まれていないが、その理由はこれらの錠剤が試験中に損傷したからである。

表８．３：錠剤Ｃ（６０ｍｇ）、硬化した／コーティングされた錠剤の破砕抵抗性試験の結果

【表５１】

錠剤	重量(mg)	厚さ（mm）	長さ(mm)	最大圧縮荷重（N）	最大圧縮荷重での圧縮伸び（mm）
1	３４３．９	４．０６	１５．８２	５０７	１１．１５１
2	３４５．２	４．０５	１５．８４	５０２	１２．１０９
3	３４５．３	４．０６	１５．８４	５０６	１０．８１３
4	３４４．３	４．０９	１５．８２	５１３	１２．７２４
5	３４５．６	４．０７	１５．８７	５０５	１２．０９２
6	３３６	４．０１	１５．８３	５００	１１．６６８
7	３３９．４	４．０４	１５．８１	５０６	１０．７８１
8	３４６．６	４．０９	１５．８２	５０３	１０．８７９
9	３４０	４．０５	１５．８４	５０１	１１．９８９
１０	３４１．７	４．０３	１５．８４	５０８	１２．１６８
１１	３４２．５	４．０４	１５．８３	５０８	１２．０４９
１２	３３９．３	４．０３	１５．８４	５０２	１２．０２５
平均	３４２．３	４．０５	１５．８３	５０４	１１．６１１
標準偏差	３．３	０	０	２．９	０．６
最小	３３６	４．０１	１５．８１	５００	１０．７８１
最大	３４６．６	４．０９	１５．８７	５０８	１２．１６８

記：錠剤４は最終計算に含まれていないが、その理由はその錠剤が試験中に損傷したからである。

表８．４：錠剤Ｅ（１００ｍｇ）、硬化した／コーティングされた錠剤の破砕抵抗性試験の結果

【表５２】

錠剤	重量（ｍｇ）	厚さ（ｍｍ）	長さ（ｍｍ）	最大圧縮荷重（Ｎ）	最大圧縮荷重での圧縮伸び（ｍｍ）
１	３４４．５	３．９２	１５．９９	５０１	１２．８５８
２	３４２．８	３．９１	１６	５０６	１３．０４２
３	３４１	３．９	１６	５０５	１２．２０７
４	３４７．４	３．９３	１６．０２	５０３	１２．８３３
５	３４５	３．９２	１６．０１	５０２	１２．４９３
６	３４１．２	３．８９	１６．０１	５１０	１３．００９
７	３４３．７	３．８９	１６．０３	５０７	１２．２４３
８	３３８．５	３．８８	１６	５０３	１２．２６２
９	３４０．４	３．９	１６	５１７	１２．９７４
１０	３４１	３．９１	１５．９９	５０７	１３．０９６
１１	３４３	３．９１	１６．０１	５０４	１０．８９１
１２	３４５．１	３．９４	１６	５０３	１１．１６２
平均	３４２．１	３．９	１６．０１	５０４	１２．３０１
標準偏差	２．９	０	０	２．２	０．１
最小	３３８．５	３．８８	１６	５０２	１２．２０７
最大	３４５	３．９２	１６．０３	５０７	１２．４９３

記：錠剤１、２、４、６、９、１０、１１及び１２は最終計算に含まれていないが、その理由はこれらの錠剤が試験中に損傷したからである。

表８．５：錠剤Ｅ（２００ｍｇ）、硬化した／コーティングされた錠剤の破砕抵抗性試験の結果

【表５３】

錠剤	重量（mg）	厚さ（mm）	長さ（mm）	最大圧縮荷重（N）	最大圧縮荷重での圧縮伸び（mm）
１	６２２．８	５．３２	１７．１７	５０３	１３．２１８
２	６２４．９	５．３４	１７．１８	５０８	１３．９８３
３	６１８．９	５．２８	１７．１９	５０３	１３．５４４
４	６３４．３	５．４	１７．２１	５０１	９．９２４
５	６３４．３	５．４	１７．２１	５１８	１３．５３
６	６２２．１	５．３１	１７．１８	５０７	１２．９２７
７	６２１．６	５．３２	１７．２	５０２	１２．９８３
８	６３３	５．３８	１７．２	５０６	１２．６５２
９	６２２．６	５．３３	１７．１８	５００	１０．７２２
１０	６１８．２	５．２９	１７．２	５００	１３．７５４
１１	６２５	５．３２	１７．２１	５０６	１３．２２９
１２	６１５．４	５．２９	１７．１６	５０３	１０．８７１
平均	６２４．５	５．３３	１７．１９	５０６	１３．３１３
標準偏差	５．７	０	０	５．２	０．４
最小	６１８．２	５．２８	１７．１７	５００	１２．６５２
最大	６３４．３	５．４	１７．２１	５１８	１３．９８３
記：錠剤４、９及び１２は最終計算に含まれていないが、その理由はこれらの錠剤が試験中にピンセットでより長い期間保持されたからである。					

【１２１３】

亀裂力試験（テクスチャー解析器）

実施例９

実施例９では、錠剤Ａ～Ｅの亀裂力を押し込み試験を使用して試験した。これは、以下に記載される特定の設定を有する、上記の「定義」に記載されるテクスチャー解析器を使用して行った。

【１２１４】

テクスチャー解析器法：

１．テクスチャー解析器を１／８インチの直径のステンレス鋼ボールプローブ（ＴＡ－８Ａ）でセットアップした。

２．プローブの高さを錠剤スタンドの６mm上に較正した。

３．試験方法を以下の設定を用いてセットアップした：
【表５４】

事前試験速度：	０．５ｍｍ／秒	自動誘発力：	１０ｇ
試験速度：	０．５ｍｍ／秒	試験後速度：	１．０ｍｍ／秒
試験距離	３．０ｍｍ		

４．錠剤の重量及び厚さを記録した。
５．錠剤がスタンドの先端の形状に一致するように（すなわち、錠剤がスタンドの先端の長さに対して垂直にならないように）錠剤をスタンド上に（錠剤の面を上にして）置いた。
６．ボールプローブが錠剤の面の上で中心にくるようにスタンドをボールプローブの下で錠剤と共に配置した。
７．プローブの高さを以下の設定で較正した：
戻る距離：２ｍｍ／戻る速度：１０ｍｍ／秒／接触力：０．５ｇ
「ＯＫ」ボタンをクリックし、プローブが錠剤表面上に下降するときにそれを観察した。プローブが錠剤の面の上で中心となった場合、次の工程を実施した。プローブが錠剤の面の上で中心とならなかった場合、スタンドの位置を調節し、プローブの高さを再度較正してプローブが錠剤の面の上で中心となるかどうかをチェックした。スタンドの位置を継続して調節し、プローブが錠剤の面の上で中心となるまでプローブの高さを継続して較正した。
８．「試験実行」ボタンをクリックし、次いで「試験開始」ボタンをクリックした。プローブを錠剤の面上に下降するように観察した。プローブが錠剤上で中心とならなかった場合、新しい錠剤を試験した。
９．亀裂力（ＣＦ）及び亀裂距離（ＣＤ）を記録した。
【１２１５】
亀裂までの侵入深さ（ＰＣ）＝錠剤表面から最初の極大値までの距離。
【１２１６】
この試験のため、圧縮後、錠剤を硬化し、コーティングパンにおいてフィルムコーティングした。硬化プロセスを開始する前に、硬化プロセス中の錠剤付着を阻止するために、錠剤をＯｐａｄｒｙＩＩで０．５～１．５％の重量増加までフィルムコーティングした。この初期フィルムコートが達成されたのち、硬化プロセスを開始した。標的排出温度が達成されるまで回転錠剤床を加熱し、バッチ記録で規定された時間において、標的消費温度で硬化を継続した。硬化プロセスの終了時に、錠剤床を冷却し、標的重量増加が達成されるまでフィルムコーティングを継続した。
【１２１７】
錠剤Ａ、Ｂ及びＣの硬化条件は：７２℃で３０分間であった。
【１２１８】
錠剤Ｄ及びＥの硬化条件は：７５℃で４５分間であった。
【１２１９】
錠剤Ａ（未硬化及び硬化錠剤）についての押し込み試験の結果が表９．１に示されている。
表９．１

【表５５】

A	未硬化				硬化			
実施例	1	2	3	平均	1	2	3	平均
重量（ｍｇ）	126.5	124.8	125.2		129.1	127.8	129.3	
厚さ（ｍｍ）	3.57	3.54	3.55		3.69	3.68	3.69	
亀裂力（Ｎ）	160.4	162.8	146	156.4	222.3	196.8	196.8	205.3
亀裂までの侵入深さ（ｍｍ）	1.18	1.39	1.33	1.3	2.14	1.70	1.71	1.85

【１２２０】

錠剤Ｂ（未硬化及び硬化錠剤）についての押し込み試験の結果が表９．２に示されている。

表９．２

【表５６】

B	未硬化				硬化			
実施例	1	2	3	平均	1	2	3	平均
重量（ｍｇ）	172.1	174.8	172.7		181	184	182.2	
厚さ（ｍｍ）	3.67	3.7	3.69		3.82	3.84	3.84	
亀裂力（Ｎ）	119.0	139.7	133.4	130.7	230.6	229.2	231.4	230.4
亀裂までの侵入深さ（ｍｍ）	1.17	1.31	1.22	1.23	2.04	1.94	2.09	2.02

【１２２１】

錠剤Ｃ（未硬化及び硬化錠剤）についての押し込み試験の結果が表９．３に示されている。

表９．３

【表５７】

C	未硬化				硬化			
実施例	1	2	3	平均	1	2	3	平均
重量（ｍｇ）	326.9	329.5	328		344.3	343	341.7	
厚さ（ｍｍ）	3.88	3.91	3.89		4.06	4.06	4.02	
亀裂力（Ｎ）	157.8	154.4	148.9	153.7	237.2	232.5	228.3	232.7
亀裂までの侵入深さ（ｍｍ）	1.12	1.13	1.07	1.11	1.89	1.9	1.96	1.92

【１２２２】

錠剤Ｄ（未硬化及び硬化錠剤）についての押し込み試験の結果が表９．４に示されている。

表９．４

【表５８】

D	未硬化				硬化			
実施例	1	2	3	平均	1	2	3	平均
重量（ｍｇ）	328.6	330.9	330.8		345.2	343.2	342.7	
厚さ（ｍｍ）	3.82	3.84	3.84		3.92	3.92	3.91	
亀裂力（N）	107.3	113.2	102.8	107.8	175.7	178.2	175.4	176.4
亀裂までの侵入深さ（ｍｍ）	0.8	0.74	0.73	0.76	1.32	1.4	1.26	1.33

【１２２３】

錠剤Ｅ（未硬化及び硬化錠剤）についての押し込み試験の結果が表９．５に示されている。

表９．５

【表５９】

E	未硬化				硬化			
実施例	1	2	3	平均	1	2	3	平均
重量（ｍｇ）	602.1	595.4	599.3		617.6	621.4	624.5	
厚さ（ｍｍ）	5.46	5.46	5.47		5.29	5.3	5.3	
亀裂力（N）	130.7	126.3	107.7	121.57	237.8	230.5	218.4	228.9
亀裂までの侵入深さ（ｍｍ）	1.08	1.05	0.95	1.03	1.63	1.5	1.53	1.55

【１２２４】

上記で示された硬化錠剤は全て、少なくとも１７０Ｎの亀裂力に耐えることができ、錠剤Ｂ、Ｃ及びＥは、２００Ｎを超える亀裂力に耐えることができ、いくつかは、約２３０Ｎまたはそれをさらに超える亀裂力に耐えることができた。

【１２２５】

物理的操作後の溶解

実施例１０

実施例１０では、物理的に操作された錠剤の溶解を調査した。無傷の、二分割された、四分割された、スライスされた及び挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに参考としての１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）について試験を実施した。錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの切断及びスライスは、錠剤カッター（ＬＧＳ　Ｃｏｒｐ．）／レーザーブレードを使用して実施した。挽きは、ＩＫＡ挽き器を用いて実施した。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤を実施例１３で以下に記載されるようにガラス乳鉢及び乳棒を使用して破砕した／すり潰した。以下に詳述される手順に従って操作を実施した：

【１２２６】

挽き器のプライミング（１つの専用の挽き器を各用量成分含量に使用した）：
【１２２７】
１．５個（ｎ＝５）の錠剤を計量した。
【１２２８】
２．錠剤をＩＫＡ挽き器内に入れた。挽き器上のジャーをしっかりとねじ止めした。挽き器を押し下げて挽き器の「ＯＮ」ボタンを３０秒間押し続けることによって挽き器を起動し、次いでそれを５秒間停止し、さらに３０秒間挽き器を継続した。
【１２２９】
挽き器のジャーを保持し、両方向に連続的に傾斜させながら挽いて均質な粒子のブレンドを得た。
【１２３０】
３．微粒子を１分間鎮静化した。
【１２３１】
４．挽き器のジャーをねじって外し、全ての挽かれた材料をブラシを使用してジャー及びブレード組立体から収集して風袋引きされた計量皿に入れた。重量回収率を計算した。プライミング試料は使用しなかった。
【１２３２】
錠剤のための挽き手順：
【１２３３】
１．２０個の錠剤を計量した。平均錠剤重量（ＡＴＷ）を決定した。
【１２３４】
２．錠剤をプライミングされたＩＫＡ挽き器内に入れた。ジャーを挽き器上でしっかりとねじ止めした：挽き器を押し下げて挽き器の「ＯＮ」ボタンを３０秒間押し続けることによって挽き器を起動し、次いでそれを５秒間停止し、さらに３０秒間挽くのを継続した。挽き器のジャーを保持し、両方向に連続的に傾斜させながら挽いて均質な粒子のブレンドを得た。
【１２３５】
３．微粒子を１分間鎮静化した。
【１２３６】
４．挽き器のジャーをねじって外し、全ての挽かれた材料をブラシを使用してジャー及びブレード組立体から収集して風袋引きされた計量皿に入れた。重量回収率を計算した。９７．０％の重量回収率が達成されなかった場合、挽き手順を繰り返した。
【１２３７】
５．溶解試験については、挽かれた材料を、計量皿、または適切な容器に、１回の投薬量単位（ＡＴＷ±３％）と同等まで計量した。計量皿を１と標識した。同じ手順を他の５つの試料について繰り返し、計量皿をそれぞれ２～６と標識した。
【１２３８】
以下の実施例１３．２及び１３．３における注射針通過試験について試料を調製するためにこの挽き手順を実施した場合、挽き手順の工程５は次のとおりであった：挽いた材料のアリコート（ＡＴＷ±３．０％と同等）を風袋引きされた２０ｍＬのバイアルに移し、重量を対応する試料ＩＤについての実験ワークシートに記録した。各々の挽かれた状態から合計１５個の挽かれた材料のアリコートを使用することができた。
【１２３９】
二分割された、四分割された及びスライスされた錠剤の調製：
【１２４０】
二分割：
１．１つの錠剤を計量し、レーザーブレードを使用してまな板上で半分に切断した。
２．切断された錠剤の２つの片を標識された計量皿１内に収集した。
３．同じ手順を他の５つの錠剤について繰り返し、計量皿をそれぞれ２～６と標識した。
【１２４１】

四分割：
１．１つの錠剤を計量し、レーザーブレードを使用してまな板上で半分に切断した。
２．各々の半分のものを２つの片に切断した。切断された錠剤の４つの片を標識された計量皿１内に収集した。
３．同じ手順を他の５つの錠剤について繰り返し、計量皿をそれぞれ２～６と標識した。
【１２４２】
スライス：
１．１つの錠剤を計量し、まな板上で平らに置いた。
２．ピンセットで錠剤を保持しながら、錠剤をレーザーブレードを使用して半分に切断した。
３．スライスされた錠剤の各々の半分のものを、平坦面を下にして置き、半分にスライスして錠剤の四分割したもの４つ作製した。各々の錠剤の四分割のものを５つの片にスライスした。これらの片の各々を最も長い軸を横切るように２回切断した。これは、おおよそ４０個の錠剤片をもたらした。記：３０ｍｇの錠剤の場合、錠剤サイズのため２０個の錠剤片が生じた。
４．スライスされた錠剤片（約２０または４０個の錠剤片）の全てを計量皿に収集し、１と標識した。
５．同じ手順を他の５つの錠剤について繰り返し、計量皿をそれぞれ２～６と標識した。
【１２４３】
全体の錠剤調製：
【１２４４】
計量皿内に、１つの錠剤を計量し、１と標識した。これを５回繰り返し、２～６と標識した。
【１２４５】
溶解バスケットへの試料の移動
【１２４６】
記：スライスされた、挽かれた及び破砕された材料は、１０メッシュのバスケットを通して振り落とされることがあった；そのような場合には、４０メッシュのバスケットを使用した。
１．溶解装置をセットアップした。
２．１つの試料を各乾燥バスケット内に置き、ステンレス鋼ばねをバスケットの頂部内に水平に挿入し（図９２と同様）、次いでバスケットをシャフトに取り付けた。
３．挽かれた及び破砕された試料のみ、約１０ミリリットルの溶解媒体を各容器から取り除き、側に置いた。
４．先に計量された試料を個々の溶解バスケット内に移した。この工程を、材料の一部がバスケットメッシュを通り抜けた場合に、対応する溶解容器について実施した。
５．挽かれた及び破砕された試料のみ、各計量皿を１０ミリリットルの、先に側に置かれた溶解媒体ですすぎ、対応する容器に入れた。すすぎ媒体の全てを容器に収集した。これは、試料の完全な移動を確保するために実施した。
記：工程５～７を迅速に実施することが試みられ、溶解浴を材料の移動直後に開始した。タイミングはこの実験にとって重要であった。
６．バスケット回転速度を１００ｒｐｍに設定し、回転するバスケットを予熱した溶解媒体中に徐々に浸した。
７．表１に規定されたサンプリング時点に従って試料を採取した。
８．１２種以下の試料溶液を標準溶液注射の間に注射した。
９．濾過された試料溶液は４日間安定であった。
【１２４７】
実施例２に記載されたＵＳＰ　装置１（バスケット）法を使用して錠剤を解析した。挽かれた、スライスされた及び破砕された錠剤が振り落とされるのを回避するために４０メッシュのバスケットを使用した。

錠剤Ｂ（３０ｍｇの硫酸モルヒネ）についてのこれらの試験についての結果が表１０．１に示されている。これらの結果はまた、図１５にグラフで示されている。

表１０．１

【表６０】

物理的操作	時間／分で放出された硫酸モルヒネ%	１５	３０	４５	６０	１２０	１８０	２４０	３６０	７２０
無傷	平均（ｎ＝６）	１０	１７	２２	２８	４５	６１	７４	９１	１０１
	最小	１０	１６	２１	２６	４３	５９	７１	８９	９８
	最大	１１	１８	２３	２９	４７	６３	７５	９３	１０３
	%ＲＳＤ	３．２	３．８８	４．１８	４．１１	３．２７	２．４９	２．１６	２．０１	２．１２
二分割	平均（ｎ＝６）	１３	２１	２８	３４	５４	７１	８２	９４	９８
	最小	１２	２０	２６	３２	５２	６８	７９	９１	９５
	最大	１４	２２	２９	３５	５６	７２	８５	９６	１００
	%ＲＳＤ	４．５４	３．５２	３．５４	３．６５	２．９３	２．５４	２．４５	２．１	１．９６
四分割	平均（ｎ＝６）	１８	２９	３９	４７	７４	８９	９７	１００	１０１
	最小	１６	２７	３６	４４	６８	８３	９０	９６	９７
	最大	２０	３２	４２	５２	８１	９６	１０３	１０５	１０６
	%ＲＳＤ	６．７２	６．４８	６．３６	６．３	５．９５	５．０３	４．３４	３．１２	３．０５
スライス	平均（ｎ＝６）	３１	５１	６５	７５	９２	９７	９８	９９	９８
	最小	３０	４８	６２	７２	９０	９５	９６	９６	９５
	最大	３３	５４	６９	８０	９６	１００	１０１	１０２	１０１
	%ＲＳＤ	４．０８	４．０４	３．８４	３．７１	２．５８	２．２４	２．１４	２．４	２．３
挽き	平均（ｎ＝６）	５２	６６	７１	７５	８１	８５	８６	８８	８９
	最小	２１	５４	６４	６８	７５	８０	８３	８６	８７
	最大	７０	８１	８５	８６	８７	８９	８９	９１	９２
	%ＲＳＤ	３１．８６	１４．	１１．	９．５２	５．９２	３．６８	２．５５	２．０３	２．１６

【１２４８】

錠剤Ｄ（１００ｍｇの硫酸モルヒネ）についての溶解試験についての結果が表１０．２

に示されている。これらの結果は、図１６にグラフで示されている。

表１０．２

【表６１】

物理的操作	時間／分で放出された硫酸モルヒネ%	１５	３０	４５	６０	１２０	１８０	２４０	３６０	７２０
無傷	平均（ｎ＝６）	１０	１６	２２	２６	４２	５７	７１	９０	１０３
	最小	１０	１５	２０	２４	３９	５４	６７	８８	１０２
	最大	１１	１７	２２	２７	４４	５９	７３	９２	１０４
	%ＲＳＤ	３．１	４．５６	４．９１	４．８１	４．５７	３．７	３．０３	１．７１	０．９１
二分割	平均（ｎ＝６）	１１	１８	２３	２８	４６	６１	７３	９０	１０２
	最小	１１	１７	２３	２７	４３	５７	６８	８４	１０１
	最大	１２	１９	２５	３０	４９	６５	７８	９５	１０４
	%ＲＳＤ	３．０９	３．０６	３．６１	３．９６	４．２６	４．４１	４．７４	４．４	１．１
四分割	平均（ｎ＝６）	１６	２５	３３	４０	６３	８０	９１	９９	１０１
	最小	１４	２３	３０	３６	５８	７３	８２	９０	９２
	最大	１７	２７	３５	４３	６８	８６	９６	１０３	１０４
	%ＲＳＤ	５．２５	６．３６	６．７９	７．０５	６．４８	５．９８	５．４	４．７３	４．５８
スライス	平均（ｎ＝６）	３７	５７	７２	８１	９７	１００	１０１	１０１	１０１
	最小	３５	５６	７０	８０	９５	９８	９９	９９	９９
	最大	３８	６０	７４	８３	９９	１０２	１０３	１０３	１０３
	%ＲＳＤ	２．７	２．３５	２．０７	１．６４	１．５４	１．４７	１．５	１．４５	１．３７

挽き	平均（ｎ＝６）	３６	４２	４７	５１	６４	７２	７８	８７	９４
	最小	２９	３４	３８	４２	５４	６３	７０	８１	９３
	最大	４８	６０	６７	７３	８６	９１	９３	９４	９６
	%ＲＳＤ	１９．２８	２１．１９	２１．６７	２１．４４	１８．５１	１４．２１	１０．４８	５．６２	１．３２

【１２４９】

錠剤Ｅ（２００ｍｇの硫酸モルヒネ）についての溶解試験についての結果が表１０．３に示されている。これらの結果はまた、図１７にグラフで示されている。

表１０．３

【表６２】

物理的操作	時間／分で放出された硫酸モルヒネ%	１５	３０	４５	６０	１２０	１８０	２４０	３６０	７２０
無傷	平均（ｎ＝６）	７	１１	１５	１９	３２	４４	５６	７６	１０１
	最小	７	１１	１４	１８	３０	４１	５３	７４	１００
	最大	７	１２	１６	２０	３３	４５	５７	７７	１０３
	%ＲＳＤ	２．８６	３．６４	３．８	３．９５	３．８１	３．４８	２．６４	１．８２	１．０１
二分割	平均（ｎ＝６）	８	１３	１８	２１	３６	４９	６２	８３	１００
	最小	７	１２	１６	１９	３２	４４	５６	７７	９８
	最大	８	１４	１９	２３	３８	５１	６５	８７	１０２
	%ＲＳＤ	６．２５	６．８５	６．４４	６．９	６．１１	５．６９	５．５	４．０４	１．５６
四分割	平均（ｎ＝６）	１２	１９	２６	３２	５２	７０	８４	９９	１０２
	最小	１１	１８	２４	２９	４８	６５	７８	９５	１００
	最大	１２	２０	２７	３３	５４	７３	８６	１０３	１０５
	%ＲＳＤ	３．８１	４．２１	４．１８	４．２３	４．３１	４．０７	３．５５	２．６２	１．９３
スライス	平均（ｎ＝	２９	４７	６１	７１	９１	９８	１０	１０	１０

	6）							0	0	2
	最小	27	45	59	68	88	95	97	97	99
	最大	30	48	63	74	95	102	104	104	106
	%RSD	3.03	3.13	3.05	3.13	2.78	2.33	2.4	2.71	2.41
挽き	平均（n＝6）	31	38	42	46	58	68	75	86	96
	最小	25	32	37	40	50	60	67	81	93
	最大	40	45	49	52	63	72	80	89	100
	%RSD	16.72	13.39	11.67	10.34	8.04	6.68	5.7	3.64	2.16

【1250】

参考としての商用ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（１００ｍｇの硫酸モルヒネ）についてのこれらの試験についての結果が表１０．４に示されている。これらの結果はまた、図１８にグラフで示されている。

表１０．４

【表６３】

物理的操作	時間／分で放出された硫酸モルヒネ%	15	30	45	60	120	180	240	360	720
無傷	平均	15	24	31	37	55	67	77	91	103
	最小	14	23	30	35	53	67	76	90	101
	最大	15	24	31	38	56	68	78	92	104
	%RSD	2.33	2.08	1.77	2.19	1.33	0.93	0.88	0.8	0.85
破砕	平均	96	99	100	100	100	100	100	100	100
	最小	92	97	98	98	98	99	99	98	99
	最大	98	101	101	102	101	102	102	102	101
	%RSD	1.95	1.47	1.11	1.38	1.07	1.15	1.1	1.64	0.96

【1251】

本発明による錠剤Ｂ、Ｄ及びＥは硬く、操作するのにかなりの時間及び努力を必要とした。硫酸モルヒネの放出速度は、硫酸モルヒネの粒子サイズに直接関連していた。錠剤が二分割された、四分割された、スライスされた及び挽かれた場合、それに応じて錠剤の粒子サイズが縮小した。この縮小は、錠剤の表面積を増加させた；そのため、溶解速度は上昇した、図１５～１８参照。得られた結果は、本発明による錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの全てにつ

いて無傷の錠剤の場合に最も低い溶解速度を示した。溶解速度は、粒子サイズが縮小するにつれて上昇し、無傷、二分割、四分割及びスライスの順に従った。挽かれた錠剤粒子は、スライスされた粒子よりも小さい；しかしながら、挽かれた錠剤についての溶解速度は、スライスされた錠剤よりも遅い。これは、本発明の錠剤中のポリエチレンオキシドのヒドロゲル化特性に起因する。粒子サイズがさらに縮小するにつれて、錠剤のゲル化特性が増大し、このゲル化効果は溶解速度を低下させる。

【１２５２】

しかしながら、操作を用いた粒子サイズの縮小時に本発明の全ての錠剤について観察された溶解速度の上昇は、制御放出特性に影響を及ぼさなかった。本発明の全ての操作された試料は、ある程度の制御放出特性を維持する。

【１２５３】

対照的に、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の破砕された錠剤の溶解は、１５分以内に放出された硫酸モルヒネの９６％で用量ダンピングを示した（図１８参照）。

【１２５４】

最後に、本発明による錠剤のオーブン事前処理は、特により高温において、上昇した溶解速度を生み出した。９０℃において溶解速度の変化はほとんどなく、１９０℃、２１０℃、及び２３０℃において最も大きな変化が生じた。錠剤Ｄ（１００ｍｇの硫酸モルヒネ）については≧８０％のモルヒネを放出するための溶解時間を短縮したオーブン事前処理条件（温度／期間）を表１０．５にまとめた（≧８０％の硫酸モルヒネを放出するための時間を変化させなかった条件は含まれていなかった）。

表１０．５　ＭＳＲ－（１００ｍｇ）錠剤Ｄについて≧８０％の硫酸モルヒネを放出するまでの平均溶解時間

【表６４】

オーブン事前処理	硫酸モルヒネの≧８０％の放出のための溶解時間、放出率
未処理	３６０分，９０％
１３０℃／２４０分	２４０分，８１％
１３０℃／３６０分	２４０分，８２％
１３０℃／４８０分	２４０分，８７％
１４０℃／２４０分	２４０分，８７％
１４０℃／３６０分	２４０分，９３％
１５０℃／１２０分	２４０分，８４％
１５０℃／２４０分	１８０分，８２％
１７０℃／３０分	２４０分，８１％
１７０℃／６０分	２４０分，９３％
１７０℃／１２０分	１８０分，８９％
１９０℃／３０分	２４０分，９４％
１９０℃／６０分	１８０分，８５％
２１０℃／１０分	２４０分，９１％
２１０℃／３０分	２４０分，９０％
２３０℃／１０分	２４０分，９１％
２３０℃／３０分	１８０分，８３％

【１２５５】

高温（≧１３０℃）での錠剤Ｄのオーブン事前処理は、未処理の錠剤と比較して放出速度の中程度の上昇を生み出したが、硫酸モルヒネの制御放出は明らかに継続した。他の投薬成分含量（特に、錠剤Ｂ及びＥ）の溶解プロファイルは同様に、オーブン事前処理によって影響を受けた。マイクロ波事前処理は、本発明による剤形のいずれかの放出速度を変化させないようであった。

【１２５６】
一般的な溶媒におけるインビトロ放出特性
（大容量抽出）
実施例１１
実施例１１は、様々な抽出溶媒における（ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較した）本発明の剤形の放出特性を実証するために行われた抽出試験の結果を開示する。
【１２５７】
抽出試験は、錠剤Ｂ（３０ｍｇ）、Ｄ（１００ｍｇ）、Ｅ（２００ｍｇ）及び参考としてのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇについて実施した。抽出は、室温（ＲＴ、２５℃を意味する）及び高温（５０℃及び９５℃、以下に規定される溶媒に依存する）で１００ｍＬの溶媒中で無傷の及び挽かれた（ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の場合はすり潰された）錠剤の両方について以下に記載される抽出手順に従って行った。
【１２５８】
挽き手順：
挽きは、上記の実施例１０に記載されているものと同じ方法で実施した。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は、以下の実施例１３に記載されているようにガラス乳鉢及び乳棒を用いて破砕した（すなわち、すり潰した）。
【１２５９】
抽出手順：
１．より小さな粒子はより大きな粒子から分離する傾向があるため、挽かれた材料を粒子の均一なブレンドを確保するためによく混合した。
２．高温条件のため、浴を必要とされる温度に設定した。水浴が平衡になるように十分な温度を確保して所望の温度に達した。また、開始前に溶媒を５０℃または９５℃に事前に温めた。
３．試料（挽かれたまたは破砕された材料）をＡＴＷ±３％と同等に計量し、ガラス（試料）ジャーに移した。全体の（無傷の）錠剤を解析する場合、１つの錠剤を選択し、計量し、試料ジャーに移した。３連の試料を調製した（以下の表に報告された値は３つの試料の平均である）。
４．各試料ジャーに１００ｍＬの溶媒を添加し、ジャーをキャップした。
５．試料ジャーを振盪機内に置いた。
６．振盪機を１５０の速度設定で開始した。較正されたタイマーを使用して、抽出がすぐに始まった。
７．各時点において、振盪を最初に停止し、試料ジャーを取り除き、１．０ｍＬの試料溶液を２５ｍＬの容量フラスコにピペットして入れた。
８．試料ジャーを振盪機内に戻して置き、振盪を再開した。抽出を最後の時点まで継続した。
９．（工程７からの）ピペットをＳＧＦで容量フラスコ中に２回すすいだ。全ての試料溶液をＳＧＦとの容積まで希釈し、よく混合した。
１０．工程９からの溶液の一部を、２５ｍｍのガラスファイバー１．０μｍ濾過器を使用して解析用のＨＰＬＣバイアル中に濾過した。
【１２６０】
表１１．１に記載されているようにＨＰＬＣを使用して抽出の結果を解析した。
表１１．１

【表６５】

備品	条件
移動相	酢酸アンモニウム／ヘキサンスルホン酸緩衝液ｐＨ４．３６／アセトニトリル－９０：１０（ｖ／ｖ）
流速	１．０ｍｌ／分
カラム	Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８，４．６×１００ｍｍ，３．５μｍ
カラム温度	４５℃
注入容量	１０μＬ
検出器	２４０ｎｍで設定されたＵＶ
実行時間	おおよそ５分

【１２６１】
溶解した硫酸モルヒネの量のラベル表示の割合を各時点について計算した。
【１２６２】
抽出試験は、様々な家庭用溶媒について２５℃で行った。水、生理食塩水、酢及びコカコーラ中の無傷の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）からの硫酸モルヒネの抽出についての平均回収百分率の結果が表１１．２に示されている（それぞれ図１９、図２０、図２１及び図２２参照）。
表１１．２　室温（２５℃）での家庭用溶媒中の無傷の錠剤からの硫酸モルヒネの抽出
【表６６】

錠剤	溶媒	２０分	６０分（１時間）	３６０分（６時間）	１４４０分（２４時間）
２５℃					
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	水	１４．３	２４．８	６０．３	９７．１
	生理食塩水	１４	２５．６	６４．３	９８．４
	酢	１１．７	２４．７	７０．７	１００．６
	コカコーラ	９．８	１９．５	５４．５	１０２．６
Ｂ	水	５．２	１１．６	４６．１	９５．５
	生理食塩水	５．６	１１．４	４０．１	９３．４
	酢	８．２	１６．１	５２．５	９３．８
	コカコーラ	８．１	１６．７	５５．３	９９．９
Ｄ	水	６	１１．４	３９．１	８８．８
	生理食塩水	５．８	１１．２	３７．６	８８．４
	酢	７．３	１３．８	４６．０	９３．８
	コカコーラ	６．５	１２．２	３０．６	８９
Ｅ	水	４．７	９．４	３６．８	９０．６
	生理食塩水	４．１	７．９	２８．９	８１
	酢	４．４	９．３	３３．３	９１．１
	コカコーラ	４．４	８．５	２９．３	８１．４

【１２６３】
水、生理食塩水、酢及びコカコーラ中の高温（９５℃）での無傷の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥな

らびにＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）からの硫酸モルヒネの抽出についての平均回収百分率の結果が表１１．３に示されている（それぞれ図２３、図２４、図２５及び図２６参照）。

表１１．３　９５℃での家庭用溶媒中の無傷の錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表６７】

錠剤	溶媒	１０分	２０分	６０分	３６０分	１４４０分
				（１時間）	（６時間）	（２４時間）
９５℃						
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	水	該当なし	６１．６	９１．４	８７．４	８３．３
	生理食塩水	該当なし	５９．８	９６．５	９８．１	１２６．９
	酢	該当なし	７０	９６．２	９７．６	１０１．７
	コカコーラ	該当なし	５９．２	９９．４	９７．７	９５．３
Ｂ	水	２４．９	３５．６	６３．９	７９．４	６５．６
	生理食塩水	１８	３１．４	６３．６	９０．７	１１０
	酢	２６．２	４０．７	６９．７	９８	９２．２
	コカコーラ	１７．８	３２．４	６５．８	９６．１	９４．１
Ｄ	水	２６	３６．７	６６．２	８８．８	８２．３
	生理食塩水	２１．４	３５．１	６８．７	９４．６	１２３．９
	酢	２８．０	４０．７	７４．７	９５．５	９６．５
	コカコーラ	１９．１	３４．６	７０．２	９７	９３．１
Ｅ	水	１６．３	２３．１	４３．３	９１．３	９１
	生理食塩水	１３．９	２１．９	４４．７	１０２	１２４．４
	酢	１８．４	２５．３	４６．９	９８．１	１０２．１
	コカコーラ	１３．８	２２．６	４５．３	９７．７	１００．５

【１２６４】

水、生理食塩水、酢及びコカコーラ中の室温（２５℃）での挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに破砕された１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤からの硫酸モルヒネの抽出についての平均回収百分率が表１１．４に示されている（それぞれ図２７、図２８、図２９及び図３０参照）。

表１１．４　室温での家庭用溶媒中の挽かれた及び破砕された錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表６８】

試料	溶媒	５分	２０分	６０分（１時間）	１８０分（３時間）	３６０分（６時間）
２５℃						
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	水	７３．２	８０．１	８５	９２．６	該当なし
	生理食塩水	６９．４	７７．９	８３．５	９２．８	該当なし
	酢	９０．２	９１．１	９２	９２．２	該当なし
	コカコーラ	９１．４	９６．８	９７．３	９７．６	該当なし
Ｂ	水	４５．３	６３	７３．３	７６．９	７６．１
	生理食塩水	４６．６	６６	７７．４	８０．７	８０．９
	酢	６３．６	７５	８０	７９．３	８０．９
	コカコーラ	６０．９	７９．４	８５．７	８７．１	８６．１
Ｄ	水	５３．８	７０．９	７３．６	７５．２	７５．４
	生理食塩水	５４．５	６６．６	７１．５	７４．７	７７
	酢	６０．３	７３．９	８１．９	８８．８	９２．０
	コカコーラ	６１．５	７７．１	８２．６	８５．３	８４．７
Ｅ	水	５４．６	７４．２	８３．１	８５．８	８７．６
	生理食塩水	６６．４	７９．５	８３．２	８３．８	８６．３
	酢	６３．７	８２．６	９２．３	９６．８	９７．８
	コカコーラ	５８	８２．２	９０．９	９５．３	９４．８

【１２６５】

水、生理食塩水、酢及びコカコーラ中の高温（９５℃）での挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに破砕された１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤からの硫酸モルヒネの抽出についての平均回収百分率が表１１．５に示されている（図３１、図３２、図３３及び図３４参照）。

表１１．５　９５℃での家庭用溶媒中の挽かれた及び破砕された錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表６９】

試料	溶媒	５分	１０分	２０分	６０分	１８０分
					（１時間）	（３時間）
９５℃						
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	水	９２．３	該当なし	９２．７	９２．８	９２．２
	生理食塩水	９３．１	該当なし	９４．４	９３．４	９４．８
	酢	９１．８	該当なし	９０．７	８９．５	９１．８
	コカコーラ	９７．２	該当なし	９７．６	９７．６	９９．３
Ｂ	水	７８．１	７８．４	７５．８	７８．９	該当なし
	生理食塩水	７５．６	７９．３	該当なし	８３．３	該当なし
	酢	８１．８	該当なし	８２．２	８１．８	該当なし
	コカコーラ	８５．７	該当なし	８８．３	８７．５	該当なし
Ｄ	水	７１．３	７１．１	７２．２	７１．５	該当なし
	生理食塩水	４６．７	７１．８	該当なし	７８．９	該当なし
	酢	８９．８	該当なし	８９．５	８９．７	該当なし
	コカコーラ	７２．６	該当なし	７９．６	８７．３	該当なし
Ｅ	水	７５．５	７７．３	８３．８	８５．２	該当なし
	生理食塩水	６０．９	７８．２	該当なし	８７．４	該当なし
	酢	９１．１	該当なし	９６．７	９６．９	該当なし
	コカコーラ	７８．６	該当なし	９１．９	１０１．３	該当なし

【１２６６】

抽出試験は、様々な有機溶媒について２５℃で行った。メタノール、４０％エタノール及び９５％エタノール中のＢ、Ｄ及びＥならびに１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の無傷の錠剤からの硫酸モルヒネの抽出についての平均回収百分率の結果が表１１．６に示されている（それぞれ図３５、図３６及び図３７参照）。

表１１．６　室温（２５℃）での有機溶媒中の無傷の錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７０】

錠剤	溶媒	２０分	６０分	３６０分	１４４０分
２５℃			（１時間）	（６時間）	（２４時間）
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	メタノール	５．９	８．４	３３．１	７７．１
	４０％エタノール	０．６	８．７	２９．３	６０．９
	９５％エタノール	５．１	１４．７	９０．４	９８．６
Ｂ	メタノール	該当なし	８．３	２９．６	５０．９
	４０％エタノール	該当なし	５．８	２２	６８．３
	９５％エタノール	該当なし	１．４	８．９	２２．２
Ｄ	メタノール	該当なし	５．３	１９．３	３４．９
	４０％エタノール	該当なし	５．６	２２．９	７１．４
	９５％エタノール	該当なし	１	５．４	１５
Ｅ	メタノール	該当なし	２．４	１２．６	２４．５
	４０％エタノール	該当なし	４．３	１８．９	７２．３
	９５％エタノール	該当なし	０．４	３	９．１

【１２６７】

５０℃でメタノール、４０％エタノール及び９５％エタノール中のＢ、Ｄ及びＥならびに１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の無傷の錠剤を用いて行われた試験についての結果が表１１．７に示されている（それぞれ図３８、図３９及び図４０参照）。

表１１．７　５０℃での有機溶媒中の無傷の錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７１】

錠剤	緩衝液	２０分	６０分（１時間）	３６０分（６時間）	１４４０分（２４時間）
５０℃					
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	メタノール	１１．１	２０．５	５９．２	１０１．９
	４０％エタノール	７７．３	９７．８	９７．９	９９．３
	９５％エタノール	７０．４	９３．８	９７．４	１０１．５
Ｂ	メタノール	９．２	２３．９	８７．７	１０１．２
	４０％エタノール	６．７	１４．４	５９．５	９９．４
	９５％エタノール	３．２	１０．８	４９．２	９７．６
Ｄ	メタノール	６．０	１５．０	７０．２	１０２
	４０％エタノール	６．８	１４．３	５５．４	９７．５
	９５％エタノール	１．９	６．８	３０．５	９６．７
Ｅ	メタノール	２．４	８．５	７２．７	１０６．１
	４０％エタノール	５．５	１１．６	５１．６	１００．２
	９５％エタノール	０．６	３．２	３８．１	９３．６

【１２６８】

有機溶媒中の室温（２５℃）での挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに破砕された１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤からの硫酸モルヒネの抽出についての平均回収百分率が表１１．８に示されている（それぞれ図４１、図４２及び図４３参照）。

表１１．８　有機溶媒中の室温での挽かれた及び破砕された錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７２】

試料	溶媒	５分	２０分	６０分	１８０分	３６０分	１４４０分
２５℃				（１時間）	（３時間）	（６時間）	（２４時間）
ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	メタノール	８０	９０．５	９３．５	９８．０	該当なし	該当なし
	４０％エタノール	７３．９	９２．３	９６．３	９８．１	該当なし	該当なし
	９５％エタノール	３２	６８．５	７６．５	９３．５	該当なし	該当なし
Ｂ	メタノール	６７．２	７４．５	７９．２	該当なし	８３．５	８４．７
	４０％エタノール	４２．２	６５．５	８１．３	該当なし	８７．７	８８．２
	９５％エタノール	３９．５	５５．９	６８．２	該当なし	８０．９	８５．１
Ｄ	メタノール	８３．５	８５．６	８７．６	該当なし	８８．３	８９
	４０％エタノール	２５．８	４５．２	６０．５	該当なし	８４．９	９０．７
	９５％エタノール	４７．１	７５．１	８３	該当なし	８８．８	９０．６
Ｅ	メタノール	５９．５	７６．２	８８	該当なし	９３．８	９４．７
	４０％エタノール	１６．１	３１．９	４７．３	該当なし	７２．１	８５．２
	９５％エタノール	５０．７	６５．９	７７	該当なし	８０．７	８２．８

【１２６９】

有機溶媒中の５０℃での挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに破砕された１００ｍｇのＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤からの硫酸モルヒネの抽出についての平均回収百分率が表１１．９に示されている（それぞれ図４４、図４５及び図４６参照）。

表１１．９ ５０℃での有機溶媒中の挽かれた及び破砕された錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７３】

試料	溶媒	５分	２０分	６０分	１８０分	３６０分	１４４０分
５０℃				（１時間）	（３時間）	（６時間）	（２４時間）
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	メタノール	７７．７	８５．３	９２．６	９７．３	該当なし	該当なし
	４０％エタノール	９５．２	９７．７	９７．８	９８．６	該当なし	該当なし
	９５％エタノール	６６．６	９２．５	９７．１	９８．９	該当なし	該当なし
Ｂ	メタノール	６６．２	７４．３	７９．１	該当なし	８０．４	１１２．２
	４０％エタノール	５９．５	８０	８２．７	該当なし	８４．６	９５．５
	９５％エタノール	４０．１	６４．２	７５．２	該当なし	７９．８	９３．７
Ｄ	メタノール	６２．３	６５．１	７１．５	該当なし	７６．０	９７．９
	４０％エタノール	６１．６	７８．３	８４．１	該当なし	８５．３	１０１．３
	９５％エタノール	４２．３	５５．１	６３．９	該当なし	７１．８	８３．６
Ｅ	メタノール	７０．４	７５．７	８１．７	該当なし	９２．４	１２１．７
	４０％エタノール	５４．５	７９．９	８７．５	該当なし	９０．８	１１０．９
	９５％エタノール	４３．２	４７．９	５１．７	該当なし	６９．２	９８．４

【１２７０】

抽出試験は、（ＵＳＰのとおり）０．１ＮのＨＣｌ（ｐＨ１）及びｐＨ３、８、及び１０の緩衝液を使用してｐＨ１、３、８及び１０の緩衝液中の無傷の錠剤を用いて２５℃で行った。

【１２７１】

緩衝溶液中の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の無傷の錠剤からの平均回収百分率の結果が表１１．１０に示されている（それぞれ図４７、図４８、図４９及び図５０参照）。

表１１．１０　室温での緩衝溶液中の無傷の錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７４】

試料	緩衝液ｐＨ	２０分	６０分	３６０分	１４４０分
２５℃			（１時間）	（６時間）	（２４時間）
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	１	２０．２	３２．７	７９．３	９７．７
	３	１２．２	２５．２	６６．２	１０３．４
	８	１０．８	２１．６	５４．７	８７．６
	１０	３．１	５．８	２９．１	５９．２
Ｂ	１	１０．３	１６．９	５４．７	９６．４
	３	７．５	１５．２	５４．９	１００．９
	８	６．１	１１．４	４４．５	９６．４
	１０	２．９	５．７	３４．７	９９．４
Ｄ	１	８．９	１４	４２．２	９０．６
	３	６	１２	４２．８	９３
	８	５．８	１０．７	３９．２	８６．４
	１０	２．２	５．３	３２．６	９２．４
Ｅ	１	６．６	１０．８	３６．６	９２．６
	３	５	１０．４	４０．３	９７．３
	８	３．４	６．９	２７．４	７９．８
	１０	１．３	３．５	３０．３	８０．８

【１２７２】

抽出試験は、ｐＨ１、３、８及び１０の同じ緩衝液中の無傷の錠剤を用いて９５℃で行った。これらの緩衝液中の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の無傷の錠剤からの平均回収百分率の結果が表１１．１１に示されている（それぞれ図５１、図５２、図５３及び図５４参照）。

表１１．１１　９５℃での緩衝溶液中の無傷の錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７５】

試料	緩衝液ｐＨ	１０分	２０分	６０分	３６０分	１４４０分
９５℃				（１時間）	（６時間）	（２４時間）
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	１	該当なし	９１．８	９４．９	９８	１０１
	３	該当なし	８３．３	９７．７	９９．６	１０１．５
	８	該当なし	７２．７	９６．６	９３．９	７９．６
	１０	該当なし	３６．６	９４	７４．１	３５．９
Ｂ	１	２３．２	３８．３	６６．７	９８．７	１０２．２
	３	２４．４	３８．４	６９．５	９６．６	１０５．５
	８	該当なし	２８	５６．３	９２．３	７９．２
	１０	該当なし	２３．４	４７．９	８４．５	４２．９
Ｄ	１	３２	４３．５	７８．３	９７．４	１００．３
	３	２４．７	３８．５	７２．８	９６．６	９９
	８	該当なし	３１．９	６４．１	９２．５	８１．５
	１０	該当なし	２２．３	４４．１	８０．８	４２．４
Ｅ	１	１８．１	２９．１	５３．９	９６．４	９８．２
	３	１６．１	２５．５	４８．３	９６．７	１０１．７
	８	該当なし	２０．２	４１	８８	８７．６
	１０	該当なし	１５	２８．８	６５．６	５５．９

【１２７３】

抽出試験は、ｐＨ１、３、８及び１０の同じ緩衝液中の挽かれた錠剤及び破砕された１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤を用いて２５℃（室温）で行った。挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤からの平均回収百分率の結果が表１１．１２に示されている（それぞれ図５５、図５６、図５７及び図５８参照）。

表１１．１２　室温での緩衝溶液中の挽かれた及び破砕された錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７６】

試料	緩衝液pH	５分	２０分	６０分	１８０分	３６０分	１４４０分
２５℃				（１時間）	（３時間）	（６時間）	（２４時間）
ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	１	７４．８	８０．５	８７．１	９４．１	該当なし	該当なし
	３	９４	９４．２	９４．５	１０１．７	該当なし	該当なし
	８	９６．１	１００．５	９９．１	１０２．２	該当なし	該当なし
	１０	６０．２	１１０．３	７４	８８．８	該当なし	該当なし
Ｂ	１	５１．４	６７．８	７６	７５．５	７６．６	該当なし
	３	５７．３	７５．１	７９．２	８１．１	８２．８	該当なし
	８	該当なし	６７．９	８１．２	該当なし	８７．１	８５．８
	１０	該当なし	４６．９	７０．７	該当なし	８４．５	８５．１
Ｄ	１	６１．２	６９．９	７２．１	７１．９	７４．６	該当なし
	３	６６．７	７９．２	８０．８	８４．１	８４	該当なし
	８	該当なし	６５．２	６９．９	該当なし	６９．５	６６
	１０	該当なし	４４．２	６１．４	該当なし	７１．１	７５．２
Ｅ	１	６３．１	７８．９	８５．９	９１．５	９２．７	該当なし
	３	６７	８６．２	９２．９	１０６．７	９９．２	該当なし
	８	該当なし	７２．７	７６．６	該当なし	６７．４	６８．９
	１０	該当なし	５７．２	７２．６	該当なし	８１．２	８７．５

【１２７４】

抽出試験は、ｐＨ１、３、８及び１０の緩衝液中の挽かれた錠剤及び破砕された１００ｍｇのＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤を用いて９５℃で行った。挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに破砕された１００ｍｇのＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤からの平均回収百分率の結果が表１１．１３に示されている（それぞれ図５９、図６０、図６１及び図６２参照）。

表１１．１３ ９５℃での緩衝溶液中の挽かれた及び破砕された錠剤からの硫酸モルヒネの抽出

【表７７】

試料	緩衝液ｐＨ	５分	２０分	６０分	１８０分
９５℃				（１時間）	（３時間）
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ	１	９３．８	９０．９	９２．３	９４．６
	３	９３．３	１０４	９１．８	９３．３
	８	９５	９６．１	９６．３	９６．３
	１０	９３．７	９３	９０．６	８１．４
Ｂ	１	７９	７９．７	８０．８	該当なし
	３	７８．６	７９．６	８０．８	該当なし
	８	７２	８１．８	８２．４	該当なし
	１０	６１．８	７９	８０	該当なし
Ｄ	１	７２．５	７３．８	７４．４	該当なし
	３	８５．６	８４．８	８６	該当なし
	８	８４．６	８８．８	８８．８	該当なし
	１０	５３．６	６７．９	９２．４	該当なし
Ｅ	１	８７．８	９０．６	９２	該当なし
	３	８２．１	９０．５	９０．９	該当なし
	８	８９．６	９３．４	９３．２	該当なし
	１０	８８．８	９１．８	９１．７	該当なし

【１２７５】

この抽出試験は、全ての溶媒における硫酸モルヒネの抽出の速度が粒子サイズ及び温度に関連していたことを実証している。両方の温度条件（２５℃及び９５℃）で広範囲の溶媒を使用した無傷の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥについての抽出結果は、本発明による錠剤の乱用抑止特性を実証していた。無傷のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は通常、両方の温度条件で無傷の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥよりも速い抽出を示した。この効果は特に、例えば、４０％エタノールなどの高温のアルコール溶媒中で顕著である（図３９及び４０参照）。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は、活性薬剤を非常に速く放出し、制御放出をもはや示さないことが分かる。対照的に、本発明による錠剤は、高温の条件下及び操作された後でも、制御放出特性を依然として維持する。

【１２７６】

ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤は、乳鉢及び乳棒を使用して微粉末に容易に破砕され得る。しかしながら、本発明による錠剤は破砕し難く；そのため、電動すり潰し器（コーヒーすり潰し器、スパイスすり潰し器または挽き器）がこれらの錠剤を粉末に縮小するのに必要とされる。錠剤を粉末に破砕することまたは挽くことは、予想されるように抽出速度を上昇させた。これは、挽かれた錠剤の表面積の増加に起因し、溶媒への曝露がより大きくなる。

【１２７７】

予期されるように、より高い温度は、破砕された／挽かれた錠剤の抽出速度のさらなる上昇を示した。本発明の挽かれた錠剤の抽出速度は、破砕された１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤と比較して遅い。

【１２７８】

物理的操作試験

実施例１２

１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤と比較した硫酸モルヒネ錠剤Ｂ、Ｄ

及びＥの物理的操作は、スプーン、ピル破砕機、食物おろし器、足やすり、レーザーブレード、乳鉢／乳棒、ハンマー、スパイスすり潰し器、コーヒーすり潰し器及び挽き器を使用して評価した。各試験で使用された条件が表１２．１に詳述されている。

表１２．１：器具及び試験条件

【表７８】

器具及びブランド	条件
スプーンーＷｉｎｃｏ（登録商標）、１８／０ステンレス鋼ティースプーン	錠剤を２つのスプーンの間に置き、最大５分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方で破砕した。
ピル破砕機－ＬｉｆｅＢｒａｎｄ	破砕機カップを開き、中に錠剤を入れた。破砕機カップを交換し、破砕機を破壊することなく破砕機カップを可能な限り回転させた。破砕機カップを開き、破砕された錠剤を収集した。
食物おろし器－Ｍｉｃｒｏｐｌａｎｅ（登録商標）、ステンレス鋼ブレード、５１００５０６、１８／８ゲージ	錠剤を最大５分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方でおろした。
足やすり－ＵｌｔｒａＰｅｄｉ　Ｔｏｏｌ	錠剤を最大５分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方でおろした。
レーザーブレードーＧＥＭ（登録商標）産業用ステンレス鋼未コーティング単一エッジ	錠剤を最大５分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方で切断した。
乳鉢／乳棒－ＣｏｏｒｓＴｅｋ（登録商標）、磁器セラミック乳鉢及び乳棒＃６０３１９	錠剤を最大５分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方ですり潰した。
ハンマーーＴｅｋｔｏｎ（登録商標）、１６オンスの木製爪ハンマー	錠剤を１分間（２０回以上のストローク）または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方でハンマー打ちした。
スパイスすり潰し器－Ｗａｒｉｎｇ（登録商標）商用、モデルＷＳＧ３０	錠剤を１分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方ですり潰した。すり潰し器を１５秒の間隔で１０秒間休止して起動した。
コーヒーすり潰し器－Ｋｒｕｐｓ（登録商標）	錠剤を１分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方ですり潰した。すり潰し器を１５秒の間隔で１０秒間休止して起動した。
挽き器－ＩＫＡ（登録商標）Ａ１１ベーシック	錠剤を１分間または適度な微粉末が得られるまで、どちらか早い方ですり潰した。すり潰し器を１５秒の間隔で１０秒間休止して起動した。

【１２７９】

これらの試験の結果が図７８～図８７に示されている。

【１２８０】

錠剤を断片または粉末に縮小するのに必要とされる時間及び努力は、使用される器具に依存する。電動すり潰し器は、錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの粒子サイズを効率的に縮小することができた唯一の器具である。錠剤の事前処理は、錠剤の操作を補助しなかった。本出願にお

ける錠剤は、操作するのが困難であり、そのため、より多くの努力及び時間が操作するのに必要とされる。対照的に、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は粉末に変換するのに容易である。微粉末は、２つのスプーンを使用する錠剤の破砕によって容易に得られ得る。

【１２８１】

本発明による錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの物理的操作は、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤よりもはるかに困難であった。表１２．１で記述されている全ての器具は、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤の粒子サイズを縮小するのに有効である。簡易な家庭用の道具は、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の微粉末を作製するのに非常に有効であり、例えば、９０％の≦４２５μｍの粒子サイズ分布を有する微粉末は、２つのスプーンの間で錠剤を５分間プレスすることによって調製された（図７８参照）。また、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を用いると、乳鉢及び乳棒を５分間使用することによって１００％の≦１０００μｍの粒子サイズ分布が得られた。対照的に、本発明の錠剤は、破砕またはすり潰しが困難であり、得られる粒子は通常、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）粒子ほど小さくない。

【１２８２】

結論として、本出願の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥは、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤よりも破砕に対してより抵抗性であった。しかしながら、上記の表１２．１に示されるすり潰し器及び挽き器を使用して錠剤Ｂ、Ｄ及びＥを微粉末に縮小することが可能であった場合、これらの粉末に含まれるポリエチレンオキシドのヒドロゲル化特性は、錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの粉末化製剤からの硫酸モルヒネの抽出を、破砕されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）よりも困難なものとした。

【１２８３】

操作前の熱的処理（例えば、オーブン内で９０℃または２３０℃で２４０分間）またはマイクロ波処理（例えば、３００秒間）は、本発明による錠剤の乱用抑止特性を顕著に変化させなかった。加熱、凍結またはマイクロ波による錠剤の事前処理は、本出願における錠剤の粒子サイズの減少を促進しなかった。むしろ、加熱すると、錠剤の変色及び暗色化も生じさせ得るが、通常は錠剤がより硬くなった。凍結は粒子サイズの減少に対して影響を及ぼさなかった。

【１２８４】

結論として、スプーン、ピル破砕機、食物おろし器、足やすり及びハンマーなどの容易に利用可能な家庭用の道具を使用した本発明による錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの物理的操作は容易に可能ではなかった。レーザーブレード、乳鉢及び乳棒、スパイスすり潰し器、コーヒーすり潰し器及び挽き器は、これらの錠剤の粒子サイズを縮小するのに有効ではなかったが、粒子サイズの顕著な縮小は、電動すり潰し器（スパイスすり潰し器、コーヒーすり潰し器及び挽き器）を使用してのみ達成された。対照的に、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は、２つのスプーンを使用してより容易に微粉末に破砕され得る。

【１２８５】

注射針通過試験

錠剤Ｅ、Ｄ、及びＢを包括的な一連のインビトロ試験に供して注射による乱用の潜在性を評価した。これらの試験では、無傷のまたは操作された錠剤をまず様々な条件下での抽出に供し、次いで得られた溶液を針内に吸引することを試みた。吸引された容量から、様々な試験実施において元の剤形から回収されたモルヒネの量を決定した。この試験は、様々なインキュベート時間で無傷の、スライスされた、及び挽かれた錠剤についての２００ＲＰＭでの撹拌下及び非撹拌下での室温（すなわち、２５℃）及び高温（６０℃及び９０℃）での合計で３種の容量（２ｍＬ、５ｍＬ、１０ｍＬ）、４種の注射可能な溶媒（水、生理食塩水、４０％エタノール及び９５％エタノール）を含んでいた。所定の試験では、抽出前に錠剤を追加的に熱的にまたはマイクロ波を用いて事前処理した。参考薬物ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇを、以下に規定される所定の条件で非乱用抑止比較物として評価した。

【１２８６】

いくつかの場合では、以下に記載されるように、注射針通過試験は、抽出媒体を小さな

直径の針（２７ゲージ）に吸い込む試みが最初に行われた反復プロセスを使用して実施された（図９８参照）。初期抽出媒体の≦１０％を注射器内に吸い込むことができた場合、より大きな針（２５ゲージ、２２ゲージ、及び１８ゲージ）を反復して試みた。≧１０％が注射針通過可能であった場合、その容量を記録し、解析試験により注射針通過可能液体を硫酸モルヒネ含有量について解析した。錠剤は、無傷の、またはスライスされたもしくは挽かれたもののいずれかで試験された（ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の場合、それらは破砕された／すり潰された）。注射針通過実験に供される操作された錠剤を調製するための操作手順は以下のとおりである：

【１２８７】

挽き手順－錠剤Ｂ、Ｄ及びＥ：

【１２８８】

錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの挽きは、上記の実施例１０に記載される「錠剤の挽き手順」（それに示される工程５でわずかな変更あり）に従って実施した。

【１２８９】

すり潰し手順－ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤：

【１２９０】

使用されたすり潰し手順を以下にまとめる：

ａ）２０個の無傷の錠剤を計量し、重量を挽き及びすり潰しワークシートに記録した。

ｂ）平均錠剤重量（ＡＴＷ）を計算し、挽き及びすり潰しワークシートに記録した。

ｃ）２０個全ての錠剤をガラス乳鉢及び乳棒で４分間すり潰した。

ｄ）ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤に専用の標識されたブラシを使用して、すり潰された錠剤材料をきれいな風袋引きされた２００ｍＬのガラスビーカーに移した。

ｅ）破砕された錠剤の総重量及び計算された回収％を挽き及びすり潰しワークシートに記録した。

ｆ）破砕した錠剤をきれいなスパチュラで完全に混合して均質な混合物を確保し、ＡＴＷ±３％と同等の試料の重量を標識された２０ｍＬのシンチレーションバイアルに移した。移された材料の重量を毎日のワークシートに記録した。

ｇ）工程ｆ）を最大で１５個の試料（５セットの３連）について繰り返した。

ｈ）すり潰した材料の残りの未使用部分を処分した。

【１２９１】

錠剤Ｂ、Ｄ、Ｅ及びＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についてのスライス手順：

【１２９２】

スライス手順は、７．２５インチの包丁及びまな板を使用して行った。

【１２９３】

使用されたスライス手順を以下にまとめる：

ａ）単一の錠剤の重量を実験ワークシートに記録した。

ｂ）錠剤をまな板の中心に置き、半分に切断した（適用可能な場合は縦方向に）。２つの二分割のものを縦方向に／１回目の切断と平行に切断した。

ｃ）各々の四分割のものを縦方向に／１回目及び２回目の切断と平行に切断した。

ｄ）８つのスライス物を共に整列させ、各スライス物が５つの分離した片（合計で４０片）に切断されるように先の切断に対して垂直に４回切断した。

ｅ）スライスされた錠剤材料を、特定の錠剤及び用量に専用の標識されたブラシを使用して、試料ＩＤで標識された風袋引きされた２０ｍＬのシンチレーションバイアルに移し、重量を毎日のワークシートに記録した。

【１２９４】

注射針通過性－試料調製（全ての試料）

【１２９５】

注射針通過試験（さらなる詳細が以下に提供される）を実施するための試料の調製を以下のように行った：

【１２９６】
ａ．全ての３連セットが１人の科学者によって実施された。
【１２９７】
ｂ．スライスされた、挽かれたまたはすり潰された材料を含有する標識された２０ｍＬのシンチレーションバイアル上の全ての試料ＩＤを実験ワークシート上の試料ＩＤで検証した。無傷の錠剤の場合、２０ｍＬのシンチレーションバイアルを実験時に適切な試料ＩＤで標識した。
【１２９８】
ｃ．同じ試料ＩＤ番号を有するキャップされた２０ｍＬのシンチレーションバイアルを計量し、実験ワークシートに記録した（排出バイアル）。
【１２９９】
ｄ．各錠剤を上述したように調製し、（任意にそれぞれの個別の試験について示される熱的またはマイクロ波処理後に）以下のものとして使用した：
【１３００】
ｉ．無傷の錠剤
【１３０１】
ｉｉ．スライスされた錠剤
【１３０２】
ｉｉｉ．挽かれたまたはすり潰された錠剤
【１３０３】
ｅ．適切な容量の抽出溶媒をその実験温度（６０℃及び９０℃の場合、予熱した溶媒を使用した）で抽出バイアルに添加した。
【１３０４】
ｆ．バイアルをキャップした。
【１３０５】
ｇ．撹拌した試料についてのみ、すり潰された、挽かれたまたはスライスされた材料の適切な湿潤を確保するために、抽出バイアルを溶媒添加後に３秒間激しく回転させた。
【１３０６】
ｈ．撹拌していない室温の試料については、さらなる撹拌をせずにベンチトップ上で溶液をインキュベートした。
【１３０７】
ｉ．撹拌していない加熱した試料については、さらなる撹拌をせずに水浴振盪機内で試料を適切な温度（６０℃または９０℃）でインキュベートした。全ての撹拌した試料については、水浴振盪機（２００ＲＰＭに設定）内で試料を適切な温度（室温（すなわち、２５℃）、６０℃または９０℃）でインキュベートした。
【１３０８】
注射針通過性評価（以下の実施例１３．１の場合）
【１３０９】
ａ．抽出期間の終了時に、注射用溶液を吸い込む／注射器で採取する（収集容器に排出する）試みを以下のように行った：
【１３１０】
ｂ．注射器のバレル（３ｃｃ、５ｃｃ、または１０ｃｃ）に２７ゲージ（針試験順２７＞２５＞２２＞１８の最初の針ゲージサイズ）の針を装着した。
【１３１１】
ｉ．実施例１３．１の場合、順次的針ゲージ評価及び各針ゲージについての合格または不合格基準に関する詳細について注射針通過性決定ツリー（図９８）を参照する。実施例１３．２及び１３．３の場合、使用した針ゲージのさらなる詳細は、それぞれの実施例において以下に提供される。
【１３１２】
ｉｉ．次のバレルを使用した：２ｍＬの抽出の場合は３ｃｃの注射器、５ｍＬの抽出の

場合は５ｃｃの注射器、及び１０ｍＬの抽出の場合は１０ｃｃの注射器。
【１３１３】
ｃ．針の先端をＱチップのコットンヘッドの一端に注意深く挿入した。
【１３１４】
ｉ．片手で垂直に配置されたシャフトによってＱチップを保持しながら、針の先端を上側コットンヘッドの基部に位置させ、シャフトに沿ってコットンヘッド内に押し上げた。
【１３１５】
ｉｉ．針は、材料で詰まらないようにＱチップのシャフトと平行に維持された。
【１３１６】
ｉｉｉ．針の先端はコットンヘッドの頂部から突出していなかった。それはコットンの表面のすぐ下に維持されていた。
【１３１７】
ｄ．Ｑチップを取り付けた針の先端を抽出物に導入し、５秒間抽出物中に浸漬した。
【１３１８】
ｅ．注射器に溶液を装填することを最大で２分間試みた（タイマーを使用した）。
【１３１９】
ｆ．２７ゲージの針を抽出容量（使用した液体の量）の≧１０％を吸い込むことに失敗した場合、吸い込んだ用量を記録し、次いで吸い込んだ場所から抽出バイアルに排出して戻し、２５ゲージの針で繰り返した。この場合もまた、実施例１３．１において異なる針ゲージを使用して抽出容量を吸引する反復プロセスに関するさらなる詳細については、図９８における注射針通過性決定ツリーを参照する。実施例１３．２及び１３．３で用いられた針ゲージのさらなる詳細は、それぞれの実施例に提供されている。
【１３２０】
ｉ．必要に応じて最後の１８ゲージの針で停止してサイクルを完了した。
【１３２１】
ｇ．注射器採取の成功（抽出容量の≧１０％が吸い込まれた）後、注射器からの全ての空気を液体を排出することなく排出し、注射器内の溶液の容積を（注射器の目盛を使用して）記録した。
【１３２２】
ｉ．吸い込まれるべき成功した容量が、注射器の目盛間に存在する容量であった場合、次の最も高い目盛を使用して決定を行った。例えば、成功した容量が０．５ｍＬであるが目盛が２００μＬ／０．２ｍＬの増分であった場合、６００μＬ／０．６ｍＬを合格基準として使用した。
【１３２３】
ｈ．加熱した抽出の場合、注射器の内容物を手触りで判断して周囲温度まで冷却してから排出した。冷却時間は最大で約３０分かかった。
【１３２４】
ｉ．全ての材料が針を通して排出されるまで（最大２分間）プランジャーを圧縮し、排出された材料を各々の試料のそれぞれの標識された事前に計量された排出バイアル内に収集した。
【１３２５】
ｊ．排出された材料を有する各々のキャップされた２０ｍＬの排出バイアルの総重量を測定した。
【１３２６】
ｋ．排出された溶液を液体クロマトグラフィ／紫外線検出によってモルヒネ濃度、排出された合計薬物、及びモルヒネ回収率についてアッセイした。全ての試料を好適な標識されたガラス管／バイアル中でＳＧＦで希釈した。希釈は、最終濃度が２８０のμｇ／ｍＬのアッセイのＵＬＯＱ（定量上限値）未満となるように錠剤用量の成分含量の１００％の回収を想定して実施した。
【１３２７】

ｌ．ＬＣ－ＵＶの結果がアッセイのＵＬＯＱを超えた試料については、追加的な希釈を実施して希釈物をＵＬＯＱ未満とした。全ての希釈物を各々の試料について記録した。

【１３２８】

ｍ．３連の試料の各組のうち１組を粘度計を使用して粘度について測定した。

【１３２９】

ｉ．ＬＣ－ＵＶ解析のための希釈用アリコート（２０μＬ、２５μＬまたは５０μＬのアリコート）を取り除いた後の残りの容量は、粘度計を使用して粘度を測定するために≧０．８ｍＬでなければならなかった（粘度のための最小容量は１ｍＬである）。

【１３３０】

計算

【１３３１】

本発明による錠剤及び比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤は両方とも、硫酸モルヒネ五水和物を含有しており、試料をモルヒネ遊離塩基－較正曲線に対して解析したので、補正係数をアッセイされた値に適用してアッセイされた遊離塩基の量と同等の硫酸モルヒネ五水和物を計算した。以下の方程式を適用して回収されたモルヒネ塩基の量を硫酸モルヒネ五水和物としてミリグラムで計算した：

【数１】

$$\text{硫酸モルヒネ五水和物回収率} = \frac{\text{観察された濃度}\left(\frac{\mu g}{ml}\right) \cdot \text{使用された溶媒の容量}(ml) \cdot \text{希釈係数}}{1{,}000{,}000\left(\frac{\mu g}{mg}\right)} \times \frac{MW(\text{塩})}{MW(\text{遊離塩基})}$$

【１３３２】

この特定の計算のために使用された硫酸モルヒネ五水和物及びモルヒネ塩基の分子量は、それぞれ３７９．４３及び２８５．３４である。

【１３３３】

スライスされた、挽かれた及びすり潰された錠剤材料からのＡＰＩ（活性薬学的成分、すなわち、硫酸モルヒネ五水和物）の回収率は、以下の方程式によって示されるように、回収された量及び剤形名目含有量から計算した：

【数２】

$$\text{回収}API\% = \frac{\text{観察された}API\text{の重量}(mg)}{\text{すり潰された材料の質量}(mg)} \times \frac{\text{平均錠剤質量}(mg)}{\text{錠剤投薬量}(mg)} \times 100$$

【１３３４】

溶液へのＡＰＩの１００％放出を想定した、排出された画分中の予期ＡＰＩ回収（ｍｇ）を以下の方程式を使用して計算した：

【数３】

$$\text{排出画分中の予測}API = \frac{\left(\frac{\text{すり潰された材料の質量}(mg)}{\text{平均錠剤質量}(mg)} \times \text{錠剤投薬量}(mg)\right)}{\text{抽出容量}(mL)} \times \text{排出された容量}(g)$$

【１３３５】

実施例１３．１　水及び生理食塩水中での抽出後の注射針通過性

無傷の錠剤から硫酸モルヒネを注射器で採取する能力を各条件下で１時間及び／または２４時間で評価した。全ての注射針通過実験は、無傷の１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤についての時間、温度または容量にかかわらず、小さな２７ゲージの針を通して容易に吸い込まれた。対照的に、２４時間の時点において、振盪した注射針通過性実験において、無傷の錠剤Ｅ、Ｄ、及びＢは通常、膨張したか、または任意の注射針通過可能な液体を得るためにより大きな針の使用をしばしば必要とした非常に粘性の材料を形成した。

【１３３６】

無傷のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤は、全ての試験条件下で本発明の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥと比べて実質的により多くの量の硫酸モルヒネを放出した。室温では、無傷の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥから放出された硫酸モルヒネの最大量は、室温で１時間の時点で４％及び２４時間の時点で１４％であった。比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は、室温で１時間以内に最大２９％及び２４時間以内におよそ６０％を放出した。全ての錠剤について予期されたように、室温の抽出は、沸騰温度（９０℃）に近い温度での抽出と比べてより少ない量の注射針通過可能な硫酸モルヒネをもたらした。

【１３３７】

操作された錠剤を注射器で採取する能力を、撹拌下または非撹拌下で室温（２５℃）または９０℃で２、５または１０ｍＬの水または生理食塩水も使用して３０秒、５分、及び３０分で評価した。スライスされた及びすり潰されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤を、スライスされたまたは挽かれた錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの各成分含量と比較した。無傷の錠剤と一貫して、スライスされた及びすり潰されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤は、最小のゲージの針を通して注射器に容易に吸い込むことができた。

【１３３８】

操作され、少ない容量の注射可能な溶媒に溶解された場合、本発明による錠剤は、多くの状況で針を通過するのを困難とするかまたは不可能とするゼラチン状材料を形成する；大きな１８ゲージの針はしばしば、任意の材料をバレルに吸引するために抽出媒体を注射器で採取することが必要とされた。注射針通過可能な液体を硫酸モルヒネ含有量について解析した場合、本発明による錠剤Ｂ、Ｄ及びＥは、比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）よりも実質的に少ない硫酸モルヒネを放出した。さらに、これらの少ない容量の抽出物を長時間沸騰温度近くまで加熱した場合でも、これは非実験室環境での乱用者による再現性が低いと思われるが、錠剤Ｂ、Ｄ及びＥは、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比べて注射のための抽出に対する実質的な抵抗性を示した。

【１３３９】

実施例１３．１の注射針通過試験の結果に対応する最終データが図６３～図７４ならびに図９９及び１００に示されている。

【１３４０】

実施例１３．２　エタノール中での抽出後の注射針通過性

この一連の試験は、エタノール中での抽出後の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥの注射針通過性に関連していた。無傷の及び挽かれた錠剤からの抽出は、室温（すなわち、２５℃）及び６０℃（錠剤の任意の熱的またはマイクロ波事前処理をせず）で４０％及び９５％エタノール中で行った。図１０１～１０４に示されている試験では、無傷の錠剤からの抽出（１０ｍＬの抽出溶媒を使用）は、撹拌下（２００ｒｐｍ）で１時間行い、挽かれた錠剤からの抽出（同様に１０ｍＬの抽出溶媒を使用）は、同様に撹拌下（２００ｒｐｍ）で３０分間行った。これらの試験では抽出溶液を吸引するために１８ゲージの針を通常使用した。挽かれた錠剤の場合のみ、抽出容量の≧１０％が３つのこれらの大きなゲージの針のうち２つを通して吸い込まれた場合、２７ゲージの針を通して抽出容量を吸引する試みも行った（図１０３及び１０４に示されるように）。任意の他の点では、注射針通過試験は、実施例１３．１について上述したのと同じ方法で行った。

【１３４１】

室温及び６０℃で１時間（撹拌下）後の１０ｍＬの４０％エタノール中での無傷の錠剤

を用いた注射針通過試験の結果の概要が図１０１に示されている。１０ｍＬの４０％エタノール及び１８ゲージの針を用いても、抽出され、注射に利用可能なモルヒネの割合は、水を用いた同様の試験と比較して比較的低かった（室温での比較については図９９及び９０℃では図１００を参照）。

【１３４２】

室温及び６０℃で１時間（撹拌下）後の１０ｍＬの９５％エタノール中での無傷の錠剤を用いた注射針通過試験の結果の概要が図１０２に示されている。１０ｍＬの容量及び１８ゲージの針を用いても、回収されたモルヒネの割合は非常に低かった。

【１３４３】

室温及び６０℃で３０分（撹拌下）後の１０ｍＬの４０％エタノール中での挽かれた錠剤を用いた注射針通過試験の結果の概要が図１０３に示されている。図１０３から明らかなように、４０％エタノールを用いたこれらの試験でのモルヒネの抽出は、水を用いた同様の試験ほど有効ではなかった。３０分後に室温または６０℃でさえ撹拌しても、１０ｍＬの４０％エタノールからはモルヒネは全く回収することができなかった。

【１３４４】

室温及び６０℃で３０分（撹拌下）後の１０ｍＬの９５％エタノール中での挽かれた錠剤を用いた注射針通過試験の結果の概要が図１０４に示されている。１８ゲージの針及び２７ゲージの針で得られた結果の両方が示されている。９５％エタノールは、モルヒネの抽出に非常に効果的な溶媒ではない。しかしながら、大きな針、及び１０ｍＬの比較的多い抽出容量を使用しても、データは、室温でのこれらの条件下で、注射針通過試験において６０℃よりも多くのモルヒネを回収することができたことを示していた。

【１３４５】

実施例１３．３　事前熱的処理を用いた抽出後の注射針通過性

これらの試験において、本発明による無傷の、スライスされた、または挽かれた剤形を、抽出に供される前に、いわゆる「パリパリ化（ｃｒｉｓｐｉｎｇ）」、すなわち、熱的事前処理またはマイクロ波事前処理に追加的に供した。これらの事前処理された錠剤からの注射針通過試験後のモルヒネの回収を、本発明による対応する未処理の錠剤からの注射針通過試験後のモルヒネの回収と比較した。

【１３４６】

この実施例における注射針通過試験の前に所定の錠剤Ｂ、Ｄ及びＥを事前処理するために使用されるオーブン内での１７０℃及び２３０℃での事前処理時間は、以下の表１３．３ａ及び１３．３ｂにまとめられている。マイクロ波事前処理は、錠剤が黄金色に変わるまで３０秒の間隔で行った。熱的またはマイクロ波事前処理を行った場合、そのような事前処理は、任意の物理的操作（すなわち、スライスすることまたは挽くこと）の後に実施した。

表１３．３ａ：１７０℃でのオーブン事前処理時間

【表７９】

オーブン（１７０℃）事前処理時間（分）			
錠剤	Ｂ	Ｄ	Ｅ
無傷	４０	４０	４０
スライス	３０	３０	３０
挽き	３０	４０	４０

表１３．３ｂ：２３０℃でのオーブン事前処理時間

【表８０】

オーブン（２３０℃）事前処理時間（分）			
錠剤	B	D	E
無傷	5	7	8
スライス	4	4	5
挽き	4	4	5

【１３４７】
オーブン事前処理手順：
Ａ．オーブンを所望の温度（１７０℃または２３０℃）に予熱した。
Ｂ．無傷の及びスライスされた実験では、無傷の錠剤またはスライスされた錠剤を２０ｍＬのガラスバイアルの中心に置いた。挽かれた実験では、挽かれた材料の平均錠剤重量（ＡＴＷ）±３．０％と同等の１つの錠剤を２０ｍＬのガラスバイアルに移し、材料が底に沿って均一に分布したことを確保した。
Ｃ．上記の表１３．３ａ及び１３．３ｂに示されているように、材料を適切な時間／温度のためにオーブン内でインキュベートした。
Ｄ．インキュベート後、材料を室温まで冷却してから、注射針通過手順を進行し、材料に対する任意の物理的変化を文書化した。
【１３４８】
マイクロ波事前処理手順：
Ａ．無傷の及びスライスされた実験では、無傷の錠剤またはスライスされた錠剤を２０ｍＬのガラスバイアルの中心に置いた。挽かれた実験では、挽かれた材料のＡＴＷ±３．０％と同等の１つの錠剤を２０ｍＬのガラスバイアルに移し、材料が底に沿って均一に分布したことを確保した。
Ｂ．試料を含有する２０ｍＬのガラスバイアルをマイクロ波の中心に置き、最低２分間加熱した。
Ｃ．次いで試料を錠剤／操作された材料が黄金色に見えるまで、３０秒の増分でマイクロ波処理した。
Ｄ．材料を室温まで冷却してから、注射針通過手順を進行した。
【１３４９】
図１０５～１１０は、２ｍＬまたは１０ｍＬの室温の水道水中で（無傷の錠剤の場合は非撹拌下で１時間後、スライスされた及び挽かれた錠剤の場合は撹拌下で５分後に）無傷の、スライスされた、及び挽かれた錠剤の抽出から回収されたモルヒネの量に対する熱（オーブン内で１７０℃または２３０℃）またはマイクロ波事前処理の効果を決定するために行われた注射針通過試験をまとめている。図１０５～１１０に示される回収されたモルヒネの平均率は、抽出容量を吸引するためにのみ１８ゲージの針を使用した場合に得られた量である。任意の他の点では、注射針通過試験は、実施例１３．１について上記で詳述したのと同じ方法で実施した。
【１３５０】
事前処理されていない錠剤と比較して、熱またはマイクロ波で事前処理された無傷の錠剤からのモルヒネの回収量の増加は最小限にすぎず、スライスされた錠剤の場合はわずかな増加のみであった（無傷の錠剤については図１０５及び１０８、スライスされた錠剤については図１０７及び１１０を参照）。１０ｍＬの抽出容量対２ｍＬの抽出容量（水）の場合のモルヒネ回収にもほとんど差はなかった。
【１３５１】
挽かれた錠剤の場合、熱的またはマイクロ波事前処理がない場合と比較して、撹拌下で５分後に１０ｍＬの室温の水で抽出した場合、図１０６に示されるように熱またはマイク

ロ波事前処理の後、回収されたモルヒネの量は増加した。挽かれた錠剤から撹拌下で５分後に２ｍＬの室温の水で抽出した場合（図１０９参照）、錠剤Ｂ（３０ｍｇ）についてのみ、事前処理がない場合と比較して、熱的またはマイクロ波事前処理後に観察された回収されたモルヒネの量が増加した一方で、錠剤Ｄ及びＥ（それぞれ１００及び２００ｍｇ）からのモルヒネ回収は通常、試験された全ての条件下で低かったかまたは０でさえあった。

【１３５２】

通常、これらの試験から、個々の事前処理法間に識別可能な差はほとんどなく、熱的事前処理は、回収されたモルヒネの量をいくらか増加させたことが導かれ得る。しかしながら、この文脈では、抽出された溶液を静脈内に注射しようとする潜在的な乱用者は、少ない抽出容量（２ｍＬまたは１ｍＬでさえ）を好む傾向があることに留意しなければならない。これらの容量では、熱的またはマイクロ波事前処理が適用された場合でも、本発明の剤形からのモルヒネの抽出可能性は低い。

【１３５３】

疑似喫煙試験

実施例１４

これらの実験の目的は、図９３に示されるように改変されたコールドフィンガーを有する装置において剤形を加熱した後、蒸発したモルヒネの吸入のシミュレーションを通じて、１００ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤と比較して錠剤Ｂ、Ｄ及びＥを喫煙する実現可能性を評価することであった。

【１３５４】

そのため、モルヒネ塩基を蒸発させるのに最適な時間及び温度を同定するために、一連の実験を行った。３００℃での１５分の疑似喫煙時間が、分解を最小限に抑えながらモルヒネを蒸発させるのに最適であると決定された。精製されたモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（活性薬学的成分；ＡＰＩ）は蒸発させるのが非常に困難であり、最適化された時間及び温度で測定可能な量の蒸発したＡＰＩを得るために、追加の工程、すなわち、ＮａＯＨの添加によるアルカリ化を必要とした。Ｓｔｅｒｎｏ（商標）バーナーがまた、実社会の比較として試料を加熱するために使用された。

【１３５５】

一工程（その場のアルカリ化）のための試料調製を以下のように行った：

ａ．各調製のため、空の計量紙片を風袋引きした。

ｂ．各錠剤を、注射針通過実験について上述したのと同じ手法で挽きまたはすり潰した（実施例１３参照）。

ｃ．操作された材料を計量紙に移し、重量を実験ワークシートに重量に記録した。

ｄ．材料を反応フラスコ（１２５ｍＬの真空フラスコ）に移し、材料がフラスコの底に堆積し、最小限の粉末が側壁に堆積したことを確保した。

ｅ．１ｍＬのエタノール中０．１ＮのＮａＯＨを反応フラスコ内のすり潰された材料に添加し、２０秒間撹拌した。

ｆ．ｐＨをＷｈａｔｍａｎ（商標）ｐＨ紙の小片で測定し、ｐＨ紙の色チャートに従ってｐＨ９が得られるまで少量添加（０．５ｍＬ）の０．１ＮのＮａＯＨを添加した。

ｇ．ｐＨ調節溶液を２０秒間撹拌し、次いで窒素流下で完全に乾燥させた。

ｈ．コールドフィンガー（２０×１５０ｍｍの試験チューブ）付きゴム栓をフラスコに取り付け、Ｐａｒａｆｉｌｍ（登録商標）で密封した。

ｉ．次いで以下に記載される疑似喫煙手順、抽出及び解析工程を継続した。

【１３５６】

疑似喫煙手順は、図９３に示される装置を使用して、次のように行った：

ａ．ホットプレートを指定された温度に設定し、温度プローブを挿入することによって砂浴を加熱し、濾過フラスコが置かれる砂の中心に置いた。

ｂ．温度プローブ及びワークシートに文書化された温度（Ｓｔｅｒｎｏバーナーを使用したトーチ評価を除く）で熱源を検証した。

ｃ．ゴム栓及びコールドフィンガー（２０×１５０ｍｍの試験チューブ）組立体（図９

３参照）を取り付け、Ｐａｒａｆｉｌｍ（登録商標）で密封した。
ｄ．ＤＩ水の２０～３０ｍＬのアリコートをベーパートラップに添加した。
ｅ．砂浴が安定した所望の温度を維持した後、温度プローブを取り除き、ドライアイスをコールドフィンガーに添加した。
ｆ．濾過フラスコを砂浴に入れたら、砂を慎重にフラスコの周りに押し戻した。
ｇ．ベーパートラップホースを濾過フラスコのサイドポートに取り付けた。
ｈ．各試料をトレース可能な温度計を使用して指定の温度で加熱した。
ｉ．実験の終了時に、反応チャンバへのベーパートラップ溶媒の逆流を避けるように注意しながら、真空チューブを濾過フラスコから取り除いた。
ｊ．濾過フラスコ組立体を、コールドフィンガー上のいかなる堆積も乱さないように撹拌を避けて砂浴から取り除いた。

【１３５７】

抽出及び解析手順を以下のように行った：
ａ．あらゆる堆積した材料を乱さないように加熱装置の反応チャンバからコールドフィンガーを取り除いた。
ｂ．コールドフィンガーをきれいな２００ｍＬのエルレンマイヤーフラスコに入れ、２００ｍＬの０．１ＮのＨＣｌで満たし、パラフィルムで密封した。フラスコをボルテックスしてコールドフィンガーに昇華した任意の材料を溶解した（コールドフィンガー洗浄）。
ｃ．濾過フラスコの側壁からの残留物を、濾過フラスコの側部ポートをパラフィルムで密封し、次いで濾過フラスコを３００ｍＬの０．１ＮのＨＣｌで満たされたビーカー内に逆さまにすることによる側壁洗浄を用いて収集した。濾過フラスコ内から空気を吸引して、濾過フラスコの底に残った残留物を洗浄が乱さないように注意しながら、濾過フラスコの側壁に沿って０．１ＮのＨＣｌを吸い上げた（側壁洗浄）。
ｄ．濾過フラスコの側壁を洗浄した後、５０ｍＬの０．１ＮのＨＣｌを濾過フラスコに添加し、１００ＲＰＭで室温で１時間振盪して濾過フラスコの底に残っている残留物を溶解した（残留物洗浄）。
ｅ．コールドフィンガーの洗浄液、側壁の洗浄液、及び残留物の洗浄液の１ｍＬのアリコートを採取し、ＬＣ－ＵＶ解析のために標識された試験管内でＤＩ水（２０μＬのアリコートから９８０μＬのＳＧＦ）に１：５０で希釈した。
ｆ．ＬＣ－ＵＶの結果がアッセイのＵＬＯＱを超えた試料は、追加的な希釈を実施して結果をＵＬＯＱ未満とした。全ての希釈物を各々の試料について記録する。

【１３５８】

計算

【１３５９】

本発明による錠剤及び比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤は両方とも、硫酸モルヒネ五水和物を含有しており、試料をモルヒネ遊離塩基－較正曲線に対して解析したので、補正係数をアッセイされた値に適用してアッセイされた遊離塩基の量と同等の硫酸モルヒネ五水和物を計算した。以下の方程式を適用して回収されたモルヒネ塩基の量を硫酸モルヒネ五水和物としてミリグラムで計算した：

【数４】

$$\text{回収された硫酸モルヒネ五水和物} = \frac{\text{観察された濃度}\left(\frac{\mu g}{ml}\right) * \text{使用された溶媒の容量}(ml) * \text{希釈係数}}{1{,}000\left(\mu\frac{g}{mg}\right)} \times \frac{MW(\text{塩})}{MW(\text{遊離塩基})}$$

【１３６０】

この特定の計算のために使用された硫酸モルヒネ五水和物及びモルヒネ塩基の分子量は、それぞれ３７９．４３及び２８５．３４である。

【１３６１】

挽かれた及びすり潰された錠剤材料からの硫酸モルヒネ五水和物の回収率は、以下の方程式によって示されるように、回収された量及び剤形名目含有量から計算した：

【数５】

$$\text{回収}API\,\% = \frac{\text{観察された}API\text{の重量}(mg)}{\text{すり潰された材料の質量}(mg)} \times \frac{\text{平均錠剤質量}(mg)}{\text{錠剤投薬量}(mg)} \times 100$$

【１３６２】

喫煙シミュレーション技術を純粋なモルヒネ塩基について検証し、３００℃及び３２０℃での１５分間の加熱により、最も高い蒸発回収率がもたらされた（表１４．２及び１４．３には示されていない）。ＡＰＩである硫酸モルヒネ五水和物は、１％未満の最大蒸発回収率を有し、容易に蒸発可能ではなかった。ＡＰＩを過剰モル濃度のＮａＯＨの単純な添加でアルカリ化した場合、Ｓｔｅｒｎｏバーナーで１５分間加熱したときに約２１％のＡＰＩが蒸発した。これは、特に沈殿によるＡＰＩからの純粋なモルヒネの単離が実行可能ではなかったので、剤形に適用するのに最適化された技術と考えられた。

表１４．２　アルカリ化を伴わない喫煙シミュレーションからの蒸発及び残留の平均回収％（図７６参照）。

【表８１】

アルカリ化を伴わない喫煙シミュレーションからの蒸発及び残留硫酸モルヒネ五水和物の平均回収％。

	加熱１５分														
	B			D			E			MS Contin（登録商標）１００ｍｇ			硫酸モルヒネ五水和物２００ｍｇ		
温度	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計
280	該当なし	31.70％	31.70％	該当なし	64.00％	64.00％	0.98％	65.30％	66.30％	3.23％	70.40％	73.70％	該当なし	該当なし	該当なし
300	3.57％	27.40％	31.00％	0.66％	65.70％	73.00％	2.22％	29.90％	52.00％	3.90％	17.70％	50.00％	該当なし	該当なし	該当なし
320	5.25％	19.80％	25.00％	2.53％	8.63％	11.20％	2.24％	9.66％	11.90％	2.45％	16.10％	18.60％	該当なし	該当なし	該当なし
Sterno	1.38％	1.56％	2.42％	2.40％	6.89％	9.29％	0.89％	39.70％	40.60％	4.51％	0.40％	7.98％	1.33％	19.80％	21.20％

表１４．３　アルカリ化を伴う喫煙シミュレーションからの蒸発及び残留の平均回収％（図７７参照）。

【表８２】

アルカリ化を伴う喫煙シミュレーションからの蒸発及び残留硫酸モルヒネ五水和物の平均回収％。

温度	加熱１５分														
	B			D			E			ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ			硫酸モルヒネ五水和物２００ｍｇ		
	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計	蒸発	残留	合計
２８０	２．９５％	１８．１％	２１．０％	該当なし	１５．３％	１５．３％	７．８１％	３１．３％	３９．１％	１９．９％	４５．６％	６５．６％	該当なし	該当なし	該当なし
３００	５．７９％	１３．１％	１８．９％	０．４７３％	１０．４％	１０．９％	８．３７％	１１．６％	２０．０％	２３．７％	１７．１％	４０．８％	該当なし	該当なし	該当なし
３２０	７．９９％	１４．１％	２２．１％	０．８９３％	６．３３％	７．２２％	１１．４％	９．３５％	２０．８％	２１．２％	２．６１％	２２．９％	該当なし	該当なし	該当なし
Ｓｔｅｒｎｏ	該当なし	５．６０％	３．７３％	該当なし	２．２１％	０．７４％	１２．５％	２３．９４％	３６．５％	１７．７％	該当なし	１７．７％	２１．１％	１．０５％	２１．５％

【１３６３】

操作された錠剤をそのまま（アルカリ化せずに）疑似喫煙実験に供した場合、モルヒネ含有量の約５％以下しか錠剤（ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）を含む）から蒸発しなかった、表１４．２及び図７６参照。しかしながら、最適化された技術（アルカリ化を伴う）を操作された錠剤に適用した場合、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）はより喫煙可能であり、約１８～２４％のモルヒネが蒸発した。錠剤Ｅ（２００ｍｇ）のモルヒネ含有量の約８～１３％のみが蒸発可能であり、錠剤Ｄ及びＢ（それぞれ１００及び３０ｍｇ）からは１０％未満が蒸発可能であった、表１４．３及び図７７参照。データは、本発明による錠剤の各成分含量がＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）よりも喫煙の試みに対してより抵抗性であることを実証している。

【１３６４】

液体／液体抽出

実施例１５

液体／液体抽出を介する錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤からのモルヒネ遊離塩基の単離を調査するために、以下の抽出実験を実施した：

ａ．全ての実験を３連で行った。

ｂ．最適化実験のため、１００ｍｇの硫酸モルヒネ五水和物と同等の錠剤用量を使用した。

ｃ．各錠剤の調製のため、実施例１３に記載されているように操作（挽き／すり潰し）を実施した。

ｄ．風袋引きした計量紙及び操作された材料の重量を実験ワークシートに記録した。

ｅ．操作された材料を、試料識別が標識された分離漏斗に移した。

ｆ．５０ｍＬの抽出溶媒（０．１ＮのＨＣｌ）を分離漏斗に添加した。
ｇ．ガラス栓を挿入し、分離漏斗を激しく振盪して薬学的製品の全てを溶解した。
ｈ．溶解後、ｐＨを少量の２０～５０μＬの１２ＮのＮａＯＨのアリコートで調節してｐＨ１０とした。
ｉ．ｐＨ調節後、５０ｍＬの塩化メチレン：イソプロパノール（８０：２０）を分液漏斗に添加した（添加１）。
ｊ．漏斗を１０分間振盪し、続いて２０分間静置して有機相と水相を分離した。
ｋ．下側の有機相（添加１）を試料識別が標識された１２５ｍＬのエルレンマイヤーフラスコに収集し、有機相の１ｍＬのアリコートを試料識別が標識された試験管に移し、窒素流下で乾燥するまで蒸発させた。
ｌ．５０ｍＬの塩化メチレン：イソプロパノール（８０：２０）の第２の添加（添加２）を分離漏斗内に残っている水相に添加した。
ｍ．漏斗を１０分間振盪し、続いて静置して有機相と水相を分離した。
ｎ．下側の有機相（添加２）を試料識別が標識された１２５ｍＬのエルレンマイヤーフラスコに収集し、有機相の１ｍＬのアリコートを試料識別が標識された試験管に移し、窒素流下で乾燥するまで蒸発させた。
ｏ．乾燥した有機相（添加１及び２）を１ｍＬの０．１ＮのＨＣｌで再構成した。
ｐ．再構成された有機残留物及び水相のアリコートを、１００μＬの抽出物を９００μＬの疑似胃液に希釈することによって１：１０の比で希釈した。

【１３６５】

ｑ．希釈された試料を１μｍのガラスファイバー注射器濾過器で２ｍＬのＬＣバイアルに濾過し、解析のためのＨＰＬＣ－ＵＶを実行した。

【１３６６】

計算

本発明による錠剤及び比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤は両方とも、硫酸モルヒネ五水和物を含有しており、試料をモルヒネ遊離塩基－較正曲線に対して解析したので、補正係数をアッセイされた値に適用してアッセイされた遊離塩基の量と同等の硫酸モルヒネ五水和物を計算した。以下の方程式を適用して回収されたモルヒネ塩基の量を硫酸モルヒネ五水和物としてミリグラムで計算した：

【数６】

$$\text{回収された硫酸モルヒネ五水和物} = \frac{\text{観察された濃度}\left(\frac{\mu g}{ml}\right) * \text{使用された溶媒の容量}(ml) * \text{希釈係数}}{1{,}000\left(\mu\frac{g}{mg}\right)} \times \frac{MW(\text{塩})}{MW(\text{遊離塩基})}$$

【１３６７】

この特定の計算のために使用された硫酸モルヒネ五水和物及びモルヒネ塩基の分子量は、それぞれ３７９．４３及び２８５．３４である。

【１３６８】

挽かれた及びすり潰された錠剤材料からの硫酸モルヒネ五水和物の回収率は、以下の方程式によって示されるように、回収された量及び剤形名目含有量から計算した：

【数７】

$$\text{回収}API\% = \frac{\text{観察された}API\text{の重量}(mg)}{\text{すり潰された材料の質量}(mg)} \times \frac{\text{平均錠剤質量}(mg)}{\text{錠剤投薬量}(mg)} \times 100$$

【１３６９】
液体－液体抽出試験からの結果が表１５．１に提供されており、図７５にグラフで示されている。
表１５．１
【表８３】

	純粋な化合物での最適化		剤形を用いた液体／液体抽出実験			
	１００ｍｇの硫酸モルヒネ五水和物と同等の７５ｍｇのモルヒネ塩基	硫酸モルヒネ五水和物１００ｍｇ	ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤	Ｅ 錠剤	Ｄ 錠剤	Ｂ 錠剤
有機相からの平均ＡＰＩ回収％	４４．７	７３．８	５９．７	４６．９	５２．２	１８

【１３７０】
ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤は、５９．７％で組み合わせた有機相からの最も高い平均ＡＰＩ％を有していた。硫酸モルヒネの錠剤Ｅ、Ｄ及びＢ（それぞれ２００、１００及び３０ｍｇの硫酸モルヒネを含有する）は、組み合わせた有機相においてそれぞれ４６．９％、５２．２％、及び１８．０％の平均ＡＰＩ回収％を有していた。Ｂ錠剤は、錠剤Ｄ及びＥよりも低いＡＰＩ回収率を示した。これらのデータは、本出願における錠剤の各成分含量が、ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇと比べて抽出に対してより抵抗性であることを示している。
【１３７１】
モルヒネ塩基の沈殿
実施例１６
沈殿を介する錠剤Ｂ、Ｄ及びＥならびに比較物のＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤からのモルヒネ遊離塩基の単離を調査するために、以下の実験を実施した：
【１３７２】
ａ．全ての実験を３連で行った。
【１３７３】
ｂ．最適化実験のため、１００ｍｇの硫酸モルヒネ五水和物と同等の錠剤用量を使用した。
【１３７４】
ｃ．各錠剤の調製のため、実施例１３で上述した手順に従って操作を実施した。
【１３７５】
ｄ．風袋引きした計量紙及び操作された材料の重量を実験ワークシートに記録した。
【１３７６】
ｅ．操作された材料を、試料識別が標識された１２５ｍＬのエルレンマイヤーフラスコに移した。
【１３７７】
ｆ．３０ｍＬの抽出溶媒（０．１ＮのＨＣｌ）をフラスコに添加した。
【１３７８】
ｇ．ガラス栓を挿入し、フラスコを激しく振盪して薬学的製品の全てを溶解した。
【１３７９】
ｈ．溶解後、ｐＨを少量の２０～５０μＬの１２ＮのＮａＯＨのアリコートで調節して

ｐＨ１０とした。
【１３８０】
ｉ．ｐＨ調節された溶液を水浴振盪機において２００ＲＰＭで室温で１０分間振盪した。
【１３８１】
ｊ．２００ＲＰＭで振盪した後、溶液を冷凍庫内に２０分間置いた。
【１３８２】
ｋ．冷凍庫インキュベートの後、５ｍＬのアセトンを添加し、溶液を十分に混合した。
【１３８３】
ｌ．次いで溶液をエルレンマイヤーフラスコから、ｐＨ１０の緩衝液で事前湿潤した０．４５ｕｍの濾過器が装着されたＢｕｃｈｎｅｒ漏斗に注いだ。
【１３８４】
ｍ．エルレンマイヤーフラスコを１０ｍＬのｐＨ１０の緩衝液ですすぎ、Ｂｕｃｈｎｅｒ漏斗に移した。
【１３８５】
ｎ．溶液を真空下で、全ての溶液が濾過され濾紙が乾燥するまで濾過した。
【１３８６】
ｏ．濾紙上で収集した沈殿物を風袋引きした計量紙に移し、収集した沈殿物の質量を記録した。
【１３８７】
ｐ．次いで沈殿物を、試料識別が標識されたきれいな１２５ｍＬのエルレンマイヤーフラスコに移し、５０ｍＬの０．１ＮのＨＣｌで再構成した。
【１３８８】
ｑ．濾紙を５０ｍＬのプラスチックの入れ物に移し、３０ｍＬの０．１ＮのＨＣｌで再構成した。
【１３８９】
ｒ．再構成された沈殿物溶液、再構成された濾過溶液、及び濾液のアリコートを、１００μＬの抽出物を９００μＬの疑似胃液に希釈することによって１：１０の比で希釈した。
【１３９０】
ｓ．希釈された試料を１μｍのガラスファイバー注射器濾過器で２ｍＬのＬＣバイアルに濾過し、解析のためのＨＰＬＣ－ＵＶを実行した。
【１３９１】
計算
【１３９２】
本発明による錠剤及び比較物のＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤は両方とも、硫酸モルヒネ五水和物を含有しており、試料をモルヒネ遊離塩基－較正曲線に対して解析したので、補正係数をアッセイされた値に適用してアッセイされた遊離塩基の量と同等の硫酸モルヒネ五水和物を計算した。以下の方程式を適用して回収されたモルヒネ塩基の量を硫酸モルヒネ五水和物としてミリグラムで計算した：
【数８】

$$\text{回収された硫酸モルヒネ五水和物} = \frac{\text{観察された濃度}\left(\frac{\mu g}{ml}\right) * \text{使用された溶媒の容量}(ml) * \text{希釈係数}}{1{,}000\left(\mu\frac{g}{mg}\right)} \times \frac{MW(\text{塩})}{MW(\text{遊離塩基})}$$

【１３９３】
この特定の計算のために使用された硫酸モルヒネ五水和物及びモルヒネ塩基の分子量は

、それぞれ３７９．４３及び２８５．３４である。

【１３９４】

挽かれた及びすり潰された錠剤材料からの硫酸モルヒネ五水和物の回収率は、以下の方程式によって示されるように、回収された量及び剤形名目含有量から計算した：

【数９】

$$\text{回収}\ API\% = \frac{\text{観察された}API\text{の重量}(mg)}{\text{すり潰された材料の質量}(mg)} \times \frac{\text{平均錠剤質量}(mg)}{\text{錠剤投薬量}(mg)} \times 100$$

【１３９５】

１００ｍｇＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）及び錠剤Ｂ、Ｄ及びＥについての上述した試験の結果が表１６．１に示されている。

表１６．１

【表８４】

純粋な化合物での最適化		剤形を用いた沈殿実験				
	１００ｍｇの硫酸モルヒネ五水和物と同等な７５ｍｇのモルヒネ塩基	硫酸モルヒネ五水和物１００ｍｇ	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）１００ｍｇ錠剤	錠剤Ｅ	錠剤Ｄ	錠剤Ｂ
沈殿物としての平均ＡＰＩ％回収	５１．５	６６．５	４５	該当なし	該当なし	該当なし

【１３９６】

本発明による３つ全ての用量成分含量の錠剤は、３時間後で真空下であっても濾過することができなかった。ＡＰＩの精製は、本発明による錠剤では可能ではなかった。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）は、約１時間後に真空下で濾過することができ、沈殿物として標識の用量成分含量の４５％を回収した。

【１３９７】

薬物嗜好／鼻腔内投与

実施例１７

このインビボ試験の目的は、鼻腔内乱用歴を有する快楽的オピオイド使用者において、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）参考錠剤及びプラセボと比較して、鼻腔内投与された場合に、本発明の操作された剤形の乱用潜在性及び薬力学的（ＰＤ）効果を評価することであった。

【１３９８】

方法論

【１３９９】

これは、鼻腔内乱用歴を有する健康な男性及び女性の快楽的オピオイド使用者における単一施設無作為化二重盲検プラセボ及び陽性対照クロスオーバー試験であった。この試験は、操作された（挽かれた）６０ｍｇのＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）及びプラセボと比較して、本発明による鼻腔内投与された操作された錠剤Ｃ（６０ｍｇの硫酸モルヒネ）の乱用潜在性、薬力学（ＰＤ）、薬物動態（ＰＫ）及び安全性プロファイルを評価した。無傷の錠剤として経口投与された錠剤の乱用潜在性、ＰＫプロファイル、及び安全性も評価した。

【１４００】

試験は２つのパートで行った。パート１は本質的に、用量発見試験からなっていた。パート１に参加した対象は、スクリーニング来訪、用量選択段階及び追跡調査の電話を完了するものとした。パート２は、実際の処置段階を含んでいた。パート２に参加した対象は、スクリーニング来訪、適格性評価段階、処置段階（適格性評価後に処置に無作為化された場合のみ）及び追跡調査の電話を完了するものとした。パート１に参加した対象は、試験のパート２に参加する資格はなかった。全ての対象は、同じスクリーニング、試験終了（ＥＯＳ；用量選択段階及び処置段階中にのみ実施される）及び追跡調査手順に従った。全ての対象は、対象が身体的にオピオイドに依存性していないことを保証するためにナロキソン負荷を受けた（実施例３にも記載されている）。試験のパート１では、６０ｍｇの硫酸モルヒネ（錠剤Ｃ）が、パート２の適格性評価及び処置段階で使用されるのに適切な用量と同定された。

【１４０１】

適格性評価段階

【１４０２】

適格性評価段階は、対象がオピオイドに依存していないことを保証するためのナロキソン負荷を含んでいた。資格のある対象は、無作為化二重盲検２期クロスオーバーで鼻腔内投与された以下の処置を受けた：

・操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ錠剤

・ラクトースプラセボ粉末

【１４０３】

処置間のウォッシュアウト期間は少なくとも２４時間であった。対象は、最後の試験薬が投与されてからおおよそ２４時間後に退院した。適格性評価段階の合計期間は最大で３日であった。パート２における対象は、処置段階での参加の前に、適格性評価段階において活性薬物とプラセボを区別する能力を実証しなければならなかった。

【１４０４】

処置段階

【１４０５】

適格性評価段階と処置段階との間のウォッシュアウト期間は少なくとも７２時間であった。処置段階において、対象は、無作為化二重盲検ダブルダミー４期クロスオーバーで各期間で１回の経口及び１回の鼻腔内処置を受けた：

・プラセボ錠剤、無傷の経口＋錠剤Ｃ、操作済で鼻腔内

・プラセボ錠剤、無傷の経口＋ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ錠剤、操作済で鼻腔内

・プラセボ錠剤、無傷の経口＋プラセボラクトース粉末鼻腔内

・錠剤Ｃ、無傷の経口＋プラセボラクトース粉末鼻腔内

【１４０６】

各処置期間において、対象は、二重盲検ダブルダミー４期クロスオーバー手法で無作為化シーケンスに従って処置を受けた。対象は、最初に経口処置を受け、続いて直後に鼻腔内処置を受けた。

【１４０７】

経口処置の場合：対象は、無傷の錠剤Ｃまたは釣り合うプラセボ錠剤を２４０ｍＬの水で投与された。対象は、おおよそ１分の期間内に錠剤を摂取することを要求された。

【１４０８】

鼻腔内処置の場合：対象は、鼻腔内投与のために、操作された錠剤Ｃ、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ錠剤またはプラセボ粉末が投与された。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ錠剤を（実施例１３に記載されているように）乳鉢及び乳棒を使用して標準化された方法によって破砕し、すり潰した。錠剤ＣをＫｒｕｐｓコーヒー挽き器で挽いた。挽く前に、レーザーブレードで錠剤を８つの片に切断した。経鼻投与のための単位用量プラセボ粉末試料は、１８０±５ｍｇのラクトース一水和物からなっていた。対象は、調製された処置薬を可能な限り迅速に最大５分で吹き入れた。対象には、薬

物投与を補助するための道具（すなわち、ストロー）が提供された。各投薬期間内に投与するために１つの鼻孔が用いられるものとした；しかしながら、使用された鼻孔は、投薬期間の間で変更された可能性がある。対象は、投薬後１時間、鼻をかむことを許可されなかった。対象はまた、投薬後少なくとも５分間、唾を吐かないように指示された。

【１４０９】

上記の組み合わされた処置の各々の間のウォッシュアウト期間は、少なくとも４日であった。対象は、試験薬投与の前日及び最後の試験薬投与後およそ７２時間、臨床研究ユニットに拘束された。早期に中止した人を含む全ての対象について、退院前に試験終了手順が実施された。退院後または試験からの早期離脱後およそ５～８日間、追跡調査の電話が行われた。

【１４１０】

以下の選択基準を全て満たした対象が試験に参加した：

１．書面によるインフォームドコンセントを提供した。

２．１８～５５歳（上下限含む）の男性または女性対象。

３．１８．０～３４．０ｋｇ／ｍ２（上下限含む）の範囲内のボディマス指数（ＢＭＩ）、及びスクリーニング時に少なくとも５０．０ｋｇの最小体重。

４．次の基準を満たす中程度の経験を有するオピオイド使用者：１）この１年で少なくとも１０回の機会で非治療目的のために（すなわち、精神活性効果のために）オピオイドを使用した及び２）スクリーニング前の１２週間でオピオイドを少なくとも３回使用した。

５．過去１２ヶ月で快楽的乱用／誤用の目的のために鼻腔内オピオイド薬使用を少なくとも３回の機会で経験していなければならなかった。

６．この１年で少なくとも１回の機会で３０ｍｇ以上の硫酸モルヒネと同等の用量のオピオイドを摂取（任意の投与経路による）したことを報告していなければならなかった。

７．妊娠の可能性がある異性愛的に活動的な女性は、試験中及び最後の試験薬投与後少なくとも３０日まで、適切かつ信頼できる避妊法を使用していなければならなかった。閉経後であり、承認された避妊法を使用していなかった異性愛的に活動的な女性は、閉経後１年以上でなければならず、上昇した血清卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）レベル（すなわち、≧５０ｍＩＵ／ｍＬ）を有していた。

８．女性対象は、スクリーニング及び／または入院時に妊娠検査が陰性でなければならなかった。

９．試験の特質を理解し、書面によるインフォームドコンセントを提供し、全ての試験評価の完了を可能にするために、十分に英語を話し、読み、理解することができる。

１０．全ての試験要件及び制限を遵守する意思があり、それができなければならなかった。

【１４１１】

以下の基準のいずれかが該当する場合、対象はこの試験に選択される資格はなかった：

１．スクリーニング時に治験責任医師または被指名者によって判断された、身体検査、病歴、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、バイタルサイン、または検査値について臨床的に重大な異常。

２．Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｍｅｎｔａｌ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ（ＤＳＭ－ＩＶ）によって定義されているように、自己申告の薬物もしくはアルコール依存歴（過去２年以内）または薬物リハビリテーションプログラム（禁煙の治療以外またはケースバイケースで；例えば、拘禁減少の要件としてまたはマリファナのみの使用による拘禁の代わりとして）にそれまでに参加したことがあった対象または現在の薬物もしくはアルコール依存症（過去１２ヶ月以内；ニコチンまたはカフェインを除く）。

３．任意の臨床的に重大な病気（例えば、心血管、肺、肝臓、腎臓、血液、胃腸、内分泌、免疫、皮膚、神経、腫瘍、筋骨格、または精神医学）または任意の他の病態の既往歴または存在であって、治験責任医師の意見において対象の安全性または試験結果の有効性を危うくするであろうもの。

４．治験責任医師または被指名者の判断に基づいて臨床的に重要であると判断された低血圧の既往歴または存在。
５．禁止されている薬（すなわち、非処方薬、処方薬、ハーブまたは天然の健康製品）の使用。
６．妊娠もしくは授乳していた、または試験中もしくは最後の試験薬投与後３０日以内に妊娠することを計画していた女性対象。
７．アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）もしくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）＞１．５×正常上限（ＵＬＮ）または血清総ビリルビンがＵＬＮを＞１０％上回ることを含む臨床的に顕著な肝障害または腎障害の証拠。
８．任意の食物、薬、もしくはハチ刺されに対する重度のアレルギー反応（アナフィラキシーを含む）または以前の喘息状態の既往歴。
９．硫酸モルヒネ、ナロキソンまたは関連薬物（例えば、他のオピオイドまたはオピオイドアンタゴニスト）、または薬物賦形剤もしくは他の薬物製品成分のいずれかに対するアレルギーまたは過敏症の既往歴。
１０．ラクトースに対するアレルギーの既往歴。
１１．Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎に陽性。
１２．このプロトコルによって必要とされる場合を除き、用量選択または適格性評価段階に入る前の５６日以内またはＥＯＳ来訪の間及びＥＯＳ来訪の完了後３０日間、全血が献血された。
１３．このプロトコルによって必要とされる場合を除き、用量選択または適格性評価段階に入る前の１４日以内またはＥＯＳ来訪の間、血漿が献血された。
１４．静脈アクセスの困難性またはカテーテル挿入の非好適性またはそれを受ける意思がない。
１５．ナロキソン負荷の最初の薬物投与前の３０日以内の任意の調査薬での処置。
１６．スクリーニングの前の月に、平均で１日あたり２０本を超えるタバコの消費、または少なくとも１８時間喫煙（または任意のニコチン含有物質の使用）を控えることができない。
１７．スクリーニング及び／または入院時の尿薬物スクリーニングの陽性。陽性の結果が繰り返された可能性があり、及び／または対象は治験責任医師の裁量で再スケジュールした。ケースバイケースで、治験責任医師の裁量で、陽性のテトラヒドロカンナビノール（ＴＨＣ）が検査（完全または簡易な身体検査）される対象に対して条件を満たした可能性があり、彼らがカンナビノイドの影響下になかったことを検証するために認定された医師による面接を受けた。
１８．鼻腔内の臨床的に顕著な異常（逸脱した中隔、穿孔した鼻中隔、鼻漏、または過度のくしゃみの存在を含む）。
１９．治験責任医師の意見において試験手順またはデータの完全性に干渉するか、対象の安全性を損なったであろう任意の医学的状態。
２０．パート１の用量選択段階に参加した対象は、パート２の適格性評価／処置段階への資格がなかった。
２１．治験責任医師または被指名者の意見において、任意の他の理由で試験プロトコルに従うのに好適でないまたは従う可能性が低いとみなされた対象。

【１４１２】

試験のパート２のための試験解析集団は次のとおりであった：
・適格性評価無作為化安全性集団：適格性評価段階に無作為化され、少なくとも１回の用量の試験薬が投与された全部で９８人の対象を含んでいた。
・処置無作為化安全性集団：処置段階に無作為化され、少なくとも１回の用量の試験薬が投与された全部で４０人の対象を含んでいた。
・ＰＤ集団のための処置最大解析：処置段階に無作為化され、処置段階における全ての処置を完了した３７人の対象。
・ＰＫ集団のための処置最大解析：処置段階に無作為化され、試験薬が投与され、その

処置のための少なくとも１つの有効なＰＫ評価基準を有していた３９人の対象を含んでいた。

【１４１３】

薬力学的エンドポイント

【１４１４】

一次指標は、鼻腔内薬物投与後の「現時点」の薬物嗜好視覚的アナログスケール（ＶＡＳ）、全体薬物嗜好（ＯＤＬ）ＶＡＳ、及び再度薬物摂取（ＴＤＡ）ＶＡＳであった。相対的乱用潜在性に関する結論は、以下に記載される全ての一次及び二次指標に対する反応を考慮していた。

【１４１５】

効果のバランス：

・薬物嗜好ＶＡＳ（「現時点」）（最大効果［Ｅｍａｘ］、最小効果［Ｅｍｉｎ］、投薬後０～１２時間の効果曲線下面積［ＡＵＥ０－１２］、投薬後０～２４時間のＡＵＥ［ＡＵＥ０－２４］、効果曲線下時間平均面積［ＴＡ＿ＡＵＥ］）、

・ＯＤＬのＶＡＳ（E_{max}、E_{min}）

・ＴＤＡのＶＡＳ（E_{max}）

・主観的薬物値（ＳＤＶ；E_{max}）

・良い及び悪い効果のＶＡＳ（E_{max}、AUE_{0-12}、AUE_{0-24}、ＴＡ＿ＡＵＥ）、

【１４１６】

薬物嗜好ＶＡＳ及びＯＤＬのＶＡＳは、薬物嗜好のわずかに異なる側面を評価した。薬物嗜好ＶＡＳは、質問が尋ねられた「現時点」の対象の薬物の嗜好を評価し、想起バイアスの可能性が低いと考えられ、効果の時間経過を理解するのに有用であった。ＯＤＬのＶＡＳは、「包括的な」薬物効果（すなわち、経験の全過程にわたる主観的効果であり、繰越効果を含む）を評価するとみなされ、評価時（すなわち、１２時間または翌日）に対象が全般的にしらふであったという追加的利点を有していた。他のＶＡＳ項目は、陽性、陰性、及び他の主観的効果を測定して、試験薬に対する薬理学的反応を評価した。ＴＤＡのＶＡＳは、対象の薬物を再度摂取する意思を示した。瞳孔測定は、中枢オピオイド作用の感受性測定であり、繰り返し投与での耐性発達に対して抵抗性であるように見えるため、客観的な生理学的ＰＤ指標として使用された。

【１４１７】

この試験で対象となる他の効果は以下のものある：

【１４１８】

正の効果：

・高度ＶＡＳ、

・良い効果ＶＡＳ（E_{max}、AUE_{0-12}、AUE_{0-24}、ＴＡ＿ＡＵＥ）。

【１４１９】

負の主観的効果：

・悪い効果のＶＡＳ（E_{max}、AUE_{0-12}、AUE_{0-24}、ＴＡ＿ＡＵＥ）、

・気分不良ＶＡＳ（E_{max}、AUE_{0-12}、AUE_{0-24}、ＴＡ＿ＡＵＥ）

・対象が格付けした鼻腔内刺激の評価（ＳＲＡＩＩ）（ヒリヒリ、鼻をかむ必要性、鼻水／鼻汁、顔の痛み／圧力、鼻詰まり、及び鼻の刺激についてのE_{max}）

【１４２０】

鎮静効果：

・眠気／覚醒ＶＡＳ（E_{min}、AUE_{0-12}、AUE_{0-24}、ＴＡ＿ＡＵＥ）

【１４２１】

他の効果：

・任意の効果のＶＡＳ（E_{max}、AUE_{0-12}、AUE_{0-24}、ＴＡ＿ＡＵＥ）

・鼻息容易性ＶＡＳ（投薬後０．２５時間）、

・オープンエンドのフィードバック質問。

客観的指標：
・瞳孔測定（最大縮瞳［ＭＰＣ］、投薬後０～２４時間の曲線上瞳孔測定面積（ＰＡＯＣ$_{0-24}$）、時間平均ＰＡＯＣ［ＴＡ＿ＰＡＯＣ］）、
・鼻孔及び鼻腔内刺激指標の観察者が格付けした評価の両方の鼻検査（ＯＲＡＩＩ、鼻詰まり、鼻刺激、及び鼻汁についてのＥ$_{max}$）が行われた。

【１４２２】
各ＰＤ試験サイクルは、客観的及び主観的測定を含んでいた。対象は、彼らの主観的状態及び薬物の効果の彼らのその時点の認識を評価した。主観的なＰＤ指標は管理され、データはコンピュータ化された私有ソフトウェア（ＰｓｙｃｈｏｍｅｔＲｘＴＭ，以前のＳｃｈｅｄｕｌｅｄ Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ Ｓｙｓｔｅｍ ［ＳＭＳ］；ＩＮＣ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｔｏｒｏｎｔｏ，Ｉｎｃ．）を使用して電子的にキャプチャされた。観察者が評価した鼻腔内刺激の評価、オープンエンドのフィードバック質問及び瞳孔測定の測定結果は、ソース文書に文書化された。ＰＤ評価のための試験条件は、各処置期間で可能な限り一貫性を保つことであった。対象を注意深く監視して、彼らがＰＤ評価を適切に完了していたことを確認した。

【１４２３】
主観的な薬物効果を決定するために、各ＶＡＳは、「全くなし」（スコア＝０）から「極度に」（スコア＝１００）などのアンカーで０～１００の整数としてスコア化した。特に薬物効果に参照されるスケール（すなわち、良い薬物効果、悪い薬物効果、良い及び悪い薬物効果、及び任意の薬物効果）は、投薬前に管理されなかった。適切な場合には、ＶＡＳは双極性の指標として管理され、これは、中立点が５０に等しかったことを意味する（例えば、薬物嗜好、ＯＤＬ、覚醒／眠気）。中立点にはまた、「嗜好でも非嗜好でもない」などのアンカーが標識されていた。他のＶＡＳは、中立点が０に等しかった単極性の指標（例えば、良い、悪い、及び任意の効果）として管理された。

【１４２４】
薬物動態エンドポイント

【１４２５】
ＰＫエンドポイントは以下のものを含んでいた：
・ＡＵＣ$_{last}$：時間０から最後の測定可能な血漿濃度までの血漿濃度－時間曲線下面積。このパラメータはまた、統計的解析計画（ＳＡＰ）においてＡＵＣ$_{0-t}$と称される。
・ＡＵＣ$_{inf}$：無限大まで外挿された血漿濃度－時間曲線下面積。
・Ｃ$_{max}$：最大観察血漿濃度
・Ｔ$_{max}$：最大血漿濃度までの時間
・ｔ$_{1/2}$：見かけの終末相半減期
・Ｃ$_{max}$／Ｔ$_{max}$比：投薬とＴ$_{max}$の間の血漿濃度の平均上昇速度。

【１４２６】
一連のＰＫ血液試料を収集し、解析して、オピオイドを経験した非依存性快楽的使用者に鼻腔内に投与された本発明による操作された錠剤とＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤との間のモルヒネの曝露を比較した。

【１４２７】
安全性エンドポイント

【１４２８】
安全性エンドポイントは以下のものを含んでいた：
・ＡＥの種類、発生率、及び重症度
・パルスオキシメトリを含むバイタルサイン
・臨床検査試験
・１２誘導ＥＣＧ
・身体検査

【１４２９】
処置段階の結果

【１４３０】
薬物嗜好ＶＡＳの平均スコアが図９７において時点及び処置毎にグラフで図示されている。操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与は、最大平均薬物嗜好ＶＡＳスコアを生み出し、それに経口の無傷の錠剤Ｃが続いた。鼻腔内の操作された錠剤Ｃについての平均スコアは、中立（５０ポイント）に近く、鼻腔内のプラセボのものと同様であった。
【１４３１】
「現時点」薬物嗜好ＶＡＳのＰＤパラメータについての統計概要が以下の表１７．１において処置段階について示されている。操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与は、最大の平均薬物嗜好ＶＡＳスコアを生み出し、それに経口の無傷の錠剤Ｃが続いた。鼻腔内の操作された錠剤Ｃの平均スコアは、中立（５０ポイント）に近く、鼻腔内のプラセボのものと同様であった。
【１４３２】
平均及びメジアン薬物嗜好ＶＡＳのE_{max}は、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）が最大で、それに経口の無傷の錠剤Ｃ、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ、及び鼻腔内のプラセボが続いた。鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）のメジアンE_{max}は、プラセボのものよりも３７ポイント高く、鼻腔内の操作された錠剤Ｃよりも３６ポイント高く、経口の無傷の錠剤Ｃよりも２１ポイント高かった。鼻腔内の操作された錠剤Ｃは、プラセボと比較して同様のメジアンE_{max}スコア（それぞれ５１対５０）、及び経口の無傷の錠剤Ｃと比較してより低いスコア（それぞれ５１対６６）を有していた。ピーク効果までのメジアン時間（TE_{max}）は、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）及び鼻腔内の操作された錠剤Ｃの両方で１．５時間であり、経口の無傷の錠剤Ｃ（３時間のメジアン）と比較して早かった。
【１４３３】
E_{max}スコアと一貫して、平均及びメジアン薬物嗜好AUE_{0-12}、AUE_{0-24}、及びＴＡ＿ＡＵＥは、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）では他の処置と比較して高かった一方で、その値は、鼻腔内の操作された錠剤Ｃとプラセボとの間で同様であった。
【１４３４】
平均及びメジアンE_{min}は、全ての処置で中立または中立をわずかに下回った。
表１７．１－処置段階についての「現時点」薬物嗜好ＶＡＳの薬力学的パラメータ

【表８５】

パラメータ	統計	プラセボ、鼻腔内	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ、操作済、鼻腔内	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）無傷、経口	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）操作済、鼻腔内
		（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）
E_{max}	平均（ＳＤ）	５３．４（８．４２）	８６．６（１４．６８）	６６．９（１６．２５）	５８．８９（１３．８２）
	メジアン	５０	８７	６６	５１
	範囲	５０－８４	５１－１００	５０－１００	５０－１００
	９５％ＣＩ	５０．６，５６．２	８１．７，９１．５	６１．４，７２．３	５４．３，６３．６
TE_{max}（時）	メジアン	０．２５	１．５	３	１．５
	範囲	０．２５－４．００	０．２５－１０．００	０．２５－１６．００	０．２５－２４．００
Ｅｍｉｎ	平均（ＳＤ）	４１．４（１８．３）	４４．１（１７．６２）	４７．０（１０．１７）	３６．８（１８．２４）
	メジアン	５０	５０	５０	４６
	範囲	０－５０	０－１００	３－６３	０－５０
	９５％ＣＩ	３５．２，４７．５	３８．２，４９．９	４３．６，５０．４	３０．７，４２．９
TE_{min}（時）	メジアン	０．２５	４	０．２５	０．５
	範囲	０．２５－１６．００	０．２５－２４．００	０．２３－２４．００	０．２５－１６．００
AUE_{0-12}	平均（ＳＤ）	５７８．５（７４．３４）	７６２．９（１７７．４３）	６８１．１（１３８．２９）	５８７．３（１６１．８４）
	メジアン	５８８	７５０	６３０	５８８
	範囲	２４０－７７０	３４８－１１７５	５３５－１１５０	１０１－１１６８
	９５％ＣＩ	５５３．７，６０３．３	７０３．８，８２２．１	６３５．０，７２７．２	５３３．３，６４１．３
AUE_{0-24}	平均（ＳＤ）	１１８０．１（７８．４１）	１４３２．２（２８７．７６）	１３２４．８（２７０．８８）	１１７８．４（２７１．００）
	メジアン	１１８８	１３５６	１２３０	１１８８
	範囲	８３２－１	９５７－２３	１０００－	３０１－２３

		４０４	７５	２３５０	６８
	９５％ＣＩ	１１５４．０，１２０６．３	１３３６．２，１５２８．１	１２３４．５，１４１５．１	１０８８．０，１２６８．８
ＴＡ＿ＡＵＥ	平均（ＳＤ）	４９．６８（３．３０４）	６０．３０（１２．１１６）	５５．７８（１１．４１２）	４９．６１（１１．４０４）
	メジアン	５０	５７．１	５１．８	５０
	範囲	３５．０－５９．１	４０．３－１００．０	４２．１－９９．０	１２．７－９９．７
	９５％ＣＩ	４８．５７，５０．７８	５６．２６，６４．３４	５１．９８，５９．５９	４５．８１，５３．４１

ＡＵＥ$_{0-12}$＝投薬後の時間０から１２時間までの効果曲線下面積；ＡＵＥ$_{0-24}$＝投薬後の時間０から２４時間までの効果曲線下面積；ＣＩ＝信頼区間；Ｅ$_{max}$＝最大効果；Ｅ$_{min}$＝最小効果；Ｎ＝処置群における対象の数；ＰＤ＝薬力学；ＳＤ＝標準偏差；ＴＡ＿ＡＵＥ＝効果曲線下時間平均面積；ＴＥ$_{max}$＝ピーク効果の時間；ＴＥ$_{min}$＝最小効果の時間；ＶＡＳ＝０（強い非嗜好）から５０（嗜好でも非嗜好でもない）から１００（強い嗜好）までの視覚的アナログスケール反応範囲。

【１４３５】

薬物嗜好ＶＡＳの推測統計的解析結果が以下の表１７．２に示されている。全体処置効果は、Ｅ$_{max}$、ＡＵＥ$_{0-12}$、ＡＵＥ$_{0-24}$、及びＴＡ＿ＡＵＥについて有意であった（各パラメータについてＰ＜０．００１）。

【１４３６】

ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についての薬物嗜好ＶＡＳのＥ$_{max}$の結果は、プラセボと比較して有意に高く（Ｐ＜０．００１）、これにより試験有効性を確認した。

【１４３７】

薬物嗜好ＶＡＳのＥ$_{max}$については、全ての対関係の処置比較についてメジアンＥ$_{max}$値における有意な差が観察された（Ｐ≦０．０４１）。鼻腔内の操作された錠剤ＣについてのメジアンE_{max}値は、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（Ｐ＜０．００１）及び経口の無傷の錠剤Ｃ（Ｐ＝０．００６）に対して有意に低かった。鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対プラセボの間のメジアンＥ$_{max}$の差はゼロであったが、統計的に有意であった（Ｐ＝０．０４１）。経口の無傷の錠剤Ｃについては、メジアン薬物嗜好ＶＡＳのＥ$_{max}$値は、プラセボに対して有意に高く（Ｐ＜０．００１）、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）に対して有意に低かった（Ｐ＜０．００１）。

【１４３８】

薬物嗜好ＶＡＳのＡＵＥ$_{0-12}$、ＡＵＥ$_{0-24}$、及びＴＡ＿ＡＵＥのパラメータについて、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対プラセボ（３つ全てのパラメータでＰ≧０．６２７）を除き、全ての対関係の処置比較で有意な差が観察された（Ｐ＜０．００１）。

【１４３９】

全体処置効果は、薬物嗜好ＶＡＳのＥ$_{min}$について統計的に有意であった（Ｐ＝０．００１）。鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対経口の無傷の錠剤ＣについてＥ$_{min}$における有意に（Ｐ＝０．００１）低い差が観察された。経口の無傷の錠剤Ｃ対プラセボの比較からの結果も有意であった（Ｐ＝０．０２４）が、メジアン差はゼロであった。他の比較はいずれも有意ではなかった（Ｐ≧０．０７８）。

表１７．２－処置段階についての「現時点」薬物嗜好ＶＡＳのＥ$_{max}$、ＡＵＥ及びＴＡ＿ＡＵＥの推測統計的結果

【表８６】

薬物嗜好ＶＡＳ	E_{max} メジアン差（ＩＱＲ）	E_{max} Ｐ値	AUE_{0-12} メジアン差（ＩＱＲ）	AUE_{0-12} Ｐ値	AUE_{0-24} メジアン差（ＩＱＲ）	AUE_{0-24} Ｐ値	ＴＡ＿ＡＵＥ メジアン差（ＩＱＲ）	ＴＡ＿ＡＵＥ Ｐ値
全体処置効果		＜０．００１		＜０．００１		＜０．００１		＜０．００１
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）対プラセボ	３５	＜０．００１	１６８	＜０．００１	１７８	＜０．００１	７．５	＜０．００１
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）対プラセボ（鼻腔内）	（１８．０，５０．０）		（７１．０，２８４．０）		（７８．０，３６０．０）		（３．２０，１５．１０）	
錠剤Ｃ対プラセボ	１４	＜０．００１	４８	＜０．００１	４８	＜０．００１	２	＜０．００１
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）対プラセボ（鼻腔内）	（１．０，２０．０）		（６．０，１２０．０）		（１．０，１２１．０）		（０．１０，５．１０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対プラセボ（鼻腔内）	０	０．０４１	－１	０．８７４	－１	０．６２７	－０．１	０．６９４
	（０．０，９．０）		（－２６．０，３７．０）		（－３３．０，３６．０）		（－１．３０，１．５０）	
錠剤Ｃ対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６	－２０	＜０．００１	－７９	＜０．００１	－１１８	＜０．００１	－４．９	＜０．００１
	（－３		（－１６		（－２		（－	

０ｍｇ（操作済、鼻腔内）	３．０，－８．０）		２．０，６．０）		２２．０，１０．０）		９．４０，０．４０）	
	－２７	＜０．００１	－１５１	＜０．００１	－１６４	＜０．００１	－６．９	＜０．００１
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）	（－４９．０，－１２．０）		（－２３５．０，－４９．０）		（－３２７．０，－６４．０）		（－１３．７０，－２．７０）	
錠剤Ｃの操作済対無傷	－７	０．００６	－５２	＜０．００１	－５２	＜０．００１	－２．２	＜０．００１
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）	（－１７．０，０．０）		（－１２２．０，０．０）		（－１５１．０，６．０）		（－６．４０，０．３０）	

ＡＵＥ$_{0-12}$＝投薬後の時間０から１２時間までの効果曲線下面積；ＡＵＥ$_{0-24}$＝投薬後の時間０から２４時間までの効果曲線下面積；Ｅ$_{max}$＝最大効果；ＩＱＲ＝四分位範囲；ＰＤ＝薬力学；ＴＡ＿ＡＵＥ＝効果曲線下時間平均面積；ＶＡＳ＝視覚的アナログスケール。全体処置効果はフリードマン検定を使用して評価した。対象内の差についてウィルコクソンの符号順位検定を使用して対関係の処置比較を評価した。

【１４４０】

全体薬物嗜好（ＯＤＬ）ＶＡＳのＰＤパラメータについての統計の概要が以下の表１７．３に示されている。

【１４４１】

メジアンＯＤＬのＶＡＳのＥ$_{max}$は、鼻腔内の操作されたＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）で最大であり、それに経口の無傷の錠剤Ｃ、ならびに鼻腔内の操作された錠剤Ｃ及びプラセボが続いた（後者の２つの処置は、５０．０または中立の同等メジアンＥ$_{max}$値を有していた）。ＯＤＬのＶＡＳについては、鼻腔内の操作されたＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）のメジアンＥ$_{max}$は、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ及びプラセボよりも３８ポイント高く、経口の無傷の錠剤Ｃよりも２４ポイント高かった。

【１４４２】

メジアンＯＤＬのＶＡＳのＥ$_{min}$は、鼻腔内の操作されたＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）（７４．０の値）を除き、全ての処置について中立であるか、または許容可能な中立範囲のより上限側であった（すなわち、５９．０）。

表１７．３：処置段階についての全体薬物嗜好（ＯＤＬ）ＶＡＳの薬力学的パラメータの概要

【表８７】

パラメータ	統計	プラセボ、鼻腔内	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ、操作済、鼻腔内	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）、無傷、経口	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）、操作済、鼻腔内
		（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）
E_{max}	平均（ＳＤ）	４９．２（１７．６８）	８０．４（２４．３７）	６６．７（１７．２５）	５０．９（２２．０１）
	メジアン	５０	８８	６４	５０
	範囲	０－１００	０－１００	２７－１００	０－１００
	９５％ＣＩ	４３．３，５５．１	７２．３，８８．５	６１．０，７２．５	４３．５，５８．２
E_{min}	平均（ＳＤ）	４８．３（１７．５８）	６９．８（２７．１９）	５９．２（１８．０６）	３８．９（２４．３０）
	メジアン	５０	７４	５９	５０
	範囲	０－１００	０－１００	３－１００	０－９９
	９５％ＣＩ	４２．４，５４．２	６０．７，７８．８	５３．２，６５．３	３０．８，４７．０

ＣＩ＝信頼区間；E_{max}＝最大効果；E_{min}＝最小効果；Ｎ＝処置群における対象の数；ＰＤ＝薬力学；ＳＤ＝標準偏差；ＶＡＳ＝０（強い非嗜好）から５０（嗜好でも非嗜好でもない）から１００（強い嗜好）までの視覚的アナログスケール反応範囲。

【１４４３】

ＯＤＬのＶＡＳの推測統計的解析結果が以下の表１７．４に示されている。全体処置効果はE_{max}及びE_{min}について有意であった（各パラメータについてＰ＜０．００１）。

【１４４４】

ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についての全体薬物嗜好ＶＡＳのE_{max}の結果は、プラセボと比較して有意に高く（Ｐ＜０．００１）、これにより試験有効性を確認した。

【１４４５】

ＯＤＬのＶＡＳのE_{max}について、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対プラセボ（Ｐ＝０．８７９）を除き、メジアンE_{max}値における有意な差が、全ての対関係の処置比較について観察された（Ｐ＜０．００１）。メジアンE_{max}値は、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）及び経口の無傷の錠剤Ｃについて有意に低かった。経口の無傷の錠剤Ｃでは、メジアンＯＤＬのE_{max}は、プラセボに対して有意に高く、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）に対して有意に低かった。

【１４４６】

ＯＤＬのＶＡＳのE_{min}について、メジアンE_{min}値における有意な差が全ての処置比較について観察された（Ｐ≦０．０３７）。メジアンE_{min}値は、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対全ての他の処置について有意に低かった。経口の無傷の錠剤Ｃは、プラセボに対してメジアンE_{min}における有意に高い差（Ｐ＝０．００２）及び鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）に対して有意に低い差（Ｐ＝０．０１９）を示した。

表１７．４：処置段階についての全体薬物嗜好（ＯＤＬ）ＶＡＳ、E_{max}及びE_{min}の推測統計的結果

【表８８】

	E_{max}		E_{min}	
全体薬物嗜好ＶＡＳ	メジアン差（ＩＱＲ）	Ｐ値	メジアン差（ＩＱＲ）	Ｐ値
全体処置効果		＜０．００１		＜０．００１
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）対プラセボ	３８		２４	
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）対プラセボ（鼻腔内）	（１５．０，５０．０）	＜０．００１	（４．０，４１．０）	＜０．００１
錠剤Ｃ対プラセボ				
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）対プラセボ（鼻腔内）	１４	＜０．００１	９	０．００２
	（０．０，２６．０）		（０．０，１６．０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対プラセボ（鼻腔内）	０	０．８７９	－２	０．０３７
	（－４．０，１０．０）		（－３５．０，０．０）	
錠剤Ｃ対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）				
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）	－１５	＜０．００１	－１７	０．０１９
	（－３２．０，－１．０）		（－３０．０，１．０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）	－３１	＜０．００１	－３１	＜０．００１
	（－５０．０，－７．０）		（－５０．０，－１４．０）	
錠剤Ｃの操作済対無傷				
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）操作済、鼻腔内対	－１２	＜０．００１	－１５	＜０．００１
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）無傷、経口	（－２６．０，０．０）		（－３７．０，０．０）	

E_{max}＝最大効果；E_{min}＝最小効果；ＩＱＲ＝四分位範囲；ＰＤ＝薬力学；ＶＡＳ＝視覚的アナログスケール。全体処置効果はフリードマン検定を使用して評価した。対象内の差についてウィルコクソンの符号順位検定を使用して対関係の処置比較を評価した。

【１４４７】

再度薬物摂取（ＴＤＡ）ＶＡＳのE_{max}の統計の概要が以下の表１７．５に示されている。ＯＤＬのＶＡＳについて観察された結果と同様に、メジアンE_{max}は、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）で最大であり、それに経口の無傷の錠剤Ｃ、なら

びに鼻腔内の操作された錠剤Ｃ及びプラセボが続いた（後者の２つの処置は、５０．０または中立の同等メジアンE_{max}値を有していた）。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）のメジアンE_{max}は、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ及びプラセボよりも４４ポイント高く、経口の無傷の錠剤Ｃよりも２８ポイント高かった。

表１７．５：処置段階についての再度薬物摂取（ＴＤＡ）ＶＡＳの薬力学的パラメータの概要

【表８９】

パラメータ	統計	プラセボ、鼻腔内	ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ、操作済、鼻腔内	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）、無傷、経口	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）、操作済、鼻腔内
		（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）	（Ｎ＝３７）
E_{max}	平均（ＳＤ）	４６．５（２１．０２）	８１．８（２５．４６）	６５．８（２２．２２）	４２．７（２９．４４）
	メジアン	５０	９４	６６	５０
	範囲	０－１００	０－１００	０－１００	０－１００
	９５％ＣＩ	３９．５，５３．５	７３．３，９０．３	５８．３，７３．２	３２．９，５２．５

ＣＩ＝信頼区間；E_{max}＝最大効果；Ｎ＝処置群における対象の数；ＰＤ＝薬力学；ＳＤ＝標準偏差；ＶＡＳ＝０（確実にない）から５０（中立）から１００（確実にある）までの視覚的アナログスケール反応範囲。

【１４４８】

ＴＤＡのＶＡＳの推測統計的解析結果が以下の表１７．６に示されている。

【１４４９】

全体処置効果はE_{max}について有意であった（Ｐ＜０．００１）。ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）についての再度薬物摂取ＶＡＳのE_{max}の結果は、プラセボと比較して有意に高く（Ｐ＜０．００１）、これにより試験有効性を確認した。

【１４５０】

メジアンＴＤＡのＶＡＳのE_{max}値における有意な差が、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対プラセボ（Ｐ＝０．５５２）を除き、全ての対関係の処置比較について観察された（Ｐ＜０．００１）。メジアンE_{max}値は、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ対鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）及び経口の無傷の錠剤Ｃについて有意に低かった。経口の無傷の錠剤Ｃでは、メジアンＴＤＡのＶＡＳのE_{max}は、プラセボに対して有意に高く、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）に対して有意に低かった。

表１７．６：処置段階についての再度薬物摂取（ＴＤＡ）ＶＡＳ、E_{max}の推測統計的結果

【表９０】

	E_{max}	
再度薬物摂取ＶＡＳ	メジアン差（ＩＱＲ）	Ｐ値
全体処置効果		＜０．００１
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）対プラセボ		
ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）対プラセボ（鼻腔内）	４７	＜０．００１
	（２０．０，５０．０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）対プラセボ		
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）対プラセボ（鼻腔内）	１４	＜０．００１
	（１．０，２５．０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対プラセボ（鼻腔内）	０	０．５５２
	（－４０．０，１１．０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）対ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）		
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）	－２４	＜０．００１
	（－３３．０，０．０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ（操作済、鼻腔内）	－３９	＜０．００１
	（－５０．０，－２２．０）	
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）の操作済対無傷		
錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（操作済、鼻腔内）対錠剤Ｃ（６０ｍｇ）（無傷、経口）	－１９	＜０．００１
	（－４７．０，０．０）	

Ｅｍａｘ＝最大効果；ＩＱＲ＝四分位範囲；ＰＤ＝薬力学；
ＶＡＳ＝視覚的アナログスケール。全体処置効果はフリードマン検定を使用して評価した。対象内の差についてウィルコクソンの符号順位検定を使用して対関係の処置比較を評価した。

【１４５１】

結果の概要：

【１４５２】

鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇについての薬物嗜好ＶＡＳのＥｍａｘ、ＯＤＬのＶＡＳのＥｍａｘ、及びＴＤＡのＶＡＳのＥｍａｘ（一次指標）は

、鼻腔内プラセボと比較して有意に高く（各パラメータについてＰ＜０．００１）、これにより試験の有効性を確認した。

【１４５３】

操作された錠剤Ｃ（６０ｍｇ）の鼻腔内投与は、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇと比較して主観的及び客観的な効果において統計的に有意な差をもたらした。操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇと比較して、鼻腔内の操作された錠剤Ｃの後に、一次指標（すなわち、薬物嗜好ＶＡＳ、ＯＤＬのＶＡＳ、及びＴＤＡのＶＡＳ）を含むバランスのほとんどの指標、ならびに正の及び客観的（瞳孔測定）効果について、有意に低いピーク（E_{max}）及びＴＡ＿ＡＵＥ値が観察された。

【１４５４】

操作された錠剤Ｃの鼻腔内投与は、鼻腔内のプラセボと比較して、薬物嗜好ＶＡＳ、高度ＶＡＳ、及び良い効果ＶＡＳのE_{max}値において統計的に有意な差をもたらした；しかしながら、ＯＤＬのＶＡＳのE_{max}及びＴＤＡのＶＡＳのE_{max}における差は、統計的に有意ではなかった。鼻腔内のプラセボと比較して、鼻腔内の操作された錠剤Ｃについては、鎮静効果及び負の効果において統計的に有意な差はなかった。

【１４５５】

無傷の錠剤Ｃの経口投与と比較して、操作された錠剤Ｃの鼻腔内投与は、薬物嗜好ＶＡＳ、ＯＤＬのＶＡＳ、及びＴＤＡのＶＡＳを含むほとんどのバランスの指標、ならびに正の効果及び瞳孔測定（ＭＰＣのみ）において統計的に有意な差（減少）をもたらした。

【１４５６】

３７人の対象のうち２９人（７８％）は、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇと比較して、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ（６０ｍｇ）について薬物嗜好ＶＡＳのE_{max}において少なくとも３０％の減少を示し、７３％が少なくとも５０％の減少を示し、その減少は統計的に有意であった（それぞれＰ＜０．００１及びＰ＝０．００３）。また、経口の無傷の錠剤と比較して鼻腔内の操作された錠剤Ｃについての薬物嗜好ＶＡＳのE_{max}では、３７人の対象のうち２２人（５９％）が少なくとも３０％の低下、５７％が少なくとも５０％の低下を示した；しかしながら、結果は統計的に有意ではなかった（それぞれＰ＝０．１２５及び０．２０６）。

【１４５７】

鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇと鼻腔内の操作された錠剤Ｃ（６０ｍｇ）との間で、吹き入れられたメジアン用量割合はそれぞれ９８％及び９９％であった；しかしながら、多数の対象が、平均値によって示されるように、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇと比較して、操作された錠剤Ｃについてより低い割合の拭き入れ値を有していた（それぞれ９６％対８４％）。

【１４５８】

鼻をかむ必要性、鼻詰まり、及び鼻の刺激について、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇと比較して、有意に（Ｐ≦０．０１８）より高い対象が格付けした鼻刺激ピーク効果が鼻腔内の操作された錠剤Ｃについて観察された。全体として、対象は、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇと比較して、操作された錠剤Ｃの用量を吹き入れることがより困難であり、全般的により悪い経験と表現した（操作された錠剤Ｃのメジアン鼻息容易性ＶＡＳスコアは、それぞれ２及び０［０であるかそれに近い＝「非常の容易」）の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ及びプラセボに対して７０［１００に近い＝「非常に困難」］であった）

【１４５９】

無傷の錠剤Ｃの経口投与は、プラセボと比較して、ほとんど全ての主観的及び客観的（瞳孔測定）効果について統計的に有意な差（増加）をもたらし；負の効果（悪い効果ＶＡＳ及び気分不良ＶＡＳ）及びピークの眠気／覚醒ＶＡＳスコアにおける差は統計的に有意ではなかった。主観的及び客観的（瞳孔測定）効果の全ての指標について、経口の無傷の錠剤ＣではＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇの鼻腔内投与と比較して統計的に有意な差が観察された。

【１４６０】
モルヒネの薬物動態
表１７．７：処置段階についてのモルヒネ薬物動態パラメータの概要
【表９１】

パラメータ	統計	ＭＳ Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ、操作済、鼻腔内	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）、無傷、経口	錠剤Ｃ（６０ｍｇ）、操作済、鼻腔内
Ｎ		３９	３７	３８
C_{max}（ｎｇ／ｍＬ）	ｎ、不明	０	０	０
	平均（ＳＤ）	５０．０８（２３．５５３）	１４．５１（４．０９７）	１２．２７（６．５４０）
	メジアン	４３．９	１４．５	１１．３５
	範囲	１３．０－１２１．０	８．７－２４．４	２．３－２６．４
	Ｇｅｏ平均（Ｇｅｏ％ＣＶ）	４５．４４（４７．０３）	１３．９５（２８．９９）	１０．５７（６２．５５）
T_{max}（時間）	ｎ、不明	０	０	０
	メジアン	１．０８	２．５８	２．５８
	範囲	０．１７－２．５８	１．０８－８．０８	０．１７－１０．０８
AUC_{last}（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	ｎ、不明	０	０	０
	平均（ＳＤ）	２４７．２（７１．４６）	２００．９（４０．１７）	１６１．７（１１４．７０）
	メジアン	２２９．９	１９７．３	１１２．６
	範囲	６０－４４９	１３３－３２０	８－４３８
	Ｇｅｏ平均（Ｇｅｏ％ＣＶ）	２３５．８（３４．４）	１９７．２（１９．５）	１２０．８（１０４．１）
AUC_{inf}（ｈ・ｎｇ／ｍＬ）	ｎ、不明	１	２	２
	平均（ＳＤ）	２５７．９（７９．３２）	２１６．９（４５．２２）	１７０．７（１１７．２１）
	メジアン	２３９．９	２１４	１２１
	範囲	６２－５２８	１３４－３２５	８－４４６
	Ｇｅｏ平均（Ｇｅｏ％	２４５．０（３５．６）	２１２．５（２０．８）	１３０．１（９９．０）

	ＣＶ）			
$t_{1/2}$（時間）	ｎ、不明	2	2	2
	メジアン	１５．２	１７．４６	９．３５
	範囲	６．８－３６．９	５．７－３１．３	２．８－２５．２
Ｃｍａｘ／Ｔｍａｘ比	ｎ、不明	0	0	0
（ｎｇ／ｍＬ／ｈ）	平均（ＳＤ）	７６．３７（６８．４６２）	５．５１３（２．６９４１）	６．１５４（４．１３４１）
	メジアン	４９．８１	５．５１９	５．０７４
	範囲	１２．１－３２５．９	１．２４－１２．２８	０．９８－１５．５１
	Ｇｅｏ平均（Ｇｅｏ％ＣＶ）	５５．２８（９４．７２）	４．８３５（５９．６０８）	４．８１２（８５．９７５）

ＡＵＣ$_{inf}$＝無限大まで外挿された血漿濃度対時間曲線下面積；ＡＵＣ$_{last}$＝時間０から最後の定量化可能な濃度までの血漿濃度対時間曲線下面積；Ｃ$_{max}$＝最大血漿濃度；ＣＶ＝変動計数；Ｇｅｏ＝幾何；ｎ＝観察の数；Ｎ＝処置群における対象の数；ＰＫ＝薬物動態；ＳＤ＝標準偏差；$t_{1/2}$＝終末消失半減期；Ｔ$_{max}$＝最大血漿濃度までの時間

【１４６１】

表１７．７は、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇの鼻腔内投与後にモルヒネ吸収の平均速度及び程度（Ｃ$_{max}$、ＡＵＣ$_{last}$、及びＡＵＣ$_{inf}$）が最も高く（それぞれ５０．０８ｎｇ／ｍＬ、２４７．２ｈ・ｎｇ／ｍＬ、及び２５７．９ｈ・ｎｇ／ｍＬ）；操作された錠剤Ｃ（６０ｍｇ）の鼻腔内投与後に最も低かった（それぞれ１２．２７ｎｇ／ｍＬ、１６１．７ｈ・ｎｇ／ｍＬ、及び１７０．７ｈ・ｎｇ／ｍＬ）ことを示している。無傷の錠剤Ｃの経口投与後のモルヒネの平均Ｃ$_{max}$、ＡＵＣ$_{last}$、及びＡＵＣ$_{inf}$は、それぞれ１４．５１ｎｇ／ｍＬ、２００．９ｈ・ｎｇ／ｍＬ、及び２１６．９ｈ・ｎｇ／ｍＬであった。

【１４６２】

ピークのモルヒネ血漿レベルは、無傷の及び操作された錠剤Ｃの経口及び鼻腔内投与後それぞれ２．５８時間以内とは反対に、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇの鼻腔内投与後１．０８時間以内に非常に迅速に達成された（メジアン値）。

【１４６３】

モルヒネのＣ$_{max}$、ＡＵＣ$_{last}$、及びＡＵＣ$_{inf}$は、操作された錠剤Ｃの鼻腔内投与よりも無傷の錠剤Ｃの経口投与後にわずかに高かった。

【１４６４】

終末消失半減期は、無傷の錠剤Ｃの経口投与後に最も高く（１７．４６時間）；操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ及び錠剤Ｃの鼻腔内投与後、終末消失半減期はそれぞれ１５．２０時間及び９．３５時間（メジアン値）であった。

【１４６５】

Ｃ$_{max}$／Ｔ$_{max}$比の平均及びメジアン値の両方は、経口の無傷の錠剤Ｃ（それぞれ５．５１３ｎｇ／ｍＬ／ｈ及び５．５１９ｎｇ／ｍＬ／ｈ）及び鼻腔内の操作された錠剤Ｃ（それぞれ６．１５４ｎｇ／ｍＬ／ｈ及び５．０７４ｎｇ／ｍＬ／ｈ）と比較して鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇ後に最も高かった（それぞれ７６．３７ｎｇ／ｍＬ／ｈ及び４９．８１ｎｇ／ｍＬ／ｈ）。

【１４６６】
結論
【１４６７】
この試験では、操作された錠剤Ｃの鼻腔内投与は、一時的な嫌悪的鼻効果及び操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）６０ｍｇの鼻腔内投与と比較して、薬物嗜好のピークの正の主観的指標（例えば、一次指標の薬物嗜好ＶＡＳのE_{max}、ＯＤＬのE_{max}、及びＴＤＡのE_{max}）における統計的に有意な減少を生み出したことが実証された。モルヒネ曝露の速度及び程度（C_{max}、AUC_{last}、及びAUC_{inf}）は、操作された錠剤Ｃの鼻腔内投与後に最も低く、これはおそらく部分的に、操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）及びプラセボ粉末と比較して、経験した対象の一部が操作された錠剤Ｃの用量を吹き入れることがより困難であったことに寄与した。ＴＥＡＥの発生率は、オピオイドの既知の効果と一貫しており、鼻腔内の操作された錠剤Ｃ及び経口の無傷の錠剤Ｃと比較して、鼻腔内の操作されたＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）に続いて最も高かった。まとめると、試験の結果は、本出願に記載の錠剤の物理化学的特性が、ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と比較して本出願の錠剤の鼻腔内乱用潜在性を低下させる障壁を提供することを示している。
【１４６８】
保存安定性
実施例１８
実験的安定性試験を錠剤ＡＩ及びＡＪについて行った。実験的安定包装構成は、酸素吸収剤パケットを有するか有しないＨＤＰＥの１２０ｃｃの厚さのボトル内の１００個の錠剤；及び誘導封止キャップからなっていた。各包装構成の試験期間及び条件は、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨで６ヶ月であった（「ＲＨ」は「残留湿度」を意味する）。実験的安定性結果（これらの条件下での保存前／後の硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度）が表１８．１～１８．４に示されている。これらの表において、「２５／６０」及び「４０／７５」は、「２５℃／６０％ＲＨ」及び「４０℃／７５％ＲＨ」をそれぞれ意味する。
表１８．１：実験的安定性錠剤ＡＩ（１５ｍｇ、酸素吸収剤なし）
【表９２】

		初期インビトロ溶解	6ヶ月後のインビトロ溶解	
			２５／６０	４０／７５
アッセイ（％ＬＣ）		９３．５	９４．６	９４．９
平均	１時間	２３（２３－２４）	２４（２３－２５）	２５（２４－２６）
溶解％	２時間	３６（３５－３７）	３７（３６－３９）	３８（３７－３９）
（最小－最大）	６時間	７０（６７－７２）	７２（７０－７４）	７５（７３－７６）
	１２時間	８９（８７－９２）	９２（８７－９５）	９４（９２－９５）
ＭＮＯ（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
ＰＤＭ（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
合計分解（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	０．１

ＬＯＱ＝０．０５％
表１８．２：実験的安定性錠剤ＡＩ（１５ｍｇ、１つの酸素吸収剤あり）

【表９３】

		初期インビトロ溶解	６ヶ月後のインビトロ溶解	
			２５／６０	４０／７５
アッセイ（％ＬＣ）		９３．５	９５．１	９４．８
平均	１時間	２３（２３－２４）	２４（２２－２５）	２４（２３－２５）
溶解％	２時間	３６（３５－３７）	３７（３５－３９）	３８（３６－３９）
（最小－最大）	６時間	７０（６７－７２）	７１（６７－７４）	７４（７０－７６）
	１２時間	８９（８７－９２）	９０（８５－９４）	９２（８６－９６）
ＭＮＯ（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
ＰＤＭ（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
合計分解（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ

ＬＯＱ＝０．０５％

表１８．３：実験的安定性錠剤ＡＪ（１００ｍｇ、酸素吸収剤なし）

【表９４】

		初期インビトロ溶解	６ヶ月後のインビトロ溶解	
			２５／６０	４０／７５
アッセイ（％ＬＣ）		９５．２	９４．１	９４．７
平均	１時間	２２（２０－２３）	２２（２２－２３）	２２（２２－２３）
溶解％	３時間	４６（４５－４８）	４７（４４－４８）	４８（４７－４９）
（最小－最大）	９時間	８６（８５－８７）	８７（８６－８７）	８８（８７－９０）
	１２時間	９２（９１－９２）	９２（９０－９３）	９４（９３－９６）
ＭＮＯ（％）		ＮＤ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
ＰＤＭ（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
ＭＰＮ（％）		ＮＤ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
合計分解（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	０．１

ＮＤ＝未検出、ＬＯＱ＝０．０５％

表１８．４：実験的安定性錠剤ＡＪ（１００ｍｇ、１つの酸素吸収剤あり）

【表９５】

		初期インビトロ溶解	６ヶ月後のインビトロ溶解	
			２５／６０	４０／７５
アッセイ（％ＬＣ）		９５．２	９５	９４．８
平均	１時間	２２（２０－２３）	２２（２１－２３）	２３（２２－２３）
溶解％	３時間	４６（４５－４８）	４７（４６－４８）	４９（４７－４９）
（最小－最大）	９時間	８６（８５－８７）	８７（８５－８９）	８８（８５－９０）
	１２時間	９２（９１－９２）	９２（９１－９５）	９４（９２－９５）
ＭＮＯ（％）		ＮＤ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
ＰＤＭ（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	ＮＤ
ＭＰＮ（％）		ＮＤ	＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ
合計分解（％）		＜ＬＯＱ	＜ＬＯＱ	０．１

ＮＤ＝未検出、ＬＯＱ＝０．０５％

【１４６９】

酸素吸収剤を有しない及び１つの酸素吸収剤を有する入れ物のための両方の条件での分解データの比較は、分解物形成の有意な増加を示さなかった。各成分含量及び各包装構成についての６ヶ月溶解データはわずかな増加を示した。

本発明は、以下の態様をも含むものである。

＜１＞

硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド

を含む、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

＜２＞

硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及び約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び

（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること

によって得ることができる、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

＜３＞

前記剤形中に存在する前記ポリエチレンオキシド及び／または工程（ａ）で使用される

前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００、好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜４＞

工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過する、上記２または３に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５＞

前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、上記２～４のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜６＞

前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、上記２～５のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜７＞

工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とし；工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、上記２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜８＞

前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、前記ポリエチレンオキシドの少なくとも軟化点の温度で実施される、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜９＞

前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約７２℃～約７８℃の温度で実施される、上記８に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１０＞

前記延長放出マトリックス製剤の硬化は、約３０～約６０分の期間実施される、上記８または９に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１１＞

前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約５５～約９５重量％の量で含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１２＞

前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約２．５～約４０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１３＞

前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約４～約８重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約９２～約９６重量％の量で含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１４＞

前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約６～約１０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長

放出マトリックス製剤中に含まれ、前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約８８～約９３重量％の量で含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１５＞

前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約１０～約１５重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約８４～約９１重量％の量で含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１６＞

前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約１５～約２０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約７８～約８６重量％の量で含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１７＞

前記剤形中に存在する前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約２７～約３６重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれ、前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約６０～約７０重量％の量で含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１８＞

前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約２．５～約３００ｍｇ、好ましくは約１５～約２００ｍｇの量で、または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜１９＞

前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で約５、約１０、約１５、約３０、約６０、約１００もしくは約２００ｍｇの量で、または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜２０＞

好ましくは楕円形または長方形の形状を有する錠剤の形態の先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜２１＞

前記剤形は、少なくとも約２００Ｎ、好ましくは少なくとも約２５０Ｎ、より好ましくは少なくとも約３００Ｎ、より好ましくは少なくとも約３５０Ｎ、最も好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜２２＞

前記剤形は、少なくとも約１５０Ｎ、好ましくは少なくとも約１７０Ｎ、より好ましくは少なくとも約２００Ｎ、最も好ましくは少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜２３＞

前記剤形は、少なくとも約１．２５ｍｍ、好ましくは少なくとも約１．５ｍｍ、より好ましくは少なくとも約１．７５ｍｍ、最も好ましくは少なくとも約２ｍｍの亀裂までの侵

入深さを有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜２４＞
前記剤形は、少なくとも約４００Ｎ、好ましくは少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜２５＞
前記延長放出マトリックス製剤は、滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムを前記延長放出マトリックス製剤の約０．１～約５重量％の量で含有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜２６＞
前記延長放出マトリックス製剤は、流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素を前記延長放出マトリックス製剤の約０．１～約２．５重量％の量で含有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜２７＞
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬ、好ましくは約５ｎｇ／ｍＬ～約７ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}を提供する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜２８＞
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}を提供する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜２９＞
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物当たり約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ、好ましくは約４０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約８０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬの投与後のモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}を提供する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜３０＞
絶食状態において投与後約２～約５時間、好ましくは約２～約４時間のT_{max}を提供する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜３１＞
前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２３０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとの約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、好ましくは先行上記のいずれかに記載の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。
＜３２＞
前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる３０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、好ましくは上記１～３０のいずれかに記載の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。
＜３３＞

前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２８０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約２００Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、好ましくは上記１～３０のいずれかに記載の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

＜３４＞

前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる１００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約２００Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１７０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、好ましくは上記１～３０のいずれかに記載の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

＜３５＞

前記剤形は、延長放出マトリックス製剤中に含まれる２００ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含む錠剤であり、前記剤形は、比較臨床試験で試験された場合、等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）と生物学的に同等であり、前記剤形は、少なくとも約３５０Ｎの破壊強度及び／または少なくとも約１８０Ｎの亀裂力及び／または少なくとも約４００Ｎの破砕抵抗性を有する、好ましくは上記１～３０のいずれかに記載の硫酸モルヒネの固体経口延長放出薬学的剤形。

＜３６＞

前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：

約５ｍｇ（前記延長放出マトリックス製剤の約５～７重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；

前記延長放出マトリックス製剤の約９３～９５重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに

前記延長放出マトリックス製剤の最大で約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム；

を組み合わせることによって得ることができ、

前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：

（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び

（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること

によって得ることができ、

好ましくは工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、錠剤の形態の上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜３７＞

前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：

約１０ｍｇ（前記延長放出マトリックス製剤の約８重量％に対応する）のモルヒネヘミ

（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約９１～９２重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド及び／または約４，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；ならびに
前記延長放出マトリックス製剤の最大で約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム；
を組み合わせることによって得ることができ、
前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
好ましくは工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、錠剤の形態の上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜３８＞
前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
約１５ｍｇ（前記延長放出マトリックス製剤の約１２重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約８７重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムを組み合わせることによって得ることができ、前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
好ましくは工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、錠剤の形態の上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜３９＞
前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
約３０ｍｇ（前記延長放出マトリックス製剤の約１７重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約８２重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムを組み合わせることによって得ることができ、前記硬化した延長放出マトリックス

製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
好ましくは工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、錠剤の形態の上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４０＞
前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
約６０ｍｇ（前記延長放出マトリックス製剤の約１８重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約８１重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムを組み合わせることによって得ることができ、前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
好ましくは工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、錠剤の形態の上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４１＞
前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
約１００ｍｇ（前記延長放出マトリックス製剤の約３０重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約６８重量％の約２，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
前記延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素、及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムを組み合わせることによって得ることができ、前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること

によって得ることができ、
好ましくは工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、錠剤の形態の上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４２＞
前記剤形は、硬化した延長放出マトリックス製剤を含み、前記延長放出マトリックス製剤は：
約２００ｍｇ（前記延長放出マトリックス製剤の約３３重量％に対応する）のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物；
前記延長放出マトリックス製剤の約６５重量％の約１，０００，０００のおおよその分子量を有するポリエチレンオキシド；
前記延長放出マトリックス製剤の約０．５重量％の流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素；及び
前記延長放出マトリックス製剤の約１．５重量％の滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムを組み合わせることによって得ることができ、前記硬化した延長放出マトリックス製剤は：
（ａ）前記モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）または硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物及び前記ポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること
によって得ることができ、
好ましくは工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュシーブ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）を通過することを特徴とする、錠剤の形態の上記１または２に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４３＞
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、
０．５時間後に放出される約５％～約３５％；
１時間後に放出される約１８％～約５０％；
２時間後に放出される約２９％～約７０％；
３時間後に放出される約４０％～約８５％；
４時間後に放出される約４９％～約９５％；
６時間後に放出される約６５％超；
８時間後に放出される約７０％超；
９時間後に放出される約７５％超；及び／または
１２時間後に放出される約８５％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４４＞
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、
０．５時間後に放出される約１１％～約３１％；
１時間後に放出される約１８％～約４６％；
２時間後に放出される約３１％～約６５％；
３時間後に放出される約４３％～約６９％；
４時間後に放出される約５４％～約８７％；

６時間後に放出される約７０％～約９９％；
８時間後に放出される約８０％超；
９時間後に放出される約８５％超；及び／または
１２時間後に放出される約９０％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、上記４３に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４５＞
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、
０．５時間後に放出される約１３％～約２１％；
１時間後に放出される約２１％～約３４％；
２時間後に放出される約３４％～約５３％；
３時間後に放出される約４６％～約６７％；
４時間後に放出される約５７％～約８１％；
６時間後に放出される約７４％～約９８％；
８時間後に放出される約８９％超；
９時間後に放出される約８９％超；及び／または
１２時間後に放出される約９４％超
の前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量によって特徴付けられる硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、上記４４に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４６＞
前記剤形は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍで４％、１０％、２０％または４０％エタノールを含む９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合、０．５時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量が、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの量から２０％ポイント以下、好ましくは１０％ポイント以下逸脱することを特徴とする硫酸モルヒネのインビトロ溶解速度を提供する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４７＞
０．５時間後及び１時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量は、ＵＳＰ装置１（バスケット）において１００ｒｐｍでエタノールを有しない９００ｍｌの酵素を有しない疑似胃液（ＳＧＦ）中で３７℃で測定された場合に０．５時間後及び１時間後に前記剤形から放出される硫酸モルヒネの前記量から２０％ポイント以下、好ましくは１０％ポイント以下逸脱する、上記４６に記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４８＞
２つのスプーンの間でまたは乳鉢及び乳棒を用いて前記剤形を破砕することは、約１０％未満、好ましくは約５％未満の１０００μｍ未満の粒子サイズを有する得られた粒子をもたらす、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜４９＞
前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間または２４時間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約２０％未満、好ましくは約１０％未満、より好ましくは約５％未満である、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。
＜５０＞
前記硫酸モルヒネの回収は、１つのスライスされたまたは１つの挽かれた剤形が室温で３０分間の２、５、または１０ｍｌの水または生理食塩水中への非撹拌下または撹拌下で

の抽出に供され、得られた溶液が２７ゲージの針から開始し、その後、抽出容量の１０％未満を２５、２２及び１８ゲージのより大きなゲージ（より小さな直径）の針内に装填することができた場合には各々の針を使用する反復プロセスによって吸引される注射針通過試験に基づいて約２０％未満、好ましくは約１５％未満、より好ましくは約１０％未満である、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５１＞

前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の１０ｍＬの４０％または９５％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約５％未満、好ましくは約３％未満、より好ましくは約２％以下である、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５２＞

前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温または６０℃で３０分間の１０ｍＬの４０％エタノール中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が２７ゲージの針または１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約３％未満、好ましくは約２％未満、より好ましくは約１％以下である、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５３＞

前記硫酸モルヒネの回収は、１つの無傷の剤形が室温で１時間の２ｍＬの水中への非撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約６％未満、好ましくは約４％以下、より好ましくは約３％以下であり、前記無傷の剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５４＞

前記硫酸モルヒネの回収は、１つの挽かれた剤形が室温で５分間の２ｍＬの水中への撹拌下での溶解に供され、得られた溶液が１８ゲージの針で吸引される注射針通過試験に基づいて約１０％未満、好ましくは約７％未満、より好ましくは約５％未満であり、前記挽かれた剤形は、それを溶解に供する前に、約１７０℃もしくは約２３０℃での熱的処理またはマイクロ波処理に任意に供されている、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５５＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約４５～約７５の平均「現時点」薬物嗜好（E_{max}）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５６＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－１７～約０の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５７＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－４９～約－１２の「現時点」薬物嗜好（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５８＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約０～約１００の平均ＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜５９＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－２６～約０のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜６０＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－５０～約－７のＯＤＬ（全体薬物嗜好）（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜６１＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、約１０～約７５の平均ＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜６２＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、無傷の前記剤形の経口投与と比較して、約－４７～約０のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜６３＞

前記剤形は、６０ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物を含み、微細に破砕された粉末としての前記剤形の鼻腔内投与は、微細に破砕された粉末としての等モル量の硫酸モルヒネを含有する商用製品ＭＳ　Ｃｏｎｔｉｎ（登録商標）の鼻腔内投与と比較して、約－５０～約－２２のＴＤＡ（再度薬物摂取）効果（E_{max}）におけるメジアン差（ＩＱＲ）を有する、先行上記のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形。

＜６４＞

治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、

投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：

－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または

－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}

を提供し、

前記剤形は、少なくとも約２００Ｎ、好ましくは少なくとも約３００Ｎ、より好ましくは少なくとも約４００Ｎの破壊強度を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。

＜６５＞
治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}
を提供し、
前記剤形は、少なくとも約１５０Ｎ、好ましくは少なくとも約２００Ｎ、より好ましくは少なくとも約２３０Ｎの亀裂力を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
＜６６＞
治療的有効量のモルヒネを含む固体経口延長放出薬学的剤形であって、
投与後の前記剤形は、前記剤形中に含まれる１５ｍｇのモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）または等モル量の別の薬学的に許容可能なモルヒネ塩もしくはその溶媒和物もしくは水和物当たり：
－約３ｎｇ／ｍＬ～約９ｎｇ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたC_{max}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{t}及び／または
－約３０ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬ～約１００ｎｇ＊ｈｒ／ｍＬのモルヒネの用量調節されたAUC_{inf}
を提供し、
前記剤形は、少なくとも約５００Ｎの破砕抵抗性を有する、前記固体経口延長放出薬学的剤形。
＜６７＞
延長放出マトリックス製剤であって：
（ａ）少なくとも治療的有効量の硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成することによって得ることができ、
工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、前記延長放出マトリックス製剤。
＜６８＞
工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００、好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、上記６７に記載の延長放出マトリックス製剤。
＜６９＞
工程（ｂ）の前記成形された延長放出マトリックス製剤を硬化することによる固体経口延長放出薬学的剤形の調製における使用のための上記６７または６８に記載の延長放出マトリックス製剤。
＜７０＞
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約５０％以上、好ましくは約７０％以上、より好ましくは約９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、上記６７～６９のいずれかに記載の延長放出マトリックス製剤。
＜７１＞

工程（ａ）において約２．５～約３００ｍｇ、好ましくは約５～約２５０ｍｇ、より好ましくは約５、約１０、約１５、約３０、約６０、約１００または約２００ｍｇの量のモルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態の硫酸モルヒネ、または等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物が前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、上記６７～７０のいずれかに記載の延長放出マトリックス製剤。

＜７２＞

疼痛の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、上記１～６６のいずれかに記載の固体経口延長放出薬学的剤形を前記対象に投与することを含む、前記方法。

＜７３＞

前記方法は、前記固体経口延長放出薬学的剤形を１日２回または１２時間毎に前記対象に投与することを含む、上記７２に記載の疼痛を治療する方法。

＜７４＞

硬化した延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形を調製するプロセスであって、前記延長放出マトリックス製剤は：

－治療的有効量の硫酸モルヒネ、及び

－ポリエチレンオキシド

を含み、

前記プロセスは、少なくとも以下の工程：

（ａ）少なくとも硫酸モルヒネ及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、

（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること、及び

（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を硬化すること

を含み、

工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、前記プロセス。

＜７５＞

工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００、好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、上記７４に記載のプロセス。

＜７６＞

工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、２５メッシュ（０．７０７ｍｍ；７０７ミクロン）シーブを通過する、上記７４または７５に記載のプロセス。

＜７７＞

工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、３５メッシュ（０．５００ｍｍ；５００ミクロン）シーブを通過する、上記７４～７６のいずれかに記載のプロセス。

＜７８＞

工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上は、６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過する、上記７４～７７のいずれかに記載のプロセス。

＜７９＞

工程（ｃ）は、前記延長放出マトリックス製剤を、前記ポリエチレンオキシドの少なくとも軟化温度である温度に供することを含む、上記７４～７８のいずれかに記載のプロセス。

＜８０＞

工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７２℃～約７８℃の温度に約

２５分～約６０分の期間供される、上記７９に記載のプロセス。
＜８１＞
工程（ｂ）において前記組成物が成形されて好ましくは楕円形または長方形の形状を有する錠剤の形態の延長放出マトリックス製剤を形成する、上記７４～８０のいずれかに記載のプロセス。
＜８２＞
前記ポリエチレンオキシドは、前記延長放出マトリックス製剤中にその約５５～約９５重量％の量で含まれる、上記７４～８１のいずれかに記載のプロセス。
＜８３＞
前記硫酸モルヒネは、モルヒネヘミ（硫酸塩五水和物）（７５８．８ｇ／ｍｏｌの分子量を有する）の形態で前記延長放出マトリックス製剤の約２．５～約４０重量％の量でまたは等モル量の硫酸モルヒネの別の溶媒和物もしくは水和物で前記延長放出マトリックス製剤中に含まれる、上記７４～８２のいずれかに記載のプロセス。
＜８４＞
工程（ａ）において滑沢剤、好ましくはステアリン酸マグネシウム及び／または流動促進剤、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素が添加される、上記７４～８３のいずれかに記載のプロセス。
＜８５＞
延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させる方法であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、好ましくは硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、好ましくは硫酸モルヒネ、及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること
によって得ることができ、
前記方法は、工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、前記方法。
＜８６＞
延長放出マトリックス製剤を含む固体経口延長放出薬学的剤形の破壊強度及び／または亀裂力及び／または破砕抵抗性を増大させるためのポリエチレンオキシド粒子の使用であって、前記延長放出マトリックス製剤は：
－治療的有効量のモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、好ましくは硫酸モルヒネ、及び
－ポリエチレンオキシド
を含み、
前記剤形は、少なくとも以下の工程：
（ａ）少なくともモルヒネまたはその薬学的に許容可能な塩、好ましくは硫酸モルヒネ、及びポリエチレンオキシド粒子を組み合わせて組成物を形成すること、及び
（ｂ）工程（ａ）の前記組成物を成形して前記延長放出マトリックス製剤を形成すること
によって得ることができ、
工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子は、工程（ａ）で使用される前記ポリエチレンオキシド粒子の約９０％以上が６０メッシュ（０．２５０ｍｍ；２５０ミクロン）シーブを通過することを特徴とする、前記使用。
＜８７＞

工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約６００，０００～約３，０００，０００のおおよその分子量を有する、上記８５に記載の方法または上記８６に記載の使用。

＜８８＞

工程（ａ）で前記ポリエチレンオキシド粒子として使用される前記ポリエチレンオキシドは、約９００，０００～約２，０００，０００、より好ましくは約１，０００，０００～約２，０００，０００のおおよその分子量を有する、上記８７に記載の方法または使用。

＜８９＞

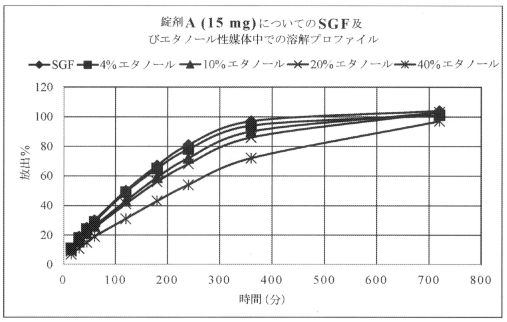
（ｃ）工程（ｂ）の前記延長放出マトリックス製剤を、それを前記ポリエチレンオキシドの少なくとも軟化温度である温度に供することによって硬化することをさらに含む、上記８５～８８のいずれかに記載の方法または使用。

＜９０＞

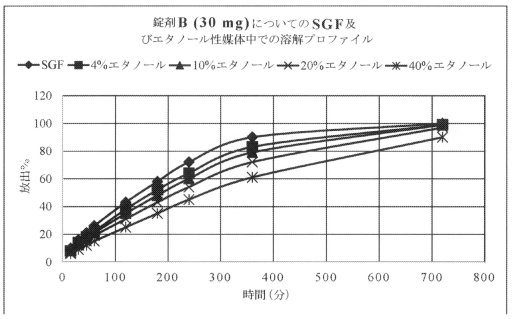
工程（ｃ）において前記延長放出マトリックス製剤は、約７２℃～約７８℃の温度に約２５分～約６０分の期間供される、上記８９に記載の方法または使用。

【図面】

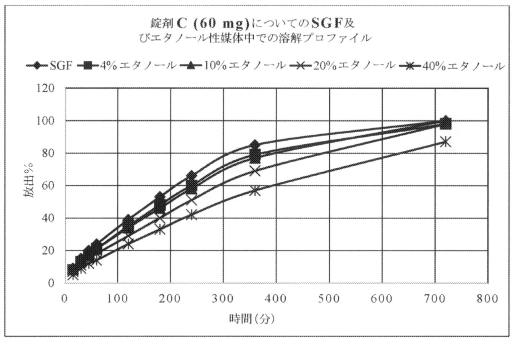
【図１】



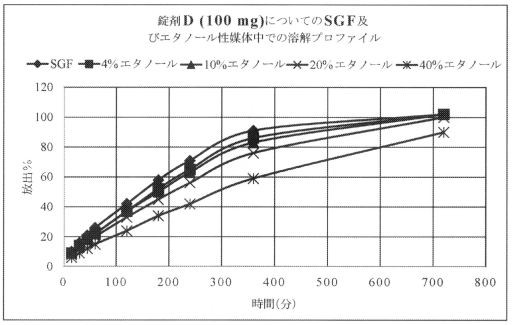
【図２】



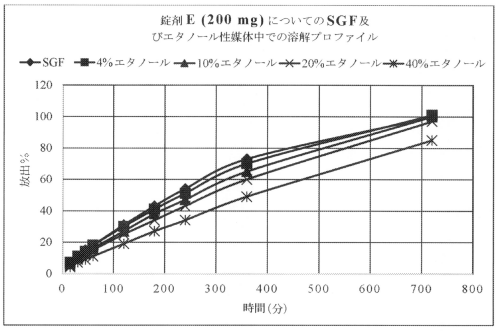
【図３】



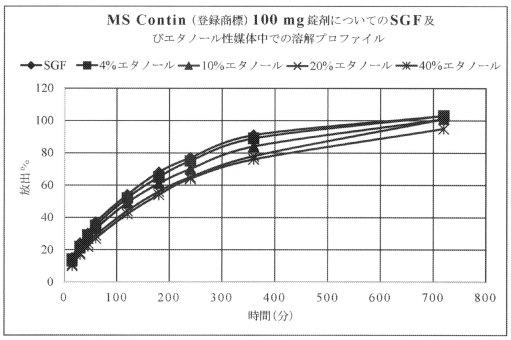
【図４】



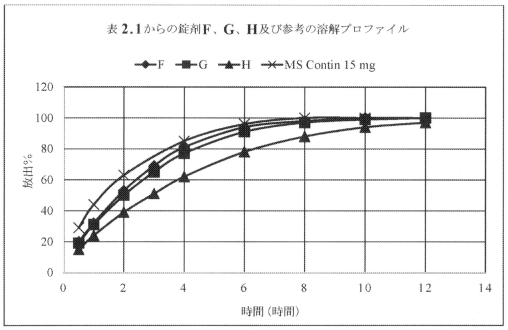
【図５】



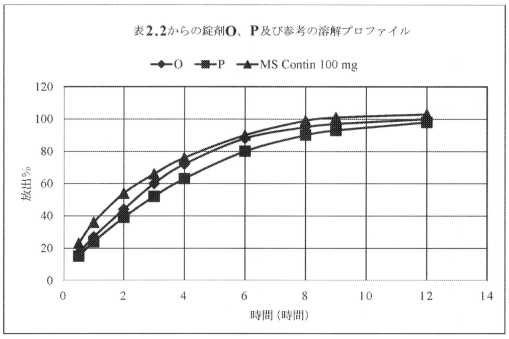
【図６】



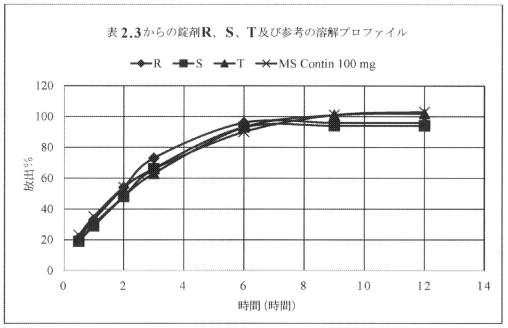
【図７】



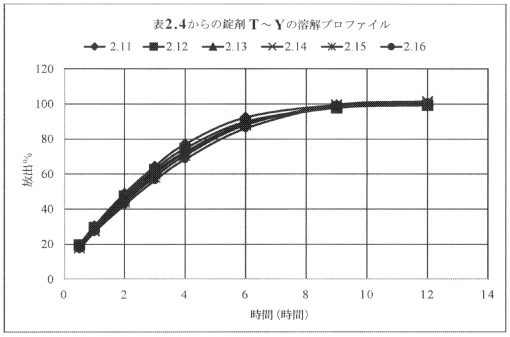
【図８】



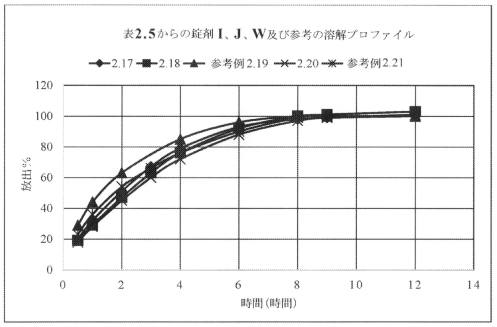
【図９】



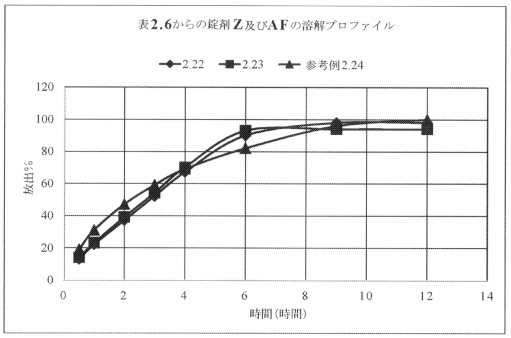
【図１０】



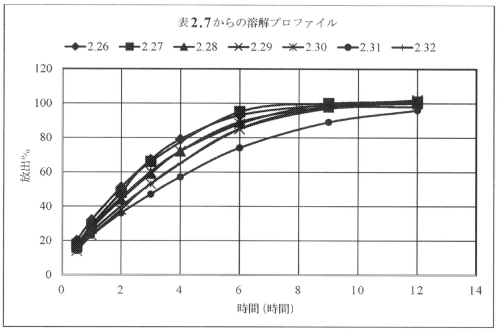
【図１１】



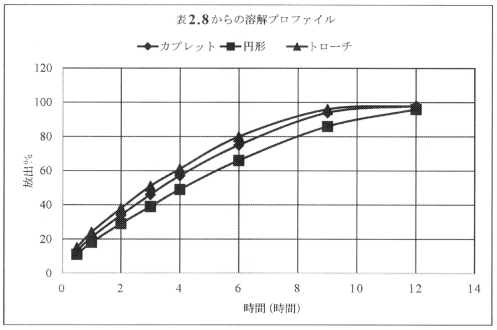
【図１２】



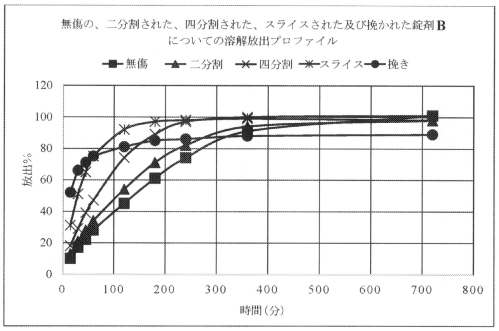
【図１３】



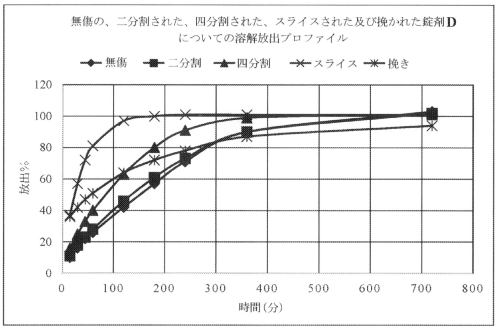
【図１４】



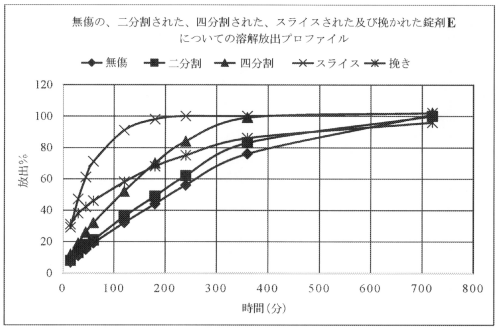
【図１５】



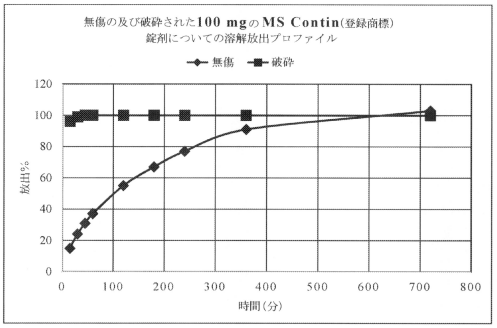
【図１６】



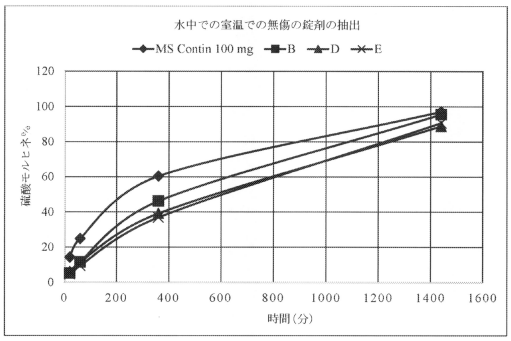
【図１７】



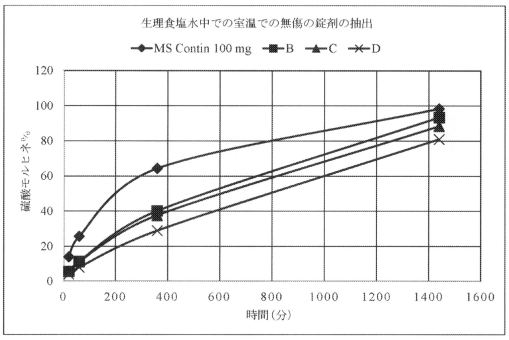
【図１８】



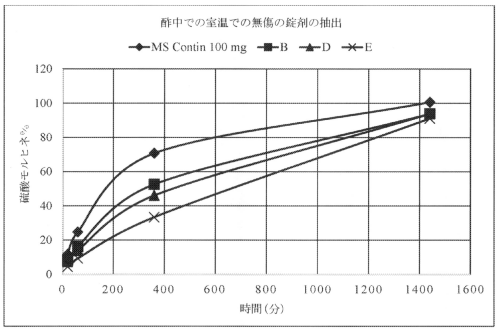
【図１９】



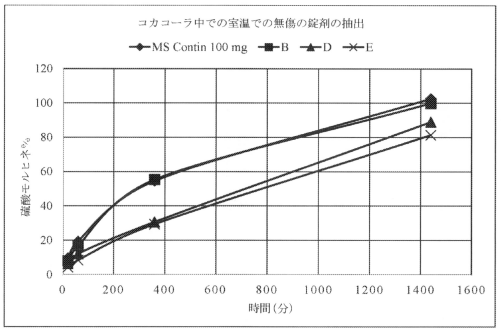
【図２０】



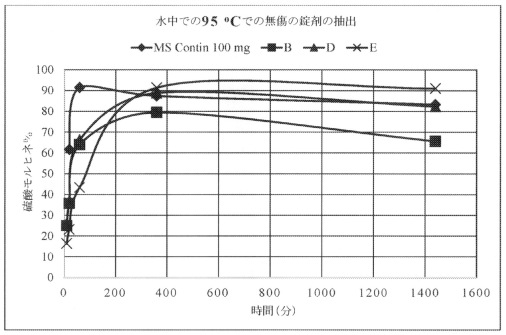
【図２１】



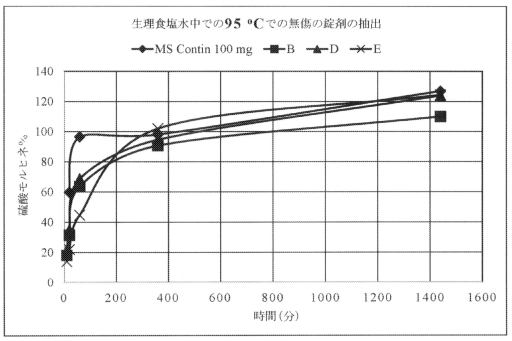
【図２２】



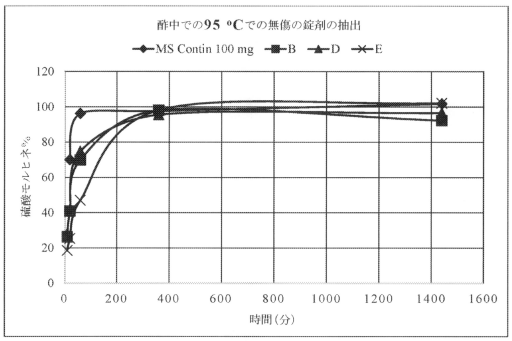
【図２３】



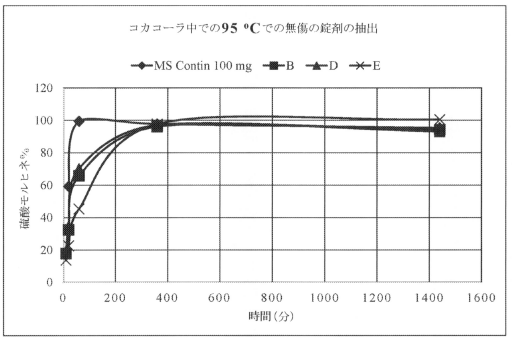
【図２４】



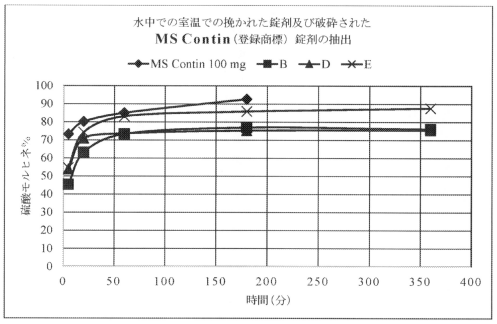
【図２５】



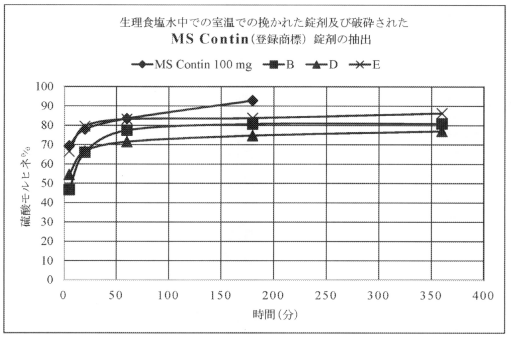
【図２６】



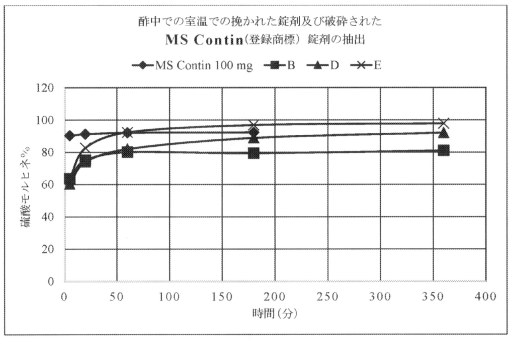
【図２７】



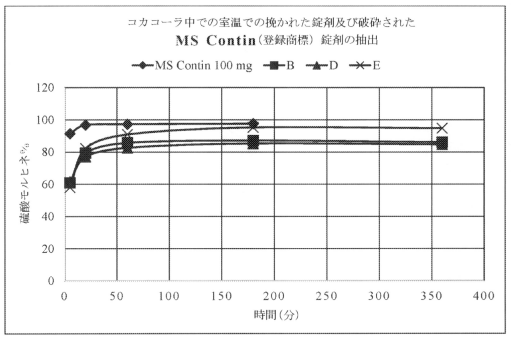
【図２８】



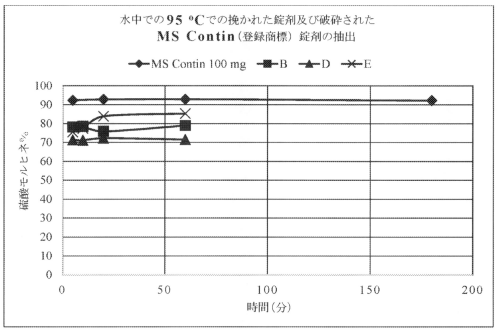
【図２９】



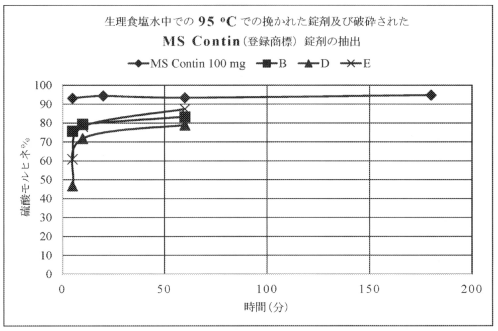
【図３０】



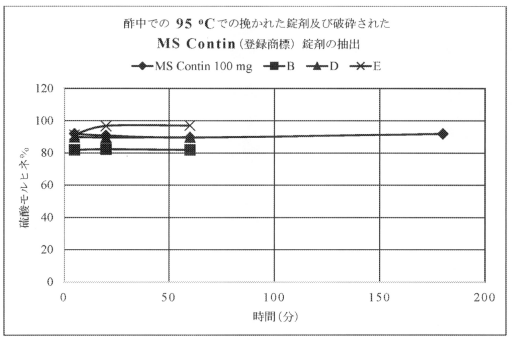
【図３１】



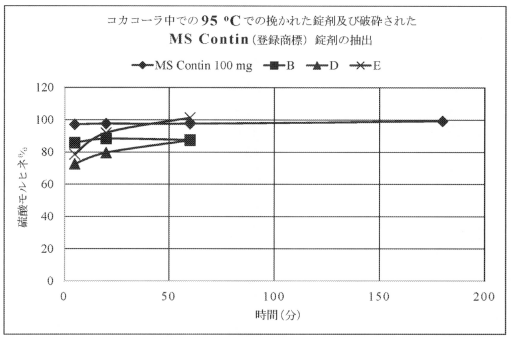
【図３２】



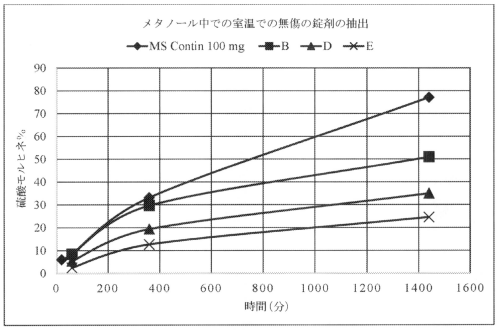
【図３３】



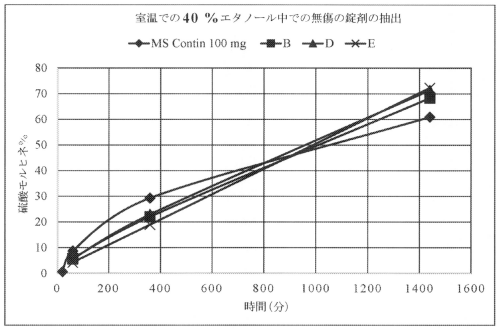
【図３４】



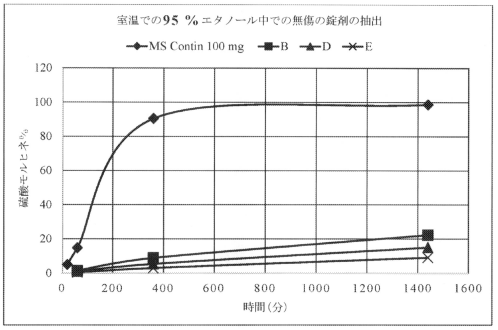
【図３５】



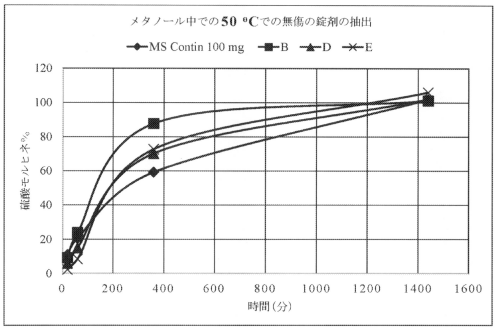
【図３６】



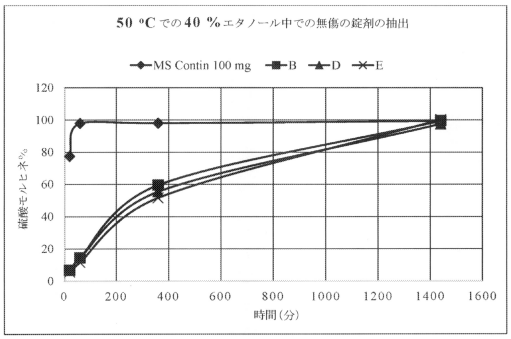
【図３７】



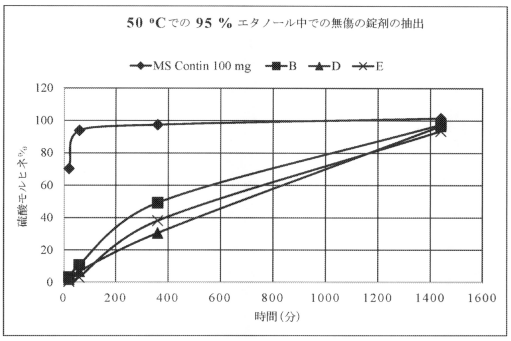
【図３８】



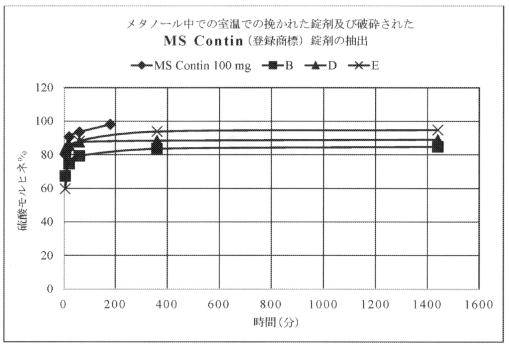
【図３９】



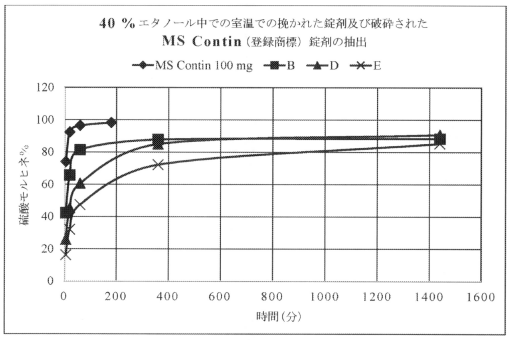
【図４０】



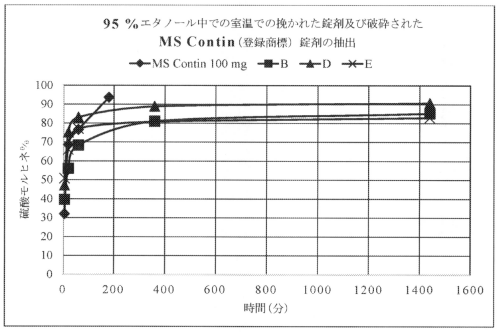
【図４１】



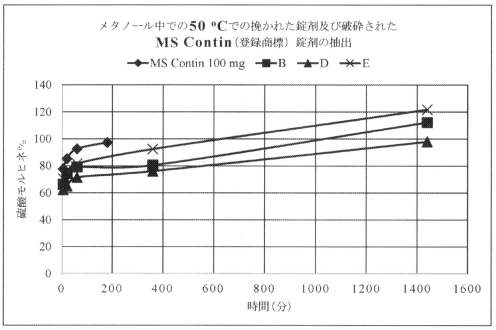
【図４２】



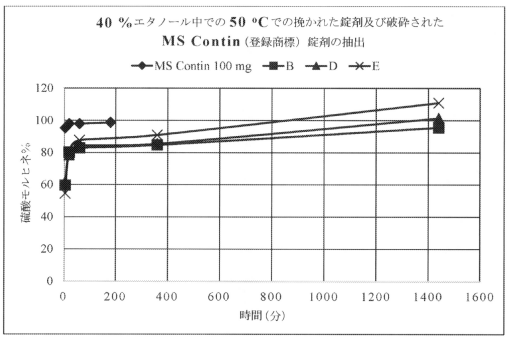
【図４３】



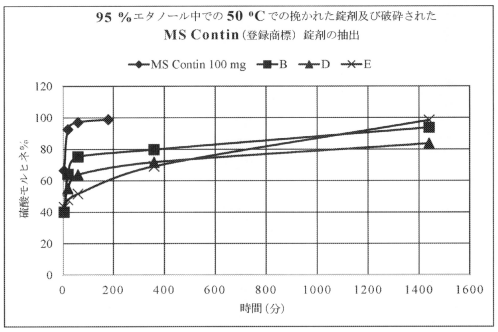
【図４４】



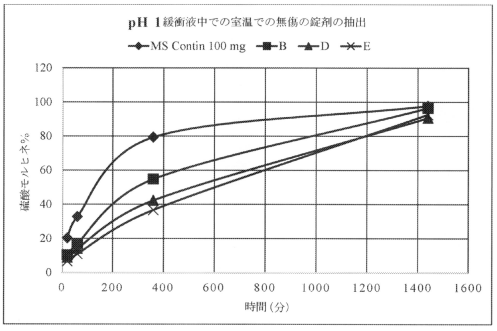
【図４５】



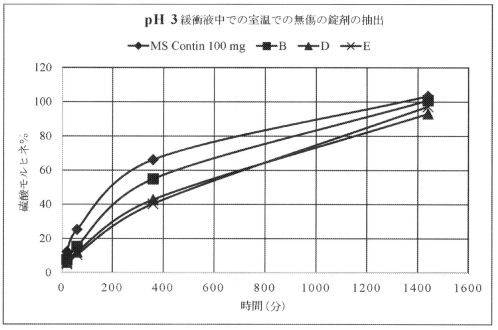
【図４６】



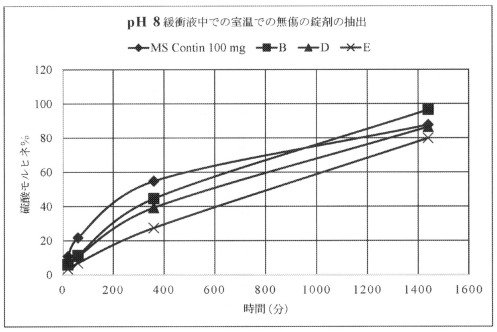
【図４７】



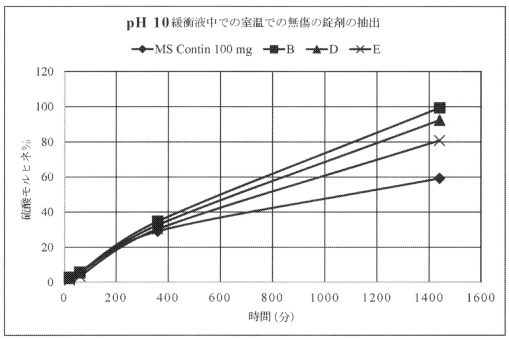
【図４８】



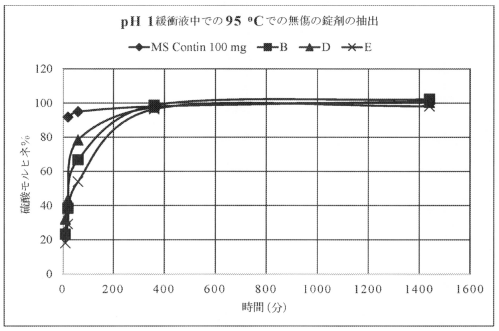
【図４９】



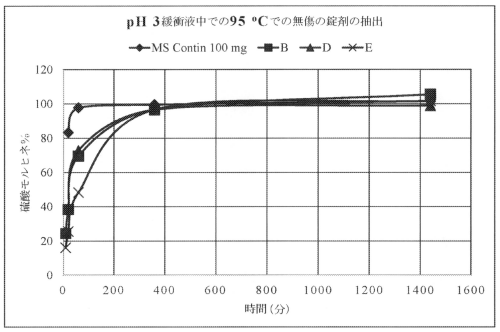
【図５０】



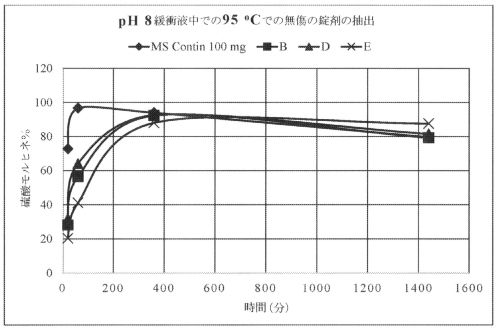
【図５１】



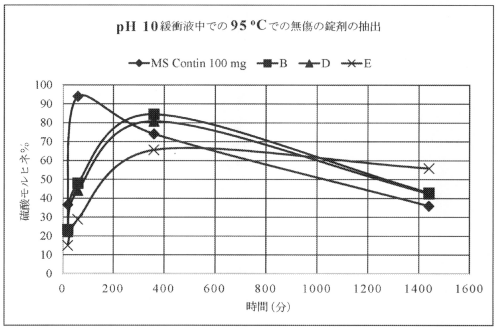
【図５２】



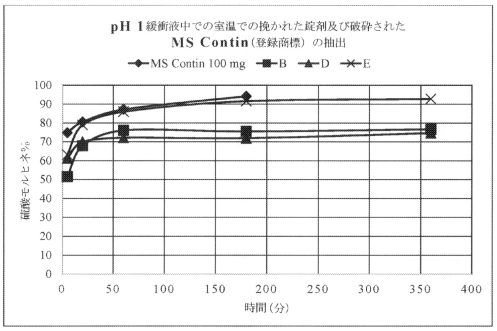
【図５３】



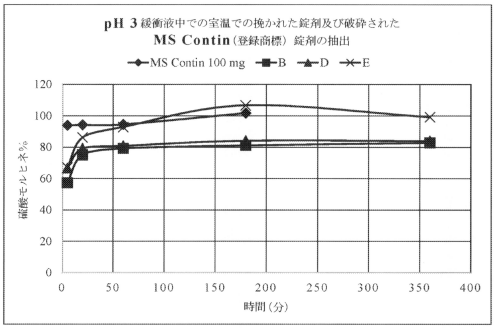
【図５４】



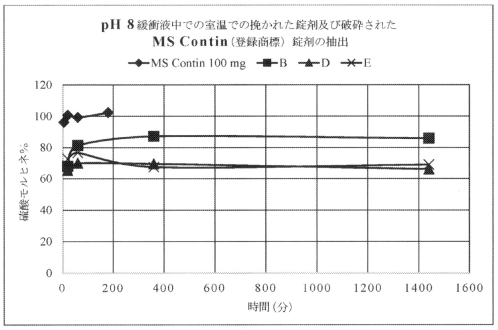
【図５５】



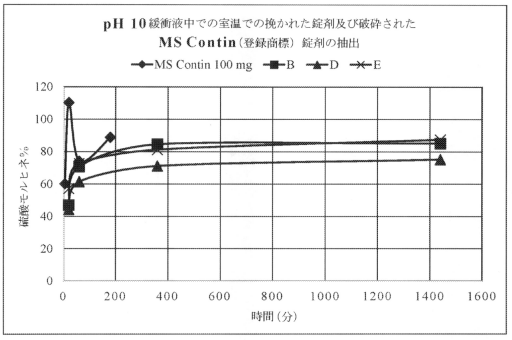
【図５６】



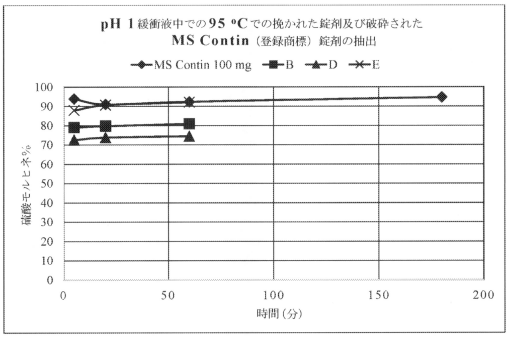
【図５７】



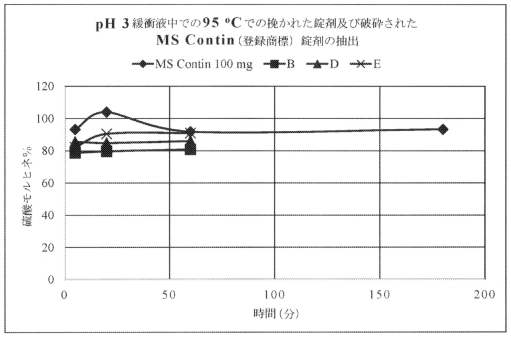
【図５８】



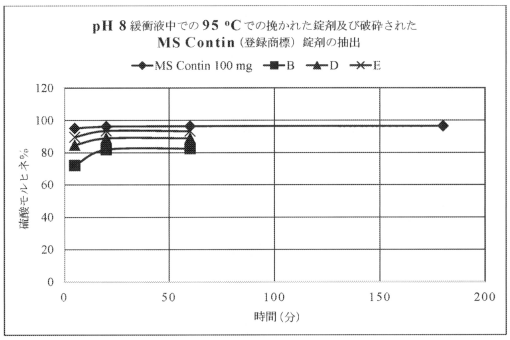
【図５９】



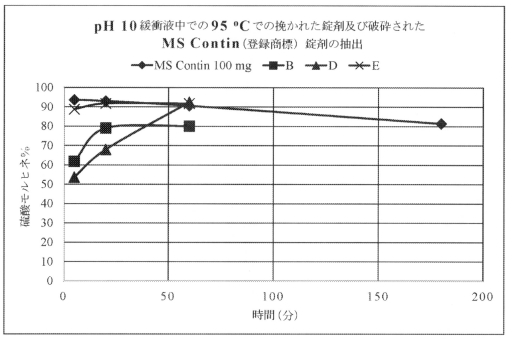
【図６０】



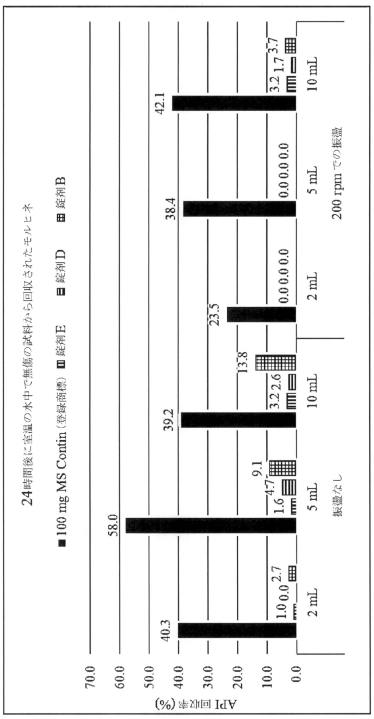
【図６１】



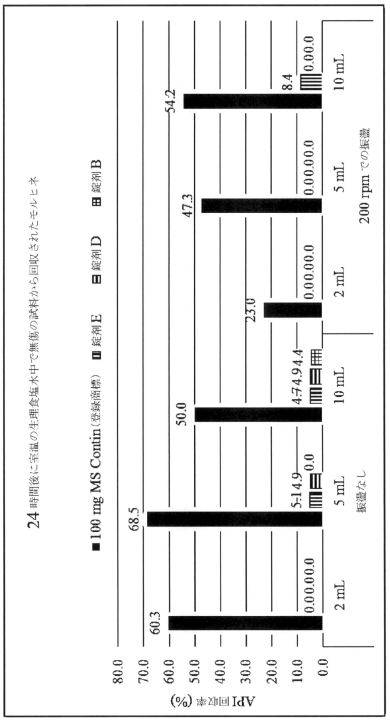
【図６２】



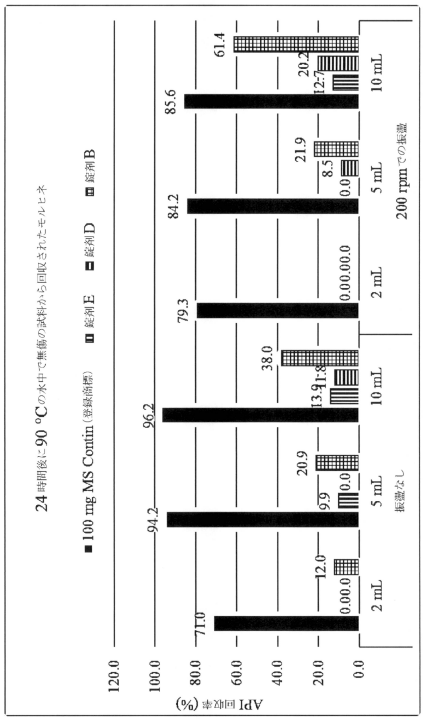
【図６３】



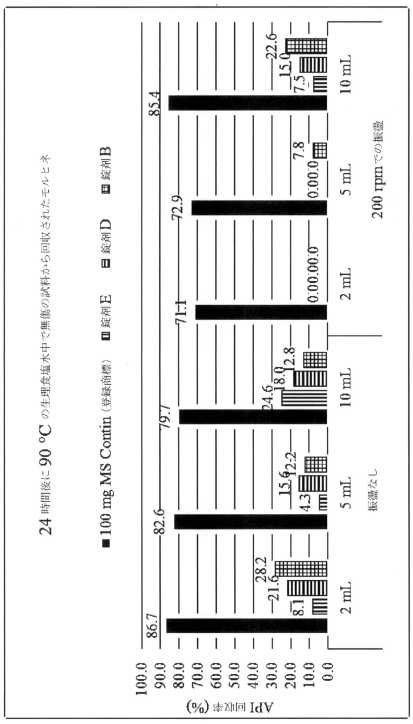
【図６４】



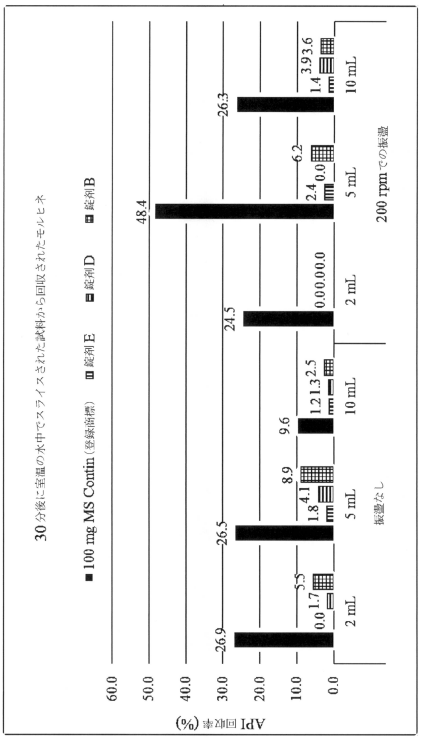
【図６５】



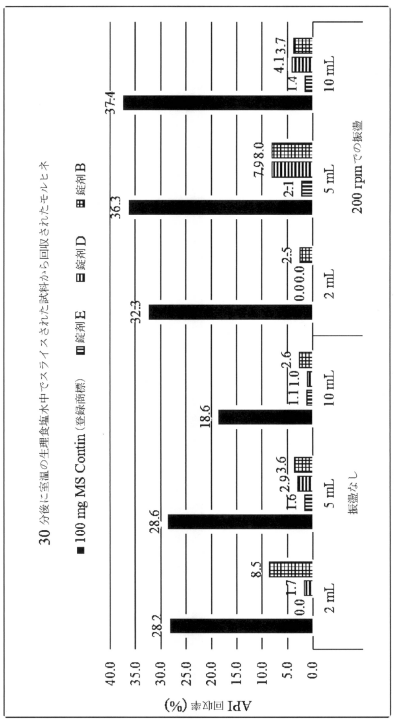
【図６６】



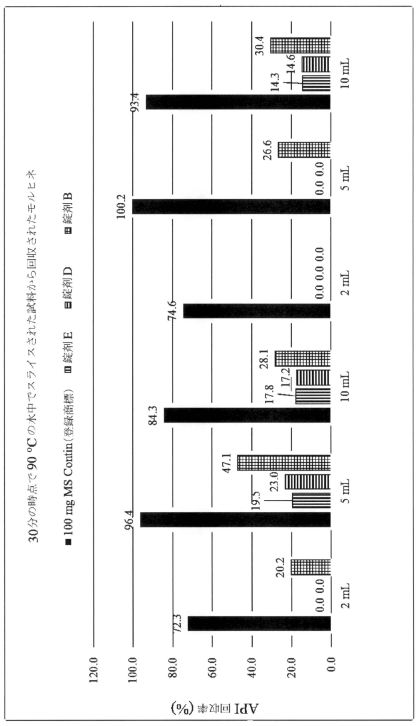
【図６７】



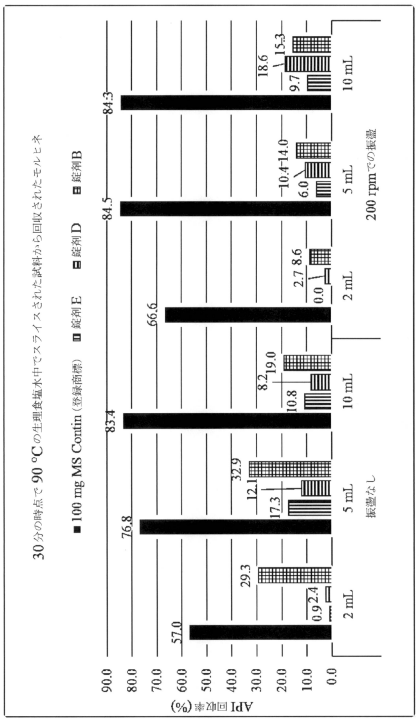
【図６８】



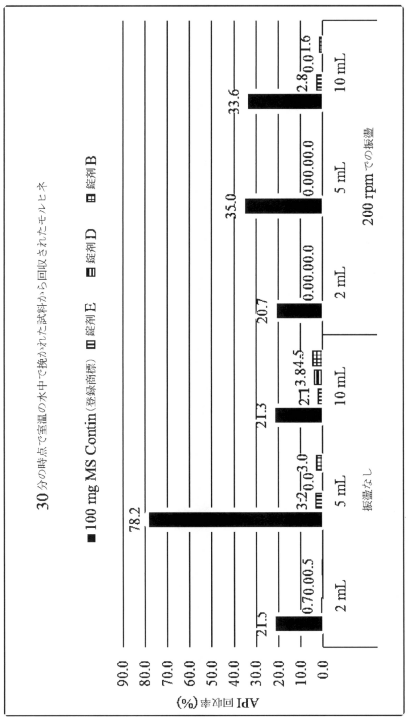
【図６９】



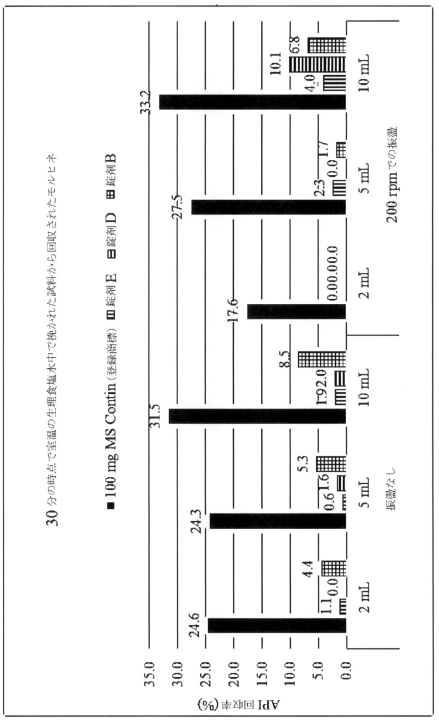
【図７０】



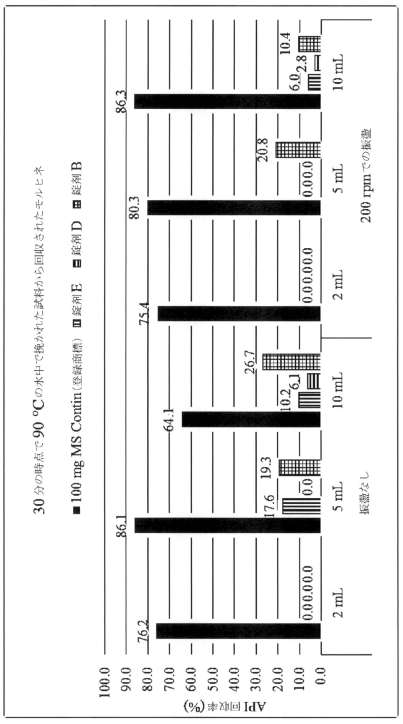
【図７１】



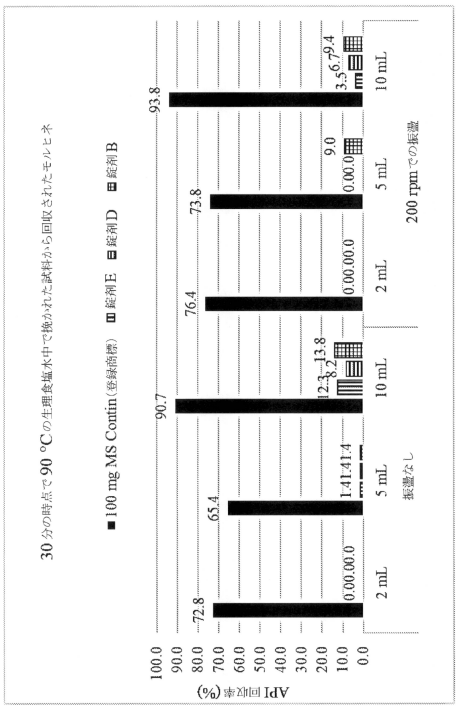
【図７２】



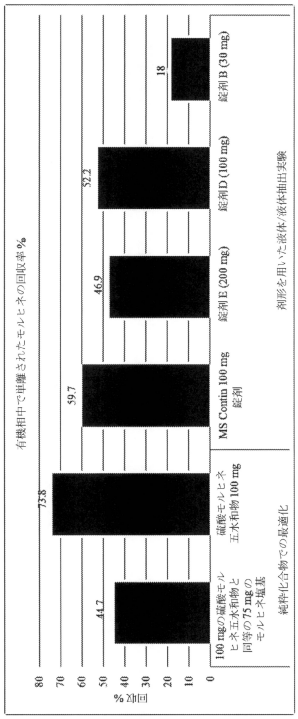
【図７３】



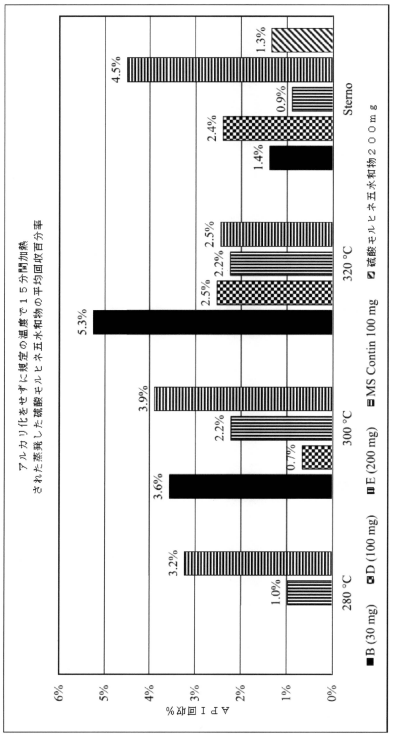
【図７４】



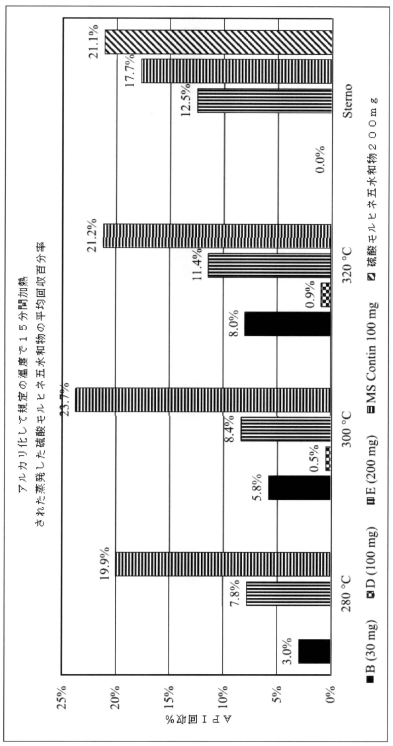
【図７５】



【図７６】

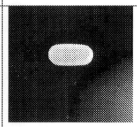
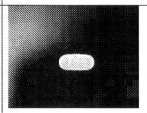
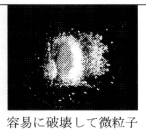


【図７７】

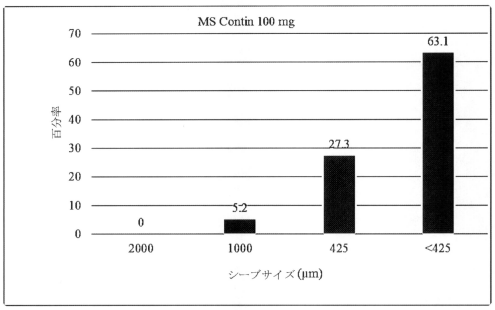


【図７８ａ】

器具：スプーン－Winco（登録商標）18/0ステンレス鋼ティースプーン

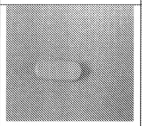
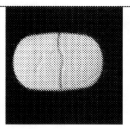
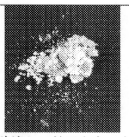
時間（分）	錠剤	回収％（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量％）
5	B	99.9%	 変化なし	該当なし
5	D	99.9%	２つの片に破壊した	該当なし
5	E	100%	 中央に亀裂が入った	該当なし
5	MS Contin 100mg	97.9%	 容易に破壊して微粒子になった	(1) 図７８ｂ参照

【図７８ｂ】

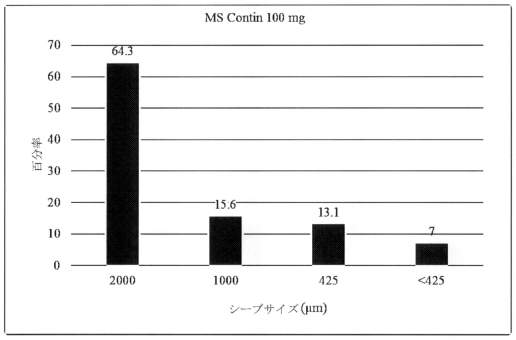


【図７９ａ】

器具：ピル破砕機 - Life Brand

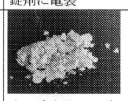
時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
5	B	100%	 変化なし	該当なし
5	D	100%	中央に亀裂が入った	該当なし
5	E	100%	 中央に亀裂が入った	該当なし
5	MS Contin 100mg	95.0%	 破壊して粒子となった	(1) 図７９ｂ参照

【図７９ｂ】

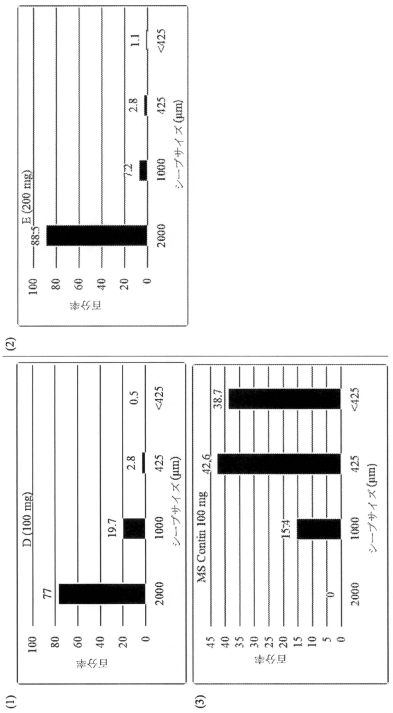


【図８０ａ】

器具：乳鉢/乳棒 - CoorsTek（登録商標）、磁器セラミック乳鉢及び乳棒＃60319

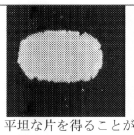
時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
5	B	99.7%	すり潰すのが非常に困難。錠剤に亀裂	該当なし
5	D	98.6%	 すり潰されて小片となった	(1) 図８０ｂ参照
5	E	98.6%	すり潰すのが困難であり、互いに付着し、すり潰されて小片となった	(2) 図８０ｂ参照
5	MS Contin 100mg	65.0%	非常に容易にすり潰されて微粒子となった	(3) 図８０ｂ参照

【図８０ｂ】

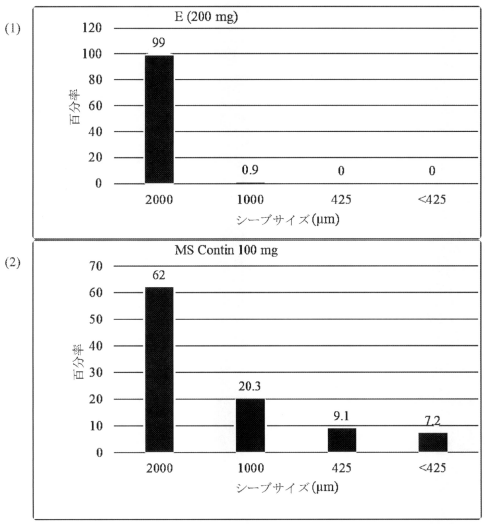


【図８１ａ】

器具：ハンマー - Tekton（登録商標）、16オンス木製爪ハンマー

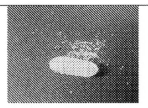
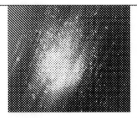
時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
1	B	97.2%	 平坦な片を得ることが困難ではない、色コーティング	該当なし
1	D	98.5%	平坦な片を得ることが困難ではない	該当なし
1	E	98.9%	2つの小粒子を伴う平坦な片を得ることが困難ではない	(1) 図８１ｂ参照
1	MS Contin 100mg	97.7%	亀裂を入れて錠剤を小片にすることが非常に容易であり、いくつかの片はハンマーに付着した	(2) 図８１ｂ参照

【図８１ｂ】

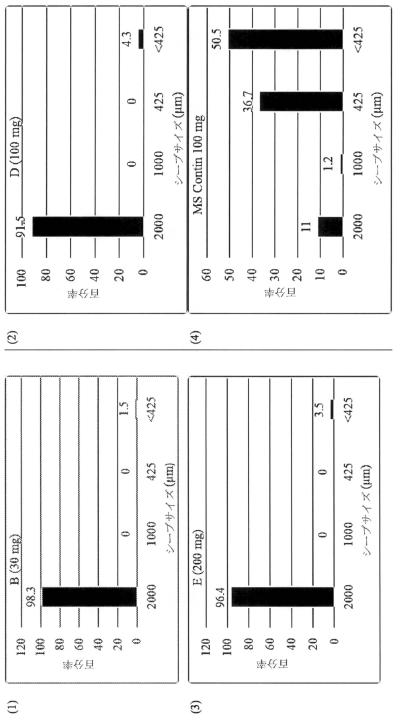


【図８２ａ】

器具：足やすり – Ultra Pedi Tool

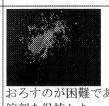
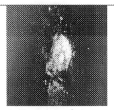
時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
5	B	98.7%	 おろすのが困難	(1) 図８２ｂ参照
5	D	95.8%	おろすのが困難	(2) 図８２ｂ参照
5	E	98.3%	おろすのが困難	(3) 図８２ｂ参照
5	MS Contin 100mg	93.7%	 おろすのが非常に容易	(4) 図８２ｂ参照

【図８２ｂ】

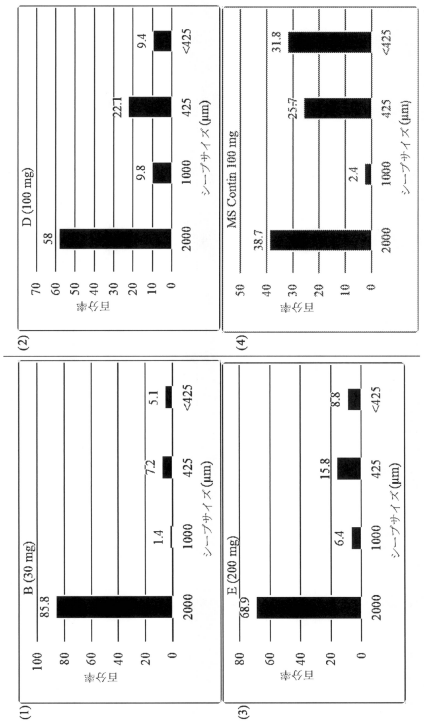


【図８３ａ】

器具：食物おろし器 - Microplane（登録商標）、5100506、18/8ゲージのステンレス鋼ブレード

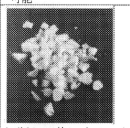
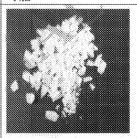
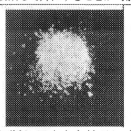
時間（分）	錠剤	回収%（合計重量_	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
5	B	99.1%	 おろすのが困難であり、錠剤を保持した	(1) 図８３ｂ参照
5	D	98.7%	おろすのが困難	(2) 図８３ｂ参照
5	E	99.0%	おろすのが困難	(3) 図８３ｂ参照
5	MS Contin 100mg	98.0%	 容易にすり潰されたが錠剤を保持するのが困難であった	(4) 図８３ｂ参照

【図８３ｂ】

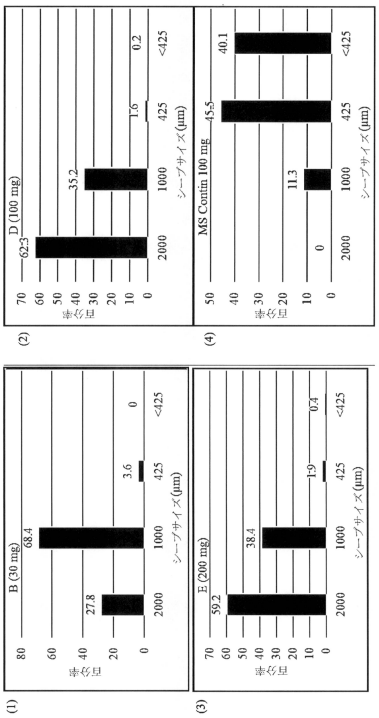


【図８４ａ】

器具：レーザーブレード–GEM（登録商標）産業用ステンレス鋼未コーティング単一エッジ

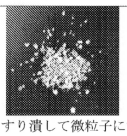
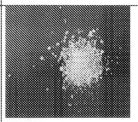
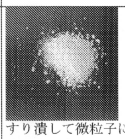
時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
5	B	99.5%	切断して片にすることが可能	(1) 図８４ｂ参照
5	D	99.4%	 切断して片にすることが可能	(2) 図８４ｂ参照
5	E	100%	 切断して片にすることが可能	(3) 図８４ｂ参照
5	MS Contin 100mg	98.2%	 切断して小さな粒子にすることが非常に容易	(4) 図８４ｂ参照

【図８４ｂ】

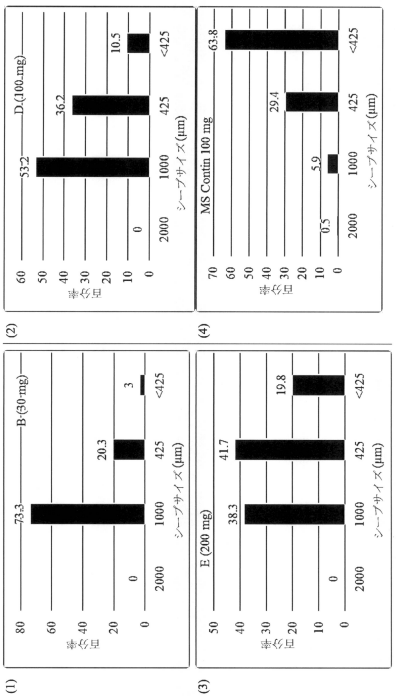


【図８５ａ】

器具：スパイスすり潰し器 - Waring（登録商標）商用、モデル WSG30

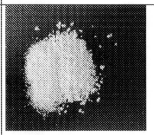
時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
1	B	90.7%	 すり潰して微粒子にすることが容易	(1) 図８５ｂ参照
1	D	92.4%	 すり潰して微粒子にすることが容易	(2) 図８５ｂ参照
1	E	91.4%	 すり潰して微粒子にすることが容易	(3) 図８５ｂ参照
1	MS Contin 100mg	79.2%	すり潰して微粒子にすることが容易	(4) 図８５ｂ参照

【図８５ｂ】

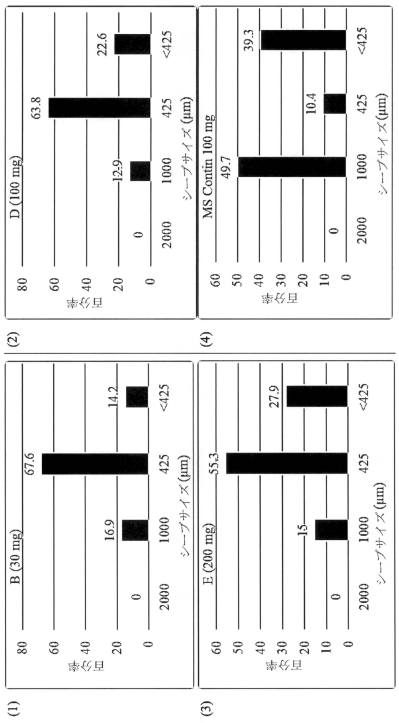


【図８６ａ】

器具：コーヒーすり潰し器 Krups（登録商標）

時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
1	B	89.8%	すり潰すことが容易	(1) 図８６ｂ参照
1	D	91.3%	すり潰すことが容易	(2) 図８６ｂ参照
1	E	91.4%	 すり潰すことが容易	(3) 図８６ｂ参照
1	MS Contin 100mg	83.8%	すり潰すことが非常に容易	(4) 図８６ｂ参照

【図８６ｂ】

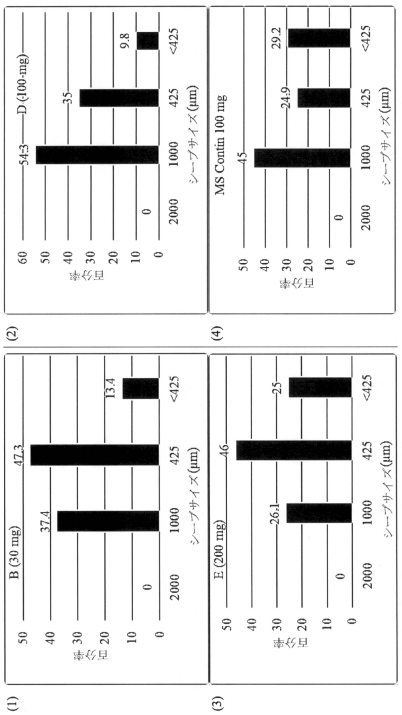


【図８７ａ】

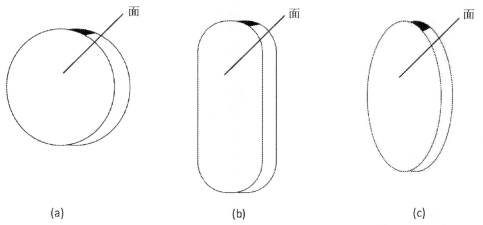
器具：挽き器 - IKA（登録商標）A11 ベーシック

時間（分）	錠剤	回収%（合計重量）	結果	粒子サイズ（保持された重量%）
1	B	90.0%	小さな粒子にすり潰された	(1) 図８７ｂ参照
1	D	91.8%	小さな粒子にすり潰された	(2) 図８７ｂ参照
1	E	93.2%	小さな粒子にすり潰された	(3) 図８７ｂ参照
1	MS Contin 100mg	86.4%	小さな粒子にすり潰された	(4) 図８７ｂ参照

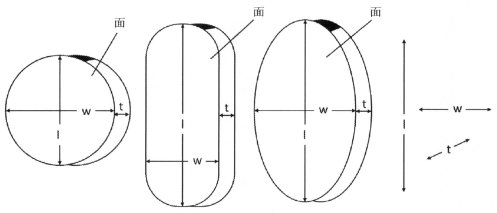
【図８７ｂ】



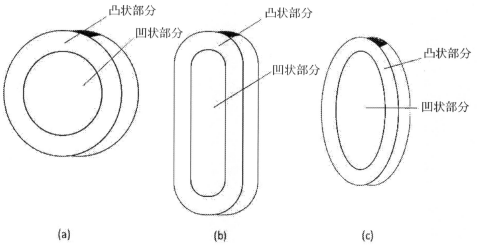
【図８８】



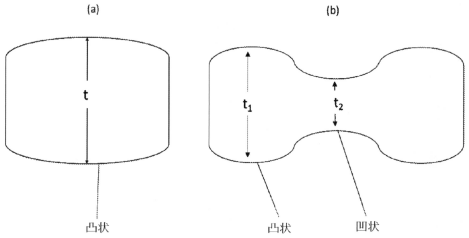
【図８９】



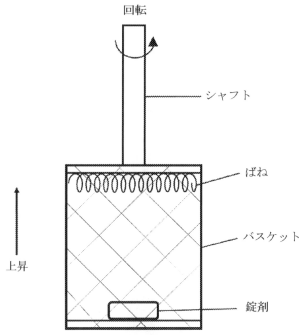
【図９０】



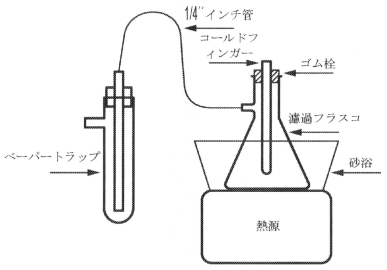
【図９１】



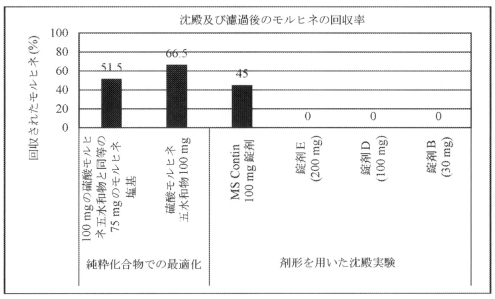
【図９２】



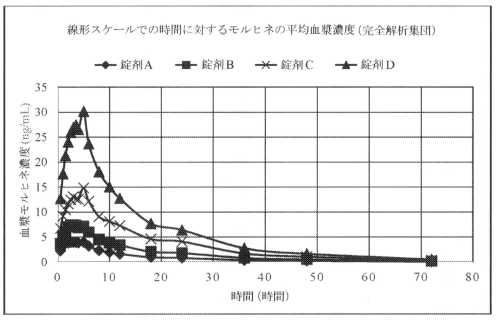
【図９３】



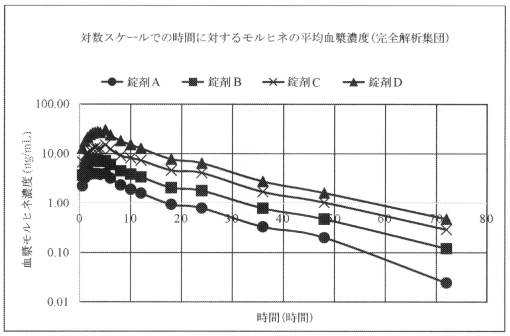
【図９４】



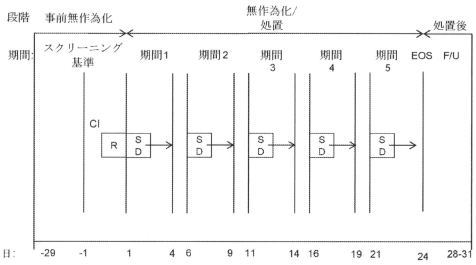
【図９５ａ】



【図９５ｂ】

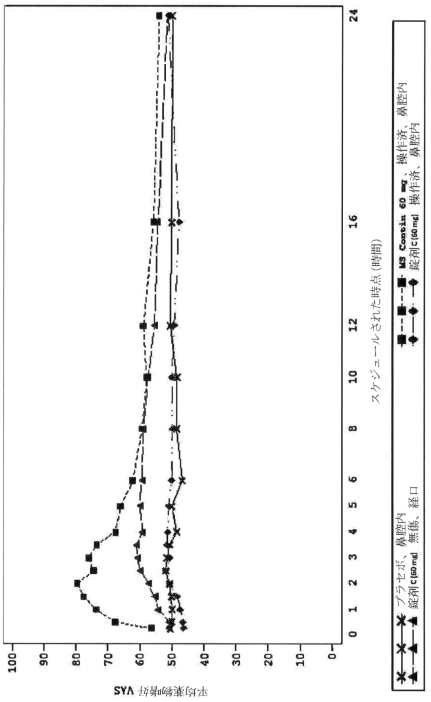


【図９６】

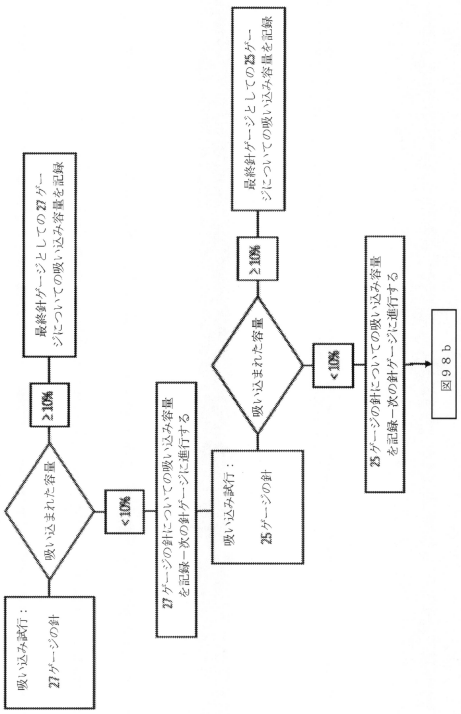


試験薬投与間で最低５日間のウォッシュアウト。 CI=チェックインは期間１でのみ行われ得るが、対象が期間の間（それらのウォッシュアウト期間中）にユニットを離れた場合は、彼らは各期間でチェックインすることが必要となる。 R=無作為化（期間１のみ）。 SD＝試験薬投与　EOS＝試験終了：この来訪は、本出願における錠剤の最後の投薬または MS Contin（登録商標）投薬から３日（72時間）後；硫酸モルヒネ経口溶液（IR）での最後の投薬から１日（24時間）後；または試験の早期中止時に行われる。

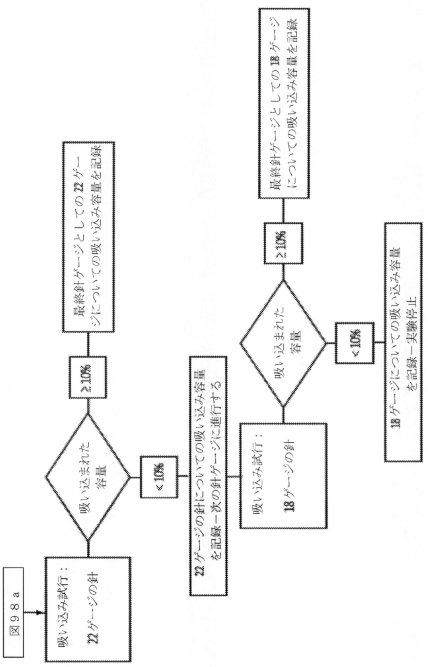
【図９７】



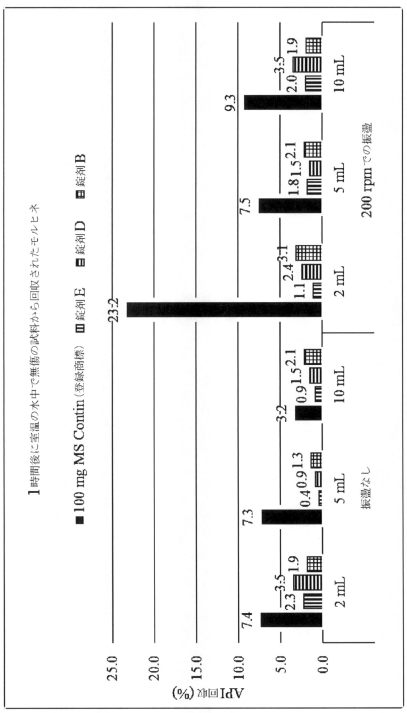
【図９８ａ】



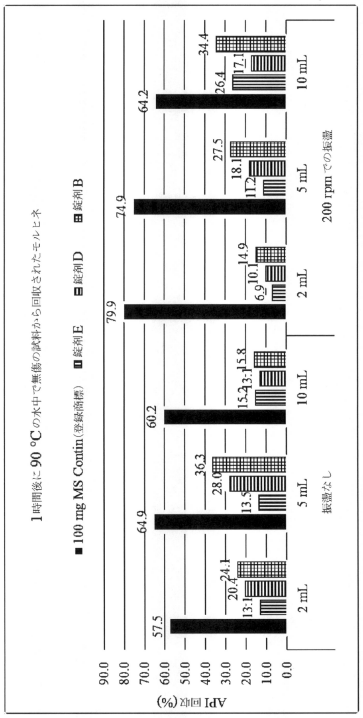
【図９８ｂ】



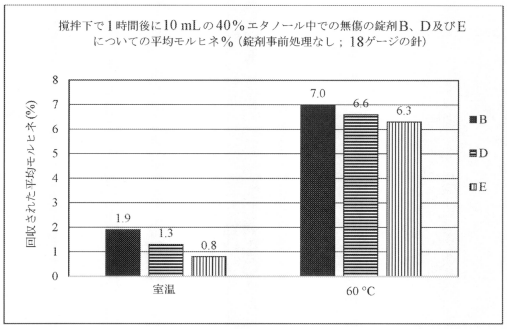
【図９９】



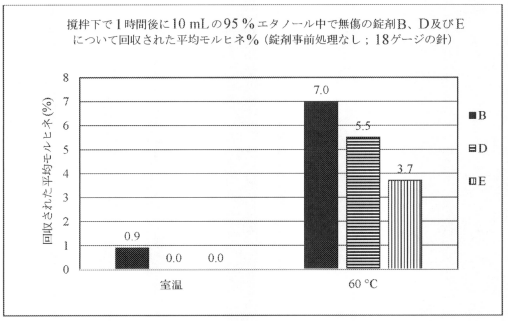
【図１００】



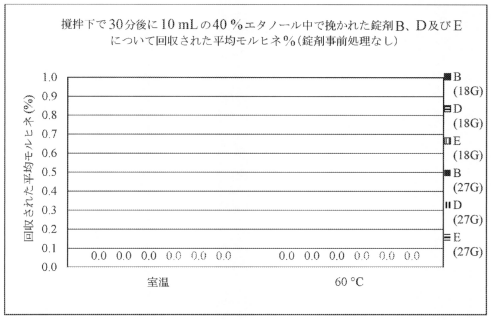
【図１０１】



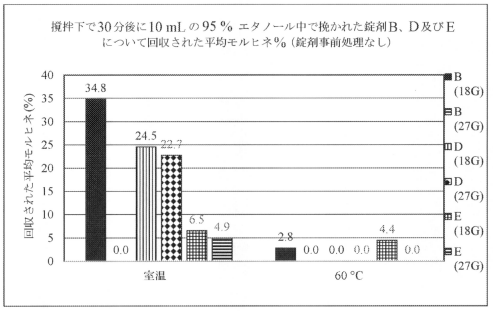
【図１０２】



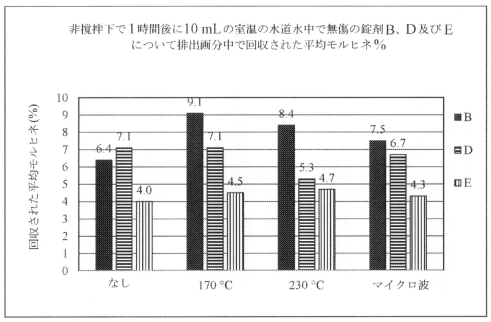
【図１０３】



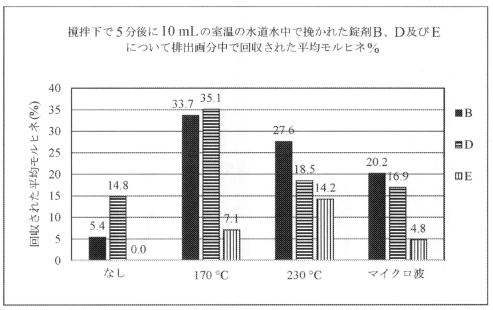
【図１０４】



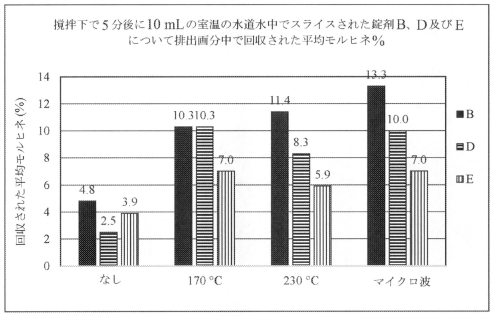
【図１０５】



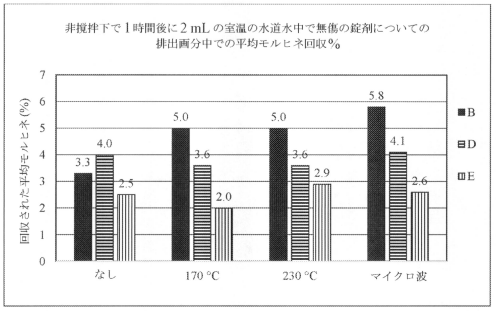
【図１０６】



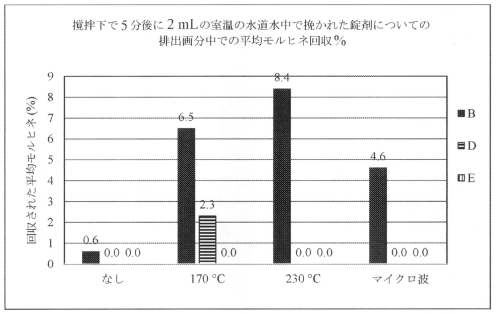
【図１０７】



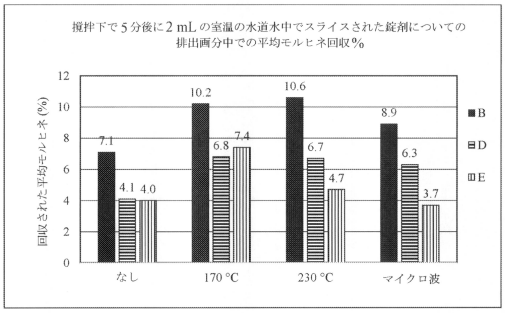
【図１０８】



【図１０９】



【図１１０】



フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(72)発明者 ヒュアン，ハイヨン ヒュー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８５５０，プリンストン ジャンクション，ミラー コート ５
審査官 梅田 隆志
(56)参考文献 特開２０１６－２２２６９８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５２１９８８（ＪＰ，Ａ）
SHOJAEE, S., et al.，AAPS PharmSciTech，2015年，Vol.16, No.6，pp.1281-1289.
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｋ ９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）