

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6144274号  
(P6144274)

(45) 発行日 平成29年6月7日(2017.6.7)

(24) 登録日 平成29年5月19日(2017.5.19)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 47/34	(2017.01)
A 6 1 K 9/22	(2006.01)
A 6 1 K 9/26	(2006.01)
A 6 1 K 31/485	(2006.01)
A 6 1 P 25/04	(2006.01)

A 6 1 K 47/34  
A 6 1 K 9/22  
A 6 1 K 9/26  
A 6 1 K 31/485  
A 6 1 P 25/04

請求項の数 43 (全 106 頁)

(21) 出願番号	特願2014-545381 (P2014-545381)
(86) (22) 出願日	平成24年12月7日 (2012.12.7)
(65) 公表番号	特表2015-500273 (P2015-500273A)
(43) 公表日	平成27年1月5日 (2015.1.5)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2012/002681
(87) 國際公開番号	W02013/084059
(87) 國際公開日	平成25年6月13日 (2013.6.13)
審査請求日	平成27年10月22日 (2015.10.22)
(31) 優先権主張番号	61/569,193
(32) 優先日	平成23年12月9日 (2011.12.9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(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 069 01-3431, 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】ポリ(イブシロン-カプロラクトン)およびポリエチレンオキシドを含む医薬剤形

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 10,000から200,000の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カプロラクトン)と、

(2) 10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも1つの活性剤と

を少なくとも含む、徐放性固体医薬剤形。

10

## 【請求項 2】

前記ポリ(-カプロラクトン)が、45,000から200,000、または105,000から200,000の概算数平均分子量を有する、請求項1に記載の徐放性固体医薬剤形。

## 【請求項 3】

前記ポリ(-カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の40重量%から85重量%、または50重量%未満の量で存在する、請求項1または2に記載の徐放性固体医薬剤形。

## 【請求項 4】

前記ポリエチレンオキシドが、40,000から1,000,000未満、または50

20

, 000から300,000、または50,000から200,000の概算重量平均分子量を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項5】

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも10重量%、少なくとも13重量%、少なくとも15重量%、少なくとも20重量%、少なくとも25重量%、または少なくとも30重量%の量で存在する、あるいは、ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の10～40重量%、13～40重量%、15～40重量%、20～40重量%、25～40重量%、30～40重量%、または15～35重量%の量で存在する、請求項1から4のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項6】

前記徐放性マトリックス製剤が、少なくとも1つのさらなる遅延剤を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項7】

前記遅延剤が、長鎖(C<sub>8</sub>～C<sub>50</sub>)置換または非置換炭化水素の群から選択される、請求項6に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項8】

前記遅延剤が、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉛油および植物油、ならびにワックスからなる長鎖(C<sub>8</sub>～C<sub>50</sub>)置換または非置換炭化水素の群から選択される、請求項7に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項9】

前記遅延剤がベヘン酸グリセリルである、請求項8に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項10】

前記遅延剤が、前記徐放性マトリックス製剤の0.1重量%から10重量%の量で存在する、または、前記遅延剤が、ベヘン酸グリセリルであり、2重量%から7重量%の量で存在する、請求項6から9のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項11】

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも10重量%、少なくとも12.5重量%、または少なくとも15重量%の量で存在する、あるいは、前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の10～30重量%、10～25重量%、または12.5～25重量%の量で存在する、請求項1から10のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項12】

活性剤が、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、ベンジルモルフィン、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、デソモルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルフィン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェタノール、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、エチルモルフィン、エトニタゼン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、フェンタニルおよび誘導体、ヒドロコドン、ヒドロモルファン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、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、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン、ノルモルフィン、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルファン、パパベレタム、ペントゾシン、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、プロフェブタジン、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、以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択されるオピオイド鎮痛薬である、請求項1から11のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項13】

10

20

30

40

50

前記オピオイド鎮痛薬が、コデイン、モルフィン、オキシコドン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択される、請求項1\_2に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 4】

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシコドンまたはその薬学的に許容される塩である、または、前記オピオイド鎮痛薬が、オキシコドン塩酸塩である、請求項1\_3に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 5】

前記オピオイド鎮痛薬がオキシコドン塩酸塩であり、剤形が 5 mg から 500 mg、または、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、80 mg、90 mg、100 mg、120 mg または 160 mg のオキシコドン塩酸塩を含む、請求項1\_4に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 6】

前記オキシコドン塩酸塩が、前記徐放性マトリックス製剤の 15 重量% 超の量で存在する、請求項1\_5に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 7】

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシモルフォンまたはその薬学的に許容される塩である、または、前記オピオイド鎮痛薬が、オキシモルフォン塩酸塩である、請求項1\_3に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 8】

1 mg から 500 mg、または、5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、80 mg、90 mg、100 mg、120 mg または 160 mg のオキシモルフォン塩酸塩を含む、請求項1\_7に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 1 9】

前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロモルフォンまたはその薬学的に許容される塩である、または、前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロモルフォン塩酸塩である、請求項1\_3に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 0】

1 mg から 100 mg、または、2 mg、4 mg、5 mg、8 mg、12 mg、15 mg、16 mg、24 mg、25 mg、32 mg、48 mg、50 mg、64 mg、または 75 mg のヒドロモルフォン塩酸塩を含む、請求項1\_9に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 1】

前記活性剤がオピオイド拮抗薬である、請求項 1 から 1\_1 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 2】

前記オピオイド拮抗薬が、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、および以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物溶媒和物、ならびに混合物からなる群から選択される、請求項2\_1に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 3】

前記オピオイド拮抗薬がナルトレキソン塩酸塩であり、剤形が 1 mg から 100 mg、または、2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg または 60 mg のナルトレキソン塩酸塩を含む、請求項2\_2に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 4】

前記オピオイド拮抗薬がナルトレキソン塩酸塩であり、剤形が 1 mg から 100 mg のナルトレキソン塩酸塩を含み、前記ナルトレキソン塩酸塩が前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも 10 重量% の量で存在する、請求項2\_2に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項 2 5】

10

20

30

40

50

前記徐放性マトリックス製剤が多粒子形態にある、請求項1から2\_4のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項26】

前記多粒子が、0.1から5mm、または0.1から2mm、または0.5から2mm、または2から5mmの範囲の直径を有する、請求項2\_5に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項27】

前記多粒子がカプセル内に配置される、請求項2\_5または2\_6に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項28】

前記徐放性マトリックス製剤が錠剤の形態である、請求項1から2\_4のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。 10

【請求項29】

U S Pバスケット法により100rpmで37の人工胃液900ml中で測定されたとき、12.5%から55%（重量%）の活性剤が60分後に放出され、25%から65%（重量%）の活性剤が120分後に放出され、45%から85%（重量%）の活性剤が240分後に放出され、55%から95%（重量%）の活性剤が360分後に放出される、インピトロにおける前記活性剤の放出速度をもたらす、及び/又は、

U S Pバスケット法により100rpmで37の人工胃液900ml中で測定されたとき、10%から30%（重量%）の活性剤が30分後に放出され、20%から50%（重量%）の活性剤が60分後に放出され、30%から65%（重量%）の活性剤が120分後に放出され、45%から85%（重量%）の活性剤が240分後に放出され、60%から95%（重量%）の活性剤が360分後に放出される、前記活性剤のインピトロ溶出速度をもたらす、請求項1から2\_8のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。 20

【請求項30】

前記活性剤がオキシコドン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩、またはオキシモルフォン塩酸塩である、請求項2\_9に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項31】

アルコール抽出に対して抵抗性である、請求項1から3\_0のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項32】

U S P装置1（バスケット）において100rpmで40%エタノールを含む37の人工胃液（SGF）900ml中で測定されたとき、U S P装置1（バスケット）において100rpmでエタノールを含まない37の人工胃液（SGF）900ml中で測定された、対応するインピトロ溶出速度から20%ポイント、15ポイント、10ポイント、または5ポイントを超えて逸脱しない、30分間、60分間、120分間、240分間、または360分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインピトロ溶出速度をもたらす、請求項1から3\_1のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。 30

【請求項33】

前記活性剤がオキシコドン塩酸塩、ヒドロモルフォン塩酸塩、オキシモルフォン塩酸塩、またはナルトレキソン塩酸塩である、請求項3\_1または3\_2に記載の徐放性固体医薬剤形。 40

【請求項34】

前記徐放性マトリックス製剤が、少なくとも1つの遅延剤をさらに含む、請求項3\_1から3\_3のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項35】

粉碎に対して抵抗性である、請求項1から3\_4のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

【請求項36】

コーヒーミル中で10秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも85%の、少なくと 50

も 90 % の、または少なくとも 95 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び／又は、

コーヒーミル中で 20 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 75 % の、少なくとも 80 % の、少なくとも 85 % の、または少なくとも 90 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び／又は、

コーヒーミル中で 30 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 65 % の、少なくとも 70 % の、少なくとも 80 % の、または少なくとも 85 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び／又は、

コーヒーミル中で 40 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 60 % の、少なくとも 65 % の、少なくとも 70 % の、少なくとも 75 % の、または少なくとも 80 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び／又は、10

コーヒーミル中で 50 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 55 % の、少なくとも 60 % の、少なくとも 70 % の、または少なくとも 75 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、及び／又は、

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも 45 % の、少なくとも 55 % の、少なくとも 65 % の、少なくとも 70 % の、少なくとも 75 % の、少なくとも 80 % の、または少なくとも 85 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

#### 【請求項 37】

請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形を調製する方法であって、20

1. 前記ポリ ( - カプロラクトン) 、前記ポリエチレンオキシド、前記活性剤、および任意選択で 1 種または複数のその他の成分を組み合わせて配合物を形成するステップ、

2. ステップ 1 からの前記配合物を単軸容積測定ディスペンサーに供給するステップ、

3. 前記ディスペンサーから二軸押出機に前記配合物を計量して供給し、前記配合物を高温でストランドに加工するステップ、30

4. ステップ 3 からの前記ストランドを前記押出機から引き出し、前記ストランドを冷却するステップ、ならびに

5. ステップ 4 からの前記冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ、またはステップ 4 からの前記冷却したストランドをブレードにより錠剤スライスに切断することによってスライスを提供するステップを含む、方法。30

#### 【請求項 38】

6. 二軸押出機にステップ 5 からの前記ペレットを計量して供給し、前記ペレットを高温でストランドに加工するステップ、

7. 前記ストランドを引き出し冷却するステップ、および

8. 前記冷却したストランドをペレットに切断することによりペレット化するステップをさらに含む、請求項 37 に記載の方法。

#### 【請求項 39】

前記ポリ ( - カプロラクトン) が、840  $\mu\text{m}$  以下の直径を有するフレークまたは粉碎材料の形態でステップ 1 において使用される、請求項 37 または 38 に記載の、徐放性固体医薬剤形を調製する方法。40

#### 【請求項 40】

請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形を調製する方法であって、50

1. 前記ポリ ( - カプロラクトン) を除いた、前記ポリエチレンオキシド、前記活性剤および任意選択で 1 種または複数のその他の成分を配合して、第 1 の組成物を形成するステップ、

2. ステップ 1 の前記第 1 の組成物を、第 1 の単軸アセンブリが取り付けられた第 1 の容積測定ディスペンサーの第 1 のホッパに供給するステップ、50

3. ポリ( - カプロラクトン)を第2の組成物として、前記第1の軸アセンブリよりも大きい第2の軸アセンブリが取り付けられた第2の容積測定ディスペンサーの第2のホッパに供給するステップ、

4. 前記2つのディスペンサーの供給速度を、前記第1および第2の組成物の相対的比率により較正して、総供給速度を得るステップ、

5. 二軸押出機に前記第1および第2の組成物を計量して供給し、得られた押出物を高温でストランドに加工するステップ、

6. ステップ5からの前記ストランドを引き出し、冷却するステップ、ならびに

7. ステップ6からの前記冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ

を含む、方法。

【請求項41】

疼痛の治療において使用するための請求項1から36のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形であって、前記活性剤がオピオイド鎮痛薬である、徐放性固体医薬剤形。

【請求項42】

徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドの使用であって、前記徐放性マトリックス製剤が活性剤およびポリ( - カプロラクトン)をさらに含む、徐放性固体剤形にアルコール抽出に対する抵抗性を付与するための使用。

【請求項43】

徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における10,000から200,000の概算数平均分子量を有するポリ( - カプロラクトン)の、前記徐放性固体剤形に粉碎に対する抵抗性を付与するための使用であって、前記徐放性マトリックス製剤が活性剤および10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドをさらに含む、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性剤を含む不正改変抵抗性医薬剤形、および製造方法、その使用、およびそれによる対応する治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬品、特に、通常は単回用量中により多量の活性剤を含む徐放性剤形は、ますます乱用の対象となりつつある。例えば、特定の用量の活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬は、非経口投与された場合に、同一の用量が経口投与された場合と比較して、より強力であり得る。製剤によっては、不正改変して、その中に含有されている活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を違法な使用のために提供することが可能である。

【0003】

徐放性オピオイド鎮痛剤は、薬物乱用者によって、粉碎されるか、または溶媒(例えば、エタノール)により抽出されて、その中に含有されているオピオイドが経口投与または非経口投与時の即時放出のために提供されることがある。

【0004】

エタノールに曝露されると活性剤の一部を遊離し得る徐放性剤形は、患者が剤形とアルコールを併用した場合に、患者が意図したよりも急速にその用量を受給してしまう結果をもたらし得る。

【0005】

当技術分野において、違法な使用を抑止する活性剤を含む徐放性医薬剤形の必要性が絶えず存在している。特に、粉碎抵抗性を有し、および/またはアルコールと接触した場合に活性剤放出特性が著しく変化しない、活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を含む徐放性医

10

20

30

40

50

薬剤形の必要性が絶えず存在している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の特定の実施形態の目的は、不正改変抵抗性である、活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を含む徐放性固体剤形を提供することである。

【0007】

本発明の特定の実施形態の目的は、粉碎抵抗性である、活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を含む徐放性固体剤形を提供することである。

【0008】

本発明の特定の実施形態の目的は、アルコール抽出抵抗性である、活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を含む徐放性固体剤形を提供することである。

10

【0009】

本発明の特定の実施形態の目的は、粉碎抵抗性およびアルコール抽出抵抗性である、活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を含む徐放性固体剤形を提供することである。

【0010】

本発明の特定の実施形態の目的は、粉碎抵抗性および/またはアルコール抽出抵抗性である、徐放性マトリックス製剤中に活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を含む徐放性固体剤形であって、徐放性マトリックス製剤が連続プロセス、例えば溶融押出法により製造される徐放性固体剤形を提供することである。

20

【0011】

本発明の特定の実施形態の目的は、徐放性マトリックス製剤中に活性剤、例えばオピオイド鎮痛薬を含む徐放性固体剤形であって、徐放性マトリックス製剤が連続プロセス、例えば溶融押出法により製造され、徐放性マトリックス製剤がポリ(-カプロラクトン)およびポリエチレンオキシドを含み、アルコール抽出抵抗性である徐放性固体剤形を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

これらのおよびその他の目的が本発明により達成され、本発明は、一態様によれば、徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、混合物が、

30

(1) 約10,000から約200,000の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カプロラクトン)と、

(2) 約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも1つの活性剤と

を少なくとも含む、医薬剤形に関する。

【0013】

一態様によれば、本発明は、徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、混合物が、

(1) 43,000超の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カプロラクトン)と、

40

(2) 少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも1つの活性剤と

を少なくとも含む、医薬剤形に関する。

【0014】

一態様によれば、本発明は、徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、混合物が、

(1) 80,000超の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カプロラクトン)と、

(2) 少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

50

(3) 少なくとも 1 つの活性剤と  
を少なくとも含む、医薬剤形に関する。

【0015】

一態様によれば、本発明は、徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、混合物が、

(1) 約 10,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ( - カプロラクトン)と、

(2) 約 10,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも 1 つの活性剤と

を少なくとも含み、徐放性マトリックス製剤が溶融押出法により成形される、医薬剤形に関する。

【0016】

一態様によれば、本発明は、徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、混合物が

(1) 約 10,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ( - カプロラクトン)と、

(2) 約 10,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

(3) 5 mg から 500 mg のオキシコドン塩酸塩と

を少なくとも含み、剤形が、U S P バスケット法により 100 rpm で 37 の人工胃液 900 ml 中で測定されたとき、約 10 % から約 30 % (重量 %) の活性剤が 30 分後に放出され、約 20 % から約 50 % (重量 %) の活性剤が 60 分後に放出され、約 30 % から約 65 % (重量 %) の活性剤が 120 分後に放出され、約 45 % から約 85 % (重量 %) の活性剤が 240 分後に放出され、約 60 % から約 95 % (重量 %) の活性剤が 360 分後に放出される、活性剤のインピトロ溶出速度をもたらす、医薬剤形に関する。

【0017】

一態様によれば、本発明は、徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む、錠剤、坐剤または多粒子剤 (multi-particulates) の形態の徐放性固体医薬剤形であって、混合物が、

(1) 約 10,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ( - カプロラクトン)と、

(2) 約 10,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

(3) オピオイド鎮痛薬から選択される少なくとも 1 つの活性剤と  
を少なくとも含み、

錠剤、坐剤または多粒子剤が、U S P 装置 1 (バスケット) において 100 rpm で 40 % エタノールを含む 37 の人工胃液 900 ml (SGF) 中で測定されたとき、U S P 装置 1 (バスケット) において 100 rpm で エタノールを含まない 37 の人工胃液 900 ml (SGF) 中で測定された対応するインピトロ溶出速度から 10 % ポイントを超えて逸脱しない、30 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられる、インピトロ溶出速度をもたらす、医薬剤形に関する。

【0018】

一態様によれば、本発明は、徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、混合物が

(1) 約 10,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ( - カプロラクトン)と、

(2) 約 10,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

(3) オピオイド鎮痛薬から選択される少なくとも 1 つの活性剤と

10

20

30

40

50

を少なくとも含み、剤形が、コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 80 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、医薬剤形に関する。

【 0 0 1 9 】

好ましい実施形態によれば、本発明は、徐放性固体経口医薬剤形に関する。

【 0 0 2 0 】

本発明の意味において、用語「徐放性」とは、U S P 装置 1 ( バスケット ) において 100 rpm で 37 の人工胃液 900 ml 中で測定されたとき、インピトロで 60 分後に 100 % 未満の活性剤の放出をもたらす製品を指す。

【 0 0 2 1 】

本発明の意味において、用語「即放性」とは、U S P 装置 1 ( バスケット ) において 100 rpm で 37 の人工胃液 900 ml 中で測定されたとき、インピトロで 60 分間、少なくとも 100 % の活性剤の放出をもたらす製品を指す。

【 0 0 2 2 】

本発明の意味において、用語「徐放性固体医薬剤形」、特に「徐放性固体経口医薬剤形」とは、徐放性形態中の、すなわち徐放性マトリックス製剤中の単位用量の活性剤と、任意選択で、保護コーティングまたは追加的な持続放出コーティングまたはカプセルなど、当技術分野において常用のその他の補助剤および添加剤と、任意選択で、剤形において用いられるその他の任意の追加的な特徴または構成成分とを含む投与形態を指す。特に指示しない限り、用語「徐放性固体医薬剤形」、特に「徐放性固体経口医薬剤形」とは、無傷な ( intact ) 形態の、すなわち不正改変される前の前記剤形を指す。徐放性医薬剤形は、例えば、徐放性マトリックス製剤を含む錠剤、または多粒子剤の形態の徐放性マトリックス製剤を含むカプセル剤、または坐剤とすることができます。「徐放性固体医薬剤形」、特に「徐放性固体経口医薬剤形」は、徐放性形態中の活性剤の一部と、例えば剤形を取り囲む活性剤の即放性層または剤形内に含まれる即放性構成成分として、即放性形態中の活性剤の別の一部とを含むことができる。

【 0 0 2 3 】

本発明の意味において、用語「徐放性マトリックス製剤」とは、少なくとも 1 つの活性剤と、少なくとも 1 つのポリ ( - カプロラクトン ) と、少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドとを含む混合物の成形された固体形態を指す。その形状は、錠剤または多粒子剤、または坐剤とすることができます。「徐放性マトリックス製剤」は、任意選択で、これらの構成成分以外、すなわち当技術分野において常用の 1 種または複数の追加的な活性剤および / または追加的な遅延剤および / またはその他の材料および / またはその他の補助剤および / またはその他の添加剤を含むことができる。

【 0 0 2 4 】

本発明の意味において、用語「遅延剤」とは、U S P 装置 1 ( バスケット ) において 100 rpm で 37 の人工胃液 900 ml 中で測定されたとき、徐放性マトリックス製剤中に存在する活性剤の溶出速度の延長に寄与する構成成分を指す。本明細書において記載されるポリ ( - カプロラクトン ) およびポリエチレンオキシドは、本発明の意味における遅延剤である。

【 0 0 2 5 】

本発明の意味において、用語「活性剤 ( active agent ) 」は、薬学的に活性な物質と定義され、これは限定なしに、オピオイド、特にオピオイド鎮痛薬、さらに鎮痛作用をもたらさない純粹なオピオイド拮抗薬を含む。本発明により使用されるオピオイドは、1 つまたは複数の不斉中心を含有していてもよく、鏡像異性体、ジアステレオマー、またはその他の立体異性体形態を生じてもよい。本発明は、全てのそのような可能な形態、ならびにそれらのラセミおよび分割形態およびそれらの組成物の使用を包含することが意図される。本発明において記載される化合物が、オレフィン性二重結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、用語「活性剤」は、E および Z 幾何異性体の両方を含むことが意図される。そのような任意の化合物の全ての互変異性体が同様に、本発明により包含されることが

10

20

30

40

50

意図される。

【0026】

本発明の意味において、用語「オピオイド鎮痛薬」は、単一のオピオイド作動薬またはオピオイド作動薬の組合せ、また鎮痛作用をもたらすオピオイド作動薬とオピオイド拮抗薬の組合せなど、オピオイドの群から選択され、鎮痛作用をもたらす単一の化合物および化合物の組合せを含む。

【0027】

本発明の意味において、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の分子の全ての異性体の総称である。この用語は、鏡像異性体、および複数のキラル中心を持つ化合物の互いの鏡像ではない異性体（ジアステレオマー）を含む。

10

【0028】

本発明の意味において、用語「キラル中心」とは、4種の異なる基が結合した炭素原子を指す。

【0029】

本発明の意味において、用語「鏡像異性体」または「鏡像異性体の」とは、その鏡像に重ね合わせることができず、したがって光学活性な分子を指し、ここで鏡像異性体は偏光面を一定の角度だけ一方向に回転させ、その鏡像は偏光面を同じ角度だけであるが反対方向に回転させる。

【0030】

本発明の意味において、用語「ラセミの」とは、鏡像異性体の当量混合物であって、光学不活性である混合物を指す。

20

【0031】

本発明の意味において、用語「分割」とは、分子の2種の鏡像異性体形態のうち1種の分離または濃縮または枯渇を指す。

【0032】

本発明の意味において、用語「オピオイド拮抗薬」は、少なくとも部分的にオピオイド受容体に作用するが、鎮痛作用をもたらさない受容体拮抗薬の群から選択される単一の化合物および化合物の組合せを含む。

【0033】

用語「ポリ（-カプロラクトン）」は、本発明において、PCLと略されることがあり、PCLホモポリマーを指す。本発明におけるポリ（-カプロラクトン）の分子量は、数平均分子量に関する。約10,000までの分子量は、セ氏25度における粘度を使用して決定された分子量により定義される。10,000超から80,000までの分子量は、メルトフローインデックスを使用して決定された分子量により定義される。80,000超の分子量は、ウベローデ（Ubbelohde）毛細管粘度計法によりクロロホルム中で測定されたセ氏25度における固有粘度を使用して決定された分子量により定義される。

30

ポリ（-カプロラクトン）はまた、ウベローデ毛細管粘度計法によりクロロホルム中で決定されたときの固有粘度による80,000までの分子量を有するとき、定義により80,000までの概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ（-カプロラクトン）は、粘度が25において400~1000MPAであるとき、10,000の概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ（-カプロラクトン）は、メルトフローインデックスが160および2.16kgにおいて40g/10分であるとき、37,000の概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ（-カプロラクトン）は、メルトフローインデックスが80および44psiにおいて1.8G/10分であるとき、42,500の概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ（-カプロラクトン）は、メルトフローインデックスが80および44psiにおいて1.0G/10分であるとき、80,000の概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ（-カプロラクトン）は、ウベローデ毛細管粘度計法によりクロロホルム中0.1g/dlの濃度で決定されたとき、固有粘度が25において1.04dl/gであるとき、78,000の概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ（-カプロラクトン）は、ウベローデ毛細管粘度計法

40

50

によりクロロホルム中 0.1 g / d l の濃度で決定されたとき、固有粘度が 2.5 において 1.24 d l / g であるとき、98,000 の概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ( - カプロラクトン)は、ウベローデ毛細管粘度計法によりクロロホルム中 0.1 g / d l の濃度で決定されたとき、固有粘度が 2.5 において 1.33 d l / g であるとき、107,000 の概算数平均分子量を有するとみなされる。ポリ( - カプロラクトン)は、ウベローデ毛細管粘度計法によりクロロホルム中 0.1 g / d l の濃度で決定されたとき、固有粘度が 2.5 において 1.80 d l / g であるとき、154,000 の概算数平均分子量を有するとみなされる。

#### 【0034】

用語「ポリエチレンオキシド」は、本発明において、PEOと略されることがあり、PEOホモポリマーを指す。本発明におけるポリエチレンオキシドの分子量は、重量平均分子量に関する。本発明において、概算分子量はレオロジー測定に基づく。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 5 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVT 型、スピンドル No. 1 を使用して、50 rpm、25 において、30 ~ 50 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、100,000 の概算重量平均分子量を有するとみなされる。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 5 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 2 を使用して、2 rpm、25 において、8,800 ~ 17,600 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、900,000 の概算重量平均分子量を有するとみなされる。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 2 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 1 を使用して、10 rpm、25 において、400 から 800 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、1,000,000 の概算分子量を有するとみなされる。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 2 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 3 を使用して、10 rpm、25 において、2000 から 4000 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、2,000,000 の概算分子量を有するとみなされる。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 1 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 2 を使用して、2 rpm、25 において、1650 から 5500 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、4,000,000 の概算分子量を有するとみなされる。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 1 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 2 を使用して、2 rpm、25 において、5500 から 7500 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、5,000,000 の概算分子量を有するとみなされる。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 1 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 2 を使用して、2 rpm、25 において、7500 から 10,000 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、7,000,000 の概算分子量を有するとみなされる。ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 1 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 2 を使用して、2 rpm、25 において、10,000 から 15,000 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、8,000,000 の概算分子量を有するとみなされる。低分子量ポリエチレンオキシドに関しては、ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 5 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVT 型、スピンドル No. 1 を使用して、50 rpm、25 において、30 から 50 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、100,000 の概算分子量を有するとみなされ、ポリエチレンオキシドは、前記ポリエチレンオキシドの 5 (重量) % 水溶液が、Brookfield 粘度計 RVF 型、スピンドル No. 2 を使用して、2 rpm、25 において、8800 から 17,600 mPa s (cP) の粘度範囲を示すとき、900,000 の概算分子量を有するとみなされる。

#### 【0035】

本発明の意味において、用語「多粒子剤」とは、剤形中に少なくとも 2 つの個別の単位を必要とする徐放性マトリックス製剤の可能な形状を指す。錠剤と比較して、錠剤は活性

10

20

30

40

50

剤の分割されていない用量を含むが、多粒子剤は剤形中に活性剤の分割された用量を含む。

【0036】

本発明の意味において、用語「熱処理された」、「熱処理」などとは、ポリ(-カプロラクトン)、またはポリエチレンオキシド、または少なくとも1つの活性剤および/もしくは少なくとも1つのポリ(-カプロラクトン)および/もしくは少なくとも1つのポリエチレンオキシドを含む混合物、または徐放性マトリックス製剤を高温にかけるステップを少なくとも含むプロセスを指す。

【0037】

本発明の意味において、用語「硬化された」とは、混合物がまず徐放性マトリックス製剤を形成するように成形され、次にその徐放性マトリックス製剤が高温にかけられるプロセスを指す。

【0038】

本発明の意味において、用語「高温(elevated temperature)」とは、少なくともポリ(-カプロラクトン)および/またはポリエチレンオキシドの軟化温度である温度を指す。いくつかの実施形態によれば、高温は少なくとも約60°、または少なくとも約65°、または少なくとも約70°、または少なくとも約80°であるか、約60°から約105°、または約65°から約105°、または約70°から約105°、または約80°から約105°、または約60°から約100°、または約65°から約100°、または約70°から約100°、または約80°から約100°の範囲である。

【0039】

本発明の意味において、用語「溶融成形された(melt formed)」とは、混合物が高温にかけられながら同時に成形されるプロセスを指す。これは、混合物が成形前に高温にかけられ、まだ十分に熱い間に成形されることを含む。この用語は、限定されることなく、溶融押出により成形されること、キャスティングにより成形されること、射出成形により成形されること、および高温を同時に適用して直接圧縮により成形されることを含む。

【0040】

本発明の意味において、用語「溶融押出」とは、材料が混合され、少なくとも部分的に溶融され、次に制御された条件下でダイから押し出されるプロセスを指す。

【0041】

用語「キャスティング(casting)」は、本発明において、溶融材料が所望の形状の型に注型されるか、表面上に流されるプロセスを指すと定義される。

【0042】

用語「射出成形」は、本発明において、溶融材料が圧力をかけて型に射出されるプロセスを指すと定義される。

【0043】

用語「直接圧縮」は、本発明において、例えば、拡散配合(diffusion blend)プロセスおよび/または移動混合(convection mixing)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)を使用することにより、剤形を構成する構成成分を乾式混合するステップと、乾式混合物を圧縮して剤形を物理的に形成するステップとを含むプロセスにより錠剤またはその他の任意の圧縮された剤形が製造される打錠プロセスを指すと定義される。

【0044】

本明細書において使用される用語「ppm」は、「パーツパーミリオン(parts per million)」を意味する。14-ヒドロキシコデイノンに関しては、「ppm」は特定の試料製品中の14-ヒドロキシコデイノンのパーツパーミリオンを意味する。14-ヒドロキシコデイノンレベルは、当技術分野において公知の任意の方法により、好ましくはUV検出を用いるHPLC分析により、決定することができる。

【0045】

10

20

30

40

50

本発明の意味において、それぞれの剤形が違法な使用を抑止するとき、例えば、剤形が本明細書において定義される粉碎に耐えるかつ／またはアルコール抽出に耐えるとき、その剤形は「不正改変抵抗性 (tamper resistant)」とみなされる。

【0046】

本発明の意味において、それぞれの剤形が、U S P 装置 1 (バスケット) において 100 rpm で 40% エタノールを含む 37° の人工胃液 900 ml 中で測定されたとき、U S P 装置 1 (バスケット) において 100 rpm でエタノールを含まない 37° の人工胃液 900 ml 中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から 20% ポイントを超えて逸脱しない、30 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインビトロ溶出速度がもたらされるという条件を少なくとも満たすとき、その剤形は「アルコール抽出抵抗性」とみなされる。 10

【0047】

本発明の意味において、用語「人工胃液 (Simulated Gastric Fluid)」(SGF) は、酵素およびラウリル硫酸ナトリウムを含まない人工胃液に関する。用語「40% エタノールを含む人工胃液」は、40% エタノールを含み、酵素およびラウリル硫酸ナトリウムを含まない SGF に関する。

【0048】

本発明の意味において、それぞれの剤形を、コーヒーミル、例えば K r u p s (商標) C o f f e e M i l l 2 0 3 型中で 10 秒間粉碎した後、剤形の初期量の少なくとも約 85% がメッシュ # 30 により保持されるという条件を少なくとも満たすとき、その剤形は「粉碎抵抗性」とみなされる。 20

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図 1】下に記載の実施例 1 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 2】下に記載の実施例 2 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 3】下に記載の実施例 3 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 4】下に記載の実施例 4 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 5】下に記載の実施例 5 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 6】下に記載の実施例 6 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 7 a】第 1 の押出機通過 (通過 1) 後に試料が採取される、実施例 7 の溶出プロファイルを表すグラフである。 30

【図 7 b】第 2 の押出機通過 (通過 2) 後に試料が採取される、実施例 7 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 7 c】通過 1 と通過 2 を比較した、実施例 7 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 8 a】第 1 の押出機通過 (通過 1) 後に試料が採取される、実施例 8 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 8 b】第 2 の押出機通過 (通過 2) 後に試料が採取される、実施例 8 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 8 c】通過 1 と通過 2 を比較した、実施例 8 の溶出プロファイルを表すグラフである。 40

【図 9 a】実施例 9、約 1 mm 径の溶融押出多粒子剤 (MEM) の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 9 b】実施例 9、様々なペレットサイズを有する溶融押出多粒子剤 (MEM) (通過 2) の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 10】実施例 10 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 11】実施例 11 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 12】実施例 12 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 13】実施例 13 の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図 14】実施例 14 の溶出プロファイルを表すグラフである。 50

【図15a】実施例15、溶融押出中、異なる時間に試料採取された約1.3mm径のペレットサイズを有する溶融押出多粒子剤(MEM)の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図15b】実施例15、様々なペレットサイズを有する溶融押出多粒子剤(MEM)の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図16】実施例16の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図17】実施例17の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図18】実施例18の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図19a】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図19b】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図20a】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図20b】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図21a】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図21b】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図22】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図23】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図24】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図25】実施例19から41の溶出プロファイルを表すグラフである。

【図26a】粉碎する前後の実施例16の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図26b】粉碎する前後の実施例16の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図26c】粉碎する前後の実施例16の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図26d】粉碎する前後の実施例16の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図26e】粉碎する前後の実施例16の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図26f】粉碎する前後の実施例16の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図27a】粉碎する前後の実施例17の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図27b】粉碎する前後の実施例17の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図27c】粉碎する前後の実施例17の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図27d】粉碎する前後の実施例17の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図27e】粉碎する前後の実施例17の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図28a】粉碎する前後の実施例18の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図28b】粉碎する前後の実施例18の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【図28c】粉碎する前後の実施例18の溶融押出多粒子剤(MEM)の代表的な画像である。

【発明を実施するための形態】

【0050】

製剤

本発明の特定の実施形態によれば、徐放性マトリックス製剤は、

10

20

30

40

50

(1) 少なくとも 1 つのポリ( - カプロラクトン)と、  
 (2) 少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、  
 (3) 少なくとも 1 つの活性剤と  
 を少なくとも含む。

【0051】

本発明の特定の実施形態によれば、徐放性マトリックス製剤は、約 10,000 から約 200,000、または約 30,000 から約 200,000、または約 40,000 から約 200,000、または約 43,000 から約 200,000、または約 45,000 から約 200,000、または約 60,000 から約 200,000、または約 70,000 から約 200,000、または約 75,000 超から約 200,000、または約 80,000 から約 200,000、または約 85,000 から約 200,000、または約 90,000 から約 200,000、または約 100,000 から約 200,000、または約 105,000 から約 200,000、または約 110,000 から約 200,000、または約 120,000 から約 200,000、または約 130,000 から約 200,000、または約 140,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ( - カプロラクトン)を含む。 10

【0052】

本発明の特定の実施形態によれば、徐放性マトリックス製剤において、ポリ( - カプロラクトン)の総含有量は、徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 40 重量%、または約 40 重量% から約 85 重量%、または約 40 重量% から約 80 重量%、または約 40 重量% から約 75 重量%、または約 45 重量% から約 75 重量%、または約 50 重量% から約 75 重量%、または約 55 重量% から約 75 重量%、または約 60 重量% から約 75 重量%、または約 65 重量% から約 75 重量% である。本発明の特定の実施形態によれば、ポリ( - カプロラクトン)の総含有量は、徐放性マトリックス製剤の 50 重量% 未満である。 20

【0053】

本発明の特定の実施形態によれば、徐放性マトリックス製剤において、段落 [0051] に記載のポリ( - カプロラクトン)の総含有量は、徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 40 重量%、または約 40 重量% から約 85 重量%、または約 40 重量% から約 80 重量%、または約 40 重量% から約 75 重量%、または約 45 重量% から約 75 重量%、または約 50 重量% から約 75 重量%、または約 55 重量% から約 75 重量%、または約 60 重量% から約 75 重量%、または約 65 重量% から約 75 重量% である。本発明の特定の実施形態によれば、段落 [0051] に記載のポリ( - カプロラクトン)の総含有量は、徐放性マトリックス製剤の 50 重量% 未満である。 30

【0054】

本発明の特定の実施形態によれば、徐放性マトリックス製剤は、約 10,000 から 1,000,000 未満、または約 40,000 から 1,000,000 未満、または約 50,000 から 1,000,000 未満、または約 500,000 から約 950,000、または約 600,000 から約 950,000、または約 700,000 から約 950,000、または約 50,000 から約 950,000、または約 50,000 から約 400,000、または約 50,000 から約 300,000、または約 50,000 から約 200,000 の概算重量平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドを含む。 40

【0055】

ポリ( - カプロラクトン)が 43,000 超または 80,000 超の概算数平均分子量を有する、特定の実施形態によれば、製剤は、約 1,000,000 から 10,000,000 の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドを含む。

【0056】

本発明の特定の実施形態によれば、徐放性マトリックス製剤において、ポリエチレンオキシドの総含有量は、徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 10 重量%、または少なく 50

とも約 13 重量%、または少なくとも約 15 重量%、または少なくとも約 20 重量%、または少なくとも約 25 重量%、または少なくとも約 30 重量%、または約 10 重量% から約 40 重量%、または約 13 重量% から約 40 重量%、または約 15 重量% から約 40 重量%、または約 20 重量% から約 40 重量%、または約 25 重量% から約 40 重量%、または約 30 重量% から約 40 重量%、または約 15 重量% から約 35 重量% である。

#### 【0057】

本発明の特定の実施形態によれば、活性剤は、徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 10 重量%、または徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 12.5 重量%、もしくは少なくとも約 15 重量%、もしくは約 10 重量% から約 30 重量%、もしくは約 10 重量% から約 25 重量%、もしくは約 12.5 重量% から約 25 重量% の量で存在する。 10

#### 【0058】

##### さらなる遅延剤

本発明の特定の実施形態によれば、さらなる遅延剤が、好ましくは約 0.1 重量% から約 10 重量% の量で、徐放性マトリックス製剤中に存在する。

#### 【0059】

ポリ( - カプロラクトン) およびポリエチレンオキシドに加えて、本発明において有用なさらなる遅延剤には、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、脂肪酸のポリエチレングリコールエステル、鉛油および植物油、およびワックスなど、長鎖(C<sub>8</sub> ~ C<sub>50</sub>) 置換または非置換炭化水素が含まれるが、これらに限定されない。特定の好ましい実施形態によれば、ベヘン酸グリセリルが使用される。 20

#### 【0060】

本発明によれば、さらなる遅延剤が、徐放性マトリックス製剤の約 2 重量% から約 7 重量%、または約 3 重量% から約 6 重量%、または約 4 重量% から約 6 重量% の量で、徐放性マトリックス製剤中に存在してもよい。

#### 【0061】

##### 剤形

本発明によれば、徐放性固形医薬剤形の徐放性マトリックス製剤は、単一の錠剤の形態であるか、多粒子剤の形態であるか、坐剤の形態である。多粒子剤の直径は、好ましくは、約 0.1 mm から約 5 mm、または約 0.1 mm から約 2 mm、または約 0.5 mm から約 2 mm の範囲である。多粒子剤は、約 2 mm から約 5 mm の範囲であってもよく、当技術分野においてミニ錠(minitab)として知られる剤形を含む。本発明の特定の実施形態によれば、多粒子剤はカプセル内に収められるか、胃液と接触した際に多粒子剤に崩壊する錠剤へと形成される。本発明によれば、溶出の対象となる徐放性マトリックス製剤、例えば多粒子剤または錠剤の最終サイズを変更することによって、全体的な放出速度を調整することができる。 30

#### 【0062】

本発明によれば、徐放性固形医薬剤形は、好ましくは経口剤形である。本発明の特定のその他の実施形態によれば、徐放性固形医薬剤形は、坐剤である。

#### 【0063】

##### 活性剤

本発明により使用される活性剤は、当業者に知られる任意の活性剤であり得る。特に、活性剤は、例えば N - { 1 - [ 2 - ( 4 - エチル - 5 - オキソ - 2 - テトラゾリン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - メトキシメチル - 4 - ピペリジル } プロピオニアニリド (アルフェントアニル)、5,5-ジアリルバルビツル酸 (アロバルビタール)、アリルプロジン、アルファプロジン、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]-ベンゾジアゼピン (アルプラゾラム)、2-ジエチルアミノプロピオフェノン (アンフェプラモン)、(+ - ) - - メチル - フェネチルアミン (アンフェタミン)、2- - メチルフェネチルアミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル (アンフェタミニル)、5-エチル-5-イソペンチルバルビツル酸 (アモバルビタール)、アニレリジン、アポコデイン、5,5-ジエチルバルビツル酸 (バルビタール)、 40

ベンジルモルヒネ、ベジトルアミド、7 - ブロモ - 5 - ( 2 - ピリジル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ブロマゼパム ) 、2 - ブロモ - 4 - ( 2 - クロロフェニル ) - 9 - メチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ - [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン ( ブロチゾラム ) 、17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 7 [ ( S ) - 1 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 2 - トリメチル - プロピル ] - 6 - メトキシ - 6 , 14 - endo - エタノモルヒナン - 3 - オール ( ブプレノルフイン ) 、5 - ブチル - 5 - エチルバルビツル酸 ( ブトバルビタール ) 、ブトルファノール - ( 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ) - ジメチルカルバメート ( カマゼパム ) 、( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノール ( カチン / D - ノルプソイドエフエドリン ) 、7 - クロロ - N - メチル - 5 - フェニル - 3 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - イルアミン - 4 - オキシド ( クロロジアゼポキシド ) 、7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 , 4 ( 3 H , 5 H ) - ジオン ( クロバザム ) 、5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 7 - ニトロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( クロナゼパム ) 、クロニタゼン、7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボン酸 ( クロラゼペート ) 、5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 7 - エチル - 1 - メチル - 1 H - チエノ [ 2 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( クロチアゼパム ) 、10 - クロロ - 11 b - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 7 , 11 b - テトラヒドロオキサゾロ [ 3 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン - 6 ( 5 H ) - オン ( クロキサゾラム ) 、( - ) - メチル - [ 3 - ベンゾイルオキシ - 2 ( 1 ( H , 5 H ) - トロパンカルボキシレート ] ( コカイン ) 、4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 7 - モルヒネン - 6 - オール ( コデイン ) 、5 - ( 1 - シクロヘキセニル ) - 5 - エチルバルビツル酸 ( シクロバルビタール ) 、シクロルファン、シプレノルフイン、7 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( デロラゼパム ) 、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、( + ) - ( 1 - ベンジル - 3 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 1 - フェニルプロピル ) プロピオネート ( デキストロプロポキシフェン ) 、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、7 - クロロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ジアゼパム ) 、4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - モルヒナノール ( ジヒドロコデイン ) 、4 , 5 - エポキシ - 17 - メチル - 3 , 6 - モルヒナンジオール ( ジヒドロモルヒネ ) 、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、( 6 a R , 10 a R ) - 6 , 6 , 9 - トリメチル - 3 - ペンチル - 6 a , 7 , 8 , 10 a - テトラヒドロ - 6 H - ベンゾ [ c ] クロメン - 1 - オール ( ドロナビノール ) 、エプタゾシン、8 - クロロ - 6 - フェニル - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン ( エスタゾラム ) 、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチル [ 7 - クロロ - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキシレート ] ( エチルロフラゼペート ) 、4 , 5 - エポキシ - 3 - エトキシ - 17 - メチル - 7 - モルヒネン - 6 - オール ( エチルモルヒネ ) 、エトニタゼン、4 , 5 - エポキシ - 7 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルブチル ) - 6 - メトキシ - 17 - メチル - 6 , 14 - endo - エテノ - モルヒナン - 3 - オール ( エトルフィン ) 、N - エチル - 3 - フェニル - 8 , 9 , 10 - トリノルボルナン - 2 - イルアミン ( フェンカンファミン ) 、7 - [ 2 - ( 1 - メチル - フェネチルアミノ ) エチル ] - テオフィリン ( フェネチリン ) 、3 - ( - メチルフェネチルアミノ ) プロピオニトリル ( フェンプロポレックス ) 、N - ( 1 - フェネチル - 4 - ピペリジル ) プロピオンアニリド ( フェンタニル ) 、7 - クロロ - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( フルジアゼパム ) 、5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - メチル - 7 - ニトロ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( フルニトラゼパム ) 、7 - クロロ - 1 - ( 2 - ジエチルアミノエチル ) - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - 1 , 10

20

20

30

40

50

4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( フルラゼパム ) 、 7 - クロロ - 5 - フェニル - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ハラゼパム ) 、 10 - プロモ - 11 b - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 , 7 , 11 b - テトラヒドロ [ 1 , 3 ] オキサゾリル [ 3 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン - 6 ( 5 H ) - オン ( ハロキサゾラム ) 、 ヘロイン、 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - モルヒナノン ( ヒドロコドン ) 、 4 , 5 - エポキシ - 3 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 6 - モルヒナノン ( ヒドロモルフォン ) 、 ヒドロキシペチジン、 イソメタドン、 ヒドロキシメチルモルヒナン、 11 - クロロ - 8 , 12 b - ジヒドロ - 2 , 8 - ジメチル - 12 b - フェニル - 4 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン - 4 , 7 ( 6 H ) - ジオン ( ケタゾラム ) 、 1 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - メチル - 4 - ピペリジル ] - 1 - プロパノン ( ケトベミドン ) 、 ( 3 S , 6 S ) - 6 - ジメチルアミノ - 4 , 4 - ジフェニルヘプタン - 3 - イルアセテート ( レブアセチルメタドール ( L A A M ) ) 、 ( - ) - 6 - ジメチル - アミノ - 4 , 4 - ジフェノール - 3 - ヘプタノン ( レボメタドン ) 、 ( - ) - 17 - メチル - 3 - モルヒナノール ( レボルファノール ) 、 レボフェナシルモルファン、 ロフェントアニル、 6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニルメチレン ) - 8 - ニトロ - 2 H - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] [ 1 , 4 ] - ベンゾジアゼピン - 1 ( 4 H ) - オン ( ロプラゾラム ) 、 7 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ロラゼパム ) 、 7 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ロルメタゼパム ) 、 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [ 2 , 1 - a ] イソインドール - 5 - オール ( マジンドール ) 、 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン ( メダゼパム ) 、 N - ( 3 - クロロプロピル ) - - メチルフェネチルアミン ( メフェノレックス ) 、 メペリジン、 2 - メチル - 2 - プロピルトリメチレンジカルバメート ( メプロバメート ) 、 メブタジノール、 メタゾシン、 メチルモルヒネ、 N , - ジメチルフェネチルアミン ( メタンフェタミン ) 、 ( O ) - 6 - ジメチルアミノ - 4 , 4 - ジフェニル - 3 - ヘプタノン ( メタドン ) 、 2 - メチル - 3 - o - トリル - 4 ( 3 H ) - キナゾリノン ( メタクアロン ) 、 メチル [ 2 - フェニル - 2 - ( 2 - ピペリジル ) アセテート ] ( メチルフェニデート ) 、 5 - エチル - 1 - メチル - 5 - フェニルバルビツル酸 ( メチルフェノバルビタール ) 、 3 , 3 - ジエチル - 5 - メチル - 2 , 4 - ピペリジンジオン ( メチブリロン ) 、 メトポン、 8 - クロロ - 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - メチル - 4 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン ( ミダゾラム ) 、 2 - ( ベンズヒドリルスルフィニル ) - アセトアミド ( モダフィニル ) 、 4 , 5 - エポキシ - 17 - メチル - 7 - モルヒネン - 3 , 6 - ジオール ( モルヒネ ) 、 ミロフィン、 ( + - ) - trans - 3 - ( 1 , 1 - ジメチルヘプチル ) - 7 , 8 , 10 , 10 - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ジベンゾ [ b , d ] ピラン - 9 ( 6 H ) - オン ( ナビロン ) 、 ナルブフィン、 ナロルフィン、 ナルセイン、 ニコモルヒネ、 1 - メチル - 7 - ニトロ - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ニメタゼパム ) 、 7 - ニトロ - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ニトラゼパム ) 、 7 - クロロ - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( ノルダゼパム ) 、 ノルレボルファノール、 6 - ジメチルアミノ - 4 , 4 - ジフェニル - 3 - ヘキサノン ( ノルメタドン ) 、 ノルモルヒネ、 ノルピパノン、 種ケシ ( Papaver somniferum ) に属する植物の滲出物 ( アヘン ) 、 7 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 ( 3 H ) - オン ( オキサゼパム ) 、 ( cis - trans ) - 10 - クロロ - 2 , 3 , 7 , 11 b - テトラヒドロ - 2 - メチル - 11 b - フェニルオキサゾロ [ 3 , 2 - d ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン - 6 - ( 5 H ) - オン ( オキサゾラム ) 、 4 , 5 - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - モルヒナノン ( オキシコドン ) 、 オキシモルフォン、 種ケシ ( 亜種セティゲルム ( setigerum ) を含む ) に属する植物および植物 50

の部分、パパベレツム、2 - イミノ - 5 - フェニル - 4 - オキサゾリジノン (ペルノリン)、1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 6 , 1 1 - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 2 - プテニル) - 2 , 6 - メタノ - 3 - ベンゾアゾシン - 8 - オール (ペントバルビタール)、エチル - (1 - メチル - 4 - フェニル - 4 - ピペリジンカルボキシレート) (ペチジン)、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ホルコジン、3 - メチル - 2 - フェニルモルホリン (フェンメトラジン)、5 - エチル - 5 - フェニルバルビツル酸 (フェノバルビタール)、, - ジメチルフェネチルアミン (フェンテルミン)、7 - クロロ - 5 - フェニル - 1 - (2 - プロピニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3 H) - オン (ピナゼパム)、, - (2 - ピペリジル) ベンズヒドリルアルコール (ピプラドロール)、1 ' - (3 - シアノ - 3 , 3 - ジフェニルプロピル) [1 , 4 ' - ピピペリジン] - 4 ' - カルボキサミド (ピリトルアミド)、7 - クロロ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3 H) - オン (プラゼパム)、プロファドール、プロヘブタジン、プロムドール、プロペリジン、プロポキシフェン、N - (1 - メチル - 2 - ピペリジノエチル) - N - (2 - ピリジル) プロピオニアミド、メチル {3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (N - フェニルプロパンアミド) ピペリジノ] プロパノエート} (レミフェントアニル)、5 - s e c - ブチル - 5 - エチルバルビツル酸 (セクブタバルビタール)、5 - アリル - 5 - (1 - メ

10

チルブチル) - バルビツル酸 (セコバルビタール)、N - {4 - メトキシメチル - 1 - [2 - (2 - チエニル) エチル] - 4 - ピペリジル} - プロピオニアニリド (スフェントアニル)、7 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - メチル - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3 H) - オン (テマゼパム)、7 - クロロ - 5 - (1 - シクロヘキセニル) - 1 - メチル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 (3 H) - オン (テトラゼパム)、エチル (2 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボキシレート) (チリジン (c i s および t r a n s ))、トラマドール、8 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - [1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [4 , 3 - a ] [1 , 4 ] ベンゾジアゼピン (トリアゾラム)、5 - (1 - メチルブチル) - 5 - ビニルバルビツル酸 (ビニルビタール)、(1 R \* , 2 R \*) - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル) - フェノール、(1 R , 2 R , 4 S) - 2 - (ジメチルアミノ) メチル - 4 - (p - フルオロ - ベンジルオキシ) - 1 - (m - メトキシフェニル) シクロヘキサノール、(1 R , 2 R) - 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキシル) フェノール、(1 S , 2 S) - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - エチル - 2 - メチル - プロピル) フェノール、(2 R , 3 R) - 1 - ジメチルアミノ - 3 (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - ペンタン - 3 - オール、(1 R S , 3 R S , 6 R S) - 6 - ジメチルアミノメチル - 1 - (3 - メトキシフェニル) - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオール、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) フェニル 2 - (4 - イソブトキシ - フェニル) - プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) フェニル 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノ - メチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - フェニル 2 - (4 - イソブチル - フェニル) - プロピオネート、3 - (2 - ジメチルアミノメチル - シクロヘキサ - 1 - エニル) - フェニル 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - プロピオネート、(R R - S S) - 2 - アセトキシ - 4 - トリフルオロメチル - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(R R - S S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - トリフルオロメチル - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(R R - S S) - 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノメチル - 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシル) - フェニルエステル、(R R - S S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 安息香酸 3 - (2 - ジメチルアミノ - メチル - 1 - ヒドロキシ - シ

20

30

40

50

クロヘキシル) - フェニルエステル、(RR-SS)-2-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸3-(2-ジメチルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシル) - フェニルエステル、(RR-SS)-2-ヒドロキシ-5-ニトロ-安息香酸3-(2-ジメチルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシル) - フェニルエステル、(RR-SS)-21,4'-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-ビフェニル-4-カルボン酸3-(2-ジメチルアミノメチル-1-ヒドロキシ-シクロヘキシル) - フェニルエステルからなる群から選択されるオピオイド、精神安定剤およびその他の麻薬など、乱用の対象となる物質、ならびに対応する立体異性体化合物、各々の場合の対応するその誘導体、特にエステルまたはエーテル、ならびに各々の場合のその生理学的に許容される化合物、特にその塩および溶媒和物である。

10

## 【0064】

特定の好ましい実施形態によれば、活性剤はオピオイド、特にオピオイド鎮痛薬である。

## 【0065】

本発明において有用なオピオイド鎮痛薬には、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、ベンジルモルフィン、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、デソモルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルフィン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、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、エチルモルフィン、エトニタゼン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、フェンタニルおよび誘導体、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、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、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン(nalbuphene)、ノルモルフィン、ノルピバノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム(papaveretum)、ペントゾシン、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、その薬学的に許容される塩、水和物および溶媒和物、ならびに前記のいずれかの混合物が含まれるが、これらに限定されない。好ましいオピオイド鎮痛薬には、コデイン、モルフィン、オキシコドン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、その薬学的に許容される塩、水和物および溶媒和物、ならびに前記のいずれかの混合物が含まれる。

20

## 【0066】

特定の実施形態において、オピオイド鎮痛薬は、オキシコドン、ヒドロモルフォンもしくはオキシモルフォン、またはその薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩などである。剤形は、約5mgから約500mgのオキシコドン塩酸塩、または約1mgから約100mgのヒドロモルフォン塩酸塩、または約5mgから約500mgのオキシモルフォン塩酸塩を含み得る。遊離塩基、またはその他の塩、溶媒和物もしくは水和物が使用される場合、等モル量を使用することができる。

30

## 【0067】

剤形は、例えば、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mgまたは160mgのオキシコドン塩酸塩、あるいは等モル量のその他の任意の薬学的に許容される塩、誘導体もしくは水和物および溶媒和物を含むがこれらに限定されない形態、または遊離塩基を含み得る。

40

## 【0068】

剤形は、例えば、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mg

50

または 160 mg のオキシモルフォン塩酸塩、あるいは等モル量のその他の任意の薬学的に許容される塩、誘導体もしくは水和物および溶媒和物を含むがこれらに限定されない形態、または遊離塩基を含み得る。

【0069】

剤形は、例えば、2 mg、4 mg、5 mg、8 mg、12 mg、15 mg、16 mg、24 mg、25 mg、32 mg、48 mg、50 mg、64 mg または 75 mg のヒドロモルフォン塩酸塩、あるいは等モル量のその他の任意の薬学的に許容される塩、誘導体もしくは水和物および溶媒和物を含むがこれらに限定されない形態、または遊離塩基を含み得る。

【0070】

本明細書において開示される本発明は、任意のその薬学的に許容される塩におけるオピオイド鎮痛薬の使用を包含することが明確に意図される。薬学的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩；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のスルホン酸塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩 (asparagine)、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩、およびナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；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の有機アミン塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0071】

本明細書において開示される本発明は、好ましくは約 5 mg から約 500 mg のオキシコドン塩酸塩の量で存在する、より好ましくは 5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、80 mg、90 mg、100 mg、120 mg もしくは 160 mg のオキシコドン塩酸塩の量で、または徐放性マトリックス製剤の 15 重量% 超の量で存在し、好ましくは約 25 ppm 未満、好ましくは約 15 ppm 未満、約 10 ppm 未満、約 5 ppm 未満、または約 1 ppm 未満の 14-ヒドロキシコデイノンレベルを有する、オキシコドン塩酸塩の使用を包含することが明確に意図される。

【0072】

これらの全てが参考により本明細書に組み込まれる、以下の特許文献、PCT公開特許出願 WO 2005/097801 A1、米国特許第 7,129,248 B2 号および米国公開特許出願 2006/0173029 A1 は、約 25 ppm 未満、好ましくは約 15 ppm 未満、約 10 ppm 未満、約 5 ppm 未満、より好ましくは約 2 ppm 未満、約 1 ppm 未満、約 0.5 ppm 未満または約 0.25 ppm の 14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドン塩酸塩の調製プロセスを記載する。

【0073】

本明細書において開示される本発明は、好ましくは約 1 mg から約 500 mg のオキシモルフォン塩酸塩の量で存在する、より好ましくは 5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、80 mg、90 mg、100 mg、120 mg または 160 mg のオキシモルフォン塩酸塩の量で存在する、オキシモルフォン塩酸塩の使用を包含することが明確に意図される。

【0074】

本明細書において開示される本発明は、好ましくは約 1 mg から約 100 mg のヒドロモルフォン塩酸塩の量で存在する、より好ましくは 2 mg、4 mg、5 mg、8 mg、12 mg、15 mg、16 mg、24 mg、25 mg、32 mg、48 mg、50 mg、64 mg または 75 mg のヒドロモルフォン塩酸塩の量で存在する、ヒドロモルフォン塩酸塩の使用を包含することが明確に意図される。

【0075】

単独でまたはオピオイド作動薬との組合せで、本発明において有用なオピオイド拮抗薬

10

20

30

40

50

には、ナロキソン、ナルトレキソンおよびナルメフェン、その薬学的に許容される塩、水和物および溶媒和物、ならびに前述のもののいずれかの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0076】

特定の実施形態によれば、ナルトレキソン塩酸塩が、約1mgから約100mgのナルトレキソン塩酸塩の量で存在し得、より好ましくは2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mgもしくは60mgのナルトレキソン塩酸塩の量で、または徐放性マトリックス製剤の少なくとも約10重量%の量で存在し得る。

【0077】

特定の実施形態によれば、オピオイド拮抗薬が、オピオイド作動薬との組合せにおいて有用であり、例えば、オキシコドンHC1とナロキソンHC1の重量比約2:1における組合せが使用される。各単位用量におけるミリグラム単位のオキシコドンHC1:ナロキソンHC1の実際の重量の例は、5:2.5、10:5、20:10、30:15、40:20、60:30、80:40、100:50、120:60、および160:80である。

【0078】

特定のその他の実施形態において、オピオイドとの組合せでまたはオピオイドの代わりに、さらなる治療活性剤を本発明により使用することができる。そのような治療活性剤の例としては、抗ヒスタミン薬（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およびデキスクロルフェニラミンマレイン酸塩）、非ステロイド性抗炎症剤（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、スリングダク、Cox-2阻害薬）ならびにアセトアミノフェン、制吐薬（例えば、メトクロラミド、メチルナルトレキソン）、抗てんかん薬（例えば、フェニトイン、メプロブメート（meprobamate）およびニトラゼパム）、血管拡張薬（例えば、ニフェジピン、パパベリン、ジルチアゼムおよびニカルジピン）、鎮咳剤および去痰薬（例えば、コデインリン酸塩）、抗喘息薬（例えば、テオフィリン）、制酸薬、鎮痙薬（例えば、アトロピン、スコボラミン）、抗糖尿病薬（例えば、インスリン）、利尿薬（例えば、エタクリン酸、ベンドロフルチアジド（bendrofluthiazide）、抗低血圧薬（例えば、プロプラノロール、クロニジン）、抗高血圧薬（例えば、クロニジン、メチルドバ）、気管支拡張薬（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）、痔治療薬、催眠薬、向精神薬、止痢薬、粘液溶解薬、鎮静薬、充血除去薬（例えば、プソイドエフェドリン）、緩下剤、ビタミン、興奮薬（フェニルプロパノールアミンなどの食欲抑制薬を含む）ならびにカンナビノイドが挙げられ、全てのその薬学的に許容される塩、水和物、および溶媒和物が含まれる。

【0079】

特定の実施形態において、本発明は、オピオイド鎮痛薬と組み合わせたまたはオピオイド鎮痛薬の代わりの、活性剤としてのCox-2阻害薬の使用、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第10/056,347号および同第11/825,938号に開示されるようなメロキシカム（4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキシド）；参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第10/056,348号に開示されるようなナブメトン（4-(6-メトキシ-2-ナフチル)-2-ブタノン）；参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第11/698,394号に開示されるようなセレコキシブ（4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド）；参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第10/057,630号に開示されるようなニメスリド（N-(4-ニトロ-2-フェノキシフェニル)メタンスルホンアミド）、ならびに参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第10/057,632号に開示されるようなN-[3-(ホルミルアミノ)-4-オキソ-6-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-

10

20

30

30

40

50

7 - イル] メタンスルホンアミド (T - 614) などの Cox - 2 阻害薬の使用に関する。

【0080】

本発明はまた、ベンゾジアゼピン、バルビツル酸塩、またはアンフェタミンなどの興奮薬などの活性剤を利用する剤形にも関する。これらは、単独の活性剤として製剤化されてもよく、またはそれらのそれぞれの拮抗薬と組み合わされてもよい。

【0081】

製造方法

本発明によれば、剤形は熱処理される。本発明による熱処理は、上に定義される高温の適用を含むステップを含む。

10

【0082】

特定の実施形態によれば、剤形は高温を適用せずに成形され、次に高温で硬化される。そのような特定の実施形態では、徐放性マトリックス製剤は直接圧縮により成形され得る。剤形はまた溶融成形されてもよい。溶融成形された剤形には、徐放性マトリックス製剤が溶融押出法により、またはキャスティング法により、または射出成形法により、または高温を同時に適用する直接圧縮により成形される剤形が含まれる。

【0083】

一態様によれば、本発明は、上に詳細に記載されたような本発明による徐放性固体医薬剤形を調製する方法であって、

1. 少なくとも 1 つのポリ (- カプロラクトン)、少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、少なくとも 1 つの活性剤、および任意選択で 1 種または複数のその他の成分を組み合わせて配合物を形成するステップ、

20

2. ステップ 1 からの配合物を単軸容積測定ディスペンサーに供給するステップ、

3. ディスペンサーから二軸押出機に配合物を計量して供給し、配合物を高温でストラ

ンドに加工するステップ、

4. ステップ 3 からのストランドを押出機から引き出し、ストランドを冷却するステッ

プ、

5. ステップ 4 からの冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ、またはステップ 4 からの冷却したストランドをブレードにより錠剤スライスに切断することによってスライスを提供するステップ、

30

および任意選択で

6. 二軸押出機にステップ 5 からのペレットを計量して供給し、ペレットを高温でスト

ランドに加工するステップ、

7. ストランドを引き出し冷却するステップ、

8. 冷却したストランドをペレットに切断することによりペレット化するステップ

を含む方法に関する。

【0084】

本発明の特定の好ましい態様によれば、フレークまたは粉碎材料の形態のポリ (- カプロラクトン) 840  $\mu\text{m}$  が、ステップ 1 において使用される。

【0085】

さらなる態様によれば、本発明は、上に詳細に記載されたような本発明による徐放性固体医薬剤形を調製する方法であって、

1. 少なくとも 1 つのポリ (- カプロラクトン) を除いて、少なくとも 1 つのポリエチレンオキシド、少なくとも 1 つの活性剤および任意選択でその他の成分を配合し、第 1 の組成物を形成するステップ；

2. ステップ 1 の第 1 の組成物を、第 1 の単軸アセンブリが取り付けられた第 1 の容積測定ディスペンサーの第 1 のホッパに供給するステップ；

3. ポリ (- カプロラクトン) を第 2 の組成物として、第 1 の軸アセンブリよりも大きい第 2 の軸アセンブリが取り付けられた第 2 の容積測定ディスペンサーの第 2 のホッパに供給するステップ；

40

50

4. 2つのディスペンサーの供給速度を、第1および第2の組成物の相対的比率により較正して、例えば25g/分の総供給速度を得るステップ；

5. 二軸押出機に第1および第2の組成物を計量して供給し、得られた押出物を高温でストランドに加工するステップ；

6. ステップ5からのストランドを引き出し、冷却するステップ；および

7. ステップ6からの冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ

を含む方法に関する。

【0086】

放出特性

本発明によれば、剤形は、U.S.P.バスケット法により100r.p.mで37の人工胃液900ml中で測定されたとき、約12.5%から約55%（重量%）の活性剤が60分後に放出され、約25%から約65%（重量%）の活性剤が120分後に放出され、約45%から約85%（重量%）の活性剤が240分後に放出され、約55%から約95%（重量%）の活性剤が360分後に放出される、インビトロにおける活性剤の放出速度をもたらす。

【0087】

本発明によれば、剤形は、U.S.P.バスケット法により100r.p.mで37の人工胃液900ml中で測定されたとき、約10%から約30%（重量%）の活性剤が30分後に放出され、約20%から約50%（重量%）の活性剤が60分後に放出され、約30%から約65%（重量%）の活性剤が120分後に放出され、約45%から約85%（重量%）の活性剤が240分後に放出され、約60%から約95%（重量%）の活性剤が360分後に放出される、活性剤のインビトロ溶出速度をもたらす。

【0088】

アルコール抵抗特性

本発明によれば、剤形は、U.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mで40%エタノールを含む37の人工胃液（SGF）900ml中で測定されたとき、U.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mでエタノールを含まない37の人工胃液（SGF）900ml中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から20%ポイントを超えて逸脱しない、好ましくはU.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mでエタノールを含まない37の人工胃液（SGF）900ml中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から15%ポイント、または10%ポイント、または5%ポイントを超えて逸脱しない、30分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインビトロ溶出速度をもたらす。

【0089】

本発明によれば、剤形は、U.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mで40%エタノールを含む37の人工胃液（SGF）900ml中で測定されたとき、U.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mでエタノールを含まない37の人工胃液（SGF）900ml中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から20%ポイントを超えて逸脱しない、好ましくはU.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mでエタノールを含まない37の人工胃液（SGF）900ml中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から15%ポイント、または10%ポイント、または5%ポイントを超えて逸脱しない、60分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインビトロ溶出速度をもたらす。

【0090】

本発明によれば、剤形は、U.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mで40%エタノールを含む37の人工胃液（SGF）900ml中で測定されたとき、U.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mでエタノールを含まない37の人工胃液（SGF）900ml中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から20%ポイントを超えて逸脱しない、好ましくはU.S.P.装置1（バスケット）において100r.p.mでエタノ

10

20

30

40

50

ールを含まない 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から 15 % ポイント、または 10 % ポイント、または 5 % ポイントを超えて逸脱しない、120 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインビトロ溶出速度をもたらす。

【0091】

本発明によれば、剤形は、USP 装置 1 (バスケット) において 100 rpm で 40 % エタノールを含む 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定されたとき、USP 装置 1 (バスケット) において 100 rpm でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から 20 % ポイントを超えて逸脱しない、好ましくは USP 装置 1 (バスケット) において 100 rpm でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から 15 % ポイント、または 10 % ポイント、または 5 % ポイントを超えて逸脱しない、240 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインビトロ溶出速度をもたらす。

【0092】

本発明によれば、剤形は、USP 装置 1 (バスケット) において 100 rpm で 40 % エタノールを含む 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定されたとき、USP 装置 1 (バスケット) において 100 rpm でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から 20 % ポイントを超えて逸脱しない、好ましくは USP 装置 1 (バスケット) において 100 rpm でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (SGF) 900 ml 中で測定された、対応するインビトロ溶出速度から 15 % ポイント、または 10 % ポイント、または 5 % ポイントを超えて逸脱しない、360 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインビトロ溶出速度をもたらす。

【0093】

粉碎特性

粉碎に対する抵抗性が、以下の手順によって測定される：

1. 一用量に等しい錠剤または溶融押出多粒子剤 (MEM) を、Krupps (商標) ミル (例えば、Krupps (商標) Coffee Mill 203型) のステンレス鋼製粉碎室に加えた。

2. ストップウォッチを使用して経過時間を監視しながら、材料を 10 秒間隔で、合計 60 秒間まで粉碎した。

3. 粉碎の各回後に、メッシュ #30 (600  $\mu\text{m}$ ) により保持された材料、およびそれを通過した材料を計量し、重量を記録した。材料を、粉碎の次の回のためにミルに戻した。メッシュ保持材料およびメッシュ通過材料は、立体顕微鏡を使用して、視覚的にも評価された。

【0094】

本発明によれば、剤形は、コーヒーミル中で 10 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 85 %、好ましくは少なくとも約 90 %、または少なくとも約 95 % のメッシュ #30 により保持される材料の量をもたらすことによりさらに特徴付けられる。

【0095】

本発明によれば、剤形は、コーヒーミル中で 20 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 75 %、好ましくは少なくとも約 80 %、または少なくとも約 85 %、または少なくとも約 90 % のメッシュ #30 により保持される材料の量をもたらすことによりさらに特徴付けられる。

【0096】

本発明によれば、剤形は、コーヒーミル中で 30 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 65 %、好ましくは少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %、または少なくとも約 85 % のメッシュ #30 により保持される材料の量をもたらすことによりさらに特徴付けられる。

10

20

30

40

50

## 【0097】

本発明によれば、剤形は、コーヒーミル中で40秒間の粉砕後に、剤形の初期量の少なくとも約60%、好ましくは剤形の初期量の少なくとも約65%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%のメッシュ#30により保持される材料の量をもたらすことによりさらに特徴付けられる。

## 【0098】

本発明によれば、剤形は、コーヒーミル中で50秒間の粉砕後に、剤形の初期量の少なくとも約55%、好ましくは少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%のメッシュ#30により保持される材料の量をもたらすことによりさらに特徴付けられる。

10

## 【0099】

本発明によれば、剤形は、コーヒーミル中で60秒間の粉砕後に、剤形の初期量の少なくとも約45%、好ましくは少なくとも約55%、または少なくとも約65%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%のメッシュ#30により保持される材料の量をもたらすことによりさらに特徴付けられる。

## 【0100】

## 治療方法

一態様によれば、本発明は、上に詳細に記載したような本発明による徐放性固体医薬剤形、特に徐放性固体経口医薬剤形を、疼痛の治療のためにそれを必要とする患者に投与する治療方法であって、剤形がオピオイド鎮痛薬を含む、方法に関する。

20

## 【0101】

治療することができる疼痛の例には、例えば、がん性疼痛、神経障害性疼痛、陣痛、心筋梗塞疼痛、脾臓痛、疝痛、術後疼痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、ならびに歯肉炎および歯周炎を含む歯周疾患に伴う疼痛、臓器移植拒絶反応；心臓、肺、肝臓、または腎臓の移植を含むが、これらに限定されない臓器移植の結果として生じる再酸素化傷害 (Gruppら、

「Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly (ADP-ribose) Synthetase in Isolated Working Hearts」、J. Mol. Cell Cardiol. 31:297-303 (1999) を参照されたい)；関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎、および骨吸収の増加に伴う骨疾患を含む関節の慢性炎症性疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、およびクロ

30

ーン病などの炎症性腸疾患；喘息、成人呼吸窮迫症候群、および慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺疾患；角膜ジストロフィー、トロコーマ、オンコセルカ症、ぶどう膜炎、交感性眼炎および眼内炎を含む目の炎症性疾患；歯肉炎および歯周炎を含む歯肉の慢性炎症性疾患；結核；ハンセン病；尿毒症合併症、糸球体腎炎およびネフローゼを含む腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬および湿疹を含む皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性脱髓疾患、多発性硬化症、AIDS関連神経変性およびアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびウイルス性または自己免疫性脳炎を含む中枢神経系の炎症性疾患；I型およびII型真性糖尿病を含む自己免疫疾患；糖尿病性白内障、緑内障、網膜症、腎症（微量アルブミン尿および進行性糖尿病性腎症など）、足の壊疽、アテローム性冠動脈疾患、末梢動脈疾患、非ケトン性高血糖性高

40

浸透圧性昏睡、足部潰瘍、関節障害、ならびに皮膚または粘膜合併症（感染症、脛斑点（shin spot）、カンジダ感染症もしくは糖尿病性リポイド類壊死症など）、免疫複合体性血管炎、ならびに全身性エリテマトーデス（SLE）を含むがこれらに限定されない糖尿病性合併症；心筋症、虚血性心疾患高コレステロール血症、およびアテローム性動脈硬化症などの心臓の炎症性疾患；ならびに子癇前症、慢性肝不全、脳および脊髄損傷、ならびにがんを含む相当な炎症性コンポーネントを有し得るその他様々な疾患を含むが、これらに限定されない炎症性疾患に伴う疼痛などの急性または慢性疼痛が含まれる。例えば、グラム陽性菌性もしくはグラム陰性菌性ショック、出血性もしくはアナフィラキシーショック、またはがん化学療法により炎症促進性サイトカインに応答して誘発されるショック、

例えば、炎症促進性サイトカインに関連するショックにより例示される、身体の全身性炎

50

症であり得る炎症性疾患に伴う疼痛。そのようなショックは、例えば、がんに対する治療薬として投与される化学療法剤により誘発され得る。神経損傷に伴う疼痛（すなわち、神経障害性疼痛）。慢性神経障害性疼痛は病因が不確かな外生の疾患状態である。慢性神経障害性疼痛では、疼痛は複数の機構により仲介され得る。この型の疼痛は一般に末梢または中枢神経組織への損傷から生じる。症候群は、脊髄損傷に伴う疼痛、多発性硬化症、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、幻肢痛、カウザルギー、および反射性交感神経性ジストロフィーおよび腰痛を含む。慢性神経障害性疼痛患者は、自発痛、持続性の焼けつくような表面痛および/または深部疼痛として表現され得る異常な疼痛感覚に苦しむという点で、慢性疼痛は急性疼痛とは異なる。該疼痛は、熱、冷、および機械的痛覚過敏症により、または熱、冷、もしくは機械的異痛症により誘起され得る。慢性神経障害性疼痛は、末梢感覚神経の損傷または感染により引き起こされ得る。それには、末梢神経損傷、ヘルペスウイルス感染症、真性糖尿病、カウザルギー、神経叢裂離、神経腫、四肢切断、および脈管炎由来の疼痛が含まれるが、これらに限定されない。神経障害性疼痛はまた、慢性アルコール依存症、ヒト免疫不全ウイルス感染症、甲状腺機能低下症、尿毒症、またはビタミン欠乏症からの神経損傷によっても引き起こされ得る。卒中（脊髄または脳）および脊髄損傷もまた、神経障害性疼痛を誘発し得る。がん関連神経障害性疼痛は、腫瘍成長による隣接する神経、脳、または脊髄の圧迫から生じる。加えて、化学療法および放射線療法を含めたがん治療法が、神経損傷を引き起こし得る。神経障害性疼痛は、例えば、糖尿病患者が苦しむ疼痛など、神経損傷により引き起こされる疼痛を含むが、これに限定されない。

## 【0102】

## 使用

一態様によれば、本発明は、徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドの使用であって、徐放性マトリックス製剤が活性剤およびポリ(-カプロラクトン)も含む、徐放性固体剤形にアルコール抽出に対する抵抗性を付与するための使用に関する。

## 【0103】

さらなる一態様によれば、本発明は、徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における約10,000から約200,000の概算数平均分子量を有するポリ(-カプロラクトン)の使用であって、徐放性マトリックス製剤が活性剤および約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドも含む、徐放性固体剤形に粉碎に対する抵抗性を付与するための使用に関する。

## (実施例)

## 【0104】

本発明は、添付の実施例を参照して、以下により詳細に記載される。しかしながら、以下の記述は単に例示であり、決して本発明の範囲の制限として解釈されるべきではないことが、理解されるべきである。

## 【0105】

## 一般的手順

## 溶出方法および器具類

装置 - U S P I型（バスケット）、100 rpm、37

媒体 - 人工胃液900ml、または40%エタノールを含む人工胃液900ml

内蔵の（in-residence）サンプリングプローブ、およびインライン25mmガラス纖維1 $\mu$ mフィルタ（Waters P/N WAT200818）もしくは10 $\mu$ mカニューレフィルタ（Hanson Research P/N 27-101-074）を備えた、または備えていない、自動溶出サンプリングデバイス

HPLCシステム - 2487 UV-VIS吸光度検出器または996フォトダイオードアレイ（PDA）検出器を備えたWaters Alliance 2690/2695

## HPLCシステム

超音波機器 - Bransonic 8510

10

20

30

40

50

H P L C バイアル - 1 2 × 3 2 m m ねじ口バイアルおよびねじキャップ  
移動相濾過システム -

H P L C 濾過アセンブリ、4 7 m m U l t r a - W a r e オールガラス、K i m b l e

ナイロン 6 6 膜フィルタ、4 5  $\mu$  m

H P L C カラムおよび条件 -

W a t e r s A t l a n t i s d C 1 8 ( 3 . 0 × 2 5 0 m m 、 5  $\mu$  m )

カラムヒータ - カラム温度 6 0 C

H P L C ポンプ - 流量 1 . 0 m l / 分

U V 検出器 - 波長 2 3 0 n m

自動注入装置 - 注入量 1 0  $\mu$  l

作業時間 - 1 0 分

定量パラメータ - ピーク面積

【 0 1 0 6 】

粉碎試験

機器

ミル - K r u p s ( 商標 ) C o f f e e M i l l 2 0 3 型、F 2 0 3 7 0 5 1 / 8 6 C - 3 1 0 8

天秤 - M e t t l e r T o l e d o

ストップウォッチ - E x t e c h I n s t r u m e n t s

光源 - S c h o t t E K E A C E 1 、シリアル番号 1 4 5 8 6 2 、

立体顕微鏡 - Z e i s s S t e m i ( 商標 ) S V 1 1 A p o 、 D i a g n o s t i c I n s t r u m e n t s I n c .

透過光ベース - T L B 6 0 0 0 シリーズ、モデル # T L B 6 . 1

カメラ - S p o t I n s i g h t F i r e w i r e 、 2 メガサンプル、シリアル # - 2 3 5 3 2 4 、モデル # 1 1 . 2 C o l o r M o s a i c ( 商標 ) 、 D i a g n o s t i c I n s t r u m e n t s I n c .

オペレーティングソフトウェア - S p o t A d v a n c e d 、バージョン 4 . 6 . 4 . 3 、 1 9 9 7 ~ 2 0 0 6 、 S p o t S o f t w a r e 、 D i a g n o s t i c I n s t r u m e n t s I n c

較正基準 - N I S T トレーサブル光倍率基準 ( T r a c e a b l e M a g n i f i c a t i o n S t a n d a r d s f o r L i g h t )

顕微鏡、参照 - D u k e S c i e n t i f i c 、スライド # 2 3 、ロット # 1 7 8 5 5 、 2 0 2 2  $\mu$  m  $\pm$  4 0  $\mu$  m

写真画像較正 - S M 1 . 0 S 1 . 0 x 、倍率 S 1 . 0 x 、 2 8 6 センサピクセル = 2 . 0 2 2 m m

【 0 1 0 7 】

写真撮影パラメータ

ランプ設定 - 9 0

倍率 - 1 . 0 x

ソフトウェア制御 - 自動

明視野透過光、輝度 - 1 . 0 、ゲイン制限 - 1 . 0 、自動輝度調整 - オン

後処理 - ニュートラル、ガンマ - 0 . 7 0

【 0 1 0 8 】

粉碎試験手順

1 . オキシコドンまたはナルトレキソンの一用量に等しいオキシコドン H C 1 またはナルトレキソン H C 1 溶融押出多粒子剤 ( M E M ) を計量し、K r u p s ( 商標 ) ミルのステンレス鋼製粉碎室に加えた。

2 . ストップウォッチを使用して経過時間を監視しながら、材料を 1 0 秒間隔で、合計 6 0 秒間まで粉碎した。

10

20

30

40

50

3. 粉碎の各回後に、メッシュ # 30 ( 600  $\mu\text{m}$  ) により保持された材料、およびそれを通過した材料を計量し、重量を記録した。材料を、粉碎の次の回のためにミルに戻した。

4. メッシュ保持および通過材料は、立体顕微鏡を使用して、視覚的にも評価された。

【 0 1 0 9 】

溶融押出製造機器

実施例 1 ~ 1 8 :

Micro - 27 GGC Extruder (共回転)

Neslab Chiller (温度設定 5 )

ダイプレート穴径 (mm) : 1.0 (8 穴ダイプレート)

10

AccuRate (商標) Volumetric Feeder

共回転軸アセンブリ

8 フィート Dornier Conveyor Belt (2100 シリーズ)

ExAir Air Knives

天秤

Randcastle Pelletizer

Laser Mike

【 0 1 1 0 】

実施例 1 9 ~ 4 1 :

OD / ID 比 1.18 / 1 を有する Nano - 16 25D Extruder

20

4 加熱ゾーン / バレル

軸径 - 16 mm

駆動電力 - 1.12 kW

共回転軸アセンブリ

12 フィート コンベヤベルト

ExAir Air Knives

天秤

Feeder Micro Plunger

軸基準

ダイロッド 1.5 mm

30

ノズル 2.0 mm

下流ペレタイザ

【 0 1 1 1 】

実施例 1 ~ 6

組成

実施例 1 ~ 6 についてのポリ( - カプロラクトン)溶融押出多粒子剤 (MEM) の組成を、下の表 I から III に要約する :

【 0 1 1 2 】

## 【表 1】

表 I

実施例番号	1			2		
	量			量		
成分(商品名)	(% w/w)	単位 (mg)	パッチ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	パッチ (g)
オキシコドン HCl*	20.0	40.0	100.0	20.0	40.0	100.0
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 98,000 (PC-12)	47.4	94.8	237.0	63.2	126.4	316.0
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	31.6	63.2	158.0	15.8	31.6	79.0
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1.0	2.0	5.0	1.0	2.0	5.0
ベヘン酸グリセリル(Compritol 888)	-	-	-	-	-	-
総計	100	200	500	100	200	500

\* 水または不純物について補正していない量。

## 【0 1 1 3】

## 【表 2】

表 II

実施例番号	3			4		
	量			量		
成分(商品名)	(% w/w)	単位 (mg)	パッチ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	パッチ (g)
オキシコドン HCl*	15.0	30.0	75.0	15.0	30.0	75.0
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 98,000 (PC-12)	67.2	134.4	336.0	50.4	100.8	252.0
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	16.8	33.6	84.0	33.6	67.2	168.0
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1.0	2.0	5.0	1.0	2.0	5.0
ベヘン酸グリセリル(Compritol 888)	-	-	-	-	-	-
総計	100	200	500	100	200	500

\* 水または不純物について補正していない量。

## 【0 1 1 4】

## 【表 3】

表 III

実施例番号	5			6		
	量			量		
成分(商品名)	(% w/w)	単位 (mg)	パッチ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	パッチ (g)
オキシコドン HCl*	20.0	40.0	100.0	20.0	40.0	75.0
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 98,000 (PC-12)	53.0	106.0	225.0	45.0	90.0	252.0
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	21.0	42.0	145.0	29.0	58.0	168.0
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1.0	2.0	5.0	1.0	2.0	5.0
ベヘン酸グリセリル(Compritol 888)	5.0	10.0	25.0	5.0	10.0	25.0
総計	100	200	500	100	200	500

\* 水または不純物について補正していない量。

10

20

30

40

50

## 【0115】

## 製造手順

1. 配合するステップ：オキシコドンH C 1、ポリ（ - カプロラクトン）（0.5から4 mmのフレークの形態で、製造業者から得た状態で、さらなる加工なしに使用される）、ポリエチレンオキシドおよび粉碎B H TをL D P E バッグ（12" × 20"）に充填し、30秒から1分の間、または視覚的に均質になるまで、周囲温度で配合した。

2. 押出機に供給するステップ：ステップ1で配合した材料を単軸容積測定ディスペンサー（A c c u R a t e（商標））に加え、その供給速度を $25 \pm 0.5$  g / 分に較正した。

3. 溶融押出するステップ：主ゲート付きアダプタおよび多穴コートハンガー型ダイを取り付けられた、10の加熱ゾーンを有する27 - M i c r o G G C二軸押出機に配合物を計量して供給し、ストランドに加工した。 10

4. 冷却するステップ：ステップ3からのストランドを、2つのエアナイフを取り付けられた8フィートコンベヤベルトに引き出し、周囲温度で冷却した。

5. ペレット化するステップ：ステップ4からの冷却したストランドを、寸法1 mm × 1 mm（ペレタイザ設定：ニップロール（H z）- 7.0；カッターロール（H z）- 13.4）のペレットに切断した。

6. スライスを提供するステップ：あるいは、ステップ4からの冷却したストランドを、ブレードにより手動で、直径10 mm、厚さ1~2 mmの錠剤スライスに切断した。 20

## 【0116】

実施例1~6についての共回転軸構成を、表IVに示す。

## 【0117】

【表4】

表 IV

数量	軸要素型
供給端	
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	ヘックスプラグ

10

20

30

【実施例1】

【0118】

試料採取時の実施例1についての加工条件を、下の表1に要約する。

【0119】

【表5】

表1

試料採取間隔	1	2	3	4	5	
時間(分)	0	5	7	18	23	
軸スピード(rpm)	40	40	40	39	40	
モータトルク(%)	13	41	44	45	44	
溶融圧力(psi)	0	0	80	670	880	
溶融温度(°C)	101	98	95	95	100	
真空度(mbar)	002	002	-	-	-	
供給速度(g/分)	26.4	26.4	26.4	26.4	26.4	
○(恒温)	ゾーン1	10.6	11.6	11.9	12.3	12.9
	ゾーン2	39.9	39.9	39.8	39.9	40.1
	ゾーン3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
	ゾーン4	70.0	70.2	70.3	70.1	70.4
	ゾーン5	80.0	80.0	79.8	80.1	80.0
	ゾーン6	80.0	81.5	81.7	81.3	79.9
	ゾーン7	90.0	90.0	89.9	90.0	90.0
	ゾーン8	90.0	90.1	89.9	90.0	90.0
	ゾーン9	90.1	90.1	90.0	90.1	90.1
	ゾーン10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	94.1	91.9	88.2	89.01	92.8
	ダイ	90.2	90.2	90.3	85.0	82.7

【0120】

実施例1のMEMおよび直径10mm、厚さ1~2mmの錠剤スライスについての溶出結果を、図1ならびに表1aおよび1bに要約する。

【0121】

【表6】

表1a

溶出媒体	10 mm スライス; 試料採取間隔1および2の複合物							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
SGF(正規化)	26.9 (29.4)	42.0 (45.9)	63.6 (69.4)	84.8 (92.6)	90.2 (98.5)	91.6 (100.0)	91.7 (100.0)	91.7 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	28.0 (30.9)	44.4 (49.0)	67.5 (74.6)	88.1 (97.3)	89.6 (98.9)	90.3 (99.6)	91.1 (100.6)	90.6 (100.0)

【0122】

10

20

30

40

【表7】

表1b

溶出媒体	1 mm x 1 mm MEM; 試料採取間隔 3 から 5 の複合物							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF(正規化)	59.8 (67.0)	81.5 (91.3)	88.9 (99.5)	89.1 (99.7)	89.3 (100.0)	89.4 (100.1)	89.4 (100.1)	89.3 (100.0)
SGF/ EtOH(正規化)	51.5 (57.2)	74.9 (83.2)	87.9 (97.5)	90.5 (100.5)	89.1 (99.0)	90.0 (99.9)	90.4 (100.4)	90.1 (100.0)

10

【0123】

実施例1の粉碎試験結果を、表1cに要約する。

【0124】

【表8】

表1c

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 37-40)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
0.84 ± 0.21 x 1.22 ± 0.26	重量(mg)	205.2	199.4	192.6	182.6	168.4	164.3	157.2
	保持%	100.0	97.2	93.9	89.0	82.1	80.1	76.6
1.14 ± 0.08 x 1.27 ± 0.28	重量(mg)	201.1	170.5	143.0	114.7	91.9	76.6	64.0
	保持%	100.0	84.8	71.1	57.1	45.7	38.1	31.8

20

【実施例2】

【0125】

試料採取時の実施例2についての加工条件を、下の表2に要約する。

【0126】

【表9】

表2

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6
時間(分)	0	6	11	18	22	27
軸スピード(rpm)	40	40	40	40	30	30
モータトルク(%)	26	42	43	45	42	27
溶融圧力(psi)	10	80	70	930	790	770
溶融温度(°C)	94	102	95	101	97	99
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU
供給速度(g/分)	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
	ゾーン1	10.8	11.9	11.9	12.9	12.9
	ゾーン2	37.7	38.4	39.3	39.8	39.8
	ゾーン3	60.0	60.1	60.0	60.1	60.0
	ゾーン4	70.1	70.3	69.6	70.5	70.7
	ゾーン5	80.1	80.1	80.1	80.1	79.9
	ゾーン6	80.1	81.5	78.0	81.2	81.5
	ゾーン7	90.1	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン8	90.0	90.0	90.0	90.0	89.9
	ゾーン9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン10	90.0	90.0	90.1	90.0	90.0
	MGA	88.5	94.2	88.2	94.0	90.5
	ダイ	80.6	83.2	80.1	85.0	85.4

注: NU-使用せず

【0127】

実施例2のMEMについての溶出結果を、図2および表2aに要約する。

【0128】

【表10】

表2a

溶出媒体	1 mm x 1 mm MEM; 混合バルクペレット							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
SGF(正規化)	35.9 (39.8)	56.5 (62.5)	77.3 (85.6)	88.4 (97.8)	90.0 (99.6)	90.6 (100.3)	90.4 (100.1)	90.3 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	35.9 (38.8)	56.2 (60.8)	76.1 (82.2)	87.5 (94.6)	89.6 (96.9)	91.2 (98.6)	92.6 (100.1)	92.5 (100.0)

【0129】

実施例2の粉碎試験結果を、表2bに要約する。

【0130】

10

20

30

40

【表 1 1】

表 2b

平均ペレット寸 法 D (mm) x L (mm) (n = 34- 42)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
0.85 ± 0.14 x 1.15 ± 0.26, 1.19 ± 0.18 x 1.43 ± 0.34,	重量(mg)	200.2	193.0	181.6	177.8	168.6	158.9	148.8
	保持%	100.0	96.4	90.7	88.8	84.2	79.4	74.3
1.19 ± 0.18 x 1.43 ± 0.34,	重量(mg)	203.0	190.9	181.7	174.7	164.6	162.1	154.7
	保持%	100.0	94.1	89.5	86.1	81.1	79.9	76.2

10

【実施例 3】

【0 1 3 1】

試料採取時の実施例 3 についての加工条件を、下の表 3 に要約する。

【0 1 3 2】

【表 1 2】

表 3

20

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6	7	8
時間(分)	0	3	7	12	17	19	26	31
軸スピード(rpm)	30	30	30	30	29	45	45	45
モータトルク (%)	7	32	43	33	41	49	35	18
溶融圧力(psi)	0	10	60	70	1130	1330	50	20
溶融温度(°C)	98	93	97	93	98	96	94	99
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
供給速度(g/分)	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2
C ( 融 温 度 )	ゾーン 1	35.0	35.0	35.3	35.7	35.7	36.0	36.5
	ゾーン 2	40.0	40.0	39.8	40.0	40.0	40.0	40.0
	ゾーン 3	59.9	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
	ゾーン 4	75.0	75.1	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	ゾーン 5	80.0	80.0	80.0	80.1	80.0	80.0	80.0
	ゾーン 6	80.0	80.2	80.9	79.9	80.0	80.0	80.7
	ゾーン 7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 8	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	93.2	88.9	93.7	93.8	92.1	90.4	87.0
	ダイ	N/A	N/A	N/A	77.3	77.1	75.7	off

30

40

注: NU-使用せず

【0 1 3 3】

実施例 3 の M E M および直径 10 mm、厚さ 1 ~ 2 mm の錠剤スライスについての溶出結果を、図 3 ならびに表 3 a および 3 b に要約する。

【0 1 3 4】

【表 1 3】

表 3a

溶出媒体	1 mm x 1 mm MEM; 混合バルクペレット							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	40.8 (44.6)	64.8 (70.8)	84.3 (92.1)	90.4 (98.8)	91.3 (99.8)	91.5 (100.0)	91.5 (100.0)	91.5 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	41.0 (44.6)	67.1 (73.0)	86.5 (94.1)	91.2 (99.3)	91.8 (99.9)	92.4 (100.5)	92.0 (100.1)	91.9 (100.0)

10

【0 1 3 5】

【表 1 4】

表 3b

溶出媒体	10 mm スライス; 試料採取間隔 7 および 8 の複合物							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)*							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	25.8 (28.7)	38.7 (43.0)	56.1 (62.3)	80.5 (89.4)	88.6 (98.5)	90.1 (100.2)	90.2 (100.3)	90.0 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	25.1 (26.9)	39.1 (41.8)	56.8 (60.7)	77.5 (82.9)	84.5 (90.4)	90.2 (96.6)	92.2 (98.6)	93.4 (100.0)

20

\* SGF 中で測定された値については、n=1。

【0 1 3 6】

実施例 3 の粉碎試験結果を、表 3 c に要約する。

【0 1 3 7】

【表 1 5】

表 3c

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 38)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.13 ± 0.11 x 1.15 ± 0.20	重量(mg)	202.9	202.4	195.4	187.9	177.8	176.6	172.2
	保持%	100.0	99.8	96.3	92.6	87.6	87.0	84.9
0.86 ± 0.13 x 1.23 ± 0.33	重量(mg)	201.7	200.3	197.9	183.7	176.7	168.6	164.1
	保持%	100.0	99.3	98.1	91.1	87.6	83.6	81.4

30

【実施例 4】

【0 1 3 8】

試料採取時の実施例 4 についての加工条件を、下の表 4 に要約する。

【0 1 3 9】

40

【表16】

表4

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6	7	
時間(分)	0	6	12	14	16	55	65	
軸スピード(rpm)	40	40	40	49	54	50	50	
モータトルク(%)	17	22	37	51	41	25	20	
溶融圧力(psi)	0	60	100	1830	1360	460	540	
溶融温度(℃)	93	98	98	99	97	102	104	
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	
供給速度(g/分)	27.2	27.2	27.2	27.2	27.2	27.2	27.2	
温度(℃)	ゾーン1	37.2	37.3	37.4	37.5	37.5	37.2	37.6
	ゾーン2	39.7	39.8	39.8	40.0	40.0	40.1	39.9
	ゾーン3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.1
	ゾーン4	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.1	73.8
	ゾーン5	80.1	80.0	80.0	80.0	95.1	95.2	95.0
	ゾーン6	80.1	80.0	80.0	80.0	95.1	95.1	94.1
	ゾーン7	90.0	90.1	90.1	90.1	96.0	95.0	95.0
	ゾーン8	90.0	90.1	90.1	90.1	95.0	95.1	95.0
	ゾーン9	90.0	90.1	90.0	90.0	94.9	95.0	95.0
	ゾーン10	90.0	90.1	90.0	90.0	94.7	95.0	95.0
	MGA	88.4	96.5	89.4	89.2	92.7	97.4	96.6
	ダイ	-	52.5	88.1	88.5	-	75.2	94.6

注: NU-使用せず

【0140】

実施例4のMEMについての溶出結果を、図4および表4aに要約する。

【0141】

【表17】

表4a

溶出媒体	1 mm x 1 mm MEM; 混合バルクペレット							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
SGF(正規化)	60.3 (66.1)	81.7 (89.7)	90.6 (99.4)	90.9 (99.8)	91.2 (100.0)	91.2 (100.1)	91.0 (99.9)	91.1 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	54.1 (58.2)	78.6 (84.5)	90.7 (97.5)	92.8 (99.7)	92.8 (99.8)	93.2 (100.2)	92.8 (99.8)	93.0 (100.0)

【0142】

実施例4の粉碎試験結果を、表4bに要約する。

【0143】

10

20

30

40

【表18】

表4b

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 36-38)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.10 ± 0.12 x 1.24 ± 0.26	重量(mg)	191.3	188.1	180.1	174.6	169.5	167.5	191.3
	保持%	100.0	96.1	94.5	90.5	87.8	85.2	84.2
0.89 ± 0.14 x 1.21 ± 0.31	重量(mg)	198.3	195.5	195.1	186.9	181.0	177.0	198.3
	保持%	100.0	98.8	97.4	97.2	93.1	90.2	88.2

【実施例5】

【0144】

試料採取時の実施例5についての加工条件を、下の表5に要約する。

【0145】

【表19】

表5

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6	7	
時間(分)	0	6	9	16	27	31	42	
軸スピード(rpm)	40	40	40	40	40	40	40	
モータトルク(%)	13	26	27	28	26	28	24	
溶融圧力(psi)	20	10	80	150	610	610	70	
溶融温度(°C)	99	94	99	97	98	100	95	
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	
供給速度(g/分)	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	
○ 横頭	ゾーン1	14.1	14.2	14.2	14.2	14.2	14.3	14.2
	ゾーン2	39.9	39.8	40.0	40.0	40.1	40.0	40.1
	ゾーン3	60.0	60.0	60.1	60.0	59.9	60.0	60.0
	ゾーン4	75.0	75.0	75.1	75.0	75.0	75.0	75.1
	ゾーン5	80.1	80.0	80.0	80.1	80.0	80.0	80.0
	ゾーン6	80.0	80.0	80.1	80.1	80.0	80.0	80.0
	ゾーン7	90.0	89.9	90.0	90.1	90.1	90.1	90.0
	ゾーン8	90.0	89.9	90.0	90.0	90.1	90.0	90.1
	ゾーン9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.1	90.0
	ゾーン10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	93.0	86.4	89.0	88.3	91.0	92.3	88.9
	ダイ	-	75.6	76.2	77.4	88.0	87.9	-

注: NU-使用せず

【0146】

実施例5のMEMおよび直径10mm、厚さ1~2mmのスライスについての溶出結果を、図5ならびに表5aから5cに要約する。

【0147】

10

20

30

40

【表 2 0】

表 5a

溶出媒体	1 mm x 1 mm MEM; 混合バルクペレット							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	37.1 (40.5)	63.9 (69.7)	82.5 (90.1)	90.1 (98.4)	90.5 (98.8)	90.1 (98.4)	91.1 (99.4)	91.6 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	48.4 (51.7)	72.3 (77.3)	87.5 (93.4)	92.3 (98.6)	92.0 (98.3)	92.6 (99.0)	93.2 (99.6)	93.6 (100.0)

10

【0 1 4 8】

【表 2 1】

表 5b

溶出媒体	1.5 mm x 1.5 mm MEM; 混合バルクペレット							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	23.1 (26.8)	38.6 (44.7)	58.9 (68.1)	77.7 (89.9)	84.0 (97.2)	85.7 (99.1)	86.2 (99.6)	86.5 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	28.1 (31.5)	45.4 (50.9)	65.1 (73.1)	81.1 (91.0)	85.2 (95.7)	87.2 (97.9)	88.6 (99.4)	89.1 (100.0)

20

【0 1 4 9】

【表 2 2】

表 5c

溶出媒体	10 mm スライス; 試料採取間隔 7							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	15.4 (16.7)	23.4 (25.3)	33.7 (36.3)	47.6 (51.3)	60.9 (65.5)	69.2 (74.5)	80.4 (86.7)	92.5 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	13.6 (15.0)	21.1 (23.3)	31.2 (34.3)	46.0 (50.6)	56.6 (62.2)	67.1 (73.9)	80.5 (88.8)	90.5 (100.0)

30

【0 1 5 0】

実施例 5 の粉碎試験結果を、表 5 d に要約する。

【0 1 5 1】

【表 2 3】

表 5d

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 25-31)	保持量	粉碎回数/時間					
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s
0.99 ± 0.04 x 1.17 ± 0.51,	重量(mg)	200.6	193.7	187.4	184.6	178.9	174.2
	保持%	100.0	96.6	93.4	92.0	89.2	86.8
1.56 ± 0.11 x 1.31 ± 0.16,	重量(mg)	203.9	185.6	181.4	176.1	172.5	164.7
	保持%	100.0	91.0	88.99	86.4	84.6	80.8

40

【実施例 6】

【0 1 5 2】

試料採取時の実施例 6 についての加工条件を、下の表 6 に要約する。

50

【0153】

【表24】

表6

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6
時間(分)	0	13	18	29	36	43
軸スピード(rpm)	40	40	40	40	40	40
モータトルク(%)	10	28	29	23	23	11
溶融圧力(psi)	20	50	150	50	600	20
溶融温度(℃)	97	94	100	97	100	97
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU
供給速度(g/分)	25.6	25.6	25.6	25.6	25.6	25.6
温度(℃)	ゾーン1	11.1	13.1	13.4	14.0	14.2
	ゾーン2	32.1	38.1	38.9	39.5	40.0
	ゾーン3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
	ゾーン4	75.1	75.0	75.0	75.1	75.1
	ゾーン5	80.0	80.1	80.0	80.1	79.9
	ゾーン6	80.1	80.1	80.9	80.4	78.4
	ゾーン7	90.1	90.1	89.9	90.0	90.1
	ゾーン8	90.1	90.0	90.0	90.1	90.0
	ゾーン9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.1
	ゾーン10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	90.3	87.9	93.5	92.2	92.5
	ダイ	38.1	84.8	96.7	98.9	97.1

注: NU-使用せず

【0154】

実施例6のMEMおよび直径10mm、厚さ1~2mmのスライスについての溶出結果を、図6ならびに表6aから6cに要約する。

【0155】

【表25】

表6a

溶出媒体	1 mm x 1 mm MEM; 試料採取間隔1から5の複合物							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
SGF(正規化)	44.4 (49.7)	76.0 (85.0)	84.8 (94.9)	87.5 (97.9)	86.3 (96.6)	87.3 (97.7)	89.1 (99.6)	89.4 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	56.8 (61.9)	79.6 (86.7)	88.8 (96.8)	90.9 (99.0)	91.0 (99.2)	91.8 (100.0)	92.1 (100.3)	91.8 (100.0)

【0156】

【表26】

表6b

溶出媒体	1.5 mm x 1.5 mm MEM; 混合バルクペレット							
	平均オキシドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
SGF(正規化)	39.9 (42.6)	62.7 (66.8)	84.2 (89.8)	93.2 (99.5)	92.6 (98.8)	93.4 (99.7)	88.9 (94.9)	93.7 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	38.0 (40.5)	59.8 (63.9)	80.3 (85.7)	91.6 (97.8)	92.7 (99.0)	93.5 (99.8)	93.8 (100.1)	93.7 (100.0)

10

【0157】

【表27】

表6c

溶出媒体	10 mm スライス; 試料採取間隔 6							
	平均オキシドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
SGF(正規化)	21.3 (22.9)	31.9 (34.3)	46.9 (50.5)	67.4 (72.5)	79.6 (85.6)	86.2 (92.7)	92.0 (99.0)	92.9 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	20.3 (21.4)	31.3 (32.9)	46.7 (49.1)	66.9 (70.4)	79.1 (83.2)	85.8 (90.2)	93.5 (98.3)	95.1 (100.0)

20

【0158】

実施例6の粉碎試験結果を、表6dに要約する。

【0159】

【表28】

表6d

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 29-37)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
0.76 ± 0.22 x 0.99 ± 0.22, (約 1 x 1)	重量(mg)	203.9	195.9	184.8	180.2	174.1	172.7	167.6
	保持%	100.0	96.1	90.61	88.4	85.4	84.7	82.2
1.42 ± 0.17 x 1.33 ± 0.14, (約 1.5 x 1.5)	重量(mg)	204.5	186.0	180.3	175.1	170.3	165.1	161.4
	保持%	100.0	91.0	88.18	85.6	83.3	80.7	78.9
0.71 ± 0.08 x 1.05 ± 0.23, (≤ 1.0 x 1.0)	重量(mg)	201.4	196.9	190.2	187.2	180.6	177.8	174.0
	保持%	100.0	97.8	94.4	92.9	89.7	88.3	86.4

30

【0160】

実施例7~9

組成

実施例7~9についてのポリ( - カプロラクトン)溶融押出多粒子剤(MEM)の組成を、下の表Vに要約する：

【0161】

40

## 【表29】

表V

実施例	7			8			9		
	量			量			量		
	(% w/w)	単位 (mg)	パッ チ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	パッ チ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	パッ チ (g)
オキシコドン HCl*	15.0	30.0	112.5	15.0	30.0	112.5	15.0	30	112.5
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 98,000 (PC-12)	69.0	138.0	517.5	71.0	142.0	532.5	73.0	146.0	547.5
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	15.0	30.0	112.5	13.0	26.0	97.5	11.0	22.0	82.5
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1.0	2.0	7.5	1.0	2.0	7.5	1.0	2.0	7.5
総計	100	200	750	100	200	750	100	200	750

\* 水または不純物について補正していない量。

## 【0162】

## 製造手順

1. 配合するステップ：オキシコドン H C 1、ポリ(ε-カプロラクトン) (0.5から 4 mm のフレークの形態で、製造業者から得た状態で、さらなる加工なしに使用される)、ポリエチレンオキシドおよび粉碎 B H T を L D P E パック (12" × 20") に充填し、30秒から1分の間、または視覚的に均質になるまで、周囲温度で配合した。

2. 押出機に供給するステップ：ステップ1で配合した材料を単軸容積測定ディスペンサー (AccuRate (商標)) に加え、その供給速度を  $25 \pm 0.5$  g / 分に較正した。

3. 溶融押出するステップ：主ゲート付きアダプタおよび多穴コートハンガー型ダイを取り付けられた、10の加熱ゾーンを有する 27-Micro GGC 二軸押出機に配合物を計量して供給し、ストランドに加工した。

4. 冷却するステップ：ステップ3からのストランドを、2つのエアナイフを取り付けられた 8 フィートコンベヤベルトに引き出し、周囲温度で冷却した。

5. ペレット化するステップ：ステップ4からの冷却したストランドを、寸法 1 mm × 1 mm (ペレタイザ設定：ニップロール (Hz) - 8.0; カッターロール (Hz) - 15.3) および 2 mm × 2 mm (ペレタイザ設定：ニップロール (Hz) - 8.0; カッターロール (Hz) - 9.05) のペレットに切断した。

6. ステップ5からの材料を、通過1材料として、薬物放出について分析した。

7. ステップ5材料を、通過1溶融押出と同じような溶融押出加工条件で、再度押し出した。

8. ステップ7材料を、通過1材料と同じように、冷却し、ペレット化した。

9. 含量均一性の評価のために、M E M 試料を、押出の間の様々な時間において収集した。押出機を通した材料の第1の通過の間、初期 M E M 試料を試料採取間隔 2 の間に、中間試料を間隔 3 の間に、最終試料を間隔 4 の間に採取した。押出機を通した材料の第2の通過の間、初期試料を試料採取間隔 6 の間に、中間試料を間隔 7 の間に、最終試料を間隔 8 / 9 の間に採取した。4。

## 【0163】

実施例7～9についての共回転軸構成を、表V I に示す。

## 【0164】

【表 3 0】

表 VI

数量	軸要素型
供給端	
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	ヘックスプラグ

10

20

30

【実施例 7】

【0165】

試料採取時の実施例 7 についての加工条件を、下の表 7 に要約する。通過 1 および通過 2 は、押出機を通した第 1 および第 2 の通過を示す。

【0166】

【表31】

表7

試料採取間隔	通過1				通過2				
	1	2	3	4	5	6	7	8	
時間(分)	0	8	28	38	0	11	21	39	
軸スピード(rpm)	41	41	40	40	30	30	30	30	
モータトルク(%)	16	42	41	16	13	35	34	34	
溶融圧力(psi)	0	680	610	120	10	50	130	510	
溶融温度(℃)	101	104	106	106	98	104	100	99	
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	
供給速度(g/分)	25.4	25.4	25.4	25.4	23.5	23.5	23.5	23.5	
温度(℃)	ゾーン1	12.9	14.8	15.7	14.5	13.8	14.2	14.4	14.3
	ゾーン2	38.4	39.3	39.9	40.0	39.8	39.9	39.9	40.0
	ゾーン3	60.0	60.1	60.0	59.9	59.9	59.9	60.0	60.0
	ゾーン4	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	ゾーン5	80.2	80.2	79.7	80.0	80.0	80.1	80.0	79.9
	ゾーン6	80.0	79.5	80.1	79.0	80.1	80.2	80.0	78.8
	ゾーン7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	89.9	90.0
	ゾーン8	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.1	90.0	90.0
	ゾーン9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	89.9
	ゾーン10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	93.1	97.3	99.7	99.9	93.8	100.3	96.1	92.8
	ダイ	87.3	92.1	97.7	99.2	-	76.6	80.9	93.5

注: NU-使用せず

【0167】

実施例7のMEMについての溶出結果を、図7aから7cおよび表7aから7dに要約する。

【0168】

【表32】

表7a

試験	溶出媒体	通過1(1 mm x 1 mm)							
		平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
初期	SGF(正規化)	29.0 (32.8)	46.5 (52.5)	69.1 (78.0)	85.3 (96.3)	88.2 (99.6)	88.4 (99.8)	88.6 (100.0)	88.6 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	36.9 (41.5)	57.4 (64.4)	78.3 (87.9)	86.4 (96.9)	89.5 (100.4)	89.0 (99.9)	88.8 (99.7)	89.1 (100.0)
中間	SGF(正規化)	32.1 (33.6)	52.9 (55.4)	77.7 (81.4)	92.9 (97.3)	95.1 (99.6)	95.2 (99.7)	95.2 (99.7)	95.5 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	40.1 (41.9)	60.0 (62.8)	83.9 (87.7)	94.3 (98.6)	95.1 (99.5)	95.3 (99.6)	95.5 (99.8)	95.6 (100.0)
終	SGF(正規化)	34.3 (35.7)	54.6 (56.9)	78.9 (82.1)	93.9 (97.8)	93.5 (97.4)	95.9 (99.9)	95.9 (99.9)	96.0 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	41.9 (43.0)	64.5 (66.3)	86.5 (88.8)	95.9 (98.6)	96.6 (99.2)	96.5 (99.1)	97.2 (99.8)	97.3 (100.0)

10

20

30

40

50

【0169】

【表33】

表 7b

溶出媒体	通過 2、中間(MEM-1 mm x 1.5 mm)							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	23.6 (24.4)	38.4 (39.6)	59.5 (61.4)	83.7 (86.4)	93.2 (96.2)	96.0 (99.0)	96.6 (99.7)	96.9 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	28.3 (28.8)	45.4 (46.3)	69.5 (70.8)	91.0 (92.7)	96.2 (98.1)	97.0 (98.9)	95.7 (97.5)	98.1 (100.0)

10

【0170】

【表34】

表 7c

溶出媒体	通過 2、中間(MEM-1.2 mm x 1 mm)							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	37.6 (40.4)	59.1 (63.5)	81.1 (87.2)	91.8 (98.7)	92.7 (99.7)	93.0 (100.0)	93.2 (100.3)	93.0 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	43.1 (45.8)	66.7 (70.9)	85.4 (90.7)	93.2 (99.1)	92.9 (98.7)	93.4 (99.2)	93.8 (99.6)	94.1 (100.0)

20

【0171】

【表35】

表 7d

溶出媒体	通過 2、最終(MEM-≤1 mm)							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	37.3 (40.7)	59.0 (64.5)	81.0 (88.5)	90.6 (99.0)	91.2 (99.6)	91.3 (99.7)	91.4 (99.9)	91.6 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	45.5 (49.1)	69.0 (74.5)	86.7 (93.6)	91.3 (98.5)	91.2 (98.4)	91.6 (98.9)	91.3 (98.6)	92.6 (100.0)

30

【0172】

実施例7の粉碎試験結果を、表7eに要約する。

【0173】

【表 3 6】

表 7e

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 12-35)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.05 ± 0.09 x 0.95 ± 0.16, (通過 1 - 中間 - 1 mm)	重量(mg)	204.2	193.0	190.3	182.3	174.1	169.4	154.1
	保持%	100.0	94.5	93.2	89.3	85.2	82.9	75.5
1.19 ± 0.08 x 1.51 ± 0.16, (通過 2 - 2 mm)	重量(mg)	204.4	190.2	181.9	172.7	167.2	157.5	152.7
	保持%	100.0	93.1	89.0	84.5	81.8	77.1	74.7
0.74 ± 0.94 x 0.87 ± 0.22, (通過 2 - 中間 1 mm)	重量(mg)	202.8	194.3	185.4	180.4	167.4	158.2	148.7
	保持%	100.0	95.8	91.4	88.9	82.5	78.0	73.3
0.86 ± 0.09 x 0.99 ± 0.11, (通過 2 - ≤ 1 mm)	重量(mg)	200.8	191.4	184.9	173.3	162.5	157.4	156.1
	保持%	100.0	95.3	92.1	86.3	80.9	78.4	77.7

【実施例 8】

【0 1 7 4】

試料採取時の実施例 8 についての加工条件を、下の表 8 に要約する。

【0 1 7 5】

【表 3 7】

10

20

表 8

試料採取間隔	通過 1				通過 2					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
時間(分)	0	8	18	38	0	7	17	49	56	
軸スピード(rpm)	40	40	40	40	30	30	35	36	40	
モータトルク(%)	14	42	43	17	15	36	36	44	36	
溶融圧力(psi)	0	720	840	200	130	20	270	1290	870	
溶融温度(°C)	94	101	103	97	94	94	96	108	105	
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	
供給速度(g/分)	26.4	26.4	26.4	26.4	24.2	24.2	24.2	23.1	23.0	
(C) 機頭	ゾーン 1	11.3	13.9	15.2	14.7	9.9	11.4	12.9	14.3	14.6
	ゾーン 2	33.1	37.2	39.0	40.0	27.0	32.7	37.4	39.9	39.9
	ゾーン 3	60.0	60.1	60.0	59.9	59.3	60.0	60.0	60.0	60.0
	ゾーン 4	75.0	75.0	75.0	75.0	74.9	75.0	75.0	75.0	75.0
	ゾーン 5	80.0	80.4	79.9	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.1
	ゾーン 6	80.0	80.4	80.4	79.9	80.0	80.1	80.3	80.7	79.9
	ゾーン 7	85.0	85.0	85.1	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
	ゾーン 8	85.0	85.0	85.0	85.0	84.5	85.1	85.0	85.0	85.0
	ゾーン 9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	95.0	95.0
	ゾーン 10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	95.0	95.0
	MGA	87.6	93.9	95.4	89.4	90.2	89.2	89.1	101.6	96.9
	ダイ	77.7	83.4	88.9	94.1	71.8	66.9	62.4	77.4	76.8

注: NU-使用せず

30

【0 1 7 6】

実施例 8 の M E M についての溶出結果を、図 8 a から 8 c および表 8 a から 8 e に要約

50

する。

【0177】

【表38】

表8a

測定	溶出媒体	通過1(MEM-1 mm x 1 mm)							
		平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
初期	SGF(正規化)	29.1 (30.9)	47.4 (50.4)	72.2 (76.8)	90.0 (95.6)	93.5 (99.5)	94.6 (100.5)	94.4 (100.4)	94.0 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	38.7 (40.3)	60.9 (63.4)	82.9 (86.4)	93.5 (97.4)	95.9 (99.9)	96.0 (100.1)	95.4 (99.5)	95.9 (100.0)
終端	SGF(正規化)	20.8 (23.4)	34.5 (39.0)	53.7 (60.5)	74.8 (84.4)	83.3 (94.0)	87.6 (98.8)	88.1 (99.4)	88.7 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	31.9 (36.2)	50.0 (56.7)	70.9 (80.5)	84.2 (95.5)	87.7 (99.5)	88.5 (100.4)	87.9 (99.7)	88.2 (100.0)

【0178】

【表39】

表8b

溶出媒体	通過1、最終(MEM-0.86 mm x 1.21 mm)							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	26.3 (29.6)	43.5 (48.9)	66.5 (74.7)	84.1 (94.5)	87.5 (98.4)	89.1 (100.2)	88.8 (99.7)	89.0 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	37.1 (41.3)	58.1 (64.8)	79.1 (88.2)	87.7 (97.8)	89.4 (99.7)	90.0 (100.3)	89.4 (99.7)	89.7 (100.0)

【0179】

【表40】

10

20

表8c

溶出媒体	通過2、初期(MEM-0.94 x 0.99 mm)							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	65.3 (64.9)	91.2 (90.7)	100.2 (99.6)	100.5 (99.9)	100.7 (100.1)	101.0 (100.4)	100.5 (100.0)	100.6 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	72.9 (71.6)	95.2 (93.4)	101.3 (99.4)	100.5 (98.6)	101.1 (99.3)	102.3 (100.4)	101.4 (99.5)	101.8 (100.0)

【0180】

【表41】

30

表8d

溶出媒体	通過2、中間(MEM-1.76 x 1.33 mm)							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	18.9 (18.6)	31.7 (31.3)	52.0 (51.2)	78.1 (76.9)	93.2 (91.9)	98.6 (97.2)	100.4 (98.9)	101.4 (100)
SGF/EtOH(正規化)	24.3 (23.4)	40.4 (38.9)	64.8 (62.4)	89.5 (86.2)	99.1 (95.4)	102.9 (99.1)	103.1 (99.3)	103.8 (100)

40

50

【0181】

【表42】

表8e

溶出媒体	通過2、最終(MEM-0.90 x 0.92 mm)							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	31.0 (33.5)	50.2 (54.3)	73.5 (79.4)	89.3 (96.6)	92.1 (99.5)	92.7 (100.2)	92.0 (99.5)	92.5 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	37.7 (39.6)	59.1 (62.1)	81.3 (85.4)	92.1 (96.7)	93.6 (98.3)	94.2 (98.9)	93.7 (98.4)	95.2 (100.0)

10

【0182】

実施例8の粉碎試験結果を、表8fに要約する。

【0183】

【表43】

表8f

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 19-37)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
0.99 ± 0.13 x 1.04 ± 0.12、通過1- 中間	重量(mg)	203.4	187.4	175.9	168.8	164.4	158.6	154.5
	保持%	100.0	92.1	86.5	83.0	80.8	78.0	76.0
0.86 ± 0.10 x 1.21 ± 0.44、通過1- 最終	重量(mg)	203.0	192.6	183.1	169.3	159.3	158.5	152.1
	保持%	100.0	94.9	90.2	83.4	78.5	78.1	74.9
1.76 ± 0.09 x 1.33 ± 0.14、通過2- 中間 2 mm	重量(mg)	204.1	186.9	182.8	176.3	171.1	165.6	161.3
	保持%	100.0	91.6	89.6	86.4	83.8	81.1	79.0
0.74 ± 0.15 x 0.84 ± 0.19、通過2- 中間	重量(mg)	202.4	193.9	185.1	178.6	170.5	163.6	153.5
	保持%	100.0	95.8	91.5	88.3	84.3	80.9	75.9

20

30

【実施例9】

【0184】

試料採取時の実施例9についての加工条件を、下の表9に要約する。

【0185】

【表44】

表9

試料採取間隔	通過1				通過2					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
時間(分)	0	8	18	38	0	7	16	23	33	
軸スピード(rpm)	35	35	35	35	30	30	30	30	30	
モータトルク(%)	6	48	45	17	17	36	38	36	38	
溶融圧力(psi)	0	840	900	260	10	70	200	70	880	
溶融温度(°C)	94	95	97	95	91	95	95	94	92	
真空度(mbar)	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	
供給速度(g/分)	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	
機 温 (°C)	ゾーン1	11.6	14.2	15.3	14.7	14.1	14.2	14.5	14.2	14.4
	ゾーン2	33.6	37.6	39.2	40.0	39.7	39.9	39.9	40.0	40.0
	ゾーン3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	59.9	60.0
	ゾーン4	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	ゾーン5	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.1	80.0
	ゾーン6	80.0	80.5	80.0	80.0	80.0	79.8	80.1	80.1	80.1
	ゾーン7	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.1	85.0	85.0	85.0
	ゾーン8	85.1	85.1	85.0	85.0	85.1	85.0	85.0	85.0	85.0
	ゾーン9	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
	ゾーン10	85.1	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	84.9	85.0	85.0
	MGA	88.7	90.2	92.2	91.5	86.3	90.7	91.5	91.4	88.0
	ダイ	74.7	82.0	87.8	93.3	91.8	84.8	85.6	88.6	91.3

注: NU-使用せず

【0186】

実施例9のMEMについての溶出結果を、図9aおよび9bならびに表9aから9dに要約する。

【0187】

【表45】

表9a

試 験 法	溶出媒体	通過1(MEM-1 mm x 1 mm)							
		平均オキシコドンHCl放出%(n=2)*							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
初期	SGF(正規化)	16.2 (18.2)	26.0 (29.3)	43.9 (49.4)	68.3 (76.9)	80.4 (90.5)	85.9 (96.7)	87.9 (99.0)	88.8 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	25.9 (28.6)	43.2 (47.7)	66.4 (73.3)	84.1 (92.9)	88.2 (97.5)	90.2 (99.6)	90.1 (99.5)	90.5 (100.0)
終 期	SGF(正規化)	15.5 (17.7)	25.4 (29.0)	41.1 (46.9)	62.6 (71.5)	75.6 (86.5)	82.9 (94.7)	85.8 (98.1)	87.5 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	26.3 (29.3)	42.2 (46.9)	63.6 (70.8)	82.2 (91.5)	87.4 (97.3)	89.1 (99.2)	89.0 (99.1)	89.8 (100.0)

\* 「最終」試料について、SGF/EtOH中で測定された値についてn=1。

【0188】

10

20

30

40

【表46】

表9b

溶出媒体	通過2、初期(MEM-1.62 mm x 1.38 mm)							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	15.0 (16.5)	22.5 (24.6)	35.1 (38.5)	56.1 (61.4)	70.9 (77.7)	80.6 (88.2)	86.9 (95.1)	91.4 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	19.2 (19.5)	31.1 (31.6)	49.4 (50.2)	74.5 (75.8)	86.3 (87.8)	93.2 (94.9)	96.5 (98.2)	98.3 (100.0)

10

【0189】

【表47】

表9c

試料	溶出媒体	通過2(MEM-1 mm x 1 mm)							
		平均オキシコドンHCl放出%(n=2)*							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
初期	SGF(正規化)	21.8 (23.4)	36.2 (38.9)	58.0 (62.5)	81.6 (87.8)	90.2 (97.1)	92.9 (100.0)	93.4 (100.6)	92.9 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	31.6 (33.3)	51.3 (54.1)	74.2 (78.2)	91.1 (96.1)	93.1 (98.2)	93.7 (98.7)	95.0 (100.1)	94.9 (100.0)
最終	SGF(正規化)	17.4 (19.0)	34.1 (37.3)	55.7 (60.9)	78.7 (86.1)	88.1 (96.4)	91.1 (99.7)	91.4 (100.1)	91.4 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	31.1 (32.7)	50.8 (53.4)	73.8 (77.6)	90.2 (94.9)	92.8 (97.6)	93.3 (98.1)	94.7 (99.6)	95.1 (100.0)

20

\* 「最終」試料について、SGF/EtOH 中で測定された値について n=1。

【0190】

【表48】

表9d

溶出媒体	通過2、最終(MEM-0.62 mm x 0.97 mm)							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	32.1 (34.8)	52.2 (56.6)	75.6 (81.9)	90.1 (97.7)	92.2 (100.0)	93.0 (100.8)	92.5 (100.3)	92.2 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	45.3 (47.4)	69.7 (72.8)	88.9 (92.9)	94.7 (99.0)	94.9 (99.2)	94.4 (98.7)	95.3 (99.6)	95.7 (100.0)

30

【0191】

実施例9の粉碎試験結果を、表9eに要約する。

40

【0192】

## 【表49】

表9e

平均ペレット寸 法 D (mm) x L (mm) (n = 25- 42)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.12 ± 0.15 x 1.04 ± 0.19、通 過 1 - 中間	重量(mg)	202.5	188.5	180.2	170.8	169.8	162.7	158.7
	保持%	100.0	93.1	89.0	84.3	83.9	80.3	78.4
1.62 ± 0.13 x 1.38 ± 0.14、通 過 2 - 中間 2 mm	重量(mg)	203.9	184.5	176.3	171.7	161.1	158.5	151.6
	保持%	100.0	90.5	86.5	84.2	79.0	77.7	74.4
1.01 ± 0.10 x 0.97 ± 0.12、通 過 2 - 中間	重量(mg)	201.7	195.1	184.3	177.1	168.5	164.4	152.7
	保持%	100.0	96.7	91.4	87.8	83.5	81.5	75.7
0.62 ± 0.11 x 0.97 ± 0.22、通 過 2 - 最終 ≤ 1 mm	重量(mg)	201.3	192.3	191.0	178.1	172.1	165.1	161.2
	保持%	100.0	95.5	94.9	88.5	85.5	82.0	80.1

## 【0193】

実施例 10 ~ 12

組成

実施例 10 ~ 12 についてのポリ(ε-カプロラクトン)溶融押出多粒子剤(MEM)の組成を、下の表VIIに要約する：

## 【0194】

## 【表50】

表VII

実施例	10			11			12		
	量			量			量		
	(% w/w)	単位 (mg)	バッ チ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	バッ チ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	バッ チ (g)
オキシコドン HCl*	15.0	30.0	90.0	15.0	30.0	90.0	15.0	30.0	90.0
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 98,000 (PC-12)	69.0	138.0	414.0	-	-	-	-	-	-
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 70,000 - 90,000 <sup>‡</sup>	-	-	-	69.0	138.0	414.0	-	-	-
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 45,000 <sup>‡</sup>	-	-	-	-	-	-	69.0	138.0	414.0
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	15.0	30.0	90.0	15.0	30.0	90.0	15.0	30.0	90.0
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1.0	2.0	6.0	1.0	2.0	6.0	1.0	2.0	6.0
総計	100	200	600	100	200	600	100	200	600

\* 水または不純物について補正していない量。

† 利用可能な商品名なし; Sigma Aldrich から購入。

## 【0195】

製造手順

1. 配合するステップ：オキシコドン HCl、ポリ(ε-カプロラクトン)（製造業者から得た材料を凍結粉碎し(cryo-milled)、粉碎材料 840 μm を使用した）、ポリ

10

20

30

40

50

エチレンオキシドおよび粉碎BHTを、適切なサイズのHDPEボトルに充填し、Turbul-a(商標)ミキサー内で5分間、中速、周囲温度で配合した。

2. 押出機に供給するステップ：ステップ1で配合した材料を単軸容積測定ディスペンサー(Accurate(商標))に加え、その供給速度を $24 \pm 0.5$ g/分に較正した。

3. 溶融押出するステップ：主ゲート付きアダプタおよび多穴コートハンガー型ダイを取り付けられた、10の加熱ゾーンを有する27-Micro GGC二軸押出機に配合物を計量して供給し、ストランドに加工した。

4. 冷却するステップ：ステップ3からのストランドを、2つのエアナイフを取り付けられた8フィートコンベヤベルトに引き出し、周囲温度で冷却した。 10

5. ペレット化するステップ：ステップ4からの冷却したストランドを、寸法 $1\text{mm} \times 1\text{mm}$ (ペレタイザ設定：ニップロール(Hz)-8.0;カッターロール(Hz)-15.3)および $2\text{mm} \times 2\text{mm}$ (ペレタイザ設定：ニップロール(Hz)-8.0;カッターロール(Hz)-9.05)のペレットに切断した。

【0196】

実施例10～12についての共回転軸構成を、表VIIIに示す。

【0197】

【表51】

表VIII

数量	軸要素型
供給端	
2	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
2	GFA 2-30-60
2	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
1	KB5 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-40-90
2	GFA 2-30-30
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
	ヘックスプラグ

10

20

30

【実施例10】

40

【0198】

試料採取時の実施例10についての加工条件を、下の表10に要約する。

【0199】

【表 5 2】

表 10

時間(分)	0	8	16	24	30	33
軸スピード(rpm)	50	50	50	50	50	50
モータトルク(%)	4	23	25	27	25	11
溶融圧力(psi)	0	50	440	440	220	70
溶融温度(°C)	104	104	105	105	105	105
真空度(mbar)	NU	929	961	961	961	314
供給速度(g/分)	24	24	24	24	24	24
概 温 (°C)	ゾーン 1	10.8	12.0	14.0	15.4	15.4
	ゾーン 2	12.2	12.9	14.1	15.4	15.8
	ゾーン 3	14.9	15.0	15.1	15.6	15.8
	ゾーン 4	15.1	15.2	15.2	15.2	14.8
	ゾーン 5	50.0	50.0	50.0	50.0	50.1
	ゾーン 6	74.9	75.0	75.0	75.0	74.9
	ゾーン 7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 8	90.0	90.1	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	99.6	99.6	100.4	100.0	100.0
	ダイ	92.0	92.0	98.6	99.7	100.5
ストランド厚(mm)	1	1	1	1	1	1

注: NU-使用せず

【0200】

実施例 10 の M E M についての溶出結果を、図 10 および表 10 a に要約する。

【0201】

【表 5 3】

表 10a

溶出媒体	MEM-1 mm x 1 mm; 試料採取時間約 10 分							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	32.9 (42.0)	54.2 (69.0)	72.5 (92.4)	78.0 (99.4)	78.0 (99.5)	78.0 (99.5)	77.8 (99.2)	78.5 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	40.3 (50.3)	62.1 (77.5)	76.8 (95.9)	78.9 (98.6)	79.0 (98.5)	79.3 (98.5)	79.7 (98.9)	80.1 (100.0)

【0202】

実施例 10 の粉碎試験結果を、表 10 b に要約する。

【0203】

10

20

30

40

【表 5 4】

表 10b

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 17-42)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
0.95 ± 0.07 x 1.02 ± 0.09	重量(mg)	210.5	206.3	206.1	200.6	201.1	196.2	199.0
	保持%	100.0	98.0	97.9	95.3	95.5	93.2	94.5
1.13 ± 0.12 x 1.29 ± 0.18	重量(mg)	208.6	200.4	191.7	187.5	177.2	166.1	158.2
	保持%	100.0	96.1	91.9	89.9	85.0	79.6	75.8
0.97 ± 0.07 x 1.10 ± 0.08	重量(mg)	205.1	196.	190.3	182.0	174.6	166.1	158.9
	保持%	100.0	95.9	92.8	88.7	85.1	81.0	77.5
1.34 ± 0.08 x 1.20 ± 0.23	重量(mg)	203.7	200.1	190.5	184.1	177.7	168.6	166.1
	保持%	100.0	98.2	93.5	90.4	87.2	82.8	81.5

【実施例 1 1】

【0 2 0 4】

試料採取時の実施例 1 1 についての加工条件を、下の表 1 1 に要約する。

【0 2 0 5】

【表 5 5】

表 11

時間(分)	0	3	11	19	27	33
軸スピード(rpm)	50	50	50	50	50	50
モータトルク(%)	11	34	33	33	32	8
溶融圧力(psi)	30	430	1000	1180	1150	150
溶融温度(°C)	105	105	107	108	108	107
真空度(mbar)	NU	959	842	923	823	NU
供給速度(g/分)	24	24	24	24	24	24
○ 錐頭	ゾーン 1	11.4	12.5	13.8	14.7	15.1
	ゾーン 2	13.7	14.3	14.7	15.2	15.5
	ゾーン 3	15.0	15.0	15.0	15.1	15.3
	ゾーン 4	15.0	15.4	15.0	14.8	14.9
	ゾーン 5	50.0	50.0	49.9	50.1	50.0
	ゾーン 6	74.9	75.0	75.0	75.0	75.0
	ゾーン 7	90.1	90.3	90.4	90.0	89.9
	ゾーン 8	90.0	90.1	89.9	90.1	89.9
	ゾーン 9	90.0	90.1	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 10	90.0	90.1	90.0	90.0	90.0
	MGA	99.9	100.0	100.5	100.2	100.1
	ダイ	100.1	100.9	99.8	99.9	99.8
ストランド厚(mm)		1	1	1	1	1

注: NU-使用せず

【0 2 0 6】

実施例 1 1 の M E M についての溶出結果を、図 1 1 および表 1 1 a に要約する。

【0 2 0 7】

10

20

30

40

【表 5 6】

表 11a

溶出媒体	MEM-1 mm x 1 mm; 試料採取時間約 20 分							
	平均オキシドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	35.5 (43.0)	54.9 (66.5)	73.8 (89.4)	81.5 (98.7)	82.0 (99.3)	82.2 (99.5)	82.1 (99.4)	82.6 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	46.8 (55.9)	67.2 (80.2)	80.2 (95.8)	81.2 (96.9)	82.6 (98.7)	82.9 (99.0)	83.3 (99.5)	83.8 (100.0)

10

【0208】

実施例 1 1 の粉碎試験結果を、表 1 1 b に要約する。

【0209】

【表 5 7】

表 11b

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 14-42)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
0.90 ± 0.21 x 0.95 ± 0.17	重量(mg)	203.1	192.2	190.2	185.1	181.0	181.0	174.3
	保持%	100.0	94.6	93.6	91.1	89.1	89.1	85.8
1.02 ± 0.10 x 1.13 ± 0.09	重量(mg)	204.4	199.5	195.6	194.3	191.2	187.1	182.7
	保持%	100.0	97.6	95.7	95.1	93.5	91.5	89.4
1.02 ± 0.08 x 0.98 ± 0.12	重量(mg)	202.2	200.6	199.6	196.6	194.4	191.5	190.0
	保持%	100.0	99.2	98.7	97.2	96.2	94.7	94.0
1.32 ± 0.11 x 1.12 ± 0.17	重量(mg)	201.3	197.4	195.2	193.6	192.8	191.6	189.3
	保持%	100.0	98.1	97.0	96.2	95.8	95.2	94.0
0.92 ± 0.09 x 1.12 ± 0.09	重量(mg)	204.8	201.1	196.8	193.7	191.4	188.7	185.6
	保持%	100.0	98.2	96.1	94.6	93.5	92.1	90.6
0.86 ± 0.10 x 1.08 ± 0.19	重量(mg)	205.5	202.7	201.1	197.6	195.0	194.2	190.6
	保持%	100.0	98.6	97.8	96.1	94.9	94.5	92.7

20

30

【実施例 1 2】

【0210】

試料採取時の実施例 1 2 についての加工条件を、下の表 1 2 に要約する。

【0211】

【表58】

表12

時間(分)	0	11	13	18	23	28	31
軸スピード(rpm)	50	50	50	50	50	50	50
モータトルク(%)	5	17	21	23	23	21	10
溶融圧力(psi)	10	30	250	180	180	180	40
溶融温度(℃)	100	93	79	75	70	70	70
真空度(mbar)	22	460	682	613	640	553	282
供給速度(g/分)	24	24	24	24	24	24	24
温度(℃)	ゾーン1	11.1	11.9	12.3	13.1	13.4	13.4
	ゾーン2	15.0	15.2	15.2	15.2	15.5	15.1
	ゾーン3	14.9	15.1	15.1	15.2	15.3	15.3
	ゾーン4	14.8	15.4	13.9	14.3	15.0	15.8
	ゾーン5	50.0	49.9	19.0	23.4	39.0	44.2
	ゾーン6	75.0	64.5	49.9	47.8	63.4	64.8
	ゾーン7	90.0	85.1	60.4	64.5	65.5	64.5
	ゾーン8	90.0	85.0	69.8	70.1	58.8	41.5
	ゾーン9	90.0	85.1	58.1	41.3	38.5	32.4
	ゾーン10	90.0	85.1	73.8	44.0	36.4	39.7
	MGA	98.7	85.5	74.5	69.5	68.6	69.0
	ダイ	100.7	77.0	75.0	68.9	69.3	70.0
ストランド厚(mm)	1	1	1	1	1	1	1

【0212】

実施例12のMEMについての溶出結果を、図12および表12aに要約する。

【0213】

【表59】

表12a

溶出媒体	MEM-1 mm x 1 mm; 試料採取時間約27分							
	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	47.3 (55.2)	69.3 (80.9)	83.3 (97.2)	84.9 (99.1)	85.0 (99.2)	84.8 (99.0)	85.6 (99.9)	85.7 (100.0)
SGF/EtOH(正規化)	52.7 (60.9)	74.7 (86.4)	84.8 (97.8)	85.4 (98.6)	85.4 (98.5)	85.3 (98.5)	86.7 (98.9)	86.6 (100.0)

【0214】

実施例12の粉碎試験結果を、表12bに要約する。

【0215】

10

20

30

40

【表 6 0】

表 12b

平均ペレット寸 法 D (mm) x L (mm) (n = 26-42)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.23 ± 0.16 x 1.15 ± 0.19	重量(mg)	211.3	196.2	157.1	132.5	128.0	105.2	91.2
	保持%	100.0	92.9	74.4	62.7	60.6	49.8	43.2
0.81 ± 0.07 x 1.04 ± 0.12	重量(mg)	207.3	181.6	152.2	137.3	121.5	110.8	102.4
	保持%	100.0	87.6	73.4	66.2	58.6	53.5	49.4
0.88 ± 0.06 x 1.02 ± 0.09	重量(mg)	210.9	184.2	156.0	134.4	124.2	111.6	103.0
	保持%	100.0	87.4	74.0	63.7	58.9	52.9	48.8
0.87 ± 0.07 x 1.08 ± 0.17	重量(mg)	209.4	189.9	150.1	137.2	125.2	121.6	102.5
	保持%	100.0	90.7	71.7	65.5	59.8	58.1	48.9
1.00 ± 0.09 x 1.01 ± 0.08	重量(mg)	208.4	177.6	162.1	155.3	145.2	124.2	117.9
	保持%	100.0	85.2	77.8	74.5	69.7	59.6	56.6
1.03 ± 0.07 x 1.05 ± 0.15	重量(mg)	206.5	170.6	147.4	134.3	120.1	104.8	95.7
	保持%	100.0	82.6	71.4	65.0	58.2	50.7	46.3
0.94 ± 0.2 x 1.06 ± 0.11	重量(mg)	208.9	-	152.8	-	134.5	-	107.4
	保持%	100.0	-	73.2	-	64.4	-	51.4
0.69 ± 0.09 x 1.10 ± 0.27	重量(mg)	215.4	-	172.0	-	140.2	-	112.9
	保持%	100.0	-	79.9	-	65.1	-	52.4
1.13 ± 0.14 x 1.06 ± 0.28	重量(mg)	205.9	-	163.1	-	140.2	-	112.8
	保持%	100.0	-	79.2	-	66.1	-	54.8

10

20

30

【0 2 1 6】

実施例 13 ~ 18

組成

実施例 13 ~ 18 についてのポリ(-カプロラクトン)溶融押出多粒子剤(MEM)の組成を、下の表 X I および X I I に要約する：

【0 2 1 7】

## 【表 6 1】

表 XI

実施例	13			14			15		
	量			量			量		
成分(商品名)	(% w/w)	単位 (mg)	バッチ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	バッチ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	バッチ (g)
オキシコドン HCl*	15.0	30.0	300.0	15.0	30.0	300.0	15.0	30.0	300.0
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 78,000 <sup>◊</sup>	69.0	138.0	1380.0	-	-	-	-	-	-
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 107,000 <sup>◊</sup>	-	-	-	69.0	138.0	1380.0	-	-	-
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 70,000 - 90,000 <sup>‡</sup>	-	-	-	-	-	-	69.0	138.0	1380.0
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	15.0	30.0	300.0	15.0	30.0	90.0	15.0	30.0	300.0
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1.0	2.0	20.0	1.0	2.0	20.0	1.0	2.0	20.0
総計	100	200	2000	100	200	2000	100	200	2000

\* 水または不純物について補正していない量。

◊ 利用可能な商品名なし; Purac Biomaterials から購入。

‡ 利用可能な商品名なし; Sigma Aldrich から購入。

## 【0 2 1 8】

## 【表 6 2】

表 XII

実施例	16			17			18		
	量			量			量		
成分(商品名)	(% w/w)	単位 (mg)	バッチ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	バッチ (g)	(% w/w)	単位 (mg)	バッチ (g)
オキシコドン HCl*	15.0	30.0	195.0	12.86	25.7	128.6	15.0	30.0	45.0
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 154,000	70.0	140.0	910.0	70.00	140.0	700.0	65.0	130.0	195.0
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	15.0	30.0	195.0	17.14	34.3	171.4	20.0	40.0	60.0
総計	100	200	1300	100	200	1000	100	200	300

\* 水または不純物について補正していない量。

## 【0 2 1 9】

## 製造手順

1. 配合するステップ：オキシコドン HCl およびポリエチレンオキシドを計量し、スクリーニングし、8 クオートの v ブレンダーの室内に充填し、10 分間、I バーをオンにして配合した。

2. 押出機に供給するステップ：粉末配合物を、狭オーガ单軸アセンブリを取り付けられた AccuRate (商標) 容積測定ディスペンサーのホッパに移し、バレル 1 の上にセットした。PCL フレーク (製造業者から得た状態で使用される) の必要量をより大型の軸アセンブリが取り付けられた他の AccuRate (商標) 容積測定ディスペンサーのホッパに移し、バレル 1 の上にセットした。

10

20

30

40

50

3. 2機のAccurate(商標)ディスペンサーの供給速度を、製剤中の2つの構成成分の相対的比率により較正し、25g/分の総供給速度を得た。実施例13～15については、PCLなし配合物についての目標供給速度 =  $0.31 \times 25\text{ g}/\text{分} = 7.75\text{ g}/\text{分}$ 、ここで0.31は、31%w/wである製剤中のOXY+PEO+BHTの比率である、PCLについての目標供給速度 =  $0.69 \times 25\text{ g}/\text{分} = 17.25\text{ g}/\text{分}$ 、ここで0.69は、69%w/wである製剤中のPCLの比率であり、25g/分は総供給速度である。実施例16および17については、PCLなし配合物についての目標供給速度 =  $0.30 \times 25\text{ g}/\text{分} = 7.50\text{ g}/\text{分}$ 、ここで0.30は、製剤中のOXY+PEOの比率であり、PCLについての目標供給速度 =  $0.70 \times 25\text{ g}/\text{分} = 17.50\text{ g}/\text{分}$ 、ここで0.70は、製剤中のPCLの比率である。実施例18については、PCLなし配合物比は0.35(Oxy - 0.15およびPEO - 0.2)であり、目標供給速度は $0.35 \times 25\text{ g}/\text{分} = 8.75\text{ g}/\text{分}$ 、PCLについての目標供給速度 =  $0.65 \times 25\text{ g}/\text{分} = 16.25\text{ g}/\text{分}$ であった。  
10

4. 溶融押出するステップ：主ゲート付きアダプタおよび多穴コートハンガー型ダイを取り付けられた、10の加熱ゾーンを有する27-Micro GGC二軸押出機に材料を計量して供給し、ストランドに加工した。

5. 冷却するステップ：ステップ4からのストランドを、2つのエアナイフを取り付けられた8フィートコンベヤベルトに引き出し、周囲温度で冷却した。

6. ペレット化するステップ：冷却したストランドを寸法 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ (ペレタイザ設定：ニップロール(Hz) - 8.0；カッターロール(Hz) - 15.3)および $2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ (ペレタイザ設定：ニップロール(Hz) - 8.0；カッターロール(Hz) - 9.05)のペレットに切断した。  
20

【0220】

実施例13～18についての共回転軸構成を、表XIIIに示す。

【0221】

【表 6 3】

表 XIII

数量	軸要素型
供給端	
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	ヘックスプラグ

10

20

30

【実施例 1 3】

【0 2 2 2】

試料採取時の実施例 1 3 についての加工条件を、下の表 1 3 に要約する。

【0 2 2 3】

【表 6 4】

表 13

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6	7	
時間(分)	0	8	17	26	65	71	80	
軸スピード(rpm)	50	50	50	50	50	50	50	
モータトルク(%)	5	26	26	29	27	27	20	
溶融圧力(psi)	10	50	540	500	140	210	220	
溶融温度(°C)	104	104	105	105	105	102	104	
真空度(mbar)	7	954	958	957	955	957	956	
供給速度(g/分)	25	25	25	25	25	25	25	
温度(°C)	ゾーン 1	18.7	19.1	19.5	19.7	18.6	19.7	19.8
	ゾーン 2	64.9	64.8	65	65	64.9	65.1	65
	ゾーン 3	74.9	74.9	75	75.1	75.2	74.9	74.9
	ゾーン 4	90	90	90	90.1	90.1	90	90
	ゾーン 5	90	90	90	90	90.1	90	90
	ゾーン 6	90	90	90	90	90.1	90.1	90
	ゾーン 7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 8	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	ゾーン 10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	99.8	99.9	100	100	100	99.4	100.5
	ダイ	100.3	80.9	93.7	99.4	54.3	46.6	46.9

10

20

30

【0 2 2 4】

実施例 1 3 の M E M についての溶出結果を、図 1 3 および表 1 3 a ~ 1 3 e に要約する。

【0 2 2 5】

【表 6 5】

表 13a

溶出媒体	MEM-1.06 mm ± 0.09 x 1.10 mm ± 0.12; 試料採取時間-10 分							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	37.9 (39.8)	62.0 (65.1)	85.3 (89.5)	92.8 (97.4)	93.3 (97.9)	94.6 (99.3)	94.9 (99.6)	95.3 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	48.8 (52.7)	73.7 (79.6)	88.2 (95.3)	91.8 (99.1)	93.1 (100.6)	92.1 (99.4)	92.4 (99.8)	92.6 (100.0)

40

【0 2 2 6】

【表 6 6】

表 13b

溶出媒体	MEM: 0.87 mm ± 0.06 x 1.15 mm ± 0.13; 試料採取時間-20 分							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	47.3 (48.8)	75.3 (77.7)	93.7 (96.7)	96.5 (99.6)	96.1 (99.2)	96.0 (99.0)	96.7 (99.8)	96.9 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	60.7 (63.9)	85.6 (90.1)	93.9 (98.9)	95.2 (100.3)	95.6 (100.6)	94.8 (99.8)	94.9 (99.9)	95.0 (100.0)

10

【0 2 2 7】

【表 6 7】

表 13c

溶出媒体	MEM: 1.09 mm ± 0.14 x 1.27 mm ± 0.18; 試料採取時間-35 分							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	44.6 (45.0)	70.9 (71.4)	93.1 (93.8)	98.9 (99.7)	98.9 (99.7)	98.6 (99.3)	98.7 (99.5)	99.2 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	55.0 (56.4)	81.7 (83.9)	95.6 (98.2)	96.3 (98.9)	97.7 (100.3)	97.7 (100.3)	97.7 (100.3)	97.4 (100.0)

20

【0 2 2 8】

【表 6 8】

表 13d

溶出媒体	MEM: 1.83 mm ± 0.11 x 1.84 mm ± 0.15; 試料採取時間-72 分							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	19.0 (19.7)	30.9 (32.0)	50.9 (52.7)	77.0 (79.8)	90.3 (93.5)	96.4 (99.9)	95.8 (99.3)	96.5 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	23.8 (24.3)	39.9 (40.8)	62.1 (63.4)	87.1 (88.9)	94.8 (96.7)	98.1 (100.1)	98.1 (100.1)	98.0 (100.0)

30

【0 2 2 9】

【表 6 9】

表 13e

溶出媒体	MEM: 2.03 mm ± 0.16 x 1.82 mm ± 0.18; 試料採取時間-80 分							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	18.5 (19.0)	30.2 (31.0)	50.0 (51.3)	75.4 (77.3)	89.6 (91.9)	94.2 (96.6)	96.2 (98.7)	97.5 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	22.7 (23.5)	36.7 (38.0)	59.2 (61.3)	84.2 (87.2)	93.9 (97.2)	98.0 (101.4)	98.0 (101.4)	96.6 (100.0)

40

【0 2 3 0】

実施例 1 3 の粉碎試験結果を、表 1 3 f に要約する。

【0 2 3 1】

## 【表 7 0】

表 13f

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 16-76)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.06 ± 0.09 x 1.10 ± 0.12	重量(mg)	211.1	189.3	181.1	168.8	157.9	148.5	139.5
	保持%	100.0	89.7	85.8	80.0	74.8	70.3	66.1
0.87 ± 0.06 x 1.15 ± 0.13	重量(mg)	202.9	190.2	176.5	166.0	154.5	146.5	138.8
	保持%	100.0	93.7	87.0	81.8	76.1	72.2	68.4
1.09 ± 0.14 x 1.27 ± 0.18	重量(mg)	203.4	187.8	175.7	163.4	157.6	148.3	140.5
	保持%	100.0	92.3	86.4	80.3	77.5	72.9	69.1
1.83 ± 0.11 x 1.84 ± 0.15	重量(mg)	208.0	188.8	179.6	171.3	161.7	152.4	141.6
	保持%	100.0	90.8	86.3	82.4	77.7	73.3	68.1
2.03 ± 0.16 x 1.82 ± 0.18	重量(mg)	201.8	176.2	164.6	156.3	145.3	138.7	122.9
	保持%	100.0	87.3	81.6	77.5	72.0	68.7	60.9

## 【実施例 1 4】

10

## 【0 2 3 2】

試料採取時の実施例 1 4 についての加工条件を、下の表 1 4 に要約する。

20

## 【0 2 3 3】

## 【表 7 1】

表 14

試料採取間隔	1	2	3	4	5	
時間(分)	0	15	51	64	80	
軸スピード(rpm)	50	50	50	50	50	
モータトルク(%)	12	40	39	39	33	
溶融圧力(psi)	10	540	540	520	500	
真空度(mbar)	931	958	958	958	958	
供給速度(g/分)	25	25	25	25	25	
○ 懸 温 (°C)	ゾーン 1	18	19.1	19.7	19.9	20
	ゾーン 2	65	65	65	65	64.9
	ゾーン 3	75.2	75.1	75	75	75.1
	ゾーン 4	90	90	90	90	90
	ゾーン 5	90.1	90.3	90.2	90.4	90.1
	ゾーン 6	90.1	90.6	90.6	90	89.4
	ゾーン 7	90	90	89.9	90	90
	ゾーン 8	90	90	90	90	90.1
	ゾーン 9	90	90	90	90	90
	ゾーン 10	90.0	90	90	90	90
	MGA	100	99.5	100	100.2	100.5
	ダイ	100.1	100.1	100.3	99.2	100

## 【0 2 3 4】

30

実施例 1 4 の M E M についての溶出結果を、図 1 4 および表 1 4 a ~ 1 4 b に要約する

。

40

50

【0235】

【表72】

表 14a

試料採取時間	溶出媒体	MEM-1.2 mm x 1.1 mm							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
初期: 10分	SGF (正規化)	42.8 (44.6)	62.4 (65.0)	81.9 (85.4)	93.7 (97.7)	95.7 (99.8)	95.2 (99.3)	95.4 (99.5)	95.9 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	47.9 (49.8)	69.3 (72.1)	88.9 (92.5)	94.3 (98.1)	96.2 (100.1)	96.0 (99.9)	95.1 (99.0)	96.1 (100.0)
中間: 35分	SGF (正規化)	39.8 (39.9)	65.8 (65.9)	92.1 (92.2)	100.1 (100.2)	100.9 (101.0)	100.4 (100.5)	100.5 (100.6)	99.9 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	51.0 (49.7)	78.2 (76.2)	98.1 (95.6)	102.0 (99.4)	101.5 (99.0)	102.4 (99.7)	102.5 (99.9)	102.6 (100.0)
最終: 70分	SGF (正規化)	46.2 (45.3)	73.9 (72.6)	96.0 (94.3)	102.2 (100.3)	102.7 (100.8)	102.4 (100.5)	102.1 (100.3)	101.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	57.4 (55.5)	84.8 (81.9)	101.5 (98.0)	102.9 (99.4)	102.5 (99.0)	103.5 (100.0)	103.6 (100.1)	103.5 (100.0)

10

20

【0236】

【表73】

表 14b

		MEM-1.46 mm ± 0.05 x 1.15 mm ± 0.17; 試料採取時間-中間: 50分							
溶出媒体		平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
SGF (正規化)		30.3 (31.0)	51.6 (52.8)	79.3 (81.0)	96.2 (98.3)	98.2 (100.4)	98.0 (100.1)	97.9 (100.1)	97.8 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)		39.4 (40.4)	65.2 (66.8)	90.2 (92.5)	97.3 (99.7)	97.9 (100.4)	97.8 (100.2)	98.9 (101.4)	97.5 (100.0)

30

【0237】

実施例14の粉碎試験結果を、表14cに要約する。

【0238】

【表 7 4】

表 14c

平均ペレット寸 法 D (mm) x L (mm) (n = 24-45)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.22 ± 0.11 x 1.06 ± 0.13	重量(mg)	206.3	190.9	183.0	179.4	173.0	166.0	162.8
	保持%	100.0	92.5	88.7	87.0	83.9	80.5	78.9
1.14 ± 0.09 x 1.12 ± 0.14	重量(mg)	207	189.4	181.1	178.0	173.8	165.3	162.0
	保持%	100.0	91.5	87.5	86.0	84.0	79.9	78.3
1.04 ± 0.14 x 1.10 ± 0.10	重量(mg)	200.8	193.5	183.0	178.5	175.9	173.0	166.7
	保持%	100.0	96.4	91.1	88.9	87.6	86.2	83.0
1.46 ± 0.05 x 1.15 ± 0.17	重量(mg)	204.1	194.4	193.3	182.4	175.8	175.6	168.9
	保持%	100.0	95.2	94.7	89.4	86.1	86.0	82.8

【実施例 15】

【0 2 3 9】

試料採取時の実施例 15 についての加工条件を、下の表 15 に要約する。

【0 2 4 0】

【表 7 5】

表 15

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6
時間(分)	0	4	8	11	21	31
軸スピード(rpm)	50	51	50	70	49	49
モータトルク(%)	5	53	59	58	54	54
溶融圧力(psi)	0	33	2280	2470	1950	2030
溶融温度(°C)	104	105	105	108	114	114
真空度(mbar)	7	625	618	615	615	610
供給速度(g/分)	25	25	25	25	25	25
温度(°C) 概要	ゾーン 1	20.2	20.3	20	20.3	20.4
	ゾーン 2	74.9	74.8	74.8	74.9	75
	ゾーン 3	75	75.4	75.4	74.9	75
	ゾーン 4	89.9	90	90	90.1	100
	ゾーン 5	89.9	91.3	90	90.1	99.6
	ゾーン 6	90	91.1	91	90.5	100.2
	ゾーン 7	90.0	89.9	89.9	90.0	100.2
	ゾーン 8	90.0	90.7	90.7	90.5	97.4
	ゾーン 9	90.0	90.1	90.0	90.1	100
	ゾーン 10	90.0	90.0	90.0	90.0	99.5
	MGA	99.8	100.1	100	100.2	105.7
	ダイ	99.4	99.5	99.8	100	112.7
試料採取間隔	7	8	9	10	11	12
時間(分)	41	47	57	65	71	75
軸スピード(rpm)	49	49	49	49	49	49
モータトルク(%)	55	54	54	54	54	52
溶融圧力(psi)	2010	2090	2150	2120	2130	2060
溶融温度(°C)	114	114	114	114	114	114
真空度(mbar)	611	607	605	609	608	599
供給速度(g/分)	25	25	25	25	25	25
温度(°C) 概要	ゾーン 1	20.6	20.7	20.9	20.9	18.6
	ゾーン 2	74.9	75	75	75	75.1
	ゾーン 3	75.1	75	74.9	75	75
	ゾーン 4	100	100	100	100	100.1
	ゾーン 5	100.4	100	99.6	100	99.6
	ゾーン 6	99.3	100	100.5	100	100.4
	ゾーン 7	99.3	100	100.5	100	100.5
	ゾーン 8	96.8	97.6	100.2	100	100.1
	ゾーン 9	100	100	100	100	100
	ゾーン 10	98.9	100	100.3	100	99.2
	MGA	104.9	104.9	104.8	105	105
	ダイ	106.1	104.8	105.2	105	105.8

【0241】

実施例 15 の M E M についての溶出結果を、図 15 a および 15 b ならびに表 15 a ~ 15 c に要約する。

【0242】

10

20

30

40

【表 7 6】

表 15a

溶出媒体	MEM-1.11 mm ± 0.14 x 1.15 mm ± 0.11; 試料採取時間 - 中間初期: 15 分							
	平均オキシコドン HCI 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	38.5 (42.5)	60.3 (66.7)	79.9 (88.2)	89.6 (99.0)	89.5 (98.9)	90.9 (100.4)	89.7 (99.2)	90.5 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	49.6 (52.2)	74.1 (78.1)	90.0 (94.8)	94.5 (99.6)	94.5 (99.5)	95.2 (100.2)	94.8 (99.8)	95.0 (100.0)

10

【0 2 4 3】

【表 7 7】

表 15b

試料採取時間	溶出媒体	MEM 約 1.3 mm x 1.3 mm							
		平均オキシコドン HCI 放出%(n=2)							
		30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
初期: 10 分	SGF (正規化)	32.3 (34.4)	48.9 (52.0)	70.1 (74.6)	88.3 (94.0)	93.5 (99.5)	92.5 (98.5)	93.9 (100.0)	-
	SGF/ EtOH (正規化)	43.4 (46.3)	64.5 (68.9)	83.6 (89.3)	92.8 (99.1)	94.0 (100.5)	94.9 (101.4)	93.6 (100.0)	-
中間初期: 25 分	SGF (正規化)	34.3 (35.8)	51.8 (54.1)	73.4 (76.6)	91.5 (95.5)	93.9 (98.0)	94.6 (98.7)	95.8 (100.0)	-
	SGF/ EtOH (正規化)	47.0 (49.0)	68.6 (71.6)	88.3 (92.1)	95.0 (99.1)	96.2 (100.4)	95.4 (99.6)	95.9 (100.0)	-
中間後期: 55 分	SGF (正規化)	35.2 (38.3)	52.8 (57.4)	73.8 (80.2)	89.0 (96.8)	90.7 (98.6)	92.9 (101.0)	91.1 (99.1)	92.0 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	44.4 (47.1)	66.0 (70.1)	85.6 (90.8)	93.0 (98.7)	95.0 (100.8)	95.3 (101.1)	95.3 (101.1)	94.2 (100.0)
最終: 68 分	SGF (正規化)	36.9 (39.0)	54.4 (57.5)	76.4 (80.6)	92.6 (97.7)	94.0 (99.2)	95.3 (100.7)	94.7 (100.0)	-
	SGF/ EtOH (正規化)	47.9 (50.1)	69.7 (73.0)	87.0 (91.0)	92.8 (97.1)	95.3 (99.8)	93.8 (98.2)	95.5 (100.0)	-

20

30

【0 2 4 4】

【表 7 8】

表 15c

溶出媒体	MEM: 1.44 mm ± 0.06 x 1.56 mm ± 0.23; 試料採取時間 - 中間初期: 35 分							
	平均オキシコドン HCI 放出%(n=2)							
	30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分
SGF (正規化)	27.7 (30.6)	41.3 (45.5)	60.1 (66.3)	78.5 (86.6)	87.5 (96.5)	89.2 (98.3)	90.4 (99.7)	90.7 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	35.4 (36.8)	55.6 (57.7)	75.9 (78.7)	91.8 (95.3)	94.8 (98.4)	97.1 (100.7)	94.9 (98.5)	96.4 (100.0)

40

【0 2 4 5】

実施例 1 5 の粉碎試験結果を、表 1 5 d に要約する。

【0 2 4 6】

【表 7 9】

表 15d

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 24-45)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.32 ± 0.10 x 1.40 ± 0.12	重量(mg)	205.4	204.5	204.1	202.1	201.5	200.0	197.7
	保持%	100.0	99.6	99.4	98.4	98.1	97.4	96.3
1.11 ± 0.14 x 1.15 ± 0.11	重量(mg)	202.2	200.2	199.9	198.7	195.4	193.3	194.2
	保持%	100.0	99.0	98.9	98.3	96.6	95.6	96.0
1.28 ± 0.09 x 1.33 ± 0.15	重量(mg)	205.1	199.9	199.2	198.2	198.1	197.8	193.4
	保持%	100.0	97.5	97.1	96.6	96.6	96.4	94.3
1.44 ± 0.06 x 1.56 ± 0.23	重量(mg)	208.1	202.5	200.1	199.4	196.3	195.2	193.4
	保持%	100.0	97.3	96.2	95.8	94.3	93.8	92.9
1.23 ± 0.12 x 1.36 ± 0.17	重量(mg)	208.5	204.8	203.8	202.5	200.8	200.5	199.3
	保持%	100.0	98.2	97.7	97.1	96.3	96.2	95.6
1.27 ± 0.09 x 1.38 ± 0.13	重量(mg)	203.1	198.1	195.5	194.9	192.8	191.8	191.2
	保持%	100.0	97.5	96.3	96.0	94.9	94.4	94.1

10

20

【実施例 1 6】

【0 2 4 7】

試料採取時の実施例 1 6 についての加工条件を、下の表 1 6 に要約する。

【0 2 4 8】

【表 8 0】

表 16

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6	7
時間(分)	0	4	12	20	23	36	45
軸スピード(rpm)	150	150	200	200	250	150	200
モータトルク(%)	19	41	38	38	37	33	36
溶融圧力(psi)	30	1560	1620	1360	1360	320	540
溶融温度(℃)	106	112	117	121	120	111	114
真空度(mbar)	9	41	335	362	324	375	369
供給速度(g/分)	25	25	25	25	25	25	25
○ 標	ゾーン 1	17.6	19.2	20	22	22.8	21.3
	ゾーン 2	73.7	74.3	75	75	74.8	75.2
	ゾーン 3	76.1	75.6	75	74.9	75	76.2
	ゾーン 4	90	91.3	90	90	90	91.5
	ゾーン 5	90.8	90.1	90	90.8	90	92
	ゾーン 6	90.5	90	90	92.5	90	88.9
	ゾーン 7	90.1	89.9	90	91.5	90	90.2
	ゾーン 8	90	91.7	90	91.9	90	89.9
	ゾーン 9	90	90	90	90.1	90	88.9
	ゾーン 10	90.0	90.1	90	90.9	90	90.5
	MGA	102.6	104.7	105	106	105	103.9
	ダイ	123.6	115.1	105	105	105	104.4

30

40

50

## 【0249】

実施例16のMEMについての溶出結果を、図16および表16aに要約する。

## 【0250】

## 【表81】

表16a

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 22-50)	平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
	溶出媒体 SGF(正規化)							
	30分	60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分
1.03 ± 0.09 x 1.09 ± 0.10、試料 採取間隔2(初期)	22.8 (32.7)	34.6 (49.6)	49.7 (71.3)	63.2 (90.7)	67.8 (97.3)	69.2 (99.3)	69.6 (99.8)	69.7 (100.0)
1.16 ± 0.11 x 1.13 ± 0.13、試料 採取間隔4(中間)	21.6 (29.3)	33.4 (45.3)	49.4 (67.1)	66.1 (89.7)	71.4 (97.0)	73.1 (99.2)	73.4 (99.7)	73.7 (100.0)
1.03 ± 0.11 x 1.16 ± 0.13、試料 採取間隔5(最終)	26.9 (33.0)	39.2 (48.1)	54.3 (66.6)	67.9 (83.3)	76.3 (93.6)	79.9 (98.0)	82.1 (100.7)	81.5 (100.0)
1.42 ± 0.10 x 1.32 ± 0.10、混合 バルク MEM(複合 物)	16.4 (23.0)	24.1 (33.6)	35.1 (49.0)	51.9 (72.5)	61.6 (86.1)	67.2 (93.8)	70.4 (98.3)	71.6 (100.0)
1.89 ± 0.20 x 2.00 ± 0.16、試料 採取間隔6(初期)	10.8 (15.0)	16.3 (22.7)	25.0 (34.8)	39.8 (55.4)	51.7 (72.0)	60.3 (84.0)	66.0 (92.0)	71.8 (100.0)
1.71 ± 0.13 x 1.82 ± 0.14、試料 採取間隔7(最終)	13.3 (16.9)	20.9 (26.5)	31.5 (39.9)	49.2 (62.3)	61.0 (77.3)	69.2 (87.7)	74.7 (94.6)	79.0 (100.0)

## 【0251】

実施例16の粉碎試験結果を、表16bに要約する。

## 【0252】

10

20

【表 8 2】

表 16b

平均ペレット寸 法 D (mm) x L (mm) (n = 22-50)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.03 ± 0.09 x 1.09 ± 0.10、試 料採取間隔 2 (初 期)	重量(mg)	204.9	198.1	195.0	189.9	185.7	180.4	178.9
	保持%	100.0	96.7	95.2	92.7	90.6	88.0	87.3
1.16 ± 0.11 x 1.13 ± 0.13、試 料採取間隔 4 (中 間)	重量(mg)	208.7	193.7	193.0	191.1	190.7	187.2	184.0
	保持%	100.0	92.8	92.5	91.6	91.4	89.7	88.2
1.03 ± 0.11 x 1.16 ± 0.13、試 料採取間隔 5 (最 終)	重量(mg)	204.6	201.1	202.6	202.0	193.2	193.9	193.8
	保持%	100.0	98.3	99.0	98.7	94.4	94.8	94.7
1.42 ± 0.10 x 1.32 ± 0.10、混 合バルク MEM (複合物)	重量(mg)	212.0	206.5	202.5	198.4	198.2	196.4	193.1
	保持%	100.0	97.4	95.5	93.6	93.5	92.6	91.1
1.89 ± 0.20 x 2.00 ± 0.16、試 料採取間隔 6 (初 期)	重量(mg)	204.9	194.1	187.8	185.3	183.3	180.8	178.3
	保持%	100.0	94.7	91.7	90.4	89.5	88.2	87.0
1.71 ± 0.13 x 1.82 ± 0.14、試 料採取間隔 7 (最 終)	重量(mg)	209.9	202.6	199.1	194.5	192.2	189.6	187.4
	保持%	100.0	96.5	94.9	92.7	91.6	90.3	89.3

【実施例 17】

【0253】

試料採取時の実施例 17 についての加工条件を、下の表 17 に要約する。

【0254】

10

20

【表 8 3】

表 17

試料採取間隔	1	2	3	4	5	6	7	8
時間(分)	0	5	11	17	23	31	41	47
軸スピード(rpm)	151	151	152	151	152	151	151	151
モータトルク(%)	16	39	40	40	40	31	35	35
溶融圧力(psi)	0	1450	1430	1430	1420	360	420	370
溶融温度(℃)	114	117	121	121	121	115	117	117
真空度(mbar)	8	8	8	8	8	377	397	408
供給速度(g/分)	25	25	25	25	25	25	25	25
○(極端)	ゾーン 1	21	21.5	23.1	24	24.4	22.7	23.4
	ゾーン 2	75	74.7	74.9	75	75.1	74.6	74.5
	ゾーン 3	75.2	75.5	75.1	74.9	75.1	76.1	75.1
	ゾーン 4	90.1	90	90	90	90	90	90
	ゾーン 5	90.6	90.6	91.2	88.7	91.1	91.8	89
	ゾーン 6	90.4	89.9	92.3	87	93.2	92.8	90
	ゾーン 7	90.1	90.3	91.6	89.3	87.8	90.3	91.1
	ゾーン 8	90.0	91.5	89.5	89.4	90.2	90.7	89.9
	ゾーン 9	90	90	89.9	90	89.9	90	90
	ゾーン 10	90	90.1	90.6	91	87.1	90	90.3
	MGA	109.9	111.1	111.1	110.7	110	109.9	109.9
	ダイ	109.4	108.6	111.3	110	109.9	110.5	110.5

10

20

30

【0255】

実施例 17 のMEMについての溶出結果を、図17および表17a～17cに要約する。

【0256】

【表 8 4】

表 17a

試料採取間隔	溶出媒体	MEM 約 1.2 mm x 1.2 mm							
		平均オキシドンHCl放出%(n=2)							
		60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分	1080分
2(初期)	SGF(正規化)	44.4 (56.4)	65.2 (82.8)	76.9 (97.7)	78.3 (99.5)	78.5 (99.8)	78.4 (99.6)	77.8 (98.9)	78.7 (100)
	SGF/EtOH(正規化)	56.2 (70.4)	72.7 (91.2)	78.5 (98.4)	79.3 (99.4)	79.8 (100.0)	79.7 (99.9)	79.8 (100.1)	79.8 (100)
4(中間)	SGF(正規化)	49.9 (60.5)	71.5 (86.7)	81.2 (98.4)	81.7 (99.1)	82.4 (99.9)	82.1 (99.6)	82.1 (99.5)	82.5 (100)
	SGF/EtOH(正規化)	59.2 (71.4)	76.2 (91.9)	81.5 (98.3)	82.2 (99.2)	82.4 (99.4)	82.5 (99.5)	82.6 (99.6)	82.9 (100)
7(最終)	SGF(正規化)	54.0 (63.2)	75.4 (88.1)	84.0 (98.2)	84.5 (98.8)	83.2 (97.2)	85. (99.9)	85.4 (99.9)	85.5 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	63.1 (73.6)	79.8 (93.0)	84.0 (97.9)	85.0 (99.1)	85.0 (99.1)	85.3 (99.5)	83.6 (97.5)	85.8 (100.0)

40

【0257】

【表 8 5】

表 17b

溶出媒体	MEM 約 1.5 mm x 1.5 mm; 混合バルク MEM(複合物)							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	37.3 (46.0)	57.7 (71.1)	76.2 (93.9)	80. (99.3)	81.5 (100.5)	82. (101.6)	82.4 (101.6)	81.1 (100.0)

【0258】

【表 8 6】

10

表 17c

溶出媒体	MEM 約 2 mm x 2 mm; 混合バルク MEM(複合物)							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	21.9 (25.8)	35.6 (41.9)	56.8 (66.9)	70.2 (82.7)	77.7 (91.5)	82.3 (97.0)	83.0 (97.8)	84.9 (100.0)

【0259】

実施例 17 の粉碎試験結果を、表 17d に要約する。

【0260】

20

【表 8 7】

表 17d

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 17-41)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.22 ± 0.12 x 1.30 ± 0.16、初期	重量(mg)	210.3	202.3	197.1	194.6	191.9	189.5	186.9
	保持%	100.0	96.2	93.7	92.5	91.3	90.1	88.9
1.18 ± 0.09 x 1.24 ± 0.17、中間	重量(mg)	210.6	208.7	205.1	203.7	200.3	199.8	195.6
	保持%	100.0	99.1	97.4	96.7	95.1	94.9	92.9
1.19 ± 0.11 x 1.15 ± 0.12、最終	重量(mg)	207.0	205.6	203.6	199.9	198.2	197.0	192.9
	保持%	100.0	99.3	98.4	96.6	95.7	95.2	93.2
1.47 ± 0.09 x 1.45 ± 0.14、複合 物	重量(mg)	208.2	203.9	200.0	195.8	193.8	191.2	188.8
	保持%	100.0	97.9	96.1	94.0	93.1	91.8	90.7
2.13 ± 0.16 x 2.20 ± 0.23、複合 物	重量(mg)	209.0	202.5	193.2	190.5	181.5	171.4	171.6
	保持%	100.0	96.9	92.4	91.1	86.8	82.0	82.1

30

【実施例 18】

【0261】

試料採取時の実施例 18 についての加工条件を、下の表 18 に要約する。

【0262】

40

【表 8 8】

表 18

試料採取間隔	1	2	
時間(分)	70	76	
軸スピード(rpm)	151	151	
モータトルク(%)	21	38	
溶融圧力(psi)	40	820	
溶融温度(°C)	116	118	
真空度(mbar)	8	8	
供給速度(g/分)	25	25	
極限(°C)	ゾーン 1	22.6	24.7
	ゾーン 2	75.5	75.3
	ゾーン 3	75.4	74.8
	ゾーン 4	90.1	90
	ゾーン 5	91.3	88.3
	ゾーン 6	89.6	88.3
	ゾーン 7	89.9	89.6
	ゾーン 8	90.2	90.7
	ゾーン 9	90.1	90
	ゾーン 10	90	90.3
	MGA	110	110.8
	ダイ	110	111

10

20

30

【0263】

実施例 18 のMEMについての溶出結果を、図18および表18a～18bに要約する。

【0264】

【表 8 9】

表 18a

試料採取間隔	溶出媒体	MEM 約1mm x 1mm							
		平均オキシコドンHCl放出%(n=2)							
		60分	120分	240分	360分	480分	600分	720分	1080分
1(初期)	SGF(正規化)	-	89.4 (95.2)	93.4 (99.5)	93.9 (100.0)	93.8 (100.0)	93.6 (99.7)	93.1 (99.2)	93.9 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	74.4 (77.6)	90.9 (94.8)	94.3 (98.3)	94.6 (98.6)	94.4 (98.4)	94.4 (98.5)	94.6 (98.6)	95.9 (100.0)
2(最終)	SGF(正規化)	-	88.8 (95.0)	91.7 (98.2)	93.2 (99.8)	92.2 (98.8)	93.4 (100.1)	92.3 (98.8)	93.4 (100.0)
	SGF/EtOH(正規化)	72.1 (77.5)	88.3 (94.9)	92.1 (99.0)	93.0 (99.9)	93.4 (100.4)	92.5 (99.4)	92.6 (99.5)	93.0 (100.0)

40

【0265】

【表90】

表18b

溶出媒体	MEM: 1.27 mm ± 0.10 x 1.43 mm ± 0.15; 混合バルク MEM (複合物)							
	平均オキシコドン HCl 放出%(n=2)							
	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	600 分	720 分	1080 分
SGF (正規化)	56.2 (60.7)	78.5 (84.8)	90.2 (97.4)	91.6 (98.9)	91.7 (99.0)	90.3 (97.5)	91.0 (98.3)	92.6 (100.0)

【0266】

実施例18の粉碎試験結果を、表18cに要約する。

10

【0267】

【表91】

表18c

平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 31-43)	保持量	粉碎回数/時間						
		初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
1.05 ± 0.07 x 1.20 ± 0.16、初期	重量(mg)	205.0	204.7	202.4	197.2	193.7	191.5	188.2
	保持%	100.0	99.9	98.7	96.2	94.5	93.4	91.8
1.23 ± 0.07 x 1.22 ± 0.11、最終	重量(mg)	206.3	204.1	201.3	196.8	193.7	190.2	192.1
	保持%	100.0	98.9	97.6	95.4	93.9	92.2	93.1
1.27 ± 0.10 x 1.43 ± 0.15、複合物	重量(mg)	202.0	197.9	194.1	191.8	190.2	188.7	187.3
	保持%	100.0	98.0	96.1	95.0	94.2	93.4	92.7

【0268】

実施例19～36

組成

実施例19～36についてのポリ(ε-カプロラクトン)溶融押出多粒子剤(MEM)の組成を、下の表XIVからXIXに要約する：

20

【0269】

【表92】

表XIV

実施例番号	19		20		21	
	量					
成分(商品名)	(% w/w)	パッチ(g)	(% w/w)	パッチ(g)	(% w/w)	パッチ(g)
ナルトレキソン HCl*	15.0	7.5	15.0	7.5	15.0	7.5
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約42,500	67.2	33.6	58.8	29.4	50.4	25.2
ポリエチレンオキシド、Mw 約100,000 (PEO WSR N10)	16.8	8.4	25.2	12.6	33.6	16.8
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
総計	100	50	100	50	100	50

\* 水または不純物について補正していない量。

40

【0270】

【表 9 3】

表 XV

実施例番号	22		23		24	
	量					
成分(商品名)	(% w/w)	バッチ(g)	(% w/w)	バッチ(g)	(% w/w)	バッチ(g)
ナルトレキソン HCl*	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0
ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)、 Mn 約 42,500	63.2	31.6	55.3	27.7	47.4	23.7
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	15.8	7.9	23.7	11.9	31.6	15.8
ブチル化ヒドロキシトルエ ン(BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
総計	100	50	100	50	100	50

\* 水または不純物について補正していない量。

【0271】

【表 9 4】

表 XVI

実施例番号	25		26		27	
	量					
成分(商品名)	(% w/w)	バッチ(g)	(% w/w)	バッチ(g)	(% w/w)	バッチ(g)
ナルトレキソン HCl*	25.0	12.5	25.0	12.5	25.0	12.5
ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)、 Mn 約 42,500	59.2	29.6	51.8	25.9	44.4	22.2
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	14.8	7.4	22.2	11.1	29.6	14.8
ブチル化ヒドロキシトルエ ン(BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
総計	100	50	100	50	100	50

\* 水または不純物について補正していない量。

【0272】

【表 9 5】

表 XVII

実施例番号	28		29		30	
	量					
成分(商品名)	(% w/w)	バッチ(g)	(% w/w)	バッチ(g)	(% w/w)	バッチ(g)
ナルトレキソン HCl*	15.0	7.5	15.0	7.5	15.0	7.5
ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)、 Mn 約 42,500	67.2	33.6	58.8	29.4	50.4	25.2
ポリエチレンオキシド、Mw 約 900,000 (PEO WSR 1105)	16.8	8.4	25.2	12.6	33.6	16.8
ブチル化ヒドロキシトルエ ン(BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
総計	100	50	100	50	100	50

\* 水または不純物について補正していない量。

【0273】

10

20

30

40

50

## 【表 9 6】

表 XVIII

実施例番号	31		32		33	
	量					
成分(商品名)	(% w/w)	パッチ(g)	(% w/w)	パッチ(g)	(% w/w)	パッチ(g)
ナルトレキソン HCl*	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 42,500	63.2	31.6	55.3	27.7	47.4	23.7
ポリエチレンオキシド、Mw 約 900,000 (PEO WSR 1105)	15.8	7.9	23.7	11.9	31.6	15.8
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
総計	100	50	100	50	100	50

\* 水または不純物について補正していない量。

## 【0274】

## 【表 9 7】

表 XIX

実施例番号	34		35		36	
	量					
成分(商品名)	(% w/w)	パッチ(g)	(% w/w)	パッチ(g)	(% w/w)	パッチ(g)
ナルトレキソン HCl*	25.0	12.5	25.0	12.5	25.0	12.5
ポリ(ε-カプロラクトン)、Mn 約 42,500	59.2	29.6	51.8	25.9	44.4	22.2
ポリエチレンオキシド、Mw 約 900,000 (PEO WSR 1105)	14.8	7.4	22.2	11.1	29.6	14.8
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
総計	100	50	100	50	100	50

\* 水または不純物について補正していない量。

## 【0275】

## 製造手順

1. 配合するステップ：ナルトレキソン HCl、ポリ(ε-カプロラクトン)（粉碎形態）、ポリエチレンオキシドおよび粉碎 BHT を、ガラス乳鉢に加え、30秒から1分間、または視覚的に均質になるまで、周囲温度でついて粉末にした。

2. 押出機に供給するステップ：ステップ1で配合した材料を、Nano-16（商標）の供給装置「Micro-Plunger」に加えた。

3. 溶融押出するステップ：1.5 mm 単穴ダイを有する主ゲート付きアダプタ (MGA) を取り付けられた、4 の加熱ゾーンを有する Nano-16（商標）押出機に配合物を計量して供給し、ストランドを得た。

4. 冷却するステップ：ストランドを、4 ファンを取り付けられた 12 フィートコンベヤベルトに引き出し、周囲温度で冷却した。

ペレット化するステップ：下流ペレタイザを使用して、ストランドを 1.5 mm × 1.5 mm のペレットにペレット化した；コンベヤベルトの速度を増加させるか減少させ、それぞれより細いまたはより厚いストランドを得た。

## 【0276】

試料採取時の実施例 19 から 36 についての加工条件を、下の表 19 に要約する。

10

20

30

40

50

【0277】

【表98】

表19

実施例	* 試験 機器	温度(°C)				溶融温度(°C)	軸スピード(rpm)	供給装置スピード(cc/分)	溶融圧力(psi)	トルク(gM)	TTQ(gM/分)
		ゾーン1	ゾーン2	ゾーン3	ゾーン4						
19	中間	42	63	71	80	78	100	5	798	1681	10.33
	最終	42	63	71	80	80	100	5	816	1636	22.68
20	中間	41	62	71	80	80	100	5	1052	1893	14.08
	最終	41	63	72	80	81	100	5	906	1843	27.79
21	中間	41	62	71	80	80	100	5	997	1628	10.63
	最終	41	63	71	80	82	100	6	1323	2159	29.43
22	中間	41	62	71	80	80	100	6	997	1838	9.59
	最終	42	63	72	80	82	100	6	1088	2358	26.93
23	中間	41	62	71	80	80	100	6	1178	1949	11.07
	最終	41	63	72	80	82	100	6	1197	2658	23.33
24	中間	50	72	80	80	84	100	5	870	1317	9.8
	最終	50	72	81	80	87	100	5	1305	2294	30.66
25	中間	50	71	80	80	84	100	5	526	1142	5.78
	最終	51	73	81	80	86	100	5	1197	2586	30.29
26	中間	60	80	81	80	83	100	5	417	1001	7.26
	最終	70	81	81	81	87	100	5	1233	2395	32.02
27	中間	80	81	80	80	83	100	5	925	1296	5.93
	最終	90	91	90	91	95	100	5	1487	2350	30.19
28	中間	80	91	91	90	91	100	5	18	1025	5.3
	最終	80	90	90	90	92	100	5	544	1268	16.79
29	中間	80	90	90	90	92	100	5	308	1097	7.06
	最終	80	90	91	90	93	100	5	489	1376	21.79
30	中間	80	90	90	90	92	100	5	272	1086	5.58
	最終	80	91	90	90	93	100	5	453	1484	22.53
31	中間	80	90	90	90	92	100	5.5	399	1157	6.11
	最終	80	91	91	90	93	100	5.5	508	1613	21.37
32	中間	80	90	90	90	92	100	6	290	1170	6.2
	最終	80	91	90	90	93	100	6	707	1832	20.87
33	中間	80	91	91	90	93	150	7	471	1458	6.33
	最終	80	91	91	90	95	150	7	653	1729	16.24
34	中間	80	91	91	90	93	150	7	689	1666	7.05
	最終	80	91	91	90	95	150	7	689	1661	16.91
35	中間	80	91	91	90	93	150	7	598	1587	6.97
	最終	80	91	91	90	95	150	7	671	1540	16.14
36	中間	80	91	91	90	94	150	7	508	1400	9.43
	最終	80	91	91	91	95	150	7	489	1368	14.94

\* 表19における用語「中間」および「最終」は、押出定常状態に達した後の(およそ1~3分であった)押出の中間または最終におけるパラメータ値を指す。

【0278】

実施例19~36についての総押出時間は、15から20分まで変動する。実施例19から36について溶出および粉碎試験測定を行うためのMEMの試料は、バルクペレットから複合物として回収した。

【0279】

実施例19~36の粉碎試験結果を、表19aに要約する。

【0280】

10

20

30

40

50

【表 9 9】

表 19a

実施例	平均ペレット寸法 D (mm) x L (mm) (n = 10-22)*	保持量	粉碎回数/時間						
			初期 / 0s	1 / 10s	2 / 20s	3 / 30s	4 / 40s	5 / 50s	6 / 60s
19	1.76 ± 0.17 x 1.44 ± 0.19	重量(mg)	201.2	189.6	168.2	156.2	154.4	139.8	136.2
		保持%	100.0	94.2	83.60	77.6	76.7	69.5	67.7
20	1.78 ± 0.23 x 1.34 ± 0.26	重量(mg)	203.4	198.3	193.4	183.4	154.9	146.4	153.9
		保持%	100.0	97.5	95.08	90.2	76.2	72.0	75.7
21	1.93 ± 0.19 x 1.31 ± 0.25	重量(mg)	205.4	187.8	181.8	176.4	159.9	150.2	146.2
		保持%	100.0	91.4	88.51	85.9	77.8	73.1	71.2
22	1.65 ± 0.15 x 1.34 ± 0.18	重量(mg)	201.4	182.3	164.6	142.1	133.2	129.2	123.7
		保持%	100.0	90.5	81.73	70.6	66.1	64.2	61.4
23	1.63 ± 0.18 x 1.31 ± 0.24	重量(mg)	206.7	179.8	174.4	149.6	135.2	129.8	117.4
		保持%	100.0	87.0	84.37	72.4	65.4	62.8	56.8
24	1.77 ± 0.24 x 1.43 ± 0.21	重量(mg)	205.7	184.5	168.3	156.7	138.9	128.1	118.6
		保持%	100.0	89.7	81.8	76.2	67.5	62.3	57.7
25	1.63 ± 0.12 x 1.35 ± 0.09	重量(mg)	201.8	174.5	158.8	145.8	131.2	120.1	113.0
		保持%	100.0	86.5	78.69	72.2	65.0	59.5	56.0
26	1.66 ± 0.14 x 1.25 ± 0.15	重量(mg)	205.8	189.5	165.3	150.3	143.8	123.4	116.5
		保持%	100.0	92.1	80.32	73.0	69.9	60.0	56.6
27	1.68 ± 0.21 x 1.41 ± 0.17	重量(mg)	204.3	182.2	160.2	140.6	132.2	119.1	106.1
		保持%	100.0	89.2	78.4	68.8	64.7	58.3	51.9
28	約 1.5 x 1.5	重量(mg)	206.7	194.8	173.9	155.1	138.5	114.8	106.2
		保持%	100.0	94.2	84.13	75.0	67.0	55.5	51.4
29	1.78 ± 0.15 x 0.22 ± 0.16	重量(mg)	206.6	199.7	196.6	189.4	182.7	168.5	154.1
		保持%	100.0	96.7	95.16	91.7	88.4	81.6	74.6
30	約 1.5 x 1.5	重量(mg)	206.1	194.5	185.9	170.8	161.1	142.8	123.0
		保持%	100.0	94.4	90.20	82.9	78.2	69.3	59.7
31	約 1.5 x 1.5	重量(mg)	204.1	185.8	167.5	149.1	122.6	112.7	96.4
		保持%	100.0	91.0	82.1	73.1	60.1	55.2	47.2
32	1.38 ± 0.07 x 1.04 ± 0.27	重量(mg)	205.6	193.1	174.1	161.5	144.3	128.1	110.6
		保持%	100.0	93.9	84.7	78.6	70.2	62.3	53.8
33	約 1.5 x 1.5	重量(mg)	204.2	187.0	171.3	155.7	132.7	123.7	100.8
		保持%	100.0	91.6	83.9	76.2	65.0	60.6	49.4
34	約 1.5 x 1.5	重量(mg)	203.6	192.0	184.7	162.4	143.3	127.2	123.6
		保持%	100.0	94.3	90.7	79.8	70.4	62.5	60.7
35	1.69 ± 0.19 x 1.37 ± 0.09	重量(mg)	207.3	195.1	168.7	150.5	130.4	111.7	98.6
		保持%	100.0	94.1	81.4	72.6	62.9	53.9	47.6
36	約 1.5 x 1.5	重量(mg)	205.8	200.2	191.0	179.3	160.4	150.1	139.0
		保持%	100.0	97.3	92.8	87.1	77.9	72.9	67.5

\* 実施例 28、30、31、33、34 および 36 については、ペレット寸法分析を行わなかった。

【0281】

カプセル内 の実施例 19 ~ 21 の M E M についての溶出結果を、図 19 a および表 19

b に要約する。

【0282】

【表100】

表 19b

実施例	溶出媒体	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
19	SGF(正規化)	34.4 (33.6)	48.1 (46.9)	65.3 (63.6)	86.4 (84.2)	97.7 (95.3)	102.9 (100.4)	104.0 (101.5)	102.6 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	35.0 (32.7)	51.4 (48.0)	69.9 (65.3)	90.2 (84.3)	101.1 (94.5)	104.1 (97.3)	106.1 (99.2)	107.0 (100.0)
20	SGF(正規化)	39.8 (41.0)	59.4 (61.1)	81.8 (84.2)	95.3 (98.0)	96.3 (99.1)	96.0 (98.8)	96.2 (99.0)	97.2 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	38.0 (37.6)	59.7 (59.0)	82.1 (81.2)	95.5 (94.4)	98.9 (97.8)	99.1 (97.9)	100.1 (98.9)	101.2 (100.0)
21	SGF(正規化)	56.7 (56.3)	82.6 (82.1)	97.6 (96.9)	99.5 (98.8)	100.5 (99.9)	100.1 (99.5)	100.1 (99.4)	100.7 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	49.9 (47.8)	77.4 (74.0)	96.9 (92.7)	100.6 (96.3)	102.4 (98.0)	102.3 (97.8)	103.1 (98.6)	104.5 (100.0)

10

【0283】

実施例20について、より厚いおよびより細い寸法のストランドもまた採取しペレット化した。カプセル内の1.5mm×1.5mm未満のペレットサイズを有する実施例20のMEMについての溶出結果を表19cに要約し、カプセル内の1.5mm×1.5mm超のペレットサイズを有する実施例20のMEMについての溶出結果を表19dに要約する。全てのカプセル内の実施例20のMEMについての溶出結果を、図19bに要約する。

【0284】

【表101】

表 19c

溶出媒体	MEM: 1.06 mm ± 0.05 x 1.36 mm ± 0.30						
	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)						
	30分	60分	120分	240分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	58.8 (65.1)	77.6 (85.9)	90.0 (99.7)	94.1 (104.2)	94.5 (104.7)	94.2 (104.3)	90.3 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	62.6 (62.8)	78.8 (79.1)	92.0 (92.3)	96.9 (97.3)	99.6 (100.0)	99.3 (99.7)	99.6 (100.0)

30

【0285】

40

【表102】

表19d

溶出媒体	MEM: 2.46 mm ± 0.17 x 1.98 mm ± 0.34						
	30分	60分	120分	240分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	32.4 (34.7)	45.8 (49.0)	63.0 (67.5)	82.8 (88.7)	95.3 (102.1)	92.1 (98.7)	93.3 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	33.9 (33.1)	45.5 (44.4)	63.3 (61.8)	84.8 (82.7)	100.1 (97.7)	101.9 (99.4)	102.5 (100.0)

10

【0286】

カプセル内実施例22～24のMEMについての溶出結果を、図20aおよび表20aに要約する。

【0287】

【表103】

表20a

実施例	溶出媒体	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
22	SGF(正規化)	56.8 (52.4)	79.6 (73.5)	100.6 (93.0)	107.3 (99.1)	108.8 (100.5)	108.6 (100.3)	108.6 (100.3)	108.2 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	51.8 (45.4)	76.0 (66.6)	98.7 (86.5)	107.7 (94.3)	110.0 (96.4)	110.2 (96.5)	111.4 (97.6)	114.1 (100.0)
23	SGF(正規化)	46.8 (50.5)	68.4 (73.8)	88.4 (95.5)	92.1 (100.0)	92.6 (100.3)	92.9 (100.3)	92.9 (100.3)	92.6 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	44.6 (45.3)	66.8 (67.7)	87.0 (88.3)	93.4 (94.8)	94.6 (96.0)	95.1 (96.5)	96.2 (97.6)	98.6 (100.0)
24	SGF(正規化)	73.1 (69.1)	97.8 (92.4)	105.0 (99.2)	104.8 (99.1)	105.1 (99.3)	105.4 (99.7)	105.8 (100.0)	105.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	67.4 (61.1)	92.6 (84.0)	104.5 (94.7)	106.2 (96.3)	106.2 (96.3)	107.1 (97.1)	108.2 (98.1)	110.3 (100.0)

20

30

【0288】

実施例23について、より厚いおよびより細い寸法のストランドもまた採取しペレット化した。カプセル内の1.5 mm × 1.5 mm未満のペレットサイズを有する実施例23のMEMについての溶出結果を表20bに要約し、カプセル内の1.5 mm × 1.5 mm超のペレットサイズを有する実施例23のMEMについての溶出結果を表20cに要約する。全てのカプセル内の実施例23のMEMについての溶出結果を、図20bに要約する。

【0289】

40

【表104】

表20b

溶出媒体	MEM: 0.75 mm ± 0.23 x 1.31 mm ± 0.55						
	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)						
	30分	60分	120分	240分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	63.1 (77.9)	78.0 (96.3)	82.1 (101.4)	82.6 (101.9)	83.4 (102.9)	82.8 (102.2)	81.0 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	61.4 (72.1)	75.5 (88.6)	82.6 (97.0)	83.6 (98.2)	84.7 (99.5)	85.1 (99.9)	85.2 (100.0)

10

【0290】

【表105】

表20c

溶出媒体	MEM: 2.56 mm ± 0.12 x 1.73 mm ± 0.20						
	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)						
	30分	60分	120分	240分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	35.4 (46.5)	50.4 (66.1)	68.1 (89.2)	77.9 (102.1)	79.9 (104.7)	80.9 (106.0)	76.3 (100.0)
SGF/ EtOH (正規化)	35.9 (43.9)	49.5 (60.6)	67.2 (82.2)	77.7 (95.2)	80.8 (98.9)	81.7 (100.0)	81.7 (100.0)

20

【0291】

カプセル内の実施例25～27のMEMについての溶出結果を、図21aおよび表21aに要約する。

【0292】

【表106】

表21a

実施例	溶出媒体	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
25	SGF(正規化)	54.2 (54.9)	75.6 (76.7)	93.4 (94.7)	96.6 (98.0)	97.1 (98.5)	97.2 (98.5)	97.8 (99.1)	98.6 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	52.9 (54.9)	70.6 (73.3)	89.3 (92.7)	95.2 (98.8)	95.7 (99.3)	96.0 (99.6)	94.9 (98.4)	96.4 (100.0)
26	SGF(正規化)	74.5 (70.0)	99.6 (93.7)	104.5 (98.3)	104.9 (98.6)	105.2 (98.9)	105.2 (98.9)	105.6 (99.2)	106.4 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	68.3 (66.2)	90.9 (88.1)	100.8 (97.7)	101.9 (98.7)	102.2 (99.0)	100.9 (97.8)	101.2 (98.0)	103.2 (100.0)
27	SGF(正規化)	54.2 (59.0)	76.3 (83.1)	89.0 (96.9)	90.4 (98.5)	91.0 (99.2)	91.0 (99.1)	91.3 (99.5)	91.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	52.5 (57.0)	72.9 (79.3)	87.2 (94.7)	90.1 (97.9)	90.6 (98.4)	88.9 (96.6)	89.8 (97.6)	92.1 (100.0)

30

【0293】

実施例26について、より厚いおよびより細い寸法のストランドもまた採取しペレット化した。カプセル内の1.5 mm x 1.5 mm未満のペレットサイズを有する実施例26のMEMについての溶出結果を表21bに要約し、カプセル内の1.5 mm x 1.5 mm超のペレットサイズを有する実施例26のMEMについての溶出結果を表21cに要約す

50

る。全てのカプセル内の実施例 26 のMEMについての溶出結果を、図21bに要約する。

【0294】

【表107】

表21b

溶出媒体	MEM: 1.00 mm ± 0.04 x 1.24 mm ± 0.39						
	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)						
	30分	60分	120分	240分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	93.4 (95.9)	98.0 (100.6)	97.8 (100.5)	97.6 (100.2)	98.3 (100.9)	93.2 (95.7)	97.4 (100.0)
SGF/EtOH (正規化)	93.8 (90.5)	99.9 (96.4)	100.4 (97.0)	100.6 (97.1)	102.6 (99.0)	103.1 (99.5)	103.6 (100.0)

【0295】

【表108】

表21c

溶出媒体	MEM: 2.35 mm ± 0.12 x 1.92 mm ± 0.45						
	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)						
	30分	60分	120分	240分	480分	600分	720分
SGF(正規化)	41.1 (54.8)	57.8 (77.0)	74.3 (98.9)	80.8 (107.7)	80.9 (107.8)	75.9 (101.1)	75.1 (100.0)
SGF/EtOH (正規化)	41.8 (48.1)	56.4 (65.0)	74.3 (85.6)	84.1 (96.8)	85.8 (98.8)	86.6 (99.7)	86.9 (100.0)

【0296】

カプセル内の実施例 28 ~ 30 のMEMについての溶出結果を、図22および表22に要約する。

【0297】

【表109】

表22

実施例	溶出媒体	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)*							
		30分	60分	120分	240分	360分	480分	720分	1080分
28	SGF(正規化)	45.4 (50.5)	66.7 (74.3)	84.0 (93.5)	88.5 (98.5)	88.8 (98.9)	89.0 (99.1)	89.5 (99.6)	89.8 (100.0)
	SGF/EtOH (正規化)	44.4 (50.6)	66.4 (75.7)	83.3 (95.0)	86.9 (99.0)	87.5 (99.8)	85.6 (97.6)	86.9 (99.0)	87.7 (100.0)
29	SGF(正規化)	60.9 (59.4)	90.8 (88.6)	100.0 (97.5)	100.6 (98.2)	101.1 (98.6)	101.2 (98.7)	102.0 (99.5)	102.5 (100.0)
	SGF/EtOH (正規化)	52.6 (53.3)	83.2 (84.3)	96.8 (98.1)	98.3 (99.6)	99.0 (100.3)	97.0 (98.3)	97.9 (99.2)	98.7 (100.0)
30	SGF(正規化)	79.5 (76.1)	99.2 (95.0)	102.3 (97.9)	102.6 (98.2)	102.9 (98.5)	102.9 (98.6)	103.6 (99.2)	104.4 (100.0)
	SGF/EtOH (正規化)	64.1 (65.0)	91.1 (92.4)	97.3 (98.8)	97.7 (99.1)	98.7 (100.2)	96.6 (98.0)	97.6 (99.1)	98.5 (100.0)

\* 実施例 29 については n=1。

【0298】

10

20

30

40

50

カプセル内の実施例 31 ~ 33 の M E M についての溶出結果を、図 23 および表 23 に要約する。

【 0 2 9 9 】

【 表 1 1 0 】

表 23

実施例	溶出媒体	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)							
		30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
31	SGF (正規化)	52.8 (56.3)	74.9 (79.9)	89.6 (95.6)	92.1 (98.2)	92.6 (98.8)	92.6 (98.8)	93.1 (99.4)	93.7 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	51.5 (52.2)	76.7 (77.8)	91.6 (92.9)	93.4 (94.7)	95.1 (96.4)	94.8 (96.0)	97.0 (98.3)	98.7 (100.0)
32	SGF (正規化)	74.7 (68.5)	99.7 (91.5)	106.1 (97.4)	106.5 (97.7)	106.7 (97.9)	107.1 (98.3)	107.8 (98.9)	109.0 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	66.6 (57.7)	98.3 (85.2)	107.6 (93.3)	108.8 (94.3)	110.6 (95.9)	111.2 (96.4)	113.5 (98.4)	115.3 (100.0)
33	SGF (正規化)	73.0 (70.2)	96.5 (92.7)	101.7 (97.7)	101.9 (97.9)	102.3 (98.3)	102.7 (98.7)	103.1 (99.0)	104.1 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	65.1 (61.4)	92.0 (86.8)	99.6 (93.9)	101.0 (95.2)	102.2 (96.4)	103.4 (97.5)	104.8 (98.9)	106.0 (100.0)

10

【 0 3 0 0 】

カプセル内の実施例 34 ~ 36 の M E M についての溶出結果を、図 24 および表 24 に要約する。

【 0 3 0 1 】

【 表 1 1 1 】

表 24

実施例	溶出媒体	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)							
		30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
34	SGF (正規化)	56.4 (59.2)	77.2 (81.0)	89.6 (94.0)	93.8 (98.4)	94.3 (99.0)	94.6 (99.3)	94.0 (98.6)	95.3 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	51.0 (51.8)	75.5 (76.7)	90.1 (91.5)	94.3 (95.8)	95.4 (96.9)	96.3 (97.8)	97.4 (98.9)	98.5 (100.0)
35	SGF (正規化)	60.7 (61.7)	83.6 (85.0)	96.1 (97.7)	97.3 (98.9)	97.8 (99.4)	98.2 (99.8)	96.6 (98.2)	98.4 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	53.3 (51.5)	80.6 (77.9)	96.5 (93.2)	98.7 (95.3)	99.9 (96.5)	100.3 (96.9)	102.0 (98.6)	103.5 (100.0)
36	SGF (正規化)	75.4 (75.3)	94.4 (94.3)	98.4 (98.3)	98.9 (98.8)	99.1 (99.0)	99.5 (99.4)	98.7 (98.6)	100.1 (100.0)
	SGF/ EtOH (正規化)	64.5 (60.8)	92.2 (87.1)	100.9 (95.3)	101.7 (96.0)	102.0 (96.3)	103.1 (97.3)	104.7 (98.8)	105.9 (100.0)

30

【 0 3 0 2 】

実施例 37 から 41

組成

実施例 37 および比較例 38 から 41 についてのポリ( - カプロラクトン) 溶融押出多粒子剤 (M E M) の組成を、下の表 X X に要約する：

【 0 3 0 3 】

40

【表 1 1 2】

表 XX

実施例番号	37	38	39	40	41
成分	量 (% w/w)				
ナルトレキソン HCl*	15	15	15	15	15
ポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)、Mn 約 42,500	69	69	69	69	69
ポリエチレンオキシド、Mw 約 100,000 (PEO WSR N10)	15	-	-	-	-
アルギン酸ナトリウム	-	15	-	-	-
ペクチン	-	-	-	15	-
寒天	-	-	15	-	-
ヒドロキシエチルメチルセルロース	-	-	-	-	15
ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)	1	1	1	1	1
総計	100	100	100	100	100

\* 水または不純物について補正していない量。

【0304】

実施例 37 から 41 についての製造手順は、実施例 19 から 36 についての製造手順に 10  
対応する。

【0305】

カプセル内の実施例 37 ~ 41 のMEMについての溶出結果を、図 25 および表 25 に 20  
要約する。

【0306】

【表 1 1 3】

表 25

実施例	溶出媒体	平均ナルトレキソン HCl 放出%(n=2)							
		30 分	60 分	120 分	240 分	360 分	480 分	720 分	1080 分
37	SGF	24.2	36.6	54.7	77.4	911.4	100.0	105.9	107.1
	SGF/ EtOH	28.0	44.4	65.0	87.3	97.9	103.4	105.7	106.6
38	SGF	-	9.8	13.8	19.8	-	29.1	36.5	46.5
	SGF/ EtOH	-	20.1	28.8	39.3	-	54.6	66.5	76.2
39	SGF	-	9.2	12.5	18.9	-	27.2	34.1	43.4
	SGF/ EtOH	-	20.4	31.2	44.3	-	62.6	74.3	85.5
40	SGF	-	9.9	13.5	19.1	-	27.3	33.5	41.3
	SGF/ EtOH	-	20.0	28.5	39.6	-	56.1	67.7	79.1
41	SGF	-	9.3	12.5	17.9	-	25.5	31.4	38.9
	SGF/ EtOH	-	21.8	32.6	46.4	-	65.4	77.1	89.6

【0307】

図 25 は、アルコール抵抗性をもたらすことに関して、ポリエチレンオキシドが他の試験材料（アルギン酸ナトリウム、ペクチン、寒天およびヒドロキシエチルメチルセルロース）よりも優れることを示す。

本発明は、以下の態様をも含むものである。

&lt;1&gt;

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固形医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 約 10,000 から 約 200,000 の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ( $\epsilon$ -カプロラクトン)と、

(2) 約 10,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する少な

10

20

30

40

50

くとも 1 つのポリエチレンオキシドと、  
 (3) 少なくとも 1 つの活性剤と  
 を少なくとも含む、徐放性固体医薬剤形。

&lt; 2 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 30,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 3 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 40,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 4 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 43,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

&lt; 5 &gt;

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 43,000 超の概算数平均分子量を有する少なくとも 1 つのポリ( - カプロラクトン)と、

(2) 少なくとも 1 つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも 1 つの活性剤と

を少なくとも含む、徐放性固体医薬剤形。

20

&lt; 6 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 45,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 1 から 5 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 60,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 8 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 70,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 75,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

&lt; 10 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 80,000 超から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 11 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 85,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 12 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 90,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

40

&lt; 13 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 100,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 14 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 105,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 15 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 110,000 から約 200,000 の概算数平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

50

&lt; 1 6 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 120,000 から約 200,000 の概算数  
平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 7 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 130,000 から約 200,000 の概算数  
平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 8 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、約 140,000 から約 200,000 の概算数  
平均分子量を有する、上記 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 9 &gt;

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 40 重量  
% の量で存在する、上記 1 から 18 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

&lt; 2 0 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 40  
重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 2 1 &gt;

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 40 重量 % から約 8  
5 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 2 2 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 40 重量 % から  
約 85 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

20

&lt; 2 3 &gt;

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 40 重量 % から約 8  
0 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 2 4 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 40 重量 % から  
約 80 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 2 5 &gt;

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 40 重量 % から 75  
重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

&lt; 2 6 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 40 重量 % から  
75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 2 7 &gt;

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 45 重量 % から約 7  
5 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 2 8 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 45 重量 % から  
約 75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

40

&lt; 2 9 &gt;

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 50 重量 % から約 7  
5 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 3 0 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 50 重量 % から  
約 75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 3 1 &gt;

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 55 重量 % から約 7  
5 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 3 2 &gt;

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 55 重量 % から

50

約 75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 3 3 >

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 60 重量 % から約 75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 3 4 >

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 60 重量 % から約 75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 3 5 >

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 65 重量 % から約 75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固形医薬剤形。

10

< 3 6 >

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の約 65 重量 % から約 75 重量 % の量で存在する、上記 19 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 3 7 >

ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の 50 重量 % 未満の量で存在する、上記 1 から 18 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 3 8 >

前記ポリ( - カプロラクトン)が、前記徐放性マトリックス製剤の 50 重量 % 未満の量で存在する、上記 1 から 18 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形。

20

< 3 9 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 40,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する、上記 1 から 38 のいずれか一項に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 4 0 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 50,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 4 1 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 80,000 から 1,000,000 未満の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 4 2 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 500,000 から 約 950,000 の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

30

< 4 3 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 600,000 から 約 950,000 の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 4 4 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 700,000 から 約 950,000 の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 4 5 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 50,000 から 約 950,000 の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

40

< 4 6 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 50,000 から 約 400,000 の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 4 7 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 50,000 から 約 300,000 の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

< 4 8 >

前記ポリエチレンオキシドが、約 50,000 から 約 200,000 の概算重量平均分子量を有する、上記 39 に記載の徐放性固形医薬剤形。

50

< 4 9 >

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約10重量%の量で存在する、上記1から48のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

<50>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約13重量%の量で存在する、上記49に記載の徐放性固体医薬剤形。

<51>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約15重量%の量で存在する、上記49に記載の徐放性固体医薬剤形。

<52>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約20重量%の量で存在する、上記49に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

<53>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約25重量%の量で存在する、上記49に記載の徐放性固体医薬剤形。

<54>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約30重量%の量で存在する、上記49に記載の徐放性固体医薬剤形。

<55>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の約10重量%から約40重量%の量で存在する、上記1から48のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

20

<56>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の約13重量%から約40重量%の量で存在する、上記55に記載の徐放性固体医薬剤形。

<57>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の約15重量%から約40重量%の量で存在する、上記55に記載の徐放性固体医薬剤形。

<58>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の約20重量%から約40重量%の量で存在する、上記55に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

<59>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の約25重量%から約40重量%の量で存在する、上記55に記載の徐放性固体医薬剤形。

<60>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の約30重量%から約40重量%の量で存在する、上記55に記載の徐放性固体医薬剤形。

<61>

ポリエチレンオキシドが、前記徐放性マトリックス製剤の約15重量%から約35重量%の量で存在する、上記55に記載の徐放性固体医薬剤形。

<62>

前記徐放性マトリックス製剤が、少なくとも1つのさらなる遅延剤を含む、上記1から61のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

40

<63>

前記遅延剤が、長鎖(C<sub>8</sub> ~ C<sub>50</sub>)置換または非置換炭化水素の群から選択される、上記62に記載の徐放性固体医薬剤形。

<64>

前記遅延剤が、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉛油および植物油、ならびにワックスからなる長鎖(C<sub>8</sub> ~ C<sub>50</sub>)置換または非置換炭化水素の群から選択される、上記63に記載の徐放性固体医薬剤形。

<65>

前記遅延剤がベヘン酸グリセリルである、上記64に記載の徐放性固体医薬剤形。

50

&lt; 6 6 &gt;

前記遅延剤が、前記徐放性マトリックス製剤の約 0.1 重量% から 1.0 重量% の量で存在する、上記 6 2 から 6 5 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 6 7 &gt;

前記遅延剤が、ベヘン酸グリセリルであり、約 2 重量% から 7 重量% の量で存在する、上記 6 2 および 6 5 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 6 8 &gt;

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 1.0 重量% の量で存在する、上記 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 6 9 &gt;

10

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 1.2.5 重量% の量で存在する、上記 6 8 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 0 &gt;

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約 1.5 重量% の量で存在する、上記 6 8 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 1 &gt;

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の約 1.0 重量% から約 3.0 重量% の量で存在する、上記 1 から 6 7 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 2 &gt;

20

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の約 1.0 重量% から約 2.5 重量% の量で存在する、上記 7 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 3 &gt;

前記活性剤が、前記徐放性マトリックス製剤の約 1.2.5 重量% から約 2.5 重量% の量で存在する、上記 7 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 4 &gt;

活性剤がオピオイド鎮痛薬である、上記 1 から 7 3 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 5 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、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、ベンジルモルフィン、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、デソモルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルフィン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、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、エチルモルフィン、エトニタゼン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、フェンタニルおよび誘導体、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、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、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン、ノルモルフィン、ノルビパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレタム、ペントゾシン、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、プロフェブタジン、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、以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択される、上記 7 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

&lt; 7 6 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、コデイン、モルフィン、オキシコドン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、および混合物からなる群から選択される、上記 7 5 に記載の徐放性固体医薬剤形

40

。

50

&lt; 7 7 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシコドンまたはその薬学的に許容される塩である、上記7 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 8 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシコドン塩酸塩である、上記7 7 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 7 9 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬がオキシコドン塩酸塩であり、剤形が約5 mg から約500 mg のオキシコドン塩酸塩を含む、上記7 7 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 8 0 &gt;

5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、または80 mg、90 mg、100 mg、120 mg または160 mg のオキシコドン塩酸塩を含む、上記7 9 に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

&lt; 8 1 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、約25 ppm未満、好ましくは約15 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満、または約1 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドン塩酸塩である、上記7 7 から8 0 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 8 2 &gt;

前記オキシコドン塩酸塩が、前記徐放性マトリックス製剤の15重量%超の量で存在する、上記7 9 に記載の徐放性固体医薬剤形。

20

&lt; 8 3 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシモルフォンまたはその薬学的に許容される塩である、上記7 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 8 4 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、オキシモルフォン塩酸塩である、上記8 3 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 8 5 &gt;

約1 mg から約500 mg のオキシモルフォン塩酸塩を含む、上記8 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

&lt; 8 6 &gt;

5 mg、7.5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、または80 mg、90 mg、100 mg、120 mg または160 mg のオキシモルフォン塩酸塩を含む、上記8 5 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 8 7 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロモルフォンまたはその薬学的に許容される塩である、上記7 6 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 8 8 &gt;

前記オピオイド鎮痛薬が、ヒドロモルフォン塩酸塩である、上記8 7 に記載の徐放性固体医薬剤形。

40

&lt; 8 9 &gt;

約1 mg から約100 mg のヒドロモルフォン塩酸塩を含む、上記8 7 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 0 &gt;

2 mg、4 mg、5 mg、8 mg、12 mg、15 mg、16 mg、24 mg、25 mg、32 mg、48 mg、50 mg、64 mg、または75 mg のヒドロモルフォン塩酸塩を含む、上記8 9 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 1 &gt;

前記活性剤がオピオイド拮抗薬である、上記1 から7 3 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

50

&lt; 9 2 &gt;

前記オピオイド拮抗薬が、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、および以上のいずれかの薬学的に許容される塩、水和物溶媒和物、ならびに混合物からなる群から選択される、上記91に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 3 &gt;

前記オピオイド拮抗薬がナルトレキソン塩酸塩であり、剤形が約1mgから約100mgのナルトレキソン塩酸塩を含む、上記92に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 4 &gt;

2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mgまたは60mgのナルトレキソン塩酸塩を含む、上記93に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

&lt; 9 5 &gt;

前記オピオイド拮抗薬がナルトレキソン塩酸塩であり、剤形が約1mgから約100mgのナルトレキソン塩酸塩を含み、前記ナルトレキソン塩酸塩が前記徐放性マトリックス製剤の少なくとも約10重量%の量で存在する、上記92に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 6 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が多粒子形態にある、上記1から95のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 7 &gt;

前記多粒子が、約0.1から約5mmの範囲の直径を有する、上記96に記載の徐放性固体医薬剤形。

20

&lt; 9 8 &gt;

前記多粒子が、約0.1から約2mmの範囲の直径を有する、上記97に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 9 9 &gt;

前記多粒子が、約0.5から約2mmの範囲の直径を有する、上記98に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 0 0 &gt;

前記多粒子が、約2から約5mmの範囲の直径を有する、上記97に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

&lt; 1 0 1 &gt;

前記多粒子がカプセル内に配置される、上記96から100のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 0 2 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が錠剤の形態である、上記1から95のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 0 3 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が熱処理されている、上記1から102のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 0 4 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が硬化している、上記103に記載の徐放性固体医薬剤形。

40

&lt; 1 0 5 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が溶融成形されている、上記103に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 0 6 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が溶融押出法により成形されている、上記105に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 0 7 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤がキャスティング法により成形される、上記105に記載の徐放性固体医薬剤形。

50

&lt; 1 0 8 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が射出成形法により成形されている、上記 1 0 5 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 0 9 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が、高温を同時に適用する直接圧縮により成形されている、上記 1 0 5 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 0 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が直接圧縮により成形されている、上記 1 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 1 &gt;

10  
U S P バスケット法により 1 0 0 r p m で 3 7 の人工胃液 9 0 0 m l 中で測定されたとき、約 1 2 . 5 % から約 5 5 % ( 重量 % ) の活性剤が 6 0 分後に放出され、約 2 5 % から約 6 5 % ( 重量 % ) の活性剤が 1 2 0 分後に放出され、約 4 5 % から約 8 5 % ( 重量 % ) の活性剤が 2 4 0 分後に放出され、約 5 5 % から約 9 5 % ( 重量 % ) の活性剤が 3 6 0 分後に放出される、インピトロにおける前記活性剤の放出速度をもたらす、上記 1 から 1 1 0 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 2 &gt;

20  
U S P バスケット法により 1 0 0 r p m で 3 7 の人工胃液 9 0 0 m l 中で測定されたとき、約 1 0 % から約 3 0 % ( 重量 % ) の活性剤が 3 0 分後に放出され、約 2 0 % から約 5 0 % ( 重量 % ) の活性剤が 6 0 分後に放出され、約 3 0 % から約 6 5 % ( 重量 % ) の活性剤が 1 2 0 分後に放出され、約 4 5 % から約 8 5 % ( 重量 % ) の活性剤が 2 4 0 分後に放出され、約 6 0 % から約 9 5 % ( 重量 % ) の活性剤が 3 6 0 分後に放出される、前記活性剤のインピトロ溶出速度をもたらす、上記 1 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 3 &gt;

前記活性剤がオキシコドン塩酸塩である、上記 1 1 1 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 4 &gt;

30  
前記活性剤がヒドロモルフォン塩酸塩である、上記 1 1 1 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 5 &gt;

前記活性剤がオキシモルフォン塩酸塩である、上記 1 1 1 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 6 &gt;

アルコール抽出に対して抵抗性である、上記 1 から 1 1 5 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 7 &gt;

40  
U S P 装置 1 ( バスケット ) において 1 0 0 r p m で 4 0 % エタノールを含む 3 7 の人工胃液 ( S G F ) 9 0 0 m l 中で測定されたとき、U S P 装置 1 ( バスケット ) において 1 0 0 r p m で エタノールを含まない 3 7 の人工胃液 ( S G F ) 9 0 0 m l 中で測定された、対応するインピトロ溶出速度から 2 0 % ポイントを超えて逸脱しない、3 0 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインピトロ溶出速度をもたらす、上記 1 から 1 1 6 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 1 8 &gt;

U S P 装置 1 ( バスケット ) において 1 0 0 r p m で 4 0 % エタノールを含む 3 7 の人工胃液 ( S G F ) 9 0 0 m l 中で測定されたとき、U S P 装置 1 ( バスケット ) において 1 0 0 r p m で エタノールを含まない 3 7 の人工胃液 ( S G F ) 9 0 0 m l 中で測定された、対応するインピトロ溶出速度から 2 0 % ポイントを超えて逸脱しない、6 0 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインピトロ溶出速度をもたらす、上記 1 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

20

30

40

50

&lt; 1 1 9 &gt;

U S P 装置 1 (バスケット) において 100 r p m で 40% エタノールを含む 37 の人工胃液 (S G F) 900 m l 中で測定されたとき、U S P 装置 1 (バスケット) において 100 r p m でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (S G F) 900 m l 中で測定された、対応するインピトロ溶出速度から 20% ポイントを超えて逸脱しない、120 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインピトロ溶出速度をもたらす、上記 1 から 118 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 2 0 &gt;

U S P 装置 1 (バスケット) において 100 r p m で 40% エタノールを含む 37 の人工胃液 (S G F) 900 m l 中で測定されたとき、U S P 装置 1 (バスケット) において 100 r p m でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (S G F) 900 m l 中で測定された、対応するインピトロ溶出速度から 20% ポイントを超えて逸脱しない、240 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインピトロ溶出速度をもたらす、上記 1 から 119 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

&lt; 1 2 1 &gt;

U S P 装置 1 (バスケット) において 100 r p m で 40% エタノールを含む 37 の人工胃液 (S G F) 900 m l 中で測定されたとき、U S P 装置 1 (バスケット) において 100 r p m でエタノールを含まない 37 の人工胃液 (S G F) 900 m l 中で測定された、対応するインピトロ溶出速度から 20% ポイントを超えて逸脱しない、360 分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインピトロ溶出速度をもたらす、上記 1 から 120 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

20

&lt; 1 2 2 &gt;

放出された活性剤のパーセント量が、15% ポイントを超えて逸脱しない、上記 117 から 121 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 2 3 &gt;

放出された活性剤のパーセント量が、10% ポイントを超えて逸脱しない、上記 117 から 121 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 2 4 &gt;

放出された活性剤のパーセント量が、5% ポイントを超えて逸脱しない、上記 117 から 121 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

&lt; 1 2 5 &gt;

前記活性剤がオキシコドン塩酸塩である、上記 116 から 124 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 2 6 &gt;

前記活性剤がヒドロモルフォン塩酸塩である、上記 116 から 124 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 2 7 &gt;

前記活性剤がオキシモルフォン塩酸塩である、上記 116 から 124 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 2 8 &gt;

前記活性剤がナルトレキソン塩酸塩である、上記 116 から 124 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

40

&lt; 1 2 9 &gt;

前記徐放性マトリックス製剤が、少なくとも 1 つの遅延剤をさらに含む、上記 116 から 128 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 3 0 &gt;

粉碎に対して抵抗性である、上記 1 から 129 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 3 1 &gt;

コーヒーミル中で 10 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 85% の、メッシ

50

ユ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 から 1 3 0 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 2 >

コーヒーミル中で 10 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 90 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 3 >

コーヒーミル中で 10 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 95 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 1 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 4 >

コーヒーミル中で 20 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 75 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 から 1 3 3 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 5 >

コーヒーミル中で 20 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 80 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 6 >

コーヒーミル中で 20 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 85 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 7 >

コーヒーミル中で 20 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 90 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 4 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 8 >

コーヒーミル中で 30 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 65 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 から 1 3 7 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 3 9 >

コーヒーミル中で 30 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 70 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 8 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 4 0 >

コーヒーミル中で 30 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 80 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 8 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 4 1 >

コーヒーミル中で 30 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 85 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 3 8 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 4 2 >

コーヒーミル中で 40 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 60 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 から 1 4 1 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 4 3 >

コーヒーミル中で 40 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 65 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 4 2 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 4 4 >

コーヒーミル中で 40 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 70 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 4 2 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 4 5 >

コーヒーミル中で 40 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 75 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 4 2 に記載の徐放性固体医薬剤形。

< 1 4 6 >

コーヒーミル中で 40 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 80 % のメッシュ # 3 0 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 4 2 に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

20

30

40

50

&lt; 1 4 7 &gt;

コーヒーミル中で 50 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 55 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 から 146 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 4 8 &gt;

コーヒーミル中で 50 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 60 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 147 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 4 9 &gt;

コーヒーミル中で 50 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 70 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 147 に記載の徐放性固体医薬剤形。

10

&lt; 1 5 0 &gt;

コーヒーミル中で 50 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 75 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 147 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 5 1 &gt;

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 45 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 1 から 150 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 5 2 &gt;

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 55 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 151 に記載の徐放性固体医薬剤形。

20

&lt; 1 5 3 &gt;

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 65 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 151 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 5 4 &gt;

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 70 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 151 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 5 5 &gt;

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 75 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 151 に記載の徐放性固体医薬剤形。

30

&lt; 1 5 6 &gt;

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 80 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 151 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 5 7 &gt;

コーヒーミル中で 60 秒間の粉碎後に、剤形の初期量の少なくとも約 85 % のメッシュ # 30 により保持される材料の量をもたらす、上記 151 に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt; 1 5 8 &gt;

上記 1 から 157 のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形を調製する方法であつて

、

1. 前記ポリ (- カブロラクトン) 、前記ポリエチレンオキシド、前記活性剤、および任意選択で 1 種または複数のその他の成分を組み合わせて配合物を形成するステップ、

40

2. ステップ 1 からの前記配合物を単軸容積測定ディスペンサーに供給するステップ、

3. 前記ディスペンサーから二軸押出機に前記配合物を計量して供給し、前記配合物を高温でストランドに加工するステップ、

4. ステップ 3 からの前記ストランドを前記押出機から引き出し、前記ストランドを冷却するステップ、ならびに

5. ステップ 4 からの前記冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ、またはステップ 4 からの前記冷却したストランドをブレードにより錠剤スライスに切断することによってスライスを提供するステップを含む、方法。

&lt; 1 5 9 &gt;

50

6. 二軸押出機にステップ5からの前記ペレットを計量して供給し、前記ペレットを高温でストランドに加工するステップ、

7. 前記ストランドを引き出し冷却するステップ、および

8. 前記冷却したストランドをペレットに切断することによりペレット化するステップをさらに含む、上記158に記載の方法。

<160>

前記ポリ(-カプロラクトン)が、840μm以下の直径を有するフレークまたは粉碎材料の形態でステップ1において使用される、上記158から159のいずれか一項に記載の、徐放性固体医薬剤形を調製する方法。

<161>

10

上記1から157のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形を調製する方法であって、

1. 前記ポリ(-カプロラクトン)を除いた、前記ポリエチレンオキシド、前記活性剤および任意選択で1種または複数のその他の成分を配合して、第1の組成物を形成するステップ、

2. ステップ1の前記第1の組成物を、第1の単軸アセンブリが取り付けられた第1の容積測定ディスペンサーの第1のホッパに供給するステップ、

3. ポリ(-カプロラクトン)を第2の組成物として、前記第1の軸アセンブリよりも大きい第2の軸アセンブリが取り付けられた第2の容積測定ディスペンサーの第2のホッパに供給するステップ、

20

4. 前記2つのディスペンサーの供給速度を、前記第1および第2の組成物の相対的比率により較正して、総供給速度を得るステップ、

5. 二軸押出機に前記第1および第2の組成物を計量して供給し、得られた押出物を高温でストランドに加工するステップ、

6. ステップ5からの前記ストランドを引き出し、冷却するステップ、ならびに

7. ステップ6からの前記冷却したストランドをペレットに切断することによってペレット化するステップ

を含む、方法。

<162>

30

上記158から161のいずれか一項に記載の方法により得られる、徐放性固体医薬剤形。

<163>

上記1から157のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形を、疼痛の治療のためにそれを必要とする患者に投与する治療方法であって、前記活性剤がオピオイド鎮痛薬である、治療方法。

<164>

疼痛の治療において使用するための上記1から157のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形であって、前記活性剤がオピオイド鎮痛薬である、徐放性固体医薬剤形。

<165>

医薬の製造のための、上記1から157のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形の使用であって、前記剤形がオピオイド鎮痛薬を含む、使用。

40

<166>

徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドの使用であって、前記徐放性マトリックス製剤が活性剤およびポリ(-カプロラクトン)をさらに含む、徐放性固体剤形にアルコール抽出に対する抵抗性を付与するための使用。

<167>

徐放性固体医薬剤形中の徐放性マトリックス製剤における約10,000から約200,000の概算数平均分子量を有するポリ(-カプロラクトン)の、前記徐放性固体剤形に粉碎に対する抵抗性を付与するための使用であって、前記徐放性マトリックス製剤が

50

活性剤および約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドをさらに含む、使用。

<168>

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 80,000超の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カブロラクトン)と、

(2) 少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも1つの活性剤と

を少なくとも含む、徐放性固体医薬剤形。

10

<169>

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 約10,000から約200,000の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カブロラクトン)と、

(2) 約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) 少なくとも1つの活性剤と

を少なくとも含み、前記徐放性マトリックス製剤が溶融押出法により成形される、徐放性固体医薬剤形。

20

<170>

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 約10,000から約200,000の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カブロラクトン)と、

(2) 約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) 5mgから500mgのオキシコドン塩酸塩と

を少なくとも含み、前記剤形が、U S Pバスケット法により100rpmで37の人工胃液900ml中で測定されたとき、約10%から約30%(重量%)の活性剤が30分後に放出され、約20%から約50%(重量%)の活性剤が60分後に放出され、約30%から約65%(重量%)の活性剤が120分後に放出され、約45%から約85%(重量%)の活性剤が240分後に放出され、約60%から約95%(重量%)の活性剤が360分後に放出される、前記活性剤のインピトロ溶出速度をもたらす、徐放性固体医薬剤形。

30

<171>

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 約10,000から約200,000の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カブロラクトン)と、

(2) 約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) オピオイド鎮痛薬から選択される少なくとも1つの活性剤と

を少なくとも含み、U S P装置1(バスケット)において100rpmで40%エタノールを含む37の人工胃液(S G F)900ml中で測定されたとき、U S P装置1(バスケット)において100rpmでエタノールを含まない37の人工胃液(S G F)900ml中で測定された対応するインピトロ溶出速度から10%ポイントを超えて逸脱しない、30分間の溶出で放出された活性剤のパーセント量により特徴付けられるインピトロ溶出速度をもたらす、徐放性固体医薬剤形。

40

<172>

50

徐放性マトリックス製剤の形態の混合物を含む徐放性固体医薬剤形であって、前記混合物が、

(1) 約10,000から約200,000の概算数平均分子量を有する少なくとも1つのポリ(-カブロラクトン)と、

(2) 約10,000から1,000,000未満の概算重量平均分子量を有する少なくとも1つのポリエチレンオキシドと、

(3) オピオイド鎮痛薬から選択される少なくとも1つの活性剤とを少なくとも含み、前記剤形が、コーヒーミル中で60秒間の粉碎後に、前記剤形の初期量の少なくとも約80%のメッシュ#30により保持される材料の量をもたらす、徐放性固体医薬剤形。

10

&lt;173&gt;

徐放性固体経口医薬剤形である、上記1から157、162、164および168から173のいずれか一項に記載の徐放性固体医薬剤形。

&lt;174&gt;

前記剤形が徐放性固体経口医薬剤形である、上記158から161のいずれか一項に記載の調製方法。

&lt;175&gt;

前記剤形が徐放性固体経口医薬剤形である、上記163に記載の治療方法。

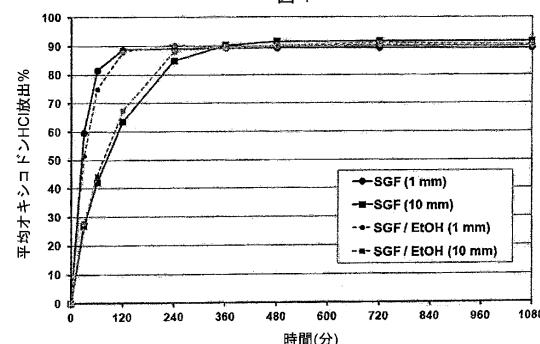
&lt;176&gt;

前記剤形が徐放性固体経口医薬剤形である、上記165から167のいずれか一項に記載の使用。

20

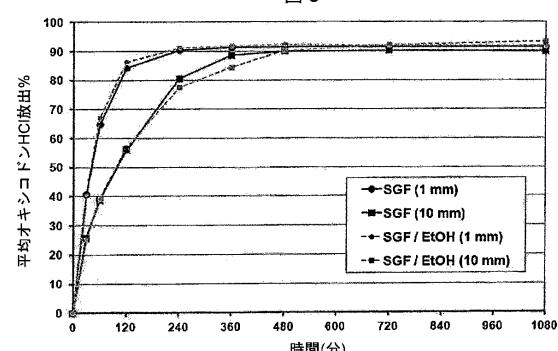
【図1】

図1



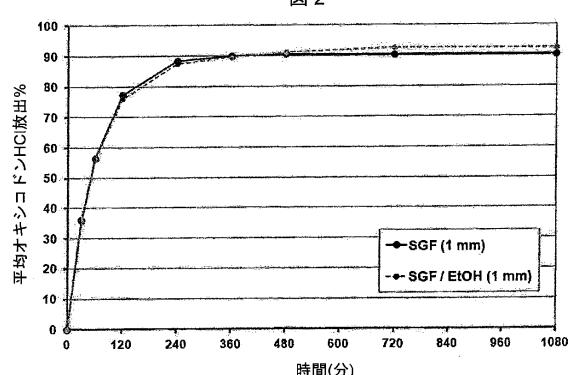
【図3】

図3



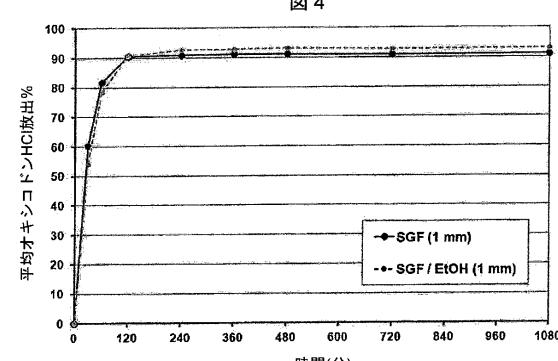
【図2】

図2

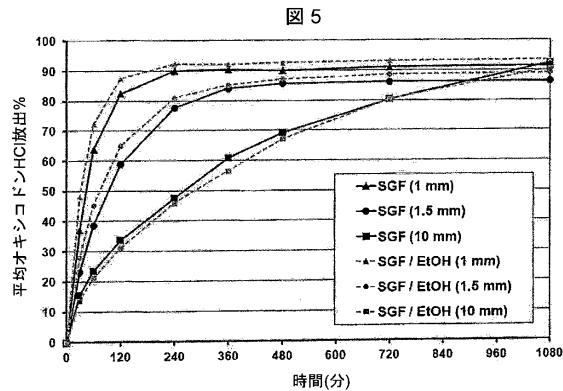


【図4】

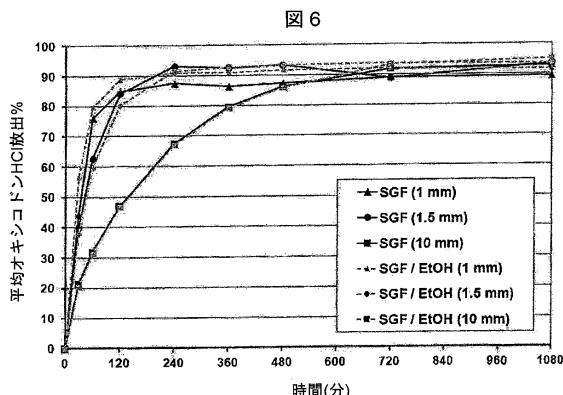
図4



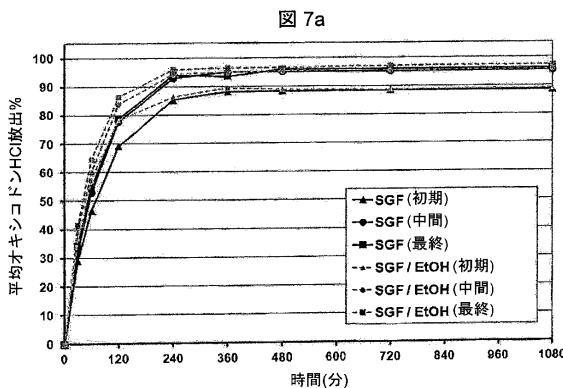
【図5】



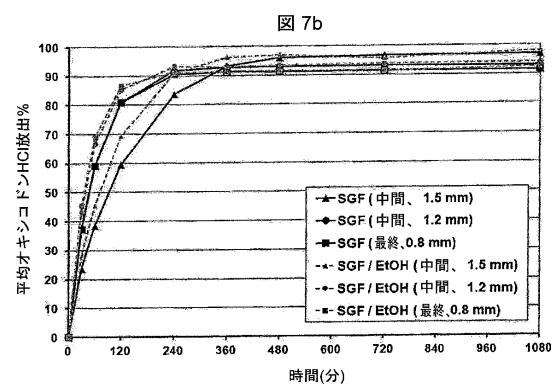
【図6】



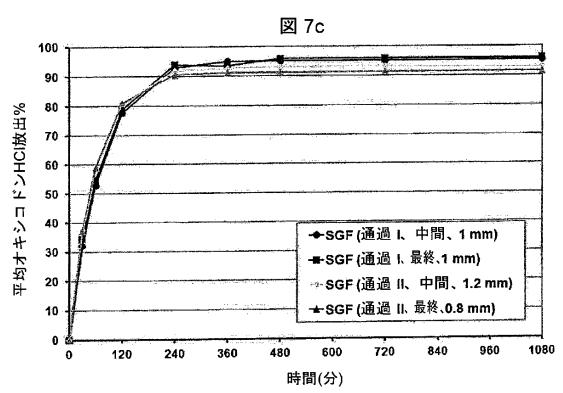
【図7a】



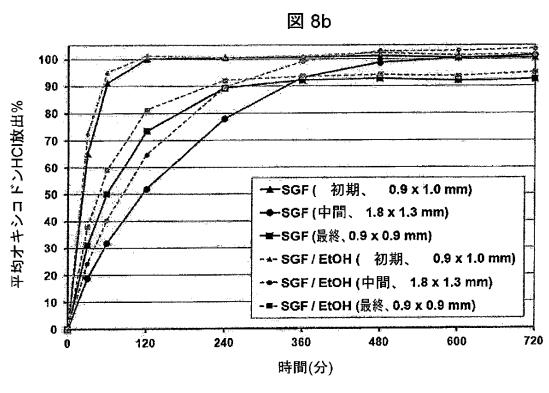
【図7b】



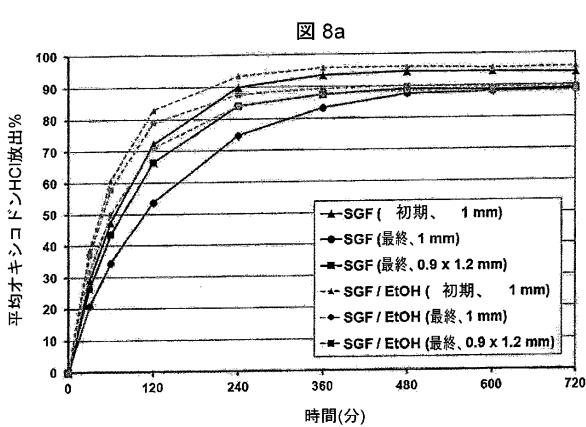
【図7c】



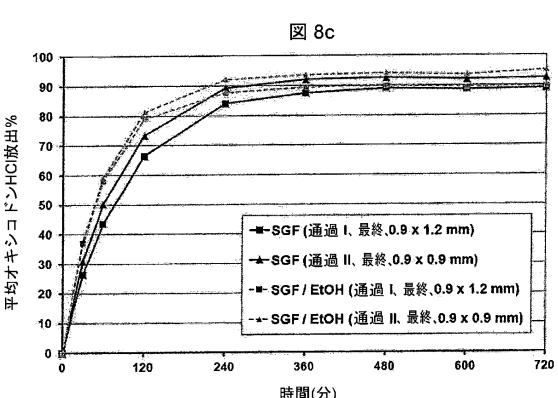
【図8b】



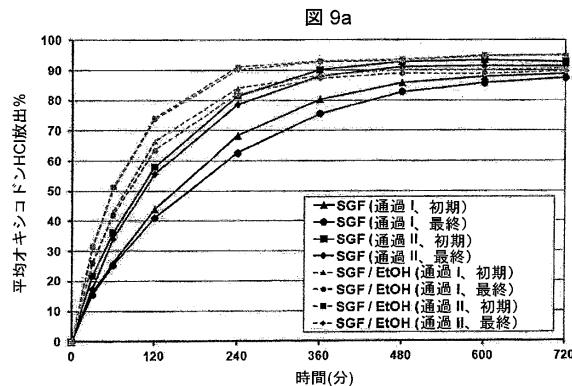
【図8a】



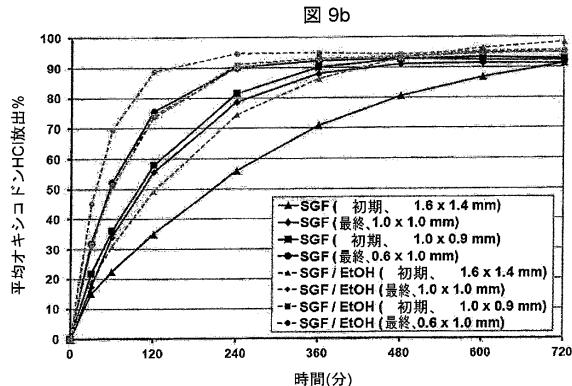
【図8c】



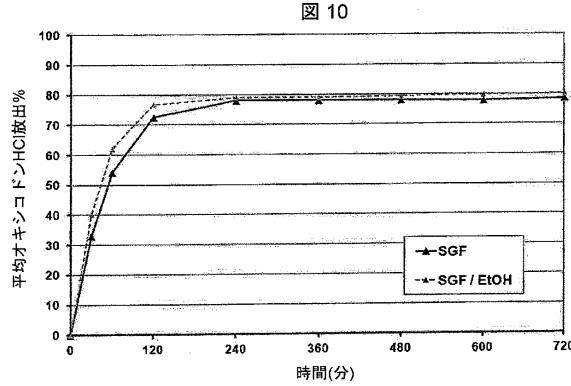
【図 9 a】



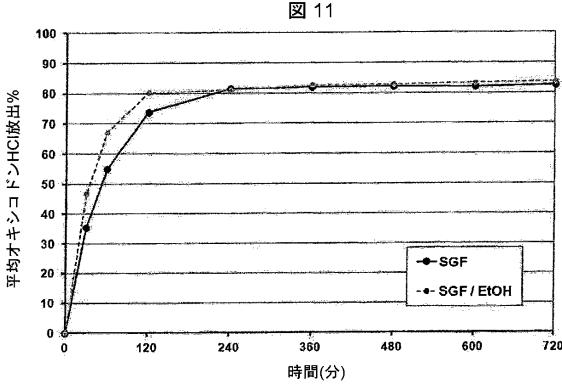
【図 9 b】



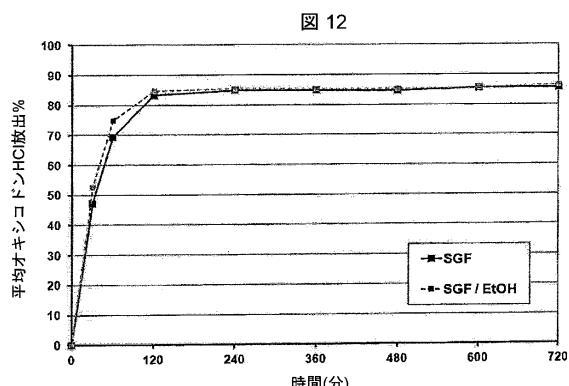
【図 10】



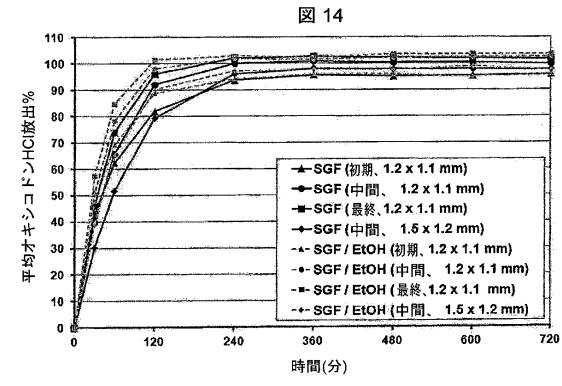
【図 11】



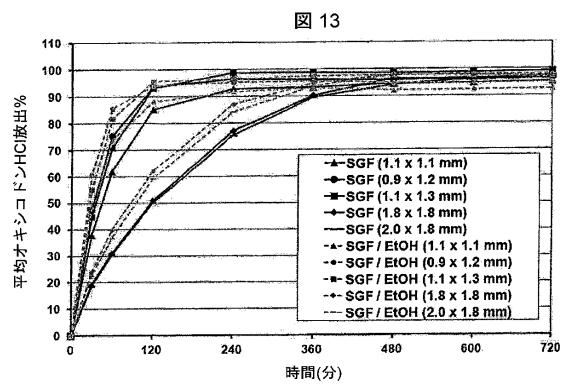
【図 12】



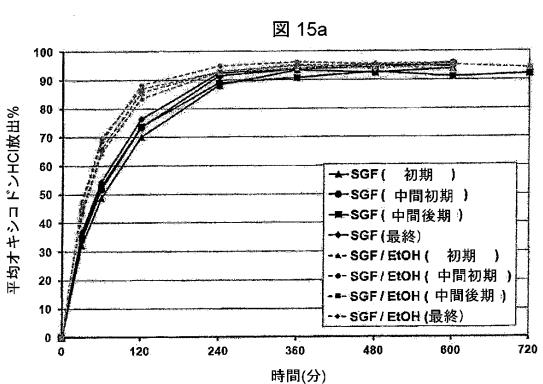
【図 14】



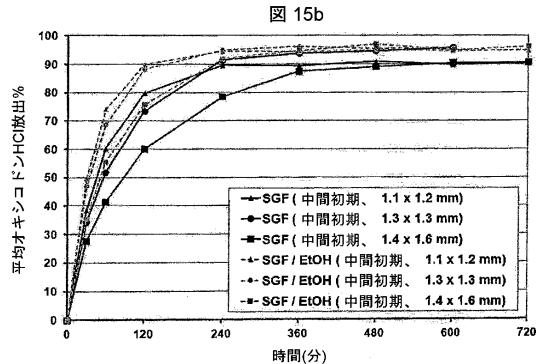
【図 13】



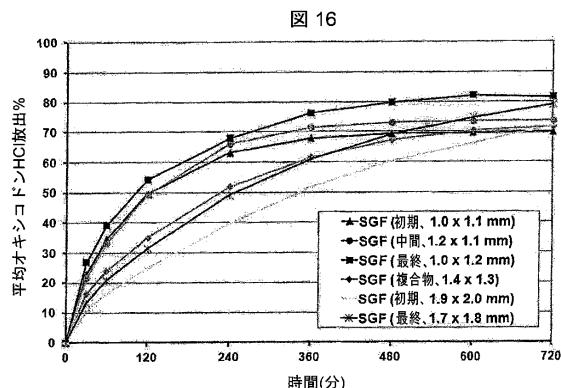
【図 15 a】



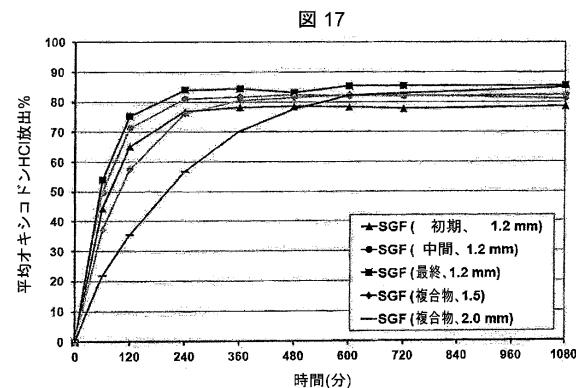
【図 15 b】



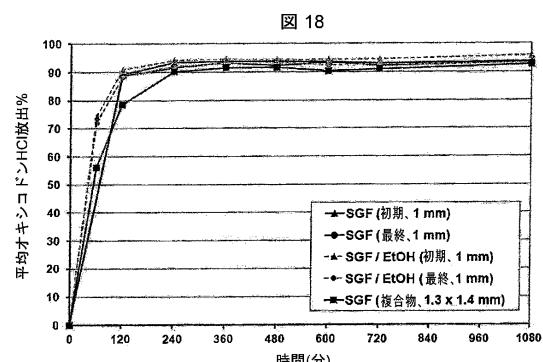
【図 16】



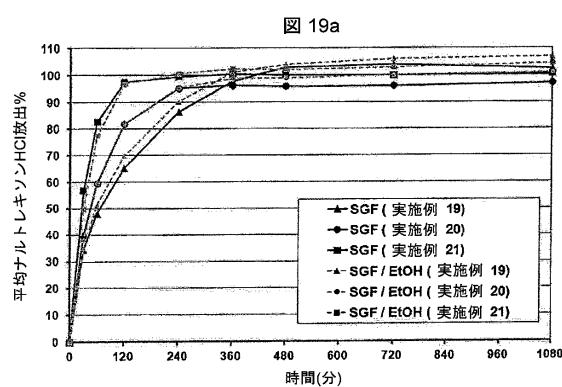
【図 17】



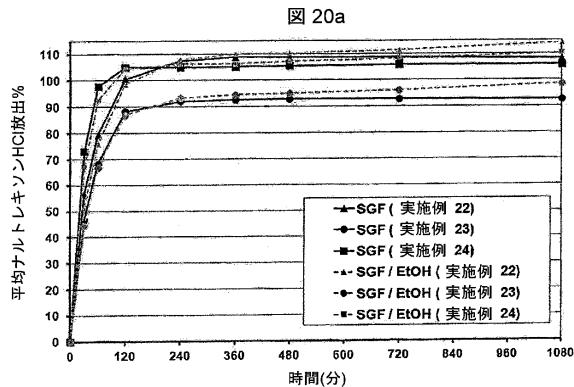
【図 18】



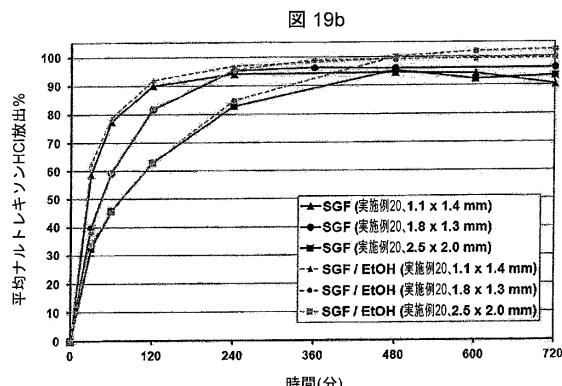
【図 19 a】



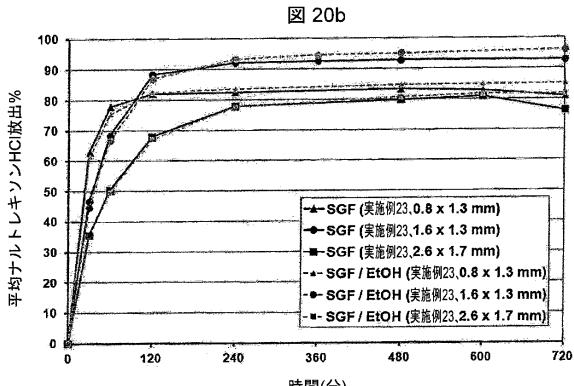
【図 20 a】



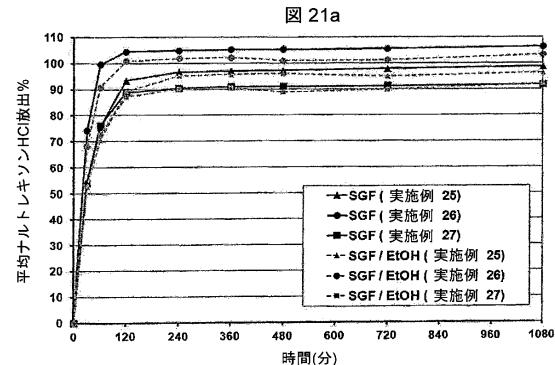
【図 19 b】



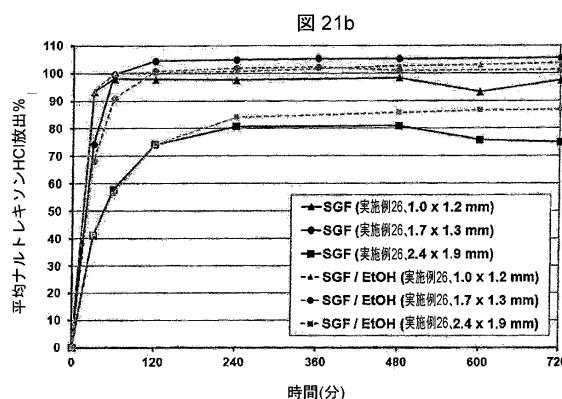
【図 20 b】



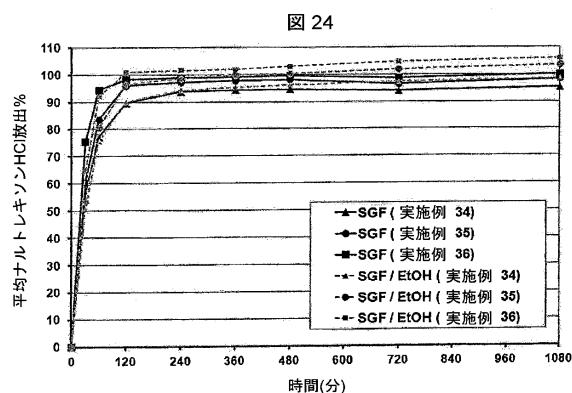
【図 21 a】



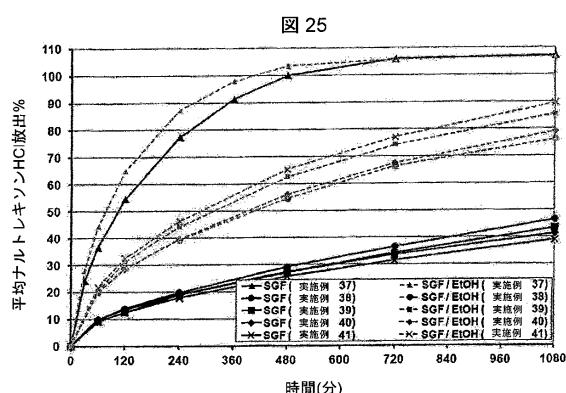
【図 21 b】



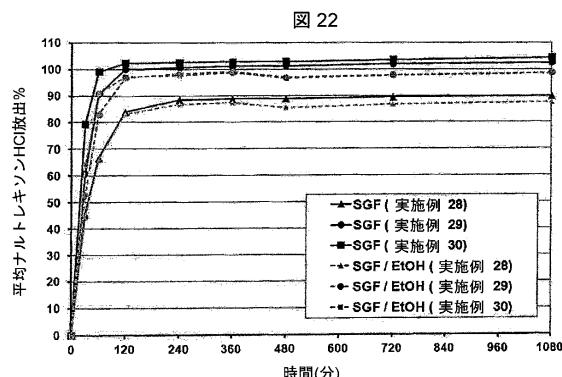
【図 24】



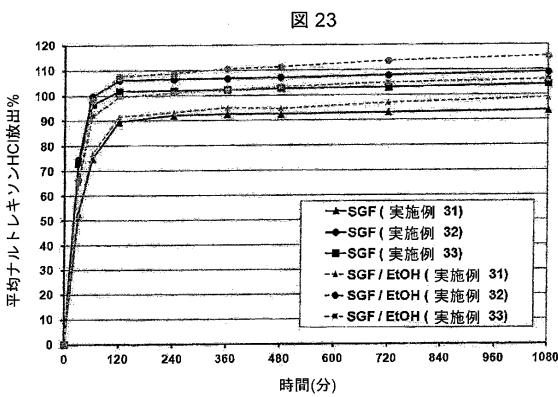
【図 25】



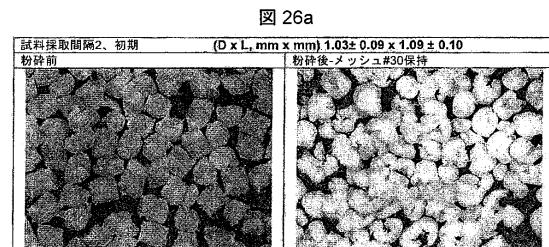
【図 22】



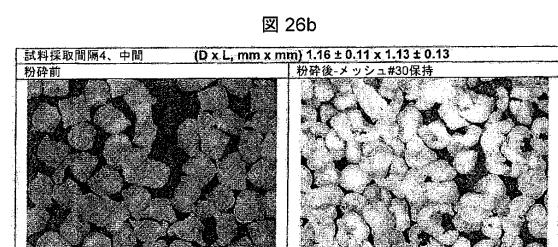
【図 23】



【図 26 a】

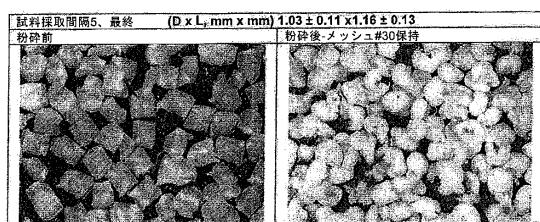


【図 26 b】



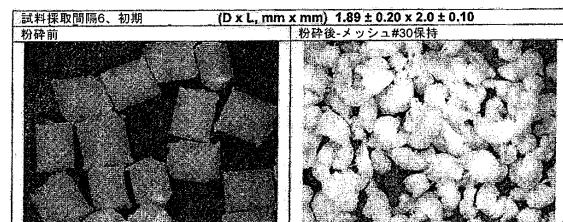
【図 26c】

図 26c



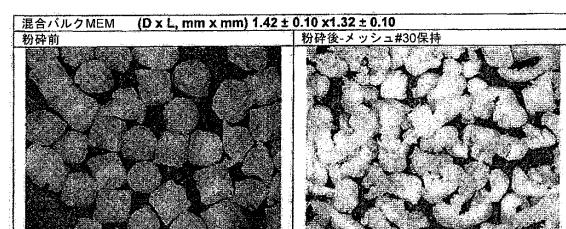
【図 26e】

図 26e



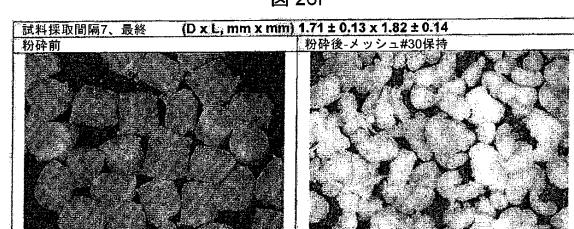
【図 26d】

図 26d



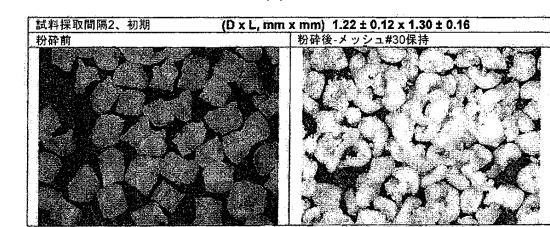
【図 26f】

図 26f



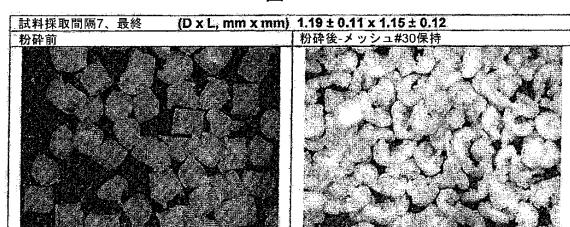
【図 27a】

図 27a



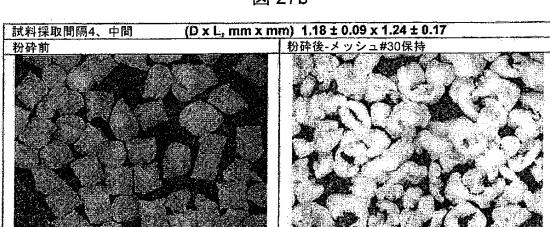
【図 27c】

図 27c



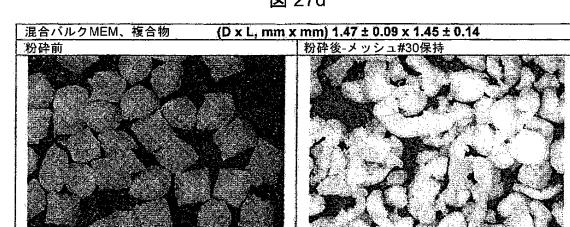
【図 27b】

図 27b



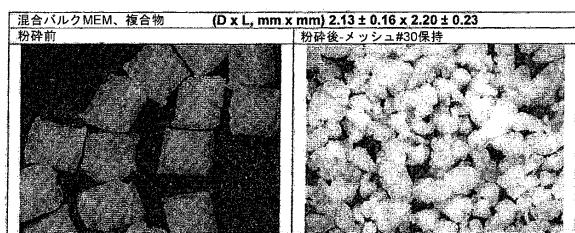
【図 27d】

図 27d



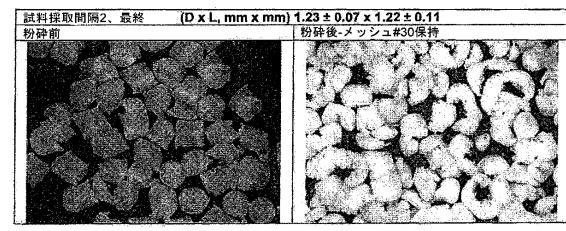
【図27e】

図27e



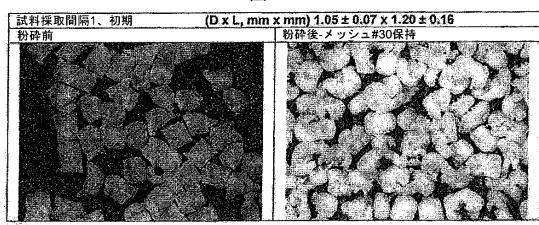
【図28b】

図28b



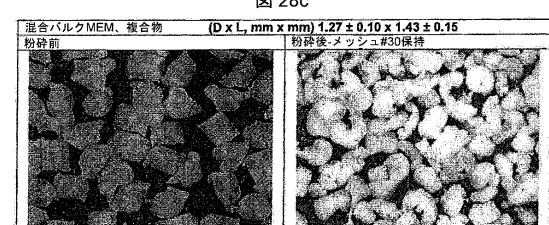
【図28a】

図28a



【図28c】

図28c



---

フロントページの続き

(72)発明者 ミューレイ , シータル

アメリカ合衆国 08854 ニュージャージー州 , ピスカタウェイ , マウンテン アベニュー  
145

審査官 山村 祥子

(56)参考文献 国際公開第2010/032128 (WO , A1)

特表2003-522146 (JP , A)

特表2006-516969 (JP , A)

特表2006-520390 (JP , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/69

A61K 31/485