

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-506318
(P2011-506318A)

(43) 公表日 平成23年3月3日(2011.3.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/52	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00 1 0 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 173 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-536931 (P2010-536931)
 (86) (22) 出願日 平成20年12月5日 (2008. 12. 5)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年7月30日 (2010. 7. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/013381
 (87) 国際公開番号 W02009/088414
 (87) 国際公開日 平成21年7月16日 (2009. 7. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/005, 681
 (32) 優先日 平成19年12月6日 (2007. 12. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/005, 685
 (32) 優先日 平成19年12月6日 (2007. 12. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/198, 201
 (32) 優先日 平成20年11月3日 (2008. 11. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508027589
 デュレクト コーポレーション
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95
 014, クパチーノ リザルツ ウエイ
 2
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

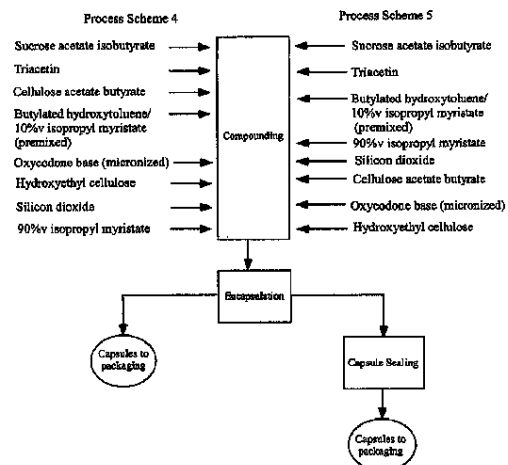
(54) 【発明の名称】 経口医薬製剤

(57) 【要約】

薬理活性剤の投与に好適な耐乱用性経口製剤を提供する。

【選択図】 図 2 3

Fig. 2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 薬理活性剤と、
- ・高粘度液体担体材料（H V L C M）、
 - ・網状構造形成剤、
 - ・レオロジー調整剤、
 - ・親水性剤、及び
 - ・溶媒、

を含む制御放出性担体系と、を含む経口医薬製剤。

【請求項 2】

前記薬理活性剤が、オピオイド、中枢神経系（C N S）抑制剤、又はC N S 刺激剤である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記薬理活性剤が、遊離塩基形又はその製薬上許容される塩形のいずれかの、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォンから選択される、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記薬理活性剤が、アンフェタミン、メチルフェニデート、及びそれらの製薬上許容される塩から選択される、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記制御放出性担体系が、粘度増強剤をさらに含む、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 6】

前記粘度増強剤が、二酸化ケイ素である、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 7】

- 薬理活性剤と、
- ・H V L C M、
 - ・網状構造形成剤、
 - ・第 1 の粘度増強剤、
 - ・親水性溶媒、及び
 - ・疎水性溶媒、

を含む制御放出性担体系と、を含む経口医薬製剤。

【請求項 8】

前記薬理活性剤が、オピオイド、中枢神経系（C N S）抑制剤、又はC N S 刺激剤である、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記薬理活性剤が、遊離塩基形又はその製薬上許容される塩形のいずれかの、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォンから選択される、請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

前記薬理活性剤が、アンフェタミン、メチルフェニデート、及びそれらの製薬上許容される塩から選択される、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 11】

- 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、
- ・該医薬製剤が耐乱用性であり、かつ
 - ・該製剤が 1 日 2 回（B I D）の投与に適している、

上記製剤。

【請求項 12】

前記活性剤が、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、又はヒドロモルフォンである、請求項 11 に記載の製剤。

10

20

30

40

50

- 【請求項 13】
前記オピオイドがオキシコドンである、請求項 12 に記載の製剤。
- 【請求項 14】
前記活性剤が遊離塩基形で存在する、請求項 11 ~ 13 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 15】
前記活性剤が塩形で存在する、請求項 11 ~ 13 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 16】
前記制御放出性担体系が、さらに誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、請求項 11 ~ 15 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 17】 10
前記誤用又は乱用の低減された危険性が、前記製剤からの活性剤の低い *in vitro* 溶媒抽出率により特徴付けられる、請求項 16 に記載の製剤。
- 【請求項 18】
前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が前記製剤とアルコールとを同時摂取したときに前記製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、請求項 16 に記載の製剤。
- 【請求項 19】 20
前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が前記製剤とアルコールとを同時摂取したときに前記製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、請求項 17 に記載の製剤。
- 【請求項 20】
前記製剤からの活性剤の *in vivo* 吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強される、請求項 11 ~ 19 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 21】
薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、
・該制御放出性担体系が、H V L C M と、網状構造形成剤と、レオロジー調整剤と、親水性剤と、を含み、かつ
・該製剤が耐乱用性である、
上記製剤。
- 【請求項 22】 30
前記制御放出性担体系が、粘度増強剤をさらに含む、請求項 21 に記載の製剤。
- 【請求項 23】
前記親水性剤が、第 2 の粘度増強剤としても機能する、請求項 22 に記載の製剤。
- 【請求項 24】
前記親水性剤が、ヒドロキシエチルセルロース (H E C) である、請求項 21 ~ 23 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 25】
前記 H V L C M が、スクロースアセテートイソブチレート (S A I B) である、請求項 21 ~ 24 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 26】 40
溶媒がさらに含まれる、請求項 21 ~ 25 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 27】
前記溶媒が、トリアセチンである、請求項 26 に記載の製剤。
- 【請求項 28】
前記粘度増強剤が、二酸化ケイ素である、請求項 22 に記載の製剤。
- 【請求項 29】
前記網状構造形成剤が、セルロースアセテートブチレート (C A B) である、請求項 21 ~ 28 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 30】 50
前記レオロジー調整剤が、イソプロピルミリスレート (I P M) である、請求項 21 ~

29のいずれかに記載の製剤。

【請求項31】

安定化剤がさらに含まれる、請求項21～30のいずれかに記載の製剤。

【請求項32】

前記安定化剤が、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)である、請求項31に記載の製剤。

【請求項33】

前記薬理活性剤が、オピオイド、中枢神経系(CNS)抑制剤、又はCNS刺激剤である、請求項21～32のいずれかに記載の製剤。

【請求項34】

前記薬理活性剤が、遊離塩基形又はその製薬上許容される塩形のいずれかの、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォンから選択される、請求項33に記載の製剤。

【請求項35】

前記薬理活性剤が、アンフェタミン、メチルフェニデート、及びそれらの製薬上許容される塩から選択される、請求項33に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経口医薬製剤及びその使用に関する。より特定的には、本発明は、耐乱用性経口医薬製剤及び薬理活性剤を送達するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

経口送達をはじめとする医薬品の薬剤送達を行うための技術及び組成物は、周知である。例えば、抗ヒスタミン剤、充血除去剤、及び制酸剤はすべて、一般的には、固体錠剤の形態で送達される。鎮痛剤、例えば、サリチル酸、モルフィン、Demerol(商標)(メペリジン)、コデイン、及びPercocet(商標)(オキシコドン)は、長年にわたり錠剤の形態で経口送達されてきた。制御放出性及び持続放出性の医薬組成物もまた、長年にわたり入手可能な状態にあり、例えば、 Contac 400 Time Capsule(商標)(塩酸フェニルプロパノールアミンとマレイン酸クロルフェニラミン)、抗精神病剤、メラトニン製剤は、数時間にわたり活性剤の放出を提供する。鎮痛剤は、制御放出性製剤として特に関心が払われており、鎮痛剤の一般的な制御放出性製剤としては、OxyContin(登録商標)(オキシコドン)、MS Contin(商標)(モルフィン)、CS Contin(商標)(コデイン)が挙げられる。

【0003】

送達特に経口送達に供される薬剤の製剤は、いくつかの難題を抱えている。難題の1つは、比較的定常的な用量の薬剤を約8時間にわたり提供してその間に製剤が胃腸管内を通過するようにした経口制御放出性製剤を作製することである。持続放出は、多くの場合、錠剤に放出を遅延するコーティングを施すことにより、又は比較的徐々に崩壊してその間に薬剤を放出するように錠剤を製剤化することにより、達成される。しかしながら、錠剤は、摂取後、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、及び結腸を通過する際にかかなりの機械的及び化学的なストレスを受けるので、薬剤製剤の制御放出を保持するうえでかなりの難題を生じる。酸、酵素、及び蠕動は、錠剤をバラバラに破壊して、錠剤の内部を露出させたり錠剤材料の表面積を増大させたりする可能性がある。この場合、薬剤の送達速度が増加しやすくなるか、又は他の形で製剤の制御放出性が悪影響を受けやすくなるであろう。

【0004】

もう1つの難題は、薬剤乱用の可能性を低減する製剤例えば経口製剤を作製することである。特定的には、オピオイド類、CNS抑制剤、及び刺激剤が一般に乱用される。National Institute on Drug Abuse(NIDA)による1

10

20

30

40

50

999年の調査によれば、年齢12歳以上の人口の約2パーセントに相当する推定400万人の人々は、処方薬剤を「医療目的以外」で使用していた（調査時）。このうち、260万人の人々は鎮痛剤を乱用し、130万人の人々は鎮静剤及び精神安定剤を乱用し、そして90万人の人々は刺激剤を乱用した。

【0005】

多くの処方薬剤が乱用される可能性があるが、最も多く見受けられる乱用薬剤クラスは、（1）オピオイド類（多くの場合、疼痛を治療するために処方される）、（2）CNS抑制剤（不安症及び睡眠障害を治療するために使用される）、並びに（3）刺激剤（ナルコレプシー及び注意欠陥/多動性障害を治療するために処方される）である。

【0006】

オピオイド類は、強力な麻酔剤であり、例としては、モルフィン、コデイン、オキシコドン、及びフェンタニル、並びに関連薬剤が挙げられる。モルフィンは、多くの場合、重度の疼痛を軽減するために使用される。コデインは、より軽度の疼痛に使用される。疼痛を軽減するために処方される可能性があるオピオイド類の他の例としては、オキシコドン（例えば、この薬剤の経口制御放出製剤であるOxyContin（登録商標））、プロポキシフェン（例えば、Darvon（商標））、ヒドロコドン（例えば、Vicodin（商標））、ヒドロモルフォン（例えば、Dilaudid（商標））、及びメペリジン（例えば、Demerol（商標））が挙げられる。疼痛を軽減することに加えて、オピオイド類はまた、多幸感を引き起こす可能性があり、多量に摂取した場合、死を招くこともある重度の呼吸抑制を引き起こす可能性がある。

【0007】

CNS抑制剤は、GABA活性を増大させることにより正常な脳機能を鈍化させ、それにより誘眠効果又は鎮静効果を引き起こす。より高用量では、いくつかのCNS抑制剤は、全身麻酔剤になる可能性があり、ごく高用量では、呼吸不全及び死を引き起こす可能性がある。CNS抑制剤は、頻繁に乱用され、多くの場合、CNS抑制剤の乱用は、アルコール又はコカインのような他方の物質又は薬剤の乱用と併行して行われる。そのような薬剤乱用により、毎年、多くの死者がでていいる。CNS抑制剤は、その化学及び薬理学に基づいて、2つのグループ、すなわち、（1）バルビツレート類、例えば、メフォバルビタール（例えばMebaral（商標））及びペントバルビタールナトリウム（例えばNembutal（商標））（これらは、不安、緊張、及び睡眠障害を治療するために使用される）、（2）ベンゾジアゼピン類、例えば、ジアゼパム（例えばValium（商標））、クロルジアゼポキシドHCl（例えばLibrium（商標））、及びアルプラゾラム（例えばXanax（商標））（これらは、不安、急性ストレス反応、及びパニック発作を治療するために処方される可能性がある）に分けることが可能である。より強い鎮静効果を有するベンゾジアゼピン類、例えば、トリアゾラム（例えばHalcion（商標））及びエスタゾラム（例えばProSom（商標））は、睡眠障害の短期治療のために処方される可能性がある。

【0008】

刺激剤は、脳の活動を増強する薬剤クラスであり、警戒力、注意力、並びに血圧、心拍数、及び呼吸の増加を伴う活力の増加を引き起こす。刺激剤は、ナルコレプシー、注意欠陥多動性障害（ADHD）、及び抑鬱病を治療するために頻繁に処方される。刺激剤はまた、肥満症の短期治療及び喘息の患者に使用されることもある。デキストロアンフェタミン（Dexedrine（商標））及びメチルフェニデート（Ritalin（商標））のような刺激剤は、ノルエピネフリン及びドーパミンをはじめとするモノアミンと呼ばれる主要な脳内神経伝達物質に類似した化学構造を有する。刺激剤は、脳内及び体内のこれらの化学物質のレベルを増大する。この結果、血圧及び心拍数の増加、血管の収縮、血糖の増大、並びに呼吸器系の経路の拡大が起こる。それに加えて、ドーパミンの増加は、こうした薬剤の使用に伴いうる多幸感に関連付けられる。高用量の刺激剤を摂取すると、不規則な心拍を生じたり、危険な高体温を生じたり、かつ/又は心血管不全もしくは致死性発作の可能性を生じたりすることもある。高用量のいくつかの刺激剤を短期間にわたり反

10

20

30

40

50

復して摂取すると、一部の者では敵意又は被害妄想を引き起こすこともある。

【0009】

刺激剤を抗鬱剤と混合した場合又は充血除去剤を含有する市販の風邪薬と混合した場合、よく知られた特に危険な薬剤カクテルが生成される。抗鬱剤は、刺激剤の効果を増強する可能性があり、そして充血除去剤と組み合わせられた刺激剤は、血圧を危険なほど高くするか又は不規則な心拍リズムを引き起こす可能性があり、極端な場合、死を招く可能性もある。

【0010】

固体製剤は、特に乱用されやすい。例えば、経口薬剤送達用の錠剤は、粉末に粉碎される可能性がある。薬剤嗜癖者及び薬剤乱用者は、薬剤を経鼻吸入するために錠剤を粉々に粉碎する。嗜癖者はまた、アルコール又は水に薬剤を抽出して濃厚注射用薬剤溶液を作製するために錠剤を粉碎する。このようにして種々の乱用薬剤を投与すると、高用量の薬剤が血流中に突然生じて使用者に多幸感をもたらされる。薬剤乱用のためのこうした周知の手法は、あらゆる種類の薬剤で長年にわたり使用されてきた。

10

【0011】

破碎（経鼻吸入用）及び/又はアルコール抽出もしくは水抽出（静脈内注射用）によりよく乱用される高嗜癖性薬剤の特に重要な一例は、オキシコドンである。オキシコドンは、強力な鎮痛剤である。この鎮痛剤は、長期放出性錠剤の形態で入手可能であり（OxyContin（登録商標）、Purdue Pharmaceuticals）、10mg、20mg、40mg、及び80mgの錠剤含量で製造されている（160mgの錠剤含量は、この特定の製剤含量の乱用が流行したため及びそのような高用量のオキシコドンの乱用が危険に結びつくため、米国市場から回収された）。OxyContin（登録商標）錠剤は、時限放出性錠剤（約12時間の放出）として製剤化されているが、当然ながら、錠剤の破碎又は粉碎により、その制御放出性は損なわれる。2004年には、オキシコドン乱用の結果、36,600人が米国の救急室を訪れ、そのうちの20,000人は、持続放出性オキシコドン製剤（例えばOxyContin（登録商標）錠剤）の乱用が原因であることがわかっている。オキシコドンの意図的乱用は、米国でかなりの割合に達し、2004 National Survey on Drug Use and Healthによれば、310万人のアメリカ人は、医療目的以外で持続放出性オキシコドンを使用している。さらに、オピオイド鎮痛剤の意図的でない過量摂取による死亡は、1990年から2002年まで毎年18%超の増大を示し、その期間のオピオイド鎮痛剤中毒は、ヘロインやコカインのいずれよりも多い5528人の死亡証明書に列挙された。破碎された40mg OxyContin（登録商標）を咀嚼/経鼻吸入することは、8錠のPercocet（商標）を一度に摂取することと同じであり、80mg OxyContin（登録商標）では、16錠のPercocet（商標）をすべて一度に摂取することと同じである。過量摂取は、小瞳孔、除呼吸、眩暈、衰弱、発作、意識喪失、昏睡、及びときには死亡を引き起こす。

20

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供する。したがって、本発明の目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤を提供することである。ただし、制御放出性担体系は、高粘度液体担体材料（「HVLCM」）と、網状構造形成剤と、レオロジー調整剤と、親水性剤と、溶媒と、を含む。本発明の目的はまた、製剤からの活性剤のin vivo吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強されるか、又は反対に、制御放出性担体系からの活性剤のin vivo放出が、食物効果を実質的に受けない、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的は、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの活性剤のin vitro溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコー

40

50

ルとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、粘度増強剤等の特定の組合せを含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。制御放出性担体系は、製剤に耐乱用性を付与する。したがって、本発明の関連目的は、制御放出性担体系がまた、次の追加成分、すなわち、粘度増強剤及び安定化剤のうち1種以上を含む、以上に記載の製剤を提供することである。特定の実施形態では、H V L C Mは、スクロースアセテートイソブチレート(「S A I B」)を含むことが可能であり、網状構造形成剤は、セルロースアセテートブチレート(「C A B」)、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はセルローストリアセテートを含むことが可能であり、レオロジー調整剤は、イソプロピルミリスレート(「I P M」)、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、エチルオレエート、トリエチルシトレート、ジメチルフタレート、又はベンジルベンゾエートを含むことが可能であり、親水性剤は、ヒドロキシエチルセルロース(「H E C」)、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、又はポリビニルピロリドンを含むことが可能であり、かつ溶媒は、トリアセチン、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、又はグリコフロールを含むことが可能である。それに加えて、粘度増強剤は、二酸化ケイ素を含むことが可能であり、かつ安定化剤は、ブチルヒドロキシトルエン(「B H T」)を含むことが可能である。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、C N S 抑制剤、又はC N S 刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。

【0013】

本発明の他の目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤を提供することである。制御放出性担体系は、高粘度液体担体材料(「H V L C M」)と、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、親水性溶媒と、疎水性溶媒と、を含む。本発明の目的はまた、製剤からの活性剤の *in vivo* 吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強されるか、又は反対に、制御放出性担体系からの活性剤の *in vivo* 放出が、食物効果を実質的に受けない、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的は、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、粘度増強剤等の特定の組合せを含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。制御放出性担体系は、製剤に耐乱用性を付与する。特定の好ましい実施形態では、網状構造形成剤は、C A B、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はセルローストリアセテートを含むことが可能であり、第1の粘度増強剤は、H E C、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、又はポリビニルピロリドンを含むことが可能であり、親水性溶媒は、トリアセチン、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、又はグリコフロールを含むことが可能であり、かつ疎水性溶媒は、I P Mを含むことが可能である。それに加えて、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、C N S 抑制剤、又はC N S 刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。

【0014】

本発明の他の目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤の調製プロセスを提供することである。ただし、制御放出性担体系は、高粘度液体担体材料(「H V

LCM」と、網状構造形成剤と、レオロジー調整剤と、親水性剤と、溶媒と、を含む。製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、HVLCMを予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたHVLCMと混合して溶媒中のHVLCMの均一溶液を形成する工程と、網状構造形成剤を溶液中に分散して網状構造形成剤を溶液中に溶解する工程と、レオロジー調整剤の5～30%を、又は場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を、配合物と混合する工程と、薬理活性剤を添加混合する工程と、親水性剤を添加混合する工程と、場合により、粘度増強剤を添加混合する工程と、レオロジー調整剤の残りの部分を添加混合(adding and)する工程と、を含む。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。本発明の関連目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤の調製プロセスを提供することである。ただし、制御放出性担体系は、HVLCMと、網状構造形成剤と、レオロジー調整剤と、親水性剤と、溶媒と、を含む。製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、HVLCMを予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたHVLCMと混合して溶媒中のHVLCMの均一溶液を形成する工程と、場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を前工程で得られた溶液と混合する工程と、レオロジー調整剤を、又は前工程が行われた場合(if step)、レオロジー調整剤の残りの部分を、前の工程で得られた溶液と添加混合する工程と、場合により、粘度増強剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、こうして得られた溶液中に網状構造形成剤を添加分散することにより網状構造形成剤を溶液中で溶解する工程と、薬理活性剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、親水性剤を添加混合する工程と、を含む。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。本発明の関連目的は、以上の製造プロセス又は配合プロセスにより取得可能な経口医薬製剤を提供することである。

10

20

30

40

50

【0015】

本発明の他の目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤の調製プロセスを提供することである。ただし、制御放出性担体系は、HVLCMと、網状構造形成剤と、第1の粘度増強剤と、親水性溶媒と、疎水性溶媒と、を含む。製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、HVLCMを予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたHVLCMと混合して溶媒中のHVLCMの均一溶液を形成する工程と、網状構造形成剤を溶液中に分散して網状構造形成剤を溶液中に溶解する工程と、レオロジー調整剤の5～30%を、又は場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を、配合物と混合する工程と、薬理活性剤を添加混合する工程と、親水性剤を添加混合する工程と、場合により、粘度増強剤を添加混合する工程と、レオロジー調整剤の残りの部分を添加混合(adding and)する工程と、を含む。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。本発明の関連目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤の調製プロセスを提供することである。ただし、制御放出性担体系は、HVLCMと、網状構造形成剤と、第1の粘度増強剤と、親水性溶媒と、疎水性溶媒と、を含む。製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、HVLCMを予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたHVLCMと混合して溶媒中のHVLCMの均一溶液を形成する工程と、場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を前工程で得られた溶液と混合する工程と、レオロジー調整剤を、又は前工程が行われた場合、レオロジー調整剤の残りの部分を、前の工程で得られた溶液と添加混合する工程と、場合により、粘度増強剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、こうして得られた溶液中に網状構造形成剤を添加分散することにより網状構造形成剤を溶液中で溶解する工程と、薬理活性剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、親水性剤を添加混合する工程と、を含む。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填さ

れたカプセルを単回用量ブリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。本発明の関連目的は、以上の製造プロセス又は配合プロセスにより取得可能な経口医薬製剤を提供することである。

【0016】

本発明のさらなる目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供する。発明の目的はまた、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。ただし、製剤は、BID投与レジメンで使用するのに好適である。本発明の関連目的は、*in vivo*薬理的性能が、治療上有効用量又はAUCで投与したときに約2～3以下であるそれぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動を有することにより特徴付けられる、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的はまた、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、担体材料、及び粘度増強剤を含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。

10

20

【0017】

本発明のさらなる目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であること、かつ製剤からの活性剤の *in vivo* 吸収が食物と共に製剤を投与したときに増強されるが、処方に従わずに例えば食物をとらずに摂取した場合でさえも製剤が依然として安全であること、を特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供する。本発明の目的はまた、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。ただし、製剤は、BID投与レジメンで使用するのに好適であり、さらに、製剤からの活性剤の *in vivo* 吸収は、食物と共に製剤を投与したときに増強される。本発明の関連目的は、*in vivo*薬理的性能が、約2～3以下であるそれぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動を有することにより特徴付けられる、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的はまた、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、担体材料、網状構造形成剤、及び粘度増強剤を含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。

30

40

【0018】

本発明の他のさらなる目的は、オピオイド鎮痛剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であること、かつ制御放出性担体系からのオピオイド鎮痛剤の薬動的 *in vivo* 放出性能が被験者による摂取の後少なくとも約4時間の T_{max} により特徴付けられること、を特徴とする作用剤の制御 *in v*

50

in vivo放出を提供する。本発明の目的はまた、オピオイド鎮痛剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。ただし、製剤は、BID投与レジメンで使用するのに好適であり、さらに、制御放出性担体系からのオピオイド鎮痛剤の薬動的in vivo放出性能は、被験者による摂取の後少なくとも約4時間の T_{max} により特徴付けられる。本発明の関連目的は、製剤からのオピオイド鎮痛剤のin vivo吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強されるか、又は反対に、制御放出性担体系からのオピオイド鎮痛剤のin vivo放出が、食物効果を実質的に受けない、以上に記載の製剤を提供することである。本発明のさらなる関連目的は、in vivo薬理学的性能が、約2~3以下であるそれぞれの定常状態時 C_{min}/C_{max} 変動を有することにより特徴付けられる、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的はまた、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からのオピオイド鎮痛剤のin vitro溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からのオピオイド鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、担体材料、網状構造形成剤、及び粘度増強剤を含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。

10

【0019】

本発明のその他のさらなる目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min}/C_{max} 変動が、活性剤の治療指数以下であること、かつ担体系が、高粘度液体担体材料(「HVLCM」と、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、を含むこと、を特徴とする作用剤の制御in vivo放出を提供する。本発明の目的はまた、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。ただし、製剤は、BID投与レジメンで使用するのに好適であり、さらに、制御放出性担体系は、高粘度液体担体材料(「HVLCM」と、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、を含む。本発明の関連目的は、製剤からの活性剤のin vivo吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強されるか、又は反対に、制御放出性担体系からの活性剤のin vivo放出が、食物効果を実質的に受けない、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的は、in vivo薬理学的性能が、約2~3以下であるそれぞれの定常状態時 C_{min}/C_{max} 変動を有することにより特徴付けられる、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的はまた、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの活性剤のin vitro溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、粘度増強剤等の特定の組合せを含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。

20

30

40

【0020】

本発明の目的はまた、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min}/C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であること、より特定的には、それぞれの定常状態時 C_{min}/C_{max} 変動が約2~3以下であること、を特徴とする作用剤の制御in vivo放出を提供する。本発明の目的はまた、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。ただし、製剤は、BID投与レジメンで使用するのに好適であり、さらに、制御放出性担体系からの活性剤の薬動的in vivo

50

放出性能は、被験者による摂取の後少なくとも約4時間の T_{max} により特徴付けられる。本発明の関連目的は、製剤からの活性剤の*in vivo*吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強されるか、又は反対に、制御放出性担体系からの活性剤の*in vivo*放出が、食物効果を実質的に受けない、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的は、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの活性剤の*in vitro*溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、粘度増強剤等の特定の組合せを含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。

10

20

30

40

50

【0021】

本発明のさらなる目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。制御放出性担体系は、高粘度液体担体材料(「HVLCM」と、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、を含む。本発明の目的はまた、製剤からの活性剤の*in vivo*吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強されるか、又は反対に、制御放出性担体系からの活性剤の*in vivo*放出が、食物効果を実質的に受けない、以上に記載の製剤を提供することである。本発明の関連目的は、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上に記載の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの活性剤の*in vitro*溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。以上に記載の本発明の各関連目的では、制御放出性担体系はさらに、溶媒、粘度増強剤等の特定の組合せを含む特有の一群の医薬賦形剤により特徴付けられうる。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。

【0022】

本発明の他のさらなる目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。ただし、担体系は、100rpmのパドル速度と界面活性剤を含有する0.1N HCl溶解媒体とを用いて固定バスケットアSEMBリーを備えたUSP Type II Dissolution Apparatusで試験したときに少なくとも8時間の実質的に一定の*in vitro*活性剤放出を提供し、かつ周囲温度(RT)で抽出溶媒としてEtOH(100プルーフ)を用いた1時間の*in vitro*溶媒抽出試験で活性剤の20%以下が製剤から抽出可能である。本発明の関連目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供することである。ただし、担体系は、100rpmのパドル速度と界面活性剤を含有する0.1N HCl溶解媒体とを用いて固定バスケットアSEMBリーを備えたUSP Type II Dissolution Apparatusで試験したときに少なくとも8時間の実質的に一定の*in vitro*活性剤放出を提供し、かつ周囲温度(RT)で一群の抽出溶媒を用いた1時間の*in vitro*溶媒抽出試験で活性剤の30%以下が該製剤から抽出可能である。

【0023】

本発明のさらなる目的は、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤を提供することである。ただし、制御放出性担体系は、HVLCMと、網状構造形成剤と、レオロジー調整剤と、親水性剤と、を含み、かつ製剤は耐乱用性である。本発明の関連目的は

、制御放出性担体系が、次の追加成分、すなわち、粘度増強剤、溶媒、及び安定化剤のうちの1種以上をも含む、以上に記載の製剤を提供することである。特定の実施形態では、H V L C Mは、スクロースアセテートイソブチレート(「S A I B」)を含むことが可能であり、網状構造形成剤は、セルロースアセテートブチレート(「C A B」)を含むことが可能であり、レオロジー調整剤は、イソプロピルミリスレート(「I P M」)を含むことが可能であり、親水性剤は、ヒドロキシエチルセルロース(「H E C」)を含むことが可能であり、したがって、粘度増強剤としても機能することが可能であり、粘度増強剤はまた、二酸化ケイ素であることも可能であり、安定化剤は、ブチルヒドロキシトルエン(「B H T」)を含むことが可能であり、かつ活性剤は、塩又は遊離塩基のいずれかとしてオピオイドを含むことが可能である。

10

【0024】

本発明の他の目的は、オピオイド活性剤を含む制御放出経口医薬製剤を提供することである。ただし、製剤は、1日2回(B I D)投与スケジュールで投与したときに被験者に有効な鎮痛を提供し、さらに、製剤は、次の耐乱用性能特性(実施例4の方法を用いて評価可能である)のうちの1つ以上を有する。(a)室温で5分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約5%未満、好ましくはオピオイドの約2%未満を放出する。(b)室温で5分間にわたり酢中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約5%未満、好ましくはオピオイドの約2%未満を放出する。(c)室温で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約5%未満、好ましくはオピオイドの約2%未満を放出する。(d)室温で5分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約10%未満、好ましくはオピオイドの約5%未満を放出する。(e)室温で60分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。(f)室温で60分間にわたり酢中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約12%未満を放出する。(g)室温で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約12%未満を放出する。(h)室温で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約30%未満、好ましくはオピオイドの約22%未満を放出する。(i)60で5分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。(j)60で5分間にわたり酢中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。(k)60で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。(l)60で5分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約45%未満、好ましくはオピオイドの約30%未満を放出する。(m)60で60分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約33%未満、好ましくはオピオイドの約26%未満を放出する。(n)60で60分間にわたり酢中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約33%未満、好ましくはオピオイドの約20%未満を放出する。(o)60で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約33%未満、好ましくはオピオイドの約23%未満を放出する。(p)60で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに、製剤は、オピオイドの約60%未満、好ましくはオピオイドの約45%未満を放出する。(q)それぞれ25で60分間にわたり、酢、ホットティー、飽和重曹、及びコーラソフトドリンクを含む一群の抽出溶媒中への抽出に付したときに、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約15%未満を放出する。(r)それぞれ25で60分間にわたりpH1~pH12の範囲内の一群の水性緩衝抽出溶液中への抽出に付したときに、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約12%未満を放出する。(s)破砕により製剤を物理的に破壊して、それぞれ60分間にわたり、25の水

20

30

40

50

、60～70の水、25の0.1N HCL、及び25の100ブルーフのエタノールを含む一群の水性抽出溶液中への抽出に付したときに、オピオイドの約40%未満、好ましくはオピオイドの約35%未満を放出する。かつ/又は(t)マイクロ波処理により製剤を物理的に破壊してから、それぞれ25で60分間にわたり、水、0.1N HCL、及び100ブルーフのエタノールを含む一群の水性抽出溶液中への抽出に付したときに、該オピオイドの約25%未満、好ましくはオピオイドの約20%未満を放出する。特定の実施形態では、オピオイドは、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、又はヒドロモルフォンであり、かつ塩形又は遊離塩基形のいずれかで存在可能である。好ましい実施形態では、オピオイドはオキシコドンである。

【0025】

本発明の他のさらなる目的は、より安全な治療方法(緩和ケアを含む)を、そのような治療を必要とする患者に提供することである。本方法は、本発明に係る耐乱用性経口医薬製剤の投与を必要とする。より特定的には、本発明の目的は、経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法を提供することである。ただし、製剤は、耐乱用性であり、したがって、より安全な治療方法を提供する。本方法で使用される製剤は、制御放出性担体系と鎮痛剤とを含み、かつ制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min}/C_{max} 変動が鎮痛剤の治療指数以下であることを特徴とする鎮痛剤の制御 $in vivo$ 放出を提供する。本発明の目的はまた、経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法を提供することである。ただし、製剤は、耐乱用性であり、かつBID投与レジメンで使用するのに好適である。本発明の関連目的は、製剤の $in vivo$ 薬理的な性能が、約2～3以下であるそれぞれの定常状態時 C_{min}/C_{max} 変動を有することにより特徴付けられる、方法を提供することである。本発明の関連目的はまた、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの鎮痛剤の $in vitro$ 溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。本発明の他のさらなる関連目的は、耐乱用性経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法を提供することである。ただし、鎮痛剤の生物学的利用能は、食物と共に製剤を同時投与したときに増強される(例えば、製剤からの作用剤の $in vivo$ 吸収が増大される)。特定の実施形態では、本方法は、鎮痛剤がオピオイドである、以上の製剤の反復投与を必要とし、好ましい実施形態では、オピオイドは、その遊離塩基形で製剤中に存在する。

【0026】

本発明の他の目的は、経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法を提供することである。ただし、製剤は、制御放出性担体系と鎮痛剤とを含み、かつ制御放出性担体系は、HVLCMと、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、を含む。本発明の関連目的では、製剤は、より安全な治療方法を提供し、したがって、耐乱用性である。他の関連目的は、経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法を提供することである。ただし、製剤は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min}/C_{max} 変動が鎮痛剤の治療指数以下であることを特徴とする鎮痛剤の制御 $in vivo$ 放出をさらに提供する、以上に記載の制御放出性担体系を含む。本発明の目的はまた、経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法を提供することである。ただし、製剤は、BID投与レジメンで使用するのに好適である。本発明の関連目的は、製剤の $in vivo$ 薬理的な性能が、約2～3以下であるそれぞれの定常状態時 C_{min}/C_{max} 変動を有することにより特徴付けられる、方法を提供することである。本発明の関連目的はまた、制御放出性担体系がさらに、誤用又は乱用の低減された危険性を提供する、以上の製剤を提供することであり、例えば、そのような誤用又は乱用の低減された危険性は、製剤からの鎮痛剤の $in vitro$ 溶媒抽出率が低いこと及び/又は被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。本発明の他のさらな

10

20

30

40

50

る関連目的は、耐乱用性経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法を提供することである。ただし、鎮痛剤の生物学的利用能は、食物と共に製剤を同時投与したときに増強される（例えば、製剤からの作用剤の *in vivo* 吸収が増大される）。特定の実施形態では、本方法は、鎮痛剤がオピオイドである、以上の製剤の反復投与を必要とし、好ましい実施形態では、オピオイドは、その遊離塩基形で製剤中に存在する。

【0027】

耐乱用性経口製剤が、従来の製剤と比較して増強された *in vivo* 薬理学的性能に加えて増強された安全特性及び/又は耐乱用性を提供しうることは、本発明の利点である。広範にわたりより安全でありかつより効力がある薬理学的溶液を医療分野に提供すべく本発明に係る投与製剤を容易に構築かつ使用しうることは、本発明のさらなる利点である。本発明のこれらの及び他の目的、態様、及び利点は、本開示及び本明細書を読めば当業者には自明であろう。

10

【課題を解決するための手段】

【0028】

本発明の項目

1. 薬理活性剤と、
 - ・高粘度液体担体材料（H V L C M）、
 - ・網状構造形成剤、
 - ・レオロジー調整剤、
 - ・親水性剤、及び
 - ・溶媒、

20

を含む制御放出性担体系と、を含む経口医薬製剤。

【0029】

2. 薬理活性剤が、オピオイド、中枢神経系（C N S）抑制剤、又はC N S刺激剤である、項目1に記載の製剤。

【0030】

3. 薬理活性剤が、遊離塩基形又はその製薬上許容される塩形のいずれかの、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォンから選択される、項目2に記載の製剤。

30

【0031】

4. 薬理活性剤が、アンフェタミン、メチルフェニデート、及びそれらの製薬上許容される塩から選択される、項目2に記載の製剤。

【0032】

5. H V L C M が、スクロースアセテートイソブチレート（S A I B）であり、網状構造形成剤が、セルロースアセテートブチレート（C A B）、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びセルローストリアセテートから選択され、

レオロジー調整剤が、イソプロピルミリステート（I P M）、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、エチルオレエート、トリエチルシトレート、ジメチルフタレート、及びベンジルベンゾエートから選択され、

40

親水性剤が、ヒドロキシエチルセルロース（H E C）、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、及びポリビニルピロリドンから選択され、かつ

溶媒が、トリアセチン、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールから選択される、

先行項目のいずれか1つに記載の製剤。

【0033】

6. (a) H V L C M が S A I B であり、(b) 網状構造形成剤が C A B であり、(c

50

)レオロジー調整剤がI P Mであり、(d)親水性剤がH E Cであり、かつ(e)溶媒がトリアセチンである、項目5に記載の製剤。

【0034】

7 . (a) 1 . 3 ~ 3 5 w t % の薬理活性剤と、(b) 2 ~ 1 0 w t % の網状構造形成剤と、(c) 0 . 1 ~ 2 0 w t % のレオロジー調整剤と、(d) 1 ~ 8 w t % の親水性剤と、(e) 1 0 ~ 4 0 w t % の溶媒と、(f) 3 0 ~ 6 0 w t % のH V L C Mと、を含む、先行項目のいずれか1つに記載の製剤。

【0035】

8 . 制御放出性担体系が粘度増強剤をさらに含む、先行項目のいずれか1つに記載の製剤。

【0036】

9 . 粘度増強剤が二酸化ケイ素である、項目8に記載の製剤。

【0037】

- 10 . 薬理活性剤と、
- ・H V L C M、
 - ・網状構造形成剤、
 - ・第1の粘度増強剤、
 - ・親水性溶媒、及び
 - ・疎水性溶媒、

を含む制御放出性担体系と、を含む経口医薬製剤。

【0038】

11 . 薬理活性剤が、オピオイド、中枢神経系(C N S)抑制剤、又はC N S 刺激剤である、項目10に記載の製剤。

【0039】

12 . 薬理活性剤が、遊離塩基形又はその製薬上許容される塩形のいずれかの、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォンから選択される、項目11に記載の製剤。

【0040】

13 . 薬理活性剤が、アンフェタミン、メチルフェニデート、及びそれらの製薬上許容される塩から選択される、項目11に記載の製剤。

【0041】

14 . H V L C M が S A I B であり、

網状構造形成剤が、C A B、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びセルローストリアセテートから選択され、

第1の粘度増強剤が、H E C、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、及びポリビニルピロリドンであり、

親水性溶媒が、トリアセチン、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールから選択され、かつ

疎水性溶媒がI P Mである、

項目10 ~ 13のいずれか1つに記載の製剤。

【0042】

15 . (a) H V L C M が S A I B であり、(b) 網状構造形成剤がC A Bであり、(c) 第1の粘度増強剤がH E Cであり、(d) 親水性溶媒がトリアセチンであり、かつ(e) 疎水性溶媒がI P Mである、項目14に記載の製剤。

【0043】

16 . (a) 1 . 3 ~ 3 5 w t % の薬理活性剤と、(b) 2 ~ 1 0 w t % の網状構造形成剤と、(c) 1 ~ 8 w t % の第1の粘度増強剤と、(d) 1 0 ~ 4 0 w t % の親水性溶媒と、(e) 0 . 1 ~ 2 0 w t % の疎水性溶媒と、(f) 3 0 ~ 6 0 w t % のH V L C Mと、を含む、項目10 ~ 15のいずれか1つに記載の製剤。

10

20

30

40

50

- 【 0 0 4 4 】
 1 7 . 第 2 の 粘 度 増 強 剤 を さ ら に 含 む 、 項 目 1 0 ~ 1 6 の い ず れ か 1 つ に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 4 5 】
 1 8 . 第 2 の 粘 度 増 強 剤 が シ リ コ ー ン ジ オ キ シ ド で あ る 、 項 目 1 7 に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 4 6 】
 1 9 . 安 定 化 剤 を さ ら に 含 む 、 先 行 項 目 の い ず れ か 1 つ に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 4 7 】
 2 0 . 安 定 化 剤 が ブ チ ル ヒ ド ロ キ シ ル ト ル エ ン (B H T) で あ る 、 項 目 1 9 に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 4 8 】 10
 2 1 . 1 0 0 r p m の パ ド ル 速 度 と 0 . 5 % ナ ト リ ウ ム ラ ウ リ ル ス ル フ ェ ー ト を 含 有 す る 0 . 1 N H C l 溶 解 媒 体 と を 用 い て ス テ ン レ ス 鋼 製 固 定 バ ス ケ ッ ト ア セ ン ブ リ ー を 備 え た U S P T y p e I I D i s s o l u t i o n A p p a r a t u s で 試 験 し た と き に 少 な く と も 8 時 間 の 実 質 的 に 一 定 の *i n v i t r o* 活 性 剤 放 出 を 提 供 し 、 か つ 周 囲 温 度 で 1 0 0 プ ル ー フ の エ タ ノ ー ル (E t O H) 中 に 1 時 間 抽 出 し た 後 で は 前 記 活 性 剤 の 2 0 % 以 下 が 前 記 製 剤 か ら 抽 出 さ れ る 、 先 行 項 目 の い ず れ か 1 つ に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 4 9 】 20
 2 2 . 周 囲 温 度 で 1 0 0 プ ル ー フ の E t O H 中 に 6 0 分 間 抽 出 し た 後 で は 活 性 剤 の 2 0 % 未 満 が 抽 出 さ れ 、 か つ 6 0 で 1 0 0 プ ル ー フ の E t O H 中 に 6 0 分 間 抽 出 し た 後 で は 3 0 % 未 満 が 抽 出 さ れ る 、 先 行 項 目 の い ず れ か 1 つ に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 5 0 】
 2 3 . 活 性 剤 と 担 体 系 と の 配 合 物 が カ プ セ ル 内 に 封 入 さ れ る 、 先 行 項 目 の い ず れ か 1 つ に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 5 1 】
 2 4 . カ プ セ ル が 、 ゼ ラ チ ン 、 ヒ ド ロ キ シ エ チ ル セ ル ロ ー ス 、 又 は ヒ ド ロ キ シ プ ロ ピ ル メ チ ル セ ル ロ ー ス を 含 む 、 項 目 2 3 に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 5 2 】
 2 5 . カ プ セ ル が 単 回 用 量 プ リ ス タ ー 又 は 多 回 用 量 プ ラ ス チ ッ ク ボ ト ル に パ ッ ケ ー ジ ン グ さ れ る 、 項 目 2 3 又 は 2 4 に 記 載 の 製 剤 。
- 【 0 0 5 3 】 30
 2 6 . 項 目 1 に 規 定 さ れ る 経 口 医 薬 製 剤 の 調 製 プ ロ セ ス で あ っ て 、
 (i) H V L C M を 予 備 加 熱 す る こ と と 、
 (i i) 溶 媒 を 予 備 加 熱 さ れ た H V L C M と 混 合 す る こ と に よ り 溶 媒 中 の H V L C M の 均 一 溶 液 を 形 成 す る こ と と 、
 (i i i) 網 状 構 造 形 成 剤 を 溶 液 中 に 分 散 す る こ と に よ り 網 状 構 造 形 成 剤 を 溶 液 中 に 溶 解 す る こ と と 、
 (i v) レ オ ロ ジ ー 調 整 剤 の 5 ~ 3 0 % を 、 又 は 場 合 に よ り 、 安 定 化 剤 と レ オ ロ ジ ー 調 整 剤 の 5 ~ 3 0 % と の 溶 液 を 、 工 程 (i i i) で 得 ら れ た 配 合 物 と 混 合 す る こ と と 、
 (v) 薬 理 活 性 剤 を 工 程 (i v) で 得 ら れ た 配 合 物 と 混 合 す る こ と と 、
 (v i) 親 水 性 剤 を 工 程 (v) で 得 ら れ た 配 合 物 と 混 合 す る こ と と 、 40
 (v i i) 場 合 に よ り 、 粘 度 増 強 剤 を 工 程 (v i) で 得 ら れ た 配 合 物 と 混 合 す る こ と と
 、
 (v i i i) レ オ ロ ジ ー 調 整 剤 の 残 り の 部 分 を 、 工 程 (v i) で 得 ら れ た 配 合 物 と 、 又 は 工 程 (v i i) が 行 わ れ た 場 合 、 工 程 (v i i) で 得 ら れ た 配 合 物 と 、 混 合 す る こ と と
 、
 (i x) 場 合 に よ り 、 工 程 (v i i i) で 得 ら れ た 配 合 物 を カ プ セ ル に 充 填 す る こ と と
 、
 (x) 場 合 に よ り 、 充 填 さ れ た カ プ セ ル を 単 回 用 量 プ リ ス タ ー 又 は 多 回 用 量 プ ラ ス チ ッ ク ボ ト ル に パ ッ ケ ー ジ ン グ す る こ と と 、
 を 含 む 、 上 記 プ ロ セ ス 。
- 50

【 0 0 5 4 】

27. 項目1に規定される経口医薬製剤の調製プロセスであって、

(i) H V L C M を予備加熱することと、

(i i) 溶媒を予備加熱された H V L C M と混合することにより溶媒中の H V L C M の均一溶液を形成することと、

(i i i) 場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の 5 ~ 3 0 % との溶液を工程 (i i) で得られた溶液と混合することと、

(i v) レオロジー調整剤を、又は工程 (i i i) が行われた場合、レオロジー調整剤の残りの部分を、工程 (i i) 又は (i i i) で得られた溶液と混合することと、

(v) 場合により、粘度増強剤を工程 (i v) で得られた配合物と混合することと、

(v i) 工程 (i v) で得られた溶液中に、又は工程 (v) が行われた場合、工程 (v) で得られた溶液中に、網状構造形成剤を分散することにより、溶液中に網状構造形成剤を溶解することと、

(v i i) 薬理活性剤を工程 (v i) で得られた配合物と混合することと、

(v i i i) 親水性剤を工程 (v i i) で得られた配合物と混合することと、

(i x) 場合により、工程 (v i i i) で得られた配合物をカプセルに充填することと

(x) 場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングすることと、

を含む、上記プロセス。

【 0 0 5 5 】

28. 項目10に規定される経口医薬製剤の調製プロセスであって、

(i) H V L C M を予備加熱することと、

(i i) 親水性溶媒を予備加熱された H V L C M と混合することにより溶媒中の H V L C M の均一溶液を形成することと、

(i i i) 網状構造形成剤を溶液中に分散することにより網状構造形成剤を溶液中に溶解することと、

(i v) 疎水性溶媒の 5 ~ 3 0 % を、又は場合により、安定化剤と疎水性溶媒の 5 ~ 3 0 % との溶液を、工程 (i i i) で得られた配合物と混合することと、

(v) 薬理活性剤を工程 (i v) で得られた配合物と混合することと、

(v i) 第1の粘度増強剤を工程 (v) で得られた配合物と混合することと、

(v i i) 場合により、第2の粘度増強剤を工程 (v i) で得られた配合物と混合することと、

(v i i i) 疎水性溶媒の残りの部分を、工程 (v i) で得られた配合物と、又は工程 (v i i) が行われた場合、工程 (v i i) で得られた配合物と、混合することと、

(i x) 場合により、工程 (v i i i) で得られた配合物をカプセルに充填することと

(x) 場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングすることと、

を含む、上記プロセス。

【 0 0 5 6 】

29. 項目10に規定される経口医薬製剤の調製プロセスであって、

(i) H V L C M を予備加熱することと、

(i i) 親水性溶媒を予備加熱された H V L C M と混合することにより溶媒中の H V L C M の均一溶液を形成することと、

(i i i) 場合により、安定化剤と疎水性溶媒の 5 ~ 3 0 % との溶液を工程 (i i) で得られた溶液と混合することと、

(i v) 疎水性溶媒を、又は工程 (i i i) が行われた場合、疎水性溶媒の残りの部分を、工程 (i i) 又は (i i i) で得られた溶液と混合することと、

(v) 場合により、第2の粘度増強剤を工程 (i v) で得られた配合物と混合すること

と、

(v i) 工程 (i v) で得られた溶液中に、又は工程 (v) が行われた場合、工程 (v) で得られた溶液中に、網状構造形成剤を分散することにより、溶液中に網状構造形成剤を溶解することと、

(v i i) 薬理活性剤を工程 (v i) で得られた配合物と混合することと、

(v i i i) 第 1 の粘度増強剤を工程 (v i i) で得られた配合物と混合することと、

(i x) 場合により、工程 (v i i i) で得られた配合物をカプセルに充填することと

、
(x) 場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングすることと、

10

を含む、上記プロセス。

【0057】

30. 項目 26 ~ 29 のいずれか 1 つに規定されるプロセスにより取得可能な経口医薬製剤。

【0058】

31. 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、

・該医薬製剤が耐乱用性であり、かつ

・該制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態 $C_{m i n} / C_{m a x}$ 変動が該活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *i n v i v o* 放出を提供する、

20

上記製剤。

【0059】

32. 活性剤が制御放出性担体系内に懸濁される、項目 31 に記載の製剤。

【0060】

33. それぞれの定常状態時 $C_{m i n} / C_{m a x}$ 変動が約 2 ~ 3 以下である、項目 31 に記載の製剤。

【0061】

34. B I D 投与レジメンで使用するのに好適である、項目 31 に記載の製剤。

【0062】

35. 活性剤がオピオイドである、項目 31 に記載の製剤。

30

【0063】

36. 活性剤が塩形である、項目 31 に記載の製剤。

【0064】

37. 制御放出性担体系が H V L C M と網状構造形成剤とを含む、項目 31 に記載の製剤。

【0065】

38. 制御放出性担体系が複数の親水性賦形剤をさらに含む、項目 37 に記載の製剤。

【0066】

39. 制御放出性担体系が複数の粘度増強剤をさらに含む、項目 37 に記載の製剤。

【0067】

40. 制御放出性担体系が複数の溶媒をさらに含む、項目 37 に記載の製剤。

40

【0068】

41. 溶媒が疎水性溶媒と親水性溶媒とを含む、項目 40 に記載の製剤。

【0069】

42. 制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目 31 に記載の製剤。

【0070】

43. 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの活性剤の *i n v i t r o* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目 42 に記載の製剤。

【0071】

50

44．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目42に記載の製剤。

【0072】

45．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目43に記載の製剤。

【0073】

46．薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、

- ・該医薬製剤が耐乱用性であり、
- ・該制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が該活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供し、かつ
- ・製剤からの該活性剤の *in vivo* 吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強される、

上記製剤。

【0074】

47．活性剤が制御放出性担体系内に懸濁される、項目46に記載の製剤。

【0075】

48．それぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動が約2～3以下である、項目46に記載の製剤。

【0076】

49．BID投与レジメンで使用するのに好適である、項目46に記載の製剤。

【0077】

50．活性剤がオピオイドである、項目46に記載の製剤。

【0078】

51．活性剤が遊離塩基形である、項目46に記載の製剤。

【0079】

52．制御放出性担体系がHVLCMと網状構造形成剤とを含む、項目46に記載の製剤。

【0080】

53．制御放出性担体系が複数の親水性賦形剤をさらに含む、項目52に記載の製剤。

【0081】

54．制御放出性担体系が複数の粘度増強剤をさらに含む、項目52に記載の製剤。

【0082】

55．制御放出性担体系が複数の溶媒をさらに含む、項目52に記載の製剤。

【0083】

56．溶媒が疎水性溶媒と親水性溶媒とを含む、項目55に記載の製剤。

【0084】

57．制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目46に記載の製剤。

【0085】

58．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目57に記載の製剤。

【0086】

59．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目57に記載の製剤。

【0087】

60．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂

10

20

30

40

50

取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目59に記載の製剤。

【0088】

61. 活性剤による治療を受けている被験者に対して活性剤の経口生物学的利用能を増大させる方法であって、食物と共に項目46に記載の製剤を被験者に経口投与することを含む、上記方法。

【0089】

62. 経口製剤からの活性剤の吸収の程度を増大させる方法であって、食物と共に項目46に記載の製剤を被験者に経口投与することを含む、上記方法。

【0090】

63. オピオイド鎮痛剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、
 ・該医薬製剤が耐乱用性であり、
 ・該制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が該活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供し、かつ
 ・制御放出性担体系からの該オピオイド鎮痛剤の薬動的 *in vivo* 放出性能が、被験者による摂取の後少なくとも約4時間の T_{max} により特徴付けられる、上記製剤。

【0091】

64. オピオイド鎮痛剤が担体系内に懸濁される、項目63に記載の製剤。

【0092】

65. それぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動が約2~3以下である、項目63に記載の製剤。

【0093】

66. BID投与レジメンで使用するのに好適である、項目63に記載の製剤。

【0094】

67. オピオイド鎮痛剤が塩形にある、項目63に記載の製剤。

【0095】

68. オピオイド鎮痛剤が遊離塩基形である、項目63に記載の製剤。

【0096】

69. 制御放出性担体系がHVLCMと網状構造形成剤とを含む、項目63に記載の製剤。

【0097】

70. 制御放出性担体系が複数の親水性賦形剤をさらに含む、項目69に記載の製剤。

【0098】

71. 制御放出性担体系が複数の粘度増強剤をさらに含む、項目69に記載の製剤。

【0099】

72. 制御放出性担体系が複数の溶媒をさらに含む、項目69に記載の製剤。

【0100】

73. 溶媒が疎水性溶媒と親水性溶媒とを含む、項目72に記載の製剤。

【0101】

74. 制御放出性担体系からの該オピオイド鎮痛剤の *in vivo* 放出が、食物効果を実質的に受けない、項目63に記載の製剤。

【0102】

75. 制御放出性担体系が、食物と共に製剤を投与したときに製剤からの前記オピオイド鎮痛剤の増強された *in vivo* 吸収を提供する、項目63に記載の製剤。

【0103】

76. 制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目63に記載の製剤。

【0104】

10

20

30

40

50

77. 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からのオピオイド鎮痛剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目76に記載の製剤。

【0105】

78. 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からのオピオイド鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目76に記載の製剤。

【0106】

79. 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からのオピオイド鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目78に記載の製剤。

10

【0107】

80. 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、

- ・該経口医薬製剤が耐乱用性であり、
- ・該制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が該活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供し、かつ

- ・該制御放出性担体系が、H V L C M と、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、を含む、
上記製剤。

20

【0108】

81. 活性剤が制御放出性担体系内に懸濁される、項目80に記載の製剤。

【0109】

82. それぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動が約2~3以下である、項目80に記載の製剤。

【0110】

83. B I D 投与レジメンで使用するのに好適である、項目80に記載の製剤。

【0111】

84. 活性剤がオピオイドである、項目80に記載の製剤。

【0112】

85. 活性剤が塩形である、項目80に記載の製剤。

30

【0113】

86. 活性剤が遊離塩基形である、項目80に記載の製剤。

【0114】

87. 制御放出性担体系が界面活性剤をさらに含む、項目80に記載の製剤。

【0115】

88. 制御放出性担体系が複数の親水性賦形剤を含む、項目80に記載の製剤。

【0116】

89. 制御放出性担体系が第2の粘度増強剤をさらに含む、項目80に記載の製剤。

【0117】

90. 制御放出性担体系が複数の溶媒を含む、項目80に記載の製剤。

40

【0118】

91. 溶媒が疎水性溶媒と親水性溶媒とを含む、項目90に記載の製剤。

【0119】

92. 制御放出性担体系からの前記活性剤の *in vivo* 放出が、食物効果を実質的に受けない、項目80に記載の製剤。

【0120】

93. 制御放出性担体系が、食物と共に製剤を投与したときに製剤からの前記活性剤の増強された *in vivo* 吸収を提供する、項目80に記載の製剤。

【0121】

94. 制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目8

50

0に記載の製剤。

【0122】

95. 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目94に記載の製剤。

【0123】

96. 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目94に記載の製剤。

【0124】

97. 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目96に記載の製剤。

10

【0125】

98. 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、
 ・該経口医薬製剤が耐乱用性であり、
 ・該制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が該活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供し、かつ

・該それぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動が約2~3以下である、
 上記製剤。

20

【0126】

99. B I D 投与レジメンで使用するのに好適である、項目98に記載の製剤。

【0127】

100. 制御放出性担体系からの前記活性剤の薬動的 *in vivo* 放出性能が、被験者による摂取の後少なくとも約4時間の T_{max} により特徴付けられる、項目98に記載の製剤。

【0128】

101. 前記制御放出性担体系が、H V L C M と、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、を含む、項目98に記載の製剤。

【0129】

102. 活性剤がオピオイドである、項目98に記載の製剤。

30

【0130】

103. 活性剤が塩形である、項目98に記載の製剤。

【0131】

104. 活性剤が遊離塩基形である、項目98に記載の製剤。

【0132】

105. 制御放出性担体系が界面活性剤をさらに含む、項目101に記載の製剤。

【0133】

106. 制御放出性担体系が複数の親水性賦形剤をさらに含む、項目101に記載の製剤。

40

【0134】

107. 制御放出性担体系が第2の粘度増強剤をさらに含む、項目101に記載の製剤。

【0135】

108. 制御放出性担体系が複数の溶媒をさらに含む、項目101に記載の製剤。

【0136】

109. 溶媒が疎水性溶媒と親水性溶媒とを含む、項目108に記載の製剤。

【0137】

110. 制御放出性担体系からの前記活性剤の *in vivo* 放出が、食物効果を実質的に受けない、項目98に記載の製剤。

50

【 0 1 3 8 】

1 1 1 . 制御放出性担体系が、食物と共に製剤を投与したときに製剤からの前記活性剤の増強された *in vivo* 吸収を提供する、項目 9 8 に記載の製剤。

【 0 1 3 9 】

1 1 2 . 制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目 9 8 に記載の製剤。

【 0 1 4 0 】

1 1 3 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目 1 1 2 に記載の製剤。

【 0 1 4 1 】

1 1 4 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目 1 1 2 に記載の製剤。

10

【 0 1 4 2 】

1 1 5 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目 1 1 4 に記載の製剤。

【 0 1 4 3 】

1 1 6 . 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤であって、
・ 該制御放出性担体系が、H V L C M と、網状構造形成剤と、少なくとも 1 種の粘度増強剤と、を含む、
上記製剤。

20

【 0 1 4 4 】

1 1 7 . 粘度増強剤が合成ポリマーである、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 4 5 】

1 1 8 . 合成ポリマーがセルロース誘導体である、項目 1 1 7 に記載の製剤。

【 0 1 4 6 】

1 1 9 . 活性剤がオピオイドである、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 4 7 】

1 2 0 . 活性剤が塩形である、項目 1 1 6 に記載の製剤。

30

【 0 1 4 8 】

1 2 1 . 活性剤が遊離塩基形である、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 4 9 】

1 2 2 . 制御放出性担体系が界面活性剤をさらに含む、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 5 0 】

1 2 3 . 制御放出性担体系が複数の親水性賦形剤をさらに含む、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 5 1 】

1 2 4 . 制御放出性担体系が第 2 の粘度増強剤をさらに含む、項目 1 1 6 に記載の製剤。

40

【 0 1 5 2 】

1 2 5 . 第 2 の粘度増強剤が剛化剤を含む、項目 1 2 4 に記載の製剤。

【 0 1 5 3 】

1 2 6 . 第 2 の粘度増強剤が SiO_2 を含む、項目 1 2 5 に記載の製剤。

【 0 1 5 4 】

1 2 7 . 制御放出性担体系が複数の溶媒をさらに含む、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 5 5 】

1 2 8 . 溶媒が疎水性溶媒と親水性溶媒とを含む、項目 1 2 7 に記載の製剤。

【 0 1 5 6 】

1 2 9 . 制御放出性担体系からの前記活性剤の *in vivo* 放出が、食物効果を実質

50

的に受けない、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 5 7 】

1 3 0 . 制御放出性担体系が、食物と共に製剤を投与したときに製剤からの前記活性剤の増強された *in vivo* 吸収を提供する、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 5 8 】

1 3 1 . 制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目 1 1 6 に記載の製剤。

【 0 1 5 9 】

1 3 2 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目 1 3 1 に記載の製剤。

10

【 0 1 6 0 】

1 3 3 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目 1 3 1 に記載の製剤。

【 0 1 6 1 】

1 3 4 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目 1 3 3 に記載の製剤。

【 0 1 6 2 】

1 3 5 . 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤であって、
・ 該制御放出性担体系が、1 0 0 r p m のパドル速度と界面活性剤を含有する 0 . 1 N H C l 溶解媒体とを用いて固定バスケットアセンブリーを備えた U S P T y p e I I D i s s o l u t i o n A p p a r a t u s で試験したときに少なくとも 8 時間の実質的に一定の *in vitro* 活性剤放出を提供し、かつ

20

・ R T で抽出溶媒として E t O H (1 0 0 プルーフ) を用いた 1 時間の *in vitro* 溶媒抽出試験で該活性剤の 2 0 % 以下が該製剤から抽出可能である、
上記製剤。

【 0 1 6 3 】

1 3 6 . 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤であって、
・ 該制御放出性担体系が、1 0 0 r p m のパドル速度と界面活性剤を含有する 0 . 1 N H C l 溶解媒体とを用いて固定バスケットアセンブリーを備えた U S P T y p e I I D i s s o l u t i o n A p p a r a t u s で試験したときに少なくとも 8 時間の実質的に一定の *in vitro* 活性剤放出を提供し、かつ

30

・ R T で一群の抽出溶媒を用いた 1 時間の *in vitro* 溶媒抽出試験で該活性剤の 3 0 % 以下が該製剤から抽出可能である、
上記製剤。

【 0 1 6 4 】

1 3 7 . 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、
・ 該制御放出性担体系が、H V L C M と、網状構造形成剤と、レオロジー調整剤と、親水性剤と、を含み、かつ
・ 該製剤が耐乱用性である、
上記製剤。

40

【 0 1 6 5 】

1 3 8 . 制御放出性担体系が粘度増強剤をさらに含む、項目 1 3 7 に記載の製剤。

【 0 1 6 6 】

1 3 9 . 親水性剤が第 2 の粘度増強剤としても機能する、項目 1 3 8 に記載の製剤。

【 0 1 6 7 】

1 4 0 . 親水性剤がヒドロキシエチルセルロース (H E C) である、項目 1 3 7 ~ 1 3 9 のいずれか 1 つに記載の製剤。

【 0 1 6 8 】

50

141. H V L C M がスクロースアセテートイソブチレート (S A I B) である、項目 137 ~ 140 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【0169】
142. 溶媒をさらに含む、項目 137 ~ 141 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【0170】
143. 溶媒がトリアセチンである、項目 142 に記載の製剤。
- 【0171】
144. 粘度増強剤が二酸化ケイ素である、項目 138 に記載の製剤。
- 【0172】
145. 網状構造形成剤がセルロースアセテートブチレート (C A B) である、項目 137 ~ 144 のいずれか 1 つに記載の製剤。 10
- 【0173】
146. レオロジー調整剤がイソプロピルミリスレート (I P M) である、項目 137 ~ 145 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【0174】
147. 活性剤がオピオイドである、項目 137 ~ 146 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【0175】
148. オピオイドが、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、又はヒドロモルフォンである、項目 147 に記載の製剤。 20
- 【0176】
149. オピオイドがオキシコドンである、項目 148 に記載の製剤。
- 【0177】
150. オピオイドが遊離塩基形で存在する、項目 147 ~ 149 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【0178】
151. オピオイドが塩形で存在する、項目 147 ~ 149 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【0179】
152. 安定化剤をさらに含む、項目 137 ~ 151 のいずれか 1 つに記載の製剤。 30
- 【0180】
153. 安定化剤がブチルヒドロキシトルエン (B H T) である、項目 152 に記載の製剤。
- 【0181】
154. 活性剤がマイクロナイズされる、項目 137 ~ 153 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【0182】
155. 経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法であつて、
- ・ 該製剤が耐乱用性であり、
 - ・ 該製剤が制御放出性担体系と鎮痛剤とを含み、かつ
 - ・ 該制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態 $C_{m i n} / C_{m a x}$ 変動が該鎮痛剤の治療指数以下であることを特徴とする鎮痛剤の制御 *i n v i v o* 放出を提供する、
- 上記方法。 40
- 【0183】
156. それぞれの定常状態時 $C_{m i n} / C_{m a x}$ 変動が約 2 ~ 3 以下である、項目 155 に記載の方法。
- 【0184】
157. 前記反復投与が B I D 投与レジメンを含む、項目 155 に記載の方法。 50

- 【0185】
158．制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目155に記載の方法。
- 【0186】
159．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの鎮痛剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目158に記載の方法。
- 【0187】
160．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目158に記載の方法。 10
- 【0188】
161．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目159に記載の方法。
- 【0189】
162．製剤からの前記鎮痛剤の *in vivo* 吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強される、項目155に記載の方法。
- 【0190】
163．鎮痛剤がオピオイドを含む、項目155に記載の方法。
- 【0191】
164．オピオイドが遊離塩基として製剤中に存在する、項目163に記載の方法。 20
- 【0192】
165．経口鎮痛剤の反復投与により被験者において鎮痛を確保維持する方法であって、
・該製剤が制御放出性担体系と鎮痛剤とを含み、さらに、該制御放出性担体系が、H V L C Mと、網状構造形成剤と、少なくとも1種の粘度増強剤と、を含む、上記方法。
- 【0193】
166．製剤が耐乱用性である、項目165に記載の方法。
- 【0194】
167．前記制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が前記鎮痛剤の治療指数以下であることを特徴とする鎮痛剤の制御 *in vivo* 放出を提供する、項目165に記載の方法。 30
- 【0195】
168．それぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動が約2～3以下である、項目167に記載の方法。
- 【0196】
169．前記反復投与がB I D投与レジメンを含む、項目165に記載の方法。
- 【0197】
170．制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目165に記載の方法。 40
- 【0198】
171．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの鎮痛剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目170に記載の方法。
- 【0199】
172．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目170に記載の方法。
- 【0200】
173．前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時 50

摂取したときに製剤からの鎮痛剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目171に記載の方法。

【0201】

174. 製剤からの前記鎮痛剤の *in vivo* 吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強される、項目165に記載の方法。

【0202】

175. 鎮痛剤がオピオイドを含む、項目165に記載の方法。

【0203】

176. オピオイドが遊離塩基として製剤中に存在する、項目175に記載の方法。

【0204】

177. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたり100プルフのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約2%未満を放出する、上記製剤。

10

【0205】

178. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約2%未満を放出する、上記製剤。

【0206】

179. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約2%未満を放出する、上記製剤。

20

【0207】

180. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約5%未満を放出する、上記製剤。

【0208】

181. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたり100プルフのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約11%未満を放出する、上記製剤。

30

【0209】

182. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約12%未満を放出する、上記製剤。

【0210】

183. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約12%未満を放出する、上記製剤。

40

【0211】

184. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約22%未満を放出する、上記製剤。

【0212】

50

185. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約5%未満を放出する、上記製剤。

【0213】

186. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約5%未満を放出する、上記製剤。

【0214】

187. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約5%未満を放出する、上記製剤。

【0215】

188. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で5分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約10%未満を放出する、上記製剤。

【0216】

189. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約20%未満を放出する、上記製剤。

【0217】

190. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約20%未満を放出する、上記製剤。

【0218】

191. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約20%未満を放出する、上記製剤。

【0219】

192. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、室温で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約30%未満を放出する、上記製剤。

【0220】

193. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60で5分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約11%未満を放出する、上記製剤。

【0221】

194. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60で5分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約11%未満を放出する、上記製剤。

【0222】

10

20

30

40

50

195. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約11%未満を放出する、上記製剤。

【0223】

196. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で5分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約30%未満を放出する、上記製剤。

【0224】

197. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたり100プールのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約26%未満を放出する、上記製剤。

【0225】

198. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約20%未満を放出する、上記製剤。

【0226】

199. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約23%未満を放出する、上記製剤。

【0227】

200. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約45%未満を放出する、上記製剤。

【0228】

201. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で5分間にわたり100プールのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約15%未満を放出する、上記製剤。

【0229】

202. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で5分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約15%未満を放出する、上記製剤。

【0230】

203. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約15%未満を放出する、上記製剤。

【0231】

204. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で5分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約45%未満を放出する、上記製剤。

【0232】

10

20

30

40

50

205. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付したときに該オピオイドの約33%未満を放出する、上記製剤。

【0233】

206. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたり酢中への抽出に付したときに該オピオイドの約33%未満を放出する、上記製剤。

【0234】

207. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約33%未満を放出する、上記製剤。

【0235】

208. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、60 で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付したときに該オピオイドの約60%未満を放出する、上記製剤。

【0236】

209. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、それぞれ25 で60分間にわたり、酢、ホットティー、飽和重曹、及びコーラソフトドリンクを含む一群の抽出溶媒中への抽出に付したときに該オピオイドの約20%未満を放出する、上記製剤。

【0237】

210. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、それぞれ25 で60分間にわたりpH1~pH12の範囲内の一群の水性緩衝抽出溶液中への抽出に付したときに該オピオイドの約15%未満を放出する、上記製剤。

【0238】

211. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、破砕により該製剤を物理的に破壊して、それぞれ60分間にわたり、25 の水、60~70 の水、25 の0.1N HCL、及び25 の100ブルーフのエタノールを含む一群の水性抽出溶液中への抽出に付したときに、該オピオイドの約40%未満を放出する、上記製剤。

【0239】

212. オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤であって、該製剤が、1日2回(BID)投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、該製剤が、マイクロ波処理により該製剤を物理的に破壊してから、それぞれ25 で60分間にわたり、水、0.1N HCL、及び100ブルーフのエタノールを含む一群の水性抽出溶液中への抽出に付したときに、該オピオイドの約25%未満を放出する、上記製剤。

【0240】

213. オピオイドが、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、又はヒドロモルフォンである、項目177~212のいずれか1つに記載の製剤。

【0241】

214. オピオイドがオキシコドンである、項目213に記載の製剤。

10

20

30

40

50

- 【 0 2 4 2 】
2 1 5 . オピオイドが遊離塩基形で存在する、項目 1 7 7 ~ 2 1 4 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【 0 2 4 3 】
2 1 6 . オピオイドが塩形で存在する、項目 1 7 7 ~ 2 1 4 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【 0 2 4 4 】
2 1 7 . 薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、
・ 該医薬製剤が耐乱用性であり、かつ
・ 該製剤が 1 日 2 回 (B I D) の投与に適している、
上記製剤。 10
- 【 0 2 4 5 】
2 1 8 . オピオイド活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、該医薬製剤が、耐乱用性であり、かつ B I D 投与に供すべく製剤化される、上記製剤。
- 【 0 2 4 6 】
2 1 9 . オピオイド活性剤と制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、該医薬製剤が、耐乱用性であり、かつ少なくとも 1 2 時間にわたり有効な除痛を提供する、上記製剤。
- 【 0 2 4 7 】
2 2 0 . 活性剤が、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、又はヒドロモルフォンである、項目 2 1 7 ~ 2 1 9 のいずれか 1 つに記載の製剤。 20
- 【 0 2 4 8 】
2 2 1 . オピオイドがオキシコドンである、項目 2 2 0 に記載の製剤。
- 【 0 2 4 9 】
2 2 2 . 活性剤が遊離塩基形で存在する、項目 2 1 7 ~ 2 2 1 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【 0 2 5 0 】
2 2 3 . 活性剤が塩形で存在する、項目 2 1 7 ~ 2 2 1 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【 0 2 5 1 】
2 2 4 . 制御放出性担体系が誤用又は乱用の低減された危険性をさらに提供する、項目 2 1 7 ~ 2 2 3 のいずれか 1 つに記載の製剤。 30
- 【 0 2 5 2 】
2 2 5 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、製剤からの活性剤の *in vitro* 溶媒抽出率が低いことにより特徴付けられる、項目 2 2 4 に記載の製剤。
- 【 0 2 5 3 】
2 2 6 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる、項目 2 2 4 に記載の製剤。
- 【 0 2 5 4 】
2 2 7 . 前記誤用又は乱用の低減された危険性が、被験者が製剤とアルコールとを同時摂取したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことによりさらに特徴付けられる、項目 2 2 5 に記載の製剤。 40
- 【 0 2 5 5 】
2 2 8 . 製剤からの活性剤の *in vivo* 吸収が、食物と共に製剤を投与したときに増強される、項目 2 1 7 ~ 2 2 7 のいずれか 1 つに記載の製剤。
- 【 0 2 5 6 】
2 2 9 . オキシコドンと制御放出性担体系とを含む経口医薬製剤であって、該医薬製剤が、耐乱用性であり、かつ 5 日間の投与間隔で 1 日 2 回 (B I D) 投与スケジュールで投与したときに約 8 5 % ~ 1 1 5 % の範囲内の揺動パーセント (P F) を提供する、上記製剤。 50

- 【 0 2 5 7 】
2 3 0 . P F が 約 9 5 % ~ 1 0 0 % の 範 囲 内 で 有 る 、 項 目 2 2 9 に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 5 8 】
2 3 1 . 製 剤 が 少 なく と も 1 2 時 間 に わ た り 有 効 な 除 痛 を 提 供 す る 、 項 目 2 2 9 又 は 2 3 0 の い ず れ か に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 5 9 】
2 3 2 . 製 剤 が 、 被 験 者 が 製 剤 と ア ル コ ー ル と を 同 時 摂 取 し た と き に 製 剤 か ら の オ キ シ コ ド ン の 吸 収 に い か な る 有 意 な 影 響 も 及 ぼ さ ない こ と に よ り さ ら に 特 徴 付 け ら れ る 、 項 目 2 2 9 ~ 2 3 1 の い ず れ か に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 6 0 】 10
2 3 3 . 製 剤 が 低 い 注 射 可 能 性 に よ り さ ら に 特 徴 付 け ら れ る 、 項 目 2 2 9 ~ 2 3 2 の い ず れ か に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 6 1 】
2 3 4 . 製 剤 が 、 注 射 、 吸 入 (破 碎 及 び 経 鼻 吸 入) 、 並 び に 揮 発 (喫 煙) を 含 む 通 常 の 乱 用 形 態 の 影 響 を 受 け に く い 、 項 目 2 2 9 ~ 2 3 3 の い ず れ か に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 6 2 】
2 3 5 . オ キ シ コ ド ン と 制 御 放 出 性 担 体 系 と を 含 む 経 口 医 薬 製 剤 で あ っ て 、 該 医 薬 製 剤 が 、 耐 乱 用 性 で あり 、 か つ 意 図 さ れ る よ う に そ の ま ま 水 と 共 に 摂 取 し た と き に 1 0 未 満 の 乱 用 指 数 (A Q) 値 を 呈 す る 、 上 記 製 剤。
- 【 0 2 6 3 】 20
2 3 6 . オ キ シ コ ド ン と 制 御 放 出 性 担 体 系 と を 含 む 経 口 医 薬 製 剤 で あ っ て 、 該 医 薬 製 剤 が 、 耐 乱 用 性 で あり 、 か つ 物 理 的 に 破 碎 し た 後 で 8 0 プ ル ーフ の ア ル コ ー ル と 共 に 摂 取 し た と き に 3 0 未 満 の 乱 用 指 数 (A Q) 値 を 呈 す る 、 上 記 製 剤。
- 【 0 2 6 4 】
2 3 7 . オ キ シ コ ド ン と 制 御 放 出 性 担 体 系 と を 含 む 経 口 医 薬 製 剤 で あ っ て 、 該 医 薬 製 剤 が 、 耐 乱 用 性 で あり 、 か つ そ の ま ま 摂 取 し て 頬 側 口 腔 内 に 製 剤 を 1 0 分 間 保 持 し て か ら 嚥 下 し た と き に 約 2 5 未 満 の 乱 用 指 数 (A Q) 値 を 呈 す る 、 上 記 製 剤。
- 【 0 2 6 5 】
2 3 8 . オ キ シ コ ド ン と 制 御 放 出 性 担 体 系 と を 含 む 経 口 医 薬 製 剤 で あ っ て 、 該 医 薬 製 剤 が 、 耐 乱 用 性 で あり 、 か つ 摂 取 し て 激 し く 噛 み 碎 い て か ら 嚥 下 し た と き に 3 5 未 満 の 乱 用 指 数 (A Q) 値 を 呈 す る 、 上 記 製 剤。 30
- 【 0 2 6 6 】
2 3 9 . 製 剤 が 少 なく と も 1 2 時 間 に わ た り 有 効 な 除 痛 を 提 供 す る 、 項 目 2 3 5 又 は 2 3 8 の い ず れ か に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 6 7 】
2 4 0 . 製 剤 が 低 い 注 射 可 能 性 に よ り さ ら に 特 徴 付 け ら れ る 、 項 目 2 3 5 ~ 2 3 9 の い ず れ か に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 6 8 】 40
2 4 1 . 製 剤 が 、 注 射 、 吸 入 (破 碎 及 び 経 鼻 吸 入) 、 並 び に 揮 発 (喫 煙) を 含 む 通 常 の 乱 用 形 態 の 影 響 を 受 け に く い 、 項 目 2 3 5 ~ 2 4 0 の い ず れ か に 記 載 の 製 剤。
- 【 0 2 6 9 】
2 4 2 . 薬 理 活 性 剤 と 制 御 放 出 性 担 体 系 と を 含 む 経 口 医 薬 製 剤 で あ っ て 、 作 用 剤 が 、 オ ピ オ イ ド 、 中 枢 神 経 系 (C N S) 抑 制 剤 、 又 は C N S 刺 激 剤 で あり 、 か つ 制 御 放 出 性 担 体 系 が 、
- (a) 高 粘 度 液 体 担 体 材 料 (H V L C M) 、
 - (b) 網 状 構 造 形 成 剤 、
 - (c) レ オ ロ ジ ー 調 整 剤 、
 - (d) 親 水 性 剤 、 及 び
 - (e) 溶 媒 、
- を 含 む 、 し か も 、 H V L C M が 、 ス ク ロ ー ス ア セ テ ー ト イ ソ プ チ レ ー ト (S A I B) で あ 50

り、網状構造形成剤が、セルロースアセテートブチレート（C A B）、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びセルローストリアセテートから選択され、レオロジー調整剤が、イソプロピルミリステート（I P M）、カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド、エチルオレエート、トリエチルシトレート、ジメチルフタレート、及びベンジルベンゾエートから選択され、親水性剤が、ヒドロキシエチルセルロース（H E C）、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、及びポリビニルピロリドンから選択され、かつ溶媒が、トリアセチン、N - メチル - 2 - ピロリドン、2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールから選択される、上記製剤。

10

【0270】

243 . 薬理活性剤が、遊離塩基としての又はその製薬上許容される塩としての、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、から選択される、項目242に記載の製剤。

【0271】

244 . (a) H V L C M が S A I B であり、(b) 網状構造形成剤が C A B であり、(c) レオロジー調整剤が I P M であり、(d) 親水性剤が H E C であり、かつ (e) 溶媒がトリアセチンである、項目243に記載の製剤。

【0272】

245 . (a) 1 . 3 ~ 3 5 w t % の薬理活性剤と、(b) 2 ~ 1 0 w t % の網状構造形成剤と、(c) 0 . 1 ~ 2 0 w t % のレオロジー調整剤と、(d) 1 ~ 8 w t % の親水性剤と、(e) 1 0 ~ 4 0 w t % の溶媒と、(f) 3 0 ~ 6 0 w t % の H V L C M と、を含む、項目242 ~ 244のいずれか1つに記載の製剤。

20

【0273】

246 . 制御放出性担体系が粘度増強剤をさらに含む、項目242 ~ 245のいずれか1つに記載の製剤。

【0274】

247 . 粘度増強剤が二酸化ケイ素である、項目246に記載の製剤。

【0275】

248 . 安定化剤をさらに含む、項目242 ~ 247のいずれか1つに記載の製剤。

30

【0276】

249 . 安定化剤がブチルヒドロキシトルエン（B H T）である、項目248に記載の製剤。

【0277】

250 . 製剤が、100rpmのパドル速度と0.5%ナトリウムラウリルスルフェートを含有する0.1N H C I 溶解媒体とを用いてステンレス鋼製固定バスケットアセンブリーを備えた改造型USP Type I I D i s s o l u t i o n A p p a r a t u s で試験したときに少なくとも8時間の実質的に一定の*i n v i t r o* 活性剤放出を提供し、かつ、抽出溶媒としてE t O H（100プルーフ）を用いて周囲温度で1時間後では前記活性剤の20%以下が前記製剤から抽出される、項目242 ~ 249のいずれか1つに記載の製剤。

40

【0278】

251 . 周囲温度でE t O H（100プルーフ）中に60分間抽出した後では活性剤の20%未満が抽出され、かつ60 でE t O H（100プルーフ）中に60分間抽出した後では30%未満が抽出される、項目242 ~ 250のいずれか1つに記載の製剤。

【0279】

252 . 活性剤と担体系との配合物が生分解性カプセル内の封入される、項目242 ~ 251のいずれか1つに記載の製剤。

【0280】

253 . カプセルが、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、又はヒドロキシプロピ

50

ルメチルセルロースを含む、項目 2 5 2 に記載の製剤。

【 0 2 8 1 】

2 5 4 . カプセル剤が単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングされる、項目 2 5 1 又は 2 5 2 に記載の製剤。

【 0 2 8 2 】

2 5 5 . 項目 2 4 2 に規定される経口医薬製剤の調製プロセスであって、

(i) H V L C M を予備加熱することと、

(i i) 溶媒を予備加熱された H V L C M と混合することにより溶媒中の H V L C M の均一溶液を形成することと、

(i i i) 網状構造形成剤を溶液中に分散することにより網状構造形成剤を溶液中に溶解することと、

(i v) レオロジー調整剤の 5 ~ 3 0 % を、又は場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の 5 ~ 3 0 % との溶液を、工程 (i i i) で得られた配合物と混合することと、

(v) 薬理活性剤を工程 (i v) で得られた配合物と混合することと、

(v i) 親水性剤を工程 (v) で得られた配合物と混合することと、

(v i i) 場合により、粘度増強剤を工程 (v i) で得られた配合物と混合することと

(v i i i) レオロジー調整剤の残りの部分を、工程 (v i) で得られた配合物と、又は工程 (v i i) が行われた場合、工程 (v i i) で得られた配合物と、混合することと

(i x) 場合により、工程 (v i i i) で得られた配合物をカプセルに充填することと

(x) 場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングすることと、

を含む、上記プロセス。

【 0 2 8 3 】

2 5 6 . 項目 2 4 2 に規定される経口医薬製剤の調製プロセスであって、

(i) H V L C M を予備加熱することと、

(i i) 溶媒を予備加熱された H V L C M と混合することにより溶媒中の H V L C M の均一溶液を形成することと、

(i i i) 場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の 5 ~ 3 0 % との溶液を工程 (i i) で得られた溶液と混合することと、

(i v) レオロジー調整剤を、又は工程 (i i i) が行われた場合、レオロジー調整剤の残りの部分を、工程 (i i) 又は (i i i) で得られた溶液と混合することと、

(v) 場合により、粘度増強剤を工程 (i v) で得られた配合物と混合することと、

(v i) 工程 (i v) で得られた溶液中に、又は工程 (v) が行われた場合、工程 (v) で得られた溶液中に、網状構造形成剤を分散することにより、溶液中に網状構造形成剤を溶解することと、

(v i i) 薬理活性剤を工程 (v i) で得られた配合物と混合することと、

(v i i i) 親水性剤を工程 (v i i) で得られた配合物と混合することと、

(i x) 場合により、工程 (v i i i) で得られた配合物をカプセルに充填することと

(x) 場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングすることと、

を含む、上記プロセス。

【 0 2 8 4 】

2 5 7 . 項目 2 5 5 又は 2 5 6 に規定されるプロセスにより取得可能な経口医薬製剤。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 2 8 5 】

【 図 1 A 】 実施例 1 に記載の実験室スケールの製造プロセス (プロセススキーム 1 ~ 3)

を示す。

【図 1 B】実施例 1 に記載の実験室スケールの製造プロセス（プロセススキーム 1 ~ 3）を示す。

【図 1 C】実施例 1 に記載の実験室スケールの製造プロセス（プロセススキーム 1 ~ 3）を示す。

【図 1 D】実施例 1 a に記載の GMP 製造プロセス（プロセススキーム 6）を示す。

【図 1 E】実施例 1 b に記載の GMP 製造プロセス（プロセススキーム 7）を示す。

【図 1 F】実施例 1 c に記載の GMP 製造プロセス（プロセススキーム 8 及び 9）を示す。

【図 1 G】実施例 1 c に記載の GMP 製造プロセス（プロセススキーム 8 及び 9）を示す。

【図 2】実施例 2 に記載の商業スケールの製造プロセス（プロセススキーム 4 ~ 5）を示している。

【図 3】実施例 3 に記載の改造型溶解槽及びパドルの絵図である。

【図 4】実施例 3 a に記載の 10、20、及び 40 mg 含量の試験カプセルの *in vitro* 放出性能を示している。

【図 5 A】実施例 3 b に記載の 5 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 5 B】実施例 3 b に記載の 5 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 5 C】実施例 3 b に記載の 5 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 6 A】実施例 3 b に記載の 20 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 6 B】実施例 3 b に記載の 20 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 6 C】実施例 3 b に記載の 20 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 7 A】実施例 3 b に記載の 40 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 7 B】実施例 3 b に記載の 40 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 7 C】実施例 3 b に記載の 40 mg 含量試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の結果を示している。

【図 8】実施例 3 d に記載の H M H 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図 9 A】実施例 3 e に記載の H C B 1 及び H C B 2 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図 9 B】実施例 3 e に記載の H C B 1 及び H C B 2 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図 10 A】実施例 3 f に記載の O M H 1 ~ O M H 10 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図 10 B】実施例 3 f に記載の O M H 1 ~ O M H 10 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図 11】実施例 3 g に記載の A M P 1 ~ A M P 3 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図 12 A】実施例 3 h に記載の M P H 1 ~ M P H 6 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図 12 B】実施例 3 h に記載の M P H 1 ~ M P H 6 試験カプセルの *in vitro* 溶解試験の平均溶解データ結果を示している。

【図13】実施例4aに記載の*in vitro*耐乱用性試験における周囲温度(RT)の一群の家庭用溶媒中への試験カプセル及び対照錠剤からの活性剤抽出の全体的速度論的挙動を示している。

【図14】実施例4aに記載の*in vitro*耐乱用性試験における高温(60)の一群の家庭用溶媒中への試験カプセル及び対照錠剤からの活性剤抽出の全体的速度論的挙動を示している。

【図15】SR対照と比較して試験カプセルから一群の家庭用溶媒(酢、コーラソフトドリンク(coal soft drink)、ホットティー、及び飽和重曹溶液)中に抽出した結果を示しており、実施例4bに記載の*in vitro*耐乱用性試験で得られたものである。

【図16】SR対照と比較して試験カプセルから一群の水性緩衝液(pH1~pH12)中に抽出した結果を示しており、実施例4bに記載の*in vitro*耐乱用性試験で得られたものである。

【図17】物理的に破壊されたSR対照と比較して試験カプセルを物理的に破壊してから一群の家庭用溶媒(熱水及び冷水、強酸、並びに100プルーフのエタノール)中に抽出した抽出結果を示しており、実施例4bに記載の*in vitro*耐乱用性試験で得られたものである。

【図18】SR対照と比較して試験カプセルをマイクロ波処理してから一群の家庭用溶媒(水、強酸、及び100プルーフのエタノール)中に抽出した抽出結果を示しており、実施例4bに記載の*in vitro*耐乱用性試験で得られたものである。

【図19】SR対照と対比して試験カプセルの揮発結果を示しており、実施例4dに記載の*in vitro*耐乱用性試験で得られたものである。

【図20】実施例7aに記載の臨床試験における活性剤の平均線形血漿中濃度-時間曲線を示している。

【図21】実施例7bに記載の臨床試験における活性剤の平均線形血漿中濃度-時間曲線を示している。

【図22】実施例7cに記載の臨床試験における活性剤の平均線形血漿中濃度-時間曲線を示している。

【図23】5、10、20、及び40mg含量(dosage strenghts)でオキシコドンを含む試験カプセルの用量比例性試験の結果を示しており、実施例7cに記載の臨床試験で得られたものである。

【図24】実施例8に記載されるように10mgオキシコドン含有SR対照錠剤を即時放出性オキシコドン製剤と比較した*in vivo*耐乱用性試験の結果を示している。

【図25】実施例8に記載されるように10mgオキシコドン含有SR対照錠剤を即時放出性オキシコドン製剤と比較した*in vivo*耐乱用性試験の結果を示している。

【図26】実施例8に記載の臨床試験における活性剤の平均線形血漿中濃度-時間曲線を示している。

【図27】実施例8aに記載されるように40mg試験カプセルを40mgオキシコドン含有SR対照錠剤及び即時放出性オキシコドン製剤と比較した*in vivo*耐乱用性試験の結果を示している。

【図28】実施例8aに記載されるように40mg試験カプセルを40mgオキシコドン含有SR対照錠剤及び即時放出性オキシコドン製剤と比較した*in vivo*耐乱用性試験の結果を示している。

【図29】実施例8bに記載されるように頬側口腔内に保持した後のオキシコドン含有40mg試験カプセルの*in vivo*耐乱用性試験の結果を示している。

【図30】実施例8cに記載されるようにまるごと又は激しく咀嚼した後のいずれかで摂取されたオキシコドン含有40mg試験カプセルの*in vivo*耐乱用性試験の結果を示している。

【図31】実施例8dに記載の*in vivo*耐乱用性試験における活性剤の平均線形血漿中濃度-時間曲線を示している。

【図32】実施例8dに記載されるように水と共に又は4%、20%、もしくは40%工

10

20

30

40

50

タノールと共に摂取したときのオキシコドン含有40mg試験カプセルの摂取後(0~6時間)のオキシコドンの平均血漿中濃度を示している。

【図33】実施例11に記載の臨床試験で投与された試験カプセルのアンフェタミンの平均線形血漿中濃度-時間曲線を示している。

【図34】スクロースアセテートイソブチレート(SAIB)の化学構造を示している。

【発明を実施するための形態】

【0286】

本発明について詳細に説明する前に、本発明は、特定の例示された担体材料にもプロセスパラメータにも限定されるものではないことを理解しなければならない。なぜなら、当然のことながら、それらは変更可能であるからである。また、本明細書中で用いられる用語は、本発明の特定の実施形態を説明することだけを目的としたものにすぎず、限定することが意図されたものではないことも理解しなければならない。

10

【0287】

以上又は以下のいずれにおいても、本明細書中に引用された刊行物、特許、及び特許出願はすべて、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0288】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられる場合、内容上明らかに異なる場合を除いて、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、複数形の参照語を包含することに留意しなければならない。したがって、例えば、「非高分子担体材料」が参照された場合、2種以上のそのような担体材料の混合物が包含され、「溶媒」が参照された場合、2種以上のそのような溶媒の混合物が包含され、「活性剤」が参照された場合、2種以上のそのような作用剤の混合物が包含され、他も同様である。

20

【0289】

我々の以前の米国特許出願である「経口薬剤送達システム」という名称の米国特許出願公開第2004/0161382号明細書(これ以降では「382公開」として参照される)には、薬理活性剤の経口送達に好適な医薬製剤及び薬剤送達デバイスが記載されている。この新規な製剤及びデバイスは、HVLCMと、網状構造形成剤と、場合によりレオロジー調整剤及び/又は溶媒と、を含む医薬賦形剤の特有の組合せを特徴とし、医薬賦形剤は、一緒になって制御放出性担体系を提供する。制御放出性担体系には、対象の活性剤が充填される。また、この系は、水性環境中で、特定的には、哺乳動物のGI管のものと類似した環境中で、ある期間にわたり該活性剤を放出するであろう。制御放出性担体系はさらに、増強された耐乱用性という追加の便益を提供する。この場合、担体系は、封鎖された活性剤の実質的にすべて又はほとんどを、摂取、吸入、又は注射が可能な即時放出形態で利用して多幸効果を提供するために、系の制御放出機能を無効にすることを望む者により利用される可能性がある、種々の物理的破壊手法及び他の*in vitro*抽出手法(例えば、エタノール中、水中、又は他の通常の溶媒中への抽出)に対して耐性を有する。したがって、382公開には、望ましい制御放出速度論的挙動及び/又は耐乱用特性を提供する経口製剤又は経口送達デバイスを製造するために使用可能ないくつかの制御放出性担体系が記載されている。

30

【0290】

本発明の主目的は、薬理活性剤の経口送達に好適な改善された医薬製剤及び薬剤送達デバイスを提供することである。ただし、そのような改善された製剤及び送達デバイスは、382公開に記載の制御放出性担体系に基づく。これに関連して、382公開に記載のものが有する便益のすべてを提供するとともにさらには増強された*in vivo*薬理学的性能に加えて増強された安全特性及び/又は耐乱用性を提供する制御放出性担体系を提供ことが当技術分野で依然として必要とされている。そのような制御放出性担体系を提供することを望む当業者が直面する主な障害の1つは、まさに担体系自体の性質に起因する。より特定的には、特有の制御放出性担体系は、*in vivo*薬理学的性能に關与する。この場合、活性剤は、GI管を通過する際に系からの拡散により系から送達されなければならない。上述の制御放出性担体系はまた、*in vitro*耐乱用性能及び*in vi*

40

50

v o 安全性能にも関与する。すなわち、担体系は、非常に効率的な水性溶媒に接触した場合及び/又は低pHもしくは高pHを有する水性環境に長時間暴露した場合、活性剤が系から放出されないようにしなければならない。したがって、例えば、全送達効率(AUC)を増大させるために、又は長期放出速度(制御放出性担体系からの活性剤の放出を増大させるように計画された操作)を提供するために、制御放出系に行いする操作は、典型的には、上述の系のin vitro耐乱用性能及びin vivo安全性能を損なうであろう。なぜなら、C_{max}を増大させるか又はT_{max}を減少させる製剤操作は、一般的には、より多量の/より迅速な抽出を可能にするので、耐乱用性を損なうからである(例えば、in vivo薬剤放出の速度/程度を増大させるように計画された変更もまた、製剤の制御放出機構を無効にする試みがなされた場合、in vitro薬剤放出の速度/程度を増大させる)。「AUC」という用語は、被験者における活性剤の血漿中濃度を、投与の時間から投与後の時間「T」まで測定される時間に対してプロットすることにより、被験者におけるin vivoアッセイから得られる曲線下面積を意味する。時間Tは、被験者への活性剤の送達時間に対応するであろう。同様に、in vitro耐乱用性能及びin vivo安全性能を増強するために制御放出系に行いする操作(制御放出性担体系からの活性剤の放出を減少させるように計画された操作)は、典型的には、上述の系のin vivo薬理学的性能を損なうであろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲を通して用いられる場合、「耐乱用性」という用語は、関連語の「乱用抑止性」さらには「耐タンパー性」及び「耐抽出性」と完全に互換性があり、したがって、まったく同一のことを意味する。

【0291】

したがって、本発明の一態様では、制御放出性担体系中に薬理活性剤を含む耐乱用性経口医薬製剤を提供する。対象の製剤は、制御放出性担体系が、それぞれの投与間隔内定常状態C_{min}/C_{max}変動が対象の活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御in vivo放出を提供することを特徴とする。「耐乱用性」とは、本明細書中では、製剤がエタノール(80又は100プルーフ)中への抽出に対して耐性があることを意味する。例えば、周囲温度(RT)で100プルーフのエタノール中に60分間抽出した後では活性剤の約20%未満、好ましくは約15%未満、より好ましくは約10~11%未満が抽出され、60で100プルーフのエタノール中に60分間抽出した後では活性剤の約30%未満、より好ましくは約28%未満、より好ましくは約25~27%未満が抽出され、周囲温度(RT)で80プルーフのエタノール中に60分間抽出した後では活性剤の約20%未満、好ましくは約15%未満、より好ましくは約12~13%未満が抽出され、周囲温度(RT)で80プルーフのエタノール中に180分間抽出した後では活性剤の約40%未満、好ましくは約35%未満、より好ましくは約30~32%未満が抽出される。本明細書中で「室温」及び/又は「RT」と互換的に用いられる「周囲温度」という用語は、作業領域又は実験室の通常温度を意味し、約18~25の範囲内であり、より特定のには25の通常温度を表すべく本明細書中で用いられる。製剤がエタノール中への抽出に対して適正な耐性を有するかを決定するのに好適なin vitro試験方法、技術、装置、及び備品は、以下の実施例4に記載されている。

【0292】

特定の好ましい実施形態では、「耐乱用性」製剤はまた、一群の通常の家計用溶媒中への抽出に対して耐性がある。すなわち、製剤はさらに、次のうちの1つ以上の抽出に対して耐性がある。(a)コーラソフトドリンク(pH約2.5)中への抽出に対して耐性があり、結果的に、周囲温度(RT)でコーラソーダ中に60分間抽出した後では活性剤の30%未満、好ましくは約25%未満、より好ましくは約22~23%未満が抽出され、かつ/又は60でコーラソーダ中に60分間抽出した後では約50%未満、好ましくは約48%未満、より好ましくは約42~46%未満が抽出される。(b)家庭用酢(pH約2.5)中への抽出に対して耐性があり、結果的に、周囲温度(RT)で酢中に60分間抽出した後では活性剤の20%未満、好ましくは約15%未満、より好ましくは約11~13%未満が抽出され、かつ/又は60で酢中に60分間抽出した後では約25%未

満、好ましくは約 23% 未満、より好ましくは約 18 ~ 21% 未満が抽出される。あるいは (c) 飽和重曹溶液 (pH 約 8.5) 中への抽出に対して耐性があり、結果的に、周囲温度 (RT) で飽和重曹溶液中に 60 分間抽出した後では活性剤の 20% 未満、好ましくは約 15% 未満、より好ましくは約 10 ~ 14% 未満が抽出され、かつ / 又は 60 で飽和重曹溶液中に 60 分間抽出した後では活性剤の約 27% 未満、好ましくは約 25% 未満、より好ましくは約 20 ~ 24% 未満が抽出される。この場合も同様に、製剤がこれらの追加の家庭用溶媒中への抽出に対して適正な耐性があるかを決定するのに好適な *in vitro* 試験は、以下の実施例 4 に記載されている。

【0293】

特定の他の好ましい実施形態では、「耐乱用性」製剤はまた、低い注射可能性を有することにより特徴付けられる。製剤の注射可能性は、標準的試験方法を用いて、特定的には以下の実施例 4c に記載の試験方法を用いて評価可能であり、この場合、試験配合物の「シリンジ吸入性」及び「注射性」の両方が決定される。これに関連して、注射可能なサスペンションの特性は、シリンジ吸入性及び注射性として規定される。シリンジ吸入性は、皮下注射針を介して空のシリンジ中にサスペンションを吸い込む能力に関連し、一方、注射性は、皮下注射針を介して充填済みのシリンジからサスペンションを押し出す能力を対象とする。両特性は、試験配合物の粘度及び物理的特性に依存する。配合物又は配合物を含む製剤は、その配合物のシリンジ吸入性及び / 又は注射性が低ければ、「低い注射可能性」を有するであろう。関連実施形態では、「耐乱用性」製剤はまた、注射、吸入 (破碎及び経鼻吸入)、並びに揮発 (喫煙) を含む通常の乱用形態の影響を受けにくいことにより特徴付けられる。これらの乱用形態に対する特定の製剤の感受性を評価のための標準的試験は、当技術分野で公知であり、例としては、以下の実施例 4 及び 8 に記載の試験が挙げられる。他のさらなる関連実施形態では、「耐乱用性」製剤はまた、意図されるようにそのまま水と共に摂取したときに 10 未満の乱用指数 (AQ) 値、物理的に破碎した後で 80 プルーフのアルコールと共に摂取したときに 30 未満の AQ 値、そのまま摂取して頬側口腔内に製剤を 10 分間保持してから嚥下したときに約 25 未満の AQ 値、及び / 又は摂取して激しく噛み砕いてから嚥下したときに 35 未満の AQ 値を有することにより特徴付けられる。乱用指数 (AQ) は、配合物 / 製剤の乱用への誘引性を表す方法として使用可能である。AQ は、 C_{max} の増大及び T_{max} の減少により乱用への特定の製剤の誘引性が増大されるという観測結果を考慮に入れている。式 $AQ = C_{max} / T_{max}$ として表される。AQ は、 C_{max} が用量により変化する場合、用量依存的測定基準である。通常条件下又は乱用条件下での任意の製剤の AQ は、当業者に公知の標準的試験方法を用いて評価可能であり、例としては、以下の実施例 8 に記載の試験方法が挙げられる。

【0294】

「それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供する」とは、本明細書中で、定常状態で、制御放出性担体系が、本発明に係る製剤の反復投与を用いる治療方法で最適療法を提供することを意味する。「投与間隔」とは、反復投与レジメンにおける製剤の単回投与と次に続く投与との間の期間を意味する (例えば、24 時間ごとに投与した場合 (QD)、投与間隔は投与間が 24 時間になるであろうし、12 時間ごとに投与した場合 (BID)、投与間が 12 時間になるであろう)。これに関連して、対象の特定の活性剤の最適投与を評価するために、治療指数が C_{max}^* / C_{min}^* の比に等しくなるように「治療指数」を血漿中濃度 (全身濃度) により定義することが可能である。ここで、「 C_{max}^* 」及び「 C_{min}^* 」は、それぞれ、最大及び最小の所望の血漿中濃度である。すなわち、最大の所望の血漿中濃度の点を超えると、活性剤は毒性作用を有するであろうし、最小の所望の血漿中濃度の点を下回ると、活性剤はもはや所望の薬理効果を提供しないであろう。Theeuwes et al. (1977) *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66(10):1388-1392 を参照されたい。こうした最大及び最小の血漿中濃度範囲は、当然ながら、反復投与量の用量に関連し、この場合、有効用量は、一般的には有効 AUC である (定常状態で)。対象の任意の特定の活性剤の治療指数は、当業者であれば容易に確認可能である。当

10

20

30

40

50

然のことながら、治療指数は、人によって異なる可能性があり、ある者では、疾患の進行又は治療の条件が変化するとつれて経時的に変化する可能性がある。一般的には、オピオイドの場合、疼痛のレベルが増加してより高用量が必要とされるにつれて、患者は薬剤に対する耐性が強くなる。したがって、医師は、経時的に用量を調節するであろう。しかしながら、最適治療を達成するために定常状態で平均血漿中レベル又はAUCを与える用量だけを調節することが必要とされるように、一貫性及び再現性がある揺動指数 = C_{max} / C_{min} を有する製剤を有することが非常に望ましい。

【0295】

本発明に係る製剤では、制御放出性担体系は、治療上有効用量で投与したときに、定常状態で測定される最大及び最小の血漿中濃度極値 (C_{max} 及び C_{min}) の変動 (比)、すなわち、それぞれの定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が、その特定の活性剤の治療指数以下となるように、一貫性及び再現性がある活性剤の制御放出を提供する。いくつかの場合には、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動は、特に低い。すなわち、約 2 ~ 3 以下である。好ましい実施形態では、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動は、約 2 以下である。他の場合には、例えば、活性剤の治療指数が実質的により大きい場合には、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動は、より大きくてもよく、例えば、約 5 ~ 6、さらにはそれ以上であってもよい。しかしながら、本発明に係る製剤からの放出は、好ましくはかなり良好に制御されるので、治療指数の大きさにかかわらず特に低い変動を提供する。それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供する制御放出性担体系の能力は、当業者であれば、標準的 *in vitro* 溶解試験、特定的には以下の実施例 4 に示される *in vitro* 溶解方法を用いてから、以下の実施例 6 に示されるような *IVIVC* 変換関数を適用して、その製剤の制御放出の継続期間にわたり予想される *in vivo* 変動性を決定することにより、容易に決定可能である。これらの *in vitro* 試験方法に加えて、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供する制御放出性担体系の能力は、当業者であれば、以下の実施例 7 及び 9 ~ 11 に記載されるような標準的 *in vivo* 薬理的試験方法を用いることにより、容易に決定可能である。

【0296】

他の選択肢として、本発明に係る制御放出性担体系は、定常状態で低い揺動度を有することにより特徴付けられる一貫性及び再現性がある活性剤の制御放出を提供可能である。したがって、本発明の特定の好ましい実施形態では、本発明に係る耐乱用性経口医薬製剤は、例えば、定常状態を達成するのに十分な投与間隔 (例えば 5 日間) にわたり BID (1 日 2 回) 投与スケジュールで、製剤を連続的に投与した場合、揺動パーセント (PF) が約 85% ~ 115%、好ましくは約 95% ~ 100% の範囲内になるように、増強された *in vivo* 薬動的な性能を提供する制御放出性担体系を含む。PF 値は、定常状態試験方式で得られる血漿中濃度 / 時間データの標準的薬動的な分析を用いて取得可能である。ここで、 $PF = 100 \times (C_{min} - C_{max}) / C_{average} = 100 \times (C_{min} - C_{max}) / (AUC_{0-} / \text{時間})$ である。「 C_{max} 」とは、被験者の血漿中の活性剤の最大濃度を意味し、一般的には質量毎単位体積、典型的にはナノグラム毎ミリリットルで表される。「 C_{min} 」とは、被験者の血漿中の活性剤の最小濃度を意味し、一般的には質量毎単位体積、典型的にはナノグラム毎ミリリットルで表される。 AUC_{0-} とは、時間 = 0 から投与間隔 () にわたる血漿中濃度 - 時間曲線下面積のことであり、線形台形公式を用いて計算される。

【0297】

本発明の特定の他の好ましい実施形態では、耐乱用性経口医薬製剤は、増強された *in vivo* 薬動的な性能を提供しうる制御放出性担体系を含み、結果的に、担体系からの活性剤の *in vivo* 放出は、食物効果を実質的に受けないか、又は担体系は、食物の存在下で投与したときに担体系からの活性剤の *in vivo* 吸収が実際に増強されるよ

うに食物効果を受ける。これに関連して、胃の生理学的挙動は、通常、それが食物を含有しているか（摂食状態）又は空であるか（絶食状態）により決定される。摂食状態では、食物は、胃が収縮を起こすと遠位胃で混合及び部分的消化を受け、その結果、さらなる消化のために胃の主要部分への材料の移動が助長される。消化期の終了時、胃は、絶食期に入り、消化間期筋電運動サイクルと呼ばれるサイクルを開始する。こうした生理学的挙動の変化、さらには胃が摂食状態と絶食状態との間で切り換わる際の特定の付随する化学的变化（例えば pH）は、経口製剤からの活性剤の送達速度及び／又は量の変動を引き起こす可能性がある。より特定的には、制御放出性組成物を用いた場合、さまざまな配合物依存性食物起因性吸収変化（これ以降では「食物効果」）を生じる可能性がある。こうした変化としては、摂食状態又は絶食状態で摂取したときの速度及び／又は程度の減少、速度及び／又は程度の増加、並びに低脂肪食又は高脂肪食と共に組成物を摂取したときの吸収差のような制御放出性組成物からの活性剤の不規則的又は変動的な吸収が挙げられる。極端な場合には、制御放出性組成物は、有意な食物効果を有する可能性があり、結果的に、食物と共に又はさまざまな種類の食物（高脂肪食 vs 低脂肪食）と共に組成物を摂取した場合、吸収の有意な増加（用量ダンピング）が起こる可能性がある。きわめて強力な活性剤及び／又は有意な副作用の可能性を有する活性剤では、製剤が不安全になる可能性がある。こうした場合、すなわち、配合物が顕著な食物効果を呈する場合、一貫性及び安全性がある吸収を確保するために、食事摂取に応じた投薬を製品表示の一部に記載してもよい。摂食状態 vs 絶食状態で投与したときに経口製剤からの活性剤の吸収の速度及び程度の両方で差が有意に異なる場合、製剤は、食物効果を有するものとして特徴付けられる。いくつかの場合には、製剤は、食物と共に製剤を投与することにより活性剤の生物学的利用能が増強される食物効果を有しうる。一方、摂食状態と絶食状態とを対比して経口製剤からの活性剤の吸収の速度及び程度の両方で有意差がない場合、製剤は、食物効果を実質的に受けないものとして特徴付けられる（それでもなお、例えば、食物との同時投与は、活性剤の最大血漿中濃度に影響を及ぼす可能性がある）。

10

20

30

40

50

【0298】

本発明に係る制御放出性担体系は、食物効果を有するものとして（食物と共に製剤を投与すると活性剤の吸収の速度及び程度の両方が有意な影響を受けるであろう。すなわち、吸収の速度は低減され、かつ吸収の程度は増大される）、一貫性がある食物効果を有するものとして（食物と共に製剤を投与すると活性剤の吸収の速度及び程度の両方が有意な影響を受けるであろう。しかしながら、さまざまなタイプの食事又はダイエットを対比してもこの食物効果に有意差や変動性は存在しない）、又は食物効果を実質的に受けないものとして（食物と共にもしくは食物なしで製剤を投与すると活性剤の最大血漿中濃度に達する速度すなわち T_{max} 及び吸収の程度すなわち AUC の両方が有意な影響を受けないが、それでもなお、食物との同時投与は、活性剤の最大血漿中濃度すなわち C_{max} に影響を及ぼす可能性がある）特徴付けられるように提供可能である。したがって、本明細書中で用いられる場合、「食物効果の不在」とは、摂食時平均 AUC / 絶食時平均 AUC の比が医薬製剤に対して許容された生物学的同等性限界 80% ~ 125% の範囲内にあり、かつ摂食時平均 T_{max} / 絶食時平均 T_{max} の比が同様に許容された生物学的同等性限界 80% ~ 125% の範囲内にあることを意味する。それに加えて、本明細書中で用いられる場合、「増強された *in vivo* 吸収」とは、摂食時平均 AUC / 絶食時平均 AUC の比が少なくとも生物学的同等性上限 125% を超え、かつ摂食時平均 T_{max} / 絶食時平均 T_{max} の比が生物学的同等性上限 125% を超えることを意味する。本明細書中で用いられる場合、「一貫性がある食物効果」とは、増強された *in vivo* 吸収が存在し、しかも高脂肪摂食時平均 AUC / 低脂肪摂食時平均 AUC の比が医薬製剤に対して許容された生物学的同等性限界 80% ~ 125% の範囲内にあり、かつ摂食時平均 T_{max} / 絶食時平均 T_{max} が同様に許容された生物学的同等性限界 80% ~ 125% の範囲内にあることを意味する。「C」とは、被験者の血漿中の活性剤の濃度を意味し、一般的には質量毎単位体積、典型的にはナノグラム毎ミリリットルで表される。「 C_{max} 」とは、被験者に活性剤を投与した後の指定の時間間隔「T」又は「 T_{max} 」内の被験者の血

漿中の活性剤の最大濃度を意味し、一般的には質量毎単位体積、典型的にはナノグラム毎ミリリットルで表される。本明細書中で用いられる場合、「絶食」とは、臨床試験状況下で、一晩かけて少なくとも10時間絶食し、投与量の投与後さらに4時間絶食し、次に、標準高脂肪食（朝食）を摂取した被験者に対して、製剤が投与されることを意味する。本明細書中で用いられる場合、「摂食」とは、臨床試験状況下で、高脂肪又は低脂肪の標準食を摂取した直後の被験者に対して、製剤が投与されることを意味する。「高脂肪」標準食は、バターが塗られた2枚のトーストした白パン、2個のバター焼き卵、2枚のベーコン、2ozのハッシュブラウンポテト、及び8ozの全乳よりなる（約33gのタンパク質、58~75gの脂肪、58gの炭水化物、870~1020カロリー）。「低脂肪」標準食は、バター又はゼリーが塗られた1枚のトーストした白パン、1ozのドライシリアル（コーンフレーク）、8ozの脱脂乳、6ozのオレンジジュース、及び1本のバナナよりなる（約17gのタンパク質、8gの脂肪、103gの炭水化物、583カロリー）。以上に記載の薬動学的値はすべて、当業者であれば、以下の実施例7に記載されるような確立された *in vivo* 臨床追跡手順を用いて容易に決定可能である。"Guidance for Industry", Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, US Dept Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2002もまた参照しうる。

10

【0299】

したがって、本発明の特に好ましい一実施形態では、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供する。制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であること、かつ制御放出性担体系からの活性剤の *in vivo* 放出が食物効果を実質的に受けないことを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供する。本発明の一態様では、薬理活性剤は、塩として製剤中に存在する。本発明の他の態様では、活性剤はオピオイド塩である。本発明の他の特に好ましい実施形態では、薬理活性剤と制御放出性担体系とを含む耐乱用性経口医薬製剤を提供する。制御放出性担体系は、それぞれの投与間隔内定常状態 C_{min} / C_{max} 変動が活性剤の治療指数以下であること、かつ制御放出性担体系からの活性剤の *in vivo* 吸収の程度が食物と共に製剤を投与したときに増強されることを特徴とする作用剤の制御 *in vivo* 放出を提供する。本発明の一態様では、製剤は、一貫性がある食物効果を有するものとして特徴付けられ、結果的に、制御放出性担体系からの活性剤の *in vivo* 吸収の程度は、食物と共に製剤を投与したときに増強されるが、種々のダイエット又は食事摂取（高脂肪摂食状態及び低脂肪摂食状態）の間で有意差は存在しない。これに関連して、本発明のこの特定の実施形態は、より安全かつより有効な製剤であると考えられる。なぜなら、製剤からの活性剤の生物学的利用能は、食物効果により増強されるが、それでもなお、この食物効果は、一連の理にかなったダイエットに対して一貫性があり、実際に摂取される特定の食物に対して感受性が低く、かつ油っこい高脂肪食と同時に投与しても用量は用量ダンピングしないからである。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、いずれの場合も塩又は遊離塩基のいずれかとして、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含むことが可能である。本発明の一態様では、活性剤は、オピオイド遊離塩基、特定的にはオキシコドン遊離塩基である。

20

30

40

【0300】

さまざまな食物効果性能を提供すべく本発明に従って作製される制御放出性担体系を操作する能力を次のように評価した。40.1wt%のSAIB、29.7wt%のトリアセチン、17wt%のIPM、6wt%のHEC、5.25wt%のCAB、2wt%のSiO₂、及び0.02wt%のBHTで構成された例示的な制御放出性製剤を調製し、サイズ00号のゼラチンカプセル中に充填した。改造型USP Type II溶解装置、100rpmのパドル速度、及び37℃に制御された温度、さらには0.1N HClと0.5% SDSとよりなる溶解媒体を用いて、溶解試験（以下の実施例3の方法1）

50

を構成した。サンプル配合物を添加し、3、6、8、10、12、18、24、及び36時間で全塊を取り出した。サンプルのモルフォロジー及び重量の変化を調べて、経時的に配合物中への水の進入を評価した ($n = 2$)。時間の関数として有意な重量変化が存在することが判明した。この場合、有意な重量減少は、最初の6時間にわたり観測され、その後、8~10時間で重量増加を生じた。次に、経時的に溶媒(トリアセチン)の流出を評価した。同一の試験パラメータを用いてかつ経時的に溶解媒体のサンプルを採取して試験を行った結果、トリアセチンの溶出は最初の3時間以内に起こり、その時間では配合物中への水の取込みは遅いことが示唆された。しかしながら、3時間の時点以後は、水の取込みは有意に増大される。こうした結果から、選択された溶媒中への及び水中への活性剤の溶解度のような因子は、配合物からの作用剤の放出の速度論的挙動に影響を及ぼしうることが示唆される。この場合、溶媒への高い溶解度及び水への低い溶解度を有する活性剤は、送達の最初の6~8時間で急速な放出開始(例えばバースト)、続いて、約12時間で放出の安定状態又は漸減状態を呈すると予想され、一方、水への高い溶解度及び溶媒への低い溶解度を有する活性剤は、送達時間にわたりゼロ次溶解プロファイル(実質的に一定)に従うようになるであろう。この予想を評価するために、サンプル制御放出性配合物を用いてオキシコドン遊離塩基(トリアセチンへの高い溶解度、水への低い溶解度)及び塩形オキシコドン(HCl、トリアセチンへの低い溶解度、水への高い溶解度)を含有する経口製剤を作製し、以上に記載の溶解試験方法を用いて例示的配合物を評価した。試験の結果から、遊離塩基形の活性剤を含有する配合物は、強力な初期放出性能を示し、全活性剤の約60~70%が最初の12時間以内に放出されることが実証された。これとは対照的に、塩形の活性剤を含有する配合物は、全試験継続期間にわたり実質的に一定の放出性能を示し、作用の開始がかなり遅く、かつ全活性剤の約20~30%が最初の12時間以内に放出された。したがって、活性剤の溶解度パラメータを制御放出性配合物の成分とマッチングさせることにより、作用の開始を早めたり遅らせたり、投与間隔にわたり製剤から吸収される活性剤の全量を増大させたり減少させたりすることが可能である。

10

20

30

40

50

【0301】

本発明の特定の他の好ましい実施形態では、耐乱用性経口医薬製剤は、増強された *in vivo* 薬動学的性能を提供しうる制御放出性担体系を含み、例えば、担体系からの活性剤の *in vivo* 放出は、約2又は3以下であるそれぞれの定常状態時 C_{min} / C_{max} 変動を提供するのに十分である。「定常状態」とは、被験者の血漿中に存在する活性剤の量が長期間にわたり有意に変化しない状態を意味する。「C」とは、被験者の血漿中の活性剤の濃度を意味し、一般的には質量毎単位体積、典型的にはナノグラム毎ミリリットルで表される。「 C_{max} 」とは、被験者に活性剤を投与した後の指定の時間間隔「T」又は「 T_{max} 」内の被験者の血漿中の活性剤の最大濃度を意味し、一般的には質量毎単位体積、典型的にはナノグラム毎ミリリットルで表される。「 C_{min} 」とは、被験者に活性剤を投与した後の指定の時間間隔内の被験者の血漿中の薬剤の最小濃度を意味し、一般的には質量毎単位体積、典型的にはナノグラム毎ミリリットルで表される。この場合も同様に、これらの各薬動学的値は、当業者であれば、以下の実施例7に記載されるような確立された *in vivo* 臨床追跡手順を用いて容易に決定可能である。

【0302】

本発明の他のさらなる好ましい実施形態では、耐乱用性経口医薬製剤は、増強された *in vivo* 薬動学的性能を提供しうる制御放出性担体系を含み、例えば、担体系からのオピオイド鎮痛剤の *in vivo* 放出は、被験者による摂取の後少なくとも約4時間の T_{max} により特徴付けられる。本発明の一態様では、オピオイド鎮痛剤は、遊離塩基として製剤中に存在する。本発明の他の態様では、オピオイド鎮痛活性剤は、遊離塩基形のオキシコドンである。この増強された *in vivo* 薬動学的性能は、当業者であれば、以下の実施例7に記載されるような確立された *in vivo* 臨床試験手順を用いて容易に評価可能である。

【0303】

本発明の特定の他の好ましい実施形態では、耐乱用性経口医薬製剤は、誤用又は乱用の

低減された危険性を提供しうる制御放出性担体系を含む。本明細書中に開示される製剤の重要な利点は、耐乱用特性及び／又は転用の低減された危険性を有することである。これに関連して、製剤内に含有される配合物（制御放出性担体系及び活性剤）は、通常の破砕、微粉碎、又は摩砕の技術の影響を受けにくく、エタノールのような通常の家計用溶媒を用いた抽出の影響も受けにくい。それに加えて、製剤内に含有される配合物（制御放出性担体系及び活性剤）はまた、通常の熱抽出技術（例えば、マイクロ波処理）、気化技術（例えば、揮発又は喫煙）の影響を受けにくく、配合物の非常に不十分なシリンジ吸入性及び／又は注射性に起因して注射技術の影響も受けにくい。特定的には、H V L C Mは高粘性液体であるので、H V L C Mを含有する配合物では、吸入を目的とした破砕の可能性が回避される。しかしながら、本発明の特定の態様では、制御放出性担体系により、増強された安全特性をさらに提供することが可能である。これに関連して、対象の製剤は、次の増強された安全特性の一方もしくは両方を有するものとして特徴付けられる。すなわち、制御放出性担体系は、製剤からの活性剤の低い *in vitro* 溶媒抽出率により特徴付けられるか、かつ／又は担体系は、被験者がエタノールと共に製剤を同時摂取したときに又は意図されるように製剤をまるごと嚥下する代わりに口腔（頬側口腔）内で錠剤を噛み砕く（咀嚼する）かもしくは保持したときに製剤からの活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。この第2の特性、いわゆる「用量ダンピング」は、オピオイドのような強力な鎮痛剤の安全性に関係する監督官庁にとって重大な関心事である。なぜなら、意図的な乱用に関する標準的関心事とは異なり、患者は、効力の高いオピオイドを含有する制御放出製剤を1杯のワインもしくはカクテルと共に不注意に摂取する可能性があるか、又は子供は、落としたカプセルを見つけてそれを噛み砕く可能性があるからである。この行為が、制御放出系を無効にするのに十分である場合、オピオイド鎮痛剤の潜在的致死用量が不注意に投与される可能性がある。これに関連して、最近、Palladone（登録商標）ブランドの制御放出性ヒドロモルフォン製剤は、この安全性が理由で米国市場から回収された。

10

20

30

40

50

【0304】

したがって、本発明の特定の特に好ましい実施形態では、誤用又は乱用の低減された危険性を提供しうる制御放出性担体系を含む耐乱用性経口医薬製剤を提供する。ただし、担体系は、被験者がエタノールと共に製剤を同時摂取したときに製剤からの薬理活性剤の吸収にいかなる有意な影響も及ぼさないことにより特徴付けられる。製剤がこの用量ダンピング効果を回避する能力は、以下の実施例8に記載されるような注意深く制御された *in vivo* ヒト臨床試験方法を用いて評価可能である。「有意な影響なし」とは、水と共に又は4%、20%、もしくは40%エタノールと共に摂取したときに製剤からの活性剤の吸収の C_{max} 比及びAUC比の両方が約0.8~1.2の範囲内にあることを意味する。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含みうる。本発明の一態様では、薬理活性剤は、遊離塩基として製剤中に存在する。本発明の他の態様では、活性剤は、オピオイド遊離塩基、特定的には遊離塩基形のオキシコドンである。

【0305】

本発明の他の特に好ましい実施形態では、誤用又は乱用の低減された危険性を提供しうる制御放出性担体系を含む耐乱用性経口医薬製剤を提供する。ただし、担体系は、製剤からの活性剤の低い *in vitro* 溶媒抽出率により特徴付けられる。製剤が「低い *in vitro* 溶媒抽出率」を有するものとして適正に特徴付けられるかを決定するのに好適な *in vitro* 試験方法、技術、及び装置は、以下の実施例4に記載されている。要約すると、好適量の容易に取得可能な液体、例えば、水、アルコール（エタノール）、ソフトドリンク、酢、重曹溶液等の中に試験製剤を配置することが可能である。好適な時間の後（及び例えば好適な攪拌又は加熱を行って）、抽出された活性剤の存在に関して液体「抽出溶媒」を試験することが可能である。そのような試験の目的では、任意の数のそのような液体をまとめて「一群」の抽出溶媒とすることが可能である。したがって、こ

した好ましい実施形態では、「耐乱用性」製剤は、一群の通常の家計用溶媒にわたり抽出に対して耐性がある。すなわち、周囲温度（RT）で次のすべての溶媒、すなわち、コーラソフトドリンク（pH約2.5）、家庭用酢（pH約2.5）、飽和重曹溶液（pH約8.5）、及びエタノール（100プルーフ）に60分間抽出した後では出発活性剤の30%未満が製剤から抽出される。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、乱用、転用、又は他の誤用の可能性が特に高い、オピオイド、CNS抑制剤、又はCNS刺激剤でありうる。好ましくは、活性剤は、オピオイド、アンフェタミン、又はメチルフェニデートを含みうる。本発明の一態様では、薬理活性剤は、遊離塩基として製剤中に存在する。本発明の他の態様では、活性剤は、オピオイド遊離塩基、特定的には遊離塩基形のオキシコドンである。本発明の特に好ましい実施形態では、担体系はさらに、被験者がエタノールと

10

20

30

40

50

【0306】

本発明の他の特に好ましい実施形態では、オピオイド活性剤を含む制御放出性経口医薬製剤を提供する。ただし、製剤は、1日2回（BID）投与スケジュールで投与したときに有効な鎮痛を被験者に提供し、さらに、製剤は、1つ以上の耐乱用性能特性（実施例4及び8の方法を用いて評価可能である）を有する。本明細書中で用いられる場合、「制御放出」という用語は、レシピエントの系内で薬理的に利用可能になるように活性剤の制御放出（例えば、長期放出、遅延放出、又は任意の他の方法で即時放出を減衰もしくは改変させる放出性能）を提供する、製剤（医薬配合物を含有するか、それを含むか、又はそれよりなる）と1種以上の活性剤との任意の物理的及び/又は化学的な関連付けを含むべく、その最広義の意味で用いられる。それに加えて、製剤は、1日2回（BID）投与スケジュールで投与したときに「有効な鎮痛」を被験者に提供し、そのような製剤を投与したときに急性もしくは慢性の疼痛の症状をはじめとする疼痛症状の少なくとも1つの徴候又は症状の軽減（例えば、改善、減衰、低減、減退、遮断、抑制、又は予防）を引き起こす。有効な鎮痛に提供する製剤の能力は、当業者であれば、実施例7fで利用されるものをはじめとする標準的臨床試験技術を用いて容易に評価可能である。

【0307】

特定の実施形態では、制御放出性製剤は、次の耐乱用性能特性のうちの1つ以上を提供する。（a）室温で5分間にわたり100プルーフのエタノール中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約5%未満、好ましくはオピオイドの約2%未満を放出する。（b）室温で5分間にわたり酢中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約5%未満、好ましくはオピオイドの約2%未満を放出する。（c）室温で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約5%未満、好ましくはオピオイドの約2%未満を放出する。（d）室温で5分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約10%未満、好ましくはオピオイドの約5%未満を放出する。（e）室温で60分間にわたり100プルーフのエタノール中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。（f）室温で60分間にわたり酢中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約12%未満を放出する。（g）室温で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約12%未満を放出する。（h）室温で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約30%未満、好ましくはオピオイドの約22%未満を放出する。（i）60で5分間にわたり100プルーフのエタノール中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。（j）60で5分間にわたり酢中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。（k）60で5分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約11%未満を放出する。（l）60で5分間にわたりコーラソフト

ドリンク中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約45%未満、好ましくはオピオイドの約30%未満を放出する。(m)60で60分間にわたり100ブルーフのエタノール中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約33%未満、好ましくはオピオイドの約26%未満を放出する。(n)60で60分間にわたり酢中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約33%未満、好ましくはオピオイドの約20%未満を放出する。(o)60で60分間にわたり飽和重曹溶液中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約33%未満、好ましくはオピオイドの約23%未満を放出する。(p)60で60分間にわたりコーラソフトドリンク中への抽出に付されたときに、製剤は、オピオイドの約60%未満、好ましくはオピオイドの約45%未満を放出する。(q)それぞれ25で60分間にわたり、酢、ホットティー、飽和重曹、及びコーラソフトドリンクを含む一群の抽出溶媒中への抽出に付されたときに、オピオイドの約20%未満、好ましくはオピオイドの約15%未満を放出する。(r)それぞれ25で60分間にわたりpH1~pH12の範囲内の一群の水性緩衝抽出溶液中への抽出に付されたときに、オピオイドの約15%未満、好ましくはオピオイドの約12%未満を放出する。(s)破碎により製剤を物理的に破壊して、それぞれ60分間にわたり、25の水、60~70の水、25の0.1N HCL、及び25の100ブルーフのエタノールを含む一群の水性抽出溶液中への抽出に付されたときに、オピオイドの約40%未満、好ましくはオピオイドの約35%未満を放出する。かつ/又は(t)マイクロ波処理により製剤を物理的に破壊してから、それぞれ25で60分間にわたり、水、0.1N HCL、及び100ブルーフのエタノールを含む一群の水性抽出溶液中への抽出に付されたときに、該オピオイドの約25%未満、好ましくはオピオイドの約20%未満を放出する。こうした耐乱用性能特性はすべて、実施例4に記載の技術のような標準的技術を用いて容易に評価可能である。代替的又は追加的に、以上に記載の制御放出製剤は、次の耐乱用性能特性のうちの一つ以上を提供しうる。(a)製剤は、嚙砕き、頬側口腔内保持、又はアルコール(例えば、4%エタノール(ビール)、20%エタノール(強化ワイン)、もしくは40%エタノール(蒸留酒))の同時摂取による制御放出性配合物の物理的破壊の結果としての用量ダンプの影響を受けにくい。(b)製剤は、吸入乱用手法(例えば、気化もしくは喫煙、又は破碎及び経鼻吸入)の影響を受けにくい。かつ/又は(c)製剤は、注射乱用手法の影響を受けにくい(例えば、製剤中の配合物は、シリンジ吸入及び/又は注射が可能でない)。こうした耐乱用性能特性はすべて、実施例8に記載の技術のような標準的技術を用いて容易に評価可能である。特定の好ましい実施形態では、オピオイドは、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、又はヒドロモルフォンであり、塩形又は遊離塩基形のいずれかで存在可能である。特に好ましい一実施形態では、オピオイドはオキシコドンである。

【0308】

本発明に係る耐乱用性経口医薬製剤中に含まれる薬理活性剤は、生物(ヒト又は動物の被験者)に投与したときに局所的及び/又は全身的な作用により所望の薬理的及び/又は生理学的な効果を引き起こす任意のタイプの生物学的に活性な化合物又は物質組成物を含みうる。したがって、この用語は、伝統的に薬剤、バイオ医薬(ペプチド、タンパク質、核酸のような分子を含む)、及びワクチンとみなされる化合物又は化学物質を包含し、それらと互換的に使用可能である。この用語はさらに、伝統的に診断剤とみなされる化合物又は化学物質を包含する。

【0309】

したがって、本発明を実施するのに有用なそのような生物学的に活性な化合物又は物質組成物の例としては、オピオイド、CNS抑制剤、及びCNS刺激剤、さらにはタンパク質、ホルモン、化学療法剤、制嘔吐医薬、抗生物質、抗ウイルス剤、及び他の作用剤が挙げられる。ここで特に興味深い生物学的活性化合物類はオピオイド類であり、例としては、アルフェentanil、ア rilプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、アポモルフィン、アポコデイン、ベンジルモルフィン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファンール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、シクロルフェン、ブレノルフィン、デ

ソモルフィン、デキストロモラミド、デキストロメトルファン、デゾシン、ジアンプロミド、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、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピバノン、エブタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルフィン、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロキシメチルモルフィナン、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、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、レボメトルファン、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、メチルモルフィン、メトボン、モルフィン、ミロフィン、ナルブフィン、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、ノルモルフィン、ノルピバノン、オーメフェンタニル、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェ等キソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、フォルコジン、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、プロファドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、レミフェンタニル、スフェンタニル、トラマドール、チリジン、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、メチルナルトレキソン、ナロキソンメチオジド、ナロルフィン、ナロキソナジン、ナリド (nalide)、ナルメキソン、ナルブフィン、ナロルフィンジニコチネート、ナルトリンドール (NTI)、ナルトリンドールイソチオシアネート (NTII)、ナルトリベン (NTB)、ノルピナルトルフィミン (nor-BNI)、タペンタドール、
 - フナルトレキサミン (b-FNA)、BNTX、シプロダイム、ICI-174,864、LY117413、MR2266、エトルフィン、DAMGO、CTOP、ジブレノルフィン、ナロキソンベンゾイルヒドラゾン、ブレマゾシン、エチルケトシクラゾシン、U50,488、U69,593、スピラドリン、DPDPE、[D-Ala2, Glu4] デルトルフィン、DSELT、Met-エンケファリン、Leu-エンケファリン、
 - エンドルフィン、ダイノルフィンA、ダイノルフィンB、
 - ネオエンドルフィン、又はオピオイドのうち、ナルメフェン、ナルトレキソン、ブブレノルフィン、レボルファノール、メブタジノール、ペンタゾシン、デゾシンと同一の五環核を有するもの、あるいはそれらの薬理的に有効なエステル又は塩が挙げられる。本発明の実施に使用するのに好ましいオピオイドとしては、モルフィン、ヒドロコドン、オキシコドン、コデイン、フェンタニル (及びその類縁体)、ヒドロモルフォン、メペリジン、メタドン、オキシモルホン、プロボキシフェン、又はトラマドール、あるいはそれらの混合物が挙げられる。より好ましいオピオイドとしては、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、及びヒドロモルフォンが挙げられる。好ましいオピオイドであるオキシコドンに関して、低減されたレベルの過酸化物分解産物例えば 不飽和ケトン (ABUK) を有する配合物を提供することが有益なこともある。そのような場合、公知の方法に従って制御放出性担体系を過酸化物汚染物質の削減技術及び/又は除去技術に付すことが可能である。

【0310】

本発明を実施するのに有用な他の生物学的に活性な化合物又は物質組成物としては、プロクロルペラジンエディシレート、硫酸第一鉄、アミノカプロン酸、塩化カリウム、メカミラミン、プロカインアミド、アンフェタミン (デキサンフェタミン、デキストロアンフェタミン、d-S-アンフェタミン、及びレボアンフェタミンを含むすべて形態)、ベンズフェタミン、イソプロテレノール、メタンフェタミン、デキスマタンフェタミン、フェンメトラジン、ベタネコール、メタコリン、ピロカルピン、アトロピン、メトスコボラミン、イソプロパミド、トリジヘキセチル、フェンホルミン、メチルフェニデート (デキスマチルフェニデート、d-トレオメチルフェニデート、及びdl-トレオメチルフェニデートを含むすべて形態)、オクスプレノロール、メトロプロロール、シメチジン、ジフェニドール、メクリジン、プロクロルペラジン、フェノキシベンザミン、チエチルペラジン、アニシンジオン、ジフェナジオンエリトリチル、ジゴキシン、イソフルロフェート、レセルピン、アセタゾラミド、メタゾラミド、ベンドロフルメチアジド、クロルプロパミド、トラザミド、クロルマジノン、フェナグリコドール、アロプリノール、アスピリンアル

ミニウム、メトトレキセート、アセチルスルフィソキサゾール、エリスロマイシン、プロゲステン類、エストロゲン様プロゲステロン様作用剤 (estrogenic progestational)、コルチコステロイド類、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチステロン、酢酸コルチゾン、トリアムシノロン、メチルテストロン、17 - エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール 3 - メチルエーテル、プレドニゾロン、酢酸 17 - ヒドロキシプロゲステロン、19 - ノル - プロゲステロン、ノルゲストレル、ノルエチンドロン、ノルエチステロン、プロゲステロン、ノルプロゲステロン、ノルエチノドレル、アスピリン、インドメタシン、ナプロキセン、フェノプロフェン、スリンダク、ジクロフェナク、インドプロフェン、ニトログリセリン、プロプラノロール、メトロプロロール、ナトリウムバルプロエート、バルプロ酸、タキサン類例えばバクリタキセル、カンプトテシン類例えば 9 - アミノカンプトテシン、オクスプレノロール、チモロール、アテノロール、アルプレノロール、シメチジン、クロニジン、イミプラミン、レボドパ、クロロプロマジン、レスペリン、メチルドパ、ジヒドロキシフェニルアラニン、塩酸 - メチルドパのピバロイルオキシエチルエステル、テオフィリン、グルコン酸カルシウム、乳酸第一鉄、ケトプロフェン、イブプロフェン、セファレキシン、ハロペリオドール、ゾメピラク、ピンカミン、ジアゼパム、フェノキシベンザミン、遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤例えばニフェジピン、ジルチアゼン、ベラパミル、リシノプリル、カプトプリル、ラミプリル、フォシモプリル (fosimopril)、ベナゼプリル、リベンザプリル、シラザプリルシラザプリラート、ペリンドプリル、ゾフェノプリル、エナラプリル、インダラプリル、キナプリル等が挙げられる。

10

20

【0311】

本発明を実施するのに有用なさらに他の生物学的に活性な化合物又は物質組成物としては、免疫抑制剤、抗酸化剤、麻酔剤、化学療法剤、ステロイド (レチノイドを含む)、ホルモン、抗生物質、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗増殖剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、抗光老化剤、メラノサイト刺激性ペプチド、非ステロイド系及びステロイド系の抗炎症性化合物、抗精神病剤、さらには放射線吸収剤例えば UV 吸収剤、化学療法剤、制嘔吐医薬等が挙げられる。したがって、抗感染症剤、例えば、ニトロフラゾン、プロピオン酸ナトリウム、抗生物質、例えば、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、バシトラシン、ナイスタチン、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、及びアジスロマイシン、スルホンアミド類、例えば、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメタジン、スルファジアジン、スルファメラジン、及びスルフィソキサゾール、並びに抗ウイルス剤、例えば、イドクスウリジン、抗アレルゲン剤、例えば、アンタゾリン、メタピリレン、クオルフェニラミン、ピラミンプロフェンピリダミン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン 21 - リン酸、フルオシノロン、トリアムシノロン、メドリゾン、プレドニゾロン、プレドニゾロン 21 - コハク酸ナトリウム、及び酢酸プレドニゾロン、脱感作剤、例えば、ブタクサ花粉抗原、枯草熱花粉抗原、ダスト抗原、及びミルク抗原、ワクチン、例えば、天然痘、黄熱、ジステンパー、ブタコレラ、水痘、抗毒素、猩紅熱、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、鳩痘、百日咳、インフルエンザ、狂犬病、流行性耳下腺炎、麻疹、灰白髄炎、及びニューカッスル病のワクチン、充血除去剤、例えば、フェニレフリン、ナファゾリン、及びテトラヒドロゾリン、縮瞳剤及び抗コリンエステラーゼ剤、例えば、ピロカルピン、サリチル酸エスペリン (esperine salicylate)、カルバコール、ジイソプロピルフルオロリン酸、ヨウ化ホスホリン、及び臭化デメカリウム、副交感神経遮断剤、例えば、硫酸アトロピン、シクロペントレート、ホマトロピン、スコボラミン、トロピカミド、オйкаトロピン、及びヒドロキシアニフェタミン、交感神経様作用剤、例えば、エピネフリン、鎮静剤及び催眠剤、例えば、ペントバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、セコバルビタールナトリウム、コデイン、(- プロモイソバレリル)ウレア()、カルプロマル、精神賦活剤、例えば、3 - (2 - アミノプロピル)インドール酢酸及び 3 - (2 - アミノブチル)インドール酢酸、精神安定剤、例えば、レセルピン、クロルプロマジ

30

40

50

ン、及びチオプロパゼート、アンドロゲン性ステロイド類、例えば、メチル・テストステロン及びフルオキシメステロン、エストロゲン類、例えば、エストロン、17- β -エストラジオール、エチニルエストラジオール、及びジエチルスチルベストロール、プロゲステロン様作用剤、例えば、プロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、クロルマジノン、エチステロン、ノルエチノドレル、19-ノルプロゲステロン、ノルエチンドロン、メドロキシプロゲステロン、及び17- β -ヒドロキシ-プロゲステロン、体液性作用剤、例えば、プロスタグランジン類、例えば、PGE1、PGE2、及びPGF2、解熱剤、例えば、アスピリン、ナトリウムサリチレート、及びサリチルアミド、鎮痙剤、例えば、アトロピン、メタンテリン、パパベリン、及び臭化メトスコポラミン、抗マリアリア剤、例えば、4-アミノキノリン類、8-アミノキノリン類、クロロキン、及びピリメタミン、抗ヒスタミン剤、例えば、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、トリペレンナミン、ペルフェナジン、及びクロルフェネタジン、心臓作用剤、例えば、ジベンズヒドロフルメチアジド、フルメチアジド、クロロチアジド、及びアミノトレート、栄養剤、例えば、ビタミン類、天然及び合成の生物活性なペプチド及びタンパク質、例えば、増殖因子、細胞接着因子、サイトカイン類、並びに生物学的応答調節剤は、すべて、活性剤として本発明で使用するのに好適である。これらの及び他の活性剤は、当業者に容易に入手可能であり、また、Pharmaceutical Sciences, by Remington, 14th Ed., 1979, published by Mack Publishing Co., Easton, Pa.; Medical Chemistry, 3rd Ed., Vol. 1 and 2, by Burger, published by Wiley-Interscience, New York 及び Physician's Desk Reference, 56th Ed., 2002, published by Medical Economics Co., New Jerseyのような参考文献に詳細に記載されている。

【0312】

活性剤は、本発明に係る製剤の作製に使用される配合物中に、中性形で、遊離塩基形として、又は製薬上許容される塩形で存在可能である。本明細書中で用いられる「製薬上許容される塩」という用語は、中性活性剤の生物学的有効性及び性質を保持しかつ製薬用途に特に不適格でない塩を意味するものとする。製薬上許容される塩としては、活性剤中に存在可能な基である酸性基又は塩基性基の塩が挙げられる。塩基性の性質を有する活性剤は、種々の無機及び有機の酸と広範にわたるさまざまな塩を形成しうる。本発明で使用するのに好適な塩基性活性剤の製薬上許容される酸付加塩は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理的に許容されるアニオンを含む塩を形成するもの、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）である。アミノ部分を含む活性剤は、以上に挙げた酸に加えて、種々のアミノ酸と製薬上許容される塩を形成しうる。好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成可能であり、例としては、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、及びジエタノールアミン塩が挙げられる。例えば、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照されたい。

【0313】

本発明に係る耐乱用性経口医薬製剤では、薬理活性剤は、制御放出性担体系内に溶解（完全にもしくは部分的に）又は分散されるであろう。「溶解又は分散」という表現は、対象の制御放出性担体系内に活性剤の存在を確立するすべての手段を包含することが意図され、例として、溶解、分散、部分溶解、及び部分分散、並びにノ又は懸濁等が挙げられる。それに加えて、活性剤が、制御放出性担体系内に懸濁された固体微粒子形態である、本発明の特定の実施形態では、バルクがミクロン（ μm ）領域内に含まれる、実質的に均一な粒子サイズを有する粒子集団を提供するために、以下の実施例1及び2に記載されるようなマイクロナイゼーションプロセスで活性剤微粒子を前処理することが可能である。

【0314】

1種以上の好適な活性剤を含みうる薬理活性剤は、活性剤の正体、製剤に必要とされる所望の用量、及びその使用目的に依存して、配合物の全重量を基準にして、約95～約0.1重量パーセント(wt%)の量で、約40～1wt%の量で、約35～1.3wt%の量で、又は約30～5wt%の量で、本製剤の作製に使用される配合物中に存在するであろう。特定の好ましい実施形態では、活性剤は、約1～約10wt%の量で配合物中に存在し、したがって、約0.01mg～1000mg又は約0.1mg～500mg又は約2mg～250mg又は約2mg～250mg又は約2mg～150mg又は約5mg～100mg又は約5mg～80mgの範囲内の単回投与量を提供するように、好適な製剤中に充填可能である。オピオイド活性剤を含む特定の好ましい実施形態では、例示的な単回投与量としては、1、2、3、5、10、15、20、30、40、60、80、100、及び160mgが挙げられるが、これらに限定されるものではない。CNS抑制剤又はCNS刺激剤を含む他の好ましい実施形態では、例示的な単回投与量としては、5、10、15、18、20、25、27、30、36、40、50、54、60、70、80、及び100mgが挙げられるが、これらに限定されるものではない。望まれる活性剤の正確な量は、薬理学技術分野で周知の常法により決定可能であり、作用剤のタイプ並びにその作用剤の薬動的挙動及び薬力学的挙動に依存するであろう。

10

【0315】

本明細書に開示及び特許請求された耐乱用性経口医薬製剤で利用される制御放出性担体系は、高粘度液体担体材料(「HVLCM」)と網状構造形成剤とレオロジー調整剤との組合せにより形成される。HVLCMは、周囲条件下でも生理学的条件下でもニートな状態では結晶化しない、37℃で少なくとも5,000cPの粘度を有する非高分子非水溶性液体材料である。「非水溶性」という用語は、周囲条件下で1重量パーセント未満の範囲内で水に可溶性材料を意味する。「非高分子」という用語は、エステルの酸部分中に本質的に反復ユニットを有していないエステル又は混合エステル、さらには酸部分中の機能性単位が少ない回数で反復される、酸部分を有するエステル又は混合エステル(すなわちオリゴマー)を意味する。一般的には、エステルの酸部分中に5個超の同一かつ隣接の反復単位すなわち単量体単位を有する材料は、本明細書中で用いられる「非高分子」という用語により除外されるが、二量体、三量体、四量体、又は五量体を含む材料は、この用語の範囲内に包含される。乳酸やグリコール酸のようなさらにエステル化しうるヒドロキシ含有カルボン酸部分からエステルを形成する場合、反復単位の数は、乳酸部分やグリコール酸部分の数ではなくラクチド部分又はグリコリド部分の数に基づいて計算され、この場合、ラクチド反復単位は、それらのそれぞれのヒドロキシ部分とカルボキシ部分とによりエステル化された2個の乳酸部分を含有し、グリコリド反復単位は、それらのそれぞれのヒドロキシ部分とカルボキシ部分とによりエステル化された2個のグリコール酸部分を含有する。アルコール部分中に1～約20個のエーテル化ポリオールを有するか又はアルコール部分中に1～約10個のグリセロール部分を有するエステルは、非高分子(その用語が本明細書中で用いられる場合)であるとみなされる。HVLCMは、炭水化物に基づくものでありうる。また、1個以上のカルボン酸と化学結合された1個以上の環状炭水化物を含みうる。HVLCMはまた、周囲条件下でも生理学的条件下でもニートな状態では結晶化しない、37℃で少なくとも5,000cPの粘度を有する、1個以上のカルボン酸の非高分子のエステル又は混合エステルを含みうる(エステルがアルコール部分(例えばグリセロール)を含有する場合)。エステルは、例えば、約2～約20個のヒドロキシ酸部分を含みうる。本制御放出性担体系で使用される種々のHVLCMは、米国特許第5,747,058号明細書、同第5,968,542号明細書、及び同第6,413,536号明細書に記載されている。本発明は、これらの特許に記載の任意のHVLCMを利用しうるが、特定の記載されたいかなる材料にも限定されるものではない。HVLCMは、典型的には30～60重量%、例えば35～45重量%の量で本発明に係る製剤中に存在する。

20

30

40

【0316】

50

本発明の特定の好ましい実施形態では、制御放出性担体系は、H V L C Mとしてスクロースアセートイソブチレート(「S A I B」)を含む。S A I Bは、- 80 から100 に及ぶ範囲内の温度で非高分子高粘性液体であり、6個のイソブチレートと2個のアセートとの公称比で完全エステル化されたスクロース誘導体である。S A I Bの化学構造は、図34として本明細書中に描かれている。S A I B材料は、Eastman Chemical Companyをはじめとするさまざまな供給業者から入手可能であり、この場合、結晶化しないが非常に高粘性の液体として存在する混合エステルとして入手可能である。それは、水不溶性でありかつ温度によって異なる粘度を有する疎水性非結晶性低分子量分子である。例えば、純粋なS A I Bは、周囲温度(R T)で約2,000,000センチポアズ(c P)かつ80 で約600c Pの粘度を呈する。S A I B材料は、いくつかの有機溶媒中に確立されたS A I B溶液が、純粋なS A I B材料よりも有意に低い粘度値を有するので、S A I B有機溶媒溶液自体が、ミキサー、液体ポンプ、及びカプセル製造機のような従来の装置を用いて処理可能になるという点で、特有の溶液-粘度関係を有する。S A I Bはまた、例えば、米国特許第5,747,058号明細書、同第5,968,542号明細書、同第6,413,536号明細書、及び同第6,498,153号明細書に記載されるように薬剤の製剤及び送達の使用を有する。本発明では、S A I Bは、H V L C Mとして使用可能であり、かなりさまざまな量で存在可能である。例えば、製剤の作製に使用される配合物の全重量を基準にして少なくとも約30、35、40、50、60、又は61~99.9重量パーセント(w t%)の量のH V L C M(1種以上の好適なH V L C Mを含みうる)を使用することが可能である。典型的には、S A I Bは、30~60重量%例えば35~45重量%の量で本発明に係る製剤中に存在する。

10

20

【0317】

特定の状況では、制御放出性担体系及び/又は活性剤の種々の成分が過酸化物により分解されるのを回避するために、より低い過酸化物レベルを有するS A I B担体材料を提供することが有益なこともある。例えば、「薬剤送達媒体からの過酸化物除去」という名称の米国特許出願公開第2007/0027105号明細書を参照されたい。好適な製剤の作製に使用される約40w t%のS A I Bを含有する種々の特定の医薬配合物について実施例で述べる。

【0318】

本明細書中で用いられる「レオロジー調整剤」とは、疎水性部分と親水性部分の両方を有する物質を意味する。本発明の実施に使用されるレオロジー調整剤は、一般的には、オクタノール-水分配係数の対数(「Log P」)が約-7~+15、好ましくは-5~+10、より好ましい-1~+7である。それに加えて、レオロジー調整剤は、典型的には約1,000ダルトン以下の分子量を有する。レオロジーとは、液体材料の変形及び/又は流動の性質を意味し、レオロジー調整剤は、制御放出性担体系で使用されるH V L C M及び他の成分の粘度の調整(低減)及び流動性の調整(増大)を行うために使用される。すなわち、H V L C M及び他の成分を可塑化するために使用される。したがって、レオロジー調整剤は、可塑剤、典型的にはH V L C Mに対する可塑剤である。本発明に有用なレオロジー調整剤としては、例えば、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(Migliolo 810)、イソプロピルミリスレート(「IPM」)、エチルオレート、トリエチルシトレート、ジメチルフタレート、ラブラフィル、ラブラソール、Gelucire、及びベンジルベンゾエートが挙げられる。本発明の特定の好ましい実施形態では、レオロジー調整剤はIPMである。IPM材料は、製薬上許容される疎水性溶媒である。1種以上の好適なレオロジー調整剤材料を含みうるレオロジー調整剤は、本発明に係る製剤の作製に使用される配合物の全重量を基準にして約0.1~約20重量パーセント(w t%)で、好ましくは約1~約18w t%で、より好ましくは約2~約15w t%で配合物中に存在可能である。

30

40

【0319】

「網状構造形成剤」とは、液体媒体(例えば、H V L C M又はH V L C Mを含む制御放出性担体系)に導入したときに網状構造を形成する材料又は化合物を意味する。網状構造

50

形成剤は、水性環境に暴露したときに配合物中に三次元網状構造を形成するように、液体配合物に添加可能である。なんら特定の理論により拘束することを望むものではないが、網状構造形成剤は、水性環境に暴露したときに配合物中でのマイクロ網状構造の形成を可能にすると考えられる。このマイクロ網状構造形成は、少なくとも部分的には、網状構造形成剤の相転移（例えば、ガラス転移温度 T_g の変化）に起因して現れる。その結果、製剤とGI管の水性環境との間の界面に沈澱した網状構造形成剤のスキン層又は表面層を生じ、さらには製剤内に沈澱した網状構造形成剤の三次元マイクロ網状構造が形成されると考えられている。網状構造形成剤（network former）は、配合物で使用される選択された溶媒への良好な溶解度、例えば約0.1～20wt%の溶解度を有するように選択される。このほかに、良好な網状構造形成剤は、典型的には約-1～7のLogPを有する。好適な網状構造形成剤としては、例えば、セルロースアセテートブチレート（「CAB」）、炭水化物ポリマー、炭水化物ポリマー及び他のポリマーの有機酸、ヒドロゲル、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、Pluronic、Eudragit、Carbomer、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のセルロースアセテート、例えば、セルローストリアセテート、PMMA、さらには水性環境中で三次元網状構造を形成するように会合、整列、又は凝結が可能な任意の他の材料が挙げられる。本発明の実施に使用するのに特に好ましい網状構造形成剤は、グレード381-20BPのセルロースアセテートブチレート（Eastman Chemicalsから入手可能な「CAB 381-20」）である。CAB 381-20は、次のような化学的及び物理的な特性、すなわち、36%のブチリル含有率、15.5%のアセチル含有率、0.8%のヒドロキシ含有率、185～196の融点、128のガラス転移温度、及び66,000～83,000の数平均分子量を有する非生分解性ポリマー材料である。好ましくは、CAB材料を本配合物で使用する場合、潜在的な汚染物質をそれから除去するために配合物への添加前にエタノール洗浄工程（及び後続の乾燥工程）に付さなければならない。1種以上の好適な網状構造形成剤材料を含みうる網状構造形成剤は、配合物の全重量を基準にして約0.1～約20重量パーセント（wt%）で、好ましくは約1～約18wt%で、より好ましくは約2～約10wt%で、さらにより好ましくは約4～約6wt%で配合物中に存在可能である。

【0320】

以上で述べたHVLCMと網状構造形成剤とレオロジー調整剤材料との組合せに加えて、本明細書に開示及び特許請求された耐乱用性経口医薬製剤で利用される制御放出性担体系はさらに、溶媒、粘度増強剤、親水性剤、界面活性剤、及び安定化剤をはじめとするいくつかの追加の賦形剤材料を含みうる。

【0321】

本明細書中で用いられる「溶媒」という用語は、他の物質（溶質）を溶解する任意の物質を意味する。次の成分、すなわち、HVLCM、活性剤、網状構造形成剤、レオロジー調整剤、粘度増強剤、親水性剤、界面活性剤、及び安定化剤のうちの一つ以上を溶解するために、本発明に係る制御放出性担体系で溶媒を使用することが可能である。好ましくは、溶媒は、HVLCMと網状構造形成剤の両方を溶解しうる。それに加えて、特定の制御放出性担体系でレオロジー調整剤として機能しうる材料はまた、1種以上の成分（例えば、HVLCMもしくは活性剤）に対する溶媒としての機能を果たしうるか、又は他の担体系で溶媒としてのみ機能しうる。そのような溶媒の一例は、疎水性溶媒であるIPMである。したがって、本発明の一実施形態では、製剤は、親水性溶媒と疎水性溶媒の両方を含みうる。本発明で使用するのに好適な有機溶媒としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。置換型ヘテロ環式化合物類、例えば、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）及び2-ピロリドン（2-ピロール）、トリアセチン、炭酸とアルキルアルコールとのエステル類、例えば、プロピレンカーボネート、エチレンカーボネート、及びジメチルカーボネート、脂肪酸類、例えば、酢酸、乳酸及びヘブタン酸、モノ、ジ、及びトリカルボン酸のアルキルエステル類、例えば、2-エトキシエチルアセテート、エチルアセテート、メチルアセテート、エチルラクテート、エチルブチレート、ジエチル

マロネート、ジエチルグルコネート、トリブチルシトレート、ジエチルスクシネート、トリブチリン、イソプロピルミリステート（IPM）、ジメチルアジペート、ジメチルスクシネート、ジメチルオキサレート、ジメチルシトレート、トリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、グリセリルトリアセテート、アルキルケトン類、例えば、アセトン及びメチルエチルケトン、エーテルアルコール類、例えば、2-エトキシエタノール、エチレングリコールジメチルエーテル、グリコフロール、及びグリセロールホルマール、アルコール類、例えば、ベンジルアルコール、エタノール、及びプロパノール、ポリヒドロキシアアルコール類、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（PEG）、グリセリン（グリセロール）、1,3-ブチレングリコール、及びイソプロピリデングリコール（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソロン-4-メタノール）、ソルケターール、ジアルキルアミド類、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド（DMSO）及びジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ラクトン類、例えば、 ϵ -カプロラクトン及びブチロラクトン、環状アルキルアミド類、例えば、カプロラクタム、芳香族アミド類、例えば、N,N-ジメチル-m-トルアミド及び1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン等、並びにそれらの混合物及び組合せ。好ましい溶媒としては、トリアセチン、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールが挙げられる。特定の好ましい一実施形態では、溶媒は、親水性溶媒であるトリアセチンである。親水性トリアセチン溶媒は、好ましくは、疎水性溶媒であるIPMレオロジー調整剤と組み合わせて制御放出性担体系内に溶媒の疎水性/親水性溶媒系を提供しうる。1種以上の好適な溶媒材料を含みうる溶媒は、配合物の全重量を基準にして約0.1~約40重量パーセント（wt%）で、好ましくは約1~約35wt%で、より好ましくは約10~約30wt%で、さらにより好ましくは約15~約28wt%で配合物中に存在可能である。

10

20

30

40

50

【0322】

「粘度増強剤」又は「第2の粘度増強剤」とは、得られる担体系の粘度を増大させるために制御放出性担体系に添加可能な材料のことである。粘度増強剤は、良好な水素結合能、例えば、分子1個あたり1つ以上の結合能を有するように選択可能である。特定の場合には、粘度増強剤は、配合物へのきわめて低い溶解度~有意でない溶解度を有する。作用剤が可溶性である場合、好ましくは、溶解度は50wt%未満である。無機性もしくは鉱物性の粘度増強剤では、材料が約100m²/g以上の比表面積を有するのであれば、好ましいものといえる。HVLCM特にSAIBを用いた医薬系を使用する当業者には一般に知られていることであるが、制御放出系の粘度が増加するにつれて、例えば、HVLCM用の溶媒が系から送出されるにつれて、又はポリマー材料の添加により、その担体系からの活性剤の放出は、典型的には減速される。なぜなら、HVLCM担体マトリックス材料は、マトリックス材料からの作用剤の拡散に対してより抵抗性をもつようになっているからである。したがって、そのような系のin vivo薬理的性能の増強が望まれる場合、例えば、活性剤の生物学的利用能を増大させるべく放出性能の拡張/向上が望まれる場合、本制御放出性担体系の全体粘度の意図的な増強（増加）を行うことは、当業者にとって直観に反することかもしれない。しかしながら、本発明に係る特定の製剤では、粘度増強剤の添加を行うことにより、本発明で必要とされる増強されたin vivo薬理的性能さらには増強された安全特性及び/又は耐乱用性を有する製剤を提供しうることを見いだした。好適な粘度増強剤としては、生分解性及び非生分解性のポリマー材料が挙げられる。好適な生分解性のポリマー及びオリゴマーの例としては、ポリ（ラクチド）、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）、ポリ（グリコリド）、ポリ（カプロラクトン）、ポリアミド、ポリアンヒドリド、ポリアミノ酸、ポリオルトエステル、ポリシアノアクリレート、ポリ（ホスファジン）、ポリ（ホスホエステル）、ポリエステルアミド、ポリジオキサノン、ポリアセターール、ポリケターール、ポリカーボネート、ポリオルトカルボネート、分解性ポリウレタン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアルキレンオキサレート、ポリアルキレンスクシネート、ポリ（リンゴ酸）、キチン、キ

トサン、さらにはコポリマー、ターポリマー、酸化セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、又は以上の材料の組合せもしくは混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好適な非生分解性ポリマーとしては、ポリアクリレート、エチレン-ビニルアセテートポリマー、セルロース及びセルロース誘導体、アシル置換型セルロースアセテート及びその誘導体例えばセルロースアセテートブチレート(CAB)(本発明では非侵食性網状構造形成剤としても使用される)、ポリウレタン、ポリスチレン、ポリビニルクロリド、ポリビニルフルオリド、ポリビニル(イミダゾール)、クロロスルホン化ポリオレフィン、ポリエチレンオキシド、及びポリエチレンが挙げられる。粘度を増強する他の好適な材料としては、剛化剤、例えば、タルク、ベントナイト、及びカオリンをはじめとする粘土化合物、並びに二酸化ケイ素、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、酸化チタン、及び酸化カルシウムをはじめとする金属酸化物が挙げられる。本発明の好ましい一実施形態では、網状構造形成剤としてCABをさらに含有する制御放出性担体系で粘度増強剤としてコロイド二酸化ケイ素(Cab-O-Sil)を使用する。コロイド二酸化ケイ素はさらに、静止状態で粘度の増強(製品の安定性のために有用である可能性がある)を行うとともに、機械的ストレスの条件下で粘度低下剤としての機能(制御放出性能に有用である可能性がある)もあると考えられるので、チキソトロピー剤として特徴付け可能である。1種以上の好適な粘度増強剤を含みうる粘度増強剤材料は、本発明に係る製剤の作製に使用される配合物の全重量を基準にして約0.01~約10重量パーセント(wt%)で、好ましくは約0.1~約6wt%で、より好ましくは約1~約2wt%で配合物中に存在可能である。

10

20

【0323】

本発明の実施で「親水性剤」として使用可能な材料としては、水性系に対して固有の親和性を有するものが挙げられる。本発明の目的では、材料が約10~100%(w/w)の水収着を示す場合、材料は親水性剤であると見なしうる。親水性剤は、低いLogP値を有するであろう。先に本明細書中で論じたように、本発明に係る制御放出性担体系の作製に使用される成分には、親水性材料(例えば親水性溶媒)又は少なくとも親水性部分を有する材料(例えばレオロジー調整剤)として分類可能なものがいくつか存在する。本担体系で使用されるHVLCM材料は疎水性であるので、疎水特性と親水特性の両方を有するようにバランス調整された担体系を提供するために、親水性の他の材料を担体系に組み込むことが有用なこともある。例えば、本発明に係る制御放出性担体系に1種以上の親水性剤を組み込んで担体系からの活性剤拡散の制御に関与させることが可能であると考えられる。したがって、好適な親水性剤としては、糖類、例えば、ソルビトール、ラクトース、マンニトール、フルクトース、スクロース、及びデキストロース、塩類、例えば、塩化ナトリウム及び炭酸ナトリウム、デンプン、ヒアルロン酸、グリシン、フィブリン、コラーゲン、ポリマー類、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(「HPC」)、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース(「HEC」)、ポリエチレングリコール及びポリビニルピロリドン等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。特に好ましい実施形態では、親水性剤としてHECを含む制御放出性担体系を提供する。1種以上の好適な親水性剤材料を含みうる親水性剤は、本発明に係る製剤の作製に使用される配合物の全重量を基準にして約0.1~約10重量パーセント(wt%)で、好ましくは約1~約8wt%で、より好ましくは約3~約6wt%で配合物中に存在可能である。親水性剤は、他の選択肢として、本発明の実施形態に係る「第1の粘度増強剤」を構成しうる。

30

40

【0324】

本発明の実施で「界面活性剤」として使用可能な材料としては、中性及び/又は陰イオン性/陽イオン性の賦形剤が挙げられる。したがって、好適な荷電脂質としては、ホスファチジルコリン(レシチン)等が挙げられるが、これに限定されるものではない。界面活性剤は、典型的には、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、又は両性の界面活性剤であろう。好適な界面活性剤の例としては、Tergitol(登録商標)及びTriton(登録商標)界面活性剤(Union Carbide Chemicals and

50

Plastics)、ポリオキシエチレンソルビタン、例えば、TWEEN(登録商標)界面活性剤(Atlas Chemical Industries)、ポリソルベート、ポリオキシエチレンエーテル、例えば、Brij、製薬上許容される脂肪酸エステル、例えば、ラウリルスルフェート及びその塩、両親媒性界面活性剤(グリセリド等)、Gelucire(飽和ポリグリコール化グリセリド)(例えば、Gattefosseブランド)、並びに類似の材料が挙げられる。1種以上の好適な界面活性剤材料を含みうる界面活性剤は、本発明に係る製剤の作製に使用される配合物の全重量を基準にして約0.01~約5重量パーセント(wt%)で、好ましくは約0.1~約5wt%で、より好ましくは約0.1~約3wt%で配合物中に存在可能である。

【0325】

本発明の実施で安定化剤として使用可能な材料としては、他の物質の分解すなわち安定化剤と混合される制御放出性担体系内の物質の分解を(例えば化学反応により)阻害又は低減しうる任意の材料又は物質が挙げられる。例示的な安定化剤は、典型的には、酸化的な損傷及び分解を防止する抗酸化剤、例えば、ナトリウムシトレート、アスコルビルパルミテート、ビタミンA、及びプロピルガレート、及び/又は還元剤である。他の例としては、アスコルビン酸、ビタミンE、重亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン(「BHT」)、BHA、アセチルシステイン、モノチオグリセロール、フェニル- -ナフチルアミン、レシチン、及びEDTAが挙げられる。好適な1種以上のそのような材料を含みうるこうした安定化材料は、本発明に係る製剤の作製に使用される配合物の全重量を基準にして約0.001~約2重量パーセント(wt%)で、好ましくは約0.01~約0.1wt%で、より好ましくは約0.01~約0.02wt%で配合物中に存在可能である。

【0326】

したがって、本発明に従って作製され、かつ薬理活性剤と、HVLCMと網状構造形成剤とレオロジー調整剤と親水性剤と溶媒とを含む制御放出性担体系と、を含む経口医薬製剤は、(a)1.3~35wt%例えば5~10wt%の薬理活性剤、(b)2~10wt%例えば4~6wt%の網状構造形成剤、(c)0.1~20のwt%例えば2~15wt%のレオロジー調整剤、(d)1~8wt%例えば3~6wt%の親水性剤、(e)10~40wt%例えば10~30wt%の溶媒、及び(f)30~60wt%例えば35~45wt%のHVLCMを含有しうる。典型的には、HVLCMは、スクロースアセテートイソブチレート(SAIB)であり、網状構造形成剤は、セルロースアセテートブチレート(CAB)、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びセルローストリアセテートから選択され、レオロジー調整剤は、イソプロピルミリステート(IPM)、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、エチルオレエート、トリエチルシトレート、ジメチルフタレート、及びベンジルベンゾエートから選択され、親水性剤は、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、及びポリビニルピロリドンから選択され、かつ溶媒は、トリアセチン、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールから選択される。好ましくは、HVLCMはSAIBであり、網状構造形成剤はCABであり、レオロジー調整剤はIPMであり、親水性剤はHECであり、かつ溶媒はトリアセチンである。

【0327】

制御放出性担体系はさらに、二酸化ケイ素のような粘度増強剤を含みうる。粘度増強剤は、典型的には0.1~6wt%例えば1~2wt%の量で存在する。

【0328】

他の選択肢の実施形態では、本発明に従って作製され、かつ薬理活性剤と、HVLCMと網状構造形成剤と第1の粘度増強剤と親水性溶媒と疎水性溶媒とを含む制御放出性担体系と、を含む経口医薬製剤は、(a)1.3~35wt%例えば5~10wt%の薬理活性剤、(b)2~10wt%例えば4~6wt%の網状構造形成剤、(c)1~8wt%

10

20

30

40

50

例えば3～6wt%の第1の粘度増強剤、(d)10～40のwt%例えば10～30wt%の親水性溶媒、(e)0.1～20のwt%例えば2～15wt%の疎水性溶媒、及び(f)30～60wt%例えば35～45wt%のHVLCMを含有しうる。典型的には、この実施形態では、HVLCMはS A I Bであり、網状構造形成剤は、C A B、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びセルローストリアセテートから選択され、第1の粘度増強剤は、H E C、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、及びポリビニルピロリドンであり、親水性溶媒は、トリアセチン、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、エチルラクテート、プロピレンカーボネート、及びグリコフロールから選択され、かつ疎水性溶媒はI P Mである。好ましくは、HVLCMはS A I Bであり、網状構造形成剤はC A Bであり、第1の粘度増強剤はH E Cであり、親水性溶媒はトリアセチンであり、かつ疎水性溶媒はI P Mである。

10

【0329】

制御放出系はさらに、シリコーンジオキシドのような第2の粘度増強剤を含みうる。第2の粘度増強剤は、典型的には0.1～6wt%例えば1～2wt%の量で存在する。

【0330】

本発明に係る制御放出性担体系を作製するために成分のすべてを選択した後、例えば、HVLCMとレオロジー調整剤と網状構造形成剤と活性剤と溶媒と任意の追加の添加剤とを単に混合することにより、液体医薬配合物を調製することが可能である。本発明に係る配合物は、液体混合物として作製されるものであり、溶解状態、懸濁状態、又は部分溶解状態で最終配合物中に存在するいくつかの賦形剤成分を有する。配合物の配合又は製造に好適な方法は、医薬/化学物質の混合及び取扱いを行う典型的な装置及び技術を利用する。本発明に係る液体配合物は、いくつかの高粘性液体及び固体から形成されるので、例外的に高い最終粘度を有する傾向があるであろう。したがって、そのような配合物の製造で利用される特定の装置及び技術は、好ましくは、そのような材料に適合するように選択される。特定的には、網状構造形成剤のような種々の賦形剤は、典型的には、固体状態又は半固体状態で配合混合物に添加されるので、配合物混合装置に添加する前に篩分けするか又は他の形でサイズを減少させることが可能である。他の固体賦形剤は、液体混合物に添加する前に溶解が必要とされることもある。HVLCM材料は、極めて高粘度の液体材料であるが、加熱を強くすると劇的な粘度低下を呈する傾向があるので、HVLCM材料又は他の類似の材料の添加に適合するように混合装置を加熱することが可能である。しかしながら、混合条件及び処理条件は、配合物の最終的一体性を考慮に入れなければならないので、混合条件は、好ましくは、配合物に対して低剪断効果を有するようにかつ/又は高加熱条件もしくは低加熱条件へのいかなる延長的逸脱や顕在的逸脱をも回避するように選択される。配合物を適正に組み合わせた後、適切な量の得られた液体混合物をゼラチンカプセル等のような好適なカプセルに入れて経口医薬製剤を提供することが可能である。他の選択肢の液体配合物は、水中に混合物を乳化することと、このエマルジョンをカプセル中に導入することと、を含みうる。

20

30

【0331】

薬理活性剤とHVLCMと網状構造形成剤とレオロジー調整剤と親水性剤と溶媒との混合物から形成される配合物に関して、1つの好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、(i)HVLCMを予備加熱する工程と、(ii)溶媒を予備加熱されたHVLCMと混合して溶媒中のHVLCMの均一溶液を形成する工程と、(iii)網状構造形成剤を溶液中に分散して網状構造形成剤を溶液中に溶解する工程と、レオロジー調整剤の5～30%例えば10～20%を、又は場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%例えば10～20%との溶液を、配合物と混合する工程と、(iv)薬理活性剤を添加混合する工程と、親水性剤を添加混合する工程と、(v)場合により、粘度増強剤を添加混合する工程と、(vi)レオロジー調整剤の残りの部分を添加混合する工程と、を含む。プロセスはさらに、こうして得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトル

40

50

にパッケージングする工程を含むことが可能である。

【0332】

工程(i)は、HVLCMの粘度を低下させるために行われ、結果的に、それが容易に流動するようになり、かつそれに他の成分を容易に混合できるようにする。工程(i)は、例えば、50~65 又は50~60 又は55~65 で実施可能である。典型的には、工程(ii)~(vi)は、それぞれ、そのような温度で行われる。

【0333】

薬理活性剤とHVLCMと網状構造形成剤とレオロジー調整剤と親水性剤と溶媒との混合物から形成される配合物に関して、好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、(i)HVLCMを予備加熱する工程と、(ii)溶媒を予備加熱されたHVLCMと混合して溶媒中のHVLCMの均一溶液を形成する工程と、(iii)場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5~30%例えば10~20%との溶液を前工程で得られた溶液と混合する工程と、(iv)レオロジー調整剤を、又は工程(iii)が行われた場合、レオロジー調整剤の残りの部分を、工程(ii)又は(iii)で得られた溶液と添加混合する工程と、(v)場合により、粘度増強剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、(vi)工程(iv)で得られた溶液中に、又は工程(v)が行われた場合、工程(v)で得られた溶液中に、網状構造形成剤を分散することにより、溶液中に網状構造形成剤を添加溶解する工程と、(vii)薬理活性剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、(viii)親水性剤を工程(vii)で得られた配合物と添加混合する工程と、を含みうる。

10

20

【0334】

さらに、プロセスは、こうして得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程をさらに含むことが可能である。

【0335】

この場合も、工程(i)は、HVLCMの粘度を低下させるために行われ、結果的に、それが容易に流動するようになり、かつそれに他の成分を容易に混合できるようにする。工程(i)は、例えば、50~65 又は50~60 又は55~65 で実施可能である。典型的には、工程(ii)~(viii)は、それぞれ、そのような温度で行われる。けれども、本プロセスでは、より低い温度を工程(ii)~(viii)で保持することが可能である。したがって、これらの各工程は、例えば、35~60 や40~60 のように35~65 で実施可能である。

30

【0336】

薬理活性剤とHVLCMと網状構造形成剤と第1の粘度増強剤と親水性溶媒と疎水性溶媒との混合物から形成される配合物に関して、好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、(i)HVLCMを予備加熱する工程と、親水性溶媒を予備加熱されたHVLCMと混合して溶媒中のHVLCMの均一溶液を形成する工程と、(ii)網状構造形成剤を溶液中に分散して網状構造形成剤を溶液中に溶解する工程と、(iii)疎水性溶媒の5~30%例えば10~20%を、又は場合により、安定化剤と疎水性溶媒の5~30%例えば10~20%との溶液を、配合物と混合する工程と、(iv)薬理活性剤を添加混合する工程と、(v)第1の粘度増強剤を添加混合する工程と、(vi)場合により、第2の粘度増強剤を添加混合する工程と、(vii)疎水性溶媒の残りの部分を添加混合する工程と、を含みうる。

40

【0337】

さらに、プロセスは、こうして得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程をさらに含むことが可能である。

【0338】

工程(i)は、HVLCMの粘度を低下させるために行われ、結果的に、それが容易に流動するようになり、かつそれに他の成分を容易に混合できるようにする。工程(i)は

50

、例えば、50～65 又は50～60 又は55～65 で実施可能である。典型的には、工程(i i)～(v i i i)は、それぞれ、そのような温度で行われる。

【0339】

また、薬理活性剤とH V L C Mと網状構造形成剤と第1の粘度増強剤と親水性溶媒と疎水性溶媒との混合物から形成される配合物に関して、好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、(i) H V L C Mを予備加熱する工程と、(i i) 親水性溶媒を予備加熱されたH V L C Mと混合して溶媒中のH V L C Mの均一溶液を形成する工程と、(i i i) 場合により、安定化剤と疎水性溶媒の5～30%例えば10～20%との溶液を前工程で得られた溶液と混合する工程と、(i v) 疎水性溶媒を、又は工程(i i i)が行われた場合、疎水性溶媒の残りの部分を、工程(i i)又は(i i i)で得られた溶液と添加混合する工程と、(v) 場合により、第2の粘度増強剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、(v i) 工程(i v)で得られた溶液中に、又は工程(v)が行われた場合、工程(v)で得られた溶液中に、網状構造形成剤を分散することにより、溶液中に網状構造形成剤を添加溶解する工程と、(v i i) 薬理活性剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、(v i i i) 第1の粘度増強剤を工程(v i i)で得られた配合物と添加混合する工程と、を含みうる。プロセスはさらに、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。

10

【0340】

このプロセス実施形態では、工程(i)は、H V L C Mの粘度を低下させるために行われ、結果的に、それが容易に流動するようになり、かつそれに他の成分を容易に混合できるようにする。工程(i)は、例えば、50～65 又は50～60 又は55～65 で実施可能である。典型的には、工程(i i)～(v i i i)は、それぞれ、そのような温度で行われる。けれども、本プロセスでは、より低い温度を工程(i i)～(v i i i)で保持することが可能である。したがって、これらの各工程は、例えば、35～60 や40～60 のように35～65 で実施可能である。

20

【0341】

薬理活性剤とH V L C Mと網状構造形成剤とレオロジー調整剤と親水性剤と溶媒との混合物から形成される配合物に関して、1つの好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、H V L C Mを予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたH V L C Mと混合して溶媒中のH V L C Mの均一溶液を形成する工程と、網状構造形成剤を溶液中に分散して網状構造形成剤を溶液中に溶解する工程と、レオロジー調整剤の5～30%を、又は場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を、配合物と混合する工程と、薬理活性剤を添加混合する工程と、親水性剤を添加混合する工程と、場合により、粘度増強剤を添加混合する工程と、レオロジー調整剤の残りの部分を添加混合(adding and)する工程と、を含むであろう。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。

30

【0342】

薬理活性剤とH V L C Mと網状構造形成剤とレオロジー調整剤と親水性剤と溶媒との混合物から形成される配合物に関して、好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、H V L C Mを第1の温度範囲に予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたH V L C Mと混合して溶媒中のH V L C Mの均一溶液を形成する工程と、場合により、第2の範囲内の温度で、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を前工程で得られた溶液と混合する工程と、第2の範囲内に温度を保持した状態で、レオロジー調整剤を、又は前工程が行われた場合(if step)、レオロジー調整剤の残りの部分を、前の工程で得られた溶液と添加混合する工程と、場合により、第2の範囲内に温度を保持した状態で、粘度増強剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、第2の範囲内に溶液の温度を保持した状態で、こうして得られた溶液中に網状構造形成剤を添加分散することに

40

50

より、溶液中に網状構造形成剤を溶解する工程と、第2の範囲内に温度を保持した状態で、薬理活性剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、第2の範囲内に温度を保持した状態で、親水性剤添加混合する工程と、を含みうる。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。

【0343】

薬理活性剤とH V L C Mと網状構造形成剤と第1の粘度増強剤と親水性溶媒と疎水性溶媒との混合物から形成される配合物に関して、好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、H V L C Mを予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたH V L C Mと混合して溶媒中のH V L C Mの均一溶液を形成する工程と、網状構造形成剤を溶液中に分散して網状構造形成剤を溶液中に溶解する工程と、レオロジー調整剤の5～30%を、又は場合により、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を、配合物と混合する工程と、薬理活性剤を添加混合する工程と、親水性剤を添加混合（adding and）する工程と、場合により、粘度増強剤を添加混合する工程と、レオロジー調整剤の残りの部分を添加混合する工程と、を含みうる。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。

10

【0344】

薬理活性剤とH V L C Mと網状構造形成剤と第1の粘度増強剤と親水性溶媒と疎水性溶媒との混合物から形成される配合物に関して、好適な製造プロセス又は配合プロセスは、次の工程、すなわち、H V L C Mを第1の温度範囲に予備加熱する工程と、溶媒を予備加熱されたH V L C Mと混合して溶媒中のH V L C Mの均一溶液を形成する工程と、場合により、第2の範囲内の温度で、安定化剤とレオロジー調整剤の5～30%との溶液を前工程で得られた溶液と混合する工程と、第2の範囲内に温度を保持した状態で、レオロジー調整剤を、又は前工程が行われた場合（if step）、レオロジー調整剤の残りの部分を、前の工程で得られた溶液と添加混合する工程と、場合により、第2の範囲内に温度を保持した状態で、粘度増強剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、第2の範囲内に溶液の温度を保持した状態で、こうして得られた溶液中に網状構造形成剤を添加分散することにより、溶液中に網状構造形成剤を溶解する工程と、第2の範囲内に温度を保持した状態で、薬理活性剤を前工程で得られた配合物と添加混合する工程と、第2の範囲内に温度を保持した状態で、親水性剤添加混合する工程と、を含みうる。さらに、プロセスは、プロセスで得られた配合物をカプセルに充填し、かつ場合により、充填されたカプセルを単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングする工程を含むことが可能である。

20

30

【0345】

本発明に係る耐乱用性製剤及び配合物を作製するためのいくつかの他の好適な実験室スケールの、GMPの、及び商用の製造方法については、以下の実施例1及び2に記載されている。

【0346】

特定の好ましい実施形態では、経口製剤は、エンクロージャー又はカプセル（好ましくは生分解性のもの）（例えば、カプセル又はゼラチンカプセル（「ジェルキャップ」））に封入された活性剤と制御放出性担体系とを含有する液体配合物で構成される。ただし、カプセルは、哺乳動物の胃腸管内に存在する条件に暴露したときに分解するかさもなければ解離する物質で作製される。カプセル及びジェルキャップは、薬剤送達技術で周知であり、当業者であれば、特定の活性剤の送達に応じて適切にそのようなカプセルを選択することが可能である。カプセルが溶解した後又は配合物から分離された後、本発明に係る製剤は、一般的には、特に疎水性配合物では、そのままの状態に残存し、乳化や断片化を伴わずにGI管内を通過する。

40

【0347】

50

より特定の実施形態では、本発明は、生分解性カプセル内に含有された液体配合物を含む経口製剤を包含する。ただし、配合物は、活性剤とH V L C Mとを含み、カプセルは、哺乳動物の胃腸管内に存在する条件に暴露したときに分解する物質で作製される。特定の実施形態では、カプセルは、ゼラチン又は合成ポリマー、例えば、ヒドロキシセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。ジェルキャップは、硬質品又は軟質品でありうる。例としては、ポリサッカリド系又はヒプロメロースアセテートスクシネート系のキャップ（例えば、Catalentから入手可能なVegicapブランド）が挙げられる。カプセルはまた、放出を遅延するためにAQIAT (Shin-Etsu)のような腸溶コーティング材料で被覆することも可能である。ゼラチンカプセルは、ビタミンEやタラ肝油のような液体配合物の送達に好適である。ゼラチンカプセルは、貯蔵安定性があるが、胃の酸性環境（約pH 4～5未満の低pH）に置かれると、ジェルキャップは1～15分間かけて溶解する。

【0348】

特定の実施形態では、耐乱用性経口医薬製剤は、特定の期間にわたり活性剤の特定の制御された血漿中レベルを生じるように製剤化可能である。これは、明らかに、血漿中レベルを適切な治療域内に保持するうえで非常に重要である。適切な治療域は、活性剤に依存して異なるであろうが、所望の期間にわたりフェムトグラム/mLレベルからマイクログラム/mLレベル超までの範囲内でありうる。例えば、本明細書中に開示される製剤の単回用量を用いれば、8時間超にわたり5 ng/mL超の血漿中レベルを保持しうる。他の実施形態では、単回用量を用いて達成される血漿中レベルは、10時間超、12時間超、14時間超、16時間超、18時間超、又は20時間超にわたり、5 ng/mL超でありうる。さらに他の実施形態では、単回用量を用いて達成される血漿中レベルは、4、8、10、12、14、16、18、20、又は24時間にわたり、5 ng/mL超、10 ng/mL超、15 ng/mL超、20 ng/mL超、30 ng/mL超、40 ng/mL超、又は50 ng/mL超でありうる。活性剤の最大血漿中濃度は、投与後0.1 hr～約24 hr又は約0.25 hr～10 hr又は約0.25 hr～8 hr又は約0.5 hr～6 hr又は約0.5 hr～4 hr又は約0.5 hr～2 hr又は約0.5 hr～1 hrの時間点で到達可能である。最大血漿中濃度に至る時間は、本明細書中に教示されるように制御放出性担体系の種々の成分を調節することにより調節可能である。

【0349】

取得される血漿中レベルは、活性剤の用量を調節することによりかつ/又は配合物及び制御放出性担体系の他の成分を調節することにより調節可能であり、望ましい血漿中レベルは、任意の特定の活性剤に対する治療域又はその指数に依存するであろう。所望の治療指数を決定することは、難なく当業者の技能の範囲内にある。

【0350】

製剤からの活性剤放出の速度は、使用される作用剤及び所要の投与量に依存してさまざまであろう。放出速度は、GI管の異なる部分では異なる可能性があるので、放出速度は、GI管内を通過する時間（約8～24 hr）にわたり平均をとることが可能である。典型的な平均放出速度は、実質的に異なる可能性がある。多くの活性剤では、それは、約0.01～500 mg/hr、0.5～250 mg/hr、0.75～100 mg/hr、1.0～100 mg/hr、2.0～100 mg/hr、5～100 mg/hr、10～100 mg/hr、10～80 mg/hr、20～50 mg/hr、又は約20～40 mg/hrの範囲内にありうる。

【0351】

対象の特定の活性剤に対する投与レジメンは、標準的手法に従って医師により決定可能である。1日1回(QD)又は1日2回(BID)の投与を行って十分な臨床効果の維持例えば除痛の維持を行うことが可能である。

【実施例】

【0352】

本明細書中に記載の実施例は、例示的なものにすぎず、なんら本発明の範囲を限定する

ものではないことに留意されたい。

【0353】

実施例1：配合物の調製

(実験室スケールの製造プロセス)

本発明に係る製剤に対する3つの異なる実験室スケールの製造プロセスを次のように開発し実施した。プロセスで使用される配合物を作製するために次の原料を使用した。オキシコドンHCL、マイクロナイズド(「OXY」); イソプロピルミリスレート、NF(「IPM」); コロイド二酸化ケイ素(Cabosil(登録商標)、Cabot Corp)(「SiO₂」); プチル化ヒドロキシトルエン、NF(「BHT」); ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」); スクロースアセテートイソブチレート(Eastman Chemicals)(「SAIB」); トリアセチンUSP(「TA」); セルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」); ナトリウムラウリルスルフェートNF(「SDS」); 及びLabrafil M2125 CS(「LAB」)。この実施例1の3つの実験室スケールの製造プロセスを用いて作製された5種の異なる配合物の詳細な具体的内容を以下の表1に開示する。種々の配合物のバッチサイズは、900g~1kgの範囲内であった。

10

【表1】

表1.

No.	プロセス スキーム	OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)	SDS (wt%)	LAB (wt%)
1	1, 2, 3	7.27	39.96	29.64	4.64	13.91	5.56	1.85	0.02	1.4	--
2	1, 2, 3	7.27	38.38	25.59	4.64	13.91	5.56	1.85	0.02	--	2.78
3	2	7.27	37.27	27.61	5.56	14.84	5.56	1.85	0.02	--	--
4	2	7.27	37.54	27.81	5.1	14.84	5.56	1.85	0.02	--	--
5	2	7.27	36.64	30.33	5.56	12.98	5.56	1.85	0.02	--	--

20

30

【0354】

実験室スケールの各製造プロセスで使用した主要な混合装置は、2.25インチの直径を有するプロペラ型インペラー(4ブレード)を備えたRoss Model No. HSM 100 LCIであった。使用した混合容器は、4.181インチの内径(混合領域)を有する2リットルのガラス製ジャーであった。SiO₂の添加後、ホモジナイゼーションの各プロセスでSilverson Mixer(Model No. L4RT)を使用した。この際、ホモジナイゼーションを10分間行い、かつローター速度を6000rpmに保持した。ホモジナイゼーションプロセス時、バルク材料の温度を常にモニターして75未満に保持した。製造プロセスの他の各工程時、全体を通して水浴を用いてバルク温度を約60に保持し、かつ全体を通して混合装置の混合速度を1500rpmで一定に保持した(ただし、効率的なボルテックスを行って固体材料をバルク材料内に分散させるために、例外的に、いずれの固体材料を添加する時にも混合速度を短時間増加させた)。CABの添加後以外は、混合時間を各材料の添加後30分間に固定した。各プロセスでCAB材料を溶解状態にするのに約2時間かかった。各製造プロセスの終了後、得られた配合物を再加熱して、標準的な針及びシリンジを用いて軟質ジェルキャップに注入し、10mg及び40mgのオキシコドンジェルキャップ製剤を提供した。

40

【0355】

原料はすべて、次の例外を除いて、種々の製造から得られたままの状態で使用した。活性剤(オキシコドンHCL)原料は、多種多様な粒子サイズを有することが判明した。またさらに、周囲条件でアグロメレーションを起こしやすかった。したがって、固体材料を

50

マイクロナイズして実質的に均一な粒子サイズにするために、オキシコドン材料をジェットミリングプロセスに付した。ジェットミル装置は、Model No. 00 Jet-O-Mizer Jetmill (Fluid Energy)であった。約80gのバッチサイズの処理に使用した処理条件は、次の通りであった。圧縮空気の代わりに窒素ガス(N_2)を使用し、プッシャーノズルを100psiに設定し、かつ粉碎ノズル(ノズル#1及び#2)を90psiに設定した。処理時間は、約2時間であった。ジェットミル装置からの捕集後、マイクロナイズドオキシコドンに20メッシュステンレス鋼スクリーンを通し、そして秤量した。処理される材料のいかなる起こりうるアグロメレーションをも回避するために、このマイクロナイズーションプロセスを各製造プロセスの直前に行った。エタノール($EtOH$)を用いてCAB原料を洗浄し、次に、存在する可能性がある汚染物質を乾燥除去した。

10

【0356】

第1の実験室スケールの製造プロセス(プロセススキーム1)では、活性剤(オキシコドン)がプロセスの最後に添加されるように、種々の材料成分の添加順序を調節した。以前の実験室スケールのプロセスでは、CAB/トリアセチン溶液は、プロセスの開始時に担体材料SABに添加された。本プロセススキーム1では、トリアセチンの添加前、プロセスの開始時にCAB材料をSAB材料中に分散した。プロセススキーム1に対するフロー図を図1Aに示す。プロセス実験全体を通してプロセス温度を 60 ± 5 に保持した。トリアセチンの添加後のCAB溶解は、約2時間かかった。また、いかなる固体凝集体をも含まない透明な粘稠液体であることが目視観測により確認した。IPMの約15%をBHT及びSDS(使用する場合)と共に添加し、残りの部分を濯ぎ液として添加した。それに加えて、インペラーにより形成されたボルテックス中に SiO_2 を添加した後、ホモジナイザーを使用した。

20

【0357】

第2の実験室スケールの製造プロセス(プロセススキーム2)では、HEC材料及び SiO_2 材料の添加前にオキシコドン活性剤を添加した。プロセススキーム2に対するフロー図を図1Bに示す。この場合も同様に、プロセス実験全体を通してプロセス温度を 60 ± 5 に保持した。CAB溶解は、約2時間かかった。また、いかなる固体凝集体をも含まない透明な粘稠液体であることが目視観測により確認した。そして、IPMの約15%をBHT及びSDS(使用する場合)と共に添加し、残りの部分を濯ぎ液として添加した。それに加えて、インペラーにより形成されたボルテックス中に SiO_2 を添加した後、ホモジナイザーを使用した。

30

【0358】

第3の実験室スケールの製造プロセス(プロセススキーム3)では、プロセスの逐次工程時に配合物の粘度を増加させて(低粘度から高粘度に、低剪断混合方法)、製造のスケールアップに好適であると思われる低剪断プロセスを提供するように、プロセスを開発した。それに加えて、CAB材料及びHEC材料の添加前にオキシコドン活性剤を配合物中に分散した。プロセススキーム3に対するフロー図を図1Cに示す。プロセス実験全体を通してプロセス温度を 60 ± 5 に保持した。しかしながら、プロセススキーム1及び2とは異なり、HECの最終的添加の直前に、プロセスのかなり後の段階で全部のCAB成分を添加した。HEC材料の添加後、CAB材料が溶解状態になるまで混合を継続した(目視観測により確認したときにいかなる固体凝集体をも含まない透明な粘稠液体を提供する)。これに約2時間かかった。それに加えて、インペラーにより形成されたボルテックス中に SiO_2 を添加した後、ホモジナイザーを使用した。

40

【0359】

以上に記載の実験室スケールの製造プロセスを用いた種々の配合物の製造後、原料の添加順序が製剤の制御放出性(溶解)及び耐乱用性(抽出)になんらかの影響を及ぼすかを調べるために、製剤の製品性能を評価した。それに加えて、より高剪断の方法に対して低剪断(プロセススキーム3)の方法を用いて作製された配合物の得られた粘度に顕著な差が存在するかを評価するために、標準的ブルックフィールド粘度計(Digital R

50

heometer Model Nos. JPII, Model HBDV-III + CP with Programmable/Digital Controller Model 9112; 又は JPI, Model LVDV-III + CP, Immersion Circulator Model 1122S LVDV III, both with CPE Spindle 52) を用いて一連の温度 (25、37、及び60) で配合物の粘度測定を行った。この初期の粘度評価の結果として、低剪断 (プロセススキーム3) の製造方法では高剪断の方法を用いて作製された上述の配合物の約2倍の粘度を有する配合物が作製されることが判明した。この2倍の粘度差は試験した温度範囲全体にわたり見いだされたことから、低剪断の方法では有意により高い最終粘度を有する配合物を作製しうることが示唆される。

10

【0360】

本明細書中の以下の実施例3に記載の *in vitro* 溶解技術を用いて、この実施例1で製造された種々の配合物の制御放出性能を試験した。本明細書中の以下の実施例4に記載の *in vitro* アルコール抽出技術を用いて、この実施例1で製造された種々の配合物の耐乱用性能を試験した。制御放出性能試験に関して、SDSを含有する配合物 (配合物No. 1) は、プロセススキーム1を用いて製造した場合、プロセススキーム2又は3のいずれを用いて製造された同一の配合物と比較しても、より遅い累積放出プロファイル (低減された制御放出性能) を有することが判明した。こうした観測から、原料の添加順序の変化は、SDS成分を含有する配合物において放出の速度論的挙動に影響を及ぼす可能性がある (プロセススキーム1では、オキシコドン最後の工程で添加され、一方、プロセススキーム2及び3では、プロセスのかなり早い段階で添加される)。しかしながら、SDS成分を含有していない配合物 (配合物No. 2~5) では、制御放出性能のこの差は顕著でなかった。LABを含有する配合物 (配合物No. 2) 並びにSDS及びLABの両方を含まない残りの配合物 (配合物No. 3~5) は、対象の配合物の作製に使用した製造プロセスにかかわらず、制御放出性能の実質的な差を示さなかった。

20

【0361】

耐乱用性能に関して、SDSを含む配合物 (配合物No. 1) は、プロセススキーム2を用いて調製された配合物と比較したときにプロセススキーム1を用いて調製された配合物との間で改善された耐乱用性能を示したことから、この場合も、以上に述べたような制御放出性能の低下と一致しうる添加順序の影響の可能性が示唆される。製造プロセスにか

30

【0362】

実施例1a:

本発明に係る製剤に対するGMP製造プロセスを次のように開発し実施した。配合物を作製するために次の原料を使用した。硫酸d-アンフェタミン (Cambrex) (「AMP」); イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」); コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」); プチル化ヒドロキシルトルエン、NF (「BHT」); ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」); スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」); トリアセチンUSP (「TA」); セルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」); カプリロカプロイルポリオキシグリセリド (Gattefosse) (「CPG」); Gelucire 50/13 (Gattefosse) (「GEL」); 及びポリエチレングリコール8000 (Dow Chemical) (「PEG 8000」)。この実施例1aのGMP製造プロセスを用いて作製された3種の異なる配合物の詳細な具体的内容を以下の表2aに開示する。バッチサイズは500gまでであった。

40

【表 2】

表 2a.

No.	AMP (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	BHT (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	CPG (wt%)	GEL (wt%)	PEG 8000 (wt%)
1	5.45	35.16	26.04	0.02	4.96	16.07	5.67	1.89	--	4.73	--
2	7.50	36.52	27.05	0.02	4.86	15.73	5.55	1.85	0.93	--	--
3	5.45	36.24	26.85	0.02	4.96	16.07	5.67	1.89	--	--	2.84

10

【0363】

VWR 浸漬式サーキュレーター及びVWR 重力対流式オープンモデル1320を用いて温度制御を行った。Rossミキサー用のマイクロミキサーホモジナイジングアセンブリを最終ホモジナイゼーション工程に使用した。最終混合工程の後、カプセルに充填する前にバルク配合物を少なくとも16時間(一晚)室温に冷却させた。本GMP製造プロセス(プロセススキーム6)に対するフロー図を図1Dに示す。配合物1~3に使用した特定のプロセス条件は次の通りである。

【0364】

処方1では、最終ホモジナイゼーションを4000rpmで5分間行った。最終生成物温度は、51.3であった。

20

【表 3】

(処方1)	SAIB	TA	BHT	CAB	IPM	GEL	AMP	HEC	SiO ₂
混合速度 (rpm)	--	500	500	800-1200	1200	1200	1200-1500	1750	1880-2000
混合時間 (min)	--	11	20	91	30	39	34	35	30
処方温度 (°C)	--	62.3	66.7	68.4	68	62.5	--	--	69.5
浴温 (°C)	--	65.3	68.1	70.0	70.0	68.2	70.0	70.0	70.0

30

【0365】

処方2では、ホモジナイゼーションを4000rpmで10分間行った。初期生成物温度は69.1であり、最終生成物温度は63.6であった。

【表 4】

(処方2)	SAIB	TA	BHT	CAB	IPM	CPG	AMP	HEC	SiO ₂
混合速度 (rpm)	--	500	500	1000-1250	1250	1400	2000	2150	1400
混合時間 (min)	--	11	22	85	32	39	34	41	30
処方温度 (°C)	--	68.8	69.5	70.3	68.5	70.1	--	--	72.5
浴温 (°C)	--	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0

40

【0366】

処方3では、最終ホモジナイゼーションを4000rpmで10分間行った。初期生成

50

物温度は 71.5 であり、最終生成物温度は 63.1 であった。

【表 5】

(処方 3)	SAIB	TA	BHT	CAB	IPM	PEG8000	AMP	HEC	SiO ₂
混合速度 (rpm)	--	500	500	800-1200	1250	1400	1400-1600	1600	1200
混合時間 (min)	--	11	19	102	39	49	34	43	30
処方温度 (°C)	--	68.8	69.5	70.3	68.5	70.1	--	--	72.5
浴温 (°C)	--	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0

10

【0367】

実施例 1 b :

本発明に係る製剤に対する GMP 製造プロセスを次のように開発し実施した。本 GMP 製造プロセス (プロセススキーム 7) に対するフロー図を図 1 E に示す。プロセス実験全体を通してプロセス温度を 55 ~ 70 に保持した。配合混合物中への IPM / BHT 混合物の混合は、4 インチインペラーを用いて 1,500 rpm で 15 分間行った。3,000 rpm でロータステーターを用いて SiO₂ 導入工程をさらに 2 分間行った。SiO₂ の添加後、2.5 インチローター及びスロット付きステーターを用いてホモジナイゼーション工程を 40 分間行った。この実施例 1 b で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド (「OXY」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; プチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」) ; トリアセチン USP (「TA」) ; ナトリウムラウリルスルフェート (「SLS」) ; Labrafil M2125 CS (「LAB」) ; Gelucire 44 / 14 (Gattefosse) (「GEL」) ; 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」)。次に、配合物をサイズ # 00 の硬質ゼラチンキャップシェルに充填して 80 mg 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 1 b の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 2 b に開示する。

20

30

【表 6】

表 2b.

	OXY	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	SLS	LAB	GEL	(全量)	
OXY1	80.0	281.4	208.4	42.0	112.0	42.0	14.0	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	36.08	26.72	5.38	14.36	5.38	1.79	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY2	80.0	297.5	198.4	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	--	780	(mg)
	10.26	38.14	25.43	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	0.13	--	--		(wt%)
OXY3	80.0	285.5	190.3	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	--	21.0	--	780	(mg)
	10.26	36.60	24.40	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	--	2.69	--		(wt%)
OXY4	80.0	280.4	207.7	36.7	119.0	42.0	14.0	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	35.95	26.63	4.71	15.26	5.38	1.79	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY5	80.0	281.0	200.8	42.0	119.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	--	780	(mg)
	10.26	36.03	25.74	5.38	15.26	5.38	1.79	0.02	0.13	--	--		(wt%)
OXY6	80.0	286.6	191.0	36.7	112.0	42.0	14.0	0.2	--	17.5	--	780	(mg)
	10.26	36.74	24.49	4.71	14.36	5.38	1.79	0.02	--	2.24	--		(wt%)
OXY7	80.0	284.4	210.7	42.0	112.0	21.0	15.8	0.2	--	--	14.0	780	(mg)
	10.26	36.46	27.01	5.38	14.36	2.69	2.02	0.02	--	--	1.79		(wt%)
OXY8	80.0	282.4	209.2	38.5	112.0	42.0	15.8	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	36.21	26.82	4.94	14.36	5.38	2.02	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY9	80.0	285.9	204.3	38.5	112.0	42.0	15.8	0.2	1.4	--	--	780	(mg)
	10.26	36.66	26.19	4.94	14.36	5.38	2.02	0.02	0.18	--	--		(wt%)

10

20

30

40

50

【 0 3 6 8 】

実施例 1 c :

本発明に係る製剤に対する GMP 製造プロセスを次のように開発し実施した。配合物を作製するために次の原料を使用した。ヒドロモルフォン HCl (「HMH」); イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」); コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」); プチル化ヒドロキシルトルエン、NF (「BHT」); ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」); スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」); トリアセチン USP (「TA」); Labrafil M2125 CS (「LAB」); 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」)。配合物をサイズ # 1 (HMH 1) 又は # 2 (HMH 2-4) のジェルキャップシールのいずれかに充填した。この実施例 1 c の GMP 製造プロセスを用いて作製された 3 種の異なる配合物の詳細な具体的内容を以下の表 2 c に開示する。バッチサイズは 500 g までであった。

【表 7】

表 2c.

処方 #	HMH	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	LAB	全量	
HMH1	16.0	108.6	80.4	15.5	41.4	7.8	5.2	0.1	--	275.0	(mg)
	5.82	39.49	29.5	5.65	15.07	5.65	1.88	0.02	--		(wt%)
HMH2	16.0	104.1	77.1	15.5	41.4	15.5	5.2	0.1	--	275.0	(mg)
	5.82	37.86	28.05	5.65	15.07	5.65	1.88	0.02	--		(wt%)
HMH3	16.0	101.1	74.9	15.5	38.9	15.5	5.2	0.1	7.8	275.0	(mg)
	5.82	36.78	27.24	5.65	14.13	5.65	1.88	0.02	2.83		(wt%)
HMH4	8.0	29.8	19.9	3.6	10.8	4.3	1.4	0.1	2.2	80.0	(mg)
	10.00	37.25	24.83	4.50	13.50	5.40	1.80	0.02	2.70		(wt%)

10

【0369】

本 GMP 製造プロセス（プロセススキーム 8）に対するフロー図を図 1 F に示す。次のようにプロセスを行った。配合前、Fluid Energy Jet-O-Mizer ジェットミルを用いてヒドロモルフォン活性医薬成分（API）をミリングし、API 粒子サイズを低減させた。2 1/4 インチ 4 ブレードの 45° 混合ブレードを備えた Ross HSM-100LCI オーバーヘッドミキサーを用いて配合物を製造した。配合サイクル全体を通して 55 ~ 65 に保持された水浴中に配合ジャーを保持した。

20

【0370】

予備加熱された SAIB を配合ジャーに添加し、続いてトリアセチン溶媒を添加した。ジャーの内容物を約 500 rpm で少なくとも 30 分間混合した。あらかじめ篩にかけた網状構造形成剤（netowrk former）（CAB）を配合ジャーに徐々に添加し、CAB の顆粒が観察されなくなるまで 1500 ~ 1800 rpm で混合した。レオロジー調整剤（IPM）の一部に溶解された保存剤（BHT）を配合ジャーに添加した。IPM/BHT 容器を濯ぐために残りの IPM を使用し、濯ぎ液を配合ジャーに添加した。ジャーの内容物を約 1500 rpm で少なくとも 30 分間混合した。次に、ミリングされたヒドロモルフォン API を配合ジャーに添加し、2500 ~ 3500 rpm で少なくとも 10 分間混合した。次に、矩形孔ローターステーターを備えた Silver son L4RT ホモジナイザーを用いて配合塊を 5000 ~ 9000 rpm で 10 分間ホモジナイズした。ホモジナイズ工程時、配合塊の温度を 75 未満に保持した。次に、親水性剤（HEC）を配合ジャーに添加し、2500 ~ 3000 rpm で少なくとも 30 分間混合した。次に、粘度増強剤（SiO₂）を添加し、塊を約 1500 rpm で少なくとも 30 分間混合させた。次に、矩形孔ローターステーターを備えた Silver son L4RT ホモジナイザーを用いて、配合塊を約 6000 rpm で再び 10 分間ホモジナイズした。この第 2 のホモジナイズ工程時、配合塊の温度を 75 未満に保持した。充填操作前に配合塊をオープン中で再加熱した。

30

40

【0371】

配合塊を硬質ゼラチンカプセルに充填し、シール処理用の Capsugel CFS-1000 及び 50% エタノール溶液を用いてシールした。誘導シールドライナーを有する小児安全キャップを備えたプラスチックボトル中にカプセルをパッケージングした。

【0372】

実施例 1 d :

本発明に係る製剤に対する GMP 製造プロセスを次のように開発し実施した。配合物を

50

作製するために次の原料を使用した。重酒石酸ヒドロコドン（「HCB」）；イソプロピルミリスレート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチンUSP（「TA」）；Gelucire 44/14（Gattefosse）（「GEL」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。配合物をサイズ#3のジェルキャップシェルに充填した。この実施例1dのGMP製造プロセスを用いて作製された2種の異なる配合物の詳細な具体的内容を以下の表2dに開示する。バッチサイズは500gまでであった。

10

【表8】

表2d.

処方 #	HCB (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (02mg)	GEL (mg)	全量 (mg)	
HCB1	15.0	41.8	27.8	5.2	14.24	2.8	1.9	0.1	1.1	110.0	(mg)
	13.64	37.97	25.31	4.75	12.95	2.59	1.73	0.02	1.04		(wt%)
HCB2	75.0	208.8	139.2	26.1	71.2	14.2	9.5	0.11	5.7	550.0	(mg)
	13.63	37.96	25.31	4.75	12.95	2.58	1.73	0.02	1.04		(wt%)

20

【0373】

本GMP製造プロセス（プロセススキーム9）に対するフロー図を図1Gに示す。次のようにプロセスを行った。遊星パドルとサイドスクレーパーと高速ディスパーザブレードとを備えたRoss PDM-2ミキサーを用いて配合を行った。SAIB及び界面活性剤（Gelucire 44/14（GEL））を70のオープン中で予備加熱した。トリアセチン溶媒（TA）をジャケット付きミキシングボウルに添加し、65の目標処理温度に加熱した。溶融されたGELをオープンから取り出し、ミキシングボウル中に分配した。20～30rpmの遊星パドル速度を用いて内容物を5分間混合させた。加熱されたSAIBをミキシングボウルに添加し、続いて、IPMレオロジー調整剤の一部に溶解された安定化剤（BHT）を添加した。IPM/BHT容器を濯ぐために残りのIPMを使用し、濯ぎ液をミキシングボウルに添加した。20～30rpmの遊星パドル速度及び650～850rpmに設定されたディスパーザ速度でボウルの内容物を混合物が目視で均一になるまで少なくとも10分間混合した。重酒石酸ヒドロコドンAPIをミキシングボウルに添加し、20～30rpmの遊星パドル速度及び750～950rpmのディスパーザ速度を用いて少なくとも10分間混合した。粘度増強剤（SiO₂）を添加し、同一の混合条件を用いてさらに10分間混合した。

30

【0374】

矩形孔ローターステーターを備えたSilverston L4RTホモジナイザーを用いてミキシングボウルの内容物を6000rpmで13～17分間ホモジナイズした。ホモジナイゼーションの後、20～30rpmの遊星パドル速度を用いて真空下（15～29水銀柱インチ）でミキシングボウルの内容物を30分間混合し、塊を脱気した。真空を解除した後、あらかじめ篩にかけた網状構造形成剤（CAB）をミキシングボウルに添加し、続いて、あらかじめ篩にかけた親水性剤（HEC）を添加した。25～45rpmの遊星パドル速度及び200rpmのディスパーザ速度を用いて真空下（15～29水銀柱インチ）で配合塊を混合した。この最終混合工程時、CABの顆粒が観察されなくなるまで、配合塊を少なくとも60分間混合した。

40

【0375】

50

充填操作前に配合塊をオープン中で再加熱した。配合塊を硬質ゼラチンカプセルに充填し、シール処理用の Capsugel CFS-1000 及び 50% エタノール溶液を用いてシールした。小児安全キャップを備えたプラスチックボトル中にカプセルをパッケージングした。

【0376】

実施例 2：配合物の調製

(商業スケールの製造プロセス)

本発明に係る製剤に対する 2 つの異なる商業スケールの製造プロセスを次のように開発し実施した。配合物を作製するために次の原料を使用した。オキシコドン塩基、マイクロナイズド(「OXY」)；イソプロピルミリスレート、NF(「IPM」)；コロイド二酸化ケイ素(Cabosil(登録商標)、Cabot Corp)(「SiO₂」)；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF(「BHT」)；ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」)；スクロースアセテートイソブチレート(Eastman Chemicals)、(「SAIB」)；トリアセチンUSP(「TA」)；及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」)。この実施例 2 の商業スケールの製造プロセスを用いて作製された配合物の詳細な具体的内容を以下の表 3 に開示する。

10

【表 9】

表 3.

OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02

20

【0377】

原料はすべて、次の例外を除いて、種々の製造から得られたままの状態で使用した。オキシコドン塩基原料は、最終生成物の均一性に影響を及ぼしうる多種多様な粒子サイズを有することが判明した。したがって、固体材料をマイクロナイズして実質的に均一な粒子サイズにするために、オキシコドン材料をジェットミリングプロセスに付した。使用した特定のマイクロナイズーションプロセスについて以下で詳細に説明する。それに加えて、エタノール(EtOH)を用いて CAB 原料を洗浄し、次に、存在する可能性がある汚染物質を除去するために乾燥させた。

30

【0378】

本発明に係る製剤に対して 2 つの異なる商業スケールの製造プロセスを開発した。各プロセス(これ以降ではそれぞれプロセススキーム 4 及びプロセススキーム 5)の概略図を図 2 に提供する。第 1 の商業プロセス(プロセススキーム 4)では、45 kg スケールで配合を行った。第 2 のプロセス(プロセススキーム 5)では、150 kg スケールで配合を行った。両方のプロセスで同一の材料を使用した。方法には若干の差があった。1 つの差は、配合プロセス時の混合及び効率を増強するための製造時の成分の添加順序であった。例えば、プロセススキーム 5 では、配合プロセスの最初の部分で液体粘度を低下させるために、IPM 成分及び SiO₂ 成分をプロセスのより早い段階で添加し、かつ CAB 成分をプロセスのより後の段階で添加した。プロセスにより作製された経口製剤のもう 1 つの差は、プロセススキーム 4 に基づいて充填されたカプセルはシールしなかったが、プロセススキーム 5 に基づいて充填されたカプセルは Capsugel 製の液体カプセル化マイクロスプレーシール処理(LEMS)プロセスを用いてシールしたことであった。製造プロセス及び装置の比較を表 4 に示す。

40

【表 10】

表 4.

プロセスの説明	プロセススキーム 4	プロセススキーム 5	
APIミリング (マイクロナイゼーション)	8~20 kg スケール スパイラルジェットミル Hosokawa Alpine model 50AS	28~36 Kg スケール スパイラルジェットミル Hosokawa Alpine Model 50AS	10
配合	45 kg スケール 以下のものを備えた多軸ミキサー ・低剪断アンカー攪拌機 ・高速度ディスパーザー ・高剪断ローター-ステーター	150 kg スケール 以下のものを備えた多軸ミキサー ・低剪断アンカー攪拌機 ・高速度ディスパーザー ・高剪断ローター-ステーター	20
	Charles Ross ミキサーモデル VMC 10	Charles Ross ミキサーモデル PVM 40	
カプセル化	硬質ゼラチンカプセル充填機 Shionogi カプセル化機モデル F- 40	硬質ゼラチンカプセル充填機 Zanasi カプセル化機モデル 40E	
カプセルシール処理	カプセルをシールしなかった	LEMS 技術によりカプセルをシールした Capsugel シール機モデル LEMS30	30

【 0 3 7 9 】

S L I Mを備えた R o s s V M C - 1 0 ミキサーを用いてプロセススキーム 4 に対する配合を行った。したがって、この配合プロセス全体にわたり特定の r p m 数が参照された場合、すべてこのモデルに対応する。第 1 の工程では、スクロースアセートイソブチレート (S A I B) を 5 0 ~ 6 5 に予備加熱し、次に、2 0 ~ 4 0 r p m のアンカー速度で配合槽中に添加した。S A I B の温度を 5 0 ~ 6 0 に保持した。第 2 の工程では、トリアセチン (T A) を配合槽中に添加し、2 0 ~ 4 0 r p m のアンカー速度及び 7 0 0 ~ 2 0 0 0 r p m のディスパーザー速度で混合した。槽の内容物を混合してトリアセチン中の S A I B の均一溶液を得た。この場合も、混合物温度を 5 0 ~ 6 0 に保持した。第 3 の工程では、アグロメレートの形成を防止するために添加時に高剪断分散を用いて、あらかじめ篩にかけたセルロースアセートブチレート (C A B) を槽に導入した。2 0 ~ 5 0 r p m のアンカー速度、7 0 0 ~ 4 5 0 0 r p m のローター-ステーター速度、及び 7 0 0 ~ 3 5 0 0 r p m のディスパーザー速度を用いて、C A B が完全に溶解して透明液体配合物が形成されるまで、槽の内容物を混合した。形成後、同一のアンカー速度、ローター-ステーター速度、及びディスパーザー速度を用いて、槽の内容物をさらに 3 0 分間混合した。第 4 の工程では、個別容器中で、ブチル化ヒドロキシルエン (B H T) とイソプロピルミリステート (I P M) の約 1 5 % 部分とを含有する溶液を調製した。プロセスの

より後の段階で濯ぎ溶媒として使用するために、IPMの10%部分を傍らに置いておいてもよい。IPM-BHT溶液の残りの量を配合槽に添加し、続いて、20~50rpmのアンカー速度及び700~3500rpmのディスペンダー速度を用いて混合し、均一性を達成した。均一な配合混合物の形成後、同一のアンカー速度及びディスペンダー速度を用いて、槽の内容物をさらに5分間混合した。追加の混合時、必要に応じて700~1200rpmでステーターを寸動させた。この場合も、配合混合物温度を50~60に保持した。第5の工程では、オキシコドン(塩基)を配合槽に導入し、20~50rpmのアンカー速度、700~3500rpmのディスペンダー速度、及び800~4500rpmのローターステーター速度を用いて混合し、均一性を達成した。配合混合物温度を55~65に保持した。同一のアンカー速度、ディスペンダー速度、及びローターステーター速度を用いて、槽の内容物を少なくともさらに2分間混合した。第6の工程では、添加時に高剪断分散を用いてヒドロキシエチルセルロース(HEC)を槽に導入し、20~50rpmのアンカー速度、700~3500rpmのディスペンダー速度、及び800~4500rpmのローターステーター速度を用いて混合し、均一分散を達成した。同一のアンカー速度、ディスペンダー速度、及びローターステーター速度を用いて、槽の内容物をさらに2分間混合した。この場合も、配合混合物温度を55~65に保持した。第7の工程では、添加時に高剪断分散を用いてコロイド二酸化ケイ素(SiO₂)を槽に導入し、20~50rpmのアンカー速度、700~3500rpmのディスペンダー速度、及び800~4500rpmのローターステーター速度を用いて混合した。同一のアンカー速度、ディスペンダー速度、及びローターステーター速度を用いて、槽の内容物を少なくともさらに2分間混合した。この場合も、配合混合物温度を55~65に保持した。第8の工程では、IPMを槽に導入し、20~50rpmのアンカー速度、700~2000rpmのディスペンダー速度、及び1500~3000rpmのローターステーター速度を用いて混合した。アンカーを用いて槽の内容物を連続混合し、50~60に保持した。最終の配合された配合物塊を真空により脱気し、4~5psigの窒素を用いて少なくとも5分間フラッシュした。制御放出性配合物塊を硬質ゼラチンカプセルに充填して本発明に係る耐乱用性経口製剤を作製し、次に、臨床供給用に小児安全クロージャーを備えた単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングした。

【0380】

SLIMを備えたRoss PVM-40ミキサーを用いてプロセススキーム5に対する配合を行った。したがって、以下に記載の配合手順全体にわたり特定のrpm数が参照された場合、すべてこのモデルに対応する。第1の工程では、スクロースアセトイソブチレート(SAIB)を50~65に予備加熱して配合槽に添加した。第2の工程では、トリアセチンを配合槽に添加した。第3の工程では、イソプロピルミリスレート(IPM)の一部(IPMの残りの部分は次の工程で添加される)を個別ステンレス鋼容器に分配することにより、ブチル化ヒドロキシトルエン/イソプロピルミリスレート溶液を調製した。ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)を容器に添加し、BHTが溶解するまで溶液を少なくとも10分間混合した。次に、BHT/IPM溶液を配合槽に添加した。第4の工程では、IPMを配合槽に添加し、10~50rpmのアンカー速度及び1~2550rpmのディスペンダー速度を用いて均一になるまで混合した。混合物温度を35~50に保持した。第5の工程では、コロイド二酸化ケイ素(SiO₂)を配合槽に導入し、10~50rpm(例えば20rpm)のアンカー速度、1~2550rpm(例えば1000rpm)のディスペンダー速度、及び1~3600rpm(例えば2500rpm)のローターステーター速度を用いて、均一分散を達成した。この場合も、混合物温度を35~50に保持した。同一のアンカー速度、ディスペンダー速度、及びローターステーター速度を用いて、槽の内容物をさらに2~4分間混合した。第6の工程では、セルロースアセトブチレート(CAB)を配合槽に導入し、10~50rpm(例えば20rpm)のアンカー速度、1~2550rpm(例えば1500rpm)のディスペンダー速度、及び1~3600rpm(例えば3000rpm)のローターステーター速度を用いて混合した。配合混合物温度を40~60に保持した。同一のアンカー速度

10

20

30

40

50

、ディスパーザー速度、及びローターステーター速度を用いて、槽の内容物をさらに2～4分間混合した。第7の工程では、オキシコドン（塩基）を配合槽に導入し、10～50rpm（例えば20rpm）のアンカー速度、1～2550rpm（例えば1500rpm）のディスパーザー速度、及び1～3600rpm（例えば3000rpm）の速度を用いて、均一分散を達成した。この場合も、制御放出性配合物の混合物温度を40～60に保持した。同一のアンカー速度、ディスパーザー速度、及びローターステーター速度を用いて、槽の内容物をさらに2～4分間混合した。第8の工程では、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）を配合槽に導入し、10～50rpm（例えば20rpm）のアンカー速度、1～2550rpm（例えば1500rpm）のディスパーザー速度、及び1～3600rpm（例えば3000rpm）のローターステーター速度を用いて混合した。この場合も、制御放出性配合物の混合物温度を40～60に保持した。同一のアンカー速度、ディスパーザー速度、及びローターステーター速度を用いて、槽の内容物をさらに2～4分間混合した。10～50rpm（例えば20rpm）のアンカー速度及び1～2250rpm（例えば1250rpm）の分散速度を用いて14mmHgで最終の配合された制御放出性配合物塊を真空により少なくとも2時間脱気した。配合された制御放出性配合物塊を硬質ゼラチンカプセルに充填して本発明に係る耐乱用性経口製剤を作製した。より特定的には、Zanasai Liqui-Fillカプセル化機を用いて、配合された制御放出性配合物塊をカプセル化し、LEMS30カプセルシーラーを用いてシールした。最初に、配合塊をRoss PVM-40ミキサーからZanasaiホッパーに移した。加熱ホースコントローラーを用いてトランスファーラインを55～65の温度に加熱した。次に、適正充填重量が得られるまでストロークスケールを調節することによりZansai Liqui-Fillカプセル化機を準備し、充填用配合塊の温度を60～65に保持した。製剤カプセルのサイズに依存して、カプセル化機で使用するためのさまざまなノズル直径（例えば1.2～2.0mm）を用いてさまざまな充填ノズルを設計した。5mg、10mg、20mgカプセル製剤では、直径1.2mmのノズルを使用する。30mg又は40mgカプセル製剤では、直径1.5mmのノズルを使用する。次に、充填されたカプセル製剤をZansai Liqui-Fillカプセル化機から捕集容器中に取り出し、Capsugel製のLEMS30カプセルシーラー（液体カプセル化マイクロスプレシール処理）を用いてシールし、そして小児安全クロージャーを備えた単回用量プリスター又は多回用量プラスチックボトルにパッケージングした。

【0381】

いくつかの場合には、プロセススキーム4又はプロセススキーム5で使用されるオキシコドン塩基をマイクロナイズした。Hosokawa Alpineスパイラルジェットミルを用いてオキシコドンのマイクロナイゼーションを行った。操作時、オピオイド粒子の相互の衝突を行うのに必要とされるチャンバー内の所望の流動力学的挙動を提供するのに適合した噴射空気圧及び粉碎空気圧の存在下で、非マイクロナイズドオピオイドを含む供給材料をフラット円筒状粉碎チャンバー（このチャンバーは、周壁上に接線方向に配置されたノズルを有する）に注入する。粒子同士の衝突及びチャンバー壁との相互作用を生じるように、適切な速度並びに噴射空気圧（例えば6.8Barのインジェクター空気圧）及び粉碎空気圧（例えば6.2Bar）の圧力を適用する。スパイラルジェットミル中へのオキシコドンの一定した流動を得るために、インジェクターガス圧力は、粉碎圧力よりも常に約0.3～0.7Bar高かった。こうしてマイクロナイズド粒子を生成することにより、低減された粒子サイズ（粒子サイズは約10µm未満である）を有するオピオイド調製物を提供する。より大きい粒子は、遠心（質量）力によりミル中に保持され、一方、微細なマイクロナイズド粒子は、エアストリームによりミル離れて捕集される（抗力）。ジェットガスミル内でマイクロナイズドオピオイド調製物を調製するための方法で使用する1組のプロセスパラメーターとしては、4kgのバッチサイズ、+3mmのインジェクタークリアランスデフォルト、40～50g/分の供給速度、6.8barの粉碎ガス圧力、及び6.2barのインジェクターガス圧力が挙げられる。マイクロナイゼーションの直後、マイクロナイズド粒子の完全性を保持するために、マイクロナイズドオキ

シコドン乾燥剤入りのプラスチックバッグにパッケージングしてからプラスチックドラム中に貯蔵する。これは、安定化マイクロナイズドオピオイド粒子調製物を保持するのに必要である。マイクロナイズドオピオイド、特定的にはオキシコドンHClやヒドロモルフォンHClのような塩形は、吸湿性である。アグロメレーション及び/又は融合粒子を防止するために、乾燥を行って即座にパッケージングすることが必要とされる。例えば、マイクロナイズドオキシコドンは、ラベル付き帯電防止バッグに入れられ、バッグの開放端をケーブル又はツイストタイで留めて固定される。帯電防止バッグは、八ユニット・シリカゲル・プリンター・Natrasorb（登録商標）S Tyvek（登録商標）四方シールバッグ乾燥剤の層で帯電防止バッグをポリバッグから分離させた状態で、ポリバッグ中に配置される。帯電防止バッグ上のラベルは、ポリバッグを通して見えることを確認すべく検査され、ポリバッグは、その開放端でシールされる。ポリバッグは、八ユニット・シリカゲル・プリンター・Natrasorb（登録商標）S Tyvek（登録商標）四方シールバッグ乾燥剤の層でポリバッグをドラムから分離させた状態で、HDPE（高密度ポリエチレン）ドラム中に配置される。蓋は、ドラムの開放端上に配置され、ユニークに番号付けされたセキュリティーロッキングタグを用いてサイドレバーロック（SSL）により固定される。そのような乾燥剤パッケージングされて貯蔵されたマイクロナイズドオピオイド調製物は、本明細書に記載の配合プロセスをはじめとする製造プロセスで使用可能である。

10

【0382】

実施例3：配合物の分析

20

(in vitro溶解試験手順)

本発明に係る製剤の制御放出性能を評価するために、次のように2つのin vitro溶解試験方法を開発した。第1の溶解方法（方法1）は、遅延放出性製剤用のUSP<711>方法Aに基づくものであり、二段階の媒体（溶解媒体として初期体積750mLの0.1N HCl酸、続いて、2時間後に250mLのリン酸ナトリウム緩衝液の添加によりpH6.8に調整）と共にUSP溶解装置タイプ2（バスケットなし）を使用する。製剤がGI管を通過する間に活性剤を放出するpH範囲をシミュレートするように二段階の媒体を選択した。放出速度試験時に溶解槽の底に製剤が確実に残留するように、ステンレス鋼コイル状ワイヤータイプ316をシンカーとして使用する。

30

【0383】

第2の溶解方法（方法2）は、5、10、20、30及び40mgの活性剤を有する本発明に係る制御放出製剤の制御放出性能を評価するために最適化されたものであった。これに関連して、本発明に係る投与製剤の特有の制御放出特性は、標準的な溶解方法及び溶解装置がin vivo薬動的試験で観測されるような活性剤放出の速度又は程度と密接な関係をもつ可能性がないようにしてある。これは、低い透水性を有する制御放出塊を生じる組成物をもたらす本発明に係る投与製剤中の非常に疎水性の高い賦形剤（例えば、SAB及びIPM）の使用に主に起因する。したがって、この第2の方法は、前の方法（方法1）の強化を行ってin vivo放出のより良好な反映を提供する。新しい方法は、溶解槽上の改造型円錐状低損失蒸発カバーに結合されたステンレス鋼製固定バスケットアセンブリー（タイプ316、20メッシュスクリーンシーリングの改造を加えた20メッシュバスケット）を備えたUSP溶解装置タイプ2のパドル構成を使用する。溶解槽内の媒体流動を増大させるべく増大されたパドル速度を用いてUSP溶解装置の高剪断流動ゾーンに製剤を配置するために、伝統的な装置に対してこうした変更を行った。この新しい固定高流動ゾーンは、回転パドルのすぐ上に位置する。試験時、固定バスケットに溶解媒体を灌流させると、製剤の全表面領域からの活性剤の放出が促進され、これにより、溶解槽の底に製剤が配置されることから生じる可能性があるいかなる表面境界層限界も克服される。固定バスケットアセンブリーを備えた改造型の溶解槽及びパドルの絵図を図3として提供する。固定バスケットアセンブリーに加えて、バスケット内に製剤が浮遊するのを防止するために、メッシュバスケット内のスクリーンシーリングを開発した。

40

【0384】

50

固定バスケットアセンブリーに加えて、バスケット内で製剤が浮遊するのを防止するために、メッシュバスケット内のスクリーンシーリングを開発した。好適な固定バスケットアセンブリーは入手可能であり、キットとしてVarianから購入可能である。キットは、バスケットシャフトに装着されるメッシュバスケット(10、20、又は40メッシュ)を含有する。溶解槽の蒸発カバー中の孔は、バスケットシャフトをそれに固定できるようにする。しかしながら、キットで提供される蒸発カバーは、長期制御放出試験で使用するには理想的でない。なぜなら、カバーはフラットであり、しかも大きい切抜きを含有するため、溶解装置から容易に除去されうるからである。24時間の溶解試験時間全体を通して、キットで提供されるカバーの使用により、蒸発に起因して有意な媒体損失を生じるであろう。蒸発媒体損失は、最終的には、予想よりも大きい放出速度プロファイルをもたらすであろう。本発明に係る製剤を用いた従来の溶解試験は、実際に、100%放出を超える制御放出速度プロファイルを与えた。したがって、キット蒸発カバーの代替物を開発した。

10

【0385】

20メッシュバスケット/20メッシュスクリーンシーリング及び40メッシュバスケット/シーリングなしを用いた溶解プロファイルは、同一であることが確認された。バスケットからの製剤の漏出を最小限に抑えつつバスケットを介する溶解媒体の流体力学流動を最大化するために、20メッシュバスケットを選択した。バスケット内に製剤を閉じ込めかつアッセイ変動を改良するために、スクリーンシーリングを使用する。

【0386】

それに加えて、方法2は、単一相溶解媒体(0.5%(w/v)ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を有する0.1N HCl)を使用する。溶解媒体への界面活性剤(SDS)の添加は、媒体が試験時に疎水性制御放出塊を湿潤する能力を高める。

20

【0387】

最終的に、この実施例3の溶解試験方法から得られる製剤サンプルの活性剤濃度を決定するために、逆相HPLC法を使用した。第1の溶解方法(方法1)の移動相は、二工程で調製され、一方、第2の溶解方法(方法2)の移動相は、一工程で調製される。方法1及び2に対する方法パラメータの概要を表5として以下に提供する。

【表 1 1】

表 5.

試験方法	方法 1	方法 2
媒体	750 mL 0.1N HCl (2 時間) 250 mL 0.2N リン酸 Na	0.1N HCl/0.5% SDS (1000 mL)
パドル速度	50 RPM	100 RPM
浴温	37°C	37°C
サンプル閉込め	コイル状シンカー (タイプ 316 stainless steel)	固定バスケットアセンブリー (シーリング付き 20 メッシュ)
サンプル時間点	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 10, 12, 18 および 24 時間	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 10, 12, 18 および 24 時間
移動相	65% SDS 緩衝液/35% CAN SDS 緩衝液(0.5% SDS/1%酢 酸/20% CAN)	0.35% SDS/0.7%酢酸/44% ACN/56%水
HPLC カラム	Waters XTerra C18, 5µm, 4.6 x 150 mm	Waters XTerra C18, 5µm, 4.6 x 150 mm
流量	1.0 mL/min	1.0 mL/min
所要時間	8 min	8 min
UV 検出	240 nm	240 nm
注入体積	20 µL	20 µL
カラム温度	40°C	40°C

10

20

【 0 3 8 8 】

実施例 3 a : 一連の含量 (1 0 m g 、 2 0 m g 、 及び 4 0 m g 含量) にわたり耐乱用性オキシコドン経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。

30

【 0 3 8 9 】

この実施例 3 a で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド (「 O X Y 」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「 I P M 」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標) 、 Cabot Corp) (「 S i O ₂ 」) ; プチル化ヒドロキシトルエン、NF (「 B H T 」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「 H E C 」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals) 、 (「 S A I B 」) ; トリアセチン USP (「 T A 」) ; 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 3 8 1 - 2 0 B P 、 エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「 C A B 」) 。 商業スケールの製造方法 (以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 0 0 、 # 1 、 又は # 2 のジェルキャップシェルに充填して 1 0 、 2 0 、 及び 4 0 m g 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 3 a の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 6 及び 7 に開示する。

40

【表 1 2】

表 6.

OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02

【表 1 3】

表 7.

カプセル サイズ	OXY (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (mg)	全量 (mg)
サイズ #2	10.0	79.9	53.3	9.2	27.7	11.1	3.7	0.04	195.0
サイズ #1	20.0	159.8	106.5	18.5	55.5	22.2	7.4	0.08	390.0
サイズ #00	40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	780.0

10

20

【 0 3 9 0 】

以上に記載の方法 2 の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて溶解試験を行った。ただし、サンプル時間点が、0.5 時間、1、2、3、6、12、18、及び 24 時間にあったことだけが異なる。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。2 組の 8 つの 40 mg 製剤 (n = 16)、1 組の 8 つの 20 mg 製剤 (n = 8)、及び 1 組の 8 つの 10 mg 製剤 (n = 8)。2 つの異なる溶解装置系を用いて 2 組の 40 mg 製剤を試験した。4 組の試験カプセルからの平均データを以下の表 8 にまとめる。試験カプセルからの放出プロファイルを図 4 に示す。これらのデータからわかるように、2 組の 40 mg 製剤は、同等の放出プロファイルを有していた。それに加えて、10 mg 及び 20 mg 製剤は、40 mg 製剤と比較した場合、より迅速な放出速度を呈した。製剤表面又はその近傍の活性剤の画分は表面積対体積比の増大と共に増大するので、これらの結果は、比較的小さいカプセル (より大きい表面積対体積比を有する製剤) が一般的にはより迅速な放出を提供するという概念と一致する。

30

【表 1 4】

表 8.

平均累積放出薬剤								
0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
40 mg 試験カプセル (装置 1)								
8%	14%	23%	30%	46%	70%	85%	94%	平均値
1	1	2	3	4	5	4	3	標準偏差
40 mg 試験カプセル (装置 2)								
9%	14%	23%	30%	47%	69%	83%	93%	平均値
1	2	3	3	5	6	6	5	標準偏差
20 試験カプセル								
14%	24%	39%	50%	76%	101%	108%	110%	平均値
2	2	3	4	5	4	2	2	標準偏差
10 試験カプセル								
16%	25%	38%	47%	67%	89%	101%	107%	平均値
2	4	8	10	14	12	7	3	標準偏差

10

20

【0391】

実施例 3 b : (a) 多媒体溶解試験により一連の含量 (5 mg 、 20 mg 、 及び 40 mg 含量) にわたり耐乱用性オキシコドン経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、(b) 2 つの異なる製造場所で製造された製剤製品ロット間の溶解プロファイル類似性を実証するために、及び (c) さまざまな純度グレードの活性剤 (オキシコドン) を用いて製造された 2 つの異なる製剤製品ロット (5 mg 及び 40 mg 含量) 間の溶解プロファイル類似性を実証するために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。

【0392】

この実施例 1 b で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド (「 OXY 」) 、グレード 2 (0 . 25 % (w / w) 以下の 14 - ヒドロキシコデイン (14 - HC) を含有すると規定されている) 又はグレード 1 (0 . 001 % (w / w) 以下の 14 - HC を含有すると規定されている) 、両グレードとも Noramco , Inc (Athens Georgia) から入手 ; イソプロピルミリスレート、NF (「 IPM 」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標) 、 Cabot Corp) (「 SiO₂ 」) ; プチル化ヒドロキシルトルエン、NF (「 BHT 」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「 HEC 」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals) 、 (「 SAIB 」) ; トリアセチン USP (「 TA 」) ; 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381 - 20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「 CAB 」) 。商業スケールの製造方法 (以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 00、# 1、又は # 4 の硬質ゼラチンキャップシェルに充填して 5、20、及び 40 mg 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。

30

40

【0393】

この実施例 3 b の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 9 及び 10 に開示する。

【表 1 5】

表 9.

OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02

【表 1 6】

表 10.

カプセル サイズ	OXY (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (mg)	全量 (mg)
サイズ #4	5.0	40.0	26.6	4.6	13.9	5.5	1.9	0.02	97.5
サイズ #1	20.0	159.8	106.5	18.5	55.5	22.2	7.4	0.08	390.0
サイズ #00	40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	780.0

10

【 0 3 9 4】

20

以上に記載の方法 2 の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて、溶解試験を行った。ただし、次の点が異なる。すなわち、サンプル時間点は、0.5 時間、2、3、6、12、18、及び 24 時間であった。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。(試験 1、製造場所 1) 12 個の 40 mg 製剤 (n = 12)、12 個の 20 mg 製剤 (n = 8)、及び 12 個の 5 mg 製剤 (n = 12)、(試験 2、製造場所 2) 12 個の 40 mg 製剤 (n = 12)、12 個の 20 mg 製剤 (n = 8)、及び 12 個の 5 mg 製剤 (n = 12)、並びに (試験 3、高純度 OXY) 12 個の 40 mg 製剤 (n = 12)、及び 12 個の 5 mg 製剤 (n = 12)。試験 1 ~ 3 から得られた平均データを以下の表 11 ~ 13 にまとめる。試験 1 ~ 3 から得られた放出プロファイルを、共通の含量及び溶解媒体によりひとまとめにして、図 5、6、及び 7 に示す。

30

【表 17】

表 11.

平均累積放出薬剤								
0.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	12 hr	18 hr	24 hr	48 hr	
Test 1: 40 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
8%	21%	27%	42%	61%	73%	82%	98%	平均
1	3	4	6	8	8	8	4	標準偏差
Test 1: 40 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
9%	22%	28%	42%	59%	71%	79%	96%	平均
1	3	3	4	5	5	5	4	標準偏差
Test 1: 40 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
8%	18%	23%	33%	49%	58%	66%	86%	平均
2	3	4	5	7	7	7	6	標準偏差
Test 2: 40 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
8%	19%	24%	36%	55%	68%	79%	100%	平均
3	5	6	7	8	8	8	5	標準偏差
Test 2: 40 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
9%	21%	26%	38%	54%	64%	72%	90%	平均
2	4	4	4	5	5	6	4	標準偏差
Test 2: 40 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
8%	17%	21%	31%	45%	55%	63%	87%	平均
2	3	3	4	5	6	6	6	標準偏差
Test 3: 40 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
8%	25%	32%	50%	71%	83%	91%	103%	平均
2	3	4	6	6	6	5	2	標準偏差
Test 3: 40 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
7%	20%	26%	40%	59%	71%	80%	97%	平均
1	2	3	4	6	6	5	3	標準偏差
Test 3: 40 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
8%	18%	23%	34%	50%	62%	72%	93%	平均
2	4	5	6	7	8	8	6	標準偏差

10

20

30

【表 18】

表 12.

平均累積放出薬剤								
0.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	12 hr	18 hr	24 hr	48 hr	
Test 1: 20 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
9%	23%	30%	46%	68%	81%	89%	99%	平均
1	2	3	4	6	6	4	1	標準偏差
Test 1: 20 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
11%	27%	34%	49%	66%	76%	84%	98%	平均
1	3	4	5	5	5	5	2	標準偏差
Test 1: 20 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
9%	21%	26%	38%	54%	67%	76%	96%	平均
1	2	3	4	5	6	7	3	標準偏差
Test 2: 20 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
10%	26%	33%	50%	70%	83%	92%	103%	平均
3	5	6	8	9	8	6	1	標準偏差
Test 2: 20 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
11%	27%	34%	49%	66%	77%	84%	100%	平均
2	4	5	6	6	5	5	3	標準偏差
Test 2: 20 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
10%	23%	29%	42%	61%	73%	81%	99%	平均
2	3	4	5	6	6	5	3	標準偏差

10

20

【表 19】

表 13.

平均累積放出薬剤								
0.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	12 hr	18 hr	24 hr	48 hr	
Test 1: 5 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
17%	34%	41%	57%	81%	93%	97%	99%	平均
2	4	4	6	7	3	2	2	標準偏差
Test 1: 5 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
19%	38%	46%	60%	76%	86%	91%	97%	平均
2	6	7	8	8	5	3	2	標準偏差
Test 1: 5 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
21%	38%	45%	58%	77%	89%	95%	103%	平均
2	5	6	8	11	10	7	3	標準偏差
Test 2: 5 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
16%	35%	44%	61%	85%	96%	99%	102%	平均
3	6	7	9	8	4	4	4	標準偏差
Test 2: 5 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
18%	35%	42%	59%	75%	86%	92%	98%	平均
3	5	6	6	7	5	4	4	標準偏差
Test 2: 5 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
18%	35%	42%	56%	73%	85%	93%	101%	平均
3	5	6	8	9	8	6	4	標準偏差
Test 3: 5 mg 試験カプセル (0.1N HCl)								
19%	42%	52%	74%	95%	102%	104%	106%	平均
5	7	8	7	6	3	3	3	標準偏差
Test 3: 5 mg 試験カプセル (酢酸緩衝液)								
19%	39%	47%	63%	81%	91%	96%	101%	平均
3	4	5	7	7	4	2	2	標準偏差
Test 3: 5 mg 試験カプセル (リン酸緩衝液)								
18%	36%	43%	58%	77%	89%	97%	104%	平均
3	6	7	9	9	7	4	3	標準偏差

【0395】

これらの結果からわかるように、3つの異なる活性剤含量（5 mg、20 mg、及び40 mg）で作製されかつ2つの異なるスケール及び2つの異なる場所で製造された試験カプセルは、3種の異なる水性緩衝液系（pH 1、4.5、及び6.8）で等価な溶解性能を示す。それに加えて、2つの異なる活性剤含量（5 mg及び40 mg）並びに2つの異なる活性剤グレードを用いて作製された試験カプセルは、同一の緩衝液系で等価な溶解性能を示す。さらに、試験カプセル含量及び溶解媒体に対する累積放出速度は、一般的には、0.1N HClで最も速く、酢酸緩衝液でわずかに遅く、そしてリン酸緩衝液で最も遅い。この放出性能は、pH 6.8での活性剤（オキシコドン塩基）の比較的低い溶解度起因した（オキシコドン塩基のpKaは8.65である）。

【0396】

10

20

30

40

50

実施例 3 c :

一連の配合物にわたり耐乱用性オキシコドン経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。この実施例 3 c で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド (「OXY」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; ブチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」) ; トリアセチン USP (「TA」) ; ナトリウムラウリル sulfate (「SLS」) ; Labrafil M2125 CS (「LAB」) ; G elucire 44/14 (Gattefosse) (「GEL」) ; 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」)。商業スケールの製造方法 (以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 00 の硬質ゼラチンキャップセルに充填して 80 mg 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 3 c の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 1 4 に開示する。

【表 2 0】

表 14.

	OXY	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	SLS	LAB	GEL	(全量)	
OXY1	80.0	281.4	208.4	42.0	112.0	42.0	14.0	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	36.08	26.72	5.38	14.36	5.38	1.79	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY2	80.0	297.5	198.4	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	--	780	(mg)
	10.26	38.14	25.43	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	0.13	--	--		(wt%)
OXY3	80.0	285.5	190.3	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	--	21.0	--	780	(mg)
	10.26	36.60	24.40	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	--	2.69	--		(wt%)
OXY4	80.0	280.4	207.7	36.7	119.0	42.0	14.0	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	35.95	26.63	4.71	15.26	5.38	1.79	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY5	80.0	281.0	200.8	42.0	119.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	--	780	(mg)
	10.26	36.03	25.74	5.38	15.26	5.38	1.79	0.02	0.13	--	--		(wt%)
OXY6	80.0	286.6	191.0	36.7	112.0	42.0	14.0	0.2	--	17.5	--	780	(mg)
	10.26	36.74	24.49	4.71	14.36	5.38	1.79	0.02	--	2.24	--		(wt%)
OXY7	80.0	284.4	210.7	42.0	112.0	21.0	15.8	0.2	--	--	14.0	780	(mg)
	10.26	36.46	27.01	5.38	14.36	2.69	2.02	0.02	--	--	1.79		(wt%)
OXY8	80.0	282.4	209.2	38.5	112.0	42.0	15.8	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	36.21	26.82	4.94	14.36	5.38	2.02	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY9	80.0	285.9	204.3	38.5	112.0	42.0	15.8	0.2	1.4	--	--	780	(mg)
	10.26	36.66	26.19	4.94	14.36	5.38	2.02	0.02	0.18	--	--		(wt%)

10

20

30

【 0 3 9 7 】

以上に記載の方法 2 の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて、溶解試験を行った。ただし、次の点が異なる。すなわち、サンプル時間点は、0.5 時間、1、2、3、6、10、12、18、及び 24 時間であった。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。各 6 個 (n = 6) の配合物 OXY1 ~ OXY9。9 組の試験カプセルからの平均溶解データを以下の表 15 にまとめる。

40

【表 2 1】

表 15.

平均累積放出薬剤									
0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
配合物# OXY1									
7%	12%	20%	27%	45%	62%	69%	83%	91%	平均
1	2	4	4	6	5	5	4	4	標準偏差
配合物# OXY2									
9%	16%	30%	40%	63%	81%	86%	96%	101%	平均
2	4	7	8	9	7	6	4	4	標準偏差
配合物# OXY3									
5%	9%	14%	19%	33%	49%	55%	70%	81%	平均
1	1	2	2	4	5	5	6	6	標準偏差
配合物# OXY4									
6%	10%	17%	23%	39%	55%	60%	74%	82%	平均
2	3	3	4	4	5	5	4	3	標準偏差
配合物# OXY5									
7%	13%	24%	31%	49%	66%	72%	84%	91%	平均
1	4	8	9	10	10	9	6	4	標準偏差
配合物# OXY6									
6%	10%	17%	22%	39%	57%	63%	79%	88%	平均
2	2	4	5	9	10	10	8	6	標準偏差
配合物# OXY7									
9%	--	28%	37%	55%	--	77%	91%	98%	平均
1	--	2	2	3	--	3	2	1	標準偏差
配合物# OXY8									
6%	--	17%	23%	39%	--	63%	80%	91%	平均
2	--	3	4	6	--	7	6	4	標準偏差
配合物# OXY9									
8%	--	26%	35%	53%	--	75%	89%	97%	平均
0	--	1	1	1	--	1	0	1	標準偏差

10

20

30

40

50

【0398】

実施例 3 d :

一連の含量 (8 mg 及び 16 mg 含量) にわたりかつ一連の配合物にわたり耐乱用性ヒドロモルフォン経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。

【0399】

この実施例 3 d で使用した耐乱用性ヒドロモルフォン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。ヒドロモルフォン HCl (「 HMH 」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「 IPM 」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標) 、 Cabot Corp) (「 SiO₂ 」) ; プチル化ヒドロキシトルエン、NF (「 BHT 」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「 HEC 」) ; スクロースアセテートイソブチレート (E

astman Chemicals)、(「SAIB」);トリアセチンUSP(「TA」);Labrafil M2125 CS(「LAB」);及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」)。以上の実施例1dのGMP製造方法(プロセススキーム8)を用いて配合物を作製し、次に、サイズ#1(HMH1)又は#2(HMH2-4)のジェルキャップシェルに充填して8及び16mg製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例3dの配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表16に開示する。

【表22】

表16.

処方#	HMH	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	LAB	全量	
HMH1	16.0	108.6	80.4	15.5	41.4	7.8	5.2	0.1	--	275.0	(mg)
	5.82	39.49	29.5	5.65	15.07	5.65	1.88	0.02	--		(wt%)
HMH2	16.0	104.1	77.1	15.5	41.4	15.5	5.2	0.1	--	275.0	(mg)
	5.82	37.86	28.05	5.65	15.07	5.65	1.88	0.02	--		(wt%)
HMH3	16.0	101.1	74.9	15.5	38.9	15.5	5.2	0.1	7.8	275.0	(mg)
	5.82	36.78	27.24	5.65	14.13	5.65	1.88	0.02	2.83		(wt%)
HMH4	8.0	29.8	19.9	3.6	10.8	4.3	1.4	0.1	2.2	80.0	(mg)
	10.00	37.25	24.83	4.50	13.50	5.40	1.80	0.02	2.70		(wt%)

10

20

【0400】

以上に記載の方法2の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて、溶解試験を行った。ただし、次の点が異なる。すなわち、サンプル時間点は、0.5時間、1、2、3、6、10、12、18、及び24時間であった。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。

30

【0401】

各6個(n=6)の配合物HMH1~HMH4。

【0402】

4組の試験カプセルからの平均溶解データを以下の表17にまとめる。2種の配合物の溶解放出プロファイルを図8に示す。

【表 2 3】

表 17.

平均累積放出薬剤									
0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
配合物# HMH1									
2%	5%	10%	14%	25%	37%	42%	52%	66%	平均
1	2	3	4	6	8	8	7	7	標準偏差
配合物# HMH2									
3%	6%	13%	19%	35%	52%	58%	73%	84%	平均
1	1	3	4	6	7	7	7	7	標準偏差
配合物# HMH3									
3%	6%	12%	19%	36%	54%	61%	77%	88%	平均
1	2	3	5	8	10	9	8	6	標準偏差
配合物# HMH4									
6%	12%	24%	36%	65%	87%	94%	101%	102%	平均
1	2	4	7	10	9	8	4	3	標準偏差

10

20

【0403】

実施例 3 e :

2種の異なる配合物にわたり耐乱用性ヒドロコドン経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。

【0404】

この実施例 3 e で使用した耐乱用性ヒドロコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。重酒石酸ヒドロコドン（「HCB」）；イソプロピルミリスレート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチンUSP（「TA」）；Gelucire 44/14（Gattefosse）（「GEL」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。以上の実施例 1 e のGMP製造方法（プロセススキーム9）を用いて配合物を作製し、次に、サイズ3号のジェルキャップシェルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 3 e の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 1 8 に開示する。

30

【表 2 4】

表 18.

処方#	HCB (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (02mg)	GEL (mg)	全量 (mg)	
HCB1	15.0	41.8	27.8	5.2	14.24	2.8	1.9	0.1	1.1	110.0	(mg)
	13.64	37.97	25.31	4.75	12.95	2.59	1.73	0.02	1.04		(wt%)
HCB2	75.0	208.8	139.2	26.1	71.2	14.2	9.5	0.11	5.7	550.0	(mg)
	13.63	37.96	25.31	4.75	12.95	2.58	1.73	0.02	1.04		(wt%)

40

50

【 0 4 0 5 】

以上に記載の方法 2 の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて、溶解試験を行った。ただし、次の点が異なる。すなわち、サンプル時間点は、0.5 時間、2、3、6、12、18、及び 24 時間であった。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。各 6 個 (n = 6) の配合物 HCB1 及び HCB2。2 組の試験カプセルからの平均溶解データを以下の表 19 にまとめる。

【表 25】

表 19.

平均累積放出薬剤							
0.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
配合物# HCB1							
9%	28%	39%	63%	90%	100%	103%	平均
2	5	7	10	7	3	2	標準偏差
配合物# HCB2							
5%	18%	25%	44%	67%	82%	92%	平均
1	3	4	4	4	3	3	標準偏差

10

20

【 0 4 0 6 】

実施例 3 f :

いくつかの異なる配合物にわたり耐乱用性オキシモルホン経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。

【 0 4 0 7 】

この実施例 3 f で使用した耐乱用性オキシモルホン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシモルホン HCl (「OMH」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; プチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals) (「SAIB」) ; トリアセチン USP (「TA」) ; セルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」) ; 及び Gelucire 44/14 (Gattefosse) (「GEL」)。実験室スケールの製造プロセスを用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 1 のジェルカプセルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。実験室スケールの製造プロセスの詳細な内容は、次の通りである。SAIB 及び TA を 1.5 : 1 ストック溶液として混合した。プロセス実験全体を通して温度を 60 ± 5 に保持した。SAIB / TA ストック溶液を 420 rpm で 15 分間混合した。GEL を添加し、600 rpm で 15 分間かけて配合混合物中に混合導入した。次に、IPM / BHT 溶液及び残りの IPM を添加し、得られた混合物を 600 rpm で 15 分間処理し、その後、SiO₂ を添加し、550 rpm で 20 分間混合した。次に、ホモジナイゼーションを 9,600 rpm で 5 分間行った。あらかじめ篩分けされた CAB を配合混合物に添加し、960 rpm で 5 分間混合し、次に、さらに 32 分間にわたり 1,500 rpm に増大させ、プラセボ混合物を提供した。予備加熱されたプラセボ混合物 (60 ± 5) に OMH を添加し、スパチュラを用いて混合し、続いて、9,600 rpm でホモジナイゼーションを 5 分間行って、最終配合物を作製した。この実施例 3 f の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 20 に開示する。

30

40

【表 2 6】

表 20.

	OMH	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	GEL	(全量)	
OMH1	40.00	226.38	150.92	25.50	76.50	15.30	12.75	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	41.16	27.44	4.64	13.91	2.78	2.32	0.02	0.46		(wt%)
OMH2	40.00	214.14	142.76	25.50	76.50	35.70	7.65	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	38.93	25.96	4.64	13.91	6.49	1.39	0.02	1.39		(wt%)
OMH3	40.00	226.38	150.92	30.60	76.50	15.30	7.65	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	41.16	27.44	5.56	13.91	2.78	1.39	0.02	0.46		(wt%)
OMH4	40.00	214.14	142.76	25.50	76.50	35.70	12.75	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	38.93	25.96	4.64	13.91	6.49	2.32	0.02	0.46		(wt%)
OMH5	40.00	208.02	138.68	30.60	76.50	35.70	12.75	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	37.82	25.21	5.56	13.91	6.49	2.32	0.02	1.39		(wt%)
OMH6	40.00	214.14	142.76	30.60	76.50	35.70	7.65	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	38.93	25.96	5.56	13.91	6.49	1.39	0.02	0.46		(wt%)
OMH7	40.00	220.26	146.84	30.60	76.50	15.30	12.75	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	40.05	26.70	5.56	13.91	2.78	2.32	0.02	1.39		(wt%)
OMH8	40.00	226.38	150.92	25.50	76.50	15.30	7.65	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	41.16	27.44	4.64	13.91	2.78	1.39	0.02	1.39		(wt%)
OMH9	40.00	218.73	145.82	28.05	76.50	25.50	10.20	0.10	5.10	550	(mg)
	7.27	39.77	26.51	5.10	13.91	4.64	1.85	0.02	0.93		(wt%)
OMH10	40.00	206.49	152.96	25.50	81.60	35.70	7.65	0.10	--	550	(mg)
	7.27	37.54	27.81	4.64	14.84	6.49	1.39	0.02	--		(wt%)

10

20

30

40

【 0 4 0 8】

以上に記載の方法 1 の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて、溶解試験を行った。ただし、次の点が異なる。すなわち、サンプル時間点は、0.5 時間、1、2、3、6、10、12、18、及び 24 時間であった。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。各 4 個 (n = 4) の配合物 OMH1 ~ OMH10。10 組の試験カプセルからの平均溶解データを以下の表 2 1 にまとめ、図 1 0 A 及び 1 0 B に図示する。

【表 27】

表 21.

平均累積放出薬剤									
0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
配合物# OMH1									
0%	2%	4%	5%	8%	12%	14%	18%	23%	平均
0	2	1	1	1	0	1	1	1	標準偏差
配合物# OMH2									
11%	19%	30%	37%	52%	64%	69%	82%	91%	平均
0	1	1	1	1	1	1	1	1	標準偏差
配合物# OMH3									
0%	1%	4%	6%	11%	18%	21%	30%	36%	平均
0	2	1	1	2	2	3	3	3	標準偏差
配合物# OMH4									
3%	5%	7%	9%	15%	23%	26%	35%	42%	平均
1	1	1	2	3	3	3	3	3	標準偏差
配合物# OMH5									
11%	17%	27%	33%	48%	61%	66%	78%	87%	平均
1	1	1	1	0	1	1	1	2	標準偏差
配合物# OMH6									
2%	4%	7%	10%	19%	29%	33%	44%	53%	平均
0	1	1	2	2	3	4	4	4	標準偏差
配合物# OMH7									
7%	11%	19%	25%	38%	51%	55%	66%	74%	平均
1	1	1	1	2	2	3	3	3	標準偏差
配合物# OMH8									
7%	12%	19%	25%	39%	52%	57%	69%	76%	平均
1	1	1	1	1	2	1	3	2	標準偏差
配合物# OMH9									
5%	9%	15%	20%	33%	46%	51%	63%	72%	平均
1	2	3	4	6	6	7	5	5	標準偏差
配合物# OMH10									
2%	3%	4%	6%	12%	23%	29%	45%	57%	平均
1	1	2	2	5	7	8	7	6	標準偏差

10

20

30

40

【0409】

実施例 3 g :

いくつかの異なる配合物にわたり耐乱用性アンフェタミン経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。この実施例 3 g で使用した耐乱用性アンフェタミン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。硫酸 d - アンフェタミン (Cambrex) (「AMP」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp

50

) (「SiO₂」) ; ブチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」) ; トリアセチン USP (「TA」) ; セルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」) ; カプリロカプロイルポリオキシグリセリド (Gattefosse) (「CPG」) ; Gelucire 50/13 (Gattefosse) (「GEL」) ; 及びポリエチレングリコール 8000 (Dow Chemical) (「PEG 8000」)。GMP 製造プロセス (以上の実施例 1 a に記載のプロセススキーム 6) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 1 のジェルカプセルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 3 g の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 2 2 及び 2 3 に開示する。

10

【表 2 8】

表 22.

成分	配合物 重量パーセント(wt%)単位		
	AMP1	AMP2	AMP3
AMP	7.50	5.45	5.45
SAIB	36.52	36.24	35.16
TA	27.05	26.85	26.04
CAB	4.86	4.96	4.96
IPM	15.73	16.07	16.07
HEC	5.55	5.67	5.67
SiO ₂	1.85	1.89	1.89
BHT	0.02	0.02	0.02
LAB	0.93	0	0
PEG 8000	0	2.84	0
GEL	0	0	4.73

20

30

【表 2 9】

表 23.

成分	配合物 質量(mg)単位		
	AMP1	AMP2	AMP3
AMP	15.00	14.99	14.99
SAIB	73.04	99.66	96.69
TA	54.10	73.84	71.61
CAB	9.72	13.64	13.64
IPM	31.46	44.19	44.19
HEC	11.10	15.93	15.59
SiO ₂	3.70	5.20	5.20
BHT	0.04	0.06	0.06
LAB	1.86	0	0
PEG 8000	0	7.81	0
GEL	0	0	13.01
全量	200.02	275.32	274.98

10

20

【 0 4 1 0 】

以上に記載の方法 1 の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて、溶解試験を行った。ただし、次の点が異なる。すなわち、サンプル時間点は、1、2、3、6、8、10、12、18、及び 24 時間であった。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。各 8 個 (n = 8) の配合物 AMP 1 ~ AMP 3。3 組の試験カプセルからの平均溶解データを以下の表 2 4 にまとめ、図 1 1 に図示する。

【表 3 0】

表 24.

平均累積放出薬剤									
1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
配合物# AMP1									
41%	59%	69%	89%	97%	101%	103%	103%	104%	平均
2	3	3	2	3	2	2	2	2	標準偏差
配合物# AMP2									
11%	17%	22%	34%	42%	48%	53%	66%	75%	平均
1	2	3	3	4	4	4	3	3	標準偏差
配合物# AMP3									
34%	49%	59%	79%	88%	95%	100%	105%	106%	平均
3	3	3	3	3	2	2	1	1	標準偏差

30

40

【 0 4 1 1 】

実施例 3 h :

いくつかの異なる配合物にわたり耐乱用性メチルフェニデート経口製剤の *in vitro* 放出を特徴付けるために、次の *in vitro* 溶解試験を行った。

【 0 4 1 2 】

この実施例 3 h で使用した耐乱用性メチルフェニデート経口製剤は、次の原料を用いて

50

調製された。メチルフェニデート（「MPH」）；イソプロピルミリステート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチンUSP（「TA」）；セルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）；Gelucire 50/13（Gattefosse）（「GEL」）；及びMiglyol 812（「MIG」）。以上の実施例1aに記載の製造プロセス（プロセススキーム6）を用いて配合物を作製し、次に、サイズ#3のゼラチンカプセルシェルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例3hの配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表25及び26に開示する。

【表31】

表25.

成分	配合物 重量パーセント(wt%)単位					
	MPH1 40 mg	MPH2 48mg	MPH3 48 mg	MPH4 48 mg	MPH5 48 mg	MPH6 48 mg
MPH	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
SAIB	33.35	34.31	34.55	34.31	29.25	34.55
TA	22.23	22.87	23.03	22.87	20.89	23.03
CAB	4.80	5.20	6.40	5.21	5.58	6.42
IPM	13.60	12.80	12.80	12.80	-	12.80
MIG	-	-	-	-	16.0	-
HEC	0.00	2.40	0.00	2.40	4.80	-
SiO ₂	2.00	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
BHT	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
GEL	4.00	0.80	1.60	0.80	1.84	1.60

10

20

30

【表 3 2】

表 26.

成分	配合物 質量(mg) 単位					
	MPH1 40 mg	MPH2 48mg	MPH3 48 mg	MPH4 48 mg	MPH5 48 mg	MPH6 48 mg
MPH	40.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00
SAIB	66.70	82.34	82.92	82.30	70.20	82.90
TA	44.46	54.89	55.27	54.90	50.10	55.30
CAB	9.60	12.48	15.36	12.50	13.40	15.40
IPM	27.20	30.72	30.72	30.70	-	30.70
MIG	-	-	-	-	38.40	-
HEC	0.00	5.76	0.00	5.80	11.50	-
SiO ₂	4.00	3.84	3.84	3.80	3.80	3.80
BHT	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
GEL	8.00	1.92	3.84	1.90	4.40	3.80
全量	200.00	240.00	240.00	240.00	240.00	240.00

10

20

【 0 4 1 3 】

以上に記載の方法 1 の溶解試験の装置、試薬、及び方法を用いて、溶解試験を行った。ただし、次の点が異なる。すなわち、サンプル時間点は、0.5 時間、1、1.5、2、3、6、9、12、及び 24 時間であった。次の試験カプセルに関して溶解結果を得た。各 4 個 (n = 4) の配合物 MPH 1 及び MPH 4 ~ MPH 6 並びに各 8 個 (n = 8) の配合物 MPH 2 及び MPH 3。6 組の試験カプセルからの平均溶解データを以下の表 2 7 にまとめ、図 1 2 A 及び 1 2 B に図示する。

【表 3 3】

Table 27.

平均累積放出薬剤									
0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	9 hr	12 hr	24 hr	
配合物# MPH1									
15.2%	26.4%	35.1%	42.5%	53.0%	77.6%	90.6%	96.3%	98.9%	平均
0.8	0.8	0.9	1.1	1.3	1.7	1.2	0.8	1.0	SD
配合物# MPH2									
11.1%	19.27%	26.4%	32.5%	42.0%	62.1%	74.5%	83.1%	94.5%	平均
1.3	2.0	2.8	3.5	4.8	6.2	5.9	5.7	7.0	SD
配合物# MPH3									
7.9%	12.0%	15.1%	17.6%	21.6%	31.3%	39.1%	45.7%	64.7%	平均
1.3	2.0	2.5	3.0	3.6	5.2	6.5	7.9	11.4	SD
配合物# MPH4									
15.3%	27.5%	34.8%	42.3%	54.0%	78.0%	92.5%	99.5%	104.3%	平均
1.7	3.1	2.2	1.9	2.2	1.4	1.9	1.3	1.3	SD
配合物# MPH5									
15.8%	28.0%	36.9%	44.3%	55.8%	79.3%	93.2%	100.7%	104.4%	平均
1.0	1.3	1.3	1.2	1.2	1.4	1.8	2.3	2.8	SD
配合物# MPH6									
14.9%	27.6%	37.5%	45.7%	58.5%	84.9%	97.6%	101.7%	104.3%	平均
1.0	1.4	1.9	2.3	3.2	4.0	2.0	1.0	0.4	SD

10

20

【0414】

実施例 4 : 配合物の分析

30

(*in vitro* 抽出及び揮発試験手順)

本発明に係る製剤の耐乱用性能を評価するために、次の *in vitro* 抽出試験を開発した。特定的には、制御放出性医薬製剤の意図的な乱用は、多くの場合、通常の家服用溶媒を用いる市販の制御放出性担体系から活性剤のほとんど又はすべてを分離可能な単純な抽出技術により行われるであろう。したがって、本発明に従って作製される製剤の耐乱用性能を評価するために、一群の *in vitro* 抽出試験を開発した。

【0415】

実施例 4 a :

本発明に従って作製される製剤の耐乱用性能を評価するために、製剤から次の一般に入手可能な家庭用溶媒中への活性剤の抽出を調べるための一群の試験を次のように開発した。酢(酢酸)、pH 2.5 ; コーラソフトドリンク、pH 2.5 ; 重曹溶液(重炭酸ナトリウム)、pH 8.2 ; 100プルーフのエタノール(50% v/v) ; 及び植物油。この一群の通常の家服用溶媒に対して、周囲温度又は「室」温(25)でも、予備加熱された抽出溶媒(60 に加熱)を用いても、本発明に係る製剤を試験することが可能である。それに加えて、以上で述べた溶媒中への抽出前に、製剤のマイクロ波前処理及び凍結破碎前処理のような例外的なストレス付与を行うことも可能である。

40

【0416】

この実施例 4 a の溶媒抽出パネル試験で使用される材料及び装置は、次の通りである。標準的実験用備品としては、振盪機(Jeio Tech Shaking Incubator , Model SI - 600)、湯浴、ホットプレート、遠心分離機、マイク

50

口波オーブン、ガラス製の乳鉢及び乳棒、250 mL キャップ付きガラスボトル、並びに濾過ユニット（0.2 μm ナイロン膜）が挙げられる。抽出パネル試験で使用する溶媒試薬を次のように準備する。蒸留水；100 プルーフのエタノール溶媒を提供するように等量部の蒸留水中に混合された200 プルーフのエタノール（Spectrum）；酸性度5%の蒸留ホワイトビネガー（Heinz）；コーラソフトドリンク（Coke Cola Classic）；植物油（カノーラ）；527 gの重曹を2 Lの蒸留水に添加し、激しく約1時間混合し、静置し、次に、0.2 μm ナイロン膜を用いて上澄みを濾過することにより調製された重曹（Arm & Hammer）飽和溶液。抽出試験前、pHメーターを用いて、酢、コーラソフトドリンク、及び飽和重曹溶液のpHを測定し、記録した。

【0417】

植物油溶媒を除くすべての溶媒に用いた試験手順は、次の通りである。240 mLの各抽出溶媒は個別抽出ボトルに入れる。次に、製剤を添加する（製剤が固体錠剤である場合、製剤を破碎し、次に、溶媒中に落下させ、製剤が液体カプセルである場合、カプセルをカットしてシェルを開放し、液体内容物をカプセルから溶媒中にスクイズし、次に、空のシェルを溶媒中に落下させる）。150 rpmの一定の速度を用いて振盪機上で抽出を開始する。5、20、及び60分の時点でサンプル（1 mL）抜き取る。サンプルを10,000 rpmで10分間遠心分離し、約0.5 mLの上澄みを分析用のHPLCバイアル（HPモデル1200又は類似のモデル）中に移す。次に、抽出溶液を60 °Cの水浴中で予備加温する場合、この抽出パネル操作を反復する。次に、溶媒溶液の実際の初期温度及び最終温度を調べる。

【0418】

植物油溶媒に用いられる試験手順は、次の通りである。テーブルスプーン2杯の油を抽出ボトルに入れる。次に、製剤を添加する（製剤が固体錠剤である場合、製剤を破碎し、次に、溶媒中に落下させ、製剤が液体カプセルである場合、カプセルをカットしてシェルを開放し、液体内容物をカプセルから溶媒中にスクイズし、次に、空のシェルを溶媒中に落下させる）。150 rpmの一定の速度を用いて振盪機上で抽出を開始する。5、15、30、及び60分の時点でサンプル（1 mL）抜き取る。サンプルを10,000 rpmで10分間遠心分離し、約0.5 mLの上澄みを分析用のHPLCバイアル（HPモデル1200又は類似のモデル）中に移す。

【0419】

例外的なストレス付与試験（以上で述べた溶媒中への抽出前の製剤のマイクロ波前処理及び凍結破碎前処理）では、試験手順は次の通りである。マイクロ波ストレス分析では、製剤を空の抽出ボトルに添加する（製剤が固体錠剤である場合、それを破碎し、次に、ボトル中に落下させ、製剤が液体カプセルである場合、カプセルをカットしてシェルを開放し、液体内容物をカプセルからボトル中にスクイズする）。次に、パワーレベルを「高」（パワー = 90）に設定して、抽出ボトル（一度に4個）を2分間マイクロ波処理する。マイクロ波から取り出す時、製剤の外観を記録する。次の、240 mLの蒸留水又は240 mLの100 プルーフのエタノール溶媒のいずれかを抽出ボトルに添加される（水中又はエタノール中への抽出を評価する）。150 rpmの一定の速度を用いて振盪機上で抽出を開始する。5、20、及び60分の時点でサンプル（1 mL）抜き取る。サンプルを10,000 rpmで10分間遠心分離し、約0.5 mLの上澄みを分析用のHPLCバイアル（HPモデル1200又は類似のモデル）中に移す。次に、マイクロ波処理後、室温に平衡化させてから（約1.5時間）、この抽出手順を未試験製剤で反復する。

【0420】

凍結破碎（物理的及び機械的なストレス）分析のために、製剤を-80 °Cのフリーザー中にそのまま一晚（18時間）貯蔵する。次に、試験サンプルをフリーザーから取り出し、粉碎の準備ができるまでドライアイス上で保持した。次に、凍結製剤をフリーザーバッグ（約9 × 12 cm）に入れ、ガラス製の乳鉢及び乳棒中でただちにプレスすることにより破碎する。次に、フリーザーバッグの余分な部分（配合物非含有）を除去して約9 × 9 cmの試験品を提供し、これを抽出ボトル中に定量移送する（残りのフリーザーバッグを

10

20

30

40

50

用いて)。次の、240 mLの蒸留水又は240 mLの100ブルーのエタノール溶媒のいずれかを抽出ボトルに添加される(水中又はエタノール中への抽出を評価する)。150 rpmの一定の速度を用いて振盪機上で抽出を開始する。5、20、及び60分の時点でサンプル(1 mL)抜き取る。サンプルを10,000 rpmで10分間遠心分離し、約0.5 mLの上澄みを分析用のHPLCバイアル(HPモデル1200又は類似のモデル)中に移す。

【0421】

本発明に従って作製された医薬剤の耐乱用性能をこの実施例4aで評価するために、以上に記載の抽出パネル試験を行って、以上の実施例2に従って作製された配合物を評価した。特定的には、抽出試験で使用するための配合物を作製するために次の原料を使用した。オキシコドン塩基、マイクロナイズド(「OXY」);イソプロピルミリスレート、NF(「IPM」);コロイド二酸化ケイ素(Cabosil(登録商標)、Cabot Corp)(「SiO₂」);ブチル化ヒドロキシトルエン、NF(「BHT」);ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」);スクロースアセテートイソブチレート(Eastman Chemicals)(「SAIB」);トリアセチンUSP(「TA」);及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」)。商業スケールの製造プロセススキーム4(以上に記載のもの)を用いて配合物を作製し、次に、サイズ00号の白色不透過性ジェルキャップシェルに充填して40 mg 剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例4aの配合物の詳細な内容を以下の表28に開示する。

10

20

【表34】

表 28.

OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02

【0422】

対照としての制御放出性錠剤剤をOxyContinブランドの制御放出性オキシコドン錠剤40 mg(Purdue Pharma, lot# W49E1、有効期限2009年1月)として調達し、同一の試験パネルで実験した。抽出前、室温でのコーラソフトドリンク、酢、及び飽和重曹溶液のpHは、それぞれ、2.49、2.47、及び8.23であることが判明した。

30

【0423】

周囲温度(RT)における試験カプセル(本発明に従って作製)及び対照(OxyContin)錠剤から一群の家庭用溶媒中へのオキシコドン抽出の全体的速度論的挙動を図13に示す。以上からわかるように、20分の抽出点の後、放出されるオキシコドンのレベルは、すべてのグループで徐々に収束する。しかしながら、対照(OxyContin)錠剤は、5分の時点で試験カプセルではわずか1.4~3.3%の範囲であることと比較して、即時放出(37~88%の範囲)の傾向がある。飽和重曹溶媒中への抽出だけは例外であるが、対照錠剤から抽出されるオキシコドンは、60分の抽出時間点で定量的である(100%抽出)。これとは逆に、試験カプセルから抽出されるオキシコドンの量は、60分の抽出時間点で、コーラソフトドリンクでは約20%にすぎず、他の溶媒では10%にすぎない。

40

【0424】

高温(5)における試験カプセル及び対照錠剤から一群の家庭用溶媒中へのオキシコドン抽出の全体的速度論的挙動を図14に示す。抽出前の溶媒の温度は、抽出前で62 及び60分の抽出時間点で33 と測定された。以上からわかるように、オキシコドンの抽出は、この場合も、20分の抽出点の後、徐々に収束し、対照錠剤は、5分の時間点です

50

すべてのグループで即時放出（試験カプセルではわずが9～28%であることと比較して64～96%）の傾向がある。それに加えて、飽和重曹溶媒を除くすべての溶媒で、対照錠剤からのオキシコドン抽出は、60分の抽出時間点で定量的である（100%抽出）。これとは逆に、試験カプセルから抽出されるオキシコドンの量は、60分の抽出時間点で、コーラソフトドリンクでは約42%にすぎず、他の溶媒で18～25%にすぎない。

【0425】

以上で述べた結果並びに図13及び14に示される結果をはじめとするこの実施例4aの抽出パネル試験の数値結果を以下の表29に報告する。以上からわかるように、本発明に従って作製される配合物を用いて、一群の溶媒抽出試験にわたり優れた耐乱用性能を呈する耐乱用性経口医薬製剤を提供することが可能である。

【表35】

表29.

ストレス方法	抽出温度	抽出溶媒	試験カプセル (抽出オキシコドン%)		対照錠剤 (抽出オキシコドン%)	
			5 min	60 min	5 min	60 min
機械的 ストレス	RT	水	2.6 ± 0.8 ¹	13.5 ± 4.6	-	-
		100プルーフの エタノール	10.4 ± 5.9	32.0 ± 13.3	-	-
多重溶媒抽出 条件	RT	酢	1.4 ± 0.5	11.4 ± 1.2	85.9 ± 0.8	96.6 ± 2.2
		コココーラ	3.3 ± 2.3	21.8 ± 0.2	87.5 ± 2.7	98.7 ± 0.1
		飽和重曹	1.7 ± 0.1	10.7 ± 2.3	37.3 ± 1.0	59.5 ± 1.2
		100プルーフの エタノール	1.5 ± 0.1	10.3 ± 0.1	34.6 ± 3.3	96.9 ± 7.0
		植物油	2.52	3.37	-	-
	62-33 °C ²	酢	8.9 ± 2.3	18.1 ± 2.0	95.6 ± 2.2	97.3 ± 1.9
		コココーラ	27.7 ± 1.6	42.2 ± 3.4	92.0 ± 2.1	96.0 ± 0.5
		飽和重曹	9.3 ± 2.7	20.8 ± 3.4	63.7 ± 0.8	84.1 ± 1.2
マイクロ波	RT/ 即時	水	7.8 ± 4.9	24.8 ± 9.5	75.5 ± 4.5	95.9 ± 1.4
		100プルーフの エタノール	14.6 ± 5.7	36.1 ± 8.1	-	-
	RT/ + 冷 却	水	1.1 ± 0.1	14.0 ± 1.8	-	-
		100プルーフの エタノール	1.1 ± 0.5	17.8 ± 10.2	-	-

1. 平均 ± 標準偏差
2. それぞれ初期温度および最終温度

【0426】

本発明に係る製剤の耐乱用性能をさらに評価するために、次の *in vitro* 揮発試験を開発した。特定的には、制御放出性医薬製剤の意図的な乱用は、他の選択肢として、市販の制御放出性担体系から活性剤を（即時活性形で）遊離可能な揮発（喫煙又はフリーベース吸入）手法により実施可能である。したがって、（1）オキシコドン遊離塩基が塩（HCl）形よりも揮発性であるか及び（2）本発明に従って作製される耐乱用性製剤が

揮発による吸入乱用を防止可能であることを評価するために、*in vitro*揮発試験を開発した。

【0427】

試験のために、40 mgのニートの活性剤（遊離塩基形オキシコドン、HCl塩形オキシコドン）、40 mgの試験カプセル（以上に記載したように作製）、及び40 mgのSR対照（OxyContinブランドの制御放出性オキシコドン錠剤）をそれぞれペトリ皿中に秤取した。各ペトリ皿にカバーとして時計皿を取り付け、カバーされた試験皿をホットプレート（10に設定）上に配置した。30秒後、各時計皿を新しい時計皿と交換し、この工程を3回（4つの時間点を取得）反復した。Alpha Swab（TX 761）を用いて、試験時計皿の底面上に堆積されたいずれの残渣をも40/60エタノール/.005M HCl溶液中に注意深く移し、オキシコドン溶液の濃度をHPLCにより測定した。試験時に見られた観測は、次の通りであった。ニートの塩基形活性剤（オキシコドン遊離塩基形）は、加熱により気化/昇華するが、試験カプセル及びSR対照錠剤の塩形活性剤（オキシコドンHCl）では、かなりの分解及び炭化が起こった。気化された薬剤（及び存在する場合には溶媒）は、時計皿の各交換時に逃散したことが注目すべき点であった。これは、少なくとも部分的には、以下のHPLCの結果に示される低い回収率の原因である可能性がある。それに加えて、試験カプセル中の溶媒及び他の賦形剤の存在により、オキシコドン活性剤の揮発が困難になり、試験カプセルを揮発させた場合に感じられる特に有害な臭気が存在した。この実施例4aで得られたHPLCの結果を以下の表30に提供する。

10

20

【表 3 6】

表 30.

試験サンプル	時間点 (分)	捕集オキシコドン (mg 単位)	回収率%
オキシコドン API (遊離塩基形)	0.5	1.4730	
	1.0	7.2666	
	1.5	0.7356	
	2.0	0.7050	
	(全量):	10.1802	24.0%
オキシコドン API (HCl 塩形)	0.5	1.7202	
	1.0	0.4086	
	1.5	0.1236	
	2.0	0.0270	
	(全量):	2.2794	5.7%
試験カプセル	0.5	0.0048	
	1.0	0.1206	
	1.5	0.9732	
	2.0	1.1478	
	(全量):	2.2464	5.6%
SR 対照	0.5	1.8144	
	1.0	3.0624	
	1.5	0.2928	
	2.0	0.084	
	(全量):	5.2536	14.7%

10

20

30

40

50

【0428】

これらの結果からわかるように、オキシコドンの遊離塩基形（ニート）は、ニートの HCl 塩形よりも容易に揮発する。しかしながら、本発明に係る制御放出系内に封鎖すると、オキシコドン遊離塩基は、はるかに少ない範囲内で揮発する。したがって、現在の揮発試験手順は、定量的尺度を提供できない可能性があるが、製剤がそのような手法を用いた乱用の影響を受ける度合いの相対的尺度を提供するのに有用である。

【0429】

実施例 4 b :

本発明に従って調製された製剤の *in vitro* 耐乱用性能を特徴付けるために、次の *in vitro* 耐乱用性評価を行った。(a) 物理的、化学的、又は機械的なストレスの影響に基づくもの及び (b) 吸入を介するもの。両方の一連の試験手順を市販品と比較する。より特定的には、異なる純度グレードの活性剤（オキシコドン）を用いて作製された 3 つの異なる製造ロットの 40 mg 含量耐乱用性オキシコドン経口製剤を試験カプセルとして使用した。40 mg 含量の OxyContin ブランド（オキシコドン HCl 制

御放出)錠剤 (Lot W28A1, Purdue Pharma L.P.)を市販品の比較として使用した。

【0430】

この実施例4bで使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド(「OXY」)、グレード2(0.25%(w/w)以下の14-ヒドロキシコデイン(14-HC)を含有すると規定されている)又はグレード1(0.001%(w/w)以下の14-HCを含有すると規定されている)、両グレードともNoramco, Inc(Athens Georgia)から入手;イソプロピルミリスレート、NF(「IPM」);コロイド二酸化ケイ素(Cabosil(登録商標)、Cabot Corp)(「SiO₂」);ブチル化ヒドロキシトルエン、NF(「BHT」);ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」);スクロースアセテートイソブチレート(Eastman Chemicals)、(「SAIB」);トリアセチンUSP(「TA」);及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」)。商業スケールの製造方法(以上に記載のプロセススキーム4又は5)を用いて配合物を作製し、次に、サイズ#00の硬質ゼラチンキャップシェルに充填して40mg製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例4bの配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表31に開示する。

10

【表37】

表31.

20

OXY	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	(全量)	
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02		(wt%)
40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	780.0	(mg)

【0431】

次の試験カプセルで*in vitro*耐乱用性結果を得た。グレード2のオキシコドン含有しかつ以上の実施例3に記載の溶解試験から最も速い溶解速度を呈するものとして選択された3個の40mg製剤(n=3)(OXY1)、グレード2のオキシコドン含有しかつ以上の実施例3に記載の溶解試験からの最も遅い溶解速度を呈するものとして選択された3個の40mg製剤(n=3)(OXY2)、及びグレード1のオキシコドン含有する3個の40mg製剤(n=3)(OXY3)。市販品の比較は、3個の40mg OxyContin(SR対照)錠剤(n=3)に対するものであった。

30

【0432】

次に述べるいくつかの例外はあるが、以上に記載のもので同一の装置、試薬、及び方法を用いて、以上の実施例4aと実質的に同様に、*in vitro*耐乱用性試験を行った。最初に、4種の市販の飲料又は通常の家用品液体/調製物による試験カプセル及びSR対照錠剤からのオキシコドン活性剤の抽出を評価した。4種を選択された溶媒は、それらの遍在性に基づいてかつ酸性及びアルカリ性のpH範囲にわたるよう選択されたものであった。すなわち、酢(pH2.5)、コーラソフトドリンク(pH2.4)、ホットティー(pH4.6~5.1、65~70の範囲)、及び水中の飽和重曹(pH8.3~0.1の範囲)。これらの選択された溶媒は、潜在的な乱用者が容易に利用しうるものであり、乱用を容易にするために使用可能な非毒性の飲用可能な液体を構成する。試験カプセルをカットして開放し、液体内容物をスクイズして滲出させ、そして試験溶媒と制御放出性マトリックスとの本質的な接触を確保した。試験用ジャー中に配置する前に、乳鉢及び乳棒を用いてSR対照錠剤を3分間粉碎し、制御放出性マトリックスを破壊した。試験カプセル及び処理されたSR対照錠剤を、240mLの各溶媒を含有する試験ジャー中に配置した。間欠的に振盪しながら60分間にわたり密閉されたジャーを100rpmで激しく振盪させて、5、20、及び60分でサンプルを採取した。各試験間隔で採取した

40

50

溶媒サンプルを遠心分離し、オキシコドン含有量に関してHPLCによりアッセイした。抽出結果を以下の表32～35及び図15に提供する。

【表38】

表32.

酢中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	0	2	11
OXY1-b	0	2	10
OXY1-c	0	1	9
OXY2-a	0	1	8
OXY2-b	0	1	10
OXY2-c	1	2	12
OXY3-a	0	2	10
OXY3-b	0	2	9
OXY3-c	0	3	12
SR 対照-a	87	89	89
SR 対照-b	90	92	92
SR 対照-c	93	94	94
平均(SD), 試験カプセル	0 (0.2)	2 (0.6)	10 (1.3)
平均(SD), SR 対照	90 (3.0)	92 (2.5)	92 (2.5)

10

20

【表39】

表33.

コーラ中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	1	3	10
OXY1-b	1	4	12
OXY1-c	1	2	11
OXY2-a	0	2	10
OXY2-b	1	2	8
OXY2-c	0	3	10
OXY3-a	1	2	10
OXY3-b	1	4	12
OXY3-c	2	6	12
SR 対照-a	94	94	95
SR 対照-b	86	86	86
SR 対照-c	93	96	96
平均(SD), 試験カプセル	1 (0.6)	3 (1.3)	10 (1.4)
平均(SD), SR 対照	91 (4.4)	92 (5.3)	92 (5.5)

30

40

50

【表 4 0】

表 34.

ホットティー中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	7	11	16
OXY1-b	4	8	11
OXY1-c	6	10	14
OXY2-a	11	16	19
OXY2-b	3	7	11
OXY2-c	3	7	11
OXY3-a	8	14	19
OXY3-b	6	10	14
OXY3-c	8	13	16
SR 対照-a	48	51	53
SR 対照-b	61	65	63
SR 対照-c	70	71	71
平均(SD), 試験カプセル	6 (2.6)	11 (3.2)	15 (3.3)
平均(SD), SR 対照	60 (11.1)	62 (10.3)	62 (9.0)

10

20

【表 4 1】

表 35.

飽和重曹中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	1	2	4
OXY1-b	1	2	5
OXY1-c	1	2	5
OXY2-a	1	1	3
OXY2-b	0	1	2
OXY2-c	0	1	2
OXY3-a	1	1	3
OXY3-b	1	2	3
OXY3-c	1	2	3
SR 対照-a	62	72	71
SR 対照-b	80	81	81
SR 対照-c	81	81	80
平均(SD), 試験カプセル	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (1.1)
平均(SD), SR 対照	74 (10.7)	78 (5.2)	77 (5.5)

30

40

【0 4 3 3】

これらの溶媒抽出結果からわかるように、試験カプセルは、攪拌しながらの60分間に

50

わたるすべての試験溶媒中への抽出に対して耐性があった。5分後、試験カプセルからコーラ中、酢中、及び飽和重曹溶液中にオキシコドンの1%以下が抽出されたのに対して、SR対照錠剤からコーラ中及び酢中に90%以上及びSR対照錠剤から飽和重曹溶液中に約75%抽出された。5分の時点での試験カプセルからのオキシコドンの最大の平均抽出(96%又は2.4mg)は、ホットティーで生じた。比較すると、SR対照錠剤からホットティー中への抽出は、10倍であった(60%又は2.4mg)。試験カプセルからのオキシコドンの抽出は、60分間にわたりすべての溶媒でわずかに増大した。それと比較して、SR対照錠剤からの抽出は、主に5分以内に生じ、試験の残りの部分ではかなり一定の状態を保持したことから、用量ダンピングが強く示唆される。試験カプセルから抽出されたオキシコドンの最大平均量(15%又は6mg)は、60分後にホットティーで生じた。

10

【0434】

次に、pH1~pH12の範囲にわたる6種の各水性緩衝液による試験カプセル及びSR対照錠剤からのオキシコドン活性剤の抽出を評価した。特定の緩衝液の強さは、pH1、pH4、pH6、pH8、pH10、及びpH12であった。pH1緩衝液は0.1N HClよりなり、pH4緩衝液は5mM酢酸塩よりなり、そしてpH6、10及び12の緩衝液は、5mMリン酸塩よりなっていた。試験カプセルをカットして開放し、液体内容物をスクイズして滲出させ、そして試験溶媒と制御放出性マトリックスとの本質的な接触を確保した。試験用ジャー中に配置する前に、乳鉢及び乳棒を用いてSR対照錠剤を3分間粉碎し、制御放出性マトリックスを破壊した。試験カプセル及び処理されたSR対照錠剤を、240mLの各緩衝液を含有する試験ジャー中に配置した。間欠的に振盪しながら60分間にわたり密閉されたジャーを100rpmで激しく振盪させて、5、20、及び60分でサンプルを採取した。各試験間隔で採取した溶媒サンプルを遠心分離し、オキシコドン含有量に関してHPLCによりアッセイした。抽出結果を以下の表36~41及び図16に提供する。

20

【表42】

表 36.

pH1の水性緩衝液中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	2	5	13
OXY1-b	1	3	12
OXY1-c	1	3	10
OXY2-a	1	4	13
OXY2-b	1	4	10
OXY2-c	1	3	10
OXY3-a	1	5	15
OXY3-b	1	4	14
OXY3-c	2	6	14
SR 対照-a	89	93	94
SR 対照-b	80	88	91
SR 対照-c	81	82	83
平均(SD), 試験カプセル	1 (0.4)	4 (0.9)	12 (2.0)
平均(SD), SR 対照	83 (4.9)	88 (5.5)	89 (5.7)

30

40

【表 4 3】

表 37.

pH 4 の水性緩衝液中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	1	2	5
OXY1-b	2	4	9
OXY1-c	1	3	7
OXY2-a	1	3	7
OXY2-b	1	3	8
OXY2-c	2	2	7
OXY3-a	1	3	8
OXY3-b	1	2	6
OXY3-c	2	4	9
SR 対照-a	85	94	95
SR 対照-b	89	89	90
SR 対照-c	85	90	91
平均(SD), 試験カプセル	1 (0.5)	3 (0.7)	7 (1.3)
平均(SD), SR 対照	86 (2.3)	91 (2.6)	92 (2.6)

10

20

【表 4 4】

表 38.

pH 6 の水性緩衝液中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	2	2	6
OXY1-b	0	2	4
OXY1-c	1	2	6
OXY2-a	1	3	7
OXY2-b	1	2	5
OXY2-c	1	2	6
OXY3-a	1	2	6
OXY3-b	2	5	12
OXY3-c	1	3	10
SR 対照-a	78	91	91
SR 対照-b	79	85	85
SR 対照-c	80	91	93
平均(SD), 試験カプセル	1 (0.6)	3 (1.0)	7 (2.4)
平均(SD), SR 対照	79 (1.0)	89 (3.5)	90 (4.2)

30

40

【表 4 5】

表 39.

pH 8 の水性緩衝液中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	1	2	4
OXY1-b	1	2	4
OXY1-c	1	2	4
OXY2-a	2	3	5
OXY2-b	1	2	5
OXY2-c	1	3	7
OXY3-a	1	3	6
OXY3-b	1	2	4
OXY3-c	1	3	7
SR 対照-a	91	91	92
SR 対照-b	86	89	89
SR 対照-c	90	91	91
平均(SD), 試験カプセル	1 (0.5)	2 (0.6)	5 (1.2)
平均(SD), SR 対照	89 (2.6)	90 (1.2)	91 (1.5)

10

20

【表 4 6】

表 40.

pH 10 の水性緩衝液中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	1	1	4
OXY1-b	1	2	5
OXY1-c	1	3	6
OXY2-a	0	1	4
OXY2-b	0	2	4
OXY2-c	0	2	4
OXY3-a	0	2	4
OXY3-b	0	2	5
OXY3-c	1	2	5
SR 対照-a	82	87	88
SR 対照-b	83	88	89
SR 対照-c	80	88	88
平均(SD), 試験カプセル	0 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.8)
平均(SD), SR 対照	82 (1.5)	88 (0.6)	88 (0.6)

30

40

【表 4 7】

表 41.

pH 12 の水性緩衝液中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	0	1	3
OXY1-b	0	1	3
OXY1-c	0	1	3
OXY2-a	1	2	4
OXY2-b	0	1	3
OXY2-c	0	1	3
OXY3-a	0	1	3
OXY3-b	0	1	4
OXY3-c	0	1	3
SR 対照-a	65	70	71
SR 対照-b	71	73	75
SR 対照-c	57	65	69
平均(SD), 試験カプセル	0 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.4)
平均(SD), SR 対照	64 (7.0)	69 (4.0)	72 (3.1)

10

20

【 0 4 3 5】

これらの緩衝液抽出結果からわかるように、試験カプセルはすべて、攪拌しながらの 60 分間にわたるすべての緩衝液中への抽出に対して耐性があった。5 分後、pH 1 ~ 12 の水性緩衝液中にオキシコドン活性剤の 1 % 未満が抽出されたのに対して、SR 対照錠剤からは 64 % 以上抽出された。試験カプセルから抽出されたオキシコドンの量は、pH の増大に伴って減少することが観測された。試験カプセルから pH 1 緩衝液中への最大の平均オキシコドン抽出は、60 分後、12 % (4.8 mg) であったのに対して、SR 対照比較からの平均オキシコドン抽出 (35.6 mg) は 89 % であった。最終的に、試験カプセルからすべて緩衝液中へのオキシコドンの抽出は、時間と共にわずかに増大したが、SR 対照錠剤からのオキシコドンの実質的に完全な用量ダンピングは、最初の 5 分以内で生じ (83 % 又は 33.2 mg)、試験の残りの部分ではかなり一定の状態を保持した。

30

【 0 4 3 6】

この試験に続いて、物理的破壊の後の試験カプセル及び SR 対照錠剤からのオキシコドン活性剤の抽出を調べた。特定的には、試験カプセルをドライアイス中で 16 ~ 20.5 時間冷却して、配合物の凍結又は脆性に対するいくらかの傾向を促進させた。次に、各冷却カプセルを折り畳んだプラスチックフィルム内にただちに配置し、乳鉢及び乳棒で 3 分間粉碎した。粉碎時、折り畳んだプラスチックフィルム内にカプセルを閉じ込めることにより、生成物残渣が乳鉢及び乳棒に固着する傾向に起因する試験材料の損失を防止した。

40

【 0 4 3 7】

各 SR 対照錠剤も乳鉢及び乳棒で破碎及び粉碎した。60 ~ 70 に加熱された水及び周囲温度 (25) の水 (0.1 N HCl) 並びに 100 プルーフのエタノールを含む 3 種の抽出溶媒を抽出溶媒に使用した。物理的に破壊されたサンプルを 240 mL の種々の溶媒を含有する試験用ジャー中に配置した。間欠的に振盪しながら 60 分間にわたり密閉されたジャーを 100 rpm で激しく振盪させて、5、20、及び 60 分でサンプルを

50

採取した。各試験間隔で採取した溶媒サンプルを遠心分離し、オキシコドン含有量に関して HPLC によりアッセイした。抽出結果を以下の表 4 2 ~ 4 5 及び図 1 7 に提供する。

【表 4 8】

表 42.

25°C の水中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	1	7	17
OXY1-b	2	7	15
OXY1-c	1	8	17
OXY2-a	6	12	22
OXY2-b	6	11	21
OXY2-c	7	15	27
OXY3-a	2	8	18
OXY3-b	3	8	16
OXY3-c	1	4	8
SR 対照-a	90	92	92
SR 対照-b	87	87	88
SR 対照-c	87	88	88
平均(SD), 試験カプセル	3 (2.4)	9 (3.3)	18 (5.2)
平均(SD), SR 対照	88 (1.7)	89 (2.6)	89 (2.3)

10

20

【表 4 9】

表 43.

60-70°C の水中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	9	25	36
OXY1-b	11	19	26
OXY1-c	12	31	45
OXY2-a	13	22	30
OXY2-b	15	27	38
OXY2-c	12	22	32
OXY3-a	7	18	28
OXY3-b	10	19	26
OXY3-c	9	17	23
SR 対照-a	90	94	94
SR 対照-b	92	93	92
SR 対照-c	88	88	88
平均(SD), 試験カプセル	11 (2.3)	22 (4.7)	32 (7.0)
平均(SD), SR 対照	90 (2.)	92 (3.2)	91 (3.1)

10

20

【表 5 0】

表 44.

0.1N HCl 中に抽出されたオキシコドンの量 (用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	4	14	27
OXY1-b	4	16	27
OXY1-c	2	15	27
OXY2-a	18	22	32
OXY2-b	16	22	31
OXY2-c	13	18	27
OXY3-a	11	21	34
OXY3-b	9	19	31
OXY3-c	10	20	32
SR 対照-a	88	92	89
SR 対照-b	93	94	94
SR 対照-c	84	89	92
平均(SD), 試験カプセル	10 (5.6)	19 (3.2)	30 (2.9)
平均(SD), SR 対照	88 (4.5)	92 (2.5)	92 (2.5)

30

40

50

【表 5 1】

表 45.

100 プルーフのエタノール中に抽出された オキシコドンの量(用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	8	18	33
OXY1-b	7	9	30
OXY1-c	13	19	29
OXY2-a	9	26	42
OXY2-b	10	27	42
OXY2-c	9	23	37
OXY3-a	4	22	36
OXY3-b	4	19	32
OXY3-c	9	21	35
SR 対照-a	79	87	93
SR 対照-b	82	90	93
SR 対照-c	72	86	93
平均(SD), 試験カプセル	8 (3.0)	20 (5.2)	35 (4.5)
平均(SD), SR 対照	78 (5.1)	88 (2.1)	93 (0.0)

10

20

【 0 4 3 8 】

試験時、この試験で利用した程度の低い温度でさえも、試験カプセルはその流体特性保持することが注目すべき点であった。破碎及び粉碎の結果としてゼラチンカプセルシェルは破壊するが、カプセルからの配合物は、高粘度液体として残存する。したがって、本発明に係る配合物は、伝統的な制御放出性製剤を破碎又は粉碎するためには使用可能な手法の影響を受けにくいと考えられる。溶媒抽出結果からわかるように、試験カプセルは、冷却、破碎、粉碎、及び抽出溶媒への暴露の後でさえも、オキシコドンの迅速な放出に対して耐性があった。60分後に抽出されたオキシコドンの量は、水中への18%から100プルーフのエタノール溶液中への35%までの範囲内であった。累積抽出は、すべての抽出溶媒で時間と共に徐々に増大することが観測されたが、迅速な放出や用量ダンプの形跡はなかった。したがって、これらのデータから、本耐乱用性製剤は、激しい物理的破壊の後でさえも、活性成分(オキシコドン)の抽出に対して強い耐性があることが示唆される。さらに、得られた粘着性液体塊は、取扱いが困難であることが判明した。これとは対照的に、この試験でSR対照錠剤を破碎及び粉碎すると、明らかにその固体制御放出性マトリックスの性能が損なわれる。これに関連して、わずか5分後に各抽出溶媒中にオキシコドン用量の70~90%が抽出され、その後、わずかな増加を示した。

30

40

【 0 4 3 9 】

次に、カノーラ油を用いた試験カプセル及びSR対照錠剤からのオキシコドンの抽出を評価した。カプセルをカットして開放し、内容物を油中にスクイズすることにより、抽出油と試験カプセル配合物との十分な接触を確保した。各SR対照錠剤を乳鉢及び乳棒で3分間にわたり破碎及び粉碎した。試験カプセルの内容物及び処理されたSR対照錠剤を10mLのカノーラ油中に配置した。より多量の油を日常的に摂取することは、緩下作用を生じるおそれがあり、したがって、非現実的であるとみなされたので、油のこの体積を選択した。間欠的に振盪しながら60分間にわたり密閉されたジャーを100rpmで激しく振盪させて、30及び60分でサンプルを採取した。各試験間隔で採取した溶媒サンプル

50

ルを遠心分離し、オキシコドン含有量に関してHPLCによりアッセイした。試験の結果から、オキシコドンの1%以下がいずれの製剤からも抽出されたので、試験カプセルもSR対照錠剤も植物油中に抽出されないことが実証された。これらのデータから、カノーラ油は、オキシコドン塩基又はオキシコドンHClに対して良溶媒でないで、そのような試験は、この活性剤を含有する製剤ではおそらく決定的でないことが示唆される。

【0440】

この試験に続いて、マイクロ波照射による加熱の後の試験カプセルからのオキシコドンの抽出を調べた。家庭用マイクロ波オーブンを高出力設定(1250ワット)にして各試験カプセルをサンプルジャー中で2分間加熱した。マイクロ波加熱により、試験カプセル中に含有される液体は、ゼラチンカプセルを溶解貫通し、多くの場合、加熱液体塊は、カプセルの爆発をも引き起こした。次に、240mLの体積の次の試験液、すなわち、水(25)、0.1N HCl、及び100ブルーファルコール溶液を各試験ジャーに添加した。間欠的に振盪しながら60分間にわたり密閉されたジャーを100rpmで激しく振盪させて、5、20、及び60分でサンプルを採取した。各試験間隔で採取した溶媒サンプルを遠心分離し、オキシコドン含有量に関してHPLCによりアッセイした。抽出結果を以下の表46~48及び図18に提供する。

10

【表52】

表 46.

マイクロ波処理後に水中に抽出された オキシコドンの量(用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	3	6	12
OXY1-b	8	14	29
OXY1-c	1	5	10
OXY2-a	2	6	12
OXY2-b	0	3	9
OXY2-c	1	7	12
OXY3-a	1	6	12
OXY3-b	2	7	15
OXY3-c	3	7	15
平均(SD), 試験カプセル	2 (2.2)	7 (3.0)	14 (5.9)

20

30

【表 5 3】

表 47.

マイクロ波処理後に 100 プルーフのエタノール中に抽出された オキシコドンの量(用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	2	8	11
OXY1-b	4	4	19
OXY1-c	5	11	24
OXY2-a	4	13	26
OXY2-b	6	8	26
OXY2-c	1	3	8
OXY3-a	2	7	17
OXY3-b	15	19	35
OXY3-c	2	7	16
平均(SD), 試験カプセル	4 (4.2)	9 (4.8)	20 (8.3)

10

20

【表 5 4】

表 48.

マイクロ波処理後に 0.1N HCl 中に抽出された オキシコドンの量(用量に対する%)			
サンプル ID	時間(min)		
	5	20	60
OXY1-a	3	6	13
OXY1-b	6	17	28
OXY1-c	6	13	26
OXY2-a	1	8	18
OXY2-b	4	8	12
OXY2-c	1	4	10
OXY3-a	8	16	27
OXY3-b	7	15	23
OXY3-c	4	12	21
平均(SD), 試験カプセル	4 (2.6)	11 (4.6)	20 (6.9)

30

40

【 0 4 4 1】

これらの抽出結果からわかるように、各抽出液体中に 5 分間抽出した後ではマイクロ波処理された試験カプセルからオキシコドン用量の 4 % (1 . 6 m g) が抽出されたにすぎなかった。60 分後、いずれの試験液中にもオキシコドン用量の約 14 ~ 10 % が抽出されたにすぎなかった。これらのデータから、試験カプセルは、過度の熱ストレスの後でさえも、通常の家用品液体中への活性剤 (オキシコドン) の迅速な抽出又は用量ダンピングに対して耐性があることが示される。

【 0 4 4 2】

50

実施例 4 c :

本発明に従って調製される耐乱用性配合物が注射に基づく乱用形態に対して耐性を示す能力を特徴付けるために、次の *in vitro* 注射耐乱用性評価を行った。これに関連して、注射可能なサスペンションの特性は、シリンジ吸入性及び注射性として規定される。シリンジ吸入性は、皮下注射針を介して空のシリンジ中にサスペンションを吸い込む能力に関連し、一方、注射性は、皮下注射針を介して充填済みのシリンジからサスペンションを押し出す能力を対象とする。両特性は、試験配合物の粘度及び物理的特性に依存する。

【0443】

試験では、シリンジ吸入性及び注射性に関してプラセボ（活性剤なし）配合物を調べて、注射による乱用に対する耐性を評価した。この実施例 4 c で使用したプラセボ配合物は、次の原料を用いて調製されたものであった。イソプロピルミリスレート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）（「SAIB」）；トリアセチン USP（「TA」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。商業スケールの製造方法（以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5）を用いてプラセボ配合物を作製してゼラチンカプセル（サイズ # 00）に充填し、試験カプセルを作製した。この実施例 4 c で使用したプラセボ配合物の詳細な内容を以下の表 4 9 に開示する。

【表 5 5】

表 49.

SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	(全量)	
43.19	28.80	5.0	15.0	6.0	2.0	0.02		(wt%)
319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	740.0	(mg)

【0444】

この試験で使用した試験用備品及び試験装置は、シリンジパレル（Leur-Lok チップを有する Becton Dickinson（B-D）3 mL ディスポーザブルシリンジ）、皮下注射針（B-D（305136）Precision Glide 針 27 G 1.25、B-D（305125）Precision Glide 針 25 G 1、B-D（305190）Precision Glide 針 IV 1.5, 21 G、B-D（305185）Precision Glide 針 Fill 1.5, 18 G）、及び BLUE HILL ソフトウェアにより制御される Instron 5542 負荷フレームを含んでいた。

【0445】

最初に、2つの方法で、すなわち、シリンジ吸入性を評価した。第1に、皮下注射針をカプセルシェルに穿刺して試験カプセルからプラセボ配合物を吸引することを試みるとともに配合物をシリンジ中に吸引することを試みることにより、及び第2に、カットされたカプセルからシリンジパレルの後方端中に配合物をスクイズすることを試みることにより（すなわち、プランジャーを引き出した状態で）、室温（25℃）に平衡化させたプラセボ配合物を用いてシリンジ吸入性分析を行った。これらの手法は両方とも、薬剤乱用者が利用しうる手段になる。シリンジ中にうまく吸引又は充填されたいずれのプラセボ配合物塊をも定量して記録した。

【0446】

プラセボ配合物を送達することを試みて、Instron 負荷フレーム装置を用いてあらかじめ充填されたシリンジのプランジャーを推進することにより、注射性を調べた。プラセボ配合物をうまく注射するのに必要とされた力又は破壊を起こしたときの力を装置

により記録した。使い捨てのシリンジパレルに約 1 g のプラセボ配合物 (0 . 6 4 ~ 1 . 1 4 g の範囲) を充填した。注射性分析での変動を最小限に抑えるために、プランジャーを押圧しながら真空を適用することにより、閉じ込められた空気を除去した。25 又は 37 のいずれかに平衡化させた 2 組のプラセボ配合物で試験を行った。あらかじめ充填されたシリンジパレルに 18、21、25、及び 27 のゲージサイズの針を Luer - Lock 取付け具により連結させた。各針ゲージで 3 つの異なるクロスヘッド速度 (すなわちプランジャー押圧速度) を調べた。非経口投与に供される実証された典型的な注入速度に基づいて、150 mm / min、550 mm / min、及び 950 mm / min のクロスヘッド速度を選択した。各条件設定で 3 つのサンプルを試験した。

【0447】

この耐乱用性試験の結果は、次の通りであった。シリンジ吸入性：配合物の高い粘度及びチキソトロピーに起因して最大径の針 (18 ゲージ) を用いてシリンジにプラセボ配合物を吸引することができなかった。結果として、より細径の針 (21、25、及び 27 ゲージ) を用いて調べることはしなかった。開放されたカプセルから風袋測定済みシリンジパレルの後方端中に室温でプラセボ配合物をスクイズした。5 つの各シリンジ中にうまく移送された重量を記録した。0 . 4 2 g の平均重量 (0 . 2 2 ~ 0 . 5 0 g の範囲、平均 54 %、28 ~ 64 % の範囲) が試験カプセルから移送された。したがって、試験ではいずれのゲージの針でもシリンジ吸入性は達成されなかった。これに関連して、プラセボ配合物の高い粘度及び粘着特性により、シリンジパレル中へのカプセル内容物の定量的移送は妨害された。

【0448】

室温でのプラセボ配合物の注射性は、150 mm / min の最も遅いクロスヘッド速度で 18 ゲージ針を用いて達成されたにすぎなかった。37 では、配合物は、より粘性が低く、注射性は、150 mm / min の速度で 18 ゲージ針を用いて 3 つのすべてのサンプルで達成され、550 mm / min の速度で 18 ゲージ針を用いて 3 つのサンプルのうち 2 つで達成された。21、25、及び 27 ゲージ針を用いて、両方の試験温度で及び 3 つのすべてのクロスヘッド速度で、負荷破損又は機械的破損のいずれかが起こった。

【0449】

室温でのプラセボ配合物の注射性は、150 mm / min の最も遅いクロスヘッド速度で 18 ゲージ針を用いて達成されたにすぎなかった。37 では、配合物は、より粘性が低く、注射性は、150 mm / min の速度で 18 ゲージ針を用いて 3 つのすべてのサンプルで達成され、550 mm / min の速度で 18 ゲージ針を用いて 3 つのサンプルのうち 2 つで達成された。21、25、及び 27 ゲージ針を用いて両方の試験温度で及び 3 つのすべてのクロスヘッド速度で、負荷破損又は機械的破損のいずれかが起こった。

【0450】

各試験の結果の解釈時、次の情報を考慮した。使い捨てのディスポーザブルシリンジは、 $45 \text{ lbf} / \text{in}^2$ の内部パレル圧力に 30 秒間耐えるように定められている (プランジャーロッドに作用する圧力 18 . 2 N に対応する)。3 mL (ID = 0 . 34 in .) ディスポーザブルシリンジパレルでは、プランジャーロッドに 1 lbf が加わるとシリンジパレル内に $11 . 0 \text{ lbf} / \text{in}^2$ が生成される。健常男性により加えられる平均ピンチ力 (Palmer Pinch) は、23 ~ 23 . 4 lbf である。

【0451】

この試験では次の破損モードを用いて注射性を評価した。三重反復試験セットを用いて少なくとも 1 種のサンプルの破損に関して試験の全体的破損を結論付けた。過剰の内圧によりシリンジパレルが撓曲した場合、プランジャーパレル破損が起こり、流体は、プランジャーストッパーをバイパスする結果となる。この事象は、サンプルを観測することにより決定されるか、又は Instron 追跡で減衰する負荷力プロファイルにより実証される。過剰の内圧により針がシリンジパレルから分離した場合、Luer - Lock 結合破損を生じる。この破損事象は、シリンジからの不完全なサンプル送達を観測することにより決定されるか、又は Instron 追跡で負荷力プロファイルの急激な低下により実証さ

10

20

30

40

50

れる。シリンジから流体をうまく送達するのに必要な力が健常男性の平均 (Palmer) ピンチ力 23.4 lbf (104 N) を超えた場合、過剰力破損を生じる。この事象は、Instron 追跡から明らかである。

【0452】

うまく行われたプラセボ配合物の注射は、3つのすべての試験サンプルの同等な性能を必要とした。うまく行うことの基準は、あらかじめ充填された初期塊の少なくとも80%の送達であった。それに加えて、Instron 追跡は、プランジャー移動時に加えられる力の一貫性があるプロファイルを示さなければならない。カプセルが試験時に一貫性を維持してシリンジからのプラセボ塊の送達を引き起こした場合でさえも、送達を達成するのに 62 N 超の力が必要であった。この力の大きさは、製造業者により定められた圧力の 340% である 153 lbf/in^2 のパレル圧力を生じる。

10

【0453】

シリンジ吸入性及び注射性の両方のこれらの評価結果から、薬剤乱用者が利用しうような通常の皮下注射針を用いて、本発明に従って調製された耐乱用性制御放出性配合物を送達できる可能性はないことが実証される。これは、好適なシリンジ圧力の限界と人的な力の限界と本配合物の高粘性との組合せによるものと考えられる。

【0454】

実施例 4 d :

本発明に従って調製される耐乱用性配合物が吸入に基づく乱用形態に対して耐性を示す能力を特徴付けるために、次の *in vitro* 吸入耐乱用性評価を行った。より特定の

20

【0455】

40 mg 含量の OxyContin ブランド (オキシコドン HCl 制御放出) 錠剤 (Lot W28A1, Purdue Pharma L.P.) (SR 対照) を市販品の比較として使用した。

【0456】

この実施例 4 d で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド (「OXY」)、グレード 2 (0.25% (w/w) 以下の 14 -ヒドロキシコデイン (14 -HC) を含有すると規定されている) 又はグレード 1 (0.001% (w/w) 以下の 14 -HC を含有すると規定されている)、両グレードとも Noramco, Inc (Athens Georgia) から入手; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」); コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」); プチル化ヒドロキシルトルエン、NF (「BHT」); ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」); スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」); トリアセチン USP (「TA」); 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」)。商業スケールの製造方法 (以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 00 の硬質ゼラチンキャップシェルに充填して 40 mg 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 4 d の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 50 に開示する。

30

40

【表 56】

表 50.

OXY	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	(全量)	
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02		(wt%)
40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	780.0	(mg)

50

【0457】

in vitro 吸入耐乱用性評価では、次の試験カプセル、すなわち、グレード2のオキシコドン含有する3個の40mg製剤（ $n=3$ ）（OXY1）、グレード1のオキシコドン含有する3個の40mg製剤（ $n=3$ ）（OXY2）を使用した。市販品の比較は、3個の40mg SR対照錠剤（ $n=3$ ）に対するものであった。

【0458】

吸入による試験カプセルの乱用の可能性を調べるために、揮発試験を行った。最初に、揮発試験を行うのに適正な温度を決定するために、熱重量分析を用いてオキシコドン塩基及びオキシコドンHClの重量損失を測定した。オキシコドン塩基を20/minのランプ速度で漸増する温度条件（30～350）に付した。気化は、200超で生じ、310で終了した。オキシコドンHClの気化（28～400）は、約300まで遊離塩基のものと類似しており、その後、塩形の有意な分解を生じた。これらの観測に基づいて、280の温度をこの試験に選択した。この温度は、オキシコドンの融点超（適切な薬剤気化を確保するため）かつ300未満（塩形の分解を制限するため）である。予備試験の観測に基づいて10分間の最大暴露時間を選択した。その時間点を超えるとさらなるオキシコドンはほとんど回収されなかった。

10

【0459】

試験サンプルに適用される温度を制御するように揮発系を設計した。系をアルミニウムブロックから構成し、温度モニタリング熱電対をホットプレートに取り付けた。各アルミニウムブロックは、ガラスサンプル皿を定置するための4つの孔を含有する。揮発したオキシコドンの凝縮を容易にするために頂部に凍結ゲルパックを保持したあらかじめ冷却されたアルミニウムカバーで各サンプル皿に蓋をした。3つの皿は、各試験で試験サンプルを含有し、一方、第4の皿は、ブランク対照として機能した。2ロットの試験カプセル及び単一ロットのSR対照錠剤を三重反復方式で調べた。各試験カプセルをカットして開放し、液体内容物をサンプル皿中にスクイズし、各SR対照錠剤を乳鉢及び乳棒で粉碎し、次に、サンプル皿に移した。試験の開始前にアルミニウムブロックを280で安定化させた。3、5、及び10分でカバーをスワプしてオキシコドンを採取し、HPLCを用いてサンプルを分析した。揮発試験の結果は、次の通りであった。280で揮発させた後の平均オキシコドン回収率（初期用量に対する%として報告された標準偏差（SD）を有する回収された平均のオキシコドンの形のデータ）：試験カプセル = 3分の時点で2%（0.8）、5分の時点で4%（2.1）、及び10分の時点で12%（2.1）。SR対照錠剤 = 3分の時点で12%（2）、5分の時点で11%（2）、及び10分の時点で10%（2）。これらのデータを図19に示す。

20

30

【0460】

これらの結果からわかるように、3個のSR対照錠剤を280で3分間揮発させた結果、平均オキシコドン放出は、全薬剤塊の12%であり、一方、6個の試験カプセル錠剤を280で3分間揮発させた結果、平均オキシコドン放出は、全薬剤塊の2%にすぎなかった。しかしながら、10分後、ほぼ等しい量のオキシコドンが各配合物から揮発した（12%放出と対比して10%）。試験時の観察で注目すべき点として、試験カプセルからのオキシコドンの気化は、不快に感じられる煙の放出を伴った（吸入した場合に気道や咽喉を刺激することが判明した刺激性の鼻を突くような白煙の発生を引き起こしたプラセボ試験カプセル配合物の揮発に基づいて）。SR対照錠剤からのオキシコドンの気化は、有意な炭化を呈した。不快な煙の発生を伴うこの揮発試験で初期加熱時に試験カプセルから放出されたオキシコドンのレベルが低かったことから、本発明に係る耐乱用性製剤は、吸入による乱用を抑制することが示唆される。

40

【0461】

実施例4e：

本発明に従って調製されたオキシコドン経口製剤の*in vitro*耐乱用性能を特徴付けるために、次の*in vitro*耐乱用性評価を行った。より特定的には、エタノール溶液中への抽出に対する耐性に関して、一連の配合物にわたり耐乱用性オキシコドン経

50

口製剤を評価した。この実施例 4 e で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド（「OXY」）；イソプロピルミリスレート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチンUSP（「TA」）；ナトリウムラウリルスルフェート（「SLS」）；Labrafil M2125 CS（「LAB」）；Gelucire 44/14（Gattefosse）（「GEL」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。商業スケールの製造方法（以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5）を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 00 の硬質ゼラチンキャップシェルに充填して 80 mg 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 4 e の配合物及び配合物を含む製剤の詳細な内容を以下の表 5 1 に開示する。

【表 5 7】

表 51.

	OXY	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	SLS	LAB	GEL	(全量)	
OXY1	80.0	281.4	208.4	42.0	112.0	42.0	14.0	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	36.08	26.72	5.38	14.36	5.38	1.79	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY2	80.0	297.5	198.4	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	--	780	(mg)
	10.26	38.14	25.43	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	0.13	--	--		(wt%)
OXY3	80.0	285.5	190.3	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	--	21.0	--	780	(mg)
	10.26	36.60	24.40	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	--	2.69	--		(wt%)
OXY4	80.0	280.4	207.7	36.7	119.0	42.0	14.0	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	35.95	26.63	4.71	15.26	5.38	1.79	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY5	80.0	281.0	200.8	42.0	119.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	--	780	(mg)
	10.26	36.03	25.74	5.38	15.26	5.38	1.79	0.02	0.13	--	--		(wt%)
OXY6	80.0	286.6	191.0	36.7	112.0	42.0	14.0	0.2	--	17.5	--	780	(mg)
	10.26	36.74	24.49	4.71	14.36	5.38	1.79	0.02	--	2.24	--		(wt%)
OXY7	80.0	284.4	210.7	42.0	112.0	21.0	15.8	0.2	--	--	14.0	780	(mg)
	10.26	36.46	27.01	5.38	14.36	2.69	2.02	0.02	--	--	1.79		(wt%)
OXY8	80.0	282.4	209.2	38.5	112.0	42.0	15.8	0.2	--	--	--	780	(mg)
	10.26	36.21	26.82	4.94	14.36	5.38	2.02	0.02	--	--	--		(wt%)
OXY9	80.0	285.9	204.3	38.5	112.0	42.0	15.8	0.2	1.4	--	--	780	(mg)
	10.26	36.66	26.19	4.94	14.36	5.38	2.02	0.02	0.18	--	--		(wt%)

10

20

30

40

50

【 0 4 6 2 】

*in vitro*耐乱用性評価では、次の試験カプセルを使用した。各6個 (n = 6) の配合物 OXY1 ~ OXY9。

【 0 4 6 3 】

次の例外はあるが、以上に記載のものと同一の装置、試薬、及び方法を用いて、以上の実施例 4 a と実質的に同様に、エタノール溶液抽出試験を行った。抽出溶液は、60 mL の 80 プルーフのエタノール (40%) であった。また、時間 = 0.5 時間、1、2、及び 3 時間でサンプリングを行った。抽出試験の結果を以下の表 5 2 に提供する。

【表 5 8】

表 52.

	80 プルーフのエタノール中に抽出された オキシコドンの量(用量に対する%)			
	時間 (hr.)			
	0.5	1	2	3
OXY1				
平均	7	16	25	32
標準偏差	1	4	6	8
OXY2				
平均	8	18	28	35
標準偏差	2	3	4	5
OXY3				
平均	8	14	21	27
標準偏差	2	2	5	6
OXY4				
平均	12	18	26	32
標準偏差	1	2	3	3
OXY5				
平均	11	16	24	30
標準偏差	2	3	3	4
OXY6				
平均	8	11	14	17
標準偏差	1	1	1	2
OXY7				
平均	9	15	--	30
標準偏差	1	2	--	2
OXY8				
平均	12	18	--	32
標準偏差	1	2	--	3
OXY9				
平均	12	18	--	33
	1	2	--	3

【 0 4 6 4 】

10

20

30

40

50

実施例 4 f :

本発明に従って調製されたヒドロモルフォン経口製剤の *in vitro* 耐乱用性能を特徴付けるために、次の *in vitro* 耐乱用性評価を行った。より特定的には、エタノール溶液中への抽出に対する耐性に関して、一連の含量（8 mg 及び 16 mg の含量）にわたり及び一連の配合物にわたり耐乱用性ヒドロモルフォン経口製剤を評価した。この実施例 4 f で使用した耐乱用性ヒドロモルフォン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。ヒドロモルフォン HCl（「HMH」）；イソプロピルミリスレート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチン USP（「TA」）；Labrafil M2125 CS（「LAB」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。以上の実施例 1 d の GMP 製造方法（プロセススキーム 8）を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 1（HMH1）又は # 2（HMH2 - 4）のジェルキャップシェルに充填して 8 及び 16 mg 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 4 f で使用した配合物の詳細な内容を以下の表 5 3 に開示する。

【表 5 9】

表 53.

処方:	HMH	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	LAB	全量	
HMH1	16.0	108.6	80.4	15.5	41.4	7.8	5.2	0.1	--	275.0	(mg)
	5.82	39.49	29.5	5.65	15.07	5.65	1.88	0.02	--		(wt%)
HMH2	16.0	104.1	77.1	15.5	41.4	15.5	5.2	0.1	--	275.0	(mg)
	5.82	37.86	28.05	5.65	15.07	5.65	1.88	0.02	--		(wt%)
HMH3	16.0	101.1	74.9	15.5	38.9	15.5	5.2	0.1	7.8	275.0	(mg)
	5.82	36.78	27.24	5.65	14.13	5.65	1.88	0.02	2.83		(wt%)
HMH4	8.0	29.8	19.9	3.6	10.8	4.3	1.4	0.1	2.2	80.0	(mg)
	10.00	37.25	24.83	4.50	13.50	5.40	1.80	0.02	2.70		(wt%)

【0 4 6 5】

in vitro 耐乱用性評価では、次の試験カプセルを使用した。6 個の 16 mg 製剤、配合物 HMH1（n = 6）；6 個の 16 mg 製剤、配合物 HMH2（n = 6）；6 個の 16 mg 製剤、配合物 HMH3（n = 6）；及び 6 個の 8 mg 製剤、配合物 HMH4（n = 6）。

【0 4 6 6】

次の例外はあるが、以上に記載のものと同一の装置、試薬、及び方法を用いて、以上の実施例 4 a と実質的に同様に、エタノール溶液抽出試験を行った。抽出溶液は、60 mL の 80 プルーフのエタノール（40%）であった。また、時間 = 0.5 時間、1、2、及び 3 時間でサンプリングを行った。抽出試験の結果を以下の表 5 4 に提供する

【表 6 0】

表 54.

	80 プルーフのエタノール中に抽出された ヒドロモルフォンの量(用量に対する%)			
	時間 (hr.)			
	0.5	1	2	3
HMH1				
平均	3	5	8	10
標準偏差	0	1	1	1
HMH2				
平均	7	12	18	22
標準偏差	0	1	3	4
HMH3				
平均	6	9	14	20
標準偏差	2	1	2	2
HMH4				
平均	9	13	20	27
標準偏差	1	2	4	6

10

20

【 0 4 6 7 】

実施例 4 g :

本発明に従って調製されたヒドロコドン経口製剤の *in vitro* 耐乱用性能を特徴付けるために、次の *in vitro* 耐乱用性評価を行った。より特定的には、エタノール溶液中への抽出に対する耐性に関して、一連の含量（15 mg 及び 75 mg の含量）にわたり及び一連の配合物にわたり耐乱用性ヒドロコドン経口製剤を評価した。この実施例 4 g で使用した耐乱用性ヒドロコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。重酒石酸ヒドロコドン（「HCB」）；イソプロピルミリスレート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルローズ、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチンUSP（「TA」）；Gelucire 44/14（Gattefosse）（「GEL」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。以上の実施例 1 e の GMP 製造方法（プロセススキーム 9）を用いて配合物を作製し、次に、サイズ 3 号のジェルキャップシェルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 4 g の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 5 5 に開示する。

30

40

【表 6 1】

表 55.

処方 #	HCB (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (02mg)	GEL (mg)	全量 (mg)	
HCB1	15.0	41.8	27.8	5.2	14.24	2.8	1.9	0.1	1.1	110.0	(mg)
	13.64	37.97	25.31	4.75	12.95	2.59	1.73	0.02	1.04		(wt%)
HCB2	75.0	208.8	139.2	26.1	71.2	14.2	9.5	0.11	5.7	550.0	(mg)
	13.63	37.96	25.31	4.75	12.95	2.58	1.73	0.02	1.04		(wt%)

10

【 0 4 6 8 】

*in vitro*耐乱用性評価では、次の試験カプセルを使用した。6個の15mg製剤、配合物HCB1 (n = 6) ; 及び6個の75mg製剤、配合物HCB2 (n = 6)。

【 0 4 6 9 】

次の例外はあるが、以上に記載のものと同じの装置、試薬、及び方法を用いて、以上の実施例4aと実質的に同様に、エタノール溶液抽出試験を行った。抽出溶液は、60mLの80プールのエタノール(40%)であった。また、時間 = 0.5時間、1、及び3時間でサンプリングを行った。抽出試験の結果を以下の表56に提供する。

20

【表 6 2】

表 56.

	80プールのエタノール中に抽出された ヒドロコドンの量(用量に対する%)		
	時間 (hr.)		
	0.5	1	3
HCB1			
平均	9	12	20
標準偏差	1	1	2
HCB2			
平均	3	5	12
標準偏差	1	2	2

30

【 0 4 7 0 】

実施例 4 h :

本発明に従って調製されたオキシモルホン経口製剤の*in vitro*耐乱用性能を特徴付けるために、次の*in vitro*耐乱用性評価を行った。より特定的には、エタノール溶液中への抽出に対する耐性に関して、一連の配合物にわたり耐乱用性オキシモルホン経口製剤を評価した。この実施例4hで使用した耐乱用性オキシモルホン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシモルホンHCl (「OMH」) ; イソプロピルミリステート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; ブチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals) (「SAIB」) ; トリアセチンUSP (「TA」) ; セルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」) ; 及びGelucire 44/14 (Gattefosse) (「GEL」)。以上の実施例3fに記載の実験室スケールの製造プロセスを用いて配合物を作製し、次に、サイズ#1のジェ

40

50

ルカプセルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 4 h の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 5 7 に開示する。

【表 6 3】

表 57.

	OMH	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	GEL	(全量)	
OMH1	40.00	226.38	150.92	25.50	76.50	15.30	12.75	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	41.16	27.44	4.64	13.91	2.78	2.32	0.02	0.46		(wt%)
OMH2	40.00	214.14	142.76	25.50	76.50	35.70	7.65	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	38.93	25.96	4.64	13.91	6.49	1.39	0.02	1.39		(wt%)
OMH3	40.00	226.38	150.92	30.60	76.50	15.30	7.65	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	41.16	27.44	5.56	13.91	2.78	1.39	0.02	0.46		(wt%)
OMH4	40.00	214.14	142.76	25.50	76.50	35.70	12.75	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	38.93	25.96	4.64	13.91	6.49	2.32	0.02	0.46		(wt%)
OMH5	40.00	208.02	138.68	30.60	76.50	35.70	12.75	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	37.82	25.21	5.56	13.91	6.49	2.32	0.02	1.39		(wt%)
OMH6	40.00	214.14	142.76	30.60	76.50	35.70	7.65	0.10	2.55	550	(mg)
	7.27	38.93	25.96	5.56	13.91	6.49	1.39	0.02	0.46		(wt%)
OMH7	40.00	220.26	146.84	30.60	76.50	15.30	12.75	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	40.05	26.70	5.56	13.91	2.78	2.32	0.02	1.39		(wt%)
OMH8	40.00	226.38	150.92	25.50	76.50	15.30	7.65	0.10	7.65	550	(mg)
	7.27	41.16	27.44	4.64	13.91	2.78	1.39	0.02	1.39		(wt%)
OMH9	40.00	218.73	145.82	28.05	76.50	25.50	10.20	0.10	5.10	550	(mg)
	7.27	39.77	26.51	5.10	13.91	4.64	1.85	0.02	0.93		(wt%)
OMH10	40.00	206.49	152.96	25.50	81.60	35.70	7.65	0.10	--	550	(mg)
	7.27	37.54	27.81	4.64	14.84	6.49	1.39	0.02	--		(wt%)

10

20

30

40

【0471】

*in vitro*耐乱用性評価では、次の試験カプセルを使用した。各3個(n=3)の配合物OMH1~OMH10。

【0472】

次の例外はあるが、以上に記載のものと同一の装置、試薬、及び方法を用いて、以上の実施例4aと実質的に同様に、エタノール溶液抽出試験を行った。抽出溶液は、60mLの80プルーフのエタノール(40%)であった。また、時間=0.5時間、1、及び3時間でサンプリングを行った。抽出試験の結果を以下の表58に提供する。

50

【表 6 4】

表 58.

	80 プルーフのエタノール中に抽出された オキシモルホンの量(用量に対する%)		
	時間 (hr.)		
	0.5	1	3
OMH1			
平均	2	3	8
標準偏差	1	1	1
OMH2			
平均	10	17	40
標準偏差	1	2	5
OMH3			
平均	3	4	14
標準偏差	1	2	2
OMH4			
平均	3	5	13
標準偏差	1	1	3
OMH5			
平均	5	9	24
標準偏差	0	0	2
OMH6			
平均	2	4	10
標準偏差	0	0	1
OMH7			
平均	5	8	15
標準偏差	1	1	1
OMH8			
平均	10	14	27
標準偏差	2	2	4
OMH9			
平均	4	5	10
標準偏差	1	1	1
OMH10			
平均	6	11	24
標準偏差	4	6	9

10

20

30

40

50

【 0 4 7 3 】

実施例 4 i :

本発明に従って調製されたアンフェタミン経口製剤の *in vitro* 耐乱用性能を特徴付けるために、次の *in vitro* 耐乱用性評価を行った。より特定的には、エタノール溶液中への抽出に対する耐性に関して、一連の配合物にわたり耐乱用性アンフェタミン経口製剤を評価した。この実施例 4 i で使用した耐乱用性アンフェタミン経口製剤は、

次の原料を用いて調製された。硫酸d-アンフェタミン(Cambrex) (「AMP」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素(Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; プチル化ヒドロキシシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」) ; トリアセチンUSP (「TA」) ; セルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」) ; カプリロカプロイルポリオキシグリセリド (Gattefosse) (「CPG」) ; Gelucire 50/13 (Gattefosse) (「GEL」) ; 及びポリエチレングリコール8000 (Dow Chemical) (「PEG 8000」) 。 GMP製造プロセス (以上の実施例1aに記載のプロセススキーム6) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ#1のジェルカプセルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例4iの配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表59及び60に開示する。

10

【表65】

表59.

成分	配合物 重量パーセント(wt%)単位		
	AMP1	AMP2	AMP3
AMP	7.50	5.45	5.45
SAIB	36.52	36.24	35.16
TA	27.05	26.85	26.04
CAB	4.86	4.96	4.96
IPM	15.73	16.07	16.07
HEC	5.55	5.67	5.67
SiO ₂	1.85	1.89	1.89
BHT	0.02	0.02	0.02
LAB	0.93	0	0
PEG 8000	0	2.84	0
GEL	0	0	4.73

20

30

【表 6 6】

表 60.

成分	配合物 質量(mg) 単位		
	AMP1	AMP2	AMP3
AMP	15.00	14.99	14.99
SAIB	73.04	99.66	96.69
TA	54.10	73.84	71.61
CAB	9.72	13.64	13.64
IPM	31.46	44.19	44.19
HEC	11.10	15.93	15.59
SiO ₂	3.70	5.20	5.20
BHT	0.04	0.06	0.06
LAB	1.86	0	0
PEG 8000	0	7.81	0
GEL	0	0	13.01
全量	200.02	275.32	274.98

10

20

【0474】

*in vitro*耐乱用性評価では、次の試験カプセルを使用した。各3個(n=3)の配合物AMP1~AMP3。

【0475】

次の例外はあるが、以上に記載のものと同一の装置、試薬、及び方法を用いて、以上の実施例4aと実質的に同様に、エタノール溶液抽出試験を行った。抽出溶液は、60mLの80プールのエタノール(40%)であった。また、時間=0.5時間及び3時間でサンプリングを行った。抽出試験の結果を以下の表61に提供する。

【表 6 7】

表 61.

	80プールのエタノール中に抽出された アンフェタミンの量(用量に対する%)	
	時間 (hr.)	
	0.5	3
AMP1		
平均	23	59
標準偏差	2	4
AMP2		
平均	8	27
標準偏差	0	2
AMP3		
平均	12	39
標準偏差	0	2

30

40

【0476】

実施例 4 j :

50

本発明に従って調製されたメチルフェニデート経口製剤の *in vitro* 耐乱用性能を特徴付けるために、次の *in vitro* 耐乱用性評価を行った。より特定的には、エタノール溶液中への抽出に対する耐性に関して、一連の配合物にわたり耐乱用性メチルフェニデート経口製剤を評価した。この実施例 4 j で使用した耐乱用性メチルフェニデート経口製剤は、次の原料を用いて調製された。メチルフェニデート (「MPH」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; ブチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」) ; トリアセチン USP (「TA」) ; セルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」) ; Gelucire 50/13 (Gattefosse) (「GEL」) ; 及び Miglyol 812 (「MIG」)。以上の実施例 1 a に記載の製造プロセス (プロセススキーム 6) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 3 のゼラチンカプセルシェルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 4 j の配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 6 2 及び 6 3 に開示する。

10

30

【表 6 8】

表 62.

成分	配合物 重量パーセント(wt%)単位					
	MPH1 40 mg	MPH2 48mg	MPH3 48 mg	MPH4 48 mg	MPH5 48 mg	MPH6 48 mg
MPH	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
SAIB	33.35	34.31	34.55	34.31	29.25	34.55
TA	22.23	22.87	23.03	22.87	20.89	23.03
CAB	4.80	5.20	6.40	5.21	5.58	6.42
IPM	13.60	12.80	12.80	12.80	-	12.80
MIG	-	-	-	-	16.0	-
HEC	0.00	2.40	0.00	2.40	4.80	-
SiO ₂	2.00	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60
BHT	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
GEL	4.00	0.80	1.60	0.80	1.84	1.60

【表 6 9】

表 63.

成分	配合物 質量(mg) 単位					
	MPH1 40 mg	MPH2 48mg	MPH3 48 mg	MPH4 48 mg	MPH5 48 mg	MPH6 48 mg
MPH	40.00	48.00	48.00	48.00	48.00	48.00
SAIB	66.70	82.34	82.92	82.30	70.20	82.90
TA	44.46	54.89	55.27	54.90	50.10	55.30
CAB	9.60	12.48	15.36	12.50	13.40	15.40
IPM	27.20	30.72	30.72	30.70	-	30.70
MIG	-	-	-	-	38.40	-
HEC	0.00	5.76	0.00	5.80	11.50	-
SiO ₂	4.00	3.84	3.84	3.80	3.80	3.80
BHT	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
GEL	8.00	1.92	3.84	1.90	4.40	3.80
全量	200.00	240.00	240.00	240.00	240.00	240.00

10

20

【 0 4 7 7 】

*in vitro*耐乱用性評価では、次の試験カプセルを使用した。各3個 (n = 3) の配合物 MPH1 ~ MPH6。

【 0 4 7 8 】

次の例外はあるが、以上に記載のものと同一の装置、試薬、及び方法を用いて、以上の実施例 4 a と実質的に同様に、エタノール溶液抽出試験を行った。抽出溶液は、60 mL の 80 プルーフのエタノール (40%) であった。また、時間 = 0.5 hr 及び 3 時間でサンプリングを行った。抽出試験の結果を以下の表 6 4 に提供する。

30

【表 7 0】

表 64.

80 プルーフのエタノール中に抽出された メチルフェニデートの量(用量に対する%)		
時間 (hr.)		
	0.5	3
MPH1		
平均	18.4	63.0
標準偏差	0.9	0.9
MPH2		
平均	7.2	25.7
標準偏差	0.5	1.7
MPH3		
平均	6.1	22.9
標準偏差	0.6	1.3
MPH4		
平均	10	32
標準偏差	1	3
MPH5		
平均	10	40
標準偏差	1	2
MPH6		
平均	11	43
標準偏差	2	4

10

20

30

40

50

【 0 4 7 9 】

実施例 5 : 配合物の分析
(配合物粘度試験手順)

本発明に従って調製される配合物の粘度を評価するために、次の粘度試験を開発した。これらの試験を用いて標準的粘度測定及び動的粘度測定の両方を達成することが可能である。この実施例 5 に記載の方法で使用される粘度試験装置は、ブルックフィールドデジタルレオメーターである。使用した 2 つの特定のモデルは、次のもの、すなわち、プログラマブル / デジタルコントローラ Model 9112 を備えた J P I I , Model H B D V - I I I + C P、及び浸漬式サーキュレーター Model 1122 S を備えた J P I , Model L V D V - I I I + C P である。両方のレオメーターモデルで、C P E スピンドル 5 2 を使用した。動的レオロジーでは、温度制御モジュール及び振動歪み制御モジュールを備えた Anton Paar Physica MCR 301 レオメーター (Anton Paar USA , Ashland , VA) を用いて、配合物の動的レオロジーを測定することが可能である。

【 0 4 8 0 】

粘度試験方法では、バルク配合物又は単一製剤 (例えばゼラチンカプセル) のいずれかの 2 つの異なる形態でサンプル配合物を提供することが可能である。バルク配合物試験では、0.5 mL の配合物をレオメーターカップに直接注入する。製剤を試験する場合、各測定で 2 個のゼラチンカプセルが必要とされる。レーザーブレード及び清浄な切削面を用いてゼラチンカプセルを開放する。次に、内容物を搾り出してレオメーターカップ中に配置

する。

【0481】

粘度試験方法に対する典型的な温度条件は、ほとんどの一点測定では37 であり、温度プロファイルでは、30、40、50、及び60 である。各サンプルに対して2つの異なる剪断速度で測定を行った。すなわち、第1のものは、低剪断であり、rpm設定は、10～15%のトルク値を提供するように選択され、第2のものは、高剪断であり、rpm設定は、20～90%のトルク値を提供するように選択される。

【0482】

粘度測定の実データ収集は、標準的技術を用いて行われる。例えば、ブルックフィールドデジタルレオメーターの実データレポートスクリーンは、マニュアル記録のために、回転速度、スピンドル番号、トルク値(%)、及び粘度を自動で表示する。

10

【0483】

最終的に、線形粘弾性レジームでさまざまな振動歪みを用いて、配合物サンプルの複素粘度を測定することが可能である。この際、経験的実データ点の数学的曲線あてはめに基づいて、静止状態のサンプル配合物の固有複素粘度を得ることが可能である。動的振動実験の利点は、材料のマクロ構造を破壊せずにサンプル配合物材料をプローブすることである。

【0484】

実施例6：配合物の *in vitro* / *in vivo* 相関 (IVIVC) 分析

経口長期(制御、持続)放出性製剤に対する *in vitro* / *in vivo* 相関 (IVIVC) 決定の概念は、製薬科学者により使用される周知のツールであり、*in vitro* 溶解プロファイル特性からの予想生物学的利用能及び他の薬理学的性能特性の予測を可能にする。IVIVC決定に関する情報及び指針は、US FDAのウェブサイト上及び他の薬理学的参照サイト上に見いださる。本発明に従って調製された耐乱用性製剤を評価及び特徴付けるために、次のIVIVC分析を行った。

20

【0485】

実施例6a：

FDA Guideline for Extended Release (ER) dosage formsに準拠して変換関数を開発することにより、以上の実施例3に記載の第2の溶解方法(方法2)(本発明に係る制御放出製剤の制御放出性能を評価するために最適化した)を用いて得られた候補配合物の *in vitro* 制御放出プロファイルと、本明細書中の以下に記載の薬動的ヒト臨床追跡で得られた *in vivo* 血中濃度データと、の相関を確立するために、次のIVIVC分析を使用した。

30

【0486】

より特定的には、以上の実施例3に記載の *in vitro* 溶解試験で観測された活性剤溶解の速度又は程度と、観測された実際の *in vivo* 薬動的性能(測定された血漿中薬剤濃度又はヒト被験者に投与したときに吸収された活性剤の量、例えば、以下の実施例7及び8)と、の関係を記述する予測的数学モデルを、本発明に従って調製された耐乱用性オキシコドン経口製剤に対して開発した。特定的には、試験で使用するための配合物を作製するために次の原料を使用した。オキシコドン塩基、マイクロナイズド(「OXY」); イソプロピルミリスレート、NF(「IPM」); コロイド二酸化ケイ素(Cabosil(登録商標)、Cabot Corp)(「SiO₂」); プチル化ヒドロキシルトルエン、NF(「BHT」); ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」); スクロースアセートイソブチレート(Eastman Chemicals)、(「SAIB」); トリアセチンUSP(「TA」); 及びセルロースアセートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」)。配合物をジェルキャップに充填して好適な製剤(試験カプセル)を提供した。

40

【0487】

理想的には、試験カプセルを投与した後のオキシコドンの血漿中濃度は、一群のボラン

50

ティアで1回の交差試験により得られたものであろう。しかしながら、異なる試験からデータを得たので、それぞれの試験からの平均血漿中濃度データを用いて、すべての薬動学的分析、デコンボリューション分析、及びコンボリューション分析を行った。試験カプセルの *in vitro* データを Weibull 関数にあてはめた。

【数1】

$$\text{溶解\%} = 100\% \times \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\beta} \right)$$

10

【0488】

ただし、 τ は、用量の 62.5% を溶解させるのに必要な時間であり、 β は、勾配パラメーターである。これは、緩速溶解ロット及び急速溶解ロットのデータの極値の溶解と一致した最も単純なモデルであった。

【0489】

平均血漿中濃度 - 時間データは、一次の吸収及び排出を有する 2 コンパートメントモデルと一致した。吸収速度定数 K_{01} 、排出速度定数 K_{10} 、分布速度定数 K_{12} 及び K_{21} 、中央コンパートメント (コンパートメント 1) の体積 V_c / F を利用して、モデルをパラメーター化した。ただし、 F は、生物学的利用能である。

20

【0490】

パラメーター「A」及び「B」を用量に規格化して、二次的パラメーターからパラメーターを誘導した。溶液から推定されたパラメーターを用いて、試験カプセルロットの平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間データをデコンボリュートし、*in vivo* 放出速度の推定値を得た。

【0491】

この分析から、Weibull 関数中の τ の値が 6 ~ 14 h の範囲内である試験カプセルロットの溶解プロファイルは、等価な *in vivo* 血漿中濃度 - 時間プロファイルを提供するはずであることが示唆された。溶解プロファイルは経時的に遅くなると思われるが、*in vivo* 生物学的利用能に及ぼす明瞭な影響は存在しない。特定的には、Weibull 関数中の β の観測値 (1年を超える期間にわたり取得) は、 6.09 ± 0.12 、 10.1 ± 0.08 、 12.8 ± 0.19 、 11.6 ± 0.11 、及び 14.1 ± 0.21 であった。

30

【0492】

実施例 6b :

in vivo 体循環中への用量供給の累積パーセント (累積供給) と *in vitro* で放出された用量の累積パーセント (累積放出) との間の変換式を開発することにより、次の分析を用いて、候補耐乱用性配合物からの d - アンフェタミンの *in vitro* 制御放出プロファイルと、本明細書中の以下に記載の薬動学的ヒト臨床試験で得られた *in vivo* 血中濃度データと、相関を確立した。本発明に従って調製された耐乱用性配合物の経口投与に由来する d - アンフェタミンのヒト血漿濃度 - 時間プロファイルが与えられ、デコンボリューションを介して累積供給プロファイルを得ることが可能である。このためには、単位インパルス応答関数 (UIR) を有することが必要とされている。これは、d - アンフェタミンの静脈内ボラス投与の後のヒト濃度 - 時間データのコンパートメント薬動学的分析から誘導可能である。そのようなデータは、発表された文献から得た。

40

【数2】

$$UIR = (Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}) / Dose_{iv}$$

【0493】

50

この場合、 $A = 98.3 \pm 6.01$ 、 $B = 28.2 \pm 0.56$ 、 $C = 9.65 \pm 0.64$ 、及び $D = 6.31 \times 10^{-2} \pm 3.78 \times 10^{-3}$ 。

【0494】

WinNonLin 5.2 (Pharsight Corp., Mountain View, CA) により、3種の耐乱用性アンフェタミン経口製剤に対する平均血漿プロファイルのデコンボリューションを行って、*in vivo*で吸収される用量の累積パーセントの値を得た。ヒト濃度 - 時間プロファイルと同一の時間点で第2の溶解方法を用いて *in vitro*で放出された用量の累積パーセントの値を測定した。*in vivo*供給に対して *in vitro*放出をプロットすることにより、三次多項式の最小二乗あてはめにより変換式を見いだすことが可能である。例えば、

【数3】

$$y = ax^3 - bx^2 + cx + d$$

【0495】

この場合、 y は *in vitro* 放出%であり、 x は *in vivo* 供給%であり、かつ $a = 2 \times 10^{-4}$ 、 $b = 2.54 \times 10^{-2}$ 、 $c = 1.53$ 、及び $d = 36$ である。良好なあてはめを提供する他の関数形を見いだすことも可能である。そのような変換式を有すれば、所望の *in vivo* 濃度 - 時間プロファイルを生成するのに必要な *in vitro* 放出プロファイルを計算することが可能である。

【0496】

それに加えて、変換式を反転することにより、解析的又は数値的のいずれかで、*in vitro* 放出から *in vivo* 供給を計算し、次に、UIRで供給をコンボリューションすることにより、特定の *in vitro* 放出プロファイルから得られる d - アンフェタミンに対するヒト濃度 - 時間プロファイルを予測することが可能である。

【0497】

実施例7：配合物の *in vivo* 分析

(ヒト臨床試験、薬動学的試験)

本発明に従って調製された耐乱用性オキシコドン経口製剤の *in vivo* 制御放出性能を評価するために、次のヒト臨床追跡を行った。以下に記載のすべての試験で、妥当性の検証された LC - MS - MS 手順を用いて、CEDRA Corporation製のオキシコドン、ノルオキシコドン、及びオキシモルホンに関して血漿サンプルを分析した。オキシコドンでは $0.250 \sim 125 \text{ ng/mL}$ 、ノルオキシコドンでは $0.500 \sim 250 \text{ ng/mL}$ 、オキシモルホンでは $0.0500 \sim 25.0 \text{ ng/mL}$ の範囲で、方法の妥当性を検証した。WinNonLin中のノンコンパートメント法によりデータを解析した。データ要約及び記述統計では、定量限界未満 (BLQ) の濃度 - 時間データをゼロ (0.00 ng/mL) として扱った。薬動学的分析では、時間ゼロから最初に定量可能な濃度が観測された時間までの BLQ 濃度をゼロとして扱い、埋込み及び / 又は末端の BLQ 濃度を「欠落」として扱った。

【0498】

試験で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド (「OXY」); イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」); コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」); プチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」); ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」); スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」); トリアセチン USP (「TA」); 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381 - 20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」)。商業スケールの製造方法 (以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ 00 号の白色不透明ジェルキャップシェルに充填して 5、10、20、30、及び 40 mg 製剤

10

20

30

40

50

を作製し、これを試験カプセルとして使用した。実施例 7 a ~ 7 f の試験で使用した配合物及び配合物を含有する製剤の詳細な内容を以下の表 6 5 及び 6 6 中に開示する。

【表 7 1】

表 65.

OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02

【表 7 2】

表 66.

カプセル 含量	OXY (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (mg)	全量 (mg)
5 mg	5.0	40.0	26.6	4.6	13.9	5.5	1.8	0.02	97.5
10 mg	10.0	79.9	53.3	9.2	27.7	11.1	3.7	0.04	195.0
20 mg	20.0	159.8	106.5	18.5	55.5	22.2	7.4	0.08	390.0
30 mg	30.0	239.7	159.8	27.8	83.2	33.3	11.1	0.12	585.0
40 mg	40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	780.0

10

20

【0499】

実施例 7 a :

本発明に従って調製されかつ臨床試験に供給すべく使用された 2 種の耐乱用性オキシコドン製剤、すなわち、プロセススキーム 4 の方法を用いて作製された配合物（実施例 2 参照）対プロセススキーム 5 の方法を用いて作製された配合物（実施例 2 参照）、の生物学的同等性を実証するために、次のヒト臨床試験は、単一施設二方向交差登録 PK 試験であった。この試験を 48 名の健常な成人男性及び成人女性のボランティア（摂食状態）で行った。配合物は、40 mg 製剤試験カプセルとして提供され、以上で述べたように調製された。単回用量の 2 種の各配合物を 96 時間の間隔をあけて投与した。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。

30

【0500】

試験におけるオキシコドンの平均線形血漿中濃度 - 時間曲線を図 19 に示す。平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づく C_{max} 及び T_{max} の値を以下の表 67 に示し、一方、試験における個別データのノンコンパートメント分析からの平均 (SD) オキシコドン PK パラメーターを以下の表 68 に示す。

【表 7 3】

表 67.

パラメーター	製造プロセススキーム 4 (40 mg オキシコドン)	製造プロセススキーム 5 (40 mg オキシコドン)
T_{max} (hr)	4.67	4.67
C_{max} (ng/mL)	39.7	37.5

40

【表 7 4】

表 68.

パラメーター	製造プロセススキーム 4 (40 mg オキシコドン)		製造プロセススキーム 5 (40 mg オキシコドン)	
	平均	(SD)	平均	(SD)
T _{max} (hr)	5.34	(2.19)	5.76	(2.72)
C _{max} (ng/mL)	46.4	(14.4)	45.0	(17.8)
AUC _{last} (hr*ng/mL)	533.6	(168.5)	545.8	(161.2)
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	540.4	(169.6)	561.2	(162.0)

10

【0501】

データからわかるように、対数変換された C_{max} 及び AUC パラメーターの統計解析から、プロセススキーム 4 及び 5 により製造された配合物は生物学的に同等であることが実証された。

【0502】

実施例 7 b :

絶食状態の時、低脂肪食の摂取後、及び高脂肪食の摂取の後に投与したときの耐乱用性経口製剤の 40 mg オキシコドン塩基の吸収の速度及び程度を調べるために、この次のヒト臨床試験は、単一施設三方向交差食物効果 PK 試験であった。この試験を 48 名の健康な成人男性及び成人女性のボランティアで行った。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。46 名の被験者はすべて、試験製剤を 3 回摂取した。

20

【0503】

試験からの平均線形及び片対数血漿中オキシコドン濃度 - 時間曲線を図 2 1 に示す。平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づく C_{max} 及び T_{max} の値を以下の表 6 9 に示し、試験における個別データのノンコンパートメント分析からの平均オキシコドン PK パラメーターを以下の表 7 0 に示す。

30

【表 7 5】

表 69.

パラメーター	40 mg OXY (絶食時)	40 mg OXY (低脂肪朝食)	40 mg OXY (高脂肪朝食)
T _{max} (hr)	3.33	4.67	6.50
C _{max} (ng/mL)	22.2	33.5	38.6

【表 7 6】

表 70.

パラメーター	40 mg OXY (絶食時)		40 mg OXY (低脂肪朝食)		40 mg OXY (高脂肪朝食)	
	平均	(SD)	平均	(SD)	平均	(SD)
T _{max} (hr)	3.99	(1.80)	4.10	(1.24)	5.72	(2.03)
C _{max} (ng/mL)	25.8	(10.3)	38.7	(16.2)	50.6	(24.4)
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	429.3	(162.1)	499.0	(173.0)	549.0	(178.9)
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	515.5	(129.6)	545.2	(170.2)	602.1	(148.9)

40

【0504】

50

対数変換されたパラメーターを最大暴露 (C_{max}) 並びに全暴露 (AUC_{last} 及び AUC_{inf}) に関して計算し、統計解析で使用した。対数変換されたデータ及び2つの片側 t 検定の手順を用いた3つのパラメーターの治療比 (試験対参照) に対する90%信頼区間から、低脂肪摂食状態又は高脂肪摂食状態のいずれに対してもオキシコドン暴露パラメーターは絶食状態の80~125%限界の範囲内にあることが示唆される。したがって、食物は、試験用耐乱用性経口製剤からのオキシコドンの吸収の速度及び程度の両方に有意な効果を及ぼし、経口生物学的利用能は、絶食状態での製剤の投与に対して摂食状態では増大される。低脂肪又は高脂肪の朝食 (low or high fed breakfast) から得られた暴露の程度には有意差がなかった。

【0505】

実施例7c:

本発明に従って作製されかつ単回用量条件下で投与された5、10、20、及び40mg耐乱用性経口製剤の用量比例性を実証するために、次のヒト臨床試験は、単一施設四方向交差PK試験であった。この試験を48名の健常な成人男性及び成人女性のボランティア (摂食状態) で行った。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。46名の被験者はすべて、試験製剤を4回摂取した。試験で得られた平均線形及び片対数血漿中オキシコドン濃度 - 時間曲線を図22に示す。平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づくこの実施例7c試験からの C_{max} 及び T_{max} の値を以下の表71に示す。この実施例7c試験における個別データのノンコンパートメント分析からの平均オキシコドンPKパラメーターを表72に示し、図23に図示する。以上からわかるように、統計解析から、試験製剤は、用量の全範囲にわたり用量比例性であることが示唆される。

【表77】

表71.

パラメーター	5 mg OXY	10 mg OXY	20 mg OXY	40 mg OXY
T_{max} (hr)	4.33	4.67	4.50	4.67
C_{max} (ng/mL)	4.60	9.59	18.2	39.0

【表78】

表72.

パラメーター	5 mg OXY		10 mg OXY		20 mg OXY		40 mg OXY	
	平均	(SD)	平均	(SD)	平均	(SD)	平均	(SD)
T_{max} (hr)	3.92	(1.08)	4.06	(1.09)	5.11	(2.08)	5.49	(2.55)
C_{max} (ng/mL)	5.16	(1.45)	10.9	(4.17)	21.3	(8.45)	47.5	(23.7)
AUC_{last} (hr*ng/mL)	58.90	(17.09)	125.4	(38.82)	264.3	(75.58)	546.4	(166.4)
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	74.19	(15.78)	143.0	(38.04)	292.5	(72.58)	577.9	(162.3)

【0506】

実施例7d:

次のヒト臨床試験は、単一施設定常状態PK試験であった。この試験では、被験者は、標準化朝食試験の開始30分後に耐乱用性経口製剤 (オキシコドン遊離塩基40mgを含有する試験カプセル「OXY」) をBIDで5日間摂取した。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。36名の被験者がこの試験に登録された (22名の男性及び14名の女性)。2名の女性及び1名の男性は、試験を終了しなかった。33名の被験者がPK分析に登録された。

【0507】

平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づくこの実施例7d試験からの C_{max} 及び T_{max} の値を以下の表74に示し、この試験における個別データのノンコンパートメン

10

20

30

40

50

ト分析からの平均オキシコドン P K パラメーターを以下の表 7 3 に示す。

【表 7 9】

表 73.

パラメーター	1 日目	5 日目
T _{max} (hr)	4.75	4.50
C _{max} (ng/mL)	38.5	58.7

【表 8 0】

表 74.

パラメーター	1 日目				5 日目			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	33	5.51	2.11	38.29	33	4.34	1.47	33.79
C _{max} (ng/mL)	33	44.6	17.8	39.90	33	64.4	26.3	40.77
T _{min} (hr)	33	9.15	4.98	54.43
C _{min} (ng/mL)	33	25.6	7.10	27.71
AUC ₀₋₇ (hr*ng/mL)	33	510.2	156.6	30.70
AUC ₀₋₁₂ (hr*ng/mL)	33	307.9	108.8	35.35
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	33	738.5	212.1	28.72
AUC ₀₋₃₆ (hr*ng/mL)	32	833.4	234.0	28.07
AUC ₀₋₄₈ (hr*ng/mL)	32	868.1	240.9	27.75
AUC _{last} (hr*ng/mL)	33	307.9	108.9	35.36	33	887.2	261.0	29.42
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	30	908.5	256.7	28.26
AUC _{Extrap} (%)	30	1.41	1.75	124.47
λ _z (hr ⁻¹)	30	0.0790	0.0368	46.56
T _{1/2} (hr)	30	11.28	6.27	55.56
T _{last} (hr)	33	12.00	0.02	0.13	33	68.73	30.04	43.71
C _{last} (ng/mL)	33	20.0	5.31	26.61	33	0.821	0.641	78.15
揺動(%)	33	87.91	33.30	37.88
蓄積 ¹	33	1.75	0.48	27.55

注: 薬動学的分析で使用した十分な精度のデータ。¹蓄積= AUC₀₋₇ (5 日目)/ AUC₀₋₁₂ (1 日目)。

【0 5 0 8】

この試験では、定常状態でのオキシコドンの C_{max} 及び T_{max} に関して有意な性別効果が観測された。しかしながら、試験を終了した男性の数と対比して、試験を終了した女性の数は、少なかった。ANOVAにより、試験の検出力は低いこと判明した。したがって、代替りの定常状態試験を以下の実施例 7 e に記載する。試験の 1、2、3、4、及び 5 日目における試験製剤の初回投与後のトラフ（投与前）血漿中濃度の比較に基づいて、オキシコドンの定常状態濃度は、平均で 2 日目に達成された。連続して 5 日間にわたり 12 時間ごとに 40 mg 試験製剤を投与した後、初回投与後の暴露と対比してオキシコドン、ノルオキシコドン、及びオキシモルホンへのピーク及び全体の全身暴露に有意な増加がみられた。この試験における対数変換された AUC₀₋₁₂ 値に基づいて、パーセント比（5 日目 / 1 日目）は、オキシコドンでは 168.46%、ノルオキシコドンでは 306.24%、オキシ及びモルホンでは 192.33%であった。個々の被験者での AUC₀₋₇（5 日目）/ AUC₀₋₁₂（1 日目）比に基づいて、連続して 5 日間にわたり 1

10

20

30

40

50

2時間ごとに40mg試験製剤を投与する投与レジメントでオキシコドン暴露に1.75倍の増加がみられる。ノルオキシコドン及びオキシモルホンでの蓄積比は、それぞれ3.22及び2.00である。

【0509】

実施例7e:

次のヒト臨床試験は、単一施設定常状態PK試験であった。この試験では、被験者は、耐乱用性経口製剤（オキシコドン遊離塩基30mgを含有する試験カプセル「OXY試験カプセル」又はOXY）を摂取した。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。それに加えて、被験者は、試験カプセル（OXY）の各投与前に食事を摂取した。48名の被験者がこの試験に登録された（28名の男性及び20名の女性）。3名の被験者は、試験を終了しなかった。また、3名の他の被験者は、嘔吐を呈し、最終結果として、42名の被験者がPK分析を終了した（25名の男性及び17名の女性）。

【0510】

平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づく、試験カプセル（OXY）を摂取した被験者（プールされた男性及び女性）からの C_{max} 及び T_{max} の値を以下の表75に示し、個別データのノンコンパートメント分析からの平均オキシコドンPKパラメーターを以下の表76に示す。

【表81】

表75.

パラメーター	1日目	5日目	5日目 (男性)	5日目 (女性)
T_{max} (hr)	4.50	4.75	4.75	4.75
C_{max} (ng/mL)	27.2	43.9	39.0	51.1

【表82】

表76.

パラメーター	1日目 OXY試験カプセル				5日目 OXY試験カプセル			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T_{max} (hr)	42	5.04	1.69	33.44	42	4.11	1.22	29.61
C_{max} (ng/mL)	42	31.6	11.3	35.89	42	49.6	17.8	35.96
C_{min} (ng/mL)	42	19.2	7.37	38.36
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	42	218.2	63.91	29.9	42	378.7	116.0	30.62
AUC_{0-12} (hr*ng/mL)	42	218.2	63.91	29.9	42	378.7	116.0	30.62
AUC_{last} (hr*ng/mL)	42	661.9	222.8	33.66
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	39	686.3	223.0	32.49
$T_{1/2}$ (hr)	39	12.37	9.35	75.64
C_{last} (ng/mL)	42	15.7	6.09	38.78	42	0.650	0.422	65.00
揺動(%)	42	97.21	31.95	32.87

【0511】

試験の1、2、3、4、及び5日目における試験カプセルの初回投与後のトラフ（投与前）血漿中濃度の比較に基づいて、オキシコドンの定常状態濃度は、平均で2日目に達成された。連続して5日間にわたり12時間ごとに30mg試験カプセルを投与した後、初回投与後の暴露と対比してオキシコドン、ノルオキシコドン、及びオキシモルホンへのピ

ーク及び全体の全身暴露に有意な増加がみられた。

【 0 5 1 2 】

さらなる分析として、試験カプセルの単回投与後及び B I D で 5 日間投与する試験カプセルの定常状態複数回投与レジメンの後の試験カプセルの薬動学的プロファイルに及ぼす性別の影響の可能性を調べる。試験カプセルの単回投与後のオキシコドンの薬動学的パラメーターを以下の表 7 7 に報告し、試験カプセルの複数回用量投与後 5 日目のオキシコドンの薬動学的パラメーターを以下の表 7 8 に報告する。この性別分析からの男性及び女性の試験グループの平均データを以上の表 7 5 に報告する。

【表 8 3】

表 77.

パラメーター	1 日目 男性 OXY 試験カプセル				1 日目 女性 OXY 試験カプセル			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	25	4.87	1.85	38.02	17	5.30	1.43	26.89
C _{max} (ng/mL)	25	26.8	8.63	32.18	17	38.6	11.4	29.61
AUC _{0-T} (hr*ng/mL)	25	196.0	56.27	28.71	17	250.9	61.75	24.61
AUC _{last} (hr*ng/mL)	25	196.0	56.27	28.71	17	251.0	61.70	24.58
C _{last} (ng/mL)	25	14.2	5.36	37.62	17	17.9	6.61	36.96

10

20

【表 8 4】

表 78.

パラメーター	5 日目 男性 OXY 試験カプセル				5 日目 女性 OXY 試験カプセル			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	25	4.01	1.26	31.30	17	4.25	1.18	27.75
C _{max} (ng/mL)	25	44.3	12.8	28.82	17	57.5	21.5	37.38
AUC _{0-T} (hr*ng/mL)	25	358.0	101.6	28.38	17	409.3	131.6	32.15
AUC _{last} (hr*ng/mL)	25	636.0	206.9	32.50	17	698.9	246.0	35.19
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	23	664.4	204.6	30.79	16	717.8	250.6	34.91
C _{min} (ng/mL)	25	18.6	7.14	38.31	17	20.1	7.84	39.08
揺動(%)	25	87.80	25.56	29.12	17	111.05	35.97	32.39

30

【 0 5 1 3 】

これらの性別結果からわかるように、男性でのピークオキシコドン濃度は、女性での最大オキシコドン濃度と対比してより低くかつより早期に生じる。女性で観測されるより高い血漿中オキシコドン濃度はまた、AUC値にも反映された。

40

【 0 5 1 4 】

実施例 7 f :

次のヒト臨床試験は、臀部又は膝の骨関節炎が原因の中等度～重度の慢性疼痛の患者における多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照第 I I I 相試験であった。試験では、12週間の二重盲検治療期間にわたりプラセボと対比して耐乱用性経口製剤（オキシコドン塩基を含有しかつ本発明に従って調製されたカプセル）の有効性及び安全を調べた。

【 0 5 1 5 】

試験で使用した試験用耐乱用性経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコド

50

ン塩基、マイクロナイズド（「OXY」）；イソプロピルミリステート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチンUSP（「TA」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。商業スケールの製造方法（以上に記載のプロセススキーム4又は5）を用いて配合物を作製し、次に、サイズ00号の白色不透明ジェルキャップシェルに充填して5、10、20、30、及び40mg製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例7fの配合物の詳細な内容を以下の表79及び80に開示する。

10

【表85】

表79.

OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02

【表86】

表80.

カプセル 含量	OXY (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (mg)	全量 (mg)
5 mg	5.0	40.0	26.6	4.6	13.9	5.5	1.8	0.02	97.5
10 mg	10.0	79.9	53.3	9.2	27.7	11.1	3.7	0.04	195.0
20 mg	20.0	159.8	106.5	18.5	55.5	22.2	7.4	0.08	390.0
30 mg	30.0	239.7	159.8	27.8	83.2	33.3	11.1	0.12	585.0
40 mg	40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	780.0

20

30

【0516】

試験では、適格性基準を満たす患者は、2週間のオープンラベル用量設定期に入った。この時期に、すべての患者に5mg BIDから20mg BIDまでの試験用耐乱用性経口製剤を投与した。20mg BIDの試験用耐乱用性経口製剤に耐えうる患者を1：1の比でランダム化し、BIDの試験用耐乱用性経口製剤又はBIDのプラセボを摂取するようにした。合計558名の患者が登録されて試験のオープンラベル用量設定期に入り、合計412名の患者がランダム化された。二重盲検治療期間の最初の4週間にわたり用量調整を許容した。

【0517】

患者は、休薬期間の最後の2日間にわたる日誌疼痛強度スコア（PI）の平均値（ベースラインPI）が5である場合、IVRS日誌遵守が75%であった場合、かつ患者が継続してすべての選択/除外基準を満たした場合、2週間のオープンラベル用量設定期間に入った。これらの2週間にわたり5mg BID～20mg BIDの試験用耐乱用性経口製剤から患者の用量設定を行った。

40

【0518】

オープンラベル用量設定期間の終了時、患者が20mg BIDの試験用耐乱用性経口製剤に耐えることができた場合（許容できない有害事象なし）かつIVRS日誌遵守が75%であった場合、患者は二重盲検プラセボ対照試験に登録された。合計412名の患者は、1：1の比でランダム化されて試験用耐乱用性経口製剤BID又はプラセボを摂取

50

した。ベースライン P I (< 7 . 5 v s 7 . 5) 及びオープンラベル用量設定期間の最後の 2 日間にわたる平均 P I (< 5 v s 5) の両方によりランダム化の層別化を行った。このようにして患者を次のように分けた。すなわち、グループ A では、200 名の患者は、12 週間の二重盲検治療期間に B I D で試験用耐乱用性経口製剤を摂取し、グループ B では、200 名の患者は、12 週間の二重盲検治療期間に B I D でプラセボを摂取した。二重盲検治療期間の最初の 4 週間にわたり、鎮痛効果に対して患者の用量設定 (増量又は減量) を行った。4 週間の終了時、さらに 8 週間にわたり用量を固定した。

【 0 5 1 9 】

この実施例 7 f の臨床試験に対する主要エンドポイントは、12 週間の治療期間にわたり B I D で投与された試験用耐乱用性経口製剤 (試験カプセル) と B I D で投与されたプラセボとの間での疼痛強度 (A U C) の減少であった。試験カプセルを B I D で摂取した被験者では、プラセボを B I D で摂取した被験者と比較して、その疼痛強度 - A U C が統計学的に有意な減少を示した。したがって、試験は、プロスペクティブに規定されたその主要エンドポイントを満たした ($p = 0 . 0 0 7$) 。主要エンドポイントの結果 (分析集団 : 意図的治療集団の 12 週間の二重盲検期間にわたる疼痛強度 - A U C) を以下の表 8 1 に報告する。

10

【 表 8 7 】

表 81.

	プラセボ BID (N=207)	試験カプセル BID (N=203)	全体 (N=410)
曲線下面積 (AUC)			
平均 (SD)	-30.4(140.38)	-54.9(122.44)	-42.5(132.21)
メジアン	-1.5	-27.1	-9.8
最小, 最大	-501.8, 370.7	-683.3, 382.8	-683.3, 382.8
N	205	201	406
モデル P-値			
治療 [1]	0.007		
ランダム化前 PI [1]	<0.001		

20

30

【 0 5 2 0 】

以上で述べた表 8 1 に示される結果に関して、意図的治療集団は、いずれもいずれかの試験医薬を摂取しかつランダム化後の疼痛強度測定を少なくとも 1 回受けたランダム化患者であった。それに加えて、ランダム化前の疼痛強度スコアからの変化を用いて線形台形法により曲線下面積 (A U C) を計算した。以上で報告した p 値は、主効果として治療及び共変量としてランダム化前の疼痛強度を含む A N C O V A モデルから得たものであった。

40

【 0 5 2 1 】

臨床試験に対する副次エンドポイントは、疼痛強度 (週単位での疼痛強度の変化) 、鎮痛の質、総合評価、Short Form 12 Question Health Survey (S F - 1 2) 、及び Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index (W O M A C) を含んでいた。疼痛強度の結果では、B I D で試験カプセルを摂取したグループは、B I D でプラセボを摂取したグループと比較して、12 週間の臨床試験時の各週で常により低い疼痛強度スコアを有していた (12 週目で $p = 0 . 0 2 4$) 。鎮痛の質では

50

、B I Dで試験カプセルを摂取したグループは、B I Dでプラセボを摂取したグループと比較して、12週間の臨床試験時の各週で鎮痛の質の一貫性のあるより大きな改善を示した(12週目で $p = 0.004$)。総合評価では、B I Dで試験カプセルを摂取したグループは、B I Dでプラセボを摂取したグループと比較して、12週間の臨床試験時の各週で常により良好な総合評価を示した(12週目で $p = 0.007$)。S F - 12では、B I Dで試験カプセルを摂取したグループは、B I Dでプラセボを投与したグループと比較して、S F - 12の身体的要素のスコア(12週目で $p = 0.003$)及びS F - 12の精神的要素のスコア(12週目で $p = 0.055$)に関してより高い値を有していた。この場合、より高い値は、より良好な健康又は機能に対応する。W O M A Cの硬直及び身体的機能のサブスケールでは、予想どおり、B I Dで試験カプセルを投与したグループのほうが、B I Dでプラセボを投与したグループと比較して、値はより低かったが、差は有意でなかった(12週目で硬直サブスケール $p = 0.366$ 及び12週目で身体的機能サブスケール $p = 0.221$)。W O M A Cの疼痛サブスケールでは、値(12週目までのベースラインからの変化%)は、B I Dでプラセボを投与したグループと比較して、B I Dで試験カプセルを投与したグループのほうが有意に低かった(12週目で $p = 0.023$)。この場合、より低い値は、より良好な健康又は機能に対応する。この試験では薬剤関連の安全上の問題は認められなかった。

10

【0522】

実施例7g:

3種の異なる高用量(80mg含量)の耐乱用性オキシコドン配合物の安全性及び薬動的挙動を評価するために及び以上の実施例7a~7fの試験で使用した2種のより低含量(40mg)の耐乱用性オキシコドン製剤(総称してOXY試験カプセル)と対比してこれらの性能を評価するために、このヒト臨床試験は、単一施設ランダム化オープンラベル第I相試験であった。

20

【0523】

この実施例7gで使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド(「OXY」);イソプロピルミリスレート、NF(「IPM」);コロイド二酸化ケイ素(Cabosil(登録商標)、Cabot Corp)(「SiO₂」);ブチル化ヒドロキシトルエン、NF(「BHT」);ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」);スクロースアセテートイソブチレート(Eastman Chemicals)、(「SAIB」);トリアセチンUSP(「TA」);ナトリウムラウリルスルフェート(「SLS」);Labrafil M2125CS(「LAB」);及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」)。商業スケールの製造方法(以上に記載のプロセススキーム4又は5)を用いて配合物を作製し、次に、サイズ#00の硬質ゼラチンキャップシェルに充填して80mg製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。配合物の詳細な内容を以下の表82に開示する。

30

【表 8 8】

表 82.

	OXY	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	SLS	LAB	(全量)	
OXY1	80.0	281.4	208.4	42.0	112.0	42.0	14.0	0.2	--	--	780	(mg)
	10.26	36.08	26.72	5.38	14.36	5.38	1.79	0.02	--	--		(wt%)
OXY2	80.0	297.5	198.4	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	780	(mg)
	10.26	38.14	25.43	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	0.13	--		(wt%)
OXY3	80.0	285.5	190.3	42.0	105.0	42.0	14.0	0.2	--	21.0	780	(mg)
	10.26	36.60	24.40	5.38	13.46	5.38	1.79	0.02	--	2.69		(wt%)
OXY10	40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	--	--	780	(mg)
	5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02	--	--		(wt%)

10

【0524】

4種の治療はすべて、少なくとも10時間にわたる一晩の絶食の後でそれに続く標準的朝食(8オンスのオレンジジュース、2個の目玉焼き、並びにバター及びジャムの付いた2枚のトースト)の開始30分間後に投与を受けるものであった。投与日を3日間の休薬期間だけ離れた。オピオイド関連有害事象を防止するために、すべての被験者にナルトレキソン遮断を施した。16名の健常男性被験者が試験に登録され、15名が試験の4つの治療期間を終了した。妥当性の検証されたLC-MS-MS手順を用いてオキシコドンに関して血漿サンプルを分析した。

20

【0525】

この実施例7gの試験結果の薬動学的分析の結果を以下の表83に示す。それに加えて、2x40mg試験カプセルと対比して3種の80mg OXY試験カプセルのオキシコドンの経口生物学的利用能を以下の表84に示す。

30

【表 8 9】

表 83.

パラメーター	OXY1 試験カプセル	OXY2 試験カプセル	OXY3 試験カプセル	OXY10 試験カプセル (2x40mg)
T _{max} (hr)	4.66 ± 1.67	4.68 ± 1.16	4.35 ± 1.80	4.38 ± 1.04
C _{max} (ng/mL)	61.7 ± 17.3	47.5 ± 13.5	52.7 ± 27.9	87.4 ± 28.8
AUC _{last} (hr*ng/mL)	903.6 ± 242.6	838.3 ± 220.2	834.7 ± 331.5	1001 ± 213.8
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	905.5 ± 245.5	855.3 ± 218.7	872.6 ± 343.1	1028 ± 216.3

40

【表 90】

表 84.

治療	C _{max} 比 (%)	AUC _{last} 比 (%)	AUC _{inf} 比 (%)
OXB1 vs. OXB10 (2x40mg)	70.59	90.27	88.08
OXB2 vs. OXB10 (2x40mg)	54.35	83.75	83.20
OXB3 vs. OXB10 (2x40mg)	60.30	83.39	84.88

10

【0526】

これらの結果からわかるように、3種の異なる高含量の試験カプセル製剤（OXY1～OXY3）の薬動的プロファイルは、4.35～4.68時間で観測されたピークオキシコドン濃度に関して同程度であった。3種の高含量の試験カプセル配合物の平均C_{max}値は、2x40mg試験カプセル（OXY10）の投与後の平均C_{max}よりも29%～46%低かった。同様に、3種の80mgの試験カプセル配合物（OXY1～OXY3）の投与後のオキシコドンへの全体的全身暴露は、2x40mg試験カプセル（OXY10）の投与後よりも（10%～17%）低かった。最終的に、3種の80mgの試験カプセル配合物（OXY1～OXY3）のAUC_{last}に基づく相対的生物学的利用能は、非常に良好であった（83.39%～90.27%の範囲内で>80%）。

20

【0527】

実施例7h:

3種の異なる高用量（80mg含量）の耐乱用性オキシコドン配合物の安全性及び薬動的挙動を評価するために及び以上の実施例7a～7fの試験で使用した2種のより低含量（40mg）の耐乱用性オキシコドン製剤（総称してOXY試験カプセル）と対比してこれらの性能を評価するために、このヒト臨床試験は、単一施設ランダム化オープンラベル第I相試験であった。

30

【0528】

この実施例7hで使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド（「OXY」）；イソプロピルミリスレート、NF（「IPM」）；コロイド二酸化ケイ素（Cabosil（登録商標）、Cabot Corp）（「SiO₂」）；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF（「BHT」）；ヒドロキシエチルセルロース、NF（「HEC」）；スクロースアセテートイソブチレート（Eastman Chemicals）、（「SAIB」）；トリアセチンUSP（「TA」）；ナトリウムラウリルスルフェート（「SLS」）；Labrafil M 2125 CS（「LAB」）；及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄（Eastman Chemicals）（「CAB」）。商業スケールの製造方法（以上に記載のプロセススキーム4又は5）を用いて配合物を作製し、次に、サイズ#00の硬質ゼラチンキャップシェルに充填して80mg製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。配合物の詳細な内容を以下の表85に開示する。

40

【表 9 1】

表 85.

	OXY	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	SLS	LAB	(全量)	
OXY4	80.0	280.4	207.7	36.7	119.0	42.0	14.0	0.2	--	--	780	(mg)
	10.26	35.95	26.63	4.71	15.26	5.38	1.79	0.02	--	--		(wt%)
OXY5	80.0	281.0	200.8	42.0	119.0	42.0	14.0	0.2	1.0	--	780	(mg)
	10.26	36.03	25.74	5.38	15.26	5.38	1.79	0.02	0.13	--		(wt%)
OXY6	80.0	286.6	191.0	36.7	112.0	42.0	14.0	0.2	--	17.5	780	(mg)
	10.26	36.74	24.49	4.71	14.36	5.38	1.79	0.02	--	2.24		(wt%)
OXY10	40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	--	--	780	(mg)
	5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02	--	--		(wt%)

10

【 0 5 2 9 】

4種の治療はすべて、少なくとも10時間にわたる一晩の絶食の後でそれに続く標準的朝食(8オンスのオレンジジュース、2個の目玉焼き、並びにバター及びジャムの付いた2枚のトースト)の開始30分間後に投与を受けるものであった。投与日を3日間の休薬期間だけ離れた。オピオイド関連有害事象を防止するために、すべての被験者にナルトレキソン遮断を施した。16名の健常男性被験者が試験に登録され、試験の4つの治療期間を終了した。妥当性の検証されたLC-MS-MS手順を用いてオキシコドンに関して血漿サンプルを分析した。

20

【 0 5 3 0 】

この実施例7hの試験結果の薬動学的分析の結果を以下の表86に示す。それに加えて、2x40mg試験カプセルと対比して3種の80mg OXY試験カプセルのオキシコドンの経口生物学的利用能を以下の表87に示す。

30

【表 9 2】

表 86.

パラメーター	OXY4 試験カプセル	OXY5 試験カプセル	OXY6 試験カプセル	OXY10 試験カプセル (2x40mg)
T _{max} (hr)	4.44 ± 1.72	4.47 ± 2.38	4.55 ± 1.52	4.22 ± 1.16
C _{max} (ng/mL)	75.5 ± 28.7	65.7 ± 27.7	69.9 ± 20.8	91.0 ± 30.5
AUC _{last} (hr*ng/mL)	1020 ± 340.9	954.0 ± 315.0	1023 ± 296.4	966.2 ± 267.6
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	1069 ± 415.7	964.8 ± 319.6	1037 ± 301.6	981.4 ± 264.0

40

【表 9 3】

表 87.

治療	C _{max} 比 (%)	AUC _{last} 比 (%)	AUC _{inf} 比 (%)
OXB4 vs. OXB10 (2x40mg)	82.97	105.57	108.93
OXB5 vs. OXB10 (2x40mg)	72.20	98.74	98.31
OXB6 vs. OXB10 (2x40mg)	76.81	105.88	105.67

10

【0531】

これらの結果からわかるように、3種の異なる高含量の試験カプセル製剤（OXY4～OXY6）の薬動的プロファイルは、4.44～4.55時間で観測されたピークオキシコドン濃度に関して同程度であった。3種の高含量の試験カプセル配合物の平均C_{max}値は、2×40mg試験カプセル（OXY10）の投与後の平均C_{max}よりも17%～28%低かった。しかしながら、3種の80mgの試験カプセル配合物（OXY4～OXY6）の投与後のオキシコドンへの全体的全身暴露は、2×40mg試験カプセル（OXY10）の投与後と同程度であった。最終的に、3種の80mgの試験カプセル配合物（OXY4～OXY6）のAUC_{last}に基づく相対的生物学的利用能は、ほぼ完全であり、98.74%～105.88%の範囲内であった。

20

【0532】

実施例 8：配合物の *in vivo* 耐乱用性評価

ヒト薬剤嗜好試験から、報酬は、血中薬剤レベルの上昇速度と共に増大することが実証された。この場合、血液中への薬剤の流入が速いほど、より良好なラッシュ状態又はハイ状態が提供される。Savage et al. (2008) *Addict Sci Clin Pract* 4(2):4-25; Marsch et al. (2001) *J Pharmacol Exp Ther* 299(3):1056-1065。処方オピオイドのどの性質が乱用目的に対してより誘引的であるかを調べる試験では、出現速度が重要な因子として裏付けられた。Butler et al. (2006) *Harm Reduct J* 2006 3:5。

30

【0533】

処方薬剤乱用者は、所望のハイ状態を達成するために、活性剤を用量ダンピング（迅速放出）させて上昇速度を増大させるように持続放出性（「SR」）オピオイド配合物を操作する。SRオピオイド乱用の一般的な方法は、噛砕き、破碎、及び抽出、次に、ハイ状態を達成するためのオピオイド活性剤の経口摂取、経鼻吸入、又は注入である。経験を積んだ無頓着な乱用者は、SRオピオイドを噛み砕くか又は破碎し、操作された薬剤をアルコールと混合する可能性がある。無頓着な乱用者は、一般的には、薬剤耐性を有していないので、オピオイド活性剤の用量ダンピングにより、健康上かなりのリスクがかかり、偶発的に致死の可能性のある過量をもたらす可能性さえもある。

40

【0534】

現在入手可能なオキシコドンのSR配合物（OxyContin、これ以降では「SR対照」）の物理的操作後に生じる用量ダンピングの程度を調べるために、次の第I相試験を5名の健常男性ボランティアで行った。ボランティアに対する安全性を最適化すべく最低SR対照用量（10mg）を選択した。乳鉢及び乳棒を用いてSR対照錠剤を破碎し、操作された製剤を水又は40プルーフのアルコールと共にボランティアに投与し、そしてまるごと嚥下したSR対照錠剤及び10mg用量の即時放出性オキシコドン配合物（Roxycodone、2×5mg）と比較した。

【0535】

試験の結果を以下の表88に提供し、図24に図示する。

50

【表 9 4】

表 88.

パラメーター	SR 対照 10mg まるごと	オキシコドン IR 2 x 5mg まるごと
	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)
T _{max} (hr)	1.91 (0.90)	1.35 (0.95)
C _{max} (ng/mL)	6.82 (1.26)	18.9 (4.86)
パラメーター	SR 対照 10mg 破砕 / 水	SR 対照 10mg 破砕 / アルコール
	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)
T _{max} (hr)	0.90 (0.22)	0.95 (0.41)
C _{max} (ng/mL)	21.8 (5.84)	21.0 (8.24)

10

【0536】

20

これらの結果からわかるように、SR 対照錠剤を破砕して水又はアルコールと共に摂取したところ、オキシコドンの吸収の速度及び程度は両方とも有意に増大した（図 2 4 参照）。

【0537】

特定的には、C_{max} は、水又はアルコールでは、それぞれ、SR 対照に対して 6.82 ng/mL から 21.8 及び 21.0 ng/mL に増大した。この C_{max} は、オキシコドン IR 錠剤で得られた C_{max} (18.9 ng/mL) と非常に類似していた。同様に、T_{max} は、破砕後、水又はアルコールでは、それぞれ、1.91 時間から 0.90 及び 0.95 時間に減少した。これらの T_{max} 値は、IR 錠剤で得られた T_{max} (1.35 時間) よりも小さかった。

30

【0538】

全 AUC は、吸収された活性剤の全量を表す薬理的測定基準である。特定の時間までの AUC すなわち累積 AUC は、その時間までに吸収された活性剤の量を表し、暴露の増大速度の評価を可能にする。これは、生物学的利用能の差を自動補正し、治療間及び / 又は配合物間の真の比較を可能にする。SR 対照錠剤の物理的操作後の速い吸収速度及び制御放出機序の喪失は、吸収速度が有意に増大されることを示す図 2 4 から明らかである。

【0539】

乱用指数又は AQ は、配合物 / 製剤の乱用への誘引性を表す方法として使用可能である。Webster LR (2007) Emerging opioid formulations: abuse deterrent or abuse resistant? [Internet] Available from: <http://www.emergingsolutionsinpain.com/opencms/esp/commentaries/index.html>。AQ は、C_{max} の増大及び T_{max} の減少により乱用への特定の製剤の誘引性が増大されるという観測結果を考慮に入れている。式 $AQ = C_{max} / T_{max}$ として表される。本試験において、AQ は、そのままに摂取した SR 対照では 3.57 及び即時放出性錠剤では 14.0 であった。水又はエタノールと共に SR 対照を破砕した後、SR 対照の AQ は、それぞれ、24.2 及び 22.2 に増大したことから、乱用への SR 対照の誘引性は、物理的操作後に大幅に増大されたことが示される。AQ は、C_{max} が用量により変化する場合、用量依存的測定基準である。この初期の試験と 40 mg の用量レベルでの本発明に係る耐乱用性製剤の後続の i

40

50

n v i v o耐乱用性評価との比較を容易にするために、用量調整後の等価なA Qは、そのままに摂取したS R対照(40mg)では14.3及び即時放出(40mg)では56.0であろう。水又はアルコールと共にS R対照を破砕した後では、用量調整されたA Qは、それぞれ、96.8及び88.8に増大するであろう。

【0540】

したがって、用量ダンピング効果又は即時放出効果を含むように試みるべく、4種の第I相i n v i v o耐乱用性評価試験を行い、物理的及び化学的な操作を用いて本発明に係る耐乱用性製剤を検証した。適合する製剤を用いた食物効果試験では、食物と共に投与すると耐乱用性製剤からのオキシコドンの吸収の速度及び程度が有意に増大することが示唆されたので、この実施例8に記載のすべてのP K試験では、食物と共に試験カプセルを投与し、一方、オキシコドンの最も迅速な吸収に対するベンチマークとして参照オキシコドンI R経口溶液を絶食状態で投与した。オピオイド関連副作用を最小限に抑えるために、すべてのP K試験で被験者をナルトレキソンで前治療した。

10

【0541】

以下に記載のすべてのi n v i v o耐乱用性評価試験で、妥当性の検証されたL C - M S - M S手順を用いて、C E D R A C o r p o r a t i o n製のオキシコドン、ノルオキシコドン、及びオキシモルホンに関して血漿サンプルを分析した。オキシコドンでは0.250~125ng/mL、ノルオキシコドンでは0.500~250ng/mL、オキシモルホンでは0.0500~25.0ng/mLの範囲で、方法の妥当性を検証した。W i n N o n l i n中のノンコンパートメント法によりデータを解析した。データ要約及び記述統計では、定量限界未満(B L Q)の濃度-時間データをゼロ(0.00ng/mL)として扱った。薬動学的分析では、時間ゼロから最初に定量可能な濃度が観測された時間までのB L Q濃度をゼロとして扱い、埋込み及び/又は末端のB L Q濃度を「欠落」として扱った。

20

【0542】

試験で使用した耐乱用性オキシコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。オキシコドン塩基、マイクロナイズド(「OXY」);イソプロピルミリステート、NF(「IPM」);コロイド二酸化ケイ素(C a b o s i l (登録商標)、C a b o t C o r p)(「SiO₂」);ブチル化ヒドロキシトルエン、NF(「BHT」);ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」);スクロースアセテートイソブチレート(E a s t m a n C h e m i c a l s)、(「SAIB」);トリアセチンUSP(「TA」);及びセルロースアセテートブチレート、グレード381-20BP、エタノール洗浄(E a s t m a n C h e m i c a l s)(「CAB」)。商業スケールの製造方法(以上に記載のプロセススキーム4又は5)を用いて配合物を作製し、次に、サイズ00号の白色不透明ジェルキャップシェルに充填して5、10、20、30、及び40mg製剤を作製し、これをOXY試験カプセルとして使用した。この実施例8の配合物及び配合物含有する製剤の詳細な内容を以下の表89及び90に開示する。

30

【表95】

表89.

OXY (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.13	40.98	27.32	4.74	14.23	5.69	1.9	0.02

40

【表 9 6】

表 90.

カプセル 含量	OXY (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (mg)	全量 (mg)
5 mg	5.0	40.0	26.6	4.6	13.9	5.5	1.8	0.02	97.5
10 mg	10.0	79.9	53.3	9.2	27.7	11.1	3.7	0.04	195.0
20 mg	20.0	159.8	106.5	18.5	55.5	22.2	7.4	0.08	390.0
30 mg	30.0	239.7	159.8	27.8	83.2	33.3	11.1	0.12	585.0
40 mg	40.0	319.6	213.1	37.0	111.0	44.4	14.8	0.16	780.0

10

【 0 5 4 3】

実施例 8 a :

本発明に従って作製された耐乱用性経口製剤からのオキシコドン活性剤の放出に及ぼす制御放出性担体系の物理的破壊の影響を評価するために、次の *in vivo* 耐乱用性評価試験は、単一施設四方向交差 PK 試験であった。試験製剤（オキシコドン遊離塩基 40 mg を含有するカプセル）（「OXY」試験カプセル）をそのまま又はアルコールと共に破碎して投与した（摂食状態）。比較のために、オキシコドン持続放出性（SR）錠剤（OxyContin ブランドの持続放出性オキシコドン錠剤、40 mg、Purdue Pharma）（「SR 対照」）をそのまま又はアルコールと共に破碎して投与し（絶食状態）、さらには「最悪のシナリオ」を呈するように即時放出の対照（「IR 対照」）としてオキシコドン HCl の 40 mg 経口溶液を投与した（絶食状態）。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。50 名の被験者がこの試験に登録された（27 名の男性及び 23 名の女性）。1 名の男性は、試験を終了せず、もう 1 名の男性は、投与の 12 時間以内に嘔吐を起こした。48 名の被験者が PK 分析に組み込まれた。

20

【 0 5 4 4】

この実施例 8 a の試験で得られた平均線形及び片対数血漿中オキシコドン濃度 - 時間曲線を図 26 に示す。平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づく C_{max} 及び T_{max} の値を以下の表 9 1 に示し、実施例 8 a の試験で得られた個別データのノンコンパートメント分析からの平均オキシコドン PK パラメーターを以下の表 9 2 に示す。

30

【表 9 7】

表 91.

パラメーター	OXY 40 mg カプセル- まるごと	OXY 40 mg カプセル- 破碎	SR 対照 40 mg 錠剤-まるごと	SR 対照 40 mg 錠剤-破碎	IR 対照 40 mg 経口溶液
T_{max} (hr)	4.50	3.00	2.00	1.50	1.00
C_{max} (ng/mL)	36.8	71.3	38.4	76.7	86.0

40

【表 9 8】

表 92.

パラメーター	治療 A: OXY (40 mg カプセル-まるごと)				治療 B: OXY (40 mg カプセル-破砕)			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	39	5.15	2.24	43.46	40	2.97	0.97	32.51
C _{max} (ng/mL)	39	43.8	18.4	41.98	40	78.8	10.5	13.30
AUC ₀₋₂ (hr*ng/mL)	39	13.15	9.533	72.51	40	54.88	25.13	45.78
AUC ₀₋₄ (hr*ng/mL)	39	64.62	35.87	55.51	40	192.0	34.06	17.74
AUC ₀₋₆ (hr*ng/mL)	39	132.2	52.80	39.93	40	303.6	41.73	13.74
AUC ₀₋₁₂ (hr*ng/mL)	39	289.5	76.69	26.49	40	461.6	69.02	14.95
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	39	443.7	108.0	24.35	40	557.4	96.09	17.24
AUC ₀₋₄₈ (hr*ng/mL)	30	555.6	133.8	24.08	12	665.3	103.7	15.59
AUC _{last} (hr*ng/mL)	39	534.6	143.6	26.85	40	569.7	109.7	19.26
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	27	585.8	143.5	24.49	9	677.6	96.07	14.18
AUC _{Extrap} (%)	27	1.79	1.73	96.25	9	0.48	0.16	34.12
λ _z (hr ⁻¹)	27	0.0804	0.0215	26.77	9	0.1081	0.0082	7.55
T _{1/2} (hr)	27	9.30	2.80	30.13	9	6.45	0.53	8.18
T _{last} (hr)	39	50.46	18.91	37.47	40	31.80	12.61	39.67
C _{last} (ng/mL)	39	1.57	2.19	140.07	40	1.41	0.943	67.01

10

20

【表 9 9】

表 92 (続き).

パラメーター	治療 C: SR 対照 (40 mg 錠剤-まるごと)				治療 D: SR 対照 (40 mg 錠剤-破砕)			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	40	2.09	0.97	46.55	39	1.48	0.66	44.38
C _{max} (ng/mL)	40	42.3	9.82	23.20	39	88.4	27.4	30.97
AUC ₀₋₂ (hr*ng/mL)	40	50.30	12.55	24.95	39	109.1	39.61	36.31
AUC ₀₋₄ (hr*ng/mL)	40	123.0	26.47	21.52	39	215.8	63.13	29.26
AUC ₀₋₆ (hr*ng/mL)	40	185.2	39.97	21.58	39	281.4	75.94	26.98
AUC ₀₋₁₂ (hr*ng/mL)	40	300.3	67.32	22.42	39	372.5	102.6	27.55
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	39	398.5	96.38	24.19	39	423.7	123.5	29.14
AUC ₀₋₄₈ (hr*ng/mL)	16	507.8	122.2	24.06	2	619.3	197.6	31.90
AUC _{last} (hr*ng/mL)	40	422.5	117.8	27.89	39	425.2	126.1	29.65
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	16	512.4	122.0	23.81	2	621.9	197.4	31.75
AUC _{Extrap} (%)	16	0.85	0.50	58.88	2	0.43	0.17	38.58
λ _z (hr ⁻¹)	16	0.0995	0.0144	14.43	2	0.1022	0.0103	10.08
T _{1/2} (hr)	16	7.12	1.13	15.86	2	6.81	0.69	10.08
T _{last} (hr)	40	33.90	13.55	39.98	39	25.24	5.36	21.24
C _{last} (ng/mL)	40	2.23	2.33	104.51	39	0.951	0.587	61.78

10

20

【表 100】

表 92 (続き).

パラメーター	治療 E: IR 対照 (40 mg 経口溶液)			
	n	平均	SD	CV%
T_{max} (hr)	40	0.97	0.25	25.60
C_{max} (ng/mL)	40	91.6	26.3	28.67
AUC_{0-2} (hr*ng/mL)	40	128.3	34.84	27.15
AUC_{0-4} (hr*ng/mL)	40	230.5	55.93	24.26
AUC_{0-6} (hr*ng/mL)	40	291.9	70.74	24.24
AUC_{0-12} (hr*ng/mL)	40	374.7	95.82	25.57
AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	40	419.6	112.8	26.89
AUC_{0-48} (hr*ng/mL)	40	425.7	116.2	27.30
AUC_{last} (hr*ng/mL)	40	421.3	114.9	27.28
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	40	426.4	116.9	27.42
AUC_{Extrap} (%)	40	1.16	0.58	49.56
λ_z (hr ⁻¹)	40	0.1765	0.0311	17.62
$T_{1/2}$ (hr)	40	4.08	1.03	25.36
T_{last} (hr)	40	25.50	8.67	34.00
C_{last} (ng/mL)	40	0.883	0.563	63.78

10

20

【0545】

これらの結果からわかるように、次の比較及び結論を導出することが可能である。

【0546】

1. 治療 A vs. B : (O X Y 試験カプセル 40 mg カプセル (まるごと) vs . O X Y 試験カプセル 40 mg カプセル (破碎)、40 % エタノールで抽出)。ln (C_{max}) に基づく最大暴露の比較に対する 90 % 信頼区間は、オキシコドンに対して必要とされる 80 % ~ 125 % 限界の範囲外であった。破碎された試験カプセルの C_{max} 値は、そのままの試験カプセルの C_{max} 値のほぼ 2 倍であり、最大濃度に達する時間 (T_{max}) は、破碎された試験カプセルのほうが速かった (2 . 97 時間 vs . 5 . 15 時間)。ln (AUC_{last}) 及び ln (AUC_{inf}) に基づく合計全身暴露の比較に対する 90 % 信頼区間は、オキシコドンに対して許容された 80 % ~ 125 % 限界の範囲内であった。より早い段階での全身暴露 ln (AUC_{0-2})、ln (AUC_{0-4})、ln (AUC_{0-6})、及び ln (AUC_{0-12}) と、より後の段階の暴露 ln (AUC_{0-24}) と、の比較に対する 90 % 信頼区間は、オキシコドンに対する 80 % ~ 125 % 限界の範囲外であった。しかしながら、ln (AUC_{0-48}) は、80 % ~ 125 % の範囲内であった。

30

40

【0547】

2. 治療 D vs. E : (S R 対照 (O x y C o n t i n) 40 mg 錠剤 (破碎、40 % エタノールで抽出) vs . I R 対照 (オキシコドン H C l) 経口溶液 40 mg)。ln (C_{max}) に基づく S R 対照の最大暴露の比較に対する 90 % 信頼区間は、I R 対照 (オキシコドン) に対して必要とされる 80 % ~ 125 % 限界の範囲内であった。ln (AUC_{last}) に基づく合計全身暴露の比較に対する 90 % 信頼区間は、I R 対照に対して許容された 80 % ~ 125 % 限界の範囲内であった。より早い段階の全身暴露 ln (AUC_{0-4})、ln (AUC_{0-6})、及び ln (AUC_{0-12}) と、より後の

50

段階の全身暴露 $ln(AUC_{0-24})$ と、の比較に対する 90% 信頼区間もまた、IR 対照に対して 80% ~ 125% 限界の範囲内であった。

【0548】

3. 治療 B vs. E : (OXY 試験カプセル 40 mg カプセル (破碎、40% エタノールで抽出) vs. IR 対照 (オキシコドン HCl) 経口溶液 40 mg)。 $ln(C_{max})$ に基づく破碎された試験カプセルの最大暴露の比較に対する 90% 信頼区間は、IR 対照に対して必要とされる 80% ~ 125% 限界の範囲内であった。最大濃度に達する時間 (T_{max}) は、IR 対照よりも破碎された試験カプセルのほうがより長くかかった (2.97 時間 vs. 0.97 時間)。 $ln(AUC_{last})$ 及び $ln(AUC_{inf})$ に基づく合計全身暴露の比較に対する 90% 信頼区間は、IR 対照に対して許容された 80% ~ 125% 限界の範囲外であった。より早い段階の全身暴露 $ln(AUC_{0-2})$ 、 $ln(AUC_{0-4})$ 、及び $ln(AUC_{0-12})$ と、より後の段階の全身暴露 $ln(AUC_{0-24})$ 及び $ln(AUC_{0-48})$ と、の比較に対する 90% 信頼区間もまた、IR 対照に対して 80% ~ 125% 限界の範囲外であった。

10

【0549】

4. 治療 B vs. D : (OXY 試験カプセル 40 mg カプセル (破碎、40% エタノールで抽出) vs. SR 対照 40 mg 錠剤 (破碎、40% エタノールで抽出))。 $ln(C_{max})$ に基づく OXY 試験カプセル及び SR 対照の両者の最大暴露の比較に対する 90% 信頼区間は、IR 対照に対して必要とされる 80% ~ 125% 限界の範囲内であった。しかしながら、最大濃度に達する時間 (T_{max}) は、破碎された試験カプセルでは SR 対照の 2 倍かかった (2.97 時間 vs. 1.48 時間)。 $ln(AUC_{last})$ に基づく合計全身暴露の比較に対する 90% 信頼区間は、IR 対照に対して許容された 80% ~ 125% 限界の範囲外であった。両試験組成物のより早い段階の全身暴露 $ln(AUC_{0-2})$ 、 $ln(AUC_{0-4})$ 、及び $ln(AUC_{0-6})$ の比較に対する 90% 信頼区間は、必要とされる 80% ~ 125% 限界の範囲内であった。しかしながら、全身暴露の中間値 $ln(AUC_{0-12})$ 及びより後の段階の全身暴露 $ln(AUC_{0-24})$ は、両組成物に対して必要とされる 80% ~ 125% 限界の範囲外であった。

20

【0550】

5. 治療 C vs. D : (SR 対照 40 mg 錠剤 (まるごと) vs. SR 対照 40 mg 錠剤 (破碎、40% エタノールで抽出された))。 $ln(C_{max})$ に基づく最大暴露の比較に対する 90% 信頼区間は、IR 対照に対して必要とされる 80% ~ 125% 限界の範囲外であった。最大濃度に達する時間 (T_{max}) は、SR 対照破碎錠剤に対してそのままの SR 対照錠剤のほうがわずかに長かった (2.09 時間 vs. 1.48 時間)。 $ln(AUC_{last})$ に基づくより後の段階の全身暴露 $ln(AUC_{0-24})$ 及び合計全身暴露の比較に対する 90% 信頼区間は、許容された 80% ~ 125% 限界の範囲内であった。より早い段階の全身暴露 $ln(AUC_{0-2})$ 、 $ln(AUC_{0-4})$ 、及び $ln(AUC_{0-6})$ と、全身暴露の中間値 $ln(AUC_{0-12})$ と、の比較に対する 90% 信頼区間は、80% ~ 125% 限界の範囲外であった。

30

【0551】

さらに、単回用量の 40 mg OXY 試験カプセル (まるごと又は破碎して 40% エタノールで抽出) 及びまるごと又は破碎して 40% エタノールで抽出して嚥下される 40 mg SR 対照錠剤及び単一の 40 mg オキシコドン溶液 IR 対照の経口投与後のオキシコドンの累積 AUC (0 ~ 6 時間) を図 27 に示す。この図及び以上の表にまとめられた PK 結果を参照すればからわかるように、OXY 試験カプセルの C_{max} は、 43.8 ± 18.4 ng/mL から 78.8 ± 10.5 ng/mL まで増大し、 T_{max} は、 5.15 ± 2.24 h から 2.97 ± 0.97 h まで減少した。しかしながら、OXY 試験カプセルを破碎して 40% エタノールで抽出しても、全吸収の程度は、影響を受けず、本耐乱用性製剤の操作に使用された手段にかかわらず、吸収は、IR 対照の投与後の 1/3 に低減された (平均 T_{max} は 0.97 ± 0.25 h であった)。OXY 試験カプセルを破碎して 40% エタノールで抽出した後の吸収速度及びオキシコドンへのピーク暴露もまた、SR

40

50

対照錠剤よりも低かった (T_{max} は 1.48 であり、一方、 C_{max} は 88.4 ng/mL であった)。投与の 1 時間後、OXY 試験カプセルを破碎して 40% エタノールで抽出した後での血漿中オキシコドン濃度は、SR 対照をそのまま摂取した後のものよりも低かったことが注目すべき点であった。試験製剤のそれぞれについて、血漿中オキシコドン濃度 vs. 時間の結果の下側全面積に対する累積パーセントを図 28 に示す。以上からわかるように、図 28 は、全 AUC に対する累積パーセントに基づいて、破碎及び抽出 (40% エタノール) の後の OXY 試験カプセルでの暴露速度が、破碎及び抽出の後の SR 対照錠剤及び IR 対照溶液のいずれよりも実質的に低い状態を保持し、投与後の初期の時間では特に顕著な差を呈することを示している。

【0552】

最終的に、この実施例 8A の試験での AQ 計算は、次の通りであった。OXY 試験カプセル (そのまま)、 $AQ = 8.5$ 、及び OXY 試験カプセル (破碎して抽出)、 $AQ = 26.5$; SR 対照 (そのまま)、 $AQ = 20.2$ 、SR 対照 (破碎して抽出)、 $AQ = 59.7$; 並びに IR 対照、 $AQ = 94.3$ 。

【0553】

実施例 8b :

試験用耐乱用性経口製剤 (オキシコドン遊離塩基 40 mg を含有するカプセル、「OXY」試験カプセル) を健常ボランティアの頬側口腔内で溶解した後のオキシコドンの放出速度を調べるために、次の *in vivo* 耐乱用性評価試験は、単一施設三方向交差 PK 試験であった。そのまま投与される 40 mg 試験製剤 (摂食状態) と、「最悪のシナリオ」を呈するようにすべく即時放出 (IR) オキシコドン HCl の 40 mg 経口溶液 (「IR 対照」) (絶食状態) と、を比較するために、40 mg 試験製剤を投与し (摂食状態)、頬側口腔内で 10 分間溶解させた。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。合計 48 名の健常な成人男性及び成人女性のボランティアが登録された。第 1 の試験に登録された 48 名の被験者のうちの 42 名は、試験を終了した (3 名の被験者は、投与の 12 時間以内に嘔吐を起こし、3 名の被験者は、所要の治療を終了せず、したがって、全部で 6 名が PK 分析から除外された)。第 2 の試験に登録された 48 名の被験者のうちの 44 名は、試験を終了した。しかしながら、試験を終了した 2 名の被験者は、投与の 12 時間以内に嘔吐を起こし、したがって、PK 分析から排除された。

【0554】

第 1 の実施例 8b の *in vivo* 耐乱用性試験から得られた平均血漿中オキシコドン濃度 (0 ~ 6 時間) を図 29 に示す。平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づく第 1 及び第 2 の実施例 8b の試験からの C_{max} 及び T_{max} の値を、それぞれ、以下の表 93 及び 94 に示す。

【表 101】

表 93.

パラメーター	OXY 試験カプセル まるごと	OXY 試験カプセル 頬側口腔内溶解	IR 対照
T_{max} (hr)	4.50	3.00	1.00
C_{max} (ng/mL)	36.2	64.6	76.6

10

20

30

40

【表 102】

表 94.

パラメーター	OXY 試験カプセル まるごと	OXY 試験カプセル 頬側口腔内溶解	IR 対照
	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)
T _{max} (hr)	5.61 (2.32)	2.89 (0.79)	1.15 (0.62)
C _{max} (ng/mL)	41.80 (16.30)	71.10 (14.20)	86.70 (30.80)
AUC ₀₋₂ (hr*ng/mL)	12.12 (8.49)	48.44 (22.49)	116.80 (31.32)
AUC _{last} (hr*ng/mL)	547.60 (226.90)	596.20 (177.20)	434.10 (148.40)

10

【0555】

これらの結果からわかるように、OXY試験カプセルを頬側口腔内に10分間保持しても、頬腔内治療とまるごと治療との間にごく初期のサンプリング時間点で平均血漿中濃度の差がないことから示唆される通り、オキシコドンの迅速な経粘膜吸収は起こらなかった。それに加えて、オキシコドンへの全体的な暴露の程度は、OXY試験カプセルを頬側口腔内に保持することによる影響を受けなかった。

20

【0556】

この試験でそのまま投与されたOXY試験カプセルのAQは7.5であり、一方、頬側口腔内に保持した後のOXY試験カプセルのAQは24.6であった。しかしながら、IR対照のAQはかなり大きかったことから(75.4)、本耐乱用性製剤の誘引性は、オキシコドンの経口溶液の乱用よりもかなり小さいことが示唆された。

【0557】

実施例8c:

耐乱用性経口製剤中の40mgオキシコドン塩基の吸収の速度及び程度に及ぼす激しい咀嚼の影響を、まるごと嚥下される同一の製剤(両方とも摂食状態下)及び絶食状態下でのオキシコドン即時放出溶液と比較して、評価するために、次のin vivo耐乱用性評価試験は、単一施設ランダム化交差試験であった。合計48名の健常被験者(29名の男性及び19名の女性)が試験に登録された。オピオイド関連の影響を阻止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。4名の被験者(各2名の男性及び女性)は、試験を終了せず、したがって、合計44名の被験者がPK分析に組み込まれた。

30

【0558】

この実施例8cの試験からのPK結果を以下の表95に報告する。それに加えて、血漿中オキシコドン濃度vs.時間曲線データの下側全面積に対する累積パーセント(平均)を図30に示す。

【表 103】

表 95.

パラメーター	OXY 試験カプセル まるごと	OXY 試験カプセル 噛砕き	IR 対照
	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)
T_{max} (hr)	5.52 (1.83)	2.67 (0.78)	1.07 (0.46)
C_{max} (ng/mL)	40.50 (18.80)	82.30 (16.70)	102.00 (33.40)
AUC_{0-2} (hr*ng/mL)	8.32 (5.75)	64.09 (27.94)	138.80 (40.12)
AUC_{last} (hr*ng/mL)	512.50 (118.30)	596.80 (134.40)	455.80 (113.60)

10

【0559】

以上からわかるように、OXY試験カプセルの激しい咀嚼（噛砕き）により平均 C_{max} は 40.5 ng/mL から 82.3 ng/mL に増大された。しかしながら、IR対照経口溶液と対比して、噛み砕かれた試験カプセルの C_{max} は、有意に低くかつ有意により後の段階で生じた。IR対照経口溶液の 1.07 と比較して、噛み砕かれたOXY試験カプセルの平均 T_{max} は、 5.52 時間から 2.67 時間に短縮された。全体的な吸収の程度は、OXY試験カプセルを噛み砕くことによる影響を受けなかった。これらのデータから、本発明に係る耐乱用性製剤の噛砕き（通常の乱用形態）は、用量ダンピングがないこと及び広いプラトーを保持した血漿中濃度のプロファイルから明らかな通り、配合物の制御放出機序を無効にしなかったことが示唆される。

20

【0560】

最終的に、試験カプセル（そのまま）のAQは 7.3 であり、噛み砕かれた試験カプセルのAQは 30.8 であった。しかしながら、対照経口溶液のAQは 95.3 であった。

【0561】

実施例 8 d :

240 mL の水と比較して、 240 mL の 4% エタノール、 20% エタノール、及び 40% エタノールと共に同時投与したときの耐乱用性経口製剤中の 40 mg オキシコドン塩基の吸収の速度及び程度を調べるために、次の *in vivo* 耐乱用性評価試験は、単一施設四方向交差PK試験であった（摂食状態）。合計 37 名の健常な成人男性及び成人女性のボランティアは、少なくとも 1 回用量の試験製剤を摂取した。オピオイド関連の影響を阻止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。多量のアルコールが投与されたので、多くの被験者は嘔吐を起こした。被験者の約 25% は、 20% エタノールを摂取した後に嘔吐し、被験者の 38% は、 40% エタノールを摂取した後に嘔吐した。嘔吐後、所与の治療期間にわたる薬動的血液サンプリングを中断した。試験の第2の治療期間の後、いずれのさらなる女性被験者も、 40% エタノールと共に試験製剤を摂取させないように決定した。なぜなら、この治療を受けているすべての女性被験者が嘔吐したからである。したがって、 40% エタノール治療のデータは、 18 名の被験者で入手可能であるにすぎない。

30

40

【0562】

この試験では、試験製剤の投与と共に与えられた液体の全体積は、前の（第I相）試験時の 240 mL と比較して、 480 mL であった。前の試験で見られたものよりも短い T_{max} により実証される通り、アルコールの不在下では、比較的大量の水が急速な胃内容物排出の生理学的応答を引き起こしたものと思われる。

【0563】

この実施例 8 d の試験からの平均線形及び片対数血漿中オキシコドン濃度 - 時間曲線を図 3 1 に示す。平均血漿中オキシコドン濃度 - 時間値に基づく C_{max} 及び T_{max} の値

50

を以下の表 9 6 に示し、この実施例 8 d の試験の個別データのノンコンパートメント分析からの平均オキシコドン PK パラメーターを以下の表 9 7 に示す。

【表 1 0 4】

表 96.

パラメーター	40 mg OXY (w/ 水)	40 mg OXY (w/ 4% EtOH)	40 mg OXY (w/ 20% EtOH)	40 mg OXY (w/ 40% EtOH)
T _{max} (hr)	3.33	4.67	4.67	4.67
C _{max} (ng/mL)	36.8	37.7	32.8	39.9

10

【表 1 0 5】

表 97.

パラメーター	40 mg OXY (w/ 水)		40 mg OXY (w/ 4% EtOH)		40 mg OXY (w/ 20% EtOH)		40 mg OXY (w/ 40% EtOH)	
	平均	(SD)	平均	(SD)	平均	(SD)	平均	(SD)
T _{max} (hr)	4.02	(1.29)	4.37	(1.79)	5.14	(1.55)	4.13	(1.95)
C _{max} (ng/mL)	45.3	(23.1)	45.0	(20.6)	39.0	(16.1)	49.7	(27.2)
AUC _{last} (hr*ng/mL)	471.3	(154.6)	471.8	(147.5)	496.3	(153.6)	537.7	(191.5)
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	513.8	(156.5)	516.0	(144.1)	542.5	(144.6)	585.3	(184.3)

20

【0 5 6 4】

この実施例 8 d の統計解析では、最大暴露 (C_{max}) 及び全暴露 (AUC_{last}) に関してアルコールとの同時摂取と水との同時摂取との比を計算し、これらのデータを以下の表 9 8 に示す。以上からわかるように、最大暴露及び本発明に係る耐乱用性経口製剤からのオキシコドン吸収の程度に及ぼすアルコールの同時摂取による有意な影響は存在しなかった。

【表 1 0 6】

表 98.

パラメーター	同時投与 w/ 4% EtOH	同時投与 w/ 20% EtOH	同時投与 w/ 40% EtOH
C _{max} 比*	0.99	0.86	1.10
AUC 比*	1.00	1.05	1.14

*水との同時摂取時と比較したアルコールとの同時摂取時の平均値の比。

30

【0 5 6 5】

水、4% EtOH、20% EtOH、及び40% EtOHと共に単一の40mg OXY試験カプセルを投与した後のオキシコドンの累積AUC(0~6時間)のデータを図32に示す。以上からわかるように、すべての治療グループにわたる平均血漿中濃度プロファイルは、類似しており、典型的な制御放出パターンを呈したことから、種々の含量のアルコールとの同時摂取の結果として用量ダンピングは存在しないことが示唆される。それに加えて、各エタノール処理と水との間のC_{max}及びAUC_{last}の比較から、影響なし(4% EtOH)、C_{max}の少しの減少(20% EtOH)、及び試験した最大アルコール含量でのみC_{max}の10%増加(40% EtOH)が実証された。

40

【0 5 6 6】

実施例 9 : 配合物の in vivo 分析

50

(ヒト臨床追跡、薬動学的試験)

本発明に従って調製された耐乱用性ヒドロモルフォン経口製剤の *in vivo* 制御放出性能を評価するために、次のヒト臨床追跡を行った。以下に記載の試験では、妥当性の検証された LC - MS - MS 手順を用いてヒドロモルフォンに関して血漿サンプルを分析した。

【0567】

実施例 9 a :

この試験で使用した耐乱用性ヒドロモルフォン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。ヒドロモルフォン HCl、(「HMH」) ; イソプロピルミリスレート、NF (IPM) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; プチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals)、(「SAIB」) ; トリアセチン USP (「TA」) ; 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381 - 20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」)。商業スケールの製造方法 (以上に記載のプロセススキーム 4 又は 5) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ 00 号の白色不透過性ジェルキャップシェルに充填して 16 mg 製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。この実施例 9 a の HMH 試験カプセル製剤の詳細な内容を以下の表 99 に開示する。

【表 107】

表 99.

HMH HCl (wt%)	SAIB (wt%)	TA (wt%)	CAB (wt%)	IPM (wt%)	HEC (wt%)	SiO ₂ (wt%)	BHT (wt%)
5.82	39.49	29.25	5.65	15.07	2.83	1.88	0.02

【0568】

絶食状態時及び食事摂取後に投与したときの 16 mg 含量耐乱用性経口製剤からのヒドロモルフォンの吸収の速度及び程度を調べるために、このヒト臨床試験は、単一施設食物効果 PK 試験であった。比較は、絶食状態時に投与された 1 回用量 8 mg の Dilaudid ブランドのヒドロモルフォン HCl 経口溶液に対するものであった。健常な成人男性及び成人女性のボランティアで試験を行った。各試験グループに 12 名の被験者が存在した (摂食時及び絶食時)。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。摂食グループには、8 oz のオレンジジュース、2 個の目玉焼き、並びにバター及びジャムの付いた 2 枚のトーストよりなる「標準」食が与えられた。

【0569】

この実施例 9 a の試験からの平均 PK を以下の表 100 に示す。薬動学的分析からの結果を以下の表 101 に報告する。

【表 108】

表 100.

パラメーター	HMH 試験カプセル (絶食時)	HMH 試験カプセル (摂食時)	IR 対照 (絶食時)
T _{max} (hr)	4	6	0.5
C _{max} (ng/mL)	1.52 ± 1.62	1.23 ± 1.13	9.17 ± 2.69
	43.04 ± 22.80	52.63 ± 21.34	

【表 109】

表 101.

パラメーター	HMH 試験カプセル (絶食時)	HMH 試験カプセル (摂食時)	IR 対照 (絶食時)
T _{max} (hr)	9.13 ± 8.31	11.6 ± 9.60	0.67 ± 0.31
C _{max} (ng/mL)	1.7 ± 1.60	1.99 ± 1.29	10.5 ± 2.27
AUC _{last} (hr*ng/mL)	33.28 ± 18.24	40.81 ± 21.52	43.67 ± 7.81
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	39.84 ± 27.17	51.24 ± 22.10	46.76 ± 6.53

10

【0570】

これらの結果からわかるように、食物は、試験用耐乱用性経口製剤からのヒドロモルフォンの吸収の速度及び程度の両方に影響を及ぼす。この場合、経口生物学的利用能は、絶食状態時の製剤投与と対比して摂食状態下では増大される。

【0571】

実施例 9 b :

この実施例 9 b で使用した耐乱用性ヒドロモルフォン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。ヒドロモルフォン HCl (「HMH」) ; イソプロピルミリスレート、NF (「IPM」) ; コロイド二酸化ケイ素 (Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (「SiO₂」) ; プチル化ヒドロキシトルエン、NF (「BHT」) ; ヒドロキシエチルセルロース、NF (「HEC」) ; スクロースアセテートイソブチレート (Eastman Chemicals) (「SAIB」) ; トリアセチン USP (「TA」) ; Labrafil M2125 CS (「LAB」) ; 及びセルロースアセテートブチレート、グレード 381-20 BP、エタノール洗浄 (Eastman Chemicals) (「CAB」)。以上の実施例 1 d の GMP 製造方法 (プロセススキーム 8) を用いて配合物を作製し、次に、サイズ # 2 のジェルキャップシェルに充填して 8 及び 16 mg 製剤を作製し、これを HMH 試験カプセルとして使用した。この実施例 9 b の配合物を含有する配合物と製剤の詳細な内容を以下の表 102 に開示する。

20

30

【表 110】

表 102.

処方 #	HMH	SAIB	TA	CAB	IPM	HEC	SiO ₂	BHT	LAB	全量	
HMH1	16.0	104.1	77.1	15.5	41.4	15.5	5.2	0.1	--	275.0	(mg)
	5.82	37.86	28.05	5.65	15.07	5.65	1.88	0.02	--		(wt%)
HMH2	16.0	101.1	74.9	15.5	38.9	15.5	5.2	0.1	7.8	275.0	(mg)
	5.82	36.78	27.24	5.65	14.13	5.65	1.88	0.02	2.83		(wt%)
HMH3	8.0	29.8	19.9	3.6	10.8	4.3	1.4	0.1	2.2	80.0	(mg)
	10.00	37.25	24.83	4.50	13.50	5.40	1.80	0.02	2.70		(wt%)

40

【0572】

QID (6 時間ごと) で投与した IR 対照 (Dilaudid) 経口溶液のプロファイルと対比して HMH 試験カプセル HMH1 ~ HMH3 の 3 種の異なる HMH 配合物 (2 種は QD、1 種は BID) の薬動学的プロファイルを調べるために、このヒト臨床試験は、単一施設ランダム化交差試験であった。各試験グループに 15 名の健常男性被験者が存在

50

した。1名の被験者は、IR対照グループから脱落したので、PK結果は、そのグループだけ14名の被験者から得た。オピオイド関連有害事象を防止するために、被験者にナルトレキソン遮断を施した。妥当性の検証されたLC-MS-MS手順を用いてヒドロモルフォンに関して血漿サンプルを分析した。この試験9bの薬動学的分析からの結果を以下の表103に報告する。

【表111】

表103.

パラメーター	HMH1 試験カプセル	HMH2 試験カプセル	HMH3 試験カプセル	IR 対照 (絶食時)
T _{max} (hr)	6.40 ± 4.31	5.41 ± 2.38	12.13 ± 6.45	11.51 ± 7.23
C _{max} (ng/mL)	2.48 ± 0.87	3.14 ± 1.89	3.76 ± 0.94	6.45 ± 0.99
AUC _{last} (hr*ng/mL)	44.16 ± 20.81	53.78 ± 22.01	74.13 ± 17.93	91.95 ± 20.23
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	46.94 ± 22.59	59.39 ± 27.16	76.45 ± 20.07	96.20 ± 21.09

10

【0573】

実施例10：配合物のin vivo分析

20

(ヒト臨床追跡、薬動学的試験)

本発明に従って調製された耐乱用性ヒドロコドン経口製剤のin vivo制御放出性能を評価するために、次のヒト臨床追跡を行った。

【0574】

この実施例10で使用した耐乱用性ヒドロコドン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。重酒石酸ヒドロコドン(「HCB」)；イソプロピルミリスレート、NF(「IPM」)；コロイド二酸化ケイ素(Cabosil(登録商標)、Cabot Corp)(「SiO₂」)；ブチル化ヒドロキシトルエン、NF(「BHT」)；ヒドロキシエチルセルロース、NF(「HEC」)；スクロースアセートイソブチレート(Eastman Chemicals)、(「SAIB」)；トリアセチンUSP(「TA」)；Gelucire 44/14(Gattefosse)(「GEL」)；及びセルロースアセートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals)(「CAB」)。以上の実施例1eのGMP製造方法(プロセススキーム9)を用いて配合物を作製し、次に、サイズ3号のジェルキャップシェルに充填して製剤を作製し、これを試験カプセルとして使用した。配合物の詳細な内容を以下の表104に開示する。

30

【表112】

表104.

処方#	HCB (mg)	SAIB (mg)	TA (mg)	CAB (mg)	IPM (mg)	HEC (mg)	SiO ₂ (mg)	BHT (02mg)	GEL (mg)	全量 (mg)
HCB1	15.0	41.8	27.8	5.2	14.24	2.8	1.9	0.1	1.1	110.0
	13.64	37.97	25.31	4.75	12.95	2.59	1.73	0.02	1.04	(wt%)

40

【0575】

薬動学的プロファイルを調べるために、さらには本発明に従って作製された15mg含量耐乱用性経口製剤からのヒドロコドンの吸収の速度及び程度に及ぼす食物の影響を記述するために、このヒト臨床試験は、単一施設ランダム化活性剤制御交差試験であった。被験者は、3つの治療グループのうちの一つにランダムに割り当てられた。摂食時治療グループは、少なくとも8時間にわたる一晩の絶食の後でそれに続く標準的朝食(8オンスの

50

オレンジジュース、2個の目玉焼き、並びにバター及びジャムの付いた2枚のトースト)の開始30分後に治療を受けた。2つの絶食グループは、少なくとも8時間にわたる一晩の絶食の後で治療を受けた。オピオイド関連有害事象を防止するために、すべての被験者にナルトレキソン遮断を施した。活性対照は、30 mL用量のLortab Elixir (15 mLあたり重酒石酸ヒドロコドン/アセトアミノフェン7.5 mg / 500 mg)、IR対照であった。24名の健常男性被験者が試験に参加し、PK分析は、試験を終了した22名の被験者で行われた。妥当性の検証されたLC-MS-MS手順を用いてヒドロコドンに関して血漿サンプルを分析した。

【0576】

この試験10bの薬動学的分析からの結果を以下の表105に報告する。

10

【表113】

表 105.

パラメーター	HCB 試験カプセル (摂食時)	HCB 試験カプセル (絶食時)	IR 対照 (絶食時)
T _{max} (hr)	7.64 ± 2.51	8.37 ± 4.27	1.53 ± 0.66
C _{max} (ng/mL)	10.1 ± 5.65	6.62 ± 1.97	37.1 ± 9.53
AUC ₀₋₁₂ (hr*ng/mL)	68.98 ± 28.65	57.13 ± 18.43	212.1 ± 46.63
AUC _{last} (hr*ng/mL)	178.7 ± 69.53	159.0 ± 63.53	259.0 ± 56.77
T _{1/2} (hr)	14.84 ± 8.09	21.11 ± 8.31	5.18 ± 0.65

20

【0577】

これらの結果からわかるように、HCB試験カプセルの投与後のヒドロコドン暴露の平均の速度及び程度は、絶食状態と対比して摂食状態で増大した。HCB試験カプセルの投与後の暴露の速度及び暴露のピークは、経口ヒドロコドンエリキシル(IR対照)で見られたものほど高くなかった。

30

【0578】

実施例11：配合物のin vivo分析

(ヒト臨床追跡、薬動学的試験)

本発明に従って調製された耐乱用性アンフェタミン経口製剤のin vivo制御放出性能を評価するために、次のヒト臨床追跡を行った。

【0579】

この実施例11の試験で使用した耐乱用性アンフェタミン経口製剤は、次の原料を用いて調製された。硫酸d-アンフェタミン(Cambrex) (AMP); イソプロピルミリスレート、NF (IPM); コロイド二酸化ケイ素(Cabosil (登録商標)、Cabot Corp) (SiO₂); プチル化ヒドロキシトルエン、NF (BHT); ヒドロキシエチルセルロース、NF (HEC); スクロースアセテートイソブチレート(Eastman Chemicals) (SAB); トリアセチンUSP (TA); セルロースアセテートブチレート、グレード381-20 BP、エタノール洗浄(Eastman Chemicals) (CAB); カプリロカプロイルポリオキシグリセリド(Gattefosse) (CPG); Gelucire 50/13 (Gattefosse) (GEL); 及びポリエチレングリコール8000 (Dow Chemical) (PEG 8000)。GMP製造プロセス(以上の実施例1aに記載のプロセススキーム6)を用いて配合物を作製し、次に、サイズ#1のジェルカプセルに充填して製剤を作製し、これをAMP試験カプセルと

40

50

して使用した。配合物の詳細な内容を以下の表 106 及び 107 に開示する。

【表 114】

表 106.

成分	配合物 重量パーセント(wt%)単位		
	AMP1	AMP2	AMP3
AMP	7.50	5.45	5.45
SAIB	36.52	36.24	35.16
TA	27.05	26.85	26.04
CAB	4.86	4.96	4.96
IPM	15.73	16.07	16.07
HEC	5.55	5.67	5.67
SiO ₂	1.85	1.89	1.89
BHT	0.02	0.02	0.02
LAB	0.93	0	0
PEG 8000	0	2.84	0
GEL	0	0	4.73

10

20

【表 115】

表 107.

成分	配合物 質量(mg) 単位		
	AMP1	AMP2	AMP3
AMP	15.00	14.99	14.99
SAIB	73.04	99.66	96.69
TA	54.10	73.84	71.61
CAB	9.72	13.64	13.64
IPM	31.46	44.19	44.19
HEC	11.10	15.93	15.59
SiO ₂	3.70	5.20	5.20
BHT	0.04	0.06	0.06
LAB	1.86	0	0
PEG 8000	0	7.81	0
GEL	0	0	13.01
全量	200.02	275.32	274.98

30

40

【0580】

3種の耐乱用性アンフェタミン配合物の安全性及び薬動学的挙動を評価するために、及び摂食状態下の健常な成人男性及び成人女性のボランティアで、市販の参照の15mg含量制御放出性硫酸d-アンフェタミン錠剤(Dexedrine)(これ以降では(SR対照))と対比して、これらの試験カプセルの性能を評価するために、このヒト臨床試験は、単一施設ランダム化オープンラベル第I相試験であった。12名の評価可能な健常被験者で試験を行った。少なくとも7日間だけ離して単回用量の4種の各試験配合物を被験者に投与した。標準的な4×4ラテン方格法を用いて被験者を治療に割り当てた。妥当性

50

の検証された LC - MS - MS 手順を用いて血漿サンプル中のアンフェタミンレベルを測定した。

【0581】

試験の結果を図33に示す。この図には、アンフェタミンの平均血漿中濃度 - 時間曲線が示されている。それに加えて、血漿中濃度 - 時間値に基づく平均薬動的値を以下の表108に示す。

【表116】

表 108.

	AMP1 試験カプセル	AMP2 試験カプセル	AMP3 試験カプセル	参照製品
N	14	15	13	15
C_{max} (ng/mL)	18.1±8.2	21.1±4.8	29.4±5.8	27.8±7.9
t_{max} (hour)	9.4±2.0	7.6±1.5	6.6±1.7	6.3±1.0
Half Life (hour)	12.8±6.9	12±3.8	9.7±1.9	9.6±1.3
AUC _t (hr*ng/mL)	394.3±164.2	474.6±92.5	547.5±114.4	509.4±103.6
AUC _i (hr*ng/mL)	447.7±164.2	527.0±119.9	575.3±126.3	533.4±113.7
相対的生物学的利用能	83.7±25.4	99.0±17.8	109.0±13.6	

10

20

【0582】

すべての PK プロファイルで、約 6 ~ 7 時間持続する吸収相がはっきりと認められた。この後に分布相及び排出相が続いた。試験配合物はすべて、同一用量のアンフェタミンを送達したが、AMP1 試験カプセルは、すべての 4 種の試験配合物のうちで最小の平均プロファイルを示し、かつアンフェタミン濃度の大きな個人差を示したことは注目に値する。

【0583】

濃度変化の時間経過は、4つの治療グループにわたり非常に類似していた。ピーク近傍濃度は、すべての治療グループで約 6 時間で生じ、それらのピーク近傍濃度は、さらに約 24 時間にわたり維持される。このプロファイルは、個体間で一貫性がある。最小 C_{max} を有する配合物 (AMP1 試験カプセル) は、 T_{max} の遅延を呈する傾向があった。平均最終排出半減期は、投与した配合物にかかわらず一貫性を維持した。

30

【0584】

単回用量の 15 mg アンフェタミン市販品と比較して AMP 試験カプセルの相対的生物学的利用能を計算したところ、AMP2 及び AMP3 試験カプセルは、類似の相対的生物学的利用能を有することが判明した。SR 対照と比較した各 AMP 試験カプセルの相対的生物学的利用能は、次の通りであった。

【0585】

- ・ AMP1 (n = 14) : 83.7 ± 25.4
- ・ AMP2 (n = 14) : 99.0 ± 17.8
- ・ AMP3 (n = 13) : 109.0 ± 13.6

40

【0586】

この試験は、AMP 試験カプセル配合物の生物学的同等性を評価するためにデザインされたものではなかったが、AUC_t (表109)、AUC_i (表110)、及び C_{max} (表111) の ln 変換比に対して生物学的同等性区間を構築した。

【表 1 1 7】

表 109.

Ln(AUC _i)				test-ref	差	差	CI90	CI90
	LSM	LSM SE	幾何平均	差	SE	DF	下限	上限
SR 対照	6.23	0.06	505.6					
AMP1	5.91	0.06	368.9	-0.32	0.07	35.00	64.9	82.0
AMP2	6.16	0.06	473.8	-0.07	0.07	35.00	83.3	105.4
AMP3	6.32	0.07	555.3	0.09	0.07	35.00	97.3	124.0

LSM= 最小二乗平均

SE= 標準誤差

D-F= 自由度

CI90 下限 = 90% 信頼区間の下限

CI90 上限 = 90% 信頼区間の上限

10

【表 1 1 8】

表 110.

Ln(AUC _i) 配合物				test-ref	差	差	CI90	CI90
	LSM	LSM SE	幾何平均	差	SE	DF	下限	上限
SR 対照	6.2711	0.068	529.0489					
AMP1	6.0315	0.0701	416.3577	-0.2395	0.0732	35	69.55	89.06
AMP2	6.2616	0.067	524.0704	-0.0095	0.0736	35	87.48	112.17
AMP3	6.3717	0.0732	585.0422	0.1006	0.0758	35	97.28	125.71

LSM= 最小二乗平均

SE= 標準誤差

D-F= 自由度

CI90 下限 = 90% 信頼区間の下限

CI90 上限 = 90% 信頼区間の上限

20

30

【表 1 1 9】

表 111.

Ln(C _{max}) 配合物				test-ref	差	差	CI90	CI90
	LSM	LSM SE	幾何平均	差	SE	DF	下限	上限
SR 対照	3.3005	0.0735	27.127					
AMP1	2.7883	0.0767	16.2536	-0.5122	0.0941	35	51.11	70.24
AMP2	3.0212	0.0721	20.5151	-0.2794	0.0946	35	64.45	88.74
AMP3	3.371	0.0814	29.1071	0.0705	0.0975	35	90.99	126.53

LSM= 最小二乗平均

SE= 標準誤差

D-F= 自由度

CI90 下限 = 90% 信頼区間の下限

CI90 上限 = 90% 信頼区間の上限

40

【0 5 8 7】

本明細書中に開示された実施形態は、単なる例示にすぎず、本発明を限定しようとする

50

ものではない。本発明は、特許請求の範囲に照らしてのみ解釈されなければならない。

【 図 1 A 】

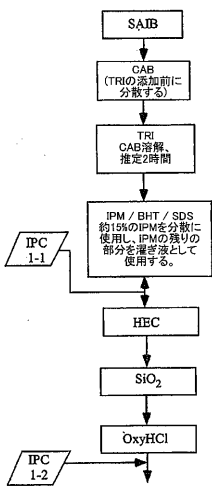


FIG. 1A

【 図 1 B 】

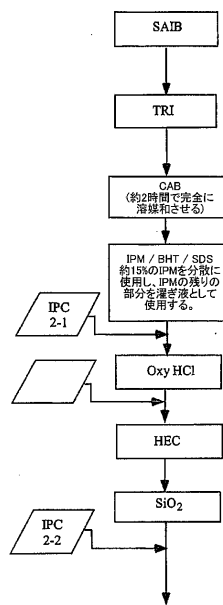


FIG.1B

【 図 1 C 】

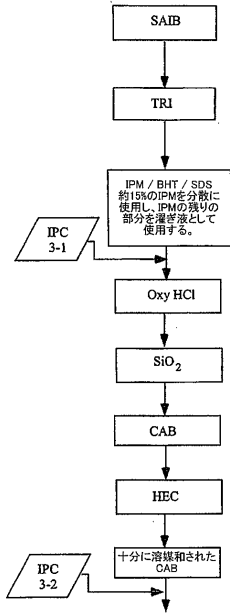


FIG. 1C

【 図 1 D 】

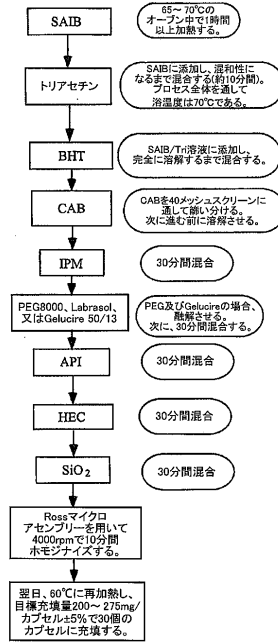


FIG. 1D

【 図 1 E 】

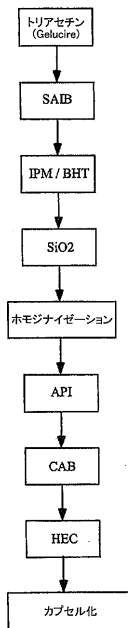


FIG. 1E

【 図 1 F 】

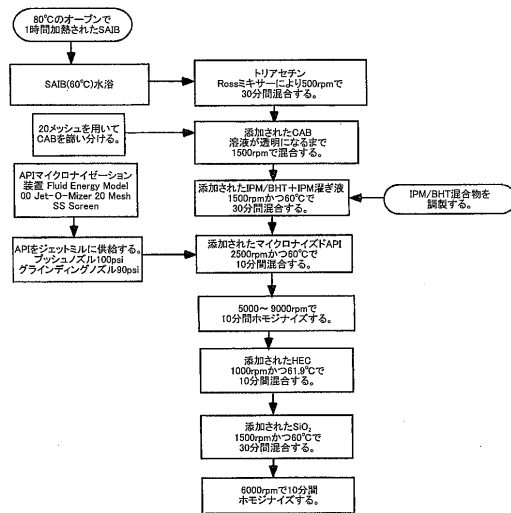


FIG. 1F

【 図 1 G 】

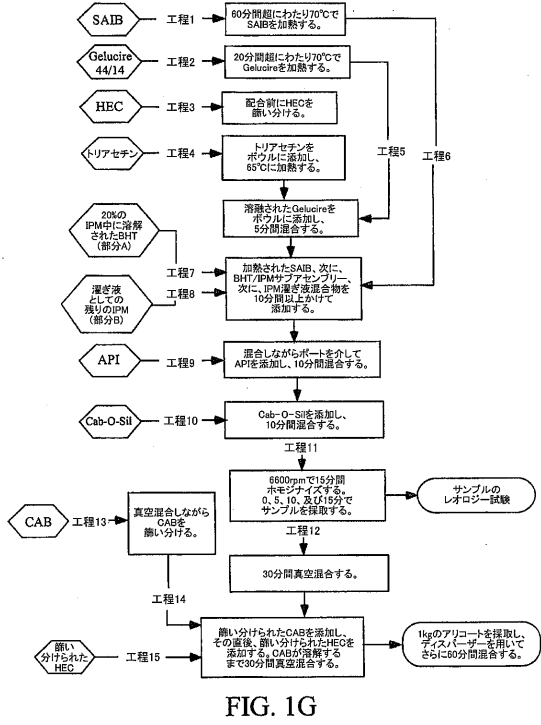


FIG. 1G

【 図 2 】

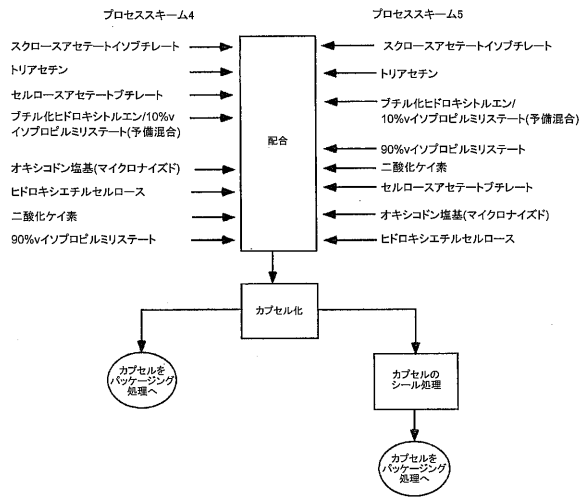


Fig. 2

【 図 3 】

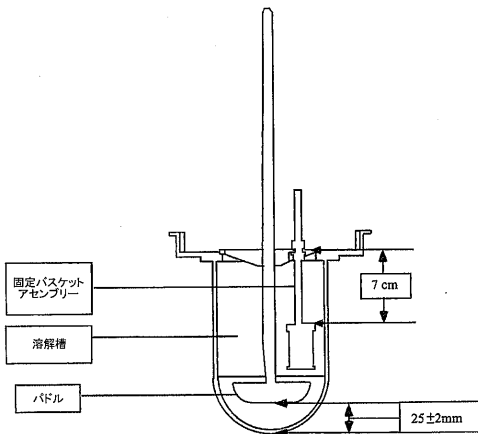


FIG. 3

【 図 4 】

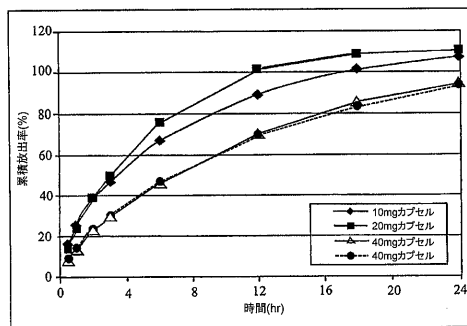


FIG. 4

【 図 5 A 】

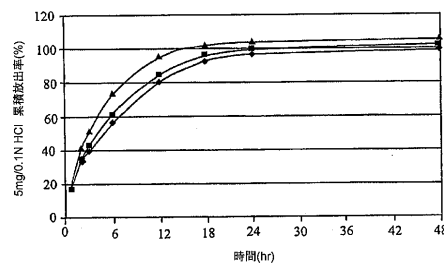


FIG. 5A

【 図 5 B 】

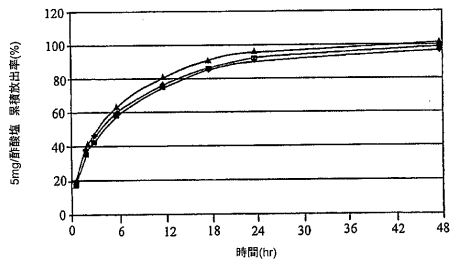


FIG. 5B

【 図 6 A 】

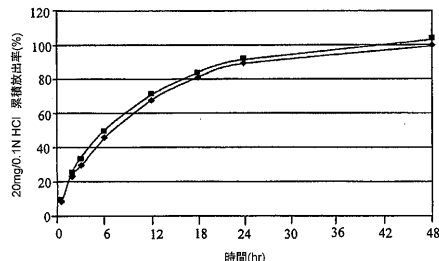


FIG. 6A

【 図 5 C 】

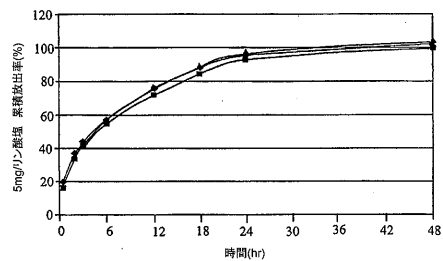


FIG. 5C

【 図 6 B 】

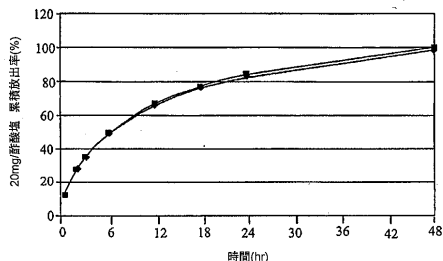


FIG. 6B

【 図 6 C 】

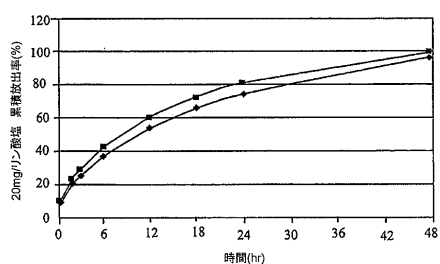


FIG. 6C

【 図 7 B 】

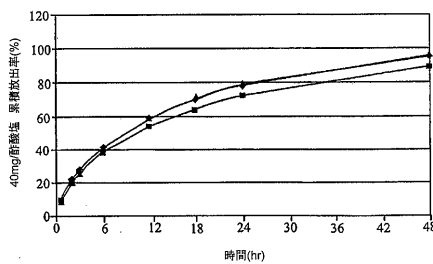


FIG. 7B

【 図 7 A 】

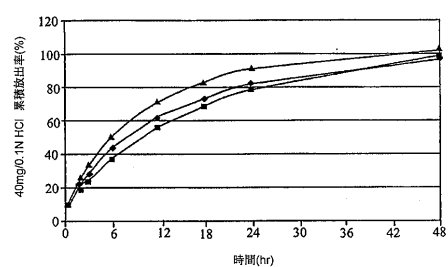


FIG. 7A

【 図 7 C 】

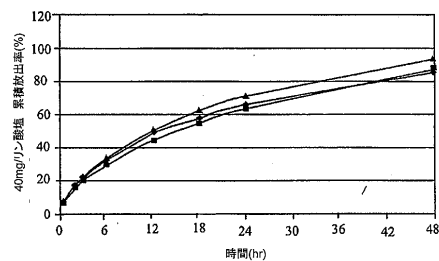


FIG. 7C

【 図 8 】

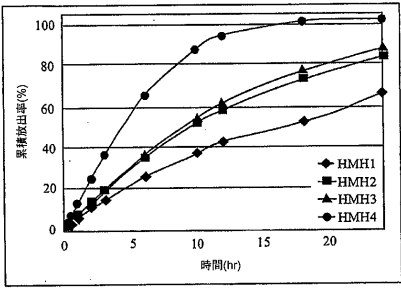


FIG. 8

【 図 9 B 】

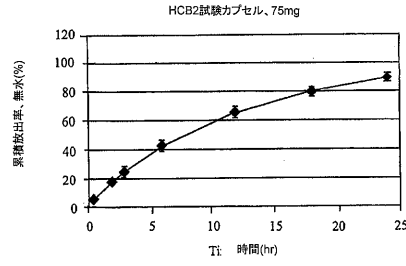


FIG. 9B

【 図 9 A 】

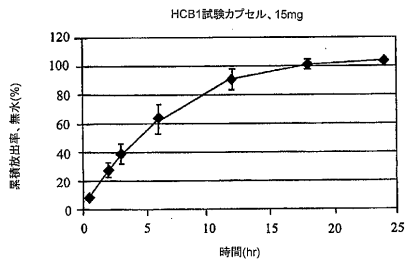


FIG. 9A

【 図 10 A 】

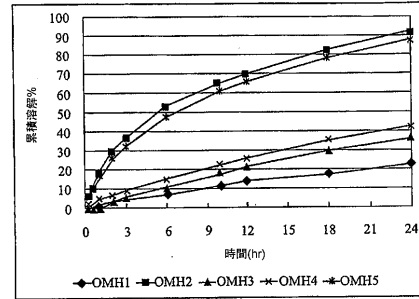


FIG. 10A

【 図 10 B 】

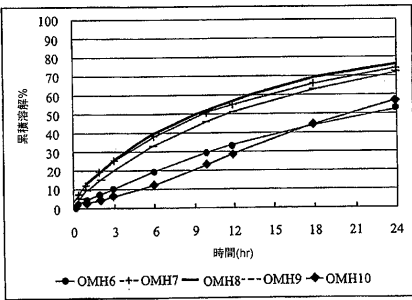


FIG. 10B

【 図 12 A 】

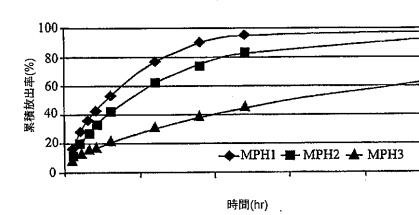


FIG. 12A

【 図 11 】

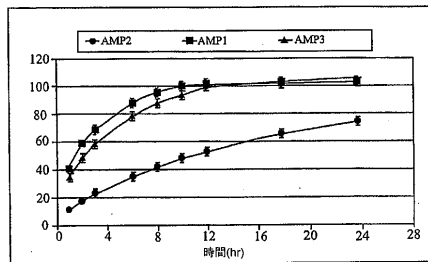


FIG. 11

【 図 12 B 】

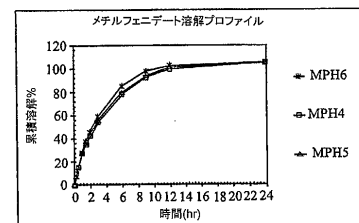


FIG. 12B

【 図 1 3 】

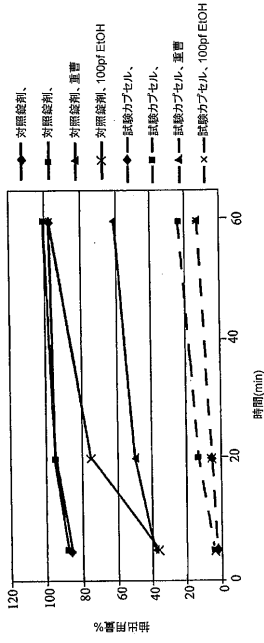


FIG. 13

【 図 1 4 】

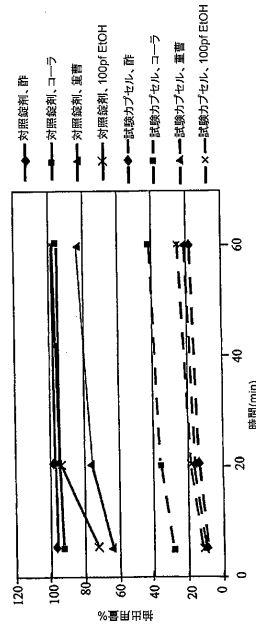


FIG. 14

【 図 1 5 】

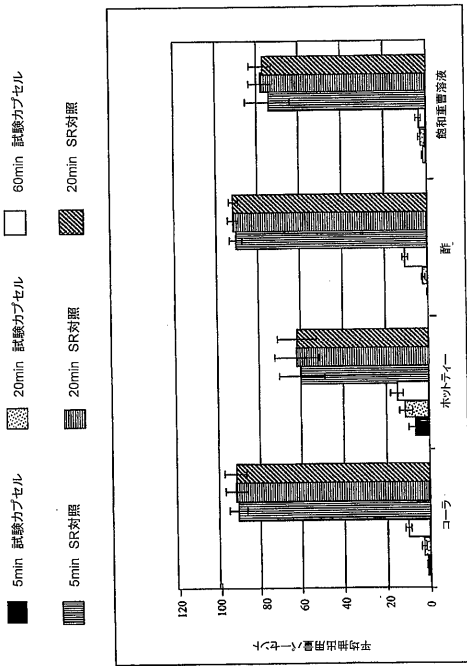


FIG. 15

【 図 1 6 】

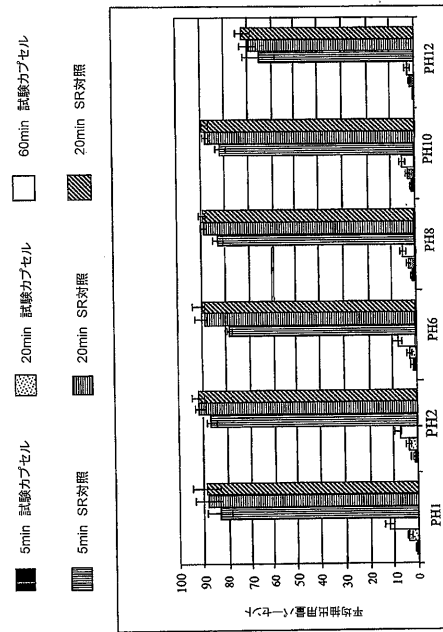


FIG. 16

【 図 17 】

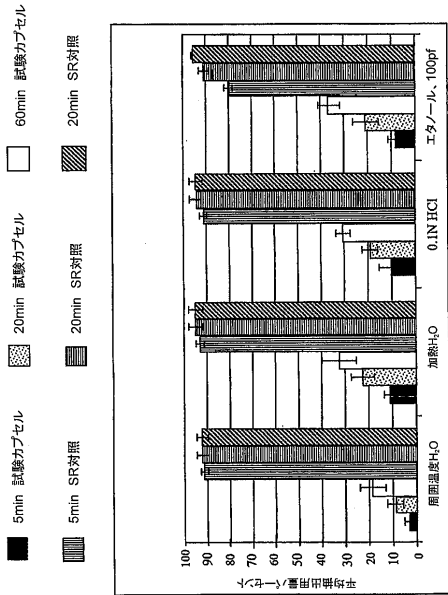


FIG. 17

【 図 18 】

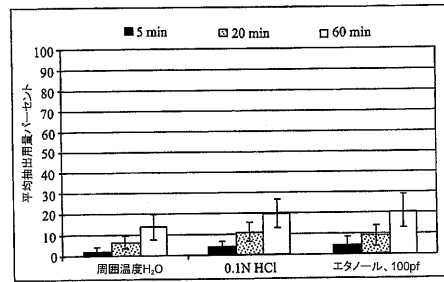


FIG. 18

【 図 19 】

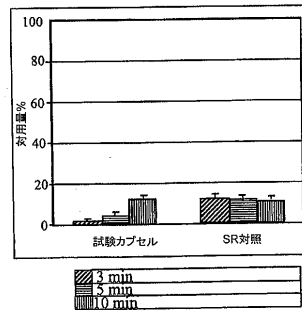


FIG. 19

【 図 20 】

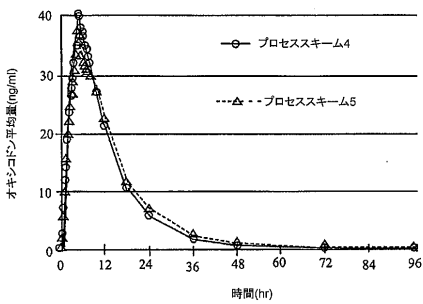


FIG. 20

【 図 22 】

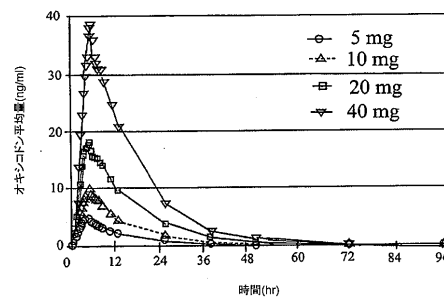


FIG. 22

【 図 21 】

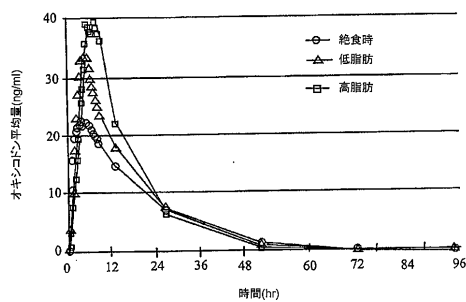


FIG. 21

【 図 23 】

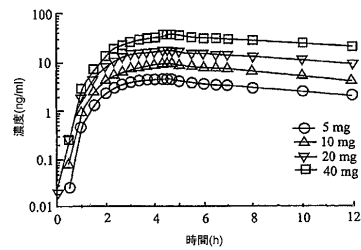


FIG. 23

【 図 2 4 】

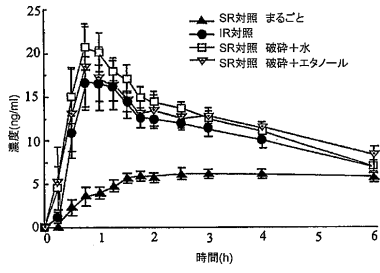


FIG. 24

【 図 2 6 】

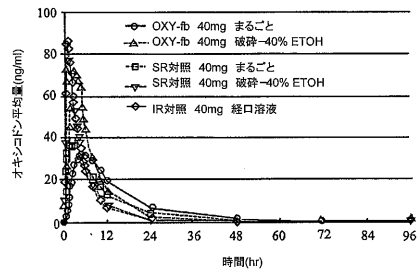


FIG. 26

【 図 2 5 】

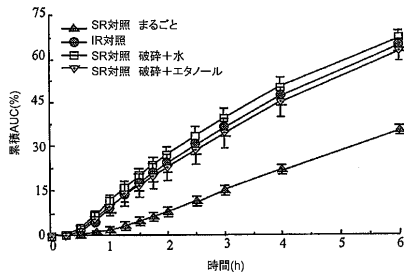


FIG. 25

【 図 2 7 】

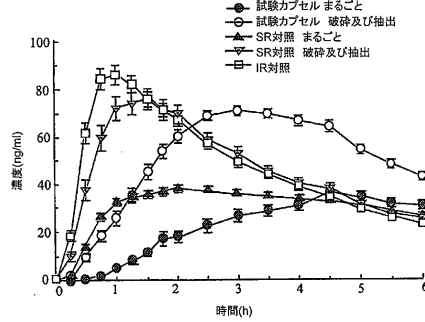


Fig. 27

【 図 2 8 】

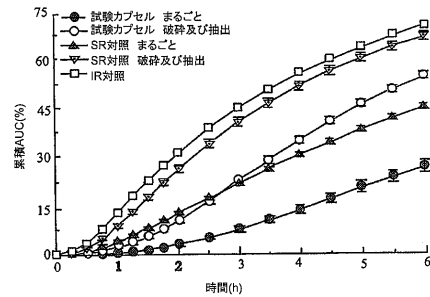


FIG. 28

【 図 3 0 】

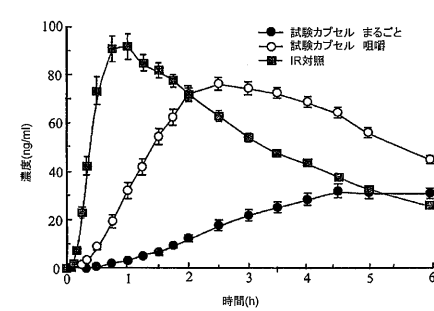


FIG. 30

【 図 2 9 】

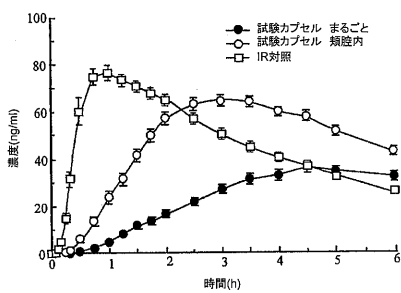


FIG. 29

【 図 3 1 】

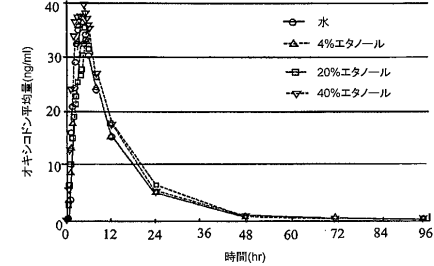


FIG. 31

【 図 3 2 】

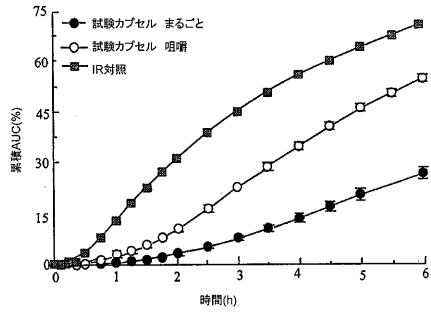


FIG. 32

【 図 3 3 】

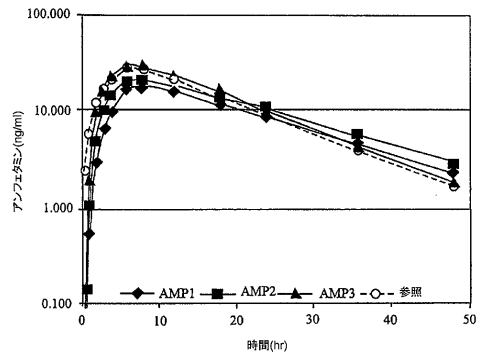


FIG. 33

【 図 3 4 】

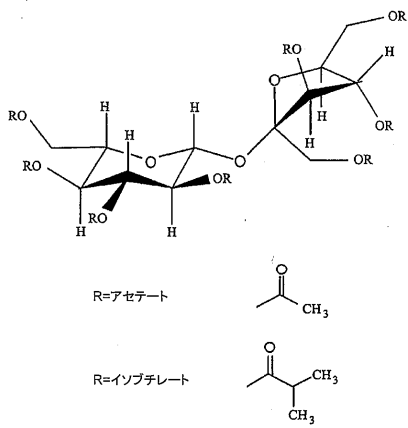


FIG. 34

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/13381															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/42; A61K 9/64, 31/44 (2009.01) USPC - 424/456; 514/282 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 424/456; 514/282 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/1.25; 514/159, 960 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Search Terms Used: high viscosity liquid carrier material, controlled release opioid, isopropyl myristate, hydroxy ethyl cellulose, abuse resistant opioid																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2007/0259033 A1 (CRUZ) 08 November 2007 (08.11.2007) para [0028-0268]</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>7-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2004/0161382 A1 (YUM et al.) 19 August 2004 (19.08.2004) para [0016-0064]</td> <td>11-15, 21-24 and 28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,093,419 A (ROLF) 25 July 2000 (25.07.2000) col 9, ln 39-40</td> <td>7-10</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2007/0259033 A1 (CRUZ) 08 November 2007 (08.11.2007) para [0028-0268]	1-6	Y		7-10	X	US 2004/0161382 A1 (YUM et al.) 19 August 2004 (19.08.2004) para [0016-0064]	11-15, 21-24 and 28	Y	US 6,093,419 A (ROLF) 25 July 2000 (25.07.2000) col 9, ln 39-40	7-10
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2007/0259033 A1 (CRUZ) 08 November 2007 (08.11.2007) para [0028-0268]	1-6															
Y		7-10															
X	US 2004/0161382 A1 (YUM et al.) 19 August 2004 (19.08.2004) para [0016-0064]	11-15, 21-24 and 28															
Y	US 6,093,419 A (ROLF) 25 July 2000 (25.07.2000) col 9, ln 39-40	7-10															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 14 May 2009 (14.05.2009)		Date of mailing of the international search report 28 MAY 2009															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/13381
Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 18-20, 25-27 and 29-35 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4458 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4458	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 P 25/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
	A 6 1 P 25/26	

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

- (72) 発明者 シャオ, ウェンディー
 アメリカ合衆国 9 5 1 2 9 カリフォルニア州, サン ノゼ, エス・ブレイニー アベニュー 1 5 0 8
- (72) 発明者 ス, フェイ - チング
 アメリカ合衆国 9 5 1 2 0 カリフォルニア州, サン ノゼ, ストラダ アルメイデン 1 1 3 8
- (72) 発明者 フ, ロジャー
 アメリカ合衆国 9 5 0 7 0 カリフォルニア州, サラトガ, シャドウ オークス ウェイ 1 4 0 5 0
- (72) 発明者 ザムルート, マイケル
 アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州, ヒルズボロ, ブラック マウンテン ロード 1 2 2 0
- (72) 発明者 ヤン, ス イル
 アメリカ合衆国 9 4 0 2 4 カリフォルニア州, ロス アルトス, ルーニーメッド コート 1 0 2 1

F ターム(参考) 4C076 AA54 BB01 CC01 DD29G DD37Q DD45G DD46 DD55 DD68G EE32
 FF06
 4C086 BC21 CB23 MA03 MA05 MA10 MA37 MA52 NA10 NA12 NA20
 ZA02 ZA03 ZA08 ZA11
 4C206 FA09 KA01 MA03 MA05 MA57 MA72 NA10 NA12 ZA02 ZA03
 ZA08 ZA11