

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6103785号
(P6103785)

(45) 発行日 平成29年3月29日 (2017.3.29)

(24) 登録日 平成29年3月10日 (2017.3.10)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12

請求項の数 15 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-507158 (P2015-507158)	(73) 特許権者	595181003
(86) (22) 出願日	平成25年4月18日 (2013.4.18)		マリンクロッド エルエルシー
(65) 公表番号	特表2015-514774 (P2015-514774A)		アメリカ合衆国 ミズーリ 63042,
(43) 公表日	平成27年5月21日 (2015.5.21)		ヘイゼルウッド, マクドネル プール
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/037046		バード 675
(87) 国際公開番号	W02013/158810	(74) 代理人	100107489
(87) 国際公開日	平成25年10月24日 (2013.10.24)		弁理士 大塩 竹志
審査請求日	平成27年6月26日 (2015.6.26)	(72) 発明者	ディージ, トーマス エー.
(31) 優先権主張番号	61/625,718		アメリカ合衆国 ミズーリ 63119,
(32) 優先日	平成24年4月18日 (2012.4.18)		ウェブスター グローブス, ペーコン
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ラマン, シバ エヌ.
前置審査			アメリカ合衆国 ミズーリ 63141,
			セント ルイス, ウォルフィールド
			コート 815
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乱用抑止特性を有する即放性医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

乱用に対する潜在性を有する少なくとも1種の活性医薬成分(API)または薬学的に許容されるその塩、約100,000ダルトンの分子量を有する少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも1種のポロキサマー、少なくとも1種の多糖、少なくとも1種の粘土鉱物、および任意選択で発泡系を含む医薬組成物であって、ここで、該低分子量水溶性ポリマーが、ポリアルキレンオキシドであり、かつ、該医薬組成物の約20重量%～約50重量%の量で存在し、該ポロキサマーが該医薬組成物の約10重量%～46重量%の量で存在し、該多糖がガムであり、かつ、該医薬組成物の約3重量%～約6重量%の量で存在し、そして、該粘土鉱物が、ベントナイト、タルクまたはこれらの組合せであり、該ベントナイトが該医薬組成物の約10重量%～約15重量%の量で存在し、かつ/または、該タルクが該医薬組成物の約1重量%～約5重量%の量で存在するか、あるいは、該粘土鉱物がベントナイトとタルクの組合せである場合には、該ベントナイトが該医薬組成物の16重量%の量で存在し、かつ、該タルクが該医薬組成物の5重量%の量で存在する、医薬組成物。

【請求項2】

前記低分子量水溶性ポリマーが、ポリエチレンオキシドである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記ガムが、キサントガム、アカシアガム、ジウタンガム、ジェランガム、グアーガ

ム、フェヌグリークガム、ローカストビーンガム、ウェランガム、およびこれらの組合せから選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記粘土鉱物が、ナトリウムベントナイト、タルク、およびこれらの組合せから選ばれる、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記発泡系が、a) 有機酸、無機酸、およびこれらの組合せから選ばれる酸構成成分と、b) アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ土類金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、有機カーボネート、およびこれらの組合せから選ばれる塩基構成成分とを含み；該発泡系が前記医薬組成物中に存在する場合、該医薬組成物の約 5 重量% ~ 約 70 重量% の量で存在する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 6】

前記 A P I がオピオイド、またはオピオイドと非オピオイド鎮痛薬との組合せであり、該オピオイドが、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、コデイン、およびモルヒネから選ばれる、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

滑沢剤、および任意選択で超崩壊剤をさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

経口用固体剤形である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

USP 認可のインビトロ放出手順を使用して測定した場合、前記 A P I の少なくとも約 70 % を約 45 分間以内に放出する、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物が約 9 分間のミリングによって、粒子を形成する場合、該粒子の 30 % 超が約 250 ミクロン超の平均直径を有する、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物が少容量の水溶性溶媒と接触した場合、粘性ゲル剤および/またはコロイド状分散物が形成される、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項 12】

乱用に対する潜在性を有する少なくとも 1 種の活性医薬成分 (A P I) または薬学的に許容されるその塩、少なくとも 1 種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも 1 種のポロキサマー、少なくとも 1 種の多糖、および少なくとも 1 種の粘土鉱物を含む医薬組成物であって、ここで、該低分子量水溶性ポリマーが、約 100,000 ダルトンの分子量を有するポリエチレンオキシドであり、該医薬組成物の約 20 重量% ~ 約 50 重量% の量で存在し；該ポロキサマーが、該医薬組成物の約 10 重量% ~ 約 45 重量% の量で存在し；該多糖が、キサンタンガムであり、該医薬組成物の約 2 重量% ~ 約 6 重量% の量で存在し；該粘土鉱物が、ナトリウムベントナイトまたはナトリウムベントナイトとタルクの組合せであり、該医薬組成物の約 5 重量% ~ 約 25 重量% の量で存在し；該 A P I が、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、コデイン、およびモルヒネから選ばれるオピオイドである、医薬組成物。

40

【請求項 13】

a) 有機酸、無機酸、およびこれらの組合せから選ばれる酸構成成分と、b) アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ土類金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、有機炭酸塩、およびこれらの組合せから選ばれる塩基構成成分とを含む任意選択の発泡系をさらに含む；該発泡系が、前記医薬組成物の約 15 重量% ~ 約 50 重量% の量で存在する、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれかに記載の、医薬組成物の固体剤形を調製するためのプロセ

50

スであって、

a) 前記少なくとも1種の活性医薬成分(API)または薬学的に許容されるその塩、前記少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、前記少なくとも1種のポロキサマー、前記少なくとも1種の多糖、前記少なくとも1種の粘土鉱物、および前記任意選択の発泡系を含む混合物を形成するステップと;

b) 該混合物を固体投薬単位へと形成するステップと;

c) 該固体投薬単位を加熱することによって、該固体剤形を生成するステップと、を含むプロセス。

【請求項15】

活性医薬成分(API)の即放性を提供し、かつ乱用に対する耐性を改善するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、乱用に対する潜在性を有する少なくとも1種の活性医薬成分(API)または薬学的に許容されるその塩、約100,000ダルトンの分子量を有する少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも1種のポロキサマー、少なくとも1種の多糖、少なくとも1種の粘土鉱物、および任意選択で発泡系を含み、ここで、該低分子量水溶性ポリマーが、ポリアルキレンオキシドであり、かつ、該医薬組成物の約20重量%～約50重量%の量で存在し、該ポロキサマーが該医薬組成物の約10重量%～約45重量%の量で存在し、該多糖がガムであり、かつ、該医薬組成物の約3重量%～約6重量%の量で存在し、該粘土鉱物がベントナイト、タルクまたはこれらの組合せであり、該ベントナイトが該医薬組成物の約10重量%～約15重量%の量で存在し、かつ/または、該タルクが該医薬組成物の約1重量%～約5重量%の量で存在するか、あるいは、該粘土鉱物がベントナイトとタルクの組合せである場合には、該ベントナイトが該医薬組成物の16重量%の量で存在し、かつ、該タルクが該医薬組成物の5重量%の量で存在する、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、2012年4月18日に出願された米国仮特許出願第61/625,718号の利益を主張し、この米国仮特許出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明の開示は、活性成分の即放性を提供し、かつ乱用抑止特性を有する医薬組成物に一般的に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

処方薬物(特にオピオイド)の乱用は、重大な社会的問題となっている。このような乱用は、ヘルスケア費用、職場の費用、および刑事裁判費用を増加させて社会に莫大な経済的負担を課している。いくつかの投与経路が一般的に乱用者により試みられている。例えば、経口用固体剤形は破砕または微粉砕して粉末にすることができ、鼻腔内に投与(すなわち、鼻から吸入する)するか、または適切な溶媒(例えば、水)に溶解して、非経口で投与(すなわち、静脈内注射)することができる。

【0004】

オピオイドの固体剤形の乱用を減らす試みがなされてきた。一つの手法は、オピオイドアンタゴニストを剤形に含めることであり、このオピオイドアンタゴニストは、経口的に活性はないが、上記オピオイドを溶解し、これを非経口で投与しようとする、該オピオイドの鎮痛効果を実質的に遮断する。別の手法は、上記剤形に可塑性を付与するゲル形成高分子量ポリマーを含めることによって、これらを破砕および微粉砕して粉末にするのを困難にすることである。しかし、これらの高分子量ポリマーは、活性成分の上記剤形から

10

20

30

40

50

の放出を遅らせるので、即放性配合物としては不適切となる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、上記活性成分の即放性を提供し、しかも乱用に対し耐性である経口用固体剤形に対する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の要旨

したがって、本発明の開示は、少なくとも1種の活性医薬成分(API)または薬学的に許容されるその塩、少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも1種のポリグリコール、少なくとも1種の多糖、少なくとも1種の粘土鉱物、および任意選択で発泡系を含む医薬組成物を提供する。

10

【0007】

本発明の開示の別の態様は、固体投薬(solid dosage)を調製するためのプロセスを提供する。本プロセスは、少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも1種のポリグリコール、少なくとも1種の多糖、少なくとも1種の粘土鉱物、および任意選択で発泡系を含む混合物を形成するステップを含む。本プロセスは、混合物を固体投薬単位へと形成するステップ、および該固体投薬単位を加熱することによって、固体剤形を生成するステップをさらに包含する。

20

【0008】

本開示の他の態様および繰返しは、以下にさらに詳細に記載されている。

【0009】

カラーの図面への参照

本特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含有する。カラーの図面が添付された本特許または特許出願公報のコピーは、申請を行い、必要な料金を支払えば特許庁(the Office)により提供されることになる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、L-(+)-酒石酸粒子のSEM画像(A)、Pluronic F127でコーティングしたL-(+)-酒石酸粒子のSEM画像(B)、およびタルクとブレンドした、Pluronic F127でコーティングしたL-(+)-酒石酸粒子のSEM画像(C)を提示している。

30

【0011】

【図2】図2は、タルクとブレンドした、Pluronic F127でコーティングした酒石酸粒子の表面を示している。元素マッピングは、上記表面の大部分がタルクで覆われ、見ることができるPluronic F127でコーティングした表面が限られていることを示している。Pluronic F127の炭素元素は、パネル(A)では赤色で、パネル(B)では紫色で表示されている。

【発明を実施するための形態】

40

【0012】

発明の詳細な説明

本発明の開示は、医薬組成物、および上記活性成分の急速な放出を提供し、かつ乱用抑止特性を有する固体投薬(solid dosage)医薬組成物を作製するためのプロセスを提供する。1種または複数の薬学的活性成分に加えて、本明細書中に開示されている組成物は、少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも1種のポリグリコール、少なくとも1種の多糖、少なくとも1種の粘土鉱物、および任意選択で発泡系を含む。本明細書中に開示されている組成物を含む添加剤(excipient)の組合せは、上記活性成分(複数可)の即放性を提供し、微細な粉末への破碎および/または適切な溶媒での抽出に対して該組成物を耐性にすることが発見された。

50

【 0 0 1 3 】

(I) 医薬組成物

本発明の開示の一態様は、乱用抑止特性を有する即放性の医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 4 】

(a) 組成物の構成成分

本明細書中に開示されている医薬組成物は、少なくとも1種の薬学的活性成分 (A P I) または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される添加剤のブレンドとを含む。上記添加剤は、低分子量水溶性ポリマー、ポリグリコール、多糖、粘土鉱物、および任意選択で発泡系を含む。上記組成物の上記即放性および乱用抑止特性を提供するのがこれらの添加剤の組合せである。

10

【 0 0 1 5 】

(i) 低分子量水溶性ポリマー

上記医薬組成物は少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマーを含む。「水溶性ポリマー」という用語は、本明細書で使用される場合、水溶液中で可溶性または膨潤性であるポリマーを指す。しかし、一部の水溶性ポリマーはまた、非水性溶媒、例えば、低級アルコール (例えば、メタノールまたはエタノール) 中に可溶性であってもよい。

【 0 0 1 6 】

上記水溶性ポリマーは、合成、半合成、または天然由来であってよい。適切な水溶性ポリマーの非限定的例として、ポリアルキレンオキシド、例えば、ポリエチレンオキシド (P E O) ; セルロースエーテル、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど; ポリオレフィンアルコール、例えば、ポリビニルアルコール: ポリビニルラクタム、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニル (p o l v i n y l) カプロラクタムなど; およびポリカルボン酸、例えば、ポリアクリル酸が挙げられる。

20

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用される場合、「低分子量のポリマー」という用語は、約 3 0 0 , 0 0 0 D a 以下の概算の分子量を有するポリマーを指す。様々な実施形態では、上記低分子量ポリマーの概算の分子量は、約 3 0 0 , 0 0 0 ~ 約 2 5 0 , 0 0 0 D a 、約 2 5 0 , 0 0 0 ~ 約 2 0 0 , 0 0 0 D a 、約 2 0 0 , 0 0 0 ~ 約 1 5 0 , 0 0 0 D a 、約 1 5 0 , 0 0 0 ~ 約 1 0 0 , 0 0 0 D a 、約 1 0 0 , 0 0 0 ~ 約 7 5 , 0 0 0 D a 、約 7 5 , 0 0 0 ~ 約 5 0 , 0 0 0 D a 、約 5 0 , 0 0 0 ~ 約 2 5 , 0 0 0 D a 、または約 2 5 , 0 0 0 ~ 約 1 0 0 0 D a の範囲であってよい。

30

【 0 0 1 8 】

特定の実施形態では、上記低分子量水溶性ポリマーはポリエチレンオキシドであってよい。例示的実施形態では、上記ポリエチレンオキシドは、概算の分子量約 1 0 0 , 0 0 0 D a を有し得る。

【 0 0 1 9 】

上記組成物中に存在する低分子量水溶性ポリマーの量は、該組成物の所望の特性、ならびに該組成物中に存在する他の構成成分の本質 (i d e n t i t y) および量に応じて変動し得、変動する。一般的に、上記組成物中に存在する低分子量ポリマーの量は、該組成物の約 5 重量% ~ 約 6 0 重量% の範囲であってよい。様々な実施形態では、上記組成物中に存在する低分子量ポリマーの量は、該組成物の総重量の約 5 重量% ~ 約 1 5 重量%、約 1 5 重量% ~ 約 2 5 重量%、約 2 5 重量% ~ 約 4 0 重量%、または約 4 0 重量% ~ 約 6 0 重量% の範囲であってよい。例示的実施形態では、上記組成物中に存在する低分子量ポリマーの量は、該組成物の総重量の約 2 0 重量% ~ 約 5 0 重量% の範囲であってよい。

40

【 0 0 2 0 】

(i i) ポリグリコール

上記医薬組成物はまた、少なくとも1種のポリグリコールも含む。適切なポリグリコールは、固体状態でワックス様特性および液体状態で乳化特性を有する。したがって、上記

50

組成物中の上記ポリグリコールの存在は、固体剤形が微細な粉末へと破碎されにくくなるよう、これらに粘着性を提供し得る。さらに、上記ポリグリコールは、本明細書で開示された上記医薬組成物が少容量の適切な溶媒と混合された場合、形成される混合物中での粘土鉱物粒子の懸濁を促進し得る。

【0021】

適切なポリグリコールの非限定的例として、エチレングリコールおよびプロピレングリコールのコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレン-ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステアレート、ならびにこれらの組合せが挙げられる。一実施形態では、上記ポリグリコールは、エチレングリコールおよびプロピレングリコールのコポリマーであってよい。このようなコポリマーはまた、ポロキサマーとしても公知であり、商標名 PLURONIC (登録商標) または KOLLIPHOR (商標) の下で入手可能である。例えば、上記ポリグリコールは、PLURONIC (登録商標) F38、F68、F77、F87、F88、F98、F108、F127、またはこれらの組合せであってよい。ポリグリコール以外に、自己乳化ワックスもまた使用され得る。適切な自己乳化ワックスの例は Emulsifying Wax NF であり、これは、セテアリルアルコール、ポリソルベート60、PEG-150ステアレート、およびステアレス-20 (PEGおよびセテアリルアルコールで構成される合成ポリマー) のブレンドである。

【0022】

例示的实施形態では、上記ポリグリコールは、PLURONIC (登録商標) F127 (ポロキサマー407またはKOLLIPHOR (商標) P407としても公知) であってよい。別の好ましい実施形態では、上記ポリグリコールは、PLURONIC (登録商標) F68 (ポロキサマー188またはKOLLIPHOR (商標) P188としても公知) であってよい。一つの例示的实施形態では、上記ポリグリコールは、PLURONIC (登録商標) F68とPLURONIC (登録商標) F127の組合せを含み得る。

【0023】

上記組成物中に存在する上記ポリグリコールの量は、該組成物の所望の特性に応じて変動し得、変動する。一般的に、上記組成物中に存在する上記ポリグリコールの量は、該組成物の約5重量%~約50重量%の範囲であってよい。様々な実施形態では、上記組成物中に存在する上記ポリグリコールの量は、該組成物の総重量の約5重量%~約10重量%、約10重量%~約20重量%、約20重量%~約30重量%、約30重量%~約40重量%、または約40重量%~約50重量%の範囲であってよい。例示的实施形態では、上記組成物中に存在する上記ポリグリコールの量は、該組成物の約10重量%~約45重量%の範囲であってよい。

【0024】

(iii) 多糖

本明細書中に開示されている医薬組成物はまた、少なくとも1種多糖を含む。一般的に、上記多糖は乳化剤として機能する。例えば、上記多糖は、本明細書中に開示されている医薬組成物が少容量の適切な溶媒と混合された際、形成される分散物中での粘土鉱物粒子の懸濁を促進させることができる。様々な多糖が上記医薬組成物中に含まれていてもよい。適切な多糖として、セルロース、デンプン、ペクチン、キチン、ガム(すなわち、植物または微生物由来の多糖)、これらの組合せ、およびこれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。例示的实施形態では、上記多糖はガムであってよい。適切なガムの非限定的例として、キサンタンガム、アカシアガム、ジウタンガム(diatan gum)、ジェランガム、グアーガム、フェヌグreekガム、ローカストビーンガム、プルラン、ウェランガム、またはこれらの組合せが挙げられる。例示的实施形態では、上記多糖はキサンタンガムであってよい。

【0025】

上記多糖のメッシュサイズは、変動し得、変動する。例えば、上記メッシュサイズは、

粗大（例えば、45メッシュ）から微細（例えば、200メッシュ）の範囲であってよい。一実施形態では、上記多糖は、約60のメッシュサイズを有するキサンタンガムであってよい。

【0026】

上記組成物中の上記多糖の量は、該組成物の所望の特性に応じて変動し得、変動する。一般的に、上記組成物中に存在する多糖の量は、該組成物の総重量の約1重量%～約10重量%の範囲であってよい。様々な実施形態では、上記組成物中に存在する多糖の量は、該組成物の総重量の約1重量%～約3重量%、約3重量%～約6重量%、または約6重量%～約10重量%の範囲であってよい。例示的实施形態では、上記組成物中に存在する多糖の量は、該組成物の総重量の約2重量%～約6重量%の範囲であってよい。

10

【0027】

(iv) 粘土鉱物

本明細書中に開示されている医薬組成物はまた、少なくとも1種の粘土鉱物も含む。本明細書で使用される場合、「粘土鉱物」とは、水和したフィロケイ酸アルミニウムまたは水和したケイ酸マグネシウムを指す。一般的に、粘土鉱物は小さな不溶性の粒子を含む。さらに、一部の粘土鉱物は、湿った場合、吸収性となり、膨張する。例えば、ナトリウムベントナイトは、その乾燥重量の数倍の水を吸収することができ、それ自体の体積のおよそ5～10倍に膨張することができる。したがって、粘土鉱物を水または別の溶媒と混合させることで、コロイド状分散物を形成し、すなわち、上記粘土鉱物粒子は目で見ることができ、より長い時間懸濁されたまま留まる。

20

【0028】

様々な粘土鉱物が、上記医薬組成物への包含に対して適切である。適切な粘土鉱物の非限定的例として、ベントナイト（例えば、ナトリウムベントナイト、カルシウムベントナイト、カリウムベントナイト）、カオリナイト、ノントロナイト、モンモリロナイト、パイロフィライト、サポナイト、ソーコナイト、パーミキュライト、タルク、およびこれらの組合せが挙げられる。一つの例示的实施形態では、上記粘土鉱物は、ナトリウムベントナイトとタルクの組合せであってよい。上記タルクは微粉化されていてもよい。別の例示的实施形態では、上記粘土鉱物はナトリウムベントナイトであってよい。

【0029】

上記組成物中に存在する上記粘土鉱物の量は、該組成物の所望の特性に応じて変動し得、変動する。一般的に、上記組成物中に存在する上記粘土鉱物の量は、該組成物の総重量の約1重量%～約30重量%の範囲であってよい。様々な実施形態では、上記組成物中に存在する上記粘土鉱物の量は、該組成物の約1重量%～約5重量%、約5重量%～約10重量%、約10重量%～約20重量%、または約20重量%～約30重量%の範囲であってよい。例示的实施形態では、上記組成物中に存在する粘土鉱物の量は、該組成物の約5重量%～約25重量%の範囲であってよい。

30

【0030】

(v) 任意選択の発泡系

本明細書中に開示されている医薬組成物は、任意選択で発泡系を含んでもよい。本明細書で使用される場合、「発泡系」とは、酸構成成分および塩基構成成分を全般的に含む系を指し、この系は、水溶液との接触の際に二酸化炭素を遊離させる。いずれの特定の理論にも拘束されることなく、上記発泡系は、活性成分の上記組成物からの急速な溶解を促進すると考えられている。

40

【0031】

上記発泡系の上記酸構成成分は、有機酸、無機酸、またはこれらの組合せであってよい。適切な酸の非限定的例として、アジピン酸、アスコルビン酸、安息香酸、クエン酸、フマル酸、グルタル酸、乳酸、ラウリン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、フタル酸、ソルビン酸、コハク酸、酒石酸、リン酸アンモニウム、重酒石酸カリウム、リン酸カリウム、リン酸二カリウム、ピロリン酸二ナトリウム、酸性ピロリン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム、およびこれらの組合せが挙げられる。一つの

50

例示的实施形態では、上記発泡系の酸構成成分は、クエン酸と酒石酸の組合せであってよい。別の例示的实施形態では、上記発泡系の酸構成成分は酒石酸であってよい。

【0032】

上記発泡系の上記塩基構成成分は、バイカーボネート、カーボネート、またはこれらの組合せであってよい。様々な実施形態では、塩基は、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ土類金属炭酸水素塩、アルカリ金属炭酸塩、有機カーボネート、またはこれらの組合せであってよい。適切な塩基の非限定的例として、炭酸水素アンモニウム、炭酸水素カルシウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、アルギニンカーボネート、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウム、リジンカーボネート、カリウムマグネシウムカーボネート、炭酸ナトリウム、ナトリウムグリシンカーボネート、セスキ炭酸ナトリウム、炭酸亜鉛、およびこれらの組合せが挙げられる。例示的实施形態では、上記発泡系の塩基構成成分は、アルカリ金属炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム）、アルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）、またはこれらの組合せであってよい。一つの例示的实施形態では、上記塩基構成成分は炭酸水素ナトリウムであってよい。別の例示的实施形態では、上記塩基構成成分は、加熱処理した炭酸水素ナトリウム（例えばE f f e r S o d a（登録商標）12）でもよい。

10

【0033】

上記組成物中に存在する上記発泡系の量は、該組成物の所望の特性に応じて変動し得、変動する。一般的に、上記発泡系が存在する実施形態では、該発泡系の量は、上記組成物の約5重量%～約70重量%の範囲であってよい。例えば、上記組成物中に存在する上記起泡系の量は、該組成物の約5重量%～約10重量%、約10重量%～約20重量%、約20重量%～約30重量%、約30重量%～約40重量%、約40重量%～約50重量%、約50重量%～約60重量%、または約60重量%～約70重量%の範囲であってよい。上記医薬組成物が上記発泡系を含む例示的实施形態では、該組成物中に存在する該起泡系の量は、該組成物の約15重量%～約50重量%の範囲であってよい。

20

【0034】

上記発泡系における上記酸構成成分対上記塩基構成成分のモル対モル比はまた、該酸構成成分および該塩基構成成分の本質に応じて変動してもよい。一般的に、上記発泡系における上記酸構成成分対上記塩基構成成分のモル対モル比は、約1:3～約3:1の範囲であってよい。例えば、上記発泡系における上記酸構成成分対上記塩基構成成分のモル対モル比は、約1:3、約1:2、約1:1、約2:1、約3:1またはこの間の任意の比であってよい。一つの例示的实施形態では、上記発泡系における上記酸構成成分対上記塩基構成成分のモル対モル比は約1:2であってよい。

30

【0035】

(v i) A P I

本明細書中に開示されている医薬組成物は、様々なA P Iを含み得る。適切なA P Iとして、制限なしで、以下が挙げられる：オピオイド鎮痛剤（例えば、アズルミン（a d u l m i n e）、アルフェentanil、アロクリプトピン、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、アポルフィン、ベンジルモルフィン、ベルベリン、ピククリン、ピクシン（b i c u c i n e）、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブルボカプニン（b u l b o c a p r i n e）、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフォン（d i a m o r p h o n e）、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メベリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン（m y r o p h i n e）、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロ

40

50

ルフィン、ナルブフェン (nalbuphene)、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、スフェンタニル、タペンタドール、チリジン、およびトラマドール)；非オピオイド鎮痛剤 (例えば、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、パラセタモール、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、ジフルニサル (diflunisol)、ナプロキセン、ケトロラック、ジクロフェナク、トルメチン、スリンダク、フェナセチン、ピロキシカム、およびメフェナム酸 (mefamanic acid))；抗炎症剤 (例えば、グルココルチコイド、例えば、アルクロメタゾン、フルオシノニド、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンおよびデキサメタゾン)；非ステロイド性抗炎症剤、例えば、セレコキシブ、デラコキシブ、ケトプロフェン、ルミラコキシブ、メロキシカム、パレコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブ)；鎮咳剤 (例えば、デキストロメトルファン、コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、およびデキストロメトルファン)；解熱剤 (例えば、アセチルサリチル酸およびアセトアミノフェン)；抗生剤 (例えば、アミノグリコシド、例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、およびトブラマイシン)；カルバセフェム (carbacephem)、例えば、ロラカルベフ)；カルバペネム、例えば、エルタペネム (ertapenem)、イミペネム、およびメロペネム)；セファロスポリン、例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セファレキシン、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシム、セフトジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、およびセフトリアキソン)；マクロライド、例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、およびトロレアンドマイシン)；モノバクタム)；ペニシリン、例えば、アモキシシリン、アンピシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、およびチカルシリン)；ポリペプチド、例えば、バシトラシン、コリスチン、およびポリミキシンB)；キノロン、例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、およびトロバフロキサシン)；スルホンアミド、例えば、マフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、およびトリメトプリム - スルファメトキサゾール)；テトラサイクリン、例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、およびオキシテトラサイクリン)；抗微生物剤 (例えば、ケトコナゾール、アモキシシリン、セファレキシン、ミコナゾール、エコナゾール、アシクロビル、およびネルフィナビル)；抗ウイルス剤 (例えば、アシクロビル、ガングシクロビル (ganciclovir)、オセルタミビル、およびリレンザ)；ステロイド (例えば、エストラジオール、テストステロン、コルチゾール、アルドステロン、プレドニゾン、およびコルチゾン)；アンフェタミン刺激剤 (例えば、アンフェタミンおよびアンフェタミン様薬物)；非アンフェタミン刺激剤 (例えば、メチルフェニデート、ニコチン、およびカフェイン)；緩下剤 (例えば、ピサコジル、カサンスラノール、センナ、およびヒマシ油)；制吐剤 (例えば、ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロン、メクリジン、およびシクリジン)；食欲抑制剤 (例えば、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、マジンドール、フェンテルミン、およびアミノレックス)；抗ヒスタミン剤 (例えば、フェンカロール、セチリジン、シンナリジン、エタミジンドール (ethamidindole)、アザタジン、プロムフェニラミン、ヒドロキシジン、およびクロルフェニラミン)；抗喘息剤 (例えば、ジレウトン、モンテルカスト、オマリズマブ、フルチカゾン、およびザフィルルカスト)；抗利尿剤 (例えば、デスモプレシン、バゾプレシン、およびリプレシン)；抗鼓腸剤 (antiflatulant agent) (例えば、シメチコン)；抗片頭痛剤 (例えば、ナラトリプタン、フロバトリプタン、エレクトリプタン、ジヒドロエルゴタミ

10

20

30

40

50

ン、ゾルミトリプタン、アルモトリプタン、およびスマトリプタン)；鎮痙剤(例えば、ジサイクロミン、ヒオスシアミン、およびハッカ油)；抗糖尿病剤(例えば、メトホルミン(met h f o r m i n)、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド、サキサグリブチン、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド、トラザミド、およびトルブタミド)；呼吸器薬剤(respiratory agent)(例えば、アルブテロール、エフェドリン、メタプロテレノール、およびテルブタリン)；交感神経様作用剤(例えば、プソイドエフェドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、およびエフェドリン)；H₂遮断剤(例えば、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、およびラニチジン)；抗高脂血症剤(例えば、クロフィブラート、コレステラミン、コレステポール、フルバスタチン、アトルバスタチン、ゲムフィプロジル(genfibrzil)、ロバスタチン、ナイアシン、プラバスタチン、フェノフィブラート、コレセベラム、およびシンバスタチン)；抗高コレステロール剤(例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、コレステラミン、コレステポール、コレセベラム、ニコチン酸、ゲムフィプロジル、およびエゼチミブ)；強心剤(例えば、ジギタリス、ユビデカレノン、およびドーパミン)；血管拡張剤(例えば、ニトログリセリン、カプトプリル、ジヒドロララジン、ジルチアゼム、および二硝酸イソソルビド)；血管収縮剤(例えば、ジヒドロエルゴトキシンおよびジヒドロエルゴタミン)；抗凝固剤(例えば、ワルファリン、ヘパリン、および第Xa因子阻害剤)；鎮静剤(例えば、アモバルビタール、ペントバルビタール、セコバルビタール、クロメチアゾール、塩酸ジフェンヒドラミン、およびアルプラゾラム)；催眠剤(例えば、ザレプロン、ゾルピデム、エスゾピクロン、ゾピクロン、抱水クロラル、およびクロメチアゾール)；抗痙攣剤(例えば、ラモトリギン(lamitrogene)、オキシカルバマゼピン(oxy carbamezine)、フェニトイン、メフェニトイン、エトスクシミド、メトスクシミド、カルバマゼピン、バルプロ酸、ガバペンチン、トピラメート、フェルバメート、およびフェノバルビタール)；筋弛緩剤(例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリル、ダントロレンナトリウム、メタキサロン、オルフェナドリン、臭化パンクロニウム、およびチザニジン)；抗精神病剤(例えば、フェノチアジン、クロルプロマジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオリダジン、トリフルオペラジン、ハロペリドール、ドロペリドール、ピモジド、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ジブラシドン、メルペロン、およびパリペリドン)；抗不安剤(anti-anxiolytic agent)(例えば、ロラゼパム、アルプラゾラム、クロナゼパム、ジアゼパム、ブスピロン、メプロバメート、およびフルニトラゼパム)；抗多動作用剤(anti-hyperactive agent)(例えば、メチルフェニデート、アンフェタミン、およびデキストロアンフェタミン)；血圧降下剤(例えば、メチルドーパ、クロルタリドン、レセルピン、シロシンゴピン、レシナミン、プラゾシン、フェントラミン、フェロジピン、プロパノロール、ピンドロール、ラベタロール、クロニジン、カプトプリル、エナラプリル、およびリシノプリル(lisonopril))；抗新生物剤(例えば、タキソール、アクチノマイシン、ブレオマイシンA₂、マイトマイシンC、ダウノルビシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、およびミトキサントロン)；睡眠剤(例えば、酒石酸ゾルピデム、エスゾピクロン、ラメルテオン、およびザレプロン)；精神安定剤(例えば、アルプラゾラム、クロナゼパム、ジアゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、トリアゾラム、クロルプロマジン、フルフェナジン、ハロペリドール、コハク酸ロキサピン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、チオチキセン、およびトリフルオペラジン)；充血緩和剤(例えば、エフェドリン、フェニレフリン、ナファゾリン、およびテトラヒドロゾリン)；遮断剤(例えば、レボプロロール、ピンドロール、マレイン酸チモロール、ピソプロロール、カルベジロール、およびブトキサミン)；遮断剤(例えば、ドキサゾシン、プラゾシン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、タムスロ

10

20

30

40

50

シン、アルフゾシン、およびテラゾシン)；非ステロイド性ホルモン(例えば、コルチコトロピン、バゾプレシン、オキシトシン、インスリン、オキセンドロン、甲状腺ホルモン、および副腎ホルモン)；勃起不全改善剤；薬草剤(例えば、甘草、アロエ、ニンニク、ブラックミン、ラウオルフィア、セントジョーンズワート、およびバレリアン)；酵素(例えば、リパーゼ、プロテアーゼ、アミラーゼ、ラクターゼ、リゾチーム、およびウロキナーゼ)；体液性剤(humoral agent)(例えば、プロスタグランジン、天然のおよび合成、例えば、PGE1、PGE2、PGF2、およびPGE1類似体ミソプロストール)；精神賦活剤(例えば、3-(2-アミノプロピル(aminopropyl))インドールおよび3-(2-アミノブチル)インドール)；栄養剤；必須脂肪酸；非必須脂肪酸；ビタミン；ミネラル；ならびにこれらの組合せ。

10

【0036】

上記のAPIのいずれも、任意の適切な形態、例えば、薬学的に許容される塩、帯電していないもしくは帯電した分子、分子複合体、溶媒和物もしくは無水物、および、関連する場合には、異性体、エナンチオマー、ラセミ混合物、ならびに/またはこれらの混合物などとして本明細書中に記載されている組成物中に組み込まれてもよい。さらに、上記APIは、その結晶形態、半結晶形態、非晶質形態、または多形形態のいずれであってもよい。

【0037】

一実施形態では、上記組成物中に存在する上記APIは乱用に対する潜在を有し得る。例えば、上記APIは、オピオイド鎮痛剤、刺激剤、鎮静剤、催眠剤、抗不安剤または筋弛緩剤であってよい。

20

【0038】

別の実施形態では、上記組成物中に存在する上記APIは、オピオイド鎮痛薬と非オピオイド鎮痛薬との組合せであってよい。適切なオピオイド鎮痛薬および非オピオイド鎮痛薬は上記に列挙されている。

【0039】

例示的实施形態では、上記組成物中の上記APIはオピオイド鎮痛薬であってよい。好ましいオピオイド鎮痛薬としてオキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、コデイン、およびモルヒネが挙げられる。

【0040】

上記組成物中のAPI(複数可)の量は、活性作用物質に応じて変動し得、変動する。上記APIがオピオイド鎮痛薬である実施形態では、上記組成物中のオピオイドの量は、約2mg~約160mgの範囲であってよい。様々な実施形態では、上記組成物中のオピオイドの量は、約2mg~約10mg、約10mg~約40mg、約40mg~約80mg、または約80mg~約160mgの範囲であってよい。特定の実施形態では、上記組成物中のオピオイドの量は、約5mg、7.5mg、10mg、12.5mg、15mg、17.5mg、20mg、22.5mg、25mg、27.5mg、30mg、32.5mg、35mg、37.5mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg、120mg、140mg、または160mgであってよい。

30

【0041】

上記オピオイドが塩酸オキシコドンである実施形態では、上記医薬組成物中に存在する塩酸オキシコドンの総量は、約2mg~約80mgの範囲であってよい。特定の実施形態では、上記医薬組成物中の塩酸オキシコドンの上記量は、約2mg~約10mg、約10mg~約30mg、または約30mg~約80mgの範囲であってよい。例示的实施形態では、上記医薬組成物中に存在する塩酸オキシコドンの上記量は、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、または約80mgであってよい。

40

【0042】

上記オピオイドが塩酸オキシモルホンである実施形態では、上記医薬組成物中に存在する塩酸オキシモルホンの総量は、約2mg~約80mgの範囲であってよい。特定の実施

50

形態では、上記医薬組成物中に存在する塩酸オキシモルホンの上記量は、約 2 mg ~ 約 10 mg、約 10 mg ~ 約 30 mg、または約 30 mg ~ 約 80 mg の範囲であってよい。例示的实施形態では、上記医薬組成物中に存在する塩酸オキシモルホンの上記量は、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 60 mg、または約 80 mg であってよい。

【0043】

(vii) 任意選択の添加剤

様々な実施形態では、本明細書中に開示されている医薬組成物は、少なくとも 1 種の追加の薬学的に許容される添加剤 (excipient) をさらに含んでもよい。適切な添加剤の非限定的例として、滑沢剤、崩壊剤、結合剤、充填剤、賦形剤 (diluent)、抗酸化剤、キレート剤、香味剤、着色剤、矯味剤、およびこれらの組合せが挙げられる。

10

【0044】

一実施形態では、上記添加剤は滑沢剤であってよい。適切な滑沢剤の非限定的例として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、硬化植物油、ステロテックス (stero tex)、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリエチレングリコール、ステアリル fumarate ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、軽油、およびこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態では、上記組成物は滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含み得る。

【0045】

別の実施形態では、上記添加剤は崩壊剤または超崩壊剤であってよい。上記崩壊剤または超崩壊剤は、典型的な意味で、上記組成物の崩壊に影響を及ぼさず、本明細書中に開示されている固体投薬組成物の硬度を改善することができる。適切な崩壊剤として、デンプン (例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンなど)、そのアルファ化および加工デンプン、微結晶性セルロース、アルギネート、デンプングリコール酸ナトリウム、ならびにガム (例えば、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、およびトラガント) が挙げられるが、これらに限定されない。適切な超崩壊剤の非限定的例として、クロスポビドン (crospovidone)、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、およびこれらの組合せが挙げられる。好ましい一実施形態では、上記組成物は超崩壊剤としてクロスポビドンを含み得る。別の好ましい実施形態では、上記組成物は、超崩壊剤として、炭水化物、崩壊剤、および無機成分の独自開発ブレンドである F - M E L T (登録商標) を含み得る。

20

30

【0046】

さらなる実施形態では、上記添加剤は結合剤であってよい。適切な結合剤として、これらに限定されないが、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキサゾリドン、ポリビニルアルコール、C12 ~ C18 脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、サッカライド、オリゴ糖、ポリペプチド、ペプチド、およびこれらの組合せが挙げられる。

【0047】

別の実施形態では、上記添加剤は充填剤であってよい。適切な充填剤として、炭水化物、無機化合物、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。非限定的例として、上記充填剤は、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、デンプン、加工デンプン、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、またはこれらの組合せであってよい。

40

【0048】

別の実施形態では、上記添加剤として賦形剤を挙げることができる。使用するのに適切な賦形剤の非限定的例として、薬学的に許容されるサッカライド、例えば、スクロース、デキストロース、ラクトース、微結晶性セルロース、フルクトース、キシリトール、およびソルビトール；多価アルコール；デンプン；既製の直接圧縮賦形剤；ならびに上述の賦

50

形剤のいずれかの混合物が挙げられる。

【0049】

さらに別の実施形態では、上記添加剤は抗酸化剤であってよい。適切な抗酸化剤として、制限なしで、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、2-第三級-ブチル-4-ヒドロキシアニソールおよび3-第三級-ブチル-4-ヒドロキシアニソールの混合物、ブチル化ヒドロキシトルエン、イソアスコルビン酸ナトリウム、ジヒドログアヤレチン酸(dihydroguaretic acid)、ソルビン酸カリウム、硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム(sodium metabisulfate)、ソルビン酸、アスコルビン酸カリウム、ビタミンE、4-クロロ-2,6-ジ第三級ブチルフェノール、アルファトコフェロール、および没食子酸プロピル、ならびにこれらの組合せが挙げられる。

10

【0050】

代替の実施形態では、上記添加剤はキレート剤であってよい。適切なキレート剤の非限定的例として、エチレンジアミン四酢酸(tetracetic acid)(EDTA)およびその塩、N-(ヒドロキシ-エチル)エチレンジアミン三酢酸、ニトリロ三酢酸(NIA)、エチレン-ビス(オキシエチレン-ニトリロ)四酢酸、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N''-三酢酸、1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-10-(2'-ヒドロキシプロピル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン、1,4,7-トリアザシクロナン-N,N',N''-三酢酸、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカン-N,N',N'',N'''-四酢酸;ジエチレントリアミン-五酢酸(DTPA)、エチレンジシステイン、ビス(アミノエタンチオール)カルボン酸、トリエチレントトラアミン-六酢酸、1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N''-四酢酸、およびこれらの組合せが挙げられる。

20

【0051】

さらなる実施形態では、上記添加剤は、香味剤であってよい。香味剤は、合成香味油および香味芳香族および/または天然油、植物、葉、花、果実からの抽出物、ならびにこれらの組合せから選ばれてもよい。

【0052】

さらなる別の実施形態では、上記添加剤は着色剤であってよい。適切な色素添加物(color additive)として、食品、薬物および化粧品用色素(FD&C)、薬物および化粧品用色素(D&C)、または外用薬(external drug)および化粧品用着色剤(Ext. D&C)が挙げられる。

30

【0053】

さらに別の実施形態では、上記添加剤は矯味剤であってよい。矯味物質として、セルロースヒドロキシプロピルエーテル(HPC);低置換ヒドロキシプロピルエーテル(L-HPC);セルロースヒドロキシプロピルメチルエーテル(HPMC);メチルセルロースポリマーおよびこれらの混合物;ポリビニルアルコール(PVA);ヒドロキシエチルセルロース;カルボキシメチルセルロースおよびその塩;ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールコポリマー;モノグリセリドまたはトリグリセリド;ポリエチレングリコール;アクリルポリマー;アクリルポリマーとセルロースエーテルの混合物;酢酸フタル酸セルロース;ならびにこれらの組合せが挙げられる。

40

【0054】

上記組成物中の添加剤(複数可)の量は、該組成物および上に詳述されたAPI(複数可)の構成成分の本質および量に応じて変動し得、変動する。

【0055】

(viii)任意選択のフィルムコーティング剤

他の実施形態では、上記医薬組成物は、任意選択のフィルムコーティング剤をさらに含み得る。通常、上記フィルムコーティング剤は水溶性ポリマー(複数可)を含み、上記組成物の即放性または耐タンパー特性(tamper resistant proper

50

t y) に影響を及ぼさない。上記フィルムコーティング剤は、水分保護、外観の強化、より高い機械的完全性、嚥下適性の改善、味覚の改善、および/または臭気のマスキングをもたらすことができる。

【0056】

フィルムコーティング剤は当技術分野で周知であり、例えば、これらは商標名OPADRY (登録商標) で市販されている。通常、フィルムコーティング剤は、少なくとも1種の水溶性ポリマーおよび少なくとも1種の可塑剤を含む。適切なポリマーの非限定的例として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、微結晶性セルロースおよびカラギーナン、アクリルポリマー、ポリビニルアルコール、メタクリル酸のアニオン性およびカチオン性ポリマー、メタクリレートのコポリマー、アクリレートおよびメタクリレートのコポリマー、エタクリレートおよびメチルメタクリレートのコポリマー、ポリビニルアセテートフタレート、ならびにシェラックが挙げられる。適切な可塑剤の例として、クエン酸トリエチル(TEC)、アセチルトリエチルシトレート(ATEC)、アセチルトリ-n-ブチルシトレート(ATBC)、ジブチルセバケート、ジエチルフタレート、およびトリアセチンが挙げられるが、これらに限定されない。上記フィルムコーティング剤は、追加の作用物質、例えば、着色剤、充填剤、香味剤、矯味剤、界面活性剤、抗粘着剤、および/または消泡剤を必要に応じて含んでもよい。これらの作用物質の適切な例は、当技術分野で周知であり、および/または上記に詳述されている。

【0057】

(ix) 例示的实施形態

一つの例示的实施形態では、上記医薬組成物は、上記低分子量水溶性ポリマーが約100,000 Daの分子量を有するポリエチレンオキシドであってよく；上記ポリグリコールがポロキサマーであってよく(例えば、Pluronic F68および/またはPluronic F127)；上記多糖がキサンタンガムであってよく；および上記粘土鉱物がナトリウムベントナイトまたはナトリウムベントナイトとタルクの組合せであってよい、非発泡性配合物であってよい。上記組成物は、超崩壊剤および滑沢剤をさらに含み得る。上記APIは、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、コデイン、およびモルヒネから選ばれるオピオイドであってよい。非発泡性配合物の組成は、以下の表Aに示されている：

【表A】

表A. 例示的非発泡性配合物。

成分	%w/w 範囲	機能
API	5~20	活性物質
PEO 100,000 g/mol	20~35	物理的可塑性/粉碎 (pulverization) を防止
Pluronic	10~45	乳化/粉碎を防止
キサンタンガム	2~6	乳化
Na-ベントナイト	5~15	崩壊剤/視覚的妨害 (Visual deterrent)
タルク	0~10	崩壊剤/視覚的妨害
超崩壊剤(例えば、F-melt)	0~10	崩壊剤/錠剤の硬度を提供
ステアリン酸マグネシウム	1	滑沢剤

【0058】

別の例示的实施形態では、上記医薬組成物は、上記低分子量水溶性ポリマーが約100,000 Daの分子量を有するポリエチレンオキシドであってよく；上記ポリグリコールがポロキサマーであってよく(例えば、Pluronic F68および/またはPluronic F127)；上記多糖がキサンタンガムであってよく；上記粘土鉱物がナトリウムベントナイトまたはナトリウムベントナイトとタルクとの組合せであってよく；上

記発泡系の塩基構成成分が炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムと炭酸ナトリウムの組合せを含んでもよく；上記発泡系の酸構成成分が酒石酸および酒石酸とクエン酸との組合せを含んでもよい、発泡性配合物であってよい。上記組成物は滑沢剤をさらにも含む。上記APIは、オキシコドン、オキシモルホン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、コデイン、およびモルヒネから選ばれるオピオイドであってよい。発泡性配合物の組成は、以下の表Bに示されている：

【表B】

表B. 例示的発泡性配合物。

成分	%w/w 範囲	機能
API	5~20	活性物質
PEO 100,000 g/mol	30~50	物理的可塑性/粉碎を防止
Pluronic	10~30	乳化/粉碎を防止
キサンタンガム	2~6	乳化
Na-ベントナイト	5~15	崩壊剤/視覚的妨害
タルク	0~10	崩壊剤/視覚的妨害
塩基構成成分	10~20	発泡性構成成分
クエン酸無水物	0~15	発泡性構成成分/可塑性
酒石酸	5~15	発泡性構成成分
ステアリン酸マグネシウム	1	滑沢剤

10

【0059】

20

(b) 剤形

本明細書中に開示されている医薬組成物の物理的な形態は変動し得、変動する。一般的に、上記医薬組成物は、経口投与のための固体剤形である。適切な固体剤形として、錠剤、カプレット剤、顆粒剤、丸剤、およびカプセル剤が挙げられる。このような剤形は、医薬配合の当業者には公知の、関連テキスト、例えば、Gennaro、A. R. 編、「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」、第21版、Williams & Williams、および「Physician's Desk Reference」、2006年、Thomson Healthcareに記載されている従来の方法を使用して調製することができる。

【0060】

30

好ましい実施形態では、上記固体剤形は錠剤であってよい。錠剤の非限定的なタイプとして、コーティングされた錠剤、コーティングされていない錠剤、圧縮錠剤 (compressed tablet)、圧縮錠剤 (compact tablet)、成形錠剤、層状錠剤、二層錠剤、押し出し錠剤、多粒子錠剤、モノリシック錠剤、およびマトリックス錠剤が挙げられる。例示的実施形態では、医薬組成物は、錠剤を含む固体剤形であってよい。

【0061】

一般的に、上記錠剤は、粉末へと破碎するのが困難である十分な機械的強度および/または弾力性を有する。上記錠剤の機械的強度は、その硬度もしくは破碎強度、摩損度、および/または引っ張り強度により定量化し得る。

40

【0062】

好ましい実施形態では、上記錠剤は、少なくとも約7キロポンド (kp) の硬度または破碎強度を有し得る。様々な実施形態では、上記錠剤は、約7kp~約10kp、約10kp~約15kp、約15kp~約20kp、約20kp~約25kp、または25kpを超える範囲である硬度または破碎強度を有し得る。

【0063】

一般的に、上記錠剤は、約1.0%以下、またはより好ましくは約0.5%以下の摩損度を有する。特定の実施形態では、上記錠剤は、約1.0%未満、約0.5%未満、約0.3%未満、約0.2%未満、約0.1%未満、約0.05%未満、または約0.01%未満の摩損度を有していてもよい。さらなる別の実施形態では、上記錠剤は、ゼロの摩損

50

度を有し得る。

【0064】

(c) 上記組成物のインビトロ放出特性

本明細書中に開示されている医薬組成物は、該組成物中の上記APIが急速に放出されるように配合される。したがって、上記組成物は即放性組成物と呼ばれる。本明細書で使用される場合、「即放性」とは一般的に、45分間以内で、上記APIの少なくとも70%の平均放出を指す。

【0065】

本明細書中に開示されている組成物からの上記APIのインビトロの溶解は、USP認可の放出手順を使用して測定することができる。例えば、溶解は、USPタイプ2のパドル装置を、パドル速度50rpmまたは100rpm、および定温 37 ± 0.5 で使用して測定することができる。その溶解手順は、500mL、900mL、または1,000mLの適切な溶解媒体(例えば、1.0~6.8のpHを有する)の存在下で実施することができる。適切な溶解媒体の非限定的例として、水、リン酸緩衝液(pH6.8)、酢酸緩衝液(pH4.5)、および0.1NのHClが挙げられる。

10

【0066】

本明細書中に開示されている医薬組成物は、上記APIの即放性を提供する。一部の実施形態では、上記医薬組成物は、約45分間以内で、上記APIの約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%の平均放出を有していてもよい。他の実施形態では、上記医薬組成物は、約30分間以内で上記APIの約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%の平均放出を有していてもよい。

20

(d) 上記組成物の乱用抑止特性

【0067】

本明細書中に開示されている医薬組成物中の構成成分のブレンドは、乱用抑止特性または耐タンパー特性を提供する。例えば、開示された組成物は、微細な粉末を形成するための破碎(crushing)、粉碎(grinding)、切断、または粉碎(pulverizing)に対して耐性がある。上記低分子量水溶性ポリマーと上記ポリグリコールの組合せは、可塑性を上記固体剤形に付与することによって医薬組成物の破碎耐性に寄与し得る。一部の実施形態では、上記固体投薬組成物は、様々な破碎/粉碎手段の対象とした場合(例えば、ピルクラッシャー、タブレットグラインダー、ハンマー、ならびに/または乳鉢および乳棒を用いたすりつぶし)、大きなろう状のフレークを形成することができる。例示の実施形態では、上記固体投薬組成物は可塑性であり、粒子に粉碎(grind)または粉碎(pulverize)することができない。このような組成物がミリングに供された場合(例えば、高せん断ミル、ボールミル、コーミル(cocomill)、ピルクラッシャー、タブレットグラインダー、コーヒーグラインダー、ブレンダー、ハンマー、または粒径を減少させる別の装置を使用する)、大きな粒子のみが形成される。

30

【0068】

一実施形態では、粒子サイズを形成するために、上記組成物を9分間ミリングする場合、約30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、または95%超の粒子が少なくとも約250ミクロンの平均直径を有する。別の実施形態では、粒子を形成するための9分間のミリング後、約30%超、40%超、50%超、60%超、70%超、80%超、90%超、または95%超の上記粒子が少なくとも約500ミクロンの平均直径を有する。本明細書中に開示されている組成物は微細な粉末を形成することに対して耐性があるので、これらは、吸入による乱用を抑止する。

40

【0069】

さらに、上記組成物は、完全体である、または破碎されている/粉碎されたかどうかにかかわらず、少容量の適切な溶媒と接触させた場合、粘性のコロイド状分散物を形成する。上記容量は約3mL、5mL、または10mLであってよい。適切な溶媒として、水、

50

アルコール溶液、酸性混合物などが挙げられる。上記分散物は粘性があるため、注射シリンジ針を介して、その材料を引き出すことが困難である。さらに、上記分散物は、視覚的妨害物としての役目を果たすばかりでなく、沈降または濾過で除去するのが困難でもあり、注射針を介した流れを制限または遮断するほど大きな粘土鉱物粒子を含む。結果的に、本明細書中に開示されている組成物は、抽出、濾過、および/または注射による乱用に耐性がある。

【0070】

(II) 固体投薬医薬組成物を調製するための方法

本開示の別の態様は、本明細書中に開示されている、医薬組成物の固体剤形を調製するためのプロセスを包含する。本プロセスは以下を含む：(a) 少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも1種のポリグリコール、少なくとも1種の多糖、少なくとも1種の粘土鉱物、および任意選択で発泡系を含む混合物を形成するステップと；(b) 該混合物から固体投薬単位を形成するステップと；(c) 該固体投薬単位を加熱することによって、上記固体剤形を形成するステップ。

10

(a) 混合物を形成するステップ

【0071】

本方法の第1ステップは、上記医薬組成物の構成成分を含む混合物を形成するステップを含み、これらの構成成分はセクション(I)(a)において上記に詳述されている。上記混合物は、少なくとも1種の低分子量水溶性ポリマー、少なくとも1種のポリグリコール、少なくとも1種の多糖、少なくとも1種の粘土鉱物、滑沢剤、および任意選択で発泡系を含む。一般的に、上記混合物は、1種のAPIまたは薬学的に許容されるその塩をさらに含む。上記混合物構成成分は、いずれの順序で組み合わせてもよいし、または一緒に組み合わせる前に様々な組合せで前もって混合してもよい。例えば、上記ポリグリコールおよび上記粘土鉱物は、残りの上記構成成分と組み合わせる前に、一緒にブレンドしてもよい。同様に、上記APIを、残りの上記構成成分と組み合わせる前に、いくつかの上記構成成分と組み合わせることができる。したがって、様々な順序の混合スキームが可能である。

20

【0072】

発泡性配合物が調製される実施形態では、上記混合物は、上記発泡系の酸構成成分と、上記ポリグリコールを最初に混合して(例えば、ホットメルト造粒)、複数のポリグリコールコーティングされた酸構成成分粒子を形成することによって調製することができる。次に、上記複数のポリグリコールコーティングされた酸性粒子は、上記粘土鉱物と混合することによって、複数の粘土鉱物/ポリグリコールコーティングされた粒子を形成する。最後に、上記複数の粘土鉱物/ポリグリコールコーティングされた粒子は、残りの上記構成成分と混合することができる。上記粘土鉱物/ポリグリコールコーティングは、水分から、および/または上記発泡系の塩基構成成分との早過ぎる接触から、上記発泡系の酸構成成分を保護することができる(以下の実施例3を参照されたい)。

30

【0073】

上記組成物の上記構成成分を含む混合物は、混合、ローラー混合、ドラム混合、せん断混合、乾式ブレンド、チョッピング、ミリング、造粒、乾式造粒(例えば、スラッグイング(slugging)またはローラー圧縮(roller compacting))、湿式造粒(例えば、流動層造粒、高せん断造粒)、および当技術分野で公知の他の混合技術により形成されてもよい。

40

(b) 固体投薬単位を形成するステップ

【0074】

本プロセスは、ステップ(a)からの混合物を固体投薬単位へと形成するステップをさらに含む。適切な固体投薬単位は、セクション(I)(b)において上記に記載されている。固体投薬単位を形成する手段は当技術分野で周知である。例示的实施形態では、上記固体投薬単位は錠剤であってよい。上記錠剤は、圧縮錠剤(compression tablet)、成形錠剤、圧縮錠剤(compact tablet)、またはプレ

50

ス錠剤であってよい。例示的实施形態では、上記錠剤は直接圧縮で形成してもよい。上記錠剤の形状は異なってもよい。非限定的な錠剤の形状として、円形、楕円形、長方形、および三角形が挙げられる。上記錠剤のサイズおよび質量は異なってもよい。様々な実施形態では、上記錠剤の質量は約100mg～約1000mgの範囲であってよい。

(c) 固体投薬単位を加熱するステップ

【0075】

本プロセスの最終ステップは、上記固体投薬単位を加熱することによって、上記固体剤形を生成するステップを含む。この加熱ステップは、上記固体投薬単位を乾燥および硬化し、上記硬化した固体剤形は、未硬化の固体投薬単位と比べて改善された特性または特徴を有し得る。例えば、上記加熱ステップは、上記固体投薬単位から水を除去し、したがって早過ぎる発泡から上記固体剤形中の発泡系を保護する。上記加熱ステップは、上記低分子量水溶性ポリマー（複数可）を可塑化し、かつ/または上記ポリグリコールを融解し得、これによって、破碎/粉砕に対する増加した耐性、ならびに上記APIのより急速な放出を有する多孔質マトリックス固体剤形が形成する。

10

【0076】

一般的に、上記固体投薬単位は約90未満の温度で加熱される。様々な実施形態では、上記固体投薬単位は、約30～約35、約35～約40、約40～約45、約45～約50、約50～約55、約55～約60、約60～約65、約65～約70、約70～約75、約75～約80、約80～約85、または約85～約90の温度で加熱することができる。例示的实施形態では、その加熱温度は、約50～約80の範囲であってよい。

20

【0077】

上記加熱ステップの継続時間は、上記組成物の構成成分に応じて、変動し得、変動する。上記加熱ステップの継続時間は、約10分間～約10時間の範囲であってよい。一般的に、上記温度が高いほど、継続時間は短い。例示的实施形態では、上記固体投薬単位を、約1時間～約2時間の範囲の期間、約60～約80の温度に加熱することができる。

【実施例】

【0078】

以下の実施例は、本特許請求された医薬組成物およびこれらを作製するための方法を制限するためではなく、例示するために含まれている。

30

(実施例1)

試験配合物

【0079】

2つの非発泡性配合物(1、2)および2つの発泡性(3、4)配合物を調製し、即時放出性溶解挙動および乱用抑止(または耐タンパー)特性について試験した。

【0080】

各配合物に対して列挙した構成成分を乾式ブレンドし、シングルステーションハンドプレス(Natoli Engineering, St. Charles, MO)および425～475単位の圧縮力を使用して錠剤へと直接圧縮し、60～80で1～2時間硬化した。

40

【0081】

上記錠剤からのオキシコドンのインビトロの溶解を、USP装置2(パドル)を使用して、パドル速度50rpmおよび温度37で、500mLのリン酸緩衝液または水中で測定した。上記錠剤をシンカー内に配置することによって浮上を防止した。試料は、15、30、および45分の時点で取り出し、塩酸オキシコドンについてHPLCで分析した。

【0082】

上記錠剤を粉砕およびミリング試験の対象とすることによって、タンパー耐性を試験した。粉砕試験のため、錠剤を2つのアルミニウム試料パンの間に配置し、10回叩くことによって、錠剤を破碎して薄いパンケーキ状にした。次いで、パンケーキ状にした錠剤を

50

手作業で砕いた（上記材料がろう状であるか、または粘着性であるか、および上記錠剤をより小さな断片へと破壊することが簡単であるかどうか観察した）。次いでこの断片を磁器の乳鉢内に配置し、すりつぶした（上記材料を粉碎し、丸薬にし、フレークにし、および/または固着させるところをモニターした）。ミリングは、粉碎試験に対して陽性の結果を示した錠剤のみに実施した。このミリング試験のため、錠剤を硬度テスター内に配置し（Dr. Schleuniger Pharmatron、Manchester、NH；Model 6D）、パンケーキ状に平坦にした。平坦にした錠剤を収集し、分析用ミル（IKA Laboratories；10Aミル）内に配置し、1、3、6、9分の間1分間隔でミリングを行った。標準的手段を使用して、この粒径を決定した。

【0083】

表1は、非発泡性配合物1の組成を提示している。表2は、そのインピトロの溶解度データを提示している。タンパー耐性試験から、上記配合物1の錠剤は、粉碎することができなかったが、すりつぶしに供した場合、ろう状のフレーク状材料を形成することができたことが明らかになった。

【表1】

表 1. 非発泡性配合物 1 の組成。	
成分	組成の%(w/w)
オキシコドン	21
PEO 100,000 g/mol	20
Pluronic F68	35
キサントガム	3
ナトリウムベントナイト	10
F-Melt	10
ステアリン酸マグネシウム	1

【表2】

表 2. 配合物 1 の溶解度。		
時間	水(%)	リン酸緩衝液(%)
15 分	53.5	49.9
30 分	79.4	82.5
45 分	87.5	97.8

【0084】

表3は、非発泡性配合物2の組成を提示している。表4は、この配合物が明らかに即時放出に対する基準を満たしていたことを示している（すなわち、30分または45分以内に少なくとも70%放出された）。タンパー耐性試験からは、上記錠剤は微粉碎することはできなかったが、破碎に供した場合ろう状のフレーク状の材料を形成することができたことが明らかになった。

【表3】

表 3. 非発泡性配合物 2 の組成。	
成分	組成の%(w/w)
オキシコドン	20
PEO 100,000 g/mol	26
Pluronic F68	9.5
Pluronic F127	9.5
キサントガム	3
ナトリウムベントナイト	16
微粉化タルク	5
クロスポビドン XL-10	10
ステアリン酸マグネシウム	1

【表 4】

時間	水(%)	リン酸緩衝液(%)
15 分	-	66.7
30 分	-	88.2
45 分	-	96.1

【 0 0 8 5 】

表 5 は、発泡性配合物 3 の組成を提示し、表 6 は、この配合物は即放性であったことを示している。上記錠剤は硬質であり、可塑性であった。9 分間のミリングを施した場合、上記錠剤の 66% が、500 ミクロンを超える粒径を保持した。

10

【表 5】

成分	組成の%(w/w)
オキシコドン	21
PEO 100,000 g/mol	20
Pluronic F68	19.25
キサントガム	3
ナトリウムベントナイト	10
Effersoda	13.75
クエン酸	4
酒石酸	8
ステアリン酸マグネシウム	1

20

【表 6】

時間	水(%)	リン酸緩衝液(%)
15 分	68.0	71.7
30 分	87.4	94.2
45 分	88.8	95.8

30

【 0 0 8 6 】

表 7 は発泡性配合物 4 の組成を提示し、表 8 はインビトロの放出データを提示している。上記錠剤は硬質であり、可塑性であり、粉碎することができなかったが、すりつぶした場合ろう状のフレーク状の材料が形成された。9 分間のミリングを施した場合、上記錠剤の 66% が 500 ミクロンを超える粒径を保持した。

【表 7】

成分	組成の%(w/w)
オキシコドン	21
PEO 100,000 g/mol	30
Pluronic F68	10
キサントガム	3
ナトリウムベントナイト	15
炭酸水素ナトリウム	10.58
酒石酸	9.42
ステアリン酸マグネシウム	1

40

【表 8】

表 8. 配合物 4 の溶解度。		
時間	水(%)	リン酸緩衝液(%)
15 分	73.1	86.0
30 分	83.0	97.5
45 分	83.3	98.2

(実施例 2)

錠剤の性能に対する個々の構成成分の効果

【0087】

それぞれ個々の構成成分の有効濃度範囲を非発泡性および発泡性配合物において分析した。上記配合物を調製し、本質的には実施例 1 において上に詳述したようにこれを錠剤へと形成した。崩壊を 30 分の時点でモニターしたことを除いて、実施例 1 に詳述されているように、標準的パドル溶解装置を使用して崩壊を試験した。30 分の時点で、残っているあらゆる錠剤をシンカーから取り出し、ふき取り、標準天秤 (standard balance) 上で秤量することによって、上記錠剤がどの程度残っているかを決定した。上記錠剤が 30 分のマークよりも前に完全に崩壊した場合、完全な崩壊までの時間を代わりに記録した。実施例 1 において上に詳述されている粉碎およびミリング試験を使用して、タンパー耐性をモニターした。以下のスケールを使用して、タンパー耐性のランク付けをした (0 = 耐性がほとんどないか耐性がない、6 = 優れたタンパー耐性) :

- 0 - 錠剤は、ピッキングおよびキャッピングなど加工上の問題を示した。
- 1 - 錠剤は砕けやすいまたは壊れやすく、完全にまたは部分的に粉碎することができる。
- 2 - 錠剤は砕けやすいが、粉碎しようと試みるとフレークを形成する。
- 3 - 錠剤は砕けやすいが、粉碎しようと試みると、ろう状および / または粘着性のフレークを形成する。
- 4 - 錠剤は、砕けやすくないが、粉碎しようと試みると、大きなフレークに分解される。
- 5 - 錠剤は可塑性であり、すりつぶしにより分解されない。
- 6 - 錠剤は可塑性であり、すりつぶしにより分解されず、ミリングを介して粉碎されない。

【0088】

結果は以下の表 9 ~ 16 において示されている。上記結果は、パーセント範囲に従い括弧でくくられている。上記表で使用されている略語は : T & B (タルクおよびベントナイトを組み合わせたパーセンテージ)、XG (キサントガム)、CA (クエン酸)、Man (マンニトール)、SB (ソルビトール / グリセロールで共処理)、SA (アルギン酸ナトリウム)、rem. (残り)、TR (タンパー耐性) である。

【0089】

Polyox (PEO) 100, 000 g/mol。0 ~ 66% (w/w) の Polyox 100, 000 g/mol を含有する配合物を調製した。表 9 および 10 は、非発泡性および発泡性配合物に対する結果をそれぞれ示す。これらの実験により、Polyox 100, 000 g/mol が上記錠剤に硬度および可塑性をもたらすことが明らかとなった。

【表 9】

表 9. 非発泡性配合物に対する様々な濃度の Polyox の効果。						
Polyox の範囲	タンパー耐性		崩壊		30 分の時 点での水へ の溶解度 (%)	
	TR 評 定	例外	残りの概算量	例外		
> 50%	5	>3%の XG および/また は>5%のタルクおよび/ または>5%のナトリウム ベントナイトは不十分な TR 性能を引き起こした	> 50%	5%タルクおよび 10%ベントナイト を有する 50%Polyox の場 合、30%rem.(TR 特性は不十分)	試験せず	10
≥40%	3	試験したこの範囲のすべ ての試料は高レベルの T&B を含有した。T&B を有さない 3 つの試料は より良い TR 特性を有し た	大部分> 50%	CA なし、Man な し、≥7.5%のベン トナイト- <16%rem.(TR 特性 は不十分)	50~65%	
≥35%	3	試験したこの範囲のすべ ての試料は高レベルの T&B を含有した。タル クも、またはベントナイ トも、または CA も、 Man もより良い TR 性能 をもたらさなかった	> 30%	F68 のみ使用。 F127 はなし	50%	20
≥30%	4	6%超の XG、および/も しくは>1%の CA の取込 み、ならびに/または含 有されたプルラン、およ び/もしくは含有された SB、および/もしくは含 有された man、および/ もしくは含有された SA がより乏しい TR 性能を 引き起こしている	大部分> 25%	42%の F68、F127 なし、0%の T&B(良好な TR 特 性) 38%の F68、F127 なし、5%のベン トナイト。(TR 特性 は不十分) 高 T&B(5/13.5%)(TR 特性は不十分)	75~85%	30
≥20%	2	高 T&B および/もしくは XG200 メッシュと組み 合わせた F-Melt がな い、またはプルランもし しくは CA、および/もし しくは T&B ≥20%は、TR 特 性をより悪くする	主に 20%<rem.<30 %	35%の F68、F127 なし、タルクな し、5%の F- Melt(良好な TR 特 性) 32%の F68、F127 なし、タルクな し、19%のベン トナイト(良好な TR 特性) 33%の F68、F127 なし、タルクな し、10%の F- Melt(良好な TR 特 性)	75~80%	40
< 20%	0、1 または 2	例外なし	試験せず	なし	試験せず	
0%	1	例外なし	> 60%	なし	試験せず	

【表 10】

表 10. 発泡性配合物に対する様々な濃度の Polyox の効果。					
Polyox の範囲	タンパー耐性		崩壊		
	TR 評 定	例外/説明	残りの概算量	例外	30 分の時点 での水への溶 解度(%)
≥40%	5	例外なし	試験せず	N/A	50~65%
≥30%	3, 4	CA を含有せず、お よび/または<32%の Polyox を有する試料 は 3	少なくとも 20%の発泡性 材料が使用さ れた場合、高 速崩壊	なし	低い発泡性レ ベルに対して 40~50%、高 い発泡性レベ ルに対して >80%
≥20%	2, 4	CA を含有しない試 料は 2	少なくとも 20%の発泡性 材料が使用さ れた場合、高 速崩壊	低い発泡性レ ベルは試験せ ず	> 87%

10

【 0 0 9 0 】

Pluronic。Pluronic の全濃度が 0 ~ 46 % (w/w) の範囲である配合物を調製した。表 11 および 12 は、非発泡性および発泡性配合物に対するタンパー耐性および崩壊データをそれぞれ提示している。Pluronic は、上記錠剤にろう状特性を提供し、この非濾過性の粒子分散物の形成を支援した。崩壊および溶解度は、Pluronic の選択に高度に依存することが判明した(すなわち、試験した上記 Pluronic は、最も低速から最も高速まで以下の順序を有した: F127 < F108 < F87 < F68)。10%未満の Pluronic のレベルは、粒子懸濁物の強度に負の影響を与えることが判明した。

20

【表 1 1】

表 11. 非発泡性配合物に対する様々な濃度の Pluronic の効果。						
Pluronic の範囲	タンパー耐性		崩壊			
	TR 評 定	説明	30 分後の 残りの概 算量	例外/説明	30 分の時 点での水 への溶解 度(%)	
≥34%の F68 のみ	3 - 4	高い Pluronic レベルは、錠剤のろう状特性を改善する。しかし、十分な可塑性を得るためには高い Polyox レベルが必要とされる	10%	なし	80~85%	10
	1 - 2	CA、プルラン、200メッシュ XG または >3%の XG60 メッシュまたは ≥20%のベントナイトを含有する試料はより壊れやすい	13%	>25%のベントナイトおよび >4%の XG を含有する試料はよりゆっくりと崩壊した	45~75%	
≥30%の F68 のみ	4	なし	10~33%	なし	75~80%	20
	0, 2	CA、プルラン、200メッシュ XG または >3%の XG60 メッシュまたは ≥20%ベントナイトを含有する試料はより壊れやすい	15~20%	なし	65~80%	
≥20%	3	なし	33~50% または 20%	1:1 の F68:F127 を有する試料は 33~50%、F68 のみを有する試料は 20%	50~60%(F68 試料のみ)	30
	0, 2	F68 のみ。0 の評定の試料は 19%のベントナイトおよび CA を含有	試験せず	N/A	試験せず (崩壊が遅すぎる)	
≥10% 1:1 F127:F68	4 - 5	なし	80% 20~60%	T&B を含有しない試料 タルクおよび/またはベントナイトを含有する試料	試験せず (崩壊が遅すぎる)	40
	0, 1	0 の評定-10~15%のタルク 1 の評定-T&B>15%または CA を含有	5~50%	Na 塩を含有する試料は 50%	50~90%	
< 10%	5	すべての配合物は >50%の Polyox および 3%の CA および ≤5%のベントナイトを含有した	> 60%	なし	試験せず	
0%	4	配合物は 30%近くのベントナイトを有した	十分に試験せず	なし	50%	

【表 1 2】

表 12. 発泡性配合物に対する様々な濃度の Pluronic の効果。					
Pluronic の範囲	タンパー耐性		崩壊		
	TR 評 定	説明	30 分後の 残りの概 算量	例外/説明	30 分の時 点での水 への溶解 度(%)
≥ 20%	5	20~40%の Polyox を 含有	15~20%	>20%の発泡性材 料を含有	試験せず
			33%	<10%の発泡性材 料を含有	50%
≥ 15%	5	20~40%の Polyox を 含有	0%	>25%の発泡性材 料を含有	> 85%
			30%	<10%の発泡性材 料を含有	50%
≥ 10%	4 - 6	25~50%の Polyox を 含有。6 の評定を有す る試料は、10%の F68、35%の Polyox、 20%の発泡性材料を 含有した	0%	>25%の発泡性材 料を含有	> 80%
			15~30%	≤20%の発泡性材 料を含有、または >25%の発泡性材 料を含有したが、 F68 の代わりに F127 を使用	50~75%
< 10%	5 - 6	30~36%の Polyox を 含有。	0~15%	なし	80~85%

10

20

【 0 0 9 1】

キサンタンガム。濃度試験範囲は、上記配合物中 0 ~ 1 2 % (w / w) であった。表 1 4 は、上記非発泡性配合物に対する結果を提示している。上記配合物中に取り込まれるキ

キサンタンガム濃度が高いほど、より大きな乱用抑止特性を有するより強い懸濁物が生じることが判明した。最小 3 % (w / w) が上記配合物中に必要とされた。しかし、キサンタンガムのレベルは、レベル > 3 % において、崩壊および溶解速度と逆に相関した。

30

【表 13】

表 13. 非発泡性配合物に対する様々な濃度のキサンタンガムの効果。					
XG の範囲	タンパー耐性		崩壊		
	TR 評定	説明	30 分後の残りの概算量	例外/説明	30 分の時点での水への溶解度(%)
> 6%	1 - 2	高レベルの XG は錠剤脆性を増加させる	50~70%	なし	試験せず
6%	5	>30%の Polyox および 5%の CA を含有し、ベントナイトなし、タルクなし	80%	32%の F68 および 10%のベントナイトを含有する 1 つの試料が 20%rem. を達成した	試験せず
	1	10~15%のタルクまたはベントナイトを含有	30~50%	10%のベントナイト、30%の F68 を含有し、タルクなしの試料	
> 3%	3	全般的に>30%の F68 および Polyox ならびに 10%以下のベントナイトを含有	15~30%	なし	75~85%
	2	30~45%の F68 および 19~20%のベントナイトを含有	30~60%	なし	50%
0~3%	変動	TR 性能は、XG レベル ≤ 3% と無関係	変動	XG レベル ≤ 3% において、崩壊および溶解度は他の構成成分に左右される	40~92%

10

20

【 0 0 9 2 】

30

発泡性配合物に対して、キサンタンガムレベルは、2つの6%を除いて、3% (w/w) で一定に保持した。キサンタンガムなどの材料をより多量に取り込むことによって、該キサンタンガムの脆性を埋め合わせることが、高レベルの Polyox により可能になるため、6%を使用することができることが判明した。しかし、これらの配合物は、20%の発泡性材料でも不十分な溶解度を示した(例えば、30分で73%)。

【 0 0 9 3 】

微粉化タルク。濃度試験範囲は上記配合物中0~18% (w/w) であった。表14は、非発泡性配合物に対するタンパー耐性および崩壊データを提示している。タルクは流動促進剤として作用し、Pluronicによる加工問題を減少させた。タルクはまた、錠剤崩壊時間を改善したが、高レベルでは、TR特性に負の影響を及ぼした。

40

【表 14】

表 14. 非発泡性配合物に対する様々な濃度の微粉化タルクの効果。						
タルクの範囲	タンパー耐性		崩壊			
	TR 評定	説明	30 分後の残りの概算量	例外/説明	30 分の時点での水への溶解度(%)	
≥15%	2	高レベルのタルクは脆性を付与する	15~60%	18%のタルクと共に、30%の F68 および 23%の Polyox の使用を介して 15%を達成	試験せず	10
≥10%	3	少なくとも 29%の Polyox および ≤20%の 1:1 の F127:F68 を含有	30~50%	なし	75%	20
	2	CA および Man を含有するか、または <30%の Polyox および >15%の 1:1 の F127:F68 を有した	30~50%	また 5~15%のベントナイトおよび <28%の Polyox を含有する試料も 30 分の時点で 0~20%の rem.を有した	試験せず	
≥5%	4	>50%の Polyox および 3%の CA および 5~10%の Pluronic または 23~33%の Polyox および 23%の Pluronic を含有し、CA なし	50~75%	23~33%の Polyox を含有する試料は 20~30%の rem.を有した	試験せず	30
	2	試料はまた 5~18%のベントナイトまたは >3%の XG を含有した	30~60%	3~5%の CA および 5~10%の Man を含有	40~75%	
			0~20%	CA も Man も含有しなかった	65~92%	
0~5%	変動	この範囲では、TR はタルクそれ自体に著しく影響を受けない	0~80%	この範囲では、崩壊はタルクにより有意に推進されない	50~85%	

【0094】

5%レベルのタルクのみを発泡性錠剤中で調べた。これらの配合物中で、Polyox レベルは 25~35%であり、発泡性材料は >40%で存在した。これらの錠剤に対する TR 性能は、30 分の時点で完全な崩壊が達成され、4~5 にランク付けされた。

【0095】

ナトリウムベントナイト。試験した濃度範囲は 0~32% (w/w) であった。表 15 および 16 は、非発泡性および発泡性配合物に対するタンパー耐性および崩壊データをそれぞれ提示している。ナトリウムベントナイトはいくぶん流動促進剤として作用し、バルクブレンド中の粉末流れを改善した。水中でのその乾燥体積の数倍に腫脹するその性質により、ナトリウムベントナイトもまた錠剤崩壊時間を改善した。しかし高レベルでは、ナトリウムベントナイトは TR 特性に負の影響を及ぼした。

10

20

30

40

【表 15】

表 15. 非発泡性配合物に対する様々な濃度のナトリウムベントナイトの効果。					
ベントナイトの範囲	タンパー耐性		崩壊		
	TR 評定	説明	30 分後の残りの概算量	例外/説明	30 分の時点での水への溶解度(%)
≥20%	0, 2	高いベントナイトレベルは錠剤に脆性を付与する	試験せず	錠剤が完全でないため、崩壊および溶解度の試験が評価できなかった	試験せず
≥15%	2	すべての試料は、15%のベントナイトおよび 18~23%の Pluronic または 19%のベントナイトおよび 32%の Pluronic を含有した	20~50%	なし	75%
	1, 3	1-<30%の Pluronic を含有する試料 3->30%の Pluronic を含有する試料	0~33%	>3%の XG を含有する試料はより遅かった(66%)	45~80%
≥10%	3 - 4	壊れやすくない、砕けない	6~33%	崩壊および溶解度は他の添加剤により大きく左右された	50~80%
≥5%	3 - 5	タルク>5%を有する試料を除いて、壊れやすくない、砕けない	20~60%	タルク>5%を有する錠剤が、パフォーマンスが良かった(15%rem)	50~75%(十分に試験せず)
0%	4 - 5	全般的に良好な TR 特性。32%の Polyox および 42%の Pluronic を有する 1 つの試料を除いて、45~50%の Polyox を含有	30~80%	高い Polyox は遅い崩壊を引き起こす	85%(TR の説明で例外が記載されている)

10

20

30

【表 16】

表 16. 発泡性配合物に対する様々な濃度のナトリウムベントナイトの効果。					
ベントナイトの範囲	タンパー耐性		崩壊		
	TR 評定	説明	30 分後の残りの概算量	例外/説明	30 分の時点での水への溶解度(%)
> 10%	5	試料は $\geq 30\%$ の Polyox および $\leq 10\%$ の F68 を含有した	0~80%	崩壊時間は、発泡性材料のレベルに高度に依存した	20%の発泡性材料の試料は 83%
10%	5	>30%の Polyox を有する試料は可塑性を有した。 <30%の Polyox を有する試料は $\geq 4\%$ の CA を含有した	0~20%	CAのみを有し、TAなしの試料、または Polyox>34%を有する試料はより遅い崩壊を示した	2:1の TA:CA および 20%の Polyox および 20%の F68 を有する試料は 87%
	4	TAのみ含有(CAなし)	0~33%	崩壊および溶解度は、発泡性材料のレベルに主に左右される	50~85%
< 10%	5	すべての試料が 25~50%の Polyox および $\leq 10\%$ の Pluronic を含有した	0~40%	崩壊および溶解度は、発泡性材料のレベルに主に左右される	65~85%

(実施例 3)

発泡性構成成分を安定化させる

【0096】

上記発泡性配合物は、高湿度の条件下で早過ぎる発泡が起きやすい。このような配合物は、貯蔵寿命が短く安定性が低下し得る。以下の実施例は、発泡系の酸構成成分をコーティングすることによって、感湿性を減少させ、早過ぎる発泡の可能性を低下させるためのプロセスについて詳述している。

【0097】

L-(+)-酒石酸は、Kolliphor P407 (Pluronic F127) と共にホットメルト顆粒化した。この生成物の温度が 60 に到達するまで、この材料を水ジャケット付き造粒機内でブレンドした。次いで、上記材料をこの造粒ボウルから取り出し、室温まで冷却させておき、この時点で、20メッシュスクリーンを介して篩い分けすることによって、あらゆる凝集物を分解した。図1Aは、L-(+)-酒石酸粒子のSEM画像を提示し、図1Bは、Pluronic F127で均等にコーティングした酒石酸粒子の同様の画像を提示している。上記コーティングは、一部の破断を有するように見えるが、これは、恐らく篩分けプロセス中の凝集物の破壊に起因する。

【0098】

Pluronicでコーティングした酒石酸粒子は、次いでタルクとブレンドし、該粒子の表面に固着させる。図1Cは、上記タルクコーティングした粒子のSEM画像を提示している。上記コーティングされた粒子の元素マッピングから、上記粒子の表面の大部分はタルクで覆われており、見ることができる Pluronic F127 コーティングの表面が限られていることが明らかとなった(図2を参照されたい)。

【0099】

Pluronic F127 - タルクコーティングは、上記酒石酸粒子上で水分バリア

10

20

30

40

50

を形成し、酒石酸と、水および炭酸水素ナトリウムとの相互作用を防止する。動的蒸気収着研究 (DVS) から、上記コーティングされた酒石酸粒子を含む錠剤は、標準の酒石酸を含む錠剤よりも感湿性が低いことが明らかになった。このDVSデータは表17に提示されている。重量の増加は、上記錠剤による水分収着を示し、重量の減少は、安定性を落とす発泡性反応の開始を示している。これらの結果は、上記コーティングされた酒石酸の使用が、発泡を直ちに開始させることなく、より多くの水分収着を可能にすることを示している。Pluronicでコーティングした上記酒石酸を含有する上記配合物において重量の減少が開始されたとしても、該重量の減少は、標準の酒石酸を有する配合物よりも遅かった。これらのデータは、コーティングされた酒石酸粒子を含む配合物は、錠剤の貯蔵中により遅い発泡性反応を有し、上記コーティングは、より多くの水分保護を提供したことを示している。

10

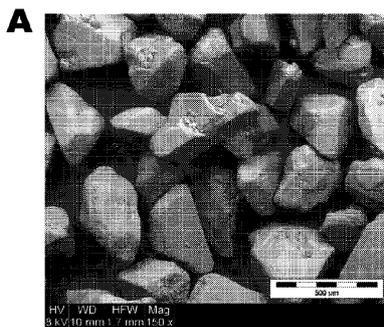
【表17】

表 17. 動的蒸気収着の結果。

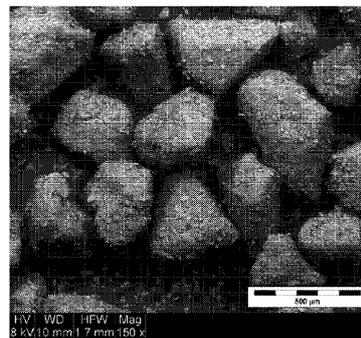
条件	標準の酒石酸および炭酸水素ナトリウム	コーティングされた酒石酸および炭酸水素ナトリウム
40°C, 50% RH	50 時間にわたり 1.3%の総重量が増加	36 時間にわたり 1.2%の重量が増加
40°C, 60% RH	40 時間にわたる 3.5%の総重量の減少に続いて 2.3%の総重量が増加	11.4 時間にわたり 2.4%の重量が増加
40°C, 67% RH	17 時間にわたる 3.4%の重量の減少に続いて、0.8%の総重量が増加	67 時間にわたる 2%の重量の減少に続いて 3.5%の重量が増加

20

【図1A】



【図1C】



【図1B】

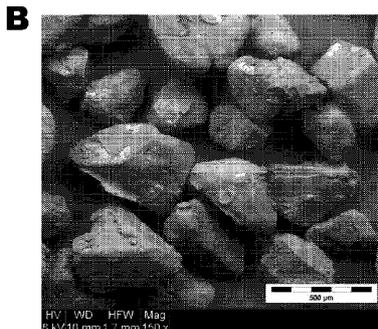
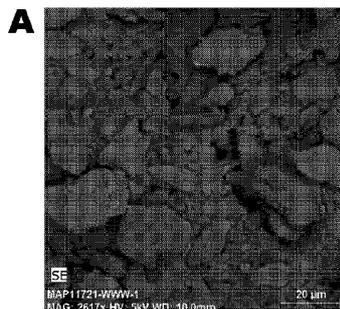


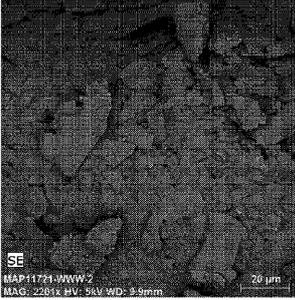
FIG. 1C

【図2A】



【 2 B】

B



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/04 (2006.01) A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 31/485 (2006.01) A 6 1 K 31/485
A 6 1 P 25/36 (2006.01) A 6 1 P 25/36

(72)発明者 パーク, ジェ ハン
アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 1 3 2, オリベット, ボノーム レイク ドライブ 1 1 5
8 ナンバービー

審査官 長岡 真

(56)参考文献 特表2004-508321(JP,A)
特表2011-510034(JP,A)
特表2011-504455(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 4 8 5
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
A 6 1 P 2 5 / 3 6
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)