

(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2013-537915

(P2013-537915A)

(43) 公表日 平成25年10月7日(2013.10.7)

(51) Int.Cl.

A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/485
A 61 P 25/04
A 61 K 9/20

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2013-530379 (P2013-530379)
(86) (22) 出願日 平成23年9月23日 (2011.9.23)
(85) 翻訳文提出日 平成25年5月21日 (2013.5.21)
(86) 国際出願番号 PCT/US2011/053132
(87) 国際公開番号 WO2012/040651
(87) 国際公開日 平成24年3月29日 (2012.3.29)
(31) 優先権主張番号 61/386,227
(32) 優先日 平成22年9月24日 (2010.9.24)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 13/024,319
(32) 優先日 平成23年2月9日 (2011.2.9)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 513063154
キュー・アール・エックス・ファーマ リミテッド
オーストラリア国 2060, ノース
シドニー エヌエスダブリュー, ミラー
ストリート 194, レベル 1
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人 100181641
弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】オピオイドの制御放出製剤

(57) 【要約】

各々が放出プロファイルを有するオピオイド成分を含む薬学的製剤。それらの成分は、上記オピオイドの即時放出または制御放出を提供し得る。本発明は、1つ以上のオピオイド化合物の放出を制御する方法および疼痛を処置する方法にも関する。本発明の薬学的製剤は、1つ以上の放出プロファイルを有する1つ以上の成分を含み得、それらの成分の少なくとも1つは、オピオイドレセプターagonist活性を有する化合物を含む。2つ以上の成分が存在する実施形態では、それらの成分は、同じ放出プロファイルを有してもよいし、それらの成分は、異なる放出プロファイルを有してもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つ以上のオピオイド成分を含む、ヒトにおける疼痛を処置するための薬学的製剤であって、ここで、

- (a) 該1つ以上のオピオイド成分は、1つ以上の放出プロファイルを有し；
 - (b) 該オピオイド成分の少なくとも1つは、オピオイドを含む制御放出オピオイド成分であり、ここで、該オピオイドは、オキシコドンまたはその塩であり；
- 該薬学的製剤は、反復投与後に約4.5～約8時間というオキシコドンまたはその塩の最高血漿中濃度到達時間(T_{max})を提供する、薬学的製剤。

【請求項 2】

前記制御放出オピオイド成分が、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物およびそれらの塩からなる群から選択される、1つ以上のさらなるオピオイド類をさらに含む、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項 3】

前記製剤が、約2mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、単回投与後に約14.7ng·hr/mL～約23.0ng·hr/mLという約0～約24時間の曲線下面積(AUC₀₋₄)を提供する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項 4】

約2mgとは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記2mgのAUC₀₋₄に比例するAUC₀₋₄を有する、請求項3に記載の薬学的製剤。

【請求項 5】

前記製剤が、約2mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、定常状態条件の間においてある反復投与後に約1～約3ng/mLというオキシコドンまたはその塩の平均最高血漿中濃度(C_{max})を提供する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項 6】

約2mgとは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記2mgの C_{max} に比例する C_{max} を有する、請求項5に記載の薬学的製剤。

【請求項 7】

前記製剤が、約5mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、単回投与後に約40.2ng·hr/mL～約62.8ng·hr/mLという約0～約24時間の曲線下面積(AUC₀₋₄)を提供する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項 8】

約5mgとは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記5mgのAUC₀₋₄に比例するAUC₀₋₄を有する、請求項7に記載の薬学的製剤。

【請求項 9】

前記製剤が、約5mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、定常状態条件の間においてある反復投与後に約3～約7ng/mLというオキシコドンまたはその塩の平均最高血漿中濃度(C_{max})を提供する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項 10】

約5mgとは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記5mgの C_{max} に比例する C_{max} を有する、請求項9に記載の薬学的製剤。

【請求項 11】

前記製剤が、約10mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、単回投与後に約80.5ng·hr/mL～約125.9ng·hr/mLという約0～約24時間の曲線下面積(AUC₀₋₄)を提供する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項 12】

約10mgとは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記10mgのAUC₀₋₄に比例するAUC₀₋₄を有する、請求項11に記載の薬学的製剤。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

前記製剤が、約 10 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、定常状態条件の間ににおいてである反復投与後に約 5 ~ 約 15 ng / mL というオキシコドンまたはその塩の平均最高血漿中濃度 (C_{max}) を提供する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 14】

約 10 mg とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記 10 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する、請求項 1 3 に記載の薬学的製剤。

【請求項 15】

前記製剤が、約 20 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、単回投与後に約 166.0 ng · hr / mL ~ 約 259.3 ng · hr / mL という約 0 ~ 約 24 時間の曲線下面積 (AUC_{24}) を提供する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

10

【請求項 16】

約 20 mg とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記 20 mg の AUC_{24} に比例する AUC_{24} を有する、請求項 1 5 に記載の薬学的製剤。

【請求項 17】

前記製剤が、約 20 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、定常状態条件の間ににおいてである反復投与後に約 10 ~ 約 30 ng / mL というオキシコドンまたはその塩の平均最高血漿中濃度 (C_{max}) を提供する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 18】

約 20 mg とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記 20 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する、請求項 1 7 に記載の薬学的製剤。

20

【請求項 19】

前記製剤が、約 40 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、単回投与後に約 338.5 ng · hr / mL ~ 約 528.9 ng · hr / mL という約 0 ~ 約 24 時間の曲線下面積 (AUC_{24}) を提供する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

30

【請求項 20】

約 40 mg とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記 40 mg の AUC_{24} に比例する AUC_{24} を有する、請求項 1 9 に記載の薬学的製剤。

【請求項 21】

前記製剤が、約 40 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、定常状態条件の間ににおいてである反復投与後に約 25 ~ 約 55 ng / mL というオキシコドンまたはその塩の平均最高血漿中濃度 (C_{max}) を提供する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

30

【請求項 22】

約 40 mg とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記 40 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する、請求項 2 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 23】

前記製剤が、約 80 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、単回投与後に約 868.4 ng · hr / mL ~ 約 1356.9 ng · hr / mL という約 0 ~ 約 24 時間の曲線下面積 (AUC_{24}) を提供する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

40

【請求項 24】

約 80 mg とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記 80 mg の AUC_{24} に比例する AUC_{24} を有する、請求項 2 3 に記載の薬学的製剤。

【請求項 25】

前記製剤が、約 80 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、定常状態条件の間ににおいてである反復投与後に約 50 ~ 約 110 ng / mL というオキシコドンまたはその塩の平均最高血漿 (1 a s m a) 中濃度 (C_{max}) を提供する、請求項 1 に記載の薬学的製剤。

【請求項 26】

約 80 mg とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、かつ前記 80 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する、請求項 2 5 に記載の薬学的製剤。

50

【請求項 27】

第2の制御放出オピオイド成分を含む、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項28】

前記第2の制御放出オピオイド成分が、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物およびそれらの塩からなる群から選択されるオピオイドを含む、請求項27に記載の薬学的製剤。

【請求項29】

即放性オピオイド成分を含む、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項30】

前記即放性オピオイド成分が、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物およびそれらの塩からなる群から選択されるオピオイドを含む、請求項29に記載の薬学的製剤。

10

【請求項31】

前記即放性オピオイド成分中のオピオイドが、モルヒネまたはその塩である、請求項30に記載の薬学的製剤。

【請求項32】

前記製剤中の全モルヒネまたはその塩および全オキシコドンまたはその塩が、約3:2というモルヒネまたはその塩とオキシコドンまたはその塩との重量比で存在する、請求項31に記載の薬学的製剤。

20

【請求項33】

第2のオピオイド成分および第3のオピオイド成分を含み、ここで：

(a) 該第2のオピオイド成分は、即放性オピオイド成分であり、カッパアゴニスト活性を有するオピオイドを含み；かつ

(b) 該第3のオピオイド成分は、制御放出オピオイド成分であり、ミューアゴニスト活性を有するオピオイドを含む、

請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項34】

カッパアゴニスト活性を有する前記オピオイドが、オキシコドンまたはその塩である、請求項33に記載の薬学的製剤。

30

【請求項35】

ミューアゴニスト活性を有する前記オピオイドが、モルヒネまたはその塩である、請求項33に記載の薬学的製剤。

【請求項36】

前記制御放出オピオイド成分が、モルヒネまたはその塩を含む、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項37】

前記制御放出オピオイド成分が、モルヒネまたはその塩およびオキシコドンまたはその塩を、重量で約3:2の量で含む、請求項36に記載の薬学的製剤。

40

【請求項38】

前記製剤の溶出性は、U S P I型装置において約37の水中、約50r p mで測定されたとき、2時間後に約0～約20%の前記オキシコドンまたはその塩を放出する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項39】

前記製剤の溶出性は、U S P I型装置において約37の水中、約50r p mで測定されたとき、4時間後に約15～約60%の前記オキシコドンまたはその塩を放出する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項40】

前記製剤の溶出性は、U S P I型装置において約37の水中、約50r p mで測定されたとき、6時間後に約25～約80%の前記オキシコドンまたはその塩を放出する、請

50

求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項41】

前記製剤の溶出性は、U.S.P. I型装置において約37の水中、約50r.p.mで測定されたとき、8時間後に約35～約85%の前記オキシコドンまたはその塩を放出する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項42】

前記製剤の溶出性は、U.S.P. I型装置において約37の水中、約50r.p.mで測定されたとき、10時間後に約45～約95%の前記オキシコドンまたはその塩を放出する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項43】

前記製剤の溶出性は、U.S.P. I型装置において約37の水中、約50r.p.mで測定されたとき、12時間後に約60～約100%の前記オキシコドンまたはその塩を放出する、請求項1に記載の薬学的製剤。

【請求項44】

ヒトにおける吸収のための、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する1つ以上の化合物の放出を制御する方法であって、該方法は、1つ以上の成分を含む薬学的製剤を投与する工程を包含し、ここで：

(a) 該1つ以上のオピオイド成分は、1つ以上の放出プロファイルを有し；

(b) 該オピオイド成分の少なくとも1つは、オピオイドを含む制御放出オピオイド成分であり、該オピオイドは、オキシコドンまたはその塩であり；

該薬学的製剤は、反復投与後に約4.5～約8時間という、オキシコドンまたはその塩の最高血漿中濃度到達時間(T_{max})を提供する、方法。

【請求項45】

ヒトにおける疼痛を処置する方法であって、1つ以上の成分を含む薬学的製剤を投与する工程を包含し、ここで：

(a) 該1つ以上のオピオイド成分は、1つ以上の放出プロファイルを有し；

(b) 該オピオイド成分の少なくとも1つは、オピオイドを含む制御放出オピオイド成分であり、該オピオイドは、オキシコドンまたはその塩であり；

該薬学的製剤は、反復投与後に約4.5～約8時間という、オキシコドンまたはその塩の最高血漿中濃度到達時間(T_{max})を提供する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2010年9月24日に出願された米国仮特許出願第61/386,277号および2011年2月9日に出願された米国特許出願第13/024,319号に対して優先権を主張する。これらの両出願の全体は本明細書において参照として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、各々が放出プロファイルを有するオピオイド成分を含む薬学的製剤に関する。これらの成分は、上記オピオイドの即時放出または制御放出を提供し得る。本発明は、1つ以上のオピオイド化合物の放出を制御する方法および疼痛を処置する方法にも関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

オピオイド類は、種々の急性および慢性の中程度から重度の疼痛の処置に頻繁に使用される疼痛緩和処方薬の1クラスである。しかしながら、オピオイド類は、急速に吸収されて、代謝的不活性化を介して身体によって全身に排泄され得る。患者、特に重度の疼痛状態にある患者を処置するために、オピオイド類の投与では、該オピオイドの有効な定常状

10

20

30

40

50

態の血中濃度を維持し、それにより、一貫した痛覚消失を提供するための、高頻度の間隔での慎重な投薬を求められることが多い。そうでなければ、上記オピオイドの血中濃度は変動し、不十分かつ一貫性のない疼痛緩和がもたらされ得る。

【0004】

オピオイド類の投与に関するこれらの問題は、投与後に、血中に一貫したレベルのオピオイドを維持し、疼痛緩和の変動を回避し得るオピオイド治療を開発する必要性を示唆している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の要旨

本発明は、オピオイド化合物を含みかつ異なる放出プロファイルを有する成分を含む、疼痛を処置するための薬学的製剤に関する。本発明は、1つ以上のオピオイド化合物の放出を制御する方法および疼痛を処置する方法にも関する。

【0006】

本発明の薬学的製剤は、1つ以上の放出プロファイルを有する1つ以上の成分を含み得、それらの成分の少なくとも1つは、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物を含む。2つ以上の成分が存在する実施形態では、それらの成分は、同じ放出プロファイルを有してもよいし、それらの成分は、異なる放出プロファイルを有してもよい。

【0007】

いくつかの実施形態において、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物は、ミュー（「 μ 」、モルヒネレセプター）、シグマ（「 σ 」、フェンシクリジンレセプター）、カッパ（「 κ 」、ケトシクラゾシン（ketocyclazocine）レセプター）またはデルタ（「 δ 」、エンドルフィンエンケファリン（endorphinlenkephalin）レセプター）オピオイドレセプターに対してアゴニスト活性を有し得る。そのような化合物には、とりわけ、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物またはそれらの塩が含まれ得る。ある特定の実施形態において、1つの成分が、2つのオピオイド化合物を様々な比で含み得る。特定の実施形態において、1つの成分が、モルヒネおよびオキシコドンまたはそれらの塩を約3:2の重量比で含み得る。

【0008】

いくつかの実施形態において、上記成分は、即放性プロファイルまたは制御放出プロファイルを有し得る。

【0009】

ある特定の実施形態において、本製剤は、1つ以上のさらなる成分（例えば、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたは少なくとも5つの成分）を含み得る。いくつかの実施形態において、上記1つ以上のさらなる成分は、1つ以上の活性薬剤を含み得る。いくつかの実施形態において、上記1つ以上の活性薬剤は、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物であり得る。いくつかの実施形態において、上記1つ以上の活性薬剤は、1つ以上の非オピオイド鎮痛化合物（複数可）、あるいは1つ以上の非オピオイド鎮痛化合物（複数可）とオピオイドレセプターアゴニスト活性を有する1つ以上の化合物（複数可）または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはプロドラッグとの混合物であり得る。ある特定の実施形態において、上記1つ以上の活性薬剤は、1つ以上のハイブリッドオピオイド化合物（複数可）、あるいは1つ以上のハイブリッドオピオイド化合物（複数可）とオピオイドレセプターアゴニスト活性を有する1つ以上の化合物（複数可）または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはプロドラッグとの混合物であり得る。

【0010】

本発明の実施形態において、本薬学的製剤は、1つ以上のオピオイド成分を含み得、ここで、それらのオピオイド成分の少なくとも1つは、オピオイドを含む制御放出オピオイ

10

20

30

40

50

ド成分である。ある特定の実施形態において、上記オピオイドは、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物およびそれらの塩からなる群から選択される。特定の実施形態において、上記オピオイドは、オキシコドンまたはその塩である。

【0011】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、反復投与後に約4.5～約8時間というオピオイド最高血漿中濃度到達時間(T_{max})を提供する。特定の実施形態において、 T_{max} は、反復投与後の約5～約6時間または約6時間である。

【0012】

いくつかの実施形態において、上記制御放出成分は、反復投与後に約13～約16時間というオキシコドン最低血漿中濃度到達時間(T_{min})を提供する。特定の実施形態において、 T_{min} は、反復投与後の約14時間である。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである(through steady-state condition)。

【0013】

いくつかの実施形態において、本薬学的製剤の溶出性(dissolution)は、USP I型装置において37の水中、50rpmで測定されたとき、2時間後に約0～約20%の上記オピオイドを放出するか、または4時間後に約15～約60%の上記オピオイドを放出するか、または6時間後に約25～約80%の上記オピオイドを放出するか、または8時間後に約35～約85%の上記オピオイドを放出するか、または10時間後に約45～約95%の上記オピオイドを放出するか、または12時間後に約60～約100%の上記オピオイドを放出する。

【0014】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤が、約2mgのオピオイドを含むとき、本薬学的製剤は、反復投与後に約1～約3ng/mLまたは約2ng/mLという平均最高血漿中濃度(C_{max})を提供し得る。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてあり得る。ある特定の実施形態において、単回投与後の約0～約24時間の曲線下面積(AUC_{2-4})は、約14.7ng·hr/mL～約23.0ng·hr/mLまたは約15.8ng·hr/mL～約21.0ng·hr/mLまたは約17.1ng·hr/mL～約19.7ng·hr/mLであり得る。

【0015】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤が、約5mgのオピオイドを含むとき、本薬学的製剤は、反復投与後に約3～約7ng/mLまたは約5ng/mLという平均 C_{max} を提供し得る。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてあり得る。ある特定の実施形態において、単回投与後の AUC_{2-4} は、約40.2ng·hr/mL～約62.8ng·hr/mLまたは約43.2ng·hr/mL～約57.2ng·hr/mLまたは約46.7ng·hr/mL～約53.7ng·hr/mLであり得る。

【0016】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤が、約10mgのオピオイドを含むとき、本薬学的製剤は、反復投与後に約5～約15ng/mLまたは約10ng/mLという平均 C_{max} を提供し得る。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてあり得る。ある特定の実施形態において、単回投与後の AUC_{2-4} は、約80.5ng·hr/mL～約125.9ng·hr/mLまたは約86.6ng·hr/mL～約114.8ng·hr/mLまたは約93.7ng·hr/mL～約107.7ng·hr/mLであり得る。

【0017】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤が、約20mgのオピオイドを含むとき、本薬学的製剤は、反復投与後に約10～約30ng/mLまたは約20ng/mLという平均 C_{max} を提供し得る。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件

10

20

30

30

40

50

件の間においてであり得る。ある特定の実施形態において、単回投与後の AUC₀₋₄ は、約 166.0 ng·hr/mL ~ 約 259.3 ng·hr/mL または約 178.5 ng·hr/mL ~ 約 236.6 ng·hr/mL または約 193.0 ng·hr/mL ~ 約 222.0 ng·hr/mL であり得る。

【0018】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤が、約 40 mg のオピオイドを含むとき、本薬学的製剤は、反復投与後に約 25 ~ 約 55 ng/mL または約 40 ng/mL という平均 C_{max} を提供し得る。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてであり得る。ある特定の実施形態において、単回投与後の AUC₀₋₄ は、約 338.5 ng·hr/mL ~ 約 528.9 ng·hr/mL または約 363.9 ng·hr/mL ~ 約 482.3 ng·hr/mL または約 393.5 ng·hr/mL ~ 約 452.7 ng·hr/mL であり得る。

10

【0019】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤が、約 80 mg のオピオイドを含むとき、本薬学的製剤は、反復投与後に約 50 ~ 約 110 ng/mL または約 80 ng/mL という平均 C_{max} を提供し得る。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてであり得る。ある特定の実施形態において、単回投与後の AUC₀₋₄ は、約 868.4 ng·hr/mL ~ 約 1356.9 ng·hr/mL または約 933.5 ng·hr/mL ~ 約 1237.5 ng·hr/mL または約 1009.5 ng·hr/mL ~ 約 1161.5 ng·hr/mL であり得る。

20

【0020】

いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、反復投与後に約 0.5 ~ 約 40 ng/mL または約 4 ~ 約 15 ng/mL という平均最低オキシコドン血漿中濃度 (C_{min}) を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてである。

【0021】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、第 2 の制御放出オピオイド成分を含む。いくつかの実施形態において、その第 2 の制御放出オピオイド成分は、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物およびそれらの塩からなる群から選択されるオピオイドを含む。

30

【0022】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、即放性オピオイド成分を含む。いくつかの実施形態において、その即放性オピオイド成分は、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物およびそれらの塩からなる群から選択されるオピオイドを含む。さらなる実施形態において、その即放性オピオイド成分中のオピオイドは、モルヒネまたはその塩である。なおもさらなる実施形態において、上記製剤中の全モルヒネまたはその塩および全オキシコドンまたはその塩は、約 3 : 2 というモルヒネまたはその塩とオキシコドンまたはその塩との重量比で存在する。

40

【0023】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、第 2 のオピオイド成分および第 3 のオピオイド成分を含み、ここで：(a) 第 2 のオピオイド成分は、即放性オピオイド成分であり、アゴニスト活性を有するオピオイドを含み；かつ (b) 第 3 のオピオイド成分は、制御放出オピオイド成分であり、ミューアゴニスト活性を有するオピオイドを含む。いくつかの実施形態において、アゴニスト活性を有するオピオイドは、オキシコドンまたはその塩であり、 μ アゴニスト活性を有するオピオイドは、モルヒネまたはその塩である。

【0024】

ある特定の実施形態において、上記制御放出オピオイド成分は、モルヒネまたはその塩

50

を含む。いくつかの実施形態において、上記制御放出オピオイド成分は、モルヒネまたはその塩とオキシコドンまたはその塩とを約3:2の重量比の量で含む。

【0025】

本発明の実施形態において、本薬学的製剤は、それを必要とするヒトのための1つ以上のオピオイド成分を含み得、その1つ以上のオピオイド成分は、1つ以上の放出プロファイルを有し(comprise)、それらのオピオイド成分の少なくとも1つは、オキシコドンまたはその塩を含む制御放出オピオイド成分であり；薬学的製剤は、約2mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約4.5～約7.5時間または約5～約6時間または約6時間という T_{max} 、および単回投与後に約14.7ng·hr/mL～約23.0ng·hr/mLまたは約15.8ng·hr/mL～約21.0ng·hr/mLまたは約17.1ng·hr/mL～約19.7ng·hr/mLという AUC_{0-4} を提供する。上記反復投与は、定常状態条件の間においてあり得る。

【0026】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約2mgのオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記2mgの AUC_{0-4} に比例する AUC_{2-4} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の AUC_{2-4} は、上記2mgの AUC_{0-4} に線形比例する。

【0027】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約2mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約1～約3ng/mLまたは約2mgという C_{max} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてである。いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、約2mgのオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記2mgの C_{max} に比例する C_{max} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の C_{max} は、上記2mgの C_{max} に線形比例する。

【0028】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約2mgという総用量を含むとき、反復投与後に約13～約16時間という T_{min} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてである。

【0029】

本発明の実施形態において、本薬学的製剤は、それを必要とするヒトのための1つ以上のオピオイド成分を含み得、その1つ以上のオピオイド成分は、1つ以上の放出プロファイルを有し、それらのオピオイド成分の少なくとも1つは、オキシコドンまたはその塩を含む制御放出オピオイド成分であり；該薬学的製剤は、約5mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約4.5～約7.5時間または約5～約6時間または約6時間という T_{max} 、および単回投与後に約40.2ng·hr/mL～約62.8ng·hr/mLまたは約43.2ng·hr/mL～約57.2ng·hr/mLまたは約46.7ng·hr/mL～約53.7ng·hr/mLという AUC_{0-4} を提供する。上記反復投与は、定常状態条件の間においてあり得る。

【0030】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約5mgのオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記5mgの AUC_{0-4} に比例する AUC_{2-4} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の AUC_{2-4} は、上記5mgの AUC_{0-4} に線形比例する。

【0031】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約5mgという総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約3～約7ng/mLまたは約5ng/mLという C_{max} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてである。いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、約5mgのオキシコ

10

20

30

40

50

ドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 5 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の C_{max} は、上記 5 mg の C_{max} に線形比例する。

【0032】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 5 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 13 ~ 約 16 時間という T_{min} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである。

【0033】

本発明の実施形態において、本薬学的製剤は、それを必要とするヒトのための 1 つ以上のオピオイド成分を含み得、その 1 つ以上のオピオイド成分は、1 つ以上の放出プロファイルを有し、それらのオピオイド成分の少なくとも 1 つは、オキシコドンまたはその塩を含む制御放出オピオイド成分であり；該薬学的製剤は、約 10 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 4.5 ~ 約 7.5 時間または約 5 ~ 約 6 時間または約 6 時間という T_{max} 、および単回投与後に約 80.5 ng · hr / mL ~ 約 125.9 ng · hr / mL または約 86.6 ng · hr / mL ~ 約 114.8 ng · hr / mL または約 93.7 ng · hr / mL ~ 約 107.7 ng · hr / mL という AUC_{2-4} を提供する。上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてであり得る。

10

【0034】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 10 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 10 mg の AUC_{2-4} に比例する AUC_{2-4} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の AUC_{2-4} は、上記 10 mg の AUC_{2-4} に線形比例する。

20

【0035】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 10 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 5 ~ 約 15 ng / mL または約 10 ng / mL という C_{max} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである。いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、約 10 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 10 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の C_{max} は、上記 10 mg の C_{max} に線形比例する。

30

【0036】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 10 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 13 ~ 約 16 時間という T_{min} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである。

【0037】

本発明の実施形態において、本薬学的製剤は、それを必要とするヒトのための 1 つ以上のオピオイド成分を含み得、その 1 つ以上のオピオイド成分は、1 つ以上の放出プロファイルを有し、それらのオピオイド成分の少なくとも 1 つは、オキシコドンまたはその塩を含む制御放出オピオイド成分であり；該薬学的製剤は、約 20 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 4.5 ~ 約 7.5 時間または約 5 ~ 約 6 時間または約 6 時間という T_{max} 、および単回投与後に約 166.0 ng · hr / mL ~ 約 259.3 ng · hr / mL または約 178.5 ng · hr / mL ~ 約 236.6 ng · hr / mL または約 193.0 ng · hr / mL ~ 約 222.0 ng · hr / mL という AUC_{2-4} を提供する。上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてであり得る。

40

【0038】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 20 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 20 mg の AUC_{2-4} に比例する AUC_{2-4} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の AUC_{2-4} は、上記 20 mg の AUC_{2-4} に線形比例する。

【0039】

50

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 20 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 10 ~ 約 30 ng / mL または約 20 ng / mL という C_{max} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである。いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、約 20 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 20 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の C_{max} は、上記 20 mg の C_{max} に線形比例する。

【 0040 】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 20 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 8 時間という T_{min} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである。いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、約 20 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量に対して製剤化され、上記 20 mg の C_{min} に比例する C_{min} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の C_{min} は、上記 20 mg の C_{min} に線形比例する。

10

【 0041 】

本発明の実施形態において、本薬学的製剤は、それを必要とするヒトのための 1 つ以上のオピオイド成分を含み得、その 1 つ以上のオピオイド成分は、1 つ以上の放出プロファイルを有し、それらのオピオイド成分の少なくとも 1 つは、オキシコドンまたはその塩を含む制御放出オピオイド成分であり；該薬学的製剤は、約 40 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 4.5 ~ 約 7.5 時間または約 5 ~ 約 6 時間または約 6 時間という T_{max} 、および単回投与後に約 338.5 ng · hr / mL ~ 約 528.9 ng · hr / mL または約 363.9 ng · hr / mL ~ 約 482.3 ng · hr / mL または約 393.5 ng · hr / mL ~ 約 452.7 ng · hr / mL という AUC_{2-4} を提供する。上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてであり得る。

20

【 0042 】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 40 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 40 mg の AUC_{2-4} に比例する AUC_{2-4} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の AUC_{2-4} は、上記 40 mg の AUC_{2-4} に線形比例する。

30

【 0043 】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 40 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 25 ~ 約 55 ng / mL または約 40 ng / mL という C_{max} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである。いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、約 40 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 40 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の C_{max} は、上記 40 mg の C_{max} に線形比例する。

【 0044 】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 40 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 13 ~ 約 16 時間という T_{min} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間ににおいてである。

40

【 0045 】

本発明の実施形態において、本薬学的製剤は、それを必要とするヒトのための 1 つ以上のオピオイド成分を含み得、その 1 つ以上のオピオイド成分は、1 つ以上の放出プロファイルを有し、それらのオピオイド成分の少なくとも 1 つは、オキシコドンまたはその塩を含む制御放出オピオイド成分であり；該薬学的製剤は、約 80 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 4.5 ~ 約 7.5 時間または約 5 ~ 約 6 時間または約 6 時間という T_{max} 、および単回投与後に約 868.4 ng · hr / mL ~ 約 1356.9 ng · hr / mL または約 933.5 ng · hr / mL ~ 約 1237.5 ng · hr / mL に比例する。

50

5 ng · hr / mL または約 1009.5 ng · hr / mL ~ 約 1161.5 ng · hr / mL という AUC₂₋₄ を提供する。上記反復投与は、定常状態条件の間においてであり得る。

【0046】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 80 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 80 mg の AUC₂₋₄ に比例する AUC₂₋₄ を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の AUC₂₋₄ は、上記 80 mg の AUC₂₋₄ に線形比例する。

【0047】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 80 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 50 ~ 約 110 ng / mL または約 80 ng / mL という C_{max} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてである。いくつかの実施形態において、本薬学的製剤は、約 80 mg のオキシコドンまたはその塩とは異なる総用量のオキシコドンまたはその塩について製剤化され、上記 80 mg の C_{max} に比例する C_{max} を有する。いくつかの実施形態において、上記総用量の C_{max} は、上記 80 mg の C_{max} に線形比例する。

【0048】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤は、約 80 mg という総用量のオキシコドンまたはその塩を含むとき、反復投与後に約 13 ~ 約 16 時間という T_{max} を提供する。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件の間においてである。

【0049】

ヒトにおける吸収に対して、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する 1 つ以上の化合物の放出を制御するための方法は、1 つ以上の成分を含む薬学的製剤を投与する工程を包含し、その 1 つ以上のオピオイド成分は、1 つ以上の放出プロファイルを有し、それらのオピオイド成分の少なくとも 1 つは、オピオイドを含む制御放出オピオイド成分である。ある特定の実施形態において、ヒトに投与される薬学的製剤は、本発明の薬学的製剤によるものである。

【0050】

ヒトにおける疼痛を処置する方法は、1 つ以上の成分を含む薬学的製剤を投与する工程を包含し、その 1 つ以上のオピオイド成分は、1 つ以上の放出プロファイルを有し、それらのオピオイド成分の少なくとも 1 つは、オピオイドを含む制御放出オピオイド成分である。ある特定の実施形態において、上記ヒトに投与される薬学的製剤は、本発明の薬学的製剤によるものである。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図 1】図 1 a および 1 b は、本発明のオピオイド製剤の 2 つの実施形態の模式的像を提供している。

【図 2】図 2 は、本発明のオピオイド製剤において使用される、オキシコドンコーティングペレットについての目標の放出プロファイルを提供している。

【図 3】図 3 は、本発明のオピオイド製剤において使用される、モルヒネコーティングペレットについての目標の放出プロファイルを提供している。

【図 4】図 4 は、本発明のオピオイド製剤において使用される、Eudragit L 30 D - 55 でコーティングされたオキシコドン顆粒についての目標の放出プロファイルを提供している。

【図 5】図 5 は、本発明のオピオイド製剤における全オキシコドンの放出についての目標の放出プロファイルを提供している。

【図 6】図 6 は、本発明の二重オピオイドコーティング錠剤において使用される全オキシコドンおよびモルヒネの放出についての目標の放出プロファイルを提供している。

【図 7】図 7 は、本発明において使用されるオキシコドン顆粒剤の生成に用いられる方法を示している概略図を提供している。

10

20

30

40

50

【図 8】図 8 は、本発明において使用されるオキシコドンコアペレットの生成に用いられる方法を示している概略図を提供している。

【図 9】図 9 は、本発明において使用されるモルヒネコアペレットの生成に用いられる方法を示している概略図を提供している。

【図 10】図 10 は、本発明において使用されるモルヒネコアペレットまたはオキシコドンコアペレットのいずれかのコーティングに用いられる方法を示している概略図を提供している。

【図 11】図 11 は、本発明において使用される二重オピオイドコーティング錠剤の生成に用いられる方法を示している概略図を提供している。

【図 12】図 12 は、臨床研究（実施例 2）において使用される徐放性中間体オキシコドンペレットを調製するためのフローダイアグラムを提供している。

【図 13】図 13 は、本発明の 2 つのオピオイド製剤（製剤 A および製剤 B）および参照製剤（OxyContin（登録商標）20 mg（オキシコドン CR）と共に投与された MS Contin（登録商標）30 mg（モルヒネ CR））の、処置後 72 時間の間のオキシコドンの血漿中濃度プロファイルを提供している。

【図 14】図 14 は、本発明の 2 つのオピオイド製剤（製剤 A および製剤 B）および参照製剤（OxyContin（登録商標）20 mg（オキシコドン CR）と共に投与された MS Contin（登録商標）30 mg（モルヒネ CR））の、処置後 24 時間の間のオキシコドンの血漿中濃度プロファイルを提供している。

【図 15】図 15 は、本発明のオピオイド製剤の 12 時間間隔での複数回用量の投与からのオキシコドンの予測される血漿プロファイルを提供している。

【図 16】図 16 は、異なる投薬強度を有する本発明のオピオイド製剤の複数回用量の投与からのオキシコドンの予測される血漿プロファイルを提供している。

【図 17】図 17 は、本発明のオピオイド複合製剤（即放性 + 制御放出）の 12 時間間隔での複数回用量の投与からのオキシコドンの予測される血漿プロファイルを提供している。

【図 18】図 18 は、異なる投薬強度を有する本発明のオピオイド複合製剤（即放性 + 制御放出）の複数回用量の投与からのオキシコドンの予測される血漿プロファイルを提供している。

【図 19】図 19 は、アンモニオメタクリレートコポリマー・タイプ B (RS) およびタイプ A (RL) のコーティング比、(a) RS / RL = 90 / 10 および (b) RS / RL = 80 / 20 を、様々な % コーティングレベルにおいて用いた、硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドンを含むコーティングされた小ビーズ (beadlet) からの硫酸モルヒネの放出プロファイルを提供している。

【図 20】図 20 は、アンモニオメタクリレートコポリマー・タイプ B (RS) およびタイプ A (RL) のコーティング比、(a) RS / RL = 90 / 10 および (b) RS / RL = 80 / 20 を、様々な % コーティングレベルにおいて用いた、硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドンを含むコーティングされた小ビーズからの塩酸オキシコドンの放出プロファイルを提供している。

【図 21】図 21 は、様々な % 腸溶コーティングレベルにある腸溶コーティングされた錠剤 (90 / 10 という比のアンモニオメタクリレートコポリマー・タイプ B (RS) およびタイプ A (RL) の 50 % コーティングされた小ビーズを用いた) における硫酸モルヒネの放出プロファイルを提供している。

【図 22】図 22 は、様々な % 腸溶コーティングレベルにある腸溶コーティングされた錠剤 (90 / 10 という比のアンモニオメタクリレートコポリマー・タイプ B (RS) およびタイプ A (RL) の 50 % コーティングされた小ビーズを用いた) における塩酸オキシコドンの放出プロファイルを提供している。

【図 23】図 23 は、低、中または高硬度レベルにある腸溶コーティングされた錠剤 (10 % および 15 % コーティングレベル) における硫酸モルヒネについての放出プロファイルを提供している。

10

20

30

40

50

【図24】図24は、低、中または高硬度レベルにある腸溶コーティングされた錠剤（10%および15%コーティングレベル）における塩酸オキシコドンについての放出プロファイルを提供している。

【図25】図25は、アンモニオメタクリレートコポリマータイプB（RS）およびタイプA（RL）のコーティング比、RS/RL=85/15を、様々な%コーティングレベルにおいて用いた、塩酸オキシコドンを含むコーティングされた小ビーズからの塩酸オキシコドンの放出プロファイルを提供している。

【図26】図26は、アンモニオメタクリレートコポリマータイプB（RS）およびタイプA（RL）のコーティング比、RS/RL=80/20を、様々な%コーティングレベルにおいて用いた、塩酸オキシコドンを含むコーティングされた小ビーズからの塩酸オキシコドンの放出プロファイルを提供している。

【図27】図27は、アンモニオメタクリレートコポリマータイプB（RS）およびタイプA（RL）のコーティング比、RS/RL=80/20およびRS/RL=85/15を、様々な%コーティングレベルにおいて用いた、塩酸オキシコドンを含むコーティングされた小ビーズからの塩酸オキシコドンの放出プロファイルを提供している。

【発明を実施するための形態】

【0052】

発明の詳細な説明

本発明は、ヒトにおける吸収に対して、オピオイドアゴニスト活性を有する化合物の放出を制御することによって急性または慢性疼痛を軽減するための薬学的製剤および方法に関する。本発明の薬学的製剤および方法は、通常、オピオイド鎮痛化合物の投与に伴って経験する望まれない副作用を減少させるかまたは排除しつつ、患者に対して有効な痛覚消失を提供し得る。蒸気化合物（複数可）の制御放出のおかげで、特定の期間にわたって実質的に一定のその化合物（複数可）の放出速度（当該処置に必要な投与量に対応する）を得ることが可能であり、その結果、厳格な投与レジメンの順守、例えば、指定の間隔での1日に数回に及ぶ薬物の投与の必要性は不要になり得る。

【0053】

本発明の一態様は、1つ以上の放出プロファイルを有する1つ以上の成分を含む薬学的製剤に関し、それらの成分の少なくとも1つは、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物を含み、かつ制御放出プロファイルを有する。本発明の別の態様は、本発明の薬学的製剤を必要とするヒトへの本発明の薬学的製剤の投与に関する。

【0054】

本明細書中に記載される製剤および方法は、神経障害性疼痛および侵害受容性疼痛、体性痛ならびに内臓痛をはじめとした種々のタイプの疼痛を処置するために使用される。様々な実施形態において、本明細書中に記載される製剤および方法は、糖尿病性ニューロパシー、三叉神経痛、帯状疱疹後疼痛および視床痛症候群（中枢性疼痛）を処置するために使用される。神経障害性疼痛は、侵害受容性疼痛と同時に存在することが多く、本発明の化合物および塩は、混合疼痛状態、すなわち、神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の組み合わせを処置するために使用され得る。例えば、組織および神経を損傷する外傷、やけど（皮膚ならびに神経終末をやけどさせるもの）および外的神経圧迫（external nerve compression）は、神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛の両方を引き起こし得る。外的神経圧迫の例としては、腫瘍神経圧迫、および神経を圧迫する脱出椎間板による坐骨神経痛が挙げられる。他の実施形態において、本製剤および方法は、腰部痛、がん疼痛、変形性関節症の疼痛、線維筋痛症の疼痛および術後疼痛を処置するために使用される。他の様々な実施形態において、本製剤および方法は、炎症、骨痛および関節疾患に関連する疼痛を処置するために使用される。本発明の製剤および方法は、種々の状態によって引き起こされる疼痛（手術後または外傷後の疼痛、医学的疾患に関連する疼痛などを含むがこれらに限定されない）を処置するために使用され得る。

【0055】

本発明は、投与されることにより2つのオピオイドを提供し得る製剤を包含する。本発

10

20

30

40

50

明の目的は、1つのオピオイドによって脳内のある特定のオピオイドレセプターを活性化させ、そのレセプターがその第1のオピオイドによって占有された後のある時点において第2のオピオイドを到着させることである。これを達成するために、二重オピオイド徐放性錠剤がデザインされる。例えば、オキシコドンおよびモルヒネを含む製剤では、オキシコドンがそのレセプターに到着するまで少なくとも半時間、好ましくは1時間より長く、モルヒネの放出を遅延させる必要がある。脳への取り込みのためにオキシコドンを、CNS区画からの排泄速度とほぼ同じ速度で再供給することも必要である。その遅延とオキシコドン放出速度の両方が、本明細書中に記載される、放出遅延放出調節 (delayed, modified-release) のペレット成分、ならびにそのペレット (例えば、錠剤およびカプセルであるがこれらに限定されない) を組み込む製剤において互いに近づけるべきであると予想される。

10

【0056】

オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物

本薬学的製剤の成分は、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物を含み得る。そのような化合物は、 μ -、 κ -、 δ -または α -オピオイドレセプター (他の分類されたレセプターサブタイプを含む) に対してアゴニスト活性を有し得る。オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物は、天然に存在する、半合成のまたは完全に合成の、オピエート化合物、その誘導体もしくはアナログまたは薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはプロドラッグであり得る。天然に存在するオピエートは、ケシの樹脂中に見出されるアルカロイド化合物であり、それらには、モルヒネ、コデインおよびテバインが含まれる。半合成のまたは完全に合成のオピエートとしては、ジヒドロモルヒネ、ヘテロコデイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィノン (dihydrororophinone)、ジヒドロコデイノン、3,6-ジアセチルモルヒネ、モルフィノン、6-デスオキシモルフィン、ヘロイン、オキシモルホン、オキシコドン、6-メチレン-ジヒドロモルヒネ、ヒドロコドン、エトルフィン、ブブレノルフィン (bupemorphine)、ナロキソンまたはナルトレキソンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0057】

μ -オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物としては、モルヒネ (ならびに構造的に関係するアナログおよび誘導体)、アルビモパン、ブブレノルフィン、コデイン、6-デソモルヒネ、ジヒドロモルヒネ、ジヒドロモルフィノン、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイノン、3,6-ジアセチルモルフィン、6-メチレン-ジヒドロモルヒネ、ジフェノキシレート、ドロテバノール (drotebanol)、エセロリン (eseroline)、エトルフィン、フェンタニール、ヒドロコドン、レボフェナシルモルファン (levophenacylmorphan)、メタドン、オキシモルホン、ニコモルフィン、ペチジン、ピセナドール (picenadol)、タベンタドール、テバインおよびトリメブチン (trimebutane) が挙げられ得るが、これらに限定されない。

30

【0058】

-オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物としては、アシマドリン (asimadoline)、ブトルファノール、ブレマゾシン、シクラゾシン、デキストロメトルファン、ダイノルフィン、エナドリン (enadoline)、ケタゾシン (ketazocine)、ナルブフィン、ナルフラフィン、ノルブブレノルフィン、オキシコドン、ペンタゾシン、サルビノリンA、2-メトキシメチルサルビノリンBならびにそのエトキシメチルおよびフルオロエトキシメチルホモログ、スピラドリン (spiradoline) ならびにチフルアドム (tifuluadom) が挙げられ得るが、これらに限定されない。

40

【0059】

-オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物としては、デルトルフィン、エトキシメトポン (ethoxymetopon)、leu-エンケファリン、met-エンケファリン、mitragyna speciosa (クラトン (kratom))

50

、ミトラギニン (mitragynine) 、ミトラギニン - プソイドインドキシリ、N - フェネチル - 14 - ノルブプレノルフィン、ノルクロザピン (norclozapine) および 7 - スピロインダニルオキシモルホン (spiroindanyl oxymorphone) が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0060】

ある特定の実施形態において、上記化合物は、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、オキシモルホン、それらの混合物およびそれらの薬学的に許容され得る塩から選択される。

【0061】

塩としては、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、酒石酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸水素塩 (bitrurate) 、リン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

本薬学的製剤の成分は、ある重量比で存在する 2 つ以上の化合物を含み得る。例えば、上記成分は、2 : 1 、 2 : 2 、 2 : 3 、 2 : 5 、 3 : 1 または 3 : 4 の重量比で存在する 2 つの化合物を含み得る。

【0063】

特定の実施形態において、上記化合物は、約 3 : 2 の重量比のモルヒネおよびオキシコドンまたはそれらの薬学的塩である。モルヒネおよびオキシコドンまたはそれらの薬学的塩を約 3 : 2 の重量比で含む化合物を含む薬学的製剤が、1 投与量あたり最大で 18 mg のモルヒネおよび 12 mg のオキシコドンの総量を投与し得る。いくつかの実施形態において、モルヒネおよびオキシコドンまたはそれらの薬学的塩を約 3 : 2 の重量比で含む化合物を含む薬学的製剤は、1 日あたり最大で約 600 mg のモルヒネまたはその薬学的塩および約 400 mg のオキシコドンまたはその薬学的塩の量を投与し得る。

【0064】

成分の放出プロファイルおよび特徴

本薬学的製剤中の成分の少なくとも 1 つは、オピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物を含み、制御放出プロファイルを有する。

【0065】

本製剤は、さらなる成分を含んでもよく、ここで、該さらなる成分は、上記化合物について即放性プロファイルまたは制御放出プロファイルを有し得る。

【0066】

本明細書中で使用されるとき、用語「即放性」は、吸収のための上記化合物の放出が実質的に遅延しない放出プロファイルのことを指す。

【0067】

本明細書中で使用されるとき、用語「制御放出」は、即放性プロファイルと比べて上記化合物の放出が改変されている放出プロファイルのことを指す。制御放出プロファイルのタイプとしては、放出遅延プロファイル、徐放性プロファイルおよび拍動性放出プロファイルが挙げられる。

【0068】

本明細書中で使用されるとき、用語「放出遅延」は、吸収のための上記化合物の放出が遅延する放出プロファイルのことを指す。

【0069】

本明細書中で使用されるとき、用語「徐放性」は、約 8 時間または約 10 時間または約 12 時間または約 15 時間または約 20 時間または約 24 時間または約 30 時間または約 35 時間またはそれより長い期間にわたって、血中濃度が治療的な範囲内であるが毒性レベル未満に維持されるような速度で活性な化合物が放出される放出プロファイルのことを指す。用語「徐放性」は、本発明による放出プロファイルを「即放性」および「放出遅延」の放出プロファイルと区別するものである。本明細書中で使用されるとき、「遅延型徐放」とは、上記活性な化合物の放出が遅延されるが「即放性」放出プロファイルよりもさ

10

20

30

40

50

らに延長する放出プロファイルのことを指す。

【0070】

本明細書中で使用されるとき、用語「拍動性放出」は、上記化合物が吸収のために間隔をあけて放出される放出プロファイルのことを指す。

【0071】

即放性成分

即放性成分は、本薬学的製剤によって送達される化合物（複数可）の総投与量の約1%～約50%を提供し得る。例えば、上記即放性成分は、本製剤によって送達される化合物（複数可）の総投与量の少なくとも約5%または約10%～約30%または約45%～約50%を提供し得る。代替の実施形態において、上記即放性成分は、本製剤によって送達される化合物（複数可）の総投与量の約2%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%または約50%を提供する。

10

【0072】

上記即放性成分は、投与後に直ちに分解して上記オピオイド化合物を放出する構成要素の混合物であり得る。これは、例えば、顆粒、粒子、粉末、液体およびペレットの形態を取り得る。

【0073】

制御放出成分

制御放出成分は、本薬学的製剤によって送達される化合物（複数可）の総投与量の約30～95%を提供し得る。例えば、上記即放性成分は、本薬学的製剤によって送達される化合物（複数可）の総投与量の約70～90%または約80%を提供し得る。代替の実施形態において、上記制御放出成分は、本製剤によって送達される化合物（複数可）の総投与量の約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%または約95%を提供する。

20

【0074】

制御放出成分は、反復投与後もしくは単回投与後に約1～約25時間、または投与後に約20時間、約17時間、約15時間、約12時間、約11時間、約8時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間もしくは約1時間という T_{max} を有し得る。

30

【0075】

ある特定の実施形態において、制御放出成分は、反復投与後に約4.5～約8時間または反復投与後に約5～約6時間または反復投与後に約6時間という T_{max} を有し得る。

【0076】

制御放出成分は、反復投与後に約10～約25時間または投与後に約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間もしくは約20時間という T_{min} を有し得る。

【0077】

ある特定の実施形態において、制御放出成分は、反復投与後に約13～約16時間または反復投与後に約14時間という T_{min} を有し得る。

【0078】

制御放出成分の溶出性は、U.S.P. I型装置において37の水中、50 rpmで測定されたとき、2時間後に上記化合物もしくはその塩の約0～約20%を放出するか、または4時間後に上記化合物もしくはその塩の約15～約60%を放出するか、または6時間後に上記化合物もしくはその塩の約25～約80%を放出するか、または8時間後に上記化合物もしくはその塩の約35～約85%を放出するか、または10時間後に上記化合物もしくはその塩の約45～約95%を放出するか、または12時間後に上記化合物もしくはその塩の約60～約100%を放出する。

40

【0079】

制御放出成分は、約2mg～約80mgの上記化合物を含み得る。制御放出成分が約2mgを含むとき、その制御放出成分は、反復投与後に約1～約3ng/mLまたは約2n

50

g / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC₂₋₄ は、約 14.7 ng · hr / mL ~ 約 23.0 ng · hr / mL または約 15.8 ng · hr / mL ~ 約 21.0 ng · hr / mL または約 17.1 ng · hr / mL ~ 約 19.7 ng · hr / mL であり得る。

【0080】

制御放出成分が約 5 mg を含むとき、その制御放出成分は、反復投与後に約 3 ~ 約 7 ng / mL または約 5 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC₂₋₄ は、約 40.2 ng · hr / mL ~ 約 62.8 ng · hr / mL または約 43.2 ng · hr / mL ~ 約 57.2 ng · hr / mL または約 46.7 ng · hr / mL ~ 約 53.7 ng · hr / mL であり得る。 10

【0081】

制御放出成分が約 10 mg を含むとき、その制御放出成分は、反復投与後に約 5 ~ 約 15 ng / mL または約 10 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC₂₋₄ は、約 80.5 ng · hr / mL ~ 約 125.9 ng · hr / mL または約 86.6 ng · hr / mL ~ 約 114.8 ng · hr / mL または約 93.7 ng · hr / mL ~ 約 107.7 ng · hr / mL であり得る。

【0082】

制御放出成分が約 20 mg を含むとき、その制御放出成分は、反復投与後に約 10 ~ 約 30 ng / mL または約 20 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC₂₋₄ は、約 166.0 ng · hr / mL ~ 約 259.3 ng · hr / mL または約 178.5 ng · hr / mL ~ 約 236.6 ng · hr / mL または約 193.0 ng · hr / mL ~ 約 222.0 ng · hr / mL であり得る。 20

【0083】

制御放出成分が約 40 mg を含むとき、その制御放出成分は、反復投与後に約 25 ~ 約 55 ng / mL または約 40 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC₂₋₄ は、約 338.5 ng · hr / mL ~ 約 528.9 ng · hr / mL または約 363.9 ng · hr / mL ~ 約 482.3 ng · hr / mL または約 393.5 ng · hr / mL ~ 約 452.7 ng · hr / mL であり得る。

【0084】

制御放出成分が約 80 mg を含むとき、その制御放出成分は、反復投与後に約 50 ~ 約 110 ng / mL または約 80 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC₂₋₄ は、約 868.4 ng · hr / mL ~ 約 1356.9 ng · hr / mL または約 933.5 ng · hr / mL ~ 約 1237.5 ng · hr / mL または約 1009.5 ng · hr / mL ~ 約 1161.5 ng · hr / mL であり得る。 30

【0085】

いくつかの実施形態において、制御放出成分は、反復投与後に約 0.5 ~ 約 40 ng / mL または約 4 ~ 約 15 ng / mL という平均 C_{min} を提供する。

【0086】

ある特定の実施形態において、 T_{max} 、 T_{min} 、平均 C_{max} および C_{min} は、定常状態条件の間ににおいてある反復投与後に決定され得る。本明細書中で使用されるとき、用語「定常状態」は、所与の薬物についての血漿レベルがその後のその薬物の用量によって、化合物についての最低有効治療レベル以上かつ最低毒性血漿レベル未満であるレベルが達成され、それが維持されていることを意味する。オキシコドンなどのオピオイド鎮痛薬の場合、上記最低有効治療レベルは、所与の患者において達成される疼痛緩和の量によって部分的に決定され得る。疼痛の測定が非常に主観的であり、患者間で大きな個人差が生じ得ることが医学分野の当業者によって十分に理解される。各用量の投与後に、その濃度が最大値を通過して、次いで再度、最小値に低下することは明らかである。 40

【0087】

上記定常状態は、以下のとおり記載され得る：最初の用量が投与された時間である時間 $t = 0$ では、濃度 C も 0 である。次いで、その濃度は、最初の最大値を通過し、次いで、

最初の最小値に低下する。その濃度が0まで低下する前に、別の用量が投与され、その結果、2回目の濃度上昇は、0から始まらない。この最初の濃度最低値を基礎とすると、曲線は、2回目の用量が投与された後に最初の最大値よりも高い2回目の最大値を通過し、最初の最小値よりも高い2回目の最小値に低下する。したがって、血液血漿曲線は、反復用量およびそれに伴う活性薬剤の段階的な蓄積に起因して、吸收と排泄とのバランスがとれた点に達して安定するまで、段階的に増大する。この状態（吸收と排泄とが平衡しており、上記濃度が規定の最小値と規定の最大値との間で絶えず変動する状態）は、定常状態と呼ばれる。

【0088】

成分の活性薬剤

10

上記1つ以上のさらなる成分は、1つ以上の活性薬剤を含み得る。例えば、上記活性薬剤は、本明細書中で論じられるようなオピオイドレセプターアゴニスト活性を有する任意の化合物であり得る。

【0089】

上記活性薬剤は、1つ以上の非オピオイド鎮痛化合物（複数可）、あるいは1つ以上の非オピオイド鎮痛化合物（複数可）とオピオイドレセプターアゴニスト活性を有する1つ以上の化合物（複数可）または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはプロドラッグとの混合物も含み得る。非オピオイド鎮痛化合物は、オピオイドレセプターへの結合に関連しない他の機構によって疼痛を軽減するように作用し得る。例えば、上記非オピオイド鎮痛化合物は、非ステロイド性抗炎症化合物（NSAID）であり得、その例としては、ピロキシカム、ロルノキシカム（l o m o x i c a m）、テノキシカム、サリチル酸（アスピリン）、およびジフルニサルなどの他のサリチレート；2-アリールプロピオン酸（例えば、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン（f l u b i p r o f e n）、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン酸およびスプロフェン）；n-アリールアントラニル酸（例えば、メフェナム酸（m e t e n a m i c a c i d）およびメクロフェナム酸）；アリールアルカン酸（例えば、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、エトドラク、インドメタシン（i d o m e t h a c i n）、スリングダクおよびトルメチン）など；またはそれらの混合物が挙げられ得るが、これらに限定されない。

20

【0090】

上記非オピオイド鎮痛化合物は、COX-1インヒビター化合物またはCOX-2インヒビター化合物（セレコキシブ（C e l e b r e x（登録商標））、エトリコキシブ（e t o r i c o x i b）、ルミラコキシブ（l u m i r a c o x i b）、パレコキシブ（p a r e c o x i b）、ロフェコキシブ、バルデコキシブまたはそれらの混合物を含むがこれらに限定されない）でもあり得る。上記非オピオイド鎮痛薬は、ガバペンチンまたはプレガバリンなどのカルシウムチャネル結合物質またはその誘導体、アナログもしくはプロドラッグあるいはこれらの混合物でもあり得る。

30

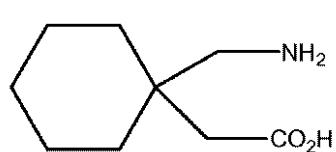
【0091】

ある特定の実施形態において、上記非鎮痛化合物は、化学名1-[[[1-(2-メチル-1-オキソプロポキシ)エトキシ]カルボニル]アミノ]メチル]シクロヘキサン酢酸を有するガバペンチンのプロドラッグであるガバペンチンエナカルビル（S o l z i r a（商標））である。ガバペンチン、プレガバリンおよびガバベンチンエナカルビルの構造を以下に示す：

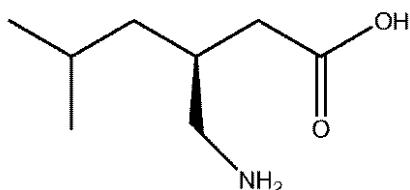
40

【0092】

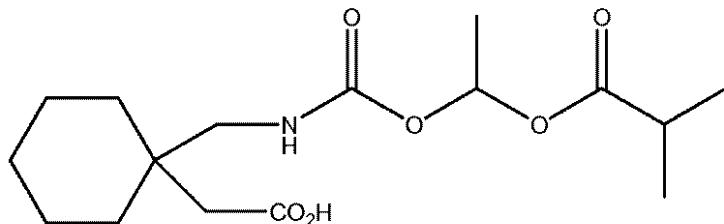
【化1】



ガバペンチン



レガバリン



ガバペンチンエナカルビル

10

20

30

40

50

【0093】

上記活性薬剤はさらに、1つ以上のハイブリッドオピオイド化合物（複数可）、あるいは1つ以上のハイブリッドオピオイド化合物（複数可）とオピオイドレセプターアゴニスト活性を有する1つ以上の化合物（複数可）または薬学的に許容され得るその塩、エステルもしくはプロドラッグとの混合物であり得る。ハイブリッドオピオイド化合物は、リンカーフィルムを用いて2つ以上のオピオイド化合物を一緒に共有結合で結合することによって形成される化合物である。上記リンカーフィルムは、安定していてもよいし、生理学的条件下において加水分解することにより、親オピオイド化合物を提供してもよい。ハイブリッドオピオイド化合物は、2009年2月18日出願のHollandayらに対する米国仮特許出願第61/153,537号に記載されている。ハイブリッドオピオイド化合物は、Portogheselらに対する国際特許出願公開第WO2006/073396号にも記載されている。

【0094】

上記ハイブリッドオピオイド化合物は、共有結合性リンカーフィルムによって連結されたオピオイドレセプターアゴニスト活性を有する2つ以上の化合物を含み得る。上記ハイブリッドオピオイド化合物は、非オピオイド活性薬剤（上に記載されたような非オピオイド鎮痛化合物を含むがこれに限定されない）に連結されたオピオイドレセプターアゴニスト活性を有する化合物も含み得る。いくつかの実施形態において、上記非オピオイド活性薬剤は、ガバペンチン、プレガバリンまたはガバペンチンエナカルビルである。

【0095】

上記ハイブリッドオピオイド化合物は、共有結合性リンカーフィルムによって一緒に結合された2つ以上のオピエート化合物を含み得る。それらのオピエート化合物としては、上に記載されたオピエート化合物が挙げられ得るが、それらに限定されない。

【0096】

上記活性な化合物は、様々な化学結合によって、好ましくは、上記活性薬剤の生物学的活性を損なわない該活性薬剤上の位置において、リンカーフィルムに結合され得る。代表的には、上記活性薬剤は、上記活性な化合物上の反応基によって上記リンカーフィルムに、またはリンカーフィルムと反応するように活性化され得る位置において、結合され得る。

【0097】

成分の調製

本明細書中に記載される薬学的組成物の成分を得るために、特性および所望の薬物動態を提供するための適切な濃度で、賦形剤の組み合わせが使用される。本明細書中に記載される薬学的組成物において使用される賦形剤は、商業的に入手可能であり、U S P または N F のいずれかに列挙されている。上記活性な各中間体成分の機能および目的ならびにその最終成分に寄与する賦形剤が選択される。当業者は、最終オピオイド製剤における特定の特性を増大させることまたは低減させることが所望されるように、使用されるこれらの賦形剤の濃度が、増加し得るかまたは減少し得ることを認識する。本明細書中で使用されるコーティング材料もまた、商業的に入手可能であり、本明細書中で参考として援用される U S P または N F に列挙されている。

10

【0098】

本明細書中に記載される化合物オピオイドの徐放性錠剤を作製するために使用される技術は、公知の薬学的製造プロセスの組み合わせである。活性な各中間体の製造のための単位プロセスが、いくつかの商業的に入手可能な製品において使用されており、ゆえに、拡張性がある。上記化合物オピオイドの徐放性錠剤の作製における2つの重要な局面は、異なるタイプの放出遅延放出調節のペレットの製造および性能に存在する。二重オピオイドオキシコドン／モルヒネ化合物生成物の例では、放出遅延放出調節のオキシコドンペレットおよび放出遅延放出調節のモルヒネペレットの製造および性能も、同様に重要である。これらのペレットは、錠剤圧縮後も自由流動性の非錠剤化ペレットと同じ性能をもたらすべきである。この重要な特色は、コーティングネットワークを適切に可塑化して、錠剤圧縮中の打錠下におけるコーティングのクラッキングおよび脆性破壊を回避することによって最もうまく達成される。

20

【0099】

上記即放性成分用の化合物（複数可）に加えられる材料は、微晶質セルロース、トウモロコシ（c o m）デンプン、アルファ化デンプン、ジャガイモデンプン、コメデンプン、カルボキシメチルナトリウムデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチル-セルロース、キトサン、ヒドロキシキトサン、ヒドロキシメチル化キトサン、架橋キトサン、架橋ヒドロキシメチルキトサン、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、マルトース、フルクトース、グルコース、レブロース、スクロース、ポリビニルピロリドン（P V P）、アクリル酸誘導体（C a r b o p o l、E u d r a g i t など）、ポリエチレングリコール（例えば、低分子量 P E G（P E G 2 0 0 0 ~ 1 0 0 0 0 ）および 2 0 , 0 0 0 ダルトン超の分子量を有する高分子量 P E G（P o l y o x ））であり得るが、これらに限定されない。1.0 ~ 60%（W / W）の範囲内で存在するこれらの材料を有することも有用であり得る。

30

【0100】

さらに、上記薬物の溶出性、または摂取後もしくは投与後の上記成分の分解を助けるために、この系に他の構成要素を有することが有用であり得る。これらの構成要素は、界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノグリセリン酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、グリセリルモノブチレート、非イオン性界面活性剤（例えば、フルロニック系の界面活性剤）のうちの1つ、もしくは表面活性特性を有する他の任意の材料、または上記のものの任意の組み合わせであり得る。これらの材料は、0.05 ~ 15%（W / W）の割合で存在し得る。

40

【0101】

制御放出成分中の材料は、上記即放性成分中の材料と同じ（さらなるポリマーがその成分に組み込まれることを除いて）またはペレットもしくは顆粒を覆うコーティングと同じである。この目的のために有用な材料の種類は、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、メチルセルロース、ニトロセルロース、E u d r a g i t R

50

およびEudragit RL、Carbopol、または8,000ダルトンを超える分子量を有するポリエチレングリコールであり得るが、これらに限定されない。これらの材料は、4～20% (W/W) の濃度で存在し得る。

【0102】

ある特定の実施形態において、成分は、pH感受性放出遅延プロファイルまたは非pH感受性放出遅延プロファイルを有し得る。pH感受性放出遅延成分の材料は、上記即放性成分の材料と同じ（さらなるポリマーがその成分に組み込まれることを除いて）またはペレットもしくは顆粒を覆うコーティングと同じであり得る。この目的のために有用な材料の種類は、酢酸フタル酸 (phthalate) セルロース、Eudragit Lおよびセルロース誘導体の他のフタル酸塩であり得るが、これらに限定されない。これらの材料は、4～20% (W/W) の濃度で存在し得る。

10

【0103】

pH感受性放出遅延成分の材料は、上記即放性成分の材料と同じ（さらなるポリマーがその成分に組み込まれることを除いて）またはペレットもしくは顆粒を覆うコーティングと同じであり得る。この目的のために有用な材料の種類は、4,000ダルトン超の分子量を有するポリエチレングリコール (PEG) (Carbowax、Polyox)、ろう（例えば、白ろうまたは蜜ろう）、パラフィン、アクリル酸誘導体 (Eudragit)、プロピレングリコールおよびエチルセルロースであり得るが、これらに限定されない。代表的には、これらの材料は、この成分の0.5～25% (W/W) の範囲に存在し得る。

20

【0104】

薬学的製剤

本薬学的製剤は、1つ以上の放出プロファイルを有する1つ以上の成分を含み得る。上記成分の各々は、同じ化合物（複数可）を含み得、異なる化合物（複数可）またはそれらの混合物を含み得る（例えば、同じ製剤内で、いくつかの成分は、同じ化合物を有し、他の成分は、異なる化合物を有する）。さらに、成分は、本明細書中に記載されるような活性薬剤を含み得る。

30

【0105】

例えば、本製剤は、少なくとも1つの成分を含み得、その1つの成分が、制御放出プロファイルを有する。

30

【0106】

本製剤は、少なくとも2つの成分（第1および第2の成分）を含んでもよく、各成分が、異なる放出プロファイルを有する。例えば、上記少なくとも2つの成分のうちの第2の成分は、上記第1の成分の少なくとも1時間後に、その中に含まれられている化合物（複数可）の放出を開始する（そこからの放出の開始は、通常、上記第1の成分からの化合物（複数可）の放出開始の6時間以下の後に生じる）。

40

【0107】

本製剤はまた、少なくとも3つの成分（第1、第2および第3の成分）を含んでもよい。上記第1の成分は、即放性成分であり得、ここで、そこからの化合物（複数可）の放出の開始は、上記製剤の投与後に実質的に遅延されない。上記第2および第3の成分は、制御放出成分であり、上記化合物（複数可）の放出は、遅延され得る。上記制御放出成分は、製剤のタイプに応じて、pH感受性または非pH感受性の遅延型成分であり得る。その放出遅延成分から放出される化合物（複数可）は、該即放性成分からの化合物（複数可）放出の開始後まで、遅延され得る。例えば、上記第2の成分から放出される化合物（複数可）は、上記即放性成分から放出される化合物（複数可）が血清中のC_{max}を達成し得る時点の後の時点において、C_{max}を達成し得る。上記第3の成分から放出される化合物（複数可）は、上記第2の成分から放出される化合物（複数可）のC_{max}の後に血清中のC_{max}を達成し得る。

【0108】

ある特定の実施形態において、上記即放性成分は、約0.5～約2時間以内に、そこか

50

ら放出される化合物（複数可）についての $C_{m_a x}$ をもたらし得、上記第2の成分は、約4時間以下でそこから放出される化合物（複数可）についての $C_{m_a x}$ をもたらし得る。一般に、そのような第2の成分についての $C_{m_a x}$ は、上記製剤の投与後の2時間以降に達成され得る；しかしながら、所望の薬物動態学的プロファイルを有する製剤を得るために本明細書中に記載される賦形剤および／またはコーティングの濃度を調整することによって、より短い期間で $C_{m_a x}$ を達成することも可能である。

【0109】

ある特定の実施形態において、上記第3の成分からの化合物（複数可）の放出は、上記第1と第2の両方の成分からの化合物（複数可）放出の開始後に開始され得る。いくつかの実施形態において、上記第3の成分から放出される化合物（複数可）についての $C_{m_a x}$ は、8時間以内に達成され得る。 10

【0110】

本製剤はまた、少なくとも4つの成分（第1、第2、第3および第4の成分）を含んでもよい（その少なくとも4つの成分の各々が、異なる放出プロファイルを有する）。例えば、上記少なくとも4つの異なる各成分から放出される化合物（複数可）は、異なる時点で $C_{m_a x}$ を達成し得る。

【0111】

本製剤はまた、少なくとも5つの成分（第1、第2、第3、第4および第5の成分）を含んでもよい。上記第1の成分は、第1の化合物または第1の化合物セットの即放性成分であり得、上記第2および第3の成分は、該第1の化合物または第1の化合物セットの制御放出成分であり得る。上記第4および第5の成分は、第2の化合物または第2の化合物セットの制御放出成分であり得る。一例として、ある特定の実施形態において、上記第1の化合物は、オキシコドンであり得、上記第2の化合物は、モルヒネであり得る。 20

【0112】

ある特定の実施形態において、本製剤は、別個の錠剤またはペレットの形態で存在する成分を含むカプセルの形態で存在し得る。したがって、例えば、即放性成分が、錠剤またはペレットの形態で存在し得、制御放出成分が、他の錠剤またはペレットの形態で存在し得（それらの各々が、その中に含まれる化合物（複数可）の放出遅延をもたらす）、該ペレットまたは該ペレットを含む錠剤の各々から放出される化合物（複数可）の $C_{m_a x}$ は、異なる時点で達し、本製剤の $C_{m_a x}$ は、12時間未満で達成される。 30

【0113】

ある特定の実施形態において、本薬学的製剤自体が、制御放出プロファイルを有す。例えば、本製剤から放出される化合物（複数可）のすべてについての $C_{m_a x}$ は、本製剤の投与の約20時間後、約17時間後、約15時間後、約12時間後、約11時間後、約8時間後、約6時間後、約5時間後、約4時間後、約3時間後、約2時間後または約1時間後に達成され得る。いくつかの実施形態において、 $C_{m_a x}$ は、本製剤の投与後の2、1または0.5時間未満に達成され得る。他の実施形態において、 $C_{m_a x}$ は、上記成分の投与の4.5時間より後、5時間より後、6時間より後、7時間より後、8時間より後、9時間より後または10時間より後に達成され得る。 40

【0114】

本製剤は、反復投与後もしくは単回投与後に約1～約25時間、または投与後に約20時間、約17時間、約15時間、約12時間、約11時間、約8時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間もしくは約1時間という $T_{m_a x}$ を有し得る。

【0115】

ある特定の実施形態において、 $T_{m_a x}$ は、反復投与後の約4.5～約8時間または約5～約6時間または約6時間であり得る。いくつかの実施形態において、上記反復投与は、定常状態条件下である。

【0116】

本製剤は、約1mg～約100mgの化合物（複数可）を含み得るか、または約2mg～約80mgの化合物（複数可）を含み得る。本製剤が、約2mgを含むとき、上記制御 50

放出成分は、反復投与後に約 1 ~ 約 3 ng / mL または約 2 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC_{2-4} は、約 14.7 ng · hr / mL ~ 約 23.0 ng · hr / mL または約 15.8 ng · hr / mL ~ 約 21.0 ng · hr / mL または約 17.1 ng · hr / mL ~ 約 19.7 ng · hr / mL であり得る。

【0117】

本製剤が、約 5 mg を含むとき、制御放出成分は、反復投与後に約 3 ~ 約 7 ng / mL または約 5 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の AUC_{2-4} は、約 40.2 ng · hr / mL ~ 約 62.8 ng · hr / mL または約 43.2 ng · hr / mL ~ 約 57.2 ng · hr / mL または約 46.7 ng · hr / mL ~ 約 53.7 ng · hr / mL であり得る。

10

【0118】

本製剤が、約 10 mg を含むとき、上記制御放出成分は、反復投与後に約 5 ~ 約 15 ng / mL または約 10 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC_{2-4} は、約 80.5 ng · hr / mL ~ 約 125.9 ng · hr / mL または約 86.6 ng · hr / mL ~ 約 114.8 ng · hr / mL または約 93.7 ng · hr / mL ~ 約 107.7 ng · hr / mL であり得る。

【0119】

本製剤が、約 20 mg を含むとき、上記制御放出成分は、反復投与後に約 10 ~ 約 30 ng / mL または約 20 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC_{2-4} は、約 166.0 ng · hr / mL ~ 約 259.3 ng · hr / mL または約 178.5 ng · hr / mL ~ 約 236.6 ng · hr / mL または約 193.0 ng · hr / mL ~ 約 222.0 ng · hr / mL であり得る。

20

【0120】

本製剤が、約 40 mg を含むとき、上記制御放出成分は、反復投与後に約 25 ~ 約 55 ng / mL または約 40 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC_{2-4} は、約 338.5 ng · hr / mL ~ 約 528.9 ng · hr / mL または約 363.9 ng · hr / mL ~ 約 482.3 ng · hr / mL または約 393.5 ng · hr / mL ~ 約 452.7 ng · hr / mL であり得る。

【0121】

本製剤が、約 80 mg を含むとき、上記制御放出成分は、反復投与後に約 50 ~ 約 110 ng / mL または約 80 ng / mL という平均 C_{max} を提供し得る。単回投与後の上記 AUC_{2-4} は、約 868.4 ng · hr / mL ~ 約 1356.9 ng · hr / mL または約 933.5 ng · hr / mL ~ 約 1237.5 ng · hr / mL または約 1009.5 ng · hr / mL ~ 約 1161.5 ng · hr / mL であり得る。

30

【0122】

ある特定の実施形態において、 C_{min} は、定常状態条件の間、上記成分投与後の約 1.2 ~ 約 1.8 時間以内に生じ得る。いくつかの実施形態において、 C_{min} は、本製剤の投与の約 1.2 時間後、約 1.3 時間後、約 1.4 時間後、約 1.5 時間後、約 1.6 時間後、約 1.7 時間後、約 1.8 時間後、約 1.9 時間後または約 2.0 時間後に生じ得る。いくつかの実施形態において、 C_{min} は、本製剤の投与後の約 1.0 時間未満、約 0.9 時間未満、約 0.8 時間未満、約 0.7 時間未満、約 0.6 時間未満、約 0.5 時間未満または約 0.4 時間未満に生じ得る。いくつかの実施形態において、 C_{min} は、本製剤の投与後の約 1.4 時間より後、約 1.5 時間より後、約 1.6 時間より後、約 1.7 時間より後、約 1.8 時間より後、約 1.9 時間より後または約 2.0 時間より後に生じ得る。特定の実施形態において、投与後の約 1.2 時間より後に生じる C_{min} は、血流中にまだ吸収されていない製剤の、該投与の約 1 時間後、約 2 時間後、約 3 時間後または 4 時間後までに生じ得る。

40

【0123】

ある特定の実施形態、本製剤は、反復投与後に約 1.0 ~ 約 2.5 時間、または投与後に約 1.2 時間、約 1.3 時間、約 1.4 時間、約 1.5 時間、約 1.6 時間、約 1.7 時間、約 1.8 時間、約 1.9 時間もしくは約 2.0 時間という T_{min} を有し得る。

50

【0124】

ある特定の実施形態において、本製剤は、反復投与後に約13～約16時間または反復投与後に約14時間という T_{min} を有し得る。

【0125】

いくつかの実施形態において、本製剤は、反復投与後に約0.5～約40ng/mLまたは約4～約15ng/mLという平均 C_{min} を提供し得る。

【0126】

本製剤の溶出性は、U.S.P. I型装置において37の水中、50rpmで測定されたとき、2時間後に約0～約20%の上記化合物（複数可）もしくはその塩を放出するか、または4時間後に約15～約60%の上記化合物（複数可）もしくはその塩を放出するか、または6時間後に約25～約80%の上記化合物（複数可）もしくはその塩を放出するか、または8時間後に約35～約85%の上記化合物（複数可）もしくはその塩を放出するか、または10時間後に約45～約95%の上記化合物（複数可）もしくはその塩を放出するか、または12時間後に約60～約100%の上記化合物（複数可）もしくはその塩を放出する。

10

【0127】

製剤が別の成分の後に放出を開始すると本明細書中に開示されると、そのような用語は、本製剤が、そのような後で開始される放出をもたらすようにデザインされ、意図されることを意味することが理解されるべきである。しかしながら、そのようなデザインおよび意図にもかかわらず、化合物（複数可）のいくらかの「漏出」が生じ得ることが当該分野で公知である。そのような「漏出」は、本明細書中で使用される「放出」ではない。

20

【0128】

特定の実施形態において、本薬学的製剤は、2つのオピオイド化合物を2:1、2:2、2:3、2:5、3:1または3:4の重量比で含む1つ以上の成分を含み得る。ある特定の実施形態において、それらの成分は、モルヒネおよびオキシコドンを約3:2の重量比で含み得る。

30

【0129】

一例として、本薬学的製剤は、モルヒネとオキシコドンとの混合物を含む制御放出成分およびオキシコドンを含む即放性成分を含み得る。いくつかの実施形態において、上記即放性成分中のオキシコドンの T_{max} は、摂取後の約10分～約1時間であり得る。他の実施形態において、上記 T_{max} は、約10分～約30分または45分である。上記制御放出成分は、より遅い速度でかつより長い期間にわたって放出され得る。例えば、いくつかの実施形態において、上記制御放出成分は、有効な量のモルヒネとオキシコドンとの混合物を12時間にわたって放出し得る。他の実施形態において、上記制御放出成分は、有効な量のモルヒネおよびオキシコドンを4時間にわたってまたは8時間にわたって放出し得る。なおも他の実施形態において、上記制御放出成分は、有効な量のモルヒネおよびオキシコドンを15にわたって、18にわたって、24にわたってまたは30時間にわたって放出し得る。

30

【0130】

いくつかの実施形態において、より遅く放出される活性薬剤は、本薬学的製剤からパルスで放出され得、それらの化合物のパルスは、本製剤の摂取後に間隔をあけて放出される。例えば、ある特定の実施形態において、制御放出成分は、より遅く放出される活性薬剤の第1のパルスを、摂取の約0.5～1時間後に放出した後、摂取の約4時間後に第2のパルスおよび摂取の約8時間後に薬物の第3のパルスを放出し得る。

40

【0131】

製剤の調製

1つの態様において、上記薬学的組成物は、経口投与用の錠剤およびカプセル剤である。これらの錠剤またはカプセル剤は、従来の賦形剤（例えば、結合剤、充填剤、滑沢剤、崩壊剤または潤滑剤）を含み得る。1つの態様において、その錠剤またはカプセル剤は、当該分野で周知の方法に従ってコーティングされる。

50

【0132】

この目的に最もよくかなう顆粒は、圧縮中に高度に変形可能であり、それにより、コーティングされたペレットからの指定の放出時間前の任意の漏出が可能な限り最小になる。1つの実施形態において、最初の破裂において短時間の遅れもしくは遅延を有するか、または本製剤の即放性ボーラス部分においてオキシコドンの放出を有することが望ましい場合がある。いくつかの実施形態において、上記錠剤は、約500mg未満、約450mg未満、約400mg未満、約350mg未満、約300mg未満、約250mg未満、約200mg未満、約150mg未満、約100mg未満、約50mg未満、約25mg未満または約10mg未満の重量であり、その薬物充填量(drug load)は、本製剤の約20%、約15%、約10%、約5%(w/w)またはそれ未満である。1つの実施形態において、その目標物は、上記錠剤中のペレットの良好な均一性および完全性をもたらしつつ、可能な限り効果のある錠剤のサイズを有することにある。

10

【0133】

本発明の錠剤において使用される崩壊剤は、それが薬学的調製物用に使用される崩壊剤である限り、特に限定されない。例としては、クロスポビドン、結晶セルロース、置換の程度が低いヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルボキシデンプンナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ジャガイモデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン、部分アルファ化デンプンおよびヒドロキシプロピルデンプンが挙げられ得る。これらのうちの1つまたは2つまたはそれより多くが使用され得る。クロスポビドンが特に好ましい。本発明による顆粒剤をコーティングするために使用される崩壊剤の種類は、その顆粒剤の内側に使用されるものと同一であってもよいし、異なっていてもよい。

20

【0134】

本発明の錠剤において使用される薬学的に許容され得る添加物の例としては、賦形剤、滑沢剤、pH調整剤、風味マスキング剤、甘味料、酸味料、冷却剤、起泡剤、保存剤、流動化剤、酸化防止剤、着色剤、安定剤、界面活性剤、緩衝剤、香料、結合剤および薬物可溶化剤が挙げられ得る。当業者は、これらの添加物の特定の例をすぐに列挙し得る。

30

【0135】

これらの添加物は、それらが本発明の利益に損害を与えない限り、顆粒剤の内側において、崩壊剤でコーティングされた顆粒剤の外側において、崩壊剤のコーティング中に、およびこれらのすべてにおいて、適切に製剤化され得る。

【0136】

薬学的調製物用に使用される任意の滑沢剤が、制限なく使用され得る。本発明の錠剤において使用される滑沢剤の例としては、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリルアルコール、タルク、酸化チタン、含水二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、硬化ひまし油、硬化菜種油、カルナウバろう、蜜ろう、微晶ろうおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられ得る。1種類または2種類またはそれより多くのこれらの滑沢剤が、使用され得る。これらのうち、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸マグネシウムから選択される1つ以上を使用することが好ましい。特に、顆粒剤の内側に含まれる無水ケイ酸と顆粒剤の外側に含まれるステアリン酸マグネシウムとの組み合わせが好ましい。

40

【0137】

本製剤が、錠剤の形態で存在するとき、その錠剤の形状は、それが通常の製造装置またはいかに改造された製造装置を用いて難なく作製され得る限り、特に限定されない。錠剤に対する一般概念である円盤形が、代表的な例として言及され得る。その全体のサイズは、特に限定されない。例えば、より短い直径(円盤形錠剤の場合の直径)は、適切には6~20mm、好ましくは、8~12mmの範囲内である。その厚さも特に限定されないが、適切には1~10mm、好ましくは、2~8mmである。

50

【0138】

いくつかの実施形態において、風味マスキング剤としても働くことになる放出遅延コーティングを上記錠剤に付加することによって最初のわずかな遅れが達成されることが望ましい場合がある。所望であれば、このコーティングは、白色もしくは有色または透明もしくは不透明であり得る。所望であれば、識別NDCコード（米国内）または類似の識別コードも上記錠剤上に印刷され得る。

【0139】

本発明の錠剤において使用される化合物は、その特性に応じてフィルムコーティング剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤などでコーティングされ得、可塑剤が加えられ得る。

【0140】

抗乱用特性

本発明の別の態様において、本明細書中に記載される薬学的組成物は、非医学的目的のためにまたは乱用薬物として使用される可能性がある組成物を作製するためのそれらの使用を抑止する際に有用な特性を有する。

【0141】

徐放性製剤からの意図的なまたは故意でない不正変更（tampering）は、大量の用量を急速に送達し（徐放生成物から即放性形態への変換の結果として）、深刻な種々の重大かつ生命を危うくする副作用（呼吸抑制および呼吸不全、鎮静作用、心血管虚脱、昏睡ならびに死亡を含む）をもたらし得る。

【0142】

常用者および娯楽薬使用者は、通常、種々の投与経路によって徐放性オピオイド類を使用する。通常使用される方法としては、（a）非経口（例えば、静脈内注射）、（b）鼻腔内（例えば、鼻で吸い込む）および（c）そのままのまたは破碎した錠剤またはカプセル剤の一時的なまたは反復の経口摂取が挙げられる。

【0143】

乱用の一様式は、はじめに、上記錠剤（table）またはカプセル剤を好適な溶媒（例えば、水またはアルコール）と混合し、次いで濾過し、そして／または静脈内注射のためにその混合物からオピオイド成分を抽出することによる、成分からのオピオイドの抽出を包含する。徐放性オピオイド類の乱用の別の様式は、高いピーク濃度および最高の多幸感をもたらす作用を得るために、その薬物を水、アルコールまたは別の「娯楽溶媒」に溶解してその放出を促進し、その内容物を経口的に摂取することを包含する。

【0144】

用語「不正変更」は、上記成分の物理的特性を変更する（例えば、上記オピオイドが徐放型で存在する場合、それを即時放出のために遊離するように変更するか、またはオピオイドアゴニストを不適切な使用（例えば、代わりの経路による投与、例えば、非経口的）のために利用可能にするように変更する）機械的、熱的および／または化学的手段による任意の操作のことを意味する。上記不正変更は、例えば、粉碎、剪断、細碎、機械的抽出、溶媒抽出、溶媒浸漬、燃焼、加熱によるまたはそれらの任意の組み合わせによるものであり得る。

【0145】

本発明との関連における用語「乱用」、「オピオイドアゴニスト乱用」または「オピオイド乱用」は、それが上述のことを引き起こすことにおけるオピオイドアゴニストの作用について言及しているとき、オピオイドアゴニストの単独でのまたは他の薬物と併用した、以下のような断続的な使用、気晴らしでの使用および長期使用を含む：（i）標準的な医療行為に従わない量でのまたは方法および投与経路による使用；（ii）適任の医療専門家によって提供される使用のための特定の指示の範囲外での使用；（iii）適任の医療専門家の監督外での使用；（iv）薬物の合法的製造者によって提供される適切な使用に対する認可された指示の範囲外での使用；（v）薬学的調製物としての医学的用途のために特に認可された成分としてではない使用；（vi）それを手に入れることに対する強い願望および努力が存在する使用；（vii）強制的使用の証拠のある使用；（viii）

10

20

30

40

50

) 医療システムの操作 (病歴、症状の強度、疾患の重症度、患者の身元の虚偽記載、ドクターショッピング、処方箋偽造を含む) による取得による使用 ; (i x) 使用に対して制御が損なわれた使用 ; (x) 害を軽視した使用 ; (x i) 非医療供給源からの入手による使用 ; (x i i) 個人による非医学的供給チェーンへの販売または横流しを介したその他の人による使用 ; (x i i i) 医学的に認可されていないまたは意図されていない気分を変更する目的での使用。

【 0 1 4 6 】

用語「乱用抵抗性」、「乱用抑止」および「乱用を抑止する」は、本発明の関連において交換可能に使用され、それらは、(i) 上記成分の意図的な、意図的でないまたは偶発的な物理的操作または不正変更 (例えば、機械的、熱的および化学的手段ならびに / または濾過による、粉碎、剪断、細碎、咀嚼、溶解、融解、針吸引、吸入、通気、抽出) に抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる ; (i i) 適任の医療専門家によって提供される使用のための特定の指示の範囲外、適任の医療専門家の監督外、および上記薬物の合法的製造者によって提供される適切な使用に対する認可された指示の範囲外での上記成分の意図的な、意図的でないまたは偶発的な使用または誤用 (例えば、高いピーク濃度を得るために静脈内使用、鼻腔内使用、吸入による使用および経口摂取) に抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる ; (i i i) 本発明の徐放性成分からより即放性の形態への意図的な、意図的でないまたは偶発的な変換に抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる ; (i v) 娯楽薬使用者、常用者、および嗜癖障害を有しつつ疼痛を有する患者が要求する身体的および精神的影響の意図的なならびに医原性の増大に抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる ; (v) 第三者への上記成分の不正な投与 (例えば、飲料中) への試みに抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる ; (v i) 医療システムの操作によっておよび非医療供給源から上記成分を手に入れる試みに抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる ; (v i i) 非医学的供給チェーンへのおよび医学的に認可されていないまたは意図されていない気分を変更する目的での上記成分の販売または横流しに抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる ; (v i i i) 製造者が意図したものから上記成分の物理的、薬学的、薬理学的および / または医学的特性を別途変化させることへの意図的な、意図的でないまたは偶発的な試みに抵抗する、それらを抑止する、防止する、減少させる、遅延させる、および / または失敗させる、薬学的組成物および方法を包含する。

【 0 1 4 7 】

本薬学的製剤の成分が不正変更されると、本薬学的製剤は、即放性の形態で放出されるオピオイドアゴニストの量を減少させ、それにより、該成分のオピオイドアゴニストの多幸作用、快楽作用、強化作用、報酬作用、気分を変更する作用および毒性作用が減少する。

【 0 1 4 8 】

特定の実施形態では、不正変更される場合、ある特定の賦形剤 (例えば、ポビドン (K o l l i d o n 3 0) またはポリオキシル 3 5 ヒマシ油 (C r e m o p h o r E L (商標)) またはラウリル硫酸ナトリウム) の使用により、使用に適さないゼラチン状の塊が生成される。水性溶媒または水性アルコール溶媒が添加されると、粉末化された賦形剤と薬物との混合物が、上記オピオイドの容易な抽出にとって問題となることになるゼラチン状の塊になる。メタクリル酸ポリマーおよびセルロースポリマーと混合された C r e m o p h o r は、本発明のこの特徴を引き起こす典型的な構成要素の例である。

【 0 1 4 9 】

乱用抵抗性オピオイド組成物を生成する他の方法は、米国公開特許出願 U S 2 0 0 9 0 0 8 2 4 6 6 (この教示は、その全体が本明細書中で参考として援用される) に提供されている。

10

20

30

40

50

【0150】

製剤の投与

本発明の一態様は、本明細書中に記載されるような製剤を投与する工程を包含する、疼痛を処置するための方法である。

【0151】

本製剤は、例えば、以下の投与経路：舌下、頬側、経粘膜、経皮、非経口、経口などのいずれかによって、投与され得る。ある特定の実施形態において、本製剤は、経口投与に適した様式で調製され得る。したがって、例えば、経口投与の場合、上記成分の各々は、ペレット、顆粒、粉末、液体または粒子として使用され得、次いでそれらは、単一の薬学的生成物、例えば、カプセル剤に形成されるか、または錠剤に包埋されるか、または経口投与用の液体に懸濁される。本明細書中で使用されるとき、用語「製剤」は、少なくとも1つの成分を含む単一の薬学的生成物のことも指す。

【0152】

ある特定の実施形態において、本製剤は、経口投与用であり、錠剤もしくはカプセル剤の形態または複数回単位の成分の形態で存在し得る。本製剤は、1日に1～6回、通常、毎日1～4回（例えば、1～3回）、毎日2回または毎日1回の経口投与に適合され得る。本発明の関連において、用語「毎日1回」は、好適な治療反応をもたらす有効な治療量の化合物を得るために上記薬学的組成物を1日に1回だけ投与することが必要であることを意味すると意図されている。

【0153】

本製剤の投与によって提供される化合物（複数可）の最終用量は、重量で約100mg、約95mg、約90mg、約85mg、約80mg、約75mg、約70mg、約65mg、約60mg、約55mg、約50mg、約45mg、約40mg、約35mg、約30mg、約25mg、約20mg、約15mg、約12mg、約10mg、約8mg、約5mg、約4mg、約3mg、約2mgまたは約1mgであり得る。

【0154】

上記オピオイド化合物の投与量は、特定の物質、上記組成物などで処置されるヒトまたは動物の齢、体重の条件などに依存する。そのような因子のすべてが、当業者に周知である。

【実施例】

【0155】

本発明は、例示目的で提供されるものであって本発明を限定する意図ではない以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。

【0156】

実施例1：オピオイド成分

表1～8に示すような、薬学的製剤において使用するための成分を開発した。

【0157】

10

20

30

【表1】

表1：標的成分1（オキシコドン）：

ペレットコア：			
塩酸オキシコドン	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	75%
ポビドン (Kollidon 30)	USP	結合剤	2-4%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	湿潤剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネット (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤(Antitacking Agent)	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	湿潤剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤(Processing Agent)	N/A

10

20

¹その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量²加工中に除去される

【0158】

【表2】

表2：標的成分1（モルヒネ）：

ペレットコア：			
硫酸モルヒネ	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	75%
ポビドン (Kollidon 30)	USP	結合剤	2-4%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	湿潤剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネット (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	湿潤剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤	N/A

30

40

¹その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量²加工中に除去される

【0159】

【表3】

表3：標的成分2（オキシコドン）：

ペレットコア：			
塩酸オキシコドン	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	70-75%
メトセルK50	USP	結合剤	4-9%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	湿潤剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネット (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	湿潤剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤	N/A

¹ その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量² 加工中に除去される

10

20

30

40

【0160】

【表4】

表4：標的成分2（モルヒネ）：

ペレットコア：			
硫酸モルヒネ	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	70-75%
メトセルK50	USP	結合剤	4-9%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	湿潤剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネット (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	湿潤剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤	N/A

¹ その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量² 加工中に除去される

【0161】

【表5】

表5：標的成分3（オキシコドン）：

ペレットコア：			
塩酸オキシコドン	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	65-75%
メトセルE15	USP	結合剤	4-14%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	湿潤剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネート (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	湿潤剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤	N/A

¹ その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量² 加工中に除去される

10

20

【0162】

【表6】

表6：標的成分3（モルヒネ）：

ペレットコア：			
硫酸モルヒネ	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	65-75%
メトセルE15	USP	結合剤	4-14%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	湿潤剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネート (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	湿潤剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤	N/A

30

40

¹ その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量² 加工中に除去される

【0163】

【表7】

表7：標的成分4（オキシコドン）：

ペレットコア：			
塩酸オキシコドン	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	65-75%
ポビドン (Kollidon 25)	USP	結合剤	4-14%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	潤滑剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネット (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	潤滑剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤	N/A

10

¹ その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量

20

² 加工中に除去される

【0164】

【表8】

表8：標的成分4（モルヒネ）：

ペレットコア：			
硫酸モルヒネ	USP	原薬	20%
微晶質セルロース (Avicel(登録商標) PH-101)	NF	希釈剤	65-75%
ポビドン (Kollidon 25)	USP	結合剤	4-14%
ポリオキシル35ヒマシ油 (Cremophor EL)	NF	潤滑剤	0.5-1.5%
コーティング：			
メタクリル酸コポリマー分散物 (Eudragit(登録商標) L30D-55) ¹	NF	機能性フィルムサブコート	12%
ヒプロメロースアセテートスクシネット (AQOAT AS-HF)	NF	機能性フィルムオーバーコート	48%
タルク	USP	粘着防止剤	30%
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	9.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	潤滑剤	0.5%
精製水 ²	USP	加工剤	N/A

30

¹ その分散物の固体含有量に基づく錠剤1つあたりの量

40

² 加工中に除去される

【0165】

実施例2：オピオイド製剤の薬物動態学的プロファイル

A. 以下の薬物動態学的プロファイルを有するオキシコドン製剤が提供される。図7～11に示されるチャートに記載される方法を用いて賦形剤の濃度を調整することによって、上記薬物動態学的プロファイルが達成される。この8mgのオキシコドン製剤は、8時

50

間という $C_{m_{ax}}$ および 14 時間という $C_{m_{in}}$ を有する。

【0166】

B. 以下の薬物動態学的プロファイルを有するオキシコドン製剤が提供される。図 7 ~ 11 に示されるチャートに記載される方法を用いてオピオイド化合物および賦形剤の濃度を調整することによって、上記薬物動態学的プロファイルが達成される。この 8 mg のオキシコドン製剤は、6 時間という $C_{m_{ax}}$ および 16 時間という $C_{m_{in}}$ を有する。

【0167】

C. 以下の薬物動態学的プロファイルを有する二重オピオイドオキシコドン / モルヒネ製剤が提供される。図 7 ~ 11 に示されるチャートに記載される方法を用いてオピオイド化合物および賦形剤の濃度を調整することによって、上記薬物動態学的プロファイルが達成される。この 8 mg のオキシコドン / 4 mg のモルヒネ製剤は、両方のオピオイドについて 6 ~ 20 時間という $C_{m_{ax}}$ および両方のオピオイドについて 15 ~ 26 時間という $C_{m_{in}}$ を有する。

【0168】

D. 以下の薬物動態学的プロファイルを有する二重オピオイドオキシコドン / モルヒネ製剤が提供される。図 7 ~ 11 に示されるチャートに記載される方法を用いてオピオイド化合物および賦形剤の濃度を調整することによって、上記薬物動態学的プロファイルが達成される。この 18 mg のモルヒネ / 12 mg のオキシコドン製剤は、6 時間という $C_{m_{ax}}$ および 16 時間という $C_{m_{in}}$ を有する。

【0169】

実施例 3：徐放性中間体ペレット製剤の調製

表 9 および 10 に示されるような組成を有する徐放性中間体ペレット製剤 A および B を調製した。

【0170】

【表9】

表9：製剤A：

成分	品質*	機能	mg/用量	% w/w
ペレットコア				
塩酸オキシコドン	USP	原薬	20.00	15.19
微晶質セルロース	USP	フィルター／希釈剤	75.00	56.96
ポビドン (Kollidon 30)	USP	フィルター／希釈剤	4.00	3.04
ポリオキシル35ヒマシ油	NF	滑沢剤	1.00	0.76
精製水	USP	加工助剤	-	-
ペレットバリアフィルムコート				
アンモニオメタクリレートコポリマー、タイプA(RL)	NF	被膜剤 (film forming agent)	1.55	1.17
アンモニオメタクリレートコポリマー、タイプB(RS)	NF	被膜剤	6.18	4.70
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	0.77	0.59
ステアリン酸マグネシウム	NF	粘着防止剤	1.50	1.14
イソプロピルアルコール	USP	加工助剤	-	-
精製水	USP	加工助剤	-	-
ペレット腸溶性フィルムコート				
メタクリル酸コポリマー分散物、タイプC	NF	被膜剤	12.75	9.68
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	1.28	0.97
タルク	NF	粘着防止剤	6.38	4.84
イソプロピルアルコール	USP	加工助剤	-	-
精製水	USP	加工助剤	-	-
散布剤 (dusting powder)				
コロイド状二酸化ケイ素	NF	滑沢剤	1.26	0.96
合計			131.66	100.00

* U S P = 米国薬局方； N F = 国民医薬品集

【0171】

10

20

30

【表10】

表10：製剤B：

成分	品質*	機能	mg/用量	% w/w
ペレットコア				
塩酸オキシコドン	USP	原薬	20.00	13.92
微晶質セルロース	USP	フィルター／希釈剤	75.00	52.22
ポビドン (Kollidon 30)	USP	フィルター／希釈剤	4.00	2.79
ポリオキシル35ヒマシ油	NF	滑沢剤	1.00	0.70
精製水	USP	加工助剤	-	-
ペレットバリアフィルムコート				
アンモニオメタクリレートコポリマー、タイプA (RL)	NF	被膜剤	3.09	2.15
アンモニオメタクリレートコポリマー、タイプB (RS)	NF	被膜剤	12.36	8.61
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	1.55	1.08
ステアリン酸マグネシウム	NF	粘着防止剤	3.00	2.09
イソプロピルアルコール	USP	加工助剤	-	-
精製水	USP	加工助剤	-	-
ペレット腸溶性フィルムコート				
メタクリル酸コポリマー分散物、タイプC	NF	被膜剤	13.91	9.68
クエン酸トリエチル	NF	可塑剤	1.39	0.97
タルク	NF	粘着防止剤	6.95	4.84
イソプロピルアルコール	USP	加工助剤	-	-
精製水	USP	加工助剤	-	-
散布剤				
コロイド状二酸化ケイ素	NF	滑沢剤	1.38	0.96
合計				
			143.63	100.00

* U S P = 米国薬局方； N F = 国民医薬品集

【0172】

本製剤を混合する製造プロセスは、図12のフローダイアグラムに図示されている。本製剤を調製するために、塩酸オキシコドン、微晶質セルロースおよびポビドン (Kollidon 30) を、手作業によって #20 メッシュのふるいで個別に回収容器中にふるいにかけた。そのふるいにかけられた混合物を、高剪断造粒機の造粒ボウルに移し、3分間、乾式混合した。

【0173】

ポリオキシル35ヒマシ油と混合された精製水を含む造粒用溶液を、低速インペラーまたは低速チョッパーの設定において混合しながら、造粒ボウル内へ一定速度で噴霧した。得られた造粒用混合物を絶えず視覚的に評価し、必要に応じ、さらなる精製水をその塊の上に噴霧した。

【0174】

次いで、その造粒用混合物を、押出機およびプレートスフェロナイザー (plate spheronizer) を使用した押出球形化プロセスにかけた。湿った塊を、0.8 mmのふるいに通してマーマライジングボウル (marmurizing bowl) に均一に押し出した（ここで、その押し出し物は、適切なサイズのペレットの形を成した）。

【0175】

そのペレットを、流動層乾燥造粒機 (Fluid Bed Dryer Granulator) を用いて 3% という乾燥減量 (LOD) の試験目標まで乾燥した。好みしい画分を得るために、その乾燥されたペレットを、#20 および #40 メッシュサイズのス

10

20

30

40

50

テンレス鋼のふるいに通して、ペレット噴霧コーティングを保留して貯蔵するための二重のポリエチレンで裏打ちされたファイバードラム内にふるい分けした。

【0176】

次いで、そのペレットを、流動層乾燥機を用いて噴霧コーティングに供した。ステンレス鋼容器において、透明の溶液が得られるまで少なくとも1時間、空気式プロペラミキサーを用いてそのコーティング成分をイソプロピルアルコール／水の溶液に混合した。別個のステンレス鋼容器において、透明の溶液が得られるまで少なくとも1時間、空気式ミキサーを用いて腸溶コーティング成分を混合することによって、腸溶コーティング溶液を調製した。噴霧状態を連続的にモニターしながら、ポリマーコーティング溶液をペレットに噴霧した。完成したペレットを二重のポリエチレンで裏打ちされたファイバードラムに排出して、仕掛け品の貯蔵を保留して潤滑にした。

10

【0177】

その潤滑化されたペレットを#18および#40メッシュサイズのステンレス鋼ふるいでふるいわけすることにより、好ましい画分を得て、二重のポリエチレンで裏打ちされたファイバードラムに排出して、貯蔵を保留して錠剤をブレンディングした。

【0178】

実施例4：製剤AおよびBの薬物動態学的試験

方法

単回投与、3期間、3系列、3処置クロスオーバー試験を行うことにより、実施例3に記載されたような製剤AもしくはB、または参照製剤(OxyContin(登録商標)20mg(オキシコドンCR)と共に投与されるMSContin(登録商標)30mg(モルヒネCR))を経口投与されたヒト被験体のオキシコドンの薬物動態学的プロファイルを比較した。

20

【0179】

各被験体は、一続きの3期間に参加し、ここで、各期間は、(i)投与前のスクリーニングおよび登録手続き(check-in)、(ii)上記製剤の投与、ならびに(iii)投与後のサンプル回収および経過観察を含んだ。それらの被験体は、各期間において異なる製剤を受けとり、それらの製剤を投与する順序を決定するためにランダムに分けられた。

30

【0180】

投与前スクリーニングおよび登録手続きは、理学的検査および上記被験体の生命徵候の記録を包含した。オピオイドアンタゴニストであるナルトレキソン(50mg)を、投与の0.5時間前に投与した。上記製剤投薬の10分後ならびに0.5時間後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、5.5時間後、6時間後、6.5時間後、7時間後、8時間後、10時間後、12時間後、14時間後、18時間後、21時間後、24時間後、48時間後および72時間後に血液サンプルを回収した。

30

【0181】

血液サンプルの血漿中のモルヒネおよびオキシコドンを、以下の範囲にわたって確認されたタンデム質量分析を伴う液体クロマトグラフィ(LC/MS/MS)によって測定した：

40

モルヒネ0.25～100ng/mL

オキシコドン50～50,000pg/mL

結果

上記サンプル回収時点におけるオキシコドンの平均血漿中濃度を、図13(72時間まで)および図14(最初の24時間)に示す。その参照製剤と比べて、製剤Aは、処置の5～16時間後の間ににおいてより高い血漿レベルのオキシコドンをもたらしたが、その血漿レベルは、その後は概してより低かった。他方、製剤Bは、処置の6時間後に、上記参照製剤と比べてほぼ同じまたはより高い血漿レベルのオキシコドンをもたらし、それは48時間の間持続した。この期間中、製剤Bによってもたらされたオキシコドンの血漿レベルは、上記参照製剤によってもたらされた血漿レベルよりも平均して30%高かった。

50

【0182】

これらのデータを使用して、図15および16に示されるような製剤Bの複数回用量を投与することに起因するオキシコドンの血漿プロファイルを提示した。図15は、製剤Bの4用量の投与を通じた上記オキシコドンの血漿プロファイルを表しており、この投薬レジメンでは、オキシコドンの血漿レベルが約7～約20ng/mLの間で維持され得ることが示される。

【0183】

図16は、異なる投薬強度に起因し得る上記オキシコドンの血漿プロファイルを示しており、その血漿レベルが定常状態に達した後の、複数回用量レジメンにおける単回量に注目している；定常状態は、複数回用量の血漿プロファイルにおける一貫したピークおよびトラフを特徴とする。図16は、定常状態において C_{max} が、その投与された用量の強度を反映することを示している。

【0184】

図17および18は、即放性製剤(10%)と製剤B(90%)との複合物を含む製剤の複数回用量についての上記オキシコドンの血漿プロファイルの提示を表わす。図17は、上記複合製剤の4用量の投与による上記オキシコドンの血漿プロファイルを実証しており、この投薬レジメンでは、オキシコドンの血漿レベルが、約10～約19ng/mLの間で維持され得ることを示している。

【0185】

図18は、異なる投薬強度で上記複合製剤を投与した後にもたらされ得る上記オキシコドンの血漿プロファイルを示している。図18は、上記複数回用量の血漿プロファイルにおける一貫したピークおよびトラフを特徴とする、その血漿レベルが定常状態に達した後の、上記複数回用量レジメンにおける単回量に注目している。この提示は、定常状態において C_{max} が、投与された用量未満であることを示している。

【0186】

参照製剤に対する製剤Aの、オキシコドン血漿プロファイルについての比較、および、参照製剤に対する製剤Bの、オキシコドン血漿プロファイルについての比較を表11および12に示す。

【0187】

【表11】

表11：製剤Aと参照製剤との比較

	製剤A	参照製剤
AUC_t [pg·hr/mL]	167077.87 ± 18761.51	194706.30 ± 41996.62
C_{max} [pg/mL]	24410.50 ± 4864.72	20525.70 ± 4520.50
T_{max} [h]	5.00 (2.00 - 6.00)	3.00 (2.00 - 5.00)

【0188】

【表12】

表12：製剤Aと参照製剤との比較

	製剤B	参照製剤
AUC_t [pg·hr/mL]	180846.58 ± 22868.36	194706.30 ± 41996.62
C_{max} [pg/mL]	16471.00 ± 3543.53	20525.70 ± 4520.50
T_{max} [h]	5.75 (5.00 - 12.0)	3.00 (2.00 - 5.00)

【0189】

製剤AおよびBの AUC_t は、上記参照製剤の AUC_t 未満であるが、製剤AおよびBの AUC_t は、それぞれ14%以内および7%以内であった。また、製剤AとBの両方の T_{max} もまた、上記参照製剤の T_{max} より大きく、これは予想されたものではなかつ

10

20

30

40

50

た。

【0190】

実施例5：オキシコドン・モルヒネの制御放出混合物を含むオキシコドンの即放性組成物

アンモニオメタクリレートコポリマー、ヒプロメロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム(magnesium stearate)、ポリエチレングリコール400、ポビドン、水酸化ナトリウム、ソルビン酸、ステアリルアルコール、タルク、二酸化チタンおよびトリアセチンとともに活性成分として5.0mgの塩酸オキシコドンおよび5.0mgの硫酸モルヒネのコアを含む経口用固体で経口用成分の錠剤を、錠剤を調製するための当該分野で公知の標準的な方法に従って調製する。その錠剤の外側を、10mgの塩酸オキシコドン、ならびにゼラチン、ヒプロメロース、トウモロコシデンプン、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、赤色酸化鉄、二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム(dodium lauryl sulfate)、スクロース、二酸化チタンおよび黄酸化鉄を含む制御放出製剤でコーティングする。得られた錠剤を、疼痛を軽減するために患者に投与し、それにより、モルヒネによって誘導される呼吸抑制が発生することなく有効な痛覚消失がもたらされる。

10

【0191】

実施例6：制御放出製剤を調製するための一般的手順

硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドンを含む制御放出の圧縮錠剤の調製に対する例示目的として、以下の製造の概要を提供する。

20

【0192】

ペレットコアの調製

活性な原薬(硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドン)、微晶質セルロース、U.S.P.およびポビドンK30、N.F.を、個別に手作業により、#20メッシュのふるいに通して回収容器内にふるいわけした。そのふるいわけした混合物を、高剪断造粒機(例えば、P.M.A.-25またはP.M.A.-65)の造粒ボウルに移し、3分間、乾式混合した。

30

【0193】

精製水、U.S.P.およびポリオキシル35ヒマシ油、N.F.の予め混合しておいた溶液からなる造粒用溶液を上記造粒ボウル内に一定速度で噴霧し、低速インペラ-/低速チョッパーの設定で混合した。造粒の結果を、連続的に視覚的に評価し、必要に応じて追加の精製水、U.S.P.をその塊に噴霧した。その造粒期間の終わりに、含水量についての工程内試験のために、サンプルを取り出した。

30

【0194】

サンプリングが完了した後、Luwia押出機およびプレートスフェロナイザーまたは等価物を用いる押出球形化プロセスに向けて造粒を止めた。その湿った塊を、0.8mmのふるいに通してマーマライジングボウル内に均一に押し出した(ここで、その押し出し物は適切なサイズのペレットに形成された)。

40

【0195】

上記ペレットの流動層乾燥を、G.P.C.G.-3、G.P.C.G.-5または等価物を用い、好適なプロセスバラメータを使用して5%という乾燥減量(LOD)試験目標まで行った。その乾燥したペレットを、#20および#40メッシュサイズのステンレス鋼のふるいに通してふるいわけして、二重のP.E.で裏打ちされたファイバードラム内に好ましい画分を得て、仕掛け品の貯蔵を保留してペレットの噴霧コーティングを行なった。

【0196】

放出調節コーティングされた小ビーズの調製

透明の溶液が得られるまで少なくとも1時間、空気式プロペラミキサーを用いて、ステンレス鋼容器内に入ったイソプロピルアルコール/水の溶液にアンモニオメタクリレートコポリマーおよびクエン酸トリエチルを混合した。次いで、連続的に攪拌しながら、その容器にタルクを加えた。そのコアペレットの流動層噴霧コーティングを、1.0mmの噴霧ノズルが取り付けられたG.P.C.G.-5 Wursterを用い、好適なプロセスバラメ

50

ータを使用して行った。

【0197】

腸溶コーティングされた小ビーズの調製

別個の容器において、空気式ミキサーを用いてステンレス鋼の容器内で少なくとも1時間、メタクリル酸コポリマーおよびクエン酸トリエチルを混合することによって、腸溶コーティング溶液を調製した。次いで、連続的に攪拌しながら、その容器にタルクを加えた。噴霧条件を連続的にモニターしながら、引き続いてポリマーコーティング溶液を小ビーズに一定速度で完了するまで噴霧した。その腸溶コーティングされた小ビーズを二重のポリエチレンで裏打ちされたファイバードラム内に排出して、仕掛品の貯蔵を保留して潤滑にした。

10

【0198】

実施例7. 制御放出製剤のための溶出試験法

自動溶出サンプリングステーション（例えば、Varian VK 8000）とともに用いられる溶出試験法をデザインした。そのような装置が利用可能でない場合、手作業でサンプルを取り出すために、適切な調整を行うことができる。

装置：U S P <711> 装置2（パドル）

自動溶出サンプリングステーション

容器サイズ / タイプ：約1000mL / 透明ガラス、丸底容器

回転速度：全体を通して約50rpm

媒質および体積：ステージ1（酸ステージ）0～2時間：750mLの酸性溶出媒質A、37.0±0.5で2時間

20

ステージ2（緩衝液ステージ）2～11時間：1000mL、37.0±0.5、ステージ1からの容器内の媒質のレムナントに250mLの溶出媒質Bおよび20mLの溶出媒質Aを加えることによって作製。ステージ2の媒質は、約6.8のpHを有するべきである。

試験温度：約37.0±0.5

重り：バスケット形の重り（0.46"×0.80"）40メッシュ、316-SSワイヤークロス

採取体積：約10mL

30

プロファイル時点：約1、2、3、4、6、9および11時間

媒質置換：なし

サンプリング：自動

フィルタータイプ / サイズ：インラインの10μmポリエチレンフルフローフィルター

実施例8：制御放出オピオイド製剤の組成物

実施例6の手順に従って、以下の製剤を調製した：

【0199】

【表13】

表13：90/10のRS/RL比を有するアンモニオメタクリレートコポリマー用いた放出調節小ビーズ製剤

40

成分	1単位あたりの量(mg)	1単位あたりの% (w/w)
硫酸モルヒネ + オキシコドン HCl コアペレット	40	62.5
アンモニオメタクリレートコポリマータイプB (RS PO)	16.3	25.5
アンモニオメタクリレートコポリマータイプA (RL PO)	1.8	2.8
クエン酸トリエチル NF/EP	2.3	3.5
タルク (197グレード) USP/EP/JP	3.6	5.6
精製水	コーティングプロセス中に蒸発により除去	

50

【0200】

種々の%コーティングレベル(例えば、25%、35%、45%、50%および55%)のアンモニオメタクリレートRS/RLポリマーを有する様々な製剤を調製した。図19(a)および20(a)は、それぞれ硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドンについての代表的な溶出性プロファイルを提供している。

【0201】

【表14】

表14. モルヒネ／オキシコドンの腸溶コーティング／放出調節の小ビーズを用いた錠剤の製剤

10

成分	1単位あたりの量 (mg)	1単位あたりの%(w/w)
硫酸モルヒネ + オキシコドン HCl 放出調節小ビーズ (RS/RL=90:10 + 腸溶コーティング)	20	20
微晶質セルロースPH101粒状物	73.1	73.1
ポビドンK30	6.4	6.4
ステアリン酸マグネシウム 5712	0.5	0.5
8% w/w ポビドン溶液 (造粒のために使用)	プロセス後の蒸発によって水を除去	

20

【0202】

種々の%腸溶コーティングレベル(例えば、10%、15%、20%、25%、30%および40%)を有する様々な錠剤の製剤を調製した。図21および22は、それぞれ硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドンについての代表的な溶出性プロファイルを提供している。

【0203】

実施例9. 様々な%放出調節コーティングレベルおよび腸溶コーティングレベルについての溶出試験

2つのロット(約3kg)の硫酸モルヒネ／オキシコドン(3:2重量比)コアペレットを、90/10(ロット1, 表13を参照のこと)および80/20(ロット2)のRS/RLポリマー比を用いてコーティングした。各ロットを、種々のコーティングレベル(25%、35%、45%、50%および55%)でコーティングし、コーティングプロセス中にサンプルを回収した。種々のコーティングレベルにあるロット1および2に対して溶出試験(図19および20)を行った。

30

【0204】

さらに、ロット1から得られたコーティングされたペレット(50%RS/RLコーティングレベル)を、種々の%コーティングレベル(10%、15%、25%、30%および40%)の腸溶コーティングに供することにより、腸溶コーティングされた錠剤を得て、溶出試験を行った(図21および22)。

40

【0205】

腸溶コーティングされた錠剤のロット(10%および15%腸溶コーティングを用いて)は、錠剤の硬度(低、中または高)に応じた溶出性についても解析することにより、様々な打錠レベルに対する錠剤の抵抗性を判定した(図23および24)。

【0206】

上記溶出試験の要旨を表15に提供する。

【0207】

【表15】

表15. 溶出試験の実験。

実施した試験	バッチ#	ステージ	コーティングレベル%	
溶出性	2925-069 (RS/RL 80/20)	放出調節コーティングされたビーズ	25	10
			35	
			45	
			50	
			55	
溶出性	2925-076 (RS/RL 90/10)	放出調節コーティングされたビーズ	25	20
			35	
			45	
			50	
			55	
溶出性	2925-115 (RS/RL 90/10)	腸溶コーティングされた錠剤 (50%放出調節コーティングされたビーズ)	10	30
			15	
			25	
			30	
			40	
実施した試験	バッチ#	ステージ	錠剤の硬度	
溶出性	2925-161 (RS/RL 90/10)	錠剤の圧縮 (10%腸溶コーティングされた錠剤)	低硬度	20
			中硬度	
			高硬度	
			低硬度	
溶出性	2925-161 (RS/RL 90/10)	錠剤の圧縮 (15%腸溶コーティングされた錠剤)	中硬度	30
			高硬度	
			低硬度	

【0208】

図19および20は、目的の溶出性プロファイルを得ることにおける、様々な%コーティングレベルにある放出調節コア小ビーズの汎用性を示している。広範囲の溶出性プロファイルによって、特定のインビボ薬物動態学的血漿レベルの目標設定(targeting)およびインビトロとインビボとの相関の判定が可能になる。

【0209】

図21および22もまた、目的の溶出性プロファイルを得ることにおける、様々な%腸溶コーティングレベルにある、腸溶コーティングされた放出調節コア小ビーズの汎用性を示している。再度、広範囲の溶出性プロファイルによって、特定のインビボ薬物動態学的血漿レベルの目標設定およびインビトロとインビボとの相関の判定が可能になる。

【0210】

図23および24は、硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドンの放出調節コーティングされたペレットを含む腸溶コーティングされた小ビーズを含有する錠剤に対する打錠力の効果を示している。特に、脆いことが知られているコーティングポリマー(例えば、アンモニオメタクリレートコポリマータイプAおよびB)が使用されるとき、高い打錠力は錠剤の溶出性を有意に減少させ得ることが一般に知られている。図23および24は、低いまたは高い打錠力が、錠剤の溶出性に影響しないことを実証している。この結果は、予想外であり、打錠力に対する本製剤/コーティングの弾力性を実証している。

【0211】

実施例10. 制御放出オピオイド製剤の組成物

実施例6の手順に従って、以下の製剤を調製した:

【0212】

【表16】

表16：腸溶コーティング（Eudragit L 100-55タイプC）あり／なしの放出調節小ビーズ（RS／RL）の錠剤の製剤

成分	放出調節		放出調節			
	RS/RL 85/15		RS/RL 80/20			
	放出調節コーティングレベル%					
	10%	15%	10%	20%	10%	20%
% w/w						
塩酸オキシコドン	18.18	17.39	18.09	16.58	15.19	13.92
微晶質セルロース	68.18	65.22	63.32	58.04	56.96	52.22
ポビドン K30	3.64	3.48	—	—	3.04	2.79
ヒプロメロース (Methocel E15 Premium LV)	—	—	8.14	7.46	—	—
ポリオキシル35ヒマシ油	0.91	0.87	0.90	0.83	0.76	0.70
アンモニオメタクリレート コポリマータイプB (RS P0)	4.68	6.71	5.59	10.25	4.70	8.61
アンモニオメタクリレート コポリマータイプA (RL P0)	0.83	1.18	1.40	2.56	1.17	2.15
クエン酸トリエチル NF/EP	0.86	1.24	0.70	1.28	0.59	1.08
ステアリン酸マグネシウム 5712	2.73	3.91	1.36	2.49	1.14	2.09
腸溶コーティング Eudragit L 100-55 タイプC	—	—	—	—	9.68	9.68
クエン酸トリエチル NF/EP	—	—	—	—	0.97	0.97
タルク (197グレード) USP/EP/JP	—	—	0.5	0.5	4.84	4.84
コロイド状二酸化ケイ素	—	—	—	—	0.96	0.96
合計	100	100	100	100	100	100

【0213】

図25～27は、表16に提供された製剤についての、それぞれ硫酸モルヒネおよび塩酸オキシコドンの代表的な溶出性プロファイルを提供している。これらの図は、目的の溶出性プロファイルを得ることにおける、様々な%コーティングレベルにある放出調節コア小ビーズの汎用性を示している。広範囲の溶出性プロファイルを達成することを可能にする腸溶コーティングされた小ビーズ製剤もまた提供される。

【0214】

当然のことながら、上記のことは、本発明のある特定の開示された実施形態にのみ関すること、ならびに添付の特許請求の範囲に示されるような、本発明の精神および範囲から逸脱することなく数多くの改変または変更がそこで行われ得ることが理解されるべきである。

【図 1】

FIG. 1A

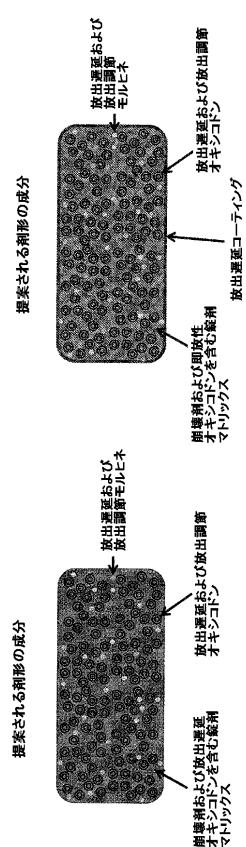


FIG. 1B

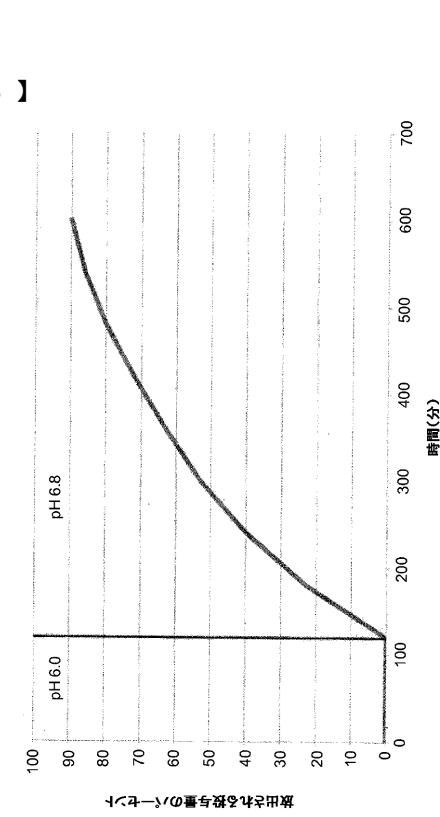


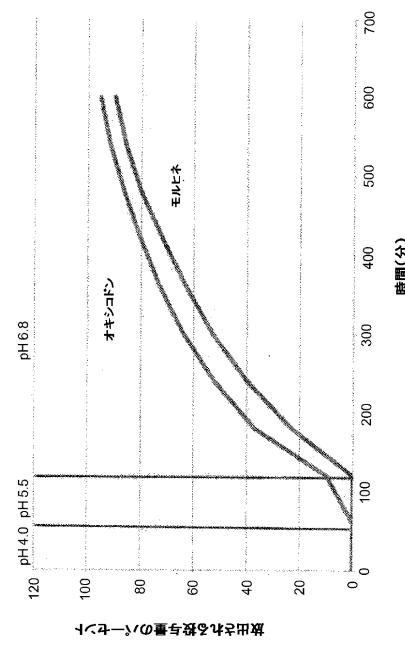
FIG. 3

目標の放出プロファイル: モルヒネをコーティングしたペレット

【図 2】

FIG. 2

目標の放出プロファイル: ニациオドバイオイドコートイング緩剤からのオキシコドンの放出



【図 4】

FIG. 4

目標の放出プロファイル: オキシコドン顆粒 (Eudragit L300-55でコーティングされたもの)

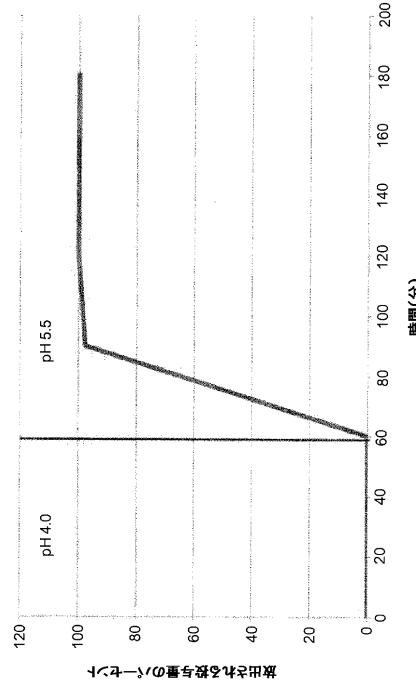
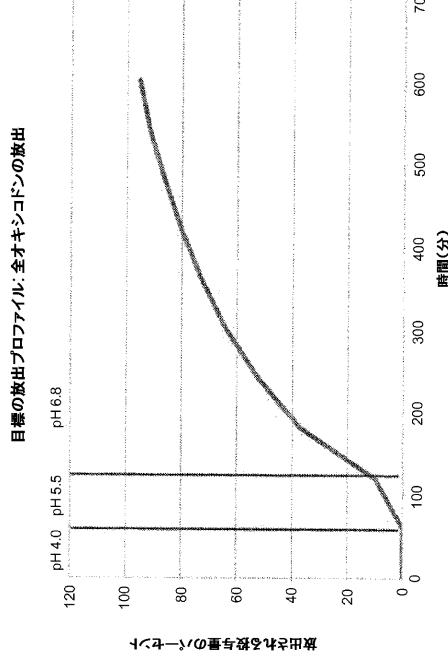


FIG. 4

目標の放出プロファイル: オキシコドン顆粒 (Eudragit L300-55でコーティングされたもの)

【図 5】



【図 6】

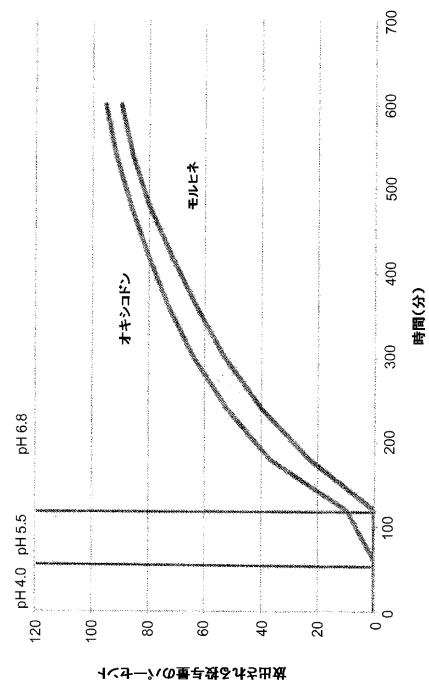
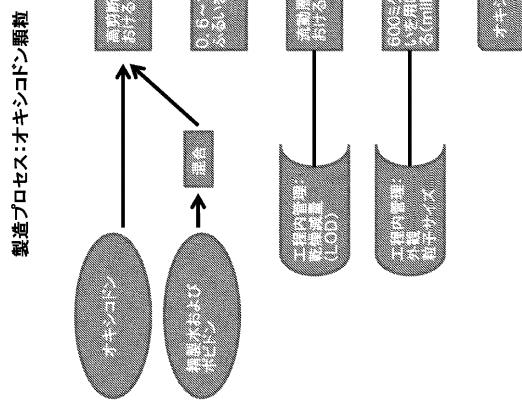
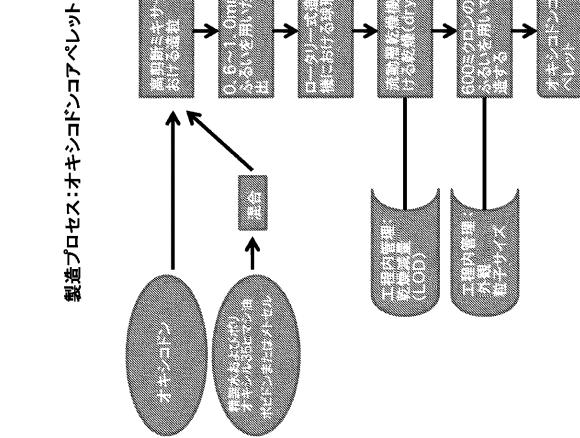


FIG. 5

【図 7】



【図 8】



【図 9】

製造プロセス:モルヒネコアベレット

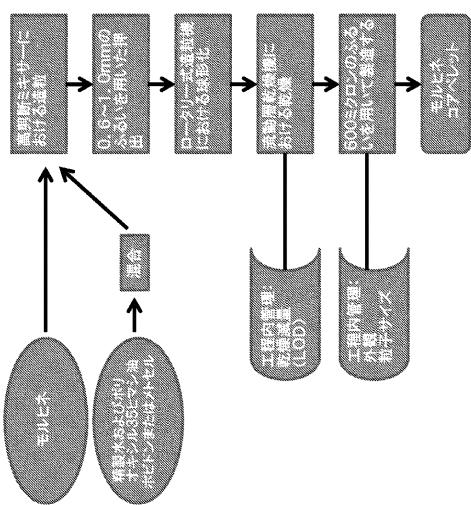


FIG. 9

【図 10】

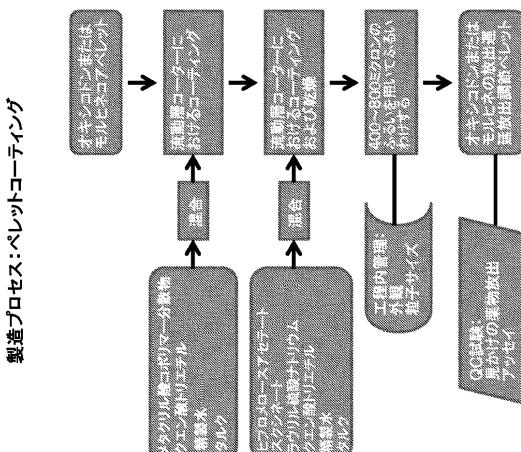


FIG. 10

【図 11】

製造プロセス:塗剤の打旋

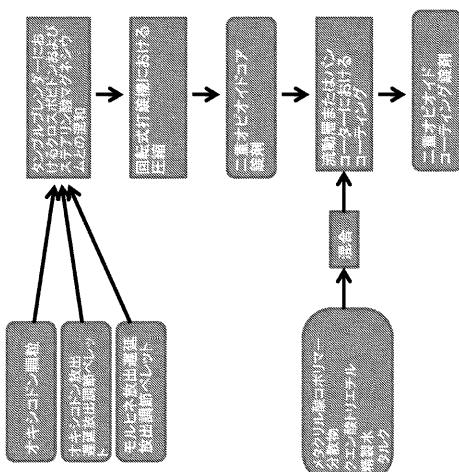


FIG. 11

【図 12】

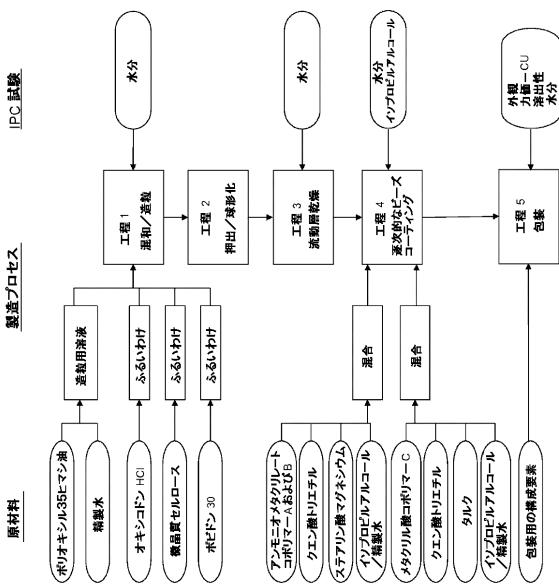


FIG. 12

【図 1 3】

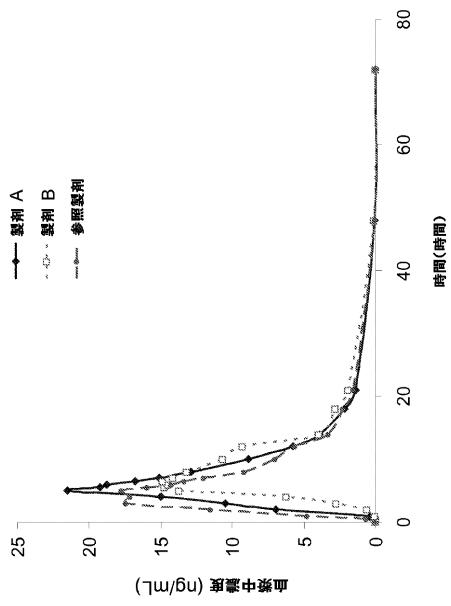


FIG. 13

【図 1 4】

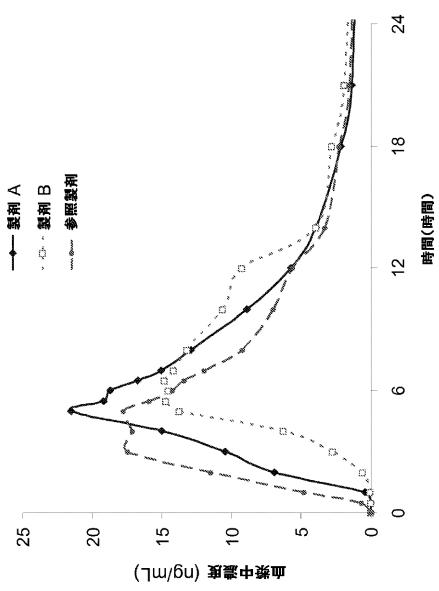


FIG. 14

【図 1 5】

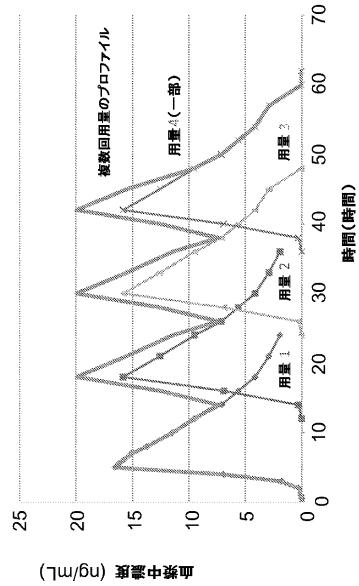


FIG. 15

【図 1 6】

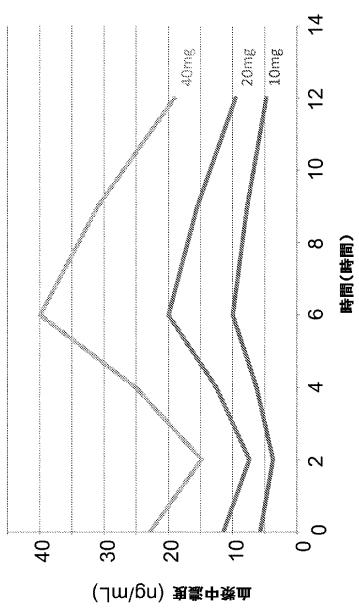


FIG. 16

【図17】

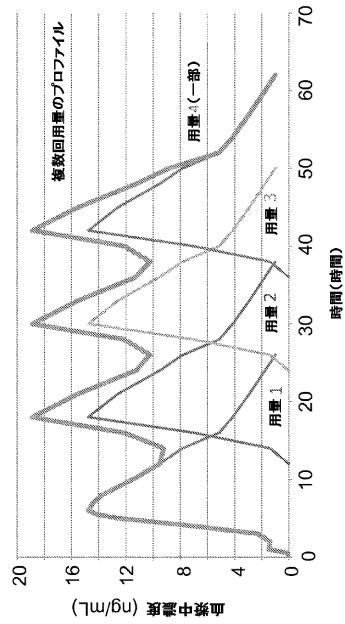


FIG. 17

【図18】

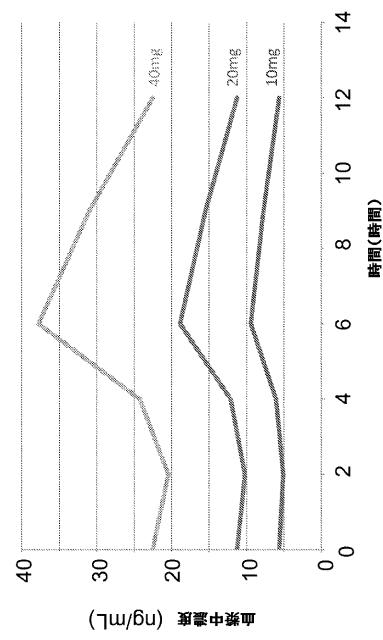


FIG. 18

【図19】

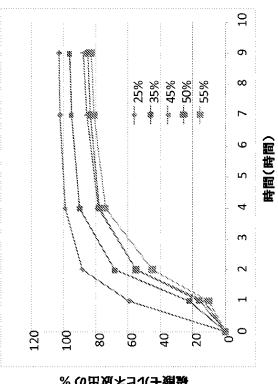


FIG. 19

【図20】

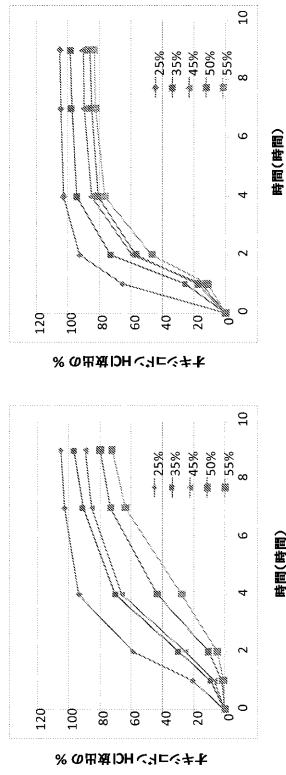


FIG. 20

【図 2 1】

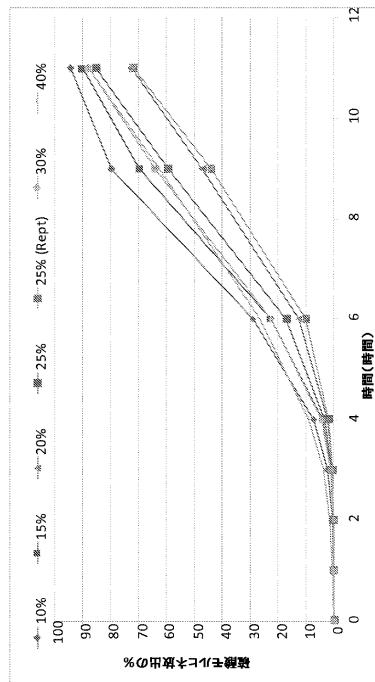


FIG. 21

【図 2 2】

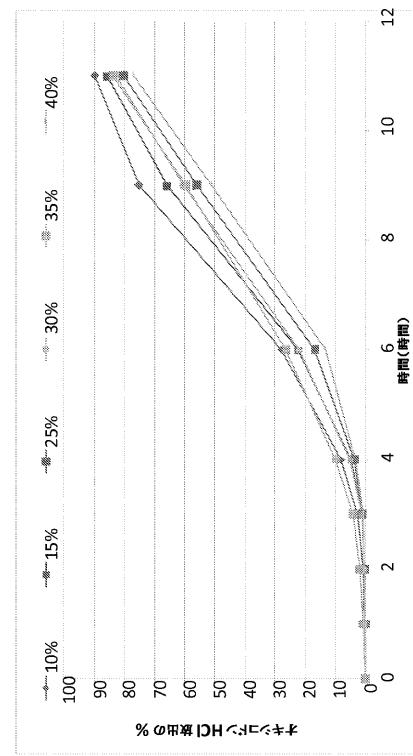


FIG. 22

【図 2 3】

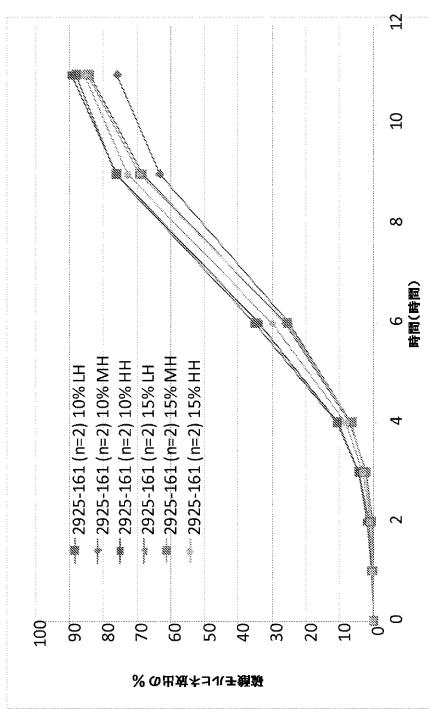


FIG. 23

【図 2 4】

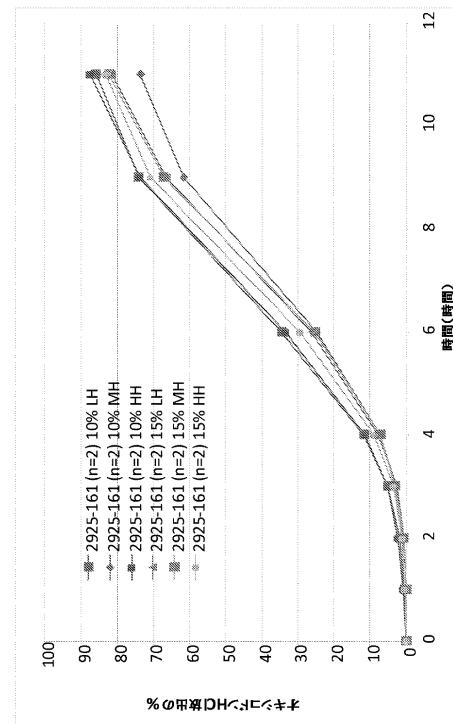


FIG. 24

【図 25】

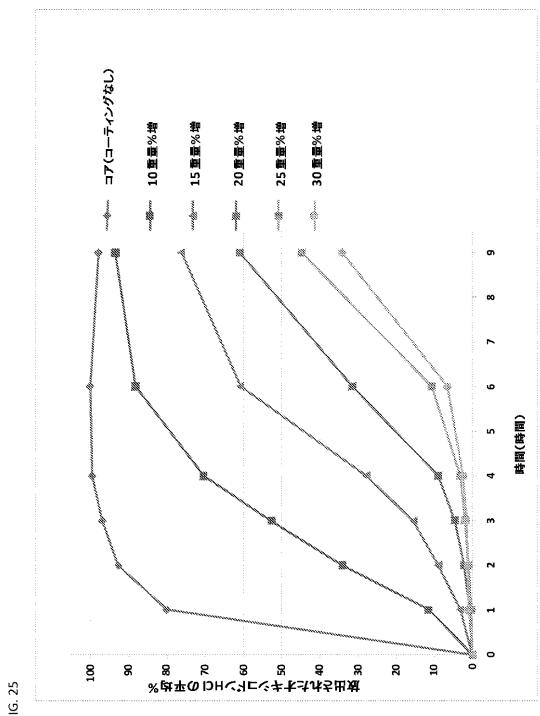


FIG.25

【図 26】

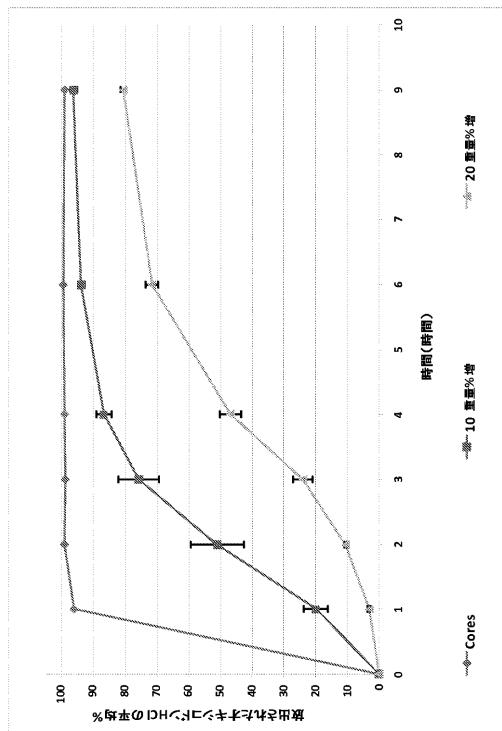


FIG.26

【図 27】

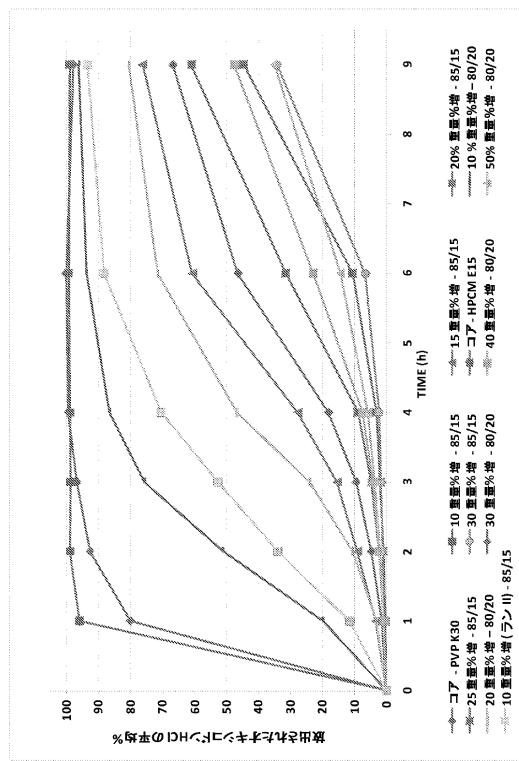


FIG.27

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2011/053132						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/50 A61K31/485 A61P25/04 ADD.								
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) A61K A61P								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X, P</td> <td style="padding: 2px;">US 2011/195989 A1 (RUDNICK EDWARD M [US] ET AL) 11 August 2011 (2011-08-11) the whole document in particular example 1 and 2 ----- U.S. Provisional Application Ser. No. 61/302,698 filed Feb. 9, 2010 XP002669457 the whole document in particular example 1 and 2 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-45</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, P	US 2011/195989 A1 (RUDNICK EDWARD M [US] ET AL) 11 August 2011 (2011-08-11) the whole document in particular example 1 and 2 ----- U.S. Provisional Application Ser. No. 61/302,698 filed Feb. 9, 2010 XP002669457 the whole document in particular example 1 and 2 -----	1-45
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X, P	US 2011/195989 A1 (RUDNICK EDWARD M [US] ET AL) 11 August 2011 (2011-08-11) the whole document in particular example 1 and 2 ----- U.S. Provisional Application Ser. No. 61/302,698 filed Feb. 9, 2010 XP002669457 the whole document in particular example 1 and 2 -----	1-45						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.								
* 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 document 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								
Date of the actual completion of the international search 14 February 2012		Date of mailing of the international search report 12/03/2012						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hornich-Paraf, E						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/053132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011195989	A1 11-08-2011	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,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,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,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,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ラドニック, エドワード エム.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07921, ベドミンスター, ユーエス ハイウェイ
206 1430, スイート 230, キュアールエックスファーマ リミテッド

(72)発明者 ヴァション, マイケル

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07921, ベドミンスター, ユーエス ハイウェイ
206 1430, スイート 230, キュアールエックスファーマ リミテッド

(72)発明者 ペース, ギャリー ダブリュー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07921, ベドミンスター, ユーエス ハイウェイ
206 1430, スイート 230, キュアールエックスファーマ リミテッド

(72)発明者 ベリー, ジョセフ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07921, ベドミンスター, ユーエス ハイウェイ
206 1430, スイート 230, キュアールエックスファーマ リミテッド

(72)発明者 イグレシア, フェリックス デ ラ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07921, ベドミンスター, ユーエス ハイウェイ
206 1430, スイート 230, キュアールエックスファーマ リミテッド

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC01 DD28 DD41 DD47 EE11 EE16 EE23 EE31

EE32 EE48 FF31

4C086 AA01 AA02 CB23 MA01 MA02 MA04 MA35 MA52 NA05 NA12

ZA08 ZC75