

(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2009-536147

(P2009-536147A)

(43) 公表日 平成21年10月8日(2009.10.8)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/44  
A 6 1 K 9/20  
A 6 1 K 47/32  
A 6 1 P 25/04  
A 6 1 K 31/454

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-549611 (P2008-549611)  
(86) (22) 出願日 平成19年1月8日 (2007.1.8)  
(85) 翻訳文提出日 平成20年9月2日 (2008.9.2)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/000528  
(87) 国際公開番号 WO2007/081948  
(87) 国際公開日 平成19年7月19日 (2007.7.19)  
(31) 優先権主張番号 60/756,937  
(32) 優先日 平成18年1月6日 (2006.1.6)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/818,730  
(32) 優先日 平成18年7月6日 (2006.7.6)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/860,569  
(32) 優先日 平成18年11月22日 (2006.11.22)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

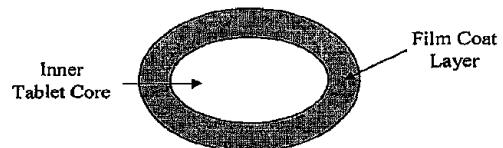
(71) 出願人 508202267  
エーセルアールエックス ファーマシュー  
ティカルズ、 インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
63, レッドウッド シティー, チェ  
サピーク ドライブ 575  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100062409  
弁理士 安村 高明  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経口経粘膜送達用の生体接着性薬調合物

## (57) 【要約】

経口経粘膜薬物の制御された送達用の調合物を提供する。該調合物は生体接着性であるヒドロゲル形成または侵食型として特徴付けられ、増強された生物学的利用能および効率が供されるような医薬の制御されたかつ持続された放出を提供する。本発明の調合物を用いて作成された溶解可能な薬物投与形態は、約0.25 μg ~ 99.9 mg、約1 μg ~ 50 mgから、または約1 μg ~ 10 mgの薬物を含む。本発明の一局面において、この薬物はサフェンタニル、アルフェンタニル、フェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、およびミルフェンタニルよりなる群から選択されるオピオイドである。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

溶解可能な薬物調合物を含む、経口絆粘膜投与用の生体接着性薬物投与形態であって、該調合物は所定量の、サフェンタニル、アルフェンタニル、フェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、およびミルフェンタニルよりなる群から選択される医薬上活性なオピオイドを含有し、該生体接着性物質は対象の口腔粘膜への接着を供する生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 2】**

前記口腔粘膜が舌下膜である請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3】**

前記口腔粘膜が頬膜である請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 4】**

前記投与形態が水性流体との接触に際してヒドロゲルとなり、膨潤する請求項 2 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 5】**

前記投与形態が侵食性投与形態であり、水性流体との接触に際して、該投与形態の表面は、ヒドロゲルの形成なくして、水和し、そして侵食される請求項 2 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6】**

溶解可能な薬物調合物を含む、経口絆粘膜投与用の生体接着性薬物投与形態であって、該調合物は所定量の医薬上活性な剤および生体接着性物質を含み、該生体接着性物質は対象の口腔粘膜への接着を供し、該投与形態は水性流体との接触に際してヒドロゲルとなり、膨潤する、生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 7】**

溶解可能な薬物調合物を含む、経口絆粘膜投与用の生体接着性薬物投与形態であって、該調合物は 10 µg、15 µg、25 µg、50 µg、100 µg、500 µg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg および 10 mg よりなる群から選択される量の所定量の医薬上活性な剤、および生体接着性物質を含み、該生体接着性物質は対象の口腔粘膜への接着を供し、水性流体との接触に際して、該投与形態の表面は、ヒドロゲルの形成なくして、水和し、そして侵食される、生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 8】**

前記投与形態が 500 ダイン / cm<sup>2</sup> を超える粘膜接着性強度を有する請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 9】**

前記投与形態が 500 ダイン / cm<sup>2</sup> を超える粘膜接着性強度を有する請求項 6 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 10】**

前記投与形態が 500 ダイン / cm<sup>2</sup> を超える粘膜接着性強度を有する請求項 7 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 11】**

前記投与形態が 30 秒 ~ 1 分、2 分、3 分、4 分、5 分、10 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、および 8 時間以上よりなる群から選択される時間までの侵食時間有する請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 12】**

前記投与形態が 30 秒 ~ 1 分、2 分、3 分、4 分、5 分、10 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、および 8 時間以上よりなる群から選択される時間までの侵食時間有する請求項 6 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 13】**

前記投与形態が 30 秒 ~ 1 分、2 分、3 分、4 分、5 分、10 分、15 分、30 分、1 時

10

20

30

40

50

間、2時間、4時間、および8時間以上よりなる群から選択される時間までの侵食時間を有する請求項7記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項14】

口腔粘膜を介して吸収された前記溶解可能な調合物中の薬物の量が、前記投与形態中の薬物の少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%および少なくとも99%から選択される請求項1記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項15】

口腔粘膜を介して吸収された前記溶解可能な調合物中の薬物の量が、前記投与形態中の薬物の少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%および少なくとも99%から選択される請求項6記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項16】

口腔粘膜を介して吸収された前記溶解可能な調合物中の薬物の量が、前記投与形態中の薬物の少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%および少なくとも99%から選択される請求項7記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項17】

前記投与形態が、10μg、15μg、25μg、50μg、100μg、500μg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgおよび10mgよりなる群から選択される量の前記医薬上活性なオピオイドを含む請求項1記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項18】

前記投与形態が、10μg、15μg、25μg、50μg、100μg、500μg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgおよび10mgよりなる群から選択される量の前記医薬上活性なオピオイドを含む請求項4記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項19】

前記投与形態が、10μg、15μg、25μg、50μg、100μg、500μg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgおよび10mgよりなる群から選択される量の前記医薬上活性なオピオイドを含む請求項6記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項20】

前記医薬上活性な剤が、サフェンタニル、アルフェンタニル、フェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、およびミルフェンタニルよりなる群から選択されるオピオイドである請求項6記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項21】

前記医薬上活性な剤が、サフェンタニル、アルフェンタニル、フェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、およびミルフェンタニルよりなる群から選択されるオピオイドである請求項7記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項22】

医薬上活性な量のサフェンタニルを含む請求項1記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項23】

医薬上活性な量のサフェンタニルを含む請求項20記載の生体接着性薬物投与形態。

10

20

30

40

50

**【請求項 2 4】**

医薬上活性な量のサフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 2 5】**

約 0.25 μg ~ 200 マイクログラム ( μg ) のサフェンタニルを含む請求項 2 2 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 2 6】**

約 0.25 μg ~ 200 マイクログラム ( μg ) のサフェンタニルを含む請求項 2 3 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 2 7】**

約 0.25 μg ~ 200 マイクログラム ( μg ) のサフェンタニルを含む請求項 2 4 記載の生体接着性薬物投与形態。

10

**【請求項 2 8】**

約 2.5 μg ~ 100 μg のサフェンタニルを含む請求項 2 2 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 2 9】**

約 2.5 μg ~ 100 μg のサフェンタニルを含む請求項 2 3 記載の生体接着性薬物投与形態。

20

**【請求項 3 0】**

約 2.5 μg ~ 100 μg のサフェンタニルを含む請求項 2 4 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3 1】**

キログラム当たり約 0.02 μg ~ 5 マイクログラム ( μg / kg ) のサフェンタニルを含む請求項 2 2 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3 2】**

キログラム当たり約 0.02 μg ~ 5 マイクログラム ( μg / kg ) のサフェンタニルを含む請求項 2 3 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3 3】**

キログラム当たり約 0.02 μg ~ 5 マイクログラム ( μg / kg ) のサフェンタニルを含む請求項 2 4 記載の生体接着性薬物投与形態。

30

**【請求項 3 4】**

約 2 μg 、 5 μg または 10 μg のサフェンタニルを含む請求項 2 2 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3 5】**

約 2 μg 、 5 μg または 10 μg のサフェンタニルを含む請求項 2 3 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3 6】**

約 2 μg 、 5 μg または 10 μg のサフェンタニルを含む請求項 2 4 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3 7】**

約 10 μg ~ 10 mg のアルフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

40

**【請求項 3 8】**

約 10 μg ~ 10 mg のアルフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 3 9】**

約 10 μg ~ 10 mg のアルフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 4 0】**

約 2 μg ~ 1500 μg のフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 4 1】**

50

約 2  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 4 2】

約 2  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 4 3】

約 5 0  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 4 4】

約 5 0  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。 10

【請求項 4 5】

約 5 0  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 4 6】

約 2 0 0  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 4 7】

約 2 0 0  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。 20

【請求項 4 8】

約 2 0 0  $\mu$  g ~ 1 5 0 0  $\mu$  g のフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 4 9】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のロフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 5 0】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のロフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。 30

【請求項 5 1】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のロフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 5 2】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のカルフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 5 3】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のカルフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 5 4】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のカルフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。 40

【請求項 5 5】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のレミフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 5 6】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のレミフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 5 7】

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のレミフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。 50

**【請求項 5 8】**

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のトレフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 5 9】**

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のトレフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 0】**

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のトレフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 1】**

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のミルフェンタニルを含む請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 2】**

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のミルフェンタニルを含む請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 3】**

約 0 . 2 5  $\mu$  g ~ 9 9 . 9 m g のミルフェンタニルを含む請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 4】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、70%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 5】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、70%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 6】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、70%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 7】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、75%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 8】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、75%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 6 9】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、75%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 7 0】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、85%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 7 1】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、85%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 2 0 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 7 2】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、85%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 2 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 7 3】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、90%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

**【請求項 7 4】**

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、90%を超える生物学的利用能がもたら

10

20

30

40

50

される請求項 20 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 7 5】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、90%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 21 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 7 6】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、94%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 7 7】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、94%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 20 記載の生体接着性薬物投与形態。

10

【請求項 7 8】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、94%を超える生物学的利用能がもたらされる請求項 21 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 7 9】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、30%未満の変動係数を伴う生物学的利用能がもたらされる請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 8 0】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、30%未満の変動係数を伴う生物学的利用能がもたらされる請求項 20 記載の生体接着性薬物投与形態。

20

【請求項 8 1】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、30%未満の変動係数を伴う生物学的利用能がもたらされる請求項 21 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 8 2】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、40%未満の変動係数を伴う生物学的利用能がもたらされる請求項 1 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 8 3】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、40%未満の変動係数を伴う生物学的利用能がもたらされる請求項 20 記載の生体接着性薬物投与形態。

【請求項 8 4】

対象への単一または反復経口経粘膜投与の結果、40%未満の変動係数を伴う生物学的利用能がもたらされる請求項 21 記載の生体接着性薬物投与形態。

30

【請求項 8 5】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、30%未満の変動係数を伴うC<sub>max</sub>がもたらされる請求項 1 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 8 6】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、30%未満の変動係数を伴うC<sub>max</sub>がもたらされる請求項 20 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 8 7】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、30%未満の変動係数を伴うC<sub>max</sub>がもたらされる請求項 21 記載の溶解可能な薬物投与形態。

40

【請求項 8 8】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、40%未満の変動係数を伴うC<sub>max</sub>がもたらされる請求項 1 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 8 9】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、40%未満の変動係数を伴うC<sub>max</sub>がもたらされる請求項 20 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 9 0】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、40%未満の変動係数を伴うC<sub>max</sub>がもたらされる請求項 21 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 9 1】

50

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約5分～約2時間の $T_{max}$ がもたらされる請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項92】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約5分～約2時間の $T_{max}$ がもたらされる請求項20記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項93】

対象への前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約5分～約2時間の $T_{max}$ がもたらされる請求項21記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項94】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約3分～2時間、約3分～30分、約3分～20分および約3分～10分から選択される時間内に $C_{max}$ の50%に到達する血漿レベルがもたらされる請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態。 10

【請求項95】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約3分～2時間、約3分～30分、約3分～20分および約3分～10分から選択される時間内に $C_{max}$ の50%に到達する血漿レベルがもたらされる請求項20記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項96】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約3分～2時間、約3分～30分、約3分～20分および約3分～10分から選択される時間内に $C_{max}$ の50%に到達する血漿レベルがもたらされる請求項21記載の溶解可能な薬物投与形態。 20

【請求項97】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約5分～約6時間の血漿半減期がもたらされる請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項98】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約5分～約6時間の血漿半減期がもたらされる請求項20記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項99】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約5分～約6時間の血漿半減期がもたらされる請求項21記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項100】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、0.07を超える治療時間比率がもたらされる請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態。 30

【請求項101】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、0.07を超える治療時間比率がもたらされる請求項20記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項102】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、0.07を超える治療時間比率がもたらされる請求項21記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項103】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約0.5～約2.0の治療時間比率がもたらされる請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態。 40

【請求項104】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約0.5～約2.0の治療時間比率がもたらされる請求項20記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項105】

前記薬物投与形態の単一経口経粘膜投与の結果、約0.5～約2.0の治療時間比率がもたらされる請求項21記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項106】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約3分～約23分、または30分の開始時間( $T_{onset}$ )がもたらさ 50

れる請求項 1 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 107】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 3 分～約 23 分、または 30 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 6 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 108】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 3 分～約 23 分、または 30 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 7 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 109】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 14 分～約 82 分、または約 10 分～約 100 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 1 記載の溶解可能な薬物投与形態。

10

【請求項 110】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 14 分～約 82 分、または約 10 分～約 100 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 6 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 111】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 14 分～約 82 分、または約 10 分～約 100 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 7 記載の溶解可能な薬物投与形態。

20

【請求項 112】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 3 分～約 13.5 または 15 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 22 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 113】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 3 分～約 13.5 または 15 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 23 記載の溶解可能な薬物投与形態。

30

【請求項 114】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 3 分～約 13.5 または 15 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 24 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 115】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 14 分～約 82 分、または約 10 分～約 100 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 22 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 116】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 14 分～約 82 分、または約 10 分～約 100 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 23 記載の溶解可能な薬物投与形態。

40

【請求項 117】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 14 分～約 82 分、または約 10 分～約 100 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 24 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 118】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 10 分～約 30 分の開始時間 ( $T_{onset}$ ) がもたらされる請求項 37 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 119】

50

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約10分～約30分の開始時間( $T_{onset}$ )がもたらされる請求項38記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項120】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約10分～約30分の開始時間( $T_{onset}$ )がもたらされる請求項39記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項121】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約20分～約140分の血漿半減期がもたらされる請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態。

10

【請求項122】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約20分～約140分の血漿半減期がもたらされる請求項6記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項123】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約20分～約140分の血漿半減期がもたらされる請求項7記載の溶解可能な薬物投与形態。

20

【請求項124】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約100分～約300分の血漿半減期がもたらされる請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項125】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約100分～約300分の血漿半減期がもたらされる請求項6記載の溶解可能な薬物投与形態。

30

【請求項126】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約100分～約300分の血漿半減期がもたらされる請求項7記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項127】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約27分～約71分、または約20～約80分の血漿半減期がもたらされる請求項22記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項128】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約27分～約71分、または約20～約80分の血漿半減期がもたらされる請求項23記載の溶解可能な薬物投与形態。

40

【請求項129】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約27分～約71分、または約20～約80分の血漿半減期がもたらされる請求項24記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項130】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約112分～約298分、または約100～約300分の血漿半減期がもたらされる請求項22記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項131】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約112分～約298分、または約100～約300分の血漿半減期がも

50

たらされる請求項 2 3 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 2】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 112 分～約 298 分、または約 100～約 300 分の血漿半減期がもたらされる請求項 2 4 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 3】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 32 分～約 50 分、または約 25～約 100 分の血漿半減期がもたらされる請求項 3 7 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 4】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 32 分～約 50 分、または約 25～約 100 分の血漿半減期がもたらされる請求項 3 8 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 5】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 32 分～約 50 分、または約 25～約 100 分の血漿半減期がもたらされる請求項 3 9 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 6】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.08～約 0.48、または約 0.05～約 0.5 の治療時間比率がもたらされる請求項 1 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 7】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.08～約 0.48、または約 0.05～約 0.5 の治療時間比率がもたらされる請求項 6 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 8】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.08～約 0.48、または約 0.05～約 0.5 の治療時間比率がもたらされる請求項 7 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 3 9】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.34～約 1.82、または約 0.3～約 2.0 の治療時間比率がもたらされる請求項 1 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 4 0】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.34～約 1.82、または約 0.3～約 2.0 の治療時間比率がもたらされる請求項 6 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 4 1】

前記薬物投与形態が約 15 分～約 8 時間の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.34～約 1.82、または約 0.3～約 2.0 の治療時間比率がもたらされる請求項 7 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 4 2】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.12～約 0.44、または約 0.05～約 0.5 の治療時間比率がもたらされる請求項 2 2 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 4 3】

前記薬物投与形態が約 30 秒～約 30 分の崩壊時間有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約 0.12～約 0.44、または約 0.05～約 0.5 の治療時間比率がもたらされる請求項 2 3 記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項 1 4 4】

10

20

30

40

50

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.12～約0.44、または約0.05～約0.5の治療時間比率がもたらされる請求項24記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項145】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.42～約1.82、または約0.4～約2.0の治療時間比率がもたらされる請求項22記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項146】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.42～約1.82、または約0.4～約2.0の治療時間比率がもたらされる請求項23記載の溶解可能な薬物投与形態。

10

【請求項147】

前記薬物投与形態が約15分～約8時間の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.42～約1.82、または約0.4～約2.0の治療時間比率がもたらされる請求項24記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項148】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.26～約0.4、または約0.1～約0.5の治療時間比率がもたらされる請求項37記載の溶解可能な薬物投与形態。

20

【請求項149】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.26～約0.4、または約0.1～約0.5の治療時間比率がもたらされる請求項38記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項150】

前記薬物投与形態が約30秒～約30分の崩壊時間を有し、前記薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.26～約0.4、または約0.1～約0.5の治療時間比率がもたらされる請求項39記載の溶解可能な薬物投与形態。

【請求項151】

症候性医学状態を呈する対象を治療する方法であって、請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態を投与することを含み、該薬物投与形態が該対象において該症状を軽減または排除するのに有効な医薬上活性な量の薬物を含む方法。

30

【請求項152】

症候性医学状態を呈する対象を治療する方法であって、請求項20記載の溶解可能な薬物投与形態を投与することを含み、該薬物投与形態が該対象において該症状を軽減または排除するのに有効な医薬上活性な量の薬物を含む方法。

【請求項153】

症候性医学状態を呈する対象を治療する方法であって、請求項21記載の溶解可能な薬物投与形態を投与することを含み、該薬物投与形態が該対象において該症状を軽減または排除するのに有効な医薬上活性な量の薬物を含む方法。

【請求項154】

前記症候性医学状態が疼痛である請求項103記載の方法。

40

【請求項155】

前記症候性医学状態が疼痛である請求項104記載の方法。

【請求項156】

前記症候性医学状態が疼痛である請求項105記載の方法。

【請求項157】

対象において疼痛を治療する方法であって、請求項1記載の溶解可能な薬物投与形態を投与することを含み、該薬物投与形態は疼痛の症状を軽減または排除するのに有効な医薬上活性な量の薬物を含み、該薬物投与形態の投与の後に、疼痛の症状を該対象において低下させ、または排除する方法。

50

**【請求項 158】**

対象において疼痛を治療する方法であって、請求項20記載の溶解可能な薬物投与形態を投与することを含み、該薬物投与形態は疼痛の症状を軽減または排除するのに有効な医薬上活性な量の薬物を含み、該薬物投与形態の投与の後に、疼痛の症状を該対象において低下させ、または排除する方法。

**【請求項 159】**

対象において疼痛を治療する方法であって、請求項21記載の溶解可能な薬物投与形態を投与することを含み、該薬物投与形態は疼痛の症状を軽減または排除するのに有効な医薬上活性な量の薬物を含み、該薬物投与形態の投与の後に、疼痛の症状を該対象において低下させ、または排除する方法。

10

**【請求項 160】**

前記症候性医学状態が急性痛である請求項158記載の方法。

**【請求項 161】**

前記症候性医学状態が突出痛である請求項158記載の方法。

**【請求項 162】**

前記症候性医学状態が術後痛である請求項158記載の方法。

**【請求項 163】**

前記症候性医学状態が急性痛である請求項159記載の方法。

**【請求項 164】**

前記症候性医学状態が突出痛である請求項159記載の方法。

20

**【請求項 165】**

前記症候性医学状態が術後痛である請求項159記載の方法。

**【請求項 166】**

前記症候性医学状態が急性痛である請求項160記載の方法。

**【請求項 167】**

前記症候性医学状態が突出痛である請求項160記載の方法。

**【請求項 168】**

前記症候性医学状態が術後痛である請求項160記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

30

**【0001】****(他の出願への相互参照)**

本願は、2006年11月22日に出願された米国仮特許出願第60/860,569号（これは、2006年7月6日に出願された米国仮特許出願第60/818,730号（これは、2006年1月6日に出願された米国仮特許出願第60/756,937号の優先権の利益を請求する）の優先権の利益を請求する）の優先権の利益を請求し、これらの開示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)**

本発明は、経口経粘膜（oral transmucosal）薬物送達用の調合物、およびそのような調合物を含む薬物投与形態を用いて口腔粘膜を横切って薬物を送達する方法に関する。例示的なヒドロゲルおよび侵食性調合物が提供される。

40

**【背景技術】****【0003】****(発明の背景)**

経口投与形態は市販の全ての薬物投与形態のほぼ80パーセントを占める。経口投与形態は非-侵襲性であり、容易に投与され、および高い患者コンプライアンスを有する。

**【0004】**

経口投与された治療剤は、胃腸（GI）粘膜を横切っての血液への吸収のために迅速に胃および小腸に輸送される。経口投与に続いての薬物の吸収の効率は、GI管内の代謝、

50

および肝臓内の第1-パス代謝のため低くなり得、その結果、急性障害を制御するのにあまり適していない比較的長い開始時間または異常な吸収特徴をもたらす。市販の経口投与形態の大部分はGI送達のために設計されている。比較的小数の経口投与形態が口腔粘膜を通っての送達用に設計されている。

#### 【0005】

しかしながら、経口経粘膜送達は、それが、特に親油性薬物について、より短い開始時間、および経口送達よりも最大血漿濃度( $C_{max}$ )へのより一貫した時間( $T_{max}$ )を供することができる点で多数の利点を供する。これは、薬物が、高度に血管化された粘膜組織の比較的浸透性上皮を通じて迅速に血漿へ直接的かつ効果的に通過し、かくして、より遅いしばしば効果的でなくかつ変化し得るGI取込を介しつつ循環へ到達するからである。加えて、第1-パス代謝の回避、および腸を通っての不十分な薬物吸収の回避のため、舌下薬物取込は薬物の生物学的利用能も改善する。従って、迅速な開始、一貫した $T_{max}$ および $C_{max}$ が有利な場合、薬物が(例えば、舌下経路を介して)口腔の粘膜を通って送達されるのに有利である。

10

#### 【0006】

経口経粘膜薬物送達を行う際に、薬物は口腔の上皮膜を通って吸収される。しかしながら、しばしば、経口経粘膜送達に関連する鍵となる危険性は、唾液の連続的生成、逆流および嚥下のため薬物の嚥下に対する高められた能力である。用いる投与形態が大きな場合、これは特別な危険性となり、それにより、増大した唾液応答を生じ、これは、今度は、増大した嚥下および投与形態の口腔粘膜からの除去を招く。本発明は、調合物が生体接着特性を有し、これは投与の間における口腔粘膜への接着を容易とし、かくして、摂取および不十分な送達能力の危険性を最小化する利点を提供する。

20

#### 【0007】

舌下錠剤、トローチ、舐剤、スティック付き舐剤、チューインガム、および頬パッチなどの種々の固体投与形態を用いて、口腔粘膜組織を介して薬物が送達してきた。舐剤および錠剤などの固体投与形態は、通常、薬物、例えば、ニトログリセリン舌下錠剤の経口経粘膜送達で通常用いられる。

20

#### 【0008】

鎮痛剤の経口または頬投与のための関連する調合物および送達系は、例えば、米国特許第2,698,822号；第3,972,995号；第3,870,790号；第3,444,858号；第3,632,743号；第4,020,558号；第4,229,447号；第4,671,953号；第4,836,737号；および第5,785,989号において従前に開示されている。

30

#### 【0009】

薬物の頬および舌下投与を議論する関連の非特許公開は、グリセリルトリニトレートの舌下投与を開示するCullingら、in the Br. J. Clin. Pharm. 17, 125-131, 1984；モルヒネの頬投与についてのClin. Pharmac. Ther. 47, 12-19, 1990に公開されたOsborneら；ブレノルフィンの舌下投与についてのAm. J. Drug Alcohol Abuse, 19, 451-464, 1993に公開されたRoseneらを含む。

40

#### 【0010】

米国特許公開番号20020160043は、患者の口、咽頭、および食道の粘膜組織を通じての非侵襲性投与ための溶解可能および非溶解可能薬物-含有投与形態のための組成物および製造方法を開示する。

#### 【0011】

米国特許第4,671,593号および第5,785,989号(Stanley,ら)は、経粘膜薬物送達用のスティック付き舐剤の投与形態を開示する。適当な量の薬物が送達されると、患者または介護者は舐剤を除去することができ、かくして、薬物送達を停止して、過剰用量を避ける。

#### 【0012】

50

米国特許第5,296,234号(Hadaway,ら)は、患者の口へ入れて、患者に投薬し、または予め投薬する場合、当該ホルダーの1つの端部、および当該ホルダーの嚥下を妨げるためのフランジに付着されたクエン酸フェンタニルの用量を含有する硬化されたスクロース系マトリックスのための、改竄防止フォイルパウチを含めた、スティック様ホルダーおよびパッケージングを開示する。

【0013】

米国特許第6,974,590号、第6,764,696号、第6,641,838号、第6,585,997号、第6,509,036号、第6,391,335号、第6,350,470号、第6,200,604号および米国特許公開第20050176790号、第20050142197号および第20050142198号は、浸透促進剤として用いて、頬、舌下および歯肉粘膜を横切っての活性化合物の浸透性に影響する発泡剤と組み合わせた、ファンタニルおよびその同族体などの活性化合物の医薬組合せを記載する。

10

【0014】

米国特許第6,761,910号および米国特許公開第20040213855号は、生体接着および/または粘膜接着促進剤によって担体粒子の表面に接着された少なくとも1つの医薬上活性な剤とのミクロ粒子の実質的に水を含まない秩序立った混合物の舌下投与による急性障害の治療用の医薬組成物を開示する。

【0015】

米国特許第6,759,059号は、生体接着および/または粘膜接着促進剤によって担体粒子の表面に接着されたミクロ粒子の形態の0.05~20mgフェンタニルまたはその医薬上許容される塩を含有する組成物の舌下投与による急性痛の治療用の組成物および方法を開示し、各錠剤はサイズがほぼ100mgである。

20

【0016】

米国特許第5,800,832号および米国特許第6,159,498号(Trapolsky,ら)、および米国特許公開第20030194420号および第20050013845号は、水溶性の正分解性薬物送達装置、例えば、粘膜表面に接着する、共に水溶性である接着層および裏打ち層を有する二層フィルムディスクを開示する。

【0017】

米国特許第6,682,716号；第6,855,310号；第7,070,762号および第7,070,764号および(Rabinowitz,ら)は、a)固体支持体上の鎮痛性薬物の薄層を加熱して蒸気を形成し；次いで、b)加熱された蒸気に空気を通してエアロゾル粒子を生成することを含む方法を用いる吸入経路を介する鎮痛剤の送達を開示する。

30

【0018】

特許文献1(Zhangら)は、全身薬物送達調合物の代替方法としての経口経粘膜薬物送達、および医薬の経口経粘膜送達のための方法を開示する、本発明は、固体形態の溶解剤と共に固溶体中の固体医薬剤を含み、固溶体を生じる薬物調合物を提供する。該固溶体調合物は、必要に応じて、緩衝液および他の賦形剤とさらに組合せて、薬物の製造、保存、投与、および口腔粘膜組織を通じての送達を容易とすることができます。該調合物は錠剤、舐剤、スティック付き舐剤、チューインガム、および頬または粘膜パッチなどの、種々の経口経粘膜送達投与形態と共に用いることができる。また、非特許文献1参照。

40

【特許文献1】米国特許第6,252,981号明細書

【非特許文献1】、Zhangら、Clin Pharmacokinet. 2002; 41(9): 661-80

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

種々の口腔粘膜薬物送達系が記載されているが、投与形態の制御された薬物送達、薬物溶解動態を操作し、制御し、それにより、多数の薬物動態プロフィールを可能とする能力

50

を与える経口経粘膜投与形態で用いられる改良された調合物に対する必望性が依然として存在する。本発明はこの問題に取り組む。

【課題を解決するための手段】

【0020】

(発明の簡単な要旨)

本発明は、本明細書中において以下に詳細に記載するように、本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態を含む組成物および方法を提供する。

【0021】

本発明の溶解可能な薬物投与形態は生体接着特徴を有し、口腔粘膜、例えば、舌下または頬膜に接着することができる。本発明の調合物はヒドロゲル・形成性または侵食型のものであり得る。

【0022】

本発明の調合物は、経粘膜経路を介して吸収することができる薬物への特定の適用でのいずれの薬物の投与においても利用性を見出す。

【0023】

1つの態様において、本発明の調合物を用いて作成された溶解可能な薬物投与形態は、約0.25μg～99.9mg、約1μg～50mgから、または約1μg～10mgの薬物を含む。

【0024】

別の態様において、本発明は調合物を提供し、薬物はサフェンタニル、アルフェンタニル、フェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、およびミルフェンタニルよりなる群から選択されるオピオイドである。

【0025】

さらに詳しくは、本発明は、約0.25マイクログラム(μg)～200μg、約2.5μg～100μgのサフェンタニル、キログラム当たり約0.02μg～5マイクログラム(μg/kg)のサフェンタニル、例えば、約10マイクログラムのサフェンタニル、約10μg～10mgのアルフェンタニル、約2μg～1500μgのフェンタニル、約50μg～1500μgのフェンタニル、200μg～1500μgのフェンタニル、約0.25μg～99.9mgのロフェンタニル、約0.25μg～99.9mgのカルフェンタニル、約0.25μg～99.9mgのレミフェンタニル、約0.25μg～99.9mgのトレフェンタニル、約0.25μg～99.9mgのミルフェンタニルよりなる群から選択される量のオピオイド薬物を含む調合物を提供する。

【0026】

本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態が、30秒～、1分、2分、3分、4分、5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間以上の侵食時間によって特徴付けることができる。

【0027】

対象への本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態の単一経口経粘膜投与後の、または反復経口経粘膜投与後の薬物の生物学的利用能は70%超、75%超、85%超、90%超、または94%超であり、かつ30%未満、または40%未満の変動係数を有する。

【0028】

本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態は、さらに、30%または40%未満の変動係数を持つ $C_{max}$ ；約4時間までの $T_{max}$ ；および対象への単一経口経粘膜投与後の0.05よりも大きな、または約0.05～約2.0の治療時間比率によって特徴付けられる。

【0029】

経口経粘膜経路を介して吸収される本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態中の薬物の量は、投与形態中の薬物の全量の少なくとも35%、少なくとも40%、少なくと

10

20

30

40

50

も45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%である。

#### 【0030】

本発明は、さらに、約30秒～約30分の崩壊時間有する本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態を提供する。

#### 【0031】

そのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約3分～約23、30、45または60分の開始の時間( $T_{onset}$ )がもたらされる。調合物がファンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約3分～約15、20、25または30分の開始の時間( $T_{onset}$ )がもたらされる。調合物がアルフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約10分～約15、20、25または30分の開始の時間( $T_{onset}$ )がもたらされる。

10

#### 【0032】

そのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約20分～約180または約40分の血漿半減期がもたらされる。調合物がサフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜の投与の結果、約25分～約70分または約20分～約80、90または120分の血漿半減期がもたらされる。

20

#### 【0033】

調合物がアルフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜の投与の結果、約30分～約50分、または約25分～約100、約120または約180分の血漿半減期がもたらされる。

#### 【0034】

そのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.08～約0.48または約0.05～約2.0の治療時間比率がもたらされる。調合物がサフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.08～約0.45、または約0.05～約0.5、0.8または1.0の治療時間比率がもたらされる。調合物がアルフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.25～約0.4または約0.1～約0.5、0.8または1.0の治療時間比率がもたらされる。

30

#### 【0035】

本発明は、さらに、約15分～約8時間以上の崩壊時間有する本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態を提供する。

#### 【0036】

そのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約14分～約82分、または約10分～約120分の開始時間( $T_{onset}$ )がもたらされる。該調合物がサフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約14分～約82分、または約10分～約100、または120分の開始時間( $T_{onset}$ )がもたらされる。

#### 【0037】

そのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約100分～約300、360または420分の血漿半減期がもたらされる。該調合物がサフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約112分～約298分、または約100～約300、360または約420分の血漿半減期がもたらされる。

40

#### 【0038】

そのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.42～約1.82、または約0.4～約2.0、2.5、または4.0の治療時間比率がもたらされる。該調合物がサフェンタニルを含むそのような薬物投与形態の経口経粘膜投与の結果、約0.42～約1.82、または約0.4～約2.0、2.5または4.0の治療時間比率がもたらされる。

#### 【0039】

本発明は、さらに、溶解可能な薬物が症候性医学状態(symptomatic me

50

dic al condition) を治療するのに有効なように、本明細書中に記載された本発明の調合物を含む溶解可能な薬物投与形態を投与することによって、症候性医学状態を呈する対象を治療する方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0040】

(発明の詳細な説明)

本発明は、薬物の大部分が口腔粘膜を横切って送達されるように、送達の期間に口腔粘膜に接着することができる経口経粘膜薬物送達用の調合物に基づく。

【0041】

本発明は、自己投与される投与形態を作成するのに用いることができる薬物調合物を含めた新規な調合物を提供し、治療効果、および予測可能かつ安全な薬物動態プロフィールを提供する。

【0042】

その例は、急性痛、間欠痛または突出痛 (breakthrough pain) の治療用の薬物を含む調合物を含む。

【0043】

1つの例示的適用において、本発明は、急性痛の治療用の静脈内 (IV) オピオイドの代わりに用いる病院状況において、また、急性および突出痛の治療用の院外状況において用途を見出す。

【0044】

以下の開示は、本発明を構成する調合物を記載する。本発明は本明細書中に記載された特定の調合物および方法、または医学的疾患に限定されず、もちろん、それ自体変化し得る。また、本明細書中で用いる用語は特定の実施形態のみを記載する目的のためであり、本発明の範囲を限定することを意図しないことも理解されるべきである。

【0045】

本明細書中で、および特許請求の範囲において用いるように、単数の形態「ある」、「該」は、文脈上別途明確に指定しない限り、複数の言及を含む。かくして、例えば、「ある薬物調合物」への言及は、複数のそのような調合物を含み、「ある薬物送達装置」への言及は、薬物調合物、およびそのような調合物の収納、保存および送達用の装置を含むシステムを含む。

【0046】

他の定義がない限り、本明細書中で用いる全ての技術および科学用語は、本発明の属する技術分野の当業者に通常理解されるのと同一の意味を有する。本明細書中に記載されたものと同様または等価なあらゆる方法、装置および材料が本発明の実施または試験で用いることができるが、好ましい方法、装置および材料がここで記載される。

【0047】

本明細書中で議論される刊行物は、本出願の出願日に先立ってのそれらの開示のために供されるにすぎない。本明細書中におけるいずれも、本発明が先行発明によるそのような開示よりも日付が早い資格を有しないことを認めるものと解釈されるべきではない。

【0048】

定義

用語「調合物」または「薬物調合物」または「投与形態」とは、本明細書中で用いるように、対象への送達のための少なくとも1つの治療剤または薬物を含有する組成物をいう。該投与形態は与えられた「調合物」または「薬物調合物」を含み、舐剤、丸剤、錠剤、カプセル剤、膜、ストリップ、液体、パッチ、フィルム、ゲル、スプレー、または他の形態の形態で患者に投与することができる。

【0049】

用語「薬物」、「医薬」、「薬理学上活性な剤」等は本明細書中において相互変換可能に用いられ、一般には、動物の生理学を改変するいずれの物質もいう。本発明の調合物を含む投与形態を用いて、経口経粘膜経路によって投与することができるいずれの薬物も送

10

20

30

40

50

達することができる。本発明の調合物との関係で本明細書中で用いる用語「薬物」は、経口経粘膜経路によって効果的に投与することができるいずれの「薬物」、「活性剤」、「活性体」、「医薬」または「治療上活性な剤」も意味する。

【0050】

無痛覚症に適用される用語「薬物」はサフェンタニル、またはアルフェンタニル、フェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニルまたはミルフェンタニルなどのサフェンタニル同族体、ならびに1以上の治療化合物を含む調合物を含む。「薬物」または句「サフェンタニルまたは同族体」の使用は、これらの選択されたオピオイド化合物の唯1つの使用、またはそれを含む調合物に限定されることを意図しない。さらに、サフェンタニル単独への、あるいは選択されたサフェンタニル同族体単独への言及、例えば、「フェンタニル」への言及は、本発明の方法に従う送達に適した薬物の例示に過ぎず、断じて限定するつもりではないことが理解されるべきである。

10

【0051】

用語「薬物」は本明細書中においては用語「治療剤」または「医薬」と相互交換可能に用いることができる。本発明の「薬物」調合物は1を超える治療剤を含むことができ、治療剤の例示的組合せはサフェンタニルと、アルフェンタニル、ロフェタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、またはミルフェンタニルなどのオピオイドなどとの2以上のオピオイドアナログの組合せ、あるいは組み合わせて投与できるいずれかの他の薬物を含むことが理解される。

20

【0052】

用語「同族体」とは、本明細書中で用いるように、通常の化学構造の多くの変種または立体配置の1つをいう。

【0053】

用語「対象」は、疼痛または麻酔の管理などの障害の治療が望まれる対象、一般には哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、有蹄動物等）も含む。

30

【0054】

用語「粘膜」とは、一般に、身体中の粘膜被覆生物学的膜のいずれもいう。口腔の粘膜を通じての吸収は特に興味深い。かくして、頬、舌下、歯肉および口蓋吸収は本発明によって具体的に考えられる。好ましい実施形態において、本発明の浸透促進剤は、その細胞構造において皮膚と最も似た口腔組織、すなわち、歯肉、口蓋を通じての吸収を改良するのに用いられる。

【0055】

薬物などの用語「経粘膜」送達は、粘膜を横切っての、または粘膜を通じての送達の全ての形態を含むことを意図する。特に、薬物の「経口経粘膜」送達は、特に舌下、歯肉および口蓋粘膜組織を含めた、口、咽頭、喉頭、気管、または上部胃腸管のいずれかの組織を横切っての送達を含む。

40

【0056】

用語「経口投与形態」、「経口経粘膜投与形態」および「溶解可能投与形態」は本明細書中においては相互効果を可能に用いることができ、本明細書中に記載された薬物調合物を含む本発明を実施するのに用いられる投与形態をいう。経口投与形態は、典型的には、「舌下投与形態」であるが、いくつかの場合において、他の経口経粘膜経路を使用することができる。本発明は、口腔粘膜を横切っての薬物の制御された送達を提供するのにそのような経口投与形態に依拠し；調合物設計を制御することによって、後に記載するよう、薬物の即時、中程度および持続送達を達成することができる。投与形態は有効成分、および患者の口の粘膜への接着性を供する（本明細書中においては、「生体接着剤」ともいう）1以上の粘膜接着剤、単一錠剤中の賦形剤を結合させるための結合剤、1以上のヒドロゲル-形成賦形剤、1以上の增量剤、1以上の滑沢剤、ならびに他の賦形剤、および溶解時間または薬物安定性に影響する因子を含む実質的に均質な組成物である。本発明の溶解可能薬物調合物は、発泡性でなく、またはそれらは担体粒子の表面に接着された薬物のマイクロ粒子の基本的には水を含まない秩序立った混合物も含まず、担体粒子は薬物のミ

50

クロ粒子よりも実質的に大きい。1つの態様において、本発明は小容量経口経粘膜薬物送達投与形態を提供する。

【0057】

用語「経口経粘膜薬物送達」とは、本明細書中で用いるように、薬物送達が、実質的に、嚥下、続いてのGI吸収を介するのではなく経粘膜経路を介して起こる投与形態をいう。本発明の調合物は、口腔粘膜を介して最大送達を可能とする薬物溶解速度を供し、また、典型的には、舌下腔内へ薬物送達を設置することを介して口腔粘膜を横切る制御された送達速度を供するように設計される。

【0058】

本明細書中で用いるように、「舌下」は文言上「舌の下」を意味し、物質が消化管を介するよりはむしろ舌の下の血管を介して迅速に吸収されるように口を介して物質を投与する方法をいう。種々の経粘膜部位の中で、舌下腔の粘膜は、制御された放出投与形態としての、局所および全身送達双方のための治療剤の送達のために最も便利かつ容易にアクセスできる部位であることが判明する。なぜならば、それはその豊富な血管形成のものであり、かつランゲルハンス細胞がほとんど存在しないからである。内部頸静脈を介する全身循環への直接的アクセスは、高い生物学的利用能をもたらす肝臓の第1パス代謝を迂回する。さらに、他の粘膜と比較して、舌下粘膜の高度に血管化された性質、および上皮細胞層の低下した数のため、治療物質の吸収は迅速に起こり、かくして、全身循環への直接的アクセスを可能とし、かくして、経口投与の複雑性を回避しつつ作用の迅速な開始を可能とする。

10

20

【0059】

本明細書中で用いるように、用語「ヒドロゲル-形成製剤」は、体液、特に口腔粘膜中のものとの接触に際し、構造マトリックスを維持しつつ元の質量または容量の少なくとも110%まで膨潤するように水を吸収することができ、かつインサイチュにて水和ゲルを形成する水を大いに欠如する固体調合物を意味する。ゲルの形成は、主として拡散によつて起こる、経時的な治療薬物放出の制御を可能とする固有の崩壊（または侵食）動態に従う。

30

【0060】

用語「崩壊」は、本明細書中で用いるように、それによって錠剤が破壊する物理的プロセスを意味し、錠剤単独の物理的一体性に関する。これは、より小さな片、最終的には微細かつ大きな粒状物への破壊、あるいは別法として錠剤が消失するまで外部からの侵食を含めた多数の異なる方法で起こり得る。

30

【0061】

用語「溶解」は、本明細書中で用いるように、それによって有効成分が、放出、拡散、侵食または組み合わされた侵食および拡散のメカニズムに拘わらず、インピトロでの溶媒、またはインピボでの生理的流体、例えば唾液の存在下で錠剤から溶解するプロセスを意味する。

40

【0062】

用語「膨潤率」またはSRは、暴露に先立つての乾燥状態におけるその質量と比較した、水に対する十分な暴露後の投与形態の質量比を意味する。膨潤率(SR)は、水への暴露の特定の時間に基づいて定義することができ、比または百分率として表すことができ、例えば、SRは百分率 = (水への暴露後の質量 - 初期乾燥質量) / (初期乾燥質量) × 100として表される。

40

【0063】

あるいは、そのような「膨潤率」は、水との接触に先立つての同一投与形態の容量と比較した、水との接触後の本発明の投与形態との比と定義することができる。膨潤率(SR)は、水に対する暴露の特定時間に基づいて定義することができ、比または百分率として表すことができ、例えば、SRは百分率 = (暴露後の錠剤の容量 - 暴露前の錠剤の容量) / (暴露前の錠剤の容量) × 100として表すことができる。そのような実験の径方向寸法がよく制御されている場合、同膨潤率は、SRが、百分率 = (暴露後の錠剤の厚み - 暴

50

露前の錠剤の厚み) / (暴露前の錠剤の厚み) × 100 として表すことができるように、可変寸法、例えば、厚みの観点で定義することができる。

【0064】

用語「生体接着」とは、本明細書中で用いるように、粘膜を含めた、より一般的には投与形態の生物学的表面への接着のプロセスをいう。

【0065】

表現「粘膜接着」とは、本明細書中においては、口腔におけるものなどの粘膜によって被覆される粘膜への接着をいい、いずれかの生物学的表面への接着をいう用語「生体接着」と本明細書中においては相互交換可能に用いられる。

【0066】

用語「治療上有効量」は、鎮痛などの所望の治療効果を促進するのに効果的な、治療剤の量、または治療剤の送達の速度(例えば、経時的な量)を意味する。正確な所望の治療効果(例えば、鎮痛の程度、軽減された疼痛の源等)は、治療すべき疾患、対象の耐性、投与すべき薬物および/または薬物調合物(例えば、治療剤(薬物)の効能、調合物における薬物の濃度等)、および当業者によって認識される種々の他の因子に従って変化するであろう。

10

【0067】

「制御された薬物送達」とは、インビボにて所望の薬物動態プロフィールを達成するための制御された様式での所与の投与形態からの薬物の放出または投与をいう。「制御された」という薬物送達の態様は、調合物および/または投与形態を操作して、薬物放出の所望の動態を確立する能力である。

20

【0068】

「持続薬物送達」とは、延長されたがなお特定の時間にわたる持続様式の源(例えば、薬物調合物)からの薬物の放出または投与をいい、これは数分~数時間、数日、数週間または数ヶ月まで延長することができる。具体的には、本出願においては、用語「維持された」は、静脈内投与から得られたものなどの、中程度放出相の不在下において特徴付けられるプロフィールを伴う、数分~1日の範囲の時間にわたっての薬物の一貫したレベルの送達をいうのに用いられる。

【0069】

用語「 $T_{max}$ 」は、本明細書中で用いるように、最大の観察された血漿濃度の時点を意味する。

30

【0070】

用語「 $C_{max}$ 」は、本明細書中で用いるように、最大の観察された血漿濃度を意味する。

【0071】

用語「AUC」は、本明細書中で用いる場合、血漿対時間における薬物の濃度のプロットにおける「曲線下面積」を意味する。AUCは、通常、時間間隔ゼロ~無限大について与えられるが、明らかに、血漿薬物濃度は患者について「無限大まで」測定することができず、従って、数学的アプローチを用いて、制限された数の濃度測定からAUCを見積もる。現実的な意味においては、(ゼロ~無限大)AUCは、吸収の速度にかかわらず身体によって、吸収された薬物の合計量を表す。これは、同一用量の2つの調合物が同一用量の薬物を身体に放出するか否かを決定しようとする場合に有用である。静脈内投与された同一用量とそれと比較した経粘膜投与形態のAUCは、生物学的利用能の測定のための基礎として働く。

40

【0072】

用語「F」は、本明細書中で用いるように、「パーセント生物学的利用能」を意味し、静脈内投与された場合の同一薬物と比較したテスト製品から吸収された薬物の割合を表す。それは、意図した経路からの送達に続いてのテスト製品のAUC 対静脈内投与後の同一物薬物についてのAUC から計算される。それは方程式： $F(%) = AUC_{(テスト製品)} / AUC_{(静脈内経路 / 製品)}$  から計算される。これは、テスト経路(または

50

製品)を介して吸収された薬物の相対的分率対静脈内経路を介して吸収された最大の可能な量を確立する重要な用語である。

【0073】

用語「血漿 $t_{1/2}$ 」は、本明細書中で用いるように、観察された「血漿半減期」を意味し、その最大値( $C_{max}$ )の50%に薬物血漿濃度が到達するのに必要な時間を表す。これは、薬理学的效果の平均持続の決定を可能とする非常に有用な用語である。加えて、それは、同一または異なる経路を介する送達後のテスト製品の持続の直接的かつ意味がある比較を可能とする。

【0074】

用語「 $T_{onset}$ 」は、本明細書中で用いるように、観察された「開始の時間」を意味し、血漿薬物濃度が最大の観察された血漿濃度 $C_{max}$ の50%に到達するのに必要な時間を表す。

10

【0075】

用語「治療時間比率」または「 $TTT$ 」は、それ以内で、薬物血漿濃度が、薬物の排除の半減期によって正規化された $C_{max}$ の50%を超えて維持される時間と定義される、薬物が治療レベルで存在する平均時間を表し、それは式： $TTT = (C_{max} の 50\% を超える時間) / (薬物の最終の静脈内排出半減期)$ によって計算される。最後の用語は、適当な種における注目する薬物についての文献データから得られる。

【0076】

本明細書中で用いるように、薬物調合物は粘膜などの表面に「接着する」という場合、それは、調合物は該表面と接触し、外部力の適用なくして表面に保持されることを意味する。接着はいずれかの特定程度の粘着または結合を示唆する意図はなく、またいずれかの程度の永久性を示唆する意図もない。

20

【0077】

用語「活性剤」または「活性」は、本明細書中においては、用語「薬物」と相互変換可能に用いることができ、本明細書中においては、いずれかの治療上活性な剤をいうのに用いられる。

【0078】

用語「非-閉塞性」は、本明細書中においては、延長された時間の間、適用の部位の皮膚に留まるパッチ装置、固定されたリザーバ、適用チャンバー、テープ、包帯、絆創膏等によって皮膚を雰囲気に対してトラップまたは閉鎖しないことをいうのにその最も広い意味で用いられる。

30

【0079】

I I . 経口経粘膜薬物送達投与形態

本発明は、他の経口投与形態と比較した場合に低下した唾液応答を生じ、かくして、送達のより再現性がある手段を供するに加えて、口腔粘膜を横切っての医薬上活性な物質の高い吸収および制御された吸収、および胃腸管への低下した送達を供する経口経粘膜薬物送達投与形態を提供する。

【0080】

経口投与形態は、典型的には、「舌下投与形態」であるが、いくつかの場合には、他の経口経粘膜経路を使用することができる。本発明は、口腔粘膜を横切っての薬物の持続送達のためのそのような経口投与形態に依拠する。投与形態は、有効成分、および患者の口の粘膜への接着を供する(本明細書中においては「生体接着剤」ともいう)1以上の粘膜接着剤、単一錠剤中の賦形剤の結合を供する1以上の結合剤、1以上のヒドロゲル-形成性賦形剤、1以上の增量剤、1以上の滑沢剤、ならびに薬物の溶解時間および動態を制御し、または活性体を分解から保護する他の賦形剤および因子を含む実質的に均質な組成物である。

40

【0081】

本発明の投与形態は、薬物の経口経粘膜(例えば、舌下)送達に適合され、典型的には、30秒から、1分、2分、3分、4分、5分、10分、15分、30分、1時間、2時

50

間、4時間、および8時間以上から選択される時間までの侵食時間有する。

【0082】

一般に、本発明の調合物を含む投与形態中の薬物の少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%が口腔粘膜を介して吸収される。

【0083】

I I I . 本発明の調合物

本発明の調合物は、0.01~99%重量/重量(w/w)、0.05%~99%、0.01%~50%および0.1%~10%w/wの有効成分(薬物、医薬等)、および患者の口の粘膜への接着を供する(本明細書中においては「生体接着剤」ともいう)1以上の粘膜接着剤を含み、さらに以下の: 単一錠剤中の賦形剤の結合を供する1以上の結合剤; 1以上のヒドロゲル-形成性賦形剤; 1以上の增量剤; 1以上の滑沢剤; 1以上のグライダント; 1以上の可溶化剤; 1以上の界面活性剤; 1以上のフレーバー; 1以上の崩壊剤; 1以上の緩衝性賦形剤; 1以上の被覆剤; 1以上の制御された放出修飾剤; および薬物の溶解または崩壊時間および動態を修飾し、制御し、あるいは活性な薬物を分解から保護する1以上の他の賦形剤および因子のうちの1以上を含んでも含まなくてもよい実質的に均質な組成物である。

【0084】

経口経粘膜送達用の本発明の医薬投与形態は固体または非-固体であつてよい。1つの好ましい実施形態において、投与形態は唾液との接触に続いてヒドロゲルに変換される固体である。

【0085】

賦形剤は、品質のある製品を生じさせるのに必要な調合物に加えられる物質を含み、限定されないが、增量剤、結合剤、界面活性剤、生体接着剤、滑沢剤、崩壊剤、安定化剤、可溶化剤、グライダント、および溶解または崩壊時間に影響する添加剤または因子を含む。

【0086】

賦形剤は前記したものに限定されない。経口調合物で用いる他の適当な非毒性医薬上許容される担体はRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, 1985に見出すことができる。

【0087】

経口経粘膜薬物送達のための本発明の調合物は、少なくとも1つの生体接着(粘膜接着剤)、あるいは薬物送達の間に口腔粘膜への接着を促進するための生体接着剤の混合物を含む。加えて、生体接着剤は、投与形態が唾液によって湿らされると、投与形態侵食時間および/または薬物溶解動態を経時的に制御するのにやはり有効であり得る。加えて、本発明で示される粘膜接着剤のいくつかは、調合物中で結合剤として働いて、投与形態への必要な結合を供することもできる。そのような粘膜接着剤薬物送達系は非常に利益がある。というのは、それらは吸収の部位において薬物の滞留時間を延長することができ、かつ、生物学的利用能を増大させることができるからである。粘膜接着性ヒドロゲル-形成ポリマーは、接着に好都合な、ヒドロキシル、チオール、カルボキシルまたはアミンなどの、多数の水素結合形成基を含有し、親水性かつ膨潤可能である。粘膜表面との接触に際して、それらは、水素結合、静電気、疎水性またはファン・デル・ワールス相互作用を介してポリマー/粘膜相互作用(接着)をもたらす生物学的界面上の部位と相互作用することができる。加えて、乾燥形態で用いる場合、それらは水を粘膜表面から吸収し、膨潤することができる。

【0088】

例示的な粘膜接着性または生体接着性材料は天然、合成または生物学的ポリマー、脂質、リン脂質等よりなる群から選択される。天然および/または合成ポリマーの例はセルロ

10

20

30

40

50

ース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース等）、天然ガム（グアガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、カラヤガム、ビーガム等）、ポリアクリレート（カルボポル、ポリカルボフィル等）、アルギネット、チオール-含有ポリマー、ポリオキシエチレン、全ての分子量のポリエチレングリコール（PEG）（好ましくは、いずれかの化学の、1000および40,000Daの間、線状または分岐状）、全ての分子量のデキストラン（好ましくは、いずれかの源の1000および40,000Daの間）、乳酸およびグリコール酸（種々の粘度、分子量および乳酸-対-グリコール酸比率のPLA、PGA、PLGA）の組合せによって調製されたブロックコポリマー、いずれかの数および反復単位の組合せのポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコールブロックコポリマー（ブルロニック（Pluronic）、テクトロニクスまたはゲナポールブロックコポリマーなど）、前記コポリマーの組合せ、物理的にまたは化学的に連結された単位（例えば、PEG-PLAまたはPEG-PLGAコポリマー）混合物を含む。好ましくは、生体接着性材料はポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン、カルボポル（Carbopol 71G、934P、971P 974Pなど）、およびポリカルボフィル（Noveon AA-1、Noveon CA-1、Noveon CA-2など）などのポリアクリル酸ポリマー、セルロースおよびその誘導体よりなる群から選択され、最も好ましくは、それはポリエチレングリコール、カルボポル、および/またはセルロース誘導体またはその組合せである。

10

20

30

40

50

## 【0089】

粘膜接着性/生体接着性賦形剤は、典型的には、1~50%w/w、好ましくは1~40%w/w、または最も好ましくは5~30%w/wの間で存在する。本発明の調合物は、いずれかの組合せにおいて1以上の異なる生体接着剤を含有することができる。

## 【0090】

経口経粘膜薬物送達用の本発明の調合物は、結合剤、あるいは賦形剤の单一投与形態への結合を容易とする2以上の結合剤の混合物も含む。例示的な結合剤はセルロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース等）、ポリアクリレート（カルボポル、ポリカルボフィル等）、ポビドン（全てのグレード）、いずれかの分子量またはグレードのポリオックス（Polyox）、照射されたまたはされていない澱粉、ポリビニルピロリドン（PVP）、Avicel等よりなる群から選択される。

## 【0091】

該結合剤は、典型的には、0.5~60%w/w、好ましくは1~30%w/w、最も好ましくは1.5~15%w/wで存在する。

## 【0092】

1つの実施形態において、経口経粘膜薬物送達用の本発明の調合物は少なくとも1つのヒドロゲル-形成性賦形剤も含む。例示的なヒドロゲル-形成性賦形剤はポリエチレングリコール、およびホモポリマーまたは架橋されたヘテロポリマーであるかを問わずエチレングリコール骨格を有する他のポリマー、ポリオキシエチレンホモポリマーなどのエチレングリコール単位のブロックコポリマー（その全てがUnion Carbideの商品名であり、Polyox N10/MW=100,0001 Polyox-80/MW=200,000；Polyox 1105/MW=900,000；Polyox-301/MW=4,000,000；Polyox-303/MW=7,000,000，Polyox WSR-N-60Kなど）、全ての分子量およびグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポロキサマー（全てがBASF Chemicalsの商品名であるLutrol F-68、Lutrol F-127、Lutrol F-105等）、Genapol、ポリエチレングリコール（PEG-1500、PEG-3500、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、PEG-12000、PEG-20,000等のPEG）、天然ガム（キサンタンガム、ローカストビーンガム等）、およびセルロース誘導体（HC、HMC、HMPc、HPC、CP、CM

C)、遊離または架橋されたいずれかのポリアクリル酸系ポリマー、物理的なブレンドまたは架橋されたかを問わず、およびその組合せ、ポリ乳酸、ポリグリコール酸およびそのいずれかの組合せなどの生分解性ポリマーよりなる群から選択される。実施形態において、ヒドロゲル成分は架橋されていて良い。ヒドロゲル-形成性賦形剤は、典型的には、0.1～70% w/w、好ましくは1～50% w/w、最も好ましくは1～30% w/wで存在する。

【0093】

経口経粘膜薬物送達の調合物は、投与形態の水和に際して、物理的または分子レベルにおいて薬物と優先的に相互作用し、かくして、経粘膜投与形態からのその拡散の速度を低下させる物質である少なくとも1つの制御された放出修飾剤を含むことができる。そのような賦形剤は調合物による水摂取の速度も低下させ、かくして、錠剤からのより延長された薬物溶解および放出を可能とする。1つの実施形態において、そのような制御された放出修飾剤は物理的（および、従って、可逆的な）相互作用を介して活性体に分子的に結合することができ、かくして、活性体の有効分子量を増大させ、かくして、舌下粘膜の上皮および基底膜を介してその浸透（拡散）をさらに修飾する。そのような結合は性質上可逆的であり、活性体のいずれかの化学的修飾を含まず、かくして、その薬理学的作用に断じて影響しない。別の好ましい実施形態において、そのような制御された放出修飾剤は、水和に際して、自然に薬物をトラップでき、かくして、その作用をさらに延長することができる区別される構造を形成することができる。例示的な制御された放出修飾剤は、脂質、リン脂質、ステロール、界面活性剤、ポリマーおよび塩よりなる群から選択される。一般に、選択された賦形剤は親油性であって、疎水性または親油性薬物とで天然に複合体を形成することができる。放出修飾剤および薬物の会合の程度は、調合物中の修飾剤対薬物比率を改変することによって変化させることができる。加えて、そのような相互作用は製造プロセスにおいて放出修飾剤と活性な薬物との適当な組合せによって、適切に増強させることができる。別法として、制御された放出修飾剤は正または負いいずれかの正味の電荷を担い、静電相互作用を介して活性体に結合でき、かくして、錠剤を通じてのその拡散および/または粘膜表面を介してのその浸透の動態双方を修飾する合成または生体ポリマーいずれかの荷電ポリマーであり得る。前記した他の化合物と同様に、そのような相互作用は可逆的であって、活性体との永久的な化学結合を含まない。

【0094】

制御された放出修飾剤は、典型的には、0～80% w/w、好ましくは1～20% w/w、最も好ましくは1～10% w/wで存在することができる。

【0095】

そのような制御された放出修飾剤は、ヒドロゲルの膨潤したネットワーク全体に分散したポケットまたはミクロドメインをさらに作り出すことができる。これらのポケットは薬物化合物のためのリザーバとして働くことができる。というのは、それらはヒドロゲルのバルク中の薬物溶質の濃度を低下させることによって、拡散についての駆動力を減少させる傾向があるからである。制御された放出修飾剤と一緒にになったヒドロゲルマトリックスは、ミクロドメインからの薬物の放出が、投与形態からの薬物の持続溶解を可能とするのに十分遅く起こるように選択し、設計することができる。

【0096】

経口経粘膜薬物送達用の本発明の調合物は少なくとも1つの充填剤（增量剤）も含む。例示的な增量剤はラクトースU.S.P.、Stararch 1500、マンニトール、ソルビトール、マリトールまたは他の非還元性糖；結晶セルロース（例えば、Avicel）、二塩基性リン酸カルシウム脱水物、スクロース、およびその混合物よりなる群から選択される。充填剤/增量剤は、典型的には、20～95% w/w、好ましくは40～80% w/wで存在する。

【0097】

経口経粘膜薬物送達のための本発明の調合物は、少なくとも1つの可溶化剤も含むことができる。そのような剤は活性な薬物の溶解性を改良し、その吸収特徴を増強するが、取

10

20

30

40

50

扱および製造を容易とするのに利益がある。適当な可溶化剤はシクロデキストリン、pH調整剤、塩および緩衝液、界面活性剤、脂肪酸、リン脂質、脂肪酸の金属等を含むことができる。例示的な界面活性剤はイオン性(ラウリル硫酸ナトリウム等)、ポリソルベート(TweenおよびSpan界面活性剤シリーズ、ポロキサマー等)、胆汁塩(タウロコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、グリココレート等)、種々のアルキルグリコシド、脂肪酸、ホスファチジルコリン、トリグリセリド、スフィンゴ脂質、グリコシル化脂質、PEG化脂質、およびその混合物よりなる群から選択され、0.01~5%w/wで存在することができる。例示的な金属塩および緩衝液は少なくともナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属の有機塩(酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等)または無機塩(リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ホウ酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、メタ重亜硫酸塩、塩化物等)を含むことができる。さらに、そのような塩の1以上の組合せを用いて、投与形態における薬物の適切な安定化を確保することができ、調合物中に0.1~20%w/w、好ましくは1~10%w/wの間で存在することができる。例示的なpH調整剤は塩酸、酢酸、リン酸、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム等を含み、0.1~5%w/wの間で調合物に存在することができる。

10

## 【0098】

経口経粘膜薬物送達用の本発明の調合物は少なくとも1つの滑沢剤も含む。滑沢剤は、圧縮器具への錠剤の接着の防止および、いくつかの場合においては、圧縮またはカプセル化に先立っての造粒の流動の改良を含めたいいくつかの機能を有する。滑沢剤は、ほとんどの場合、疎水性物質である。例示的な滑沢剤はステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等、タルク、グリセロールモノステアレート等のステアリン酸および二価力チオノリウムよりなる群から選択される。滑沢剤は、典型的には、0.01~10%w/w、好ましくは0.1~3%w/wの間で存在する。

20

## 【0099】

経口経粘膜薬物送達用の本発明の調合物は少なくとも1つのグライダントを含むことができる。グライダントは、ホッパーから供給メカニズムへの、最終的には、錠剤ダイへのブレンドされたまたは造粒された物質の流動特徴を改良する物質である。例示的なグライダントはコロイド状二酸化ケイ素、沈降二酸化ケイ素、ヒュームドシリカ(CAB-O-SIL M-5P、Cabot Corporationの商標)、ステアロウエットおよびステロテックス、シリカ(SILOIDおよびSILOXシリカ-Grace Division Productsの商標、Aerosil-Degussa Pharmaの商標など)、高級脂肪酸、その金属塩、水素化植物油等よりなる群から選択される。グランダントは、典型的には、0.01~20%w/w、好ましくは0.1~5%w/wの間で存在させる。

30

## 【0100】

調合物はアスパルテーム、マンニトール、ラクトース、スクロース、他の人工甘味料などのフレーバーまたは甘味剤および着色剤；酸化第二鉄およびFD&Cレーキも含有することができる。

40

## 【0101】

調合物は、物理的分解の化学から薬物物質を安定化させるのを助けるために添加剤を含有することもできる。そのような分解は、酸化、加水分解、凝集、脱アミド化等を含むことができる。薬物物質を安定化させることができる適当な賦形剤は抗酸化剤、抗-加水分解剤、凝集遮断剤等を含むことができる。抗酸化剤はBHT、BHA、ビタミン、クエン酸、EDTA、二硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオウレア、メチオニン等を含むことができる。凝集遮断剤は界面活性剤、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、メチオニン等のアミノ酸を含むことができる。活性体を分解から保護するのを助けることができるさらなる賦形剤は、乾燥または溶液形態の、塩、pH調整剤、キレート化剤および緩衝液である。多数の塩は当該分野で知られたものを含むことができ、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition

50

n, 1985に見出すことができる。例示的なpH調整剤は塩酸、酢酸、リン酸、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム等を含む。そのようなキレート化剤の例は異なる分子量のポリリシン、エデト酸二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等を含む。塩および緩衝液の例は、少なくとも、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属の有機塩(酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等)または無機塩(リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ホウ酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、メタ重亜流酸塩、塩化物等)を含むことができる。さらに、そのような塩の1以上の組合せを用いて、投与形態中の薬物の適切な安定化を確実とすることができます。安定化賦形剤は、調合物中に0.01~15%w/w、0.1~5%w/wの間で存在することができる。

## 【0102】

10

調合物は、特により速い放出動態が望まれれば錠剤の湿潤化を増加させるための界面活性剤を含有することもでき、その結果、粘膜接着のより速い開始をもたらすことができる。そのような界面活性剤は、一般に、組成物の0.01~3重量%で存在する。例示的な界面活性剤はイオン性(ラウリル硫酸ナトリウム等)、ポリソルベート(TweenおよびSpan界面活性剤氏リース)などの非イオン性、胆汁塩(タウロコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム等)、種々のアルキルグリコシド、脂肪酸、ホスファチジルコリン、トリグリセリド、スフィンゴ脂質、グリコシル化脂質、PEG化脂質およびその混合物よりなる群から選択される。

## 【0103】

20

本発明の投与形態は、加えて、錠剤崩壊動態および錠剤からの薬物放出、かくして、薬物動態に影響し得る1以上の賦形剤を含むことができる。そのような崩壊剤は当業者に知られており、澱粉、カルボキシ-メチルセルロース型または架橋されたポリビニルピロリドン(クロスポリドン、PVP-XLなど)、アルギネット、セルロース系崩壊剤(精製されたセルロース、メチルセルロース、架橋されたナトリウムカルボキシメチルセルロース(Ac-Di-Sol)およびカルボキシメチルセルロースなど)、セルロースの低置換ヒドロキシプロピルエーテル、結晶セルロース(Avicelなど)、イオン交換樹脂(Ambrelite IPR 88など)、ガム(寒天、ローカストビーン、カラヤ、ペプチンおよびトララカントなど)、グアガム、カラヤガム、キチンおよびキトサン、Smeecta、ジェランガム、Isapgul Husk、ポラクリリンカリウム(Tulsion<sup>339</sup>)、ガス発生崩壊剤(炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムまたは炭酸カリウムを伴うクエン酸および酒石酸など)、ナトリウム澱粉グリコレート(ExplobtabおよびPrimogelなど)、澱粉DC等よりなる群から選択することができる。そのような添加剤の添加は錠剤の、より迅速に侵食されるより小さな片への速い破壊または崩壊を容易とする。そのような崩壊剤を本発明の調合物に含めるさらなる利点は、崩壊に際して形成されるより小さな薬物含有粒子が、口腔粘膜との接触のかなり増大した表面積により、優れた生体接着特性を有することである。加えて、増大した表面積は、さらに、活性な物質の速い放出を促進することができ、かくして、薬物吸収、および必要とされる治療レベルの獲得を系統的にさらに加速することができる。しかしながら、前記したように、そのような崩壊剤は、固体投与形態中低い%w/wレベルで、典型的には、投与単位の合計重量に対して1~30%w/w、好ましくは5~25%w/wで用いる。

## 【0104】

40

本発明の1つの態様において、投与形態は延長された薬物放出で有用ないずれの種の1以上の生分解性ポリマーも含むことができる。例示的なポリマー組成物はポリアンヒドライド、および乳酸およびグリコール酸のコポリマー、ポリ(dl-ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリオルトエステル、蛋白質、および多糖を含む。

## 【0105】

50

経口経粘膜送達用の調合物を作製する方法も本発明によって提供される。1つの方法は

、薬物、および生体接着剤、結合剤、ヒドロゲル形成性賦形剤、增量剤、滑沢剤またはグライダント、および溶解時間、おそらくは粉末粉碎、乾式粉末混合、および直接的圧縮を介する錠剤化に影響する因子の1以上を秤量する工程を含む。別法として、湿式增量プロセスを用いることができる。(高剪断造粒プロセスなどの)そのような方法は、活性な薬物および、おそらくは、いくつかの賦形剤をミキサー内で混合することを含む。結合剤をミックスドライに加えることができ、あるいは造粒で用いる流体に溶解させることができる。造粒溶液または懸濁液をミキサー中の乾燥粉末に加え、所望の特徴が達成されるまで混合する。これは、通常、適切な溶解時間、内容物の均一性、および他の物理的特徴を伴う投与形態を製造するための適当な特徴の顆粒を生じる。湿式造粒工程の後、生成物はもっともしばしば乾燥し、および/または次いで、乾燥後に粉碎して、生成物の大部分の百分率を所望のサイズ範囲内で得る。時々、生成物は、湿潤サイズ分けした後に振動グラニュレータまたはミルなどの適当な装置を用いて乾燥する。乾式造粒ミックスは、次いで、加工されて、まず篩装置でスクリーニングし、次いで、過剰サイズの粒子を粉碎することによって許容されるサイズの範囲を得ることができる。そのような場合、適切なグライダントを加えて、顆粒；適当なグライダントの流動特性を前記したように改良する。

10

## 【0106】

加えて、調合物はスプレー流動床造粒、押出および球形化または流動床ローター造粒などの、全て当業者に知られた、代替造粒プロセスによって製造することができる。

20

## 【0107】

加えて、本発明の生体接着性錠剤は、前記したように製造された一次錠剤を当該分野で公知の適当なコーティングでコーティングすることによって調製することができる。そのようなコーティングは活性なコアを損傷(磨耗、破壊、ダスト形成)に対して、それに対してコアが輸送および保存の間に暴露される影響(霧囲気湿度、温度変動)に対して保護することを意図し、当然、これらのフィルムコーティングは着色することもできる。水蒸気に対するフィルムコートの密封効果は水蒸気浸透性によって表される。コーティングはブルスターコーティング、乾燥コーティング、フィルムコーティング、流動床コーティング、パンコーティング等の良く知られたプロセスの1つによって行うことができる。典型的なコーティングはポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー(PVPVA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルアルコール/ポリエチレングリコールコポリマー(PVA/PEG)、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、メタクリレート、メチルセルロース、ヒドロキシルプロピルメチルセルロース(全てのグレードおよび分子量のHPMC)、カラギーナン等を含む。

30

## 【0108】

特定の実施形態において、本発明の錠剤コアは先に定義したもののなどの生体接着性材料で被覆して、舌下腔中の錠剤の生体接着性を改善することができる。そのような設計において、侵食性またはヒドロゲルコアを設計し、適当な生体接着性材料で被覆し、かくして、図1に示されたものなどの設計を作り出す。ヒドロゲル型のコアは、錠剤が必要とされる速い崩壊が必要とされるそのような適用において好ましい。唾液との接触に際して、水はコートの薄い生体接着性フィルムに浸透し、錠剤のヒドロゲルコアの膨潤を引き起こす。ヒドロゲルが継続的に膨潤するにつれ、それは薄い被覆フィルムに対して有意な力を發揮し、その結果、錠剤のその分解および速い侵食がもたらされる。該プロセスをさらに容易するために、適当な崩壊剤を前記したようにコアに含めることができる。外側シェルの厚みは、一般には、0.05~1mg/cm<sup>2</sup>であろう。

40

## 【0109】

別の特定の実施形態において、本発明の錠剤コアは、セルロースを含めた疎水性ポリマーなどの耐水性被覆剤で被覆して、錠剤コア中の水分進入のためのバリアを作り出し、かくして、水分感受性薬物をさらに保護することができる。加えて、そのような耐水性被覆は、高い%RH(相対湿度)環境等への暴露に際してその成長を低下させることによって製造間の錠剤の挙動を改善することができる。EUDRAGIT(登録商標)EPO,

50

O p a d r y (登録商標) A M B、酢酸澱粉等の多数の被覆材料を用いて、錠剤の耐水性を改善することができる。本出願において特に興味深いのは、<85%RHにおいて非常に限定された水取込を有し、なお才>85%RHにおいて水を迅速に吸収する被覆材料である。舌下環境における投与形態の湿潤化をそのような機能が容易とし、典型的な保存および中程度%RH条件下で投与形態を促進する。

## 【0110】

調合物は、当業者によって日常的に使用される手法を用いて対象への送達のために投与形態に変換されるであろうことは理解されるであろう。投与形態の調製プロセスは、一般には0.01~10%w/wの質量比率で存在する優れた化合物で特に重要である高用量含有量均一性を達成するために最適化される。本発明の調合物は、10%未満の%相対標準偏差(%RSD)を持つ含有量均一性を有する。

10

## 【0111】

直接的圧縮、湿式造粒等の、本発明で用いる投与形態を作製する多くの方法が当該分野で知られており、本発明を実施するのに使用することができる。N a n o T a b (登録商標)などの小さな錠剤を調製するにおいて、侵食時間および接着は2~500Kpsiの間の錠剤化力から独立していることが示されている。

## 【0112】

本発明の投与形態は、薬物送達の間において、薬物のほとんどまたは全てが口腔粘膜を介して投与形態から送達されるまで、口腔粘膜に接着するように適合された。

20

## 【0113】

本発明の投与形態が、さらに、インビボでの口腔粘膜への適用後に延長された時間にわたって用量の持続する制御された崩壊を可能にするように設計される。本発明の投与形態は、投与から30秒~8時間以内に侵食されるように設計することができる。さらに、それらは、プロセスの全持続にわたって線状から二相のある範囲の崩壊速度を供するように設計される。

## 【0114】

加えて、本発明の経口経粘膜投与形態は、インビボまたはインビトロにおける口腔粘膜での適用後に投与形態から薬物の放出(溶解)を維持し、制御するように設計される。これらの延長された放出経粘膜投与形態からの薬物溶解は、最適なインビボ薬物動態プロファイルおよび薬理学的作用を達成するように操作することができる一次または二次溶解動態に従うことができる。

30

## 【0115】

本発明のある実施形態において、薬物投与形態は、单一薬物投与形態に含有される薬物の30%以上の合計量を口腔粘膜を介して個体に送達するように適合される。他の実施形態において、経粘膜送達される单一薬物用量に含有される薬物の合計量の百分率は30~40%、40~50%、60~70%、70~80%、80~90%を超える、好ましくは95%を超える。例示的な実施形態において、单一薬物投与形態に含有される薬物の合計量の少なくとも35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%または99%が口腔粘膜を介して送達される。

40

## 【0116】

本発明のある実施形態において、薬物投与形態は、单一薬物投与形態に含有される薬物の60%以下の合計量をG I管を介して個体に送達するように適合される。他の実施形態において、G I管を介して送達される百分率は、薬物投与形態に含有される薬物の合計量の50%、40%、30%、20%、10%、5%または1%以下がG I管を介して個体に送達されるようにより低くできる。

## 【0117】

口腔粘膜を介する薬物のより大きな百分率(および量)の送達、およびG I管を介する送達の対応する欠如は、薬物送達の以前の方法に対して有意な改良を提供する。

## 【0118】

50

薬物送達のための好ましい部位は舌下領域であるが、ある実施形態においては、投与形態が頬の内側に入れられ、あるいは口蓋または歯肉に接着させるのが有利であろう。

【0119】

唾液応答を最小化することは、有意な唾液応答を生じさせる経口舐め調合物では当てはまらない、患者間で一貫し、かつ予測可能な送達プロファイルを生じる。低下した唾液応答は、G I 管を通じての貧弱な生物学的利用能を伴う薬物で特に重要である。

【0120】

舌下送達は好ましい。というのは、舌下粘膜は頬粘膜などの他の粘膜領域よりも容易に薬物に対して浸透性だからである、その結果、より迅速な取込がもたらされる (Shojaei AH,ら、Buccal Mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 1: 15 - 30, 1998)。

【0121】

また、本発明は、従前の経口または経口経粘膜調合物に対して改良された溶解プロファイル、口腔粘膜を介する薬物の効果的な送達、および治療ウインドウ内の一貫した血漿レベルを伴う経口経粘膜投与調合物も提供する。

【0122】

薬物の減少した嚥下、および本発明の調合物を用いて作成された経口経粘膜医薬のより一貫した取り込みの結果、商業的に入手可能な調合物を用いるものと比較して個々の用量間でより一貫したピーク血漿レベルがもたらされる。

【0123】

本発明の投与形態は、流体の限定された量、薬物送達のための比較的短い時間、および口腔内の pH レベルが薬物の吸収に悪影響しないように、口腔の固有の環境中で有効に働くように設計される。該調合物は、薬物投与形態の溶解、溶解度、および安定性を改良するようにも設計される。本発明の利点は、経口経粘膜経路を介するより高いレベルの薬物吸収、および一貫した用量対効果時間を供する薬物調合物の能力に寄与し、本調合物を急性または突出痛の治療に対して有意な改良とする。

【0124】

本発明の経口経粘膜調合物は、錠剤の崩壊（または侵食）および薬物の溶解、および錠剤からの放出の双方を独立して制御して、より一貫した送達を可能とすることによって、即時放出液体調合物の高いピーク血漿レベルを回避するように設計される。本発明の経口経粘膜調合物は、規定量の活性な剤を含み、それにより、患者が送達される薬物の量を正確に滴定し、安全かつ有効に該量を適切なものと調整することを可能とする個々の反復用量を提供する。

【0125】

本発明で記載された制御放出経口経粘膜調合物の利点は、それらが、個体投与形態または液体ベースの投与形態であるかを問わず、血漿薬物濃度を、即時放出調合物よりも長い持続の標的化治療ウインドウ内に維持することができることである。そのような慣用的即時放出調合物で典型的に観察される高いピーク血漿中レベルは、薬物の制御された放出によって平滑とされるであろう。加えて、血漿レベルの迅速な減少は回避されるであろう。というのは、薬物は錠剤溶解の全プロセスの間に口腔を通って全身循環へ継続的に横切っており、かくして、より安定なプラトーを伴う血漿薬物動態を供するからである。加えて、本発明で記載される投与形態は、治療安全性を危うくする血漿薬物動態におけるピークおよびトラフの低下による潜在的に有害な副作用を最小化することによって治療安全性を改良することができる。

【0126】

本発明の経口経粘膜生体接着性調合物は、典型的には、患者および薬物投与の環境、ならびに固有の薬物薬物動態に依存して、30秒から1分、2分、3分、4分、5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間以上まで崩壊する（または全く侵

10

20

30

40

50

食される)ように設計される。本発明の経口経粘膜調合物の組成は、一定範囲の用量および一定範囲の溶解時間双方を供して、特定の臨床状況に適合するように調整することができると理解されるであろう。

【0127】

本発明の調合物の舌下投与についての溶解時間は、30秒~1分、2分、3分、4分、5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間以上で変化するであろう。

【0128】

本発明の経口経粘膜投与形態は、薬物形態が十分ゆっくりと崩壊して、即時ピーク血漿レベル、続いての、投与後5分に2.5ng/mlのピーク血漿レベル、続いての血漿レベルの即時の降下をもたらす、フェンタニルが400μgのフェンタニルを含有する錠剤を介して投与された米国特許第6,759,059号に記載されたような先行技術調合物で観察された有意な効果を回避するように、舌の下に快く適合するように設計される。  
10

【0129】

本発明の調合物は、薬物吸収のより大きな百分率がGI経路ではなく経口経粘膜経路を介して起こるように、口腔中の溶解のための本発明の特徴を維持しつつ、有効成分の性質および量に従って変化する多数の投与形態中で供されるであろう。

【0130】

本発明の1つの態様において、本発明による調合物を含む均質な投与形態が舌下腔に、好ましくは、舌小帯のいずれか側の舌の下に置かれる場合、それは接触に際して接着する。理論に拘束されるつもりはないが、本発明の調合物を含む投与形態を舌下空間の水分に暴露すると、投与形態は水を吸収し、その結果、ミクロおよびマクロポア(またはチャネル)を含むヒドロゲルネットワークの形成をもたらすように見える。薬物の水和は、溶解、および投与形態の多孔性ネットワークを介する引き続いての拡散に影響する。しかしながら、投与形態の水和およびゲル形成のプロセスは比較的ゆっくりしているように見えて、薬物放出はこの初期相(相I)の間に比較的ゆっくりしているとも考えられ、かくして、錠剤からの即時の薬物「バースト」を回避する。臨床的水和レベルが達成されると、膨潤が回復し(相2)、薬物放出プロセスは加速されると考えられる。錠剤賦形剤の適当な組合せによって、2つの相の動態は変調されて、特定の薬物候補についての適当な放出プロフィールを達成することができる。本発明のヒドロゲル投与形態は、水性溶液との接触に際しての少なくとも初期用量の110%までの膨潤によって特徴付けられる。  
20

【0131】

本発明の投与形態におけるヒドロゲル形成は、水を吸収し、およびゲルを形成する能力を有するある種のヒドロゲル可能化賦形剤の存在下で起こる。そのような賦形剤は、前記したような、全てのグレードのPolylrox(ポリオックス)、(全てのグレードの)ポリエチレングリコール、PEG-系コポリマー((ポロキサマーなどの)ホモポリマーまたはヘテロポリマーであるかは問わない)、デキストラン、HPMC、澱粉などを含む。加えて、そのような賦形剤のいずれの組合せも体液との接触に際してヒドロゲル形成に好都合であろう。さらに、そのようなヒドロゲル形成性賦形剤と、ゲル形成に好都合でない(すなわち、膨潤するそのような能力を有しない)賦形剤、例えば、ある種のセルロースなどとの組合せの結果、修飾された特性にも拘わらず、ヒドロゲル構造が形成される。  
30

【0132】

本発明の別の態様において「侵食型」投与形態と本明細書中でいう投与形態が提供される。そのような「侵食型」投与形態は、それらは(それらの組成に応じて)有意な量の水を吸収できるが、それらは膨潤の同一能力を有さず、その結果、それらは前記定義のヒドロゲル型の調合物で記載したようなゲルを形成しない。これらの「侵食型」調合物は、ヒドロゲル調合物と同様に、接触に際して舌下腔に接着する。しかしながら、ヒドロゲルとは対照的に、それらは水和ゲルの先の形成なくして表面侵食メカニズムに従う。「侵食型」投与形態は舌下空間の水分に暴露されるので、錠剤の表面は水和し、侵食され、それにより、舌の層を露出させる;引き続いての層は水和するようになるので、それらが引き続  
40

いて侵食され、それらが続き、かくして、錠剤のサイズの継続的低下がもたらされる。

【0133】

そのような侵食型投与形態は、典型的には、ヒドロゲル形成性賦形剤、特に、(ポロキサマーなどの)ホモポリマーまたはヘテロポリマーであるかを問わず(全てのグレードの)ポリオックスPEG系コポリマー、HPMCなどを含めないことによって特徴付けられる。しかしながら、投与形態の種々の成分の百分率w/w組成は侵食のメカニズムにインパクトを与えるであろうと理解される。例えば、少量の特定のヒドロゲル可能化賦形剤はヒドロゲルの形成を誘導できず、それ自体、いくつかのヒドロゲル可能化賦形剤を、その侵食ベースの崩壊メカニズムを変更することなく侵食性調合物に含めることができる。ヒドロゲルに膨潤するその能力を与え、水性溶液との接触に際して構造マトリックスを維持するのは、賦形剤の組合せ、およびそれらのパーセント重量組成の双方である。従って、与えられた調合物にヒドロゲル形成性賦形剤を含めるのは、典型的なヒドロゲル形成に関して必ずしも「膨潤」を誘導しないであろう。本発明のヒドロゲル形成および侵食型の調合物の双方は、薬物溶解および/またはインビボ吸収動態の制御を供して、増強された生物学的利用能および改良された効率を提供する。

10

【0134】

本発明の調合物は、小児適用において特別な利用性を見出す。というのは、投与形態の快適かつ確実な性質は小さな子供がこの療法の様式を容易に受け入れるのを可能とし、信頼性良く薬物を経粘膜送達するからである。特定の例は、限定されないが、IVアクセスが利用できず、または便利でない場合の小児急性痛の治療、子供が吸入投与経路を効果的に用いることができない場合の小児喘息の治療、子供が丸剤を嚥下できず、または嚥下しない場合の嘔吐の治療、子供がNPを(経口摂取が許されていない)であるか、またはより迅速な開始が要求される場合の処置前の鎮静を含む。

20

【0135】

本発明の調合物は動物適用においてさらなる利用性を見出す。具体的な例は、限定されないが、IV投与が容易に利用できず、または不便である、鎮痛、不安/ストレス緩和、処置前の鎮静などの急性疾患のいずれの治療も含む。

30

【0136】

IV. 疼痛の抑制または緩和のための本発明の調合物

1つの例示的な適用において、本発明の調合物は、種々の同定可能なまたは同定不能な病因のいずれかに関連し得る疼痛に罹った対象において利用性を見出す。本発明の調合物は、疼痛の抑制または緩和において利用性を見出す。疼痛の用語「治療」または「管理」は、本明細書中においては、例えば疼痛スコアによって決定されるように、対象をより快適にするような疼痛の退行、抑制または緩和を一般的に記載するのに用いられる。

【0137】

用語「急性痛」は、本明細書中においては、典型的には一ヵ月未満の間存在する疼痛に関連して用いられ、しかしながら、いくつかの場合には、三ヶ月ほど長い間存在する疼痛は「急性」と考えることもできる。

40

【0138】

用語「慢性痛」は、本明細書中においては、典型的には1ヵ月よりも長い間存在する疼痛との関係で用いられる。

【0139】

1つの例示的態様において、本発明は、急性または突出痛の治療のために、オピオイドまたはオピオイドアゴニストなどの薬物を含む鎮痛用の調合物の経口経粘膜送達に関する。

【0140】

そのような調合物中の活性な剤はサフェンタニル、あるいはアルフェンタニル、フェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、またはミルフェンタニルなどのサフェンタニル同族体を含むことができる。1つの好ましい実施形態は活性剤としてサフェンタニルを利用する。別の好ましい実施形態は活性剤とし

50

てサフェンタニルを利用する。他の好ましい実施形態は活性剤としてアルフェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、レミフェンタニル、トレフェンタニル、またはミルフェンタニルを利用する。なお別の好ましい実施形態は、活性剤としてサフェンタニル、および無痛覚症の治療用の少なくとも1つのさらなる剤の組合せを利用する。

【0141】

代替実施形態において、本発明の調合物はサフェンタニル+フェンタニル、アルフェンタニル、トレフェンタニル、ミルフェンタニルまたはレミフェンタニルなどのオピオイドなどの、2以上のオピオイドアナログの組合せを含む。種々のオピオイド薬物は異なる薬物動態プロフィール、およびミューオピオイド受容体スプライス変形例との異なる相互作用を有し、従って、治療効果を促進するために組合せて用いることができる。例えば、フェンタニルと組み合わせたサフェンタニルがフェンタニルによる無痛覚症のより遅い喪失を伴うサフェンタニルによる迅速な開始を有することができる。

10

【0142】

代替実施形態において、本発明の薬物投与形態は少なくとも1つのオピオイド薬物、および1以上の他の薬物を含むことができ、該他の薬物はオピオイドまたは非-オピオイド薬物であってよい。経口経粘膜薬物送達調合物は、いずれかの活性な薬物化合物の送達、およびいずれかの疾患の治療で有用であり、該活性薬物化合物は口腔粘膜経路を介して送達することができる。

20

【0143】

本発明の調合物は、サフェンタニル、フェンタニルまたはサフェンタニル同族体などのかなり優れたオピオイドを含有することができる。

【0144】

本発明の1つの例示的な実施形態において、各投与形態は、1以上の他の治療剤または薬物と組み合わせた、約0.25～約200μgのサフェンタニルを含有する。

【0145】

本発明のなお別の例において、各投与形態は、1以上の他の治療剤または薬物と組み合わせた、約2～約1500μgのフェンタニルを含有する。

【0146】

いくつかの実施形態において、本発明の経口投与調合物はナロキソンなどのオピオイドアンタゴニストを含む。そのような実施形態において、ナロキソンは適当な濃度で供して、注射すると、調合物のオピオイド成分の活性を阻害する。

30

【0147】

本発明は、オピオイドナイーブ患者およびオピオイド耐性患者双方の治療で利用性を見出す。

【0148】

用語「オピオイドナイーブ患者」は、本明細書中において、数週間～数ヶ月に渡ってオピオイド物質の反復した投与を受けない患者に関連して用いられる。

【0149】

用語「オピオイド耐性患者」は、本明細書中で用いるように、慢性投与でのオピオイド物質の効果の減少によって特徴付けられる生理学的状態（例えば、無痛覚症、応答または鎮静）を意味する。オピオイド物質は、オピウムまたはその誘導体を含有するものなどの鎮痛、鎮静および/または応答効果を有する薬物、ホルモン、または他の化学物質である。無痛覚症耐性が発生すると、オピオイド物質の用量を増加させて、その結果、同一レベルの無痛覚症をもたらす。この耐性は副作用まで拡大できず、副作用は用量が増加するにつれてより耐性とはならないであろう。

40

【0150】

ある実施形態において、本発明の調合物を含む投与形態は少なくとも0.001重量%の有効成分を含有する。好ましくは、投与形態は約少なくとも0.005%、～99.9重量%と多量まで、0.05%～99%、0.01%～50%、0.1%～10%の有効成分を含む。ある他の実施形態において、本発明の調合物を含む投与形態は10μg、1

50

5 µg、25 µg、50 µg、100 µg、500 µg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgまたは10mgの有効成分または薬物と多くの量を含有する。

#### 【0151】

有効成分の百分率は、口腔粘膜経路を介して最大送達が得られるように最適化された、投与形態のサイズ、および有効成分の性質に依存して変化するであろう。本発明のいくつかの態様において、1を超える有効成分を単一の投与形態に含ませることができる。

#### 【0152】

1つの例示的な実施形態において、疼痛の治療で用いる投与形態は約0.25～約200 µgのサフェンタニル、約2.5～約100 µgのサフェンタニル、約2.5～約400 µgのサフェンタニル、約2.5～約15.0 µgのサフェンタニル、約2.0～約1500 µgのサフェンタニル、または約200～約1500 µgのサフェンタニルを含むことができる。  
10

#### 【0153】

種々の実施形態において、本発明の調合物は、一般には、子供、およびオピオイド耐性またはナイーブであるすべての年齢の成人を含めた全てのタイプの患者において適当な鎮痛を提供する。本発明は、院内および院外の状況の双方において利用性を見出す。

#### 【0154】

サフェンタニルの子供での使用は、手術室または集中治療室におけるIV投与にかなり制限されてきた。本明細書中でさらに記載するように、低用量鼻腔内投与のための液体サフェンタニル製剤の使用についての少数の研究、および液体サフェンタニル製剤の舌下送達の症例報告があった。これらの研究のほとんどにおいて、成人におけるサフェンタニルの最小用量はオピオイドナイーブ患者において5 µgであった。鼻腔内生物学的利用能はIVで得られたもののほぼ75%であった。しかしながら、サフェンタニルの舌下使用について薬物動態データは公表されていない。  
20

#### 【0155】

本発明の生体接着性経粘膜調合物は、経口経粘膜送達のための投与形態当たり約0.25～約200 µgのサフェンタニルを含有する。当業者によって理解されるように、該用量は、特に、長期～オピオイド・耐性成人に投与する場合、子供についての範囲の低い端にあり、体重に依存した成人の範囲の高い端にある。サフェンタニルの小容量経口経粘膜薬物送達投与経路は記載されていない。  
30

#### 【0156】

子供（小児患者）への投与用の本発明の例示的調合物は、投与形態当たり約0.25～約120 µgのサフェンタニルを含有する。例えば、子供への投与用の本発明の調合物は、経口経粘膜送達用の約0.25、0.5、1、2.5、4、5、6、8、10、15、20、40、60または120 µgのサフェンタニルを含有することができる。これは、小児患者について、例示的用量範囲が少なくとも約0.02 µg/kg～約0.5 µg/kgであり、好ましい範囲は約0.05～約0.1 µg/kgである。

#### 【0157】

成人への投与用の本発明の例示的調合物は、投与形態当たり約2.5～約200 µgのサフェンタニルを含有する。例えば、成人への投与用の本発明の調合物は、経口経粘膜送達用の約2.5、3、5、7.5、10、15、20、40、60、80、100、120、140、180、または200 µg以上のサフェンタニルを含有することができる。  
40

#### 【0158】

本発明の投与形態は、経口経粘膜送達用の投与単位当たり約2～約1500 µgのサフェンタニルを含有する。当業者によって理解されるように、該用量は、特に、長期～オピオイド・耐性成人に投与する場合、子供の範囲の低い端にあり、体重に依存して成人の範囲の高い端にある。

#### 【0159】

子供（小児患者）への投与用の本発明の例示的投与形態は、投与単位当たり約2～約9  
50

0.0 μg サフェンタニルを含有する。例えば、子供への投与用の本発明の投与単位は経口経粘膜送達用の約 2.3.75, 7.5, 18.75, 30, 37.5, 45, 60, 75, 112.5, 150, 300, 450、または 900 μg のサフェンタニルを含有することができる。

#### 【0160】

成人への投与用の例示的投与形態は、投与形態当たり約 18.75 ~ 約 1500 μg のフェンタニルを含有する。例えば、成人への投与用の本発明の投与形態は、経口経粘膜送達用の約 18.75, 22.5, 37.5, 56, 75, 112.5, 150, 300, 450, 600, 750, 900, 1050, 1350 または 1500 μg 以上のフェンタニルを含有することができる。

10

#### 【0161】

本発明の投与形態は、経口経粘膜投与用の投与形態当たり約 10 ~ 約 10000 μg のアルフェンタニルを含有する。当業者によって理解されるように、該用量は、特に、長期 ~ オピオイド - 耐性成人に投与した場合に、子供についての範囲の低い端、および体重に依存して成人についての範囲の高い端にあるであろう。

#### 【0162】

アルフェンタニルの投与用の本発明の例示的投与形態は、投与形態当たり約 10 μg ~ 約 10 mg のアルフェンタニルを含有する。例えば、投与用の本発明の投与形態は、経口経粘膜送達用の約 10, 25, 50, 150, 200, 300, 400, 600, 800, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000, 9000、または 10000 μg のアルフェンタニルを含有することができる。

20

#### 【0163】

異なる例示的実施形態において、疼痛の治療で用いる投与形態は、約 2 ~ 約 1500 μg のフェンタニルと組み合わせた約 0.25 ~ 約 200 μg のサフェンタニル、または 1 以上のさらなる薬物と組み合わせた約 0.25 ~ 約 200 μg のサフェンタニルまたは約 2 ~ 約 1500 μg のフェンタニルを含むことができる。

#### 【0164】

レミフェンタニル、ロフェンタニル、カルフェンタニル、トレフェンタニルおよびミルフェンタニルは、本発明の生体接着性経粘膜調合物を介して送達した場合に、急性痛の治療に適するであろう優れたフェンタニル同族体である。これらの同族体の例示的調合物についての用量範囲は、成人および小児患者双方に対して 0.25 μg ~ 99.9 mg を含むことができる。これらの容量は、各分子について適切に規定された、適当な時間間隔で反復することができる。

30

#### 【0165】

アルフェンタニルは、迅速に代謝される優れたフェンタニル同族体でもあり、本発明の生体接着性経粘膜調合物を介して送達した場合に用いるのに適しているであろう。アルフェンタニルの適当な用量は、成人および小児患者双方に対して 10 μg ~ 10 mg の範囲とすることができる。これらの用量は適切な時間間隔で反復することができる。

#### 【0166】

慢性痛疾患に罹った患者は、それらの疼痛の間欠的悪化も有しかねず、それらのベースライン慢性痛のための遅く開始する時間 - 放出オピオイドのその使用に加えて、速 - 作用性突出オピオイド急性使用を必要とする。

40

#### 【0167】

突出痛または処置による疼痛は、1 ~ 2 群程度の短い、または 30 分以上の程度の長い短期間強くなりかねず、従って、より一貫したかつ予測可能な期間の効果を伴うより迅速な臨床的に有効な血漿レベルを生じたオピオイド調合物を供するにおいて有意な利点があるであろう。

#### 【0168】

オピオイドは依然として鎮痛剤の最も強力な形態であるが、最小の副作用を有し、患者の使用が医師によって容易に追跡できる方法で供することができる改良された形態が求め

50

られている。

【0169】

現在の治療方法を用い、疼痛制御は、一般には；静脈内患者・制御無痛覚症（P C A）、連続的硬膜外注入（C E I）、他の型の急性痛制御、緩和的看護疼痛制御、および家庭での健康な患者の疼痛制御を含む多数の介入を用いて試みられている。これらの方法は、制御の持続、治療の容易性、および安全性対副作用に関して種々の程度の成功を満足する。

【0170】

急性痛の迅速治療に対する要望は、手術後回復、慢性関節リウマチ、背中不全、末端段階の癌などを含めた多くの異なる臨床的状況で生じる。手術後に、例えば、患者は最初の数日間のひどい疼痛、続いての、数日間の温和～中程度の疼痛レベルに罹っている。

10

【0171】

中程度～ひどい術後痛を治療するのに用いる最も普通の鎮痛剤はI V モルヒネである。これはI V 注射により看護婦によって「必要に応じて」患者に送達され、あるいは通常に、モルヒネシリンジはP C Aポンプに入れられ、患者はロックアウト機能を有するボタンを押すことによってオピオイドを自己投与する。ヒドロモルフォンおよびフェンタニルなどの他のオピオイドもこのようにして用いることができる。

【0172】

急性痛の治療は院外状況にある患者でも必要である。例えば、多くの患者は慢性痛に罹っており、その疼痛を治療するのに週または日ベースでオピオイドの使用を必要とする。彼らがその慢性の基礎となる疼痛レベルを治療するのに長期作用経口または経粘膜オピオイド製剤を有することができるが、彼らはしばしば、そのひどい突出痛レベルを治療するのに短期間作用の優れたオピオイドを必要とする。

20

【0173】

急性痛の治療は、高度に最適下状態にある「現場で」やはり必要である。救急救命士または軍隊の医療は、しばしば、滅菌されていない状況でひどい急性痛を治療することが要求され、そこでは、I V またはI M 投与で用いる針の結果、意図しない針での突き刺さり、感染の危険性などをもたらしかねない。経口オピオイド錠剤は、しばしば、ある者にとってはひどい疼痛ではあまりにも長い緩和を供するのに60分を要する。

30

【0174】

多数の臨床的設定において、滴定可能なように効果的な鎮痛を生じ、安全かつ便利に用いることができ、かつ適当な時間に渡ってひどい突出痛または間欠痛に対する鎮痛を供する調合物に対して明らかに要望が存在する。

【0175】

V . 本発明の調合物の使用

経口経粘膜薬物送達は単純であり、非侵襲性であって、最小の不快感でもって看護者または患者によって投与することができる。一般に、医薬の経口経粘膜送達は舐剤または錠剤などの固体投与形態を用いて達成されるが、液体、スプレー、ゲル、ガム、粉末およびフィルムを用いることもできる。

40

【0176】

多くの親油性オピオイドなどの、G I 管を介する貧弱な生物学的利用能を持つものなどのある種の薬物では、経口経粘膜（O T ）送達はG I 送達よりも良好な送達経路を提供することができる。オピオイドなどの薬物では、経口経粘膜送達はG I 送達よりも短い開始時間（すなわち、投与から治療効果への時間）を有し、有意に改良された生物学的利用能を供する。

【0177】

薬物動態（P K ）および調合物の属性

本発明の生体接着性経粘膜調合物からの医薬の取込の結果、薬物摂取のより大きな画分がG I 経路を介して起こる現在入手可能な経口経粘膜投与形態のそれと比較して、個々の用量および個々の患者の間でより一貫した送達をもたらす。

50

## 【0178】

本発明の生体接着性経粘膜調合物は、流体の限定された量、薬物溶解のための比較的短い時間、および口腔内のpHレベルが薬物の吸収に悪影響しないように、口腔の固有の環境で効果的に働くように設計される。投与形態は、薬物の溶解、溶解度および安定性を改良するようにも設計される。本発明の利点は、経口経粘膜を介する薬物吸収のより高いレベル、および一貫した用量対効果時間を供する能力を含み、本発明の調合物を急性または突出痛の治療に対して有意な改良とする。

## 【0179】

本発明の経口経粘膜調合物は、舌下粘膜を利用することによって、および錠剤崩壊（または侵食）、および経時的な錠剤からの薬物の溶解および放出の双方を独立して制御して、より安全な送達プロフィールを供することによって、静脈内投与形態の高いピーク血漿レベルを回避するように設計される。本発明の経口経粘膜調合物は、規定量の活性な剤を含み、患者が送達された薬物の量を正確に滴定でき、かつ安全かつ効果的に適切な量を調整することができる、個々の反復用量を供する。

10

## 【0180】

本発明で記載された生体接着性経口経粘膜調合物の利点は、それらが高度に一貫した生物学的利用能を呈し、固体投与形態またはIV投与形態であるかを問わず、現在入手可能な投与形態よりもより長い持続の間、有意により低い変動でもって標的化治療ウインドウ内に血漿薬物濃度を維持することができる。典型的にはIV投与形態で観察される高いピーク血漿レベルは本発明の調合物の投与に続いて平滑とされ、これは薬物の制御された放出によって特徴付けられる。加えて、血漿レベルの迅速な減少は回避される。というのは、薬物は錠剤の溶解時間の長さ以上の間に、口腔から血流へ連続的に横切っており、かくして、IV投与経路と比較して延長されたプラトー相を持つ血漿薬物動態を供するからである。さらに、本発明の投与形態は、治療安全性を危うくし、かつ現在利用可能な錠剤形態に典型的な、血漿薬物動態におけるピークおよびトラフの相対的低下のため潜在的に有害な副作用を最小化することによって治療の安全性を改良することができる。

20

## 【0181】

オピオイドの舌下または鼻腔内いずれかの投与のための種々の液体形態よりも優れた本発明の固体舌下調合物の利点は、個体投与形態の制御された局所的放出、および鼻または経口経路いずれかを介する液体投与形態の投与からの薬物の嚥下の回避を含む。ヒトにおける鼻腔内サフェンタニル液体投与（15 μg）についての公表された薬物動態データは78%の生物学的利用能を示す（Helmersら、Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. Canadian Journal of Anaesthesia 36:494-497, 1989）。ビーグル犬における舌下液体サフェンタニル投与（5 μg）（実施例8）の結果、40%の生物学的利用能がもたらされた。双方のこれらの生物学的利用能は、本発明のNanoTab（登録商標）調合物の形態で舌下投与されたサフェンタニルを用いてヒトボランティアで得られた91%平均よりも小さく、または動物実験で得られた75%生物学的利用能よりも大きい（以下の実施例7～12）。

30

## 【0182】

本発明の経口経粘膜投与形態は、薬物負荷投与形態が即時ピーク血漿レベル、続いて、フェンタニルが、2.5 ng/mLのピーク血漿レベルをもたらし、続いて、血漿レベルの即時降下をもたらした400 μgのフェンタニルを含有する錠剤を介して投与された米国特許第6,759,059号（Rapinyl）に記載されたような先行技術調合物で見られた有意な降下を回避するのに十分にゆっくりと崩壊するように舌の下で快適に適合するように設計される。Fentora（フェンタニル類錠剤）はプラトー相の欠如に悩んでいるが、むしろ、C<sub>max</sub>までの急峻な減少、続いての、血漿レベルの有意な降下を有する（Fentora添付文書）。

40

## 【0183】

50

本発明において記載された生体接着性経粘膜調合物は、2つの特定種類の送達ビークル：ヒドロゲルおよび侵食性錠剤を形成するように設計される。これらは、(1)ヒドロゲルからの拡散、および(ii)侵食型の錠剤からの拡散を伴う侵食に基づいた、2つの区別される崩壊および薬物放出メカニズムに従う。これらの基本的設計を用い、本発明の調合物は速-、中程度-またはゆっくりとした-崩壊性であるように設計することができる。これらの系の人工物は、カーボネート型の(または他の)賦形剤の使用によって迅速に破壊するように設計される発泡型の錠剤とはかなり異なる。加えて、それらは、基本的には、「秩序立った」混合に従ってより小さな(典型的には、ミクロンサイズの)薬物粒子を「運ぶ」大きな担体粒子へ崩壊するように設計される投与形態とは異なる。本発明の経粘膜調合物の人工物は、薬物または賦形剤粒子の特定の粒子サイズに対するいすれの要件も主張せず、また所望の性能を達成するための「薬物被覆」担体粒子への崩壊を要求しない。

10

#### 【0184】

本発明の生体接着性経粘膜調合物は、活性な薬物の薬物動態プロフィールを操作し、制御するように設計することができる。それ自体、調合物は速い崩壊および速い薬物放出を達成するように調整することができ、かくして、生体接着、作用の再現性、平滑化されたC<sub>max</sub>などの錠剤の他の性能属性を維持しつつ、早い作用の開始を供する速い薬物動態プロフィールを可能とする。そのような速-崩壊性錠剤は、30秒～20分以内に崩壊し、10分から1～2時間まで変化し得る作用の持続に従って変化し得る薬物動態プロフィールを可能とするように作成することができる。別法として、本発明の調合物は、「中程度」侵食時間および薬物放出を達成し、かくして、より持続された作用を供する「中程度」薬物動態プロフィールを可能とするように調整することができる。そのような調合物は依然として早い作用の開始を供するが、それらは、ほとんどの場合、生体接着性、作用の再現性、平滑化されたC<sub>max</sub>などの錠剤の他の性能属性を維持しつつ、より長い持続効果を可能とするように設計される。そのような「中程度」-崩壊性錠剤は、30秒～30分以内に崩壊し、それに従って変化し得る薬物動態プロフィールを可能とするように作成することができる。最後に、本発明の調合物は「遅い」崩壊時間(および侵食動態プロフィール)および遅い薬物放出を達成し、かくして、持続した薬物作用を供する非常に延長されたPKを可能とするように調整することができる。そのような調合物は依然として早い開始を供するように設計することができるが、それらは、生体接着性、作用の再現性、平滑化されたC<sub>max</sub>などの錠剤の他の性能属性を維持しつつ、維持された薬物のPKおよび効果を可能とするように最も意図される。そのような遅く崩壊する錠剤は、15分～8時間内に崩壊し、それに従って変化し得る薬物動態プロフィールを可能とするように設計することができる。

20

#### 【0185】

さらに、本発明の生体接着性経粘膜投与調合物は、水溶解度、分配係数などの広い範囲の物理化学的特性にわたることができる多数の活性な薬物での前記した性能を呈することができる。

30

#### 【0186】

最後に、本発明の生体接着性経粘膜調合物の性能および属性は製造プロセスから独立している。(湿式および乾式造粒、直接的圧縮などの)当該分野においてよく確立され、かつ知られている多数の慣用的プロセスを用いて、投与形態の物理化学的特性またはインビボ性能にイパクトを与えることなく、本発明の調合物を製造することができる。

40

#### 【0187】

##### インビボ薬物動態動物実験

侵食およびヒドロゲル型の調合物の双方を代表する選択された投与形態を適当な動物モデルでテストして、舌下投与に統一してのインビボ薬物動態を評価し、かくして、本発明の調合物の特性を解明した。液体舌下投与ならびに嚥下されたNanotabs(登録商標)に対する本発明の調合物を用いる経口経粘膜薬物送達の比較を行って、それらの性能を評価した。結果は、本発明の生体接着性調合物がイヌにおいて舌下的によく耐性にあり、

50

その結果、注入された液体を含めた他の経口経粘膜投与形態よりも高い生物学的利用能およびより一貫した薬物動態プロフィールをもたらすという我々の主張を裏付ける。さらに、それらは、吸収  $C_{max}$  を平滑化し、薬物吸収プロフィールを修飾して、早い、中程度のまたは延長された吸収を達成する本発明の経粘膜調合物の能力を証明する。

## 【0188】

本発明の生体接着性経粘膜投与形態の広い適用性を証明するために、3つの異なるオピオイド：クエン酸サフェンタニル、クエン酸フェンタニルおよび塩酸アルフェンタニルでもって調合物を調製した。これらの分子は、鎮痛剤の同一オピオイドファミリーのメンバーであるにも拘わらず、表1に示すように、広い範囲の物理学的特性にわたる。これらの区別される分子のインビボ薬物動態を同様にインビボにて操作する本発明の調合物の能力は、本発明の調合物の、区別される物理化学的特徴を持つ広い範囲の分子への広い適用性を証明する。

10

## 【0189】

表1. 選択されたオピオイドの物理化学的特性

## 【0190】

## 【表1】

分子特性	スフェンタニル	フェンタニル	アルフェンタニル
分子量(Da)	387.5	336.5	416.2
水への溶解度	97 $\mu$ g/mL	200 $\mu$ g/mL	130 mg/mL
$\log P_{ow}$	3.382	2.928	2.16
$T_m$ (°C)	97	87	140.8
pKa	8.01	8.43	6.5
治療指標	25,000	300	1000

20

1つの実験を行って、舌下 5  $\mu$ g サフェンタニル NanoTab (登録商標) 調合物を実施例7により十分に記載されたようにIVサフェンタニルと比較した(表12)。合計3匹のビーグル犬を実験し、薬物動態分析の結果を図3に掲げ、表13において表化する。全ての錠剤はイヌにおける投与から<20分に崩壊した。舌下 NanoTab (登録商標) 調合物からのサフェンタニルの生物学的利用能は、IVと比較して 74.8 ± 10.7 であり、かくして、他の投与形態または調合物型(発泡性など)よりも優れた調合物の属性で確認される。生物学的利用能についての変動係数は、他の市販の経粘膜投与形態のそれと比較して低く(  $CV = 14.4\%$  )、予期せぬほど非常に再現性がありかつ効果的な送達を示す。舌下 NanoTab (登録商標) 調合物からの吸収はほぼ12分の平均  $T_{max}$  にて速く、他方、送達の開始は投与から7分以内に起こる。しかしながら、IV投与とは対照的に、調合物はIVと比較して2~3倍だけ吸収最大を平滑化させる。加えて、吸収半減期は有意に延長され(IVに対して3.3倍)、これは、より持続された吸収プロフィールを示す。

30

## 【0191】

経粘膜生体接着性調合物の投与に続いてサフェンタニルの測定された血漿レベルの延長されたプラトート相を示す重要な数学的比率は治療時間比率であり、これは、薬物の公知のIV最終排出半減期によって正規化された  $C_{max}$  の 50 % を超えて消費された時間と定義される。

40

## 【0192】

この例の舌下サフェンタニル調合物の治療時間比率は 0.28 であり、他方、IVサフェンタニルに対する比率は(139分のイヌにおけるサフェンタニルの公表されたIV排出半減期を用いると) 0.05 である。従って、経粘膜調合物( #44 )の結果、IVサフェンタニルと比較して 5.6 倍の増大した治療時間比率がもたらされ、これは本発明の

50

舌下生体接着性調合物からの送達後に、サフェンタニルがIVと比較してより長い時間の間、有効な治療レベルを達成し、該レベル内に留まることを示す。この例は、本発明の舌下サフェンタニル調合物の利点のいくつかを強調し、これは、(i)効果的かつ再現性がある送達、(ii)速い作用の開始、(iii)吸收の平滑化された $C_{max}$ 、および(iv)延長された吸收プロフィールを含む。これらの属性は、本発明の経粘膜調合物が、副作用を最小化し、かつ薬物投与の安全性を改良しつつ、改良された薬物治療利点に至り得ることを示唆する。

#### 【0193】

ビーグル犬における別の実験を行って、舌下的に、液体投与よりも優れた舌下調合物の利点を評価した。この実験は実施例8において詳細に記載する(表14)。(表15および図4に示された)結果は、液体投与形態からの注入を介するサフェンタニル(5 $\mu$ g)の舌下送達の結果、迅速な $T_{max}$ がもたらされるが、この薬物投与の方法の結果、実施例7の舌下サフェンタニル調合物と比較して、非常に低い吸收( $F = 40.0 \pm 32.5\%$ )および非常に高い吸收の変動(83.1%CV)をもたらすことを示す。これは、恐らくは、注入液体の部分的嚥下に続いての薬物の部分的口腔吸收によるものである。 $C_{max}$ もまた薬物投与のこの方法ではかなり変動し、72%の高い変動係数を呈する。注入された液体サフェンタニルについての治療時間比率は0.04±0.02と計算され、これはIVサフェンタニル実験群と非常に同様である。従って、液体からの舌下注入は、舌下調合物によって観察された有利な治療プラトーを供しない。これらの知見は、本出願で主張された生体接着性調合物から観察された高い舌下生物学的利用能が分子に固有のものではなく、むしろ、それは投与形態およびその調合物の固有の設計の直接的結果であることを示す。舌下腔への経粘膜調合物の強い接着は、液体溶液の場合に当てはまるように、吸收で利用できる表面積の変動を最小化し、かくして、分子の全身循環への送達を改良する。加えて、その固有の設計および小さな寸法のため、NanoTab(登録商標)は有意な唾液生産を誘導せず、かくして、放出された薬物の摂取についての能力を低下させる。双方の因子は舌下腔からのより高くかつより均一な薬物吸收に寄与する。

#### 【0194】

(実施例9に示された)同一実験の別の部分において、NanoTab(登録商標)の嚥下に続いてのサフェンタニルの生物学的利用能は同一動物モデルにおいて決定された。GIサフェンタニル生物学的利用能についてはほとんどまたはまったく文献データはないので、この投与経路の生物学的利用能を評価して、調合物の舌下投与からの薬物は嚥下できず、高い生物学的利用能を維持するという観察をさらに裏付けることが重要であった。表15中のPK分析データによって示されるように、生体接着性の表からのサフェンタニルの経口吸收の結果、非常に低い薬物生物学的利用能( $F = 12.2 \pm 16.3\%$ )がもたらされる。低い吸收は、表15に示されるように、吸収された薬物の量および吸収の薬物動態( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ )の双方において極端に高い変動に導く(134.2%CV)。データは、さらに、例#7の生体接着性調合物からの吸収が、かなりの量の薬物がGI管に送達される商業的に入手可能なオピオイド経粘膜投与形態とは対象的に、GI吸收よりもむしろ舌下を介してほとんど専ら起こったことを示す(Actiq(登録商標)-75%; Fentora(登録商標)-50%口腔吸收)。これらの知見は、本発明の生体接着性舌下調合物が、それらが取り除かれないように舌下腔において強力に接着し、かくして、口腔摂取を回避し、かつ薬物がGI経路を介して吸収された場合に典型的な血漿レベルの高い変動を回避するという結論を裏付ける。

#### 【0195】

ある実施形態において、本発明の生体接着性経粘膜調合物は、薬物動態プロフィールを操作し、制御するように修飾することができる。その例として、調合物を速い崩壊および薬物放出を達成し、かくして、生体接着、作用の再現性、平滑化された $C_{max}$ などの錠剤の他の性能属性を維持しつつ、速い作用の開始を可能とする速い薬物動態プロフィールを可能とするように調整できる。そのような速-崩壊性錠剤は、30秒~20分以内に崩壊し、10分~1~2時間変化し得る作用の持続に従って変化し得る薬物動態プロフィー

10

20

30

40

50

ルを可能とするように作成することができる。別法として、本発明の調合物は「中程度の」侵食時間（および侵食動態プロフィール）および薬物放出を達成し、かくして、より持続された作用を供する「中程度」薬物動態プロフィールを可能とするように調整することができる。そのような調合物は依然として速い作用の開始を供することができるが、それらは、生体接着、作用の再現性、平滑化された $C_{max}$ などの錠剤の他の性能属性を維持しつつ、より長い維持された効果を可能とするように最も設計される。そのような「中程度」-崩壊性錠剤は、30秒～30分内に崩壊し、それに従って変化できる薬物動態プロフィールを可能とするように作成することができる。最後に、本発明の調合物は、「遅い」崩壊時間（および侵食動態プロフィール）および遅い薬物放出を達成し、かくして、持続された薬物作用を供する非常に延長された薬物動態プロフィールを可能とするように調整することができる。そのような調合物は依然として早い開始を供するが、それらは、生体接着、作用の再現性、平滑化された $C_{max}$ などの錠剤の他の性能属性を維持しつつ、持続された薬物のPKおよび効果を可能とすることを最も意図している。そのようなゆっくりと崩壊する錠剤は、15分～8時間内に崩壊し、それに従って、変化し得る薬物動態プロフィールを可能とするように作成することができる。

10

## 【0196】

加えて、そのような生体接着性舌下調合物から得られた薬物動態プロフィールは、投与形態設計、幾何学、組成などに応じて変化し得る。そのようなPKプロフィールの例は、鐘-形状曲線に似た上昇薬物動態、単一ピークよりも多くを呈するプロフィール、作用の全持続にわたる延長された平坦なようなPKプロフィール、または中程度プロフィールを含む。特に興味深いものの中には、早い放出成分を呈する二相吸収プロフィール、続いての、遅い延長された放出相がある。

20

## 【0197】

（速-、中程度-または遅-崩壊型であるかを問わず）本明細書中に記載された生体接着性経粘膜調合物は発泡性でなく、またはそれらは投与形態を含む個々の担体粒子に崩壊しないことに注意すべきである。

20

## 【0198】

そのような区別される薬物動態プロフィールを可能とする本発明の生体接着性経粘膜調合物の能力を示すために、ヒドロゲル-および侵食型調合物を共に代表する多数の調合物（#54～#58）を実施例10において調製した。それらはクエン酸サフェンタニルで調製し、投与形態からの薬物の早い、中程度および遅い放出を供するように設計した。表16に記載された調合物は、実施例3に記載されたように湿潤造粒によって調製された調合物#56を除いて実施例1に記載されたように直接的圧縮によって調製し、実施例10および表17に記載されたように健康な意識があるビーグル犬モデルで評価した。

30

## A. 速-および中程度-崩壊性調合物（#55, 54）からのサフェンタニルの投与

分析結果を図5に示し、薬物動態分析の結果を表18にまとめる。調合物#55の錠剤は投与後<5分以内に崩壊し、他方調合物#54の錠剤は<20以内に崩壊した。調合物#54は、投与後に、速い作用の開始（ $T_{onset} = 7.1 \pm 0.5$ 分）、および（10分と早い）比較的速い $T_{max}$ を呈した。速い作用の開始に拘わらず、該調合物の結果、IVと比較したより長い血漿半減期（ $26.7 \pm 2.2$ 分）によって示されるように、実施例7の長時間作用性調合物よりも小さくのに拘わらず、 $C_{max}$ の平滑化および幾分延長された作用をもたらした。この調合物の性能は、それが、他の市販の経粘膜投与形態と比較して高いサフェンタニル生物学的利用能（IVと比較して（F = 90.4 ± 25.3%）および低い変動係数（CV = 28%））を維持する点で実施例7のそれと酷似している。最後に、TTTはIVと比較して3倍増加し、それにより、他の投与形態または調合物型よりも優れた本発明の調合物によって可能化された非常に再現性がありかつ有効な送達が確認される。

40

## 【0199】

調合物#54は（調合物#55よりも遅いにも拘わらず）同様に速い作用の開始（ $T_{onset} = 9.2 \pm 4.3$ 分）および比較的遅い（ $T_{max} = 25.0 \pm 8.7$ 分）

50

を呈し、他方、それは  $C_{max}$  の増大した平滑化を可能とする。加えて、IV と比較したより長い血漿半減期 (49.2 ± 2.2 分) によって示されるように、それはより延長された作用を呈する。依然として、該調合物は、IV と比較して TTR のほぼ 6 倍増加 (0.28 ± 0.13) によって示されるように、サフェンタニルの高い生物学的利用能 (F = 88.2 ± 2.8.9%) および増強された治療的利益を呈する。

#### B. 遅 - 崩壊性調合物 (#58) からのサフェンタニル投与

この調合物の錠剤は投与後 35 および 120 分の間にゆっくりと崩壊した。この調合物は非常に遅い作用の開始 ( $T_{onset} = 48.0 ± 34.1$  分) を呈し、投与から 8 時間後においてさえサフェンタニル薬物動態を持続した (205 ± 93.1 分の血漿半減期)。延長された PK の結果、IV と比較して  $C_{max}$  の有意な (ほとんど 2.4 倍) 平滑化、および TTR の非常に顕著な増大 (ほぼ 22.6 倍) をもたらした (8.8 ~ 36.4 の範囲)。これらの例は、薬物放出およびインビボでの薬物の薬物動態作用を修飾し、制御する本発明の生体接着性経粘膜調合物の能力を説明するように働く。

#### 【0200】

薬物の型およびその物理化学的特性から独立して薬物薬物動態を修飾し、制御する本発明の生体接着性経粘膜調合物の能力をさらに示すために、2 つのさらなるオピオイド、フェンタニルおよびアルフェンタニルでもって多数の調合物を調製した。

#### 【0201】

実施例 11 に示すように、多数の調合物 (#59 ~ #62) は、薬物の中程度および遅い抽出を達成するように設計されたヒドロゲル - および侵食型双方を代表するクエン酸サフェンタニルでもって (直接的圧縮により) 調製した。それらは表 21 に記載されているように健康な意識があるビーグル犬モデルで評価した。PK 分析の結果を表 22 にまとめ、分析結果を図 7 および 8 に示す。

#### 【0202】

##### A. 中程度 - 崩壊性調合物 (#59, 60) からのフェンタニル投与

調合物 #59 の錠剤が、投与後 20 分以内に崩壊した調合物 #60 のそれと同様に、20 および 50 分の間に崩壊した。双方の調合物は、異なる程度、各々 : 調合物 #59 については 2.4 倍および調合物 #60 については 6.7 倍であるにも拘わらず、比較的速い作用の開始 (各々、16.2 ± 6.8 および 9.0 ± 2.6 分) を呈し、平滑化された  $C_{max}$  を平滑化した。さらには、それらは、他の市販の経粘膜投与形態と比較して、高い薬物生物学的利用能 (IV と比較して 95% 程度) および低い吸収の変動 (各々、調合物 #59 および #60 について 8.4 および 10.5%) を達成した。加えて、双方の製剤は薬物 PK を有意に延長した。調合物 #59 はより顕著な吸収ピークを呈し、75.5 ± 32.5 分の血漿半減期を呈した (IV よりも優れた 7.5 倍延長)。対照的に、調合物 #60 は、その血漿半減期 121.5 ± 19.1 の 12.1 倍延長によって示されるように、より延長された吸収プロフィールを呈した。この作用の延長は、調合物 #59 についての 6 倍 ~ 調合物 #60 についての 11.5 倍だけ増大した増大 TTR にも反映された。このデータにより、本発明の生体接着性経粘膜調合物を介するフェンタニル吸収は、他の投与形態または調合物型 (発泡性など) よりも非常に再現性があり有効な送達をもたらすことが確認される。

#### 【0203】

##### B. 遅 - 崩壊性調合物 (#62) からのフェンタニル投与

遅 - 崩壊性調合物 #62 の錠剤は、中程度 - 崩壊性のものよりも遅く侵食され ; 侵食は 35 および 65 分の間に完了した。中程度 - 崩壊性調合物とは対照的に、遅い調合物は、他の市販の経粘膜投与形態と比較して、非常に高い生物学的利用能 (F = 99.0; ± 4.4%) および非常に低い変動 ( $C_V = 4.5\%$ ) にも拘わらず、遅延された作用の開始 (43.6 ± 20.7 分) を呈した。この調合物は、中程度 - 崩壊性調合物と比較してなおより延長されたフェンタニル吸収を提供する : 血漿半減期は 154.4 ± 52.6 分まで延長され、非常に延長された薬物吸収プロフィール - IV と比較して作用の持続につきほぼ 15.5 倍の延長を表す。これは、IV と比較した  $C_{max}$  のほぼ 4 倍低下にも反映

10

20

30

40

50

されている。最後に、治療時間比率もまた I V と比較して  $0.46 \pm 0.12$  まで増加し、11.5倍の増加を示す。

【0204】

加えて、実施例12に示されるように、生体接着性経粘膜調合物（#63）はアルフェンタニル調製し（表23）、表24に記載したように健康な意識があるビーグル犬モデルで評価した。薬物動態分析の結果を表25にまとめ、PK分析結果を図9に示す。

【0205】

調合物#63の双方の錠剤の崩壊は、投与から20分以内に起こった。生体接着調合物からのアルフェンタニル投与の結果、I Vアルフェンタニルと比較して94%の高い生物学的利用能、および生物学的利用能について15%、 $C_{max}$ について7%および $T_{max}$ について28%の変動係数がもたらされた。この調合物からのアルフェンタニル吸収の開始は速く、投与から5分以内に起こる。該調合物は吸収ピークをほとんど4倍だけ平滑化した。総じて、調合物は、8~10倍増加した血漿半減期によって示されるように、調合物は薬物の持続された吸収プロフィールを可能とした（40.8対4.4分）。TTT Rは、（イヌにおけるアルフェンタニルについての104分の公表されたI V排出半減期を用いて計算された）本実験のI Vアルフェンタニル実験群についての0.04と比較して、0.33であると計算された。従って、（実施例12に記載された）アルフェンタニル経粘膜調合物は、I Vアルフェンタニル実験群から8倍改良されたTTT Rを生じる。この調合物の高い生物学的利用能は、再度、Nanotab（登録商標）の使用で薬物の最小嚥下が起こるという主張を裏付ける。

10

20

30

【0206】

これらの例は、全ての調べた3つの薬物についての低い変動を伴って高い薬物生物学的利用能を可能とした生体接着性経粘膜調合物からの多数の分子の高い効果的な送達を説明する。総じての薬物有効性もまた、本発明の舌下調合物からの送達の後に、薬物が静脈内投与よりも長い有効治療レベルを達成し、依然としてその中にあることを示す増強された治療時間比率において示されている。加えて、前記データは、本発明の経粘膜生体接着性調合物が薬物放出を制御でき、速、中程度~遅い薬物吸収の範囲にある、多数の修飾された薬物動態プロフィールを可能とするという主張を裏付ける。

【0207】

インビボ薬物動態ヒト臨床試験

選択された生体接着性調合物（表9に記載された#46、#47および#48）の舌下投与に続いてのサフェンタニルの薬物動態を、健康なナルトレキソンでブロックしたヒトボランティアに関連する、実施例13で詳細に記載されるクロスオーバー臨床試験で評価した。

【0208】

経粘膜調合物は全ての対象において10~30分の時間にわたって侵食された。加えて、合計72の錠剤投与のうち投与の地点からの錠剤除去の唯1つの発生があり、これは、舌下腔への錠剤の強い生体接着性を示す。生体接着性調合物からの舌下サフェンタニル投与の結果、図10に説明され、かつ表26にまとめられたように、顕著に一貫した薬物動態プロフィールがもたらされる。全ての3つの用量の（单一投与についての）I Vと比較した生物学的利用能は平均91%であり、これは商業的に入手可能なフェンタニル経粘膜製剤、ActiqおよびFentanylについて測定されたもの（各々、47%および65% - Fentanyl添付文書）よりもはるかに優れている。高い生物学的利用能の達成は多数の因子によるものであろうが、それは、（i）その除去および引き続いての嚥下を可能としない舌下粘膜への強い錠剤生体接着のみならず、（ii）投与形態の小さなサイズによる増大した唾液生産の欠如の双方による薬物の低下した（もしあれば）嚥下に大いに帰することができる。これらの知見とは対照的に、（それらの添付文書において述べられているように）FentanylおよびActiqの双方の市販の製品は、各々、薬物用量の少なくとも50%および75%を主張し、唾液摂取を介して嚥下され、かくして、本発明の調合物よりも低い生物学的利用能に導く。この知見は、本発明の経粘膜調合物に

40

50

についての非常に高い生物学的利用能を示す実施例7～12に記載された動物実験の結果に酷似する。本発明で示された全ての実験は、75%を超える薬物が経粘膜的に吸収されるという結論を裏付ける。従って、25%未満の薬物が嚥下され、これは前記した市販の製品によって報告されたものよりもかなり低い。

【0209】

重要なことには、この高い生物学的利用能は、IVについての20.1%と比較して評価された3つの調合物についての24.7%～34.1%の生物学的利用能についての低い変動係数によって示されるように、送達の高い再現性にもリンクされる。これはFentora (CV = 45%) およびActiq (CV = 41%) について報告されたものよりもかなり低い (Fentora添付文書)。そのうち、患者/対象に送達された合計用量は本発明のサフェンタニル調合物についてより生物学的利用性であるのみならず、それは患者間でより合致して同一である。前記したように、これは多数の因子によるものであろうが、これは、(i) それにより、錠剤の異動を低下させ、それにより、吸収の変動を減少させる、全ての患者における経粘膜投与形態の強い生体接着性および(ii) 薬物の低下した嚥下に大いによるものである。

10

【0210】

サフェンタニル舌下調合物は、投与後間もなくの一貫した薬物血漿レベルの点でやはり優れている。調合物 #48 で得られた  $C_{max}$  は、ただ 28% の CV につき 27.5 ± 7.7 pg/ml であった。対照的に、Fentora および Actiq  $C_{max}$  は、各々、41～56% および 33% の CV を伴う増大した変動に悩んでいる (Fentora 添付文書)。

20

【0211】

優れた生物学的利用能および血漿濃度の一貫性に加えて、 $T_{max}$  は鎮痛の速いかつ一貫した開始についての要件が急性痛の治療で重要であることにより、より重要なパラメータである。経粘膜調合物 #48 についての  $T_{max}$  は 40.8 ± 13.2 分 (範囲 19.8～60 分) であり、これは Fentora についての報告された平均  $T_{max}$  (46.8 分、20～240 分の範囲)、および Actiq (90.8 分、範囲 35～240 分) についての報告された平均  $T_{max}$  よりも優れている (Fentora 添付文書)。従って、本発明の生体接着性経粘膜調合物は、 $T_{max}$  の最も遅い開始の 400% 減少を伴って、Fentora および Actiq よりも顕著に増大した開始および無痛覚症の開始の一貫性を供する。

30

【0212】

急性痛、特に急性突出痛の治療において重要なのは、薬物の一貫した比較的短い半減期である。10 μg のサフェンタニル NanoTab (登録商標) の血漿排出半減期は 1.71 ± 0.4 時間であり、これは薬物が疼痛の種々のレベルについて滴定可能とする。突出痛事象が 1.5 時間よりも長く継続すると、患者は別の NanoTab (登録商標) と共に投与することができる。Actiq および Fentora の半減期は最低用量について、各々 3.2 時間および 2.63 時間である。より高い用量についての半減期はこれら薬物について実質的に増大し、それにより、これらの薬物の滴定性を制限する。

40

【0213】

ヒト実験でテストされた舌下サフェンタニル調合物によって作製された PK 曲線の別の様はプラトー相であり、これは、安全性および効率双方で重要である一貫した血漿レベルの期間を可能とする。IV ボーラス投与 (動物実験実施例7～12参照)、またはヒト実験における 10 分の IV 注入 (実施例13) いずれかと比較して、サフェンタニル調合物についての PK プロフィールは明らかにより安全である。というのは、それらの結果、 $C_{max}$  血漿レベルの平滑化がもたらされるからである。呼吸器系抑うつを生じさせるオピオイドの能力を仮定すれば、PK プロフィールにおけるこれらの高いピークの回避は有利である。

【0214】

2.5、5 および 10 μm 用量強度についての 12 人のボランティアでの平均に関して

50

$C_{max}$  の 50 % を超えて消費された時間は、各々、110、111 および 106 分であり、その結果、0.72 - 0.75 の範囲の（臨床試験で評価された全てのサフェンタニル調合物について）TTR がもたらされる。これらの値は、サフェンタニル調合物での動物実験で得られたものとよく合致する（0.14 ~ 1.13）。経粘膜調合物はより短いまたはより長い崩壊時間を可能とするように修飾されているので、治療時間比率をヒトにおいてサフェンタニルにつきほぼ 0.2 ~ 2.0 に修飾することができる。

#### 【0215】

加えて、治療時間比率は、どのようにして成功裏に短時間作用性薬物が調合されて、治療時間の増加を生じさせ、高いピーク血漿  $C_{max}$  濃度を回避することによって安全性を増加させるかの尺度である。例えば、比較として、ヒト実験のサフェンタニル IV 実験群は 0.067 の治療時間比率を示した。これは IV 実験群にとって低い比率値であり、従って、サフェンタニルの IV 注入によって生じた高いピークの尺度であり、この調合物が有意なプラトート相を生じないことを示す。対象的に、臨床試験で評価された生体接着性経粘膜調合物は 10 倍より高い治療時間比率対 IV を示し、それにより、これらの調合物についての延長された治療プラトープロフィールを裏付ける。

10

#### 【0216】

まとめると、臨床試験および動物試験双方からのデータは、静脈内送達、および常套の技術に基づく商業的に入手可能な製品からの送達よりも優れた本発明の生体接着性経粘膜調合物の利点を明らかに示す。本明細書中で提供された例は、(i) 有効かつ再現性のある送達、(ii) 速い作用の開始、(iii) 吸収の平滑化された  $C_{max}$  および(iv) 延長された吸収プロフィールを示す説得力のあるデータを提供する。これらの属性は、本発明の生体接着性調合物が、副作用を最小化し、かつ薬物投与の安全性を改良しつつ、改良された薬物治療利益に至ることができることを示唆する。

20

#### 【0217】

##### インビトロ調合物の特徴付け

##### インビトロ生体接着力

実施例 5 で説明されるように、本発明の経粘膜調合物は、種々の程度の生体接着性を示すように作製することができる。その例の例示的調合物において、経粘膜調合物は、0.03 ~ 0.18 N/cm<sup>2</sup> の間で変化したブタ粘膜基質に対する付着力を呈した。付着の決定された力は、インビトロでの接着の力の大きさに直接的に相関する。（一定時間、すぎなどの）具体的実験条件は記録された付着力に有意に影響すると予測され；例えば、増大した接触時間は増大した相互作用に導き、それにより、増大した接着力に導く。投与については、2 分の接着時間は、速・崩壊性調合物の接触時間を反映するように選択された。

30

#### 【0218】

表 11 にまとめられた結果は、実施例 5 の選択された経粘膜調合物の接着の強度が 6 倍範囲にわたって変化したことを示す。しかしながら、本発明の調合物は、この実験的に決定された範囲を十分超えて拡大できる接着の強さを呈すると予測される。本発明で示された調合物の生体接着の強度は 0.005 ~ 1.0 N/cm<sup>2</sup> の範囲（500 ~ 10<sup>5</sup> dyn/cm<sup>2</sup>）にわたって修飾することができると予測される。

40

#### 【0219】

##### インビトロ薬物溶解動態

調合物 #46 ~ #48 からのクエン酸サフェンタニルの溶解（図 2）は、Higuchi 則に従う拡散型の動態に従う。この型の放出は、ヒドロゲル型の系のサインである。加えて、データは Korsmeyer & Peppas 方程式（Korsmeyer, R. W., Gurney, R., Doecker, E., Buri, P., Peppas, N. A., Mechanisms of solute release from hydrophilic polymers, J. Pharm. Sci. 15: 25-35, 1983）によって十分記載されており、R<sup>2</sup> 値は 0.96 - 0.98 の間である。溶解曲線のフィッティングは、全ての 3 つの系からの薬物放出が負荷した薬物の量から独立

50

しており、および指数  $n$  が  $0.566 \pm 0.109$  ( $0.068\% w/w$  クエン酸サフェンタニル錠剤)、 $0.673 \pm 0.123$  ( $0.163\% w/w$  クエン酸サフェンタニル錠剤) および  $0.446 \pm 0.116$  ( $0.273\% w/w$  クエン酸サフェンタニル錠剤) の適合された値を示したことを示した。 $n$  の全ての値は  $0.5$  に近づき、これは錠剤の膨潤によって幾分影響されるフック拡散 - 制御放出を示し、これらの調合物からのヒドロゲル型の放出をさらに裏付けることを注記する。

#### 【0220】

また、インピボで示されるように(実施例7～12)、本発明の調合物は、数分(2～4分)から数時間(6～8)まで延長することができる一定範囲の溶解プロフィールを呈することができると予測される。加えて、薬物の物理化学的特性、調合物の組成および錠剤設計(物理的寸法、被覆剤の存在、被覆層の数など)に依存して、得られたインピトロ薬物溶解プロフィールは、一次または二次、拡散または侵食制御あるいは以下の混合侵食拡散メカニズムなどの多数の溶解動態を呈することができる。

10

#### 【0221】

##### 膨潤率

用語「膨潤率」は、本明細書中で用いるように、暴露に先立っての乾燥状態のその質量と比較した水への十分な暴露後における投与形態の質量比を意味する。膨潤率(SR)は水への暴露の特定の時間に基づいて定義することができ、比または百分率として表すことができ、例えば、SRは百分率 = (水への暴露後の質量 - 初期乾燥質量) / (初期乾燥質量) × 100として表すことができる。

20

#### 【0222】

別法として、そのような「膨潤率」は、水との接触に先立っての同一投与形態と比較した、水との接触後における本発明の投与形態の容量比として定義することができる。膨潤率(SR)は水または水蒸気への暴露の特定の時間に基づいて定義することができ、比または百分率として表すことができ、例えば、SRは百分率 = (暴露後における錠剤容量 - 暴露前の錠剤容量) / (暴露前の錠剤容量) × 100として表すことができる。そのような実験の径方向寸法がよく制御されている場合、SRが百分率 = (暴露後の錠剤厚み - 暴露前の錠剤厚み) / (暴露前の錠剤厚み) × 100として表すことができるように、同膨潤率は、可変寸法、例えば、厚みの換算で定義することができる。

30

#### 【0223】

本発明の生体接着性経粘膜調合物を用いて、(2時間以上などの)特定の時間にわたる(100%RHなどの)上昇した相対的湿度への暴露によってこれらの膨潤比率を決定することができる。錠剤寸法および重量は湿気への暴露の前および後に決定して、前記したように膨潤率を計算することができる。

#### 【0224】

##### 投与形態の崩壊

投与形態侵食は、目視実験による舌下投与形態の経時的な消失を観察することによって監視することができる。完全な投与形態侵食は、約30秒～1分、2分、3分、4分、5分、10分、15分、30分、1時間、2時間、4時間内の、あるいは8時間以上である限り、目視実験によって明らかとなり得る。本発明の経口経粘膜調合物は、典型的には、患者および薬物投与の環境、ならびに固有の薬物動態に依存して、1分～約60分のうちに、すなわち、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60分、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間以上の長さの時間維持される効果的なレベルを達成する量の時間内に崩壊する(または全部が侵食される)ように設計される。本発明の経口経粘膜調合物の組成は、用量の範囲および溶解時間の範囲双方を供して、特定の臨床的状況に適合させるように調整することができるのが理解されるであろう。

40

#### 【実施例】

#### 【0225】

以下の実施例は特許請求される発明を説明するのに掲げるが、該発明を限定するもので

50

はない。特に断りのない限り、以下で作成された全ての錠剤の合計質量は 5.5 mg である。さらに、活性薬物物質によって調製された全ての錠剤は、直接的圧縮によるか、または湿式造粒によるかを問わず、% R S D < 10 % でもっての米国薬局方によって定義される高含有量均一性を呈した。

## 【0226】

実施例 1：直接的圧縮によって調製された例示的侵食性調合物

説明の目的で、直接的圧縮の方法によって調製された多数の例示的侵食性プラセボ調合物を表 1～4 にて以下に掲げる。調合物の各々について、全ての賦形剤を秤量し、乳鉢および乳棒で 1～2 分間粉碎し、手動で混合した；調合物は活性な薬物物質の代替物として少量の着色剤（アルミニウムブルーレーキ）を含有した。乾燥ブレンドの 5.5～8.0 mg アリコットを秤量し、特別に構築されたロードセルに負荷し、5～20 K psi にて Carver プレスで圧縮して、投与形態を形成した。この方法を用いて調製された例示的な調合物を、賦形剤の % w/w 組成として以下の表 2～5 に掲げ、表 6～7 は例示的なヒドロゲル調合物を供する。

10

20

30

## 【0227】

（表 2. 直接的圧縮によって調製された例示的な侵食性調合物）

## 【0228】

## 【表 2】

調合物番号 成分	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
	組成, % w/w						
アルミニウムブルーレーキ(色素)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
マンニトール	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00	60.00
Carbopol 934				10.00			
Carbopol 974	10.00	10.00	10.00		10.00	10.00	10.00
HPMC - 2910		13.90			5.00		
PEG 8000	28.90	15.00	15.00	15.00	23.90	23.90	23.90
PVP K90			13.90			5.00	
CMC				13.90			5.00
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100	100	100	100	100	100	100

（表 3. 直接的圧縮によって調製された例示的侵食性調合物）

## 【0229】

## 【表 3】

調合物番号 成分	#8	#9	#10	#11	#12
	組成, % w/w				
アルミニウムブルーレーキ(色素)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
マンニトール	63.90	55.00	60.00	60.00	57.50
二塩基性リン酸カルシウム				28.90	
Carbopol 934	20.00	15.00	10.00	10.00	12.50
HPMC - 2910					
PEG 8000	15.00	28.90	28.90		28.90
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100	100	100	100	100

40

（表 4. 直接的圧縮によって調製された例示的侵食性調合物）

## 【0230】

【表4】

成分	調合物番号								
	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20	#21
組成, % w/w									
アルミニウムブルーレーキ(色素)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
マンニトール	50.00	50.00	30.00	20.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
コレステロール									
二塩基性リン酸カルシウム			38.90	30.00	38.90	38.90	38.90	38.90	30.00
ステアリン酸				18.90					
Carbopol 934	30.00	40.00	30.00	30.00					
Carbopol 971					30.00				
HPMC - 2910									
HPMC - K4						30.00			
HPMC - E3							30.00		
NA-CMC								30.00	
PEG 8000	18.90	8.90							
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100

10

20

(表5. 直接的圧縮によって調製された例示的侵食性調合物)

【0231】

【表5】

成分	調合物番号			
	#22	#23	#24	#25
組成, % w/w				
アルミニウムブルーレーキ(色素)	0.10	0.10	0.10	0.10
マンニトール	50.00	50.00	50.00	50.00
二塩基性リン酸カルシウム		28.90	23.90	
ステアリン酸				23.90
Carbopol 934	25.00	20.00	25.00	25.00
PEG 8000	23.90			
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100	100	100	100

30

実施例2: 直接的圧縮によって調製された例示的ヒドロゲル調合物

説明目的で、直接的圧縮の方法によって調製された多数の例示的ヒドロゲルプラセボ調合物を以下に表6～7に掲げる。調合物の各々について、全ての賦形剤を秤量し、乳鉢および乳棒で1～2分粉碎し、手動で混合した；該調合物は活性な薬物物質の代わりに代替物として少量の着色剤(アルミニウムブルーレーキ)を含有した。乾燥ブレンドの5.5～8.0mgアリコットを秤量し、特別に構築したロードセルに負荷し、5～20KpsiにてCarverプレスで圧縮して、投与形態を形成した。この方法によって調製された例示的な調合物を賦形剤の%w/w組成として以下に表6～7に掲げる。

40

【0232】

(表6. 直接的圧縮によって調製された例示的ヒドロゲル調合物)

【0233】

【表6】

成分	調合物番号					
	#26	#27	#28	#29	#30	#31
組成, % w/w						
アルミニウムブルーレーキ(色素)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
マンニトール	58.00	53.00	63.00	30.00	40.00	40.00
二塩基性リン酸カルシウム				29	34	34
ステアリン酸	5.00	10.00				
PEG 8000	28.90	28.90	28.90			
Pluronic F68	2.00	2.00	2.00			
Polyox 80	5.00	5.00	5.00	25		
Polyox 301					25	
Polyox 303						25
PVP K90				15		
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100	100	100	100.10	100.10	100.10

10

## 実施例3：湿式造粒によって調製された例示的侵食性およびヒドロゲル調合物

説明目的で、湿式造粒の方法によって調製された多数の例示的侵食性プラセボ調合物を表8に掲げる。典型的な調製において、十分な湿式造粒を使用した。そのようなプロセスにおいて、(薬物代替物として作用する)アルミニウムレーキ色素を適當な希釈剤(水、EtOH、または多数の比率のヒドロアルコール性混合液)に溶解させ、直接的注入を介して、あるいは残存する賦形剤の乾燥ブレンドにスプレーすることによって加えた。次いで、湿潤ミックスを高剪断ミキサー中で混合し、(KG-5などの)高剪断グラニュレータにて処理して、所望のサイズの顆粒を形成した。次いで、形成された顆粒をトレイオーブン中で乾燥し、混合した。最終ミックスを、特別な設計のロードセルを備えたPillacolaロータリープレス(またはベータープレス)に供給して、投与形態の調製を行った。それを達成するために、ほぼ5.5~8.0mgの乾燥顆粒を1~20KNで圧縮した。以下の実施例のいくつかについては、結合剤または生体接着剤などのさらなる賦形剤を溶液中に含め、これを賦形剤の乾燥ブレンドに注いだ。

20

## 【0234】

さらに、多数の異なるグレードおよび粒子サイズのマンニトールを使用して、造粒プロセスを最適化するのを助けた。以下に掲げる実施例において、マンニトールのグレードを変化させて(Pearlitol 100SD, Pearlitol 200SDまたはPearlitol 160C)、異なる品質の顆粒(サイズ、分布等)を得た。

30

## 【0235】

当業者によく知られているように、このプロセスで用いることができる多数のプロセスの変形がある。1つのそのような変形において、部分的湿式造粒を使用して、投与形態を調製した。このプロセスにおいて、賦形剤の一部のみを顆粒の形成で用いた(顆粒内ミックス)。そのようなプロセスにおいて、残りの賦形剤を顆粒外で顆粒に加え、ミックスを数分間ブレンドして、均質なマトリックスを得た。以下に掲げる調合物の例(表8)もまた部分的造粒プロセスを反映する。

## 【0236】

(表7.十分な湿式造粒によって調製された例示的侵食性およびヒドロゲル調合物)

## 【0237】

【表7】

調合物の種類	侵食	ヒドロゲル	ヒドロゲル	ヒドロゲル	ヒドロゲル
	#32	#33	#34	#35	#36
注入／スプレー溶液	色素溶液	色素+結合剤溶液	水	水	水
造粒	低剪断	低剪断	高剪断	高剪断	高剪断
賦形剤			組成, % w/w		
FDCグリーン(色素)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
マンニトール (Pearlitol 100SD)	60.10	58.00			
マンニトール (Pearlitol 200SD)			58.00	58.00	
マンニトール (Pearlitol 160C)					73.93
PEG 8000	28.83	28.93	23.93	23.93	15.00
PVP K90			5.00	5.00	
Carbopol 974	10.00				
Polyox 303		5.00	5.00	5.00	3.00
Lutrol F68		2.00	2.00	2.00	2.00
ステアリン酸		5.00	5.00	5.00	5.00
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

(表8. 部分的湿式造粒によって調製された例示的ヒドロゲル調合物)

【0238】

【表8】

調合物番号	#37	#38	#39	#40	#41	#42
賦形剤						
FDCグリーン(色素)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
マンニトール (Pearlitol 100SD)					73.95	68.96
マンニトール (Pearlitol 200SD)	73.95	73.6	75.45	73.95		
PEG 8000	15	14.93	15.00	15.00	15.00	20.00
微結晶セルロース (MCC-Emcel 90M)		7.44				
Polyox 303	3	2.99	1.50	3.00	3.00	3.00
Lutrol F68	2		2.00	2.00	2.00	2.00
ステアリン酸	5		5.00	5.00	5.00	5.00
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

実施例4：活性物質：クエン酸サフェンタニルで調製された例示的ヒドロゲル調合物  
説明目的で、多数の調合物を活性な薬物物質で調製した。これらの例で用いた薬物物質はクエン酸サフェンタニルである。表9に記載された調合物は、前記し、表に詳細を説明した同一の部分的湿式造粒方法を用いて説明のために調製した。

【0239】

(表9. クエン酸サフェンタニルで調製された例示的ヒドロゲル調合物)

【0240】

10

20

30

40

【表9】

成分	調合物番号					
	#43	#44	#45	#46	#47	#48
組成, % w/w						
クエン酸スフェンタニル	0.05	0.27	0.14	0.068	0.136	0.273
マンニトール (Pearlitol 100SD)	73.96	-	-	73.9	73.86	73.7
マンニトール (Pearlitol 200SD)	-	73.77	73.87	-	-	-
PEG 8000	1.5	14.98	15.00	15.00	15.00	15.00
Polyox 303	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Lutrol F68	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
ステアリン酸	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

## 経粘膜調合物のインピトロ評価

侵食およびヒドロゲル型双方の多数のプラセボ調合物は、直接的圧縮および/または湿式造粒を用いて調製し、それらの特性は先に概説した手法を用いてインピトロ生体接着およびインピトロ薬物溶解動態について評価した。

【0241】

(表10. インピトロでの評価のための例示的プラセボ法)

【0242】

【表10】

調合物番号	組成, % w/w					
	49	50	51	47	52	53
組成, % w/w						
アルミニウムレーーキ色素	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
マンニトール	83.87	68.87	56.87	73.86	51.9	40.7
Carbopol 971			7.00		20.00	20.00
PEG 8000	5.00		35.00	15.00	15.00	25.60
HPMC	10.00	5.00				10.00
二塩基性リン酸カルシウム		20.00				
Polyox 303				3.00		2.60
Lutrol F68				2.00	7.00	
ステアリン酸		5.00		5.00	5.00	
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

## 実施例5：生体接着のインピトロ評価

粘膜接着強度は、吊り下げたプラットフォームの底に錠剤を付着させ、ブタ類粘膜基質から調合物を脱着させるのに必要な力を決定することによって決定された。粘膜接着テスト系は精度ロードセル (G S - 5 0 0 T r a n d u c e r t e c h n i q u e s , T e m e c u l a , C A ) およびフックアタッチメントよりなる。ロードセルは同様なシグナルを発生させ、これはA / D変換器およびコンピュータを備えたデータ獲得システムを通じてデジタルシグナルに変換され；データはE a s y L x ソフトウェア (K e i t h l e y M e t r a b y t e ) を用いて分析する。頂部のプラスチックプランジャー (8 cm) を付着させたスライドグラス、および底部の平坦な表面を持つ円形スチール突出 (0.5 cm) を含む吊り下げたプラットフォームをロードセルに付着させる。平坦表面錠剤ダイは、下方の静的プラットフォームとして働く。粘膜組織をスクリュークランプを用いて下方プラットフォームに設置する。フィルムを備えた吊り下げたプラットフォームを下ろし、特定の時間の間、既知の適用された力によって粘膜の表面に置く。N / c m<sup>2</sup> で表し

た脱着力を決定し、比較する。各測定の間に、粘膜表面を4 mLの精製水ですすぐ。過剰の水を柔らかいティッシュペーパーで拭い、粘膜を既知容量のリン酸緩衝液pH6.8で湿らせる。実験は室温(23-25)にて三連で行う。接着およびピーク脱着力を用いて、本発明の種々の調合物を含む投与形態の生体接着強度を評価した。本発明の投与形態は100ダイン/cm<sup>2</sup>を超える、例えば、500ダイン/cm<sup>2</sup>の生体接着力を表す。

## 【0243】

プラセボ調合物の生体接着強度を評価し、結果を表11に掲げる。

## 【0244】

(表11. プラセボ調合物の生体接着力)

## 【0245】

## 【表11】

調合物番号	生体接着力 N/cm <sup>2</sup>
49	0.040±0.01
47	0.046±0.01
52	0.162±0.15
50	0.030±0.00
51	0.056±0.01
53	0.180±0.08

10

20

## 実施例6：調合物からのインピトロでのサフェンタニル溶解の評価

調合物#46、#47および#48からのサフェンタニル溶解動態は、少量のサフェンタニルを含有する少量のNanoTab(登録商標)を収容するように適切に修飾されたタイプI I U S P溶解装置中で決定した。生体接着性経粘膜調合物からの薬物の放出はLC/MSによって監視した。溶解媒体は6.5~7.8の間のpHのリン酸緩衝液と定義された。本発明の投与形態は、典型的には、約60分までに起こる溶解時間を有するが、ある場合には、溶解は約120分または240分までの後に明らかである。結果を図2に示す。

## 【0246】

30

## 実施例7：健康な犬モデルにおける調合物の舌下投与後におけるサフェンタニルの生物学的利用能および薬物動態

静脈内と比較した調合物#44からの舌下投与後のサフェンタニルの生物学的利用能は、表12に記載されたように、健康な意識があるビーグル犬動物モデルにおいて評価した。静脈内投与は、5μgのサフェンタニル主薬の用量にて適当なサイズの滅菌針およびシリジを介する橈側皮静脈へのボーラス注射によるSufenta(登録商標)50μg/mLの単一投与(n=3)によって行った。舌下投与(群2)では、テスト製品(5μg)のサフェンタニル主薬の調合物#44強度)を、ピンセットを介して舌小帯に隣接させて舌の下に設置することによって舌下投与した(n=3)。血液試料を、投与に先立って、および投与からほぼ1、3、5、10、15、30分、1、2、4、8および24時間後に頸静脈または他の適当な静脈から収集した。ほぼ2mLの血液を時点当たりに、K<sub>2</sub>EDTAを含有する予め冷却された管に収集した。試料を冷蔵した遠心分離器において3,000gでほぼ10分間遠心分離した。血漿を集め、ほぼ-70にて遠心分離から20分以内に凍結させ、分析までその温度に維持した。犬血漿中のサフェンタニルの分析のために、確証されたLC/MS/MS方法を用いて試料分析を行った。

40

## 【0247】

(表12.(i)舌下生体接着性調合物#44からの舌下投与による、および(ii)静脈内溶液によるサフェンタニルの投与のための用量パラメータ)

## 【0248】

50

【表12】

群	処置	用量レベル ( $\mu\text{g}$ ) <sup>a</sup>	投与の経路	動物の数 <sup>b</sup> (雄)
1	スフェンタニル溶液	5.0	IV	3
2	スフェンタニル NanoTab <sup>®</sup>	5.0	舌下	3

a = 遊離塩基

b = 投与間の最小2日の洗浄にて同一の動物を群1～3で用いた。

【0249】

血漿PKプロフィールを図3に示す。PK分析結果を表13にまとめた。

【0250】

(表13. 静脈内サフェンタニルと比較したサフェンタニル舌下調合物(#44)のPK分析)

【0251】

【表13】

群	F (%)	吸収変動 (% CV)	C <sub>max</sub> ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	T <sub>onset</sub> (分) <sup>1</sup>	T <sub>max</sub> (分)	血漿半減期 (分)	治療時間比率 <sup>2</sup>
静脈内スフェンタニル	-	22.8	536.7±186.1	0.05±0.06	1.6±0.6	10.3±4.5	0.05±0.02
舌下スフェンタニル調合物 #44	74.8±10.7	14.4	222.7±25.9	7.1±4.0	11.7±2.5	33.3±5.8	0.28±0.16

1 C<sub>max</sub>の50%に到達する時間

2 薬物血漿濃度が薬物の排出半減期によって正規化されたC<sub>max</sub>の50%を超えて静脈内で維持される時間として定義された、薬物が(50%C<sub>max</sub>超の)治療レベルを達成する相対時間を表し、それは式: TTR = (C<sub>max</sub>の50%を超える時間) / (薬物の最終静脈内排出半減期)として計算される。分母はサフェンタニルの文献研究から得られ、ビーグル犬において139分である。

【0252】

実施例8: 健康な犬モデルにおける舌下溶液注入後のサフェンタニルの生物学的利用能および薬物動態

サフェンタニル投与形態との比較目的で、サフェンタニル溶液(n=6)の注入を介する舌下投与後におけるクエン酸サフェンタニルの生物学的利用能および薬物動態を強化し、IV(n=6)と比較した。静脈内のそれと比較した溶液からの舌下投与後のサフェンタニルの生物学的利用能は、表14に記載したように健康な、意識があるビーグル犬動物モデルにおいて評価した。実験の双方の実験群において、クエン酸サフェンタニルの商業的に入手可能な調合物(Sufenta(登録商標)50 $\mu\text{g}/\text{mL})を用い、5 $\mu\text{g}$ の同一合計用量のサフェンタニル主薬にて投与した。静脈内投与は、適当なサイズの滅菌針およびシリンジを介する橈側皮静脈へのボーラス注射によるSufenta(登録商標)50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の単一投与(n=3)によって行った。用量は滅菌シリンジを介して舌小帯に隣接させて舌の下にゆっくりと適用した。血液サンプリングおよび保存は実施例#7に記載された条件と酷似し; 試料分析は犬血漿中のサフェンタニルの分析用の確証されたLC/MS/MS方法を用いて行った。$

【0253】

(表14. (i) サフェンタニル溶液の注入を介する舌下投与による、(ii) NanoTab(登録商標)調合物の経口摂取による、および(iii) 静脈内溶液によるサフェンタニルの投与用の用量パラメータ)

【0254】

10

20

30

40

【表14】

群	処置	用量レベル ( $\mu\text{g}$ ) <sup>a</sup>	投与の経路	動物の合計数
1	スフェンタニル溶液	5.0	IV	3
2	スフェンタニル溶液 <sup>c</sup>	5.0	舌下	6 <sup>b</sup>
3	摂取された調合物#44	5.0	経口	6 <sup>b</sup>

10

a = 遊離 塩基として表す

p = 群2および3の動物は合計n = 6にて最小2日間の洗浄期間にて2回投与した。

c = 生理食塩水を用いて、テスト製品(Sufenta(登録商標)50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )を所望の濃度に希釈した。

## 【0255】

分析結果を図4に示す。PK分析結果を表15にまとめた。

## 【0256】

(表15.(i)舌下注入溶液、および(ii)摂取されたNanoTab(登録商標)と比較した静脈内投与サフェンタニルのPK分析)

## 【0257】

## 【表15】

群	F (%)	吸収変動 (% CV)	T <sub>onset</sub> (分) <sup>1</sup>	T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	血漿半減期 (分)	治療時間比率 <sup>2</sup>
静脈内スフェンタニル	-	39.9	0.5±0.03	1.0±0.0	594.7±98.1	2.8±0.4	0.02±0.0
舌下スフェンタニル溶液	40.0±32.5	81.3	2.7±1.3	4.3±1.0	209.3±165.5	8.3±4.5	0.04±0.02
摂取されたNanoTab <sup>®</sup>	12.2±16.3	134.2	-	14.6±9.9	33.8±33.2	22.5±16.8	0.13±0.08

20

30

1 C<sub>max</sub>の50%に到達する時間

2 薬物血漿濃度が、薬物の排出半減期によって正規化されたC<sub>max</sub>の50%を超えて静脈内で維持される時間として定義された、(50% C<sub>max</sub>超)治療レベルを薬物が達成する相対時間を表し、それは、式: TTR = (C<sub>max</sub>の50%を超える時間) / (薬物の最終静脈内排出半減期)によって計算される。分母は、サフェンタニルの文献研究から得られ、ビーグル犬において139分である。

## 【0258】

実施例9: サフェンタニル経粘膜調合物の経口摂取に続いてのサフェンタニルの生物学的利用能および薬物動態の評価

静脈内のそれと比較した本発明に記載された生体接着性錠剤(調合物#44)の摂取に続いてのサフェンタニルの生物学的利用能を、従前の実施例に記載されたように、健康な、意識のあるビーグル犬動物モデルにおいて評価した。5.0  $\mu\text{g}$ のサフェンタニル(主薬単位)の合計強度にて調製された単一の生体接着性調合物を、合計n = 6にて最小2日間の洗浄によって各々の用量を分離して、2回経口投与した(表14)。生体接着性錠剤を手動で喉中にできる限り遠く後ろへ手動で入れ、水をフラッシングして、動物における嚥下応答を促進した。

## 【0259】

40

50

実施例 10：薬物放出およびインビボ薬物動態を制御するための例示的サフェンタニル調合物

説明目的で、多数の調合物をクエン酸サフェンタニルで調製して、薬物放出の速度、および種々の投与形態のインビボ薬物動態を評価した。表 16 に記載したように、侵食およびヒドロゲル系調合物の双方を、実施例 3 に記載したように湿式造粒によって調製された調合物 # 56 を除いて、実施例 1 に記載したように直接的圧縮によって調製した。

【0260】

(表 16. インビボ薬物動態の評価のための例示的サフェンタニル投与形態)

【0261】

【表 16】

10

調合物番号	54	55	56	57	58
	組成, %w/w				
クエン酸スフェンタニル	0.2728	0.2728	0.1364	0.5456	0.5456
マンニトール	83.73	68.73	56.87	51.45	40.3
Carbopol 971			7.00	20.00	20.00
PEG 8000	5.00		35.00	15.00	25.60
HPMC	10.00	5.00			10.00
二塩基性リン酸カルシウム		20.00			
Polyox 303					2.60
Lutrol F68				7.00	
ステアリン酸		5.00		5.00	
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

調合物 # 54 ~ 58 の舌下投与に続いてのサフェンタニルの薬物動態は、表 17 に記載したように、健康な、意識があるビーグル犬動物モデルで評価した。静脈内投与は、適当なサイズの滅菌針およびシリンジを介する橈側皮静脈へのボーラス注射による Sufenta (登録商標) 50 μg / mL (5 μg の合計用量のサフェンタニル主薬) の单一投与 (n = 3) によって行った。舌下投与については、テスト製品 (n = 2 または 3) をピンセットを介して舌小帯へ隣接させて舌の下に置いた。血液サンプリングおよび保存は実施例 # 7 に記載された条件に酷似した; 試料分析は、イヌ血漿におけるサフェンタニルの分析についての確証された LC / MS / MS 方法を用いて行った。

【0262】

(表 17. (i) 速 (# 55)、中程度 (# 54) および遅い (# 58) 調合物の舌下投与を介する、および (ii) 静脈内溶液によるサフェンタニルの投与用の用量パラメータ)

【0263】

【表 17】

30

30

40

群	処置	用量レベル (μg) <sup>a</sup>	投与の経路	用量濃度 (μg/mL)	動物の数(雄)
1	Sufenta <sup>®</sup>	5	IV	50 <sup>a</sup>	3
2	スフェンタニル調合物 #54	11.0±0.9	舌下 )	NA	3
3	スフェンタニル調合物 #55	10.6±0.6	舌下 )	NA	3
6	スフェンタニル調合物 #58	30.9±1.4	舌下 )	NA	3

<sup>a</sup> 遊離塩基として表す

結果を図 5 および 6 に示す。PK 結果は表 18 および 19 にまとめた。

【0264】

(表 18. 静脈内投与された Sufenta (登録商標) と比較した舌下速 - および中

50

## 程度 - 崩壊性サフェンタニル調合物のPK分析)

## 【0265】

## 【表18】

群	F (%)	吸収変動 (% CV)	T <sub>onset</sub> (分) <sup>1</sup>	T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	血漿半減期(分)	治療時間比率 <sup>2</sup>
静脈内スフェンタニル	-	5.4	0.6±0.0	1.0±0.0	1002.1±149.1	7.9±2.5	0.05±0.02
舌下調合物 #54	88.2±28.9	32.8	9.2±4.3	25±8.7	727.2±256.3	49.2±22.0	0.28±0.13
舌下調合物 #55	90.4±25.3	28	7.1±0.5	13.3±2.9	819.1±100.1	26.7±2.2	0.14±0.02

10

1 C<sub>max</sub> の 50% に到達する時間

2 薬物血漿濃度が、薬物の排出半減期によって正規化された C<sub>max</sub> の 50% を超えて静脈内維持される時間と定義される、(50% C<sub>max</sub> 超の) 治療レベルを薬物が達成する相対時間を表し、それは、式 : TTR = (C<sub>max</sub> の 50% を超える時間) / (薬物の最終静脈内排出半減期) によって計算される。分母は、サフェンタニルの文献実験から得られ、ビーグル犬において 139 分である。

## 【0266】

(表19. 静脈内投与された Sufentan (登録商標) と比較した舌下遅溶解性サフェンタニル調合物のPK分析)

20

## 【0267】

## 【表19】

群	T <sub>onset</sub> (分) <sup>1</sup>	T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	血漿半減期(分)	治療時間比率 <sup>2</sup>
静脈内スフェンタニル	0.6±0.0	1.0±0.0	1002.1±149.1	7.9±2.5	0.05±0.02
舌下調合物 #58	48±34.1	70±45.8	420.9±298.4	205±93.1	1.13±0.69

30

1 C<sub>max</sub> の 50% に到達する時間 C<sub>max</sub>

2 薬物血漿濃度が、薬物の排出半減期によって正規化された C<sub>max</sub> の 50% を超えて静脈内に維持される時間として定義される、(50% C<sub>max</sub> 超) 治療レベルを薬物が達成する相対時間を表し、それは、式 : TTR = (C<sub>max</sub> の 50% を超える時間) / (薬物の最終静脈内排出半減期) によって計算される。分母は、サフェンタニルの文献実験から得られ、ビーグル犬において 139 分である。

## 【0268】

## 実施例 1.1 イヌモデルにおける舌下サフェンタニル調合物のインビボ評価

説明目的で、多数の経粘膜調合物をクエン酸フェンタニルで調製して、薬物放出の速度および種々の投与形態のインビボ薬物動態を評価した。表20に記載された侵食およびヒドロゲル系調合物の双方を評価し；全ての投与形態は実施例1に記載されたように直接的圧縮によって調製した。

40

## 【0269】

(表20. イヌモデルにおける評価のための例示的フェンタニル調合物)

## 【0270】

【表20】

調合物番号	59	60	62
	組成, % w/w		
クエン酸フェンタニル	2.00	2.00	2.00
マンニトール	72.00	55.00	38.80
Carbopol 974		7.00	20.00
PEG 8000	15.00	35.00	25.60
HPMC			10.00
Polyox 303	3.00		2.60
Lutrol F68	2.00		
ステアリン酸	5.00		
ステアリン酸Mg	1.00	1.00	1.00
合計	100.00	100.00	100.00

10

20

30

40

静脈内のそれと比較した区別されるPKプロフィールを供することを意図した多数の調合物からの舌下投与に続いてのフェンタニルの薬物動態を、表21に記載したように、健康な、意識があるビーグル犬動物モデルにおいて評価した。クエン酸フェンタニルの商業的に入手可能な調合物( Sublimaze (登録商標) 50 μg / mL )を用い、70 μg の同一合計用量のフェンタニル主薬にて投与した。静脈内投与は、適当なサイズの滅菌針およびシリングを介する橈側皮静脈へのボーラス注射による Sublimaze (登録商標) 50 μg / mL の単一投与( n = 3 )によって行った。ヒドロゲルおよび侵食調合物の双方を開発して、投与形態からの薬物の中程度および遅い放出を供した。舌下投与では、テスト製品を、ピンセットを介して舌小帯に隣接させて舌の下に設置することによって舌下投与した( n = 2 または 3 )。血液サンプリングおよび保存は実施例7に記載された条件に酷似した；試料分析は、イヌ血漿におけるフェンタニルの分析のための確証されたLC/MS/MS方法を用いて行った。

## 【0271】

(表21.(i)中程度( #59, 60 )および遅作用性( #62 )調合物の舌下投与を介する、および(ii)静脈内溶液による、フェンタニルの投与のための用量パラメタ)

## 【0272】

## 【表21】

群	処置	用量レベル (μg)	投与の経路	用量容量 (mL)	用量濃度 (μg/mL)	分析の数 (雄)
1	Sublimaze <sup>®</sup>	70	IV	1.4	50 <sup>a</sup>	3
2	フェンタニル調合物 #59	74.1±3.6	舌下	NA	NA	2
3	フェンタニル調合物 #60	74.7±3.8	舌下	NA	NA	2
5	フェンタニル調合物 #62	69.3±5.6	舌下	NA	NA	3

結果を表7および8に示す。薬物動態分析結果は表22にまとめる。

## 【0273】

(表22.静脈内 Sublimaze (登録商標) と比較した舌下投与されたフェンタニル調合物のPK分析)

## 【0274】

【表22】

群	F (%)	吸収変動 (% CV) <sup>1</sup>	T <sub>onset</sub> (分) <sup>1</sup>	T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	血漿半減期(分)	治療時間比率 <sup>2</sup>
静脈内フェンタニル	-	13.7	0.6±0.0	1.0±0.0	7895.9±6096	10.5±9.6	0.04±0.04
舌下調合物 #59	96.9±8.2	8.4	16.2±6.8	45±21.2	3304.5±2398	75.5±32.5	0.24±0.16
舌下調合物 #60	95.4±10	10.5	9.0±2.6	22.5±10. 6	1188.2±42.4	121.5±19.1	0.46±0.07
舌下調合物 #62	99.0±4.4	4.5	43.6±20.7	50±17.3	2226.9±811.5	154.4±52.6	0.46±0.12

1 C<sub>max</sub> の 50 % に到達する時間2 薬物血漿濃度が、薬物の排出半減期によって正規化された C<sub>max</sub> の 50 % を超えて静脈内維持される時間と定義された、( 50 % C<sub>max</sub> 超 ) 治療レベルを薬物が達成する相対時間を表し、それは、式 : TTR = ( C<sub>max</sub> の 50 % を超える時間 ) / ( 薬物の最終静脈内排出半減期 ) に計算される。分母は、フェンタニルの文献の静脈内実験から得られ、ビーグル犬における 244 分である。

## 【0275】

中程度崩壊性 N a n o T a b (登録商標) からの舌下フェンタニルの薬物動態を図 7 に示す。遅崩壊性 N a n o T a b (登録商標) からの舌下フェンタニルの薬物動態を図 8 に示す。

## 【0276】

実施例 12 : イヌモデルにおける舌下アルフェンタニル H C 1 調合物のインビボ評価  
説明目的で、侵食性投与形態をアルフェンタニル H C 1 で調製して、薬物放出の速度を変調し、制御し、最終的にインビボ薬物動態を変調し、制御する本出願において記載された投与形態の能力を示した。調合物の組成は表 23 に記載する ; 全ての錠剤は、実施例 1 に記載したように直接的圧縮によって調製した。

## 【0277】

(表 23. インビボ薬物動態の評価用の例示的アルフェンタニル調合物)

## 【0278】

## 【表23】

調合物番号	63
組成	
アルフェンタニルHCl	5.00
マンニトール	52.00
Carbopol 974	7.00
PEG 8000	35.00
ステアリン酸Mg	1.00
合計	100.00

静脈内のそれと比較した調合物からの舌下投与後におけるアルフェンタニルの生物学的利用能および薬物動態を、表 24 に記載されたように、健康な、意識あるビーグル犬動物モデルにおいて評価した。静脈内投与は、253 μg の用量のアルフェンタニル主薬にて適当なサイズの滅菌針およびシリンジを介して橈側皮静脈へのボーラス注射によるアルフェンタニル H C 1 ( A l f e n t a (登録商標) 500 μg / mL ) の単一投与 ( n = 3 ) によって行った。舌下投与では、テスト製品 ( 調合物 # 63 、アルフェンタニル主薬の

10

20

30

40

50

239 ± 16.2 μg の強度)を、ピンセットを介して舌小帯に隣接させて舌の下に設置することによって舌下投与した (n = 2)。

## 【0279】

血液サンプリングおよび保存は実施例 7 に記載した条件に酷似した; 試料の分析は、犬血漿中のアルフェンタニルの分析用の確証された LC / MS / MS を用いて行った。

## 【0280】

(表 24. (i) 調合物から舌下により、および (ii) 静脈内溶液によるアルフェンタニルの投与のための用量パラメータ)

## 【0281】

## 【表 24】

群	処置	用量レベル (μg) <sup>a</sup>	投与の経路	動物の数(雄)
1	アルフェンタニル溶液	253	IV	3
2	アルフェンタニル調合物	239.0 ± 16.2	舌下	2

a = 遊離塩基として表す

b = 同一動物を投与の間に最小 2 日の洗浄期間を設けて群 1 および 3 で用いる。

10

## 【0282】

結果は図 9 に示す。PK 分析結果は表 25 にまとめた。

## 【0283】

(表 25. 静脈内アルフェンタニルと比較したアルフェンタニル舌下調合物の PK 分析)

## 【0284】

## 【表 25】

群	F (%)	吸収変動 (% CV)	T <sub>onset</sub> (分) <sup>1</sup>	T <sub>max</sub> (分)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	血漿半減期 (分)	治療時間比率 <sup>2</sup>
静脈内フェンタニル	-	10.5	0.5 ± 0.05	1 ± 0	139.1 ± 76.4	4.4 ± 2.4	0.04 ± 0.02
舌下アルフェンタニル調合物	94.1 ± 4.6	4.9	11.7 ± 1.3	15.0 ± 4.2	35.5 ± 2.6	40.8 ± 8.5	0.33 ± 0.07

30

1 C<sub>max</sub> の 50 % に到達する時間

2 薬物血漿濃度が、薬物の排出半減期によって正規化された C<sub>max</sub> の 50 % を超えて静脈内維持される時間と定義された、(50 % C<sub>max</sub> 超) 治療レベルを薬物が達成する相対時間を表し、それは、式: TTR = (C<sub>max</sub> の 50 % を超える時間) / (薬物の最終静脈内排出半減期) によって計算される。分母は、アルフェンタニルの文献実験から得られ、ビーグル犬において 104 分である。

40

## 【0285】

実施例 13: ヒトボランティアにおける生体接着性 N a n o T a b (登録商標) 調合物からのサフェンタニルの薬物動態の評価

表 9 に記載された生体接着性絆膜調合物 # 46、# 47 および # 48 (各々、2.5、5.0 および 10.0 μg の各用量のサフェンタニル主薬単位) を、より高い用量からより低い用量への転換の間の洗浄期間にて 12 人のボランティアにおいてクロスオーバーヒト臨床試験で評価した。対象をナルトレキソンで毎日ブロックして、オピオイド誘導性副作用を回避した。サフェンタニル N a n o T a b (登録商標) 調合物を、ピンセットを用いて舌小帯のベースに舌下投与した。比較のために、商業的に入手可能な S u f e n t a (登録商標) (50 μg / mL の強度) を 20 mL の合計容量まで 0.9 % 塩水に希釈

50

することによって、5 μg の合計用量の静脈内サフェンタニルを調製し、連続注入としてI Vカテーテルを介して10分間にわたって投与した。投与後、-5.0(注入の開始前)、2.5、5、7.5、10、12.5、15、20、30、45、60、90、120、160、320、480および640分に、全ての対象から、かつ全ての群について、血漿試料を吸い取った。

【0286】

加えて、10分間隔で投与された4つの5.0mg調合物(#47)の反復投与後に同12人のボランティアで、サフェンタニルの薬物動態を評価した。投与は前記したように行った。以下の時点：-5.0(最初のNanoTab(登録商標)投与前)、5、7.5分、10(第2のNanoTab(登録商標)投与の直前)、15、17.5分、20(第3のNanoTab(登録商標)投与直前)、25、27.5分、30(第4のNanoTab(登録商標)投与直前)、35、40、45、50、55、60、90、120、150、190、350、510および670分において、血漿試料を全ての対象から吸い取った。血漿中のサフェンタニル濃度は、十分に確証されたLC-MS/MSサフェンタニル血漿アッセイを用いて決定した。

【0287】

ヒトにおけるNanoTab(登録商標)調合物の崩壊は実験において監視した。本実験で用いた全てのNanoTab(登録商標)は、全ての対象において、10～30分の時間にわたって崩壊した。12人の健康なボランティアの舌下腔に各サフェンタニル舌下NanoTab(登録商標)を設置した後、図10で説明し、かつ表26にまとめるように、顕著な一貫した薬物動態プロフィールが3つの用量で得られた。

【0288】

(表26.ヒトボランティアにおける、I V(n=12)と比較した、NanoTab(登録商標)調合物(全てn=12にて、2.5μg強度の#46、5.0μg強度の#47、および10μg強度の#48)の舌下投与に続いてのサフェンタニルの薬物動態分析)

【0289】

【表26】

群	F (%)	吸収変動 (% CV)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	T <sub>max</sub> (分)	血漿排除半減期(時間)	治療時間比率 <sup>1</sup>
静脈内フェンタニル	-	20.7	0.0813± 0.0281	0.16± 0.03	1.19±0.18	0.067
舌下スフェンタニル調合物 #46	97.8	24.7	0.0068± 0.0021	0.73± 0.13	1.65±0.43	0.74
舌下スフェンタニル調合物 #47	76.7	34.1	0.0109± 0.0035	0.77± 0.29	1.54±0.57	0.75
舌下スフェンタニル調合物 #48	98.2	27.5	0.0275± 0.0077	0.68± 0.22	1.71±0.40	0.72
#47の反復投与 NanoTab 各10分×4	96.4	25.7	0.0464± 0.0124	1.04± 0.23	1.97±0.30	NA

1 (C<sub>max</sub>の50%超の)治療レベルを薬物が達成する相対時間を表し、それは、式：TTT R = (C<sub>max</sub>の50%を超えて消費された時間) / (I V最終排除半減期)によって計算される。分母が、文献から得られ、サフェンタニルについてヒトでは148分である。

【図面の簡単な説明】

【0290】

10

20

30

40

50

【図1】図1は、薄膜被覆ヒドロゲル生体接着性錠剤の設計のグラフ表示である。

【図2】図2は、調合物#46～#48を含むNanoTab（登録商標）のインビトロ溶解動態のグラフ表示である。

【図3】図3は、健康な、意識があるビーグル犬モデルにおける静脈内投与（n=3）と比較した、調合物#44を含むNanoTab（登録商標）の舌下投与（n=3）後のサフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。誤差棒は平均の周りの標準誤差（SEM）を表す。

【図4】図4は、健康な、意識があるビーグル犬モデルにおけるサフェンタニルの静脈内投与（n=3）の静脈内投与と比較した、サフェンタニル溶液の舌下点滴注入（n=6）に続いて、かつ調合物#44を含むNanoTab（登録商標）の経口摂取（n=6）後におけるサフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。誤差棒は平均の周りの標準誤差を表す。

【図5】図5は、健康な、意識があるビーグル犬モデルにおける静脈内投与（n=3）と比較した、速崩壊性NanoTab（登録商標）調合物#55（n=3）および中程度崩壊性NanoTab（登録商標）調合物#54（n=3）の舌下投与に続いてのサフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。誤差棒は平均の周りの標準誤差を表す。

【図6】図6は、健康な、意識があるビーグル犬モデルにおけるサフェンタニル（n=3）の静脈内投与と比較して、ゆっくりと崩壊するNanoTab（登録商標）調合物#58の舌下投与後のサフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。誤差棒は平均の周りの標準誤差を表す。

【図7】図7は、健康な、意識があるビーグル犬モデルにおけるサフェンタニル静脈内投与（n=3）と比較した、中程度・崩壊性NanoTab（登録商標）調合物#59（n=2）および調合物#60（n=3）からの舌下投与後におけるサフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。誤差棒は平均の周りの標準誤差を表す。

【図8】図8は、健康な、意識があるビーグル犬モデルにおけるサフェンタニル静脈内投与（n=3）と比較した、ゆっくりと崩壊するNanoTab（登録商標）調合物#62（n=3）からの舌下投与後におけるサフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。誤差棒は平均の周りの標準誤差を表す。

【図9】図9は、健康な、意識があるビーグル犬モデルにおける静脈内アルフェンタニル投与（n=3）と比較した、NanoTab（登録商標）調合物#63（n=2）からの舌下投与後におけるアルフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。誤差棒は平均の周りの標準誤差を表す。

【図10】図10は、健康なヒトボランティアにおける静脈内投与（n=12）と比較したNanoTab（登録商標）調合物#46～#48からの単一舌下投与（n=12）後におけるサフェンタニルの薬物動態のグラフ表示である。

10

20

30

【図1】

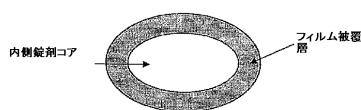


Figure 1

【図2】

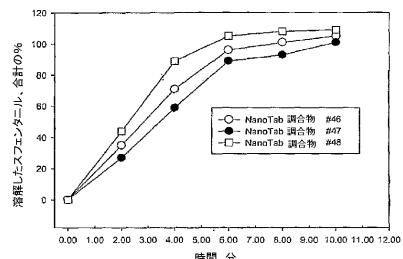


Figure 2

【図3】

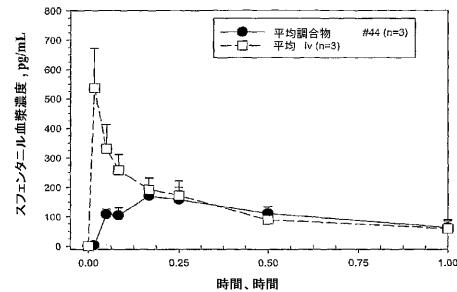


Figure 3

【図4】

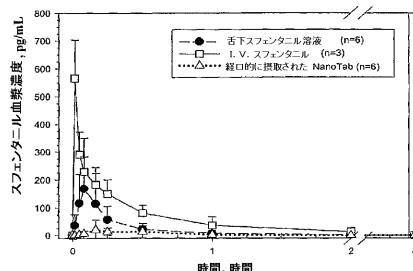


Figure 4

【図5】

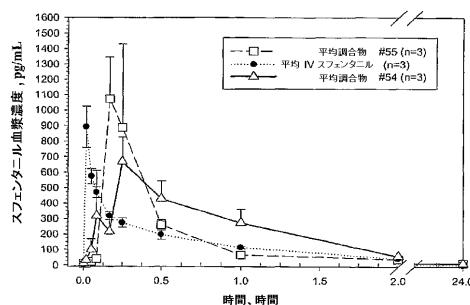


Figure 5

【図7】

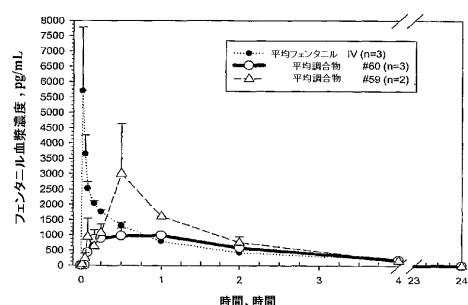


Figure 7

【図6】

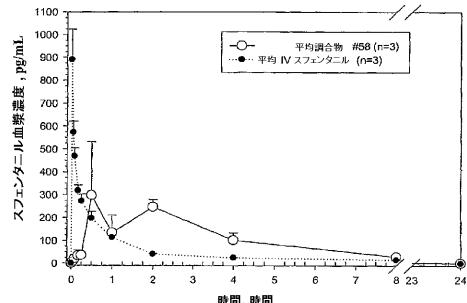


Figure 6

【図8】

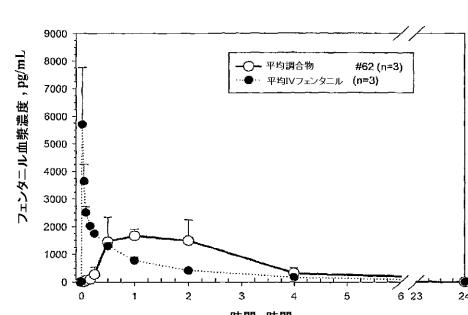


Figure 8

【図 9】

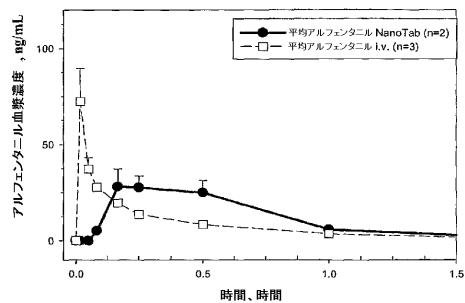


Figure 9

【図 10】

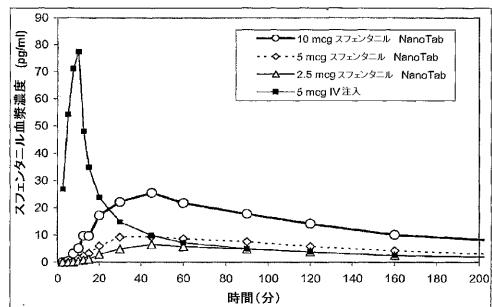


Figure 10

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US20/07000528																								
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: A61K 9/20(2006.01), A61K 9/28, A61K 31/485  USPC: 424/402, 424/435, 424/493, 424/494, 424/497 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																										
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/402, 424/435, 424/493, 424/494, 424/497  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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet																										
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <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</td> <td style="padding: 2px;">US 6,759059 B1 (Pettersson et al.) 06 July 2004 (06.07.2004); see abstract, column 3, lines 20-47, column 6 lines 53-58, and claims 18-20.</td> <td style="padding: 2px;">1-16, 20, 151-168</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">-----</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">8-13, 15, 17-19, 22-150</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">BREDENBERG ET AL. In vitro and invivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. European Journal Of Pharmaceutical Sciences. November 2003, Volume 20, Issue 3, pages 327-334, see abstract, pages 328 and 333.</td> <td style="padding: 2px;">1-5, 7, 14, 16, 21</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2005/0065175 A1 (Gonzales et al.) 24 March 2005 (24.03.2005); see abstract, para. 0018 and claims 8, 10 and 20.</td> <td style="padding: 2px;">1-16, 20, 151-168</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X,P</td> <td style="padding: 2px;">WO 2006/097361 A1 (Oury et al.) 21 September 2006 (21.09.2006); see abstract, pages 7 and 13, claims.</td> <td style="padding: 2px;">1-16, 20, 151-168</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2007/0104763 A1 (Jobdevairakkam) 10 May 2007 (10.05.2007); see abstract, page 2.</td> <td style="padding: 2px;">1-168</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,759059 B1 (Pettersson et al.) 06 July 2004 (06.07.2004); see abstract, column 3, lines 20-47, column 6 lines 53-58, and claims 18-20.	1-16, 20, 151-168	---		-----	Y		8-13, 15, 17-19, 22-150	X	BREDENBERG ET AL. In vitro and invivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. European Journal Of Pharmaceutical Sciences. November 2003, Volume 20, Issue 3, pages 327-334, see abstract, pages 328 and 333.	1-5, 7, 14, 16, 21	Y	US 2005/0065175 A1 (Gonzales et al.) 24 March 2005 (24.03.2005); see abstract, para. 0018 and claims 8, 10 and 20.	1-16, 20, 151-168	X,P	WO 2006/097361 A1 (Oury et al.) 21 September 2006 (21.09.2006); see abstract, pages 7 and 13, claims.	1-16, 20, 151-168	A	US 2007/0104763 A1 (Jobdevairakkam) 10 May 2007 (10.05.2007); see abstract, page 2.	1-168
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
X	US 6,759059 B1 (Pettersson et al.) 06 July 2004 (06.07.2004); see abstract, column 3, lines 20-47, column 6 lines 53-58, and claims 18-20.	1-16, 20, 151-168																								
---		-----																								
Y		8-13, 15, 17-19, 22-150																								
X	BREDENBERG ET AL. In vitro and invivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. European Journal Of Pharmaceutical Sciences. November 2003, Volume 20, Issue 3, pages 327-334, see abstract, pages 328 and 333.	1-5, 7, 14, 16, 21																								
Y	US 2005/0065175 A1 (Gonzales et al.) 24 March 2005 (24.03.2005); see abstract, para. 0018 and claims 8, 10 and 20.	1-16, 20, 151-168																								
X,P	WO 2006/097361 A1 (Oury et al.) 21 September 2006 (21.09.2006); see abstract, pages 7 and 13, claims.	1-16, 20, 151-168																								
A	US 2007/0104763 A1 (Jobdevairakkam) 10 May 2007 (10.05.2007); see abstract, page 2.	1-168																								
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input 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 "C" earlier application or patent 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 08 August 2007 (08.08.2007)		Date of mailing of the international search report <b>04 FEB 2008</b>																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Maury Audet Telephone No. 571-272-1600																								

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US20/07000528
--

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/0169989 A1 (Moe et al.) 04 August 2005 (04.08.2005); see abstract, page 4, paragraph 0028; claims 26-30.	1-168
A	US 9,264,981 B1 (Zhang et al.) 24 July 2001 (24.07.2001); see Abstract, column 6 line 21; column 7, lines 21-35 and claims 19,30, 39 and 49.	1-168

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/US20/07000528
--

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:  
MEDLINE, CA PLUS, SCIENCE DIRECT, EPOLINE  
DERWENT

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 K 31/4535 (2006.01)** A 6 1 K 31/4535

(31) 優先権主張番号 11/650,227

(32) 優先日 平成19年1月5日(2007.1.5)

(33) 優先権主張国 米国(US)

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

(72) 発明者 ツアニス, ステリオス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94560, ニューアーク, ウィコーム プレイス 35  
241

(72) 発明者 パーマー, パメラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94127, ニューアーク, バスケス アベニュー 14  
0

(72) 発明者 シュレック, トーマス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94028, ポルトラ バレー, ウィローブルック ドラ  
イブ 140

(72) 発明者 ハーメル, ラリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, アーバー コート 1  
215

(72) 発明者 プーシャタイン, アンドリュー アイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94960, サン アンセルモ, サー フランシス ドレ  
ーク ブールバード 28

F ターム(参考) 4C076 AA37 BB02 CC01 DD41C DD67A EE11P EE16B EE23B EE32A EE33A

FF02 FF04 FF05 FF06 FF68

4C086 AA01 AA02 BC21 GA04 GA07 GA12 MA03 MA05 MA35 MA57  
NA02 NA11 ZA08