

(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2014-504630

(P2014-504630A)

(43) 公表日 平成26年2月24日 (2014. 2. 24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/485 (2006. 01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 9/48 (2006. 01)	A 6 1 K 9/48	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2013-552292 (P2013-552292)	(71) 出願人	512132468
(86) (22) 出願日	平成24年1月25日 (2012. 1. 25)		アルファーマ ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成25年9月25日 (2013. 9. 25)		エルエルシー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/050348		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
(87) 国際公開番号	W02012/104752		8 8 0 7 ブリッジウォーター クロッシ
(87) 国際公開日	平成24年8月9日 (2012. 8. 9)		ング・ブルバード 4 0 0
(31) 優先権主張番号	61/438, 882	(74) 代理人	100133927
(32) 優先日	平成23年2月2日 (2011. 2. 2)		弁理士 四本 能尚
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100137040
			弁理士 宮澤 純子
		(74) 代理人	100147186
			弁理士 佐藤 真紀
		(74) 代理人	100174447
			弁理士 龍田 美幸

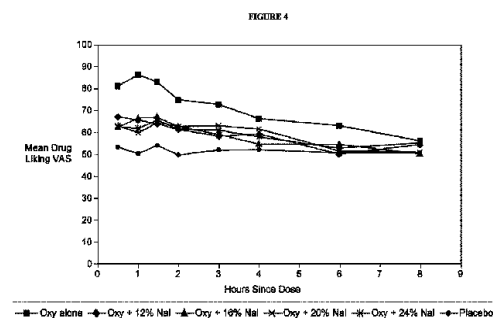
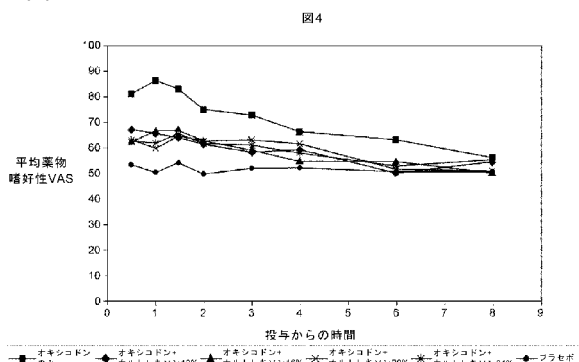
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オピオイドアゴニストおよび隔離されているアンタゴニストを含む医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、オキシコドン層と、ナルトレキソンおよび遮断剤を含む隔離用サブユニットとを有する複数の多層ビーズを含む医薬組成物、詳細には、より高レベルのナルトレキソンを含む医薬組成物、ならびに関連組成物および治療薬の乱用の防止などにおける使用方法に関する。本発明の組成物はまた、オキシコドン放出について長い T m a x およびより平坦な経時的なオキシコドンの放出プロファイルを有する。

【図 4】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a. 水溶性核；
 - b. 前記核をコーティングしている、ナルトレキソン H C 1 を含むアンタゴニスト含有層；
 - c. 前記アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；
 - d. 前記隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；および
 - e. 前記アゴニスト層をコーティングしている制御放出性層
- を含む、複数の多層ペレットを含む組成物であって、
前記ナルトレキソン H C 1 が、前記オピオイドアゴニストの重量に対して少なくとも 1 0 重量 % を構成し、ヒトへの投与時に、前記アゴニストが実質的に放出され、前記ナルトレキソン H C 1 が実質的に隔離されている、組成物。

10

【請求項 2】

前記ナルトレキソン H C 1 が、前記オピオイドアゴニストの重量に対して約 1 0 重量 % から約 3 0 重量 % を構成している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ナルトレキソン H C 1 が、前記オピオイドアゴニストの重量に対して約 1 0 重量 % から約 2 5 重量 % を構成している、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 4】

前記ナルトレキソン H C 1 が、前記オピオイドアゴニストの重量に対して約 1 0 重量 % から約 2 0 重量 % を構成している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記オピオイドアゴニストがオキシコドンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

- a. 水溶性核；
 - b. 前記核をコーティングしている、ナルトレキソン H C 1 を含むアンタゴニスト含有層；
 - c. 前記アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；
 - d. 前記隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；および
 - e. 前記アゴニスト層をコーティングしている制御放出性層
- を含む、複数の多層ペレットを含む組成物であって、
前記ナルトレキソン H C 1 の重量が、前記水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の少なくとも 5 % を構成し、ヒトへの投与時に、前記アゴニストが実質的に放出され、前記ナルトレキソン H C 1 が実質的に隔離されている、組成物。

30

【請求項 7】

前記ナルトレキソン H C 1 の重量が、前記水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の約 5 % から約 3 0 % を構成している、請求項 6 に記載の組成物。

40

【請求項 8】

前記ナルトレキソン H C 1 の重量が、前記水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の約 6 % から約 2 5 % を構成している、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ナルトレキソン H C 1 の重量が、前記水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の約 7 % から約 1 5 % を構成している、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

前記ナルトレキソン H C 1 の重量が、前記水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用

50

ポリマー層の合わせた重量の約 8 % から約 10 % を構成している、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記オピオイドアゴニストがオキシコドンである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 12】

塩酸オキシコドンおよび隔離されている塩酸ナルトレキソンを含む剤形であって、前記塩酸ナルトレキソンが、重量を基準として塩酸オキシコドンの量の約 10 % から約 30 % である量で存在し、初めに、前記組成物を、USP パドル法を使用して毎分回転数 100 で、0.1 N の HCl 溶液 500 mL 中に 37 で 1 時間入れ、次いで、前記組成物を、USP パドル法を使用して毎分回転数 100 で、pH 7.5 の 0.05 M のリン酸緩衝液 500 mL 中に 37 で 72 時間入れ、次いで、隔離されている塩酸ナルトレキシソンの量を決定することによって、73 時間目に決定して、前記剤形が前記塩酸ナルトレキシソンの 100 % を隔離している、剤形。

10

【請求項 13】

前記塩酸ナルトレキソンが、重量を基準として塩酸オキシコドンの量の約 12 % である量で存在する、請求項 12 に記載の剤形。

【請求項 14】

前記塩酸ナルトレキソンが、重量を基準として塩酸オキシコドンの量の約 12 % である量で存在する、請求項 12 に記載の剤形。

【請求項 15】

20

a. 水溶性核；

b. 前記核をコーティングしている、ナルトレキソン HCl を含むアンタゴニスト層；

c. 前記アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；

d. 前記隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；および

e. 前記アゴニスト層をコーティングしている制御放出性層

を含む、複数の多層ペレットを含む組成物であって、

前記ナルトレキソン HCl が、前記オピオイドアゴニストの重量に対して少なくとも 10 重量 % を構成し、ヒトへの投与時に、前記アゴニストが実質的に放出され、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) が約 10 時間超であり、前記ナルトレキソン HCl が実質的に隔離されている、組成物。

30

【請求項 16】

前記 T_{max} が約 12 時間超である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 T_{max} が約 14 時間超である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 T_{max} が約 10 時間から約 16 時間である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 T_{max} が約 12 時間から約 16 時間である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 20】

40

それを必要とする患者において、中等度から重度の慢性疼痛を治療する方法であって、前記患者に、

a. 水溶性核；

b. 前記核をコーティングしている、ナルトレキソン HCl を含むアンタゴニスト層；

c. 前記アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；

d. 前記隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；および

e. 前記アゴニスト層をコーティングしている制御放出性層

を含む多層医薬組成物であって、

前記ナルトレキソン HCl が、前記オピオイドアゴニストの重量に対して少なくとも 10

50

重量%を構成し、ヒトへの投与時に、前記アゴニストが実質的に放出され、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) が約 10 時間超であり、前記ナルトレキソン HCl が実質的に隔離されている、組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項 21】

それを必要とする患者において、中等度から重度の慢性疼痛を治療する方法であって、前記患者に、

- a. 水溶性核；
- b. 前記核をコーティングしている、ナルトレキソン HCl を含むアンタゴニスト層；
- c. 前記アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；
- d. 前記隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；および
- e. 前記アゴニスト層をコーティングしている制御放出性層

を含む多層医薬組成物であって、

前記ナルトレキソン HCl が、前記オピオイドアゴニストの重量に対して少なくとも 10 重量%を構成し、前記アゴニストが、投与後 24 時間目での前記アゴニストの血漿中濃度 (C_{24}) の、最高血漿中濃度 (C_{max}) に対する比約 0.2 から約 0.8 で実質的に放出される、組成物を投与するステップを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、オキシコドン層と、ナルトレキソンおよび遮断剤を含む隔離用サブユニットとを有する複数の多層ビーズを含む医薬組成物、詳細には、より高レベルのナルトレキソンを含む医薬組成物、ならびに関連組成物および治療薬の乱用の防止などにおける使用方法に関する。本明細書に記載されている組成物はまた、オキシコドン放出について長い T_{max} およびより平坦な経時的なキシコドンの放出プロファイルを有する。

【背景技術】

【0002】

オピオイドアゴニストとも呼ばれるオピオイドは、アヘン様またはモルヒネ様特性を示す一群の薬物である。オピオイドは、中等度から強度の鎮痛薬として主に使用されるが、他にも、傾眠、呼吸抑制、気分の変化、および意識喪失を生じない意識混濁を包含する多くの他の薬理学的効果を有する。これらの他の薬理学的効果のために、オピオイドは、依存および乱用の対象となっている。したがって、オピオイドの使用に関連した主要な関心事は、違法使用者、例えば常用者からこれらの薬物を遠ざけることである。

【0003】

オピオイド鎮痛薬に関連した乱用の可能性を制御するための以前の試みには例えば、米国では Talwin (登録商標) Nx として Sanofi-Winthrop、Canterbury、Australia から市販されている錠剤でのペンタゾシンおよびナロキシソンの組合せが包含される。Talwin (登録商標) Nx は、50 mg の塩基に等しい塩酸ペンタゾシンおよび 0.5 mg の塩基に等しい塩酸ナロキシソンを含有する。Talwin (登録商標) Nx は、中等度から重度の疼痛の軽減に適応される。この組合せ中に存在するナロキシソンの量は、経口摂取した際は低活性であり、ペンタゾシンの薬理学的作用を最小限しか妨げない。しかしながら、この量のナロキシソンは非経口投与されると、麻薬性鎮痛薬に対して重大なアンタゴニスト作用を有する。したがって、ナロキシソンを包含させることは、その剤形が可溶化され、注入された場合に生じる経口用ペンタゾシンの誤使用の形態を抑制することが意図されている。したがって、この投薬は、以前の経口用ペンタゾシン製剤よりも、非経口誤使用の可能性を低下させている。しかしながら、経口経路によって、例えば、患者が一度に多用量を摂取することによって、依然として患者が誤使用および乱用しやすい。チリジン (50 mg) およびナロキシソン (4 mg) を含む固定的な併用療法は、1978 年以来、重度の疼痛の管理用にドイツで利用されている (Valorlon (登録商標) N、Goedecke)。これらの薬物の併用に関する理論的根

10

20

30

40

50

抛は、有効な疼痛軽減であり、チリジン受容体でのナロキソン誘導拮抗作用を介してのチリジン中毒の予防である。疼痛を治療するためにブプレノルフィンおよびナロキソンを固定的に併用することは、ニュージーランドでは1991年に導入された(Terngessic(登録商標)Nx、Reckitt&Colman)。

【0004】

Euroceltique, S.A. に対する国際特許出願PCT/US01/04346号(WO01/58451号)は、医薬剤形、例えば、錠剤またはカプセル剤内で組み合わされている別々のサブユニットとして、実質的に非放出性のオピオイドアンタゴニストおよび放出性のオピオイドアゴニストを含有する医薬組成物の使用を記載している。しかしながら、このアゴニストおよびアンタゴニストは別々のサブユニット内にあるので、それらは容易に分離することができる。さらに、このアゴニストおよびアンタゴニストは別々のサブユニットとして提供されるので、隔離剤を含むいくつかのサブユニットの機械的感受性のため、錠剤を形成することはより困難である。

10

【0005】

耐乱用性剤形の利点は、価値ある鎮痛薬を提供するものの乱用される傾向がある強力なオピオイドアゴニスト(例えば、モルヒネ、ヒドロモルホン、オキシコドン、またはヒドロコドン)の経口用剤形に関して特に大きい。これは特に、各用量単位においてある期間にわたって放出されるように意図された大用量の所望のオピオイドアゴニストを有する徐放性オピオイドアゴニスト製品に当てはまる。薬物乱用者は、そのような徐放性製品を得ると、この剤形の全含量を即時吸収に利用できるようにするために、製品に対し破砕、粉砕、抽出、または他の損傷を行う。

20

【0006】

そのような耐乱用性の徐放性剤形は、当技術分野で記載されている(例えば、米国特許出願第2003/0124185号および同第2003/0044458号を参照されたい)。しかしながら、これらの隔離形態で見出される実質的な量のオピオイドアンタゴニストまたは他のアンタゴニストは、水が隔離形態を介して核に浸透するにつれて隔離形態の核内の浸透圧が高まるため、経時的に(通常は24時間未満で)放出されると考えられている。隔離形態の核内の高い浸透圧によって、オピオイドアンタゴニストまたはアンタゴニストが隔離形態から押し出され、それによってオピオイドアンタゴニストまたはアンタゴニストが隔離形態から放出される。オピオイドアンタゴニストが任意の延長された時間にわたって隔離された程度まで、隔離用サブユニットに対して隔離されているアンタゴニストの量は少なくなっている。例えば、米国特許第6,696,088号は、ナルトレキソン2.3%(140mgの全量のうちの3.3mg)を含有する隔離用サブユニットを記載している。さらに、この製剤はUSP Type II Paddle試験および溶解のインピトロ方法に供した場合、36時間以内にナルトレキシソンの33%を放出した。米国特許出願第2010/0098771号は、ナルトレキソン2.1%を含有する隔離用サブユニットを記載しており、その際、24時間後の漏出は5.7%であった。米国特許第7,682,633号は、アンタゴニストの隔離はもたらしめているが、アンタゴニストは隔離用サブユニットの2.6%である。

30

【0007】

さらに、耐乱用性徐放性剤形の先行技術形態内で隔離されているオピオイドアンタゴニストの量は、多量のオピオイドアンタゴニストが隔離される場合、剤形からのオピオイドアンタゴニストの漏出によって制限されている。例えば、米国特許出願第2003/004177号を参照されたい。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

先行技術の隔離形態の前述の欠点を考慮すると、多量のアンタゴニストが隔離されていて、そのアンタゴニストが隔離形態から長期間にわたって実質的に放出されないオピオイドアンタゴニストの隔離形態が、当技術分野では必要とされている。そのようなオピオイ

50

ドアンタゴニストの隔離形態が、本明細書には開示されている。開示されている対象のこのおよび他の目的および利点、ならびに追加の特徴は、本明細書において提供されている記載から明らかであろう。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明では、アンタゴニスト、アゴニスト、シールコート、および隔離用ポリマーを含む医薬組成物であって、アンタゴニスト、アゴニスト、シールコート、および少なくとも1種の隔離用ポリマーが全て単一単位の構成要素であり、シールコートがアンタゴニストとアゴニストとを互いに物理的に分離する層を形成している、組成物を提供する。そのような医薬組成物を製造するための方法も提供する。本明細書に記載されている医薬組成物は、先行技術のものよりも多量のオピオイドアンタゴニストを隔離する。

10

【0010】

本開示は、水溶性核；核をコーティングしている、ナルトレキソンHClを含むアンタゴニスト含有層；アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；およびアゴニスト層をコーティングしている制御放出性層を含む、複数の多層ペレットを含む組成物であって、ナルトレキソンHClが、オピオイドアゴニストの重量に対して少なくとも10重量%を構成し、ヒトへの投与時に、アゴニストが実質的に放出され、ナルトレキソンHClが実質的に隔離されている、組成物を提供する。

20

【0011】

本明細書では他にも、水溶性核；核をコーティングしている、ナルトレキソンHClを含むアンタゴニスト含有層；アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；およびアゴニスト層をコーティングしている制御放出性層を含む、複数の多層ペレットを含む組成物であって、ナルトレキソンHClの重量が、水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の少なくとも5%を構成し、ヒトへの投与時に、アゴニストが実質的に放出され、ナルトレキソンHClが実質的に隔離されている、組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

30

【図1】即時放出性オキシコドンおよび持続放出性オキシコドン/ナルトレキソン組成物での平均オキシコドン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフである。

【図2】即時放出性オキシコドンおよび持続放出性オキシコドン/ナルトレキソン組成物での平均用量正規化オキシコドン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフである。

【図3】即時放出性オキシコドンおよび持続放出性オキシコドン/ナルトレキソン組成物での平均ノルオキシコドン血漿中濃度 - 時間プロファイルのグラフである。

【図4】生スコアの薬物嗜好性(Drug Liking)両極性VAS平均(評価可能な個体群)のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

40

本明細書では、インビボでいずれか一方の活性薬の他方に対する効果が最小になる形態および様式で、複合活性薬を哺乳動物に投与するための組成物および方法を提供する。ある種の実施形態では、少なくとも2種の活性薬を医薬組成物の一部として製剤化する。第1の活性薬は、インビボで治療効果を提供し得る。第2の活性薬は、第1の活性薬のアンタゴニストであってよく、組成物の誤使用を防止するのに有用であり得る。例えば、第1の活性薬がオピオイドである場合、第2の活性薬は、オピオイドのアンタゴニストであってよい。本組成物は、患者が正常に使用している間は無傷のままであり、アンタゴニストは放出されない。しかしながら、本組成物を改ざんすると、アンタゴニストが放出され、それによってオピオイドがその意図されている効果を有することが妨げられ得る。ある種の実施形態では、活性薬は両方とも、ビーズなどの単一ユニット内に層の形で含有されて

50

いる。活性薬は、組成物からのアンタゴニストの放出が最小になるように、例えば、制御放出性組成物として実質的に不浸透性のバリエーを用いて製剤化することができる。ある種の実施形態では、アンタゴニストは、インビトロアッセイでは放出されるが、インビボでは実質的に放出されない。本組成物からの活性薬のインビトロおよびインビボ放出は、いくつかのよく知られている技術のうちのいずれかによって測定することができる。例えば、インビボ放出は、活性薬またはその代謝物の血漿中レベル（すなわち、AUC、C_{max}）を測定することによって決定することができる。

【0014】

ある種の実施形態では、活性薬のうちの1種は、オピオイド受容体アゴニストである。いくつかのオピオイドアゴニストは市販されているか、または治験中であり、アルコールによる効果を最小限にするように、本明細書に記載されているとおりに投与することができる。オピオイドアゴニストには例えば、アルフェentanil、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロエトルフィン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、エトルフィン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシベチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルフアン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトボン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェナゾシン、フェノモルファン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、トラマドール、チリジン、それらの誘導体または複合体、それらの薬学的に許容できる塩、およびそれらの組合せが包含される。好ましくは、オピオイドアゴニストは、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、コデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、ブプレノルフィン、それらの誘導体または複合体、それらの薬学的に許容できる塩、およびそれらの組合せからなる群から選択される。最も好ましくは、オピオイドアゴニストは、モルヒネ、ヒドロモルホン、オキシコドン、またはヒドロコドンである。これらのオピオイドの等鎮痛性用量は、15mg用量のヒドロコドンと比較すると、以下のとおりである：オキシコドン（13.5mg）、コデイン（90.0mg）、ヒドロコドン（15.0mg）、ヒドロモルホン（3.375mg）、レボルファノール（1.8mg）、メペリジン（135.0mg）、メタドン（9.0mg）、およびモルヒネ（27.0mg）。

【0015】

化学的には4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-17-メチルモルフィナン-6-オンとして知られているオキシコドンは、その主な治療作用が無痛であるオピオイドアゴニストである。オキシコドンの他の治療効果には、不安緩解、多幸感、および寛いだ感情が包含される。その鎮痛作用の正確な機構は知られていないが、オピオイド様活性を有する内因性化合物のための特異的CNSオピオイド受容体は、脳および脊髄全体にわたって同定されており、この薬物の鎮痛効果において役割を果たしている。オキシコドンは米国では例えば、Oxycotin（登録商標）としてPurdue Pharma L.P.（Stamford, Conn.）から、塩酸オキシコドン10mg、20mg、40mg、または80mgを含有する経口投与用制御放出性錠剤として、およびOxyIR（商標）としてこれもPurdue Pharma L.P.から、塩酸オキシコドン5mgを含有する即時放出性カプセル剤として市販されている。本開示は、オピオイドアンタゴニストおよび/またはオピオイドアゴニストを含むサブユニットの部分として隔離された形態でのアンタゴニストの包含を伴うそのような製剤全てを内包すること

10

20

30

40

50

を企図している。

【0016】

経口ヒドロモルホンは米国では例えば、Dilaudid（登録商標）としてAbbott Laboratories（Chicago、Ill.）から市販されている。経口モルヒネは米国では例えば、Kadian（登録商標）としてFaulding Laboratories（Piscataway、N.J.）から市販されている。

【0017】

オピオイドアゴニストがヒドロコドンを含む実施形態では、その経口用徐放性剤形は、1投薬単位当たりヒドロコドン約8mgから約50mgの鎮痛薬用量を包含することができる。ヒドロモルホンが、治療活性なオピオイドである経口用徐放性剤形では、約2mgから約64mgの量で塩酸ヒドロモルホンが包含される。他の実施形態では、オピオイドアゴニストはモルヒネを含み、本明細書に記載されている経口用徐放性剤形は重量でモルヒネ約2.5mgから約800mgを包含し得る。さらに他の実施形態では、オピオイドアゴニストはオキシコドンを含み、その経口用徐放性剤形はオキシコドン約2.5mgから約800mgを包含する。ある種の好ましい実施形態では、その経口用徐放性剤形はオキシコドン約5mgから約200mgを包含する。その剤形の好ましい実施形態は、オキシコドンまたはその薬学的に許容できる塩10mg、20mg、40mg、60mg、80mg、100mg、および120mgを包含してよい。制御放出性オキシコドン製剤は、当技術分野で知られている。以下の文書：例えば米国特許第5,266,331号；米国特許第5,549,912号；米国特許第5,508,042号；および米国特許第5,656,295号には、本明細書に記載されているとおりの使用に適した様々な制御放出性オキシコドン製剤およびそれらの製造方法が記載されており、それらは参照によって本明細書に組み込まれる。オピオイドアゴニストはトラマドールを含むことができ、その経口用徐放性剤形は1投薬単位当たりトラマドール約25mgから約800mgを包含することができる。

【0018】

ある種の実施形態では、組成物内に含有される他の活性薬は、オピオイド受容体アンタゴニストであってよい。ある種の実施形態では、アゴニストおよびアンタゴニストを一括に、別々に、または単一医薬ユニットの一部として投与する。治療薬がオピオイドアゴニストである場合において、アンタゴニストは好ましくは、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラザシン（cyclazacine）、レバロルファン、それらの誘導体または複合体、それらの薬学的に許容できる塩、およびそれらの組合せなどのオピオイドアンタゴニストである。より好ましくは、オピオイドアンタゴニストは、ナロキソンまたはナルトレキソンである。「オピオイドアンタゴニスト」では、1種または複数のオピオイドアンタゴニストを単独か、または組合せのいずれかで包含することが意味されており、さらに、部分的アンタゴニスト、それらの薬学的に許容できる塩、それらの立体異性体、それらのエーテル、それらのエステル、およびそれらの組合せを包含することが意味されている。好ましい実施形態では、アンタゴニストがナルトレキソンである場合、無傷の剤形は24時間以内に0.125mg未満を放出し、この剤形が破砕または咀嚼されると、1時間後に0.25mg以上のナルトレキソンを放出することが好ましい。

【0019】

好ましい実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソンを含む。かつてオピオイド中毒であった患者の治療では、ナルトレキソンを大量の経口用量（100mg超）で使用して、オピオイドアゴニストの多幸感を起こす効果を予防している。ナルトレキソンは、デルタ部位上の μ に対して強く優先的な遮断作用を発揮することが報告されている。ナルトレキソンは、オピオイドアゴニスト特性のないオキシモルホンの合成同族体として知られており、オキシモルホンの窒素原子上に配置されているメチル基がシクロプロピルメチル基で置換されていることによって、構造においてオキシモルホンとは異なる。ナルトレキシソンの塩酸塩は、約100mg/ccまで水に可溶性である。ナルトレキシソンの薬理学的および薬物動態学的性質は、複数の動物および臨床試験で評価されている

。例えば、Gonzalezら、Drugs 35:192~213(1988)を参照されたい。経口投与後、ナルトレキソンは、迅速に(1時間以内に)吸収され、5%から40%の範囲の経口生物学的利用能を有する。ナルトレキシソンのタンパク質結合は約21%であり、単一用量投与後の分布容積は16.1L/kgである。

【0020】

ナルトレキソンは、アルコール依存症の治療用および外因的に投与されたオピオイドの遮断用に錠剤形態(Revvia(登録商標)、DuPont(Wilmington, Del.))で市販されている。例えば、Revvia(塩酸ナルトレキソン錠剤)、Physician's Desk Reference、第51版、Montvale, N. J.; およびMedical Economics 51:957~959(1997)を参照されたい。50mgのRevvia(登録商標)の投薬は、25mgの静脈内投与されたヘロインの薬理学的作用を24時間まで遮断する。慢性的にモルヒネ、ヘロイン、または他のオピオイドと共に併用投与した場合、ナルトレキソンは、オピオイドに対する身体的依存症の発生を遮断することが知られている。ナルトレキソンがヘロインの効果を遮断する方法は、オピオイド受容体における競合的結合によるものであると考えられる。ナルトレキソンは、オピオイドの効果の完全遮断によって麻薬中毒を治療するために使用されている。麻薬中毒に関して最も成功しているナルトレキシソンの使用は、行動管理または他の服薬遵守促進法を伴う包括的な職業的プログラムまたはリハビリテーションプログラムの一部としての、良好な予後を有する麻薬中毒者での使用であることが見出されている。ナルトレキソンを用いての麻薬依存症の治療では、患者は、少なくとも7~10日間オピオイドフリーであることが望ましい。そのような目的のためのナルトレキシソンの開始投薬量は、典型的に約25mgであり、禁断症状の徴候が起こらなければ、この投薬量を1日当たり50mgに増加することができる。50mgの1日投薬量は、非経口的に投与されるオピオイドの作用の適切な臨床的遮断を生じると考えられる。ナルトレキソンはまた、社会的および精神的治療方法に伴う補助剤として、アルコール依存症を治療するために使用されている。

【0021】

他の好ましいオピオイドアンタゴニストには、例えば、シクラゾシンおよびナルトレキソンが包含され、それらは両方とも、窒素上にシクロプロピルメチル置換を有し、経口経路によってその有効性の多くを保持し、経口投与後24時間近くの期間にわたって長期間持続する。

【0022】

一実施形態では、オピオイドアンタゴニストおよび遮断剤を含み、その遮断剤が、オピオイドアンタゴニストが隔離用サブユニットから胃腸管へ放出されることを24時間超の期間にわたって実質的に防止する隔離用サブユニットを提供する。この隔離用サブユニットを、オピオイドアゴニストも包含する単一の医薬ユニットに組み込む。したがって本医薬ユニットは、オピオイドアンタゴニストが適用されている核部分を包含する。次いで、シールコートがアンタゴニストの上の場合によって適用されている。次いで、シールコートの上には、薬学的活性薬を含む組成物が適用されている。次いで、オピオイドアゴニストが経時的に(すなわち、制御放出性で)消化管で放出されるように、同じか、または異なる遮断剤を含有する追加の層が適用されてよい。したがって、オピオイドアンタゴニストおよびオピオイドアゴニストは両方とも、典型的にはビーズの形態である単一の医薬ユニット内に含有されている。

【0023】

「隔離用サブユニット」という用語は本明細書で使用される場合、アンタゴニストを含有し、かつ無傷のとき、すなわち、改ざんされていないときには胃腸管でのそれらの放出を防止するか、または実質的に防止する任意の手段を指す。「遮断剤」という用語は本明細書で使用される場合、隔離用サブユニットがアンタゴニストの放出を実質的に防止することができる手段を指す。遮断剤は、例えば下記でより詳細に記載されているとおりの隔離用ポリマーであってよい。

10

20

30

40

50

【0024】

「実質的に防止する」、「防止する」という用語、またはそれらの任意の派生語は本明細書で使用される場合、アンタゴニストが、胃腸管内で隔離用サブユニットから実質的に放出されないことを意味している。「実質的に放出されない」では、アンタゴニストが少量放出されてもよいが、意図されているとおりには剤形が受容者、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）に経口投与された場合に、放出量が鎮痛薬の有効性に影響を及ぼさないか、または有意に影響を及ぼさないことが意味されている。「実質的に防止する」、「防止する」という用語、またはそれらの任意の派生語は本明細書で使用される場合、必ずしも完全か、または100%の防止を意味していない。むしろ、当業者が、潜在的利益を有すると認識する様々な程度の防止がある。これに関して、遮断剤は、胃腸管内での隔離用サブユニットからの少なくとも約80%のアンタゴニストの放出を24時間超の期間にわたって防止する程度に、アンタゴニストの放出を実質的に防止するか、または防止する。好ましくは、遮断剤は、胃腸管内での隔離用サブユニットからの少なくとも約90%のアンタゴニストの放出を24時間超の期間にわたって防止する。より好ましくは、遮断剤は、隔離用サブユニットからの少なくとも約95%のアンタゴニストの放出を防止する。最も好ましくは、遮断剤は、胃腸管内での隔離用サブユニットからの少なくとも約99%のアンタゴニストの放出を24時間超の期間にわたって防止する。

10

【0025】

本開示の目的では、経口投与後に放出されるアンタゴニストの量は、米国薬局方（USP 26）の<711>章「溶解」に記載されているとおりの溶解試験によってインビトロで測定することができる。例えば、0.1NのHCl 900mL、装置2（パドル）を使用して、75rpm、37℃で投薬単位からの様々な時点での放出を測定する。所定の時間経過にわたって隔離用サブユニットからアンタゴニストの放出を測定する他の方法は、当技術分野で知られている（例えば、USP 26を参照されたい）。

20

【0026】

いずれの特定の理論にも束縛されないが、本明細書に記載されている隔離用サブユニットが隔離用サブユニットからのアンタゴニストの浸透圧駆動放出を減少させるということにおいて、本明細書に記載されている隔離用サブユニットは、当技術分野で知られているアンタゴニストの隔離形態の限界を克服すると考えられる。さらに、当技術分野で知られているアンタゴニストの隔離形態と比較して、本発明の隔離用サブユニットは、より長期間（例えば、24時間超）にわたってアンタゴニストの放出を減少させると考えられる。誘発禁断症状は、治療薬が放出され作用する時間の後に生じ得るので、本明細書に記載されている隔離用サブユニットがアンタゴニストの放出をより長時間にわたって防止し得るという事実は、特に意義がある。個体での胃腸管通過時間が個体群内で大いに変わることはよく知られている。そのため、剤形の残留は、24時間超、場合によっては48時間超にわたって、胃腸管内で維持され得る。オピオイド鎮痛薬が、腸運動の低下を引き起こし、さらに胃腸管通過時間を延長させることはさらによく知られている。現在、24時間を超える効果を有する徐放性形態は、米国食品医薬品局によって承認されている。これに関して、本発明の隔離用サブユニットは、隔離用サブユニットが改ざんされていないとき、24時間超の期間にわたって、アンタゴニストの放出を防止する。

30

40

【0027】

本明細書に記載されている隔離用サブユニットは、無傷のとき、アンタゴニストの放出を実質的に防止するように設計されている。「無傷」では、剤形が改ざんを受けていないことが意味されている。「改ざん」という用語は、剤形の物理的性質を変化させる機械的、熱的、および/または化学的手段による何らかの操作を包含することが意味されている。改ざんは例えば、破碎、せん断、粉碎、咀嚼、溶媒中での溶解、加熱（例えば、約45℃超）、または任意のそれらの組合せであり得る。本明細書に記載されている隔離用サブユニットが改ざんされると、アンタゴニストは、隔離用サブユニットから直ちに放出され得る。

【0028】

50

「サブユニット」では、他のサブユニットと組み合わせられた場合に、剤形（例えば、経口用剤形）を提供することができる組成物、混合物、粒子などを包含することが意味されている。サブユニットは、ビーズ、ペレット、顆粒、球状体などの形態であってよく、剤形を、例えば、経口用剤形を提供するために、カプセル剤、錠剤などの形態で追加の同じか、または異なるサブユニットと組み合わせることができる。サブユニットはまた、層などのそのユニットの一部を形成することで、より大きな単一ユニットの一部であってよい。例えば、サブユニットは、アンタゴニストおよびシールコートでコーティングされている核であってもよく；次いで、このサブユニットは、オピオイドアゴニストなどの薬学的活性薬を包含する追加の組成物でコーティングされてよい。

【0029】

遮断剤は、24時間超、例えば、24時間と25時間、30時間、35時間、40時間、45時間、48時間、50時間、55時間、60時間、65時間、70時間、72時間、75時間、80時間、85時間、90時間、95時間、または100時間などとの間の期間にわたって胃腸管内でのアンタゴニストの放出を防止するか、または実質的に防止する。好ましくは、アンタゴニストの放出が胃腸管内で防止されるか、または実質的に防止される期間は、少なくとも約48時間である。より好ましくは、遮断剤は、少なくとも約72時間の期間にわたって放出を防止するか、または実質的に防止する。

【0030】

本発明の隔離用サブユニットの遮断剤は、第1のアンタゴニスト不浸透性材料および核を含む系であり得る。「アンタゴニスト不浸透性材料」では、アンタゴニストが隔離用サブユニットから実質的に放出されないように、アンタゴニストに対して実質的に不浸透性の任意の材料が意味されている。「実質的に不浸透性」という用語は本明細書で 사용되는場合、必ずしも完全か、または100%の不浸透性を意味するものではない。むしろ、潜在的な利益を有すると当業者が認識する様々な程度の不浸透性がある。これに関しては、アンタゴニスト不浸透性材料は、アンタゴニストの少なくとも約80%が24時間超の期間にわたって、胃腸管内での隔離用サブユニットからの放出を防止される程度に、アンタゴニストの放出を実質的に防止するか、または防止する。好ましくは、アンタゴニスト不浸透性材料は、24時間超の期間にわたって、胃腸管内での隔離用サブユニットからの少なくとも約90%のアンタゴニストの放出を防止する。より好ましくは、アンタゴニスト不浸透性材料は、隔離用サブユニットからの少なくとも約95%のアンタゴニストの放出を防止する。最も好ましくは、アンタゴニスト不浸透性材料は、24時間超の期間にわたって、胃腸管内での隔離用サブユニットからの少なくとも約99%のアンタゴニストの放出を防止する。アンタゴニスト不浸透性材料は、24時間超、望ましくは、少なくとも約48時間の期間にわたって、胃腸管内でのアンタゴニストの放出を防止するか、または実質的に防止する。より望ましくは、アンタゴニスト不浸透性材料は、少なくとも約72時間の期間にわたって、隔離用サブユニットからの反対剤 (adversive agent) の放出を防止するか、または実質的に防止する。

【0031】

好ましくは、アンタゴニストが改ざんされることなく意図されたとおりに経口投与された場合に、それが胃腸管通過中に放出されないか、または実質的に放出されないよう、第1のアンタゴニスト不浸透性材料は疎水性材料を含む。本明細書に記載されているとおりに使用するために適した疎水性材料には、以下に示されているものが包含され得る。疎水性材料は好ましくは、薬学的に許容できる疎水性材料である。好ましくは、薬学的に許容できる疎水性材料は、セルロースポリマーを含む。

【0032】

第1のアンタゴニスト不浸透性材料は、胃腸管内で不溶性のポリマーを含むことが好ましい。当業者であれば、隔離用サブユニットが摂取されると、胃腸管内で不溶性であるポリマーがアンタゴニストの放出を防止することを認識する。ポリマーは、セルロースまたはアクリルポリマーであってよい。望ましくは、セルロースは、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートプロピオネート、

10

20

30

40

50

セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、セルローストリアセテート、およびそれらの組合せからなる群から選択される。エチルセルロースには例えば、約44%から約55%のエトキシ含有率を有するものが包含される。エチルセルロースは、水性分散液、アルコール溶液、または他の好適な溶媒中の溶液の形態で使用する事ができる。セルロースは、0より大きく3以下の無水グルコース単位上の置換度(D.S.)を有してよい。「置換度」では、置換基によって置き換えられているセルロースポリマーの無水グルコース単位上のヒドロキシル基の平均数が意味されている。代表的な材料には、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、モノセルロースアルカニレート、ジセルロースアルカニレート、トリセルロースアルカニレート、モノセルロースアルケニレート、ジセルロースアルケニレート、トリセルロースアルケニレート、モノセルロースアロイレート、ジセルロースアロイレート、およびトリセルロースアロイレートからなる群から選択されるポリマーが包含される。

10

20

30

40

50

【0033】

より具体的なセルロースには、1.8のD.S.および39.2から45のプロピル含有率および2.8%から5.4%のヒドロキシ含有率を有するセルロースプロピオネート；1.8のD.S.、13%から15%のアセチル含有率、および34%から39%のブチリル含有率を有するセルロースアセテートブチレート；2%から29%のアセチル含有率、17%から53%のブチリル含有率、および0.5%から4.7%のヒドロキシ含有率を有するセルロースアセテートブチレート；セルローストリアセテート、セルローストリバレレート、セルローストリラウレート、セルローストリパトミテート(tripatmate)、セルローストリスクシネート、およびセルローストリオクタノエートなどの2.9から3のD.S.を有するセルローストリアシレート；セルロースジスクシネート、セルロースジパルミテート、セルロースジオクタノエート、セルロースジペンタノエートなどの2.2から2.6のD.S.を有するセルロースジアシレート、ならびにセルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートオクタノエートブチレート、およびセルロースアセテートプロピオネートなどのセルロースの混合エステルが包含される。

【0034】

本明細書に記載されている隔離用サブユニットを調製するために有用であり得る追加のセルロースポリマーには、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートメチカルバメート(methylcarbamate)、およびセルロースアセテートジメチルアミノセルロースアセテートが包含され得る。

【0035】

アクリルポリマーは好ましくは、メタクリルポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(メタクリル酸無水物)、グリシジルメタクリレートコポリマー、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。本明細書に記載されている隔離用サブユニットを調製するために有用なアクリルポリマーには、使用されるアクリル酸およびメタクリル酸モノマー1モル当たり約0.02モルから約0.03モルのトリ(低級アルキル)アンモニウム基を含有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルから合成されたコポリマー(例えば、アクリル酸低級アルキルエステルおよびメタクリル酸低級アルキルエステルのコポリマー)を含むアクリル樹脂が包含され得る。適切なアクリル樹脂の例は、Roehm Pharma GmbH、Darmsstadt、Germanyによって製造され、Eudragit(登録商標)の商品名で販売されているポリマーであるアンモニオメタクリレートコポリマーNF21である。Eudragit RS30Dが好ましい。Eudragit(登録商標)はアクリル酸エチル(EA)、メタクリル酸メチ

ル(MM)、およびトリメチルアンモニウムメチルメタクリレートクロリド(TAM)の水溶性コポリマーであり、ここで、TAM対残りの成分(EAおよびMM)のモル比は1:40である。Eudragit(登録商標)などのアクリル樹脂は、水性分散液の形態で、または適切な溶媒中の溶液として使用することができる。

【0036】

他の好ましい実施形態では、アンタゴニスト不浸透性材料は、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマー、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される。ある種の他の実施形態では、疎水性材料には、ポリ(乳酸/グリコール酸)(「PLGA」)を含む生分解性ポリマー、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリカプロラクトン、ポリホスファゼン、多糖、タンパク質様ポリマー、ポリエステル、ポリジオキサノン、ポリグルコネート、ポリ乳酸-ポリエチレンオキシドコポリマー、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリホスホエステル、またはそれらの組合せが包含される。

【0037】

好ましくは、生分解性ポリマーは、約2,000から約500,000ダルトンの分子量を有するポリ(乳酸/グリコール酸)、乳酸およびグリコール酸のコポリマーを含む。乳酸とグリコール酸との比は好ましくは、約100:1から約25:75であり、約65:35の乳酸とグリコール酸との比がより好ましい。

【0038】

ポリ(乳酸/グリコール酸)は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第4,293,539号(Ludwigら)に説明されている手順によって調製することができる。簡潔には、Ludwigは、容易に除去可能な重合触媒(例えば、Dowex HCR-W2-Hなどの強イオン交換樹脂)の存在下で、乳酸およびグリコール酸を縮合させることによって、コポリマーを調製する。触媒量は、重合には重要ではないが、典型的には、合わせた乳酸およびグリコール酸の合計重量に対して約0.01から約20重量部である。重合反応は、溶媒を用いずに、約100から約250の温度で約48時間から約96時間、好ましくは、水および副産物の除去を促進するために減圧下で行うことができる。次いで、ジクロロメタンまたはアセトンなどの有機溶媒中に溶けた反応混合物をろ過し、次いで、触媒を除去するために濾過することによって、ポリ(乳酸/グリコール酸)を回収する。

【0039】

適切な可塑剤、例えば、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、またはセバシン酸ジブチルも、隔離用サブユニットを作るために使用されるポリマーと混合することができる。着色剤、タルクおよび/またはステアリン酸マグネシウムなどの添加剤ならびに他の添加剤も、本発明の隔離用サブユニットを作る際に使用することができる。

【0040】

ある種の実施形態では、添加剤が、隔離用サブユニットの隔離特性を改善するために組成物に包含されていてよい。下記に記載されているとおり、他の添加剤または構成要素に関する添加剤または構成要素の比は、サブユニット内に含有されている薬剤の隔離を増強または遅延改善するために変更することができる。特に水溶性核(すなわち、糖スフェア)が利用されている場合には、アンタゴニストの放出を変えるために、様々な量の機能性添加剤(すなわち、電荷中和用添加剤)が包含されていてよい。例えば、重量を基準として隔離用ポリマーに対して少量の電荷中和用添加剤を包含することにより、アンタゴニストの放出を低下させ得ることが確定されている。

【0041】

ある種の実施形態では、界面活性剤は、電荷中和用添加剤として役立ち得る。ある種の実施形態では、そのような中和によって、隔離用ポリマーに含有される正電荷基の水和による隔離用ポリマーの膨潤を減少させることができる。界面活性剤(イオン性または非イオン性)も、隔離用サブユニットを調製するのに使用することができる。界面活性剤はイ

10

20

30

40

50

オン性であることが好ましい。適切な例示的試剤には例えば、アルキルアリアルスルホネート、アルコールスルフェート、スルホスクシネート、スルホスクシナメート、サルコシネート、またはタウレートなどが包含される。追加の例には、これらに限られないが、エトキシ化ひまし油、塩化ベンザルコニウム、ポリグリコール化グリセリド、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン誘導体、モノグリセリドまたはそれらのエトキシ化誘導体、ジグリセリドまたはそれらのポリオキシエチレン誘導体、ナトリウムドキュセート (sodium docusate)、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウムおよびココイルメチルタウリンナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、トリエタノールアミン、セトリミド、スクロースラウレートおよび他のスクロースエステル、グルコース (デキストロース) エステル、シメチコン、オコキシノール (ocoxynol)、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ポリグリコール化グリセリド、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、スルホコハク酸ジアシルキルナトリウム、ラウリル、セチル、およびステリルなどの脂肪族アルコール、グリセリルエステル、コール酸またはその誘導体、レシチン、ならびにリン脂質が包含される。これらの試剤は、典型的にイオン性 (すなわち、陰イオン性または陽イオン性) または非イオン性と特徴付けられる。本明細書に記載されているある種の実施形態では、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) などの陰イオン性界面活性剤を好ましくは使用する (米国特許第 5,725,883 号; 米国特許第 7,201,920 号; 欧州特許第 502642 A1 号; Shokriら、Pharm. Sci. 2003、「The effect of sodium lauryl sulphate on the release of diazepam from solid dispersions prepared by cogrinding technique」、Wellsら、「Effect of Anionic Surfactants on the Release of Chlorpheniramine Maleate From an Inert, Heterogeneous Matrix」、Drug Development and Industrial Pharmacy 18(2) (1992): 175~186、Raoら、「Effect of Sodium Lauryl Sulfate on the Release of Rifampicin from Guar Gum Matrix」、Indian Journal of Pharmaceutical Science (2000): 404~406; Knopら、「Influence of surfactants of different charge and concentration on drug release from pellets coated with an aqueous dispersion of quaternary acrylic polymers」、STP Pharma Sciences, Vol. 7, No. 6, (1997) 507~512)。他の適切な試剤は当技術分野で知られている。

【0042】

本明細書に示されているとおり、隔離用サブユニットが糖スフェア基材上に構築される場合、SLSは、Eudragit RSとの組合せで特に有用である。隔離用ポリマー (すなわち、Eudragit RS) に対して重量を基準として約 6.3% 未満の SLS を包含させることで、電荷中和機能を得ることができ (理論的には、それぞれ 20% および 41% の中和)、それによって、封入された活性薬 (すなわち、アンタゴニストのナルトレキソン) の放出を有意に遅延させることができる。隔離用ポリマーに対して約 6.3% 超の SLS の包含は、隔離用サブユニットからのアンタゴニストの放出を増加させるようである。Eudragit (登録商標) RS と一緒に使用される SLS に関して、SLS は、隔離用ポリマー (すなわち、Eudragit (登録商標) RS) に対して重量を基準として約 1%、2%、3%、4% または 5%、および典型的には 6% 未満で存在することが好ましい。好ましい実施形態では、SLS は、隔離用ポリマーに対して約 1.6% または約 3.3% で存在し得る。上記で検討されているとおり、多くの試剤 (すなわち

10

20

30

40

50

、界面活性剤)を、本明細書に開示されている組成物中でSLSの代わりに用いることができる。

【0043】

加えて有用な試剤には、サブユニットからのアンタゴニストの移動を物理的に遮断でき、かつ/またはバリアーの疎水性を増強させることができるものが包含される。例示的な試剤の一つは、医薬組成物で一般的に使用されるタルクである(Pawarら、「Agglomeration of Ibuprofen With Talc by Novel Crystallite-Co-Agglomeration Technique」、AAPS PharmSciTech. 2004; 5(4): article 55)。実施例に示されているとおり、隔離用サブユニットが糖スフェア核上に構築される場合、タルクは特に有用である。タルクが組成物の機能に有害な影響を及ぼさない限り、タルクの任意の形態を使用することができる。大部分のタルクは、過剰の溶解シリカ(SiO_2)の存在下でドロマイト($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$)もしくはマグネサイト(MgO)を変性させることで、または蛇紋石もしくはケイ石を変性させることによって生じる。タルクには、トレモライト($\text{CaMg}_3(\text{SiO}_3)_4$)、蛇紋石($3\text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、直閃石($\text{Mg}_7 \cdot (\text{OH})_2 \cdot (\text{Si}_4\text{O}_{11})_2$)、マグネサイト、マイカ、緑泥石、ドロマイト、炭酸カルシウム(CaCO_3)のカルサイト形態、酸化鉄、炭素、石英、および/または酸化マンガンなどの鉱物が包含され得る。そのような不純物の存在は、本明細書に記載されている組成物中では許容され得るが、ただし、タルクの機能が維持されていることを条件とする。タルクはUSPグレードであることが好ましい。上記に述べられているとおり、本明細書に記載されているタルクの機能は、疎水性を増強すること、したがって、隔離用ポリマーの機能性を増強することである。当業者であれば決定し得るとおり、タルクに対する多くの代替物を、本細書に記載されている組成物中で利用することができる。

【0044】

タルクと隔離用ポリマーとの比によって、本明細書に記載されている組成物の機能性に劇的な差異が生じ得ることが確定されている。例えば、下記の実施例によって、タルクと隔離用ポリマーとの比(w/w)は、組成物からのナルトレキソンの放出を防止するように設計された組成物に関して重要であることが実証されている。ほぼ等しい量(重量を基準として)のタルクおよびEudragit(登録商標)RSが包含されることで、非常に僅かなナルトレキソンの放出プロファイルが生じることが実施例に示されている。対照的に、タルク:Eudragit(登録商標)RSの比が有意により低いか、またはより高い場合には、すなわちより低くても(69重量%)、より高くても(151重量%)両方の場合に、ナルトレキソン放出の放出増大が生じる。したがって、タルクおよびEudragit(登録商標)RSを利用する場合、タルクは、Eudragit(登録商標)RSに対して約75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、100重量%、105重量%、110重量%、115重量%、120重量%、125重量%、142重量%、または150重量%のいずれかで存在することが好ましい。上記のとおり、他の添加剤または構成要素に対して最も有利な比は様々であり、標準的な実験手順を使用して決定することができる。

【0045】

ある種の実施形態では、水溶性核が利用される場合など、組成物の浸透圧に影響を及ぼすことができる試剤(すなわち、浸透圧調節剤)を包含することが有用である(一般にEudramode(登録商標)に関するWO2005/046561A2号およびWO2005/046649A2号を参照されたい)。浸透圧調節剤の使用は、アゴニストまたはアンタゴニストの選択ならびに選択されたアゴニストおよびアンタゴニストの形態(塩)に左右され得る。浸透圧調節剤が特定の組成物について選択されている範囲で、試剤を好ましくは、上記のEudragit(登録商標)RS/タルク層に適用する。活性薬(すなわち、制御放出性アゴニスト製剤)に覆われた隔離用サブユニットを含む医薬ユニットでは、浸透圧調節剤を好ましくは、活性薬層の真下に配置する。適切な浸透圧調節剤に

は、例えば、ヒドロキシプロピルシメチルセルロース（HPMC）もしくは塩化物イオン（すなわち、NaCl由来）、またはHPMCと塩化物イオン（すなわち、NaCl由来）との組合せが包含され得る。有用であり得る他のイオンには、臭化物イオンまたはヨウ化物イオンが包含される。塩化ナトリウムとHPMCとの組合せは、例えば、水中またはエタノールおよび水の混合物中で調製することができる。HPMCは、医薬組成物中で一般的に利用されている（例えば、米国特許第7,226,620号および米国特許第7,229,982号を参照されたい）。ある種の実施形態では、HPMCは、約10,000から約1,500,000、典型的には約5000から約10,000（低分子量HPMC）の範囲の分子量を有し得る。HPMCの比重は、典型的に約1.19から約1.31であり、約1.26の平均比重および約3600から5600の粘度を有する。HPMCは、水溶性合成ポリマーであり得る。適切な市販のヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーの例には、Methocel K100 LVおよびMethocel K4M（Dow）が包含される。他のHPMC添加剤が当技術分野では知られており、本明細書に記載されている組成物の調製に適し得る。ある種の実施形態では、電荷中和用添加剤（すなわち、NaCl）は、重量を基準として組成物に対して約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、または10%未満で包含されることが好ましい。他の好ましい実施形態では、電荷中和用添加剤は、重量を基準として組成物に対して約4%で存在する。

10

【0046】

したがって、一実施形態では、ポリマー上の正電荷基の水和による膜の膨潤を減少させるための電荷中和用試剤としてのラウリル硫酸ナトリウム（SLS）；膜を通してのナルトレキソンの輸送に対する固体不浸透性障害物を作製するための疎水性増強剤としてのタルク；および浸透圧減少剤としての塩化物イオン（すなわち、NaClとして）を包含するいくつかの最適化剤との組合せで隔離用ポリマー（すなわち、Eudragit（登録商標）RS）を含む、糖スフェア基材上に構築された隔離用サブユニットを提供する。意外にも、隔離用ポリマーに対する追加の成分それぞれの比が、隔離用サブユニットの機能には重要であることが見出された。例えば、実施例では、Eudragit RSに対して重量を基準として6%未満、好ましくは1~4%、さらにより好ましくは1.6%または3.3%で隔離用ポリマーおよび最適化剤SLS；Eudragit（登録商標）RSにはほぼ等しい量のタルク（重量を基準として）；ならびに重量を基準として約4%で存在するNaClを包含する隔離用サブユニットを提供する。

20

30

【0047】

治療薬はオピオイドアゴニストであってよい。「オピオイド」では、アヘンまたはその天然もしくは合成誘導体を含むものに対して鎮静作用、麻酔作用、または他の同様の作用（複数可）を有する薬物、ホルモン、または他の化学的もしくは生物学的物質（天然もしくは合成）を包含することが意味されている。時に「オピオイド」および「オピオイド鎮痛薬」と本明細書において互換的に使用される「オピオイドアゴニスト」では、1種または複数のオピオイドアゴニストを単独で、または組合せで包含することが意味されており、さらに、オピオイドの塩基、アゴニスト-アンタゴニストの混合または組合せ、部分アゴニスト、それらの薬学的に許容できる塩、それらの立体異性体、それらのエーテル、それらのエステル、およびそれらの組合せを包含することが意味されている。

40

【0048】

オピオイドアゴニストには例えば、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロエトルフィン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、エトルフィン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシベチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン

50

、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェナゾシン、フェノモルファン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、トラマドール、チリジン、それらの誘導体またはそれらの複合体、それらの薬学的に許容できる塩、およびそれらの組合せが包含される。好ましくは、オピオイドアゴニストは、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、コデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、ブプレノルフィン、それらの誘導体または複合体、それらの薬学的に許容できる塩、およびそれらの組合せからなる群から選択される。最も好ましくは、オピオイドアゴニストは、モルヒネ、ヒドロモルホン、オキシコドン、またはヒドロコドンである。好ましい実施形態では、オピオイドアゴニストは、オキシコドンまたはヒドロコドンを含み、剤形中に約 15 から約 45 mg の量で存在し、オピオイドアンタゴニストはナルトレキソンを含み、剤形中に約 0.5 から約 5 mg の量で存在する。

10

20

30

40

50

【0049】

本明細書で検討されているアンタゴニストまたはアゴニスト薬の薬学的に許容できる塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩が包含される。

【0050】

オピオイドアゴニストがヒドロコドンを含む実施形態では、経口用徐放性剤形は、1投薬単位当たり約 8 mg から約 50 mg のヒドロコドンの鎮痛薬用量を包含し得る。ヒドロモルホンが治療的に活性なオピオイドである経口用徐放性剤形には、塩酸ヒドロモルホンが約 2 mg から約 64 mg の量で包含される。他の実施形態では、オピオイドアゴニストはモルヒネを含み、本明細書に記載されている経口用徐放性剤形は、重量でモルヒネ約 2.5 mg から約 800 mg を包含し得る。さらに他の実施形態では、オピオイドアゴニストはオキシコドンを含み、経口用徐放性剤形は、オキシコドン約 2.5 mg から約 800 mg を包含する。ある種の好ましい実施形態では、経口用徐放性剤形はオキシコドン約 20 mg から約 30 mg を包含する。制御放出性オキシコドン製剤は、当技術分野で知られている。次の文献は、本明細書に記載されているとおりに使用するために適した様々な制御放出性オキシコドン製剤およびその製造方法を記載している：例えば、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第 5,266,331 号；同第 5,549,912 号；同第 5,508,042 号；および同第 5,656,295 号。オピオイドアゴニストはトラマドールを含んでよく、経口用徐放性剤形は、1投薬単位当たりトラマドール約 25 mg から 800 mg を包含してよい。

【0051】

本明細書で検討されているアンタゴニストまたはアゴニスト薬の薬学的に許容できる塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などの

スルホン酸塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩が含まれる。

【0052】

オピオイドアゴニストがヒドロコドンを含む実施形態では、経口用徐放性剤形は、1投薬単位当たり約8mgから約50mgのヒドロコドンの鎮痛薬用量を包含し得る。ヒドロモルホンが治療的に活性なオピオイドである経口用徐放性剤形には、塩酸ヒドロモルホンが約2mgから約64mgの量で包含される。他の実施形態では、オピオイドアゴニストはモルヒネを含み、経口用徐放性剤形は、重量でモルヒネ約2.5mgから約800mgを包含し得る。さらに他の実施形態では、オピオイドアゴニストはオキシコドンを含み、経口用徐放性剤形は、オキシコドン約2.5mgから約800mgを包含する。ある種の好ましい実施形態では、経口用徐放性剤形はオキシコドン約20mgから約30mgを包含する。制御放出性オキシコドン製剤は、当技術分野で知られている。次の文献は、本明細書に記載されているとおりに使用するために適した様々な制御放出性オキシコドン製剤およびその製造方法を記載している：例えば、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,266,331号；同第5,549,912号；同第5,508,042号；および同第5,656,295号。オピオイドアゴニストはトラマドールを含んでよく、経口用徐放性剤形は、1投薬単位当たりトラマドール約25mgから800mgを包含してよい。

10

【0053】

好ましい実施形態では、経口用剤形は、1日1回投与を可能にする長い持続時間の治療作用を提供するように製剤化することができる。一般に、放出遅延用材料を使用して、長い持続時間の治療作用を提供する。好ましくは、1日1回投与を剤形によって提供する。ある種の実施形態では、アゴニストの血中レベルは、投与から約8から24時間後にその最大濃度(T_{max})に達する。好ましい実施形態では、 T_{max} は、投与から約10から約16時間後に達成される。ある種の実施形態では、 C_{24} (24時間目での血中アゴニスト濃度)の C_{max} (最大血中アゴニスト濃度)に対する比は、約0.2から0.8の間である。

20

【0054】

好ましい放出遅延用材料には、アクリルポリマー、アルキルセルロース、シェラック、ゼイン、硬化植物油、硬化ひまし油、およびそれらの組合せが包含される。ある種の好ましい実施形態では、放出遅延用材料は、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノオエチル(cyanoethyl)メタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸無水物)、メチルメタクリレート、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ならびにグリシジルメタクリレートコポリマーを包含する薬学的に許容できるアクリルポリマーである。ある種の好ましい実施形態では、アクリルポリマーは、1種または複数のアンモニオメタクリレートコポリマーを含む。アンモニオメタクリレートコポリマーは、当技術分野でよく知られており、低い含有率の第四級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの十分に重合されたコポリマーとして、the United States Pharmacopeial Convention Inc. (Rockville, Md.)によって刊行されたNF21、National Formularyの第21版に記載されている。他の好ましい実施形態では、放出遅延用材料は、エチルセルロースなどのアルキルセルロース材料である。他のアルキルセルロースポリマーを包含する他のセルロースポリマーを、エチルセルロースの一部または全部に代わって用い得ることを、当業者であれば認めるであろう。

30

40

【0055】

放出遅延用材料の放出性に影響を及ぼす放出調整剤も使用することができる。好ましい

50

実施形態では、放出調整剤は、ボア形成剤として機能する。ボア形成剤は有機物または無機物であってよく、使用環境中でコーティングから溶解、抽出、または浸出し得る材料が包含される。ボア形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの１種または複数の親水性ポリマーを含むことができる。ある種の好ましい実施形態では、放出調整剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸金属、およびそれらの組合せから選択される。

【 0 0 5 6 】

放出遅延用材料には、澱粉またはガムなどの侵食促進剤；カーボネート基がポリマー鎖中に繰り返し存在する炭酸の直鎖ポリエステルからなるポリカーボネートなど、使用環境において微孔性薄膜を作製するのに有用な放出調整剤；および／または半浸透性ポリマーも包含され得る。

10

【 0 0 5 7 】

本発明の組成物に関して、組成物は好ましくは、経口用剤形である。「経口用剤形」では、サブユニットを含む経口投与用に処方または意図される単位剤形を包含することが意味されている。望ましくは組成物は、放出可能な形態の治療薬でコーティングされた隔離用サブユニットを含み、それによって隔離用サブユニットおよび治療薬を含む複合サブユニットを形成している。したがって、本開示はさらに、複数のそのような複合サブユニットを含む経口投与に適したカプセル剤を提供する。

【 0 0 5 8 】

別法では、経口用剤形は、治療薬用サブユニットと組み合わせて任意の本明細書に開示されている隔離用サブユニットを含んでよく、その際、治療薬用サブユニットは、放出可能な形態の治療薬を含む。これに関して、本発明の複数の隔離用サブユニットおよび複数の治療用サブユニット（その各々が放出可能な形態の治療薬を含む）を含む経口投与に適したカプセル剤を提供する。本開示の組成物に関して、組成物は好ましくは、経口用剤形であってよい。「経口用剤形」では、サブユニットを含む経口投与用に処方または意図されている単位剤形を包含することが意味されている。望ましくは組成物は、放出可能な形態の治療薬でコーティングされた隔離用サブユニットを含み、それによって隔離用サブユニットおよび治療薬を含む複合サブユニットを形成している。したがって、複数のそのような複合サブユニットを含む経口投与に適したカプセル剤も提供する。

20

【 0 0 5 9 】

別法では、経口用剤形は、治療薬用サブユニットと組み合わせて任意の隔離用サブユニットを含んでよく、その際、治療薬用サブユニットは、放出可能な形態の治療薬を含む。これに関して、本発明の複数の隔離用サブユニットおよび複数の治療用サブユニット（その各々が放出可能な形態の治療薬を含む）を含む経口投与に適したカプセル剤を提供する。

30

【 0 0 6 0 】

遮断剤が、第１のアンタゴニスト不浸透性材料および核を含む系である場合、隔離用サブユニットは、いくつかの異なる形態のうちの１つであり得る。例えば、系は、第２のアンタゴニスト不浸透性材料をさらに含むことができ、その場合、隔離用ユニットは、アンタゴニスト、第１のアンタゴニスト不浸透性材料、第２のアンタゴニスト不浸透性材料、および核を含む。この場合、核は、第１のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされ、次にアンタゴニストでコーティングされ、次に第２のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされる。第１のアンタゴニスト不浸透性材料および第２のアンタゴニスト不浸透性材料は、２４時間超の期間にわたって、胃腸管内で隔離用サブユニットからのアンタゴニストの放出を実質的に防止する。いくつかの場合には、第１のアンタゴニスト不浸透性材料は、第２のアンタゴニスト不浸透性材料と同じであることが好ましい。他の場合には、第１のアンタゴニスト不浸透性材料は、第２のアンタゴニスト不浸透性材料とは異なる。第１および第２のアンタゴニスト不浸透性材料が同じであるべきか、または異なるべきかを決定することは、当業者の技能の範囲内である。第１および第２のアンタゴニスト不浸透性材料が同じであるべきか、または異なるべきかに関する決定に影響する要因に

40

50

は、アンタゴニスト不浸透性層上に適用される層の接着を促進するために次の層または特性を適用する場合に、アンタゴニスト不浸透性材料上に配置される層が、アンタゴニスト不浸透性層の一部または全ての溶解を防止するための一定の特性を必要とするかどうかが含まれ得る。

【0061】

別法では、アンタゴニストを核に組み込むことができ、その核は、第1のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされる。この場合、アンタゴニスト、核、および第1のアンタゴニスト不浸透性材料を含み、アンタゴニストは核に組み込まれており、核は第1のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされており、第1のアンタゴニスト不浸透性材料は24時間超の期間にわたって胃腸管内での隔離用サブユニットからのアンタゴニストの放出を実質的に防止する隔離用サブユニットを提供することができる。本明細書で使用される場合、「組み込まれる」およびそれから生じる用語では任意の組込み手段、例えば、核全体へのアンタゴニストの均質分散、核の上部にコーティングされたアンタゴニストの単一層、または核を含むアンタゴニストの多層系を包含することが意味されている。

10

【0062】

他の代替実施形態では、核は水不溶性材料を含み、その核は、アンタゴニストでコーティングされ、次いで第1のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされる。この場合、アンタゴニスト、第1のアンタゴニスト不浸透性材料、および水不溶性材料を含む核を含み、その際、核はアンタゴニストでコーティングされ、次に第1のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされ、第1のアンタゴニスト不浸透性材料は24時間超の期間にわたって胃腸管内での隔離用サブユニットからのアンタゴニストの放出を実質的に防止する隔離用サブユニットを提供する。「水不溶性材料」という用語は本明細書で使用される場合、実質的に水不溶性である任意の材料を意味している。「実質的に水不溶性」という用語は、必ずしも完全か、または100%の水不溶性であることを指さない。むしろ、当業者が、潜在的な利益を有すると認識する様々な程度の水不溶性がある。好ましい水不溶性材料には、例えば、微結晶性セルロース、カルシウム塩、およびろうが含まれる。カルシウム塩には、これらに限られないが、リン酸カルシウム（例えば、ヒドロキシアパタイト、アパタイトなど）、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、ステアリン酸カルシウムなどが含まれる。ろうには例えば、カルナウバろう、蜜ろう、石油ろう、カンデリラろうなどが含まれる。

20

30

【0063】

一実施形態では、隔離用サブユニットはアンタゴニストおよびシールコートを含し、シールコートは、隔離用サブユニット内のアンタゴニストを隔離用サブユニット上で層化されたアゴニストから物理的に分離する層を形成する。一実施形態では、シールコートは、浸透圧調節剤、電荷中和用添加剤、隔離用ポリマーの疎水性増強添加剤、および第1の隔離用ポリマー（各々が上記に記載されている）のうちの1種または複数を含む。そのような実施形態では、浸透圧調節剤、電荷中和用添加剤、および/または隔離用ポリマーの疎水性増強添加剤はそれぞれ存在する場合、10%以下のアンタゴニストが無傷の剤形から放出されるように第1の隔離用ポリマーに比例して存在することが好ましい。オピオイドアンタゴニストが隔離用サブユニット内で使用され、無傷の剤形がオピオイドアゴニストを包含する場合、浸透圧調節剤、電荷中和用添加剤、および/または隔離用ポリマーの疎水性増強添加剤の比はそれぞれ存在する場合、前記第1の隔離用ポリマーに関して、組成物が無傷の剤形であるか、または患者において正常な消化過程の最中にある場合にオピオイドアゴニストの生理学的効果が減少しないような比であることが好ましい。放出は、USPパドル法（場合によってTriton X-100などの界面活性剤を含有する緩衝液を使用）を使用して上記のとおり決定するか、または摂食もしくは非摂食状態の患者への投与後に血漿から測定することができる。一実施形態では、血漿ナルトレキソンレベルを決定し；他では、血漿6-ナルトレキソールレベルを決定する。標準的な試験を、アゴニスト機能に対するアンタゴニストの効果（すなわち、疼痛の減少）を確認するために利用することができる。

40

50

【 0 0 6 4 】

遮断剤が、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料および核を含む系である場合、隔離用サブユニットは、いくつかの異なる形態のうちの 1 つであり得る。例えば、系は、第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料をさらに含むことができ、その場合、隔離用ユニットは、アンタゴニスト、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料、第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料、および核を含む。この場合、核は、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされ、次にアンタゴニストでコーティングされ、次に第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされる。第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料および第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料は、24 時間超の期間にわたって、胃腸管内での隔離用サブユニットからのアンタゴニストの放出を実質的に防止する。いくつかの場合には、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料は、第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料と同じであることが好ましい。他の場合には、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料は、第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料とは異なる。第 1 および第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料が同じであるべきか、または異なるべきかを決定することは、当業者の技能の範囲内である。第 1 および第 2 のアンタゴニスト不浸透性材料が同じであるべきか、または異なるべきかに関する決定に影響する要因には、アンタゴニスト不浸透性層上に適用される層の接着を促進するために次の層または特性を適用する場合に、アンタゴニスト不浸透性材料上に配置される層が、アンタゴニスト不浸透性層の一部または全ての溶解を防止するために一定の特性を必要とするかどうかが含まれ得る。

10

【 0 0 6 5 】

20

別法では、アンタゴニストを核に組み込むことができ、その核は、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされる。この場合、アンタゴニスト、核、および第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料を含み、アンタゴニストは核に組み込まれており、核は第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされており、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料は 24 時間超の期間にわたって胃腸管内での隔離用サブユニットからのアンタゴニストの放出を実質的に防止する隔離用サブユニットを提供する。本明細書で使用される場合、「組み込まれる」およびそれから生じる用語では任意の組み込み手段、例えば、核全体へのアンタゴニストの均質分散、核の上部にコーティングされたアンタゴニストの単一層、または核を含むアンタゴニストの多層系を包含することが意味されている。

【 0 0 6 6 】

30

他の代替実施形態では、核は水不溶性材料を含み、その核は、アンタゴニストでコーティングされ、次いで第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされる。この場合、アンタゴニスト、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料、および水不溶性材料を含む核を含み、核はアンタゴニストでコーティングされ、次に第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料でコーティングされ、第 1 のアンタゴニスト不浸透性材料は 24 時間超の期間にわたって胃腸管内での隔離用サブユニットからのアンタゴニストの放出を実質的に防止する隔離用サブユニットを提供する。「水不溶性材料」という用語は本明細書で使用される場合、実質的に水不溶性である任意の材料を意味している。「実質的に水不溶性」という用語は、必ずしも完全か、または 100 % の水不溶性であることを指さない。むしろ、当業者が、潜在的な利益を有すると認識する様々な程度の水不溶性がある。好ましい水不溶性材料には、例えば、微結晶性セルロース、カルシウム塩、およびろうが含まれる。カルシウム塩には、これらに限られないが、リン酸カルシウム（例えば、ヒドロキシアパタイト、アパタイトなど）、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、ステアリン酸カルシウムなどが含まれる。ろうには例えば、カルナウバろう、蜜ろう、石油ろう、カンデリラろうなどが含まれる。

40

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、隔離用サブユニットはアンタゴニストおよびシールコートを包含し、シールコートは、隔離用サブユニット内のアンタゴニストを隔離用サブユニット上で層状化されたアゴニストから物理的に分離する層を形成する。一実施形態では、シールコートは、浸透圧調節剤、電荷中和用添加剤、隔離用ポリマーの疎水性増強添加剤、および第 1

50

の隔離用ポリマー（各々が上記に記載されている）のうちの１種または複数を含む。そのような実施形態では、浸透圧調節剤、電荷中和用添加剤、および／または隔離用ポリマーの疎水性増強添加剤はそれぞれ存在する場合、１０％以下のアンタゴニストが無傷の剤形から放出されるように第１の隔離用ポリマーに比例して存在することが好ましい。オピオイドアンタゴニストが隔離用サブユニット内で使用され、無傷の剤形がオピオイドアゴニストを包含する場合、浸透圧調節剤、電荷中和用添加剤、および／または隔離用ポリマーの疎水性増強添加剤の比はそれぞれ存在する場合、前記第１の隔離用ポリマーに関して、組成物が無傷の剤形であるか、または患者において正常な消化過程の最中にある場合にオピオイドアゴニストの生理学的効果が減少しないような比であることが好ましい。放出は、ＵＳＰパドル法（場合によってＴｒｉｔｏｎ Ｘ－１００などの界面活性剤を含有する緩衝液を使用）を使用して上記のとおり決定するか、または摂食は非摂食状態の患者への投与後に血漿から測定することができる。一実施形態では、血漿ナルトレキソンレベルを決定し；他では、血漿６－ナルトレキソールレベルを決定する。標準的な試験を、アゴニスト機能に対するアンタゴニストの効果（すなわち、疼痛の減少）を確認するために利用することができる。

10

20

30

40

50

【００６８】

ある種の実施形態では、隔離用サブユニットまたは組成物からのアンタゴニストの放出は、改ざん（例えば、破碎または咀嚼による）後に達成される放出と、無傷の製剤から放出される量との比の見地で表される。したがって、その比は、[破碎]：[完全]として表され、この比は、少なくとも約４：１以上の数値範囲（例えば、１時間以内の破碎放出／２４時間での無傷放出）を有することが望ましい。ある種の実施形態では、治療薬と隔離用サブユニットに存在するアンタゴニストとの比は、重量で約１：１から約５０：１、好ましくは、重量で約１：１から約２０：１、または重量で１５：１から約３０：１である。治療薬とアンタゴニストとの重量比は、活性成分の重量に関する。したがって例えば、治療薬の重量は、コーティング、マトリックス、もしくはアンタゴニストを隔離する他の構成要素、またはアンタゴニスト粒子に関連する他の可能な賦形剤の重量を除いたものである。ある種の好ましい実施形態では、この比は、重量で約１：１から約１０：１である。ある種の実施形態では、アンタゴニストが隔離形態にあるため、製剤は、適切に機能するために特異な代謝または肝クリアランスに依存しないので、剤形内のそのようなアンタゴニストの量は、両方とも投与するとすぐに放出され得る治療薬／アンタゴニストの組合せ剤形よりも幅広く様々であり得る。安全性を理由として、実質的に非放出性形態で存在するアンタゴニストの量は、改ざん条件下で全部放出されたとしても、ヒトに対して有害とならないように選択する。

【００６９】

水溶性核；核をコーティングしている、ナルトレキソンＨＣ１を含むアンタゴニスト含有層；アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；およびアゴニスト層をコーティングしている制御放出性層を含む、複数の多層ペレットを含む組成物であって、ナルトレキソンＨＣ１の重量が、水溶性核、アンタゴニスト層および隔離用ポリマー層の合わせた重量の少なくとも５％を構成し、ヒトへの投与時に、アゴニストが実質的に放出され、ナルトレキソンＨＣ１が実質的に隔離されている、組成物を提供する。ある種の実施形態では、ナルトレキソンＨＣ１は、水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の約５％から約３０％を構成する。他の実施形態では、ナルトレキソンＨＣ１は、水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の約５％から約２０％を構成する。好ましい実施形態では、ナルトレキソンＨＣ１は、水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の約５％から約１０％を構成する。他の好ましい実施形態では、ナルトレキソンＨＣ１は、水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の約６％から約１０％、または約７％から約１０％または約８％から約１０％を構成する。

【００７０】

本発明の組成物は特に、治療薬の乱用を防止する際に使用するためによく適している。これに関して、ヒトによる治療薬の乱用を防止する方法を提供する。該方法は、治療薬を本明細書に記載されている組成物のいずれかに組み込むことを含む。本明細書に記載されている組成物をヒトに投与すると、胃腸管内でのアンタゴニストの放出は24時間超の期間にわたって実質的に防げられる。しかしながら、ヒトによって組成物が改ざんされると、機械的に脆弱な隔離用サブユニットが壊れ、それによってアンタゴニストが放出される。隔離用サブユニットの機械的脆弱性は放出可能な形態の治療薬と同じであることから、アンタゴニストは治療薬と混合され、2つの構成要素を分離することは事実上不可能である。

【0071】

慢性の中等度から重度の疼痛の治療の有効性（股関節または膝関節の変形性関節症に焦点を合わせる）は典型的には、平均的疼痛の簡易疼痛調査票（Brief Pain Inventory）（BPI）スコア日誌（7日間にわたって平均した平均疼痛の毎日のスコア；診察室BPIおよび/または毎日の日誌のBPI（最悪、最小、および現在の疼痛））、WOMAC変形性関節症指数、健康調査票（MOS）睡眠スケール、Beckうつ病調査表、および患者による変化の全般印象（PGIC）の平均変化によって測定される。有害事象（AE）、臨床検査データ、バイタルサイン、およびオピオイド禁断の2つの尺度：主観的オピエート離脱スケール（SOWS）および臨床オピエート離脱スケール（COWS）を使用して、Kadian NTなどのオピオイド薬物療法の安全性および耐容性をプラセボと比較する。

【0072】

本明細書に記載されている組成物は、水溶性核；核をコーティングしている、ナルトレキソンHClを含むアンタゴニスト含有層；アンタゴニスト含有層をコーティングしている隔離用ポリマー層；隔離用ポリマー層をコーティングしている、オピオイドアゴニストを含むアゴニスト層；およびアゴニスト層をコーティングしている制御放出性層を含む複数の多層ベレットであって、ナルトレキソンHClの重量が、水溶性核、アンタゴニスト層、および隔離用ポリマー層の合わせた重量の少なくとも5%を構成し、ヒトへの投与時に、アゴニストが実質的に放出され、ナルトレキソンHClが実質的に隔離されている、ベレットを含んでよい。

【0073】

本開示で挙げられている全ての参考文献は、その全体が本明細書に組み込まれる。下記の非限定的実施例は、本明細書に記載されている組成物および方法の特定の実施形態を記載するものである。

【実施例】

【0074】

（実施例1）

20%オキシコドン製剤

ふるい掛けされた糖スフェア

シールコーティングの前に、糖スフェアをふるい掛けして、寸法不足のスフェアを除去する。許容できるサイズのスフェアを収集し、シールコーティングプロセスで使用する。

【0075】

シールコーティングされた糖スフェア

装入材料

600から710 μ mメッシュのスフェア

【0076】

【表 1】

シールコーティング 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	80.00%	---	4532.8g
セバシン酸ジブチル NF	0.50%	2.50%	28.3g
エチルセルロース 50NF	5.00%	25.00%	283.3g
ステアリン酸マグネシウム	2.00%	10.00%	113.3g
USP タルク	12.50%	62.50%	708.3g
合計	100.00%	100.00%	5666.0g

10

【 0 0 7 7 】

シールコーティングされた糖スフェアの作製は、シールコーティング分散液の調製およびふるい掛けされた糖スフェア上へのその分散液の噴霧コーティングを伴う。

【 0 0 7 8 】

初めにセバシン酸ジブチルおよびエチルセルロースをアルコールに溶かすことによって、シールコーティング分散液を調製する。次いで、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを加え、シールコーティング操作の前に、溶液に均一に分散させる。分散液を全て適用するまで、混合を継続する。

20

【 0 0 7 9 】

流動床内でウルスターインサートを利用して、シールコーティング分散液を、ふるい掛けされた糖スフェア上に噴霧する。コーティングの適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。シールコーティング分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品スフェアを乾燥させ、放出し、秤量し、ふるい掛けする。続いて、寸法過大および寸法不足のスフェアを廃棄する。許容できるサイズのスフェアを次のステップへとさらに加工する。

30

【 0 0 8 0 】

塩酸ナルトレキソンペレットの概観

塩酸ナルトレキソンペレットの作製を塩酸ナルトレキソン（NT）薬物で開始し、それをシールコーティングされた糖スフェア上で層状化させて、ナルトレキソン核を形成する（NT薬物層状化は、約 18.5% の合計重量増加に相当する）。続いて、これらのナルトレキソン核に、隔離用膜（バリアコートとも呼ばれる）の 2 ステップコーティングを施すが、これは約 12.2.6% の合計重量増加に相当する。全ての薬物層状化およびコーティング適用を、ウルスターインサートを備えた流動床内で行う。バリアコーティングの各ステップの後に、硬化をオープン内で行い、ふるい掛けを最終の硬化された完成ペレットで行う。

40

【 0 0 8 1 】

NT 核

装入材料

シールコーティングされた糖スフェア（- 18 / + 30 メッシュ）： 1700 g

【 0 0 8 2 】

【表 2】

ナルトレキソン HCl 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	63.07%	----	956.7g
USP 精製水	16.22%	---	246g
USP アスコルビン酸	1.16%	5.60%	17.6g
HPC NF (75-150 cps)	2.24%	10.82%	34.0g
USP ナルトレキソン HCl	11.81%	57.02%	179.2g
USP タルク	5.50%	26.57%	83.5g
合計	100.00%	100.00%	1517.0g

10

【0083】

ナルトレキソン核

アスコルビン酸およびヒドロキシプロピルセルロースをアルコールおよび精製水に溶かすことによって、ナルトレキソン分散液を初めに調製する。次いで、塩酸ナルトレキソンおよびタルクを加え、溶液中に均一に分散させる。分散液を全て適用するまで、混合を継続する。

20

【0084】

流動床内でウルスターインサートを利用して、ナルトレキソン分散液を、シールコーティングされた糖スフェア上に噴霧する。薬物コーティングの適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。ナルトレキソン分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品核を乾燥させ、放出する。

【0085】

NT 中間体ペレット

ナルトレキソン HCl 核 (- 18 / + 30 メッシュ) : 1700 g

30

【0086】

【表 3】

中間体 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	62.34%	---	3249.8g
USP 精製水	17.67%	---	921g
SLS NF	0.64%	3.20%	33.4g
セバシン酸ジブチル NF	0.96%	4.79%	49.9g
Eudragit RS	7.59%	37.99%	395.9g
USP タルク	10.80%	54.02%	563.0g
USP タルク (散粉)	---	---	11.6g
合計	100.00%	100.00%	5213.0g

40

【0087】

NT 完成ペレット

50

装入材料

ナルトレキソンHCl 中間体ペレット（ - 16 / + 25 メッシュ ）： 1700 . 0 g

【 0088 】

【 表 4 】

中間体 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	62.34%	---	3249.8g
USP 精製水	17.67%	---	921g
SLS NF	0.64%	3.20%	33.4g
セバシン酸ジブチル NF	0.96%	4.79%	49.9g
Eudragit RS	7.59%	37.99%	395.9g
USP タルク	10.80%	54.02%	563.0g
USP タルク(散粉)	---	---	11.6g
合計	100.00%	100.00%	5213.0g

10

【 0089 】

20

ナルトレキソンペレット（ 中間体および完成品 ）

バリアコーティングプロセスを2ステップで行う。第1ステップで、ナルトレキソン中間体ペレット（ナルトレキソン核に対して61.3%の重量増加）を生じさせ、第2ステップで、完成ペレットを生じさせる（ナルトレキソン核に対して合計122.6%の重量増加）。

【 0090 】

中間体ペレットおよび完成ペレットの両方のためのバリアコーティング分散液を、同じ方法で調製する。ラウリル硫酸ナトリウム、セバシン酸ジブチル、アンモニオメタクリレートコポリマータイプB（Eudragit（登録商標）RS）を初めにアルコールおよび精製水に溶かす。タルクを溶液に分散させ、その後、バリアコーティングを開始する。分散液を全て適用するまで、混合を継続する。

30

【 0091 】

ナルトレキソン中間体ペレットでは、流動床内でウルスターインサートを利用して、バリアコーティング分散液をナルトレキソン核上に噴霧する。コーティングの適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。バリアコーティング分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品ペレットを乾燥させ、タルクを散布する。次いで、中間体ペレットを、硬化のためにオープントレー上に移す。硬化の後に、中間体ペレットを秤量し、ふるい掛けする。続いて、寸法過大および寸法不足のペレットを廃棄する。許容できるサイズのナルトレキソン中間体ペレットを完成ナルトレキソンペレットへとさらに加工する。

40

【 0092 】

完成ナルトレキソンペレットでは、流動床内でウルスターインサートを利用して、バリアコーティング分散液を硬化ナルトレキソン中間体ペレット上に噴霧する。中間体ペレットと同じ手順（噴霧、アルコールフラッシング、乾燥、散布、硬化、およびふるい掛け）を続ける。続いて、寸法過大および寸法不足のペレットを廃棄する。許容できるサイズの完成ナルトレキソンペレットを次のステップに向けてさらに加工する。

【 0093 】

ALO - 02 核

装入材料

50

ナルトレキソン HCl ペレット (- 14 / + 25 メッシュ) : 2000 g

【 0094 】

【 表 5 】

オキシコドン HCl 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	80.35%	---	2408.7g
HPC NF (75-150 cps)	2.69%	13.70%	80.7g
USP オキシコドン HCl	11.31%	57.54%	339.0g
USP タルク	5.65%	28.77%	169.5g

10

【 0095 】

隔離塩酸ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核

隔離塩酸ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核の作製は、塩酸オキシコドン薬物分散液の調製および塩酸ナルトレキソンペレット上への分散液の噴霧コーティングを含む。

【 0096 】

初めにヒドロキシプロピルセルロースをアルコールに溶かすことによって、塩酸オキシコドン薬物分散液を調製する。塩酸オキシコドンを加え、溶液に均一に分散させ、その後、薬物を層状化させる。全ての分散液が適用されるまで、混合を継続する。

20

【 0097 】

流動床内でウルスターインサートを利用して、塩酸オキシコドン薬物分散液を塩酸ナルトレキソンペレット上に噴霧する。薬物層の適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。薬物分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品ペレットを乾燥させ、放出する。次いで、核を秤量し、ふるい掛けする。寸法過大および寸法不足の核を排除する。最終の許容できるサイズの核を次のステップに向けてさらに加工する。

【 0098 】

30

A L O - 02 ペレット

装入材料

オキシコドン HCl 核 : 2250 . 0 g

【 0099 】

【表 6】

トップコート 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	85.71%	---	2762.3g
フタル酸ジエチル NF	1.05%	7.34%	33.8g
PEG 6000	1.84%	12.85%	59.2g
Eudragit L100-55	0.74%	5.19%	23.9g
エチルセルロース 50NF	5.90%	41.24%	190.0g
USP タルク	4.77%	33.38%	153.8g
USP タルク(散粉)	---	---	11.6g
合計	100.00%	100.00%	3223.0g

10

【0100】

20

最終ペレット - 隔離塩酸ナルトレキソンを有する持続放出性塩酸オキシコドン

隔離塩酸ナルトレキソンペレットを有する持続放出性塩酸オキシコドンの作製は、コーティング分散液の調製および隔離ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核上への分散液の噴霧コーティングを含む。

【0101】

初めにフタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール（PEG）、メタクリル酸コポリマータイプC（Eudragit（登録商標）L100-55）、およびエチルセルロースをアルコールに溶かすことによって、コーティング分散液を調製する。次いで、タルクを加え、コーティング溶液中に均一に分散させる。全ての分散液が完全に噴霧されるまで、混合を継続する。

30

【0102】

流動床中でウルスターインサートを利用して、コーティング分散液を、隔離ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核上に噴霧する。コーティングの適用は、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。全てのコーティング分散液を噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品ペレットを乾燥させ、タルクを散布する。次いで、ペレットを秤量し、ふるい掛けする。寸法過大および寸法不足のペレットを排除する。最終の許容できるサイズのペレットを次のステップに向けてさらに加工する。

【0103】

塩酸オキシコドンおよび塩酸ナルトレキソン持続放出性カプセル剤

40

最終ペレットおよびカプセル強度での塩酸オキシコドンの部分効力に基づき、個々のカプセル剤についての目標充填重量を算出する。許容できる重量限界を算出するが、それは、目標充填重量に対して±5%の間でなければならない。指定のカプセルシェルおよびペレットを分配する。カプセルにペレットを手動で、または自動カプセル封入装置によって充填する。

【0104】

バッチ生産における重量および百分率での各構成要素の全体量、さらにカプセル剤1個当たりの各構成要素の重量を、下記の表に示す：

【0105】

【表 7】

塩酸オキシコドンおよび塩酸ナルトレキシソンの組成物
持続放出性カプセル剤、40mg/8mg

構成要素	品質標準 参照	%w/w	mg/ カプセル	機能
活性構成要素:				
塩酸オキシコドン	USP	10.82	40.04 ¹	活性構成要素
塩酸ナルトレキシソン	USP	2.16	8.01 ¹	活性構成要素 ²
不活性構成要素:				
タルク(1656)	USP	39.17	144.94	疎水性流動化促進剤 抗付着剤 流動化促進剤 帯電防止剤
アンモニオメタクリル酸コ ポリマー(タイプB粉末) (Eudragit (登録商標) RS PO)	NF	14.84	54.92	隔離用膜ポリマー構成 要素
糖スフェア (25~30メッシュ)	NF	12.32	45.59	シード核
エチルセルロース (50 cps)	NF	9.03	33.42	速度制御ポリマー構成 要素 フィルムコーティング 剤
ヒドロキシプロピルセルロ ース(75~150cps) (Klucel (登録商標) LF)	NF	2.99	11.05	フィルムコーティング 剤
ポリエチレングリコール (6000)	NF	2.17	8.05	速度制御ポリマー構成 要素
セバシン酸ジブチル	NF	2.08	7.68	可塑剤
ラウリル硫酸ナトリウム	NF	1.25	4.63	隔離用膜構成要素
フタル酸ジエチル	NF	1.24	4.59	可塑剤
メタクリル酸コポリマー (タイプC粉末) (Eudragit (登録商標) L10 0-55)	NF	0.88	3.25	速度制御ポリマー構成 要素
ステアリン酸マグネシウム (植物由来)	NF	0.82	3.04	疎水剤
アスコルビン酸	USP	0.21	0.79	pH調節剤
エタノール(変性SD3A)	社内	--	--	溶媒 ³
精製水	USP	--	--	溶媒 ³
硬質ゼラチンカプセルシェ ル (サイズ#0、不透明ピンク)	社内	--	(各1個)	カプセル構成要素
合計カプセル充填重量		100%	370	

¹バッチに装入される量は、効力および/または水分について補正され得る。

²塩酸ナルトレキシソンは活性構成要素であるが、本製剤は、塩酸ナルトレキシソンを隔離して、それが放出されないように設計されている。

³作製中に使用される加工剤

(実施例 2)

オキシコドン 20 %でのオキシコドン溶解プロファイル

実施例 1 に記載されているとおりに作製されたオキシコドン / ナルトレキソンビーズのサンプルカプセル剤 6 個をインビトロでの溶解について、カプセル剤を 0.1 N の HCl 中に 1 時間、次いで 0.05 M の pH 7.5 のリン酸塩中に 72 時間入れることによって試験した。結果を下記の表に示す：

【 0 1 0 7 】

【表 8】

時間	容器	放出されたオキシコドン(mg)	放出された全オキシコドン(mg)	放出されたオキシコドンの%
1	1	0.2320	0.2320	0.6
	2	0.3596	0.3596	0.9
	3	0.2295	0.2295	0.6
	4	0.3978	0.3978	1.0
	5	0.2110	0.2110	0.5
	6	0.2389	0.2389	0.6
2	1	1.1398	1.3718	3.4
	2	1.1013	1.4069	3.7
	3	1.1134	1.3429	3.4
	4	1.0755	1.4733	3.7
	5	1.0331	1.2441	3.1
	6	1.1369	1.3758	3.4
4	1	5.5251	5.7662	14.4
	2	5.2429	5.6113	14.0
	3	5.4402	5.6786	14.2
	4	5.1643	5.5707	13.9
	5	5.2464	5.4656	13.7
	6	5.6118	5.8598	14.6
8	1	16.8108	17.0963	42.7
	2	16.1140	16.5247	41.3
	3	16.7750	17.0573	42.6
	4	16.1457	16.5937	41.5
	5	16.1401	16.4017	41.0
	6	17.2194	17.5126	43.8
16	1	25.7099	26.1332	65.3
	2	25.1420	25.6837	64.2
	3	25.8069	26.2256	65.6
	4	25.0581	25.6374	64.1
	5	25.1374	25.5302	63.8
	6	26.5525	26.9857	67.5
24	1	36.6989	37.3320	93.3
	2	37.1410	37.8888	94.7
	3	37.3229	37.9631	94.9
	4	36.5355	37.3202	93.3
	5	36.3402	36.9390	92.3
	6	38.1316	38.7825	97.0

【 0 1 0 8 】

(実施例 3)

オキシコドン 20 %でのナルトレキソン溶解プロファイル

実施例 1 に記載されているとおりに作製されたオキシコドン / ナルトレキソンビーズのサンプルカプセル剤 6 個をインビトロでの溶解について、カプセル剤を 0.1 N の HCl 中に 1 時間、次いで 0.05 M の pH 7.5 のリン酸塩中に 72 時間入れることによって試験した。結果を下記の表に示す：

10

20

30

40

50

【 0 1 0 9 】

【 表 9 】

時間	容器	放出されたナルトレキソン(mg)	放出された全ナルトレキソン(mg)	放出されたナルトレキシソンの%
1	1	0.0000	0.0000	0.0
	2	0.0000	0.0000	0.0
	3	0.0000	0.0000	0.0
	4	0.0000	0.0000	0.0
	5	0.0000	0.0000	0.0
	6	0.0000	0.0000	0.0
73	1	0.0123	0.0123	0.1
	2	0.0264	0.0264	0.2
	3	0.0000	0.0000	0.0
	4	0.0000	0.0000	0.0
	5	0.0356	0.0356	0.2
	6	0.0000	0.0000	0.0

10

【 0 1 1 0 】

(実施例 4)

エタノール中へのオキシコドン 2 0 % でのオキシコドン溶解プロファイル

実施例 1 に記載されているとおりに作製されたオキシコドン / ナルトレキソンビーズのサンプルカプセル剤 6 個をインビトロでの溶解について、カプセル剤を 0 . 1 N の H C l 中に 1 時間、次いで 0 . 0 5 M の p H 7 . 5 のリン酸塩中に 7 2 時間入れることによって試験した。結果を下記の表に示す：

20

【 0 1 1 1 】

【表 1 0】

時間	容器	放出されたオキシコドン(mg)	放出された全オキシコドン(mg)	放出されたオキシコドンの%
1	1	0.5478	0.5478	1.4
	2	0.5402	0.5402	1.4
	3	0.5534	0.5534	1.4
	4	0.7856	0.7856	2.0
	5	0.5387	0.5387	1.3
	6	0.5999	0.5999	1.5
2	1	3.1063	3.6541	9.1
	2	3.0507	3.5059	9.0
	3	3.2179	3.7713	9.4
	4	2.8804	3.6660	9.2
	5	3.0552	3.5939	9.0
	6	2.9985	3.5984	9.0
3	1	8.3591	8.9131	22.3
	2	8.2436	8.7899	22.0
	3	9.4686	10.0285	25.1
	4	7.8880	8.6794	21.7
	5	8.1764	8.7212	21.8
	6	9.0873	9.6932	24.2
4	1	14.4716	15.0423	37.6
	2	14.6603	15.2232	38.1
	3	14.6914	15.2702	38.2
	4	14.4200	14.2272	35.6
	5	14.5023	15.0635	37.7
	6	13.8563	14.4804	36.2
6	1	23.7323	24.3321	60.8
	2	24.4744	25.0667	62.7
	3	25.0990	25.7073	64.3
	4	23.9003	24.7344	61.8
	5	27.5089	28.0992	70.2
	6	25.8368	26.4888	66.2
8	1	30.4478	31.0953	77.7
	2	30.2939	30.9354	77.3
	3	30.7770	31.4358	78.6
	4	30.4854	31.3676	78.4
	5	29.4187	30.0644	75.2
	6	31.8032	32.5071	81.3
10	1	35.8945	36.6034	91.5
	2	34.9773	35.6799	89.2
	3	41.4177	42.1386	105.3
	4	37.0529	37.9966	95.0
	5	35.4227	36.1277	90.3
	6	35.2818	36.0499	90.1
12	1	40.9569	41.7383	104.3
	2	43.2000	43.9733	109.9
	3	39.9228	40.7274	101.8
	4	42.3140	43.3325	108.3
	5	38.1232	38.8997	97.2
	6	39.5107	39.5107	98.8

【 0 1 1 2 】

(実施例 5)

2 0 % オキシコドン製剤のインピボ単回投与試験

10

20

30

40

50

この試験は、健康なボランティアでの非盲検、単回投与、ランダム化2期クロスオーバー試験であった。24対象を登録し、2つの治療シーケンスのうちの1つにランダムに割り当てた。各対象は、試験期間の間に両方の治療を受けた。22対象が、全ての投与後薬物動態(PK)評価を包含する両方の投与期間を完了した。

治療A = 4 × 5 mg オキシコドンHCl IR錠剤(全オキシコドンHCl用量 = 20 mg)(参照)

治療B = 1 × オキシコドンHCl(40 mg)およびナルトレキソンHCl(8 mg) ERカプセル剤(ALO-02)(被験薬)

【0113】

対象は、スクリーニングフェーズ、2つの投与期間からなる治療フェーズ、および試験終了フェーズを完了した。スクリーニングフェーズは、治療フェーズを開始する前30日以内に外来患者ベースで行った。

【0114】

各投与期間の間、対象は、投与前日の夕方(-1日目)に臨床研究ユニット(CRU)に入院した。対象は、各投与期間の1日目に投与され、CRU内に48時間拘禁された(3日目に退院)。

【0115】

入院患者ベースでは投与後の当初48時間の間、外来患者ベースではその後、投与後120時間まで、静脈血の連続採取を行った。バイタルサイン、有害事象(AE)評価、臨床検査評価、およびパルスオキシメトリを指定の時間に行った。投与後48時間の試料が採取され、全ての臨床評価が、治験責任医師が満足するまで完備された後、3日目に、対象はCRUから退院した。対象は、外来患者ベースで投与後120時間までは血液採取のためにCRUに再来した。次いで、少なくとも7日間のウォッシュアウト期間の後に、対象は投与期間2のために診察室に入った。投与期間2の終了(試験終了)時に、最終的な安全性評価を行った。

【0116】

合計24人の健康な成人男性および女性対象(女性30%~60%)を登録し、最低18対象の完了を保証した。24対象を登録し、22対象が両方の投与期間を完了した。薬物動態(PK)分析のために、少なくとも1つの投与期間を完全に完了した24対象からのデータを、PK個体群リスティングおよび要約、治療比較の統計的分析、ならびにオキシコドン、用量正規化オキシコドン、およびノルオキシコドンの図表に算入した。対象#1および対象#21は両方の治療を受けたが、期間1および2それぞれの期間中にIR錠剤(参照)を投与された後に、2時間未満の嘔吐を経験した。対象#21を投与期間2から解除し、対象#1に期間2で投与した。これらのデータは、影響を受けた治療についての要約統計値から除外した。対象#2、#10、および#21は、投与期間1の間にERカプセル剤(被験薬)を投与された後に、嘔吐を経験し、これらのデータは、影響を受けた治療についての要約統計値から除外した。対象#1は期間2のために再来し、治験実施計画書に従って投与され、この対象は、ERカプセル剤(被験薬)の後、投与後に嘔吐した。この対象からの薬物動態データ(期間2)は、12時間の投与間隔の終了1分以内にその嘔吐エピソードが生じたので、要約統計値に算入された。24対象全員が、安全性解析に算入された。

【0117】

オキシコドンおよびノルオキシコドンについて算出されたPKパラメータは、最高血漿中濃度(C_{max})、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{last} および AUC_{inf})、1次モーメント曲線下面積($AUMC_{last}$ および $AUMC_{inf}$)、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})、半減期($T_{1/2}$)、みかけの最終消失速度定数(z)、および平均通過時間(MTT)を包含した。2対象しか、ナルトレキシソンの多少とも測定可能なレベルを実証せず、4対象しか、6 - -ナルトレキソールで推定されるPKパラメータ(C_{max} 、 AUC_{last} 、および AUC_{inf} のみ)を示さなかったため、PKパラメータをナルトレキソンについて算出することはできなかった。

【0118】

記述統計をオキシコドン、ノルオキシコドン、および6-β-ナルトレキソール濃度、ならびにPKパラメータについて得た。分散分析(ANOVA)を用量正規化イン-トランスフォームド(In-transformed)血漿オキシコドンPKパラメータAUC_{last}、AUC_{inf}、およびC_{max}について行った。PROC MIXED of SAS(登録商標)(Version 9.1.3)をシーケンス、治療、および固定効果としての期間、および確率効果としてシーケンス内にネストされた対象で使用した。幾何最小二乗平均(LSM)、平均比、および90%信頼区間(CI)が提示された。該当する比較は、被験ERカプセル剤(ER1×40mgオキシコドンHClおよびナルトレキソンHClカプセル剤)対参照IR錠剤(IR4×5mgオキシコドンHCl錠剤、40mgオキシコドンHClに対して用量正規化)であった。

10

【0119】

安全性評価は、AEの発生率、強度、試験薬との関連、および重症度、ならびにバイタルサインの変化、12リード心電図(ECG)、臨床検査値(化学、血液学、尿検査)、および理学的検査を包含した。

【0120】

有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA(登録商標))Version 12.1を使用してコード化した。試験治療下での発現有害事象(TEAE)の発生率を作表し、治療全体で比較した。臨床検査、バイタルサイン、およびECGの結果についての記述要約を得た。

20

【0121】

血漿オキシコドン

血漿中オキシコドンについてのPKパラメータの記述統計を次の表に提示する：

【0122】

【表 1 1】

血漿中オキシコドンの薬物動態パラメータ

	20mgIR錠剤(参照) 治療A	20mgIR錠剤 (参照) 40mgに対して用量 正規化 治療A	40mgERカプセル剤 (被験薬) 治療B
薬物動態 パラメータ	算術平均±SD(N)	算術平均±SD(N)	算術平均±SD(N)
C _{max} (ng/mL)	38.9 ± 7.30 (22)	77.8 ± 14.6 (22)	22.6 ± 6.82 (21)
T _{max} (h)	1.00 (0.499, 3.98) (22)	1.00 (0.499, 3.98) (22)	14.0 (10.0, 24.0) (21)
AUC _{last} (ng*h/mL)	245.9 ± 71.98 (22))	491.8 ± 144.0 (22))	570.8 ± 169.3 (21)
AUC _{inf} (ng*h/mL)	252.7 ± 73.87 (22))	505.5 ± 147.7 (22))	627.0 ± 189.9 (20)
AUMC _{last} (ng*h ² /mL)	1434.6 ± 623.56 (22)	2869.2 ± 1247.1 (22)	12096 ± 3766.8 (21)
AUMC _{inf} (ng*h ² /mL)	1611.3 ± 702.63 (22)	3222.6 ± 1405.3 (22)	16085 ± 5248.7 (20)
t _{1/2} (h)	3.74 ± 0.547 (22)	3.74 ± 0.547 (22)	12.0 ± 1.82 (20)
λ _z (1/h)	0.189 ± 0.0276 (22)	0.189 ± 0.0276 (22)	0.0588 ± 0.00857 (20)
MTT (h)	6.21 ± 0.967 (22)	6.21 ± 0.967 (22)	25.6 ± 2.40 (20)
治療A=4×5mgオキシコドンIR錠剤(合計オキシコドンHCl用量=20mg)(参照) 治療B=1×オキシコドンHCl(40mg)およびナルトレキソンHCl(8mg)ERカプセル剤ALO-02(被験薬) T _{max} は、中央値(最小、最大)として表されている 治療A投与後の対象#1および#21ならびに治療B投与後の対象#2、#10、および#21は嘔吐によって、要約統計および統計的解析から除外された。 C ₂₄ は14.3ng/mlであった。			

【0 1 2 3】

錠剤での用量正規化 P K データと比較した場合に、より低い平均 C_{m a x} 値 (2 2 . 6

10

20

30

40

50

ng/mL 対 77.8 ng/mL) および長時間の中央値 T_{max} (14.0 時間対 1.0 時間) によって証明されるとおり、オキシコドン C_{max} および T_{max} での平均値によって、ER カプセル剤からのオキシコドンの吸収速度は、IR 錠剤からの吸収速度よりもかなり遅いことが示された。 AUC_{last} および AUC_{inf} の平均値に関して、ER カプセル剤を用いた場合のオキシコドン生物学的利用能の減退の証拠はなかった。ER カプセル剤での AUC は平均では、IR 錠剤での AUC よりもやや高かった。種々の用量を利用したことを考慮すると、平均生物学的利用能の結果は、ER カプセル剤からのオキシコドンの送達全体は、市販の IR 錠剤のオキシコドンの送達全体に少なくとも匹敵することを示している。

【0124】

消失相は、それぞれの治療で良好に特徴付けられたようであり、ER カプセル剤および IR 錠剤での平均半減期値はそれぞれ、12.0 時間および 3.7 時間であった。同様に、ER カプセル剤での平均オキシコドン通過時間 (MTT) は、IR 錠剤での平均オキシコドン通過時間よりもかなり長時間であった (25.6 時間対 6.2 時間)。

【0125】

血漿中オキシコドンについての統計的解析 (用量正規化 PK パラメータ)

ANOVA を行って、治療 B (40 mg ER カプセル剤、被験薬) と、治療 A (20 mg IR 錠剤、参照、40 mg に用量正規化された値) との間の PK パラメータ C_{max} 、 AUC_{last} 、および AUC_{inf} を比較した。統計比較の結果を次の表に表す。

【0126】

【表 12】

オキシコドン PK パラメータ (用量正規化) の統計的解析

薬物動態パラメータ	幾何 LSM		比 B/A* (%)	90% CI* (%)
	治療 A 20mg IR 錠剤 (40mg に用量 正規化された 値)	治療 B 40mg ER カプセル 剤		
C_{max} (ng/mL)	77.320	21.525	27.84	(25.06, 30.92)
AUC_{last} (ng · h/mL)	484.917	531.264	109.56	(104.66, 114.68)
AUC_{inf} (ng · h/mL)	498.180	593.048	119.04	(112.82, 125.61)
治療 A = 4 × 5mg オキシコドン HCl IR 錠剤 (全オキシコドン HCl 用量 = 20mg) (参照) 治療 B = 1 × オキシコドン HCl (40mg) および ナルトレキソン HCl (8mg) ER カプセル剤 (ALO-02) (被験薬) * = 90% CI および % 平均比をオキシコドン HCl 40mg に用量正規化し、分析前にイン-トランスフォームドした。 元データ: 表 14.2.1.8				

【0127】

幾何 LSM 比推定に基づき、統計的解析の結果は、ER カプセル剤での C_{max} は、IR 錠剤での C_{max} の 27.8% に過ぎないことを示しており、このことは、オキシコドンのピーク濃度は、持続放出技術によって、約 72% 鈍化したことを示している。市販の IR 参照錠剤と比較して、ER 被験カプセル剤を用いた場合の生物学的利用能の減退の証拠はなかった。実際に、IR 錠剤と比較して、ER カプセル剤では、 AUC_{last} は、9.56% 高く、 AUC_{inf} は 19.04% 高かった。総合的な生物学的利用能 (すな

わち、AUC)におけるこれらの若干の差は、本試験で利用された対象人数および種々の用量を考慮すると、臨床的に有意とはみなされない。

【0128】

血漿中ノルオキシコドン

血漿中ノルオキシコドンについてのPKパラメータの記述統計を次の表に表す。

【0129】

【表13】

血漿中ノルオキシコドンの薬物動態パラメータ

	20mgIR錠剤 (参照) 治療A	40mgERカプセル剤 (被験薬) 治療B
薬物動態パラメータ	算術平均±SD(N)	算術平均±SD(N)
C _{max} (ng/mL)	24.9 ± 6.26 (22)	13.4 ± 4.81 (21)
T _{max} (h)	1.00 (0.499, 4.00) (22)	14.0 (12.0, 24.0) (21)
AUC _{last} (ng*h/mL)	254.5 ± 86.05 (22)	409.8 ± 144.1 (21)
AUC _{inf} (ng*h/mL)	265.3 ± 84.48 (22)	467.0 ± 174.8 (16)
AUMC _{last} (ng*h ² /mL)	2405.2 ± 1301.8 (22)	9568.2 ± 3587.4 (21)
AUMC _{inf} (ng*h ² /mL)	2810.6 ± 1315.1 (22)	14268 ± 5672.3 (16)
t _{1/2} (h)	6.51 ± 1.22 (22)	14.5 ± 2.45 (16)
λ _z (1/h)	0.110 ± 0.0211 (22)	0.0491 ± 0.00832 (16)
MTT (h)	10.2 ± 1.93 (22)	30.2 ± 3.43 (16)
治療A=4×5mgオキシコドンIR錠剤(合計オキシコドンHCl用量=20mg)(参照) 治療B=1×オキシコドンHCl(40mg)およびナルトレキソンHCl(8mg)ERカプセル剤ALO-02(被験薬) T _{max} は、中央値(最小、最大)として表されている 治療A投与後の対象#1および#21ならびに治療B投与後の対象2、10、および21は嘔吐によって、要約統計から除外された。 元データ:表14.2.2.3および14.2.2.4		

10

20

30

【0130】

ERカプセル剤(被験薬)は、IR錠剤(参照)と比較して低いノルオキシコドンC_{max}(2倍多い用量のオキシコドンを与えたが)および長時間のT_{max}(14時間対1時間)を示した。40mgERカプセル剤(被験薬)での全体のノルオキシコドン曝露の程度(AUC_{inf})は、20mgIR錠剤(参照)のオキシコドン投与後のノルオキシコドン曝露よりも約1.8倍大きかった。

【0131】

消失相は、ERカプセル剤(被験薬)およびIR錠剤(参照)それぞれで14.5時間および6.51時間の半減期値で良好に特徴付けられたようであった。IR錠剤(参照)での10時間と比較して、ERカプセル剤(被験薬)でのノルオキシコドンMTTは30時間であった。ピークまでの時間中央値は、IR錠剤(参照)での投与後1時間に対して、ERカプセル剤(被験薬)では投与後14時間であった。

40

【0132】

血漿中ナルトレキソンおよび6 - -ナルトレキソール

血漿中ナルトレキソンおよび6 - -ナルトレキソールのための血液試料をERカプセル剤(ナルトレキソン8mg)の投与の後、投与後120時間まで収集した。収集された288のナルトレキソン血漿試料のうち、2対象のみが、4pg/mLのアッセイの定量下限(LLoQ)を上回る定量化可能な血漿中ナルトレキソン濃度を有した。対象#2は、投与後120時間目に4.59pg/mLのナルトレキソン濃度を有し、対象#17は、投与後72時間目に5.13pg/mLのナルトレキソン濃度を有した。全体では、嘔

50

吐によって統計的解析から外された対象を含めて、288ナルトレキソン試料の286(99.3%)が、アッセイ定量限界未満と報告された。

【0133】

ナルトレキソンとは対照的に、6-β-ナルトレキソールの血漿中濃度は、15対象で定量化された。一般に、代謝産物の出現は、投与から48～120時間以内に低レベルで生じ、投与から最初の24時間以内ではいずれの対象においても検出可能なレベルではなかった。6-β-ナルトレキソールでは、24対象のうちの4対象(対象1、4、17、および23)が、2つよりも多い測定可能な濃度を有し、PKパラメータは、それらの対象のみで算出された。

【0134】

血漿中の6-β-ナルトレキソールでのPKパラメータの記述統計を次の表に表す。

【0135】

【表14】

6-β-ナルトレキソールでの記述統計

統計	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (pg*h/mL)
N	4	4	4
平均	58.9	78.0	2347
SD	68.3	12.0	2286
中央値	27.2	72.0	1373
最小	20.1	72.0	903.1
最大	161	96.0	5739
元データ:表14.2.4.2			

【0136】

観察された最高の6-β-ナルトレキソール血漿中濃度は、投与後72時間目に対象#17で生じた161pg/mLであった(表14.2.4.1)。しかしながら、6-β-ナルトレキソール濃度の平均値は、投与後72時間目での12.52pg/mLであり、濃度中央値は、投与後96時間目(2.16pg/mL)を除いた全時点にわたって0pg/mLであった。一般に、僅かに痕跡濃度のナルトレキソンと組み合わせさせた低レベルの6-β-ナルトレキソールは、ナルトレキソンが製品の胃腸通過の間、核内で大部分は無傷なままであることを示唆しており、このことは、製品性能に関して望ましい結果であった。

【0137】

この試験の間に、深刻なAE(SAE)は報告されなかった。1対象が、薬物に関連すると考えられる嘔吐のAEによって解除された。合計210AEが、24(100%)対象によって報告され、ERカプセル剤(被験薬)に対して、IR錠剤(参照)の後に、発生率がやや高かった。全体で15(63%)対象によって報告された頭痛が、最も共通するAEであり、眩暈(54%)、悪心(50%)、および倦怠(50%)が続いた。続発症なしに、全てのAEが解消された。210のAEのうち、205は強度において軽度であり、5は中等度であった。治験責任医師は、187のAEを試験薬物に関連するとみなした。臨床検査、バイタルサイン、またはECGパラメータにおいて臨床関連または治療関連差違は観察されなかった。

【0138】

結論

1×40mgオキシコドンHClおよびナルトレキソンHClのERカプセル剤(被験薬)でのオキシコドンの全体の曝露の程度は、参照IR製剤(40mgに用量正規化された4×5mgオキシコドンHCl錠剤)よりも約19%高かった。C_{max}は、IR錠剤(参照)と比較してERカプセル剤(被験薬)では約72%低かった。

【0139】

ピークオキシコドンおよびノルオキシコドン濃度に達するまでの時間中央値は、I R錠剤（参照）での投与後1時間に対して、E Rカプセル剤（被験薬）では投与後14時間であった。

【0140】

E Rカプセル剤（被験薬）での半減期値（オキシコドンでは12.0時間およびノルオキシコドンでは14.5時間）は、参照I R錠剤（オキシコドンでは3.74時間およびノルオキシコドンでは6.51時間）よりも長いことが見出された。

【0141】

ナルトレキソンHClをその内側核に含有するオキシコドンHCl E Rカプセル剤（被験薬）を投与した後、ナルトレキソンの血漿中濃度は、定量可能な限界（4.00 pg/mL）を僅かに上回る測定可能な値をそれぞれ有した2対象を例外として、定量下限未満であった。大部分の6 - -ナルトレキソール血漿中濃度は、定量限界未満であり、低レベルの6 - -ナルトレキソールが15対象で、投与後48から120時間の間に観察された。

10

【0142】

全体的に、この試験のPK結果は、ALO-02は、市販のオキシコドンのI R製剤と比較して、治療量のオキシコドンを送達し得ること、およびナルトレキソン全身曝露レベルは低かったことを示している。

【0143】

この試験で投与されたオキシコドンHClのI R錠剤（参照）と、オキシコドンHClおよびナルトレキソンHClのE Rカプセル剤（被験薬）との両方の単回用量は、これらの健康な男性および女性対象によっておおむね安全かつ等しく、十分に許容されたようである。最も頻度の高いAEは、頭痛、眩暈、悪心、および倦怠を包含するオピオイド投与に共通して関連するものであった。これらのAEの分布は同様であったか、または時には、E Rの方がオキシコドンの用量が高いにもかかわらず、I R製剤でより大きく、このことは、多幸感などの一部のAEは、その全体の曝露レベル（AUC）ではなくオキシコドンのピーク濃度（C_{max}）に関連していることがあることを示唆していた。臨床検査、バイタルサイン、またはECGパラメータにおける臨床関連または治療関連差違は観察されなかった。

20

【0144】

（実施例6）

12%オキシコドン製剤

ふるい掛けされた糖スフェア

シールコーティングの前に、糖スフェアをふるい掛けして、寸法不足のスフェアを除去する。許容できるサイズの糖スフェアを収集し、シールコーティングプロセスで使用する。

30

【0145】

シールコーティングされた糖スフェア

装入材料

600から710 μmメッシュの糖スフェア（約30メッシュ）：1700 g

40

【0146】

【表 15】

シールコーティング分散液	溶液	固体	適用量
SD3Aエタノール	80.00%	---	4533.3 g
セバシン酸ジブチルNF	0.50%	2.50%	28.3g
エチルセルロース50NF	5.00%	25.00%	283.3g
ステアリン酸マグネシウム	2.00%	10.00%	113.3g
USPタルク	12.50%	62.50%	708.3g
合計	100.00%	100.00%	5666.7g

10

【0147】

シールコーティングされた糖スフェアの作製は、シールコーティング分散液の調製およびふるい掛けされた糖スフェア上へのその分散液の噴霧コーティングを伴う。

【0148】

初めにセバシン酸ジブチルおよびエチルセルロースをアルコールに溶かすことによって、シールコーティング分散液を調製する。次いで、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを加え、シールコーティング操作の前に、溶液に均一に分散させる。分散液を全て適用するまで、混合を継続する。

20

【0149】

流動床内でウルスターインサートを利用して、シールコーティング分散液を、ふるい掛けされた糖スフェア上に噴霧する。コーティングの適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。シールコーティング分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品スフェアを乾燥させ、放出し、秤量し、ふるい掛けする。続いて、寸法過大および寸法不足のスフェアを廃棄する。許容できるサイズのスフェアを次のステップへとさらに加工する。

【0150】

30

塩酸ナルトレキソンペレットの概観

塩酸ナルトレキソンペレットの作製を塩酸ナルトレキソン（NT）薬物で開始し、それをシールコーティングされた糖スフェア上で層状化させて、ナルトレキソン核を形成する。続いて、これらのナルトレキソン核に、隔離用膜（バリアコートとも呼ばれる）の2ステップコーティングを施す。全ての薬物層状化およびコーティング適用を、ウルスターインサートを備えた流動床内で行う。バリアコーティングの各ステップの後に、硬化をオープン内で行い、ふるい掛けを最終の硬化された完成ペレットで行う。

【0151】

NT核

装入材料

40

シールコーティングされた糖スフェア（-18/+30メッシュ）：1700 g

【0152】

【表 1 6】

ナルトレキソン HCl 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	63.07%	----	534.5g
USP 精製水	16.21%	---	137.4g
USP アスコルビン酸	1.16%	5.61%	9.8g
HPC NF (75-150 cps)	2.24%	10.81%	19.0g
USP ナルトレキソン HCl	11.81%	57.01%	100.1g
USP タルク	5.50%	26.57%	46.7g
合計	100.00%	100.00%	847.5g

10

【0 1 5 3】

ナルトレキソン核

アスコルビン酸およびヒドロキシプロピルセルロースをアルコールおよび精製水に溶かすことによって、ナルトレキソン分散液を初めに調製する。次いで、塩酸ナルトレキソンおよびタルクを加え、溶液中に均一に分散させる。分散液を全て適用するまで、混合を継続する。

20

【0 1 5 4】

流動床内でウルスターインサートを利用して、ナルトレキソン分散液を、シールコーティングされた糖スフェア上に噴霧する。薬物コーティングの適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。ナルトレキソン分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品核を乾燥させ、放出する。

【0 1 5 5】

NT 中間体ペレット

ナルトレキソン HCl 核 (- 1 8 / + 3 0 メッシュ) : 1 7 0 0 g

30

【0 1 5 6】

【表 1 7】

中間体 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	62.34%	---	3249.8g
USP 精製水	17.67%	---	921g
SLS NF	0.64%	3.20%	33.4g
セバシン酸ジブチル NF	0.96%	4.79%	49.9g
Eudragit RS	7.60%	37.99%	395.9g
USP タルク	10.80%	54.02%	563.0g
USP タルク(散粉)	---	---	---
合計	100.00%	100.00%	5212.9g

40

【0 1 5 7】

NT 完成ペレット

装入材料

50

ナルトレキソン H C 1 中間体ペレット (- 1 6 / + 2 5 メッシュ) : 2 0 0 0 . 0 g
【 0 1 5 8 】

【 表 1 8 】

中間体 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	62.34%	---	3823.3g
USP 精製水	17.67%	---	1083.5g
SLS NF	0.64%	3.20%	39.2g
セバシン酸ジブチル NF	0.96%	4.79%	58.7g
Eudragit RS	7.60%	37.99%	465.8g
USP タルク	10.80%	54.02%	662.3g
USP タルク(散粉)	---	---	---
合計	100.00%	100.00%	6132.8g

10

【 0 1 5 9 】

ナルトレキソンペレット (中間体および完成品)

20

バリアコーティングプロセスを 2 ステップで行う。第 1 ステップで、ナルトレキソン中間体ペレットを生じさせ、第 2 ステップで、完成ペレットを生じさせる。

【 0 1 6 0 】

中間体ペレットおよび完成ペレットの両方のためのバリアコーティング分散液を、同じ方法で調製する。ラウリル硫酸ナトリウム、セバシン酸ジブチル、アンモニオメタクリレートコポリマータイプ B (E u d r a g i t (登録商標) R S) を初めにアルコールおよび精製水に溶かす。タルクを溶液に分散させ、その後、バリアコーティングを開始する。分散液を全て適用するまで、混合を継続する。

【 0 1 6 1 】

ナルトレキソン中間体ペレットでは、流動床内でウルスターインサートを利用して、バリアコーティング分散液をナルトレキソン核上に噴霧する。コーティングの適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。バリアコーティング分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品ペレットを乾燥させ、タルクを散布する。次いで、中間体ペレットを、硬化のためにオープントレー上に移す。硬化の後に、中間体ペレットを秤量し、ふるい掛けする。続いて、寸法過大および寸法不足のペレットを廃棄する。許容できるサイズのナルトレキソン中間体ペレットを完成ナルトレキソンペレットへとさらに加工する。

30

【 0 1 6 2 】

完成ナルトレキソンペレットでは、流動床内でウルスターインサートを利用して、バリアコーティング分散液を硬化ナルトレキソン中間体ペレット上に噴霧する。中間体ペレットと同じ手順 (噴霧、アルコールフラッシング、乾燥、散布、硬化、およびふるい掛け) を続ける。続いて、寸法過大および寸法不足のペレットを廃棄する。許容できるサイズの完成ナルトレキソンペレットを次のステップに向けてさらに加工する。

40

【 0 1 6 3 】

A L O - 0 2 核

装入材料

ナルトレキソン H C 1 ペレット (- 1 4 / + 2 5 メッシュ) : 2 2 5 0 g

【 0 1 6 4 】

【表 19】

オキシコドン HCl 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	80.05%	---	2680.6g
HPC NF (75-150 cps)	2.73%	13.69%	91.5g
USP オキシコドン HCl	11.48%	57.54%	384.4g
USP タルク	5.74%	28.77%	192.2g

10

【0165】

隔離塩酸ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核

隔離塩酸ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核の作製は、塩酸オキシコドン薬物分散液の調製および塩酸ナルトレキソンペレット上への分散液の噴霧コーティングを含む。

【0166】

初めにヒドロキシプロピルセルロースをアルコールに溶かすことによって、塩酸オキシコドン薬物分散液を調製する。塩酸オキシコドンを加え、溶液に均一に分散させ、その後、薬物を層状化させる。全ての分散液が適用されるまで、混合を継続する。

20

【0167】

流動床内でウルスターインサートを利用して、塩酸オキシコドン薬物分散液を塩酸ナルトレキソンペレット上に噴霧する。薬物層の適用を、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。薬物分散液を全て噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品ペレットを乾燥させ、放出する。次いで、核を秤量し、ふるい掛けする。寸法過大および寸法不足の核を排除する。最終の許容できるサイズの核を次のステップに向けてさらに加工する。

【0168】

A L O - 02 ペレット

装入材料

オキシコドン HCl 核 : 2000.0 g

30

【0169】

【表 2 0】

トップコート 分散液	溶液	固体	適用量
SD3A エタノール	85.71%	---	2454.5g
フタル酸ジエチル NF	1.05%	7.33%	30.0g
PEG 6000	1.84%	12.86%	59.6g
Eudragit L100-55	0.74%	5.20%	21.3g
エチルセルロース 50NF	5.89%	41.24%	168.8g
USP タルク	4.77%	33.38%	136.6g
USP タルク (散粉)	---	---	11.6g
合計	100.00%	100.00%	2863.9g

10

【 0 1 7 0】

20

最終ペレット - 隔離塩酸ナルトレキソンを有する持続放出性塩酸オキシコドン

隔離塩酸ナルトレキソンペレットを有する持続放出性塩酸オキシコドンの作製は、コーティング分散液の調製および隔離ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核上への分散液の噴霧コーティングを含む。

【 0 1 7 1】

初めにフタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール（PEG）、メタクリル酸コポリマータイプC（Eudragit（登録商標）L100-55）、およびエチルセルロースをアルコールに溶かすことによって、コーティング分散液を調製する。次いで、タルクを加え、コーティング溶液中に均一に分散させる。全ての分散液が完全に噴霧されるまで、混合を継続する。

30

【 0 1 7 2】

流動床中でウルスターインサートを利用して、コーティング分散液を、隔離ナルトレキソンを有する塩酸オキシコドン核上に噴霧する。コーティングの適用は、予め規定されたプロセスパラメータ設定下で行う。全てのコーティング分散液を噴霧した後に、アルコールを製品上に噴霧して、ポンプ管および噴霧ノズルをフラッシュする。フラッシングが完了したら、製品ペレットを乾燥させ、タルクを散布する。次いで、ペレットを秤量し、ふるい掛けする。寸法過大および寸法不足のペレットを排除する。最終の許容できるサイズのペレットを次のステップに向けてさらに加工する。

【 0 1 7 3】

塩酸オキシコドンおよび塩酸ナルトレキソン持続放出性カプセル剤

40

最終ペレットおよびカプセル強度での塩酸オキシコドンの部分効力に基づき、個々のカプセル剤についての目標充填重量を算出する。許容できる重量限界を算出するが、それは、目標充填重量に対して±5%の間でなければならない。指定のカプセルシェルおよびペレットを分配する。カプセルにペレットを手動で、または自動カプセル封入装置によって充填する。

【 0 1 7 4】

バッチ生産における重量および百分率での各構成要素の全体量、さらにカプセル剤1個当たりの各構成要素の重量を、下記の表に示す：

【 0 1 7 5】

【表 2 1】

塩酸オキシコドンおよび塩酸ナルトレキソンの組成物
持続放出性カプセル剤、40mg/4.8mg

構成要素	重量 (g)	%	mg/ カプセル	機能
活性構成要素:				
塩酸オキシコドン	263.4	10.99	40.00 ¹	活性構成要素
塩酸ナルトレキソン	31.6	1.32	4.80 ¹	活性構成要素 ²
不活性構成要素:				
タルク(1656)	930.2	38.64	140.64	疎水性流動化促進剤 抗付着剤 流動化促進剤 帯電防止剤
アンモニオメタクリル酸コ ポリマー(タイプB粉末) (Eudragit (登録商標) RS PO)	360.7	15.05	54.77	隔離用膜ポリマー構成 要素
糖スフェア (25~30メッシュ)	322.3	13.45	48.94	シード核
エチルセルロース (50 cps)	222.5	9.08	33.04	速度制御ポリマー構成 要素 フィルムコーティング 剤
ヒドロキシプロピルセルロ ース(75~150cps) (Klucel (登録商標) LF)	68.7	2.87	10.43	フィルムコーティング 剤
ポリエチレングリコール (6000)	52.6	2.13	7.76	速度制御ポリマー構成 要素
セバシン酸ジブチル	50.8	2.12	7.71	可塑剤
ラウリル硫酸ナトリウム	30.4	1.27	4.61	隔離用膜構成要素
フタル酸ジエチル	30.0	1.21	4.42	可塑剤
メタクリル酸コポリマー (タイプC粉末) (Eudragit (登録商標) L10 0-55)	21.3	0.86	3.14	速度制御ポリマー構成 要素
ステアリン酸マグネシウム (植物由来)	21.5	0.90	3.26	疎水剤
アスコルビン酸	3.1	0.13	0.47	pH調節剤
合計カプセル充填重量	2409.4	100%	364.00	

10

20

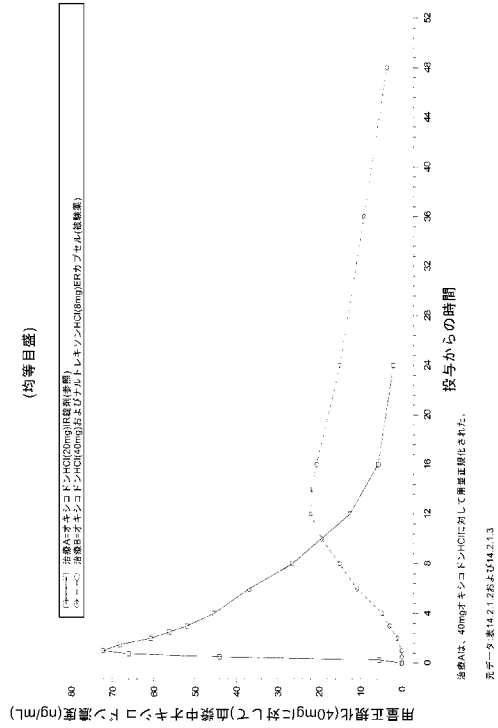
30

40

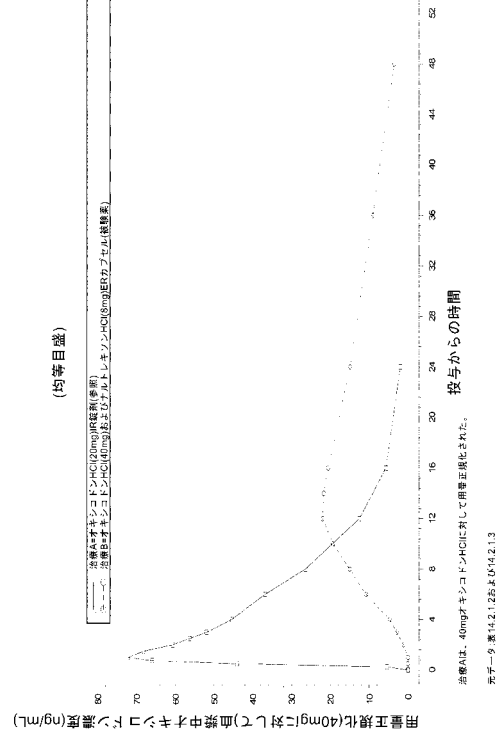
¹バッチに装入された量は、効力および/または水分について補正され得る。

²塩酸ナルトレキソンは活性構成要素であるが、本製剤は、塩酸ナルトレキソンを隔離して、それが放出されないように設計されている。

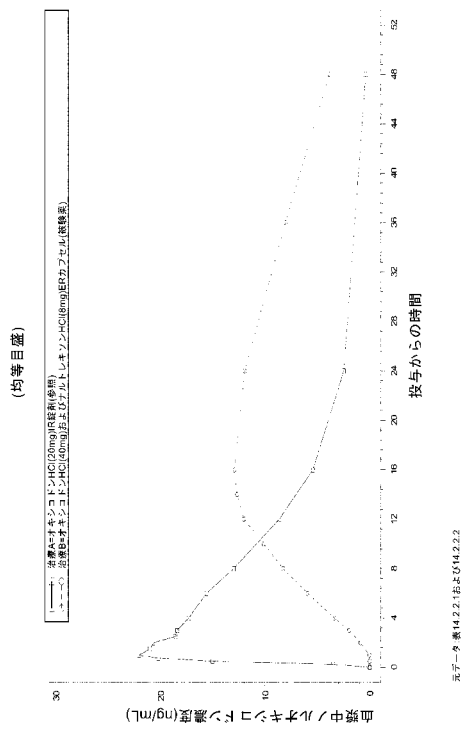
【図 1】



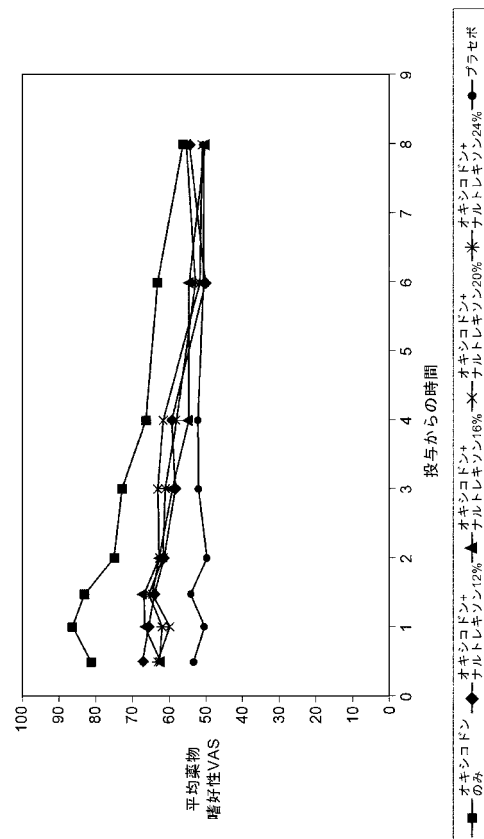
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/050348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/50 A61K31/485 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
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) EP0-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/152221 A1 (LIANG ALFRED [US] ET AL) 17 June 2010 (2010-06-17) example 2 paragraph [0067]	1-21
X	WO 2008/063301 A2 (ALPHARMA INC [US]; MATTHEWS FRANK [US]; LIANG ALFRED [US]; JOHNSON FRA) 29 May 2008 (2008-05-29) example VII	12-21
E	WO 2012/056402 A2 (ALPHARMA PHARMACEUTICALS LLC [US]; LAMSON MICHAEL J [US]; VEERAINDAR G) 3 May 2012 (2012-05-03) claim 1	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 June 2012		03/07/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giacobbe, Simone

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/050348

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010152221 A1	17-06-2010	NONE	
WO 2008063301 A2	29-05-2008	AU 2007322269 A1	29-05-2008
		CA 2665726 A1	29-05-2008
		EP 2073797 A2	01-07-2009
		JP 2010506833 A	04-03-2010
		US 2008233156 A1	25-09-2008
		WO 2008063301 A2	29-05-2008
WO 2012056402 A2	03-05-2012	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 エドワード スコット ウィルソン

アメリカ合衆国 27518 ノースキャロライナ州 カリー市 フォーレスト・エッジ・ドライブ 102

Fターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC01 DD28G DD37A DD41 DD47E DD57 DD59 EE11M
EE13 EE23M EE32M EE42 FF31 FF70
4C086 AA01 AA02 CB23 MA03 MA05 MA37 MA52 NA20 ZA08 ZC75