

(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2016-512247

(P2016-512247A)

(43) 公表日 平成28年4月25日(2016.4.25)

(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 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 164 頁)

(21) 出願番号	特願2016-500363 (P2016-500363)	(71) 出願人	595181003 マリンクロッド エルエルシー アメリカ合衆国 ミズーリ 63042, ヘイズルウッド, マクドネル プール バード 675
(86) (22) 出願日	平成26年2月24日 (2014.2.24)	(74) 代理人	100107489 弁理士 大塩 竹志
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月23日 (2015.10.23)	(72) 発明者	デバラコンダ, クリシュナ アール, アメリカ合衆国 ミズーリ 63146, セント ルイス, マリーン テラス ドライブ 1960, アpartment イー
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/018029		
(87) 国際公開番号	W02014/143536		
(87) 国際公開日	平成26年9月18日 (2014.9.18)		
(31) 優先権主張番号	61/799,341		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/871,956		
(32) 優先日	平成25年8月30日 (2013.8.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/798,525		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 食事に関係なく投与され得る急速な開始および延長された痛覚消失のためのヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む延長放出組成物

(57) 【要約】

本開示は、痛覚消失の急速な開始、および投薬間隔の終わり近くでのアセトアミノフェンのレベルの低減をもたらす、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む延長放出医薬組成物を提供する。また提供するの、アセトアミノフェン含有組成物を用いて処置される対象において、アセトアミノフェン誘発性肝傷害のリスクを低減するための方法、ならびにそれを必要とする対象において疼痛を処置するための方法である。本組成物は、対象に経口投与されたとき、組成物の投与の約0.75時間後から約10時間後まで、少なくとも約5 ng/mLのヒドロコドンの処置血漿中濃度を維持する。

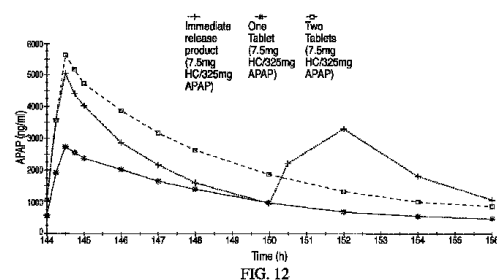


FIG. 12

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) アセトアミノフェン、およびヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含む少なくとも 1 つの即時放出ポーションと、

(b) アセトアミノフェン、ヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩、および延長放出成分を含む少なくとも 1 つの延長放出ポーションと

を含む固体経口剤形であって、

前記剤形中のアセトアミノフェンの総量は、約 325 mg ～ 約 650 mg であり、前記剤形中のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩の総量は、約 5 mg ～ 約 15 mg であり、

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与されるとき、ヒドロコドンについてのより高い AUC をもたらす、固体経口剤形。

【請求項 2】

前記延長放出成分が、延長放出ポリマーである、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

【請求項 3】

前記延長放出ポーションが、前記延長放出ポーションの重量で、約 30 % ～ 約 50 % の前記延長放出ポリマーを含む、請求項 2 に記載の固体経口剤形。

【請求項 4】

前記延長放出ポリマーが、ポリエチレンオキシドである、請求項 2 に記載の固体経口剤形。

【請求項 5】

前記ポリエチレンオキシドが、約 900,000 ダルトン ～ 約 7,000,000 ダルトンの分子量を有する、請求項 4 に記載の固体経口剤形。

【請求項 6】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与されるとき、ヒドロコドンについてのより長い T_{max} をもたらす、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

【請求項 7】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、ヒドロコドンについての少なくとも約 30 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 6 に記載の固体経口剤形。

【請求項 8】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、ヒドロコドンについての少なくとも約 45 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 6 に記載の固体経口剤形。

【請求項 9】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、ヒドロコドンについての少なくとも約 60 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 6 に記載の固体経口剤形。

【請求項 10】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、ヒドロコドンについての少なくとも約 75 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 6 に記載の固体経口剤形。

【請求項 11】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、ヒドロコドンについての少なくとも約 90 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 6 に記載の固体経口剤形。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 105 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 6 に記載の固体経口剤形。

【請求項 13】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 120 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 6 に記載の固体経口剤形。

【請求項 14】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 50%～約 1000% 高い AUC (0～1 時間) をもたらず、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

10

【請求項 15】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 100%～約 900% 高い AUC (0～1 時間) をもたらず、請求項 14 に記載の固体経口剤形。

【請求項 16】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 200%～約 800% 高い AUC (0～1 時間) をもたらず、請求項 14 に記載の固体経口剤形。

20

【請求項 17】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 300%～約 700% 高い AUC (0～1 時間) をもたらず、請求項 14 に記載の固体経口剤形。

【請求項 18】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 50%～約 500% 高い AUC (0～2 時間) をもたらず、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

30

【請求項 19】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 100%～約 400% 高い AUC (0～2 時間) をもたらず、請求項 18 に記載の固体経口剤形。

【請求項 20】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 150%～約 300% 高い AUC (0～2 時間) をもたらず、請求項 18 に記載の固体経口剤形。

40

【請求項 21】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与される時、ヒドロコドンについての約 50%～約 250% 高い AUC (0～2 時間) をもたらず、請求項 18 に記載の固体経口剤形。

【請求項 22】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時に対して、前記剤形がインタクトな状態で投与される時、約 5%～約 70% 減

50

少するヒドロコドンについての T m a x をもたらす、請求項 1 に記載の固体剤形。

【請求項 2 3】

ヒドロコドンについての前記 T m a x が、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で投与されるとき、約 5 % ～ 約 5 0 % 減少する、請求項 2 2 に記載の固体剤形。

【請求項 2 4】

ヒドロコドンについての前記 T m a x が、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で投与されるとき、約 5 % ～ 約 4 0 % 減少する、請求項 2 2 に記載の固体剤形。

【請求項 2 5】

ヒドロコドンについての前記 T m a x が、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で投与されるとき、約 5 % ～ 約 3 0 % 減少する、請求項 2 2 に記載の固体剤形。

10

【請求項 2 6】

ヒドロコドンについての前記 T m a x が、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で投与されるとき、約 5 % ～ 約 2 0 % 減少する、請求項 2 2 に記載の固体剤形。

【請求項 2 7】

ヒドロコドンについての前記 T m a x が、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で投与されるとき、約 1 0 % ～ 約 4 0 % 減少する、請求項 2 2 に記載の固体剤形。

20

【請求項 2 8】

ヒドロコドンについての前記 T m a x が、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で投与されるとき、約 2 0 % ～ 約 6 0 % 減少する、請求項 2 2 に記載の固体剤形。

【請求項 2 9】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 6 に記載の固体剤形。

【請求項 3 0】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 7 . 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 6 に記載の固体剤形。

30

【請求項 3 1】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 1 0 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 6 に記載の固体剤形。

【請求項 3 2】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 1 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 6 に記載の固体剤形。

【請求項 3 3】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 1 4 に記載の固体剤形。

40

【請求項 3 4】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 7 . 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 1 4 に記載の固体剤形。

【請求項 3 5】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 1 0 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 1 4 に記載の固体剤形。

【請求項 3 6】

合計で約 3 2 5 m g のアセトアミノフェンおよび約 1 5 m g のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 1 4 に記載の固体剤形。

【請求項 3 7】

50

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 18 に記載の固体剤形。

【請求項 38】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 7.5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 18 に記載の固体剤形。

【請求項 39】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 10 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 18 に記載の固体剤形。

【請求項 40】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 15 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 18 に記載の固体剤形。

10

【請求項 41】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与されるとき、アセトアミノフェンについてのより長い T_{max} をもたらす、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

【請求項 42】

インタクトな状態と比較して、前記剤形が、破砕または粉砕された状態で投与されるとき、対象への前記剤形の投与が、少なくとも約 1 時間長いアセトアミノフェンについての平均 T_{max} を生じさせる、請求項 41 に記載の固体経口剤形。

20

【請求項 43】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与されるとき、アセトアミノフェンについてのより高い C_{max} をもたらす、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

【請求項 44】

組成物中のアセトアミノフェンの総量が、約 325 mg であり、前記剤形中のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩の総量が、約 7.5 mg である、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

【請求項 45】

前記剤形中のアセトアミノフェンの総量が、約 325 mg であり、前記剤形中のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩の総量が、約 5 mg である、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

30

【請求項 46】

前記剤形中のアセトアミノフェンの総量が、約 325 mg であり、前記剤形中のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩の総量が、約 10 mg である、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

【請求項 47】

前記剤形中のアセトアミノフェンの総量が、約 325 mg であり、前記剤形中のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩の総量が、約 15 mg である、請求項 1 に記載の固体経口剤形。

40

【請求項 48】

(a) アセトアミノフェン、およびヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含む少なくとも 1 つの即時放出ポーションと、

(b) アセトアミノフェン、ヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩、および延長放出成分を含む少なくとも 1 つの延長放出ポーションと

を含む固体経口剤形であって、

前記剤形中のアセトアミノフェンの総量は、約 325 mg ～約 650 mg であり、前記剤形中のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩の総量は、約 5 mg ～約 15 mg であり、

50

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与されるとき、ヒドロコドンについてのより高い乱用指数をもたらす、固体経口剤形。

【請求項 49】

ヒドロコドンについての前記乱用指数が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、約 5 %～約 90 % 減少する、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

【請求項 50】

ヒドロコドンについての前記乱用指数が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、約 10 %～約 80 % 減少する、請求項 49 に記載の固体経口剤形。

10

【請求項 51】

ヒドロコドンについての前記乱用指数が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、約 15 %～約 70 % 減少する、請求項 49 に記載の固体経口剤形。

【請求項 52】

ヒドロコドンについての前記乱用指数が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、約 20 %～約 60 % 減少する、請求項 49 に記載の固体経口剤形。

【請求項 53】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

20

【請求項 54】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 7.5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

【請求項 55】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 10 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

【請求項 56】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 15 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

30

【請求項 57】

前記延長放出成分が、延長放出ポリマーである、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

【請求項 58】

前記延長放出ポーションが、前記延長放出ポーションの重量で、約 30 %～約 50 % の前記延長放出ポリマーを含む、請求項 57 に記載の固体経口剤形。

【請求項 59】

前記延長放出ポリマーが、ポリエチレンオキシドである、請求項 57 に記載の固体経口剤形。

【請求項 60】

前記ポリエチレンオキシドが、約 900,000 ダルトン～約 7,000,000 ダルトンの分子量を有する、請求項 59 に記載の固体経口剤形。

40

【請求項 61】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、ヒドロコドンについての少なくとも約 30 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

【請求項 62】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与されるとき、ヒドロコドンについての少なくとも約 45 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

50

【請求項 6 3】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 60 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

【請求項 6 4】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 75 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

【請求項 6 5】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 90 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 48 に記載の固体経口剤形。

10

【請求項 6 6】

(a) アセトアミノフェン、およびヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含む少なくとも 1 つの即時放出ポーションと、

(b) アセトアミノフェン、ヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩、および延長放出成分を含む少なくとも 1 つの延長放出ポーションと

を含む固体経口剤形であって、

前記剤形中のアセトアミノフェンの総量は、約 325 mg ～約 650 mg であり、前記剤形中のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩の総量は、約 5 mg ～約 15 mg であり、

20

対象への前記剤形の投与は、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 30 分長い平均 T_{max} を生じさせる、固体経口剤形。

【請求項 6 7】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 60 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

【請求項 6 8】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 75 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

30

【請求項 6 9】

対象への前記剤形の投与が、前記剤形がインタクトな状態で投与されるときに対して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で投与される時、ヒドロコドンについての少なくとも約 90 分長い平均 T_{max} を生じさせる、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

【請求項 7 0】

前記延長放出ポーションが、前記延長放出ポーションの重量で、約 30 % ～約 50 % の延長放出ポリマーを含み、前記延長放出ポリマーは、約 900,000 ダルトン～約 7,000,000 ダルトンの分子量を有するポリエチレンオキシドを含む、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

40

【請求項 7 1】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

【請求項 7 2】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 7.5 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

【請求項 7 3】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 10 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

50

【請求項 74】

合計で約 325 mg のアセトアミノフェンおよび約 15 mg のヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩を含有する、請求項 66 に記載の固体経口剤形。

【請求項 75】

対象への前記剤形の経口投与に際して、前記剤形が破砕または粉砕された状態で前記対象に投与されるときに対して、前記剤形がインタクトな状態で前記対象に投与されるとき、ヒドロコドンについての約 50%～約 1000% 高い AUC (0～1 時間) をもたらず、請求項 70 に記載の固体経口剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

優先権の主張

本出願は、2013 年 3 月 15 日に出願された米国仮出願第 61/799,341 号、2013 年 3 月 15 日に出願された米国仮出願第 61/798,525 号、2013 年 8 月 30 日に出願された米国仮出願第 61/871,956 号、2014 年 1 月 17 日に出願された米国仮出願第 61/928,853 号、および 2014 年 1 月 13 日に出願された米国仮出願第 61/926,523 号に基づく優先権を主張する。

【0002】

本開示は、痛覚消失の急速な開始を実現し、その後に約 12 時間の延長された痛覚消失持続時間が続く、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む延長放出医薬組成物に関する。

20

【背景技術】

【0003】

経口薬物投与は、依然として臨床適用の大部分にとって一般に好まれる経路である。1 日 1 回または 2 回投与する調節放出 (MR) 剤形は、薬物血漿濃度のピークおよびトラフの大きさを低減させ、より長い投薬間隔、継続的な鎮痛効果、および患者の薬剤服用順守の増加をもたらすため、これらの即時放出 (IR) カウンターパートを超える利点をもたらす。これらの調節放出製剤は、制御放出 (CR)、持続放出 (SR) および/または延長放出 (ER) などと称し得る。ある特定のタイプの患者、例えば、疼痛に苦しんでいる患者について、これらの MR 生成物によって、患者は次の用量を服用するために夜の間に起きなければならないことを伴わずに、一晩中眠ることが可能となり得る。したがって、これらの MR 製品は、そのような患者の生活の質を著しく高めることができる。

30

【0004】

疼痛用の IR 製品および MR 製品の両方が幅広く市販されている。IR 製品の例としては、NSAIDs、オピオイド、プロフェン、COX II 阻害剤およびアスピリンを含有するもの (Tylenol、Advil、Celebrex、Vioxx、Aleve、Voltaren) が挙げられる。MR 製品の例としては、NSAIDs およびオピオイドを含有するもの (Tylenol SR、Oxycontin) が挙げられる。

【0005】

研究者はまた、様々なクラスの疼痛薬物を合わせて、患者により良好な痛覚消失を実現してきた。例えば、アセトアミノフェン-ヒドロコドン重酒石酸塩の組合せが Vicodin として市販されており、アセトアミノフェン-オキシコドン塩酸塩が Percocet として市販されている。無作為化比較試験において、組合せ生成物である Percocet は、疼痛緩和の様々なアウトカム尺度において MR オキシコドンより統計的に優れていたことが示された。他の組合せ生成物、例えば、アセトアミノフェン-トラマドールは入手可能であり、または文献に記載されている。相補的作用機序を伴う 2 種の鎮痛剤薬物の組合せは、相加効果、「オピオイド節約」効果、ならびに改善された副作用および安全性プロファイルによって増強された痛覚消失をもたらすと仮定される。改善された安全性プロファイルは、単一の薬剤の等効果用量よりむしろ、異なる副作用を伴う 2 種の鎮痛剤の低減された用量の使用からもたらされる。

40

50

【0006】

アセトアミノフェンは小腸から吸収され、肝臓においてコンジュゲーション、例えば、グルクロン酸抱合および硫酸化反応によって無毒性の水溶性化合物に主に代謝され、これは尿中に除去される。最大1日用量が長期間に亘って超過されるとき、コンジュゲーションによる代謝は飽和となり、過剰なアセトアミノフェンは、チトクロムP450（CYP）酵素（例えば、CYP2E1、1A2、2A6、3A4）によって反応性代謝物であるN-アセチル-p-ベンゾキノン-イミン（NAPQI）によって酸化的に代謝される。NAPQIは、スルフヒドリルドナーとして作用するグルタチオンとのコンジュゲーションによって急速に不活性化する極めて短い半減期を有する反応性フリーラジカルである。利用可能なグルタチオンのプールが消耗されると、細胞タンパク質のシステインはNAPQIに対するスルフヒドリルドナーとなり、共有結合し、酸化損傷および細胞損傷のカスケードを惹起し、壊死、および最終的に肝不全をもたらす。このように、アセトアミノフェンを使用するとき、過剰なNAPQI形成を回避することは重要な戦略であるが、今まで、アセトアミノフェン節約は、メーカーが採用を選択するアプローチではなかった。しかし、多くの店頭にある製品においてアセトアミノフェンが普及していることによって、数日を超えて継続する併用療法を考慮するとき、グルタチオン貯蔵の不注意な低減を回避するために、アセトアミノフェン節約を行う用心について考慮することは賢明である。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

20

このように、IRおよびMRの両方であり、かつ単一の薬物、または鎮痛剤の組合せを含有する、疼痛管理のための様々なオプションが利用可能である。これらの組合せ生成物は、上記のような2種の鎮痛剤を合わせることと関連する利益をもたらす一方、IRおよびMRの両方はそれ自体、かなりの不都合を有する。IR組合せ生成物は、従前に記載したMR生成物の利点を欠いている。MR組合せ生成物は、IR生成物と関連する、疼痛管理のために極めて望ましいかなりの利益である痛覚消失の急速な開始を欠いている。MR生成物は薬物放出の速度を遅らせて、薬物効果を長期間に亘り持続するため、薬物の放出は遅く、血流において有効な鎮痛剤薬物濃度が達成される間にかかなりの時間が結果として生じる。組合せ疼痛用生成物においてIRおよびMRの望ましい特徴を合わせる疼痛管理について臨床上の必要性が存在する。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示の多様な態様の範疇には、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの延長放出のための医薬組成物であって、ヒドロコドン、アセトアミノフェンまたはこれらの組合せ、および少なくとも1種の延長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションを含む医薬組成物がある。本組成物は、対象に経口投与されたとき、組成物の投与の約0.75時間後から約10時間後まで、少なくとも約5 ng/mLのヒドロコドンの処置血漿中濃度を維持する。さらに、組成物の投与後約8時間までに、アセトアミノフェンの少なくとも約90%が組成物から放出され、組成物の投与の約10時間後までに、アセトアミノフェンの血漿中濃度が、アセトアミノフェンの最高血漿中濃度の約30%未満となる。

40

【0009】

本開示のさらなる態様は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの延長放出のための医薬組成物であって、(a)ヒドロコドン、アセトアミノフェンまたはこれらの組合せを含む少なくとも1つの即時放出ポーションと、(b)ヒドロコドン、アセトアミノフェンまたはこれらの組合せ、および延長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションとを含む医薬組成物であり、USP II型装置を使用して、約150 rpmのパドル速度および37℃の恒温で、900 mLの0.1 N HCl中で測定したとき、医薬組成物中のヒドロコドンの約30%が約15分で放出され、医薬組成物中のアセトアミノフェンの少なくとも約90%が約8時間で放出される、医薬組成物を包含する。

【0010】

50

本開示のさらに別の態様は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの延長放出のための医薬組成物であって、ヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩、アセトアミノフェン、および延長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションを含む医薬組成物であり；それを必要とする対象に投与されると、約 $3 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg} \sim 13 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{0-1.27}$ 時間；約 $20 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg} \sim 75 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{1.27-36}$ 時間；約 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg} \sim 5 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンまたは塩についての $\text{AUC}_{0-2.4}$ 時間；および約 $5 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg} \sim 25 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンまたは塩についての $\text{AUC}_{2.4-36}$ 時間をもたらす医薬組成物である。

10

【0011】

本開示のさらなる態様は、疼痛の処置における経口投与のための医薬組成物であって、ヒドロコドンまたはその薬学的に許容される塩、アセトアミノフェン、および延長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションを含む医薬組成物であり、組成物がそれを必要とする対象に投与されたとき、対象は、組成物の投与後約1時間以内に、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方の処置血中レベルを達成し、組成物の投与後約12時間、痛覚消失を維持する、医薬組成物である。さらに、 37°C の恒温でUSP II型装置を使用した、900mlの0.1N HCl中、約100rpmのパドル速度でのUSPパドル法を含む *in vitro* 溶出試験を組成物に課すと、2時間までに、ヒドロコドンまたは塩の総量の約65重量%またはそれ未満が放出され、アセトアミノフェンの総量の約80重量%またはそれ未満が放出され；4時間後に、ヒドロコドンまたは塩の総量の約65重量%～約85重量%が放出され、アセトアミノフェンの総量の約65重量%～約95重量%が放出され；8時間後に、ヒドロコドンまたは塩の総量の約80重量%～約100重量%が放出され、アセトアミノフェンの総量の約80重量%～約100重量%が放出され；12時間後に、ヒドロコドンまたは塩の総量の約85重量%～約100重量%が放出され、アセトアミノフェンの総量の約85重量%～約100重量%が放出される。

20

【0012】

本開示のさらに別の態様は、(a)アセトアミノフェンおよびヒドロコドンを含む即時放出ポーションであって、即時放出ポーションの重量によって、約70%～約80%のアセトアミノフェンおよび約0.5%～約1%のヒドロコドンを含む即時放出ポーションと；(b)アセトアミノフェン、ヒドロコドン、および延長放出ポリマーを含む延長放出ポーションであって、延長放出ポーションの重量によって、約20%～約40%のアセトアミノフェン、約0.5%～約2%のヒドロコドン、および約30%～約50%の延長放出ポリマーを含む延長放出ポーションとを含む剤形を提供する。

30

【0013】

別の態様は、約7.5mg～約30mgのヒドロコドンおよび約325mg～約650mgのアセトアミノフェンを含む剤形を提供する。本剤形は、(a)組成物中のヒドロコドンの総量の約25%および組成物中のアセトアミノフェンの総量の約50%を含む少なくとも1つの即時放出ポーションと；(b)組成物中のヒドロコドンの総量の約75%、組成物中のアセトアミノフェンの総量の約50%、および少なくとも1つの延長放出ポーションの約35重量%～約45重量%の、ポリエチレンオキシドを含む延長放出ポリマーを含む少なくとも1つの延長放出ポーションとを含む。

40

【0014】

本開示のさらなる態様は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む医薬組成物の少なくとも2つの連続用量を対象に投与することを含む投与量レジメンによって、疼痛について処置されている対象においてアセトアミノフェンが誘発する肝臓損傷の危険性を低減させる方法を提供する。方法は、(a)アセトアミノフェン、ヒドロコドンまたはこれらの組合せ、および延長放出成分を含む、少なくとも1つの延長放出ポーションを含む医薬組成物の第1の用量を対象に投与することであって、組成物は、少なくとも $5 \text{ ng} / \text{mL}$ のヒドロコドンの処置的血液血漿濃度を組成物の投与後約0.75時間～約10時間維

50

持し、アセトアミノフェンの少なくとも約90%は、組成物の投与の約8時間後まで組成物から放出され、組成物の投与の約10時間後まで、アセトアミノフェンは、アセトアミノフェンの最大血漿濃度の約30%未満である血液血漿濃度を有することと、(b)第1の用量の投与の約12時間後に医薬組成物の第2の用量を対象に投与することを含む。

【0015】

本開示のさらに別の態様は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む医薬組成物を用いて、それを必要とする対象における疼痛を処置するための方法を包含する。本方法は、有効量の、ヒドロコドン、アセトアミノフェンまたはこれらの組合せ、および延長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションを含む医薬組成物を対象に経口投与することを含み、ここで組成物は、組成物の投与の約0.75時間後から約10時間後まで、少なくとも約5ng/mLのヒドロコドンの処置血漿中濃度を維持し、組成物の投与の約8時間後までに、アセトアミノフェンの少なくとも約90%が組成物から放出され、組成物の投与の約10時間後までに、アセトアミノフェンの血漿中濃度が、アセトアミノフェンの最高血漿中濃度の約30%未満となる。

【0016】

本開示の他の特徴および態様を、下記で詳細に記載する。

【0017】

本出願ファイルは、色のついた少なくとも1つの図面を含有する。有色の図面を伴うこの特許出願のコピーは、請求および必要な料金の支払いに応じて特許庁が提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、0から36時間の処置別の、時間に対するヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すグラフである。処置A（製剤A）では、合計で15mgのヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェンを含有し、製剤Bと比較して低速放出特性を有する単回の2錠用量が、絶食条件下で経口投与された。処置B（製剤B）では、製剤Aと比較してより高速な放出特性を有し、合計で15mgのヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェンを含有する単回の2錠用量が、絶食条件下で経口投与された。処置C（製剤B）では、合計で15mgのヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェンを含有する単回の2錠用量が、摂食条件下で経口投与された。処置Dでは、1錠の即時放出7.5ヒドロコドン/325アセトアミノフェン錠剤が、絶食条件下で2用量にわたって6時間おきに経口投与された。

【0019】

【図2】図2は、0から36時間の処置別の、時間に対するアセトアミノフェノンの平均血漿中濃度を示すグラフである。処置A（製剤A）では、合計で15mgのヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェンを含有し、製剤Bと比較して低速放出特性を有する単回の2錠用量が、絶食条件下で経口投与された。処置B（製剤B）では、製剤Aと比較してより高速な放出特性を有し、合計で15mgのヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェンを含有する単回の2錠用量が、絶食条件下で経口投与された。処置C（製剤B）では、合計で15mgのヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェンを含有する単回の2錠用量が、摂食条件下で経口投与された。処置Dでは、1錠の即時放出7.5ヒドロコドン/325アセトアミノフェン錠剤が、絶食条件下で2用量にわたって6時間おきに経口投与された。

【0020】

【図3】図3は、図1に示す処置別の時間に対するヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すが、0から12時間について表すグラフである。

【0021】

【図4】図4は、図2に示す処置別の時間に対するアセトアミノフェンの平均血漿中濃度を示すが、0から12時間について表すグラフである。

【0022】

【図5】図5は、実施例1の処置A、B、C、およびDについて、0から144時間の処

10

20

30

40

50

置別の時間に対する定常状態における模擬ヒドロコドン薬物動態プロファイルを示すグラフである。

【0023】

【図6】図6は、実施例1の処置A、B、C、およびDについて、0から144時間の処置別の時間に対する定常状態における模擬アセトアミノフェン薬物動態プロファイルを示すグラフである。

【0024】

【図7】図7は、2錠の7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンの経口投与に従う処置別の時間の関数としてのヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すグラフである。処置Aは、摂食（高脂肪）条件下であった。処置Bは、摂食（低脂肪）条件下であった。処置Cは絶食条件下であった。

10

【0025】

【図8】図8は、2錠の7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンの経口投与に従う処置別の時間の関数としてのアセトアミノフェンの平均血漿中濃度を示すグラフである。処置Aは、摂食（高脂肪）条件下であった。処置Bは、摂食（低脂肪）条件下であった。処置Cは絶食条件下であった。

【0026】

【図9】図9は、実施例3の処置A、B、およびCの単回用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0027】

20

【図10】図10は、実施例3の処置A、B、およびCの単回用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのアセトアミノフェンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0028】

【図11】図11は、実施例3の処置A、B、およびCの多回用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0029】

【図12】図12は、実施例3の処置A、B、およびCの多回用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのアセトアミノフェンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0030】

【図13】図13は、7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含有する高速放出、中速放出、および低速放出医薬組成物からのヒドロコドンの放出についての溶出データを示すグラフである。

30

【0031】

【図14】図14は、7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含有する高速放出、中速放出、および低速放出医薬組成物からのアセトアミノフェンの放出についての溶出データを示すグラフである。

【0032】

【図15】図15は、本明細書において記載した5種の医薬製剤についてのアセトアミノフェン溶出データを示すグラフである。各製剤錠は、合計で15mgのヒドロコドン重酒石酸塩HClおよび合計で500mgのアセトアミノフェンを含有した。5種の医薬製剤のERポーションは、25重量%のPOLYOX（登録商標）205、1105、N-12K、N-60K、および301をそれぞれ含有した。

40

【0033】

【図16】図16は、図15に記載した5種の医薬製剤についてのヒドロコドン重酒石酸塩溶出データを示すグラフである。

【0034】

【図17】図17は、本明細書において記載した5種の医薬製剤についてのアセトアミノフェン溶出データを示すグラフである。各製剤錠は、合計で15mgのヒドロコドン重酒石酸塩および合計で500mgのアセトアミノフェンを含有した。5種の医薬製剤のERポーションは、45重量%のPOLYOX（登録商標）205、1105、N-12K、

50

N-60K、および301をそれぞれ含有した。

【0035】

【図18】図18は、図17に記載した5種の医薬製剤についてのヒドロコドン重酒石酸塩溶出データを示すグラフである。

【0036】

【図19】図19は、本明細書において記載した3種の医薬製剤についてのアセトアミノフェン溶出データを示すグラフである。各製剤錠は、合計で15mgのヒドロコドン重酒石酸塩および合計で500mgのアセトアミノフェンを含有した。3種の医薬製剤のERポーションは、それぞれ、25重量%、35重量%、および45重量%のPOLYOX（登録商標）1105を含有した。

10

【0037】

【図20】図20は、図19に記載した3種の医薬製剤についてのヒドロコドン重酒石酸塩溶出データを示すグラフである。

【0038】

【図21】図21は、本明細書において記載した3種の医薬製剤についてのアセトアミノフェン溶出データを示すグラフである。各製剤錠は、合計で15mgのヒドロコドン重酒石酸塩および合計で500mgのアセトアミノフェンを含有した。3種の医薬製剤のERポーションは、それぞれ、25重量%、35重量%、および45重量%のPOLYOX（登録商標）N-60Kを含有した。

【0039】

【図22】図22は、図21に記載した3種の医薬製剤についてのヒドロコドン重酒石酸塩溶出データを示すグラフである。

20

【0040】

【図23】図23は、実施例12の処置A、D、およびBの単回用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0041】

【図24】図24は、実施例12の処置A、D、およびCの単回用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのアセトアミノフェンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0042】

【図25】図25は、実施例12の処置A、D、およびBの負荷用量およびその後の用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

30

【0043】

【図26】図26は、実施例12の処置A、D、およびCの負荷用量およびその後の用量の経口投与に従う処置別の時間の関数としてのアセトアミノフェンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0044】

【図27】図27は、実施例16の処置A、B、C、D、E、およびFについての時間の関数としてのヒドロコドンの平均血漿中濃度を示すグラフである。

【0045】

【図28】図28は、実施例16の処置A、B、C、D、E、F、およびGについての12時間の期間にわたる平均薬物嗜好性（drug liking）スコアを示すグラフである。

40

【0046】

【図29】図29は、実施例16の処置A、B、C、D、E、F、およびGについての12時間の期間にわたる平均高揚感（high）スコアを示すグラフである。

【0047】

【図30】図30は、実施例16の処置A、B、C、D、E、F、およびGについての12時間の期間にわたる平均の良好な薬物効果（good drug effects）スコアを示すグラフである。

50

【0048】

【図31】図31は、実施例17の多回投与研究の1日目のヒドロコドンについての経時血漿中濃度および半値持続時間（half-value duration）を示すグラフである。

【0049】

【図32】図32は、実施例17の多回投与研究の1日目のアセトアミノフェンについての経時血漿中濃度および半値持続時間を示すグラフである。

【0050】

【図33】図33は、実施例17の多回投与研究の5日目のヒドロコドンについての経時血漿中濃度および半値持続時間を示すグラフである。

10

【0051】

【図34】図34は、実施例17の多回投与研究の5日目のヒドロコドンについての経時血漿中濃度および半値持続時間を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0052】

本明細書において開示されているのは、IRおよびMR生成物の両方の望ましい特質を有するヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの組合せ生成物である。本明細書において開示されている延長放出医薬組成物は、少なくとも1つの延長放出ポーション、および任意選択で、少なくとも1つの即時放出ポーションを含む。延長放出ポーションおよび即時放出ポーションは、ヒドロコドン、アセトアミノフェン、またはこれらの組合せを含み得る。少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物の投与の後最初の約5分、約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約35分、約40分、約45分、約50分、約55分、または約60分以内に治療的に有効な血漿濃度の達成のために急速な開始をもたらす即時放出の様式で、アセトアミノフェン（APAP）および／またはヒドロコドンを直ちに放出する。少なくとも1つの延長放出ポーションは、アセトアミノフェンおよび／またはヒドロコドンを延長放出の様式で放出し、血漿濃度を最小有効濃度超に約8～12時間維持する。さらに、この組成物の2つの他の重要な特徴は、1）ヒドロコドンの血漿濃度が、即時放出製剤と同じぐらい急速に低下することを可能とし、薬物効果の終結が即時放出生成物と同じ速度をもたらすこと、および2）APAPの濃度が、投薬間隔の後期に向かってそれどころかより速く低下し、APAPのレベルを即時放出生成物のAPAPのレベルより低くさせることを可能とすることである。投薬間隔の最後の四半期におけるAPAPの濃度は、多回投与設定における投与前濃度と匹敵し、グルタチオンシンターゼ酵素サイクルがグルタチオンの体内レベルを補充し、APAPのそれに続く投与による有毒な中間体の形成を回避することを可能とする。さらに、投薬間隔の後期におけるAPAPの濃度は、通常の延長放出製剤を投与したときに存在するものより低い。この特徴は計画的に導入されてAPAPによる肝傷害を低減させてきており、「APAPタイムオフ」と称される。

20

30

【0053】

乱用の可能性は、任意のオピオイド製品についての懸念である。しかし、オピオイドにAPAPを加えることは、不正な投与経路、特に、静脈内または鼻腔内投与による乱用の量を低減させる可能性が高い。この抑止は、APAPがもたらすバルク（グラム）、および非常に可溶性のオピオイド塩と比較した相対的水不溶性によって可能性がある。さらに、APAPは、鼻道に対して刺激性であり、薬物乱用者がこれを鼻で吸い込もうとすると、激しくくしゃみをさせることは公知である。さらに、組成物は、静脈内または鼻腔内投与のために破碎することが困難であり、混合物は注射または鼻で吸い込むには粘性となり過ぎるため、水またはアルコールで抽出することが困難であり、アルコール中の過量放出に対して耐性であるという点で、本明細書において開示されている実施形態は不正加工に対して耐性であり得る。

40

【0054】

一実施形態において、本明細書において開示されている医薬組成物は、したがって、1

50

）ヒドロコドンおよびA P A Pの両方によって媒介される、組成物の投与の後約15分以内、30分以内、45分以内、または60分以内の痛覚消失の急速な開始（A P A Pが、初期相の間に最大の寄与をもたらす）；2）この期間の間の最少の変動を伴ってヒドロコドンが主に寄与する全12時間の期間についての長期の痛覚消失；3）枯渇した肝臓グルタチオン系の回復を可能とする、投薬間隔の終わり頃の相対的に低レベルのA P A P；4）低い乱用指数；および5）乱用の抑止をもたらす。

【0055】

本明細書において含まれる見出しは単純に参照の容易さのためであり、本開示を決して限定することを意図しない。

I. 定義

【0056】

組成物および方法において有用な化合物は、適用可能な場合、本明細書に記載されている化合物の異性体、例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー、塩、溶媒和物、および多形、ならびにラセミ混合物および純粋な異性体を含めて、これらの薬学的に許容される形態のいずれかの本明細書に記載されているものを含む。

【0057】

本開示の様々な実施形態（複数可）の要素を導入するとき、冠詞「1つの（a）」、「1つの（an）」、「その（the）」および「前記」は、要素の1つまたは複数が存在することを意味することを意図する。「含む」、「含める」および「有する」という用語は包括的であることを意図し、列挙した要素以外にさらなる要素が存在し得ることを意味する。

【0058】

個々の数値の使用は、値に「約」または「概ね」という語が先行するかのように、近似値として記述する。同様に、本出願において特定する様々な範囲における数値は、他に明示しない限り、記述した範囲内の最小値および最大値の両方ともに「約」または「概ね」という語が先行するかのように、近似値として記述する。この様式で、記述した範囲の上および下のバリエーションを使用して、範囲内の値と実質的に同じ結果を達成することができる。本明細書において使用する場合、「約」および「概ね」という用語は、数値に言及するとき、開示された主題が最も密接に関係している技術分野、または問題になっている範囲もしくは要素に関連する技術分野の当業者にとってこれらの単純および通常の意味を有するべきである。厳密な数値的境界からの広幅化の量は、多くの要因によって決まる。例えば、考慮し得る要因のいくつかは、所与の量のバリエーションがパフォーマンスに対して有する要素および／または効果の重要度、ならびに当業者には公知の他の考慮すべき事項を含む。本明細書において使用する場合、異なる数値についての異なる量の有効桁を使用することは、「約」または「概ね」という語の使用が、どのように特定の数値または範囲を広幅化する役割を果たすかについて限定することを意味しない。このように、一般的な事項として、「約」または「概ね」は、数値を広幅化する。また、範囲の開示は、最小値と最大値との間の全ての値を含めた連続範囲、および「約」または「概ね」という用語の使用によってもたらされる範囲の広幅化として意図される。結果的に、本明細書において値の範囲を列挙することは、本明細書において他に示さない限り、範囲内に入るそれぞれの別々の値を個々に言及する省略した方法としての役割を果たすことを単に意図し、それぞれの別々の値は、個々に本明細書において列挙したかのように明細書中に組み込まれる。

【0059】

医薬組成物について「乱用指数」という用語は、本明細書において使用する場合、薬物についての C_{max} を同じ薬物についての T_{max} で割ることによって得た数値である。一般的に言えば、乱用指数は、所与の医薬組成物の常習性の程度を予測するための手段を提供する。より低い乱用指数を有する医薬組成物は典型的には、より高い乱用指数を有する医薬組成物と比較してより常習性ではない。

【0060】

「活性剤」または「薬物」という用語は、本明細書において使用する場合、ヒトまたは動物に投与したときに生化学的応答を引き出す任意の化学物質を指す。薬物は、生化学的反応の基質もしくは生成物として作用し得、または薬物は、細胞受容体と相互作用し、生理学的応答を引き出し得、または薬物は、受容体と結合し、受容体が生理学的応答を引き出すことをブロックし得る。

【0061】

「生物学的同等性」という用語は、本明細書において使用する場合、AUC、部分AUCおよび／またはC_{max}についての90%信頼区間(CI)が、0.80～1.25である、2つの組成物、生成物または方法を指す。

【0062】

「かさ密度」という用語は、本明細書において使用する場合、粉末の特性を指し、材料の多くの粒子の質量をこれらが占める総容量で割った商として定義される。総容量は、粒子容量、粒子間空隙容量および内部細孔容量を含む。

【0063】

「含量均一性」という用語は、本明細書において使用する場合、どのように均一に微粒子化した活性構成成分またはサブミクロン活性構成成分が粉末混合物に分散しているかのアセスメントをもたらす圧縮錠剤の試験を指す。含量均一性は、他に示さない限り、USP方法（一般チャプター、剤形の均一性）を使用することによって測定する。複数とは、5種、10種またはそれ超の錠剤組成物を指す。

【0064】

「破碎性」という用語は、本明細書において使用する場合、錠剤が破損または破碎する容易さを指す。破碎性のための試験は、当業者に公知の標準的試験である。破碎性は、ある特定の数の錠剤（一般に、20個またはそれ未満の錠剤）を秤量し、これらを回転Plaxigladrum中に入れ、この中でこれらをラジアルレバーによる反復回転の間に持ち上げ、次いで、概ね8インチ落下させることによって規準化された条件下で測定する。反復回転（典型的には、25rpmで100回転）の後、錠剤を再秤量し、すり減り、または削られた組成物の百分率を計算する。

【0065】

「ER」という用語は、本明細書において使用する場合、延長放出を指す。「延長放出層」、「ER層」、「ERポーション」および「延長放出ポーション」というフレーズは、当文献において互換的に使用する。さらに、本明細書において使用する場合、「延長放出層」、「ER層」、「ERポーション」および「延長放出ポーション」は、(i) 医薬組成物の別個の部分（複数可）、(ii) 医薬組成物内に統合されたもの、または(iii) これらの組合せであり得る。

【0066】

「IR」という用語は、本明細書において使用する場合、即時放出を指す。「即時放出層」、「IR層」、「IRポーション」および「即時放出ポーション」というフレーズは、当文献において互換的に使用する。さらに、本明細書において使用する場合、「即時放出層」、「IR層」、「IRポーション」および「即時放出ポーション」は、(i) 医薬組成物の別個の部分（複数可）、(ii) 医薬組成物に統合されたもの、または(iii) これらの組合せでよい。

【0067】

「半減期」という用語は、本明細書において使用する場合、薬物の血液または血漿濃度が半分に減少するのに必要とされる時間を指す。薬物濃度のこの減少は、吸収が完了し、分布が平衡状態または準平衡状態に達した後の、その代謝および排泄または除去の反映である。血液中の薬物の半減期は、典型的には試料集団への静脈内投与の後に、薬物の血液濃度時間プロットの薬物動態学的プロットからグラフによって決定し得る。半減期はまた、当技術分野で周知である数学的計算を使用して決定することができる。さらに、本明細書において使用する場合、「半減期」という用語はまた、薬物の「見かけの半減期」を含む。見かけの半減期は、除去以外の他のプロセス、例えば、吸収、再取込み、または腸

10

20

30

40

50

肝再循環からの寄与を説明する合成数であり得る。

【0068】

「任意選択の」または「任意選択で」とは、それに続いて記載する要素、成分もしくは状況が起こり得、または起こり得ないことを意味し、それゆえ記載は、要素、成分、または状況が起こる例、およびこれらが起こらない例を含む。

【0069】

「部分的AUC」とは、特定の時間間隔についての線形台形加算を使用して計算した薬物濃度時間曲線下面積(AUC)、例えば、AUC(0~1時間)、AUC(0~2時間)、AUC(0~4時間)、AUC(0~6時間)、AUC(0~8時間)、AUC(0~(IR生成物のTmax+2SD))、AUC(0~(x)時間)、AUC(x~y時間)、AUC(Tmax~t)、AUC(0~(t)時間)、AUC(IR生成物のTmax+2SD~t)、またはAUC(0~∞)を意味する。

【0070】

薬物「放出速度」とは、本明細書において使用する場合、単位時間あたりに剤形または医薬組成物から放出される薬物の量、例えば、時間あたりに放出される薬物のミリグラム(mg/時間)を指す。薬物剤形についての薬物放出速度は典型的には、*in vitro*での溶出速度、すなわち、適当な条件下でおよび適切な液体中で測定される単位時間あたりに剤形または医薬組成物から放出される薬物の量として測定される。本明細書において主張する溶出試験の特定の結果は、約100rpmまたは約150rpmのパドルスピードおよび約37℃の一定温度でのUSPタイプII装置を使用して、900mLの0.1NのHClに浸漬した剤形または医薬組成物で行う。放出速度溶液の適切なアリコートを試験して、剤形または医薬組成物から放出された薬物の量を決定する。例えば、薬物をアッセイし、またはクロマトグラフィーシステム中に注入し、試験間隔の間に放出される薬物の量を定量化することができる。

【0071】

「対象」または「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され、脊椎動物、好ましくは、哺乳動物を指す。哺乳動物には、これらに限定されないが、ヒトが含まれる。

【0072】

「タップ密度」または「タップした密度」という用語は、本明細書において使用する場合、粉末の密度の尺度を指す。医薬粉末のタップした密度は、固定した衝撃力および頻度で粉末をタップするように設定したタップ密度テスターを使用して決定する。USP方法によるタップした密度は、タップの数の直線的進行によって決定する。

II. ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む延長および即時放出ポーションを含む医薬組成物

【0073】

本開示は、オピオイド(例えば、ヒドロコドン)およびその薬学的な塩ならびにアセトアミノフェンを含む医薬組成物を提供する。オピオイドは、医薬組成物中に存在するとき、その塩形態にあり得ることが理解されよう。医薬組成物は、ヒドロコドン、アセトアミノフェンまたはこれらの組合せ、および延長放出成分を含む、少なくとも1つの延長放出ポーションを含む。医薬組成物はまた、ヒドロコドン、アセトアミノフェン、またはこれらの組合せを含む、少なくとも1つの即時放出ポーションを含み得る。本明細書において開示されている組成物は、処置濃度のヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを経口投与後約1時間以内に送達し、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの処置濃度を長時間(例えば、10~12時間)維持するように製剤される。

【0074】

本開示は、上部胃腸管に好ましくは吸収される、少なくとも1種のオピオイド(例えば、ヒドロコドン)および少なくとも1種の他の(API)(例えば、アセトアミノフェン)を含む胃内滞留性延長放出組成物をさらに提供する。一般に、胃内滞留性延長放出組成物は、少なくとも1つの延長放出ポーションを含む。延長放出ポーション(複数可)は、

少なくとも1種のオピオイド、少なくとも1種のA P I、またはこれらの組合せを含み得る。本明細書において開示されている胃内滞留性延長放出組成物は、少なくとも1つの即時放出ポーションをさらに含み得る。即時放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種のオピオイド（例えば、ヒドロコドン）、少なくとも1種の他のA P I（例えば、アセトアミノフェン）、またはこれらの組合せを含み得る。

（a）活性剤

【0075】

本明細書において開示されている組成物は、少なくとも1種のオピオイドおよび少なくとも1種のさらなるA P Iを含み、これらのそれぞれは、下記でより詳細に考察する。一実施形態において、同じオピオイドまたはオピオイドの組合せは、組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションおよび少なくとも1つの延長放出ポーションの両方中に存在し、同じA P IまたはA P Iの組合せは、組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションおよび少なくとも1つの延長放出ポーションの両方中に存在する。

（i）オピオイド

本発明において有用なオピオイド（複数可）には、アドルミン（adulmine）、アルフェンタニル、アロクリプトピン、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、アボルフィン、ベンジルモルヒネ、ベルベリン、ビククリン、ビクシン（bicucine）、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブルボカプリン（bulbocaprine）、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンプテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンプテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、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、ナルブフィン（nalbuphene）、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン（propheptazine）、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、スフェンタニル、タペンタドール、チリジン、トラマドール、および上記のいずれかの医薬塩が含まれる。

様々な実施形態において、延長放出剤形は、1種、2種、3種、4種、または4種超のオピオイドを含み得る。別の実施形態において、オピオイドは、オキシコドン、ヒドロコドン、トラマドール、コデイン、および上記のいずれかの医薬塩からなる群から選択される。さらに別の実施形態において、オピオイドは、アドルミン、アルフェンタニル、アロクリプトピン、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、アボルフィン、ベンジルモルヒネ、ベルベリン、ビククリン、ビクシン、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブルボカプリン、ブトルファノール、クロニタゼン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンプテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンプテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、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、ナルブフェン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、スフェンタニル、タペンタドール、チリジン、および上記のいずれかの医薬塩からなる群から選択される。一実施形態において、延長放出剤形は、1種のオピ

10

20

30

40

50

オイドを含む。さらなる実施形態において、剤形は、ヒドロコドンを含む。

一実施形態において、組成物は、約 1.0 mg ~ 約 500 mg のオピオイドを含み得る。別の実施形態において、組成物は、約 1.4 mg ~ 約 400 mg のオピオイドを含み得る。さらに別の実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 5 mg ~ 約 300 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 4 mg ~ 約 30 mg の範囲であり得る。別の実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 30 mg ~ 約 60 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 60 mg ~ 約 120 mg の範囲であり得る。代替の実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 120 mg ~ 約 300 mg の範囲であり得る。様々な実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、22 mg、24 mg、26 mg、28 mg、30 mg、32 mg、34 mg、36 mg、38 mg、40 mg、42 mg、44 mg、46 mg、48 mg、50 mg、52 mg、54 mg、56 mg、58 mg、60 mg、62 mg、64 mg、66 mg、68 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、220 mg、240 mg、260 mg、280 mg、300 mg、320 mg、340 mg、360 mg、380 mg、または 400 mg であり得る。一実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 7.5 mg ~ 約 30 mg の範囲であり得る。別の実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 7.5 mg ~ 約 15 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、組成物中のオピオイドの量は、約 15 mg ~ 約 30 mg の範囲であり得る。

【0076】

医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量は、変化することができ、変化する。いくつかの実施形態では、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量は、約 2 mg ~ 約 160 mg、約 5 mg ~ 約 75 mg、約 5 mg ~ 約 40 mg、または約 10 mg ~ 約 30 mg の範囲であり得る。別の実施形態では、医薬組成物中のヒドロコドンの総量は、約 5 mg ~ 約 30 mg の範囲であり得る。様々な実施形態では、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量は、約 5 mg、5.5 mg、6.0 mg、6.5 mg、7.0 mg、7.5 mg、8.0 mg、8.5 mg、9.0 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、22.5 mg、25 mg、27.5 mg、30 mg、32.5 mg、35 mg、37.5 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、または 160 mg であり得る。一実施形態では、医薬組成物中のヒドロコドンの総量は、約 30 mg であり得る。別の実施形態では、医薬組成物中のヒドロコドンの総量は、約 15 mg であり得る。さらに別の実施形態では、医薬組成物中のヒドロコドンの総量は、約 7.5 mg であり得る。

(ii) 他の API

【0077】

本明細書において開示されている組成物はまた、少なくとも 1 種の他の API を含み得る。一般に、他の API は、上部胃腸管 (GIT) に優先的に吸収される。したがって、API の最適な吸収は上部 GIT (すなわち、小腸の十二指腸、空腸、および回腸) において起こり得、下部 GIT (すなわち、大腸の盲腸および結腸) においては殆ど吸収されないか、または吸収されない。

【0078】

一部の実施形態において、他の API は、非オピオイド性鎮痛剤であり得る。適切な非オピオイド性鎮痛剤には、アセトアミノフェン (パラセタモールとしてもまた公知である

）、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク、ジフルニサル（diflunisol）、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、メフェナム酸（mefamanic acid）、フェナセチン、ピロキシカム、スリンダク、およびトルメチンが含まれる。他の実施形態において、他のAPIは、ステロイド性抗炎症剤、例えば、セレコキシブ、デラコキシブ、ケトプロフェン、ルミラコキシブ、メロキシカム、パレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブであり得る。さらなる実施形態において、他のAPIは、ステロイド性抗炎症剤、例えば、アルクロメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノニド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはトリアムシノロンであり得る。さらなる実施形態において、他のAPIは、ノルエピネフリン輸送体モジュレーター、例えば、タペンタドール、三環系抗うつ剤、例えば、アミトリプチリン、アルファ-2アドレナリンアゴニスト、例えば、クロニジン、カルシウムチャネル遮断薬、例えば、ニモジピン、GABA Bアゴニスト、例えば、バクロフェン、カンナビノイド、NMDA受容体アンタゴニスト、CCK受容体アンタゴニスト、ベータ遮断薬、またはセロトニン受容体アンタゴニストであり得る。上記のAPIのいずれかは、薬学的に許容される塩の形態であり得る。様々な実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーションは、1種、2種、3種、4種、またはそれ超のAPIを含み得る。一実施形態において、1つの延長放出ポーションは、他のAPIの1つを含み得る。

【0079】

胃内滞留性延長放出組成物中の他のAPIの量は、変化することができ、変化する。一実施形態において、組成物は、約1.0mg～約1500mgのAPIを含み得る。別の実施形態において、組成物中のAPIの量は、約100mg～約1000mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、組成物中のAPIの量は、約50mg～約500mgの範囲であり得る。別の実施形態において、組成物中のAPIの量は、約10mg～約100mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、組成物中のAPIの量は、約1.0mg～約10mgの範囲であり得る。一実施形態において、組成物中のAPIの量は、約250mg～約1300mgの範囲であり得る。別の実施形態において、組成物中のAPIの量は、約325mg～約650mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、組成物中のAPIの量は、約650mg～約1300mgの範囲であり得る。

【0080】

医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量はまた、変化し得る。一実施形態において、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量は、約80mg～約1600mgの範囲であり得る。別の実施形態において、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量は、約250mg～約1300mgであり得る。さらなる実施形態において、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量は、約300mg～約600mgであり得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量は、約325mg～約650mgであり得る。別の実施形態において、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量は、約150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、1000mg、または1300mgであり得る。一実施形態において、医薬組成物中のアセトアミノフェンの総量は、約650mgであり得る。別の実施形態において、医薬組成物中のアセトアミノフェンの総量は、約500mgであり得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物中のアセトアミノフェンの総量は、約325mgであり得る。

(b) 即時放出ポーション

【0081】

本明細書において開示されている医薬組成物は、少なくとも1つの即時放出ポーションを含み得る。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーションは、ヒドロコドンを含み得る。別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーションは、アセト

アミノフェンを含み得る。さらなる実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーションは、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含み得る。

【0082】

医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションは、少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中のオピオイド（複数可）および／または他のAPI（複数可）の80%超、90%超、または本質的に全てを約1時間以内に放出するように設計されている。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中のオピオイド（複数可）および／または他のAPI（複数可）の80%超、90%超、または本質的に全ては、約45分未満で放出し得る。別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中のオピオイド（複数可）および／または他のAPI（複数可）の80%超、90%超、または本質的に全ては、約30分未満で放出し得る。さらなる一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中のオピオイド（複数可）および／または他のAPI（複数可）の80%超、90%超、または本質的にすべては、約20分未満で放出し得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中のオピオイド（複数可）および／または他のAPI（複数可）の80%超、90%超、または本質的にすべては、約15分未満で放出し得る。代替の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中のオピオイド（複数可）および／または他のAPI（複数可）の80%超、90%超、または本質的にすべては、約10分未満で放出し得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイド（複数可）および／または他のAPI（複数可）の80%超、90%超、または本質的にすべては、約5分未満で放出し得る。

10

20

【0083】

一部の実施形態において、即時放出ポーションは、延長放出ポーションの部分であり得、または延長放出ポーションと均質に混合し得る。

(i) オピオイド（複数可）

【0084】

組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションは、少なくとも1種のオピオイドを含み得る。適切なオピオイドを、上のセクション(II)(a)(i)において詳述する。一実施形態において、オピオイドは、コデインまたはその塩であり得る。別の実施形態において、オピオイドは、ヒドロコドンまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、オピオイドは、ヒドロモルホンまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、オピオイドは、モルヒネまたはその塩であり得る。さらなる実施形態において、オピオイドは、オキシモルホンまたはその塩であり得る。代替の実施形態において、オピオイドは、トラマドールまたはその塩であり得る。別の実施形態において、オピオイドは、ヒドロコドンまたはその塩であり得る。

30

【0085】

医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するオピオイドの量は、変化することができ、変化する。一実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約0.4mg～約100mgの範囲であり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1.25mg～約75mgの範囲であり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1mg～約20mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約0.5mg～約10mgの範囲であり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約7.5mg～約15mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1.5mg～約30mgの範囲であり得る。代替の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約30mg～約75mgの範囲であり得る。様々な実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1.25mg、1.3mg、1.325mg、1.35mg、1.375mg、1.4mg、1.425mg、1.45mg、

40

50

1. 475 mg、1. 5 mg、1. 525 mg、1. 55 mg、1. 575 mg、1. 6 mg、1. 625 mg、1. 65 mg、1. 675 mg、1. 7 mg、1. 725 mg、1. 75 mg、1. 775 mg、1. 8 mg、1. 825 mg、1. 85 mg、1. 875 mg、1. 9 mg、1. 925 mg、1. 95 mg、1. 975 mg、2. 0 mg、2. 25 mg、2. 5 mg、2. 75 mg、3. 0 mg、3. 25 mg、3. 5 mg、3. 75 mg、4. 0 mg、4. 25 mg、4. 5 mg、4. 75 mg、5. 0 mg、5. 25 mg、5. 5 mg、5. 75 mg、6. 0 mg、6. 25 mg、6. 5 mg、6. 75 mg、7. 0 mg、7. 25 mg、7. 5 mg、7. 75 mg、8. 0 mg、8. 25 mg、8. 5 mg、8. 75 mg、9. 0 mg、9. 25 mg、9. 5 mg、9. 75 mg、10. 0 mg、. 0 mg、12. 0 mg、13. 0 mg、14. 0 mg、15. 0 mg、20. 0 mg、25 mg、30 mg、35 mg または 40. 0 mg であり得る。一実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1. 0 mg～約2. 0 mgの範囲、例えば、約1. 875 mgであり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約2. 0 mg～約3. 0 mgの範囲、例えば、約2. 25 mgであり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、7. 0 mg～約8. 0 mgの範囲、例えば、約7. 5 mgであり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約7. 0 mg～約8. 0 mgの間の範囲、例えば、約7. 5 mgであり得る。さらなる実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1. 0 mg～約5. 0 mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1. 0 mg～約4. 5 mgの範囲であり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1. 0 mg～約4. 0 mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1. 0 mg～約3. 5 mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1. 0 mg～約3. 0 mgの範囲であり得る。

【0086】

少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中に存在するオピオイドの量は、医薬組成物中のオピオイドの総量の百分率（w/w）として表し得る。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーションは、医薬組成物中に存在するオピオイドの総量の約20%～約40%（w/w）を含み得る。ある特定の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するオピオイドの百分率は、組成物中に存在するオピオイドの総量の約20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、または40%（w/w）であり得る。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するオピオイドの百分率は、組成物中に存在するオピオイドの総量の約20%～約30%（w/w）の範囲であり得る。別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するオピオイドの百分率は、医薬組成物中に存在するオピオイドの総量の約25%（w/w）であり得る。

【0087】

少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量はまた、医薬組成物の即時放出ポーション（複数可）の総重量に対する百分率（w/w）として表し得る。一実施形態において、即時放出ポーション中のオピオイドの量は、医薬組成物のこのような即時放出ポーションの総重量に対して約0. 2%（w/w）～約20%（w/w）の範囲であり得る。別の実施形態において、即時放出ポーション中のオピオイドの量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約0. 5%（w/w）～約5%（w/w）の範囲であり得る。様々な実施形態において、即時放出ポーションは、医薬組成物のこのような即時放出ポーションの総重量に対して概ね0. 2%、0. 3%、0. 4%、0. 5%、0. 6%、0. 7%、0. 8%、0. 9%、1. 0%、1. 1%、1. 2%、1. 3%、1. 4%、1. 5%、1. 6%、1. 7%、1. 8%、1. 9%、2. 0%、2. 1%、2. 2%

、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.25%、3.5%、3.75%、4.0%、4.25%、4.5%、4.75%、5.0%、5.25%、5.5%、5.75%、6.0%、6.25%、6.5%、6.75%、7.0%、7.25%、7.5%、7.75%、8.0%、8.25%、8.5%、8.75%、9.0%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、または20%（w/w）である、ある量のオピオイドを含み得る。さらに別の実施形態において、即時放出ポーション中のオピオイドの量は、医薬組成物のこのような即時放出ポーションの総重量に対して約0.5%（w/w）～約1.0%（w/w）であり得る。

【0088】

一部の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中のオピオイドは、オピオイドおよび少なくとも1種の添加剤を含む粒子の形態であり得る。少なくとも1つの即時放出ポーションは、したがって、他のAPI（複数可）および任意選択の添加剤（複数可）と混合されるオピオイド（複数可）の粒子を含み得る。適切なヒドロコドン粒子は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている2011年6月22日に出願された同時係属中の出願である米国特許出願第13/166,770号に記載されている。オピオイド粒子は、コーティングし得、またはコーティングし得ない。粒子の平均サイズまたは平均直径は、変化し得る。一般に、粒子の平均直径は、約50ミクロン～約2000ミクロン、約100ミクロン～約1000ミクロン、または約150ミクロン～約200ミクロンの範囲であり得る。一実施形態において、粒子の約50%の最大直径（d₅₀）は、約40ミクロン、50ミクロン、100ミクロン、150ミクロン、200ミクロン、250ミクロン、300ミクロン、400ミクロン、または500ミクロンであり得る。別の実施形態において、粒子の約90%の最大直径（d₉₀）は、約100ミクロン、150ミクロン、200ミクロン、250ミクロン、300ミクロン、400ミクロン、または500ミクロンであり得る。

【0089】

一実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中に見出されるオピオイドは、ヒドロコドンである。医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、変化することができ、変化する。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約0.4mg～約100mgの範囲であり得る。更なる実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1mg～約40mgの範囲であり得る。さらなる実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1mg～約7.5mgの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約7.5mg～約15mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約15mg～約40mgの範囲であり得る。様々な実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1.25mg、1.3mg、1.325mg、1.35mg、1.375mg、1.4mg、1.425mg、1.45mg、1.475mg、1.5mg、1.525mg、1.55mg、1.575mg、1.6mg、1.625mg、1.65mg、1.675mg、1.7mg、1.725mg、1.75mg、1.775mg、1.8mg、1.825mg、1.85mg、1.875mg、1.9mg、1.925mg、1.95mg、1.975mg、2.0mg、2.25mg、2.5mg、2.75mg、3.0mg、3.25mg、3.5mg、3.75mg、4.0mg、4.25mg、4.5mg、4.75mg、5.0mg、5.25mg、5.5mg、5.75mg、6.0mg、6.25mg、6.5mg、6.75mg、7.0mg、7.25mg、7.5mg、7.75mg、8.0mg、8.25mg、8.5mg、8.75mg、9.0mg、9.25mg、9.5mg、9.75mg、10.0mg、11.0mg、12.0mg、12.5mg、13.0mg、14.0mg、15.0mg、17.5mg、20.0mg、22.5mg、25mg、27.5

mg、30mg、40.0mg、75mg、または100mgであり得る。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約7.0mg～約8.0mgの範囲、例えば、約7.5mgであり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約3.0mg～約4.0mg、例えば、約3.75mgであり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のオピオイドの量は、約1.0mg～約2.0mgの範囲、例えば、約1.875mgであり得る。さらなる実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1.0mg～約5.0mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1.0mg～約4.5mgの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1.0mg～約4.0mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1.0mg～約3.5mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約1.0mg～約3.0mgの範囲であり得る。

10

【0090】

少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）中に存在するヒドロコドンの量は、医薬組成物中のヒドロコドンの総量の百分率（w/w）として表すことができる。一実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーションは、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量の約20%～約40%（w/w）を含み得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーションは、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量の約20%～約30%（w/w）を含み得る。特定の実施形態では、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するヒドロコドンの百分率は、ヒドロコドンの総量の約20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、または40%（w/w）であり得る。別の実施形態では、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するヒドロコドンの百分率は、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量の約25%（w/w）であり得る。

20

【0091】

少なくとも1つの即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、医薬組成物の即時放出ポーション（複数可）の総重量の百分率（w/w）として表すこともできる。一実施形態では、即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、医薬組成物のそのような即時放出ポーションの総重量の約0.2%（w/w）～約15.0%（w/w）の範囲であり得る。一実施形態では、即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、医薬組成物のそのような即時放出ポーションの総重量の約0.2%（w/w）～約20.0%（w/w）の範囲であり得る。別の実施形態では、即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、そのような即時放出ポーションの総重量の約0.5%（w/w）～約5%（w/w）の範囲であり得る。さらに別の実施形態では、即時放出ポーション中のヒドロコドンの量は、そのような即時放出ポーションの総重量の約0.5%（w/w）～約2%（w/w）の範囲であり得る。多様な実施形態では、即時放出ポーションは、医薬組成物のそのような即時放出ポーションの総重量のおよそ0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.25%、3.5%、3.75%、4.0%、4.25%、4.5%、4.75%、5.0%、5.25%、5.5%、5.75%、6.0%、6.25%、6.5%、6.75%、7.0%、7.25%、7.5%、7.75%、8.0%、8.25%、8.5%、8.75%、9.0%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、または20%（w/w）である量のヒドロコドンを含み得る。さらに別の実施形態では、即時放出ポーション中のヒドロコ

30

40

50

ドン量は、医薬組成物のそのような即時放出ポーションの総重量の約 0.5 % (w/w) ~ 約 1.0 % (w/w) であり得る。

【0092】

一部の実施形態において、医薬組成物の少なくとも 1 つの即時放出ポーション（複数可）のヒドロコドン、ヒドロコドンおよび少なくとも 1 種の添加剤を含む粒子の形態であり得る。少なくとも 1 つの即時放出ポーションは、したがって、他の API（複数可）、例えば、アセトアミノフェン、および任意選択の添加剤（複数可）と混合されるヒドロコドンの粒子を含み得る。適切なヒドロコドン粒子は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている 2011 年 6 月 22 日に出願された同時係属中の出願である米国特許出願第 13/166,770 号に記載されている。オピオイド粒子（例えば、ヒドロコドン粒子）は、コーティングされていてもよく、またはコーティングされていなくてもよい。粒子の平均サイズまたは平均直径は、変化し得る。一般に、粒子の平均直径は、約 50 ミクロン ~ 約 2000 ミクロン、約 100 ミクロン ~ 約 1000 ミクロン、または約 150 ミクロン ~ 約 200 ミクロンの範囲であり得る。一実施形態において、粒子の約 50 % の最大直径 (d₅₀) は、約 40 ミクロン、50 ミクロン、100 ミクロン、150 ミクロン、200 ミクロン、250 ミクロン、300 ミクロン、400 ミクロン、または 500 ミクロンであり得る。別の実施形態において、粒子の約 90 % の最大直径 (d₉₀) は、約 100 ミクロン、150 ミクロン、200 ミクロン、250 ミクロン、300 ミクロン、400 ミクロン、または 500 ミクロンであり得る。

(ii) 他の API（複数可）

【0093】

組成物の少なくとも 1 つの即時放出ポーションは、少なくとも 1 種の実施形態において、他の API を含み得る。少なくとも 1 つの即時放出ポーション中に含み得る適切な API の例は、上のセクション (II) (a) (ii) において提示する。一実施形態において、他の API は、アセチルサリチル酸またはその塩であり得る。別の実施形態において、他の API は、ジクロフェナクまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、他の API は、イブプロフェンまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、他の API は、インドメタシンまたはその塩であり得る。さらなる実施形態において、他の API は、ケトプロフェンまたはその塩であり得る。代替の実施形態において、他の API は、ナプロキセンまたはその塩であり得る。別の実施形態において、他の API は、ピロキシカムまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、他の API は、ブレドニゾロンまたはその塩であり得る。一実施形態において、他の API は、アセトアミノフェンまたはその塩であり得る。

【0094】

少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の他の API の量は、変化することができ、変化する。一実施形態において、即時放出ポーションは、約 0.5 mg ~ 約 750 mg の API を含み得る。別の実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 50 mg ~ 約 500 mg の範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 25 mg ~ 約 250 mg の範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 150 mg ~ 約 500 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 0.5 mg ~ 約 5 mg の範囲であり得る。一実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 125 mg ~ 約 650 mg の範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 162.5 mg ~ 約 325 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 325 mg ~ 約 650 mg の範囲であり得る。更なる実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 100 mg ~ 約 400 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも 1 つの即時放出ポーション中の API の量は、約 125 mg ~ 約 325 mg の範囲であり得る。

【0095】

医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション中の他のA P Iの量は、変化することができ、変化する。一般に、少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在する他のA P Iの量は、組成物中の他のA P Iの総量の約30%～約70% (w/w)の範囲であり得る。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在する他のA P Iの量は、組成物中のA P Iの総量の約40%～約60% (w/w)の範囲であり得る。様々な実施形態において、組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中のA P Iの総量の約30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、または70% (w/w)を含み得る。

10

【0096】

組成物の即時放出ポーション中の他のA P Iの量は、組成物のこのような即時放出ポーションの総重量に対して約15%～約95% (w/w)の範囲であり得る。様々な実施形態において、即時放出ポーション中の他のA P I (複数可)の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、82%、84%、86%、88%、90%、92%、または95% (w/w)であり得る。

20

【0097】

他のA P Iがアセトアミノフェンである実施形態において、少なくとも1つの即時放出中のアセトアミノフェンの量は、約40mg～約800mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションは、約100mg～約600mgのアセトアミノフェンを含み得る。別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーションは、約150mg～約400mgのアセトアミノフェンを含み得る。さらなる実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約160mg～約325mgの範囲であり得る。更なる実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約100mg～約400mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約125mg～約400mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約125mg～約325mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約125mg～約400mgの範囲であり得る。

30

【0098】

さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、162.5mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、365mg、370mg、375mg、380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、500mg、520mg、600mg、650mg、700mg、750mg、または780mgであり得る。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーションは、約325mgのアセトアミノフェンを含み得る。別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約250mgであり得る。さらに別の実

40

50

施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約162.5mgであり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約125mgであり得る。

【0099】

医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量の約40%～約60%（w/w）を含み得る。少なくとも1つの即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量の約40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、または60%（w/w）であり得る。一実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するアセトアミノフェンの百分率は、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量の約50%（w/w）であり得る。

10

【0100】

医薬組成物の即時放出ポーション（複数可）中のアセトアミノフェンの量は、組成物のこのような即時放出ポーションの総重量に対して約20%（w/w）～約95%（w/w）の範囲であり得る。様々な実施形態において、即時放出ポーションは、このような即時放出ポーションの総重量に対して概ね約20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、または95%（w/w）である、ある量のアセトアミノフェンを含み得る。一実施形態において、即時放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、医薬組成物のこのような即時放出ポーションの総重量に対して約70%～約80%（w/w）の範囲であり得る。

20

（iii）添加剤

【0101】

医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の添加剤をさらに含み得る。適切な添加剤には、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、キレート剤、および着色剤が含まれる。

【0102】

一実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の結合剤を含み得る。適切な結合剤には、これらに限定されないが、デンプン（トウモロコシデンプンおよびアルファ化デンプンを含めた）、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロースおよびラクトースを含めた）、ポリエチレングリコール、ポリオール、ポリビニルアルコール、C12～C18脂肪酸アルコール、ワックス、ガム（例えば、グアーガム、アラビアゴム、アカシアゴム、キサンタンガム（xanthan gum）など）、ゼラチン、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロースポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含めた）、ポリアクリルアミド、およびポリビニルオキシアゾリドン（polyvinylloxazolidone）が含まれる。一実施形態において、医薬組成物の即時放出ポーション中の結合剤（複数可）の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約5%～約10%（w/w）の範囲であり得る。様々な実施形態において、医薬組成物の即時放出ポーションは、組成物のこのような即時放出ポーションの約5.0%、5.25%、5.5%、5.75%、6.0%、6.25%、6.5%、6.75%、7.0%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8.0%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、または9.0%（w/w）である、ある量で存在する少なくとも1種の結合剤を含み得る。

30

40

【0103】

50

別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の充填剤を含み得る。適切な充填剤には、これらに限定されないが、微結晶性セルロース（MCC）、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、ポリビニルピロリドン、第二硫酸カルシウム、第三硫酸カルシウム、デンプン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭水化物、加工デンプン、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、および無機化合物が含まれる。一実施形態において、即時放出ポーション中の充填剤（複数可）の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約1.0%～約10.0%（w/w）の範囲であり得る。様々な実施形態において、医薬組成物の即時放出ポーションは、医薬組成物のこのような即時放出ポーションの約1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7.0%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8.0%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9.0%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%、または10.0%（w/w）である、ある量で存在する少なくとも1種の充填剤を含み得る。

10

【0104】

20

さらに別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の崩壊剤をさらに含み得る。崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、およびデンプングリコール酸ナトリウムからなる群から選択し得る。一実施形態において、即時放出ポーション中の崩壊剤の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約2.0%～約15.0%（w/w）の範囲であり得る。一部の実施形態において、即時放出ポーション中の崩壊剤の量は、医薬組成物のこのような即時放出ポーションの約4.0%、4.2%、4.4%、4.6%、4.8%、5.0%、5.2%、5.4%、5.6%、5.8%、6.0%、6.2%、6.4%、6.6%、6.8%、または7.0%（w/w）であり得る。

30

【0105】

さらなる実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、滑沢剤をさらに含み得る。有用な滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、および硬化植物性油（好ましくは、ステアリン酸およびパルミチン酸の水素化および精製トリグリセリドからなる）が含まれる。滑沢剤は、即時放出ポーションの総重量に対して約0.1%～約3.0%（w/w）の範囲の量で存在し得る。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの即時放出ポーション中の滑沢剤の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約0.25%、0.5%、0.75%、1.0%、1.5%、1.55%、1.6%、1.65%、1.7%、1.75%、1.80%、1.85%、1.90%、1.95%、または2.0%（w/w）であり得る。

40

【0106】

さらに別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の抗酸化剤を含み得る。適切な抗酸化剤には、これらに限定されないが、アスコルビン酸、クエン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、2および3第3級-ブチル-4-ヒドロキシアニソールの混合物、ブチル化ヒドロキシトルエン、イソアスコルビン酸ナトリウム、ジヒドログアイアレチン酸（dihydroguaretic acid）、ソルビン酸カリウム、硫酸水素ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、ソルビン酸、アスコルビン酸カリウム、ビタミンE、4-クロロ-2,6-ジ第3ブ

50

チルフェノール、アルファトコフェロール、および没食子酸プロピルが含まれる。医薬組成物の即時放出ポーション中に存在する抗酸化剤の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約0.01%～約4.0%(w/w)、または約0.02%～約0.10%(w/w)の範囲であり得る。様々な実施形態において、医薬組成物の即時放出ポーション中に存在する抗酸化剤の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.10%、0.12%、0.14%、0.16%、0.18%、0.20%、0.25%、0.50%、0.75%、1.00%、1.50%、または2.00%(w/w)であり得る。

【0107】

さらに別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種のキレート剤を含み得る。適切なキレート剤には、エチレンジアミン四酢酸（tetracetic acid）（EDTA）およびその塩、N-（ヒドロキシーエチル）エチレンジアミン三酢酸、ニトリロ三酢酸（NIA）、エチレンビス（オキシエチレンニトリロ）四酢酸、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン（tetraazacyclodo-decane）-N,N',N'',N'''-四酢酸、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N''-三酢酸、1,4,7-トリス（カルボキシメチル）-10-（2'-ヒドロキシプロピル）-1,4,7,10-テトラアゾシクロデカン、1,4,7-トリアザシクロノナン（triazacyclonane）-N,N',N''-三酢酸、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸；ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）、エチレンジシステイン、ビス（アミノエタンチオール）カルボン酸、トリエチレンテトラアミン-六酢酸、および1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'-四酢酸が含まれる。一実施形態において、キレート剤は、EDTAのナトリウム塩であり得る。医薬組成物の即時放出ポーション中に存在するキレート剤の量は、このような即時放出ポーションの約0.001%～約0.20%(w/w)の範囲であり得る。一部の実施形態において、医薬組成物の即時放出ポーション中に存在するキレート剤の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.10%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、または0.15%(w/w)であり得る。

【0108】

代替の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションは、着色剤を含み得る。適切な色添加物には、これらに限定されないが、食物、薬物および化粧品用カラー（FD&C）、薬物および化粧品用カラー（D&C）、ならびに外部薬物および化粧品用カラー（Ext. D&C）が含まれる。様々な実施形態において、即時放出ポーション中に存在する着色剤の量は、組成物のこのような即時放出ポーションの総重量に対して約2.0%～約5.0%(w/w)の範囲であり得る。他の実施形態において、即時放出ポーション中に存在する着色剤の量は、このような即時放出ポーションの総重量に対して約1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、または5.0%(w/w)であり得る。

（c）延長放出ポーション

【0109】

本明細書において開示されている医薬組成物は、少なくとも1つの延長放出ポーションを含む。少なくとも1つの延長放出ポーションは、少なくとも1種のオピオイド、例えば、ヒドロコドン、少なくとも1種の他のAPI、例えば、アセトアミノフェン、またはこれらの組合せを含み得る。少なくとも1つの延長放出ポーション（複数可）は、少なくとも1つの延長放出コンポーネントをさらに含む。延長放出コンポーネントは、少なくとも1つの延長放出ポリマーを含み得る。

【0110】

医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーションは、長期間に亘って活性剤を放出するように設計される。一般に、少なくとも1つの延長放出ポーション（複数可）は、オピオイド（複数可）、例えば、ヒドロコドン、および／またはA P I（複数可）、例えば、アセトアミノフェンの放出を少なくとも約3時間（h r s）から少なくとも約12 h r sの範囲の期間もたらす。一実施形態において、オピオイド（複数可）および／または他のA P I（複数可）は、少なくとも1つの延長放出ポーション（複数可）から少なくとも約5時間の期間に亘り、または少なくとも約6時間の期間に亘り放出し得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーションは、オピオイド（複数可）および／または他のA P I（複数可）を少なくとも約7時間の期間に亘り、または少なくとも約8時間の期間に亘り放出し得る。さらに別の実施形態において、オピオイド（複数可）および／または他のA P I（複数可）は、少なくとも1つの延長放出ポーションから少なくとも約9時間の期間に亘り、または少なくとも約10時間の期間に亘り放出し得る。さらなる実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーションは、オピオイド（複数可）および／または他のA P I（複数可）を少なくとも約11時間の期間に亘り、または少なくとも約12時間の期間に亘り放出し得る。

10

（i）オピオイド

【0111】

医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーションは、少なくとも1種のオピオイドを含む。適切なオピオイドを、上のセクション（I I）（a）（i）において詳述する。一実施形態において、オピオイドは、コデインまたはその塩であり得る。別の実施形態において、オピオイドは、ヒドロコドンまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、オピオイドは、ヒドロモルホンまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、オピオイドは、モルヒネまたはその塩であり得る。さらなる実施形態において、オピオイドは、オキシモルホンまたはその塩であり得る。代替の実施形態において、オピオイドは、トラマドールまたはその塩であり得る。別の実施形態において、オピオイドは、オキシコドンまたはその塩であり得る。

20

【0112】

少なくとも1つの延長放出ポーション（複数可）中に存在するオピオイドの量は、変化することができ、変化する。一実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約1 m g～約300 m gの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約3.75 m g～約22.5 m gの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約3.75 m g～約120 m gの範囲であり得る。さらなる実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーションは、約1 m g～約22.5 m gのオピオイドを含み得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約22.5 m g～約45 m gであり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約45 m g～約90 m gであり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約90 m g～約225 m gであり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約10 m g～約30 m gであり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約30 m g～約60 m gであり得る。

30

40

【0113】

一実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約22 m g～約23 m g、例えば、約22.5 m gであり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約10 m g～約12 m g、例えば、約11.25 m gであり得る。

【0114】

さらなる実施形態では、オピオイドの量は、約5.625 m gであり得る。さらなる実施形態では、オピオイドの量は、約10 m g～約12.5 m gであり得る。さらなる実施

50

形態では、オピオイドの量は、約 12 mg ～ 約 18 mg であり得る。別の実施形態では、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のオピオイドの量は、約 20 mg ～ 約 25 mg であり得る。別の実施形態では、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、約 5 mg ～ 約 7 mg のオピオイドを含む。さらなる実施形態では、オピオイドの量は、約 5.625 mg ～ 約 11.25 mg であり得る。さらに別の実施形態では、オピオイドの量は、約 3.75 mg であり得る。さらに別の実施形態では、オピオイドの量は、約 5.625 mg であり得る。さらに別の実施形態では、オピオイドの量は、約 7.5 mg であり得る。またさらなる実施形態では、オピオイドの量は、約 11.25 mg であり得る。さらなる実施形態では、オピオイドの量は、約 2.0 mg ～ 約 7.0 mg であり得る。さらなる実施形態では、オピオイドの量は、約 3.0 mg ～ 約 7.0 mg であり得る。またさらなる実施形態では、オピオイドの量は、約 4.0 mg ～ 約 7.0 mg であり得る。別の実施形態では、オピオイドの量は、約 4.0 mg ～ 約 6.5 mg であり得る。さらに別の実施形態では、オピオイドの量は、約 4.5 mg ～ 約 6.5 mg であり得る。

10

【0115】

さらに別の実施形態では、オピオイドの量は、約 1.0 mg、1.5 mg、2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg、3.5 mg、3.75、4.0 mg、4.5 mg、5.0 mg、5.5 mg、5.625 mg、6.0 mg、6.5 mg、7.0 mg、7.5 mg、8.0 mg、8.5 mg、9.0 mg、9.5 mg、10.0 mg、10.5 mg、11.0 mg、11.25 mg、11.5 mg、12.0 mg、12.5 mg、13.0 mg、13.5 mg、14.0 mg、14.5 mg、15.0 mg、15.5 mg、16.0 mg、16.5 mg、17.0 mg、17.5 mg、18.0 mg、18.5 mg、19.0 mg、19.5 mg、20.0 mg、22.5 mg、または 25 mg、27.5 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、または 50 mg であり得る。

20

【0116】

少なくとも 1 つの延長放出ポーション（複数可）中に存在するオピオイドの量は、医薬組成物中のオピオイドの総量の百分率として表し得る。一実施形態において、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、医薬組成物中に存在するオピオイドの総量の約 60 % ～ 約 80 % (w/w) を含む。ある特定の実施形態において、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーション中に存在するオピオイドの百分率は、組成物中に存在するオピオイドの総量の約 60 %、61 %、62 %、63 %、64 %、65 %、66 %、67 %、68 %、69 %、70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、または 80 % (w/w) であり得る。一実施形態において、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーション中に存在するオピオイドの百分率は、医薬組成物中に存在するオピオイドの総量の約 75 % であり得る。

30

【0117】

延長放出ポーション（複数可）中のオピオイドの量はまた、医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）の総重量に対する百分率として表し得る。一実施形態において、延長放出ポーション中のオピオイドの量は、医薬組成物の延長放出ポーションの総重量に対して約 0.3 % ～ 約 8.0 % (w/w) の範囲であり得る。様々な実施形態において、延長放出ポーションは、医薬組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対して概ね 0.3 %、0.4 %、0.5 %、0.6 %、0.7 %、0.8 %、0.9 %、1.0 %、1.1 %、1.2 %、1.3 %、1.4 %、1.5 %、1.6 %、1.7 %、1.8 %、1.9 %、2.0 %、2.1 %、2.2 %、2.3 %、2.4 %、2.5 %、2.6 %、2.7 %、2.8 %、2.9 %、3.0 %、3.1 %、3.2 %、3.3 %、3.4 %、3.5 %、3.6 %、3.7 %、3.8 %、3.9 %、または 4.0 %、4.5 %、5 %、5.5 %、6 %、6.5 %、7 %、7.5 %、または 8 % (w/w) である、ある量のオピオイドを含み得る。一実施形態において、延長放出ポーション中のオピオイドの量は、医薬組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対して約 0.5 % ～ 約 2 % (w/w) を構成する。

40

【0118】

50

一部の実施形態において、組成物（複数可）の少なくとも1つの延長放出ポーシヨンのオピオイドは、オピオイドおよび少なくとも1種の添加剤を含む粒子の形態であり得る。このように、少なくとも1つの延長放出ポーシヨンは、さらなるAPI（複数可）、例えば、アセトアミノフェン、および延長放出コンポーネント（これらの両方は、下記で詳述する）、ならびに任意選択の添加剤（複数可）と混合される、オピオイド（複数可）の粒子を含み得る。適切なヒドロコドン粒子は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている2011年6月22日に出願された同時係属中の出願である米国特許出願第13/166,770号に記載されている。オピオイド粒子は、コーティングされていてもよく、またはコーティングされていなくてもよい。粒子の平均サイズまたは平均直径は、変化し得る。一般に、粒子の平均直径は、約50ミクロン～約2000ミクロン、約100ミクロン～約1000ミクロン、または約150ミクロン～約200ミクロンの範囲であり得る。一実施形態において、粒子の約50%の最大直径（d50）は、約40ミクロン、50ミクロン、100ミクロン、150ミクロン、200ミクロン、250ミクロン、300ミクロン、400ミクロン、または500ミクロンであり得る。別の実施形態において、粒子の約90%の最大直径（d90）は、約100ミクロン、150ミクロン、200ミクロン、250ミクロン、300ミクロン、400ミクロン、または500ミクロンであり得る。

【0119】

オピオイドがヒドロコドンである実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ（複数可）中のヒドロコドンの量は、変化することができ、変化する。一実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のヒドロコドンの量は、約1mg～約300mgの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のオピオイドの量は、約3.75mg～約225mgの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のオピオイドの量は、約3.75mg～約120mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のオピオイドの量は、約45mg～約90mgの範囲であり得る。

【0120】

さらに別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ（複数可）中に存在するヒドロコドンの量は、変更され得る。一実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のヒドロコドンの量は、約1mg～約120mgの範囲であり得る。さらなる実施形態では、医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーシヨは、約1mg～約22.5mgのヒドロコドンを含み得る。別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中の量は、約10mg～約30mgであり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のヒドロコドンの量は、約30mg～約60mgであり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のヒドロコドンの量は、約22.5mg～約45mgであり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーシヨは、約5mg～約7mgのヒドロコドンを含む。さらなる実施形態では、ヒドロコドンの量は、約5.625mg～約11.25mgであり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンの量は、約10mg～約12.5mgであり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンの量は、約12mg～約18mgであり得る。別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーシヨ中のヒドロコドンの量は、約20mg～約25mgであり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンの量は、約2.0mg～約7.0mgであり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンの量は、約3.0mg～約7.0mgであり得る。またさらなる実施形態では、ヒドロコドンの量は、約4.0mg～約7.0mgであり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンの量は、約4.0mg～約6.5mgであり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンの量は、約4.5mg～約6.5mgであり得る。

【0121】

さらに別の実施形態では、ヒドロコドンの量は、約1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、3.75mg、4.0mg、4.5mg、5

10

20

30

40

50

． 0 m g、 5． 5 m g、 5． 6 2 5 m g、 6． 0 m g、 6． 5 m g、 7． 0 m g、 7． 5 m g、 8． 0 m g、 8． 5 m g、 9． 0 m g、 9． 5 m g、 1 0． 0 m g、 1 0． 5 m g、 1 1． 0 m g、 1 1． 2 5 m g、 1 1． 5 m g、 1 2． 0 m g、 1 2． 5 m g、 1 3． 0 m g、 1 3． 5 m g、 1 4． 0 m g、 1 4． 5 m g、 1 5． 0 m g、 1 5． 5 m g、 1 6． 0 m g、 1 6． 5 m g、 1 7． 0 m g、 1 7． 5 m g、 1 8． 0 m g、 1 8． 5 m g、 1 9． 0 m g、 1 9． 5 m g、 2 0． 0 m g、 2 2． 5 m g、 2 5 m g、 2 7． 5 m g、 3 0 m g、 3 5 m g、 4 0 m g、 4 5 m g、 または 5 0 m g であり得る。一実施形態では、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約 2 2 m g ～ 約 2 3 m g、例えば、約 2 2． 5 m g であり得る。別の実施形態では、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約 1 0 m g ～ 約 1 2 m g、例えば、約 1 1． 2 5 m g であり得る。さらに別の実施形態では、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約 5 m g ～ 約 6 m g、例えば、約 5． 6 2 5 m g であり得る。さらなる実施形態では、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約 3 m g ～ 約 4 m g、例えば、約 3． 7 5 m g であり得る。またさらなる実施形態では、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、約 7 m g ～ 約 8 m g、例えば、約 7． 5 m g であり得る。

10

【 0 1 2 2 】

少なくとも 1 つの延長放出ポーション（複数可）中に存在するヒドロコドンの量は、医薬組成物中のヒドロコドンの総量の百分率として表すことができる。一実施形態では、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量の約 6 0 % ～ 約 8 0 %（w/w）を含む。別の実施形態では、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量の約 7 0 % ～ 約 8 0 %（w/w）を含む。特定の実施形態では、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの百分率は、ヒドロコドンの総量の約 6 0 %、6 1 %、6 2 %、6 3 %、6 4 %、6 5 %、6 6 %、6 7 %、6 8 %、6 9 %、7 0 %、7 1 %、7 2 %、7 3 %、7 4 %、7 5 %、7 6 %、7 7 %、7 8 %、7 9 %、または 8 0 %（w/w）であり得る。一実施形態では、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの百分率は、医薬組成物中に存在するヒドロコドンの総量の約 7 5 % であり得る。

20

【 0 1 2 3 】

延長放出ポーション（複数可）中のヒドロコドンの量は、医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）の総重量の百分率としても表すことができる。一実施形態では、延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、医薬組成物のそのような延長放出ポーションの総重量の約 0． 3 % ～ 約 8． 0 %（w/w）の範囲であり得る。別の実施形態では、延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、医薬組成物のそのような延長放出ポーションの総重量の約 0． 5 % ～ 約 5． 0 %（w/w）の範囲であり得る。多様な実施形態では、延長放出ポーションは、医薬組成物のそのような延長放出ポーションの総重量のおよそ 0． 3 %、0． 4 %、0． 5 %、0． 6 %、0． 7 %、0． 8 %、0． 9 %、1． 0 %、1． 1 %、1． 2 %、1． 3 %、1． 4 %、1． 5 %、1． 6 %、1． 7 %、1． 8 %、1． 9 %、2． 0 %、2． 1 %、2． 2 %、2． 3 %、2． 4 %、2． 5 %、2． 6 %、2． 7 %、2． 8 %、2． 9 %、3． 0 %、3． 1 %、3． 2 %、3． 3 %、3． 4 %、3． 5 %、3． 6 %、3． 7 %、3． 8 %、3． 9 %、または 4． 0 %、4． 5 %、5 %、5． 5 %、6 %、6． 5 %、7 %、7． 5 %、または 8 %（w/w）である量のヒドロコドンを含み得る。一実施形態では、延長放出ポーション中のヒドロコドンの量は、医薬組成物のそのような延長放出ポーションの総重量の約 0． 5 % ～ 約 2 %（w/w）を構成する。

30

40

【 0 1 2 4 】

一部の実施形態において、組成物（複数可）の少なくとも 1 つの延長放出ポーションのヒドロコドンは、ヒドロコドンおよび少なくとも 1 種の添加剤を含む粒子の形態であり得る。このように、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、さらなる A P I（複数可）、例えば、アセトアミノフェン、および延長放出成分（これらの両方は、下記で詳述する）

50

、ならびに任意選択の添加剤と混合される、ヒドロコドンの粒子を含み得る。適切なヒドロコドン粒子は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている2011年6月22日に出願された同時係属中の出願である米国特許出願第13/166,770号に記載されている。ヒドロコドン粒子は、コーティングされていてもよく、またはコーティングされていなくてもよい。粒子の平均サイズまたは平均直径は、変化し得る。一般に、粒子の平均直径は、約50ミクロン～約2000ミクロン、約100ミクロン～約1000ミクロン、または約150ミクロン～約200ミクロンの範囲であり得る。一実施形態において、粒子の約50%の最大直径(d50)は、約40ミクロン、50ミクロン、100ミクロン、150ミクロン、200ミクロン、250ミクロン、300ミクロン、400ミクロン、または500ミクロンであり得る。別の実施形態において、粒子の約90%の最大直径(d90)は、約100ミクロン、150ミクロン、200ミクロン、250ミクロン、300ミクロン、400ミクロン、または500ミクロンであり得る。

10

(ii) 他のAPI (複数可)

【0125】

医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーションは、少なくとも1種の他のAPIを含み得る。少なくとも1つの延長放出ポーション中に含まれる適切なAPIの例は、上のセクション(I)(a)(ii)において提示する。一実施形態において、他のAPIは、アセチルサリチル酸またはその塩であり得る。別の実施形態において、APIは、ジクロフェナクまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、APIは、イブプロフェンまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、APIは、インドメタシンまたはその塩であり得る。さらなる実施形態において、APIは、ケトプロフェンまたはその塩であり得る。代替の実施形態において、APIは、ナプロキセンまたはその塩であり得る。別の実施形態において、APIは、ピロキシカムまたはその塩であり得る。さらに別の実施形態において、APIは、プレドニゾロンまたはその塩であり得る。一実施形態において、APIは、アセトアミノフェンまたはその塩であり得る。

20

【0126】

少なくとも1つの延長放出ポーション中の他のAPIの量は、変化することができ、変化する。一実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーションは、約0.5mg～約750mgのAPIを含み得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約50mg～約500mgの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約25mg～約250mgの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約150mg～約500mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約0.5mg～約5mgの範囲であり得る。一実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約125mg～約650mgの範囲であり得る。別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約162.5mg～約325mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約325mg～約650mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約100mg～約400mgの範囲であり得る。追加的な実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中のAPIの量は、約125mg～約325mgの範囲であり得る。

30

40

【0127】

医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーション中の他のAPI (複数可) の量は、API (複数可) のアイデンティティーによって変化することができ、変化する。一般に、少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在する他のAPIの量は、組成物中の他のAPIの総量の約30%～約70% (w/w) の範囲であり得る。一実施形態において、少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在する他のAPIの量は、組成物中の他のAPIの総量の約40%～約60% (w/w) の範囲であり得る。様々な実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中の他のAPIの総量の

50

約 30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %、51 %、52 %、53 %、54 %、55 %、56 %、57 %、58 %、59 %、60 %、61 %、62 %、63 %、64 %、65 %、66 %、67 %、68 %、69 %、または 70 % (w/w) を含み得る。

【0128】

延長放出ポーション中の他の A P I の量はまた、医薬組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対する百分率として表し得る。様々な実施形態において、延長放出ポーション中の他の A P I の量は、組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対して約 10 %～約 70 % (w/w) の範囲であり得る。様々な実施形態において、延長放出ポーション中の他の A P I の量は、組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対して約 10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、32 %、34 %、36 %、38 %、40 %、42 %、44 %、46 %、48 %、50 %、52 %、54 %、56 %、58 %、60 %、62 %、64 %、66 %、68 %、または 70 % (w/w) であり得る。

【0129】

他の A P I がアセトアミノフェンである実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 40 mg～約 800 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、約 100 mg～約 600 mg のアセトアミノフェンを含み得る。別の実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、約 125 mg～約 400 mg のアセトアミノフェンを含み得る。さらなる実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 160 mg～約 325 mg の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 100 mg～約 400 mg の範囲であり得る。追加的な実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 125 mg～約 325 mg の範囲であり得る。

【0130】

さらに別の実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 100 mg、110 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、162.5 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、325 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、380 mg、390 mg、400 mg、450 mg、500 mg、520 mg、550 mg、600 mg、625 mg、650 mg、700 mg、750 mg、775 mg、780 mg、または 800 mg であり得る。一実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、約 325 mg のアセトアミノフェンを含む。別の実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 250 mg であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 162.5 mg であり得る。さらに別の実施形態において、少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、約 125 mg であり得る。

【0131】

医薬組成物の少なくとも 1 つの延長放出ポーション（複数可）中のアセトアミノフェンの量は、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量の約 40 %～約 60 % を構成し得る。少なくとも 1 つの延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、医薬組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量の約 40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %、51 %、52 %、53 %、54 %

、55%、56%、57%、58%、59%、または60% (w/w) であり得る。一実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーション（複数可）中に存在するアセトアミノフェンの百分率は、組成物中に存在するアセトアミノフェンの総量の約50% (w/w) であり得る。

【0132】

医薬組成物の延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、医薬組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対して約15%～約60% (w/w) の範囲であり得る。様々な実施形態において、延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して概ね約15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、32%、35%、37%、40%、42%、45%、47%、50%、52%、55%、57%、または60% (w/w) である、ある量のアセトアミノフェンを構成し得る。一実施形態において、延長放出ポーション中のアセトアミノフェンの量は、医薬組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対して約20%～約40% (w/w) の範囲であり得る。

(iii) 延長放出成分

【0133】

医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）はまた、延長放出成分を含む。適切な延長放出成分は、ポリマー、樹脂、親水コロイド、ヒドロゲルなどを含む。

【0134】

一実施形態において、延長放出成分は、少なくとも1つの延長放出ポリマーを含み得る。医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーション中に含むための適切なポリマーは、直鎖状、分岐、デンドリマー、または星形ポリマーであり得、合成親水性ポリマー、ならびに半合成および天然の親水性ポリマーを含む。ポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマー、例えば、ランダムコポリマー、ブロックコポリマー、およびグラフトコポリマーであり得る。適切な親水性ポリマーには、これらに限定されないが、ポリアルキレンオキシド、特に、ポリ（エチレンオキシド）、ポリエチレングリコールおよびポリ（エチレンオキシド）-ポリ（プロピレンオキシド）コポリマー；セルロースポリマー、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロース、微結晶性セルロース、ならびに多糖類およびこれらの誘導体；アクリル酸およびメタクリル酸ポリマー、そのコポリマーおよびエステル、好ましくは、互いに、またはさらなるアクリレート種、例えば、アクリル酸アミノエチルと共にアクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、およびそのコポリマーから形成されるもの；無水マレイン酸コポリマー；ポリマレイン酸；ポリ（アクリルアミド）、例えば、ポリアクリルアミドそれ自体、ポリ（メタクリルアミド）、ポリ（ジメチルアクリルアミド）、およびポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）；ポリアルキレンオキシド；ポリ（オレフィンアルコール）、例えば、ポリ（ビニルアルコール）；ポリ（N-ビニルラクタム）、例えば、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（N-ビニルカプロラクタム）、およびそのコポリマー；ポリオール、例えば、グリセロール、ポリグリセロール（特に、高度に分岐したポリグリセロール）、1種または複数のポリアルキレンオキシドで置換されたプロピレングリコールおよびトリメチレングリコール、例えば、モノー、ジーおよびトリポリオキシエチル化グリセロール、モノーおよびジーポリオキシエチル化プロピレングリコール、ならびにモノーおよびジーポリオキシエチル化トリメチレングリコール；ポリオキシエチル化ソルビトールおよびポリオキシエチル化グルコース；ポリ（メチルオキサゾリン）およびポリ（エチルオキサゾリン）を含めたポリオキサゾリン；ポリビニルアミン；ポリ酢酸ビニルそれ自体、およびエチレン-酢酸ビニルコポリマー、酢酸フタル酸ポリビニルなどを含めたポリ酢酸ビニル、ポリイミン、例えば、ポリエチレンイミン；デンプンおよびデンプンをベースとするポリマー；ポリウレタンヒドロゲル；キトサン；多糖類ガム；キサンタンガム；ゼイン；ならびにセ

ラック、アンモニア処理セラック、セラックーアセチルアルコール、およびセラックスステアリン酸n-ブチルが含まれる。ポリマーは、個々にまたは組み合わせて使用し得る。ある特定の組合せは、個々に使用されたときのこれらの成分より、オピオイド（複数可）、例えば、ヒドロコドン、およびAPI（複数可）、例えば、アセトアミノフェンのより制御された放出をもたらすことが多い。適切な組合せには、ガムと合わせたセルロースをベースとするポリマー、例えば、キサンタンガムと合わせたヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース、およびキサンタンガムと合わせたポリ（エチレンオキシド）が含まれる。

【0135】

一実施形態において、延長放出ポリマー（複数可）は、セルロースポリマー、例えば、上記で詳述するようなアルキル置換セルロース誘導体であり得る。これらの粘度に関して、1クラスの例示的なアルキル置換セルロースは、20℃にて2%水溶液としてその粘度が約100～約110,000センチポイズの範囲内であるものを含む。別のクラスは、20℃にて1%水溶液としてその粘度が約1,000～約4,000センチポイズの範囲内であるものを含む。

【0136】

一実施形態において、延長放出ポリマー（複数可）は、ポリアルキレンオキシドであり得る。別の態様において、ポリアルキレンオキシドは、ポリ（エチレン）オキシドであり得る。さらなる実施形態において、ポリ（エチレン）オキシドは、500,000ダルトン（Da）～約10,000,000Daまたは約900,000Da～約7,000,000Daの概ねの分子量を有し得る。さらなる実施形態において、ポリ（エチレン）オキシドは、概ね約600,000Da、約700,000Da、約800,000Da、約900,000Da、約1,000,000Da、約2,000,000Da、約3,000,000Da、約4,000,000Da、約5,000,000Da、約6,000,000Da、約7,000,000Da、約8,000,000Da、9,000,000Da、または10,000,000Daの分子量を有し得る。

【0137】

別の実施形態において、ポリエチレンオキシドは、POLYOX（商標）の任意の望ましいグレードまたは任意のこれらの組合せであり得る。例としておよびこれらに限定されないが、POLYOX（商標）グレードは、WSR N-10、WSR N-80、WSR N-750、WSR 205、WSR 1105、WSR N-12K、WSR N-60K、WSR-301、WSR Coagulant、WSR-303、WSR-308、WSR N-3000、UCARFLOCポリマー300、UCARFLOCポリマー302、UCARFLOCポリマー304、およびUCARFLOCポリマー309であり得る。一実施形態において、ポリエチレンオキシドは、約100,000Da～約8,000,000Daの平均分子量を有し得る。別の実施形態において、ポリエチレンオキシドは、約100,000Da、約200,000Da、約300,000Da、約400,000Da、約500,000Da、約600,000Da、約700,000Da、約800,000Da、約900,000Da、約1,000,000Da、約2,000,000Da、約3,000,000Da、約4,000,000Da、約5,000,000Da、約6,000,000Da、約7,000,000Da、または約8,000,000Daの平均分子量を有し得る。さらに別の実施形態において、ポリエチレンオキシドは、約2,000～約160,000の繰り返し酸化エチレン単位（-CH₂CH₂O-）の平均数を有し得る。さらに別の実施形態において、ポリエチレンオキシドは、約2,275、約4,500、約6,800、約9,100、約14,000、約20,000、約23,000、約45,000、約90,000、約114,000、または約159,000の繰り返し酸化エチレン単位の平均数を有し得る。

【0138】

本明細書において開示されている延長放出組成物の放出プロファイルは、延長放出ポリマー（複数可）の分子量によって部分的に決まる。ある特定の実施形態において、ポリマ

ーは、ポリマーからのオピオイド（複数可）および／または他の活性剤（複数可）の拡散、ならびに／あるいはポリマーの侵食による、組成物からのオピオイド、例えば、ヒドロコドンおよび／またはAPI（複数可）、例えば、アセトアミノフェンの放出を制御する中分子量から高分子量（900, 000 Daから4, 000, 000 Da）のものである。適切なポリエチレンオキシドポリマーの一例は、約900, 000 Da～約2, 000, 000 Da程度の分子量（粘度平均）を有するものである。より低分子量（「MW」）のポリエチレンオキシド、例えば、POLYOX（登録商標）1105（900, 000 MW）を使用すると、両方の薬物についての放出速度はより高い。より高い分子量のポリエチレンオキシド（例えば、POLYOX（登録商標）N-60K（2, 000, 000 MW）またはPOLYOX（登録商標）WSR-301（4, 000, 000 MW））を使用することは、両方の薬物についての放出速度を低減させる。本発明の別の実施形態において、2%水溶液の粘度が、約4000 cps～約100, 000 cps超であるように、このような分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーが利用される。

【0139】

本明細書において開示されている延長放出医薬組成物の放出プロファイルはまた、医薬組成物中の延長放出ポリマー（複数可）の量によって決まり得る。一般に、全ての活性剤についての放出速度は、医薬組成物中の延長放出ポリマー（複数可）の量を増加させることによって減少し得る。別の言い方をすれば、オピオイド、例えば、ヒドロコドン、および／またはさらなるAPI、例えば、アセトアミノフェンについての放出速度は、医薬組成物中の延長放出ポリマー（複数可）の量を増加させることによって減少し得る。例としておよびこれらに限定されないが、POLYOX（登録商標）1105の量を約25重量%のERポーションから約35重量%のERポーションに増加させることによって、全ての活性剤（例えば、アセトアミノフェンおよびヒドロコドン）の放出プロファイルは減少し得る。

【0140】

延長放出ポリマー、または医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）中に存在するポリマーの量は、変化することができ、変化する。一実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するポリマーは、剤形のこのような延長放出ポーションの総重量に対して約15%～約70%（w/w）、または約20%～約60%（w/w）、または約25%～約55%（w/w）の範囲であり得る。別の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するポリマーの量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約30%～約50%（w/w）の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するポリマーの量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約35%～約45%（w/w）の範囲であり得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するポリマーの量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約30%、35%、40%、45%、50%、55%、または60%（w/w）であり得る。一実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するポリマーの量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約35%（w/w）であり得る。別の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するポリマーの量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約45%（w/w）であり得る。一実施形態において、ER層は、液体による吸液膨潤によって、液体による吸液膨潤の前のER層のサイズより約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または100%より大きなサイズに膨潤する。別の実施形態において、ER層は、液体による吸液膨潤によって、液体による吸液膨潤の前のER層のサイズより少なくとも約25%より大きなサイズに、液体吸液膨潤の開始の約15分以内に膨潤する。さらに別の実施形態において、ER層は、液体による吸液膨潤によって、液体による吸液膨潤の前のER層のサイズより少なくとも約100%より大きなサイズに、液体による吸液膨潤の開始の約45分以内、50分以内、60分以内、75分以内、または90分以内に膨潤する。

(iv) 添加剤

【0141】

医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の添加剤をさらに含み得る。適切な添加剤には、結合剤、充填剤、滑沢剤、抗酸化剤、キレート剤、および着色剤が含まれる。

【0142】

一実施形態において、医薬組成物の持続放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の結合剤を含み得る。適切な結合剤には、これらに限定されないが、デンプン（トウモロコシデンプンおよびアルファ化デンプンを含めた）、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロースおよびラクトースを含めた）、ポリエチレングリコール、ポリオール、ポリビニルアルコール、C12～C18脂肪酸アルコール、ワックス、ガム（例えば、グアーガム、アラビアゴム、アラビアゴム、キサントガムなど）、ゼラチン、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロースポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含めた）、ポリアクリルアミド、およびポリビニルオキシアゾリドンが含まれる。一実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中の結合剤（複数可）の量は、このような延長放出ポーションの約0.5%～約8.0%（w/w）の範囲であり得る。様々な実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーションは、組成物のこのような延長放出ポーションの約0.5%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、または6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、または8.0%（w/w）である、ある量で存在する少なくとも1種の結合剤を含み得る。

【0143】

別の実施形態において、医薬組成物の少なくとも1つの延長放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の充填剤を含み得る。適切な充填剤には、これらに限定されないが、微結晶性セルロース（MCC）、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、ポリビニルピロリドン、第二硫酸カルシウム、第三硫酸カルシウム、デンプン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭水化物、加工デンプン、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、および無機化合物が含まれる。一実施形態において、延長放出ポーション中の充填剤（複数可）の量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約2%～約50%（w/w）の範囲であり得る。様々な実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーションは、組成物のこのような延長放出ポーションの約2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、または50%（w/w）である、ある量で存在する少なくとも1種の充填剤を含み得る。

【0144】

さらなる実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）は、滑沢剤をさらに含み得る。有用な滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、および硬化植物性油（好ましくは、ステアリン酸およびパルミチン酸の水素化および精製トリグリセリドからなる）が含まれる。滑沢剤は、延長放出ポーションの総重量に対して約0.1%～約3.0%（w/w）の範囲の量で存在し得る。ある特定の実施形態において、延長放出ポーション中の滑沢剤の量は、組成物のこのような延長放出ポーションの総重量に対して約0.25%、0.5%、0.75%、1.0%、1.

5 %、1. 7 5 %、1. 8 0 %、1. 8 5 %、1. 9 0 %、または2. 0 % (w/w) であり得る。

【0145】

さらに別の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種の抗酸化剤を含み得る。適切な抗酸化剤には、これらに限定されないが、アスコルビン酸、クエン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、2および3第3級ブチル-4-ヒドロキシアニソールの混合物、ブチル化ヒドロキシトルエン、イソアスコルビン酸ナトリウム、ジヒドログアイアレチン酸、ソルビン酸カリウム、硫酸水素ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、ソルビン酸、アスコルビン酸カリウム、ビタミンE、4-クロロ-2, 6-ジ第三ブチルフェノール、アルファトコフェロール、および没食子酸プロピルが含まれる。医薬組成物の延長放出ポーション中に存在する抗酸化剤の量は、約0. 0 1 %～約4. 0 % (w/w)、または約0. 0 2 %～約0. 1 0 % (w/w) の範囲であり得る。様々な実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在する抗酸化剤の量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約0. 0 1 %、0. 0 2 %、0. 0 3 %、0. 0 4 %、0. 0 5 %、0. 0 6 %、0. 0 7 %、0. 0 8 %、0. 0 9 %、0. 1 0 %、0. 1 2 %、0. 1 4 %、0. 1 6 %、0. 1 8 %、0. 2 0 %、0. 2 5 %、0. 5 0 %、0. 7 5 %、1. 0 0 %、1. 5 0 %、または2. 0 0 % (w/w) であり得る。

【0146】

さらに別の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）は、少なくとも1種のキレート剤を含み得る。適切なキレート剤には、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその塩、N-（ヒドロキシーエチル）エチレンジアミン三酢酸、ニトリロ三酢酸（NIA）、エチレンビス（オキシエチレン-ニトリロ）四酢酸、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-N, N', N'', N'''-四酢酸、1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-N, N', N'''-三酢酸、1, 4, 7-トリス（カルボキシメチル）-10-（2'-ヒドロキシプロピル）-1, 4, 7, 10-テトラアゾシクロデカン、1, 4, 7-トリアザシクロノナン-N, N', N'''-三酢酸、1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-N, N', N'', N'''-四酢酸；ジエチレントリアミン-五酢酸（DTPA）、エチレンジシステイン、ビス（アミノエタンチオール）カルボン酸、トリエチレントトラアミン-六酢酸、および1, 2-ジアミノシクロヘキサン-N, N, N', N'-四酢酸が含まれる。一実施形態において、キレート剤は、EDTAのナトリウム塩であり得る。医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するキレート剤の量は、このような延長放出ポーションの約0. 0 0 1 %～約0. 2 0 % (w/w) の範囲であり得る。一部の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション中に存在するキレート剤の量は、このような延長放出ポーションの総重量に対して約0. 0 0 1 %、0. 0 0 2 %、0. 0 0 3 %、0. 0 0 4 %、0. 0 0 5 %、0. 0 0 6 %、0. 0 0 7 %、0. 0 0 8 %、0. 0 0 9 %、0. 0 1 %、0. 0 2 %、0. 0 3 %、0. 0 4 %、0. 0 5 %、0. 0 6 %、0. 0 7 %、0. 0 8 %、0. 0 9 %、0. 1 0 %、0. 1 1 %、0. 1 2 %、0. 1 3 %、0. 1 4 %、または0. 1 5 % (w/w) であり得る。

【0147】

代替の実施形態において、医薬組成物の延長放出ポーション（複数可）は、着色剤を含み得る。適切な色添加物には、これらに限定されないが、食物、薬物および化粧品用カラー（FD&C）、薬物および化粧品用カラー（D&C）、ならびに外部薬物および化粧品用カラー（Ext. D&C）が含まれる。様々な実施形態において、延長放出ポーション中に存在する着色剤の量は、組成物のこのような延長放出ポーションの約2. 0 %～約5. 0 % (w/w) の範囲であり得る。他の実施形態において、延長放出ポーション中に存在する着色剤の量は、このような延長放出ポーションの約1. 0 %、1. 5 %、2. 0 %、2. 5 %、3. 0 %、3. 5 %、4. 0 %、4. 5 %、または5. 0 % (w/w) であり得る。

(d) 医薬組成物の剤形

(i) 物理的特性

【0148】

本明細書において開示されている医薬組成物の物理的形態は、変化することができ、変化する。一般に、医薬組成物は、少なくとも1つの延長放出ポーシオン、および任意選択で、少なくとも1つの即時放出ポーシオンを含む固体剤形である。適切な固体剤形には、錠剤、カプレット、カプセル剤、カプセル化ビーズ、およびジェルキャップが含まれる。錠剤の非限定的なタイプには、コーティング錠剤、非コーティング錠剤、二層錠剤、多粒子錠剤、モノリシック錠剤、マトリックス錠剤、圧縮錠剤、および成形錠剤が含まれる。カプセル剤の非限定的なタイプには、硬質カプセル剤および多層カプセル剤が含まれる。

10

【0149】

一実施形態において、剤形は、カプセル剤であり得る。適切な硬質カプセル剤の非限定的例には、硬質デンプンカプセル剤、硬質ゼラチンカプセル剤、硬質セルロースカプセル剤、およびヒドロゲルカプセル剤が含まれる。一例において、カプセル剤のコアは、少なくとも1つの延長放出ポーシオンを含み得、カプセル剤のシェルは、組成物の少なくとも1つの即時放出ポーシオンを含み得る。別の例において、カプセル剤のコアは、ヒドロコドン、アセトアミノフェンおよび延長放出成分を含む1つの延長放出ポーシオンを含み得、カプセル剤のシェルは、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む組成物の1つの即時放出ポーシオンを含み得る。さらに別の例において、カプセル剤のコアは、それぞれが、延長放出成分、およびヒドロコドンまたはアセトアミノフェンの1つを含む、2つの延長放出ポーシオンを含み得、カプセル剤のシェルは、それぞれが、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの1つを含む、組成物の2つの即時放出ポーシオンを含み得る。さらに別の実施形態において、剤形は、ヒドロコドンまたはアセトアミノフェンを含み、かつ即時放出および／または延長放出特性を示す、持続放出カプセル剤であり得る。さらに別の実施形態において、剤形は、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンを含み、かつ即時放出および／または延長放出特性を示す、遅延放出カプセル剤であり得る。カプセル剤は、コーティングを含み得る。一実施形態において、カプセル剤は、腸溶性コーティングを含み得る。

20

【0150】

別の実施形態では、剤形は、少なくとも1つの延長放出ポーシオンおよび少なくとも1つの即時放出ポーシオンを含む錠剤であり得る。少なくとも1つの即時放出ポーシオンは、少なくとも1つの延長放出ポーシオンに隣り合っている、隣接している、少なくとも1つの延長放出ポーシオンを包囲している、またはよい。一実施形態では、剤形は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む1つの延長放出層ならびにヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む1つの即時放出層を含む二層錠剤であり得る。さらに別の実施形態では、剤形は、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンを含み、即時放出および／または延長放出特性を示す持続放出錠剤であり得る。さらに別の実施形態では、剤形は、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンを含み、即時放出および／または延長放出特性を示す遅延放出錠剤であり得る。二層錠剤は、コーティングを含み得る。一実施形態では、二層錠剤は、腸溶性コーティングを含み得る。

30

40

【0151】

別の実施形態では、剤形は、各々がヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの1つを含む2種の延長放出ポーシオンと、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方を含む1種の即時放出ポーシオンとを含む多層錠剤であり得る。さらに別の実施形態では、剤形は、各々がヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの1つを含む2種の延長放出ポーシオンと、各々がヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの1つを含む2種の即時放出ポーシオンとを含む多層錠剤であり得る。さらに別の実施形態では、剤形は、ヒドロコドンまたはアセトアミノフェンを含み、即時放出および／または延長放出特性を示す持続放出錠剤であり得る。

【0152】

50

【 0 1 5 3 】

10

【 0 1 5 5 】

20

30

40

50

25mm、19.26mm、19.27mm、19.28mm、19.29mm、19.3mm、19.31mm、19.32mm、19.33mm、19.34mm、19.35mm、19.36mm、19.37mm、19.38mm、19.39mm、19.4mm、19.41mm、19.42mm、19.43mm、19.44mm、19.45mm、19.46mm、19.47mm、19.48mm、19.49mm、19.5mm、19.51mm、19.52mm、19.53mm、19.54mm、19.55mm、19.56mm、19.57mm、19.58mm、19.59mm、19.6mm、19.61mm、19.62mm、19.63mm、19.64mm、19.65mm、19.66mm、19.67mm、19.68mm、19.69mm、19.7mm、19.71mm、19.72mm、19.73mm、19.74mm、19.75mm、19.76mm、19.77mm、19.78mm、19.79mm、19.8mm、19.81mm、19.82mm、19.83mm、19.84mm、19.85mm、19.86mm、19.87mm、19.88mm、19.89mm、19.9mm、19.91mm、19.92mm、19.93mm、19.94mm、19.95mm、19.96mm、19.97mm、19.98mm、19.99mm、または20mmの長さ、(ii)概ね11mm、11.01mm、11.02mm、11.03mm、11.04mm、11.05mm、11.06mm、11.07mm、11.08mm、11.09mm、11.1mm、11.11mm、11.12mm、11.13mm、11.14mm、11.15mm、11.16mm、11.17mm、11.18mm、11.19mm、11.2mm、11.21mm、11.22mm、11.23mm、11.24mm、11.25mm、11.26mm、11.27mm、11.28mm、11.29mm、11.3mm、11.31mm、11.32mm、11.33mm、11.34mm、11.35mm、11.36mm、11.37mm、11.38mm、11.39mm、11.4mm、11.41mm、11.42mm、11.43mm、11.44mm、11.45mm、11.46mm、11.47mm、11.48mm、11.49mm、11.5mm、11.51mm、11.52mm、11.53mm、11.54mm、11.55mm、11.56mm、11.57mm、11.58mm、11.59mm、11.6mm、11.61mm、11.62mm、11.63mm、11.64mm、11.65mm、11.66mm、11.67mm、11.68mm、11.69mm、11.7mm、11.71mm、11.72mm、11.73mm、11.74mm、11.75mm、11.76mm、11.77mm、11.78mm、11.79mm、11.8mm、11.81mm、11.82mm、11.83mm、11.84mm、11.85mm、11.86mm、11.87mm、11.88mm、11.89mm、11.9mm、11.91mm、11.92mm、11.93mm、11.94mm、11.95mm、11.96mm、11.97mm、11.98mm、11.99mm、12mm、12.01mm、12.02mm、12.03mm、12.04mm、12.05mm、12.06mm、12.07mm、12.08mm、12.09mm、12.1mm、12.11mm、12.12mm、12.13mm、12.14mm、12.15mm、12.16mm、12.17mm、12.18mm、12.19mm、12.2mm、12.21mm、12.22mm、12.23mm、12.24mm、12.25mm、12.26mm、12.27mm、12.28mm、12.29mm、12.3mm、12.31mm、12.32mm、12.33mm、12.34mm、12.35mm、12.36mm、12.37mm、12.38mm、12.39mm、12.4mm、12.41mm、12.42mm、12.43mm、12.44mm、12.45mm、12.46mm、12.47mm、12.48mm、12.49mm、12.5mm、12.51mm、12.52mm、12.53mm、12.54mm、12.55mm、12.56mm、12.57mm、12.58mm、12.59mm、12.6mm、12.61mm、12.62mm、12.63mm、12.64mm、12.65mm、12.66mm、12.67mm、12.68mm、12.69mm、12.7mm、12.71mm、12.72mm、12.73mm、12.74mm、12.75mm、12.76mm

、12.77mm、12.78mm、12.79mm、12.8mm、12.81mm、12.82mm、12.83mm、12.84mm、12.85mm、12.86mm、12.87mm、12.88mm、12.89mm、12.9mm、12.91mm、12.92mm、12.93mm、12.94mm、12.95mm、12.96mm、12.97mm、12.98mm、12.99mm、または13mmの幅、および(iii)概ね5mm、5.01mm、5.02mm、5.03mm、5.04mm、5.05mm、5.06mm、5.07mm、5.08mm、5.09mm、5.1mm、5.11mm、5.12mm、5.13mm、5.14mm、5.15mm、5.16mm、5.17mm、5.18mm、5.19mm、5.2mm、5.21mm、5.22mm、5.23mm、5.24mm、5.25mm、5.26mm、5.27mm、5.28mm、5.29mm、5.3mm、5.31mm、5.32mm、5.33mm、5.34mm、5.35mm、5.36mm、5.37mm、5.38mm、5.39mm、5.4mm、5.41mm、5.42mm、5.43mm、5.44mm、5.45mm、5.46mm、5.47mm、5.48mm、5.49mm、5.5mm、5.51mm、5.52mm、5.53mm、5.54mm、5.55mm、5.56mm、5.57mm、5.58mm、5.59mm、5.6mm、5.61mm、5.62mm、5.63mm、5.64mm、5.65mm、5.66mm、5.67mm、5.68mm、5.69mm、5.7mm、5.71mm、5.72mm、5.73mm、5.74mm、5.75mm、5.76mm、5.77mm、5.78mm、5.79mm、5.8mm、5.81mm、5.82mm、5.83mm、5.84mm、5.85mm、5.86mm、5.87mm、5.88mm、5.89mm、5.9mm、5.91mm、5.92mm、5.93mm、5.94mm、5.95mm、5.96mm、5.97mm、5.98mm、5.99mm、または6mmの高さまたは厚さを有し得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物は、(i)長軸上で測定して、概ね19.1mm、19.11mm、19.12mm、19.13mm、19.14mm、19.15mm、19.16mm、19.17mm、19.18mm、19.19mm、19.2mm、19.21mm、19.22mm、19.23mm、19.24mm、19.25mm、19.26mm、19.27mm、19.28mm、19.29mm、または19.3mmの長さ、(ii)概ね12.4mm、12.41mm、12.42mm、12.43mm、12.44mm、12.45mm、12.46mm、12.47mm、12.48mm、12.49mm、または12.5mmの幅、および(iii)概ね5.6mm、5.61mm、5.62mm、5.63mm、5.64mm、5.65mm、5.66mm、5.67mm、5.68mm、5.69mm、5.7mm、5.71mm、5.72mm、5.73mm、5.74mm、5.75mm、5.76mm、5.77mm、5.78mm、5.79mm、または5.8mmの高さまたは厚さを有し得る。

【0157】

さらなる実施形態において、医薬組成物は、液体への浸漬によって、液体への浸漬の約5分以内に、(i)約18.5mm、18.6mm、18.7mm、18.8mm、18.9mm、19mm、19.1mm、19.2mm、19.3mm、19.4mm、19.5mm、19.6mm、19.7mm、19.8mm、19.9mm、20mm、20.1mm、20.2mm、20.3mm、20.4mm、20.5mm、20.6mm、20.7mm、20.8mm、20.9mm、または21mmの長さ、および(ii)約11mm、11.1mm、11.2mm、11.3mm、11.4mm、11.5mm、11.6mm、11.7mm、11.8mm、11.9mm、12mm、12.1mm、12.2mm、12.3mm、12.4mm、12.5mm、12.6mm、12.7mm、12.8mm、12.9mm、13mm、13.1mm、13.2mm、13.3mm、13.4mm、13.5mm、13.6mm、13.7mm、13.8mm、13.9mm、または14mmの幅を有するように膨張し得る。他の実施形態において、医薬組成物は、液体への浸漬によって、液体への浸漬の約10分～約15分以内に、(i)約18.5mm、18.6mm、18.7mm、18.8mm、18.9mm、19mm、1

9. 1 mm、1 9. 2 mm、1 9. 3 mm、1 9. 4 mm、1 9. 5 mm、1 9. 6 mm、1 9. 7 mm、1 9. 8 mm、1 9. 9 mm、2 0 mm、2 0. 1 mm、2 0. 2 mm、2 0. 3 mm、2 0. 4 mm、2 0. 5 mm、2 0. 6 mm、2 0. 7 mm、2 0. 8 mm、2 0. 9 mm、2 1 mm、2 1. 1 mm、2 1. 2 mm、2 1. 3 mm、2 1. 4 mm、2 1. 5 mm、2 1. 6 mm、2 1. 7 mm、2 1. 8 mm、2 1. 9 mm、または2 2 mmの長さ、および (i i) 約1 1 mm、1 1. 1 mm、1 1. 2 mm、1 1. 3 mm、1 1. 4 mm、1 1. 5 mm、1 1. 6 mm、1 1. 7 mm、1 1. 8 mm、1 1. 9 mm、1 2 mm、1 2. 1 mm、1 2. 2 mm、1 2. 3 mm、1 2. 4 mm、1 2. 5 mm、1 2. 6 mm、1 2. 7 mm、1 2. 8 mm、1 2. 9 mm、1 3 mm、1 3. 1 mm、1 3. 2 mm、1 3. 3 mm、1 3. 4 mm、1 3. 5 mm、1 3. 6 mm、1 3. 7 mm、1 3. 8 mm、1 3. 9 mm、1 4 mm、1 4. 1 mm、1 4. 2 mm、1 4. 3 mm、1 4. 4 mm、1 4. 5 mm、1 4. 6 mm、1 4. 7 mm、1 4. 8 mm、1 4. 9 mm、または1 5 mmの幅に膨張し得る。また他の実施形態において、医薬組成物は、液体への浸漬によって、液体への浸漬の約2 0分～約2 5分以内に、(i) 約1 9 mm、1 9. 1 mm、1 9. 2 mm、1 9. 3 mm、1 9. 4 mm、1 9. 5 mm、1 9. 6 mm、1 9. 7 mm、1 9. 8 mm、1 9. 9 mm、2 0 mm、2 0. 1 mm、2 0. 2 mm、2 0. 3 mm、2 0. 4 mm、2 0. 5 mm、2 0. 6 mm、2 0. 7 mm、2 0. 8 mm、2 0. 9 mm、2 1 mm、2 1. 1 mm、2 1. 2 mm、2 1. 3 mm、2 1. 4 mm、2 1. 5 mm、2 1. 6 mm、2 1. 7 mm、2 1. 8 mm、2 1. 9 mm、2 2 mm、2 2. 1 mm、2 2. 2 mm、2 2. 3 mm、2 2. 4 mm、または2 2. 5 mmの長さ、および (i i) 約1 2 mm、1 2. 1 mm、1 2. 2 mm、1 2. 3 mm、1 2. 4 mm、1 2. 5 mm、1 2. 6 mm、1 2. 7 mm、1 2. 8 mm、1 2. 9 mm、1 3 mm、1 3. 1 mm、1 3. 2 mm、1 3. 3 mm、1 3. 4 mm、1 3. 5 mm、1 3. 6 mm、1 3. 7 mm、1 3. 8 mm、1 3. 9 mm、1 4 mm、1 4. 1 mm、1 4. 2 mm、1 4. 3 mm、1 4. 4 mm、1 4. 5 mm、1 4. 6 mm、1 4. 7 mm、1 4. 8 mm、1 4. 9 mm、または1 5 mmの幅に膨張し得る。さらなる実施形態において、医薬組成物は、液体への浸漬によって、液体への浸漬の約3 0分～約3 5分以内に、(i) 約1 9 mm、1 9. 1 mm、1 9. 2 mm、1 9. 3 mm、1 9. 4 mm、1 9. 5 mm、1 9. 6 mm、1 9. 7 mm、1 9. 8 mm、1 9. 9 mm、2 0 mm、2 0. 1 mm、2 0. 2 mm、2 0. 3 mm、2 0. 4 mm、2 0. 5 mm、2 0. 6 mm、2 0. 7 mm、2 0. 8 mm、2 0. 9 mm、2 1 mm、2 1. 1 mm、2 1. 2 mm、2 1. 3 mm、2 1. 4 mm、2 1. 5 mm、2 1. 6 mm、2 1. 7 mm、2 1. 8 mm、2 1. 9 mm、2 2 mm、2 2. 1 mm、2 2. 2 mm、2 2. 3 mm、2 2. 4 mm、2 2. 5 mm、2 2. 6 mm、2 2. 7 mm、2 2. 8 mm、2 2. 9 mm、または2 3 mmの長さ、および (i i) 約1 2. 5 mm、1 2. 6 mm、1 2. 7 mm、1 2. 8 mm、1 2. 9 mm、1 3 mm、1 3. 1 mm、1 3. 2 mm、1 3. 3 mm、1 3. 4 mm、1 3. 5 mm、1 3. 6 mm、1 3. 7 mm、1 3. 8 mm、1 3. 9 mm、1 4 mm、1 4. 1 mm、1 4. 2 mm、1 4. 3 mm、1 4. 4 mm、1 4. 5 mm、1 4. 6 mm、1 4. 7 mm、1 4. 8 mm、1 4. 9 mm、または1 5 mmの幅に膨張し得る。また他の実施形態において、医薬組成物は、液体への浸漬によって、液体への浸漬の約5 0分～約5 5分以内に、(i) 約1 8 mm、1 8. 1 mm、1 8. 2 mm、1 8. 3 mm、1 8. 4 mm、1 8. 5 mm、1 8. 6 mm、1 8. 7 mm、1 8. 8 mm、1 8. 9 mm、1 9 mm、1 9. 1 mm、1 9. 2 mm、1 9. 3 mm、1 9. 4 mm、1 9. 5 mm、1 9. 6 mm、1 9. 7 mm、1 9. 8 mm、1 9. 9 mm、2 0 mm、2 0. 1 mm、2 0. 2 mm、2 0. 3 mm、2 0. 4 mm、2 0. 5 mm、2 0. 6 mm、2 0. 7 mm、2 0. 8 mm、2 0. 9 mm、2 1 mm、2 1. 1 mm、2 1. 2 mm、2 1. 3 mm、2 1. 4 mm、2 1. 5 mm、2 1. 6 mm、2 1. 7 mm、2 1. 8 mm、2 1. 9 mm、2 2 mm、2 2. 1 mm、2 2. 2 mm、2 2. 3 mm、2 2. 4 mm、2 2. 5 mm、2 2. 6 mm、2 2. 7 mm、2 2. 8 mm、2 2. 9 mm、2 3 mm、2 3. 1 mm、2 3. 2 mm、2 3. 3 mm、2 3. 4 mm、ま

たは23.5の長さ、(i i) 約11.5mm、11.6mm、11.7mm、11.8mm、11.9mm、12mm、12.1mm、12.2mm、12.3mm、12.4mm、12.5mm、12.6mm、12.7mm、12.8mm、12.9mm、13mm、13.1mm、13.2mm、13.3mm、13.4mm、13.5mm、13.6mm、13.7mm、13.8mm、13.9mm、14mm、14.1mm、14.2mm、14.3mm、14.4mm、14.5mm、14.6mm、14.7mm、14.8mm、14.9mm、15mm、15.1mm、15.2mm、15.3mm、15.4mm、15.5mm、15.6mm、15.7mm、15.8mm、15.9mm、または16mmの幅、および(i i i) 約5.5mm、5.6mm、5.7mm、5.8mm、5.9mm、6mm、6.1mm、6.2mm、6.3mm、6.4mm、6.5mm、6.6mm、6.7mm、6.8mm、6.9mm、または7mmの高さまたは厚さに膨張し得る。さらに別の実施形態において、医薬組成物は、液体への浸漬によって、液体への浸漬の約60分以内に、(i) 約19.5mm、19.6mm、19.7mm、19.8mm、19.9mm、20mm、20.1mm、20.2mm、20.3mm、20.4mm、20.5mm、20.6mm、20.7mm、20.8mm、20.9mm、21mm、21.1mm、21.2mm、21.3mm、21.4mm、21.5mm、21.6mm、21.7mm、21.8mm、21.9mm、22mm、22.1mm、22.2mm、22.3mm、22.4mm、22.5mm、22.6mm、22.7mm、22.8mm、22.9mm、23mm、23.1mm、23.2mm、23.3mm、23.4mm、または23.5の長さ、(i i) 約13mm、13.1mm、13.2mm、13.3mm、13.4mm、13.5mm、13.6mm、13.7mm、13.8mm、13.9mm、14mm、14.1mm、14.2mm、14.3mm、14.4mm、14.5mm、14.6mm、14.7mm、14.8mm、14.9mm、15mm、15.1mm、15.2mm、15.3mm、15.4mm、15.5mm、15.6mm、15.7mm、15.8mm、15.9mm、または16mmの幅、および(i i i) 約5.5mm、5.6mm、5.7mm、5.8mm、5.9mm、6mm、6.1mm、6.2mm、6.3mm、6.4mm、6.5mm、6.6mm、6.7mm、6.8mm、6.9mm、または7mmの高さまたは厚さに膨張し得る。

10

20

【0158】

30

さらに別の実施形態において、医薬組成物の長さは、液体への浸漬の約10分以内に、約4%、4.25%、4.5%、4.75%、5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、または13%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の長さは、液体への浸漬の約15分以内に、約5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、または15%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の長さは、液体への浸漬の約20分以内に、約5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、または15%増加する。さらなる実施形態において、医

40

50

薬組成物の長さは、液体への浸漬の約30分以内に、約7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、または18%増加する。別の実施形態において、医薬組成物の長さは、液体への浸漬の約45分以内に、約8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、または19%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の長さは、液体への浸漬の約55分以内に、約8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、または19%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の長さは、液体への浸漬の約60分以内に、約8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、19%、19.25%、19.5%、19.75%、または20%増加する。

10

20

30

【0159】

さらなる実施形態において、医薬組成物の幅は、液体への浸漬の約10分以内に、約6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、または15%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の幅は、液体への浸漬の約15分以内に、約6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、または18%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の幅は、液体への浸漬の約20分以内に、約6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、19%、19.25%、19.5%、19.75%、または20%増加する。

40

50

1. 25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、または18%増加する。さらなる実施形態において、医薬組成物の幅は、液体への浸漬の約30分以内に、約10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、19%、19.25%、19.5%、19.75%、20%、20.25%、20.5%、20.75%、21%、21.25%、21.5%、21.75%、22%、22.25%、22.5%、22.75%、23%、23.25%、23.5%、23.75%、または24%増加する。別の実施形態において、医薬組成物の幅は、液体への浸漬の約45分以内に、約12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、19%、19.25%、19.5%、19.75%、20.0%、20.25%、20.5%、20.75%、21%、21.25%、21.5%、21.75%、22%、22.25%、22.5%、22.75%、23%、23.25%、23.5%、23.75%、24%、24.25%、24.5%、24.75%、または25%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の幅は、液体への浸漬の約55分以内に、約12%、12.25%、12.5%、12.75%、13%、13.25%、13.5%、13.75%、14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、19%、19.25%、19.5%、19.75%、20.25%、20.5%、20.75%、21%、21.25%、21.5%、21.75%、22%、22.25%、22.5%、22.75%、23%、23.25%、23.5%、23.75%、24%、24.25%、24.5%、24.75%、または25%増加する。さらに別の実施形態において、医薬組成物の幅は、液体への浸漬の約60分以内に、約14%、14.25%、14.5%、14.75%、15%、15.25%、15.5%、15.75%、16%、16.25%、16.5%、16.75%、17%、17.25%、17.5%、17.75%、18%、18.25%、18.5%、18.75%、19%、19.25%、19.5%、19.75%、20%、20.25%、20.5%、20.75%、21%、21.25%、21.5%、21.75%、22%、22.25%、22.5%、22.75%、23%、23.25%、23.5%、23.75%、24%、24.25%、24.5%、24.75%、25%、25.25%、25.5%、25.75%、または26%増加する。

10

20

30

40

【0160】

一部の実施形態において、本明細書において開示されている組成物は、胃内滞留性特性を有し得る。組成物のこれらの胃内滞留性特性は、組成物の物理的特性および／またはオピオイドの放出の組合せによるものであり得る。一実施形態において、オピオイド含有延長放出組成物の胃内滞留性特性は、ポリマーの使用によって実現される。一実施形態において、オピオイド含有延長放出組成物は、約1%～約99%の量で胃内滞留性ポリマーを含む。別の実施形態において、オピオイド含有延長放出組成物は、約10%～約80%の量で胃内滞留性ポリマーを含む。さらに別の実施形態において、オピオイド含有延長放出組成物は、約20%～約60%の量で胃内滞留性ポリマーを含む。他の実施形態において

50

、オピオイド含有延長放出組成物は、約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、50 %、51 %、52 %、53 %、54 %、55 %、56 %、57 %、58 %、59 %、60 %、61 %、62 %、63 %、64 %、65 %、66 %、67 %、68 %、69 %、70 %、71 %、72 %、73 %、74 %、75 %、76 %、77 %、78 %、79 %、80 %、81 %、82 %、83 %、84 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の量で胃内滞留性ポリマーを含む。

10

【0161】

別の実施形態において、組成物は、膨張可能であり得る。すなわち、組成物は経口取入れのために十分小さいサイズを有するが、組成物は胃液から水を吸収し、幽門を通るその通過を防止するサイズに膨潤する。このような組成物は、少なくとも 1 種の膨潤可能で膨張可能な材料、例えば、ポリマー、樹脂、親水コロイド、ヒドロゲルなどを含む。様々な実施形態において、組成物は、投与の約 30 分以内に最初の容量の約 110 %～約 200 % のサイズに膨潤し得る。例えば、組成物は、その最初の容量の概ね 115 % に投与の 30 分以内に膨潤し得、その後、最初の容量の 130 % またはそれ超である容量に膨潤し得る。他の実施形態において、組成物は、2 倍またはそれ超の容量増加を示し得る。さらに、組成物は、水の吸収によって滑りやすくなり得、これは蠕動への抵抗性を実現し、胃内滞留をさらに促進する。膨潤可能な材料は、組成物が胃内にもはや滞留しないように、特定の期間（例えば、投薬間隔）に亘って分解または侵食する。一実施形態において、ER 層は、液体による吸液膨潤によって、液体による吸液膨潤の前の ER 層のサイズより約 15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 % または 100 % 大きなサイズに膨潤する。別の実施形態において、ER 層は、液体による吸液膨潤によって、液体による吸液膨潤の前の ER 層のサイズより少なくとも約 25 % 大きなサイズに、液体吸液膨潤の開始の約 15 分以内に膨潤する。さらに別の実施形態において、ER 層は、液体による吸液膨潤によって、液体による吸液膨潤の前の ER 層のサイズより少なくとも約 100 % 大きなサイズに、液体吸液膨潤の開始の約 45 分以内、50 分以内、60 分以内、75 分以内、または 90 分以内に膨潤する。

20

30

【0162】

さらなる実施形態において、組成物は、少なくとも 1 種の膨潤性ポリマーを含有する。例えば、組成物は、キトサン、メチルセルロース、ポリ酢酸ビニル、精製セラック、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、または膨張可能なポリマーフィルム、例えば、ポリ酢酸ビニルおよびセラックからなるものを含み得る。別の実施形態において、組成物は、膨潤可能なマトリックス中のポリマーの組合せを含有し得る。例示的な膨潤可能なマトリックスは、その開示が参照によりその全体が本明細書に組み込まれている米国特許第 6,723,340 号、同第 6,340,475 号、および同第 6,635,280 号に記載されている。

40

【0163】

さらに別の実施形態において、胃内滞留を生じさせる組成物の物理的特性は、組成物の形状であり得る。例えば、組成物は、環、四面体、らせん状、コイル、平面状ディスク、平面状マルチローブ、連続スティック、シート、卵円、平行四辺形、またはストリングの幾何学的立体構造を有し得、組成物は、幽門括約筋を通過することができない。いくつかの反復法において、組成物は担体またはストリップの溶解によって胃内でほどけるように、組成物は医薬担体（例えば、ゼラチンカプセル剤）中に折り畳まれ、または容易に溶解可能な（例えば、ゼラチン）ストリップによって確保し得る。一般に、ほどけることが可能な組成物は、特定の期間（例えば、投薬間隔）に亘りサイズが分解および／または低減

50

するように、生分解性ポリマーを含む。別の実施形態において、組成物は、7.5 mmと等しい、またはこれ超の直径を有する。例示的な成形された剤形は、その全体が参照により本明細書中に組み込まれている米国特許第6,488,962号に記載されている。

【0164】

さらに別の実施形態において、胃内滞留を生じさせる組成物の物理的特性は、組成物の付着力であり得る。生体粘膜付着性組成物は胃の上皮細胞表面、またはムチンに結合し、組成物および生体膜の間の接触の密接さおよび期間を増加させることによって胃内滞留時間を増加させる。生体粘膜付着性組成物は一般に、ポリカルボフィル、carbopol、コレステラミン、キトサン、ポリマー酸、または生体膜に付着することができる天然もしくは合成ポリマー（例えば、生体付着性ポリマー）、または胃もしくは腸管の粘液ライニング（例えば、粘膜付着性ポリマー）を含む。例示的な付着性ポリマーには、アニオン性（例えば、カルボキシメチルセルロース、コンドロイチン硫酸、ポリアクリル酸、ペクチン、カラギーナン、キトサン、およびアルギン酸）、カチオン性（例えば、ポリリシンおよびポリブレン）、ならびに中性（例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、およびデキストラン）ポリマーが含まれる。ある特定の親水性ポリマーは大量の水を膨潤し、粘着性となる傾向があり、それによって、生体付着性特性を得る。粘液または上皮細胞表面へのポリマーの付着は、物理的—機械的結合および化学結合を含めた様々な結合機序が関与し得る。物理的—機械的結合は、凹部への付着性材料の挿入、または粘膜のひだからもたらされ得る。化学結合は、共有結合性または非共有結合性（例えば、イオン結合、水素結合、ファンデルワールス相互作用など）であり得る。さらに、ある特定のポリマーは、細胞の表面上の特異的受容体部位に結合し、それによって、胃内滞留を増強し得る。例えば、ある特定の植物レクチンは、粘液中または多糖外被上に存在する糖基と特異的に相互作用する。

【0165】

さらに別の実施形態において、胃内滞留を生じさせる組成物の物理的特性は、組成物の密度であり得る。1つの反復法において、組成物は、胃内容物上に浮遊し、胃内に長期間留まるように、十分な浮力を伴って低密度を有し得る。浮遊組成物は、発泡性または非発泡性であり得る。発泡性組成物は一般に、膨潤性ポリマーおよび発泡性成分で調製されるマトリックスを含む。例えば、発泡性成分は、炭酸塩もしくは炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カルシウム）、有機酸（例えば、クエン酸、酒石酸）、または任意のこれらの組合せでよい。発泡性成分はまた、真空、空気、不活性ガス、または体温でガス化する液体で充填されている浮遊チャンバーでよい。浮遊性は一般に、気泡が生じることによって達成される。気体は、有機溶媒の揮発によって、または炭酸塩—炭酸水素塩および有機酸の間の発泡性反応によって、浮遊チャンバー中に導入し得る。胃への到達によって、二酸化炭素は胃内容物の酸性度によって遊離され、ゲル化マトリックス中に捕捉されるように、マトリックスを製作し得る。これによって組成物の浮力が維持され、組成物の浮遊がもたらされる。別の実施形態において、組成物はまた、浮遊特徴を示すポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クロスボビドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、またはエチルセルロースを含有し得る。さらなる実施形態において、組成物は、崩れた形態から拡張した形態に変換され、その反対にも変換される、中空の変形可能な単位を有するデバイスを含み得る。単位は、感圧性の可動性ブラダーによって分離される2つのチャンバーに内部的に分割されているハウジングによって支持される。第1のチャンバーは治療剤を含有し、第2のチャンバーは、体温で気化し、系に浮力を与える揮発性液体（例えば、シクロペンタン、エーテル）を含有する。系はまた、体からの離脱を助ける生体侵食性プラグを含有する。この2つのチャンバー系のさらなる実施形態は、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第3,901,232号および同第3,786,813号に開示されている。またさらなる実施形態において、組成物は、中空のミクロスフィアまたはマイクロバルーンを含有し得、これによって組成物の浮遊がもたらされる。組成物はまた、浮遊微粒子、例えば、ポリプロピレン気泡、Eudragit、エチルセルロース、またはポリメチルメタクリ

10

20

30

40

50

レート (methacrylate) (PMMA) を含み得る。

【0166】

非発泡性組成物は、高レベルの1種または複数の、ゲルを形成する高度に膨潤可能なセルロース親水コロイドを組み込む。胃内容物との接触によって、これらの親水コロイドは、水和し、コロイド状ゲルバリアを形成し、膨潤した親水コロイドによって捕らえられた空気はこの組成物に浮力を与える。別の反復法において、組成物は、通常の胃内容物の密度を超える密度を有し得、組成物は胃の底部（すなわち、幽門洞）に沈下し、ここで組成物は幽門洞のひだ中に捕捉され、胃壁の蠕動に耐える。さらに別の反復法において、組成物は、1.3 g/mLと等しい、またはこれ超の密度を有する。

【0167】

一実施形態において、胃内容物から水を吸収し、幽門括約筋を通過することができないサイズに膨潤または膨張する延長放出ポリマーが存在することによって、組成物は胃において滞留する。結果として、オピオイドおよび他のAPIは、胃内の組成物からゆっくりと放出され、上部胃腸管に吸収される。

【0168】

さらに別の実施形態において、胃内滞留をもたらす組成物の物理的特性は、組成物の物理的サイズであり得る。すなわち、組成物は、経口的に摂取され、胃に入るのに十分に小さいが、小腸へと幽門括約筋を通過することを防止するのに十分に大きいサイズを有し得る。組成物がヒトのために設計される一部の実施形態において、組成物は、約7 mm超、8 mm超、9 mm超、または10 mm超の長さ（または直径）を有し得る。組成物がヒトのために設計される他の実施形態において、組成物は、約11 mm超、12 mm超、または13 mm超、14 mm超、15 mm超、16 mm超、17 mm超、18 mm超、19 mm超、20 mm超またはそれ超の長さ（または直径）を有し得る。また他の実施形態において、組成物は、(i) 長軸上で測定して、概ね19 mm、19.1 mm、19.2 mm、19.3 mm、19.4 mm、19.5 mm、19.6 mm、19.7 mm、19.8 mm、19.9 mm、または20 mmの長さ、(ii) 短軸上で測定して、概ね12 mm、12.1 mm、12.2 mm、12.3 mm、12.4 mm、12.5 mm、12.6 mm、12.7 mm、12.8 mm、12.9 mm、または13 mmの幅、および(iii) 概ね5 mm、5.1 mm、5.2 mm、5.3 mm、5.4 mm、5.5 mm、5.6 mm、5.7 mm、5.8 mm、5.9 mm、または6 mmの高さまたは厚さを有し得る。さらに別の実施形態において、組成物は、(i) 長軸上で測定して、概ね19.1 mm、19.11 mm、19.12 mm、19.13 mm、19.14 mm、19.15 mm、19.16 mm、19.17 mm、19.18 mm、19.19 mm、19.2 mm、19.21 mm、19.22 mm、19.23 mm、19.24 mm、19.25 mm、19.26 mm、19.27 mm、19.28 mm、19.29 mm、または19.3 mmの長さ、(ii) 短軸上で測定して、概ね12.4 mm、12.41 mm、12.42 mm、12.43 mm、12.44 mm、12.45 mm、12.46 mm、12.47 mm、12.48 mm、12.49 mm、または12.5 mmの幅、および(iii) 概ね5.6 mm、5.61 mm、5.62 mm、5.63 mm、5.64 mm、5.65 mm、5.66 mm、5.67 mm、5.68 mm、5.69 mm、5.7 mm、5.71 mm、5.72 mm、5.73 mm、5.74 mm、5.75 mm、5.76 mm、5.77 mm、5.78 mm、5.79 mm、または5.8 mmの高さまたは厚さを有し得る。一般に、このような組成物は、幽門弁を通過し、または胃の収縮のハウスキーパーウェーブによって胃から排除し得るように、特定の時間間隔（例えば、投薬間隔）で分解し、崩壊し、サイズが減少し、または崩れるように設計される。

【0169】

さらに別の実施形態において、組成物は、組成物が幽門括約筋を通過することを遅延させる薬剤を含有し得る。例えば、組成物は、ミリスチン酸トリエタノールアミンまたはプロパンテリンを含み得る。

(ii) オピオイド放出

10

20

30

40

50

【0170】

オピオイドは胃運動性を低減させるため、オピオイドが適正に投与されない場合、剤形の侵食時間は増加し（したがって、薬物放出を妨げ）得る。本明細書において開示されている胃内滞留性延長放出組成物は、胃内滞留性でない匹敵する組成物より長い期間胃内に滞留するように、胃の内容物排出を遅延させるのに十分な速度でオピオイド（複数可）を放出するように設計される。例えば、組成物は、胃の内容物排出を約15分、30分、60分、90分、2.0時間、2.5時間、3.0時間、3.5時間、4.0時間、4.5時間、または5.0時間遅延させる速度でオピオイド（複数可）を放出するように設計し得る。オピオイド（複数可）の放出速度は、組成物の延長放出ポーション中に含むための適切な延長放出成分を選択することによって操作し得る。例えば、延長放出成分が延長放出ポリマーである実施形態において、組成物が胃の内容物排出を所望の量までに遅延させる速度でオピオイド（複数可）を放出するように、延長放出ポリマーは一般に選択される。さらに、組成物からのオピオイド（複数可）の放出速度は、組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションおよび少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在するオピオイドの適正な比を選択することによって調整し得る。例えば、少なくとも1つの即時放出ポーションおよび少なくとも1つの延長放出ポーション中のオピオイド（複数可）の割合は、約20:80、21:79、22:78、23:77；24:76、25:75、26:74、27:73、28:72、29:71、30:70、31:69、32:68、33:67、34:66、35:65、34:66、35:65、36:64、37:63、38:62、39:61、または40:60であり得る。

10

20

【0171】

さらに、胃内滞留性延長放出組成物は、重大な胃腸の有害作用をもたらすのには不十分な速度でオピオイド（複数可）を放出するように設計される。胃腸の有害作用には、これらに限定されないが、腸運動低下、腸閉塞、腸偽閉塞、腹部膨満、腹部膨満感、便秘、腸の痛み、激しい腸の収縮、結腸痙攣、腸の活動性低下、および肛門括約筋緊張の増加が含まれる。

(iii) 全体的な組成物

【0172】

オピオイドおよびさらなるAPIの好ましい溶出および薬物動態プロファイル、ならびにオピオイドおよびさらなるAPIの薬力学的効果についての知識を伴って、本出願人等によって発見され、本明細書に最初に記載されているように、同じまたは同様の溶出および薬物動態プロファイルならびに薬力学的効果を示す組成物を、上記で考察した剤形のいずれかを使用して開発することができる。さらに、本発明による組成物は、本明細書において開示されている組成物と同じまたは同様の溶出、薬物動態学的、および薬力学的プロファイルを達成する別の剤形を使用して開発することができる。例えば、一実施形態において、本明細書に記載されている組成物についてのこれらのパラメーターの90%信頼区間において80%~125%以内である薬物動態学的および薬力学的パラメーター（例えば、C_{max}、AUC）を示す制御放出剤形を開発することができる。別の実施形態において、本明細書に記載されている組成物についてのこれらのパラメーターの90%信頼区間において80%~125%以内である薬物動態学的および薬力学的パラメーターを示す持続放出剤形を開発することができる。上で考察した特定の胃内滞留性剤形の1つを欠いているが、同じ溶出および薬物動態プロファイルを達成し、薬力学的効果を示す組成物をまた開発することができる。

30

40

【0173】

例えば、本明細書に記載のような胃内滞留性延長放出組成物は、オピオイド、例えば、ヒドロコドン、さらなるAPI、例えば、アセトアミノフェン、即時放出ポーション、および胃内滞留性ポーションを含み得、即時放出ポーションおよび胃内滞留性ポーションは、充填剤および滑沢剤を含む。一実施形態において、即時放出ポーションおよび胃内滞留性ポーションはそれぞれ、約5mg~約500mgの量で充填剤を含み得る。別の実施形態において、即時放出ポーションおよび胃内滞留性ポーションはそれぞれ、約20mg~

50

約 400 mg の量で充填剤を含み得る。さらに別の実施形態において、即時放出ポーションおよび胃内滞留性ポーションはそれぞれ、約 40 mg ～ 約 300 mg の量で充填剤を含み得る。

【0174】

一実施形態において、即時放出ポーションおよび胃内滞留性ポーションはそれぞれ、約 0.1 mg ～ 約 25 mg の量で滑沢剤を含み得る。別の実施形態において、即時放出ポーションおよび胃内滞留性ポーションはそれぞれ、約 0.4 mg ～ 約 15 mg の量で滑沢剤を含み得る。さらに別の実施形態において、即時放出ポーションおよび胃内滞留性ポーションはそれぞれ、約 0.7 mg ～ 約 5 mg の量で滑沢剤を含み得る。別の態様において、胃内滞留性ポーションは、約 0 mg ～ 約 50 mg の発泡剤、例えば、炭酸水素塩をさらに含み得る。

10

【0175】

上記で考察するように、胃内滞留を伴わない延長放出組成物がまた本明細書に記載されている。一実施形態において、本明細書に記載のような延長放出組成物は、オピオイド、例えば、ヒドロコドン、さらなる API、例えば、アセトアミノフェン、即時放出ポーション、および延長放出ポーションを含み得、即時放出ポーションおよび延長放出ポーションは、約 5 mg ～ 約 500 mg の量で充填剤を、および約 0.1 mg ～ 約 25 mg の量で滑沢剤を含む。延長放出ポーションは、任意の適切な延長放出ポリマーを含み得る。一実施形態において、延長放出ポリマーは、約 5 mg ～ 約 500 mg の量で存在する。別の実施形態において、延長放出ポリマーは、約 20 mg ～ 約 400 mg の量で存在する。さらなる実施形態において、延長放出ポリマーは、約 40 mg ～ 約 300 mg の量で存在する。

20

【0176】

例えば、上記のいくつかの例示的な胃内滞留性の製剤（実施例 A ～ I）または持続放出（実施例 J ～ R）剤形は、下記の通りである。

【表 A - 1】

チャートA:例示的な胃内滞留性および持続放出剤形。

	A	B	C
即時放出ポーシオン	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) 充填剤(5-100 mg) 滑沢剤(0.1-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-7.5 mg) APAP (0-175 mg) 充填剤(5-250 mg) ステアリン酸塩(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (200-325 mg) 充填剤(50-75 mg) 滑沢剤(2-3 mg)
胃内滞留性ポーシオン	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) ポリマー(5-500 mg) 充填剤(5-100 mg) 滑沢剤(0.1-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-7.5 mg) APAP (0-175 mg) ポリマー(50-750 mg) 充填剤(5-250 mg) ステアリン酸塩(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (100-325 mg) ポリマー(100-250 mg) 充填剤(25-50 mg) 滑沢剤(1-3 mg)
	D	E	F
即時放出ポーシオン	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (100-400 mg) 充填剤(25-50 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (100-400 mg) 充填剤(25-50 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(2-5 mg) APAP (300-450 mg) 充填剤(25-75 mg) 滑沢剤(2-5 mg)
胃内滞留性ポーシオン	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (50-250 mg) 充填剤(50-75 mg) ポリカルボフィル(5-500 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (50-250 mg) 充填剤(50-75 mg) ポリマー(5-500 mg) 重炭酸塩(0-10 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(3-10 mg) APAP (50-300 mg) 充填剤(50-75 mg) ポリマー(100-450 mg) 重炭酸塩(0-10 mg) 滑沢剤(3-5 mg)
	G	H	I
即時放出ポーシオン	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-10 mg) APAP (100-325 mg) 充填剤(25-75 mg) 滑沢剤(2-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) 充填剤(5-100 mg) 滑沢剤(0.1-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) 充填剤(5-100 mg) 滑沢剤(0.1-5 mg)
胃内滞留性ポーシオン	ヒドロコドン重酒石酸塩(3-10 mg) APAP (100-450 mg) 充填剤(5-100 mg) Carbopol (5-500 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) ポリアクリレート(100-300 mg) 充填剤(5-100 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) コレスチラミン(100-300 mg) 充填剤(5-100 mg)
	J	K	L
即時放出ポーシオン	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) 充填剤(5-100 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-7.5 mg) APAP (0-175 mg) 充填剤(5-250 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (200-325 mg)

10

20

30

40

【表 A - 2】

	滑沢剤(0.1-5 mg)	ステアリン酸塩(0.1-10 mg)	充填剤(50-75 mg) 滑沢剤(2-3 mg)
延長放出ポーション	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) ポリマー(5-500 mg) 充填剤(5-100 mg) 滑沢剤(0.1-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-7.5 mg) APAP (0-175 mg) ポリマー(50-750 mg) 充填剤(5-250 mg) ステアリン酸塩(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (100-325 mg) ポリマー(100-250 mg) 充填剤(25-50 mg) 滑沢剤(1-3 mg)
	M	N	O
即時放出ポーション	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (100-400 mg) 充填剤(25-50 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (100-400 mg) 充填剤(25-50 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(2-5 mg) APAP (300-450 mg) 充填剤(25-75 mg) 滑沢剤(2-5 mg)
延長放出ポーション	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (50-250 mg) 充填剤(50-75 mg) メタクリレートコポリマー(5-500 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(5-10 mg) APAP (50-250 mg) 充填剤(50-75 mg) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5-500 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(3-10 mg) APAP (50-300 mg) 充填剤(50-75 mg) プロピルメチルセルロース(100-450 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)
	P	Q	R
即時放出ポーション	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-10 mg) APAP (100-325 mg) 充填剤(25-75 mg) 滑沢剤(2-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) 充填剤(5-100 mg) 滑沢剤(0.1-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) 充填剤(5-100 mg) 滑沢剤(0.1-5 mg)
延長放出ポーション	ヒドロコドン重酒石酸塩(3-10 mg) APAP (100-450 mg) 充填剤(5-100 mg) アルギネート(5-500 mg) 滑沢剤(3-5 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) エチルセルロース(5-500 mg) 充填剤(5-100 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(0-15 mg) APAP (0-325 mg) ポリアクリレート(5-500 mg) 充填剤(5-100 mg)
	S	T	U
持続放出製剤	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-15 mg) APAP (50-650 mg) 充填剤(0-100 mg) メタクリレートコポリマー(5-500 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-15 mg) APAP (50-650 mg) 充填剤(0-100 mg) ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5-500 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-15 mg) APAP (50-650 mg) 充填剤(0-100 mg) プロピルメチルセルロース(5-550 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)
	V	W	X

10

20

30

40

【表 A - 3】

持続放出製剤	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-15 mg) APAP (50-650 mg) 充填剤(0-100 mg) アルギネート(5-500 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-15 mg) APAP (50-650 mg) 充填剤(0-100 mg) ポリソルベート(5-500 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)	ヒドロコドン重酒石酸塩(1-15 mg) APAP (50-650 mg) 充填剤(0-100 mg) ポリアクリレート(5-550 mg) 滑沢剤(0.1-10 mg)
--------	---	--	---

【0177】

本明細書において開示した医薬組成物は、有効構成成分の処置濃度を達成するように設計された1つまたは複数の剤形を含む。したがって、いくつかの実施形態では、医薬組成物の治療有効用量は、1つの剤形を含み得る。他の実施形態では、医薬組成物の治療有効用量は、2つの剤形を含み得る。さらなる実施形態では、医薬組成物の治療有効用量は、3つまたはそれ超の剤形を含み得る。

(e) 組成物の乱用および不正加工に対する耐性特性

【0178】

延長放出疼痛医薬は、典型的には即時放出製剤中に含有されるより大量の薬物の長期に亘る持続放出をもたらすことによって、これらの慢性疼痛の管理において患者に対して多くの利益を提供してきた。結果的に、これらの剤形（特に、これらがオピオイドを含有する場合）は、延長放出製剤を負かして、即時のボーラス投与、または剤形の全薬物含量の「過量放出」を可能とすることを求める薬物乱用者にとって魅力的な標的である。

【0179】

本明細書において開示されている医薬組成物の剤形は、即時放出生成物より、破碎、粉碎、微粉碎、または粉末を生成するのに使用する他の一般の手段に対してより耐性であり得る。したがって、一部の実施形態の形態は、不正加工に対して耐性であり、乱用または誤用をより起こしやすすくない。例えば、ある特定の実施形態は、粉末に破碎されず、鼻で吸い込み得ない。さらに、延長放出ポリマーを含む一部の実施形態は、破碎され、水溶液と混合し、および注射し得ない（例えば、生成した混合物は極めて粘性となり、シリンジ中に効果的に吸い込むことができない）。

【0180】

例えば、本明細書において開示されている医薬組成物の剤形は、溶解するとき、ペースト状の半固体混合物を形成する。このように、医薬組成物はシリンジ中に吸い込み、静脈内に注射することは困難である。医薬組成物から得られる活性医薬構成成分（複数可）の収量はまた低い（20%未満）。

【0181】

さらに、本明細書において開示されている医薬組成物の剤形は、容易に鼻で吸い込むことができない。薬物乱用者が剤形から得た薬物を首尾よく鼻で吸い込むために、薬物乱用者は、鼻腔中に粉末を吹送するために、破碎され微粉化された剤形の粉末形態を調製しなければならない。しかし、本明細書において開示されている医薬組成物は、吹送によってこんもりとした固体塊を形成し、鼻孔組織を通した許容される吸収を可能としない。

【0182】

本明細書において開示されている医薬組成物の剤形はまた、時間放出製剤からの活性構成成分（複数可）の放出を加速する、薬物乱用者の胃へのアルコールの計画的な導入に起因する「過量放出」を可能としない。本明細書において開示されている医薬組成物は、活性構成成分（複数可）の加速した放出に対して耐性である。

【0183】

さらに、本明細書において開示されている医薬組成物の剤形は、「フリーベースの吸入」を可能としない。薬物乱用者によるフリーベースの吸入の成功は、活性医薬構成成分（複数可）の無塩形態を生じさせることを必要とする。これは、その塩（複数可）から活性医薬構成成分（複数可）を放出するための物理的および化学的操作、ならびに他のマトリ

10

20

30

40

50

ックス添加剤からの選択的抽出を必要とする。本明細書において開示されている医薬組成物は、遊離塩基調製物を生じさせるのに容易に操作することができない。

【0184】

さらに、本明細書において開示されている医薬組成物の不正加工に対する耐性特性は、医薬組成物中に使用される延長放出ポリマーの平均分子量を増加させることによって増加し得る。別の実施形態において、本明細書において開示されている医薬組成物の不正加工に対する耐性特性は、医薬組成物中に使用する延長放出ポリマーの量を増加させることによって増加し得る。

【0185】

さらなる実施形態では、本明細書において開示したヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む医薬組成物の固体経口剤形は、剤形がインタクトであるときに対して、剤形が破碎または粉碎されているとき、放出プロファイルにおいてかなりの差を示し得る。例えば、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む、インタクトな固体経口剤形は、破碎または粉碎されているものよりも、両有効構成成分のより高い放出速度を示し得る。このことは、本明細書において開示した固体経口剤形の粉碎または破碎によって、剤形の即時放出ポーションと延長放出ポーションが合わさり、剤形の延長放出ポーション中のポリマー（複数可）の水和および膨潤が、即時放出ポーション中のヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの放出を遅延させ、また延長放出ポーション中のヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの放出も遅延させ得ることを示唆する。したがって、即時放出ポーションからの粉碎または破碎された成分が、延長放出ポーションの粉碎または破碎された成分との混合物に組み入れられることで、医薬組成物はその即時放出特性を失い得る。この特質が、痛覚消失の早期開始を得るためという、薬物乱用者の固体経口剤形を破碎するそもそもの目的を、有効に否定し得る。したがって、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む本明細書において開示した剤形が破碎または粉碎されているとき、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの吸収が遅延され得ることによって、剤形がインタクトな状態で摂取されたときと比較して、多幸感の発現が遅延される。

【0186】

一実施形態では、本明細書において開示したヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む延長放出剤形（即時放出層および延長放出層を含む二層錠剤など）、錠剤が破碎または粉碎された状態で投与されるときに対して、錠剤がインタクトな状態で投与されるときにより高い、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンについてのAUC測定値を対象に与え得る。例えば、一実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC測定値は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取するとき、破碎または粉碎された状態に対して約5%～約60%より高くなり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC測定値は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取するとき、破碎または粉碎された状態に対して約10%～約50%より高くなり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC測定値は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取するとき、破碎または粉碎された状態に対して約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%または30%より高くなり得る。

【0187】

さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC（0-1時間）は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約50%、100%、150%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、550%、600%、650%、700%、750%、800%、850%、900%、950%または1000%より高くなり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC（0-1時間）は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された

状態に対して約50%～約1000%より高くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-1時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約100%～約900%より高くなり得る。またさらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-1時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約200%～約800%より高くなり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-1時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約300%～約700%より高くなり得る。

【0188】

別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-2時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約50%、100%、150%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、または500%より高くなり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-2時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約50%～約500%より高くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-2時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約100%～約400%より高くなり得る。またさらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-2時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約150%～約300%より高くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-2時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約50%～約250%より高くなり得る。

【0189】

別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-4時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%より高くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-4時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約25%～約75%より高くなり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-8時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%または80%より高くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-8時間)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約10%～約45%より高くなり得る。

【0190】

別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-inf)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、または50%より高くなり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについてのAUC(0-inf)は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、

10

20

30

40

50

破碎または粉碎された状態に対して約 5 %～約 40 %より高くなり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての AUC (0 - inf) は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約 7 %～約 30 %より高くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての AUC (0 - inf) は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約 10 %～約 30 %より高くなり得る。

【0191】

別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての AUC (0 - t) は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約 2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、47 %、48 %、49 %、または 50 %より高くなり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての AUC (0 - t) は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約 2 %～約 40 %より高くなり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての AUC (0 - t) は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約 3 %～約 30 %より高くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての AUC (0 - t) は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約 4 %～約 30 %より高くなり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての AUC (0 - t) は、対象が錠剤をインタクトな状態で摂取したとき、破碎または粉碎された状態に対して約 5 %～約 20 %より高くなり得る。

【0192】

別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンの両方についての T_{max} は、錠剤が破碎または粉碎された状態で投与されたときに対して、錠剤がインタクトな状態で投与されたとき、より低くなり得る。例えば、一実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての T_{max} は、錠剤が破碎または粉碎された状態で投与されるときに対して、錠剤がインタクトな状態で投与されるとき、約 5 %～約 70 %より低くなり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての T_{max} は、錠剤がインタクトな状態で投与されるとき、錠剤が破碎または粉碎された状態で投与されるときに対して 10 %～約 40 %より低くなり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての T_{max} は、約 20 %～約 60 %であり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての T_{max} は、対象が錠剤を破碎または粉碎された状態で摂取するとき、インタクトな状態に対して約 5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、21 %、22 %、23 %、24 %、25 %、26 %、27 %、28 %、29 %、30 %、31 %、32 %、33 %、34 %、35 %、36 %、37 %、38 %、39 %、40 %、41 %、42 %、43 %、44 %、45 %、46 %、46 %、48 %、49 %または 50 %より高くなり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンについての T_{max} は、対象が錠剤を破碎または粉碎された状態で摂取するとき、インタクトな状態に対して約 25 %、50 %、75 %、100 %、125 %、150 %、175 %、200 %、225 %、250 %、300 %または 325 %より高くなり得る。さらなる実施形態では、対象への錠剤の投与が、錠剤が破碎または粉碎された状態で投与されるとき、インタクトな状態と比較して、少なくとも約 30 分大きくなり得るヒドロコドンまたはアセトアミノフェンについての平均 T_{max} を生じさせる。さらなる実施形態では、対象への

錠剤の投与が、錠剤が破砕または粉碎された状態で投与されるとき、インタクトな状態と比較して、少なくとも約30分、45分、60分、75分、90分、105分、120分、135分、または150分大きくなり得るヒドロコドンまたはアセトアミノフェンについての平均T_{max}を生じさせる。

【0193】

アセトアミノフェンについてのC_{max}は、錠剤が破砕または粉碎された状態で投与されたときに対して、錠剤がインタクトな状態で投与されたときにより高くなり得る。例えば、一実施形態では、アセトアミノフェンについてのC_{max}は、錠剤が破砕または粉碎された状態で投与されたときに対して、錠剤がインタクトな状態で投与されたとき、約5%～約50%より高くなり得る。さらに別の実施形態では、アセトアミノフェンについて
10
のC_{max}は、錠剤が破砕または粉碎された状態で投与されるときに対して、錠剤がインタクトな状態で投与されたとき、約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、46%、48%、49%または50%より高くなり得る。

【0194】

一実施形態では、錠剤の乱用指数は、錠剤が破砕または粉碎された状態で投与されるときに対して、錠剤がインタクトな状態で投与されるとき、より高い。例えば、別の実施形態では、乱用指数は、錠剤がインタクトな状態に対して、破砕または粉碎された状態で投与されるとき、約5%～約90%の量で減少し得る。さらなる実施形態では、乱用指数は、錠剤がインタクトな状態に対して、破砕または粉碎された状態で投与されるとき、約10%～約80%の量で減少し得る。さらに別の実施形態では、乱用指数は、錠剤がインタクトな状態に対して、破砕または粉碎された状態で投与されるとき、約15%～約80%の量で減少し得る。さらに別の実施形態では、乱用指数は、錠剤がインタクトな状態に対して、破砕または粉碎された状態で投与されるとき、約20%～約70%の量で減少し得る。別の実施形態では、乱用指数は、錠剤がインタクトな状態に対して、破砕または粉碎された状態で投与されるとき、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%
20
30
%、または90%の量で減少し得る。

【0195】

これらの薬物動態パラメーターの結果として、薬物乱用者が、本明細書において開示した延長放出剤形を、破砕された形態よりもむしろインタクトな形態で摂取する可能性が高くなり得る。さらに、薬物乱用者は、破砕または粉碎された状態で服用されるよりはむしろ、剤形がインタクトな状態で服用されるとき、本明細書において開示されている剤形をより「好む」。2010年1月の日付の「Assessment of Abuse Potential of Drug」という表題のFDAの産業文献のためのガイドラインを参照されたい。全体的および「その時点での」薬物の好みの両方は、「強い嫌悪」(0)、「中立」(50)、および「強い好み」(100)を主体とした両極性視覚的アナログスケール(VAS)でアセスメントされる。
40

【0196】

別の実施形態では、医薬組成物中のヒドロコドンの量が増加するにつれ、対象への投与後の胃内滞留の期間も増加する。結果的に、対象が、処方されるより大用量の医薬組成物を意図的にまたは偶発的に摂取する場合、医薬組成物は、IRまたは伝統的なER医薬組成物より長い期間胃内に滞留し、それによって医療提供者に、胃洗浄を行い、嘔吐を誘発し、または体がヒドロコドンを吸収することを防止するために活性炭を投与するためのさらなる時間を与える。さらなる実施形態では、医薬組成物は、医療提供者に、対象におけるヒドロコドンの吸収を防止するさらに約15分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約2.0時間、約2.25時間、約2.5時間、約2.7
50

5時間、約3.0時間、約3.25時間、約3.5時間、約3.75時間、または約4時間を提供する。別の実施形態では、医薬組成物は、医療提供者に、ヒドロコドンを経口投与した対象を処置する十分な時間を提供し、その結果、死亡、呼吸困難、心停止、およびたどる筋肉が対象において起こらない。

【0197】

さらに別の実施形態では、ヒドロコドンの用量の増加の結果として嘔吐が誘発され、または自然に発生する場合、医薬組成物全体が対象から排出される。このように、対象の血液中への吸収によるヒドロコドンの毒性濃度は、ヒドロコドンのさらなる放出を除くことによって防止される。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンの用量の増加の結果として嘔吐が誘発され、または自然に発生する場合、医薬組成物の約75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%が対象から排出される。さらに別の実施形態では、増加した用量のヒドロコドンの摂取の後約30分～約60分以内に嘔吐が誘発され、または自然に発生する場合、ヒドロコドン用量の約50%～約65%が対象から排出される。

(f) 組成物の *in vitro* での放出特性

【0198】

本明細書で開示する医薬組成物からのヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの *in vitro* での放出速度は、USP II型パドル装置を使用して、900mLの0.1N HCl中、約100rpmまたは150rpmのパドルスピードおよび37℃の一定温度で測定することができる。

【0199】

一実施形態では、組成物の少なくとも1つの即時放出ポーションは、以下の通りのヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの *in vitro* 放出速度を有し得る：少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンの約90%超が、約15分で放出されるか、少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンの実質100%が、約15分以内に放出され得る。別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンの約90%超が、約5分以内に放出され得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの即時放出ポーション中に存在するヒドロコドンおよび／またはアセトアミノフェンの実質100%が、約5分以内に放出され得る。

【0200】

一実施形態では、組成物の少なくとも1つの延長放出ポーションは、以下の通りのヒドロコドンの *in vitro* 放出速度を有し得る：少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの約1%～約20%が、約15分以内に放出され得、少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの約30%～約50%が、約2時間以内に放出され、少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの約50%～約75%が、約4時間で放出され、少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの少なくとも約80%が、約8時間以内に放出され、少なくとも1つの延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの少なくとも約90%が、約12時間以内に放出される。

【0201】

さらに別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーションは、以下の通りのヒドロコドンの *in vitro* 放出速度を有し得る：延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの約1%～約20%が、約15分以内に放出され得、延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの約30%～約50%が、約2時間以内に放出され得、延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの約50%～約75%が、約4時間以内に放出され得、延長放出ポーション中に存在するヒドロコドンの約80%～約100%が、約8時間以内に放出され得る。

【0202】

一実施形態では、組成物からのヒドロコドンの *in vitro* 放出速度は、以下の通りであり得る：約15分以内にヒドロコドンの約20%～約50%が組成物から放出され得、約30分以内にヒドロコドンの約25%～約55%が組成物から放出され得、約1時間以内にヒドロコドンの約35%～約65%が放出され得、約2時間でヒドロコドンの約40%～約80%が組成物から放出され得、約4時間以内にヒドロコドンの約60%～約100%が組成物から放出され得、約6時間以内にヒドロコドンの約70%～約100%が組成物から放出され得、約8時間以内にヒドロコドンの約80%～約100%が組成物から放出され得、約12時間以内にヒドロコドンの約90%～約100%が組成物から放出され得、約18時間以内にヒドロコドンの約90%～約100%が組成物から放出され得る。

10

【0203】

別の実施形態では、組成物からのヒドロコドンの *in vitro* 放出速度は、以下の通りであり得る：約15分以内にヒドロコドンの約20%～約40%が組成物から放出され得、約30分以内にヒドロコドンの約25%～約45%が組成物から放出され得、約1時間以内にヒドロコドンの約35%～約55%が放出され得、約2時間でヒドロコドンの約45%～約65%が組成物から放出され得、約4時間以内にヒドロコドンの約60%～約85%が組成物から放出され得、約6時間以内にヒドロコドンの約70%～約100%が組成物から放出され得、約8時間以内にヒドロコドンの約80%～約100%が組成物から放出され得、約12時間以内にヒドロコドンの約85%～約100%が組成物から放出され得、約18時間以内にヒドロコドンの約90%～約100%が組成物から放出され得る。

20

【0204】

別の実施形態では、組成物からのヒドロコドンの *in vitro* 放出速度は、以下の通りであり得る：約15分以内にヒドロコドンの約30%～約35%が組成物から放出され得、約30分以内にヒドロコドンの約35%～約40%が組成物から放出され得、約1時間以内にヒドロコドンの約40%～約50%が放出され得、約2時間でヒドロコドンの約50%～約60%が組成物から放出され得、約4時間以内にヒドロコドンの約65%～約75%が組成物から放出され得、約6時間以内にヒドロコドンの約80%～約90%が組成物から放出され得、約8時間以内にヒドロコドンの約90%～約100%が組成物から放出され得、約12時間以内にヒドロコドンの約95%～約100%が組成物から放出され得る。

30

【0205】

一実施形態では、組成物からのアセトアミノフェンの *in vitro* 放出速度は、以下の通りであり得る：約15分以内にアセトアミノフェンの約40%～約65%が組成物から放出され得、約30分以内にアセトアミノフェンの約45%～約65%が組成物から放出され得、約1時間以内にアセトアミノフェンの約50%～約70%が組成物から放出され得、約2時間以内にアセトアミノフェンの約55%～約80%が組成物から放出され得、約4時間以内にアセトアミノフェンの約65%～約95%が組成物から放出され得、約6時間以内にアセトアミノフェンの約75%～約100%が組成物から放出され得、約8時間以内にアセトアミノフェンの約80%～約100%が組成物から放出され得、約12時間以内にアセトアミノフェンの約85%～約100%が組成物から放出され得、約18時間以内にアセトアミノフェンの約90%～約100%が組成物から放出され得る。

40

【0206】

さらなる実施形態では、組成物からのアセトアミノフェンの *in vitro* 放出速度は、以下の通りであり得る：約15分以内にアセトアミノフェンの約50%～約55%が組成物から放出され得、約30分以内にアセトアミノフェンの約52%～約58%が組成物から放出され得、約1時間以内にアセトアミノフェンの約55%～約60%が組成物から放出され得、約2時間以内にアセトアミノフェンの約60%～約65%が組成物から放出され得、約4時間以内にアセトアミノフェンの約70%～約75%が組成物から放出さ

50

れ得、約6時間以内にアセトアミノフェンの約80%～約85%が組成物から放出され得、約8時間以内にアセトアミノフェンの約90%～約95%が組成物から放出され得、約12時間以内にアセトアミノフェンの約95%～約100%が組成物から放出され得る。

【0207】

一実施形態では、医薬組成物からのヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの *in vitro*での放出速度は一般に、USP II型パドル装置を使用して、所望の割合のエタノールを含む900mLの0.1N HCl中、約150rpmのパドルスピードおよび37℃の一定温度で測定した場合、低濃度のエタノール（例えば、約5%v/v～約20%v/v）によって影響を受けない。例えば、5%～20%エタノールの存在下で測定した場合、ヒドロコドンの約25%～約35%およびアセトアミノフェンの約50%～約55%を、医薬組成物から約15分以内に放出することができ、5%～20%のエタノールの存在下で測定した場合、ヒドロコドンの約50%～約65%およびアセトアミノフェンの約60%～約70%を、医薬組成物から約2時間以内に放出することができる。

10

【0208】

しかし、本明細書で開示する医薬組成物からのヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの *in vitro*での放出速度は一般に、40%エタノールの存在下で低下する。例えば、40%エタノールの存在下で測定した場合、ヒドロコドンの約5%～約15%およびアセトアミノフェンの約15%～約30%を、医薬組成物から約15分以内に放出することができ、40%エタノールの存在下で測定した場合、ヒドロコドンの約30%～約45%およびアセトアミノフェンの約45%～約55%を、医薬組成物から約2時間以内に放出することができる。

20

【0209】

別の言い方をすれば、医薬組成物から、0.1N HClの溶液によって抽出されるのより、0.1N HClの溶液および40%エタノールによって、より少ないヒドロコドンが抽出される。いくつかの実施形態では、0.1N HClの存在下で放出されるヒドロコドンの約75%未満を、40%エタノールを含む0.1N HClの存在下で放出することができる。追加的な実施形態では、0.1N HClの存在下で放出することができるヒドロコドンの約70%、65%、60%、55%、50%、45%または40%未満を、0.1N HClおよび40%エタノールの存在下で放出することができる。例えば、0.1N HClの存在下で、約15分間で放出することができるヒドロコドンの約40%未満を、0.1N HClおよび40%エタノールの存在下で、約15分以内に放出することができる。他の実施形態では、0.1N HClの存在下で、約30分間で放出することができるヒドロコドンの約60%未満を、0.1N HClおよび40%エタノールの存在下で、約30分以内に放出することができる。追加的な実施形態では、0.1N HClの存在下で、約2時間で放出することができるヒドロコドンの約75%未満を、0.1N HClおよび40%エタノールの存在下で、約2時間以内に放出することができる。

30

(g) 医薬組成物についての安定性データ

【0210】

一実施形態では、p-アミノフェノールは、医薬組成物中に、それを含むがそれを超えない最大で約100ppmの任意の量でアセトアミノフェンの分解生成物として存在することができる。他の実施形態では、p-アミノフェノールは、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、約0.2ppm～約6.0ppmの量でアセトアミノフェンの分解生成物として存在することができる。さらに別の実施形態では、p-アミノフェノールは、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、約0.6ppm～約6.0ppmの量でアセトアミノフェンの分解生成物として存在することができる。さらに別の実施形態では、p-アミノフェノールは、25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、約0.2ppm、0.3ppm、0.4ppm、0.5p

40

50

pm、0.6 ppm、0.7 ppm、0.8 ppm、0.9 ppm、1.0 ppm、1.1 ppm、1.2 ppm、1.3 ppm、1.4 ppm、1.5 ppm、1.6 ppm、1.7 ppm、1.8 ppm、1.9 ppm、2.0 ppm、2.1 ppm、2.2 ppm、2.3 ppm、2.4 ppm、2.5 ppm、2.6 ppm、2.7 ppm、2.8 ppm、2.9 ppm、3.0 ppm、3.1 ppm、3.2 ppm、3.3 ppm、3.4 ppm、3.5 ppm、3.6 ppm、3.7 ppm、3.8 ppm、3.9 ppm、4.0 ppm、4.1 ppm、4.2 ppm、4.3 ppm、4.4 ppm、4.5 ppm、4.6 ppm、4.7 ppm、4.8 ppm、4.9 ppm、5.0 ppm、5.1 ppm、5.2 ppm、5.3 ppm、5.4 ppm、5.5 ppm、5.6 ppm、5.7 ppm、5.8 ppm、5.9 ppm、および6.0 ppmの量でアセトアミノフェンの分解生成物として存在することができる。

10

【0211】

一実施形態では、それぞれの特定されていないアセトアミノフェン分解生成物は、医薬組成物中に、アセトアミノフェンの重量で、最大で約0.15%の任意の量で存在することができる。別の実施形態では、それぞれの特定されていないアセトアミノフェン分解生成物は、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、アセトアミノフェンの重量で、約0.01%および約0.15%の量でアセトアミノフェンの分解生成物として存在することができる。さらに別の実施形態では、それぞれの特定されていないアセトアミノフェン分解生成物は、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、アセトアミノフェンの重量で、約0.05%および約0.15%の量のアセトアミノフェンの分解生成物として存在することができる。他の実施形態では、それぞれの特定されていないアセトアミノフェン分解生成物は、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、アセトアミノフェンの重量で、約0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%および0.15%の量でアセトアミノフェンの分解生成物として存在することができる。

20

【0212】

一実施形態では、全アセトアミノフェン分解生成物は、医薬組成物中に、アセトアミノフェンの重量で約1.0%の最大量で存在することができる。他の実施形態では、全アセトアミノフェン分解生成物は、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、アセトアミノフェンの重量で約0.05%～約1.0%の量で存在することができる。さらなる実施形態では、全アセトアミノフェン分解生成物は、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、アセトアミノフェンの重量で約0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、0.5%、0.55%、0.6%、0.65%、0.7%、0.75%、0.8%、0.85%、0.9%、0.95%および1.0%の量で存在することができる。

30

40

【0213】

一実施形態では、全ヒドロコドン分解生成物は、医薬組成物中に、ヒドロコドンの重量で約1.0%の最大量で存在することができる。さらなる実施形態では、全ヒドロコドン分解生成物は、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、ヒドロコドンの重量で約0.05%～約1.0%の量で存在することができる。さらに別の実施形態では、全ヒドロコドン分解生成物は、約25℃～約40℃の温度および約60%～約75%の相対湿度で約1、2または3カ月間保存した後、医薬組成物中に、ヒドロコドンの重量で約0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、0.5%、0.55%、0.6%、0.65%、0.7%、0.75%、0.8%、0.

50

85%、0.9%、0.95%および1.0%の量で存在することができる。

(h) 医薬組成物の *In vivo* および薬物動態学的特性

【0214】

本明細書で開示する医薬組成物は、処置血漿濃度が速く得られ（例えば、1時間以内）、作用の初期の開始が、対象への経口投与による組成物の投与後、約5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分または60分以内に達成されるように、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの即時放出のための少なくとも1つの即時放出ポーションを含む。本明細書で開示する医薬組成物は、アセトアミノフェン、および潜在的にヒドロコドンが最もよく吸収される上部消化管への、長期間、例えば約3～約12時間もしくは約4～約9時間、または少なくとも約6時間もしくは少なくとも約8時間にわたるヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの徐放のための少なくとも1つの延長放出ポーションも含む。

10

【0215】

医薬組成物は、24時間に1回（*q. d.* すなわち1日1回）、24時間に2回（*b. i. d.* すなわち1日2回）または24時間に3回（*t. i. d.* すなわち1日3回）対象に経口投与することができる。一実施形態では、医薬組成物は、1日2回（すなわち、12時間毎）対象に経口投与することができる。対象は哺乳動物であってよく、特定の実施形態では、対象はヒトであってよい。

【0216】

別の実施形態では、対象に、医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。この最初すなわちローディング用量は、その活性薬物の定常状態血液レベルがより速く得られるように、対象を支援することができる。他の実施形態では、対象に、約22.5mgのヒドロコドンおよび約975mgのアセトアミノフェンを含む医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。さらに別の実施形態では、対象に、各錠剤が約11.25mgのヒドロコドンおよび約462.5mgのアセトアミノフェンを含む2つの錠剤を含む医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。さらに別の実施形態では、対象に、各錠剤が約7.5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含む3つの錠剤を含む医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。さらに別の実施形態では、対象に、各錠剤が約5.625mgのヒドロコドンおよび約231.25mgのアセトアミノフェンを含む4つの錠剤を含む医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。さらに別の実施形態では、対象に、各カプセル剤が約11.25mgのヒドロコドンおよび約462.5mgのアセトアミノフェンを含む2つのカプセル剤を含む医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。さらに別の実施形態では、対象に、各カプセル剤が約7.5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含む3つのカプセル剤を含む医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。さらに別の実施形態では、対象に、各カプセル剤が約5.625mgのヒドロコドンおよび約231.25mgのアセトアミノフェンを含む4つのカプセル剤を含む医薬組成物の最初すなわちローディング用量を投与することができる。

20

30

【0217】

さらに、対象への経口投与によって、本明細書で開示する医薬組成物は、組成物の投与後、約0.75時間～約12時間、少なくとも約5ng/mLのヒドロコドンの処置血漿濃度を維持することができる。別の実施形態では、ヒドロコドンの血漿中濃度は、組成物の投与の約0.5時間後から約10時間後まで、少なくとも約7.5ng/mLの濃度で維持され得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンの血漿中濃度は、組成物の投与の約1時間後から約12時間後まで、少なくとも約7.5ng/mLの濃度で維持され得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンの血漿濃度を、組成物の投与後、約2時間～約10時間、少なくとも約10ng/mLの濃度で維持することができる。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンの血漿濃度を、組成物の投与後、約1時間～約10時間、少なくとも約10ng/mLの濃度で維持することができる。さらに別の実施形態では、ヒド

40

50

ロコドンの血漿濃度を、組成物の投与後、約0.75時間～約10時間、少なくとも約10 ng/mLの濃度で維持することができる。

【0218】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0.9 ng/mL/mg～約2.0 ng/mL/mgのヒドロコドンについての平均C_{max}（ピーク血漿中濃度）により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンについての平均C_{max}は、約1.0 ng/mL/mg～約1.6 ng/mL/mgの範囲であり得る。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0.9 ng/mL/mg～約1.6 ng/mL/mgのヒドロコドンについての平均C_{max}（ピーク血漿中濃度）により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについての平均C_{max}は、約1.0 ng/mL/mg～約1.5 ng/mL/mgの範囲であり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンについての平均C_{max}は、約0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、または2.0 ng/mL/mgであり得る。さらに、定常状態におけるヒドロコドンについての平均C_{max}は、約1.5 ng/mL/mg～約2.0 ng/mL/mg、約1.6 ng/mL/mg～約1.95 ng/mL/mg、または約1.7 ng/mL/mg～約1.85 ng/mL/mgの範囲であり得る。他の実施形態では、定常状態におけるヒドロコドンについての平均C_{max}は、約1.3 ng/mL/mg～約2.0 ng/mL/mg、約1.5 ng/mL/mg～約1.95 ng/mL/mg、または約1.6 ng/mL/mg～約1.85 ng/mL/mgの範囲であり得る。

【0219】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、驚くべきことに、ヒドロコドンの二相性の吸収により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。医薬組成物および標的血漿プロファイルのデコンボリューションは、WinNonLin（バージョン5.2、Pharsight Corp.、Mountain View、Calif.）で行うことができる。ヒドロコドンの二相性の吸収は、約1時間～2時間の間の血漿中濃度における第1のピークをもたらず初期の急速な吸収（これが作用の早期開始に寄与する）、および組成物の投与後に少なくとも1つの延長放出ポーシオンからより低速の吸収が起こる結果としての、約3時間～7時間の間の血漿中濃度における第2のピーク（これが痛覚消失の持続または維持に寄与する）により特徴付けられ得る。一部の場合には、第2のピークは、組成物の全体のC_{max}に相当し得る。ヒドロコドンの二相性は、0時間と約2時間との間に引いた線の傾きが、約2時間と約5時間との間に引いた線の傾きよりも大きい、ヒドロコドンについての血漿中濃度－時間プロファイルにより特徴付けられ得る。

【0220】

組成物からもたらされるヒドロコドンレベルにおけるこの二相性の増大はいくつかの利益を有している。例えば、痛覚消失の急速な開始、続く長期間にわたるヒドロコドンレベルの維持のために、急速ではあるが高過ぎない濃度のヒドロコドンを提供することは、ヒト対象が、ヒドロコドンに対する嗜好または依存性（乱用）を増進させるのを防止できる可能性がある。ヒドロコドン血漿レベルにおけるさらなる変動は、活性部位での耐性の増進も防止できる可能性がある。したがって、ヒドロコドンレベルにおける二相性の増大は、急性耐性を防止するのを助ける。

【0221】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約9.0 ng·hr/mL/mg～約24.0 ng·hr/mL/mgのヒドロコドンについての平均AUCにより特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約9.0 ng·hr/mL/mg～約18.5 ng·hr/mL/mgのヒドロコドンについての平均AUCにより特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンについての平均AUC

Cは、約 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $22.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。さらなる実施形態では、ヒドロコドンについての平均AUCは、約 $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $16.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについての平均AUCは、約9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、または $24.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。さらに、定常状態におけるヒドロコドンについての平均AUCは、約 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $20.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $19.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $13.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $18.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ の範囲であり得る。さらに他の実施形態では、定常状態におけるヒドロコドンについての平均AUCは、約 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $20.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $16.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $13.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $15.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ の範囲であり得る。

【0222】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約2.0時間～約8.0時間のヒドロコドンについての中央T_{max}（ピーク血漿中濃度到達時間）により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。代替的な実施形態では、ヒドロコドンについての中央T_{max}は、約3.0時間～約6.0時間であり得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについての中央T_{max}は、約2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、または8.0時間であり得る。さらに、定常状態におけるヒドロコドンについての中央T_{max}は、約1.5時間～約5.0時間、または約2時間～約4時間の範囲であり得る。さらに、定常状態におけるヒドロコドンについての中央T_{max}は、約1.5時間～約3.5時間、または約2時間～約3時間の範囲であり得る。

【0223】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0時間～約0.5時間のヒドロコドンについての中央t_{lag}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。代替的な実施形態では、ヒドロコドンについての中央t_{lag}は、約0時間～約0.33時間であり得る。代替的な実施形態では、ヒドロコドンについての中央t_{lag}は、約0時間～約0.25時間であり得る。

【0224】

吸収速度は、しばしば、T_{max}およびC_{max}などの標準的な薬物動態パラメーターを比較することによって評価される。吸収の度合いはAUCによって評価される。短期T_{max}は急速な吸収を表すのに使用されている。U.S. FDA、Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations（2003年3月）および関連出版物（Chenら、Clin. Pharmacokinet. 40巻（8号）：565～72頁、2001年）は、本明細書で開示する医薬組成物などのいくつかの修正放出薬物（「MR薬物」）について、部分AUCの使用も推奨している。部分AUC計算は、疼痛緩和の初期開始を表すことができる薬物への初期曝露を測定するために、かつ／または持続的緩和の達成における薬物の長期曝露を測定するために使用することができる。部分AUC計算は、例えば、薬物の応答開始に関連することになる初期部分AUCと、薬物の持続的応答に関連することになる後期部分AUCを比較することによって、2つのMR薬物が真に生物学的に同等であるかどうかを実証することもできる。組成物のためのパラメーターは、対象間で大きく異なる。パラメーターは、サンプリングのスケジューリング、対象の態度（posture）および対象の全体的な健康などの研究プロトコルの態様によっても変動する。本明細書で引用される値は、別段の断りのない限り、平均±標準偏差として与えられる。

10

20

30

40

50

【0225】

部分AUC計算のためには、各時間間隔にわたる標準的な線形台形加算 (linear trapezoidal summation) を使用する。部分AUCを平均薬物動態学的プロファイルから計算する。時間0～1時間について部分AUCはAUC (0～1時間) であり；時間0～2時間について部分AUCはAUC (0～2時間) であり；時間0～4時間について部分AUCはAUC (0～4時間) であり；時間0～6時間について部分AUCはAUC (0～6時間) であり；時間0～8時間について部分AUCはAUC (0～8時間) であり；時間0～測定可能な最後の時点 (「x」) について部分AUCはAUC (0～(x)時間) である。ここで、各部分AUCは、以下に与えられるような標準的な製薬工業の薬物動態学的計算方法にしたがって計算する：

10

【0226】

AUC (0～1時間) — 時間0～時間1時間からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。

【0227】

AUC (0～2時間) — 0時間～時間2時間からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。

【0228】

AUC (0～4時間) — 0時間～時間4時間からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。

【0229】

AUC (0～6時間) — 0時間～時間6時間からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。

20

【0230】

AUC (0～8時間) — 0時間～時間8時間からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。

【0231】

AUC (0～(t)時間) — 時間0～測定可能な最後の時点からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。

【0232】

AUC (0～(IR生成物のT_{max} + 2SD)) — 時間0～即時放出バージョンの薬物についての平均ピーク (T_{max}) の時間+即時放出薬物についての2つの標準偏差 (「2SD」) からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。FDAは、複雑な薬物動態学的特徴を示す特定の修正放出剤形についての応答の早期開始に関連してこの計算を確認している (上記2003年3月の指針；Draft Guidance on Dexmethylphenidate Hydrochloride (2012年3月)；Draft Guidance on Methylphenidate Hydrochloride (2011年11月) を参照されたい)。

30

【0233】

AUC ((IR生成物のT_{max} + 2SD) - t) — 即時放出バージョンの薬物についての平均ピーク (T_{max}) の時間+即時放出薬物についての2つの標準偏差 (「2SD」) ～測定可能な最後の時点からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。FDAは、複雑な薬物動態学的特徴を示す修正放出剤形についての応答の持続に関連してこのパラメーターを確認している (上記2003年3月の指針；Draft Guidance on Dexmethylphenidate Hydrochloride (2012年3月)；Draft Guidance on Methylphenidate Hydrochloride (2011年11月) を参照されたい)。

40

【0234】

AUC (x - (y)時間) — 時間「x」 (例えば、8時間などの測定可能な任意の時点) ～時間「y」 (例えば、12時間などの「x」より遅い測定可能な他の任意の時点) からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃度－時間曲線下面積。

【0235】

AUC (0～∞) — 時間0～無限大からの線形台形加算を使用して計算された薬物濃

50

度－時間曲線下面積。

【0236】

さらに、部分AUCは、時間Tmax～時間t（血漿濃度プロファイルの最後の測定時点）からの台形加算を使用して計算することができる。

【0237】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約1.0 ng・hr/mL/mg～約5.0 ng・hr/mL/mg、約1.50 ng・hr/mL/mg～約4.25 ng・hr/mL/mg、または約2.0 ng・hr/mL/mg～約3.0 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_{(0-(IR製品のTmax+2SD))}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(IR製品のTmax+2SD)は、約1.0、1.25、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、または3.5 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0238】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約1.0 ng・hr/mL/mg～約5.0 ng・hr/mL/mg、約1.50 ng・hr/mL/mg～約4.25 ng・hr/mL/mg、または約2.0 ng・hr/mL/mg～約3.0 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(0-3時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-3時間)は、約1.0、1.25、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、または3.5 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0239】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約0.5 ng・hr/mL/mg～約5.0 ng・hr/mL/mg、約1.0 ng・hr/mL/mg～約4.25 ng・hr/mL/mg、または約1.5 ng・hr/mL/mg～約3.0 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(0-2.44時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2.44時間)は、約0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、または5.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0240】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約0.4 ng・hr/mL/mg～約5.0 ng・hr/mL/mg、約0.5 ng・hr/mL/mg～約

L/mg～約4.25 ng・hr/mL/mg、または約1.0 ng・hr/mL/mg～約3.5 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)は、約0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、または5.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0241】

別の実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約0.4 ng・hr/mL/mg～約5.0 ng・hr/mL/mg、約0.5 ng・hr/mL/mg～約4.25 ng・hr/mL/mg、約0.75 ng・hr/mL/mg～約3.5 ng・hr/mL/mg、約1.0 ng・hr/mL/mg～約2.5 ng・hr/mL/mg、または約1.3 ng・hr/mL/mg～約2.4 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)は、約0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、または3.5 ng・hr/mL/mgであり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)は、約1.8、1.81、1.82、1.83、1.84、1.85、1.86、1.87、1.88、1.89、1.90、1.91、1.92、1.93、1.94、1.95、1.96、1.97、1.98、1.99、または2.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0242】

別の実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約0.4 ng・hr/mL/mg～約5.0 ng・hr/mL/mg、約0.5 ng・hr/mL/mg～約4.25 ng・hr/mL/mg、約0.75 ng・hr/mL/mg～約3.5 ng・hr/mL/mg、約1.0 ng・hr/mL/mg～約2.5 ng・hr/mL/mg、または約1.25 ng・hr/mL/mg～約2.25 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)は、約0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25

、3.3、3.35、3.4、3.45、または3.5 ng・hr/mL/mgであり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)は、約1.6、1.61、1.62、1.63、1.64、1.65、1.66、1.67、1.68、1.69、1.70、1.71、1.72、1.73、1.74、1.75、1.76、1.77、1.78、1.79、1.8、1.81、1.82、1.83、1.84、1.85、1.86、1.87、1.88、1.89、1.90、1.91、1.92、1.93、1.94、1.95、1.96、1.97、1.98、1.99、または2.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0243】

別の実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約0.25 ng・hr/mL/mg～約4.0 ng・hr/mL/mg、約0.5 ng・hr/mL/mg～約3.5 ng・hr/mL/mg、約0.75 ng・hr/mL/mg～約3.0 ng・hr/mL/mg、約0.75 ng・hr/mL/mg～約1.5 ng・hr/mL/mg、または約0.5 ng・hr/mL/mg～約1.5 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)は、約0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、または3.5 ng・hr/mL/mgであり得る。さらに別の実施形態では、ヒドロコドンについてのAUC_(0-2時間)は、約1.0、1.01、1.02、1.03、1.04、1.05、1.06、1.07、1.08、1.09、1.10、1.11、1.12、1.13、1.14、1.15、1.16、1.17、1.18、1.19、1.2、1.21、1.22、1.23、1.24、1.25、1.26、1.27、1.28、1.29、または1.30 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0244】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約5 ng・hr/mL/mg～約25 ng・hr/mL/mg、約7.5 ng・hr/mL/mg～約15.5 ng・hr/mL/mg、または約8.5 ng・hr/mL/mg～約12.5 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(0-12時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.8、14.9、15.0、15.1、15.2、15.3、15.4、15.5、15.6、15.7、15.8、15.9、16.0、16.1、16.2、16.3、16.4、16.5、16.6、16.7、16.8、16.9、17.0、

17. 1、17. 2、17. 3、17. 4、17. 5、17. 6、17. 7、17. 8、17. 9、18. 0、18. 1、18. 2、18. 3、18. 4、18. 5、18. 6、18. 7、18. 8、18. 9、19. 0、19. 1、19. 2、19. 3、19. 4、19. 5、19. 6、19. 7、19. 8、19. 9、または20. 0 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC (0 - 12時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0245】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約3 ng・hr/mL/mg～約20 ng・hr/mL/mg、約7. 5 ng・hr/mL/mg～約15. 0 ng・hr/mL/mg、または約8 ng・hr/mL/mg～約12. 5 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC (1 - 12時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約3. 0、4. 0、5. 0、5. 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9、6. 0、6. 1、6. 2、6. 3、6. 4、6. 5、6. 6、6. 7、6. 8、6. 9、7. 0、7. 1、7. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、7. 9、8. 0、8. 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9. 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9、10. 0、10. 1、10. 2、10. 3、10. 4、10. 5、10. 6、10. 7、10. 8、10. 9、11. 0、11. 1、11. 2、11. 3、11. 4、11. 5、11. 6、11. 7、11. 8、11. 9、12. 0、12. 1、12. 2、12. 3、12. 4、12. 5、12. 6、12. 7、12. 8、12. 9、13. 0、13. 1、13. 2、13. 3、13. 4、13. 5、13. 6、13. 7、13. 8、13. 9、14. 0、14. 1、14. 2、14. 3、14. 4、14. 5、14. 6、14. 7、14. 8、14. 9、15. 0、15. 1、15. 2、15. 3、15. 4、15. 5、15. 6、15. 7、15. 8、15. 9、16. 0、16. 1、16. 2、16. 3、16. 4、16. 5、16. 6、16. 7、16. 8、16. 9、17. 0、17. 1、17. 2、17. 3、17. 4、17. 5、17. 6、17. 7、17. 8、17. 9、18. 0、18. 1、18. 2、18. 3、18. 4、18. 5、18. 6、18. 7、18. 8、18. 9、19. 0、19. 1、19. 2、19. 3、19. 4、19. 5、19. 6、19. 7、19. 8、19. 9、または20. 0 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC (1 - 12時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0246】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約2 ng・hr/mL/mg～約10 ng・hr/mL/mg、約4 ng・hr/mL/mg～約8 ng・hr/mL/mg、または約6 ng・hr/mL/mg～約7 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC (12 - 36時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約2. 0、2. 5、3. 0、3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、4. 0、4. 1、4. 2、4. 3、4. 4、4. 5、4. 6、4. 7、4. 8、4. 9、5. 0、5. 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9、6. 0、6. 1、6. 2、6. 3、6. 4、6. 5、6. 6、6. 7、6. 8、6. 9、7. 0、7. 1、7. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、7. 9、8. 0、8. 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9. 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9、10. 0、10. 1、10. 2、10. 3、10. 4、10. 5、10. 6、10. 7、10. 8、10. 9、11. 0、11. 1、11. 2、11. 3、11. 4、11. 5、11. 6、11. 7、11. 8、11. 9、または12. 0 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC (12 - 36時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0247】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 $1 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $6 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $2 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $3 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについての $\text{AUC}_{(8-12 \text{ 時間})}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、5.0、5.05、5.1、5.15、5.2、5.25、5.3、5.35、5.4、5.45、5.5、5.55、5.6、5.65、5.7、または $5.75 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについての $\text{AUC}_{(8-12 \text{ 時間})}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

10

【0248】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $6 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $1 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについての $\text{AUC}_{(8-10 \text{ 時間})}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、5.0、5.05、5.1、5.15、5.2、5.25、5.3、5.35、5.4、5.45、5.5、5.55、5.6、5.65、5.7、または $5.75 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについての $\text{AUC}_{(8-10 \text{ 時間})}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

20

30

【0249】

一実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、約 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $6 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $1 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについての $\text{AUC}_{(8-10 \text{ 時間})}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、

40

50

4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、5.0、5.05、5.1、5.15、5.2、5.25、5.3、5.35、5.4、5.45、5.5、5.55、5.6、5.65、5.7、または5.75 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(8-10時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0250】

一実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与されたとき、約0.5 ng・hr/mL/mg～約6 ng・hr/mL/mg、約1 ng・hr/mL/mg～約5 ng・hr/mL/mg、または約1.5 ng・hr/mL/mg～約4 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(8-10時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、5.0、5.05、5.1、5.15、5.2、5.25、5.3、5.35、5.4、5.45、5.5、5.55、5.6、5.65、5.7、または5.75 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(8-10時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0251】

一実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与されたとき、約0.5 ng・hr/mL/mg～約6 ng・hr/mL/mg、約1 ng・hr/mL/mg～約5 ng・hr/mL/mg、または約1.5 ng・hr/mL/mg～約4 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(8-10時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、5.0、5.05、5.1、5.15、5.2、5.25、5.3、5.35、5.4、5.45、5.5、5.55、5.6、5.65、5.7、または5.75 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(8-10時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0252】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0.25 ng・hr/mL/mg～約5 ng・hr/mL/mg、約0.75 ng・hr/mL/mg～約4.5 ng・hr/mL/mg、または約1.0 ng・hr/mL/mg～約4 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC_(10-12時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55

5、1. 6、1. 6 5、1. 7、1. 7 5、1. 8、1. 8 5、1. 9、1. 9 5、2. 0、2. 0 5、2. 1、2. 1 5、2. 2、2. 2 5、2. 3、2. 3 5、2. 4、2. 4 5、2. 5、2. 5 5、2. 6、2. 6 5、2. 7、2. 7 5、2. 8、2. 8 5、2. 9、2. 9 5、3. 0、3. 0 5、3. 1、3. 1 5、3. 2、3. 2 5、3. 3、3. 3 5、3. 4、3. 4 5、3. 5、3. 5 5、3. 6、3. 6 5、3. 7、3. 7 5、3. 8、3. 8 5、3. 9、3. 9 5、4. 0、4. 0 5、4. 1、4. 1 5、4. 2、4. 2 5、4. 3、4. 3 5、4. 4、4. 4 5、4. 5、4. 5 5、4. 6、4. 6 5、4. 7、4. 7 5、4. 8、4. 8 5、4. 9、4. 9 5、5. 0、5. 0 5、5. 1、5. 1 5、5. 2、5. 2 5、5. 3、5. 3 5、5. 4、5. 4 5、5. 5、5. 5 5、5. 6、5. 6 5、5. 7、または5. 7 5 ng・hr/mL/mgのヒドロコドン

10

についてのAUC (10 - 12 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0253】

一実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、約0. 25 ng・hr/mL/mg～約5 ng・hr/mL/mg、約0. 75 ng・hr/mL/mg～約4. 5 ng・hr/mL/mg、または約1. 0 ng・hr/mL/mg～約4 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC (10 - 12 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0. 75、0. 8、0. 8 5、0. 9、0. 9 5、1. 0、1. 0 5、1. 1、1. 1 5、1. 2、1. 2 5、1. 3、1. 3 5、1. 4、1. 4 5、1. 5、1. 5 5、1. 6、1. 6 5、1. 7、1. 7 5、1. 8、1. 8 5、1. 9、1. 9 5、2. 0、2. 0 5、2. 1、2. 1 5、2. 2、2. 2 5、2. 3、2. 3 5、2. 4、2. 4 5、2. 5、2. 5 5、2. 6、2. 6 5、2. 7、2. 7 5、2. 8、2. 8 5、2. 9、2. 9 5、3. 0、3. 0 5、3. 1、3. 1 5、3. 2、3. 2 5、3. 3、3. 3 5、3. 4、3. 4 5、3. 5、3. 5 5、3. 6、3. 6 5、3. 7、3. 7 5、3. 8、3. 8 5、3. 9、3. 9 5、4. 0、4. 0 5、4. 1、4. 1 5、4. 2、4. 2 5、4. 3、4. 3 5、4. 4、4. 4 5、4. 5、4. 5 5、4. 6、4. 6 5、4. 7、4. 7 5、4. 8、4. 8 5、4. 9、4. 9 5、5. 0、5. 0 5、5. 1、5. 1 5、5. 2、5. 2 5、5. 3、5. 3 5、5. 4、5. 4 5、5. 5、5. 5 5、5. 6、5. 6 5、5. 7、または5. 7 5 ng・hr/mL/mg

20

30

のヒドロコドンについてのAUC (10 - 12 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0254】

一実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与されたとき、約0. 25 ng・hr/mL/mg～約5 ng・hr/mL/mg、約0. 75 ng・hr/mL/mg～約4. 5 ng・hr/mL/mg、または約1. 0 ng・hr/mL/mg～約4 ng・hr/mL/mgのヒドロコドンについてのAUC (10 - 12 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0. 75、0. 8、0. 8 5、0. 9、0. 9 5、1. 0、1. 0 5、1. 1、1. 1 5、1. 2、1. 2 5、1. 3、1. 3 5、1. 4、1. 4 5、1. 5、1. 5 5、1. 6、1. 6 5、1. 7、1. 7 5、1. 8、1. 8 5、1. 9、1. 9 5、2. 0、2. 0 5、2. 1、2. 1 5、2. 2、2. 2 5、2. 3、2. 3 5、2. 4、2. 4 5、2. 5、2. 5 5、2. 6、2. 6 5、2. 7、2. 7 5、2. 8、2. 8 5、2. 9、2. 9 5、3. 0、3. 0 5、3. 1、3. 1 5、3. 2、3. 2 5、3. 3、3. 3 5、3. 4、3. 4 5、3. 5、3. 5 5、3. 6、3. 6 5、3. 7、3. 7 5、3. 8、3. 8 5、3. 9、3. 9 5、4. 0、4. 0 5、4. 1、4. 1 5、4. 2、4. 2 5、4. 3、4. 3 5、4. 4、4. 4 5、4. 5、4. 5 5、4. 6、4. 6 5、4. 7、4. 7 5、4. 8、4. 8 5、4. 9、4. 9 5、5. 0、5. 0 5、5. 1、5. 1 5、5. 2、5. 2 5、5. 3、5. 3 5、5. 4、5. 4 5、5. 5、5. 5 5、5. 6、5. 6 5、5. 7、または5. 7 5 ng・hr/mL/mg

40

50

mL/mg のヒドロコドンについての AUC (10 - 12 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0255】

一実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与されたとき、約 0.25 ng・hr/mL/mg ~ 約 5 ng・hr/mL/mg、約 0.75 ng・hr/mL/mg ~ 約 4.5 ng・hr/mL/mg、または約 1.0 ng・hr/mL/mg ~ 約 4 ng・hr/mL/mg のヒドロコドンについての AUC (10 - 12 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2.0、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4、2.45、2.5、2.55、2.6、2.65、2.7、2.75、2.8、2.85、2.9、2.95、3.0、3.05、3.1、3.15、3.2、3.25、3.3、3.35、3.4、3.45、3.5、3.55、3.6、3.65、3.7、3.75、3.8、3.85、3.9、3.95、4.0、4.05、4.1、4.15、4.2、4.25、4.3、4.35、4.4、4.45、4.5、4.55、4.6、4.65、4.7、4.75、4.8、4.85、4.9、4.95、5.0、5.05、5.1、5.15、5.2、5.25、5.3、5.35、5.4、5.45、5.5、5.55、5.6、5.65、5.7、または 5.75 ng・hr/mL/mg のヒドロコドンについての AUC (10 - 12 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0256】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 5 ng・hr/mL/mg ~ 約 25 ng・hr/mL/mg、約 10 ng・hr/mL/mg ~ 約 20 ng・hr/mL/mg、または約 13 ng・hr/mL/mg ~ 約 17 ng・hr/mL/mg のヒドロコドンについての AUC_{Tmax + 2SD - 36 時間} により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 5.0、5.25、5.50、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25、7.5、7.75、8.0、8.25、8.5、8.75、9.0、9.25、9.5、9.75、10.0、10.25、10.5、10.75、11.0、11.25、11.5、11.75、12.0、12.25、12.5、12.75、13.0、13.25、13.5、13.75、14.0、14.25、14.5、14.75、15.0、15.25、15.5、15.75、16.0、16.25、16.50、16.75、17.0、17.25、17.5、17.75、18.0、18.25、18.5、18.75、19.0、19.25、19.5、19.75、20.0、20.25、20.5、20.75、21.0、21.25、21.5、21.75、22.0、22.25、22.5、22.75、23.0、23.25、23.5、23.75、24.0、24.25、24.5、24.75、または 25.0 ng・hr/mL/mg のヒドロコドンについての AUC (3 - 36 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0257】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 5 ng・hr/mL/mg ~ 約 25 ng・hr/mL/mg、約 10 ng・hr/mL/mg ~ 約 20 ng・hr/mL/mg、または約 13 ng・hr/mL/mg ~ 約 17 ng・hr/mL/mg のヒドロコドンについての AUC (2.44 - 36 時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 5.0、5.25、5.50、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25、7.5、7.75、8.0、8.25、8.5、8.75、9.0、9.25、9.5、9.75、10.0、10.25、10.5、10.75、11.0、

11. 25、11. 5、11. 75、12. 0、12. 25、12. 5、12. 75、13. 0、13. 25、13. 5、13. 75、14. 0、14. 25、14. 5、14. 75、15. 0、15. 25、15. 5、15. 75、16. 0、16. 25、16. 50、16. 75、17. 0、17. 25、17. 5、17. 75、18. 0、18. 25、18. 5、18. 75、19. 0、19. 25、19. 5、19. 75、20. 0、20. 25、20. 5、20. 75、21. 0、21. 25、21. 5、21. 75、22. 0、22. 25、22. 5、22. 75、23. 0、23. 25、23. 5、23. 75、24. 0、24. 25、24. 5、24. 75、または $25.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2. 44 - 3. 6時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

10

【0258】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $40 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $35 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $30 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $17.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $27 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 4. 8時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約17. 0、17. 25、17. 5、17. 75、18. 0、18. 25、18. 5、18. 75、19. 0、19. 25、19. 5、19. 75、20. 0、20. 25、20. 5、20. 75、21. 0、21. 25、21. 5、21. 75、22. 0、22. 25、22. 5、22. 75、23. 0、23. 25、23. 5、23. 75、24. 0、24. 25、24. 5、24. 75、25. 0、25. 25、25. 5、25. 75、26. 0、26. 25、26. 5、26. 75、27. 0、27. 25、27. 5、28. 75、29. 0、29. 25、29. 5、29. 75、または $30 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 4. 8時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

20

【0259】

一実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、約 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $40 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $35 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $30 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $17.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $27 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 4. 8時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約17. 0、17. 25、17. 5、17. 75、18. 0、18. 25、18. 5、18. 75、19. 0、19. 25、19. 5、19. 75、20. 0、20. 25、20. 5、20. 75、21. 0、21. 25、21. 5、21. 75、22. 0、22. 25、22. 5、22. 75、23. 0、23. 25、23. 5、23. 75、24. 0、24. 25、24. 5、24. 75、25. 0、25. 25、25. 5、25. 75、26. 0、26. 25、26. 5、26. 75、27. 0、27. 25、27. 5、28. 75、29. 0、29. 25、29. 5、29. 75、または $30 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 4. 8時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

30

40

【0260】

一実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与されたとき、約 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $40 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $35 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $30 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $17.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $27 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 4. 8時間) により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約17. 0、17. 25、17. 5、17. 75、18. 0、18. 25、18. 5、18. 75、19. 0、19. 25、19. 5、19. 75、20. 0、20. 25、

50

20.5、20.75、21.0、21.25、21.5、21.75、22.0、22.25、22.5、22.75、23.0、23.25、23.5、23.75、24.0、24.25、24.5、24.75、25.0、25.25、25.5、25.75、26.0、26.25、26.5、26.75、27.0、27.25、27.5、28.75、29.0、29.25、29.5、29.75、または $30\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 48時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0261】

一実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与されたとき、約 $5\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ～約 $40\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 、約 $10\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ～約 $35\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 、約 $15\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ～約 $30\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 、または約 $17.5\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ～約 $27\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 48時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約17.0、17.25、17.5、17.75、18.0、18.25、18.5、18.75、19.0、19.25、19.5、19.75、20.0、20.25、20.5、20.75、21.0、21.25、21.5、21.75、22.0、22.25、22.5、22.75、23.0、23.25、23.5、23.75、24.0、24.25、24.5、24.75、25.0、25.25、25.5、25.75、26.0、26.25、26.5、26.75、27.0、27.25、27.5、28.75、29.0、29.25、29.5、29.75、または $30\text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ のヒドロコドンについてのAUC (2 - 48時間)により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0262】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC 0 - tの約50%～約90%、AUC 0 - tの約55%～約80%、またはAUC 0 - tの約60%～約70%のヒドロコドンについてのAUC 0 - 12時間により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC 0 - tの約50%、約53%、約55%、約58%、約60%、約63%、約65%、約68%、約70%、約73%、約75%、約78%、約80%、約83%、約85%、約88%、または約90%であるヒドロコドンについてのAUC 0 - 12時間により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0263】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC 0 - tの約40%～約90%、AUC 0 - tの約55%～約80%、またはAUC 0 - tの約60%～約70%のヒドロコドンについてのAUC 1 - 12時間により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC 0 - tの約40%、約43%、約45%、約48%、約50%、約53%、約55%、約58%、約60%、約63%、約65%、約68%、約70%、約73%、約75%、約78%、約80%、約83%、約85%、約88%、または約90%のヒドロコドンについてのAUC 1 - 12時間により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0264】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC 0 - tの約20%～約50%、AUC 0 - tの約25%～約45%、またはAUC 0 - tの約30%～約40%のヒドロコドンについてのAUC 12 - 36時間により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC 0 - tの約20%、約23%、約25%、約28%、約30%、約33%、約35%、約38%、約40%、約43%、約45%、約48%、約50%、または約53%のヒドロコドンについてのAUC 1 - 12時間により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0265】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC_{0-t}の約5%～約30%、AUC_{0-t}の約10%～約25%、またはAUC_{0-t}の約15%～約20%のヒドロコドンについてのAUC_{8-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、AUC_{0-t}の約5%、約8%、約10%、約13%、約15%、約18%、約20%、約23%、約25%、約28%、または約30%のヒドロコドンについてのAUC_{1-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0266】

代替の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約3.5時間～約5.5時間または約4時間～約5時間の範囲のヒドロコドンの平均半減期を提供することができる。種々の実施形態では、ヒドロコドンの平均半減期は、約3.8、4.0、4.2、4.4、4.6、4.8、5.0または5.2時間であってよい。

【0267】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約3～約5のヒドロコドンについての乱用指数 (abuse quotient) によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらす。他の実施形態では、ヒドロコドンについての乱用指数は、約3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9または5.0であってよい。

【0268】

さらに、経口投与すると、本明細書で開示する医薬組成物は、投与後約1時間～約6時間、少なくとも約2mg/mLのアセトアミノフェンの治療血漿濃度を維持することができる。別の実施形態では、医薬組成物は、投与後約0.75時間～約6.5時間、少なくとも約2mg/mLのアセトアミノフェンの治療血漿濃度を維持することができる。さらに別の実施形態では、組成物は、投与後約0.5時間～約12時間、少なくとも約1mg/mLのアセトアミノフェンの血漿濃度を維持することができる。

【0269】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約4.0ng/mL/mg～約11.0ng/mL/mgのアセトアミノフェンについての平均C_{max}によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、アセトアミノフェンについての平均C_{max}は、約4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5または11.0ng/mL/mgであってよい。さらに、アセトアミノフェンについての定常状態での平均C_{max}は、約6.0ng/mL/mg～約9.0ng/mL/mg、約6.5ng/mL/mg～約8.5ng/mL/mgまたは約7.0ng/mL/mg～約8.0ng/mL/mgの範囲であってよい。

【0270】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、驚くべきことにアセトアミノフェンの血液血漿濃度の二相性の増大によって特徴付けられる血液血漿濃度プロファイルをもたらすことができる。アセトアミノフェンの二相性吸収は、作用への早期開始に寄与する約0.5時間～2時間の間の血漿濃度における第1のピーク、および痛覚消失の持続または維持に寄与する、組成物の投与後、約3時間～7時間の間の血漿濃度における第2のピークをもたらす初期の急速な吸収によって特徴付けることができる。いくつかの場合、第2のピークを組成物の総括C_{max}に対応させることができる。アセトアミノフェンの血液血漿濃度の二相性の増大は、0時間と2時間の間で引かれた線の勾配が、約2時間と5時間の間で引かれた線の勾配より大きい、アセトアミノフェンについての血漿濃度-時間プロファイルによって特徴付けられる。図24を参照されたい。

【0271】

組成物からもたらされるアセトアミノフェンレベルにおけるこの二相性の増大はいくつ

10

20

30

40

50

かの利益を有している。例えば、血漿レベルにおける初期の急速な上昇は、痛覚消失の急速な開始をもたらし、より遅い吸収は、長期間の痛覚消失の維持を提供する。

【0272】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約 $35.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $80.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての平均AUCによって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。さらなる実施形態では、アセトアミノフェンについての平均AUCは、約 $35.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $60.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ の範囲であってよい。他の実施形態では、アセトアミノフェンについての平均AUCは、約 35.0 、 40.0 、 45.0 、 50.0 、 55.0 、 60.0 、 65.0 、 70.0 、 75.0 または $80.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であってよい。さらに、アセトアミノフェンについての定常状態での平均AUCは、約 $40.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $50.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $35.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $45.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ または約 $37.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $42.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ の範囲であってよい。

【0273】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約 0.5 時間～約 6.0 時間のアセトアミノフェンについての中位 T_{max} によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。別の実施形態では、アセトアミノフェンについての中位 T_{max} は、約 1.0 時間～約 5.0 時間であってよい。さらなる実施形態では、アセトアミノフェンについての中位 T_{max} は、約 0.5 時間～約 4.0 時間の範囲であってよい。なお別の実施形態では、アセトアミノフェンについての中位 T_{max} は、約 0.75 ～約 1.5 時間の範囲であってよい。他の実施形態では、中位 T_{max} は約 0.5 、 0.6 、 0.7 、 0.8 、 0.9 、 1.0 、 1.1 、 1.2 、 1.3 、 1.4 、 1.5 、 1.6 、 1.7 、 1.8 、 1.9 、 2.0 、 2.2 、 2.4 、 2.6 、 2.8 、 3.0 、 3.2 、 3.4 、 3.6 、 3.8 、 4.0 、 4.2 、 4.4 、 4.6 、 4.8 、または 5.0 時間であってよい。さらに、アセトアミノフェンについての定常状態での中位 T_{max} は、約 0.5 時間～約 1.0 時間または約 0.5 時間～約 0.75 時間の範囲であってよい。

【0274】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約 0 時間～約 0.5 時間のアセトアミノフェンについての中位 t_{lag} によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。代替の実施形態では、アセトアミノフェンについての中位 t_{lag} は、約 0 時間～約 0.25 時間であってよい。一実施形態では、アセトアミノフェンについての中位 t_{lag} は 0 時間であってよい。別の実施形態では、アセトアミノフェンについての中位 t_{lag} は 0.25 時間であってよい。

【0275】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、アセトアミノフェンについての種々の部分AUCによって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。アセトアミノフェンについての部分AUCは、ヒドロコドンについて上記したのと同様に計算される。医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約 $1.25 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $3.25 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $1.60 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $2.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ または約 $2.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～約 $2.75 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについてのAUC $0 \sim 1$ 時間によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC $0 \sim 1$ 時間は約 1.25 、 1.30 、 1.40 、 1.50 、 1.55 、 1.60 、 1.65 、 1.70 、 1.75 、 1.80 、 1.85 、 1.90 、 1.95 、 2.0 、 2.05 、 2.10 、 2.15 、 2.20 、 2.25 、 2.30 、 2.35 、 2.40 、 2.45 、 2.50 、 2.55 、 2.60 、 2.65 、 2.70 、 2.75 、 2.80 、 2.85 、または 2.90 または $\text{ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であってよい。

【0276】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 $1 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $40 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $2.25 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $30 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $4.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $27.75 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $4.25 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $8.75 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $5.50 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $6.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $6.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $7.25 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{0-2 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{0-2 \text{ 時間}}$ は、約 4.0、4.25、4.5、4.75、5.0、5.25、5.50、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25、7.5、7.75、8.0、8.25、8.5、8.75、9.0、9.25、9.5、9.75、10.0、10.25、10.5、10.75、11.0、11.25、11.5、11.75、12.0、12.25、12.5、12.75、13.0、13.25、13.5、13.75、14.0、14.25、14.5、14.75、15.0、15.25、15.5、15.75、16.0、16.25、16.50、16.75、17.0、17.25、17.5、17.75、18.0、18.25、18.5、18.75、19.0、19.25、19.5、19.75、20.0、20.25、20.5、20.75、21.0、21.25、21.5、21.75、22.0、22.25、22.5、22.75、23.0、23.25、23.5、23.75、24.0、24.25、24.5、24.75、または $25.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。さらに別の実施形態では、アセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{0-2 \text{ 時間}}$ は、約 4.25、4.5、4.75、5.0、5.25、5.5、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25、7.50、7.75 または $8.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。さらに別の実施形態では、アセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{0-2 \text{ 時間}}$ は、約 5.0、5.25、5.50、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25、7.5、7.75、8.0、8.25、8.5、8.75、9.0、9.25、9.5、9.75、10.0、10.25、10.5、10.75、11.0、11.25、11.5、11.75、12.0、12.25、12.5、12.75、13.0、13.25、13.5、13.75、14.0、14.25、14.5、14.75、15.0、15.25、15.5、15.75、16.0、16.25、16.50、16.75、17.0、17.25、17.5、17.75、18.0、18.25、18.5、18.75、19.0、19.25、19.5、19.75、20.0、20.25、20.5、20.75、21.0、21.25、21.5、21.75、22.0、22.25 $\text{ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。

【0277】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、約 $1 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $40 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $2.25 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $30 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $4.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $27.75 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $7.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $25 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $22.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $12 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $22.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{0-2 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{0-2 \text{ 時間}}$ は、約 10.0、10.25、10.5、10.75、11.0、11.25、11.5、11.75、12.0、12.25、12.5、12.75、13.0、13.25、13.5、13.75、14.0、14.25、14.5、14.75、15.0、15.25、15.5、15.75、16.0、16.25、16.50、16.75、17.0、17.25、17.5、17.75、18.0、18.25、18.5、18.75、19.0、19.25、19.5、19.75、20.0、20.25、20.5、20.75、21.0、21.25、21.5、21.75、22.0、22.25、22.5、22.75

、23.0、23.25、23.5、23.75、24.0、24.25、24.5、24.75、または25.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0278】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与されたとき、約1 ng・hr/mL/mg～約40 ng・hr/mL/mg、約2.25 ng・hr/mL/mg～約30 ng・hr/mL/mg、約4.0 ng・hr/mL/mg～約27.75 ng・hr/mL/mg、約5 ng・hr/mL/mg～約25 ng・hr/mL/mg、約7.5 ng・hr/mL/mg～約20 ng・hr/mL/mg、または約7.5 ng・hr/mL/mg～約17.5 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{0-2時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC_{0-2時間}は、約4.0、4.25、4.5、4.75、5.0、5.25、5.50、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25、7.5、7.75、8.0、8.25、8.5、8.75、9.0、9.25、9.5、9.75、10.0、10.25、10.5、10.75、11.0、11.25、11.5、11.75、12.0、12.25、12.5、12.75、13.0、13.25、13.5、13.75、14.0、14.25、14.5、14.75、15.0、15.25、15.5、15.75、16.0、16.25、16.50、16.75、17.0、17.25、17.5、17.75、18.0、18.25、18.5、18.75、19.0、19.25、19.5、19.75、20.0、20.25、20.5、20.75、21.0、21.25、21.5、21.75、22.0、22.25、22.5、22.75、23.0、23.25、23.5、23.75、24.0、24.25、24.5、24.75、または25.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0279】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与されたとき、約1 ng・hr/mL/mg～約40 ng・hr/mL/mg、約2 ng・hr/mL/mg～約30 ng・hr/mL/mg、約3.0 ng・hr/mL/mg～約25 ng・hr/mL/mg、約4 ng・hr/mL/mg～約20 ng・hr/mL/mg、約4.5 ng・hr/mL/mg～約15 ng・hr/mL/mg、または約5 ng・hr/mL/mg～約10 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{0-2時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC_{0-2時間}は、約4.0、4.25、4.5、4.75、5.0、5.25、5.50、5.75、6.0、6.25、6.5、6.75、7.0、7.25、7.5、7.75、8.0、8.25、8.5、8.75、9.0、9.25、9.5、9.75、10.0、10.25、10.5、10.75、11.0、11.25、11.5、11.75、12.0、12.25、12.5、12.75、13.0、13.25、13.5、13.75、14.0、14.25、14.5、14.75、15.0、15.25、15.5、15.75、16.0、16.25、16.50、16.75、17.0、17.25、17.5、17.75、18.0、18.25、18.5、18.75、19.0、19.25、19.5、19.75、または20.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0280】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約10.0 ng・hr/mL/mg～約20.0 ng・hr/mL/mg、約13.0 ng・hr/mL/mg～約14.5 ng・hr/mL/mg、または約14.5 ng・hr/mL/mg～約16.5 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{0-4時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC_{0-4時間}は、約10.0、11.0、12.0、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、または17.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0281】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 $20.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $40.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $23.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $36.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $29.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $31.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{\text{Tmax}-t}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{\text{Tmax}-t}$ は、約 20.0 、 21.0 、 22.0 、 23.0 、 23.5 、 24.0 、 24.5 、 25.0 、 25.5 、 26.0 、 26.5 、 27.0 、 27.5 、 28.0 、 28.5 、 29.0 、 29.5 、 30.0 、 30.5 、 31.0 、 31.5 、 32.0 、 32.5 、 33.0 、 33.5 、 34.0 、 34.5 、 35.0 、 35.5 または $36.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。

10

【0282】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約 $3.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $13.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $4.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $11.6 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $5.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{(0-(\text{IR製品のTmax}+2\text{SD}))}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約 $5.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $13.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $7.2 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $11.6 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $5.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{(0-(\text{IR製品のTmax}+2\text{SD}))}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{(0-(\text{IR製品のTmax}+2\text{SD}))}$ は、約 3.0 、 3.1 、 3.2 、 3.3 、 3.4 、 3.5 、 3.6 、 3.7 、 3.8 、 3.9 、 4.0 、 4.1 、 4.2 、 4.3 、 4.4 、 4.5 、 4.6 、 4.7 、 4.8 、 4.9 、 5.0 、 5.1 、 5.2 、 5.3 、 5.4 、 5.5 、 5.6 、 5.7 、 5.8 、 5.9 、 6.0 、 6.1 、 6.2 、 6.3 、 6.4 、 6.5 、 6.6 、 6.7 、 6.8 、 6.9 、 7.0 、 7.1 、 7.2 、 7.3 、 7.4 、 7.5 、 7.6 、 7.7 、 7.8 、 7.9 、 8.0 、 8.1 、 8.2 、 8.3 、 8.4 、 8.5 、 8.6 、 8.7 、 8.8 、 8.9 、 9.0 、 9.1 、 9.2 、 9.3 、 9.4 、 9.5 、 9.6 、 9.7 、 9.8 、 9.9 、 10.0 、 10.1 、 10.2 、 10.3 、 10.4 、 10.5 、 10.6 、 10.7 、 10.8 、 10.9 、 11.0 、 11.1 、 11.2 、 11.3 、 11.4 、 11.5 、 11.6 、 11.7 、 11.8 、 11.9 、 12.0 、 12.1 、 12.2 、 12.3 、 12.4 、 12.5 、 12.6 、 12.7 、 12.8 、 12.9 、または $13 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。

20

30

【0283】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約 $5.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $13.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $7.2 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $11.6 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $8.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $10.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{(0-1.7)}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{(0-1.7)}$ は、約 5.0 、 5.1 、 5.2 、 5.3 、 5.4 、 5.5 、 5.6 、 5.7 、 5.8 、 5.9 、 6.0 、 6.1 、 6.2 、 6.3 、 6.4 、 6.5 、 6.6 、 6.7 、 6.8 、 6.9 、 7.0 、 7.1 、 7.2 、 7.3 、 7.4 、 7.5 、 7.6 、 7.7 、 7.8 、 7.9 、 8.0 、 8.1 、 8.2 、 8.3 、 8.4 、 8.5 、 8.6 、 8.7 、 8.8 、 8.9 、 9.0 、 9.1 、 9.2 、 9.3 、 9.4 、 9.5 、 9.6 、 9.7 、 9.8 、 9.9 、 10.0 、 10.1 、 10.2 、 10.3 、 10.4 、 10.5 、 10.6 、 10.7 、 10.8 、 10.9 、 11.0 、 11.1 、 11.2 、 11.3 、 11.4 、 11.5 、 11.6 、 11.7 、 11.8 、 11.9 、 12.0 、 12.1 、 12.2 、 12.3 、 12.4 、 12.5 、 12.6 、 12.7 、 12.8 、 12.9 、または $13 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ であり得る。

40

50

． 6、12． 7、12． 8、12． 9、または13 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0284】

またさらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約25． 0 ng・hr/mL/mg～約75． 0 ng・hr/mL/mg、約31． 5 ng・hr/mL/mg～約55． 0 ng・hr/mL/mg、または約35． 0 ng・hr/mL/mg～約50． 0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC₍₁₋₄₈₎により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC₍₁₋₄₈₎は、約25． 0、25． 5、26． 0、26． 5、27． 0、27． 5、28． 0、28． 5、29． 0、29． 5、30． 0、30． 5、31． 0、31． 5、32． 0、32． 5、33． 0、33． 5、34． 0、34． 5、35． 0、35． 5、36． 0、36． 5、37． 0、37． 5、38． 0、38． 5、39． 0、39． 5、40． 0、40． 5、41． 0、41． 5、42． 0、42． 5、43． 0、43． 5、44． 0、44． 5、45． 0、45． 5、46． 0、46． 5、47． 0、47． 5、48． 0、48． 5、49． 0、49． 5、50． 0、50． 5、51． 0、51． 5、52． 0、52． 5、53． 0、53． 5、54． 0、54． 5、または55． 0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0285】

またさらなる実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約25． 0 ng・hr/mL/mg～約90． 0 ng・hr/mL/mg、約30 ng・hr/mL/mg～約80． 0 ng・hr/mL/mg、または約45． 0 ng・hr/mL/mg～約85． 0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎は、約25． 0、25． 5、26． 0、26． 5、27． 0、27． 5、28． 0、28． 5、29． 0、29． 5、30． 0、30． 5、31． 0、31． 5、32． 0、32． 5、33． 0、33． 5、34． 0、34． 5、35． 0、35． 5、36． 0、36． 5、37． 0、37． 5、38． 0、38． 5、39． 0、39． 5、40． 0、40． 5、41． 0、41． 5、42． 0、42． 5、43． 0、43． 5、44． 0、44． 5、45． 0、45． 5、46． 0、46． 5、47． 0、47． 5、48． 0、48． 5、49． 0、49． 5、50． 0、50． 5、51． 0、51． 5、52． 0、52． 5、53． 0、53． 5、54． 0、54． 5、または55． 0 ng・hr/mL/mgであり得る。さらに別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎は、約45． 0、45． 5、46． 0、46． 5、47． 0、47． 5、48． 0、48． 5、49． 0、49． 5、50． 0、50． 5、51． 0、51． 5、52． 0、52． 5、53． 0、53． 5、54． 0、54． 5、55． 0、55． 5、56． 0、56． 5、57． 0、57． 5、58． 0、58． 5、59． 0、59． 5、60． 0、60． 5、61． 0、61． 5、62． 0、62． 5、63． 0、63． 5、64． 0、64． 5、65． 0、65． 5、66． 0、66． 5、67． 0、67． 5、68． 0、68． 5、69． 0、69． 5、70． 0、70． 5、71． 0、71． 5、72． 0、72． 5、73． 0、73． 5、74． 0、74． 5、75． 0、75． 5、76． 0、76． 5、77． 0、77． 5、78． 0、78． 5、79． 0、79． 5、80． 0 ng、80． 5、81． 0、81． 5、82． 0、82． 5、83． 0、83． 5、84． 0、84． 5、または85． 0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0286】

またさらなる実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、単回投与後に、約25． 0 ng・hr/mL/mg～約90． 0 ng・hr/mL/mg、約30 ng・hr/mL/mg～約80． 0 ng・hr/mL/mg、または約45． 0 ng・hr/mL/mg～約85． 0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎は、約25． 0、

10

20

30

40

50

25.5、26.0、26.5、27.0、27.5、28.0、28.5、29.0、
 29.5、30.0、30.5、31.0、31.5、32.0、32.5、33.0、
 33.5、34.0、34.5、35.0、35.5、36.0、36.5、37.0、
 37.5、38.0、38.5、39.0、39.5、40.0、40.5、41.0、
 41.5、42.0、42.5、43.0、43.5、44.0、44.5、45.0、
 45.5、46.0、46.5、47.0、47.5、48.0、48.5、49.0、
 49.5、50.0、50.5、51.0、51.5、52.0、52.5、53.0、
 53.5、54.0、54.5、または55.0 ng・hr/mL/mgであり得る。さ
 らに別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎は、約45.
 0、45.5、46.0、46.5、47.0、47.5、48.0、48.5、49.
 0、49.5、50.0、50.5、51.0、51.5、52.0、52.5、53.
 0、53.5、54.0、54.5、55.0、55.5、56.0、56.5、57.
 0、57.5、58.0、58.5、59.0、59.5、60.0、60.5、61.
 0、61.5、62.0、62.5、63.0、63.5、64.0、64.5、65.
 0、65.5、66.0、66.5、67.0、67.5、68.0、68.5、69.
 0、69.5、70.0、70.5、71.0、71.5、72.0、72.5、73.
 0、73.5、74.0、74.5、75.0、75.5、76.0、76.5、77.
 0、77.5、78.0、78.5、79.0、79.5、80.0 ng、80.5、8
 1.0、81.5、82.0、82.5、83.0、83.5、84.0、84.5、ま
 たは85.0・hr/mL/mgであり得る。

10

20

【0287】

またさらなる実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与
 されたとき、単回投与後に、約25.0 ng・hr/mL/mg～約90.0 ng・hr
 /mL/mg、約30 ng・hr/mL/mg～約80.0 ng・hr/mL/mg、ま
 たは約45.0 ng・hr/mL/mg～約85.0 ng・hr/mL/mgのアセトア
 ミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎により特徴付けられる血漿プロファイルを生じ
 させ得る。別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎は、約
 25.0、25.5、26.0、26.5、27.0、27.5、28.0、28.5、
 29.0、29.5、30.0、30.5、31.0、31.5、32.0、32.5、
 33.0、33.5、34.0、34.5、35.0、35.5、36.0、36.5、
 37.0、37.5、38.0、38.5、39.0、39.5、40.0、40.5、
 41.0、41.5、42.0、42.5、43.0、43.5、44.0、44.5、
 45.0、45.5、46.0、46.5、47.0、47.5、48.0、48.5、
 49.0、49.5、50.0、50.5、51.0、51.5、52.0、52.5、
 53.0、53.5、54.0、54.5、または55.0 ng・hr/mL/mgであ
 り得る。さらに別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC₍₂₋₄₈₎は
 、約45.0、45.5、46.0、46.5、47.0、47.5、48.0、48.
 5、49.0、49.5、50.0、50.5、51.0、51.5、52.0、52.
 5、53.0、53.5、54.0、54.5、55.0、55.5、56.0、56.
 5、57.0、57.5、58.0、58.5、59.0、59.5、60.0、60.
 5、61.0、61.5、62.0、62.5、63.0、63.5、64.0、64.
 5、65.0、65.5、66.0、66.5、67.0、67.5、68.0、68.
 5、69.0、69.5、70.0、70.5、71.0、71.5、72.0、72.
 5、73.0、73.5、74.0、74.5、75.0、75.5、76.0、76.
 5、77.0、77.5、78.0、78.5、79.0、79.5、80.0 ng、8
 0.5、81.0、81.5、82.0、82.5、83.0、83.5、84.0、8
 4.5、または85.0・hr/mL/mgであり得る。

30

40

【0288】

またさらなる実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与
 されたとき、単回投与後に、約25.0 ng・hr/mL/mg～約90.0 ng・hr

50

20

30

50

2、15.3、15.4、15.5、15.6、15.7、15.8、15.9、16.0、16.1、16.2、16.3、16.4、16.5、16.6、16.7、16.8、16.9、17.0、17.1、17.2、17.3、17.4、17.5、17.6、17.7、17.8、17.9、18.0、18.1、18.2、18.3、18.4、18.5、18.6、18.7、18.8、18.9、19.0、19.1、19.2、19.3、19.4、19.5、19.6、19.7、19.8、19.9、20.0、20.1、20.2、20.3、20.4、20.5、20.6、20.7、20.8、20.9、または21.0 ng・hr/mL/mgであり得る。

【0290】

別の実施形態では、アセトアミノフェンについてのAUC(1.27~36)は約15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24.0、24.5、25.0、25.5、26.0、26.5、27.0、27.5、28.0、28.5、29.0、29.5、30.0、30.5、31.0、31.5、32.0、32.5、33.0、33.5、34.0、34.5、35.0、35.5、36.0、36.5、37.0、37.5、38.0、38.5、39.0、39.5、40.0、40.5、41.0、41.5、42.0、42.5、43.0、43.5、44.0、44.5、45.0、45.5、46.0、46.5、47.0、47.5、48.0、48.5、49.0、49.5、50.0、50.5、51.0、51.5、52.0、52.5、53.0、53.5、54.0、54.5、55.0、55.5、56.0、56.5、57.0、57.5、58.0、58.5、59.0、59.5、60.0、60.5、61.0、61.5、62.0、62.5、63.0、63.5、64.0、64.5、65.0、65.5、66.0、66.5、67.0、67.5、68.0、68.5、69.0、69.5、70.0、70.5、71.0、71.5、72.0、72.5、73.0、73.5、74.0、74.5、または75.0 ng・hr/mL/mgであってよい。

【0291】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約20.0 ng・hr/mL/mg~約60.0 ng・hr/mL/mg、約30 ng・hr/mL/mg~約50 ng・hr/mL/mg、約35~約45 ng・hr/mL/mgまたは約37.5 ng・hr/mL/mg~約42.5 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC0~12時間の特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24.0、24.5、25.0、25.5、26.0、26.5、27.0、27.5、28.0、28.5、29.0、29.5、30.0、30.5、31.0、31.5、32.0、32.5、33.0、33.5、34.0、34.5、35.0、35.5、36.0、36.5、37.0、37.5、38.0、38.5、39.0、39.5、40.0、40.5、41.0、41.5、42.0、42.5、43.0、43.5、44.0、44.5、45.0、45.5、46.0、46.5、47.0、47.5、48.0、48.5、49.0、49.5、50.0、50.5、51.0、51.5、52.0、52.5、53.0、53.5、54.0、54.5、または55.0のアセトアミノフェンについてのAUC0~12時間の特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。

さらなる実施形態では、AUC0~12時間で、アセトアミノフェンの約70%~95%、約75%~92%または約77%~90%の間はクリアされている。なお別の実施形態では、アセトアミノフェンの約80%はクリアされている。

【0292】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約15.0 ng・hr/mL/mg~約55.0 ng・hr/mL/mg、約25.0 ng・hr/mL/mg~約45.0 ng・hr/mL/mgまたは約30.0~約40.0 ng・hr/mL/mg

gのアセトアミノフェンについてのAUC1～12時間によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約15、16、17、18、19、20.0、20.5、21.0、21.5、22.0、22.5、23.0、23.5、24.0、24.5、25.0、25.5、26.0、26.5、27.0、27.5、28.0、28.5、29.0、29.5、30.0、30.5、31.0、31.5、32.0、32.5、33.0、33.5、34.0、34.5、35.0、35.5、36.0、36.5、37.0、37.5、38.0、38.5、39.0、39.5、40.0、40.5、41.0、41.5、42.0、42.5、43.0、43.5、44.0、44.5、45.0、45.5、46.0、46.5、47.0、47.5、48.0、48.5、49.0、49.5、または50.0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC1～12時間によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。

10

【0293】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約5.0 ng・hr/mL/mg～約25.0 ng・hr/mL/mg、約7.5 ng・hr/mL/mg～約20.0 ng・hr/mL/mgまたは約10.0 ng・hr/mL/mg～約15.0のアセトアミノフェンについてのAUC12～36時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約5.0、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.8、14.9、または15.0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC12～36時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。

20

30

【0294】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約1.5 ng・hr/mL/mg～約15.5 ng・hr/mL/mg、約2 ng・hr/mL/mg～約12.25 ng・hr/mL/mg、約3.5 ng・hr/mL/mg～約10 ng・hr/mL/mgまたは約4.5 ng・hr/mL/mg～約6.5 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC8～12時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、または12.0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC8～12時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。

40

50

【0295】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $2 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $3 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $12.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{8-10 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、または $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{8-10 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

10

【0296】

別の実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、約 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $2 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $3 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $12.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{8-10 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、または $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{8-10 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

20

30

【0297】

別の実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与されたとき、約 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $2 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、約 $3 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $12.5 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ 、または約 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ ～ 約 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{8-10 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約 1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、または $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr} / \text{mL} / \text{mg}$ のアセトアミノフェンについての $\text{AUC}_{8-10 \text{ 時間}}$ により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

40

50

. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、7. 9、8. 0、8. 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9. 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9、10. 0、10. 1、10. 2、10. 3、10. 4、10. 5、10. 6、10. 7、10. 8、10. 9、11. 0、11. 1、11. 2、11. 3、11. 4、11. 5、11. 6、11. 7、11. 8、11. 9、または12. 0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{8-10時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0298】

別の実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与されたとき、約1. 5 ng・hr/mL/mg～約20 ng・hr/mL/mg、約2 ng・hr/mL/mg～約15 ng・hr/mL/mg、約3 ng・hr/mL/mg～約12. 5 ng・hr/mL/mg、または約4 ng・hr/mL/mg～約10 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{8-10時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1. 5、1. 75、2. 0、2. 25、2. 5、2. 75、3. 0、3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、4. 0、4. 1、4. 2、4. 3、4. 4、4. 5、4. 6、4. 7、4. 8、4. 9、5. 0、5. 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9、6. 0、6. 1、6. 2、6. 3、6. 4、6. 5、6. 6、6. 7、6. 8、6. 9、7. 0、7. 1、7. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、7. 9、8. 0、8. 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9. 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9、10. 0、10. 1、10. 2、10. 3、10. 4、10. 5、10. 6、10. 7、10. 8、10. 9、11. 0、11. 1、11. 2、11. 3、11. 4、11. 5、11. 6、11. 7、11. 8、11. 9、または12. 0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{8-10時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0299】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約0. 5 ng・hr/mL/mg～約20 ng・hr/mL/mg、約1. 0 ng・hr/mL/mg～約15 ng・hr/mL/mg、約1. 5 ng・hr/mL/mg～約12. 5 ng・hr/mL/mg、または約2 ng・hr/mL/mg～約10 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1. 5、1. 75、2. 0、2. 25、2. 5、2. 75、3. 0、3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、4. 0、4. 1、4. 2、4. 3、4. 4、4. 5、4. 6、4. 7、4. 8、4. 9、5. 0、5. 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9、6. 0、6. 1、6. 2、6. 3、6. 4、6. 5、6. 6、6. 7、6. 8、6. 9、7. 0、7. 1、7. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、7. 9、8. 0、8. 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9. 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9、10. 0、10. 1、10. 2、10. 3、10. 4、10. 5、10. 6、10. 7、10. 8、10. 9、11. 0、11. 1、11. 2、11. 3、11. 4、11. 5、11. 6、11. 7、11. 8、11. 9、または12. 0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0300】

別の実施形態では、医薬組成物は、絶食状態である対象に経口投与されたとき、約0. 5 ng・hr/mL/mg～約20 ng・hr/mL/mg、約1. 0 ng・hr/mL/mg～約15 ng・hr/mL/mg、約1. 5 ng・hr/mL/mg～約12. 5 ng・hr/mL/mg、または約2 ng・hr/mL/mg～約10 ng・hr/mL

10

20

30

40

50

／mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、または12.0 ng・hr／mL／mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0301】

別の実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（高脂肪）である対象に経口投与されたとき、約0.5 ng・hr／mL／mg～約20 ng・hr／mL／mg、約1.0 ng・hr／mL／mg～約15 ng・hr／mL／mg、約1.5 ng・hr／mL／mg～約12.5 ng・hr／mL／mg、または約2 ng・hr／mL／mg～約10 ng・hr／mL／mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、または12.0 ng・hr／mL／mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0302】

別の実施形態では、医薬組成物は、摂食状態（低脂肪）である対象に経口投与されたとき、約0.5 ng・hr／mL／mg～約20 ng・hr／mL／mg、約1.0 ng・hr／mL／mg～約15 ng・hr／mL／mg、約1.5 ng・hr／mL／mg～約12.5 ng・hr／mL／mg、または約2 ng・hr／mL／mg～約10 ng・hr／mL／mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与されたとき、約1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.75、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8

、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、または12.0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC_{10-12時間}により特徴付けられる血漿プロファイルを生じさせ得る。

【0303】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約5 ng・hr/mL/mg～約30 ng・hr/mL/mg、約10 ng・hr/mL/mg～約20 ng・hr/mL/mgまたは約13 ng・hr/mL/mg～約17 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC（0～3時間）を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約5.0、6.0、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.8、14.9、15.0、15.1、15.2、15.3、15.4、15.5、15.6、15.7、15.8、15.9、16.0、16.1、16.2、16.3、16.4、16.5、16.6、16.7、16.8、16.9、17.0、17.1、17.2、17.3、17.4、17.5、17.6、17.7、17.8、17.9、18.0、18.1、18.2、18.3、18.4、18.5、18.6、18.7、18.8、18.9、19.0、19.1、19.2、19.3、19.4、19.5、19.6、19.7、19.8、19.9、または20.0 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC（0～3時間）を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。

【0304】

別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約20 ng・hr/mL/mg～約50 ng・hr/mL/mg、約20 ng・hr/mL/mg～約40 ng・hr/mL/mgまたは約25 ng・hr/mL/mg～約35 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC（3～36時間）を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、31.5、32、32.5、33、33.5、34、34.5、35、35.5、36、36.5、37、37.5、38、38.5、39、39.5、40、40.5、41、41.5、42、42.5、43、43.5、44、44.5、45、45.5、46、46.5、47、47.5、48、48.5、49、49.5、または50 ng・hr/mL/mgのアセトアミノフェンについてのAUC（3～36時間）を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。

【0305】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、AUC_{0～t}の約50%～約90%、AUC_{0～t}の約55%～約85%またはAUC_{0～t}の約75%～約85%のアセトアミノフェンについてのAUC_{0～12時間}を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、AUC_{0～t}の約50%、55%、60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%または85%のアセトアミノフェンについてのAUC_{0～12時間}によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0306】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、 $AUC_0 \sim t$ の約40%～約90%、 $AUC_0 \sim t$ の約55%～約85%または $AUC_0 \sim t$ の約60%～約75%のアセトアミノフェンについての $AUC_1 \sim 12$ 時間によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、 $AUC_0 \sim t$ の約40%、45%、50%、55%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%または80%のアセトアミノフェンについての $AUC_1 \sim 12$ 時間によって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらすことができる。

10

【0307】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、 $AUC_0 \sim t$ の約10%～約40%、 $AUC_0 \sim t$ の約15%～約35%または $AUC_0 \sim t$ の約20%～約30%のアセトアミノフェンについての $AUC_12 \sim 36$ 時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、 $AUC_0 \sim t$ の約10%、12%、14%、16%、18%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%または30%のアセトアミノフェンについての $AUC_12 \sim 36$ 時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。

20

【0308】

一実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、 $AUC_0 \sim t$ の約5%～約30%、 $AUC_0 \sim t$ の約7%～約25%または $AUC_0 \sim t$ の約10%～約20%のアセトアミノフェンについての $AUC_8 \sim 12$ 時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。他の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、 $AUC_0 \sim t$ の約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%または25%のアセトアミノフェンについての $AUC_8 \sim 12$ 時間を特徴とする血漿プロファイルをもたらすことができる。

【0309】

代替の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約2時間～約10時間または約3時間～約6時間の範囲のアセトアミノフェンの平均半減期を有することができる。別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約3時間～約5時間の範囲のアセトアミノフェンの平均半減期を有することができる。なお別の実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、約4時間～約5時間の範囲のアセトアミノフェンの平均半減期を有することができる。種々の実施形態では、アセトアミノフェンの平均半減期は、約2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、6.0、7.0、7.5または8時間であってよい。追加的な実施形態では、医薬組成物は、対象に経口投与した場合、市販の即時放出アセトアミノフェン製品の平均半減期を超えるアセトアミノフェンの平均観察半減期を有する。

30

40

【0310】

別の実施形態では、医薬組成物を対象に投与すると、この組成物は、小腸の十二指腸、空腸および回腸を含む上部消化管への、少なくとも約4時間～約12時間の薬物送達を提供することができる。別の実施形態では、組成物は、上部消化管への、少なくとも約6時間の薬物送達を提供することができる。さらにさらなる実施形態では、組成物は、上部消化管への、少なくとも約8時間の薬物送達を提供することができる。さらにさらなる実施形態では、組成物は、上部消化管への、少なくとも約9時間または少なくとも約10時間の薬物送達を提供することができる。

【0311】

さらに別の実施形態では、医薬組成物を対象に投与すると、APAPは、腸および／ま

50

たは肝臓において、全身循環前（presystemic）代謝を受けて、その薬物の画分だけが全身循環に到達可能になる。全身循環前代謝以前に当初吸収されている薬物の画分を、吸収された画分と称し、「F_{ab}」と表示する。これは、腸および肝臓における代謝後に全身循環に到達する画分である生体利用可能な画分「F」とは異なる。

【0312】

別の実施形態では、全身循環への吸収に利用できる医薬組成物中のアセトアミノフェンの60～90%は、上部消化管において吸収される。なお別の実施形態では、全身循環への吸収に利用できる医薬組成物中のアセトアミノフェンの60～85%は、十二指腸および空腸において吸収される。アセトアミノフェンは胃の中では吸収されにくく、小腸、特に消化管の上部でよく吸収されるので、上部消化管におけるアセトアミノフェン50%超の吸収はヒト対象に有益である。したがって、アセトアミノフェンが、その吸収のために上部小腸において利用可能であることは重要である。一実施形態では、アセトアミノフェンは胃の中で放出され、吸収が起こる小腸の上部に速く到達する。

10

【0313】

別の実施形態では、経口投与の後、2時間以内に、胃の中でアセトアミノフェンの約60%～約75%が剤形から放出される場合、全身循環への吸収に利用できる剤形中のアセトアミノフェンの総量の約10%～約25%は十二指腸において吸収され、約25%～約40%は近位空腸において吸収され、約15%～約20%は遠位空腸において吸収され、約5%～約15%は回腸において吸収される。

【0314】

別の実施形態では、経口投与の後、4時間以内に、胃の中でアセトアミノフェンの約70%～約90%が剤形から放出される場合、全身循環への吸収に利用できる剤形中のアセトアミノフェンの総量の約10%～約25%は十二指腸において吸収され、約25%～約40%は近位空腸において吸収され、約15%～約20%は遠位空腸において吸収され、約5%～約15%は回腸において吸収される。

20

【0315】

さらに別の実施形態では、経口投与後、1時間以内に、胃の中でアセトアミノフェンの総量の少なくとも約55%が剤形から放出される場合、および2時間後に、胃の中でアセトアミノフェンの少なくとも約60%が放出される場合、全身循環への吸収に利用できる剤形中のアセトアミノフェンの総量の約15%～約20%は十二指腸において吸収され、約30%～約37%は近位空腸において吸収され、約15%～約18%は遠位空腸において吸収され、約8%～約10%は回腸において吸収される。

30

【0316】

なお別の実施形態では、医薬組成物が対象に投与されると、オピオイドは、腸および／または肝臓において全身循環前の代謝を受けて、その薬物の画分だけが全身循環に到達可能になる。全身循環前代謝以前に当初吸収されている薬物の画分を、吸収された画分と称し、「F_{ab}」と表示する。一実施形態では、オピオイドはヒドロコドンである。これは、腸および肝臓における代謝後に全身循環に到達する画分である生体利用可能な画分「F」とは異なる。

【0317】

さらなる実施形態では、全身循環への吸収に利用できる医薬組成物中のヒドロコドンの70～95%は上部消化管において吸収される。なお別の実施形態では、全身循環への吸収に利用できる医薬組成物中のヒドロコドンの80～95%は十二指腸および空腸において吸収される。

40

【0318】

一実施形態では、組成物は、胃の中でオピオイドおよび他のAPIを放出して、十二指腸および空腸における薬物吸収を最適化する。例えば、経口投与の後、1時間以内に、胃の中でヒドロコドンの約25%～約50%が剤形から放出される場合、全身循環への吸収に利用できる剤形中のヒドロコドンの総量の約10%～約45%は十二指腸において吸収され、約25%～約50%は近位空腸において吸収され、約7%～約20%は遠位空腸に

50

において吸収され、約 2 %～約 15 %は回腸において吸収される。

【0319】

別の実施形態では、経口投与の後、胃の中で剤形から、ヒドロコドンの約 45 %～約 65 %が 2 時間以内に放出される場合、全身循環への吸収に利用できる剤形中のヒドロコドンの総量の約 10 %～約 50 %は十二指腸において吸収され、約 25 %～約 55 %は近位空腸において吸収され、約 5 %～約 25 %は遠位空腸において吸収され、約 2 %～約 15 %は回腸において吸収される。

【0320】

別の実施形態では、経口投与の後、胃の中で剤形から、ヒドロコドンの約 60 %～約 85 %が 4 時間以内に放出される場合、全身循環への吸収に利用できる剤形中のヒドロコドンの総量の約 10 %～約 55 %は十二指腸において吸収され、約 30 %～約 60 %は近位空腸において吸収され、約 10 %～約 30 %は遠位空腸において吸収され、約 2 %～約 20 %は回腸において吸収される。

【0321】

さらに別の実施形態では、経口投与後、1 時間以内に、胃の中でヒドロコドンの総量の少なくとも 25 %が剤形から放出される場合、および 2 時間後に、胃の中でヒドロコドンの少なくとも 45 %が放出される場合、全身循環への吸収に利用できる剤形中のヒドロコドンの総量の約 30 %～約 45 %は十二指腸において吸収され、約 37 %～約 43 %は近位空腸において吸収され、約 10 %～約 15 %は遠位空腸において吸収され、約 2 %～約 8 %は回腸において吸収される。

【0322】

別の実施形態では、アセトアミノフェンの I R 用量の約 90 %～約 100 %は、経口投与後、約 15 分、30 分、45 分または 60 分以内に放出される。一実施形態では、剤形は、アセトアミノフェンの E R 用量の約 20 %～約 65 %、約 35 %～約 55 %または約 40 %～約 50 %が、投与後約 1～2 時間の間、E R 層中に留まる溶出プロファイルを提供する。一実施形態では、アセトアミノフェンの E R 用量の 50 %以下が、およそ最初の 1 時間以内に放出される。さらなる実施形態では、アセトアミノフェンの E R 用量の 45 %以下または 40 %以下が、およそ最初の 1 時間以内に放出される。別の実施形態では、アセトアミノフェンの E R 用量の 85 %以下が、約 4 時間以内に放出される。さらに別の実施形態では、50 %以上が、約 6 時間後に放出される。さらに別の実施形態では、60 %以上が約 6 時間後に放出される。一実施形態では、アセトアミノフェンの E R 用量が、*in vitro*で約 6～12、約 8～10 または約 9～10 時間の期間にわたって放出される。別の実施形態では、アセトアミノフェンの E R 用量が、*in vitro*で約 7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間または 12 時間の期間にわたって放出される。別の実施形態では、アセトアミノフェンの E R 用量の少なくとも 90 %または 95 %が、*in vitro*で約 7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間または 12 時間の期間にわたって放出される。

【0323】

一実施形態では、本明細書で開示する医薬組成物は、組成物の投与後、およそ最初の 5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、35 分、40 分、45 分、50 分、55 分または 60 分以内に作用の初期の開始を提供する、即時放出製品と同様のヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの治療血漿薬物レベルを急速に達成するが、即時放出製品とは異なり、この医薬組成物は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンのそうした治療血漿薬物レベルを長期間（例えば、最大で 12 時間）にわたって維持することができる。現在、患者に、痛覚消失の急速な開始および長期間の痛覚消失の維持を提供することができるヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む利用可能な医薬組成物は存在しない。

【0324】

さらに別の実施形態では、平均すると、対象への投与の 1 時間以内に、医薬組成物はアセトアミノフェンについての Cmax を達成する。本明細書で開示する医薬組成物によって達成された Cmax は、市販の即時放出製品の半分の強度で製剤化されたアセトアミノ

フェンを含有する市販の即時放出製品から得られたCmaxに匹敵する。アセトアミノフェンは、アセトアミノフェンについてのクリアランス速度より遅い速度で医薬組成物から放出され続け、その結果、アセトアミノフェンレベルは、すべてのアセトアミノフェンが吸収されるまで順調に低下する。別の言い方をすれば、医薬組成物によって放出されるアセトアミノフェンは、吸収されるのより速く身体によって排除される。医薬組成物から放出されたアセトアミノフェンの吸収は約8～約10時間で完了しており、その結果、アセトアミノフェンの1半減期について、門脈経由で対象の肝臓に到達する血液供給は、対象の全身循環中に存在する量を超える追加的な量のアセトアミノフェンを含有しない。

【0325】

対象の門脈から肝臓に送達されるアセトアミノフェンのこれらの追加的な量は、しばしば、対象の消化管でのアセトアミノフェンの吸収によって引き起こされる。実際、対象の腸からの血液は肝臓を通り、次いで全身循環に至る。アセトアミノフェンが吸収を受ける場合、吸収過程からのアセトアミノフェンを含有する血液は対象の肝臓を通り、次いで全身循環に入り、そこで、アセトアミノフェンは分配およびクリアランス過程によって希釈される。対象の肝臓中に入る血液中のこれらのより高いアセトアミノフェン濃度の代謝は「第1の通過効果」と称される。したがって、アセトアミノフェンについての吸収過程は、これらのより高い「第1の通過」濃度のため、肝臓における対象の代謝系に負担をかける(tax)。吸収過程が完了すると、門脈を通して対象の肝臓に到達する血液中のアセトアミノフェンの濃度は、対象の身体に残り全体にわたる血液において見られるアセトアミノフェンの濃度と同じとなる。したがって、本明細書で開示する医薬組成物は、市販の即時放出アセトアミノフェン製品（半分の強度で投与される）に匹敵するCmaxを提供し、医薬組成物によって放出されるアセトアミノフェンが吸収されるのより速く対象の身体によって排除されるので、肝臓における対象の代謝系により小さい負荷を提供することになる。これは、6時間毎に投与されたアセトアミノフェンの即時放出剤形と比較して、対象の肝臓におけるアセトアミノフェンのレベルの低下をもたらす。

(i) 本発明の医薬組成物の薬物動態学的プロファイルは、対象の摂食状態または絶食状態の影響を受けない

【0326】

食物は、薬物の吸収の速度と度合いの両方において重要な役割を果たすことができる。公知のように、小腸の主な機能は、食物を吸収することである。食事の間およびその後、腸は、通常、食物内容物を前後に動かし、それを腸中に分泌された消化酵素と混合する、非常に不規則なまたは同期化されていない収縮を示す。しかし、これらの収縮は完全に同期化されていないわけではなく；そうした収縮は腸の内容物を、大腸の方へ緩やかに動かす。食事の最初の部分が大腸に到達するのに通常約90～120分間かかり、食事の最後の部分は、5時間かけても大腸に到達しない可能性がある。食事と食事の間で、腸はおおよそ90～120分毎に繰り返す活動サイクルを示す。このサイクルは、短期間の非常に少ない収縮（フェーズI）、続く、摂食パターンと類似しているように見える長期間の同期化されていない収縮（プレバースト、フェーズII）、次の、蠕動方式で腸を下って動く強い規則的な収縮のバースト（フェーズIII）からなる。フェーズIIIは胃の中で始まる「ハウスキーパーウェーブ」の継続を表す；その機能は、未消化の食物粒子や細菌を小腸から、最終的には大腸の方へ掃き出すことである。

【0327】

従来技術の非オピオイドGR剤形ならびに従来技術の延長放出オピオイド製剤は食物効果を実証しているので、本出願者らは、本発明の医薬組成物で食物効果が同様に見られると予測した。しかし、ここで、本出願者らは、驚くべきことに、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む医薬組成物の薬物動態学的プロファイルは、組成物を摂取するヒト対象の摂食状態または絶食状態の影響を実質的に受けないことを発見した。

【0328】

一般に、摂食状態は、組成物の投与前約30分以内に、摂取された食物を有することと定義される。食物は、高脂肪の食事、低脂肪の食事、高カロリーの食事または低カロリー

の食事であってよい。絶食状態は、組成物の投与前少なくとも10時間、摂取された食物を有していないことと定義することができる。一部の実施形態では、対象は、第1の用量の前に、少なくとも10時間絶食してよく、後続の用量の投与前少なくとも1時間食物を摂取することを控える。他の実施形態では、絶食している対象は、組成物の各用量の投与前、少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間または10時間食物を摂取してなくてよい。

【0329】

ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む医薬組成物の薬物動態学的プロファイルは、ヒト対象の摂食状態または絶食状態の影響を実質的に受けないので、ヒドロコドン／アセトアミノフェン組成物を絶食状態に対して、摂食状態で投与した場合、吸収される薬物の量または薬物吸収の速度の差は実質的にない。理論に拘泥するわけではないが、本出願者らは、絶食状態において、オピオイドは、胃の中に剤形を保持するのに十分な量で胃運動性を低下させるように働き、それによって上記の「ハウスキーパーウェーブ」を和らげると考える。

【0330】

本明細書において示されるように、組成物を摂食状態および絶食状態で投与した場合、本発明の組成物の薬物動態パラメーターは類似している。食物の効果を実質的に排除する剤形の利益には、患者が食物を含むか含まないで用量を摂取するかどうかを確認する必要がないので、利便性が増大し、それによって患者の薬剤服用順守が増すことが含まれる。患者の薬剤服用順守が不十分であると不都合な治療結果をもたらす恐れがあるので、これは重要である。

【0331】

本発明は、絶食状態のヒト対象への組成物の投与が、摂食状態のヒト対象への組成物の投与と生物学的に同等であるヒドロコドン／APAP医薬組成物も包含する。ここで、生物学的同等性は：(1) 80%～125%の間にあるAUCについて90%の信頼区間(CI)、ならびに(2) 80%および125%であるC_{max}について90%のCIによって確立される。さらなる実施形態では、本明細書で開示する組成物を、食物に関係なく、それを必要とする対象に投与することができる。

【0332】

他の実施形態では、絶食状態に対して、摂食状態で投与した場合、本発明のオピオイドおよび／またはAPIの吸収の差は、約35%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満または約3%未満である。食物と無関係である他のAPIの薬物動態パラメーターは、これらに限定されないが、C_{max}、C_{1hr}、C_{2hr}、AUC、部分AUC、T_{max}およびT_{lag}であってよい。さらに、組成物中のオピオイドは、摂食および絶食条件下で約30%未満だけ異なる少なくとも1つの薬物動態パラメーターによって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらす。種々の実施形態では、薬物動態パラメーターは、摂食および絶食条件下で約25%、20%、15%、10%または5%未満変動してよい。一実施形態では、食物と無関係であるオピオイド薬物動態パラメーターは、これらに限定されないが、C_{max}、C_{1hr}、C_{2hr}、AUC、部分AUC、T_{max}およびT_{lag}であってよい。

(j) 例示的な組成物

【0333】

一実施形態では、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの延長放出のための医薬組成物は、アセトアミノフェン、ヒドロコドンまたはこれらの組合せ、および少なくとも1つの延長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションと；ヒドロコドン、アセトアミノフェン、またはこれらの組合せを含む少なくとも1つの即時放出ポーションとを含む。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む即時放出ポーションと、ヒドロコドン、アセトアミノフェンおよび延長放出成分を含む延長放出ポーションとを含む。またさらに別の実施形態では、組成物は、延長放出成分、およびヒドロコドンまたはアセトアミノフェンの1つをそれぞれ含む2種の延長放出ポー

ションと、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む即時放出ポーションとを含む。別の実施形態では、組成物は、延長放出成分、およびヒドロコドンまたはアセトアミノフェンの1つをそれぞれ含む2種の延長放出ポーションと、ヒドロコドンまたはアセトアミノフェンの1つをそれぞれ含む2種の即時放出ポーションとを含む。一実施形態では、延長放出成分は、少なくとも1つの延長放出ポリマーを含む。別の一実施形態では、延長放出ポリマーは、ポリエチレンオキシドを含む。ポリエチレンオキシドの分子量は、約500,000ダルトン～約10,000,000ダルトンであり得る。

【0334】

別の実施形態では、医薬組成物は、約5mg～約30mgのヒドロコドンおよび約250mg～約1300mgのアセトアミノフェンを含み得る。例示的な一実施形態では、医薬組成物は、約15mgのヒドロコドンおよび約650mgのアセトアミノフェンを含み得る。別の例示的な実施形態では、組成物は、約15mgのヒドロコドンおよび約500mgのアセトアミノフェンを含み得る。さらに別の例示的な実施形態では、組成物は、約15mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含み得る。さらに別の例示的な実施形態では、医薬組成物は、約10mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含み得る。さらに別の例示的な実施形態では、医薬組成物は、約7.5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含み得る。さらに別の例示的な実施形態では、医薬組成物は、約5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含み得る。さらなる例示的な実施形態では、医薬組成物は、約20mgのヒドロコドンおよび約650mgのアセトアミノフェンを含み得る。別の例示的な実施形態では、組成物は、約30mgのヒドロコドンおよび約650mgのアセトアミノフェンを含み得る。

【0335】

別の実施形態では、組成物は、約5mg～約30mgのオピオイドおよび約250mg～約1300mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。一実施形態では、組成物は、約15mgのオピオイドおよび約650mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。別の実施形態では、組成物は、約15mgのオピオイドおよび約500mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。他の実施形態では、組成物は、約30mgのオピオイドおよび約500mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。さらに別の実施形態では、組成物は、約15mgのオピオイドおよび約325mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。さらに別の例示的な実施形態では、組成物は、約7.5mgのオピオイドおよび約325mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。さらに別の例示的な実施形態では、医薬組成物は、約10mgのオピオイドおよび約325mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。さらに別の例示的な実施形態では、医薬組成物は、約5mgのオピオイドおよび約325mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。他の例示的な実施形態では、医薬組成物は、約20mgのオピオイドおよび約650mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。別の例示的な実施形態では、組成物は、約30mgのオピオイドおよび約650mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。さらに別の例示的な実施形態では、組成物は、約22.5mgのオピオイドおよび約925mgの少なくとも1つの他のAPIを含むことができる。

【0336】

他の実施形態では、本明細書で開示する医薬組成物の単一剤形（例えば、1つの錠剤）は、半分の強度で製剤化された組成物2つの剤形（例えば、2つの錠剤）か、または1/3の強度で製剤化された組成物の3つの剤形（例えば、3つの錠剤）とおよそ同じ処置上の利益および薬物動態学的プロファイルを対象に提供することになる。さらに別の例示的な実施形態では、単一剤形（例えば、1つの錠剤）で15mgのヒドロコドンおよび650mgのアセトアミノフェンを含む医薬組成物は、半分の強度（例えば、各錠剤が7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む）で製剤化された医薬組成物の2つの剤形とおよそ同じ処置上の利益および薬物動態学的プロファイルを対象に

提供することになる。さらに別の例示的な実施形態では、単一剤形（例えば、1つの錠剤）で15mgのヒドロコロンおよび650mgのアセトアミノフェンを含む医薬組成物は、1/3の強度（例えば、各錠剤が5mgのヒドロコロンおよび約216.7mgのアセトアミノフェンを含む）で製剤化された医薬組成物の3つの剤形とおよそ同じ処置上の利益および薬物動態学的プロファイルを対象に提供することになる。さらに別の実施形態では、単一剤形（例えば、1つの錠剤）で15mgのヒドロコロンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む医薬組成物は、単一剤形で7.5mgのヒドロコロンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む別の錠剤と一緒に、22.5mgのヒドロコロンおよび650mgのアセトアミノフェンを含む単一錠剤とおよそ同じ処置上の利益および薬物動態学的プロファイルを対象に提供することになる。さらに別の例示的な実施形態では、単一剤形（例えば、1つの錠剤）で15mgのヒドロコロンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む医薬組成物は、単一剤形で15mgのヒドロコロンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む別の錠剤と一緒に、合計30mgのヒドロコロンおよび650mgのアセトアミノフェンの単一錠剤構成とおよそ同じ処置上の利益および薬物動態学的プロファイルを対象に提供することになる。またさらなる例示的な実施形態では、単一剤形（例えば、1つの錠剤）で21mgのヒドロコロンおよび650mgのアセトアミノフェンを含む医薬組成物は、半分の強度（例えば、各錠剤が10.5mgのヒドロコロンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む）で製剤化された医薬組成物の2つの剤形とおよそ同じ処置上の利益および薬物動態学的プロファイルを対象に提供することになる。さらに別の例示的な実施形態では、単一剤形（例えば、1つの錠剤）で22.5mgのヒドロコロンおよび925mgのアセトアミノフェンを含む医薬組成物は、1/3の強度（例えば、各錠剤が7.5mgのヒドロコロンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む）で製剤化された医薬組成物の3つの剤形とおよそ同じ処置上の利益および薬物動態学的プロファイルを対象に提供することになる。

【0337】

さらに別の実施形態では、組成物の少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中のアセトアミノフェンの総量の約40%～約60%（w/w）および組成物中のヒドロコドンの総量の約70%～約80%（w/w）を含み得る一方、少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中のアセトアミノフェンの総量の約40%～約60%（w/w）および組成物中のヒドロコドンの総量の約20%～約30%（w/w）を含み得る。さらに別の実施形態では、少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中のアセトアミノフェンの総量の約50%（w/w）および組成物中のヒドロコドンの総量の約75%（w/w）を含み得；少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中のアセトアミノフェンの総量の約50%（w/w）および組成物中のヒドロコドンの総量の約25%（w/w）を含み得る。

【0338】

別の実施形態では、組成物の延長放出ポーションは、そのような延長放出ポーションの重量によって、約30%～約50%の延長放出ポリマー、約20%～約40%のアセトアミノフェン、および約0.5%～約2%のヒドロコドンを含み得；即時放出ポーションは、そのような即時放出ポーションの重量によって、約70%～約80%のアセトアミノフェンおよび約0.5%～約1%のヒドロコドンを含み得る。

【0339】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約7.5mg～約30mgのヒドロコドンおよび約325mg～約650mgのアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中に約25%（w/w）のヒドロコドンの総量および組成物中に約50%（w/w）のアセトアミノフェンの総量を含むことができ、少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中に約75%（w/w）のヒドロコドンの総量および組成物中に約50%（w/w）のアセトアミノフェンの総量、ならびに、少なくとも1つの延長放出ポーションの重量で約35%～約45%のポリエチレンオキシドを含む延長放出ポリマーを含むことができる。

【0340】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含み得、少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中のヒドロコドンの総量の約25% (w/w) および組成物中のアセトアミノフェンの総量の約50% (w/w) を含み得、少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中のヒドロコドンの総量の約75% (w/w)、組成物中のアセトアミノフェンの総量の約50% (w/w) を含み得る。

【0341】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、約5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中に約20% (w/w) ~ 約30% (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約40% (w/w) ~ 約60% (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができ；少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中に約70% (w/w) ~ 約80% (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約40% (w/w) ~ 約60% (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができる。少なくとも1つの延長放出ポーションは、約35% ~ 約45% (重量で) のポリエチレンオキシドなどの延長放出ポリマーも含むことができる。

10

【0342】

追加的な実施形態では、医薬組成物は、約5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも1つの即時放出ポーションは約1.25mgのヒドロコドンおよび約162.5mgのアセトアミノフェンを含むことができ、少なくとも1つの延長放出ポーションは約3.75mgのヒドロコドンおよび約162.5mgのアセトアミノフェンを含むことができる。

20

【0343】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも1つの即時放出ポーションは約0.75mg ~ 約2mgのヒドロコドンおよび約125mg ~ 約325mgのアセトアミノフェンを含むことができ；少なくとも1つの延長放出ポーションは約3mg ~ 約4.5mgのヒドロコドンおよび約125mg ~ 約325mgのアセトアミノフェンを含むことができる。

30

【0344】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約7.5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中に約25% (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約50% (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができ、少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中に約75% (w/w) のヒドロコドンの総量、組成物中に約50% (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができる。

【0345】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、約7.5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも1つの即時放出ポーションは、組成物中に約20% (w/w) ~ 約30% (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約40% (w/w) ~ 約60% (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができ；少なくとも1つの延長放出ポーションは、組成物中に約70% (w/w) ~ 約80% (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約40% (w/w) ~ 約60% (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができる。少なくとも1つの延長放出ポーションは、約35% ~ 約45% (重量で) のポリエチレンオキシドなどの延長放出ポリマーも含むことができる。

40

【0346】

追加的な実施形態では、医薬組成物は、約7.5mgのヒドロコドンおよび約325mgのアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも1つの即時放出ポーション

50

ンは約 1.875 mg のヒドロコドンおよび約 162.5 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは約 5.625 mg のヒドロコドンおよび約 162.5 mg のアセトアミノフェンを含むことができる。

【0347】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約 7.5 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは約 1 mg ～約 3 mg のヒドロコドンおよび約 125 mg ～約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ；少なくとも 1 つの延長放出ポーションは約 4.75 mg ～約 6.5 mg のヒドロコドンおよび約 125 mg ～約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができる。

10

【0348】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約 10 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは、組成物中に約 25 % (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約 50 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができ、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、組成物中に約 75 % (w/w) のヒドロコドンの総量、組成物中に約 50 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができる。

【0349】

他の実施形態では、医薬組成物は、約 10 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは、組成物中に約 20 % (w/w) ～約 30 % (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約 40 % (w/w) ～約 60 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができ；少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、組成物中に約 70 % (w/w) ～約 80 % (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約 40 % (w/w) ～約 60 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができる。少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、約 35 % ～約 45 % (重量で) のポリエチレンオキシドなどの延長放出ポリマーも含むことができる。

20

【0350】

追加的な実施形態では、医薬組成物は、約 10 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは約 2.5 mg のヒドロコドンおよび約 162.5 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは約 7.5 mg のヒドロコドンおよび約 162.5 mg のアセトアミノフェンを含むことができる。

30

【0351】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約 10 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは約 1.5 mg ～約 3.5 mg のヒドロコドンおよび約 125 mg ～約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ；少なくとも 1 つの延長放出ポーションは約 6.25 mg ～約 8.75 mg のヒドロコドンおよび約 125 mg ～約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができる。

40

【0352】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約 15 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは、組成物中に約 25 % (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約 50 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができ、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、組成物中に約 75 % (w/w) のヒドロコドンの総量、組成物中に約 50 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができる。

【0353】

他の実施形態では、医薬組成物は、約 15 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは、

50

組成物中に約 20 % (w/w) ~ 約 30 % (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約 40 % (w/w) ~ 約 60 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができ；少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、組成物中に約 70 % (w/w) ~ 約 80 % (w/w) のヒドロコドンの総量および組成物中に約 40 % (w/w) ~ 約 60 % (w/w) のアセトアミノフェンの総量を含むことができる。少なくとも 1 つの延長放出ポーションは、約 35 % ~ 約 45 % (重量で) のポリエチレンオキシドなどの延長放出ポリマーも含むことができる。

【0354】

追加的な実施形態では、医薬組成物は、約 15 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは約 3.75 mg のヒドロコドンおよび約 162.5 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、少なくとも 1 つの延長放出ポーションは約 11.25 mg のヒドロコドンおよび約 162.5 mg のアセトアミノフェンを含むことができる。

10

【0355】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、約 15 mg のヒドロコドンおよび約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ、ここで、少なくとも 1 つの即時放出ポーションは約 2.5 mg ~ 約 5 mg のヒドロコドンおよび約 125 mg ~ 約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができ；少なくとも 1 つの延長放出ポーションは約 10 mg ~ 約 12.5 mg のヒドロコドンおよび約 125 mg ~ 約 325 mg のアセトアミノフェンを含むことができる。

20

【0356】

他の例示的な製剤を以下のチャート 1 ~ 2 に示す：

【表 C 1 - 1】

チャート1.代表的なヒドロコドン/アセトアミノフェン製剤。

		製剤番号									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
固形剤	APAP	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875
	微結晶セルロース	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0
	アルファー化デンプン	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20
	無水クエン酸	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018
	ヒドロキシプロピルセルロース	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-
	ヒプロメロース	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0
	クロスカルメロースナトリウム	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5
液体剤	二酸化ケイ素	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5
	APAP	185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩	6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625
	微結晶セルロース	175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5
	アルファー化デンプン	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85
	無水クエン酸	0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125
	ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-
	Polyox N12K	292.8	-	-	-	287.7	-	-	321.8	155.5	-
錠剤	Polyox 303	-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2
	二酸化ケイ素	1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5
	ステアリン酸マグネシウム	7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3

*全ての重量はmg単位。

【表 C 1 - 2】

		製剤番号											
		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
製剤番号	APAP	300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0		
	ヒドロコドン重酒石酸塩	2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00		
	微結晶セルロース	21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9		
	アルファー化デンブ	0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26		
	無水クエン酸	0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20		
	EDTAニナトリウム塩、二水和物	0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09		
	ヒドロキシプロピルセルロース	-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-		
	ヒプロメロース	2.5	-	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5		
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4		
	クロスカルメロースナトリウム	6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7		
	二酸化ケイ素	0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37		
	ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8		
	APAP	150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0		
	ヒドロコドン重酒石酸塩	8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50		
製剤番号	微結晶セルロース	182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0		
	アルファー化デンブ	0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64		
	無水クエン酸	0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70		
	EDTAニナトリウム塩、二水和物	0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075		
	ヒドロキシプロピルセルロース	34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-		
	Polyox N12K	-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-		
	Polyox 303	275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5		
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6		
	二酸化ケイ素	1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8		
	ステアリン酸マグネシウム	5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2		

*全ての重量はmg単位。

【表 C 1 - 3】

		製剤番号									
		21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
調剤名	APAP	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875
	微結晶セルロース	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0
	アルファー化デンプン	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20
	無水クエン酸	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018
	ヒドロキシプロピルセルロース	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-
	ヒプロメロース	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0
	クロスカルメロースナトリウム	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5
調剤名	二酸化ケイ素	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5
	APAP	185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩	6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625
	微結晶セルロース	175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5
	アルファー化デンプン	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85
	無水クエン酸	0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125
	ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-
	Polyox N60K	292.8	-	-	-	287.7	-	-	321.8	155.5	-
調剤名	Polyox 205	-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2
	二酸化ケイ素	1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5
	ステアリン酸マグネシウム	7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3

*全ての重量はmg単位。

【表 C 1 - 4】

	製剤番号											
	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
調剤試験品	APAP	300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0	
	ヒドロコドン重酒石酸塩	2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00	
	微結晶セルロース	21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9	
	アルファ-化デンプン	0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26	
	無水クエン酸	0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20	
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09	
	ヒドロキシプロピルセルロース	-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-	
	ヒプロメロース	2.5	-	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4	
	クロスカルメロースナトリウム	6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7	
調剤試験品	二酸化ケイ素	0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37	
	ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8	
	APAP	150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0	
	ヒドロコドン重酒石酸塩	8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50	
	微結晶セルロース	182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0	
	アルファ-化デンプン	0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64	
	無水クエン酸	0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70	
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075	
	ヒドロキシプロピルセルロース	34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-	
	Polyox N60K	-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-	
調剤試験品	Polyox 205	275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6	
	二酸化ケイ素	1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8	
	ステアリン酸マグネシウム	5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2	

*全ての重量はmg単位。

【表 C 1 - 5】

		製剤番号									
		41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
調剤試験品	APAP	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875
	微結晶セルロース	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0
	アルファー化デンブリン	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20
	無水クエン酸	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018
	ヒドロキシプロピルセルロース	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-
	ヒプロメロース	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0
	クロスカルメロースナトリウム	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5
調剤試験品	二酸化ケイ素	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5
	APAP	185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩	6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625
	微結晶セルロース	175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5
	アルファー化デンブリン	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85
	無水クエン酸	0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125
	ヒドロキシプロピルセルロース	30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-
	Polyox 1105	262.2	-	-	-	301.6	-	-	250.3	188.3	-
調剤試験品	Polyox N-750	-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2
	二酸化ケイ素	1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5
ステアリン酸マグネシウム		7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3

*全ての重量はmg単位。

10

20

30

40

【表 C 1 - 6】

		製剤番号											
		51	52	53	54	55	56	57	58	59	60		
製剤名	APAP	300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0		
	ヒドロコドン重酒石酸塩	2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00		
	微結晶セルロース	21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9		
	アルファ化デンプン	0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26		
	無水クエン酸	0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20		
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09		
	ヒドロキシプロピルセルロース	-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-		
	ヒプロメロース	2.5	-	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5		
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4		
	クロスカルメロースナトリウム	6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7		
	二酸化ケイ素	0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37		
	ステアリン酸マグネシウム	1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8		
	APAP	150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0		
	ヒドロコドン重酒石酸塩	8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50		
製剤名	微結晶セルロース	182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0		
	アルファ化デンプン	0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64		
	無水クエン酸	0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70		
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075		
	ヒドロキシプロピルセルロース	34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-		
	Polyox 1105	-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-		
	Polyox N-750	275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5		
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6		
	二酸化ケイ素	1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8		
	ステアリン酸マグネシウム	5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2		

*全ての重量はmg単位。

【表 C 1 - 7】

製剤番号													
	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70			
製剤名	APAP												
	ヒドロコドン重酒石酸塩	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0		
	微結晶セルロース	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875		
	アルファー化デンプン	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0		
	無水クエン酸	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20		
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17		
	ヒドロキシプロピルセルロース	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018		
	ヒドロキシプロピルセルロース	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-		
	ヒプロメロース	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5		
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0		
	クロスカルメロースナトリウム	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5		
	二酸化ケイ素	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30		
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5		
	製剤名	APAP											
ヒドロコドン重酒石酸塩		185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0		
微結晶セルロース		6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625		
アルファー化デンプン		175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5		
無水クエン酸		0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85		
EDTA二ナトリウム塩、二水和物		0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34		
ヒドロキシプロピルセルロース		0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125		
Polyox 301		30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-		
Polyox N-80		292.8	-	-	-	287.7	-	-	321.8	155.5	-		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース		-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2		
二酸化ケイ素		-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2		
ステアリン酸マグネシウム		1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5		
		7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3		

10

20

30

40

【表 C 1 - 8】

製剤番号												
	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80		
固形成分	APAP		300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩		2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00
	微結晶セルロース		21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9
	アルファー化デンプン		0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26
	無水クエン酸		0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物		0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09
	ヒドロキシプロピルセルロース		-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-
	ヒプロメロース		2.5	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース		16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4
	クロスカルメロースナトリウム		6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7
	二酸化ケイ素		0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37
	ステアリン酸マグネシウム		1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8
	APAP		150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0
	ヒドロコドン重酒石酸塩		8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50
固形成分	微結晶セルロース		182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0
	アルファー化デンプン		0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64
	無水クエン酸		0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70
	EDTA二ナトリウム塩、二水和物		0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075
	ヒドロキシプロピルセルロース		34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-
	Polyox 301		-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-
	Polyox N-80		275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース		-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6
	二酸化ケイ素		1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8
	ステアリン酸マグネシウム		5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2

*全ての重量はmg単位。

10

20

30

40

【表 C 2】

チャート2.さらなるヒドロコドン/アセトアミノフェン製剤。

	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
APAP	325.0	325	325	325	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0
ヒドロコドン重酒石酸塩	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75
微結晶セルロース	28.10	28.10	28.10	28.10	28.1	28.1	28.1	28.1	28.1	28.1
アルファー化デンプン	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
無水クエン酸	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ヒドロキシプロピルセルロース	32.23	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24
クロスカルメロースナトリウム	25.087	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09
二酸化ケイ素	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09
ステアリン酸マグネシウム	1.045	1.05	1.05	1.05	1.045	1.045	1.045	1.045	1.045	1.045
APAP	325.0	325	325	325	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0
ヒドロコドン重酒石酸塩	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25
微結晶セルロース	23.85	95.19	23.85	23.85	23.85	95.19	23.85	23.85	23.85	95.19
アルファー化デンプン	1.50	1.50	1.50	1.50	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
無水クエン酸	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
EDTA二ナトリウム塩、二水和物	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
ヒドロキシプロピルセルロース	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16
Polyox 1105	321.02	249.68	-	321.02	-	249.68	321.02	-	-	-
Polyox N12K	-	-	321.02	-	--	-	-	321.02	-	-
Polyox N60K	-	-	-	-	321.02	-	-	-	321.02	249.68
二酸化ケイ素	-	-	-	-	-	3.57	3.57	3.57	3.57	3.57
ステアリン酸マグネシウム	3.57	3.57	3.57	3.57	3.57	7.13	7.13	7.13	7.13	7.13

*全ての重量はmg単位。

本開示の別の態様は、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの延長放出をもたらす医薬組成物の固体剤形の調製方法を提供する。錠剤の形態の固体投薬組成物は、これらに限定されないが、湿式造粒、乾式造粒、直接圧縮およびその組合せを含む当技術分野で公知の適切な任意の方法を使用して作製することができる。

【0358】

造粒は、固体投与組成物を含む活性医薬構成成分および添加剤のサイズおよび均一性を増大させる製造工程である。しばしば凝集と称される造粒工程は、製造可能性およびそれによる製品品質の改善、ならびに所望の放出動力学の提供を目的として、乾燥組成物の重要な物理的特徴を変化させる。湿式造粒は、製薬工業界で利用される、圧倒的に一般的な凝集工程である。大部分の湿式造粒手順はいくつかの基本的なステップ、すなわち；活性
10 薬剤および添加剤と一緒に混合するステップ、ならびに結合剤溶液を調製し、それを粉末混合物に加えて湿潤塊状物を形成させるステップをたどる。次いで湿潤粒子を乾燥し、ミリングするかまたはふるい分けする（screening through a sieve）ことによって分粒する（sized）。いくつかの場合、湿式造粒は、乾燥ステップの前に、「湿式ミリングする」か、またはふるい分けによって分粒する。湿式造粒工程は、高せん断造粒工程であっても流動床造粒工程であってもよい。いくつかの造粒方法は、2011年6月22日に出願された同時係属出願の米国特許出願第13/166,770号に記載されている。これを、その全体において参照により本明細書に組み込む。

【0359】

得られた粒子を造粒し乾燥した後、バッチは、最終乾燥減量（LOD）、かさ密度、タップ密度および粒径などの特性の関連で特徴付けられる。乾燥減量（LOD）は一般に、各造粒の後に、水分分析計を使用して決定される。いくつかの1gの試料を取り、水分分析計にかけることができる。試料を、105℃の温度で5分間実行させることができる。別の実施形態では、LODを決定するために、試料を、105℃で重量変動がなくなるまで実行することができる。

【0360】

かさ密度およびタップ密度は以下のようにして決定することができる。目盛り付きシリンダーをある特定の量の材料（例えば、30～40gまたは82～88g）で満たし、体積を記録してその材料のかさ密度を決定する。タップ密度は、タップ密度試験器の助けを受けて、その材料に試験当たり100回のタッピングを施して新たな体積を記録すること
30 によって決定することができる。

【0361】

粒径決定は一般に、造粒後、20メッシュのスクリーンでふるい分けして凝集体を除去した後、直ちに実施される。粒径は、30、40、60、80、120および325メッシュの目開きを有するふるいを使用して、ふるい型粒径分布ゲージ（distribution gauge）で決定することができる。画分を、Mettler天秤で計量してサイズ分布を推定することができる。これは、延長放出粒子を含む組成物の粒径による量比の決定を提供する。標準的な米国薬局方の方法（例えば、USP-23NF18）にしたがったふるい分析を、Meinzer IIふるい振とう機などを使用して実施すること
40 ができる。

【0362】

一実施形態では、医薬組成物の剤形の調製方法は、ヒドロコドンなどのオピオイド、アセトアミノフェンなどのAPIおよび結合剤を含む第1の混合物を湿式造粒して第1の造粒混合物を作製するステップを含むことができる。湿式造粒工程は流動床造粒工程であってよい。追加的な実施形態では、第1の混合物は、フィラー、滑沢剤、酸化防止剤、キレート剤および着色剤からなる群から選択される少なくとも1つの追加的な添加剤をさらに含むことができる。第1の造粒混合物を、延長放出ポリマーおよび上記したような1つまたは複数の添加剤とブレンドして、剤形の少なくとも1つの延長放出ポーションを形成させることができる。ある特定の実施形態では、延長放出ポリマーはポリエチレンオキシド
50 であってよい。

【0363】

別の実施形態では、本方法は、ヒドロコドンなどのオピオイド、アセトアミノフェンなどのAPIおよび結合剤を含む第2の混合物を湿式造粒して第2の造粒混合物を形成させるステップをさらに含む。湿式造粒工程は流動床造粒工程であってよい。一部の実施形態では、第2の混合物は、フィラー、滑沢剤、崩壊剤、酸化防止剤、キレート剤および着色剤からなる群から選択される少なくとも1つの追加的な添加剤をさらに含むことができる。第2の造粒混合物を、上記したような1つまたは複数の添加剤とブレンドして、剤形の即時放出ポーションを形成させることができる。

【0364】

追加的な実施形態では、本方法は、少なくとも1つの延長放出ポーションおよび少なくとも1つの即時放出ポーションを圧縮して錠剤にするステップをさらに含むことができる。錠剤は二重層の錠剤であってよい。錠剤は、錠剤コーティング剤でコーティングされていてよい。

10

【0365】

別の実施形態では、本方法は、高せん断湿式造粒工程によって、オピオイド（例えば、ヒドロコドン）と少なくとも1つの添加剤を含む混合物を造粒してオピオイド（例えば、ヒドロコドン）粒子を形成させるステップを含むことができる。オピオイド粒子は適切な温度で乾燥することができる。ヒドロコドンを含むオピオイド粒子は、API（例えば、アセトアミノフェン）、結合剤および任意選択の添加剤を用いて、流動床造粒工程で造粒して造粒混合物を形成させることができる。造粒混合物を、延長放出ポリマーおよび少なくとも1つの添加剤とブレンドして固体剤形の延長放出ポーションを形成させることができる。

20

【0366】

さらなる実施形態では、本方法は、ヒドロコドンを含むオピオイド粒子を、API、結合剤および任意選択の添加剤を用いて、流動床造粒工程で造粒して別の造粒混合物を形成させるステップをさらに含むことができる。この造粒混合物を、1つまたは複数の添加剤とブレンドして固体剤形の即時放出ポーションを形成させることができる。

【0367】

追加的な実施形態では、本方法は、オピオイド粒子を含む少なくとも1つの延長放出ポーションおよびオピオイド粒子を含む少なくとも1つの即時放出ポーションを圧縮して錠剤にするステップをさらに含むことができる。一実施形態では、本方法は、オピオイド粒子を含む1つの延長放出ポーションおよびオピオイド粒子を含む1つの即時放出ポーションを圧縮して二重層錠剤にするステップを含む。錠剤は、錠剤コーティング剤でコーティングすることができる。

30

【0368】

別の実施形態では、いずれの混合物の湿式造粒も、約0.30～0.40グラム/ミリリットル（g/mL）の範囲のかさ密度を有する粒子を作製することができる。他の態様では、湿式造粒は、約0.35 g/mL～約0.45 g/mLの範囲のタップ密度を有する粒子を作製することができる。他の実施形態では、湿式造粒は、粒子の少なくとも約50%が125ミクロン超のサイズを有する粒子を作製することができる。なお他の実施形態では、湿式造粒は、粒子の約20%～約65%が約125ミクロン超および約250ミクロン未満のサイズを有する粒子を作製することができる。

40

【0369】

錠剤は一般に、崩壊および溶出の放出プロファイルならびに錠剤硬度、摩損度および含量均一性の関連で特徴付けられる。

【0370】

錠剤についての *in vitro* の溶出プロファイルは、0.1N HCl中、37℃で、約100 rpmまたは150 rpmのパドルスピードで、USP II型装置を使用して決定することができる。各時点で、5 mLの試料を、媒体交換（media replacement）することなく、例えば0.08、0.25、0.5、1、2、4

50

、6、8および12時間で取ることができる。一部の実施形態では、溶出プロファイルを、様々なpH値、例えば約3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0または6.5などのpHで決定することができる。使用する流体は、例えばHCl、リン酸緩衝液または模擬胃液であってよい。錠剤についての得られる累積溶出プロファイルは、医薬組成物に加えられた理論有効分パーセント (theoretical percentage active) をもとにする。

【0371】

錠剤は、それが溶解する前に崩壊することが好ましい。崩壊試験器は、錠剤が溶液中でバラバラになるのにかかる時間を測定する。試験器は、崩壊速度の視覚モニタリングのために、錠剤を溶液浴中に懸濁させる。すべての錠剤の崩壊までの時間と崩壊一貫性 (consistency) の両方を測定することができる。崩壊プロファイルは、pH 5.8のリン酸緩衝液またはpH 1.2の0.1N HCl中、USP崩壊試験器で決定することができる。使用する流体は、例えばHCl、リン酸緩衝液または模擬胃液であってよい。各時点で、試料1~5mLを、媒体交換することなく、例えば0.5、1、2、3、4、5、6、7および8時間で取ることができる。得られる累積崩壊プロファイルは、医薬組成物に加えられた理論有効分パーセントをもとにする。

【0372】

圧縮により錠剤が形成された後、錠剤は、少なくとも9~25キロポンド (kp) または少なくとも約12~20 (kp) の強度を有することが望ましい。硬度試験器は一般に、錠剤を直径方向に破壊して均等に二分割するのに必要な荷重 (破碎強度) を決定するために使用される。破碎力 (fracture force) は、Venkel錠剤硬度試験器を使用して標準的なUSPプロトコルを使用して測定することができる。

【0373】

摩損度は、錠剤を標準化されたかき混ぜ手順にかけた後、重量損失をパーセンテージで測る表面摩耗に対する錠剤の耐性の周知の尺度である。最終剤形の何らかの破碎は、対象が、処方されたのより少ない薬剤を受け入れる結果となる恐れがあるので、摩損特性は、剤形の任意の輸送の際に特に重要である。摩損度は、試料数、ドラムの全回転数および使用されるドラムのrpmを指定する、標準的なUSP指針によるRoché摩損ドラムを使用して決定することができる。一般に0.8~1.0%の摩損度値が許容の上限を構成すると見なされる。

【0374】

調製された錠剤は一般に、15またはそれ未満の許容値の薬学的要件に適合しているかどうかを判定するために、含量均一性について試験される。各錠剤を60%メタノール/40%イソプロパノールの溶液に入れ、錠剤が崩壊するまで室温で攪拌することができる。溶解した錠剤を含有する溶液を、90%水/10%イソプロパノール/0.1%ヘプタフルオロ酪酸にさらに希釈し、通常HPLCで分析することができる。

IV. アセトアミノフェン誘発性肝臓障害の危険性を低減させる方法

【0375】

本開示は、少なくとも2つの連続した用量のヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む投薬レジメンで、疼痛の処置を受けている対象におけるアセトアミノフェン誘発性肝臓障害の危険性を低減させる方法も提供する。本方法は、アセトアミノフェン、ヒドロコドンまたはその組合せ、および延長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションを含む医薬組成物の第1の用量を、対象に投与するステップを含み、その組成物が、組成物の投与後、少なくとも5ng/mLのヒドロコドンの治療血液血漿濃度を約0.75時間~約10時間維持し、組成物の投与後、約8時間までにアセトアミノフェンの少なくとも約90%がその組成物から放出され、その結果、組成物の投与後、約10時間までに、アセトアミノフェンが、アセトアミノフェンの最高血漿濃度の約30%未満である血液血漿濃度を有する。本方法は、第1の用量の投与後約12時間で、医薬組成物の第2の用量を対象に投与するステップをさらに含む。

【0376】

毒性中間体の形成を回避することは、製品安全性の対処において重要な戦略である。実際、アセトアミノフェンは胃および小腸により吸収され、肝臓中での、尿中へ排除される非毒性の水溶性化合物へのコンジュゲーションによって主に代謝される。長期間にわたって最大1日用量（「MDD」）を超過した場合、コンジュゲーションによる代謝は飽和になり、過剰なアセトアミノフェンは、CYP酵素（CYP2E1、1A2、2A6、3A4）によって酸化的に代謝されて反応性代謝物、N-アセチル-p-ベンゾキノーンイミン（NAPQI）となる。NAPQIは非常に短い半減期を有しており、スルフヒドリル供与体として作用する利用可能なグルタチオンと急速にコンジュゲートする。次いで減少したNAPQIは腎臓で排せつされる。肝臓は、体内でのグルタチオンの代謝回転（turnover）において中心的な役割を果たす。肝臓の壊死、続く毒性付加体の形成によって、NAPQI形成に起因した毒性が生じると考えると、肝臓におけるグルタチオンの枯渇の最少化およびグルタチオン再生の増進が重要な課題となる。

【0377】

肝臓の代謝回転によって得られるヒト赤血球データは、グルタチオンの枯渇および再生を介したレドックスおよびフリーラジカル侵襲への応答の時間的遅延を実証している。肝臓モデルを使用した動物データにおける、グルタチオンの形成および枯渇の肝臓動力学を再検討することもできる。スイスマウスにおいて、BrzeznickaおよびPiotrowskiによってなされた研究（1989年）で、グルタチオン枯渇の動力学が（100mg/kg～600mg/kg）の範囲のアセトアミノフェン用量について詳細に検討されている。本発明の一実施形態のもとでは、急性疼痛を有する患者のための目的投薬量は1.3g/日のアセトアミノフェンである。対象の体重を70kgと仮定すると、これはヒト対象において 1.229×10^{-4} モル/kg/日である。スイスマウスでは、400mg/kgおよび600mg/kgはそれぞれ 2.65×10^{-3} モル/kg/日および 3.97×10^{-3} モル/kg/日であり、ヒトのレベルと比較して22倍および32倍の安全曝露比をもたらす。生物学的同等性レベルは95%である。BrzeznickaおよびPiotrowskiは、マウスにおける循環肝臓GSH変化は、すべての用量群について、アセトアミノフェン投与後15min以内に始まり、枯渇は、厳密に用量依存的なパターンにしたがって続き、注射2hr後で最小GSHレベルに達し、時間8～12の間でもとのレベルに逆戻りすることを報告している。総合すれば、これらの結果は、対象を、治療ウィンドウの下端のアセトアミノフェンに曝露させると、生理学的に保護的なレベルのグルタチオンを再生させる患者の能力に関して利益を提供できるという仮説を支持している。したがって、各12時間の曝露ウィンドウにおいて2時間のアセトアミノフェン曝露休止を可能にするように設計された本明細書で開示する薬学的製剤は、そのアセトアミノフェン濃度がそれらの最低の濃度であるかまたは濃度がゼロである場合、それでも組合せ痛覚消失（combination analgesia）の影響を強化する相当な利益を保ちながら、その期間での対象のグルタチオンレベルの回復的肝臓再生を可能にする。

【0378】

上述したように、アセトアミノフェンは、肝臓におけるコンジュゲーション反応、例えばグルクロン酸抱合および硫酸化によって主に代謝されて、身体から急速に排除される非毒性の水溶性化合物となる。わずかな割合のアセトアミノフェンが、シトクロムP450系によって代謝されて反応性代謝物、NAPQIとなる。一般に、この毒性の代謝産物は、グルタチオンとのコンジュゲーションによって急速に解毒されて、腎臓で排せつされる非毒性の代謝産物を形成する。しかし、コンジュゲーション経路が飽和され、より多くのアセトアミノフェンがシトクロムP450経路を介して代謝された場合、利用可能なグルタチオンのプールが枯渇する可能性がある。NAPQIと結合しそれを不活性化するのにグルタチオンが不十分であると、この毒性の代謝産物は、細胞傷害のカスケードを開始させる細胞タンパク質のスルフヒドリル基と反応することができ、これは、肝臓壊死、そして最終的には肝不全をもたらす恐れがある。

【0379】

本明細書で開示する方法は、アセトアミノフェンの大部分がすでに組成物から放出されているため、その間、アセトアミノフェンの放出が少ない投薬間隔の後段に、ある期間を提供することによって、グルタチオンの蓄えの枯渇の問題に対処する。その間アセトアミノフェンの放出が少ない期間をアセトアミノフェンの「タイムオフ」期間と称する。このアセトアミノフェンタイムオフ期間の結果として、アセトアミノフェンの血漿レベルは、肝臓に対する代謝負担が減少するのに十分に低いレベルまで低下し、それによって、グルタチオンシンターゼ経路を含む連続したグルタチオン製造経路によってグルタチオンの蓄えの枯渇を補充できるようになる。次の用量の前にグルタチオンのレベルを回復させることができるので、アセトアミノフェン誘発性肝臓障害の危険性は大幅に低下する。

【0380】

さらに、本明細書で開示する組成物によって提供されるアセトアミノフェンタイムオフ期間は、グルタチオンの蓄えの偶発的な減少および何らかのアセトアミノフェン誘発性肝臓障害の可能性を回避するための、アセトアミノフェン治療を受ける任意の対象に対する付加的で有益な予防措置を提供することができる。具体的には、本明細書で開示する組成物によって提供されるアセトアミノフェンタイムオフ期間は、アセトアミノフェンを含む鎮痛性組成物の慢性投与の間に特に有用である可能性がある。頻繁で習慣的なアルコール（すなわち、エタノール）の使用者であること、別の供給源（例えば、市販薬）によるアセトアミノフェンの併用投与、質の悪い食生活および／または肝臓機能障害のため、対象は、アセトアミノフェン誘発性肝臓障害を発現する危険性が増大する可能性がある。

【0381】

一般に、本明細書で開示する組成物を、アセトアミノフェンの放出速度が投薬間隔の最初の数時間高く、アセトアミノフェンの放出速度が投薬間隔の最後の数時間低いように製剤化する。より具体的には、組成物を、アセトアミノフェンの約40%～約65%を約30分間で、アセトアミノフェンの約55%～約80%を約2時間で、アセトアミノフェンの約65%～約92%を約4時間で、アセトアミノフェンの約67%～約95%を約8時間で放出するように製剤化する。この投薬間隔は約12時間である。他では、組成物を、アセトアミノフェンの約45%～約60%を約30分間で、アセトアミノフェンの約57%～約75%を約2時間で、アセトアミノフェンの約67%～約90%を約4時間で、アセトアミノフェンの約70%～約95%を約8時間で放出するように製剤化する。この投薬間隔は約12時間である。さらに別の実施形態では、12時間の投薬間隔の最後の4時間の間、組成物から放出されるのに、アセトアミノフェンの約5%だけしか残留していない。

【0382】

対象は哺乳動物であってよく、ある特定の実施形態では、対象はヒトであってよい。種々の実施形態では、鎮痛性組成物の少なくとも2つの連続した用量を、8時間間隔、10時間間隔、12時間間隔、18時間間隔または24時間間隔で対象に投与することができる。

【0383】

本明細書で開示するアセトアミノフェン誘発性の肝臓障害の危険性を低下させる方法は、一定の投薬間隔、例えば12時間間隔などで、追加的な用量の医薬組成物を投与するステップをさらに含むことができる。したがって、各投薬間隔の後段の間、アセトアミノフェンタイムオフ期間は、グルタチオンの蓄えの枯渇が補充されるようにし、それによって、アセトアミノフェンを含む組成物で疼痛の処置を受けている対象において、アセトアミノフェン誘発性肝臓障害の危険性を低下させる。

V. 疼痛を処置する方法

【0384】

そうした処置を必要とする対象における疼痛を、ヒドロコドンなどのオピオイドおよびアセトアミノフェンなどの追加的なA P Iを含む医薬組成物で処置する方法であって、有効量の明細書で開示する医薬組成物のいずれかを投与するステップを含む方法も提供する。例えば、本方法は、ヒドロコドン、アセトアミノフェンおよびその組合せならびに延

10

20

30

40

50

長放出成分を含む少なくとも1つの延長放出ポーションを含む有効量の医薬組成物を対象に経口投与するステップを含み、その組成物は、組成物の投与後、少なくとも約5 ng/mLのヒドロコドンの治療血漿濃度を約0.75時間～約10時間維持し、アセトアミノフェンの少なくとも約90%が組成物の投与後約8時間で組成物から放出され、それによって、組成物の投与後約10時間まで、アセトアミノフェンはアセトアミノフェンの最高血漿濃度の約30%未満である血液血漿濃度を有する。

【0385】

一部の実施形態では、対象は、慢性疼痛に苦しむか、またはそれと診断される可能性がある。さらに別の実施形態では、対象は、急性疼痛に苦しむか、またはそれと診断される可能性がある。なお別の実施形態では、対象は、中程度から重篤な急性疼痛に苦しむか、またはそれと診断される可能性がある。さらに他の実施形態では、対象は、慢性疼痛と急性疼痛の両方に苦しむか、またはそれと診断される可能性がある。対象は哺乳動物であってよく、ある特定の実施形態では、対象はヒトであってよい。

10

【0386】

追加的な実施形態では、本方法は、絶食状態にある対象に有効量の胃内滞留性医薬組成物を経口投与するステップを含む。さらに、医薬組成物が投与されると、組成物中のオピオイドは、摂食状態と比較して対象が絶食状態にある場合、約30%未満だけ異なる少なくとも1つの薬物動態パラメーターによって特徴付けられる血漿プロファイルをもたらす。

【0387】

摂食および絶食条件下で約30%未満だけ異なる医薬組成物の活性薬剤の薬物動態パラメーターは、これらに限定されないが、 C_{max} 、 C_{1hr} 、 C_{2hr} 、AUC、部分AUC、 T_{max} および T_{lag} であってよい。種々の実施形態では、薬物動態パラメーターは、摂食および絶食条件下で、約25%、20%、15%、10%または5%未満変動してよい。

20

【0388】

医薬組成物がヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを含む実施形態では、ヒドロコドンの C_{max} またはAUCおよびアセトアミノフェンの C_{max} またはAUCは、摂食および絶食条件下で、それぞれ個別に約30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%または1%未満変動してよい。

30

【0389】

一部の実施形態では、有効量の医薬組成物を、対象に摂食状態で投与することができる。一般に、摂食状態は、医薬組成物の投与前約30min以内に、摂取された食物を有することと定義される。食物は、高脂肪の食事、低脂肪の食事、高カロリーの食事または低カロリーの食事であってよい。他の実施形態では、有効量の医薬組成物を、対象に絶食状態で投与することができる。一般に、絶食状態は、医薬組成物の投与前少なくとも10時間、摂取された食物を有していないことと定義される。一部の実施形態では、医薬組成物を、第1の用量の前に少なくとも10時間絶食しており、後続の用量の投与前に少なくとも1時間絶食している対象に投与することができる。他の実施形態では、医薬組成物を、各用量の投与の前に少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間または10時間絶食している対象に投与することができる。

40

【0390】

有効量の医薬組成物は、約5 mg～約300 mgのオピオイドおよび約100 mg～約1300 mgの他のAPIを含むことができる。オピオイドがヒドロコドンであり、APIがアセトアミノフェンである実施形態では、医薬組成物は、約7.5 mg～約30 mgのヒドロコドンおよび約250 mg～約1300 mgのアセトアミノフェンを含むことができる。

【0391】

50

一実施形態では、有効量の医薬組成物は、15 mg のヒドロコドンおよび650 mg のアセトアミノフェンであってよい。例えば、15 mg のヒドロコドンおよび650 mg のアセトアミノフェンを含む1つの固体剤形を投与することができる。あるいは、それぞれが7.5 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンを含む2つの固体剤形を投与することができる。別の実施形態では、有効量の医薬組成物は、7.5 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンであってよく、ここで、7.5 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンを含む1つの固体剤形を投与することができる。さらに別の実施形態では、有効量の医薬組成物は、20 mg のヒドロコドンおよび650 mg のアセトアミノフェンであってよい。例えば、20 mg のヒドロコドンおよび650 mg のアセトアミノフェンを含む1つの固体剤形を投与することができる。あるいは、それぞれが10 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンを含む2つの固体剤形を投与することができる。別の実施形態では、有効量の医薬組成物は10 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンであってよく、ここで、10 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンを含む1つの固体剤形を投与することができる。なおさらに別の実施形態では、有効量の医薬組成物は、30 mg のヒドロコドンおよび650 mg のアセトアミノフェンであってよい。例えば、30 mg のヒドロコドンおよび650 mg のアセトアミノフェンを含む1つの固体剤形を投与することができる。あるいは、それぞれが15 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンを含む2つの固体剤形を投与することができる。別の実施形態では、有効量の医薬組成物は15 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンであってよく、ここで、15 mg のヒドロコドンおよび325 mg のアセトアミノフェンを含む1つの固体剤形を投与することができる。

10

20

【0392】

有効量の医薬組成物の投薬間隔は変動してよく、また、変動することになる。例えば、有効量の医薬組成物を、1日に1回、1日に2回または1日に3回投与することができる。別の実施形態では、有効量の医薬組成物を1日に2回投与することができる。

【0393】

一般に、オピオイド（例えば、ヒドロコドン）および追加的なAPI（例えば、アセトアミノフェン）の治療血漿濃度は、医薬組成物の第1の用量の投与後、約5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分または60分以内に得られる。したがって、疼痛の重症度に応じて、痛覚消失の開始を、組成物の投与後、約5分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分または60分以内に得ることができる。痛覚消失の開始は、二重ストップウォッチ法（double stopwatch method）または他の疼痛評価法（例えば、疼痛の期間および疼痛強度の測定）で測定することができる。一般に、痛覚消失または疼痛緩和は、投薬間隔の期間を通して維持されることになる。例えば、一実施形態では、痛覚消失または疼痛緩和は12時間維持されることになる。したがって、医薬組成物の次の用量を投与すると痛覚消失または疼痛緩和を維持することができる。したがって、痛覚消失または疼痛緩和は、医薬組成物の治療量が一定の投薬間隔で投与されている限り維持されることになる。さらに、疼痛緩和は、疼痛の突出エピソード（break-through episode）が起こらないように対処することができる。

30

40

【0394】

いくつかの実施形態において、医薬組成物の有効量は、摂食状態の対象に投与され得る。一般に、摂食状態は、医薬組成物の投与前約30分以内に摂取された食物を有することと定義される。食物は、高脂肪の食事、低脂肪の食事、高カロリーの食事または低カロリーの食事であってよい。他の実施形態では、医薬組成物の有効量は、絶食所状態の対象に投与され得る。一般に、絶食状態は、医薬組成物の投与前少なくとも10時間、摂取された食物を有していないことと定義される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、第1の用量の前に、少なくとも10時間絶食した対象および後続の用量の投与前少なくとも1時間絶食している対象に投与され得る。他の実施形態において、医薬組成物は、各用

50

量の投与前、少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、または10時間絶食した対象に投与され得る。

【0395】

本発明の延長放出製剤は、現在、アセトアミノフェンおよびヒドロコドンを含む従来の即時放出組成物で処置されている、多くの疼痛状態を処置するのに有用である。これらおよび追加的な疼痛状態には、これらに限定されないが、例を挙げると、頭痛性疼痛、片頭痛に関連した疼痛、糖尿病性神経障害、HIV感覚性神経障害からなる群から選択される神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛、開胸術後の疼痛、三叉神経痛、神経根障害、化学治療、反射性交感神経性ジストロフィーに関連した神経因性疼痛、背痛、末梢神経障害、エントラップメント神経障害、幻肢痛および複合性局所疼痛症候群、歯痛、外科的処置および／または他の医学的介入に関連した疼痛、骨がん疼痛、乾癬性関節炎に関連した関節痛、骨関節炎性疼痛、関節リウマチ性疼痛、若年性慢性関節炎関連疼痛、若年性特発性関節炎関連疼痛、脊椎関節症（強直性脊椎炎（Mbベヒテレフ病）および反応性関節炎（ライター症候群）関連疼痛など）、乾癬性関節炎に関連した疼痛、痛風性疼痛、偽痛風（ピロリン酸塩性関節炎（pyrophosphate arthritis））に関連した疼痛、全身性エリテマトーデス（SLE）に関連した疼痛、全身性硬化症（強皮症）に関連した疼痛、ベーチェット病に関連した疼痛、再発性多発性軟骨炎に関連した疼痛、成人スチル病に関連した疼痛、一過性局所骨粗しょう症に関連した疼痛、神経障害性関節症に関連した疼痛、サルコイドーシスに関連した疼痛、関節炎性疼痛、リウマチ性疼痛、関節痛、骨関節炎性関節痛、関節リウマチ性関節痛、若年性慢性関節炎関連関節痛、若年性特発性関節炎関連関節痛、脊椎関節症（強直性脊椎炎（Mbベヒテレフ病）および反応性関節炎（ライター症候群）関連関節痛など）、痛風性関節痛、偽痛風（ピロリン酸塩性関節炎）に関連した関節痛、全身性エリテマトーデス（SLE）に関連した関節痛、全身性硬化症（強皮症）に関連した関節痛、ベーチェット病に関連した関節痛、再発性多発性軟骨炎に関連した関節痛、成人スチル病に関連した関節痛、一過性局所骨粗しょう症に関連した関節痛、神経障害性関節症に関連した関節痛、サルコイドーシスに関連した関節痛、関節炎関節痛、リウマチ性関節痛、急性疼痛、急性関節痛、慢性疼痛、慢性関節痛、炎症性疼痛、炎症性関節痛、機械的疼痛、機械的関節痛、線維筋肉痛症候群（FMS）に関連した疼痛、リウマチ性多発筋痛症に関連した疼痛、単関節性関節痛、多関節性関節痛、侵害受容性疼痛、心因性疼痛（psychogenous pain）、未知の病因の疼痛、IL-6、IL-6可溶性受容体またはIL-6受容体によって媒介される疼痛、OAの臨床診断を有する患者における外科的処置に関連した疼痛、静的異痛症様疼痛、動的異痛症様疼痛ならびに／またはクローン病に関連した疼痛が含まれる。

【0396】

本明細書で開示するデータのいずれかによって形成する、またはそれから誘導することができる任意の範囲、比および比の範囲は、本開示のさらなる実施形態を表し、それらは、あたかもそれらが明らかに示されているように本開示の一部として含まれることを理解すべきである。これは、有限の上方および／または下方境界を含むか含まない、形成され得る範囲を含む。したがって、特定の範囲、比または比の範囲に最も密接に関連した当業者は、そうした値が本明細書で提示されるデータから明らかに誘導可能であることを理解されよう。

VI. 本発明についての例示的な利益

【0397】

本発明のある特定の利点の非包括的説明を以下に記載する。例えば、本発明の1つの目的は、とりわけ以下の特徴を有する、ヒドロコドン／アセトアミノフェン製剤などのオピオイド／API製剤を開発することであった：

- ・ 痛覚消失の急速な開始（例えば、約30分以内）；
- ・ 12時間にわたる長い痛覚消失の期間；
- ・ 急性疼痛の処置における使用；
- ・ 食物に関係ない剤形の投与；

10

20

30

40

50

- ・ 主に、アセトアミノフェンが最もよく吸収される患者の上部消化管（小腸の上部、例えば十二指腸、空腸）におけるアセトアミノフェン吸収；
- ・ 胃における剤形の長期保持；
- ・ 胃内容排出の阻害を防止するための、剤形中のヒドロコドンの最適な量および放出を得る；
- ・ 各薬剤の望ましい用量スプリットを見出すことによって、アセトアミノフェンの吸収を鈍らせることができる胃内容排出に対するヒドロコドンの影響を最小化する；
- ・ 即時放出錠剤（多回投与の設定で）からのアセトアミノフェンの投与前濃度に匹敵する投与サイクルの後段におけるアセトアミノフェンの濃度を達成し、患者のグルタチオンシンターゼ酵素サイクルがグルタチオンのそのレベルを補充して、アセトアミノフェンの後続または同時投与での毒性中間体の形成を回避できるようにする；ならびに、
- ・ 少量のアセトアミノフェンおよびヒドロコドンで急性でかつ長期的な痛覚消失を達成するアセトアミノフェン／ヒドロコドン製品を製剤化する。

10

【0398】

これらの特徴は、開発作業のための一般的なロードマップを提供したが、これらの特徴のいくつかは、相いれないもののようである。例えば、急性疼痛に苦しむ患者はしばしば食物を食べ保持することができないので、食物に関係ない対象への剤形の投与は非常に重要な特徴であった。それにもかかわらず、胃中での剤形の長期間の保持を達成するために、当業者は食物とともに剤形を投与することになる。その理由は、胃中での食物の存在が、胃の移動運動の複合体すなわち「ハウスキーピングの波」を低下させるためである。

20

【0399】

それにもかかわらず、本発明者らは、驚くべきことに、上に示した所望の特徴の全てを有し、ヒドロコドンの量がより少ない、延長放出ヒドロコドン／アセトアミノフェン製剤を製剤化できることを見出した。実際に、本発明者らは、以下の：（１）製剤を食事と関係なく投与することができる；（２）製剤が、痛覚消失の急速な開始、疼痛緩和の延長された持続時間、投与サイクルの末期におけるアセトアミノフェンの低い血漿中濃度などの、所望の薬物動態パラメーターを達成する；（３）製剤が、１２時間にわたり、十分かつ途切れない急性疼痛緩和をもたらすという予想外の特徴を有する、改良された延長放出ヒドロコドン／アセトアミノフェン製剤を開発した。

【0400】

よって、本明細書において開示した製剤は、当技術分野の教示により教示または開示されていないいくつかの予想外の結果をもたらす。

30

【0401】

本発明を詳細に説明したところで、添付の特許請求の範囲に規定した本発明の範囲から逸脱することなく、変更形態および変形形態が可能であることが明らかであろう。

【実施例】

【0402】

以下の実施例は、本発明のある特定の実施形態を実証するために含まれている。しかし、当業者であれば、本発明の開示の観点から、開示された特定の実施形態では修正を行うことができ、しかも本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく類似または同様の結果を得ることができ、したがって記述された全ての事項は例示的と解釈され、限定的な意味で解釈されるものではないことを十分理解すべきである。

40

（実施例１）

ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンを伴う薬物動態研究

【0403】

４法クロスオーバー薬物動態研究を実施した。第１の試験（処置Ａ）では、絶食状態である３５名の対象が、各錠剤が７．５ｍｇのヒドロコドン、３２５ｍｇのアセトアミノフェン含有し、即時放出製剤と比較して低速放出特性を有する、ヒドロコドン／アセトアミノフェンの単回の２錠用量を投与された。（チャート番号１から選択された例を参照）。第２の試験（処置Ｂ）では、絶食状態である３５名の対象が、各錠剤が７．５ｍｇのヒ

50

ドロコドン、325 mgのアセトアミノフェン含有し、即時放出製剤と比較して中速放出特性を有する、ヒドロコドン／アセトアミノフェンの単回の2錠用量を投与された。（チャート番号1から選択された例を参照）。第3の試験（処置C）では、摂食状態である35名の対象が、各錠剤が7.5 mgのヒドロコドン、325 mgのアセトアミノフェン含有し、即時放出製剤と比較して中速放出特性を有する、ヒドロコドン／アセトアミノフェンの単回の2錠中速放出用量を投与された。（チャート番号1および2から選択された例を参照）。第4の試験（処置D）では、35名の対象が、7.5 mgのヒドロコドンおよび325 mgのアセトアミノフェン含有する即時放出錠剤の単回の2錠用量を投与された。

【0404】

これらの試験の各々におけるヒドロコドンおよびアセトアミノフェンについての0から36時間までの薬物動態プロファイルをそれぞれ図1および2に示す。これらの試験の各々におけるヒドロコドンおよびアセトアミノフェンについての0から12時間までの薬物動態プロファイルをそれぞれ図3および4に示す。ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの薬物動態パラメーターをそれぞれ表1および2に要約する。これらの試験の各々におけるヒドロコドンおよびアセトアミノフェンについての0から144時間までの模擬薬物動態プロファイルをそれぞれ図5および6に示す。

【表1】

表1

ヒドロコドンについての薬物動態パラメーター

パラメーター	処置A、 平均(SD) (N = 35)	処置B、 平均(SD) (N = 35)	処置C、 平均(SD) (N = 35)	処置D、 平均(SD) (N = 35)
AUC0-t (ng・h/mL)	254.12 (71.48)	243.88 (67.86)	265.08 (73.62)	261.60 (72.55)
AUC0-inf (ng・h/mL)	264.47 (72.66)	251.04 (69.72)	268.73 (75.25)	264.79 (73.55)
Cmax (ng/mL)	18.62 (5.38)	18.93 (5.58)	19.73 (4.06)	22.84 (6.51)
Tmax (h)a	4.05 (2.00 - 7.00)	4.00 (1.00 - 7.00)	5.92 (2.00 - 12.08)	8.00 (0.67 - 10.02)
tlag (h)a	0.17 (0.00 - 0.37)	0.17 (0.00 - 0.48)	0.17 (0.00 - 0.67)	0.17 (0.00 - 0.33)
t1/2 (h)	7.14 (2.55)	6.70 (1.56)	4.91 (0.59)	4.87 (0.57)
Kel (h ⁻¹)	0.1087 (0.0351)	0.1087 (0.0238)	0.1431 (0.0174)	0.1442 (0.0171)

中央値(最小値～最大値)。

【表 2】

表2
アセトアミノフェンについての薬物動態パラメーター

パラメーター	処置A、 平均(SD) (N = 35)	処置B、 平均(SD) (N = 35)	処置C、 平均(SD) (N = 35)	処置D 平均(SD) (N = 35)
AUC0-t (ng・h/mL)	30578 (9205)	28939 (8364)	29900 (8544)	30771 (9518)
AUC0-inf (ng・h/mL)	33417 (9306)	31073 (8688)	31512 (8943)	31833 (9831)
Cmax (ng/mL)	5030 (1678)	4950 (1586)	3343 (847)	4755 (1673)
Tmax (h)a	0.67 (0.33 - 2.00)	0.67 (0.22 - 1.03)	2.00 (0.33 - 5.92)	0.67 (0.33 - 7.00)
tlag (h)a	0.00 (0.00 - 0.33)	0.00 (0.00 - 0.17)	0.17 (0.00 - 0.50)	0.00 (0.00 - 0.33)
t1/2 (h)	8.05 (3.33)	6.57 (2.11)	5.10 (2.24)	4.36 (1.32)
Kel (h ⁻¹)	0.1030 (0.0478)	0.1196 (0.0504)	0.1529 (0.0498)	0.1718 (0.0509)

中央値(最小値～最大値)。

【0405】

これらの結果は、対象が、作用の早期開始をもたらす、ヒドロコドン濃度における初期の急速な上昇を示し、この濃度が12時間の期間にわたってゆっくりと低下することを示す。中央t₁lagは、7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む即時放出錠剤と比較して、製剤による影響を受けなかった。対象はまた、所望の作用の早期開始をもたらす、アセトアミノフェン濃度における初期の急速な上昇も示し、この濃度は12時間ごろに、7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む即時放出錠剤よりも低いレベルに達した。よって、処置A～Cにおいて投与された医薬組成物は、それらの薬物動態プロファイルにおいて所望のA_{PAP}「タイムオフ (time-off)」特質を示した。

【0406】

食事と共に医薬製剤を投与することは、ヒドロコドンのC_{max}およびAUCに影響を及ぼさなかったものの、T_{max}は2時間遅延した。T₁lagは影響を受けなかった。A_{PAP}のC_{max}は、食事と共に投与されたとき、約31%減少したが、AUCに変化はなかった。A_{PAP}のT_{max}は、1時間と少し遅延した。製剤のいずれからでも過量放出 (dose dumping) は観察されなかった。

【0407】

低速および中速放出特性を有する両医薬製剤の薬物動態プロファイルは、即時放出製剤と比較して、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方について所望の薬物動態パラメーターを満足する。観察されたC_{max}およびAUC値は、即時放出および延長放出ポーションを含むヒドロコドン／アセトアミノフェン製剤に適切であった。

(実施例2)

摂食および絶食条件下で投与されたヒドロコドン／アセトアミノフェンの延長放出製剤の臨床薬物動態分析

【0408】

オープンラベル、無作為化、3期クロスオーバー研究を実施して、摂食（高脂肪またはおよび低脂肪食）および絶食条件（すなわち、10時間絶食）下の健常対象において単回用量として投与された、2錠の多層延長放出製剤（7.5mgのヒドロコドン重酒石酸塩

(HB) / 325 mg のアセトアミノフェン (AAP) の薬物動態 (PK)、バイオアベイラビリティ、および安全性を評価した。

【0409】

健常対象におけるこの単一施設、オープンラベル、無作為化、3期、6シーケンスクロスオーバー研究は、7.5 mg HB / 325 mg AAP の多層 ER 錠製剤 (チャート番号 1 から選択された例を参照) の PK、バイオアベイラビリティ、および安全性に対する高脂肪および低脂肪食の影響を評価するように設計した。製剤を、2種類の摂食 (高脂肪および低脂肪) および絶食条件下で、2錠 (15 mg HB / 650 mg AAP の総用量) として経口投与した。48名の対象が登録し、40名の対象が研究を完了した。3つの研究期間全てを完了した対象のみを、PK評価に含めた。

10

【0410】

10時間の夜間にわたる絶食後、処置Aに無作為化された対象は、標準化FDA高脂肪朝食全体 (およそ1,000 ± 100カロリーで、およそ50%が脂肪由来) を摂取し; 処置Bを受けている対象は、低脂肪朝食全体 (およそ800 ± 80カロリーで、およそ25% ~ 30%が脂肪由来) を摂取した。朝食は、0時間目の研究薬投与前の30分以内に摂取された。割り当てられた時間で朝食全部を摂取できなかった対象は、研究から脱落した。処置Cに無作為化された対象は、少なくとも10時間の夜間にわたる絶食後の絶食条件下、研究薬を投与された。投与直後の4時間には食事は与えられなかった。血液試料を、投与前 (投与の60分前まで)、ならびに投与後の15分、30分、45分ならびに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16、18、20、24、36 および48時間で採取し、HCについて0.100 ~ 50 ng/mL およびAAPについて100 ~ 15,000 ng/mL の線形範囲を有する、バリデーションした液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析アッセイを使用して、得られた血漿試料をヒドロコドン (HC) およびAAPについて分析した。以下のPKパラメーターを、標準的な非コンパートメント法を使用して、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンについて計算した:

20

- ・最後の定量可能な濃度までの血漿中濃度曲線下面積 AUC (0 - t)
- ・無限時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC (0 - inf)
- ・最高の観察された血漿中濃度 (C_{max})
- ・最高血漿中濃度を観察した時間 (t_{max})
- ・ラグ時間 (t_{lag})
- ・見かけの1次終末消失速度定数 (k_{el})
- ・見かけの血漿終末消失半減期 (t_{1/2})

30

【0411】

表3および4は、3つの処置条件下のHCについてのPKパラメーターを提示し、図7は、これらの処置についての血漿中HC濃度-時間プロファイルを示す。HCの平均血漿中濃度プロファイルは、両摂食 (高および低脂肪食) および絶食条件下でHCが急速に吸収されたことを明らかにした。製剤が食後に投与されたとき、わずかなラグ (中央値0.25時間) があった。観察された最高血漿中濃度の時間 (T_{max}) の時間の中央値は、低脂肪と絶食条件の両方の下で、投与後4時間であった。高脂肪条件下でのHCについての中央T_{max}は、絶食条件と比較して、有意に遅延した (6時間対4時間; P < 0.05)。平均最高血漿中HC濃度 (C_{max}) は、低脂肪朝食後で23.09 ng/mL、高脂肪朝食後で21.66 ng/mL、絶食条件下で20.33 ng/mLであった。

40

【表 3】

表3

ヒドロコドン薬物動態推定値(2錠の7.5/325)

パラメーター	処置A 摂食(高脂肪) 平均(SD) (N = 31)	処置B 摂食(低脂肪) 平均(SD) (N = 31)	処置C 絶食 平均(SD) (N = 31)
AUC0-t (ng・hr/mL)	301.50 (52.81)	299.72 (57.01)	280.10 (58.80)
AUC0-inf (ng・hr/mL)	303.66 (53.13)	301.95 (57.83)	282.94 (59.86)
Cmax (ng/mL)	21.66 (4.88)	23.09 (3.79)	20.33 (4.33)
Tmax (hr)a	6 (2-11)	4 (2-7)	4 (2-7)
Kel (1/hr)	0.1273 (0.0207)	0.1218 (0.0202)	0.1110 (0.0194)
tlag (hr)a	0 (0-1.07)	0.25 (0-0.75)	0 (0-0.50)
t1/2 (hr)	5.58 (0.85)	5.85 (1.00)	6.43 (1.11)

a 中央値(最小値～最大値)。

【0 4 1 2】

Cmaxの比較は、製剤が高脂肪（処置A）および低脂肪（処置B）条件下で投与されたとき、絶食条件（処置C；表3参照）と比較して、HC濃度が6%および14%高いことを示した。処置AについてのCmaxは、幾何比の90%CIが、80%～125%以内に含まれたので（表4参照）、処置B（88%～99%）とC（101%～113%）の両方と生物学的に同等であった。処置Bについて観察されたCmaxもまた、処置C（108%～122%）と生物学的に同等であった。AUCは、製剤が摂食条件（高および低脂肪）下で投与されたとき、絶食条件と比較して、およそ7%より高かった（表3）。処置AとB（高脂肪および低脂肪）の両方についてのAUCは、処置C（絶食；AUC0-tについて104%～112%および103%～111%ならびにAUC（0-inf）について104%～112%および103%～111%（表4）と生物学的に同等であった。HCについての見かけの血漿中終末消失半減期（t1/2）は、製剤が、摂食（5.58時間）および絶食条件（6.43時間）下で投与されたとき、同様であった。

【表 4】

表4

ヒドロコドン幾何LSMEANS比

(90% CI)

パラメーター	処置A/C 摂食(高脂肪)/絶食	処置B/C 摂食(低脂肪)/絶食	処置A/B 摂食(高脂肪)/ 摂食(低脂肪)
AUC _{0-t} (ng・hr/mL) ^a	108.40 (104.44- 112.51)	107.45 (103.53-111.52)	100.89 (97.22-104.69)
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL) ^a	108.11 (104.14-112.24)	107.17 (103.23-111.26)	100.88 (97.19-104.72)
C _{max} (ng/mL) ^a	106.66 (100.54-113.15)	114.75 (108.16-121.73)	92.95 (87.64-98.59)

【0413】

A P A P についての P K パラメーターを表 5 および 6 に提示し、血漿中 A P A P 濃度－時間プロファイルを図 8 に提示する。摂食（高および低脂肪食）および絶食条件下の投与後、A P A P は急速に吸収された。製剤が低脂肪朝食後に投与されたとき、わずかなラグがあった（中央ラグ時間 [t l a g] 0 . 2 5 時間）。高脂肪朝食または絶食後に続いて投与されたとき、A P A P の吸収にラグはなかった。C_{m a x} 到達時間は、食後に投与されたとき（高および低脂肪；中央 T_{m a x} = 2 時間）、絶食条件下で投与されたとき（中央 T_{m a x} = 0 . 7 5 時間）よりも、有意に（P < 0 . 0 5）長かった。A P A P についての平均 C_{m a x} 値は、高脂肪（4 . 3 1 7 n g / m L）および低脂肪（4 , 1 2 2 n g / m L）食後に、絶食条件下で投与されたとき（5 3 0 7 n g / m L）よりも、より低かった。処置 A および B 後の C_{m a x} についての幾何平均比は、処置 C よりも 2 0 % ~ 2 2 % より低かった（表 6）。絶食状態を参照とする処置 A（7 5 % ~ 8 8 %）および処置 B（7 3 % ~ 8 3 %）後の C_{m a x} についての 9 0 % C I は、8 0 % ~ 1 2 5 % の生物学的同等性範囲の範囲外であった。A P A P についての A U C は、製剤が、高脂肪、低脂肪、または絶食条件下で投与されたとき、ほとんど同一であった。（処置 C との、処置 A（9 0 % C I 1 0 0 % ~ 1 0 5 % および 9 8 % ~ 1 0 3 %）および B（9 0 % C I 9 6 % ~ 1 0 1 % および 9 7 % ~ 1 0 3 %）についての A U C_{0-t} および A U C_{0-inf} の幾何平均比の比較は、処置が生物学的に同等であることを示した。製剤が高または低脂肪食後に投与された後の A P A P についての t_{1/2}（5 時間）は、絶食条件下で投与されたとき（7 時間）よりも、わずかに短かった。

10

20

30

【表 5】

表5

APAP薬物動態推定値(2錠の7.5/325)

パラメーター	処置A 摂食(高脂肪) 平均(SD) (N = 31)	処置B 摂食(低脂肪) 平均(SD) (N = 31)	処置C 絶食 平均(SD) (N = 31)
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	33210.39 (10402.75)	32415.11 (9586.52)	32149.34 (9431.97)
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	34689.91 (10672.37)	34092.21 (9949.21)	34803.59 (9635.34)
C _{max} (ng/mL)	4317.00 (1185.08)	4122.25 (877.19)	5307.00 (1419.43)
T _{max} (hr) ^a	2 (0.25-6.05)	2 (0.75-7.00)	0.75 (0.25-5.00)
K _{el} (1/hr)	0.1444 (0.0470)	0.1317 (0.0356)	0.1072 (0.0402)
t _{lag} (hr) ^a	0 (0-0.63)	0.25 (0-0.50)	0.00 (0-0.25)
t _{1/2} (hr)	5.37 (2.02)	5.68 (1.68)	7.37 (2.77)

^a 中央値(最小値～最大値)。

【表 6】

表6

APAP幾何LSMEANS比(%)

(90% CI)

パラメーター	処置A/C 摂食(高脂肪)/絶食	処置B/C 摂食(低脂肪)/絶食	処置A/B 摂食(高脂肪)/ 摂食(低脂肪)
AUC _{0-t} (ng・hr/mL) ^a	102.70 (100.05-105.42)	100.74 (98.15- 103.41)	101.94 (99.32- 104.63)
AUC _{0-inf} (ng・hr/mL) ^a	100.32 (97.71- 103.01)	98.66 (96.09- 101.30)	101.69 (99.04- 104.40)
C _{max} (ng/mL) ^a	80.49 (75.44- 85.88)	78.10 (73.20- 83.33)	103.06 (96.62- 109.93)

【0414】

要約すると、HCについての総曝露（AUC）は、製剤が食事と共に投与されたとき（高または低脂肪食後）、わずかに増加した（約7%）；しかしながら、HCについてのAUCは、全ての処置（高脂肪 v s . 絶食、低脂肪 v s . 絶食および高脂肪 v s . 低脂肪）間で同等であった。HCについてのピーク曝露（C_{max}）は、絶食条件と比較して、高脂肪および低脂肪条件下で、それぞれ、6%および14%より高かった。高脂肪食および低脂肪食後のHCについてのC_{max}は、絶食条件と生物学的に同等であった。APAP

についてのAUCは、全ての処置（高脂肪vs. 絶食、低脂肪vs. 絶食、および高脂肪vs. 低脂肪）間で同等であった。APAPについてのピーク曝露（Cmax）は、絶食状態と比較して、摂食（高および低脂肪）状態で約20%減少した。

【0415】

同様の試験を実施して、同じ摂食および絶食条件下で、1錠あたり7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのAPAPを含む多層延長放出製剤の3錠の単回用量を投与した後の薬物動態およびバイオアベイラビリティを評価した。ここでも、血漿中ヒドロコドンおよびAPAP濃度が投与後に急速に得られ、血漿中ヒドロコドン濃度が12時間の投薬間隔にわたって持続した。血漿中APAP濃度は、10～12時間後に十分に低く、次の投与前にAPAP「タイムオフ」期間を可能にした。総曝露（AUC）についての信頼区間は、高脂肪食に対する低脂肪食の摂取は、ヒドロコドンまたはAPAPについてのAUCに影響を与えないことを実証した。高脂肪食の摂取後に投与されたヒドロコドンについてのピーク曝露（Cmax）は、絶食条件下のものと異ならなかったが、低脂肪食後に投与されたとき、わずかに増加した。ピーク曝露（Cmax）は、絶食条件よりも、両摂食条件下でより低かった。

10

【0416】

これらの知見は、食事と関係のない、多層延長放出製剤の安全かつ適切な投与を指示する。

（実施例3）

7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンの延長放出製剤の臨床薬物動態分析－単回および多回投与

20

【0417】

オープンラベル、無作為化、3期クロスオーバー研究を行い、健常対象における絶食条件下の、7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する延長放出製剤の単回および多回投与薬物動態、バイオアベイラビリティ、および安全性を評価した。（チャート1における例を参照）。1または2錠として12時間おきに投与された、本明細書において開示した7.5mgヒドロコドン／325mgアセトアミノフェン錠剤の投与後の薬物動態（PK）およびバイオアベイラビリティを、7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含み、6時間おきに（Q6h）投与された1錠の即時放出錠剤と比較した。この研究はまた、本明細書において開示した7.5mgヒドロコドン／325mgアセトアミノフェン錠剤の1錠および2錠投薬構成間のPK比例関係も評価した。さらに、この研究は、7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤と比較して、本明細書において開示した7.5mgヒドロコドン／325mgアセトアミノフェン錠剤の1錠および2錠投薬構成の安全性を評価した。

30

【0418】

対象を、3つの処置選択肢に無作為に分けた：

処置A：1日目に、1錠の、本明細書において開示した7.5mgヒドロコドン／325mgアセトアミノフェン錠剤が絶食条件下で経口投与され、続いて1錠がQ12hで与えられる（3日目で開始して、合計で9用量にわたって）。

40

処置B：1日目に、2錠の、本明細書において開示した7.5mgヒドロコドン／325mgアセトアミノフェン錠剤が絶食条件下で経口投与され、続いて2錠がQ12hで与えられる（3日目で開始して、合計で9用量にわたって）。

処置C：1日目に、1錠の、7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤が、2用量にわたってQ6hで絶食条件下で経口投与され、続いて1錠がQ6hで与えられる（3日目で開始して、合計で18用量にわたって）。

【0419】

ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの単回投与の薬物動態（PK）パラメーターを、それぞれ下表7および8に提示する。ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの血漿中濃度を、それぞれ図9および10に提示する。薬物動態パラメーターは、本明細書におい

50

て開示した7.5 mgのヒドロコドン／325 mgのアセトアミノフェンを含有する製剤が、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方について用量比例性であることを実証する。ヒドロコドンについての薬物動態プロファイルは、ヒドロコドンの濃度における初期の急速な上昇を示し、対象に所望の作用の早期開始を与えた（本明細書において開示した製剤についての中央t_{lag}は、0.08時間であり、即時放出錠剤については、中央t_{lag}は0.04時間である）。本明細書において開示した7.5 mgのヒドロコドン／325 mgのアセトアミノフェンを含有する製剤を摂取した対象におけるヒドロコドン濃度はまた、12時間の期間にわたってゆっくりと低下した。

【0420】

同様に、アセトアミノフェンについての薬物動態プロファイルは、アセトアミノフェンの濃度における初期の急速な上昇を示し、所望の作用の早期開始を実現した（本明細書において開示した7.5 mgのヒドロコドン／325 mgのアセトアミノフェンを含有する製剤について、中央t_{lag}=0時間であり、これは7.5 mgのヒドロコドン／325 mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤と同じである）。本明細書において開示した7.5 mgのヒドロコドン／325 mgのアセトアミノフェンを含有する製剤により達成されたアセトアミノフェン濃度はゆっくりと低下し、12時間ごろに即時放出錠剤よりも低いレベルに達し、所望のアセトアミノフェンからの「タイムオフ」を示した。

【表7】

表7
ヒドロコドンについての単回投与PKパラメーター(平均±SD)

PKパラメーター	1錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置A	2錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置B	市販の即時放出製品 (7.5 HC/325 APAP) 処置C
C _{max} (ng/mL)	8.98 (2.02)	17.53 (3.69)	24.48 (5.69)
AUC _t (ng.hr/mL)	122.43 (30.53)	248.48 (63.22)	254.39 (63.21)
AUC _{inf} (ng.hr/mL)	124.24 (30.63)	251.20 (63.57)	256.24 (63.71)
t _{lag} (hr)	0.12 (0.14)	0.08 (0.13)	0.04 (0.09)
T _{max} (hr)	8.00 (0.25-6.00)	3.00 (0.25-2.00)	3.00 (0.25-8.00)
T _{1/2} (hr)	6.26 (1.41)	6.41 (1.09)	5.37 (0.83)

【表 8】

表8
アセトアミノフェンについての単回投与PKパラメーター(平均±SD)

PKパラメーター	1錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置A	2錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置B	市販の即時放出製品 (7.5 HC/325 APAP) 処置C
C_{max} (ng/mL)	2604.55 (925.57)	5432.05 (1793.44)	4912.05 (1647.69)
AUC_t (ng.hr/mL)	13248.82 (3889.65)	28593.91 (8400.40)	27928.74 (9086.86)
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	15124.65 (4179.45)	31049.83 (8899.91)	28993.63 (9243.85)
t_{lag} (hr)	0.06 (0.11)	0.02 (0.07)	0.01 (0.04)
T_{max} (hr)	0.50 (0.25-6.00)	0.50 (0.25-2.00)	0.50 (0.25-8.00)
$T_{1/2}$ (hr)	7.73 (2.88)	8.32 (4.34)	4.29 (1.40)

* T_{max} 値:中央値(範囲)

【0421】

下表9に示すように、1錠または2錠の本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドン/325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤の単回用量として投与された、ヒドロコドンについての全ての薬物動態パラメーターについての90%信頼区間は、7.5mgのヒドロコドン/325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤についての80~125%の生物学的同等性範囲内に含まれた。同様に、下表10に示すように、1錠または2錠の本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドン/325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤の単回用量として投与された、アセトアミノフェンについての全ての薬物動態パラメーターについての90%信頼区間は、7.5mgのヒドロコドン/325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤について、80~125%の生物学的同等性範囲内に含まれた。しかしながら、本明細書において開示した製剤についての両方の投薬構成についての c_{max} 値は、即時放出製品と比較して、より低かった。

【表 9】

表9

ヒドロコドンについての単回投与生物学的同等性パラメーター

		即時放出錠剤		
試験	PKパラメーター	LSM	90% CI	
			下限	上限
1錠	Cmax	73.53	70.46	76.74
	AUCt	96.2	92.33	100.23
	AUCinf	96.97	93.10	100.99
2錠	Cmax	71.86	68.85	74.99
	AUCt	97.59	93.66	101.68
	AUCinf	97.96	94.06	102.03
		参照:2錠の 7.5mg HC/325mg APAP		
1錠	Cmax	102.33	98.05	106.80
	AUCt	98.58	94.61	102.71
	AUCinf	98.98	95.04	103.09

10

20

【表 10】

表10

アセトアミノフェンについての単回投与生物学的同等性パラメーター

		即時放出錠剤		
試験	PKパラメーター	LSM	90% CI	
			下限	上限
1錠	Cmax	105.34	97.98	113.25
	AUCt	95.16	91.89	98.55
	AUCinf	104.99	101.17	108.95
2錠	Cmax	110.78	103.04	119.10
	AUCt	102.62	99.10	106.28
	AUCinf	107.42	103.52	111.48
		参照:2錠の 7.5mg HC/325mg APAP		
1錠	Cmax	95.09	88.45	102.24
	AUCt	92.73	89.54	96.03
	AUCinf	97.73	94.18	101.42

【0422】

ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの多回投与の薬物動態（PK）パラメーターを、それぞれ下表11および12に示す。ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの血漿中濃度を、それぞれ図11および12に提示する。薬物動態パラメーターは、本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤が、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方について用量比例性であることを実証する。1錠もしくは2錠投薬構成としての、本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤、または7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤の投与後に、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの用量正規化C_{max}ss、C_{min}ss、AUC_{0-12ss}hr、C_{av}ss、および変動において、差異は観察されなかった。アセトアミノフェンについて、1錠、2錠および即時放出錠剤は、同じ（0.5時間）中央T_{max}ssを有した。ヒドロコドンについては、本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤（1および2錠として投与された）の中央T_{max}ssは、2時間であった一方、7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤についての中央T_{max}ssは1時間であった。1および2錠として投与された、本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤ならびに7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤について、ヒドロコドンの振れ幅において差異は観察されなかった。アセトアミノフェンの場合には、振れ幅は、差のないことを実証する範囲から部分的に外れていた（107.33～132.50）。

【表 1 1】

表11

ヒドロコドンについての多回投与PKパラメーター(平均±SD)

PKパラメーター	1錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置A	2錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置B	市販の即時放出製品 (7.5 HC/325 APAP) 処置C
Cmax(ss) (ng/mL)	15.57 (3.85)	30.54 (6.87)	33.80 (8.74)
Cmin(ss) (ng/mL)	6.49 (2.41)	13.38 (4.12)	14.13 (4.67)
Cavg(ss) (ng/mL)	11.20 (3.16)	22.54 (5.36)	22.38 (5.82)
AUC0-12(ss) (ng.hr/mL)	134.36 (37.91)	270.52 (64.29)	268.57 (69.87)
Tmax(SS) (hr)	146.00 (144.50-150.00)	146.00 (144.50-150.00)	145.00 (144.50-142.00)
振れ幅	1.53 (1.00)	1.37 (1.42)	1.53 (3.16)
変動 (%)	83.76 (19.00)	77.54 (16.70)	90.60 (3054)
蓄積指数	1.43 (0.20)	1.43 (0.20)	1.23 (0.29)

* Tmax値:中央値(範囲)

【表 1 2】

表12

アセトアミノフェンについての多回投与PKパラメーター(平均±SD)

PKパラメーター	1錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置A	2錠 (7.5 HC/325 APAP) 処置B	市販の即時放出製品 (7.5 HC/325 APAP) 処置C
Cmin(ss) (ng/mL)	464.89 (166.72)	844.68 (293.41)	893.86 (310.09)
Cavg(ss) (ng/mL)	1169.43 (316.86)	2238.75 (577.32)	2267.63 (592.95)
AUC0-12(ss) (ng.hr/mL)	14033.21 (3802.32)	26864.94 (6927.89)	27211.55 (7115.37)
Tmax(SS) (hr)	144.5 (144.25-148.00)	144.5 (144.25-146.00)	144.5 (144.25-152.00)
振れ幅	6.43 (0.96)	6.78 (0.44)	5.76 (2.80)
変動 (%)	237.58 (85.70)	237.66 (74.05)	211.43 (76.05)
蓄積指数	1.28 (0.21)	1.21 (0.17)	1.05 (0.06)

* Tmax値:中央値(範囲)

【0 4 2 3】

下表 1 3 に示すように、1 錠または 2 錠の本明細書において開示した 7.5 mg のヒド

10

20

30

40

50

ロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤の多回用量として投与された、ヒドロコドンについての全ての薬物動態パラメーターについての90%信頼区間は、7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤についての80～125%の生物学的同等性範囲内に含まれた。同様に、下表14に示すように、1錠または2錠の本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する製剤の多回用量として投与された、アセトアミノフェンについての全ての薬物動態パラメーター（振れ幅を除いて）についての90%信頼区間は、7.5mgのヒドロコドン／325mgのアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤についての80～125%の生物学的同等性範囲内に含まれた。

【表13】

10

表13

ヒドロコドンについての多回投与生物学的同等性パラメーター

		即時放出錠剤		
試験	PKパラメーター	LSM	90% CI	
			下限	上限
1錠	Cmax(ss)	92.46	89.07	95.98
	Cmin(ss)	91.22	87.61	94.98
	Cavg(ss)	99.7	96.85	102.64
	AUC0-12(ss)	99.71	96.85	102.65
	振れ幅	103.98	97.05	111.4
	変動	95.13	90.54	99.94
2錠	Cmax(ss)	90.91	87.58	94.38
	Cmin(ss)	95.33	91.56	99.26
	Cavg(ss)	101.15	98.25	104.14
	AUC0-12(ss)	101.15	98.26	104.14
	振れ幅	93.88	87.62	100.58
	変動	88.47	84.21	92.95
		参照:2錠の 7.5mg HC/325mg APAP		
1錠	Cmax(ss)	101.7	97.97	105.57
	Cmin(ss)	95.69	91.9	99.64
	Cavg(ss)	98.57	95.74	101.48
	AUC0-12(ss)	98.57	95.75	101.48
	振れ幅	110.76	103.38	118.66
	変動	107.52	102.34	112.96

20

30

40

【表 1 4】

表14

アセトアミノフェンについての多回投与生物学的同等性パラメーター

		即時放出錠剤		
試験	PKパラメーター	LSM	90% CI	
			下限	上限
1錠	Cmax(ss)	113.39	105.69	121.66
	Cmin(ss)	102.92	98.12	107.95
	Cavg(ss)	102.81	100.19	105.49
	AUC0-12(ss)	102.81	100.19	105.49
	振れ幅	112.44	101.2	124.93
	変動	112.56	103.72	122.17
2錠	Cmax(ss)	109.25	101.83	117.21
	Cmin(ss)	94.27	89.87	98.88
	Cavg(ss)	98.76	96.25	101.33
	AUC0-12(ss)	98.76	96.25	101.33
	振れ幅	119.25	107.33	132.5
	変動	113.83	104.88	123.54
		参照:2錠の 7.5mg HC/325mg APAP		
1錠	Cmax(ss)	103.79	96.74	111.36
	Cmin(ss)	109.17	104.08	114.51
	Cavg(ss)	104.1	101.45	106.82
	AUC0-12(ss)	104.1	101.45	106.82
	振れ幅	94.29	84.86	104.76
	変動	98.89	91.11	107.32

(実施例 4)

ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンについての部分曲線下面積

【0 4 2 4】

実施例 1 の処置 A、および実施例 2 の処置 C において記載した医薬組成物の経口投与後の、アセトアミノフェンについての部分 AUC の研究間の比較を行った。これらの結果を表 1 5 および 1 6 に要約する。さらに、ヒドロコドンについての部分 AUC を決定し、表 1 7 に要約する。

【表 1 5】

表15

アセトアミノフェンについての部分AUCの平均(SD)パラメーター推定値。

試験	AUC _{0-1h}	AUC _{1-12h}	AUC _{12-36h}	AUC _{0-1.27h}	AUC _{1.27-36h}	AUC _{0-t}
処置A (実施例1)	3276.62	20624.53	7774.64	3816.89	27858.88	30618.62
処置C (実施例2)	3264.68	22299.56	8284.15	4428.19	20420.21	32441.45

10

【表 1 6】

表16

AUC_{0-t}と比較した部分AUCのパーセント。

試験	AUC _{1-12h}	AUC _{12-36h}
処置A (実施例1)	67%	25%
処置C (実施例2)	69%	26%

20

【表 1 7】

表17

ヒドロコドンについての部分AUCの平均(SD)パラメーター推定値。

試験	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-2.44h} (ng・h/mL)	AUC _{2.44-36h} (ng・h/mL)
処置A (実施例1)	254.16 (71.57)	26.33 (8.70)	227.93 (65.32)
処置C (実施例2)	280.08 (59.58)	27.41 (9.34)	246.25 (52.99)

30

【0 4 2 5】

さらに、7. 5 m g のヒドロコドンおよび3 2 5 m g のアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤についての T m a x と 2 つの標準偏差を足したものが、約 3 時間であることが決定された。本明細書において記載した医薬製剤の部分 A U C の一部が、この時間間隔に従って決定された。

40

【0 4 2 6】

2 錠の、各々が 7. 5 m g のヒドロコドンおよび3 2 5 m g のアセトアミノフェンを含有する、本明細書において記載した医薬組成物（摂食および絶食状態で）と 7. 5 m g のヒドロコドンおよび3 2 5 m g のアセトアミノフェンを含有する即時放出錠剤との間の生物学的同等性決定が、表 1 8 および 1 9 に見られる。

【表 18】

表18

アセトアミノフェンについての生物学的同等性決定

パラメーター	LSM 比	90% CI	
		下限	上限
Ln (AUC _{0-1.27h})	103.62	87.18	123.16
Ln (AUC _{1.27-36h})	93.32	83.11	104.78
Ln (AUC _{0-t})	94.52	84.34	105.93

10

【表 19】

表19

ヒドロコドンについての生物学的同等性決定

パラメーター	LSM 比	90% CI	
		下限	上限
Ln (AUC _{0-2.44h})	91.49	82.77	101.13
Ln (AUC _{2.44-36h})	96.78	83.19	112.61
Ln (AUC _{0-t})	89.71	81.51	98.74

20

(実施例 5)

100rpmのパドル速度で行われる、7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む制御放出二層錠剤のin vitro溶出

【0427】

30

各々が合計で7.5mgのヒドロコドン重酒石酸塩および合計で325mgのアセトアミノフェンを含有する、本明細書において記載した二層製剤の3つのバッチを調製した。アセトアミノフェンの50%は即時放出ポーション中に含有され、他の50%はER層中に含有されていた。ヒドロコドン重酒石酸塩の25%は製剤の即時放出ポーション中に含有され、他の75%はER層中に含有されていた。POLYOX（登録商標）N-60Kを、延長放出成分として、ERポーションの45重量%の量で採用した。

【0428】

各バッチの製剤についての溶出プロファイルを、USP II型装置において決定した。各バッチからの6つの錠剤を秤量し、シンカーに入れ、37℃±0.5℃に加熱された900mlの（ヘリウムスパージした）0.1N HClを含む、平衡化した溶出浴容器内に落とした。混合物を100±4rpmで攪拌し、温度を37℃±0.5℃で12時間維持した。浴容器を低蒸発容器カバーで覆った。試料（5mL）を、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、および12時間で回収した。各試料を0.45μmのフィルターで濾過し、標準的な手順を使用してHPLCにより分析した。

40

【0429】

各バッチからのアセトアミノフェンおよびヒドロコドンの累積放出パーセントを、表20に記載する。

【表 20】

表20

100rpm溶出法を使用した二層錠剤(7.5mgのヒドロコドン重酒石酸塩;325mgのアセトアミノフェン)の放出速度データ。

時間 (時間)	ヒドロコドン重酒石酸塩				アセトアミノフェン			
	平均(%)	RSD	最低(%)	最高(%)	平均(%)	RSD	最低(%)	最高(%)
バッチ1								
0.25	31.4	6.3	27.1	33.6	52.7	5.1	46.7	54.6
0.5	36.5	3.6	34.1	38.6	55.5	2.5	52.2	56.8
1.0	43.7	2.1	42.2	45.2	59.1	1.4	57.3	60.1
2.0	54.5	1.7	53.0	56.6	64.7	0.9	63.8	65.8
4.0	70.9	1.3	69.4	72.9	74.0	0.8	73.1	75.2
6.0	83.0	1.5	81.1	85.3	81.8	0.9	80.6	83.3
8.0	91.9	1.5	89.7	93.8	88.4	0.9	87.4	89.9
12.0	100.5	1.4	98.1	102.5	96.1	0.8	94.9	97.2
バッチ2								
0.25	30.8	3.0	29.6	32.5	53.6	1.7	52.4	55.1
0.5	35.6	2.1	34.5	37.0	55.8	1.4	54.9	57.1
1.0	42.4	2.3	40.7	44.5	59.1	1.3	58.4	60.6
2.0	52.7	2.1	51.6	54.8	64.6	1.3	63.9	66.5
4.0	69.0	2.0	67.4	71.5	73.9	1.3	72.8	76.2
6.0	81.8	1.7	79.5	83.5	82.4	1.4	80.9	85.1
8.0	90.3	1.5	87.9	92.5	88.6	1.6	86.6	91.9
12.0	98.9	1.6	96.0	101.0	96.5	1.5	94.4	99.8
バッチ3								
0.25	31.7	3.2	29.7	33.6	52.7	2.5	49.9	54.9
0.5	36.4	2.8	34.7	38.2	55.1	2.0	53.1	56.9
1.0	43.5	2.3	42.1	45.1	58.7	1.8	57.5	60.7
2.0	54.5	2.4	52.9	56.5	64.5	1.7	63.3	66.8
4.0	70.2	2.5	68.2	72.7	73.7	1.7	72.1	76.4
6.0	81.8	2.2	79.8	85.6	81.3	1.6	79.2	84.3
8.0	90.5	2.3	88.0	95.1	87.8	1.6	85.5	91.0
12.0	98.9	1.9	97.1	103.0	95.2	1.4	92.9	98.2

(実施例 6)

150rpmのパドル速度で行われる、7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む制御放出二層錠剤のin vitro溶出

【0430】

本明細書において記載した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む高速放出、中速放出、および低速放出医薬製剤において、溶出研究を行った。

【0431】

上記3種の組成物についての溶出プロファイルを、USP II型装置において決定した。各組成物の6つの錠剤を秤量し、シンカーに入れ、37℃±0.5℃に加熱された900mlの(ヘリウムスパージした)0.1N HClを含む、平衡化した溶出浴容器内に落とした。混合物を150±6rpmで攪拌し、温度を37℃±0.5℃で12時間維持した。浴容器を低蒸発容器カバーで覆った。試料(5mL)を、0.25、0.5、1、2、4、6、8、および12時間で回収した。各試料を0.45μmのフィルターで濾過し、標準的な手順を使用して、HPLCにより分析した。

【0432】

これらの溶出研究の結果を、表21ならびに図13および14に要約する。

10

20

30

40

【表 2 1】

表21

平均アセトアミノフェンおよびヒドロコドン溶出データ。

時間(hr)	高速(%) (RSD)		中速(%) (RSD)		低速(%) (RSD)	
	APAP	ヒドロコドン	APAP	ヒドロコドン	APAP	ヒドロコドン
0.08	52.6(2.2)	26.3(4.1)	52.4(2.7)	28.4(4.3)	52.2(2.1)	28.8(4.0)
0.25	55.8(2.0)	34.3(2.1)	54.4(2.7)	33.4(2.9)	54.2(1.7)	33.8(2.8)
0.5	58.9(1.9)	41.2(1.4)	56.9(2.5)	38.6(2.4)	56.2(1.5)	38.2(3.3)
1.0	64.0(1.8)	51.1(1.4)	60.9(2.3)	46.8(1.9)	59.5(1.5)	45.2(3.5)
2.0	72.8(1.6)	65.9(2.0)	67.9(2.0)	59.7(2.1)	65.0(1.4)	56.3(3.5)
4.0	87.0(1.8)	86.7(2.6)	79.8(1.6)	79.6(2.1)	74.6(1.4)	74.0(2.6)
8.0	98.5(1.1)	100.7(1.2)	93.9(1.0)	99.7(1.9)	88.2(1.4)	94.9(2.4)
12.0	97.9(1.2)	100.5(1.5)	96.9(0.8)	102.9(1.6)	95.6(1.7)	103.0(2.4)
18.0	96.8(1.2)	100.3(1.6)	96.1(0.8)	102.8(1.7)	97.0(1.5)	104.6(2.1)

(実施例 7)

ヒドロコドンを含む二層製剤の延長放出ポーションの 25 重量%を占める P o l y o x のグレードの変更

【0433】

各々が合計で 15 mg のヒドロコドン重酒石酸塩および合計で 500 mg のアセトアミノフェンを含む、本明細書において記載した二層製剤を調製した。アセトアミノフェンの 50 % は即時放出ポーション中に含有され、他の 50 % は E R 層中に含有されていた。ヒドロコドン重酒石酸塩の 25 % は製剤の即時放出ポーション中に含有され、他の 75 % は E R 層中に含有されていた。第 1 の製剤では、P O L Y O X (登録商標) 205 を延長放出成分として E R ポーションの 25 重量%の量で採用した。第 2 の製剤では、P O L Y O X (登録商標) 1105 を延長放出成分として E R ポーションの 25 重量%の量で採用した。第 3 の製剤では、P O L Y O X (登録商標) N-12K を延長放出成分として E R ポーションの 25 重量%の量で採用した。第 4 の製剤では、P O L Y O X (登録商標) N-60K を延長放出成分として E R ポーションの 25 重量%の量で採用した。第 5 の製剤では、P O L Y O X (登録商標) 301 を延長放出成分として E R ポーションの 25 重量%の量で採用した。延長放出ポーション中の他の添加剤は、微結晶セルロース、s p r e s s B 825、無水クエン酸、E D T A、ヒドロキシプロピルセルロース、二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムであった。

【0434】

上記 5 種の組成物についての溶出プロファイルを U S P I I 型装置において決定した。5 錠の各組成物を秤量し、シンカーに入れ、37℃±0.5℃に加熱された 900 ml の (ヘリウムスパージした) 0.1N H C l を含有する平衡化した溶出浴容器内に落とした。混合物を 150±6 rpm で攪拌し、温度を 37℃±0.5℃で 12 時間維持した。浴容器を低蒸発容器カバーで覆った。試料 (5 mL) を 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、および 18 時間で採取した。各試料を 0.45 μm のフィルターで濾過し、標準的な手順を使用して H P L C により分析した。

【0435】

これらの組成物からのアセトアミノフェンおよびヒドロコドンの累積放出プロファイルを、それぞれ図 15 および 16 に示す。これらの図は、P O L Y O X (登録商標) 延長放出成分の平均分子量が増加するにつれて、各時点での溶出率が低下することを実証している。例えば、P O L Y O X (登録商標) 205、1105、N-12K、N-60K、および 301 を含有する製剤は、15 分後に、それぞれ、約 59 %、約 58 %、約 56 %、約 55 %、および約 52 % のアセトアミノフェン；30 分後に、それぞれ、約 62 %、約

61%、約58%、約57%、および約56%のアセトアミノフェン；1時間後に、それぞれ、約68%、約66%、約63%、約61%、および約60%のアセトアミノフェン；2時間後に、それぞれ、約78%、約76%、約71%、約67%、および約65%のアセトアミノフェン；4時間後に、それぞれ、約92%、約90%、約83%、約76%、および約73%のアセトアミノフェン；6時間後に、それぞれ、約98%、約97%、約92%、約84%、および約79%のアセトアミノフェン；8時間後に、それぞれ、約99%、約98%、約96%、約90%、および約85%のアセトアミノフェン；12時間後に、それぞれ、約98%、約97%、約96%、約97%、および約92%のアセトアミノフェン；18時間後に、それぞれ、約98%、約97%、約96%、約97%、および約97%のアセトアミノフェンを放出した。

10

【0436】

POLYOX（登録商標）グレードの分子量が高くなるのに伴い、ヒドロコドン重酒石酸塩について放出速度の低下が観察された。例えば、POLYOX（登録商標）205、1105、N-12K、N-60K、および301を含有する製剤は、15分後に、それぞれ、約38%、約39%、約39%、約34%、および約32%のヒドロコドン重酒石酸塩；30分後に、それぞれ、約48%、約47%、約46%、約41%、および約39%のヒドロコドン重酒石酸塩；1時間後に、それぞれ、約60%、約57%、約55%、約49%、および約47%のヒドロコドン重酒石酸塩；2時間後に、それぞれ、約76%、約72%、約68%、約60%、および約58%のヒドロコドン重酒石酸塩；4時間後に、それぞれ、約96%、約93%、約87%、約77%、および約73%のヒドロコドン重酒石酸塩；6時間後に、それぞれ、約105%、約102%、約99%、約89%、および約83%のヒドロコドン重酒石酸塩；8時間後に、それぞれ、約105%、約102%、約103%、約97%、および約91%のヒドロコドン重酒石酸塩；12時間後に、それぞれ、約105%、約102%、約103%、約104%、および約100%のヒドロコドン重酒石酸塩；18時間後に、それぞれ、約106%、約103%、約104%、約104%、および約104%のヒドロコドン重酒石酸塩を放出した。

20

（実施例8）

ヒドロコドンを含む二層製剤の延長放出ポーションの45重量%を構成するPolyoxのグレードの変更

【0437】

5種の二層製剤がPOLYOX（登録商標）205、1105、N-12K、N-60K、および301をERポーションの45重量%の量で含むように調製したことを除いて、実施例7に記載した放出速度研究を繰り返した。

30

【0438】

これらの組成物からのアセトアミノフェンおよびヒドロコドンの累積放出プロファイルを、それぞれ図17および18に示す。実施例7の結果と一貫して、POLYOX（登録商標）の平均分子量が増加するにつれて、各時点での溶出率は概して低下する。例えば、POLYOX（登録商標）205、1105、N-12K、N-60K、および301を含有する製剤は、15分後に、それぞれ、約55%、約53%、約55%、約54%、および約54%のアセトアミノフェン；30分後に、それぞれ、約57%、約56%、約57%、約55%、および約56%のアセトアミノフェン；1時間後に、それぞれ、約62%、約60%、約60%、約58%、および約59%のアセトアミノフェン；2時間後に、それぞれ、約70%、約68%、約67%、約64%、および約63%のアセトアミノフェン；4時間後に、それぞれ、約84%、約81%、約78%、約72%、および約70%のアセトアミノフェン；6時間後に、それぞれ、約95%、約91%、約87%、約80%、および約77%のアセトアミノフェン；8時間後に、それぞれ、約99%、約96%、約93%、約86%、および約82%のアセトアミノフェン；12時間後に、それぞれ、約99%、約98%、約99%、約95%、および約90%のアセトアミノフェン；18時間後に、それぞれ、約98%、約97%、約98%、約99%、および約96%のアセトアミノフェンを放出した。

40

50

【0439】

POLYOX（登録商標）グレードの分子量が高くなるのに伴い、ヒドロコドン重酒石酸塩（hydrocodone bitratrate）について放出速度の低下が観察された。例えば、POLYOX（登録商標）205、1105、N-12K、N-60K、および301を含有する製剤は、15分後に、それぞれ、約33%、約33%、約32%、約31%、および約32%のヒドロコドン重酒石酸塩；30分後に、それぞれ、約39%、約39%、約38%、約36%、および約37%のヒドロコドン重酒石酸塩；1時間後に、それぞれ、約48%、約48%、約46%、約43%、および約43%のヒドロコドン重酒石酸塩；2時間後に、それぞれ、約63%、約63%、約59%、約54%、および約53%のヒドロコドン重酒石酸塩；4時間後に、それぞれ、約85%、約84%、約79%、約71%、および約68%のヒドロコドン重酒石酸塩；6時間後に、それぞれ、約99%、約97%、約92%、約84%、および約79%のヒドロコドン重酒石酸塩；8時間後に、それぞれ、約102%、約103%、約100%、約93%、および約88%のヒドロコドン重酒石酸塩；12時間後に、それぞれ、約103%、約104%、約104%、約102%、および約98%のヒドロコドン重酒石酸塩；18時間後に、それぞれ、約104%、約103%、約104%、約105%、および約103%のヒドロコドン重酒石酸塩を放出した。

（実施例9）

ヒドロコドンを含む二層製剤の延長放出ポーション中の特定のPolyoxグレードの濃度の変更

【0440】

実施例7および8からのデータは、医薬組成物中のPOLYOX（登録商標）の量における増加もまた、医薬組成物からの有効構成成分の放出を遅延させることを示す。この観察を確かめるために、各々が合計で15mgのヒドロコドン重酒石酸塩および合計で500mgのアセトアミノフェンを含有する、本明細書において記載した二層製剤を調製した。アセトアミノフェンの50%は即時放出ポーション中に含有され、他の50%はER層中に含有されていた。ヒドロコドン重酒石酸塩の25%は製剤の即時放出ポーション中に含有され、他の75%はER層中に含有されていた。第1の製剤では、POLYOX（登録商標）1105を延長放出成分としてERポーションの25重量%の量で採用した。第2の製剤では、POLYOX（商標）1105を延長放出成分としてERポーションの35重量%の量で採用した。第3の製剤では、POLYOX（商標）1105を延長放出成分としてERポーションの45重量%の量で採用した。

【0441】

これらの組成物からのアセトアミノフェンおよびヒドロコドン重酒石酸塩の累積放出プロファイルを、それぞれ図19および20に示す。これらのプロファイルは、医薬製剤中で使用されるPOLYOX（登録商標）1105の量が増加するにつれて、有効構成成分の放出速度が概して低下することを確認する。例えば、25%、35%、および45%のPOLYOX（登録商標）1105を含有する製剤は、15分後に、それぞれ、約58%、約54%、および約53%のアセトアミノフェン；30分後に、それぞれ、約61%、約56%、および約56%のアセトアミノフェン；1時間後に、それぞれ、約66%、約61%、および約60%のアセトアミノフェン；2時間後に、それぞれ、約76%、約70%、および約68%のアセトアミノフェン；4時間後に、それぞれ、約90%、約85%、および約81%のアセトアミノフェン；6時間後に、それぞれ、約97%、約94%、および約91%のアセトアミノフェン；8時間後に、それぞれ、約98%、約97%、および約96%のアセトアミノフェン；12時間後に、それぞれ、約97%、約97%、および約98%のアセトアミノフェン；18時間後に、それぞれ、約97%、約96%、および約97%のアセトアミノフェンを放出した。

【0442】

ヒドロコドン重酒石酸塩の累積放出について、同様の傾向が観察された。例えば、25%、35%、および45%のPOLYOX（登録商標）1105を含有する製剤は、15

分後に、それぞれ、約 39%、約 34%、および約 33% のヒドロコドン重酒石酸塩；30 分後に、それぞれ、約 47%、約 39%、および約 39% のヒドロコドン重酒石酸塩；1 時間後に、それぞれ、約 57%、約 49%、および約 48% のヒドロコドン重酒石酸塩；2 時間後に、それぞれ、約 72%、約 65%、および約 63% のヒドロコドン重酒石酸塩；4 時間後に、それぞれ、約 93%、約 88%、および約 84% のヒドロコドン重酒石酸塩；6 時間後に、それぞれ、約 102%、約 100%、約 97% のヒドロコドン重酒石酸塩；8 時間後に、それぞれ、約 102%、約 103%、および約 103% のヒドロコドン重酒石酸塩；12 時間後に、それぞれ、約 102%、約 104%、および約 104% のヒドロコドン重酒石酸塩；18 時間後に、それぞれ、約 103%、約 103%、および約 103% のヒドロコドン重酒石酸塩を放出した。

10

(実施例 10)

ヒドロコドンを含む二層製剤の延長放出ポーション中の特定の POLYOX グレードの濃度の変更

【0443】

3 種の二層製剤が、POLYOX（登録商標）1105 の代わりに N-60K を含むように調製したことを除いて、実施例 9 において記載した放出速度研究を繰り返した。

【0444】

これらの組成物からのアセトアミノフェンおよびヒドロコドン重酒石酸塩の累積放出プロファイルを、それぞれ図 21 および 22 に示す。これらのプロファイルは、医薬製剤中で使用される POLYOX（登録商標）N-60K の量が増加するにつれて、有効構成成分の放出速度が概して低下することを確認する。例えば、25%、35%、および 45% の POLYOX（登録商標）N-60K を含む製剤は、15 分後に、それぞれ、約 55%、約 54%、および約 54% のアセトアミノフェン；30 分後に、それぞれ、約 57%、約 56%、および約 55% のアセトアミノフェン；1 時間後に、それぞれ、約 61%、約 60%、および約 58% のアセトアミノフェン；2 時間後に、それぞれ、約 67%、約 65%、および約 64% のアセトアミノフェン；4 時間後に、それぞれ、約 76%、約 74%、および約 72% のアセトアミノフェン；6 時間後に、それぞれ、約 84%、約 82%、および約 80% のアセトアミノフェン；8 時間後に、それぞれ、約 90%、約 88%、および約 86% のアセトアミノフェン；12 時間後に、それぞれ、約 97%、約 96%、および約 95% のアセトアミノフェン；18 時間後に、それぞれ、約 97%、約 98%、および約 99% のアセトアミノフェンを放出した。

20

30

【0445】

ヒドロコドン重酒石酸塩の累積放出について、同様の傾向が観察された。例えば、25%、35%、および 45% の POLYOX（登録商標）N-60K を含む製剤は、15 分後に、それぞれ、約 34%、約 32%、および約 31% のヒドロコドン重酒石酸塩；30 分後に、それぞれ、約 41%、約 37%、および約 36% のヒドロコドン重酒石酸塩；1 時間後に、それぞれ、約 49%、約 44%、および約 43% のヒドロコドン重酒石酸塩；2 時間後に、それぞれ、約 60%、約 55%、および約 54% のヒドロコドン重酒石酸塩；4 時間後に、それぞれ、約 77%、約 72%、および約 71% のヒドロコドン重酒石酸塩；6 時間後に、それぞれ、約 89%、約 85%、約 84% のヒドロコドン重酒石酸塩；8 時間後に、それぞれ、約 97%、約 93%、および約 93% のヒドロコドン重酒石酸塩；12 時間後に、それぞれ、約 104%、約 100%、および約 102% のヒドロコドン重酒石酸塩；18 時間後に、それぞれ、約 104%、約 102%、および約 105% のヒドロコドン重酒石酸塩を放出した。

40

【0446】

延長放出成分の量が増加するにつれて、製剤の累積放出プロファイルが概して低下するものの、この傾向は、POLYOX（登録商標）N-60K よりも POLYOX（登録商標）1105 についてより顕著である。

(実施例 11)

150 rpm のパドル速度で行われる、15 mg のヒドロコドンおよび 650 mg のア

50

セトアミノフェンを含む製剤の制御放出二層錠剤の *in vitro* 溶出

【0447】

各々が合計で 15 mg のヒドロコドン重酒石酸塩および合計で 650 mg のアセトアミノフェンを含む、本明細書において記載した二層製剤を調製した。アセトアミノフェンの 50% は即時放出ポーション中に含有され、他の 50% は ER 層中に含有されていた。ヒドロコドン重酒石酸塩の 25% は製剤の即時放出ポーション中に含有され、他の 75% は ER 層中に含有されていた。POLYOX（登録商標）N60k を延長放出成分として ER ポーションの 45 重量% の量で採用した。

【0448】

製剤についての溶出プロファイルを、USP II 型装置において決定した。6 錠を秤量し、シンカーに入れ、37°C ± 0.5°C に加熱された 900 ml の（ヘリウムスパージした）0.1N HCl を含有する平衡化した溶出浴容器内に落とした。混合物を 150 ± 6 rpm で攪拌し、温度を 37°C ± 0.5°C で 12 時間維持した。浴容器を低蒸発容器カバーで覆った。試料（5 mL）を 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、および 18 時間で採取した。各試料を 0.45 μm のフィルターで濾過し、標準的な手順を使用して HPLC により分析した。

【0449】

各バッチからのアセトアミノフェンおよびヒドロコドン重酒石酸塩の累積放出パーセントを、表 22 に記載する。

【表 22】

表22

150rpm 溶出法を使用した二層錠剤(15mg のヒドロコドン重酒石酸塩;325mg のアセトアミノフェン)の放出速度データ。

時間(hr)	ヒドロコドン重酒石酸塩		アセトアミノフェン	
	平均(%)	RSD (%)	平均(%)	RSD (%)
0.25	32.6	1.5	53.4	0.9
0.50	37.1	2.1	55.3	1.0
1	44.2	2.2	58.4	0.9
2	55.0	1.3	63.4	1.0
4	71.8	0.8	72.3	1.2
6	83.9	1.3	79.6	1.1
8	92.2	0.6	85.7	1.1
12	99.5	0.7	93.7	1.1
18	101.0	0.7	97.2	1.0

（実施例 12）

7.5 mg ヒドロコドン / 325 mg アセトアミノフェンの延長放出製剤の臨床薬物動態分析—単回投与

【0450】

健常対象における絶食条件下での、7.5 mg のトラマドールおよび 325 mg のアセトアミノフェンを含む市販の錠剤ならびに 7.5 mg のヒドロコドンおよび 200 mg のイブプロフェンを含む市販の錠剤との、7.5 mg のヒドロコドンおよび 325 mg のアセトアミノフェンを含む二層、即時放出 / 延長放出錠剤（チャート番号 1 から選択された例を参照）の単回および多回投与薬物動態、バイオアベイラビリティ、および安全性を評価するためのオープンラベル、無作為化、4 期クロスオーバー研究を実施した。

【0451】

対象は以下の処置を受けた：

・処置A：2錠の本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含有する二層錠製剤が、1日目に絶食条件下で1用量として経口投与され、続いて2錠がQ12hで与えられる（3日目で開始して、合計で9用量にわたって）；

・処置B：1錠の、7.5mgのヒドロコドンおよび200mgのイブプロフェンを含有する市販の錠剤が、1日目に絶食条件下で2用量にわたってQ6hで経口投与され、続いて1錠がQ6hで与えられる（3日目で開始して、合計で18用量にわたって）；

・処置C：1錠の、37.5mgのトラマドールおよび325mgのアセトアミノフェンを含有する市販の錠剤が、1日目に絶食条件下で2用量にわたってQ6hで経口投与され、続いて1錠がQ6hで与えられる（3日目で開始して、合計で18用量にわたって）；ならびに

・処置D：3錠の、本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含有する二層錠製剤が、1日目に絶食条件下で1用量として経口投与され、続いて3錠が48時間目に単回用量として投与される。その後、対象はQ12hで与えられる2錠を受けた（60時間目で開始して、合計で8用量にわたって）。

【0452】

対象を、無作為化スケジュールに従って4つの処置シーケンス（処置期間1～4）の1つにおける各研究処置を受けるように、無作為に割り付けた。処置期間（1～4）のそれぞれの間に少なくとも14日間の休薬期間を設けた。

【0453】

対象への処置AおよびBの単回投与後のヒドロコドンについての薬物動態パラメーターを、表23に提示し、対応するヒドロコドン血漿中濃度対時間プロファイルを図23に提示する。さらに、対象への処置AおよびBの単回投与後のアセトアミノフェンについての薬物動態パラメーターを、表24に提示し、アセトアミノフェン血漿中濃度対時間プロファイルを図24に提示する。

【表23】

表23

平均ヒドロコドンについての薬物動態パラメーター-単回投与

	処置A		処置B
	2錠	3錠	
Cmax (ng/mL)	17.68 (3.40)	26.34 (5.50)	25.46 (5.73)
AUCt (ng.hr/mL)	249.83 (59.32)	373.80 (90.64)	268.53 (60.08)
AUCinf (ng.hr/mL)	256.17 (68.93)	378.83 (92.89)	270.30 (60.79)
tlag(hr)	0.1 (0.141)	0.042 (0.095)	0.042 (0.095)
Tmax* (hr)	3 (0.5-6)	3 (0.75-8)	8 (0.5-10)
T1/2(hr)	7.48 (3.31)	6.92 (1.20)	5.75 (0.73)

【表 2 4】

表24
平均アセトアミノフェンについての薬物動態パラメーター-単回投与

	処置A		処置C
	2錠	3錠	
Cmax (ng/mL)	5719 (1811.44)	8989 (2290.88)	5144.67 (1354.16)
AUCt (ng.hr/mL)	32708.63 (9979.09)	51388.32 (15182.50)	33186.7 (9816.33)
AUCinf (ng.hr/mL)	35649.65 (9731.33)	54438.7 (14776.62)	34615.85 (10132.85)
tlag (hr)	0.033 (0.109)	0 (0)	0.017 (0.063)
Tmax* (hr)	0.63 (0.25-3)	0.5 (0.25-2)	0.5 (0.25-8)
T1/2 (hr)	9.12 (4.18)	9.04 (4.14)	5.00 (1.76)

10

【0 4 5 4】

20

総曝露（AUC0－infおよびAUC0－tとして測定される）およびピーク曝露（Cmaxとして測定される）は、処置A（2錠の本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む延長放出錠製剤）と処置D（3錠の本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む延長放出錠製剤）間で、単回用量投与後ならびに定常状態において、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方について、用量比例性であった。さらに、処置Bおよび処置Cと比較して、処置Aと処置D間のヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの用量正規化総曝露（AUC0－infおよびAUC0－tとして測定される）における差異は観察されなかった。

【0 4 5 5】

30

処置Aおよび処置Dの投与後のアセトアミノフェンの用量正規化Cmaxは、1錠Q6hとして投与された処置Cの2用量後のCmaxと同等であった。さらに、ヒドロコドンの用量正規化Cmaxは、1錠Q6hとして投与された処置Bの2用量と比較して、処置Aおよび処置Dについておよそ30%より低かった。即時放出製剤である処置Bに対して低減したCmaxは、処置AおよびDが、即時層中にヒドロコドンの25%しか含有しない二層延長放出製剤であるので、予期された。

【0 4 5 6】

処置Aと処置D間で、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方について、Tmaxにおける有意な差異は観察されなかった。しかしながら、ヒドロコドンについては、Tmaxは、処置Bと比較して、処置Aおよび処置Dで有意に短く、これは用量レジメンの差（すなわち、処置BについてQ6h対処置AおよびDについてQ12h）によるものであり得る。アセトアミノフェンに関して、Tmaxは、処置Cと処置D間では有意に異ならなかったが、処置Aと処置C間には有意差（p=0.035）があった。

40

【0 4 5 7】

血漿中アセトアミノフェンレベルについての中央tlagは、全ての処置について0時間であり、処置間で有意差はなかった。全ての処置についてのヒドロコドンレベルについてのtlagもまた、0時間であった。処置B対処置Aおよび処置D間でtlagに差異は観察されなかった。しかしながら、処置Aと処置D間の中央tlagは統計的に異なっていたが、臨床的には重要ではなかった。

【0 4 5 8】

50

対象への処置 A および B の負荷用量およびその後の用量後の、ヒドロコドンについての平均定常状態薬物動態パラメーターを、表 2 5 に提示する。対応するヒドロコドン血漿中濃度対時間プロファイルを図 2 5 に提示する。さらに、対象への処置 A および B の負荷用量およびその後の用量後の、アセトアミノフェンについての薬物動態パラメーターを、表 2 6 に提示する。アセトアミノフェン血漿中濃度対時間プロファイルを図 2 6 に提示する。

【表 2 5】

表25
ヒドロコドンについての平均定常状態薬物動態パラメーター

	処置 A		処置 B
	2錠	3錠	
Cmax(ss) (ng/mL)	30.57 (6.37)	30.52 (7.11)	35.95 (7.74)
Cmin(ss) (ng/mL)	12.53 (4.19)	12.29 (3.37)	15.89 (5.29)
Cavg(ss) (ng/mL)	22.37 (5.20)	22.03 (5.19)	24.92 (6.40)
AUC0-12(ss) (ng.hr/mL)	268.40 (62.37)	264.30 (62.32)	299.05 (76.82)
Tmax(SS) (hr)	146 (144.5-150)	147 (144.75-150)	152 (144.5-154)
振れ幅	1.57 (0.57)	1.56 (0.50)	1.43 (0.81)
変動 (%)	82.57 (19.78)	83.66 (18.34)	84.14 (28.0)
蓄積指数	1.33 (0.15)	1.36 (0.16)	1.34 (0.40)

10

20

30

【表 2 6】

表26
アセトアミノフェンについての平均定常状態薬物動態パラメーター

	処置A		処置C
	2錠	3錠	
C _{max} (ss) (ng/mL)	6563.79 (2011.38)	6485.86 (1601.53)	5878.97 (1772.00)
C _{min} (ss) (ng/mL)	976.52 (350.92)	1005.03 (294.79)	1158.86 (360.80)
C _{avg} (ss) (ng/mL)	2674.43 (773.93)	2685.48 (678.01)	2756.11 (676.15)
AUC ₀₋₁₂ (ss) (ng.hr/mL)	32093.17 (9287.12)	32225.76 (8136.08)	33073.27 (8113.76)
T _{max} (SS) (hr)	144.5 (144.25-148)	144.75 (144.25-147)	144.75 (144.25-152)
振れ幅	6.38 (3.13)	5.75 (1.82)	4.39 (1.90)
変動 (%)	215.58 (69.84)	207.03 (44.94)	172.11 (44.47)
蓄積指数	1.19 (0.08)	1.22 (0.18)	1.20 (0.48)

【0 4 5 9】

ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方について、3錠の本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのアセトアミノフェンを含む延長放出錠製剤（すなわち、処置A対処置D）の負荷用量有りおよび無し、多回投与後の定常状態PKパラメーター（AUC_{0-12hrs}、C_{maxss}、C_{minss}、C_{avgss}、およびDFL）は、同等であった。さらに、アセトアミノフェンについての振れ幅値もまた、負荷用量有りおよび無しで同等であった；しかしながら、負荷用量有りのヒドロコドン振れ幅値は、負荷用量無しの振れ幅値と比較して12%高かった。

【0 4 6 0】

ヒドロコドンについて、定常状態は全ての処置について48時間までに得られた。アセトアミノフェンについては、定常状態は処置Aについて24時間までに、また処置C、および処置Dについては48時間までに得られた。

【0 4 6 1】

定常状態において、処置A、処置D、および処置B間で、ヒドロコドンの用量正規化AUC_{0-12hrs}、C_{maxss}、およびC_{avgss}に差異は観察されなかった。同様に、処置A、処置D、および処置C間で、APAPの用量正規化AUC_{0-12hrs}、C_{maxss}、C_{minss}、およびC_{avss}に差異は観察されなかった。

【0 4 6 2】

処置Aと処置D間で、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンについてT_{maxss}に有意差は観察されなかった。しかしながら、ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの両方について、T_{maxss}は、主に用量レジメンの差（すなわち、処置BおよびCについてQ6h対処置AおよびDについてQ12h）によって、処置BおよびCと比較して、処置Aおよび処置Dの両方で有意に短かった。

【0 4 6 3】

処置 A または処置 D について、処置 B と比較してまたは両者間で、血漿中ヒドロコドン濃度の変動度（「D F L」）に差異はなかった。また、処置 A の振れ幅値は、ヒドロコドンについて処置 C と異ならなかった。しかしながら、ヒドロコドンについての振れ幅値は、処置 C および処置 A と比較して、処置 D について 9 % および 1 2 % 大きかった。

【0 4 6 4】

アセトアミノフェンに関して、処置 A および処置 D についての D F L および振れ幅値は、処置 C と比較しておよそ 2 1 %（D F L について）および 3 2 %（振れ幅について）大きかった。さらに、処置 A および処置 D からのアセトアミノフェンの定常状態トラフ血漿中濃度は、処置 C からのものよりも低く、本明細書において開示した 7. 5 m g のヒドロコドンおよび 3 2 5 m g のアセトアミノフェンを含有する延長放出錠製剤（処置 A および D において使用される）を用いた複数日の投薬が、薬物誘発性肝障害と関連する可能性がより低いことを示唆した。

（実施例 1 3）

即時放出ヒドロコドン重酒石酸塩／アセトアミノフェン錠剤と比較した、3 錠の負荷用量を伴い、続いて 2 錠が 1 2 時間おきに投与される、延長放出ヒドロコドン重酒石酸塩／アセトアミノフェン錠剤の単回および多回投与薬物動態

【0 4 6 5】

オープンラベル、無作為化、単回および多回投与、2 期、クロスオーバー第 I 相研究を実施し、7. 5 m g のヒドロコドンおよび 3 2 5 m g の A P A P を含む即時放出錠製剤と比較した、本明細書において開示した 7. 5 m g のヒドロコドンおよび 3 2 5 m g の A P A P を含む多層延長放出錠製剤の単回および多回投与薬物動態およびバイオアベイラビリティを評価した。用量を健康なボランティアに絶食条件下で投与した。研究の単回用量部分では、対象に、1 回の 3 錠用量の多層延長放出製剤または 4 時間おきに 3 回の 1 錠用量の即時放出ヒドロコドン／A P A P を投与した。研究の多回用量部分では、対象を、2 つのシーケンス：A B または B A の 1 つに無作為に割り付けた。処置 A では、対象に 3 錠の本明細書において記載した多層延長放出錠製剤を 0 時間目に投与し、続いて 8 用量の 2 錠を 1 2 時間目に開始して 1 2 時間おきに（4. 5 日）投与した。処置 B では、対象に 1 錠の即時放出ヒドロコドン／A P A P（7. 5 / 3 2 5）を 0 時間目に開始して 3 用量にわたって 4 時間おきに投与して、続いて 1 6 用量の 1 錠を 1 2 時間目に開始して 6 時間おきに（4. 5 日）投与した。

【0 4 6 6】

最も頻繁に報告された有害事象（A E）は、悪心および嘔吐であった。深刻な A E は報告されなかった。血漿中ヒドロコドンおよび A P A P 濃度は、多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 製剤の投与後に急速に得られた。ヒドロコドン濃度は、1 2 時間の投薬間隔にわたって持続し、A P A P レベルは投薬の約 1 0 ～ 1 2 時間後で低かった。定常状態条件は、ヒドロコドンについて 3 日で、A P A P について 2 日で観察された。単回投与としてのまたは定常状態における多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 製剤の投与後のヒドロコドンおよび A P A P への総曝露（用量正規化 A U C_{0 - 1 2}）は同等であった。定常状態において、負荷用量有りのヒドロコドンおよび A P A P への総曝露（用量正規化 A U C）およびヒドロコドンへのピーク曝露（用量正規化 C m a x）は、即時放出ヒドロコドン／A P A P についてのものと同等であった。A P A P についての定常状態におけるピーク曝露（用量正規化 C m a x）は多層延長放出製剤の投与後により高かったものの、平均血漿中濃度は、多層延長放出および即時放出製剤間で同等であった。以前の研究と一貫して、負荷用量有りの多層延長放出製剤の投与後のトラフ A P A P 血漿中濃度は、即時放出製剤と比較してより低かった。これらの知見は、多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 錠製剤についての 1 2 時間の投薬間隔を支持する。

（実施例 1 4）

急性疼痛モデルにおける延長放出ヒドロコドン重酒石酸塩／アセトアミノフェン錠剤（E R H B / A P A P）の安全性および痛覚消失有効性の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 I I I 相研究

10

20

30

40

50

【0467】

無作為化、二重盲検、プラセボ対照第ⅠⅠⅠ相臨床研究を実施して、本明細書において開示した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのAPAPを含む多層延長放出錠製剤の、中等度から中等重症の急性疼痛を有する患者における安全性および有効性を評価した。安全性および有効性を、片側腱膜瘤切除後の急性の中等度から重症の疼痛を有する患者において最初の48時間にわたってプラセボに対して評価した。患者に、3錠の多層延長放出ヒドロコドン/APAP製剤を0時間目に投与し、続いて2錠を12時間おきに、37.5mgのヒドロコドン/1625mgのAPAPの1日目の総一日用量にわたって、およびその後は1日あたり30mgのヒドロコドン/1300mgのAPAPで投与した。多層延長放出製剤は、多種多様なバリデーションした疼痛尺度にわたって、プラセボに対してより大きな有効性を実証した。主要エンドポイント、48時間における合計の疼痛強度差(SPID₄₈)は、プラセボ(P<0.001)に対して、多層延長放出製剤を投与された患者で統計的に有意により大きかった。累積SPIDは、多層延長放出製剤が48時間の二重盲検投薬期間にわたって優れた疼痛緩和を実現したことを実証し、SPID投薬間隔分析は、各投薬間隔についての一貫した、優れた疼痛緩和を実証した。平均合計疼痛緩和(TOTPAR)スコアもまた、48時間の二重盲検投薬期間にわたって、また各間隔内でプラセボに対して多層延長放出製剤でより大きい疼痛緩和を実証した。平均疼痛強度差(PID)は、最初の投与の30分後で開始して、プラセボに対して多層延長放出製剤を受けている患者で統計的に有意により大きく、このより大きいPIDは、投薬間隔にわたって維持された。知覚できる疼痛緩和、有意義な疼痛緩和、および確認された知覚できる疼痛緩和の開始までの時間は、統計的に有意により短く、最高PIDは、48時間の二重盲検投薬期間にわたって、プラセボに対して多層延長放出製剤を受けている患者で統計的に有意により大きかった。多層延長放出製剤は、12時間の投薬間隔にわたり、急速で、有意で、一貫した痛覚消失有効性を実現し、十分に忍容性があった。

(実施例15)

変形性関節症または慢性腰痛を有する患者における、延長放出ヒドロコドン重酒石酸塩/アセトアミノフェン錠剤(ER HB/APAP)のオープンラベル安全性

【0468】

オープンラベル安全性研究を実施して、本明細書において記載した7.5mgのヒドロコドンおよび325mgのAPAPを含む多層延長放出錠製剤を使用して、変形性関節症(n=73)または慢性腰痛(n=80)を有する患者における有効な疼痛管理を評価した。対象に、負荷用量の3錠の多層延長放出錠製剤を投与し、続いて2錠を12時間おきに35日まで投与した。疼痛管理および緩和のいくつかの尺度が、変形性関節症または慢性腰痛を有する患者において実証された。この24時間における最も強い痛み、この24時間における最も弱い痛み、この24時間における平均の痛み、および今の痛みについての修正版簡易疼痛調査票(modified Brief Pain Inventory-Short Form)(mBPI-SF、0~10のスケール)の平均スコアは、研究の経過中に全て減少した。処置の終了までのベースラインからの平均スコア変化は、それぞれ、-3.3、-3.1、-3.4、および-3.7であった。最大の改善は最後の訪問(36日目)で起こった。疼痛緩和パーセントは、48.8%の平均改善で、ベースラインから36日目まで着実に増加した。mBPI-SF疼痛干渉スコアにより測定された、疼痛に関係する生活の質は、各訪問において継続的に改善した。変形性関節症を有する患者における平均Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index(WOMAC(登録商標))疼痛スコアは、ベースラインから36日目まで、20ポイントスケールで4.66ポイント減少し、平均合計WOMAC疼痛スコアは、20.53ポイント減少した(合計疼痛スコアは0~96ポイントの範囲であった)。慢性腰痛を有する患者についての、平均Roland-Morris Disability Questionnaire(RMDQ)腰痛および障害スコアは、ベースラインの10.6ポイントから36日目の7.7ポイントに減少した。腰痛および障害スコアは、0~24ポイントの範囲であって、より高

いスコアはより重度の障害を表す。多層延長放出製剤の安全性プロファイルは、低用量オピオイド／A P A P 組合せ製品のものに類似していた。

(実施例 16)

ヒドロコドン重酒石酸塩およびアセトアミノフェンの即時放出組合せならびに延長放出ヒドロコドン重酒石酸塩／アセトアミノフェン (E R H B / A P A P) 錠剤の経口投与後のヒドロコドン薬物動態と主観的薬物効果との関係

【0469】

本明細書において開示した 7.5 mg のヒドロコドンおよび 325 mg の A P A P を含む多層延長放出錠剤の乱用抵抗性を評価するための、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、活性およびプラセボ対照、7 法クロスオーバー研究を実施した。この研究は、娯乐的オピオイド使用者における薬物乱用と関連するある特定の主観的効果、例えば、薬物嗜好性、薬物による高揚感、良好な薬物効果などと、インタクトな多層延長放出錠剤、破碎された多層延長放出錠剤、および類似の即時放出ヒドロコドン／A P A P 錠剤 (N o r c o (登録商標)) の薬物動態 (P K) 特性との相関関係の評価した。対象は、7 つの研究処置：(A) 低用量、インタクトな多層延長放出錠剤 (22.5 mg ヒドロコドン／975 mg A P A P、3 錠)；(B) 高用量、インタクトな多層延長放出錠剤 (45 mg ヒドロコドン／1950 mg A P A P、6 錠)；(C) 低用量、インタクトな即時放出ヒドロコドン／A P A P (22.5 mg H B / 975 mg A P A P、3 錠)；(D) 高用量、インタクトな即時放出ヒドロコドン／A P A P (45 mg H B / 1950 mg A P A P、6 錠)；(E) 高用量、破碎された (カプセル化された) 多層延長放出錠剤 (45 mg H B / 1950 mg A P A P、6 カプセル)；(F) 高用量、破碎された (カプセル化された) 即時放出ヒドロコドン／A P A P (45 mg H B / 1950 mg A P A P、6 カプセル)；および (G) プラセボのうちの 1 つの単回投与を受けた。インタクトな高用量および低用量の多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 錠剤は、同等用量の即時放出ヒドロコドン／A P A P よりも、ヒドロコドンについての、より低い最高血漿中濃度 (C m a x) およびより長い最高血漿中濃度到達時間 (T m a x) を生じさせた。

【0470】

図 27 は、処置別の 24 時間にわたるヒドロコドンの平均血漿中濃度 (n g / m L) を提示する。P K パラメーターを表 27 に要約する。多様な処置におけるヒドロコドンの用量正規化 P K パラメーターの統計分析を、表 28 に提示する。

10

20

30

【表 2 7】

表 27

乱用抵抗性研究におけるヒドロコドンについての PK パラメーター

パラメーター	処置					
	A	B	C	D	E	F
AUC _{0-1h} (ng·hr/mL)	8.55	19.5	21.3	44.2	2.6	31.5
AUC _{0-2h} (ng·hr/mL)	30.5	64.5	73.6	143.7	25.5	121.9
AUC _{0-4h} (ng·hr/mL)	77.1	158.9	157.1	297.5	118.2	267.1
AUC _{0-8h} (ng·hr/mL)	159.0	325.4	256.4	510.7	319.0	464.8
AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	213.9	441.5	302.7	618.5	442.5	564.3
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	345.9	708.2	354.8	742.0	624.0	680.2
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	296.8	619.1	344.8	719.6	584.6	658.4
C _{max} (ng/mL)	25.97	53.51	60.5	114.2	58.5	101.1
T _{max} (hr)	2.58	2.61	1.1	1.1	4.1	1.1

【表 2 8】

表 28

ヒドロコドンについての用量正規化 PK パラメーターの統計分析

PK パラメーター	処置 B/D	処置 A/C	処置 E/D	処置 E/F	処置 B/C
AUC _{0-t} /用量 (ng·hr/mL/mg)	85.559	85.185	81.492	89.756	88.675
AUC _{0-inf} /用量 (ng·hr/mL/mg)	96.502	95.878	84.958	93.344	100.154
C _{max} /用量 (ng·hr/mL/mg)	46.42	42.495	51.021	58.063	43.858

【0 4 7 1】

図 2 8 は、処置別の 1 2 時間の期間にわたる平均薬物嗜好性スコアを提示する。図 2 9 は、処置別の 1 2 時間の期間にわたる平均高揚感スコアを提示する。図 3 0 は、処置別の 1 2 時間の期間にわたる平均良好な薬物効果スコアを提示する。表 2 9 は、多様な処置比

較の薬物嗜好性、高揚感、および良好な薬物効果についての Emax における LS 中央値差についての統計分析を提示する。負の値は、先に挙げた処置が、より低い薬物嗜好性、高揚感、および良好な薬物効果を示すことを示す。正の値は、先に挙げた処置が、より高い薬物嗜好性、高揚感、および良好な薬物効果を示すことを示す。データは、高用量、インタクトな即時放出製剤（処置 D）との比較で、高用量、インタクトなおよび破碎された本明細書において記載した多層延長放出製剤（処置 B および E）の両方が、大幅に低い薬物嗜好性、高揚感、および良好な薬物効果スコアを示すことを実証する。さらに、データはまた、驚くべきことに、高用量、破碎された多層延長放出錠製剤（処置 E）が、高用量、インタクトな多層延長放出錠製剤（処置 B）よりも低い薬物嗜好性、高揚感、および良好な薬物効果を有することを実証する。この発見は、オピオイド乱用者が、典型的に他の錠製剤を破碎して、薬物嗜好性、高揚感、および良好な薬物効果を高めることを考慮すると、予想外であり、これは、本明細書において記載した多層延長放出錠製剤について観察されたことと反対である。研究の妥当性は、プラセボと比較した、低用量、高用量、および破碎された即時放出ヒドロコドン／A P A P についての薬物嗜好性、薬物による高揚感、および良好な薬物効果の高いスコアにより確認された。

【表 29】

表 29

薬物嗜好性、高揚感、および良好な薬物効果についての Emax における LS 中央値差の

ANOVA 分析

PD パラメータ	処置 B vs.D	処置 E vs. D	処置 D vs. G	処置 B vs. E
薬物嗜好性	-8.5	-14.5	31	6
高揚感	-22	-37	61	9
良好な薬物効果	-16	-31.5	70	8

【0472】

図 27 および表 27 に提示した PK 特性は、多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 錠製剤と関連付けられるより低い薬物嗜好性、薬物による高揚感、および良好な薬物効果という薬力学的結果と正に相関した。多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 錠製剤を破碎すると、同等用量のインタクトな形態ならびにインタクトなおよび破碎された即時放出ヒドロコドン／A P A P に対して、ヒドロコドン放出速度がさらに遅延され、薬物嗜好性、薬物による高揚感、および良好な薬物効果において対応する減少が生じた。多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 錠製剤の投与でもたらされる主観的薬物効果は、ヒドロコドンの PK プロファイルと強く相関した。多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 錠製剤は、減少したヒドロコドン Cmax および比較的低い早期ヒドロコドン曝露を生じたが、驚くべきことに、即時放出ヒドロコドン／A P A P と比較して、より低い程度の薬物嗜好性、薬物による高揚感、および良好な薬物効果と関連付けられた。このデータは、本明細書において記載した多層延長放出ヒドロコドン／A P A P 錠製剤が、驚くべきことに、より低い乱用可能性と関連付けられ得ることを示唆する。

（実施例 17）

経口制御放出ヒドロコドン／アセトアミノフェン（CR HC／A P A P）錠剤の多回投与後の、アセトアミノフェンについての半値持続時間分析

【0473】

実施例 13 に記載の臨床研究からの PK データの事後分析を行い、記載の投薬レジメン下、市販の IR HC／A P A P と比較した、CR HC／A P A P 製剤の多回投与（q 12 h で投与）後の、A P A P についての半値持続時間（HVD）を評価した。

【0474】

A P A P のバイオアナリシス用の血液試料を、単回投与研究において投薬の36時間後まで、また多回投与研究において0時間目投与後132時間まで採取した。H V D を A P A P について計算した。記述統計学を使用して、デモグラフィックスおよびベースライン特性を報告した。初期投与期間（1日目、0～12時間）および定常状態時（5日目、0～12時間投薬間隔；すなわち、96～108時間）の両方について分析を行った。P K 分析は、各研究を完了した対象を含めた。平均濃度－時間プロファイルを線形目盛で提示した。個々の血漿中濃度対実時間データを使用して、A P A P の P K パラメーターを推定した。対応のある両側 t 検定を使用して、C R H C / A P A P （単回または多回投与）後の A P A P の H V D を、I R H C / A P A P 後のものと比較した。記述統計学および対応のある t 検定を計算して、ヒドロコドンおよび A P A P についての血漿中濃度の H V D が、C R H C / A P A P と市販の I R H C / A P A P 製剤で統計的に異なるかを決定した。このデータを表30に提示する。表31は、C R H C / A P A P および市販の I R H C / A P A P 製剤についての半値 C m a x データを提示する。図31および32は、それぞれ、1日目のヒドロコドンおよび A P A P についての経時血漿中濃度および H V D を提示する。図33および34は、それぞれ、5日目のヒドロコドンおよび A P A P についての経時血漿中濃度および H V D を提示する。このデータは、処置 A 下で達成された血漿中濃度の H V D が、処置 A 下で達成されたものとは、A P A P について1日目と5日目の両方で統計的に異なり、ヒドロコドンについて1日目（ $P < 0.05$ ）で統計的に異なることを実証する。

【表30】

表 30

実施例 13 の処置 A および B についての血漿中濃度の平均半値データ(HVD)の概要

API	処置	半値持続時間(hr)	
		1日目	5日目
APAP	A	2.79 (1.24)	2.09 (0.84)
	B	3.95 (1.64)	3.68 (1.18)
ヒドロコドン	A	9.99 (1.43)	9.13 (1.35)
	B	8.58 (1.9)	8.97 (1.35)

【表31】

表 31

実施例 13 の処置 A および B についての半値 Cmax の概要

API	処置	1日目			5日目	
		半値 Cmax1	半値 Cmax2	半値 Cmax3	半値 Cmax1	半値 Cmax2
APAP	A	3918.16	-	-	3448.68	-
	B	2747.63	2062.89	2647.63	2717.63	2047.37
HC	A	13.71	-	-	16.36	-
	B	11.51	13.22	15.31	17.17	15.64

【0475】

本明細書で引用されたすべての参考文献は、参照により本明細書に援用される。前述の

参照は、主に例示目的のために提供されている。さらなる薬物を含めることが可能であり、本明細書に記載されている製剤の形状、成分、添加物、割合、方法、および他のパラメーターは、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく様々な方式でさらに修正するか、または置換することができることは、当業者であれば容易に明らかであろう。

【図 1】

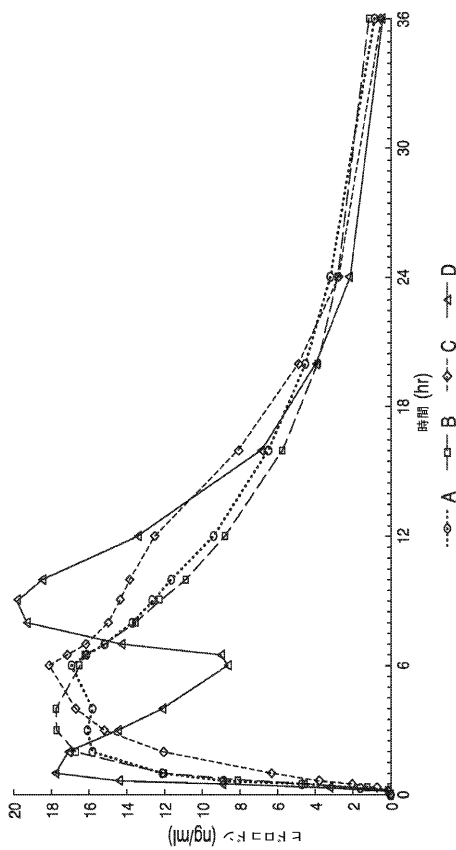


FIG. 1

【図 2】

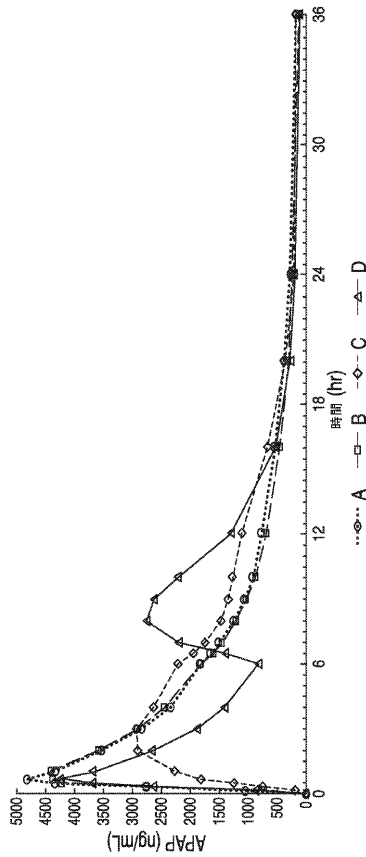


FIG. 2

【図 3】

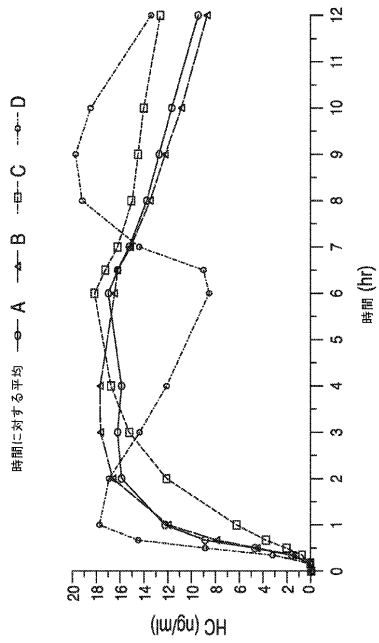


FIG. 3

【図 4】

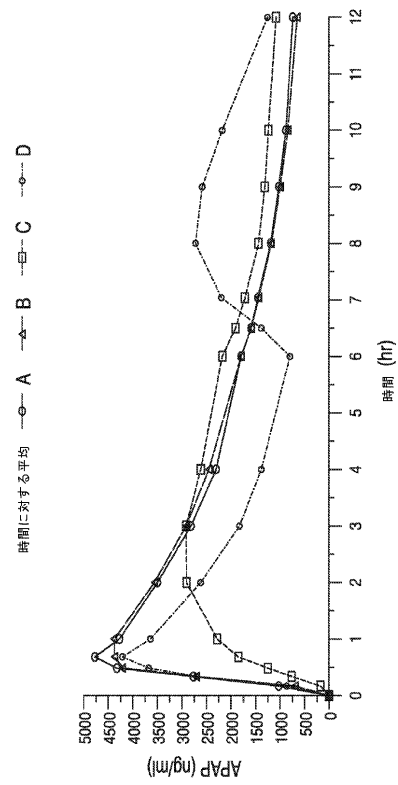


FIG. 4

【図 5】

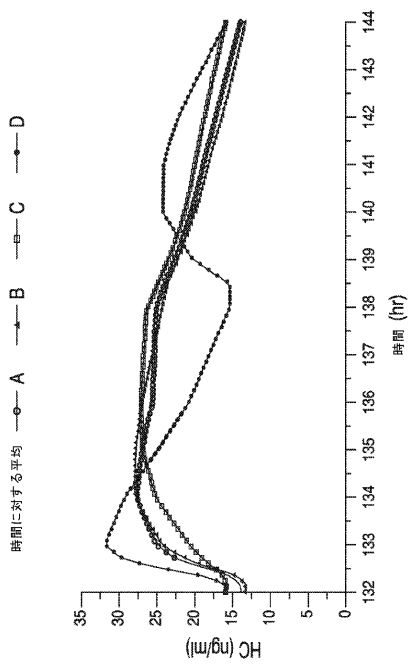


FIG. 5

【図 6】

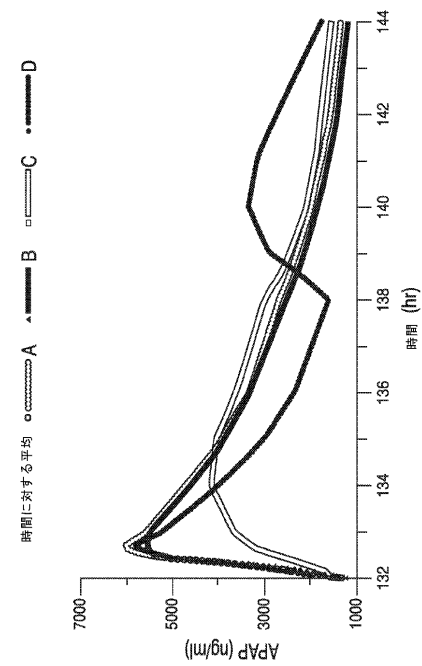


FIG. 6

【図 7】

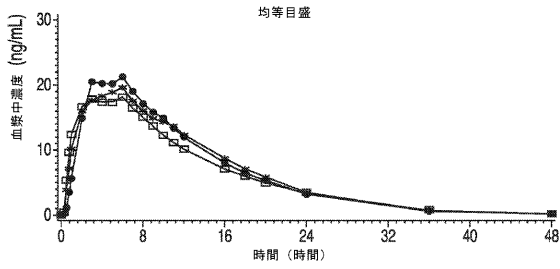


FIG. 7A

【図 8】

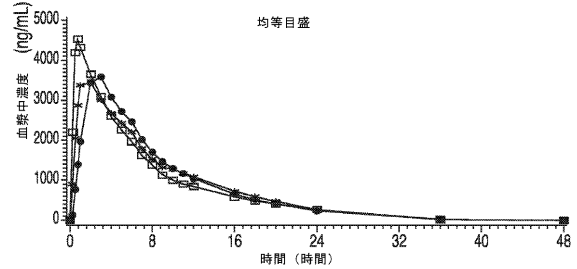


FIG. 8A

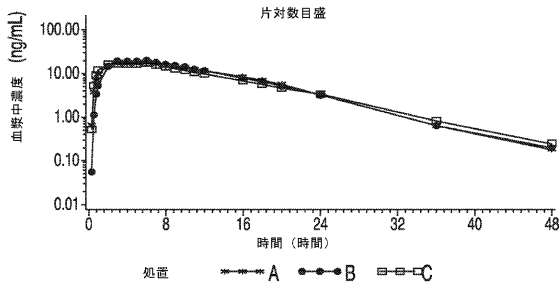


FIG. 7B

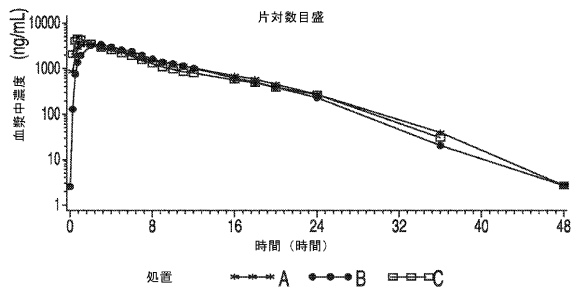


FIG. 8B

【図 9】

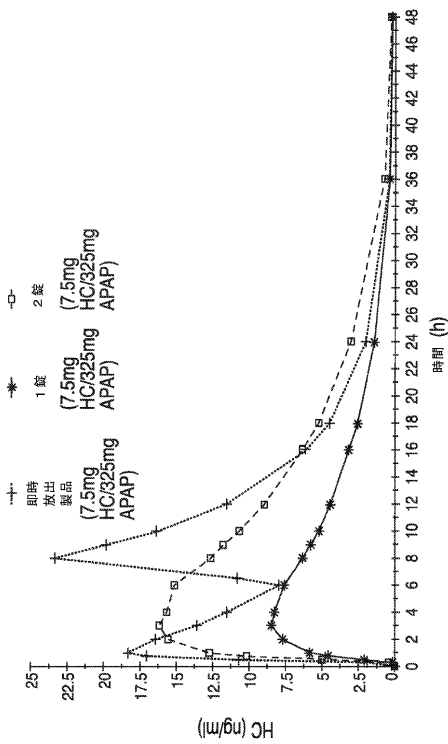


FIG. 9

【図 10】

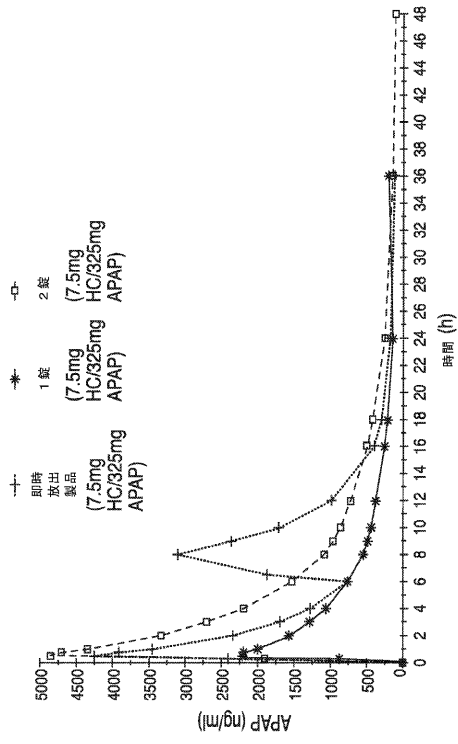
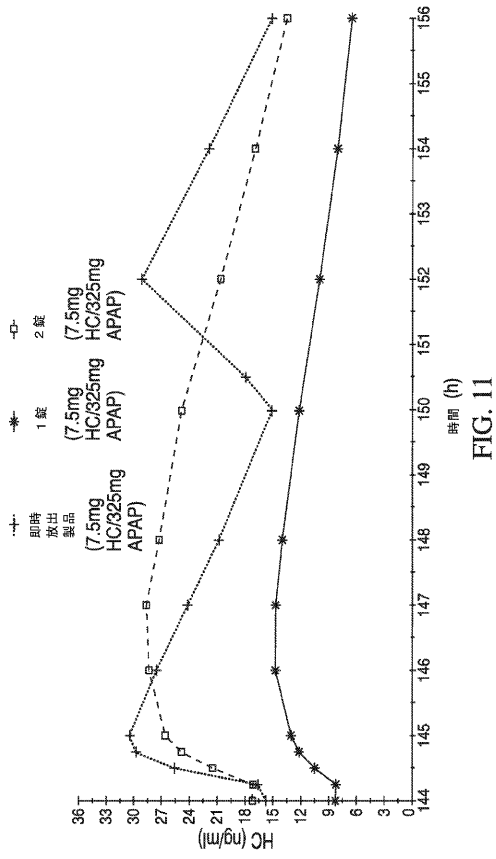
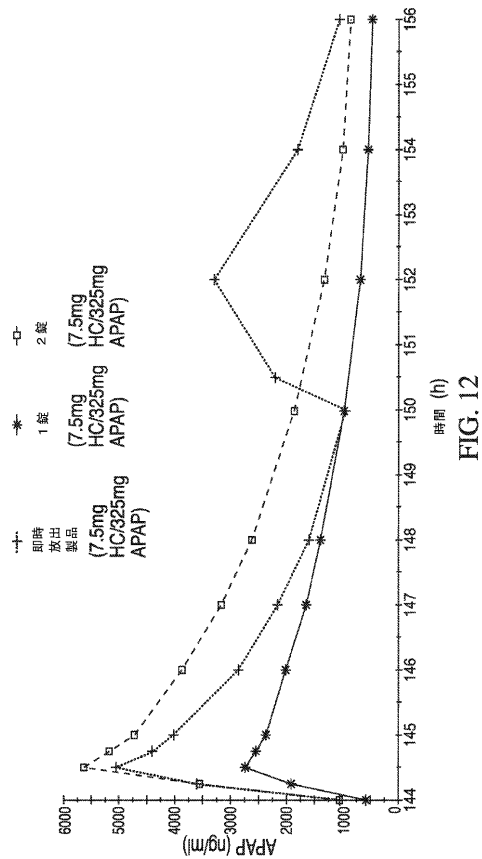


FIG. 10

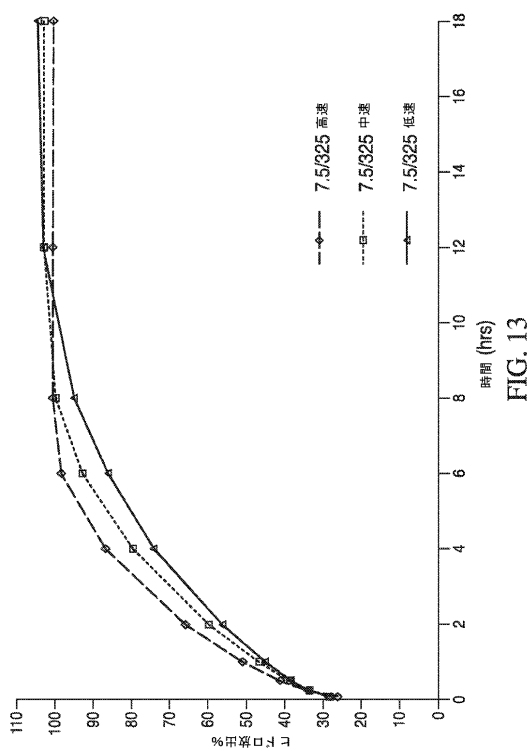
【図 1 1】



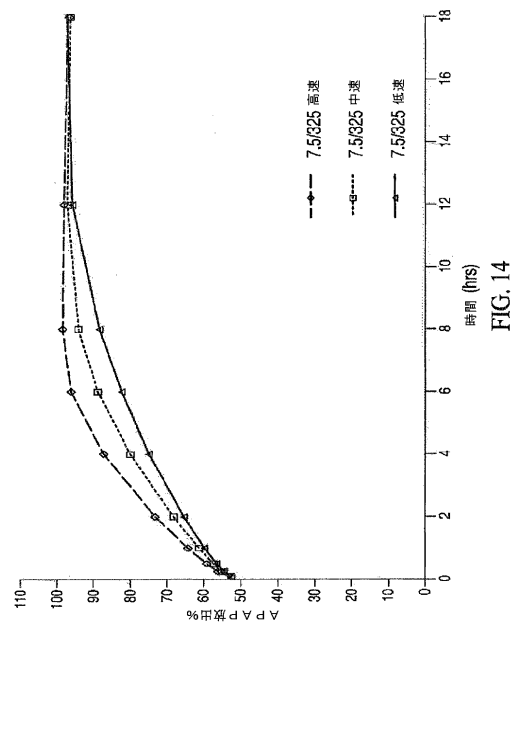
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



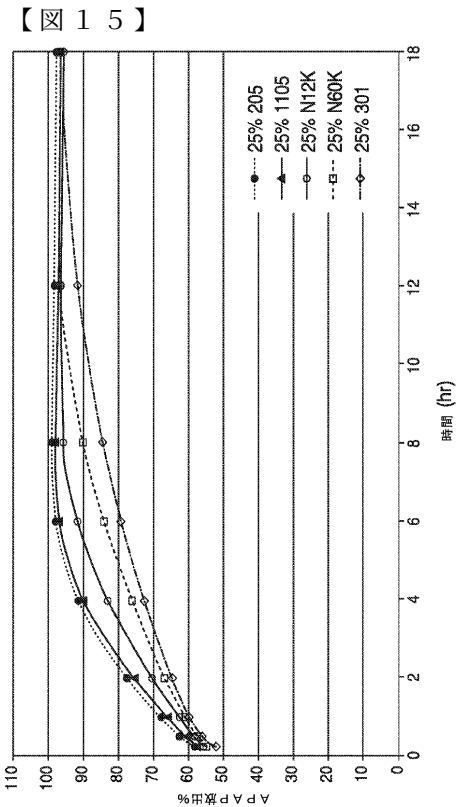


FIG. 15

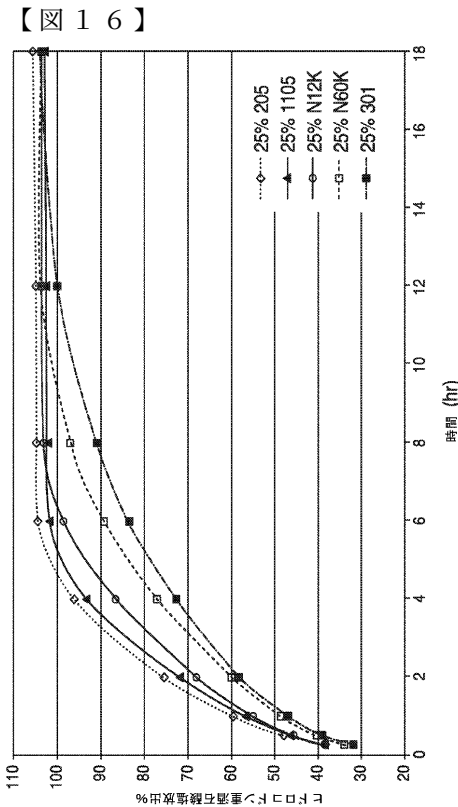


FIG. 16

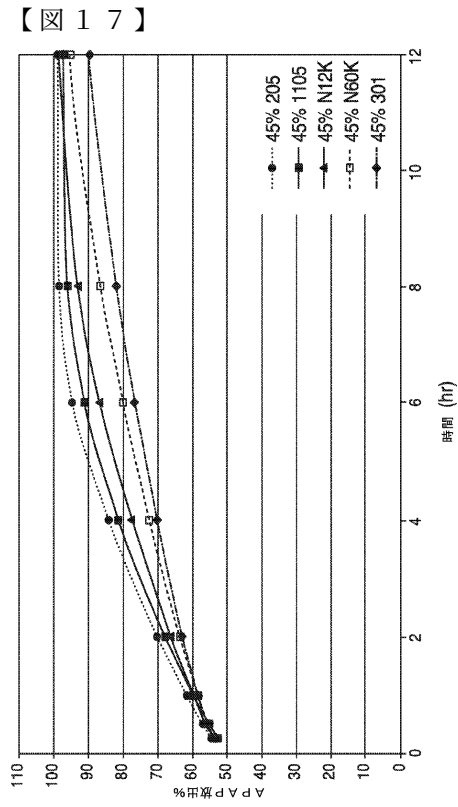


FIG. 17

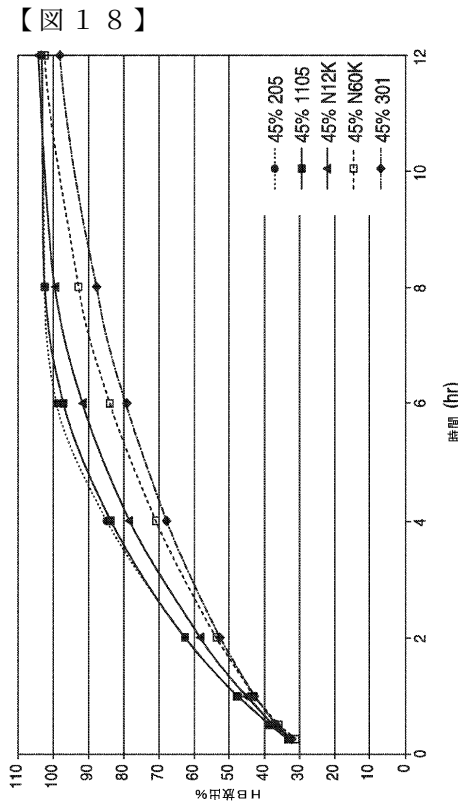


FIG. 18

【図 19】

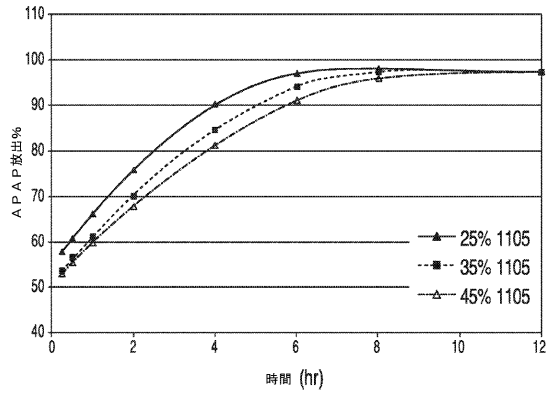


FIG. 19

【図 20】

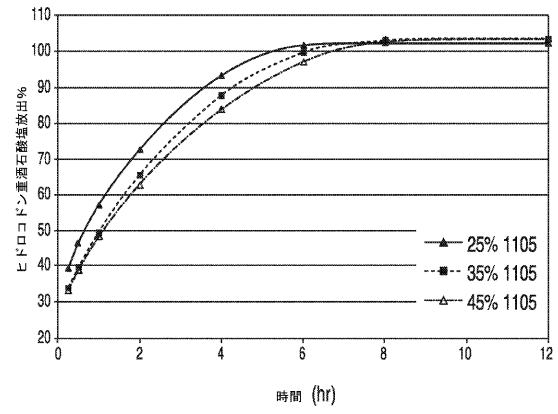


FIG. 20

【図 21】

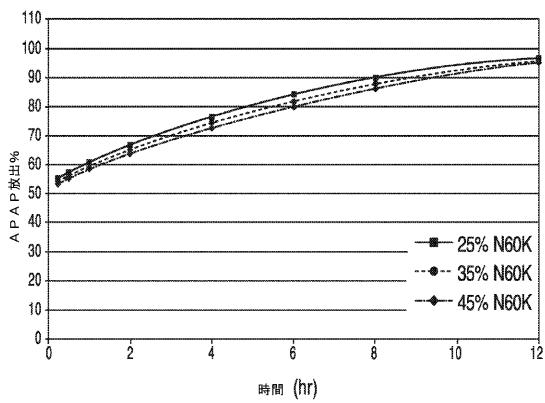


FIG. 21

【図 22】

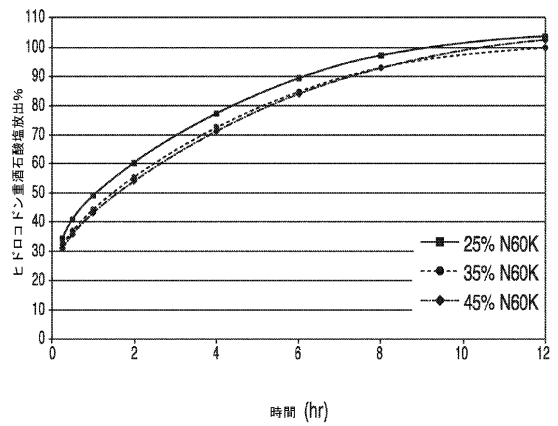


FIG. 22

【図 2 3】

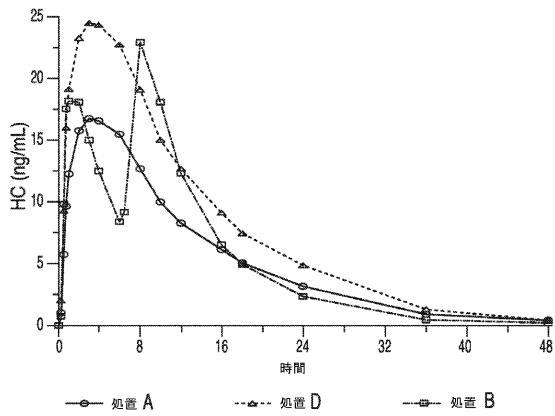


FIG. 23

【図 2 4】

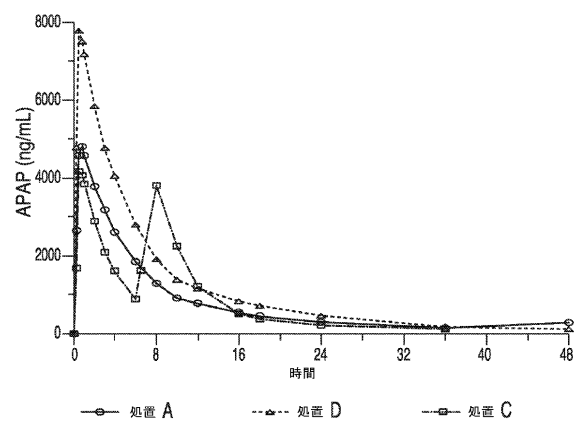


FIG. 24

【図 2 5】

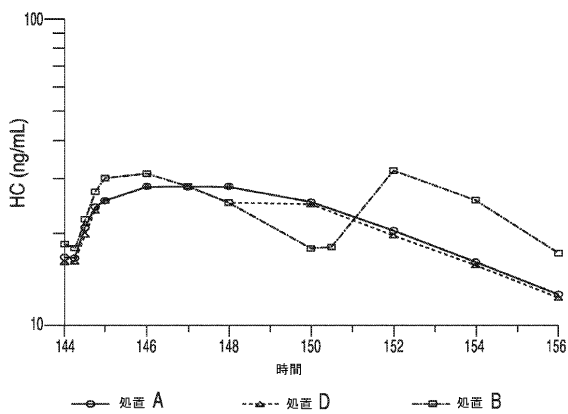


FIG. 25

【図 2 6】

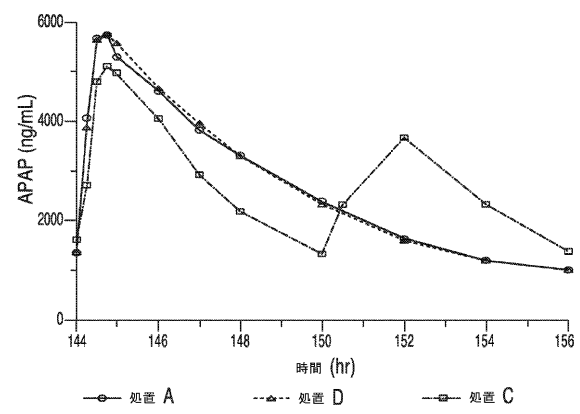


FIG. 26

【図 27】

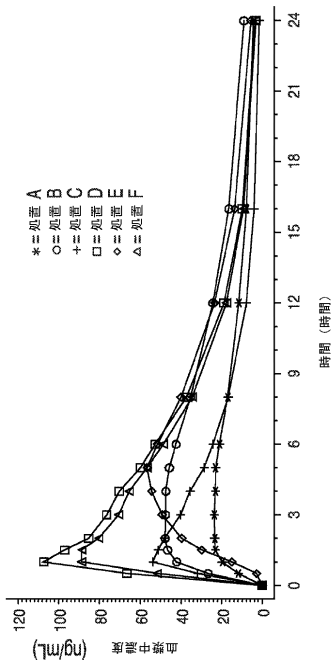


FIG. 27

【図 28】

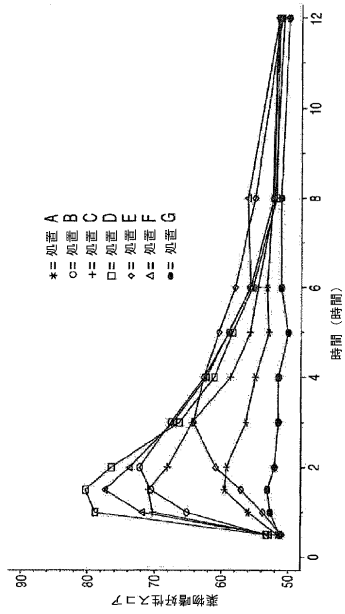


FIG. 28

【図 29】

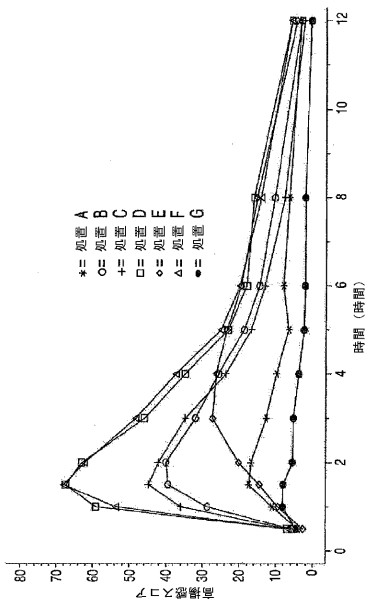


FIG. 29

【図 30】

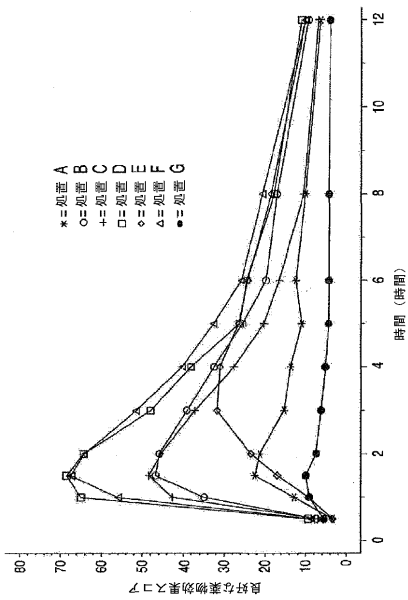


FIG. 30

【図 3 1】

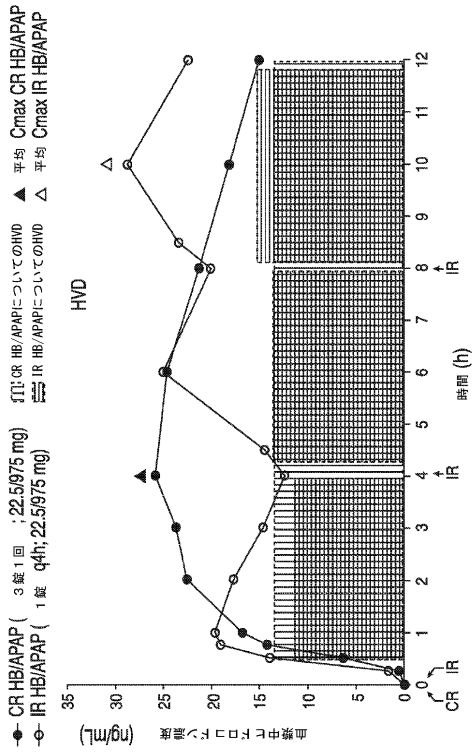


FIG. 31

【図 3 2】

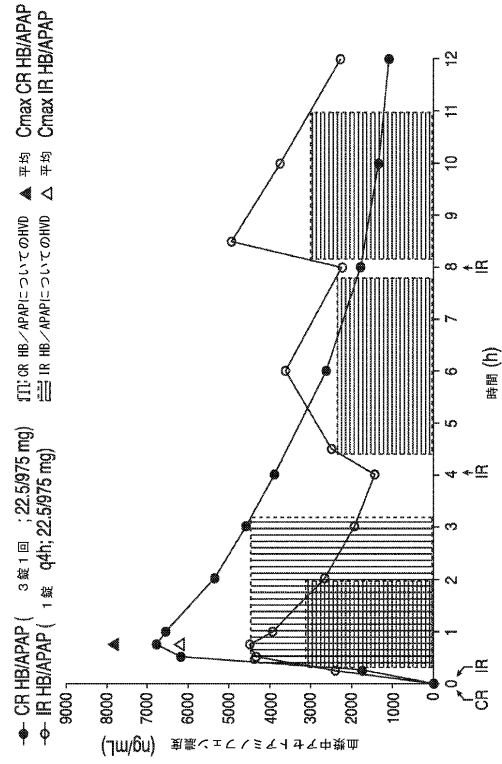


FIG. 32

【図 3 3】

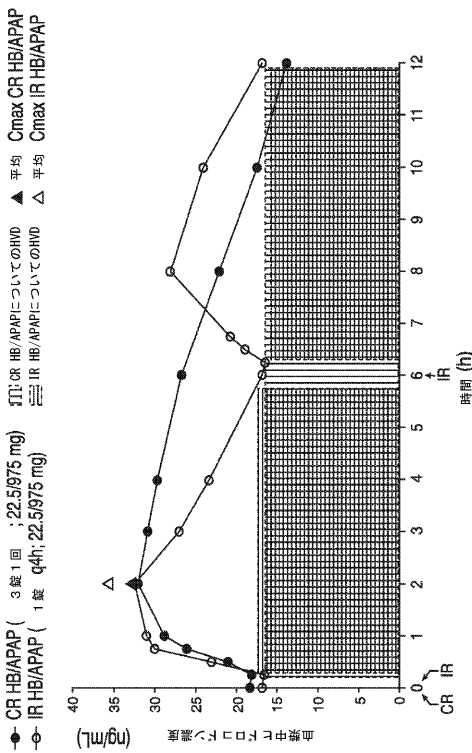


FIG. 33

【図 3 4】

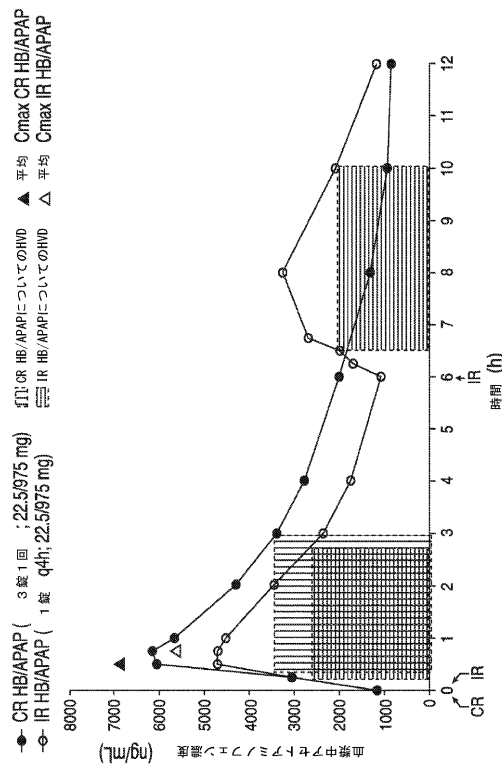


FIG. 34

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/018029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K9/24 A61K31/00
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)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/287095 A1 (PARK JAE HAN [US] ET AL) 24 November 2011 (2011-11-24) cited in the application example 6; tables 13-15 -----	1-75
X	US 2008/031901 A1 (QIU YIHONG [US] ET AL) 7 February 2008 (2008-02-07) example 7; tables 16, 1 -----	1,2, 6-28, 41-43, 48-52, 57,61-69
X	US 2005/158382 A1 (CRUZ EVANGELINE [US] ET AL) 21 July 2005 (2005-07-21) example 8 -----	1,2, 6-28, 41-43, 48-52, 57,61-69

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

15 April 2014

Date of mailing of the international search report

24/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schwald, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/018029

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011287095 A1	24-11-2011	US 2011287095 A1	24-11-2011
		US 2014086987 A1	27-03-2014
US 2008031901 A1	07-02-2008	US 2008031901 A1	07-02-2008
		US 2011166171 A1	07-07-2011
		US 2013281479 A1	24-10-2013
		WO 2008131056 A2	30-10-2008
US 2005158382 A1	21-07-2005	AU 2004275816 A1	07-04-2005
		AU 2011201620 A1	28-04-2011
		CA 2540056 A1	07-04-2005
		CN 102697704 A	03-10-2012
		EP 1680094 A1	19-07-2006
		JP 2007506766 A	22-03-2007
		JP 2012102139 A	31-05-2012
		KR 20060120049 A	24-11-2006
		KR 20120106757 A	26-09-2012
		MX PA06003454 A	31-08-2006
		NZ 546182 A	28-08-2009
		US 2005158382 A1	21-07-2005
		US 2006251721 A1	09-11-2006
		US 2010221293 A1	02-09-2010
		US 2012165358 A1	28-06-2012
		US 2012251590 A1	04-10-2012
		US 2013209525 A1	15-08-2013
		US 2014044782 A1	13-02-2014
		WO 2005030181 A1	07-04-2005

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/928,853

(32)優先日 平成26年1月17日(2014.1.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/926,523

(32)優先日 平成26年1月13日(2014.1.13)

(33)優先権主張国 米国(US)

(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, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ジュリアーニ, マイケル ジェイ.

アメリカ合衆国 ミズーリ 63141, クリーヴ コウー, ディーバー レーン 843

(72)発明者 グプタ, ヴィシヤル ケイ.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08844, ヒルズボロ, バーニストン コート 1

(72)発明者 ヒースリー, ラルフ エー.

アメリカ合衆国 ミズーリ 63119, ウェブスター グローブス, フローレンス アベニュー 712

(72)発明者 シェルビー, スーザン

アメリカ合衆国 ミズーリ 63141, タウン アンド カントリー, チェシャー ファーム コート 466

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA38 AA40 AA94 AA95 BB01 CC01 DD29 DD41C DD43

DD51 EE03M EE31 EE32 EE38 FF31 FF68

4C086 AA01 AA02 CB23 MA02 MA03 MA04 MA05 MA34 MA35 MA52

NA12 NA13 ZA08

4C206 AA01 AA02 GA02 GA31 MA02 MA03 MA04 MA05 MA54 MA55

MA72 NA12 ZA08