

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7692366号

(P7692366)

(45)発行日 令和7年6月13日(2025.6.13)

(24)登録日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/485(2006.01)

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 31/185(2006.01)

A 6 1 K 31/185

A 6 1 K 31/225(2006.01)

A 6 1 K 31/225

A 6 1 K 47/10 (2017.01)

A 6 1 K 47/10

請求項の数 15 (全45頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-565869(P2021-565869)

(86)(22)出願日 令和2年5月7日(2020.5.7)

(65)公表番号 特表2022-531685(P2022-531685
A)

(43)公表日 令和4年7月8日(2022.7.8)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/062794

(87)国際公開番号 WO2020/225395

(87)国際公開日 令和2年11月12日(2020.11.12)

審査請求日 令和5年5月2日(2023.5.2)

(31)優先権主張番号 62/844,613

(32)優先日 令和1年5月7日(2019.5.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/010,528

(32)優先日 令和2年4月15日(2020.4.15)

最終頁に続く

(73)特許権者 519127579

バウシュ ヘルス アイルランド リミテ
ッドアイルランド共和国 24 ダブリン シ
ティウエスト ビジネス キャンパス レ
イク ドライブ 3 0 1 3

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 ロールズ, ブライアン ロバート

アメリカ合衆国 1 4 4 0 5 ニューヨー
ク州, フェアポート, イー. ポワント
1 0 4

(72)発明者 スタイン, ダニエル ジェイソン

アメリカ合衆国 1 4 6 2 5 ニューヨー
ク州, ロチェスター, ダンダス ドライブ
最終頁に続く

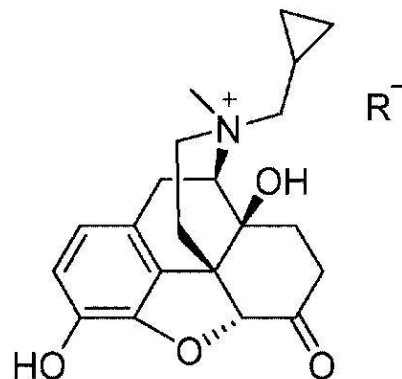
(54)【発明の名称】 メチルナルトレキソンの液体経口投与製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a)式:

【化1】



(式中、R⁻は、ラウリル硫酸及びドキュセートからなる群から選択されるアニオンである)
を有する少なくとも5重量%のイオン対;

(b)モノオレイン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、ジカプリル酸/ジカプリン酸
プロピレングリコール、ダイズ油、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、オレイン酸、カプリ

ル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せから選択される油；

(c)場合により、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド、ポリソルベート80、ポリオキシル40硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシル15、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、及びこれらの組合せから選択される界面活性剤；

(d)場合により、共溶媒；

を含む、液体経口投与剤形の単相の医薬組成物。

【請求項2】

(i) 10重量%～60重量%、15重量%～50重量%、又は20重量%～40重量%の前記イオン対を含む、

(ii) 1mg～100mg、50mg～900mg、75mg～850mg、100mg～850mg、150mg～850mg、200mg～800mg、又は200mg～700mgの前記イオン対を含む、及び／又は

(iii) 少なくとも1mg、10mg、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg又は900mgの前記イオン対を含む、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記イオン対中のイオンが実質的に等モル量で存在する、請求項1又は2に記載の液体経口投与剤形の医薬組成物。

【請求項4】

(i) 前記油が、モノリノール酸グリセリル、オレイン酸、カプリル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せのうちの少なくとも1つを含む、

(ii) 少なくとも2種の界面活性剤を含む、

(iii) 前記界面活性剤が、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド、及びポリソルベート80、及びこれらの組合せからなる群から選択される、

(iv) 10重量%～70重量%、15重量%～40重量%、又は20重量%～35重量%の前記界面活性剤を含む、及び／又は

(v) 界面活性剤及び共溶媒を含む、

請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記組成物が少なくとも2種の油を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記2種の油が、カプリル酸グリセリル及び中間鎖トリグリセリドを含む、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記共溶媒(v)が、トリアセチン、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールからなる群から選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記組成物が水性液体との接触によりエマルジョンを形成する、請求項1から7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

(i) 界面活性剤及び共溶媒を含む、

(ii) 安定剤をさらに含む、

請求項1から8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記共溶媒(i)が、トリアセチン、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールからなる群から選択される、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

10

20

30

40

50

前記安定剤が、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、アスコルビン酸-6-パルミテート、アルファトコフェロール、ビタミンE TPGS及びこれらの組合せからなる群から選択される、請求項9に記載の医薬組成物。

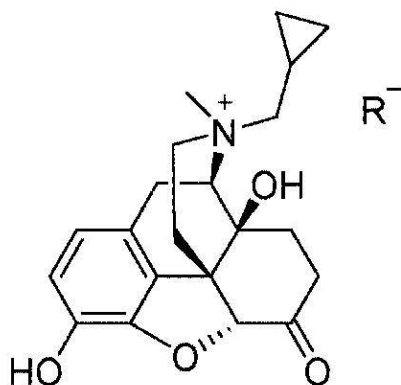
【請求項12】

前記安定剤が、前記組成物の少なくとも0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10重量%の量で存在する、請求項9又は11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

(a)式

【化2】



(式中、 R^- はドキュセートである)を有する少なくとも5重量%のイオン対；

(b)モノオレイン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール、ダイズ油、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、オレイン酸、カプリル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せから選択される油；

(c)場合により、オレオイルポリオキシシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリド、ポリソルベート80、ポリオキシシル40硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシシル15、ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド、及びこれらの組合せから選択される界面活性剤；

(d)場合により、共溶媒；

を含む、単相の医薬組成物であって、経口投与のための液体組成物である、前記医薬組成物。

【請求項14】

カプセルに封入されている、請求項1から13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

それを必要とする対象においてオピオイド誘発性便秘の処置に使用するための、請求項1から14のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記対象に前記医薬組成物を経口投与することを含む、場合により、前記対象への前記医薬組成物の経口投与が、

-50ng/mL~200ng/mLの範囲のメチルナルトレキシソンの C_{max} をもたらす、及び／又は

-4時間未満、2時間未満、1時間未満、30分間未満、15分間未満、又は10分間未満である、メチルナルトレキシソンの T_{max} をもたらす、
前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全内容が明示的に参照により本明細書に組み込まれる、2019年5月7日

に出願した米国仮出願第62/844,613号及び2020年4月15日に出願した米国仮出願第63/010,528号に関係し、その利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

オピオイドは疼痛を有する患者を処置するために広く使用されている。オピオイドは、中枢神経系内に位置するオピオイド受容体を活性化して疼痛を和らげる麻薬薬物である。しかし、オピオイドはまた中枢神経系外側の受容体にも反応して、便秘、悪心、嘔吐、泌尿器滞留、及び激しい痒みを含む副作用をもたらす。顕著なのは、消化管(GI)におけるオピオイドの作用であり、消化管内でこれらの薬物は、胃内容排出及び腸内の蠕動を阻害し、これによって腸の輸送速度を低減し、便秘を生じる。疼痛の処置におけるオピオイドの使用は、多くの場合これらの所望しない副作用により限定され、これらの副作用は消耗性となり得、多くの場合患者がオピオイド鎮痛剤の使用を拒む原因となっている。したがって、このような所望しない副作用に対処するため、新規治療法及び製剤がこの分野に望まれる。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】Yuanら、Drug and Alcohol Dependence、1998年、52巻、161頁

【特許文献】

【0004】

20

【文献】米国特許第5,972,954号

【文献】米国特許第5,102,887号

【文献】米国特許第4,861,781号

【文献】米国特許第4,719,215号

【文献】米国特許第6,559,158号

【文献】米国特許第6,419,959号

【文献】米国特許第6,274,591号

【文献】米国特許第6,559,158号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

オピオイド受容体アンタゴニスト、例えばナロキソン、ナルトレキソン、及びナルメフェンは、オピオイドの所望しない末梢性副作用に拮抗する手段として研究されてきた。しかし、これらの薬剤は、末梢性オピオイド受容体に作用するだけでなく、中枢神経系内のオピオイド受容体にも作用し、時にはオピオイドの有益な及び所望の鎮痛効果を逆転させたり、又はオピオイド禁断症状という症状を引き起こしたりする。オピオイド誘発性副作用の制御に使用するための好ましい手法は、血液脳障壁を容易に横断しない末梢作用性オピオイド受容体アンタゴニストの投与を含む。

【0006】

40

末梢性 μ オピオイド受容体アンタゴニスト、メチルナルトレキソンは1970年代後半から研究され、患者において、オピオイド誘発性副作用、例えば便秘、掻痒症、悪心、及び泌尿器滞留(例えば米国特許第5,972,954号、第5,102,887号、第4,861,781号、及び第4,719,215号;並びにYuanら、Drug and Alcohol Dependence、1998年、52巻、161頁を参照されたい)を軽減させるために使用されている。これらの研究に最も頻繁に使用されているメチルナルトレキシソンの剤形は、静脈内注射用のメチルナルトレキソン溶液であった。米国特許第6,559,158号もまた参照されたい。商品名RELISTOR(登録商標)で市販されている皮下メチルナルトレキソン製剤は、慢性非がん性疼痛を有する成人及び症状緩和ケアを受けている進行疾患を有する成人において、オピオイド誘発性便秘の処置に対して承認されている。例えば臨床研究では、オピオイド誘発性便秘を処置するためにメチルナルトレキシソンの12mg皮下注射を受けた、慢性非がん性疼痛の患者の59%が、4週間の

50

間毎週3回以上の自然な排便があった。しかし、経口投与剤形のメチルナルトレキソンを調製するのは困難である。例えば米国特許第6,419,959号、米国特許第6,274,591号、米国特許第6,559,158号を参照されたい。

【0007】

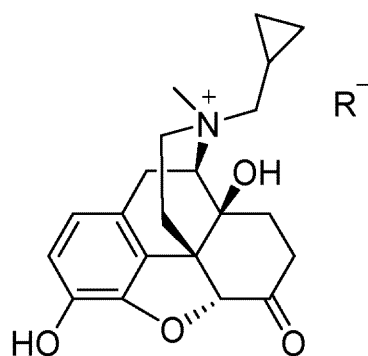
経口RELISTOR(登録商標)錠剤は、オピオイド誘発性便秘に対する安全で有効な処置であることが証明されているが、150mg錠剤3錠として投与される450mgのメチルナルトレキシソンの用量を軽減して欲しいという要望がある。さらに、又は代わりに、皮下注射後の便通は、経口投与後に観察された C_{max} より高い C_{max} と相関するため、より大きな全身暴露をもたらす経口投与剤形の開発が所望される。同時に、 T_{max} を低減させて、より速い便通応答を達成することもまた所望される。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書に記載されている本発明の特定の態様に注目すると、(a)式:

【化1】



(式中、 R^- はアニオンであってよい)を有するイオン対、及び(b)油、界面活性剤、共溶媒、又はこれらの組合せを含む液体経口投与剤形の医薬組成物が開示されている。一部の実施形態では、 R^- は、イオン対の形成を可能にする任意のアニオンであってよい。一部の実施形態では、 R^- はラウリル硫酸及びドキュセートからなる群から選択されるアニオンであってよい。

【0009】

特定の実施形態では、アニオンはラウリル硫酸であってよい。代わりに、アニオンはドキュセートであってもよい。

【0010】

一部の実施形態では、医薬組成物は油及び界面活性剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は油及び少なくとも2種の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は界面活性剤及び共溶媒を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は少なくとも2種の界面活性剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は油を含有せず、界面活性剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は油を含有せず、少なくとも2種の界面活性剤を含有する。

【0011】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約1重量%～約75重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約50重量%、又は約20重量%～約40重量%のイオン対を含む。

【0012】

別の実施形態では、油は、モノオレイン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、ジカプリル酸(dicaprolate)/ジカプリン酸プロピレングリコール、ダイズ油、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、オレイン酸、カプリル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せのうちの少なくとも1つであってよい。一部の実施形態では、油はモノリノール酸グリセリルであってよい。一部の実施形態では、油はオレイン酸であってよい。他の実施形態では、油はカプリル酸グリセリルであってよい。またさらなる実施形態では、

油は中間鎖トリグリセリドを含む。

【0013】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、少なくとも2種、3種、4種、5種、又はそれ以上の油を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は少なくとも2種の油を含む。例えば一部の実施形態では、油はカプリル酸グリセリル及び中間鎖トリグリセリドを含む。代替の実施形態では、医薬組成物は少なくとも3種の油、例えばカプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリド、カプリル酸グリセリル(モノグリセリド及びジグリセリド)、及びオレイン酸を含む。様々な実施形態では、医薬組成物の全油含有量は、約10重量%～約80重量%、約10重量%～約20重量%、約20重量%～約50重量%、又は約50重量%～約70重量%である。一部の実施形態では、医薬組成物は油を有さない。

10

【0014】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物は界面活性剤をさらに含む。本明細書に記載されている医薬組成物に使用するのに適した界面活性剤として、これらに限定されないが、オレオイルポリオキシシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリド、ポリソルベート80、ポリオキシシル40硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシシル15、ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド、及び/又はこれらの組合せが挙げられる。一実施形態では、界面活性剤はカプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリドを含む。別の実施形態では、界面活性剤はポリソルベート80を含む。さらに別の実施形態では、界面活性剤はリノレオイルポリオキシシル-6グリセリドを含む。さらに別の実施形態では、界面活性剤はポリオキシシル40硬化ヒマシ油を含む。さらに別の実施形態では、界面活性剤はヒドロキシステアリン酸ポリオキシシル15を含む。さらに別の実施形態では、界面活性剤はラウロイルポリオキシシル-32グリセリドを含む。

20

【0015】

様々な実施形態では、医薬組成物は、約10重量%～約70重量%、約15重量%～約40重量%、又は約20重量%～約35重量%の界面活性剤を含む。

【0016】

一部の実施形態では、医薬組成物は1種以上の補助界面活性剤を含む。例示的な実施形態では、医薬組成物は約20%(w/w)までの補助界面活性剤を含む。例えば補助界面活性剤は、Capryol(商標)(カプリル酸プロピレングリコール)及び/又はLauroglycol(商標)(モノラウリン酸プロピレングリコール)を含み得る。

30

【0017】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約75mg～約850mg、約100mg～約850mg、約150mg～約850mg、約200mg～約800mg、又は約200mg～約700mgのイオン対を含む。他の実施形態では、本開示の医薬組成物は、約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg又は約900mgのイオン対を含む。

【0018】

さらなる実施形態では、医薬組成物は約1mg～約100mg、約50mg～約800mg、約100mg～約750mg、約150mg～約750mg、又は約200mg～約700mgのメチルナルトレキソン及びラウリル硫酸を含む。代替の実施形態では、医薬組成物は約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約100mg～約900mg、約150mg～約850mg、又は約200mg～約800mgのメチルナルトレキソン及びドキュセートを含む。

40

【0019】

さらなる実施形態では、医薬組成物は水を含み、これによって液体組成物はエマルジョンである。別の代替の実施形態では、医薬組成物は水性液体、例えば胃液及び/又は腸液との接触によりエマルジョンを形成する。

【0020】

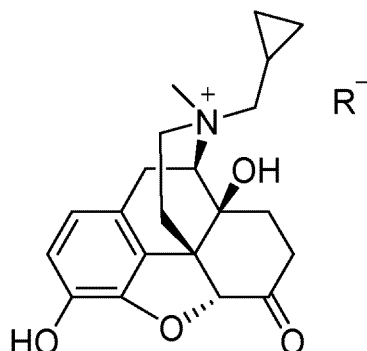
50

一部の実施形態では、共溶媒は、トリアセチン、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコール(例えばPEG-400)のうちの1つ以上であってよい。一部の実施形態では、共溶媒はエタノールを含む。

【0021】

別の態様では、(a)式:

【化2】



10

(式中、 R^- は、ラウリル硫酸及びドキュセートからなる群から選択されるアニオンであってよい)を有するイオン対を含む液体経口投与剤形の医薬組成物が本明細書に記載されている。一実施形態では、アニオンはラウリル硫酸であってよい。さらに別の実施形態では、アニオンはドキュセートであってよい。

20

【0022】

さらなる態様では、液体経口投与剤形の医薬組成物は、(i)メチルナルトレキソン、(ii)ラウリル硫酸又はドキュセート並びに(iii)油、界面活性剤、及び共溶媒のうちの1つ以上を含み、メチルナルトレキソンとラウリル硫酸又はドキュセートとは実質的に等モル量で存在する。本明細書で使用される場合、「実質的に等モル」という用語は、ラウリル硫酸又はドキュセートのモルが、メチルナルトレキシソンのモルの5%、4%、3%、2%、1%、0.1%、又は0.01%以内であることを意味する。一実施形態では、医薬組成物はラウリル硫酸を含む。別の実施形態では、医薬組成物はドキュセートを含む。

【0023】

一実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の約1重量%～約75重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約50重量%、又は約20重量%～約40重量%の量でメチルナルトレキソン及びラウリル硫酸を含む。別の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の約1重量%～約75重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約50重量%、又は約20重量%～約40重量%の量でメチルナルトレキソン及びドキュセートを含む。

30

【0024】

一部の実施形態では、油は、モノオレイン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール、ダイズ油、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、オレイン酸、カプリル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せのうちの少なくとも1つを含む。例えば一実施形態では、油はモノリノール酸グリセリルを含む。別の例示的な実施形態では、油はオレイン酸を含む。さらなる実施形態では、油はカプリル酸グリセリルを含む。特定の実施形態では、油は中間鎖トリグリセリドを含む。ある特定の実施形態では、油は少なくとも2種の油、例えばカプリル酸グリセリル及び中間鎖トリグリセリドを含む。一部の実施形態では、医薬組成物の全油含有量は、組成物の約10重量%～約80重量%、約10重量%～約20重量%、約20重量%～約50重量%、又は約50重量%～約70重量%である。

40

【0025】

さらなる実施形態では、医薬組成物は界面活性剤を含む。本開示の医薬組成物に使用するのに適した界面活性剤として、オレオイルポリオキシシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリド、ポリソルバー

50

ト80、ポリオキシル40硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシル15、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、又はこれらの組合せが挙げられる。例示的な実施形態では、界面活性剤はカプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドを含む。別の例示的な実施形態では、界面活性剤はポリソルベート80である。また別の例示的な実施形態では、界面活性剤はリノレオイルポリオキシル-6グリセリドである。一部の実施形態では、界面活性剤はポリオキシル40硬化ヒマシ油を含む。一部の実施形態では、界面活性剤はヒドロキシステアリン酸ポリオキシル15を含む。一部の実施形態では、界面活性剤はラウロイルポリオキシル-32グリセリドを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、組成物の約10重量%～約70重量%、約15重量%～約40重量%、又は約20重量%～約35重量%の界面活性剤を含む。

10

【0026】

医薬組成物は、約1mg～約100mg、約50mg～約800mg、約100mg～約750mg、約150mg～約750mg、又は約200mg～約700mgのメチルナルトレキソン及びラウリル硫酸を含んでもよい。例えば医薬組成物は、約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg又は約700mgのメチルナルトレキソン及びラウリル硫酸を含んでもよい。

【0027】

代わりに、医薬組成物は、約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約100mg～約900mg、約150mg～約850mg、又は約200mg～約800mgのメチルナルトレキソン及びドキュセートを含んでもよい。例示的な医薬組成物では、メチルナルトレキソン及びドキュセートは、医薬組成物中に約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg約700mg、約750mg、約800mg、約850mg又は約900mgの量で存在する。

20

【0028】

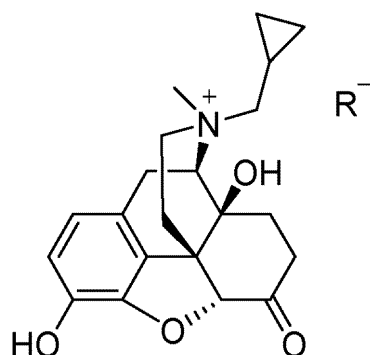
ある特定の実施形態では、医薬組成物はまた水を含み、液体組成物はエマルジョンである。他の実施形態では、組成物は水性液体との接触によりエマルジョンを形成する。

【0029】

別の態様では、本発明は、式：

30

【化3】



40

(式中、R⁻はドキュセートである)を有する塩を提供する。ある特定の実施形態では、メチルナルトレキソン及びドキュセート塩は、医薬組成物中に、例えば経口投与用の液体組成物として存在し得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、油、界面活性剤、及び共溶媒のうちの1つ以上をさらに含む。一部の実施形態では、医薬組成物は界面活性剤及び共溶媒を含む。

【0030】

一部の実施形態では、本発明の前述の態様のいずれかの医薬組成物は、カプセル剤、例えば軟質ゲルカプセル剤、硬質ゲルカプセル剤、又は腸内カプセル剤として製剤化される。

【0031】

50

他の態様では、それを必要とする対象においてオピオイド誘発性便秘を処置する方法であって、本明細書に記載されている医薬組成物を経口投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、医薬組成物の対象への経口投与は、約50ng/mL～約200ng/mLの範囲の C_{max} をもたらす。ある特定の実施形態では、医薬組成物の対象への経口投与は、約4時間未満、約2時間未満、約1時間未満、約30分未満、約15分未満、又は約10分未満である T_{max} をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】実施例2.1～2.4による4種の経口製剤及びRELISTOR(登録商標)錠剤(対照)の投与後のメチルナルトレキソンの平均血漿中濃度対時間を示す図である。

10

【図2】実施例3で提供された手順によるRELISTOR(登録商標)錠剤(対照)の投与後のメチルナルトレキソンの血漿中濃度対時間を示す図である。

【図3】実施例2.1によるメチルナルトレキソン-ラウリル硫酸を含む自己乳化薬物送達システムの投与後のメチルナルトレキソンの平均血漿中濃度対時間を示す図である。

【図4】実施例2.2によるメチルナルトレキソン-ドキュセートを含む油ベースの液体製剤の投与後のメチルナルトレキソンの平均血漿中濃度対時間を示す図である。

【図5】実施例2.3による腸内カプセル剤内にメチルナルトレキソン-ドキュセートを含む自己乳化薬物送達システムの投与後のメチルナルトレキソンの平均血漿中濃度対時間を示す図である。

【図6】実施例2.4によるメチルナルトレキソン-ドキュセートを含む自己乳化薬物送達システムの投与後のメチルナルトレキソンの平均血漿中濃度対時間を示す図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0033】

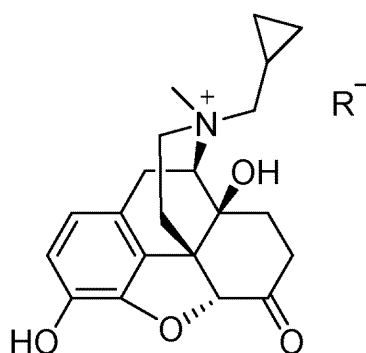
本明細書に記載されている発明は、以前の経口製剤と比較して改善された薬物動態特性及び反応時間を有するメチルナルトレキソンの経口製剤の発見に少なくとも部分的に基づく。具体的には、本明細書で開示されている製剤は、吸収速度の増強、 C_{max} の増強及び/又は T_{max} の減少をもたらす、これによってオピオイドの末梢性副作用、例えば便秘を処置するための改善されたプロファイルをもたらす。

【0034】

具体的には、(a)式:

30

【化4】



40

(式中、 R^- は、イオン対を提供するよう選択されたアニオンであってよい)を有するイオン対、及び(b)油、界面活性剤、又は共溶媒のうちの1つ以上を含む液体経口投与剤形の医薬組成物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 R^- は、ラウリル硫酸及びドキュセートからなる群から選択されるアニオンであってよい。特定の実施形態では、液体経口投与剤形は油及び界面活性剤を含む。一部の実施形態では、液体経口投与剤形は界面活性剤及び共溶媒を含む。

【0035】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、カプセル剤、例えば軟質ゲルカプセル剤

50

、硬質ゲルカプセル剤、及び腸内ゲルカプセル剤として製剤化及び投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は軟質ゲルカプセル剤として製剤化される。

【0036】

しかし、組成物は代わりに錠剤として製剤化されてもよい。一部の実施形態では、固体粒剤は溶融造粒により生成することができる。他の実施形態では、ろう状粉末は溶媒蒸発により生成することができる。さらなる実施形態では、固体粒剤及び/又は粉末は噴霧乾燥により生成することができる。このような粒剤及び粉末は、本発明の主題に従い錠剤に圧縮することができる。一部の実施形態では、脂質は固体担体、例えば二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム上に吸着させ、これを圧縮して錠剤を生成する。

10

【0037】

1. 組成物

1.1. メチルナルトレキソンイオン対

本明細書で使用される場合、メチルナルトレキソンは(R)-N-メチルナルトレキソンを指す。(R)-N-メチルナルトレキソン、すなわち末梢作用性μオピオイド受容体アンタゴニストは、オピオイドを投与されている患者において腸機能障害を処置するために研究され、使用されている。

【0038】

メチルナルトレキソンは第4級アミンであり、よって正電荷を有する。この電荷は、膜を超えたより遅い吸収速度(中性分子と比較した場合)をもたらす。例えば米国特許第9,314,461号に記載されているような既存のRELISTOR(登録商標)錠剤は、臭化メチルナルトレキシオンをラウリル硫酸ナトリウムと合わせ、中性メチルナルトレキソンとラウリル硫酸とのイオン対のin situ形成に依存して、吸収を増強させる。しかし、本明細書に記載されている発明は、少なくとも部分的に、メチルナルトレキソンとドキュセート又はラウリル硫酸のいずれかとの予め存在するイオン対の製剤及び投与が吸収速度を増強するよう機能することができるという発見を前提とする。メチルナルトレキソンは高い初回通過代謝を有することが報告されているので、吸収速度の増加は代謝経路を飽和させるように機能し、よって、身体により吸収されるメチルナルトレキシオンの量をさらに増強させることができる。

20

【0039】

したがって、本明細書に記載されている発明の医薬組成物は、メチルナルトレキソンとラウリル硫酸又はドキュセートのいずれかとのイオン対を含み、改善された薬物動態特性をもたらす。特定の実施形態では、医薬組成物はメチルナルトレキソンとラウリル硫酸とのイオン対を含む。代替の実施形態では、医薬組成物はメチルナルトレキソンとドキュセートとのイオン対を含む。

30

【0040】

イオン対は、一般的に、親水性活性剤(カチオン又はアニオン)及びより親油性の薬学的に許容される対イオンを含む塩である。例えばKrisztina Tkacs-Novak & Gyorgy Szaz, Ion-Pair Partition of Quaternary Ammonium Drugs: The Influence of Counter Ions of Different Lipophilicity, Size, and Flexibility、16巻(10号) Pharmaceutical Research 1633~38頁(1999年)を参照されたい。イオン対は、分配係数、例えば

40

【数1】

$$\log \left(\frac{P_{\text{octanol}}}{P_{\text{water}}} \right)$$

により測定された場合、活性剤より高い疎水性を有し得る。本明細書に記載されているようなラウリル硫酸及び/又はドキュセートとのイオン対の予備形成を介して、メチルナルトレキシオンの親油性を増加させることは、膜バリアに浸透するメチルナルトレキシオンの能力を改善し、よってメチルナルトレキソン経口製剤のバイオアベイラビリティ及び/又は有

50

効性を増強することができる。

【0041】

一部の実施形態では、医薬組成物は、約1重量%～約75重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約50重量%、又は約20重量%～約40重量%のイオン対を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1重量%、又は少なくとも2重量%、又は少なくとも3重量%、又は少なくとも4重量%、又は少なくとも5重量%、又は少なくとも6重量%、又は少なくとも7重量%、又は少なくとも8重量%、又は少なくとも9重量%、又は少なくとも10重量%、又は少なくとも11重量%、又は少なくとも12重量%、又は少なくとも13重量%、又は少なくとも14重量%、又は少なくとも15重量%、又は少なくとも16重量%、又は少なくとも17重量%、又は少なくとも18重量%、又は少なくとも19重量%、又は少なくとも20重量%、又は少なくとも21重量%、又は少なくとも22重量%、又は少なくとも23重量%、又は少なくとも24重量%、又は少なくとも25重量%、又は少なくとも26重量%、又は少なくとも27重量%、又は少なくとも28重量%、又は少なくとも29重量%、又は少なくとも30重量%、又は少なくとも31重量%、又は少なくとも32重量%、又は少なくとも33重量%、又は少なくとも34重量%、又は少なくとも35重量%、又は少なくとも36重量%、又は少なくとも37重量%、又は少なくとも38重量%、又は少なくとも39重量%、又は少なくとも40重量%、又は少なくとも41重量%、又は少なくとも42重量%、又は少なくとも43重量%、又は少なくとも44重量%、又は少なくとも45重量%、又は少なくとも46重量%、又は少なくとも47重量%、又は少なくとも48重量%、又は少なくとも49重量%、又は少なくとも50重量%、又は少なくとも51重量%、又は少なくとも52重量%、又は少なくとも53重量%、又は少なくとも54重量%、又は少なくとも55重量%、又は少なくとも56重量%、又は少なくとも57重量%、又は少なくとも58重量%、又は少なくとも59重量%、又は少なくとも60重量%のイオン対を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、最大でも1重量%、又は最大でも2重量%、又は最大でも3重量%、又は最大でも4重量%、又は最大でも5重量%、又は最大でも6重量%、又は最大でも7重量%、又は最大でも8重量%、又は最大でも9重量%、又は最大でも10重量%、又は最大でも11重量%、又は最大でも12重量%、又は最大でも13重量%、又は最大でも14重量%、又は最大でも15重量%、又は最大でも16重量%、又は最大でも17重量%、又は最大でも18重量%、又は最大でも19重量%、又は最大でも20重量%、又は最大でも21重量%、又は最大でも22重量%、又は最大でも23重量%、又は最大でも24重量%、又は最大でも25重量%、又は最大でも26重量%、又は最大でも27重量%、又は最大でも28重量%、又は最大でも29重量%、又は最大でも30重量%、又は最大でも31重量%、又は最大でも32重量%、又は最大でも33重量%、又は最大でも34重量%、又は最大でも35重量%、又は最大でも36重量%、又は最大でも37重量%、又は最大でも38重量%、又は最大でも39重量%、又は最大でも40重量%、又は最大でも41重量%、又は最大でも42重量%、又は最大でも43重量%、又は最大でも44重量%、又は最大でも45重量%、又は最大でも46重量%、又は最大でも47重量%、又は最大でも48重量%、又は最大でも49重量%、又は最大でも50重量%、又は最大でも51重量%、又は最大でも52重量%、又は最大でも53重量%、又は最大でも54重量%、又は最大でも55重量%、又は最大でも56重量%、又は最大でも57重量%、又は最大でも58重量%、又は最大でも59重量%、又は最大でも60重量%のイオン対を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約1重量%、又は約2重量%、又は約3重量%、又は約4重量%、又は約5重量%、又は約6重量%、又は約7重量%、又は約8重量%、又は約9重量%、又は約10重量%、又は約11重量%、又は約12重量%、又は約13重量%、又は約14重量%、又は約15重量%、又は約16重量%、又は約17重量%、又は約18重量%、又は約19重量%、又は約20重量%、又は約21重量%、又は約22重量%、又は約23重量%、又は約24重量%、又は約25重量%、又は約26重量%、又は約27重量%、又は約28重量%、又は約29重量%、又は約30重量%、又は約31重量%、又は約32重量%、又は約33重量%、又は約34重量%、又は約35重量%、又は約36重量%、又は約37重量%、又は約38重量%、又は約39重量%、又は約40重量%、又は約41重量%、又は約42重量%、又は約43重量%、又は約44重量%、又は約45重量%、又は約46重量%、又は約47重量%、又は約48重量%、又は約49重量%、又は約50重量%、又は約51重量%、又

10

20

30

40

50

は約52重量%、又は約53重量%、又は約54重量%、又は約55重量%、又は約56重量%、又は約57重量%、又は約58重量%、又は約59重量%、又は約60重量%のイオン対を含む。

【0042】

ある特定の実施形態では、医薬組成物がメチルナルトレキソンとラウリル硫酸とのイオン対を含む場合、イオン対は組成物の約1重量%～約50重量%、約5重量%～約45重量%、約10重量%～約40重量%、約10重量%～約35重量%、約10重量%～約30重量%、又は約15重量%～約25重量%存在する。例えばメチルナルトレキソンとラウリル硫酸とのイオン対は、少なくとも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%又は30重量%の量で存在してもよい。一部の実施形態では、メチルナルトレキソンとラウリル硫酸とのイオン対は、組成物の最大でも約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%又は30重量%の量で存在してもよい。一部の実施形態では、メチルナルトレキソンとラウリル硫酸とのイオン対は、組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%又は30重量%の量で存在してもよい。

10

【0043】

ある特定の実施形態では、医薬組成物がメチルナルトレキソンとドキュセートとのイオン対を含む場合、イオン対は、組成物の約1重量%～約50重量%、約10重量%～約50重量%、約15重量%～約45重量%、約20重量%～約40重量%、約15重量%～約30重量%、又は約30重量%～約45重量%存在する。例えばメチルナルトレキソンとドキュセートとのイオン対は、少なくとも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%又は45重量%の量で存在してもよい。一部の実施形態では、メチルナルトレキソンとドキュセートとのイオン対は、組成物の最大でも約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%又は45重量%の量で存在してもよい。一部の実施形態では、メチルナルトレキソンとドキュセートとのイオン対は、組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%又は45重量%の量で存在してもよい。

20

30

40

【0044】

一部の実施形態では、医薬組成物は、約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約75mg～約850mg、約100mg～約850mg、約150mg～約850mg、約200mg～約800mg、又は約200mg～約700mgのイオン対を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg又は約900mgのイオン対を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は少なくとも約1mg、10mg、25mg、50mg

50

、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、又は900mgのイオン対を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は最大でも約1mg、10mg、25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、又は900mgのイオン対を含む。

【0045】

1.2.脂質ベースの薬物送達システム

本明細書で開示されている医薬組成物は脂質ベースの薬物送達システムである。脂質ベースの薬物送達システムは、胆汁流及び膵液分泌を刺激する；胃内容排出を長引かせる；膜流動度を増加させる；狭い接合点を開き、腸の上皮を介して薬物浸透を容易にする；カイロミクロン分泌を刺激する；排出輸送体を阻害する；リンパ経路を介し、よって肝臓による初期代謝を迂回することにより薬物の取り込みを増強することにより経口薬物の吸収を促進するために油及び/又は界面活性剤を利用する。中鎖脂質(C_{12})は、腸細胞を貫通して血管に直接拡散する。不飽和長鎖脂質($C_{18:1}$ 、 $C_{18:2}$)はリンパ経路を介して吸収される。例えば、Sandeep Kalepuら、Oral lipid-based drug delivery systems - an overview、3巻(6号) Acta Pharmaceutica Sinica B、361～72頁(2013年)を参照されたい。

【0046】

本明細書で使用される場合、「油」という用語は、室温で液体である不飽和脂肪酸鎖を有する薬学的に許容される脂質を指す。油は、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド並びに脂肪酸を含む。長鎖、中鎖、及び短鎖グリセリドは、本明細書で開示されている医薬組成物に使用するのに適している。

【0047】

本明細書で使用される場合、「界面活性剤」という用語は、親水性部分及び親油性部分を含むあらゆる両親媒性化合物(分子又はイオン)を指す。界面活性剤は多くの場合、親水性部分が水相に向けて方向づけられ、親油性部分が疎水性相に向けて方向づけられ、よって表面張力が減少するよう油水境界面で蓄積することにより作動する。適切な界面活性剤として、水不溶性界面活性剤、水分散性界面活性剤、及び水溶性界面活性剤が挙げられる。開示された医薬組成物において利用される界面活性剤は、薬学的に許容される濃度で存在することを認識されたい。しかし、本明細書で使用される場合、「界面活性剤」又は「補助界面活性剤」という用語は、アルキル硫酸ナトリウム、例えばラウリル硫酸ナトリウムを含まない。

【0048】

界面活性剤及び油は、分子の親水性部分及び親油性部分のサイズ及び強度のバランスである、これらの疎水性-親油性バランス(「HLB」)値によりさらに特徴付けることができる。例えばA. Rabaronら、Physical methods for measurement of the HLB of ether and ester non-ionic surface active agents: H-NMR and dielectric constant, 99、Int. J. Pharm. 29～36頁(1993年)を参照されたい。HLBスケールは0～20の範囲であり、より高いHLB値はより水溶性の分子に対応し、より低いHLB値はより脂質溶解性の分子に対応する。

【0049】

油は約1のHLB値を有する。したがって、ある特定の実施形態では、開示された医薬組成物に含まれる油は約1のHLB値を有することを認識されたい。

【0050】

ある特定の実施形態では、界面活性剤は約2～約4のHLB値を有する油溶性界面活性剤である。ある特定の実施形態では、界面活性剤は約9～約12の間のHLB値を有する水分散性界面活性剤である。ある特定の実施形態では、界面活性剤は約12～約20のHLB値を有す

10

20

30

40

50

る水溶性界面活性剤である。脂質ベースの賦形剤のHLB値により、どの種類の脂質ベースの製剤、すなわち、以下の表1に要約されているような油性可溶化剤、エマルジョン、マイクロエマルジョン、又はミセルが形成されるかどうかを決定する。したがって、様々な実施形態では、本発明の医薬組成物は、組成に基づき、油性可溶化剤、エマルジョン、マイクロエマルジョン又はミセルとして特徴付けることができる。開示された医薬組成物で使用するのに適した界面活性剤は、所望の脂質ベースの薬物送達システムを調製するように、HLB値に基づき選択することができる。

【0051】

【表1】

表 1:HLB 値及び製剤の分類

機能性	HLB 値	脂質ベースの製剤
油相	1	油性可溶化剤
水不溶性界面活性剤	2-4	マイクロエマルジョン/エマルジョン
水不溶性界面活性剤	5-6	マイクロエマルジョン/エマルジョン
湿潤剤	7-9	エマルジョン
水分散性界面活性剤	10-12	マイクロエマルジョン
水溶性界面活性剤	12	ミセル

【0052】

脂質製剤は、組成及び形成される分散液の種類に基づき4つの主な種類へとさらに分類することができる。一実施形態では、医薬組成物はI型製剤であり、これは分散液を形成せず、エマルジョンを形成し、吸収されるために消化を必要とする油賦形剤を含む。

【0053】

代わりに、医薬組成物はII型、IIIA型、又はIIIB型製剤であり、これらのそれぞれは、水性液体と共にエマルジョンを形成する油と界面活性剤の混合物である。例えば医薬組成物はII型製剤であってよく、このII型製剤は自己乳化薬物送達システム(SEDDS)を含むエマルジョンを形成する油及び水不溶性界面活性剤を含む。自己乳化薬物送達システムは、機械的攪拌又は加熱なしで水性液体との接触によりエマルジョンを形成する。本明細書に記載されている発明で使用するための例示的なSEDDSとして、自己乳化マイクロエマルジョン(SMEDDS)又は自己乳化ナノエマルジョン(SNEDDS) 薬物送達システムが挙げられ、これらは液滴直径に基づき区別できる。代わりに、医薬組成物はIIIA型又はIIIB型の製剤であってもよい、IIIA型又はIIIB型の製剤は、油、水不溶性及び/又は水溶性界面活性剤、及び場合により共溶媒を含む。例示的共溶媒として、トリアセチン、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール、例えば(PEG)-400が挙げられる。

【0054】

最後に、医薬組成物はIV型製剤であってもよく、このIV型製剤は水溶性界面活性剤、場合によりミセル分散液を形成する非油性共溶媒を含む。脂質ベース製剤の型及びそれらの組成は表2に要約されており、例示的な賦形剤、これらのHLB値及び用途は以下の表3に要約されている。

【0055】

【表 2】

表 2:脂質ベースの薬物送達システムの種類

	組成	脂質ベースの製剤
I 型	界面活性剤を含まない油	非分散
II 型	油及び水不溶性界面活性剤	エマルジョン(SEDDS)
IIIA 型	油、界面活性剤、共溶媒	微細なエマルジョン(SEDDS 及び SMEDDS)
IIIB 型	油、界面活性剤、共溶媒	マイクロエマルジョン (SEDDS 及び SMEDDS)
IV 型	水溶性界面活性剤	ミセル分散液

10

【 0 0 5 6 】

【表 3】

表 3:例示的賦形剤並びにこれらの HLB 値及び用途。

賦形剤	HLB 値	用途
Maisine(登録商標)CC	1	油性ビヒクル
Peceol(商標)	1	
Labrafac(商標)PG	1	
Labrafac(商標)Lipophile WL 1349	1	
Lauroglycol(商標)90	3	水不溶性界面活性剤 (SEDDS & SMEDDS)
Plurol(登録商標)Oleique CC 497	3	
Capryol(商標)90	5	
Geloil(商標)SC	5	
Labrafil(登録商標)M 1944 CS	9	水分散性界面活性剤 (ミセル/マイクロエマルジョン)
Labrafil(登録商標)M 2125 CS	9	
Labrasol(登録商標)ALF	12	

20

30

【 0 0 5 7 】

1.2.1.油

本明細書に記載されている発明の医薬組成物に使用するのに適した油として、脂肪酸とアルコール、例えばグリセロール、ポリグリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールとのエステル化、並びに植物性油及び脂肪とグリセロール、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールとの加アルコール分解を介して植物源から誘導された脂質及び脂肪酸が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物に包含するのに適した油として、これらに限定されないが、モノオレイン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール、ダイズ油、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、オレイン酸、カプリル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せが挙げられる。

【 0 0 5 9 】

特定の実施形態では、医薬組成物は、モノオレイン酸グリセリル、例えばGattefosseから入手可能なPeceol(商標)を含み、これはオレイン酸(C_{18:1})のモノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドを含み、モノエステル画分が主要である。モノオレイン酸グリセリルは親油性活性医薬成分(API)に対する可溶化剤として使用される。モノオレイン酸グリセリルはまた、本明細書に記載されているようなSEDDS及びSMEDDSにも使用されて

40

50

いる。

【0060】

代わりに又は併用して、本発明の医薬組成物はモノリノール酸グリセリルを含むことができる。モノリノール酸グリセリル、例えばGattefosseから入手可能なMaisine(登録商標)CCは、長鎖モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドで構成される脱ろう油であり、主としてリノール酸(C_{18:2})及びオレイン酸(C_{18:1})である。モノリノール酸グリセリルは、水溶性親油性の不十分なAPIを可溶化するために脂質ベースの製剤に使用され、自己乳化脂質製剤(SED DS及びSMED DS)にも使用されている。一部の実施形態では、医薬組成物は、モノリノール酸グリセリルを、組成物の約3重量%～約30重量%、約5重量%～約25重量%、又は約10重量%～約20重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、モノリノール酸グリセリルを少なくとも組成物の約3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、又は30重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、モノリノール酸グリセリルを最大でも組成物の約3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、又は30重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、モノリノール酸グリセリルを組成物の約3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、又は30重量%の量で含む。

【0061】

代わりに、又は併用して、本発明の医薬組成物はプロピレングリコールを含む。ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール、例えばGattefosseから入手可能なLabrafac(商標)PGは、カプリル酸(C₈)及びカプリン酸(C₁₀)のプロピレングリコールエステルを含む。ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコールはまた脂質ベースの製剤、SED DS、及びSMED DSに使用されている。

【0062】

本明細書に記載されている発明の医薬組成物は中間鎖トリグリセリドをさらに含んでもよい。中間鎖トリグリセリド、例えばIOI Oleo GmbHから入手可能なMIGLYOL(登録商標)812及びGattefosseから入手可能なLabrafac(商標)Lipophile WL 1349は、カプリル酸(C₈)及びカプリン酸(C₁₀)の中間鎖トリグリセリドからなる。中間鎖トリグリセリドもまた脂質ベースの製剤、SED DS及びSMED DSに使用される。一部の実施形態では、医薬組成物は、中間鎖トリグリセリドを組成物の約3重量%～約30重量%、約5重量%～約20重量%、又は約10重量%～約15重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、中間鎖トリグリセリドを少なくとも組成物の約3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、又は30重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、中間鎖トリグリセリドを最大でも組成物の約3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%

、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、又は30重量%の量で含む。

【0063】

さらなる実施形態では、油はトリカプリル酸/トリカプリン酸グリセリドを含む。トリカプリル酸/トリカプリン酸グリセリド、例えばCREMER OLEO GmbH&Co.KGから入手可能なMIGLYOL(登録商標)810及びMIGLYOL(登録商標)812は、カプリル酸及びカプリン酸脂肪酸と飽和ココナツ油及びパーム核油由来のグリセリンとのエステルである。

【0064】

一部の実施形態では、油はダイズ油ベースの賦形剤を含む。ダイズ油ベースの賦形剤、例えばGattefosseから入手可能なGeloil(商標)SCは、ダイズ油、ジステアリン酸(C₁₈)グリセリル及びジオレイン酸(C_{18:1})ポリグリセリル-3の混合物を含む。Geloil(商標)SCは、医薬品成分を軟質ゼラチンカプセル中に懸濁させるビヒクルとしての機能を果たし、水性流体中で良好な分散性を有する。

【0065】

一部の実施形態では、油はジオレイン酸ポリグリセリル-3を含む。ジオレイン酸ポリグリセリル-3、例えばPlurol(登録商標)OleiqueCC 497は、オレイン酸(C_{18:1})のポリグリセリル-3-エステルを含み、ジエステル画分が主要である。ジオレイン酸ポリグリセリル-3はまたSEDDS及びSMEDDS製剤において補助界面活性剤としての機能も果たす。

【0066】

一部の実施形態では、油はオレイン酸を含む。オレイン酸は単不飽和オメガ-9脂肪酸(C_{18:1})である。一部の実施形態では、医薬組成物は、オレイン酸を組成物の約10重量%~約40重量%、約15重量%~約35重量%、又は約20重量%~約30重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、オレイン酸を少なくとも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、又は40重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、オレイン酸を最大でも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、又は40重量%の量で含む。

【0067】

一部の実施形態では、油は、カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリドを含む。カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリド、例えばCREMERから入手可能なIMWITOR(登録商標)988及び/又はIMWITOR(登録商標)742は、植物源由来のカプリル酸(C₈H₁₆O₂)のグリセロールエステルのブレンドを含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリドを組成物の約10重量%~約40重量%、約20重量%~約35重量%、又は約20重量%~約30重量%、又は約30重量%~約35重量%含む。代替の実施形態では、医薬組成物は、カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリドを組成物の約15重量%~約45重量%、約25重量%~約40重量%、又は約30重量%~約35重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリドを少なくとも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、2

10

20

30

40

50

7重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、又は45重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリドを最大でも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、又は45重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリドを組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、又は45重量%の量で含む。

10

【0068】

一部の実施形態では、医薬組成物の全油含有量は、組成物の約10重量%～約80重量%、約15重量%～約70重量%、約20重量%～約60重量%、又は約30重量%～約50重量%である。一部の実施形態では、医薬組成物の全油含有量は少なくとも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%である。一部の実施形態では、医薬組成物の全油含有量は最大でも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%である。一部の実施形態では、医薬組成物の全油含有量は組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%である。

20

30

40

【0069】

一部の実施形態では、医薬組成物は1種の油を含む。一部の実施形態では、医薬組成物

50

は2種、3種、4種、5種、又はそれ以上の油を含む。例示的な実施形態では、医薬組成物は2種の油、例えば中間鎖トリグリセリド並びにカプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリドを含む。別の例示的な実施形態では、医薬組成物は、3種の油、例えば中間鎖トリグリセリド、カプリル酸グリセリルモノグリセリド及びジグリセリド、及びオレイン酸を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は本明細書に記載されている油を含まない。

【0070】

1.2.2.界面活性剤

界面活性剤は、例えば自己乳化、自己ミクロ乳化薬物送達システム、及び自己ナノ乳化薬物送達システムを調製するために本明細書で開示されている医薬組成物に加えることができる。

【0071】

本明細書に記載されている発明の医薬組成物に使用するのに適した界面活性剤として、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド、ポリソルベート80、ポリオキシル40硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシル15、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド、及びこれらの組合せが挙げられる。

【0072】

ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物はオレオイルポリオキシル-6グリセリドを含む。オレオイルポリオキシル-6グリセリド、例えばGattefosseから入手可能なLabrafil(登録商標)M 1944 CSは、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド並びにオレイン酸(C_{18:1})のPEG-6(MW300)モノエステル及びジエステルを含む。オレオイルポリオキシル-6グリセリドは、溶解性の不十分なAPIを可溶化するために使用される。オレオイルポリオキシル-6グリセリドはまたSEDDSを調製するために単一賦形剤製剤系において使用され、高いHLB界面活性剤、例えばLabrasol(登録商標)ALF又はGelucire(登録商標)44/14と組み合わせた場合、SMEDDSを形成することができる。

【0073】

一部の実施形態では、界面活性剤はリノレオイルポリオキシル-6グリセリドを含む。リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、例えばGattefosseから入手可能なLabrafil(登録商標)M 2125 CSは、モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド並びにリノール酸(C_{18:2})に対するPEG-6(MW300)モノエステル及びジエステルを含む。リノレオイルポリオキシル-6グリセリドは脂質ベースの製剤中で水溶性が不十分なAPIを可溶化する。リノレオイルポリオキシル-6グリセリドはまた、水媒体中で自己乳化して、粗い分散液、すなわち、SEDDSを形成し、界面活性剤、例えばLabrasol(登録商標)ALF又はGelucire(登録商標)44/14も含む医薬組成物中にSMEDDSを形成する。

【0074】

一部の実施形態では、界面活性剤はカプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドを含む。カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド、例えばGattefosseから入手可能なLabrasol(登録商標)ALFは、小さな画分のモノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリド、並びに主としてカプリル酸(C₈)及びカプリン酸(C₁₀)のPEG-8(MW400)モノエステル及びジエステルを含む。カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドは溶解性が不十分なAPIに対する可溶化剤である。カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドはまた、水性流体中でマイクロエマルジョン(SMEDDS)へと自己乳化する単一賦形剤製剤系にも使用される。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドを組成物の約50重量%～約80重量%、約55重量%～約70重量%、又は約60重量%～約65重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドを少なくとも組成物の約50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重

10

20

30

40

50

量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドを最大でも組成物の約50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリドを組成物の約50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。

10

【0075】

一部の実施形態では、界面活性剤はモノラウリン酸プロピレングリコールを含む。モノラウリン酸プロピレングリコール、例えばLauroglycol(商標)90は、金酸(C₁₂)のプロピレンモノエステル及びジエステルを含み、主として小さな画分のジエステルを有するモノエステルである。モノラウリン酸プロピレングリコールはSEDDS及びSMEDDSにおいて補助界面活性剤として使用される。

【0076】

一部の実施形態では、界面活性剤はモノカプリル酸プロピレングリコールを含む。モノカプリル酸プロピレングリコール、例えばGattefosseから入手可能なCapryol(商標)90は、アクリル酸(C₈)のプロピレングリコールエステルを含み、主としてモノエステル及び小さな画分のジエステルである。モノカプリル酸プロピレングリコールは、SEDDS及びSMEDDSにおいて補助界面活性剤として使用される非イオン性水不溶性界面活性剤である。

20

【0077】

一部の実施形態の医薬組成物は1種以上の補助界面活性剤を含むことを認識されたい。例えば一部の実施形態の医薬組成物は20%(w/w)までの補助界面活性剤(例えばCapryol(商標)(カプリル酸プロピレングリコール)及び/又はLauroglycol(商標)(モノラウリン酸プロピレングリコール))を含む。

【0078】

適切な界面活性剤はまた、ポリソルベート80(例えば、TWEEN(登録商標)80、Croda International Plc製)、ポリオキシエチレントリオレイン酸ソルビタン(例えばTWEEN(登録商標)85、Croda International Plc製)、PEG-35ヒマシ油、ポリオキシル40硬化ヒマシ油(例えばKOLLIPHOR(登録商標)RH 40)、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシル15(例えばKOLLIPHOR(登録商標)HS 15)、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド(例えばGELUCIRE(登録商標)44/14)、及び/又はビタミンE TPGSを含む。

30

【0079】

一部の実施形態では、界面活性剤は、TWEEN(登録商標)80を組成物の約15重量%～約50重量%、約20重量%～約40重量%、約30重量%～約35重量%含む。一部の実施形態では、組成物は、TWEEN(登録商標)80を少なくとも組成物の約15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、又は50重量%の量で含む。一部の実施形態では、組成物は、TWEEN(登録商標)80を最大でも組成物の約15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、又は50重量%の量で含

40

50

む。一部の実施形態では、組成物は、TWEEN(登録商標)80を組成物の約15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、又は50重量%の量で含む。

【0080】

一部の実施形態では、界面活性剤は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油、例えばKOLLIPHOR(登録商標)RH40を含む。一部の実施形態では、ポリオキシル40硬化ヒマシ油はKOLLIPHOR(登録商標)RH 40である。KOLLIPHOR(登録商標)RH 40は消化されやすい界面活性剤である。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油を組成物の約10重量%～約80重量%、約20重量%～約70重量%、又は約25重量%～約65重量%の量で含む。代替の実施形態では、医薬組成物は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油を組成物の約15重量%～約45重量%、約25重量%～約40重量%、又は約30重量%～約40重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油を少なくとも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油を最大でも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリオキシル40硬化ヒマシ油を組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。

【0081】

一部の実施形態では、界面活性剤は、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシル15を組成物の約15重量%～約50重量%、約20重量%～約40重量%、約30重量%～約35重量%含む。一部の実施形態では、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシル15ヒドロキシステアレートはKOLLIPHOR(登録商標)HS 15である。KOLLIPHOR(登録商標)HS 15は非消化性界面活性

10

20

30

40

50

20

30

40

50

重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。

【0083】

一部の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤としても安定剤としても挙動し得るビタミンE TPGSを含む。界面活性剤として使用される場合、ビタミンE TPGSは、組成物の約10重量%～約80重量%又は約20重量%～約70重量%の量で提供されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、ビタミンE TPGSを少なくとも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、ビタミンE TPGSを最大でも組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、ビタミンE TPGSを組成物の約10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%、36重量%、37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%、46重量%、47重量%、48重量%、49重量%、50重量%、51重量%、52重量%、53重量%、54重量%、55重量%、56重量%、57重量%、58重量%、59重量%、60重量%、61重量%、62重量%、63重量%、64重量%、65重量%、66重量%、67重量%、68重量%、69重量%、70重量%、71重量%、72重量%、73重量%、74重量%、75重量%、76重量%、77重量%、78重量%、79重量%、又は80重量%の量で含む。

【0084】

1.3.添加剤

一部の実施形態では、本明細書に記載されている組成物は添加剤を含んでもよい。一部の実施形態では、添加剤は、安定剤、例えばブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、アスコルビン酸-6-パルミテート、アルファトコフェロール、ビタミンE TPGS(界面活性剤よりもむしろ安定剤として提供される場合)、又はこれらの組合せであってよい。一部の実施形態では、安定剤(例えばBHT)は

、組成物の約0.01重量%～約10重量%の量で提供されてもよい。一部の実施形態では、安定剤(例えばBHT)は、組成物の少なくとも約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10重量%の量で提供されてもよい。一部の実施形態では、安定剤(例えばBHT)は、組成物の最大約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10重量%の量で提供されてもよい。一部の実施形態では、安定剤(例えばBHT)は、組成物の約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10重量%の量で提供されてもよい。

10

【0085】

例えばブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)は、組成物の約0.05重量%までの量で提供されてもよい。没食子酸プロピルは、組成物の約0.1重量%までの量で提供されてもよい。アスコルビン酸-6-パルミテートは、組成物の約3重量%までの量で提供されてもよい。アルファトコフェロールは、組成物の約4重量%までの量で提供されてもよい。

【0086】

1.4.共溶媒

本明細書に記載されているように、一部の実施形態では、医薬組成物は共溶媒を含んでもよい。一部の実施形態では、共溶媒は、トリアセチン、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えばPEG-400)、又はこれらの組合せであってよい。一部の実施形態では、共溶媒はエタノールを含む。一部の実施形態では、共溶媒(例えばエタノール)は、組成物の約1重量%～約20重量%、又は約1重量%～約10重量%、又は約5重量%～約15重量%の量で提供されてもよい。一部の実施形態では、共溶媒(例えばエタノール)は、少なくとも組成物の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20重量%の量で提供されてもよい。一部の実施形態では、共溶媒(例えばエタノール)は、最大でも組成物の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20重量%の量で提供されてもよい。一部の実施形態では、共溶媒(例えばエタノール)は、組成物の約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20重量%の量で提供されてもよい。

20

30

【0087】

1.5.腸内送達

一部の実施形態では、本明細書で開示されている医薬組成物は、腸内送達用に製剤化される。腸内薬物送達ビヒクル、例えばコーティング、カプセル剤、及び他の封入技術は、酸感受性APIを、胃の低いpH環境から保護するため、胃を刺激性APIから保護するため、及び結腸薬物送達を容易にするために使用される。

【0088】

腸内製剤からの薬物の遅延放出は、腸内ポリマーの低pH値での不溶性から生じる。腸内ポリマーは、約5.0～5.5及びそれよりも高いpH値で溶解する。腸内製剤はまた、要因、例えばAPIの性質(例えばAPIがイオン性であるかどうか)、コーティング/カプセル剤シェルの厚さ、不完全性の存在(例えば亀裂、穴など)、使用されているポリマー(複数可)の特性(例えば関連するpHでの溶解速度)、及び攪拌速度により影響を受ける可能性もある。

40

【0089】

本明細書に記載されている発明に使用するための腸内ポリマーとして、ポリ酸、例えば酢酸フタル酸セルロース、トリメリット酸酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、メタクリレート-エチルアクリレートコポリマー、及びメタクリレート-メチルメタクリレートコポリマーが挙げられる。

【0090】

結腸を標的にするために、pH誘発性(例えばpH6.8～7.2での)ポリマーと酵素誘発性ポ

50

リマーの組合せを使用することができる。さらに、結腸送達を標的にするために、液体を充填した硬質カプセルを含むカプセルインカプセル剤及びコーティングされた又はコーティングされていないカプセル剤を使用することができる。

【0091】

本開示の医薬組成物に使用するのに適した腸内カプセル剤として、ゼラチン及びEUDRAGIT(登録商標)(US8,685,445に記載されているようなL100ベースのカプセル剤)及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートベースのカプセル剤(US2013/0295188A1に記載されている通り)が挙げられる。腸溶コーティングしたカプセル剤もまた意図される。例えばUS4,518,433、US4,816,259、及びUS5,330,759を参照されたい。一部の実施形態では、腸内カプセル剤はVcaps(登録商標) Enteric Capsules、Capsugel製である。

10

【0092】

腸溶コーティングしたメチルナルトレキソン製剤は予測不可能な結果を生じた。例えば腸溶コーティングしたメチルナルトレキソン製剤は、コーティングしてない製剤よりも、モルヒネにより引き起こされる口から盲腸までの遅延をより効果的に軽減したが(便通データは報告されていなかった)(例えばUS6,274,591を参照されたい)、メチルナルトレキシソンの腸溶コーティングした球状の製剤を含有するカプセル剤は、驚くことにオピオイド誘発性便秘を患っている患者において、便通を誘発しなかった(例えばUS8,524,276を参照されたい)。

20

【0093】

2.投与

医薬組成物は、必要に応じて、本明細書に記載されているようなメチルナルトレキシソンのドキュセート又はラウリル硫酸とのイオン対の有効量をもたらすように患者に投与することができる。

【0094】

ある特定の実施形態では、患者には、本明細書に記載されている医薬組成物が少なくとも1日1回経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には本明細書に記載されている医薬組成物が少なくとも1日2回経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には本明細書に記載されている医薬組成物が少なくとも1日3回経口投与される。他の実施形態では、患者には医薬組成物が1日1回まで経口投与される。他の実施形態では、患者には医薬組成物が1日2回まで経口投与される。他の実施形態では、患者には医薬組成物が1日3回まで経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には医薬組成物が1日1回以下経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には医薬組成物が1日2回以下経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には医薬組成物が1日3回以下経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には医薬組成物が必要に応じて経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には医薬組成物が必要に応じて経口投与されるが、ただし1日1回以下経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には医薬組成物が必要に応じて経口投与されるが、ただし1日2回以下経口投与される。ある特定の実施形態では、患者には医薬組成物が必要に応じて経口投与されるが、ただし1日3回以下経口投与される。

30

【0095】

例えば提供される医薬組成物の液体剤形は、患者に、1日において、例えば約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約75mg～約850mg、約100mg～約850mg、約150mg～約850mg、約200mg～約800mg、又は約200mg～約700mgのイオン対という単位用量で経口投与されてもよい。他の実施形態では、医薬組成物は、患者に、1日において、例えば少なくとも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのイオン対という単位用量で経口投与されてもよい。他の実

40

50

施形態では、医薬組成物は、患者に、1日において、例えば最大でも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのイオン対という単位用量で経口投与されてもよい。他の実施形態では、医薬組成物は、患者に、1日において、例えば約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのイオン対という単位用量で経口投与されてもよい。

【0096】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている発明は、それを必要とする患者においてオピオイド誘発性副作用を処置するための方法であって、前記患者に1種以上のカプセル剤を経口投与するステップを含み、前記液体経口投与剤が、約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約75mg～約850mg、約100mg～約850mg、約150mg～約850mg、約200mg～約800mg、又は約200mg～約700mgのイオン対を提供する方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載されている発明は、それを必要とする患者においてオピオイド誘発性副作用を処置するための方法であって、前記患者に1種以上のカプセル剤を経口投与するステップを含み、前記液体経口投与剤が、少なくとも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのイオン対を提供する方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載されている発明は、それを必要とする患者においてオピオイド誘発性副作用を処置するための方法であって、前記患者に1種以上のカプセル剤を経口投与するステップを含み、前記液体経口投与剤が、最大でも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのイオン対を提供する方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載されている発明は、それを必要とする患者においてオピオイド誘発性副作用を処置するための方法であって、前記患者に1種以上のカプセル剤を経口投与するステップを含み、前記液体経口投与剤が、約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのイオン対を提供する方法を提供する。

【0097】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている発明の単一のカプセル剤は、約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg

、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのメチルナルトレキソン-ラウリル硫酸又はメチルナルトレキソン-ドキユセートイオン対を提供する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている発明の単一のカプセル製剤は、少なくとも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのメチルナルトレキソン-ラウリル硫酸又はメチルナルトレキソン-ドキユセートイオン対を提供する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている発明の単一のカプセル製剤は、最大でも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、又は約900mgのメチルナルトレキソン-ラウリル硫酸又はメチルナルトレキソン-ドキユセートイオン対を提供する。

【0098】

上で定義された通り、ある特定の実施形態では、「有効量」という用語は、メチルナルトレキソンイオン対の量と関連して使用される場合、例えば患者において便通を達成するための所望の処置を達成するのに十分なメチルナルトレキソンイオン対の量を意味する。一部の実施形態では、有効量とは、前記患者への投与から約24時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約5時間以内、約4時間以内、約3時間以内、約2時間以内、又は約1時間以内に患者において便通を達成するのに十分なメチルナルトレキソンイオン対の量を意味する。一部の実施形態では、有効量とは、患者への投与から約4時間以内に便通を達成するのに十分なメチルナルトレキソンイオン対の量を意味する。一部の実施形態では、有効量とは、投与されたすべての用量の少なくとも99%、少なくとも95%、少なくとも90%、少なくとも85%、少なくとも80%、少なくとも75%、又は少なくとも50%が、患者への投与から約4時間以内に便通を達成するのに十分である、メチルナルトレキソンイオン対の量を意味する。一部の実施形態では、有効量とは、投薬から最初の4週間の間投与されたすべての用量が、患者への投与から約4時間以内に便通を達成するのに十分である、メチルナルトレキソンイオン対の量を意味する。

【0099】

一部の実施形態では、医薬組成物は絶食状態の患者に投与される。本明細書で使用される場合、「絶食状態」という用語は、患者は提供される製剤の投与前、少なくとも2時間の間、少なくとも4時間の間、少なくとも6時間の間、少なくとも8時間の間、少なくとも10時間の間、又は少なくとも12時間の間いかなる食物も食べていないことを意味する。ある特定の実施形態では、「絶食した」という用語は終夜絶食することを意味する。改善された作用は飽食状態の患者よりも絶食状態の患者に見られると考えられている。これらの作用は、封入形態、例えば軟質ゲルカプセル剤、硬質ゲルカプセル剤、及び腸内ゲルカプセル剤で提供される液体メチルナルトレキソンイオン対医薬組成物を投与された患者において拡大され得る。

【0100】

他の実施形態では、医薬組成物は、絶食していない患者に投与される。したがって、医薬組成物が投与される前に患者が食事をしていないという必要条件は存在しない。

【0101】

3. 組合せ製品及び併用投与

本明細書に提供されている医薬組成物は、併用療法に利用することができる、すなわち、提供される医薬組成物は、1種以上の他の所望の治療剤又は医療処置と並行的に、これ

より前又は後に投与することができることも認識されたい。併用レジメンで利用する特定の併用療法(治療剤又は手順)は、所望の治療剤及び/又は手順の相容性並びに達成すべき所望の治療効果を考慮に入れる。利用される治療法は、同じ障害に対する所望の作用を達成してもよいし(例えば製剤は、同じ障害を処置するために使用される別の化合物と並行的に投与することができる)、又はこれらは異なる作用を達成してもよい(例えばあらゆる有害作用の制御)ことも認識されたい。本明細書で使用される場合、特定の疾患又は状態を処置又は予防するために通常投与される追加の治療用化合物は、「処置を受けている疾患又は状態に対して適当である」として公知である。

【0102】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物及び1種以上の他の活性剤は、単一の製剤(例えば単位剤形)と一緒に投与することができる。他の実施形態では、医薬組成物及び1種以上の他の活性剤は別個の医薬組成物として投与することができる。ある特定の実施形態では、メチルナルトレキソニオン対及び/又は1種以上の他の活性剤は複数の用量で投与され得る。

【0103】

他の実施形態では、メチルナルトレキソニオン対又は本発明の製剤と併用して投与される他の活性剤はオピオイドである。メチルナルトレキソニオン対とオピオイドの併用療法は、同時に疼痛を和らげ、かつオピオイドに伴う副作用を最小化すること(例えば消化管作用、例えば胃内容排出の遅延、及び消化管運動の改変)を可能にする。したがって、ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている発明は、メチルナルトレキソニオン対とオピオイドとの組合せを、経口投与に適した液体経口投与剤形(例えばカプセル剤)中に一緒に含む単位剤形を提供する。

【0104】

鎮痛に対して有用なオピオイドは当技術分野で公知である。例えばオピオイド化合物として、これらに限定されないが、アルフェンタニル、アニレリジン、アシマドリン、ブレマゾシン、ブプレノルフィン(buprenorphine)、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジアセチルモルヒネ(ヘロイン)、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エチルモルヒネ、フェドトジン、フェンタニル、フナルトレキサミン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レバロルファン、レボメサジルアセテート、レボルファノール、ロペラミド、メペリジン(ペチジン)、メサドン、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド(morphine-6-glucuronide)、ナルブフィン、ナロルフィン、ニコモルヒネ、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、プロピラム、プロポキシフェン、レミフェンタニル(remifentanyl)、スフェンタニル、チリジン、トリメブチン、及びトラマドールが挙げられる。一部の実施形態では、オピオイドは、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン(ペチジン)、メサドン、モルヒネ、ナルブフィン、ニコモルヒネ、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、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル及び/又はトラマドールから選択される少なくとも1種のオピオイドである。本明細書に記載されている発明のある特定の実施形態では、オピオイドは、モルヒネ、コデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、ジヒドロコデイン、プロポキシフェン、フェンタニル、トラマドール、及びこれらの混合物から選択される。特定の実施形態では、オピオイドはロペラミドである。他の実施形態では、オピオイドは混合したアゴニスト、例えばブトルファノールである。一部の実施形態では、対象には、1種より多くのオピオイド、例えばモルヒネ及びヘロイン又はメサドン及びヘロインが投与される。

【0105】

通常、併用療法で投与される他の活性剤(複数可)の量は、関連する薬剤(複数可)を用いた単剤治療で通常投与される量以下であってもよい。ある特定の実施形態では、併用療法において投与される他の活性剤の量は、関連する薬剤(複数可)を用いた単剤治療で通常投与される量より低くてもよい。例えば本明細書に記載されている発明のある特定の実施形

10

20

30

40

50

態では、追加の活性剤の量は、その化合物を唯一の治療剤として含む製剤中に通常存在する量の約50%～約100%の範囲とすることができる。

【0106】

ある特定の実施形態では、医薬組成物はまた、便秘及び腸機能障害の回復に役立つ、消化器障害に対する従来の治療法と併せて及び/又は併用して使用することもできる。例えば従来の治療法として、これらに限定され得ないが、腸管の機能的刺激、便軟化剤、緩下剤(例えばジフェニルメタン緩下剤、瀉下性緩下剤、浸透圧性緩下剤、生理食塩水緩下剤)、膨張性薬剤及び緩下剤、滑沢剤、静脈内水分補給、及び経鼻胃管減圧が挙げられる。

【0107】

4. 医薬組成物の使用及びキット

本明細書に記載されている発明は、このような送達が所望される任意の文脈におけるこのような医薬組成物の送達に対して有用な経口投与のための、メチルナルトレキソンをドキュセート又はラウリル硫酸と共に含む本明細書に記載されている薬学的に許容される組成物を提供する。ある特定の実施形態では、提供される医薬組成物は、オピオイド鎮痛剤療法の所望しない副作用(例えば消化管作用(例えば胃内容排出の遅延、消化管運動性の改変))と拮抗することにおいて、例えばドキュセート又はラウリル硫酸とのイオン対としてのメチルナルトレキシソンの送達に対して有用である。さらに、医薬組成物は、 μ オピオイド受容体に結合することにより、又は μ オピオイド受容体系の一時的抑制が所望される(例えば腸閉塞)任意の処置において回復する病態を有する対象を処置するために使用することができる。本明細書に記載されている発明のある特定の実施形態では、本方法は、ヒト対象において使用するためのものである。

【0108】

したがって、提供される医薬組成物の投与は、オピオイド使用の副作用、例えば消化器障害(例えば腸運動の阻害、便秘、GI括約筋の収縮、悪心、催吐(嘔吐))、胆管痙攣、オピオイド腸機能障害、痙攣、不快気分、掻痒症、尿閉、呼吸の抑制、乳頭収縮、心血管系作用、胸壁硬直及び咳の抑制、ストレス応答の抑制、並びに麻酔性鎮痛剤の使用に関連する免疫抑制、又はこれらの組合せに対する処置、予防、回復、遅延又は軽減に対して有利となり得る。よって医薬組成物の使用は、オピオイドの使用を受けている対象にとって生活の質という観点から、並びに慢性便秘から生じる合併症、例えば痔、食欲抑制、粘膜の分解、敗血症、結腸がんの危険性、及び心筋梗塞を軽減させるために有益となり得る。

【0109】

一部の実施形態では、提供される医薬組成物は、急性オピオイド投与を受けている対象への投与に対して有用である。一部の実施形態では、提供される医薬組成物は、術後の消化器障害を患っている患者への投与に対して有用である。

【0110】

ある特定の実施形態では、提供される医薬組成物は、慢性オピオイド投与を受けている対象(例えばオピオイド療法を受けている末期患者、例えばAIDS患者、がん患者、心血管患者;疼痛管理のために長期オピオイド療法を受けている対象;オピオイド離脱維持のためにオピオイド療法を受けている対象)への投与に対しても有用である。一部の実施形態では、対象は、慢性疼痛の管理のためのオピオイド療法を使用している対象である。ある特定の実施形態では、疼痛は非悪性疼痛(例えば背痛、神経障害性疼痛、線維筋痛に伴う疼痛、骨関節炎)である。一部の実施形態では、対象は末期患者である。他の実施形態では、対象はオピオイド離脱維持療法を受けている人間である。

【0111】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供されている医薬組成物は、処置に対して選択された対象に投与される。特定の実施形態では、対象は、上に記載された1種以上の状態を発症する危険性がより高い対象に基づき選択される。別の実施形態では、対象は、疼痛管理のためのオピオイド療法の使用に基づき、又は1種以上の本明細書に記載の状態を有することに基づき選択される。ある特定の実施形態では、対象は、オピオイド療法により便秘している、又は便秘の病歴を有する。一実施形態では、便秘した対象は過去3日間排

10

20

30

40

50

便していない。一実施形態では、便秘した対象は前の週3回未満の排便があった。ある特定の実施形態では、便秘した対象は、最近4週連続して、1週当たり平均して3回未満のレスキューなしの排便、及び以下のうちの1つ以上を有した:(a)固い又は塊状の便、(b)排便時のいきみ、及び/又は(c)排便後の残便感。

【0112】

ある特定の実施形態では、対象は、例えば非悪性疼痛に対するオピオイドの使用に基づき、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択される。対象はオピオイドを断続的又は定期的に使用していてもよい。一実施形態では、選択された対象は、必要に応じてオピオイドを服用している。一実施形態では、選択された対象は1週未満の間オピオイドを服用している。一実施形態では、選択された対象は少なくとも1週の間オピオイドを服用している。別の実施形態では、選択された対象は少なくとも2週の間オピオイドを服用している。別の実施形態では、選択された対象は、少なくとも3週の間オピオイドを服用している。別の実施形態では、選択された対象は、少なくとも4週の間オピオイドを服用している。別の実施形態では、選択された対象は、少なくとも3カ月の間オピオイドを服用している。別の実施形態では、選択された対象は、少なくとも6カ月の間オピオイドを服用している。別の実施形態では、選択された対象は、少なくとも12カ月の間オピオイドを服用している。別の実施形態では、選択された対象は、少なくとも一日おきに、少なくとも2週の間オピオイドを服用している。一実施形態では、選択された対象は、少なくとも25mgの経口モルヒネ同等物の少なくとも7用量を少なくとも14日間にわたり受けている。一実施形態では、選択された対象は、少なくとも50mgの経口モルヒネ同等物の1日用量を少なくとも14日間受けている。一実施形態では、選択された対象は、オピオイド療法により便秘しており、少なくとも50mgの経口モルヒネ同等物の1日用量を少なくとも14日間受けている。ある特定の実施形態では、対象は少なくとも50mgの経口モルヒネ同等物の1日用量を少なくとも14日間受けており、以下のうちの1つ以上に関連するレスキューなしの排便を1週当たり平均して3回未満最小4週間連続して有した:(a)レスキューなしの排便の少なくとも25%について、Bristol便形状スケール1型若しくは2型であった;(b)レスキューなしの排便の少なくとも25%の間にいきみがあった;及び/又は(c)レスキューなしの排便の少なくとも25%の後、排便の残便感を感じた。レスキューなしの排便とは、排便の24時間以内に緩下剤を使用していない排便を指す。

【0113】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は、オピオイド誘発性便秘を患っている対象である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は、症状緩和ケアを受け、オピオイド誘発性便秘を患っている、進行疾患を有する対象である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は、症状緩和ケアを受け、オピオイド誘発性便秘を患っている、緩下剤療法(例えばピサコジル、セノコット、ドキュセート)に対する応答が十分でない、進行疾患を有する対象である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は、オピオイド誘発性便秘を患っている、非悪性疼痛を有する対象である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は、緩下剤療法(例えばピサコジル、セノコット、ドキュセート)に対する応答が十分でない、オピオイド誘発性便秘を患っている、非悪性疼痛を有する対象である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は、標準的な緩下剤療法に回答していない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は標準的な緩下剤療法に回答している。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている医薬組成物での処置に対して選択された対象は緩下剤療法を並行的に受けている。

【0114】

本明細書に記載されている、提供される医薬組成物に対する代替の又は追加の使用は、

例えば内皮細胞(例えば血管内皮細胞)の異常な遊走又は増殖、血管新生の増加、及び日和見性感染物質(例えば緑膿菌)による致死因子産生の増加を含めた、オピオイド使用による作用を処置するのに有用である。本明細書に記載されている医薬組成物の追加の有利な使用として、オピオイド誘発性免疫抑制の処置、血管新生の阻害、血管系増殖の阻害、疼痛の処置、炎症性状態、例えば炎症性腸症候群の処置、感染症及び筋骨格系疾患、例えば骨粗鬆症、関節炎、骨炎、骨膜炎、ミオパシーの処置、並びに自己免疫疾患の処置が挙げられる。

【0115】

ある特定の実施形態では、提供される医薬組成物は、これらに限定されないが、過敏性腸症候群、オピオイド誘発性腸機能障害、大腸炎、術後又は出産後の腸閉塞、悪心及び/又は嘔吐、胃の運動と排出の低下、胃、並びに腸及び/又は大腸管輸送能の阻害、非推進性部分収縮の振幅の増加、オッディ括約筋の収縮、肛門括約筋緊張の増加、直腸膨張に伴う反射リラクゼーションの喪失、胃、胆管、膵臓又は腸の分泌物の減退、腸内容物からの水の吸収の増加、胃食道逆流、胃不全麻痺、筋けいれん、腹部膨満、腹部又は上胃部の疼痛及び不快感、便秘、特発性便秘、腹部手術(例えば子宮摘出及び結腸切除、例えば右半結腸切除、左半結腸切除、横行半結腸切除、結腸切除テイクダウン、又は低位前方切除を含む)後の術後消化器障害、並びに経口投与された薬物又は栄養物質の遅延吸収を含む消化器障害を予防する、阻害する、軽減する、遅延させる、減退させる又は処置するための方法に使用することができる。

【0116】

提供される医薬組成物はまた、血管新生を含むがん、免疫抑制、鎌状赤血球性貧血、血管系外傷、網膜症、障害に伴う炎症(例えば過敏性腸症候群)、免疫抑制、及び慢性炎症を含む状態の処置にも有用である。

【0117】

他の実施形態では、提供される医薬組成物は、これらに限定されないが、消化管副作用(例えば腸運動の阻害、GI括約筋収縮、便秘)、悪心、催吐、嘔吐、不快気分、掻痒症、又はこれらの組合せを含めたオピオイド使用の副作用の処置に有用な医薬を含む医薬の調製に有用である。提供される医薬組成物は、急性オピオイド療法を受けている患者(例えば急性オピオイド投与を受けている、術後消化器障害を患っている患者)又はオピオイドを慢性的に使用している対象(例えばオピオイド療法を受けている末期患者、例えばAIDS患者、がん患者、心血管疾患を有する患者;疼痛管理(悪性又は非悪性疼痛)のために慢性オピオイド療法を受けている対象;又はオピオイド離脱維持療法を受けている対象)の処置に有用な医薬の調製に対して有用である。またさらには、疼痛の処置、炎症性の状態、例えば炎症性腸症候群の処置、感染症の処置、筋骨格系疾患、例えば骨粗鬆症、関節炎、骨炎、骨膜炎、ミオパシーの処置、自己免疫疾患及び免疫抑制の処置、腹部手術(例えば結腸切除(例えば右半結腸切除、左半結腸切除、横行半結腸切除、結腸切除テイクダウン、低位前方切除)後の術後消化器障害の療法、特発性便秘、及び腸閉塞(例えば術後の腸閉塞、分娩後の腸閉塞)、並びに障害、例えば血管新生を含むがん、慢性炎症及び/又は慢性疼痛、鎌状赤血球性貧血、血管系外傷、及び網膜症の処置に有用な医薬の調製。

【0118】

またさらなる実施形態では、開示された医薬組成物の獣医学的用途(例えば家畜、例えばウマ、イヌ、ネコの処置)が提供される。よって、ヒト対象に対して上記に論じられた用途と類似の獣医学的用途における、提供される医薬組成物の使用が意図される。例えばウマの消化管運動の阻害、例えば疝痛及び便秘は、ウマには致命的となり得る。疝痛に罹患したウマに生じる疼痛は、死亡を誘発するショックをもたらす可能性がある一方、便秘の長期的症例もまたウマの死亡を引き起こし得る。末梢性オピオイド受容体アンタゴニストによるウマの処置は、例えばUS2005/0124657に記載されている。

【0119】

本明細書に記載されている医薬組成物を含む医薬品パック及び/又はキット、並びに容器(例えばホイル又はプラスチックパッケージ、又は他の適した容器)も本発明にまたさらに

包含される。場合により取扱説明書もこのようなキット内にさらに提供される。

【0120】

例えば物理的特性又は化学的特性、例えば分子量又は化学式が本明細書において範囲を使用して記載されている場合、範囲のすべての組合せ及びサブコンビネーション並びにその中の特定の実施形態が含まれることが意図される。数又は数値的範囲について言及する場合の「約」という用語の使用は、言及された数又は数値的範囲は、実験的ばらつき内(又は統計的実験誤差内)の近似値であり、よって数又は数値的な範囲は変動し得ることを意味する。変動は通常、述べられている数又は数値的な範囲の0%~15%、好ましくは0%~10%、より好ましくは0%~5%である。「含む(comprising)」(及び関連用語、例えば「含む(comprise)」又は「含む(comprises)」又は「有する」又は「含む(including)」)という用語は、実施形態、例えば記載されている特徴「からなる」又は「から本質的になる」物質の任意の組成物、方法(method)又は方法(process)の実施形態などを含む。

10

【0121】

さらに、「含む」、「から本質的になる」及び「からなる」という移行句は、添付の特許請求の範囲に使用される場合、本来の形態及び修正された形態において、列挙されていない追加の請求項要件又はステップがある場合には、どれが請求項(複数可)の範囲から除外されるかに関して請求項の範囲を定義する。「含む」という用語は、両端の値を含む又は制限のないことを意図し、いかなる追加の、列挙されていない要素、方法、ステップ又は材料も排除しない。「からなる」という用語は、請求項で特定されたもの以外のあらゆる要素、ステップ又は材料を含まず、材料の場合、特定された材料(複数可)に通常関連する不純物は含まれない。「から本質的になる」という用語は、特定された要素、ステップ又は材料(複数可)並びに特許請求された発明の基本的及び新規特徴(複数可)が物質的影響を受けない範囲となるように請求項の範囲を限定する。本発明を包含する本明細書に記載されているすべての実施形態は、交互の実施形態において、移行句「含む」「から本質的になる」及び「からなる」のいずれかにより具体的に定義することができる。

20

【0122】

本明細書に記載されている発明がより完全に理解されるように、以下の実施例が記載される。これらの実施例は例証的目的のみのものであり、本発明を任意の方法で限定すると解釈されてはならないことを理解されたい。

【0123】

本発明の態様のそれぞれのすべての特徴は、必要な変更を加えて、すべての他の態様に適用される。本出願全体にわたり引用されたすべての参考文献、特許、係属中の特許出願及び公開された特許の内容は、本明細書により明示的に参照により組み込まれている。

30

【実施例】

【0124】

1.イオン対の合成及び特性評価

1.1.メチルナルトレキソン

メチルナルトレキソンは、US7,674,904に詳細に記載されている方法による調製することもできるし、又は商業源、例えばCovidien、Saint Louis、Moから入手することもできる。

40

【0125】

1.2.メチルナルトレキソンラウリル硫酸イオン対

臭化メチルナルトレキソンとラウリル硫酸ナトリウム(モル比1:1)を水中で混合することにより、メチルナルトレキソンラウリル硫酸イオン対を調製した。混合によりコロイド状の懸濁液を得た。不溶性材料を遠心分離により液体から分離した。液相をデカントし、遠心分離後、水性懸濁剤から得た湿った固体をエタノールに溶解し、共沸乾燥により水を除去した。乾いた残渣を真空オープン内でさらに乾燥させて、固体粉末を得た。生成物をHPLCで分析し、61%(w/w)までの臭化メチルナルトレキソン同等物を含有することを見出した。

【0126】

50

1.3.メチルナルトレキシソンドキュセートイオン対

臭化メチルナルトレキシソンの水溶液をナトリウムドキュセートの水溶液に攪拌しながらゆっくりと加えた。乳状白色の懸濁液を形成し、これはイオン対の形成を示すものであった。生成した白色の、不溶性材料を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた酢酸エチル層を水で1回洗浄し、回転蒸発で濃縮して、泡状固体を得た。回転蒸発後、残渣を真空オーブン内60℃で乾燥させて、乾燥粉末を得た。乾燥粉末は、HPLCで決定した場合46%(w/w)臭化メチルナルトレキシソンと同等であった。

【0127】

1.4.親油性

本明細書に記載されている通りに調製した各イオン対のオクタノールと水の間の分配係数(LogP)を以下の表に要約する:

【0128】

【表4】

	LogP
メチルナルトレキシソン-ラウリル硫酸	1.23
メチルナルトレキシソンドキュセート	1.67

【0129】

各イオン対の分配係数を決定するため、約15mgの各イオン対を別個の100mlの部分のn-オクタノール(事前に水で飽和)に溶解した。3種のn-オクタノール溶液を各イオン対に対して調製した。水を加え、混合物をベンチトップ攪拌機で2時間攪拌することにより、3つの異なる、n-オクタノールと水との体積比率(9:1、7:3、及び1:1)を有する混合物を調製した。攪拌後、各混合物からの試料を10,000rpmで10分間遠心分離して、水相とn-オクタノール相とを分離した。水相及びn-オクタノール相のメチルナルトレキシソンの濃度をHPLCで決定した。n-オクタノール中薬物濃度と、水中薬物濃度との比からLogPを計算した。

【0130】

2.医薬組成物

2.1.カプセル剤-メチルナルトレキシソンラウリル硫酸イオン対

【0131】

【表5】

	% (w/w)
メチルナルトレキシソン-ラウリル硫酸	20
Labrasol(登録商標)	64
Maisine(登録商標)CC	16
合計	100

【0132】

Labrasol(登録商標)及びMaisine(登録商標)CCを、上記に列挙された割合に従い混合した。メチルナルトレキシソン-ラウリル硫酸を加え、6時間混合しながら、水槽内で、約60℃で混合物をインキュベートし、医薬組成物を単相として得るまでこれを続けた。25mlの100mMリン酸緩衝液pH6.8中で0.5mlの医薬組成物を乳化することにより、エマルジョンを調製した。動的光散乱を介して、平均液滴直径及び多分散指数(PDI)を測定した。平均液滴直径は約158nmであり、PDIは0.16であった。また12時間後、任意の沈殿又は相分離についてエマルジョンを目視により試験し、いかなる沈殿も相分離もなく安定していることが判明した。医薬組成物をサイズ00の硬質ゼラチンカプセルに充填した。USP溶解装置2を使用し、シェル溶解の目視での観察により、溶解速度をpH2及びpH6.8媒体中で測定した。カプセル剤シェルは完全に溶解し、両方の媒体中で10分以内に医薬組成物を放出した。

10

20

30

40

50

【0133】

2.2.カプセル剤-メチルナルトレキソンドキュセートイオン対

【0134】

【表6】

	% (w/w)
メチルナルトレキソンドキュセート	37
中間鎖トリグリセリド(MIGLYOL(登録商標)812)	10.71
IMWITOR(登録商標)988	26.46
オレイン酸	25.83
合計	100

10

【0135】

中間鎖トリグリセリド、IMWITOR(登録商標)988、及びオレイン酸を上記に列挙された割合に従い混合した。メチルナルトレキソンドキュセートを加え、6時間混合しながら、水槽内で、約60℃でインキュベートし、医薬組成物を単相として得るまでこれを続けた。25mlの100mMリン酸緩衝液pH6.8中で0.5mlの医薬組成物を乳化することにより、エマルジョンを調製した。動的光散乱を介して、平均液滴直径及びPDIを測定した。平均液滴直径は約300nmであり、PDIは0.45であった。任意の沈殿又は相分離についてエマルジョンを目視により試験した。エマルジョンは2時間まで安定し、次いで沈殿が観察された。

20

【0136】

2.3.腸内カプセル剤-メチルナルトレキソンドキュセートイオン対

【0137】

【表7】

	% (w/w)
メチルナルトレキソンドキュセート	23
中間鎖トリグリセリド(MIGLYOL(登録商標)812)	13.09
IMWITOR(登録商標)988	32.34
TWEEN(登録商標)80	31.57
合計	100

30

【0138】

中間鎖トリグリセリド、IMWITOR(登録商標)988、及びTWEEN(登録商標)80を、上記に列挙された割合に従い混合した。メチルナルトレキソンドキュセートを加え、12時間混合しながら、水槽内で、約60℃でインキュベートし、医薬組成物を単相として得るまでこれを続けた。25mlの100mMリン酸緩衝液pH6.8中で0.5mlの医薬組成物を乳化することにより、エマルジョンを調製した。動的光散乱を介して、平均液滴直径及びPDIを測定した。平均の液滴直径は約135nmであり、PDIは0.27であった。任意の沈殿又は相分離についてエマルジョンを目視により試験し、12時間までいかなる沈殿も相分離もなく、安定していることが判明した。医薬組成物をサイズ0の硬質ゼラチンカプセルに充填し、次いで、それぞれをサイズ00Vcaps(登録商標)腸内カプセル剤内に封入した。腸内カプセル剤は液体注入を目的とせず、IMWITOR(登録商標)988と不相容性であることが判明したため、カプセルインカプセル剤の送達媒体を利用した。USP溶解装置2を使用し、シェル溶解の目視での観察により、溶解速度をpH2及びpH6.8媒体中で測定した。2時間後、pH2媒体中でカプセル剤シェルは分解せず、pH6.8媒体中では7分以内に完全に分解し、医薬組成物を放出した。

40

50

【0139】

2.4.カプセル剤-メチルナルトレキソンドキュセートイオン対

【0140】

【表8】

	% (w/w)
メチルナルトレキソンドキュセート	23
中間鎖トリグリセリド(MIGLYOL(登録商標)812)	13.09
IMWITOR(登録商標)988	32.34
TWEEN(登録商標)80	31.57
合計	100

10

【0141】

中間鎖トリグリセリド、IMWITOR(登録商標)988、及びTWEEN(登録商標)80を上記に列挙された割合に従い混合した。メチルナルトレキソンドキュセートを加え、12時間の連続的な混合下、水槽内で、60℃周辺でインキュベートし、医薬組成物を単相として得るまでこれを続けた。0.5mlの医薬組成物を25mlの100mMリン酸緩衝液pH6.8中で乳化することにより、エマルジョンを調製した。動的光散乱を介して、平均液滴直径及びPDIを測定した。平均液滴直径は約131nmであり、PDIは0.16であった。任意の沈殿又は相分離についてエマルジョンを12時間目視により試験し、いかなる沈殿も相分離もなく安定していることが判明した。医薬組成物をサイズ00の硬質ゼラチンカプセルに充填した。USP溶解装置2内でのシェル溶解の目視での観察により、溶解速度をpH2及びpH6.8媒体中で測定した。両方の媒体中で、カプセル剤シェルは完全に分解し、10分以内に医薬組成物を放出した。

20

【0142】

2.5.様々な薬剤含有量を有するメチルナルトレキソンドキュセートイオン対

実施例2.5に記載されている製剤は、様々な薬剤含有量を有し、本明細書に記載されている手順に従い調製したカプセル剤ベースのMNTX-DS製剤である。製剤1及び2は、本明細書に記載されているような油を含有する自己乳化(すなわち、SEDDS)製剤である。製剤3～6は、界面活性剤及び共溶媒を含有する、製剤2と同じ薬剤含有量を有するミセルベースの(すなわち、SMDDS)製剤である。本明細書に記載されている通り、KOLLIPHOR(登録商標)RH 40は消化性界面活性剤であるのに対して、KOLLIPHOR(登録商標)HS 15は非消化性界面活性剤である。これらの製剤を調製するゴールは、さらなる動物実験において、MNTX-DS製剤のバイオアベイラビリティ及び/又は有効性に対する界面活性剤の消化率の結果を観察することであった。

30

【0143】

製剤1:本明細書の以下に記載されているように、例示的製剤はメチルナルトレキソンドキュセート、IMWITOR(登録商標)988、中鎖グリセリド(MCT)、TWEEN(登録商標)80、及び安定剤(例えばブチル化ヒドロキシトルエン)を含む。

40

【0144】

【表9】

	% (w/w)
メチルナルトレキソンドキュセート	10.00
IMWITOR(登録商標)988	37.80
中間鎖グリセリド(MCT)	13.45
TWEEN(登録商標)80	38.70
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.05
合計	100

50

【0145】

製剤2:本明細書の以下に記載されているように、例示的製剤はメチルナルトレキソン-ドキュセート、IMWITOR(登録商標)988、中間鎖グリセリド(MCT)、TWEEN(登録商標)80、及び安定剤(例えばブチル化ヒドロキシトルエン)を含む。

【0146】

【表10】

	% (w/w)
メチルナルトレキソン-ドキュセート	25.00
IMWITOR(登録商標)988	31.50
中間鎖グリセリド(MCT)	11.20
TWEEN(登録商標)80	32.25
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.05
合計	100

10

【0147】

製剤3:本明細書の以下に記載されているように、例示的な製剤はメチルナルトレキソン-ドキュセート、エタノール、KOLLIPHOR(登録商標)RH 40、及び安定剤(例えばブチル化ヒドロキシトルエン)を含む。

【0148】

【表11】

	% (w/w)
メチルナルトレキソン-ドキュセート	25.00
エタノール	8.33
ビタミン E TPGS	5.00
KOLLIPHOR(登録商標)RH 40	61.62
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.05
合計	100

20

【0149】

製剤4:本明細書の以下に記載されているように、例示的製剤はメチルナルトレキソン-ドキュセート、エタノール、KOLLIPHOR(登録商標)RH 40、KOLLIPHOR(登録商標)HS 15、及び安定剤(例えばブチル化ヒドロキシトルエン)を含む。

【0150】

【表12】

	% (w/w)
メチルナルトレキソン-ドキュセート	25.00
エタノール	8.33
ビタミン E TPGS	5.00
KOLLIPHOR(登録商標)RH 40	30.81
KOLLIPHOR(登録商標)HS 15	30.81
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.05
合計	100

30

40

【0151】

製剤5:本明細書の以下に記載されているように、例示的製剤はメチルナルトレキソン-ドキュセート、エタノール、ビタミンE TPGS、及び安定剤(例えばブチル化ヒドロキシトルエン)を含む。

50

【0152】

【表13】

	% (w/w)
メチルナルトレキソン-ドキュセート	25.00
エタノール	8.33
ビタミン E TPGS(非イオン性界面活性剤として)	66.62
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.05
合計	100

10

【0153】

製剤6:本明細書の以下に記載されているように、例示的製剤はメチルナルトレキソン-ドキュセート、エタノール、GELUCIRE(登録商標)44/14、及び安定剤(例えばブチル化ヒドロキシトルエン)を含む。

【0154】

【表14】

	% (w/w)
メチルナルトレキソン-ドキュセート	25.00
エタノール	8.33
GELUCIRE(登録商標)44/14 (ラウロイルポリオキシシル-32 グリセリド NF)	66.62
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.05
合計	100

20

【0155】

3. ビーグル犬における液体医薬組成物の薬物動態

各実験において、150mg用量のメチルナルトレキソンをイヌ6匹(雄3匹及び雌3匹)それぞれに投与した。第1の実験では、150mg用量のメチルナルトレキソンを実施例2.1による組成物で各イヌに投与した。第2の実験では、150mg用量のメチルナルトレキソンを実施例2.2による組成物で各イヌに投与した。第3の実験では、150mg用量のメチルナルトレキソンを実施例2.3による組成物で各イヌに投与した。第4の実験では、150mg用量のメチルナルトレキソンを実施例2.4による組成物で各イヌに投与した。正の対照実験では、RELISTOR(登録商標)錠剤を各イヌに投与した。メチルナルトレキシソンの血漿中濃度を投薬後0、5、15、30、60、90、120、150、180、240、360、720分の時点で測定した。

30

【0156】

図1は、5種の経口医薬組成物の投与後のメチルナルトレキシソンの平均血漿中濃度を示す。メチルナルトレキソン-ドキュセート(セクション2.2に従い調製した医薬組成物)を含む脂質ベースの製剤は、最も高い平均 C_{max} 及び最も短い平均 T_{max} を引き起こした。

40

【0157】

図2は、メチルナルトレキシソンの血漿中濃度と、RELISTOR(登録商標)錠剤(対照)投与後の時間とを対比したものを示す。最大血漿中濃度は約1,000ng/mL~5,000ng/mLの間であった。6匹のイヌのそれぞれに対する T_{max} が約2時間以内に観察された。

【0158】

図3は、メチルナルトレキシソンの平均血漿中濃度と、上記セクション2.1に従い調製したメチルナルトレキソン-ラウリル硫酸を含む自己乳化薬物送達システムの投与後の時間とを対比したものを示す。最大メチルナルトレキソン濃度は60分の時点で観察され、4,000ng/mL未満であった。

50

【0159】

図4は、メチルナルトレキソンの平均血漿中濃度と、上記セクション2.2に従い調製したメチルナルトレキソン-ドキュセートを含む脂質ベースの液体製剤の投与後の時間とを対比したものを示す。メチルナルトレキソンのピーク血漿中濃度はイヌ3匹に対して60分以内に観察され、6,000ng/mL～8,000ng/mLの間のピーク血漿中濃度がイヌ2において観察された。

【0160】

図5は、メチルナルトレキソンの平均血漿中濃度と、上記セクション2.3に従い調製した腸内カプセル剤内にメチルナルトレキソン-ドキュセートを含む自己乳化薬物送達システムの投与後の時間とを対比したものを示す。8,000ng/mL～10,000ng/mLの間の最大血漿中濃度がイヌ4において1時間以内に観察された。

10

【0161】

図6は、メチルナルトレキソンの平均血漿中濃度と、上記セクション2.4に従い調製したメチルナルトレキソン-ドキュセートを含む自己乳化薬物送達システムの投与後の時間とを対比したものを示す。メチルナルトレキソンの最も高い血漿中濃度約8,000ng/mLがイヌ5において投与の1時間以内に観察された。

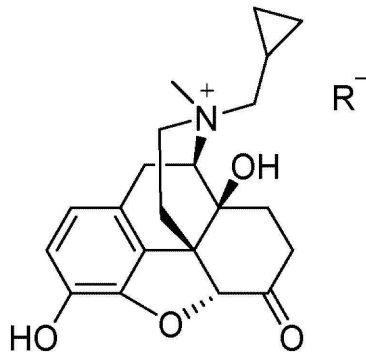
本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態1)

(a)式:

【化5】

20



30

(式中、R⁻は、ラウリル硫酸及びドキュセートからなる群から選択されるアニオンである)を有するイオン対;及び

(b)油、界面活性剤、共溶媒、又はこれらの組合せを含む液体経口投与剤形の医薬組成物。

(実施形態2)

R⁻がラウリル硫酸である、実施形態1に記載の医薬組成物。

(実施形態3)

R⁻がドキュセートである、実施形態1に記載の医薬組成物。

(実施形態4)

約1重量%～約75重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約50重量%、又は約20重量%～約40重量%の前記イオン対を含む、実施形態1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(実施形態5)

前記油が、モノオレイン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール、ダイズ油、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、オレイン酸、カプリル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せのうちの少なくとも1つを含む、実施形態1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態6)

前記油がモノリノール酸グリセリルを含む、実施形態1から5のいずれか一項に記載の医薬

50

組成物。

(実施形態 7)

前記油がオレイン酸を含む、実施形態1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 8)

前記油がカプリル酸グリセリルを含む、実施形態1から7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 9)

前記油が中間鎖トリグリセリドを含む、実施形態1から8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 10)

前記油がカプリル酸グリセリル及び中間鎖トリグリセリドを含む、実施形態1から9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 11)

少なくとも2種の油を含む、実施形態1から10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 12)

前記医薬組成物の全油含有量が、約10重量%～約80重量%、約10重量%～約20重量%、約20重量%～約50重量%、又は約50重量%～約70重量%である、実施形態1から11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 13)

少なくとも2種の界面活性剤を含む、実施形態1から12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 14)

前記界面活性剤が、オレオイルポリオキシシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリド、ポリソルベート80、ポリオキシシル40硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシシル15、ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド、及びこれらの組合せからなる群から選択される、実施形態1から13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 15)

前記界面活性剤がカプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリドを含む、実施形態13又は14に記載の医薬組成物。

(実施形態 16)

前記界面活性剤がポリソルベート80を含む、実施形態13又は14に記載の医薬組成物。

(実施形態 17)

前記界面活性剤がリノレオイルポリオキシシル-6グリセリドを含む、実施形態13又は14に記載の医薬組成物。

(実施形態 18)

約10重量%～約70重量%、約15重量%～約40重量%、又は約20重量%～約35重量%の前記界面活性剤を含む、実施形態1から17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 19)

約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約75mg～約850mg、約100mg～約850mg、約150mg～約850mg、約200mg～約800mg、又は約200mg～約700mgの前記イオン対を含む、実施形態1から18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 20)

少なくとも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg又は約900mgの前記イオン対を含む、実施形態1から19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 21)

水をさらに含み、液体組成物がエマルジョンを含む、実施形態13から20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

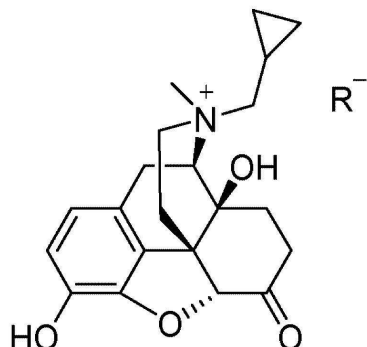
(実施形態 2 2)

前記組成物が水性液体との接触によりエマルジョンを形成する、実施形態13から20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 2 3)

(a) 式:

【化 6】



(式中、R⁻は、ラウリル硫酸及びドキュセートからなる群から選択されるアニオンである)を有するイオン対を含む、液体経口投与剤形の医薬組成物。

(実施形態 2 4)

R⁻がラウリル硫酸である、実施形態23に記載の医薬組成物。

(実施形態 2 5)

R⁻がドキュセートである、実施形態24に記載の医薬組成物。

(実施形態 2 6)

(i)メチルナルトレキソン、(ii)ラウリル硫酸又はドキュセート及び(iii)油、界面活性剤、及び共溶媒のうちの1つ以上を含む液体経口投与剤形の医薬組成物であって、前記メチルナルトレキソン及びラウリル硫酸又はドキュセートが実質的に等モル量で存在する、液体経口投与剤形の医薬組成物。

(実施形態 2 7)

ラウリル硫酸を含む、実施形態26に記載の医薬組成物。

(実施形態 2 8)

ドキュセートを含む、実施形態26に記載の医薬組成物。

(実施形態 2 9)

約1重量%～約75重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約50重量%、又は約20重量%～約40重量%の前記メチルナルトレキソン及びラウリル硫酸を含む、実施形態26又は27のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 0)

約1重量%～約75重量%、約10重量%～約60重量%、約15重量%～約50重量%、又は約20重量%～約40重量%の前記メチルナルトレキソン及びドキュセートを含む、実施形態26又は28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 1)

前記油が、モノオレイン酸グリセリル、モノリノール酸グリセリル、ジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコール、ダイズ油、ジオレイン酸ポリグリセリル-3、オレイン酸、カプリル酸グリセリル、中間鎖トリグリセリド、及びこれらの組合せのうちの少なくとも1つを含む、実施形態26から30のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 2)

前記油がモノリノール酸グリセリルを含む、実施形態26から31のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 3)

前記油がオレイン酸を含む、実施形態26から32のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 4)

前記油がカプリル酸グリセリルを含む、実施形態26から33のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 5)

前記油が中間鎖トリグリセリドを含む、実施形態26から34のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 6)

前記組成物が少なくとも2種の油を含む、実施形態26から35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 7)

前記2種の油が、カプリル酸グリセリル及び中間鎖トリグリセリドを含む、実施形態36に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 8)

前記医薬組成物の全油含有量が、約10重量%～約80重量%、約10重量%～約20重量%、約20重量%～約50重量%、又は約50重量%～約70重量%である、実施形態26から37のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 3 9)

少なくとも2種の界面活性剤を含む、実施形態26から38のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 0)

前記界面活性剤が、オレオイルポリオキシシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド、カプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリド、ポリソルベート80、ポリオキシシル40硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸ポリオキシシル15、ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド、及びこれらの組合せからなる群から選択される、実施形態26から39のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 1)

前記界面活性剤が、カプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリドを含む、実施形態39又は40に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 2)

前記界面活性剤が、ポリソルベート80を含む、実施形態39又は40に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 3)

前記界面活性剤が、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリドを含む、実施形態39又は40に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 4)

約10重量%～約70重量%、約15重量%～約40重量%、又は約20重量%～約35重量%の前記界面活性剤を含む、実施形態1から43のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 5)

約1mg～約100mg、約50mg～約800mg、約100mg～約750mg、約150mg～約750mg、又は約200mg～約700mgの前記メチルナルトレキソン及びラウリル硫酸を含む、実施形態26、27、29、又は31から44のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 6)

約1mg～約100mg、約50mg～約900mg、約100mg～約900mg、約150mg～約850mg、又は約200mg～約800mgの前記メチルナルトレキソン及びドキュセートを含む、実施形態26、28、又は30から44のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 7)

少なくとも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg又は約700mgの前記メチルナルトレキソン及びラウリル硫酸を含む、実施形態26、27、29、又は31から44のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態 4 8)

少なくとも約1mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg又は約900mgの前記メチルナルトレキソン及びドキュセートを含む、実施形態26、28、又は30から44のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態49)

水をさらに含み、液体組成物がエマルジョンを含む、実施形態39から48のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態50)

前記組成物が水性液体との接触によりエマルジョンを形成する、実施形態39から48のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態51)

界面活性剤及び共溶媒を含む、実施形態1から50のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態52)

前記共溶媒が、トリアセチン、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールからなる群から選択される、実施形態1から51のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態53)

安定剤をさらに含む、実施形態1から52のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態54)

前記安定剤が、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、アスコルビン酸-6-パルミテート、アルファトコフェロール、ビタミンE TPGS及びこれらの組合せからなる群から選択される、実施形態53に記載の医薬組成物。

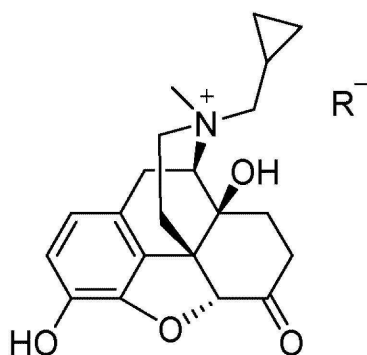
(実施形態55)

前記安定剤が、前記組成物の少なくとも約0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10重量%の量で存在する、実施形態54に記載の医薬組成物。

(実施形態56)

式

【化7】



(式中、R⁻はドキュセートである)を有する塩。

(実施形態57)

実施形態56に記載の塩を含む医薬組成物。

(実施形態58)

経口投与のための液体組成物である、実施形態56に記載の医薬組成物。

(実施形態59)

油をさらに含む、実施形態57又は58に記載の医薬組成物。

(実施形態60)

界面活性剤及び共溶媒のうちの1つ以上をさらに含む、実施形態57から59のいずれか一項

に記載の医薬組成物。

(実施形態61)

カプセル剤である、実施形態1から55又は57から60のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(実施形態62)

それを必要とする対象においてオピオイド誘発性便秘を処置する方法であって、前記対象に実施形態1から55又は57から61のいずれか一項に記載の医薬組成物を経口投与することを含む、方法。

(実施形態63)

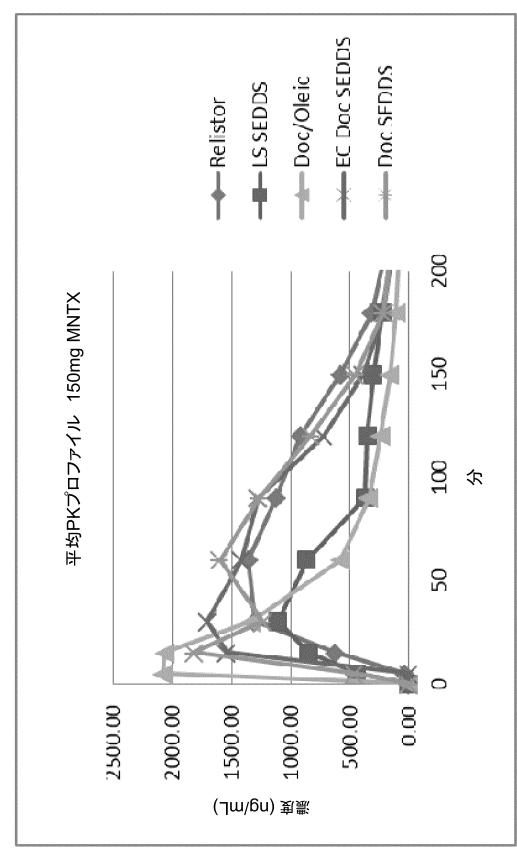
前記対象への前記医薬組成物の経口投与が、約50ng/mL～約200ng/mLの範囲のメチルナルトレキソンのC_{max}をもたらす、実施形態62に記載の方法。

(実施形態64)

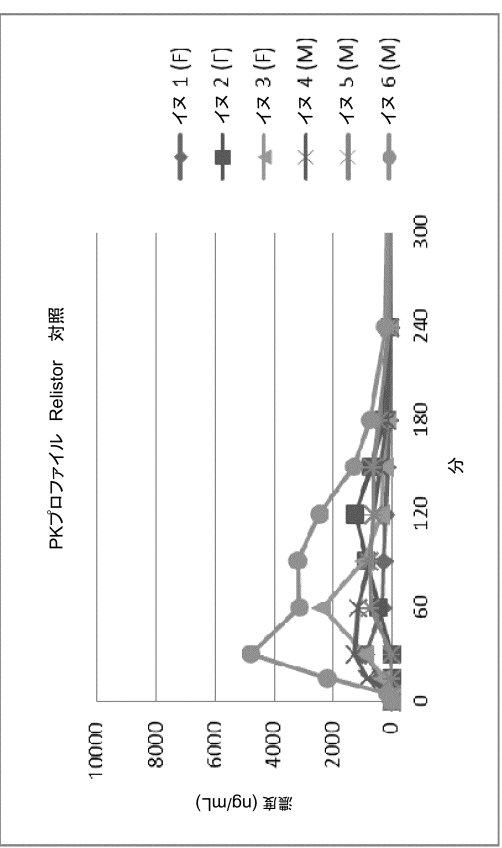
前記対象への前記医薬組成物の経口投与が、約4時間未満、約2時間未満、約1時間未満、約30分間未満、約15分間未満、又は約10分間未満である、メチルナルトレキソンのT_{max}をもたらす、実施形態62又は63に記載の方法。

【図面】

【図1】



【図2】



10

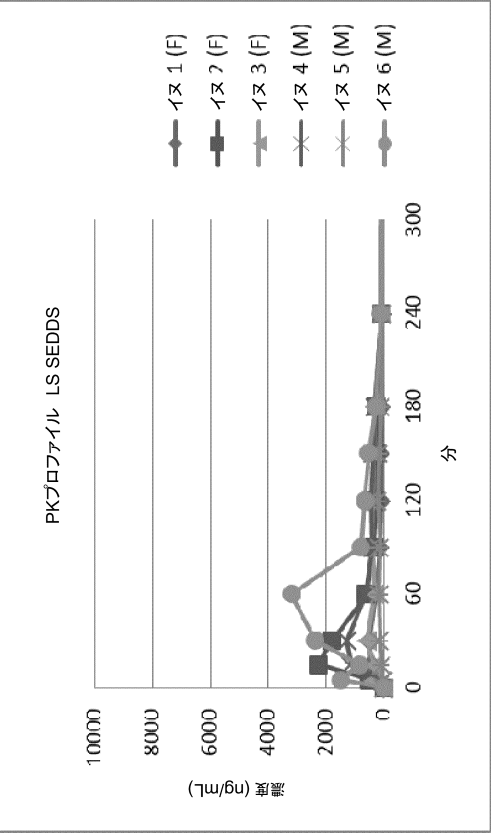
20

30

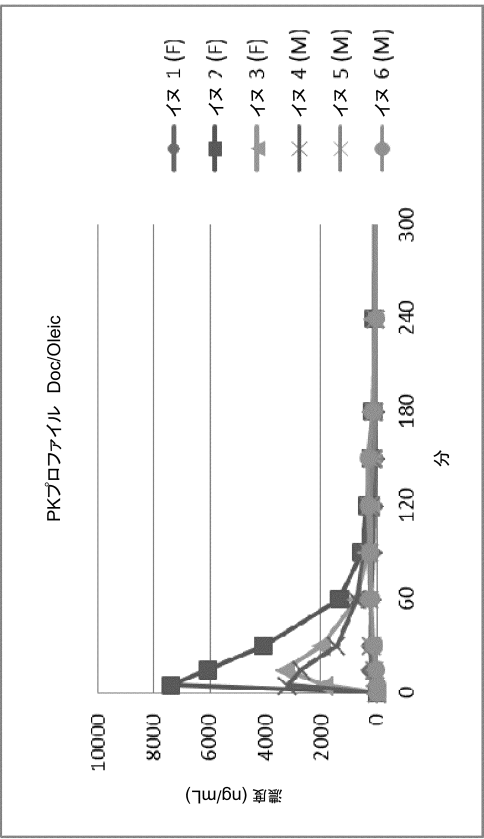
40

50

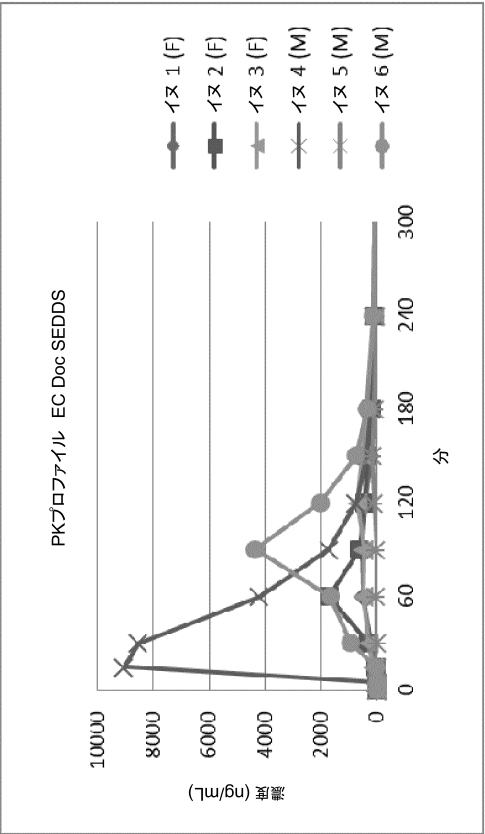
【図 3】



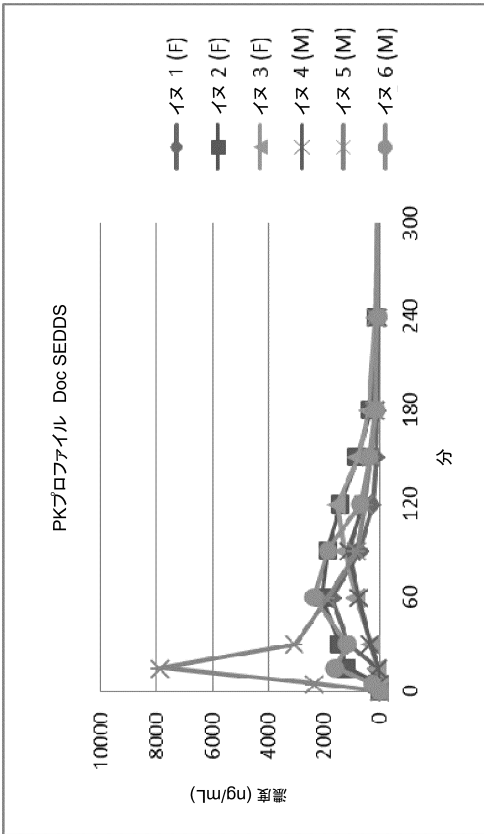
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

2 8

(72)発明者 クマール, ヴィジェイ

アメリカ合衆国 1 4 5 8 0 ニューヨーク州, ウェブスター, ポンドブルック ポイント 1 0 0 7

(72)発明者 フィリップス, エリック

アメリカ合衆国 1 4 5 1 9 ニューヨーク州, オンタリオ, リンカーン ロード 5 5 4 8

審査官 新留 素子

(56)参考文献

特開 2 0 1 1 - 1 9 0 2 5 9 (J P, A)

特表 2 0 0 6 - 5 2 2 8 1 9 (J P, A)

特表 2 0 0 6 - 5 2 2 8 1 7 (J P, A)

米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 5 7 9 3 4 (U S, A 1)

Letters in Drug Design & Discovery, 2011年, Vol.8, pp.87-92

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)