

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

刺激薬またはオピオイドおよび濫用抑止活性物質を含む濫用抑止経口固定用量組成物であって、組成物を砕くか、すりつぶすかまたは溶解させるときのみ、濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能であるように構成される、組成物。

【請求項 2】

濫用抑止活性物質が、悪心および/または嘔吐を誘発し、正のフィードバック機構の活性化により感じるドーパミン誘発報酬を減少させ、細胞外レベルでのドーパミンの減少を生じさせる、ドーパミン受容体を活性化するドーパミン受容体アゴニストである、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項 3】

濫用抑止活性物質が、催吐および/または活動亢進遮断作用を示す、請求項1に記載の濫用抑止経口固定用量組成物。

【請求項 4】

請求項1に記載の組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、10%未満の濫用抑止活性物質が、投与後最初の24時間以内に生物学的に利用可能である、方法。

【請求項 5】

請求項1に記載の組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、2%未満の濫用抑止活性物質が、投与後最初の24時間以内に生物学的に利用可能である、方法。

20

【請求項 6】

請求項1に記載の組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、1%未満の濫用抑止活性物質が、投与後最初の24時間以内に生物学的に利用可能である、方法。

【請求項 7】

刺激薬が、メタンフェタミン、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート誘導体アンフェタミン、モダフィニル、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

オピオイドが、モルヒネ、エチルモルヒネ、ヒドロモルフォン、ジヒドロモルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、ブトルファノール、ブプレノルフィン、レボルフアノール、メペリジン、アルフェンタニル、レミフェンタニル、スフェンタニル、エトルフィン、タペンタドール、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

30

【請求項 9】

催吐薬が、アポモルヒネ、トコン、ドーパミン受容体アゴニスト、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 10】

濫用抑止活性物質がアポモルヒネであり、経口固定用量組成物が0.5~200 mgのアポモルヒネを含む、請求項9に記載の組成物。

40

【請求項 11】

組成物が、刺激薬のアルコール誘発過量放出に対する耐性を示す、請求項1に記載の組成物。

【請求項 12】

刺激薬またはオピオイドが、速度制御ポリマー層により、即時放出または制御放出方式で体内で放出される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 13】

組成物が、濫用抑止活性物質を含む核を含み、該核が、密封または封入され、その上に、刺激薬を含む層をコーティングされ、該層が、コーティングされていてもよい、上記請

50

求項のいずれか一項に記載の濫用抑止経口固定用量組成物。

【請求項 14】

組成物が錠剤として製剤化される、請求項13に記載の組成物。

【請求項 15】

組成物がカプセル剤として製剤化される、請求項13に記載の組成物。

【請求項 16】

刺激薬層の組成物が制御放出形態であり、濫用抑止組成物がアルコール誘発過量放出効果に対して耐性であってもよい、請求項10に記載の組成物。

【請求項 17】

組成物が：

10

a. 糖球体上に層にされた、アポモルヒネ等の濫用抑止活性物質；

b. 少なくとも36時間の間ほとんど放出が起こらないことを確実にするように構成される、アポモルヒネ層上にコーティングされる密封層、

該密封層が、速度制御ポリマーと親水性または疎水性可塑剤の組合せにより消化管において溶解効果に耐性であるように構成され；

c. 密封層上にコーティングされる刺激薬またはオピエートを含む層；

d. 不活性なサブコーティング層を有してもよい、刺激薬層上にコーティングされる制御放出アルコール耐性ポリマー層、

該制御放出アルコール耐性ポリマー層が、密封層から薬物層を分離するように構成される

20

を含む、上記請求項のいずれか一項に記載の濫用抑止経口固定用量組成物。

【請求項 18】

密封層が1つの分離層を含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

密封層が2つの分離層を含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項 20】

組成物が錠剤として製剤化される、請求項17に記載の組成物。

【請求項 21】

組成物がカプセル剤として製剤化される、請求項17に記載の組成物。

【請求項 22】

30

組成物が：

a. 糖球体上にコーティングされ、その後保護層でコーティングされる、濫用抑止活性物質；

b. 糖球体上にコーティングされ、その後ポリマーの徐放性（SR）または持続放出（ER）層でコーティングされる、刺激薬またはオピエート；ならびに

c. 20：1～1：20のa：b比で一緒に混合され、錠剤形態で製剤化される、aとbの2つの集団

を含む、上記請求項のいずれか一項に記載の濫用抑止経口固定用量組成物。

【請求項 23】

組成物が錠剤として製剤化される、請求項22に記載の組成物。

40

【請求項 24】

組成物がカプセル剤として製剤化される、請求項22に記載の組成物。

【請求項 25】

請求項10、11または12に記載の組成物および使用説明書を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本願は、2015年5月13日出願の米国仮出願第62/160,627号に基づいて優先権を主張し、該出願は出典明示によりその全体として本明細書の一部とする。

50

【0002】

(発明の分野)

本発明は、刺激薬またはオピオイドと、濫用抑止として作用する更なる活性物質を含む、新規な固定用量組合せを開示する。

【背景技術】

【0003】

刺激薬またはオピオイドを含有する薬物は、処方外の使用でしばしば濫用され、これは極めて深刻な問題となっている。

【0004】

刺激薬（覚醒剤または興奮薬としても知られる）は、患者の精神的または肉体的機能の一時的な改善を誘発するために広く用いられる向精神薬であり、処方により入手可能である。

10

【0005】

このクラスの薬物は、メチルフェニデート（Ritalin、Concerta、MetadateまたはMethylin）、アンフェタミン、メタンフェタミン、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート誘導体アンフェタミン、モダフィニル（Provigil）などのような活性物質、またはそれらの混合物を含む。これらの刺激薬の正の効果は、例えば、注意力、覚醒、生産性および意欲の向上を含む。米国で濫用されているRitalinは、典型的には合法的な出所から流用される。場合によっては、濫用者は、同輩、友達または家族から薬物を得る。しばしば、合法的な処方薬を有する個人が、それらの供給品を売却または譲渡する。Ritalinはまた、合法的な処方薬を有する個人からまたは学校の調剤室からの盗難によって取得される。

20

【0006】

Ritalinの濫用は、典型的には、若者、例えば前思春期、ティーンエイジャーまたは若年成人に関連する。ADHA（若者の間でよく見られる障害）の処置のための薬物の使用の増加が、対応する濫用の増加を生じさせている。

【0007】

実例として、ミシガン大学のモニタリング・ザ・フューチャー調査は、米国の高校の最上級生の4%が過去1年に少なくとも1回薬物を濫用したことを示す。さらに、公立のリベラル・アーツ・カレッジの生徒の調査により、調査参加者の50%超がRitalinを楽しみのために使用している他の生徒を知っており、16%がそれを自分自身が使用しており、13%近くが薬物を鼻で吸うことを含み、自身の使用を報告したことが分かった。あまり一般的ではないが、Ritalinは成人でも濫用される。全体として、データは、ADHD薬物治療の誤用および転用が、刺激薬処方についての共通の健康管理の問題であることを示唆しており、その蔓延は、研究によるとおよそ高校生の5%~10%、大学生の5%~35%と考えられる。麻薬取締局は、医療従事者から路上常用者までに及ぶ種々の区分中のRitalin濫用の報告を受けている。

30

【0008】

メチルフェニデートは、コカインおよびアンフェタミンとの薬理的類似性により濫用の可能性が高い。他の刺激薬と同様にメチルフェニデートは、脳内のドーパミンレベルを増加させるが、治療用量ではこの増加が遅いため、稀な場合を除き、典型的には多幸感が生じない。濫用の可能性は、コカインとほぼ同一の効果を生じる、メチルフェニデートを砕いて吹送する（鼻で吸う）ときまたは注射するときに増加する。コカインのような効果はまた、極めて大量の用量を経口摂取することで生じ得る。しかしながら、多幸感効果を生じる用量は、個体間で変化する。実際にメチルフェニデートは、ドーパミントランスポーターに対するその効果においてコカインより強力である。メチルフェニデートは、これまで仮定されていたように弱い刺激薬と見なされるべきでない。

40

【0009】

2004年には8000超のメチルフェニデート摂取が米国中毒センターデータで報告された。意図的な曝露の最も一般的な理由は、薬物濫用および自殺企図であった。過剰投与は、激越、幻覚、精神病、傾眠、発作、頻脈、律動異常、高血圧および高熱で現れる。ベンゾジ

50

アゼピンは、激越、ジストニアまたは痙攣が存在する場合、処置として用いられ得る。

【0010】

濫用のためのメチルフェニデートの主な供給源は、不正合成よりむしろ合法的な処方からの転用である。覚醒状態を維持するためにそれを用いる者は、それを経口摂取することによってそうするが、鼻腔内および静脈内投与が、多幸感を誘発するための好ましい手段である。IV使用者は、その使用が汎小葉性肺気腫を引き起こし得る成人である傾向がある。

【0011】

処方刺激薬の濫用は、大学に進学していない若年成人よりも大学生で多い。大学生は、勉強の助けとしてまたはより長く覚醒状態を維持するためにメチルフェニデートを用いる。刺激薬の誤用によるアルコール消費の増加は、健康に更なる負の効果がある。中枢神経系に対するメチルフェニデートの薬理効果は、コカインとほぼ同一である。コカイン常用者に静脈内投与したとき、2つの薬物をほぼ区別できないことが研究で示されている。

10

【0012】

RITALIN（登録商標）を処方された患者は、薬物を娯楽的に摂取したい他者に錠剤を売ることが知られている。米国において、それは盗まれる処方薬トップ10の1つであり、"kiddie coke"、"Vitamin R"および"The R Ball"として知られる。娯楽的使用者は、錠剤を砕き、粉末を鼻で吸うか、または粉末を水に溶解させ、脱脂綿を通してシリンジへろ過して、不活性成分および他の粒子を取り除き、薬物を静脈内注射する。これらの方法の両方は、バイオアベイラビリティを増加させ、経口摂取するときより極めて速い効果の発現を生じる（吹送によりおよそ5～10分以内および静脈内注射によりわずか10～15秒以内）；しかしながら、効果の全体的な持続は、経口用に作られた薬物製剤の何れかの非経口使用により減少する傾向がある。

20

【0013】

メチルフェニデートは、知能を高め、集中力を向上させ、勉強するのを助けるために学生によりときどき用いられる。生命倫理の専門家であるJohn Harris教授は、健康な人々が薬物を摂取することを止めるのは非倫理的であると述べている。彼はまた、人々の認知能力を改善するために薬物を使用しないことは、"合理的でなく"、人間強化に反すると主張している。しかしながら、Anjan Chatterjee教授は、濫用の高い可能性があり、心臓に深刻な有害作用を引き起こし得て、これは病気の人々のみが薬物を摂取すべきであることを意味していると警告している。British Medical Journalにおいて、彼は、健康な人々に対するRitalinの影響が研究されていないため、この薬物のこのような使用を支持するのは時期尚早であると書いている。Barbara Sahakian教授は、このようなRitalinの使用は、試験で不公平な利益を学生に与えて、その結果、大学は、薬物検査用尿検体を学生に提供させることを考えなければならないかもしれないと主張している。

30

【0014】

メタンフェタミンは、覚醒、集中力、エネルギーを増大させ、高用量においては、多幸感を誘発し、自尊心を高め、性欲を増大させ得る。メタンフェタミンは、濫用および依存症の高い可能性を有し、脳内のドーパミンのカスケード放出を引き起こすことにより心理的報酬システムを活性化させる。メタンフェタミンは、ADHDおよび外因性肥満の処置のためにFDAに承認されている。それは、米国においてDESOXYN（登録商標）の商標名で販売される。

40

【0015】

メタンフェタミン依存症は、処置するのが最も困難な依存症形態の1つである。

【0016】

それらの合法的な医療上の使用に加えて、オピオイドの濫用と同様に、これらの刺激薬の不正使用の発生率が高い。しかしながらオピオイドの場合と異なり、刺激薬への直接のアнтаゴニストは存在せず、拮抗的な非常習性薬理学的薬剤を見つけることは、副作用のため複雑化され、危険である。

【0017】

刺激薬は、「パフォーマンス向上」および娯楽目的（すなわち、ハイになる）の両方の

50

ために濫用される。前者については、それらは、食欲を抑制し（減量を促進する）、覚醒状態を高め、集中力および注意力を増大させる。

【0018】

一部の濫用者は、錠剤を砕き、その後鼻で吸うかまたは注射する。他の者は、水中に錠剤を溶解させ、混合物を注射する。錠剤中の不溶性活性成分が小血管を塞ぎ得るため、この使用方法から合併症が生じ得る。刺激薬への依存症およびそれらの副作用は、当然更なる懸念事項である。

【0019】

濫用される刺激薬の選択は、国ごとに変化するが、問題はどこでも深刻である。

【0020】

「オピオイド」は、オピオイド受容体に結合するあらゆる物質と定義され、一方、「オピエート」は、アヘンに由来するこれらの物質のサブセットである。すべてのオピオイドがアヘンに由来するため、比較的最近までオピオイドとオピエートの間に差異がなかった；しかしながら、現在ではこれらの受容体に結合する多くの全合成薬物がある。純合成オピオイドの例としては、フェンタニルおよびメペリジン（DEMEROL（登録商標））が挙げられる。現代医療で未だ用いられるアヘン由来のオピオイドの例は、モルヒネ、ヒドロコドン（VICODIN（登録商標））、オキシコドン（OXYCONTIN（登録商標））およびPERCOCET（登録商標）、およびヒドロモルフォン（DILAUDID（登録商標））である。

10

【0021】

本発明に関連して、「オピオイド」は、オピエートを含む、オピオイド受容体に結合する任意の物質を意味し、本明細書で詳述される組成物中の活性物質は、天然または合成起源のいずれかであり得る。

20

【0022】

すべてのオピオイド薬は、本発明の新規な組成物から利益を得ることができる。該オピオイドの例は、モルヒネ、エチルモルヒネ、ヒドロモルフォン、ジヒドロモルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、ブトルファノール、ブプレノルフィン、レボルファノール、メペリジン、アルフェンタニル、レミフェンタニル、スフェンタニル、エトルフィン、タペンタドールおよびそれらの混合物である。

【0023】

オピオイドは、刺激薬についての上記とほとんど同じように濫用されている。オピエート濫用は、アメリカ社会に浸透しており、扱いが困難である。現代のオピエートは、極めて常習性であり、ストレス緩和から疼痛治療まですべてに用いられる。現代の薬箱は、一部、街角の麻薬密売人と同じくらい致命的であると証明されている。

30

【0024】

解決策がオピオイドの濫用使用の負の側面と戦うために求められている。それ故に例えば、EMBEDA（登録商標）（Alpharma製）という名称のオピエート薬が米国で上市されており、これはオピエート薬モルヒネに加えてナルトレキソンも含有する。ナルトレキソンは、オピエートアンタゴニストであり、その役割は、濫用されたときに濫用使用者におけるオピエートの効果に対抗することである。しかしながら、ナルトレキソンはオピエートの効果に対抗するが、濫用者に不快感をもたらさないため、反復濫用を抑止しない。

40

【0025】

濫用を抑止するような方法で製剤化される刺激薬またはオピオイド薬にアンメットニーズがある。

【0026】

本発明は、刺激薬またはオピオイド薬の濫用使用を防止し、安全で効果的な方法で更なる濫用を断念させる組成物を提供することを目的とする。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、本発明のいくつかの実施態様に従って処置されたマウスからのオープンフィールド試験結果を示す。

50

【0028】

【図2】図2は、本発明のいくつかの実施態様に従って処置されたイヌにおける観察された活動性レベルを示す。

【0029】

【図3】図3は、本発明のいくつかの実施態様に従ったアポモルヒネの薬物動態プロファイルを示す。

【0030】

【図4】図4は、本発明のいくつかの実施態様に従ったメチルフェニデートの薬物動態プロファイルを示す。

【発明の概要】

10

【0031】

一実施態様において、本発明は、刺激薬またはオピオイドおよび濫用抑止活性物質を含む濫用抑止経口固定用量組成物であって、組成物を砕くか、すりつぶすかまたは溶解させるときのみ、濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能であるように構成される、組成物を提供する。

【0032】

一実施態様において、濫用抑止活性物質は、悪心および/または嘔吐を誘発し、正のフィードバック機構の活性化により感じるドーパミン誘発報酬を減少させ、細胞外レベルでのドーパミンの減少を生じさせる、ドーパミン受容体を活性化するドーパミン受容体アゴニストである。

20

【0033】

一実施態様において、濫用抑止活性物質は、催吐および/または活動亢進遮断作用を示す。

【0034】

一実施態様において、本発明は、本発明のいくつかの実施態様による組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、投与後最初の24時間以内に、10%超の濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能である、方法を提供する。

【0035】

一実施態様において、本発明は、本発明のいくつかの実施態様による組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、組成物が患者から除去される前に、2%超の濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能である、方法を提供する。

30

【0036】

一実施態様において、本発明は、本発明のいくつかの実施態様による組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、組成物が患者から除去される前に、1%超の濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能である、方法を提供する。

【0037】

一実施態様において、本発明は、本発明のいくつかの実施態様による組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、投与後最初の24時間以内に、10%未満の濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能である、方法を提供する。

【0038】

40

一実施態様において、本発明は、本発明のいくつかの実施態様による組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、組成物が患者から除去される前に、2%未満の濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能である、方法を提供する。

【0039】

一実施態様において、本発明は、本発明のいくつかの実施態様による組成物の患者への投与を含む、それを必要とする患者の処置方法であって、組成物が患者から除去される前に、1%未満の濫用抑止活性物質が生物学的に利用可能である、方法を提供する。

【0040】

一実施態様において、刺激薬は、メタンフェタミン、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート誘導体アンフェタミン、モダフィニル、およびそれ

50

らの組合せからなる群より選択される。

【0041】

一実施態様において、オピオイドは、モルヒネ、エチルモルヒネ、ヒドロモルフォン、ジヒドロモルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、ブトルファノール、ブプレノルフィン、レボルファノール、メペリジン、アルフェンタニル、レミフェンタニル、スフェンタニル、エトルフィン、タペンタドール、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

【0042】

一実施態様において、催吐薬は、アポモルヒネ、トコン、ドーパミン受容体アゴニスト、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

10

【0043】

一実施態様において、濫用抑止活性物質は、アポモルヒネであり、経口固定用量組成物は0.5~200 mgのアポモルヒネを含む。

【0044】

一実施態様において、組成物は、刺激薬のアルコール誘発過量放出(dose dumping)に対する耐性を示す。

【0045】

一実施態様において、刺激薬またはオピオイドは、速度制御ポリマー層により、即時放出または制御放出方式で体内で放出される。

【0046】

20

一実施態様において、組成物は、濫用抑止活性物質を含む核を含み、該核は、密封または封入され、その上に、刺激薬を含む層をコーティングされ、該層は、適宜コーティングされていてもよい。

【0047】

一実施態様において、組成物は、錠剤として製剤化される。

【0048】

一実施態様において、組成物は、カプセル剤として製剤化される。

【0049】

一実施態様において、刺激薬層の組成物は、制御放出形態であり、濫用抑止組成物は、適宜アルコールダンピング作用に対して耐性であってもよい。

30

【0050】

一実施態様において、製剤は：

a. 糖球体上に層にされた、アポモルヒネ等の濫用抑止活性物質；

b. 少なくとも36時間の間ほとんど放出が起こらないことを確実にするように構成される、アポモルヒネ層上にコーティングされる密封層(sealing layer)、

ここで、該密封層は、速度制御ポリマーと親水性または疎水性可塑剤の組合せにより消化管において溶解効果に耐性であるように構成され；

c. 密封層上にコーティングされる刺激薬またはオピエートを含む層；

d. 不活性なサブコーティング層を有してもよい、刺激薬層上にコーティングされる制御放出アルコール耐性ポリマー層、

40

ここで、該制御放出アルコール耐性ポリマー層は、密封層から薬物層を分離するように構成される

を含む。

【0051】

一実施態様において、密封層は、1つの分離層を含む。

【0052】

一実施態様において、密封層は、2つの分離層を含む。

【0053】

一実施態様において、組成物は、錠剤として製剤化される。

【0054】

50

一実施態様において、組成物は、カプセル剤として製剤化される。

【0055】

一実施態様において、組成物は：

a. 糖球体上にコーティングされ、その後保護層でコーティングされる、濫用抑止活性物質；

b. 糖球体上にコーティングされ、その後ポリマーの徐放性（SR）または持続放出（ER）層でコーティングされる、刺激薬またはオピエート；ならびに

c. 20：1～1：20のa：b比で一緒に混合され、錠剤形態で製剤化される、aとbの2つの集団を含む。

10

【0056】

一実施態様において、組成物は、錠剤として製剤化される。

【0057】

一実施態様において、組成物は、カプセル剤として製剤化される。

【0058】

一実施態様において、本発明は、本発明のいくつかの実施態様による組成物、および使用説明書を含む、キットを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0059】

限定のためでなく、本開示の明確性のために、本発明の詳細な説明を、本発明の特定の特徴、実施態様または適用を記載または説明する以下のサブセクションに分ける。

20

【0060】

明細書および請求の範囲の全体にわたって、以下の用語は、他に明確に示されない限り、本明細書で明示的に関連する意味をとる。本明細書で用いられる語句「一実施態様において」および「いくつかの実施態様において」は、同じ実施態様を指し得るが、必ずしも同じ実施態様を指すとは限らない。また、本明細書で用いられる語句「別の実施態様において」および「いくつかの他の実施態様において」は、異なる実施態様を指し得るが、必ずしも異なる実施態様を指すとは限らない。したがって、以下に記載するように、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本発明の様々な実施態様が容易に組み合され得る。

30

【0061】

また、本明細書で用いられる用語「または（or）」は、包括的な「or」演算子であり、他に明確に示されない限り、用語「および/または」と同等である。用語「に基づく（based on）」は、排他的でなく、他に明確に断らない限り、記載されていない更なる要素に基づくことを認めている。また、明細書全体にわたって、「a」、「an」および「the」の意味は複数形の言及を含む。「in」の意味は「in」および「on」を含む。

【0062】

本発明は、刺激薬またはオピオイドおよび濫用抑止として有用な更なる活性物質の固定用量組合せを含む、新規な濫用抑止経口組成物であって、組成物を砕くか、すりつぶすかまたは溶解させるときのみ、濫用抑止活性物質を遊離するように製剤化される、組成物を提供する。

40

【0063】

刺激薬またはオピオイド薬の濫用者は、通常処方錠剤を砕くかまたはすりつぶし、水で活性物質を抽出し、注射（例えば、飲用）、吹送または注射により抽出物を用いることにより、処方刺激薬またはオピオイドを不正に用いる。

【0064】

組成物を砕くか、すりつぶすかまたは溶解させるときのみ放出されるが、組成物が医療処置の正常な過程において患者により経口摂取されるときは放出されない、濫用抑止活性物質をさらに含む、新規な経口組成物に刺激薬またはオピオイド薬を製剤化することにより、濫用者が処方刺激薬またはオピオイドを不正に濫用することを抑止し得ることを驚く

50

べきことに見出した。

【0065】

新規な経口組成物を砕くか、すりつぶすかまたは溶解させ、活性物質を抽出する濫用者は、濫用抑止活性物質を刺激薬またはオピエートと一緒に経口摂取するか、鼻で吸うかまたは注射し、その結果、嘔吐と組合せて不快感を経験する。いかなる特定の理論に制限されることを意図するものではないが、この陽性制御ループの活性化は、放出される抑止添加物をより少なくさせ、その結果、濫用者は、濫用抑止活性物質の不快感にさらされるだけでなく、刺激薬またはオピオイドの効果を享受しない。以下に示すように、本発明の濫用抑止活性物質はまた、遮断作用を示し、これは刺激薬の「報酬」効果をさらに減少させる。

10

【0066】

この二重の効果は、濫用者が経験を繰り返すことを抑止し、処方刺激薬を濫用することから濫用者を遠ざけておく。注射するかまたは鼻で吸うような濫用の代替経路において、催吐作用は、オピオイドアンタゴニストにより引き起こされる離脱作用と等しいかまたはより強力であり、また抑止作用を有する。

【0067】

新規な濫用抑止経口組成物は、刺激薬またはオピオイドおよび濫用抑止活性物質を含む固定用量組合せである。

【0068】

刺激薬は、メタンフェタミン、メチルフェニデート、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート誘導体アンフェタミン、モダフィニルまたはそれらの混合物を含む群より選択される。

20

【0069】

オピオイドは、モルヒネ、エチルモルヒネ、ヒドロモルフォン、ジヒドロモルヒネ、コデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、ブトルファノール、ブプレノルフィン、レボルファノール、メペリジン、アルフェentanil、レミフェentanil、スフェentanil、エトルフィン、タペントドール、およびそれらの混合物を含む群より選択される。

【0070】

このような組合せ製剤を開発する際の課題の1つは、患者に不快であり、患者のコンプライアンスを害し得るため、濫用抑止活性物質が刺激薬またはオピオイドでの通常の医療処置中に組成物から放出されるのを防ぐことである。この課題は、以下に詳細に記載するように、体内に経口組成物がとどまる間濫用抑止活性物質を保護し、組成物を砕くかまたはすりつぶすときのみそれを放出する、新規な組成物を用いることにより取り組まれた。

30

本発明のいくつかの実施態様による組成物において用いられる濫用抑止活性物質は、アポモルヒネ、トコン、ならびに催吐薬および/または活動亢進遮断薬として用いられる他のものからなる群より選択される。

【0071】

一実施態様において、濫用抑止活性物質は、ヒトおよび獣医適用における長期使用に基づいて、その強く効果的な催吐作用、低用量、即時発現および安全な使用のため、アポモルヒネ (APOKIN (登録商標)) である。アポモルヒネは、モルヒネまたはその化学骨格を含有せず、オピオイド受容体に結合しない。それは、アルコール依存症、パーキンソン病および勃起不全の処置において有効である。

40

【0072】

本発明の濫用抑止活性物質の1つであるアポモルヒネは、その催吐作用に加えて、刺激薬 (例えばRitalin) 誘発性活動亢進を完全に遮断することを驚くべきことに現在見出した。したがって、アポモルヒネは、嘔吐を引き起こす催吐作用と刺激薬の「高報酬」感を減少させる遮断作用の二重の効果を示す。

【0073】

L-DOPAを含む他のドーパミンアゴニスト、または正のフィードバック機構の活性化およ

50

激薬またはオピエートの抑止添加物に対する比は、100：6である。いくつかの実施態様において、刺激薬またはオピエートの抑止添加物に対する比は、100：4である。いくつかの実施態様において、刺激薬またはオピエートの抑止添加物に対する比は、100：2である。いくつかの実施態様において、刺激薬またはオピエートの抑止添加物に対する比は、100：1である。

【0076】

RITALIN（登録商標）（メチルフェニデート塩酸塩 - Novartis）の Maus への投与は、ドーパミン放出により調節されると知られているプロセスである、活動性を増加させる（活動亢進）。

【0077】

特定の理論に拘束されるものではないが、アポモルヒネは、線条体だけでなく前頭前皮質におけるドーパミンの放出ならびにドーパミン代謝物のDOPACおよびHVAの細胞外レベルを顕著に減少させ、これは、ドーパミン自己受容体が前頭前皮質におけるドーパミンのインビボ放出を調節することを示すと考えられる。アポモルヒネ（ドーパミン非選択的受容体アゴニスト）は、おそらくドーパミン自己受容体（シナプス前および/または後受容体）の活性化により、ドーパミンベースライン活性を著しく低下させる。

【0078】

一実施態様において、本発明は、刺激薬またはオピオイドおよび濫用抑止活性物質を含む組成物であって、該濫用抑止活性物質が細胞外レベル（シナプス前および/または後受容体）でのドーパミンの減少により嘔吐を誘発し、ドーパミン誘発報酬感を減少させる、ドーパミン受容体を活性化する、組成物を提供する。

【0079】

活動ボックス（activity box）におけるRITALIN（登録商標）誘発性活動亢進のアポモルヒネ介在性阻害（遮断）の Maus でのパイロット試験を実施した（実施例5）。当該試験では、活動ボックスにおいて評価される運動活動性に対する Maus でのRITALIN（登録商標）およびアポモルヒネの両方の共投与の影響を調べた。体重約22 gの雄のC57Bl Maus を試験に用いた。

【0080】

8mg/kg RITALIN（登録商標）での処置は、移動時間およびカバーされる距離の拡大により明示される活動亢進を誘発した。一方、アポモルヒネは、動物に突然運動失調を引き起こし、ほとんど移動運動しなくなった。動物により協調される移動は、距離がほとんどない振動様移動を含んだ。RITALIN（登録商標）投与5分後のアポモルヒネの注射は、RITALIN（登録商標）の効果を完全に消失させ、動物は、ほとんど移動のない失調症にほぼ見えた。垂直面（vertical plan）への侵入はまた、アポモルヒネにより消滅した。

【0081】

（考察および結論）

アポモルヒネを5mg/kgで、RITALIN（登録商標）を8mg/kgで投与した現在の投与レジメンでは、結果から、RITALIN（登録商標）は Maus において刺激薬として作用し、活動亢進を誘発し、一方、アポモルヒネは、活動低下および失調症に近い行動を誘発することが明らかであった。両方の組合せは、RITALIN（登録商標）はアポモルヒネの5分前に投与されるが、RITALIN（登録商標）により誘発される効果に対するアポモルヒネにより誘発される効果の全体的優位性を依然としてもたらし；これは、動物がアポモルヒネ単独で注射されたかのように行動したことを意味する。

【0082】

第2の試験（実施例6）において、アポモルヒネおよびRITALIN（登録商標）を、それぞれ60Kgのヒト体重当たり6および40mgのヒト等価投与にて Maus に投与した。 Maus （n=4）に投与された用量は、アポモルヒネ1.23mg/KgおよびRITALIN（登録商標）8.25mg/Kgであった。

【0083】

またこの第2の試験において、RITALIN（登録商標）投与後の動物の観察は、動物の活動

10

20

30

40

50

性の劇的な増加を示した。アポモルヒネの注射は、動物の移動を劇的に減少させたため、RITALIN（登録商標）誘発性活動亢進を抑えた。

【0084】

したがって、驚くべきことに、アポモルヒネはRITALIN（登録商標）誘発性活動亢進を阻害または遮断することが見出された。アポモルヒネが、RITALIN（登録商標）介在性活動亢進に対する遮断作用を有するかどうかは以前に知られていなかった。

【0085】

催吐および遮断作用の両方が、濫用者が処方刺激薬を濫用するのを抑止する方へ一緒に働く。

【0086】

一実施態様において、本発明は、刺激薬またはオピオイドと、催吐および/または活動亢進遮断作用を示す濫用抑止活性物質を含む、濫用抑止固定用量組合せを提供する。

【0087】

一実施態様において、本発明の濫用抑止活性物質は、アポモルヒネである。

【0088】

本発明のいくつかの実施態様による組成物中の濫用抑止活性物質は、封入、コーティングまたは他の手段により適切に保護され、これは、組成物中のそのほとんどまたはすべてが、胃腸管に組成物がとどまる間放出されず、そのまま排泄されることを保証する。一方、濫用者が新規な経口組成物を砕くか、すりつぶすか、または何とかして抽出すると、濫用抑止活性物質は、刺激薬またはオピエートと一緒に抽出され、注射、鼻での吸入、飲用などにより用いられたとき、嘔吐と組合された不快感を生じさせ、濫用者がさらに使用するのを抑止する。

【0089】

一実施態様において、新規な経口組成物は、濫用抑止活性物質を含む核を有する錠剤形態であって、該核は、密封または封入され、その上に、刺激薬を含む層をコーティングされ、該層は、適宜コーティングされていてもよい、錠剤形態であり得る。刺激薬層の組成物は、好ましくは制御放出形態である。また、濫用抑止組成物は、適宜アルコールダンピング作用に対して耐性であってもよい。

【0090】

一実施態様において、新規な経口組成物は、カプセル剤形態であり得て、該カプセル剤は、以下を含む粒子で充填され得る：

- a. 糖球体（ノンパレルまたはNPとしても知られる）上に層にされた、アポモルヒネ等の濫用抑止活性物質
- b. 少なくとも36時間の間ほとんど放出が起こらないことを確実にする、アポモルヒネ層上にコーティングされる独特で強固な密封層。この層は、1つまたは2つの個別の分離層に積層され得る速度制御ポリマーと親水性または疎水性可塑剤の独特な組合せにより、消化管において溶解効果に耐性であるのに十分強固である。
- c. 密封層上にコーティングされる刺激薬またはオピエートを含む層。
- d. 不活性なサブコーティング層を有してもよい、刺激薬層上にコーティングされる制御放出アルコール耐性ポリマー層（密封層から薬物層を分離する）。

【0091】

いくつかの実施態様において、新規な組成物は、2つのコーティングされるビーズまたは糖球体集団を含む：

- a. 糖球体（ノンパレル）上にコーティングされ、その後保護層でコーティングされる、催吐薬。
- b. 糖球体上にコーティングされ、その後ポリマーの徐放性（SR）または持続放出（ER）層でコーティングされる、刺激薬またはオピエート。
- c. その後2つのビーズ集団は、20：1～1：20のa：b比で一緒に混合され、錠剤形態で製剤化される。

【0092】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、組成物は、カプセル剤として製剤化される。

【0093】

いくつかの実施態様において、a:b比は、20:1である。いくつかの実施態様において、a:b比は、10:1である。いくつかの実施態様において、a:b比は、5:1である。いくつかの実施態様において、a:b比は、2:1である。いくつかの実施態様において、a:b比は、1:1である。いくつかの実施態様において、a:b比は、1:5である。いくつかの実施態様において、a:b比は、1:10である。いくつかの実施態様において、a:b比は、1:20である。

【0094】

上に詳述した3つの組成物が好ましい組成物であるが、当該技術分野で公知な他の組成物、例えば二層錠、2種類のビーズを含む懸濁剤などが本発明の基本的な考えを実施するのに用いられ得ることは当業者に明らかだろう。

10

【0095】

次に、上記の記載と共に、本発明のいくつかの実施態様を非限定的に例示する以下の実施例を示す。

【実施例】

【0096】

実施例1：刺激薬および濫用抑止活性物質の固定用量組合せ - 核コーティング組成物

アポモルヒネ核：

100gのアポモルヒネ塩酸塩を300gのアピセルPH 200および10gのPVP K30と一緒に混合し、水を加え、粒状にする。

20

0.8メッシュで篩過し、5gのステアリン酸マグネシウムを加える。

3分間混合し、10mgのアポモルヒネを各々含有する錠剤に打錠する。

オイドラギットRS/RL (90:10) およびドライポリマーの5%のTEC/DBSの10%w/w層で錠剤をコーティングする。

可塑剤として5%DBSを含むエトセル50cpの更なる5%w/w層をオイドラギット層上にコーティングする。

結合剤としての5%PVP k30と一緒にメチルフェニデート (30mg/錠) をエトセル層上にコーティングする。

10%TECを含む10%w/wのポリマー層-エトセル20cpをメチルフェニデート層上にコーティングする。

30

【0097】

実施例2：刺激薬および濫用抑止活性物質の固定用量組合せ - 1つのビーズ集団

工程1：

500gの糖ビーズ、NP 25/30を取り；

50gのアポモルヒネ塩酸塩を5gのPVP K90と一緒に300gのエタノール/水 (50:50) 溶液に溶解させて、コーティング溶液を調製し；

ワースターカラム (ボトムスプレー) 型流動層装置を用いてアポモルヒネでNPをコーティングする。

工程2：

40

可塑剤として5%PEG 6000を含む20%w/wの酢酸セルロース (CA) の層をコーティングする (催吐剤単離層)。

工程3：

CA層上にメチルフェニデートをメチルフェニデート/アポモルヒネの比2:1でコーティングする。メチルフェニデートを結合剤としてのPVP K30と混合し (それぞれ100g:5g)、ワースター型流動層装置を用いてコーティングする。

工程4：

10%w/wのDBSを含む10%w/wのエチルセルロース 45cpの外層でメチルフェニデート層をコーティングする (放出速度制御層)；

サイズ1または0の硬ゼラチンカプセルに、10mgのアポモルヒネおよび20mgのメチルフェ

50

ニデートを含むビーズを充填する。

【0098】

実施例3：オピオイドおよび濫用抑止活性物質の固定用量組合せ - 1つのビーズ集団

工程1：

500gの糖ビーズ、NP 25/30を秤量し；

50gのアポモルヒネ塩酸塩を5gのPVP K90と一緒に300gのエタノール/水（50:50）溶液に溶解させて、コーティング溶液を調製し；

ワスターカラム（ボトムスプレー）型流動層装置を用いてアポモルヒネでNPをコーティングする。

工程2：

可塑剤として5%PEG 6000を含む20%w/wの酢酸セルロース（CA）の層をコーティングする（催吐剤単離層）。

工程3：

CA層上にメチルフェニデートをメチルフェニデート/アポモルヒネの比5:1でコーティングする。メチルフェニデートを結合剤としてのPVP K30と混合し（それぞれ250g:25g）、ワスター型流動層装置を用いてコーティングし；

サイズ1または0の硬ゼラチンカプセルに、10mgのアポモルヒネおよび50mgのメチルフェニデートを含むビーズを充填する。

【0099】

実施例4：刺激薬および濫用抑止活性物質の固定用量組合せ - 2つのビーズ集団

工程1：

500gの糖ビーズ、NP 25/30を秤量し；

50gのアポモルヒネ塩酸塩を5gのPVP K90と一緒に300gのエタノール/水（50:50）溶液に溶解させて、コーティング溶液を調製し；

ワスターカラム（ボトムスプレー）型流動層装置を用いてアポモルヒネでNPをコーティングする。

工程2：

可塑剤として5%PEG 6000を含む20%w/wの酢酸セルロース（CA）の層をコーティングする（催吐剤単離層）。

工程3：

メチルフェニデートビーズの別個の集団：NP 25/30上にメチルフェニデートをメチルフェニデート/NPの比1:1でコーティングする。メチルフェニデートを結合剤としてのPVP K30と混合し（それぞれ200g:10g）、ワスター型流動層装置を用いてコーティングする。

工程4：

10%w/wのDBSを含む10%w/wのエチルセルロース 45cpの外層でメチルフェニデート層をコーティングする（放出速度制御層）；

サイズ1または0の硬ゼラチンカプセルに、10mgのアポモルヒネビーズおよび20mgのメチルフェニデートビーズを含む2つの群を混合したビーズを充填する。

【0100】

実施例5：活動ボックスにおけるRITALIN（登録商標）誘発性活動亢進のアポモルヒネ介在性阻害

活動ボックスにおけるRITALIN（登録商標）誘発性活動亢進のアポモルヒネ介在性阻害のマウスでのパイロット試験を実施した。当該試験では、活動ボックスにおいて評価される運動活動性に対するマウスでのRITALIN（登録商標）およびアポモルヒネの両方の共投与の影響を調べた。体重約22gの雄のC57BIマウスを試験に用いた。

【0101】

マウスに次の2つの活性物質の生理食塩溶液を投与した：

メチルフェニデートを0.9%生理食塩水中0.5mg/mlの濃度に溶解させ、

アポモルヒネを0.9%生理食塩水中0.8mg/mlの濃度に溶解させた。

【0102】

10

20

30

40

50

両方の化合物の溶液を10mg/kgの用量で投与した。

【0103】

(運動活動性評価)

4つの群(1~4M)における動物運動移動を活動ボックスにおいて評価した。動物を活動ボックスに入れ、移動時間、距離、垂直面(V-plan)侵入、周縁対中心の時間、および他のパラメーターを含むいくつかのパラメーターを観察した。1~3Mの群を各々30分間モニターし、その間にすべてのパラメーターを2分間隔で評価した。4Mの群では、動物を2分間の評価間隔で60分間モニターした。活動ボックスにおける評価を真っ暗で行った(赤色光を照明に用いた)。この試験で計算された主なパラメーターは、移動時間、総距離および垂直面侵入であった。1~3Mの群の観察を各パラメーターの2分間の計算間隔で30分間行った。4番目の群(4M)では、観察を2分間の計算間隔で60分間に延長した。

10

【0104】

5mg/kg RITALIN(登録商標)での処置は、移動時間および距離の拡大により明示される活動亢進を誘発した。未処置の動物は、移動時間の減少および結果的として時間と共にカバーされる距離の減少を示し、これは、新たな活動領域に慣れ、探索的移動が減少することを強調する。RITALIN(登録商標)誘発群では経時的に有意な変化はなかった。

【0105】

一方、アポモルヒネは、動物に突然運動失調を引き起こし、ほとんど移動運動しなくなった。動物により協調される移動は、距離がほとんどない振動様移動を含んだ。RITALIN(登録商標)投与5分後のアポモルヒネの注射は、RITALIN(登録商標)の効果を完全に消失させ、動物は、ほとんど移動のない失調症にほぼ見えた。垂直面への侵入はまた、アポモルヒネにより消滅した。

20

【0106】

(考察および結論)

アポモルヒネを5mg/kgで、RITALIN(登録商標)を8mg/kgで投与した現在の投与レジメンでは、結果から、RITALIN(登録商標)はマウスにおいて刺激薬として作用し、活動亢進を誘発し、一方、アポモルヒネは、活動低下および失調症に近い行動を誘発することが明らかであった。両方の組合せは、RITALIN(登録商標)はアポモルヒネの5分前に投与されるが、RITALIN(登録商標)により誘発される効果に対するアポモルヒネにより誘発される効果の全体的優位性を依然としてもたらし;これは、動物がアポモルヒネ単独で注射されたかのように行動したことを意味する。

30

【0107】

実施例6:それぞれ60Kgのヒト体重当たり6および40mgのヒト等価投与にてマウスに投与されたときの、RITALIN(登録商標)誘発効果である活動亢進のアポモルヒネ阻害(遮断)

第2の試験において、アポモルヒネおよびRITALIN(登録商標)を、それぞれ60 Kgのヒト体重当たり6および40mgのヒト等価投与にてマウスに投与した。マウス(n=4)に投与された用量は、アポモルヒネ1.23mg/KgおよびRITALIN(登録商標)8.25mg/Kgであった。またこの第2の試験において、RITALIN(登録商標)投与後の動物の観察は、動物の活動性の劇的な増加を示した。アポモルヒネの注射は、動物の移動を劇的に減少させたため、RITALIN(登録商標)誘発性活動亢進を抑えた。

40

【0108】

実施例7:マウスにおけるメチルフェニデートおよびアポモルヒネおよびそれらの組合せでの用量反応および行動学的研究

(概要)

8または9匹の雄のC57b1/6Jマウスを含む8つの群をこの試験に割り当てた。メチルフェニデート(MPH)をモデル誘発剤として用いた。1つの対象群にピヒクルをIP投与し(1M)、2つの群にメチルフェニデート(5mg/kg)単独をIP(2M)またはPO(3M)投与し、5つの群にメチルフェニデート(5mg/kg)とアポモルヒネ(0.05mg/kg IP(4M)、0.1mg/kg IP(5M)、0.3mg/kg IP(6M)、0.9mg/kg IP(7M)および0.9mg/kg PO(8M))の組合せ製剤を投与した。オープンフィールド試験(OFT)における自発的活動を行った。結果を図1

50

に示す。

【0109】

メチルフェニデート IP (2M) 処置は、ビヒクル処置コントロール (1M) と比較して、1日目の移動距離および速度を著しく増加させた。アポモルヒネ0.3mg/kg IP (6M) および0.9mg/kg IP (7M) との組合せは、用量依存的にこれらの作用を著しく低下させた。メチルフェニデート (7M) との組合せにおいてアポモルヒネ0.9mg/kg IPは、立ち上がり時間を著しく減少させた。

【0110】

これらの結果は、メチルフェニデートが自発運動の向上を引き起こし、アポモルヒネが用量依存的にこの効果に拮抗したことを示している。

【0111】

(実験モデル)

各試験品目およびビヒクル製剤を1群当たり8/9匹のマウスに投与した。投与を表1の群割当てに従ってPOまたはIPで行った。

【表1】

表1：群割当て

群No.	処置 (mg/kg)	動物 No.	動物ID	投与量 (ml/kg)	投与経路
1M	ビヒクル (0)	8	1,2,18,19,35,36,52,53	10	IP
2M	メチルフェニデート (5)	8	3,4,20,21,37,38,54,55		PO
3M	メチルフェニデート (5)	8	5,6,22,23,39,40,56,57		IP
4M	メチルフェニデート (5) + アポモルヒネ (0.05)	8	7,8,41,42,43,58,59,60		
5M	メチルフェニデート (5) + アポモルヒネ (0.1)	8	9,10,26,27,44,45,61,62		
6M	メチルフェニデート (5) + アポモルヒネ (0.3)	8	11,12,28,29,46,47,63,64		
7M	メチルフェニデート (5) + アポモルヒネ (0.9)	9	13,14,30,31,34,48,49,65,66		
8M	メチルフェニデート (5) + アポモルヒネ (0.9)	8	15,16,32,33,50,51,67,68		PO

【0112】

(オープンフィールド試験 (OFT))

オープンフィールド試験 (OFT) は、げっ歯類における一般的な自発運動および探索意欲の一般的に用いられる定性的および定量的測定である。PharmaseedのSOP No. 113: "Open Field for Mice Testing"に従ってオープンフィールド試験 (OFT) を行った。試験品目のそれぞれIPまたはPO投与の15または30分後にOFTを行った。

【0113】

試験品目 / ビヒクル投与15分後、1日のほぼ同じ時間にマウスをオープンフィールドボックス (43x43x40cm) の中央に置いた。オープンフィールドボックスの各側面に、2および5cmの高さであって、側面ごとに移動検出を確実にする16個のフォトセルビームを有する、2つのフレームを置いた。コンピューターは、周縁と中心の2つの区画にオープンフィールドを分割するグリッド線を定義した。自発的活動の15分間のセッション中に以下を含むいくつかの変数を記録した：

- ・運動探索活動性指数：移動距離、移動時間および速度
- ・馴化指数：最初と最後の5分間のパーセントで最後の5分間中の移動距離
- ・不安指数：移動距離およびオープンフィールドの中央部分で過ごす時間のパーセンテージ

ジ

・好奇心活動：立ち上がりエピソードおよび時間

【0114】

(オープンフィールド試験(活動ボックス))

試験品目のそれぞれIPまたはPO投与の15または30分後にOFTを行った。測定したパラメーターは、一般的な運動性の指標として距離および速度、不安についての指標として中央で過ごす時間、および動物の好奇心の指標として立ち上がり時間であった。1日目に、図1および表2に示すように、メチルフェニデート IP(2M)処置は、ビヒクル処置コントロール(1M)と比較して移動距離および速度を著しく増加させた。アポモルヒネ0.3mk/kg IP(6M)および0.9mg/kg IP(7M)との組合せは、用量依存的にこれらの作用を著しく低下させた。メチルフェニデート(7M)との組合せ中のアポモルヒネ 0.9mg/kg IPは、メチルフェニデート IP処置群(2M)と比較して1日目の立ち上がり時間を著しく減少させた。

10

【0115】

馴化効果を評価するために、我々は、最初と最後の5分間中の累積移動距離のうち最後の5分間中の移動距離のパーセントを計算した。1日目であるが、オープンフィールド装置への馴化を示す最初と最後の5分間で差異がなかった。

【表2】

表2：1日目のABパラメーターの群平均

	距離 (cm)	SEM	速度 (cm/ 秒)	SEM	立ち上 がり時 間 (秒)	SEM	N	中央 での 時間 (秒)	N	SEM
ビヒクル (1M)	1948.1 ***	93.8	3.1 *	0.1	87.1	5.1	8	41.5	6	3.6
MPH IP (2M)	3147.1	168. 7	4.3	0.2	114.3	16.7	8	89.8	6	14.8
MPH+APO 0. 05 IP (4M)	3381.2	141. 0	4.5	0.2	155.6	19.3	8	84.3	6	6.2
MPH+APO 0. 1 IP (5M)	2911.2	222. 7	4.1	0.2	160.8	14.7	8	113.3	6	25.8
MPH+APO 0. 3 IP (6M)	2273.9 *	199. 8	3.3 *	0.2	113.5	20.8	8	153.7	6	35.0
MPH+APO 0. 9 IP (7M)	2013.2 ***	278. 5	2.9 ***	0.3	14.1 ***	7.0	9	136.4	7	53.2
MPH PO (3M)	2198.4 *	110. 4	3.4	0.1	104.5	12.2	8	88.2	6	22.6
MPH+APO 0. 9 PO (8M)	1794.1	125. 4	2.9	0.1	93.0	12.1	8	64.3	6	21.6

20

30

40

* - $p < 0.05$ 、*** - $p < 0.001$ 対メチルフェニデート IP (2M)

【0116】

(考察)

メチルフェニデート IP(2M)処置は、ビヒクル処置コントロール(1M)と比較してオ

50

オープンフィールド (OFT) パラダイムにおける1日目の移動距離および速度を著しく増加させた。アポモルヒネ0.3mg/kg IP (6M) および0.9mg/kg IP (7M) との組合せは、用量依存的にこれらの作用を著しく低下させた。メチルフェニデート (7M) との組合せ中のアポモルヒネ 0.9mg/kg IPは、メチルフェニデート IP処置群 (2M) と比較して1日目の立ち上がり時間を著しく減少させた。

【0117】

実施例8：イヌにおけるメチルフェニデートおよびアポモルヒネの単独または組合せ投与によるPK/PD研究

(概要)

メチルフェニデートおよびアポモルヒネおよびそれらの組合せの行動的影響および薬物動態プロファイルをイヌにおいて評価した。

【0118】

6匹のイヌを含む6群をこの実施例に割り当てた。メチルフェニデート (MPH) をモデル誘発剤として用いた。2つの群にメチルフェニデート単独をIV (1.7mg/kg、群1) またはPO (0.3mg/kg、群2) 投与し、2つの群にアポモルヒネ単独をIV (0.15mg/kg、群3) またはPO (0.027mg/kg、群4) 投与し、2つの群にメチルフェニデートおよびアポモルヒネの組合せ製剤の同用量レベルをIV (群5) またはPO (群6) を投与した。試験品目投与後6時間の間に行動観察を行い、薬物動態学的 (PK) 分析のために、投与後0.25、0.5、1、1.5、3、4および6時間に1群当たり4匹のイヌで血液試料を採取した。

【0119】

結果は、メチルフェニデート IVがイヌにおける活動レベルの増加を引き起こし、アポモルヒネが嘔吐の誘発に加えて、観察された活動性の増加を減少させることを示した。さらに、PK分析は、2つの試験薬物間で実質的な薬物動態学的相互作用を示さなかった。

【0120】

(方法)

動物：雑種イヌ (雄5匹 + 雌7匹 / 12匹 / 3~5歳齢 / 10.5~18.5kg、SPM Biocameltecから) をこの実施例において概説する試験に用いた。

【0121】

試験品目の投与：各試験品目を1群当たり6匹のイヌに投与した。表3の群割当てに従ってPOまたはIV投与した。試験を3サイクルで行い、少なくとも10日間のウォッシュアウト期間を各サイクル間で遵守した。

【表3】

表3：群割当て

群No.	n数	処置	用量レベル (mg/kg)	投与経路	投与容量	濃度 (mg/ml)
1	6	メチルフェニデート	1.7	IV	1ml/kg	1.7
2	6	メチルフェニデート	0.3	PO	-	-
3	6	アポモルヒネ	0.15	IV	1ml/kg	0.15
4	6	アポモルヒネ	0.027	PO	-	-
5	6	メチルフェニデート + アポモルヒネ	1.7 +0.15	IV	1ml/kg	1.7 +0.15
6	6	メチルフェニデート + アポモルヒネ	0.3 +0.027	PO	-	-

【0122】

行動観察：投与後最初の2時間は10分毎に、その後6時間20分毎に動物を観察した。観察は、呼吸器系、循環器系、自律および中枢神経系、体性運動活動性ならびに行動パターン (例えば鎮静、呼吸速度、精神状態の変化、歩き方など) を含む。特に、嘔吐の誘発 (アポモルヒネを投与されたイヌについて) および活動亢進 (メチルフェニデートを投与され

たイヌについて)を記録した。活動レベルを測定するために、表4および表5に示す2つのスケールに従った。

【表4】

表4：試験中のイヌの活動性を定義するスコア評価表—獣医による一般的スコア評価および臨床観察

活動性	スコア
極めて活発	4
活発	3
標準	2
あまり活発でない	1
鎮静	0
何らかの更なる観察(臨床徴候)当たり	+1

10

【表5】

表5：試験中のイヌの活動性を定義するスコア評価表—ビデオ観察

活動性	スコア
吠える	+2
ジャンプする	+2
歩く/周回する	+1
頻呼吸	+2
幻覚	+3
体性運動活動性の増加	+2
極めて動的	+2
動的	+1
低い動的	+0.5
標準	+1
疲れた状態	+0.5

20

30

【0123】

血液採取およびPK分析：血液採取に5mlシリンジを用い、血液試料を頸静脈で直接採取した。血液試料をK3-EDTA中に次の時点で採取した：投与後0.25、0.5、1、1.5、3、4および6時間（7試料）。各時点において、血液6mlを4匹のイヌについて採取した。血漿試料をLC-MS/MSを用いて分析し、PK分析をPK Solutions Version 2.0プログラムを用いて行った。

【0124】

(結果)

嘔吐：アポモルヒネは、強力な中枢ドーパミンアゴニストとして作用して、最後野の化学受容器引き金帯を直接刺激する。イヌにおいて嘔吐を誘発するためにそれをPO（4mg/kg超）、IV（0.02mg/kg超）またはSC（0.3mg/kg超）投与できる。予想通り、0.027mg/kgの用量でPOしたアポモルヒネ（群4）は、嘔吐を誘発しなかった。しかしながら、0.15mg/kgのアポモルヒネをIV注射したイヌ（群3および群5）については、アポモルヒネ誘発性嘔吐がすべてのイヌにおいて投与1～2分以内に観察された。嘔吐を誘発する時間を記録した。表6に示すように、嘔吐を誘発する平均時間は、アポモルヒネ単独を投与した群（群3）とアポモルヒネ+MPHを投与した群（群5）で同じであった。

40

【表 6】

表5：アポモルヒネ投与後嘔吐を観察された時間の記録（分間）

群	#3 Apo IV	#4 Apo PO	#5 MPH+Apo IV	#6 MPH+Apo PO
イヌ1	0.9	—	0.7	—
イヌ2	1.0	—	0.9	—
イヌ3	1.5	—	1	—
イヌ4	1.1	—	1.1	—
イヌ5	0.8	—	1.1	—
イヌ6	1.1	—	1.2	—
平均	1.1	—	1.0	—
SD	0.2	—	0.2	—

10

【0125】

活動亢進：図2に示すように、メチルフェニデートPO処置（群2）は、活動性レベルの著しい改善を誘発せず、「正常」なイヌに対応する帰属スコアを有していた。しかしながら、MPH IV処置（群1）は、最初の60～100分間で顕著に、イヌの活動性レベルを著しく増加させた。アポモルヒネ0.15mg/kg IV（群5）との組合せは、観察された活動性の増加を著しく減少させた。

20

【0126】

MPH処置（群1）に関連するいくつかの特定の臨床徴候、例えば頻呼吸（6匹のイヌ/6匹）、体性運動活動性の増加（6匹のイヌ/6匹）および幻覚（1匹のイヌ/6匹）が観察された。これらの臨床徴候は、投与後少なくとも最初の30分間、50～70分まで、および1匹のイヌについては110分まで観察された。

【0127】

興味深いことに、これらの特定の臨床徴候は、MPHと付随して投与したとき（群5）観察されず、これは、アポモルヒネ処置がこれらのMPH誘発性臨床徴候を消滅することを示している。さらに、ビデオ観察は、最初の60～100分間中の群間の行動亢進に関連する異なる行動を明らかにし、群1のイヌにおいて絶え間なく吠える、ジャンプする、歩く/周回するおよび極めて動的状態であり、一方、群5の数匹のイヌは周回エピソードのみ見られた。

30

【0128】

PK分析：PK分析の目的は、PKパラメーターに関して2つの試験薬物間の何らかの可能な相関関係を明らかにすることである。メチルフェニデート有りおよび無しでIVおよびPO投与後のイヌの血漿中アポモルヒネ濃度のプロファイルを図3に示す。

【0129】

アポモルヒネ血漿レベルは、特に経口投与後イヌの血漿中で低いレベルを示して、計算されたバイオアベイラビリティが低くなった。

40

【0130】

メチルフェニデート有りおよび無しでIVおよびPO投与後のイヌの血漿中メチルフェニデート濃度のプロファイルを図4に示す。

【0131】

メチルフェニデートのバイオアベイラビリティは、文献で以前に公表された値に匹敵し、アポモルヒネの共投与により影響を受けなかった。

【0132】

アポモルヒネおよびメチルフェニデートの共投与は、PKプロファイルのわずかな変化（アポモルヒネについては多少低い値およびメチルフェニデートについては多少高い値）を引き起こしたが、t検定分析は、これらの変化が統計的有意差を有しないことを明らかに

50

した。

【 0 1 3 3 】

(考 察)

行動観察結果は、メチルフェニデートIV処置はイヌの活動性レベルの増加を誘発し、アポモルヒネ0.15mg/kg IVとの組合せはこれらの効果を著しく減少させ、嘔吐を誘発することを明らかにした。

【 0 1 3 4 】

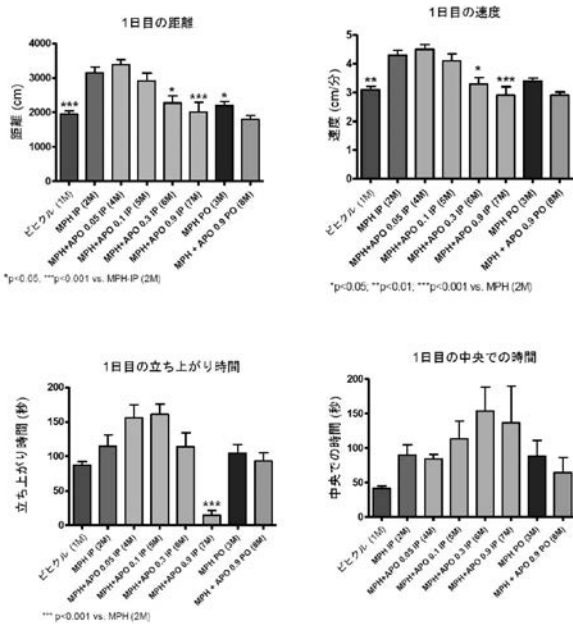
PK分析の結果は、メチルフェニデートのバイオアベイラビリティまたは他のPKパラメータはアポモルヒネの共投与により影響を受けないことを明らかにした。

【 0 1 3 5 】

本明細書の全体にわたり引用された刊行物は、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする。本発明の様々な態様が実施例および好ましい実施態様を参照して上に示されているが、特許請求の範囲が上の記載によってではなく、特許法の原則の下で適切に解される請求項によって定義されると解される。

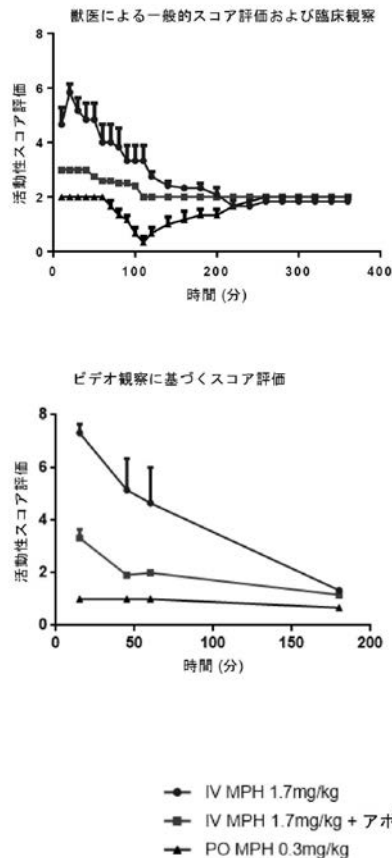
【 図 1 】

Figure 1



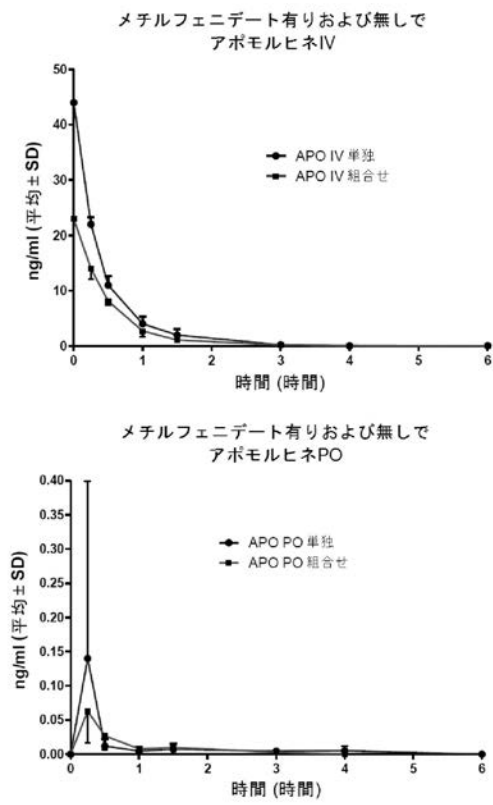
【 図 2 】

Figure 2



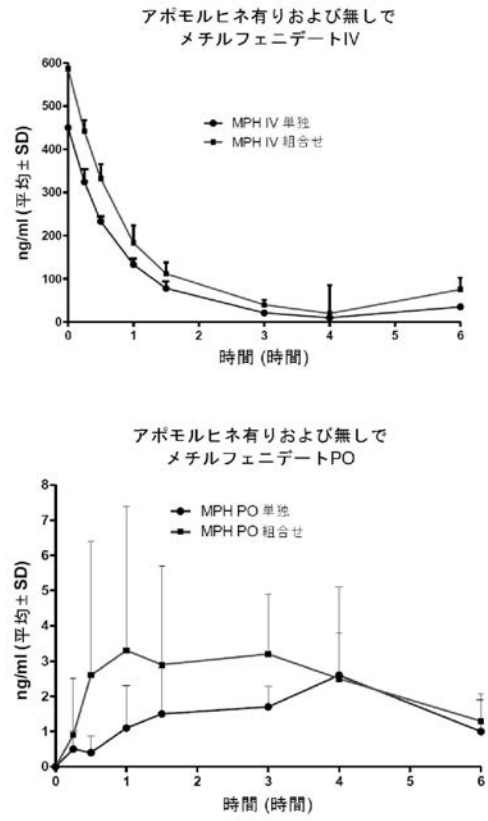
【 図 3 】

Figure 3



【 図 4 】

Figure 4



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB 16/0688
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/13; 31/485; C07D 221/02; C07D 489/00 (2016.01) CPC - C07D221/28; C07D489/00 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) IPC: A61K 31/13; 31/485; C07D 221/02; C07D 489/00 (2016.01) CPC: C07D221/28; C07D489/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/282; 514/279; 546/44; 546/61; 514/655 (Keyword limited, terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar (NPL); Keywords: oploid, stimulant, methamphetamine, abuse deterrent, dopamine receptor agonist/apomorphine, emetic, core, encapsulated		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/027442 A2 (Theraquest Biosciences, LLC.) 06 March 2008 (06.03.2008) para [0001], [0003], [0006], [0051], [0058], [0068], [0101], [0116], [0429], [0437]; claim 87	1-16 and 25
A	US 2008/0318905 A1 (Muhammad et al.) 25 December 2008 (25.12.2008) para [0005], [0009], [0019], [0020]	1-16 and 25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 19 September 2016		Date of mailing of the international search report 13 OCT 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 16/00688

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 17-24
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 36/74 (2006.01)	A 6 1 K 36/74	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, 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 イツァーク・ラメンズドーフ

イスラエル、モディーン、キスレブ 2 5 番

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA44 AA53 AA60 BB01 DD41 DD47 EE10 EE16 EE31
 EE33 FF70
 4C084 AA20 MA02 MA35 MA37 MA52 NA20 ZC391 ZC411
 4C086 AA01 AA02 BC21 BC27 CB23 MA02 MA04 MA35 MA37 MA52
 NA20 ZA08
 4C088 AB14 AC11 MA02 MA35 MA37 MA52 NA20 ZC39
 4C206 AA01 AA02 FA09 JA19 MA02 MA04 MA55 MA57 MA72 NA20
 ZC39