

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-8089

(P2017-8089A)

(43) 公開日 平成29年1月12日(2017.1.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26	

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-162581 (P2016-162581)	(71) 出願人	599108792
(22) 出願日	平成28年8月23日 (2016. 8. 23)		ユーローセルティーク エス. エイ.
(62) 分割の表示	特願2015-52096 (P2015-52096)		ルクセンブルグ国 エルー 2 3 5 0 ルク
	の分割		センブルグ, リュ ジャン ピレ, 1
原出願日	平成12年10月30日 (2000. 10. 30)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	60/162, 541		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成11年10月29日 (1999. 10. 29)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100110663
			弁理士 杉山 共永
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 制御放出ヒドロコドン処方

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 痛みの治療に使用するための、固形制御放出の経口剤形の提供。

【解決手段】 鎮痛効果を示す有効量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩、およびヒト患者に対して一日二回投与に適当な剤形にさせるために十分な量の制御放出材料を包含し、0.55~0.85、好ましくは0.65~0.75の C_{12}/C_{max} 比で、そして少なくとも12時間治療的效果を有する経口剤形。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鎮痛効果を示す有効量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩を包含する剤形であって、該ヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩は、a) 医薬上許容し得るマトリックスに制御放出材料とともに組込まれるか、b) 基質に包含され、またはその上にコートされ、さらに制御放出材料で塗布されるか、のいずれかであり、

該剤形は、ヒト患者に対する一日二回投与のために適し、

患者集団に対する第一の投与後に、 0.55 から 0.85 までのヒドロコドンの平均 C_{12} / C_{max} 比を提供し、

少なくとも 12 時間、治療的効果を提供し、かつ、

37 での 55 分間の 700 ml の模擬胃液 (SGF) 中で、その後 37 での 900 ml の模擬小腸液 (SIF) に交換する 100 rpm での米国薬局方バスケット法によって測定されるときに 4 時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の 51.7 重量% から 67.4 重量% までのインビトロ放出を提供する制御放出経口固形剤形。

【請求項 2】

前記ヒドロコドンが、前記医薬上許容し得るマトリックス中に分散されている請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 3】

前記マトリックスが、マルチパーティキュレートの形態である請求項 2 に記載の剤形。

【請求項 4】

前記マルチパーティキュレートが、錠剤に圧縮されている請求項 3 に記載の剤形。

【請求項 5】

前記マルチパーティキュレートが、医薬上許容しうるカプセルに分散されている請求項 3 に記載の剤形。

【請求項 6】

0.65 から 0.75 までのヒドロコドンの平均 C_{12} / C_{max} 比を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 7】

37 での 55 分間の 700 ml の模擬胃液 (SGF) 中で、その後 37 での 900 ml の模擬小腸液 (SIF) に交換する 100 rpm での米国薬局方バスケット法によって測定されるときに 1 時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の 23.9 重量% から 39.7 重量% までのインビトロ放出を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 8】

37 での 55 分間の 700 ml の模擬胃液 (SGF) 中で、その後 37 での 900 ml の模擬小腸液 (SIF) に交換する 100 rpm での米国薬局方バスケット法によって測定されるときに 2 時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の 34.7 重量% から 51.5 重量% までのインビトロ放出を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 9】

37 での 55 分間の 700 ml の模擬胃液 (SGF) 中で、その後 37 での 900 ml の模擬小腸液 (SIF) に交換する 100 rpm での米国薬局方バスケット法によって測定されるときに 8 時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の 74.6 重量% から 86.4 重量% までのインビトロ放出を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 10】

前記制御放出材料が、メタクリル酸エステル型重合体を含有する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 11】

剤形の経口投与の 2 から 8 時間後までに、前記患者におけるヒドロコドンの T_{max} を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 12】

剤形の経口投与の 3 から 7 時間後までに、前記患者におけるヒドロコドンの T_{max} を提

10

20

30

40

50

供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 1 3】

剤形の経口投与の 4 から 6 時間後までに、前記患者におけるヒドロコドンの T_{max} を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 1 4】

15 mg ヒドロコドン・ピタートレートを含む剤形の経口投与に基づいて、投与の 2 から 8 時間後までに、少なくとも 8 ng / ml のヒドロコドンの血漿中濃度を提供し、そして投与の 12 時間後に、少なくとも 6 ng / ml のヒドロコドン血漿血漿濃度を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 1 5】

投与の 3 から 7 時間後までに、少なくとも 8 ng / ml のヒドロコドンの血漿血漿濃度を提供する請求項 1 4 に記載の剤形。

【請求項 1 6】

等量用量の即時放出ヒドロコドン照合処方 of C_{max} の 50 % 未満であるヒドロコドンまたはその塩の C_{max} を提供する請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 1 7】

鎮痛効果を示す有効量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩を包含する剤形であって、該ヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩は、a) 医薬上許容し得るマトリックスに制御放出材料とともに組込まれるか、b) 基質に包含され、またはその上にコートされ、さらに制御放出材料で塗布されるか、のいずれかであり、

該剤形は、ヒト患者に対する一日二回投与のために適し、
患者集団に対する第一の投与後に、同じ期間の放出速度の 55 % から 85 % までである T_{max} から剤形の経口投与の 12 時間までの期間の吸収速度を提供し、

少なくとも 12 時間、治療的効果を提供し、かつ、

37 °C での 55 分間の 700 ml の模擬胃液 (SGF) 中で、その後 37 °C での 900 ml の模擬小腸液 (SIF) に交換する 100 rpm での米国薬局方バスケット法によって測定されるときに 4 時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の 51.7 重量 % から 67.4 重量 % までのインビトロ放出を提供する制御放出経口固形剤形。

【請求項 1 8】

鎮痛効果を示す有効な量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩を包含する剤形であって、該ヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩は、a) 医薬上許容し得るマトリックスに制御放出材料とともに組込まれるか、b) 基質に包含され、またはその上にコートされ、さらに制御放出材料で塗布されるか、のいずれかであり、

該剤形は、ヒト患者に対する一日二回投与のために適し、

患者集団に対する第一の投与後に、2 から 8 時間まででインビボでのヒドロコドンの T_{max} を提供し、そして 0.55 から 0.85 までのヒドロコドンの平均 C_{12} / C_{max} 比を提供し、

少なくとも 12 時間についての治療効果を提供し、かつ、

37 °C での 55 分間の 700 ml の模擬胃液 (SGF) 中で、その後 37 °C での 900 ml の模擬小腸液 (SIF) に交換する 100 rpm での米国薬局方バスケット法によって測定されるときに 4 時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の 51.7 重量 % から 67.4 重量 % までのインビトロ放出を提供する制御放出経口固形剤形。

【請求項 1 9】

鎮痛効果を示す有効な量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩を包含する剤形であって、該ヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩は、a) 医薬上許容し得るマトリックスに制御放出材料とともに組込まれるか、b) 基質に包含され、またはその上にコートされ、さらに制御放出材料で塗布されるか、のいずれかであり、

該剤形は、ヒト患者に対する一日二回投与のために適し、かつ、

37 °C での 55 分間の 700 ml の模擬胃液 (SGF) 中で、その後 37 °C での 900 ml の模擬小腸液 (SIF) に交換する 100 rpm での米国薬局方バスケット法によ

10

20

30

40

50

て測定されるときに4時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の51.7重量%から67.4重量%までのインビトロ放出を提供する制御放出経口固形剤形。

【請求項20】

等量用量の即時放出ヒドロコドン対照処方の C_{max} の50%未満であるヒドロコドンまたはその塩の C_{max} を提供する請求項17から19のいずれかに記載の剤形。

【請求項21】

37での55分間の700mlの模擬胃液(SGF)中で、その後37での900mlの模擬小腸液(SIF)に交換する100rpmでの米国薬局方バスケット法によって測定されるときに1時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の23.9重量%から39.7重量%までのインビトロ放出を提供する請求項17から19のいずれかに記載の剤形。

10

【請求項22】

37での55分間の700mlの模擬胃液(SGF)中で、その後37での900mlの模擬小腸液(SIF)に交換する100rpmでの米国薬局方バスケット法によって測定されるときに2時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の34.7重量%から51.5重量%までのインビトロ放出を提供する請求項17から19のいずれかに記載の剤形。

【請求項23】

37での55分間の700mlの模擬胃液(SGF)中で、その後37での900mlの模擬小腸液(SIF)に交換する100rpmでの米国薬局方バスケット法によって測定されるときに8時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の74.6重量%から86.4重量%までのインビトロ放出を提供する請求項17から19のいずれかに記載の剤形。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

痛み、特に慢性の痛みの薬物療法による困難性のために、オピオイド鎮痛薬は、制御放出処方として投与されるべき理想的な薬剤である。本発明は、痛みの治療で使用するための固形の制御放出経口剤形に関する。

【背景技術】

30

【0002】

即時放出剤形の投与の後に通常に得られるより投与後の長期間の薬理学的作用を提供するのは、全ての制御(遅延)放出処方の目的である。このような長期間の応答は、対応する短期作用の即時放出製品では達成されない多くの治療利益をもたらす。したがって、治療は、例えば、中程度から重篤な痛み(例えば、術後患者、癌患者など)までについて、または起きているときに偏頭痛を経験する患者のものについて、並びに睡眠が必須である衰弱した患者について、患者を治療するときに、患者の睡眠を中断せずに継続されうる。

【0003】

従来の迅速作用薬剤療法が、薬剤の有効に安定な状態の血漿濃度を維持するために、頻繁な間隔で注意深く投与されない限り、化合物の、そして代謝不活性化を通しての迅速な吸収、全身排出のため、活性薬剤の血漿中濃度における頂点および谷が起り、それにより患者の維持療法における特別の問題を生じる。長期作用の薬剤製品のさらに一般的な利点は、患者の健忘を通して抜かされた用量の回避から生じる改善された患者服薬遵守である。

40

【0004】

ヒトおよび動物に対する経口投与の後の組成物に含まれる薬理学上活性な物質の制御放出を生じる組成物を製造することは、製薬業界で知られている。このような遅延放出組成物は、それが、栄養管のある種の部分に到達するまで、医薬品単位の吸収を遅らせるために使用される。消化管における医薬品のこのような制御放出は、さらに、従来の迅速放出剤形が投与される場合に起るより長い期間、血流での上記医薬品の望ましい濃度をさらに

50

維持する。

【0005】

担体からの活性化化合物の制御放出を提供する組成物の製造および使用の先行技術の教示は、消化管の生理学的流動体への活性物質の放出で基本的に考慮される。しかし、それは、胃腸液における活性物質の単なる存在は、それ自身で、生物利用性を確保しないことが一般に認識される。

【0006】

吸収されるために、活性薬剤物質は、溶液中になければならない。単位剤形からの活性物質の所定の比率について要求される時間は、標準化条件下で行われた試験方法によって、特化された時間基本に対する、単位剤形から放出される活性薬剤物質の量の比率として測定される。胃腸管の生理学上の流動体は、溶解時間を決定するための媒体である。技術の現状は、多くの満足のいく試験手段が、製薬上の組成物について溶解時間を測定することを認識し、そしてこれらの試験手段は、世界的な公式解説で記述されている。

10

【0007】

その担体からの薬剤物質の溶解に影響する多くの多様な因子があるが、特定の組成物からの薬理学上の活性物質について測定された溶解時間は、比較的一定で、そして再現性がある。溶解時間に影響しうる様々の因子の中でも、溶解溶媒媒質、溶液のpH、特定の溶媒媒質での物質の溶解性、および溶媒溶質中に溶解した材料の飽和濃度の駆動力に表される薬剤物質の表面領域である。したがって、成分が、組織部位を越えた吸収を通して溶解媒体から除去されるときに、活性薬剤物質の溶解濃度は、その安定な状態で動的に改質される。生理学的条件下で、溶解した材料の飽和レベルは、安定な状態の吸収を生じる溶媒媒体での相対的均質性および一定の溶解濃度を維持するために剤形から逆に補給される。

20

【0008】

駆動力の方向が、膜のいずれかの側での活性物質の濃度、すなわち、胃腸の流動体で溶解される量と、血液中に存在する量との間の差異であるので、胃腸管の組織吸収部位における輸送は、膜の両面でドナンの浸透平衡力によって影響される。血中濃度は、希釈、循環変化、組織保存、代謝変換および全身排出により一定に変化するので、活性材料の流れは、胃腸管から血流に向けられる。

【0009】

種々の技術は、制御放出剤形を製造するために使用された。活性医薬品の遅延放出が、製造のコーティングの選択的破壊を通して、または薬剤の放出に影響を及ぼす特別のマトリックスを用いたコンパウンド化を通して起される特別に被覆されたペレット、錠剤およびカプセル剤は、当業界で知られている。ある種の制御放出処方、投与後の所定の期間に活性化化合物の単位用量の関連した連続放出を提供する。

30

【0010】

本文献で報告される制御放出オピオイド処方の特定の例としては、例えば、共に、本発明の譲受人に譲渡され、そして参照してここに組込まれる米国特許第4,990,341号および第4,844,909号(ゴールドエイら)に開示されるものが挙げられ、米国薬局方パドルまたはバスケット法によって測定される場合、37で、900ml水性緩衝液(pH1.6と7.2との間)で、100rpmでの剤形のインビトロでの溶解速度として、12.5~42.5%(重量で)の塩酸モルホロンが1時間後に放出され、25~55%(重量で)が2時間後に放出され、45~75%(重量で)の塩酸モルホロンが4時間後に放出され、そして55~85%(重量で)の塩酸モルホロンが6時間後に放出され、インビトロ放出速度は、pH1.6~7.2のpHから独立しており、そしてインビボで得られた塩酸モルホロンの頂点の血漿中濃度が、剤形の投与の2~4時間の間で起るように選択される。少なくとも12時間の痛み解放が、これらの塩酸モルホロン処方を得られる。

40

【0011】

中程度の痛みのために使用されうる他のオピオイド鎮痛薬剤の制御放出投与量処方を提

50

供することが、非常の望ましいと考えられる。さらに、痛み療法の必要な患者における最も有効な痛みの管理を提供する薬理学的特性を示すこのような制御放出処方を提供することが、非常に望ましいと考えられる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

中程度の痛みを経験するヒト患者での痛みの管理の効力および品質を実質的に改善することが本発明の目的である。

痛みの管理の効力および品質を実質的に改善する生物利用性ヒドロコドン（塩酸モルホロン；hydrocodon）処方を提供することが本発明の目的である。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

即時放出ヒドロコドン処方に比較した場合に実質的に増大した効果の期間を提供するが、しかし痛覚脱失症の早期発生を提供する生物利用性ヒドロコドン処方を提供することが、本発明のさらに別の目的である。

治療効果の早期発生を提供し、そして投与間隔の間に最大限の濃度に上昇した後、相対的に平坦な血清血漿プロファイルを提供し、すなわちオピオイドの血漿中濃度が、0.55から0.85までの C_{12} / C_{max} 比を提供することを意味し、そして患者に対して有効な痛み解放を提供する一日二回投与に適する経口で投与できる制御放出オピオイド処方を提供することが、本発明の別の目的である。代替の実施形態では、剤形は、0.65から0.75までの C_{12} / C_{max} 比を提供する。

20

【0014】

本発明の上記及び他の目的は本発明によって達成される。特定の実施形態では、鎮痛薬で有効な量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩および一日二回投与に適した剤形にするのに十分量の制御放出材料を包含する固形の経口制御放出剤形であって、ヒト患者または患者の集団に対する単回投与後に、約2から約8時間（ T_{max} ）まででインビトロでのヒドロコドンの頂点の血漿中濃度に達する時間を提供し、そして最大濃度を得た後は、0.55から0.85までの C_{12} / C_{max} 比を提供する。

特定の好ましい実施形態では、制御放出剤形は、37 °での55分間の700 mlの模擬胃液（SGF）中で、その後37 °での900 mlの模擬小腸液（SIF）に交換する100 rpmでの米国薬局方バスケット法によって測定されるときに、1時間で、剤形からのヒドロコドンまたはその塩の18%から約42.5重量%までのインビトロ放出を提供する。

30

【0015】

特定の好ましい実施形態では、37 °での1.2および7.5のpHで、900 ml水性緩衝液中で100 rpmでの米国薬局方バスケット法によって測定されるときに、ヒドロコドン剤形のインビトロでの溶解速度として、約25から約65重量%までのヒドロコドンまたはその塩2時間後放出され、約45から約85重量%までのヒドロコドンまたはその塩が4時間後放出され、そして約60重量%より大きいヒドロコドンまたはその塩が8時間後放出される。インビトロ放出速度は、本発明の好ましい実施形態では、所望されたとおりpH-独立またはpH-従属のいずれかでありうるが、ヒドロコドンの放出は、pH-独立性である。

40

特定の好ましい実施形態では、剤形が、投与の12時間後に、少なくとも5または6 ng/mlのヒドロコドン血漿濃度を提供し、そして投与の約2から約8時間後までに、少なくとも約8 ng/mlの血漿濃度を提供する治療的に有効な量のヒドロコドンを含む制御放出剤形の提供がある。

【0016】

本発明の別の好ましい実施形態では、等量用量の即時放出ヒドロコドン対照処方（例えば、ロルタボ（登録商標；Lortab）の約50%未満の C_{max} であるヒドロコドンの C_{max} を提供し、そして12時間投与間隔の間、有効な無痛覚を提供するヒドロコドンの

50

一日二回経口制御放出剤形が提供される。

本発明の他の好ましい実施形態では、等量用量の即時放出ヒドロコドン対照処方、例えば、ロルタボ（登録商標）の $80\% C_{max}$ に達する時間の約 90% から約 150% まで、好ましくは約 90% から約 110% までである $80\% C_{max}$ に達する時間を提供するヒドロコドンの一日二回制御放出剤形の提供がある。好ましくは、制御放出剤形についての $80\% C_{max}$ に達する時間は、約 0.5 から約 1.5 時間まで、最も好ましくは約 0.8 から約 1.2 時間までである。他の実施形態では、制御放出剤形についてのヒドロコドンの $80\% C_{max}$ に達する時間は、約 0.75 から約 2.0 時間まで、最も好ましくは約 0.9 から約 1.5 時間までである。

【0017】

10

本発明の他の好ましい実施形態では、等量用量の即時放出ヒドロコドン対照処方の $90\% C_{max}$ に達する時間の約 150% から約 400% まで、好ましくは約 150% から約 250% までである $90\% C_{max}$ に達する時間を提供するヒドロコドンの一日二回制御放出剤形の提供がある。好ましくは、制御放出剤形についての $90\% C_{max}$ に達する時間は、約 1.5 から約 2.5 時間まで、最も好ましくは約 1.8 から約 2.2 時間までである。他の実施形態では、制御放出剤形についてのヒドロコドンの $90\% C_{max}$ に達する時間は、約 1.5 から約 4.0 時間まで、最も好ましくは約 1.8 から約 2.5 時間までである。

【0018】

20

本発明の他の好ましい実施形態では、剤形が、約 0.5 から 10 時間まで、好ましくは約 1 から約 9 時間まで、または約 4 から約 8 時間までの C_{max} の 80% 以内に血漿中濃度を維持するヒドロコドンの一日二回制御放出剤形が提供される。

本発明の他の好ましい実施形態では、剤形が、約 1 から 6.5 時間まで、好ましくは約 2 から約 5 時間まで、または約 2 から約 6.5 時間までの C_{max} の 90% 以内に血漿血漿中濃度を維持するヒドロコドンの一日二回制御放出剤形の提供がある。

【0019】

本発明の他の好ましい実施形態では、約 1.5 mg / 時間から約 5 mg / 時間までの投与から T_{max} までの平均インビボ吸収速度を提供し、 15 mg ヒドロコドンビタートレートを含む剤形の経口投与に基づいて約 0.5 mg / 時間未満である T_{max} から投与間隔の終点までの平均吸収の速度を提供するヒドロコドンの一日二回制御放出剤形が提供される。好ましくは、剤形は、約 2 mg / 時間から約 4 mg / 時間までの投与から T_{max} までの平均インビボ吸収速度を提供し、そして 15 mg ヒドロコドンビタートレートを含む剤形の経口投与に基づいて、約 0.08 mg / 時間から約 0.4 mg / 時間までである T_{max} から 12 時間投与間隔の終点の平均インビボ吸収速度を提供する。

30

本発明の他の好ましい実施形態では、同じ期間の放出速度の約 55% から約 85% までである、剤形の経口投与の T_{max} から約 12 時間までの期間、吸収速度を提供する一日二回制御放出ヒドロコドン剤形が提供される。

【0020】

本発明の上記実施形態、並びに他の実施形態は、好ましくは、即時放出ヒドロコドン対照処方の同等用量によって提供される T_{max} より 3 から 4 倍遅い時点で T_{max} に達する時間を提供する。好ましくは、持続的放出処方によって提供される T_{max} は、経口投与の後約 2 から約 8 時間、約 3 から約 7 時間まで、または約 4 から約 6 時間までで起る。

40

【0021】

本発明は、さらに、即時放出ヒドロコドン対照製品の同等用量によって提供される C_{max} の約 50% 未満、好ましくは約 40% 未満であるヒドロコドンの C_{max} を提供するヒドロコドン処方に向けられる。

例えば、ヒドロコドンが、米国特許第 $4,861,598$ 号および第 $4,970,075$ 号で開示されるとおりデリバリー・システムで処方されるときに、即時放出ヒドロコドン対照製品の C_{max} の百分率としてデリバリー・システムによって提供されるヒドロコドンの C_{max} は、同じデリバリー・システムで処方されたオキシコドンについて同じ計算よ

50

り相当に低かったことが驚くべきことに知見された。この現象は、制御放出オキシコドンおよびヒドロコドン処方、同様のインピトロ溶解パラメータを示した事実にもかかわらず明かである。

【0022】

本発明は、デリバリー・システム米国特許第4,861,598号および第4,970,075号を用いて配合される場合に、即時放出ヒドロコドン対照製品の C_{max} の百分率としてデリバリー・システムの C_{max} は、好ましい実施形態で約50%未満、そして40%未満であるのに対して、オキシコドンは、50%より大きな計算を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

「ヒドロコドン」は、医薬上許容しうる塩およびヒドロコドンの複合体と同様に、ヒドロコドン遊離塩基を示す場合、本発明の目的のために定義される。

語句「米国薬局方パドルまたはバスケット法」は、例えば、参照してここに組込まれる米国薬局方XXII(1990年)で記述されるパドルおよびバスケット法である。

本発明の目的のため、用語「pH-依存性」は、環境的pHによって変化する特徴(例えば、溶解)を示すと定義される。

本発明の目的のため、用語「pH-独立性」は、pHによって実質的に影響されない特徴(例えば、溶解)を示すと定義される。

本発明の目的のため、用語「生物利用性」は、薬剤(例えば、ヒドロコドン)が、単位剤形から吸収される範囲として定義される。

本発明の目的のため、用語「制御放出」は、血中(例えば、血漿)濃度が、治療範囲内に維持されるが、しかし約12時間またはそれより長きの時間の期間かけて毒性濃度を低下させるような速度での薬剤(例えば、ヒドロコドン)の放出として定義される。

用語「 C_{max} 」は、投与間隔の間に得られる最大血漿濃度を示す。

用語「 T_{max} 」は、最大血漿濃度に達する時間を示す。

用語「 $T_{1/2(abs)}$ 」は、血漿に移行されるべきオピオイドの吸収可能な用量の2分の1に必要な時間の量を示す。

【0024】

用語「安定な状態」は、所定の薬剤についての血漿濃度が、達成され、そして所定の薬剤について最少有効治療濃度で、またはそれより上であり、そして最少毒性血漿濃度より下である濃度での薬剤の連続用量で維持されることを意味する。オピオイド鎮痛薬について、最少有効治療濃度は、所定の患者で達成される痛み解放の量によって部分的に測定される。痛みの測定は、非常に主観的であり、そして多くの個人的変動は、患者の中で起りうることは、医療業界での習熟したものによって理解される。

用語「維持療法」および「慢性療法」は、患者が、上に定義されるとおり安定な状態までオピオイド鎮痛薬で滴定された後に患者に対して投与された薬剤療法として、本発明の目的のために定義される。

ヒドロコドンのようなオピオイドの濃度に関して、用語「最少有効鎮痛薬濃度」または「MEAC」は、量を特定するのが極めて困難である。しかし、一般に、それより下で痛覚脱失(analgesia)が供給されない、血漿ヒドロコドンの最少有効鎮痛薬濃度がある。例えば、血漿中ヒドロコドン濃度と痛覚脱失の間の間接的関係があるときに、高く、そして延長された血漿中濃度は、一般に、優れた痛み解放に関連する。頂点の血漿中ヒドロコドン濃度の時間と頂点の薬剤効果の時間との間に、遅滞時間またはヒステリシス(hysteresis)がある。これは、一般にオピオイド鎮痛薬を用いた痛みの治療について有効である。

【0025】

用語「平均共鳴時間」(MRT)は、薬剤分子が体内で留まる平均時間として定義される。吸収、分布および放出の関数であるこの計算は、活性成分を含有する剤形に部分的に依存性がある。

本発明の目的のために、さらに特定されない限り、用語「患者」は、検討(または請求

10

20

30

40

50

項)が、個々の患者または対象の薬物動態的パラメータに向けられることを意味する。

用語「患者の集団」は、検討(または請求項)が、少なくとも2名の患者または対象の平均薬物動態的パラメータに向けられる。

用語「突破痛み」では、患者は、患者が、ヒドロモルホンを含む一般に有効量の本発明の持続放出の固形経口剤形を投与されているという事実の代わりに経験する痛みを意味する。

用語「救援」は、突破痛みを経験している患者に投与される鎮痛薬に該当する。

用語「有効な痛み管理」は、医師による鎮痛療法に対するヒト患者の応答(経験された痛み対副作用)の客観的評価、並びにこのような治療を受ける患者による治療的治療の主観的評価を意味する。当業者は、有効な鎮痛薬が、個々の患者の多様性を含めた多くの因子によって変化することを理解する。

10

【0026】

本発明の目的のため、用語「即時放出ヒドロコドン対照処方」は、ユーシービー・ファルマ、インク、から商用的に入手可能な登録商標ロルタブの等価量のヒドロコドン部分、または即時放出のヒドロコドンまたはその塩を提供する医薬製品である。

本発明の目的のために、ここに開示された制御放出処方および即時放出制御処方は、用量に比例する。このような処方では、薬理学的パラメータ(例えば、AUCおよび C_{max})は、1つの投与強度から別のものまで線状で増加する。したがって、特別の用量の薬理学的パラメータは、同じ処方の異なる用量のパラメータから推論される。

本発明の目的のために、特に特定されない限り、ここに開示される薬理学的パラメータは、個別の患者に対する単回用量のヒドロコドン処方の投与に基づいている。患者集団に基づいた薬理学的パラメータは、「平均」データとして特定される。

20

【0027】

用語「第一の投与」は、個々の患者または患者集団に対する治療の開始時での本発明の単回用量を意味する。

本発明の制御放出の経口固形剤形は、驚くべきことに、オピオイドを節約しうる。本発明の制御放出の経口固形剤形は、鎮静薬効能における差異なしに、従来の即時放出製品に対する比較で、実質的に低い一日投与量で投与されうることが可能である。匹敵する一日投与量で、大きな効能は、従来の即時放出製品に対する比較で、本発明の制御放出の経口固形剤形の使用で生じうる。

30

【0028】

ここに付随する図面は、本発明の実施形態を示し、そして請求項によって包含されたとおり本発明の範囲を制限すると意味されない。

【0029】

本発明の上記実施形態は、当業者に知られる広く多様な制御放出処方によって提供されうる。例えば、適切な制御放出剤形は、参照してここに組込まれる米国特許第4,861,598号および第4,970,075号で開示される。

本発明の特定の実施形態で、即時放出形態における有効量のオピオイドが、処方に含まれる。オピオイドの即時放出形態は、 T_{max} が、例えば約2から約5時間まで、または約2から約4時間までの時間に短縮されるように血液中のオピオイド(例えば、血漿)の最大濃度までの時間を短縮するのに有効な量含まれる。単位用量でのこのような有効量の即時放出オピオイドを含めることによって、患者における痛みの相対的に高いレベルの経験が明らかに減少されることが知見された。このような実施形態で、即時放出形態での有効量のオピオイドは、本発明の基質(substrates)に被覆されうる。例えば、その処方から得た延長放出オピオイドは、制御放出コーティングによる場合、即時放出層は、制御放出コーティングの上に上塗される。他方、即時放出層は、オピオイドが、制御放出マトリックスに組込まれる基質の表面に被覆されうる。有効単位用量のオピオイド(例えば、ペレット、球体、ビーズおよび同等物を含めた微粒子システム)を含む複数の持続的放出基質が、硬質ゼラチンカプセルに組込まれるときに、オピオイド用量の即時放出部分は、カプセル内の粉末または顆粒として十分量の即時放出オピオイドの封入を介してゼラチンカプ

40

50

セルに組込まれうる。代わりに、ゼラチンカプセルそれ自身は、オピオイドの即時放出層で被覆されうる。当業者は、即時放出オピオイド部分を単位用量に組込むさらに他の代替手段を認識する。このような代替法は、付随の請求項に包含されると考えられる。

本発明のオピオイド剤形の1つの利点は、治療的濃度が、一般に、むかつき、吐気または嗜眠状態のような共存する副作用の強度および/または程度における明らかな増加なしに実質的に達成され、そしてそれは、しばしば、オピオイドの高い血中濃度に関連することである。本発明の剤形の使用は、薬剤添加の危険が減少されることに至る証拠もある。

【0030】

活性剤

本発明の制御放出の経口剤形は、好ましくは、約0.5mgから約1250mgまでのヒドロコドンまたは等価量の医薬上許容しうるその塩を含む。より好ましい実施形態では、剤形は、約5mgから約60mgまで、例えば15mgを含みうる。ヒドロコドンの適切な医薬上許容しうる塩としては、ヒドロコドン・ビタートレート (bitartrate)、ヒドロコドン・ビタートレート・ヒドレート、塩酸ヒドロコドン、ヒドロコドン・p-トルエンスルホネート、リン酸ヒドロコドン、ヒドロコドン・チオセミカルバゾン、ヒドロコドン・スルフェート、ヒドロコドン・トリフルオロアセテート、ヒドロコドン・ヘミペンタヒドレート、ヒドロコドン・ペンタフルオロプロピオネート、ヒドロコドン・p-ニトロフェニルヒドラゾン、ヒドロコドン・o-メチルオキシム、ヒドロコドン・セミカルバゾン、ヒドロコドン・ヒドロプロミド、ヒドロコドン・ムケート、ヒドロコドン・オレート、ヒドロコドン・ホスフェート二塩基物、ヒドロコドン・ホスフェート一塩基物、ヒドロコドン無機塩、ヒドロコドン有機塩、ヒドロコドン・アセテート・トリヒドレート、ヒドロコドン・ビス (ヘプタフルオロブチレート)、ヒドロコドン・ビス (メチルカルバメート)、ヒドロコドン・ビス (ペンタフルオロプロピオネート)、ヒドロコドン・ビス (ピリジンカルボキシレート)、ヒドロコドン・ビス (トリフルオロアセテート)、ヒドロコドン・クロロヒドレート、およびヒドロコドン・スルフェート・ペンタヒドレートが挙げられる。好ましくは、ヒドロコドンは、ビタートレート塩として存在する。

【0031】

本発明の剤形は、さらに、本発明のヒドロコドン鎮静薬と相乗的に作用しうるか、またはし得ない1つまたはそれ以上の別の薬剤を含みうる。このような別の薬剤の例としては、イブプロフェン、ジクロフェナック、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、トリアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシニン酸、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ゾメピラック、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザック、クリダナック、オキシピナック、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、フルフェナミン酸、ニフルミン酸、トルフェナミン酸、ジフルリザール、フルフェニザール、ピロキシカム、スドキシカム、またはイソキシカムおよび同等物を含めた非ステロイド抗炎症性剤が挙げられる。このような非ステロイド抗炎症剤は、セレコキシブ (SC-58635) のようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤、DUP-697、フルスリド (CGP-28238)、メロキシカム、6-メトキシ-2-ナフチル酢酸 (6-MNA)、ピオクス (Vioxx) (MK-966)、ナブメトン (6-MNAについてのプロドラッグ)、ニメスリド、NS-398、SC-5766、SC-58215、およびアマンタジン (1-アミノアダマンチン) としてのT-614、およびメマンチン (3,5ジメチルアミノアダマントン)、それらの混合物および医薬上許容しうるその塩も挙げられる。

他の追加の薬剤としては、デキトロルファンのような非毒性NMDAレセプターアンタゴニスト、デキストロメトルファン、3-(1-ナフタレニル)-5-(ホスホノメチル)-L-フェニルアラニン、3-(1-ナフタレニル)-5-(ホスホノメチル)-DL-フェニルアラニン、1-(3,5-ジメチルフェニル)ナフタレン、および2-(3,5-ジメチルフェニル)ナフタレン、2SR, 4RS-4-(1H-テトラゾル-5

10

20

30

40

50

-イル)メチル)オキシ)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-((((1H-テトラゾル-5-イル)メチル)オキシ)メチル)ピペリジン-2-カルボン酸; E及びZ 2SR-4-(O-1H-テトラゾル-5-イル)メチル)ケトキシイミノ)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-((1H-テトラゾル-5-イル)チオ)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-((1H-テトラゾル-5-イル)チオ)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-(5-メルカプト-1H-テトラゾル-1-イル)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-(5-メルカプト-2H-テトラゾル-2-イル)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-(5-メルカプト-1H-テトラゾル-1-イル)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-(5-メルカプト-2H-テトラゾル-2-イル)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-(5-メルカプト-1H-テトラゾル-1-イル)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-(((1H-テトラゾル-5-イル)チオ)メチル)ピペリジン-2-カルボン酸; 2SR, 4RS-4-((5-メルカプト-1H-テトラゾル-1-イル)メチル)ピペリジン-2-カルボン酸; または2SR, 4RS-4-((5-メルカプト-2H-テトラゾル-2-イル)メチル)ピペリジン-2-カルボン酸、それらの混合物および医薬上許容しうるその塩が挙げられる。

10

【0032】

本発明の剤形に含まれる他の適切な追加の薬剤としては、アセトアミノフェン、神経-活性ステロイド(参照してここに組込まれる、1998年2月20に提出された米国特許出願番号第09/026,520号に開示されるもののような)および他の非オピオイド鎮静薬(analgesics)が挙げられる。

20

【0033】

例えば、第二(非オピオイド)薬剤が、処方に含まれる場合、このような薬剤は、制御放出形態中、または即時放出形態中に含まれる。追加の薬剤は、オピオイドと一緒に制御放出マトリックスに組込まれる; 制御放出コーティングに組込まれる; 分離された制御放出層または即時放出層として組込まれる; または本発明の基質を有するゼラチンカプセル中の粉末、顆粒などとして組込まれる。

本発明のある種の好ましい実施形態では、即時放出形態中の有効量のヒドロコドン、投与されるべき制御放出単位用量ヒドロコドン処方に含まれる。即時放出形態のヒドロコドンは、血液(例えば、血漿)中のヒドロコドンの C_{max} に達する時間を短縮するのに有効である量で含まれる。このような実施形態では、即時放出形態中の有効量のヒドロコドンは、本発明の基質上に被覆される。例えば、処方からの遅延放出ヒドロコドンが、制御放出コーティングによる場合、即時放出層は、制御放出コーティングの上に上塗りされる。他方、即時放出層は、ヒドロコドンが制御放出マトリックスに組込まれる基質の表面に被覆される。有効な単位用量のヒドロコドンを含む複数の持続的放出基質(例えば、ペレット、球体、ビーズおよび同等物を含む微粒子システム)が、硬質カプセルに組込まれる場合、オピオイドの即時放出部分は、カプセル内で粉末またはカルシウム粒として十分量の即時放出ヒドロコドンの封入を介して、ゼラチンカプセルに組込まれる。代わりに、ゼラチンカプセルそれ自身は、ヒドロコドンの即時放出層で被覆される。当業者は、即時放出ヒドロコドン部分を、単位用量に組込むさらに他の代替手段を認識する。このような代替法は、付随の請求項に包含すると考えられる。単位用量中のこのような有効量の即時放出ヒドロコドンを含むことによって、患者における相対的に高いレベルの痛みの経験は、明らかに減少される。

30

40

【0034】

剤形

制御放出剤形は、都合により、ヒドロコドンと一緒にマトリックスに組込まれるか、または薬剤を包含する基質(語句「基質」は、ビーズ、ペレット、スフェロイド、錠剤、錠剤コアなどを包含する)の上に持続的放出コーティングとして塗布される制御放出材料を含みうる。制御放出材料は、所望される場合、疎水性または親水性でありうる。本発明による経口剤形は、例えば、顆粒、球状体、ペレット(以降、「マルチパーチパーティキュ

50

レート (multiparticulates) 」として集約的に引用される) として提供されうる。単位時間あたり所望の用量のオピオイドを提供するために有効であるマルチパーティキュレート (微粒子) の量は、カプセルに入れられうるか、または例えば錠剤に圧縮された任意の他の適切な経口固形形態に組込まれうる。他方、本発明による経口投与剤形は、制御放出コーティングで被覆された錠剤コアとして、または薬剤のマトリックス、制御放出材料、および都合により他の医薬上所望の成分 (例えば、希釈剤、バインダ、着色剤、潤滑剤など) を含む錠剤として製造されうる。

【0035】

制御放出マトリックス処方

本発明の特定の好ましい実施形態では、制御放出处方は、上に説明されるとおり制御放出材料を含むマトリックス (例えば、マトリックス錠剤) を介して達成される。制御放出マトリックスを含む剤形は、pH 依存性または pH 独立性手段で、好まれる範囲内で、そしてオピオイドを放出するオピオイドのインビトロ溶解速度を提供する。制御放出マトリックスで封入に適した材料は、マトリックスを形成するために使用される方法に依存する。経口剤形は、少なくとも 1 種の親水性または疎水性制御放出材料の 1 % および 8 % (重量で) の間で含有しうる。

【0036】

本発明による制御放出マトリックスに含まれうる適切な制御放出材料の制限なしのリストは、親水性および / または疎水性材料、例えば、ゴム、セルロースエーテル、アクリル酸樹脂、タンパク質由来の材料、蠟 (waxes)、シェラック、および水素化ひまし油、水素化植物性油のような油が挙げられる。しかし、オピオイドの制御放出を与える能力のある任意の医薬上許容しうる疎水性または親水性の制御放出材料は、本発明によって使用されうる。好ましい制御放出高分子としては、エチルセルロースのようなアルキルセルロース、アクリル酸またはメタクリル酸重合体および共重合体、およびセルロースエーテル、特にヒドロキシアルキルセルロース (特にヒドロキシプロピルメチルセルロース) およびカルボキシアルキルセルロースが挙げられる。好ましいアクリル酸およびメタクリル酸重合体および共重合体としては、メチルメタクリレート、メチル・メタクリレート共重合体、エトキシエチル・メタクリレート、シアノエチル・メタクリレート、アミノアルキル・メタクリレート共重合体、ポリ (アクリル酸)、ポリ (メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミン共重合体、ポリ (メチル・メタクリレート)、ポリ (メタクリル酸) (無水物)、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ (メタクリル酸無水物)、およびグリシジル・メタクリレート共重合体が挙げられる。特定の好ましい実施形態は、本発明のマトリックス中の前述の制御放出材料のいずれかの混合物を利用する。

【0037】

マトリックスは、バインダとしても含有しうる。このような実施形態では、バインダは、制御放出マトリックスからのヒドロコドンの制御放出に寄与することが好ましい。

好ましい疎水性バインダ材料は、多かれ少なかれ顕著な親水性および / または疎水性傾向を示すが、水不溶性である。好ましくは、本発明に有用な疎水性バインダ材料は、約 30 から約 200 まで、好ましくは約 45 から約 90 までの融点を示す。疎水性材料が、炭化水素であるときに、炭化水素は、好ましくは、25 ° および 90 の間の融点を示す。長鎖 ($C_8 - C_{50}$) ヒドロコドン材料の中でも、脂肪酸 (脂肪族) アルコールが好ましい。経口剤形は、少なくとも 1 種の消化可能な長鎖炭化水素の 80 % (重量で) までを含有しうる。

好ましくは、経口剤形は、少なくとも 1 種のポリアルキレングリコールの 80 % (重量で) までを含有する。特に、疎水性バインダ材料は、天然または合成ワックス、脂肪酸アルコール (ラウリル、ミリスチル、ステアリル、セチルまたは好ましくはセトステアリルアルコールのような)、脂肪酸を包含でき、そしてそれに限定されないが、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド (モノ -、ジ -、およびトリ - グリセリド)、水素化脂肪、炭化水素、正常なワックス、ステリン酸、ステアリルアルコール、および炭化水素骨格を有する疎水性および親水性材料が挙げられる。適切なワックスとしては、例えば、蜜蝋、糖ワッ

10

20

30

40

50

クス、ヒマシワックスおよびカルナバ蠟が挙げられる。本発明の目的のために、ワックス様物質は、室温で正常に固形であり、そして約30から約110までの融解点を示す任意の材料として定義される。

【0038】

本発明により使用されうる好ましい疎水性バインダ材料としては、消化のよい長鎖 ($C_8 - C_{50}$ 、特に $C_{12} - C_{40}$)、脂肪酸、脂肪酸アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱物油および植物性油、天然および合成ワックスおよびポリアルキレングリコールのような置換または未置換炭化水素が挙げられる。25および90の間の融点を示す炭化水素が、好ましい。長鎖炭化水素バインダ材料の、脂肪酸(脂肪族)アルコールは、特定の実施形態で好まれる。経口剤形は、80%(重量で)までの少なくとも1種の消化のよい長鎖ヒドロコドンを含む。10

特定の好ましい実施形態では、2種またはそれ以上の疎水性バインダ材料は、マトリックス処方に含まれる。追加の疎水性バインダ材料が含まれる場合、それは、天然および合成ワックス、脂肪酸、脂肪酸アルコール、および同じものの混合物から選択されるのが好ましい。例としては、蜜蝋、カルナバ蠟、ステアリン酸およびステアリルアルコールが挙げられる。このリストは、限定されることを意味しない。

【0039】

1つの特定の適切な制御放出マトリックスは、少なくとも1種の水溶性ヒドロキシアルキルセルローズ、少なくとも1つの $C_{12} - C_{36}$ 、好ましくは $C_{14} - C_{22}$ 、脂肪族アルコールおよび都合により少なくとも1つのポリアルキレングリコールを包含する。ヒドロキシアルキルセルローズは、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルローズ、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ、および特にヒドロキシエチルセルローズのようなヒドロキシ (C_1 から C_6 まで) アルキルセルローズである。本発明の経口剤形における少なくとも1種のヒドロキシアルキルセルローズの量は、中でも、必要とされる正確な速度のオピオイド放出によって決定される。脂肪族アルコールは、例えば、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコールまたはステアリルアルコールでありうる。しかし、本発明の経口剤形の特に好ましい実施形態で、少なくとも1種の脂肪族アルコールは、セチルアルコールまたはセトステアリルアルコールである。本発明の経口剤形における脂肪族アルコールの量は、上記のとおり、必要とされる正確な速度のオピオイド放出によって決定される。それは、少なくとも1種のポリアルキレングリコールが、経口剤形で存在、または不在であるかどうかにもよる。少なくとも1種のポリアルキレングリコールの不在で、経口剤形は、好ましくは、20%~50%(重量で)の脂肪族アルコールを含む。ポリアルキレングリコールは、経口剤形で存在するとき、それにより脂肪族アルコールおよびポリアルキレングリコールの合わせた重量は、好ましくは、総投与量の20%および50%(重量で)の間で構築する。20

【0040】

1つの好ましい実施形態では、例えば、少なくとも1種のヒドロキシアルキルセルローズまたはアクリル酸樹脂対少なくとも1種の脂肪族アルコール/ポリアルキレングリコールの比は、相当の範囲まで、処方からのオピオイドの放出速度を決定する。1:2および1:4の間のヒドロキシアルキルセルローズ対脂肪族アルコール/ポリアルキレングリコールの比が好ましく、そして1:3および1:4の間の比は、特に好ましい。30

【0041】

ポリアルキレングリコールは、例えば、ポリプロピレングリコールまたは好ましくはポリエチレングリコールでありうる。少なくとも1種のポリアルキレングリコールの数平均分子量は、好ましくは、1,000および15,000の間、特に1,500および12,000の間である。40

別の適切な制御放出マトリックスは、アルキルセルローズ(特に、エチルセルローズ)、 C_{12} から C_{36} までの脂肪族アルコールおよび都合によりポリアルキレングリコールを包含する。

【0042】

10

20

30

40

50

上記成分に加えて、制御放出マトリックスは、適切な量の他の材料、例えば希釈剤、潤滑剤、バインダ、造粒助剤、着色剤、風味剤および製薬業界で従来のものであるグライダント (glidants) をも含有しうる。

本発明による固形の制御放出の経口剤形の製造を促進するために、本発明の別の態様では、オピオイドまたはその塩を、制御放出マトリックスに組込む本発明による固形の制御放出の経口剤形を製造する方法が提供される。マトリックス中の組込みは、例えば、

(a) ヒドロコドンと一緒に、上に説明されるとおりの少なくとも1種の疎水性および/または親水性材料 (例えば、水溶性ヒドロキシアルキルセルロース) を含む顆粒を形成すること、

(b) 顆粒を含む少なくとも1種の疎水性および/または親水性材料を、少なくとも1種の $C_{12} - C_{36}$ の脂肪族アルコールと混合すること、および

(c) 都合により、顆粒を圧縮および成形すること
によってもたらされる。

顆粒は、製薬処方の方業者によく知られる手段のいずれかによって形成されうる。例えば、1つの好ましい方法では、顆粒は、水を用いてヒドロキシアルキルセルロース/オピオイドを湿式造粒することによって形成されうる。この方法の特に好ましい実施形態では、湿式造粒段階の間に添加される水の量は、好ましくは、オピオイドの乾燥重量の1.5および5倍の間、特に1.75および3.5倍の間である。

【0043】

本発明のマトリックスは、溶融ペリティゼーション技術を介しても製造されうる。このような環境で、細かく分割された形態でのオピオイドを、バインダ (粒子形態でも) および他の任意の不活性成分と合わせ、そしてその後、混合物を、例えば高せん断混合装置での混合物を機械的作業して、ペレット (顆粒、球状体) を形成することによってペレット化する。その後、ペレット (顆粒、球状体) は、必要とされるサイズのペレットを得るために篩にかけられる。バインダ材料は、好ましくは、粒子形態にあり、そして約40より上の融点を示す。適切なバインダ物質としては、例えば、水素化ヒマシ油、水素化植物油、他の水素化脂肪、脂肪酸アルコール、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリドおよび同等物が挙げられる。

制御放出材料は、例えば、溶融造粒または溶融押出技術によっても製造されうる。一般に、溶融造粒技術は、正常に固形の疎水性バインダ材料、例えばワックスを融解させ、そしてそこに粉末薬剤を組込むことに関与する。制御放出剤形を得るために、疎水性制御放出材料、例えばエチルセルロースまたは水不溶性アクリル酸重合体を、溶融ワックス疎水性バインダ材料に組込むことは必要でありうる。溶融造粒技術を介して製造される制御放出処方の例は、本発明の譲受人に譲渡され、そしてその全体で参照して組込まれた米国特許第4,861,598号で見られる。

【0044】

別の疎水性バインダ材料は、上記1種またはそれ以上の水不溶性ワックス様物質より疎水性が低い1種またはそれ以上のワックス様熱可塑性物質と混合された1種またはそれ以上の水不溶性ワックス様熱可塑性物質を包含しうる。制御放出を達成するために、処方中の個々のワックス様物質は、当初の放出相の間じゅう胃腸流動体で実質的に非分解性で、そして不溶性であるべきである。有用な水不溶性ワックス様バインダ物質は、約1:5000 (w/w) より低い水不溶性を示すものでありうる。

上記成分に加えて、制御放出マトリックスは、適切な量の他の材料、例えば、希釈剤、潤滑剤、バインダ、造粒助剤、着色剤、風味剤、および所望の場合、約50重量%の粒子までの量で、製薬業界で従来のものであるグライダントをも含有しうる。これらの追加の材料の量は、所望の処方に所望の効果を提供するのに十分である。

経口剤形を処方するために使用されうる医薬上許容しうる担体および賦形剤の特別の例は、ここに参照して組込まれる *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986) で記述される。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

本発明による適切な溶融押出マトリックスの製造は、例えば、制御放出材料、そして好ましくはバインダ材料と一緒に、オピオイド鎮静薬を混練して、均質な混合物を得る段階を包含しうる。その後、均質な混合物は、少なくとも混合物を、同じものを押出するために十分に軟化するのに十分な温度まで加熱される。その後、生じた均質混合物は、例えば、二重スクリー押出装置を用いて押出して、ストランドを形成される。押出物を、好ましくは、冷却し、そして当業界で知られる任意の手段によってマルチパーティキュレートに切断される。ストランドを冷却し、そしてマルチパーティキュレートに切断する。その後、マルチパーティキュレートを単位用量に分割する。押出物は、好ましくは、約 0 . 1 から約 5 mm までの直径を有し、そして約 8 から約 2 4 時間の期間に、制御放出の治療的な

10

【 0 0 4 6 】

本発明の溶融押出された処方を製造する任意の方法は、押出装置に、疎水性制御放出材料、治療的な活性剤、および任意のバインダ材料を直接メーターで測定すること；均質な混合物を加熱すること；均質な混合物を押出して、それによりストランドを形成すること；均質な混合物を含むストランドを冷却すること；ストランドを、約 0 . 1 mm から約 1 2 mm までのサイズを示す粒子に切断すること；および上記粒子を単位用量に分割することを含む。本発明のこの態様で、相対的に継続的に製造手段が認識される。

ここで上に記述されるもののような可塑剤は、溶融押出マトリックスに含まれうる。可塑剤は、好ましくは、約 0 . 1 から約 3 0 重量 % までのマトリックスとして含まれうる。他の製薬上の賦形剤、例えばタルク、単または多糖類、着色剤、風味剤、潤滑剤および同等物は、所望のとおり本発明の制御放出マトリックスで含まれうる。含まれる量は、達成されるべき所望の特徴による。

20

【 0 0 4 7 】

押出装置または出口の直径は、押出ストランドの厚みを変化させるために調節されうる。さらに、押出装置の出口部分は、丸型である必要はない；それは、長方形、矩形などでありうる。存在するストランドを、熱いワイヤー状カッター、断裁機などを用いて粒子に変えさせる。溶融押出マルチパーティキュレートシステムは、押出装置の出口オリフィスによって、例えば、顆粒、球状体またはペレットの形態にありうる。本発明の目的のために、語句「溶融押出マルチパーティキュレート（類）」および「溶融押出マルチパーティキュレートシステム（類）」および「溶融押出粒子」は、好ましくは、類似のサイズおよび/または形状の範囲内にあり、そして 1 種またはそれ以上の活性剤および 1 種またはそれ以上の賦形剤を含有し、好ましくはここに記述されるとおり疎水性制御放出を含む複数の単位に該当すべきである。好ましくは、溶融押出マルチパーティキュレートは、長さ約 0 . 1 から約 1 2 mm までの範囲のものであり、そして約 0 . 1 から約 5 mm までの直径を示す。さらに、溶融押出マルチパーティキュレートは、単にビーズ、種子、ペレットなどの手段によるようなこのサイズ範囲内の任意の幾何学的形状でありうることに理解すべきである。代わりに、押出物は、単に、所望の長さに切断され、そして球形化段階の必要なしに、治療上活性剤の単位用量に分割されうる。

30

【 0 0 4 8 】

1 つの好ましい実施形態では、カプセル内に有効量の溶融押出マルチパーティキュレートを含む経口剤形が、製造される。例えば、複数の溶融押出マルチパーティキュレートは、胃液によって摂取および接触されるときに、有効な制御放出用量を提供するのに十分な量でゼラチンカプセルに注がれうる。

40

別の好ましい実施形態では、適切な量のマルチパーティキュレート押出物を、標準技術を用いた従来の打錠装置を用いて、経口錠剤に圧縮する。錠剤（圧縮および注型された）、カプセル（硬質および軟質ゼラチン）および丸剤を製造するための技術および組成物は、ここに参照して組込まれる Remington's

Pharmaceutical Science, (アーサー・オソル、編集者)、1 5 5 3 - 1 5 9 3 (1 9 8 0) にも記述される。

50

さらに別の好ましい実施形態では、押出物は、上にさらに詳細に記述され、そして参照してここに組込まれる米国特許第4,957,681号(クリメッシュラ)で説明されるとおり錠剤に成形されうる。

都合により、制御放出のマトリックスマルチパーティキュレートシステムまたは錠剤を、被覆しうるか、またはゼラチン、カプセルを、上に記述される制御放出コーティングのような制御放出コーティングでさらに被覆しうる。上塗は、例えば使用される特定のオピオイド鎮静薬の物理的特性、および所望の放出速度により大きくなりうるが、このようなコーティングは、好ましくは、十分量の疎水性および/または親水性の制御放出材料を含んで、約2から約25パーセントまでの重量増レベルを得る。

【0049】

10

本発明の剤形は、さらに、1つまたはそれ以上のオピオイド鎮静薬を含む溶融押出マルチパーティキュレートの組合せを包含しうる。さらに、剤形は、即座治療効果についての多量の即時放出の治療的に有効な剤をも包含しうる。即時放出の治療的な活性剤は、例えば、ゼラチンカプセル内の別個のペレットとして組込まれうるか、または、例えば、ビーズまたは溶融押出マルチパーティキュレートの表面に被覆されうる。本発明の単位剤形は、例えば、制御放出ビーズおよびマトリックスマルチパーティキュレートの組合せをも含んで、所望の効果を達成しうる。

本発明の制御放出处方は、摂取され、そして胃液に、そしてその後腸液にさらされるときに、治療的に有効な剤をゆっくりと放出することが好ましい。本発明の溶融押出处方の制御放出プロフィールは、例えば、制御放出材料の量を変化させることにより、他のマトリックス構成物、疎水性材料に比べて可塑剤の量を変化させることにより、追加の成分または賦形剤の封入により、製造の方法を改変されるなどにより変えられうる。

20

【0050】

本発明の他の実施形態では、溶融押出处方は、その後押出物に添加される治療的に有効な量の封入なしに製造される。このような処方は、典型的には、押出マトリックス材料と一緒に混練された治療上有効な剤を有し、そしてその後、その混合物は、遅延放出处方を提供するために錠剤化される。このような処方は、例えば、処方に含まれる治療上活性剤が、疎水性材料および/または遅延反応剤材料を軟化させるために必要とされる温度に感受性があるときに、有益でありうる。

本発明により使用するのに適した典型的な溶融押出製造システムは、可変速度および一定トルク制御を示す適切な押出装置駆動モータ、開始停止制御および電流計を含む。さらに、製造システムは、押出装置の長さを通して、温度センサー、冷却手段および温度インジケータを含む温度制御コンソールを含む。さらに、製造システムは、その出口で開口部またはダイを有するシリンダーまたはバレル内に含まれる2つの計測計回転かみ合いスクリュウから構成される二重スクリュウ押出装置のような押出装置を含む。供給材料は、供給ホッパーを通して入り、そしてスクリュウによるバレルを通して移動され、そしてダイを通して、冷却に対処する連続的可動ベルトによるようにその後運搬されるストランドに向けられ、そして押出ロブをマルチパーティキュレートシステムにさせるためにペレット化装置または他の適切なデバイスに向けられる。ペレット化装置は、ローラー、固定ナイフ、回転カッターおよび同等物から構成されうる。適切な装置およびシステムは、ニュージャージー州サザン・ハッケンサックのシー・ダブリュー・ブラベンダー・インストルメンツ、インク、のようなディストリビューターから利用できる。他の適切な装置は、当業者に明らかである。

30

40

【0051】

本発明の別の態様は、押出製品に含まれる空気量を制御する方法で、上に説明されるとおり溶融押出マルチパーティキュレートの製造に関する。押出物に含まれる量を制御することにより、例えば、マルチパーティキュレート押出物からの治療上活性剤の放出速度は、明らかに変えられうるが、驚くべきことに分かった。特定の実施形態では、押出製品のpH依存性は、同様に変えられうるが、驚くべきことに分かった。

したがって、本発明の別の態様で、溶融押出製品は、工程の押出層を通して空気を実質

50

的に押出す手段で製造される。これは、例えば、真空付属物を有するレイズトリツツの押出装置を使用することによって達成されうる。レイズトリツツの押出装置を用いた本発明によって製造される押出マルチパーティキュレートが、様々の物理特性を示す溶融押出製品を提供することが、驚くべきことに分かった。特に、押出物は、例えば、SEM（走査電子顕微鏡写真）を提供する走査電子顕微鏡を用いて拡大されるときに、実質的に非多孔性である。従来の考えに対比して、このような実質的に非多孔性処方、真空なしに製造された同じ処方に比べて、治療上有効な剤の早い放出を提供することが分かった。真空下で押出装置を用いて製造されたマルチパーティキュレートのSEMは、非常に平滑であるように見え、そしてマルチパーティキュレートは、真空なしに製造されたマルチパーティキュレートのものよりいっそう強い傾向にある。少なくとも特定の処方で、真空下の押出の使用は、真空なしに製造されたその対抗の処方よりいっそうpH依存性である押出されたマルチパーティキュレート製品を提供することが観察された。

10

【0052】

マトリックス・ビーズを製造する方法

本発明による制御放出の剤形は、マトリックスビーズ処方としても製造されうる。マトリックス・ビーズは、球体化剤およびヒドロコドンを含む。

ヒドロコドンは、重量で約0.01から約99重量%までのマトリックスビーズを包含することが好ましい。ヒドロコドンは、約0.1から約50重量%までのマトリックスビーズとして包含されることが好ましい。

本発明のマトリックス・ビーズ処方を製造するために使用されうる球体化剤（spheronizing agents）は、任意の当業界で知られる球体化剤を含む。セルロース誘導体が好まれ、そして微小結晶性セルロースが、特に好ましい。適切な微小結晶性セルロースは、例えば、アピセルPH101（商標、エフ・エム・シー・コーポレーション）として販売されている材料である。球体化剤は、重量で約1から約99%のマトリックス・ビーズとして含まれることが好ましい。

20

【0053】

活性成分および球状化剤に加えて、スフェロイドは、バインダをも含みうる。低粘度水溶性高分子のような適切なバインダは、製薬業界での当業者によく知られている。しかし、ヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性ヒドロキシ低級アルキルセルロースが好ましい。

30

オピオイド鎮痛薬および球状化剤に加えて、本発明のマトリックス・ビーズ処方は、上述されるもののような制御放出材料を含みうる。マトリックス・ビーズ処方中の封入のための好ましい制御放出材料は、アクリル酸およびメタクリル酸重合体または共重合体およびエチルセルロースを含む。処方に存在する場合、制御放出材料は、重量で約1から約80%のマトリックス・ビーズの量で含まれる。制御放出材料は、好ましくは、ビーズからのオピオイド鎮痛薬の制御放出を提供するのに有効な量で、マトリックス・ビーズ処方に含まれる。

【0054】

バインダ、希釈剤、および同等物のような製薬的加工助剤は、マトリックス・ビーズ処方に含まれ得る。処方に含まれるこれらの剤の量は、処方により示されるべき所望の効果で変化する。

40

マトリックス・ビーズは、ここで上に記述されるもののような制御放出材料を含めた制御放出コーティングで上塗りされうる。制御放出のコーティングは、約5から約30%までの重量増まで塗布される。使用されるべき制御放出コーティングの量は、マトリックス・ビーズおよび化合物の組成、および/またはオピオイド鎮痛薬（すなわち、ヒドロコドン）の物理特性のような多様な因子によって変化する。

マトリックス・ビーズは、一般に、例えば湿式造粒により、オピオイド鎮痛薬と一緒に球状化剤を造粒することによって製造される。その後、顆粒は、マトリックス・ビーズを生成するために球状化される。その後、マトリックス・ビーズは、都合により、ここで上に記述されるもののような方法によって、制御放出コーティングで上塗りされる。

50

【 0 0 5 5 】

マトリックス・ビーズを製造する別の方法は、(a)少なくとも1種の水溶性ヒドロキシアルキルセルロースおよびオピオイドまたはオピオイド塩を含む顆粒を成形し、(b)顆粒を含むヒドロキシアルキルセルロースを、少なくとも1種のC₁₂-C₃₆脂肪族アルコールと混合し、そして(c)都合により、顆粒を圧縮および成形することによる。好ましくは、顆粒は、水を用いてヒドロキシアルキルセルロース/オピオイドを湿式造粒することによって成形される。本発明の特に好ましい実施形態では、湿式造粒段階の間に添加される水の量は、オピオイドの乾燥重量の1.5および5倍の間、特に1.75および3.5倍の間であるのが好ましい。

【 0 0 5 6 】

さらに他の代替の実施形態では、活性成分と一緒に球状化剤は、球状化されて、スフェロイドを形成しうる。微小結晶性セルロースが好ましい。適切な微小結晶性セルロースは、例えば、アビセルPH101(商標、エフ・エム・シー・コーポレーション)として販売されている材料である。このような実施形態では、活性成分および球状化剤に加えて、スフェロイドは、バインダをも含む。低粘度水溶性重合体のような適切なバインダは、製薬業界での当業者によく知られる。しかし、ヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性ヒドロキシ低級アルキルセルロースが、好まれる。さらに(または代わりに)、スフェロイドは、メタクリル酸-エチルアクリレート共重合体、またはエチルセルロースのような水不溶性重合体、特にアクリル酸重合体、アクリル酸共重合体を含む。このような実施形態では、持続的放出コーティングは、一般に、(a)単独、または脂肪酸アルコールとの混和物でのいずれかのワックス;または(b)シェラックまたはゼインのような水不溶性材料を含む。

【 0 0 5 7 】

制御放出ビーズ処方

1つの特に好ましい実施形態では、経口剤形は、ゼラチンカプセル内に含まれる有効数の制御放出スフェロイドを包む。

本発明の別の好ましい実施形態では、制御放出剤形は、制御放出材料を含む制御放出コーティングで被覆される活性成分を含むスフェロイドを包む。語句スフェロイドは、製薬業界で知られており、そして例えば、0.1mmおよび2.5mmの間、特に0.5mmおよび2mmの間の直径を示す球状の顆粒を意味する。

スフェロイドは、好ましくは、水性媒体中で、制御速度でのオピオイド(または塩)の放出を許す制御放出材料で被覆されたフィルムである。フィルムコートは、他の記述された特性と組合せて、上に概説されるインビトロ放出速度(例えば、少なくとも約12.5%が、1時間後に放出される)を達成するために選択される。本発明の制御放出のコーティング処方、好ましくは、平滑であり、そして素晴らしく、色素または他のコーティング添加剤を支持する能力のあり、非毒性で、不活性で、そして粘着性なしである、強力な連続フィルムを生じる。

【 0 0 5 8 】

コーティング

本発明の剤形は、都合により、放出の制御のために、または処方の保護のために適する1つまたはそれ以上のコーティングで被覆されうる。1つの実施形態では、コーティングは、例えば、胃腸液にさらされる場合に、pH依存性またはpH独立性の放出のいずれかを許すために供される。pH独立性コーティングが望まれる場合、コーティングは、環境流動体、例えば胃腸管でのpH変化にもかかわらず、最適な放出を達成するように設計される。他の好ましい実施形態は、患者に対して少なくとも約12時間、および好ましくは24時間までの無痛覚を提供する能力がある吸収プロファイルが、提供されるように、胃腸(GI)管の所望な領域、例えば胃または小腸にオピオイドを放出するpH依存的コーティングを含む。胃腸管の1つの所望の領域、例えば胃での用量の一部を放出し、そして胃腸管の別の領域、例えば小腸でその用量の残りを放出する組成物を処方することも可能である。

pH依存性コーティングを利用する本発明による処方は、それによって未保護が、腸溶性コートに上に被覆され、そして胃で放出される反復作用効果をも与え得る一方で、腸溶性コーティングによって保護される残りは、胃腸管にさらに放出される。本発明によって使用されうるpH依存性であるコーティングは、例えば、シェラック、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびメタクリル酸エステル共重合体、ゼインおよび同等物のような制御放出材料を含む。

【0059】

別の好ましい実施形態では、本発明は、(i)アルキルセルロース；(ii)アクリル酸重合体；または(iii)その混合物から選択される疎水性制御放出材料で被覆されたオピオイドを包含する固形の制御放出剤形に関する。コーティングは、有機または水性溶液または分散物の形態で塗布されうる。

特定の好ましい実施形態では、制御放出コーティングは、疎水性制御放出材料の水性分散物から誘導される。その後、オピオイド(類)(例えば、錠剤コアまたは不活性の製薬ビーズまたはスフェロイド)を含有する被覆基質は、基質が安定な溶解を提供する終点に達するまで、硬化される。硬化終点は、硬化直後の剤形の溶解プロファイル(曲線)を、例えば40の温度および75%の相対湿度での少なくとも1ヶ月の促進された保存条件にさらされた後の剤形の溶解プロファイル(曲線)と比較することによって決定されうる。これらの処方は、本発明の譲受人に譲渡され、そして参照してここに組込まれる米国特許第5,273,760号および第5,286,493号で詳細に説明される。本発明によって使用されうる制御放出の処方およびコーティングの他の例としては、参照してここに組込まれる米国特許第5,324,351号；第5,356,467号、および第5,472,712号が挙げられる。

【0060】

好ましい実施形態では、制御放出のコーティングは、ここで下に記述されるもののような可塑剤を含む。

特定の実施形態では、制御放出处方を得るために、アルキルセルロースまたはアクリル酸重合体の十分量の水性分散物と共にオピオイド鎮痛薬を含む基質に上塗りして、約2から約50%、例えば約2から約25%までの重量増を得ることが必要である。上塗りコートは、多かれ少なかれ、例えば、治療的な活性剤の物理特性および所望の放出速度、水性分散物における可塑剤の封入および同じものの組込みの手段による。

【0061】

アルキルセルロース重合体

アルキルセルロースを含めたセルロース性材料および重合体は、本発明による基質、例えばビーズ、錠剤などを被覆するのによく適合した制御放出材料である。習熟者は、他のセルロースおよび/またはアルキルセルロース重合体が、本発明による疎水性コーティングの全部または一部として、単独で、または任意の組合せで容易に使用されうることを認識するが、実施例の方法によって簡単に、1つの好ましいアルキルセルロース性重合体は、エチルセルロースである。

エチルセルロースの1つの商用的に利用できる水性分散物は、アクアコート(登録商標；Aquacoat)エフ・エム・シー・コープ、米国ペンシルベニア州フィラデルフィア)である。アクアコート(登録商標)は、水混和しない有機溶媒でのエチルセルロースを溶解し、そしてその後、それを界面活性剤および安定化剤の存在下で水中に乳化させることによって製造される。ミクロンより小さい小滴を生じるための均質化の後、有機溶媒を、真空で蒸散させて、偽ラテックスを形成する。可塑剤は、製造相の間じゅう、偽ラテックスに組込まれない。したがって、コーティングと同じものを使用する前に、アクアコート(登録商標)を、使用する前に適切な可塑剤と最終的に混合することが必要である。

【0062】

エチルセルロースの別の水性分散物は、シュアレーズ(登録商標；Surelease)(カラーコン、インク、米国ペンシルベニア州ウエストポイント)として市販で入手で

きる。この製品は、製造工程の間に可塑剤を分散物に組込むことによって製造される。ホットメルトの重合体、可塑剤（ジブチルセバケート）、および安定化剤（オレイン酸）は、均質な混合物として製造され、そしてそれは、その後、アルカリ性溶液で希釈されて、基質上に直接塗布されうる水性分散物を得る。

【0063】

アクリル酸重合体

本発明の他の好ましい実施形態では、制御放出コーティングを含む制御放出材料は、製薬上許容しうるアクリル酸重合体であり、そしてそれに限定されないが、アクリル酸およびメタクリル酸共重合体、メチル・メタクリレート共重合体、エトキシエチル・メタクリレート、シアノエチル・メタクリレート、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メチル・メタクリレート）、ポリメタクリレート、ポリ（メチル・メタクリレート）共重合体、ポリアクリルアミド、アミノアルキル・メタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸無水物）、およびグリジジル・メタクリレート共重合体が挙げられる。

特定の好ましい実施形態では、アクリル酸重合体は、1種またはそれ以上のアンモニオメタクリレート共重合体から構成される。アンモニオ・メタクリレート共重合体は、当業界でよく知られており、そして低含有量の四級アンモニウム基を示すアクリル酸およびメタクリル酸エステル十分に重合化した共重合体として NF XVI で記述されている。

【0064】

所望の溶解プロファイルを得るために、様々のモル比の四級アンモニア基のような様々の物理的特性を示す2つまたはそれ以上のアンモニオメタクリレート共重合体を、天然の（メト）アクリル酸エステルに組込むことが必要でありうる。

特定のメタクリル酸エステル型重合体は、本発明によって使用されうる pH 依存性コーティングを製造するために有用である。例えば、ローム・テク、インク、からオイドラギッド（登録商標；Eudragit）として商用的に入手できる、メタクリル酸共重合体または重合性メタクリレートとしても知られるジエチルアミノエチル・メタクリレートおよび他の天然のメタクリル酸エステルから合成される共重合体のファミリーがある。幾らかの異なる型のオイドラギッド（登録商標）がある。例えば、オイドラギッド E は、酸性媒体で膨張および溶解するメタクリル酸共重合体の例である。オイドラギッド L は、約 pH < 5.7 で膨張せず、そして約 pH > 6 で溶解性であるメタクリル酸共重合体の例である。オイドラギッド S は、約 pH < 6.5 で膨張せず、そして約 pH > 7 で溶解性であるメタクリル酸共重合体の例である。オイドラギッド RL およびオイドラギッド RS は、水膨張性であり、そしてこれらの重合体によって吸収される水の量は、pH 依存性であるが、しかし、オイドラギッド RL およびオイドラギッド RS で被覆された剤形は、pH 独立性である。

【0065】

特定の好ましい実施形態では、アクリル酸コーティングは、それぞれ、商標名オイドラギッド（登録商標）RL30D およびオイドラギッド RS30D の下でローム・ファルマから商用的に入手可能な2つのアクリル酸樹脂ラッカーの混合物を包含する。オイドラギッド（登録商標）RL30D およびオイドラギッド（登録商標）RS30D は、低い含有量の四級アンモニウム基を有するアクリル酸およびメタクリル酸エステルの共重合体であり、アンモニウム基対残りの中性（メト）アクリル酸エステルのモル比は、オイドラギッド（登録商標）RL30D で 1:20 であり、そしてオイドラギッド（登録商標）RS30D で 1:40 である。平均分子量は、約 150,000 である。コード認識 RL（非常に透過性）および RS（低い透過性）は、これらの剤の透過性特性に該当する。オイドラギッド（登録商標）RL/RS 混合物は、水に、そして消化性流動体で不溶性である。しかし、同じものから形成されるコーティングは、膨張性であり、そして水性溶液および消化性流動体で透過性である。

【0066】

本発明のオイドラギッド（登録商標）RL / RS 分散物は、所望の溶解プロファイルを示す最終的に制御放出処方を得るために、任意の所望の比で一緒に混合されうる。望まれる制御放出の処方は、例えば、100%オイドラギッド（登録商標）RL、50%オイドラギッド（登録商標）RL、および50%オイドラギッド（登録商標）RS および10%オイドラギッド（登録商標）RL：オイドラギッド（登録商標）90%RS から誘導される遅延反応剤コーティングから得られうる。もちろん、当業者は、例えばオイドラギッド（登録商標）Lのような他のアクリル酸重合体も使用されうることを認識する。

【0067】

可塑剤

コーティングが、疎水性制御放出材料の水性分散物を包含する本発明の実施形態では、疎水性材料の水性分散物中の有効量の可塑剤の封入は、さらに、制御放出コーティングの物理的特性を改善する。例えば、エチルセルロースが、比較的高いガラス遷移温度を示し、そして正常なコーティング条件下で柔軟性フィルムを形成しないので、コーティング材料と同じものを使用する前に、可塑剤を、制御放出コーティングを含有するエチルセルロースコーティングに組込むことが好ましい。一般に、コーティング溶液に含まれる可塑剤の量は、フィルム形成剤の濃度、例えば、最もしばしば、約1から約50重量パーセントまでのフィルム形成剤に基づく。しかし、可塑剤の濃度は、特定のコーティング溶液および使用の方法を用いた注意深い実験の後にのみ適切に決定されうる。

他の水不溶性可塑剤（アセチレート化モノグリセリド、フタレートエステル、ヒマシ油など）が、使用されうる可能性があるが、エチルセルロースについての適切な可塑剤の例は、ビブチルセバケート、ジエチルフタレート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、およびトリアセチンのような水不溶性可塑剤が挙げられる。トリエチルシトレートは、本発明のエチルセルロースの水性分散物についての特に好ましい可塑剤である。

【0068】

本発明のアクリル酸重合体についての適切な可塑剤の例としては、それに限定されないが、トリエチルシトレートNF XVI、トリブチルシトレート、ジブチルフタレート、および可能性のある1,2-プロピレングリコールのようなクエン酸エステルが挙げられる。登録商標オイドラギッドRL / RS ラッカー溶液のようなアクリル酸フィルムから形成されるフィルムの弾性を増強するために適切であると立証された他の可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジメチルフタレート、ヒマシ油およびトリアセチンが挙げられる。トリエチルシトレートは、本発明のエチルセルロースの水性分散物についての特に好ましい可塑剤である。

制御放出コーティングに対しての少量のタルクの添加は、加工の間に粘着する水性分散物の傾向を減少し、そして艶出剤として作用することがさらに分かった。

【0069】

被覆ビーズ処方の製造

疎水性材料の水性分散物は、基質例えば、ヌ・パリエル18 / 20 ビーズのような不活性の製薬的ビーズを被覆するために使用される場合、その後、複数の結果物で安定化された固形制御放出ビーズは、摂取され、そして胃液または溶解媒体のような環境流動体によって接触されたときに、有効な制御放出用量を提供するのに十分な量でゼラチンカプセルに注がれうる。

本発明の安定化された制御放出ビーズ処方、例えば、摂取され、そして胃液に、そしてその後小腸液にさらされたときに、オピオイド鎮痛薬をゆっくりと放出する。本発明の処方の制御放出プロファイルは、例えば、疎水性制御放出材料の水性分散物を用いた上塗りの量を変化させることによって変えられ得て、そして疎水性制御放出材料に関して可塑剤の量を変化させることによって、追加の成分または賦形剤の封入によって、製造の方法を変えることによってなど、可塑剤が、疎水性制御放出材料の水性分散物に添加される手段を変えうる。最終的製品の溶解プロファイルは、例えば、制御放出コーティングの厚みを増加または減少させることによって、改質もされうる。

【0070】

治療上活性剤で被覆された基質は、例えば、治療上活性剤を水に溶解させる、そしてその後、ウスター挿入物を用いて、溶液を、ヌ・パリエル 18 / 20 ビーズのような基質上に噴霧することによって製造される。都合により、追加の成分は、オビオイドのビーズへの結合を助成し、および / または溶液を着色するなどのためにビーズを被覆する前にも添加される。例えば、着色剤（例えば、オパドライ（登録商標；Opadry）、カラーコン、インク、から商用的に入手可能な）と共に、またはなしに、ヒドロキシプロピル・メチルセルロースなどを含む製品は、溶液に添加され得て、そして溶液は、同じものを基質上に使用する前に（例えば、約 1 時間）混合されうる。その後、結果物である被覆基質は、都合により、バリヤ剤で上塗りされて、疎水性制御放出コーティングから治療上活性剤を分離しうる。

10

適切なバリヤ剤の例は、ヒドロキシプロピル・メチルセルロースを包含するものである。しかし、当業界で知られる任意のフィルム形成剤が使用されうる。バリヤ剤は、最終製品の溶解速度に影響しないことが好ましい。

【0071】

その後、基質は、疎水性制御放出材料の水性分散物で上塗りされうる。疎水性制御放出材料の水性分散物は、好ましくは、さらに、トリエチルシトレートのような有効量の可塑剤を含む。アクアコート（登録商標）またはシュアレーズ（登録商標）のような予備処方されたエチルセルロースの水性分散物が、使用されうる。登録商標シュアレーズが使用される場合、可塑剤を別個に添加することは、必要でない。代わりに、オイドラギッド（登録商標）のようなアクリル酸重合体の予備処方された水性分散物が、使用されうる。

20

【0072】

本発明のコーティング溶液は、フィルム形成剤に加えて、可塑剤および溶媒システム（すなわち、水）、優雅さを提供し、そして製品差別化を生じる着色剤を含有することが好ましい。色は、疎水性材料の水性分散物の代わりに、またはそれに加えて、治療上活性剤の溶液に添加されうる。例えば、色は、せん断を示す色を、水溶性重合体溶液に添加し、そしてその後、可塑化されたアクアコート（登録商標）に対して低せん断を用いることによって、アルコールまたはプロピレングリコール基本の色分散物、挽かれたアルミニウムレーキおよび二酸化チタンのような懸濁化剤の使用を介して、アクアコート（登録商標）に添加されうる。代わりに、色を本発明の処方に供する任意の適切な方法が使用されうる。アクリル酸重合体の水性分散物が使用されるときに、色を処方に供するための適切な成分は、二酸化チタンおよび酸化鉄色素のような色素を含む。しかし、色素の組込みは、コーティングの阻止効果を増大しうる。

30

【0073】

疎水性制御放出材料の可塑化水性分散物は、当業界で知られる任意の適切な噴霧装置を使用して噴霧することによって、治療上活性剤を含む基質上に塗布されうる。好ましい方法では、底面から注入される空気ジェットが、コア材料を流動化し、そして乾燥を有効にする一方で、アクリル酸重合体コーティングが噴霧されるウスター流動床システムが使用される。前記被覆基質が、水性溶液、例えば胃液にさらされるときに、上記治療上活性剤の予備測定された制御放出を得るために十分量の疎水性材料の水性分散物が、使用されることが好ましく、そして可塑剤などの組込みの手段として、治療上活性剤の物理的特性を考慮する。疎水性制御放出材料で被覆した後、登録商標オパドライのようなフィルム形成剤の別の上塗り、都合により、ビーズに塗布される。この上塗り、ビーズの凝集を実質的に減少させるために、ともかく供給される。

40

【0074】

本発明の制御放出处方からの治療上活性剤の放出は、1 種またはそれ以上の放出改質剤の添加により、またはコーティングを通して 1 種またはそれ以上の放出経路を提供することによって、さらに影響され、すなわち、所望の速度に調節されうる。疎水性制御放出材料対水溶性材料の比は、他の因子の中でも、要求された放出速度および選択された材料の溶解性特徴によって測定される。

多孔形成剤として機能する放出改質剤は、有機または無機であり得て、そして使用の環

50

境にあるコーティングから溶解、抽出または浸出されうる材料を含む。多孔形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような１種またはそれ以上の親水性材料を包含しうる。

本発明の制御放出コーティングは、スターチおよびゴムのような浸食促進剤も含みうる。

本発明の制御放出コーティングは、カルボネート基が、重合鎖に再び生じるカルボン酸の線状ポリエステルから構成されるポリカーボネートのような使用の環境での微小多孔性板を作成するのに有用な材料をも含むうる。

【 0 0 7 5 】

放出改質剤は、半透過性重合体をも包含しうる。特定の好ましい実施形態では、放出改質剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、金属ステアレート、および前述のもののいずれかの混合物から選択される。

本発明の制御放出コーティングは、少なくとも１種の放出通路、オリフィスまたは同等物を包含する出口手段をも含むうる。放出通路は、米国特許第 3, 8 4 5, 7 7 0 号；第 3, 9 1 6, 8 8 9 号；第 4, 0 6 3, 0 6 4 号；および第 4, 0 8 8, 8 6 4 号に開示されるもののような方法によって形成され得て、そしてその全ては、参照してここに組込まれうる。放出通路は、丸型、三角、四角、長円形、不均整などのような任意の形状を示しうる。

【 0 0 7 6 】

約 2 4 時間投与のために適する制御放出ビーズ処方を生じる別の方法は、粉末積層を介することである。本発明の譲受人に譲渡され、そしてその全体で参照してここに組込まれた米国特許第 5, 4 1 1, 7 4 5 号は、基本的に触知できない水性のラクトースから構成される加工助剤を利用する粉末積層技術を介して製造される 2 4 時間モルフィン処方の製造を教示する。粉末積層ビーズは、水性バインダ溶液を、不活性ビーズに噴霧して、粘着性表面を提供し、そして粘着性ビーズ上に、硫酸モルフィンおよび触知できない水性ラクトースの均質混合物である粉末を噴霧することにより製造される。その後、ビーズは、乾燥され、そしてここで上に記述されるもののような疎水性材料で被覆して、最終処方が、環境流動体にさらされるときに、薬剤の所望の放出を得る。その後、適切な量の制御放出ビーズが、封入されて、約 1 2 時間、モルフィンの有効な血漿中濃度を提供する最終剤形を提供する。

【 0 0 7 7 】

以下の実施例は、本発明の種々の態様を示す。それらは、あらゆる手段であればどれも、請求項を制限すると解釈されることは意図されない。

【 0 0 7 8 】

実施例 1

ヒドロコドン持続的放出錠剤を、下の表 1 で説明される処方で製造された。

【 0 0 7 9 】

【表 1】

成分	Amt/ユニット (mg)	量/パッチ (グラム)
ヒドロコドン・ピタートレート	15.0	150.0
噴霧乾燥ラクトース	56.0	560.0
ポピドン	4.0	40.0
エウドラジット RS 3 0 D (固形物)	10.0	100.0
トリアセチン	2.0	20.0
ステリルアルコール	20.0	200.0
タルク	2.0	20.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10.0
総量	110.0	1100.0

【 0 0 8 0 】

以下の手段により：

- 1．遅延反応剤分散：ライトニンの混合装置を用いてオイドラギッド R S 3 0 D およびトリアセチンを混練する。
- 2．ステアリルアルコールを溶融させる。
- 3．流動床造粒装置を用いて、ヒドロコドン・ピタートレート、噴霧乾燥ラクトース、およびポビドンにおける噴霧遅延反応剤で分散する。
- 4．15 分間、または一定重量までのステンレス鋼のトレイ上での乾燥バッチ。
- 5．ホーバートの混合装置を用いて、溶融ステアリルアルコールを、バッチに組込む。
- 6．30 分間、ステンレス鋼のトレイ上で顆粒を乾式ワックス掛けするか、または造粒の温度は、35 以下に達する。
- 7．コムルを通して冷却された顆粒を挽く。
- 8．ホーバート混合装置を用いて、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを顆粒に注入する。
- 9．錠剤プレスを使用して、顆粒を錠剤に圧縮する。

10

【0081】

その後、錠剤は、以下の手段を用いて、溶解 (dissolution) について試験した。

- 1．装置：米国薬局方 (USP) の方法 I (バスケット)、100 rpm。
- 2．媒体：55 分間の 700 ml の SGF、その後、酵素なしの 900 ml の SIF
- 3．サンプル採取時間：1、2、4、8 および 12 時間。
- 4．解析：高速液体クロマトグラフィー。

20

溶解パラメータは、下の表 2 で説明される：

【0082】

【表 2】

時間 (時間)	溶解率 (%)
1	39.7
2	51.5
4	67.4
8	86.4
12	96.1

30

【0083】

その後、 C_{max} および T_{max} が、実施例 1 について得られ、そして生物利用性研究での即時放出対照標準は、下の表 3 に説明されるとおり、即時放出处方 (ロルタブ 7.5 mg × 2) として投与されたヒドロコドン 15 mg を、健全なヒト対象における上記 CR 処方と比較する。

【0084】

【表 3】

薬理学的データ	ヒドロコドン・ピタートレート
$C_{最大}$ (ng/ml) IR対照製品	35.4
$C_{最大}$ (ng/ml) CR製品	13.4
$C_{最大}$ (CR) / $C_{最大}$ (IR)	38%
$T_{最大}$ (時間) IR対照製品	1.32
$T_{最大}$ (時間) CR製品	4.07

10

【0085】

実施例 2

ヒドロコドン持続的放出錠剤を、下の表 4 に説明された処方で製造した。

【0086】

20

【表 4】

成分	Amt/ユニット (mg)	量/パッチ (グラム)
ヒドロコドン・ピタートレート	15.0	150.0
噴霧乾燥ラクトース	51.0	510.0
ポビドン	4.0	40.0
エウドラジットRS30D (固形物)	10.0	100.0
トリアセチン	2.0	20.0
ステリルアルコール	25.0	250.0
タルク	2.0	20.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10.0
総量	110.0	1100.0

30

【0087】

実施例 1 の手段による。

その後、溶解パラメータを、実施例 1 の手段を用いて得た。結果は、下の表 5 に説明される。

【0088】

【表 5】

40

時間 (時間)	溶解率 (%)
1	36
2	45.8
4	60.5
8	78.9
12	90.4

【0089】

実施例 3

50

ヒドロコドン持続的放出カプセルを、下の表 6 に説明された処方で製造した。

【 0 0 9 0 】

【 表 6 】

成分	Amt/ユニット (mg)	量/バッチ (グラム)
ヒドロコドン・ ピタートレート	15.0	320.0
エウドラジットRSPO	76.0	1520.0
エウドラジットRLPO	4.0	80.0
ステアリルアルコール	25.0	500.0
総量	120.0	2400.0

10

【 0 0 9 1 】

以下の手段により：

1．ホーバートの混合装置を用いて、ステアリルアルコール、オイドラギッド (Eudragit) R L P O、ヒドロコドン・ピタートレート、およびオイドラギッド (Eudragit) R S P O を混練粉碎した。

2．以下の条件下で、粉末供給装置、溶融押出装置 (6 × 1 mm ダイヘッドを具備した) 、コンベヤー、レーザーマイク、およびペレタイザーを用いて造粒物を押出す。

20

【 0 0 9 2 】

領域 1 10

領域 2 20

領域 3 120

領域 4 120

領域 5 120

領域 6 120

領域 7 95

領域 8 95

MGA 120

ダイ 117

30

【 0 0 9 3 】

粉末供給速度 - 40 g / 分 ; スクリュー速度 - 185 r p m ; 真空 - 980 ミリバール

押出物の直径が 1 mm であるような - コンベヤー

ペレットが、長さ 1 mm までに切断されるような - ペレタイザー

3．16 番メッシュおよび 20 番メッシュスクリーンを用いてペレットをスクリーニングする。16 番メッシュスクリーンを通過し、そして 20 番メッシュスクリーンに保有される材料を収集する。

4．ペレットでサイズ 2 番の透明なゼラチンカプセルを充填する。範囲 : N L T 1 1 4 m g および N M T 1 2 6 m g 。

40

【 0 0 9 4 】

その後、溶解パラメータは、実施例 1 の手段を用いて得られた。結果は、下の表 7 で説明される。

【 0 0 9 5 】

【表 7】

時間 (時間)	溶解率 (%)
1	23.9
2	34.7
4	51.7
8	74.6
12	85.2

10

【0096】

実施例 4

オキシコドン持続的放出錠剤を、下の表 8 に説明された処方で製造した。

【0097】

【表 8】

成分	Amt/ユニット (mg)	量/バッチ (グラム)
オキシコドンHCl	20.0	22.0
噴霧乾燥ラクトース	59.25	65.175
ポビドン	5.0	5.5
エウドラジットRS30D (固形物)	10.0	11.0
トリアセチン	2.0	2.2
ステアリルアルコール	25.0	27.5
タルク	2.5	2.75
ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.375
オパドライ・ピンクY-S-14518	4.0	4.26
総量	129.0	141.76

20

【0098】

以下の手段により：

1. 造粒：オキシコドンHCl上にオイドラジッド/トリアセチン分散物を噴霧し、流動床造粒装置を用いて、乾燥ラクトースおよびポビドンを噴霧する。
2. 破碎：顆粒を放出し、そしてミルに通す。
3. ワックスがけ：ステアリルアルコールを溶融させ、そして混合装置を用いて、破碎した顆粒に加える。冷却させる。
4. 破碎：冷却した顆粒をミルに通す。
5. 潤滑：混合装置を用いて、タルクおよびステアリン酸マグネシウムで顆粒を潤滑させる。
6. 圧縮：錠剤プレスを用いて、顆粒を錠剤に圧縮する。
7. フィルムコーティング：水性フィルムコートを錠剤に塗布する。

30

その後、錠剤を、以下の手段を用いて、溶解について試験した。

40

【0099】

1. 装置：米国薬局方の方法II (パドル)、150rpm。
2. 媒体：第一の時間、700mlのSGF、その後、リン酸緩衝液でpH7.5まで900mlになる。
3. サンプル採取時間：1、2、4、8、12、18および24時間。
4. 解析：高速液体クロマトグラフィー。

溶解パラメータは、下の表 9 で説明される：

【0100】

【表 9】

時間 (時間)	溶解率 (%)
1	45
2	55
4	70
8	87
12	96
18	101
24	102

10

【0101】

その後、 C_{max} および T_{max} が、実施例 4 について得られ、そして生物利用性研究での即時放出対照標準は、下の表 10 に説明されるとおりである。

【0102】

【表 10】

薬理学的データ	オキシコドンHCl
$C_{最大}$ (ng/ml) IR対照製品	38.2
$C_{最大}$ (ng/ml) CR製品	21.7
$C_{最大}$ (CR) / $C_{最大}$ (IR)	57%
$T_{最大}$ (時間) IR対照製品	1.10
$T_{最大}$ (時間) CR製品	2.62

20

30

【0103】

実施例 5

モルフィン持続的放出錠剤は、下の表 11 で説明される処方で製造された。

【0104】

【表 11】

成分	Amt/ユニット (mg)	量/パッチ (グラム)
硫酸モルフィン	30.0	138.0
噴霧乾燥ラクトース	70.0	322.0
ヒドロキシエチルセルロース	10.0	46.0
セトステアリルアルコール	35.0	161.0
タルク	3.0	13.8
ステアリン酸マグネシウム	2.0	9.2
オパドライ・ピンクY-S-14518	5.0	23.0
総量	155.0	713.0

40

【0105】

50

以下の手段により：

- 1．造粒：硫酸モルフィンに水を添加し、混合装置中で乾燥ラクトースおよびヒドロキシエチルセルロースを噴霧し、流動床造粒装置を用いて乾燥させる。
- 2．スクリーニング：顆粒を放出し、そしてシーブを通過させる。
- 3．ワックスがけ：セトステアリルアルコールを溶融させ、そして混合装置を用いて、破碎した顆粒に加える。冷却させる。
- 4．スクリーニング：冷却した顆粒をシーブに通す。
- 5．潤滑：混合装置を用いて、タルクおよびステアリン酸マグネシウムで顆粒を潤滑させる。
- 6．圧縮：錠剤プレスを用いて、顆粒を錠剤に圧縮する。
- 7．フィルムコーティング：水性フィルムコートを錠剤に塗布する。

10

その後、錠剤を、以下の手段を用いて、溶解について試験した：

【0106】

- 1．装置：米国薬局方の方法Ⅰ（バスケット）、50rpm。
- 2．媒体：37℃、900mlの精製水。
- 3．サンプル採取時間：1、2、4および6時間。
- 4．解析：UV検出、285nmおよび305nm、5cmセルを用いた2点法。

【0107】

溶解パラメータは、下の表12で説明される。

【0108】

20

【表12】

時間 (時間)	溶解率 (%)
1	34.2
2	49.9
3	64.2
4	75.5
6	90.3

30

【0109】

その後、 C_{max} および T_{max} が、実施例5について得られ、そして生物利用性研究での即時放出対照標準は、下の表13に説明されるとおりである。

【0110】

【表 1 3】

薬理学的データ	硫酸モルフィン
$C_{最大}$ (ng/ml) IR対照製品	22.1
$C_{最大}$ (ng/ml) CR製品	12
$C_{最大}$ (CR) / $C_{最大}$ (IR)	54%
$T_{最大}$ (時間) IR対照製品	0.98
$T_{最大}$ (時間) CR製品	2.09

10

【0111】

実施例 6

実施例 1、実施例 4 および実施例 5 の薬理学的パラメータを、互いに比較した。実施例 1 のヒドロコドン HCl 制御放出錠剤の溶解が、実施例 4 の制御放出オキシコドン錠剤および実施例 5 の硫酸モルフィン制御放出錠剤の溶解に類似していてさえ、ヒドロコドン処方についての IR に対する CR の C_{max} 比は、38% であるのに対して、オキシコドン錠剤およびモルフィン錠剤は、50% を越えている。比較結果は、下の表 1 4 に説明される。

20

【0112】

【表 1 4】

薬理学的データ	ヒドロコドン・ ピタートレート	オキシコドンHCl	硫酸モルフィン
$C_{最大}$ (ng/ml) IR対照製品	35.4	38.2	22.1
$C_{最大}$ (ng/ml) CR製品	13.4	21.7	12
$C_{最大}$ (CR) / $C_{最大}$ (IR)	38%	57%	54%
$T_{最大}$ (時間) IR対照製品	1.32	1.10	0.98
$T_{最大}$ (時間) CR製品	4.07	2.62	2.09

30

40

【0113】

実施例 7

実施例 1、絶食中の正常な自発参加者での実施例 2、実施例 3 の制御放出ヒドロコドン処方と、2つの即時放出ヒドロコドン・ピタートレート 7.5 mg / アセトアミノフェン 500 mg 錠剤 (IR 実施例) の単回用量、4 回治療、開放ラベル、薬理学的比較が行われた。これらの処方のについての血漿濃度は、下の表 1 5 ~ 1 8 に説明される。

【0114】

【表 15】

一つ (1) の制剤放出ヒドロコドン・ピタートレート 15mg 錠剤一処方Aの投与後のヒドロコドン血漿中濃度 (n

g/mL)

対象	時間 (時間)													
	-0.05	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	4.55	11.1	9.11	15.8	15.5	17.4	15.4	14.5	12.1	6.33	3.58	2.25	1.29
2	0.00	7.81	8.76	9.20	11.3	14.8	15.5	14.5	10.5	9.30	5.40	3.39	2.10	0.921
3	0.00	4.63	7.66	8.95	15.9	15.6	16.9	16.3	12.3	8.41	6.55	4.10	2.38	0.986
4	0.00	3.48	9.48	9.11	10.7	11.9	13.0	12.4	10.7	8.96	5.22	3.08	1.58	0.558
5	0.00	1.43	4.25	7.20	12.8	13.5	13.0	12.5	9.62	7.01	4.38	3.26	1.93	1.01
6	0.00	4.69	7.60	10.5	12.8	13.9	13.3	15.1	12.3	8.59	4.52	3.11	1.59	0.702
7	0.00	0.56	1.86	3.85	7.54	8.26	8.18	8.90	6.23	4.58	2.99	1.51	0.752	0.00
8	0.00	3.58	7.61	11.5	12.4	13.2	12.7	12.5	9.10	7.09	4.33	2.93	1.24	0.509
9	0.00	8.08	9.78	9.98	11.4	10.7	11.4	11.9	7.66	5.98	3.85	2.10	1.12	0.573
10	0.00	3.53	5.71	7.84	8.49	10.8	11.6	11.5	8.02	6.70	3.34	2.33	1.31	0.00
11	0.00	3.54	5.20	8.00	10.3	11.8	12.5	10.8	7.44	7.84	4.75	2.21	1.11	0.00
12	0.00	3.07	6.14	8.51	14.3	15.0	14.9	14.7	12.1	7.75	4.34	2.52	1.68	0.859
13	0.00	1.85	3.82	4.47	9.55	9.15	8.31	8.05	5.85	3.93	2.45	7.68	1.35	1.07
14	0.00	2.21	4.56	7.33	11.2	12.9	13.3	13.2	10.6	8.41	4.68	3.11	2.36	0.978
平均	0.00	3.83	6.68	8.25	11.7	12.6	13.0	12.7	9.78	7.68	4.51	3.22	1.62	0.675
SD	0.00	2.13	2.62	2.10	2.48	2.31	2.70	2.41	2.54	2.09	1.15	1.44	0.513	0.425
%CV	0.00	21.7	39.2	25.5	21.2	18.3	20.8	19.0	26.0	27.2	25.5	44.7	31.7	63.0

【 0 1 1 5 】

10

20

30

40

【表 16】

一つ (1) の精製放出ヒドロコドン・ピタートレート 15mg 錠剤一処方Bの投与後のヒドロコドン血漿中濃度 (n
g/mL)

対象	時間 (時間)													
	-0.08	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	3.16	5.64	11.8	11.4	12.4	13.5	14.3	11.4	9.28	5.69	3.23	2.23	1.10
2	0.00	2.61	7.04	8.53	10.7	12.4	11.5	13.6	11.4	9.25	6.43	4.13	2.59	1.35
3	0.00	5.49	7.57	9.67	13.5	15.6	15.7	14.4	12.6	9.41	7.83	5.19	3.45	1.77
4	0.00	2.71	5.67	6.35	8.88	11.3	13.7	12.0	8.72	8.18	5.58	4.33	2.63	1.28
5	0.00	3.98	6.59	7.38	10.6	11.8	11.6	9.42	6.75	4.81	5.28	3.67	2.43	1.25
6	0.00	0.711	2.85	7.98	12.8	13.6	13	13.8	10.1	8.04	5.17	3.71	2.33	0.940
7	0.00	1.82	3.03	3.97	7.22	8.04	8.05	7.87	5.97	3.77	2.53	2.12	1.94	1.19
8	0.00	2.47	3.99	6.03	10.9	13.2	13.8	12.6	9.49	7.60	6.11	4.74	2.38	0.855
9	0.00	5.02	10.4	8.48	9.06	8.90	9.88	7.96	4.78	3.99	3.77	3.42	1.53	0.805
10	0.00	3.20	8.17	10.7	9.08	10.7	11.8	11.2	9.08	6.20	3.36	2.75	1.84	0.672
11	0.00	4.20	6.86	6.36	9.97	11.3	11.3	10.2	7.79	5.08	4.36	2.87	1.53	0.815
12	0.00	4.73	7.71	9.48	11.9	15.1	16.5	15.5	13.2	8.89	4.58	3.60	2.67	2.12
13	0.00	1.56	2.87	3.89	6.31	7.43	7.87	7.64	7.01	5.34	3.57	2.12	1.35	1.41
14	0.00	0.663	2.20	3.86	8.74	14.7	15.0	15.3	13.6	10.7	6.84	4.47	2.39	1.59
平均	0	3.02	5.76	7.46	10.1	12	12.4	11.8	9.42	7.18	5.06	3.58	2.24	1.22
SD	0	1.53	2.45	2.53	2.03	2.45	2.61	2.61	2.77	2.27	1.48	0.943	0.556	0.408
%CV	0	50.7	42.5	33.9	20.1	20.4	21	23.8	29.4	31.8	28.1	26.3	24.8	33.4

10

20

30

40

【表 17】

二つ(2)の制御放出ヒドロコドン7. 5mg/アセトアミノフェン500mg錠剤-処方Cの投与後のヒドロコドン血漿中濃度 (ng/mL)

対象	時間 (時間)													
	-0.08	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	40.8	41.6	45.4	32.1	26.3	22.7	15.2	9.95	6.08	2.58	1.20	0.585	0.00
2	0.00	44.3	50.7	40.1	28.6	23.3	20.2	15.6	9.46	6.08	2.96	1.68	0.872	0.00
3	0.00	47.6	42.3	42.8	37.8	35.4	31.2	21.0	13.0	7.79	3.12	1.77	0.685	0.00
4	0.00	21.2	43.3	36.5	26.9	23.5	20.7	15.4	9.39	5.09	2.27	1.17	0.523	0.00
5	0.00	37.4	39.3	36.1	27.9	22.4	18.1	14.1	7.91	4.98	2.37	1.07	0.546	0.00
6	0.00	3.17	8.87	16.3	17.5	16.9	13.8	11.3	5.52	4.22	1.71	0.703	0.00	0.00
7	0.00	0.900	6.76	14.7	18.3	17.1	14.1	9.66	5.52	3.32	1.21	0.00	0.00	0.00
8	0.00	2.97	13.7	22.2	32.4	28.8	24.2	18.3	10.9	6.48	2.17	1.02	0.00	0.00
9	0.00	50.0	39.3	33.7	24.2	20.1	17.0	13.0	6.84	4.01	1.47	0.565	0.00	0.00
10	0.00	0.627	14.8	25.2	22.4	17.3	16.5	10.9	5.90	3.15	1.05	0.00	0.00	0.00
11	0.00	8.46	13.3	29.3	31.3	24.8	21.0	14.0	9.43	6.04	2.62	1.14	0.00	0.00
12	0.00	30.6	44.4	44.4	40.0	30.8	20.1	19.9	11.3	6.86	3.15	1.47	0.634	0.00
13	0.00	3.73	12.2	17.9	19.1	19.8	16.3	13.9	8.72	5.43	2.51	0.706	0.00	0.00
14	0.00	18.0	29.7	35.3	30.7	26.6	23.4	16.1	9.20	6.24	2.60	1.27	0.556	0.00
平均	0.00	20.0	28.6	31.4	27.8	23.8	20.6	14.9	8.66	5.41	2.27	0.983	0.314	0.00
SD	0.00	17.7	16.0	10.6	8.93	5.48	5.21	3.26	2.15	1.36	0.676	0.541	0.336	0.00
%CV	0.00	88.5	55.9	33.8	24.9	23.0	25.3	21.9	24.3	25.1	29.8	55.0	107	0.00

10

20

30

40

【表 18】

一つ (1) の試験放出ヒドロコドン・ピタートレート 1.5mg カプセル処方Dの投与後のヒドロコドン血漿中濃度
(ng/mL)

対象	時間 (時間)													
	-0.36	0.5	0.75	1	2	3	4	6	9	12	18	24	30	36
1	0.00	1.76	4.07	5.17	8.33	9.72	11.1	14.0	13.5	11.7	8.78	6.14	3.91	1.97
2	0.00	2.76	4.83	5.13	6.17	10.4	10.6	13.5	11.9	10.1	6.67	3.71	2.57	1.34
3	0.00	2.91	4.25	6.01	10.1	12.3	12.0	14.8	13.5	11.4	7.40	4.16	2.05	1.46
4	0.00	1.69	5.93	6.26	8.28	8.37	8.08	10.5	8.91	8.70	4.58	2.61	1.63	0.536
5	0.00	0.616	2.74	4.47	8.58	9.16	8.60	10.1	8.66	6.64	4.72	2.57	2.06	0.986
6	0.00	0.553	2.40	4.87	7.50	10.1	11.7	13.0	11.5	8.30	5.38	3.88	2.39	1.25
7	0.00	0.00	1.55	2.32	4.91	6.38	7.22	7.41	6.75	4.82	3.10	1.72	0.984	0.578
8	0.00	1.26	3.03	5.15	7.26	8.80	8.81	9.34	9.07	9.28	6.81	3.31	1.93	1.25
9	0.00	3.36	3.63	6.38	8.31	8.04	8.20	9.55	8.28	6.48	3.72	2.25	1.92	0.901
10	0.00	0.692	2.81	2.95	5.11	5.09	7.37	7.11	6.33	5.67	3.76	2.76	1.43	0.573
11	0.00	1.11	2.87	3.28	6.82	9.68	10.3	12.0	12.2	8.81	5.76	3.25	2.10	1.08
12	0.00	2.25	3.31	4.72	8.03	11.4	11.2	12.1	11.0	9.75	5.64	3.51	2.71	1.34
13	0.00	0.00	1.29	2.71	5.51	6.67	8.82	8.44	7.13	7.01	3.99	2.41	1.04	0.858
14	0.00	1.02	2.94	4.53	8.82	10.5	11.7	14.1	13.0	10.2	6.37	3.56	1.93	1.61
平均	0.00	1.44	3.27	4.57	7.39	9.12	9.70	11.1	10.1	8.49	5.47	3.27	2.09	1.12
SD	0.00	1.06	1.23	1.31	1.57	1.86	1.71	2.67	2.55	2.11	1.61	1.08	0.754	0.419
%CV	0.00	73.6	37.6	28.7	21.2	20.4	17.6	23.2	25.2	24.9	29.4	33.0	36.1	37.4

【0118】

薬理学的パラメータは、下の表 19 で説明される。

【0119】

【表 19】

薬理学的パラメータは、下の表19で説明される：

Table 19

パラメータ	平均 ^a		比率 (%) ^{b, c}	90%CI ^b	
	絶食させた 実施例1	絶食させた IR実施例		下部	上部
AUC(0,最後) (ng・時間/mL)	200.95	216.35	93.36	86.96	100.23
C _{最大} (時間)	13.16	33.37	39.48	35.26	44.20
T _{最大} (時間)	4.07	1.32	208.11	257.17	357.80
W50 (時間)	13.41	4.67	287.38	265.91	314.15
T1/2 (abs) (時間)	1.64	0.69	237.65	197.73	284.44
T1/2 (elim) (時間)	6.44	3.09	208.78	184.43	234.20
	絶食させた 実施例2	絶食させた IR実施例	絶食させた実施例 2/IR実施例	下部	上部
AUC(0,最後) (ng・時間/mL)	201.57	216.35	93.21	86.82	100.07
C _{最大} (時間)	12.42	33.37	37.36	33.37	41.83
T _{最大} (時間)	4.20	1.32	317.57	262.19	362.83
W50 (時間)	13.08	4.67	280.31	257.03	305.26
T1/2 (abs) (時間)	1.57	0.69	227.91	183.84	270.55
T1/2 (elim) (時間)	7.86	3.09	254.85	231.54	281.31
	絶食させた 実施例3	絶食させた IR実施例	絶食させた実施例 3/IR実施例	下部	上部
AUC(0,最後) (ng・時間/mL)	194.40	216.35	90.28	84.09	96.92
C _{最大} (時間)	10.93	33.37	32.69	29.20	36.60
T _{最大} (時間)	5.93	1.32	448.65	398.87	499.51
W50 (時間)	16.30	4.67	349.21	328.68	376.92
T1/2 (abs) (時間)	2.98	0.69	431.26	395.95	482.67
T1/2 (elim) (時間)	6.96	3.09	225.61	200.49	250.26

AUC (0、最後) およびC_{最大} についての幾何学的手段およびT_{最大}、W50、T1/2 (abs) およびT1/2 (elim) についての計算手段。

^b 比および90%CIは、最少の平方手段に基づく。

^c 比 (%) : 最少平方手段に基づいて、(試験手段/対照手段) × 100。

【0120】

^a AUC (0、最後) およびC_{max} についての幾何学的手段およびT_{max}、W50、T1/2 (abs) およびT1/2 (elim) についての計算手段。

^b 比および90%CIは、最少の平方手段に基づく。

^c 比 (%) : 最少平方手段に基づいて、(試験手段/対照手段) × 100。

【0121】

実施例 8

ヒドロコドン持続的放出錠剤は、下の表20に説明される処方で製造された。

【0122】

【表 2 0】

成分	mg/タブ	kg/バッチ
ヒドロコドン・ピタートレート	15	15.0
二塩基性リン酸カルシウム	31	31.0
グリシジルベヘナート	10	10.0
ステアリルアルコール	22	22.0
微小結晶性セルロース	31	31.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
オパドライ・ピンクY-S-14518	5.0	5.0
精製水	N/A ¹	28.33 ¹
	115.0 mg	115.0 kg

10

【0 1 2 3】

¹ 加工の間に蒸散させ、そして最終製品の一部でない。

20

【0 1 2 4】

以下の手段により：

- 1．破碎：ステアリルアルコールのフレークをミルに通す。
- 2．混錬：適切なブレンダーで、ヒドロコドン・ピタートレート、二塩基性リン酸カルシウム、グリシジルベヘナート、ステアリルアルコールおよび微小結晶性セルロースを混合する。
- 3．押出し：上昇温度で、混錬材料を、二重スクリーウ押出装置に継続的に供給して、押出物を軟化および成形する。
- 4．冷却：押出物をコンベヤーで冷却させる。
- 5．破碎：冷却した押出物をミルに通して、適切な粒子サイズの顆粒を得る。
- 6．混錬：破碎された押出物を、ステアリン酸マグネシウムと混錬させる。
- 7．圧縮：錠剤プレスを用いて、結果物である顆粒を圧縮する。
- 8．コーティング：精製水中のオパドライを分散させ、そしてそれを錠剤コアに塗布することによって、フィルムコーティング溶液を製造する。

30

【0 1 2 5】

その後、錠剤を、以下の手段を用いて、溶解について試験した：

- 1．装置：米国薬局方の方法 I（バスケット）、100 rpm。
- 2．媒体：最初の 55 分間、700 ml SGF（酵素なし）、その後、リン酸緩衝液で pH 7.5 まで 900 ml になる。
- 3．サンプル採取時間：1、2、4、8 および 12 時間。
- 4．解析：高速液体クロマトグラフィー。

40

溶解パラメータは、下の表 2 1 で説明される：

【0 1 2 6】

【表 2 1】

時間 (時間)	溶解率 (%)
1	22
2	37
4	58
8	84
12	99

10

【0 1 2 7】

実施例 9

給食および絶食にある 15 mg ヒドロコドン制御放出錠剤 (実施例 8) の、15 mg ヒドロコドン即時放出 (2 × 7.5 mg 錠剤) の単回用量の 3 法交差 (3 way crossover) の薬理的比較研究は、絶食した正常な自主参加者における 2 つの Q 6 H 用量に付与された。

その後、 C_{max} および T_{max} が、実施例 8 について得られ、そして生物利用性研究での即時放出対照標準は、下の表 2 2 および 2 3 に説明されるとおりである。

【0 1 2 8】

20

【表 2 2】

薬理的データ (絶食状態)	ヒドロコドン・ピタートレート
C_{max} (ng/ml) IR 対照製品 (用量調節)	43.16
C_{max} (ng/ml) CR 製品	17.87
C_{max} (CR) / C_{max} (IR)	41%
T_{max} (時間) IR 対照製品	6.42
T_{max} (時間) CR 製品	4.04

30

40

【0 1 2 9】

【表 2 3】

薬理学的データ	ヒドロコドン・ ビタートレート CR 15mg 錠剤 (絶食)	ヒドロコドン・ ビタートレート CR 15mg 錠剤 (給食)	ヒドロコドン・ ビタートレート IR 2×7.5mg 錠剤 (絶食)
$C_{12時間}(ng/mg)$	17.87	19.23	21.58
$C_{12時間}$	11.06	12.84	
$C_{12時間}/C_{最大}$	62%	67%	
$T_{最大}$ (時間)	4.04	4.81	6.42
AUC	267.43	277.58	229.33

10

【図面の簡単な説明】

【0130】

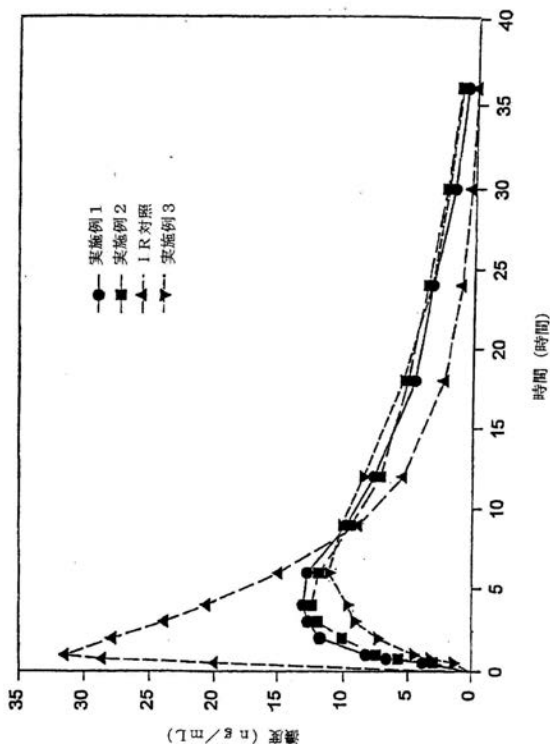
【図 1】実施例 1、実施例 2、実施例 3 および等量用量の即時放出ヒドロコドンの平均ヒドロコドン血漿中濃度のグラフ表示である。

【図 2】実施例 4 の手段によって製造された制御放出オキシコドンの様々のサンプル、および実施例 5 の手段によって製造された制御放出オキシコドンの様々のサンプルに対する、実施例 1、実施例 2 および実施例 3 の平均ヒドロコドン血漿中濃度のグラフ表示である。

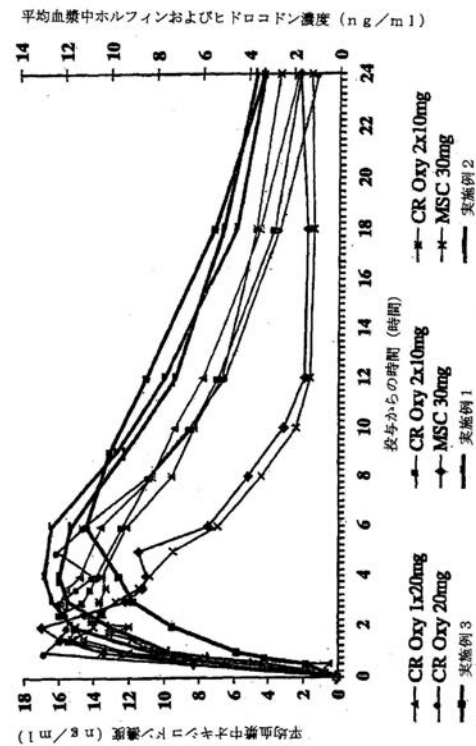
20

【図 3】実施例 1、実施例 2、実施例 3 および等量用量の即時放出ヒドロコドンの時間に対して吸収された分画ヒドロコドン含有率のグラフ表示である。

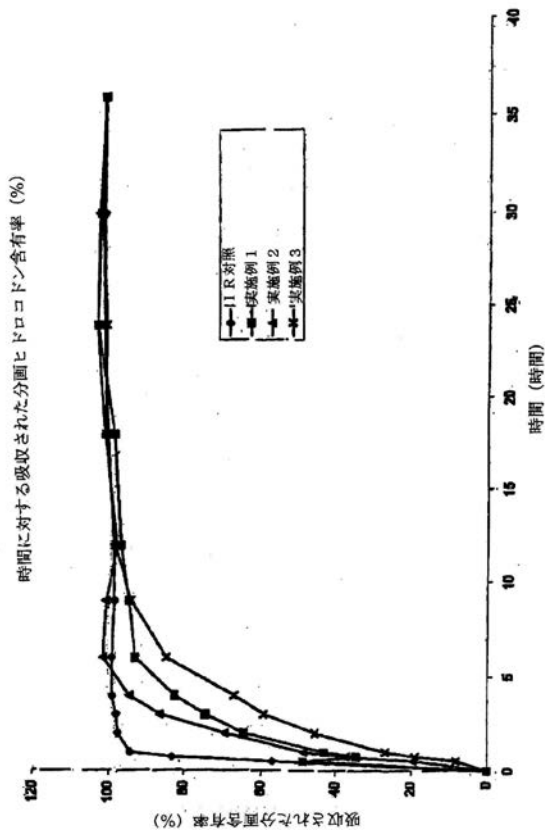
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【手続補正書】

【提出日】平成28年9月5日(2016.9.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固形経口制御放出剤形であって、

該剤形が、(i)鎮痛有効量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩と、(ii)ヒト患者への一日二回投与に適した剤形にする量の制御放出材料とを含み、

前記剤形が、37℃での55分間の700mlの模擬胃液(SGF)中で、その後37℃での900mlの模擬小腸液(SIF)に交換する100rpmでの米国薬局方バスケット法によって測定されるときに1時間で、前記剤形からの前記ヒドロコドンの18重量%から42.5重量%までのインビトロ放出を提供する、前記剤形。

【請求項 2】

固形経口制御放出剤形であって、

該剤形が、(i)鎮痛有効量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩と、(ii)ヒト患者への一日二回投与に適した剤形にする量の制御放出材料とを含み、

37℃で、1.2のpHで、900ml水性緩衝液中で100rpmでの米国薬局方パドル法またはバスケット法によって測定されるときに、25から65重量%までのヒドロコドンまたはその塩が2時間後に放出され、45から85重量%までのヒドロコドンまたはその塩が4時間後に放出され、そして60重量%より大きいヒドロコドンまたはその塩が8時間後に放出される、ヒドロコドン剤形のインビトロでの溶解速度を提供する、前記

剤形。

【請求項 3】

固形経口制御放出剤形であって、

該剤形が、(i)鎮痛有効量のヒドロコドンまたは医薬上許容しうるその塩と、(ii)ヒト患者への一日二回投与に適した剤形にする量の制御放出材料とを含み、

37 で、7.5 の pH で、900 ml 水性緩衝液中で 100 rpm での米国薬局方パドル法またはバスケット法によって測定されるときに、25 から 65 重量%までのヒドロコドンまたはその塩が 2 時間後に放出され、45 から 85 重量%までのヒドロコドンまたはその塩が 4 時間後に放出され、そして 60 重量%より大きいヒドロコドンまたはその塩が 8 時間後に放出される、ヒドロコドン剤形のインビトロでの溶解速度を提供する、前記剤形。

【請求項 4】

前記剤形が、ヒト患者または患者集団に対する第一の投与後に、0.55 から 0.85 までのヒドロコドンの C_{12} / C_{max} 比を提供する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の剤形。

【請求項 5】

前記制御放出材料が、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、アンモニオメタクリレート共重合体、またはそれらのいずれかの混合物を含む、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の剤形。

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 9/54 (2006.01) A 6 1 K 9/54

(72) 発明者 オシュラック , ベンジャミン
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 8 , ニューヨーク , イースト 8 4 ストリート 3 5
 1

(72) 発明者 ファン , ファ - ピン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 6 3 2 , エングルウッド クリフズ , バーチ ストリート 6 8

(72) 発明者 トネーリ , アルフレッド , ピー .
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 9 2 0 , コンガーズ , ウォーターセッチ 3 2

(72) 発明者 マスリンク , ジョン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 6 7 5 , オールド タッパン , ウィンザー プレイス
 7

F ターム (参考) 4C076 AA31 AA36 AA51 AA53 AA94 BB01 CC01 EE12M FF31
 4C086 AA01 AA02 CB23 MA02 MA05 MA34 MA35 MA36 MA37 MA41
 MA52 NA12 ZA08