

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5421775号
(P5421775)

(45) 発行日 平成26年2月19日 (2014. 2. 19)

(24) 登録日 平成25年11月29日 (2013. 11. 29)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/485	(2006. 01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 9/16	(2006. 01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 47/34	(2006. 01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38	(2006. 01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/36	(2006. 01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 22 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-522247 (P2009-522247)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月31日 (2007. 7. 31)
 (65) 公表番号 特表2009-545560 (P2009-545560A)
 (43) 公表日 平成21年12月24日 (2009. 12. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/057912
 (87) 国際公開番号 W02008/015220
 (87) 国際公開日 平成20年2月7日 (2008. 2. 7)
 審査請求日 平成22年5月10日 (2010. 5. 10)
 (31) 優先権主張番号 60/821, 449
 (32) 優先日 平成18年8月4日 (2006. 8. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509034650
 エチファーム
 フランス国 9 2 2 1 3 サン クルー
 セドゥ バティモン デ ビュロー ドゥ
 ラ コリーヌ 1 9 4
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 100119530
 弁理士 富田 和幸
 (74) 代理人 100141900
 弁理士 荒川 桂子
 (72) 発明者 ディディエ オアラウ
 カナダ国 アシュ2テ 2 イクス3 モン
 トリオール リュ サン アルバン 5 7
 1 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキシコドンを含む顆粒及び口腔内崩壊錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

顆粒であって、該顆粒は、オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも1種の結合剤によりコートされた中性コアを含み、前記オキシコドンコーティングは、オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも1種の結合剤により形成され、そして、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、

前記胃液に溶解し得る化合物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルセルロース アクリルポリマーからなる群より選択してなるセルロースポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、澱粉又はアルファ化した澱粉、スクロース、ガーゴム、ポリエチレングリコールとその混合物並びにそのコポリマー、からなる群より選択してなり、

前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル(メタ)アクリレートユニットを含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされていることを特徴とする顆粒。

【請求項 2】

前記顆粒は、薬学的に許容可能な塩が、塩酸オキシコドンである、請求項1に記載の顆粒。

【請求項 3】

前記結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース

及びヒドロキシエチルセルロース アクリルポリマーからなる群より選択してなるセルロースポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、澱粉又はアルファ化した澱粉、スクロース、ガーゴム、ポリエチレングリコールとその混合物並びにそのコポリマー、からなる群より選択してなる、請求項1又は2に記載の顆粒。

【請求項4】

前記ジアルキルアミノアルキル(メタ)アクリレートユニットを含むポリマー又はコポリマーは、ジメチルアミノエチルメタクリレート、メチルメタクリレート及びn-ブチルメタクリレートのコポリマーである、請求項1~3のいずれか一項に記載の顆粒。

【請求項5】

前記味覚マスキングコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、スクロース、ラクトース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラクチトール、クエン酸又はその塩、酒石酸又はその塩、コハク酸又はその塩及び塩化ナトリウムからなる群より選択してなる孔形成剤を更に含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の顆粒。

10

【請求項6】

請求項1~5のいずれか一項に記載の顆粒を製造する方法であって、ヒドロアルコール媒体中にあるオキシコドンの溶液は、中性コア上に噴霧されることを特徴とする顆粒の製造方法。

【請求項7】

口腔内崩壊錠剤であって、該錠剤は、

20

(a)オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも1種の結合剤によりコートされた中性コアを含んだ顆粒を含み、前記オキシコドンコーティングは、オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも1種の結合剤により形成され、そして、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、

前記胃液に溶解し得る化合物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルセルロース アクリルポリマーからなる群より選択してなるセルロースポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、澱粉又はアルファ化した澱粉、スクロース、ガーゴム、ポリエチレングリコールとその混合物並びにそのコポリマー、からなる群より選択してなり、

30

前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル(メタ)アクリレートユニットを含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされており、そして、

(b)少なくとも1種の崩壊剤及び少なくとも1種の希釈剤を含み、前記崩壊剤はクロスポピドンを含むことを特徴とする口腔内崩壊錠剤。

【請求項8】

前記味覚マスキングコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、スクロース、ラクトース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラクチトール、クエン酸又はその塩、酒石酸又はその塩、コハク酸又はその塩及び塩化ナトリウムからなる群より選択してなる孔形成剤を更に含む、請求項7に記載の口腔内崩壊錠剤。

40

【請求項9】

抗酸化剤を更に含む、請求項8に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項10】

前記抗酸化剤は、アスコルビルパルミテートである、請求項9に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項11】

口腔内崩壊錠剤であって、該錠剤は、

(a)オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも1種の結合剤によりコートされた中性コアを含んだ顆粒を含み、前記オキシコドンコーティングは、オキ

50

シコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも1種の結合剤により形成され、そして、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、

前記胃液に溶解し得る化合物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルセルロース アクリルポリマーからなる群より選択してなるセルロースポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、澱粉又はアルファ化した澱粉、スクロース、ガーゴム、ポリエチレングリコールとその混合物並びにそのコポリマー、からなる群より選択してなり、

前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル(メタ)アクリレートユニットを含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされており、

(b) 顆粒中には含まれていないアセトアミノフェンを含み、そして

(c) 少なくとも1種の崩壊剤及び少なくとも1種の希釈剤を含み、前記崩壊剤はクロスビドンを含むことを特徴とする口腔内崩壊錠剤。

【請求項12】

前記味覚マスキングコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、スクロース、ラクトース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラクチトール、クエン酸又はその塩、酒石酸又はその塩、コハク酸又はその塩及び塩化ナトリウムからなる群より選択してなる孔形成剤を更に含む、請求項11に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項13】

前記崩壊錠剤は、抗酸化剤を更に含む、請求項11~12のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項14】

前記抗酸化剤は、アスコルビルパルミテートである、請求項13に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項15】

前記孔形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項11~14のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項16】

前記崩壊錠剤は、2.5~10mgのオキシコドン、及び、80~750mgのアセトアミノフェンを含む、請求項11~15のいずれか一項に記載の口腔内崩壊錠剤。

【請求項17】

口から投与して痛みを軽減するための、鎮痛性の薬剤の製造に、請求項1~5のいずれか一項に記載の顆粒を使用することを特徴とする、顆粒の使用法。

【請求項18】

口から投与して痛みを軽減するための、鎮痛性の薬剤の製造に、請求項7~16のいずれか一項に記載の錠剤を使用する、錠剤の使用法。

【請求項19】

口腔内崩壊錠剤を製造する方法は、以下のステップを含み、

(a) オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩、及び、少なくとも1種の結合剤の溶媒中の懸濁液を中性コア上に噴霧して、ペレットが得られ、

(b) 溶媒と混合した胃液に溶解可能な化合物を噴霧することにより、前記ペレット上にサブコートを適用し、このように、コートされたペレットが得られ、

前記胃液に溶解可能な化合物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルセルロース アクリルポリマーからなる群より選択してなるセルロースポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、澱粉又はアルファ化した澱粉、スクロース、ガーゴム、ポリエチレングリコールとその混合物並びにそのコポリマー、からなる群より選択してなり、

(c) コートされたペレット上に、ジアルキルアミノアルキル(メタ)アクリレートユニットを含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングを適用することに

10

20

30

40

50

より、顆粒が得られ、

(d) アセトアミノフェンを、前記顆粒、少なくとも1種のクロスボイドンを含む崩壊剤、及び、少なくとも1種の溶解可能な希釈剤とともに混合し、粉末混合物が得られ、

(e) 前記粉末混合物を錠剤化し、

ステップ(a)及びステップ(b)の少なくとも一方における溶媒は、ヒドロアルコール溶媒であることを特徴とする請求項11～16に記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

【請求項20】

ステップ(b)の後に得られる前記コートされたペレットは、ステップ(c)の前に乾燥され、

ステップ(c)において適用される味覚マスキングコーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、スクロース、ラクトース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラクチトール、クエン酸又はその塩、酒石酸又はその塩、コハク酸又はその塩及び塩化ナトリウムからなる群より選択してなる孔形成剤を更に含み、

帯電防止剤コーティングが、ステップ(c)の後に得られる顆粒上にステップ(d)の前に適用され、

ステップ(d)において前ステップで得られる顆粒と混合されるアセトアミノフェンは、中性コア上に適用され、及び又はコートされている
請求項19記載の口腔内崩壊錠剤の製造方法。

【請求項21】

請求項19又は20に記載の製造法により得られることを特徴とする口腔内崩壊錠剤。

【請求項22】

アセトアミノフェン及びオキシコドンのみを有効成分として含む口腔内崩壊錠剤であって、80℃にて14日間乾燥保存した後の該錠剤のオキシコドン含有量は、保存前の初期のオキシコドン含有量の、少なくとも90%であることを特徴とする請求項11～16に記載の口腔内崩壊錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、オキシコドンを含む味覚マスクされた顆粒、並びに、かかる顆粒及び任意選択的にアセトアミノフェンを含む口腔内崩壊錠剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、多様な多層口腔内崩壊錠剤が市場にて販売されている。これらの錠剤は、崩壊剤及び薬学的に有効な成分(「有効成分」)を含み、唾液との接触の際に、3分以内、一般的には60秒以内に咀嚼活動することなく崩壊又は溶解し、容易に嚥下し得る小粒子の懸濁液となる。

【0003】

容易に嚥下されると、かかる有効成分を含む粒子は、それを、胃又は胃腸間の上部に放出する。

【0004】

この種の錠剤は、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7及び特許文献8に記載されている。

【0005】

口腔内崩壊錠剤は、以下を除外するわけでは無いが、水をとともに飲み込む必要が無いことから、活性剤を摂取するに際し、便利な方法である。

【0006】

その使用が容易であることから、口腔内崩壊錠剤は、外来治療に完全に適しており、とりわけ、液体と同時に摂取しても、錠剤又はゲルカプセルを摂取することが困難、更には不可能である、ある種の患者、特には老人又は子供に適している。

【 0 0 0 7 】

この点に関しては、かかる困難を人口の50%もが経験しているの見積もられており、所定の医薬品が取り込まれず、そのことは、治療の有効性に大きな影響を与える結果となっている（非特許文献1）。

【 0 0 0 8 】

例えば、有効成分が苦い又は不快な味を有する場合には、小顆粒は、有効成分を含むコートされた顆粒からなり、口の中で悪い味となることを防止することができる。かかるコーティングを提供することにより、口の中で有効成分が早期に放出してしまうことを防止したり、胃の中での遅延性の放出を確実にしたりすることもできる。味覚マスキング用の一般的なコーティングは、商品名EUDRAGIT（登録商標）E100又はEPOとしてROHM PHARMA POLYMERS(Degussa)から販売されているコポリマー、すなわちジメチルアミノエチルメタクリレートコポリマーの、第3級アミンの官能基を含むアミノアルキルメタクリレートコポリマーである。

10

【 0 0 0 9 】

このコーティングは、5.5以上のpHにて不要であることから、唾液と接触しても、無傷のまま維持されるが、アミン官能基のプロトン化により、胃液には即座に溶解し、腹部内で有効成分を即座に放出する。

【 0 0 1 0 】

しかし、出願人は、このコポリマーが、前記した痛みを軽減するための塩酸オキシコドンなどの、塩基性又は薬学的に許容可能な塩の形態にて、直接に錠剤化する従来技術のコートされた顆粒を製造するに適當ではないことを発見した。

20

【 0 0 1 1 】

また、出願人は、かかる顆粒のオキシコドン含有量が、オキシコドンN - オキシド及びオキシモルフォンなどの酸化の副産物へのオキシコドンの分解により時間とともに減少する傾向にあることを見つけた。任意の理論との結びつきを意図するものではないが、Eugragit（登録商標）E100のジメチルアミノエチルメタクリレートユニットの第3級アミンの窒素原子が、塩酸オキシコドンのアンモニウム基の水素原子と結合を形成して、それにより酸化反応が促進されることが観察された。その他の賦形剤又は有効成分に由来するペルオキシド又はその他の異物は、オキシコドンの参加分解を誘導しやすい。

30

【 0 0 1 2 】

現在、最終的な錠剤は、保存条件下で、最大限長期にわたり、可能な限り多くのオキシコドンを含んでいることが好ましい。これにより、錠剤の有効性が高くなり、有効成分の破壊により生ずる分解産物及び不純物が少なくなる。特に、好適には、オキシコドンの少なくとも約90%、より好適にはオキシコドンの少なくとも約95%が、14日間保存後、好適には80%の乾燥過熱下で21日間経過後に維持される。

【 0 0 1 3 】

オキシコドンは、例えば、商品名Roxidone（登録商標）で塩酸塩として、又は、ENDO PHARMACEUTICALS社の商品名Percocet（登録商標）としてアセトアミノフェンと組み合わせたものとして、従来技術の錠剤の単体にて販売されている。

40

【 0 0 1 4 】

しかし、アセトアミノフェンがアヘン材の分解を促進することが発見されたことから、オキシコドン及びアセトアミノフェンを含む口腔内崩壊錠剤の調整は困難であることが判明している。

【 0 0 1 5 】

また、特許文献9に従い準備された口腔内崩壊錠剤中にて分散した、味覚遮断された顆粒中で、アセトアミノフェン結晶を塩酸オキシコドンにより混合すると、アセトアミノフェンの放出がゆっくりになることが観察された。このように、アセトアミノフェンからオキシコドンを分離する標準的な方法により、2種の活性剤の放出を遅らせることができるが、所望されない患者の痛みの軽減の遅延をまねくこととなる。

【 0 0 1 6 】

50

この発明の目的から、「口腔内崩壊錠剤」という用語は、口の中で、咀嚼することなく、唾液と接触してから60秒以内、好適には40秒以内に崩壊又は溶解し、容易に飲み込むことが出来る懸濁液を形成する錠剤を言うものである。

【0017】

ここでいう崩壊時間は、舌の上に錠剤が置かれてから、錠剤の崩壊又は溶解した懸濁液が飲み込まれるまでの間の時間に対応したものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0018】

【特許文献1】欧州特許出願公開第548356号明細書

10

【特許文献2】欧州特許出願公開第636364号明細書

【特許文献3】欧州特許出願公開第1003484号明細書

【特許文献4】欧州特許出願公開第1058538号明細書

【特許文献5】国際公開第98/46215号パンフレット

【特許文献6】国際公開第00/06126号パンフレット

【特許文献7】国際公開第00/27357号パンフレット

【特許文献8】国際公開第00/51568号パンフレット

【特許文献9】米国特許出願公開第2006/0134422号明細書

【非特許文献】

【0019】

20

【非特許文献1】H. Seager, 1998, J. Pharm. Pharmacol., 50, 375-382

【非特許文献2】Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

しかるに、実質的な分解を受けることなく、アセトアミノフェンと組み合わせて、又は、組み合わせずに、オキシコドンといったベルオキシド感受性活性剤が安定して含まれている、口腔内崩壊錠剤の需要が依然としてある。

【0021】

30

また、安定した形態のオキシコドンを口腔内から、その口の中での早過ぎる放出を抑制しつつ、胃腸管に運ぶ手段の需要が依然としてある。

【0022】

更に、安定したオキシコドンだけでなく、すなわち、良好な溶解速度のアセトアミノフェン、すなわち、pH1.2~6.8の範囲内の任意のpHにて10分未満で、325mgのそれを含む錠剤から85%wtのアセトアミノフェンを放出し、15分で90%のアセトアミノフェンを放出する、オキシコドン及びアセトアミノフェンの両方を含む口腔内崩壊錠剤を提供することが望まれている。

【0023】

この発明の目的は、上述の需要を満たすための、オキシコドンの新しい用法を提案することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0024】

驚くべきことに、オキシコドンの分解は、任意選択的に口腔内崩壊錠剤に含まれる、オキシコドンを特定のコートされた顆粒として調製すると、抑制できることがわかった。

【0025】

また、オキシコドンは、単一の口腔内崩壊錠剤中にてアセトアミノフェンと組み合わせ得ることにより、分解することなく、同一の顆粒中にアセトアミノフェン及びオキシコドンを提供し得ることがわかった。

【0026】

50

この発明の第一の対象は、オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも結合剤によりコートされた中性コアを含み、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレートユニットを含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされている顆粒に関するものである。

【0027】

この発明の第二の対象は、上記の顆粒を製造する方法であって、ヒドロアルコール媒体中にあるオキシコドンの溶液は、中性コア上に噴霧される、顆粒の製造方法に関するものである。

【0028】

この発明の第三の対象は、口腔内崩壊錠剤であって、(a)オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも結合剤によりコートされた中性コアを含んだ顆粒を含み、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレートユニット及び任意選択的に孔形成剤を含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされており、そして、(b)少なくとも1種の崩壊剤及び少なくとも1種の希釈剤を含み、前記崩壊剤はクロスポビドンを含む口腔内崩壊錠剤に関するものである。

【0029】

この発明の第四の対象は、口腔内崩壊錠剤であって、(a)オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも結合剤によりコートされた中性コアを含んだ顆粒を含み、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレートユニット及び任意選択的に孔形成剤を含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされており、(b)顆粒中には含まれていないアセトアミノフェンを含み、そして、(c)少なくとも1種の崩壊剤及び少なくとも1種の希釈剤を含み、前記崩壊剤はクロスポビドンを含む口腔内崩壊錠剤に関するものである。

【0030】

この発明の第五の対象は、前記錠剤の製造方法及びそれにより得られた錠剤に関するものである。

【0031】

その製造工程は以下のステップを含み、

(a) オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩、及び、少なくとも1種の結合剤の溶媒中の懸濁液を中性コア上に噴霧して、ペレットが得られ、

(b) 溶媒と混合した胃液に溶解可能な化合物を噴霧することにより、前記ペレット上にサブコートを適用し、このように、コートされたペレットが得られ、

(c) 任意選択的に前記コートされたペレットを乾燥し、

(d) コートされたペレット上に、ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレートユニット及び任意選択的に孔形成剤を含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングを適用することにより、顆粒が得られ、

(e) 任意選択的に、前記顆粒上に帯電防止剤コーティングを適用し、

(f) アセトアミノフェンを混合し、任意選択的に中性コア上に適用し、並びに/又は、前記顆粒、少なくとも1種のクロスポビドンを含む崩壊剤、及び、少なくとも1種の溶解可能な希釈剤とともにコートされることから、粉末混合物が得られ、

(g) 前記粉末混合物を錠剤化し、

ステップ(a)及びステップ(b)の少なくとも一方における溶媒は、ヒドロアルコール溶媒である。

【0032】

この発明の第六の対象は、アセトアミノフェン及びオキシコドンのみを有効成分として含む口腔内崩壊錠剤であって、80 にて14日間乾燥保存した後の該錠剤のオキシコドン含

10

20

30

40

50

有量は、保存前の初期のオキシコドン含有量の、少なくとも約90%、好適には少なくとも約95%である口腔内崩壊錠剤に関するものである。

【0033】

この発明の第七の対象は、突出痛を管理、より一般的には、中程度から重度の痛みを軽減するために、上述の顆粒又は錠剤の使用すること、及び、そのような使用時に経口投与する鎮痛製の薬剤を製造することに関するものである。

【発明を実施するための形態】

【0034】

かかる方法によりオキシコドンを使用すること、或いは、その薬学的に許容可能な塩として使用することができる。ここでいう「薬学的に許容可能な塩」という用語は、塩基性の薬学的に活性を有する化合物が、その塩基性又は酸性塩に変換された、上記化合物の派生物を言うものであり、例えば、か酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ホウ酸、カンフォースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、テレフタル酸、p-トルエンスルホン酸及びその類似物を含む。

【0035】

好適なオキシコドン塩は、塩酸オキシコドン及びオキシコドンテレフタレートである。

【0036】

「オピオイド」は、以下の記載において、塩基性化合物又はその薬学的に許容可能な塩と称して、分け隔てなく使用される。

【0037】

オキシコドン及びその塩の量は、中性コアの重量に対し、約1~50%の重量、好適には約5~25%の重量である。好適な実施形態は、異なる強度のオキシコドンを充填した顆粒を準備し、最終的な錠剤の異なる投薬量に適用させたものとして使用することができる。実際、好適な実施形態では、(薬物が充填された顆粒の全重量に対し)5~6%のオキシコドン重量の低強度顆粒は、2.5~5.0mgの投与ユニット顆粒を準備するために使用され、(薬物が充填された顆粒の全重量に対し)約10%~約12%のオキシコドンを含む、高強度顆粒は、7.5~10.0mgの投与ユニット顆粒を準備するために使用される。このようにすると、錠剤強度を口では飲み込めないほど(unpalatably)大きくすること無く変更することができる。

【0038】

この発明に従う顆粒は、中性コア上に処置されるオキシコドンを含む第一の層を含む。

【0039】

中性コアは、例えば、ラクトース、スクロース、加水分解された澱粉(マルトデキストリン)、微結晶性セルロースなどのセルロース、又は、スクロースと澱粉などのそれらの混合物などといった、糖又は糖の派生物といった、結晶又は非結晶として粒子の形態にて存在する、任意の化学的及び薬学的に不活性な賦形剤を含む。

【0040】

オキシコドンコーティングは、中性コア上に、オキシコドンの懸濁液又は溶液を、好適には流動-空気コーティング装置(fluidized-air coating device)内にて、噴霧することにより処理することができる。好適には、オキシコドンはヒドロアルコール媒体中の懸濁液として使用される。これは、事実、水媒体に代替してヒドロアルコール媒体を使用すると、オピオイドの安定性が向上することがわかった。ヒドロキシルアルコール媒体は、水とエタノールを、例えば、60:40~92:8の量比にて、好ましくは75:25の量比にて含むことが好ましい。

【0041】

発明者は、以下の例にて証明されているように、溶媒がオピオイドの分解を減少させたことを発見した。

【0042】

オキシコドン層は、結合する薬剤及び結合剤を更に含む。かかる結合剤は、従来から、コーティングの乾燥重量に対する相対重量として95%まで、より好ましくはオキシコドンコーティングの乾燥重量に対する相対重量として95%までの割合にて使用されている。

【0043】

その機能は、材料の損失無く、有効成分及び任意選択的な薬学的に許容可能な賦形剤を中性コアに結合すること、中性コア周辺にて均一に分散された薬学的に有効な成分の均質層を提供することにある。

【0044】

結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロースを主成分とするポリマー、アクリルポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、澱粉又はアルファ化した澱粉、スクロース及びその派生物、ガーゴム、ポリエチレングリコールとその混合物並びに、商品名KOLLICOAT（登録商標）IRとしてBASF社から販売されている、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールのグラフトコポリマーなどの、そのコポリマー、からなる群より選択してなる。

10

【0045】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCとする）は、この発明の結合剤として好適である。それは、見掛け粘度（2%wt/wtの水溶液、USP法）が、2.4~18mPa・s、好ましくは2.4~5Pa・sのものから選択することが好ましい。

20

【0046】

ヒドロアルコール溶媒に溶解した結合剤は、オキシコドンの重量に対する重量比として、90%までの範囲にあることが好ましく、より好ましくは、5~60%の範囲にあり、更に好ましくは約50%である。

【0047】

また、第一の（オピオイド）層は、結合剤とは別に、1種以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含めることができる。

【0048】

任意選択的に提供された薬学的に許容可能な賦形剤は、界面活性剤、帯電防止剤、潤滑剤、及び、それらの混和物から選択される。

30

【0049】

オピオイドコーティング中に任意選択的に提供された界面活性剤は、カチオン性、陰イオン性、非イオン性又は両性の薬剤の単体又はそれらの混合物として選択される。

【0050】

界面活性剤は、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸剤、モノラウリン酸エステル、モノパルミチン酸塩、モノステアリン酸塩、トリオレアート、トリストアリン、又は、ポリオキシエチレン化したソルビタンのその他のエステルなどの化合物、好適には、Tween（登録商標）20、40、60又は80、飽和又は不飽和で少なくとも8つの炭素原子からなるポリオキシエチレン化された脂肪酸のグリセリド、poloxamer188などのポロキサマー（poloxamers）、Pluronic（登録商標）F68又はF87などのエチレンオキシド/プロピレンオキシド・ブロックコポリマー、レシチン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、コレステロール、ポリオキシエチレン化したヒマシ油、Brij（登録商標）製品などの脂肪ポリオキシエチレン化したアルコールエーテルエステル、ポリオキシエチレン化したステアリン酸塩から選択される。

40

【0051】

界面活性剤は、有利には、コーティングの全乾燥重量に対する比で、20%までの、更に好ましくは0.1~20%の割合にて提供される。

【0052】

帯電防止剤は、中性コアの周りに配されたコーティングの全乾燥重量に対する比で、10%までの割合にて提供されることが好ましい。また、帯電防止剤は、コロイドシリカ及び

50

沈殿し理科、ミクロン化又は非ミクロン化したタルク、及びそれらの混合物からなる群より選択することができる。

【0053】

潤滑剤は、マグネシウム、亜鉛及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、発熱性二酸化ケイ素、水素化した植物油、ナトリウムステアリン酸エステル、ミクロン化したポリオキシエチレングリコール（ミクロン化したMacrogol 6000）、ロイシン、安息香酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群より選択することができる。

【0054】

上述したように、この発明に従う顆粒において、オキシコドンを含む第一の層は、オキシコドンを含む層及び味覚マスキングポリマー層のコーティング層間にて、（「サブコート」とも呼ばれる）分離層により更にコーティングされ、かかるサブコートは、少なくとも胃液中、すなわち（pHが1～2の）強酸条件下にて溶解する化合物、好適には、結合ポリマー又は上述のコポリマーから選択されるポリマーを含む。サブコートに使用できるコポリマーは、例えば、BASFから販売されている商品名KOLLICOAT（登録商標）IRなどの、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールのグラフトコポリマーである。好適なポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。サブコートに含まれるポリマー又はコポリマーは、オキシコドン層と味覚マスキングポリマー間の直接的な接触を回避するための分離層として機能し、オキシコドン放出を変えことなく早急に溶解する。サブコート層は、リストして上記した帯電防止剤を含み得る。

【0055】

サブコートは、オキシコドンコートされたコア重量に対する相対重量として、50%までの、好ましくは5～30%の割合にて存在することが好ましい。

【0056】

サブコートは、溶液すなわち水溶液媒体、好適には、ヒドロアルコール媒体中に結合剤を分散したものを、オキシコドンによりコートされたコア上に噴霧する、流動層コーティング装置などの従来技術の手段により提供することができる。ヒドロアルコール媒体は、好適には、水及びエタノールを含み、例えば、エタノールと水との比が、約60：40～約92：8の範囲にあり、より好ましくは約85：15である。

【0057】

かかるサブコートそのものは、ジメチルアミノエチルメタクリレートユニットなどの、ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレートユニットから構成されるポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティング層によりコーティングされている。このポリマーは、例えば、商品名EUDRAGIT（登録商標）E100又はEPOとしてROHM PHARMA POLYMERS (Degussa) から販売されているコポリマーなどの、ジメチルアミノエチルメタクリレート、メチルメタクリレート及びn-ブチルメタクリレートのコポリマーとすることができる。

【0058】

味覚マスキングコーティングは、胃液中にて親水性ポリマー溶解が可能な孔形成剤、又は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどの、結合剤として使用されるその他のポリマー、好適にはスクロース、マンニトール、ソルビトール又はラクチトールなどのポリオールの、ラクトース又はデキストロースなどの糖、クエン酸、酒石酸、コハク酸などの有機酸及びその塩、又は、塩化ナトリウムなどの無機塩からなる群より選択してなる可溶剤を更に含むことが好ましい。好適な孔形成剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0059】

味覚マスキングコーティング中に任意選択的に存在する孔形成剤は、味覚マスキングコーティング成分の総乾燥重量の相対重量として、50%までの、好ましくは5～30%の割合にて使用することができる。

【0060】

事実、味覚マスキングコーティング中のこの孔形成剤は、味覚マスキングフィルムコーティングの透過率を大きくし、所望されないが、患者が摂取した顆粒が早期に消化され及

10

20

30

40

50

びノ又は圧下におかれることにより、顆粒が直接的に腸管内に送り込まれる際に、オキシコドン放出が遅くなっていくことを防止することにより、腸管内などでpH5.5以上のpHにて、顆粒からのオピオイドの放出率を改善することを示している。

【0061】

味覚マスキングコーティング中の孔形成剤の分量、及び、サブコートを有するオキシコドン顆粒の総量に対する味覚マスキングコーティングの総量は、嚥下後pH1.2～6.8の範囲にて早期に溶解し、唾液中にて味覚マスキングの効果を短期間呈するよう選択しなければならない。味覚マスキングコーティングに対する、サブコートを有するオキシコドン顆粒を含む成分の比率は、約10：90～50：50の範囲にあり、より好ましくは約20：80（或いは25％）である。

10

【0062】

また、味覚マスキング層は、上記に列挙した帯電防止剤を更に具える。

【0063】

この発明に従う顆粒は、口腔内崩壊錠剤の製造に使用することが好ましい。

【0064】

この目的を達成するため、上述の顆粒は、少なくとも1種の崩壊剤、及び、好適には結合特性を有する、少なくとも1種の溶解可能な希釈剤と混合され、直接に圧縮されることで、錠剤が成形される。

【0065】

圧縮力は、European Pharmacopoeiaの方法に基づき測定した際に、2％未満にて、好適には1％未満にて、破砕性を確保するよう適用されることから、唾液の処置下にある口の中における錠剤の崩壊時間を60秒以下、好適には40秒以下とすることが可能となるよう調整される。

20

【0066】

硬度は、European Pharmacopoeia（2.9.8）の方法に基づき測定した場合に、10～180Nの範囲にあり、好ましくは15～100Nであり、より好ましくは50～80Nである。

【0067】

このように、この発明は、口腔内崩壊錠剤であって、（a）オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも結合剤によりコートされた中性コアを含んだ顆粒を含み、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレートユニット及び任意選択的に孔形成剤を含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされており、そして、（b）少なくとも1種の崩壊剤及び少なくとも1種の希釈剤を含み、前記崩壊剤はクロスポビドンを含む口腔内崩壊錠剤に更に関するものである。

30

【0068】

上述の錠剤は、例えば、錠剤当り、10～20mgのオキシコドン、好ましくは2.5～10mgのオキシコドンを含み得るものである。

【0069】

崩壊剤は、従来技術においてクロスカルメロース（croscarmellose）と呼ばれる橋かけナトリウムカルボキシメチルセルロースとすることができる。好適な崩壊剤は、クロスポビドン単独である。

40

【0070】

一般的に、錠剤の全重量に対し、崩壊剤は、1～15％の重量の割合にて、好適には2～10％の重量の割合にて使用され、溶解可能な希釈剤は、20～80％の重量の割合にて、好適には25～40％の重量の割合にて使用される。

【0071】

溶解可能な希釈剤は、13個未満の炭素原子を含むポリオールから選択することができ、それは平均粒径が100 µm～500 µmの、直接に圧縮された形態としたり、平均粒径が100 µm未満の粉末としたり、それらの混合物としたりできる。

50

【0072】

好適な実施形態では、前記ポリオールは、マンニトール、キシリトール、ソルビトール及びマルチトールからなる群より選択される。1種のための溶解可能な希釈剤の場合には、直接圧縮が可能な商品として使用され、一方、少なくとも2種の溶解可能な希釈剤の場合には、1種は直接圧縮可能な形態にあり、他方は粉末形態として提供され、ポリオールは同一のものとすることができ、直接圧縮ポリオールと粉末ポリオールとは、99：1～20：80の範囲の割合にあり、好適には、80：20～20：80の範囲の割合にある。

【0073】

この点に関しては、可溶剤は、平均粒径が100 μm 未満の粉末の形態のマンニトールの、好適にはマンニトール60であり、更に好ましくは、マンニトール300などの平均粒径が100

10

【0074】

クロスビドンには、口内崩壊錠剤が、乾燥条件下にて保存されている場合に、オキシコドンの分解に対し安定化効果があることがわかった。この発明の実施形態に従う錠剤は、プリスターなどの封止された容器内にてパッケージされることが好ましい。また、湿潤条件下にてクロスビドンの分解に起因して生じるオキシコドンの分解を防止するために、錠剤が抗酸化剤を含むことが好ましい。

【0075】

適当な抗酸化剤は、例えば、アスコルビン酸ナトリウム及びアスコルビルパルミテートなどの、アスコルビン酸並びにその塩及びエステル、酢酸トコフェロールなどのトコフェ

20

【0076】

一般的には、抗酸化剤は、錠剤の全重量に対し、0.2～1.0wt%にて存在する。それは、使用されるクロスビドンとの比として表すこともできる。この点において、抗酸化剤は、クロスビドンの重量の1～5%であることが好ましい。

【0077】

特に、アスコルビルパルミテートが、湿潤条件下でクロスビドンの分解を効果的に抑制し、したがって、オキシコドンの酸化を防止することがわかった。この発明に従う錠剤中に含ませ得るアスコルビルパルミテートの量は、錠剤の全重量に対し、0.2～1.0wt%の範囲にある。それは、使用されたクロスビドンとの比として表すこともできる。この点

30

【0078】

この発明の口腔内崩壊錠剤は、潤滑剤、膨潤剤、透過剤、甘味料、香味料、着色料及びそれらの混合物などの添加物を更に含み得る。

【0079】

潤滑剤は、上記に列挙したものから選択することができる。

【0080】

潤滑剤の分量は、(潤滑剤の重量/錠剤の全重量)0.2～2%の範囲にあり、好適には0.5～1.5%の範囲にある。潤滑剤は、錠剤へと圧縮される粉末土台中に分散することができ、或いは、有利な実施形態において、潤滑剤の全体を錠剤表面に分散させることができる。

40

【0081】

膨潤剤は、天然及び加工澱粉からなる群より選択することができる。

【0082】

透過剤は、沈殿シリカ、マルトデキストリン及び β -シクロデキストリン及びそれらの混合物からなる群より選択することができる。透過剤は、唾液の浸透を促進し、次いで、錠剤の崩壊の向上に貢献する、親水性のネットワークの構築を可能とする。錠剤の重量に対する、透過剤の割合は、重量にして0.5～5%であることが好ましい。

【0083】

50

甘味料は、特にアスパルテーム、カリウムアセサルフェーム、ナトリウムサッカリン酸塩、ネオヘスピリジンジヒドロカルコン、スクラロース及びモノアンモニウムグリチルリチン酸塩及びそれらの混合物からなる群より選択することができる。

【0084】

香味料及び着色料は、一般的に、錠剤の製剤のために薬局にて使用されるものである。

【0085】

これら賦形剤は、一般的に、錠剤の全重量に対し、10質量%未満であり、好ましくは、0.1~5%であり、更に好ましくは、0.2~4.5%である。

【0086】

更に、上述のオキシコドンによりコートされた顆粒とは分離した状態にて、アセトアミノフェンを錠剤中に含め得ることがわかった。この方法では、両者が適合しない問題を回避しつつ、両方の有効成分を同一の錠剤中に含めることができる。

10

【0087】

従って、この発明は、(a)オキシコドン又はその薬学的に許容可能な塩類、及び、少なくとも結合剤によりコートされた中性コアを含んだ顆粒を含み、前記オキシコドンコーティングは、胃液に溶解し得る化合物を含むサブコートによりコートされており、前記サブコートは、ジアルキルアミノアルキル(メタ)アクリレートユニット及び任意選択的に孔形成剤を含むポリマー又はコポリマーを含む味覚マスキングコーティングによりコートされており、(b)顆粒中には含まれていないアセトアミノフェンを含み、そして、(c)少なくとも1種の崩壊剤及び少なくとも1種の希釈剤を含み、前記崩壊剤はクロスポビドンを含む口腔内崩壊錠剤に更に関するものである。

20

【0088】

好適な実施形態では、オキシコドン及びアセトアミノフェンの錠剤は、酸化防止剤を更に含む。好適な酸化防止剤は、上記したものであり、アスコルビルパルミネートが好適である。抗酸化剤、特にアスコルビルパルミネートの量は、上述した通りである。

【0089】

アセトアミノフェンは、結晶又は顆粒として提供され、アセトアミノフェンは味覚マスキングコーティングによりコートすることができる。この味覚マスキングコーティングに含まれる賦形剤は、上記に列挙したものと同一のものとすることができる。このとき、オキシコドン顆粒の味覚マスキングコーティング及びアセトアミノフェン顆粒の味覚マスキングコーティングは、同一又は異なるものとすることができる。

30

【0090】

好適な実施形態では、アセトアミノフェンの結晶は、結合剤により顆粒化され、得られた顆粒は、味覚マスキングコーティングによりコートされる。

【0091】

最も好適な実施形態では、アセトアミノフェンの結晶は、味覚マスキングコーティングにより直接コートされる。

【0092】

錠剤は、例えば、錠剤当り、1~20mgのオキシコドン、好ましくは、2.5~10mgのオキシコドンを含み得る。

40

【0093】

上述の錠剤は、錠剤当り、80~750mgのアセトアミノフェンを含み得る。

【0094】

かかる錠剤は、上述のアセトアミノフェンを含まない錠剤と同様の添加物を更に含み得る。

【0095】

この発明に従う錠剤は、唾液との接触により、60秒未満にて、好ましくは40秒未満にて、口の中で崩壊し、容易に嚥下可能な懸濁液を形成する。

【0096】

上述した、これらの錠剤及び顆粒は、オピオイド治療に耐性がある患者に対する、中程

50

度から重度の痛みを軽減し、突出痛、特に癌による突出痛を管理するために使用することができる。突出痛は、特に制御された痛みをバックグラウンドに発生する、中程度から重度の強さの痛みの一過的な突発を意味するものである。

【0097】

顆粒は、例えば、パウチ内にパッケージし、或いは、カプセル状の形態とし、投与することができる。

【0098】

この発明は、以下の実施例により、この発明の範囲を以下に制限するものではないが、より明確に理解される。

【実施例】

【0099】

実施例1：オキシコドンが混入した顆粒の準備

中性コアは、流動層処理装置に送り込まれ、水及びエタノールの溶媒中の結合剤として、塩酸オキシコドン及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の懸濁液が中性コア上に噴霧される。オキシコドンペレットの低強度及び高強度の組成は表1に記載されている。高強度及び低強度のペレット中に混入したオキシコドン量は、夫々11.55%及び5.78%である。次いで、オキシコドンペレットにサブコートが適用される。サブコートは、表2に示すように、水／エタノール溶媒中のHPMC及び（帯電防止剤としての）二酸化シリコンを含む（なお、強度に関係なく組成は同一）。そして、乾燥後、顆粒は再度、流体層処理装置内に送り込まれ、表3に示すような、水／エタノール溶媒中のEugradid E100アクリルポリマー、HPMC及び二酸化シリコンの味覚マスキングコーティングによりコートされる（なお、強度に関係なく組成は同一）。最後のステップでは、味覚マスクされたオキシコドン顆粒の送出前に、エタノール中にある二酸化シリコンからなる帯電防止剤溶液を、流動層処理装置内に噴霧する。その組成は、表4に示す。最終的な顆粒中に混入されたオキシコドン量は、低強度及び高強度の顆粒について、重さに対し夫々3.8%及び5.78%であった。

【0100】

【表1】

塩酸オキシコドンペレットの組成

材料	2.5/ 5mg 強度 (LS)		7.5/10mg 強度 (HS)	
	%	全重量(KG)	%	全重量(KG)
中性コア	91.33	15.20	82.67	13.76
層化溶液				
オキシコドン	5.78	0.96	11.55	1.92
HPMC	2.89	0.48	5.78	0.96
水	n/a*	2.93*	n/a*	5.86*
エタノール	n/a*	10.63*	n/a*	21.26*
全量 (乾燥)	100.00	16.64	100.00	16.64

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

【0101】

【表 2】

サブコートによりコートされた顆粒の組成

材料	2.5～10mg 強度	
	%	全重量(kg)
オキシコドンペレット	83.5	16.64
サブコート化溶液		
HPMC	15.0	3.00
Syloid F244P	1.5	0.30
水	n/a*	4.05*
エタノール	n/a*	22.95*
全量 (乾燥)	100.00	19.94

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

【 0 1 0 2 】

【表 3】

味覚マスキングコーティングに使用された賦形剤

材料	2.5～10mg 強度	
	%	全重量 (kg)
オキシコドン顆粒	79.74	19.94
コーティング溶液		
Eudragit E100	14.74	3.69
HPMC	3.68	0.92
Syloid F244P	1.84	0.41
水	n/a*	14.19*
エタノール	n/a*	21.28*
全量	100.0	24.96

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

【表 4】

味覚マスクされたオキシコドン顆粒上に適用された帯電防止剤溶液中に使用された賦形剤

材料	2.5～10mg 強度	
	%	全重量 (KG)
味覚マスクされたオキシコドン顆粒	99.80	24.96
帯電防止剤溶液		
Syloid F244P	0.20	0.05
エタノール	n/a*	0.83*
全量	100.00	25.01

10

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

20

【 0 1 0 4 】

実施例2：口腔内崩壊錠剤の準備

アセトアミノフェン（APAP）結晶が、流動層処理装置内に送り込まれ、エタノール中の、Eugragid E100アクリルポリマー、Eugragid NE30Dアクリルポリマー及び二酸化シリコンを含む懸濁液がAPAP上に噴霧される。コーティングの全量は、APAP結晶の初期状態の重さに対して、6%の重量を示した。

【 0 1 0 5 】

コートされたAPAP結晶を、以下の表にて示すように、実施例 1 からのオキシコドンによりコートされた中性コア及び賦形剤と混合し、標準的な錠剤化手段により錠剤化され、口腔内崩壊錠剤が得られる。

30

【 0 1 0 6 】

Sviac 6ステーションプレス（stations press）が、以下のパラメータにて使用された（表5）。表6は、錠剤特性に関する推奨規格を示している。

【 0 1 0 7 】

【表 5】

Sviac PR-6 用のプレスセッティング例

パラメータ	数値
タレット速度	25 rpm
フィードフレーム速度	10 rpm
パンチ直径	15 mm

40

【 0 1 0 8 】

50

【表 6】

錠剤の物理的な特性の推奨規格

パラメータ	ターゲット	範囲
錠剤重さ	1050 mg	USP
錠剤硬度	65 N	50～80 N
錠剤厚さ	5.60 mm	5.50～5.75 mm
もろさ	NMT 1.5%	放出 NMT 1.5% 安定 NMT 2%
口の中で崩壊する時間	NMT 30 s	NMT 45 s
水含有量	NMT 2.0%	放出 NMT 2.0% 安定 NMT 3.0%

10

20

【 0 1 0 9 】

圧縮された錠剤の組成は以下の表 7 に示す。

【 0 1 1 0 】

【表 7】

味覚マスクされたオキシコドン顆粒及び味覚マスクされた APAP 顆粒を含む口腔内崩壊錠剤の組成

材料	%
コートされたオキシコドンペレット	9.51
コートされた APAP 結晶(6%コーティング)	32.85
マンニトール 60	14.22
マンニトール 300	14.22
微結晶性セルロース PH102	10.00
クロスボビドン CL	15.00
スクラロース	1.00
プロスイート	0.38
はっか風味	0.75
二酸化シリコン 244 FP	0.50
ナトリウムステアシルフマル酸塩	1.50
Red # 40 アルミニウムレーク (lake)	0.07
全体	100.00

【 0 1 1 1 】

実施例3（比較のため）：オキシコドン及びアセトアミノフェンを含む顆粒の準備

APAP結晶及び二酸化シリコンは、好適には流動 - 空気コーティング装置に送り込まれ、水中のHPMC溶液に溶解したオキシコドンの層化溶液がその上に噴霧される。コートされた結晶は、次いで、流動層コーター内に送り込まれ、シリカ及び95%エタノール中のEugragid E100アクリルポリマーのコーティング懸濁液を用いて更にコートされる。得られたコートされた顆粒は、次いで、乾燥される。オキシコドンによりコートされ、更に味覚マスクングコーティングによりコートされた（325mg/2.5mgの最終強度）APAP顆粒の組成は表8に示す。

【 0 1 1 2 】

【表 8】

APAP／オキシコドンにより味覚マスクされた顆粒の組成

材料	%
アセトアミノフェン	82.33
二酸化シリコン 244 FP	0.25
オキシコドン層化溶液	
HPMC	0.28
塩酸オキシコドン	0.63
精製水	n/a*
コーティング溶液	
Eudragit E100	15.0
二酸化シリコン 244 FP	1.51
エタノール	n/a*

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

【 0 1 1 3 】

実施例4（比較として）：口腔内崩壊錠剤の準備

実施例3にて得られた顆粒を、アスパルテーム、ハッカ、着色料、マンニトール、クロスポビドン、微結晶性セルロース及びシリカとブレンドする。かかるブレンドされたものは、次いで、従来技術の錠剤化工程を経て、口腔内崩壊錠剤へと圧縮される。錠剤の組成は、表9にまとめた。

【 0 1 1 4 】

10

20

30

【表 9】

錠剤組成	2.5 mg 塩酸オキシコドン /325 mg APAP	10 mg 塩酸オキシコドン /325 mg APAP
	重量(mg/錠剤)	重量(mg/錠剤)
顆粒		
アセトアミノフェン	325.0	325.0
塩酸オキシコドン	2.5	10.0
HPMC	1.1	4.3
Eudragit E100	59.2	60.9
二酸化シリコン	12.2	12.2
エチルアルコール	QD	QD
精製水	QD	QD
錠剤化賦形剤		
マンニトール	399.8	387.5
クロスポビドン CL	105.0	105.0
微結晶性セルロース	105.0	105.0
アスパルテーム粉末	21.0	21.0
ステアリン酸マグネシウム	13.1	13.1
ハッカ	5.3	5.3
着色料	0.7	0.7
錠剤の全重量 (mg)	1050	1050

10

20

30

【0115】

実施例5：アセトアミノフェン及びオキシコドンの溶解速度の評価

実施例2（発明例）及び実施例4（比較例）に従い調製された錠剤は、唾液のpHに近いpHにて、その溶解特性が試験された。

40

【0116】

【表 10】

アセトアミノフェンの溶解 (%)

時間(分)	実施例 2 : pH 6.8	実施例 4 : pH 6.8
2.5	56	8.3
7.5	89	20.8
15	94	58.3
30	98	93.75

10

【0117】

この表からわかるように、この発明に従う錠剤の溶解速度は、比較例の錠剤の溶解速度よりも、顕著に早まっていた。

【0118】

また、実施例2の比較例の錠剤中のアセトアミノフェンの C_{max} は、2.5mgのオキシコドンを含む錠剤では4.4ng/mLであり、10mgのオキシコドンを含む錠剤では4.0ng/mLである。(胃液のpHに近い) pH1~2では、2.5mgのオキシコドンを含む錠剤のAPAPの85%を放出することに27分を要し、10mgのオキシコドンを含む錠剤のAPAPの85%を放出することに12.9分を要した。かかるAPAPの遅い溶解速度により、この薬剤の取り込みが遅くなり過ぎることとなる。

20

【0119】

【表 11】

オキシコドンの溶解 (%)

時間(分)	実施例 2 : pH 6.8	実施例 4 : pH 6.8
0	0	0
5	97	33
10	100	74
15	100	81
30	100	90

30

【0120】

この錠剤は、オキシコドン顆粒の味覚マスキングコーティングへの孔形成剤の添加が、特には、pH6.8などの、5.5以上のpHにて、オキシコドンの溶解速度を顕著に増大させることを示している。孔形成剤の添加は、オキシコドンの味覚マスキングコーティングに、pH独立型の薬剤放出プロファイルを提供する。

40

【0121】

実施例6: オキシコドンコートされたアセトアミノフェン結晶との比較による、オキシコドンの安定性の評価

アセトアミノフェン結晶は流体層プロセッサに送り込まれ、オキシコドン、結合剤としてのヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、並びに、水及びエタノールの溶媒が結晶上に噴霧される。顆粒は、Mini-Glatt器具を用いて、100gの支持体 (Support) を25にて30分間層化することにより準備される。溶媒は、4gの水及び40.5gのエタノールを

50

含む。その組成及び製造のパラメータは、以下に示す表11に記載のものを用いた。

【 0 1 2 2 】

上述の手段は、アセトアミノフェン結晶に代替えて、中性コアを使用し、繰り返された。その組成及び製造のパラメータは、以下に示す表12に記載のものを用いた。

【 0 1 2 3 】

【表 1 2 】

試験された組成

賦形剤	組成 A (%乾燥)	組成 B (%乾燥)
APAP 結晶	98.91%	0
中性コア	0	98.91%
オキシコドン	0.76%	0.76%
HPMC 603	0.33%	0.33%

10

【 0 1 2 4 】

このようにして得られた顆粒は、強制的に分解される条件下（80℃、乾燥加熱条件）で保存され、残りのオキシコドンの量が、初期におけるオキシコドンの含有量に対する時間の関数にて、HPLCにより評価された。

20

【 0 1 2 5 】

その結果、7日間経過後に組成物Bのオキシコドン含有量が顕著に変わり、組成物Aに対して95%下回った。また、オキシコドン含有量は、組成物Bの顆粒を水性溶媒を用いて50℃にて準備した場合には、安定しており、同一の条件下で準備した組成物Aの顆粒の86%周辺であった。

【 0 1 2 6 】

この試験結果は、アセトアミノフェン結晶上よりも、中性コア上にコートした場合に、オキシコドンがより安定していることを示している。このオキシコドンの分解は、溶液中にてそれ自体が分解される、アセトアミノフェンに起因したものであると考えられる。

30

【 0 1 2 7 】

実施例7：サブコートを具えない顆粒との比較による、安定性の評価

オキシコドンコートされた顆粒は、これら顆粒が、エタノール中にあるEugragid E100 アクリルポリマー及び二酸化シリコン（Syloid 244）の味覚マスキングコーティングにより更にコートされること以外は、実施例6の組成物Bに記載したように準備された。これらの顆粒は、以下、顆粒Cと呼ぶ。それらの組成は、以下の表13に示す。

【 0 1 2 8 】

【表 1 3】

賦形剤	顆粒 C	
	重量(g)	%
オキシコドン充填顆粒(3.8% w/w オキシコドン)	120.00	79.74
Eudragit E100	22.18	14.74
HPMC	5.54	3.68
Syloid 244	2.77	1.84
精製水	85.38	n/a*
エタノール	128.06	n/a*
全量(乾燥材料)	150.49	100

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

10

20

【 0 1 2 9】

また、オキシコドンコーティングと、味覚マスキングコーティングとの間に、上述の実施例1に記載されたサブコートを含み、同様の顆粒が準備された。これら顆粒を、以下、顆粒Dと呼ぶ。それらの組成は、以下の表14に示す。

【 0 1 3 0】

【表 14】

保護用のサブコートを有する、オキシコドンコートされた顆粒の組成

賦形剤	顆粒 D	
	重量(g)	%
オキシコドン充填顆粒(3.8% w/w オキシコドン)	900.00	66.6
サブコート用の懸濁液		
HPMC	161.68	12.0
Syloid 244	16.17	1.2
精製水	218.3	n/a*
エタノール	1237.1	n/a*
コーティング用の懸濁液		
Eudragit E100	199.24	14.7
HPMC	49.74	3.7
Syloid 244	24.87	1.8
精製水	766.89	n/a*
エタノール	1150.28	n/a*
全量(乾燥材料)	1351.7	100

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

【0131】

顆粒Cは、80 にて21日間経過後に80%周辺のオキシコドンを含んでいたのに対し、顆粒Dは、同じ期間が経過したときに95%のオキシコドンを含んでいた。

【0132】

また、錠剤は、実施例2(表15)にて記載された顆粒Dを用いて準備され、同様の錠剤が、サブコート(表16)を具えない顆粒Cにより準備された。

【0133】

10

20

30

【表 15】

サブコートを有するオキシコドン顆粒を含む口腔内崩壊錠剤の組成

材料	%
コートされたオキシコドンペレット(顆粒 D)	7.20
コートされた APAP 結晶(6%コーティング)	26.53
マンニトール 60	18.53
マンニトール 300	18.54
微結晶性セルロース PH102	10.00
クロスボビドン CL	15.00
スクラロース	1.00
プロシート	0.38
ハッカ香料	0.75
二酸化シリコン 244 FP	0.50
ナトリウムステアリルフマル酸塩	1.50
Red # 40 アルミニウムレイク (lake)	0.07
全体	100.00

10

20

【 0 1 3 4 】

【表 16】

サブコートを具えないオキシコドン顆粒を含む口腔内崩壊錠剤の組成

材料	%
コートされたオキシコドンペレット(顆粒 C)	6.28
コートされた APAP 結晶(6%コーティング)	26.53
マンニトール 60	18.99
マンニトール 300	18.99
微結晶性セルロース PH102	10.00
クロスボビドン CL	15.00
スクラロース	1.00
プロスイート	0.38
ハッカ香料	0.75
二酸化シリコン 244 FP	0.50
ナトリウムステアシルフマル酸塩	1.50
Red # 40 アルミニウムレイク (lake)	0.07
全体	100.00

【0135】

ブリスターポケット中にて、80 の乾燥条件下にて21日間経過後に、サブコートを有する錠剤は、依然として約95%のオキシコドン含有していたのに対し、サブコートを有さない比較例の錠剤は、約70%のオキシコドン含有していた。

【0136】

この実施例は、Eugragid E100又やEP0などの、アミノ側鎖基を具えるアクリルポリマーが、オキシコドン分解する傾向にあり、かかる分解が、オキシコドンコーティング及び味覚マスキングEugragidコーティング間へのサブコートの提供により抑制されることを明らかにした。

【0137】

これらの結果は、21日間経過後に、両種の錠剤の全不純物量を分析することにより確認された。含有された不純物は、オキシコドンN-オキシド及びオキシモルフォンなどの、主にオキシコドンの酸化物であり、オキシコドンの合成により生じたものではない。ブリスター内にて、40 °C/75% RHの条件で3ヶ月保存された場合、そのとき、サブコートを有する錠剤は0.30%の不純物しか含んでいなかったが、サブコートを有さない比較例の錠剤は、0.49%の不純物を含んでいた。

【0138】

錠剤が、ブリスターポケット内にて80 の乾燥加熱条件下で28日間保存される代わりに、開放系の皿上に28日間保存された場合にも、同様の傾向がみられた。

【0139】

実施例8：クロスボビドンを具えない錠剤との比較による、オキシコドンの安定性の評価

錠剤は、表15に記載の組成に従い、実施例2にて記載されたように準備され、以下の表17に示すクロスボビドンを含まない同様の錠剤と比較した。

【0140】

【表 17】

味覚マスクされたオキシコドン顆粒及びサブコートを含み、クロスボビドンを含まない錠剤の組成

材料	%
コートされたオキシコドンペレット (顆粒 D)	7.20
コートされた APAP 結晶(6%コーティング)	26.53
マンニトール 60	26.03
マンニトール 300	26.04
微結晶性セルロース PH102	10.00
スクラロース	1.00
プロスイート	0.38
ハッカ香料	0.75
二酸化シリコン 244 FP	0.50
ナトリウムステアシルフマル酸塩	1.50
Red # 40 アルミニウムレイク (lake)	0.07
全体	100.00

【0141】

ブリスターポケット中にて、80 の乾燥条件下にて21日間経過後に、クロスボビドンを含む錠剤は、依然として約95%のオキシコドン含有していたのに対し、クロスボビドンを含まない比較例の錠剤は、約50%のオキシコドン含有していた。

【0142】

この実施例は、Eugragid E100又はEP0などの、アミノ側鎖基を具えるアクリルポリマーが、オキシコドン分解する傾向にあり（このことは、Eugragid E100及びオキシコドンの二成分混合物により確認された）、かかる分解が、錠剤中の崩壊剤としてクロスボビドンを添加することにより、乾燥条件下にて抑制されることが明らかとなった。

【0143】

これらの結果から、21日間経過後に、両種の錠剤の全不純物量を分析することにより確認された。含有された不純物は、オキシコドンN-オキシド及びオキシモルフォンなどの、主にオキシコドンの酸化物であり、オキシコドンの合成により生じたものではない。HPLCで測定した結果、クロスボビドンを有する錠剤は0.25%の不純物しか含んでいなかったが、比較例の錠剤は、7.06%の不純物を含んでいた。

【0144】

実施例9：水性媒体により製造された顆粒との比較による、安定性の評価

錠剤は、表15の処方に従い、実施例2に記載されたように準備され、ヒドロアルコール溶媒の代わりに、水性溶媒を用いて、オキシコドンコーティング及びサブコーティングのステップを中性コアに施した、同様の錠剤と比較した。水性溶媒中にあるオキシコドン味覚マスクされた顆粒の組成は、表18に示し、錠剤の処方表は表19に示す。

【0145】

【表 18】

薬物充填及び水に基づくサブコーティング工程により得られた、オキシコドン味覚マスク
された顆粒の組成

賦形剤	重量(g)	%
中性コア	1000.0	64.58
薬物充填用の溶液		
塩酸オキシコドン	39.9	2.58
HPMC	19.95	1.29
精製水	455.77	n/a*
サブコート用懸濁液		
HPMC	159.0	10.27
Syloid 244	15.9	1.03
精製水	1574.1	n/a*
コーティング用懸濁液		
Eudragit E100	228.3	14.74
HPMC	56.92	3.68
Syloid 244	28.52	1.84
精製水	878.5	n/a*
エタノール	1317.7	n/a*
全量(乾燥材料)	1548.5	100

*溶媒は処理工程時に取り除かれた

【 0 1 4 6 】

【表 19】

水に基づくサブコーティング工程により得られた、味覚マスクされたオキシコドン顆粒の組成

材料	%
コートされたオキシコドンペレット(錠剤 16ter)	7.61
コートされた APAP 結晶 (6%コーティング)	26.53
マンニトール 60	18.31
マンニトール 300	18.31
微結晶性セルロース PH102	10.00
クロスポビドン CL	15.00
スクラロース	1.00
プロシート	0.38
ハッカ	0.75
二酸化シリコン 244 FP	0.50
Red # 40	0.07
ナトリウムステアシルフマル酸塩	0.77
ルブリタブ (Lubritab)	0.77
全体	100.00

10

20

30

【 0 1 4 7 】

ヒドロアルコール媒体により準備された顆粒を含む錠剤は、プリスターポケット中にて、80 の乾燥条件下にて21日間経過後に、全体で0.25%の、実施例8及び9にて定義された、不純物を含んでいたのに対し、比較例の錠剤は、14日しか経過してない状態で、既に1.14%の不純物を含んでいた。

【 0 1 4 8 】

同様に、プリスター内にて、40 °C/75%相対湿度の条件で3ヶ月保存された場合、ヒドロアルコール媒体により準備された顆粒を含む錠剤は、オキシコドンN-オキシド及びオキシモルフォン不純物の合計を0.23%しか含んでいなかったが、水性の工程により製造された顆粒を含んだ錠剤は、これらの不純物を1.43%含んでいた。

40

【 0 1 4 9 】

この実験は、ヒドロアルコール薬剤層化工程の実施が、最終産物の錠剤中のオキシコドンの安定性を向上させたことを示している。

【 0 1 5 0 】

実施例10：アスコルビルパルミテートを含まない錠剤との比較による、安定性の評価

2種の錠剤、すなわち、実施例2の錠剤に類似した錠剤T1と、5.04mgのアスコルビルパルミテートをそれに添加した、対応の錠剤T2とが比較された。

【 0 1 5 1 】

安定性試験が実施され、錠剤T1では、1月後に0.17%の不純物が、2月後に0.20%の不純物が、検出され、これらの錠剤のオキシコドン値が96%に低下した。一方、錠剤T2は、3

50

月経過後においても不純物が0%であり、この期間中、オキシコドン含有量も安定していた。

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/22 (2006.01)		A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 31/167 (2006.01)		A 6 1 K 31/167
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 特開2000-103731(JP,A)
 特表2002-530322(JP,A)
 Mark Palangio et al., Clinical Therapeutics, 2002年, Vol. 24, No. 1, p. 87-99

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 4 8 5
 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)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)