

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年12月12日(2013.12.12)

【公開番号】特開2011-190259(P2011-190259A)

【公開日】平成23年9月29日(2011.9.29)

【年通号数】公開・登録公報2011-039

【出願番号】特願2011-52316(P2011-52316)

【国際特許分類】

C 07 D 491/18 (2006.01)
A 61 K 31/485 (2006.01)
A 61 K 47/20 (2006.01)
A 61 K 47/02 (2006.01)
A 61 K 9/20 (2006.01)
A 61 K 47/18 (2006.01)
A 61 K 47/12 (2006.01)
A 61 K 47/22 (2006.01)
A 61 K 47/38 (2006.01)
A 61 K 47/32 (2006.01)
A 61 K 47/34 (2006.01)
A 61 P 1/10 (2006.01)

【F I】

C 07 D 491/18 C S P
A 61 K 31/485
A 61 K 47/20
A 61 K 47/02
A 61 K 9/20
A 61 K 47/18
A 61 K 47/12
A 61 K 47/22
A 61 K 47/38
A 61 K 47/32
A 61 K 47/34
A 61 P 1/10

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月28日(2013.10.28)

【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

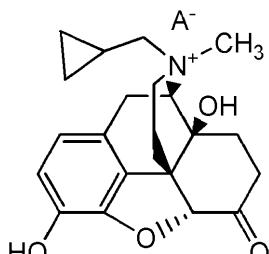
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の塩：

【化1】



I

式中、A⁻は両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである。

【請求項2】

薬学的に許容される賦形剤が3以下のpK_aを有する、請求項1記載の塩。

【請求項3】

薬学的に許容される賦形剤がスルフェート(-OSO₃⁻)基を含む、請求項1記載の塩。

【請求項4】

薬学的に許容される賦形剤が、置換されていてもよい、飽和型または不飽和型で、分岐または非分岐で、環式または非環式のC₄₋₃₀脂肪族基を含む、請求項1~3のいずれか一項記載の塩。

【請求項5】

薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₄₋₃₀アルキル基を含む、請求項1~3のいずれか一項記載の塩。

【請求項6】

薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₇₋₁₅アルキル基を含む、請求項1~3のいずれか一項記載の塩。

【請求項7】

薬学的に許容される賦形剤がC₁₂ n-アルキル基を含む、請求項1~3のいずれか一項記載の塩。

【請求項8】

A⁻がドデシル硫酸である、請求項1記載の塩。

【請求項9】

請求項1~8のいずれか一項記載の塩を含む、経口投与用の薬学的組成物。

【請求項10】

固体投薬量のメチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩および両親媒性の薬学的に許容される賦形剤を含む、経口投与用の薬学的組成物。

【請求項11】

メチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩および両親媒性の薬学的に許容される賦形剤が、溶液中に溶解した場合にイオン対を形成する、請求項10記載の薬学的組成物。

【請求項12】

メチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩および両親媒性の薬学的に許容される賦形剤を、pHが約1を上回りかつ約4未満である溶液中に溶解した場合に、イオン対が形成される、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項13】

崩壊剤をさらに含む、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記組成物の少なくとも50%が、100 rpmのパドルを備えた溶解装置において37 °Cの900 mL 0.1 N HCl中で約15分以内に溶解する、請求項10~13のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項15】

前記組成物の少なくとも75%が、100 rpmのパドルを備えた溶解装置において37 の900 mL 0.1 N HCl 中で約15分以内に溶解する、請求項14記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物の少なくとも90%が、100 rpmのパドルを備えた溶解装置において37 の900 mL 0.1 N HCl 中で約10分以内に溶解する、請求項15記載の組成物。

【請求項 17】

溶液中の前記組成物におけるメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1 ~ 4において少なくとも0.25である、請求項10 ~ 16のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 18】

見かけの分配係数が少なくとも1である、請求項17記載の組成物。

【請求項 19】

見かけの分配係数が少なくとも10である、請求項18記載の組成物。

【請求項 20】

見かけの分配係数が少なくとも20である、請求項19記載の組成物。

【請求項 21】

見かけの分配係数が少なくとも30である、請求項20記載の組成物。

【請求項 22】

薬学的に許容される賦形剤が3以下のpKaを有する、請求項10 ~ 21のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 23】

薬学的に許容される賦形剤がスルフェート(-OSO₃⁻)基を含む、請求項10 ~ 22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 24】

薬学的に許容される賦形剤が、置換されていてもよい、飽和型または不飽和型で、分岐または非分岐で、環式または非環式のC_{4 - 30}脂肪族基を含む、請求項10 ~ 22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 25】

薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC_{4 - 30}アルキル基を含む、請求項10 ~ 22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 26】

薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC_{7 - 15}アルキル基を含む、請求項10 ~ 22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 27】

薬学的に許容される賦形剤がC₁₂ n-アルキル基を含む、請求項10 ~ 22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 28】

薬学的に許容される賦形剤が陰イオン界面活性剤である、請求項10 ~ 22のいずれか一項記載の組成物。

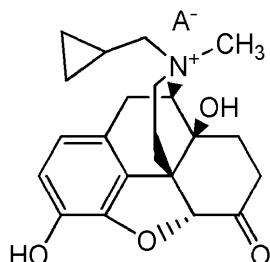
【請求項 29】

薬学的に許容される賦形剤がドデシル硫酸ナトリウム(SDS)である、請求項10 ~ 22のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 30】

式(I)の化合物を含む、請求項10 ~ 29のいずれか一項記載の組成物：

【化2】



I

式中、A⁻は両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである。

【請求項31】

崩壊剤が発泡性崩壊剤である、請求項10～30のいずれか一項記載の組成物。

【請求項32】

崩壊剤が炭酸水素塩である、請求項10～30のいずれか一項記載の組成物。

【請求項33】

崩壊剤が炭酸水素ナトリウムである、請求項10～30のいずれか一項記載の組成物。

【請求項34】

前記組成物の全重量に基づいて約5%～約80%の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項9～33のいずれか一項記載の組成物。

【請求項35】

前記組成物の全重量に基づいて約7%～約75%のメチルナルトレキソンを含有する、請求項9～33のいずれか一項記載の組成物。

【請求項36】

錠剤である、請求項9～33のいずれか一項記載の組成物。

【請求項37】

結合剤、キレート剤、潤滑剤、非機能性コーティング、または抗酸化剤、およびそれらの組み合わせの少なくとも1つまたは複数を含む錠剤である、請求項9～36のいずれか一項記載の組成物。

【請求項38】

キレート剤を含む、請求項37記載の組成物。

【請求項39】

キレート剤がEDTAの塩である、請求項38記載の組成物。

【請求項40】

キレート剤がEDTAカルシウム二ナトリウムである、請求項38記載の組成物。

【請求項41】

潤滑剤を含む、請求項37記載の組成物。

【請求項42】

潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項41記載の組成物。

【請求項43】

抗酸化剤を含む、請求項37記載の組成物。

【請求項44】

抗酸化剤がアスコルビン酸である、請求項43記載の組成物。

【請求項45】

以下を含む、請求項37記載の組成物：

- (a) 該組成物の全重量に基づいて約7%～約75%の臭化メチルナルトレキソン；
- (b) 該組成物の全重量に基づいて約5%～約80%の両親媒性の薬学的に許容される賦形剤；
- (c) 該組成物の全重量に基づいて約0.01%～約5%のキレート剤；
- (d) 該組成物の全重量に基づいて約1%～約25%の潤滑剤；
- (e) 該組成物の全重量に基づいて約5%～約90%の結合剤；

- (f) 該組成物の全重量に基づいて約1%～約25%の崩壊剤；
- (g) 該組成物の全重量に基づいて約0.1%～約7%の潤滑剤；および任意で
- (h) 該組成物の全重量に基づいて約0.01%～約5%の抗酸化剤。

【請求項 4 6】

結合剤が微結晶性セルロースおよびケイ化微結晶性セルロースである、請求項45記載の組成物。

【請求項 4 7】

崩壊剤がクロスポビドンである、請求項45記載の組成物。

【請求項 4 8】

キレート剤がカルシウムEDTAである、請求項45記載の組成物。

【請求項 4 9】

湿潤剤がポリソルベート80である、請求項45記載の組成物。

【請求項 5 0】

潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項45記載の組成物。

【請求項 5 1】

抗酸化剤がアスコルビン酸である、請求項45記載の組成物。

【請求項 5 2】

オピオイド治療を受けている対象におけるオピオイド療法の1つまたは複数の副作用を軽減する方法であって、請求項9～51のいずれか一項記載の組成物を該対象に投与する段階を含む、方法。

【請求項 5 3】

オピオイド受容体活性によって副作用が生じる、仲介される、または悪化する、請求項52記載の方法。

【請求項 5 4】

治療の影響を受ける副作用が、腸運動の阻害、胃腸障害、便秘、腸の運動性低下、宿便 (impaction)、胃の運動性低下、GI括約筋収縮、括約筋緊張の増加、胃腸運動の阻害、胃内容排出の阻害、胃内容排出の遅延、残便 (incomplete evacuation)、恶心、嘔吐、皮膚の紅潮、鼓脹、腹部膨満、発汗、不快、搔痒、および尿閉より選択される少なくとも1つの作用を含む、請求項52記載の方法。

【請求項 5 5】

対象が、オピオイド投与を少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも3カ月間、少なくとも6カ月間、少なくとも12カ月間、またはそれ以上受けている患者である、請求項52記載の方法。

【請求項 5 6】

患者が慢性非悪性疼痛を有する、請求項55記載の方法。

【請求項 5 7】

投与の約24時間以内に便通を達成するのに十分な組成物の量を対象に投与する、請求項53～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 8】

投与の約4時間以内に便通を達成するのに十分な組成物の量を対象に投与する、請求項57記載の方法。

【請求項 5 9】

対象が投与時に絶食状態にある、請求項57および58のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 0】

対象が少なくとも10時間絶食している、請求項57および58のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 1】

対象が一晩絶食している、請求項57および58のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 2】

対象が絶食していない、請求項57および58のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 3】

組成物を対象に経口投与する、請求項52～62のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 4】

オピオイド治療を受けている対象を選択する段階をさらに含む、請求項52～63のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 5】

対象が、少なくとも14日間にわたり、一日量>50 mgの経口モルヒネ等価物の投与を受けている、請求項64記載の方法。

【請求項 6 6】

以下の段階を含む、メチルナルトレキソン製剤を調製する方法：

メチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤、少なくとも1種の崩壊剤、少なくとも1種の結合剤、少なくとも1種のキレート剤、少なくとも1種の湿潤剤、および任意で少なくとも1種の充填剤を含む、湿式顆粒を調製する段階；ならびに

固体投薬量単位を形成する段階。

【請求項 6 7】

メチルナルトレキソン、結合剤、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤、および任意で崩壊剤を乾燥混合すること；ならびに該乾燥混合物をキレート剤および/または湿潤剤の溶液と共に造粒して湿式顆粒を形成することによって、湿式顆粒が形成される、請求項66記載の方法。

【請求項 6 8】

薬学的に許容される賦形剤がドデシル硫酸ナトリウムである、請求項66記載の方法。

【請求項 6 9】

薬学的に許容される賦形剤が3以下のpK_aを有する、請求項66記載の方法。

【請求項 7 0】

薬学的に許容される賦形剤がスルフェート(-OSO₃⁻)基を含む、請求項66記載の方法。

【請求項 7 1】

薬学的に許容される賦形剤が、置換されていてもよい、飽和型または不飽和型で、分岐または非分岐で、環式または非環式のC₄₋₃₀脂肪族基を含む、請求項66記載の方法。

【請求項 7 2】

薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₄₋₃₀アルキル基を含む、請求項66記載の方法。

【請求項 7 3】

薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₇₋₁₅アルキル基を含む、請求項66記載の方法。

【請求項 7 4】

薬学的に許容される賦形剤がC₁₂ n-アルキル基を含む、請求項66記載の方法。

【請求項 7 5】

崩壊剤が炭酸水素ナトリウムである、請求項66記載の方法。

【請求項 7 6】

崩壊剤がクロスポビドンである、請求項66記載の方法。

【請求項 7 7】

結合剤が微結晶性セルロースである、請求項66記載の方法。

【請求項 7 8】

キレート剤がカルシウムEDTAである、請求項66記載の方法。

【請求項 7 9】

湿潤剤がポリソルベート80である、請求項66記載の方法。

【請求項 8 0】

湿式顆粒を乾燥させる段階；

乾燥顆粒を粉碎する段階；

1種または複数種の追加の崩壊剤を該乾燥顆粒と混合する段階；および

形成段階の前に、任意で、潤滑剤、流動促進剤、またはそれらの組み合わせを該乾燥顆粒に添加する段階

をさらに含み、少なくとも1種の該崩壊剤が発泡性崩壊剤である、請求項66記載の方法。

【請求項 8 1】

発泡性崩壊剤が、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項80記載の方法。

【請求項 8 2】

発泡性崩壊剤が炭酸水素ナトリウムである、請求項80記載の方法。

【請求項 8 3】

崩壊剤がクロスポビドンである、請求項80記載の方法。

【請求項 8 4】

追加の崩壊剤がクロスポビドンである、請求項80記載の方法。

【請求項 8 5】

潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項80記載の方法。

【請求項 8 6】

流動促進剤が、タルク、二酸化ケイ素、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項85記載の方法。

【請求項 8 7】

結合剤がケイ化微結晶性セルロースである、請求項80記載の方法。

【請求項 8 8】

溶液中のメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1~4において少なくとも0.25であるメチルナルトレキソン製剤を提供する、請求項66~87のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8 9】

溶液中のメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1~4において少なくとも10であるメチルナルトレキソン製剤を提供する、請求項66~87のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 0】

溶液中のメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1~4において少なくとも20であるメチルナルトレキソン製剤を提供する、請求項66~87のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 1】

37 の900 ml 0.1 N HCl 中で、実質的に図1に示すような溶解プロファイルを有するメチルナルトレキソン製剤を提供する、請求項66~87のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 2】

固体投薬量単位が錠剤である、請求項66~91のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 3】

請求項66~92のいずれか一項記載の方法によって製造される製品。

【請求項 9 4】

請求項9~47のいずれか一項記載の複数の単位投薬組成物を含む複数日パック。

【請求項 9 5】

7日、14日、または30日パックである、請求項94記載のパック。

【請求項 9 6】

処方情報をさらに含む、請求項94記載のパック。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 6

【補正方法】変更

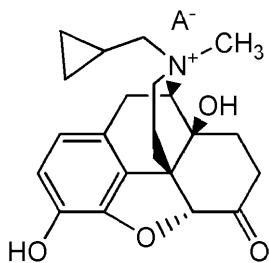
【補正の内容】

【0 0 3 6】

より具体的には、本発明は以下を提供する：

[1] 式(1)の塩：

【化2】



I

式中、A⁻は両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである；

[2] 薬学的に許容される賦形剤が3以下のpK_aを有する、[1]の塩；

[3] 薬学的に許容される賦形剤がスルフェート(-OSO₃⁻)基を含む、[1]の塩；

[4] 薬学的に許容される賦形剤が、置換されていてもよい、飽和型または不飽和型で、分岐または非分岐で、環式または非環式のC₄₋₃₀脂肪族基を含む、[1]～[3]の塩；

[5] 薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₄₋₃₀アルキル基を含む、[1]～[3]の塩；

[6] 薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₇₋₁₅アルキル基を含む、[1]～[3]の塩；

[7] 薬学的に許容される賦形剤がC₁₂ n-アルキル基を含む、[1]～[3]の塩；

[8] A⁻がドデシル硫酸である、[1]の塩；

[9] [1]～[8]の塩を含む、経口投与用の薬学的組成物；

[10] 固体投薬量のメチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩および両親媒性の薬学的に許容される賦形剤を含む、経口投与用の薬学的組成物；

[11] メチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩および両親媒性の薬学的に許容される賦形剤が、溶液中に溶解した場合にイオン対を形成する、[10]の薬学的組成物；

[12] メチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩および両親媒性の薬学的に許容される賦形剤を、pHが約1を上回りかつ約4未満である溶液中に溶解した場合に、イオン対が形成される、[11]の薬学的組成物；

[13] 崩壊剤をさらに含む、[12]の薬学的組成物；

[14] 前記組成物の少なくとも50%が、100 rpmのパドルを備えた溶解装置において37 の900 mL 0.1 N HCl中で約15分以内に溶解する、[10]～[13]の薬学的組成物；

[15] 前記組成物の少なくとも75%が、100 rpmのパドルを備えた溶解装置において37 の900 mL 0.1 N HCl中で約15分以内に溶解する、[14]の組成物；

[16] 前記組成物の少なくとも90%が、100 rpmのパドルを備えた溶解装置において37 の900 mL 0.1 N HCl中で約10分以内に溶解する、[15]の組成物；

[17] 溶液中の前記組成物におけるメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1～4において少なくとも0.25である、[10]～[16]の組成物；

[18] 見かけの分配係数が少なくとも1である、[17]の組成物；

[19] 見かけの分配係数が少なくとも10である、[18]の組成物；

[20] 見かけの分配係数が少なくとも20である、[19]の組成物；

[21] 見かけの分配係数が少なくとも30である、[20]の組成物；

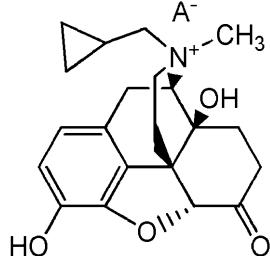
[22] 薬学的に許容される賦形剤が3以下のpK_aを有する、[10]～[21]の組成物；

[23] 薬学的に許容される賦形剤がスルフェート(-OSO₃⁻)基を含む、[10]～[22]の組成物；

[24] 薬学的に許容される賦形剤が、置換されていてもよい、飽和型または不飽和型で、分岐または非分岐で、環式または非環式のC₄₋₃₀脂肪族基を含む、[10]～[22]の組成物；

- [25] 薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₄~C₁₀アルキル基を含む、[10]~[22]の組成物；
- [26] 薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₇~C₁₅アルキル基を含む、[10]~[22]の組成物；
- [27] 薬学的に許容される賦形剤がC₁₂ n-アルキル基を含む、[10]~[22]の組成物；
- [28] 薬学的に許容される賦形剤が陰イオン界面活性剤である、[10]~[22]の組成物；
- [29] 薬学的に許容される賦形剤がドデシル硫酸ナトリウム(SDS)である、[10]~[22]の組成物；
- [30] 式(I)の化合物を含む、[10]~[29]の組成物：

【化3】



I

式中、A⁻は両親媒性の薬学的に許容される賦形剤の陰イオンである；

- [31] 崩壊剤が発泡性崩壊剤である、[10]~[30]の組成物；
- [32] 崩壊剤が炭酸水素塩である、[10]~[30]の組成物；
- [33] 崩壊剤が炭酸水素ナトリウムである、[10]~[30]の組成物；
- [34] 前記組成物の全重量に基づいて約5%~約80%の薬学的に許容される賦形剤を含む、[9]~[33]の組成物；
- [35] 前記組成物の全重量に基づいて約7%~約75%のメチルナルトレキソンを含有する、[9]~[33]の組成物；
- [36] 錠剤である、[9]~[33]の組成物；
- [37] 結合剤、キレート剤、潤滑剤、潤滑剤、非機能性コーティング、または抗酸化剤、およびそれらの組み合わせの少なくとも1つまたは複数を含む錠剤である、[9]~[36]の組成物；
- [38] キレート剤を含む、[37]の組成物；
- [39] キレート剤がEDTAの塩である、[38]の組成物；
- [40] キレート剤がEDTAカルシウム二ナトリウムである、[38]の組成物；
- [41] 潤滑剤を含む、[37]の組成物；
- [42] 潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、[41]の組成物；
- [43] 抗酸化剤を含む、[37]の組成物；
- [44] 抗酸化剤がアスコルビン酸である、[43]の組成物；
- [45] 以下を含む、[37]の組成物：
- (a) 該組成物の全重量に基づいて約7%~約75%の臭化メチルナルトレキソン；
 - (b) 該組成物の全重量に基づいて約5%~約80%の両親媒性の薬学的に許容される賦形剤；
 - (c) 該組成物の全重量に基づいて約0.01%~約5%のキレート剤；
 - (d) 該組成物の全重量に基づいて約1%~約25%の潤滑剤；
 - (e) 該組成物の全重量に基づいて約5%~約90%の結合剤；
 - (f) 該組成物の全重量に基づいて約1%~約25%の崩壊剤；
 - (g) 該組成物の全重量に基づいて約0.1%~約7%の潤滑剤；および任意で
 - (h) 該組成物の全重量に基づいて約0.01%~約5%の抗酸化剤；
- [46] 結合剤が微結晶性セルロースおよびケイ化微結晶性セルロースである、[45]の組成物；
- [47] 崩壊剤がクロスポビドンである、[45]の組成物；

- [48] キレート剤がカルシウムEDTAである、[45]の組成物；
- [49] 湿潤剤がポリソルベート80である、[45]の組成物；
- [50] 潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、[45]の組成物；
- [51] 抗酸化剤がアスコルビン酸である、[45]の組成物；
- [52] オピオイド治療を受けている対象におけるオピオイド療法の1つまたは複数の副作用を軽減する方法であって、[9]～[51]の組成物を該対象に投与する段階を含む、方法；
- [53] オピオイド受容体活性によって副作用が生じる、仲介される、または悪化する、[52]の方法；
- [54] 治療の影響を受ける副作用が、腸運動の阻害、胃腸障害、便秘、腸の運動性低下、宿便 (impaction)、胃の運動性低下、GI括約筋収縮、括約筋緊張の増加、胃腸運動の阻害、胃内容排出の阻害、胃内容排出の遅延、残便 (incomplete evacuation)、恶心、嘔吐、皮膚の紅潮、鼓脹、腹部膨満、発汗、不快、搔痒、および尿閉より選択される少なくとも1つの作用を含む、[52]の方法；
- [55] 対象が、オピオイド投与を少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも3カ月間、少なくとも6カ月間、少なくとも12カ月間、またはそれ以上受けている患者である、[52]の方法；
- [56] 患者が慢性非悪性疼痛を有する、[55]の方法；
- [57] 投与の約24時間以内に便通を達成するのに十分な組成物の量を対象に投与する、[53]～[56]の方法；
- [58] 投与の約4時間以内に便通を達成するのに十分な組成物の量を対象に投与する、[57]の方法；
- [59] 対象が投与時に絶食状態にある、[57]および[58]の方法；
- [60] 対象が少なくとも10時間絶食している、[57]および[58]の方法；
- [61] 対象が一晩絶食している、[57]および[58]の方法；
- [62] 対象が絶食していない、[57]および[58]の方法；
- [63] 組成物を対象に経口投与する、[52]～[62]の方法；
- [64] オピオイド治療を受けている対象を選択する段階をさらに含む、[52]～[63]の方法；
- [65] 対象が、少なくとも14日間にわたり、一日量>50 mgの経口モルヒネ等価物の投与を受けている、[64]の方法；
- [66] 以下の段階を含む、メチルナルトレキソン製剤を調製する方法：
メチルナルトレキソンまたは薬学的に許容されるその塩、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤、少なくとも1種の崩壊剤、少なくとも1種の結合剤、少なくとも1種のキレート剤、少なくとも1種の湿潤剤、および任意で少なくとも1種の充填剤を含む、湿式顆粒を調製する段階；ならびに

固体投薬量単位を形成する段階；

- [67] メチルナルトレキソン、結合剤、両親媒性の薬学的に許容される賦形剤、および任意で崩壊剤を乾燥混合すること；ならびに該乾燥混合物をキレート剤および/または湿潤剤の溶液と共に造粒して湿式顆粒を形成することによって、湿式顆粒が形成される、[66]の方法；
- [68] 薬学的に許容される賦形剤がドデシル硫酸ナトリウムである、[66]の方法；
- [69] 薬学的に許容される賦形剤が3以下のpK_aを有する、[66]の方法；
- [70] 薬学的に許容される賦形剤がスルフェート(-OSO₃⁻)基を含む、[66]の方法；
- [71] 薬学的に許容される賦形剤が、置換されていてもよい、飽和型または不飽和型で、分岐または非分岐で、環式または非環式のC₄₋₃₀脂肪族基を含む、[66]の方法；
- [72] 薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₄₋₃₀アルキル基を含む、[66]の方法；
- [73] 薬学的に許容される賦形剤が、飽和型で、非分岐で、非環式で、非置換型のC₇₋₁₅アルキル基を含む、[66]の方法；
- [74] 薬学的に許容される賦形剤がC₁₂ n-アルキル基を含む、[66]の方法；

- [75] 崩壊剤が炭酸水素ナトリウムである、[66]の方法；
- [76] 崩壊剤がクロススポビドンである、[66]の方法；
- [77] 結合剤が微結晶性セルロースである、[66]の方法；
- [78] キレート剤がカルシウムEDTAである、[66]の方法；
- [79] 湿潤剤がポリソルベート80である、[66]の方法；
- [80] 湿式顆粒を乾燥させる段階；

乾燥顆粒を粉碎する段階；

1種または複数種の追加の崩壊剤を該乾燥顆粒と混合する段階；および

形成段階の前に、任意で、潤滑剤、流動促進剤、またはそれらの組み合わせを該乾燥顆粒に添加する段階

をさらに含み、少なくとも1種の該崩壊剤が発泡性崩壊剤である、[66]の方法；

[81] 発泡性崩壊剤が、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、[80]の方法；

[82] 発泡性崩壊剤が炭酸水素ナトリウムである、[80]の方法；

[83] 崩壊剤がクロススポビドンである、[80]の方法；

[84] 追加の崩壊剤がクロススポビドンである、[80]の方法；

[85] 潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、[80]の方法；

[86] 流動促進剤が、タルク、二酸化ケイ素、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、[85]の方法；

[87] 結合剤がケイ化微結晶性セルロースである、[80]の方法；

[88] 溶液中のメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1～4において少なくとも0.25であるメチルナルトレキソン製剤を提供する、[66]～[87]の方法；

[89] 溶液中のメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1～4において少なくとも10であるメチルナルトレキソン製剤を提供する、[66]～[87]の方法；

[90] 溶液中のメチルナルトレキソンの見かけのオクタノール/水分配係数がpH 1～4において少なくとも20であるメチルナルトレキソン製剤を提供する、[66]～[87]の方法；

[91] 37 の900 ml 0.1 N HCl中で、実質的に図1に示すような溶解プロファイルを有するメチルナルトレキソン製剤を提供する、[66]～[87]の方法；

[92] 固体投薬量単位が錠剤である、[66]～[91]の方法；

[93] [66]～[92]の方法によって製造される製品；

[94] [9]～[47]の複数の単位投薬組成物を含む複数日パック；

[95] 7日、14日、または30日パックである、[94]のパック；および

[96] 処方情報をさらに含む、[94]のパック。