

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-507181
(P2019-507181A)

(43) 公表日 平成31年3月14日(2019.3.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-546615 (P2018-546615)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月3日(2017.3.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年11月5日(2018.11.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/020797
 (87) 国際公開番号 W02017/152130
 (87) 国際公開日 平成29年9月8日(2017.9.8)
 (31) 優先権主張番号 62/304,074
 (32) 優先日 平成28年3月4日(2016.3.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/415,991
 (32) 優先日 平成28年11月1日(2016.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509098582
 チャールストン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国フロリダ州33477, ジュピター, ノース・ユーエス・ハイウェイ 11001, 스위트 500
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

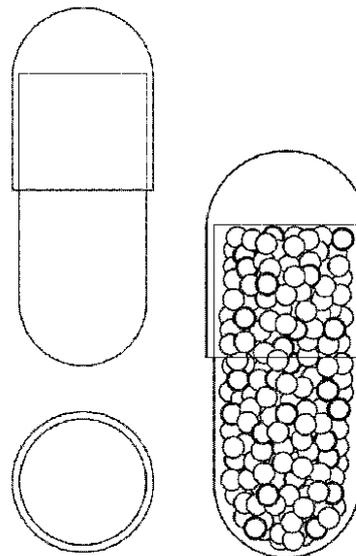
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

頭痛、頭痛に関連する症状、羞明、または頭痛に関連する有害作用を処置するための医薬組成物および方法を提供する。5HT1B/1D受容体アゴニストを含む小さな平滑微粒子も本明細書中に提供する。経口投与用の組成物についても本明細書中に記載する。これに関し、該組成物は、活性作用物質、例えば、5HT1B/1D受容体アゴニストおよび1以上の制吐薬の組み合わせを含む。

【選択図】 図1

Figure 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下を含む医薬組成物：

複数の第 1 の微粒子、これに関し、各第 1 の微粒子は、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストを含み、(a) 各第 1 の微粒子は、約 500 μm 未満の平均径を有し；または (b) 各第 1 の微粒子は、約 55% ~ 約 65% の 5HT_{1B/1D} 受容体アゴニスト（重量 / 重量）を含む；ならびに、

複数の第 2 の微粒子、これに関し、各第 2 の微粒子は、

(i) コア；および

(ii) コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；

10

【請求項 2】

各第 1 の微粒子がさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

医薬的に許容しうる賦形剤が非医薬活性成分である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

非医薬活性成分が、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも 1 つの要素を含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5】

少なくとも 1 つの要素が微結晶セルロースである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

各第 1 の微粒子が約 60% の 5HT_{1B/1D} 受容体アゴニスト（重量 / 重量）を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

各第 1 の微粒子が約 40% の非医薬活性成分（重量 / 重量）を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

各第 1 の微粒子が約 100 μm ~ 約 500 μm の平均径を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 9】

各第 2 の微粒子中のコアを包囲する層が、コアに直接隣接している、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

各第 2 の微粒子中のコアが制吐薬を含まない、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

各第 2 の微粒子中のコアが糖球を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 12】

各第 2 の微粒子中のコアを包囲する層が、1 以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

1 以上の医薬的に許容しうる賦形剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPMC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

各第 2 の微粒子が約 2% ~ 約 10% のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC

50

) (重量 / 重量) を含む、請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

各第 2 の微粒子が約 0 . 1 % ~ 約 2 % のタルク (重量 / 重量) を含む、請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

各第 2 の微粒子が約 1 % ~ 約 3 % の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C) (重量 / 重量) を含む、請求項 1 2 または 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

各第 2 の微粒子が約 1 0 % ~ 約 4 0 % の制吐薬 (重量 / 重量) を含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

各第 2 の微粒子が約 5 0 % ~ 約 7 0 % のコア (重量 / 重量) を含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

各第 2 の微粒子が約 7 0 0 μ m ~ 約 1 2 0 0 μ m の平均径を有する、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

各第 1 の微粒子がさらに、第 1 のコーティングを含む、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

各第 2 の微粒子がさらに、第 2 のコーティングを含む、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

各第 2 の微粒子が約 5 % ~ 約 1 5 % の第 2 のコーティング (重量 / 重量) を含む、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

第 1 または第 2 のコーティングが、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

コーティングがポリビニルアルコールを含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

コーティングがポリビニルアルコールである、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

5 H T _{1 B / 1 D} 受容体アゴニストがトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 2 6 または 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 7 0 m g ~ 約 1 1 0 m g のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

10

20

30

40

50

スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 90 mg のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 28 または 29 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩がコハク酸スマトリプタンを含む、請求項 28 ~ 30 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

コハク酸スマトリプタンが約 100 mg ~ 約 140 mg の量で存在する、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

コハク酸スマトリプタンが約 126 mg の量で存在する、請求項 31 または 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

制吐薬が、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

制吐薬がプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 10 mg ~ 約 60 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 11 mg、約 22 mg、または約 44 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 35 または 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

プロメタジンの医薬的に許容しうる塩が塩酸プロメタジンを含む、請求項 34 ~ 37 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

塩酸プロメタジンが約 10 mg ~ 約 60 mg の量で存在する、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

塩酸プロメタジンが、約 12.5 mg、約 25 mg、または約 50 mg の量で存在する、請求項 38 または 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約 1 : 2 ~ 約 15 : 1 である、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約 3 : 2 ~ 約 11 : 1 である、請求項 41 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 4 3】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約 3 : 1 ~ 約 7 : 1 または約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約 9 : 2 ~ 約 11 : 2 または約 4 : 2 ~ 約 6 : 2 である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約 5 : 1 または 2 . 5 : 1 である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

制吐薬の少なくとも約 85 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

制吐薬の少なくとも約 92 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

制吐薬の少なくとも約 94 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において微粒子を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

制吐薬の少なくとも約 96 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 75 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 87 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 93 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 98 % が、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0 . 5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0 . 1 N HCl、pH 1 . 1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、経口剤形。

【請求項 5 5】

以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

複数の第 1 の微粒子、これに関し、各第 1 の微粒子は、5 H T_{1 B / 1 D} 受容体アゴニストを含み、(a) 各第 1 の微粒子は、約 5 0 0 μ m 未満の平均径を有し；または (b) 各第 1 の微粒子は、約 5 5 % ~ 約 6 5 % の 5 H T_{1 B / 1 D} 受容体アゴニスト (重量 / 重量) を含む；ならびに、

複数の第 2 の微粒子、これに関し、各第 2 の微粒子は、

(i) コア；および

(i i) コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；

10

【請求項 5 6】

各第 1 の微粒子がさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む、請求項 5 5 に記載のカプセル。

【請求項 5 7】

医薬的に許容しうる賦形剤が非医薬活性成分である、請求項 5 6 に記載のカプセル。

【請求項 5 8】

非医薬活性成分が、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも 1 つの要素を含む、請求項 5 7 に記載のカプセル。

20

【請求項 5 9】

少なくとも 1 つの要素が微結晶セルロースである、請求項 5 8 に記載のカプセル。

【請求項 6 0】

各第 1 の微粒子が約 6 0 % の 5 H T_{1 B / 1 D} 受容体アゴニスト (重量 / 重量) を含む、請求項 5 5 ~ 5 9 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6 1】

各第 1 の微粒子が約 4 0 % の非医薬活性成分 (重量 / 重量) を含む、請求項 5 5 ~ 6 0 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6 2】

各第 1 の微粒子が約 1 0 0 μ m ~ 約 5 0 0 μ m の平均径を有する、請求項 5 5 ~ 6 1 のいずれか一項に記載のカプセル。

30

【請求項 6 3】

各第 2 の微粒子中のコアを包囲する層が、コアに直接隣接している、請求項 5 5 ~ 6 2 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6 4】

各第 2 の微粒子中のコアが制吐薬を含まない、請求項 5 5 ~ 6 3 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6 5】

各第 2 の微粒子中のコアが糖球を含む、請求項 5 5 ~ 6 4 のいずれか一項に記載のカプセル。

40

【請求項 6 6】

各第 2 の微粒子中のコアを包囲する層が、1 以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む、請求項 5 5 ~ 6 5 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6 7】

1 以上の医薬的に許容しうる賦形剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C)、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 6 6 に記載のカプセル。

【請求項 6 8】

各第 2 の微粒子が約 2 % ~ 約 1 0 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C

50

) (重量 / 重量) を含む、請求項 66 または 67 に記載のカプセル。

【請求項 69】

各第 2 の微粒子が約 0.1% ~ 約 2% のタルク (重量 / 重量) を含む、請求項 66 または 67 に記載のカプセル。

【請求項 70】

各第 2 の微粒子が約 1% ~ 約 3% の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HP C) (重量 / 重量) を含む、請求項 66 または 67 に記載のカプセル。

【請求項 71】

各第 2 の微粒子が約 10% ~ 約 40% の制吐薬 (重量 / 重量) を含む、請求項 55 ~ 70 のいずれか一項に記載のカプセル。

10

【請求項 72】

各第 2 の微粒子が約 50% ~ 約 70% のコア (重量 / 重量) を含む、請求項 55 ~ 71 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 73】

各第 2 の微粒子が約 700 μm ~ 約 1200 μm の平均径を有する、請求項 55 ~ 72 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 74】

各第 1 の微粒子がさらに、第 1 のコーティングを含む、請求項 55 ~ 73 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 75】

20

各第 2 の微粒子がさらに、第 2 のコーティングを含む、請求項 55 ~ 74 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 76】

第 2 の微粒子が約 5% ~ 約 15% の第 2 のコーティング (重量 / 重量) を含む、請求項 75 に記載のカプセル。

【請求項 77】

第 1 または第 2 のコーティングが、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 74 ~ 76 のいずれか一項に記載のカプセル。

30

【請求項 78】

コーティングがポリビニルアルコールを含む、請求項 77 に記載のカプセル。

【請求項 79】

コーティングがポリビニルアルコールである、請求項 78 に記載のカプセル。

【請求項 80】

5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストがトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 55 ~ 79 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 81】

40

トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 80 に記載のカプセル。

【請求項 82】

トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 80 または 81 に記載のカプセル。

【請求項 83】

スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 70 mg ~ 約 110 mg のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 82 に記載のカプセル。

【請求項 84】

50

スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 90 mg のスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 82 または 83 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 85】

スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩がコハク酸スマトリプタンを含む、請求項 82 ~ 84 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 86】

コハク酸スマトリプタンが約 100 mg ~ 約 140 mg の量で存在する、請求項 85 に記載のカプセル。

【請求項 87】

コハク酸スマトリプタンが約 126 mg の量で存在する、請求項 85 または 86 に記載のカプセル。

【請求項 88】

制吐薬が、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 55 ~ 87 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 89】

制吐薬がプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む、請求項 55 ~ 88 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 90】

プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 10 mg ~ 約 60 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 89 に記載のカプセル。

【請求項 91】

プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩が、約 11 mg、約 22 mg、または約 44 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する、請求項 89 または 90 に記載のカプセル。

【請求項 92】

プロメタジンの医薬的に許容しうる塩が塩酸プロメタジンを含む、請求項 89 ~ 91 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 93】

塩酸プロメタジンが約 10 mg ~ 約 60 mg の量で存在する、請求項 92 に記載のカプセル。

【請求項 94】

塩酸プロメタジンが、約 12.5 mg、約 25 mg、または約 50 mg の量で存在する、請求項 92 または 93 に記載のカプセル。

【請求項 95】

5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約 1 : 2 ~ 約 15 : 1 である、請求項 55 ~ 94 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 96】

5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が約 3 : 2 ~ 約 11 : 1 である、請求項 95 に記載のカプセル。

10

20

30

40

50

【請求項 97】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約 3 : 1 ~ 約 7 : 1 または約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 である、請求項 95 に記載のカプセル。

【請求項 98】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約 9 : 2 ~ 約 11 : 2 または約 4 : 2 ~ 約 6 : 2 である、請求項 95 に記載のカプセル。

【請求項 99】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストと制吐薬の重量比が、約 5 : 1 または約 2.5 : 1 である、請求項 95 に記載のカプセル。

【請求項 100】

制吐薬の少なくとも約 32% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される、請求項 55 ~ 99 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 101】

制吐薬の少なくとも約 63% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される、請求項 55 ~ 99 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 102】

制吐薬の少なくとも約 79% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される、請求項 55 ~ 99 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 103】

制吐薬の少なくとも約 88% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される、請求項 55 ~ 99 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 104】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 56% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される、請求項 55 ~ 103 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 105】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 81% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される、請求項 55 ~ 103 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 106】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 87% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される、請求項 55 ~ 103 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 107】

5HT_{1B}/1_D 受容体アゴニストの少なくとも約 92% が、50rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを 500mL の溶出流体 (0.1N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される、請求項 55 ~ 103 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 108】

10

20

30

40

50

以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、

(i)コア；および

(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

これに関し、40で1カ月間保管したカプセルの溶出プロフィールは、

50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約47%が約5分以内に放出されるか、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約69%が約15分以内に放出されるか、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約80%が約30分以内に放出されるか、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約86%が約60分以内に放出され；そして、

50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約35%が約5分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約63%が約15分以内に放出されるか、制吐薬アゴニストの少なくとも約74%が約30分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約84%が約60分以内に放出される；である。

【請求項109】

40で1カ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約60%が約5分以内に放出される、請求項108に記載のカプセル。

【請求項110】

40で1カ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約81%が約15分以内に放出される、請求項108に記載のカプセル。

【請求項111】

40で1カ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約88%が約30分以内に放出される、請求項108に記載のカプセル。

【請求項112】

40で1カ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約93%が約60分以内に放出される、請求項108に記載のカプセル。

【請求項113】

40で1カ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約43%が約5分以内に放出される、請求項108～112のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項114】

40で1カ月間保管した後、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によ

10

20

30

40

50

て測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約73%が約15分以内に放出される、請求項108~112のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項115】

40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約84%が約30分以内に放出される、請求項108~112のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項116】

40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約92%が約60分以内に放出される、請求項108~112のいずれか一項に記載のカプセル。

10

【請求項117】

以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、

(i) 約100 mg ~ 約140 mgのコハク酸スマトリブタン；および

(ii) 約50 mg ~ 約150 mgの微結晶セルロース；

を含む；ならびに

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、

(i) 約10 mg ~ 約60 mgの塩酸プロメタジン；

(ii) 約30 mg ~ 約150 mgの糖球；

(iii) 約2.5 mg ~ 約15 mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；

(iv) 約0.5 mg ~ 約10 mgのタルク；

(v) 約0.5 mg ~ 約10 mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPCC)；および

(vi) 約5 mg ~ 約30 mgのコーティング；

を含む。

20

【請求項118】

各第1の微粒子が約500 μ m未満の平均径を有する、請求項117に記載のカプセル。

30

【請求項119】

以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

(i) 約126 mgのコハク酸スマトリブタン；および

(ii) 約84 mgの微結晶セルロース；

を含む複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、約500 μ m未満の平均径を有する；ならびに

(i) 約25 mgの塩酸プロメタジン；

(ii) 約66.6 mgの糖球；

(iii) 約6.6 mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；

(iv) 約1.2 mgのタルク；

(v) 約2.5 mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPCC)；および

(vi) 約10.2 mgのコーティング；

を含む複数の第2の微粒子。

40

【請求項120】

以下を含む医薬組成物を含む、カプセル：

(i) 約126 mgのコハク酸スマトリブタン；および

(ii) 約84 mgの微結晶セルロース；

を含む複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、約500 μ m未満の平均径

50

を有する；ならびに

- (i) 約 5 0 m g の塩酸プロメタジン；
- (i i) 約 1 3 3 . 2 m g の糖球；
- (i i i) 約 1 3 . 2 m g のヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) ；
- (i v) 約 2 . 4 m g のタルク；
- (v) 約 5 m g の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L - H P C) ；および
- (v i) 約 2 0 . 4 m g のコーティング；

を含む複数の第 2 の微粒子。

【請求項 1 2 1】

頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 5 4 に記載の経口剤、または請求項 5 5 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載のカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法。

10

【請求項 1 2 2】

頭痛の処置が急性または予防的である、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

頭痛が片頭痛である、請求項 1 2 0 または 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

頭痛が急性片頭痛または慢性片頭痛である、請求項 1 2 0 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

頭痛が、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛である、請求項 1 2 3 または 1 2 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 2 6】

頭痛が群発頭痛である、請求項 1 2 0 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

医薬組成物、経口剤またはカプセルが、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる、請求項 1 2 0 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

医薬組成物、経口剤またはカプセルが、1 日 1 回、2 回または 3 回の使用に適している、請求項 1 2 0 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 1 2 9】

医薬組成物、経口剤またはカプセルが、約 4 時間毎 ~ 約 6 時間毎の使用に適している、請求項 1 2 0 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

医薬組成物、経口剤またはカプセルの 2 回目の用量が、被験者が 1 回目の用量に対し応答した後に用いられる、請求項 1 2 0 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

医薬組成物、経口剤またはカプセルの 1 回目の用量の後の用量が、少なくとも 2 時間離して与えられる、請求項 1 2 0 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

2 4 時間にわたる 5 H T _{1 B / 1 D} 受容体アゴニストの最大用量が 2 0 0 m g を超えない、請求項 1 2 0 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 3 3】

軽度 ~ 中等度の肝障害を有する被験者における 5 H T _{1 B / 1 D} 受容体アゴニストの最大 1 回用量が 5 0 m g を超えない、請求項 1 3 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または請求項 5 4 に記載の経口剤、または請求項 5 5 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載のカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法。

【請求項 1 3 5】

50

羞明の処置が急性または予防的である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

医薬組成物、経口剤またはカプセルが光過敏の処置に用いられる、請求項 1 3 4 または 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心または頭痛に関連する嘔吐が処置される、請求項 1 3 4 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐が処置される、請求項 1 3 4 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 3 9】

投与が 1 日 1 回、2 回または 3 回である、請求項 1 3 4 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

投与が約 8 時間毎 ~ 約 1 2 時間毎である、請求項 1 3 4 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

医薬組成物、経口剤またはカプセルの 2 回目の用量が、被験者が 1 回目の用量に対し応答した後に投与される、請求項 1 3 4 ~ 1 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

医薬組成物、経口剤またはカプセルの 1 回目の用量の後の用量が、少なくとも 2 時間離して与えられる、請求項 1 3 4 ~ 1 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 1 4 3】

2 4 時間にわたる 5 H T _{1 B / 1 D} 受容体アゴニストの最大用量が 2 0 0 m g を超えない、請求項 1 3 4 ~ 1 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

軽度 ~ 中等度の肝障害を有する被験者における 5 H T _{1 B / 1 D} 受容体アゴニストの最大 1 回用量が 5 0 m g を超えない、請求項 1 4 3 に記載の方法。

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001]本出願は、2016年3月4日提出の米国仮特許出願第62/304074号および2016年11月1日提出の米国仮特許出願第62/415991号の優先権を主張するものであり、これらの内容を全体を本明細書中で参考として援用する。

【背景技術】

【0002】

[0002]利用可能な疼痛用医薬品は、典型的には個別用量で提供される。これらの医薬品の治療効果は、それらを悪心嘔吐など疼痛以外の病気の緩和をもたらすことができる他の医薬品と組み合わせることにより改善することができる。場合によっては、疼痛を患う被験者は、これら追加的な病気に悩んでいる。したがって、併用療法は、疼痛緩和の有効な治療の必要性にも対処することができる。

【発明の概要】

【0003】

[0003]本明細書中に提供するものは微粒子であって、該微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、該微粒子は、約500μm未満の平均径を有し、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約80%は、50rpmで回転している装置2(パドル)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、該微粒子は、均質混合物の形態にある。いくつかの態様において、該微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、該微粒子は、約100μm~約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約81%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約89%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレクトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。

10

20

30

40

50

【0004】

[0004]本明細書中に提供するものは微粒子であって、該微粒子は、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストを含み、該微粒子は、約55%~約65%の5HT_{1B}/1D受容体アゴニスト(重量/重量)を含み、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約80%は、50rpmで回転している装置2(パドル)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、該微粒子は、均質混合物の形態にある。いくつかの態様において、該微粒子は、約60%の5HT_{1B}/1D受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、該微粒子は、約100μm~約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約81%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約89%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。

【0005】

[0005]本明細書中に提供するものは微粒子であって、該微粒子は、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストを含む。これに関し、(a)該微粒子は、約500μm未満の平均径を有し;そして(b)該微粒子は、約55%~約65%の5HT_{1B}/1D受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、該微粒子は、均質混合物の形態にある。いくつかの態様において、該微粒子は、約60%の5HT_{1B}/1D受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、該微粒子は、約100μm~約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約81

10

20

30

40

50

%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約89%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。

10

20

30

40

50

【0006】

[0006]本明細書中に提供するものは、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%~約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト（重量/重量）を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm~約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球（sugar sphere）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%~約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%~約2%のタルク（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%~約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%~約40%の制吐薬（重量/重量）を含

む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700 μm ～約1200 μm の平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg～約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg～約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド(trimethyobenzamide)、メトクロプラミド(metoclopramide)、ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロプロペラジン(prochlorperazine)、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォル、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10mg～約60mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2～約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2～約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1～約7:1または約1:1～約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制

10

20

30

40

50

吐薬の重量比は、約 9 : 2 ~ 約 11 : 2 または約 4 : 2 ~ 約 6 : 2 である。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D 受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約 5 : 1 または約 2.5 : 1 である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 85% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 92% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 94% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において微粒子を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 96% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D 受容体アゴニストの少なくとも約 75% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D 受容体アゴニストの少なくとも約 87% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D 受容体アゴニストの少なくとも約 93% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D 受容体アゴニストの少なくとも約 98% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される。

【0007】

[0007] 本明細書中に提供するものは、

複数の第 1 の微粒子、これに関し、各第 1 の微粒子は、5HT_{1B}/1D 受容体アゴニストを含み、(a) 各第 1 の微粒子は、約 500 μm 未満の平均径を有し；または (b) 各第 1 の微粒子は、約 55% ~ 約 65% の 5HT_{1B}/1D 受容体アゴニスト (重量/重量) を含む；ならびに、

複数の第 2 の微粒子、これに関し、各第 2 の微粒子は、(i) コア；および (ii) コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を含む、経口剤形である。いくつかの態様において、各第 1 の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも 1 つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも 1 つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第 1 の微粒子は、約 60% の 5HT_{1B}/1D 受容体アゴニスト (重量/重量) を含む。いくつかの態様において、各第 1 の微粒子は、約 40% の非医薬活性成分 (重量/重量) を含む。いくつかの態様において、各第 1 の微粒子は、約 100 μm ~ 約 500 μm の平均径を有する。いくつかの態様において、各第 2 の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第 2 の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第 2 の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第 2

10

20

30

40

50

の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%～約2%のタルク（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%～約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%～約40%の制吐薬（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700μm～約1200μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg～約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg～約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロラペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロラペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医

10

20

30

40

50

薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10mg～約60mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2～約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2～約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1～約7:1または約1:1～約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約9:2～約11:2または約4:2～約6:2である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約5:1または約2.5:1である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約85%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約96%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約75%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約93%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約98%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。

【0008】

[0008]本明細書中に提供するのは、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト（重量/重量）を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；を含む医薬組成物を含む、カプセルである。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群

より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm~約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%~約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%~約2%のタルク(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%~約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%~約40%の制吐薬(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%~約70%のコア(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700μm~約1200μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、第2の微粒子は、約5%~約15%の第2のコーティング(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg~約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg~約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシベルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、

10

20

30

40

50

ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロボフォル、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10mg～約60mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2～約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2～約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1～約7:1または約1:1～約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約9:2～約11:2または約4:2～約6:2である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約5:1または約2.5:1である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約32%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約63%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約79%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約88%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約56%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約81%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。

【0009】

[0009]本明細書中に提供するのは、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト（重量/重量）を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；を含む医薬組成物を含むカプセルであって、

40 で1カ月間保管した該カプセルの溶出プロフィールが、

50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約47%が約5分以内に放出されるか、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約69%が約15分以内に放出されるか、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約80%が約30分以内に放出されるか、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約86%が約60分以内に放出され；そして、

50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、制吐薬の少なくとも約35%が約5分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約63%が約15分以内に放出されるか、制吐薬アゴニストの少なくとも約74%が約30分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約84%が約60分以内に放出される；

である、前記カプセルである。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約60%が約5分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約81%が約15分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約88%が約30分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約93%が約60分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、制吐薬の少なくとも約43%が約5分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、制吐薬の少なくとも約73%が約15分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、制吐薬の少なくとも約84%が約30分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ においてカプセルを500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、制吐薬の少なくとも約92%が約60分以内に放出される。

【0010】

[0010]本明細書中に提供するのは、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約100 mg～約140 mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約50 mg～約150 mgの微結晶セルロース；を含む；ならびに、

10

20

30

40

50

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約10mg～約60mgの塩酸プロメタジン；(ii)約30mg～約150mgの糖球；(iii)約2.5mg～約15mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約0.5mg～約10mgのタルク；(v)約0.5mg～約10mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約5mg～約30mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含む、カプセルである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する。

【0011】

[0011]本明細書中に提供するのは、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約126mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約84mgの微結晶セルロース；を含み；各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約25mgの塩酸プロメタジン；(ii)約66.6mgの糖球；(iii)約6.6mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約1.2mgのタルク；(v)約2.5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約10.2mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含む、カプセルである。

【0012】

[0012]本明細書中に提供するのは、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約126mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約84mgの微結晶セルロース；を含み；各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約50mgの塩酸プロメタジン；(ii)約133.2mgの糖球；(iii)約13.2mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約2.4mgのタルク；(v)約5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約20.4mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含む、カプセルである。

【0013】

[0013]本明細書中に提供するのは、頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm～約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コ

10

20

30

40

50

アに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%～約2%のタルク（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%～約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%～約40%の制吐薬（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700 μ m～約1200 μ mの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1_D受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg～約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg～約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロラペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタノウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロラペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様におい

て、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約 11 mg、約 22 mg、または約 44 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約 10 mg ~ 約 60 mg の量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約 12.5 mg、約 25 mg、または約 50 mg の量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約 1 : 2 ~ 約 15 : 1 である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約 3 : 2 ~ 約 11 : 1 である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約 3 : 1 ~ 約 7 : 1 または約 1 : 1 ~ 約 5 : 1 である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約 9 : 2 ~ 約 11 : 2 または約 4 : 2 ~ 約 6 : 2 である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約 5 : 1 または約 2.5 : 1 である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 85% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 92% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 94% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において微粒子を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約 96% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約 75% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 5 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約 87% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 15 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約 93% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 30 分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約 98% は、50 rpm で回転している装置 2 (パドル装置) によって測定して、37 + / - 0.5 において医薬組成物を 500 mL の溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約 60 分以内に放出される。いくつかの態様において、頭痛の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、頭痛は片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は急性片頭痛または慢性片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は群発頭痛である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、1日1回、2回または3回の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、約4時間毎~約6時間毎の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの最大

用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度～中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0014】

[0014]本明細書中に提供するのは、頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を含む経口剤形を、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm～約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%～約2%のタルク(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%～約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%～約40%の制吐薬(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700μm～約1200μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラ

10

20

30

40

50

トリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg～約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg～約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10mg～約60mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2～約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2～約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1～約7:1または約1:1～約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約9:2～約11:2または約4:2～約6:2である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約5:1または約2.5:1である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約85%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約96%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約75%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組

成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約93%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約98%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、頭痛の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、頭痛は片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は急性片頭痛または慢性片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は群発頭痛である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、1日1回、2回または3回の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、約4時間毎~約6時間毎の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度~中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0015】

[0015]本明細書中に提供するのは、頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%~約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm~約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦

10

20

30

40

50

形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%～約2%のタルク（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%～約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%～約40%の制吐薬（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700 μm～約1200 μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70 mg～約110 mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90 mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100 mg～約140 mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126 mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10 mg～約60 mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11 mg、約22 mg、または約44 mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10 mg～約60 mgの量で存在する

10

20

30

40

50

。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2~約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2~約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1~約7:1または約1:1~約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約9:2~約11:2または約4:2~約6:2である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約5:1または約2.5:1である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約32%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約63%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約79%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約88%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約56%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約81%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、頭痛の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、頭痛は片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は急性片頭痛または慢性片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は群発頭痛である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、1日1回、2回または3回の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、約4時間毎~約6時間毎の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度~中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0016】

【0016】本明細書中に提供するものは、頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約100mg～約140mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約50mg～約150mgの微結晶セルロース；を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約10mg～約60mgの塩酸プロメタジン；(ii)約30mg～約150mgの糖球；(iii)約2.5mg～約15mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約0.5mg～約10mgのタルク；(v)約0.5mg～約10mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約5mg～約30mgのコーティング；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。本明細書中に提供するものは、頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約126mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約84mgの微結晶セルロース；を含み；各第1の微粒子は、約500 μ m未満の平均径を有する；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約25mgの塩酸プロメタジン；(ii)約66.6mgの糖球；(iii)約6.6mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約1.2mgのタルク；(v)約2.5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約10.2mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。本明細書中に提供するものは、頭痛の処置を必要としている被験者における頭痛の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約126mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約84mgの微結晶セルロース；を含み；各第1の微粒子は、約500 μ m未満の平均径を有する；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約50mgの塩酸プロメタジン；(ii)約133.2mgの糖球；(iii)約13.2mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約2.4mgのタルク；(v)約5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約20.4mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約500 μ m未満の平均径を有する。いくつかの態様において、頭痛の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、頭痛は片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は急性片頭痛または慢性片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は群発頭痛である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、1日1回、2回または3回の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、約4時間毎～約6時間毎の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度～中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0017】

10

20

30

40

50

0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約92%が約60分以内に放出される。いくつかの態様において、頭痛の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、頭痛は片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は急性片頭痛または慢性片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は群発頭痛である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、1日1回、2回または3回の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、約4時間毎～約6時間毎の使用に適している。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に用いられる。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度～中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0018】

[0018]本明細書中に提供するものは、羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm～約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPMC)、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%～約2%のタルク(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%～約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPMC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%～約40%の制吐薬(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700μm～約1200μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさら

10

20

30

40

50

に、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg～約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg～約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォル、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10mg～約60mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2～約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2～約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1～約7:1または約1:1～約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約9:2～約11:2または約4:2～約6:2である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約5:1または約2.5:1である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約85%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触さ

10

20

30

40

50

せた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において微粒子を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約96%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約75%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約93%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約98%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、羞明の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、光過敏の処置に用いられる。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心または頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様において、投与は、1日1回、2回または3回である。いくつかの態様において、投与は、約4時間毎～約6時間毎である。いくつかの態様において、投与は、約8時間毎～約12時間毎である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度～中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0019】

[0019]本明細書中に提供するのは、羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト（重量/重量）を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を含む経口剤形を、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カ

10

20

30

40

50

ルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm～約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPMC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%～約2%のタルク（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%～約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPMC）（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%～約40%の制吐薬（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700μm～約1200μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg～約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg～約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタノウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコ

10

20

30

40

50

ポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォール、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10mg～約60mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2～約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2～約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1～約7:1または約1:1～約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約9:2～約11:2または約4:2～約6:2である。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約5:1または約2.5:1である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約85%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において微粒子を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約96%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約75%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約93%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約98%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、着明の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、光過敏の処置に用いられる。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心または頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連す

10

20

30

40

50

る嘔吐が処置される。いくつかの態様において、投与は、1日1回、2回または3回である。いくつかの態様において、投与は、約4時間毎～約6時間毎である。いくつかの態様において、投与は、約8時間毎～約12時間毎である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度～中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0020】

[0020]本明細書中に提供するものは、羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、該医薬的に許容しうる賦形剤は、非医薬活性成分である。いくつかの態様において、該非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの要素を含む。いくつかの態様において、該少なくとも1つの要素は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約60%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約40%の非医薬活性成分(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約100μm～約500μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、制吐薬を含まない。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアは、糖球を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子中のコアを包囲する層は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)、タルク、およびそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約2%～約10%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約0.1%～約2%のタルク(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約1%～約3%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約10%～約40%の制吐薬(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約50%～約70%のコア(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、約700μm～約1200μmの平均径を有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、第1のコーティングを含む。いくつかの態様において、各第2の微粒子はさらに、第2のコーティングを含む。いくつかの態様において、第2の微粒子は、約5%～約15%の第2のコーティング(重量/重量)を含む。いくつかの態様において、第1または第2のコーティングは、ポリビニルアルコール、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネー

10

20

30

40

50

ト、セラック、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールを含む。いくつかの態様において、コーティングはポリビニルアルコールである。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロパトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約70mg～約110mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約100mg～約140mgの量で存在する。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約126mgの量で存在する。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジン、オンダンセトロン、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォル、または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約60mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約11mg、約22mg、または約44mgのプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約10mg～約60mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5mg、約25mg、または約50mgの量で存在する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約1:2～約15:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:2～約11:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約3:1～約7:1または約1:1～約5:1である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約9:2～約11:2または約4:2～約6:2である。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストと制吐薬の重量比は、約5:1または約2.5:1である。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約32%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約63%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約79%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、

pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約88%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 37 ± 0.5 においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約56%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 37 ± 0.5 においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約81%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 37 ± 0.5 においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 37 ± 0.5 においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 37 ± 0.5 においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、羞明の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、光過敏の処置に用いられる。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心または頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様において、投与は、1日1回、2回または3回である。いくつかの態様において、投与は、約4時間毎~約6時間毎である。いくつかの態様において、投与は、約8時間毎~約12時間毎である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度~中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0021】

[0021]本明細書中に提供するものは、羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約100mg~約140mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約50mg~約150mgの微結晶セルロース；を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約10mg~約60mgの塩酸プロメタジン；(ii)約30mg~約150mgの糖球；(iii)約2.5mg~約15mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約0.5mg~約10mgのタルク；(v)約0.5mg~約10mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPCL)；および(vi)約5mg~約30mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する。本明細書中に提供するものは、羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約126mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約84mgの微結晶セルロース；を含み；各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する；ならびに、

10

20

30

40

50

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約25mgの塩酸プロメタジン；(ii)約66.6mgの糖球；(iii)約6.6mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約1.2mgのタルク；(v)約2.5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約10.2mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。本明細書中に提供するものは、羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、(i)約126mgのコハク酸スマトリプタン；および(ii)約84mgの微結晶セルロース；を含み；各第1の微粒子は、約500 μ m未満の平均径を有する；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)約50mgの塩酸プロメタジン；(ii)約133.2mgの糖球；(iii)約13.2mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；(iv)約2.4mgのタルク；(v)約5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)；および(vi)約20.4mgのコーティング；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、羞明の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、光過敏の処置に用いられる。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心または頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様において、投与は、1日1回、2回または3回である。いくつかの態様において、投与は、約4時間毎～約6時間毎である。いくつかの態様において、投与は、約8時間毎～約12時間毎である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度～中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50mgを超えない。

【0022】

[0022]本明細書中に提供するものは、羞明の処置を必要としている被験者における羞明の処置方法であって、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含み、(a)各第1の微粒子は、約500 μ m未満の平均径を有し；または(b)各第1の微粒子は、約55%～約65%の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(重量/重量)を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、(i)コア；および(ii)コアを包囲する層、前記層は制吐薬を含む；を含む；

を含む医薬組成物を含むカプセルであって、

40で1カ月間保管した該カプセルの溶出プロフィールが、

50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5においてカプセルを500mLの溶出流体(0.1N HCl、pH1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約47%が約5分以内に放出されるか、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約69%が約15分以内に放出されるか、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約80%が約30分以内に放出されるか、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約86%が約60分以内に放出され；そして、

50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5

においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約35%が約5分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約63%が約15分以内に放出されるか、制吐薬アゴニストの少なくとも約74%が約30分以内に放出されるか、制吐薬の少なくとも約84%が約60分以内に放出される；である前記カプセルを、前記被験者に投与することを含む方法である。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約60%が約5分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約81%が約15分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約88%が約30分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約43%が約5分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約73%が約15分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約84%が約30分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 においてカプセルを500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、制吐薬の少なくとも約92%が約60分以内に放出される。いくつかの態様において、羞明の処置は、急性または予防的である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルは、光過敏の処置に用いられる。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心または頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様では、医薬組成物、経口剤またはカプセルにより、頭痛に関連する悪心および頭痛に関連する嘔吐が処置される。いくつかの態様において、投与は、1日1回、2回または3回である。いくつかの態様において、投与は、約4時間毎~約6時間毎である。いくつかの態様において、投与は、約8時間毎~約12時間毎である。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される。いくつかの態様において、医薬組成物、経口剤またはカプセルの1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、24時間にわたる5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大用量は200 mgを超えない。いくつかの態様において、軽度~中等度の肝障害を有する被験者における5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの最大1回用量は50 mgを超えない。

【0023】

[0023]本明細書中に提供するのは、制吐薬を含む微粒子、組成物およびカプセルであって、該制吐薬が速放性マトリックス中にあるものである。いくつかの態様において、制吐

薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの態様において、プロメタジンは塩酸プロメタジンである。いくつかの態様において、プロメタジンは、約 12.5 mg ~ 約 60 mg の量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約 12.5 mg ~ 約 60 mg の量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、25 mg または 50 mg の量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジン塩基は、22 mg または 44 mg の量で存在する。いくつかの態様において、カプセルは、約 50 mg ~ 約 150 mg のスマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩および約 12.5 ~ 約 60 mg のプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、カプセルは、約 50 mg ~ 約 150 mg のコハク酸スマトリプタンおよび約 12.5 ~ 約 60 mg の塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、カプセルは、約 126 mg のコハク酸スマトリプタンおよび約 50 mg の塩酸プロメタジンを含む。

10

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】[0024] 図1は、未充填（左、側面および底面図）または微粒子が充填されている（右）代表的カプセルを例示している。微粒子は、縮尺どおりに示されていない。

【図2】[0025] 図2は、未充填（左、上面、側面および底面図）または微粒子が充填されている（右）他の代表的カプセルを例示している。微粒子は、縮尺どおりに示されていない。

【図3】[0026] 図3は、内部糖コア、活性医薬成分（“API”）を含む層、および所望によるコーティング層を含む、代表的微粒子を例示している。

20

【発明を実施するための形態】

【0025】

[0027] 本明細書中に記載するすべての公表物、特許および特許出願は、個々の公表物、特許および特許出願のそれぞれが、参考として援用されると具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、参考として援用される。本明細書中に開示する用語と援用した参考文献中の用語が一致しない場合、本明細書中の用語を優先させる。

【0026】

[0028] 本開示は一般に、本明細書中で以下にさらに記載するように、1以上の状態の緩和、寛解または排除を必要としている被験者において1以上の状態を緩和、寛解または排除するための多数の医薬的に活性な作用物質を含む組成物を対象とする。

30

定義

[0029] “治療的有効量”は、本明細書中に記載する医薬組成物に関連して用いる場合、治療を必要としている被験者に治療結果をもたらすのに足る1以上の医薬的活性作用物質（1以上）の量である。例えば、治療結果としては、限定されるものではないが、被験者による疼痛、片頭痛、悪心、嘔吐、羞明、音恐怖症または臭気恐怖症が挙げられる。

【0027】

[0030] “治療的に同等”は、本明細書中に記載する医薬組成物に関連して用いる場合、医薬的に活性な作用物質の遊離塩基の治療的有効量と同等である、医薬的に活性な作用物質の医薬的に許容しうる塩の量または分量をさす。

40

【0028】

[0031] 特記するか文脈から明らかでない限り、本明細書中で用いる場合、数または数の範囲に関連する“約”という用語は、提示した数およびその+/-10%の数、あるいは、範囲について挙げた値の場合、挙げた下限値より10%小さい、および挙げた上限値より10%大きいことを意味すると理解する。

【0029】

[0032] いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、治療的有効量の第1の医薬的に活性な作用物質を含む複数の第1の微粒子；ならびに、治療的有効量の第2の医薬的に活性な作用物質を含む複数の第2の微粒子；を含む。本明細書中に開示する医薬的に活性な作用物質は、本明細書中に記載する医薬組成物に用いることができる。い

50

くつかの態様において、医薬的に活性な作用物質は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストまたは制吐薬である。

【0030】

[0033]いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、

複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、約100mg～約140mgのコハク酸スマトリプタン；および約50mg～約150mgの微結晶セルロース；を含む；ならびに、

複数の第2の微粒子、これに関し、各第2の微粒子は、約10mg～約60mgの塩酸プロメタジン；約30mg～約150mgの糖球；約2.5mg～約15mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；約0.5mg～約10mgのタルク；約0.5mg～約10mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）；および約5mg～約30mgのコーティング；を含む；

を含む。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、

約126mgのコハク酸スマトリプタン；および約84mgの微結晶セルロース；を含む、複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する；ならびに、

約25mgの塩酸プロメタジン；約66.6mgの糖球；約6.6mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；約1.2mgのタルク；約2.5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）；および約10.2mgのコーティング；を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、

約126mgのコハク酸スマトリプタン；および約84mgの微結晶セルロース；を含む、複数の第1の微粒子、これに関し、各第1の微粒子は、約500μm未満の平均径を有する；ならびに、

約50mgの塩酸プロメタジン；約133.2mgの糖球；約13.2mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；約2.4mgのタルク；約5mgの低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）；および約20.4mgのコーティング；を含む、複数の第2の微粒子；

を含む。

5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト

[0034]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含む。代表的な5HT_{1B/1D}受容体アゴニストとしては、限定なしで、エルゴタミンおよびトリプタンファミリーの化合物が挙げられる。代表的なトリプタンとしては、限定なしで、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタン、およびナラトリプタンが挙げられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、トリプタンまたはトリプタン類似体を含む。トリプタン類似体は一般に、片頭痛および頭痛の処置に用いられるトリプタミン系薬物のファミリーである。それらの作用は、神経終末および頭蓋血管（それらの収縮を引き起こす）におけるセロトニン受容体への結合と、これに続く炎症誘発性の神経ペプチド放出の阻害に起因する。代表的なトリプタンとしては、スマトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、およびナラトリプタン、ならびに医薬的に許容しうるそれらの塩が挙げられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物に用いられるトリプタンは、遊離塩基であるか、医薬的に許容しうるその塩の形態、例えばコハク酸塩の形態にある。いくつかの態様において、トリプタンは、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩である。

【0031】

[0035]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約1.0mg～約200mg、例えば、限定されるものではないが、約25mg～約100mg、約35mg～約140mg、約70mg～約140mg、約80mg～約135mg、約1.0mg～約25mg、約25mg～約50mg、約50mg～約100mg、約100mg

~約150mg、約150mg~約200mg、約1.0mg~約35mg、約35mg
 ~約70mg、約70mg~約105mg、約105mg~約140mg、約140mg
 ~約175mg、または約175mg~約200mgの用量で存在する、トリプタンまたは
 医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医
 薬組成物は、約1.0mg~約200mg、例えば、限定されるものではないが、約1.
 0mg、約1.5mg、約2.5mg、約3.0mg、約3.5mg、約4.0mg、約
 4.5mg、約5.0mg、約5.5mg、約6.0mg、約6.5mg、約7.0mg
 、約7.5mg、約8.0mg、約8.5mg、約9.0mg、約9.5mg、約10.
 0mg、約10.5mg、約11.0mg、約11.5mg、約12.0mg、約12.
 5mg、約13.0mg、約13.5mg、約14.0mg、約14.5mg、約15.
 0mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、
 約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5m
 g、約21mg、約21.5mg、約22mg、約22.5mg、約23mg、約23.
 5mg、約24mg、約24.5mg、約25mg、約25.5mg、約26mg、約2
 6.5mg、約27mg、約27.5mg、約28mg、約28.5mg、約29mg、
 約29.5mg、約30mg、約30.5mg、約31mg、約31.5mg、約32m
 g、約32.5mg、約33mg、約33.5mg、約34mg、約34.5mg、約3
 5mg、約35.5mg、約36mg、約36.5mg、約37mg、約37.5mg、
 約38mg、約38.5mg、約39mg、約39.5mg、約40mg、約40.5m
 g、約41mg、約41.5mg、約42mg、約42.5mg、約43mg、約43.
 5mg、約44mg、約44.5mg、約45mg、約45.5mg、約46mg、約4
 6.5mg、約47mg、約47.5mg、約48mg、約48.5mg、約49mg、
 約49.5mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約7
 5mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100、約105mg、
 約110mg、約115mg、約120mg、約120.5mg、約121mg、約12
 1.5mg、約122mg、約122.5mg、約123mg、約123.5mg、約1
 24mg、約124.5mg、約125mg、約125.5mg、約126mg、約12
 6.5mg、約127mg、約127.5mg、約128mg、約128.5mg、約1
 29mg、約129.5mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145m
 g、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約17
 5mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、または約200m
 gの投与量で存在する、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつか
 の態様において、トリプタンは、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩である。
 いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、トリプタンの医薬的に許
 容しうる塩を、本明細書中に開示するトリプタンの投与量と治療的に同等の分量で含む。
 いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、スマトリプタンの医薬的
 に許容しうる塩を、約90mgのスマトリプタン遊離塩基と治療的に同等の分量で含む。

【0032】

[0036]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物中に存在するスマト
 リプタンまたは医薬的に許容しうるその塩の量は、約4mg、約6mg、約10mg、約
 25mg、約50mg、約85mg、約90mg、または約100mgのスマトリプタン
 遊離塩基と同等である。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる
 塩は、コハク酸スマトリプタンである。いくつかの態様において、本明細書中に開示する
 医薬組成物中に存在するコハク酸スマトリプタンの量は、約35mg、約70mg、約1
 26mg、または約140mgである。いくつかの態様において、本明細書中に開示する
 医薬組成物中に存在するスマトリプタン遊離塩基の量は、約25mg~約50mg、約5
 0mg~約100mg、または約75mg~約100mgである。

【0033】

[0037]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約10mg~約
 200mg、例えば、限定されるものではないが、約25mg~約100mg、約35m

g ~ 約 140 mg、約 70 mg ~ 約 140 mg、約 80 mg ~ 約 135 mg、約 10 mg ~ 約 25 mg、約 25 mg ~ 約 50 mg、約 50 mg ~ 約 100 mg、約 100 mg ~ 約 150 mg、約 150 mg ~ 約 200 mg、約 10 mg ~ 約 35 mg、約 35 mg ~ 約 70 mg、約 70 mg ~ 約 105 mg、約 105 mg ~ 約 140 mg、約 140 mg ~ 約 175 mg、または約 175 mg ~ 約 200 mg の遊離塩基の用量で存在する、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンである。

【0034】

[0038]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約 1.0 mg ~ 約 50 mg、例えば、限定されるものではないが、約 1.0 mg ~ 約 30 mg、約 5.0 mg ~ 約 25 mg、約 5.0 mg ~ 約 15 mg、約 1.0 mg ~ 約 5.0 mg、約 5.0 mg ~ 約 10.0 mg、約 10.0 mg ~ 約 15 mg、約 15 mg ~ 約 20 mg、約 20 mg ~ 約 25 mg、約 25 mg ~ 約 30 mg、約 35 mg ~ 約 40 mg、約 40 mg ~ 約 45 mg、または約 45 mg ~ 約 50 mg の用量で存在する、アルモトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約 1.0 mg ~ 約 50 mg、例えば、限定されるものではないが、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 2.0 mg、約 2.5 mg、約 3.0 mg、約 3.5 mg、約 4.0 mg、約 4.5 mg、約 5.0 mg、約 5.5 mg、約 6.0 mg、約 6.5 mg、約 7.0 mg、約 7.5 mg、約 8.0 mg、約 8.5 mg、約 9.0 mg、約 9.5 mg、約 10.0 mg、約 10.5 mg、約 11.0 mg、約 11.5 mg、約 12.0 mg、約 12.5 mg、約 13 mg、約 13.5 mg、約 14 mg、約 14.5 mg、約 15 mg、約 15.5 mg、約 16 mg、約 16.5 mg、約 17 mg、約 17.5 mg、約 18 mg、約 18.5 mg、約 19 mg、約 19.5 mg、約 20 mg、約 20.5 mg、約 21 mg、約 21.5 mg、約 22 mg、約 22.5 mg、約 23 mg、約 23.5 mg、約 24 mg、約 24.5 mg、約 25 mg、約 25.5 mg、約 26 mg、約 26.5 mg、約 27 mg、約 27.5 mg、約 28 mg、約 28.5 mg、約 29 mg、約 29.5 mg、約 30 mg、約 30.5 mg、約 31 mg、約 31.5 mg、約 32 mg、約 32.5 mg、約 33 mg、約 33.5 mg、約 34 mg、約 34.5 mg、約 35 mg、約 35.5 mg、約 36 mg、約 36.5 mg、約 37 mg、約 37.5 mg、約 38 mg、約 38.5 mg、約 39 mg、約 39.5 mg、約 40 mg、約 40.5 mg、約 41 mg、約 41.5 mg、約 42 mg、約 42.5 mg、約 43 mg、約 43.5 mg、約 44 mg、約 44.5 mg、約 45 mg、約 45.5 mg、約 46 mg、約 46.5 mg、約 47 mg、約 47.5 mg、約 48 mg、約 48.5 mg、約 49 mg、約 49.5 mg、または約 50 mg の用量で存在する、アルモトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、アルモトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、リンゴ酸アルモトリプタンである。

【0035】

[0039]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約 10.0 mg ~ 約 100 mg、例えば、限定されるものではないが、約 10.0 mg ~ 約 75 mg、約 10.0 mg ~ 約 50 mg、約 10 mg ~ 約 30 mg、約 30 mg ~ 約 50 mg、約 50 mg ~ 約 70 mg、約 70 mg ~ 約 90 mg、約 10.0 mg ~ 約 20 mg、約 20 mg ~ 約 30 mg、約 30 mg ~ 約 40 mg、約 40 mg ~ 約 50 mg、約 50 mg ~ 約 60 mg、約 60 mg ~ 約 70 mg、約 70 mg ~ 約 80 mg、約 80 mg ~ 約 90 mg、または約 90 mg ~ 約 100 mg の用量で存在する、エレクトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約 10.0 mg ~ 約 100 mg、例えば、限定されるものではないが、約 10.0 mg、約 10.5 mg、約 11.0 mg、約 12.0 mg、約 12.5 mg、約 13.0 mg、約 13.5 mg、約 14.0 mg、約 14.5 mg、約 15.0 mg、約 15.5 mg、約 16 mg、約 16.5 mg、約 17 mg、約 17.5 mg、約 18 mg、約 18.5 mg、約 19 mg、約 19.5 mg、約 20 mg、約 20.5 mg、約 21 mg、約 21.5 mg

10

20

30

40

50

g、約22mg、約22.5mg、約23mg、約23.5mg、約24mg、約24.5mg、約25mg、約25.5mg、約26mg、約26.5mg、約27mg、約27.5mg、約28mg、約28.5mg、約29mg、約29.5mg、約30mg、約30.5mg、約31mg、約31.5mg、約32mg、約32.5mg、約33mg、約33.5mg、約34mg、約34.5mg、約35mg、約35.5mg、約36mg、約36.5mg、約37mg、約37.5mg、約38mg、約38.5mg、約39mg、約39.5mg、約40mg、約40.5mg、約41mg、約41.5mg、約42mg、約42.5mg、約43mg、約43.5mg、約44mg、約44.5mg、約45mg、約45.5mg、約46mg、約46.5mg、約47mg、約47.5mg、約48mg、約48.5mg、約49mg、約49.5mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、または約100mgの用量で存在する、エレトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、エレトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、臭化水素酸エレトリプタンである。

10

【0036】

[0040]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約0.5mg～約10.0mg、例えば、限定されるものではないが、約0.5mg～約5.0mg、約1.0mg～約3.0mg、約0.5mg～約1.5mg、約1.5mg～約3.0mg、約3.0mg～約4.5mg、約4.5mg～約6.0mg、約6.0mg～約7.5mg、約7.5mg～約9.0mg、約9.0mg～約10.0mg、約0.5mg～約1.0mg、約1.0mg～約2.0mg、約2.0mg～約3.0mg、約3.0mg～約4.0mg、約4.0mg～約5.0mg、約5.0mg～約6.0mg、約6.0mg～約7.0mg、約7.0mg～約8.0mg、または約8.0mg～約9.0mgの用量で存在する、フロパトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約0.5mg～約10.0mg、例えば、限定されるものではないが、約0.5mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約2.5mg、約3.0mg、約3.5mg、約4.0mg、約4.5mg、約5.0mg、約5.5mg、約6.0mg、約6.5mg、約7.0mg、約7.5mg、約8.0mg、約8.5mg、約9.0mg、約9.5mg、または約10.0mgの用量で存在する、フロパトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、フロパトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸フロパトリプタンである。

20

30

【0037】

[0041]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約1.0mg～約50mg、例えば、限定されるものではないが、約1.0mg～約75mg、約1.0mg～約50mg、約1.0mg～約25mg、約1.0mg～約15mg、約15mg～約30mg、約30mg～約45mg、約1.0mg～約5.0mg、約5.0mg～約10.0mg、約10.0mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約25mg～約30mg、約30mg～約35mg、約35mg～約40mg、約40mg～約45mg、または約45mg～約50mgの用量で存在する、リザトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約1.0mg～約50mg、例えば、限定されるものではないが、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約2.5mg、約3.0mg、約3.5mg、約4.0mg、約4.5mg、約5.0mg、約5.5mg、約6.0mg、約6.5mg、約7.0mg、約7.5mg、約8.0mg、約8.5mg、約9.0mg、約9.5mg、約10.0mg、約10.5mg、約11.0mg、約11.5mg、約12.0mg、約12.5mg、約13mg、約13.5mg、約14mg、約14.5mg、約15mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、約22mg、約22.5mg、約23m

40

50

g、約23.5mg、約24mg、約24.5mg、約25mg、約25.5mg、約26mg、約26.5mg、約27mg、約27.5mg、約28mg、約28.5mg、約29mg、約29.5mg、約30mg、約30.5mg、約31mg、約31.5mg、約32mg、約32.5mg、約33mg、約33.5mg、約34mg、約34.5mg、約35mg、約35.5mg、約36mg、約36.5mg、約37mg、約37.5mg、約38mg、約38.5mg、約39mg、約39.5mg、約40mg、約40.5mg、約41mg、約41.5mg、約42mg、約42.5mg、約43mg、約43.5mg、約44mg、約44.5mg、約45mg、約45.5mg、約46mg、約46.5mg、約47mg、約47.5mg、約48mg、約48.5mg、約49mg、約49.5mg、または約50mgの用量で存在する、リザトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、リザトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、安息香酸リザトリプタンである。

10

【0038】

[0042]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約1.0mg～約25mg、例えば、限定されるものではないが、約1.0mg～約15mg、約1.0mg～約10mg、約1.0mg～約7.5mg、約1.0mg～約7.0mg、約7.0mg～約14mg、約14mg～約25mg、約1.0mg～約2.5mg、約2.5mg～約5.0mg、約5.0mg～約7.5mg、約7.5mg～約10mg、約10mg～約12.5mg、約12.5mg～約15mg、約15mg～約17.5mg、約17.5mg～約20mg、または約20mg～約25mgの用量で存在する、ゾルミトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約1.0mg～約25mg、例えば、限定されるものではないが、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約2.5mg、約3.0mg、約3.5mg、約4.0mg、約4.5mg、約5.0mg、約5.5mg、約6.0mg、約6.5mg、約7.0mg、約7.5mg、約8.0mg、約8.5mg、約9.0mg、約9.5mg、約10.0mg、約10.5mg、約11.0mg、約11.5mg、約12.0mg、約12.5mg、約13mg、約13.5mg、約14mg、約14.5mg、約15mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、約22mg、約22.5mg、約23mg、約23.5mg、約24mg、約24.5mg、または約25mgの用量で存在する、ゾルミトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。

20

30

【0039】

[0043]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約0.5mg～約25mg、例えば、限定されるものではないが、約0.5mg～約10mg、約0.5mg～約7.5mg、約0.5mg～約5.0mg、約0.5mg～約4.0mg、約0.5mg～約3.0mg、約3.0mg～約5.0mg、約5.0mg～約10.0mg、約10.0mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約1.0mg～約4.0mg、約4.0mg～約7.0mg、または約7.0mg～約10.0mgの用量で存在する、ナラトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約1.0mg～約25mg、例えば、限定されるものではないが、約0.5mg、約0.6mg、約0.7mg、約0.8mg、約0.9mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約2.5mg、約3.0mg、約3.5mg、約4.0mg、約4.5mg、約5.0mg、約5.5mg、約6.0mg、約6.5mg、約7.0mg、約7.5mg、約8.0mg、約8.5mg、約9.0mg、約9.5mg、約10.0mg、約10.5mg、約11.0mg、約11.5mg、約12.0mg、約12.5mg、約13mg、約13.5mg、約14mg、約14.5mg、約15mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、約22mg、約

40

50

22.5 mg、約23 mg、約23.5 mg、約24 mg、約24.5 mg、または約25 mgの用量で存在する、ナラトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、ナラトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、塩酸ナラトリプタンである。

制吐薬

[0044]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、1以上の制吐薬を含む。代表的な制吐薬としては、アプレピタント、ドロナビノール、ペルフェナジン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロラペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オングンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタナウチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、ドロペリドール、ハロペリドール、プロクロペラジン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、カンナビノイド、ミダゾラム、ロラゼパム、ヒヨスチン、デキサメタゾン、エメトロール、プロポフォル、および医薬的に許容しうるその塩が挙げられる。制吐薬としては、H1アゴニスト、H1アンタゴニスト、H2アゴニスト、H2アンタゴニスト、H3アゴニスト、H3アンタゴニスト、H4アゴニスト、およびH4アンタゴニストも挙げられる。そのようなアゴニストおよびアンタゴニストの例としては、限定されるものではないが、2-(m-フルオロフェニル)-ヒスタミン、アゼラスチン、ブクリジン、カルピノキサミン、セトリジン(cetirizine)、クレマスチン、シプロヘプタジン、デスロラチジン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、エメダスチン、フェキソフェナジン、ヒドロキシジン、ケトチフェン、レボカバステチン、オロパタジン、フェニダミン、プロメタジン、クロルフェニラミン、スコボラミン、メピラミン、テルフェナジン、アステミゾール、トリプロリジン、ジマブリット、インプロミジン、アンタミン(amthamine)、シメチジン、ラニチジン、ニザチジン、ファモチジン、R-アルファ-メチルヒスタミン、イメチット(imetit)、インメピップ(imnepip)、チオペラミド、ヨードフェンプロピット、クロベンプロピット、クロザピン、および医薬的に許容しうるこれらの塩が挙げられる。いくつかの態様において、第2の医薬的に活性な作用物質は制吐薬である。いくつかの態様において、制吐薬はプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。

【0040】

[0045]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約0.5 mg ~ 約100 mg、例えば、限定されるものではないが、約0.5 mg ~ 約12.5 mg、約12.5 mg ~ 約50 mg、約50 mg ~ 約75 mg、約75 mg ~ 約100 mg、約0.5 mg ~ 約15 mg、約15 mg ~ 約35 mg、約20 mg ~ 約30 mg、約35 mg ~ 約55 mg、約55 mg ~ 約75 mg、または約75 mg ~ 約95 mgの用量で存在する、制吐薬または医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約0.5 mg ~ 約100 mg、例えば、限定されるものではないが、約0.5 mg、約1.0 mg、約1.5 mg、約2.0 mg、約2.5 mg、約3.0 mg、約3.5 mg、約4.0 mg、約4.5 mg、約5.0 mg、約5.5 mg、約6.0 mg、約6.5 mg、約7.0 mg、約7.5 mg、約8.0 mg、約8.5 mg、約9.0 mg、約9.5 mg、約10.0 mg、約10.5 mg、約11.0 mg、約11.5 mg、約12.0 mg、約12.5 mg、約13 mg、約13.5 mg、約14 mg、約14.5 mg、約15 mg、約15.5 mg、約16 mg、約16.5 mg、約17 mg、約17.5 mg、約18 mg、約18.5 mg、約19 mg、約19.5 mg、約20 mg、約20.5 mg、約21 mg、約21.5 mg、約22 mg、約22.5 mg、約23 mg、約23.5 mg、約24 mg、約24.5 mg、約25 mg、約25.5 mg、約26 mg、約26.5 mg、約27 mg、約27.5 mg、約28 mg

、約 28.5 mg、約 29 mg、約 29.5 mg、約 30 mg、約 31 mg、約 32 mg、約 33 mg、約 34 mg、約 35 mg、約 36 mg、約 37 mg、約 38 mg、約 39 mg、約 40 mg、約 41 mg、約 42 mg、約 43 mg、約 44 mg、約 45 mg、約 46 mg、約 47 mg、約 48 mg、約 49 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、または約 100 mg の用量で存在する制吐薬を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの態様において、制吐薬は、鎮静状態を防止または低下させるような用量で提供される。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、制吐薬の医薬的に許容しうる塩を、本明細書中に開示する制吐薬投与量と治療的に同等の分量で含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩を、約 11 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の分量で含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩を、約 22 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の分量で含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩を、約 44 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の分量で含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩を、約 22.3 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の分量で含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、プロメタジンの医薬的に許容しうる塩を、約 44.6 mg のプロメタジン遊離塩基と治療的に同等の分量で含む。

10

20

医薬的に許容しうる塩

[0046]いくつかの態様において、本明細書中に開示する組成物中に用いられる作用物質は、遊離塩基、医薬的に許容しうる塩、プロドラッグ、類似体または錯体の形態である。いくつかの場合において、医薬的に活性な作用物質は、医薬的に許容しうる塩の形態である。さまざまな態様において、組成物中の医薬的に活性な作用物質に関し、医薬的に許容しうる塩としては、限定されるものではないが、金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、およびリチウム塩；アルカリ土類金属、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など；有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など；無機酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など；有機酸塩、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩など；スルホン酸塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩など；およびアミノ酸塩、例えば、アルギニン酸塩(arginate salt)、アスパラギン酸塩(asparaginate salt)、グルタミン酸塩など；が挙げられる。

30

40

50

【0041】

[0047]いくつかの態様において、医薬的に許容しうる塩としては、重酒石酸塩、重酒石酸塩水和物、塩酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、重酒石酸塩ヘミ五水和物、ペンタフルオロプロピオン酸塩、臭化水素酸塩、ムチン酸塩、リン酸塩二塩基性、リン酸塩一塩基性、酢酸塩三水和物、ビス(ヘプタフルオロ酪酸塩)、ビス(ペンタフルオロプロピオン酸塩)、ビス(カルボン酸ピリジン)、ビス(トリフルオロ酢酸塩)、クロールヒドレート、および硫酸塩五水和物が挙げられる。いくつかの態様において、作用物質は、プロメタジン、医薬的に許容しうるその塩、またはそのチオセミカルバゾン、p - ニトロフェニルヒドラゾン、o - メチルオキシム、セミカルバゾン、またはビス(メチルカルバメート)が挙げられる。他の代表的な医薬的に許容しうる塩としては、例えば、水溶性および水不溶性塩、例えば、酢酸塩、アムソン酸塩(4, 4 - ジアミノスチルベン - 2, 2 - ジスルホネート)、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゾエート(benzonate)、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、カンファースルホン酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、クラブラリエート(clavulariate)、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート、エストレート、エシレート、フィウナレート(fiunarate)、フマル酸塩、グルセプテート、グルコサン塩、グルタミン

酸塩、グリコリルアルサニレート(glycollylarsanilate)、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラパミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナブシレート、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエート、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩(1, 1 - メテン - ビス - 2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート、エンボネート(einbonate))、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトuron酸塩、プロピオン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチレート(sulfosalicylate)、スラメート(suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシレート、トリエチオガイド、および吉草酸塩が挙げられる。水和物は、医薬的に許容しうる塩の他の例である。いくつかの態様において、第2の医薬的に活性な作用物質は、第1の医薬的に活性な作用物質の有害作用を低減または排除することができる。

医薬的に許容しうる賦形剤

[0048]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、1以上の医薬的に許容しうる賦形剤を含む。本明細書中に開示する医薬組成物のための代表的な医薬的に許容しうる賦形剤としては、限定されるものではないが、バインダー、崩壊剤、超崩壊剤、潤滑剤、希釈剤、充填剤、香味剤、流動促進剤、収着剤、可溶化剤、キレート化剤、乳化剤、増粘剤、分散剤、安定剤、沈殿防止剤、吸着剤、顆粒化剤、防腐剤、緩衝剤、着色剤および甘味剤、またはそれらの組み合わせが挙げられる。バインダーの例としては、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セラトニア(ceratonia)、キトサン、綿実油、デキストレート(dextrates)、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グルコース、ベヘン酸グリセリル、ガラクトマンナン多糖類、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ラクトース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポロキサマー、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート、アルギン酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、ヒマワリ油、植物油、トコフェルソラン、ゼイン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。崩壊剤の例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPMC)、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ラクトース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、デンプン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。潤滑剤の例としては、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウム、鉱油、パルミチン酸、ミリスチン酸、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸亜鉛、安息香酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはそれらの組み合わせが挙げられる。希釈剤の例としては、タルク、アルギン酸アンモニウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、セルロース、酢酸セルロース、トウモロコシデンプン、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリトリトール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸グリセリル、イソマルト、カオリン、ラクチトール、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶セルロース、ポリデキストロース、ポリメタクリレート、シメチコン、アルギン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、トラガカン

10

20

30

40

50

態様において、医薬的に許容しうる賦形剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）である。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L - H P C）である。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤はタルクである。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は微結晶セルロースである。

第1の微粒子

[0049]本明細書中に開示するのは、5 H T_{1 B / 1 D}受容体アゴニストを含む第1の微粒子である。いくつかの態様において、各第1の微粒子はさらに、非医薬活性成分を含む。いくつかの態様において、第1の微粒子は、ビーズ、顆粒、小球、またはペレット（例えば、マイクロペレットまたはミニペレット）である。

サイズ

[0050]いくつかの態様において、各第1の微粒子は、さまざまなサイズを有する。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、同一サイズを有する。いくつかの態様において、標的および最大微粒子サイズは、微粒子のサイズ分布を含め、USP < 786 > または他の適切に実証されている方法に従った分析的篩い分けにより決定される。微粒子サイズをもたらすのに用いられる代表的フィルターとしては、限定なしで、# 30、# 40、# 60、# 100および# 140サイズのメッシュスクリーンが挙げられ、これは、それぞれ直径590 μm、420 μm、250 μm、149 μm、および105 μmに対応する。いくつかの態様において、各第1の微粒子の平均径は、約50 μm ~ 約1000 μm、例えば、限定されるものではないが、約50 μm、約60 μm、約70 μm、約80 μm、約90 μm、約100 μm、約110 μm、約120 μm、約130 μm、約140 μm、約150 μm、約160 μm、約170 μm、約180 μm、約190 μm、約200 μm、約210 μm、約220 μm、約230 μm、約240 μm、約250 μm、約260 μm、約270 μm、約280 μm、約290 μm、約300 μm、約310 μm、約320 μm、約330 μm、約340 μm、約350 μm、約360 μm、約370 μm、約380 μm、約390 μm、約400 μm、約410 μm、約420 μm、約430 μm、約440 μm、約450 μm、約460 μm、約470 μm、約480 μm、約490 μm、約500 μm、約510 μm、約520 μm、約530 μm、約540 μm、約550 μm、約560 μm、約570 μm、約580 μm、約590 μm、約600 μm、約610 μm、約620 μm、約630 μm、約640 μm、約650 μm、約660 μm、約670 μm、約680 μm、約690 μm、約700 μm、約710 μm、約720 μm、約730 μm、約740 μm、約750 μm、約760 μm、約770 μm、約780 μm、約790 μm、約800 μm、約810 μm、約820 μm、約830 μm、約840 μm、約850 μm、約860 μm、約870 μm、約880 μm、約890 μm、約900 μm、約910 μm、約920 μm、約930 μm、約940 μm、約950 μm、約960 μm、約970 μm、約980 μm、約990 μmまたは約1000 μmである。いくつかの態様において、各第1の微粒子の平均径は、約500 μm未満である。いくつかの態様において、各微粒子の平均径は、100 μm ~ 約500 μm、例えば、限定されるものではないが、約100 μm ~ 約200 μm、約100 μm ~ 約300 μm、約100 μm ~ 約400 μm、約200 μm ~ 約300 μm、約200 μm ~ 約400 μm、約200 μm ~ 約500 μm、約300 μm ~ 約500 μm、または約400 μm ~ 約500 μmである。

組成

コア

[0051]いくつかの態様において、各第1の微粒子は5 H T_{1 B / 1 D}受容体アゴニストを含む。いくつかの態様において、5 H T_{1 B / 1 D}受容体アゴニストは、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、少なくとも約50%の5 H T_{1 B / 1 D}受容体アゴニスト（重量/重量）を含む。いくつかの態様において、第1の微粒子中の5 H T_{1 B / 1 D}受容体アゴニストの量は、約50% ~ 約90%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約50% ~ 約80

10

20

30

40

50

% (重量/重量)、約50%~約70% (重量/重量)、約50%~約60% (重量/重量)、約60%~約90% (重量/重量)、約70%~約90% (重量/重量)、約80%~約90% (重量/重量)、約55%~約65% (重量/重量)、約55%~約75% (重量/重量)、または約55%~約85% (重量/重量)である。いくつかの態様において、第1の微粒子中の5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの量は、約50%~約90% (重量/重量)、例えば、限定されるものではないが、約50% (重量/重量)、約55%、約60% (重量/重量)、約65% (重量/重量)、約70% (重量/重量)、約75% (重量/重量)、約80% (重量/重量)、約85% (重量/重量)、または約90% (重量/重量)である。

【0042】

[0052]いくつかの態様において、各第1の微粒子は非医薬活性成分を含む。いくつかの態様において、非医薬活性成分は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。いくつかの態様において、非医薬活性成分は微結晶セルロースである。いくつかの態様において、各第1の微粒子は、約50%以下の非医薬活性成分 (重量/重量) を含む。いくつかの態様において、第1の微粒子中の非医薬活性成分の量は、約10%~約50% (重量/重量)、例えば、限定されるものではないが、約10%~約40% (重量/重量)、約10%~約30% (重量/重量)、約10%~約20% (重量/重量)、約20%~約50% (重量/重量)、約30%~約50% (重量/重量)、または約40%~約50% (重量/重量)である。いくつかの態様において、第1の微粒子中の非医薬活性成分の量は、約10%~約50% (重量/重量)、例えば、限定されるものではないが、約10% (重量/重量)、約15% (重量/重量)、約20% (重量/重量)、約25% (重量/重量)、約30% (重量/重量)、約35% (重量/重量)、約40% (重量/重量)、約45% (重量/重量)、または約50% (重量/重量)である。

コーティング

[0053]いくつかの場合、本明細書中に開示する第1の微粒子は、コーティング材料、例えばシーラントでコーティングされている。いくつかの態様において、コーティング材料は水溶性である。いくつかの態様において、コーティング材料は、ポリマー、可塑剤、顔料、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティング材料は、フィルムコーティング、例えば、光沢フィルム、pH非依存性フィルムコーティング、水性フィルムコーティング、乾燥粉末フィルムコーティング (例えば完全乾燥粉末フィルムコーティング)、またはそれらの任意の組み合わせの形態である。いくつかの態様において、コーティング材料は高付着性である。いくつかの態様において、コーティング材料は、低レベルの透水性をもたらす。いくつかの態様において、コーティング材料は、酸素バリアー保護をもたらす。いくつかの態様において、コーティング材料により、薬物活性成分の迅速な放出のための即時崩壊が可能になる。いくつかの態様において、コーティング材料は、着色されているか、透明であるか、白色である。いくつかの態様において、コーティング材料は透明である。代表的なコーティング材料としては、限定なしで、ポリビニルアルコール (PVA)、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)、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート (CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (ヒプロメロースアセテートサクシネート)、セラック、アルギン酸ナトリウム、およびゼインが挙げられる。いくつかの態様において、コーティング材料はPVAを含むかPVAである。いくつかの態様において、コーティング材料は、HPMCを含むかHPMCである。代表的なPVA系コーティング材料としては、Opadry IIが挙げられる。いくつかの場合、コーティング材料は、各第1の微粒子の重量の約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10%である。いくつかの場合、コーティング材料は、各第1の微粒子の全重量の約1%~約15%、例えば、限定される

10

20

30

40

50

ものではないが、約5%～約10%、約6%～約10%、約7%～約10%、約8%～約10%、または約9%～約10%に相当する。いくつかの場合、コーティング材料は、各第1の微粒子の重量の約2%より多く、約3%より多く、約4%より多く、約5%より多く、約6%より多く、約7%より多く、約8%より多く、約9%より多く、または約10%より多い。いくつかの場合、コーティング材料は、各第1の微粒子の重量の約2%未満、約3%未満、約4%未満、約5%未満、約6%未満、約7%未満、約8%未満、約9%未満、または約10%未満である。

溶出

[0054] 溶出プロフィールを測定するための方法の例を、実施例4および5に示す。いくつかの観点において、溶出速度は、 37 ± 0.5 において、500 mLの脱気した0.1 N HCl (すなわち、pH 1.1) の溶出流体中、50 rpmの速度で、USP装置2 (パドル装置) によって測定する。いくつかの場合、溶出試料は、HPLCにより分析する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約80%は、50 rpmで回転している装置2 (パドル) によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において微粒子を500 mLの溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約81%は、50 rpmで回転している装置2 (パドル装置) によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において第1の微粒子を500 mLの溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約89%は、50 rpmで回転している装置2 (パドル装置) によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において第1の微粒子を500 mLの溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50 rpmで回転している装置2 (パドル装置) によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において第1の微粒子を500 mLの溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D} 受容体アゴニストの少なくとも約94%は、50 rpmで回転している装置2 (パドル装置) によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において第1の微粒子を500 mLの溶出流体 (0.1 N HCl、pH 1.1) と接触させた後、約20分以内に放出される。

第2の微粒子

[0055] 本明細書中に開示するのは、コアおよびコアを包囲する層を含み、該層が制吐薬を含む、第2の微粒子である。いくつかの態様において、第2の微粒子は、ビーズ、顆粒、小球、またはペレット (例えば、マイクロペレットまたはミニペレット) である。いくつかの態様において、第2の微粒子はコーティングを含む。

サイズ

[0056] いくつかの態様において、各第2の微粒子は、さまざまなサイズを有する。いくつかの態様において、各第2の微粒子は、同一サイズを有する。いくつかの態様において、標的および最大微粒子サイズは、微粒子のサイズ分布を含め、USP <786> または他の適切にバリデートされている方法に従った分析的篩い分けにより決定される。微粒子サイズをもたらすのに用いられる代表的フィルターとしては、限定なしで、#16、#18、#20および#25サイズのメッシュスクリーンが挙げられ、これは、それぞれ直径1190 μm、1000 μm、840 μmおよび710 μmに対応する。いくつかの態様において、各第2の微粒子の平均径は、約500 μm～約1500 μm、例えば、限定されるものではないが、約500 μm、約510 μm、約520 μm、約530 μm、約540 μm、約550 μm、約560 μm、約570 μm、約580 μm、約590 μm、約600 μm、約610 μm、約620 μm、約630 μm、約640 μm、約650 μm、約660 μm、約670 μm、約680 μm、約690 μm、約700 μm、約710 μm、約720 μm、約730 μm、約740 μm、約750 μm、約760 μm、約770 μm、約780 μm、約790 μm、約800 μm、約810 μm、約820 μm

、約830 μm 、約840 μm 、約850 μm 、約860 μm 、約870 μm 、約880 μm 、約890 μm 、約900 μm 、約910 μm 、約920 μm 、約930 μm 、約940 μm 、約950 μm 、約960 μm 、約970 μm 、約980 μm 、約990 μm 、約1000 μm 、約1010 μm 、約1020 μm 、約1030 μm 、約1040 μm 、約1050 μm 、約1060 μm 、約1070 μm 、約1080 μm 、約1090 μm 、約1100 μm 、約1110 μm 、約1120 μm 、約1130 μm 、約1140 μm 、約1150 μm 、約1160 μm 、約1170 μm 、約1180 μm 、約1190 μm 、約1200 μm 、約1210 μm 、約1220 μm 、約1230 μm 、約1240 μm 、約1250 μm 、約1260 μm 、約1270 μm 、約1280 μm 、約1290 μm 、約1300 μm 、約1310 μm 、約1320 μm 、約1330 μm 、約1340 μm 、約1350 μm 、約1360 μm 、約1370 μm 、約1380 μm 、約1390 μm 、約1400 μm 、約1410 μm 、約1420 μm 、約1430 μm 、約1440 μm 、約1450 μm 、約1460 μm 、約1470 μm 、約1480 μm 、約1490 μm 、または約1500 μm である。いくつかの態様において、第2の微粒子の平均径は、約700 μm ～約1200 μm 、例えば、限定されるものではないが、約700 μm ～約1100 μm 、約700 μm ～約1000 μm 、約700 μm ～約900 μm 、約700 μm ～約800 μm 、約800 μm ～約1200 μm 、約900 μm ～約1200 μm 、約1000 μm ～約1200 μm 、または約1100 μm ～約1200 μm である。

組成
コア

[0057]いくつかの態様において、各第2の微粒子はコアを含む。いくつかの態様において、コアは、不活性コア、例えば、糖球（ノンパレイユ）または微結晶セルロース球である。いくつかの態様において、不活性コアは、糖球（例えばsugletsTMまたはSurespheresTM）である。いくつかの態様において、糖球は、スクロースまたはスクロースとデンプンの混合物を含む。いくつかの態様において、糖球は多層を含む。いくつかの態様において、糖球は、スクロースのコア、スクロース層およびトウモロコシデンプン層を含む。いくつかの態様において、糖球の直径は、212 μm ～約850 μm である。いくつかの態様において、糖球の直径は、約250 μm ～約355 μm 、約355 μm ～約500 μm 、約425 μm ～約500 μm 、約500 μm ～約600 μm 、約610 μm ～約710 μm 、約710 μm ～約850 μm 、約850 μm ～約1000 μm 、約850 μm ～約1180 μm 、または約1000 μm ～約1400 μm である。いくつかの態様において、不活性コアは、微結晶セルロース球（例えばcelletsTMまたはcelphereTM）である。いくつかの態様において、微結晶セルロース球の直径は、約106 μm ～約212 μm 、約150 μm ～約300 μm 、約300 μm ～約500 μm 、約500 μm ～約710 μm 、または約710 μm ～約850 μm である。

【0043】

[0058]いくつかの態様において、コアは、第2の微粒子の全重量の約40%～約90%（重量/重量）、例えば、約40%～約80%（重量/重量）、約40%～約70%（重量/重量）、約50%～約70%（重量/重量）、約40%～約60%（重量/重量）、約40%～約50%（重量/重量）、約50%～約90%（重量/重量）、約50%～約60%（重量/重量）、約60%～約90%（重量/重量）、約70%～約90%（重量/重量）、または約70%～約80%（重量/重量）に相当する。いくつかの態様において、コアは、第2の微粒子の全重量の約40%～約90%（重量/重量）、例えば、約40%（重量/重量）、約45%（重量/重量）、約50%（重量/重量）、約55%（重量/重量）、約60%（重量/重量）、約65%（重量/重量）、約70%（重量/重量）、約75%（重量/重量）、約80%（重量/重量）、約85%、または約90%（重量/重量）に相当する。

コアを包囲する層

[0059]いくつかの態様において、各第2の微粒子は、コアを包囲する活性成分層を含む

。いくつかの態様において、コアを包囲する活性成分層は、コアに直接隣接している。いくつかの態様において、活性成分層は、多種多様な活性成分を含む。いくつかの態様において、活性成分層は、本明細書中に開示する制吐薬を含む。いくつかの態様において、活性成分層は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、活性成分層はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、活性成分層は、当分野で公知の方法により不活性コア上に施用されている。いくつかの態様において、活性成分層は、溶液または懸濁液積層により施用される。いくつかの態様では、活性成分および医薬的に許容しうる賦形剤を、水または有機溶媒に溶出または懸濁する。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、崩壊剤、潤滑剤、バインダー、希釈剤などを含む。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPMC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせを含む。

10

20

30

40

50

【0044】

[0060]いくつかの態様において、各第2の微粒子は制吐薬を含む。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの態様において、第2の微粒子中の制吐薬の量は、約5%～約40%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約5%～約30%（重量/重量）、約5%～約25%（重量/重量）、約10%～約40%（重量/重量）、約10%～約30%（重量/重量）、約20%～約40%（重量/重量）、約20%～約30%（重量/重量）、または約20%～約25%（重量/重量）である。いくつかの態様において、第2の微粒子中の制吐薬の量は、約5%～約40%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約5%（重量/重量）、約6%（重量/重量）、約7%（重量/重量）、約8%（重量/重量）、約9%（重量/重量）、約10%（重量/重量）、約11%（重量/重量）、約12%（重量/重量）、約13%（重量/重量）、約14%（重量/重量）、約15%（重量/重量）、約16%（重量/重量）、約17%（重量/重量）、約18%（重量/重量）、約19%（重量/重量）、約20%（重量/重量）、約21%（重量/重量）、約22%（重量/重量）、約23%（重量/重量）、約24%（重量/重量）、約25%（重量/重量）、約26%（重量/重量）、約27%（重量/重量）、約28%（重量/重量）、約29%（重量/重量）、約30%（重量/重量）、約31%（重量/重量）、約32%（重量/重量）、約33%（重量/重量）、約34%（重量/重量）、約35%（重量/重量）、約36%（重量/重量）、約37%（重量/重量）、約38%（重量/重量）、約39%（重量/重量）、または約40%（重量/重量）である。

【0045】

[0061]いくつかの態様において、薬物層中の制吐薬の量は、約50%～約90%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約50%～約80%（重量/重量）、約60%～約80%（重量/重量）、約50%～約70%（重量/重量）、約65%～約75%（重量/重量）、または約55%～約85%（重量/重量）である。

【0046】

[0062]いくつかの態様において、各第2の微粒子は、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、第2の微粒子の全重量の約2%～約15%、例えば、限定されるものではないが、約5%～約15%（重量/重量）、約5%～約10%（重量/重量）、または約5%～約9%（重量/重量）に相当する。いくつかの態様において、第2の微粒子の薬物層中の医薬的に許容しうる賦形剤の量は、約10%～約50%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約10%～約40%（重量/重量）、約20%～約40%（重量/重量）、約25%～約35%（重量/重量）、または約15%～約45%（重量/重量）である。

【0047】

[0063]いくつかの態様において、各第2の微粒子中に含まれる医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPMC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせを含む。

【 0 0 4 8 】

[0064]いくつかの態様において、各第2の微粒子に含まれる医薬的に許容しうる賦形剤の1つは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。いくつかの態様において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、第2の微粒子の全重量の約2%～約10%、例えば、限定されるものではないが、約5%～約10%（重量/重量）、約5%～約9%（重量/重量）、約5%～約8%（重量/重量）、または約5%～約7%（重量/重量）に相当する。いくつかの態様において、第2の微粒子の薬物層中のヒドロキシプロピルメチルセルロースの量は、約10%～約30%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約10%～約25%（重量/重量）、約10%～約20%（重量/重量）、約15%～約25%（重量/重量）、または約15%～約20%（重量/重量）である。

10

【 0 0 4 9 】

[0065]いくつかの態様において、各第2の微粒子に含まれる医薬的に許容しうる賦形剤の1つは、タルクである。いくつかの態様において、タルクは、第2の微粒子の全重量の約0.5%～約3%、例えば、限定されるものではないが、約0.5%～約2.5%（重量/重量）、約0.5%～約2%（重量/重量）、約0.5%～約1.5%（重量/重量）、または約1%～約1.5%（重量/重量）に相当する。いくつかの態様において、第2の微粒子の薬物層中のタルクの量は、約1%～約5%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約1%～約4%（重量/重量）、約2%～約4%（重量/重量）、約2%～約3.5%（重量/重量）、または約2.5%～約3.5%（重量/重量）である。

20

【 0 0 5 0 】

[0066]いくつかの態様において、各第2の微粒子に含まれる医薬的に許容しうる賦形剤の1つは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCC）である。いくつかの態様において、L-HPCCは、第2の微粒子の全重量の約1%～約5%、例えば、限定されるものではないが、約1%～約4%（重量/重量）、約1%～約3%（重量/重量）、約2%～約3%（重量/重量）、または約1.5%～約2.5%（重量/重量）に相当する。いくつかの態様において、第2の微粒子の薬物層中のL-HPCCの量は、約4%～約10%（重量/重量）、例えば、限定されるものではないが、約5%～約9%（重量/重量）、約6%～約8%（重量/重量）、約4%～約8%（重量/重量）、または約6%～約9%（重量/重量）である。

30

コーティング

[0067]いくつかの場合、本明細書中に開示する第2の微粒子は、コーティング材料、例えばシーラントでコーティングされている。いくつかの態様において、コーティング材料は水溶性である。いくつかの態様において、コーティング材料は、ポリマー、可塑剤、顔料、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、コーティング材料は、フィルムコーティング、例えば、光沢フィルム、pH非依存性フィルムコーティング、水性フィルムコーティング、乾燥粉末フィルムコーティング（例えば完全乾燥粉末フィルムコーティング）、またはそれらの任意の組み合わせの形態である。いくつかの態様において、コーティング材料は高付着性である。いくつかの態様において、コーティング材料は、低レベルの透水性をもたらす。いくつかの態様において、コーティング材料は、酸素バリアー保護をもたらす。いくつかの態様において、コーティング材料により、薬物活性成分の迅速な放出のための即時崩壊が可能になる。いくつかの態様において、コーティング材料は、着色されているか、透明であるか、白色である。いくつかの態様において、コーティング材料は透明である。代表的なコーティング材料としては、限定なしで、ポリビニルアルコール（PVA）、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）、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート（CAT）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ヒプロメロースアセテートサクシネート）、セラック

40

50

、アルギン酸ナトリウム、およびゼインが挙げられる。いくつかの態様において、コーティング材料はPVAを含むかPVAである。いくつかの態様において、コーティング材料は、HPMCを含むかHPMCである。代表的なPVA系コーティング材料としては、Opadry IIが挙げられる。いくつかの場合、コーティング材料は、各第2の微粒子の重量の約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10%である。いくつかの場合、コーティング材料は、第2の微粒子の全重量の約1%~約15%、例えば、限定されるものではないが、約5%~約10%、約6%~約10%、約7%~約10%、約8%~約10%、または約9%~約10%に相当する。いくつかの場合、コーティング材料は、第2の微粒子の重量の約2%より多く、約3%より多く、約4%より多く、約5%より多く、約6%より多く、約7%より多く、約8%より多く、約9%より多く、または約10%より多い。いくつかの場合、コーティング材料は、第2の微粒子の重量の約2%未満、約3%未満、約4%未満、約5%未満、約6%未満、約7%未満、約8%未満、約9%未満、または約10%未満である。

溶出

【0068】溶出プロフィールを測定するための方法の例を、実施例4および5に示す。いくつかの観点において、溶出速度は、 37 ± 0.5 において、500 mLの脱気した0.1 N HCl（すなわち、pH 1.1）の溶出流体中、50 rpmの速度で、USP装置2（パドル装置）によって測定する。いくつかの場合、溶出試料は、HPLCにより分析する。

【0051】

【0069】いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約95%は、50 rpmで回転している装置2（パドル）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において第1の微粒子を500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約100%は、50 rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において第1の微粒子を500 mLの溶出流体（0.1 N HCl、pH 1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。

【0052】

【0070】本明細書中に開示するのは、制吐薬を含む微粒子、組成物およびカプセルであって、該制吐薬が速放性マトリックス中にあるものである。いくつかの態様において、制吐薬は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの態様において、プロメタジンは、塩酸プロメタジンである。いくつかの態様において、プロメタジンは、約12.5 mg~約60 mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、約12.5 mg~約60 mgの量で存在する。いくつかの態様において、塩酸プロメタジンは、25 mgまたは50 mgの量で存在する。いくつかの態様において、プロメタジン塩基は、22 mgまたは44 mgの量で存在する。いくつかの態様において、カプセルは、約50 mg~約150 mgのスマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩、および約12.5 g~約60 mgのプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、カプセルは、約50 mg~約150 mgのコハク酸スマトリプタンおよび約12.5~約60 mgの塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、カプセルは、約126 mgのコハク酸スマトリプタンおよび約50 mgの塩酸プロメタジンを含む。

カプセル

【0071】いくつかの観点において、本明細書中に開示する医薬組成物は、別個の単位に封入されている。いくつかの態様において、別個の単位はカプセルまたはパッケージである。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、カプセルに入れられている。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、複数の微粒子を含む。いくつかの態様において、医薬組成物は、複数の第1の微粒子および複数の第2の微粒子を含む。いくつかの態様において、複数の第1の微粒子は、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストを含む。いくつかの態様において、複数の第1の微粒子は、トリプタンまたは医

10

20

30

40

50

薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、複数の第1の微粒子は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、複数の第1の微粒子は、コハク酸トリプタンを含む。いくつかの態様において、複数の第2の微粒子は、制吐薬を含む。いくつかの態様において、複数の第2の微粒子は、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、複数の第2の微粒子は、塩酸プロメタジンを含む。図1および2は、2つのタイプのビーズを含有する代表的カプセルを例示しており、一方のビーズは、本明細書中に記載する制吐薬を含み、他方のビーズは、本明細書中に記載する5HT_{1B}/1D受容体アゴニストを含む。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、複数の第3の微粒子を含む。いくつかの態様において、複数の第3の微粒子は、複数の第2の微粒子中に存在するものとは異なる制吐薬を含む。

10

【0053】

[0072]第1の微粒子および第2の微粒子に関し本明細書中で開示する量および重量比は、頭痛（例えば片頭痛または群発頭痛）の処置に好都合な特徴を提供する。第1の微粒子および第2の微粒子に関し本明細書中で開示する量および重量比は、片頭痛に関連する悪心および/または片頭痛に関連する嘔吐の処置に好都合な特徴を提供する。いくつかの態様において、カプセルは、限定されるものではないが、天然もしくは合成ゼラチン、ペクチン、カゼイン、コラーゲン、タンパク質、加工デンプン、ポリビニルピロリドン、アクリルポリマー、セルロース誘導体、またはそれらの組み合わせなどの材料を用いて形成される。いくつかの態様において、カプセルは、防腐剤、着色および不透明剤、香味剤および甘味剤、糖、胃耐性物質、またはそれらの組み合わせを用いて形成される。いくつかの態様において、カプセルはコーティングされている。いくつかの態様において、カプセルを覆うコーティングとしては、限定されるものではないが、即時放出性コーティング、保護コーティング、腸溶または遅延放出性コーティング、持続放出性コーティング、バリアーコーティング、シールコーティング、またはそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの態様において、本明細書中のカプセルは、硬質または軟質である。いくつかの態様において、カプセルはシームレスである。いくつかの態様では、微粒子を軟らかい食品に振りかけて噛まずに飲み込むことができるように、カプセルを破壊する。いくつかの態様において、カプセルの形状およびサイズも多様である。カプセルの形状の例としては、限定されるものではないが、円形、楕円形、管状、長方形、ねじ切り型、または非標準的形狀が挙げられる。カプセルのサイズは、微粒子の体積に従って多様であることができる。いくつかの態様において、カプセルのサイズは、微粒子および粉末の体積に基づき調整される。硬質または軟質ゼラチンカプセルは、標準的カプセル形状を含む単体単位として、従来法に従って製造することができる。単体軟質ゼラチンカプセルは、典型的には、例えば、3~22ミニム（1ミニムは0.0616mLと等しい）のサイズ、および楕円形、長方形、または他の形状で、提供することができる。ゼラチンカプセルは、従来法に従って、例えば、典型的には標準的形狀および従来（000）、（00）、（0）、（1）、（2）、（3）、（4）および（5）と表されているさまざまな標準的サイズを有し、密封されているか密封されていない、2片の硬質ゼラチンカプセルとして製造することもできる。もっとも大きい数字は、もっとも小さなサイズに対応する。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物（例えばカプセル）は、全体として飲み込まれる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物（例えばカプセル）は、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20分以内に、口中で完全には崩壊しない。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、フィルムではない。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、口腔内投与用ではない。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物（例えばカプセル）は、胃または腸で溶解する。

20

30

40

【0054】

[0073]いくつかの態様において、本明細書中に開示するカプセルは、28mg~125mg、例えば、約90mg~約102mg、約100mg~約114mg、約103mg

50

～約117mg、約76mg～約86mg、約71mg～約81mg、約61mg～約71mg、約57mg～約65mg、約45mg～約51mg、約37mg～約43mg、約35mg～約41mg、または約26mg～約30mgの正味重量を有する。いくつかの場合、カプセルは、約118mg、約107mg、約110mg、約95mg、約81mg、約75mg、約66mg、約60mg、約47mg、約40mg、約38mg、または約28mgの正味重量を有する。いくつかの場合、カプセルは、約0.1～0.9mL、例えば、約0.6mL～約0.8mL、約0.4mL～約0.6mL、約0.3mL～約0.5mL、約0.2mL～約0.4mL、または約0.1mL～約0.3mLの範囲の体積を有する。いくつかの場合、カプセルは、約0.9mL、約0.8mL、約0.7mL、約0.6mL、約0.5mL、約0.4mL、約0.35mL、約0.3mL、約0.25mL、約0.2mL、約0.15mL、または約0.1mLの体積を有する。いくつかの場合、カプセルの本体は、長さ約9mm～約20mm、例えば、長さ約17mm～約20mm、長さ約17mm～約19mm、長さ約16mm～約20mm、長さ約15mm～約19mm、長さ約14mm～約18mm、長さ約13mm～約17mm、長さ約12mm～約16mm、長さ約11mm～約15mm、長さ約10mm～約14mm、長さ約9mm～約13mm、長さ約9mm～約12mm、長さ約9mm～約11mm、または長さ約9mm～約10mmの範囲である。いくつかの場合、カプセルの本体は、長さ約18mm、長さ約17mm、長さ約16mm、長さ約15mm、長さ約14mm、長さ約13mm、長さ約12mm、長さ約11mm、長さ約10mm、または長さ約9mmである。いくつかの場合、カプセルのキャップは、長さ約6mm～約12mm、例えば、長さ約10mm～約12mm、長さ約9mm～約11mm、長さ約8mm～約10mm、長さ約7mm～約9mm、または長さ約6mm～約8mmの範囲である。いくつかの場合、カプセルのキャップは、長さ約11mm、長さ約10mm、長さ約9mm、長さ約8mm、長さ約7mm、または長さ約6mmである。いくつかの場合、カプセルの本体は、約4mm～約9mm、例えば、約6mm～約8mm、約7mm～約9mm、約7mm～約8mm、約5mm～約7mm、または約4mm～約6mmの範囲の外径を有する。いくつかの場合、カプセルの本体は、約9mm、約8mm、約7mm、約6mm、約5mm、または約4mmの外径を有する。いくつかの場合、カプセルのキャップは、約4mm～約9mm、例えば、約7mm～約9mm、約6mm～約9mm、約7mm～約8mm、約5mm～約7mm、または約4mm～約6mmの範囲の外径を有する。いくつかの場合、カプセルのキャップは、約9mm、約8mm、約7mm、約6mm、約5mm、または約4mmの外径を有する。いくつかの場合、閉じたカプセルの全長は、約10mm～約24mm、例えば、約20mm～約24mm、または約21mm～約23mm、約20mm～約22mm、約19mm～約21mm、約18mm～約20mm、約17mm～約19mm、約16mm～約18mm、約15mm～約17mm、約14mm～約16mm、約13mm～約15mm、約12mm～約14mm、約11mm～約13mm、または約10mm～約12mmの範囲である。いくつかの場合、閉じたカプセルの全長は、約22mm、約24mm、約23mm、約21mm、約20mm、約19mm、約18mm、約17mm、約16mm、約15mm、約14mm、約13mm、約12mm、約11mm、または約10mmである。いくつかの場合、カプセルは、約50mg～約800mg、例えば、約400mg～約800mg、約350mg～約450mg、約300mg～約500mg、約300mg～約400mg、約250mg～約350mg、約200mg～約300mg、約200mg～約250mg、約150mg～約200mg、約100mg～約200mg、約100mg～約150mg、約50mg～約100mg、約600g、約500mg、約450mg、約425mg、約400mg、約375mg、約350mg、約325mg、約300mg、約275mg、約250mg、約225mg、約200mg、約175mg、約150mg、約125mg、約100mg、または約75mgの容量、および約0.6g/mL～約1.2g/mL、例えば、約0.6g/mL、g/mL 0.8g/mL、g/mL 1g/mL、またはg/mL 1.2g/mLの粉末密度を有する。いくつかの場合、カプセルは長方形である。

10

20

30

40

50

カプセル中の投与量

[0074]いくつかの観点において、本明細書中に開示する医薬組成物は、多数の医薬的に活性な作用物質を同一または異なる投与量で含む。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、本明細書中に開示する5HT_{1B}/1_D受容体アゴニストおよび本明細書中に開示する制吐薬を含む。いくつかの態様において、5HT_{1B}/1_D受容体アゴニストなどの医薬的に活性な作用物質は、本明細書中でさらに記載するように投与量が多様であり、制吐薬などの医薬的に活性な作用物質の投与量は、用いる特定の5HT_{1B}/1_D受容体アゴニストに従って調整される。

【0055】

[0075]いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩およびプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む。いくつかの態様において、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約10mg～約200mg、例えば、限定されるものではないが、約10.0mg、約10.5mg、約11.0mg、約11.5mg、約12.0mg、約12.5mg、約13.0mg、約13.5mg、約14.0mg、約14.5mg、約15.0mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、約22mg、約22.5mg、約23mg、約23.5mg、約24mg、約24.5mg、約25mg、約25.5mg、約26mg、約26.5mg、約27mg、約27.5mg、約28mg、約28.5mg、約29mg、約29.5mg、約30mg、約30.5mg、約31mg、約31.5mg、約32mg、約32.5mg、約33mg、約33.5mg、約34mg、約34.5mg、約35mg、約35.5mg、約36mg、約36.5mg、約37mg、約37.5mg、約38mg、約38.5mg、約39mg、約39.5mg、約40mg、約40.5mg、約41mg、約41.5mg、約42mg、約42.5mg、約43mg、約43.5mg、約44mg、約44.5mg、約45mg、約45.5mg、約46mg、約46.5mg、約47mg、約47.5mg、約48mg、約48.5mg、約49mg、約49.5mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約120.5mg、約121mg、約121.5mg、約122mg、約122.5mg、約123mg、約123.5mg、約124mg、約124.5mg、約125mg、約125.5mg、約126mg、約126.5mg、約127mg、約127.5mg、約128mg、約128.5mg、約129mg、約129.5mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約25mg～約100mg、約35mg～約140mg、約70mg～約140mg、約80mg～約135mg、約10mg～約25mg、約25mg～約50mg、約50mg～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約10mg～約35mg、約35mg～約70mg、約70mg～約105mg、約105mg～約140mg、約140mg～約175mg、または約175mg～約200mgの用量で存在し、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩は、約0.5mg～約100mg、例えば、限定されるものではないが、約0.5mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約2.5mg、約3.0mg、約3.5mg、約4.0mg、約4.5mg、約5.0mg、約5.5mg、約6.0mg、約6.5mg、約7.0mg、約7.5mg、約8.0mg、約8.5mg、約9.0mg、約9.5mg、約10.0mg、約10.5mg、約11.0mg、約11.5mg、約12.0mg、約12.5mg、約13mg、約13.5mg、約14mg、約14.5mg、約15mg、約15.5mg、約16mg、約16.5mg、約17mg、約17.5mg、約18mg、約18.5mg、約19mg、約19.5mg、約20mg、約20.5mg、約21mg、約21.5mg、

10

20

30

40

50

約 2.2 mg、約 2.2.5 mg、約 2.3 mg、約 2.3.5 mg、約 2.4 mg、約 2.4.5 mg、約 2.5 mg、約 2.5.5 mg、約 2.6 mg、約 2.6.5 mg、約 2.7 mg、約 2.7.5 mg、約 2.8 mg、約 2.8.5 mg、約 2.9 mg、約 2.9.5 mg、約 3.0 mg、約 3.1 mg、約 3.2 mg、約 3.3 mg、約 3.4 mg、約 3.5 mg、約 3.6 mg、約 3.7 mg、約 3.8 mg、約 3.9 mg、約 4.0 mg、約 4.1 mg、約 4.2 mg、約 4.3 mg、約 4.4 mg、約 4.5 mg、約 4.6 mg、約 4.7 mg、約 4.8 mg、約 4.9 mg、約 5.0 mg、約 5.5 mg、約 6.0 mg、約 6.5 mg、約 7.0 mg、約 7.5 mg、約 8.0 mg、約 8.5 mg、約 9.0 mg、約 9.5 mg、約 10.0 mg、約 0.5 mg ~ 約 12.5 mg、約 12.5 mg ~ 約 50 mg、約 50 mg ~ 約 75 mg、約 75 mg ~ 約 100 mg、約 0.5 mg ~ 約 15 mg、約 15 mg ~ 約 35 mg、約 35 mg ~ 約 55 mg、約 55 mg ~ 約 75 mg、または約 75 mg ~ 約 95 mg の用量で存在する。

10

【0056】

[0076]いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンは、約 1.0 mg ~ 約 200 mg、例えば、限定されるものではないが、約 1.0.0 mg、約 1.0.5 mg、約 1.1.0 mg、約 1.1.5 mg、約 1.2.0 mg、約 1.2.5 mg、約 1.3.0 mg、約 1.3.5 mg、約 1.4.0 mg、約 1.4.5 mg、約 1.5.0 mg、約 1.5.5 mg、約 1.6 mg、約 1.6.5 mg、約 1.7 mg、約 1.7.5 mg、約 1.8 mg、約 1.8.5 mg、約 1.9 mg、約 1.9.5 mg、約 2.0 mg、約 2.0.5 mg、約 2.1 mg、約 2.1.5 mg、約 2.2 mg、約 2.2.5 mg、約 2.3 mg、約 2.3.5 mg、約 2.4 mg、約 2.4.5 mg、約 2.5 mg、約 2.5.5 mg、約 2.6 mg、約 2.6.5 mg、約 2.7 mg、約 2.7.5 mg、約 2.8 mg、約 2.8.5 mg、約 2.9 mg、約 2.9.5 mg、約 3.0 mg、約 3.0.5 mg、約 3.1 mg、約 3.1.5 mg、約 3.2 mg、約 3.2.5 mg、約 3.3 mg、約 3.3.5 mg、約 3.4 mg、約 3.4.5 mg、約 3.5 mg、約 3.5.5 mg、約 3.6 mg、約 3.6.5 mg、約 3.7 mg、約 3.7.5 mg、約 3.8 mg、約 3.8.5 mg、約 3.9 mg、約 3.9.5 mg、約 4.0 mg、約 4.0.5 mg、約 4.1 mg、約 4.1.5 mg、約 4.2 mg、約 4.2.5 mg、約 4.3 mg、約 4.3.5 mg、約 4.4 mg、約 4.4.5 mg、約 4.5 mg、約 4.5.5 mg、約 4.6 mg、約 4.6.5 mg、約 4.7 mg、約 4.7.5 mg、約 4.8 mg、約 4.8.5 mg、約 4.9 mg、約 4.9.5 mg、約 5.0 mg、約 5.5 mg、約 6.0 mg、約 6.5 mg、約 7.0 mg、約 7.5 mg、約 8.0 mg、約 8.5 mg、約 9.0 mg、約 9.5 mg、約 10.0 mg、約 10.5 mg、約 11.0 mg、約 11.5 mg、約 12.0 mg、約 12.0.5 mg、約 12.1 mg、約 12.1.5 mg、約 12.2 mg、約 12.2.5 mg、約 12.3 mg、約 12.3.5 mg、約 12.4 mg、約 12.4.5 mg、約 12.5 mg、約 12.5.5 mg、約 12.6 mg、約 12.6.5 mg、約 12.7 mg、約 12.7.5 mg、約 12.8 mg、約 12.8.5 mg、約 12.9 mg、約 12.9.5 mg、約 13.0 mg、約 13.5 mg、約 14.0 mg、約 14.5 mg、約 15.0 mg、約 15.5 mg、約 16.0 mg、約 16.5 mg、約 17.0 mg、約 17.5 mg、約 18.0 mg、約 18.5 mg、約 19.0 mg、約 19.5 mg、約 20.0 mg、約 2.5 mg ~ 約 10.0 mg、約 3.5 mg ~ 約 14.0 mg、約 7.0 mg ~ 約 14.0 mg、約 8.0 mg ~ 約 13.5 mg、約 10.0 mg ~ 約 2.5 mg、約 2.5 mg ~ 約 5.0 mg、約 5.0 mg ~ 約 10.0 mg、約 10.0 mg ~ 約 15.0 mg、約 15.0 mg ~ 約 20.0 mg、約 10.0 mg ~ 約 3.5 mg、約 3.5 mg ~ 約 7.0 mg、約 7.0 mg ~ 約 10.5 mg、約 10.5 mg ~ 約 14.0 mg、約 14.0 mg ~ 約 17.5 mg、または約 17.5 mg ~ 約 20.0 mg の用量で存在し、塩酸プロメタジンは、約 0.5 mg ~ 約 10.0 mg、例えば、限定されるものではないが、約 0.5 mg、約 1.0 mg、約 1.5 mg、約 2.0 mg、約 2.5 mg、約 3.0 mg、約 3.5 mg、約 4.0 mg、約 4.5 mg、約 5.0 mg、約 5.5 mg、約 6.0 mg、約 6.5 mg、約 7.0 mg、約 7.5 mg、約 8.0 mg、約 8.5 mg、約 9.0 mg、約 9.5 mg、約 10.0 mg、約 10.5 mg、約 11.0 mg、約 11.5 mg、約 12.0 mg、約 12.5 mg、約 13.0 mg、約 13.5 mg、約 14.0 mg、約 14.5 mg、約 15.0 mg、約 15.5 mg、約 16.0 mg、約 16.5 mg

20

30

40

50

、約 17 mg、約 17.5 mg、約 18 mg、約 18.5 mg、約 19 mg、約 19.5 mg、約 20 mg、約 20.5 mg、約 21 mg、約 21.5 mg、約 22 mg、約 22.5 mg、約 23 mg、約 23.5 mg、約 24 mg、約 24.5 mg、約 25 mg、約 25.5 mg、約 26 mg、約 26.5 mg、約 27 mg、約 27.5 mg、約 28 mg、約 28.5 mg、約 29 mg、約 29.5 mg、約 30 mg、約 31 mg、約 32 mg、約 33 mg、約 34 mg、約 35 mg、約 36 mg、約 37 mg、約 38 mg、約 39 mg、約 40 mg、約 41 mg、約 42 mg、約 43 mg、約 44 mg、約 45 mg、約 46 mg、約 47 mg、約 48 mg、約 49 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 0.5 mg ~ 約 12.5 mg、約 12.5 mg ~ 約 50 mg、約 50 mg ~ 約 75 mg、約 75 mg ~ 約 100 mg、約 0.5 mg ~ 約 15 mg、約 15 mg ~ 約 35 mg、約 35 mg ~ 約 55 mg、約 55 mg ~ 約 75 mg、または約 75 mg ~ 約 95 mg の用量で存在する。

10

【0057】

【0077】いくつかの態様において、第 1 の活性医薬成分（例えば、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えばコハク酸スマトリプタン）と第 2 の活性医薬成分（例えば制吐薬、例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えば塩酸プロメタジン）の重量比は、それぞれ約 1 : 2 ~ 約 15 : 1、例えば、約 1 : 2、約 1 : 1、約 2 : 1、約 2.5 : 1、約 3 : 1、約 4 : 1、約 5 : 1、約 6 : 1、約 7 : 1、約 8 : 1、約 9 : 1、約 10 : 1、約 11 : 1、約 12 : 1、約 13 : 1、約 14 : 1、または約 15 : 1 である。いくつかの態様において、第 1 の活性医薬成分（例えば、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えばコハク酸スマトリプタン）と第 2 の活性医薬成分（例えば制吐薬、例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えば塩酸プロメタジン）の重量比は、約 3 : 2 ~ 約 11 : 1、約 3 : 1 ~ 約 7 : 1、約 1 : 1 ~ 約 5 : 1、約 9 : 2 ~ 約 11 : 2、約 4 : 2 ~ 約 6 : 2、約 5 : 1、または約 2.5 : 1 である。いくつかの態様において、第 1 の活性医薬成分（例えば、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えばコハク酸スマトリプタン）と第 2 の活性医薬成分（例えば制吐薬、例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えば塩酸プロメタジン）の重量比は、約 5 : 1 である。いくつかの態様において、第 1 の活性医薬成分（例えば、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えばコハク酸スマトリプタン）と第 2 の活性医薬成分（例えば制吐薬、例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えば塩酸プロメタジン）の重量比は、約 2.5 : 1 である。

20

30

【0058】

【0078】いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約 150 mg ~ 約 400 mg、例えば、限定されるものではないが、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 205 mg、約 210 mg、約 215 mg、約 220 mg、約 225 mg、約 230 mg、約 235 mg、約 240 mg、約 245 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg、約 350 mg、約 360 mg、約 370 mg、約 380 mg、約 390 mg、または約 400 mg の複数の第 1 の微粒子を含む。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、約 150 mg ~ 約 400 mg、例えば、限定されるものではないが、約 175 mg ~ 約 300 mg、約 200 mg ~ 約 250 mg、約 200 mg ~ 約 220 mg、約 150 mg ~ 約 175 mg、約 175 mg ~ 約 200 mg、約 200 mg ~ 約 225 mg、約 225 mg ~ 約 250 mg、約 250 mg ~ 約 275 mg、約 275 mg ~ 約 300 mg、約 300 mg ~ 約 325 mg、約 325 mg ~ 約 350 mg、約 350 mg ~ 約 375 mg、約 375 mg ~ 約 400 mg、約 165 mg ~ 約 195 mg、約 195 mg ~ 約 225 mg、約 225 mg ~ 約 255 mg、約 255 mg ~ 約 285 mg、約 285 mg ~ 約 315 mg、約 315 mg ~ 約 345 mg、または約 345 mg ~ 約 375 mg の複数の第 1

40

50

の微粒子を含む。

【0059】

[0079]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約25mg～約300mg、例えば、限定されるものではないが、約25mg、約27.5mg、約30mg、約32.5mg、約35mg、約37.5mg、約40mg、約42.5mg、約45mg、約47.5mg、約50mg、約52.5mg、約55mg、約57.5mg、約60mg、約62.5mg、約65mg、約67.5、約70mg、約72.5mg、約75mg、約77.5mg、約80mg、約82.5mg、約85mg、約87.5mg、約90mg、約92.5mg、約95mg、約97.5mg、約100mg、約102.5mg、約105mg、約107.5mg、約110mg、約112.5mg、約115mg、約117.5mg、約120mg、約122.5mg、約125mg、約127.5mg、約130mg、約132.5mg、約135mg、約137.5mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約202.5mg、約205mg、約207.5mg、約210mg、約212.5mg、約215mg、約217.5mg、約220mg、約222.5mg、約225mg、約227.5mg、約230mg、約232.5mg、約235mg、約237.5mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg、または約300mgの複数の第2の微粒子を含む。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、約25mg～約300mg、例えば、限定されるものではないが、約30mg～約150mg、約30mg～約100mg、約40mg～約100mg、約30mg～約70mg、約25mg～約50mg、約50mg～約75mg、約75mg～約100mg、約100mg～約125mg、約100mg～約115mg、約110mg～約125mg、約110mg～約115mg、約125mg～約150mg、約150mg～約175mg、約175mg～約200mg、約40mg～約70mg、約70mg～約100mg、約100mg～約130mg、約130mg～約160mg、約160mg～約190mg、約150mg～約250mg、または約200mg～約250mgの複数の第2の微粒子を含む。

10

20

30

【0060】

[0080]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、複数の第1の微粒子および複数の第2の微粒子を含む。いくつかの態様において、複数の第1の微粒子は、約150mg～約400mg、例えば、限定されるものではないが、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、または約400mgの範囲の量で存在し、複数の第2の微粒子は、約25mg～約300mg、例えば、限定されるものではないが、約25mg、約27.5mg、約30mg、約32.5mg、約35mg、約37.5mg、約40mg、約42.5mg、約45mg、約47.5mg、約50mg、約52.5mg、約55mg、約57.5mg、約60mg、約62.5mg、約65mg、約67.5、約70mg、約72.5mg、約75mg、約77.5mg、約80mg、約82.5mg、約85mg、約87.5mg、約90mg、約92.5mg、約95mg、約97.5mg、約100mg、約102.5mg、約105mg、約107.5mg、約110mg、約112.5mg、約115mg、約117.5mg、約120mg、約122.5mg、約125mg、約127.5mg、約130mg、約132.5mg、約135mg、約137.5mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg

40

50

g、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約202.5mg、約205mg、約207.5mg、約210mg、約212.5mg、約215mg、約217.5mg、約220mg、約222.5mg、約225mg、約227.5mg、約230mg、約232.5mg、約235mg、約237.5mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg、または約300mgの範囲の量で存在する。

溶出

[0081] 溶出プロファイルを測定するための方法の例を、実施例4および5に示す。いくつかの観点において、溶出速度は、 37 ± 0.5 において、500mLの脱気した0.1N HCl（すなわち、pH1.1）の溶出流体中、50rpmの速度で、USP装置2（パドル装置）によって測定する。いくつかの場合、溶出試料は、HPLCにより分析する。

10

【0061】

[0082] いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬的に活性な作用物質の100%の溶出は、規定時間内に起こる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する5HT_{1B}/1D受容体アゴニストおよび制吐薬は両方とも、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、15分以内に約60%以上の溶出速度を有する。いくつかの態様において、本明細書中に開示する5HT_{1B}/1D受容体アゴニストまたは制吐薬は両方とも、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、15分以内に約60%以上の溶出速度を有する。

20

【0062】

[0083] いくつかの態様において、本明細書中に開示する5HT_{1B}/1D受容体アゴニストおよび制吐薬は両方とも、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、30分以内に約80%以上の溶出速度を有する。いくつかの態様において、本明細書中に開示する5HT_{1B}/1D受容体アゴニストまたは制吐薬は両方とも、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、30分以内に約80%以上の溶出速度を有する。

30

【0063】

[0084] いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約32%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約47%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約53%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約69%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約63%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少な

40

50

くとも約78%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約71%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約82%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約79%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約85%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約45分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約45分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約88%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、制吐薬の少なくとも約100%は、250rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約90分以内に放出される。いくつかの場合、制吐薬はプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの場合、プロメタジン塩は塩酸プロメタジンである。

【0064】

[0085]いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約56%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約66%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約73%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約80%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を500mLの溶出流体（0.1N HCl、pH1.1）と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約81%は、50rpmで回転している装置2（パドル装置）によって測定して、 $37+/-0.5$ において医薬組成物を

10

20

30

40

50

500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約85%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約84%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約88%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約87%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約90%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約91%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約45分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約93%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約45分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約92%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約94%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約97%は、250rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約90分以内に放出される。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約98%は、250rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約90分以内に放出される。いくつかの場合、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの場合、トリプタンは、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの場合、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンである。

【0065】

[0086]いくつかの態様において、溶出プロフィールは、40で1カ月間保管した後に測定される。いくつかの態様において、40で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約35%は、50rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、40で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約43%は、50rpmで回転している装置2(

パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約5分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約54%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約64%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約10分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約63%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約73%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約15分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約68%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約79%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約20分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約74%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約84%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約30分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約80%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約45分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約89%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約45分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約84%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約88%は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、制吐薬の少なくとも約99%は、250 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、 $37 + / - 0.5$ において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約90分以内に放出される。いくつかの場合、制吐薬はプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの場合、プロメタジン塩は塩酸プロメタジンである。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、5HT_{1B}/1D受容体アゴニストの少なくとも約47%は、50 rpmで

薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約60分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約96%は、250 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約90分以内に放出される。いくつかの態様において、40 で1カ月間保管した後、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストの少なくとも約98%は、250 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、約90分以内に放出される。いくつかの場合、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストは、トリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの場合、トリプタンは、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの場合、スマトリプタンの医薬的に許容しうる塩は、コハク酸スマトリプタンである。

10

【0066】

[0087]いくつかの場合、本明細書中に開示する制吐薬は、本明細書中に開示する5HT_{1B/1D}受容体アゴニストより遅い速度で溶解する。いくつかの場合、制吐薬は、50 rpmで回転している装置2(パドル装置)によって測定して、37+/-0.5 において医薬組成物を500 mLの溶出流体(0.1 N HCl、pH 1.1)と接触させた後、5分後、10分後、15分後、20分後、または30分後に、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストより少ない溶出によって特徴付けられる。

20

【0067】

[0088]いくつかの態様において、本明細書中に開示する作用物質のすべてより少ない溶出は、約1分~約90分で起こる(例えば、作用物質の約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%または99.9%の溶出)。

安定性

[0089]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、少なくとも約30日間、60日間、90日間、6カ月間、1年間、18カ月間、2年間、3年間、4年間または5年間にわたり安定であり、例えば、医薬組成物中の各活性医薬作用物質の約80%~100%、例えば、約80%、90%、95%または100%は、例えば実施例7のHPLC法のような高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって測定して、安定である。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物中の5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(例えば、スマトリプタンなどのトリプタン)または医薬的に許容しうるその塩(例えばコハク酸スマトリプタン)の約80%~100%は、少なくとも約30、60、90、180、360、540または720日間、例えば90日間を超えて安定であり、これは、実施例7の方法のようなHPLCによって測定することができる。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニスト(例えば、スマトリプタンなどのトリプタン)または医薬的に許容しうるその塩(例えばコハク酸スマトリプタン)の約80%、85%、90%、95%または100%(例えば約95%)は、30日間以上にわたり安定であり、これは、実施例7の方法のようなHPLCによって測定することができる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物中の制吐薬(例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えば塩酸プロメタジン)の約80%~100%は、少なくとも約30、60、90、180、360、540または720日間、例えば90日間を超えて安定であり、これは、実施例7の方法のようなHPLCによって測定することができる。いくつかの態様において、制吐薬(例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩、例えば塩酸プロメタジン)の約80%、85%、90%、95%または100%(例えば約100%)は、30日間以上にわたり安定であり、これは、実施例7の方法のようなHPLCによって測定することができる。

30

40

処置方法

50

[0090]いくつかの観点において、疼痛の処置方法であって、疼痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量の本明細書中に開示する5HT_{1B/1D}受容体アゴニストおよび制吐薬のそれぞれを含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストはトリプタンである。いくつかの態様において、制吐薬はプロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩である。いくつかの観点において、疼痛の処置方法であって、疼痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量の5HT_{1B/1D}受容体アゴニストまたは医薬的に許容しうるその塩を含む複数の第1の微粒子；および、治療的有効量の制吐薬を含む複数の第2の微粒子；を包含する医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。いくつかの態様において、5HT_{1B/1D}受容体アゴニストはトリプタンである。いくつかの態様において、制吐薬は

10

20

30

40

50

【0068】

[0091]いくつかの観点において、疼痛の処置方法であって、疼痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量のトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む複数の微粒子；および、治療的有効量の制吐薬を含む粉末；を包含する医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。いくつかの観点において、疼痛の処置方法であって、疼痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量の制吐薬を含む複数の微粒子；および、治療的有効量のトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む粉末；を包含する医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。いくつかの観点において、疼痛の処置方法であって、疼痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量の制吐薬を含む第1の粉末；および、治療的有効量のトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む第2の粉末；を包含する医薬組成物を投与することを含む、前記方法を提供する。

【0069】

[0092]いくつかの態様において、本明細書中に記載する複数の微粒子は、別個の単位に封入されている。いくつかの態様において、別個の単位はカプセルまたはパッケージである。いくつかの態様において、疼痛の処置方法であって、本明細書中に記載する複数の微粒子を含有するカプセルまたはパッケージを投与することを含む方法を提供する。いくつかの態様において、疼痛の処置方法は、複数の微粒子を食品または軟らかい食品に振りかけて噛まずに飲み込むことができるように、カプセルまたはパッケージを破壊することを包含する。いくつかの態様において、疼痛は、頭痛、例えば、慢性頭痛、群発頭痛、または片頭痛と関連する。一態様において、片頭痛は前兆を伴って生じる。いくつかの態様において、片頭痛は、例えば、限定されるものではないが、嘔吐、悪心、羞明または臭気恐怖症などの症状を伴う。

【0070】

[0093]いくつかの態様において、羞明は、光過敏(light sensitivity)または光過敏症(light hypersensitivity)によって特徴付けられる。いくつかの場合、羞明は、急性虹彩炎もしくはブドウ膜炎(眼内の炎症)、眼への熱傷、角膜剥離、角膜潰瘍、薬物の副作用、コンタクトレンズの過剰装着、または合わないコンタクトレンズの装着、眼の疾患、損傷、または感染症(霰粒腫、上強膜炎、緑内障)、眼が散大しているときの検眼、髄膜炎、片頭痛、または眼の手術からの回復に起因する。いくつかの場合、羞明は片頭痛と関連する。いくつかの場合、羞明は悪心および嘔吐と関連する。いくつかの場合、羞明は悪心または嘔吐と関連する。

【0071】

[0094]いくつかの態様において、本明細書中で定義する医薬組成物は、手術または術後炎症に続く眼の痛み、かゆみ、灼熱感および/もしくは刺痛、ならびに/または羞明を減少させるためのものである。いくつかの態様において、本明細書中で定義する医薬組成物は、瞳孔散大時に与えられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が予防的(prophylactic)である場合の羞明の処置に用いられる。場合によっては、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が防止的(preventative)である場合の羞明の処置に用いられる。いくつかの場合、防止的処置は、片頭痛頻度を低下させるためのも

のである。いくつかの場合、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が先制的である場合の羞明の処置に用いられる。いくつかの場合、先制的処置は、羞明の誘因が期間限定または予測可能である場合に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が急性である場合の羞明の処置に用いられる。いくつかの場合、処置は、羞明の進行を停止または防止するためのものである。いくつかの場合、急性処置は、痛みを軽減するために発作中に開始する。いくつかの場合、本明細書中に開示する医薬組成物は、羞明の防止的、急性および/または先制的処置に用いられる。

【 0 0 7 2 】

[0095]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が予防的な場合の頭痛の処置に用いられる。場合によっては、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が防止的である場合の頭痛の処置に用いられる。いくつかの場合、防止的処置は、片頭痛頻度を低下させるためのものである。いくつかの場合、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が先制的である場合の頭痛の処置に用いられる。いくつかの場合、先制的処置は、頭痛の誘因が期間限定または予測可能である場合に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が急性である場合の頭痛の処置に用いられる。いくつかの場合、処置は、片頭痛の進行を停止または防止するためのものである。いくつかの場合、急性処置は、痛みを軽減するために発作中に開始する。いくつかの場合、本明細書中に開示する医薬組成物は、頭痛の防止的、急性および/または先制的処置に用いられる。

10

【 0 0 7 3 】

[0096]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、慢性片頭痛の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が予防的な場合の片頭痛の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が急性片頭痛の処置である場合の片頭痛の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、処置が慢性片頭痛の処置である場合の片頭痛の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、前兆を伴う片頭痛の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、前兆を伴わない片頭痛の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、群発頭痛の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、悪心または嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、悪心および嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、頭痛に関連する悪心または嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、頭痛に関連する悪心および嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、片頭痛に関連する悪心または片頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、片頭痛に関連する悪心および片頭痛に関連する嘔吐の処置に用いられる。

20

30

【 0 0 7 4 】

[0097]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物（例えばカプセル）は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19または約20分以内に口中で完全には崩壊しない。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、フィルムではない。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、口腔内投与用ではない。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物（例えばカプセル）は、胃または腸で溶解する。

40

【 0 0 7 5 】

[0098]いくつかの態様において、被験者は哺乳類、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、または非ヒト霊長類、例えば、サル、チンパンジーまたはヒヒである。いくつかの態様において、被験者はヒトである。いくつかの態

50

様において、本明細書中に記載する医薬組成物を投与される被験者は、約55才以上、約60才以上、約65才以上、または約70才以上である。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物を投与される被験者は、18才以上である。いくつかの態様において、被験者は35才～45才である。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物を投与される被験者は、頭痛の既往歴を有する。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物を投与される被験者は、片頭痛の既往歴を有する。

【0076】

[0099]いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物は、被験者（例えば患者）に、片頭痛の開始時に、被験者（例えば患者）の必要に応じ、または医師による決定および指示に応じて投与される。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物を投与される被験者は、トリプタン投与に関連する有害作用を患っている。有害作用の例としては、例えば片頭痛に関連する悪心および/または嘔吐が挙げられる。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、注射用または錠剤のトリプタン療法に関連する望ましくない副作用、例えば、フラッシング、発汗、めまい、疲労、刺痛、嗜眠、めまい感、口内乾燥、胸焼け、腹痛、腹部痙攣、衰弱、熱感もしくは冷感、錠剤および経鼻スプレーに由来する苦味、および注射部位に由来する局所的灼熱感を、低減または防止する。

10

【0077】

[00100]いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、被験者に、約12～24時間ごと、約12時間ごと、または約24時間ごとに投与される。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、被験者に、約8～約12時間ごとに投与される。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、1日1回、2回または3回投与される。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、1日2回より多く投与されない。いくつかの態様において、本明細書中に開示する医薬組成物の2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物の1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物の24時間にわたる最大用量は、200mgを超えない。いくつかの態様において、軽度～中等度の肝障害を有する被験者における本明細書中に記載する医薬組成物の最大1回用量は、50mgを超えない。

20

30

【0078】

[00101]いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に記載する医薬組成物は、被験者に、約12～24時間ごと、約12時間ごと、または約24時間ごとに投与される。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に記載する医薬組成物は、被験者に、約4～約6時間ごとに投与される。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に記載する医薬組成物は、被験者に、約8～約12時間ごとに投与される。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に記載する医薬組成物は、1日1回、2回または3回投与される。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に記載する医薬組成物は、1日2回より多く投与されない。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に開示する医薬組成物の2回目の用量は、被験者が1回目の用量に対し応答した後に投与される。いくつかの態様において、1回目の用量の後の用量は、少なくとも2時間離して与えられる。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に開示する医薬組成物の24時間にわたる最大用量は、200mgを超えない。いくつかの態様において、コハク酸スマトリプタンおよび塩酸プロメタジンを含む本明細書中に開示する医薬組成物の最大1回用量は、軽度～中等度の肝障害を有する被験者において50mgを超えない。いくつかの態様において、投薬頻度は、被験者、状態の重症度、および予想される治療期間を評価する専門家によって、決定または評価される。

40

50

【 0 0 7 9 】

[00102]いくつかの観点において、疼痛の処置方法であって、疼痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量のトリプタン；制吐薬を含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの態様において、疼痛は頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は片頭痛である。いくつかの態様において、頭痛は群発頭痛である。いくつかの態様において、該方法は羞明の処置にも有用である。いくつかの態様において、羞明は片頭痛と関連する。いくつかの態様において、頭痛の処置方法は、頭痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量のスマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩；プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む医薬組成物を、投与することを含む。いくつかの態様において、頭痛の処置方法は、頭痛の処置を必要としている被験者に、治療的有効量のスマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩；プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩を含む医薬組成物を、投与することを含む。

10

製造方法

[00103]いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物の製造方法を提供する。いくつかの態様において、本明細書中に記載する医薬組成物は、標準的技術により、当業者に公知の標準的装置を用いて調製される。

【 0 0 8 0 】

[00104]いくつかの態様において、トリプタン（例えば、スマトリプタンまたは医薬的に許容しうるその塩）などの活性医薬成分を含む複数の第1の微粒子は、狭いサイズ分布で小球形ペレットを形成することを含むプロセス法により調製される。いくつかの態様において、第1の微粒子は、微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、タルク、アルカリ金属ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される非医薬活性成分を含む。望ましい粒子サイズを達成したら、強度を改善するためにペレットをシールコーティングしてもよく、その後、ペレットを望ましい含水量になるまで乾燥する。あらゆる過大または過小な生産物を篩い分けにより除去し、得られるペレットはサイズ分布が狭い。いくつかの態様では、第1の微粒子をサイズ#40～#140の一組のスクリーンに通して篩い分けして、さらに粒子サイズ範囲を決定する。いくつかの態様では、複数の微粒子をコーティング材料と混合する。一例において、コーティングは噴霧により実施される。

20

【 0 0 8 1 】

[00105]いくつかの態様において、制吐薬などの活性医薬成分を含む複数の第2の微粒子は、活性成分を不活性コアの外側に積層することを含むプロセス法により調製される。いくつかの態様において、不活性コアは糖球である。いくつかの態様において、不活性コアは微結晶セルロース球である。

30

【 0 0 8 2 】

[00106]いくつかの態様では、制吐薬（例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩）を含む溶液または懸濁液を、噴霧により不活性コア上に積層する。噴霧プロセスとしては、粒子を噴霧する方向に応じて、上部噴霧、接線噴霧、底部噴霧（Wursterプロセス）またはロータープロセスが挙げられる。いくつかの態様において、溶液または懸濁液積層は、底部噴霧（Wursterプロセス）を用いて行われる。いくつかの態様において、制吐薬（例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩）を含む溶液または懸濁液はさらに、医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、崩壊剤を含む。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含む。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース（L-HPMC）を含む。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、タルクを含む。いくつかの態様では、制吐薬（例えば、プロメタジンまたは医薬的に許容しうるその塩）をヒドロキシプロピルメチルセルロースと混合し、医薬的に許容しうる溶媒（例えば水）に溶解した後、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース（L-HPMC）、タルク、およびそれらの任意の組み合わせを加える。いくつかの態様では、得られた

40

50

溶液 / 懸濁液を不活性コア上に噴霧する。いくつかの態様では、望ましい効力に達したら、望ましい残留含水量になるまで微粒子を乾燥する。いくつかの態様では、あらゆる過大または過小な生産物を篩い分けにより除去し、得られるペレットはサイズ分布が狭い。

【0083】

[00107]いくつかの態様において、活性成分層は、粉末積層により施用される。いくつかの態様において、粉末層は活性成分のみを含む。いくつかの態様において、粉末層は、活性成分および医薬的に許容しうる賦形剤を含む。いくつかの態様において、医薬的に許容しうる賦形剤は、バインダー、潤滑剤、不活性充填剤などを含む。粉末積層は、多種多様な処理技術を用いて行うことができる。いくつかの態様において、粉末積層は、回転式流動床により行われる。望ましい効力に達するまで、バインダーおよび / または賦形剤の有無にかかわらず水、有機溶媒であることができる医薬的に許容しうる液体を、乾燥粉末を施用しつつ、不活性コアに施用する。望ましい効力に達したら、強度を改善するためにペレットをシールコーティングしてもよく、その後、ペレットを望ましい含水量になるまで乾燥する。あらゆる過大または過小な生産物を篩い分けにより除去し、得られるペレットはサイズ分布が狭い。

10

【0084】

[00108]いくつかの態様において、得られた第2の微粒子は、vector流動床乾燥機に移される。いくつかの態様において、乾燥機は、乾燥パラメーター、例えば、限定されるものではないが、55 ~ 65 または70 の入口温度、20 ~ 30 または30 ~ 40 の出口温度、20 ~ 45 または21 ~ 42 の生産物温度、45 ~ 75分の総時間、180 ~ 740 Lpm (1分あたりのリットル)での送風が設定されている。いくつかの態様において、乾燥段階後の乾燥減量 (LOD) 値は、1.5 ~ 3%である。いくつかの態様では、第2の微粒子をサイズ # 14 ~ # 20の一組のスクリーンに通して篩い分けして、さらに粒子サイズ範囲を決定する。いくつかの態様では、複数の微粒子をコーティング材料と混合する。一例において、コーティングは噴霧により実施される。

20

【実施例】

【0085】

[00109]以下の実施例は例示のために提供され、制限を目的とするものではない。

実施例1 . スマトリプタン微粒子の調製
コハク酸スマトリプタンのミル粉砕

30

[00110]取り外しができない形で所定の位置に取り付けられているガードおよびカバーと、フィーダー入口のカバーを、ジェットミルに配置した。粉末フィーダーの設定を、500 g / 分 (± 200 g / 分) の粉末を送達するように調整した。コハク酸スマトリプタン USP (500 g) を粉末フィーダーに入れた。空気を加圧し、空気の入口圧を、ユーティリティのマニホールドの調節器を用いて 80 psig にした。Micronizer テーブルの手動調節弁を用いて、粉砕空気 (grind air) 弁を約 50 psig に設定し、供給空気弁を 50 psig に設定した。粉末供給のスイッチを入れ、ミル粉砕プロセスを開始した。ミル粉砕したコハク酸スマトリプタンを、二重ライニングのポリエチレン袋に入れ、ポリ袋用タイで密封した。

スマトリプタンペレットの形成 (プロセスを3回繰り返した)

40

[00111]CPS - 30 インサート (45° のロータープレート角、位置1および3にある急勾配パッフル、中央位置に配置されたアトマイザー、粉末フィーダー、排出ドラムを備える) に、微粉砕したコハク酸スマトリプタン (9 kg) および微結晶セルロース (5.25 kg、Avicel PH101) を入れた。粉末フィーダーに、追加的な微結晶セルロース (0.75 kg、Avicel PH101) を入れた。粉末は、ロータリーアトマイザーから離しておいた。CPS - 30 インサートを所定の位置に押し込む。CPS - 30 ローカルパネル上で、空気パーズ調節器を 1.0 bar (± 0.2 bar) まで開き、ロータリーアトマイザー用の空気調節器を、速度が 5000 rpm (± 300 rpm) に達して安定化するまで開いた。プロセスを、500 g / 分での "噴霧" に切り替えた。ローター駆動装置を始動させ、プロセス空気が 14 立方フィート / 分 (CFM) に達し

50

たときに 280 rpm (± 20 rpm) の速度に調整した。500 g / 分を 3 分間継続し、以下の段階を続けた：

- ・ 3 分目に噴霧速度を 200 g / 分 (± 10 g / 分) に低下させ；
- ・ 2.5 kg の水を噴霧した後、ローター速度を 300 rpm に上昇させ；そして
- ・ 2.5 kg の水を噴霧した後、噴霧速度を 160 g / 分 (± 10 g / 分) に低下させた。

【0086】

[00112]ペレットを CPS - 30 試料ポートから収集した。湿ったペレットの標的サイズ約 250 μm に対し、湿ったペレットのサイズが目視観察で約 200 ~ 400 μm の範囲内になったら、粉末フィーダーを取り付け、追加的な微結晶セルロースを 250 g / 分 (± 20 g / 分) で施用した。粉末フィーダー中の粉末がなくなったら粉末フィーダーを止めた。噴霧も停止させた。

10

【0087】

[00113]ペレットを 2 ~ 4 分間回転ドラムにかけた後、排出容器に排出させた。スマトリブタンペレットの乾燥

[00114]以下の設定を用いて、温度が 52 に達するまでペレットを乾燥した：

【0088】

【表 1】

送風速度	#3 設定 (最高)
バイパス/入口温度	60 ± 10 °C
露点	10 ± 3 °C
全空気流量	1500 ± 300 CFM

20

【0089】

[00115]残留水分を確認した。水分が 2 % 未満になったら乾燥プロセスを停止させた (水分が 2 % を超えていた場合、乾燥プロセスをさらに 10 分間継続させた)。

[00116]ペレットを、二重ライニングが施されているポリエチレンライニング容器に排出させた。

30

粒子サイズ

[00117]粒子のサイズは、標準的 U . S . メッシュスクリーンおよびパンを取り付けた R o - T a p (登録商標) を用いて評価した (振とう 5 分間)。

【0090】

[00118]排出材料を、U . S . 標準 # 40 メッシュスクリーンおよび U . S . 標準 # 140 メッシュスクリーンを用いてシーブカット (sieve cut) した。

ブレンディング

[00119]コハク酸スマトリブタンペレット (効力 60 %、シーブカット 40 / 140) を V - ブレンダーに入れた。ペレットを 4 分間ブレンドした。その後、ペレットを、風袋を測ってある二重ポリエチレンライニング容器に排出させた。

40

実施例 2 . プロメタジン微粒子の調製

薬物積層溶液の調製

[00120]精製水、USP、(65 kg) の重量を、適切なサイズの容器で測定した。プロペラミキサーを始動させた。混合しつつ塩酸プロメタジン、USP 38 (9.38 kg) を加え、透明溶液が得られるまで混合した。溶液を混合しつつ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (2.5 kg、Methocel E5 LV Premium) を徐々に加え、透明溶液が得られるまで混合を継続した (約 30 分)。

【0091】

[00121]精製水、USP、(15.47 kg) の重量を、適切なサイズの容器で測定し

50

た。ホモジナイザーを始動させた。混合しつつタルク (0.47 kg、Pharma 400 USP) を徐々に加え、タルクが均一に分散するまで均質化を継続した。ホモジナイザーをミキサーと置き換えた。タルク分散液を空気ミキサーで混合しつつ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース NF (0.94 kg、LH-31) を徐々に加え、均一な分散液が得られるまで混合を継続した。

【0092】

[00122] プロメタジン / ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を混合しつつ、タルク / L-HPC 分散液を徐々に加えた。その後、混合物を最低 10 分間混合した。プロメタジン溶液 / 分散液の重量を記録した。

トップコーティング溶液の調製

[00123] 精製水、USP、(21.69 kg) の重量を、適切なサイズの容器で測定した。プロベラミキサーを始動させた。混合しつつ Opadry II Complete フィルムコーティングシステム (3.83 kg、85F18422 白色粉末) を徐々に加え、混合を約 30 分間継続した。トップコーティング溶液の重量を記録した。

薬物層分散液 / 溶液の噴霧

[00124] ディップチューブを容器の側面に固定し、ディップチューブ底部と容器底部の間に隙間を残しておいた。HS カラーを有する 18" Wurster インサートを備える流動床を、少なくとも 10 分間予熱した。

【0093】

[00125] Suglets (登録商標) 糖球 (25 kg、PF010 710/850 Suglets) を、18" Wurster インサートを備える流動床に入れ、以下の初期標的処理条件を用いて薬物積層分散液 / 溶液の噴霧を開始した：

【0094】

【表 2】

入口温度	60 ± 30 °C
入口空気露点	10 ± 5 °C
空气体積	600~12000 CFM
噴霧速度	100~300 ± 50 g/分
微粒化空気圧	2.5 ± 1.0 bar
生産物の温度範囲	45 ± 10 °C
振とう間隔 / 継続時間	30 秒 / 5 秒

【0095】

[00126] 標準 # 18 メッシュスクリーン (または適切なもの) を用いて凝集を確認した。薬物積層の噴霧が終了したら、精製水、USP、(0.1 kg) を薬物積層溶液の容器に加え、先に用いたものと同じパラメーターを用いてラインをパージした。薬物積層溶液のラインおよびディップチューブを取り外した。

トップコーティング溶液の噴霧

[00127] 薬物積層溶液の容器を取り外し、トップコート溶液の容器と置き換えた。新しいディップチューブを配置し、スプレーワンド (spray wand) に接続した。ペレットを 1 分以上乾燥した後、以下の初期標的処理条件を用いてトップコーティング溶液を噴霧した。

【0096】

10

20

30

40

【表 3】

入口温度	60 ± 30 °C
入口空気露点	10 ± 5 °C
空気体積	600~12000 CFM
微粒化空気圧	2.5 ± 1.0 bar
生産物の温度範囲	50 ± 10 °C
振とう間隔/継続時間	30 秒/5 秒

10

【0097】

[00128]標準# 14メッシュスクリーン(または適切なもの)を用いて凝集を確認した。トップコート層の噴霧が終了したら、精製水、USP、(0.1kg)をトップコート溶液の容器に加え、先に用いたものと同じパラメーターを用いてラインをパージし、ペレットを最低5分間乾燥した。

最終生産物

[00129]完成品を、風袋を測ってある二重ポリエチレンライニング容器に排出させた。最終生産物を、Sweco U.S. 標準# 14メッシュおよびSweco U.S. 標準# 20メッシュを用いて篩い分けした。

20

実施例3. カプセル配合物の調製

[00130]スマトリプタン微粒子およびプロメタジン微粒子を実施例1および実施例2に開示するように生じさせた後、一緒にカプセルに封入した。成分のリストを表1および表2に示す。

【0098】

【表 4】

表1. コーティングしていないスマトリプタン微粒子

30

成分	パーセント (w/w)	量 (mg)
コハク酸スマトリプタン	60	126
微結晶セルロース	40	84
合計	100	210

【0099】

【表 5】

表 2. コーティングしたプロメタジン微粒子

成分	パーセント (w/w)	量 (mg)
塩酸プロメタジン	22.3	25
糖球	59.4	66.6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	5.9	6.6
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC)	2.2	2.5
タルク	1.1	1.2
Opadry II (トップコート)	9.1	10.2
洗浄用の滅菌水、USP	qs	
合計	100	112.1

10

【0100】

[00131]スマトリプタン(効力60%、シープカット40/140)微粒子(210±5% mg)およびプロメタジンHCl(効力22.3%)をコーティングした微粒子(112.1±5% mg)を、サイズ0のカプセル(Coni-Snap、乳白色)に封入した。カプセルを不透明なHDPEボトルに入れた。スマトリプタンおよびプロメタジンを含むカプセルの配合は、表3に記載するとおりである。

20

【0101】

【表 6】

表 3. 封入配合物

成分	パーセント w/w	mg/カプセル
スマトリプタン微粒子	65.2%	210
プロメタジン微粒子	34.8%	112.1

30

【0102】

実施例 4 . カプセル配合物の調製

[00132]スマトリプタン微粒子およびプロメタジン微粒子を実施例1および実施例2に開示するように生じさせた後、一緒にカプセルに封入した。成分のリストを表4および表5に示す。

40

【0103】

【表 7】

表 4. コーティングしていないスマトリプタン微粒子

成分	パーセント (w/w)	量 (mg)
コハク酸スマトリプタン	60	126
微結晶セルロース	40	84
合計	100	210

10

【 0 1 0 4 】

【表 8】

表 5. コーティングしたプロメタジン微粒子

成分	パーセント (w/w)	量 (mg)
塩酸プロメタジン	22.3	50
糖球	59.4	133.2
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	5.9	13.2
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC)	2.2	5
タルク	1.1	2.4
Opadry II (トップコート)	9.1	20.4
洗浄用の滅菌水、USP	qs	
合計	100	224.2

20

【 0 1 0 5 】

[00133]スマトリプタン(効力60%、シープカット40/140)微粒子(210 ± 5% mg)およびプロメタジンHCl(効力22.3%)をコーティングした微粒子(224.2 ± 5% mg)を、サイズ0のカプセル(Coni-Snap、乳白色)に封入した。カプセルを不透明なHDPEボトルに入れた。スマトリプタンおよびプロメタジンを含むカプセルの配合は、表6に記載するとおりである。

30

【 0 1 0 6 】

【表 9】

表 6 : 封入配合物

成分	パーセント w/w	mg/カプセル
スマトリプタン微粒子	48.3%	210
プロメタジン微粒子	51.7%	224.2

40

【 0 1 0 7 】

実施例 5 . USP バスケット法による溶出測定

50

【00134】活性成分の溶出速度を測定するために、 37.0 ± 0.5 において USP 装置 1 (バスケット装置) を 900 mL の脱気した 0.01 N HCl (すなわち、pH 2.0) の溶出流体と一緒に用いて、溶出試験を実施する。溶出試料は、HPLC により分析した。

【0108】

【00135】0.01 N HCl の溶出媒体は、約 5 mL の濃 (12 N) 塩酸を 6 L の水と十分に混合することにより調製する。プロメタジン HCl 保存標準溶液は、50 mL メスフラスコ中の 14.0 mg の乾燥塩酸プロメタジン USP 標準品に約 30 mL の溶出媒体を加え、溶出媒体で定容に希釈し、十分に混合することにより調製する。使用標準溶液は、最初に 14.0 mg のコハク酸スマトリプタン USP 標準品を約 60 mL の溶出媒体と十分に混合した後、調製したコハク酸スマトリプタン溶液中にピペットで 10.0 mL の塩酸プロメタジン保存溶液を加えることにより調製する。得られた溶液を溶出媒体で定容に希釈し、十分に混合する。コハク酸スマトリプタンおよびプロメタジン HCl 使用標準 A および B 中のスマトリプタンの名目濃度は 0.10 mg/mL (遊離塩基として) であり、プロメタジン HCl は 0.028 mg/mL であった。スマトリプタンのラベルクレーム (label claim) は遊離塩基としてであり、したがって、最終標準濃度は、塩 - 対 - 塩基換算係数：(295.40 / 413.49) を乗じることにより適宜に換算する。

10

【0109】

【00136】用いられる溶出装置は、 37.0 ± 0.5 において 100 rpm の速度の USP 装置 1 (バスケット) である。溶出媒体 (900 mL) に、少なくとも 10 分間ヘリウムを散布した。シンカーおよび容器あたり 1 つ、N = 6 の試料を試験した。5、15、30 および 45 分の各時点において、各溶出容器からの 5 mL のアリコート を 0.45 μ m ナイロン膜シリンジフィルターに通して濾過した後、HPLC 分析を行う。

20

【0110】

【00137】HPLC 条件：流速：1.0 mL/分；注入体積：5 μ L；カラム温度：40；波長：254 nm；操作時間：7 分間；移動相 A は水中の 0.2% TFA であり、これは 2.0 mL のトリフルオロ酢酸を 1 L の水と十分に混合することにより調製した；移動相 B：アセトニトリル中の 0.2% TFA、これは 2.0 mL のトリフルオロ酢酸を 1 L のアセトニトリルと十分に混合することにより調製した；および、用いた勾配は以下の表 6 のとおりであった。

30

【0111】

【表 10】

表 7.

時間 (分)	% A (緩衝液)	% B (ACN)
初期	90	10
4.0	40	60
4.1	90	10
7.0	90	10

40

【0112】

【00138】スマトリプタンおよびプロメタジンのおおよその保持時間は、それぞれ 2.8 分および 4.8 分である。

【00139】計算。放出パーセントの計算は、以下の式を用いて行う。プロメタジンの放出パーセント (プロフィール)：

【0113】

50

【数 1】

$$\text{放出 \%} = \left[\left(\frac{R_u}{R_s} \times C_{\text{std}} \times V_d \right) + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{R_i}{R_s} \times C_{\text{std}} \times V_i \right) \right] \times \left(\frac{1}{LC} \right) \times 100$$

【0114】

式中：

R_u = 試料調製物中のプロメタジンのピーク面積

R_s = すべての使用標準 A 注入物中のプロメタジンの平均ピーク面積

C_{std} = 塩酸プロメタジンの使用標準 A 濃度、純度に関し調整したもの ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 10

V_d = 採取時の溶出媒体の体積 (mL)

R_i = 個々の採取時点において試料調製物から得たプロメタジンのピーク面積

V_i = 採取時点において容器から取り出した試料の体積 (mL)

LC = ラベルクレーム (25mg または $25000\mu\text{g}$)

100 = パーセントへの換算

[00140] スマトリプタンの放出パーセント (プロフィール) :

【0115】

【数 2】

$$\text{放出 \%} = \left[\left(\frac{R_u}{R_s} \times C_{\text{std}} \times V_d \right) + \sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{R_i}{R_s} \times C_{\text{std}} \times V_i \right) \right] \times \left(\frac{1}{LC} \right) \times 100$$

20

【0116】

式中：

R_u = 試料調製物中のスマトリプタンのピーク面積

R_s = すべての使用標準 A 注入物中のスマトリプタンの平均ピーク面積

C_{std} = スマトリプタンの使用標準 A 濃度、コハク酸塩を純度および遊離塩基への換算に関し調整したもの ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

V_d = 採取時の溶出媒体の体積 (mL)

R_i = 個々の採取時点において試料調製物から得たスマトリプタンのピーク面積 30

V_i = 採取時点において容器から取り出した試料の体積 (mL)

LC = ラベルクレーム (90mg または $90000\mu\text{g}$)

100 = パーセントへの換算

実施例 6 . USP パドル法による溶出測定

[00141] 活性成分の溶出速度を測定するために、 37.0 ± 0.5 において USP 装置 2 (パドル装置) を 500mL の脱気した 0.1N HCl (すなわち、 $\text{pH} 1.1$) の溶出流体と一緒に用いて、溶出試験を実施した。溶出試料は、HPLC により分析した。

【0117】

[00142] 0.1N HCl の溶出媒体は、約 85mL の濃 (12N) 塩酸を 10L の水と混合することにより調製した。プロメタジン HCl 保存標準溶液は、 50mL メスフラスコ中の 25.0mg の乾燥塩酸プロメタジン USP 標準品に約 30mL の溶出媒体を加え、溶出媒体で定容に希釈し、十分に混合することにより調製した。使用標準溶液は、最初に 25.2mg のコハク酸スマトリプタン USP 標準品を約 60mL の溶出媒体と十分に混合した後、調製したコハク酸スマトリプタン溶液中にピペットで 10.0mL の塩酸プロメタジン保存溶液を加えることにより調製する。得られた溶液を溶出媒体で定容に希釈し、十分に混合する。コハク酸スマトリプタンの名目濃度は $0.252\text{mg}/\text{mL}$ であり、プロメタジン HCl は $0.05\text{mg}/\text{mL}$ であった。

40

【0118】

[00143] 用いられる溶出装置は、 37.0 ± 0.5 において 50rpm の速度の U

50

S P 装置 2 (パドル装置) である。溶出媒体 (500 mL) に、少なくとも 10 分間ヘリウムを散布した。N = 6 の試料を試験した。5、10、15、20、30、45、60 および 90 分 (最終時点は 250 rpm) のサンプリング時点。フィルター: Q L A 10 μm インラインフルフロー多孔質フィルターまたは同等のもの; chromafil 1.0 μm オンラインガラス繊維膜フィルターまたは同等のもの。

溶出手順

[00144] 溶出装置を組み立て、パドルを、下端と容器の下側内表面の間の距離が試験中つねに 25 mm ± 2 mm 内であるように位置決めした。この段階を、6 つの容器それぞれで繰り返した。速度 (50 rpm) および温度 (37.0 ± 0.5) を設定した。あらかじめヘリウムパージにより脱気してある 6 つの容器それぞれに、500 mL の 0.1 N HCl 溶液を入れた。脱気は脱気剤または他の適した手段を用いて行った。溶出媒体を平衡化して温度を設定し、溶出媒体の温度を温度計または熱電対で確認した後、溶出を開始した。六 (6) 個のカプセルのそれぞれを正確に秤量し、重量を記録した。溶出試験を開始した。各カプセルをシンカーを用いて容器内に降下させ、記録した各カプセル重量にステーションが割り当てられていることに留意する。シャフトを 50 rpm で回転させた。試料を溶出オートサンプラーで 5、10、15、20、30、45、60 および 90 分目に HPLC バイアル中に採取するか、手動で採取した。フィルター (Q L A 10 μm インラインフルフロー多孔質フィルターまたは同等のもの; chromafil 1.0 μm オンラインガラス繊維膜フィルターまたは同等のもの) を利用し、少なくとも最初の 5 mL の濾液は廃棄し、透明な濾液を HPLC バイアルに移した。60 分の時点で試料を採取した後、パドルの回転速度を次の 90 分の時点まで 250 rpm に上昇させた。

【0119】

[00145] HPLC 条件: 流速: 1.0 mL / 分; 注入体積: 10 μL; カラム温度: 40 ± 2; 波長: 240 nm; 操作時間: 7 分間; 移動相 A は水中の 0.2% TFA であり、これは 2.0 mL のトリフルオロ酢酸を 1 L の水と十分に混合することにより調製した; 移動相 B: アセトニトリル中の 0.2% TFA、これは 2.0 mL のトリフルオロ酢酸を 1 L のアセトニトリルと十分に混合することにより調製した; および、用いた勾配は以下の表 8 のとおりであった。

【0120】

【表 11】

表 8.

時間 (分)	% A (緩衝液)	% B (ACN)
初期	90	10
4.0	40	60
4.1	90	10
7.0	90	10

【0121】

[00146] スマトリプタンおよびプロメタジンのおおよその保持時間は、それぞれ 2.6 分および 4.8 分である。

計算

[00147] Water (登録商標) 溶出オートサンプラーを利用した場合、Empower Dissolution ソフトウェアを用いてプロフィールを計算した。計算は、バリデートされたエクセル表計算ソフトを用いて実施する。サンプリングを手動で実施した場合、計算では体積補正を考慮に入れた。所定の時点において薬物製品中に溶出している

プロメタジン H C l およびコハク酸スマトリプタンの量を、以下のように計算した：

[00148] 最初のサンプリング時点に関する計算：

【 0 1 2 2 】

【 数 3 】

$$R_1 = \frac{A_{spl}}{A_{std}} \times C_{std} \times 500 \text{ mL}$$

$$\% R_1 = \frac{R_1}{LC} \times 100$$

10

【 0 1 2 3 】

式中：

R_1 = 最初のサンプリング点でのプロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタンの放出量 / カプセル、m g

$A_{s p l}$ = 試料溶液中のプロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタンのピーク面積

$A_{s t d}$ = すべての標準 1 ブラケットング注入物 (standard 1 bracketing injection) 中のプロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタンの平均ピーク面積

$C_{s t d}$ = プロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタンの濃度、以下のように純度に関し調整したもの ($\mu\text{g} / \text{mL}$)

20

プロメタジン H C l 標準：

【 0 1 2 4 】

【 数 4 】

$$C_{std} = \frac{W_{std} \times 10 \text{ mL}}{50 \text{ mL} \times 100 \text{ mL}} \times P_{std}$$

【 0 1 2 5 】

コハク酸スマトリプタン標準：

【 0 1 2 6 】

【 数 5 】

$$C_{std} = \frac{W_{std}}{100 \text{ mL}} \times P_{std}$$

30

【 0 1 2 7 】

$W_{s t d}$ = 標準からのプロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタンの重量、m g

$P_{s t d}$ = プロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタン標準の純度係数

$\% R_1$ = 最初の時点でのプロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタンの放出%

LC = 試料のラベルクレーム (プロメタジン H C l で 25 m g、またはコハク酸スマトリプタンで 126 m g)

[00149] 後続のサンプリング時点に関する計算：

40

【 0 1 2 8 】

【 数 6 】

$$R_n = \frac{A_{spl}}{A_{std}} \times C_{std} \times (500 \text{ mL} - (n - 1) \times V) + R_{n-1} \times \frac{V}{500 \text{ mL} - (n-1) \times V} + R_{n-2} \times \frac{V}{500 \text{ mL} - (n-2) \times V} + \dots$$

$$\% R_n = \frac{R_n}{LC} \times 100$$

【 0 1 2 9 】

式中：

R_n = n 番目の時点でのプロメタジン H C l またはコハク酸スマトリプタンの放出量 /

50

カプセル、m g

$A_{s p 1}$ = 試料溶液中のプロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタンのピーク面積

$A_{s t d}$ = すべての標準1ブラケットング注入物中のプロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタンの平均ピーク面積

$C_{s t d}$ = プロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタンの濃度、以下のように純度に関し調整したもの ($\mu g / m L$)

プロメタジンH C l 標準 :

【 0 1 3 0 】

【 数 7 】

$$C_{std} = \frac{W_{std} \times 10 mL}{50 mL \times 100 mL} \times P_{std}$$

【 0 1 3 1 】

コハク酸スマトリプタン 標準 :

【 0 1 3 2 】

【 数 8 】

$$C_{std} = \frac{W_{std}}{100 mL} \times P_{std}$$

【 0 1 3 3 】

$W_{s t d}$ = 標準からのプロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタンの重量、m g

$P_{s t d}$ = プロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタン標準の純度係数

n = サンプルング時点 (整数 1、2、3、・・・)

V = 採取した試料体積、m L

$R_{n - 1}$ = ($n - 1$) 番目の時点でのプロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタンの放出量 / カプセル、m g

$R_{n - 2}$ = ($n - 2$) 番目の時点でのプロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタンの放出量 / カプセル、m g

% R_n = n 番目の時点でのプロメタジンH C lまたはコハク酸スマトリプタンの放出%

$L C$ = 試料のラベルクレーム (プロメタジンH C lで25 m g、またはコハク酸スマトリプタンで126 m g)

[00150] U S P 装置 2 (パドル) により測定したプロメタジンおよびスマトリプタンペレットの溶出測定値を表 9 に示す。

【 0 1 3 4 】

【 表 1 2 】

表 9.

API	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分	90 分
プロメタジン	95%	-	102%	102%	102%	102%	102%	102%
スマトリプタン	81%	89%	92%	94%	-	-	-	-

【 0 1 3 5 】

[00151] U S P 装置 2 (パドル) により測定したプロメタジンおよびスマトリプタン (シェルなしでカプセル内容物を用いた) の溶出測定値を表 1 0 に示す。

【 0 1 3 6 】

10

20

30

40

【表 1 3】

表 1 0.

API	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分	90 分
プロメタジン	85%	90%	92%	94%	94%	95%	96%	100%
スマトリプタン	75%	83%	87%	91%	93%	96%	98%	102%

【 0 1 3 7】

[00152] U S P 装置 2 (パドル) により測定したプロメタジンおよびスマトリプタン (カプセル中) の溶出測定値を表 1 1 に示す。小バッチ。

【 0 1 3 8】

【表 1 4】

表 1 1.

API	5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分	90 分
プロメタジン	55%	78%	85%	88%	92%	95%	97%	102%
スマトリプタン	74%	89%	94%	96%	98%	100%	101%	104%

【 0 1 3 9】

[00153] U S P 装置 2 (パドル装置) により測定したプロメタジンおよびスマトリプタン (カプセル中) の溶出測定値を表 1 2 に示す。大バッチ。

【 0 1 4 0】

10

20

【表 1 5】

表 1 2.

API	時点	平均	最小	最大	%RSD
スマトリプタン	5 分	66	56	73	9.4
	10 分	80	73	86	6.6
	15 分	85	81	89	4.5
	20 分	88	84	91	3.8
	30 分	90	87	93	2.9
	45 分	93	91	95	2.1
	60 分	94	92	96	1.6
	90 分	98	97	98	0.3
プロメタジン	5 分	47	32	63	27.8
	10 分	69	53	87	18.2
	15 分	78	63	92	13.4
	20 分	82	71	95	10.7
	30 分	87	79	97	8.0
	45 分	92	85	99	6.1
	60 分	94	88	101	5.1
	90 分	102	101	105	1.4

10

20

【 0 1 4 1】

[00154] U S P 装置 2 (パドル装置) により測定したプロメタジンおよびスマトリプタン (カプセル中) の溶出測定値を表 1 3 に示す。4 0 で 1 カ月保管後に記録した。

30

【 0 1 4 2】

【表 1 6】

表 1 3.

API	時点	平均	最小	最大	%RSD
スマトリプタン	5 分	60	47	77	21.3
	10 分	76	62	89	13.7
	15 分	81	69	91	10.9
	20 分	85	74	94	9.6
	30 分	88	80	95	7.8
	45 分	91	84	97	6.4
	60 分	93	86	98	5.4
	90 分	98	96	100	1.1
プロメタジン	5 分	43	35	56	21.2
	10 分	64	54	77	13.9
	15 分	73	63	83	10.1
	20 分	79	68	88	9.4
	30 分	84	74	92	8.4
	45 分	89	80	96	7.2
	60 分	92	84	98	6.1
	90 分	102	99	103	1.5

【 0 1 4 3 】

実施例 7 . 不純物のプロフィール (関連物質)

関連物質の百分率を、HPLCを用いて測定した。

[00155]プロメタジンHCl保存選択性溶液を、ピーク同定CRS用の約2mgのEPプロメタジンを正確に秤量し、1mLの希釈液(750mLの移動相Aおよび250mLのアセトニトリルを混合することにより調製した)中に移した後、ボルテックスにかけて溶解することにより調製した。コハク酸スマトリプタン保存選択性溶液を、約2mgのUSPコハク酸スマトリプタン関連不純物RSを正確に秤量し、1mLの希釈液(750mLの移動相Aおよび250mLのアセトニトリルを混合することにより調製した)中に移した後、ボルテックスにかけて溶解することにより調製する。

試料の調製

[00156]10個のカプセルを無作為に選択し、秤量した。10個のカプセルの内容物を500mLメスフラスコに移した。300mLの希釈液を加え、混合物を氷浴中で40分間、または断続的な旋回で完全に崩壊するまで、音波処理に付した。温度を室温に平衡化し、さらに希釈液を定容まで加えた。

【 0 1 4 4 】

[00157]プロメタジンHCl不純物試料溶液：保存溶液試料を0.45µmPVDF膜、シリジフィルターまたは0.45µmPTFEw/GMF膜、シリジフィルターに通して濾過し、最初の5mLを廃棄し、約20mLを適したガラス容器に収集した。HPLCバイアルを濾液で満たした。

【 0 1 4 5 】

[00158]コハク酸スマトリプタン不純物試料溶液：10mLの濾液を100mLメスフ

ラスコにピペットで移し、希釈液を定容まで加えた。

【00159】コハク酸スマトリプタン選択性溶液中のスマトリプタンの保持時間 (RT) は、5.4 ~ 6.6 分である。プロメタジン HCl 選択性溶液中のプロメタジンの RT は、44.1 ~ 53.9 である。同定されているスマトリプタン関連不純物および同定されているプロメタジン関連不純物の相対保持時間 (RRT) を、表 14 にまとめる。

【0146】

【表 17】

表 14.

	ピーク名	おおよその RT (min)	おおよその RRT
スマトリプタン 不純物	スマトリプタンジデスメチル (不純物 E)	4.8	0.80
	スマトリプタン関連化合物 C	5.5	0.91
	スマトリプタンN-オキシド (不純物 D)	8.2	1.36
	スマトリプタン関連化合物 A	19.5	3.24
	スマトリプタン	6.0	1.00
プロメタジン 不純物	プロメタジンスルホキシド	21.4	0.44
	N-デスメチルプロメタジン	46.1	0.94
	イソプロメタジン	50.8	1.04
	フェノチアジン	61.5	1.26
	プロメタジン	49.0	1.00

10

20

30

【0147】

【00160】HPLC 条件：流速：2.0 mL / 分；注入体積：15 μ L；カラム温度：30 \pm 2；波長：コハク酸スマトリプタン関連化合物で 228 nm およびプロメタジン HCl 関連化合物で 252 nm；操作時間：73 分間；移動相 A は水中の 0.2% TFA であり、これは 2.0 mL のトリフルオロ酢酸を 1 L の水と十分に混合することにより調製した；移動相 B：アセトニトリル中の 0.2% TFA、これは 2.0 mL のトリフルオロ酢酸を 1 L のアセトニトリルと十分に混合することにより調製した；および、用いた勾配は以下の表 15 のとおりであった。

40

【0148】

【表 18】

表 15.

時間 (分)	% A (緩衝液)	% B (ACN)
初期	90	10
7.0	86	14
51.0	72	28
69.0	20	80
70.0	90	10
73.0	90	10

10

【0149】

[00161]スマトリプタンおよびプロメタジンのおおよその保持時間は、それぞれ6分および49分である。

20

計算。

【0150】

[00162]すべての既知および未知の不純物を、以下の面積パーセントにより計算した：

【0151】

【数9】

$$\% \text{ 面積} = \frac{R_u}{R_t \times RRF} \times 100\%$$

【0152】

30

式中：

R_u = 試料溶液中の関連物質のピーク面積

R_t = プロメタジンまたはスマトリプタンのピーク面積と試料溶液中の各ピークに対応するすべての関連物質の面積の合計

RRF = 関連物質の相対応答係数

[00163]プロメタジンおよびスマトリプタン（カプセル中）の不純物プロフィールを表16に示す。

【0153】

【表19】

40

表 16.

関連物質	不純物の百分率
すべてのスマトリプタン関連物質 を合わせたもの	0.1%
すべてのプロメタジン関連物質を 合わせたもの	0.3%

50

【 0 1 5 4 】

実施例 8 . 安定性試験

[00164] 配合物の 4 0 で 1 カ月後の安定性について試験した。計算
アッセイ - パーセントラベルクレーム :

【 0 1 5 5 】

【 数 1 0 】

$$LC \% = \frac{A_{\text{sample}}}{A_{\text{STD}}} \times C_{\text{STD}} \times \frac{D}{LC \times N_c} \times 100$$

【 0 1 5 6 】

式中 :

A_{sample} = 試料調製物中のプロメタジンまたはスマトリプタンのピーク面積

A_{STD} = すべての標準 A 注入物中のプロメタジンまたはスマトリプタンの平均ピーク面積

C_{STD} = 塩酸プロメタジンおよびスマトリプタン標準 A の濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)、純度および遊離塩基への換算 (スマトリプタンのみ) を含む

N_c = 用いたカプセルの数

LC = ラベルクレーム : 90 mg (スマトリプタン) または 25 mg (塩酸プロメタジン)

D = 希釈係数

100 = 百分率への換算

関連物質に関する面積 %

【 0 1 5 7 】

【 数 1 1 】

$$\text{面積 \%} = \frac{A_{\text{RI}}}{A_{\text{Main}} + A_{\text{Sum RS}}} \times 100 =$$

【 0 1 5 8 】

式中 :

A_{RS} : 試料調製物中の関連物質のピーク面積

A_{Main} : 試料調製物中のプロメタジンまたはスマトリプタンのピーク面積

$A_{\text{Sum RI}}$: 試料調製物中のすべての関連物質の面積の合計 L O Q

100 : 百分率への換算

[00165] 4 0 で 1 カ月後保管したプロメタジンおよびスマトリプタン (カプセル中) の不純物プロフィールを表 1 7 に示す。

【 0 1 5 9 】

【 表 2 0 】

表 1 7 .

関連物質	不純物の百分率
すべてのスマトリプタン関連物質 を合わせたもの	検出なし
すべてのプロメタジン関連物質を 合わせたもの	0.2%

【 0 1 6 0 】

10

20

30

40

50

実施例 9 . 配合物の臨床試験

[00166]スマトリプタン/プロメタジン配合物の薬物動態を評価するために、臨床試験を実施する。対照した結果を得るために、試験では、スマトリプタン/プロメタジン配合物で処置した被験者からのデータを、比較製品で処置した被験者から得たデータと比較する。処置経過の全体にわたって、薬物動態分析以外の観察を考慮に入れるべきである。考慮すべき追加的所見のカテゴリーとしては、限定なしで、安全性、患者の体質との相関（遺伝的またはその他）、および有効性の所見が挙げられる。試験は、単回投与、非盲検、無作為化、3期間、3処置クロスオーバー試験に関するものであり、健康な成人被験者に、断食条件下で、1期間に1回用量のスマトリプタン/プロメタジン配合物（90mgのコハク酸スマトリプタン/50mgのプロメタジンHClのカプセル）、1期間に別の1回用量のIMITREX（登録商標）（コハク酸スマトリプタン）錠100mg、および1期間に別の1回用量のプロメタジンHCl錠50mgを与える。より具体的には、被験者は、3処置期間中に、以下に挙げる各処置を無作為に受ける：

処置 A：試験配合物

コハク酸スマトリプタン/プロメタジンHCl
90mg / 50mg カプセル
用量 = 1 × 90mg / 50mg カプセル

処置 B：比較製品

IMITREX（登録商標）（コハク酸スマトリプタン）錠、100mg
用量 = 1 × 100mg 錠剤
GlaxoSmithKline

処置 C：比較製品

プロメタジンHCl錠、50mg
用量 = 1 × 50mg 錠剤
Zydus Pharmaceuticals

[00167]あるいは、処置Cは、多数の錠剤の合計50mgの1回用量、例えば、4 × 12.5mgまたは2 × 25mgで、投与することもできる。

【0161】

[00168]各薬物投与は、少なくとも7日間のウォッシュアウト期間で分離する。10時間の終夜断食の後、各用量を約240mL（8液量オンス）の室温の水と一緒に経口投与する。投与した後、投与後4時間目まで摂食は許されない。投与と一緒に与えられる240mLの室温の水を除き、投与の1時間前から1時間後まで水の摂取は許されない。各試験期間についての投与に関し、食事は同じであり、ほぼ同じ時間に予定される。

【0162】

[00169]各試験期間中に、各投与の前、および、各投与後の投与後48時間までの選択した時間に、4mLの血液試料を採取する。血漿薬物動態試料を、バリデートされた分析法を用いてスマトリプタンおよびプロメタジンについて分析する。ノンコンパートメント法を用いて各配合物について適切な薬物動態パラメーターを計算する。これに加えて、スクリーニング時および試験終了時に、臨床検査室検査のために血液および尿を採集する。

【0163】

[00170]この試験で投与される各被験者は、臨床現場で用意された無作為化計画に基づいて割り付けられる連続した処置(treatment sequence)を受ける。被験者は、最初の試験期間中に処置A、処置Bまたは処置Cのいずれかを受けるように無作為化される。最低7日間のウォッシュアウトの後、別の処置を受けるように各被験者をクロスオーバーする。さらに最低7日間のウォッシュアウトの後、最終処置を受けるように被験者をクロスオーバーする。試験終了時に、各被験者は1回用量の処置A、1回用量の処置B、および1回用量の処置Cを受けている。

薬物動態分析：

[00171]バリデートされたアッセイを用いて、血漿試料をスマトリプタンおよびプロメタジンについて分析する。少なくとも1つの試験期間を完了したすべての評価可能な被験

10

20

30

40

50

者からの試料を分析する。ノンコンパートメント分析を用いてスマトリプタンおよびプロメタジンについての薬物動態パラメーターを計算し、スマトリプタンの用量における10mgの差異に対し10%の調整を行う。以下の薬物動態パラメーターを決定する。

【0164】

[00172] 定量限界未満 (BLQ) である濃度 - 時間データは、データ要約および記述統計学においてゼロとして処理する。薬物動態分析では、BLQ濃度を、時間ゼロから最初の定量化可能な濃度が観察される時に至るまでゼロとして処理する；埋め込まれた (embedded) および / または末端の BLQ濃度は“不明”として処理する。実際のサンプリング時間を薬物動態パラメーターの計算に用いる。以下の薬物動態パラメーターを決定する。

【0165】

[00173] 最大血漿濃度 (C_{max}) および C_{max} までの時間 (T_{max}) は、データから直接とる。排出速度定数 z は、血漿濃度 - 時間曲線の末端 log - 線形セグメントの傾きの負の値として計算される；用いるデータ範囲は、濃度対時間の半対数プロットの目視検査により決定される。排出半減期 ($T_{1/2}$) は、以下の式に従って計算する： $T_{1/2} = 0.693 / z$ 。

【0166】

[00174] 定量限界 (LOQ) を超える濃度を有する最終試料に対する曲線下面積 (AUC_{last}) は、線形台形法を用いて計算され、以下を用いて無限大まで外挿される： $AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last} / z$ [式中、 C_{last} は最終濃度 LOQ である]。これに加えて、プロメタジンおよびスマトリプタンについて以下の部分 AUC を計算する： $AUC(0 - 0.25)$ 、 $AUC(0 - 0.5)$ 、 $AUC(0 - 0.75)$ 、 $AUC(0 - 1.0)$ 、 $AUC(0 - 1.5)$ 、 $AUC(0 - 2.0)$ 、 $AUC(0 - 3.0)$ 、および $AUC(0 - 4.0)$ 。このクロスオーバー試験において、定量可能な投与前濃度が観察される場合、被験者のデータを精査して、投与前濃度の大きさおよび薬物動態パラメーターに対する考えうる影響を評価する。投与前濃度がそれぞれの C_{max} (投与前濃度が観察される試験期間中の) の5%を超える場合、被験者の特定の分析物に関する濃度を薬物動態分析から除外するが、被験者のデータは報告書の濃度 - 時間リストに残される。投与前濃度がそれぞれの C_{max} の5%未満である場合、被験者のデータは調整なしで薬物動態分析に用いられる；しかしながら、特定の分析物を除外した分析も提供される。投与前濃度に基づく除外は、薬物動態報告書に文書化される。

【0167】

[00175] 被験者が試験中に嘔吐を経験する場合、被験者のデータを精査して、薬物動態パラメーターに対する嘔吐症状の発現の考えうる影響を評価する。所定の分析物および処置に関し嘔吐が平均 T_{max} の2倍以内に起こる場合、その被験者のデータは薬物動態分析に関し評価可能ではないとみなす。この場合、被験者の特定の分析物に関する濃度を薬物動態分析から除外するが、被験者のデータは報告書の濃度 - 時間リストに残される。嘔吐が平均 T_{max} の2倍以降に起こる場合、被験者のデータは薬物動態分析に用いられる。嘔吐症状の発現に基づく除外は、薬物動態報告書に文書化される。

【0168】

[00176] 濃度 - 時間データおよび薬物動態パラメーターは、記述統計学 (n 、平均、 S 、 D 、 $CV\%$ 、最小値、中央値、および最大値) を用いて、処置および分析物に関して要約される。少なくとも1つの試験期間を完了したすべての評価可能な被験者が、薬物動態分析に包含される。薬物動態の計算は、適切なソフトウェア、例えば PhoenixTM WinNonlin (登録商標) (バージョン6.3以上、Pharsight Corporation) および / または SAS (登録商標) (バージョン9.3以上、SAS Institute Inc.) を用いて実施する。

統計分析：

[00177] 処置の全体にわたるスマトリプタンおよびプロメタジンについての対数変換した薬物動態パラメーター C_{max} 、 AUC_{last} 、および AUC_{inf} の比較は、分散分析 (ANOVA) モデルおよび2つの片側 t 検定法を用いて実施される。処置の全体に

10

20

30

40

50

わたって、初期全身暴露の比較のために、スマトリプタンおよびプロメタジンについての部分AUC [AUC (0 - 0 . 2 5)、AUC (0 - 0 . 5)、AUC (0 - 0 . 7 5)、AUC (0 - 1 . 0)、AUC (0 - 1 . 5)、AUC (0 - 2 . 0)、AUC (0 - 3 . 0)、およびAUC (0 - 4 . 0)] を分析に包含させる。ANOVAモデルは、シーケンス、シーケンス内の被験者、処置、および期間についてのファクターを包含する。幾何平均の比 (試験対基準) および90%信頼区間を報告する。

【0169】

[00178] Wilcoxon符号付き順位検定を用いて、処置の全体にわたりスマトリプタンおよびプロメタジンの T_{max} 値を比較する。所定の分析物に関し処置間の考えうる差を評価するために、各処置に関する T_{max} 値の中央値および範囲をp値とともに報告する。有意差は、アприオリに $p < 0.05$ と定義する。

10

【0170】

[00179]プロメタジンに関する T_{max} の2つの代替分析も計画される。試験のクロスオーバー設計の被験者内感受性を利用するために、対応のあるt検定を用いて個々の被験者内でプロメタジンの最大濃度までの時間を比較して、 T_{max} (試験) < T_{max} (比較) である被験者の数および百分率を決定し、p値を求める。非変換プロメタジン T_{max} も、処置の全体にわたり、シーケンス、シーケンス内の被験者、および処置期間についてのファクターを含むANOVAモデルを用いて比較する：LS平均の比 (試験対基準)、90%信頼区間およびp値を報告する。

【0171】

[00180]統計分析は、適切なソフトウェア、例えばPhoenixTM WinNonLin (登録商標) (バージョン6.3以上、Pharsight Corporation) および/またはSAS (登録商標) (バージョン9.3以上、SAS Institute Inc.) を用いて実施する。

20

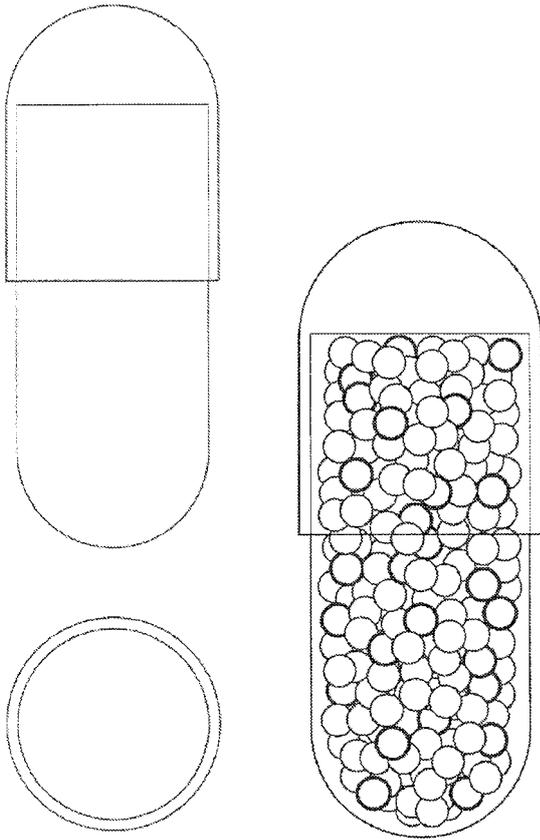
【0172】

[00181]本明細書中に記載する特定の態様を本明細書に示し記載したが、そのような態様は例示のために提供されたにすぎない。当業者は、本発明から逸脱することなく、多数の変動、変更、および置き換えを行なうことができるであろう。本発明の実施に際し、本明細書中に記載する本発明の態様に代わるさまざまな態様を採用することができることを理解すべきである。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにそれらの同等物は、それらに包含されるものとする。

30

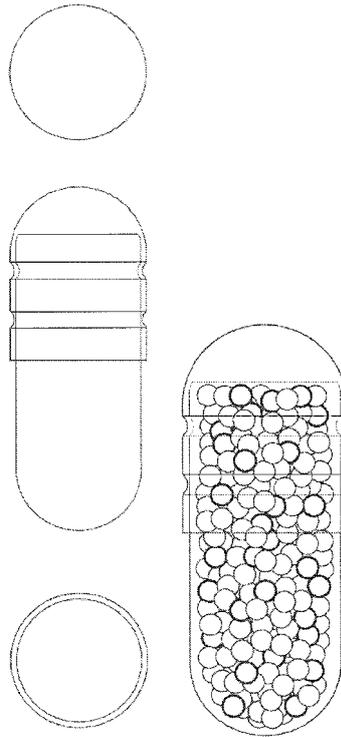
【 図 1 】

Figure 1



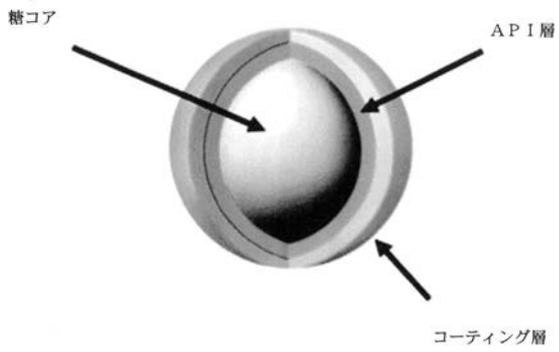
【 図 2 】

Figure 2



【 図 3 】

Figure 3



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/020797
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/50(2006.01)i, A61K 31/4045(2006.01)i, A61K 31/5415(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 9/16; A61K 9/14; A61K 31/135; A61K 9/00; A61K 9/48; A61K 31/4985; A61K 31/4045; A61K 9/58; A61K 9/50; A61K 31/5415		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: sumatriptan, promethazine, immediate release, capsule		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 9198867 B2 (BOSSÉ, P. et al.) 01 December 2015 See abstract; columns 13, 74, 99; and claims 1-15.	1-6, 55-60, 108-120
X	US 2009-0232898 A1 (PETERSSON, A. et al.) 17 September 2009 See abstract; paragraphs [0024], [0074]-[0090]; and claims 1-23	1-6, 55-60, 108-116
A	ASADOLLAHI, S. et al., 'Promethazine plus sumatriptan in the treatment of migraine: a randomized clinical trial' Headache, 2014, Vol. 54, pp. 94-108 See abstract.	1-6, 55-60, 108-120
A	US 2010-0047343 A1 (HASLAM, J. L. et al.) 25 February 2010 See the whole document.	1-6, 55-60, 108-120
A	WO 2007-070504 A2 (MORTON GROVE PHARMACEUTICALS, INC.) 21 June 2007 See the whole document.	1-6, 55-60, 108-120
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 05 June 2017 (05.06.2017)		Date of mailing of the international search report 07 June 2017 (07.06.2017)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer CHO, Ki Yun  Telephone No. +82-42-481-5655

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2017/020797

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

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

1. Claims Nos.: 121, 124-144
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 121 and 124-144 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.: See below.
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 13, 22, 24-25, 27, 29, 32, 36, 39, 42-45, 67, 76, 78-79, 81, 83, 86, 90, 93, 96-99, 133, 135 and 144 directly or indirectly refer to one of unsearchable claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).
The matter for which protection is sought in claims 122-123 is neither clear nor concise as set out in PCT Article 6.
3. Claims Nos.: See the extra page.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2017/020797

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 9198867 B2	01/12/2015	CA 2749273 A1	16/07/2009		
		CA 2905541 A1	16/07/2009		
		EP 2240022 A2	20/10/2010		
		EP 2240022 A4	25/04/2012		
		EP 2240022 B1	28/12/2016		
		EP 3090743 A1	09/11/2016		
		JP 2011-509310 A	24/03/2011		
		JP 2014-058540 A	03/04/2014		
		JP 2015-013884 A	22/01/2015		
		JP 2016-155847 A	01/09/2016		
		JP 5714910 B2	07/05/2015		
		JP 5913262 B2	27/04/2016		
		US 2009-0175939 A1	09/07/2009		
		US 2012-0201888 A1	09/08/2012		
		US 2014-0030322 A1	30/01/2014		
		US 2015-0297525 A1	22/10/2015		
		US 2015-0306040 A1	29/10/2015		
		US 2015-0320685 A1	12/11/2015		
		US 2016-0051474 A1	25/02/2016		
		US 2016-0106755 A1	21/04/2016		
		US 2016-0375015 A1	29/12/2016		
		US 8124126 B2	28/02/2012		
		US 9226901 B2	05/01/2016		
		US 9387177 B2	12/07/2016		
		US 9498444 B2	22/11/2016		
		WO 2009-089494 A2	16/07/2009		
		WO 2009-089494 A3	14/01/2010		
		US 2009-0232898 A1	17/09/2009	EP 1863454 A2	12/12/2007
				JP 2008-534562 A	28/08/2008
				WO 2006-103407 A2	05/10/2006
				WO 2006-103407 A3	21/12/2006
		US 2010-0047343 A1	25/02/2010	CA 2659112 A1	17/01/2008
				EP 2049088 A2	22/04/2009
JP 2009-543791 A	10/12/2009				
WO 2008-008592 A2	17/01/2008				
WO 2008-008592 A3	23/10/2008				
WO 2007-070504 A2	21/06/2007	US 2007-166336 A1	19/07/2007		
		WO 2007-070504 A3	15/11/2007		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/020797

Box No.II

3. **Claims** Nos.:7-12, 14-21, 23, 26, 28, 30-31, 33-35, 37-38, 40-41, 46-54, 61-66, 68-75, 77, 80, 82, 84-85, 87-89, 91-92, 94-95, 100-107, 121, 124-132, 134, 136-143

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 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
	A 6 1 K 31/5415	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 ボッセ, ポール

アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 4 6 9, ジュピター, リオ・ヴィスタ・ドライブ 1 8 8 2 2

(72)発明者 アメリング, ジョン

アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 4 5 8, ジュピター, ユニバーシティ・プールヴァード 8 4 3, アpartment 2 0 2

(72)発明者 コザレック, ウィリアム

アメリカ合衆国フロリダ州 3 4 9 5 7, ジェンセン・ビーチ, ノースイースト・アイビー・レーン 3 1 0 2

(72)発明者 シャクテル, バーナード

アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 4 7 7, ジュピター, キーサイド・ドライブ 1 0 9

(72)発明者 ヒギンズ, ジョン

アメリカ合衆国ミズーリ州 6 4 0 5 7, インディペンデンス, ゲートウェイ・ドライブ 3 2 3 7

Fターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC01 DD24 DD26 DD28 DD66 EE06H EE07H EE11H

EE31 EE32H EE33H EE36H FF70 GG14

4C084 AA20 MA37 MA52 NA05 NA20 ZA02 ZA08 ZC41 ZC75

4C086 AA01 AA10 BC13 BC21 BC60 DA26 GA07 GA08 GA12 GA14

MA03 MA05 MA37 MA52 NA05 NA20 ZA02 ZA08 ZC41 ZC75