

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6359022号
(P6359022)

(45) 発行日 平成30年7月18日(2018.7.18)

(24) 登録日 平成30年6月29日(2018.6.29)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/58 (2006.01)	A 6 1 K 9/58
A 6 1 K 9/62 (2006.01)	A 6 1 K 9/62
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02

請求項の数 34 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-540971 (P2015-540971)	(73) 特許権者	511233832
(86) (22) 出願日	平成25年11月6日(2013.11.6)		パーデュー ファーマ
(65) 公表番号	特表2015-536956 (P2015-536956A)		カナダ国 オンタリオ エル1ダブリュ
(43) 公表日	平成27年12月24日(2015.12.24)		3ダブリュ8, ピッカーリング, グラニテ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2013/000932		コート 575
(87) 国際公開番号	W02014/071499	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成26年5月15日(2014.5.15)		弁理士 小林 浩
審査請求日	平成27年6月19日(2015.6.19)	(74) 代理人	100120134
審査番号	不服2017-4033 (P2017-4033/J1)		弁理士 大森 規雄
審査請求日	平成29年3月21日(2017.3.21)	(74) 代理人	100110663
(31) 優先権主張番号	61/796,390		弁理士 杉山 共永
(32) 優先日	平成24年11月9日(2012.11.9)	(74) 代理人	100104282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鈴木 康仁
(31) 優先権主張番号	2,795,324		
(32) 優先日	平成24年11月9日(2012.11.9)		
(33) 優先権主張国	カナダ (CA)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロモルホンおよびナロキソンを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数のコーティングされたビーズを含む持続放出性医薬製剤であって、コーティングされたビーズのそれぞれが、

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、(ii) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩、(iii) メタ重亜硫酸ナトリウムを含む抗酸化化合物、および(iv) エチレンジアミン四酢酸またはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩を含むキレート化合物を含む、前記顆粒上にコーティングされた第1の層と、

(c) 持続放出性剤を含む、前記第1の層上にコーティングされた第2の層とを含み、

前記持続放出性剤が、セルロースエーテル、アクリル系ポリマー、アクリル系コポリマー、メタクリル系ポリマー、メタクリル系コポリマー、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの2つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、持続放出性医薬製剤。

【請求項2】

(i) および(ii) が、2:1~1:2の重量比で存在する、請求項1に記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項3】

(i) が、ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩である、請求項1または2に記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項4】

10

20

(i) が、ヒドロモルホン塩酸塩である、請求項 1 または 2 に記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 5】

(i i) が、ナロキソンの薬学的に許容される塩である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 6】

(i i) が、ナロキソン塩酸塩である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 7】

前記持続放出性剤が、中性アクリル系ポリマー、中性アクリル系コポリマー、中性メタクリル系ポリマー、中性メタクリル系コポリマー、疎水性セルロースエーテル、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの 2 つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の持続放出性医薬製剤。

10

【請求項 8】

前記持続放出性剤が、エチルセルロースである、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 9】

前記顆粒が、コーティングされていない微結晶性セルロース顆粒およびマンニトール - ポリビニルピロリドン顆粒から選択される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の持続放出性医薬製剤。

20

【請求項 10】

(d) 防湿バリア剤を含む、前記第 2 の層上にコーティングされた第 3 の層をさらに含む、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 11】

前記防湿バリア剤が、ポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含む、請求項 10 に記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 12】

カプセルの形態の、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 13】

カプセルが、複数のコーティングされたビーズを含有する、請求項 12 に記載の持続放出性医薬製剤。

30

【請求項 14】

前記カプセルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルである、請求項 12 または 13 に記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 15】

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、(i i) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩、(i i i) メタ重亜硫酸ナトリウムを含む抗酸化化合物、および (i v) エチレンジアミン四酢酸またはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩を含むキレート化合物を含む、前記顆粒上にコーティングされた第 1 の層と、

40

(c) 持続放出性剤を含む、前記第 1 の層上にコーティングされた第 2 の層とを含む、コーティングされたビーズであって、

前記持続放出性剤が、セルロースエーテル、アクリル系ポリマー、アクリル系コポリマー、メタクリル系ポリマー、メタクリル系コポリマー、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの 2 つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、前記ビーズ。

【請求項 16】

(i) および (i i) が、2 : 1 ~ 1 : 2 の重量比で存在する、請求項 15 に記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 17】

(i) が、ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩である、請求項 15 または 16 に記

50

載のコーティングされたビーズ。

【請求項 18】

(i) が、ヒドロモルホン塩酸塩である、請求項 15 または 16 に記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 19】

(ii) が、ナロキソンの薬学的に許容される塩である、請求項 15 から 18 のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 20】

(iii) が、ナロキソン塩酸塩である、請求項 15 から 18 のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

10

【請求項 21】

前記持続放出性剤が、中性アクリル系ポリマー、中性アクリル系コポリマー、中性メタクリル系ポリマー、中性メタクリル系コポリマー、疎水性セルロースエーテル、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの2つ以上またはこれらのいずれかの任意の混合物からなる群から選択される、請求項 15 から 20 のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 22】

前記持続放出性剤が、エチルセルロースである、請求項 15 から 20 のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 23】

20

前記顆粒が、コーティングされていない微結晶性セルロース顆粒およびマンニトール-ポリビニルピロリドン顆粒から選択される、請求項 15 から 20 のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 24】

(d) 防湿バリア剤を含む、前記第2の層上にコーティングされた第3の層をさらに含む、請求項 15 から 23 のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 25】

前記防湿バリア剤が、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含む、請求項 24 に記載のコーティングされたビーズ。

【請求項 26】

30

ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル内に配置される複数のコーティングされたビーズを含む持続放出性医薬製剤であって、コーティングされたビーズのそれぞれが、

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホン塩酸塩、(ii) ナロキソン塩酸塩、(iii) メタ重亜硫酸ナトリウムを含む抗酸化化合物、および (iv) エチレンジアミン四酢酸またはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩を含むキレート化合物を含み、(i) および (ii) が 2 : 1 の重量比で存在する、前記顆粒上にコーティングされた第1の層と、

(c) エチルセルロースを含む、第1の層上にコーティングされた第2の層と、

(d) ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含む、前記第2の層上にコーティングされた第3の層と

40

を含む、持続放出性医薬製剤。

【請求項 27】

前記顆粒が、コーティングされていない微結晶性セルロース顆粒である、請求項 26 に記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 28】

前記顆粒が、マンニトール-ポリビニルピロリドン顆粒である、請求項 26 に記載の持続放出性医薬製剤。

【請求項 29】

(i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、および (ii) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩を含む持続放出性製剤の安定性を改善するための、メタ重

50

亜硫酸ナトリウムを含む抗酸化化合物、およびエチレンジアミン四酢酸またはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩を含むキレート化合物の組合せの使用であって、

前記製剤が、持続放出性剤を含むコーティングされたビーズ製剤または顆粒製剤であり、前記持続放出性剤が、セルロースエーテル、アクリル系ポリマー、アクリル系コポリマー、メタクリル系ポリマー、メタクリル系コポリマー、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの2つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、前記使用。

【請求項30】

(i)および(ii)が、2:1~1:2の重量比で存在する、請求項29に記載の使用。

【請求項31】

(i)が、ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩である、請求項29または30に記載の使用。

【請求項32】

(i)が、ヒドロモルホン塩酸塩である、請求項29または30に記載の使用。

【請求項33】

(ii)が、ナロキソンの薬学的に許容される塩である、請求項29から32のいずれかに記載の使用。

【請求項34】

(ii)が、ナロキソン塩酸塩である、請求項29から32のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2012年11月9日出願の仮特許出願第61/796,390号の米国特許法第119条(e)による利益を主張し、その内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明の一態様では、本発明は、ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、およびナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩を含む持続放出性医薬剤形に関する。本発明の別の態様では、本発明は、ヒトの治療に使用するための、かかる持続放出性医薬剤形の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

持続放出性医薬剤形は、疾患を治療するための医師の工具箱にある重要な道具である。即時放出性医薬剤形と比べて、持続放出性医薬剤形に一般に寄与する一般的な利益の1つには、投与頻度が減少する結果として、患者の服薬遵守が増進することが含まれる。

【0004】

持続放出性剤形を得るために利用可能な様々な技術が存在する。持続放出特性は、いわゆる持続放出性マトリックス系、持続放出性コーティング、浸透圧性剤形、多層剤形等によって伝えることができる。

【0005】

持続放出性製剤を開発する場合、一般に、問題とされる薬学的に活性な薬剤(複数可)の物理化学的特性および生理的特性に関して、それぞれの製剤技術を選択する必要がある。これは、薬剤師にかなりの労力がかかることを意味する。さらに剤形が、オピオイドアゴニストなどの理論的に乱用される、すなわち医療目的以外に使用されるおそれがある薬学的に活性な薬剤を含む場合にはなおさらである。

【0006】

したがって、持続放出特性を提供し、潜在的にオピオイド乱用の原因となるオピオイド鎮痛剤を薬学的に活性な薬剤として含む医薬剤形には、継続的に関心が寄せられている。

【0007】

10

20

30

40

50

国際公開第WO2011/141488号 [Danagherら (Danagher)] は、ヒドロモルホンおよびナロキソンを含む医薬組成物を教示している。Danagherに開示されている製剤は、当技術分野において重要な進展であるが、さらなる改善の余地がある。具体的には、Danagherに例示されている医薬組成物の具体的な実施形態のいくつかの安定性および溶解特性の一方または両方を改善する余地がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、新規の持続放出性医薬剤形を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、本発明の態様の1つでは、本発明は、複数のコーティングされたビーズを含む持続放出性医薬剤形であって、コーティングされたビーズのそれぞれが、

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、(ii) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩、(iii) 抗酸化化合物、および(iii) キレート化合物を含む、顆粒上にコーティングされた第1の層と、

(c) 持続放出性剤を含む、第1の層上にコーティングされた第2の層とを含む、持続放出性医薬剤形を提供する。

【0010】

本発明の別の態様では、本発明は、

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、(ii) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩、(iii) 抗酸化化合物、および(iii) キレート化合物を含む、顆粒上にコーティングされた第1の層と、

(c) 持続放出性剤を含む、第1の層上にコーティングされた第2の層とを含む、コーティングされたビーズを提供する。

【0011】

本発明の別の態様では、本発明は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル内に配置される複数のコーティングされたビーズを含む持続放出性医薬剤形であって、コーティングされたビーズのそれぞれが、

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホン塩酸塩、(ii) ナロキソン塩酸塩、(iii) 抗酸化化合物、および(iii) キレート化合物を含み、(i) および(ii) が約2:1の重量比で存在する、顆粒上にコーティングされた第1の層と、

(c) エチルセルロースを含む、第1の層上にコーティングされた第2の層と、

(d) ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含む、第2の層上にコーティングされた第3の層と

を含む、持続放出性医薬剤形を提供する。

【0012】

さらに別の態様では、本発明は、(i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、および(ii) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩を含む持続放出性剤形の安定性および/または溶解特性を改善するための、抗酸化剤(メタ亜硫酸ナトリウムなど)およびキレート剤(エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物など)の組合せの使用に関する。

【0013】

本発明者らは、(i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、および(ii) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩を含む持続放出性剤形の安定性および/または溶解特性(または溶解プロファイル-これらの用語は、本明細書を通して交換可能に

10

20

30

40

50

使用される)を改善するために、抗酸化剤(メタ重亜硫酸ナトリウムなど)およびキレート剤(エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物など)の組合せを使用できることを発見した。以下に例示した実施形態は、コーティングされたビーズの形態のかかる持続放出性剤形に焦点を当てているが、安定性および/または溶解特性の改善は、Danagherに記載のものなどの他の剤形にも見られると思われる。したがって、安定性および/または溶解特性の改善は、(i)ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、および(ii)ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩を活性成分として含む他の剤形、例えばマトリックス剤形等にも見られると思われる。剤形の安定性の改善の非限定的な例として、剤形の24カ月の保存期間にわたる安定性の改善が挙げられる。

10

【0014】

抗酸化化合物に、特に制限はない。

【0015】

好ましくは、抗酸化化合物は、メタ重亜硫酸Na、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル(PG)、システイン(CYS)、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、リン酸、メタ重亜硫酸カリウム、アスコルビン酸を提供するためのアスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、およびこれらの2つ以上の任意の混合物からなる群から選択される。

【0016】

好ましくは、抗酸化化合物は、約0.001%~1.0%、より好ましくは約0.01%~約1.0%、より好ましくは約0.01%~約0.1%、より好ましくは約0.01%~0.005%の範囲の量で存在する。

20

【0017】

より好ましい一実施形態では、抗酸化化合物は、メタ重亜硫酸ナトリウム(約0.001%~約1.0%)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)(約0.01%~約1.0%)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)(約0.001%~約1.0%)、没食子酸プロピル(PG)(約0.001%~0.1%)、システイン(CYS)、アルファトコフェロール(約0.001%~約0.05%)、アスコルビン酸(約0.01%~約0.1%)、リン酸(約0.001%~約0.005%)、メタ重亜硫酸カリウム(約0.001%~約1.0%)、アスコルビン酸を提供するためのアスコルビン酸ナトリウム(約0.01%~約0.1%)、亜硫酸水素ナトリウム(約0.001%~約1.0%)、亜硫酸ナトリウム(約0.001%~約1.0%)、およびこれらの2つ以上の任意の混合物からなる群から選択される(丸括弧内は好ましい量)。

30

【0018】

最も好ましい抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウムである(好ましくは約0.001%~約1.0%の量で使用される)。

【0019】

キレート剤に、特に制限はない。

【0020】

好ましくは、キレート剤は、エチレンジアミン四酢酸および/またはエチレンジアミン四酢酸塩(例えば、EDTA HCl)、フマル酸、ならびにこれらの2つ以上の任意の混合物である。

40

【0021】

キレート剤がエチレンジアミン四酢酸またはエチレンジアミン四酢酸塩(例えば、EDTA HCl)である場合、約0.005%~約0.1%の量で使用することが好ましい。

【0022】

キレート剤がフマル酸である場合、最大約0.004%の量で使用することが好ましい。

50

【0023】

既に表されている抗酸化化合物およびキレート剤の量は、%とみなされる。このことは、持続放出性剤形の薬物含有部分の重量%を意味することを企図する。本発明の持続放出性剤形のコーティングされたビーズの実施形態の場合、活性成分は、典型的に薬物層において使用され、前述の抗酸化化合物/キレート剤の量は、この薬物層の重量%であり得る。本発明の持続放出性剤形のマトリックスの実施形態の場合、活性成分を、典型的に、1つまたは複数のマトリックス形成材料と混合すると、マトリックス組成物が形成され、前述の抗酸化化合物/キレート剤の量は、このマトリックス組成物の重量%であり得る。

【発明を実施するための形態】

【0024】

以下に例示的に記載する本発明は、本明細書で具体的に開示されていない任意の1つまたは複数の因子、1つまたは複数の制限なしに、適切に実施され得る。

【0025】

本発明を、特定の実施形態に関して、特定の図を参照しながら記載するが、本発明はこれらに限定されず、特許請求の範囲によってのみ制限される。以下に記載する用語は、別段の指示がない限り、それらの一般的な意味で一般に理解されるべきである。

【0026】

用語「含む」は、本発明の説明および特許請求の範囲で使用される場合、他の因子を排除しない。本発明の目的では、用語「からなる」は、用語「含む」の好ましい一実施形態とみなされる。以下、ある群が、少なくとも一定数の実施形態を含むと定義される場合、好ましくはこれらの実施形態だけからなる群も開示されていると理解すべきである。

【0027】

単数名詞を指して、不定冠詞または定冠詞、例えば「a」、「an」または「the」が使用されている場合、これは、何か他のものが具体的に記載されていない限り、複数のその名詞を含む。

【0028】

本発明の文脈では、用語「約」または「およそ」は、問題とされる特徴の技術的効果をさらに確実にするものと当業者に理解される、精度の間隔を示す。この用語は一般に、示された数値から $\pm 10\%$ 、好ましくは $\pm 5\%$ 逸脱することを示す。

【0029】

用語「インピトロ放出」およびその文法的な変形ならびに類似表現は、欧州薬局方2.9.3第6版に記載の欧州薬局方のパドル法によってインピトロ放出速度を試験するときの、薬学的に活性な薬剤、例えばヒドロモルホンHClが、医薬組成物から放出される放出速度を指す。パドル速度は、一般に、pH 1.2の人工胃液(simulated gastric fluid)(SGF)溶解溶媒500mlまたは900ml中、75rpmまたは100rpmに設定される。一定分量の溶解溶媒を、それぞれの時点で回収し、C18カラムを備えたHPLCによって、アセトニトリル中30mMリン酸緩衝液(70:70、pH 2.9)を用いて流速1.0ml/分で溶出し、220nmで検出することによって分析した。本発明の文脈では、インピトロ放出速度が異なる試験方法を使用して決定される場合には、具体的に示される(40%(v/v)エタノールを含むSGFなど)。

【0030】

溶解液の量およびパドル装置の回転速度は、試験される活性剤の量に応じて決まり得る。例えば、最大16mgのヒドロモルホンHClを含む医薬組成物は、溶解液500ml中75rpmで試験することができ、より高い投与強度(dosage strength)は、溶解液900ml中100rpmで試験することができる。

【0031】

用語「pH 1.2の人工胃液」は、pH 1.2の0.1N HClを指す。

【0032】

本発明の文脈では、用語「即時放出」または「従来の放出」は、特別な製剤の設計および/または製造方法によって計画的に改変されていない活性物質(複数可)の放出を示す

10

20

30

40

50

医薬組成物を指す。経口剤形では、このことは、活性物質（複数可）の溶解プロファイルが、本質的にその活性物質（複数可）固有の特性に応じて決まることを意味する。一般に、用語「即時放出」または「従来の放出」は、薬学的に活性な薬剤（複数可）の > 75%（重量）が、45分間でインビトロ放出される医薬組成物を指す。

【0033】

本発明の文脈では、用語「持続放出」および「制御放出」は、交換可能に使用され、同じ経路で投与される従来放出型の医薬組成物の放出速度よりも、活性剤（複数可）をゆっくり放出する医薬組成物を指す。持続放出または制御放出は、特別な製剤の設計および/または製造方法によって達成される。一般に、用語「持続放出」および「制御放出」は、薬学的に活性な薬剤の 75%（重量）が、45分間でインビトロ放出される医薬組成物を指す。

10

【0034】

持続放出特性は、持続放出性コーティングとして後に指定されるコーティングなどの異なる手段によって得ることができる。

【0035】

「持続放出または制御放出」特性を得るために、持続放出性コーティングなどを含む、剤形からの放出を持続することが知られている材料が一般に使用される。かかる「持続放出性または制御放出性材料」の一般的な例は、エチルセルロースなどの疎水性ポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性ポリマー等である。「持続放出性または制御放出性材料」の性質は、放出特性が「持続放出性コーティング」によって達成されるかに応じて決まり得る。用語「持続放出性コーティング材料」は、ある材料が、持続放出性コーティングを得るために使用されることを示す。

20

【0036】

用語「持続放出性コーティング製剤」または「制御放出性コーティング製剤」は、少なくとも1つの持続放出性材料または制御放出性材料、ならびに少なくとも1つのヒドロホルホンおよびナロキソン、または薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体を含む医薬組成物を指す。用語「持続放出性材料」および「制御放出性材料」は、交換可能に使用することができる。「持続放出性コーティング製剤」または「制御放出性コーティング製剤」では、「持続放出性材料」または「制御放出性材料」は、薬学的に活性な薬剤上に配置されて、拡散バリアを形成する。活性剤は、通常、マトリックス製剤とは異なり、持続放出性材料と十分に混合されず、持続放出性コーティングは、活性剤が分散する3次元構造を形成しない。文字通り、持続放出性材料は、活性剤の上に層を形成する。薬学的に活性な薬剤は、例えば8、10、12、14、16、18、20、22または24時間などの長時間にわたって、持続放出性コーティング製剤から放出される。

30

【0037】

薬学的に活性な薬剤（複数可）の溶解プロファイルが、即時放出または従来放出型の製剤と比較して緩慢になる場合、ある材料が持続放出性または制御放出性材料として作用するとみなされることを理解されたい。ある持続放出性または制御放出性材料が、持続放出性または制御放出性コーティングの製造に使用され得る場合、その材料は、持続放出性または制御放出性コーティング材料とみなされる。

40

【0038】

既に持続している放出または制御されている放出を、特異的なプロファイルに調整するために使用される薬学的に許容される添加剤は、必ずしも持続放出性または制御放出性材料であるとみなされない。

【0039】

持続放出性コーティングが薬学的に活性な薬剤上に配置されることについて言及する場合、このことは、かかるコーティングが、かかる薬学的に活性な薬剤上に必ずしも直接的に積層されることを意味すると解釈されるべきではない。当然のことながら、薬学的に活性な薬剤が、nupareilビーズなどの担体上に積層される場合、コーティングを、その上に直接配置することができる。

50

【0040】

制御放出性または持続放出性コーティングを伴う医薬組成物は、薬学的に活性な薬剤を、non-pareilビーズなどの担体と混合し、持続放出性コーティングをかかせる組合せの上に配置することによって得ることができる。かかるコーティングは、セルロースエーテル、好ましくはエチルセルロースなどのポリマー、アクリル樹脂、他のポリマーおよびその混合物から製造することができる。かかる制御放出性または持続放出性コーティングは、細孔形成剤(pore-former)、結合剤などの追加の添加剤を含むことができる。

【0041】

すべての態様および実施形態に関して、本明細書に開示の本発明は、ヒドロモルホンおよびナロキソンの任意の薬学的に許容される塩または誘導体の使用を包含することを意味する。ヒドロモルホンおよびナロキソンに言及する本発明の任意の実施形態は、別段の指定がない限り、その塩、好ましくは塩酸塩に言及することも意味する。

10

【0042】

薬学的に許容される塩には、それに限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩；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のスルホン酸塩；アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩、およびナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；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の有機アミン塩等が含まれる。

20

【0043】

ヒドロモルホンおよびナロキソンの薬学的に許容される誘導体には、そのエステル、ならびにヒドロモルホンおよびナロキソンのグリコシル化、ペグ化またはhes化形態などの修飾形態が含まれる。

【0044】

以下、ヒドロモルホンなどの薬学的に活性な薬剤に言及する場合、この言及は常に、用語「ヒドロモルホン」の使用などの薬学的に活性な薬剤への言及が、遊離塩基だけを指すべきことが具体的に示されない限り、この薬学的に活性な薬剤の遊離塩基の薬学的に許容される塩または誘導体への言及も含む。

30

【0045】

ヒドロモルホンおよびナロキソン両方の塩酸塩を使用することが好ましい。

【0046】

好ましい一実施形態では、医薬剤形は、ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体を、唯一の薬学的に活性な薬剤として含む。

【0047】

該医薬組成物は、約1~約64mg、例えば約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約8mg、約12mg、約16mg、約24mg、約32mg、約40mg、約48mgもしくは約64mgのヒドロモルホン塩酸塩、または等モル量の任意の他の薬学的に許容される塩もしくはそれに限定されるものではないが水和物および溶媒和物を含む誘導体もしくは遊離塩基を含むことができる。ヒドロモルホン塩酸塩の量に言及する場合、この言及は、無水ヒドロモルホン塩酸塩に関する。ヒドロモルホン塩酸塩の水和物が使用される場合、前述の無水ヒドロモルホン塩酸塩の量に等しい量で使用される。

40

【0048】

該医薬組成物は、約0.5~約256mg、例えば約0.5mg、約0.75mg、約1mg、約1.5mg、約2mg、約4mg、約8mg、約12mg、約16mg、約24mg、約32mg、約48mg、約64mg、約96mg、約128mgもしくは約256mgのナロキソン塩酸塩、または等モル量の任意の他の薬学的に許容される塩、誘導体もしくはそれに限定されるものではないが水和物および溶媒和物を含む形態もしくは遊離塩

50

基を含むことができる。ナロキソン塩酸塩の量に言及する場合、この言及は、無水ナロキソン塩酸塩に関する。ナロキソン塩酸塩の水和物が使用される場合、無水ナロキソン塩酸塩の前述の量に等しい量で使用される。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、本発明は、少なくともヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、および好ましくはこれらの薬学的に活性な薬剤と混合されて少なくとも1つの持続放出性材料を含む、持続放出性医薬コーティングビーズ組成物を対象とし、ただし、 $\text{pH} 1.2$ の人工胃液 500 ml または 900 ml 中、欧州薬局方パドル法を使用して、 100 rpm で 37°C においてインビトロで放出されるヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、および/あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体の量は、

- 1 時間で $25 \sim 55$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 2 時間で $45 \sim 75$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 3 時間で $55 \sim 85$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 4 時間で $60 \sim 90$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 6 時間で $70 \sim 100$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 8 時間で 85 重量%超の薬学的に活性な薬剤、
- 10 時間で 90 重量%超の薬学的に活性な薬剤

である。

【 0 0 5 0 】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホン HCl およびナロキソン HCl が好ましいことがある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約 $2:1$ 、約 $1:1$ または約 $1:2$ などの、重量比約 $2:1 \sim 1:2$ の範囲で含むことができる。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、本発明は、少なくともヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、および少なくとも1つの持続放出性材料を含む、持続放出性医薬コーティングビーズ組成物を対象とし、ただし、 $\text{pH} 1.2$ の人工胃液 500 ml または 900 ml 中、欧州薬局方パドル法を使用して、 100 rpm で 37°C においてインビトロで放出されるヒドロモルホンおよび/または薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体の量は、

- 1 時間で $30 \sim 50$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 2 時間で $50 \sim 70$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 3 時間で $60 \sim 80$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 4 時間で $65 \sim 85$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 6 時間で $75 \sim 95$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 8 時間で 90 重量%超の薬学的に活性な薬剤、
- 10 時間で 95 重量%超の薬学的に活性な薬剤

である。

【 0 0 5 2 】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホン HCl およびナロキソン HCl が好ましいことがある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約 $2:1$ 、約 $1:1$ または約 $1:2$ などの、重量比約 $2:1 \sim 1:2$ の範囲で含むことができる。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、本発明は、少なくともヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、および好ましくはこれらの薬学的に活性な薬剤と混合されて少なくとも1つの

持続放出性材料を含む、持続放出性医薬コーティングビーズ組成物を対象とし、ただし、 $\text{pH} 1.2$ の人工胃液 500 ml または 900 ml 中、欧州薬局方パドル法を使用して、 100 rpm で 37°C においてインピトロで放出されるヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、および/あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体の量は、

- 1 時間で $10 \sim 30$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 2 時間で $34 \sim 54$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 3 時間で $53 \sim 73$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 4 時間で $65 \sim 85$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 6 時間で $75 \sim 95$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 8 時間で $80 \sim 100$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 10 時間で 90 重量%超の薬学的に活性な薬剤

である。

【0054】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホン HCl およびナロキソン HCl が好ましいことがある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約 $2:1$ 、約 $1:1$ または約 $1:2$ などの、重量比約 $2:1 \sim 1:2$ の範囲で含むことができる。

【0055】

いくつかの実施形態では、本発明は、少なくともヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、および好ましくはこれらの薬学的に活性な薬剤と混合されて少なくとも1つの持続放出性材料を含む、持続放出性医薬コーティングビーズ組成物を対象とし、ただし、 $\text{pH} 1.2$ の人工胃液 500 ml または 900 ml 中、欧州薬局方パドル法を使用して、 100 rpm で 37°C においてインピトロで放出されるヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体、および/あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体の量は、

- 1 時間で $5 \sim 45$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 2 時間で $15 \sim 55$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 3 時間で $30 \sim 70$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 4 時間で $35 \sim 75$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 6 時間で $40 \sim 80$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 8 時間で $50 \sim 90$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 10 時間で $60 \sim 100$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 12 時間で $65 \sim 100$ 重量%の薬学的に活性な薬剤

である。

【0056】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホン HCl およびナロキソン HCl が好ましいことがある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約 $2:1$ 、約 $1:1$ または約 $1:2$ などの、重量比約 $2:1 \sim 1:2$ の範囲で含むことができる。

【0057】

好ましくは、 $\text{pH} 1.2$ の人工胃液 500 ml または 900 ml 中、欧州薬局方パドル法を使用して、 100 rpm で 37°C においてインピトロで放出される薬学的に活性な薬剤の量は、

- 1 時間で $8 \sim 42$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 2 時間で $18 \sim 52$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 3 時間で $33 \sim 67$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 4 時間で $38 \sim 72$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、
- 6 時間で $43 \sim 77$ 重量%の薬学的に活性な薬剤、

10

20

30

40

50

8 時間で 5.3 ~ 8.7 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 10 時間で 6.3 ~ 9.7 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 12 時間で 7.3 ~ 10.0 重量%の薬学的に活性な薬剤
 である。

【0058】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホンHClおよびナロキソンHClが好ましいことがある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約2:1、約1:1または約1:2などの、重量比約2:1~約1:2の範囲で含むことができる。

【0059】

より好ましくは、pH1.2の人工胃液500mlまたは900ml中、欧州薬局方パドル法を使用して、100rpmで37℃においてインビトロで放出される薬学的に活性な薬剤の量は、

1 時間で 1.5 ~ 3.7 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 2 時間で 2.5 ~ 4.7 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 3 時間で 3.8 ~ 6.2 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 4 時間で 4.2 ~ 6.6 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 6 時間で 5.0 ~ 7.4 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 8 時間で 6.0 ~ 8.4 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 10 時間で 6.8 ~ 9.2 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 12 時間で 7.8 ~ 10.0 重量%の薬学的に活性な薬剤
 である。

【0060】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホンHClおよびナロキソンHClが好ましいことがある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約2:1、約1:1または約1:2などの、重量比約2:1~約1:2の範囲で含むことができる。

【0061】

さらにより好ましくは、pH1.2の人工胃液500mlまたは900ml中、欧州薬局方パドル法を使用して、100rpmで37℃においてインビトロで放出される薬学的に活性な薬剤の量は、

1 時間で 1.9 ~ 3.3 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 2 時間で 2.9 ~ 4.3 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 3 時間で 4.3 ~ 4.7 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 4 時間で 4.7 ~ 6.1 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 6 時間で 5.5 ~ 6.9 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 8 時間で 6.5 ~ 7.9 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 10 時間で 7.3 ~ 8.7 重量%の薬学的に活性な薬剤、
 12 時間で 8.3 ~ 10.0 重量%の薬学的に活性な薬剤
 である。

【0062】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホンHClおよびナロキソンHClが好ましいことがある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約2:1、約1:1または約1:2などの、重量比約2:1~約1:2の範囲で含むことができる。

【0063】

さらにより好ましくは、pH1.2の人工胃液500mlまたは900ml中、欧州薬局方パドル法を使用して100rpmにおいて37℃で、インビトロで放出される薬学的に活性な薬剤の量は、

1 時間で 1 ~ 1.5 重量%の薬学的に活性な薬剤、

10

20

30

40

50

2 時間で 6 ~ 26 重量% の薬学的に活性な薬剤、
 3 時間で 15 ~ 35 重量% の薬学的に活性な薬剤、
 4 時間で 25 ~ 45 重量% の薬学的に活性な薬剤、
 6 時間で 40 ~ 60 重量% の薬学的に活性な薬剤、
 8 時間で 55 ~ 75 重量% の薬学的に活性な薬剤、
 10 時間で 60 ~ 80 重量% の薬学的に活性な薬剤、
 12 時間で 70 ~ 100 重量% の薬学的に活性な薬剤
 である。

【0064】

薬学的に活性な薬剤は、好ましくは、ヒドロモルホン HCl およびナロキソン HCl であることが好ましい場合がある。持続放出性医薬組成物は、これらの活性剤を、先に示した量および重量比約 2 : 1、約 1 : 1 または約 1 : 2 などの、重量比約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 の範囲で含むことができる。

10

【0065】

本発明の文脈において過酷条件下で保存するとは、医薬組成物が、高い温度および/または相対湿度 (RH) に長時間曝されることを意味する。例えば、一般的な過酷条件は、25 および 60% RH で少なくとも 1、2、3、4、5、6、12 または 18 カ月にわたって保存することを指す。他の過酷条件は、30 および 65% RH で少なくとも 1、2、3、4、5、6 または 12 カ月にわたって保存することを指す。他の過酷条件は、40 および 75% RH で少なくとも 1、2、3、4、5 または 6 カ月にわたって保存する

20

【0066】

かかる過酷保存条件は患者の家庭内に一般的なので、これらの条件を使用して、医薬組成物が、その安全性および効率に悪影響を受けずに、その条件下で長期間保存するのに十分な保存期間を有するかどうかを決定する。かかる悪影響は、インビトロ放出速度が経時的に変化し、それによって投与後に異なる量の活性剤が放出されることから、組成物の効率が影響を受けることを含み得る。同様に、悪影響は、薬学的に活性な薬剤の分解から生じることもあり、この分解によって、薬学的に活性な機能的薬剤の総量が減少し、または毒性のある副生成物が形成されるおそれがある。

【0067】

過酷条件下で保存された後、インビトロ放出プロフィールにおいて、または医薬組成物の活性剤 (複数可) の量に関して変化が観測される場合、安定性の問題を示していることがある。それとは逆に、かかる変化が観測されない場合、医薬組成物は保存に安定であることを意味している。

30

【0068】

前述の過酷保存条件を使用して、医薬品の投与量が、少なくとも約 12 カ月、少なくとも約 18 カ月、少なくとも約 24 カ月または少なくとも約 36 カ月の保存期間を有するかどうかを推測することができる。通常、例えば製造目的で添加剤、活性剤等を供給することにより適合性があることから、通常、18 カ月以上の保存期間が望ましいことがある。医薬組成物が保存に安定な場合、すなわち、25 および 60% RH で少なくとも 1、2、3、4、5 カ月またはそれ以上にわたって保存された後も、本質的に同じ放出速度を有する場合、通常、保存期間は少なくとも約 12 カ月と示される。医薬組成物が保存に安定な場合、すなわち、30 および 65% RH で少なくとも 1、2、3、4、5 カ月またはそれ以上にわたって保存された後も本質的に同じ放出速度を有する場合、通常、保存期間は少なくとも約 18 カ月と示される。医薬組成物が保存に安定な場合、すなわち、40 および 75% RH で少なくとも 1、2、3、4、5 カ月またはそれ以上にわたって保存された後も本質的に同じ放出速度を有する場合、通常、保存期間は 36 カ月などの少なくとも約 24 カ月と示される。

40

【0069】

用語「実質的に同じ放出速度」は、過酷条件に曝された医薬組成物のインビトロ放出速

50

度が、参照組成物と比較される状況を指す。ただし、参照組成物は、過酷条件に曝されていない同一の医薬組成物とする。過酷条件に曝された組成物のインビトロ放出プロファイルが、参照組成物のインビトロ放出プロファイルから約20%以下、好ましくは約15%以下、より好ましくは10%以下、さらにより好ましくは約5%以下しか逸脱しない場合、インビトロ放出速度は実質的に同じであるとみなされる。

【0070】

用語「ヒドロモルホンおよび/またはナロキソンに關係する物質」等は、ヒドロモルホンまたはナロキソン、薬学的に許容される塩およびその誘導体の、例えば分解などの化学反応から生じる物質を指す。これらの物質は、物質の識別およびその起源が公知であるヒドロモルホンに關係する公知の物質として、物質の識別およびその起源が公知であるナロキソンに關係する公知の物質として、および未知の物質として、区別することができる。未知の物質については、それらの識別は公知ではない。しかし未知の物質は、ヒドロモルホンおよび/またはナロキソン、薬学的に許容される塩およびその誘導体から生じると推測される。用語「ヒドロモルホンおよびナロキソンに關係する物質」は、ヒドロモルホンに關係する公知の物質、ナロキソンに關係する公知の物質、および未知の物質の総和を含み、したがって、用語「ヒドロモルホンおよびナロキソンに關係する全物質」と等しいと理解されたい。

【0071】

「約4%未満のヒドロモルホンおよびナロキソン、または薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する物質」または「約3%未満のヒドロモルホンおよびナロキソン、または薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する物質」等の用語は、前段落に記載の全物質の量が、より少量で存在する活性成分(すなわち、ヒドロモルホンまたはナロキソン)またはより少量で医薬組成物中に存在する薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体の全量に対して、例えば4重量%または3重量%未満であることを示す。したがって、医薬組成物がヒドロモルホンHClとナロキソンHClを1:2の重量比で含む場合、全物質の量は、ヒドロモルホンHClに關係する公知の物質、ナロキソンHClに關係する公知の物質および未知の物質を合計し、その後ヒドロモルホンHClの量を参照することによって算出される。医薬組成物がヒドロモルホンHClとナロキソンHClを2:1の重量比で含む場合、全物質の量は、ヒドロモルホンHClに關係する公知の物質、ナロキソンHClに關係する公知の物質および未知の物質を合計し、その後ナロキソンHClの量を参照することによって算出される。

【0072】

「ヒドロモルホンに關係する公知の物質」には、ヒドロモルホンn-オキシド、ノルオキシモルホン、擬似(pseudo)ヒドロモルホンが含まれる。

【0073】

「ナロキソンに關係する公知の物質」には、ノルオキシモルホン(noroxymorphon)、10a-ヒドロキシナロキソン、7,8-ジデヒドロナロキソン、擬似ナロキソン、3-o-アリルナロキソンが含まれる。

【0074】

「4%未満のヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する公知の物質」または「3%未満のヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する公知の物質」等の用語は、ヒドロモルホンに關係する公知の物質の量が、組成物中のヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体の全量に対して、例えば4重量%未満または3重量%未満であることを示す。

【0075】

「4%未満のナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する公知の物質」または「3%未満のナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する公知の物質」等の用語は、ナロキソンに關係する公知の物質の量が、組成物中のナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体の全量に対して、例えば4重量%未満または3.0重量%未満であることを示す。

【0076】

安定性を評価するために、医薬組成物を前述の過酷条件に曝し、ヒドロモルホンおよび/またはナロキソンに關係する全物質の量を決定することができる。次に、過酷条件に曝されていない同一の医薬組成物について、ヒドロモルホンおよび/またはナロキソンに關係する全物質の量を決定する。この組成物は、参照組成物とみなされる。「すべてのヒドロモルホンに關係するおよび/またはナロキソン物質」の検出は、一般にHPLC分析によって、例えばCATカラムを使用して実施される。次に、未知の物質の量を含む物質の量を、クロマトグラムのそれぞれのピーク下面積を算出することによって決定する。物質の識別は、純粋な公知の参照物質を用いて同じ分析を行うことによって決定することができる。さらなる一態様では、本発明は、過酷条件下で保存された後、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.2%未満またはさらには0.1%未満のヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する全物質および/あるいはナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する全物質を有する医薬組成物を提供することを目的とする。

10

【0077】

さらなる一態様では、本発明は、過酷条件下で保存された後、1%未満、例えば0.5%未満、0.4%未満、0.3%未満、0.2%未満、0.1%未満またはさらには0.05%未満のヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する公知の物質を有し、1%未満、例えば0.5%未満のナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩もしくは誘導体に關係する公知の物質を有する医薬組成物を提供することを目的とする。

20

【0078】

過酷保存条件は、前述と同じであってよい。したがって、一般的な過酷条件は、25および60%RH、30および65%RH、または40および75%RHで少なくとも1、2、3、4、5または6カ月にわたって保存することを指すことがある。

【0079】

したがって、医薬組成物は、過酷条件に曝された後、ヒドロモルホンおよび/またはナロキソンに關係する物質を約4%以下、例えば約3%以下、好ましくは約2%以下、より好ましくは約1%以下、さらにより好ましくは約0.5%以下有する場合に安定であるとみなされる。

30

【0080】

本発明の持続放出性組成物は、異なる剤形に製剤化することができる。例えば、持続放出性組成物は、錠剤または小型錠剤の形態であってよい。錠剤は、例えば連続的な持続放出性マトリックスを含むモノリシック錠剤であり得る。しかし、錠剤または小型錠剤は、錠剤に圧縮される多粒子から製造することもできる。かかる多粒子は、例えば、任意選択により即時放出相を伴う持続放出性マトリックス、または持続放出性コーティングおよび任意選択によりその上に即時放出相を伴う、活性剤を負荷したビーズを含むことができる。剤形は、かかる多粒子、例えばカプセルに充填することができる顆粒または小型錠剤の形態であってもよい。

【0081】

持続放出性医薬組成物のインビトロ放出速度は、インビボでの治療効果が、好ましくは少なくとも12時間、さらにある場合には最大24時間にわたって達成されるように選択される。かかる組成物は、かかるレジメンで投与され得るとき、「1日2回」または「1日1回」の製剤と記載され得る。

40

【0082】

持続放出性材料は、活性剤に制御放出特性を付与することができることが公知の任意の材料であってよい。

【0083】

かかる材料は、ガム、セルロースエーテル、アクリル系ポリマー、タンパク質由来の材料などの親水性および/または疎水性材料であり得る。

50

【 0 0 8 4 】

持続性材料は、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、ポリエチレングリコール、ミネラル、ならびに油およびワックスを含むこともできる。好ましい脂肪酸および脂肪アルコールは、 $C_{10} \sim C_{30}$ 鎖、好ましくは $C_{12} \sim C_{24}$ 鎖、より好ましくは $C_{14} \sim C_{20}$ 鎖または $C_{16} \sim C_{20}$ 鎖を有するものである。ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、ミリスチルアルコールおよびポリアルキレングリコールなどの材料が好ましいことがある。ワックスは、蜜蝋、カルナウバワックスなどの天然および合成ワックスから選択することができる。油は植物油であってよく、それには、例えばヒマシ油が含まれる。

【 0 0 8 5 】

本発明の文脈で考慮され得る持続放出性マトリックス材料は、セルロースエーテルから選択することもできる。

【 0 0 8 6 】

用語「セルロースエーテル」は、少なくともアルキル基および/またはヒドロキシアルキル基で誘導体化されたセルロース由来のポリマーを含み、このポリマーは親水性または疎水性であり得る。

【 0 0 8 7 】

例えば、持続放出性マトリックス材料は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、特に好ましくはヒドロキシエチルセルロースなどの、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルセルロースなどの親水性のヒドロキシアルキルセルロースであり得る。

【 0 0 8 8 】

疎水性セルロースエーテルの例には、例えばエチルセルロースが含まれる。エチルセルロースを使用することが好ましいことがある。エチルセルロースなどの疎水性セルロースエーテルは、医薬組成物に耐アルコール性を付与するのに特に適していることがある。

【 0 0 8 9 】

本発明の持続放出性マトリックス製剤に特に適した材料は、アクリル樹脂の群から選択することができる。かかるアクリル樹脂は、(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーから製造することができる。

【 0 0 9 0 】

中性(メタ)アクリル酸(コ)ポリマー、アニオン性残基を有する(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーまたはカチオン性残基を有する(メタ)アクリル酸エステルコポリマーなどの、残基の性質によって特徴付けることができる、様々な種類の(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーが利用可能である。

【 0 0 9 1 】

中性(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーには、中性残基を有する95~100重量%の重合化モノマーを有するポリマーが含まれる。中性残基を有するモノマーは、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレートおよびブチルアクリレートなどの、アクリル酸またはメタクリル酸の $C_1 \sim C_4$ アルキルエステルであり得る。例えば、中性(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーは、エチルアクリレート20~40重量%およびメチルメタクリレート60~80重量%を含むことができる。かかるポリマーは、例えば、商標Eudragit(登録商標)NEで利用可能であり、これは、エチルアクリレート30重量%およびメチルメタクリレート70重量%のコポリマーである。このポリマーは、通常、30%または40%水性分散液の形態で提供されている(Eudragit(登録商標)NE30D、Eudragit(登録商標)NE40DまたはEudragit(登録商標)NM30D)。

【 0 0 9 2 】

官能性アニオン性残基を有する(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーは、25~95重量%のアクリル酸またはメタクリル酸のラジカル重合した $C_1 \sim C_4$ アルキルエステル、およびアルキル残基にアニオン基を有する5~75重量%のメタクリレートモノマーを有す

10

20

30

40

50

る、(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーであり得る。アクリル酸またはメタクリル酸の $C_1 \sim C_4$ アルキルエステルは、やはり、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレートおよびブチルアクリレートである。アルキル残基にアニオン基を有する(メタ)アクリレートモノマーは、例えばアクリル酸、好ましくはメタクリル酸であり得る。アニオン性官能基を有するかかるメタクリル酸コポリマーは、例えば、メタクリル酸40~60重量%およびメチルメタクリレート60~40重量%またはエチルアクリレート60~40重量%を含むことができる。これらの種類のポリマーは、それぞれEudragit(登録商標)L100/Eudragit(登録商標)L12.5またはEudragit(登録商標)L100-55/Eudragit(登録商標)L30D-55として利用可能である。

10

【0093】

例えば、Eudragit(登録商標)L100は、メチルメタクリレート50重量%およびメタクリル酸50重量%のコポリマーである。このコポリマーは、12.5%溶液(Eudragit(登録商標)L12.5)としても提供されている。Eudragit(登録商標)L100-55は、エチルアクリレート50重量%およびメタクリル酸50重量%のコポリマーである。このコポリマーは、30%分散液(Eudragit(登録商標)L30D-55)としても提供されている。

【0094】

アニオン性官能基を有する(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーは、メタクリル酸20~40重量%およびメチルメタクリレート80~60重量%を含むこともできる。これらの種類のポリマーは、通常、商標Eudragit(登録商標)Sで利用可能である。これは、12.5%溶液(Eudragit(登録商標)S12.5)としても提供されている。アニオン性官能基を有する別の種類のメタクリル酸コポリマーは、商標Eudragit(登録商標)FSで利用可能であり、これは一般に、メチルメタクリレート10~30重量%、メチルアクリレート50~70重量%およびメタクリル酸5~15重量%を含む。したがって、Eudragit(登録商標)FSは、メチルメタクリレート25重量%、メチルアクリレート65重量%、およびメタクリル酸10重量%のポリマーであり得る。このポリマーは、通常、30%分散液(Eudragit(登録商標)FS30D)として提供されている。

20

【0095】

官能性カチオン基を有する(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーは、第3級アミノ基を有するメタクリル酸コポリマーであり得る。かかるポリマーは、アクリル酸またはメタクリル酸のラジカル重合した $C_1 \sim C_4$ アルキルエステル30%~80重量%、およびアルキル残基に第3級アミノ基を有するメタクリレートモノマー70~20重量%を含むことができる。

30

【0096】

官能性第3級アミノ基を有する適切なモノマーは、例えば米国特許第4,705,695号(縦列3、64行~縦列4、13行目参照)に開示されている。これらのモノマーには、例えば、ジメチルアミノエチルアクリレート、2-ジメチルアミノプロピルアクリレート、ジメチルアミノプロピルメタクリレート、ジメチルアミノベンジルアクリレート、ジメチルアミノベンジルメタクリレート、(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル)プロピルアクリレート、ジメチルアミノ-2,2-ジメチルプロピルメタクリレート、(3-ジエチルアミノ-2,2-ジメチル)プロピルアクリレートおよびジエチルアミノ-2,2-ジメチルプロピルメタクリレートが含まれる。特に適切なものは、ジメチルアミノエチルメタクリレートである。コポリマー中、第3級アミノ基を有するモノマーの量は、20~70%、40~60%で変わり得る。アクリル酸またはメタクリル酸の $C_1 \sim C_4$ アルキルエステルの量は、70~30重量%以内であり得る。アクリル酸またはメタクリル酸の $C_1 \sim C_4$ アルコールエステルには、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレートおよびブチルアクリレートが含まれる。第3級アミノ基を有する一般的な(メタ)アクリル酸(コ)ポリマー

40

50

は、メチルメタクリレート20～30重量%、ブチルメタクリレート20～30重量%およびジメチルアミノエチルメタクリレート60～40重量%を含むことができる。例えば、市販のEudragit(登録商標)E100は、メチルメタクリレート25重量%、ブチルメタクリレート25重量%およびジメチルアミノエチルメタクリレート50重量%を含む。別の一般に市販されているポリマーであるEudragit(登録商標)EPOは、メチルメタクリレートと、ブチルメタクリレートと、ジメチルアミノエチルメタクリレートが25:25:50の比のコポリマーを含む。

【0097】

官能性カチオン基を有する別の種類の(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーは、第4級アミノ基を有する(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーである。この種類の(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーは、一般に、ラジカル重合したメチルメタクリレート50～70%、エチルアクリレート20～40重量%、および2-トリメチルアンモニウムエチルメタクリレート塩化物12～2重量%を含む。かかるポリマーは、例えば商標Eudragit(登録商標)RSまたはEudragit(登録商標)RLで利用可能である。

10

【0098】

例えば、Eudragit(登録商標)RSは、メチルメタクリレート65重量%、エチルアクリレート30重量%および2-トリメチルアンモニウムエチル(trimethylamoniomethyl)メタクリレート塩化物5重量%のラジカル重合した単位を含む。Eudragit(登録商標)RLは、メチルメタクリレート60重量%、エチルアクリレート30重量%および2-トリメチルアンモニウムエチルメタクリレート塩化物10重量%のラジカル重合した単位を含む。

20

【0099】

持続放出性製剤における持続放出性材料(複数可)の量は、医薬組成物の重量に対して約5～90重量%、約10～70重量%、約20～60重量%、約20%～約55重量%、約25%～約50重量%、約25%～約45重量%、好ましくは約30～約40重量%であり得る。組成物に組み込まれる持続放出性材料の量は、持続放出特性を調整する1つの方法となり得る。例えば、持続放出性材料の量を増大させると、放出はさらに持続し得る。前述の量は、医薬組成物中の持続放出性材料の全含量を指す。したがってこれらの量は、中性(メタ)アクリル酸(コ)ポリマー、疎水性セルロースエーテルおよび/または脂肪アルコールなどの様々な持続放出性材料の混合物を指すことができる。

30

【0100】

セルロースエーテルが持続放出性材料に含まれる場合、一般に、医薬組成物の重量に対して約5%～約50重量%、約5%～約45重量%、約5%～約40重量%、約5%～約35重量%、約5%～約30重量%、約5%～約25重量%、約5%～約20重量%、例えば約5重量%、約7重量%、約10重量%、約15重量%、約18重量%または約20重量%の量で存在することになる。

【0101】

脂肪アルコールが持続放出性材料に含まれる場合、一般に、医薬組成物の重量に対して約5%～約50重量%、約5%～約45重量%、約5%～約40重量%、約5%～約35重量%、約10～約30重量%、約10%～約25重量%、例えば約10重量%、約15重量%、約20重量%または約25重量%の量で存在することになる。

40

【0102】

(メタ)アクリル酸(コ)ポリマーが持続放出性材料に含まれる場合、一般に、医薬組成物の重量に対して約5%～約50重量%、約5%～約45重量%、約5%～約40重量%、約5%～約35重量%、約10%～約30重量%、約10%～約25重量%、例えば約10重量%、約15重量%、約20重量%または約25重量%の量で存在することになる。

【0103】

本発明の医薬組成物は、充填剤、滑沢剤、結合剤、放出速度調整剤(modifier)、粘着防止剤(anti-tacking agent)などの薬学的に許容される添加剤を含むこともできる。

50

【0104】

賦形剤として指定することもできる充填剤には、例えばラクトース、好ましくは無水ラクトース、グルコースまたはショ糖、デンプン、それらの加水分解物、微結晶性セルロース、セラトース (cellatose)、ソルビトールまたはマンニトールなどの糖アルコール、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウムまたはリン酸三カルシウムなどの多価可溶性 (polysoluble) カルシウム塩、および先の充填剤の2つ以上の組合せが含まれ得る。

【0105】

ヒドロモルホンおよびナロキソンの組合せは、特にセルロースエーテルが持続放出性材料として使用される場合、湿気の影響を受けやすいことが観測されている。この状況を考慮すると、例えば水の形態で湿気を取り込まない充填剤を使用することが好ましい場合がある。したがって、好ましい実施形態では、無水ラクトースなどの無水充填剤を使用することができる。

10

【0106】

滑沢剤には、高度に分散したシリカ、滑石、トウモロコシデンプン、酸化マグネシウムおよびステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、水添ヒマシ油などの脂肪、フマル酸ステアリルナトリウム、ならびに先の滑沢剤の2つ以上の組合せが含まれ得る。

【0107】

滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムおよび滑石の組合せを使用することが好ましい場合がある。これらの滑沢剤の適量が選択される場合、例えば、圧縮に使用される顆粒の流れ特性を改善し得ることが見出された。

20

【0108】

したがって滑沢剤は、医薬組成物の重量に対して約0.5%~約4重量%、約0.7%~約3重量%、約1%~約2重量%、例えば約1.0重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%または約2.0重量%の量で使用することが好ましい場合がある。特に、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが使用される場合、医薬組成物の重量に対して約0.75%~約1.25重量%の量が好ましい場合がある。前述の量は、組成物中のすべての滑沢剤 (すなわち、混合物を含む) の量を指す。

【0109】

結合剤には、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、カーボポールおよびその組合せが含まれ得る。

30

【0110】

HPCは、錠剤の硬度に正の影響を及ぼすことができるので、HPCを結合剤として使用することが好ましい場合がある。

【0111】

したがって結合剤は、医薬組成物の重量に対して約1%~約10重量%、約2%~約9重量%、約3%~約7重量%、約3%~6重量%、約4%~約5%、例えば約4.0重量%、約4.1重量%、約4.2重量%、約4.3重量%、約4.4重量%、約4.5重量%、約4.6重量%、約4.7重量%、約4.8重量%、約4.9重量%または約5.0重量%の量で使用することが好ましい場合がある。特にHPCが結合剤として使用される場合、医薬組成物の重量に対して約4.4%~約5.0重量%の量が好ましい場合がある。前述の量は、組成物中のすべての結合剤 (すなわち、混合物を含む) の量を指す。

40

【0112】

結合剤としてポビドンを使用しないことが好ましい場合がある。

【0113】

放出速度調整剤は、持続放出性材料を使用して得られるはずの放出を調整するために、例えば放出を加速し、または放出をさらに緩慢にするために使用することができる、薬学的に許容される添加剤である。かかる放出調整剤は、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (methlycellulose)、ヒドロキシエチルセルロースなどの

50

親水性物質、または油、ワックスなどの疎水性物質であり得る。他の放出調整剤には、Eudragit（登録商標）RLPOタイプのポリマーなどの、前述のいくつかの（メタ）アクリル酸（コ）ポリマーまたはキサントガムなどのガムが含まれ得る。

【0114】

Eudragit /（登録商標）RLPOタイプのポリマー、Hypromellose K100Mなどの低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはキサントガムなどの放出速度調整剤が、好ましいことがある。

【0115】

かかる放出速度調整剤は、医薬組成物の重量に対して約1%～約20重量%、約2%～約19重量%、約3%～約18重量%、約4%～約17重量%、約5%～約15重量%、例えば約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%または約15重量%の量で存在することができる。前述の量は、組成物中のすべての放出速度調整剤（すなわち、混合物を含む）の量を指す。

10

【0116】

薬学的に許容される添加剤の機能は、重複し得ることを理解されたい。例えば、微結晶性セルロースなどの球状化剤（spheronising agent）は、適量が選択されるならば、充填剤として使用することもできる。さらに、HPMCは、放出速度調整剤として作用するだけでなく、例えばコーティングと共に持続放出性製剤において使用される場合には、結合剤としても作用することができる。

20

【0117】

持続放出性コーティングは、当技術分野で一般的な材料から生成することができる。

【0118】

したがって持続放出性コーティングは、例えば、(i)アルキルセルロース、(ii)アクリル系ポリマー、(iii)ポリビニルアルコール、または(iv)その混合物から選択される、例えば持続放出性材料から選択することができる。前述の群の中でも疎水性の代表例が好ましい場合がある。コーティングは、有機性または水性の溶液または分散液の形態で適用することができる。

【0119】

いくつかの実施形態では、制御放出コーティングは、疎水性制御放出性材料の水性分散液から導出される。次に、コーティングされた組成物を硬化することができる。

30

【0120】

好ましい実施形態では、制御放出コーティングは、本明細書で以下に記載するものなどの可塑剤を含む。

【0121】

特定の実施形態では、製剤からの放出を十分に持続させるために、約2%～約20%、例えば約2%～約15%、好ましくは約5%～約10%、例えば6%、7%、8%または9%の重量増加レベルを得るのに十分な量のコーティング材料でコーティングすることができる。

【0122】

アルキルセルロースを含むセルロース系材料およびポリマーは、コーティング基材、例えば、本発明のビーズ、顆粒、錠剤等に十分に適した持続放出性材料である。単に例示的ではあるが、好ましいアルキルセルロースポリマーは、エチルセルロースである。

40

【0123】

エチルセルロースの市販の水性分散液の1つは、Aquacoat（登録商標）ECD30などのAquacoat（登録商標）（FMC Corp.、米国ペンシルベニア州フィラデルフィア）である。Aquacoatは、エチルセルロースを水非混和性の有機溶媒に溶解し、次にそれを界面活性剤および安定剤の存在下で、水中で乳化させることによって調製される。サブミクロンの液滴を生成するために均質化した後、有機溶媒を真空下で蒸発させて、擬似ラテックスを形成する。

50

【0124】

エチルセルロースの別の水性分散液は、Surelease（登録商標）（Colorcon, Inc.、米国ペンシルベニア州ウェストポイント）として市販されている。この製品は、製造過程の最中に可塑剤を分散液に組み込むことによって調製される。ポリマー、可塑剤（セバシン酸ジブチルまたは中鎖脂肪酸（medium chain triglyceride））および安定剤（オレイン酸）のホットメルトを、均一混合物として調製し、次にアルカリ溶液で希釈して水性分散液を得、それを基材に直接適用することができる。

【0125】

本発明の他の実施形態では、持続放出性コーティング材料は、それに限定されるものではないが、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリメタクリレート、ポリ（メチルメタクリレート）コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ（メタクリル酸無水物）ならびにグリシジルメタクリレートコポリマーを含む薬学的に許容されるアクリル系ポリマーである。

【0126】

特定の好ましい実施形態では、アクリル系ポリマーは、1つまたは複数のアンモニウムメタクリレートコポリマーから構成される。アンモニウムメタクリレートコポリマーは、当技術分野で周知であり、第4級アンモニウム基を少量有する、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルの完全に重合したコポリマーと説明される。一般的な例には、低透過性アンモニウムメタクリレートポリマーであるEudragit（登録商標）RS30Dおよび高透過性アンモニウムメタクリレートポリマーであるEudragit（登録商標）RL30Dが含まれる。Eudragit RLおよびEudragit RSは、水膨潤性であり、これらのポリマーによって吸収される水の量は、pHに依存するが、Eudragit RLおよびRSでコーティングされた剤形は、pHに依存しない。

【0127】

アクリル系コーティングは、Rohm Pharmaから、商標Eudragit（登録商標）RL30DおよびEudragit（登録商標）RS30Dでそれぞれ市販の2種類のアクリル樹脂塗料の混合物を含むことができる。本発明のEudragit（登録商標）RL/RS分散液は、望ましい溶解プロファイルを有する持続放出性製剤を最終的に得るために、任意の所望の比率で一緒に混合することができる。

【0128】

持続放出性コーティング材料として使用することができる他のポリマーは、十分な量で適用される場合、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの親水性ポリマーである。

【0129】

前述のコーティングは、組み合わせて適用することもできる。さらに、コーティング材料の量を増大させ、したがってコーティングの厚さを増大させることによって、剤形の放出特性に影響を及ぼすことが可能である。

【0130】

コーティングが疎水性制御放出性材料の水性分散液を含む、本発明の実施形態では、疎水性材料の水性分散液に、有効量の可塑剤を含めることによって、持続放出性コーティングの物理的特性をさらに改善することができる。例えば、エチルセルロースは、相対的に高いガラス転移温度を有し、標準のコーティング条件下では柔軟なフィルムを形成することができないので、持続放出性コーティングを含有するエチルセルロースコーティングをコーティング材料として使用する前に、このエチルセルロースコーティングに可塑剤を組み込むことが好ましい場合がある。一般に、コーティング溶液に含まれる可塑剤の量は、フィルム形成剤の濃度、例えば、ほとんどの場合約1～約50重量%のフィルム形成剤に基づいて決まる。

10

20

30

40

50

【0131】

エチルセルロースに適した可塑剤の例には、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチルおよびトリアセチンなどの水不溶性可塑剤が含まれるが、他の水不溶性可塑剤（アセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ヒマシ油など）を使用することが可能である。クエン酸トリエチルは、本発明のエチルセルロースの水性分散液に特に好ましい可塑剤である。

【0132】

本発明のアクリル系ポリマーの適切な可塑剤の例には、それに限定されるものではないが、クエン酸トリエチルNF X V Iなどのクエン酸エステル、クエン酸トリブチル、フタル酸ジブチル、および場合により1, 2-プロピレングリコールが含まれる。E u d r a g i t（登録商標）R L / R S 塗料溶液などのアクリル系フィルムから形成されるフィルムの弾性を強化するのに適していることが証明されている他の可塑剤には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、ヒマシ油およびトリアセチンが含まれる。

10

【0133】

本明細書に記載の本発明の医薬組成物は、投与されるヒドロモルホンの量1mg当たり、平均AUCt約1162h*pg/ml~約2241h*pg/ml、好ましくは約1328~約2075h*pg/ml、および投与されるヒドロモルホンの量1mg当たり、平均Cmax約122pg/ml~約234pg/ml、好ましくは約139~約218pg/ml、および平均tmax約1時間~約4.5時間、好ましくは約1.5時間~約4時間、より好ましくは約1.5時間~約3時間を提供するように製剤化することができる。これらの値は、好ましくは健康な対象への単回用量の投与を指す。好ましくは、投与は絶食状態で行われる。Cmax、AUCtおよびtmaxの平均値は、幾何平均を指す。

20

【0134】

本明細書に記載の本発明による医薬組成物（特に、コーティングされたビーズの実施形態）は、投与されるヒドロモルホンの量1mg当たり、平均AUCt約5.900ng* h/mL~約8.400ng* h/mL、好ましくは約6.500~約8.400ng* h/mL、および投与されるヒドロモルホンの量1mg当たり、平均Cmax約0.390ng/ml~約0.726ng/ml、好ましくは約0.590~約0.726ng/ml、および平均tmax約1時間~約4.5時間、好ましくは約1.5時間~約4時間、より好ましくは約4.0時間~約6.5時間を提供するように製剤化することができる。これらの値は、好ましくは健康な対象への単回用量の投与を指す。好ましくは、投与は絶食状態で行われる。Cmax、AUCtおよびtmaxの平均値は、幾何平均を指す。

30

【0135】

「Cmax値」は、活性剤であるヒドロモルホンの最大血漿濃度を示す。

【0136】

「tmax値」は、Cmax値に到達した時点を示す。換言すれば、tmaxは、最大血漿濃度が観測される時点である。

40

【0137】

「AUC（曲線下面積）」値は、濃度曲線の面積に相当する。AUC値は、血液循環に吸収された活性剤の量の合計に比例し、したがって生体利用能の測定値である。

【0138】

「AUCt値」は、投与時から測定可能な最終濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積の値である。AUCt値は、通常、線形台形法を使用して算出される。

【0139】

平均tmax、cmaxおよびAUCtなどの薬物動態パラメータを、健康なヒトであり得る健康な対象で測定する場合、それらのパラメータは、一般に、約16~24人の健康なヒト対象の試験集団において、経時的な血漿値の進展を測定することによって得られ

50

る。欧州医薬品庁（E M E A）または食品医薬局（F D A）などの規制機関は、通常、例えば16～24人の被験者から得られたデータを承認する。しかし、参加者8～16人などのより少ない参加者を含む初期試験も許容され得る。

【0140】

用語「健康な」対象は、この文脈では、身長、体重および血圧等の生理的パラメータに関して平均値を有する、通常は白人の典型的な男性または女性を指す。本発明の目的では、健康なヒト対象は、臨床試験の国際調和会議（I C H）の推奨に基づき、それに従う選択基準および除外基準に従って選択される。

【0141】

本発明の目的では、健康な対象は、従来の選択基準および除外基準に従って識別することができる。

10

【0142】

したがって選択基準は、例えば、年齢18歳以上から45歳以下；BMI範囲19～29 kg/m²、ならびに体重範囲が男性60～100 kgおよび女性55～90 kg（女性については、授乳中でないこと、妊娠中でないこと、ならびに被験薬の投与前24時間以内の尿中 - h C G 妊娠試験が陰性であること）；既往歴、身体検査、臨床試験、バイタルサインおよびECGなどに著しく異常な知見がないことが証明されている、全体的に良好な健康状態を含む。

【0143】

排除基準は、例えば、第1の用量の被験薬を投与する3カ月以内に任意の治験薬またはプラセボに曝露されていること、第1の用量の被験薬を投与する前30日以内に任意の著しい疾病があること、既往歴に関する試験前のスクリーニング、身体検査または実験室分析で任意の臨床的に著しい異常が同定されていること、第1の用量の被験薬を投与する前21日以内に任意の処方医薬品（閉経後の女性に対するHRTおよび避妊薬を除く）、または7日以内に制酸薬、ビタミン、生薬および/もしくはミネラルサプリメントを含む市販薬の使用があること、胃腸管の薬物吸収を妨害することが公知の併発症状（例えば、胃排出遅延、吸収不良症候群）、薬物の分布を妨害することが公知の併発症状（例えば、肥満）、薬物の代謝または排出を妨害することが公知の併発症状（例えば、肝炎、糸球体腎炎）、研究者の所見により、研究を安全に完了する対象の能力を損なうおそれがある病歴または併発症状、薬理学的治療が必要であった対象の発作障害の病歴、1日5本を超える現行の喫煙歴、DSM-IV基準による物質またはアルコール乱用の現在または過去の病歴の証拠がある対象、1日2単位以上のアルコール飲料を定期的に消費していると報告した対象、またはスクリーニングで血中アルコールレベルが0.5%である対象、第1の用量の被験薬の投与前3カ月以内に500 mLを超える血液もしくは血液製剤の献血または他の大量の血液喪失があること、スクリーニングで採取した尿検体中のエタノール、オピエート、バルビツレート、アンフェタミン、コカイン代謝産物、メタドン、プロポキシフェン、フェンシクリジン、ベンゾジアゼピンおよびカンナビノイドに関する試験前スクリーニングにおける任意の陽性結果、ヒドロモルホン、ナロキソンまたは関連化合物などに対して感受性が高いことが公知であることなどを含む。

20

30

【0144】

薬学的に許容される添加剤は、前述の通り、充填剤、結合剤、滑沢剤、放出速度調整剤、球状化剤、粘着防止剤等を含むことができる。しかし、例えば滑沢剤などのこれらの添加剤のいくつかは、後期に添加することができる。

40

【0145】

異なる技術が、かかる顆粒を得るのに利用可能である。例えば、ドラム造粒または流動層造粒を使用することができる。

【0146】

湿式造粒押出によって生成することができる顆粒を乾燥した後、少なくとも1つの薬学的に活性な薬剤と混合することができる。

【0147】

50

一般に、乾燥は、約 0.5% ~ 約 5.0% の範囲の湿度、約 20 ~ 約 90 の範囲の温度で、約 10 分 ~ 約 3 時間の範囲にわたって行われる。周囲湿度で、約 40 ~ 約 90 の範囲の温度で、約 15 分 ~ 約 2 時間の範囲にわたって乾燥することが好ましい場合がある。

【0148】

次に顆粒は、任意選択により、実質的に均一なサイズの顆粒を選択するために選別することができる。顆粒を圧縮する前に実質的に均一なサイズの顆粒を選択することによって、活性剤としての最終的な持続放出性医薬組成物の持続放出特性を改善することができる。次に顆粒は、より均一に分布することにより、放出プロファイルの不規則性を防止し得ると推測される。少なくとも約 70%、好ましくは少なくとも約 80%、より好ましくは少なくとも約 90% がおよそ同じ平均サイズである顆粒は、一般に、実質的に均一なサイズであるとみなされる。

10

【0149】

好ましくは、顆粒は、約 100 μm ~ 約 2 mm の範囲、より好ましくは約 100 μm ~ 約 1 mm の範囲、さらにより好ましくは約 100 μm ~ 約 600 μm の範囲の平均サイズから選択される。選択は、適切なメッシュサイズの篩を使用して実施することができる。

【0150】

いくつかの実施形態では、顆粒のサイズを選択する前に、顆粒を粉砕することができる。粉砕は、選択ステップの収率を増大させ、かつその後の圧縮ステップへの顆粒の適合性を改善することができる。粉砕のために、例えば回転ハンマーミルまたは上部/底部駆動型コニカルミルを使用することができる。

20

【0151】

薬学的に活性な薬剤（複数可）を顆粒と共に圧縮するために、例えば F e t t e または K i l i a n プレスなどの典型的な打錠装置を使用することができる。

【0152】

顆粒および活性剤（複数可）を圧縮する場合、薬学的に許容される添加剤は一般に当技術分野で使用されているので、薬学的に許容される添加剤を含めることもできる。例えば、滑沢剤、粘着防止剤、結合剤等を添加することができる。滑沢剤については、前述の量のステアリン酸マグネシウムおよび/またはタルクの使用が有利である場合がある。

【0153】

前述の通り、本発明の持続放出性医薬剤形は、前述の通り熱処理ステップにさらに曝すことができる。

30

【0154】

持続放出性コーティングは、流動層スプレーなどの当技術分野で一般的な方法によって生成することができる。

【0155】

本願の様々な実施形態を、以下の非限定的な例を参照しながら例示するが、これらの例は、本発明の範囲を解釈するために使用されるべきではない。

(実施例)

【0156】

以下に例示した実施形態は、コーティングされたビーズの形態のかかる持続放出性剤形に焦点を当てているが、安定性および/または溶解特性の改善は、D a n a g h e r に記載のものなどの他の剤形にも見られると思われる。したがって、安定性および/または溶解特性の改善は、(i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、および (i i) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩を活性成分として含む他の剤形、例えばマトリック剤形等にも見られると思われる。したがって、本発明は、これらの追加の持続放出性剤形を包含することを企図する。

40

【0157】

D a n a g h e r の実施例 18 における、製剤 A および製剤 B の制御放出ビーズ剤形は、関連物質に対する安定性の要件および生成物の保存期間内での溶解放出速度を満たすよ

50

うにさらに改善されている。D a n a g h e rの実施例 1 8における製剤 Aおよび Bに、酸化剤（メタ重亜硫酸ナトリウムなど）およびキレート剤（E D T Aナトリウムなど）の組合せを含めると、2 4カ月の提案されている保存期間における全不純物が改善され、すなわち製剤の安定性が改善されたことが見出された。

【 0 1 5 8 】

いくつかの変数を研究し、その研究に基づいて、生成物の保存期間内で安定な最終生成物を得るために賦形剤を識別し、調整した。一般的な製造方法を以下に記載し、その後、様々な研究および知見を記載する。

【 0 1 5 9 】

ヒドロモルホンおよびナロキソンの制御放出性多粒子ビーズ製剤は、好都合には以下の3段階：（ i ）即時放出コーティング（薬物積層）、制御放出コーティング、および（ i i i ）トップコーティングで製造することができる。以下の実施例では、すべての3つの段階を、W u r s t e rカラムを備えた流動層乾燥機中で実施した。

【実施例 1】

【 0 1 6 0 】

この実施例では、抗酸化剤（メタ重亜硫酸ナトリウムなど）およびキレート剤（エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物など）の一方または両方を添加した。これらを、薬物積層段階で添加して、活性な医薬品成分の任意の分解を防止した。医薬調製物を、表 1 に示した詳細に従って生成した。製剤 Aおよび Bは、D a n a g h e rの実施例 1 8と同じであり、これらの製剤は、抗酸化剤および/またはキレート剤を含有していなかったことに留意されたい。

【 0 1 6 1 】

【表 1】

表1-全不純物に対する抗酸化剤およびキレート剤の効果

成分	HN021WF2	HN1136U	HN1137U	HN021U	製剤A	製剤B
	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)
ヒドロモルホン塩酸塩	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
ナロキソン塩酸塩二水和物	1.64	1.65	1.65	1.64	1.65	1.65
微結晶性セルロース(MCC)球	44.97	44.84	44.84	44.97	44.89	44.83
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールフィルムコーティング濃縮物	1.64	0.50	0.50	1.64	1.63	1.68
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.02	0.02	-	0.02	-	-
EDTAナトリウム	-	0.02	-	-	-	-
水性エチルセルロース分散液	4.76	3.25	3.25	4.76	4.66	6.04
ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー	0.28	0.25	0.25	0.28	0.34	0.45
精製水USP	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	56.31	53.78	53.74	56.31	56.17	57.65
硬質ゼラチンカプセル	サイズ4	サイズ4	サイズ4	サイズ4	サイズ4	サイズ4
充填カプセルの総重量	92.15	93.99	94.30	92.15	92.01	93.49
25°C/60%RHで6カ月の全不純物%、乾燥剤あり	-	0.51	2.51	0.09	2.26	0.58
25°C/60%RHで6カ月の全不純物%、乾燥剤なし	0.57	-	-	0.66	-	2.55
25°C/60%RHで12カ月の全不純物%、乾燥剤なし	1.65	-	-	2.12	3.09	2.28
25°C/60%RHで12カ月の全不純物、乾燥剤あり	0.45	-	-	-	-	-

【 0 1 6 2 】

安定性データから、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物を添加すると、最終生成物におけるヒドロモルホンH C lおよびナロキソンH C lの安定性が改善されたと結論付けることができる。これらの結果に基づくと、薬物

層にメタ重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤およびエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物などのキレート剤を使用することによって、製剤の安定性が改善されると思われる。

【実施例 2】

【0163】

この実施例では、コア基材に焦点を当てた。具体的には、薬物積層過程中に、ヒドロモルホンHCl / ナロキソンHClを、結合剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールフィルムコーティング濃縮物またはポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールグラフトコポリマーなど）と共に、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物と一緒に混合することによって、水溶液を調製した。この溶液を、コア基材上にスプレーした。

【0164】

最終生成物の分解安定性プロファイルに対する影響を理解するために、コア基材のタイプを変えた。初期評価では、糖球が、ヒドロモルホンHClおよびナロキソンHClと適合できないことが示唆された。したがって、次に以下の4つのタイプの基材を選択して、表2に記載の詳細に基づいて製剤を生成した。

- (1) 微結晶性セルロース球 (MCC球、Celllets (登録商標) 700)、
- (2) KPM球と記載される、約20%ポリビニルアルコール - ポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールコポリマー (Kollicoat Protect - 防湿バリア賦形剤) で予めコーティングされた微結晶性セルロース球 (MCC球、Celllets (登録商標) 700)、
- (3) シリカ球、および
- (4) マンニトール - ポリビニルピロリドン球 (18 / 20メッシュ)。

【0165】

【表 2】

表2.全不純物に対するコア基材の効果

成分	HN1213PU	HN1216KU	HN1223KU	HN1227KU
	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)
ヒドロモルホン塩酸塩	3.00	3.00	3.00	3.00
ナロキソン塩酸塩二水和物	1.65	1.65	1.65	1.65
微結晶性セルロース(MCC)球	37.20	44.74	-	-
マンニトール-ポリビニルピロリドン球	-	-	44.74	-
シリカ球	-	-	-	44.74
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05
EDTAナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05
水性エチルセルロース分散液	4.65	4.66	4.66	4.66
ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー	0.85	2.55	2.55	2.55
ポリビニルアルコール-ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールコポリマー(Kollicoat Protect)	18.50	-	-	-
Q7-2587、30%シメチコンエマルジョン*	0.13	-	-	-
精製水USP	残部	残部	残部	残部
合計	66.08	56.70	56.70	56.70
ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル	サイズ4	サイズ4	サイズ4	-
充填カプセルの総重量	106.62	96.47	97.61	-
60°C/95%RHの全不純物%、乾燥剤あり、 ピーズのみで実施	2.57 168時間	4.75 168時間	2.84 168時間	4.03 168時間
40°C/75%RHで1カ月の全不純物%、乾燥 剤あり、カプセルで実施	0.60	0.30	0.40	-

*Kollicoat Protectに添加した

【0166】

安定性データは、出発コア基材材料が、最終生成物における全不純物の量に対して注目すべき効果を有していることを示した。加速安定性データに基づくと、マンニトール-ポリビニルピロリドン球およびKPM球は、分解生成物の形成の制御に関して、より安定な最終生成物をもたらすのにより有効であることが明らかである。さらに、マンニトール-ポリビニルピロリドン球は、未知の分解生成物をより有効に制御し、KPM球は、MCC球よりも、公知の分解生成物を有効に制御することも確立された。しかし、マンニトール-ポリビニルピロリドンおよび微結晶性セルロースでコーティングされていない球は、最終生成物における未知の分解生成物の形成を、より有効に制御する。したがって、マンニトール-ポリビニルピロリドンおよび微結晶性セルロースでコーティングされていない球は、本発明の持続放出性剤形において使用するのに全体的に優れていると思われる。

10

【0167】

結果として、薬物積層過程中、ヒドロモルホンHCl、ナロキソンHCl、メタ重亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩二水和物およびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールフィルムコーティング濃縮物またはポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを水中で混合することによって、水溶液を調製する。次に、透明な溶液を、微結晶性セルロース球(MCC球)またはマンニトール-ポリビニルピロリドン球上にスプレーして、即時放出(IR)ビーズを製造する。

【0168】

制御放出(CR)ビーズ(本明細書を通して持続放出とも呼ばれる)は、IRビーズを、水性エチルセルロース分散液および細孔形成剤(pore former)、例えばポリエチレングリコールフィルムコーティング濃縮物の分散液でコーティングすることによって生成する。この制御放出懸濁液の量は、装置および製造バッチサイズに応じて、水性エチルセルロース分散液とポリエチレングリコールフィルムコーティング濃縮物の、80:20~97:3の範囲のいくつかの異なる比を適用することによって、最適化される。また、重量増加百分率(8%~17%)を変えて、放出速度を有効に制御し、Danagherの実施例18における製剤AおよびBの通り標的溶解プロファイルを得た。

20

【実施例3】

【0169】

この実施例では、所望の溶解および全不純物の量を達成するための、制御放出ビーズ上へのトップコートの使用、ならびに必要なに応じて、生成物の安定性および溶解速度に対する、トップコーティング過程段階で使用したポリマーの効果を示すことに焦点を当てた。表3は、この実施例で生成した製剤の詳細を記載する。

30

【0170】

【表3】

表3-経時的な溶解放出速度に対するトップコートの効果

成分	製剤A	HN1104U	HN1107BU	HN1125KU	HN1212U	HN1213PU
	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)
ヒドロモルホン塩酸塩	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
ナロキソン塩酸塩二水和物	1.65	1.64	1.65	1.64	1.65	1.65
微結晶性セルロース(MCC)球	44.89	44.97	44.97	44.89	37.30	37.20
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 ポリエチレングリコールフィルムコーテ ィング濃縮物	0.50	0.50	0.50	-	-	-
メタ重亜硫酸ナトリウム	-	-	-	-	0.05	0.05
EDTAナトリウム	-	-	-	-	0.05	0.05
水性エチルセルロース分散液	4.66	6.39	6.39	4.66	4.66	4.65
ポリビニルアルコール-ポリエチレング リコールグラフトコポリマー	0.34	1.07	1.07	0.85	0.85	0.85
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 ポリエチレングリコールフィルムコーテ ィング濃縮物トップコート	1.13	-	-	1.13	-	-
Q7-2587、30%シメチコンエマルジョン*					0.05	0.13
Opadry AMBトップコート8%重量増加	-	-	4.60	-	-	-
ポリビニルアルコール-ポリビニルアル コール-ポリエチレングリコールコポリ マー(Kollicoat Protect)	-	-	-	-	-	(18.50)中1 1.00
Opadry 200トップコート20%重量増加	-	-	-	-	-	-
ポリビニルアルコール-ポリエチレング リコールグラフトコポリマートップコー ト2~3%	-	-	-	-	-	-
精製水USP	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	56.17	57.52	62.12	56.18	55.11	66.08

*Kollicoat Protectに添加した

10

20

【0171】

【表4】

表3-続き。経時的な溶解放出速度に対するトップコートの効果

成分	HN1207	HN1216KU	PT120027	PT120028
	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)	量 (mg)
ヒドロモルホン塩酸塩	3.00	3.00	3.00	3.00
ナロキソン塩酸塩二水和物	1.65	1.65	1.65	1.65
微結晶性セルロース(MCC)球	44.87	44.74	44.78	44.78
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 ポリエチレングリコールフィルムコーテ ィング濃縮物	0.50	-	0.50	0.50
メタ重亜硫酸ナトリウム	-	0.05	0.05	0.05
EDTAナトリウム	-	0.05	0.05	0.05
水性エチルセルロース分散液	4.66	4.66	3.72	3.72
ポリビニルアルコール-ポリエチレングリ コールグラフトコポリマー	0.34	0.84	0.28	0.28
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 ポリエチレングリコールフィルムコーテ ィング濃縮物トップコート	-	-	-	-
Q7-2587、30%シメチコンエマルジョン*	-	-	-	-
Opadry AMBトップコート8%重量増加	-	-	-	-
ポリビニルアルコール-ポリエチレングリ コールグラフトコポリマー 20%重量増加	-	-	-	-
Opadry 200トップコート20%重量増加	11.20	-	-	-
ポリビニルアルコール-ポリエチレングリ コールグラフトコポリマー 2~3%	-	1.71	-	1.10
精製水USP	残部	残部	残部	残部
合計	66.05	56.70	54.03	55.13

10

20

【0172】

【表5】

製剤A						
時間	初期ビーズ		1M 30°C/65%RHのビーズ		12M RTビーズ	
時間(h)	HH	Nal	HH	Nal	HH	Nal
0	0	0	0	0	0	0
1	3	4	5	6	4	6
2	6	7	14	15	12	13
3	11	12	28	28	22	23
4	20	21	43	43	36	35
6	45	44	68	68	60	58
8	67	65	83	82	76	73
10	79	77	90	90	85	82
12	87	85	95	95	90	87
16	96	94	100	101	96	93

30

【0173】

40

【表 6】

HN1104U (HN1107BUのCRバッチ)				
時間	初期ビーズ		1M 30°C/65%RHのビーズ	
時間(h)	HH	Nal	HH	Nal
0	0	0	0	0
1	13	13	16	15
2	32	32	39	38
3	47	46	56	54
4	59	57	68	66
6	75	73	82	80
8	85	83	89	87
10	91	89	94	93
12	95	93	97	96
16	99	98	100	99

10

【 0 1 7 4 】

【表 7】

HN1107BU				
時間	初期ビーズ		1M 30°C/65%RHのビーズ	
時間(h)	HH	Nal	HH	Nal
0	0	0	0	0
1	23	23	29	28
2	49	48	59	58
3	66	64	76	74
4	76	74	86	84
6	88	86	95	93
8	94	93	100	99
10	98	97	102	101
12	100	99	103	103
16	102	102	105	105

20

【 0 1 7 5 】

【表 8】

HN1125KU				
時間	初期ビーズ		9M RTビーズ	
時間(h)	HH	Nal	HH	Nal
0	0	0	0	0
1	1	3	1	2
2	2	5	3	4
3	3	6	4	5
4	5	8	6	7
6	12	16	16	19
8	23	27	27	29
10	35	38	37	39
12	44	47	45	47
16	55	59	56	57

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 9】

HN1212U(HN1213PUのCRバッチ)			HN1213PU	
時間	初期ビーズ		初期ビーズ	
時間(h)	HH	Nal	HH	Nal
0	0	0	0	0
1	3	6	16	18
2	18	22	66	66
3	49	52	93	93
4	70	72	100	100
6	86	86	101	101
8	93	93	101	102
10	96	97	102	102
12	98	98	102	102
16	100	100	102	103

10

【 0 1 7 7 】

【表 10】

HN1216KU				
時間	初期ビーズ		3カ月 30°C/65%RH	
時間(h)	HH	Nal	HH	Nal
0	0	0	0	0
1	1	3	3	3
2	7	9	9	8
3	18	21	20	19
4	32	36	33	33
6	52	55	54	54
8	64	66	65	65
10	72	74	73	73
12	77	79	78	78
16	84	86	85	84

20

【 0 1 7 8 】

【表 11】

PT120027 (PT120028のCRバッチ)			PT120028		PT120028	
時間	初期ビーズ		初期ビーズ		1カ月 カプセルRT	
時間(h)	HH	HH	Nal	Nal	HH	Nal
0	0	0	0	0	0	0
1	5	7	7	9	5	6
2	12	14	14	16	13	15
3	19	21	23	25	22	24
4	28	29	31	33	32	33
6	45	46	47	48	51	51
8	59	59	61	61	66	66
10	70	69	71	70	76	76
12	78	76	78	77	83	83
16	87	85	87	86	92	92

30

40

【 0 1 7 9 】

この実施例のこの結果は、トップコートを制御放出ビーズに添加することには有益な効果があることを明示している。ポリマーを添加すると、最終生成物の安定性に対して改善された効果があると結論付けることができる。トップコートの添加によって、制御放出段階におけるビーズの溶解速度が増大した。この増大は、制御放出ビーズの重量増加が2%～3%になるようにポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを添加した場合に、5%未満であった。別のポリマーを添加してもしなくても、トップコートは制御放出ビーズ上に添加したすべての他の場合において、放出速度は5%超であり、経時的に増大し続けた。さらに、典型的に防湿制御バリアポリマーとして使用される0

50

padry clear、Opadry AMB、Opadry 200およびKollicoat Protectなどの他のポリマーは、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーほど著しく防湿しなかった。安定性データが、60 / 95% RHにおいて96時間で全不純物4.99%を示したので、バッチHN1207の溶解試験は実施しなかった。

【0180】

バッチPT120027およびそのトップコートバッチPT120028は、異なる時点で溶解放出プロファイルの変動性が5%未満であることを明示した。

【0181】

トップコーティングされたビーズの製造中に、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを、2%~3%の重量増加で添加したバッチPT120028およびHN1216KUも、経時的に10%未満の溶解速度の変動性を示した。

【0182】

この実施例の結果に基づくと、製造過程の第3の段階において、制御放出ビーズは、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーの水溶液でコーティングされる場合に、より安定である。

【0183】

溶解速度は、最終生成物の重要な特質であり、この実施例の結果に示されている通り、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーをトップコーティング系として添加することによって制御され得る。Danagherの実施例18の製剤AおよびBは、トップコーティング層にこのポリマーを含有していなかったことに留意されたい。

【0184】

この実施例では、以下の装置過程条件を使用した。

装置：GPCG1 Wursterコーター

ノズル直径：1.0mm

噴霧圧力：2バール

空気速度：6~7m/s

【0185】

異なる段階で使用したコーティング温度およびスプレー速度を、表4に提示する。

【0186】

【表12】

表4-製造過程中の過程パラメータ

コーティング段階	薬物積層 (IRビーズ)	制御放出ビーズ	トップコート Opadry Clear	トップコート Opadry 200	トップコート Opadry AMB	トップコート Kollicoat Protect	トップコートポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー
注入口温度 (°C)	60-65	50-55	55-60	54-61	59-65	53-54	42-44
生成物温度 (°C)	45-47	40-42	45-47	44-46	50-52	44-46	35-37
スプレー率 ml/分	1.3-6.7	4-12.6	1.2-8	2-8	1.5-3.9	2-6	2-8

【実施例4】

【0187】

この実施例では、表5に記載の詳細に基づいて、いくつかの医薬製剤を調製した。

【 0 1 8 8 】

バルクビーズを、硬質シェルカプセルで被包した。この被包は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロースとも呼ばれる）または硬質ゼラチンカプセルを使用して実施することができる。この研究では、生成物の安定性に対するカプセルシェルタイプの効果を決定することに焦点を当てた。

【 0 1 8 9 】

【表 1 3】

表5-全不純物に対するカプセルシェルタイプの効果

成分	HN1136U	HN1136U
	量(mg)	量(mg)
ヒドロモルホン塩酸塩	3.00	3.00
ナロキソン塩酸塩二水和物	1.65	1.65
微結晶性セルロース(MCC)球	44.84	44.84
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールフィルムコーティング濃縮物	0.50	0.50
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.02	0.02
EDTAナトリウム	0.02	0.02
水性エチルセルロース分散液	3.25	3.25
ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフト	0.25	0.25
二酸化ケイ素NF(Syloid 244FP)NF	0.25	0.25
精製水USP	残部	残部
合計	53.78	53.78
ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル	-	サイズ4
硬質ゼラチンカプセル	サイズ4	-
充填カプセルの総重量	93.99	93.99
乾燥剤タイプ	Minipax 1g	Minipax 1g
初期の全不純物%	0.16	0.15
RTで3カ月の全不純物%	0.17	0.10
25°C/60%RHで3カ月の全不純物%	0.12	0.16
25°C/60%RHで6カ月の全不純物%	0.51	0.36
40°C/75%RHで1カ月の全不純物%	6.26	0.27

【 0 1 9 0 】

硬質ゼラチンカプセルおよびヒプロメロースカプセルの両方を使用して、最終バルク生成物（トップコーティングされたビーズ）を被包し、安定性の研究を同時に実施した。安定性データは、ヒプロメロースカプセルにおける分解生成物のレベルが目立って低減したことを示した。この研究の結果によって、硬質ゼラチンカプセルの代わりにヒプロメロースカプセルを使用して最終生成物を生成することが有益であり、この最終生成物は、生成物の保存期間内に全不純物の仕様を満たすことが実証される。Danagherの実施例18の製剤AおよびBは、ヒプロメロースカプセルの代わりに硬質ゼラチンカプセルで被包したことに留意されたい。

【 0 1 9 1 】

試験方法

先の実施例では、いくつかの試験結果を記録した。以下の方法は、試験結果を進展させるのに使用した。

【 0 1 9 2 】

様々な製剤の溶解を、USPバスケット法を使用して、人工胃液（酵素なし）900ml中100rpmにおいて37℃で実施した。試料を、それぞれの時点で取り出し、UV検出器を使用してHPLCで分析した。インピット口放出データを、試験した活性剤のラベルの含量に基づいて、溶解した百分率として示す。

【 0 1 9 3 】

様々な製剤の不純物を、勾配HPLC法を使用して決定した。試料を、メタノールおよび水で抽出し、リン酸カリウム一塩基性緩衝液およびメタノールからなる移動相を使用し

て、逆相カラムで分離した。活性剤および不純物を、UV検出器で検出した。公知の分解生成物および個々の未知の分解生成物および全不純物について、結果を%で記録する。

【0194】

本発明を、例示的な実施形態および実施例を参照しながら記載してきたが、説明は、限定的なものとして解釈されるべきではない。したがって、この説明を参照することにより、当業者は、例示的な実施形態の様々な改変形態ならびに本発明の他の実施形態を理解されよう。したがって、添付の特許請求の範囲は、任意のかかる改変形態または実施形態を包含するものとする。

【0195】

本明細書で言及したすべての刊行物、特許文書および特許出願文書は、各個々の刊行物、特許文書または特許出願文書が、あたかも具体的に個々にそれらの全体が参照によって組み込まれることが示されているのと同程度に、それらの全体が参照によって組み込まれる。

本発明は、以下の態様をも含むものである。

< 1 > 複数のコーティングされたビーズを含む持続放出性医薬剤形であって、コーティングされたビーズのそれぞれが、

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、(i i) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩、(i i i) 抗酸化化合物、および(i i i) キレート化合物を含む、前記顆粒上にコーティングされた第 1 の層と、

(c) 持続放出性剤を含む、前記第 1 の層上にコーティングされた第 2 の層とを含む、持続放出性医薬剤形。

< 2 > (i) および(i i) が、約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 の重量比で存在する、< 1 > に記載の持続放出性医薬剤形。

< 3 > (i) が、ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩である、< 1 > または< 2 > に記載の持続放出性医薬剤形。

< 4 > (i) が、ヒドロモルホン塩酸塩である、< 1 > または< 2 > に記載の持続放出性医薬剤形。

< 5 > (i i) が、ナロキシソンの薬学的に許容される塩である、< 1 > から< 4 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 6 > (i) が、ナロキソン塩酸塩である、< 1 > から< 4 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 7 > 前記抗酸化化合物が、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む、< 1 > から< 6 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 8 > 前記キレート剤が、エチレンジニトロ四酢酸を含む、< 1 > から< 7 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 9 > 前記キレート剤が、エチレンジニトロ四酢酸二ナトリウム塩を含む、< 1 > から< 7 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 10 > 前記持続放出性化合物が、疎水性ポリマー、親水性ポリマー、タンパク質由来の材料、ガム、置換または非置換炭化水素、可消化炭水化物、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、天然油、合成油、天然ワックス、合成ワックス、およびこれらのいずれかの 2 つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、< 1 > から< 9 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 11 > 前記持続放出性化合物が、セルロースエーテル、アクリル系ポリマー、アクリル系コポリマー、メタクリル系ポリマー、メタクリル系コポリマー、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの 2 つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、< 1 > から< 9 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 12 > 前記持続放出性化合物が、中性アクリル系ポリマー、中性アクリル系コポリマー、中性メタクリル系ポリマー、中性メタクリル系コポリマー、疎水性セルロースエーテル、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの 2 つ以上の任意の混合物からなる群から

10

20

30

40

50

選択される、< 1 > から < 9 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 1 3 > 前記持続放出性化合物が、エチルセルロースである、< 1 > から < 9 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 1 4 > 前記顆粒が、コーティングされていない微結晶性セルロース顆粒およびマンニトール - ポリビニルピロリドン顆粒から選択される、< 1 > から < 1 3 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 1 5 > (d) 防湿バリア剤を含む、前記第 2 の層上にコーティングされた第 3 の層をさらに含む、< 1 > から < 1 4 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 1 6 > 前記防湿バリア剤が、ポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含む、< 1 5 > に記載の持続放出性医薬剤形。

< 1 7 > カプセルの形態の、< 1 > から < 1 6 > のいずれかに記載の持続放出性医薬剤形。

< 1 8 > カプセルが、複数のコーティングされたビーズを含有する、< 1 7 > に記載の持続放出性医薬剤形。

< 1 9 > 前記カプセルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルである、< 1 7 > または < 1 8 > に記載の持続放出性医薬剤形。

< 2 0 > (a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、(i i) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩、(i i i) 抗酸化化合物、および (i i i) キレート化合物を含む、前記顆粒上にコーティングされた第 1 の層と、

(c) 持続放出性剤を含む、前記第 1 の層上にコーティングされた第 2 の層とを含む、コーティングされたビーズ。

< 2 1 > (i) および (i i) が、約 2 : 1 ~ 約 1 : 2 の重量比で存在する、< 2 0 > に記載のコーティングされたビーズ。

< 2 2 > (i) が、ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩である、< 2 0 > または < 2 1 > に記載のコーティングされたビーズ。

< 2 3 > (i) が、ヒドロモルホン塩酸塩である、< 2 0 > または < 2 1 > に記載のコーティングされたビーズ。

< 2 4 > (i i) が、ナロキシソンの薬学的に許容される塩である、< 2 0 > から < 2 3 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 2 5 > (i) が、ナロキソン塩酸塩である、< 2 0 > から < 2 3 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 2 6 > 前記抗酸化化合物が、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む、< 2 0 > から < 2 5 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 2 7 > 前記キレート剤が、エチレンジニトロ四酢酸を含む、< 2 0 > から < 2 6 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 2 8 > 前記キレート剤が、エチレンジニトロ四酢酸二ナトリウム塩を含む、< 2 0 > から < 2 6 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 2 9 > 前記持続放出性化合物が、疎水性ポリマー、親水性ポリマー、タンパク質由来の材料、ガム、置換または非置換炭化水素、可消化炭水化物、脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、天然油、合成油、天然ワックス、合成ワックス、およびこれらのいずれかの 2 つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、< 2 0 > から < 2 8 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 3 0 > 前記持続放出性化合物が、セルロースエーテル、アクリル系ポリマー、アクリル系コポリマー、メタクリル系ポリマー、メタクリル系コポリマー、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの 2 つ以上の任意の混合物からなる群から選択される、< 2 0 > から < 2 8 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 3 1 > 前記持続放出性化合物が、中性アクリル系ポリマー、中性アクリル系コポリマー、中性メタクリル系ポリマー、中性メタクリル系コポリマー、疎水性セルロースエーテル、脂肪アルコール、およびこれらのいずれかの 2 つ以上またはこれらのいずれかの任意

10

20

30

40

50

の混合物からなる群から選択される、< 20 > から < 28 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 32 > 前記持続放出性化合物が、エチルセルロースである、< 20 > から < 28 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 33 > 前記顆粒が、コーティングされていない微結晶性セルロース顆粒およびマンニトール - ポリビニルピロリドン顆粒から選択される、< 20 > から < 32 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 34 > (d) 防湿バリア剤を含む、前記第2の層上にコーティングされた第3の層をさらに含む、< 30 > から < 33 > のいずれかに記載のコーティングされたビーズ。

< 35 > 前記防湿バリア剤が、ポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含む、< 34 > に記載のコーティングされたビーズ。

< 36 > ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル内に配置される複数のコーティングされたビーズを含む持続放出性医薬剤形であって、コーティングされたビーズのそれぞれが、

(a) 顆粒と、

(b) (i) ヒドロモルホン塩酸塩、(ii) ナロキソン塩酸塩、(iii) 抗酸化化合物、および(iii)キレート化合物を含み、(i)および(ii)が約2:1の重量比で存在する、前記顆粒上にコーティングされた第1の層と、

(c) エチルセルロースを含む、第1の層上にコーティングされた第2の層と、

(d) ポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールグラフトコポリマーを含む、前記第2の層上にコーティングされた第3の層とを含む、持続放出性医薬剤形。

< 37 > 前記顆粒が、コーティングされていない微結晶性セルロース顆粒である、< 36 > に記載のコーティングされたビーズ。

< 38 > 前記顆粒が、マンニトール - ポリビニルピロリドン顆粒である、< 36 > に記載のコーティングされたビーズ。

< 39 > (i) ヒドロモルホンまたは薬学的に許容されるその塩、および(ii) ナロキソンまたは薬学的に許容されるその塩を含む持続放出性剤形の安定性および/または溶解特性を改善するための、抗酸化剤(メタ重亜硫酸ナトリウムなど)およびキレート剤(エチレンジニトロ四酢酸二ナトリウム塩二水和物など)の組合せの使用。

< 40 > 前記剤形が、マトリックス剤形である、< 39 > に記載の使用。

< 41 > 前記剤形が、コーティングされたビーズ剤形である、< 39 > に記載の使用。

< 42 > 前記剤形が、コーティングされた顆粒剤形である、< 39 > に記載の使用。

< 43 > 前記剤形が、国際公開第WO2011/141488号に記載の剤形である、< 39 > に記載の使用。

< 44 > (i) および(ii)が、約2:1~約1:2の重量比で存在する、< 39 > から < 43 > のいずれかに記載の使用。

< 45 > (i) が、ヒドロモルホンの薬学的に許容される塩である、< 39 > から < 44 > のいずれかに記載の使用。

< 46 > (i) が、ヒドロモルホン塩酸塩である、< 39 > から < 44 > のいずれかに記載の使用。

< 47 > (ii) が、ナロキシソンの薬学的に許容される塩である、< 39 > から < 46 > のいずれかに記載の使用。

< 48 > (i) が、ナロキソン塩酸塩である、< 39 > から < 46 > のいずれかに記載の使用。

< 49 > 前記抗酸化化合物が、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む、< 39 > から < 48 > のいずれかに記載の使用。

< 50 > 前記キレート剤が、エチレンジニトロ四酢酸を含む、< 39 > から < 49 > のいずれかに記載の使用。

< 51 > 前記キレート剤が、エチレンジニトロ四酢酸二ナトリウム塩を含む、< 39 >

10

20

30

40

50

から < 4 9 > のいずれかに記載の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
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 47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K 47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1

(72)発明者 ヴァルガス リンコン, リカルド アルベルト
カナダ国 オンタリオ エル5ダブリュ 1エス4, ミシサガ, ハーモニー ヒル 6602

合議体

審判長 内藤 伸一
審判官 前田 佳与子
審判官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第2011/141488(WO, A2)
国際公開第98/035679(WO, A1)
欧州特許出願公開第0913152(EP, A1)
特表2003-526612(JP, A)
特開2000-034232(JP, A)
特表2008-542237(JP, A)
特開2006-076971(JP, A)
特表2012-502904(JP, A)
国際公開第2011/009604(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31, A61K9, A61K47
Caplus, REGISTRY, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE(STN)
JSTPlus, JMEDPlus, JST7580(JDream3)