

(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2007-509979
(P2007-509979A)

(43) 公表日 平成19年4月19日(2007.4.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-538357 (P2006-538357)
 (86) (22) 出願日 平成16年10月28日 (2004.10.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年6月23日 (2006.6.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/036132
 (87) 国際公開番号 W02005/041968
 (87) 国際公開日 平成17年5月12日 (2005.5.12)
 (31) 優先権主張番号 60/515,880
 (32) 優先日 平成15年10月29日 (2003.10.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

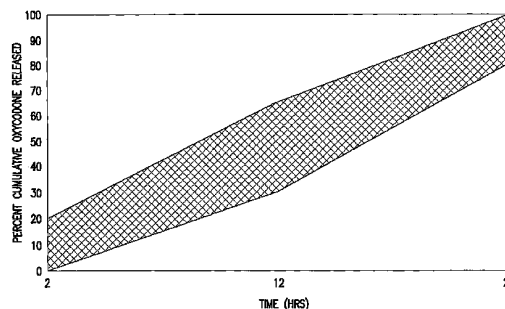
(71) 出願人 503073787
 アルザ・コーポレーション
 アメリカ合衆国ニュージャージー州089
 33ニューブランズウィック・タブリュー
 エイチ3221・ワンジョンソンアンドジ
 ヨンソンプラザ・ジョンソンアンドジョン
 ソン
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 ワング, スチープン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9430
 3パロアルト・フィールディングドライブ
 818

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1日1回の、経口用、制御放出、オキシコドン投与形態物

(57) 【要約】

実質的にフラットなインピボ定常状態血漿プロファイルをもたらすオキシコドン製剤が提供される。そのようなプロファイルと関連する耐性レベルおよび2相性プロファイルと関連する耐性レベルは、統計的に異なるものではないことが示される。実質的にフラットなインピボ定常状態血漿プロファイルは、実質的にゼロ次のインピボ放出プロファイルを有する投与形態物によりもたらされる。そのような放出プロファイルは、不都合な副作用の可能性を減らすことができる低い単回投与インピボ C_{max} レベルをもたらす。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与のための制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が、関係：

$$3.5 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{m a x} / D \leq 6.8 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}、および$$

$$7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$$

を満たす (a) 平均、単回投与、最大血漿濃度 $C_{m a x}$ および (b) 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え、

該製剤が、患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤。

【請求項 2】

 $C_{m a x}$ および AUC_{0-48} が、1 種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 1 の製剤。

【請求項 3】

 $C_{m a x}$ および AUC_{0-48} が、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 1 の製剤。

【請求項 4】

 $C_{m a x}$ および AUC_{0-48} が、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 1 の製剤。

【請求項 5】

 $C_{m a x}$ および AUC_{0-48} が、ナルトレキシソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 1 の製剤。

【請求項 6】

該製剤が、関係：

$$T_{m a x} \geq 17 \text{ 時間}$$

を満たす最大血漿濃度までの平均、単回投与、時間 $T_{m a x}$ を与える請求項 1、2 もしくは 4 の製剤。

【請求項 7】

 $T_{m a x}$ が関係：

$$T_{m a x} \geq 18 \text{ 時間}$$

を満たす請求項 6 の製剤。

【請求項 8】

 $T_{m a x}$ が関係：

$$T_{m a x} \geq 19 \text{ 時間}$$

を満たす請求項 6 の製剤。

【請求項 9】

該製剤が最大血漿濃度までの平均、単回投与、時間 $T_{m a x}$ を与え、そして D、 $C_{m a x}$ および $T_{m a x}$ が関係：

$$C_{m a x} / (T_{m a x} \cdot D) \leq 3 \times 10^{-4} \text{ (リットル} \cdot \text{時間)}^{-1}$$

を満たす請求項 1、2 もしくは 4 の製剤。

【請求項 10】

D、 $C_{m a x}$ および $T_{m a x}$ が関係：

$$2 \times 10^{-5} \text{ (リットル} \cdot \text{時間)}^{-1} \leq C_{m a x} / (T_{m a x} \cdot D) \leq 6 \times 10^{-5} \text{ (リットル} \cdot \text{時間)}^{-1}$$

10

20

30

40

50

を満たす請求項 9 の製剤。

【請求項 11】

該製剤が、関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 1.0$$

を満たす 0～12 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-12} 、および 12～24 時間の AUC_{12-24} を与える請求項 1、2 もしくは 4 の製剤。

【請求項 12】

AUC_{0-12} および AUC_{12-24} が関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 1.5$$

を満たす請求項 11 の製剤。

10

【請求項 13】

AUC_{0-12} および AUC_{12-24} が関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 1.7$$

を満たす請求項 11 の製剤。

【請求項 14】

AUC_{0-12} および AUC_{12-24} が関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 2.0$$

を満たす請求項 11 の製剤。

【請求項 15】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして 20

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 1、2 もしくは 4 の製剤。

【請求項 16】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 15 の製剤。

【請求項 17】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または 30

(iii) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与のための制御放出オキシコドン製剤であって、

(a) 製剤が 24 時間もしくはそれ以上にわたって実質的に単調に増加する平均、単回投与、血漿濃度プロフィールを与え；

(b) 製剤が、関係：

$$7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$$

を満たす 0～48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え；そして 40

(c) 製剤が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤。

【請求項 18】

AUC_{0-48} および平均、単回投与、血漿濃度プロフィールが、1 種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 17 の製剤。

【請求項 19】

AUC_{0-48} および平均、単回投与、血漿濃度プロフィールが、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 17 の製剤。

50

【請求項 20】

AUC₀₋₄₈ および平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 17 の製剤。

【請求項 21】

AUC₀₋₄₈ および平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、ナルトレキソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 17 の製剤。

【請求項 22】

平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、第一の上昇相 (first rising phase) および第二の相を含んでなり、ここで、第一の上昇相の傾きが第二の相の傾きの大きさより大きい請求項 17、18 もしくは 20 の製剤。

10

【請求項 23】

第一の上昇相と第二の相との間の移行が 12 ~ 16 時間の間にかかる請求項 22 の製剤。

【請求項 24】

第一の上昇相が第一の副相 (subphase) および第二の副相を含んでなり、ここで、第一の副相が第二の副相より速く上昇する請求項 23 の製剤。

【請求項 25】

第一の副相と第二の副相との間の移行が 1 ~ 3 時間の間にかかる請求項 24 の製剤。

【請求項 26】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

20

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 17、18 もしくは 20 の製剤。

【請求項 27】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 26 の製剤。

【請求項 28】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

30

(iii) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与のための制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が、関係：

$$2.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{12} / D \leq 5.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}, \text{ および}$$

$$7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$$

を満たす (a) 平均、単回投与、12 時間血漿濃度 C_{12} および (b) 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC₀₋₄₈ を与え、

40

該製剤が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤。

【請求項 29】

C_{12} および AUC₀₋₄₈ が、1 種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 28 の製剤。

【請求項 30】

C_{12} および AUC₀₋₄₈ が、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 28 の製剤。

【請求項 31】

C_{12} および AUC₀₋₄₈ が、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体か

50

らの血漿サンプルを用いて決定される請求項 28 の製剤。

【請求項 32】

C_{12} および AUC_{0-48} が、ナルトレキソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 28 の製剤。

【請求項 33】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 28、29 もしくは 31 の製剤。

10

【請求項 34】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 33 の製剤。

【請求項 35】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与のための制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が、関係：

20

$$AUC_{0-6} / AUC_{0-24} > 0.18$$

$$AUC_{6-12} / AUC_{0-24} > 0.18$$

$$AUC_{12-18} / AUC_{0-24} > 0.18、および$$

$$AUC_{18-24} / AUC_{0-24} > 0.18$$

を満たす 0～6 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、定常状態、面積 AUC_{0-6} 、6～12 時間の AUC_{6-12} 、12～18 時間の AUC_{12-18} 、18～24 時間の AUC_{18-24} 、および 0～24 時間の AUC_{0-24} を与え、

該製剤が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤。

【請求項 36】

30

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、1 種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 35 の製剤。

【請求項 37】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 35 の製剤。

【請求項 38】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 35 の製剤。

40

【請求項 39】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、ナルトレキソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 35 の製剤。

【請求項 40】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、関係：

$$AUC_{0-6} / AUC_{0-24} > 0.20$$

$$AUC_{6-12} / AUC_{0-24} > 0.20$$

50

$AUC_{12 \sim 18} / AUC_{0 \sim 24} > 0.20$ 、および

$AUC_{18 \sim 24} / AUC_{0 \sim 24} > 0.20$

を満たす請求項 35、36 もしくは 38 の製剤。

【請求項 41】

$AUC_{0 \sim 6} / AUC_{0 \sim 24}$ 、 $AUC_{6 \sim 12} / AUC_{0 \sim 24}$ 、 $AUC_{12 \sim 18} / AUC_{0 \sim 24}$ および $AUC_{18 \sim 24} / AUC_{0 \sim 24}$ の任意の 2 つの間の差の大きさが 0.05 以下である請求項 35、36 もしくは 38 の製剤。

【請求項 42】

$AUC_{0 \sim 6} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{6 \sim 12} / AUC_{0 \sim 24}$ 、
 $AUC_{6 \sim 12} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{12 \sim 18} / AUC_{0 \sim 24}$ 、
 $AUC_{12 \sim 18} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{18 \sim 24} / AUC_{0 \sim 24}$ 、および
 $AUC_{18 \sim 24} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{0 \sim 6} / AUC_{0 \sim 24}$ の各々の間の差の大きさが 0.03 以下である請求項 41 の製剤。

10

【請求項 43】

$AUC_{0 \sim 6} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{6 \sim 12} / AUC_{0 \sim 24}$ 、
 $AUC_{6 \sim 12} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{12 \sim 18} / AUC_{0 \sim 24}$ 、
 $AUC_{12 \sim 18} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{18 \sim 24} / AUC_{0 \sim 24}$ 、および
 $AUC_{18 \sim 24} / AUC_{0 \sim 24}$ と $AUC_{0 \sim 6} / AUC_{0 \sim 24}$ の各々の間の差の大きさが 0.03 以下である請求項 35、36 もしくは 38 の製剤。

【請求項 44】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 35、36 もしくは 38 の製剤。

【請求項 45】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 44 の製剤。

【請求項 46】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

30

(iii) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与のための制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が、

(a) 用量の 0 ~ 20 % が 0 ~ 2 時間で放出され；

(b) 用量の 30 ~ 65 % が 0 ~ 12 時間で放出され；そして

(c) 用量の 80 ~ 100 % が 0 ~ 24 時間で放出される

インビトロ放出プロフィールを有し；

放出プロフィールが、37 で恒温水槽において USP タイプ V I I 槽インデクサー (bath indexer) を用いて決定され、そして該製剤が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤。

40

【請求項 47】

用量の 33 ~ 63 % が 0 ~ 12 時間で放出される請求項 46 の製剤。

【請求項 48】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 46 の製剤。

50

【請求項 49】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 48 の製剤。

【請求項 50】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与のための制御放出オキシコドン製剤であって、

10

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である制御放出オキシコドン製剤。

【請求項 51】

W が約 0.10 未満である請求項 50 の製剤。

【請求項 52】

W が約 0.05 以下である請求項 50 の製剤。

【請求項 53】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 50 の製剤。

20

【請求項 54】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、該投与形態物が、関係：

$3.5 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{\text{max}} / D \leq 6.8 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}$ 、および $7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$

30

を満たす (a) 平均、単回投与、最大血漿濃度 C_{max} および (b) 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え、

投与形態物が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法。

【請求項 55】

C_{max} および AUC_{0-48} が、1 種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 54 の方法。

【請求項 56】

C_{max} および AUC_{0-48} が、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 54 の方法。

40

【請求項 57】

C_{max} および AUC_{0-48} が、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 54 の方法。

【請求項 58】

C_{max} および AUC_{0-48} が、ナルトレキシソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 54 の方法。

【請求項 59】

投与形態物が、関係：

$T_{\text{max}} \geq 17 \text{ 時間}$

50

を満たす最大血漿濃度までの平均、単回投与、時間 T_{max} を与える請求項 54、55 もしくは 57 の方法。

【請求項 60】

T_{max} が関係：

$$T_{max} \geq 1.8 \text{ 時間}$$

を満たす請求項 59 の方法。

【請求項 61】

T_{max} が関係：

$$T_{max} \geq 1.9 \text{ 時間}$$

を満たす請求項 59 の方法。

10

【請求項 62】

投与形態物が最大血漿濃度までの平均、単回投与、時間 T_{max} を与え、そして D 、 C_{max} および T_{max} が関係：

$$C_{max} / (T_{max} \cdot D) \leq 3 \times 10^{-4} \text{ (リットル・時間)}^{-1}$$

を満たす請求 54、55 もしくは 57 の方法。

【請求項 63】

D 、 C_{max} および T_{max} が関係：

$$2 \times 10^{-5} \text{ (リットル・時間)}^{-1} \leq C_{max} / (T_{max} \cdot D) \leq 6 \times 10^{-5} \text{ (リットル・時間)}^{-1}$$

を満たす請求項 62 の方法。

20

【請求項 64】

投与形態物が、関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 1.0$$

を満たす 0～12 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-12} 、および 12～24 時間の AUC_{12-24} を与える請求項 54、55 もしくは 57 の方法。

【請求項 65】

AUC_{0-12} および AUC_{12-24} が関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 1.5$$

を満たす請求項 64 の方法。

30

【請求項 66】

AUC_{0-12} および AUC_{12-24} が関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 1.7$$

を満たす請求項 64 の方法。

【請求項 67】

AUC_{0-12} および AUC_{12-24} が関係：

$$AUC_{12-24} / AUC_{0-12} > 2.0$$

を満たす請求項 64 の方法。

【請求項 68】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして 40

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 54、55 もしくは 57 の方法。

【請求項 69】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 68 の方法。

【請求項 70】

(i) オキシコドン、

(ii) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

50

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、

(a) 投与形態物が、24 時間もしくはそれ以上にわたって実質的に単調に増加する平均、単回投与、血漿濃度プロファイルを与え；

(b) 投与形態物が、関係：

7.6×10^{-3} 時間 / リットル $\leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3}$ 時間 / リットル

を満たす 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え；そして

(c) 投与形態物が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法。

【請求項 71】

AUC_{0-48} および平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、1 種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 70 の方法。

【請求項 72】

AUC_{0-48} および平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 70 の方法。

【請求項 73】

AUC_{0-48} および平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 70 の方法。

【請求項 74】

AUC_{0-48} および平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、ナルトレキソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 70 の方法。

【請求項 75】

平均、単回投与、血漿濃度プロファイルが、第一の上昇相および第二の相を含んでなり、ここで、第一の上昇相の傾きが第二の相の傾きの大きさより大きい請求項 70、71 もしくは 73 の方法。

【請求項 76】

第一の上昇相と第二の相との間の移行が 12 ~ 16 時間の間に起こる請求項 75 の方法。

【請求項 77】

第一の上昇相が第一の副相および第二の副相を含んでなり、ここで、第一の副相が第二の副相より速く上昇する請求項 76 の方法。

【請求項 78】

第一の副相と第二の副相との間の移行が 1 ~ 3 時間の間に起こる請求項 77 の方法。

【請求項 79】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 70、71 もしくは 73 の方法。

【請求項 80】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 79 の方法。

【請求項 81】

(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、また

は

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、

該投与形態物が、関係：

$2.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{12} / D \leq 5.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}$ 、および
 $7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$

を満たす (a) 平均、単回投与、12 時間血漿濃度 C_{12} および (b) 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え、

当該投与形態物が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法。

【請求項 82】

C_{12} および AUC_{0-48} が、1 種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 81 の方法。

【請求項 83】

C_{12} および AUC_{0-48} が、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 81 の方法。

【請求項 84】

C_{12} および AUC_{0-48} が、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 81 の方法。

【請求項 85】

C_{12} および AUC_{0-48} が、ナルトレキソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 81 の方法。

【請求項 86】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 81、82 もしくは 84 の方法。

【請求項 87】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 86 の方法。

【請求項 88】

(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、該投与形態物が、関係：

$AUC_{0-6} / AUC_{0-24} > 0.18$

$AUC_{6-12} / AUC_{0-24} > 0.18$

$AUC_{12-18} / AUC_{0-24} > 0.18$ 、および

$AUC_{18-24} / AUC_{0-24} > 0.18$

を満たす 0 ~ 6 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、定常状態、面積 AUC_{0-6} 、6 ~ 12 時間の AUC_{6-12} 、12 ~ 18 時間の AUC_{12-18} 、18 ~ 24 時間の AUC_{18-24} 、および 0 ~ 24 時間の AUC_{0-24} を与え、

該投与形態物が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法。

【請求項 89】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、1種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニストが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 88 の方法。

【請求項 90】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、ナルトレキソンが投与された個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 88 の方法。

【請求項 91】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、オピオイドアンタゴニストを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 88 の方法。 10

【請求項 92】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が、ナルトレキシソンを投与されていない個体からの血漿サンプルを用いて決定される請求項 88 の方法。

【請求項 93】

AUC_{0-6} 、 AUC_{6-12} 、 AUC_{12-18} 、 AUC_{18-24} および AUC_{0-24} が関係：

$$AUC_{0-6} / AUC_{0-24} > 0.20 \quad 20$$

$$AUC_{6-12} / AUC_{0-24} > 0.20$$

$$AUC_{12-18} / AUC_{0-24} > 0.20、および$$

$$AUC_{18-24} / AUC_{0-24} > 0.20$$

を満たす請求項 88、89 もしくは 91 の方法。

【請求項 94】

AUC_{0-6} / AUC_{0-24} 、 AUC_{6-12} / AUC_{0-24} 、 AUC_{12-18} / AUC_{0-24} および AUC_{18-24} / AUC_{0-24} の任意の 2 つの間の差の大きさが 0.05 以下である請求項 88、89 もしくは 91 の方法。

【請求項 95】

AUC_{0-6} / AUC_{0-24} と AUC_{6-12} / AUC_{0-24} 、
 AUC_{6-12} / AUC_{0-24} と AUC_{12-18} / AUC_{0-24} 、
 AUC_{12-18} / AUC_{0-24} と AUC_{18-24} / AUC_{0-24} 、および
 AUC_{18-24} / AUC_{0-24} と AUC_{0-6} / AUC_{0-24} の各々の間の差の大きさが 0.03 以下である請求項 94 の方法。 30

【請求項 96】

AUC_{0-6} / AUC_{0-24} と AUC_{6-12} / AUC_{0-24} 、
 AUC_{6-12} / AUC_{0-24} と AUC_{12-18} / AUC_{0-24} 、
 AUC_{12-18} / AUC_{0-24} と AUC_{18-24} / AUC_{0-24} 、および
 AUC_{18-24} / AUC_{0-24} と AUC_{0-6} / AUC_{0-24} の各々の間の差の大きさが 0.03 以下である請求項 88、89 もしくは 91 の方法。 40

【請求項 97】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

請求項 88、89 もしくは 91 の方法。

【請求項 98】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 97 の方法。

【請求項 99】

(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、該投与形態物が患者への投与後に 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与え、そして：

- (a) 用量の 0 ~ 20 % が 0 ~ 2 時間で放出され；
- (b) 用量の 30 ~ 65 % が 0 ~ 12 時間で放出され；そして
- (c) 用量の 80 ~ 100 % が 0 ~ 24 時間で放出される

10

インビトロ放出プロフィールを有し；

放出プロフィールが、37 で恒温水槽において USP タイプ V I I 槽インデクサーを用いて決定される方法。

【請求項 100】

用量の 33 ~ 63 % が 0 ~ 12 時間で放出される請求項 99 の方法。

【請求項 101】

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満である

20

請求項 99 の方法。

【請求項 102】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 101 の方法。

【請求項 103】

(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、

30

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比 W が約 0.25 未満であり；そして

(c) 投与形態物が患者への投与後に 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法。

【請求項 104】

W が約 0.10 未満である請求項 103 の方法。

【請求項 105】

W が約 0.05 以下である請求項 103 の方法。

40

【請求項 106】

D が約 20 mg であり、そして W が約 0.05 である請求項 103 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願へのクロスリファレンス]

本願は、2003 年 10 月 29 日に出願された米国仮出願第 60 / 515,880 号の 35 USC § 119 (e) の下での利益を請求し、その内容は、その全部が引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0002】

50

本願は、2002年4月29日に出願された米国仮出願第60/376,470号の35 USC § 119 (e) の下での利益を請求しそして2004年1月15日に米国特許公開第2004-0010000 A1号としてそして2003年11月13日にWO 03/092648として公開された、2003年4月25日に出願された米国出願第10/423,454号の一部継続出願であり、それらの全ての内容は、それらの全部が引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0003】

本願はまた、2002年5月31日に出願された米国仮出願第60/384,442号の35 USC § 119 (e) の下での利益を請求しそして2003年12月4日に米国特許公開第2003-0224051 A1号としてそして2003年12月11日にWO 03/101384として公開された、2003年5月28日に出願された米国出願第10/447,910号の一部継続出願でもあり、それらの全ての内容は、それらの全部が引用することにより本明細書に組み込まれる。

10

【0004】

本発明は、制御放出投与形態物を用いて経口投与する場合の、オピオイド鎮痛剤、オキシコドンのインビトロおよびインビボプロフィール、すなわち、インビトロ溶解/放出プロフィールならびにインビボ単回投与およびインビボ定常状態血漿プロフィールに関する。特に、本発明は、オキシコドンを1日1回に基づいて患者に経口投与する場合に効果的な疼痛管理および「嗜好 (liking)」の減少した可能性をもたらすように設計されるインビトロおよびインビボオキシコドンプロフィールに関する。

20

【背景技術】

【0005】

A. オキシコドン

スケジュールII薬、オキシコドンは、手術、癌、外傷、胆石疝痛、腎疝痛、心筋梗塞および熱傷に起因する疼痛のような、中等度から重度の慢性疼痛の管理用のオピオイドである。オキシコドンは、鎮痛剤として70年以上にわたって販売されている。現在、それは即時放出 (IR) 形態において、ならびに1日2回の投薬に適應される制御放出 (CR) 製剤において利用可能である。

【0006】

オキシコドンを包含する疼痛軽減性オピオイドの薬理学的および医学的性質は、非特許文献1および非特許文献2において既知である。一般に、非経口投与されたオキシコドンの鎮痛作用は15分以内に明らかであり、一方、経口投与されたオキシコドンの作用の発現はいくらか遅く、鎮痛は約30分以内に起こる。ヒト血漿において、経口投与された即時放出オキシコドンの半減期は約3.2時間である。非特許文献3。

30

【0007】

これまで、オキシコドンは、非速度制御 (nonrate-controlling)、用量ダンピング (dose-dumping) 即時放出錠剤、もしくは用量ダンピングカプセル剤によるような、通常の形態において、そして通常は1日を通して複数回の反復投与間隔で投与されている。オキシコドンはまた、制御放出マトリックスシステム、オキシコンチン^R (Purdue Pharma LP, Stamford, CT) で1日2回に基づいても投与される。しかしながら、オキシコンチン^R 治療方法は、投与後に血液中のオキシコドンの初期高用量、続いて血液中のオキシコドンの減少したレベルをもたらし続ける。さらに、このピークおよびトラフパターンは、1日に2回の投与処方計画のために24時間の期間の間に2回起こる。投与パターンにおける濃度の差は、投与された薬剤の存在および不在と関係しており、それはこれらの先行投与形態物と関連する主要な不都合である。従来 of 投与形態物ならびに用量ピークおよび谷を包含するそれらの作用形態は、非特許文献4に説明されている。

40

【0008】

B. オキシコドンへの耐性

オピオイドでのラットおよびマウスにおける以前の研究により、ボーラス投与、間欠投

50

とおよび定速注入後に鎮痛（痛覚抑制）への耐性の発生が示されている（非特許文献 5、非特許文献 6、非特許文献 7、非特許文献 8、非特許文献 9）。

【0009】

オキシコンチン^R製品に関連して、Purdue Pharmaおよびその関連会社の従業員は、2相性プロフィールがオキシコドン耐性の発生に関してフラット（flat）プロフィールより優れていると記述される科学論文を公開している。例えば、非特許文献 10において、Purdue 従業員は：

「より少ない頻度の投与を可能にする制御放出投与形態物の利点は確立しているが、オピオイドのほぼ一定の血漿濃度の持続は耐性の発生をもたらし得ることが示唆されている。研究中のCRオキシコドン錠剤〔オキシコンチン^R〕は、IRオキシコドンの匹敵する用量で定常状態投与中に認められる血漿オキシコドン濃度の変動（ C_{min}/C_{max} ）の程度に一致しながら12時間投与間隔の間の C_{min}/C_{max} 変動の数を減らすために開発された。血漿濃度の変動の程度を保持することにより、匹敵する一定の血液レベルを維持するCR製剤と比較した場合に時間とともに減少する薬学的効果の可能性を減らすことができる」（引用文省略）と記載した（81頁）。

10

【0010】

同様に、オキシコンチン^Rの発明者、Robert Kaiko博士は、非特許文献 11に：

「2相性オピオイド吸収プロフィールの別の論理的根拠は、従来の即時放出オピオイドに匹敵するピーク～トラフ変動をもたらすことである。非常に安定した血漿オピオイド濃度は耐性の発生をもたらし得ることが示唆されているので、変動の程度の改変のない変動率の改変は、耐性の発生を最小限に抑えると予想される」（引用文省略）と記載した（172頁）。

20

【0011】

フラット血漿プロフィールに対するそして特に1日1回の投与形態物のフラット血漿プロフィールに対するさらなる教示は、特許文献に見出されることができる。例えば、Purdue Pharmaに関連する会社、Euroceltique, S.A.に譲渡された、特許文献 1は：

「実質的にフラットな血清濃度曲線を示さないが、代わりに、投与時に顕著ではないにしても測定可能な疼痛を有する多数の患者において最小有効鎮痛濃度により迅速に近づくことができるようにより迅速な初期オピオイド放出を与える24時間経口オピオイド製剤により、より迅速なそしてより大きい鎮痛効能が得られることが、今回、驚くべきことに発見された。」と記載する（5段目、34 - 42行目）。

30

【0012】

また、Euroceltiqueの特許文献 2、5段目、40 - 47行目も参照。

【0013】

制御放出オキシコドン製品の大手製造業者によるフラットプロフィールに対するこれらの明白な警告を考慮して、当業者は実質的にゼロ次のインビトロ放出プロフィールを有するオキシコドン投与形態物の使用を避けるようになってきている。特に、そのような人々は、フラットプロフィールが2相性プロフィールより高いレベルの耐性を引き起こすと予想する。

40

【0014】

以下に十分に説明するように（実施例 8を参照）、Purdue Pharmaの教示にもかかわらず、2相性プロフィールおよびフラットプロフィール（実質的にゼロ次の放出プロフィール）と関連するオキシコドン耐性レベルは、実際には、統計的に異なることが見出された。さらに、図 5に説明するように（以下の説明を参照）、実質的にゼロ次のオキシコドン放出プロフィールは、低い単回投与 C_{max} 値をもたらし、従って、2相性プロフィールのような、実質的にゼロ次ではないプロフィールより低いレベルの「嗜好」を有すると予想される。大衆紙を包含する文献において十分に実証されているように、Purdue Pharmaの2相性オキシコンチン^R製品は、「嗜好」のあらゆる問

50

題を実質的に超える、深刻な乱用の問題を有する。

【0015】

重要なことには、以下の実施例7の効能データにより説明されるように、実質的にゼロ次のオキシコドン放出プロフィールは、効果的な疼痛管理を成し遂げる。従って、本発明よれば、実質的にゼロ次のインビトロ放出プロフィールを有するオキシコドン投与形態物は、過度の耐性の問題なしにそして「嗜好」の減少した可能性を有して（これまで既知でないかもしくは現在の最新技術から予想されない利点の組み合わせ）効果的な疼痛管理を成し遂げるために使用できることが示されている。

【特許文献1】米国特許第5,478,577号明細書

【特許文献2】米国特許第5,672,360号明細書

【非特許文献1】Pharmaceutical Science, Remington, 17th Ed., pp. 1099-1107 (1985)

【非特許文献2】The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Rall, 8th Ed., pp. 485-518 (1990)

【非特許文献3】Physicians' Desk Reference, Thompson Healthcare, 56th Ed., pp. 2912-2918 (2002)

【非特許文献4】Pharmaceutical Science, Remington, 18th Ed., pp. 1676-1686 (1990), Mack Publishing Co.

【非特許文献5】Ekblom et al 1993

【非特許文献6】Gardmark et al 1993

【非特許文献7】Ouellet & Pollack 1995

【非特許文献8】Ouellet & Pollack 1997

【非特許文献9】Duttaroy & Yoburn 1995

【非特許文献10】Journal of Pain and Symptom Management (Benziger et al. 1997)

【非特許文献11】Acta Anaesthesiol Scand (Kaiko 1997)

【発明の開示】

【0016】

[発明の要約]

第1の態様によれば、本発明は、(i)オキシコドン、

(ii)オキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii)オキシコドンとオキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量Dを含んでなるヒト患者への1日1回の経口投与用の制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が関係：

$3.5 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{max} / D \leq 6.8 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}$ 、および
 $7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間/リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間/リットル}$

を満たす(a)平均、単回投与、最大血漿濃度 C_{max} および(b)0~48時間の血漿濃度-時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え、

該製剤が患者への投与後に約24時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤

を提供する。

【0017】

第2の態様によれば、本発明は、

10

20

30

40

50

(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与用の制御放出オキシコドン製剤であって、

(a) 製剤が 24 時間もしくはそれ以上にわたって実質的に単調に増加する平均、単回投与、血漿濃度プロファイルを与え；

(b) 製剤が、関係：

$7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$

を満たす 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え；そして

(c) 製剤が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤

を提供する。

【 0018 】

第 3 の態様によれば、本発明は、(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与用の制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が関係：

$2.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{12} / D \leq 5.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}$ 、および
 $7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$

を満たす (a) 平均、単回投与、12 時間血漿濃度 C_{12} および (b) 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え、

該製剤が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤

を提供する。

【 0019 】

第 4 の態様によれば、本発明は、(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなるヒト患者への 1 日 1 回の経口投与用の制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が関係：

$AUC_{0-6} / AUC_{0-24} > 0.18$

$AUC_{6-12} / AUC_{0-24} > 0.18$

$AUC_{12-18} / AUC_{0-24} > 0.18$ 、および

$AUC_{18-24} / AUC_{0-24} > 0.18$

を満たす 0 ~ 6 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、定常状態、面積 AUC_{0-6} 、6 ~ 12 時間の AUC_{6-12} 、12 ~ 18 時間の AUC_{12-18} 、18 ~ 24 時間の AUC_{18-24} および 0 ~ 24 時間の AUC_{0-24} を与え、

該製剤が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン製剤

10

20

30

40

50

を提供する。

【0020】

第5の態様によれば、本発明は、(i)オキシコドン、

(ii)オキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii)オキシコドンとオキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量を含んでなるヒト患者への1日1回の経口投与のための制御放出オキシコドン製剤であって、該製剤が：

(a) 用量の0~20%が0~2時間で放出され；

(b) 用量の30~65%が0~12時間で放出され；そして

(c) 用量の80~100%が0~24時間で放出される

インビトロ放出プロフィールを有し；

放出プロフィールが、37℃で恒温水槽においてUSPタイプVII槽インデクサー(bath indexer)を用いて決定され、そして該製剤が患者への投与後に約24時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える制御放出オキシコドン制御を提供する。

【0021】

第6の態様によれば、本発明は、

(i)オキシコドン、

(ii)オキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii)オキシコドンとオキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量を含んでなるヒト患者への1日1回の経口投与用の制御放出オキシコドン製剤であって、

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比Wが約0.25未満である制御放出オキシコドン製剤

を提供する。

【0022】

第7の態様によれば、本発明は、(i)オキシコドン、

(ii)オキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii)オキシコドンとオキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量Dを含んでなる制御放出投与形態物を1日1回に基づいてヒト患者に経口減投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、該投与形態物が関係：

$3.5 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{\text{max}} / D \leq 6.8 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}$ 、および $7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間/リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間/リットル}$

を満たす(a)平均、単回投与、最大血漿濃度 C_{max} および(b)0~48時間の血漿濃度-時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え、

投与形態物が患者への投与後に約24時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法

を提供する。

【0023】

第8の態様によれば、本発明は、

(i)オキシコドン、

(ii)オキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii)オキシコドンとオキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量を含んでなるヒト患者への1日1回の経口投与用の制御放出オキシコドン製剤であって、

(a) 用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；そして

(b) 第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比Wが約0.25未満である制御放出オキシコドン製剤

を提供する。

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、

(a) 投与形態物が 24 時間もしくはそれ以上にわたって実質的に単調に増加する平均、単回投与、血漿濃度プロファイルを与え；

(b) 投与形態物が、関係：

$$7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$$

を満たす 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え；そして

(c) 投与形態物が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法を提供する。

【 0024 】

第 9 の態様によれば、本発明は、(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、該投与形態物が関係：

$$2.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{12} / D \leq 5.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}、および$$

$$7.6 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル} \leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3} \text{ 時間 / リットル}$$

を満たす (a) 平均、単回投与、12 時間血漿濃度 C_{12} および (b) 0 ~ 48 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、単回投与、面積 AUC_{0-48} を与え、

該投与形態物が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法を提供する。

【 0025 】

第 10 の態様によれば、本発明は、(i) オキシコドン、

(i i) オキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(i i i) オキシコドンとオキシコドンの 1 種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量 D を含んでなる制御放出投与形態物を 1 日 1 回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、該投与形態物が関係：

$$AUC_{0-6} / AUC_{0-24} > 0.18$$

$$AUC_{6-12} / AUC_{0-24} > 0.18$$

$$AUC_{12-18} / AUC_{0-24} > 0.18、および$$

$$AUC_{18-24} / AUC_{0-24} > 0.18$$

を満たす 0 ~ 6 時間の血漿濃度 - 時間曲線下の平均、定常状態、面積 AUC_{0-6} 、6 ~ 12 時間の AUC_{6-12} 、12 ~ 18 時間の AUC_{12-18} 、18 ~ 24 時間の AUC_{18-24} および 0 ~ 24 時間の AUC_{0-24} を与え、

該投与形態物が患者への投与後に約 24 時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法を提供する。

【0026】

第11の態様によれば、本発明は、(i)オキシコドン、

(ii)オキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii)オキシコドンとオキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量Dを含んでなる制御放出投与形態物を1日1回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、該投与形態物が患者への投与後に約24時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与え、そして：

(a)用量の0~20%が0~2時間で放出され；

(b)用量の30~65%が0~12時間で放出され；そして

(c)用量の80~100%が0~24時間で放出される

インビトロ放出プロフィールを有し；

放出プロフィールが、37で恒温水槽においてUSPタイプVII槽インデクサーを用いて決定される方法を提供する。

【0027】

第12の態様によれば、本発明は、

(i)オキシコドン、

(ii)オキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩、または

(iii)オキシコドンとオキシコドンの1種もしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる酸付加塩の組み合わせ

の用量Dを含んでなる制御放出投与形態物を1日1回に基づいてヒト患者に経口投与することを含んでなるヒトにおける疼痛を処置する方法であって、

(a)用量が即時放出用の第一の成分および持続放出用の第二の成分を含んでなり；

(b)第一および第二の成分の合計に対する第一の成分の重量比Wが約0.25未満であり；そして

(c)投与形態物が患者への投与後に約24時間もしくはそれ以上にわたって疼痛軽減を与える方法

を提供する。

【0028】

上記の様々なAUCおよびC値は、1種もしくはそれ以上のオピオイドアンタゴニスト(例えばナルトレキソン)が投与されている個体からの血漿サンプルを用いてもしくはアンタゴニストが投与されていない個体からのサンプルを用いることにより決定されることができ。より高い投薬量レベルでは、

特に健康な被験者を伴う研究において、アンタゴニストが通常用いられる。例えば、上記の様々な数値は実施例6の薬物動態データに基づき、それは健康な被験者および80mgのオキシコドンHClを含有する投与形態物を使用した。実施例6に記述されるように、ナルトレキソンをこの研究において投与した。当該技術分野において既知であるように、ナルトレキソンは、血漿オキシコドン濃度を増加する傾向を有する。従って、ナルトレキソンが使用されていない場合にはいくらか低いAUCおよびC値が予想されるが、これらの変化は、特定される範囲の実質的に外側に平均値を動かすと思われない。

【0029】

本発明のさらなる特徴および利点は、以下の詳細な記述に記載され、そして一つには、その記述から当業者に容易に明らかであるかもしくは本明細書に記載されるように本発明を実施することにより認識される。前述の一般的な記述および以下の詳細な記述の両方とも単に本発明を代表するものであり、そして本発明の性質および特徴をそれが請求されるように理解するための概説もしくは枠組みを提供するものであると理解されるべきである。また、本発明の上記の態様、ならびに以下に説明する本発明の好ましいおよび他の態様

10

20

30

40

50

は、別個にもしくはありとあらゆる組み合わせで用いることができる。

【0030】

添付の図面は、本発明のさらなる理解を与えるために含まれ、そして本明細書に組み込まれ、そしてその一部を構成する。これらの図面は本発明の様々な態様を説明し、そして記述と一緒に本発明の原理および作用を説明するために役立つ。これらの図面および特に図1～4は、その中に示される要素のスケールもしくはは相対的割合を示すものではない。図面および明細書において、関連した図面における同様の部分は、同様の数字により同定される。

【0031】

定義

本明細書においてそして請求項において用いる場合、以下の用語および語句は下記の意味を有するものとする。

【0032】

「投与形態物」は、オキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩のような、活性製薬学的因子を含んでなる製薬学的組成物もしくは装置を意味し、該組成物もしくは装置はまた、活性製薬学的因子を製造しそして送達するために用いられる不活性成分、すなわち、沈殿防止剤、界面活性剤、崩壊剤、結合剤、希釈剤、潤滑剤、安定剤、酸化防止剤、浸透圧剤 (osmotic agent)、着色剤、可塑剤、コーティングなどのような製薬学的に許容しうる賦形剤も含有する。

【0033】

「活性因子」、「薬剤」もしくは「化合物」は、オキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩の特性を有する因子、薬剤もしくは化合物を意味する。必要に応じて、他の疼痛軽減剤もしくはより一般的には他の薬剤を本発明の投与形態物に含むことができる。

【0034】

「製薬学的に許容しうる酸付加塩」は、陰イオンが塩の毒性もしくは薬理学的活性に有意に寄与しない塩を意味し、そしてそのようなものとして、それらはオキシコドン化合物の塩基の薬理学的同等物である。塩形成の目的のために有用である製薬学的に許容しうる酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、クエン酸、酢酸、安息香酸、マンデル酸、リン酸、硝酸、粘液酸、イセチオン酸、パルミチン酸などが包含されるがこれらに限定

【0035】

「持続放出」は、長期にわたる環境への活性因子の既定の実質的に継続する放出を意味する。

【0036】

「出口」、「出口オリフィス」、「送達オリフィス」もしくは「薬剤送達オリフィス」という表現および他の同様の表現には、本明細書において用いることができる場合、通路；開口；オリフィス；および穴よりなる群から選択される1種もしくはそれ以上のメンバーが包含される。該表現にはまた、投与形態物から侵食されるか、溶解するかもしくは溶脱し、それにより出口オリフィスを形成する物質もしくはポリマーから形成されるかもしくは形成可能であるオリフィスも包含される。

【0037】

薬剤「放出速度」は、単位時間当たり投与形態物から放出される薬剤の量、例えば、時間当たり放出される薬剤のミリグラム (mg/時間) をさす。薬剤投与形態物の薬剤放出速度は、典型的に、放出のインピトロ速度、すなわち、適切な条件下でそして適当な液体において測定される単位時間当たり投与形態物から放出される薬剤の量として測定される。本明細書に記述される実施例において利用される放出速度試験は、37で恒温水槽においてUSPタイプVII槽インデクサーに取り付けられている金属コイルサンプルホルダーに入れられた投与形態物に対して行われた。放出速度溶液のアリコートクロマトグラフィーシステムに注入して試験する間隔の間に放出される薬剤の量を定量した。

10

20

30

40

50

【0038】

「放出速度アッセイ」は、USPタイプ7間隔放出装置 (interval release apparatus) を用いて試験する投与形態物からの化合物の放出速度の決定のための標準化アッセイを意味する。同等の等級の試薬を一般に認められている方法に従ってアッセイにおいて代用できることが理解される。

【0039】

本明細書において明確にするためにそして便宜上、ゼロ時間 ($t = 0$ 時間) としての薬剤投与の時間および適切な時間単位の投与後の時間、例えば、 $t = 30$ 分もしくは $t = 2$ 時間などを指定することの慣例を利用する。本明細書において用いる場合、他に特定されない限り、「投与後の」特定の時間で得られる薬剤放出速度は、適切な溶解試験の実施後の特定の時間で得られるインビトロ薬剤放出速度をさす。投与形態物内の薬剤の特定のパーセンテージが放出されている時間を「 T_x 」値として記載することができ、ここで、「 x 」は放出されている薬剤のパーセントである。例えば、投与形態物からの薬剤放出を評価するために一般に用いられる基準測定は、投与形態物内の薬剤の70%が放出されている時間である。この測定は、投与形態物の「 T_{70} 」と呼ばれる。

10

【0040】

「即時放出投与形態物」は、投与後に短期間に、すなわち、一般に数分～約1時間以内に薬剤を実質的に完全に放出する投与形態物をさす。

【0041】

「持続放出投与形態物」は、長時間（「持続放出期間」）にわたって薬剤を実質的に継続的に放出する投与形態物を意味する。本発明の持続放出投与形態物は、好ましくは、少なくとも約10～20時間、そして好ましくは15～18時間の T_{70} 値を示す。投与形態物は、好ましくは少なくとも約10時間、より好ましくは12時間もしくはそれ以上、そしてさらにより好ましくは16～20時間もしくはそれ以上の持続期間にわたって継続的に薬剤を放出する。

20

【0042】

本発明の投与形態物は、好ましくは、持続放出期間内の長期間にわたってオキシコドンの一定の放出速度を示す。

【0043】

「一定の放出速度」は、累積放出が約25%～約75%の間である、USPタイプ7間隔放出装置において決定される場合に前のもしくはその後の平均毎時放出速度のいずれかから約30%以下そして好ましくは約25%以下そして最も好ましくは10%以下でプラスにもしくはマイナスに変化するコアからの平均毎時放出速度を意味する。

30

【0044】

「長期間」は、少なくとも約4時間、好ましくは6～8時間もしくはそれ以上、そしてより好ましくは10時間もしくはそれ以上の継続する期間を意味する。例えば、本明細書に記述される典型的な浸透圧性投与形態物は、一般に、投与後約2～約6時間以内に一定の放出速度でオキシコドンを放出し始め、そして上記に定義されるような、放出の一定の速度は、約25%から薬剤の少なくとも約75%そして好ましくは少なくとも約85%が投与形態物から放出されるまで長期間にわたって続く。放出の速度は一般に一定の放出速度からいくらか遅くなるが、オキシコドンの放出はその後もう数時間にわたって続く。

40

【0045】

「実質的にゼロ次のインビトロ放出プロファイル」を有する投与形態物」という語句および同様の語句は、全体として実質的にゼロ次のインビトロ放出反応速度を有する、すなわち、全体的なインビトロ放出速度が24時間の期間にわたって実質的に一定である投与形態物を意味する。例えば、制御放出成分と初期負荷用量（初期負荷成分）の両方を有する投与形態物では、実質的にゼロ次のインビトロ放出プロファイルは、2つの成分からの薬剤の合わせた放出によりもたらされるインビトロ放出速度が24時間の期間にわたって実質的に一定であることを意味する。定常状態で、実質的にゼロ次のインビトロ放出プロファイル」を有する投与形態物は、オキシコンチン製品でのように2相性であるのとは対照的

50

に実質的にフラットであるインビボ血漿プロファイルをもたらす。

【0046】

「C」は、一般に単位容量当たりの質量、典型的にはミリリットル当たりのナノグラムとして表される、被験体の血漿中の薬剤の濃度を意味する。便宜上、この濃度を本明細書において「血漿薬剤濃度」もしくは「血漿濃度」と称することができ、それは任意の適切な体液もしくは組織において測定される薬剤濃度を含めるものとする。薬剤投与後の任意の時間での血漿薬剤濃度は、C_{9時間}もしくはC_{24時間}などにおけるように、C_{時間}として記載される。

【0047】

「定常状態」は、被験体の血漿に存在する薬剤のプロファイルが長期間にわたって有意に変化しない状態を意味する。一定の投与間隔での投与形態物の継続投与後の薬剤蓄積のパターンは、血漿濃度ピークおよび血漿濃度トラフが各投与間隔について本質的に不変である「定常状態」に最終的に達する。

10

【0048】

当業者は、個々の被験体において得られる血漿薬剤濃度が、薬剤吸収、分布、代謝および排出に影響を及ぼす多数のパラメーターの患者内変動のために変化することを理解する。このため、他に示されない限り、被験体の群から得られる平均値が、血漿薬剤濃度データを比較する目的にそしてインビトロ投与形態物溶解速度とインビボ血漿薬剤濃度との間の関係を分析するために本明細書において用いられる。

[本発明の詳細な記述およびその好ましい態様]

20

A. 投与形態物

本発明は、制御放出経口投与形態物を製造するための当該技術分野において既知である様々な技術を用いて実施することができる。そのような技術の限定されない例には、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 ed., pp. 1682 - 1685に記述されているような浸透圧システム、リザーバー装置およびマトリクス装置のような拡散システム、封入溶解システム（例えば、「タイニータイムピル (tiny time pills)」を包含する）およびマトリクス溶解システムのような溶解システム、組み合わせ拡散/溶解システムならびにイオン交換樹脂システムが包含される。これらのもしくは他の方法のいずれかと一致して作用するオキシコドン投与形態物は、添付の請求項の薬剤放出特性および/もしくは血漿オキシコドン濃度特性がそれらの投与形態物により事実上もしくは同等に達成される限りにおいて本発明により包含される。

30

【0049】

以下に記載する実施例により説明されるように、本発明の実施において使用する特に好ましい投与形態物は、浸透圧性投与形態物である。浸透圧性投与形態物は、一般に、液体の自由拡散を可能にするが薬剤もしくは存在する場合には浸透圧剤（1つもしくは複数）の自由拡散を可能にしない半透性の壁により、少なくとも部分的に、形成されるコンパートメントに液体を吸収する駆動力を生み出すために浸透圧を利用する。浸透圧システムの重要な利点は、作用がpHに依存せず、従って、投与形態物が胃腸管を通過しそして著しく異なるpH値を有する異なる微小環境に入る場合でさえ長期間にわたって浸透圧で決定される速度で持続することである。そのような投与形態物の概説は、本明細書に引用することによりその全部が組み込まれる、Santus and Baker, "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature," Journal of Controlled Release 35 (1995) 1 - 21に見出される。特に、ALZA Corporationにより所有されそして浸透圧性投与形態物に関する以下の米国特許は、各々、本明細書にそれらの全部が組み込まれる：第3,845,770号；第3,916,899号；第3,995,631号；第4,008,719号；第4,111,202号；第4,160,020号；第4,327,725号；第4,519,801号；第4,578,075号；第4,681,583号；第5,019,397号；および第5,156,850号

40

50

【0050】

図1は、制御放出浸透圧性投与形態物の1つの態様の透視図である。投与形態物10は、内部コンパートメント(図1では見えない)を取り囲みそして封入する壁20を含んでなる。内部コンパートメントは、オキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩を含んでなる組成物を含有する。壁20は、使用の外部環境と内部コンパートメントをつなぐ少なくとも1つの薬剤送達出口60が与えられる。従って、投与形態物10の経口摂取後に、液体が壁20を通して吸収され、そしてオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩は出口60を通して放出される。

10

【0051】

図1における好ましい形状態様は標準的な両凸の形をした錠剤を説明するが、形状はカプセルの形をしたカプレットおよび他の経口投与形態物を包含することができる。

【0052】

図2は、壁20を通して外部環境から液体を動かすためのそして液体の吸収の際に送達可能な製剤を形成するための浸透圧活性勾配を与えるように適合させた選択賦形剤と混合して、薬剤31、すなわち、少なくともオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩を含んでなる、本明細書において薬剤層30と呼ばれる単一成分層を含有する内部コンパートメント15を有する制御放出浸透圧性投与形態物の態様を示す図1の断面図である。以下にさらに詳細に記述されるように、賦形剤には、本明細書において薬剤担体32とも呼ばれる適当な沈殿防止剤、結合剤33、潤滑剤34および浸透圧活性剤(osmotically active agent)、オスマジエント(osmagent)35を包含することができる。作用中、投与形態物10の経口摂取後に、壁20を横切る浸透圧活性勾配は、胃液が壁20を通して吸収されるようにし、それにより内部コンパートメント内に送達可能な製剤、すなわち、溶液もしくは懸濁液を形成する。送達可能な製剤は、液体が内部コンパートメントに入り続けるにつれて出口60を通して放出される。製剤の放出が起こるにつれて、液体は吸収され続け、それにより持続放出を推進する。このようにして、薬剤は長期間にわたって持続的にそして継続して放出される。

20

【0053】

図3は、2層構造を有する内部コンパートメント15の別の態様を有する図1の断面図である。この態様において、内部コンパートメント15は、第一の成分の薬剤層30および第二の成分の押し出し層(push layer)40を有する2層構造の圧縮されたコアを含有する。薬剤層30は、図1に関する上記のように、選択賦形剤と混合して少なくともオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩を含んでなる。

30

【0054】

以下にさらに詳細に記述されるように、第二の成分の押し出し層40は浸透圧活性成分(1つもしくは複数)を含んでなるが、いかなる活性因子も含有しない。押し出し層40における成分は、典型的に、オスマジエント42および比較的高分子量を有する1種もしくはそれ以上のオスモポリマー(osmopolymer)41(これらは、薬剤送達オリフィス60を通したこれらのオスモポリマーの放出が起こらないように液体が吸収されるにつれて膨潤を示す)を含んでなる。結合剤43、潤滑剤44、酸化防止剤45および着色剤46のような追加の賦形剤もまた、押し出し層40に含まれることができる。液体が吸収されるにつれて、オスモポリマー(1つもしくは複数)は膨潤し、そして第一成分の薬剤層の送達可能な製剤を押し、それにより投与形態物からの製剤の放出を促進するので、第二の成分層は本明細書において膨潤性もしくは押し出し層と呼ばれる。

40

【0055】

作用中、図3に示すような投与形態物10の経口摂取後に、壁20を横切る浸透圧活性勾配は、胃液が壁20を通して吸収されるようにし、それにより薬剤層30を送達可能な

50

製剤の形にし、そして同時に押し出し層 40 におけるオスモポリマー（1つもしくは複数）を膨潤させる。送達可能な薬剤層 30 は、液体が内部コンパートメント 15 に入り続け、そして押し出し層 40 が膨潤し続けるにつれて出口 60 を通して放出される。薬剤層 30 の放出が起こるにつれて、液体は吸収され続け、そして押し出し層は膨潤し続け、それにより持続的放出を推進する。このようにして、薬剤は長期間にわたって持続的にそして継続して放出される。

【0056】

薬剤層 30 は、図 2 および 3 に関連して記述されるように、選択賦形剤と混合したオキシコドンおよび / または 1 種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩を含んでなる。押し出し層 40 は、図 3 に関連して記述されるように、浸透圧活性成分（1つもしくは複数）を含んでなるが、いかなる活性因子も含有しない。

10

【0057】

薬剤層 30 は、製薬学的に有効な量のオキシコドン薬 31 および / または 1 種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる塩、ならびに担体 32 でできている組成物を含んでなる。薬剤オキシコドンは、鎮痛治療効果を有する 4, 5 - エポキシ - 14 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチルモルフィナン - 6 - オンを含んでなる。オキシコドンは、当該技術分野において既知である。The Merck Index, 11th Ed., p. 1100 (1990)。

【0058】

オキシコドン塩は、例えば、以下のもの：オキシコドン硫酸塩、オキシコドン塩酸塩、オキシコドントリフルオロ酢酸塩、オキシコドンチオセミカルバゾン塩酸塩、オキシコドンペンタフルオロプロピオン酸塩、オキシコドン p - ニトロフェニルヒドロゾン、オキシコドン o - メチルオキシ、オキシコドンチオセミカルバゾン、オキシコドンセミカルバゾン、オキシコドンフェニルヒドロアゾン、オキシコドンヒドラゾン、オキシコドン臭化水素酸塩、オキシコドン粘液酸塩、オキシコドン臭化メチル、オキシコドンオレイン酸塩、オキシコドン n - オキシド、オキシコドン酢酸塩、オキシコドンリン酸塩 2 塩基性、オキシコドンリン酸塩 1 塩基性、オキシコドン無機塩、オキシコドン有機塩、オキシコドン酢酸塩 3 水和物、オキシコドンビス（ヘプタフルオロ酪酸塩）、オキシコドンビス（メチルカルバミン酸塩）、オキシコドン（ビス - ペンタフルオロプロピオン酸塩）、オキシコドンビス（ピリジン - 3 - カルボン酸塩）、オキシコドンビス（トリフルオロ酢酸塩）、オキシコドン重酒石酸塩、オキシコドンクロロハイドレート（chlorohydrate）およびオキシコドン硫酸塩 5 水和物よりなる群から選択される 1 種もしくはそれ以上のメンバーにより代表される。

20

30

【0059】

どちらの製造においても投与形態物および治療組成物は、1 ~ 640 mg のオキシコドン薬 31 および / もしくはオキシコドン薬 31 の製薬学的に許容しうる塩を含んでなることができる。さらに典型的には、投与形態物における化合物の負荷は、浸透圧性もしくは他の制御放出技術を用いようと、1日当たり 10 mg ~ 160 mg そしてさらに通常は 20 mg ~ 80 mg である化合物の用量を被験体に与える。一般に、1日当たり 160 mg より多い合計薬剤用量が必要とされる場合、薬剤の必要とされる量を与えるために複数単位の投与形態物を同時に投与することができる。好ましくは、本発明の 1日1回の投与形態物は、約 10 mg 以上で且つ約 80 mg 以下であるオキシコドンおよび / または 1 種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩の用量 D を含んでなる。

40

【0060】

参考のために、即時放出オキシコドンは、典型的に約 10 mg の開始用量で投与され、1日当たり 2 もしくは 3 用量で投与される。有効用量範囲は、一般に 10 mg / 日 ~ 320 mg / 日であると決定されている。開始用量に関する副作用への患者の耐容性および追加の臨床効果の必要性の結果により、5 mg / 日 ~ 80 mg / 日ずつ増加される用量がもたらされることが多い。これらの結果と同時に、被験体における血漿濃度を臨床アッセイにより決定して薬剤の副作用耐容性、臨床効果および血漿濃度間の相関関係を決定するこ

50

とができる。オキシコドン血漿濃度は、 $0.1 \text{ ng/ml} \sim 100 \text{ ng/ml}$ (ナノグラム/ミリリットル)、さらに典型的には $4 \text{ ng/ml} \sim 40 \text{ ng/ml}$ であることができる。

【0061】

浸透圧性投与形態物により投与されるある投薬量では、製剤における塩の添加もしくは削減により作用中の水和した薬剤層の粘度を調節することが望ましい。製剤において塩を利用する従来のシステムは、強い共通イオン効果を示す化合物を扱った。高薬剤負荷でのこの強い共通イオン効果は、塩の添加が化合物の溶解性を調節することを可能にし、ゼロ次放出速度プロファイルをもたらすためにいっそう多くの塩が送達サイクルにおいて早く放出されることを可能にした。これらのシステムは、塩析効果が不必要である低薬剤負荷システムではほとんどもしくは全く塩なしに高薬剤負荷システムにおける塩の導入を教示した。

【0062】

弱い共通イオン効果を示すオキシコドンおよび他の同様の薬剤は、塩析効果によって溶解性を調節しそして放出速度に影響を与えるために塩により同様に影響されないことが見出された。特に、オキシコドンは、より高い用量で塩の添加によって利益を得ないが、低用量において塩の添加によって利益を得ることが見出された。より低い用量への塩のこの添加は、所望の放出速度プロファイルのための適切な送達を維持するために水和した薬剤層の粘度を調節できることもまた見出された。

【0063】

システムの薬剤層に導入される塩の量は、高分子量ポリマーおよび低用量の薬剤を使用する場合の約25%から低分子量ポリマーおよびより高用量の薬剤を使用する場合の0%までである。薬剤組成物に導入される塩の代表には、塩化ナトリウム、塩化カリウムなどが包含される。最も好ましいのは、塩化ナトリウムである。好ましくは、作用中の薬剤層粘度は、約50 cps ~ 約100 cpsの間で維持される。このようにして、より低い薬剤濃度(5~15%)およびより高い薬剤濃度(15~40%)を含有する製品をそれらが同等の放出機能性を有するように本質的に製造することができる。

【0064】

薬剤層粘度は、多数の親水性ポリマーのいずれかを用いることにより実現することができる。例には、NaCMC、HPMCなどのような水溶性セルロースポリマー、Polyox^Rのようなポリエチレンオキシドポリマーもしくはマルトデキストリン、ショ糖、マンニトールのような水溶性の糖が包含される。所望の粘度を得るために改変することができる、ポリマーの任意の物理的もしくは化学的性質もまた、この記述に包含される。

【0065】

担体32は、図2および3において水平ダッシュ記号により表される親水性ポリマーを含んでなることができる。親水性ポリマーは、活性因子の制御送達に寄与する薬剤組成物における親水性ポリマー粒子を提供する。これらのポリマーの代表的な例は、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(メチレンオキシド)、ポリ(ブチレンオキシド)およびポリ(ヘキシレンオキシド)を包含する100,000~750,000の数平均分子量のポリ(アルキレンオキシド); ならびにポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)、ポリ(ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリ(カリウムカルボキシメチルセルロース)およびポリ(リチウムカルボキシメチルセルロース)により代表される40,000~400,000の数平均分子量のポリ(カルボキシメチルセルロース)である。薬剤組成物は、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、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ブチルセルロースおよびヒドロキシプロピルペンチルセルロースにより代表されるような投与形態物の送達特性を高めるための9,200~125,000の数平均分子量のヒドロキシプロピルアルキルセルロース; ならびに投与形態物の流動性を高めるための7,000~75,000の数平均分子量のポリ(ビニルピロリドン)を含んでなることができる。これらのポリマーの中で好ましいのは、100,000~300,000の数平均分子量のポリ(エチレンオキシド)である。胃の環境において侵食される

10

20

30

40

50

担体、すなわち、生体内分解性担体は特に好ましい。

【0066】

薬剤層30に導入することができる他の担体には、単独でもしくは他のオスマジエントとともに用いられる十分な浸透圧活性を示す炭水化物が包含される。そのような炭水化物は、単糖、二糖および多糖を含んでなる。代表的な例には、マルトデキストリン(すなわち、コーンスターチの加水分解により生成されるグルコースポリマー)およびラクトース、グルコース、ラフィノース、ショ糖、マンニトール、ソルビトールなどを含んでなる糖類が包含される。好ましいマルトデキストリンは、20以下のデキストロース当量(DE)を有する、好ましくは約4~約20、そしてしばしば9~20であるDEを有するものである。9~12のDEを有するマルトデキストリンは、最も有用であることが見出されている。

10

【0067】

上記の炭水化物、好ましくはマルトデキストリンは、オスマジエントを加えずに薬剤層30において使用することができ、そして1日1回の投与で長期間にわたってそして24時間まで治療効果を与えながら、投与形態物からのオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩の所望の放出を得る。

【0068】

薬剤層において利用するポリマー担体の好ましい分子量は、100,000mw~300,000mw、そしてより好ましくは約200,000mwである。

【0069】

薬剤層30は、図2および図3において垂直ダッシュ記号により表される治療的に許容しうるビニルポリマー結合剤33をさらに含んでなることができる。ビニルポリマーは5,000~350,000の平均分子量を含んでなり、ポリ-n-ビニルアミド、ポリ-n-ビニルアセトアミド、ポリ-n-ビニルピロリドンとしても知られているポリ(ビニルピロリドン)、ポリ-n-ビニルカプロラクトン、ポリ-n-ビニル-5-メチル-2-ピロリドン、ならびに酢酸ビニル、ビニルアルコール、塩化ビニル、フッ化ビニル、酪酸ビニル、ビニルラウリエート(Laureate)およびステアリン酸ビニルよりなる群から選択されるメンバーとのポリ-n-ビニルピロリドンコポリマーよりなる群から選択されるメンバーにより代表される。投与形態物10および治療組成物は、0.01~25mgの結合剤もしくは結合剤として働くビニルポリマーを含んでなることができる。他の結合剤の代表には、アカシア、澱粉およびゼラチンが包含される。

20

30

【0070】

投与形態物30は、図2および3において波線により表される潤滑剤34をさらに含んでなることができる。潤滑剤は、金型壁もしくはパンチ面への粘着を防ぐために製造中に使用される。典型的な潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸マグネシウム、オレイン酸、オレイン酸カリウム、カプリル酸、ステアリルフマル酸ナトリウムおよびパルミチン酸マグネシウムが包含される。治療組成物に存在する潤滑剤の量は、0.01~10mgであることができる。

【0071】

薬剤層30は、典型的に、1つの層として担体および薬剤そして接触する関係のもう1つの層として押し出し組成物の圧縮により形成される乾式組成物である。

40

【0072】

薬剤層30は、使用の環境において生体液と接触する場合に押し出し層の作用により投与されることができる化合物のスラリー、溶液もしくは懸濁液を与えるオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩ならびに担体を含む混合物として形成される。薬剤層は、薬剤層の製造において使用する薬剤のサイズおよび付随ポリマーのサイズをもたらず粉碎により粒子から形成されることができる。粒子を製造する手段には、所望のミクロン粒子サイズをもたらず造粒、噴霧乾燥、ふるい、凍結乾燥、破碎、粉碎、ジェット粉碎、微粉化および細断が包含される。該方法は、微粉

50

砕機ミル、流体エネルギー粉碎機、粉碎機、ローラーミル、ハンマーミル、アトリションミル、チェーサーミル (chaser mill)、ボールミル、振動ボールミル、衝撃粉碎機ミル、遠心粉碎機、粗粉碎機および細粉碎機のような、粉碎装置により行われることができる。粒子のサイズは、グリズリースクリーン、フラットスクリーン、振動ふるい、回転ふるい、揺動ふるい、旋動ふるいおよび往復式ふるい (reciprocating screen) を包含するふるい分けにより確かめることができる。薬剤および担体粒子を製造するための方法および装置は、Pharmaceutical Sciences, Remington, 17th Ed., pp. 1585 - 1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 6th Ed., pp. 21 - 13 ~ 21 - 19 (1984); Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot, Vol. 61, No. 6, pp. 813 - 829 (1974); および Chemical Engineer, Hixon, pp. 94 - 103 (1990) に開示されている。

【0073】

薬剤層30は、界面活性剤および崩壊剤をさらに含んでなることができる。界面活性剤の例は、ポリエチレングリコール400モノステアレート、ポリオキシエチレン-4-ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン-20-モノラウレート、ポリオキシエチレン-40-ステアレート、オレイン酸ナトリウムなどのような、約10~25の間のHLB値を有するものである。崩壊剤は、澱粉、粘土、セルロース、アルギンおよびゴムならびに架橋澱粉、セルロースおよびポリマーから選択することができる。代表的な崩壊剤には、コーンスターチ、ジャガイモ澱粉、クロスカルメロース、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウム澱粉、ビーガムHV、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、グアルゴムなどが包含される。

【0074】

押し出し層40は、図3において説明されるように第一成分の薬剤層30と接触する層状配置で置換組成物を含んでなる。押し出し層40は、水性のもしくは生体液を吸収しそして膨潤して薬剤組成物を装置の出口手段を通して押し出すオスモポリマー41を含んでなる。適当な吸収特性を有するポリマーは、本明細書においてオスモポリマーと呼ぶことができる。オスモポリマーは、水および水性の生体液と相互作用しそして高度に膨潤するもしくは膨張する、典型的には2~50倍の容量増加を示す膨潤性親水性ポリマーである。オスモポリマーは、架橋されていないもしくは架橋されていることができるが、好ましい態様として少なくとも軽く架橋されて投与形態物から出るには大きすぎそしてもつれ合ったポリマー網目を作る。従って、好ましい態様として、膨潤性組成物は、その作用寿命の間ずっと投与形態物内に保持される。

【0075】

押し出し層40は、図3において「V」で表される、20~375mgのオスモポリマー41を含んでなる。層40におけるオスモポリマー41は、薬剤層20におけるオスモポリマー32より高分子量を有する。

【0076】

液体吸収置換ポリマーの代表は、ポリ(エチレンオキシド)により代表されるような1,000,000~15,000,000の数平均分子量のポリ(アルキレンオキシド)、および500,000~3,500,000の数平均分子量のポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)(ここで、アルカリはナトリウム、カリウムもしくはリチウムである)から選択されるメンバーを含んでなる。押し出し置換組成物の製剤設計のための追加のポリマーの例は、Carbopol^R 酸性カルボキシポリマー、カルボキシポリメチレンとしても知られている、ポリアリルショ糖と架橋されたアクリルのポリマー、および250,000~4,000,000の分子量を有するカルボキシビニルポリマーのような、ヒドロゲルを形成するポリマー; Cyanamer^R ポリアクリルアミド; 架橋された

水膨潤性無水インデンマレイン酸ポリマー；80,000～200,000の分子量を有するGood-rite[®]ポリアクリル酸；ジエステル架橋されたポリグルランのような、縮合グルコース単位からなるAqua-Keeps[®]アクリレートポリマー多糖などを含んでなるオスモポリマーを含んでなる。ヒドロゲルを形成する代表的なポリマーは、Hartopに交付された米国特許第3,865,108号；Manningに交付された米国特許第4,002,173号；Michaelsに交付された米国特許第4,207,893号において；そしてHandbook of Common Polymers, Scott and Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland OHにおいて先行技術に既知である。

【0077】

押し出し層40は、図3において丸で表される、0～75mg、そして現在5～75mgの浸透圧有効化合物(osmotically effective compound)、オスマジェント42を含んでなることができる。浸透圧有効化合物は、オスマジェントとしてそして浸透圧有効溶質としても知られている。投与形態物における薬剤層および押し出し層に存在することができるオスマジェント42は、壁20を横切る浸透圧活性勾配を示すものである。適当なオスマジェントは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、酸性リン酸カリウム、マンニトール、尿素、イノシトール、コハク酸マグネシウム、酒石酸、ラフィノース、ショ糖、グルコース、ラクトース、ソルビトール、無機塩、有機塩および炭水化物よりなる群から選択されるメンバーを含んでなる。

10

20

【0078】

押し出し層40は、図3において三角で表される治療的に許容しうるビニルポリマー43をさらに含んでなることができる。ビニルポリマーは5,000～350,000の粘度平均分子量を含んでなり、ポリ-n-ビニルアミド、ポリ-n-ビニルアセトアミド、ポリ-n-ビニルピロリドンとしても知られているポリ(ビニルピロリドン)、ポリ-n-ビニルカプロラクトン、ポリ-n-ビニル-5-メチル-2-ピロリドン、ならびに酢酸ビニル、ビニルアルコール、塩化ビニル、フッ化ビニル、酪酸ビニル、ビニルラウリエートおよびステアリン酸ビニルよりなる群から選択されるメンバーとのポリ-n-ビニルピロリドンコポリマーよりなる群から選択されるメンバーにより代表される。押し出し層は、0.01～25mgのビニルポリマーを含有することができる。

30

【0079】

押し出し層40は、図3において垂直な波線により同定される、0～5mgの無毒の着色剤もしくは色素46をさらに含んでなることができる。着色剤35には、FD&C青色1号色素、FD&C赤色4号色素のような、食品医薬局着色剤(Food and Drug Administration Colorant)(FD&C)、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄、二酸化チタン、カーボンブラックおよびインジゴが包含される。

【0080】

押し出し層40は、図3において半円により同定される、潤滑剤44をさらに含んでなることができる。典型的な潤滑剤は、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸ナトリウム、パルミチン酸カルシウム、ラウリン酸ナトリウム、リシノール酸ナトリウムおよびリシノール酸カリウムよりなる群から選択されるメンバーを含んでなる。潤滑剤の濃度は、0.01～10mgであることができる。

40

【0081】

押し出し層40は、膨潤性製剤40を含んでなる成分の酸化を抑制するために図3において斜めのダッシュ記号で表される、酸化防止剤45をさらに含んでなることができる。押し出し層40は、5mgまでの酸化防止剤を含んでなることができる。代表的な酸化防止剤は、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、2および3ターシャリー-ブチル-4-ヒドロキシアニソールの混合物、ブチル化ヒドロキシトルエン、イソアスコルビン酸ナトリウム、ジヒドログアレチック酸(dihydro

50

oguaretic acid)、ソルビン酸カリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、ソルビン酸、アスコルビン酸カリウム、ビタミンE、4-クロロ-2,6-ジターシャリーブチルフェノール、アルファ-トコフェロールおよび没食子酸プロピルよりなる群から選択されるメンバーを含んでなる。

【0082】

図4は、図3の投与形態物上に薬剤31のオーバーコート(overcoat)50を含んでなる本発明の好ましい態様を表す。オーバーコート50は、0.5~75mgのオキシコドン31および/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩ならびにアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロースおよびヒドロキシプロピルアルキルセルロースよりなる群から選択される0.5~275mgの製薬学的に許容しうる担体を含んでなる治療組成物であることができる。例えば、オーバーコートは、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルブチルセルロースを含有することができる。オーバーコート50は、オーバーコート50が胃腸液の存在下で溶解するかもしくは溶解を受けそしてそれと同時にオキシコドン薬31および/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩を即時オキシコドン治療のために胃腸管に送達すると即座に治療を与える。

10

【0083】

投与形態物成分を製造するために適当な典型的な溶媒は、システムに使用する物質に悪影響を与えない水性もしくは不活性有機溶媒を含んでなる。溶媒には、水性溶媒、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化溶媒、脂環式化合物、芳香族化合物、複素環式溶媒およびその混合物よりなる群から選択されるメンバーが広く包含される。典型的な溶媒には、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、n-ヘキササン、n-ヘプタン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキササン、シクロオクタサン、ベンゼン、トルエン、ナフサ、1,4-ジオキササン、テトラヒドロフラン、ジグリム、水、塩化ナトリウム、塩化カルシウムなどのような無機塩を含有する水性溶媒、ならびにアセトンと水、アセトンとメタノール、アセトンとエチルアルコール、二塩化メチレンとメタノール、および二塩化エチレンとメタノールのようなその混合物が包含される。

20

30

【0084】

壁20は、水および生体液のような外部液の通過に透過性であるように形成され、そしてそれはオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩、オスマジエント、オスマポリマーなどの通過に実質的に不透過性である。そのようなものとして、それは半透性である。壁を形成するために用いられる選択的に半透性の組成物は、本質的に非侵食性であり、そしてそれらは投与形態物の寿命の間ずっと生体液に実質的に不溶性である。

40

【0085】

壁20を形成するための代表的なポリマーは、半透性ホモポリマー、半透性コポリマーなどを含んでなる。そのような物質は、セルロースエステル、セルロースエーテルおよびセルロースエステル-エーテルを含んでなる。セルロース性ポリマーは、0より大きく3(含める)までのそれらのアンヒドログルコース単位の置換度(DS)を有する。置換度(DS)は、置換基により置換されるかもしくは別の基に転化されるアンヒドログルコース単位上にもともと存在するヒドロキシル基の平均数を意味する。アンヒドログルコース単位は、アシル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボアルキル、アルキルカルバメート、アルキルカーボネート、アルキルスルホ

50

ネート、アルキスルファメート (alkyl sulfamate)、半透性ポリマー形成基などのような基で部分的にもしくは完全に置換されることができ、ここで、有機部分は1~12個の炭素原子、そして好ましくは1~8個の炭素原子を含有する。

【0086】

半透性組成物には、典型的に、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、モノ-、ジ-およびトリ-セルロースアルカニレート、モノ-、ジ-およびトリ-アルケニレート、モノ-、ジ-およびトリ-アロイレートなどよりなる群から選択されるメンバーが包含される。典型的なポリマーには、1.8~2.3のDSおよび32~39.9%のアセチル含有量を有する酢酸セルロース；1~2のDSおよび21~35%のアセチル含有量を有する二酢酸セルロース；2~3のDSおよび34~44.8%のアセチル含有量を有する三酢酸セルロースなどが包含される。さらに特定のセルロース性ポリマーには、1.8のDSおよび38.5%のプロピオン含有量を有するプロピオン酸セルロース；1.5~7%のアセチル含有量および39~42%のアセチル含有量を有する酢酸プロピオン酸セルロース；2.5~3%のアセチル含有量、39.2~45%の平均プロピオン含有量および2.8~5.4%のヒドロキシル含有量を有する酢酸プロピオン酸セルロース；1.8のDS、13~15%のアセチル含有量および34~39%のブチリル含有量を有する酢酸酪酸セルロース；2~29%のアセチル含有量、17~53%のブチリル含有量および0.5~4.7%のヒドロキシル含有量を有する酢酸酪酸セルロース；トリ吉草酸セルロース、セルローストリラメート (cellulose trillamate)、トリパルミチン酸セルロース、トリオクタン酸セルロースおよびトリプロピオン酸セルロースのような、2.6~3のDSを有するセルローストリアシレート；ジコハク酸セルロース、ジパルミチン酸セルロース、ジオクタン酸セルロース、ジカプリル酸セルロースなどのような、2.2~2.6のDSを有するセルロースジエステル；ならびに酢酸吉草酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、プロピオン酸コハク酸セルロース、酢酸オクタン酸セルロース、吉草酸パルミチン酸セルロース、酢酸ヘプタン酸セルロースなどのような、混合セルロースエステルが包含される。半透性ポリマーは米国特許第4,077,407号において既知であり、そしてそれらは Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, pp. 325-354 (1964), Interscience Publishers Inc., New York, NY に記述されている方法により合成することができる。

【0087】

外壁20を形成するための追加の半透性ポリマーは、アセトアルデヒドジメチル酢酸セルロース；酢酸エチルカルバミン酸セルロース；酢酸メチルカルバミン酸セルロース；ジメチルアミノ酢酸セルロース；半透性ポリアミド；半透性ポリウレタン；半透性スルホン化ポリスチレン；米国特許第3,173,876号；第3,276,586号；第3,541,005号；第3,541,006号および第3,546,142号に開示されるような、陰イオンおよび陽イオンの共沈殿により形成される架橋された選択的半透性ポリマー；米国特許第3,133,132号においてLoeb, et al.により開示されるような半透性ポリマー；半透性ポリスチレン誘導体；半透性ポリ(ナトリウムスチレンスルホネート)；半透性ポリ(ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロリド)；ならびに半透性の壁を横切る静水圧もしくは浸透圧差の気圧当たりとして表される、 10^{-5} ~ 10^{-2} (cc. mil/cm hr. atm)の液体透過性を示す半透性ポリマーを含んでなる。これらのポリマーは、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号および4,160,020号において；そして Handbook of Common Polymers, Scott and Roff (1971) CRC Press, Cleveland, OHにおいて当該技術分野に既知である。

【0088】

壁20はまた、フラックス調節剤 (flux-regulating agent) を含んでなることもできる。フラックス調節剤は、壁20を通じた液体透過性もしくはフラ

10

20

30

40

50

ックスを調節することを助けるために添加される化合物である。フラックス調節剤は、フラックス増大剤もしくはフラックス減少剤であることができる。該薬剤は、液体フラックスを増加するかもしくは減少するために前もって選択されることができる。水のような液体への透過性の著しい増加をもたらす薬剤は、本質的に親水性であることが多く、一方、水のような液体に対する著しい減少をもたらすものは、本質的に疎水性である。壁における調節剤の量は、その中に導入される場合、一般的に約 0.01 重量% ~ 20 重量% もしくはそれ以上である。フラックス調節剤には、多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンジオール、アルキレングリコールのポリエステルなどを包含することができる。典型的なフラックスエンハンサーには、ポリエチレングリコール 300、400、600、1500、4000、6000 など；ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコールおよびポリアミレングリコールのような低分子量グリコール；ポリ(1,3-プロパンジオール)、ポリ(1,4-ブタンジオール)、ポリ(1,6-ヘキサジオール)などのようなポリアルキレンジオール；1,3-ブチレングリコール、1,4-ペンタメチレングリコール、1,4-ヘキサメチレングリコールなどのような脂肪族ジオール；グリセリン、1,2,3-ブタントリオール、1,2,4-ヘキサントリオール、1,3,6-ヘキサントリオールなどのようなアルキレントリオール；エチレングリコールジプロピオン酸エステル、エチレングリコール酪酸エステル、ブチレングリコールジプロピオン酸エステル、グリセロール酢酸エステルなどのようなエステルが包含される。現在好ましいフラックスエンハンサーには、ブルロニック(BASF)として知られているプロピレングリコールの二官能性ブロック-コポリマーポリオキシアルキレン誘導體群が包含される。代表的なフラックス減少剤には、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメトキシエチル、フタル酸ジメチルおよび[フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)]のようなアルキルもしくはアルコキシでまたはアルキルおよびアルコキシ基の両方で置換されたフタル酸エステル、フタル酸トリフェニルおよびフタル酸ブチルベンジルのようなフタル酸アリール；ポリ酢酸ビニル、クエン酸トリエチル、オイドラギット(eudragit)；硫酸カルシウム、硫酸バリウム、リン酸カルシウムなどのような不溶性の塩；酸化チタンのような不溶性の酸化物；ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリカーボネートおよびポリスルホンのような粉末、顆粒などの形態のポリマー；長鎖アルキル基でエステル化したクエン酸エステルのようなエステル；不活性のそして実質的に水不透過性の充填剤；セルロースに基づく壁形成物質と適合する樹脂などが包含される。

【0089】

壁 20 をよりもろくなくするためにそして引裂強度を与えるために、柔軟性および伸長特性を与える目的で他の物質を半透性の壁物質に含むことができる。適当な物質には、フタル酸ジベンジル、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ブチルオクチル、6~11個の炭素の直鎖状フタル酸エステル、フタル酸ジ-イソノニル、フタル酸ジ-イソデシルなどのようなフタル酸エステル系可塑剤が包含される。可塑剤には、トリアセチン、アゼライン酸ジオクチル、エポキシド化タレート、トリ-イソオクチルトリメリテート、トリ-イソノニルトリメリテート、ショ糖酢酸イソ酪酸エステル、エポキシド化ダイズ油などのような非フタル酸エステルが包含される。壁における可塑剤の量は、その中に導入される場合、約 0.01 重量% ~ 20 重量% もしくはそれ以上である。

【0090】

パンコーティングは、出口オリフィスを除いて、完成した投与形態物を提供するために都合よく用いることができる。パンコーティングシステムにおいて、壁 20 の壁形成組成物は、回転パンにおける転動を伴う、単層コア用の薬剤層もしくは二層コア用の薬剤層および押し出し層を含んでなる圧縮された単層もしくは二層コア上への適切な壁組成物の連続噴霧により付着される。パンコーターは、商業規模でのその利用可能性のために使用される。圧縮されたコアをコーティングするために他の技術を用いることができる。いったんコーティングされると、製造に使用する溶媒(1つもしくは複数)を投与形態物から取り除くために壁を強制空気オープンにおいてもしくは温度および湿度制御オープンにおいて乾燥させることができる。乾燥条件は、利用可能な装置、周囲条件、溶媒、コーティン

グ、コーティングの厚さなどに基づいて都合よく選択される。

【0091】

他のコーティング技術もまた用いることができる。例えば、投与形態物の壁もしくは複数の壁は、空気懸濁方法を用いるある技術において形成することができる。この方法は、壁がコアに塗り付けられるまで、空気および半透性の壁形成組成物の流れにおいて圧縮された単層もしくは二層コアを懸濁することおよび転動させることからなる。空気懸濁方法は、投与形態物の壁を独立して形成するためによく適している。空気懸濁方法は、米国特許第2,799,241号に;J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, p. 451 - 459 (1959); および同書, Vol. 49, pp. 82 - 84 (1960) に記述されている。投与形態物はまた、例えば、壁形成物質の共溶媒として二塩化メチレンメタノールを用いてWurster^R 空気懸濁コーターでコーティングすることもできる。Aeromatic^R 空気懸濁コーターは、共溶媒を用いて使用することができる。

10

【0092】

本発明の投与形態物は、標準的な技術により製造される。例えば、投与形態物は、湿式造粒技術により製造することができる。湿式造粒技術において、薬剤および担体は、造粒液として変性無水エタノールのような有機溶媒を用いて混合される。残りの成分は、上記の溶媒のような造粒液の一部に溶解することができ、そしてこの後者の調製溶液は、ミキサーにおいて連続混合で混ぜ合わされる薬剤にゆっくりと加えられる。造粒液は、湿式混合物が生成されるまで加えられ、次に、その湿塊混合物は、オーブントレイ上に既定のふるいを通して押し出される。混合物は、強制空気オープンにおいて24 ~ 35 で18 ~ 24時間乾燥される。次に、乾燥した顆粒を大きさに従って分類する。次に、ステアリン酸マグネシウムもしくは別の適当な潤滑剤を薬剤顆粒に加え、そして顆粒を製粉ジャーに入れ、そしてジャーミル上で10分間混合する。組成物は、例えば、Manesty^R プレスもしくはKorsch LCTプレスにおいて層にプレスされる。二層のコアでは、薬剤含有層をプレスし、そして含まれる場合には、押し出し層組成物の同様にして調製した湿式混合物を薬剤含有層に対してプレスする。中間圧縮は、典型的に約50 ~ 100ニュートンの力で行われる。最終段階圧縮は、典型的に3500ニュートンもしくはそれ以上、しばしば3500 ~ 5000ニュートンの力で行われる。単層もしくは二層圧縮コアは、乾燥コータープレス、例えばKillian^R 乾燥コータープレスに送り込まれ、そして続いて上記のように壁物質でコーティングされる。

20

30

【0093】

1種もしくはそれ以上の出口オリフィスが投与形態物の薬剤層末端にドリルで開けられ、そして着色している(例えばOpadry着色コーティング)かもしくは透明である(例えばOpadry Clear)ことができる、任意の水溶性オーバーコートが投与形態物上にコーティングされて完成した投与形態物を与えることができる。

【0094】

別の製造において、薬剤層を含んでなる薬剤および他の成分は混合され、そして固体層にプレスされる。層は、投与形態物において層が占める領域の内寸法に対応する寸法を有し、そしてそれはまた、含まれる場合に、それと接触する配置を形成する第二の押し出し層に対応する寸法も有する。薬剤および他の成分はまた、溶媒と混合し、そしてボールミル粉碎、カレンダー加工、攪拌もしくはロールミル粉碎のような常法により固体もしくは半固体形態に混合し、そして次に前もって選択された形状にプレスすることもできる。次に、含まれる場合、オスモポリマー組成物の層を同様に薬剤の層と接触して付ける。製剤およびオスモポリマー層の層化は、通常の2層プレス技術により製造することができる。次に、圧縮されたコアを上記のように半透性の壁物質でコーティングすることができる。

40

【0095】

用いることができる別の製造方法は、流動層造粒機において各層の粉末成分を混合することを含んでなる。粉末成分を造粒機において乾式混合した後に、造粒液、例えば水中のポリ(ビニルピロリドン)を粉末上に噴霧する。次に、コーティングした粉末を造粒機に

50

において乾燥させる。この方法は、造粒液を加えながらその中に存在する成分の全てを造粒する。顆粒を乾燥させた後に、ミキサー、例えばV-ミキサーもしくはトート (t o t e) ミキサーを用いてステアリン酸もしくはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を顆粒中に混合する。次に、顆粒を上記のようにプレスする。

【0096】

出口60を各投与形態物において与える。出口60は、投与形態物からの薬剤の一定放出のために圧縮コアと連携する。出口は、投与形態物の製造中にもしくは使用の液体環境における投与形態物による薬剤送達中に与えられることができる。

【0097】

出口60は、外壁から侵食されるか、溶解するかもしくは溶脱してそれにより出口オリフィスを形成する物質もしくはポリマーから形成されるかもしくは形成可能であるオリフィスを含むことができる。該物質もしくはポリマーには、例えば、半透性の壁において侵食可能なポリ(グリコール)酸もしくはポリ(乳)酸；ゼラチンフィラメント (g e l a t i n o u s f i l a m e n t) ；水除去可能なポリ(ビニルアルコール)；無機および有機塩、酸化物および炭水化物よりなる群から選択される液体除去可能な細孔形成剤 (p o r e - f o r m e r) のような溶脱性化合物を包含することができる。

【0098】

出口もしくは複数の出口は、一定放出の寸法に合わせた細孔-出口オリフィスを与えるためにソルビトール、ラクトース、フルクトース、グルコース、マンノース、ガラクトース、タロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウムおよびマンニトールよりなる群から選択されるメンバーを溶脱させることにより形成することができる。

【0099】

出口は、投与形態物からの薬剤の均一な定量放出のために円形、三角形、四角形、楕円形などのような任意の形状を有することができる。投与形態物は、投与形態物の相隔たった関係または1種もしくはそれ以上の表面において1種もしくはそれ以上の出口を有して構築することができる。

【0100】

出口オリフィスを形成するために半透性の壁を通した、機械的およびレーザー穿孔を包含する、穿孔を用いることができる。そのような出口およびそのような出口を形成するための装置は、TheeuwesおよびHiguchiにより米国特許第3,916,899号にそしてTheeuwes, et al.により米国特許第4,088,864号に開示されており、それらの各々は本明細書に引用することによりその全部が組み込まれる。単一の出口オリフィスを利用することは、現在好ましい。

【0101】

浸透圧システムについての上記のものに対応する技術は、他の制御放出技術を用いる投与形態物に使用される。例えば、マトリックスシステムは、Purdue Pharmaのオキシコンチン製品に関する様々な特許に記述されている。例えば、米国特許第4,861,598号；第4,970,075号；第5,226,331号；第5,508,042号；第5,549,912号；および第5,656,295号を参照。本開示に基づいて、当業者は、本発明のインピトロおよびインピボプロフィールをもたらすためにそのような他の制御放出技術を容易に適応させることができる。

【0102】

B. 単回投与C_{max}値

本発明の好ましい態様の利点の一つは、小さいC_{max}値を有する単回投与血漿プロフィールの生成である。大きいC_{max}値は、様々な理由で望ましくないことが既知である。例えば、高いオキシコドン濃度は、呼吸抑制および結果として起こる血液中の高いCO₂レベルと関連することが既知である。Leino et al., "Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression," Anaesthesia, 1999, 54: 835-8

40を参照。

【0103】

特定の研究はオキシコドンで行われていないが、「嗜好」研究はモルヒネを用いて行われており、そしてより高い血漿モルヒネ濃度に対してより高い「嗜好」値を示している。Marsch et al., "Effects of Infusion Rate of Intravenously Administered Morphine on Physiological, Psychomotor, and Self-Reported Measures in Humans," Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2001, 299: 1056 - 1065を参照。Marsch et al.は、彼らの論文の1063頁にこの点について彼らの結果を次のように要約した：「これらの結果は、薬剤嗜好の示唆的尺度が薬剤の血液レベルの変化の速度および大きさの両方に依存し得ることを示唆する...」。従って、単回投与C_{max}値を下げることは、それ自体、当該技術分野への重要な貢献を意味する。

10

【0104】

上記に説明するように、本発明は実質的にゼロ次(SZO)の放出プロフィールを提供する。Rの一定放出速度を有する経口制御放出投与形態物の血漿オキシコドン濃度プロフィールは、以下の式：

【0105】

【数1】

$$C(t) = \frac{k_a \times R}{(k_a - k_e)(V_d / F)} \left[\frac{1}{k_e} (1 - e^{-k_e t}) - \frac{1}{k_a} (1 - e^{-k_a t}) \right] \quad \text{式 1}$$

20

【0106】

[式中、k_aは吸収速度定数であり、k_eは排出速度定数であり、そしてV_d/Fは分布の平均見掛け体積である。k_eはV_d/Fに対するCL/Fの比率として得られることができ、ここで、CL/Fは平均見掛けクリアランスである。]

を用いてモデル化することができる。

【0107】

オキシコドン経口溶液、20mgの単回投与後の血漿オキシコドン濃度は、Mandema, J. W., R. F. Kaiko, B. Oshlack, R. F. RederおよびD. R. Stanski (1996). "Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled release oxycodone," British journal of clinical pharmacology 42 (747 - 756)により以前にモデル化されている。この論文において用いられるパラメーターを表1に記載する。また表1に含まれるのは、以下の実施例5および6の薬物動態データから得られる対応するパラメーター値である。

30

【0108】

実施例6のデータおよび上記の式1を用いて、単回投与プロフィールを実質的にゼロ次の放出速度について計算した。結果を曲線100により図5に示す。さらに、2つの他の放出プロフィールをモデル化し、一方は迅速続いて持続放出速度を有し、そしてもう一方は持続続いて迅速放出速度を有する。用いる特定の放出速度を表2に記載する。これらの放出プロフィールの各々、ならびに曲線100を生成するために用いる一定放出プロフィールは、24時間で薬剤の同じ量、すなわち、80ミリグラムを放出した。

40

【0109】

迅速続いて持続放出速度および持続続いて迅速放出速度のシミュレーションの結果を、それぞれ、曲線102および104により図5に示す。この図において明らかに分かるように、これらの曲線の各々は曲線100より高いC_{max}値を有する。曲線102および

50

104の C_{max} 値を表2に記載する。比較のために、曲線100の C_{max} 値は46.5であり、すなわち、曲線102の値より18%低く、そして曲線104の値より24%低い。

【0110】

正式に証明されていないが、図5に示す結果は全ての他のプロフィールに当てはまり、すなわち、24時間にわたって薬剤の同じ量を投与するが一定放出速度を有さない全てのプロフィールは、一定放出速度で得られるものより大きい C_{max} 値を有すると考えられる。

【0111】

上記に説明する本発明の第1および第7の態様によれば、単回投与の C_{max} は：

$$3.5 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{max} / D \leq 6.8 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \quad \text{式 2}$$

[式中、Dは用量である。]

であると特定される。

【0112】

式(2)における用量に対する C_{max} 比(C_{max} / D)への特定の上限值および下限値は、SZO-24オキシコドンについて表8に報告される平均 C_{max} 値、 $\pm C_{max}$ について報告される標準偏差に基づく。(同様に、本発明のこれらの態様の、ならびに第2、第3、第8および第9の態様の用量に対する AUC_{0-48} 比(AUC_{0-48} / D)への上限値および下限値は、表8に報告されるSZO-24オキシコドンについての平均 AUC_{0-48} 値、 \pm その報告される標準偏差に基づく。)

表8のデータは、図5のモデル化に基づく、実質的にゼロ次の放出速度を有した投与形態物についてであるので、式(2)において特定される C_{max} / D 比の範囲は、任意の経口オキシコドン製剤により達成可能な C_{max} / D 比の最も低い可能な範囲を表すと考えられる。そのような低い C_{max} / D 比を有する投与形態物の提供は、本発明の当該技術分野への重要な貢献の一つである。

【0113】

C. プロフィール

上記に説明するように、本発明は経口投与されるオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩についてインビトロ溶解/放出プロフィールならびにインビボ単回投与および定常状態血漿プロフィールを提供する。

【0114】

薬剤が体により吸収されそして排出される方法に基づき、投与形態物の定常状態血漿プロフィールの形状をその単回投与血漿プロフィールの形状に関連付ける。特に、オキシコドンについて、単回投与 AUC 値を実質的に同じに保ちながら単回投与 C_{max} 値を下げる場合、結果はよりフラットな定常状態血漿プロフィールになる。Benziger et al. 1997からの上記に引用する一節の言葉で言えば、これは AUC を維持しながら C_{max} を下げるのがオキシコドンの「比較的一定の血液レベル」をもたらすことを意味する。Purdue Pharmaの教示に基づく、そのような血液レベルは、耐性発生の危険があるので回避されるべきである。

【0115】

本発明の第1、第7および他の態様において特定される AUC_{0-48} / D 比(すなわち、 7.6×10^{-3} 時間/リットル $\leq AUC_{0-48} / D \leq 16.7 \times 10^{-3}$ 時間/リットルの仕様)は、体がオキシコドンを吸収しそして排出する方法に特有である。従って、オキシコドンは、投与形態物が体内にあるような時間の間にその組み込まれた用量を投与するので、その AUC_{0-48} / D 比は、本発明の第1および第7の態様において特定される AUC_{0-48} / D 比の範囲内である。特に、表8に示されるように、オキシコドンは 12.6×10^{-3} 時間/リットル ($(1007.3 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{ml}) / 80 \text{ mg} = 12.6 \times 10^{-3}$ 時間/リットル)の平均 AUC_{0-48} / D 比を有し、それは $7.6 \times 10^{-3} \sim 16.7 \times 10^{-3}$ 時間/リットルの特定の範囲内である。

【0116】

10

20

30

40

50

特定される AUC_{0-48} / D 値はオキシコンチンの値を挟むが、単回投与 C_{max} / D 値への特定の上限値、すなわち、 6.8×10^{-4} リットル⁻¹ は、オキシコンチンのものより著しく低い。特に、実施例 6 の薬物動態研究と関連して、オキシコンチン 40 mg の単回投与の C_{max} は、 41.8 ng/mL であることが見出された。40 mg で割ると、結果は 10.5×10^{-4} /リットルであり、これは本発明の第 1 および第 7 の態様の 6.8×10^{-4} /リットルの特定される上限値をかなり上回っている。

【0117】

従って、本発明の第 1 および第 7 の態様は、オキシコンチンを挟む単回投与 AUC 値、しかし、より低い C_{max} を特定する。上記に説明する単回投与および定常状態プロファイルの間の関連に基づいて、これは、オキシコンチンによりもたらされるものより一般にフラットである定常状態プロファイルが特定されていることを意味する。図 16D は、これがまさに認められるものであることを裏付ける。この図において分かるように、SZO-24 定常状態プロファイル (曲線 150) はほとんど完全にフラットであり、一方、オキシコンチンプロファイル (曲線 152) は明らかに振動する。

10

【0118】

前述の事項に基づいて、本発明の第 1 および第 7 の態様において特定される単回投与プロファイルは、Purdue Pharma が教示していること、すなわち、耐性のリスクのためにフラットな定常状態プロファイルをもたらし投与形態物を使用すべきではないということとまさに対照的である投与形態物を提唱することは明らかである。以下に十分に説明されるように (実施例 8 を参照)、Purdue Pharma の教示にもかかわらず、2 層プロファイル (すなわち、オキシコンチンタイププロファイル) およびフラットプロファイル (すなわち、SZO-24 タイププロファイル) と関連するオキシコドン耐性レベルは、実際には、統計的に異なることが実験的に見出された。これは、オキシコドンの「比較的一定の血液レベル」に関する Purdue Pharma の警告に基づいて予想されていることに明らかに反している。

20

【0119】

前述の事項を背景として、ここで、本発明の好ましいインビボ定常状態、インビボ単回投与およびインビボ放出プロファイルの特定の説明を始める。

【0120】

1. インビボ定常状態血漿プロファイル

30

本発明のある種の態様によれば、有効な疼痛管理は、十分にフラットである定常状態血漿プロファイルで達成できることが見出された。本明細書において用いる場合、定常状態血漿プロファイルは、完全なプロファイル、すなわち、24 時間の全投薬期間の AUC (曲線下の面積) に対するプロファイルの各四分位の AUC の比率が 0.18 より大きい (そのようなプロファイルは、以下に「> 18% / 四分位定常状態プロファイル」と呼ばれる) 場合に本発明の疼痛管理利益を得るために十分にフラットである。

【0121】

従来のように、第 1 の四分位は 0 時間 (すなわち、投与形態物の投与の時間) で始まりそして 6 時間で終わり、第二の四分位は 6 時間で始まりそして 12 時間で終わり、第三の四分位は 12 時間で始まりそして 18 時間で終わり、そして第四の四分位は 18 時間で始まりそして 24 時間で終わる。同様に従来のように、血漿プロファイルは、研究集団から得られる平均プロファイルであり、そして四分位のおよび全プロファイルの AUC 値は、台形法を用いて得られる。さらに特に、 AUC 比は各個体について決定され、そして次にそれらの値を平均する。サンプルは、血漿プロファイルの時間経過を反映するように選択されるサンプリングスキームに従って被験体から採取され、例えば、プロファイルが時間内に迅速に変化している場合にはより多くのサンプリング点が存在し得る。

40

【0122】

好ましくは、全プロファイルの AUC に対するプロファイルの各四分位の AUC の比率は、約 0.20 以上である。さらにより好ましくは、任意の 2 つの隣接する四分位間の比率の差は約 0.03 未満であり、そして / もしくは任意の 2 つの四分位間の比率の差は約

50

0.05未満である。最も好ましくは、これらの基準の両方が満たされ、すなわち、任意の2つの隣接する四分位間の比率の差は約0.03未満であり、そして/もしくは任意の2つの四分位間の比率の差は約0.05未満である。

【0123】

以下に存在するデータが示すように、>18%/四分位定常状態プロファイルは各四分位内の効能を保証し、従って、制御放出投与形態物を用いる疼痛管理において長年の問題であった突出痛の可能性を減らすことが見出された。

【0124】

2. インビボ単回投与血漿プロファイル

本発明の他の態様によれば、そのような望ましい>18%/四分位定常状態プロファイルはある種の好ましい特性を有する単回投与血漿プロファイルに関係していることがさらに見出された。単回投与血漿プロファイルの1つのそのような好ましい特性は、24時間もしくはそれ以上の期間にわたって実質的に単調に増加する平均プロファイル形状である。

10

【0125】

ある種の態様として、そのような実質的に単調に増加する平均プロファイルは、第一の上昇相 (first rising phase) および第二の相を含んでなり、ここで、第一の相の傾きは第二の相の傾きの大きさより大きく、ここで、相の傾きは、相を構成する平均プロファイルの部分への最適直線の傾きとして定義される。例えば、第一の相の傾きは、第二の相の傾きの大きさの少なくとも約10倍であることができる。別の態様として、第一の上昇相には、第一の上昇副相 (sub phase) 続いて第二の上昇副相を含むことができ、ここで、第一の上昇副相の傾きは第二の上昇副相の傾きより大きく、ここで、傾きは第一および第二の相についてと同様に定義される。

20

【0126】

一般に、第一の相から第二の相への移行は約14時間で、例えば約12時間~約16時間の間に起こり、一方、第一の副相から第二の副相への移行は約2時間、例えば約1時間~約3時間の間に起こる。

【0127】

単回投与血漿プロファイルはまた、好ましくは、約17時間より大きい、より好ましくは約18時間より大きい、そして最も好ましくは約19時間より大きい時間 (T_{max}) でそれらの最大濃度値 (C_{max}) も有する。

30

【0128】

単回投与血漿プロファイルはまた、好ましくは、それらの0~12時間AUCより大きい12~24時間AUCも有する。特に、0~12時間AUCに対する12~24時間AUCの比率は、好ましくは約1.5より大きく、より好ましくは約1.7より大きく、そして最も好ましくは約2.0である。

【0129】

「嗜好」の問題を有する投与形態物の可能性を減らすために、単回投与血漿プロファイルは、好ましくは約 3×10^{-4} 時間⁻¹リットル⁻¹未満、より好ましくは約 4×10^{-5} 時間⁻¹リットル⁻¹未満、そして最も好ましくは約 3×10^{-5} 時間⁻¹リットル⁻¹未満である $C_{max} / (T_{max} \times \text{用量})$ 比を有する。このようにして、投与形態物の使用者は、オキシコドンの初期の強いボーラスを取らず、従って、多幸感および嗜好反応をもたらし得る他の効果を経験する可能性が低い。比較のために、嗜好、実際には乱用の問題に苦しむことが既知である市販のオキシコンチン製品は、その40mgの投薬強度に対して約 4×10^{-4} 時間⁻¹リットル⁻¹の $C_{max} / (T_{max} \times \text{用量})$ 比を有する。

40

【0130】

定常状態プロファイルでのように、単回投与プロファイルは研究集団から得られる平均プロファイルであり、そしてサンプリングスキームは、単回投与血漿プロファイルの時間経過を反映するように選択される。上記に説明するように、傾きは平均プロファイルから

50

決定される。しかしながら、 T_{max} 、 C_{max} および $C_{max} / (T_{max} \times \text{用量})$ 比は個々の被験体について得られ、そして次に平均される。

【0131】

3. インビトロ放出プロフィール

本発明の他の態様によれば、所望の $> 18\%$ / 四分位定常状態プロフィールは投与形態物のインビトロ溶解 / 放出プロフィールに関係していることがさらに見出された。特に、インビトロ溶解 / 放出プロフィールは、好ましくは、初期負荷用量成分および制御放出成分を含んでなる。

【0132】

好ましくは、投与形態物におけるオキシコドンの総量に対する初期負荷用量におけるオキシコドンの量の比率は 0.25 未満、より好ましくは 0.10 未満、そして最も好ましくは 0.05 以下である。初期負荷用量への 0.25 の上限値は、投与形態物が、同等の毎日用量で投与される即時放出投与形態物によりもたらされるものを上回る血漿濃度をもたらさず、従って、「嗜好」問題もしくは他の不都合な副作用を有する投与形態物の可能性が即時放出製品のものより悪くないことを保証する。 0.10 および 0.05 のレベルは、そのような「嗜好」および他の問題をさらに少なくするはずである。

【0133】

制御放出成分は、好ましくは、初期負荷用量と組み合わせられる場合に、全体的な投与形態物が実質的にゼロ次のインビトロ放出反応速度を有する、すなわち、全体的なインビトロ放出速度が 24 時間の期間にわたって実質的に一定であるように実質的に一定のインビトロ溶解 / 放出速度を有する。図9および10は、制御放出成分および初期負荷用量を用いそして実質的にゼロ次のインビトロ放出反応速度を示す投与形態物の放出プロフィールの限定されない例であり、一方、図8は制御放出成分のみでそれらの反応速度を達成する投与形態物の放出プロフィールの例である。

【0134】

好ましくは、投与形態物は約 15 時間 ~ 約 18 時間の間の期間 (T_{70} 期間) 内に投与形態物の表示用量の 70% を放出する。さらに特に、投与形態物は好ましくは、図6に図式的に示すように、 $0 \sim 2$ 時間で $0\% \sim 20\%$ 、 $0 \sim 12$ 時間で $30 \sim 65\%$ (好ましくは $33 \sim 63\%$)、そして $0 \sim 24$ 時間で $80 \sim 100\%$ の送達用量パターンを有する。

【0135】

従来のように、USP装置1、2もしくは7または将来に代用され得る匹敵する装置を用いて投与形態物のサンプル組を試験することにより決定される平均インビトロ溶解 / 放出プロフィールが用いられる。しかしながら、 T_{70} 値は試験する個々の投与形態物の T_{70} 値の平均であり、そして同様に投与形態物の送達用量パターンは、試験する個々の投与形態物の結果を平均することにより決定される。

実施例

【0136】

以下の限定されない実施例は、本発明の様々な特徴を説明する。

【実施例1】

【0137】

オキシコドン塩酸塩 17mg 浸透圧プッシュプルシステム (迅速および持続)

浸透圧薬剤送達装置として適合させ、設計しそして成形する投与形態物を以下のように製造した：以下の方法により2種の顆粒を製造した： 1479g のオキシコドン塩酸塩、USPおよび200,000の平均分子量を有する 7351g のポリエチレンオキシドN80を流動層造粒機ボウルに加えた。次に、 4500g の水にK29-32として同定される 500g のポリビニルピロリドンを溶解することにより結合剤溶液を調製した。 1800g の結合剤溶液を噴霧することにより乾式物質を流動層造粒した。次に、湿式顆粒を許容しうる水分含有量まで造粒機において乾燥させた。次に、2種の顆粒を同じ容器中に7メッシュふるいを通すことにより大きさに従って分類した。次に、顆粒をミキサーに移し、そして酸化防止剤として 3.53g のブチル化ヒドロキソトルエンと混合し、そして

88 g のステアリン酸マグネシウムで潤滑化した。

【0138】

次に、押し出し組成物を以下のように製造した：第一に、結合剤溶液を調製した。40,000 の平均分子量を有する K29-32 として同定される 27.3 kg のポリビニルピロリドン を 182.7 kg の水に溶解した。次に、22.4 kg の塩化ナトリウムおよび 1.12 kg の酸化鉄を 21 メッシュふるいで Quadro Comil を用いて大きさに従って分類した。次に、選別された物質および 82.52 kg のポリエチレンオキシド (約 2,000,000 の分子量) を流動層造粒機ポウルに加えた。43 kg の結合剤溶液を粉末上に 3 つのノズルから噴霧しながら、乾式物質を流動化しそして混合した。顆粒を許容しうる水分レベルまで流動層チャンバーにおいて乾燥させた。造粒プロセスを 4 10
回繰り返し、そして顆粒をサイジングの間一緒に混合した。コーティングされた顆粒を 7 メッシュふるいで Fluid Air ミルを用いて大きさに従って分類した。顆粒をトータンプラに移し、224 g のブチル化ヒドロキシトルエンと混合し、そして 1.12 kg のステアリン酸で潤滑化した。

【0139】

次に、オキシコドン塩酸塩薬剤組成物および押し出し組成物を 2 層の錠剤に圧縮した。第一に、113 mg のオキシコドン塩酸塩組成物を金型キャビティーに加え、そして事前圧縮し；次に 103 mg の押し出し組成物に加え、そして層を 5 / 16 " 直径の円形の、標準的な凹形の二層配置にプレスした。

【0140】

二層配置を半透性の壁でコーティングした。壁形成組成物は、39.8% のアセチル含有量を有する 99% の酢酸セルロースおよび 3.350 の粘度平均分子量を含んでなる 1% のポリエチレングリコールを含んでなった。壁形成組成物をアセトン：水 (95 : 5 wt : wt) 共溶媒に溶解して 5% の固体溶液を作った。壁形成組成物を約 20 mg の膜が各錠剤に塗り付けられて「迅速」システムを生成せしめるまでパンコーターにおいて二層配置上にそして周りに噴霧した。コーティングプロセスを繰り返し、そして約 30 mg の膜を各錠剤に塗り付けて「持続」システムを生成せしめた。

【0141】

次に、1 個の 25 mil (0.64 mm) 出口通路を半透性の壁を通してレーザードリルで開けて薬剤層を投薬システムの外部と連結した。残留溶媒を 45 および 45% の湿度として 48 時間、続いて 45 で 4 時間乾燥させることにより除去して過剰の水分を除いた。

【0142】

この製造により生成される投与形態物は、15.8% のオキシコドン塩酸塩 USP、200,000 の分子量を有する 81.68% のポリエチレンオキシド N80、40,000 の分子量を有する 2% のポリビニルピロリドン、0.02% のブチル化ヒドロキシトルエンおよび 0.5% のステアリン酸マグネシウムを含有するコアから 17 mg のオキシコドン HCl、USP を送達するように設計された。押し出し組成物は、7,000,000 の分子量を含んでなる 73.7% のポリエチレンオキシド、20% の塩化ナトリウム、40,000 の平均分子量を有する 5% のポリビニルピロリドン、1% の酸化鉄、0.05% のブチル化ヒドロキシトルエンおよび 0.25% のステアリン酸マグネシウムを含んでなった。半透性の壁は、39.8% のアセチル含有量の 99% の酢酸セルロースおよび 1% のポリエチレングリコールを含んでなった。投与形態物は、薬剤側の中心上に 1 個の通路、25 mil (0.63 mm) を含んでなった。最終投与形態物は、「迅速」および「持続」システムについてそれぞれ時間当たり 1.35 mg のオキシコドン塩酸塩、USP (7.95% / 時間) および時間当たり 0.97 mg のオキシコドン塩酸塩 USP (5.70% / 時間) の平均放出速度を有した。

【0143】

本実施例の製剤を表 3 に要約する。

【実施例 2】

10

20

30

40

50

【0144】

オキシコドン塩酸塩 20 mg 浸透圧プッシュプルシステム

浸透圧薬剤送達装置として適合させ、設計しそして成形する投与形態物を以下のように製造した：1933 g のオキシコドン塩酸塩、USP、200,000 の平均分子量を有する7803 g のポリエチレンオキシド N80 および40,000 の平均分子量を有するK29-32として同定される200 g のポリビニルピロリドン流動層造粒機ボウルに加えた。次に、4500 g の水に500 g の同じポリビニルピロリドンを溶解することにより結合剤溶液を調製した。2000 g の結合剤溶液を噴霧することにより乾式物質を流動層造粒した。次に、湿式顆粒を許容しうる水分含有量まで造粒機において乾燥させ、そして7メッシュふるいを通すことにより大きさに従って分類した。次に、顆粒をミキサーに移し、そして酸化防止剤として2 g のブチル化ヒドロキシトルエンと混合し、そして25 g のステアリン酸マグネシウムで潤滑化した。

10

【0145】

次に、押し出し組成物を以下のように製造した：第一に、結合剤溶液を調製した。40,000 の平均分子量を有するK29-32として同定される15.6 kg のポリビニルピロリドンを104.4 kg の水に溶解した。次に、24 kg の塩化ナトリウムおよび1.2 kg の酸化鉄を21メッシュふるいでQuadro Comilを用いて大きさに従って分類した。次に、選別された物質および88.44 kg のポリエチレンオキシド(約2,000,000 の分子量)を流動層造粒機ボウルに加えた。46.2 kg の結合剤溶液を粉末上に3つのノズルから噴霧しながら、乾式物質を流動化しそして混合した。顆粒を許容しうる水分レベルまで流動層チャンバーにおいて乾燥させた。コーティングされた顆粒を7メッシュふるいでFluid Airミルを用いて大きさに従って分類した。顆粒をトータンプラーに移し、15 g のブチル化ヒドロキシトルエンと混合し、そして294 g のステアリン酸マグネシウムで潤滑化した。

20

【0146】

次に、オキシコドン塩酸塩薬剤組成物および押し出し組成物を2層の錠剤に圧縮した。第一に、113 mg のオキシコドン塩酸塩組成物を金型キャビティーに加え、そして事前圧縮し；次に、103 mg の押し出し組成物に加え、そして層を5/16" 直径の円形の、標準的な凹形の二層配置にプレスした。

【0147】

二層配置を半透性の壁でコーティングした。壁形成組成物は、39.8%のアセチル含有量を有する99%の酢酸セルロースおよび3.350の粘度平均分子量を含んでなる1%のポリエチレングリコールを含んでなった。壁形成組成物をアセトン：水(95：5 wt：wt)共溶媒に溶解して5%の固体溶液を作った。壁形成組成物を約37 mg の膜が各錠剤に塗り付けられるまでパンコーターにおいて2層配置上にそして周りに噴霧した。

30

【0148】

次に、1個の40 mil (1 mm) 出口通路を半透性の壁を通してレーザードリルで開けて薬剤層を投薬システムの外部と連結した。残留溶媒を45 および45%の湿度として48時間乾燥させることにより除去した。穿孔後に、浸透圧システムを45 で4時間乾燥させて過剰の水分を除いた。

40

【0149】

次に、ドリルで穴を開けそして乾燥させたシステムを即時放出薬剤オーバーコートでコーティングした。薬剤オーバーコートは、157.5 g のオキシコドンHCl、USP および11,200 の平均分子量を有する850 g のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する8%の固体水溶液であった。システム当たり約8 mg の平均湿コーティング重量が得られるまで薬剤オーバーコート溶液を乾燥させコーティングしたコア上に噴霧した。

【0150】

次に、薬剤オーバーコーティングしたシステムを色オーバーコーティングした。色オー

50

バーコートは、水におけるOpadryの12%固体懸濁液であった。システム当たり約8mgの平均湿コーティング重量が得られるまで色オーバーコート懸濁液を薬剤オーバーコーティングしたシステム上に噴霧した。

【0151】

次に、色オーバーコーティングしたシステムをクリアコーティングした。クリアコートは、水におけるOpadryの5%固体溶液であった。システム当たり約3mgの平均湿コーティング重量が得られるまでクリアコート溶液を色コーティングしたコア上に噴霧した。次に、クリアコーティングしたシステムを、それらをパンコーターにおいて転動させながらシステム上にワックスを分散させることにより約1gのカルナバワックスでコーティングした。

10

【0152】

この製造により生成される投与形態物は、15%のオキシコドンHCl、USPおよび85%のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含んでなるオーバーコートから即時放出として1mgのオキシコドン塩酸塩USPを送達し、続いて17.7%のオキシコドン塩酸塩USP、200,000の分子量を有する78.03%のポリエチレンオキシド、40,000の分子量を有する4%のポリビニルピロリドン、0.02%のブチル化ヒドロキシルエンおよび0.25%のステアリン酸マグネシウムを含有するコアから19mgのオキシコドンHCl、USPを制御送達するように設計された。押し出し組成物は、7,000,000の分子量を含んでなる73.7%のポリエチレンオキシド、20%の塩化ナトリウム、40,000の平均分子量を有する5%のポリビニルピロリドン、1%の酸化鉄、0.05%のブチル化ヒドロキシルエンおよび0.25%のステアリン酸マグネシウムを含んでなった。半透性の壁は、39.8%のアセチル含有量の99%の酢酸セルロースおよび1%のポリエチレングリコールを含んでなった。投与形態物は、薬剤側の中心上に1個の通路、40mil(1mm)を含んでなった。最終投与形態物は、色オーバーコート、クリアオーバーコートおよびワックスコートを含有し、そして時間当たり0.93mgのオキシコドン塩酸塩、USP(4.66%/時間)の平均放出速度を有した。

20

【0153】

本実施例の製剤を表4に要約し、そして以下に「実施例2 SZO-24投与形態物」と称する。

30

【実施例3】

【0154】

オキシコドン塩酸塩80mg浸透圧プッシュプルシステム

浸透圧薬剤送達装置として適合させ、設計しそして成形する投与形態物を以下のように製造した：34.36kgのオキシコドン塩酸塩、USP、200,000の平均分子量を有する63.7kgのポリエチレンオキシドN150および0.02kgの酸化鉄赤を流動層造粒機ボウルに加えた。次に、49.6kgの水に40,000の平均分子量を有するK29-32として同定される5.40kgのポリビニルピロリドンを溶解することにより結合剤溶液を調製した。33.3kgの結合剤溶液を噴霧することにより乾式物質を流動層造粒した。次に、湿式顆粒を許容しうる水分含有量まで造粒機において乾燥させ、そして7メッシュふるいを通すことにより大きさに従って分類した。次に、顆粒をミキサーに移し、そして酸化防止剤として0.02kgのブチル化ヒドロキシルエンと混合し、そして0.25kgのステアリン酸マグネシウムで潤滑化した。

40

【0155】

次に、押し出し組成物を以下のように製造した：第一に、40,000の平均分子量を有するK29-32として同定される7.8kgのポリビニルピロリドンを52.2kgの水に溶解することにより結合剤溶液を調製した。次に、24kgの塩化ナトリウムおよび1.2kgの酸化鉄を21メッシュふるいでQuadro Comilを用いて大きさに従って分類した。次に、選別された物質および88.5kgのポリエチレンオキシド(約2,000,000の分子量)を流動層造粒機ボウルに加えた。46.2kgの結合剤

50

溶液を粉末上に3つのノズルから噴霧しながら、乾式物質を流動化しそして混合した。顆粒を許容しうる水分レベルまで流動層チャンバーにおいて乾燥させた。コーティングされた顆粒を7メッシュふるいでFluid Airミルを用いて大きさに従って分類した。顆粒をトートランブラーに移し、24gのブチル化ヒドロキシトルエンと混合し、そして300gのステアリン酸マグネシウムで潤滑化した。

【0156】

次に、オキシコドン塩酸塩薬剤組成物および押し出し組成物を2層の錠剤に圧縮した。第一に、250mgのオキシコドン塩酸塩組成物を金型キャビティーに加え、そして事前圧縮し、次に192mgの押し出し組成物に加え、そして層を13/32" (1.03cm)直径の円形の、標準的な凹形の二層配置にプレスした。

10

【0157】

二層配置を半透性の壁でコーティングした。壁形成組成物は、39.8%のアセチル含有量を有する99%の酢酸セルロースおよび3.350の粘度平均分子量を含んでなる1%のポリエチレングリコールを含んでなった。壁形成組成物をアセトン：水(95：5 wt：wt)溶媒混合物に溶解して5%の固体溶液を作った。壁形成組成物を約44mgの膜が各錠剤に塗り付けられるまでパンコーターにおいて2層配置上にそして周りに噴霧した。

【0158】

次に、2個の40mil (1mm)出口通路を半透性の壁を通してレーザードリルで開けて薬剤層を投薬システムの外部と連結した。残留溶媒を45 および45%の湿度として72時間、続いて45 で4時間乾燥させることにより除去して過剰の水分を除いた。

20

【0159】

次に、ドリルで穴を開けそして乾燥させたシステムを即時放出薬剤オーバーコートでコーティングした。薬剤オーバーコートは、1.33kgのオキシコドンHCl、USPおよび7.14kgのOpadryTM Clearを含有する12%の固体水溶液であった。システム当たり約27mgの平均湿コーティング重量が得られるまで薬剤オーバーコート溶液をコーティングしたシステム上に噴霧した。

【0160】

次に、薬剤オーバーコーティングしたシステムを色オーバーコーティングした。色オーバーコートは、水におけるOpadryの12%固体懸濁液であった。システム当たり約8mgの平均湿コーティング重量が得られるまで色オーバーコート懸濁液を薬剤オーバーコーティングしたシステム上に噴霧した。

30

【0161】

次に、色オーバーコーティングしたシステムを、それらをパンコーターにおいて転動させながらシステム上にワックスを分散させることにより約100ppmのカルナバワックスでコーティングした。

【0162】

この製造により生成される投与形態物は、15%のオキシコドンHCl、USPおよび85%のOpadryTM Clearを含んでなるオーバーコートから即時放出として4mgのオキシコドン塩酸塩USPを送達し、続いて32%のオキシコドン塩酸塩USP、200,000の分子量を有する63.73%のポリエチレンオキシドN150、40,000の分子量を有する4%のポリビニルピロリドン、0.02%のブチル化ヒドロキシトルエンおよび0.25%のステアリン酸マグネシウムを含有するコアから76mgのオキシコドンHCl、USPを制御送達するように設計された。押し出し組成物は、7,000,000の分子量を含んでなる73.7%のポリエチレンオキシド、20%の塩化ナトリウム、40,000の平均分子量を有する5%のポリビニルピロリドン、1%の酸化鉄、0.05%のブチル化ヒドロキシトルエンおよび0.25%のステアリン酸マグネシウムを含んでなった。半透性の壁は、39.8%のアセチル含有量の99%の酢酸セルロースおよび1%のポリエチレングリコールを含んでなった。投与形態物は、薬剤側の中心上に等距離で2個の通路、40mil (1mm)を含んでなった。最終投与形態物は、

40

50

色オーバーコートおよびワックスコートを含有し、そして時間当たり3.94 mgのオキシコドン塩酸塩、USP(4.93%/時間)の平均放出速度を有した。

【0163】

本実施例の製剤を表5に要約し、そして以下に「実施例3 SZO-24投与形態物」と称する。

【実施例4】

【0164】

健康な被験者における浸透圧性オキシコドン塩酸塩(迅速および持続)および即時放出オキシコドン塩酸塩の薬物動態学および薬力学

本研究は、健康な男性被験者において実施例1の「迅速」および「持続」浸透圧性オキシコドンHClシステムおよび即時放出(IR)オキシコドンHClの薬物動態学および薬力学を調べた。特に、この単一施設、無作為化、3処置、3期間、単回および複数回投与、クロスオーバー、薬物動態学/薬力学研究は、4日にわたって健康な男性被験者において2つの浸透圧性オキシコドンHCl製剤およびIRオキシコドンHCl(Napp Pharmaceuticals, Cambridge Science Park, Milton Rd., Cambridge, United Kingdomにより供給されるOxynorm^Rカプセル剤、5mg)を比較した。研究の薬力学部分は単純盲検であり、そしてVAS疼痛スコアを利用した。18人の被験者が参加し、そして15人が全ての研究期間を完了した。作用中に、迅速放出および持続放出浸透圧性投与形態物は、異なる継続期間でゼロ次のようにオキシコドンを放出し、そしていずれの投与形態物も即時放出オキシコドンオーバーコートを有さなかった。

【0165】

被験者は各々、無作為に割り当てられた順序に従って3つの処置を受けた：

- ・迅速放出投与形態物の1回の17mgの用量(約10時間にわたって送達される)；
- ・持続放出投与形態物の1回の17mgの用量(約20時間にわたって送達される)；
- ・IRオキシコドンHClの4回の5mg用量(研究期間の時間0、6、12および18で1用量)。

【0166】

迅速放出製剤は、持続放出製剤もしくはIRオキシコドンHClのいずれかより疼痛スコアにおける大きい減少をもたらした。持続放出製剤での疼痛スコアの減少は、一般に、IRオキシコドンHClで見られるものに匹敵した。

【0167】

平均して、迅速放出および持続放出製剤は、IRオキシコドンHClに対して、それぞれ、105%および99%生物学的に利用可能であった。迅速および持続製剤の血漿オキシコドン濃度プロファイルは、それらのインビトロ放出速度データと一致した。

【0168】

1日の投与後の平均血漿オキシコドン濃度プロファイルを図15Aに示す。単一用量投与後に、平均 $C_{max} / (T_{max} * 用量)$ 比は、迅速および持続投与形態物についてそれぞれ $7.5 \times 10^{-5} (h * リットル)^{-1}$ および $4 \times 10^{-5} (h * リットル)^{-1}$ であった。反復投与後の平均血漿オキシコドン濃度プロファイルを図15Bに示す。製剤の定常状態四分位AUC値を表6に記載する。

【0169】

IR製品のq6h処方計画および持続製剤の1日1回の処方計画の両方の定常状態血漿プロファイルは>18%四分位タイプのものであり、一方、迅速製剤の1日1回の処方計画のものはそうではなかった。この研究の結果に基づき、摂取後の迅速な溶解および吸収を可能にするためにオーバーコートに表示用量の5%を、そして全投与間隔、すなわち24時間にわたる持続放出のためにコアに表示用量の95%を有するように浸透圧性投与形態物を改変した。この改変した設計を第I相薬物動態学/薬力学研究において(実施例5)、そして変形性関節症疼痛における第II相用量比較研究において(実施例7)評価した。

10

20

30

40

50

【実施例 5】

【0170】

SZO-24 オキシコドン塩酸塩薬力学を評価するためのパイロット研究

健康な男性被験体において実施例 2 SZO-24 投与形態物 (2 x 20 mg)、IV モルヒネ (10 mg) およびプラシーボを比較するために単一施設、無作為化、3 処置、二重盲式、クロスオーバー研究を行った。本研究は、低温 (cold) 疼痛試験により測定されるような統計的に有意な薬力学応答を与える実施例 2 SZO-24 投与形態物により投与する場合のオキシコドン HCl の用量を決定するために考案された。

【0171】

12 人の男性被験者が参加し、そして無作為に割り当てられた順序に従って全ての 3 つの処置を受けた：

- ・ IV プラシーボおよび経口プラシーボ；
- ・ IV モルヒネ注入 (15 分にわたって 10 mg) および経口プラシーボ；
- ・ 実施例 2 SZO-24 投与形態物 (2 x 20 mg) および IV プラシーボ (食塩水)

【0172】

IV モルヒネの処置は、以前に報告されたような (Van and Rolan 1996) プラシーボからのこの処置の成功した分離のために陽性コントロールとなることを意図したが、しかしながら、本研究において、この処置は低温疼痛試験により測定する場合にプラシーボから統計的に分離しなかった。瞳孔サイズはプラシーボ処置では研究期間にわたって一様のままであり、そして IV モルヒネおよび実施例 2 SZO-24 投与形態物の両方の瞳孔サイズ変化は、それらのそれぞれの薬物動態プロフィールと一致した (実施例 11 を参照)。

【0173】

研究は、実施例 2 SZO-24 投与形態物 (2 x 20 mg) の単回投与血漿オキシコドン、ノルオキシコドンおよびオキシモルホン濃度プロフィールを生成した (図 12 および表 7 を参照)。本研究のオキシコドンの平均 $C_{max} / (T_{max} * 用量)$ 比は、 $2 \times 10^{-5} (h * リットル)^{-1}$ であった。

【0174】

実施例 2 SZO-24 投与形態物のインビトロ放出速度および一次吸収、一次排出体内動態モデルからなる薬物動態モデルを、NONMEM を用いて血漿オキシコドン濃度データに適合させた。データは吸収速度定数に敏感ではなかったので、吸収速度定数を $6.48 h^{-1}$ に設定した。集団平均見掛けクリアランス (Cl/F) は $67.7 L/h$ であり、そして集団平均見掛け容量 (V/F) は $556 L$ であった。平均最適曲線は、図 13 に示されるように投与後最初の数時間の間の平均データを低く見積もった。6 時間ごとに与えられる、IR オキシコドン HCl、10 mg の予想される薬物動態プロフィールもまたシミュレーションし、そして図 13 に含む。IR 製品の q6h 処方計画、オキシコンチンの q12h 処方計画および実施例 2 SZO-24 投与形態物の qd 処方計画のシミュレーションした定常状態薬物動態プロフィールを図 14 に提示する。薬物動態結果に基づき、この製剤 (摂取後の迅速な溶解および吸収を可能にするためにオーバーコートに表示用量の 5%、および全投与間隔、すなわち 24 時間にわたる持続放出のためにコアに表示用量の 95%) を第 I 相臨床研究においてさらに評価した (実施例 7)。

【実施例 6】

【0175】

SZO-24 オキシコドン塩酸塩およびオキシコンチンの単回および複数回投与薬物動態学

本研究は、健康な被験者における単一施設、無作為化、非盲検、2 処置、2 期間、単回および複数回投与クロスオーバー研究であった。被験者は以下の処置を受けた：

- ・ 処置 A - 実施例 3 SZO-24 投与形態物 (80 mg) の単回投与、続いて 72 時間後に同じ投与形態物の QD 処方計画 (5 日間 80 mg)；

・処置 B - 12 時間離して投与する、2 用量のオキシコンチン^R、各 40 mg の用量、続いて 72 時間後にオキシコンチンの q 12 h 処方計画、5 日間 40 mg。

【0176】

全ての被験者は、投与の 14 時間前に開始し、そして処置期間中 12 時間ごとに、そしてオキシコドンの最後の投与日の 24 時間後に 50 mg のナルトレキソンを経口的に服用した。

【0177】

処置期間の間には 5 日のしかし 15 日より多くない最小ウォッシュアウト期間があった。

【0178】

研究の目的は：

・実施例 3 SZO - 24 投与形態物 (80 mg) の単回投与の血漿オキシコドン濃度プロフィールおよび該投与形態物の QD 処方計画の定常状態血漿オキシコドン塩酸塩濃度プロフィールを決定すること；

・実施例 3 SZO - 24 投与形態物 (80 mg) の QD 処方計画の定常状態血漿オキシコドン濃度プロフィールとオキシコンチンの q 12 h 処方計画のものを比較することであった。

【0179】

合計 37 人の被験者が研究を完了した。平均血漿オキシコドン濃度プロフィールを図 16 に示す。実施例 3 SZO - 24 投与形態物 (80 mg) の投与後の平均血漿オキシコドン濃度プロフィールは、図 16 B に見られることができ、そして同じプロフィールを図 16 C に 12 時間離れた 2 回のオキシコンチン (各 40 mg) の投与後の平均プロフィールとプロットする。これらの図および特に実施例 3 SZO - 24 投与形態物の 12 時間データ点およびそのデータ点の標準偏差から、本発明の投与形態物の単回投与血漿プロフィールは関係：

$2.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1} \leq C_{12} / D \leq 5.7 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}$
を満たすことが分かる。

【0180】

比較のために、同じ 37 人の被験者を用いて、1 日 2 回のオキシコンチン投薬は、15.92 ng/ml (SD = 6.88 ng/ml) の平均 C_{12} 濃度をもたらすことが見出された。この平均値を 80 mg で割ると、24 時間にわたる全オキシコンチン用量は $2.0 \times 10^{-4} \text{ リットル}^{-1}$ を与え、それは本発明の 1 日 1 回の投与形態物の上記の範囲より実質的に下回る。

【0181】

実施例 3 SZO - 24 投与形態物 (80 mg) の 1 日 1 回の処方計画およびオキシコンチンの 1 日 2 回の投薬 (各 40 mg) の定常状態血漿濃度プロフィールは、図 16 D に見られることができる。PK データを表 8 (単回投与) および 9 (定常状態) に要約する。

【0182】

実施例 3 SZO - 24 投与形態物の単回投与後に、 AUC_{inf} に対する 0 ~ 12 時間の血漿濃度プロフィール下の面積の平均比率は 0.24 (0.07) であり、0 ~ 12 時間のものに対する 12 ~ 24 時間の血漿薬剤濃度プロフィール下の面積の平均比率は 1.94 (0.49) であった。

【0183】

複数回投与期間中の投与の開始後 72 (3 日)、96 (4 日) および 120 (5 日) 時間での血漿オキシコドン濃度の比較により、両方の処置について投薬の 4 日目までに定常状態に到達していたことが示された。

【0184】

実施例 3 SZO - 24 投与形態物の単回投与期間後の AUC_{inf} と複数回投与期間の 5 日目の PK パラメーター AUC_{96-120} の比較により、この製剤について時間不

10

20

30

40

50

変反応速度が示された ($p = 0.9$)。

【0185】

実施例3 SZO-24投与形態物の生物学的利用能は、 $AUC_{9.6 \sim 12.0}$ 比により概算する場合にオキシコンチンに対して92%であった。この比率の90%信頼区間は、生物学的等価性基準の80~125%範囲内に入る。従って、1日1回与えられる実施例3 SZO-24オキシコドン投与形態物により提供されるオキシコドンの量は、同じ総毎日用量において1日2回与えられるオキシコンチンのものと生物学的に同等である。実施例3 SZO-24投与形態物の C_{min} 値はオキシコンチンのものの121%であり、一方、実施例3 SZO-24投与形態物の C_{max} 値はオキシコンチンのものの78%であった。 C_{max} 値は、有意に異なった(すなわち、比率は1から有意に異なった($p < 0.001$))。これらのデータは、オキシコドン血漿プロファイルが、オキシコンチンでの処置と比較した場合に実施例3 SZO-24投与形態物での処置後にフラットであることを示す。

10

【0186】

実施例3 SZO-24投与形態物およびオキシコンチンの定常状態四分位AUC値を表10に記載する。このデータは、1日1回与えられる実施例3 SZO-24投与形態物および1日2回与えられるオキシコンチンが、 $>18\%$ / 四分位定常状態血漿オキシコドン濃度プロファイルを達成したことを示す。しかしながら、1日1回の投与は、患者にとってより好都合であり、そしてより良好なコンプライアンスにつながる可能性が高い。また、図16Dに示されるように、実施例3 SZO-24投与形態物は、明らかに2層性であり続けるオキシコンチンによりもたらされるものより明らかにフラットである定常状態プロファイルをもたらし。

20

【実施例7】

【0187】

SZO-24オキシコドン塩酸塩の第II相臨床研究

腰および/もしくは膝の変形性関節症疼痛を有する患者における実施例2 SZO-24投与形態物(20mgおよび $2 \times 20 \text{ mg} = 40 \text{ mg}$)を用いる第II相、2週、プラシーボ対照研究を行った。一般に、40mgは2週の処置期間にわたる疼痛評価においてプラシーボから統計的に有意な差を示し、一方、本研究はいずれかの週において20mgとプラシーボとの間の統計的に有意な差を示すように推進されなかったことにもかわら

30

【0188】

睡眠の総合的な質の分析からの結果は、40mgの処置では、平均がベースラインから処置の最後の週まで増加し、そして睡眠の質を改善することにおいてプラシーボより統計的に優れていた($p = 0.0360$)ことを示唆する: 0(非常に悪い)~10(優れている)の尺度で、2.35対1.21。

40

【実施例8】

【0189】

ラット耐性研究

本実施例は、ラットにおける耐性発生へのオキシコドン投入パターンの効果を決定するために行われる実験の結果を報告する。

【0190】

研究の特定の目的は、2相性投与処方計画(ボーラス/1日に2回)もしくはSZO投与処方計画(実質的にゼロ次/継続的)のいずれかにより、3日の期間にわたってオキシコドン塩酸塩(HCl)を投与したラットにおいて発生する抗侵害受容耐性の程度を比較

50

することであった。二相性投与処方計画は皮下（S C）注入を用い、そしてS Z O処方計画は皮下に埋め込んだA L Z E T^R 浸透圧ポンプを用いた。研究の賦形剤コントロールは、0.9%の食塩水であった。試験溶液は、食塩水に溶解したオキシコドンH C lであった。

【0191】

疼痛軽減（痛覚抑制）を評価するためにげっ歯類テイルフリックアッセイを用いた。このアッセイは、痛覚抑制およびオピオイド薬への耐性を評価するための十分に特性化され、そして標準的な方法である（C l e a r y 1994, D ' A r m o u r & S m i t h 1941）。アッセイでは、げっ歯類を短時間拘束し、そして尾の先端に放射熱を加える。動物がその尾を振り動かすのにかかる時間を記録し；投与前の読み取りと比較したこの応答における遅延は、痛覚抑制を示唆する。

10

【0192】

本研究において使用するテイルフリック潜時法は、D ' A r m o u r a n d S m i t h (1941)により記述されている最初の方法からのわずかな改変を有して、痛覚抑制を評価するために文献に以前に記述されているもの（D u t t a r o y & Y o b u r n 1995, N i e l s e n e t a l 2000）と同様であった。動物の尾に熱を加えるためにI I T Cモデル33テイルフリック疼痛軽減計測器を用いた（I I T C L i f e S c i e n c e , W o o d l a n d H i l l s , C A）。計測器は、以下の条件でプログラムした：

- (1) 活動（a c t i v e）強度：75%（試験中の刺激光の強度）；
- (2) 誘発温度：30（この温度は、日ごとのそして試験ごとのより均一な測定を与えるために動物の尾の予熱を可能にする）；
- (3) カットオフ時間：10秒（すなわち、試験の開始から組織損傷を防ぐために装置が試験を自動的に終わるまでの時間の長さ）。

20

【0193】

動物をプレキシガラス拘束具において短時間拘束し、そして動物の尾の先端に放射熱を加えた（先端から約1～2cm）。温度が30に達した後に、計測器は光強度を増加し、動物の尾に有害な刺激を与えた。動物がその尾を振り動かす秒単位の時間を各動物について記録した。動物が10秒（カットオフ時間）以内にその尾を振り動かさなかった場合、尾への損傷を最小限に抑えるために熱刺激を取り除いた。

30

【0194】

3回の投与前読み取りを約5～15分の間隔で各動物について行った。研究に使用する動物では、これらの投与前読み取りは、個々の動物について1秒より多く異ならなかった。同じ試験群内の動物の平均投与前読み取りは、約2秒より多く異ならなかった（範囲＝2.02秒）。このようにして、測定の変動を減らし、従って、アッセイのダイナミックレンジを増やした。

【0195】

テイルフリック潜時値は、以下の式：

$$\% M P E = 100 \times (L / L_{m a x})$$

[式中：

L = 投与後潜時 - 投与前潜時、そして

L_{m a x} = カットオフ時間 - 投与前潜時]

を用いて最大可能効果のパーセンテージ（% M P E）に転化した。

40

【0196】

2相性投与処方計画では、コンピューター制御のH a r v a r dシリンジポンプを用いて動物に皮下注入した。試験もしくはコントロール溶液を約12時間離して2回のボラスとして投与するように注入装置を運転するためにS T A N P U M Pコンピュータープログラム（S T A N P U M P 1998）を用いた。動物は、約7cmのP E 10チューブとともに皮下に埋め込まれたカテーテルを有した。カテーテルの不測の除去を防ぐためにチューブを縫合および滅菌外科用皮膚接着剤で固定した。注入の開始の前に、チューブに

50

注入剤（食塩水もしくはオキシコドン溶液）を満たした。

【0197】

処置の間、動物はInstechテザリングシステム（tetheringsystem）につながれ、それはCovance注入ハーネスおよびInstechMTANKケージに取り付けられたカウンターバランスレバーアーム上に備え付けられたステンレス鋼デュアルチャンネルスイベルからなった。このテザリングシステムは、カテーテルを保護しながらラットがそれらのケージにおいて自由に歩き回ることを可能にした。ラットテザリングシステムは、送達中にラットに自由な可動性を与えながら外科的に埋め込んだカテーテルを保護するように設計された。注入中、動物は一匹ずつ収容され、そして餌および水への自由なアクセスを有した。約72時間の注入後に、テザリングシステムを分解し、縫合を切断し、そしてカテーテルを取り除いた。

10

【0198】

各24時間の期間にわたって、注入処方計画は、2～4時間および14～16時間の間の2つのピーク（Cmax）、そして約12時間と24時間で2つのトラフ（Cmin）を有する、2相性プロフィールをもたらした。Cminに対するCmaxの比率は、3～4の間であった。

【0199】

SZO投与処方計画では、ALZET^R浸透圧ポンプ（モデル2ML1）を動物において皮下に埋め込んだ。ポンプが埋め込みでその定常状態ポンプ速度に到達しているためにポンプを37でオープンにおいて0.9%の食塩水中で一晩プライミングした（DURECT 2003）。約72時間後に、ポンプを取り除いた。SZO投与では、ラットをつながなかった。

20

【0200】

Charles River（Hollister, CA）から入手しそして少なくとも200gの重さがあるオスのスプラグ・ドリー（SD）ラットを実験に使用した。損傷したカテーテルを考慮するために余分の動物を二相性投与処方計画において用いたが、損傷したカテーテルを有する動物を置換するために十分な動物のみに+3日目に投与した。研究は、9CFR 1～3の動物保護規定およびGuide for the Care and Use of Laboratory Animals（National Research Council 1996）に従って行われた。

30

【0201】

動物を4群に分け、そして-1日目に、各群を6つの亜群にさらに分け、そしてそれぞれ、皮下（SC）注入により0、0.25、0.5、0.75、1もしくは1.5mg/kgのオキシコドンを投与した。動物を注入後約15分で痛覚抑制（テイルフリック潜時）について試験した。0日目に、各群の動物を表11に従って処置した。

【0202】

約72時間後に、賦形剤もしくはオキシコドンを注入するポンプを止め、そしてグループ1および2の動物からカテーテルを取り除き、そしてグループ3および4の動物からALZET^Rポンプを取り除いた。注入の終了後6～8時間の間に、グループ1～4の各亜群にそれぞれ皮下（SC）注入により0、0.25、0.5、0.75、1もしくは3mg/kgのオキシコドンを投与した。動物を注入後約15分で痛覚抑制（テイルフリック潜時）について試験した。2相性およびSZO投与処方計画の両方で、72時間（3日）の試験期間にわたるオキシコドンの用量は、平均して約10mg/kg・dであり、すなわち、合計約30mg/kgが試験期間にわたって投与された。

40

【0203】

これらの実験の結果を表12Aおよび12Bに、そして図17Aおよび17Bに示し、ここで、図17Aは表12Aおよび12Bのデータの全てをプロットし、一方、図17Bは0、0.25、0.5、0.75および1.0mg/kgのテイルフリック試験用量について+3日目のデータをプロットする。図17Aおよび17Bにおける曲線番号は、下記のものに対応する：

50

曲線 1 5 4 a : S Z O - - - 1 日 / 食 塩 水 群 ;
 曲線 1 5 4 b : S Z O - - + 3 日 / 食 塩 水 群 ;
 曲線 1 5 6 a : S Z O - - - 1 日 / オ キ シ コ ド ン 群 ;
 曲線 1 5 6 b : S Z O - - + 3 日 / オ キ シ コ ド ン 群 ;
 曲線 1 5 8 a : 2 相 性 - - - 1 日 / 食 塩 水 群 ;
 曲線 1 5 8 b : 2 相 性 - - + 3 日 / 食 塩 水 群 ;
 曲線 1 6 0 a : 2 相 性 - - - 1 日 / オ キ シ コ ド ン 群 ;
 曲線 1 6 0 b : 2 相 性 - - + 3 日 / オ キ シ コ ド ン 群 。

【 0 2 0 4 】

図 1 7 B に 最 も 明 ら か に 示 す こ と が で き る よ う に 、 オ キ シ コ ド ン で 3 日 間 処 置 し た 群 (10
 曲線 1 5 6 b お よ び 1 6 0 b) は 、 一 般 に 、 食 塩 水 で 3 日 間 処 置 し た 群 (曲線 1 5 4 b お
 よ び 1 5 8 b) よ り 同 じ テ イ ル フ リ ッ ク 試 験 用 量 に 対 し て 小 さ い % M P E 値 を 有 し 、 す な
 わ ち 、 同 じ テ イ ル フ リ ッ ク 試 験 用 量 が 一 般 に 、 よ り 小 さ い 疼 痛 軽 減 効 果 を 有 し 、 従 っ て 、
 テ イ ル フ リ ッ ク が 起 こ る 前 に よ り 少 な い 潜 時 を も た ら す よ う に 、 オ キ シ コ ド ン で 処 置 し た
 動 物 は オ キ シ コ ド ン に 耐 性 に な っ た 。

【 0 2 0 5 】

用 量 - 効 果 曲 線 の 検 討 に よ り 、 全 て の 曲 線 が 同 じ 式 に よ り モ デ ル 化 さ れ る 可 能 性 が あ る
 わ け で は な い こ と が 示 唆 さ れ る 。 ま た 、 + 3 日 の デ ー タ を 表 す 曲 線 は 単 調 に 増 加 せ ず 、 そ
 し て 1 m g / k g の 試 験 用 量 で + 3 日 の 効 果 の 4 つ 全 て は 5 0 % 未 満 の % M P E で あ り 、
 従 っ て 、 E D 5 0 の 概 算 を 困 難 に も し く は 3 m g / k g で 認 め ら れ る は る か に 高 い 効 果 で 20
 さ え 高 い 不 確 実 さ を 有 す る よ う に す る 。

【 0 2 0 6 】

こ れ ら の モ デ リ ン グ の 問 題 の た め に 、 別 の 方 法 を 耐 性 の 統 計 学 的 尺 度 を 得 る た め に 採 用
 し た 。 研 究 設 計 は 、 - 1 日 に 1 . 5 m g / k g を 与 え た 動 物 に + 3 日 に 3 . 0 m g / k g
 を 与 え た こ と を 除 い て 、 - 1 日 お よ び + 3 日 に 同 じ 試 験 用 量 の オ キ シ コ ド ン を 与 え る 各 ラ
 ッ ト を 有 し た 。 直 感 的 に 、 + 3 日 お よ び - 1 日 で の 同 じ 試 験 の 効 果 の 間 の 差 は 、 耐 性 の 直
 接 測 定 で あ る は ず で あ る 。 従 っ て 、 統 計 分 析 を 行 う た め に 0 、 0 . 2 5 、 0 . 5 、 0 . 7
 5 お よ び 1 m g / k g で 応 答 に つ い て 試 験 し た ラ ッ ト か ら 集 め た デ ー タ を 使 用 し た 。

【 0 2 0 7 】

こ れ ら の ラ ッ ト に つ い て 、 全 体 的 な 研 究 設 計 は (2) × (2) × (5) 形 式 、 す な わ ち 30
 :

(2) S Z O 投 与 処 方 計 画 対 2 相 性 投 与 処 方 計 画

(2) オ キ シ コ ド ン 処 置 対 食 塩 水 処 置

(5) 0 m g / k g 対 0 . 2 5 m g / k g 対 0 . 5 m g / k g 対 0 . 7 5 m g / k g 対 1 . 0 m g / k g の テ イ ル フ リ ッ ク 試 験

に 従 っ た 。

【 0 2 0 8 】

(2) × (2) × (5) 形 式 の 分 析 に 含 ま れ る ラ ッ ト の 総 数 は 、 1 5 8 で あ っ た 。 デ ー
 タ (+ 3 日 と - 1 日 と の 間 の 差) は 、 分 散 分 析 (A N O V A) 法 に よ り 分 析 し た 。 完 全 分
 散 モ デ ル は 、 3 つ の 主 要 な 要 素 、 そ れ ら の 一 次 相 互 作 用 項 目 (t e r m) お よ び そ れ ら の 40
 二 次 相 互 作 用 項 目 、 す な わ ち :

投 与 処 方 計 画 、

3 日 の 処 置 、

テ イ ル フ リ ッ ク 試 験 用 量 、

投 与 処 方 計 画 × 3 日 の 処 置 、

投 与 処 方 計 画 × テ イ ル フ リ ッ ク 試 験 用 量 、

3 日 の 処 置 × テ イ ル フ リ ッ ク 試 験 用 量 、 お よ び

投 与 処 方 計 画 × 3 日 の 処 置 × テ イ ル フ リ ッ ク 試 験 用 量
 か ら な っ た 。

【 0 2 0 9 】

ANOVA分析は、SASソフトウェアで行った。ANOVAモデルにおける4つの相互作用項目のいずれも、また投与処方計画項目も、統計的に有意ではなかった(0.05で臨界値を有する)。3日の処置($p = 0.0039$)およびテイルフリック試験用量($p < 0.0001$)の統計的に有意な効果があった。

【0210】

従って、ANOVA分析により、耐性はオキシコドンで3日間処置したラット対食塩水で処置したものとの間で統計的に異なり、そして異なるテイルフリック試験用量で試験したラット間で異なるが、SZO投与処方計画対2相性投与処方計画で処置したラット間で統計的に有意に異ならないと結論付けられた。

【0211】

完全ANOVAモデルにおける統計的に有意な相互作用項目の欠如のために、主要設計要素：投与処方計画、3日の処置、テイルフリック試験用量のみを含有する縮小ANOVAモデルを用いてデータをさらに分析した。このさらなる分析により、完全ANOVAモデルでの分析と同じ結論が示された。耐性は、オキシコドンおよび食塩水処置ラット間で($p = 0.0035$)、そして異なる用量のオキシコドンで処置したラット間で($p < 0.0001$)有意に異なった。しかしながら、耐性はこの場合も、SZO投与処方計画対2相性投与処方計画で処置したラット間で統計的に有意に異ならなかった。概算される平均耐性差は、オキシコドンおよび食塩水処置ラット間で-10.7% MPEであり、そしてSZO投与処方計画および2相性投与処方計画間で-3.2% MPEであった。-10.7% MPE差は0.05の値で統計的に異なったが、-3.2% MPE値はそうでは

10

20

【0212】

SZO投与処方計画対2相性投与処方計画で処置したラット間の統計的に有意な差の欠如は、実質的にゼロ次の投与が2相性投与より耐性をもたらす可能性が高いという文献において示される懸念(上記に説明するBenzinger et al., 1997およびKaiko 1997を参照)と正反対である。この文献に基づいて、SZO投与処方計画で処置したラットは、2相性投与処方計画で処置したものより多くの耐性を統計的に有意なレベルで示すと予想されているが、そのような統計的に有意な差は見出されなかった。

【0213】

前述の事項から、本発明は、数日より多くにわたってオピオイドを必要とする患者における中等度から重度の疼痛の軽減用にオキシコドンおよび/または1種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる塩の1日1回の投与を与えるために適当な投与形態物を提供することが分かる。現在のIRおよびCRオキシコドン製剤より優れた1日1回の投与の潜在的利点には、向上した利便性、より良好なコンプライアンス、より簡単な投与処方計画、および24時間の期間にわたってより少ない不都合な事象でより一貫した疼痛軽減が包含される。

30

【0214】

本発明の特定の態様が記述されそして説明されているが、本発明の範囲および精神からそれない様々な改変は、前述の開示から当業者に明らかであることが理解されるべきである。

40

参考文献

上記の様々な文献の引用を以下に記載する。これらの文献、ならびに本明細書の他の部分で参照されるものの内容は、引用することにより本明細書に組み込まれる。

Benzinger et al., "A Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Study of Controlled-Release Oxycodone," Journal of Pain and Symptom Management, 1997, 13: 75 - 82

Cleary J, Mikus G, Somogyi A, Bochner F. The Influence of Pharmacogenetics on Opioid Analgesia: Studies with Codeine and Oxy

50

- codone in the Sprague - Dawley / dark Agouti Rat Model. J. Pharmacol Exp Ther 1994; 271: 1528 - 1534
- D' Armour FE, Smith DL. A Method for Determining Loss of Pain Sensation. J Pharmacol Exp Ther 1941; 72: 74 - 79.
- DIRECT Corporation, 2003. ALZET Osmotic Pump Model 2ML1, Instruction and Specification Sheet.
- Duttaroy A, Yoburn BC. The Effect of Intrinsic Efficacy on Opioid Tolerance. Anesthesiology 1995; 82: 1226 - 1236. 10
- Ekblom M, Hammarlund-Udenaes M, Paalzow L. Modeling of Tolerance development and rebound Effect During Different Intravenous Administrations of Morphine to Rats. J Pharmacol Exp Ther 1993; 266(1): 244 - 252.
- Gardmark M, Ekblom, M, Bouw R, Hammarlund-Udenaes M. Quantification of the Effects Delay and Acute Tolerance Development to Morphine in the Rat. J Pharmacol Exp Therap 1993; 267(5): 1061 - 1067. 20
- Kaiko RF. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Controlled Release Opioids 1997 Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 166 - 174
- Nielsen CK, Ross FB, Smith MT. Incomplete, Asymmetric, and Route-Dependent Cross-Tolerance between Oxycodone and Morphine in the Dark Agouti Rat. J Pharmacol Exp Ther 2000; 295(1): 91 - 99. 30
- Ouellet DM-C, Pollack GM. A Pharmacokinetic - Pharmacodynamic Model of Tolerance to Morphine Analgesia During Infusion in Rats. J. Pharmacokinetics Biopharmaceutics. 1995; 23(6): 531 - 549
- Ouellet DM-C, Pollack GM. Pharmacodynamics and Tolerance Development During Multiple Intravenous Bolus Morphine Administration in Rats. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281(2): 713 - 720. 40
- Van, F. and P.E. Rolan. The utility of the cold pain test to measure analgesia from intravenous morphine. Br J Clin Pharmacol . 1996; 42: 663 - 4.
- STANPUMP User's Manual 1998 <http://anesthesia.stanford.edu/pkpd/Target%20Control%20Drug%20Delivery/STANPUMP/Forms/AllItems.htm> (August 2004)
- National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washi 50

ngton DC: National Academy Press 1996.

【0215】

【表1】

表1

パラメーター	平均値		
	Mandema et al. 1996	実施例 5	実施例 6
CL/F (l h ⁻¹)	110	67.7	80
Vd/F (l)	593	556	431
ka (h ⁻¹)	4.19	6.48	4.19
ke (h ⁻¹)	0.186	0.122	0.186

10

【0216】

【表2】

表2

	放出速度 (mg/h)		Cmax (ng/mL)
	0-12 時間	12-24 時間	
迅速-持続	5	1.67	56.4
持続-迅速	1.67	5	60.9

20

【0217】

【表 3】

表 3

押し出し顆粒化 (push granulation)		
材料	%	Mg
ポリエチレオキシド, NF, 7000K, TG	73.73%	75.94
ポビドン, USP, Ph Eur, (K29-32)	5.00%	5.15
塩化ナトリウム, USP, Ph Eur, (粉末)	20.00%	20.6
ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph Eur	0.25%	0.26
BHT, FCC, Ph Eur, (粉砕)	0.02%	0.02
酸化鉄, Green PB-1581	1.00%	1.03

活性顆粒化 (active granulation)		
材料	%	mg
オキシコドン塩酸塩, USP	15.80%	17.00
ポリエチレンオキシド N80, TG LEO	81.68%	92.30
ポビドン, USP, Ph Eur, (K29-32)	2.00%	2.26
ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph Eur	0.50%	0.57
BHT, FCC, Ph Eur, (粉砕)	0.02%	0.02

膜コート:			
材料	%	迅速 mg	持続 Mg
酢酸セルロース, NF, (398-10)	4.95%	19.80	29.70
ポリエチレングリコール 3350, NF, LEO	0.05%	0.20	0.30
アセトン, NF, (バルク)	90.25%	-	-
精製水, USP, Ph Eur	4.75%	-	-

単位重量:			
		迅速	持続
薬剤層重量	(mg)	113	113
押し出し層重量	(mg)	103	103
膜コーティング重量	(mg)	20	30

【 0 2 1 8 】

10

20

30

40

【表 4】

表 4

押し出し顆粒化：		
材料	%	mg
ポリエチレンオキシド, NF, 7000K, TG	73.73%	75.94
ポビドン, USP, Ph Eur, (K29-32)	5.00%	5.15
塩化ナトリウム, USP, Ph Eur, (粉末)	20.00%	20.6
ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph Eur	0.25%	0.26
BHT, FCC, Ph Eur, (粉碎)	0.02%	0.02
酸化鉄, Green PB-1581	1.00%	1.03

10

活性顆粒化：		
材料	%	mg
オキシコドン塩酸塩, USP	17.70%	20.00
ポリエチレンオキシド N80, TG LEO	78.03%	88.17
ポビドン USP, Ph Eur, (K29-32)	4.00%	4.52
ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph Eur	0.25%	0.28
BHT, FCC, Ph Eur, (粉碎)	0.02%	0.02

膜コート：		
材料	%	mg
酢酸セルロース, NF, (398-10)	4.95%	37.62
ポリエチレングリコール 3350, NF, LEO	0.05%	0.38
アセトン, NF, (バルク)	90.25%	-
精製水, USP, Ph Eur	4.75%	-

20

薬剤コート：		
材料	%	mg
オキシコドン塩酸塩, USP	1.50%	1
HPMC 2910, USP, Ph Eur, 3cps	8.50%	6
精製水, USP, Ph Eur	90.00%	-

30

色コート：		
材料	%	mg
Opadry®, Gray (TS-009525)	12.00%	8
精製水, USP, Ph Eur	88.00%	-

クリアコート：		
材料	%	mg
Opadry®, Clear (YS-1-19025-A)	5.00%	3.2
精製水, USP, Ph Eur	95.00%	-
カルナバワックス, NF, (粉末)	0.01%	0.05

40

単位重量：		
		20mg
薬剤層重量	(mg)	113
押し出し層重量	(mg)	103
膜コーティング重量	(mg)	38
薬剤オーバーコート重量	(mg)	7
色オーバーコート重量	(mg)	8
クリアオーバーコート重量	(mg)	3.2

【 0 2 1 9 】

【表 5】

表 5

押し出し顆粒化:		
材料	%	mg
ポリエチレンオキシド, NF, 7000K, TG, LEO	73.73 %	141.56
ポビドン, USP, Ph Eur, (K29-32)	5.00%	9.60
塩化ナトリウム, USP, Ph Eur, (粉末)	20.00%	38.40
ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph Eur	0.25%	0.48
BHT, FCC, Ph Eur, (粉碎)	0.02%	0.04
酸化鉄, Green PB-1581	1.00%	1.92
活性顆粒化:		
材料	%	mg
オキシコドン塩酸塩, USP	32.00%	80.00
ポリエチレンオキシド N150 FP LEO	63.71%	159.28
ポビドン, USP, Ph Eur, (K29-32)	4.00%	10.00
酸化鉄, NF, (赤)	0.02%	0.05
ステアリン酸マグネシウム, NF, Ph Eur	0.25%	0.63
BHT, FCC, Ph Eur, (粉碎)	0.02%	0.05
膜コート:		
材料	%	mg
酢酸セルロース, NF, (398-10)	4.95%	43.56
PEG 3350	0.05%	0.44
アセトン, NF, (バルク)	90.25%	
精製水, USP, Ph Eur	4.75%	
薬剤コート:		
材料	%	mg
オキシコドン塩酸塩, USP*	1.80%	4.00
Opadry Clear YS-1-19025-A	10.20%	22.67
精製水, USP, Ph Eur	88.00%	-
色コート:		
材料	%	mg
Opadry®, Red (No. 03B15632)	12.00%	8.00
カルナバワックス, NF, (粉末)	0.01 %	微量

10

20

30

40

【表 6】

表 5 (続き)

単位重量:		80mg
薬剤層重量	(mg)	250
押し出し層重量	(mg)	192
膜コーティング重量	(mg)	44
薬剤オーバーコート重量*	(mg)	26.7
色オーバーコート重量	(mg)	8
製剤特性:		80mg
錠剤サイズ	(in)	13/32"
コア含有量*	(mg)	80
薬剤オーバーコート含有量	(mg)	4
合計薬剤含有量	(mg)	84

*コアにおける 5% のシステム過剰量を含む

10

20

【0221】

【表 7】

表 6

全 (0~24 時間) 定常状態プロファイルの AUC に対する
各四分位の AUC の平均 (SD) 比率

	0-6 時間	6-12 時間	12-18 時間	18-24 時間
IR 5 mg q6h	0.29(0.03)	0.27(0.03)	0.19(0.03)	0.24(0.03)
迅速	0.19(0.03)	0.36(0.05)	0.29(0.03)	0.16(0.03)
持続	0.20(0.03)	0.28(0.03)	0.30(0.02)	0.23(0.04)

30

【0222】

【表 8】

表 7

40 mg (オキシコドンHCl) SZO-24 投与形態物の

単回投与血漿濃度

	Cmax (ng/mL)	AUCinf (hxng/mL)
オキシコドン	20.92	553.2
ノルオキシコドン	13.12	421.2
オキシモルホン	0.35	11.67

10

【0223】

【表 9】

表 8

単回投与後の平均(SD)オキシコドンPKパラメーター

	SZO-24 オキシコドン (80 mg)	オキシコンチン 40 mg q12h
C _{max} (ng/mL)	41.2 (13.1)	57.5 (18.6)
T _{max} (h)	19.4 (5.1)	15.1 (4.4)
C _{max} /(T _{max} x 用量) (h x リットル) ⁻¹	4 x 10 ⁻⁵ (2 x 10 ⁻⁵)	4 x 10 ⁻⁴ (3 x 10 ⁻⁴) ^a
t _{1/2} (h)	5.4 (0.9)	5.1 (0.6)
AUC ₀₋₄₈ (ng/mL.h)	971.4 (361.7)	1007.3 (330.2)
AUC _{inf} (ng/mL.h)	989.2 (376.1)	行われない

20

^aこの計算は、第一の投与間隔（0～12時間）の間の Cmax および Tmax を使用した。

【0224】

【表 10】

30

表 9

複数回投与後の平均 (SD) オキシコドンPKパラメーター

	SZO-24 オキシコドン (80 mg)	オキシコンチン 40 mg q12h
C _{max} (ng/mL)	53.2 (15.3)	67.3 (19.5)
T _{max} (h)	105.1 (8.6)	104.8 (6.6)
C _{min} (ng/mL)	29.3 (12.8)	21.0 (7.9)
T _{min} (h)	109.3 (9.5)	106.6 (7.1)
AUC ₉₆₋₁₂₀ (ng/mL.h)	988.9 (296.3)	1063.7 (338.0)

40

【0225】

【表 1 1】

表 1 0

全 (0~24 時間) 定常状態プロファイルの AUC に対する各四分位の AUC の平均 (SD) 比率

	0-6 時間	6-12 時間	12-18 時間	18-24 時間
SZO-24 オキシコドン	0.27(0.08)	0.26(0.04)	0.24(0.05)	0.23(0.06)
オキシコドン	0.30(0.02)	0.19(0.02)	0.29(0.03)	0.22(0.03)

10

【0 2 2 6】

【表 1 2】

表 1 1

グループ 番号	処置	経路	オキシコドン用量 mg/(kg d) ^a	動物の数
1	賦形剤 ^b	SC 注入 (シリンジポンプ)	0	47
2	オキシコドン	SC 注入 (シリンジポンプ)	10	47
3	賦形剤 ^b	SC ALZET	0	48
4	オキシコドン	SC ALZET	10	48

20

^a 塩酸塩に関して計算された用量。^b 0.9% の食塩水

【0 2 2 7】

【表 1 3】

表 1 2 A

SZO 投与

処置	テイルフリック 試験用量 (mg/kg)	結果 ¹ (% MPE)	
		-1 日	+3 日
食塩水	0	0.50 ± 6.20	-2.37 ± 7.58
食塩水	0.25	13.69 ± 8.94	7.44 ± 11.94
食塩水	0.5	21.86 ± 13.71	8.92 ± 11.30
食塩水	0.75	65.33 ± 32.06	51.09 ± 46.28
食塩水	1	90.33 ± 19.58	35.55 ± 27.94
食塩水	1.5 ²	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
オキシコドン	0	0.33 ± 5.14	-4.75 ± 8.51
オキシコドン	0.25	14.72 ± 16.16	-2.07 ± 4.18
オキシコドン	0.5	33.12 ± 19.58	8.48 ± 17.38
オキシコドン	0.75	60.76 ± 31.45	7.90 ± 11.36
オキシコドン	1	80.15 ± 36.76	23.75 ± 25.96
オキシコドン	1.5 ²	91.44 ± 24.22	94.35 ± 11.48

¹ 平均 ± SD; n=8²+ 3 日には 3.0 mg/kg

10

20

30

【 0 2 2 8 】

【表 1 4】

表 1 2 B
2 相性投与

処置	テイルフリック 試験用量 (mg/kg)	結果 ¹ (% MPE)	
		-1 日	+3 日
食塩水	0	3.20 ± 7.23	1.71 ± 4.11
食塩水	0.25	13.82 ± 7.87	9.25 ± 12.00
食塩水	0.5	26.59 ± 22.79	15.22 ± 12.44
食塩水	0.75	73.56 ± 28.57	48.59 ± 39.89
食塩水 ³	1	89.52 ± 20.25	46.00 ± 18.96
食塩水	1.5 ²	92.48 ± 16.05	92.97 ± 15.65
オキシコドン ³	0	0.47 ± 1.06	1.55 ± 4.70
オキシコドン	0.25	4.75 ± 6.80	0.48 ± 2.28
オキシコドン	0.5	34.19 ± 28.28	10.64 ± 7.72
オキシコドン	0.75	49.32 ± 32.89	2.26 ± 8.35
オキシコドン	1	84.61 ± 27.43	30.73 ± 19.05
オキシコドン	1.5 ²	100.00 ± 0.00	84.81 ± 26.06

¹ 示される場合を除いて、平均 ± SD; n=8² + 3 日には 3.0mg/kg³ n=7

【図面の簡単な説明】

【 0 2 2 9 】

【図 1】本発明の実施において使用することができる投与形態物の 1 つのタイプを説明する。被験体への投与前の投与形態物を図 1 に示す。

【図 2】開いた断面における図 1 の投与形態物の第一の態様を説明する。示されるように、投与形態物は、内蔵された製薬学的に許容しうる治療オキシコドン組成物を含んでなる。

【図 3】開いた断面における図 1 の投与形態物の第二の態様を説明する。示されるように、投与形態物は、内蔵された製薬学的に許容しうる治療オキシコドン組成物および投与形態物から製薬学的オキシコドン組成物を押し出すための手段を含んでなる別個のそして接触する置換組成物を含んでなる。

【図 4】製薬学的に許容しうる治療オキシコドン組成物の即時放出オーバーコートを含んでなる別個の投与形態物を説明する。

【図 5】実質的にゼロ次の (S Z O) 放出速度 (曲線 1 0 0)、迅速続いて持続放出速度 (曲線 1 0 2) および持続続いて迅速放出速度 (曲線 1 0 4) についてシミュレーションした単回投与血漿濃度のプロットである。

【図 6】本発明の投与形態物の好ましい累積放出範囲のプロットである。縦軸は、オキシコドンおよび / または 1 種もしくはそれ以上のその製薬学的に許容しうる酸付加塩の累積放出パーセント (例えば、規制認可を受けている投与形態物の表示量 (l a b e l c l

10

20

30

40

50

a i m) の %) をプロットし、そして横軸は時間をプロットする。

【図 7 A - 7 B】実施例 1 において「迅速システム」として同定される 17 mg のオキシコドン H C l 投与形態物のインビトロ放出プロファイルのプロットである。図 7 A (曲線 1 0 6) は、時間当たり放出されるパーセント (例えば、時間当たり放出される表示量の %) をプロットし、一方、図 7 B (曲線 1 0 8) はパーセント単位の累積放出 (例えば、表示量の累積 %) をプロットする。

【図 8 A - 8 B】実施例 1 において「持続システム」として同定される 17 mg のオキシコドン H C l 投与形態物のインビトロ放出プロファイルのプロットである。図 8 A (曲線 1 1 0) は、時間当たり放出されるパーセント (例えば、時間当たり放出される表示量の %) をプロットし、一方、図 8 B (曲線 1 1 2) はパーセント単位の累積放出 (例えば、表示量の累積 %) をプロットする。

【図 9 A - 9 B】実施例 2 の 20 mg のオキシコドン H C l 投与形態物のインビトロ放出プロファイルのプロットである。図 9 A (曲線 1 1 4) は、時間当たり放出されるパーセント (例えば、時間当たり放出される表示量の %) をプロットし、一方、図 9 B (曲線 1 1 6) はパーセント単位の累積放出 (例えば、表示量の累積 %) をプロットする。

【図 10 A - 10 B】実施例 3 の 80 mg のオキシコドン H C l 投与形態物のインビトロ放出プロファイルのプロットである。図 10 A (曲線 1 1 8) は、時間当たり放出されるパーセント (例えば、時間当たり放出される表示量の %) をプロットし、一方、図 10 B (曲線 1 2 0) はパーセント単位の累積放出 (例えば、表示量の累積 %) をプロットする。

【図 11】ブラシーボ (曲線 1 2 2)、モルヒネ (曲線 1 2 4) もしくは実施例 2 の投与形態物 (曲線 1 2 6) を与えた健康な男性被験体の時間単位の時間に対するミリメートル (mm) 単位の瞳孔直径のプロットである。

【図 12】実施例 2 の投与形態物を与えた健康な男性被験体の時間単位の時間に対するオキシコドン (曲線 1 2 8)、ノルオキシコドン (曲線 1 3 0) およびオキシモルホン (曲線 1 3 2) のナノグラム / ミリリットル (ng / mL) 単位の血漿濃度のプロットである。

【図 13】即時放出 (I R) 投与 (q 6 h) のシミュレーションした薬物動態、特に単回投与血漿濃度 (曲線 1 3 4)、ならびに実施例 2 の投与形態物の実験データおよびそのデータへの最適曲線 (曲線 1 3 6) のプロットである。

【図 14】即時放出 (I R) 投与 (q 6 h) (曲線 1 4 0)、オキシコンチン 2 相性投与 (曲線 1 3 8)、および実施例 2 のオーバーコート / 持続放出薬剤分布、すなわち、オーバーコートに薬剤の 5 % を有する投与形態物を用いる実質的にゼロ次の / 1 日 1 回の (S Z O - 2 4) 投与 (曲線 1 4 2) のシミュレーションした薬物動態、特に定常状態血漿濃度のプロットである。この図における y 軸は、オキシコドン濃度を示す。

【図 15 A - 15 B】即時放出 (I R) 投与 (q 6 h) (曲線 1 4 4 ; n = 1 6)、実施例 1 において「迅速システム」として同定される 17 mg のオキシコドン H C l 投与形態物での投与 (曲線 1 4 6 ; n = 1 7)、および実施例 1 において「持続システム」として同定される 17 mg のオキシコドン H C l 投与形態物での投与 (曲線 1 4 8 ; n = 1 7) の平均インビボ血漿オキシコドン濃度プロファイルのプロットである。図 15 A は単回投与プロファイルを示し、そして図 15 B は定常状態プロファイルを示す。データ点と関連するエラーバーは、一方向に標準偏差 (S D) を示す。

【図 16 A - 16 D】実施例 3 の 80 mg のオキシコドン H C l 投与形態物での実質的にゼロ次の (S Z O) 投与 (曲線 1 5 0 ; n = 3 7)、および 40 mg のオキシコンチン錠剤での 2 相性投与 (曲線 1 5 2 ; n = 3 8) の平均インビボ血漿オキシコドン濃度プロファイルのプロットである。図 16 A は単回投与および定常状態プロファイルを示し、図 16 B および 16 C は単回投与プロファイルを示し、そして図 16 D は定常状態プロファイルを示す。データ点と関連するエラーバーは、一方向に標準偏差 (S D) を示す。

【図 17 A - 17 B】表 1 2 A および 1 2 B のデータのプロットであり、図 17 A はこれらの表のデータの全てをプロットし、そして図 17 B は 0、0.25、0.5、0.75

10

20

30

40

50

および 1 . 0 m g / k g のテイルフリック試験用量の + 3 日データをプロットする。

【 図 1 】

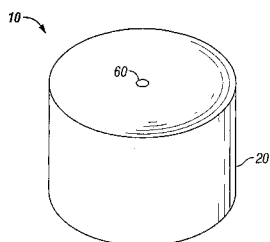


FIG. 1

【 図 3 】

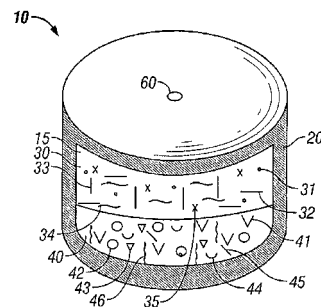


FIG. 3

【 図 2 】

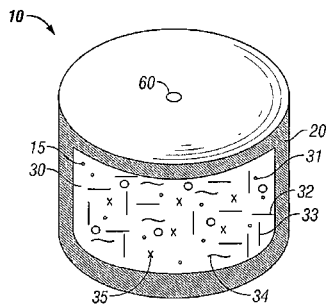


FIG. 2

【 図 4 】

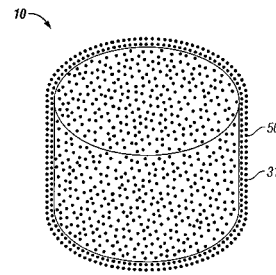


FIG. 4

【 図 5 】

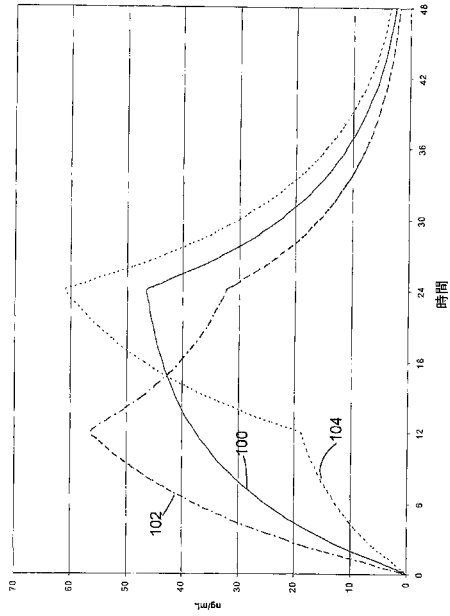


FIG. 5

【 図 6 】

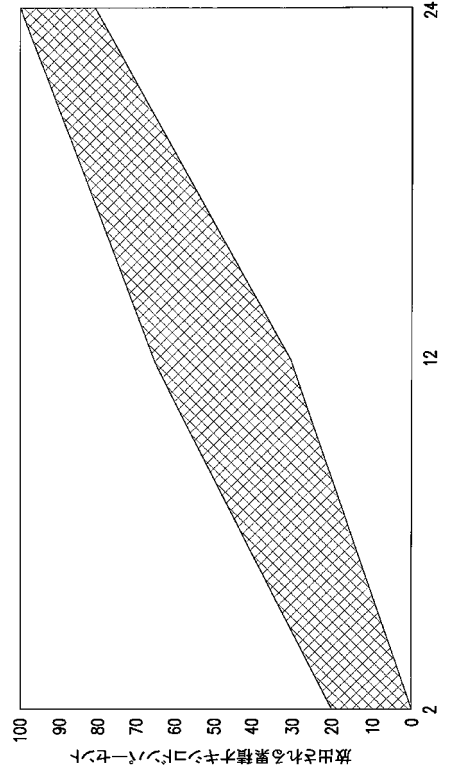


FIG. 6

【 図 7 A 】

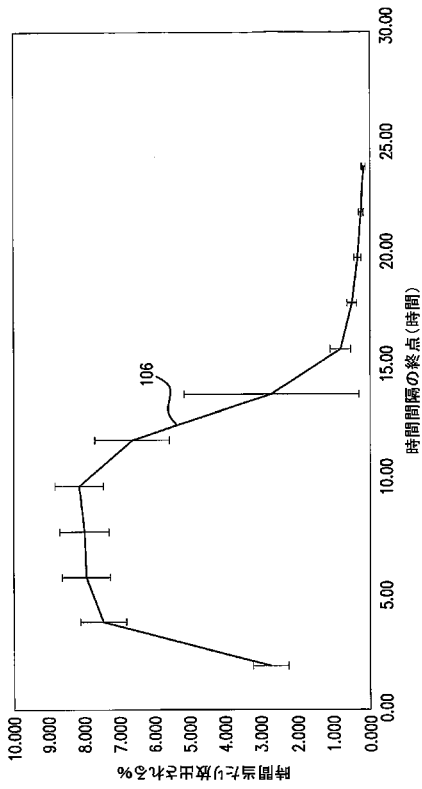


FIG. 7A

【 図 7 B 】

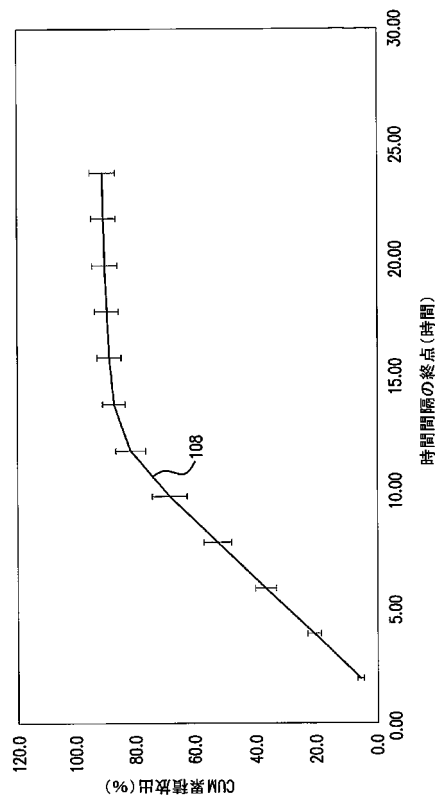


FIG. 7B

【 図 8 A 】

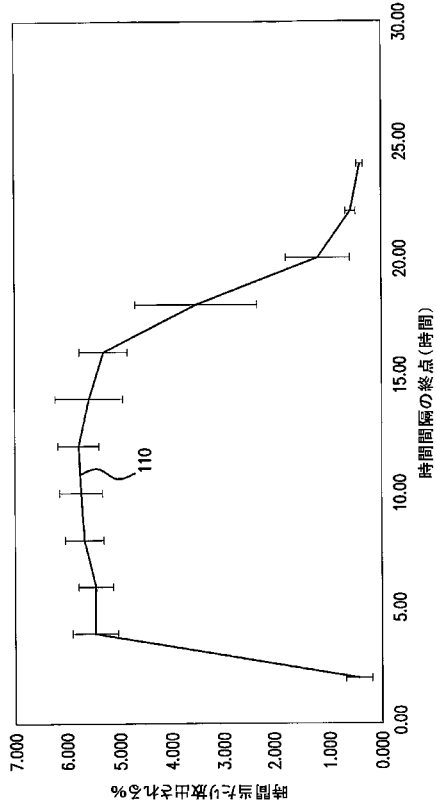


FIG.8A

【 図 8 B 】

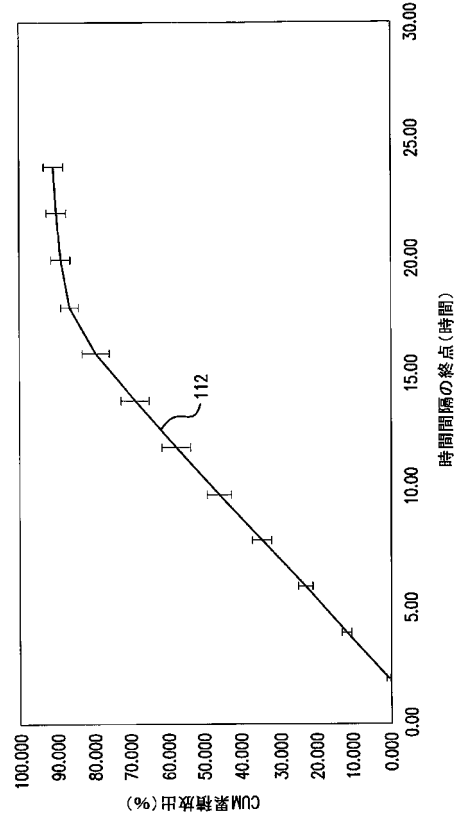


FIG.8B

【 図 9 A 】

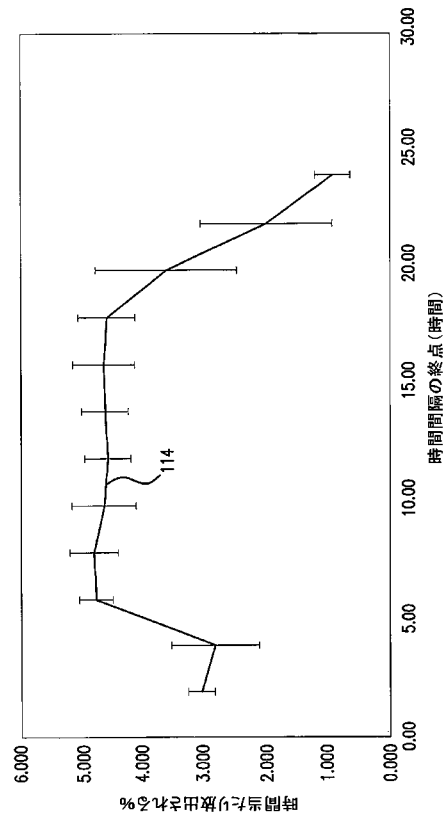


FIG.9A

【 図 9 B 】

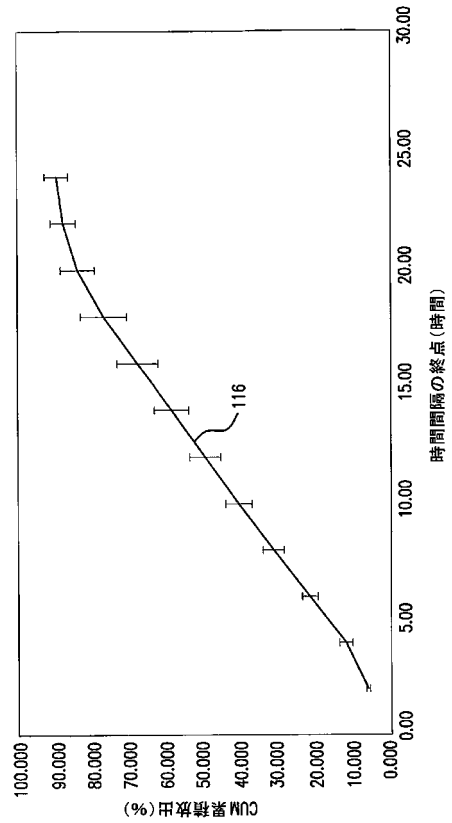


FIG.9B

【 図 1 0 A 】

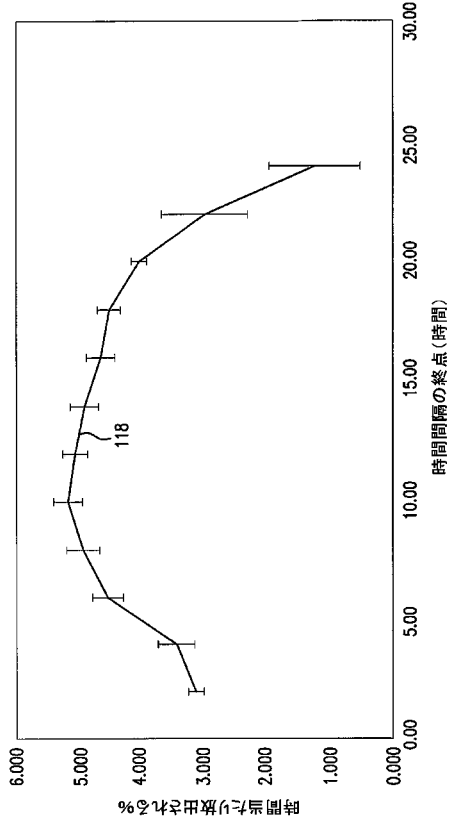


FIG. 10A

【 図 1 0 B 】

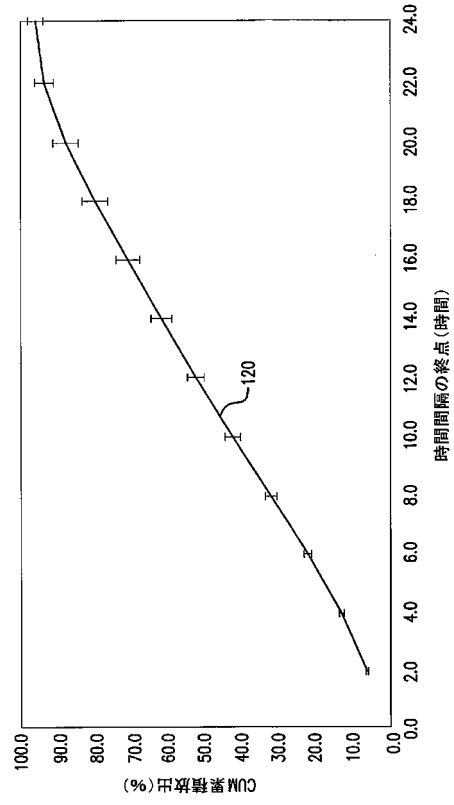


FIG. 10B

【 図 1 1 】

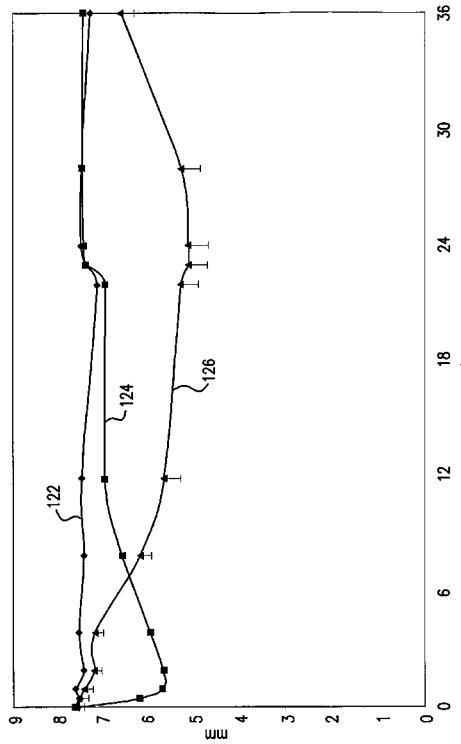


FIG. 11

【 図 1 2 】

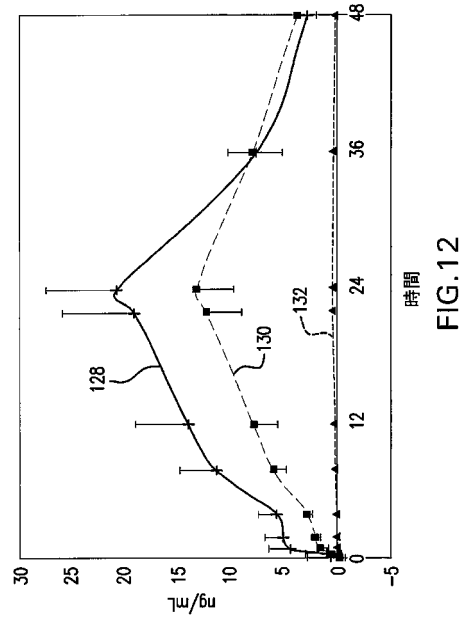


FIG. 12

【 図 1 3 】

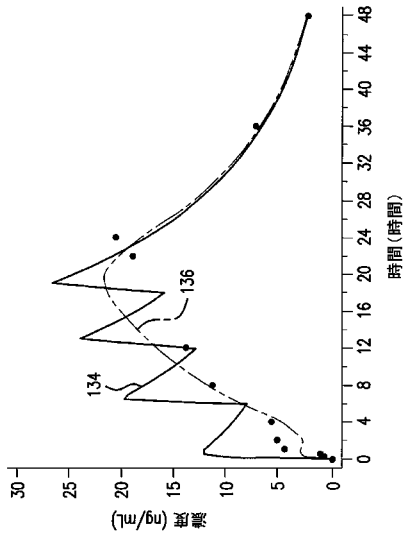


FIG. 13

【 図 1 4 】

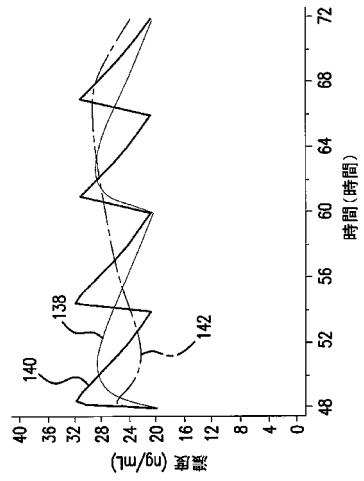


FIG. 14

【 図 1 5 A 】

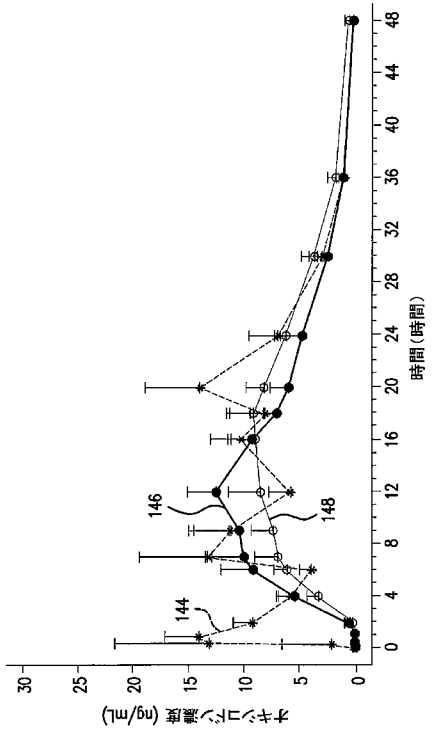


FIG. 15A

【 図 1 5 B 】

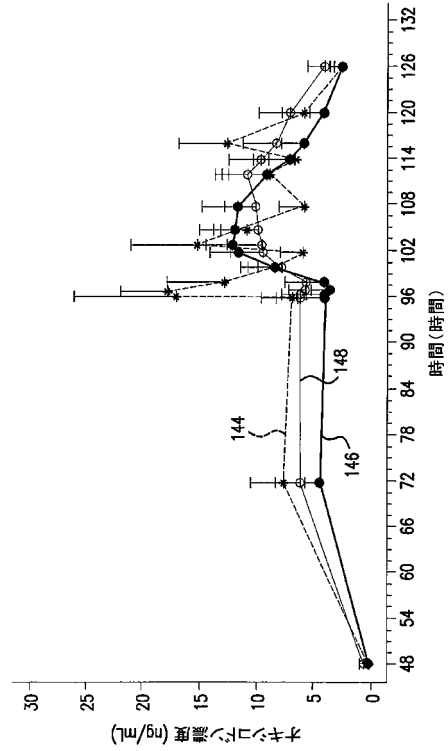


FIG. 15B

【 図 1 6 A 】

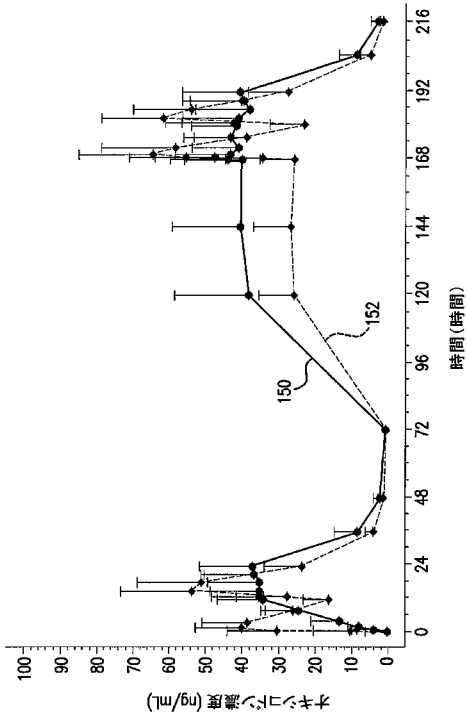


FIG. 16A

【 図 1 6 B 】

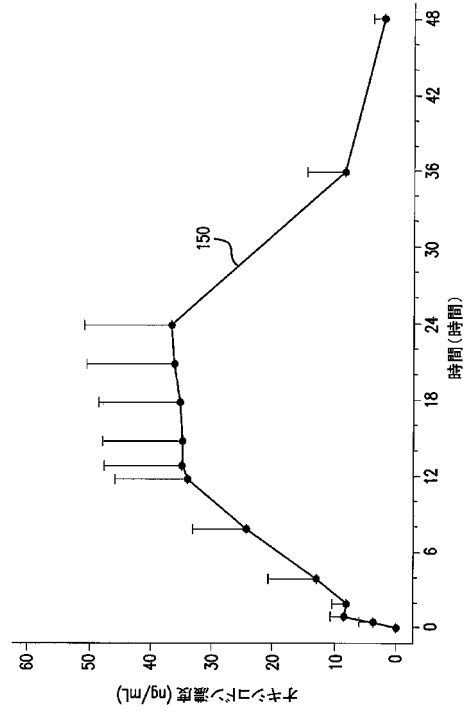


FIG. 16B

【 図 1 6 C 】

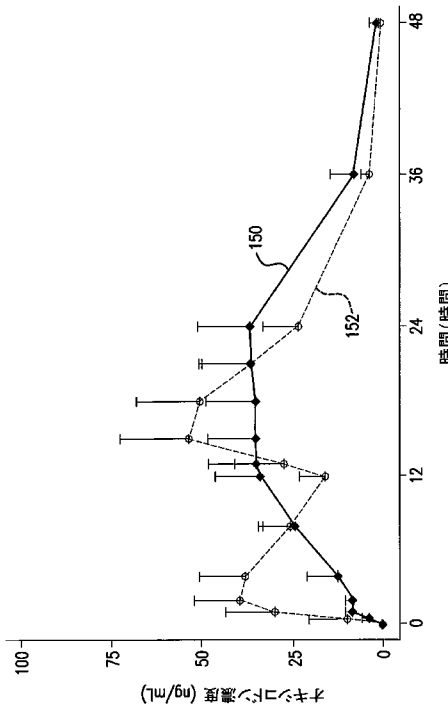


FIG. 16C

【 図 1 6 D 】

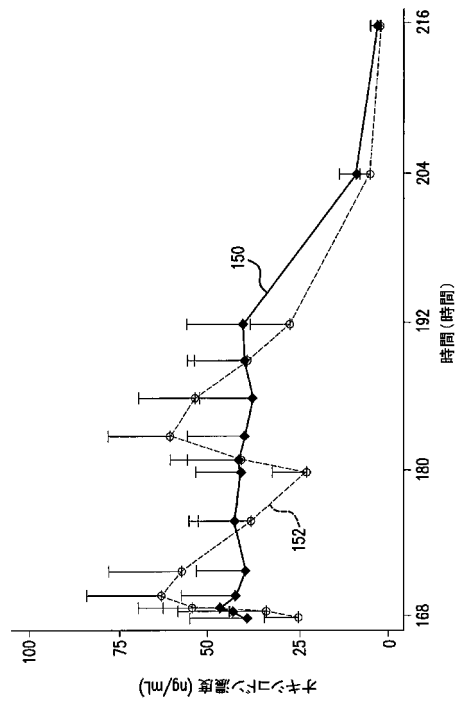


FIG. 16D

【 図 17 A 】

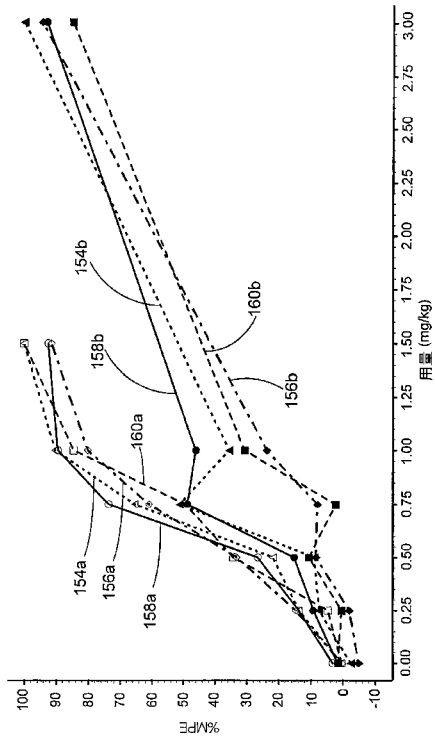


FIG. 17A

【 図 17 B 】

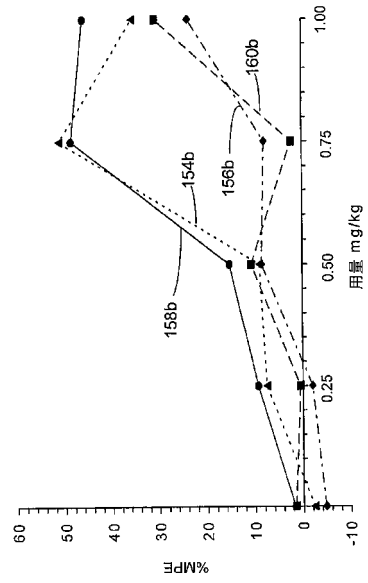


FIG. 17B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/036132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K31/485 A61P29/00		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/087512 A (EURO-CELTIQUE, S.A; OSHLACK, BENJAMIN; WRIGHT, CURTIS; PRATER, DEREK) 7 November 2002 (2002-11-07) the whole document	1-106
Y	US 2001/038856 A1 (MERRILL SONYA ET AL) 8 November 2001 (2001-11-08) claims	1-106
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 April 2006		Date of mailing of the international search report 08/05/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zimmer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2004/036132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HAGEN N A ET AL: "Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain" CANCER, AMERICAN CANCER SOCIETY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 79, no. 7, 1997, pages 1428-1437, XP002249725 ISSN: 0008-543X abstract	1-106
A	SANTUS G ET AL: "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 35, no. 1, July 1995 (1995-07), pages 1-21; XP004037488 ISSN: 0168-3659 the whole document	1-106
P,X	WO 03/092648 A (ALZA CORPORATION C/O JOHNSON & JOHNSON) 13 November 2003 (2003-11-13) the whole document	1-106
P,X	WO 03/101384 A (ALZA CORPORATION) 11 December 2003 (2003-12-11) the whole document	1-106

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/036132

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 54-106 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. Claims Nos.:
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:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/036132

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02087512	A	07-11-2002	CA 2474904 A1	07-11-2002
			CN 1514721 A	21-07-2004
			CZ 20033242 A3	16-06-2004
			EA 5627 B1	28-04-2005
			EP 1416921 A2	12-05-2004
			HR 20030951 A2	31-08-2005
			HU 0401601 A2	29-11-2004
			JP 2004528338 T	16-09-2004
			MA 27128 A1	03-01-2005
			MX PA03010079 A	05-05-2004
			NO 20034862 A	29-12-2003
			SK 14622003 A3	03-08-2004
			ZA 200308599 A	04-11-2004
			US 2001038856	A1
WO 03092648	A	13-11-2003	AU 2003234216 A1	17-11-2003
			BR 0309620 A	15-03-2005
			CA 2483655 A1	13-11-2003
			CN 1665482 A	07-09-2005
			EP 1499291 A1	26-01-2005
			JP 2005525405 T	25-08-2005
WO 03101384	A	11-12-2003	AU 2003245345 A1	19-12-2003
			BR 0304960 A	04-01-2005
			CA 2487786 A1	11-12-2003
			CN 1671358 A	21-09-2005
			EP 1513497 A2	16-03-2005
			JP 2005528423 T	22-09-2005

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 47/34 (2006.01)		A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)		A 6 1 K 47/38	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 モデイ, ニシト・ビー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 6 6 サニーベイル・トーランドコート 5 8 7

(72) 発明者 シバナンド, パドマジヤ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 2 2 ロスアルトス・ギフィンロードナンバー 4 1 5 0

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA38 AA40 AA44 AA47 BB01 CC01 DD23 DD29 DD37S
 DD41C EE16 EE23 EE23H EE32H EE33H FF05 FF09 FF21 FF27
 FF31 FF33 FF51 FF53
 4C086 AA01 AA02 CB23 MA01 MA02 MA03 MA05 MA07 MA09 MA35
 MA52 NA12 NA13 ZA08