

(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2006-507277

(P2006-507277A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2004-545655 (P2004-545655)	(71) 出願人	504355273
(86) (22) 出願日	平成15年10月27日 (2003.10.27)		ラボファーマ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月27日 (2005.6.27)		カナダ H 7 V 4 B 4 ケベック、ラバ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2003/001638		ル、アルマン・フラピエール・プールパー
(87) 国際公開番号	W02004/037222		ル 4 8 0
(87) 国際公開日	平成16年5月6日 (2004.5.6)	(71) 出願人	504355284
(31) 優先権主張番号	10/281,026		ラボファーマ ヨーロッパ リミテッド
(32) 優先日	平成14年10月25日 (2002.10.25)		アイルランド ダブリン、3 クロンタ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ーフ・ロード、44/45 ザ・シーポ
(31) 優先権主張番号	60/510,378		イント・ビルディング 5
(32) 優先日	平成15年10月10日 (2003.10.10)	(71) 出願人	504355295
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ラボファーマ (バルバドス) リミテッド
			バルバドス サン・ミッシェル、ベルビュ
			ー、センター・セコンド・アベニュー・ア
			ンド・ジョージ ストリート、
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 24時間有効な持続放出トラマドール製剤

(57) 【要約】

トラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の1用量を投与する際に、2時間以内の鎮痛作用の開始をもたらし、その鎮痛作用が少なくとも投与後24時間持続する組成物が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を投与する際に、2 時間以内の鎮痛作用の開始をもたらし、その鎮痛作用が少なくとも投与後 2 4 時間持続する組成物。

【請求項 2】

トラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を投与する際に、投与より 2 時間以内に、少なくとも 1 0 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 2 時間の間少なくとも 1 0 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物である。

10

【請求項 3】

トラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を投与する際に、投与より 2 時間以内に、少なくとも 1 0 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 3 時間の間少なくとも 1 0 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物である。

【請求項 4】

トラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を投与する際に、投与より 2 時間以内に、少なくとも 1 0 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 4 時間の間少なくとも 1 0 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物である。

20

【請求項 5】

請求項 1 , 2 , 3 または 4 に記載された 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、前記医薬組成物が約 2 0 0 m g のトラマドールまたはその塩を含む組成物。

【請求項 6】

トラマドールまたはその塩を 1 0 0 m g 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を投与する際に、投与より 2 時間以内に少なくとも 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 2 時間の間少なくとも 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

【請求項 7】

トラマドールまたはその塩を 1 0 0 m g 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を投与する際に、投与より 2 時間以内に少なくとも 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 3 時間の間少なくとも 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

30

【請求項 8】

トラマドールまたはその塩を 3 0 0 m g 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を最初に投与する際に、投与より 2 時間以内に少なくとも 1 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 2 時間の間少なくとも 1 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

【請求項 9】

トラマドールまたはその塩を 3 0 0 m g 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を最初に投与する際に、投与より 2 時間以内に少なくとも 1 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 3 時間の間少なくとも 1 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

40

【請求項 1 0】

トラマドールまたはその塩を 3 0 0 m g 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の 1 用量を最初に投与する際に、投与より 2 時間以内に少なくとも 1 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも 2 4 時間の間少なくとも 1 5 0 n g / m L の平均血漿濃度をもたらし続ける

50

組成物。

【請求項 1 1】

トラマドールまたはその塩を 200 mg 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、初回に 400 mg を投与するとき、前記組成物が投与後少なくとも 2 2 時間の間少なくとも 200 ng / mL の平均血漿濃度をもたらす組成物。

【請求項 1 2】

トラマドールまたはその塩を 190 mg 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、初回に 400 mg を投与するとき、前記組成物が投与後少なくとも 2 3 時間の間少なくとも 190 ng / mL の平均血漿濃度をもたらす組成物。

10

【請求項 1 3】

トラマドールまたはその塩を 180 mg 含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、初回に 400 mg を投与するとき、前記組成物が投与後少なくとも 2 4 時間の間少なくとも 180 ng / mL の平均血漿濃度をもたらす組成物。

【請求項 1 4】

請求項 6 または 7 に記載された 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、前記平均最高血漿濃度 (C_{max}) が 100 ng / mL 未満である組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1, 2, 3, 4 または 5 に記載された 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、前記平均最高血漿濃度 (C_{max}) が 300 ng / mL 未満である組成物。

20

【請求項 1 6】

請求項 1, 2, 3, 4 または 5 に記載された 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、前記平均最高血漿濃度 (C_{max}) が 200 ng / mL 未満である組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1, 2, 3, 4 あるいは 5 に記載された 1 日 1 回型医薬品組成物であって、前記平均最高血漿濃度 (C_{max}) が投与後 2 4 時間に得られる平均血漿濃度 (C_{24h}) の 2 . 2 倍未満である組成物。

【請求項 1 8】

請求項 8, 9 または 10 に記載された 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、前記平均最高血漿濃度 (C_{max}) が 300 ng / mL 未満である組成物。

30

【請求項 1 9】

請求項 8, 9 あるいは 10 に記載された 1 日 1 回型医薬組成物であって、前記平均最高血漿濃度 (C_{max}) が投与後 2 4 時間に得られる平均血漿濃度 (C_{24h}) の 2 倍未満である組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 1, 1 2 あるいは 1 3 に記載された 1 日 1 回型医薬組成物であって、前記平均最高血漿濃度 (C_{max}) が投与後 2 4 時間に得られる平均血漿濃度 (C_{24h}) の 2 . 3 倍未満である組成物。

40

【請求項 2 1】

請求項 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 あるいは 20 に記載された 1 日 1 回型医薬組成物であって、平均最高血漿濃度到達時間の中央値 (t_{max}) が 2 から 10 時間である組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20 あるいは 21 に記載された 1 日 1 回型医薬組成物であって、前記 t_{max} が 3 から 6 時間である組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18

50

, 19, 20, 21あるいは22に記載された1日1回型医薬組成物であって、前記 t_{max} が5から6時間である組成物。

【請求項24】

トラマドールまたはその塩を200mg含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の1用量を投与する際に、投与より2時間以内に少なくとも24ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも24時間の間少なくとも25ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

【請求項25】

トラマドールまたはその塩を200mg含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の1用量を投与する際に、投与より2時間以内に少なくとも11ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも24時間の間少なくとも12ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

10

【請求項26】

トラマドールまたはその塩を200mg含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の1用量を投与する際に、投与より2時間以内に少なくとも32ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも24時間の間少なくとも32ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

20

【請求項27】

トラマドールまたはその塩を200mg含むトラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、初回に400mgを投与する際に、前記組成物が投与より2時間以内に少なくとも50ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらしかつ投与後少なくとも24時間の間少なくとも50ng/mLのO-デスマチルトラマドール平均血漿濃度をもたらし続ける組成物。

【請求項28】

前述の請求項のいずれかに記載された1日1回型経口医薬組成物であって、前記組成物が錠剤である組成物。

【請求項29】

前述の請求項のいずれかに記載された製剤であって、0から約2時間の測定時に前記製剤より前記薬物の10%から40%が放出され、2から約7時間の測定時に前記製剤より前記薬物の約30%から60%が放出され、7から約12時間の測定時に前記製剤より前記薬物の約50%から80%が放出され、かつ約20時間の測定後に前記製剤より前記薬物の約80%から100%が放出される製剤。

30

【請求項30】

トラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の1用量を投与する際に、2時間以内の鎮痛作用の開始をもたらし、その鎮痛作用が少なくとも投与後24時間持続しかつ50mMリン酸緩衝液pH6.8において100rpmのHPLC-USP1型機器で測定するとき、*in vitro*溶解速度が1時間後に約5%から約30%；2時間後に約15%から約40%；4時間後に約20%から約50%；8時間後に約30%から約70%；12時間後に約40%から約90%；16時間後に約50%から約100%；24時間後に約60%から約100%である組成物。

40

【請求項31】

トラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、前記組成物が、初回の1用量を投与する際に、2時間以内の鎮痛作用の開始をもたらし、その鎮痛作用が少なくとも投与後24時間持続しかつ50mMリン酸緩衝液pH6.8において100rpmのHPLC-USP1型機器で測定するとき、*in vitro*溶解速度が1時間後に約10%から約25%；2時間後に約15%から約30

50

% ; 4 時間後に約 2 5 % から約 4 0 % ; 8 時間後に約 4 0 % から約 5 5 % ; 1 2 時間後に約 6 0 % から約 7 5 % ; 1 6 時間後に約 7 0 % から約 9 0 % ; 2 4 時間後に約 9 0 % から約 1 0 0 % である組成物。

【請求項 3 2】

請求項 3 0 および 3 1 に記載された 1 日 1 回型経口医薬組成物であって、前記組成物が約 2 0 0 m g のトラマドールまたはその塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、トラマドールおよびその塩の放出制御を目的とした新規 1 日 1 回型経口医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

(トラマドール医薬製剤)

塩酸 (H C l) トラマドールはドイツのグリュネンター株式会社によって開発された。ドイツでは 1 9 7 7 年 (例 : トラマリール) 以来、および米国では 1 9 9 5 年以來アルトラムとして (登録商標) 販売されている。塩酸トラマドールの有効性および安全性プロフィールより、慢性的疼痛に対する長期投与に適している。

【0 0 0 3】

塩酸トラマドールは、多様な急性および慢性疼痛状態に有効であることが示されている合成中枢神経作用性鎮痛薬である。具其他的には、速放型および遅延放出型剤型のいずれの塩酸トラマドールとも、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) と共に (Roth SH. "Efficacy and safety of tramadol HCl

in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis". J. Rheumatol 1998; 25: 1358-1363. Wilder-Smith CHら "Treatment of severe pain from osteoarthritis with

slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's : a randomized study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects". Pain 2001;

91: 23-31.)、変形性関節症が原因とされる疼痛を軽減することが証明されている。塩酸トラマドールは、経口投与された後ほぼ完全に吸収され、大半が代謝される。主要な代謝経路は肝臓における N - および O - 脱メチル化およびグルクロニド化あるいはスルホン化であると見られる。薬学的に活性である代謝物はモノ O - デスメチルトラマドール (M 1) のみであり、これは μ - オピオイド受容体に対する親和性がラセミ体トラマドールの 2 0 0 倍高い (DeJong

R. "Comment on the hypoalgesic effect of tramadol in relation to

CYP2D6" (コメント) Pain Dig 1997; 7: 245; Kogel B.ら "Involvement of

metabolites in the analgesic action of tramadol" Proc. 9th World Congress on Pain, Vienna, 1999)。健康なヒトでは、トラマドールは多型酵素チトクローム P 4 5 0 2 D 6 (C Y P 2 D 6) により脱メチル化を受けて M 1 代謝物に変換される。

【0 0 0 4】

塩酸トラマドールの作用機序は完全に解明されていない。動物モデルより、薬物 (およびその M 1 代謝物) がオピオイド作動薬として作用し、これは μ - 受容体における選択的活性によると見られることが指摘される。塩酸トラマドールは、オピオイド作動活性の他、薬物の鎮痛作用に寄与すると見られるある種のモノアミン (ノルエピネフィリン、セロトニン) の再取り込み阻害も示す。動物およびヒトを対象とした数件の試験では、塩酸トラマドールの鎮痛効果はナロキセンにより部分的にのみ拮抗される。さらに、薬物のオピオイド作動活性により、塩酸トラマドールは依存性をもたらすことが示唆されているが、その乱用の可能性は低いと見られ、また塩酸トラマドールは 1 9 7 0 年のアメリカ合衆

10

20

30

40

50

国連邦規制薬物法の下での指定薬物としての「規制対象」ではない。

【0005】

塩酸トラマドールの速放性製剤は技術上既知である。しかしこのような製剤は有効な鎮痛を得るために頻繁な投与を必要とする。高頻度投与療法を行うときコンプライアンスが欠けると、血漿薬物濃度が一定せずかつこれにより鎮痛作用が一定しないことがある。1日2回型製剤は入手可能であり、かつ投与後により長い鎮痛持続時間をもたらす、また必要な投与頻度が少ないので速放性製剤よりも望ましい。有効性、安全性および簡便性の向上のためには、1日1回型製剤がより好ましい。

【0006】

錠剤または他の固形剤型の形で経口投与された後身体による活性医薬成分の吸収速度に影響し、かつこれにより安全性および有効性に影響する決定的な因子は、摂取後のその剤型からの活性医薬成分の放出速度である。

【0007】

従って、数時間、数週間あるいは数ヶ月にわたって活性医薬成分の緩慢で均一な放出および吸収をもたらすよう設計されたいわゆる放出制御、長時間放出、持続放出あるいは長時間作用型医薬製剤の基礎を構成するのは、剤型成分が放出速度を制御する能力である。このような放出制御製剤の長所は、薬物の必要投与回数が従来の速放型剤型と比較して減少するためにしばしば患者のコンプライアンスが改善されること、安定した体内薬物濃度が維持されるため設定した時間に渡って治療効果が維持されること、および速放型剤型の投与後に発生する高血漿濃度により生じる主薬の望ましくない副作用の発生率および強度が低下することを含む。

【0008】

活性医薬成分の放出制御を目的とした基剤として多くの材料が提案および開発されている。これらには例えばポリ塩化ビニル、ポリエチレンアミド類、エチルセルロース、シリコンおよびポリ(メタクリル酸ヒドロキシメチル)などのポリマー材料が含まれる。例えばEndicottらへの米国特許第3,087,860号、Levesqueらへの米国特許第2,987,445号、SalomonらのPharm.

Acta Helv., 55,174-182(1980)、Korsmeyerの

Diffusion Controlled Systems: Hydrogels, Polymers for Controlled Drug Delivery, Tarcha編 CRC

Press, Boca Raton, Fla. USA(1991)第2章15~37ページ、およびBuriらのPharm.

Acta Helv. 55, 189-197(1980)などを参照されたい。

【0009】

高アミロースデンプンも放出制御を目的として使用され、また特に最近の進歩により架橋高アミラーゼデンプンが実用化されている。例えば2001年3月9日に公表された米国特許第6,284,273号(Lenaertsら)および2002年7月16日に公表された第6,419,957号(Lenaertsら)は、薬品の乾燥粉末および架橋高アミロースデンプンの粉末を含んだ錠剤の形態の固形放出制御経口医薬投与単位であって、前記架橋高アミロースデンプンが重量で約10~60%のアミロペクチンと約40~90%のアミロースの混合物を含む基剤である投与単位を教示する。2003年8月19日に公表された米国特許第6,607,748号(Lenaertsら)は、コントラミドの名称で知られる架橋高アミロースデンプンの製造方法を記載する。持続放出型製剤は技術上周知である。

【0010】

塩酸トラマドールに関する長時間放出および放出制御製剤が提案されており、2003年7月31日公開の米国特許広報第2003/0143270(Deboeckら)、2001年7月3日公表の米国特許第6,254,887号(Millerら)、2001年11月1日公開の米国特許広報第2001/0036477号(Millerら)、2001年12月4日公表の米国特許第6,326,027号(Millerら)および1997年1月7日公表の米国特許第5,591,452号(Millerら)、および2002年3月27日公開の欧州特許第1,190,712号(Vanderbist)に実施例が記載されている。

10

20

30

40

50

【0011】

市場には1日1回型製剤と称する放出制御塩酸トラマドール製剤がいくつか存在するものの、これらはいずれも1日2回型塩酸トラマドール製剤と入れ替わりに成功していない。

【0012】

「1日1回」型と推定される塩酸トラマドール製剤と速放性塩酸トラマドール製剤の比較データが提示された論文：Adlerら "A Comparison of Once-Daily Tramadol with Normal Release Tramadol in the Treatment of Pain in Osteoarthritis," The Journal of Rheumatology (2002) 29 (10) : 2195-2199 ; および Bodaliaら "A Comparison of the Pharmacokinetics, Clinical Efficacy, and Tolerability of Once-Daily Tramadol Tablets with Normal Release Tramadol Capsules," Journal of Pain and Symptom Management (2003) 25 (2) : 142-149 が公表されている。

10

【0013】

(塩酸トラマドール投与による有害事象)

米国での臨床試験で認められた最も報告頻度の高いトラマドールの副作用は、便秘、悪心、めまい感/めまい、頭痛、傾眠および嘔吐である。これらは典型的なオピオイド薬物の有害作用である。発作およびアナフィラキシー様反応も報告されているが、塩酸トラマドールを投与されている患者における発作の発生率は1%未満と見積もられている (Kazmierczak, R. および Coley, K. : "Doctor letters on prescribing: evaluation of the use of tramadol HCl." Formulary 32 : 977-978, 1997)。

20

【0014】

上述のAdlerらは、変形性関節炎の疼痛の治療における1日1回型トラマドール製剤と速放型トラマドールを比較する臨床試験の結果について報告する。著者らは両投与群の患者等について有害事象プロフィールが同様であると報告する。Adlerらの表2は、1日1回投与群において有害事象のために中止した患者の割合は、他の投与群よりも高いことを示す。

【0015】

上述のBodaliaらにおいては、著者らは150mg 1日1回投与、200mg 1日1回投与および50mg 通常放出型トラマドール製剤の3回投与の認容性がほぼ同じであると報告する。しかしこの論文は「1日1回型」とされる製剤の製造方法についての情報を全く含まず、また論文は1回投与後の薬物動態データも全く公開していない。

30

【0016】

本節における何らかの参照文献の引用または特定は、このような参照文献が本発明に対する先行技術として利用できることの承認として解釈してはならない。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明の目的は、24時間鎮痛作用が有効である改善型持続放出トラマドール製剤を提供することである。

40

【0018】

本発明の態様の1つに従えば、組成物が、初回の1用量を投与する際に2時間以内の鎮痛作用の開始をもたらし、この鎮痛作用が少なくとも投与後24時間持続するトラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物が提供される。

【0019】

本発明の他の態様に従い、トラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、組成物が、初回の1用量を投与する際に、投与より2時間以内に少なくとも100ng/mLの平均血漿濃度をもたらし、かつ投与後少なくとも22時間

50

の間少なくとも 100 ng/mL の平均血漿濃度をもたらし続ける組成物が提供される。

【0020】

本発明の実施態様においては、トラマドールまたはその塩の放出制御のための1日1回型経口医薬組成物であって、組成物が、初回の1用量を投与する際に、投与より2時間以内に少なくとも 100 ng/mL の平均血漿濃度をもたらし、かつ投与後少なくとも22時間の間少なくとも 100 ng/mL の平均血漿濃度をもたらし続け、かつ平均最高血漿濃度 (C_{max}) が投与後24時間に得られる血漿濃度 ($C_{24\text{h}}$) の平均の2.2倍未満である組成物が提供される。

【0021】

用語「 z 」は、対数線形相での回帰の勾配より算出される見かけ上の最終消失速度定数である。

【0022】

用語「 $AUC_{0-T_{\text{max}}}$ 」は、時間0から T_{max} までの血漿濃度 - 時間曲線下面積の平均であり、かつ薬物吸収あるいは代謝物形成速度の指標として用いられる。バイオアベイラビリティ試験の各参加者について算出された時間0から T_{max} までの血漿濃度 - 時間曲線下面積の算術平均として算出される。

【0023】

用語「 AUC_{∞} 」は、無限時間に外挿された血漿濃度 - 時間曲線下面積の平均である。バイオアベイラビリティ試験の各参加者について算出された、時間0から無限時間まで外挿された血漿濃度 - 時間曲線下面積の算術平均として算出される。

【0024】

本発明の目的について、用語「鎮痛効果」は少なくとも約 100 ng/mL の平均トラマドール血漿濃度をもたらすことと定義される。

【0025】

本発明の目的について、用語「 C'_{max} 」は、各最高血漿濃度の平均として算出される、最高実測血漿濃度である。

【0026】

本発明の目的について用語「放出制御」は、製剤からの活性医薬成分の放出速度が製剤中に残る活性医薬成分の濃度および/あるいは製剤周囲の媒質における活性医薬成分の溶解度のみ依存せず、かつ医薬製剤からの主成分の放出の経時変化および/あるいは位置が従来の剤型では提供されない治療的あるいは簡便性の目的を達成するために選択される経口薬物送達方法として定義される。

【0027】

用語「半減期」は、見かけ上の最終消失半減期である。

【0028】

用語「 HVD 」は半減時間、すなわちトラマドール濃度が C'_{max} の半分を上回る時間である。このパラメータは、血漿濃度時間曲線の形状の指標である。

【0029】

本発明の目的について、用語「初回投与」は患者または被験者に対して投与された主薬を含む製剤の初回の1用量あるいは適当なウォッシュアウト期間後に患者または被験者に対して投与された最初の1用量と定義される。

【0030】

用語「 MRT 」は平均滞留時間であり、トラマドール分子が経口投与後に体内に滞留する平均時間の概算値である。

【0031】

本発明の目的について、用語「平均最高血漿濃度」(C_{max}) は平均血漿濃度の最高値と定義される。

【0032】

本発明の目的について、用語「平均血漿濃度」は血漿濃度の算術平均と定義される。

10

20

30

40

50

【0033】

用語「 t_{max} 」は C_{max} が達成される時間である。

【0034】

用語「 T_{max} 」は、バイオアベイラビリティ試験の各参加者について最高血中濃度が観察された時間である。

【0035】

用語「 R_{start} 」は、血漿濃度が対数線形型に低下し始める時間、すなわち薬物の吸収または代謝物の形成が完了する時間である。

【0036】

本明細書で使用される単語「トラマドール」はトラマドール、その立体異性体、および薬学的に許容できるその塩を指す。

【0037】

本明細書の目的について、用語「定常状態」は、複数用量の投与後に薬物消失速度と薬インプット速度が一致し、かつ投与と投与の間の所与の時に血漿薬物濃度が各投与間でほぼ同じである状態と定義される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0038】

(中心錠)

本発明の錠剤の中心錠は、少なくとも1つの主成分および基剤を含み、これらの成分は基剤からの医薬成分の放出を調節するように関係している。具体的な態様においては、中心錠の基剤はコントラミドの名称で知られ、2003年8月19日に公表された米国特許第6,607,748号(Lenaertsら)に記最近載された架橋高アミロースデンブンである。本発明の状況における好ましい製剤は、米国特許第6,607,748号の明細書において提供されている。

【0039】

好ましくは、中心錠は成分を(顆粒あるいは粉末の形態で)混合した後、混合物を圧縮して中心錠を形成し、その後その上層にコーティングを形成する。中心錠の重量は、組成物全体の重量の10%から80%のうちいずれの百分率としてもよい。好ましい百分率は、とりわけ薬物の総用量に依存する。以下にさらに記載する具体的な実施態様においては、錠剤が塩酸トラマドール100mgを含み、中心錠は総重量で錠剤の約26%である。他の実施態様においては、錠剤が塩酸トラマドール200mgを含み、かつ中心錠は錠剤の総重量の約33%を構成する。他の実施態様においては、錠剤は塩酸トラマドール300mgを含み、かつ中心錠は錠剤の総重量の約33%に寄与する。

【0040】

(中心錠中の主成分)

本発明の組成物の中心錠中には活性医薬成分が存在する。本発明の適当な医薬成分は持続放出製剤の形態で送達されることが望ましいような成分のいずれかである。適当な薬物の包括的なリストは、The

Merck Index第12版で確認することができる。好ましくは、医薬成分はイソニコチン酸ヒドラジド、サリチル酸ナトリウム、塩酸プソイドエフェドリン、硫酸プソイドエフェドリン、アセトアミノフェンまたはジクロフェナクナトリウム、ベラパミル、グリピジド、ニフェジピン、フェロジピン、ベタヒスチン、アルブテロール、アクリバステン、オメプラゾール、ミソプロストール、トラマドール(登録商標)、オキシブチニン、トリメブチン、シプロフロキサシンおよびその塩であるが、これに限定されない。さらに、薬物はケトコナゾールなどの抗真菌剤、あるいはアセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、パラセタモール、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、ジフルニサル、ナプロキセン、ケトロラク、ジクロフェナク、トルメチン、スリダク、フェナセチン、ピロキシカム、メフェナム酸、デキストロメトर्फアンなどの鎮痛薬、サリチル酸類などの他の非ステロイド性抗炎症薬、薬学的に許容できるその塩あるいはその混合物とすることができる。プロドラッグは本発明の一部である。

10

20

30

40

50

【0041】

水溶液中の薬物の溶解度は、幅広い値とすることができる。薬物の水に対する溶解度は 10^{-3} g/L 未満、 10^{-3} g/L 以上、 10^{-2} g/L 以上、 10^{-1} g/L 以上、1 g/L 以上、10 g/L 以上、100 g/L 以上、500 g/L 以上、1000 g/L 以上、あるいは2000 g/L 以上であってもよい。好ましくは、溶解度は100 g/L 以上である。より好ましくは、溶解度は500 g/L 以上である。最も好ましくは、溶解度は1000 g/L 以上である。

【0042】

薬物は多様な投与条件を満たすことができる。例えば、薬物の投与条件は1 mg/投与単位未満、1 mg/投与単位以上、10 mg/投与単位以上、100 mg/投与単位以上、200 mg/投与単位以上、300 mg/投与単位以上、400 mg/投与単位以上、500 mg/投与単位以上、あるいは1000 mg/投与単位以上とすることができる。好ましくは、薬物は50 mg/投与単位以上である。より好ましくは、薬物は100 mg/投与単位、あるいはそれ以上、例えば150 mg/投与単位、あるいは200 mg/投与単位、あるいは250 mg/投与単位、あるいは300 mg/投与単位、あるいはそれ以上である。

【0043】

具体的な実施態様は、塩酸トラマドールを含有する中心錠であって、中心錠が錠剤中に存在する全トラマドールの約10%から90%、例えば100 mg力価錠の約45 mg (錠剤中全量の45%)、あるいは200 mg力価錠の90 mg (錠剤中全量の45%)、あるいは300 mg力価錠の約151 mg (錠剤中全量の50%)を含有する中心錠を含む。

【0044】

(中心錠の基剤)

中心錠中に位置する活性医薬成分の製剤からの放出は、コーティングの基剤中に位置する活性医薬成分の放出よりも遅い。中心錠の好ましい基剤は、コントラミドの名称で知られ、かつ米国特許第6,607,748号に記載されている架橋高アミロースデンブンである。具体的な実施態様においては、基剤は中心錠の重量の約10%から約90%を構成、すなわち中心錠の主成分に対する中心錠の基剤の比率(w/w)は約0.1から約10、あるいは約0.2から約9、あるいは約0.2から約8、あるいは約0.3から約7、あるいは約0.4から約6、あるいは約0.5から約5、あるいは約0.6から約4、あるいは約0.7から約4あるいは約1から約4、あるいは約1から約3および約1.5から2.5である。具体的な態様の1つにおいては、中心錠は全量約90 mgであり、そのうち約44 mgはコントラミド、かつ約45 mgは塩酸トラマドールである。従ってこれらの例においては、コントラミドは中心錠の約49重量%を構成する。

【0045】

(任意の成分)

本発明の中心錠組成物は、薬学的に許容できる担体または媒質を任意に含むことができる。このような担体または媒質は当業者に周知であり、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 第14版(1970)において確認される。このような担体または媒質の例は乳糖、デンブン、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、カオリン、マンニトールおよび粉糖を含む。さらに必要であれば適当な結合剤、滑沢剤、および崩壊剤を含めることができる。望ましい場合は色素と同様甘味料あるいは着色料を含めることができる。

【0046】

本発明の中心錠の成分は、微結晶性セルロース、デンブン、架橋デンブン、架橋ポリ(ビニルピロリドン)、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの分散剤、着色料、着色料、結合剤、防腐剤、界面活性剤などを含むがこれに限定されない副成分を任意に含有することができる。

【0047】

また中心錠は、当業者に周知である1種類またはそれ以上の適当な結合剤も任意に含む

ことができる。

【0048】

微結晶性セルロースの適当な形態は、例えばMCC-PH101, MCC-102, MCC-105などである。

【0049】

当業者に周知のもののような適当な滑沢剤を含んでもよい。

例えば、ステアリン酸マグネシウム、植物油、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸などである。

【0050】

技術上周知である適当な流動化剤も含めることができる。このような流動化剤の例にはタルク、コロイド状二酸化ケイ素などがあるが、これに限定されない。 10

【0051】

(割合)

主薬は中心錠の総重量の約1から約90重量%、好ましくは中心錠の全組成物の約10から約70重量%、より好ましくは中心錠の全組成物の約20から約60重量%、かつおそらく最も多くは中心錠の全組成物の約30から約50重量%の範囲のレベルで存在する。

【0052】

当然ながら、全成分の総量は100重量%であり、当業者は有用な組成物を得るために記載された範囲で量を変えることができる。 20

【0053】

(コーティング)

剤型のコーティングはポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドンの物理的混合物、およびコーティングの活性医薬成分を含む。コーティングは、例えばコントラミドなどの架橋高アミロースデンプンおよび他の任意の成分を含むことができる。好ましい実施態様においては、コーティングは乾燥圧縮法によって形成される。コーティングの重量は、組成物全体の重量の約10%から約90%のうちいずれの百分率とすることもできるが、好ましくはこの範囲内のより多い部分であることが望ましい。従ってコーティングは通常本発明の錠剤の約20%から約90%(w/w)、あるいは約25%から約90%、あるいは約30%から約85%、あるいは約35%から約85%、あるいは約40%から約85%、あるいは約45%から約85%、あるいは約45%から約90%、あるいは約50%から約90%あるいは約50%から約85%、あるいは約55%から約90%、あるいは約55%から約85%、あるいは約55%から約80%、あるいは約60%から約90%、あるいは約60%から約85%、あるいは約60%から約80%、あるいは約60%から約75%、あるいは約65%から約90%、あるいは約65%から約85%、あるいは約65%から約80%、あるいは約65%から約75%、あるいは約65%から約70%あるいは約75%を構成する。コーティングは任意の結合剤を含むことが多い。 30

【0054】

(コーティングのポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドン)

コーティング中のポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物の重量%は、幅広い数値範囲のうちいずれであってもよい。コーティング中の主成分の水への溶解度に応じて、コーティング中のポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物の量を調節することができる。米国特許公報第2001/0038852号は、このような調節ができる方法を記載している。例えば、水に可溶性~極めて可溶性の主成分については、ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物はコーティングの約20から約80重量%、好ましくは約30から約65重量%、あるいは約40から約50重量%とすることができる。以下に示す具体的な実施態様においては、コリドン^{T M}SRは、塩酸トラマドールが重量で約31%であり、キサンタンガムが約23%であるコーティングの重量の約45%を構成する。米国特許公報第2001/0038852号に記載されているように、水にやや溶けにくい~溶けにくい主成分については、ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物の量は 40 50

しばしばより少なくなる。

【0055】

ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物におけるポリビニルピロリドンに対するポリ酢酸ビニルの重量比率は、幅広い数値範囲のうちいずれであってもよい。好ましくは、このような比率は約6：4から9：1，より好ましくは約7：3から6：1，さらに好ましくは約8：2である。

【0056】

ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物におけるポリ酢酸ビニル成分の分子量は、幅広い数値範囲をとることができる。好ましくは、ポリ酢酸ビニルの平均分子量は約100から約10,000,000，あるいは約1,000から約1,000,000，あるいは約10,000から約1,000,000，あるいは約100,000～約1,000,000、あるいは約450,000である。

10

【0057】

ポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物におけるポリビニルピロリドン成分の分子量は、幅広い数値範囲をとることができる。ポリビニルピロリドンの平均分子量は約100から約10,000,000，あるいは約1,000から約1,000,000，あるいは約5,000から約500,000，あるいは約10,000から約100,000あるいは約50,000とすることができる。

【0058】

ポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドン混合物は、ポリビニルピロリドンとポリ酢酸ビニルの粉末を単純に混合することなどの多様な方法によって調製することができる。好ましい実施態様においては、このような混合物はコロイド分散したポリ酢酸ビニルおよびポリビニルピロリドンを噴霧乾燥した粉末である。任意に、噴霧乾燥中の凝集を防止するためにラウリル硫酸ナトリウムを安定化剤として用い、かつ/あるいはポリ酢酸ビニル/ポリビニルピロリドン混合物の流動性を改善するためにコロイド状シリカを用いる。ポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドンは、任意にランダムあるいはブロック共重合体を形成することができる。

20

【0059】

(任意の成分)

本発明に適した結合剤は植物エキス、ゴム類、合成あるいは天然多糖類、ポリペプチド類、アルギン酸類、合成ポリマーあるいはその混合物を含むが、これに限定されない。

30

【0060】

ゲル化剤として用いられる適当な植物エキスは寒天、イスパキュラ、オオバコ、マルメロ、イナゴマメまたはその混合物を含むが、これに限定されない。

【0061】

ゲル化剤として用いられる適当なゴム類はキサンタンガム、グアーガム、アラビアガム、インドゴム、カラヤゴム、トラガントガムまたはその混合物を含むが、これに限定されない。

【0062】

ゲル化剤として用いられる適当な合成あるいは天然親水性多糖類はヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、デキストリン、寒天、カラゲナン、ペクチン、フルセララン、デンプンまたはデンプン誘導体、架橋高アミロースデンプン、あるいはその混合物を含むが、これに限定されない。

40

【0063】

ゲル化剤として用いられる適当なポリペプチドはゼラチン、コラーゲン、ポリゼリンまたはその混合物を含むが、これに限定されない。

【0064】

ゲル化剤として用いられる適当なアルギン酸類はアルギン酸、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウムまたはその混合物を含むが、これに限定されない。

【0065】

50

ゲル化剤として用いられる適当な合成ポリマーはカルボキシビニル重合体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、エチレンオキシドとプロピレンオキシドの共重合体、およびその共重合体またはその混合物を含むが、これに限定されない。

【0066】

好ましい実施態様においては、ゲル化剤はキサンタンガム、グアーガム、アラビアガム、インドゴム、カラヤゴム、トラガントガムまたはその混合物などのゴム類、PEO7, 000, 000およびHPMC K100Mである。

【0067】

最も好ましい実施態様においては、ゲル化剤はキサンタンガムである。

【0068】

(コーティング中の主薬)

本発明の適当な活性医薬成分は、持続放出剤型で送達されることが望ましいあらゆる活性成分である。適当な薬物の包括的なリストは、The

Merck Index第12版で確認することができる。好ましくは、薬物はイソニコチン酸ヒドラジド、サリチル酸ナトリウム、塩酸プソイドエフェドリン、硫酸プソイドエフェドリン、アセトアミノフェンまたはジクロフェナクナトリウム、ベラパミル、グリピジド、ニフェジピン、フェロジピン、ベタヒスチン、アルブテロール、アクリバスタチン、オメプラゾール、ミソプロストール、トラマドール(登録商標)、オキシブチニン、トリメブチン、シプロフロキサシンおよびその塩であるが、これに限定されない。さらに、薬物はケトコナゾールなどの抗真菌剤、あるいはアセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、パラセタモール、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、ジフルニサル、ナプロキセン、ケトロラク、ジクロフェナク、トルメチン、スリンダク、フェナセチン、ピロキシカム、メフェナム酸、デキストロメトルファンなどの鎮痛薬、サリチル酸類などの他の非ステロイド性抗炎症薬、薬学的に許容できるその塩あるいはその混合物とすることができる。

【0069】

水溶液中の薬物の溶解度は、幅広い値とすることができる。薬物の水に対する溶解度は 10^{-3} g/L未満、 10^{-3} g/L以上、 10^{-2} g/L以上、 10^{-1} g/L以上、1 g/L以上、10 g/L以上、100 g/L以上、500 g/L以上、1000 g/L以上、あるいは2000 g/L以上とすることができる。好ましくは、溶解度は100 g/L以上である。より好ましくは、溶解度は500 g/Lあるいはさらに1000 g/L以上である。

【0070】

薬物は多様な投与条件を満たすことができる。例えば、薬物の投与条件は1 mg/投与単位未満、1 mg/投与単位以上、10 mg/投与単位以上、100 mg/投与単位以上、200 mg/投与単位以上、300 mg/投与単位以上、400 mg/投与単位以上、500 mg/投与単位以上、あるいは1000 mg/投与単位以上としてもよい。好ましくは、薬物は50 mg/投与単位以上である。より好ましくは、薬物は100 mg/投与単位以上である。最も好ましくは、薬物は200 mg/投与単位以上である。

【0071】

コーティングは活性医薬成分(a p i)重量にしての約5%から約90%であるか、あるいはa p i重量で約5%から約80%、あるいはa p i重量で約10%から約70%、あるいはa p i重量で約10%から約60%、あるいはa p i重量で約15%から約50%、あるいはa p i重量で約15%から約45%、a p i重量で約15%から約40%、あるいはa p i重量で約20%から約35%、あるいはa p i重量で約20%から約30%とすることができる。

【0072】

以下に示す具体的な実施態様においては100 mgトラマドール錠に由来するトラマド

10

20

30

40

50

ールの重量は、コーティングの重量の約 21% である。200 mg 錠に由来するトラマドールの重量は、コーティングの重量の約 31% である。300 mg 錠に由来するトラマドールの重量は、コーティングの重量の約 30% である。

【0073】

(投与経路)

本発明の錠剤組成物は、経口、舌下および直腸など数多くの経路より投与できるが、これに限定されない。本発明の組成物の好ましい投与経路は経口である。

【0074】

経口投与に適した本発明の組成物は、錠剤または顆粒などの個別単位として提供してもよい。好ましくは、本発明の組成物は錠剤の形態で提供される。このような錠剤は従来通り圧縮あるいは成形によって形成されてもよい。圧縮錠剤は、適当な機械において上述の成分の1つまたはそれ以上の混合物を圧縮することにより調製してもよい。成形錠剤は、上記の成分を適当な機械において型抜きして製造してもよく、これを不活性液体希釈剤で適宜湿らせることができる。錠剤は適宜コーティングしかつ/あるいは消費者が見ることができる他の識別表示を付けてもよい。また錠剤は、例えば裸錠、ドライコート錠、フィルムコート錠などの多様な形態とすることもできる。また錠剤は、多様な形状(例:楕円形、球形など)およびサイズとすることもできる。錠剤の包括的な議論は、Lachmanらによる The

Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 第3版 (Lea & Febiger, 1986) などの参照文献で確認することができる。

【0075】

(持続放出組成物の溶解プロフィール)

組成物の主薬は、USP I型装置により50 mMリン酸 pH 6.8 中で、かつ50 から150 rpmで撹拌しながら測定するとき、以下の *in vitro* 溶解プロフィールを示す: USP I型装置を用い50 mMリン酸 pH 6.8 中で、かつ50 から150 rpmで撹拌しながら *in vitro* 試験すると、0 から2 時間の間に薬物が毎時10%から30%の速度で放出され、あるいは0 から約2 時間の測定時に製剤より10%から40%の薬物が放出され、2 から約7 時間の測定時に製剤より約30%から60%の薬物が放出され、7 から約12 時間後の測定時に製剤より約50%から80%の薬物が放出され、かつ約20 時間の測定時に製剤より約80%から100%の薬物が放出され、あるいはより好ましくは2 時間の測定の間に製剤より15%から35%の薬物が放出され、7 時間の測定時間の間に製剤より約40%から60%の薬物が放出され、12 時間の測定時に製剤より約60%から80%の薬物が放出され、かつ約20 時間後の測定時に製剤より約85%から100%の薬物が放出され、あるいは2 時間の測定の間に製剤より20%から40%の薬物が放出され、7 時間の測定の間に製剤より約40%から60%の薬物が放出され、12 時間の測定時に製剤より約60%から80%の薬物が放出され、かつ約20 時間後の測定時に製剤より約85%~100%の薬物が放出される。

【0076】

本発明は、本発明の範囲を限定するためではなくそれを例示するために示された以下の実施例を参照することにより、より容易に理解することができるであろう。

【実施例】

【0077】

これらの実施例に用いられる架橋高アミロースデンプンは、架橋および化学的に修飾し、その後ゼラチン化および乾燥する手順を含む方法によって形成される。このような方法は、2003年8月19日に公表された米国特許第6,607,748 (Lenaerts et al.) により詳細に記載され、市場ではコントラミド(登録商標)の名称で知られ、かつ実施例1および2に記載されている。

【0078】

(実施例1)

10

20

30

40

50

(A . 架橋)

約 70 % w / w のアミロースを含む高アミロースデンプン (CI AmyloGel 03003) (3 . 0 k g) を反応装置に入れる。この反応装置に水酸化ナトリウム (33 . 0 g) および硫酸ナトリウム (2 . 40 k g) を含んだ水 (55 . 0 L) を加える。生成したスラリーを温度 30 まで加熱する。反応混合物にオキシ塩化リン (22 . 5 g) を加え、1 時間反応させる。

【 0079 】

(B . 化学的修飾、ヒドロキシプロピル化)

A 節に由来する粗反応混合物をヒドロキシプロピル化反応装置に移す。反応混合物を 40 で 30 分間加熱し、さらに反応物を窒素パージする。完全にパージした後、プロピレンオキシド (1 . 80 k g) を添加する。反応混合物を 40 で 20 時間保持する。0 . 1 N H 2 S O 4 を用いて (1 : 2 v / v) 反応混合物を p H 5 . 5 に中和する。デンプンスラリーを、遠心速度 1200 r m p のバスケット遠心機で洗浄する。得られたデンプンケーキを 35 L の水で再スラリー化し、2 度目の遠心分離を行う。生成したデンプンケーキをフラッシュドライヤー中で入口温度 160 、かつ出口温度 60 で乾燥する。

10

【 0080 】

(C . ゼラチン化)

修飾した顆粒状デンプンケーキを脱イオン水で希釈し、乾燥物質について算出して約 8 % の濃度のスラリーを形成する。生成したスラリーの水に対する比重は 1 . 032 k g / L である。修飾デンプンスラリーの p H を 6 . 0 に調節する。次にスラリーを直接蒸気噴射 (Schlick

20

Model 825) により 160 に加熱する。温度変動は 1 を上回らない。スラリーを温度 160 、かつ圧力 5 . 5 b a r で保持カラム内に 4 分間保持する。次にフラッシュを通過させることにより圧力を大気圧まで下げる。次にスラリーを 95 で保持タンク内に保持する。

【 0081 】

(D . 噴霧乾燥)

0 . 8 m m ノズルを装備しかつ 10 L / 時間でフィードする N i r o F S D 4 噴霧乾燥塔を用いて C 節に由来するスラリーの乾燥を実施する。入口温度は 300 、かつ出口温度は 120 に固定する。得られる粉末は、以下の特性を有する放出制御賦形剤である。

30

【 0082 】

【 表 1 】

特性

水分含量	4 . 5 %
嵩密度	150 g/l
充填密度	210 g/l
pH	5 . 4
粒径ピーク値	50 μm

(レーザー粒子サイザーシンパテック)

40

【 0083 】

(実施例 2)

50

(A . 架橋)

約 70 % w / w のアミロースを含む高アミロースデンプン (CI AmyloGel 03003) (3 . 0 k g) を反応装置に入れる。この反応装置に水酸化ナトリウム (33 . 0 g) および硫酸ナトリウム (2 . 40 k g) を含んだ水 (55 . 0 L) を加える。生成したスラリーを温度 30 まで加熱する。反応混合物にトリメタリン酸ナトリウム (45 g) を加え、1 時間反応させる。

【 0084 】

(B . 化学的修飾、ヒドロキシプロピル化)

A 節に由来する粗反応混合物をヒドロキシプロピル化反応装置に移す。反応混合物を 40 で 30 分間加熱し、さらに反応物を窒素パージする。完全にパージした後、プロピレンオキシド (1 . 80 k g) を添加する。反応混合物を 40 で 20 時間保持する。0 . 1 N H₂SO₄ を用いて (1 : 2 v / v) 反応混合物を pH 5 . 5 に中和する。デンプンスラリーを、遠心速度 1200 rmp のバスケット遠心機で洗浄する。得られたデンプンケーキを 35 L の水で再スラリー化し、2 度目の遠心分離を行う。生成したデンプンケーキをフラッシュドライヤー中にて入口温度 160 、かつ出口温度 60 で乾燥する。

【 0085 】

(C . ゼラチン化)

修飾した顆粒状デンプンケーキを脱イオン水で希釈し、乾燥物質について算出して約 8 % の濃度のスラリーを形成する。生成したスラリーの水に対する比重は 1 . 032 k g / L である。修飾デンプンスラリーの pH を 6 . 0 に調節する。次にスラリーを直接蒸気噴射 (Schlick

Model 825) により 160 に加熱する。温度変動は + 1 を上回らない。スラリーを温度 160 、かつ圧力 5 . 5 bar で保持カラム内に 4 分間保持する。次にフラッシュを通過させることにより圧力を大気圧まで下げる。次にスラリーを 95 で保持タンク内に保持する。

【 0086 】

(D . 噴霧乾燥)

0 . 8 mm ノズルを装備しかつ 10 L / 時間でフィードする N i r o F S D 4 噴霧乾燥塔を用いて C 節に由来するスラリーを実施する。入口温度は 300 、かつ出口温度は 120 に固定する。得られる粉末は、以下の特性を有する放出制御賦形剤である。

【 0087 】

【 表 2 】

特性	
水分含量	5 . 2 %
嵩密度	103 g/l
充填密度	155 g/l
pH	5 . 3
粒径ピーク値	70 μm
(レーザー粒子サイザー シンパテック)	

【 0088 】

ラブリタブ O はペンウエスト製薬株式会社 (米国アイオワ州シダーラピッズ) が販売す

る製品である。コリドンTMSRはBASF社(ドイツ)が製造する製品である。エンコンプレスTMは、マンデル社(ニューヨーク州パターソン)より購入することができるリン酸ニカルシウム二水和物である。塩酸トラマドールはケマジス社(3 Hashlosha Street, P. O. Box 9091, 61090, Tel Aviv, Israel)より入手可能である。トラマドールの合成および精製方法は、例えば米国特許第3,652,589号、第5,414,129号、第5,672,755号、第5,874,620号、第5,877,351号および第6,169,205号に記載されている。

【0089】

(製造方法)

本発明の錠剤は、図1のフローチャートに一般的に記載され、以下により詳細に記載されている方法に従って製造することができる。 10

【0090】

秤量：原料は明確にラベル表示された容器に入れる。

【0091】

中心錠の予備混合：コントラミドとコロイド状二酸化ケイ素の一部を#30メッシュのふるいを篩過して適当な容器に入れる。

【0092】

中心錠の混合：コントラミド(登録商標)の一部を取って混合機に入れる。塩酸トラマドールを#30メッシュのふるいで篩過し、かつ混合機に加える。コントラミド(登録商標)の一部で容器をすすぎ、さらに混合機に加える。硬化植物油I型を#30メッシュのふるいで篩過し、かつ混合機に加える。中心錠予備混合物を混合機に加える。残りのコントラミド(登録商標)を混合機に入れ、かつ全ての成分を混合する。ステアリン酸マグネシウムを#30メッシュのふるいで篩過し、かつ他の成分との混合物を加える。混合物を適当な容器に入れ、中心錠混合物として識別する。 20

【0093】

ドライコーティングの予備混合：キサンタンガムの一部とコロイド状二酸化ケイ素の全量を混合し、#30メッシュのふるいで篩過する。

【0094】

ドライコーティングの混合：コリドン(登録商標)SRの一部を取って混合機に入れる。 30

塩酸トラマドールを#30メッシュのふるいをつけたKason分離器で篩過して適当な容器に入れ、さらに混合器に加える。残りのキサンタンガムで容器をすすぎ、さらに混合機に入れる。硬化植物油1型を#30メッシュのふるいで篩過し、かつ混合機に加える。ドライコーティング予備混合物とコリドン(登録商標)SRの残りを混合機に入れ、全ての成分を混合する。ステアリン酸マグネシウムを#30メッシュのふるいで篩過し、かつ他の成分と混合する。顆粒を適当な容器に入れ、ドライコーティング混合物として識別する。

【0095】

圧縮：Manesty Dry-Cota圧縮機を用いて圧縮コーティング錠を製造する。 40

【0096】

(実施例3)

表3に示すように、製剤A, BおよびCは上述の方法に従って製造した。

【0097】

【表 3】

成分	製剤 A		製剤 B		製剤 C	
	%	mg/錠剤	%	mg/錠剤	%	mg/錠剤
1) 中心 塩酸トラマドール コントラミド [®] 硬化植物油 シリカ	50	45	50	90	63.25	151.8
ステアリン酸マグネシウム 中心全重量	48.3	43.47	48.3	86.94	35.05	84.1
2) コーティン [®] 塩酸トラマドール シリカ	0.75	0.675	0.75	1.35	0.75	1.8
ステアリン酸マグネシウム 中心全重量	0.2	0.18	0.2	0.36	0.20	0.5
3) コリド [®] /SR [®] キリニタンガム 硬化植物油 ステアリン酸マグネシウム コーティン [®] 全重量	0.75	0.675	0.75	1.35	0.75	1.8
100	90	100	180	100	240	
21.15	55	30.56	110	30.56	148.5	
0.20	0.52	0.20	0.72	0.20	1.0	
51.42	133.7	45.16	162.58	45.16	219	
25.72	66.86	22.58	81.3	22.58	109.5	
1.00	2.6	1.00	3.6	1.00	4.9	
0.50	1.3	0.50	1.8	0.50	2.4	
100	260	100.00	360	100	485	
3) 砂糖錠剤 塩酸トラマドール コントラミド 硬化植物油 シリカ	28.57	100	37.04	200	41.38	300
12.42	43.47	16.10	86.94	11.60	84.1	
0.94	3.275	0.92	4.95	0.92	6.7	
0.20	0.7	0.20	1.08	0.20	1.5	
0.56	1.975	0.58	3.15	0.58	4.2	
38.20	133.7	30.11	162.58	30.21	219	
19.11	66.86	15.06	81.3	15.10	109.5	
100	350	100	540	100	725	

10

20

30

40

【0098】

製剤 A, B および C の溶解プロフィールを図 2 に示す。

【0099】

(トラマドール 1 日 1 回型製剤)

本発明は、経口投与より 2 時間以内に鎮痛効果をもたらし、かつ投与後少なくとも 2 4 時間持続する放出制御錠剤組成物に関する。

【0100】

50

驚くべきことに、本発明の放出制御組成物の200mg用量は、経口投与より2時間以内に迅速な鎮痛作用の発現をもたらし、かつ1回投与後少なくとも24時間は平均トラマドール血漿濃度が100ng/mLから200ng/mLである。

【0101】

さらに、定常状態において平均血漿トラマドール濃度は100ng/mLから350ng/mLを維持する。驚くべきことに、本発明の放出制御組成物は経口投与後少なくとも24時間の間完全な臨床効果をもたらすことが示されている。

【0102】

(バイオアベイラビリティ試験)

本発明の目的の1つは、1日1回型製剤により多様な鎮痛要求を有する患者に対して柔軟な投与の選択肢を提供することである。 10

【0103】

本発明の実施態様の1つは、初回に100mgを摂取するとき望ましい早期の作用発現をもたらすが、2から24時間には少なくとも45ng/mLの平均トラマドール血漿濃度を達成すると思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0104】

本発明の他の実施態様の1つは、初回に200mgを摂取するとき望ましい早期の作用発現をもたらすが、2から24時間には少なくとも100ng/mLの平均トラマドール血漿濃度を達成すると思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0105】

本発明のさらなる実施態様の1つは、初回に300mgを摂取するとき望ましい早期の作用発現をもたらすが、2から24時間には少なくとも150ng/mLの平均トラマドール血漿濃度を達成すると思われる1日1回型製剤を提供することである。 20

【0106】

本発明のさらなる実施態様の1つは、初回に400mgを摂取するとき望ましい早期の作用発現をもたらすが、2から24時間後に少なくとも180ng/mLの平均トラマドール血漿濃度を達成すると思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0107】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に用量に対する C'_{max} の比率が約0.90から約1.0となるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。 30

【0108】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に約4から約6時間の T_{max} でトラマドール最高濃度を達成するまでに一定して上昇するトラマドール血漿濃度をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、 T_{max} は約5時間から約5.5時間に発生する。

【0109】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に T_{max} 後に緩やかではあるが一定した形で低下し、消失過程に加えて持続する吸収を反映するトラマドール血漿濃度をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、 T_{max} 後のトラマドール血漿濃度の低下は対数線形の形で起こり、見かけ上の最終消失半減期の平均は約5.5時間から約6.5時間である。 40

【0110】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に T_{max} 後に緩やかではあるが一定した形で低下し、消失過程に加えて持続する吸収を反映し、摂取された用量の吸収が開始されたときより少なくとも20時間吸収が持続するトラマドール血漿濃度をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0111】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に、 T_{max} 後に対数線形型に低下し、見かけ上の最終消失速度定数(z)が約 0.12h^{-1} であるトラマドール血漿濃度をもたらす1日1回型製剤を提供することである。 50

【0112】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に約15時間から約18時間のトラマドール平均滞留時間(MRT)をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0113】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に約22.5時間から約25.4時間のトラマドール半減時間(HVD)をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0114】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に AUC_{0-} に対する C'_{max} の比率が約 $0.04 h^{-1}$ から約 $0.06 h^{-1}$ となるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、 AUC_{0-} に対する C'_{max} の比率は約 $0.04 h^{-1}$ から約 $0.05 h^{-1}$ である。 C'_{max} / AUC_{0-} 比率は薬物吸収速度の評価に用いられる。

【0115】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に放出制御組成物の用量力価100mgから300mgの範囲に渡りトラマドール血漿濃度についての平均 AUC_{0-24} が用量と比例して増加すると思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0116】

本発明の他の実施態様は、初回の100mgを摂取する際に約 $610 ng \cdot h / mL$ から約 $630 ng \cdot h / mL$ の平均 AUC_{0-Tmax} をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0117】

本発明の他の実施態様は、初回の200mgを摂取する際に約 $910 ng \cdot h / mL$ から約 $920 ng \cdot h / mL$ の AUC_{0-Tmax} をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0118】

本発明の他の実施態様は、初回の300mgを摂取する際に約 $1570 ng \cdot h / mL$ から約 $1590 ng \cdot h / mL$ の平均 AUC_{0-Tmax} をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0119】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際にトラマドール血漿濃度の AUC_{0-24} / AUC_{0-} の平均比率が約70%から約85%となるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、トラマドール血漿濃度の AUC_{0-24} / AUC_{0-} は約74%から約80%である。その結果、投与より24時間後の血漿中には投与された用量に応じて投与された用量の約15%から約30%が未だに循環している。

【0120】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に、最初の24時間に血漿中に放出された用量(すなわち、 AUC_{0-24} / AUC_{0-} に用量をかけたもの)に対する C'_{max} の比率が約1.10から約1.35となるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、比率は約1.15から約0.31である。

【0121】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に用量に対する C'_{max} / T_{max} の比率が約0.10から約0.20となるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、比率は約0.12から0.19である。

【0122】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に、最高血漿レベル後の $ng / mL \cdot hr$ 単位の勾配がmg単位の全投与量の約0.035倍を上回らないと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、係数は約0.03である。

【0123】

放出制御組成物のトラマドール薬物動態パラメータを表4に示す。

【0124】

【表4】

製剤 力価 (mg)	投与量 (mg)	C'_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-Tmax} (ng·h/mL)	C'_{max}/AUC_{0-24} (h ⁻¹)	λ_z (h ⁻¹)	Rstar (h)	half- life (h)	MRT (h)	HVD (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	AUC_{0-24} AUC_{0-24} (%)
100	100	91.03	2108	625	0.0442	0.11	21.2	6.11	16.0	22.5	1635	78.9
	SD	26.83	731	471	0.0052	0.02	4.3	1.31	2.13	3.4	465	6.60
200	200	196.55	4416	915	0.0455	0.11	22.9	6.11	16.4	23.5	3374	77.2
	SD	58.33	1192	567	0.0108	0.02	5.0	1.26	2.28	4.5	860	8.1
300	300	290.08	6741	1578	0.0432	0.11	24.8	6.30	17.6	25.4	4900	73.9
	SD	147.16	2156	1338	0.0126	0.02	4.4	1.52	3.03	6.6	1544	10.1
200	400	487.35	9332	NC	0.0544	0.12	21.1	6.11	15.3	NC	7471	80.0
	SD	210.43	3767	NC	0.0198	0.02	6.5	1.53	2.83	NC	2887	10.1

NC- Not calculated (計算せず)

10

20

30

40

【0125】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に血漿O-デスメチルトラマドール血漿濃度について算出されたC'_{max}のトラマドール用量に対する比率が約0.19から約0.22となると思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、前記比率は約0.20から0.21である。

【0126】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に約8から約16時間のT_{max}

50

でトラマドール最高濃度を達成するまでに一定して上昇するO-デスメチルトラマドール血漿濃度をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0127】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に T_{max} 後に緩やかではあるが一定した形で低下し、消失過程に加えて持続するトラマドール吸収およびこれに続く代謝物の形成を反映するO-デスメチルトラマドール血漿濃度をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、O-デスメチルトラマドール血漿濃度の低下は対数線形の形で起こり、見かけ上の最終消失半減期の平均は約6.7時間から約8.1時間である。

【0128】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に少なくとも18時間の間代謝物の形成をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0129】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に、 T_{max} 後に見かけ上の最終消失速度定数(k_z)約 0.1 h^{-1} でO-デスメチルトラマドール血漿濃度を対数線形型に低下させるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0130】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に約25.6時間から約28.1時間のO-デスメチルトラマドール半減時間(HVD)をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0131】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際にO-デスメチルトラマドール血漿濃度について算出された $AUC_{0-\infty}$ に対する C'_{max} の比率が約 0.04 h^{-1} となるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。 $C'_{max}/AUC_{0-\infty}$ 比率は代謝物形成速度の評価に用いられる。

【0132】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際にO-デスメチルトラマドール血漿濃度について算出され、放出制御組成物の用量力価100mgから300mgの範囲に渡って用量と比例して増加する平均 AUC_{0-24} をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0133】

本発明の他の実施態様は、初回に用量100mgを摂取する際にO-デスメチルトラマドールの血漿濃度について約 $175\text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ から $180\text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ の平均 $AUC_{0-T_{max}}$ をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0134】

本発明の他の実施態様は、初回に用量200mgを摂取する際にO-デスメチルトラマドールの血漿濃度について約 $530\text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ から $550\text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ の平均 $AUC_{0-T_{max}}$ をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0135】

本発明の他の実施態様は、初回に用量300mgを摂取する際にO-デスメチルトラマドールの血漿濃度について約 $580\text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ から約 $590\text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ の平均 $AUC_{0-T_{max}}$ をもたらすと思われる1日1回型製剤を提供することである。

【0136】

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際にO-デスメチルトラマドール血漿濃度の $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ 平均比率が約65%から約80%となるとと思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、O-デスメチルトラマドール血漿濃度の $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ の平均は約68%から約75%である。その結果、投与より24時間後の血漿中には未だに約25%から約32%の活性代謝物が循環している。

【0137】

10

20

30

40

50

本発明の他の実施態様は、初回の1用量を摂取する際に投与後24時間のO-デスマチルトラマドール血漿濃度に対するO-デスマチルトラマドールの血漿濃度について算出されたC'maxの比率(AUC₀₋₂₄/AUC_{0-Tmax}にトラマドール用量をかけたもの)が約0.0025から約0.0035となると思われる1日1回型製剤を提供することである。好ましくは、比率は約0.0027から約0.0031である。

【0138】

放出制御組成物のトラマドール薬物動態パラメータを表5に示す。

【0139】

【表5】

製剤 力価 (mg)	C'max (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-Tmax} (ng·h/mL)	C'max/AUC _{0-∞} (h ⁻¹)	λ _z (h ⁻¹)	Rstar t _{1/2} (h)	half- life (h)	HVD (n)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} 24/AUC _{0-∞} (%)
100	20.38	520	179	0.0394	0.10	23.1	6.96	25.6	380	72.5
	SD	6.67	170	0.0054	6	4.2	1.91	2.9	123	7.69
200	43.13	1080	540	0.0395	0.11	25.1	6.69	26.3	782	71.3
	SD	16.53	328	0.0079	1	4.0	1.84	5.0	259	8.8
300	59.88	1641	587	0.0374	0.10	25.8	7.36	28.1	1107	67.9
	SD	19.19	538	0.0092	2	3.6	2.21	6.6	346	11.0
400	114.34	2866	NC	0.0457	0.09	18.7	8.14	NC	1909	74.6
	SD	46.39	773	0.0147	4	5.5	2.98	NC	651	10.9

NC- Not calculated (計算せず)

10

20

30

40

【0140】

50

(実施例 4)

((i) 用量比例性 - 単回投与)

3 用量力価 (100 mg, 200 mg および 300 mg) 間の用量比例性を評価するためにバイオアベイラビリティ試験を実施した。この試験は、各投与間に適当なウォッシュアウト期間をおいて実施した。27 例の健常ヒトボランティアに対して絶食状態で投与を行った。

【0141】

図 3 は、本発明の放出制御組成物 (100 mg、200 mg および 300 mg 用量の塩酸トラマドール) の投与後の被験者より得たトラマドール平均血漿濃度時間プロフィールを描出する。図 3 の作成に用いたデータは表 6 に含まれている。

10

【0142】

【表 6】

Time	100 mg dose 本発明 放出制御 組成物	200 mg dose 同左	300 mg dose 同左
0	0	0	0
1	41.8 ± 14.1	82.5 ± 24.1	110.2 ± 36.7
2	60.0 ± 14.6	129.2 ± 25.7	168.6 ± 52.1
3	69.2 ± 20.2	156.5 ± 37.0	218.1 ± 82.3
4	72.5 ± 21.8	164.0 ± 44.9	242.0 ± 96.2
5	81.7 ± 24.2	177.2 ± 61.8	277.1 ± 153.8
6	77.9 ± 24.7	169.2 ± 58.1	260.3 ± 134.8
8	83.0 ± 25.6	164.1 ± 52.7	243.6 ± 127.1
10	81.0 ± 24.7	157.8 ± 57.8	219.8 ± 101.6
12	84.4 ± 25.3	156.4 ± 55.9	223.4 ± 85.1
16	73.0 ± 24.1	152.8 ± 42.0	209.9 ± 70.2
20	56.4 ± 19.4	121.0 ± 34.4	185.7 ± 62.7
24	47.2 ± 20.9	101.6 ± 38.2	157.0 ± 60.4
30	26.8 ± 15.0	56.4 ± 28.3	99.9 ± 50.3
36	13.2 ± 9.4	29.1 ± 18.7	55.9 ± 37.9
48	3.7 ± 3.5	8.5 ± 6.7	15.7 ± 13.1

20

30

【0143】

この試験による結果は、本発明の放出制御組成物の 100 mg、200 mg および 300 mg 製剤は、トラマドールの吸収速度および吸収度および O - デスマチルトラマドールの形成速度および形成度について用量比例的であることを示した。

【0144】

本発明の放出制御組成物の薬物動態特性の特徴を解明し、かつ対照製品と比較するとき薬物および / あるいはその活性代謝物の曝露が同様であることを証明するためにバイオアベイラビリティ試験を実施した。

40

【0145】

(実施例 5)

((ii) 1 日 2 回製剤との比較 - 単回投与)

24 例の健常ヒトボランティアを対象とした絶食状態での投与後の比較バイオアベイラビリティ試験において、本発明の放出制御組成物の 2 × 200 mg 用量を、ラボラトリーズ・ヘキスト・ハウデ社が製造する 1 日 2 回型製剤トパルジック (登録商標) LP (200 mg)錠と比較した。

【0146】

被験製品と参照製品の生物学的同等性を評価するために、本発明の放出制御組成物から

50

の薬物動態の結果を、参照製剤の1日2回投与後(12時間間隔)に得られたものと比較した。参照製品に対する被験製品の幾何平均比率の90%信頼区間の算出に基づき、曝露度(用量標準化後のトラマドールのAUC_{0-∞}およびAUC₀₋₁₂の評価より算出)は対数変換パラメータについて従来の生物学的同等性区間である80から125%の範囲内であった。従って、本発明の放出制御組成物および1日2回型製剤は全般的なトラマドール曝露について生物学的に同等であることが確認された。トラマドールAUC_{0-∞}についての結果を表7に示す。

【0147】

【表7】

10

処置	算術平均 ± SD (ng·h/mL)	幾何平均比率 (90%信頼区間)
2 x 200 mg dose 本発明放出制御 組成物	9332 ± 3767	103 (98 - 109)
1 x 200 mg Topalgic® LP BID	8897 ± 3124	

【0148】

図5は、24例の健常ボランティアを対象として、本発明の放出制御組成物(Test for 20
mation)を1日1回および参照製品(Reference formation)を12時間おきに1日投与
した後に得られたトラマドールの算術平均血漿濃度経時変化プロフィールを描出する。図
5の作成に用いたデータは表8に含まれている。

【0149】

【表8】

20

Test formulation		Reference formulation	
Time	2x200 mg dose 本発明組成物	Time	200 mg BID
0	0	0	0
1	138.49 ± 58.62	1	101.93 ± 43.72
2	257.56 ± 81.20	2	226.89 ± 72.90
3	350.21 ± 166.42	3	296.35 ± 99.46
4	373.93 ± 124.33	4	318.22 ± 91.27
5	427.66 ± 166.90	5	330.88 ± 98.68
6	424.72 ± 176.20	6	281.67 ± 85.95
9	408.61 ± 196.28	9	236.39 ± 87.89
12	357.88 ± 162.48	12	167.41 ± 65.49
16	312.70 ± 153.34	13	181.96 ± 70.51
20	243.94 ± 117.93	14	284.67 ± 126.76
24	184.96 ± 102.90	15	378.82 ± 136.23
30	99.78 ± 61.60	16	396.87 ± 146.56
36	51.01 ± 43.33	17	388.83 ± 142.32
48	0	18	396.38 ± 140.65
		21	331.81 ± 121.52
		24	275.00 ± 110.61
		30	118.69 ± 64.92
		36	54.04 ± 39.07
		48	0

30

40

【0150】

50

図6は、24例の健常ボランティアを対象として、本発明の放出制御組成物 (Test formation) を1日1回および参照製品 (Reference formation) を12時間おきに1日投与した後に得られたO-デスメチルトラマドールの算術平均血漿濃度経時変化プロフィールを描出する。図6の作成に用いたデータは表9に含まれている。

【0151】

【表9】

Test formulation		Reference formulation	
Time	濃度 2x200 mg dose 本発明系組成物	Time	濃度 200 mg BID
0	0	0	0
1	29.82 ± 17.0	1	17.7 ± 14.6
2	57.8 ± 17.0	2	48.3 ± 17.5
3	76.3 ± 31.6	3	66.2 ± 25.9
4	84.9 ± 30.9	4	74.3 ± 26.2
5	98.0 ± 41.4	5	80.64 ± 29.2
6	100.6 ± 41.7	6	74.3 ± 26.1
9	99.9 ± 41.7	9	68.1 ± 24.6
12	96.52 ± 38.8	12	56.6 ± 22.1
16	83.9 ± 32.6	13	59.1 ± 23.8
20	68.2 ± 28.8	14	75.1 ± 32.6
24	57.6 ± 28.0	15	92.6 ± 38.0
30	33.2 ± 20.0	16	96.7 ± 37.0
36	0	17	97.0 ± 34.5
48	0	18	100.4 ± 33.6
		21	93.0 ± 32.4
		24	83.3 ± 37.8
		30	44.4 ± 21.6
		36	18.1 ± 16.8
		48	0

10

20

30

【0152】

(実施例6)

((iii) 1日2回型製剤との比較 - 定常状態)

【0153】

26例の健常ヒトボランティアを対象とした絶食状態における複数回投与後の比較バイオアベイラビリティ試験において、本発明の放出制御組成物の200mg用量を、ラボラトリーズ・ヘキスト・ハウデ社が製造する1日2回型製剤トパルジック(登録商標)LP(100mg)錠と比較した。

【0154】

この試験による結果は、本発明の放出制御組成物は、トラマドールの吸収速度および吸収度およびO-デスメチルトラマドールの形成速度および形成度について参照製品と同等であることを示した。2製品の比較バイオアベイラビリティは、従来の生物学的同等性範囲である80%から125%に関して、トラマドールおよびO-デスメチルトラマドールについての主要変数AUCsの信頼区間に基づいて評価した。トラマドールAUCssについての結果を表10に示す。

40

【0155】

【表 1 0】

処置	算術平均 ± SD (ng·h/mL)	幾何平均比率 (90%信頼区間)
200 mg dose 本発明放出制御 組成物	5185 ± 1460	92.4 (87.5 - 97.5)
Topalgic® LP 100 mg BID	5538 ± 1214	

10

【 0 1 5 6】

図 7 は、200 mg 用量の本発明の放出制御組成物 1 日 1 回および参照製品 (Reference formulation: トパルジック (r) LP 100 mg BID) 12 時間おきに 1 日投与後のトラマドールおよび O - デスメチルトラマドール (Metabolite) の算術平均血漿濃度経時変化プロフィールを描出する。図 7 の作成に用いたデータは表 1 1 に含まれている。

【 0 1 5 7】

【表 1 1】

本発明放出制御組成物 200 mg dose			Reference formulation (100 mg BID)		
Time	Tramadol	Metabolite	Time	Tramadol	Metabolite
0	113.3 ± 48.8	37.6 ± 9.0	0	157.8 ± 48.8	49.1 ± 10.7
1	195.4 ± 58.4	49.9 ± 13.9	1	220.2 ± 61.1	58.1 ± 12.9
2	249.5 ± 61.0	58.9 ± 14.4	2	251.6 ± 60.9	63.1 ± 14.6
3	285.0 ± 66.0	65.4 ± 16.3	2.5	282.7 ± 65.3	68.0 ± 14.7
4	290.6 ± 65.5	66.2 ± 16.0	3	290.8 ± 59.7	69.4 ± 15.6
5	298.9 ± 81.1	67.3 ± 16.7	3.5	290.9 ± 70.6	69.6 ± 15.7
6	280.0 ± 70.7	67.7 ± 17.5	4	297.3 ± 71.3	71.3 ± 15.3
9	244.9 ± 58.4	63.9 ± 16.8	4.5	305.2 ± 75.2	72.8 ± 15.6
12	226.0 ± 70.2	59.8 ± 17.2	5	281.8 ± 65.5	69.1 ± 15.7
16	209.4 ± 73.4	57.3 ± 14.8	6	262.8 ± 55.5	67.4 ± 17.3
20	161.5 ± 68.9	47.9 ± 12.1	7	243.9 ± 60.2	64.9 ± 15.2
24	119.9 ± 59.1	37.1 ± 8.9	9	198.0 ± 54.4	57.0 ± 12.8
			12	154.6 ± 47.8	46.2 ± 10.5
			13	203.5 ± 55.4	53.2 ± 12.8
			14	260.7 ± 54.2	63.7 ± 15.0
			14.5	307.2 ± 59.9	72.2 ± 16.5
			15	303.7 ± 60.5	73.2 ± 17.1
			15.5	290.7 ± 54.3	71.3 ± 16.8
			16	289.0 ± 54.6	72.1 ± 15.6
			16.5	276.4 ± 53.2	72.1 ± 16.8
			17	267.6 ± 55.2	71.6 ± 16.8
			18	244.6 ± 58.4	68.2 ± 15.0
			19	237.1 ± 59.4	66.4 ± 14.8
			21	201.5 ± 52.7	57.9 ± 12.0
			24	156.9 ± 49.9	49.6 ± 10.1

20

30

40

【 0 1 5 8】

本発明は、本発明の最も好ましい実施態様を例示することを意図したこれらの実施例に開示された具体的な実施態様による範囲に限定されない。実際に、本明細書に示され、かつ記載されたものと機能的に同等である本発明の多様な変法あるいは他の実施態様は当業者に明らかになると思われ、かつ添付した請求項の対象となることを意図している。

【 0 1 5 9】

50

数多くの参照文献が引用されており、その開示の全文が参照文献として本明細書に組み入れられている。

【0160】

本発明の組み合わせられた要素の多様な実例が記載されているものの、これらは包括的であることを意図せず、かつ1つの実施態様の特性が他のものと組み合わせられてもよいことが理解されると思われ、かつこのような他の組み合わせが本明細書に開示された本発明の範囲内となることを意図している。

【図面の簡単な説明】

【0161】

本発明の多様な特性および利点は、添付した図面に関して与えられた以下に示すより詳細な説明によって明確になると思われる。

【図1】錠剤の製造方法を示すフローチャート。

【図2】製剤 (Formulation) A, B および C の溶解プロフィール: USP 1 型条件の下での 50 mM リン酸緩衝液 pH 6.8, 100 rpm における製剤 A, B および C の *in vitro* 成績。各測定時につき 6 錠を試験した。

【図3】(i) 本発明の用量 100 mg の放出制御組成物 ()、(ii) 本発明の用量 200 mg の放出制御組成物 ()、および本発明の (iii) 用量 300 mg の放出制御組成物 () 1 回投与後の平均トラマドール (Tramadol) 血漿濃度。

【図4】100 mg ()、200 mg ()、あるいは 300 mg () 力価のトラマドール製剤 (それぞれ A, B および C) の 1 回投与後の血漿 O-デスマチルトラマドール濃度。

【図5】(i) 本発明の放出制御組成物の用量 2×200 mg () および (ii) トルパジック (登録商標) LP 200 mg 12 時間おき 1 日 2 回 () の 1 用量投与後の平均血漿トラマドール濃度。

【図6】(i) 本発明の放出制御組成物の用量 2×200 mg () および (ii) トルパジック (登録商標) LP 200 mg 12 時間おき 1 日 2 回 () の 1 回投与後の平均血漿 O-デスマチルトラマドール (O-Desmethyltramadol) 濃度。

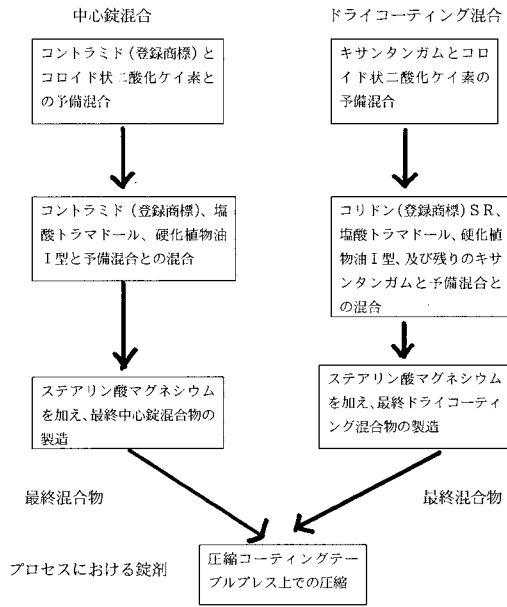
【図7】(i) 本発明の放出制御組成物の用量 200 mg (および) および (ii) トルパジック (登録商標) LP 100 mg 12 時間おき 1 日 2 回 (および) の投与後の平均定常状態血漿トラマドールおよび O-デスマチルトラマドール濃度。

10

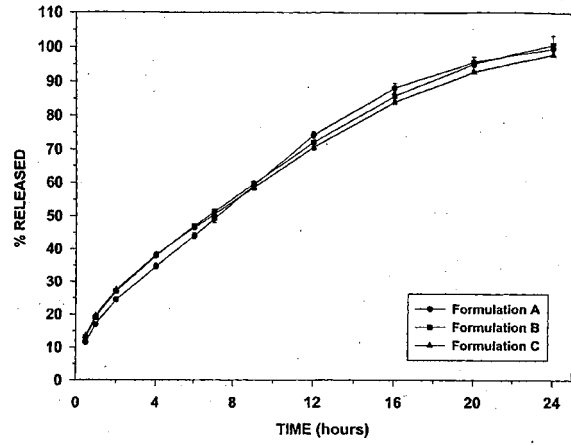
20

30

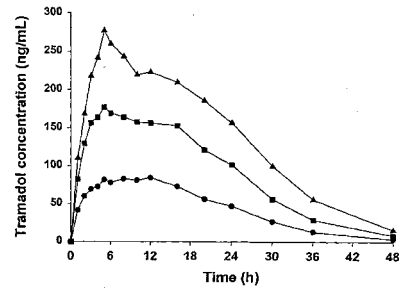
【 図 1 】



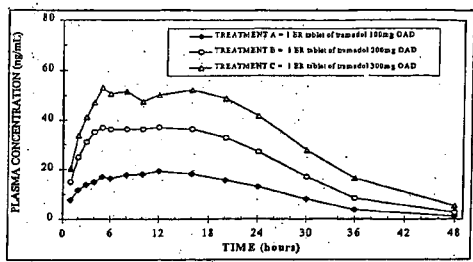
【 図 2 】



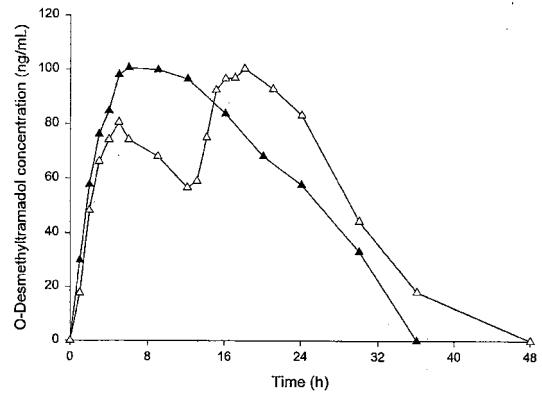
【 図 3 】



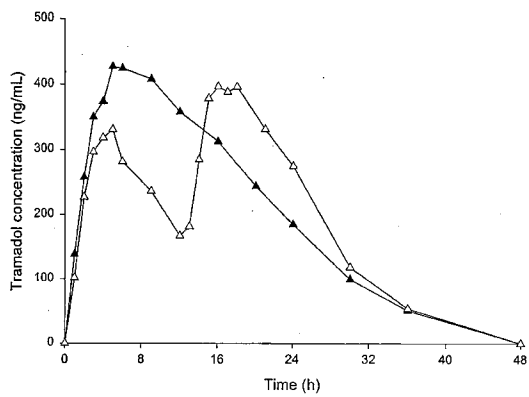
【 図 4 】



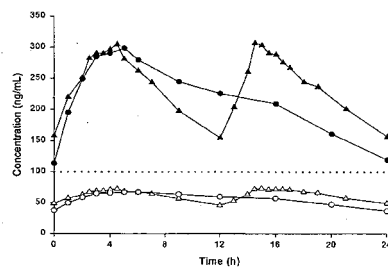
【 図 6 】



【 図 5 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internal Application No PCT/CA 03/01638
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/20		
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) IPC 7 A61K		
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, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	BHAVESH BODALIA ET AL.: "A Comparison of the Pharmacokinetics, Clinical Efficacy, and Tolerability of Once-Daily Tramadol Tablets with Normal Release Tramadol Capsules" JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT, vol. 25, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 142-149, XP001180925 cited in the application Abstract page 145; figure 1; table 1 -/--	1-32
<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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 19 April 2004.		Date of mailing of the international search report 27/04/2004
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 Kardas-Llorens, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	pplication No
PCT/CA 03/01638	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	L. ADLER ET AL.: "A Comparison of Once-Daily Tramadol with Normal Release Tramadol in the Treatment of Pain in Osteoarthritis" THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, vol. 29, no. 10, 2002, pages 2196-2199, XP009029330 cited in the application Abstract	1-32
X	US 5 776 492 A (BETZING JUERGEN ET AL) 7 July 1998 (1998-07-07) column 1; claims 1,5; examples 2-5	1-32
X	WO 99/01111 A (EURO CELTIQUE SA ;CHASIN MARK (US); HUANG HUA PIN (US); GOLDENHEIM) 14 January 1999 (1999-01-14) claims 1,15; examples 1-8	1-32
X	EP 0 624 366 A (EURO CELTIQUE SA) 17 November 1994 (1994-11-17) page 6, line 54 -page 7, line 5; claims 1,7,13	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internationa Application No

PCT/CA 03/01638

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 5776492	A	07-07-1998	DE 19530575 A1	20-02-1997			
			AT 205708 T	15-10-2001			
			AU 703310 B2	25-03-1999			
			AU 6194196 A	27-02-1997			
			BR 9604034 A	09-06-1998			
			CA 2182939 A1	20-02-1997			
			CN 1145780 A , B	26-03-1997			
			CZ 9602359 A3	12-02-1997			
			DE 59607710 D1	25-10-2001			
			DK 759296 T3	26-11-2001			
			EP 0759296 A1	26-02-1997			
			ES 2164198 T3	16-02-2002			
			GR 3036720 T3	31-12-2001			
			HK 1010100 A1	12-04-2002			
			HU 9602266 A2	29-12-1997			
			IL 119080 A	24-07-2001			
			JP 9110684 A	28-04-1997			
			NO 963430 A	20-02-1997			
			NZ 299141 A	19-12-1997			
			PL 315749 A1	03-03-1997			
			PT 759296 T	28-03-2002			
			RU 2174837 C2	20-10-2001			
			SI 759296 T1	31-12-2001			
			SK 104296 A3	07-05-1997			
			ZA 9606985 A	24-02-1997			
			WO 9901111	A	14-01-1999	AU 8293498 A	25-01-1999
						CA 2270975 A1	14-01-1999
EP 1009387 A1	21-06-2000						
JP 2000510487 T	15-08-2000						
JP 2004002419 A	08-01-2004						
US 2002102302 A1	01-08-2002						
WO 9901111 A1	14-01-1999						
US 6306438 B1	23-10-2001						
EP 0624366	A	17-11-1994	DE 4315525 A1	17-11-1994			
			GB 2284760 A	21-06-1995			
			GB 2287880 A	04-10-1995			
			AT 3413 U2	27-03-2000			
			AT 138566 T	15-06-1996			
			AT 201989 T	15-06-2001			
			AU 3995797 A	18-12-1997			
			AU 6196394 A	17-11-1994			
			CA 2123160 A1	11-11-1994			
			CN 1099262 A , B	01-03-1995			
			CZ 9401093 A3	16-11-1994			
			DE 9422335 U1	13-04-2000			
			DE 69400215 D1	04-07-1996			
			DE 69400215 T2	31-10-1996			
			DE 69427472 D1	19-07-2001			
			DE 69427472 T2	08-11-2001			
			DE 699436 T1	10-04-1997			
			DE 729751 T1	13-03-1997			
			DK 624366 T3	01-07-1996			
			DK 699436 T3	23-07-2001			
			EG 20577 A	30-08-1999			
			EP 0624366 A1	17-11-1994			
			EP 0699436 A1	06-03-1996			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal application No
PCT/CA 03/01638

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0624366	A	EP 0729751 A1	04-09-1996
		ES 2088312 T3	01-08-1996
		ES 2159591 T3	16-10-2001
		FI 942092 A	11-11-1994
		FI 20030560 A	14-04-2003
		GR 3020084 T3	31-08-1996
		GR 3036565 T3	31-12-2001
		HU 75703 A2	28-05-1997
		ID 25988 A	10-11-1994
		IL 109460 A	10-03-1998
		IL 119660 A	12-09-2002
		IN 182370 A1	27-03-1999
		IN 182556 A1	01-05-1999
		JP 3045924 B2	29-05-2000
		JP 7053361 A	28-02-1995
		JP 3267561 B2	18-03-2002
		JP 11124327 A	11-05-1999
		JP 3443574 B2	02-09-2003
		JP 2002154954 A	28-05-2002
		NO 941719 A	11-11-1994
		NO 993484 A	11-11-1994
		NO 20013566 A	11-11-1994
		NZ 260408 A	28-05-1996
		PL 176474 B1	30-06-1999
		PT 699436 T	30-10-2001
		SG 67347 A1	21-09-1999
		SK 54194 A3	07-12-1994

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, 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, 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, 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, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100100181

弁理士 阿部 正博

(72) 発明者 ビンセント レナエルツ

カナダ国 H 9 W 5 E 2 ケベック、ビーコンスフィールド、パイントリー・クレッセント 303

(72) 発明者 パトリシア ローレ オウアジ ンジキ

カナダ国 H 2 C 3 A 5 ケベック、モントリオール、エプト#14、フランセス・ストリート 10625

(72) 発明者 ジョナサン ベーコン

カナダ国 H 1 X 3 A 2 ケベック、モントリオール、12番アヴェニュー 5777

(72) 発明者 ラシッド オウゼルーラー

カナダ国 H 1 K 1 L 8 ケベック、モントリオール、エプト#103、ウィルフリッド・ペレティエ 8201

(72) 発明者 ソニア ジェルヴェ

カナダ国 H 7 L 5 E 8 ケベック、ラバル、フィリペ・ラペーレ 420

(72) 発明者 ミロード ラモウニ

カナダ国 H 9 G 2 M 2 ケベック、ドラス デス オルメウー、アルスール・ストリート 4755

(72) 発明者 デーモン スミス

カナダ国 H 4 R 3 A 5 ケベック、サン ローレン、デス・ハーファング 2857

Fターム(参考) 4C076 AA29 BB01 CC01 EE38A FF32 GG09

4C206 AA01 AA02 FA14 MA01 MA04 MA63 MA72 NA12 ZA08