

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6495191号
(P6495191)

(45) 発行日 平成31年4月3日(2019.4.3)

(24) 登録日 平成31年3月15日(2019.3.15)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	31/49 (2006.01)	A 6 1 K	31/49
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 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00

請求項の数 7 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-561736 (P2015-561736)	(73) 特許権者	515243693 マインドラブ・エルエルシー アメリカ合衆国ニューヨーク州10037 ・ニューヨーク・ピーオーボックス365
(86) (22) 出願日	平成26年3月7日(2014.3.7)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(65) 公表番号	特表2016-510762 (P2016-510762A)	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(43) 公表日	平成28年4月11日(2016.4.11)	(72) 発明者	ローレンス・アール・ジェームズ アメリカ合衆国ニューヨーク州10037 ・ニューヨーク・マディソンアベニュー2 181.9ジー
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/022050		
(87) 国際公開番号	W02014/138669		
(87) 国際公開日	平成26年9月12日(2014.9.12)		
審査請求日	平成29年3月3日(2017.3.3)		
(31) 優先権主張番号	61/774, 113		
(32) 優先日	平成25年3月7日(2013.3.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 鎮痛薬の組合せおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

モルヒネ硫酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩一水和物及びキニジングルコン酸塩又はキニジン硫酸塩を含む医薬剤形であって、モルヒネ硫酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩一水和物及びキニジングルコン酸塩又はキニジン硫酸塩の割合は約 1 : 1 : 1 (重量 : 重量 : 重量) である、経口医薬剤形。

【請求項 2】

約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、または約 60 mg のモルヒネ硫酸塩を含む、請求項 1 に記載の経口医薬剤形。

【請求項 3】

オピオイドアンタゴニストをさらに含む、請求項 1 に記載の経口医薬剤形。

【請求項 4】

前記剤形は速溶性フィルム剤である、請求項 1 に記載の経口医薬剤形。

【請求項 5】

剤形がそのまま投与された場合放出されない、隔離オピオイドアンタゴニストをさらに含む、請求項 1 に記載の経口医薬剤形。

【請求項 6】

前記隔離オピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラゾシン、レバロルファン、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せの 1 つまたはそれ以上から選択される、請求項 5 に記載の経口医薬剤形。

10

20

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の経口医薬剤形であって、疼痛治療用である、前記経口医薬剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によってその全体を本明細書に組み入れる、2013年3月7日に出願した米国特許仮出願第61/774,113号の優先権を主張するものである。

【0002】

本明細書に記載の実施形態は、疼痛を治療もしくは予防する、または鎮痛をもたらすために使用することができる組成物および医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

疼痛は、患者が医学的助言および治療を求める最も一般的症状である。疼痛は、急性または慢性であり得る。急性疼痛は、通常自己限定された過程を経るが、一方、慢性疼痛は、3カ月以上持続することがあり、患者の人格、ライフスタイル、機能的な能力および全体的な生活の質における有意の変化をもたらすことがある。疼痛は、モルヒネ、オキシコドンおよびヒドロモルホンのようなオピオイドアゴニストによって治療されることが多い。残念ながら、オピオイドアゴニストは、疼痛の治療および/または予防としての、これらの使用および有効性を制限する重篤な副作用を有することがある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、本明細書に記載の実施形態は、疼痛を治療または予防するために一般に使用される組成物と比較して、有意のおよび予想外の利点を有し、疼痛を治療および/または予防するために使用することができる組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書に記載の実施形態は、NMDAアンタゴニスト；CYP2D6阻害剤；およびオピオイドアゴニストを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、NMDAアンタゴニストは、デキストロメトルファン、グリシンアンタゴニスト、イフェンブロジル様化合物、アマンタジン、MK-801（ジゾシルピン；[5R,10S]-[+]-5-メチル-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5,10-イミン）、ケタミン、メマンチン、D-AP5（D(-)-2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸）、CPP（3-（2-カルボキシピペラジン-4-イル）プロピル-1-ホスホン酸）、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せの1つまたはそれ以上から選択される。いくつかの実施形態において、CYP2D6阻害剤は：キニジン、メタドン、プロピオン、シナカルセト、フルオキセチン、パロキセチン、デュロキセチン、セルトラリン、テルピナフィン、アミオダロン、シメチジン、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せの1つまたはそれ以上から選択される。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニストは、本明細書に記載のアゴニストの1つまたはそれ以上から選択される。

【0006】

本明細書に記載の実施形態は、デキストロメトルファン、または薬学的に許容されるその塩；キニジン、または薬学的に許容されるその塩；ならびにモルヒネ、オキシコドン、およびヒドロモルホン、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せの1つまたはそれ以上から選択されるオピオイドアゴニストを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、組成物は同時投与用に製剤化される。

【0007】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニストの比は、約1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対CYP2D6阻害剤の比は、約1:0.1から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニスト対CYP2D6阻害剤の比は、1:1:0.1~1(重量:重量:重量)である。いくつかの実施形態において、組成物は、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、または約60mgのオピオイドアゴニストを含む。

【0008】

いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファンの比は、約1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約1:0.1から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファン対キニジンの比は、1:1:0.1~1(重量:重量:重量)である。いくつかの実施形態において、組成物は、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、または約60mgのオピオイドアゴニストを含む。

【0009】

本明細書に記載の実施形態は：デキストロメトルファン、または薬学的に許容されるその塩；キニジン、または薬学的に許容されるその塩；およびモルヒネ、オキシコドン、およびヒドロモルホン、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せの1つまたはそれ以上から選択されるオピオイドアゴニストを含む剤形を提供する。いくつかの実施形態において、組成物は、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、または約60mgのオピオイドアゴニストを含む。

【0010】

対象における疼痛を治療または予防する方法も提供される。いくつかの実施形態において、方法は、対象に本明細書に記載の医薬組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、4時間毎、6時間毎、8時間毎、または12時間毎に投与される。いくつかの実施形態において、方法は、リスク評価リスク緩和戦略(REMS)を含まない。いくつかの実施形態において、対象は、疼痛の救済を必要とする対象である。いくつかの実施形態において、どの構成成分(components)も、禁断症状を回避する目的では投与されない。

【発明を実施するための形態】

【0011】

別な定義がされた場合を除き、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様のまたは同等の方法および材料は、本明細書に記載の組成物および化合物の診療または試験に使用することができるが、適切な方法および材料は、以下に記載される。本明細書で言及したすべての出版物、特許出願、特許、および他の参考文献を、参照によってその全体を組み入れる。矛盾する場合、定義を含めて、本明細書が調整する。さらに、材料、方法、および実施例は、限定的なものではなく、例示的であるにすぎない。本明細書に記載の組成物および化合物の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかである。

【0012】

様々な組成物が、本明細書に記載される。本明細書に記載の組成物はそれぞれ、医薬組成物であることもできる。

【0013】

本明細書に記載の本実施形態は、疼痛の救済または鎮痛の改良を提供しながら、より少量のオピオイドアゴニストおよびより少ない副作用で、予想外におよび驚くべきことには疼痛を治療または予防する組成物を提供する。驚くべき結果は、3種の化合物、オピオイドアゴニスト、CYP2D6阻害剤、およびNMDAアンタゴニストの組合せからである。3種のタイプの化合物の組合せは、1種または2種の化合物だけで得られる救済と比較

10

20

30

40

50

して、化合物が、改良された疼痛の救済または鎮痛をもたらすのに有効なレベルを継続することを可能にする。非限定的な実施例に示すように、組成物は、オピオイドアゴニスト単独だけ、またはオピオイドアゴニストとNMDAアンタゴニストの組合せによるより有効に疼痛を治療または予防する。さらに、組成物は、脳に対するオピオイドアゴニストのバイオアベイラビリティを増大させる。いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、これは、疼痛の救済または鎮痛の改良を可能にするバイオアベイラビリティの増大である。その結果、少量のオピオイドアゴニストを使用することが可能になるものであり、より少ない副作用につながる。組成物は、驚くべきことにおよび予想外に、オピオイドアゴニスト単独より持続時間が長いという効果も有する。組成物はまた、驚くべきことにおよび予想外に、より低い忍容率 (incidence of tolerance) を有する。即ち、ある状況下では、同じ程度の疼痛の救済を達成するのに、増量したオピオイドアゴニストを必要とする。本明細書に記載の組成物に対して、組成物は、より低い忍容率を有し、それによってオピオイドアゴニストの量を最小に維持することができ、これは、オピオイドアゴニストの使用に共通する有害な副作用を減少させる。本明細書に記載の利点は、投与されるか、または組成物中に存在する、オピオイドアゴニスト、デキストロメトルファンまたはキニジンの2種だけとは対照的に、3種の成分すべて(例えば、オピオイドアンタゴニスト、NMDAアンタゴニスト、およびCYP2D6阻害剤)を有することに当てはまる。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト、NMDAアンタゴニスト、およびCYP2D6阻害剤の組合せは、任意の成分単独またはこれらの2種だけの組合せと比較して、その他の軽減された副作用を有する。オピオイドの副作用の例には、限定するものではないが、体重減少、便秘、下痢、悪心、嘔吐、胃痛、食欲減退、フラッシング(例えば、熱感、発赤、または刺痛)、頭痛、めまい、クラクラ感、記憶障害、睡眠障害(不眠症)、または怪夢(strange dreams)が含まれる。したがって、本明細書に記載の組成物は、副作用を軽減または緩和することができる。

【0014】

したがって、いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト、NMDAアンタゴニスト、およびCYP2D6阻害剤を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト、デキストロメトルファン、キニジン、それぞれのまたは任意の前述のものの薬学的に許容される塩、またはこれらの任意の組合せを含む組成物が提供される。オピオイドアゴニストの例には、限定するものではないが、アルフェentanil、ア rilpropion、アルファpropion、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルフィン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンフェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシベチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルフォン、パパベレツム(papavereturn)、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、それぞれのまたは任意の前述のものの薬学的に許容される塩、およびこれらの任意の混合物が含まれる。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニストは、モルヒネ、オキシコドン、およびヒドロモルホン、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せである。いくつかの実施形態において、モルヒネは、モルヒネ硫酸塩である。

【0015】

いくつかの実施形態において、NMDAアンタゴニストは、デキストロメトルファン、

10

20

30

40

50

グリシンアンタゴニスト、イフェンプロジルもしくはイフェンプロジル様化合物、アマンタジン、MK-801 (ジゾシルピン; [5R, 10S]-[+]-5-メチル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5, 10-イミン)、ケタミン、メマンチン、D-AP5 (D(-)-2-アミノ-5-ホスホノ吉草酸)、CPP (3-(2-カルボキシピペラジン-4-イル)プロピル-1-ホスホン酸)、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せの1つまたはそれ以上から選択される。いくつかの実施形態において、NMDAアンタゴニストは、デキストロメトルファンである。グリシンアンタゴニストの例には、限定するものではないが、GLYX-13、TK-40、1-アミノシクロプロパンカルボン酸(ACPC)、7-クロロキヌレン酸、DCKA (5, 7-ジクロロキヌレン酸)、キヌレン酸、ラコサミド、L-フェニルアラニン等が含まれる。本明細書に記載の組成物および剤形は、1つまたはそれ以上のグリシンアンタゴニストを有することができる。いくつかの実施形態において、デキストロメトルファンは、限定するものではないが、デキストロメトルファン臭化水素酸塩一水和物のような水和物である。

10

【0016】

いくつかの実施形態において、CYP2D6阻害剤は：キニジン、メタドン、プロピオン、シナカルセト、フルオキセチン、パロキセチン、デュロキセチン、セルトラリン、テルピナフィン、アミオダロン、シメチジン、もしくは薬学的に許容されるこれらの塩、またはこれらの任意の組合せの1つまたはそれ以上から選択される。いくつかの実施形態において、CYP2D6阻害剤はキニジンである。

20

【0017】

いくつかの実施形態において、組成物は、同時投与用に製剤化される。本明細書で使用される場合、「同時投与」は、複数の活性成分(ingredient)または治療剤を含む組成物を表すので、活性成分または治療剤はそれぞれ、実質的にまたは正確に同時に投与されることを意味する。治療剤は、異なる速度または時間で吸収されるか、またはバイオアベイラブルになってもよいが、構成成分、成分、または治療剤の投与は同時である。いくつかの実施形態において、投与は同時ではない。同時投与は、構成成分(例えば、オピオイドアゴニスト、NDMAアンタゴニスト、およびCYP2D6阻害剤)のそれぞれを同じ剤形中に有することによって達成することができる。同時投与は、構成成分のそれぞれが、同じ剤形中にはないが、実質的にまたは正確に同時に投与される場合にも達成することもできる。

30

【0018】

組成物中に存在する異なる構成成分の比を、変化させることもできる。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニストの比は、約1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニストの比は、約0.1から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニストの比は、約0.5から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニストの比は、約0.7から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニストの比は、約0.8から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対NMDAアンタゴニストの比は、約0.9から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対CYP2D6阻害剤の比は、約1:0.1から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対CYP2D6阻害剤の比は、約1:0.2から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対CYP2D6阻害剤の比は、約1:0.3から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対CYP2D6阻害剤の比は、約1:0.4から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対CYP2D6阻害剤の比は、約1:0.5から1:1(重量:重量)である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対CYP2D6阻

40

50

害剤の比は、約 1 : 0.6 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、約 1 : 0.7 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、約 1 : 0.8 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、約 1 : 0.9 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 NMDA アンタゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、1 : 1 : 0.1 ~ 1 (重量 : 重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 NMDA アンタゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、約 1 : 1 : 0.9 ~ 1.5 (重量 : 重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 NMDA アンタゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、約 0.9 ~ 1.1 : 0.9 ~ 1.1 : 0.9 ~ 1.5 (重量 : 重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、CYP2D6 阻害剤の量は、オピオイドアゴニストおよび NMDA アンタゴニストの鎮痛を増強するための有効量である。いくつかの実施形態において、CYP2D6 阻害剤の有効量は、オピオイドアゴニストおよび NMDA アンタゴニスト鎮痛を少なくとも 1.5、2、2.5、3、4、または 5 倍増強する。この増強は、テールフリックモデルのような非ヒト動物モデルにおいて、または、対象が疼痛の救済を定量化することを依頼されたヒトの試験において比較することができる。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、約、または少なくとも 0.1 : 1、約、または少なくとも 0.2 : 1、約、または少なくとも 0.3 : 1、約、または少なくとも 0.4 : 1、約、または少なくとも 0.5 : 1、約、または少なくとも 0.6 : 1、約、または少なくとも 0.7 : 1、約、または少なくとも 0.8 : 1、約、または少なくとも 0.9 : 1、約、または少なくとも 1 : 1、約、または少なくとも 2 : 1、約、または少なくとも 3 : 1 等である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対 CYP2D6 阻害剤の比は、約 0.1 ~ 1 : 1、約 0.2 ~ 1 : 1、約 0.3 ~ 1 : 1、約 0.4 ~ 1 : 1、約 0.5 ~ 1 : 1、約 0.6 ~ 1 : 1、約 0.7 ~ 1 : 1、約 0.8 ~ 1 : 1、約 0.9 ~ 1 : 1、または約 1 ~ 2 : 1、または約 1 ~ 3 : 1、または約 1 ~ 4 : 1、または約 1 ~ 5 : 1 である。

【0019】

いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファンの比は、約 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファンの比は、約 0.1 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファンの比は、約 0.5 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファンの比は、約 0.7 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファンの比は、約 0.8 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファンの比は、約 0.9 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.1 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.2 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.3 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.4 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.5 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.6 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.7 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.8 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 1 : 0.9 から 1 : 1 (重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロ

10

20

30

40

50

メトルファン対キニジンの比は、1 : 1 : 0.1 ~ 1 (重量 : 重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファン対キニジンの比は、約 1 : 1 : 0.9 ~ 1.5 (重量 : 重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対デキストロメトルファン対キニジンの比は、約 0.9 ~ 1.1 : 0.9 ~ 1.1 : 0.9 ~ 1.5 (重量 : 重量 : 重量) である。いくつかの実施形態において、キニジンの量は、キニジンがない場合のモルヒネおよびデキストロメトルファンの鎮痛を増強するための有効量である。いくつかの実施形態において、キニジンの有効量は、モルヒネおよびデキストロメトルファンの鎮痛を少なくとも 1.5、2、2.5、3、4、または 5 倍増強する。この増強は、テールフリックモデルのような非ヒト動物モデルにおいて、または対象が疼痛の救済を定量化するために依頼されたヒト試験において比較することができる。いくつかの実施形態においてオピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約、または少なくとも 0.1 : 1、約、または少なくとも 0.2 : 1、約、または少なくとも 0.3 : 1、約、または少なくとも 0.4 : 1、約、または少なくとも 0.5 : 1、約、または少なくとも 0.6 : 1、約、または少なくとも 0.7 : 1、約、または少なくとも 0.8 : 1、約、または少なくとも 0.9 : 1、約、または少なくとも 1 : 1、約、または少なくとも 2 : 1、約、または少なくとも 3 : 1 等である。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト対キニジンの比は、約 0.1 ~ 1 : 1、約 0.2 ~ 1 : 1、約 0.3 ~ 1 : 1、約 0.4 ~ 1 : 1、約 0.5 ~ 1 : 1、約 0.6 ~ 1 : 1、約 0.7 ~ 1 : 1、約 0.8 ~ 1 : 1、約 0.9 ~ 1 : 1、または約 1 ~ 2 : 1、または約 1 ~ 3 : 1、または約 1 ~ 4 : 1、または約 1 ~ 5 : 1 である。

10

20

【0020】

いくつかの実施形態において、組成物は、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg のオピオイドアゴニストを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、約 10 から約 100 mg、約 10 から約 90 mg、約 10 から約 80 mg、約 10 から約 70 mg、約 10 から約 60 mg、約 10 から約 50 mg、約 10 から約 40 mg、約 10 から約 30 mg、約 10 から約 20 mg、約 20 から約 100 mg、約 20 から約 90 mg、約 20 から約 80 mg、約 20 から約 70 mg、約 20 から約 60 mg、約 20 から約 50 mg、約 20 から約 40 mg、約 20 から約 30 mg、約 30 から約 100 mg、約 30 から約 90 mg、約 30 から約 80 mg、約 30 から約 70 mg、約 30 から約 60 mg、約 30 から約 50 mg、約 30 から約 40 mg、約 40 から約 100 mg、約 40 から約 90 mg、約 40 から約 80 mg、約 40 から約 70 mg、約 40 から約 60 mg、約 40 から約 50 mg、約 50 から約 100 mg、約 50 から約 90 mg、約 50 から約 80 mg、約 50 から約 70 mg、約 50 から約 60 mg、約 60 から約 100 mg、約 60 から約 90 mg、約 60 から約 80 mg、約 60 から約 70 mg、約 70 から約 100 mg、約 70 から約 90 mg、約 70 から約 80 mg、約 80 から約 100 mg、約 80 から約 90 mg、または約 90 から約 100 mg を含む。

30

【0021】

いくつかの実施形態において、組成物は、オピオイドアンタゴニストを含む。

【0022】

本明細書で論じたように、いくつかの実施形態において、経口剤形は、オピオイドアンタゴニストを含むことができる。いくつかの実施形態において、経口剤形は、隔離オピオイドアンタゴニストを含む。隔離オピオイドアンタゴニストは、経口剤形が異物を混入されるまたは混ぜ物をされなければバイオアベイラブルでないものである。オピオイドは、その陶酔感のために乱用されることがあり、剤形が、放出制御または徐放性剤形の場合、剤形を粉砕すると、オピオイドアゴニストのバイオアベイラビリティを増大することができる。したがって、乱用を防止するために、剤形を用いて対象によって改変され、混ぜ物をされたまたは異物を混入された場合、オピオイドアゴニストの活性が阻害されるように、剤形をオピオイドアンタゴニストにより作製することができる。したがって、いくつかの実施形態において、経口剤形は、剤形がそのまま投与された場合、放出されない隔離オピオイドアンタゴニストをさらに含む。いくつかの実施形態において、隔離オピオイド

40

50

アンタゴニストは、剤形がヒトによって異物が混入され、濫用された場合、オピオイドアゴニストの陶酔感を無効にする量である。この形態は、異物が混入された剤形を経口で、非経口的に、鼻腔内にまたは舌下で投与することによって濫用されることがある。いくつかの実施形態において、隔離アンタゴニストは、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルメフェン、シクラゾシン、レパロルファン、薬学的に許容されるこれらの塩およびこれらの混合物からなる群から選択される。隔離アンタゴニストおよびこれらの製剤の他の例が、米国特許第 8, 231, 901 号に記載されており、これを参照によって明細書に組み入れる。

【 0 0 2 3 】

本明細書で提供されるものはまた、本明細書に記載の組成物または医薬組成物を対象に投与する工程を含む、疼痛を治療または予防する方法である。組成物、剤形、および本明細書に記載のこのようなものは、鎮痛をもたらすために使用することができる。いくつかの実施形態において、組成物または医薬組成物または剤形は、4 時間毎、6 時間毎、8 時間毎、または 12 時間毎に投与される。

【 0 0 2 4 】

乱用に関する可能性のために、多数のオピオイドは、リスク評価リスク緩和戦略 (R E M S) と組み合わせて投与される。R E M S は、投薬ガイド、患者向医薬品添付文書、コミュニケーション計画、安全な使用を確保するための要件 (e l e m e n t s t o a s s u r e s a f e u s e)、実施システム、またはこれらの任意の組合せを含むことができる。本明細書に記載の組成物は、より少量のオピオイドアゴニストを使用することができるので、リスク評価リスク緩和戦略が使用される必要はない。したがって、いくつかの実施形態において、本方法は、リスク評価リスク緩和戦略、またはその一部を明細書に記載した R E M S のいずれの要素の使用も含まない。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の構成成分に加えて、組成物は、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミン酸、トルフェナム酸、ジフルリサル、フルフェニサル、ピロキシカム、ストキシカム、イソキシカム、および薬学的に許容されるこれらの塩、ならびにこれらの混合物のような非ステロイド系抗炎症剤を含むことができる。使用することができる他の適した薬剤の例には、限定するものではないが、以下の化学薬品クラスの鎮痛性、解熱性、非ステロイド系抗炎症薬：アスピリン、ナトリウムサリチラート、コリンマグネシウムトリサルチラート、サルサラート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、およびオルサラジンを含めたサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含めたパラアミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダク、およびエトドラクを含めた、インドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、およびケトロラクを含めたヘテロアリアル酢酸；メフェナム酸、およびメクロフェナム酸を含めたアントラニル酸 (フェナマート)；オキシカム (ピロキシカム、テノキシカム)、およびピラゾリジンジオン (フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン) を含めたエノール酸；およびナブメトンを含めたアルカノンが含まれる。NSAID のより詳細な説明については、Goodman & Gilman の The Pharmacological Basis of Therapeutics 617 ~ 57 頁 (Perry B. Molinchoff and Raymond W. Ruddon 編、9 版 1996 年) 中の、Paul A. Insel, Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatm

10

20

30

40

50

ent of Gout、およびGlen R. Hanson、Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第2巻 1196~1221頁(A. R. Gennaro編 19版 1995年(これらを、参照によってその全体を本明細書に組み入れる)を参照されたい。適したCox-II阻害剤および5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ならびにこれらの組合せが、米国特許第6,136,839号に記載されている。Cox-II阻害剤には、限定するものではないが、ロフェコキシブおよびセレコキシブが含まれる。

【0026】

本明細書に記載の組成物は、抗片頭痛剤を含むこともでき、これには、限定するものではないが、アルピロプリド、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニニン、エルゴクリプチン、麦角、エルゴタミン、フルメドロキソン酢酸塩、ホナジン、リスリド、ロメリジン、メチセルジド、オキセトロン、ピゾチリン(pizotyline)、およびこれらの混合物が含まれる。

【0027】

本明細書に記載の方法により治療され、寛解され、または予防された疼痛は、限定するものではないが、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛および心因性疼痛のような急性疼痛または慢性疼痛であり得、がんと関連したまたはがんと関連しないことがある。「侵害受容性疼痛」の例には、限定することなく、切傷、打撲、骨折、挫滅傷、やけど、手術等を含めた、限定するものではないが身体組織への損傷によって引き起こされる疼痛が含まれる。いくつかの実施形態において、疼痛は体性疼痛である。「体性疼痛」という用語は、骨、関節、筋肉、皮膚、または結合組織から生じる疼痛を表すために使用される。このタイプの疼痛は、一般に質的には疼くようなまたは拍動状のものであり、かなり局在性である。「神経因性疼痛」という用語は、末梢または中枢神経系による感覚性入力 of 異常な処理に由来する疼痛を表すために本明細書で使用される。疼痛は、手術の結果であることもあり、これは術後疼痛と称される。手術の例には、限定するものではないが、歯科または外傷、整形外科の手術等が含まれる。本明細書に記載の組成物は、いくつかの実施形態において、これらのタイプの疼痛およびその他のものを治療または予防するために使用することができる。

【0028】

本明細書に記載の組成物は、疼痛を治療する、寛解させる、または予防するために、治療有効量を投与することもできる。本明細書に記載の組成物は、鎮痛を生じさせるために治療有効量を投与することもできる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、投与の1時間以内に有効な鎮痛を生じさせるために投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、CYP2D6阻害剤なしで、単独でまたはNMDAアンタゴニストとの組合せで供給されるオピオイドアゴニストと比較して、鎮痛の増強を生じさせるために投与される。いくつかの実施形態において、NMDAアンタゴニストは、限定するものではないがデキストロメトルファンを含めた、本明細書に記載のものである。いくつかの実施形態において、CYP2D6阻害剤は、限定するものではないが、キニジンを含めた本明細書に記載のものである。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニストがCYP2D6阻害剤およびNMDAアンタゴニストと組み合わせて投与される場合、オピオイドアゴニスト単独だけと比較して、またはNMDAアンタゴニストと組み合わせたオピオイドアゴニストと比較して、鎮痛または疼痛の救済は少なくとも2~3倍増加する。いくつかの実施形態において、医薬組成物のいずれの構成成分(即ち、オピオイドアゴニスト、NMDAアンタゴニスト、またはCYP2D6阻害剤)も禁断症状を回避するために対象に投与されない。オピオイドおよび/または他の鎮痛薬は嗜癖性である。したがって、薬物が変化したので、対象は、禁断症状を回避するために薬物を絶つことができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物に対して、疼痛を治療する、寛解させる、または予防するため、または鎮痛をもたらすために、および禁断症状を回避および/または治療するという目的ではなく、異なる構成成分が投与され

10

20

30

40

50

る。即ち、いくつかの実施形態において、組成物、または剤形は、疼痛の症状を治療するもしくは緩和する目的で、または鎮痛をもたらすために、および嗜癖と関連付けることができる禁断症状を回避または治療する目的ではなく投与される。

【0029】

本明細書に記載のように、医薬組成物は、剤形で投与することができる。いくつかの実施形態において、剤形は、オピオイドアゴニスト、NMDAアンタゴニスト、およびCYP2D6阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、剤形は、本明細書に記載の比率で構成成分のそれぞれを含む。いくつかの実施形態において、剤形は、丸剤、カプセル剤、錠剤、速溶性錠剤（例えばレディタブ等）、液剤、フィルム剤、速溶性フィルム剤（これは経口ウェハ剤または経口フィルム剤と呼ぶこともできる）である。これらの例は、Int J Pharm Investig. 2013年4～6月；3（2）：67～76頁、Curr Drug Deliv. 2013年12月；10（6）：667～84頁、Curr Drug Deliv. 2013年2月；10（1）：96～108頁、Curr Drug Deliv. 2011年7月；8（4）：373～80頁、Curr Drug Deliv. 2009年10月；6（5）：469～76頁（これらのそれぞれを、参照によって本明細書に組み入れる）に記載されている。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は剤形である。剤形は、活性成分または活性構成成分が、投与の前に一緒に混合されることである。剤形の例は、明細書に記載されており、限定するものではないが、丸剤、カプセル剤、液剤、錠剤等が含まれる。剤形は、組成物に対して本明細書で論じられたのと同じ構成成分を有することができる。構成成分の比率は、同じであることもある。いくつかの実施形態において、剤形は、経口投与、局所投与、または非経口投与に適している。組成物または剤形を、舌下、口腔内、鼻腔内等に投与することもできる。本明細書に記載の組成物は、任意の適した方法で投与することができる。

【0030】

いくつかの実施形態において、組成物は嚥下される。いくつかの実施形態において、組成物は嚥下されない。組成物はまた、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、経皮的または腔内に投与してもよい。いくつかの実施形態において、オピオイドアゴニスト、NMDAアンタゴニスト、およびCYP2D6阻害剤の組合せは、同時に、別々に、またはその組合せで投与される。したがって、いくつかの実施形態において、CYP2D6阻害剤は、オピオイドアゴニストまたはNMDAアンタゴニストの前に投与される。いくつかの実施形態において、CYP2D6阻害剤は、オピオイドアゴニストと投与され、続いてNMDAアンタゴニストが投与される。いくつかの実施形態において、CYP2D6阻害剤は、NMDAアンタゴニストと投与され、続いてオピオイドアゴニストが投与される。いくつかの実施形態において、それぞれの構成成分が、任意の順序で逐次投与される。いくつかの実施形態において、それぞれの構成成分が、同じ剤形で、または別個の剤形で同時に投与される。

【0031】

いくつかの実施形態において、組成物は、それを必要とする対象、動物、患者、または哺乳類に投与され得る。本明細書で使用される場合、「それを必要とする」という語句は特定の目的、使用、または治療の必要性を有するとして特定されている動物、対象、患者または哺乳類を意味する。いくつかの実施形態において、特定は、任意の手段の診断によることがある。本明細書に記載の任意の方法および治療において、動物または哺乳類は、それを必要とすることがある。いくつかの実施形態において、動物または哺乳類は、特定の疾患、障害、または状態が流行っている環境中にある、または環境中に移動している。本明細書に記載されているように、いくつかの実施形態において、必要性または目的は、疼痛を治療する、寛解させる、もしくは予防する、または鎮痛をもたらすことである。

【0032】

本明細書で使用される場合、「哺乳類」という用語は、げっ歯類（即ち、マウス、ラット、もしくはモルモット）、サル、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、またはヒトを意味する。いくつかの実施形態において、哺乳類はヒトである。いくつかの実施形態において、

10

20

30

40

50

哺乳類は非ヒト哺乳類である。

【0033】

本明細書で使用される場合、「含む (comprising)」（ならびに「含む (comprise)」、「含む (comprises)」、および「含んだ (comprised)」のような、含む (comprising) の任意の形態)、「有する (having)」（ならびに「有する (have)」および「有する (has)」のような、有する (having) の任意の形態)、「含む (including)」（ならびに「含む (includes)」および「含む (include)」のような、含む (including) の任意の形態)または「含有する (containing)」（「含有する (contains)」および「含有する (contain)」のような、含有する (containing) の任意の形態)という用語は、包括的でありまたは制限がなく、列挙されていないさらなる要素または方法の工程を排除しない。

10

【0034】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、数値が近似的であり、小さい変動は開示されている実施形態の実行には有意に影響を及ぼさないはずであることを意味する。数値限定が使用される場合、文脈によって別な指示がされた場合を除き、「約」は、数値が ± 10 % だけ変動することがあり、開示されている実施形態の範囲内に留まる。

【0035】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という語句は、妥当なベネフィット対リスク比の釣り合いにおいて過剰な毒性、刺激性、アレルギー応答、または他の問題または合併症なしに、ヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに健全な医学的判断の範囲内で適している、化合物、材料、組成物、および/または剤形を表す。

20

【0036】

「医薬製剤」または「医薬組成物」とは、担体、溶媒、賦形剤 (excipients) および塩が、製剤の活性成分 (例えば、本明細書に記載の化合物) と適合性がなければならぬことをさらに意味する。「医薬製剤」および「医薬組成物」という用語は、一般に交換可能であると当業者には理解されており、本出願の目的に対してもそのように使用される。本明細書で論じたように、本明細書に記載の組成物は、医薬組成物であり得る。組成物は、親化合物の薬学的に許容される塩を有することもできる。

【0037】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩または塩基塩を生成することによって修飾された、開示されている化合物の誘導体を表す。薬学的に許容される塩の例には、限定するものではないが、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩等が含まれる。薬学的に許容される塩には、例えば、無毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の慣用の無毒性の塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような慣用の無毒性の塩には、限定するものではないが、2 - アセトキシ安息香酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトピオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナブシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スパセチン酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、およびトルエンスルホン酸から選択される無機および有機酸から誘導されるものが含まれる。本開示には、本明細書に記載の任意の化合物の薬学的に許容される塩が含まれる。

30

40

【0038】

薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から、慣用の化学的方

50

法によって合成することができる。通常、このような塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基の形態を化学量論量の適した塩基または酸と、水中で、もしくは有機溶媒中で、または2種の混合物（通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリル等のような非水性媒体）中で、反応させることによって製造することができる。適したリストが Remington's Pharmaceutical Sciences、18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、米国、1445頁（1990年）に見出せる。

【0039】

「安定化合物」および「安定構造」は、反応混合物から有用な程度の純度までの単離および有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分強い化合物を表すことを意味する。

10

【0040】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」には、状態、疾患、障害等の改良をもたらす、任意の効果、例えば、緩和させる、軽減する、調節する、または解消することが含まれる。疾患状態「を治療する」または「の治療」は、哺乳類、特にヒトの疾患状態の治療を意味し、以下のものが含まれる：(a) 存在する疾患状態を抑制する、即ち、その進展またはその臨床症状を停止させること；および/または(c) 疾患状態を軽減させる、即ち、疾患状態を退縮させること。疼痛に関しては、疼痛の治療は、組成物が投与されなかった場合に有するはずである疼痛感覚を軽減させることである。例えば、いくつかの実施形態において、疼痛「の治療」および「を治療する」という用語には、疼痛の重症度を緩和させるまたは疼痛を停止させることが含まれる。いくつかの実施形態において、治療は疼痛のエピソードの全体的な頻度を低下させることを表す。

20

【0041】

本明細書で使用される場合、「予防する」とは、疾患状態の臨床症状を発症しないようにさせること、即ち、疾患状態に曝されるまたは罹りやすくされる可能性があるが、今のところ疾患状態の症状を経験または示していない対象における疾患の発症を阻止することを意味する。疼痛を予防することはまた、組成物を投与されていなかったら、対象が有したであろう程大きな疼痛感覚を有さない対象を表す。

【0042】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって、組織、システム、動物、個体またはヒトにおいて調査された生物学的または医学的応答を誘発する、活性化合物または医薬品の量を意味する。治療効果は、治療される障害または所望の生物学的作用に依存している。治療効果は、それ自体、障害に付随する症状の重症度の低減、および/または障害の進行の抑制（部分的または全体的な）、または障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防もしくは排除の改良であることができる。治療への応答を誘発するのに必要な量は、対象の年齢、健康、サイズおよび性別に基づいて決定することができる。最適量は、対象の治療への応答のモニタリングに基づいて決定することもできる。組成物はまた、治療有効量で投与することができる。

30

【0043】

本組成物は、剤形を含み、動物への適正な投与のための形態を提供するために、適した量の薬学的に許容される賦形剤を場合により含むことができる。このような医薬賦形剤は、限定するものではないが、水、およびピーナツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等のような石油、動物、植物、または合成起源のものを含めた油のような液体であることができる。医薬賦形剤は、生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素等であることができる。さらに、助剤、安定剤、増粘剤、滑沢剤、および着色剤を使用することができる。一実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、動物に投与される場合は無菌である。生理食塩水および水性デキストロスおよびグリセリン溶液も、液体賦形剤、特に注射用溶液として使用することもできる。適した医薬賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセリンモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセリン、プロピレン、グリコ

40

50

ール、水、エタノール等も含まれる。本組成物は、所望により、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含むこともできる。

【0044】

本明細書に記載の組成物は、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液体を含有するカプセル剤、散剤、徐放性製剤、坐剤、乳剤、エアロゾル剤、スプレー剤、懸濁剤または使用に適した任意の他の形態の形態をとることができる。一実施形態において、組成物はカプセル剤の形態である（例えば、米国特許第5,698,155号を参照されたい。適した医薬賦形剤の他の例は、参照によって本明細書に組み入れられる、Remington's Pharmaceutical Sciences 1447~1676頁（Alfonso R. Gennaro編、19版 1995年）に記載されている。

10

【0045】

本明細書に記載の組成物は、徐放性（controlled - or sustained - release）医薬組成物として製剤化することもできる。徐放性（controlled - or sustained - release）組成物の利点には、薬物または薬物の組合せの長期の活性、投与回数の低減、および患者コンプライアンスの向上が含まれる。さらに、徐放性（controlled - or sustained - release）組成物は、作用発現時間、または化合物の血中濃度のような他の特性に有利に影響を及ぼすことができ、それによって、有害な副作用の発現を低減することができる。

【0046】

20

例えば、徐放性（controlled - or sustained - release）組成物は、迅速に所望の治療または予防作用を生じさせる、組成物または構成成分のある量を最初に放出し、組成物または構成成分の残りの量を徐々におよび連続的に放出して、このレベルの治療または予防効果を長期間にわたって維持することができる。組成物または構成成分の一定の濃度を維持するために、組成物または個々の構成成分は、代謝されるおよび身体から排出される組成物または個々の構成成分の量を置き換える速度で、剤形から放出させることができる。活性成分の徐放性（controlled - or sustained - release）は、限定するものではないが、pHの変化、温度の変化、酵素の濃度もしくは利用能、水の濃度もしくは利用能、または他の生理学的条件もしくは化合物を含めた様々な条件によって刺激することができる。

30

【0047】

本明細書で使用されるすべての百分率および比率は、別な指示がされた場合を除き、重量による。

【0048】

説明を通して、組成物が、特定の構成成分を、有する、含める、もしくは含むと記載されている場合、または方法が、特定の工程を有する、含める、もしくは含むと記載されている場合、本明細書に記載の組成物はまた、本質的に列挙された構成成分からなる、もしくは列挙された構成成分からなることが企図され、本明細書に記載の方法はまた、本質的に列挙された処理工程からなる、もしくは列挙された処理工程からなることが企図される。さらに、工程の順序またはある動作を実施する順序は、方法が実施可能な限り重要ではないものと理解されるべきである。さらに、2つ以上の工程または動作を同時に実行することができる。組成物はまた、剤形を表すことができる。

40

【0049】

本開示を通して使用されるように、単数の形態「a」、「an」および「the」は、文脈上別な指示が明らかな場合を除き、複数の言及も含む。したがって、例えば、「ある組成物（a composition）」への言及は、単一の組成物に加えて、複数のこのような組成物を含み、「ある治療剤（a therapeutic agent）」への言及は、当業者には知られている1つまたはそれ以上の治療剤および/または医薬品ならびにその等価物等への言及である。そこで、例えば、「ある宿主細胞（a host cell）」への言及は、複数のこのような宿主細胞を含み、「ある抗体（an ant

50

i b o d y)」への言及は、1つまたはそれ以上の抗体ならびに当業者には知られているその等価物等への言及である。

【0050】

実施例

以下の実施例は、本明細書に記載の方法および組成物を、例示するものであり、限定するものではない。治療において通常に遭遇する様々な条件およびパラメーターの他の適した修正および適応 (a d a p t a t i o n s) は、当業者には明らかであり、本明細書に記載の化合物および方法の精神および範囲内に属する。

【0051】

〔実施例1〕

キニジン/モルヒネ/デキストロメトルファンの投与が疼痛を治療する

ラットにおける、キニジン (Q) の、MS : DMの鎮痛効果を増強する能力、ならびにMSおよびMS : DMの耐性および依存性を低減する能力を決定した。成人 S p r a g u e - D a w l y ラットを使用した。すべての実験のプロトコールは、国立衛生研究所 (N I H) 実験動物福祉部門 (O L A W) に適合する施設内動物管理使用委員会 (I A C U C) を有する認定研究施設で実施した。

【0052】

モルヒネ硫酸塩五水和物 (M S)、デキストロメトルファン臭化水素酸塩一水和物 (D M)、キニジン (Q)、および/またはナロキソン塩酸塩を、市販している供給業者および製造者から注文した。各構成成分を、げっ歯類栄養管を通して経口投与した。摂食不良 (m i s f e e d i n g) の徴候 (窒息、刺激性、および不規則な呼吸) を示しているラットを、各投薬後に評価し、適切に処置した。

【0053】

薬物投与および疼痛プロトコール

ラットのベースラインテールフリック潜時を3.5から4.5秒に設定した。組織の損傷を最小限に抑えるために、8秒後にテールフリックが起きない場合は、光 (例えば熱) 源を自動的に停止した。平均ベースライン潜時 (B L) を測定するために、1分間の試験間隔で離れた3回のテールフリック試験の平均値を使用した。MS、MS : DM、およびMS : DM : Qの鎮痛効果、および耐性の発生を、薬物投与後の測定試験 (テールフリック) 潜時 (T L) によって決定した。データは、式 ($\% M P A E = [(T L - B L) / (8 - B L)] \times 100$) を用いて、最大可能鎮痛効果の百分率 ($\% M P A E$) として表すことができる。

【0054】

モルヒネ耐性の発生および身体的依存の定量：

ラットにおけるMSへの耐性を、テールフリック疼痛モデルを用いて測定し、ベースラインテールフリック潜時とMS、MS : DM、およびMS : DM : Q投与後の試験テールフリック潜時の間の時間の差異として測定した。試験の結果は、MS : DM : Qの3種の組合せは、ベースラインと比較して、ならびにMSおよびMS : DMおよび薬物なしの投与と比較して、テールフリック潜時の統計的に有意の増加を有するというものであった。さらに、依存を、腹腔内ナロキソン負荷 (N a l o x o n e c h a l l e n g e) の後10~15分間、脱出跳躍 (e s c a p e j u m p i n g)、歯をカチカチ言わせる、および身震いの3つの身体的特性を観察することによって決定した。

【0055】

用量依存性

ラットにおけるMSの用量依存性の鎮痛効果を、上記のテールフリック疼痛モデルを用い、一連のMSの用量の経口投与を用いて決定した。MSの経口治療後1、2、および3時間において、テールフリック潜時を測定して、MSの最大鎮痛効果およびED₅₀を決定した。耐性および依存に達するまで、経口MS投与を反復した。これを、ED₅₀用量 (約30mg / kg) におけるMSの1日当たり2回の投与によって、5、10、および15日間実行した。テールフリック潜時を、15日まで、各治療後90分測定した。テ

10

20

30

40

50

ルフリック試験の後、ナロキソンをラットの1つの群に、5、10、および15日目に腹腔内で与え、禁断の徴候を、注射後10分間観察した。生理食塩水で処理されたラットの1つの群を、すべての時点で対照として使用した。

【0056】

MSへの身体的依存をMS:DM、またはMS:DM:Qと比較して評価するために、脱出跳躍、歯をカチカチ言わせる、および身震いを使用した。これらの観察を、ナロキソン負荷(10mg/kg、皮下に)の後に判断した。個々のラットを収容する容器から脱出跳躍を試みた回数、および歯をカチカチ言わせる、もしくは身震いのエピソードの回数を、ナロキソン負荷の後10分間カウントした。

【0057】

MS/DMおよびMS/DM/Qの組合せの耐性および依存症への影響

モルヒネの耐性および依存性の発生を阻止するまたは軽減する、MS、DM、およびQの組合せ投与の治療的に有効な比率範囲。MSの様々な用量レベルによって誘発されたモルヒネ耐性および依存性の発生を防止する際に、MS/DM/Q比が類似しているかどうかを決定するために、MSの3種の用量(それぞれ、用量ED90、ED50、およびED30)を使用した。

【0058】

ラットの群(例えば、群当たりn=12)を使用した。各群に、MS/DM組合せ(MS ED90、ED50、およびED30+等量のDM mg/kg)の1つ、DM単独(mg/kg)、MS単独(mg/kg)、または生理食塩水MSのED90と等量のmg/kgを与えた。MS耐性および依存性を低減させる、最適のMS/DM用量が特定された後、この組合せ用量を、Qの用量範囲が1:1:0.1、1:1:0.5、1:1:1(MS:DM:Q)となるようにして使用した。この結果は、3種の組合せは、疼痛を軽減するのにより有効であることを示した。

【0059】

すべての組合せ実験において、投与の前に、各ラットのベースラインテールフリック潜時を得た。ラットの各群は、1つの薬物組合せまたは生理食塩水の経口投与を一日に2回30日間受けた。MSの鎮痛効果を、処理スケジュールの5、10、15または30日に、テールフリック試験を用いて経口摂食後90分において調べた。この30日処理レジメンの選択は、時間的経過実験の結果により決まる。15または30日目のテールフリック試験の後、ナロキソン10mg/kgを各ラットに腹腔内で与え、注射の後10分間禁断の徴候を観察し、記録した。

【0060】

DMに媒介された、MSの急性鎮痛効果の増加の時間過程を比較して、MS:DM:Qを決定した。高いMS用量単独の最大鎮痛効果を回避するために、MSのED30用量を使用した。4群(n=12/群)のラットは、それぞれが、MS単独、MSとDMの組合せ、DM単独、またはMS:DM:Q(上で決定されたMS:DM対Qの最適組合せ比に基づいて)を受けた。テールフリック試験を、テールフリック潜時がベースラインレベルに戻るまで、薬物投与前および投与後30分毎に記録した。

【0061】

実験は、構成成分単独と比較して3種の組合せの鎮痛に対する優れたおよび相乗性の効果を実証した。

【0062】

〔実施例2〕

モルヒネ、デキストロメトルファン、およびキニジンの組合せが、モルヒネ単独、またはデキストロメトルファンと組み合わせたモルヒネと比較して、疼痛の救済を増強する

モルヒネ、およびデキストロメトルファンの医薬組成物へのキニジンの添加を、Ugo Basileテールフリック法を用いて試験した。この方法は、鎮痛活性を有する複数の薬物のin vivoスクリーニングにしばしば使用される。動物を、尾部を赤外線光源を横切って真っすぐ後にして、Ugo Basileテールフリック計測器の表面上に

10

20

30

40

50

置き、保持した。熱源およびタイマーは、足踏みペダル押下によってスイッチが入り、動物がその尾部を発光体から離して振ったとき、自動的にスイッチが切れた。潜時を測定し、鎮痛効果として解析した。各製剤を7匹のラットで試験した。ラットで試験した製剤は以下の通りであった。1) ピヒクル(対照)、2) モルヒネ(25 mg/kgの用量); (3) デキストロメトルファン(25 mg/kgの用量); 4) 1:1(重量:重量)の比のモルヒネ/デキストロメトルファン; 5) 1:1:0.1の比のモルヒネ/デキストロメトルファン/キニジン; 6) 1:1:0.5の比のモルヒネ/デキストロメトルファン/キニジン; および7) 1:1:1の比のモルヒネ/デキストロメトルファン/キニジン。以下に示した結果は、1:1:1の比のモルヒネ/デキストロメトルファン/キニジンの組合せは、モルヒネ単独およびモルヒネとデキストロメトルファンの組合せの鎮痛効果を有意に増強したことを表している。さらに、1:1:1の比のモルヒネ/デキストロメトルファン/キニジンの3種の組合せは、モルヒネ単独またはモルヒネとデキストロメトルファンの組合せと比較して、投与の1時間以内に増強された鎮痛を引き起こした。1時間において、3種の組合せは17.90秒の平均値を有し、一方、モルヒネとデキストロメトルファンの組合せは6.84の平均値を有した。したがって、この組合せは、キニジンがない、モルヒネとデキストロメトルファンの組合せより2.6倍の鎮痛を有した。3種の組合せはまた、モルヒネ単独と比較して鎮痛の提供においてより有効であった。7匹の動物すべての平均値は、鎮痛のほとんど2倍の増加を示したが、異常値であったように見える1匹の動物を除いた場合、3種の組合せは、鎮痛を約2.7倍増加させた。

10

【0063】

20

中央値を見ると、モルヒネ単独は6.5の時間を示し、モルヒネとデキストロメトルファンの組合せは5.60の時間を示し、1:1:1の比のモルヒネ/デキストロメトルファン/キニジンの3種の組合せは16.10の時間を示し、これは、3種の組合せが、モルヒネ単独に対して鎮痛を約2.5倍増加させ、キニジンがないモルヒネとデキストロメトルファンの組合せと比較して鎮痛を2.875倍増加させることを示している。3種の組合せによって引き起こされた鎮痛の増加は、投与後少なくとも8時間を通して観察された。したがって、これらの結果は、オピオイド医薬製剤へのキニジンの添加が、オピオイドの鎮痛効果(即ち疼痛の救済)を増加させることができることを実証する。この有意の鎮痛の増加は、予想外であり、予測できていなかった。表1は、テールフリックモデルのラットに提供された様々な医薬製剤の結果を、各製剤に対して示された平均値および中央値で示す。

30

【0064】

【表1】

表1								
投与後のテールフリック時間(秒)								
		1時間	3時間	5時間	8時間	10時間	14時間	24時間
ビヒクル	1	4.60	3.90	6.10	4.90	3.90	6.10	4.90
	2	3.10	3.20	3.90	5.40	3.20	3.80	4.60
	3	3.90	4.50	3.50	4.20	3.70	5.10	4.90
	4	7.50	5.90	5.20	4.30	6.30	4.20	5.30
	5	3.90	4.10	4.10	3.90	4.50	4.10	3.10
	6	4.90	3.30	3.90	3.90	4.90	3.20	3.90
	7	3.50	3.70	2.90	5.40	3.20	3.80	3.60
	平均値	4.49	4.09	4.23	4.57	4.24	4.33	4.33
	中央値	3.90	3.90	3.90	4.90	3.90	4.10	4.60
モルヒネ 25mg/kg	1	5.80	6.30	4.80	6.90	4.70	3.50	4.80
	2	5.10	7.60	6.60	10.50	4.10	7.50	7.60
	3	6.50	2.70	5.90	8.30	4.80	5.10	4.30
	4	30.10	9.50	10.90	8.50	6.50	7.80	3.40
	5	6.80	5.30	4.90	6.70	6.20	5.10	4.80
	6	10.50	5.90	4.60	6.30	4.20	2.90	4.90
	7	3.70	4.80	4.60	3.50	2.90	4.10	6.10
	平均値	9.79	6.01	6.04	7.24	4.77	5.14	5.13
	中央値	6.50	5.90	4.90	6.90	4.70	5.10	4.80
デキストロメト ルファン 25mg/kg	1	4.10	3.90	4.60	5.40	3.10	3.90	3.50
	2	3.90	4.60	6.40	5.10	5.50	5.20	4.70
	3	3.30	4.50	2.90	3.70	4.30	5.60	3.50
	4	4.80	5.40	6.40	7.30	4.80	3.80	4.30
	5	5.60	4.60	5.10	4.30	4.80	3.90	5.20
	6	3.70	3.30	4.10	3.80	3.90	5.10	3.70
	7	7.30	8.70	4.50	3.60	6.60	4.10	3.10
	平均値	4.67	5.00	4.86	4.74	4.71	4.51	4.00
	中央値	4.10	4.60	4.60	4.30	4.80	4.10	3.70
モルヒネ/ デキストロメト ルファン 比1:1 (25mg/kg:25mg/kg)	1	13.80	3.50	2.90	3.90	5.50	6.30	2.30
	2	5.60	4.90	3.80	5.40	7.20	5.10	7.20
	3	5.20	8.30	6.90	4.60	3.90	4.90	3.50
	4	8.30	6.30	6.40	4.40	3.60	2.70	3.60
	5	4.90	6.40	6.20	3.80	6.90	6.20	4.60
	6	3.90	5.40	4.30	4.10	4.20	6.40	3.50
	7	6.20	4.30	4.70	4.70	4.90	6.60	3.20
	平均値	6.84	5.59	5.03	4.41	5.17	5.46	3.99
	中央値	5.60	5.40	4.70	4.40	4.90	6.20	3.50

【表 2】

モルヒネ/ デキストロメト ルファン/ キニジン 1:1:0.1 (25mg/kg:25mg/ kg:2.5mg/kg)	1	3.50	4.60	6.10	4.60	3.20	4.30	3.70
	2	5.40	3.50	2.90	4.80	4.20	5.80	3.90
	3	12.80	9.20	3.40	5.20	3.40	6.10	3.40
	4	16.80	7.30	6.90	9.90	3.90	4.90	5.80
	5	5.60	3.90	4.90	3.90	3.50	5.90	4.70
	6	3.50	5.60	4.70	6.50	5.70	4.90	2.90
	7	3.90	3.90	4.50	5.90	9.10	6.10	4.50
	平均値	5.46	5.90	4.27	5.66	3.86	4.21	4.04
	中央値	5.40	4.60	4.70	5.20	3.90	5.80	3.90
モルヒネ/ デキストロメト ルファン/ キニジン 1:1:0.5 (25mg/kg:25mg/ kg:12.5mg/kg)	1	2.50	4.40	2.50	3.60	2.90	5.80	4.90
	2	5.50	3.90	5.10	7.80	3.80	5.90	4.30
	3	4.60	4.70	5.60	4.90	5.80	4.20	4.20
	4	3.90	5.10	3.40	4.30	2.90	4.80	4.20
	5	5.80	7.40	3.60	5.40	2.80	2.50	2.90
	6	11.80	10.60	3.90	7.30	5.20	3.10	4.90
	7	4.10	5.20	5.80	6.30	3.60	3.20	2.90
	平均値	5.35	5.80	4.23	5.63	3.83	4.21	4.06
	中央値	4.60	5.10	3.90	5.40	3.60	4.20	4.20
モルヒネ/ デキストロメト ルファン/ キニジン 1:1:1 (25mg/kg:25mg/ kg:25mg/kg)	1	15.10	5.30	7.30	9.20	5.90	5.20	4.40
	2	16.10	5.90	6.40	4.60	3.30	3.90	5.20
	3	6.10	7.90	9.90	5.30	8.20	4.20	5.20
	4	30.10	16.30	5.30	8.80	7.20	4.40	5.50
	5	15.10	9.30	8.90	6.10	7.50	8.20	2.90
	6	17.80	5.40	3.80	6.80	3.90	6.80	3.40
	7	25.00	7.90	7.80	5.70	5.90	3.50	6.80
	平均値	17.90	8.29	7.06	6.64	5.99	5.17	4.77
	中央値	16.10	7.90	7.30	6.10	5.90	4.40	5.20

10

20

30

【0066】

本明細書に記載の化合物、組成物、および方法を、実施例を参照して説明してきたが、当業者なら、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な修正を加えることができることを理解する。

【0067】

本明細書に言及され、および/または本出願のデータシートに列挙された、すべての上記、米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許出版物は、その全体を参照によって本明細書に組み入れる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/70 (2006.01) A 6 1 K 9/70

(72)発明者 ローラ・エー・ジェームズ
アメリカ合衆国ニューヨーク州10037・ニューヨーク・マディソンアベニュー2181・9ジ
ー

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特開2004-043479(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0249045(US,A1)
特開2005-306882(JP,A)
特開2012-116858(JP,A)
特開2012-131815(JP,A)
Cancer, 2002年, Vol.95(5), pp.1164-1170

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 9

A 6 1 K 9 / 7 0

A 6 1 K 3 1 / 4 8 5

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)